

**ENTWICKLUNG UND ANWENDUNG PHOTOCHEMISCHER REAKTIONEN  
ZUR SYNTHESE UND MODIFIKATION VON HETEROCYCLLEN**



SYNTHESE VON (–)-HEXAHYDROFUROFURANOL

---

SYNTHESE UND FUNKTIONALISIERUNG VON ENAMINONEN

**Dissertation zur Erlangung des Grades**

„DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN“

im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Adrian Manuel Sevenich**

geboren in Frankfurt am Main

Mainz, November 2020



Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Mai 2016 bis November 2020 im Arbeitskreis von [REDACTED]  
[REDACTED] am Department Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz angefertigt.

Datum der mündlichen Prüfung: 12.01.2021

Dekan: [REDACTED]

1. Berichterstatter: [REDACTED]

2. Berichterstatter: [REDACTED]



*Meiner Familie gewidmet*



# Erklärung

Mainz, 23. November 2020

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und dabei nur die ausdrücklich benannten Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Ich versichere, dass wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut eindeutig kenntlich gemacht wurde.

---

Adrian Sevenich





# Inhaltsverzeichnis

Bemerkungen .....	xi
Abkürzungsverzeichnis .....	xiii
<b>1 Allgemeine Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Photochemie .....	1
1.1.1 Einleitung.....	1
1.1.2 Grundlegende Prinzipien.....	2
1.1.3 Photochemische [2+2]-Cycloadditionen von Carbonylverbindungen .....	5
<b>2 Synthese von (-)-Hexahydrofurofuranol .....</b>	<b>15</b>
2.1 Einleitung.....	15
2.1.1 HIV/AIDS.....	15
2.1.2 HIV-Proteaseinhibitoren.....	15
2.1.3 Relevante Vorarbeiten .....	19
2.2 Motivation und Zielsetzung.....	21
2.3 Ergebnisse und Diskussion .....	23
2.3.1 Synthese des geschützten Aldehyds .....	23
2.3.2 Entwicklung der Eintopfreaktion.....	26
2.3.3 Weitere Verbesserungsansätze.....	30
2.4 Zusammenfassung.....	35
<b>3 Synthese und Funktionalisierung von Enaminonen.....</b>	<b>37</b>
3.1 Einleitung.....	37
3.1.1 Photoredoxkatalyse mit sichtbarem Licht.....	37
3.1.2 Photoredoxkatalysierte Funktionalisierung von Aminen.....	41
3.1.3 Enaminone .....	45
3.2 Motivation und Zielsetzung.....	49
3.3 Ergebnisse und Diskussion .....	51
3.3.1 Versuche zur lichtinduzierten Synthese von <i>N,N</i> -Dialkylaminonen.....	51
3.3.2 Entwicklung einer photoredoxkatalysierten Synthese von cyclischen <i>N</i> -Arylaminonen .....	57
3.3.3 Untersuchung von Substratspektrum, Mechanismus und Nebenprodukten .....	64
3.3.4 Umsetzung im präparativen Maßstab und im kontinuierlichen Flussreaktor .....	71
3.3.5 Kombination mit einer UV-Photocycloaddition als Folgereaktion.....	76
3.3.6 Kombination mit einer thermischen Cycloaddition: Eintopfsynthese von Azocinonen	81
3.3.7 Versuche zur lichtinduzierten Carboxylierung mit Tetrahalomethanen.....	86
3.3.8 Versuche zur elektrochemischen Cyclisierung von <i>N</i> -Arylaminonen zu Indolen.....	93
3.4 Zusammenfassung.....	99

<b>4</b>	<b>Experimenteller Teil.....</b>	<b>103</b>
4.1	Arbeitstechniken und Geräte .....	103
4.1.1	Lösungsmittel und Chemikalien .....	103
4.1.2	Reaktionsführung .....	103
4.1.3	Chromatographie.....	110
4.1.4	Massenspektrometrie.....	111
4.1.5	Spektroskopie .....	112
4.1.6	Sonstige Geräte .....	112
4.1.7	Computerchemie .....	113
4.2	Versuchsvorschriften und Analytische Daten.....	115
4.2.1	Vorschriften zu Abschnitt 2.3 .....	115
4.2.2	Vorschriften zu Abschnitt 3.3.1 .....	122
4.2.3	Vorschriften zu Abschnitt 3.3.2 .....	127
4.2.4	Vorschriften zu Abschnitt 3.3.3 .....	132
4.2.5	Vorschriften zu Abschnitt 3.3.4 .....	158
4.2.6	Vorschriften zu Abschnitt 3.3.5 .....	159
4.2.7	Vorschriften zu Abschnitt 3.3.6 .....	164
4.2.8	Vorschriften zu Abschnitt 3.3.7 .....	168
4.2.9	Vorschriften zu Abschnitt 3.3.8 .....	171
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>179</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>195</b>
6.1	Chromatogramme zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses.....	195
6.2	Cyclovoltammogramme .....	197
6.3	NMR-Spektren .....	202
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>279</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>282</b>

# Bemerkungen

Beiträge anderer Personen:

Kapitel 2: Die Synthese des geschützten Aldehyds und die Entwicklung der Eintopfreaktion sowie die Versuche zur extraktiven Isolierung und Reinigung der Zielverbindung wurden in Zusammenarbeit mit [REDACTED] durchgeführt.

Kapitel 3: Im Rahmen eines betreuten Forschungsmoduls war [REDACTED] an der Durchführung der Versuche zur lichtinduzierten Synthese von *N,N*-Dialkylaminonen im Abschnitt 3.3.1 beteiligt und synthetisierte einen Großteil der Ausgangsverbindungen. [REDACTED] (Chemielaborant im Arbeitskreis [REDACTED]) synthetisierte zahlreiche Ausgangsverbindungen für die Untersuchung des Substratspektrums in Abschnitt 3.3.3. Die computerchemischen Berechnungen in Abschnitt 3.3.3 wurden von [REDACTED] durchgeführt. [REDACTED] war im Rahmen ihrer Bachelorarbeit an der Umsetzung der photoredoxkatalysierten Dehydrierung im präparativen Maßstab (Abschnitt 3.3.4) beteiligt und führte den Großteil der Versuche zur lichtinduzierten Carboxylierung mit Tetrahalomethanen (Abschnitt 3.3.7) durch.

Die Beiträge anderer Personen sind an den entsprechenden Stellen klar kenntlich gemacht.

Teile dieser Arbeit wurden bereits in folgenden Publikationen veröffentlicht:

- [A. Sevenich](#), P. S. Mark, T. Behrendt, J. Groß, T. Opatz, *Synthesis of 2,3-Dihydro-4-Pyridones, 4-Quinolones and 2,3-Dihydro-4-Azocinones by Visible-Light Photocatalytic Aerobic Dehydrogenation*, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 1505–1514. (very important paper, also appears in *Frank Warren 2019* and *Photochemical Synthesis*)
- [A. Sevenich](#), G.-Q. Liu, A. J. Arduengo III, B. F. Gupton, T. Opatz, *An Asymmetric One-Pot Synthesis of (3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-ol: A Key Component of Current HIV Protease Inhibitors*, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 1218–1223. (highlighted in *Synfacts 2017*, 13, 0343)

Abbildungen, Schemata und Textausschnitte der beiden Veröffentlichungen (z.T. leicht abgeändert) wurden mit Erlaubnis von *John Wiley and Sons* und der *American Chemical Society* (Copyright 2017) reproduziert.



# Abkürzungsverzeichnis

A	Energie- oder Elektronenakzeptor
A	Absorbanz (Extinktion)
Abs	Absorption
abs.	absolut
Ac	Acetyl
ACN	Acetonitril
Acr	Acridin
AIDS	<i>acquired immunodeficiency syndrome</i>
APCI	<i>atmospheric pressure chemical ionization</i>
APPI	<i>atmospheric pressure photoionization</i>
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl
ART	antiretrovirale Therapie
ATR	<i>attenuated total reflection</i> , abgeschwächte Totalreflexion
B3LYP	Becke 3 parameter Lee-Yang-Parr
ber.	berechnet
BET	<i>back electron transfer</i> , Elektronenrücktransfer
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BPR	<i>back pressure regulator</i>
bpy	2,2'-Bipyridin
br	breit
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
c	Konzentration
cART	antiretrovirale Kombinationstherapie
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CCE	<i>constant current electrolysis</i>
CCR5	C-C-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	<i>cluster of differentiation 4</i>
CFL	<i>compact fluorescent lamp</i> , Kompaktleuchtstofflampe
CLIP-HSQMBC	<i>clean in-phase multiplets heteronuclear single quantum multiple bond correlation</i>
conPET	<i>consecutive photoinduced electron transfer</i>
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>

Cp	Cyclopentadienyl
CT	<i>charge transfer</i>
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
CyH	Cyclohexan
D	Energie- oder Elektronendonator
d	Dublett
d	Weglänge
DC	Dünnschichtchromatographie
DCA	9,10-Dicyanoanthracen
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
$\delta$	chemische Verschiebung
dF(CF <sub>3</sub> )ppy	2-(2,4-Difluorphenyl)-5-(trifluormethyl)pyridin
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMAD	Dimethylacetylendicarboxylat, Acetylendicarbonsäuredimethylester
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DME	Ethylenglycoldimethylether
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMF-DMA	<i>N,N</i> -Dimethylformamid-dimethylacetal
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i> , Desoxyribonukleinsäure
DPZ	Photoredoxkatalysator mit Dicyanopyrazinchromophor
dr	<i>diastereomeric ratio</i> , Diastereomerenverhältnis
dtbpy	4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridin
<i>E</i>	Energie
<i>E</i>	Potential
EDA	Elektron-Donor-Akzeptor
EDG	<i>electron donating group</i> , elektronenschiebende Gruppe
ee	<i>enantiomeric excess</i> , Enantiomerenüberschuss
EI	Elektrophil
EnT	Energietransfer
$\epsilon$	molarer, dekadischer Extinktionskoeffizient
ESI	Elektrosprayionisation
ET	Elektronentransfer
Et	Ethyl
EWG	<i>electron withdrawing group</i> , elektronenziehende Gruppe

EY	Eosin Y
<i>fac</i>	facial
Fc	Ferrocen
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEP	<i>Fluorinated ethylene propylene</i> (= Tetrafluorethylen-Hexafluorpropylen-Copolymer)
FL	Fluorescein
FI	Fluoreszenz
fod	6,6,7,7,8,8,8-Heptafluor-2,2-dimethyl-3,5-octandion
FT	Fourier-Transformation
G	Gibbs-Energie, freie Enthalpie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
GO	Graphitoxid
HAART	hoch aktive antiretrovirale Therapie
HAT	<i>hydrogen atom abstraction, hydrogen atom transfer</i>
HFIP	Hexafluorisopropanol
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
<i>hν</i>	elektromagnetische Strahlung
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i> , höchstes besetztes Orbital eines Moleküls
HP	<i>high power</i>
(HP)LC	<i>(high performance) liquid chromatographie</i> , (Hochleistungs)Flüssigchromatographie
HR-MS	<i>high resolution mass spectrometry</i> , hochaufgelöste Massenspektrometrie
<i>i</i>	iso
<i>I</i>	Strahlungsintensität
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IC	<i>internal conversion</i> , innere Umwandlung
IC <sub>50</sub>	mittlere inhibitorische Konzentration
IEFPCM	<i>integral equation formalism polarizable continuum model</i>
INI	Integrase-Inhibitor
IR	Infrarot
ISC	<i>intersystem crossing</i> , Interkombination
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Kat./kat.	Katalysator/katalytisch
K <sub>i</sub>	Dissoziationskonstante des Enzym-Inhibitor-Komplexes
kont.	kontinuierlich
Konz./konz.	Konzentration/konzentriert

$\lambda$	Wellenlänge
LC-MS	Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung
LED	<i>light-emitting diode</i> , Leuchtdiode
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i> , niedrigstes unbesetztes Orbital eines Moleküls
LM	Lösungsmittel
LP	<i>low power</i>
Lsg.	Lösung
M	Molarität, Stoffmengenkonzentration
m	Multipllett
<i>m</i>	<i>meta</i>
max	maximal
MB	Methylenblau
Me	Methyl
Mes	Mesityl
MFC	<i>mass flow controller</i>
MLCT	<i>metal-to-ligand charge-transfer</i>
mol-%	Molprozent
MS	Massenspektrometrie
MS	Molekularsieb
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
MW	Mikrowellenstrahlung/-reaktor
<i>m/z</i>	Masse-Ladungs-Verhältnis
<i>n</i>	primär
n	nicht-bindendes Orbital
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> , Kernspinresonanz
NNRTI	nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NOESY	<i>nuclear Overhauser effect/enhancement spectroscopy</i>
NRTI	nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
Nu	Nukleophil
$\nu$	Frequenz
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
<i>o</i>	<i>ortho</i>
OLED	<i>organic light emitting diode</i> , Organische Leuchtdiode
OMS	oktaedrisches Manganoxid-Molekularsieb
Ox./ox.	Oxidation/oxidativ
<i>p</i>	<i>para</i>
PAF	plättchenaktivierender Faktor
xvi	



PCL	<i>Pseudomonas Cepacia</i> -Lipase
PE	Petrolether (niedrigsiedend)
PET	<i>photoinduced electron transfer</i> , photoinduzierter Elektronentransfer
Ph	Phenyl
Phos	Phosphoreszenz
Φ	Quantenausbeute
PI	Proteaseinhibitor
PK	Photo(redox)katalysator
Polym.	Polymerisation
PPL	<i>porcine pancreatic lipase</i> , Schweinepankreaslipase
ppm	<i>parts per million</i>
ppy	2-Phenylpyridin
Pr	Propyl
Py	Pyridin
q	Quartett
quant.	quantitativ
R	Rest (Substituent)
<i>rac</i>	racemisch
RB	<i>Rose bengal</i> , Bengalrosa
<i>R<sub>f</sub></i>	<i>ratio of fronts</i>
RGB	rot-grün-blau
Rh6G	Rhodamin 6G
RhB	Rhodamin B
RNA	<i>ribonucleic acid</i> , Ribonukleinsäure
RT	Raumtemperatur
RVC	<i>reticulated vitreous carbon foam</i>
s	Singulett
<i>sec</i>	sekundär
Sens.	Sensibilisator
SCE	<i>saturated calomel electrode</i> , Kalomelelektrode
Sdp.	Siedepunkt
SET	<i>single electron transfer</i> , Einelektronentransfer
Smb.	Schmelzbereich
S <sub>n</sub>	<i>n</i> -ter Singulettzustand
SOC	<i>spin-orbit coupling</i> , Spin-Bahn-Kopplung
SOMO	<i>singly occupied molecular orbital</i> , einfach besetztes Orbital eines Moleküls
SR	Schwingungsrelaxation

( <i>S,S</i> )-Ph-pybox	2,6-Bis[(4 <i>S</i> )-4-phenyl-2-oxazolanyl]pyridin
T	Temperatur
t	Triplett
t	Zeit
<i>t, tert</i>	tertiär
TBS, TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TCCA	Trichlorisocyanursäure
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
Tf	Triflyl (Trifluormethansulfonyl)
TFA	Trifluoressigsäure, Trifluoracetyl
THF	Tetrahydrofuran
THIQ	<i>tetrahydroisoquinoline</i> , Tetrahydroisochinolin
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl, Tetramethylsilan
T <sub>n</sub>	<i>n</i> -ter Triplettzustand
TPP	5,10,15,20-Tetraphenylporphyrin
TPT	2,4,6-Triphenylpyrylium
t <sub>R</sub>	Retentionszeit, Aufenthaltszeit
Ts	Tosyl (Toluolsulfonyl)
UV	ultraviolett
UNAIDS	<i>Joint United Nations Programme on HIV and AIDS</i>
VIS	visueller/sichtbarer Spektralbereich

Griechische Buchstaben sind in das deutsche Alphabet integriert. SI-Einheiten, physikalische Konstanten sowie gängige Abkürzungen sind nicht aufgeführt.

# 1 Allgemeine Einleitung

Im Rahmen der Promotion wurden mehrere Projekte bearbeitet, die sich thematisch in zwei Gebiete einteilen lassen. In Kapitel 2 wird die Entwicklung einer Syntheseroute für (-)-Hexahydrofurofuranol vorgestellt, welches eine Struktureinheit des zur Behandlung von HIV/AIDS eingesetzten Proteaseinhibitors Darunavir ist. Kapitel 3 behandelt die Synthese und Funktionalisierung von Enaminonen, einer wichtigen Strukturgruppe für die Synthese von Heterocyclen und Naturstoffen. Bei beiden Themen wurden photochemische Reaktionen eingesetzt und weiterentwickelt. Im folgenden Abschnitt werden die Grundlagen behandelt, die zum Verständnis beider Themengebiete erforderlich sind. Weiterführende, themenspezifische Informationen werden in den jeweiligen Einleitungen der beiden Kapitel 2 und 3 aufgeführt.

## 1.1 Photochemie

### 1.1.1 Einleitung

Der Begriff Photochemie bezeichnet chemische Reaktionen, die durch elektromagnetische Strahlung induziert werden. Dabei wird die nötige Aktivierungsenergie nicht durch Wärme, sondern durch Strahlung bereitgestellt. Im weiteren Sinne werden darunter Reaktionen verstanden, an denen elektronisch angeregte Zustände beteiligt sind.<sup>[1]</sup>

Photochemische Reaktionen sind in der Natur allgegenwärtig und spielen bei zahlreichen Prozessen auf der Erde eine bedeutende Rolle. UV-Photoreaktionen waren wahrscheinlich an der Bildung erster organischer Moleküle beteiligt, welche die Grundsteine für die Entstehung des Lebens setzten.<sup>[1-2]</sup> Die Photosynthese ist der wichtigste Prozess für die Bereitstellung von Energie und Nahrung sowie die Erhaltung des Klimas und des Ökosystems.<sup>[1, 3]</sup> Ebenso sind die fossilen Energieträger wie Braunkohle, Steinkohle und Erdöl Folgeprodukte der Photosynthese.<sup>[4]</sup> Die Entwicklung und Erhaltung des Lebens ist folglich seit jeher an photochemische Reaktionen durch Sonnenstrahlung gekoppelt. Weitere für den Menschen relevante photochemische Prozesse sind zum Beispiel der Sehvorgang oder die Bildung von Vitamin D durch Sonneneinstrahlung auf die Haut.<sup>[1]</sup>

Erste Berichte über die bewusste Nutzung von Sonnenstrahlung, um stoffliche Veränderungen hervorzurufen, stammen aus dem Altertum. Etwa 1300 v. Chr. nutzten die Phönizier den aus marinen Mollusken gewonnen Indigofarbstoff Königspurpur zum Färben, wobei es sich wahrscheinlich um eine Photooxidation handelte.<sup>[5]</sup> Alexander der Große soll die vom Sonnenstand abhängige Farbveränderung eines photochromen Farbstoffs genutzt haben, um die Angriffe seiner Truppen zeitlich zu koordinieren.<sup>[6]</sup> Erste systematische Untersuchungen von photochemischen Reaktionen wurden im 18. und 19. Jahrhundert beschrieben.<sup>[7]</sup> Eine bekannte Technologie aus dieser Zeit ist die Fotografie mit Silberhalogeniden. Von diesen Beispielen abgesehen, spielten lichtinduzierte Reaktionen gegenüber thermischen Reaktionen jedoch zunächst keine bedeutende Rolle in der chemischen Praxis. Dies änderte sich mit den um 1900 veröffentlichten Arbeiten des italienischen Chemikers Giacomo Ciamician, der heute als ein Pionier der präparativen Photochemie angesehen wird. Bereits 1912 veröffentlichte er einen visionären Artikel über die zukünftige industrielle Nutzung von Sonnenenergie anstelle von fossilen Energieträgern.<sup>[4a]</sup> Die Photochemie stellte sich dabei als ein nützliches Werkzeug zur Synthese gespannter Moleküle und zur Durchführung thermisch nicht möglicher Reaktionen heraus. Gleichzeitig trugen die Fortschritte im Bereich der Quantenmechanik

und der theoretischen Chemie entscheidend zum Verständnis solcher Reaktionen bei. Trotz allem spielen photochemische Prozesse bis heute industriell nur eine untergeordnete Rolle.<sup>[1]</sup>

Aktuelle Entwicklungen tragen jedoch dazu bei, dass die präparative Photochemie wieder gesteigerte Aufmerksamkeit erhält. Dies liegt einerseits an den aktuellen Fortschritten im Bereich der Nutzung von sichtbarem Licht durch die Photoredoxkatalyse (siehe Abschnitt 3.1.1), welche das Spektrum an möglichen lichtinduzierten Reaktionen deutlich erweitert. Andererseits wächst im Zuge des Klimawandels ein gesteigertes Bewusstsein für die Nachhaltigkeit chemischer Prozesse (Grüne Chemie),<sup>[8]</sup> sodass die Nutzung von (Sonnen-) Strahlung als regenerative und omniprésente Energiequelle zunehmend an Attraktivität gewinnt.<sup>[4b, 4c, 9]</sup> Etwa 100 Jahre nach seinem Tod sind Ciamicians Visionen aktueller denn je.

### 1.1.2 Grundlegende Prinzipien

Damit eine Verbindung photochemische Reaktionen eingehen kann, muss sie zunächst in der Lage sein Strahlung zu absorbieren. Damit Strahlung absorbiert werden kann, müssen zwei elektronische Zustände vorhanden sein, deren Energiedifferenz äquivalent zur Energie der zu absorbierenden Strahlung ist. Der Zusammenhang zwischen Energie  $E$  und Wellenlänge  $\lambda$  wird dabei durch die Gleichung 1.1 beschrieben ( $h$  = plancksches Wirkungsquantum,  $\nu$  = Frequenz,  $\lambda$  = Wellenlängen,  $c$  = Lichtgeschwindigkeit).

$$E = h\nu = h \frac{c}{\lambda} \quad (1.1)$$

Die Intensität der Absorption eines Moleküls in Lösung ist dabei durch die Absorbanz  $A$  (Extinktion) gegeben und hängt dabei von dessen Konzentration  $c$  ( $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) und der Schichtdicke bzw. Weglänge  $d$  (cm) und dem molaren dekadischen Extinktionskoeffizienten  $\epsilon_\lambda$  ( $\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ) ab. Letzterer ist charakteristisch für das Molekül und ist ein Maß für die Fähigkeit, Strahlung einer bestimmten Wellenlänge  $\lambda$  zu absorbieren. Durch Strahlungsabsorption des gelösten Moleküls wird die Intensität  $I_\lambda^0$  einer in die Lösung eintretenden Strahlung auf die Strahlungsintensität  $I_\lambda$  der transmittierten Strahlung exponentiell verringert. Die Beziehung zwischen den genannten Größen wird durch das Lambert-Beer'sche Gesetz (Gleichung 1.2) beschrieben. Daraus ergibt sich, dass die Absorption von 90% der Strahlung durch die photochemisch aktive Komponente oft nur in einem Lösungsbereich von wenigen Millimetern hinter der Oberfläche des Reaktionsgefäßes erfolgt.<sup>[1]</sup> Für eine effiziente Anregung ist daher die Wahl der Wellenlänge, der Konzentration und des apparativen Aufbaus von hoher Bedeutung.

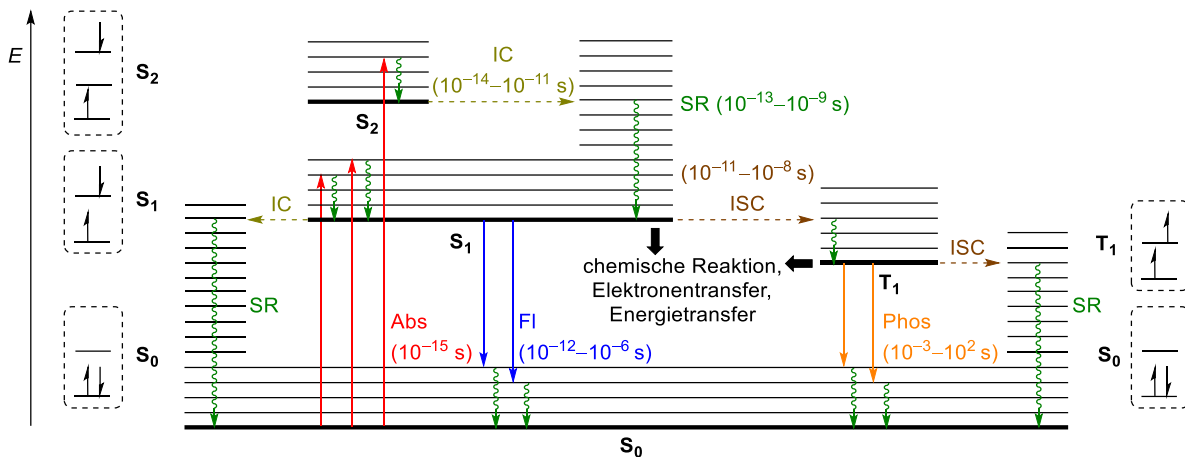
$$A = \log_{10} \left( \frac{I_\lambda^0}{I_\lambda} \right) = \epsilon \cdot c \cdot d \quad (1.2)$$

Die für photochemische Reaktionen relevanten Spektralbereiche sowie einige Beispiele typischer organischer Verbindungen, deren energetisch niedrigstes lokales Absorptionsmaximum im jeweiligen Bereich liegt, sind in Tabelle 1.1 aufgeführt. Zur besseren Abgrenzung von der UV-Strahlung wird in dieser Arbeit der Begriff „Licht“ ausschließlich für Strahlung des sichtbaren Spektralbereichs gebraucht.

**Tabelle 1.1:** Für die Photochemie relevante Spektralbereiche und Beispiele typischer organischer Verbindungen, deren energetisch niedrigstes lokales Absorptionsmaximum im jeweiligen Bereich liegt.

Spektralbereich	Wellenlänge [nm] <sup>[1]</sup>	Beispiele
UV-C	200–290	Alkene, Diene, Benzolderivate <sup>[10]</sup>
UV-B	290–320	Ketone, Aldehyde <sup>[10]</sup>
UV-A	320–380	Fluoren <sup>[11]</sup>
sichtbar	380–750	Organische Farbstoffe <sup>[11]</sup>

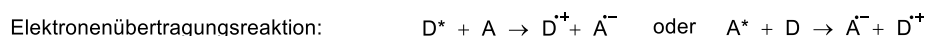
Photochemische Reaktionen konkurrieren dabei immer mit photophysikalischen Desaktivierungsprozessen, welche im Folgenden näher erklärt werden.<sup>[1, 10, 12]</sup> Die Vorgänge bei und nach der Absorption eines Photons sind im Jablonski-Diagramm (Abbildung 1.1) schematisch dargestellt. Wenn ein organisches Molekül ein Photon absorbiert, wird ein Elektron auf ein höher liegendes Energieniveau angehoben. Die Anregung erfolgt, mit der höchsten Wahrscheinlichkeit, ausgehend vom niedrigsten Schwingungszustand ( $v = 0$ ) des Grundzustands  $S_0$ . Dabei bleibt der Elektronenspin erhalten, sodass das Resultat ein elektronisch angeregter Singulett-Zustand ( $S_1, S_2, S_3, \dots$ ) ist. Die Anhebung des Elektrons findet dabei innerhalb von  $10^{-15}$  s statt und ist somit deutlich schneller als eine molekulare Schwingung ( $10^{-11}$  bis  $10^{-12}$  s). Folglich ändert sich durch die Absorption nur die elektronische Konfiguration, während die Kerengeometrie praktisch unverändert im Grundzustand verbleibt (vgl. Born-Oppenheimer-Näherung). Als Konsequenz liegt die Kerengeometrie nach der Anregung nicht im energetisch günstigsten Schwingungszustand vor, sondern die Anregung erfolgt in einen energetisch höheren schwingungsangeregten Zustand ( $v > 0$ ) (Franck-Condon-Prinzip). In kondensierter Phase wird die überschüssige Schwingungsenergie sehr schnell ( $10^{-13}$  bis  $10^{-12}$  s) durch Kollision mit anderen Molekülen (z.B. dem Lösungsmittel) als thermische Energie abgegeben (Schwingsrelaxation, SR) bis  $v = 0$  erreicht ist. Im Falle der höheren elektronisch angeregten Zustände ( $S_2, S_3, \dots$ ) folgt auf diesen Prozess eine weitere sehr schnelle strahlungslose Desaktivierung in den nächst tieferen elektronischen Zustand (Innere Umwandlung, *internal conversion*, IC). Beide Vorgänge sind normalerweise so schnell, dass andere Prozesse nicht in signifikantem Ausmaß konkurrieren können. Als Konsequenz erfolgt durch die Kaskade aus SR und IC, unabhängig von der ursprünglichen Anregungsenergie immer der schnelle Übergang in den niedrigsten angeregten Zustand ( $S_1, v = 0$ ). Daher finden angeschlossene photophysikalischen Prozesse oder photochemische Reaktionen bis auf wenige Ausnahmen ausgehend von diesem Zustand statt (Kasha-Regel).<sup>[13]</sup>



**Abbildung 1.1:** Jablonski-Diagramm: Dicke waagrechte Linien symbolisieren die elektronischen Zustände ( $S_0$ ,  $S_1$ ,  $S_2$ ,  $T_1$ ). Dünne waagrechte Linien symbolisieren die Schwingungszustände (aufsteigend:  $v = 0, 1, 2, \dots$ ) innerhalb eines Elektronenzustandes. Vertikale durchgezogene Pfeile zeigen strahlungsgekoppelte Übergänge (Abs = Absorption, Fl = Fluoreszenz, Phos = Phosphoreszenz). Vertikale geschwängelte Pfeile zeigen die strahlungslose Schwingungsrelaxation (SR). Horizontale gestrichelte Linien zeigen isoenergetische strahlungslose Übergänge zwischen verschiedenen Elektronenzuständen unter Spinerhalt (IC = *internal conversion*) oder Spinumkehr (ISC = *intersystem crossing*). Ebenfalls dargestellt sind die zugehörigen Elektronenkonfigurationen der S- und T-Zustände.<sup>[1, 10, 12]</sup>

Von diesem Zustand aus können folgende Vorgänge eintreten: (a) Durch Emission eines Photons (Fluoreszenz) gefolgt von thermischer Äquilibrierung (SR) wird der elektronische Grundzustand erreicht. (b) Eine Alternative ist die innere Umwandlung (IC) in einen höhen angeregten Schwingungszustand des Grundzustands, gefolgt von einer SR. Die Geschwindigkeit dieser inneren Umwandlung hängt dabei stark vom jeweiligen Molekül ab. (c) Es können monomolekulare oder bei ausreichender Lebensdauer des  $S_1$ -Zustands auch bimolekulare Reaktionen stattfinden. (d) Durch Interkombination (*intersystem crossing*, ISC) wird unter Spinumkehr der schwingungsangeregte Tripletzustand erreicht, welcher durch SR in den Schwingungsgrundzustand ( $T_1$ ,  $v = 0$ ) desaktiviert. Da der Übergang zwischen elektronischen Zuständen verschiedener Multiplizität im Normalfall durch quantenmechanische Auswahlregeln verboten ist, findet die Interkombination nur mit geringer Wahrscheinlichkeit statt. Einige Faktoren, wie das Ausmaß der Spin-Bahn-Kopplung (*spin-orbit coupling*, SOC), können die Geschwindigkeit des ISC jedoch deutlich erhöhen. Die Spin-Bahn-Kopplung wird zum Beispiel durch orthogonale Anordnung der spintragenden Orbitale (für Beispiele siehe Abschnitt 1.1.3) oder durch die Präsenz schwerer Atome wie Brom oder Iod (für Beispiele siehe Abschnitt 3.1.1) erhöht.<sup>[10, 13b]</sup> Der  $T_1$ -Zustand liegt energetisch niedriger als der  $S_1$ -Zustand und kann wiederum mehrere Prozesse eingehen: (e) Durch Spinumkehr und Emission eines Photons (Phosphoreszenz) und anschließender SR erfolgt der Übergang in den  $S_0$ -Zustand. (f) Alternativ kann die elektronische Energie durch eine weitere Interkombination (ISC) unter Spinumkehr in Schwingungsenergie umgewandelt werden. Aufgrund der notwendigen Spinumkehr laufen beide Prozesse (e und f) meistens deutlich langsamer ab als die analogen Prozesse (a und b) des  $S_1$ -Zustands, sodass der  $T_1$ -Zustand eine längere Lebensdauer hat ( $10^{-4}$ – $10^2$  s), als der  $S_1$ -Zustand ( $10^{-9}$  bis  $10^{-6}$  s). Dadurch werden (g) monomolekulare und bimolekulare chemische Reaktionen ermöglicht. Weitere mögliche Desaktivierungsvorgänge der  $S_1$ - und  $T_1$ -Zustände, sind (h) Energieübertragungsreaktionen und (i) Elektronenübertragungsreaktionen (Schema 1.1). Photoinduzierte Elektronentransferreaktionen (PET) werden im Abschnitt 3.1.1 im Zusammenhang mit der Photoredoxkatalyse behandelt. Bei der Energieübertragung (EnT) wird die Anregungsenergie eines Donors auf einen Akzeptor übertragen. Dabei werden zwei Mechanismen unterschieden:<sup>[1, 14]</sup> Bei dem Förster-Mechanismus erfolgt eine berührungs- und strahlungslose Energieübertragung zwischen zwei Singulett-Zuständen in

Form einer Dipol-Dipol-Wechselwirkung über eine Distanz von üblicherweise bis zu 10 nm. Beim Dexter-Mechanismus erfolgt die Energieübertragung durch einen doppelten Elektronenübertrag zwischen Donor und Akzeptor, wobei sich diese auf 1–1.5 nm annähern müssen und auch ein Energietransfer zwischen Zuständen unterschiedlicher Multiplizität möglich ist. Von praktischer Bedeutung ist dabei vor allem die Wechselwirkung zwischen Triplett- und Singulett-Zuständen ( ${}^3D^* + {}^1A \rightarrow {}^1D + {}^3A^*$ ). Auf diese Weise können auch Moleküle in den Triplett-Zustand versetzt werden, bei denen dieser über eine direkte Anregung, beispielsweise aufgrund langsamer Interkombination, kaum zugänglich ist. Man bezeichnet den angeregten Donor in diesem Fall als Photosensibilisator. Ein Akzeptor, welcher in der Lage ist die Energie eines Donors aufzunehmen, wird auch als Löscher oder Quencher bezeichnet. Ein weiteres prominentes Beispiel für den Einsatz von Photosensibilisatoren ist die Generierung von Singulett-Sauerstoff aus Triplett-Sauerstoff mit organischen Farbstoffen wie Bengalrosa, Eosin Y, Methylenblau oder Tetraphenylporphyrin (TPP) (siehe auch Abschnitt 3.1.1). Die Möglichkeit von Triplett-Sauerstoff nahezu jeden angeregten Zustand zu quenchen,<sup>[15]</sup> führt dazu, dass Sauerstoff bei den meisten photochemischen Reaktionen unerwünscht ist und diese daher unter Schutzgas wie N<sub>2</sub> oder Argon durchgeführt werden.



**Schema 1.1:** Schematische Darstellung der Vorgänge bei einer Energieübertragungsreaktion und einer Elektronenübertragungsreaktion. D = Energie- oder Elektronendonator, A = Energie- oder Elektronenakzeptor.<sup>[1]</sup>

Ein einzelnes absorbiertes Photon kann nur einen der möglichen Prozesse auslösen bzw. ein Molekül kann im Regelfall nur ein Photon auf einmal absorbieren (Stark-Einstein-Gesetz).<sup>[14]</sup> Die möglichen Prozesse nach der Absorption konkurrieren hinsichtlich ihrer unterschiedlichen Geschwindigkeit bzw. Wahrscheinlichkeit miteinander. Der Anteil eines einzelnen Prozesses oder einer betrachteten chemischen Reaktion an der Gesamtzahl aller absorbierten Photonen wird dabei durch die Quantenausbeute  $\Phi$  beschrieben. Sie ist daher ein Maß für die Effizienz der Absorption im Hinblick auf einen jeweiligen Prozess oder die jeweilige photochemische Reaktion.<sup>[10, 14]</sup>

Wie oben beschrieben erfolgen photochemische Reaktionen aus hochenergetischen angeregten Zuständen mit ungepaarten Elektronen. Dadurch sind Intermediate möglich, die über thermische Reaktionen mit gefüllten Valenzorbitalen nicht zugänglich sind. Weiterhin ermöglicht es Reaktionen durchzuführen, die aus dem Grundzustand zu endotherm oder elektronisch verboten wären.<sup>[10]</sup> Ein gutes Beispiel für solche Reaktionen sind die im folgenden Kapitel behandelten [2+2]-Photocycloadditionen.

### 1.1.3 Photochemische [2+2]-Cycloadditionen von Carbonylverbindungen

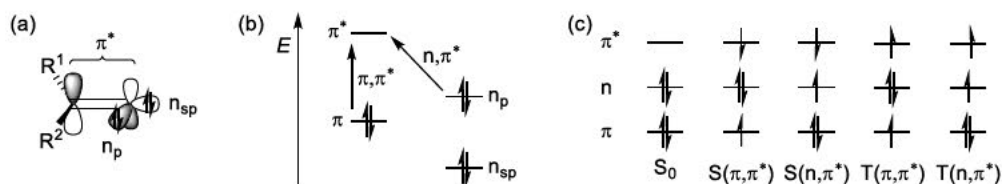
Zum Verständnis photochemischer Cycloadditionen sind zwei Punkte besonders wichtig:

(a) Es macht einen erheblichen Unterschied für den Mechanismus der Reaktion, ob diese über den S- oder T-Zustand abläuft. Im T-Zustand erfolgt initial nur die Bildung einer Bindung. Da die entsprechenden Elektronen noch gleiche Spins besitzen, kann die zweite Bindungsknüpfung erst nach Spininversion durch Interkombination (ISC) erfolgen. Es liegt somit ein Intermediat mit dem Charakter eines 1,4-Biradikals und signifikant langer Lebenszeit vor, sodass andere Prozesse, beispielsweise Rotationen um Einfachbindungen, mit der Ausbildung der zweiten Bindung konkurrieren können. Folglich verlaufen solche Cycloadditionen im Regelfall nicht stereospezifisch. Im S-Zustand hingegen können beide Bindungen konzertiert gebildet werden, sodass solche Reaktionen im Idealfall

stereospezifisch verlaufen. Prinzipiell kann auch im S-Zustand temporär ein 1,4-Biradikal auftreten, dessen Lebenszeit jedoch im Regelfall zu kurz ist, sodass die Stereoinformation beider Komponenten erhalten bleibt. Ob ein Molekül über den S- oder T-Zustand reagiert, hängt von dessen Struktur bzw. der Geschwindigkeit des ISC oder auch von den Reaktionsbedingungen ab. Mittels Sensibilisatoren können Reaktionen beispielsweise über den T-Zustand erzwungen werden (*vide supra*).<sup>[1, 10, 16]</sup>

(b) Ein Molekül im angeregten Zustand tritt mit einem Molekül im Grundzustand in Wechselwirkung. Das angeregte Molekül hat dabei ein einfach besetztes (ehemaliges) HOMO sowie ein einfach besetztes (ehemaliges) LUMO, welche im Folgenden mit ‚HOMO‘ und ‚LUMO‘ bezeichnet werden. Anders als bei thermischen Cycloadditionen, wo die HOMO/LUMO-Wechselwirkung relevant ist, erfolgt die Wechselwirkung bei photochemischen Reaktionen zwischen ‚HOMO‘ und HOMO sowie ‚LUMO‘ und LUMO. Je nach energetischer Lage der Orbitale kann dabei eine der beiden Wechselwirkungen dominanter sein.<sup>[16-17]</sup> Als Konsequenz verhalten sich photochemische Reaktionen in vieler Hinsicht genau umgekehrt zu thermischen Reaktionen, zum Beispiel bezüglich elektronisch erlaubten und verbotenen Prozessen oder bezüglich der Regioselektivität (*vide infra*). Photochemische [2+2]-Cycloadditionen eignen sich daher besonders gut zur Synthese von gespannten Systemen, da das Produkt üblicherweise kein Chromophor mehr besitzt und die Rückreaktion thermisch verboten ist.<sup>[10, 17]</sup>

Synthetisch besonders interessant und auch für diese Arbeit relevant sind Cycloadditionen von Alkenen mit Ketonen oder Aldehyden zu Oxetanen (Paternò-Büchi-Reaktion) sowie die Reaktion von Alkenen mit cyclischen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen (Enonen).<sup>[10]</sup> Beide Reaktionen erfolgen im Regelfall über die jeweils angeregte Carbonylverbindung, deren Eigenschaften im Folgenden weiter erläutert werden.



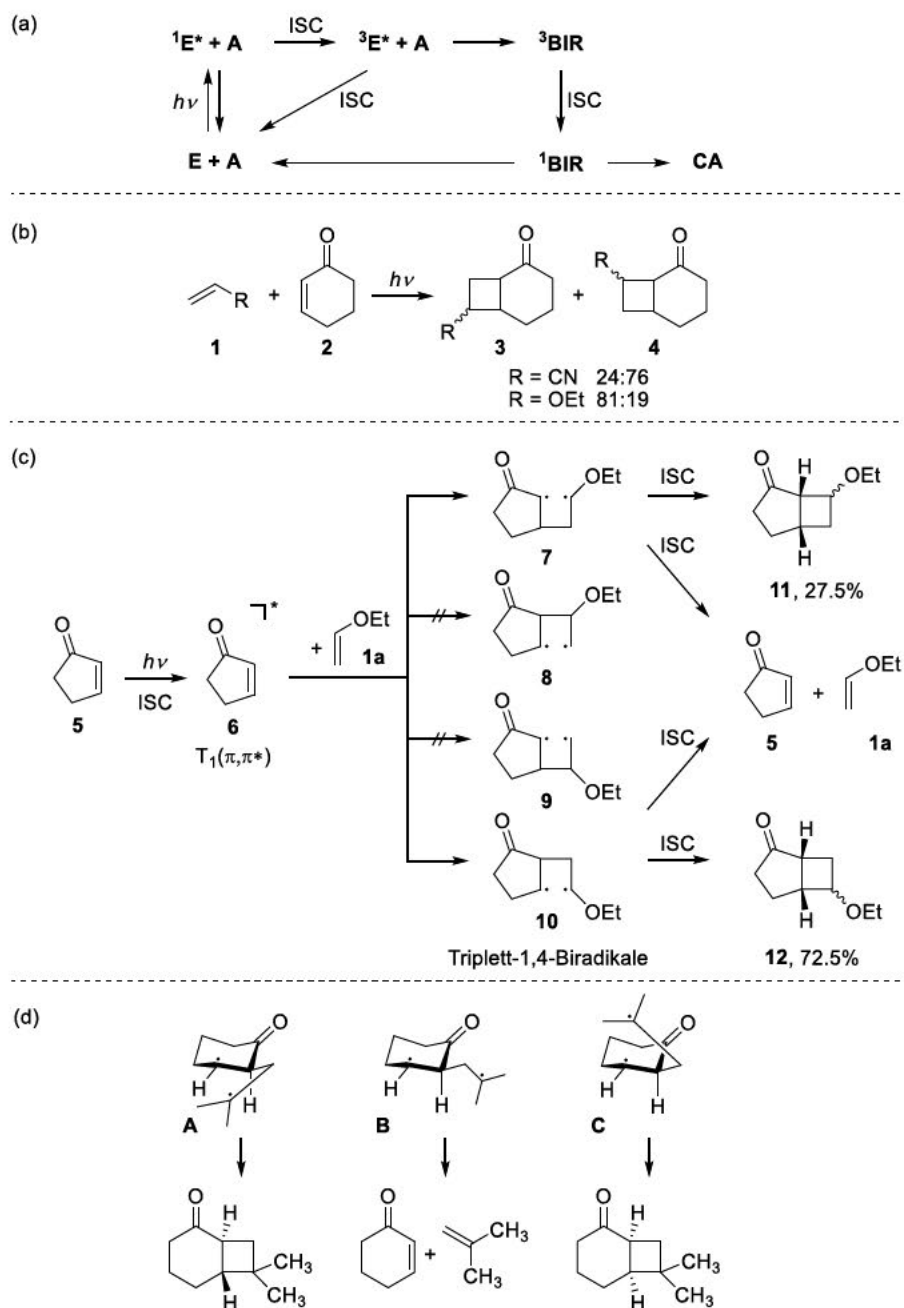
**Abbildung 1.2:** Vereinfachte Darstellung der  $\pi \rightarrow \pi^*$ - und  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergänge von Carbonylgruppen (a und b) und der sich daraus ergebenden Elektronenkonfigurationen (c).<sup>[10, 18]</sup>

Bei Carbonylgruppen gibt es zwei Möglichkeiten, wie der angeregte Zustand erreicht werden kann. Zunächst kann analog zu Alkenen der  $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang stattfinden. Am Sauerstoff liegen jedoch zwei nicht-entartete, nicht-bindende n-Orbitale vor, welche ersichtlich werden, wenn man den Sauerstoff nicht als  $sp_2$ -Hybrid, sondern als  $sp$ -Hybrid betrachtet (Abbildung 1.2a).<sup>[18]</sup> Der Übergang kann also auch vom nicht-bindenden  $n_p$  Orbital zum antibindenden  $\pi^*$ -Orbital erfolgen ( $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang). Durch das einfach besetzte n-Orbital besitzt die angeregte Carbonylgruppe in diesem Zustand am Sauerstoff den Charakter eines elektrophilen Radikals, ähnlich einem Alkoxy-Radikal, während das einfach besetzte  $\pi^*$ -Orbital nukleophilen Charakter erhält.<sup>[1, 10, 14, 18-19]</sup> Aufgrund dieser Eigenschaften können H-Abstraktionen als Konkurrenzreaktionen zu Cycloadditionen auftreten (für ein Beispiel siehe Abschnitt 2.3.1). Der  $n, \pi^*$ -Zustand ist dabei üblicherweise der energetisch niedrigste angeregte Zustand und kann durch Einstrahlung bei einer Wellenlänge von 290–330 nm angeregt werden.<sup>[20]</sup> Da die beteiligten Orbitale formal orthogonal zueinander sind, ist dieser Übergang quantenmechanisch verboten, was sich in dem üblicherweise kleinen Extinktionskoeffizient widerspiegelt.<sup>[18, 20]</sup> Der  $\pi, \pi^*$ -Zustand liegt energetisch höher und erfordert Strahlung kürzerer Wellenlänge (180–220 nm).<sup>[20]</sup>



Aufgrund der oben beschriebenen Desaktivierungsvorgänge gelangen die meisten Carbonylverbindungen nach der Anregung schnell in den  $S_1(n,\pi^*)$ -Zustand. Da S- und T-Zustand bei Carbonylgruppen jedoch energetisch sehr ähnlich sind, verläuft die Interkombination (ISC) in den T-Zustand meist relativ schnell.<sup>[14, 18]</sup> Die Lebenszeit des S-Zustands ist bei aliphatischen Carbonylverbindungen etwas länger, sodass diese sowohl über den  $S(n,\pi^*)$ - als auch über den  $T(n,\pi^*)$ -Zustand reagieren können.<sup>[10]</sup> Carbonylgruppen in Konjugation mit einem  $\pi$ -System unterliegen einer schnellen Interkombination (ISC), sodass diese nahezu ausschließlich über den T-Zustand reagieren. Bei Arylketonen liegen die  $T(n,\pi^*)$ - und  $T(\pi,\pi^*)$ -Zustände energetisch nah beieinander. Der niedrig liegende  $T(\pi,\pi^*)$ -Zustand hat zur Folge, dass ein  $S(n,\pi^*) \rightarrow T(\pi,\pi^*)$ -Übergang möglich wird. Aufgrund des damit verbundenen Wechsels der Orbitalkonfiguration verläuft dieser deutlich schneller als der verbotene  $S(n,\pi^*) \rightarrow T(n,\pi^*)$ -Übergang (Regel von El-Sayed).<sup>[1, 14, 21]</sup> Dies ist ein weiterer Grund für die schnelle Interkombination aromatischer Ketone wie z.B. Benzophenon. Welcher der beiden T-Zustände ( $n,\pi^*$  oder  $\pi,\pi^*$ ) energetisch niedriger und somit photochemisch relevant ist, hängt von den Substituenten und dem Lösungsmittel ab, häufig ist dies jedoch der  $T(n,\pi^*)$ -Zustand.<sup>[14]</sup> Bei  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen erfolgt der  $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang ( $S_2$ ) bei 220–250 nm und der  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang ( $S_1$ ) im Bereich von 300–350 nm.<sup>[20]</sup> Aufgrund der leichteren Zugänglichkeit dieser Wellenlänge sind Enone für Cycloadditionen deutlich attraktiver als einfache Alkene. Die  $T(n,\pi^*)$ - und  $T(\pi,\pi^*)$ -Zustände liegen nah beieinander und die energetische Lage hängt auch hier von den Substituenten und dem Lösungsmittel ab. Die im Folgenden beschriebenen Enon-Cycloadditionen erfolgen wahrscheinlich ausschließlich über den  $T(\pi,\pi^*)$ -Zustand.<sup>[10, 20, 22]</sup>

**Cycloadditionen mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen** wurden intensiv untersucht und für die mechanistischen Feinheiten wird auf die entsprechende Literatur verwiesen.<sup>[10, 16, 20, 22-23]</sup> Vorzugsweise werden fünf- und sechsgliedrige cyclische Enone eingesetzt, da acyclische Derivate oder größere Ringe über photochemische *cis-trans*-Isomerisierung desaktivieren können und kleinere Ringe überwiegend Ringöffnungsreaktionen eingehen. Eine schematische Darstellung des Reaktionsmechanismus ist in Schema 1.2a gezeigt. Durch Absorption gelangt das Enon **E** in den angeregten S-Zustand ( $^1E^*$ ) und anschließend durch ISC in den photochemisch relevanten  $T(\pi,\pi^*)$ -Zustand ( $^3E^*$ ). Andere Desaktivierungsvorgänge der S- und T-Zustände konkurrieren mit der Cycloaddition. Durch Reaktion von  $^3E^*$  mit einem Alken **A** wird zunächst ein intermediäres Triplett-Biradikal  $^3BIR$  gebildet. Nach erneutem ISC entsteht ein kurzlebigeres Singulett-Biradikal  $^1BIR$  welches zum Cycloaddukt **CA** reagieren oder die Reaktanden **E** und **A** zurückbilden kann.



**Schema 1.2:** Mechanismus der Enon-Cycloaddition (a) mit E = Enon, A = Alken, BIR = Biradikal, CA = Cycloaddukt. Häufig beobachtete Regioselektivität der Reaktion von Cyclopentenonen und Cyclohexenonen mit einfachsubstituierten acyclischen Alkenen (b) sowie der gängige Erklärungsansatz zur Regioselektivität über intermediäre Biradikale (c) und zur Stereoselektivität bei der Addition von Cyclohexenonen und Alkenen (d).<sup>[10, 16, 20, 22-24]</sup>

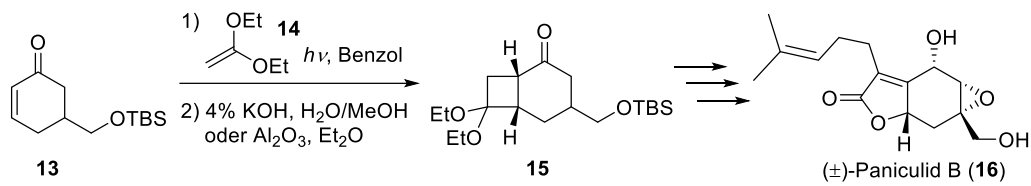
Regio- und Stereoselektivität intermolekularer Enon-Cycloadditionen sind häufig gering und unterscheiden sich stark anhand der Struktur und elektronischen Eigenschaften der beiden Reaktionspartner. Ein häufig auftretendes Muster bei der Regioselektivität von Cyclopentenon (5) und Cyclohexenon (2) mit einfachsubstituierten acyclischen Alkenen (1) ist in Schema 1.2b gezeigt. Mit elektronenakzeptorsubstituierten Alkenen wird vorzugsweise das Kopf/Kopf-Addukt 4 gebildet, während mit donorsubstituierten Alkenen das Kopf/Schwanz-Produkt 3 bevorzugt ist.<sup>[24a]</sup> Die elektronische Bevorzugung eines Regioisomers kann jedoch durch sterische Interaktionen überlagert werden. Außerdem existieren zahlreiche Beispiele, die diesem Muster nicht entsprechen, sodass eine Vorhersage schwierig ist. Unter der naiven Annahme, dass die Grenzorbitale des angeregten Enons genau umgekehrte Koeffizienten aufweisen wie im Grundzustand (*vide supra*) und diese

Wechselwirkung alleine ausschlaggebend ist, würde die in Schema 1.2b gezeigte Selektivität den Erwartungen entsprechen. Diese scheint jedoch vor allem davon abhängig zu sein, welche Biradikale als Intermediate auftreten und mit welcher Geschwindigkeit diese zu den möglichen Produkten cyclisieren oder zu den Edukten fragmentieren und nicht davon, welche der Bindungen zuerst gebildet wird. Dieser Sachverhalt ist in Schema 1.2c am Beispiel von Cyclopentenon (**5**) und Ethylvinylether (**1a**) gezeigt. *Trapping*-Experimente zeigten, dass von den vier möglichen Triplett-1,4-Biradikalen **7** bis **10** lediglich die beiden, bezüglich des Alkens, sekundären Radikale **7** und **10** zu etwa gleichen Anteilen als Intermediate auftreten. Folglich scheint in diesem Fall keine signifikante Bevorzugung für die Ausbildung der ersten Bindung in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Position des Enons **5** vorzuliegen. Die Alkenkomponente **1** reagiert so, dass keine energetisch ungünstigen primären Radikale **8** und **9** gebildet werden. Das Verhältnis der beobachteten Produkte **11** und **12** wird durch die relative Effizienz der Cyclisierung (vs. Fragmentierung) der beiden intermediären Biradikale **7** und **10** bestimmt. Über einen intramolekularen 1,5-H-Atomtransfer können bei einigen Alkenen zudem Disproportionierungsprodukte der Biradikale als Nebenprodukte auftreten. Die Fragmentierung der Biradikale senkt die Effizienz der Cycloaddition und führt häufig zu langen Bestrahlungszeiten.

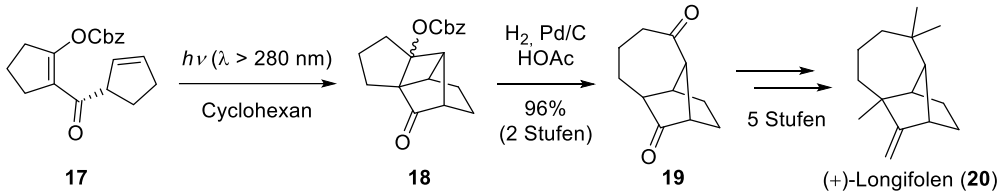
Aufgrund der Bildung von Biradikalen geht die stereochemische Information der Alkene im Verlauf der Reaktion verloren. Ausnahmen sind vier- bis fünfgliedrige cyclische Alkene, bei denen die *cis-trans*-Isomerisierung gehindert ist. Wenn das Enon in einen konformativ rigiden Ring (z.B. ein fünfgliedriger Ring) eingebettet ist, wird eine *cis*-Ringverknüpfung zwischen Enon und Alken bevorzugt. Durch Kombination cyclischer Enone mit cyclischen Alkenen kann so hohe *exo*-Selektivität erzielt werden. Bei sechsgliedrigen cyclischen Enonen wird ebenfalls das *trans*-Isomer, oft sogar als Hauptprodukt, gebildet. Ein möglicher Grund für den hohen *trans*-Anteil könnte sein, dass die äquatoriale Cyclisierung des 1,4-Biradikals (Konformer **A** in Schema 1.2d) aus sterischen Gründen gegenüber der axialen Cyclisierung (Konformer **C**) begünstigt ist. Eine alternative Erklärung beruht auf der Annahme, dass der  $T(\pi, \pi^*)$ -Zustand bei Cyclohexenonen stark verdrillt ist und zunächst zu einem ebenfalls verdrillten Biradikal führt, welches dann zum *trans*-Addukt reagiert oder zu einem konformell günstigeren Biradikal relaxiert. Durch basische Äquilibrierung des Stereozentrums in  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe können *trans*-Isomere in die thermodynamisch begünstigten *cis*-Isomere umgewandelt werden, sodass ein einheitliche Produkt erhalten wird (Schema 1.3a, Schritt 2).<sup>[10, 17, 22c, 25]</sup> Um Reaktionsgeschwindigkeit und Selektivität zu erhöhen, werden viele Enon-Cycloadditionen intramolekular durchgeführt.

Enon-Cycloadditionen wurden bei der Synthese zahlreicher Naturstoffe eingesetzt.<sup>[26]</sup> Von praktischer Bedeutung ist vor allem die Möglichkeit, das viergliedrige Ringsystem an einer anderen Stelle wieder aufzuspalten, um auf diese Weise eine Ringerweiterung zu ermöglichen oder die Stereochemie der Zielstruktur aufzubauen, was durch die Beispiele in Schema 1.3 verdeutlicht wird. Die Sequenz aus Cycloaddition/Retro-Aldolreaktion von  $\beta$ -Hydroxy- oder  $\beta$ -Alkoxyalkenonen ist als De-Mayo-Reaktion bekannt und hat zahlreiche synthetische Anwendungen,<sup>[26a, 27]</sup> wie beispielsweise bei der Synthese von (+)-Longifolen (**20**) durch Oppolzer *et al.* (Schema 1.3b).<sup>[28]</sup> Eine heteroanaloge Strategie wird durch den Einsatz von Enaminonen wie **21** möglich, wie die Synthese von Mesembrin (**24**) über eine Sequenz aus Photocycloaddition/Retro-Mannich-Fragmentierung und erneutem Mannich-Ringschluss zeigt (Schema 1.3c).<sup>[29]</sup> Enantioselektive Varianten der intramolekularen Photocycloaddition von Enaminonen wie **25** unter Verwendung chiraler Lewis-Säuren wie **28** oder Thioharnstoffen wurden von Bach *et al.*<sup>[30]</sup> entwickelt und etwa bei der Synthese von (+)-Lupinin (**27**) angewendet.<sup>[30a]</sup>

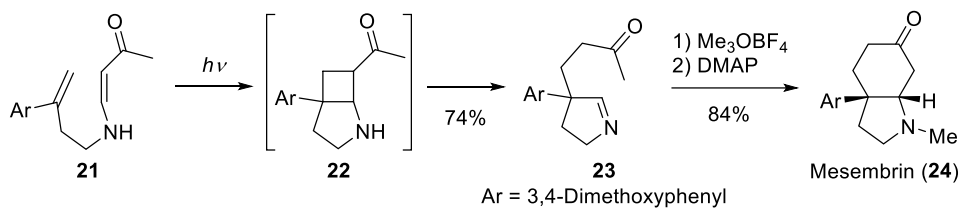
(a) Totalsynthese von (±)-Paniculid B:



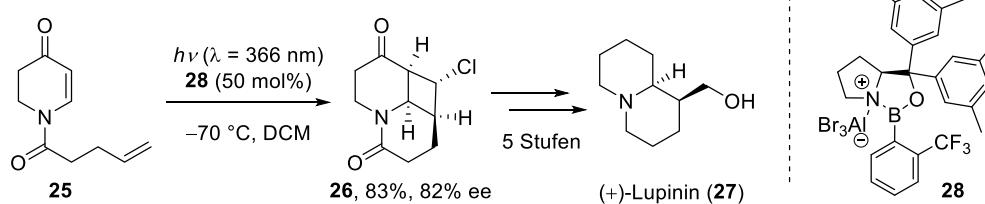
(b) Anwendung der De-Mayo-Reaktion bei der Totalsynthese von (+)-Longifolen:



(c) Cycloaddition/Retro-Mannich-Reaktion bei der Totalsynthese von Mesembrin:



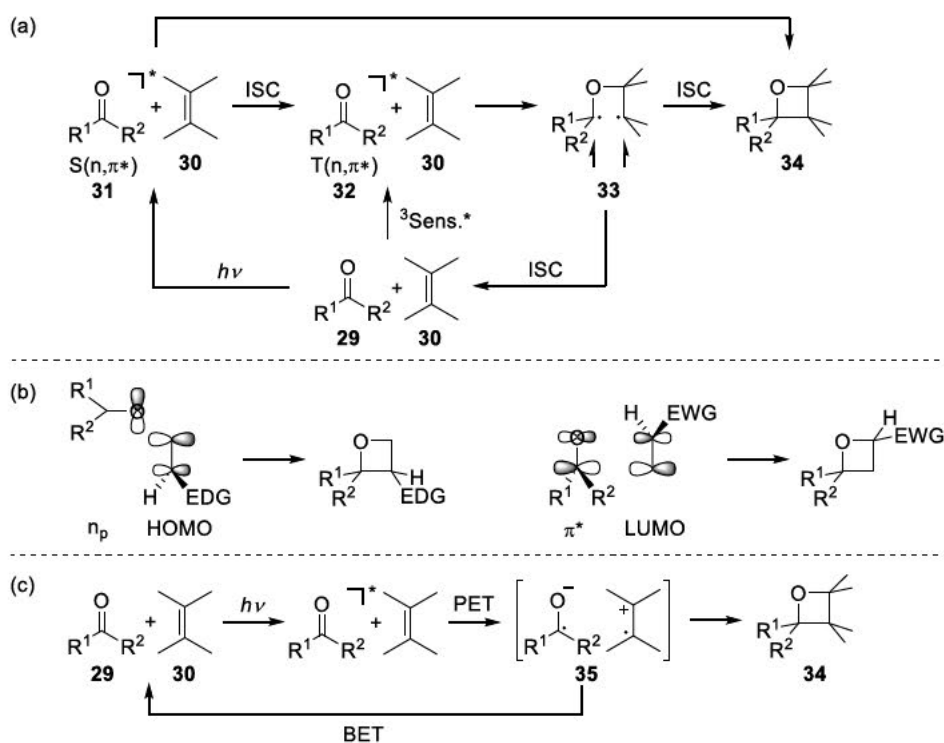
(d) Enantioselektive intramolekulare Enaminon-Photocycloaddition:



**Schema 1.3:** Beispielhafte Anwendungen für die Enon-Photocycloaddition bei der Synthese von Naturstoffen.<sup>[25, 28-30]</sup>

Die **Paternò-Büchi-Reaktion** ist eine der am besten untersuchten photochemischen Reaktionen. Diese kann je nach Anregungszustand der Carbonylverbindung ( $n,\pi^*$  vs.  $\pi,\pi^*$ , Singulett vs. Triplett) oder elektronischen Eigenschaften des Alkens (elektronenreich vs. elektronenarm) sowie Polarität des Lösungsmittels über verschiedene Mechanismen ablaufen, was einen hohen Einfluss auf Kinetik, Regio- und Stereoselektivität hat. Für Details wird auf die entsprechenden Übersichtsartikel verwiesen.<sup>[19, 31]</sup> Grundlegende Aspekte der Paternò-Büchi-Reaktion sind in Schema 1.4 gezeigt. Diese erfolgt im Regelfall über die angeregte Carbonylverbindung, welche bei direkter Bestrahlung zunächst im  $S(n,\pi^*)$ -Zustand **31** vorliegt und durch ISC in den  $T(n,\pi^*)$ -Zustand **32** gelangen kann. Letzterer kann auch direkt über einen Triplett-Sensibilisator ( $^3\text{Sens.}^*$ ) zugänglich werden. Die überwiegende Mehrheit der Paternò-Büchi-Reaktionen erfolgt zwischen der angeregten Carbonylverbindung im T-Zustand und einem mäßig elektronenreichen Alken. Hierbei wird zunächst ein intermediäres Triplett-1,4-Biradikal **33** gebildet, dessen Lebenszeit im Regelfall lange genug ist, um Bindungsrotationen zu ermöglichen, sodass die Stereoinformation des Alkens verloren geht. Durch ISC kann die Cyclisierung zum Oxetan **34** oder die Fragmentierung zu den Ausgangsverbindungen **29** und **30** erfolgen. Hierbei kann kurzzeitig ein Singulett-1,4-Biradikal auftreten. Wie bereits weiter oben erwähnt, können aliphatische Carbonylverbindungen auch über den S-Zustand **31** reagieren. In diesem Fall kann die Oxetan-Bildung konzertiert oder quasi-konzertiert, über ein sehr kurzlebiges Biradikal, unter Retention der Stereochemie erfolgen. Ob bereits der S- oder erst der T-Zustand durch das Alken abgefangen wird, kann teilweise über dessen Konzentration gesteuert werden. Berechnungen zeigten zudem, dass elektronenreiche Alkene die Ausbildung eines Biradikals und elektronenarme Alkene einen

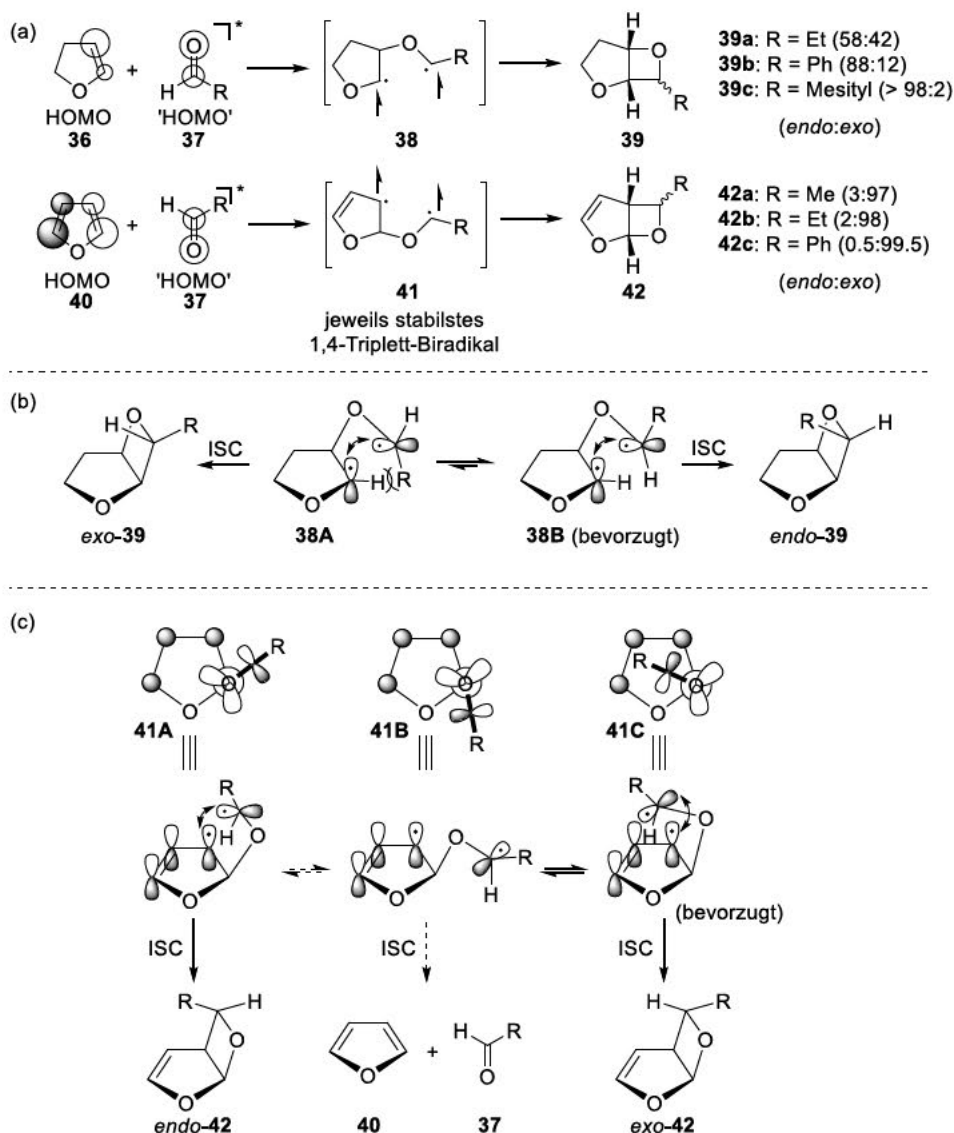
konzentrieren Mechanismus begünstigen. Viele Carbonylverbindungen reagieren jedoch mit elektronenarmen Alkenen nicht zu Oxetanen, da vorzugsweise der Energietransfer auf das Alken stattfindet.



**Schema 1.4:** Mechanistischer Ablauf der Paternò-Büchi-Reaktion (a) und Modell zur Erklärung der Regioselektivität (b) sowie ein alternativer Mechanismus über einen Elektronentransfer (c). EDG = elektronenschiebende Gruppe (*electron donating group*), EWG = elektronenziehende Gruppe (*electron withdrawing group*), BET = Elektronenrücktransfer (*back electron transfer*).<sup>[19, 31]</sup>

Die Regioselektivität der Reaktion mit elektronenreichen und elektronenarmen Alkenen verhält sich genau entgegengesetzt (Schema 1.4b). Es wird angenommen, dass die dominante Wechselwirkung bei elektronenarmen Alkenen über eine parallele Annäherung des nukleophilen einfach besetzten  $\pi^*$ -Orbitals der angeregten Carbonylgruppe mit dem LUMO des Alkens erfolgt. Hierbei entsteht zunächst ein Exciplex, welcher ebenfalls als Ursache für den häufig beobachteten Erhalt der Alken-Geometrie bei diesen Reaktionen angenommen wird. Bei elektronenreichen Alkenen hingegen findet über eine rechtwinklige Annäherung ein elektrophiler Angriff des einfach besetzten n-Orbitals am Sauerstoff der Carbonylgruppe auf das HOMO des Alkens statt. Bei der Reaktion mit elektronenreichen Alkenen kann die Regioselektivität zudem über die Ausbildung des jeweils stabileren der beiden möglichen intermediären 1,4-Biradikale erklärt werden (*vide infra*).<sup>[16, 19, 31d]</sup>

Bei der Reaktion mit sehr elektronenreichen Alkenen oder in polaren Lösungsmitteln kann ein Elektronentransfer vom Alken zur angeregten Carbonylverbindung stattfinden, sodass in diesem Fall der PET-Mechanismus in Schema 1.4c abläuft. Das dabei auftretende Radikalionenpaar 35 kann durch das Lösungsmittel getrennt werden oder durch Elektronenrücktransfer (*back electron transfer*, BET) zu den Edukten 29 und 30 oder zum Oxetan 34 reagieren. Für diese Arbeit relevanten ist jedoch vor allem der in Schema 1.4a gezeigte Biradikal-Mechanismus, welcher am Beispiel von 2,3-Dihydrofuran (36) und Furan (40) weiter behandelt wird. Bei beiden Verbindungen können beachtliche Stereoselektivitäten beobachtet werden (Schema 1.5).<sup>[19, 31c-e, 32]</sup>

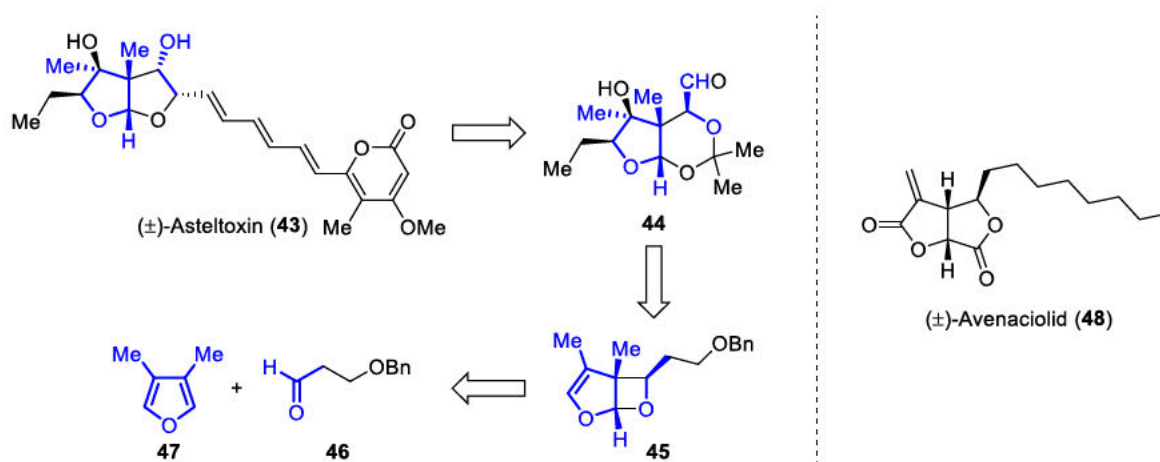


**Schema 1.5:** Regio- und stereochemischer Verlauf der Paternò-Büchi-Reaktion von angeregten Aldehyden **37** mit Dihydrofuran (**36**) oder Furan (**40**) (a). Erklärung der entgegengesetzten Stereoselektivität bei Dihydrofuran (**36**) (b) und Furan (**40**) (c).<sup>[33]</sup>

Griesbeck *et al.* entwickelten ein Modell zur Erklärung der Selektivität.<sup>[33a-d]</sup> Bei der Reaktion von angeregten Aldehyden **37** mit 2,3-Dihydrofuran (**36**) wird zunächst das stabilste Triplett-1,4-Biradikal **38** mit hoher Regioselektivität (> 98:2) gebildet (Schema 1.5a). Für die Ausbildung der nächsten Bindung muss zunächst ein ISC erfolgen. Es wird angenommen, dass die Lebenszeit des kurzzeitig auftretenden Singulett-Biradikals zu kurz ist, sodass keine signifikanten Konformationsänderungen stattfinden können. Folglich können Produktbildung und ISC als nahezu gleichzeitige Prozesse betrachtet werden, sodass die Produktgeometrie von der Konformation zum Zeitpunkt des ISC abhängt. Ein entscheidender Mechanismus, welcher den ISC begünstigt ist die Spin-Bahn-Kopplung (*spin-orbit coupling*, SOC). Dabei ist vor allem die Orientierung der Orbitale relevant. Konformationen in den die spintragenden Orbitale orthogonal zueinanderstehen, begünstigen den ISC und somit die Produktbildung. Von den beiden energetisch günstigsten produktbildenden Konformationen **38A** und **38B** (Schema 1.5b), für die diese Bedingung erfüllt ist, unterliegt Konformation **38B** geringerer sterischer Hinderung, sodass ISC überwiegend aus dieser Konformation heraus stattfindet, woraufhin das Produkt *endo-39* gebildet wird. Die Konformere müssen nicht zwangsläufig Energieminima sein, sondern zeigen die Konformationen, für die der ISC am wahrscheinlichsten ist. Alle Konformationen

sind im Gleichgewicht miteinander, mit einer Geschwindigkeit, die schneller ist als die des ISC. Die Selektivität steigt dabei mit zunehmendem sterischen Anspruch des Rest R.<sup>[33a-c]</sup>

Bei der Reaktion von angeregten Aldehyden **37** mit Furan (**40**) ist die Regioselectivität umgekehrt (Schema 1.5a), da das stabilere allylische Radikal (**41**) gebildet wird ( $\Delta E = \text{ca. } 10\text{--}12 \text{ kJ/mol}$  im Vergleich zum  $\alpha$ -Alkoxy-Radikal). Die Regioselectivität ist bei Furan (**40**) häufig so hoch, dass kein weiteres Regioisomer beobachtet wird. Auch die Stereoselectivität verhält sich umgekehrt zu 2,3-Dihydrofuran (**36**). Es wird mit hoher Selectivität das *exo*-Produkt **42** gebildet. Schema 1.5c zeigt die relevanten Konformationen. Der ISC in Konformation **41A** wäre durch orthogonale Orbitale begünstigt und würde analog zum obigen Fall zur Bildung von *endo*-**42** führen. Ein ISC in Konformationen, in denen die beiden Radikalzentren räumlich weit voneinander entfernt liegen (vgl. Konformation **41B**) führen zur Rückbildung der Ausgangsverbindungen **37** und **40**. Griesbeck *et al.* gingen davon aus, dass Konformation **41C**, bei der das  $\alpha$ -Oxy-Radikalzentrum mit dem am Allyloxy-Ring lokalisierten Radikal in Wechselwirkung treten kann, für die Bildung von *exo*-**42** relevant sein muss. Sie nahmen an, dass die bevorzugte Produktbildung aus dieser Konformation durch sekundäre Orbitalwechselwirkungen hervorgerufen wird. Wenn anstelle des Aldehyds **37** ein sterisch anspruchsvolles Keton eingesetzt wird, ist die Konformation, die zu **41A** analog ist, energetisch günstiger gegenüber der zu **41C** analogen Konformation, sodass die Selectivität zu *endo* wechselt.<sup>[33b, 33c]</sup> Abe *et al.* zeigten durch quantenmechanische Berechnungen an 2-Methylfuran und 3-Methylfuran, dass die zu **41A** analoge Konformation in beiden berechneten Beispielen tatsächlich kein energetisches Minimum darstellt, was durch stereoelektronische Effekte begründet wurde. Im Gegensatz zu **41A** können die Konformationen **41B** und **41C** von einer effizienten Überlappung eines n-Orbitals am Sauerstoff mit den  $\sigma^*$ -Orbital der C–O-Bindung des Furan Ring profitieren (analog zum anomeren Effekt),<sup>[33e]</sup> was diese Konformationen energetisch begünstigt.<sup>[32b, 33d]</sup>



**Schema 1.6:** Synthetische Anwendung der Paternò-Büchi-Reaktion bei der Totalsynthese von ( $\pm$ )-Asteltoxin.<sup>[34]</sup> und ( $\pm$ )-Avenaciolid.<sup>[35]</sup>

Die Paternò-Büchi-Reaktion hat bei der Synthese vieler Naturstoffe breite Anwendung gefunden, vor allem weil das Oxetan, analog zu den Cyclobutanen der Enon-Alken-Cycloaddition, an anderer Stelle oder unter Ringerweiterung wieder aufgespalten werden kann.<sup>[1, 19, 32a]</sup> Ein Beispiel ist die von Schreiber *et al.*<sup>[34]</sup> beschriebene Synthese von ( $\pm$ )-Asteltoxin (**43**) (Schema 1.6), einem Mycotoxin aus *Aspergillus stellatus*, welches ein potenter Inhibitor der *E. coli* BF<sub>1</sub>-ATPase-Aktivität ist. Durch Bindung an die BF<sub>1</sub>-Untereinheit wird die Fluoreszenz von Asteltoxin stark erhöht, sodass dieses auch als Fluoreszenzmarker für bakterielle BF<sub>1</sub>-ATPasen eingesetzt werden kann.<sup>[36]</sup> Das Grundgerüst und die Stereochemie für die zentrale Bis(tetrahydrofuran)-Einheit (Schema 1.6, blau unterlegt) wurde durch

eine Paternò-Büchi-Reaktion von 3,4-Dimethylfuran **47** und einem geschützten  $\beta$ -Hydroxyaldehyd **46** aufgebaut. Durch Modifikation der Doppelbindung des Cycloaddukts **45** und anschließender Öffnung des Oxetans wurde der Baustein **44** synthetisiert, welcher anschließend mit der ungesättigten Seitenkette und dem  $\alpha$ -Pyron-Baustein zu ( $\pm$ )-Asteltoxin (**43**) vereint wurde.<sup>[34]</sup> Das gleiche Prinzip wurde zur Synthese des antimykotischen Metaboliten ( $\pm$ )-Avenaciolid (**48**)<sup>[35]</sup> und einem Hybrid aus zwei Antagonisten des plättchenaktivierenden Faktors (PAF), namentlich Ginkgolid B und Kadsurenon<sup>[37]</sup> sowie einem HIV-Protease-Inhibitor-Vorläufer<sup>[38]</sup> eingesetzt, worauf im folgenden Kapitel näher eingegangen wird.<sup>[39]</sup>



## 2 Synthese von (-)-Hexahydrofurofuranol

### 2.1 Einleitung

#### 2.1.1 HIV/AIDS

Seit Anfang der 1980er-Jahre breitete sich weltweit eine Krankheit mit einer Kombination von Symptomen aus, die später als erworbenes Immundefektsyndrom AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*) bekannt wurde.<sup>[40]</sup> 1983 konnten die späteren Nobelpreisträger *Luc Montagnier* und *Françoise Barré-Sinoussi* den Retrovirus HIV-1 (humanes Immundefizienzvirus) als Ursache identifizieren.<sup>[41]</sup>

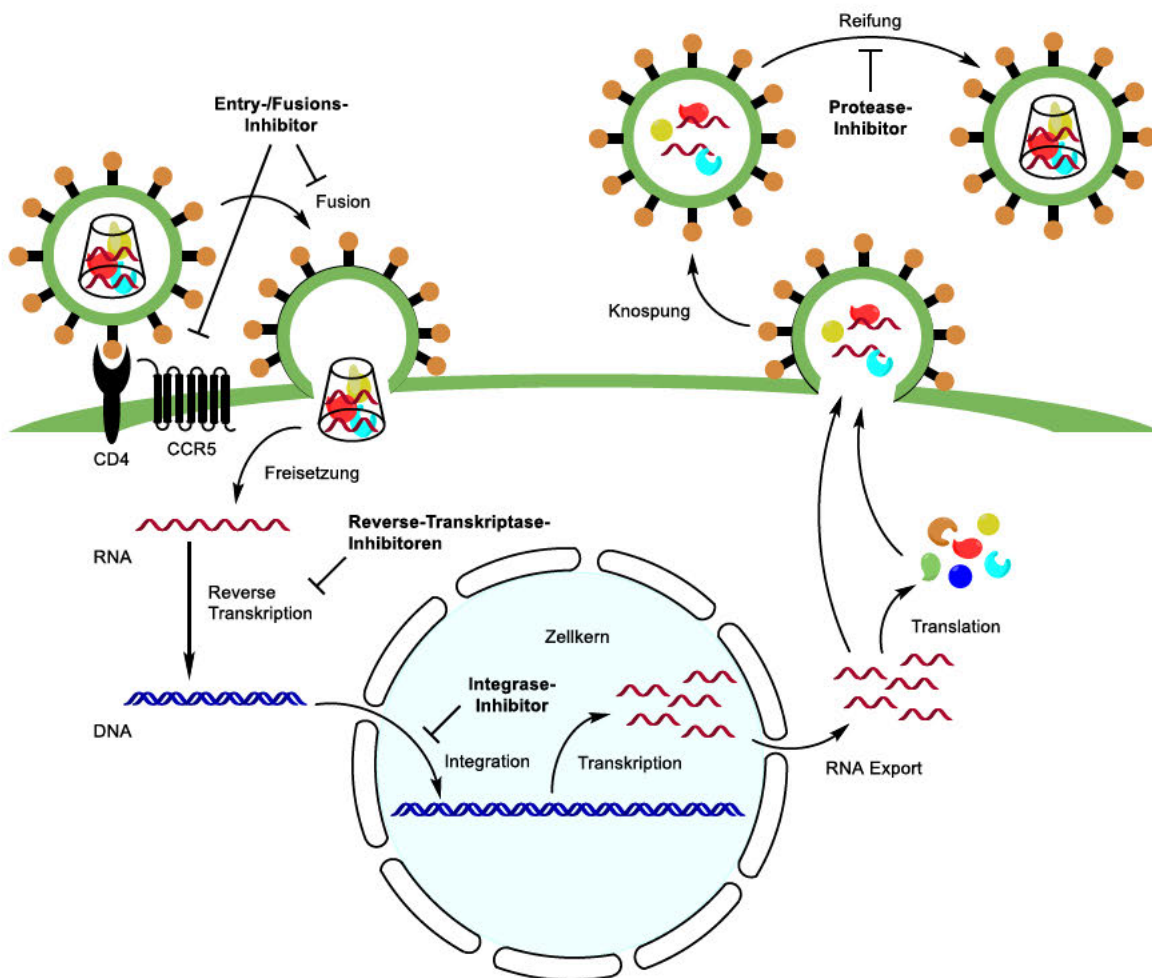
Die Vermehrung von HIV erfolgt in Wirtszellen, welche den CD4-Rezeptor auf der Oberfläche tragen, wozu Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen und vor allem CD4<sup>+</sup>-T-Helferzellen gehören. Diese werden im Zuge der Virusreplikation kontinuierlich zerstört.<sup>[42]</sup> Der Körper kann die Zerstörung über einen langen Zeitraum, teilweise bis zu 10 Jahre, kompensieren, was dazu führt, dass viele Infektionen zunächst nahezu symptomfrei verlaufen.<sup>[43]</sup> Der zunehmende Untergang der genannten Zellen, welche wichtige Bestandteile des Immunsystems sind, führt jedoch zwangsläufig zu wiederholten opportunistischen Infektionen (AIDS), welche schlussendlich den Tod des Betroffenen verursachen.<sup>[44]</sup> Als Folge der intensiven Forschungsbemühungen in den letzten Jahrzehnten gehört HIV heute zu einem der am besten untersuchtesten Viren<sup>[40, 43a]</sup> und entwickelte Behandlungsmethoden können das Eintreten von AIDS-Symptomen um viele Jahre verzögern oder gar vollständig verhindern. Dadurch ist HIV mittlerweile zu einer handhabbaren chronischen Erkrankung geworden, die nicht zwangsläufig zum Tod führen muss. Dennoch waren im Jahr 2018 nach Schätzung der Organisation UNAIDS 37.9 Millionen Menschen weltweit mit HIV infiziert, von denen 770 000 Menschen im Zusammenhang mit AIDS verstarben.<sup>[45]</sup>

Einer der Gründe ist die hohe Mutationsrate des Virus, was die Ausbildung von Resistenzen gegen die verfügbaren Wirkstoffe begünstigt.<sup>[40, 46]</sup> Weiterhin ist für die erfolgreiche Unterdrückung der Virusvermehrung eine lebenslange Behandlung notwendig, was mit entsprechenden Kosten verbunden ist. Dies führt dazu, dass die Versorgung von Menschen in ressourcenarmen Regionen der Welt, wie beispielsweise das stark betroffene Subsahara-Afrika, nach wie vor nicht ausreichend ist.<sup>[40, 45, 47]</sup> Mit dem Ziel, einen finanziell tragbaren Zugang zu entsprechenden Medikamenten zu ermöglichen, konzentrieren sich einige Forschungsinitiativen, wie zum Beispiel das ████████████████████,<sup>[48]</sup> unterstützt durch die ████████████████████,<sup>[49]</sup> auf die Entwicklung kostengünstiger Syntheserouten für bestehende Wirkstoffe und Bausteine potentieller Wirkstoffkandidaten.

#### 2.1.2 HIV-Proteaseinhibitoren

Ein schematischer Ablauf der Virusreplikation ist in Abbildung 2.1 gezeigt.<sup>[40]</sup> Im ersten Schritt erfolgt die simultane Bindung des HI-Virus an einen CD4-Rezeptor und einen Co-Rezeptor auf der Oberfläche der potentiellen Wirtszelle. Bei dem Co-Rezeptor handelt es sich um einen Chemokinrezeptor, wie zum Beispiel CXCR4 bei T-Lymphozyten oder CCR5 bei Makrophagen.<sup>[43a]</sup> Durch Umlagerung der Virusoberflächenproteine wird die Fusion der Hüllmembran des Virus mit der Plasmamembran der Wirtszellen induziert. Dabei erfolgt die Freisetzung des Capsids, einem Komplex aus Proteinen, der zur

Verpackung des Virusgenoms dient.<sup>[43a]</sup> Aus dem Capsid wird die Virus-RNA in das Cytoplasma freigesetzt, welche dort durch die viruseigene reverse Transkriptase in doppelsträngige DNA umgeschrieben wird. Zusammen mit weiteren viralen Proteinen translokalisiert diese in den Zellkern, wo die virale Integrase die Intergration der Virus-DNA in das DNA-Genom der Wirtszelle vermittelt. Anschließend kann die sogenannte Provirus-DNA durch die zelleigene RNA-Polymerase II transkribiert werden. Die RNA wird aus dem Zellkern in das Cytoplasma transportiert und dient dort gleichzeitig der Translation viraler Strukturproteine, als auch als Genom für neue Viruspartikel. Die Virus-Vorläuferkomponenten lagern sich an der Plasmamembran an und nutzen diese als Hülle für das neue Virion. Durch Knospung löst sich das noch unreife Viruspartikel von der Wirtszelle ab. Erst durch anschließende proteolytische Prozessierung der sogenannten Gag- und GagPol-Vorläuferproteine durch die virale Protease erfolgt die Reifung zum infektiösen Virus.<sup>[40, 43a]</sup>



**Abbildung 2.1:** Schematische Darstellung des Replikationszyklus des HI-Virus mit möglichen Angriffspunkten für antivirale Wirkstoffe. Die Zeichnung wurde in Anlehnung an eine Abbildung von Barré-Sinoussi *et al.* erstellt.<sup>[40]</sup>

Der Replikationszyklus bietet dabei an mehreren Stellen geeignete Angriffspunkte für potentielle antivirale Wirkstoffe. Anfängliche Behandlungskonzepte, basierend auf dem Einsatz einzelner Wirkstoffe, scheiterten häufig an einer schnellen Resistenzentwicklung.<sup>[40]</sup> Ein entscheidender Durchbruch gelang mit der Einführung der hoch aktiven antiretroviralen Therapie (HAART), später auch antiretrovirale Kombinationstherapie (cART) genannt, bei der eine Kombination aus Wirkstoffen eingesetzt wurde, die den Replikationszyklus gleichzeitig an verschiedenen Stellen unterbinden konnten und so der Resistenzentwicklung entgegenwirken sollten. Hierzu wurden üblicherweise zwei

nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) zusammen mit einem Proteaseinhibitor (PI) eingesetzt.<sup>[50]</sup> Die Kombination verschiedener Wirkstoffe ist bei der heutigen antiretroviralen Therapie (ART) ein üblicher Standard. Anstelle des Proteaseinhibitors (PI) werden auch zunehmend Integrase-Inhibitoren (INI) oder nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) eingesetzt.<sup>[51]</sup> Während NRTIs als Nukleosidanaloga kompetitiv an das aktive Zentrum der Reversen Transkriptase binden, wirken NNRTIs über eine allosterische Inhibition.<sup>[50]</sup>

Proteaseinhibitoren sind Peptidomimetika, welche die Proteasespaltstellen in den Vorläuferproteinen Gag und GagPol strukturell imitieren und daher mit diesen um die Bindung an das aktive Zentrum der HIV-Protease konkurrieren, wodurch die Reifung der Virionen verhindert wird. Die HIV-Protease ist ein Homodimer aus zwei identischen Untereinheiten und gehört zur Gruppe der Aspartatproteasen.<sup>[52]</sup> Die Spaltung der natürlichen Substrate erfolgt bevorzugt zwischen Prolin und Phenylalanin oder Tyrosin,<sup>[43a, 50]</sup> was bei der Entwicklung entsprechender Inhibitoren ausgenutzt wurde. HIV-Proteaseinhibitoren weisen daher eine Reihe gemeinsamer Strukturmerkmale auf. Hierzu gehört vor allem die Hydroxygruppe, welche den Übergangszustand der Amid-Hydrolyse imitiert.<sup>[46]</sup> Während eine  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständige Benzylgruppe als Ersatz für Phenylalanin oder Tyrosin dient, wird Prolin häufig durch ein tertiäres Amin imitiert.<sup>[50]</sup>

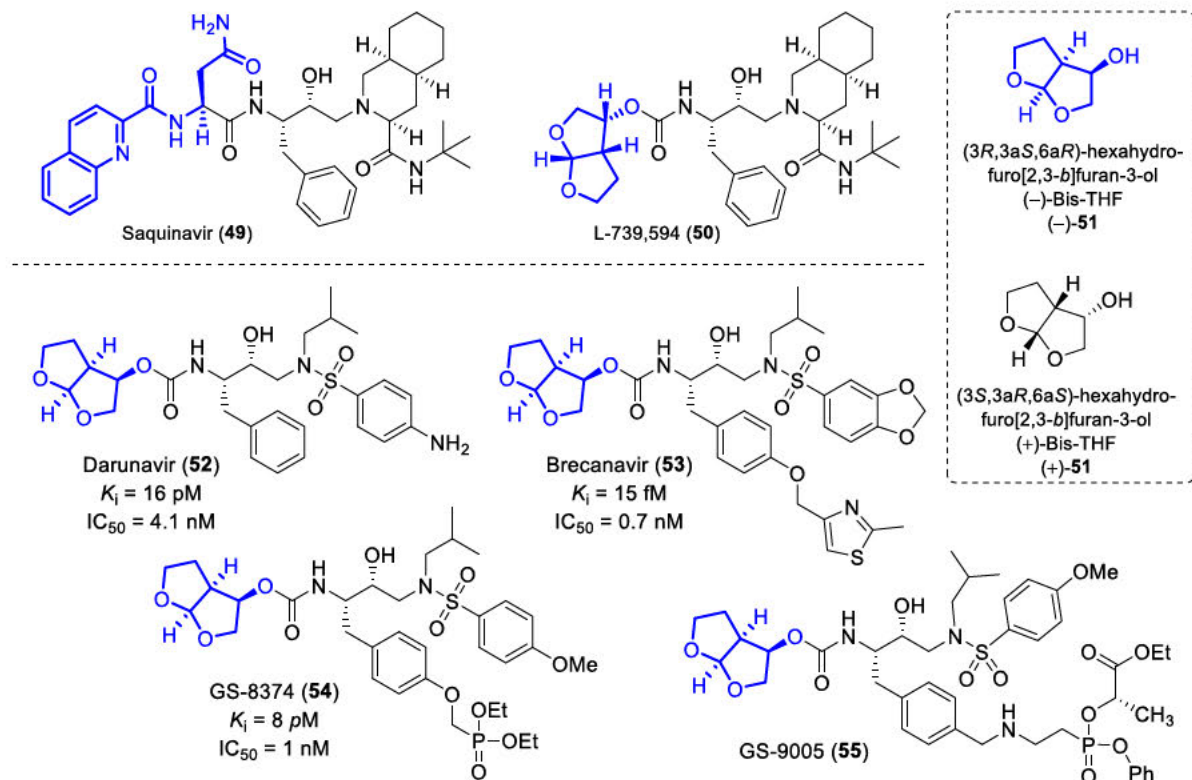
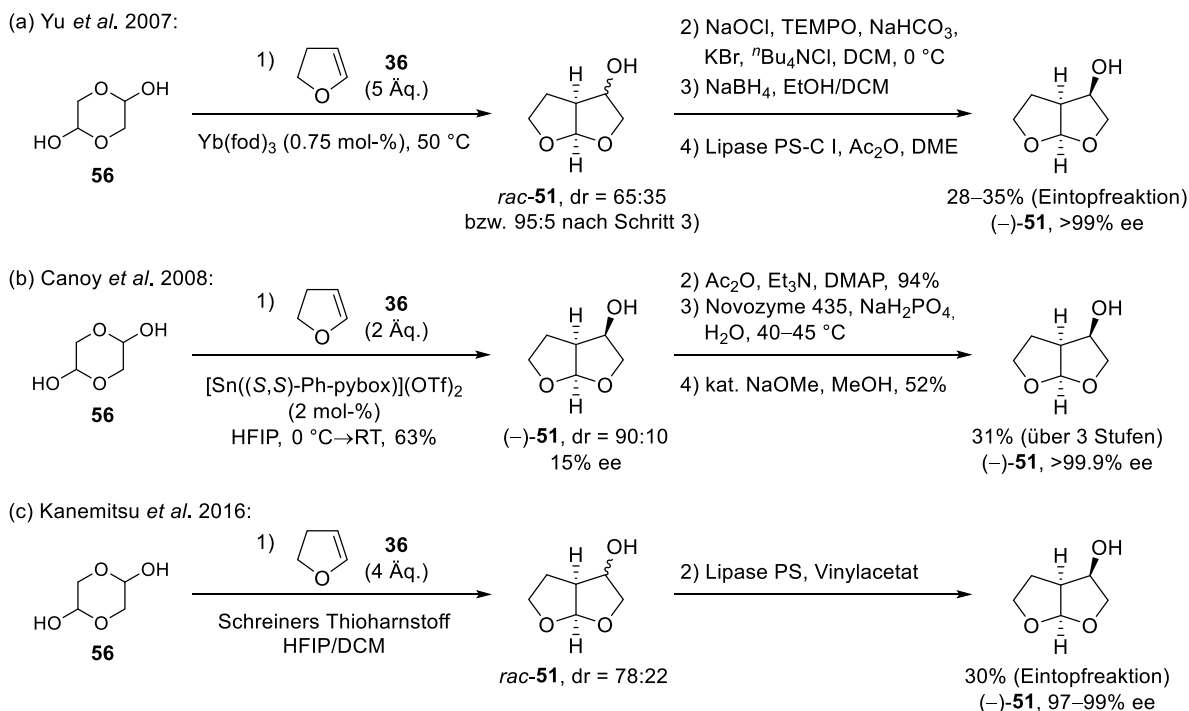


Abbildung 2.2: Proteaseinhibitoren mit Bis-THF-Struktureinheit (blau unterlegt).<sup>[46, 53]</sup>

Seit der Zulassung des ersten HIV-Proteaseinhibitors Saquinavir (49) im Jahr 1995 durch die *Food and Drug Administration* (FDA),<sup>[46]</sup> befassten sich zahlreiche Forschungsgruppen mit der weiteren Strukturoptimierung.<sup>[54]</sup> Die Arbeitsgruppe um Arun K. Ghosh<sup>[53a, 53e]</sup> stellte fest, dass ein Ersatz des Chinolingerüsts und der Asparagineinheit in 49 durch die Bis-Tetrahydrofuran-Einheit 51 (auch als Bis-THF-Alkohol oder Hexahydrofurofuranol bezeichnet) mit verbesserter Wasserlöslichkeit und höherer Bioverfügbarkeit, bei vergleichbarer antiviraler Aktivität *in vitro* einherging. Es zeigte sich, dass die Bis-THF-Einheit 51 Wasserstoffbrücken mit zwei Asparaginresten der Substratbindedomäne der HIV-Protease ausbildet, wobei Ringgröße, Position der Sauerstoffatome und Stereochemie von

entscheidender Bedeutung für diese Wechselwirkung sind, sodass nur der von (3*R*,3*aS*,6*aR*)-Hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol (–)-**51** abgeleitete Wirkstoff **50** eine hohe antivirale Aktivität *in vitro* zeigte.<sup>[53a, 53b]</sup> In den folgenden Jahren wurden weitere Wirkstoffkandidaten mit dieser Struktureinheit entwickelt,<sup>[53d, 53g]</sup> darunter GW640385 (Brecanavir, **53**),<sup>[53c]</sup> GS-8374 (**54**),<sup>[53f]</sup> GS-9005,<sup>[53h]</sup> sowie TMC-114 (**52**),<sup>[53i]</sup> welches 2006 als Darunavir zugelassen wurde. Letzteres wurde ursprünglich entworfen, um multiresistente HIV-Stämme zu bekämpfen, wird aber aufgrund seiner effektiven antiviralen Wirkung und den geringen Nebenwirkungen auch in früheren Therapiephasen eingesetzt.<sup>[46, 51c, 51d]</sup> Dabei stellte sich heraus, dass die Bis-THF-Einheit entscheidend zur Resistenzvermeidung beizutragen scheint.<sup>[46, 53e]</sup>



**Schema 2.1:** Vergleich der bisher kürzesten Syntheserouten des (–)-Bis-THF-Alkohols **51**.<sup>[53h, 55]</sup> Lipase PS-C I, Novozyme 435 und Lipase PS sind Varianten der *Pseudomonas Cepacia*-Lipase (*vide infra*).

Durch den Erfolg von Darunavir und der steten Notwendigkeit neue Wirkstoffe zu entwickeln, um der Resistenzbildung entgegenzuwirken, stieg die Nachfrage nach neuartigen Synthesewegen für die (–)-Bis-THF-Einheit **51** rapide an.<sup>[38, 53a-c, 53f, 53h, 53i, 55-56]</sup> Eine zentrale Herausforderung war dabei stets der Aufbau der relativen und absoluten Stereochemie in wenigen, nachhaltigen und effizienten Syntheseschritten. Eintopfreaktionen und teleskopierte Synthesen werden zur Erfüllung dieser Kriterien als besonders geeignet betrachtet, da durch die Minimierung von Reaktions- und Reinigungsschritten Zeit, Lösungsmittel und Abfall eingespart bzw. vermieden werden können.<sup>[57]</sup> Die bisher kürzesten, bekannten Routen für den Bis-THF-Alkohol (–)-**51** sind in Schema 2.1 gezeigt und basieren auf der einstufigen Synthese einer racemischen oder optisch angereicherten Vorstufe von **51**, ausgehend von Dihydrofuran (**36**) und dem Glycolaldehyddimer **56**. Daran schließt sich eine zumeist mehrstufige Synthese des reinen Enantiomers (–)-**51** an.<sup>[53h, 55]</sup> Nachteilig ist bei den bestehenden Routen jedoch der Einsatz von teuren Ausgangsverbindungen, Katalysatoren oder Liganden. Weiterhin leidet die Nachhaltigkeit unter der Verwendung halogener Lösungsmittel.<sup>[58]</sup> Aus Schema 2.1 geht ebenfalls hervor, dass die gleichzeitige Gewährleistung hoher Diastereo- und Enantioselektivität nach wie vor herausfordernd ist. Zur Sicherstellung einer hohen Enantioselektivität haben sich enzymatische

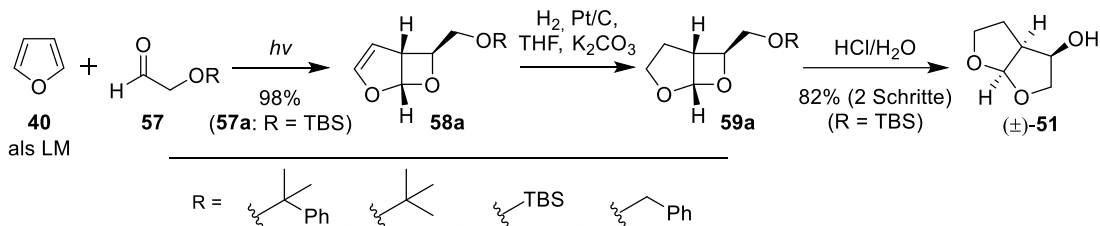
Racemattrennungen trotz der Limitierung auf maximal 50% Ausbeute bewährt. Diese werden im nächsten Abschnitt kurz behandelt.

### 2.1.3 Relevante Vorarbeiten

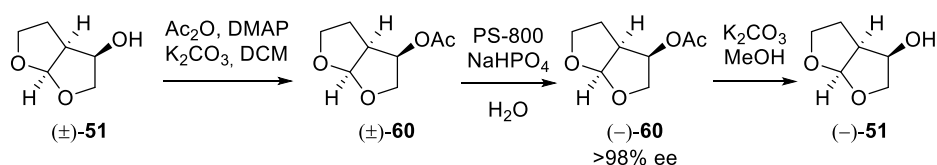
Im Rahmen der, dieser Promotion vorangegangenen, Diplomarbeit<sup>[59]</sup> wurde die enzymatische Racemattrennung des Bis-THF-Alkohols **51** untersucht und das synthetische Potential dieser Strategie unter Berücksichtigung wirtschaftlicher Aspekte und einer potentiellen industriellen Umsetzung weiterentwickelt. Der dafür benötigte racemische Bis-THF-Alkohol ( $\pm$ )-**51** wurde über die Syntheseroute von Doan *et al.*<sup>[38]</sup> (mit R = TBS) hergestellt (Schema 2.2a). Die Gewinnung des (-)-Enantiomers von **51** erfolgte bei Doan *et al.* über eine chemische Acylierung des racemischen Alkohols ( $\pm$ )-**51**, gefolgt von einer enzymatischen Deacylierung des (+)-Enantiomers von **60** in einer wässrigen Pufferlösung (Schema 2.2b). Nach Abtrennung des acylierten (-)-Enantiomers von **60** musste dieses in einem weiteren Schritt in (-)-**51** überführt werden.

Durch Verwendung geeigneter Acylierungsreagenzien ist in organischen Lösungsmitteln eine Umkehr des thermodynamischen Gleichgewichts der durch das Enzym katalysierten Reaktion möglich, sodass auf diese Weise die enzymatische Synthese von Ester- und Amidbindungen erfolgen kann.<sup>[60]</sup> Diese Strategie wurde bei der Methode für die Racemattrennung von ( $\pm$ )-**51** verfolgt, die im Rahmen der Diplomarbeit entwickelte wurde. Das (+)-Enantiomer des Alkohols **51** wurde in einem organischem Lösungsmittel enzymatisch acyliert, sodass das nicht-acylierte (-)-**51** übrig blieb und direkt aus dieser Lösung isoliert werden konnte (Schema 2.2c).

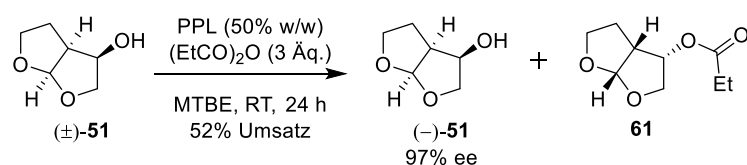
(a) Syntheseroute des racemischen Bis-THF-Alkohols ( $\pm$ )-**51** von Doan *et al.*:



(b) Reaktionsbedingungen der enzymatischen Racemattrennung von Doan *et al.*:



(c) Im Rahmen der Diplomarbeit erarbeitete Bedingungen für die enzymatische Racemattrennung:



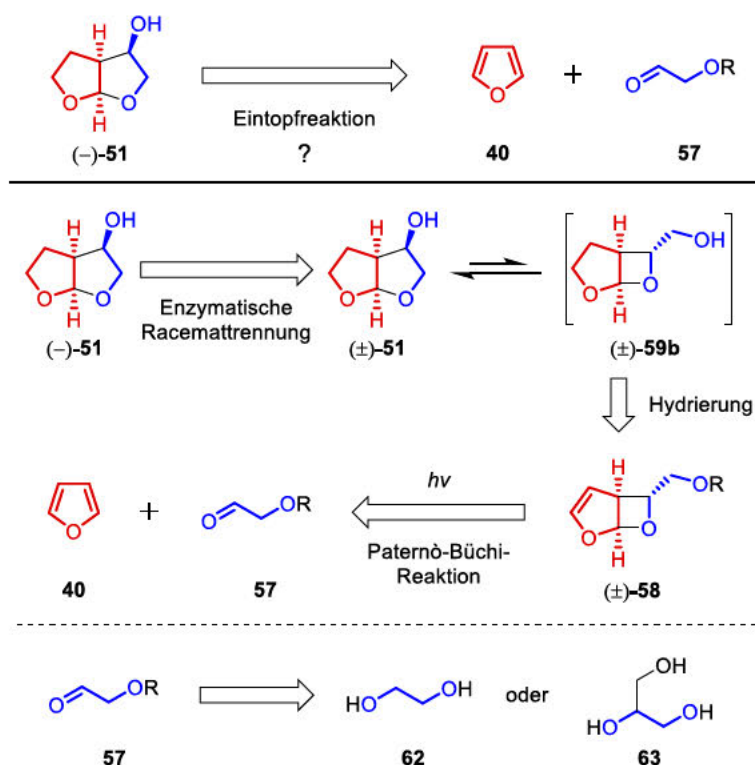
**Schema 2.2:** Syntheseroute (a) und enzymatische Racemattrennung (b) von Doan *et al.*,<sup>[38]</sup> sowie die im Rahmen der Diplomarbeit<sup>[59]</sup> erarbeiteten Reaktionsbedingungen für die enzymatische Racemattrennung (PS-800 = immobilisierte Variante der *Pseudomonas Cepacia*-Lipase PCL, PPL = Schweinepankreaslipase).

Aus einer Reihe getesteter Lipasen und Acylierungsreagenzien wurde die Kombination aus der Schweinepankreaslipase (*porcine pancreatic lipase*, PPL) und Propionsäureanhydrid als effizienteste Bedingung befunden (Schema 2.2c). Die enzymatische Acylierung von **51** durch die PPL wurde noch

nicht zuvor beschrieben, obwohl diese die preisgünstigste kommerziell verfügbare Lipase<sup>[60a, 61]</sup> ist und mit dieser vergleichbar hohe ee-Werte wie mit der bereits verwendeten *Pseudomonas cepacia*-Lipase (PCL)<sup>[56a, 62]</sup> erzielt werden konnten. Der Vorteil von Propionsäureanhydrid gegenüber anderen Acylierungsreagenzien wie Vinylacetat und Acetanhydrid war der niedrige Preis und eine deutlich höhere Reaktionsgeschwindigkeit, sodass die eingesetzte Enzymmenge reduziert werden konnte. Im Vergleich zur Racemattrennung von Doan *et al.* konnte durch die entwickelte Methode die Zahl der nötigen Reaktionsschritte von drei auf einen reduziert werden (Schema 2.2b und c). Die Vermeidung eines wässrigen Reaktionsmediums brachte zudem weitere Vorteile. Die Entfernung von Wasser ist mühsam, energieaufwendig und daher kostspielig und viele organische Verbindungen sind schlecht in einem wässrigen Medium löslich.<sup>[60b-d]</sup> Enzyme hingegen sind in organischen Lösungsmitteln nicht löslich und müssen daher zur Verwendung nicht immobilisiert werden.<sup>[60b]</sup> Entsprechend konnte die Schweinepankreaslipase einfach durch Filtration entfernt und bei Bedarf wiederverwendet werden. Aufbauend auf den Ergebnissen aus der Diplomarbeit wurde die in den folgenden Abschnitten vorgestellte Syntheseroute für (-)-**51** in Zusammenarbeit mit ██████████ entwickelt.

## 2.2 Motivation und Zielsetzung

Der (-)-Bis-THF-Alkohol **51** ist ein wichtiger Bestandteil aktueller HIV-Proteaseinhibitoren wie Darunavir und scheint entscheidend zur Vermeidung der Resistenzentwicklung beizutragen, weshalb er auch als zentraler Baustein bei der Entwicklung neuartiger Inhibitoren in Betracht gezogen wird. Bei der Synthese von (-)-**51** erwies es sich jedoch stets als herausfordernd den selektiven Aufbau der relativen und absoluten Stereochemie mit den Ansprüchen einer kostengünstigen und nachhaltigen Syntheseroute zu vereinen (Abschnitt 2.1.2). Bestehende Routen basieren entweder auf einer Vielzahl aufwändiger Schritte oder beinhalten kostspielige oder umweltschädliche Reagenzien, Lösungsmittel und Katalysatoren. Diese Faktoren limitieren die Entwicklung und Produktion entsprechende Wirkstoffe und schränken somit deren Verfügbarkeit ein.



Schema 2.3: Geplante Syntheseroute für den (-)-Bis-THF-Alkohol **51**.

Um dieses Problem anzugehen, sollte im Rahmen dieser Arbeit eine effiziente, kostengünstige und umweltfreundliche Route für die Synthese von (-)-**51** entwickelt werden. Zu diesem Zweck waren die Vermeidung halogener Lösungsmittel<sup>[58]</sup> sowie die Verwendung günstiger und nachhaltiger Ausgangsverbindungen und Katalysatoren zentrale Aspekte bei der Synthesepaltung. Um die Zahl der nötigen Reinigungsprozeduren und eingesetzten Lösungsmittel zu minimieren, sollten möglichst viele Syntheseschritte teleskopiert oder in einer Eintopfreaktion zusammengefasst werden können. Auf Basis dieser Kriterien wurde die Syntheseroute in Schema 2.3 entworfen. Zur Gewinnung des (-)-Enantiomers von **51** wurde eine enzymatische Racemattrennung als Methode gewählt, die bereits in Vorarbeiten entwickelt wurde (Abschnitt 2.1.3). Der racemische Alkohol ( $\pm$ )-**51** sollte durch Umacetalisierung aus dem Dioxabicycloheptan-Intermediat ( $\pm$ )-**59b** zugänglich sein. Dieses sollte ausgehend von Cycloaddukt ( $\pm$ )-**58** durch Hydrierung der Doppelbindung und Entfernung der Schutzgruppe synthetisiert werden. Durch Wahl einer geeigneten Schutzgruppe müssten diese Transformationen in einem Schritt realisierbar sein. Die Synthese des Cycloaddukts ( $\pm$ )-**58** sollte über

die gut dokumentierte Paternò-Büchi-Reaktion von Furan (**40**) und einem Aldehyd erfolgen (Abschnitte 1.1.3 und 2.1.3). Auf diese Weise würden alle nötigen Stereozentren mit korrekter relativer Stereochemie in einem Reaktionsschritt gebildet werden. Als Ausgangverbindungen wurden Furan (**40**) und ein geschützter Glycolaldehyd **57** gewählt, dessen Synthese ausgehend von Ethylenglycol (**62**) oder Glycerin (**63**) möglich sein sollte.

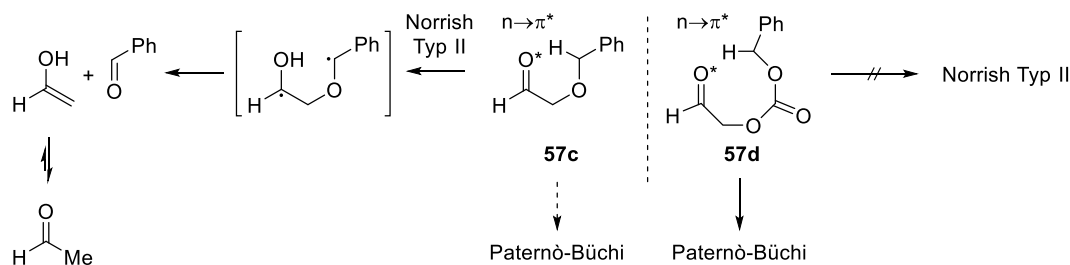


## 2.3 Ergebnisse und Diskussion

Die Ergebnisse im Kapitel 2.3 wurden in Zusammenarbeit mit [REDACTED] erhalten. Sowohl dessen relevante Vorarbeiten, als auch die gemeinsam getätigten Untersuchungen sind durch entsprechende Verweise gekennzeichnet.

### 2.3.1 Synthese des geschützten Aldehyds

Zur Umsetzung der geplanten Synthesestrategie war die Wahl der Schutzgruppe von entscheidender Bedeutung. Damit die Entfernung der Schutzgruppe simultan mit der Hydrierung der Doppelbindung von ( $\pm$ )-**58** erfolgen konnte, kamen die Benzyl- (Bn) und die Benzyloxycarbonylgruppe (Cbz) in Frage. Beide Schutzgruppen sind kostengünstig und hinterlassen nach der hydrogenolytischen Entfernung keine störenden Nebenprodukte. Bei Vorarbeiten im Rahmen der Diplomarbeit<sup>[59]</sup> wurde beobachtet, dass die Carbonylgruppe des Benzyl-geschützten Aldehyds **57c** im angeregten  $n,\pi^*$ -Zustand eine effiziente Abstraktion des Protons in benzylicher Position eingehen kann (siehe Abschnitt 1.1.3), sodass als Hauptreaktion unter Bestrahlung eine Norrish Typ II-Spaltung des Aldehyds **57c** stattfand (Schema 2.4). Als Folge davon wurde neben dem gewünschten Cycloaddukt auch jenes von Acetaldehyd und Furan isoliert.<sup>[59, 63]</sup> Die Benzyl-Schutzgruppe war also ungeeignet. Die Carbonylgruppe des Cbz-geschützten Aldehyds **57d** ist theoretisch ebenfalls zu einer H-Abstraktion in benzylicher Position befähigt, jedoch ist der dazu notwendige achtgliedrige Übergangszustand wesentlich unwahrscheinlicher. Aus diesem Grund wurde die Cbz-Gruppe trotz der geringeren Stabilität des Carbonats gegenüber dem Ether der Benzylgruppe gewählt. Tatsächlich wurde keine Norrish Typ II-Reaktion für den Aldehyd **57d** beobachtet (Abschnitt 2.3.2, Tabelle 2.1).

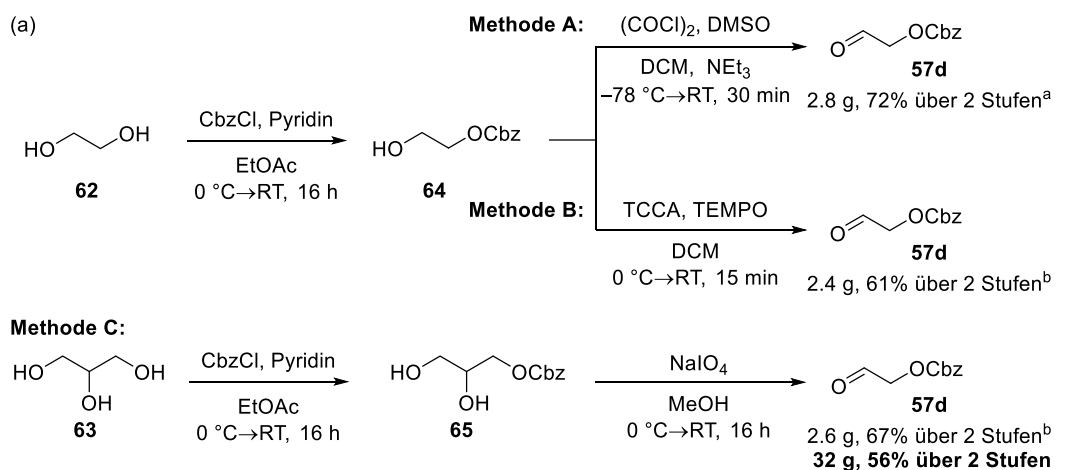


**Schema 2.4:** Norrish Typ II-Spaltung als Konkurrenz zur Paternò-Büchi-Reaktion in Abhängigkeit von der Schutzgruppe.

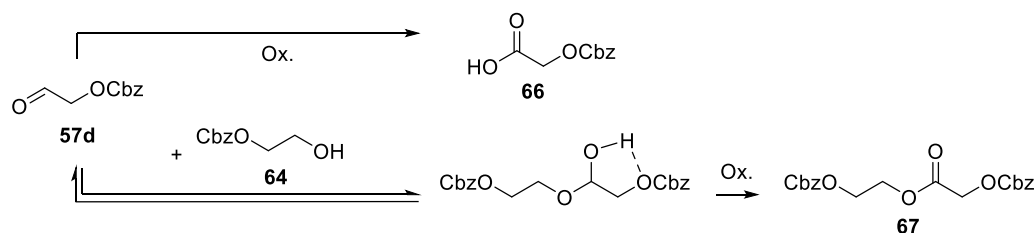
Zur Synthese des Cbz-geschützten Aldehyds **57d** wurden verschiedene Routen ausgehend von Ethylenglycol (**62**) und Glycerin (**63**) untersucht (Schema 2.5a). Die ersten beiden Methoden gingen von Ethylenglycol (**62**) aus, das in Gegenwart von Pyridin in Essigsäureethylester mit Chlorameisensäurebenzylester (CbzCl) geschützt wurde. Durch wässrige Aufarbeitung konnte überschüssiges Ethylenglycol (**62**) fast vollständig entfernt werden, sodass der so geschützte Alkohol **64** ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt werden konnte. In Vorarbeiten von [REDACTED] erwies sich die Swern-Oxidation<sup>[64]</sup> als eine einfache und zuverlässige Methode für die weitere Umsetzung zu Aldehyd **57d** (Methode A). Nachteilig war die Verwendung von DCM als Lösungsmittel<sup>[58]</sup> und stöchiometrischer Mengen des giftigen Oxalylchlorids. Außerdem musste das Rohprodukt nach wässriger Aufarbeitung weiter gereinigt werden.

Oxidationen mit katalytischen Mengen 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy (TEMPO) oder dessen Derivate in Kombination mit geeigneten stöchiometrischen terminalen Oxidationsmitteln werden als kostengünstige und nachhaltige Methoden in der industriellen Synthese von Feinchemikalien und Pharmazeutika eingesetzt.<sup>[65]</sup> Hinweise in der Literatur deuteten darauf hin, dass die durch TEMPO und

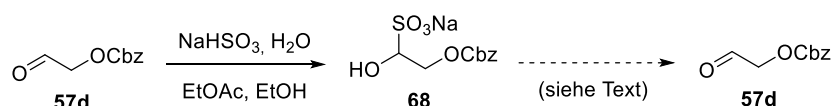
seine Derivate vermittelte Oxidation von Alkoholen, die einen  $\beta$ -Sauerstoff tragen, häufig nur langsam erfolgt<sup>[66]</sup> und mit der Überoxidation zur Säure einhergeht.<sup>[67]</sup> [REDACTED] untersuchte eine Reihe verschiedener Reaktionsbedingungen zur Oxidation des Alkohols **64**, wobei Trichlorisocyanursäure (TCCA)<sup>[68]</sup> als geeignetstes terminales Oxidans (Methode B) befunden wurde. TCCA ist ein kostengünstiger (< 100 €/Kg),<sup>[69]</sup> nicht toxischer, einfach zu handhabender, stabiler und sicherer Feststoff, der zur Oxidation oder Chlorierung in großem Maßstab angewendet wird.<sup>[70]</sup> Überschüssige Isocyanursäurederivate konnten durch Filtration über Celite® entfernt werden. Die Reinheit des meist in hohen Ausbeuten erhaltenen Rohprodukts von **57d** schwankte jedoch, was in vielen Fällen nur zu geringem Umsatz bei der folgenden Photocycloaddition führte (Abschnitt 2.3.2). Durch wässrige Aufarbeitung der Reaktion konnte die Reinheit in geringem Maße erhöht werden, jedoch wurde häufig die Bildung einer Emulsion, welche die Phasentrennung erschwerte, beobachtet. Aus Gründen der Nachhaltigkeit und zur Vermeidung der Emulsionsbildung wurde der Ersatz von DCM durch andere Lösungsmittel (EtOAc, MTBE, Toluol, ACN) untersucht, wobei Reinheit und Ausbeute jedoch stets niedriger ausfielen (*vide infra*).



(b) Beobachtete Nebenprodukte **66** und **67** bei Methode B:



(c) Versuche zur Reinigung des Aldehyds **57d** über die Bisulfit-Additionsverbindung **68**:



**Schema 2.5:** Verschiedene Methoden zur Synthese des Aldehyds **57d** (a) und beobachtete Nebenreaktionen bei Methode B (b) sowie die Versuche zur Reinigung des Aldehyds **57d** über die Bisulfit-Additionsverbindung **68** (c). <sup>a</sup>Dieser Versuch wurde von [REDACTED] durchgeführt. <sup>b</sup>Die Arbeiten an diesem Versuch wurden gemeinsam mit [REDACTED] durchgeführt.

Trotz eines sorgfältigen Ausschlusses von Feuchtigkeit wurde des Öfteren die Überoxidation zur Säure **66** beobachtet. De Luca *et al.*<sup>[71]</sup> berichteten, dass Aldehyde in Gegenwart von TCCA und H<sub>2</sub>O auch unter Abwesenheit von TEMPO zu Säuren oxidiert werden können, wobei HOCl als relevantes Agens vermutet wurde. Folglich war eine quantitative Abtrennung der restlichen

Isocyanursäurederivate vor der wässrigen Aufarbeitung der Reaktion wichtig, um eine nachträgliche Überoxidation zu vermeiden. Als weiteres Nebenprodukt wurde die Bildung des Esters **67** in Spuren (Schema 2.5b) beobachtet. Verschiedene Gruppen zeigten, dass die TEMPO-vermittelte oxidative Estersynthese in Gegenwart von Pyridin zur Hauptreaktion werden kann.<sup>[66b, 67b, 72]</sup> Die Bildung des Esters erfolgte wahrscheinlich aus der Reaktion des Aldehyds **57d** mit dem Alkohol **64**, gefolgt von der Oxidation des resultierenden Halbacetals. Neben Konzentrationseffekten scheint die Präsenz eines  $\beta$ -Sauerstoffs die Esterbildung zu begünstigen.<sup>[66b, 67b]</sup> Dessen Rolle könnte auf einer Erhöhung der Elektrophilie der Carbonylgruppe oder auf der Stabilisierung des Halbacetalintermediats durch eine intramolekulare H-Brücke beruhen (Schema 2.5b).

Die Reinigung des Aldehyds **57d** konnte bei Methode A und B sowohl per Säulenchromatographie als auch durch Destillation erfolgen, wobei die destillative Reinigung weniger zuverlässig war und mit niedrigerer Ausbeute einherging. Als Alternative zur Destillation wurde die Reinigung des Aldehyds über die entsprechende Bisulfit-Additionsverbindung **68** untersucht. Diese konnte mit einer Ausbeute von 75% ausgehend von dem Rohprodukt der Methode B gewonnen werden,<sup>[73]</sup> jedoch war die erneute Freisetzung des Aldehyds problematisch. Unter sauren und basischen Bedingungen wurde stets die Hydrolyse des Carbonats beobachtet. Auch der Einsatz zweiphasiger Systeme zum Abfangen des Aldehyds sowie alternative Methoden unter Verwendung von TMSCl<sup>[73]</sup> oder wässriger Formaldehydlösung lieferten den Aldehyd nur mit geringer Reinheit oder Ausbeute.

Als Alternative zur Synthese von **57d** ausgehend vom Alkohol **64** wurde dessen Herstellung über eine Glycolspaltung ausgehend vom terminal geschützten Glycerin **65** untersucht (Methode C). Letzteres konnte analog zur Synthese von **64** gewonnen werden. Durch Zutropfen von CbzCl in einen Überschuss Glycerin (**63**) konnte mit hoher Selektivität eine primäre Hydroxygruppe geschützt werden. Auch hier konnte das Rohprodukt **65** nach Entfernung des überschüssigen Glycerins und Wechsel des Lösungsmittels zu MeOH direkt weiter umgesetzt werden. Das Rohprodukt der Glycolspaltung enthielt noch geringe Mengen des sekundär geschützten Glycerins, konnte jedoch durch Destillation gereinigt werden. Hierbei war die genaue Kontrolle der Destillationstemperatur und ein rechtzeitiger Abbruch der Destillation von hoher Bedeutung für die Reinheit des Aldehyds, da sonst (gelbliche) Verunreinigungen mit übergingen, welche zu Komplikationen bei der anschließenden Photocycloaddition führen konnten (Abschnitt 2.3.2).

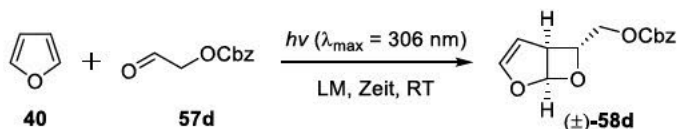
Im direkten Vergleich der verschiedenen Methoden ist die Verwendung von TCCA (technisch,  $\geq 95\%$ ,  $< 100$  €/Kg, sehr giftig für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung)<sup>[69]</sup> dem Einsatz von NaIO<sub>4</sub> ( $\geq 99\%$ , ca. 500 €/kg, sehr giftig für Wasserorganismen)<sup>[69]</sup> zumindest aus ökonomischen Gründen überlegen. Ein ökologischer Vorteil von Methode C war jedoch die vollständige Vermeidung chlorierter Lösungsmittel.<sup>[58]</sup> Zudem veröffentlichte die Gruppe um Waldvogel kürzlich eine umweltverträgliche elektrochemische Methode zur Synthese von Periodat aus Iodid, sodass dieses möglicherweise zukünftig günstiger produziert werden könnte.<sup>[74]</sup> Wie sich später herausstellen sollte, hatte die Reinheit des Aldehyds einen entscheidenden Einfluss auf die darauffolgende Photocycloaddition und somit indirekt auch auf die anschließend geplante Hydrierung (Abschnitt 2.3.2). Dies führte bei der anfänglichen Entwicklung der Eintopfreaktion zu vielen Misserfolgen bei den Versuchen die einzelnen Schritte zu teleskopieren und führte dazu, dass jede Charge des Aldehyds, die über einen leicht abgewandelten Syntheseweg hergestellt wurde, einzeln für die Eintopfreaktion evaluiert werden musste. Neben ökonomischen und ökologischen Überlegungen war es daher besonders wichtig eine Syntheseroute zu wählen, über die der Aldehyd zuverlässig in hoher Reinheit und ohne chromatographische Reinigung hergestellt werden konnte. Da sich Methode C unter vorsichtiger

Einhaltung der Bedingungen für die Destillation als zuverlässigste Variante zur Synthese des Aldehyds **57d** im zweistelligen Grammaßstab (32 g) herausstellte, wurde aus diesen Gründen die Verwendung von  $\text{NaIO}_4$  in Kauf genommen.

### 2.3.2 Entwicklung der Eintopfreaktion

Mit ausreichenden Mengen des Aldehyds **57d** konnte im nächsten Schritt die Paternò-Büchi-Reaktion untersucht werden (Tabelle 2.1). Die Reaktion von **57d** mit Furan (**40**), welches gleichzeitig als Lösungsmittel diente, führte nach 20 h Bestrahlungszeit zu vollständigem Umsatz zum Cycloaddukt ( $\pm$ )-**58d** (Eintrag 1), ohne dass dabei eine Zersetzung des Aldehyds **57d** per Norrish Typ II-Reaktion beobachtet wurde (vgl. Abschnitt 2.3.1). Um die Kosten dieses Reaktionsschrittes weiter zu senken wurde der Einsatz von stöchiometrischen Mengen Furan (**40**) in Kombination mit verschiedenen Lösungsmitteln untersucht (Einträge 2–4). Unter Verwendung von nur einem Äquivalent Furan (**40**) in DCM konnte bei leicht erhöhter Reaktionszeit ein hoher, aber nicht vollständiger Umsatz erreicht werden (Eintrag 2). Das nicht halogenierte Lösungsmittel MTBE lieferte vergleichbare Ergebnisse (Eintrag 4) und wurde für die weitere Reaktionsoptimierung herangezogen. Durch sukzessive Erhöhung des Furangehalts (Einträge 5 und 6) bis auf fünf Äquivalente konnte schließlich nach 20 h Bestrahlungszeit ein vollständiger Umsatz erreicht werden, wobei das Produkt ( $\pm$ )-**58d** mit einer Ausbeute von 93% isoliert wurde (Eintrag 6). Es wurde ausschließlich das *exo*-Produkt beobachtet. Da aus Vorarbeiten<sup>[59, 62]</sup> bereits bekannt war, dass MTBE ein geeignetes Lösungsmittel für die abschließend geplante enzymatische Racemattrennung ist, wurde dieses auch bei der Optimierung des nächsten Reaktionsschrittes berücksichtigt.

Tabelle 2.1: Optimierung der Paternò-Büchi-Reaktion von **40** und **57d**.



Nr.	Lösungsmittel	Verhältnis 40:57d	Zeit [h]	Umsatz [%] <sup>a</sup>
1 <sup>b</sup>	Furan	-	20	> 99 (93) <sup>c</sup>
2 <sup>d</sup>	DCM	1:1	24	90
3 <sup>d</sup>	Hexan	1:1	24	21
4 <sup>b</sup>	MTBE	1:1	24	90
5 <sup>d</sup>	MTBE	2:1	24	92
6 <sup>b</sup>	MTBE	5:1	20	> 99 (93) <sup>c</sup>

Reaktionsbedingungen: **57d** (1 mmol), entgastes Lösungsmittel (5 mL), Rayonet-Reaktor ( $\lambda_{\text{max}} = 306 \text{ nm}$ ), RT. <sup>a</sup>Umsatz bezogen auf **57d**, bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie. <sup>b</sup>Die Arbeiten an diesem Versuch wurden gemeinsam mit [redacted] durchgeführt. <sup>c</sup>Isolierte Ausbeute in Klammern. <sup>d</sup>Dieser Versuch wurde von [redacted] durchgeführt.

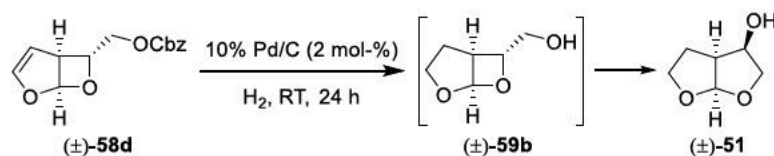
Ein wichtiger Parameter für den schnellen und hohen Reaktionsumsatz war die Reinheit des Aldehyds **57d**. Aus diesem Grund konnten die Rohprodukte der obigen Aldehydsynthesen im Regelfall nicht ohne vorherige Reinigung eingesetzt werden. Bereits geringe Mengen (gelblicher) Verunreinigungen, die zum Beispiel bei der Destillation auftreten konnten (Abschnitt 2.3.1), führten zu verringerter Reaktionsgeschwindigkeit oder verhinderten gar, dass vollständiger Umsatz erreicht wurde. Dies könnte an dem ohnehin geringen Extinktionskoeffizienten des  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergangs aliphatischer Aldehyde liegen (siehe Abschnitt 1.1.3). Es ist auch bekannt, dass TEMPO, welches teilweise zur Synthese des Aldehyds verwendet wurde, angeregte Carbonylverbindungen quenchen und somit

Photocycloadditionen verlangsamen oder unterbinden kann.<sup>[75]</sup> Bei UV-photochemischen Reaktion können bei langer Reaktionszeit verstärkt polymere Verunreinigungen auftreten, die ihrerseits Strahlung absorbieren und so den weiteren Reaktionsfortschritt inhibieren. Daher sollte die Bestrahlungszeit so kurz wie möglich aber gleichzeitig so lange wie nötig gehalten werden, um einen vollständigen Umsatz zu erreichen. Um dies zu gewährleisten, empfahl sich die sorgfältige Kontrolle des Reaktionsumsatzes per <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie. In einigen Fällen wurden Komplikationen im darauffolgenden Hydrierungsschritt beobachtet, welche möglicherweise auf polymere Verunreinigungen zurückzuführen waren (*vide infra*).

Das Cycloaddukt (±)-58d war in neutraler oder basischer Lösung über mehrere Tage stabil. Im Gefrierschrank bei -24 °C erstarrte es teilweise und konnte über mehrere Monate gelagert werden, zersetzte sich dabei jedoch langsam. In deuteriertem Chloroform begann bereits nach einem Tag die Zersetzung zu 40 und 57d. Diese Beobachtung wurde bereits zuvor bei ähnlichen Cycloaddukten von D'Auria *et al.* gemacht, die vermuteten, dass die Stabilität erheblich von der Qualität des Lösungsmittels abhängig sei.<sup>[32c]</sup> Es wurde ebenfalls von der retrograden Zersetzung solcher Cycloaddukte in Gegenwart von Säuren<sup>[63]</sup> oder durch Chromatographie berichtet.<sup>[76]</sup>

Im nächsten Schritt wurde die Hydrierung von (±)-58d untersucht (Tabelle 2.2). In Gegenwart einer Base (Einträge 1 und 3) konnte der Alkohol (±)-59b als Intermediat beobachtet werden. Bei der Reinigung durch Säulenchromatographie lagerte sich (±)-59b in den racemischen Alkohol 51 um. Neben der Hydrogenolyse der Cbz-Gruppe erfolgte in basischer methanolischer Lösung (Eintrag 1) auch eine methanolytische Abspaltung der Schutzgruppe, was schlussendlich ebenfalls zur Bildung von (±)-59b bzw. (±)-51 führte, jedoch auch die Bildung von Benzylalkohol als Nebenprodukt zur Folge hatte. In neutraler Umgebung (Einträge 2, 4 und 5) fand im Zuge der Hydrierung eine unmittelbare Umlagerung zu (±)-51 statt.<sup>[56d, 77]</sup>

**Tabelle 2.2:** Optimierung der Reaktionsbedingungen für die katalytische Hydrierung von (±)-58d.



Nr.	Reaktionsbedingungen	Ausbeute von (±)-51 [%] <sup>a</sup>
1 <sup>b</sup>	MeOH, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1 Äq.)	82
2 <sup>b</sup>	MeOH	84
3 <sup>b</sup>	MTBE, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1 Äq.)	67
4 <sup>c</sup>	MTBE	90
5	THF	27

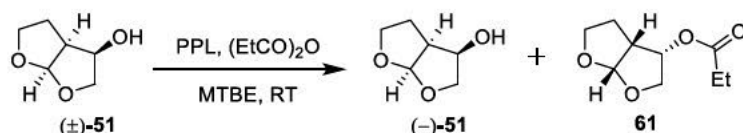
Reaktionsbedingungen: 58d (1 mmol), Lösungsmittel (10 mL). <sup>a</sup>Isolierte Ausbeuten. <sup>b</sup>Dieser Versuch wurde von [REDACTED] durchgeführt. <sup>c</sup>Die Arbeiten an diesem Versuch wurden gemeinsam mit [REDACTED] durchgeführt.

Auch bei diesem Schritt schien die Qualität des Rohprodukts der Vorstufe (±)-58d von Bedeutung zu sein. In Einzelfällen wurde eine verminderte Hydrierleistung beobachtet, welche vermutlich auf polymere Verunreinigungen aus dem vorherigen Schritt zurückzuführen waren. Wenn die Hydrierung nicht nach wenigen Tagen zu vollen Umsatz gekommen war, fiel die Ausbeute an (±)-51 niedriger aus, was möglicherweise an der begrenzten Stabilität von (±)-58d lag. In einem Fall wurde die Aggregation des Katalysators zu einem dunklen, pastösen Lack beobachtet. Nach Behandlung dieser Probe mit Hexan,<sup>[38]</sup> Filtration über Celite® und erneuter Zugabe von Pd/C konnte die Hydrierung fortgesetzt

werden. Dies bekräftigte die Vermutung, dass polymere Verunreinigungen aus der Vorstufe für die beobachteten Abweichungen verantwortlich waren.

Die Reaktionsbedingungen für die enzymatische Racemattrennung wurden im Rahmen der Diplomarbeit ermittelt und sind der Vollständigkeit halber mit aufgeführt (Tabelle 2.3, Eintrag 1).<sup>[59]</sup> Diese wurden in gemeinsamer Arbeit mit [REDACTED] geringfügig weiterentwickelt. Um die Reaktion kosteneffizienter zu machen, wurde die eingesetzte Menge der Schweinepankreaslipase (PPL) und des Acylierungsreagenz gegenüber den ursprünglichen Bedingungen (Eintrag 1)<sup>[59]</sup> deutlich gesenkt (Eintrag 2), wobei eine Erhöhung der Reaktionszeit in Kauf genommen wurde. Dabei wurde ebenfalls eine leichte Steigerung des Enantiomerenüberschusses beobachtet. Die enzymatische Racemattrennung konnte an die Hydrierung von (±)-58d zu (±)-51 ohne weitere Reinigung des Rohprodukts angeschlossen werden (Eintrag 3). Zu diesem Zweck wurde lediglich die Wasserstoffatmosphäre gegen Stickstoff ausgetauscht. Bei Verwendung von Anhydriden als Acylierungsreagenzien war keine vorherige Entfernung des Pd/C nötig. Interessanterweise wurde unter diesen Bedingungen kein Umsatz mit Vinylacetat als Acylierungsreagenz beobachtet. Dies könnte durch eine Koordination an Pd erklärt werden. Wurde dieser Ansatz filtriert und erneut mit Pd/C aber zusätzlich mit Acetanhydrid versetzt, so erfolgte die Racemattrennung problemlos.

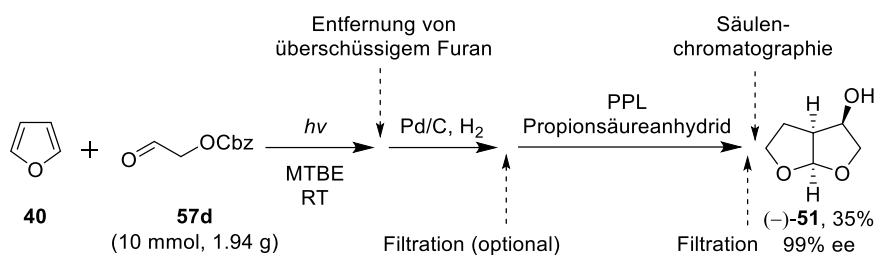
**Tabelle 2.3:** Weitere Optimierung der enzymatischen Racemattrennung von (±)-51.



Nr.	PPL (% w/w)	(EtCO) <sub>2</sub> O (Äq.)	Zeit [h]	Umsatz [%] <sup>a</sup>	ee von (-)-51 [%] <sup>b</sup>
1 <sup>[59]</sup>	50	3	24	52	97
2 <sup>c</sup>	10	1	48	51 (43) <sup>d</sup>	99
3 <sup>c,e</sup>	10	1	48	51	> 99

Reaktionsbedingungen: (±)-51 (1 mmol), Lösungsmittel (10 mL). <sup>a</sup>Bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie. <sup>b</sup>Bestimmt mittels chiraler Gaschromatographie. <sup>c</sup>Die Arbeiten an diesem Versuch wurden gemeinsam mit [REDACTED] durchgeführt. <sup>d</sup>Isolierte Ausbeute in Klammern. <sup>e</sup>Eintopfreaktion ausgehend von (±)-58d.

Schlussendlich wurde die Paternò-Büchi-Reaktion in die Eintopfreaktion aus Hydrierung und Racemattrennung integriert. Auf diese Weise wurde eine teleskopierte Eintopfsynthese des Bis-THF-Alkohols (-)-51 ausgehend von Furan (40) und Aldehyd 57d geschaffen, welche im Gramm-Maßstab durchgeführt werden konnte (Schema 2.6). Nach Bestrahlung dieser beiden Komponenten in MTBE wurde überschüssiges Furan (40) unter reduziertem Druck entfernt. Es wurde Pd/C und bei Bedarf weiterer MTBE zugegeben und das Reaktionsgemisch unter Wasserstoffatmosphäre hydriert. Nach Austausch der Atmosphäre gegen Stickstoff konnte der Katalysator in einem optionalen Filtrationsschritt entfernt oder direkt das Enzym (PPL) zusammen mit Propionsäureanhydrid zugegeben werden. Im Anschluss an die enzymatische Racemattrennung wurden das Enzym und der Pd-Katalysator durch Filtration entfernt. Durch einen abschließenden säulenchromatographischen Reinigungsschritt zur Separation des Esters 61 und zur Entfernung geringfügiger Verunreinigungen und überschüssigem Acylierungsreagenz wurde der Bis-THF-Alkohol (-)-51 in bis zu 35% Ausbeute und 99% ee erhalten.



**Schema 2.6:** In gemeinsamer Arbeit mit [REDACTED] entwickelte Eintopfsynthese von (-)-**51**.<sup>[39]</sup>

Ein Vorteil dieser Syntheseroute war die Verwendung kostengünstiger und nachhaltiger Ausgangsverbindungen (Furan, Aldehyd aus Ethylenglycol oder Glycerin), Reagenzien ( $H_2$ , Propionsäureanhydrid) und Katalysatoren (Pd/C, PPL). Furan, Glycerin und Ethylenglycol können aus nachwachsenden Rohstoffen gewonnen werden<sup>[78]</sup> und erfüllen somit die Kriterien der Xylochemie,<sup>[79]</sup> einem von [REDACTED] (University of Alabama) und [REDACTED] (JGU Mainz) entwickelten Konzept zur effizienteren Nutzung natürlich vorkommender Kohlenstoffquellen. Reaktionsschritte mit hoher Atomökonomie,<sup>[80]</sup> wie die Paternò-Büchi-Reaktion und die Hydrierung sowie potentielle Recyclingoptionen für Furan, Pd/C und die Lipase unterstreichen die Nachhaltigkeit dieser Route. Die enzymatische Racemattrennung erwies sich als robuste Methode, um zuverlässig einen hohen Enantiomerenüberschuss zu erhalten. Inklusive der Synthese des Aldehyds **57d** war lediglich ein einziger chromatographischer Reinigungsschritt am Ende der Sequenz notwendig. Abgesehen von diesem ermöglichte die Eintopfreaktion einen minimalen Lösungsmittelbedarf und eine minimale Anzahl an Reinigungsschritten.

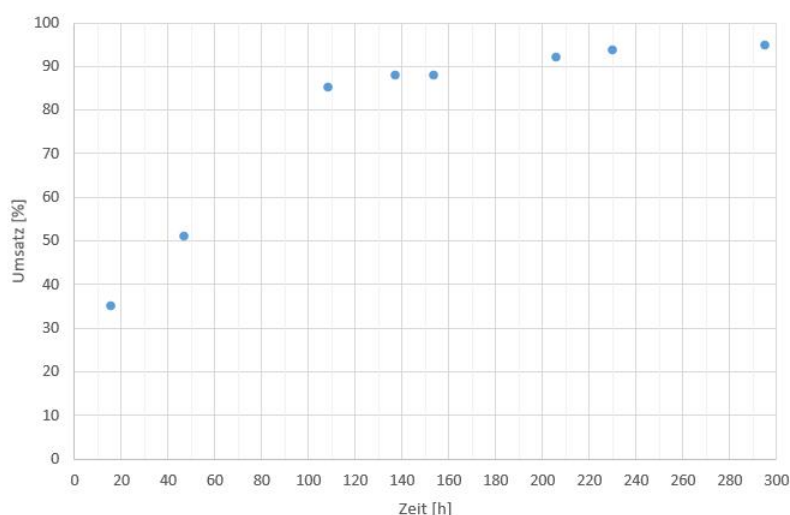
Bezüglich der Anzahl der Stufen, Reinigungsschritte und erhaltenen Ausbeute ist die entwickelte Methode mit denen in Schema 2.1 vergleichbar. Entscheidende Vorteile sind die geringen Kosten und die deutlich höhere Nachhaltigkeit aufgrund der konsequenten Vermeidung halogenierter Lösungsmittel.<sup>[58]</sup> Die Methoden in Schema 2.1 beruhen ebenfalls auf hoch enantioselektiven enzymatischen Racemattrennungen, jedoch war die Diastereoselektivität in allen Beispielen niedriger als bei der hier verwendeten hoch *exo*-selektiven Paternò-Büchi-Reaktion. Zusammengefasst erwies sich die entwickelte Route im direkten Vergleich zu den bisherigen Methoden als einer der effizientesten und nachhaltigsten Syntheserouten.<sup>[39]</sup> Möglicherweise motivierte dies die Gruppe um Arun K. Ghosh, der den Hexahydrofurofuranol-Baustein (-)-**51** erstmals als Ligand für HIV-Protease-Inhibitoren anwendete (Abschnitt 2.1.2),<sup>[53a, 53b, 53d]</sup> für die kürzlich veröffentlichte Synthese eines Hexahydro-4*H*-fuopyranol-Liganden eine analoge Strategie zu verwenden.<sup>[81]</sup>

Verbesserungsbedürftig war nach wie vor die Syntheseroute des Aldehyds **57d**, da der Einsatz von  $NaIO_4$  die Kosteneffizienz und die Nachhaltigkeit der Route senkt. Dieses Problem könnte möglicherweise durch die weiter oben beschriebene elektrochemische Synthese von Periodat von Waldvogel *et al.* umgangen werden.<sup>[74]</sup> Alternativ könnte die Verwendung recycelbarer, immobilisierter TEMPO-Derivate<sup>[65, 82]</sup> oder katalytischer Oxidationsmethoden mit Sauerstoff als terminalem Oxidationsmittel<sup>[83]</sup> zum Einsatz kommen. Ein Nachteil der enzymatischen Racemattrennung war die Limitierung der Ausbeute des gewünschten Enantiomers auf maximal 50%. Der Einsatz der Schweinepankreaslipase (PPL) ist ein Ausschlusskriterium für Bevölkerungsgruppen, welche die Verwendung von Produkten aus Schweinen aus religiösen oder ideologischen Gründen ablehnen. Weiterhin gibt es medizinische Vorbehalte bezüglich der Verwendung tierischer Enzyme, z.B. die Möglichkeit der Übertragung von Krankheiten.<sup>[84]</sup> Diese Einschränkung kann jedoch durch Verwendung der etwas weniger kosteneffizienten *Pseudomonas Cepacia*-Lipase (PCL) umgangen werden.<sup>[53b, 53h, 56a, 59, 62]</sup> Ein Nachteil der Eintopfreaktion war die geringe Robustheit, da sich Probleme

aus vorhergehenden Syntheseschritten wie beispielsweise Verunreinigungen im Aldehyd (*vide supra*) auf die folgenden Schritte auswirkten. Die Skalierbarkeit der Reaktion war durch den übrigen chromatographischen Reinigungsschritt und durch die Photocycloaddition begrenzt. Diese beiden Faktoren wurden im folgenden Abschnitt weiter untersucht.

### 2.3.3 Weitere Verbesserungsansätze

Um die Skalierbarkeit der entwickelten Eintopfreaktion zu untersuchen und einige der oben genannten Probleme zu beheben, wurden weitere Verbesserungsansätze verfolgt. Zunächst wurde versucht, die Eintopfreaktion analog zu Schema 2.6, aber in größerem Maßstab, ausgehend von 31.8 g (164 mmol) Aldehyd **57d**, durchzuführen. Der bisher verwendete Rayonet-Photoreaktor war hinsichtlich des anwendbaren Volumens begrenzt, sodass die Paternò-Büchi-Reaktion in einem Tauchreaktor mit einem 150 W Quecksilber-Mitteldruckstrahler durchgeführt wurde (Abbildung 2.3, links). Die Grafik in Abbildung 2.3 (rechts) zeigt den Reaktionsumsatz, bestimmt per  $^1\text{H-NMR}$ , in Abhängigkeit von der Bestrahlungszeit. Nach 4.5 Tagen (108 h) wurde ein Umsatz von 85% erreicht. Danach stieg der Umsatz zunehmend langsamer an, was einerseits an den sich bildenden (gelb-orangefarbenen) Verunreinigungen in der Reaktionslösung gelegen haben könnte und andererseits daran, dass sich das Cycloaddukt bereits wieder zersetzte. Ein weiteres Problem war, dass der Kühlfinger der Tauchlampe mehrmals entfernt und gereinigt werden musste, da sich ein gelb-brauner Film an der Glaswand absetzte. Zum Ausschluss von Sauerstoff wurde ein geringer  $\text{N}_2$ -Strom durch die Lösung geleitet. Dies führte jedoch aufgrund der langen Reaktionszeit dazu, dass Lösungsmittel und Furan verdampften und folglich nachgegeben werden mussten. Die Reaktion wurde bei einem Umsatz 95% abgebrochen. Ein Versuch das Reaktionsgemisch der darauffolgenden Hydrierung zu unterwerfen, führte zur Bildung eines komplexen Gemischs, indem nach vier Tagen Reaktionszeit kein Edukt, wenig Produkt und viele verschiedene, nicht identifizierte Verbindungen enthalten waren. Unabhängig davon war eine so lange Bestrahlungszeit ineffizient und nicht praktikabel.

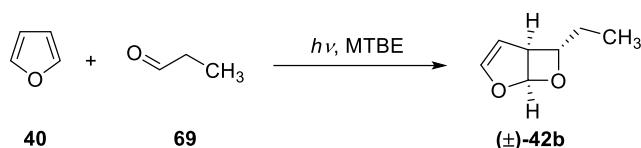


**Abbildung 2.3:** Paternò-Büchi-Reaktion ausgehend von 31.8 g Aldehyd **57d**: Reaktionsaufbau (links) und Abhängigkeit des Umsatzes von der Bestrahlungszeit (rechts).

Um das Problem des sich bildenden Polymerfilms zu vermeiden, wurden Reaktorsysteme getestet, bei denen kein direkter Kontakt zwischen Reaktionslösung und (Kühlfinger) der Lampe besteht. Hierzu zählen Fallfilmreaktoren und kontinuierliche Flussreaktoren, die außerdem für eine effiziente Bestrahlung bekannt sind. Letztere haben zudem den Vorteil, dass sie leichter skalierbar sind. Auf

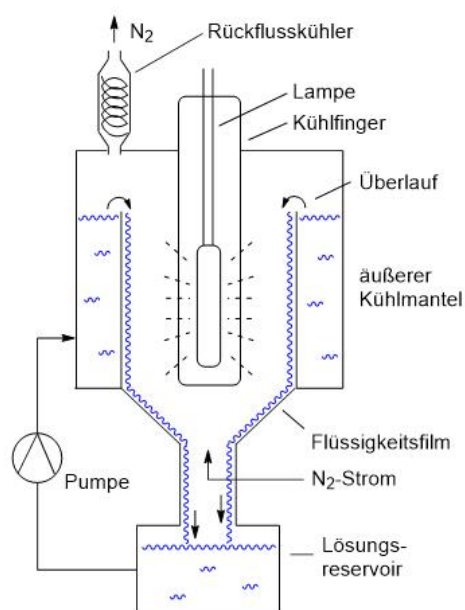


weitere Vorteile und Anwendungen von Flussreaktoren wird im Abschnitt 3.3.4 eingegangen. Um nicht erneut große Mengen des Aldehyds **57d** zu verbrauchen, wurde die Paternò-Büchi-Reaktion für beide Reaktortypen an der prototypischen Reaktion von Furan (**40**) und Propanal (**69**) untersucht (Schema 2.7).



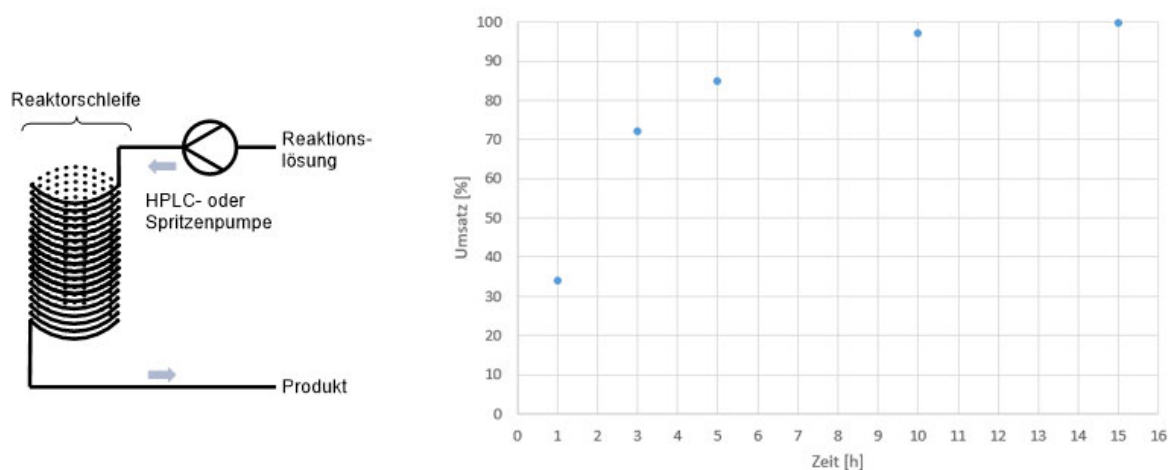
**Schema 2.7:** Prototypische Testreaktion zur Evaluierung der Paternò-Büchi-Reaktion im Fallfilmreaktor und im kontinuierlichen Flussreaktor.

Bei Fallfilmreaktoren wird die Reaktionslösung durch eine Pumpe vom Lösungsreservoir in einen kranzförmigen Behälter gepumpt, in dessen Mitte sich der Kühlfinger mit der Lampe (hier 700 W Quecksilber-Mitteldruckstrahler) befindet. Die Lösung „fällt“ über einen inneren Zylinder und bildet auf dessen Innenseite einen dünnen Flüssigkeitsfilm, der von der Lampe bestrahlt wird (Abbildung 2.4, links). Anschließend sammelt sich das Lösungsmittel wieder im Lösungsreservoir. Zum Ausschluss von Sauerstoff wurde ein schwacher Stickstoffstrom durch den Reaktor geleitet. Um das Entweichen flüchtiger Komponenten zu verhindern, wurde ein Rückflusskühler auf den N<sub>2</sub>-Auslass gesetzt. Trotz der theoretisch sehr effizienten Bestrahlung des dünnen Flüssigkeitsfilms verlief auch hier die Reaktion nur sehr langsam (38% Umsatz nach 17 h und 43% Umsatz nach 25 h), weshalb auch dieser Ansatz nicht weiterverfolgt wurde. Der niedrige Umsatz könnte dadurch erklärt werden, dass immer nur ein sehr kleines Volumen der Reaktionslösung für einen sehr kurzen Moment bestrahlt und anschließend wieder mit der restlichen Lösung vereint wurde. Damit **69** während der Lebenszeit des angeregten Zustands mit **40** reagieren konnte, war neben der effizienten Bestrahlung auch eine intensive Durchmischung notwendig, was möglicherweise nicht durch den fallenden Flüssigkeitsfilm innerhalb der kurzen Bestrahlungszeit gegeben war. Da **40** und **69** flüchtige Verbindungen sind, wäre es außerdem denkbar, dass diese trotz Kühlung in signifikanten Mengen an der Oberfläche des fallenden Flüssigkeitsfilms verdampften.



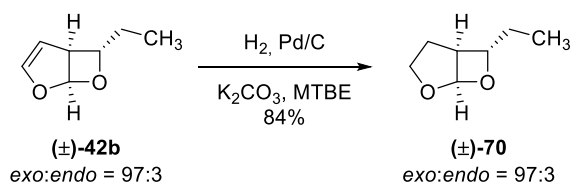
**Abbildung 2.4:** Links: Schematische Darstellung der Funktionsweise des UV-Fallfilmreaktors. Rechts: Fotos des Reaktors (die Fotos wurden beim Aufbau und Test des Reaktors gemacht, sodass nicht alle Bauteile gezeigt sind).

Als weiterer Reaktortyp wurde ein kontinuierlicher Flussreaktor getestet. Dieser bestand aus einer zylinderförmigen Reaktorschleife aus einer Kapillare aus FEP (*Fluorinated ethylene propylene* bzw. Tetrafluorethylen-Hexafluorpropylen-Copolymer, Innendurchmesser 1.00 mm, Außendurchmesser: 1.59 mm, siehe auch Abschnitt 4.1.2), welche je nach verwendeter Strahlungsquelle von innen oder außen bestrahlt werden konnte. Die Reaktionslösung wurde mit einer Spritzen- oder HPLC-Pumpe durch die Schleife gepumpt (Abbildung 2.5, links). Im Vergleich zum Fallfilmreaktor wurde die bestrahlte Lösung nicht mehr mit der restlichen Lösung vereint, sondern getrennt gesammelt. Die Schleife wurde zur Bestrahlung in den Rayonet-Photoreaktor gehängt (Abbildung 4.4 in Abschnitt 4.1.2). Durch Anpassung der Flussrate wurde anschließend der Reaktionsumsatz in Abhängigkeit von der Aufenthaltszeit  $t_R$  in der Reaktorschleife (Volumen = 17.5 mL) untersucht (Abbildung 2.5, rechts). Bei  $t_R = 15$  h wurde vollständiger Umsatz (> 99%) bei einmaligem Durchleiten der Reaktionslösung durch die Schleife erreicht, was einer Flussrate von 1.16 mL/h entsprach. Die *exo*-Selektivität der Cycloaddition von **69** mit **40** zu **42b** war etwas geringer (*exo:endo* = 97:3) als die der Reaktion von **57d** mit **40** zu **58d** (ausschließlich *exo* beobachtet, *vide supra*), was wahrscheinlich an dem geringeren sterischen Anspruch der Ethylgruppe lag (siehe auch Schema 1.5). Beim photochemischen Reaktionsschritt der Eintopfsequenz (Schema 2.6) wurde 0.28 mmol Edukt pro Stunde umgesetzt. Der Flussreaktor hingegen war in der Lage 1.14 mmol Edukt pro Stunde umzusetzen und war somit hinsichtlich der Produktivität um den Faktor vier überlegen.



**Abbildung 2.5:** Schematischer Aufbau des UV-Flussreaktors (links) und Reaktionsumsatz in Abhängigkeit von der Aufenthaltszeit (rechts).

Im nächsten Schritt wurde getestet, ob das Produkt **42b** der Cycloaddition im Flussreaktor auch für die Hydrierung eingesetzt werden konnte. Um ein einheitliches Produkt zu erhalten, wurde eine Öffnung des Acetals durch Zugabe von  $K_2CO_3$  unterbunden (Schema 2.8). Dabei wurde das Acetal **70** in 84% Ausbeute erhalten.



**Schema 2.8:** Hydrierung des Produkts **42b**, das durch Cycloaddition im Flussreaktor erhalten wurde.

Abschließend konnte mit diesen Versuchen gezeigt werden, dass die Paternò-Büchi-Reaktion in einem selbstgebauten Flussreaktor mit hoher Produktivität durchgeführt werden kann. Da der Flussreaktor

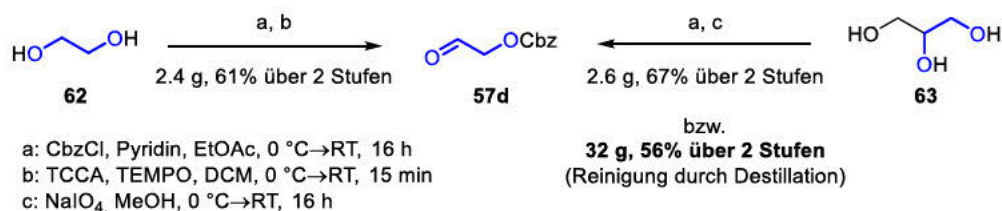
zumindest theoretisch kontinuierlich betrieben werden kann, können auf diese Weise Probleme bei der Skalierbarkeit der Photocycloaddition umgangen werden. Alternativ könnten mehrere kleine Batch- oder Flussreaktoren parallel betrieben werden.

Anstelle der Säulenchromatographie wurde in Zusammenarbeit mit [REDACTED] die Möglichkeit zur extraktiven Reinigung und Isolierung des Alkohols (-)-**51** am Ende der Eintopfsequenz untersucht (Schema 2.6). In Vorarbeiten von Yu *et al.*<sup>[53h]</sup> und der Diplomarbeit<sup>[59]</sup> wurde ein Toluol/Wasser-Gemisch als mögliches System ermittelt, wobei der Alkohol (-)-**51** in der wässrigen Phase und der Ester **61** in der organischen Phase angereichert werden sollte. Problematisch war jedoch den Alkohol (-)-**51** selektiv in der wässrigen Phase anzureichern. Während sich der Ester **61** vorzugsweise in der organischen Phase anreicherte, war (-)-**51** gut in beiden Phasen löslich. Durch mehrmaliges Waschen der organischen Phase mit Wasser konnte (-)-**51** zwar verstärkt in der wässrigen Phase angereichert werden, auf diese Weise wurden jedoch auch zunehmend mehr Ester **61**, restliches Propionsäureanhydrid sowie Propionsäure und geringfügige Verunreinigungen aus den vorhergehenden Reaktionsschritten der Eintopfreaktion in der wässrigen Phase angereichert. Eine Umgehung des chromatographischen Reinigungsschritts durch Extraktion kann wahrscheinlich nur durch eine Änderung der Reaktionsbedingungen für die enzymatische Racemattrennung erfolgen. Entsprechende Untersuchungen werden im Arbeitskreis um [REDACTED] (University of the Witwatersrand, Johannesburg) fortgesetzt.



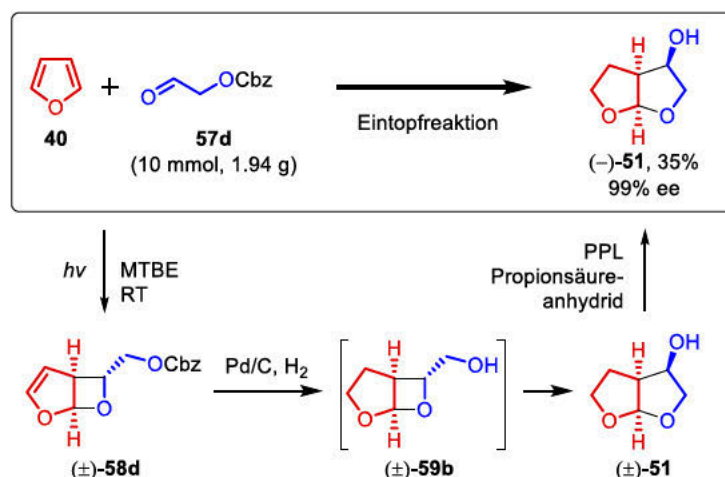
## 2.4 Zusammenfassung

Ziel dieses Projekts war es eine möglichst kosteneffiziente und gleichzeitig umweltverträgliche Syntheseroute für den Bis-THF-Alkohol (–)-51 zu entwickeln, welcher ein wichtiger Baustein aktueller Proteaseinhibitoren wie Darunavir ist. Zu diesem Zweck wurde in gemeinsamer Arbeit mit [REDACTED] eine Eintopfreaktion, ausgehend von Furan (40) und dem Cbz-geschützten Glycolaldehyd 57d entworfen.<sup>[39]</sup>



Schema 2.9: Synthese des Aldehyds 57d.

Zur Synthese des dafür nötigen Aldehyds 57d wurden zwei zweistufige Methoden entwickelt, deren Schritte teleskopiert werden konnten (Schema 2.9). Die Synthese erfolgte wahlweise ausgehend von Ethylenglycol (62) über eine TEMPO-katalysierte Oxidation oder ausgehend von Glycerin (63) über eine Glycolspaltung. Bei letzterer Route wurde die Verwendung von NaIO<sub>4</sub> zu Lasten der Nachhaltigkeit in Kauf genommen, da der Aldehyd 57d über diesen Weg am zuverlässigsten im Multigrammaßstab gewonnen und durch Destillation gereinigt werden konnte.



Schema 2.10: Eintopfsynthese von (–)-51.

Die Eintopfreaktion setzte sich aus drei teleskopierten Reaktionsschritten zusammen (Schema 2.10). Im ersten Schritt wurde der geschützte Aldehyd 57d mit Furan (40) in einer hoch *exo*-selektiven Paternò-Büchi-Reaktion umgesetzt, welche zum Aufbau der relativen Stereochemie diente. Durch anschließende katalytische Hydrierung wurden die Entfernung der Doppelbindung, die Deblockierung und die Umacetalisierung in einem Schritt vereint. Eine abschließende enzymatische Racemattrennung stellte eine hohe Enantioselektivität sicher. Die Route zeichnet sich durch Verwendung kostengünstiger Edukte, Katalysatoren und Reagenzien sowie mögliche Recyclingoptionen, Vermeidung halogener Lösungsmittel und einem generell minimalen Bedarf an Lösungsmitteln und Reinigungsschritten aus. Somit stellt sie eine günstige und nachhaltige Alternative zu bisherigen Synthesen dar. Eine leichte Skalierbarkeit der Paternò-Büchi-Reaktion könnte durch den Einsatz eines kontinuierlichen Flussreaktors erreicht werden. Hierzu wurden bereits erfolgreiche Tests mit Hilfe

eines selbstgebauten Flussreaktors anhand der Modellreaktion von Propanal (**69**) und Furan (**40**) durchgeführt. Weiterer Verbesserungsbedarf bei der Eintopfreaktion besteht bei der Isolierung und Reinigung von (-)-**51**. Durch einen Ersatz der Säulenchromatographie durch ein extraktives Verfahren könnten Effizienz und Nachhaltigkeit der Route deutlich gesteigert und diese möglicherweise für eine Durchführung in größerem Maßstab zugänglich werden.

# 3 Synthese und Funktionalisierung von Enaminonen

## 3.1 Einleitung

### 3.1.1 Photoredoxkatalyse mit sichtbarem Licht

Bei der Photoredoxkatalyse mit sichtbarem Licht wird Strahlungsenergie in chemische Energie umgewandelt. Dieser Prozess wird durch einen Photokatalysator ermöglicht, der durch Absorption von Licht angeregt wird und anschließend organische Substrate aktivieren kann, welche daraufhin chemische Reaktionen eingehen können.<sup>[85]</sup>

Erste Anwendungen der Photoredoxkatalyse in der organischen Chemie wurden vor etwa 40 Jahren durch die Gruppe um Kellogg demonstriert.<sup>[86]</sup> Während sie seitdem bereits vielfältige Anwendungen im Bereich der Spaltung von Wasser im Sinne von künstlicher Photosynthese,<sup>[87]</sup> der CO<sub>2</sub>-Reduktion<sup>[88]</sup> und bei der Entwicklung neuartiger Materialien für Solarzellen<sup>[89]</sup> und Energiespeicher<sup>[90]</sup> fand, erhielt die Photoredoxkatalyse im Bereich der organischen Synthese zunächst wenig Beachtung.<sup>[85b, 91]</sup> Erst Ende der 2000er erhielt das Forschungsgebiet zunehmend mehr Aufmerksamkeit, wozu insbesondere die Arbeiten von Yoon,<sup>[92]</sup> MacMillan<sup>[93]</sup> und Stephenson<sup>[94]</sup> beitrugen. Seitdem stieg die Zahl der Veröffentlichungen nahezu experimentell an.<sup>[85b, 95]</sup> Mittlerweile hat sich die Photoredoxkatalyse als vielseitige Methode zur Aktivierung organischer Substanzen etabliert und ist zu einem bedeutenden und hochaktiven Forschungsgebiet der organischen Chemie geworden. Hierzu hat sicherlich auch das gesteigerte Interesse an der Entwicklung umweltfreundlicher Reaktionen und der effizienteren Nutzung von nachhaltiger Sonnenenergie geführt, zu dieser man sich einen entscheidenden Beitrag durch die Photoredoxkatalyse erhofft.<sup>[4b, 9a, 91]</sup>

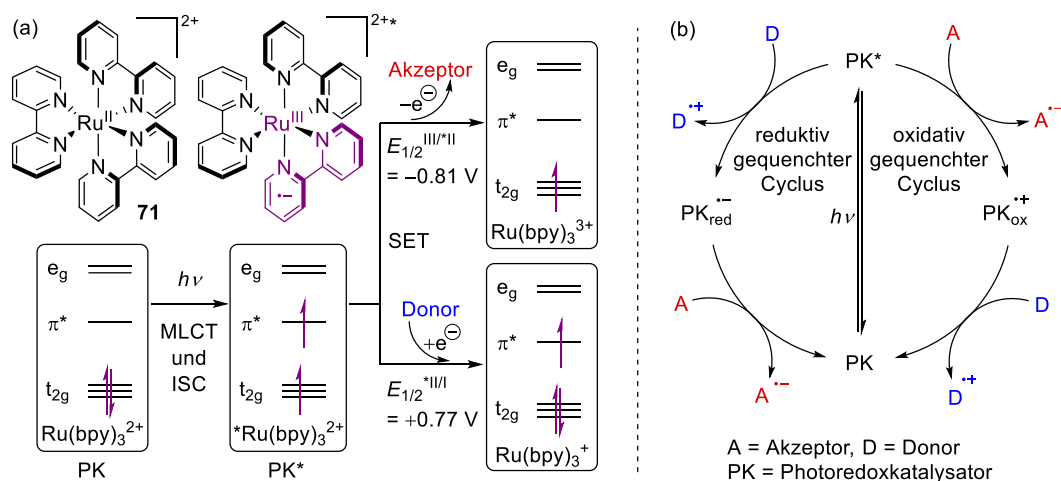
Die folgenden Eigenschaften machen die Photoredoxkatalyse für die organische Synthese interessant:

Die Umwandlung von sichtbarem Licht in chemische Energie kann selektiv und unter milden Bedingungen erfolgen. Viele Reaktionen können so bei Raumtemperatur durchgeführt werden, sodass thermische Nebenreaktionen unterdrückt werden können.<sup>[85a]</sup> Die Verwendung von sichtbarem Licht ermöglicht dabei eine selektive Anregung des Katalysators, da die meisten organischen Verbindungen nicht im sichtbaren Spektralbereich absorbieren.<sup>[85b, 96]</sup> Auch dadurch sind die Reaktionsbedingungen im Regelfall milder und selektiver im Vergleich zu anderen photochemischen Reaktionen, bei denen höherenergetische UV-Strahlung genutzt wird und erfordern nicht entsprechende Sicherheitsmaßnahmen.<sup>[85a, 96]</sup> Sichtbares Licht ist zudem leicht verfügbar, so wird in vielen Veröffentlichungen vom Einsatz einfacher und günstiger Haushaltslampen berichtet.<sup>[9a, 85a]</sup> Alternativ erlauben moderne LEDs mit schmalen Emissionsbanden eine besonders selektive und effiziente Anregung.<sup>[97]</sup> Betrachtet man außerdem die spektrale Verteilung der terrestrischen Sonnenstrahlung, so ist der Anteil des sichtbaren Lichts wesentlich größer (ca. 44 %) als der Anteil der UV-Strahlung (ca. 3%).<sup>[1, 9b]</sup> Im Hinblick auf die Nutzung nachhaltiger Energiequellen ist es von besonderem Interesse die Sonnenergie direkt für die chemische Synthese zu nutzen, anstatt sie zuvor in elektrische Energie umwandeln zu müssen. Die Photoredoxkatalyse könnte zur Weiterentwicklung solcher Technologien beitragen.<sup>[4b, 9a, 9b]</sup>

Der angeregte Katalysator kann sowohl als starkes Oxidations- als auch Reduktionsmittel agieren. Dies ermöglicht nicht nur einen vielseitigen Einsatz, sowohl bei Oxidationen als auch bei Reduktionen, sondern auch die Durchführung redoxneutraler Reaktionen. Bei diesen kann der Katalysator in ein und

derselben Reaktion als temporär generiertes Oxidationsmittel für ein Substrat und gleichzeitig als temporär generiertes Reduktionsmittel für ein anderes Substrat, z.B. an einer anderen Stelle im Reaktionsmechanismus, fungiert.<sup>[85]</sup> Dies ermöglicht vollkommen neuartige und einzigartige Reaktionen, die bei viele traditionellen Methoden nicht möglich sind. Ein solches Beispiel ist die Elektrochemie, bei der das Reaktionsmedium entweder oxidativ oder reduktiv aber nicht beides zur gleichen Zeit sein kann.<sup>[85]</sup>

Die oben beschriebenen Eigenschaften ermöglichen es nicht nur zahlreiche bekannte Reaktionen unter vergleichbar milderen Bedingungen oder unter Vermeidung toxischer Reagenzien durchzuführen, sondern auch neuartige Selektivitäten und Reaktionswege zu eröffnen.<sup>[85, 98]</sup> Beispielsweise sind multikatalytische Strategien möglich, bei denen zwei oder mehr Katalysatorsysteme miteinander interagieren, wobei der Photokatalysator chemoselektiv durch Lichtabsorption adressiert wird.<sup>[85b]</sup> Die als Katalysatoren häufig eingesetzten Polypyridylkomplexe oder organischen Farbstoffen sind heutzutage leicht verfügbar und können durch Modifikation der Liganden bzw. Substituenten auf die jeweiligen Bedürfnisse angepasst werden.<sup>[85b, 91]</sup>



**Schema 3.1:** Vereinfachte Darstellung der Vorgänge bei der Photoredoxkatalyse: Molekülorbitalschema von Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (**71**) (a) und reaktiv bzw. oxidativ gequenchter Katalysezyklus (b).<sup>[9a, 85a, 96, 98]</sup>

Ein Ablauf dieser Vorgänge ist qualitativ in Schema 3.1a am Beispiel von Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (**71**) als prototypischen Photoredoxkatalysator dargestellt.<sup>[9a, 85a, 96, 98]</sup> Durch Absorption eines Photons des sichtbaren Spektralbereichs wird ein Elektron in einem der metallzentrierten t<sub>2g</sub>-Orbitale des Photokatalysators angeregt und in ein ligandenzentriertes π\*-Orbital angehoben. Dieser Vorgang wird als *metal-to-ligand charge-transfer* (MLCT) bezeichnet. In dieser Spezies wurde das Metall effektiv um ein Elektron oxidiert und das Ligandengerüst effektiv um ein Elektron reduziert. Der zunächst besetzte Singulett-MLCT-Zustand unterliegt einem schnellen *intersystem crossing* (ISC) und resultiert im niedrigsten energetischen Triplett-MLCT-Zustand. Aufgrund des verbotenen Übergangs in den Grundzustand ist die Lebensdauer des Triplett-Zustands dieser angeregten Spezies lang genug, um einen *single electron transfer* (SET) mit einem geeigneten Substrat einzugehen. Dabei kann der angeregte Photokatalysator (PK\*) sowohl als Oxidationsmittel als auch als Reduktionsmittel agieren (Schema 3.1b). Diese Tatsache wird durch Betrachtung des Molekülorbitaldiagramms verständlich. Das angeregte Elektron im π\*-Orbital kann an einen geeigneten Akzeptor (A) abgegeben werden, sodass PK\* als Reduktionsmittel agiert. Verbindungen, die ein Elektron von PK\* aufnehmen können, werden als oxidative Quencher bezeichnet. Typische oxidative Quencher sind Viologene, Polyhalomethane, Dinitro- und Dicyanobenzene und Aryldiazoniumsalze.<sup>[85a, 96]</sup> Resultat dieser Reaktion sind das



Radikalanion von A und der oxidierte Katalysator ( $PK_{ox}$ ), welcher wiederum selbst ein starkes Oxidationsmittel ist und ein Elektron von einem geeigneten Donor (D) aufnehmen kann. Hierdurch wird D oxidiert und der Katalysator wieder in den Grundzustand versetzt, sodass der katalytische Cyclus geschlossen wird.

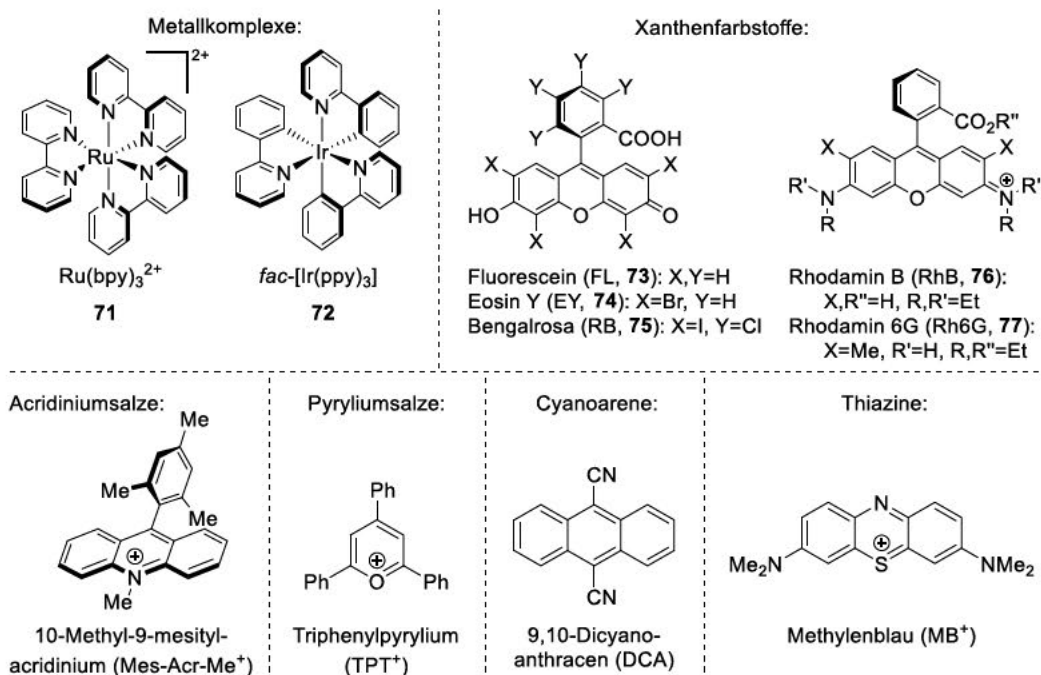
Alternativ zu diesen Vorgängen ist ein reaktiv gequenchter Cyclus möglich: Durch die Anregung eines Elektrons ist auch eine Elektronenlücke im  $t_{2g}$ -Orbital entstanden, sodass der angeregte Photokatalysator ebenfalls als Oxidationsmittel agieren und eine Elektron von einem geeigneten Donor (D) aufnehmen kann und dabei zu  $PK_{red}$  reduziert wird. Typische reductive Quencher sind zum Beispiel tertiäre Amine.<sup>[85a, 96]</sup> Durch einen weiteren SET mit einem Akzeptor (A) wird  $PK_{red}$  wieder in den Grundzustand (PK) versetzt. Als Konkurrenzreaktion zur Regenerierung des Photokatalysators kann der thermische Elektronenrücktransfer (*back electron transfer*, BET) zwischen der reduzierten und der oxidierten Spezies stattfinden, welcher die Effizienz des Katalysezyclus senkt.<sup>[11]</sup>

Zur Quantifizierung der Oxidations- und Reduktionswirkung des angeregten Katalysators wird das Standardreduktionspotential verwendet. Es beschreibt das Potential der elektrochemischen Halbreaktion, geschrieben von der oxidierten zu reduzierten Spezies, z.B.:  $Ru(bpy)_3^{3+} + e^- \rightarrow *Ru(bpy)_3^{2+}$ ;  $E_{1/2}^{III/*II} = -0.81 \text{ V}$ , gegen eine Kalomelektrode (*saturated calomel electrode*, SCE).<sup>[85a]</sup>

Zur einheitlichen Darstellung der Reaktionsmechanismen in dieser Arbeit werden die reduzierten Formen der Katalysatoren konsequent als Radikalanionen ( $PK^{\bullet-}$ ) bezeichnet (Schema 3.1b). Es ist jedoch zu beachten, dass einige Katalysatoren im Grundzustand und im angeregten Zustand als einfache oder zweifache Kationen vorliegen (z.B. **71**) und die reduzierte Form somit ein neutrales Radikal oder ein Radikalkation ist. Zur besseren Abgrenzung von Sensibilisatoren, welche für Energietransferreaktionen genutzt werden, wird der Begriff Photokatalysator in dieser Arbeit für Verbindungen gebraucht, bei denen ein lichtinduzierter Elektronentransfer (PET) im Vordergrund steht.<sup>[11]</sup> Photokatalysatoren können aber prinzipiell auch Energieübertragungsreaktionen eingehen bzw. für diese genutzt werden.<sup>[99]</sup>

Ein geeigneter Photokatalysator sollte einen hohen Absorptionsquerschnitt im Bereich des sichtbaren Lichts aufweisen und der angeregte Zustand sollte in hoher Ausbeute gebildet werden. Die Lebensdauer des angeregten Zustands muss außerdem lang genug sein (z.B. 1100 ns für  $Ru(bpy)_3^{2+}$  (**71**)),<sup>[85a]</sup> sodass der  $PK^*$  zu den Reaktanden diffundieren und bimolekulare Reaktionen eingehen kann, bevor die Relaxation in den Grundzustand stattfindet.<sup>[98]</sup> Damit ein katalytischer Cyclus möglich ist, müssen alle photophysikalischen Prozesse reversibel ablaufen können. Generell sollte der PK unter den Reaktionsbedingungen sowohl thermisch als auch photochemisch stabil sein.

Die Potentiale der verschiedene PK-Spezies (Schema 3.1) müssen mit den gewünschten Reaktanden kompatibel sein. Idealerweise sollten die Eigenschaften des Katalysators, z.B. durch chemische Funktionalisierung auf die jeweilige Reaktion angepasst werden können. Dies kann bei Metallkomplexen durch Variation der Liganden erreicht werden.<sup>[91]</sup> Polypyridiylkomplexe von Ru(II) und Ir(III) erfüllen die genannten Voraussetzungen hervorragend und insbesondere die Eigenschaften von  $Ru(bpy)_3^{2+}$  (**71**) sind seit langem gut untersucht.<sup>[85b, 91]</sup> Daher zählen sie zu den am häufigsten eingesetzten Photokatalysatoren.<sup>[85a, 98]</sup>



**Abbildung 3.1:** Strukturen gängiger Photoredoxkatalysatoren. Die Xanthenfarbstoffe sind in protonierter Form dargestellt. Gegenionen sind nicht gezeigt.<sup>[11, 85a]</sup>

**Tabelle 3.1:** Photophysikalische und elektrochemische Eigenschaften einiger Photokatalysatoren.

PK	$\lambda_{\max}$ [nm]	$\Phi_{\text{ISC}}$	$E_{1/2}$ (PK/PK <sub>red</sub> )	$E_{1/2}$ (PK <sub>ox</sub> /PK)	$E_{1/2}$ (PK <sup>*</sup> /PK <sub>red</sub> )	$E_{1/2}$ (PK <sub>ox</sub> /PK <sup>*</sup> )
<b>71</b>	452 <sup>[85a]</sup>	–	–1.33 <sup>[85a]</sup>	+1.29 <sup>[85a]</sup>	+0.77 <sup>[85a]</sup>	–0.81 <sup>[85a]</sup>
<b>72</b>	375 <sup>[85a]</sup>	–	–2.19 <sup>[85a]</sup>	+0.77 <sup>[85a]</sup>	+0.31 <sup>[85a]</sup>	–1.73 <sup>[85a]</sup>
<b>73</b>	FLH <sub>2</sub> : 437 <sup>a,[100]</sup> FL <sup>2-</sup> : 49 <sup>a,[100]</sup>	0.03 <sup>[101]</sup>	–1.17 <sup>b,[101]</sup>	+0.87 <sup>b,[101]</sup>	S <sub>1</sub> : +1.25 <sup>b,[101]</sup> T <sub>1</sub> : +0.77 <sup>b,[101]</sup>	S <sub>1</sub> : –1.55 <sup>b,[101]</sup> T <sub>1</sub> : –1.07 <sup>b,[101]</sup>
<b>74<sup>c</sup></b>	539 <sup>[102]</sup>	0.32 <sup>b,[103]</sup>	–1.09 <sup>b,[103]</sup>	+0.76 <sup>b,[103]</sup>	S <sub>1</sub> : +1.22 <sup>b,[103]</sup> T <sub>1</sub> : +0.82 <sup>b,[101, 103]</sup>	S <sub>1</sub> : –1.55 <sup>b,[103]</sup> T <sub>1</sub> : –1.15 <sup>b,[101, 103]</sup>
<b>75<sup>c</sup></b>	549 <sup>[102]</sup>	0.77 <sup>b,[101]</sup>	–0.99 <sup>b,[11]</sup>	+0.84 <sup>b,[11]</sup>	S <sub>1</sub> : +1.23 <sup>b,[11, 101]</sup> T <sub>1</sub> : +0.80 <sup>b,[11, 101]</sup>	S <sub>1</sub> : –1.38 <sup>b,[11, 101]</sup> T <sub>1</sub> : –0.96 <sup>b,[11, 101]</sup>
<b>76</b>	550 <sup>a,[104]</sup>	0.12 <sup>b,[101]</sup>	–0.96 <sup>b,[101]</sup>	+0.91 <sup>b,[101]</sup>	S <sub>1</sub> : +1.26 <sup>b,[101]</sup> T <sub>1</sub> : +0.84 <sup>b,[101]</sup>	S <sub>1</sub> : –1.31 <sup>b,[101]</sup> T <sub>1</sub> : –0.89 <sup>b,[101]</sup>
<b>77</b>	530 <sup>d,[105]</sup>	0.002 <sup>a,[105]</sup>	–1.14 <sup>[11]</sup>	+1.23 <sup>[11]</sup>	S <sub>1</sub> : +1.18 <sup>[11]</sup> T <sub>1</sub> : +0.95 <sup>[11]</sup>	S <sub>1</sub> : –1.09 <sup>[11]</sup> T <sub>1</sub> : –0.86 <sup>[11]</sup>

Sofern nicht anders angegeben wurden alle Redoxpotentiale in Acetonitril bei RT gemessen und sind in Volt gegen eine Kalomelektrode (SCE) angegeben.  $\lambda_{\max}$  = Absorptionsmaximum.  $\Phi_{\text{ISC}}$  = Quantenausbeute des ISC. <sup>a</sup>In H<sub>2</sub>O. <sup>b</sup>In MeOH. <sup>c</sup>Dinatriumsalz. <sup>d</sup>In EtOH.

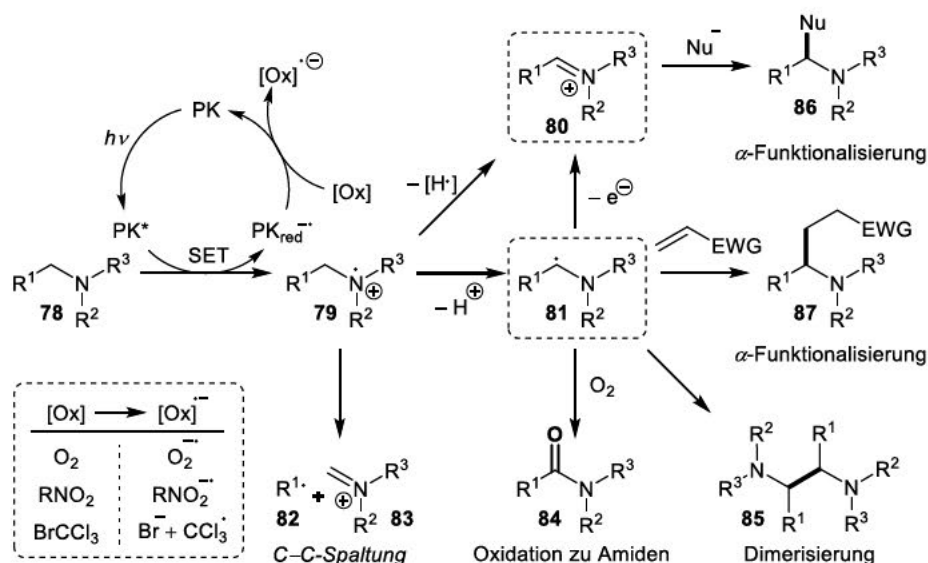
Die Ru- und Ir-Komplexe haben jedoch auch Nachteile. Ru und Ir sind zwei der seltensten Metalle auf der Erde, was entsprechende Reaktionen nicht nur teuer, sondern auch nur begrenzt skalierbar macht. Zudem sind die Metalle selbst in geringen Mengen potentiell toxisch.<sup>[98]</sup> Als Alternative setzen sich zunehmend organische Farbstoffe durch. Diese sind häufig intensiv farbig, sehr stabil in Lösung und haben zum Teil vergleichbare Redoxpotentiale im angeregten Zustand wie viele Metallkomplexe. Ein weiterer Vorteil ist die hohe Diversität, welche aus der leichten Verfügbarkeit und vielseitigen Modifizierbarkeit hervorgeht. Daher werden Organophotoredoxkatalysatoren zunehmend nicht nur als metallfreie Alternativen, sondern auch als vielversprechende Kandidaten für die Entdeckung und Optimierung neuer Methoden angesehen.<sup>[11, 98, 106]</sup> Ein entscheidender Unterschied ist jedoch, dass bei

den meisten organischen Farbstoffen im angeregten Zustand keine Ladungsseparation stattfindet, sodass diese nicht sowohl reduktiv als auch oxidativ gequenchet werden können.<sup>[98]</sup> Bimolekulare Reaktionen finden üblicherweise aus den angeregten  $S_1$ - und  $T_1$ -Zuständen statt, welche eine Lebensdauer von Nano- bis Millisekunden haben können.<sup>[11]</sup>

Typische organische Photokatalysatoren sind in Abbildung 3.1 gezeigt.<sup>[11, 106-107]</sup> Darunter nehmen die Xanthenfarbstoffe, insbesondere Eosin Y (EY, 74) und Bengalrosa (RB, 75), eine besondere Stellung ein.<sup>[108]</sup> Fluorescein (FL, 73), EY und RB haben ähnliche photokatalytische Eigenschaften wie die Metallkomplexe und werden häufig für analoge Reaktionen eingesetzt. Sie unterliegen komplexen tautomeren und protolytischen Gleichgewichten, sodass Absorption und Reaktivität von Lösungsmittel und pH-Wert abhängen und davon, ob die PKs in neutraler Form oder als Salze eingesetzt werden. Die angeregten Zustände können als Oxidations- und Reduktionsmittel agieren. Bei FL wird der Triplettzustand nur mit geringer Effektivität gebildet und ist daher nicht von Bedeutung. Die halogenierten Derivate EY und RB hingegen unterliegen einem schnellen ISC, was auf den (internen) Schweratomeffekt zurückzuführen ist.<sup>[13b, 109]</sup> Folglich ist der Triplettzustand für die photokatalytische Aktivität am relevantesten. Zudem absorbieren EY und RB bei höheren Wellenlängen. Aus den Triplettzuständen ist ebenfalls ein Energietransfer möglich, was zur Generierung von Singulett-Sauerstoff genutzt werden kann und eine seit langem bekannte Anwendung dieser Farbstoffe ist.<sup>[110]</sup> In Gegenwart von Elektronendonoren scheint jedoch der SET-Weg bevorzugt zu sein.<sup>[111]</sup> Die Rhodamine sind den Fluoresceinderivaten in ihren Eigenschaften sehr ähnlich. Sie unterliegen ähnlicher Empfindlichkeit gegenüber Lösungsmittel und pH-Wert. Rhodamin 6G (77) weist dabei geeignetere photophysikalische Eigenschaften auf als Rhodamin B (76). Bei beiden findet der ISC nur mit sehr geringer Quantenausbeute statt. Daher wird angenommen, dass der angeregte Singulett-Zustand trotz geringer Lebensdauer (ca. 2–4 ns) für die PET-Reaktionen der Rhodamine verantwortlich ist.<sup>[11, 112]</sup>

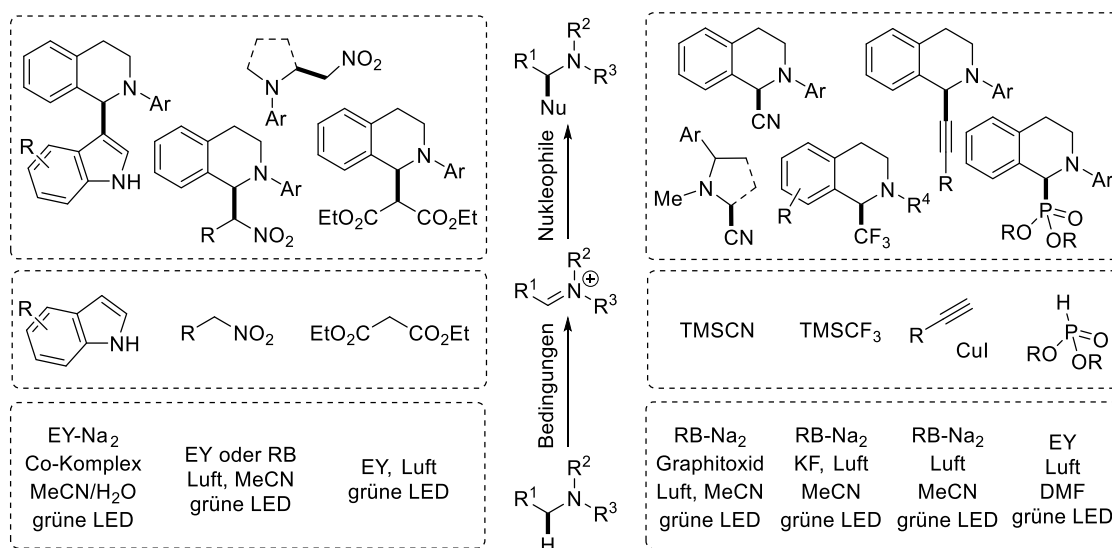
### 3.1.2 Photoredoxkatalysierte Funktionalisierung von Aminen

Aufgrund der guten Eignung tertiärer Amine als reduktive Quencher hat sich die Photoredoxkatalyse zu einem nützliches Werkzeug zur Funktionalisierung von Aminen entwickelt.<sup>[11, 113]</sup> Die dabei relevanten Intermediate und die aus diesen hervorgehenden Reaktionsmöglichkeiten sind in Schema 3.2 gezeigt.<sup>[111, 113a, 113b, 114]</sup>



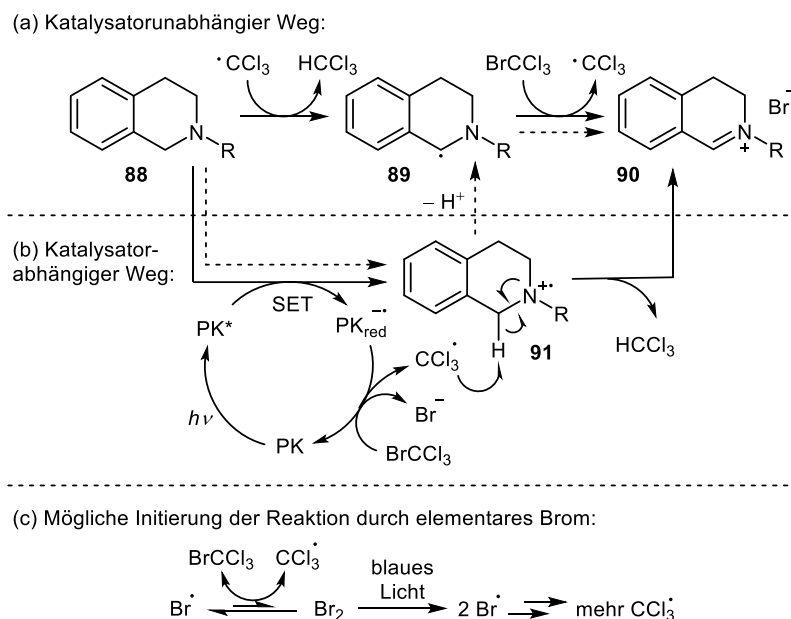
Schema 3.2: Mögliche Reaktionswege von tertiären Aminen (78).<sup>[111, 113a, 113b, 114]</sup>

Durch SET zwischen dem angeregten Katalysator PK\* und dem Amin **78** wird dieses zum Aminradikalkation **79** oxidiert. Je nach Beschaffenheit und vorherrschenden Reaktionsbedingungen kann dieses verschiedene Reaktionswege eingehen. In Gegenwart geeigneter Akzeptoren (wie z.B. O<sub>2</sub><sup>-</sup>) wird durch Wasserstoffabstraktion (*hydrogen atom abstraction*, HAT) das Iminiumion **80** gebildet. Alternativ wird durch Deprotonierung von **79** das α-Aminoradikal **81** gebildet. Dieses hat einen stark reduzierenden Charakter und wird daher ebenfalls leicht zum Iminiumion **80** oxidiert. Wenn der Rest R<sup>1</sup> in **79** ein stabilisiertes Radikal bilden kann oder Teil eines gespannten Ringsystems ist, ist außerdem die Spaltung der C–C-Bindung in α-Position zum Stickstoff ein möglicher Reaktionsweg.<sup>[113a, 115]</sup> Dabei wird das neutrale Radikal **82** und das Iminiumion **83** gebildet. Mit den genannten produktiven Reaktionswegen konkurriert außerdem der *back electron transfer* (BET) zwischen dem Aminradikalkation **79** und dem reduzierten Katalysator PK<sub>red</sub> als eine der häufigsten unerwünschten Reaktionen (Abschnitt 3.1.1). Die beschriebenen Intermediate können abgefangen und für die Synthese funktionalisierter Amine genutzt werden. Das nukleophile α-Aminoradikal **81** reagiert in entgasten Lösungsmitteln mit elektronenarmen Alkenen wie Michael-Akzeptoren zu **87**. Das resultierende Radikal nimmt anschließend wieder ein Elektron vom reduzierten Katalysator auf, sodass die Gesamtreaktion redoxneutral ist. In Abwesenheit eines Elektrophils tritt Dimerisierung zu **85** auf.<sup>[116]</sup> Das elektrophile Iminiumion **80** hingegen kann mit zahlreichen Nucleophilen zu **86** reagieren, wobei insbesondere Kohlenstoffnucleophile im Hinblick auf die Generierung einer C–C-Bindung breite Anwendung gefunden haben. Besonders gut wurden solche Reaktionen an Tetrahydroisochinolin-Derivaten untersucht (Schema 3.3).<sup>[11, 111, 113a, 113b, 114, 117]</sup>



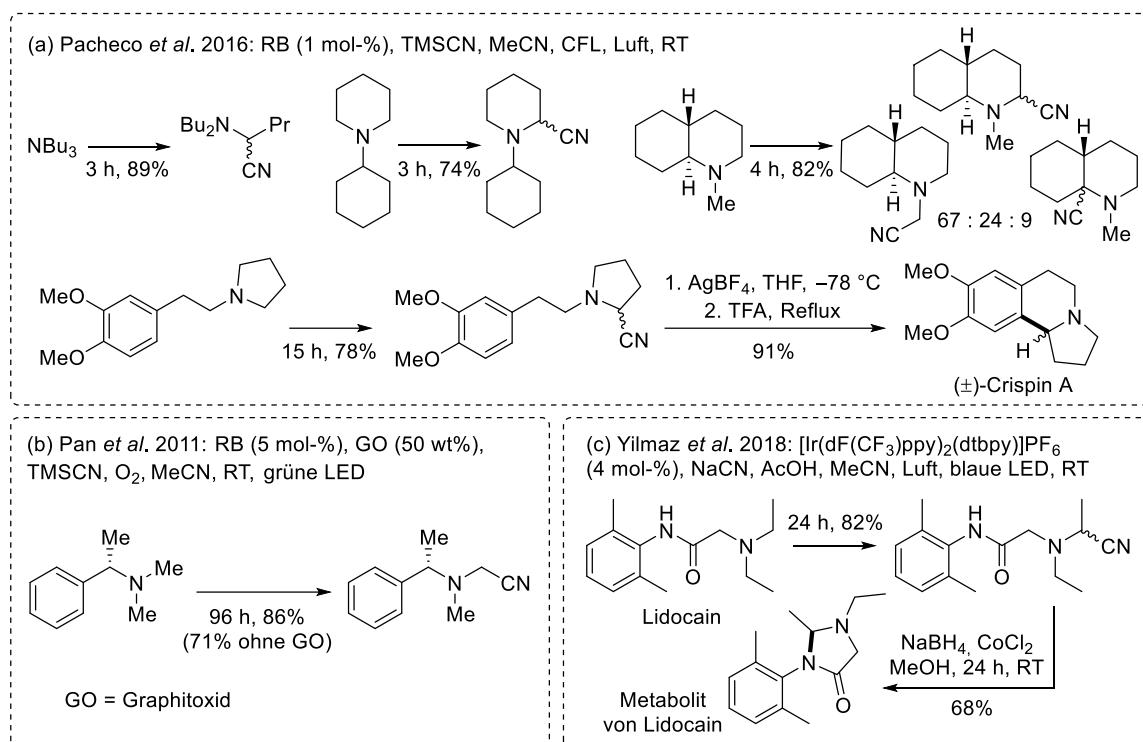
**Schema 3.3:** Beispielhafte Reaktionsbedingungen und Produkte für die photoredoxkatalysierte Umsetzung von Aminen mit Nucleophilen.<sup>[11, 111, 113a, 113b, 114, 117]</sup>

Zur Funktionalisierung von Aminen werden üblicherweise Ru- oder Ir-Komplexe sowie Xanthenfarbstoffe wie RB und EY eingesetzt. Üblicherweise werden polare Lösungsmittel wie Acetonitril oder DMF verwendet. Aufgrund der leichten Verfügbarkeit, geringen Kosten und der Vermeidung organischer Oxidationsmittel hat sich Sauerstoff bzw. Luft als verbreitetes terminales Oxidans zur Regenerierung des Katalysators etabliert, wobei im Regelfall Wasserstoffperoxid als relativ unbedenkliches Nebenprodukt anfällt.<sup>[118]</sup> In Gegenwart von Sauerstoff besteht jedoch das Risiko, dass die intermediären α-Aminoradikale **81** zu Amiden oxidiert werden (Schema 3.2).<sup>[116-117, 119]</sup> Als Alternativen wurden Nitroverbindungen<sup>[120]</sup> oder Tetrahalomethane wie BrCCl<sub>3</sub> eingesetzt.<sup>[121]</sup>



**Schema 3.4:** Möglicher Reaktionsmechanismus in Gegenwart von  $\text{BrCCl}_3$ .<sup>[121-122]</sup>

Bei Bromtrichlormethan sind der genaue Reaktionsmechanismus und insbesondere die Initiierung der Reaktion noch nicht vollständig aufgeklärt.<sup>[121-122]</sup> Stephenson *et al.*<sup>[121]</sup> schlugen zwei mögliche Reaktionswege vor. Im ersten Fall (in Schema 3.4b als katalysatorabhängiger Weg bezeichnet) wird das Tetrahydroisochinolin **88** durch  $\text{PK}^*$  zum Aminradikalkation **91** oxidiert. Bei der Regeneration des Katalysators durch  $\text{BrCCl}_3$  entsteht ein Trichlormethylradikal, welches ein Wasserstoffatom von **91** abstrahiert und so das Iminiumion **90** bildet. Alternativ (Schema 3.4a) kann die Reaktion über einen Kettenmechanismus ablaufen, bei dem ein  $\text{CCl}_3$ -Radikal ein Wasserstoffatom von **88** abstrahiert. Das so erzeugte  $\alpha$ -Aminoradikal **89** wird durch  $\text{BrCCl}_3$  zum Iminiumion **90** oxidiert, wobei wieder ein  $\text{CCl}_3$ -Radikal generiert wird. Initiale Mengen an  $\text{CCl}_3$ -Radikalen könnten durch Regeneration des Katalysators oder durch Reaktion von  $\text{BrCCl}_3$  mit **89**, welches durch Deprotonierung aus **91** entsteht, gebildet werden (gestrichelte Pfeile). In diesem Fall würde der Katalysator theoretisch nur zur (Re-)Initiierung der Reaktion benötigt werden, solange die Konzentration an  $\text{CCl}_3$ -Radikalen für die Reaktion von **88** nach **89** nicht ausreichend ist bzw. dieser Schritt nicht schneller abläuft als die Reaktion von **88** nach **89** über **91**. Die Gruppen um Zeitler<sup>[122a]</sup> und Opatz<sup>[122b]</sup> beobachteten zudem unabhängig voneinander, dass die gezeigte Reaktion bei Bestrahlung mit blauem Licht auch vollständig ohne Katalysator ablaufen kann. DFT-Berechnungen zeigten, dass die Reaktion dabei wahrscheinlich über einen Kettenmechanismus wie in Schema 3.4a verläuft.<sup>[122b]</sup> Ungeklärt ist jedoch, wie in diesem Fall die Initiierung erfolgt. Ein initial gebildeter Elektron-Donor-Akzeptor-Komplex (EDA-Komplex) aus  $\text{BrCCl}_3$  und Amin sowie die direkte homolytische Spaltung von  $\text{BrCCl}_3$  in  $\text{Br}^\cdot$  und  $\text{CCl}_3^\cdot$  Radikale wurden als Möglichkeiten diskutiert,<sup>[122a]</sup> jedoch verfügt keiner der genannten Spezies eine nennenswerte Absorption im sichtbaren Spektralbereich.<sup>[122b]</sup> Es wird daher vermutet, dass die Reaktion durch Spuren elementaren Broms initiiert wird, welches die Bildung von  $\text{CCl}_3$ -Radikalen auslöst (Schema 3.4c).<sup>[122b]</sup> Es ist jedoch auch bekannt, dass  $\text{BrCCl}_3$  homolytische Bindungsspaltung unter thermischer oder mechanischer Belastung (z.B. in Form vom Ultraschall) eingehen kann, was eine alternative Quelle für den Radikalstart wäre.<sup>[122b, 123]</sup>



**Schema 3.5:** Ausgewählte Beispiele zur photoredoxkatalysierten Funktionalisierung aliphatischer tertiärer Amine zur Synthese von  $\alpha$ -Aminonitrilen für die Herstellung von *N*-Heterocyclen und Naturstoffen.<sup>[124]</sup>

Die überwiegende Mehrheit der Funktionalisierungen wurde an aromatischen tertiären Aminen, insbesondere Tetrahydroisochinolin (THIQ, **88**), durchgeführt. Dies ist nicht verwunderlich, da sowohl das intermediäre Aminradikalkation **89** als auch das Iminiumion **90** durch den aromatischen Substituenten stabilisiert werden. Im Falle von *N*-Aryl-THIQ liegt zusätzlich noch ein stabilisierender Effekt durch das aromatische THIQ-Gerüst vor. Aus diesem Grund wird das Iminiumion ausschließlich in benzylicher bzw. 1,2-Position gebildet und ist häufig stabil genug, um als Salz isoliert zu werden.<sup>[122a]</sup> Aliphatische tertiäre Amine hingegen besitzen keine entsprechenden stabilisierenden Effekte und sind daher anspruchsvollere Substrate. Dies äußert sich auch in leicht höheren Oxidationspotentialen.<sup>[125]</sup> Folglich existieren nur wenige Veröffentlichungen zur photoredoxkatalysierten Funktionalisierung von aliphatischen tertiären Aminen.<sup>[115b, 124, 126]</sup> Bei den wenigen Beispielen handelt es sich fast ausschließlich um Cyanierungen zur Synthese von  $\alpha$ -Aminonitrilen, die bedeutende Bausteine für die Herstellung von *N*-Heterocyclen und Naturstoffen sind.<sup>[127]</sup> Einige ausgewählte Beispiele sind in Schema 3.5 gezeigt. Aufgrund der höheren Löslichkeit liefert TMS-CN üblicherweise bessere Ergebnisse als KCN oder NaCN.<sup>[124a, 124c, 126c, 126d]</sup> Als Photokatalysatoren wurden häufig Ru- und Ir-Komplexe sowie RB und EY verwendet.<sup>[115b, 124, 126a, 126b, 126g]</sup> Eine alternative Strategie beruht auf dem Einsatz von 5,10,15,20-Tetraphenylporphyrin (TPP) als Photosensibilisator zur Generierung von Singulett-O<sub>2</sub> als eigentliches Oxidationsmittel.<sup>[126e, 126f, 128]</sup> Aufgrund mangelnder stabilisierender Effekte ist die beobachtete Regioselektivität bei aliphatischen Aminen generell geringer als bei THIQ-Derivaten. Allgemein werden sterisch weniger gehinderte Positionen (insbesondere *N*-Methyl) bevorzugt cyaniert, außerdem scheinen fünf- und sechsgliedrige Ringe gegenüber Alkylketten begünstigt zu sein.<sup>[124a, 124c]</sup> In einigen Ausnahmesituationen konnten hohe Selektivitäten beobachtet werden, die wahrscheinlich auf stereoelektronische Effekte zurückzuführen sind.<sup>[126a, 126b, 126f, 129]</sup> Häufig wird jedoch bei unsymmetrischen Substraten ein Produktgemisch verschiedener einfach-cyanierter Amine erhalten.<sup>[124a, 124c]</sup>

### 3.1.3 Enaminone

Enaminone sind Verbindungen mit der Struktureinheit  $N=C=C-C=O$ . Im einfachsten Fall handelt es sich um Enaminoketone, die als vinyloge Amide betrachtet werden können. Häufig werden auch die vinylogen Urethane bzw. Enaminoester zu den Enaminonen gezählt.<sup>[130]</sup> Wird die elektronenziehende Gruppe ersetzt, ergeben sich vinyloge Harnstoffe, Cyanamide, Nitramine und Sulfonamide, die im weiteren Sinne ebenfalls zu den Enaminon-Derivaten gezählt werden können.<sup>[131]</sup>

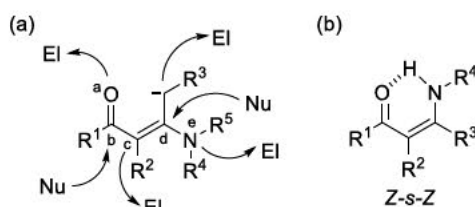
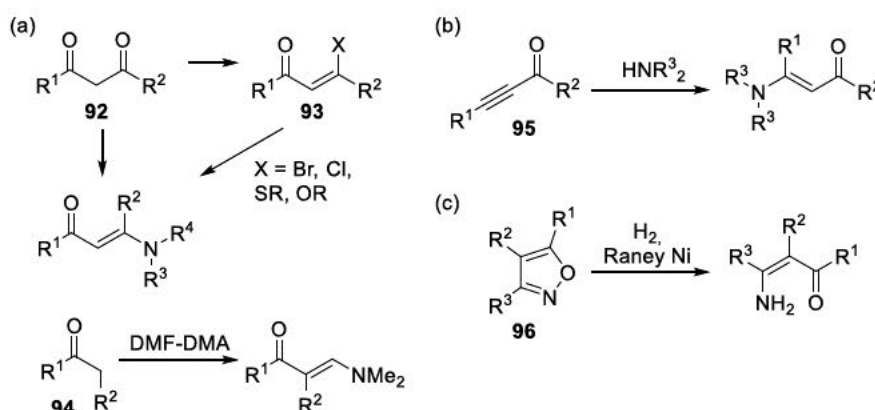


Abbildung 3.2: Eigenschaften von Enaminonen: Reaktivität (a) und H-Brücken (b).<sup>[131-132]</sup>

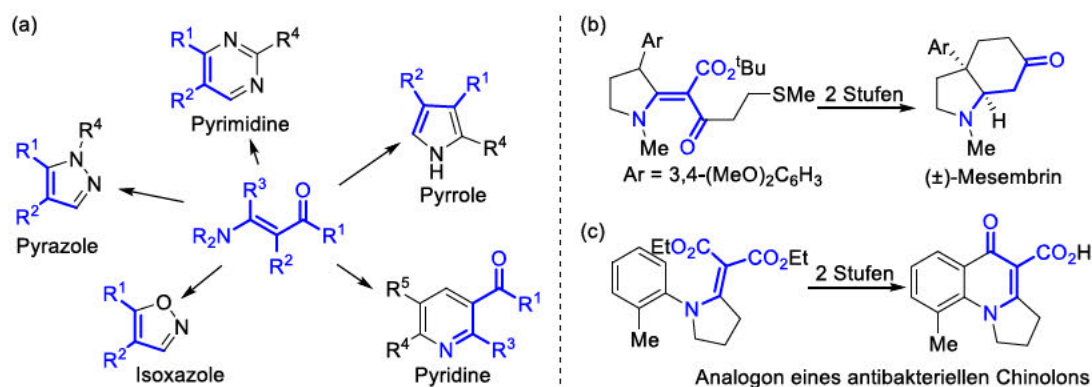
Aufgrund der oben beschriebenen Struktureinheit kombinieren Enaminone die chemischen Eigenschaften von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen und Enaminen (Abbildung 3.2a).<sup>[131-132]</sup> Das Enon-System besitzt elektrophilen Charakter an Position b und d und ermöglicht 1,2- und 1,4-Additionen (Michael-Additionen). Das Enamin-System hingegen verleiht den Enaminonen drei potentiell nukleophile Positionen (a, c und e). Weiterhin können Enaminone durch starke Basen benachbart zu Position d deprotoniert werden, was eine weitere Reaktionsmöglichkeit mit Elektrophilen eröffnet. Zusätzlich ermöglicht die Doppelbindung photochemische und pericyclische Reaktionen.<sup>[133]</sup> Ob der Enamin- oder Enon-Charakter überwiegt, hängt von der elektronenziehenden Gruppe ab. Beispielsweise werden vinyloge Amide bevorzugt am Sauerstoffatom protoniert, während die Protonierung vinyloger Urethane am Enamin-Kohlenstoff erfolgt.<sup>[130-131]</sup> Acyclische Enaminone können aufgrund der gehinderten Rotation um die  $C=C$ -Doppelbindung und die  $C-C=O$ -Einfachbindung theoretisch in vier Konformationen vorliegen. Befindet sich mindestens ein Wasserstoffatom am Stickstoff, kann das *Z-s-Z*-Isomer eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zur Carbonylgruppe ausbilden (Abbildung 3.2b). Aus diesem Grund liegen primäre und sekundäre Enaminone in unpolaren Lösungsmitteln überwiegend oder fast ausschließlich in der *Z-s-Z*-Form vor.<sup>[132]</sup>



Schema 3.6: Synthese von Enaminonen mittels Kondensation (a), Addition (b) oder Spaltung von Heterocyclen (c).<sup>[130, 133]</sup>

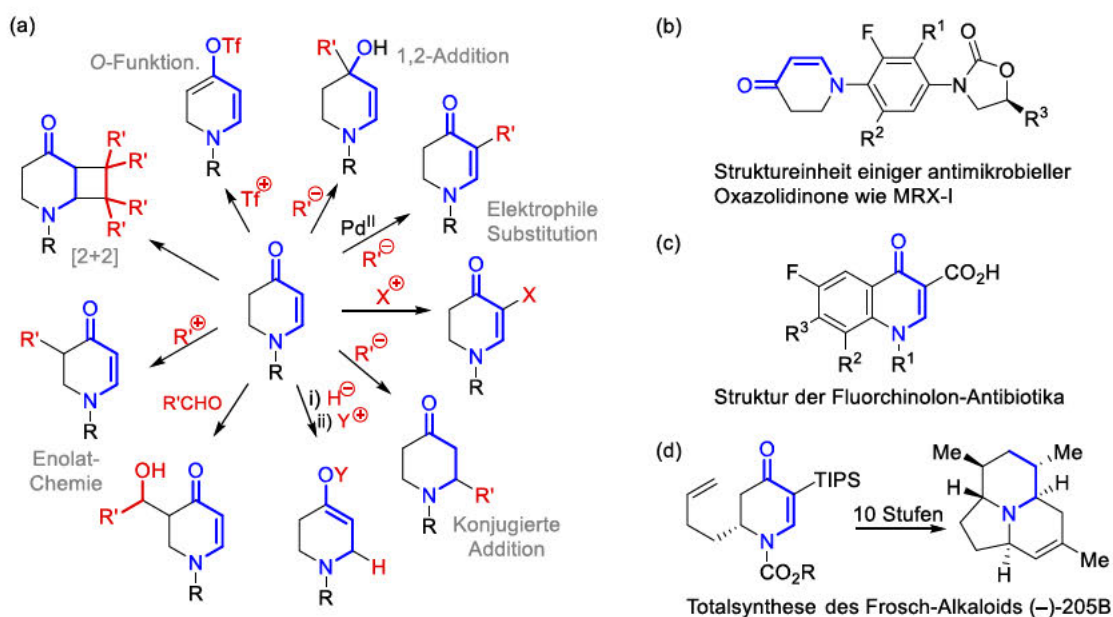
Viele acyclische Enaminone sind synthetisch leicht zugänglich (Schema 3.6), beispielsweise durch die Kondensation von Aminen mit 1,3-Diketonen (92) oder 3-Ketoestern, die Kondensation von Ketonen (94) mit *N,N*-Dimethylformamidmethylacetal (DMF-DMA), die Addition von Aminen an acetylenische Ketone (95) oder durch Spaltung von Heterocyclen wie Isoxazolen (96).<sup>[130, 133]</sup> Da sie leicht herzustellen

sind und vielfältigen Reaktionsmöglichkeiten aufweisen, sind Enaminone wertvolle Bausteine für die Synthese von Heterocyclen,<sup>[132, 134]</sup> Naturstoffen<sup>[131, 135]</sup> und biologisch aktiven Verbindungen<sup>[136]</sup> (Schema 3.7). Sie wurden bereits zur Synthese zahlreicher Heterocyclen wie zum Beispiel Pyridine, Pyrimidine, Pyrrole, Pyrazole und Isoxazole eingesetzt.<sup>[132, 134b]</sup> Auch Indolizidine, Chinolizidine und Perhydroindole,<sup>[135]</sup> die häufige Struktur motive in Alkaloid-Naturstoffen sind, wurden ausgehend von Enaminonen hergestellt.<sup>[131-132]</sup>



**Schema 3.7:** Anwendung von Enaminonen bei der Synthese von Heterocyclen (a),<sup>[132, 134a, 134b]</sup> Naturstoffen (b)<sup>[135]</sup> und biologisch aktiven Verbindungen (c).<sup>[136]</sup>

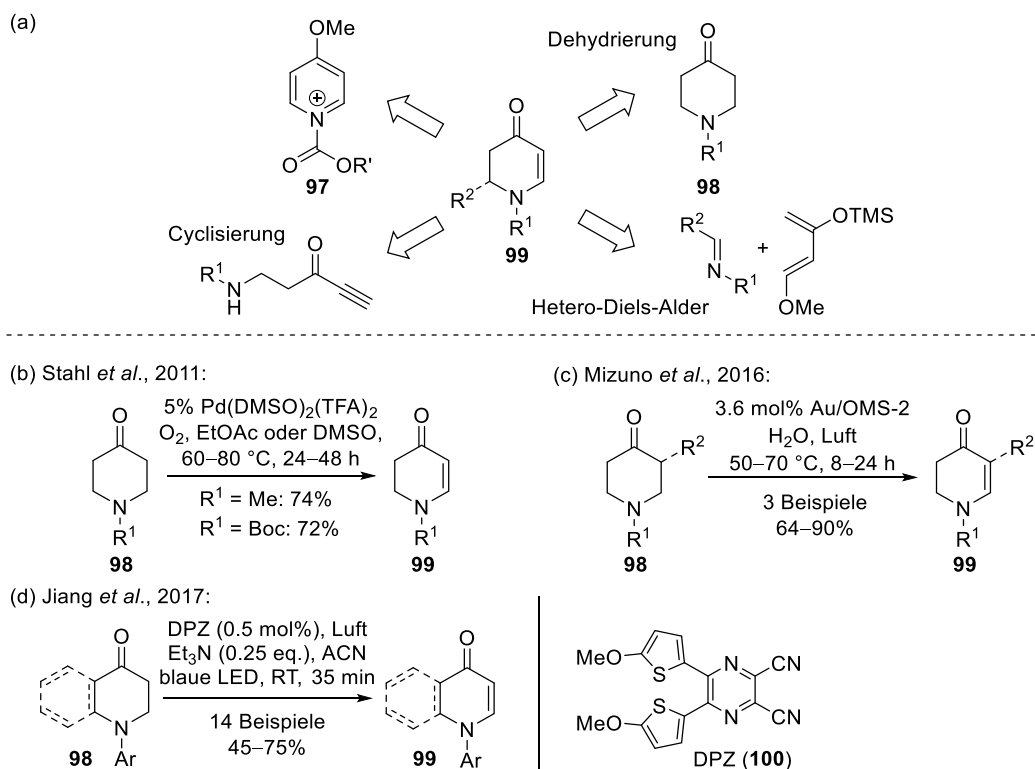
Unter den endocyclischen Enaminonen sind die 2,3-Dihydro-4-pyridone von besonderer synthetischer Bedeutung. Auch sie besitzen ein breites Spektrum an Reaktionsmöglichkeiten (Schema 3.8a) und werden daher häufig als Vorstufen für Piperidin-basierte Zielmoleküle verwendet.<sup>[137]</sup> Beispielsweise wurden endocyclische Enaminone bei der Synthese von Wirkstoffen<sup>[138]</sup> und Alkaloiden, wie Indolizidinen und Chinolizidinen, eingesetzt.<sup>[131, 137a, 137c, 139]</sup> Weiterhin sind diese eine wichtige Struktureinheit von Wirkstoffkandidaten, wie peptidomimetischen Opioiden,<sup>[140]</sup> Flavivirus-inhibitoren<sup>[141]</sup> und antibakteriellen Oxazolidinonen (Schema 3.8b).<sup>[142]</sup> Die 4-Chinolone sind benzoanellierte Derivate der 2,3-Dihydro-4-pyridone. Sie sind einer der größten Gruppen von antimikrobiellen Wirkstoffen<sup>[143]</sup> und einige dieser Verbindungen weisen ebenfalls Antitumor- und Anti-HIV-Aktivität auf.<sup>[143b, 143c, 144]</sup>



**Schema 3.8:** Beispiele für die Anwendung endocyclischer Enaminone wie 2,3-Dihydro-4-pyridone: Reaktionsmöglichkeiten (a),<sup>[137]</sup> Vorkommen in Wirkstoffen (b und c),<sup>[142-143]</sup> Anwendung bei der Naturstoffsynthese (d).<sup>[139c]</sup>



Die Synthese endocyclischer Enaminone ist im Gegensatz zu den acyclischen Strukturverwandten häufig anspruchsvoller, da die oben beschriebenen Methoden (Schema 3.6) nur begrenzt angewendet werden können oder mehrere Reaktionsschritte nötig sind. Neben Cyclisierungsmethoden oder der Hetero-Diels-Alder-Reaktion hat sich auch die Verwendung bestehender Heterocyclen wie 4-Methoxyppyridiniumsalzen (**97**) oder 4-Piperidonon (**98**) als Vorstufe bewährt (Schema 3.9a).<sup>[137]</sup> Letztere können durch formale Dehydrierung in die 2,3-Dihydro-4-pyridone (**99**) überführt werden.<sup>[30c, 137c, 138c, 145]</sup> Für diese Transformation wurden in hohem Umfang mehrstufige Methoden, basierend auf der Polonovski-Reaktion<sup>[145a, 145d, 145g]</sup> oder der Saegusa-Oxidation, angewendet.<sup>[142a, 145n]</sup> Im Rahmen von einstufigen Verfahren wurden Oxidationsmittel wie Hg(OAc)<sub>2</sub><sup>[145b, 145f, 145i]</sup> oder 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ)<sup>[30c, 145e, 145j]</sup> eingesetzt. Die Gruppe von Nicolaou entwickelte ein System, basierend auf 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) und verschiedenen Amin-N-Oxiden um diese Reaktion unter milden Bedingungen durchführen zu können.<sup>[145h, 145i, 145k]</sup> Da diese Methoden entweder mehrere Reaktionsschritte erforderten oder aber kostspielige oder ökologisch problematische Reagenzien und Katalysatoren und vor allem stöchiometrische Mengen an Oxidationsmitteln benötigten, wurden katalytische Methoden entwickelt, bei denen Sauerstoff als terminales Oxidationsmittel verwendet werden konnte (Schema 3.9b–d). Stahl *et al.* stellten einen Pd(DMSO)<sub>2</sub>(TFA)<sub>2</sub>-Katalysator vor, der die Dehydrierung von cyclischen Ketonen ermöglichte.<sup>[145m]</sup> Die Gruppe um Mizuno entwickelte ein heterogenes Katalysatorsystem bestehend aus Goldnanopartikeln auf oktaedrischen Manganoxid-Molekularsieben (OMS-2, KMn<sub>8</sub>O<sub>16</sub>) für die aerobe Dehydrierung von β-Heteroatom-substituierten Ketonen.<sup>[145p]</sup> Während dieser Promotion wurde von Jiang *et al.* eine photoredoxkatalysierte Methode veröffentlicht, mit der 2,3-Dihydro-4-pyridone und 4-Chinolone, unter Verwendung eines Katalysators mit Dicyanopyrazinchromophor (DPZ, **100**) in Kombination mit Sauerstoff hergestellt werden konnten.<sup>[145o]</sup>

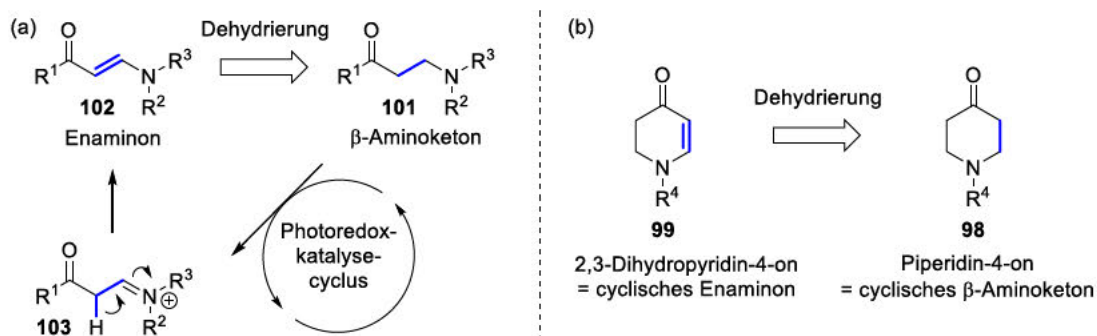


**Schema 3.9:** Allgemeine Strategien zur Synthese endocyclischer Enaminone wie 2,3-Dihydro-4-pyridone (**99**) (a)<sup>[137]</sup> und einstufige Methoden durch aerobe katalytische Dehydrierung (b–d).<sup>[145m, 145o, 145p]</sup>



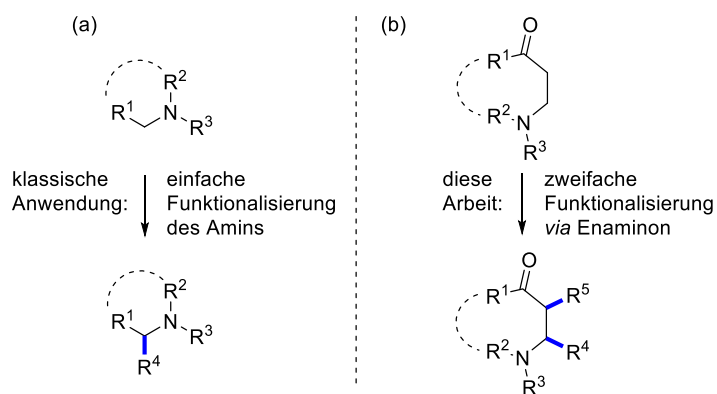
## 3.2 Motivation und Zielsetzung

Acylische und cyclische Enaminone sind bedeutende Intermediate für die Synthese funktionalisierter Amine und dienen als Bausteine von Heterocyclen und Naturstoffen (Abschnitt 3.1.3). Im Rahmen dieser Arbeit sollte eine Methode zur Synthese dieser Verbindungen entwickelt werden. Als Edukte sollten  $\beta$ -Aminoketone (**101**) dienen, welche durch formale Dehydrierung in die Enaminone (**102**) überführt werden sollten (Schema 3.10a). Ein Vorteil dieses Ansatzes bei der Synthese acyclischer Enaminone (**102**) wäre die leichte Verfügbarkeit der Ausgangsverbindungen **101** durch Michaeladdition oder Mannichreaktion und der somit einfache Zugang zu den entsprechenden Enaminonen (**102**). Bei cyclischen Enaminonen wie beispielsweise 2,3-Dihydropyridin-4-onen (**99**) könnte ein vordefinierter Cyclus **98** als Edukt dienen und die Doppelbindung im Nachhinein hinzugefügt werden (Schema 3.10b). Diese Methode sollte außerdem den Ansprüchen der nachhaltigen Chemie gerecht werden und daher möglichst ohne stöchiometrische Mengen organischer Oxidationsmittel oder toxischer Übergangsmetalle auskommen und keine teuren Katalysatoren verwenden. Insbesondere bei den cyclischen Verbindungen **99** existierten bisher nur wenige katalytische Routen für diese Transformation (Schema 3.9). Die im Abschnitt 3.1.2 vorgestellten und zum Teil in der Arbeitsgruppe Opatz entwickelten Methoden zur photoredoxkatalysierten Funktionalisierung von Aminen mit Hilfe organischer Farbstoffe erfüllen diese Bedingungen. Die geplante Synthesestrategie ist in Schema 3.10a gezeigt. Ein  $\beta$ -Aminoketon (**101**) sollte mit Hilfe eines geeigneten Photoredoxkatalysators zum Iminiumion (**103**) oxidiert werden, welches anschließend zum Enamin(on) (**102**) tautomerisieren kann. Während sich die überwiegende Mehrheit der photoredoxkatalysierten Aminfunktionalisierungen auf das Abfangen der Iminiumionen konzentriert, wäre die Generierung von Enaminen auf diese Weise ein neuartiges Konzept.



**Schema 3.10:** Geplante Synthesestrategie zur Darstellung von Enaminonen durch photoredoxkatalysierte Dehydrierung von acyclischen (a) und cyclischen  $\beta$ -Aminoketonen (b).

Um den synthetischen Nutzen der zu entwickelnden Enaminonsynthese zu demonstrieren, sollte diese im präparativen Maßstab durchgeführt werden. Zu diesem Zweck sollte auch der Nutzen eines kontinuierlichen Flussreaktors untersucht werden. Weiterhin sollte die Reaktion mit einer Folgereaktion gekoppelt werden, sodass sich neue Möglichkeiten zur Synthese funktionalisierter Amine ergeben. Da der Photoredoxkatalysezyklus selektiv durch Licht induziert werden kann, sollte es möglich sein, die Enaminonsynthese im Rahmen einer sequentiellen Eintopfreaktion direkt mit der Folgereaktion zu verbinden, ohne dass beide Reaktionsschritte miteinander interferieren. Um den größtmöglichen Nutzen aus der generierten Doppelbindung zu ziehen, sollten [2+2]-Cycloadditionen als potentielle Folgereaktionen untersucht werden. Auf diese Weise würde eine Methode zur gleichzeitigen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Funktionalisierung von Aminen entwickelt werden, welche komplementär zu den bisherigen Methoden wäre (Schema 3.11).



**Schema 3.11:** Schematische Darstellung der bisherigen Anwendung der Photoredoxkatalyse bei der einfachen Funktionalisierung von Aminen (a) und einer möglichen zweifachen Funktionalisierung über ein intermediäres Enaminon (b).

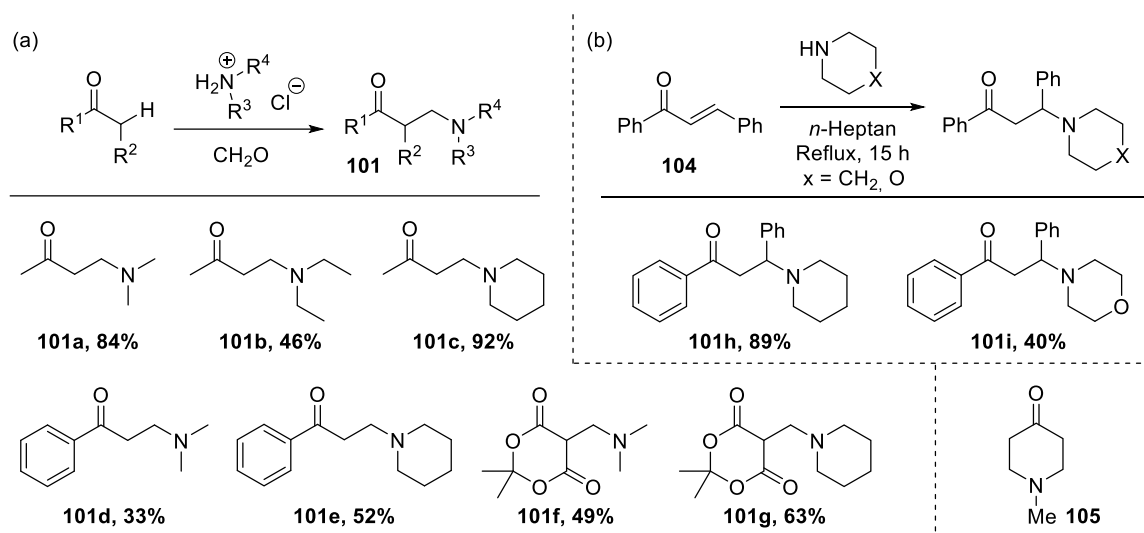
Es sei angemerkt, dass im Verlauf der Promotion ähnliche Synthesestrategien veröffentlicht wurden, die jedoch zu Beginn dieser Arbeit noch nicht bekannt waren. Hierzu zählt die in Schema 3.9 vorgestellte Synthese von 2,3-Dihydro-4-pyridonen und 4-Chinolonen von Jiang *et al.*<sup>[1450]</sup> und die duale Funktionalisierung von *N*-Heterocyclen durch Xu *et al.*<sup>[146]</sup>

### 3.3 Ergebnisse und Diskussion

Versuche im Kapitel 3.3, die von [REDACTED] [REDACTED] im Rahmen eines betreuten Forschungsmoduls, von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit oder von [REDACTED] durchgeführt wurden, sind durch entsprechende Verweise gekennzeichnet. Die computerchemischen Berechnungen in Abschnitt 3.3.3 wurden von [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] durchgeführt.

#### 3.3.1 Versuche zur lichtinduzierten Synthese von *N,N*-Dialkylaminonen

Die lichtinduzierte Funktionalisierung aliphatischer Amine wurde im Arbeitskreis Opatz bereits intensiv untersucht und synthetisch genutzt.<sup>[122b, 124a]</sup> Aus diesem Grund wurde die geplante Reaktion zunächst an strukturell ähnlichen  $\beta$ -Aminoketonen mit aliphatischen Substituenten am Stickstoff untersucht, sodass die bereits erprobten Reaktionsbedingungen von Pacheco *et al.*<sup>[124a]</sup> angewendet werden konnten (siehe auch Schema 3.5). Die Ausgangsverbindungen **101** wurden so gewählt, dass sie schnell und einfach per Mannich-Reaktion<sup>[147]</sup> oder Michael-Addition<sup>[148]</sup> hergestellt werden konnten. Auf diese Weise sollten möglichst schnell erste Informationen über potentielle Probleme der geplanten Methode gewonnen werden. Die synthetisierten Ausgangsverbindungen **101** sind in Schema 3.12 gezeigt. Zudem wurde die Reaktion am kommerziell erworbenen 1-Methylpiperidin-4-on (**105**) getestet.

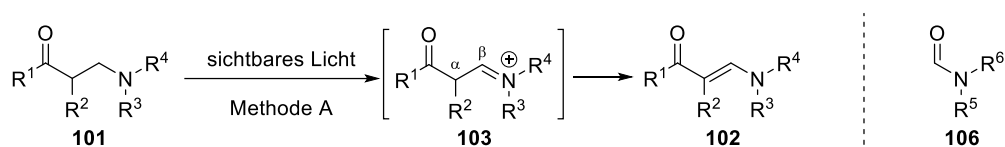


**Schema 3.12:** Mittels Mannich-Reaktion (a)<sup>[147]</sup> oder Michael-Addition (b)<sup>[148]</sup> hergestellte Ausgangsverbindungen. Die Verbindungen **101a–g** wurden von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls hergestellt.

Aus den oben genannten Gründen wurde zunächst bewusst auf aromatische Substituenten am Stickstoff verzichtet. Um die sterische Hinderung so gering wie möglich zu halten, wurden außerdem keine <sup>t</sup>Pr- oder <sup>t</sup>Bu-Gruppen verwendet. Ebenso konnten keine desaktivierenden Schutzgruppen am Stickstoff gewählt werden. Primäre und sekundäre Amine ( $R^3$  und/oder  $R^4 = H$ ) wurden aufgrund der höheren Oxidationspotentiale ebenfalls ausgeschlossen.<sup>[125]</sup> Durch diese Einschränkungen war die Zahl der möglichen Substituenten  $R^3$  und  $R^4$  deutlich limitiert. Auf Basis der Ergebnisse von Pacheco *et al.* war zu erwarten, dass eines der größten Probleme die Regiokontrolle bei der Generierung des intermediären Iminiumions werden würde. Nur die Ausbildung des Iminiumions zum  $\beta$ -C der Carbonylgruppe würde die Tautomerisierung zum stabilen Enaminon ermöglichen (Schema 3.14). Es wäre aber ebenso denkbar, dass die Ausbildung des Iminiumions bevorzugt zu einem der

Substituenten R<sup>3</sup> bzw. R<sup>4</sup> erfolgen würde oder eben keinerlei Selektivität unterliegt. In diesen Fällen hätten die hochreaktiven Intermediate (Iminiumion und Enamin) keine Möglichkeit zur Stabilisierung und würden sich wahrscheinlich ebenfalls zersetzen bzw. spätestens bei der wässrigen Aufarbeitung der Reaktion hydrolysieren (Schema 3.14). Um einen gegebenenfalls vorhandenen Trend bezüglich der Regioselektivität in der Reihe der Dimethylamino-, Diethylamino-, Piperidyl- und Morpholino-Substituenten zu beobachten, wurden die entsprechenden Strukturen **101** und **105** gewählt (Schema 3.12). Aufgrund der hohen Tendenz zur Enolisierung der Verbindungen **101f** und **101g** wurde erwartet, dass die Ausbildung des Iminiumions in Konjugation zur enolischen Doppelbindung begünstigt sein müsste. Die gleiche Überlegung galt bezüglich der Phenylgruppe am β-C der Verbindungen **101h** und **101i**, welche zudem analog zu den Tetrahydroisochinolinen **88** (Abschnitt 3.1.2) einen stabilisierenden Effekt auf das Iminiumion haben müsste. Die sterische Hinderung dieser Gruppen könnte jedoch auch den genau gegenteiligen Effekt bewirken.

**Tabelle 3.2:** Untersuchte Reaktionsbedingungen zur photokatalytischen Dehydrierung von β-Aminoketonen **101** zu Enaminonen **102** mit Bengalrosa (**75**) und Sauerstoff.



Nr.	Edukt	Zeit [h]	<b>101</b>	<b>102</b>	Neben-/Zersetzungsprodukte
1 <sup>a</sup>	<b>101a</b>	3	-	in Spuren	hauptsächlich
2 <sup>a</sup>	<b>101b</b>	3	Ja	25% Umsatz	Ja, u. a. <b>106</b>
3	<b>101b</b>	7	in Spuren	in Spuren	Ja, u. a. <b>106</b>
4 <sup>b</sup>	<b>101b</b>	7	-	in Spuren	hauptsächlich, u. a. <b>106</b>
5	<b>101b</b>	15	-	in Spuren	Ja, u. a. <b>106</b>
6 <sup>c</sup>	<b>101b</b>	15	-	in Spuren	Ja
7 <sup>a</sup>	<b>101c</b>	3	hauptsächlich	in Spuren	in Spuren, u. a. <b>106</b>
8 <sup>a</sup>	<b>101d</b>	3	hauptsächlich	in Spuren	Ja
9	<b>101d</b>	15	hauptsächlich	-	in Spuren
10 <sup>c</sup>	<b>101d</b>	15	in Spuren	-	Ja
11 <sup>a</sup>	<b>101e</b>	3	hauptsächlich	in Spuren	wenig
12	<b>101e</b>	15	Ja	-	Ja
13 <sup>a</sup>	<b>101f</b>	3	-	-	ausschließlich
14 <sup>a</sup>	<b>101g</b>	3	hauptsächlich	-	Ja
15 <sup>d</sup>	<b>105</b>	3	hauptsächlich	-	in Spuren
16 <sup>d</sup>	<b>105</b>	20	Ja	-	Ja

Reaktionsbedingungen Methode A:<sup>[124a]</sup> **101** (0.5 mmol), **75** (1 mol-%), ACN (5 mL), RT, Luftstrom (blubbernd), CFL 105W.

<sup>a</sup>Dieser Versuch wurde von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls durchgeführt. <sup>b</sup>ACN/H<sub>2</sub>O (4:1) Gemisch, <sup>c</sup>Zusatz von LiBF<sub>4</sub>,<sup>[149]</sup> <sup>d</sup>Offenes Gefäß.

Im nächsten Schritt wurden die Ausgangsverbindungen **101** und **105** unter jeweils verschiedenen Reaktionsbedingungen getestet. Der Fokus lag, wie bereits erwähnt, zunächst auf den im Arbeitskreis Opatz etablierten Reaktionsbedingungen von Pacheco *et al.*<sup>[124a]</sup> (Abschnitt 3.1.2) unter Verwendung von Bengalrosa (RB, **75**) als Photoredoxkatalysator in Kombination mit Sauerstoff als terminales Oxidationsmittel (Methode A). Eine Abbildung des Reaktionsaufbaus ist Abbildung 4.5 gezeigt. Die Beurteilung der Reaktionen erfolgte zunächst qualitativ durch Flüssigchromatographie mit

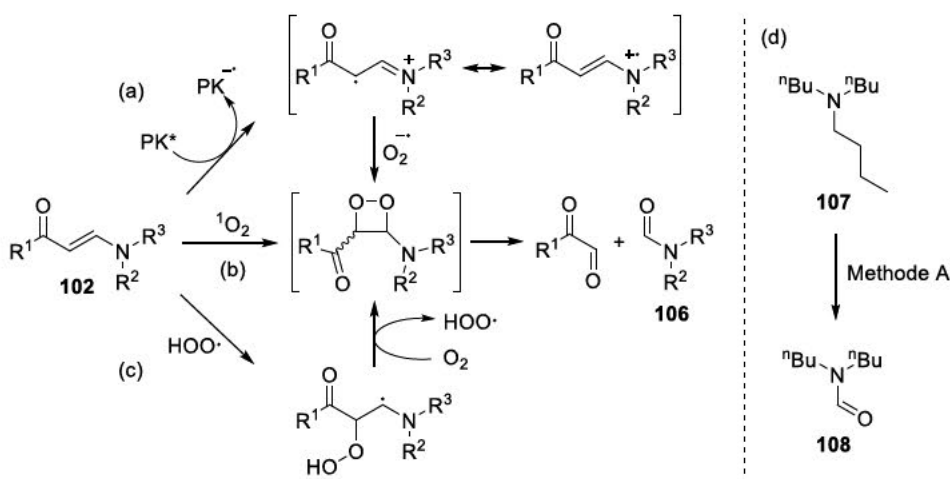
Massenspektrometrie-Kopplung (LC-MS) und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.2 zusammengefasst.

Bei fast allen Edukten **101** wurde nach der zu Pacheco *et al.*<sup>[124a]</sup> analogen Reaktionszeit von 3 h nur ein geringer Umsatz beobachtet. In vielen Fällen konnte die Bildung des Enaminons **102** in Spuren nachgewiesen werden (Einträge 1–8, 11), welches entweder per LC-MS detektiert oder per  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie anhand des markanten Dubletts bei 5.0–5.8 ppm identifiziert wurde. Abgesehen von **101b** (25% Umsatz, Eintrag 2), betrug der Umsatz zum jeweiligen Enaminon **102** jedoch nur wenige Prozent (< 5%). Bei der Struktur **101g** (Eintrag 14) könnte die Reaktionsträgheit durch das Vorliegen als Zwitterion erklärt werden, da so das Elektronenpaar am protonierten Stickstoff nicht für einen Elektronentransfer zur Verfügung steht. Pacheco *et al.* zeigten jedoch, dass Ammoniumsalze in Lösung durchaus über die geringe Gleichgewichtskonzentration an freiem Amin oxidiert werden können. Tatsächlich war die analoge Struktur **101f** unter den Reaktionsbedingungen nicht inert, sondern zersetzte sich vollständig (Eintrag 13). Die Bildung von Nebenprodukten oder die Zersetzung der Ausgangsverbindungen **101** wurden häufig bereits bei niedrigem Umsatz beobachtet. In einigen Fällen war dies die einzige beobachtete Reaktion (Einträge 9, 10, 12–16). Bei der Oxidation von Aminen wurde von höheren Ausbeuten durch die Zugabe von Salzen nicht-nukleophiler Gegenionen berichtet,<sup>[150]</sup> was einem stabilisierenden Effekt auf die intermediären Iminiumionen zugeschrieben wurde.<sup>[149]</sup> Es ist außerdem bekannt, dass solche Salze die Dissoziation des Radikalenpaars nach dem ET begünstigen und folglich den unerwünschten BET reduzieren.<sup>[151]</sup> Durch den Zusatz von  $\text{LiBF}_4$  (Eintrag 6 und 10) wurde jedoch keine Verbesserung erreicht.

Bei der Untersuchung der Proben mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie wurden häufig Signale gefunden (ca. 8.0–8.1 ppm), die zu Formamiden **106** gehören könnten (Einträge 2, 3, 5, 7). Die relative Intensität dieser Signale nahm, entgegen der Signale der Enaminone **102**, bei längerer Reaktionszeit zu. Die Spaltung von Enaminen<sup>[152]</sup> und Enaminonen<sup>[153]</sup> durch Singulett-Sauerstoff ( $^1\text{O}_2$ ) ist gut untersucht und würde diese Beobachtungen erklären (Schema 3.13b). Tatsächlich konnten Pacheco *et al.* die Beteiligung von  $^1\text{O}_2$  nicht ausschließen.<sup>[124a]</sup> Bei der photokatalytischen Spaltung von strukturell ähnlichen aliphatischen Enaminen konnten Ghosh *et al.* jedoch zeigen, dass  $^1\text{O}_2$  keine signifikante Rolle spielt. Stattdessen schlugen sie zwei Mechanismen vor, bei denen die Spaltung der Enamine über Hyperoxid-Anionen oder Hydroperoxyl-Radikale<sup>[154]</sup> verläuft. Schema 3.13a und c zeigen einen analogen Mechanismus für die Enaminone **102**. Um die Theorie zu überprüfen, dass die Formamide **106** aus den gespaltenen Enaminen unter den gewählten Reaktionsbedingungen entstehen können, wurde die Reaktion an Tributylamin (**107**) analog zu Pacheco *et al.*,<sup>[124a]</sup> jedoch unter Abwesenheit einer Cyanidquelle durchgeführt.<sup>1</sup> Hierbei wurde das Spaltprodukt *N,N*-Dibutylformamid (**108**) nachgewiesen (Schema 3.13d).

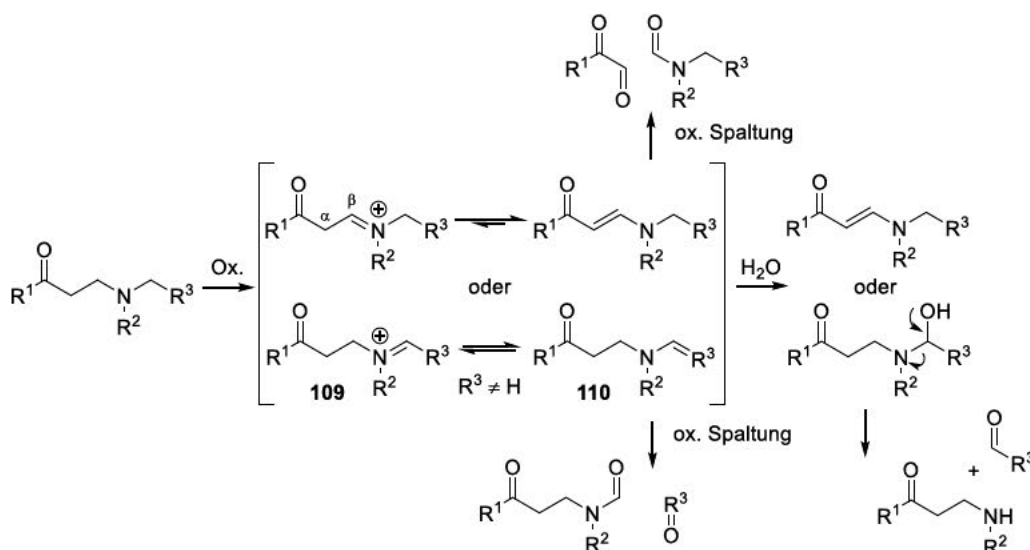
---

<sup>1</sup> Dieser Versuch wurde von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls durchgeführt.



**Schema 3.13:** Mechanismus der Enaminonspaltung durch Singulett-Sauerstoff (b)<sup>[153]</sup> sowie zwei mögliche Mechanismen (a) und (c) zur Spaltung unter aeroben photokatalytischen Bedingungen analog zu einem Vorschlag von Ghosh et al.<sup>[154]</sup> und der Nachweis der Spaltung am Beispiel von Tributylamin. PK = Photokatalysator.

Da bei den Versuchen in Tabelle 3.2 häufig komplexe Gemische erhalten wurden, konnte jedoch nicht eindeutig festgestellt werden, ob die beobachteten Formamide **106** durch Spaltung der Enaminone **102** oder durch Spaltung möglicher Enamine **110** (Schema 3.14) entstanden sind. Alternativ zur oxidativen Spaltung wäre die Hydrolyse nicht-stabilsierter Iminiumionen **109** bzw. Enamine **110** bei der wässrigen Aufarbeitung der Reaktion eine mögliche Erklärung für die beobachteten Zersetzungsprodukte. Dieses Prinzip wurde von Santamaria *et al.*<sup>[126c, 149b]</sup> zur *N*-Demethylierung eingesetzt und könnte auch der bevorzugte Reaktionsweg von Verbindungen **101a**, **101d**, **101f** und **105** gewesen sein, bei denen keine Formamidbildung beobachtet wurde. In Gegenwart von H<sub>2</sub>O während der Bestrahlung fand fast ausschließlich (hydrolytische) Zersetzung statt (Tabelle 3.2, Eintrag 4).

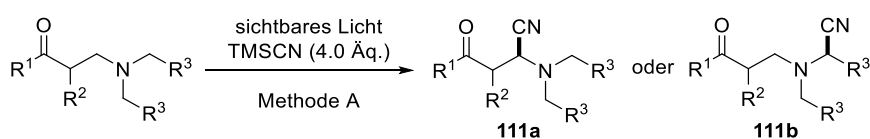


**Schema 3.14:** Mögliche Demethylierung und Formamidbildung durch Hydrolyse der Intermediate.

Aufgrund der Flüchtigkeit von 1-Methylpiperidin-4-on (**105**) wurde bei dieser Reaktion kein Luftstrom durch das Reaktionsgemisch geleitet (Einträge 15, 16). Stattdessen wurde die Reaktion in einem offenen Gefäß durchgeführt. Der präparative Nutzen ist jedoch deutlich eingeschränkt und die Aussagekraft der Ergebnisse zudem fraglich.



Um Informationen über die Regiochemie zu erhalten, wurden parallel zu den Versuchen in Tabelle 3.2 Reaktionen in Anwesenheit von TMSCN durchgeführt (Schema 3.15).<sup>2</sup> Es wurde erwartet, dass das Verhältnis der gebildeten Aminonitrile **111** die Regioselektivität der Iminiumionbildung repräsentieren würde. Bei Edukt **105** wurde die Reaktion wieder in einem offenen Gefäß durchgeführt. Es wurde trotz eines Überschusses an TMSCN als einziges Produkt das TMS-geschützte Cyanhydrin von **105** erhalten. Auch bei den anderen Verbindungen **101** waren die Ergebnisse nicht aussagekräftig. Entweder war der Umsatz zu gering, sodass keine aussagekräftigen Mengen an Aminonitril **111** gebildet wurden oder es wurde ein komplexes Gemisch erhalten, das möglicherweise Cyanhydrine, Aminonitrile **111** und Zersetzungsprodukte enthielt und daher nicht ausgewertet werden konnte. Andere Cyanidquellen, wie NaCN oder KCN, bei denen keine TMS-Cyanhydrine entstehen können, wurden nicht getestet, da diese laut Literatur für Cyanierungen weniger geeignet wären als TMSCN (siehe Abschnitt 3.1.2) und in diesem Fall nicht klar gewesen wäre, ob die Cyanierung an der Oxidation zum Iminiumion oder dem Abfangen durch das Cyanidion gescheitert wäre.



**Schema 3.15:** Versuch zur Überprüfung der Regioselektivität durch Abfangen des intermediären Iminiumions mit Cyanid.

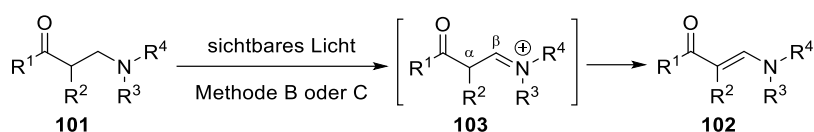
Molekulares Iod gilt als mildes und umweltverträgliches Oxidationsmittel und wurde ebenfalls mehrfach, im Rahmen photokatalytischer und nicht-photokatalytischer Methoden zur Funktionalisierung von Aminen verwendet.<sup>[155]</sup> Als terminales Oxidationsmittel wurde auch hier überwiegend Sauerstoff (bzw. Luft) oder verschiedene Sauerstoffspezies eingesetzt, wobei meistens nicht vollständig geklärt wurde, welche oxidierende Spezies unter den jeweiligen Bedingungen tatsächlich für die Reaktion verantwortlich war. Verschiedene Methoden unter Verwendung von Iod wurden getestet (Methode B), jedoch wurde in allen Fällen kein signifikanter Umsatz beobachtet (Tabelle 3.3, Einträge 1–6).

Da reaktive Sauerstoffspezies eine mögliche Ursache für die oben beschriebene Bildung von Neben- bzw. Spaltprodukten sein könnten, wurden an einigen Verbindungen sauerstofffreie Reaktionsbedingungen getestet. Hierbei wurde BrCCl<sub>3</sub> als Oxidationsmittel ohne Verwendung eines Photoredoxkatalysators untersucht (Tabelle 3.3, Methode C).<sup>[122b]</sup> Wie bereits in Abschnitt 3.1.2 erläutert, ist der Mechanismus dieser Reaktion nicht vollständig aufgeklärt. Es wurde beschrieben, dass aliphatische Amine unter Freisetzung von Protonen zu Streptocyaninfarbstoffen aggregieren können.<sup>[122b]</sup> Weiterhin würde bei der Tautomerisierung des Iminiumions zum Enamin ein Proton freigesetzt werden. Aus diesen Gründen war zwingend die Zugabe einer Base nötig, da die Reaktion sonst durch Protonierung des Edukts zum Erliegen kam. Dennoch wurde hauptsächlich die Zersetzung der Ausgangsverbindungen unter Bildung komplexer Gemische beobachtet (Einträge 7–10). Von den Strukturen **101h** und **101i** (*vide supra*) wurde, wie bereits erklärt, ein stabilisierender Effekt auf das Iminiumion erwartet, jedoch fand auch hier hauptsächlich Zersetzung statt. Dabei wurde Chalkon (**104**) (mittels LC-MS und <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie) als eines der Zersetzungsprodukte identifiziert, welches durch Retro-Michaeladdition entstanden sein könnte. Diese Reaktion fand auch in Gegenwart von Silicagel statt, was die Reaktionskontrolle per DC unmöglich machte. Da viele β-Aminoketone die Neigung haben, sich durch Retro-Michaeladdition wieder zu zersetzen,<sup>[147a]</sup> könnte dies auch bei den

<sup>2</sup> Diese Versuche wurden von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls durchgeführt.

Versuchen in Tabelle 3.2 eine mögliche Nebenreaktion gewesen sein. Einige potentielle Zersetzungsprodukte wie zum Beispiel Dimethylamin oder möglicherweise auch Methylvinylketon, hätten aufgrund der geringen Masse und der damit verbundenen Flüchtigkeit mit den gewählten Untersuchungsmethoden nicht nachgewiesen werden können. Das cyclische **105** hingegen erwies sich unter den Reaktionsbedingungen als deutlich stabiler (Einträge 11 und 12), möglicherweise weil hier die vollständige Zersetzung über eine Retro-Michaeladdition erschwert ist. Die Reaktion wurde in ACN-*d*<sub>3</sub> durchgeführt und ohne vorherige Entfernung des Lösungsmittels per <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie unter Zusatz eines internen Standards untersucht. Nach 2 h war noch 90% des Edukts vorhanden, wobei nur in Spuren das Enaminon von **105** oder Nebenprodukte gebildet wurden. Erst nach 73 h Bestrahlungszeit sank die Menge an Edukt **105** auf 14%, wobei jedoch kein Enaminon mehr vorhanden war.

**Tabelle 3.3:** Untersuchte Reaktionsbedingungen zur lichtinduzierten Dehydrierung von β-Aminoketonen **101** zu Enaminonen **102** mit Bromtrichlormethan oder molekularem Iod.



Nr.	Methode	Edukt	Zeit [h]	<b>101</b>	<b>102</b>	Neben-/Zersetzungs- produkte
1 <sup>a</sup>	B	<b>101b</b>	46	ausschließlich	-	-
2 <sup>a</sup>	B <sup>b</sup>	<b>101b</b>	40	ausschließlich	-	-
3 <sup>a</sup>	B <sup>b</sup>	<b>101d</b>	40	ausschließlich	-	-
4	B <sup>c</sup>	<b>101d</b>	22	hauptsächlich	-	in Spuren
5	B <sup>c,d</sup>	<b>101d</b>	22	hauptsächlich	-	in Spuren
6	B <sup>e</sup>	<b>101d</b>	22	hauptsächlich	-	in Spuren
7	C	<b>101b</b>	6	in Spuren	in Spuren	hauptsächlich
8	C	<b>101d</b>	6	-	in Spuren	hauptsächlich
9	C	<b>101h</b>	6	in Spuren	-	hauptsächlich, u. a. <b>104</b>
10	C	<b>101i</b>	6	in Spuren	-	hauptsächlich, u. a. <b>104</b>
11	C <sup>f</sup>	<b>105</b>	2	90% <sup>g</sup>	<5% <sup>g</sup>	in Spuren
12	C <sup>f</sup>	<b>105</b>	73	14% <sup>g</sup>	-	Ja

Reaktionsbedingungen Methode B: **101** (0.5 mmol), Iod (1.0 Äq.), ACN (5 mL), Luft (Ballon), CFL 105W. Methode C:<sup>[122b]</sup> **101** (0.5 mmol), BrCCl<sub>3</sub> (1.5 Äq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 Äq.), ACN (1 mL), Argon, CFL 105W. <sup>a</sup>Dieser Versuch wurde von ██████ im Rahmen seines Forschungsmoduls durchgeführt. <sup>b</sup>Pyridin statt ACN, <sup>c</sup>O<sub>2</sub> statt Luft, <sup>d</sup>EtOH statt ACN, <sup>e</sup>Iod (1.0 Äq.) unter Argon, <sup>f</sup>in ACN-*d*<sub>3</sub>, <sup>g</sup>mittels <sup>1</sup>H-NMR mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard.

Nach diesen ersten Testreaktionen kristallisierten sich einige zentrale Probleme heraus: Zum einen war die Stabilität der Ausgangsverbindungen unter den Reaktionsbedingungen zu gering, so wurde bei einigen β-Aminoketonen die Zersetzung per Retro-Michaeladdition beobachtet, aber auch die Zersetzung über eine Retro-Mannichreaktion wäre denkbar. Dies schien bei **105** weniger ausgeprägt zu sein. Folglich könnte dieses Problem durch Verwendung endocyclischer β-Aminoketone umgangen werden.

Zum anderen war ein weiteres Problem die geringe Stabilität der aliphatischen Iminiumionen, was sich in höheren Oxidationspotentialen<sup>[125]</sup> und langen Reaktionszeiten äußerte, was wiederum mit Nebenreaktionen einherging. Dieser Faktor spielt bei den publizierten Cyanierungsreaktionen wahrscheinlich eine geringere Rolle, da die Iminiumionen direkt durch den Überschuss an Cyanidionen abgefangen werden. Dieses Problem könnte möglicherweise durch Verwendung von *N*-Aryl-β-

Aminoketonen gelöst werden, da ein stabilisierender Effekt des Aromaten auf das Iminiumion zu erwarten ist (vgl. Abschnitt 3.1.2).

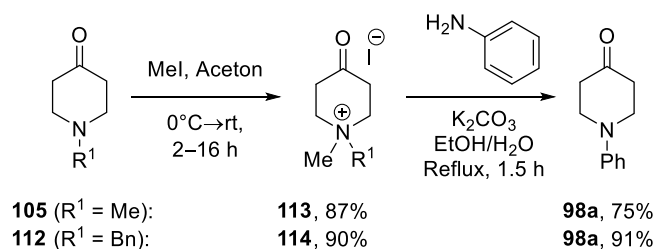
Die beobachtete Bildung von Formamiden kann durch Spaltung der Enaminone oder Enamine erklärt werden. Ob diese Reaktion durch  $^1\text{O}_2$  oder eine andere Sauerstoffspezies hervorgerufen wurde, ist unklar. Sollte  $^1\text{O}_2$  für die Spaltung verantwortlich sein, könnte der Einsatz eines anderen Photokatalysators mit geringerer Triplett-Quantenausbeute (siehe Tabelle 3.1) vorteilhaft sein, da der angeregte T-Zustand für die Generierung von  $^1\text{O}_2$  dominant ist.<sup>[15]</sup>

Die strukturell einfachsten  $\beta$ -Aminoketone wie **101a** und **105** sind flüchtige Verbindungen und daher für die Reaktionsentwicklung ungeeignet. Auch bei den anderen untersuchten Verbindungen hätten sich durch Nebenreaktionen (Retro-Michael, Retro-Mannich, oxidative Spaltung) überwiegend flüchtige Verbindungen gebildet, was die Beobachtung möglicher Nebenreaktionen erschwerte. Auch dieses Problem könnte durch den Einsatz cyclischer Edukte, die im Falle einer Fragmentierung nicht in zwei niedermolekulare Spezies zerfallen, vermieden werden. Alternativ würden aromatische Substituenten das Molekulargewicht ausreichend erhöhen. Eine weitere Möglichkeit wäre die Lösung vorher mit Luft oder Sauerstoff zu sättigen, anstatt einen konstanten Luftstrom durch die Lösung zu leiten.

Bezüglich der Regiochemie konnte aus den Ergebnissen kein Trend in Abhängigkeit von den Substituenten am Stickstoff abgeleitet werden. Auch die Anwesenheit von Substituenten, die eine Bildung des Iminiumions in Konjugation begünstigen sollten, führte nicht zum gewünschten Effekt. Generell könnte dieses Problem durch die Verwendung symmetrischer Edukte umgangen werden.

### 3.3.2 Entwicklung einer photoredoxkatalysierten Synthese von cyclischen *N*-Arylenaminonen

Aufbauend auf den Überlegungen im letzten Abschnitt wurde die Verwendung von symmetrischen, endocyclischen *N*-Aryl- $\beta$ -Aminoketonen als Ausgangsverbindungen für die weitere Reaktionsoptimierung angedacht. Als Prototyp dieser Strukturklasse wurde 1-Phenylpiperidin-4-on (**98a**) ausgehend von den beiden 4-Piperidonen **105**<sup>[156]</sup> oder **112**<sup>[157]</sup> in jeweils zwei Schritten hergestellt (Schema 3.16). Die Synthese des Piperidons **98a** erfolgte durch Quarternisierung des Piperidon-Stickstoffs von **105** bzw. **112** und anschließender Umsetzung mit Anilin in einer Eliminierungs-Additions-Sequenz. Das Salz **113** wurde dabei als Gemisch aus Keton und Hydrat erhalten, was jedoch für die weitere Umsetzung nicht von Nachteil war. Im zweiten Reaktionsschritt war es von hoher Wichtigkeit ein Ausfallen des Salzes **114** (bzw. **113**) zu vermeiden, da sonst kein vollständiger Umsatz stattfand. Insgesamt wurden über den Syntheseweg ausgehend von **112** höhere Ausbeuten erhalten.

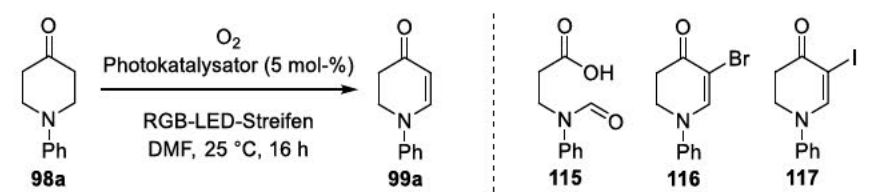


**Schema 3.16:** Synthese von 1-Phenylpiperidin-4-on für die weitere Reaktionsoptimierung ausgehend von **105**<sup>[156]</sup> oder **112**.<sup>[157]</sup>

Anschließend wurden die drei Methoden A, B und C aus Abschnitt 3.3.1 an Verbindung **98a** getestet. Mit Methode B (Iod, Luft/Sauerstoff, sichtbares Licht) wurde auch hier kein Umsatz beobachtet. Die

Ergebnisse der Bestrahlung in Gegenwart von  $\text{BrCCl}_3$  (Methode C) werden in Abschnitt 3.3.7 erläutert. Die Reaktionsbedingungen von Methode A wurden entsprechend der Überlegungen am Ende des vorherigen Abschnitts angepasst. Neben Bengalrosa (RB, 75) wurden diesmal auch weitere Xanthenfarbstoffe (73–77) getestet. DMF zeigte sich als gutes Lösungsmittel für die getesteten Photokatalysatoren und wurde daher zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse anstelle von ACN verwendet. Anstelle einer CFL wurde ein RGB-LED-Streifen eingesetzt, welcher farblich auf die jeweiligen Absorptionsmaxima der Photokatalysatoren (Tabelle 3.1) angepasst werden konnte. Bei einfarbiger Nutzung kann näherungsweise von einer Leistung von ca. 27 W ausgegangen werden. Um eine effizientere Nutzung der Strahlung zu gewährleisten, wurde der LED-Streifen auf der Innenseite eines Zylinders befestigt und das jeweilige Reaktionsröhrchen in der Mitte des Zylinders platziert (siehe Abbildung 4.6 in Abschnitt 4.1.2). Diesmal wurde kein kontinuierlicher Luftstrom durch die Reaktionslösungen geleitet, sondern diese vorher mit Sauerstoff gesättigt und das Röhrchen anschließend verschlossen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.4 gezeigt.

**Tabelle 3.4:** Untersuchung verschiedener Photokatalysatoren.



Nr.	Photokatalysator	LED-Farbe	98a [%] <sup>a</sup>	99a [%] <sup>a</sup>	115 [%] <sup>a</sup>
1	Fluorescein (FL, 73)	blau	<1	58	9
2	Bengalrosa (RB, 75)	grün	<1	36 <sup>b</sup>	14
3	Eosin Y (EY, 74)	grün	<1	49 <sup>c</sup>	10
4	Rhodamin B (RhB, 76)	grün	13	53	ca. 3
5	Rhodamin 6G (Rh6G, 77)	grün	15	61	ca. 1

Reaktionsbedingungen: **98a** (0.3 mmol), abs. DMF (1 mL), RGB LED-Streifen (27 W). RB und EY wurden als Dinatriumsalze eingesetzt. RhB und Rh6G wurden als Chloride eingesetzt. <sup>a</sup>Bestimmt per <sup>1</sup>H-NMR mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard. <sup>b</sup>Zusätzlich wurde ca. 3% iodiertes Enaminon **117** gebildet. <sup>c</sup>Zusätzlich wurde ca. 8% bromiertes Enaminon **116** gebildet (siehe auch Abschnitt 3.3.3).

Aus einer Serie getesteter Katalysatoren zeigte Rhodamin 6G (Rh6G, 77) die höchste Ausbeute (Eintrag 5). Interessanterweise ergaben die beiden Farbstoffe 74 und 75, welche üblicherweise für die Funktionalisierung von Aminen verwendet werden (Abschnitt 3.1.2), keine saubere Umsetzung. Obwohl das Edukt **98a** in beiden Fällen schnell umgesetzt wurde, waren die Ausbeuten an Enaminon **99a** lediglich moderat (Einträge 2 und 3) und zwar sowohl bei niedrigem als auch bei hohem Umsatz was darauf schließen ließ, dass die Bildung von Nebenprodukten bei diesen beiden Katalysatoren vergleichbar schnell verlief wie die Produktbildung. Die niedrigen Ausbeuten mit 74 und 75 stimmten mit den Beobachtungen von Jiang *et al.*<sup>[1450]</sup> überein. Eine in allen Fällen beobachtetes Nebenprodukt war **115**, das wahrscheinlich über eine C=C-Bindungsspaltung aus **99a** hervorging, die bereits im Abschnitt 3.3.1 angesprochen wurde. Größere Mengen der Verbindung **115** wurden im Zusammenhang mit den Versuchen in Abschnitt 3.3.4 isoliert. Die Vermeidung der C=C-Bindungsspaltung des Enaminons war folglich ein entscheidendes Kriterium für die Auswahl des Photokatalysators, wobei Rhodamin 6G (**77**) am geeignetsten war. Mit Bengalrosa (**75**) und Eosin Y (**74**) wurde zudem die Bildung von in 5-Position halogenierten 2,3-Dihydro-4-pyridonen beobachtet. Mit **75** wurde das iodiertes Enaminon **117** und mit **74** das bromiertes Enaminon **116** (siehe Schema 3.22 in Abschnitt 3.3.3) per LC-MS und <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie detektiert, wobei letzteres auch

isoliert und vollständig charakterisiert wurde. Das Halogen stammte offensichtlich vom jeweils eingesetzten Photokatalysator **74** bzw. **75**. Die Bildung dieser und anderer Nebenprodukte werden zusammen mit weiteren mechanistischen Aspekten detailliert im Abschnitt 3.3.3 diskutiert.

**Tabelle 3.5:** Untersuchung verschiedener Lösungsmittel.

Nr.	Lösungsmittel	98a [%] <sup>a</sup>	99a [%] <sup>a</sup>
1	DMF	15	61
2	DMSO	58	21
3	MeOH	96	2
4	DCM	42	35
5	PhMe	85	9
6	ACN	37	42
7	THF	15	49

Reaktionsbedingungen: **98a** (0.3 mmol), abs. DMF (1 mL), RGB LED-Streifen (27 W). <sup>a</sup>Bestimmt per <sup>1</sup>H-NMR mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard.

Im nächsten Schritt wurden verschiedene Lösungsmittel in Kombination mit Rhodamin 6G (**77**) untersucht (Tabelle 3.5). Es zeigte sich, dass keines der getesteten Lösungsmittel geeigneter war als DMF. Das hinsichtlich der Polarität ähnliche Lösungsmittel DMSO hingegen bewirkte auch nach wiederholter Reaktion nur einen geringen Umsatz (Eintrag 2). Liu *et al.* beobachteten, dass DMSO das Oxidationspotential von *N*-Arylenaminonen im Vergleich zu DMF, MeOH, ACN und 1,2-Dichlorethan (DCE) signifikant erhöhte.<sup>[158]</sup> Ein ähnlicher Effekt könnte auch hier vorgelegen haben. Der niedrige Umsatz in Toluol (Eintrag 5) kann durch die geringe Löslichkeit des Photokatalysators erklärt werden. Außerdem ist zu erwarten, dass der PET in einem unpolaren Lösungsmittel weniger effizient verläuft. Dieser wird durch polare Lösungsmittel begünstigt, da diese eine Dissoziation der Radikationenpaare erleichtern und so den BET unterbinden.<sup>[159]</sup> In MeOH hingegen fand nahezu kein Umsatz statt (Eintrag 3), was mit den umfassenden Untersuchungen zum PET bei **77** durch Slanina *et al.* übereinstimmt.<sup>[159c]</sup> Aufgrund der Ausbildung von H-Brücken und der damit verbundenen energetischen Barriere für die Lösungsmittel-Reorganisation wird der BET bei polaren protischen Lösungsmitteln begünstigt.<sup>[159c, 160]</sup>

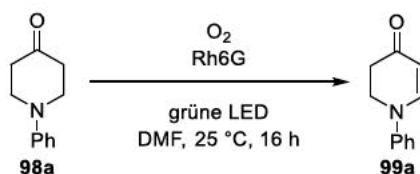
**Tabelle 3.6:** Einfluss von Temperatur und Sauerstoffgehalt.

Nr.	Abweichung von den Standardbedingungen	98a [%] <sup>a</sup>	99a [%] <sup>a</sup>
1	Standardbedingungen (25 °C, O <sub>2</sub> )	15	61
2	Kein Ventilator zur Kühlung (40 °C)	<1	58
3	Gesättigt mit Luft statt O <sub>2</sub>	65	24

Reaktionsbedingungen: **98a** (0.3 mmol), abs. DMF (1 mL), RGB LED-Streifen (27 W). <sup>a</sup>Bestimmt per <sup>1</sup>H-NMR mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard.

Weiterhin wurde der Einfluss der Temperatur sowie der Ersatz von Sauerstoff durch Luft untersucht (Tabelle 3.6). Eine Erhöhung der Temperatur (Eintrag 2) führte zu einem schnelleren Umsatz des Edukts **98a**, jedoch auch zu niedrigeren Ausbeuten an **99a**. Wurde das Reaktionsgemisch nur mit Luft anstelle von Sauerstoff gesättigt, sank der Umsatz deutlich (Eintrag 3), was zeigte, dass eine schnelle Regenerierung des Photokatalysators wichtig ist.

Tabelle 3.7: Optimierung der Katalysatorbeladung.



Nr.	Katalysatorbeladung [mol-%]	98a [%] <sup>a</sup>	99a [%] <sup>a</sup>
1	10	29	47
2	5	15	61
3	2	10	66
4	1.5	<1	72
5	1	<1	77 (70) <sup>b</sup>
6	0.5	4	68
7	0.1	7	59

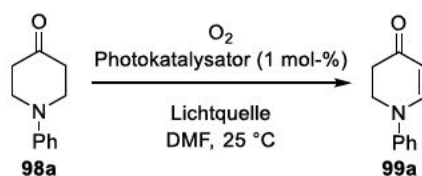
Reaktionsbedingungen: **98a** (0.3 mmol), abs. DMF (1 mL), RGB LED-Streifen (27 W). <sup>a</sup>Bestimmt per <sup>1</sup>H-NMR mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard. <sup>b</sup>Isolierte Ausbeute in Klammern.

Eine Veränderung der Menge des Photokatalysators **77** hatte einen erheblichen Einfluss auf den Umsatz und die Ausbeute (Tabelle 3.7). Es zeigte sich, dass eine Senkung der Katalysatorbeladung auf 1 mol-% (Eintrag 5) die Reaktion gegenüber der ursprünglichen Beladung (Eintrag 2) deutlich beschleunigte. Wahrscheinlich wird bei höherer Katalysatorbeladung ein Großteil der Strahlung bereits in einem sehr kleinen Lösungsvolumen nahe der Oberfläche absorbiert, sodass nur wenig Strahlung in das Lösungsinere eindringen kann und nur die Katalysatormoleküle an der Oberfläche angeregt werden (siehe Abschnitt 1.1.2). Gleichzeitig ist die Kollision eines angeregten Katalysatormoleküls mit einem Molekül **98a**, innerhalb dieses kleinen Volumens und während der Lebenszeit des angeregten Zustands, sehr unwahrscheinlich. Folglich steigt die Anzahl zeitlich gleichzeitig angeregter Moleküle mit sinkender Konzentration bis zu einem Optimum, wo die Lichtabsorption nicht mehr der geschwindigkeitslimitierende Schritt ist. Eine alternative Erklärung für diese Beobachtung wäre die Ausbildung von Excimeren zwischen einem angeregten Photokatalysator und einem Katalysator im Grundzustand, welche ebenfalls mit sinkender Konzentration unwahrscheinlicher wird.<sup>[161]</sup> Bei einer Katalysatorbeladung von 1 mol-% wurde die höchste isolierte Ausbeute von 70% erhalten (Eintrag 5). Weitere Senkung der Katalysatorkonzentration verlangsamte die Reaktion, wobei selbst mit 0.1 mol-% noch eine zufriedenstellende Ausbeute erhalten wurde (Eintrag 7).

Nach Optimierung der Katalysatorbeladung wurden verschiedene Lichtquellen untersucht (Tabelle 3.8). Wurde der gleiche Reaktionsaufbau mit einem LED-Streifen geringerer Leistung (Eintrag 1) verwendet, sank der Umsatz deutlich ab. Bei Verwendung einer grünen LED höherer Leistung (Eintrag 3), mit der jedoch keine konzentrische Bestrahlung wie mit einem LED-Streifen möglich war, wurde ebenfalls ein geringerer Umsatz beobachtet. Wurde eine Lichtquelle mit blauem Strahlenanteil (blaue LED oder RGB-LED-Streifen auf weiß eingestellt, Einträge 4–6) eingesetzt, verlief die Reaktion schneller, jedoch mit geringerer Ausbeute an **99a**. Da photochemische Reaktionen im Regelfall vom

niedrigsten angeregten Zustand erfolgen, sollte das Ergebnis jedoch unabhängig von der Anregungswellenlänge sein (Kasha-Regel, siehe Abschnitt 1.1.2). Die Eigenschaften von Rh6G wurden intensiv von der Gruppe um B. König untersucht. Dabei wurde gezeigt, dass das  $\text{Rh6G}^{\bullet-}$ , welches durch reduktives Quenching durch das Amin gebildet wird, durch Absorption von blauem Licht angeregt werden kann, was als conPET (*consecutive* PET) bezeichnet wird.<sup>[162]</sup> Die auf diese Weise erzeugte Spezies ist ein starkes Reduktionsmittel ( $-2.4$  V vs. SCE),<sup>[162c]</sup> wobei unklar ist, ob das angeregte Radikalanion selbst oder ein durch Photoionisation erzeugtes solvatisiertes Elektron für die reduktive Wirkung verantwortlich ist.<sup>[159c, 163]</sup> Durch diesen Mechanismus könnten zwar prinzipiell unterschiedliche Ergebnisse bei der Bestrahlung mit grünem oder blauem Licht erklärt werden, jedoch sollte dieser Prozess in Gegenwart von Sauerstoff keine nennenswerte Rolle spielen, da die Regeneration des  $\text{Rh6G}^{\bullet-}$  zu Rh6G schneller erfolgen müsste.<sup>[159c, 162c]</sup> Eine alternative Erklärung wäre eine Dimerisierung, die für viele Xanthenfarbstoffe bekannt ist.<sup>[164]</sup> Bei Rh6G ist bekannt, dass das Dimer im Vergleich zum Monomer verstärkt im blauen Spektralbereich absorbiert, allerdings beziehen sich die entsprechenden Publikationen hauptsächlich auf wässrige und konzentrierte alkoholische Lösungen, sodass kaum Daten zur Dimerisierung in niedrigkonzentrierten organischen Lösungsmitteln vorhanden sind.<sup>[165]</sup> Die Relevanz dieses Vorgangs kann folglich nur schwer beurteilt werden, wird jedoch als eher unbedeutend eingeschätzt. Bei dem auf weiß eingestellten RGB-LED-Streifen (Einträge 5 und 6) kann der schnelle Reaktionsumsatz durch die höhere Leistung erklärt werden, da alle drei Farbkanäle angesteuert werden und sowohl der Grün-, als auch der Blauanteil zur Anregung des Katalysators beitragen können. Aus der spektralen Verteilung auf dem Datenblatt des Herstellers geht zudem hervor, dass der RGB-LED-Streifen im blauen Bereich eine etwas höhere Intensität aufweist, als im grünen Bereich.<sup>[166]</sup> Beide Sachverhalte können den schnelleren Umsatz erklären, nicht jedoch die geringere Ausbeute. Aufgrund der offensichtlich komplexen Zusammenhänge konnten die Beobachtungen letztlich im zeitlichen Rahmen dieser Arbeit nicht detailliert untersucht werden.

**Tabelle 3.8:** Untersuchung verschiedener Lichtquellen.



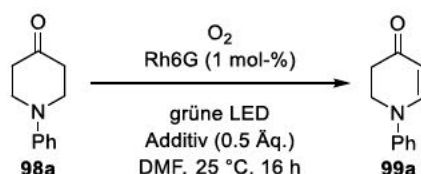
Nr.	Photokatalysator	Zeit [h]	98a [%] <sup>a</sup>	99a [%] <sup>a</sup>
1	LP Grüner LED-Streifen (ca. 13 W) <sup>b</sup>	16	Umsatz <50%	
2	RGB-LED-Streifen auf grün (ca. 27 W) <sup>b</sup>	16	<1	77
3	HP Grüne LED (100 W) <sup>b</sup>	16	15	61
4	HP Blaue LED (100 W) <sup>b</sup>	16	<1	56
5	RGB-LED-Streifen auf weiß (ca. 80 W) <sup>b</sup>	6	3	65
6	RGB-LED-Streifen auf weiß (ca. 80 W) <sup>b</sup>	4	19	48

Reaktionsbedingungen: **98a** (0.3 mmol), abs. DMF (1 mL), Lichtquelle. <sup>a</sup>Bestimmt per <sup>1</sup>H-NMR mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard. <sup>b</sup>LP = low power, HP = high power (siehe Abschnitt 4.1.2).

Da die photophysikalischen und chemischen Eigenschaften von Xanthenfarbstoffen wie **77** pH-abhängig sind<sup>[11]</sup> und im Verlauf der Reaktion das schwach saure  $\text{H}_2\text{O}_2$  gebildet wird, war es naheliegend, den Einfluss verschiedener Basen, Säuren und Lewis-Säuren zu untersuchen (Tabelle 3.9). Basen sollten eine puffernde Wirkung auf das  $\text{H}_2\text{O}_2$  haben und die Deprotonierung zum Enamin begünstigen. Sowohl Basen als auch (Lewis-) Säuren könnten die Enolisierung der Carbonylgruppe erleichtern oder eine Modulation der Katalysatoraktivität bewirken. In fast allen Fällen (Einträge 2–6)

war der Einfluss jedoch gering. Yilmaz *et al.* berichteten von einer Stabilisierung der Iminiumionen durch die temporäre Bildung von Halbaminal-Estern in Gegenwart von HOAc,<sup>[124c]</sup> jedoch wurde auch hierbei keine Erhöhung der Ausbeute beobachtet (Eintrag 7). Während Li<sup>+</sup> als Lewis-Säure agieren kann, bewirken die Salze nicht-nukleophiler Anionen wie LiBF<sub>4</sub> eine Reduzierung des BET und möglicherweise auch eine Stabilisierung der intermediären Iminiumionen (siehe auch Abschnitt 3.3.1).<sup>[149-151]</sup> Der Zusatz von LiBF<sub>4</sub> führte jedoch weder zu einem schnelleren Umsatz noch zu einer höheren Ausbeute (Eintrag 8).

**Tabelle 3.9:** Einfluss verschiedener Additive.

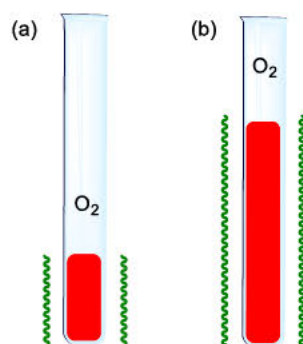


Nr.	Additiv	98a [%] <sup>a</sup>	99a [%] <sup>a</sup>
1	kein Additiv	<1	77
2	2,6-Lutidin	14	59
3	NEt <sub>3</sub>	<1	73
4	NaOAc	39	37
5	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	13	63
6	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , neutral	2	69
7	HOAc	4	70
8	LiBF <sub>4</sub>	5	66

Reaktionsbedingungen: **98a** (0.3 mmol), abs. DMF (1 mL), RGB LED-Streifen (27 W). <sup>a</sup>Bestimmt per <sup>1</sup>H-NMR mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard.

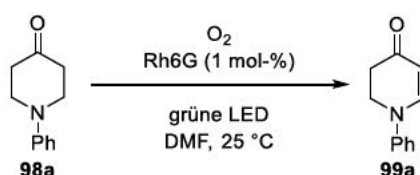
Bei photochemischen Reaktionen hat der Reaktionsaufbau einen hohen Einfluss auf die Reaktion, da die Effizienz der Lichtabsorption vom Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis abhängt. Bei heterogenen Reaktionen wie dieser hängt zusätzlich die Sauerstoffzufuhr vom Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis ab. Für beide Faktoren sind jedoch verschiedene Oberflächen zu berücksichtigen. Da die Bestrahlung der Reaktionsgefäße von der Seite erfolgt, ist eine große seitliche Oberfläche für eine effiziente Lichtabsorption optimal. Da die Eindringtiefe der Strahlung nur gering ist (Lambert-Beer'sches Gesetz, siehe Abschnitt 1.1.2), sind schmale Gefäße besser geeignet als breite Gefäße. Optimal sind also lange und schmale Reaktionsgefäße wie Röhren. Die Sauerstoffnachfuhr hingegen erfolgt vom Gasraum in die Lösung, sodass eine große Oberfläche zwischen Gasraum und Lösung optimal ist, was jedoch durch kurze und breite Reaktionsgefäße erreicht wird. Weiterhin hängt die Lichtabsorption von der Konzentration ab, was am Beispiel der Katalysatorbeladung bereits diskutiert wurde. Um ein mögliches Optimum zwischen diesen Variablen zu finden, wurde die Untersuchungen in Tabelle 3.10 getätigt. Da es zu aufwändig wäre alle Parameter in jeweiliger Abhängigkeit voneinander zu untersuchen, wurden der Durchmesser der Reaktionsröhren konstant gehalten und stattdessen die Ansatzgröße bei gleichbleibender Konzentration (Einträge 1–3) sowie die Konzentration bei gleichbleibender Ansatzgröße (Einträge 3–8) untersucht. Eine schematische Darstellung der relevanten Oberflächen für diese Fälle ist in Abbildung 3.3 gezeigt.





**Abbildung 3.3:** Schematische Darstellung der relevanten Oberflächen für Lichtabsorption und Sauerstoffzufuhr für die beiden Extremfälle (a) geringe Ansatzgröße oder hohe Konzentration sowie (b) große Ansatzgröße oder niedrige Konzentration.

**Tabelle 3.10:** Untersuchung von Konzentration und Ansatzgröße.



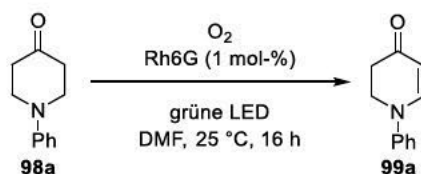
Nr.	98a [mmol]	DMF [mL]	O <sub>2</sub> -Zufuhr <sup>a</sup>	Zeit [h]	98a [%] <sup>b</sup>	99a [%] <sup>b</sup>
1	0.9	3	a	16	<1	61
2	0.6	2	a	16	<1	67
3	0.3	1	a	16	<1	77
4	0.3	0.5	a	16	16	54
5	0.3	3	a	16	<1	64
6	0.3	2	b	12	4	62
7	0.3	5	b	8	9	58
8	0.3	10	b	4	12	49

Reaktionsbedingungen: 98a (0.3 mmol), abs. DMF (1 mL), RGB LED-Streifen (27 W). <sup>a</sup>O<sub>2</sub>-Zufuhr: a = verschlossenes Gefäß gesättigt mit O<sub>2</sub>, b = kontinuierlicher O<sub>2</sub>-Strom. <sup>b</sup>Bestimmt per <sup>1</sup>H-NMR mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard.

Ein Röhrcchen wird mathematisch näherungsweise durch einen Zylinder beschrieben, wobei die für eine konzentrische Bestrahlung relevante seitliche Oberfläche durch die Mantelfläche ( $M = 2\pi rh$ ,  $r$  = Radius,  $h$  = Höhe) gegeben ist, sodass diese bei konstantem Radius linear proportional mit der Füllhöhe zunimmt ( $M \propto h$ ). Eine Erhöhung der Ansatzgröße (Einträge 1–3) führte zu sukzessiv sinkender Ausbeute. Da die seitliche Oberfläche bei steigender Ansatzgröße, aber gleicher Konzentration nahezu proportional mit der Katalysatormenge steigt, lag dies wahrscheinlich an der ineffizienteren Sauerstoffzufuhr, da das Verhältnis der Oberfläche zwischen Lösung und Gasraum zum Volumen der Lösung zunehmend ungünstiger wurde. Wurde die Ansatzgröße konstant gehalten, aber das Lösungsmittelvolumen halbiert (Eintrag 4), sank der Reaktionsumsatz. Scheinbar konnte die abnehmende seitliche Oberfläche das zunehmend günstigere Oberfläche-Volumen-Verhältnis für die Sauerstoffzufuhr nicht kompensieren. Als die Lösung verdünnt wurde (Eintrag 5), sank die Ausbeute an 99a ebenfalls. Hier waren die beiden Einflüsse möglicherweise genau umgekehrt. Die im Vergleich zur Katalysatormenge größere seitliche Oberfläche konnte die ungünstigere Sauerstoffversorgung nicht kompensieren. Um eine mangelnde Sauerstoffsättigung der Lösung zu vermeiden und gleichzeitig eine möglichst große seitliche Oberfläche zu gewährleisten, wurde die Lösung weiter verdünnt aber ein kontinuierlicher O<sub>2</sub>-Strom durch die Lösung geleitet (Einträge 6–8). Tatsächlich

verlief die Reaktion unter diesen Bedingungen mit zunehmender Verdünnung schneller. Die Ausbeute an **99a** war jedoch, selbst unter Einbeziehung nicht reagierten Edukts **98a**, stets etwas geringer als bei den ursprünglichen Bedingungen (Eintrag 3). Zur Vereinfachung wurde bei den obigen Überlegungen vernachlässigt, dass die Konzentration auch einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit der Kollision von Rh6G\* während der Lebenszeit des angeregten Zustands mit dem Edukt **98a** hat.

Tabelle 3.11: Kontrollexperimente.

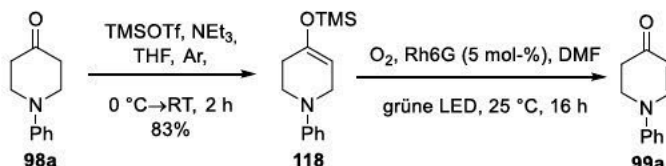


Nr.	Abweichung von den Standardbedingungen	98a [%] <sup>a</sup>	99a [%] <sup>a</sup>
1	Standardbedingungen	<1	77
2	ohne Photokatalysator	96	0
3	im Dunkeln	98	0
4	gesättigt mit Argon statt O <sub>2</sub>	96	0

Reaktionsbedingungen: **98a** (0.3 mmol), abs. DMF (1 mL), RGB LED-Streifen (27 W). <sup>a</sup>Bestimmt per <sup>1</sup>H-NMR mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard.

Die Kontrollexperimente (Tabelle 3.11) zeigten, dass in Abwesenheit von Licht, Sauerstoff oder des Photokatalysators **77** keine Reaktion stattfand. In allen Fällen wurde das Edukt **98a** nahezu vollständig zurückgewonnen.

Tabelle 3.12: Untersuchung zur Dehydrierung von **98a** über das Silylenolether-Derivat **118**.



Nr.	Ausgangsverbinding	98a [%] <sup>a</sup>	99a [%] <sup>a</sup>
1	ausgehend von <b>98a</b> (Eintrag 2 in Tabelle 3.7)	15	61
2	ausgehend von <b>118</b>	6	54

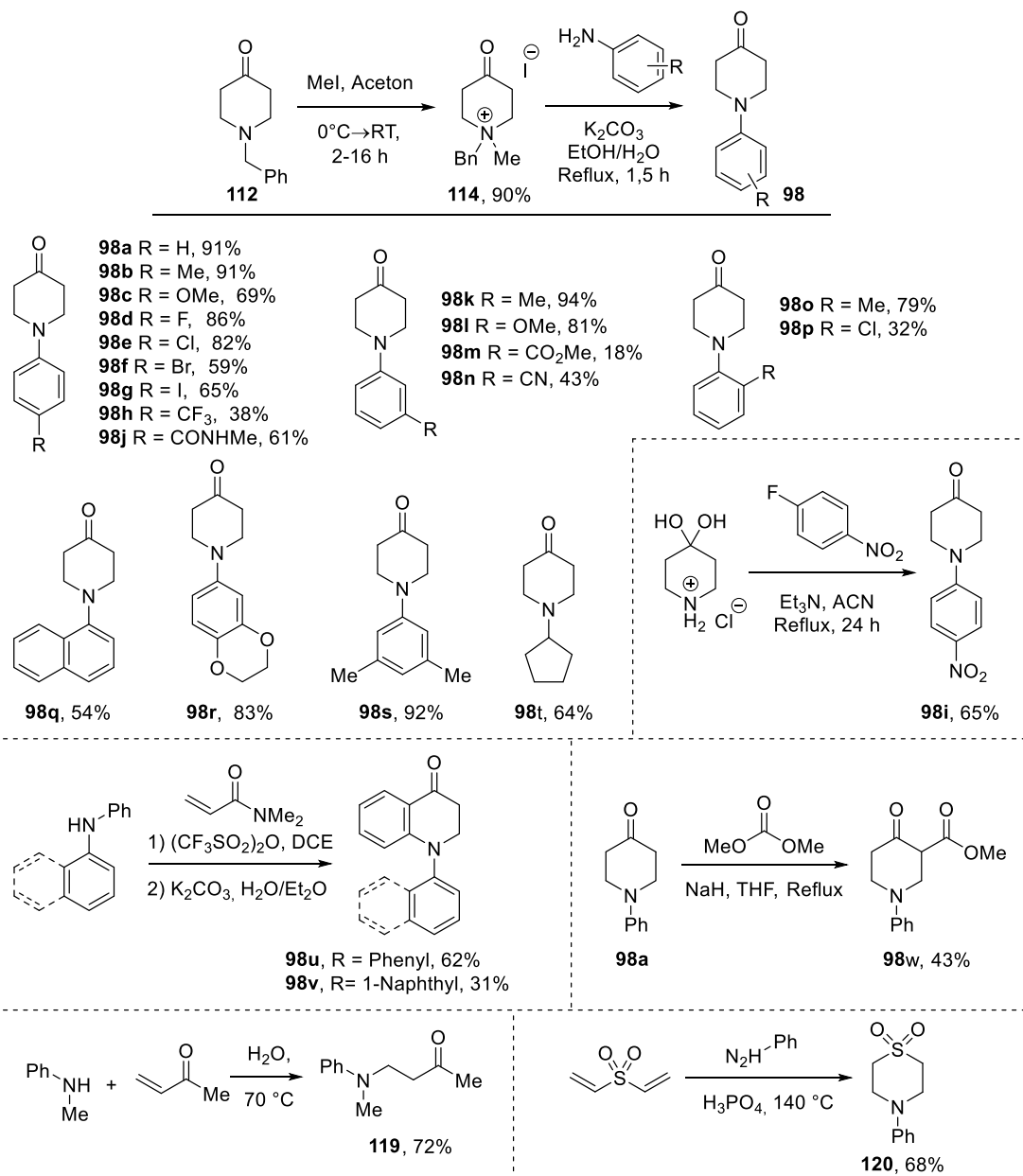
Reaktionsbedingungen: **98a** oder **118** (0.3 mmol), abs. DMF (1 mL), RGB LED-Streifen (27 W). <sup>a</sup>Bestimmt per <sup>1</sup>H-NMR mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard.

Zu einem früheren Zeitpunkt der Reaktionsoptimierung wurde zudem getestet, ob eine vorhergehende Überführung des Piperidons **98a** in den Silylenolether **118**<sup>[167]</sup> die photokatalysierte Dehydrierung in Konjugation zur enolischen Doppelbindung begünstigt, allerdings war die Ausbeute an **99a** niedriger als bei der direkten Umsetzung von **98a** (Tabelle 3.12). Die Tatsache, dass ebenfalls 6% **98a** beobachtet wurde, deutete darauf hin, dass die Zersetzung von **118** zu **98a** unter den Reaktionsbedingungen schneller verlief als die Dehydrierung zu **99a**.

### 3.3.3 Untersuchung von Substratspektrum, Mechanismus und Nebenprodukten

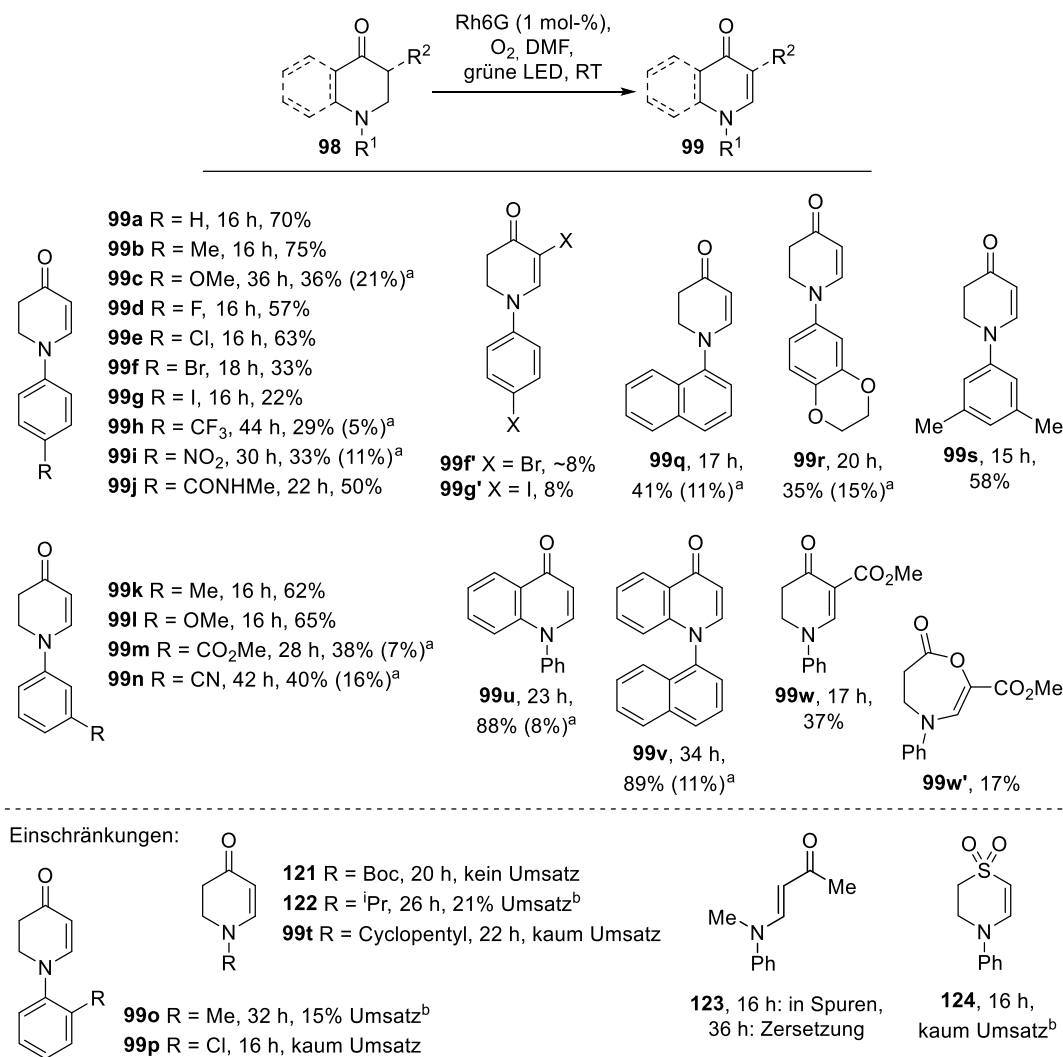
Anhand der optimierten Reaktionsbedingungen wurde anschließend das Substratspektrum der Reaktion untersucht. Hierzu wurden zunächst weitere Ausgangsverbindungen hergestellt (Schema 3.17). Die Synthese der meisten Edukte **98** erfolgte analog zur Synthese von **98a** (Schema 3.16) ausgehend von **112**. Die Verbindungen **98c–d**, **98f–h**, **98j–q** und **98s–u** wurden von [REDACTED]

hergestellt. Bei Verbindung **98i** bat sich die einstufige Synthese per nukleophiler aromatischer Substitution an.<sup>[168]</sup> **98u** und **98v** wurden durch die Umsetzung der entsprechenden Diarylamine mit *N,N*-Dimethylacrylamid in einer Eintopfreaktion erhalten.<sup>[169]</sup> **98w** wurde ausgehend von **98a** durch Reaktion mit Dimethylcarbonat hergestellt.<sup>[170]</sup> Die Synthese von **119** erfolgte durch Michaeladdition von *N*-Methylanilin an Methylvinylketon.<sup>[171]</sup> Auf ähnliche Weise wurde **120** ausgehend von Anilin und Divinylsulfon hergestellt.<sup>[172]</sup>



**Schema 3.17:** Synthese der Ausgangsverbindungen **98**, **119** und **120** für die Untersuchung des Substratspektrums der photoredoxkatalysierten Dehydrierung.<sup>[157, 168-172]</sup> Die Verbindungen **98c-d**, **98f-h**, **98j-q** und **98s-u** wurden von XXXXXXXXXX hergestellt.

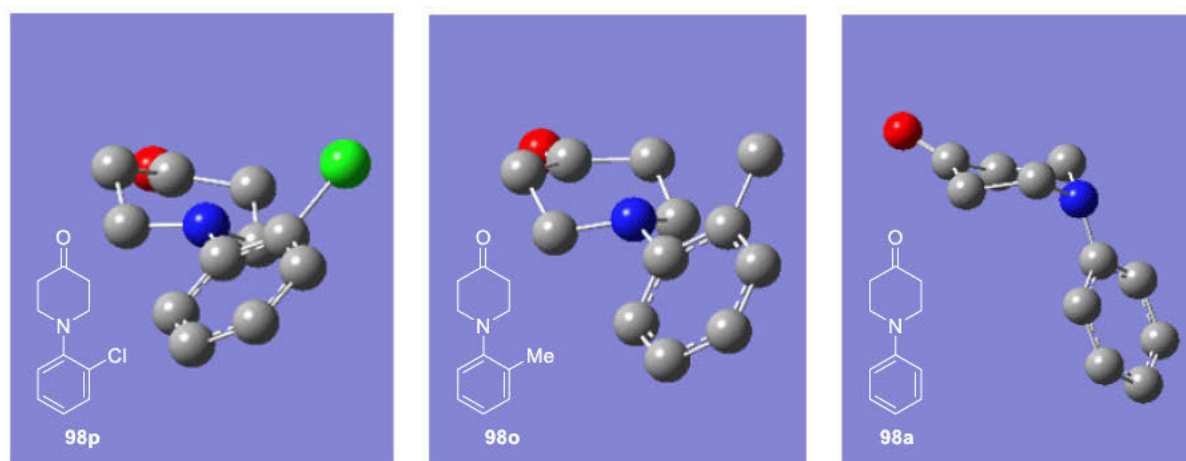
Die hergestellten Ausgangsverbindungen wurden anschließend den zuvor entwickelten Reaktionsbedingungen unterworfen. Hierbei zeigte sich, dass eine große Anzahl an verschiedenen funktionellen Gruppen toleriert wird (Schema 3.18).



**Schema 3.18:** Substratspektrum der photoredoxkatalysierten Dehydrierung. Reaktionsbedingungen: **98** (0.3 mmol), abs. DMF (1 mL), **77** (1 mol-%), RGB LED-Streifen (27 W). <sup>a</sup>Ausbeute des zurückgewonnenen Edukts. <sup>b</sup>Bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard.

Mit elektronenschiebenden und schwach elektronenziehenden Substituenten wie Me, OMe, F, Cl und CONHMe in *para*- oder *meta*-Position wurden moderate bis hohe Ausbeuten erhalten (Verbindungen **99b**, **99d–e**, **99j–l**, **99s**). Stark elektronenziehende Gruppen wie CF<sub>3</sub> und NO<sub>2</sub> führten zu langen Reaktionszeiten und niedrigen Ausbeuten (**99h**, **99i**). Br- und I-Substituenten wurden in geringem Maße toleriert (**99f**, **99g**). Bei beiden Reaktionen wurde als Nebenprodukt die jeweilige dihalogenierte Spezies (**99f'**, **99g'**) isoliert. Offensichtlich fand ein formaler Halogentransfer vom jeweiligen Edukt (**98f** bzw. **98g**) oder Enaminon (**99f** bzw. **99g**) auf ein weiteres Enaminon (**99f** bzw. **99g**) statt. Ein möglicher Mechanismus wird weiter unten (Schema 3.23) vorgeschlagen. Bei der Reaktion von **98w** wurde als einziges Regioisomer die Verbindung **99w** mit der Doppelbindung in Konjugation zu beiden Carbonylgruppen erhalten, was die Vermutung aus Abschnitt 3.3.1 bestätigte, dass eine Dehydrierung in einer solchen Position begünstigt sein müsste. Die moderate Ausbeute kann teilweise durch die Bildung des Nebenprodukts **99w'** erklärt werden. Dieses wurde wahrscheinlich ausgehend vom Produkt **99w** über einer Baeyer-Villiger-Oxidation mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, das im Verlauf der Reaktion entstanden ist, gebildet.<sup>[173]</sup> Bei langen Reaktionszeiten wurden auch bei anderen Verbindungen Überoxidationsprodukte gefunden. Zum Beispiel wurde bei fast allen Reaktionen in geringem Ausmaß die Bildung von 4-Pyridonen oder die Spaltung der C=C-Bindung beobachtet (*vide infra*). Aus diesem Grund schien es in einigen Fällen sinnvoll die Reaktion nicht bis zum vollständigen Umsatz laufen zu

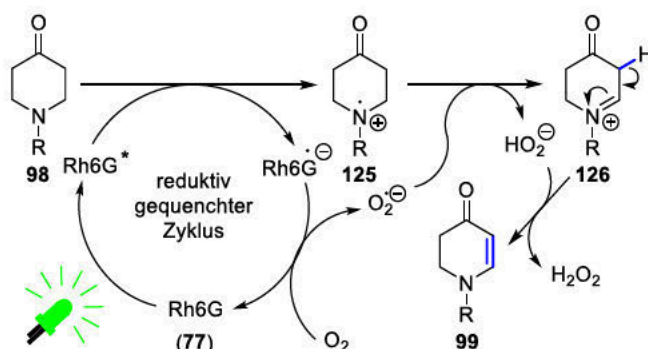
lassen. Methoxygruppen in *para*-Position (98c) erhöhen die Elektronendichte am Stickstoff vergleichsweise stärker als in *meta*-Position (98l), sodass die geringeren Ausbeuten von 99c und 99r ebenfalls durch Überoxidation erklärt werden könnten. Die Ausbeuten an 4-Chinolonen (99u, 99v) waren mit fast 90% signifikant höher als die der anderen Verbindungen 99. Die fehlenden ca. 10% konnten fast vollständig durch unumgesetztes Edukt erklärt werden. Dies könnte an der generell höheren Stabilität der Produkte sowie den geringeren Möglichkeiten für Nebenreaktionen, insbesondere für die oben angesprochene Überoxidation, liegen. Weiterhin lag bei den Verbindungen 98u und 98v eine höhere Stabilisierung der intermediären Iminiumionen vor, welche entscheidend für einen schnellen und sauberen Reaktionsverlauf zu sein scheint. *N*-Alkyl-Substituenten hingegen üben keinen stabilisierenden Effekt aus und ergaben lediglich geringe Umsätze zu den Enaminonen 99t und 122. Dies mag auch zusätzlich an der geringeren HOMO-Energie des nicht-konjugierten freien Elektronenpaares am Stickstoff liegen. Die Beobachtung, dass Substituenten in *ortho*-Position (98o, 98p) unabhängig von ihren elektronischen Eigenschaften zu niedrigen Umsätzen führen, kann über die gleichen Effekte erklärt werden. Es wurde angenommen, dass die sterische Hinderung zwischen *ortho*-Substituenten und dem Piperidon-Ring eine Verdrehung der *N*-Ar-Bindung bewirken, sodass der Aromat nicht in einer Ebene mit dem freien Elektronenpaar am Stickstoff liegt und folglich die Orbitalüberlappung verringert ist. Ein analoger Effekt wurde von Greenhill bei *ortho*-substituierten *N*-Arylenaminonen, die sich von Dimedon ableiteten, beobachtet.<sup>[174]</sup> DFT-Berechnungen, die von [REDACTED] durchgeführt wurden, konnten zeigen, dass in der jeweils energetisch niedrigsten Konformation von 98o und 98p der Aromat nicht in einer Ebene mit dem freien *N*-Elektronenpaar liegt, wie es beispielsweise bei 98a der Fall ist (Abbildung 3.4). Die sterische Hinderung scheint bei den recht planaren *N*-1-Naphthyl-Substituenten (98q, 98v) weniger ausgeprägt zu sein, da diese bei der Reaktion toleriert wurden. Bei Verbindung 98v hätte die ebenfalls wahrscheinliche Verdrehung des Aromaten jedoch nur geringe Konsequenzen, da der Aromat des Dihydrochinolon-Systems jederzeit mit dem freien *N*-Elektronenpaar interagieren kann. Wie zu erwarten, fand beim Boc-geschützten *N*-Piperidon 121 kein Umsatz statt. Die Reaktion des acyclischen Edukts 119 lieferte ebenfalls nur Spuren des Produkts 123. Hauptsächlich fand eine Zersetzung statt, wobei unter anderem *N*-Demethylierung mittels LC-MS beobachtet wurde. Ebenso fand kaum Umsatz zur Verbindung 124 statt, welche eine Sulfonyl- anstelle der Carbonylgruppe trug.



**Abbildung 3.4:** Mittels DFT-Rechnungen (B3LYP/6-311+G(d,p)) bestimmte energetisch niedrigste Konformere von 98p, 98o und 98a.

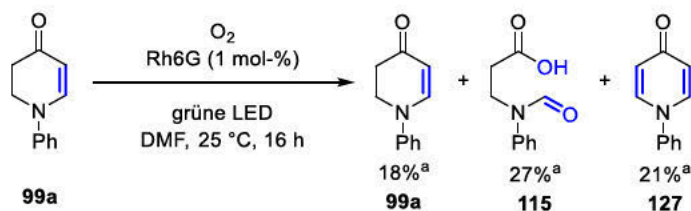
Auf Basis der Ergebnisse wurden mögliche Reaktionsmechanismen für die Bildung des Produkts 99 (Schema 3.19) sowie der beobachteten Nebenprodukte (Schema 3.21), erstellt. Wie bereits im Abschnitt 3.1.1 erwähnt, werden zur einheitlichen Darstellung der Reaktionsmechanismen in dieser

Arbeit die reduzierten Formen der Katalysatoren konsequent als Radikalanionen ( $\text{PK}^{\bullet-}$ ) bezeichnet (analog zu Schema 3.1b). Es ist jedoch zu beachten, dass einige Katalysatoren im Grundzustand und im angeregten Zustand als einfache Kationen vorliegen (z.B. auch Rh6G, **77**) und die reduzierte Form somit ein neutrales Radikal ist.



Schema 3.19: Vorschlag für den Mechanismus der photoredoxkatalysierten Dehydrierung.

Durch Absorption von grünem Licht wird der Photoredoxkatalysator Rhodamin 6G (**77**) angeregt. Durch Enelektronentransfer (SET) vom Substrat **98** auf den angeregten Katalysator Rh6G\* wird das Aminradikalkation **125** sowie das Radikalanion Rh6G<sup>•-</sup> gebildet. Letzteres reagiert mit Sauerstoff unter Rückbildung von **77**, wobei gleichzeitig das Hydroperoxid-Radikalanion ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ) entsteht.<sup>[159c]</sup> Dieses kann unter H-Abstraktion (HAT) mit **125** reagieren, woraus das Iminiumion **126** hervorgeht, welches anschließend durch Deprotonierung und Bildung von  $\text{H}_2\text{O}_2$  zum Enaminon **99** reagiert.

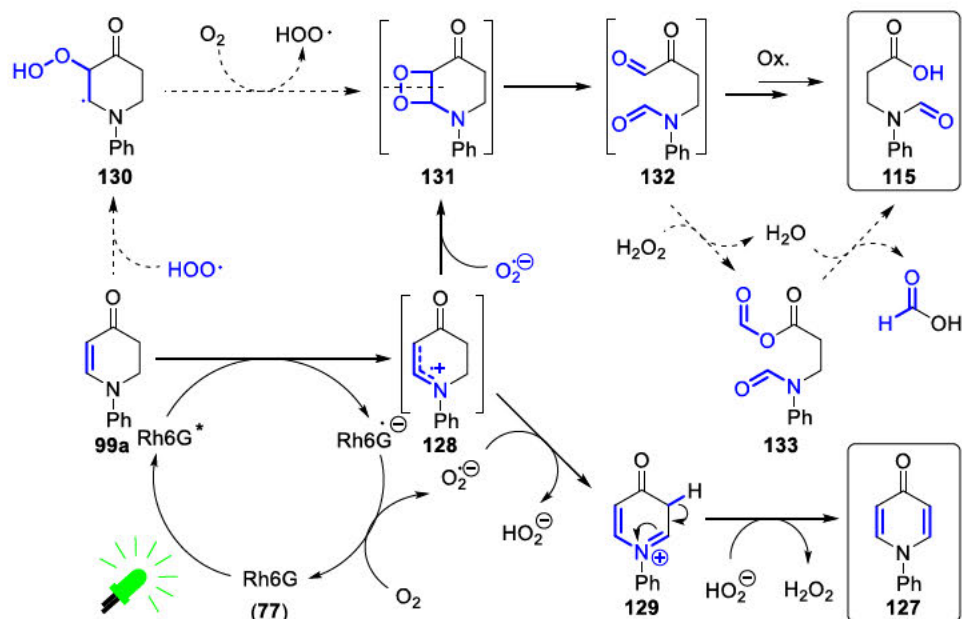


Schema 3.20: Die Reaktion von **99a** unter den Bedingungen der photoredoxkatalysierten Dehydrierung bestätigte die Bildung von **115** und **127** durch Überoxidation. <sup>a</sup>Bestimmt mittels  $^1\text{H-NMR}$  mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard.

Bei den zwei Strukturen, die wahrscheinlich durch Überoxidation gebildet wurden (*vide infra*), handelte es sich um 1-Arylpyridin-4-one wie **127** sowie um 3-(*N*-Arylformamido)propansäuren wie **115**. Beide Verbindungstypen sind sehr polar und reicherten sich daher nach Aufarbeitung der Reaktionen in der wässrigen Phase an. Sie wurden bei fast allen Reaktionen in Spuren gebildet und per LC-MS detektiert. Bei langer Reaktionszeit wurde insbesondere die Bildung von Verbindungen vom Typ **115** beobachtet. Die Entstehung beider Verbindungen wurde am Beispiel der Reaktion von **98a** näher untersucht. In diesem Fall wurde **115** isoliert (siehe Schema 3.24) und dessen Struktur mittels spektroskopischer (IR, 2D-NMR) und spektrometrischer (LC-MS, HR-MS) Methoden bestätigt.<sup>3</sup> Verbindungen vom Typ **127** wurden nur in geringerem Umfang gebildet und meist nur per LC-MS detektiert, jedoch nicht in Reinform isoliert. Die  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten von **127** im Rohprodukt stimmten jedoch näherungsweise mit den Literaturangaben überein.<sup>[175]</sup> Um die Theorie zu bestätigen, dass beide Produkte **115** und **127** durch Überoxidation aus **99a** hervorgingen, wurde dieses den Reaktionsbedingungen der photoredoxkatalysierten Dehydrierung unterworfen, wobei

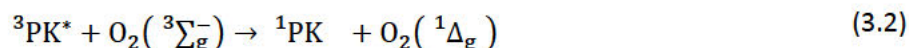
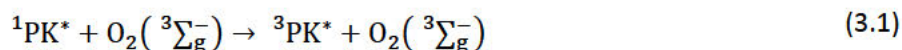
<sup>3</sup> Dieser Versuch wurde von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.

beide Überoxidationsprodukte in signifikanten Mengen gebildet wurden (Schema 3.20). Ein Mechanismus, der die Bildung beider Nebenprodukte erklären könnte, ist in Schema 3.21 gezeigt.



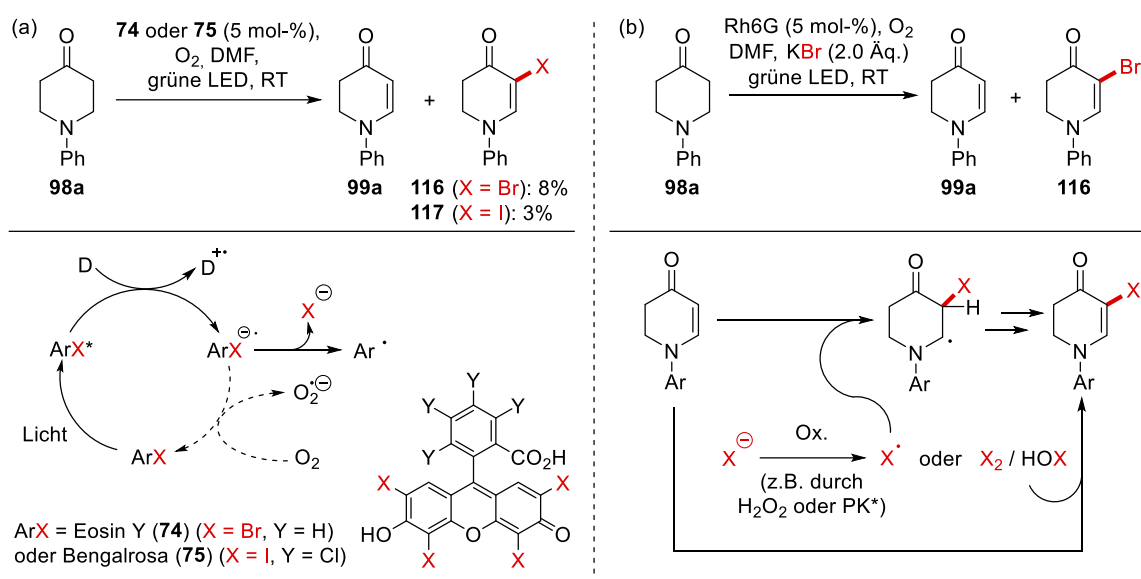
Schema 3.21: Möglicher Mechanismus für die Bildung der Verbindungen 115 und 127.

Das Enaminon 99a wird zunächst durch den angeregten Katalysator zu Verbindung 128 oxidiert. Durch anschließende H-Abstraktion und Deprotonierung entsteht Verbindung 127 analog zur oben gezeigten Reaktion von 125 zu 99 (Schema 3.19). Alternativ zur H-Abstraktion könnte Verbindung 128 jedoch auch unter Addition mit  $O_2^{\cdot-}$  reagieren. Dies würde analog zu dem von Ghosh *et al.*<sup>[154]</sup> vorgeschlagenen Mechanismus (vgl. Schema 3.13a) zur Spaltung der ehemaligen C=C-Bindung führen, wobei temporär Verbindung 132 entsteht. Alternativ könnte die Spaltung des Enaminons 99a durch eine Reaktion mit  $HOO^{\cdot}$  initiiert werden (vgl. Schema 3.13c).<sup>[154, 176]</sup> Unter den oxidativen Bedingungen reagiert 132 unmittelbar zu 115 weiter.<sup>[176]</sup> Möglicherweise läuft dieser Schritt ebenfalls über eine Baeyer-Villiger-Oxidation ab, an die sich eine Hydrolyse des intermediären Anhydrids 133 anschließt.<sup>[173a]</sup>



Zusätzlich zu dem in Schema 3.21 vorgeschlagenen Mechanismus könnte die Enaminon-Spaltung theoretisch auch über  ${}^1O_2$  ablaufen (vgl. Schema 3.13b). Rhodamin 6G (77) besitzt jedoch eine niedrige Triplett-Quantenausbeute (Tabelle 3.1), sodass ein Quenchen des für die  ${}^1O_2$ -Generierung nötigen T-Zustands<sup>[15]</sup> durch molekularen Sauerstoff unwahrscheinlich ist. Eine Bildung von  ${}^1O_2$  über den  $S_1$ -Zustand ist bei Rhodamin 6G aus energetischen Gründen ausgeschlossen, sodass die  ${}^1O_2$ -Bildung ausschließlich von der ISC-Quantenausbeute abhängt.<sup>[177]</sup> Aufgrund dieser Eigenschaften wird Rh6G üblicherweise nicht als Sensibilisator für  ${}^3O_2$  in Betracht gezogen.<sup>[178]</sup> Yamaguchi und Sasaki bestimmten die Quantenausbeute der  ${}^1O_2$ -Bildung einer mit Luft gesättigten Lösung von Rh6G in Acetonitril und erhielten einen niedrigen Wert von  $(8.3 \pm 1.7) \times 10^{-3}$ . Zum Vergleich wurde für den bekannten  ${}^1O_2$ -Sensibilisator Bengalrosa (RB) unter ähnlichen Bedingungen ein ca. 65-fach höherer Wert von  $0.54 \pm 0.11$  ermittelt.<sup>[179]</sup> Jedoch ist  ${}^3O_2$  bzw.  $O_2({}^3\Sigma_g^-)$  in der Lage die ISC-Rate von angeregten Photokatalysatoren  ${}^1PK^*$  zu erhöhen, was sich wiederum in einer gesteigerten Produktion von  ${}^1O_2$  bzw.

$O_2(^1\Delta_g)$  über den T-Zustand  $^3PK^*$  widerspiegelt (Gleichungen 3.1 und 3.2).<sup>[15, 180]</sup> Tatsächlich konnten Stracke *et al.* nachweisen, dass die Bildung von  $^1O_2$  auch bei Rh6G mit der Konzentration an  $^3O_2$  korreliert, was sie auf eine erhöhte  $S_1 \rightarrow T$ -ISC-Rate zurückführten.<sup>[177]</sup> Es ist jedoch fraglich wie relevant ein solcher Prozess in Gegenwart anderer Quencher ist, da der Elektronentransfer mit dem Substrat (**98a** oder **99a**) üblicherweise bevorzugt stattfindet (siehe Abschnitt 3.1.1). Bei den Prozessen in Gleichung 3.1 und 3.2 würde  $^3O_2$  gleich zweimal mit einem Substratmolekül um einen angeregten Photokatalysator konkurrieren. Ein solcher Prozess könnte jedoch bei niedriger Substratkonzentration (hohem Umsatz) oder dauerhaft hoher  $O_2$ -Sättigung (z.B. kontinuierlicher  $O_2$ -Strom: siehe Tabelle 3.10 und Schema 3.24; oder Fluss-Reaktor: siehe Tabelle 3.13 unten) relevant sein und die unter diesen Bedingungen oft beobachteten, leicht niedrigeren Ausbeuten erklären. Ohne eine genaue Quantifizierung der beteiligten photochemischen und photophysikalischen Prozesse kann die Relevanz eines solchen Reaktionswegs jedoch nicht beurteilt werden.



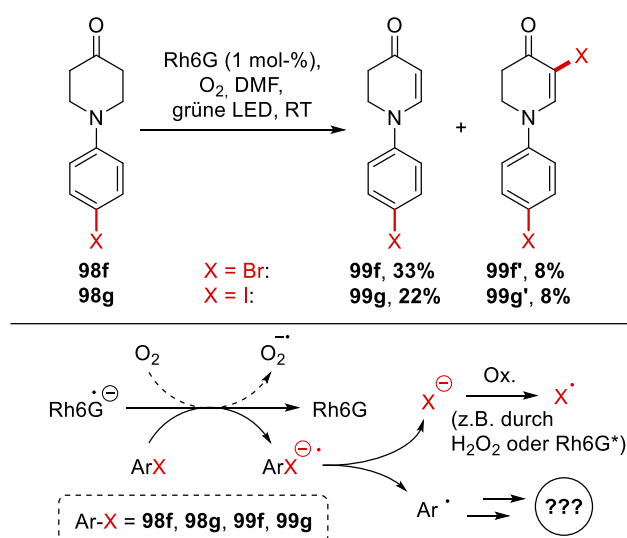
**Schema 3.22:** Beobachtete Bildung halogenerter Enaminone beim Einsatz von Eosin Y (**74**) oder Bengalrosa (**75**) (siehe Tabelle 3.4) (a) oder Rhodamin 6G (**77**) unter Zugabe von KBr (b).

Im Rahmen der Reaktionsoptimierung wurde bei der Testung verschiedener Photokatalysatoren (Tabelle 3.4) beobachtet, dass bei Verwendung von Eosin Y (**74**), zusätzlich zum Enaminon **99a** auch das in 5-Position bromierte Enaminon **116** mit 8% Ausbeute gebildet wurde (Schema 3.22a). Bei Verwendung von Bengalrosa (**75**) wurde mit 3% Ausbeute das analoge 5-Iod-Derivat **117** erhalten. Das jeweilige Halogen könnte durch Dehalogenierung von **74** bzw. **75** als Halogenid in die Lösung freigesetzt worden sein.<sup>[181]</sup> Es wird angenommen, dass diese Reaktion über das Radikalanion des Photokatalysators verläuft und vor allem bei geringer Sauerstoffkonzentration stattfindet.<sup>[181b, 181e]</sup> Wahrscheinlich war bei den oben gezeigten Reaktionen die Katalysatorbeladung von jeweils 5 mol-% zu hoch, sodass Sauerstoff nicht rechtzeitig nachdiffundieren konnte. Folglich konnten die Radikalanionen des Katalysators nicht wie üblich durch Sauerstoff oxidiert werden, sondern haben sich über diesen alternativen Weg stabilisiert (Schema 3.22a unten). Die mittels internem Standard gemessene Ausbeute von 8% bromiertem Enaminon **116** würde zwar bedeuten, dass **74** fast zu Hälfte dehalogeniert wurde, jedoch zeigen einige Veröffentlichungen, dass dies durchaus möglich ist.<sup>[181a, 181i]</sup> Um die These zu überprüfen, dass Halogenidionen unter den Reaktionsbedingungen zu halogenierten Enaminonen führen können, wurde die gleiche Reaktion mit dem nicht-halogenierten Katalysator Rh6G (**77**) in Gegenwart von KBr durchgeführt und tatsächlich wurde das bromierte Enaminon **116** gebildet (Schema 3.22b). Das Halogenidion könnte unter den oxidativen Reaktionsbedingungen zum



Halogenradikal oxidiert worden sein. Diese Oxidation könnte durch den Photokatalysator,<sup>[182]</sup> H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>[183]</sup> oder eine andere reaktive Sauerstoffspezies verursacht worden sein. Das Halogenradikal könnte anschließend an das Enaminon **99a** addiert haben, welches zum halogenierten Enaminon **116** bzw. **117** oxidiert wird (Schema 3.22b unten). Alternativ wäre auch eine Halogenierung über X<sub>2</sub> oder HOX denkbar.<sup>[184]</sup>

Eine ähnliche Situation wurde bei der Evaluierung des Substratspektrums beobachtet. Bei der Reaktion der halogenierten Ausgangsverbindungen **98f** bzw. **98g** (Schema 3.18) wurde zusätzlich zu den Enaminonen **99f** bzw. **99g** ebenfalls die dihalogenierten Verbindungen **99f'** bzw. **99g'** isoliert. Eine mögliche Erklärung wäre die Reaktion einer der halogenierten Edukte (**98f** bzw. **98g**) oder Enaminone (**99f** bzw. **99g**), anstelle von Sauerstoff mit Rh6G<sup>•-</sup> (Schema 3.23). Das so gebildete Ar-X<sup>•-</sup> könnte sich anschließend zum Arylradikal Ar<sup>•</sup> und zum Halogenidion X<sup>-</sup> zersetzen (reduktive Dehalogenierung),<sup>[162, 185]</sup> wobei letzteres analog zum Mechanismus in Schema 3.22b zu den halogenierten Derivaten **99f'** und **99g'** reagieren könnte. Dagegen spräche jedoch, dass Rh6G<sup>•-</sup> mit einem Potential von ca. -1.0 V (vs. SCE)<sup>[162c]</sup> eigentlich nicht die nötige Reduktionskraft besitzt, um ein Elektron auf Arylbromide oder Aryliodide (ca. -2.0 V vs. SCE)<sup>[125, 186]</sup> ohne elektronenziehende Substituenten zu übertragen. Weiterhin ungeklärt ist der Verbleib des dabei entstehenden Arylradikals Ar<sup>•</sup>, da keine dehalogenierten Derivate von **98f**, **98g**, **99f** oder **99g** aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden konnten.

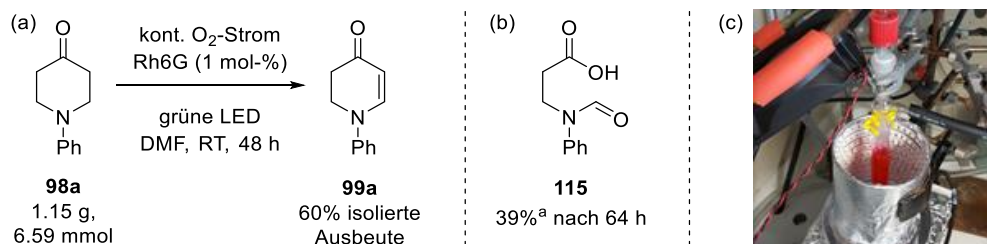


**Schema 3.23:** Möglicher Mechanismus für die Bildung der dihalogenierten Enaminone **99f'** und **99g'**.

### 3.3.4 Umsetzung im präparativen Maßstab und im kontinuierlichen Flussreaktor

Um den synthetischen Nutzen der entwickelten Methode zu demonstrieren, wurden die Reaktionsbedingungen so abgeändert, dass auch die Synthese von Enaminonen im präparativen Maßstab möglich wird. Dies wurde von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit am Beispiel der Reaktion von **98a** zu **99a** umgesetzt (Schema 3.24). Bereits im vorherigen Abschnitt (Tabelle 3.10) wurde gezeigt, dass Ansatzgröße, Konzentration und Sauerstoffzufuhr empfindliche Parameter für die Reaktion sind. Auf diesen Erkenntnissen aufbauend wurde die Konzentration nicht verändert. Die Sauerstoffzufuhr hingegen musste angepasst werden, da eine O<sub>2</sub>-Versorgung per Diffusion vom Gasraum in die Lösung bei dieser Ansatzgröße unzureichend war. Daher wurde ein kontinuierlicher Strom an Sauerstoff durch die Reaktionslösung geleitet (siehe Abbildung 4.6 in Abschnitt 4.1.2). Auf diese Weise konnte die Ansatzgröße, im Vergleich zu den optimierten Bedingungen (Tabelle 3.7, Eintrag 5), von 0.3 auf 6.7 mmol um den Faktor 22 angehoben werden, wobei die Reaktionszeit von

16 h auf 48 h um den Faktor 3 anstieg. Das Enaminon **99a** wurde mit 60% Ausbeute erhalten (Schema 3.24),<sup>4</sup> was leicht unter dem Ergebnis von 70% bei 0.3 mmol Ansatzgröße lag.



**Schema 3.24:** Reaktionsbedingungen für die Synthese von **99a** im Gramm-Maßstab (a) und das dabei isolierte Nebenprodukt **115** (b) sowie der verwendete Reaktionsaufbau (c). <sup>a</sup>Ausbeute per <sup>1</sup>H-NMR mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen) als internem Standard. Diese Reaktion wurde von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.

Der Reaktionsfortschritt musste sorgfältig (per DC und LC-MS) verfolgt werden, um die bereits beschriebene oxidative Spaltung des Produkts **99a** zu vermeiden. In einem Fall wurde bei einer Reaktionszeit von 64 h die Bildung von 39% des Spaltprodukts **115** beobachtet (Schema 3.24).<sup>5</sup> Da es schwierig war den O<sub>2</sub>-Strom konstant zu halten, unterlag die Reaktionszeit, im Vergleich zu dem Versuch bei niedrigerer Ansatzgröße, stärkeren Schwankungen. Außerdem wäre eine Reduktion der Reaktionszeit wünschenswert. Aus sicherheitstechnischen Aspekten ist die Verwendung eines kontinuierlichen O<sub>2</sub>-Stroms keine optimale Lösung und wäre beispielsweise unter industriellen Bedingungen nicht zulässig.<sup>[187]</sup>

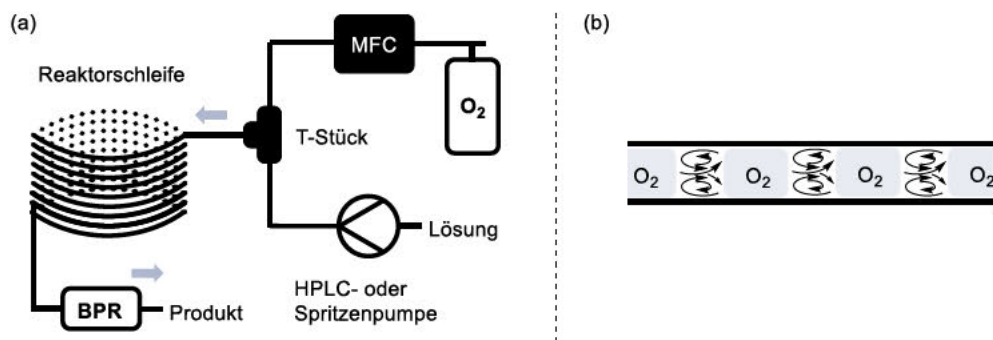
Um diese Limitierungen zu vermeiden, wurde ein kontinuierlicher Flussreaktor (Flow-Reaktor) für die photokatalytische aerobe Dehydrierung entworfen. Kontinuierliche Flussreaktoren erlauben eine genauere Dosierung von Gasen. Gleichzeitig gewährleisteten sie höhere Sicherheit aufgrund des geringeren Reaktorvolumens und der Abwesenheit eines Gasraums oberhalb der Lösungsoberfläche. Durch den erhöhten Druck in einem Kapillarreaktor kann zudem eine gesteigerte Gaslöslichkeit erreicht werden.<sup>[187-188]</sup> Das Flussverhalten von Gas-/Flüssig-Gemischen in einem Kapillarreaktor hängt von der Löslichkeit des Gases sowie vom Druck und von der Temperatur ab. Die Mischung von Sauerstoff und einem organischen Lösungsmittel führt häufig zu einem segmentierten Flussverhalten, bei dem sich einzelne Gas- und Flüssigkeitsräume in geringem Abstand abwechseln. Diesem Flussverhalten wird eine hohe Durchmischungsvermögen und eine hohe Gasverfügbarkeit durch die große Oberfläche zwischen den Phasen zugeschrieben, ist jedoch hinsichtlich Druck und Flussgeschwindigkeit schwierig zu kontrollieren.<sup>[187, 189]</sup> Das größere Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis in der Kapillare führt zudem zu einer gesteigerten Lichtverfügbarkeit in der Lösung. Folglich können heterogene Photoreaktionen doppelt von einer Reaktionsführung im kontinuierlichen Flussreaktor profitieren.<sup>[187-188, 190]</sup> Auf diese Weise könnte nicht nur die Sicherheit der entwickelten Reaktion gesteigert werden, sondern möglicherweise auch eine bessere Kontrolle des Reaktionsumsatzes, insbesondere im Hinblick auf die Vermeidung der Überoxidation bei gleichzeitig verkürzter Reaktionszeit erreicht werden.

Der ideale Aufbau eines solchen Systems besteht aus einem Massendurchflussregler (*mass flow controller*, MFC), der die Dosierung des Massenstroms des Gases erlaubt sowie einem Y- oder T-Stück, das den Gasstrom mit dem Flüssigkeitsstrom vereint, woraufhin sich der segmentierte Strom bildet. Dieser wird in die Reaktorschleife geleitet, welche je nach Reaktionsbedingungen erhitzt oder bestrahlt

<sup>4</sup> Dieser Versuch wurde von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.

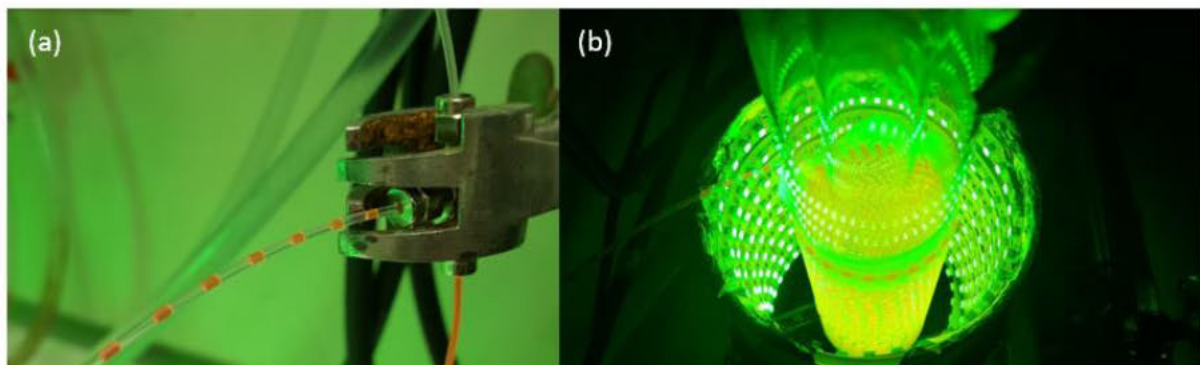
<sup>5</sup> Dieser Versuch wurde von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.

werden kann. Zur Aufrechterhaltung des Drucks im Kapillarreaktor wird üblicherweise ein Vordruckregler (*back pressure regulator*, BPR) hinter die Reaktorschleife geschaltet, der den Übergang vom hohen Druck in der Schleife zum Umgebungsdruck reguliert.<sup>[187, 189b, 191]</sup>



**Abbildung 3.5:** Schematischer Aufbau eines kontinuierlichen Flussreaktors für Gas-Flüssigkeits-Gemische, mit den Bauteilen MFC (*mass flow controller*) und BPR (*back pressure regulator*) (a) sowie schematische Darstellung des segmentierten Flussverhaltens mit Zirkulation der flüssigen Phasen zwischen den Gassegmenten (b).<sup>[187, 189, 191]</sup>

Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Versuche waren im Arbeitskreis zwar kein MFC und kein BPR verfügbar, jedoch wurden bereits positive Erfahrungen mit selbst gebauten Flussreaktoren gemacht.<sup>[192]</sup> Auf diesen Erfahrungen aufbauend wurde ein Flussreaktor für die entwickelte Reaktion gebaut. Die erste Version des Flussreaktors ist in Abbildung 3.7a gezeigt. Die O<sub>2</sub>-Zufuhr erfolgte über eine zuvor gefüllte Spritze, während eine HPLC-Pumpe die Reaktionslösung pumpte. Beide Ströme wurden über ein T-Stück zum segmentierten Strom vereint (Abbildung 3.6a) und durch die bestrahlte Reaktorschleife geleitet (Abbildung 3.6b). Diese bestand aus einer Kapillare aus FEP (*Fluorinated ethylene propylene* bzw. Tetrafluorethylen-Hexafluorpropylen-Copolymer, Innendurchmesser 1.00 mm, Außendurchmesser: 1.59 mm, siehe auch Abschnitt 4.1.2).



**Abbildung 3.6:** Entstehung des segmentierten Flussverhaltens durch Vereinigung von Gas- und Flüssigkeitsstrom über ein T-Stück (a) und kontinuierlicher Flussreaktor in Betrieb (b).

Dabei kristallisierten sich folgende Probleme heraus: Unabhängig davon, ob die Reaktorschleife zunächst vollständig mit Luft oder mit Lösungsmittel befüllt war, wurde beim Befüllen der Schleife mit dem Gas-Flüssigkeits-Gemisch zunehmend mehr Druck aufgebaut, da die Gassegmente komprimiert wurden. Dies äußerte sich, indem die Befüllung trotz konstant eingestellter Flussrate immer langsamer erfolgte, bis schließlich ein Punkt erreicht war, bei dem der Druck der Gas-Flüssig-Segmente den Gegendruck der restlichen Luft oder des restlichen Lösungsmittels in der Schleife überstieg. An diesem Punkt kam es zu einer rapiden und meist unkontrollierbaren Beschleunigung der beobachteten Flussrate, bis sich die Schleife wieder weitgehend geleert und sich der Druck abgebaut hatte. Dieses Problem könnte durch einen BPR gelöst werden, der jedoch nicht zur Verfügung stand. Um dennoch

konstante Bedingungen hinsichtlich des Drucks und der Flussrate zu erreichen, musste die Schleife erst vollständig mit dem Gas-Flüssig-Gemisch befüllt werden, was nur durch stetige und äußerst vorsichtige Anpassung der Flussrate möglich war. Um dieses Problem zu lösen, wurde eine zweite HPLC-Pumpe hinter die Reaktorschleife geschaltet (Abbildung 3.7b).

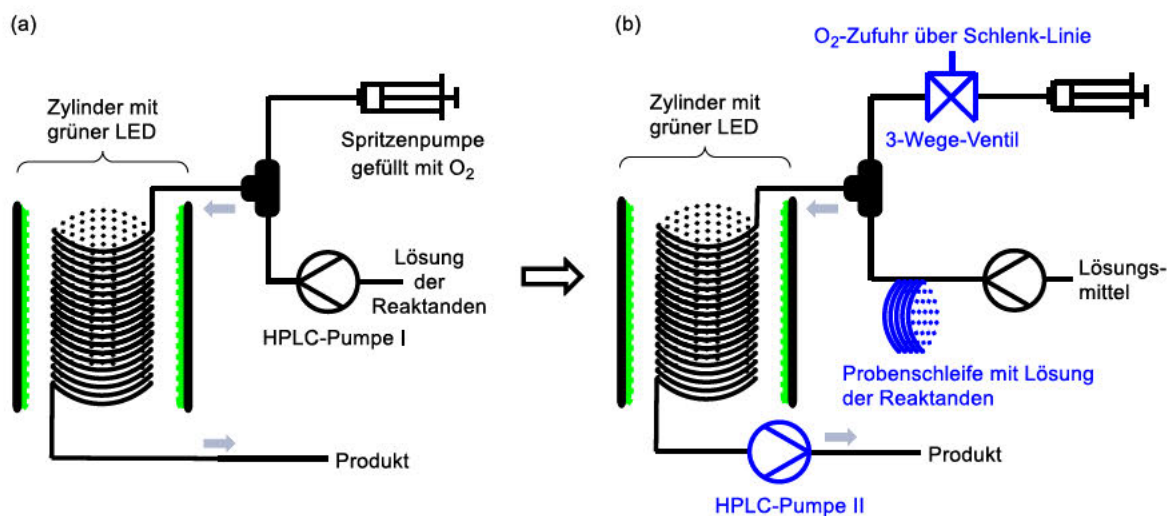


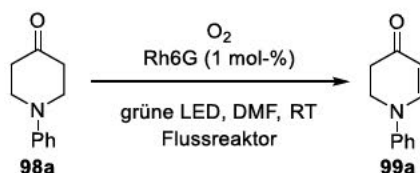
Abbildung 3.7: Erste Version eines Flussreaktors (a) und weiterentwickelte Version (b).

Die zweite Pumpe wurde so eingestellt, dass diese das Gemisch mit der gleichen Flussrate aus der Schleife herauspumpte, wie es eingespeist wurde. Auf diese Weise konnten konstante Bedingungen erzeugt werden, nachdem das gesamte Kapillarsystem mindestens einmal vollständig mit dem Gemisch befüllt wurde. Dieser Vorgang verbrauchte jedoch große Mengen Lösungsmittel und Sauerstoff. Das Lösungsmittel konnte zwar wiederverwendet werden, jedoch war der Sauerstoff durch das Füllvolumen der Spritze begrenzt, sodass nach vollständigem Befüllen der Schleife nicht mehr genug Sauerstoff für die Durchführung der Reaktion zur Verfügung stand. Durch Abnehmen und erneutes Befüllen der Spritze würde jedoch der zumindest geringe Überdruck in der Schleife wieder abfallen und das System müsste erneut äquilibriert werden. Aus diesem Grund wurde ein 3-Wege-Ventil eingebaut, das mit einer sauerstoffdurchfluteten Schlenklinie verbunden war (Abbildung 3.7b). So konnte die Spritze ohne eine Öffnung des Kapillarsystems neu befüllt werden. Ein weiteres Problem, das häufig beobachtet wurde, war die Verstopfung der ersten HPLC-Pumpe aufgrund von ausfallendem Photokatalysator in den Pumpenköpfen, was zusätzlich durch die Viskosität von DMF verstärkt wurde. Um dieses Problem zu lösen, wurde eine Probenauftragsschleife (Abbildung 3.7b) eingebaut, sodass die Reaktionslösung hinter der Pumpe in das System eingespeist werden konnte.

Nachdem die technischen Probleme gelöst waren, konnten verschiedene Reaktionsbedingungen getestet werden (Tabelle 3.13). Da die Reaktion, wie bereits erwähnt, empfindlich auf Konzentrationsänderungen reagierte und um eine bessere Vergleichbarkeit mit der Batch-Reaktion zu gewährleisten, wurden die Konzentration zunächst bei 0.3 M belassen (Einträge 1 und 2). Allerdings konnte dabei kein vollständiger Umsatz erreicht werden. Da der Reaktionsfortschritt bei Erhöhung der Aufenthaltszeit im Reaktor von 4 h auf 8 h nicht signifikant zunahm, war wahrscheinlich nicht die Bestrahlungszeit, sondern die Sauerstoffverfügbarkeit der limitierende Faktor. Das Volumenverhältnis von Sauerstoff zu Reaktionslösung konnte über die relativen Pumpgeschwindigkeiten der Spritzenpumpe (für O<sub>2</sub>) und der HPLC-Pumpe (für die Lösung) reguliert werden. Eine Erhöhung der O<sub>2</sub>-Menge bei gleicher Bestrahlungszeit könnte daher durch Reduzierung der Flussrate der Lösung erreicht werden. Da die HPLC-Pumpe jedoch bei niedrigeren Flussraten nicht mehr zuverlässig

arbeitete, konnte dies nicht umgesetzt werden. Um dennoch die relative O<sub>2</sub>-Verfügbarkeit zu steigern, wurde die Reaktionslösung auf 0.03 M verdünnt. In diesem Fall wurde ein vergleichbarer Umsatz bereits nach einer Aufenthaltszeit von 16 min erreicht (Eintrag 3). Die höchste Ausbeute wurde bei einer Aufenthaltszeit von 24 min (Eintrag 4) erzielt und lag mit 59% etwas niedriger als die Ergebnisse der beiden Batch-Reaktionen (Einträge 7 und 8). Alle Versuche den Umsatz durch längere Bestrahlungszeit weiter zu steigern (Einträge 5 und 6), führten nur zu geringeren Ausbeuten. Denkbar wäre, dass eine Nebenreaktion, wie beispielsweise die oben diskutierte Überoxidation, stärker beschleunigt wird als die produktbildende Reaktion. Für den Fall der Überoxidation als Folgereaktion sind sinkende Ausbeuten bei zunehmend schnellerer Reaktion jedoch kontraintuitiv. Es wäre zu erwarten, dass bei einem Flussreaktor, aufgrund der niedrigen Rückvermischung, insbesondere beim segmentierten Flussverhalten, die Konzentration an Edukt über weite Teile der Reaktorschleife höher als die Produktkonzentration ist. Folglich sollte die produktbildende Reaktion gegenüber der Folgereaktion begünstigt sein. Eine potentielle Erklärung könnte die im Abschnitt 3.3.3 diskutierte Beteiligung von <sup>1</sup>O<sub>2</sub> sein, welche aufgrund der möglicherweise höheren Sauerstoffsättigung im Vergleich zum Batch-Reaktor unter diesen Bedingungen relevant wird. Weitere Faktoren könnten ebenfalls zur Abweichung vom erwarteten Reaktionsverhalten beigetragen haben. Es war beispielsweise nicht bekannt, wie dicht die Spritzenpumpe tatsächlich war und folglich, ob die Sauerstoffsättigung überhaupt durchgehend konstant war. Die zusätzliche HPLC-Pumpe hinter der Reaktionsschleife bewirkte eine Druckabsenkung innerhalb der Schleife, sodass unklar war, inwiefern eine erhöhte Gaslöslichkeit überhaupt relevant war. Bei hohem Druck in der Kapillare weicht die beobachtete Flussrate aufgrund der Kompression der Gassegmente üblicherweise von der theoretischen Flussrate ab.<sup>[193]</sup> Das Ausmaß der Abweichung war jedoch bei allen Einträgen in Tabelle 3.13 gering, was darauf hinwies, dass kein hoher Überdruck in der Schleife vorlag.

**Tabelle 3.13:** Untersuchung verschiedener Reaktionsbedingungen des Flussreaktors.



Nr.	Konz. 98a [M]	Flussraten [ml/min] <sup>a</sup>		t <sub>R</sub>	98a [%] <sup>b</sup>	99a [%] <sup>b</sup>
		Lösung	O <sub>2</sub> -Strom			
1	0.3	0.008	0.032	4 h	34	34
2	0.3	0.004	0.016	8 h	35	39
3	0.03	0.3	0.3	16 min	33	40
4	0.03	0.2	0.2	24 min	18	59
5	0.03	0.17	0.17	28 min	13	48
6	0.03	0.15	0.15	32 min	3	36
7	0.3	Batch (0.3 mmol)		-	<1	77 (70) <sup>c</sup>
8	0.3	Batch (6.7 mmol)		-	-	(60) <sup>c</sup>

Reaktionsbedingungen: RGB LED-Streifen (27 W). <sup>a</sup>Die gesamte Flussrate ist näherungsweise durch die Summe der Pumpgeschwindigkeiten von Spritzenpumpe und der ersten HPLC-Pumpe gegeben. <sup>b</sup>Bestimmt per <sup>1</sup>H-NMR mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard. <sup>c</sup>Isolierte Ausbeute in Klammern. t<sub>R</sub> = Aufenthaltszeit in der Reaktorschleife. Volumen der Schleife = 9.6 mL.

**Tabelle 3.14:** Vergleich der Reaktorsysteme.



Reaktortyp:	Batch (klein)	Batch (groß)	Flow
Volumen:	10 ml Vial	24 mL Vial	9.6 mL Kapillare
Konzentration:	0.3 M	0.3 M	0.03 M
Ansatzgröße:	0.3 mmol	6.7 mmol	variabel (0.2 mL/min)
O <sub>2</sub> -Zufuhr:	gesättigt und geflutet mit O <sub>2</sub>	kontinuierlicher O <sub>2</sub> -Strom	kontinuierlich (0.2 mL/min)
Reaktionszeit:	16 h	48 h	variabel ( $t_R = 24$ min)
Ausbeute:	70% <sup>a</sup>	60% <sup>a</sup>	59% <sup>b</sup>
Produktivität:	<b>0.22 <math>\mu\text{mol}/\text{min}</math></b>	<b>1.40 <math>\mu\text{mol}/\text{min}</math></b>	<b>3.54 <math>\mu\text{mol}/\text{min}</math></b>

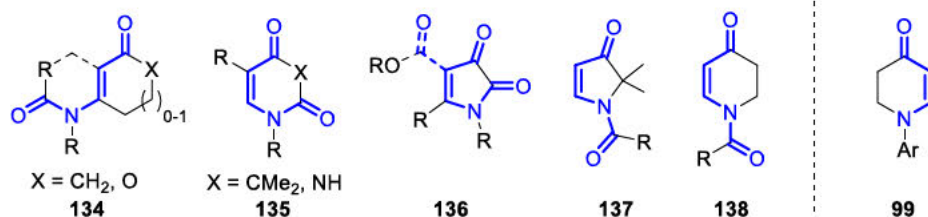
<sup>a</sup>Isolierte Ausbeute. <sup>b</sup>Bestimmt per <sup>1</sup>H-NMR mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard.  $t_R$  = Aufenthaltszeit in der Reaktorschleife.

Ein direkter Vergleich der verschiedenen Reaktorsysteme (Tabelle 3.14) zeigt, dass der Flussreaktor trotz niedrigster Ausbeute und geringster Konzentration der Reaktionslösung die höchste Produktivität (Produktbildung pro Zeiteinheit) aufwies. Weiterhin ermöglichte der Flussreaktor die bestmögliche Dosierung und im Vergleich zum großen Batch sicherste Handhabung des Sauerstoffs. Eine erhoffte Steigerung der Ausbeute durch besser kontrollierbare Reaktionsbedingungen, insbesondere im Hinblick auf die Vermeidung der Überoxidation, konnte jedoch nicht erreicht werden. Ein Nachteil war die mangelnde Flexibilität, da verschiedene Edukte unterschiedliche Bestrahlungszeiten benötigen (Schema 3.18) und so die Flussrate jeweils individuell neu ermittelt werden müsste. Ein weiterer Nachteil war der apparative Aufwand sowie die hohe Fehleranfälligkeit. Beides war sicherlich auch der Verwendung improvisierter Bauteile geschuldet. Der Einsatz eines MFC und eines BPR könnte diese Probleme wahrscheinlich beheben und gleichzeitig die Effizienz weiter steigern.

### 3.3.5 Kombination mit einer UV-Photocycloaddition als Folgereaktion

Die Durchführung der Reaktion im Gramm-Maßstab sowie die Entwicklung eines kontinuierlichen Flussreaktors (letzter Abschnitt) ermöglichten es problemlos größere Mengen des endocyclischen Enaminons **99a** herzustellen, sodass im nächsten Schritt mögliche Folgereaktionen getestet werden konnten. Um den größtmöglichen Nutzen aus der generierten Doppelbindung zu ziehen, sollten thermische und UV-photochemische [2+2]-Cycloadditionen als potentielle Folgereaktionen untersucht werden. Auf diese Weise würde eine Methode zur gleichzeitigen  $\alpha,\beta$ -Funktionalisierung von Aminen entwickelt werden, die komplementär zu den bisherigen Methoden wäre (Abschnitt 3.1.2).

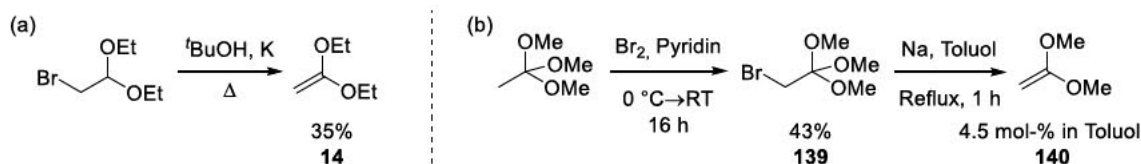
Bekannte Edukte für die photochemische [2+2]-Cycloaddition:



In dieser Arbeit untersucht:

Abbildung 3.8: Edukte mit Enaminonstruktur für die photochemische [2+2]-Cycloaddition.<sup>[30a, 137a, 145q, 194]</sup>

UV-photochemische [2+2]-Cycloadditionen von fünf- und sechsgliedrigen cyclischen Enaminonen (vinylogen Amidinen) und Derivaten wurden seit den 1970er-Jahren intensiv untersucht<sup>[30a, 137a, 145q, 194]</sup> und in den darauffolgenden Jahrzehnten für die Synthese von Naturstoffen genutzt.<sup>[30a, 137a, 194h-l, 194t, 194u]</sup> Bei fast allen Reaktionen wurden Verbindungen eingesetzt, bei denen die elektronenschiebende Wirkung des Enaminon-Stickstoffs durch eine Carbonylgruppe reduziert wurde, sodass das Enaminon-System zu einem vinylogenen Imid erweitert wurde (Abbildung 3.8, links). Im Vergleich zu reinen *N*-Alkyl-Derivaten wurden als Gründe die leichtere Verfügbarkeit und höhere photochemische Reaktivität der Ausgangsverbindungen sowie die höhere Stabilität der Cycloaddukte, aufgeführt.<sup>[194b-f]</sup> Übliche Edukte waren *N*-Acyl-2,3-Dihydropyridin-4-one (**138**),<sup>[30a, 137a, 145q, 194d, 194g-l]</sup> *N*-Acyl-2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-3-oxopyrrole (**137**),<sup>[194c]</sup> 3-Amidocyclohexenon und -pentenonderivate (**134**),<sup>[194b, 194m-p]</sup> 2,4-Dioxotetrahydropyridine,<sup>[194q]</sup> Uracil- und Thyminderivate (**135**)<sup>[194f]</sup> sowie Pyrrol-2,3-dione (**136**).<sup>[194s-v]</sup> Die wenigen Beispiele ohne *N*-Acyl-Gruppe wurden ausschließlich mit *N*-Alkyl-Derivaten und überwiegend intramolekular durchgeführt.<sup>[194e, 194f, 194w, 194x]</sup> Die intermolekulare photochemische [2+2]-Cycloaddition von *N*-Aryl-2,3-Dihydropyridin-4-onen (**99**) hingegen wurde noch nicht untersucht, was im Rahmen dieser Arbeit nachgeholt werden sollte (Abbildung 3.8, rechts).



Schema 3.25: Synthese der Ketenacetale **14** (a) und **140** (b).<sup>[195]</sup>

Die Reaktion wurde am Beispiel des Enaminons **99a** getestet, welches zunächst in Gegenwart verschiedener substituierter Alkenen bestrahlt wurde (Tabelle 3.15). Die Alkene **30**, **1a** und **141** wurden kommerziell erworben. Die Ketenacetale **14** und **140** wurden ausgehend von 2-Brom-1,1-diethoxyethan<sup>[195a]</sup> bzw. Trimethylorthoacetat<sup>[195b]</sup> hergestellt (Schema 3.25). **140** wurde nach gemeinsamer Destillation mit Toluol aus dem Reaktionsgemisch als 4.5 mol-%ige Lösung erhalten. Beide Ketenacetale wurden aufgrund der hohen Hydrolyseempfindlichkeit unter sorgfältigem Ausschluss von Feuchtigkeit gehandhabt und umgehend weiter eingesetzt.

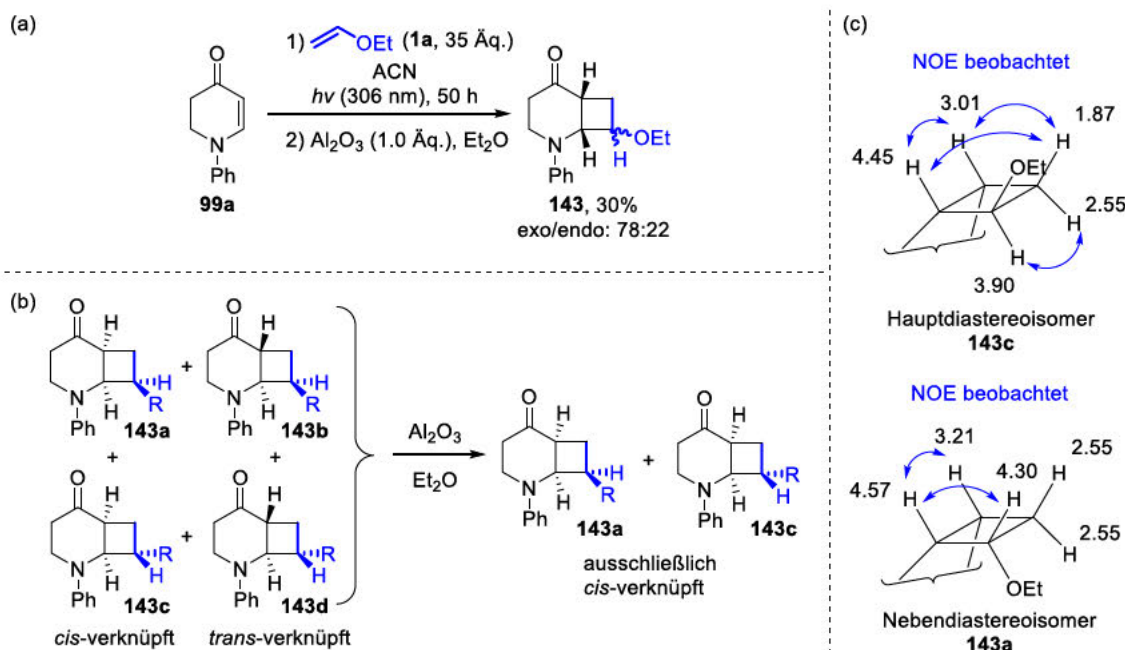
Die Ergebnisse der ersten Testreihe sind in Tabelle 3.15 gezeigt. Die Cycloaddition erfolgte, mit Ausnahme von Alken **140**, nur sehr langsam. Mit den Verbindungen **30** und **1a** konnte selbst nach langer Bestrahlungszeit und hohem Überschuss des Olefins nur ein geringer Umsatz erreicht werden (Einträge 1–4). Auch die Verwendung von Aceton als potentiellen Sensibilisator bewirkte keine Verbesserung.<sup>[194d, 194g]</sup> Mit Verbindung **30** fand bei verlängerter Reaktionszeit wieder die Zersetzung des Produkts statt (Eintrag 2). Die Reaktion mit Alken **1a** ergab zunächst ein Gemisch aus vier Verbindungen (DC), bei denen es sich wahrscheinlich um die Diastereoisomere **143a–143d** handelte (Schema 3.26b). Durch Umsetzung des Produktgemischs mit neutralem Aluminiumoxid<sup>[194d, 194g]</sup> konnte

das Stereozentrum in  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe äquilibriert werden, wodurch die *trans*-verknüpften Isomere **143b** und **143d** in die thermodynamisch stabileren *cis*-Isomere **143a** und **143c** überführt werden konnten. Es war jedoch nicht möglich die beiden Diastereoisomere durch Säulenchromatographie voneinander zu trennen. Die Struktur der Diastereoisomere wurde mittels NOESY (*nuclear overhauser enhancement spectroscopy*) bestimmt (Schema 3.26c).

**Tabelle 3.15:** Untersuchung der photochemischen Cycloaddition von **99a** mit verschiedenen Alkenen.

Nr.	Alken [Äq.]	LM	Zeit [h]	Ergebnis/Beobachtung
1	<b>30</b> (5) <sup>[194g]</sup>	Aceton	16	kaum Umsatz
2	<b>30</b> (35)	ACN	16	kaum Umsatz
			70	ca. 1:1 Gemisch aus <b>99a</b> und <b>142</b>
			140	Zersetzung bzw. <b>142</b> nicht mehr vorhanden
3	<b>1a</b> (5) <sup>[194d]</sup>	Aceton	40	kaum Umsatz
4	<b>1a</b> (35)	ACN	50	kein vollst. Umsatz, 30% <b>143</b> isoliert (siehe Schema 3.26)
5	<b>14</b> (20) <sup>[194p]</sup>	ACN	46	hauptsächlich <b>99a</b>
			70	kaum <b>99a</b> , kein <b>142</b> , Zersetzung oder Polym. von <b>14</b>
6	<b>141</b> (20) <sup>[196]</sup>	ACN	16	kaum Umsatz, Zersetzung oder Polym. von <b>141</b> zu braunem Film
7	<b>140</b> (15) <sup>[197]</sup>	Toluol	24	hoher Umsatz aber komplexes Gemisch (siehe Tabelle 3.16)

Reaktionsbedingungen: **99a** (0.3 mmol), RT, N<sub>2</sub>, Rayonet-Reaktor.

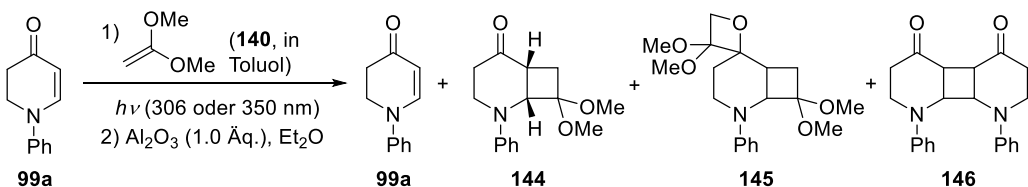


**Schema 3.26:** (a) Synthese von **143** durch Photocycloaddition von **99a** mit Ethylvinylether (**1a**) und (b) anschließender Äquilibrierung der Diastereoisomere zu den beiden stabileren *cis*-Isomeren.<sup>[194d, 194g]</sup> (c) Aufklärung der Stereochemie mittels NOESY (die Zahlen geben die chemische Verschiebung in ppm an).



Bei der Reaktion von **99a** mit **14** (Tabelle 3.15, Eintrag 5) konnte keine Produktbildung beobachtet werden, stattdessen fand eine langsame Zersetzung von **99a** statt. Die hohe Viskosität des Reaktionsgemischs nach der Bestrahlung ließ polymerisiertes Alken **14** vermuten. Auch die Reaktion mit **141** ergab kaum Umsatz (Eintrag 6). Stattdessen setzte sich ein dunkler Film, der wahrscheinlich aus polymerisiertem **141** bestand, an der Glaswand des Reaktionsgefäßes ab. Bei der Bestrahlung von **99a** in Anwesenheit von **140** hingegen, war das Enaminon nach 24 h bereits größtenteils umgesetzt (Eintrag 7). Die Beobachtung, dass die Cycloaddition von Enaminonen mit elektronenreichen Alkenen schneller erfolgt, ist in Übereinstimmung mit früheren Berichten.<sup>[20, 22a, 194f, 198]</sup> Bereits nach wenigen Stunden Bestrahlungszeit konnte ein Gemisch aus Edukt **99a** und Cycloaddukt **144** beobachtet werden (Tabelle 3.16, Eintrag 1). Bei höherem Umsatz wurde jedoch auch das Produkt **145** einer zweifachen Cycloaddition gebildet. Offensichtlich fand zunächst die gewünschte Enon-Alken-Cycloaddition statt. Bei der verwendeten Wellenlänge ( $\lambda_{\max} = 306$  nm) konnte jedoch auch die Carbonylgruppe des Produkts **144** angeregt werden, welche anschließend eine Paternò-Büchi-Reaktion mit dem Olefin **140** eingehen konnte. Da das Reaktionsgemisch bei steigendem Umsatz an Edukt **99a** verarmt, wurde die Paternò-Büchi Reaktion zunehmend wahrscheinlicher.

**Tabelle 3.16:** Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Photocycloaddition von **99a** mit **140**.

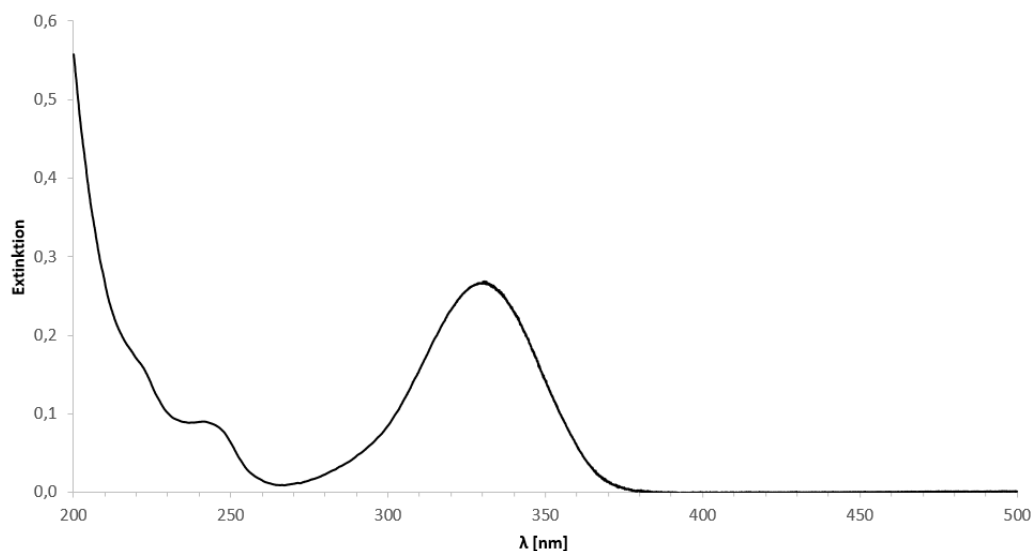


Nr.	<b>99a</b> [Åq.]	$\lambda_{\max}$ [nm]	<b>99a</b> [%]	<b>144</b> [%]	<b>145</b> [%]	<b>146</b> [%]
1	15	306	in Spuren	ca. 1:1 Gemisch		-
2	5	306	geringfügig	hauptsächlich	geringfügig	-
3	5	350	19	30	-	15
4	10	350	11	54	-	in Spuren
5 <sup>a</sup>	10	350	1 <sup>b</sup>	59 <sup>b</sup>	-	7 <sup>b</sup>

Reaktionsbedingungen: **99a** (0.3 mmol), RT, N<sub>2</sub>, 24 h, Rayonet-Reaktor, isolierte Ausbeuten angegeben. <sup>a</sup>Bestrahlung in Gegenwart von Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. <sup>b</sup>Ausbeute mittels <sup>1</sup>H-NMR mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard.

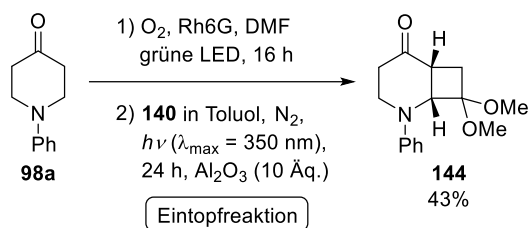
Um die Paternò-Büchi-Reaktion zu unterdrücken, wurde zunächst die Menge an Olefin **140** gesenkt (Eintrag 2). Auf diese Weise wurde zwar hauptsächlich das Cycloaddukt **144** gebildet, jedoch waren noch signifikante Mengen des Edukts **99a** und des Nebenprodukts **145** vorhanden. Als nächstes wurde versucht durch Veränderung der Bestrahlungswellenlänge Einfluss auf das Produktgemisch zu erhalten. Es wurde erwartet, dass das konjugierte Enon-System von **99a** bei höheren Wellenlängen absorbieren würde als die isolierte Carbonylgruppe von **144** (siehe Abschnitt 1.1.3). Das lokale Absorptionsmaximum des Enaminons **99a** in Acetonitril liegt bei ca. 330 nm (Abbildung 3.9), was mit den Literaturwerten für den langwelligsten  $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang anderer 2,3-Dihydro-4-pyridone übereinstimmt.<sup>[58a, 199]</sup> Die recht starke bathochrome Verschiebung wird wahrscheinlich durch das Ph-N=C-C=O-System mit endocyclischer Doppelbindung verursacht und zusätzlich durch die fixe *cis-s-trans*-Geometrie verstärkt.<sup>[58a, 199b]</sup> Anhand des Spektrums ist klar erkennbar, dass auch bei 350 nm noch signifikante Absorption erfolgt. Die Carbonylgruppe des Produkts **144** hingegen sollte bei diesem Wellenlängenbereich nicht mehr absorbieren. Tatsächlich konnte die Paternò-Büchi-Reaktion durch Wechsel der Bestrahlungswellenlänge auf  $\lambda_{\max} = 350$  nm vollständig unterdrückt werden (Eintrag 3). Allerdings wurde stattdessen die Bildung des Dimers **146** als weiteres Nebenprodukt beobachtet. Die Regiochemie des Dimers (Kopf-Kopf oder Kopf-Schwanz) sowie die Stereochemie konnten anhand der NMR-spektroskopischen Daten nicht bestimmt werden. Es handelte sich bei der

isolierten Verbindung jedoch nur um ein Diastereoisomer. Im Vergleich mit früheren Publikationen<sup>[145q, 194d, 194q]</sup> scheint das Kopf-Kopf-Dimer am wahrscheinlichsten. Die Dimerisierung konnte durch einen Überschuss des Alkens **140** unterdrückt werden (Eintrag 4), sodass das gewünschte Produkt **144** mit einer Ausbeute von 54% isoliert werden konnte. Die *cis*-Verknüpfung der Ringe konnte per NOESY betätigt werden. Im Rahmen der weiteren Optimierung wurde getestet, ob das Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> bereits während der Bestrahlung anwesend sein konnte, sodass kein separater Schritt für die *trans-cis*-Äquibrierung nötig wäre. Interessanterweise wurde dabei ein leichter Anstieg des Reaktionsumsatzes beobachtet (Eintrag 5), was möglicherweise auf eine Lewis-Säure-Aktivierung des Enons zurückzuführen ist.<sup>[30a, 30b]</sup>



**Abbildung 3.9:** Absorptionsspektrum von **99a**, gemessen bei einer Konzentration von  $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  in Acetonitril.

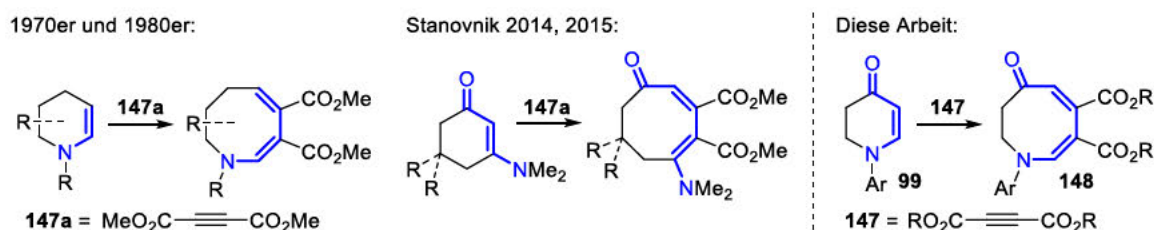
Schlussendlich wurde untersucht, ob die durch sichtbares Licht induzierte Enaminonsynthese mit der UV-Cycloaddition gekoppelt werden kann. Hierzu wurde das Piperidon **98a** zunächst unter den photoredoxkatalytischen Bedingungen zum Enaminon **99a** dehydriert und nach Entfernung des Sauerstoffs und Zugabe der Lösung des Alkens **140** unter den optimierten Bedingungen für die UV-Cycloaddition bestrahlt (Schema 3.27). Dabei wurde das Produkt **144** mit 43% Ausbeute isoliert. Als einzige Abweichung zu den optimierten Bedingungen in Tabelle 3.16, Eintrag 5 war ein deutlicher Überschuss von Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nötig. Der Grund hierfür war wahrscheinlich die Anwesenheit von DMF, das mit der Carbonylgruppe des Produkts um die Koordination an die Oberfläche des Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> konkurrierte. Die gezeigte Reaktion demonstriert, dass es möglich ist beide Reaktionen im Rahmen einer teleskopierten Eintopfsynthese zu kombinieren. Insgesamt wurde dabei eine stereoselektive *cis*-Annelierung eines Cyclobutans mit einem vollständig gesättigten *N*-Heterocyclus ermöglicht.



**Schema 3.27:** Teleskopierte Eintopfsynthese von **144** ausgehend von **99a**.

### 3.3.6 Kombination mit einer thermischen Cycloaddition: Eintopfsynthese von Azocinonen

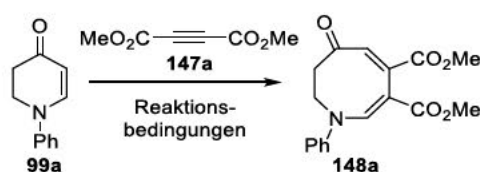
Partiell gesättigte Azocine kommen in Naturstoffen wie den marinen Manzamin-Alkaloiden<sup>[200]</sup> vor und haben wegen ihrer vielfältigen biologischen Aktivität zum Beispiel gegen Leishmaniose<sup>[200a]</sup> in den letzten Jahren zunehmend Aufmerksamkeit erhalten.<sup>[201]</sup> Eine bewährte Synthesestrategie dieser achtgliedrigen *N*-Heterocyclen ist die Ringerweiterung kleinerer Ringsysteme.<sup>[201a, 202]</sup> Verschiedene Gruppen zeigten in den 70er- und 80er-Jahren, dass die thermische Cycloaddition von elektronenarmen Acetylenestern **147** an cyclische Enamine<sup>[203]</sup> über eine Ringerweiterung zu Azocinen führte. Die Gruppe um Stanovnik nutzte dieses Prinzip zur Synthese achtgliedriger Carbocyclen, ausgehend von Enaminonen mit exocyclischem Stickstoff.<sup>[204]</sup> Die Ringerweiterung von 2,3-Dihydro-4-pyridonen **99** zu 2,3-Dihydro-4-azocinonen **148** wurde nach bestem Wissen noch nicht berichtet, schien aber auf Basis der vorgestellten Ergebnisse eine vielversprechende Transformation zu sein.



**Schema 3.28:** Vergleich verschiedener Ausgangsverbindungen für die Cycloaddition/Ringerweiterung.<sup>[203-204]</sup>

Die Reaktion wurde am Beispiel von **99a**, anhand einer modifizierten Methode, der von Stanovnik *et al.*<sup>[204b]</sup> publizierten, mikrowellenunterstützten Cycloaddition von Acetylenedicarbonsäuredimethylester (DMAD, **147a**), untersucht (Tabelle 3.17). Von Anfang an wurde das Ziel verfolgt die thermische Cycloaddition im Erfolgsfall mit der photoredoxkatalysierten Synthese von **99a** zu einer Eintopfreaktion, analog zum letzten Abschnitt (Schema 3.27), zu kombinieren. Um die Reaktionsbedingungen der Enaminonsynthese zu imitieren, wurde daher bei allen Ansätzen auch der Photokatalysator Rh6G (**77**) und DMF zugegeben.

**Tabelle 3.17:** Optimierung der Cycloaddition/Ringerweiterung.

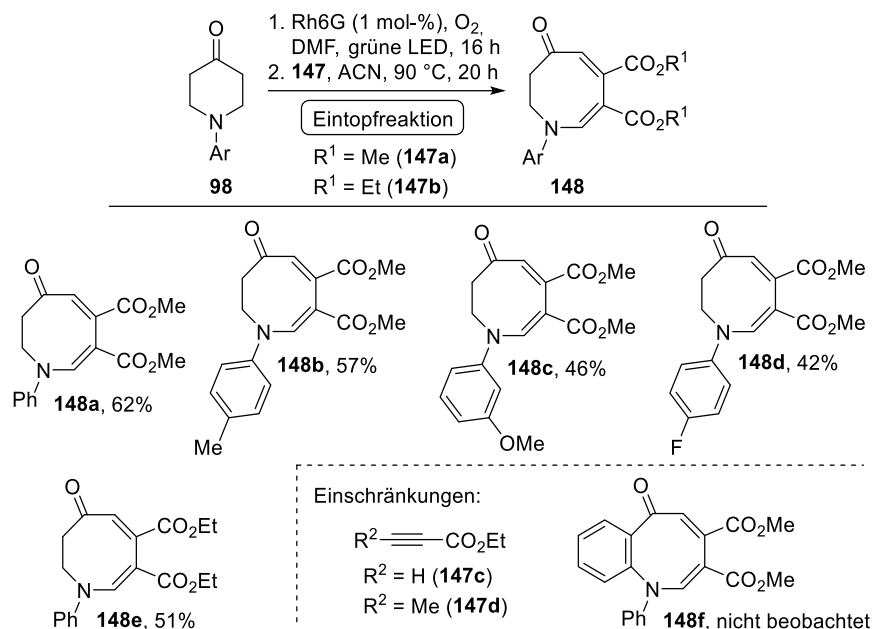


Nr.	Co-Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Zeit [h]	<b>99a</b> [%] <sup>a</sup>	<b>148a</b> [%] <sup>a</sup>
1	DMF	120	2	3	67
2	DCM	120	2	26	49
3	PhMe	120	2	25	53
4	ACN	120	2	4	74
5	ACN	150	1.5	3	68
6	ACN	105	6	12	79
7	ACN	90	17	7	88 (85) <sup>b</sup>
8	ACN	90	20	-	(62) <sup>b,c</sup>

Reaktionsbedingungen: **99a** (0.3 mmol), Rh6G (1 mol-%), 1 mL DMF, 1 mL Co-LM, **147a** (3.0 Äq.), geschlossenes Gefäß, Mikrowellenreaktor. <sup>a</sup>Ausbeute mittels <sup>1</sup>H-NMR mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard. <sup>b</sup>Isolierte Ausbeute in Klammern. Ölbad anstelle des Mikrowellenreaktors. <sup>c</sup>Eintopfreaktion ausgehend von **98a**.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.17 zusammengefasst. Die Reaktion von **99a** führte direkt zum 2,3-Dihydro-4-azocinon **148a**. Die Untersuchung einiger Co-Lösungsmittel (Einträge 1–4) zeigte, dass Acetonitril am geeignetsten war. Im nächsten Schritt wurde der Einfluss der Temperatur untersucht.

Bei höherer Temperatur verlief die Reaktion zwar schneller, jedoch sank die Ausbeute (Eintrag 5). Sukzessive Senkung der Reaktionstemperatur hingegen führte zu längeren Reaktionszeiten, aber signifikant höheren Ausbeuten (Einträge 6–7). Die höchste Ausbeute wurde erhalten, wenn die Reaktion nicht im Mikrowellenreaktor, sondern über Nacht mit einem Ölbad erhitzt wurde (Eintrag 7). Schlussendlich wurde eine teleskopierte Eintopfreaktion ausgehend von **98a** durchgeführt, wobei das Dihydroazocinon **148a** mit einer Ausbeute von 62% isoliert wurde (Eintrag 8).

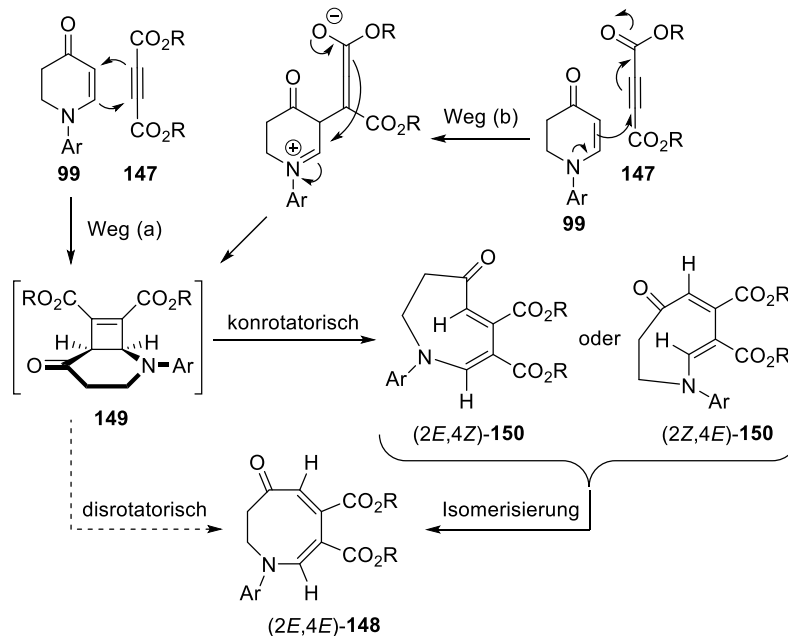


**Schema 3.29:** Substratspektrum der Eintopfsynthese von 2,3-Dihydro-4-azocinonen (**148**).

Das Substratspektrum der Eintopfreaktion einiger Piperidone **98** in Kombination mit verschiedenen Acetylenestern **147** in Schema 3.29 demonstriert, dass auf diese Weise eine Reihe unterschiedlicher 2,3-Dihydro-4-azocinone (**148a–e**) in synthetisch nützlichen Ausbeuten hergestellt werden können. Die Verwendung einfacher Acetylenester wie **147c** und **147d** für die Eintopfreaktion von **98a** wurde ebenfalls untersucht, allerdings fand selbst bei einer Temperatur von 120 °C kein Umsatz zum entsprechenden Azocinon **148** statt, sodass in beiden Fällen lediglich das Enaminon **99a** isoliert wurde. Elektronenarme Acetylene addieren generell schneller an Enaminone<sup>[205]</sup> und in diesem Fall scheint die Reaktion nur mit sehr elektronenarmen Acetylenen wie **147a** und **147b** möglich zu sein. Weiterhin wurde getestet, ob die Reaktion von **98u** mit **147a** zum Benzo-[*b*]azocinon **148f** führen würde. Auch hier wurde nur das 4-Chinolon **99u** isoliert. Die Reaktionsträgheit von **99u** gegenüber der Cycloaddition/Ringerweiterung könnte dadurch erklärt werden, dass die Reaktivität des *N,N*-Diarylenamins in **99u** im Vergleich zu dem *N*-Alkyl-*N*-arylenamin-System der anderen Verbindungen zu sehr gehemmt ist.

Es sei angemerkt, dass bei den Verbindungen **148a–e** die Signale der beiden endocyclischen Methylengruppen in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren in CDCl<sub>3</sub> stark verbreitert und daher teilweise nur schwer zu identifizieren waren. Eine Signalverbreiterung wird häufig bei mittelgroßen Ringsystemen beobachtet und kann durch die konformelle Inflexibilität erklärt werden, welche dazu führt, dass Konformationsänderungen langsam im Vergleich zur Relaxationszeit der Nuklide ablaufen und zeitlich nicht aufgelöst werden können.<sup>[206]</sup> Es wurden weitere Lösungsmittel (DMSO-*d*<sub>6</sub>, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Acetonitril-*d*<sub>3</sub>, Benzen-*d*<sub>6</sub>) für die Strukturaufklärung getestet und anhand des <sup>1</sup>H-Spektrums von **148a** beurteilt. Lediglich die Methylengruppe bei ca. 2.6 ppm konnte in Methanol-*d*<sub>4</sub> und Acetonitril-*d*<sub>3</sub>

scharf aufgelöst werden. Die Methylengruppe bei ca. 4.3 ppm erschien in allen Lösungsmitteln als breites Singulett. Die Korrelation beider Methylengruppen war jedoch eindeutig in den COSY- und NOESY-Spektren (gemessen in  $\text{CDCl}_3$ ) zu erkennen, sodass durch kombinierte Auswertung verschiedener NMR-Experimente ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY, NOESY, HSQC, HMBC) eine vollständige Strukturaufklärung der Verbindungen **148a–e** möglich war.

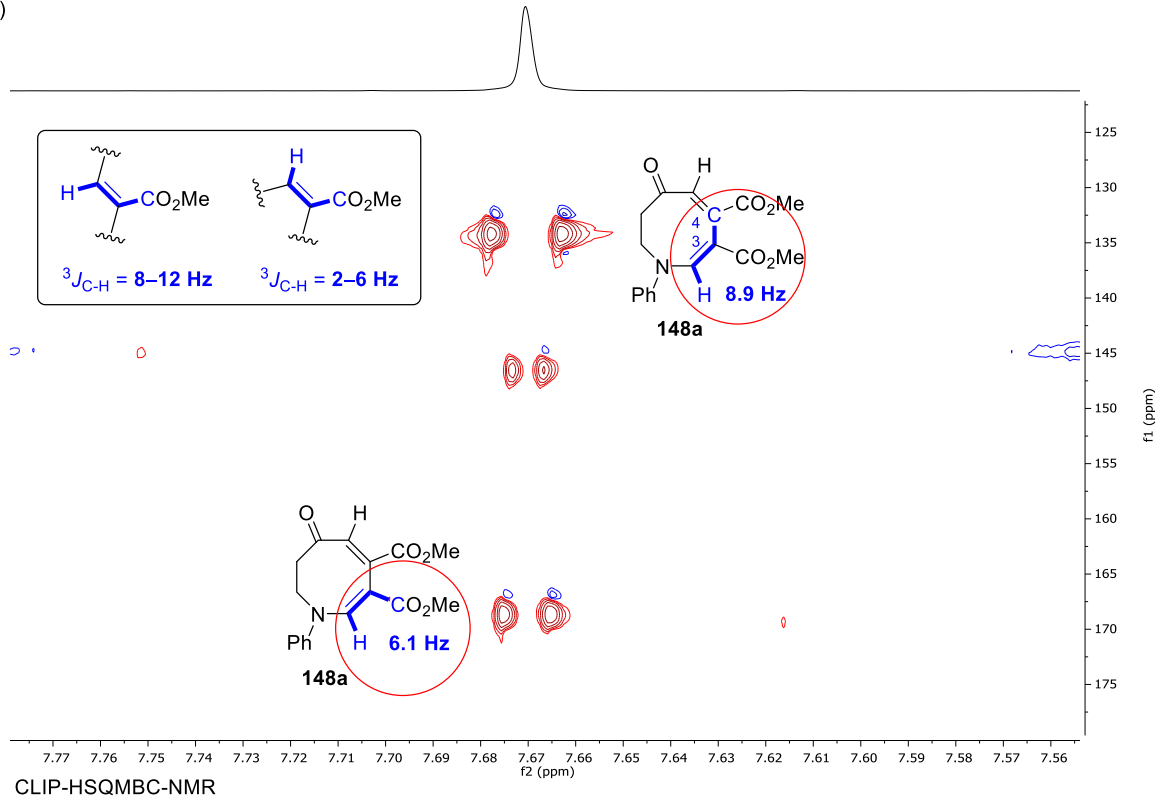
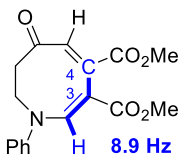
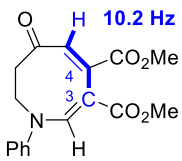
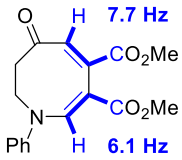
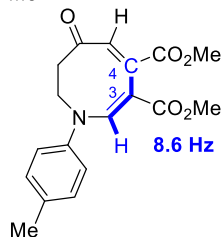
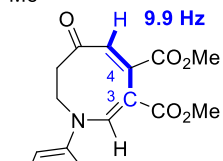
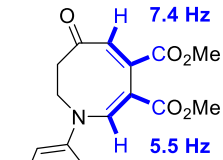
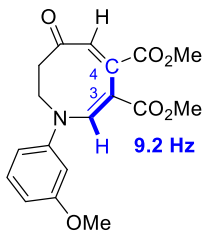
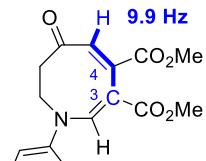
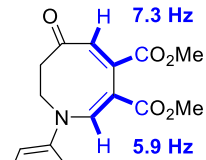
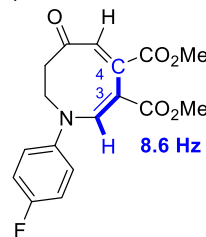
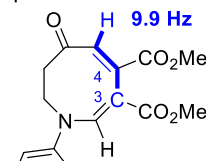
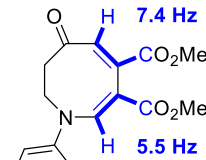
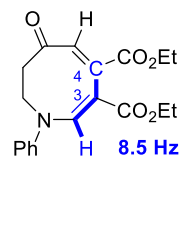
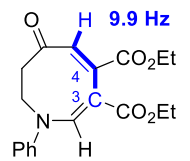
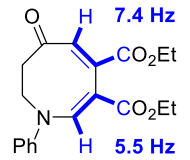


**Schema 3.30:** Vorgeschlagener Mechanismus der Cycloaddition/Ringerweiterungs-Sequenz.

Ein mechanistischer Vorschlag für die Cycloaddition/Ringerweiterungs-Sequenz ist in Schema 3.30 dargestellt. Die [2+2]-Cycloaddition des Acetylenesters **147** mit dem Enaminon **99** führt zu einem intermediären Cyclobuten **149**. Die Addition kann entweder konzertiert (Weg a) oder schrittweise (Weg b) stattfinden.<sup>[204b]</sup> Der Mechanismus der Ringerweiterung von *cis*-bicyclo[4.2.0]oct-7-en-Intermediaten wie **149** wurde in der Vergangenheit kontrovers diskutiert.<sup>[207]</sup> Eine konrotatorische Ringöffnung würde zu energetisch ungünstigen *E,Z*-Derivaten führen. Weiterhin wurden zunächst in nahezu allen Fällen ausschließlich *cis,cis*-Produkten isoliert. Aus diesen Gründen war bis Mitte der 80er-Jahre weitgehend akzeptiert, dass die Ringöffnung entgegen der Woodward-Hoffmann-Regeln disrotatorisch ablaufen würde.<sup>[207a, 207b]</sup> Einige Untersuchungen ergaben jedoch, dass *trans,cis*-Produkte unter besonders milden Reaktionsbedingungen beobachtet werden können.<sup>[207a, 207b]</sup> Trotz einiger widersprüchlicher Studien aus dem Jahr 2004<sup>[207c, 207d]</sup> zeigten quantenmechanischen Berechnungen einige Jahre später, dass die konrotatorische Ringöffnung, gefolgt von einer Doppelbindungsisomerisierung, der wahrscheinlichste Reaktionsweg ist.<sup>[207f]</sup> Folglich war es interessant die Doppelbindungsgeometrie der synthetisierten Azocinone **148** zu bestimmen. Da es sich bei allen Verbindungen um viskose Harze handelte, konnte jedoch keine Kristallstrukturanalyse durchgeführt werden. Zudem trug jede Doppelbindung nur ein Proton, weshalb die Geometrie auch nicht über die  $^3J_{\text{H-H}}$ -Kopplung bestimmt werden konnte. Stattdessen wurden die  $^3J_{\text{C-H}}$ -Kopplungskonstanten zwischen den Methin-Protonen und den zugehörigen Kohlenstoffatomen mittels CLIP-HSQMC<sup>[208]</sup> bestimmt und mit Literaturwerten verglichen. Eine *cis*-Anordnung zwischen C und H resultiert üblicherweise in einer kleineren Kopplungskonstante als eine *trans*-Anordnung (Abbildung 3.10a).<sup>[209]</sup> Auf Basis der gemessenen Werte wurde allen synthetisierten Verbindungen **148** einheitlich die (2*E*,4*E*)-Geometrie zugeordnet (Abbildung 3.10b), was mit den Berichten über die Geometrie ähnlicher Verbindungen übereinstimmt.<sup>[204b, 207e]</sup> Obwohl keines der Intermediate **150**

beobachtet wurde, ist es naheliegend, dass der Mechanismus auch hier über eine konrotatorische electrocyclic Ringöffnung von **149** stattfindet (Schema 3.30). Es wird erwartet, dass die darauffolgende Isomerisierung unter den Reaktionsbedingungen bereitwillig erfolgt und durch das Push-Pull-System der Intermediate **150** erheblich begünstigt wird. Für **148** wurde dabei stets die gleiche Geometrie erhalten, unabhängig davon, ob die Reaktion ausgehend von **98** in einer Eintopfreaktion oder ausgehend vom isolierten Enaminon **99** durchgeführt wurde. Folglich konnte ausgeschlossen werden, dass die Geometrie durch ein Nebenprodukt des photoredoxkatalysierten Reaktionsschritts, wie beispielsweise  $\text{H}_2\text{O}_2$ , beeinflusst wurde.

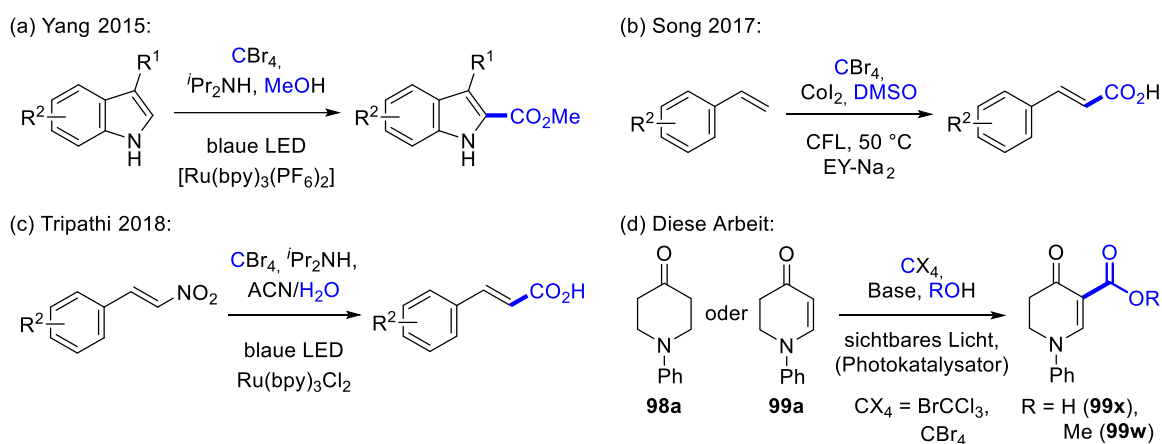
(a)

(b) **148a****148b****148c****148d****148e**

**Abbildung 3.10:** Bestimmung der Doppelbindungsgeometrie der Azocinone **148** durch Messung der  $^3J_{C-H}$ -Kopplung: Ausschnitt des CLIP-HSQMBC-NMR-Spektrums<sup>[208]</sup> von **148a** mit Referenzwerten<sup>[209]</sup> links oben (a) und Messergebnisse für alle Azocinone **148a–e** (b).

### 3.3.7 Versuche zur lichtinduzierten Carboxylierung mit Tetrahalomethanen

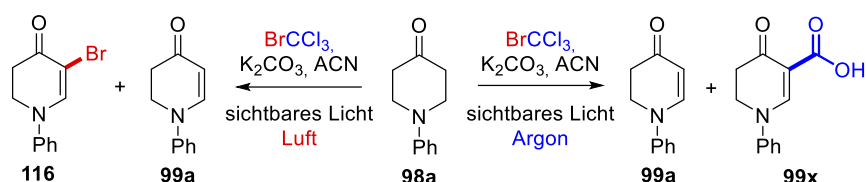
Wie im Abschnitt 3.3.2 erwähnt, wurde bei den Versuchen das Piperidon **98a** in das 2,3-Dihydropyridin-4-on **99a** zu überführen, ebenfalls die lichtinduzierte Reaktion mit  $\text{BrCCl}_3$  in Gegenwart einer Base untersucht. Hierbei wurde nach wässriger Aufarbeitung der Reaktion beobachtet, dass neben dem gewünschten Produkt **99a** auch die in 5-Position carboxylierte Spezies **99x** (Schema 3.31d und Schema 3.32 rechts) gebildet wurde. Lichtinduzierte Carboxylierungsreaktionen mit Tetrahalomethanen wurden auch von anderen Gruppen berichtet.<sup>[210]</sup> Es wird angenommen, dass die Reaktion über eine Trihalomethylierung durch das entsprechende  $\text{CX}_3$ -Radikal abläuft, worauf sich eine Methanolyse (Schema 3.31a)<sup>[210a]</sup> bzw. Hydrolyse (Schema 3.31c)<sup>[210c]</sup> anschließt. Alternativ kann die  $\text{CX}_3$ -Gruppe *in situ* über eine Kornblum-Oxidation mit DMSO in die Carboxylgruppe überführt werden (Schema 3.31b).<sup>[210b]</sup> Die lichtinduzierte Synthese carboxylierter Enaminone, insbesondere ausgehend von 4-Piperidonen wie **98a**, wurde jedoch noch nicht berichtet.



**Schema 3.31:** Durch sichtbares Licht induzierte Carboxylierungsmethoden mit Tetrahalomethanen.<sup>[210]</sup>

Erste Experimente zeigten, dass in Abwesenheit von  $\text{BrCCl}_3$  oder Licht kein Umsatz stattfand. Außerdem zeigte sich, dass für die Bildung der Säure **99x** der Ausschluss von Sauerstoff zwingend notwendig war. In Gegenwart von  $\text{O}_2$  verlief die Umsetzung von **98a** langsamer und statt dem carboxylierten Produkt **99x** wurde neben dem Enaminon **99a** die Bildung des 5-Brom-2,3-dihydropyridin-4-ons **116** beobachtet (Schema 3.32 links). Lichtinduzierte Bromierungsreaktionen mit Tetrahalomethanen wurden bereits mehrfach beschrieben und es wird angenommen, dass diese über Br-Radikale oder molekulares Brom ablaufen.<sup>[211]</sup> Entsprechend erfolgte die Bildung von **116** wahrscheinlich analog zu dem in Schema 3.22 vorgeschlagenen Mechanismus, die Reaktion wurde jedoch nicht weiter untersucht. Die genaue Rolle von  $\text{O}_2$  ist daher noch unklar. Denkbar wäre, dass  $\text{O}_2$  die Bromierung begünstigt, was ebenfalls von Nishina *et al.*<sup>[211a]</sup> beobachtet wurde oder die Carboxylierung hemmt. Die Beobachtung, dass die Umsetzung von **98a** in Gegenwart von  $\text{O}_2$  generell langsamer erfolgt, würde dafürsprechen, dass  $\text{O}_2$  die Zahl der freien  $\text{CCl}_3$ -Radikale im Reaktionsmedium senkt. In diesem Kontext wurde auch beobachtet, dass die im Labor üblichen, mit Argon befüllten Luftballons, nicht ausreichend waren, um den Sauerstoffausschluss über einen längeren Zeitraum (ca. > 15 h) aufrecht zu erhalten. Daher wurden alle folgenden Reaktionen, mit dem Ziel **99x** zu synthetisieren, in verschlossenen Schlenkrohren durchgeführt. Da Reaktionen mit  $\text{BrCCl}_3$  zudem temperaturempfindlich sind (siehe Abschnitt 3.1.2), wurden die Schlenkrohre zur Bestrahlung in einem wassergekühlten Aquarium platziert, dessen Wassertemperatur konstant bei 20 °C gehalten wurde.



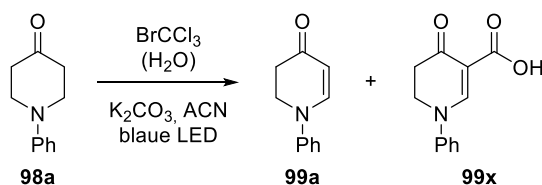


**Schema 3.32:** Unterschiedliche Produkte der Reaktion von **98a** mit  $\text{BrCCl}_3$  in Gegenwart oder Abwesenheit von  $\text{O}_2$ .

Die direkte Überführung des Piperidons **98a** in das carboxylierte 2,3-Dihydropyridin-4-on **99x** schien eine synthetisch nützliche und interessante Transformation zu sein, da es sich dabei um ein wichtiges Strukturelement medizinisch relevanter Verbindungen handelt (Abschnitt 3.1.3).<sup>[143, 212]</sup> Bei initialen Versuchen zur Umsetzung von **98a** zu **99x** wurden jedoch nur niedrigen Ausbeuten von max. 30% erhalten, weshalb zunächst geeignetere Reaktionsbedingungen gefunden werden mussten. Weiterhin wurde untersucht, ob durch die Verwendung von Methanol die Synthese des entsprechenden Esters **99w** möglich wäre. Beide Untersuchungen wurden größtenteils von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt und sind auf den folgenden Seiten entsprechend gekennzeichnet.

Wie oben bereits erwähnt, verlief die beobachtete Reaktion von **98a** zu **99x** sehr wahrscheinlich über drei Schritten ab. Zunächst erfolgte die Dehydrierung von **98a** zum Enaminon **99a**, gefolgt von dessen Trihalomethylierung mit anschließender Hydrolyse zur Säure. Bei den initialen Versuchen zur Umwandlung von **98a** in das Enaminon **99a** (Schema 3.32 rechts) wurde jedoch erst bei der wässrigen Aufarbeitung der Reaktion Wasser zugegeben, weshalb sich die Frage stellte, ob die Anwesenheit von  $\text{H}_2\text{O}$  nicht bereits während der Reaktion sinnvoll wäre, was zunächst untersucht wurde.

**Tabelle 3.18:** Lichtinduzierte Reaktion von **98a** mit  $\text{BrCCl}_3$  in Gegenwart verschiedener Mengen  $\text{H}_2\text{O}$ .



Nr.	ACN (mL)	$\text{H}_2\text{O}$	<b>98a</b> [%] <sup>a</sup>	<b>99a</b> [%] <sup>a</sup>	<b>99x</b> [%] <sup>c</sup>
1 <sup>b</sup>	1	-	4	-	31
2 <sup>b</sup>	1	3 Äq.	-	-	23
3 <sup>b</sup>	1	15 Äq.	-	-	19
4 <sup>b</sup>	0.7	0.3 mL	-	-	19
5 <sup>b</sup>	0.1	0.9 mL	-	-	29

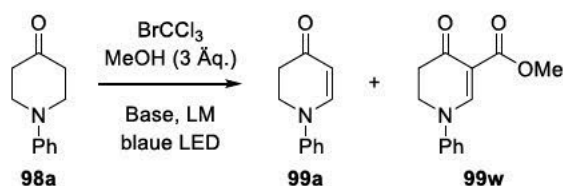
Reaktionsbedingungen: **98a** (0.3 mmol),  $\text{BrCCl}_3$  (3 Äq.), abs. ACN,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (wasserfrei, 3 Äq.), blaue LED (HP 100 W „Aquarium“), 16 h. <sup>a</sup>Ausbeute mittels  $^1\text{H-NMR}$  mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard. <sup>b</sup>Dieser Versuch wurde von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.

Die Ergebnisse der Reaktion von **98a** in Gegenwart verschiedener Mengen  $\text{H}_2\text{O}$  sind in Tabelle 3.18 zu sehen. Da bei den initialen Versuchen möglicherweise versehentlich Feuchtigkeit über das Lösungsmittel oder in Form von Kristallwasser über das  $\text{K}_2\text{CO}_3$  eingebracht wurde, wurde diese Reaktion noch einmal wiederholt (Eintrag 1). Den anderen Reaktionen wurden definierte Mengen  $\text{H}_2\text{O}$  zugegeben (Einträge 2–5). Alle Reaktionen wurden wässrig aufgearbeitet. Die Ergebnisse waren jedoch wenig aussagekräftig. Die höchsten Ausbeuten an **99x** wurden mit der Reaktion in überwiegend wässriger Umgebung (Eintrag 5) sowie bei der Reaktion unter wasserfreien Bedingungen (Eintrag 1) erhalten. Dies könnte so interpretiert werden, dass die Ausbeute bei Eintrag 5 durch eine Begünstigung des letzten Schritts (Hydrolyse) zustande kam, während die Ausbeute bei Eintrag 1 möglicherweise aus

einer Begünstigung der ersten beiden Schritte (Dehydrierung und Trihalomethylierung) resultierte. Auf Basis der niedrigen Ausbeuten waren die Ergebnisse jedoch schwer zu interpretieren. Die Synthese der Säure **99x** wurde zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal ausgehend vom Enaminon **99a** unter den Bedingungen aus Tabelle 3.20, Eintrag 11, wiederholt, wobei die Ausbeute auf 46% gesteigert werden konnte.<sup>6</sup>

Die Ergebnisse der ersten Testreihe waren wenig aussagekräftig und H<sub>2</sub>O wurde als möglicher Störfaktor für die ersten beiden Reaktionsschritte angenommen (siehe hierzu auch Abschnitt 3.3.1). Daher wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt und stattdessen die Synthese von Estern in Gegenwart von Methanol untersucht (Tabelle 3.19).

**Tabelle 3.19:** Lichtinduzierte Reaktion von **98a** mit BrCCl<sub>3</sub> in Gegenwart von MeOH.



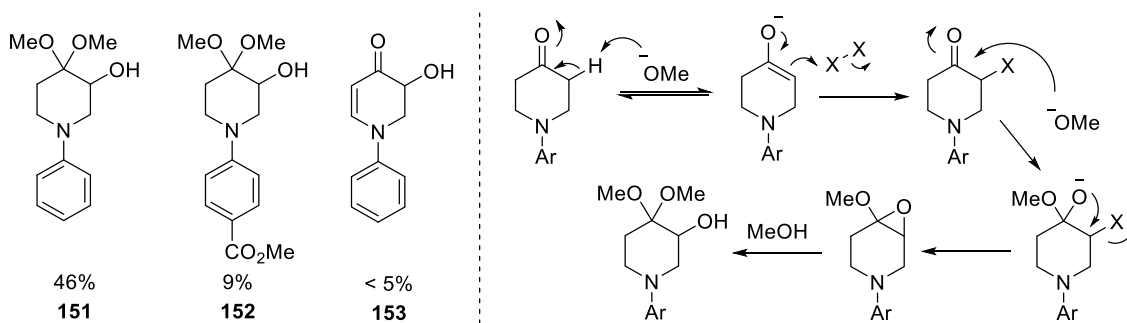
Nr.	LM	Base	Sonstiges	98a [%] <sup>a</sup>	99a [%] <sup>a</sup>	99w [%] <sup>a</sup>
1 <sup>b</sup>	ACN	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>		-	5	17
2	MeOH	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>		151 (46%) <sup>c</sup> , 152 (9%) <sup>c</sup> , 153 (< 5%)		
3 <sup>b</sup>	MeOH	2,6-Lutidin		-	13	29
4 <sup>b</sup>	MeOH	2,6-Lutidin	CBr <sub>4</sub> statt BrCCl <sub>3</sub>	-	3	22
5 <sup>b</sup>	ACN/MeOH (1:1)	2,6-Lutidin		-	-	11
6 <sup>b</sup>	ACN	2,6-Lutidin	5 Äq. MeOH	-	11	24
7 <sup>b</sup>	ACN	2,6-Lutidin		-	17	30
8 <sup>b</sup>	DMSO	2,6-Lutidin		-	-	-
9 <sup>b</sup>	DMF	2,6-Lutidin		-	4	22
10 <sup>b</sup>	THF	2,6-Lutidin		-	-	9
11 <sup>b</sup>	DCM	2,6-Lutidin		47	17	6
12 <sup>b</sup>	MTBE	2,6-Lutidin		70	16	7
13 <sup>b</sup>	ACN	2,6-Lutidin	RB (1 mol-%) <sup>d</sup>	40	20	8
14 <sup>b</sup>	ACN	2,6-Lutidin	EY (1 mol-%) <sup>d</sup>	-	-	-
15 <sup>b</sup>	DCM	2,6-Lutidin	RB (1 mol-%) <sup>d</sup>	-	18	40
16 <sup>b</sup>	DCM	2,6-Lutidin	EY (1 mol-%) <sup>d</sup>	-	25	15
17 <sup>b</sup>	DCM	2,6-Lutidin	RhB (1 mol-%) <sup>d</sup>	-	28	17
18 <sup>b</sup>	DCM	2,6-Lutidin	Rh6G (1 mol-%) <sup>d</sup>	-	32	19

Reaktionsbedingungen: **98a** (0.3 mmol), BrCCl<sub>3</sub> (3 Äq.), abs. LM (1 mL), MeOH (3 Äq.), Base (3 Äq.), blaue LED (HP 100 W „Aquarium“), 16 h. <sup>a</sup>Ausbeute mittels <sup>1</sup>H-NMR mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard. <sup>b</sup>Dieser Versuch wurde von ██████████ im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt. <sup>c</sup>Isolierte Ausbeute. <sup>d</sup>Grüne LED (HP 100 W „Aquarium“).

Erste Versuche unter Zusatz von MeOH statt H<sub>2</sub>O zeigten, dass der Ester mit niedriger Ausbeute gebildet wurde (Tabelle 3.19, Eintrag 1). Wurde MeOH jedoch als Lösungsmittel eingesetzt (Eintrag 2), konnte weder die Bildung des Enaminons **99a** noch die des Esters **99w** beobachtet werden. Stattdessen

<sup>6</sup> Dieser Versuch wurde von ██████████ im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.

wurden die  $\alpha$ -Hydroxydimethylacetale **151** und **152** isoliert (Schema 3.33). Die Synthese von  $\alpha$ -Hydroxydimethylacetalen aus 4-Piperidinonen in Gegenwart von Halogenierungsreagenzien, einer Base und Methanol wurde bereits mehrfach beschrieben.<sup>[213]</sup> Für die Bildung von **151** ist daher ein zur Literatur analoger, lichtunabhängiger Mechanismus denkbar (Schema 3.33, rechts). Verbindung **152** bildete sich wahrscheinlich ausgehend von **151** durch anschließende lichtabhängige Carboxylierung des Aromaten. Die Fraktion von **152** enthielt außerdem Spuren einer weiteren Verbindung, bei der es sich wahrscheinlich um **153** handelte, wobei unklar war, ob diese aus **151** oder aus dem Enaminon **99a** hervorging.



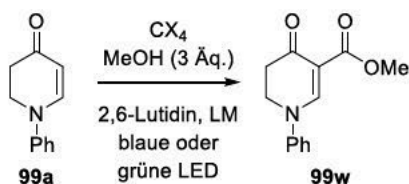
**Schema 3.33:** Möglicher Mechanismus für die Bildung der  $\alpha$ -Hydroxydimethylacetale **151** und **152**.<sup>[213]</sup>

Entsprechend dem Mechanismus in Schema 3.33 sollte die Bildung von **151** nur unter sehr basischen Bedingungen stattfinden können. Daher wurde zur Unterdrückung dieser Reaktion  $K_2CO_3$  durch 2,6-Lutidin ersetzt (Tabelle 3.19, Eintrag 3), woraufhin wieder der Ester **99w** als Hauptprodukt gebildet wurde. Weder der Ersatz von  $BrCCl_3$  durch  $CBr_4$  (Eintrag 4) noch die Verwendung verschiedener Gemische aus ACN und Methanol (Einträge 5–7) bewirkten eine deutliche Verbesserung der Ausbeute. Analog zu Tabelle 3.18 wurde auch hier beobachtet, dass die Reaktion sowohl in reinem Methanol (Eintrag 3) sowie in reinem ACN mit geringem MeOH-Zusatz (Eintrag 7) zu höheren Ausbeuten führte als bei einem Gemisch mit höherem MeOH-Anteil (Einträge 5 und 6). Der Ersatz von ACN durch andere Lösungsmittel (Einträge 8 bis 12) zeigte, dass in unpolaren Lösungsmitteln ein niedriger Umsatz erfolgte, während in polaren Lösungsmitteln trotz hohem Umsatz nur geringe Ausbeuten erhalten wurden. In DMSO (Eintrag 8) wurde ein komplexes Gemisch erhalten, in dem keine der Verbindungen **98a**, **99a** oder **99w** identifiziert werden konnte. Eine ähnliche Situation lag bei Eintrag 14 vor. Generell war die Summe aus Edukt **98a**, Enaminon **99a** und Ester **99w** bei hohem Umsatz stets niedriger als bei niedrigem Umsatz, was auf die Bildung von Nebenprodukten oder Zersetzung hindeutete. In deuteriertem Lösungsmittel durchgeführte und ohne Aufarbeitung direkt per  $^1H$ -NMR-Spektroskopie untersuchte Reaktionen zeigten jedoch keine signifikante Menge an Nebenprodukte, sodass die Zersetzung zu niedermolekularen Verbindungen, wie auch im Abschnitt 3.3.1 diskutiert, angenommen wird. In der Hoffnung, die Reaktion besser kontrollieren zu können, wurde der Einsatz verschiedenere Photokatalysatoren untersucht (Einträge 13–18). Um gezielt den Katalysator anzuregen, wurde hierbei mit einer grünen LED bestrahlt. Auf diese Weise wurde mit Bengalrosa in DCM die höchste Ausbeute des Esters von 40% erreicht, wobei ebenfalls 18% Enaminon erhalten wurden (Eintrag 15).

Bei der Optimierung der Reaktionsbedingungen vom Piperidon **98a** zum Ester **99w** wurden nur geringe Fortschritte gemacht und die erhaltenen Ergebnisse waren wenig aussagekräftig. Dies lag möglicherweise daran, dass für die Bildung des Esters mehrere Reaktionsschritte (Dehydrierung, Trihalomethylierung, Methanolyse) durchlaufen werden müssen, für die keine einheitlich günstigen Reaktionsbedingungen gefunden werden konnten. Um die Reaktion zu vereinfachen, wurde die

Synthese des Esters **99w** daher zunächst ausgehend vom Enaminon **99a** weiter untersucht (Tabelle 3.20).

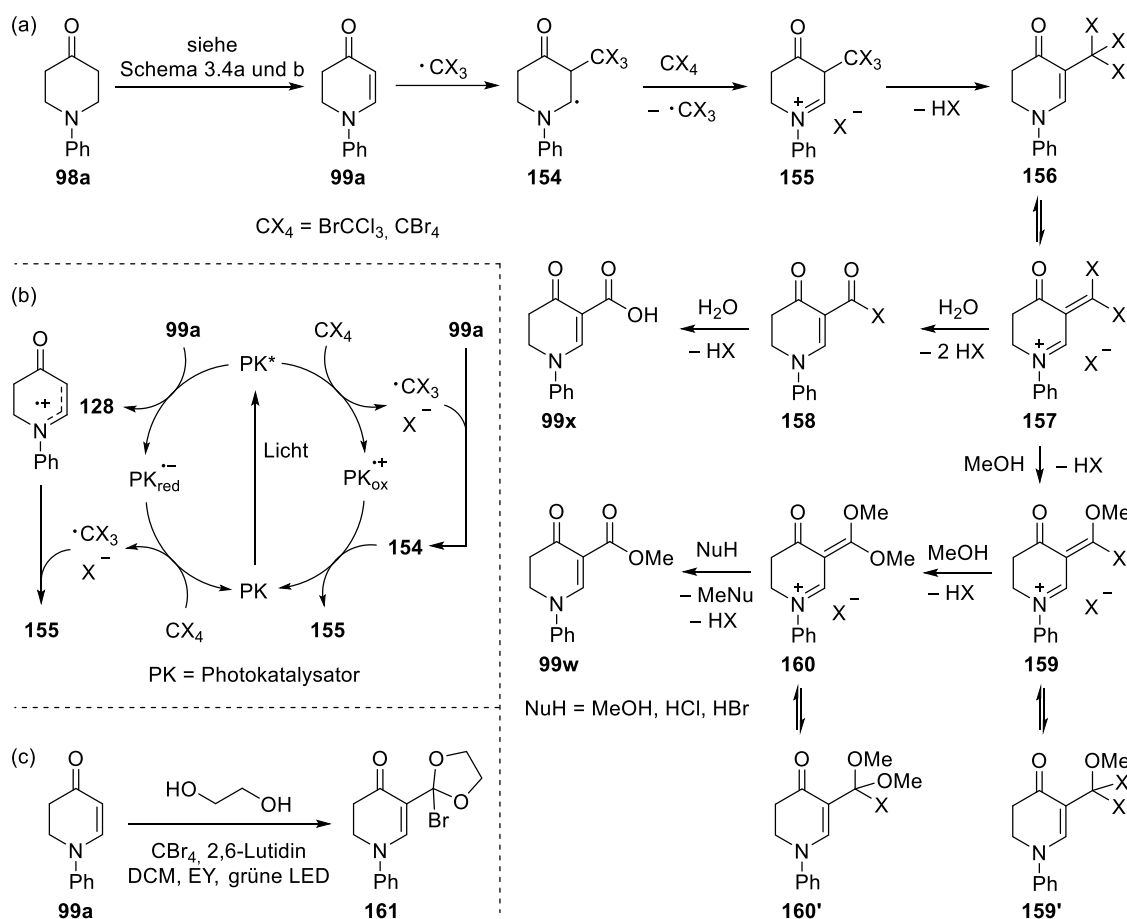
**Tabelle 3.20:** Lichtinduzierte Reaktion von **99a** mit  $\text{BrCCl}_3$  oder  $\text{CBr}_4$  in Gegenwart von MeOH.



Nr.	Oxidans	LM	Sonstiges	99a [%] <sup>a</sup>	99w [%] <sup>a</sup>
1 <sup>b</sup>	$\text{BrCCl}_3$	DCM	RB (1 mol-%) <sup>c</sup>	16	45 <sup>e</sup>
2 <sup>b</sup>	$\text{BrCCl}_3$	DCM	EY (1 mol-%) <sup>c</sup>	16	34
3 <sup>b</sup>	$\text{BrCCl}_3$	DCM	RhB (1 mol-%) <sup>c</sup>	26	37
4 <sup>b</sup>	$\text{BrCCl}_3$	DCM	Rh6G (1 mol-%) <sup>c</sup>	23	33
5 <sup>b</sup>	$\text{BrCCl}_3$	DCM	- <sup>d</sup>	20	41
6 <sup>b</sup>	$\text{CBr}_4$	DCM	RB (1 mol-%) <sup>c</sup>	-	41
7 <sup>b</sup>	$\text{CBr}_4$	DCM	EY (1 mol-%) <sup>c</sup>	3	49
8 <sup>b</sup>	$\text{CBr}_4$	DCM	RhB (1 mol-%) <sup>c</sup>	2	31
9 <sup>b</sup>	$\text{CBr}_4$	DCM	Rh6G (1 mol-%) <sup>c</sup>	-	46
10 <sup>b</sup>	$\text{CBr}_4$	DCM	$\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ <sup>d</sup>	14	-
11 <sup>b</sup>	$\text{CBr}_4$	DCM	- <sup>d</sup>	-	46
12 <sup>b</sup>	$\text{CBr}_4$	DCE	EY (1 mol-%) <sup>c</sup>	-	42
13 <sup>b</sup>	$\text{CBr}_4$	ACN	EY (1 mol-%) <sup>c</sup>	-	20
14 <sup>b</sup>	$\text{CBr}_4$	MeOH	EY (1 mol-%) <sup>c</sup>	8	34
15 <sup>b</sup>	$\text{CBr}_4$	PhMe	EY (1 mol-%) <sup>c</sup>	-	30

Reaktionsbedingungen: **99a** (0.3 mmol),  $\text{BrCCl}_3$  oder  $\text{CBr}_4$  (3 Äq.), 2,6-Lutidin (3 Äq.), MeOH (3 Äq.), abs. LM (1 mL), 16 h.  
<sup>a</sup>Ausbeute mittels <sup>1</sup>H-NMR mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard. <sup>b</sup>Dieser Versuch wurde von ██████████  
 ██████████ im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt. <sup>c</sup>Grüne oder <sup>d</sup>blaue LED (HP 100 W „Aquarium“). <sup>e</sup>Isolierte Ausbeute.

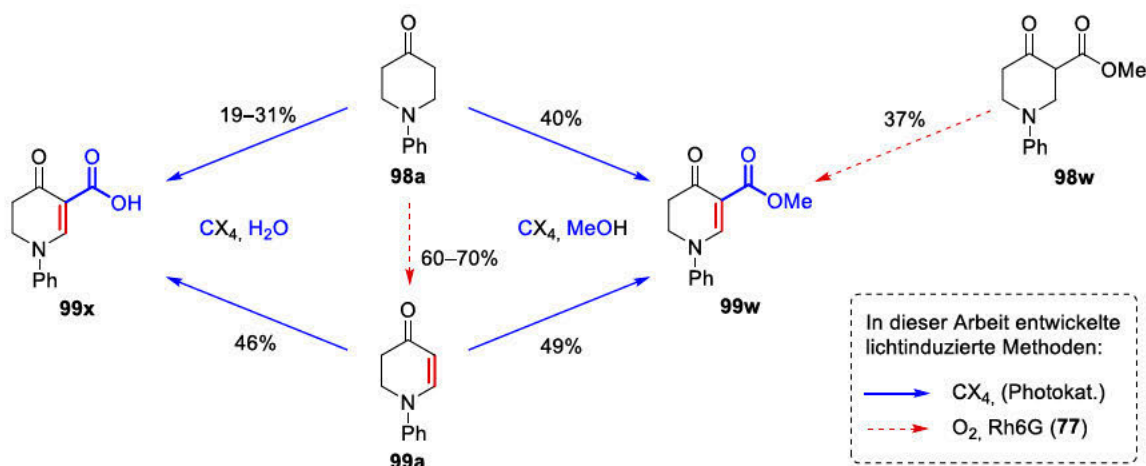
Die Reaktion von **99a** mit  $\text{BrCCl}_3$  in Gegenwart verschiedener Photokatalysatoren (Einträge 1–4) sowie in Abwesenheit eines Photokatalysators (Eintrag 5) ist in Tabelle 3.20 zu sehen. Innerhalb dieser Versuchsreihe wurde die höchste Ausbeute des Esters mit Bengalrosa erhalten (Eintrag 1). Parallel dazu wurde die Reaktion von **99a** mit  $\text{CBr}_4$  in Gegenwart unterschiedlicher Photokatalysatoren (Einträge 6–10) sowie in Abwesenheit eines Katalysators (Eintrag 11), getestet. Innerhalb dieser Serie wurde die höchste Ausbeute mit Eosin Y erhalten (Eintrag 7). Interessanterweise wurden bei der direkten Anregung des Oxidans teilweise höhere Ausbeuten erhalten als bei Verwendung einiger Photokatalysatoren (vgl. Eintrag 5 mit 2–4 sowie Eintrag 11 mit 6, 8 und 10). Insgesamt wurde die höchste Ausbeute des Esters von 49% mit  $\text{CBr}_4$  und Eosin Y erhalten. Auch die Untersuchung anderer Lösungsmittel (Einträge 12–15) anstelle von DCM bewirkte keine weitere Steigerung der Ausbeute. Aufgrund der moderaten Ausbeuten und wenig aussagekräftigen Ergebnisse schien die weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen nicht zielführend und wurde daher an dieser Stelle abgebrochen.



**Schema 3.34:** Möglicher Mechanismus für die Bildung von **99x** oder **99w** ausgehend von **98a** oder **99a** in Abwesenheit (a) und Anwesenheit (b) eines Photokatalysators sowie die Reaktion von **99a** mit Ethylenglycol zu **161** (c). Versuch (c) wurde von [redacted] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.

Ein möglicher Mechanismus für die Bildung von **99x** oder **99w** ausgehend von **98a** oder **99a** ist in Schema 3.34 gezeigt. Ausgehend von **98a** erfolgt zunächst die Dehydrierung zum Enaminon **99a**, welche wahrscheinlich analog zum Mechanismus in Schema 3.4a und b verläuft. Das Enaminon **99a** reagiert folglich mit einem  $CCl_3$ - oder  $CBr_3$ -Radikal zum  $\alpha$ -Aminoradikal **154** und anschließend weiter zum Iminiumion **155**, welches zum trihalomethylierten Enaminon **156** deprotoniert.<sup>[214]</sup> Ein Photokatalysator kann theoretisch an mehreren Stellen in diesen Mechanismus eingreifen (Schema 3.34b). Über einen oxidativ gequenchten Cyclus könnte der angeregte Katalysator  $PK^*$   $CX_3$ -Radikale generieren und anschließend die Oxidation vom  $\alpha$ -Aminoradikal **154** zum Iminiumion **155** katalysieren.<sup>[210]</sup> Alternativ wäre ein reduktive gequenchter Cyclus denkbar, bei dem der angeregte Katalysator das Enaminon **99a** zum Radikalkation **128** oxidiert (analog zu Schema 3.21), welches anschließend mit einem durch den reduzierten Katalysator generiertem  $CX_3$ -Radikal zu **155** reagiert. Das trihalomethylierte Enaminon **156** steht wahrscheinlich mit dem vinylogenen Viehe-Salz<sup>[215]</sup> **157** im Gleichgewicht und ist die Ausgangsverbindung für die Hydrolyse zu **99x** oder Methanolyse zu **99w**. Im Fall der Hydrolyse wurde das Säurechlorid **158** als Intermediat bei den Versuchen in Tabelle 3.18 beobachtet. Zur Untersuchung der Alkohololyse wurde Verbindung **99a** nach den Bedingungen aus Tabelle 3.20, Eintrag 7, jedoch mit Ethylenglycol<sup>[210a]</sup> anstelle von MeOH umgesetzt. Die mittels  $^1H$ -NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie erhaltenen Daten lieferten Hinweise, dass die zu

160' analoge Verbindung 161 (Schema 3.34c) im Rohprodukt vorhanden war. Die Verbindung 161 konnte jedoch nicht isoliert werden.<sup>7</sup>



**Schema 3.35:** Übersicht der entwickelten Methoden zur lichtinduzierten Carboxylierung mit Tetrahalomethanen. Zur Einordnung der Methode im Kontext dieser Arbeit ist ebenfalls die zuvor entwickelte lichtinduzierte, aerobe Dehydrierung mit Rhodamin 6G (**77**) gezeigt.

Eine Übersicht der in diesem Abschnitt entwickelten Reaktionen ist in Schema 3.35 gezeigt. Durch lichtinduzierte Carboxylierung konnte in Gegenwart von H<sub>2</sub>O die Säure **99x** und in Gegenwart von MeOH der Ester **99w** sowohl ausgehend vom 2,3-Dihydropiperidin-4-on **99a** als auch direkt vom Piperidin-4-on **98a** synthetisiert werden. Der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus (Schema 3.34) wurde durch den Nachweis von Intermediaten und die Durchführung zusätzlicher Reaktionen gestützt und zeigt, dass mehrere Schritte am Verlauf der Reaktion beteiligt sind.

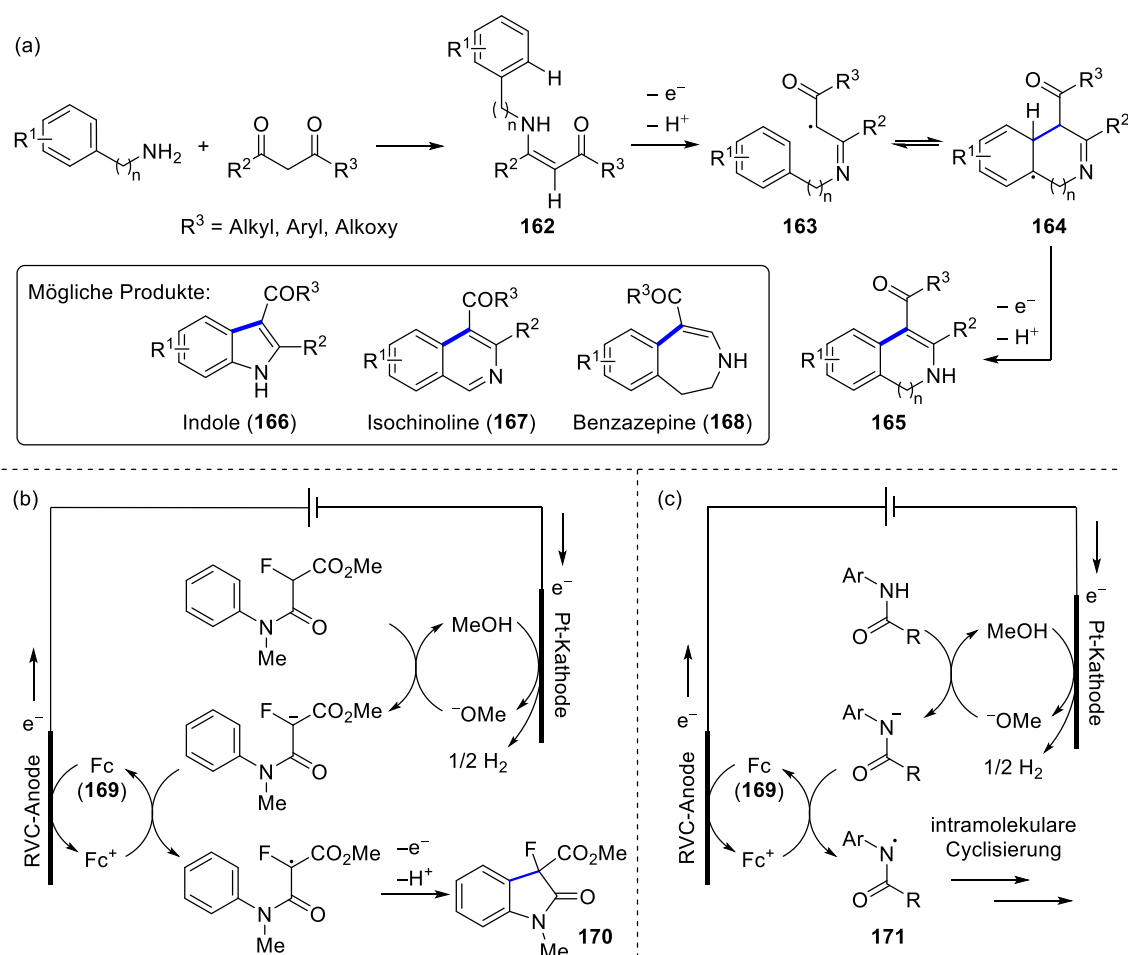
Die Optimierung der Reaktionsbedingungen erwies sich als schwierig, da die Unterschiede zwischen den insgesamt moderaten Ausbeuten meistens gering und die Ergebnisse daher wenig aussagekräftig waren. Offensichtlich war keine der getesteten Reaktionsbedingungen zugleich günstig für alle beteiligten Teilschritte. Die Synthese von **99x** und **99w** ausgehend von **99a** lieferte leicht höhere Ausbeuten als die direkte Synthese ausgehend von **98a**. Da **99a** ebenfalls ein Intermediat bei der direkten Reaktion von **98a** zu **99x** oder **99w** ist, deutet der geringe Unterschied in den Ausbeuten darauf hin, dass Carboxylierung und Methanolyse bzw. Hydrolyse die kritischen Schritte sind und nicht die Dehydrierung von **98a** zu **99a**. Weiterhin sind noch nicht alle mechanistischen Aspekte der lichtinduzierten Reaktion von Tetrahalomethanen aufgeklärt (siehe Abschnitt 3.1.2),<sup>[121-122]</sup> was die Interpretation der Ergebnisse ebenfalls erschwerte.

Im Vergleich zu der im Abschnitt 3.3.2 entwickelten lichtinduzierten Dehydrierung mit Rhodamin 6G (**77**), zeigt sich jedoch, dass die in diesem Abschnitt beschriebene Synthese mit Tetrahalomethanen durchaus nützlich sein kann. Für Verbindung **99w** wurde nach bestem Wissen noch keine andere Synthese als die in Schema 3.35 gezeigten Routen beschrieben. Dabei liefert die direkte Synthese von **99w** ausgehend von **98a** die höchste Ausbeute und vereinte gleichzeitig mehrere Teilschritte.

<sup>7</sup> Dieser Versuch wurde von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.

### 3.3.8 Versuche zur elektrochemischen Cyclisierung von *N*-Arylenaminonen zu Indolen

Neben der Photoredoxkatalyse hat sich die mechanistisch verwandte Elektrochemie in den letzten Jahren zu einem wichtigen Werkzeug für die Synthese von *N*-Heterocyclen entwickelt.<sup>[216]</sup> Die in den Abschnitten 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.7 beschriebenen Versuche zeigten, dass *N*-Arylenaminone (wie **162** mit  $n = 0$ ) leicht durch Einelektronenoxidation in die entsprechenden  $\alpha$ -Iminoradikale (**163**) überführt und so funktionalisiert werden können (Schema 3.36a).<sup>[217]</sup> Diese Strategie wurde bereits bei der photokatalytischen<sup>[158]</sup> dehydrierenden Cyclisierung von *N*-Arylenaminonen (**162**) zu Indolen (**166**) eingesetzt, die einer der wichtigsten Heterocyclen in Wirk- und Naturstoffen sind.<sup>[132, 218]</sup> Eine analoge elektrochemische Reaktion wurde von Lei *et al.* entwickelt und nutzte (Kalium-)iodid (7.5 Äq.) als Elektrolyt und Redoxmediator.<sup>[219]</sup> Eilenberg und Schäfer zeigten, dass über die nicht-medierte anodische Oxidation von *N*-Benzyl- und *N*-Arylethylenaminonen (**162** mit  $n = 1$  bzw. 2) auf analoge Weise die Synthese von Isochinolinen (**167**) und Benzazepinen (**168**) in moderaten Ausbeuten (31–45%) möglich ist.<sup>[220]</sup>



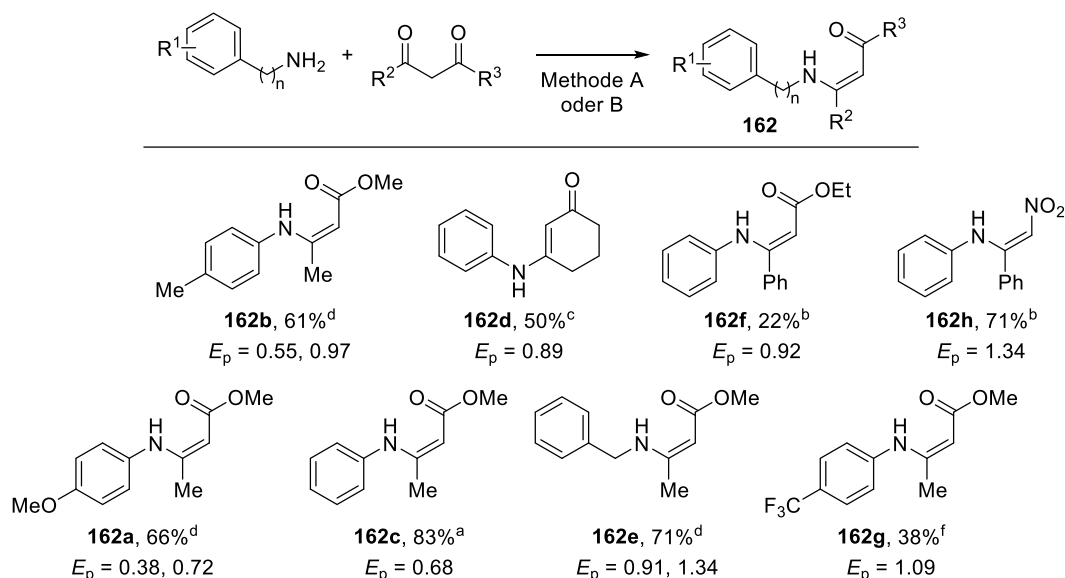
**Schema 3.36:** Oxidative Cyclisierung von *N*-Ary-, *N*-Benzyl- und *N*-Arylethylenaminonen (**162**) zu Indolen (**166**), Isochinolinen (**167**) und Benzazepinen (**168**) (a) und die Nutzung von Ferrocen (Fc, **169**) als Redoxmediator bei der elektrochemischen Synthese von 3-Fluorooxindolen (**170**) und zur Generierung von *N*-Arylamidylradikalen (**171**) (b). RVC = *reticulated vitreous carbon*.

Elektrochemische Reaktionen profitieren häufig vom Einsatz von Redoxmediatoren, die als Elektronen-Shuttle zwischen Elektrode und Substrat fungieren, sodass der Elektronentransfer des Substrats homogen statt heterogen stattfindet. Auf diese Weise können der Elektronentransfer beschleunigt, Überspannung, Elektrodenpassivierung und kinetische Inhibierung vermieden und häufig höhere Ausbeuten oder andere Selektivitäten beobachtet werden.<sup>[216i, 216j]</sup> Die Gruppe um Xu setzte

beispielsweise Ferrocen ( $\text{Cp}_2\text{Fe}$ , Fc, **169**), das aufgrund der vollständig reversiblen Redoxreaktion zwischen Fc und  $\text{Fc}^+$  und der hohen Stabilität dieser Intermediate als Redoxstandard genutzt wird,<sup>[216]</sup> als kostengünstigen Mediator bei der elektrochemischen Synthese von 3-Fluorooxindolen (**170**) und zur Generierung von *N*-Arylamidylradikalen (**171**) für intramolekulare Cyclisierungen ein (Schema 3.36b und c).<sup>[221]</sup>

Die hier vorgestellten Ergebnisse waren Teil der Forschungs Kooperation „Maßgeschneiderte Ferrocen-Mediatoren für selektive Elektrosynthesen – C-, N- und S-Radikale“ mit dem Arbeitskreis um [REDACTED] (Mainz). Die Kooperation war Teil des Projekts [REDACTED]. In Vorarbeiten wurden im Arbeitskreis [REDACTED] mehrfach substituierten Ferrocenderivate als potentielle Redoxmediatoren, deren Potential durch die Wahl der Substituenten eingestellt werden konnte, entwickelt.<sup>[222]</sup> Langfristig soll im Rahmen des Kooperationsprojekts insbesondere die Anwendung dieser Ferrocenderivate als maßgeschneiderte Redoxmediatoren für die elektrochemische Cyclisierung von **162** untersucht werden. Diese würden eine interessante Alternative zu Iodid darstellen und möglicherweise höhere Ausbeuten bei der Synthese von Isochinolinen und Benzazepinen liefern als der oben beschriebene nicht-medierte Ansatz.

Im Rahmen der Promotion wurden zwei Teilprojekte bearbeitet. In einem Teilprojekt sollten verschiedene *N*-Arylenaminone als Ausgangsverbindungen hergestellt und den beteiligten Arbeitsgruppen für die Entwicklung und Untersuchung der Reaktion zur Verfügung gestellt werden. Um ein breites Spektrum an Oxidationspotentialen abzudecken, sollten sich die Enaminone hinsichtlich ihrer elektronischen Eigenschaften unterscheiden, was durch die Wahl entsprechender Substituenten umgesetzt wurde. In einem zweiten Teilprojekt sollten erste Versuche zur Cyclisierung anhand einer der Ausgangsverbindungen durchgeführt werden, sodass eine initiale Einschätzung des Vorhabens möglich wird. Diese Teilprojekte wurden nur kurzzeitig gegen Ende der Promotion bearbeitet, weshalb an dieser Stelle nur vorläufige Ergebnisse vorgestellt werden können. Es werden zudem Vorschläge für den weiteren Projektverlauf gemacht.

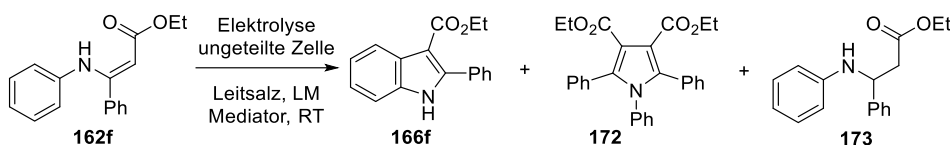


**Schema 3.37:** Synthetisierte Ausgangsverbindungen zur Untersuchung der elektrochemischen Cyclisierung von **162**, von links nach rechts nach steigendem Oxidationspotential sortiert. <sup>a</sup>Methode A: HOAc, RT, 18 h. <sup>b</sup>80 °C. <sup>c</sup>MW, 120 °C, 40 min. <sup>d</sup>Methode B:  $\text{InBr}_3$  (1 mol-%), RT, 16 h. <sup>e</sup>80 °C. Alle Oxidationspotentiale  $E_p$  (angegeben in V gg. Fc/Fc<sup>+</sup>) wurden in DCM (0.001 M) mit *n*-Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> (0.1 M) als Leitsalz bei einer Scanrate von 100 mV s<sup>-1</sup> und Ag/AgCl (3 M KCl) als Referenzelektrode gemessen und auf das unter den gleichen Bedingungen gemessene Potential des Fc/Fc<sup>+</sup>-Redoxpaares referenziert.



Die synthetisierten Ausgangsverbindungen **162a–h** sind in Schema 3.37 gezeigt. Die Verbindungen **162a–g** wurden durch Kondensation der  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen bzw.  $\beta$ -Ketoester mit den entsprechenden Aminen in Gegenwart von HOAc<sup>[223]</sup> oder InBr<sub>3</sub><sup>[224]</sup> hergestellt. Auf analoge Weise erfolgte die Synthese von **162h** durch Kondensation von Anilin mit 2-Nitro-1-phenylethanon.<sup>[225]</sup> Die Oxidationspotentiale der hergestellten Verbindungen wurde mittels Cyclovoltammetrie bestimmt. Die Cyclovoltammogramme sind im Anhang (Abschnitt 6.2) abgebildet. Alle Verbindungen zeigen einen irreversiblen anodischen Oxidationspeak mit dem Potential  $E_p$ . Zur Vergleichbarkeit mit den von Heinze *et al.* hergestellten Mediatoren<sup>[222]</sup> wurden die Potentiale in DCM gemessen und auf das Fc/Fc<sup>+</sup>-Redoxpaar referenziert. Die Verbindungen **162a–h** sind in Schema 3.37 von links nach rechts nach aufsteigendem Oxidationspotential sortiert. Das erste Peakpotential kann der Oxidation des Enaminons zugeordnet werden, während das zweite Peakpotential bei **162a**, **162b** und **162e** möglicherweise zur Oxidation des Aromaten gehört.<sup>[220, 226]</sup> Die Oxidationspotentiale der synthetisierten Verbindungen umfassen einen Bereich von 0.38–1.34 V (gg. Fc/Fc<sup>+</sup>). Für einen schnellen ET sollte das Potential des Mediators gerade unterhalb des Potentials des Substrats liegen, wobei die Differenz der Potentiale idealerweise nicht mehr als 0.5 V betragen sollte.<sup>[216i]</sup> Theoretisch ist diese Bedingung für die von Heinze *et al.* hergestellten Mediatoren ( $E_{1/2} = 0.26–0.90$  V gg. Fc/Fc<sup>+</sup>) erfüllt, sodass die Potentiale aller Verbindungen **162** durch mindestens einen der Mediatoren abgedeckt werden können.

**Tabelle 3.21:** Versuche zur redoxmedierten Cyclisierung von **162f** zu **166f**.



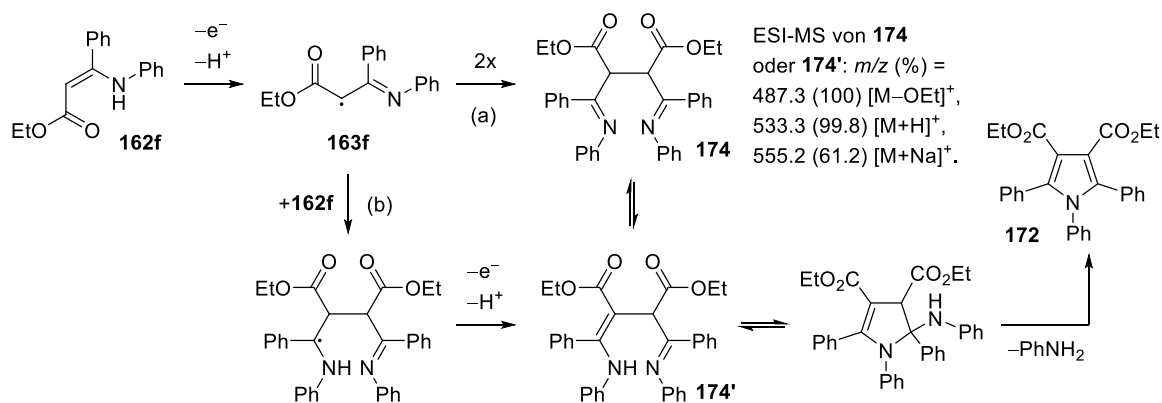
Nr.	Bedingungen	<b>162f</b>	<b>166f</b>	<b>172</b>	Beobachtung
1	Standardbedingungen nach Lei <i>et al.</i> <sup>[219]</sup>	-	59%	-	-
2	Fc (20 mol-%), Me <sub>4</sub> NPF <sub>6</sub> , kein KI	Ja	-	-	Zersetzung
Standardbedingungen nach Lei <i>et al.</i> <sup>[219]</sup> : <b>162f</b> (0.1 mmol), Pt-Anode, Pt-Kathode, ungeteilte Zelle, 7 mA, Elektrodenfläche: 1 cm <sup>2</sup> , 3.9 F/mol, KI (0.15 M), DMF (5 ml)/H <sub>2</sub> O (0.1 ml), RT.					
3	mod. Standardbedingungen nach Xu <i>et al.</i> <sup>[221a]</sup>	Ja	-	-	<b>173</b> (36%)
4	ohne Ferrocen (Fc, <b>169</b> )	Ja	-	Spur	<b>173</b>
5	18 mA	Ja	Spur	Ja	<b>174</b> / <b>174'</b>
6	80 °C	Ja	Spur	Ja	<b>174</b> / <b>174'</b>

Modifizierte Standardbedingungen (RT statt 80 °C) nach Xu *et al.*<sup>[221a]</sup>: **162f** (0.3 mmol), RVC-Anode, Pt-Kathode, ungeteilte Zelle, Elektrodenfläche: 1 cm<sup>2</sup>, 5 mA, 3 F/mol, Ferrocen (**169**, 10 mol-%), Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> (3 Äq.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 Äq.), 9 ml THF/MeOH (5:1), RT, Ar.

Parallel zu den Synthesen in Schema 3.37 wurde mit der Reaktionsentwicklung begonnen. Hierzu wurde die Verbindung **162f** gewählt, die auch zuvor von Lei *et al.* für diesen Zweck genutzt wurde.<sup>[219]</sup> Zunächst wurde das entsprechende Indol **166f** als Referenzverbindung nach der Vorschrift von Lei *et al.* hergestellt (Tabelle 3.21, Eintrag 1). Beim Ersatz von KI, das bei Lei als Mediator und Elektrolyt diente, durch Ferrocen (**169**) als Mediator und Me<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> als Leitsalz, wurde zunächst kaum Umsatz des Edukts **162f** und bei langem Reaktionsverlauf lediglich dessen Zersetzung beobachtet (Eintrag 2). Ursache könnte eine zu große Differenz der Potentiale von **169** und **162f** unter den Reaktionsbedingungen gewesen sein, sodass kein Elektronentransfer zwischen **162f** und Fc<sup>+</sup> sondern ausschließlich die anodische Oxidation von Fc (**169**) und die kathodische Reduktion von Fc<sup>+</sup> stattfand. Ein weiterer Unterschied zwischen dem Fc/Fc<sup>+</sup>- und dem von Lei postulierten I<sup>•</sup>/I<sup>+</sup>-Redoxpaar ist, dass der ET von I<sup>+</sup> über einen *inner-sphere*-Mechanismus und in diesem Fall durch Ausbildung einer temporären kovalenten Bindung (hier N–I) erfolgen kann, wobei ein deutlich größerer Unterschied

zwischen den Redoxpotentialen von Mediator und Substrat (bis zu 2.0 V) toleriert wird.<sup>[216i]</sup> Der ET von  $\text{Fc}^+$  hingegen erfolgt über einen *outer-sphere*-Mechanismus<sup>[227]</sup> ohne Ausbildung einer temporären Bindung, wobei die Differenz der Potentiale von Mediator und Substrat idealerweise nicht mehr als 0.5 V betragen sollte, da der ET sonst nur langsam erfolgt.<sup>[216i]</sup> Weiterhin ist  $\text{I}^\bullet$  zur H-Abstraktion fähig, was von Lei als möglicher Schritt für die finale Oxidation von **164** zu **165** (Schema 3.36a) in Erwägung gezogen wurde.<sup>[219]</sup>

Wie oben erklärt, sollte das Oxidationspotential des Mediators idealerweise gerade unterhalb von dem des Substrats liegen.<sup>[216i]</sup> Xu *et al.*<sup>[221a]</sup> beschrieben eine Annäherung der Potentiale von  $\text{Fc}$  (**169**) und dem Substrat beim Einsatz unpolarer Lösungsmittel, die den Elektronentransfer durch geringere Solvatisierung der ionischen Spezies begünstigen. Gleichzeitig war MeOH für die Kathodenreaktion und zur Deprotonierung des Substrats durch  $\text{MeO}^-$  notwendig, sodass ein Gemisch aus THF/MeOH (5:1) als optimal ermittelt wurde. Ebenso wurde beobachtet, dass eine erhöhte Reaktionstemperatur signifikant zur Produktbildung beitrug. Unter diesen Bedingungen (Eintrag 6) wurde das Indol **166f** jedoch nur in Spuren gebildet. Das Hauptprodukt der Reaktion war das Pyrrol **172**. Als weiteres Nebenprodukt wurde ein Dimer mittels LC-MS detektiert, dessen Struktur jedoch nicht aufgeklärt wurde. Sowohl die anodische Dimerisierung von Enaminonen,<sup>[228]</sup> als auch die Bildung von Pyrrolen durch anodische Oxidation<sup>[226, 229]</sup> und unter anderen oxidativen Bedingungen<sup>[230]</sup> wurde bereits beschrieben. Einigen der Autoren ist ebenfalls die Konkurrenz der Bildung von Indolen und Pyrrolen aufgefallen.<sup>[230g, 231]</sup> Auf Basis der beschriebenen Beobachtungen und der in der obigen Literatur vorgeschlagenen Mechanismen wird in Schema 3.38 ein möglicher Mechanismus zur Bildung des Pyrrols **172** postuliert. Durch Oxidation von **162f** könnte sich zunächst das  $\alpha$ -Iminoradikal **163f** gebildet haben. Das mittels LC-MS beobachtete Dimer **174** bzw. **174'** könnte durch direkte Dimerisierung von **163f** (Weg a) oder durch Reaktion von **163f** mit **162f** und anschließender Oxidation (Weg b) entstanden sein. Durch Cyclisierung und Eliminierung von Anilin würde daraufhin das Pyrrol **172** gebildet werden.



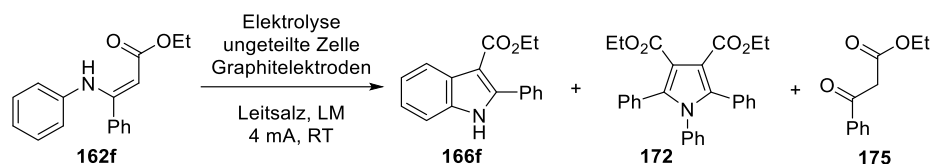
**Schema 3.38:** Möglicher Mechanismus für die Bildung des Pyrrols **172** aus zwei Enaminonen **162f**.

Bei RT und in Abwesenheit von Ferrocen (Einträge 3 und 4) wurde als Hauptreaktion die Reduktion von **162f** zum korrespondierenden  $\beta$ -Aminoketon **173** beobachtet, das wahrscheinlich durch elektrokatalytische Hydrierung ( $+2\text{H}_{\text{ads}}$ ) an der Oberfläche der Platinkathode oder alternativ durch sequentielle Übertragung von Protonen und Elektronen ( $+2\text{H}^+$ ,  $+2\text{e}^-$ ) entstanden ist.<sup>[232]</sup>

Zusätzlich zu den mediatorvermittelten Methoden in Tabelle 3.21 wurden nicht-medierte Methoden getestet (Tabelle 3.22). Zunächst wurden Variationen der Reaktionsbedingungen untersucht, die von Eilenberg und Schäfer<sup>[220]</sup> zur Synthese der Isochinoline (**167**) und Benzazepine (**168**) genutzt wurden. Auch diese beobachteten die Entstehung von Pyrrolen als Nebenprodukten bei der Cyclisierung einiger *N*-Benzylaminone. Die Variation des Leitsalzes, des Lösungsmittels oder der Elektroden hatten einen

starken Einfluss auf die Zusammensetzung des Produktgemischs, wobei jedoch in allen hier untersuchten Fällen das Pyrrol **172** als Hauptprodukt gebildet oder die Zersetzung der Ausgangsverbindung **162f** beobachtet wurde (Einträge 1–18). Bei einigen Reaktionen (Einträge 6, 7 und 13) wurde als Zersetzungsprodukt Ethylbenzoylacetat (**175**) identifiziert. Bei der Reaktion von Eintrag 16 wurde eine Verbindung per LC-MS detektiert, dessen Masse dem Dimer der reduzierten Spezies **173** entsprechen würde. Die genaue Struktur wurde jedoch nicht aufgeklärt.

**Tabelle 3.22:** Versuche zur nicht-medierten Cyclisierung von **162f** zu **166f**.



Nr.	Leitsalz	Lösungsmittel	Sonst.	<b>162f</b>	<b>166f</b>	<b>172</b>	Beobachtung
1	NaClO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	MeOH <sup>[220]</sup>	-	-	Spur	Ja	
2	NaClO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	MeOH	20 mA	Ja	-	Ja	
3	NaClO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	MeOH	2 mA	Ja	-	Ja	
4	NaClO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	MeOH	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Ja	-	Ja	
5	NaClO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	MeOH	Pt-Kath.	Ja	Spur	Ja	
6	NaClO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	THF/MeOH (5:1)	Pt-Kath.	Ja	Ja	Ja	<b>175</b>
7	NaClO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	THF/MeOH (5:1)	-	Ja	Spur	Ja	<b>175</b>
8	Bu <sub>4</sub> NPF <sub>6</sub>	THF/MeOH (5:1)	-	Spur	Spur	Ja	
9	Bu <sub>4</sub> NPF <sub>6</sub> <sup>b</sup>	HFIP <sup>[233]</sup>	Pt-Kath.	Spur	-	Spur	Kompl. Gemisch
10	Bu <sub>4</sub> NPF <sub>6</sub> <sup>b</sup>	ACN	Pt-Kath.	-	-	Ja	Kompl. Gemisch
11	Bu <sub>4</sub> NPF <sub>6</sub> <sup>b</sup>	THF	Pt-Kath.	-	-	Ja	Kompl. Gemisch
12	Bu <sub>4</sub> NPF <sub>6</sub> <sup>b</sup>	THF	-	-	-	Ja	Kompl. Gemisch
13	-	MeOH	HBF <sub>4</sub> <sup>[234]</sup>	-	-	-	<b>175</b>
14	Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub> <sup>a</sup>	MeOH	-	7.9% <sup>c</sup>	Spur	38% <sup>c</sup>	
15	Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub> <sup>a</sup>	THF/MeOH (5:1)	-	Ja	Spur	Ja	Überoxidation
16	Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	THF/MeOH (5:1)	26 mA	-	Spur	Ja	Dimer von <b>173</b>
17	Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	THF	-	Ja	Spur	Ja	
18	Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	THF/H <sub>2</sub> O (5:1)	-	Ja	Spur	Spur	Kompl. Gemisch
19	Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	THF/MeOH (5:1)	c( <b>162f</b> ) = 0.005 M	Spur	Ja	Spur	Überoxidation

Standardbedingungen: **162f** (0.2 mmol bzw. <sup>a</sup>0.1 mmol), Graphit-Anode, Graphit-Kathode, ungeteilte Zelle, 4 mA, Elektrodenfläche: 2 cm<sup>2</sup>, 3 F/mol, RT, Leitsalz (0.1 M bzw. <sup>b</sup>0.01 M), 6 ml Lösungsmittel. <sup>c</sup>Isolierte Ausbeute.

Bei ausreichender Verdünnung (Eintrag 19) konnte die Bildung von Dimeren und des Pyrrols **172** weitgehend unterdrückt werden, sodass bei geringem Reaktionsumsatz zunächst die Zielverbindung **166f** gebildet wurde. Bei fortlaufendem Reaktionsumsatz nahm der Anteil an **166f** jedoch wieder ab und es wurde eine Verbindung mit der Masse  $m/z = 282.1$  beobachtet. Da es sich dabei um die Masse des protonierten **166f** mit einem zusätzlichen Sauerstoffatom handelt, könnte die beobachtete Verbindung ein Überoxidationsprodukt sein. Das vermeintliche Überoxidationsprodukt konnte jedoch nicht isoliert und dessen Struktur folglich nicht aufgeklärt werden. Es wurde lediglich ein komplexes Gemisch erhalten.

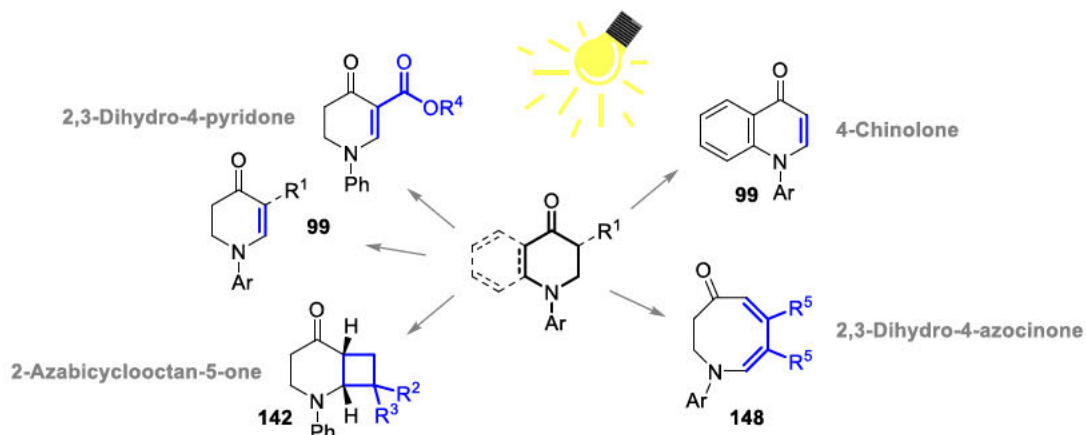
Die Reaktion konnte aus zeitlichen Gründen im Rahmen der Promotion nicht mehr weiterentwickelt werden, jedoch konnten einige wichtige Erkenntnisse erlangt werden. Die elektrochemische intramolekulare Cyclisierung der Enaminone **162** scheint prinzipiell auch ohne das von Lei *et al.*<sup>[219]</sup> als Mediator eingesetzte I<sup>•</sup>/I<sup>+</sup>-Redoxpaar möglich zu sein. Als zentrale Herausforderung stellte sich die Kontrolle der Chemo Selektivität heraus. Die intramolekulare Cyclisierung von **162f** zum Indol **166f**

scheint nur langsam zu verlaufen. Unter allen getesteten Bedingungen war die intermolekulare Dimerisierung von **162f** gefolgt von der Bildung des Pyrrols **172** die beobachtete Hauptreaktion. Durch Verdünnung konnte die intermolekulare Reaktion verlangsamt werden, was jedoch die Cyclisierung an sich nicht beschleunigte, sodass andere Konkurrenzreaktionen, wie beispielsweise die Überoxidation des Indols **166f**, stattfinden konnten. Ungeklärt ist nach wie vor warum die intermolekulare Reaktion gegenüber der intramolekularen Cyclisierung bevorzugt ist. Dies könnte möglicherweise durch eine lokale Anreicherung der  $\alpha$ -Iminoradikale **163f** an der Anode erklärt werden, sodass bevorzugt Weg (a) in Schema 3.38 beschrrieben wird. Da die Pyrrolbildung jedoch auch unter anderen oxidativen Bedingungen beschrieben wurde (*vide supra*), scheint es sich dabei nicht um ein rein elektrochemisches Phänomen zu handeln. Außerdem zeigten die Versuche in Tabelle 3.21, dass das Pyrrol **172** auch in Gegenwart von Ferrocen (**169**) als Mediator auftritt. Da zu erwarten ist, dass **163f** unter diesen Bedingungen durch einen homogenen ET in Lösung gebildet wurde, konnte die Pyrrolbildung nicht auf eine lokale Anreicherung von **163f** an der Anode zurückgeführt werden, sodass die Bildung von **172** unter diesen Bedingungen möglicherweise über Weg (b) in Schema 3.38 stattfand. Es wäre auch denkbar, dass aufgrund zu hoher Potentialunterschiede zwischen **169** und dem Edukt **162f** gar keine signifikante Beteiligung von Fc (**169**) an der Generierung der Radikale **163f** unter den Reaktionsbedingungen in Tabelle 3.21 stattfand. Cyclovoltammetrische Untersuchungen zu diesem Sachverhalt lieferten kein eindeutiges Ergebnis. Bei einem zu langsamen ET könnte sich das Ferroceniumion, dessen Stabilität von Lösungsmittel und pH-Wert sowie der Präsenz von O<sub>2</sub> oder von Nukleophilen abhängt, vorzeitig zersetzt haben.<sup>[235]</sup>

Um den beschriebenen Sachverhalt zu klären, könnten zukünftig weitere Mediatoren, darunter die von Heinze *et al.* hergestellten Ferrocenmediatoren sowie nicht auf Ferrocen basierende Mediatoren getestet werden. Da die Potentiale stark vom jeweiligen Lösungsmittel abhängen (*vide supra*), wäre es sinnvoll die Oxidationspotentiale der verwendeten Mediatoren und Ausgangsverbindungen **162** in verschiedenen für die Elektrochemie relevanten Lösungsmitteln zu messen. Allgemein könnten weitere cyclovoltammetrische Untersuchungen dabei helfen ein besseres Verständnis für die beteiligten Vorgänge zu erhalten. Ebenso könnte die Aufklärung der Struktur des vermuteten Überoxidationsprodukts wichtige Erkenntnisse liefern. Ein interessanter Ansatz wäre auch die Untersuchung der Konkurrenz zwischen Indol- und Pyrrolbildung mittels DFT-Berechnungen. Laut der Publikation von Eilenberg und Schäfer scheint die Pyrrolbildung bei *N*-Benzyl- und *N*-Arylethylenaminonen weniger ausgeprägt zu sein.<sup>[220]</sup> Daher könnte die weitere Reaktionsoptimierung anhand der Struktur **162e** erfolgsversprechender sein. Es ist zudem auffällig, dass die Pyrrolbildung in der Literatur nur mit Substraten beschrieben wurde bei denen die Doppelbindung des Enaminons nicht in ein Ringsystem integriert war. Folglich könnte die intramolekulare Cyclisierung möglicherweise durch die erzwungene *E*-Geometrie des Enaminons **162d** begünstigt werden. Weiterhin gibt es Hinweise in der Literatur,<sup>[230g]</sup> dass die Indolbildung gegenüber der Pyrrolbildung bei *N*-Arylenaminonen mit elektronenreichen Substituenten am Aromaten begünstigt sei, sodass die gewünschte Reaktion möglicherweise auch mit **162a** und **162b** gelingen könnte.

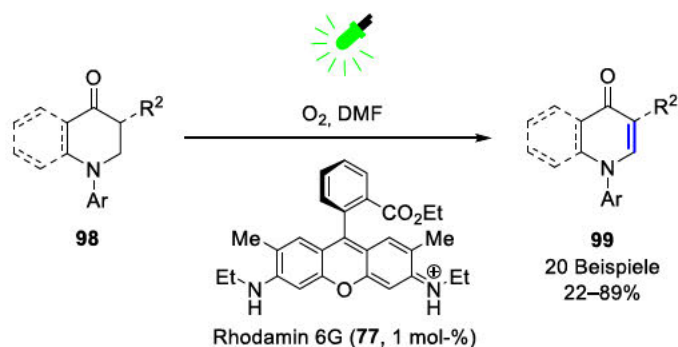
### 3.4 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden lichtinduzierte Methoden zur Synthese stickstoffhaltiger Heterocyclen entwickelt (Schema 3.39). Zu den synthetisierten Verbindungsklassen gehören 2,3-Dihydro-4-pyridone und 4-Chinolone (99), 2,3-Dihydro-4-azocinone (148) und 2-Azabicyclo[4.2.0]octan-5-one (142), welche allesamt wichtige Bausteine für die Synthese von Natur- und Wirkstoffen sind (Abschnitte 1.1.3, 3.1.3 und 3.3.6). Alle genannten Verbindungen wurden über dieselbe grundlegende Transformation, einer lichtinduzierten Dehydrierung von  $\beta$ -Aminoketonen (98) zu endocyclischen Enaminonen (99), hergestellt (Schema 3.40).



**Schema 3.39:** In dieser Arbeit entwickelte lichtinduzierte Methoden zur Synthese stickstoffhaltiger Heterocyclen.

Die Synthese der Enaminone wurde mit Rhodamin 6G (77) als Photoredoxkatalysator realisiert (Abschnitt 3.3.2). Auf diese Weise konnten 2,3-Dihydro-4-pyridone und 4-Chinolone (99), unter Toleranz vieler verschiedener funktioneller Gruppen, in moderaten bis hohen Ausbeuten hergestellt werden (Schema 3.40). Die entwickelte katalytische Methode ist günstig, metallfrei, benötigt keine teuren oder ökologisch bedenklichen Oxidationsmittel und konnte auf die Synthese weiterer Heterocyclen ausgeweitet werden. Molekularer Sauerstoff diente dabei als günstiges terminales Oxidationsmittel, sodass als einziges Abfallprodukt Wasserstoffperoxid entstand. Als Energiequelle wurde ein haushaltsüblicher grüner LED-Streifen verwendet. Der organische Farbstoff Rhodamin 6G (77) ist zu einem Preis von ca. 1 €/g kommerziell erhältlich<sup>[236]</sup> und somit um den Faktor 1400 günstiger als der von Jiang *et al.* eingesetzte Katalysator DPZ (100, vgl. Schema 3.9d).<sup>[237]</sup> Weitere Vorteile der hier vorgestellten Methode sind ein größeres Substratspektrum, die Durchführbarkeit in einem um den Faktor 6.6 größeren Maßstab sowie eine deutlich flexiblere Einsatzmöglichkeit bei der Synthese weiterer Heterocyclen (siehe unten). Die Nachhaltigkeit der Methode wird lediglich durch den Einsatz von DMF als Lösungsmittel geschmälert.<sup>[58c-e]</sup> Insgesamt stellt die entwickelte Methode jedoch die nach bestem Wissen aktuell günstigste und nachhaltigste Möglichkeit dar, eine solche Transformation durchzuführen (vgl. Schema 3.9).



**Schema 3.40:** Lichtinduzierte Synthese von 2,3-Dihydro-4-pyridonen und 4-Chinolonen über eine photokatalytische aerobe Dehydrierung.<sup>[238]</sup>

Die Reaktion wurde durch Isolierung und Charakterisierung beobachteter Nebenprodukte sowie computerchemischer Berechnungen detailliert untersucht (Abschnitt 3.3.3). Der Mechanismus verläuft wahrscheinlich über ein intermediäres Iminiumion ab, welches zum Enamin(on) tautomerisiert. Die Nutzung photoredox-generierter Iminiumionen als Enamine stellte zu Beginn dieser Arbeit ein neuartiges Konzept dar.<sup>[146]</sup>

Entscheidende Limitierungen waren die Notwendigkeit eines aromatischen Substituenten am Stickstoff, der die Bildung des intermediären Iminiumions begünstigt sowie die mangelnde Regioselektivität bei nicht-symmetrischen Edukten. Aus diesem Grund gelang es nicht diese Methode auf aliphatische oder acyclische  $\beta$ -Aminoketone auszuweiten. Eine Umgehung dieser Einschränkungen würde die Vielseitigkeit dieser Methode deutlich erhöhen.

Die photoredoxkatalysierte Dehydrierung konnte am Beispiel der Reaktion von Verbindung **98a** (Ar = Ph) erfolgreich im Grammaßstab und in einem selbstgebauten kontinuierlichen Flussreaktor durchgeführt werden (Abbildung 3.11 und Abschnitt 3.3.4). Beim direkten Vergleich beider Reaktorsysteme lagen die Vorteile des Batch-Reaktors in der einfachen Durchführung und flexiblen Anwendung. Die Verwendung eines kontinuierlichen Sauerstoffstroms war jedoch mit einem hohen Verbrauch verbunden. Die Umsetzung der zweiphasigen Reaktion im Flussreaktor wurde über ein segmentiertes Flussverhalten realisiert. Dabei erwies sich die Kontrolle von Druckschwankungen als apparative Herausforderung. Die Vorteile des Flussreaktors zeigten sich anhand der leichten Dosierungsmöglichkeit und sicheren Handhabung des molekularen Sauerstoffs sowie der hohen Produktivität. Nachteilig waren der apparative Aufwand und die geringere Flexibilität.



**Ansatzgröße:**  
6.7 mmol

**Ausbeute:**  
60%<sup>a</sup>

**Produktivität:**  
1.40  $\mu\text{mol}/\text{min}$



**Ansatzgröße:**  
variabel

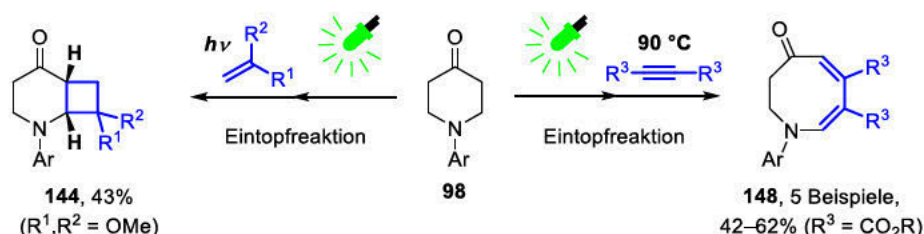
**Ausbeute:**  
59%<sup>b</sup>

**Produktivität:**  
3.54  $\mu\text{mol}/\text{min}$

**Abbildung 3.11:** Umsetzung der photokatalytischen Dehydrierung im Grammaßstab (links) und im kontinuierlichen Flussreaktor (rechts). <sup>a</sup>Isolierte Ausbeute. <sup>b</sup>Ausbeute per <sup>1</sup>H-NMR mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard.

Um den synthetischen Nutzen der photoredoxkatalysierten Dehydrierung zu demonstrieren, wurden UV-photochemische und thermische Folgereaktionen untersucht (Schema 3.41). Aus einer Reihe getesteter Alkene für die UV-Photocycloaddition des Enaminons **99a** erwiesen sich nur besonders

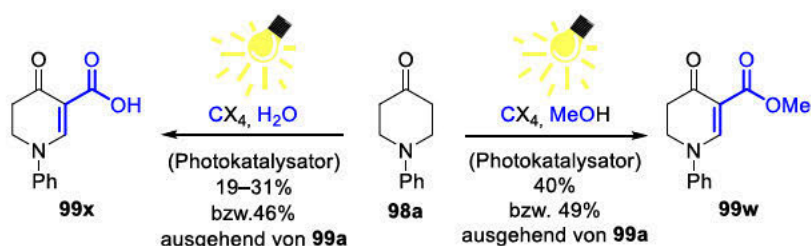
elektronenreiche Verbindungen wie Ketendimethylacetal (**140**) als geeignet (Abschnitt 3.3.5). Mit elektronenärmeren Alkenen verlief die Addition nur langsam oder gar nicht. Folglich war das mögliche Produktspektrum der Reaktion stark eingeschränkt. Die Cycloaddition mit **140** konnte jedoch im Rahmen einer teleskopierten Eintopfreaktion an die photoredoxkatalysierte Dehydrierung angeschlossen werden, sodass die direkte Synthese von 2-Azabicyclo[4.2.0]octan-5-onen wie **144** ausgehend von 4-Piperidonen (**98**) möglich war.



**Schema 3.41:** Anwendung der photokatalytischen Dehydrierung bei der Eintopfsynthese von 2-Azabicyclo[4.2.0]octan-5-onen wie **144** und 2,3-Dihydro-4-azocinonen **148**.<sup>[238]</sup>

Auf analoge Weise wurde an die photoredoxkatalysierte Dehydrierung eine thermische Alkin-Cycloaddition/Ringerweiterung angeschlossen (Abschnitt 3.3.6). Die so hergestellten 2,3-Dihydro-4-azocinone (**148**) hatte *E,E*-Geometrie, was durch CLIP-HSQMBC-NMR-Spektroskopie bestätigt wurde. Der Mechanismus der Ringerweiterung verläuft sehr wahrscheinlich über eine konrotatorische Ringöffnung zum *E,Z*-Derivat und anschließender Doppelbindungsisomerisierung. Die Reaktion gelang nur mit sehr elektronenarmen Alkinen, ermöglichte aber eine leichte und schnelle Synthese von sonst schwer zugänglichen achtlgliedrigen *N*-Heterocyclen.

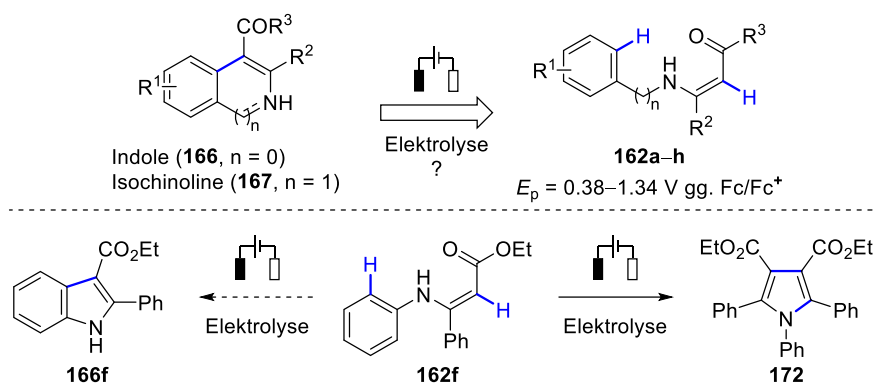
Durch die entwickelten Eintopfreaktionen wurde das Produktspektrum der photoredoxkatalysierten Dehydrierung auf 2-Azabicyclo[4.2.0]octan-5-one wie **144** und 2,3-Dihydro-4-azocinone (**148**) erweitert. Zudem wurde demonstriert, dass auf diese Weise die Synthese  $\alpha,\beta$ -funktionalisierter Amine möglich ist, was eine komplementäre Strategie zu den bekannten  $\alpha$ -Funktionalisierungen ist (Abschnitt 3.1.2). Analog zur im Abschnitt 2 entwickelten Eintopfsynthese wurde erneut gezeigt, wie Reaktionen, die auf unterschiedliche Weise induziert werden, miteinander gekoppelt werden können und dass photochemische Reaktionen aufgrund ihrer selektiven Induktion durch Strahlung für solche Zwecke besonders gut geeignet sind.



**Schema 3.42:** Lichtinduzierte Dehydrierung/Carboxylierung mit Tetrahalomethanen.

Als Alternative zur aeroben Dehydrierung wurde von [redacted] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit die lichtinduzierte Dehydrierung mit Tetrahalomethanen untersucht (Abschnitt 3.3.7). Diese dienen gleichzeitig als Oxidationsmittel und als Kohlenstoffquelle, sodass die direkte Synthese von Säuren wie **99x** und Estern wie **99w** möglich war (Schema 3.42). Der Einsatz eines Photokatalysators war dabei nicht zwingend notwendig. Es gelang jedoch nicht die Ausbeuten über ein moderates Maß hinaus anzuheben, was wahrscheinlich an den komplexen und noch nicht vollständig verstandenen Vorgängen bei der Bestrahlung von Tetrahalomethanen lag (Abschnitt 3.1.2). Da

mehrere Transformationen in einer Reaktion vereint wurden, stellte diese Methode dennoch eine der aktuell kürzesten Routen zur Synthese der gezeigten Beispiele dar.



**Schema 3.43:** Zusammenfassung der ersten Ergebnisse zur elektrochemischen Cyclisierung von Enaminonen (**162**) im Rahmen des Kooperationsprojekts XXXXXXXXXX.

Im Rahmen des Kooperationsprojekts XXXXXXXXXX wurden *N*-Aryl- und *N*-Benzylenaminone (**162a–h**) hergestellt die den beteiligten Arbeitsgruppen zur Entwicklung einer elektrochemischen Synthese von Indolen (**166**) und Isochinolinen (**167**) zur Verfügung gestellt wurden (Schema 3.43 und Abschnitt 3.3.8). Die elektrochemischen Eigenschaften der Verbindungen **162** wurden mittels Cyclovoltammetrie untersucht. Weiterhin wurden erste Versuche zur Cyclisierung anhand des Enaminons **162f** durchgeführt. Hierbei wurde die Kontrolle der Chemoselektivität als zentrale Herausforderung identifiziert. Anstelle des gewünschten Indols **166f** wurde durch Dimerisierung von **162f** als Hauptprodukt das Pyrrol **172** gebildet. Möglichkeiten zur Kontrolle der Selektivität und Vorschläge für den weiteren Projektverlauf wurden diskutiert.



## 4 Experimenteller Teil

### 4.1 Arbeitstechniken und Geräte

#### 4.1.1 Lösungsmittel und Chemikalien

Wenn nicht anders erwähnt, wurden alle kommerziell erworbenen Chemikalien und Lösungsmittel, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Die Schweinepankreaslipase (*porcine pancreatic lipase*, PPL) wurde von Sigma-Aldrich bezogen (Typ II, 100–500 U/mg (Olivenöl, 30 min Inkubation), 30–90 U/mg (Triacetin)). Die Photokatalysatoren Bengalrosa und Eosin Y wurden als Dinatriumsalze und Fluorescein als Säure eingesetzt. Rhodamin B und Rhodamin 6G wurden als Chloride eingesetzt. Bei Bedarf wurden Lösungsmittel wie folgt gereinigt: Dichlormethan und Dichlorethan wurde mehrere Stunden über Calciumhydrid unter Stickstoffatmosphäre zum Sieden erhitzt und vor Gebrauch destilliert. Furan, Toluol, Diethylether und MTBE wurden unter Zusatz von Benzophenon als Indikator bis zur Blaufärbung mehrere Stunden unter Stickstoffatmosphäre über Natrium zum Sieden erhitzt und vor Gebrauch destilliert. Die Reinigung von Tetrahydrofuran erfolgte analog unter Verwendung von Kalium als Trockenmittel. *tert*-Butanol wurde vor Gebrauch über Kalium getrocknet und destilliert. Aceton wurde über CaSO<sub>4</sub> getrocknet und vor Gebrauch destilliert. Größere Mengen (>100 mL) Ethylacetat wurde über KOH getrocknet, destilliert, über Molekularsieb 4Å gelagert und vor Gebrauch frisch destilliert. Größere Mengen Pyridin (>100 mL) wurden über KOH getrocknet, destilliert, über Molekularsieb 4Å gelagert und vor Gebrauch frisch destilliert. Acetonitril, kleinere Mengen EtOAc und Pyridin, DMF, DMSO, Triethylamin und Methanol wurden vom Hersteller in Gebinden mit Septum über Molekularsieb bezogen (AcroSeal®) und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Die für die Säulenchromatographie verwendeten Lösungsmittel Cyclohexan und Ethylacetat wurden in technischer Qualität bezogen und vor Gebrauch über eine 60 cm Vigreux-Kolonne destilliert. Lösungsmittel für die HPLC-MS wurden von *Fisher Scientific* bezogen und waren vom Reinheitsgrad *Optima™ LC/MS Grade*. Zur Entfernung von Säurespuren und Wasser wurde deuteriertes Chloroform über basischen Aluminiumoxid (Brockmann-Aktivitätsstufe I) und Natriumsulfat gelagert. Zum Entgasen von Lösungsmitteln wurde für 30 min Argon durch das im Ultraschallbad platzierte Lösungsmittel geleitet. Alternativ wurde die *freeze-pump-thaw*-Technik angewendet, bei der das Gefäß in drei Zyklen, abwechselnd eingefroren, evakuiert, aufgetaut und die Atmosphäre durch Argon ersetzt wurde. Lösungsmittel aus Reaktionslösungen wurde am Rotationsverdampfer bei einer Wasserbadtemperatur von 40 °C mit einer Membranpumpe entfernt. Die Entfernung hochsiedender Lösungsmittel oder die vollständige Trocknung von Substanzen erfolgte im Feinvakuum mit einer Drehschieberpumpe.

#### 4.1.2 Reaktionsführung

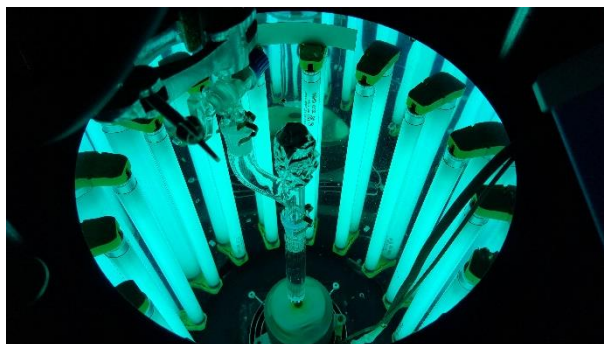
Reaktionen unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden unter Argon- oder Stickstoffatmosphäre in ausgeheizten Glasgeräten durchgeführt. Sofern nicht anders vermerkt, beziehen sich alle angegebenen Reaktionstemperaturen auf die Temperatur des jeweiligen Heiz- bzw. Kältebades. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie, HPLC-ESI-MS oder <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie.

## Photochemische Reaktionen: Aufbau und Strahlungsquellen

Photochemische Reaktionen unter UV-Strahlung wurden in ausgeheizten Quarzglasgefäßen durchgeführt. Reaktionen unter Einwirkung von sichtbarem Licht wurden in *DURAN*®-Gefäßen oder Glasröhrchen aus *AR-GLAS*® (10 mL, Innendurchmesser: 1.2 cm) der Firma *Schott* durchgeführt. Für photochemische Reaktionen wurden die folgenden Apparaturen verwendet:

a) **Rayonet-Reaktor:** *Rayonet RPR-100 Photochemical Reactor*® der Firma *Southern New England Ultraviolet Company* (S. N. E. Ultraviolet Co.), bestückt mit 16 zylindrisch angeordneten Lampen (Abbildung 4.1). Die Temperatur wurde durch einen eingebauten Ventilator konstant gehalten (Raumtemperatur). Zur Durchmischung des Reaktionsgemischs wurde ein nachträglich eingebauter Magnetrührer eingesetzt. Sofern nicht anders angegeben wurde alle Reaktionen unter Stickstoffatmosphäre bei einem leichten Stickstoffüberdruck in ausgeheizten Quarzglasgefäßen durchgeführt. Je nach Bedarf wurden die folgenden Lampen verwendet:

- Ushio, 8 W Niederdruck-Quecksilberdampf Lampe G8T5E UV-B ( $\lambda_{\max} \approx 306$  nm, UV-B)
- S. N. E. Ultraviolet Co., RPR-3500Å ( $\lambda_{\max} \approx 350$  nm, UV-A)



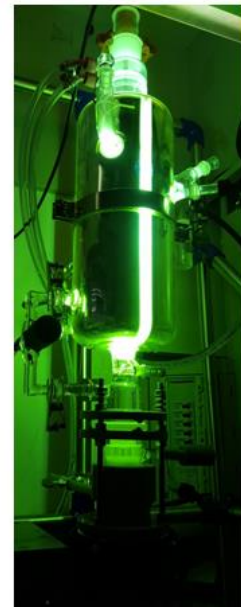
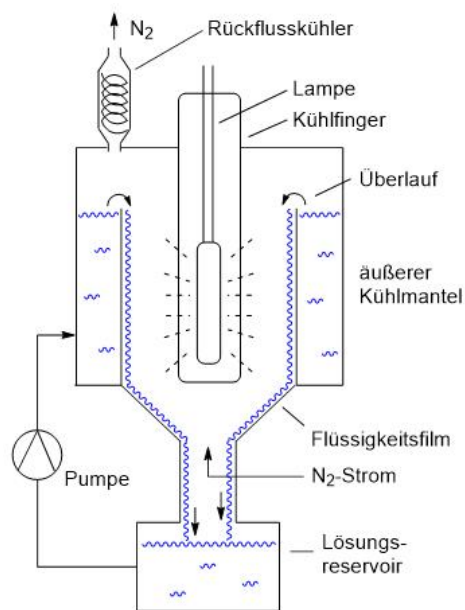
**Abbildung 4.1:** Exemplarische Bestrahlung einer Reaktion im Rayonet-Photoreaktor.

b) **UV-Batch-Reaktor (150 W):** UV-Apparatur 150 mL, mit Teflonläufer, Thermometereinsatz und Gaseinleitung (Artikel-Nr.: 15/10) von Hans und Thomas Schneider GbR Glasapparatebau (D-97892 Kreuzwertheim). Die Umwälzung der Reaktionslösung erfolgte durch einen magnetischen Teflonläufer im Gefäßboden, der mit einer Magnetrührplatte betrieben wurde und die Lösung über ein seitliches Steigrohr dem Kühlfinger mit der UV-Lampe zuführte (Abbildung 4.2). Die Tauchlampe TQ 150 (150 W Quecksilber-Mitteldruckstrahler, Art.-Nr. 13/30), der Kühlfinger aus Quarzglas und das Vorschaltgerät (Art.-Nr. 13/31) wurden ebenfalls von Hans und Thomas Schneider GbR Glasapparatebau bezogen. Die Kühlung der Lampe und des Reaktionsmediums erfolgte mit Kühlwasser.



**Abbildung 4.2:** UV-Batch-Reaktor mit Tauchlampe TQ 150 (150 W Quecksilber-Mitteldruckstrahler) in Betrieb.

c) **UV-Fallfilmreaktor (700 W):** Fallfilmphotoreaktor mit Flüssigkeitszwangsumwälzung von NORMAG Labor- und Prozesstechnik. Der Reaktor wurde mit einer UV-Lampe TQ 718 (700 W Quecksilber-Mitteldruckstrahler) und einem Kühlfinger aus Quarzglas betrieben (Abbildung 4.3). Die Kühlung der Lampe und des Reaktionsmediums erfolgte mit Kühlwasser. Die genaue Funktionsweise des Reaktors ist in Abschnitt 2.3.3 beschrieben.

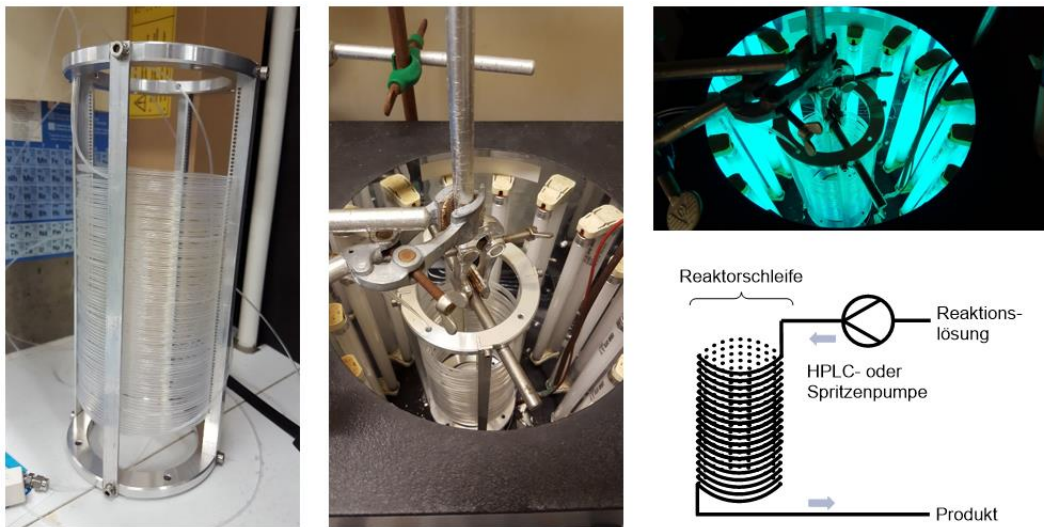


**Abbildung 4.3:** Links: Schematische Darstellung der Funktionsweise des UV-Fallfilmreaktors. Rechts: Fotos des Reaktors (die Fotos wurden beim Aufbau und Test des Reaktors gemacht, sodass nicht alle Bauteile gezeigt sind).

d) **Kontinuierlicher UV-Flussreaktor:** Die Reaktorschleife wurde im Rahmen der Promotion von Herrn Dr. Alexander Nauth konzipiert<sup>[149a]</sup> und bestand aus einer transparenten Kapillare aus FEP (*Fluorinated ethylene propylene*, Tetrafluorethylen-Hexafluorpropylen-Copolymer) die an einem zylinderförmigen Metallgestell befestigt war (Abbildung 4.4 links). Das bestrahlte Volumen der Reaktorschleife umfasste 17.5 mL. Für die Bestrahlungsexperimente in Abschnitt 2.3.3 wurde der Zylinder mittig in den Rayonet-Photoreaktor gehängt (Abbildung 4.4 mittig und rechts oben). Die Reaktionslösung wurde mit einer Doppelspritzenpumpe oder HPLC-Pumpe durch die Kapillare befördert. Bei Verwendung der Doppelspritzenpumpe wurde die beiden einzelnen Ströme vor Eintritt in die Reaktorschleife über ein

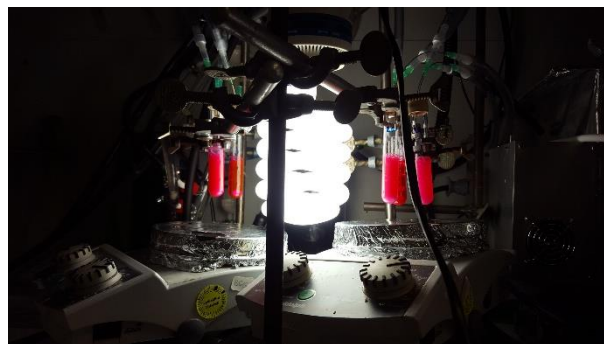
T-Stück vereint. Die angegebenen Flussraten setzten sich aus den Flussraten der einzelnen Spritzen additiv zusammen. Weitere Bestandteile des Reaktors waren:

- FEP-Schlauch: Innendurchmesser: 1.00 mm, Außendurchmesser: 1.59 mm bzw. 1/16“, bezogen von Chromatographie Handel Müller (Art.-Nr.: 701528)
- Spritzenpumpe: Aladdin AL4000 Doppelspritzenpumpe von World Precision Instruments
- Kanülen: HSW-ECO Luer Lock (Durchmesser: 1.60 mm, Länge: 35 mm)
- HPLC-Pumpe: WellChrom K-1001 von Knauer
- Klemmringverschraubungen der Firma Hy-Lok D: CUA-1 (Rohrverschraubung, gerade für 1/16“ Schlauch), CFS-1 (Klemmringe), CTA (Rohrverschraubung, T-Form)



**Abbildung 4.4:** Aufbau des UV-Flussreaktors: Die Reaktorschleife (links) wurde zur Bestrahlung in den Rayonet-Photoreaktor gehängt (mittig und rechts oben). Die Reaktionslösung wurde mit einer HPLC- oder Spritzenpumpe durch die Schleife befördert (rechts unten).

e) **CFL 105 W:** Energiesparlampe/Tageslichtlampe 10260 SYD von DynaSun (Sockel/Gewinde: E27, 105 W, 220–240 V): Das zu bestrahlende Reaktionsgefäß wurde in einem Abstand von ca. 5 cm zur Lampe platziert und die Reaktionslösung mit einem Magnetrührer gerührt. Bei einigen Reaktionen wurde über eine Kapillare ein konstanter Strom aus Sauerstoff durch die Reaktionslösung geleitet (siehe Abschnitt 3.3.1). Die entsprechenden Gefäße wurden mit einem Septum verschlossen und eine weitere Kapillare diente als Druckausgleich (Abbildung 4.5).



**Abbildung 4.5:** Exemplarische Bestrahlung mehrerer Reaktionsgefäße, die um eine 105 W CFL angeordnet wurden. In diesem Fall wurde zusätzlich ein konstanter Strom aus O<sub>2</sub> durch die Lösungen geleitet.

f) **RGB-LED-Streifen HP „high power“** (24 V, 29 W/m): Der LED-Streifen wurde von led-konzept.de bezogen (Artikel-Nr.: 11770). Zur Bestrahlung wurde ein Aufbau verwendet, der im Rahmen der

Promotion von Herrn Dr. Marco Nebe konzipiert wurde.<sup>[239]</sup> Das Reaktionsgefäß wurde in einem mit Aluminiumfolie umwickelten Glaszylinder (h = 10 cm,  $\phi$  = 10 cm) platziert auf dessen Innenseite 2.75 m des LED-Streifens befestigt wurde (Abbildung 4.6). Das Reaktionsgemisch wurde durch eine magnetische Rührplatte unterhalb des Zylinders durchmischt. Oberhalb wurde ein Ventilator befestigt, um die Temperatur konstant auf Raumtemperatur zu halten. Der Streifen konnte auf die jeweilige Farbe (in dieser Arbeit grün, blau oder weiß) eingestellt werden und wurde stets mit voller Helligkeit betrieben. Dabei ist zu beachten, dass die maximale Leistung (ca. 80 W bei 2.75 m) nur erreicht wird, wenn alle drei Farbkanäle aktiv sind (weiß). Bei einfarbiger Nutzung kann näherungsweise von einer Leistung von ca. 27 W ausgegangen werden. Die spektrale Verteilung ist auf dem Produktdatenblatt abgebildet, das auf der Seite des Herstellers zu finden ist.<sup>[166]</sup>

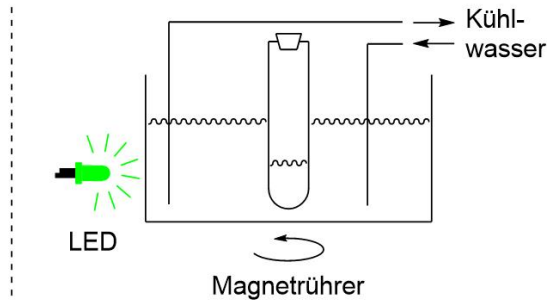
g) **Grüner LED-Streifen LP „low power“** (12 V, 4.8 W/m): Der LED-Streifen wurde ebenfalls von led-konzept.de bezogen (Artikel-Nr.: 10290) und der Aufbau war analog zu f), jedoch entsprachen 2.75 m einer Leistung von ca. 13 W. Die spektrale Verteilung ist auf dem Produktdatenblatt abgebildet, das auf der Seite des Herstellers zu finden ist.<sup>[166]</sup>



**Abbildung 4.6:** Exemplarischer Reaktionsaufbau für die Bestrahlung mit LED-Streifen. Links: Verschlussenes Röhrenchen. Rechts: Durchleiten eines O<sub>2</sub>-Stroms über eine Glaskapillare, die durch eine Schraubverbindung (Quickfit) gesteckt wurde. Der Schlauch auf der rechten Seite diente zur Abfuhr des Gasstroms.

h) **Blaue LED HP „high power“** (100 W, HPR40E-48K100BG (GaInN/GaN),  $\lambda$  = 462 nm  $\pm$  3 nm): Die LED wurde von der Firma *Huey Jann Electronic Industry CO, LTD., Taiwan* bezogen und in ein eigens angefertigtes Gehäuse mit Kühlkörper integriert. Der Abstand zum Reaktionsgefäß betrug ca. 5 cm. Oberhalb des Gefäßes wurde ein Ventilator befestigt, um die Temperatur konstant auf Raumtemperatur zu halten. Für besonders temperaturempfindliche Reaktionen wurde ein Kühlungssystem verwendet, dass zuvor im Rahmen der Promotion von Herrn Dr. Alexander Nauth entwickelt wurde.<sup>[149a]</sup> Die Reaktionsgefäße wurden in einem wassergefüllten und mit Aluminiumfolie umwickelten Aquarium, in einem Abstand von ca. 5 cm zur LED, platziert (Abbildung 4.7, rechts). Die Reaktionslösung wurde über einen Magnetrührer unterhalb des Aquariums gerührt. Das Wasser wurde mit handelsüblichen Aquariumpumpen durch zwei Rückflusskühler zirkuliert, die wiederum mit dem Kühlwasserkreislauf des Labors verbunden waren. Auf diese Weise wurde das Wasser im Aquarium konstant auf 20 °C gehalten. Entsprechende Reaktionen sind in dieser Arbeit mit dem Zusatz „Aquarium“ gekennzeichnet.

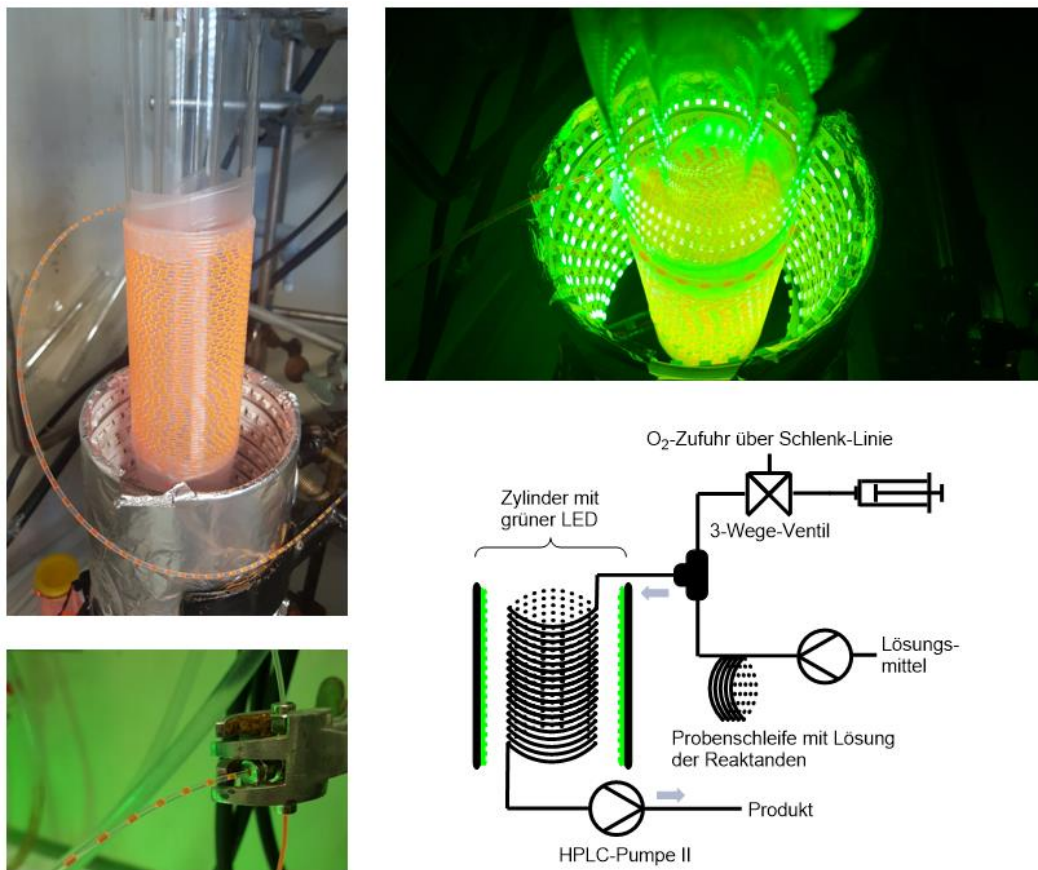
i) **Grüne LED HP „high power“** (100 W, HPR40E-43K100G (GaInN/GaN),  $\lambda$  = 520 nm  $\pm$  5 nm): Die LED wurde ebenfalls von der Firma *Huey Jann Electronic Industry CO, LTD., Taiwan* bezogen und der Aufbau und die Kühlung waren analog zu h).



**Abbildung 4.7:** Bestrahlung mit der grünen oder blauen LED HP (100 W): Links: Aufbau bei Kühlung mit oberhalb platziertem Ventilator (nicht gezeigt). Rechts: Schematische Darstellung der Kühlung mit Hilfe eines wassergefüllten Aquariums.

j) **Kontinuierlicher Flussreaktor für zweiphasige Reaktionen (Gas/Flüssigkeit):** Die Reaktorschleife des selbstgebauten kontinuierlichen Flussreaktors bestand aus einem Kühlfinger um den eine transparente Kapillare aus FEP (*Fluorinated ethylene propylene*, Tetrafluorethylen-Hexafluorpropylen-Copolymer) gewickelt wurde (Abbildung 4.8). Der Kühlfinger wurde mittig im Zylinder platziert, in dem der HP RGB-LED-Streifen befestigt war (siehe Punkt c) oben). Das bestrahlte Volumen der Schleife innerhalb des Zylinders fasste 9.6 mL. Das segmentierte Flussverhalten (Gas/Flüssigkeit) wurde über ein T-Stück erzeugt. Die genaue Funktionsweise des Reaktors ist in Abschnitt 3.3.4 beschrieben. Die folgenden Bauteile wurden verwendet:

- FEP-Schlauch: Innendurchmesser: 1.00 mm, Außendurchmesser: 1.59 mm bzw. 1/16“, bezogen von Chromatographie Handel Müller (Art.-Nr.: 701528)
- Spritzenpumpe: Aladdin AL4000 Doppelspritzenpumpe von World Precision Instruments
- Kanülen: HSW-ECO Luer Lock (Durchmesser: 1.60 mm, Länge: 35 mm)
- HPLC-Pumpen (2x): WellChrom K-1001 von Knauer
- 3-Wege-Ventil: Swagelok SS-41GXS2, 1/8“ Anschluss
- Injektionsventil für die Probenauftragsschleife: Rheodyne 7125 Sample Injector
- Klemmringverschraubungen der Firma Hy-Lok D: CUA-1 (Rohrverschraubung, gerade für 1/16“ Schlauch), CFS-1 (Klemmringe), CTA (Rohrverschraubung, T-Form)



**Abbildung 4.8:** Abbildungen des selbstgebauten kontinuierlichen Flussreaktors und dessen schematischer Aufbau (rechts unten).

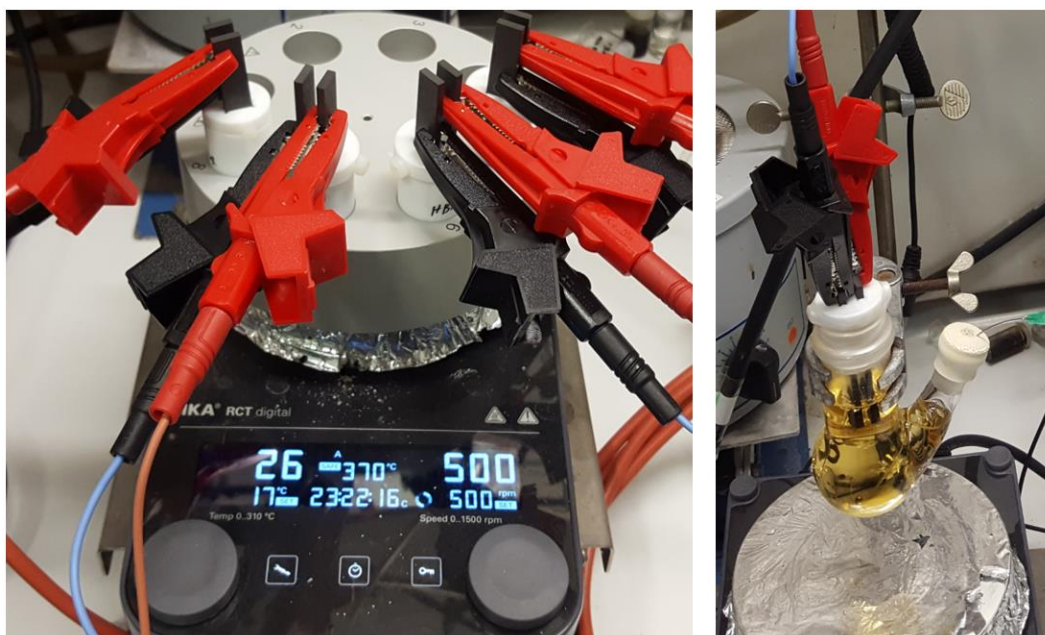
### Mikrowellenunterstützte Reaktionen

Mikrowellenunterstützte Reaktionen wurden mit dem Mikrowellengerät *Discover SP* der Firma *CEM* in 10 mL Druckbehältern durchgeführt. Die Messung der Temperatur erfolgte automatisch durch Infrarot-Messung am Gefäßboden. Der Druck wurde automatisch durch einen Piezo-Drucksensor am abgedichteten Druckbehälter gemessen. Die jeweiligen Parameter (Temperatur, Leistung, Zeit) sind bei den entsprechenden Reaktionen aufgeführt.

### Elektrochemische Reaktionen

Elektrochemische Reaktionen wurden in ungeteilten Zellen bei konstantem Strom (*constant current electrolysis*, CCE) mit einem Rohde&Schwarz R&S® HMP4040 programmierbaren Netzgerät (4 Kanäle, 384 W, 0–32 V, 10 A) durchgeführt. Graphitelektroden (electrode 0.7 graphite SK-50) wurden von IKA®-Werke GmbH & CO. KG bezogen. Ein dünnes Platinblech (99.9%, 22 × 88 × 0.1 mm) wurde von Ögussa bezogen und in der institutseigenen Werkstatt auf die korrekten Dimensionen (99.9%, 87 × 10 × 0.1 mm) zugeschnitten. Das zugeschnittene Platinblech wurde zur Verwendung um einen Teflonsteg (70 × 10 × 2.9 mm) gefaltet. Die RVC-Elektrode (*reticulated vitreous carbon foam*, 100 pores per linear inch)<sup>[240]</sup> war eine Leihgabe des Arbeitskreises von [REDACTED] und wurde als Duocel® von ERG Aerospace Corporation Oakland, CA, USA bezogen. Für Reaktionen mit max. 6 mL Volumen wurden Teflongefäße von IKA®-Werke GmbH & CO. KG eingesetzt. Die Teflongefäße wurden in einen hohlen Stahlblock eingesetzt der auf einem Magnetrührer platziert wurde (Abbildung 4.9, links). Reaktionen mit bis zu 40 mL Volumen wurden in Glasröhrchen oder Zweihalskolben durchgeführt

(Abbildung 4.9, rechts). Hierzu wurde die Teflonhalterung der Elektroden in ein Septum integriert. Alternativ wurden die Elektroden an Metallstäben befestigt und diese durch das Septum gestochen.



**Abbildung 4.9:** Reaktionsaufbau für die elektrochemischen Screeningreaktionen in 6 mL Teflongefäßen (links) und einem 50 mL Zweihalskolben (rechts).

### 4.1.3 Chromatographie

#### Dünnschichtchromatographie

Dünnschichtchromatographie wurde auf beschichteten Aluminiumplatten mit Fluoreszenzindikator vom Typ *DC Kieselgel 60 F<sub>254</sub>* oder *DC Aluminiumoxid 60 F<sub>254</sub>, neutral* der Firma Merck durchgeführt. Die Laufmittelgemische sind als Volumenverhältnisse angegeben. Die Visualisierung erfolgte durch UV-Strahlung der Wellenlänge 254 nm sowie durch Anfärben mit einer der folgenden Tauchlösungen und anschließendem Erhitzen mit einem Heißluftfön:

- 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagenz: Lösung aus 2,4-Dinitrophenylhydrazin (1 g), EtOH (25 mL), H<sub>2</sub>O (8 mL), konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 mL).
- Kaliumpermanganat-Reagenz: Lösung aus KMnO<sub>4</sub> (2 g), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 g), H<sub>2</sub>O (250 mL).
- Seebach-Reagenz: Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (1 g), H<sub>3</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub> (2.5 g), H<sub>2</sub>O (94 mL), konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (6 mL).
- Vanillin-Reagenz: Vanillin (1 g), MeOH (100 mL), konz. HOAc (12 mL), konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (4 mL).
- Dragendorff-Reagenz: Eine Lösung aus KI (10 g) in H<sub>2</sub>O (40 mL) und eine Lösung aus Bi(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (1.5 g) und Weinsäure (20 g) in H<sub>2</sub>O (80 mL) wurden vereinigt, ca. 15 Minuten gerührt und dann filtriert.
- Ninhydrin-Reagenz: Lösung aus Ninhydrin (0.3 g), konz. AcOH (2 mL), EtOH (100 mL).
- Ehrlich-Reagenz: Lösung aus *p*-Dimethylaminobenzaldehyd (1.0 g) in konz. HCl-Lsg. (50 mL) und MeOH (75 mL)

#### Säulenchromatographie

Die Reinigung von Substanzen mittels Säulenchromatographie erfolgte als Flashchromatographie unter Stickstoffüberdruck bei 0.2 bis 0.4 bar. Als mobile Phase dienten Lösungsmittelgemische aus Cyclohexan und Ethylacetat, deren Zusammensetzung als Volumenverhältnisse angegeben ist. Bei Bedarf wurde Triethylamin oder Methanol zugesetzt. Als stationäre Phase wurde Kieselgel der



Partikelgröße 35–70  $\mu\text{m}$  der Firma *Acros Organics* oder alternativ *Aluminiumoxid 90 neutral* ( $\text{pH } 7 \pm 0.5$ , Brockmann-Aktivitätsstufe I, Partikelgröße 50–200  $\mu\text{m}$ ) der Firma *Macherey-Nagel* eingesetzt. Automatisierte Flashchromatographie wurde mit einem *Isolera™ One-* oder *Isolera™ Four-*Chromatographiesystem der Firma *Biotage®* mit integriertem Diodenarray-Detektor unter Verwendung von *Biotage® SNAP KP-Sil*-Kartuschen durchgeführt.

### **Gaschromatographie**

Gaschromatographische Untersuchungen wurde an einem *Trace GC 2000*-Gaschromatographen der Firma *ThermoQuest* mit Autoinjektor und angeschlossenem *Finnigan Polaris GCQ/Plus* Elektroionisations-Massenspektrometer von *ThermoQuest* durchgeführt. Dabei wurde Helium mit einer Flussrate von 1.0 mL/min als Trägergas eingesetzt. Die Proben wurden als Lösungen in Chloroform oder MTBE in einer Konzentration von 1 mg/mL angesetzt.

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschuss der Verbindungen in Abschnitt 2.3.2 erfolgte mit einer *Astec® CHIRALDEX B-TA (Beta-Cyclodextrin-Trifluoracetyl)* chiralen Säule (20 m x 0.25 mm x 0.12  $\mu\text{m}$ ) unter Verwendung folgender Parameter: Einlasstemperatur: 50 °C, Temperatur der Transferlinie: 180 °C, Temperatur der Ionenquelle: 200 °C. Es wurde das folgende Temperaturprogramm eingesetzt: Initiale Ofentemperatur 90 °C für 3 min, gefolgt von einem Temperaturgradienten von 3 °C/min bis auf 140 °C, welche für 5 min gehalten wurde, gefolgt von einem Gradienten von 15 °C/min bis auf 90 °C, welche für 2 min gehalten wurde. Dabei wurden folgende Retentionszeiten für die jeweiligen Verbindungen erhalten: (-)-**51**:  $t_R = 21.5$  min, (+)-**51**:  $t_R = 21.2$  min.

#### **4.1.4 Massenspektrometrie**

##### **HPLC-ESI-MS**

Massenspektrometrische Analysen wurden an einem *Series 1200 HPLC*-System der Firma *Agilent Technologies* mit binärem Pumpensystem und UV-Diodenarraydetektor durchgeführt. Das System war mit einem *Agilent Technologies LC/MSD-Trap*-Massenspektrometer vom Typ *LC/MSD Ion Trap XCT 6300* mit Elektronensprayionisationsquelle (ESI) gekoppelt. Als Laufmittel wurden Gemische aus Acetonitril und Wasser (unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure) mit Flussraten von 0.5–1.0 mL/min eingesetzt. Als stationäre Phase diente eine *Ascentis Express C<sub>18</sub>*-Säule (Länge: 3 cm, Durchmesser: 2.1 mm, Partikelgröße: 2.7  $\mu\text{m}$ ) der Firma *Supelco* bei einer Säulenofentemperatur von 40 °C. Die gemessenen Signalintensitäten wurden in Prozent, bezogen auf das jeweils intensivitätsstärkste Signal angegeben. Die Proben wurden in einer Konzentration < 0.1 mg/mL in Acetonitril oder Acetonitril/Wasser (1:1) angesetzt.

##### **HR-ESI/APCI/APPI-MS**

Hochaufgelöste Massenspektren wurden in der Abteilung für Massenspektrometrie der zentralen Analytik des Instituts für Organische Chemie der *Johannes Gutenberg-Universität Mainz* gemessen. Die Proben wurden als Lösungen in Acetonitril in einer Konzentration < 0.1 mg/mL angesetzt. ESI-MS-Spektren wurden mit einem *Q-ToF-Ultima-3*-Gerät der Firma *Waters* mit Lockspray™-Interface aufgenommen. Alternativ wurde für ESI-, APCI- oder APPI-MS-Messungen ein *Agilent 6545 LC/Q-ToF-MS*-Gerät der Firma *Agilent Technologies* verwendet.

#### 4.1.5 Spektroskopie

##### NMR-Spektroskopie

NMR-Spektren wurden in der Abteilung für NMR-Spektroskopie der zentralen Analytik des Instituts für Organische Chemie unter Verwendung von Standardpulssequenzen bei 23 °C gemessen. Dabei kamen folgende Spektrometer für die angegebenen Experimente zum Einsatz:

- *Bruker Avance III HD 300* (Probenkopf: 5 mm BBFO mit z-Gradient und ATM):  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz),  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz), [ $^1\text{H}, ^1\text{H}$ ]-COSY, [ $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ ]-HSQC, [ $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ ]-HMBC.
- *Bruker Avance II 400* (Probenkopf: 5 mm BBFO mit z-Gradient und ATM):  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz),  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz), [ $^1\text{H}, ^1\text{H}$ ]-COSY, [ $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ ]-HSQC, [ $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ ]-HMBC.
- *Bruker Avance III HD 400* (Probenkopf: 5 mm BBFO-*SmartProbe* mit z-Gradient und ATM):  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz),  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz), [ $^1\text{H}, ^1\text{H}$ ]-COSY, [ $^1\text{H}, ^1\text{H}$ ]-NOESY, [ $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ ]-HSQC, [ $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ ]-HMBC.
- *Bruker Avance III HD 600* (Probenkopf: 5 mm TCI-*CryoProbe* mit z-Gradient und ATM):  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz),  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz), [ $^1\text{H}, ^1\text{H}$ ]-COSY, [ $^1\text{H}, ^1\text{H}$ ]-NOESY, [ $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ ]-HSQC, [ $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ ]-HMBC, [ $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ ]-CLIP-HSQMBC.

$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden unter  $^1\text{H}$ -Breitbandentkopplung gemessen. Die HSQC-Experimente wurden phasensensitiv durchgeführt (CH und  $\text{CH}_3$  positiv,  $\text{CH}_2$  negativ). Bei  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden die chemischen Verschiebungen in ppm relativ zu Tetramethylsilan (0 ppm) angegeben und auf das entsprechende Lösungsmittelsignal referenziert ( $\text{CDCl}_3$ :  $^1\text{H}$ -NMR  $\delta = 7.26$  ppm,  $^{13}\text{C}$ -NMR  $\delta = 77.16$  ppm;  $\text{DMSO}-d_6$ :  $^1\text{H}$ -NMR  $\delta = 2.50$  ppm,  $^{13}\text{C}$ -NMR  $\delta = 39.52$  ppm;  $\text{ACN}-d_3$ :  $^1\text{H}$ -NMR  $\delta = 1.94$  ppm,  $^{13}\text{C}$ -NMR  $\delta = 118.26$  ppm;  $\text{Benzen}-d_6$ :  $^1\text{H}$ -NMR  $\delta = 7.16$  ppm,  $^{13}\text{C}$ -NMR  $\delta = 128.06$  ppm;  $\text{Methanol}-d_4$ :  $^1\text{H}$ -NMR  $\delta = 3.31$  ppm,  $^{13}\text{C}$ -NMR  $\delta = 49.00$  ppm).<sup>[241]</sup> Die Spektren wurden mit der Software *MestReNova* der Firma *Mestrelab Research* ausgewertet. Die Phasen- und Grundlinienkorrektur wurde mit der in der Software integrierten Korrekturfunktion durchgeführt.

##### IR-Spektroskopie

IR-Spektren wurden an einem *Tensor 27-FT-IR*-Spektrometer mit Diamant-ATR-Einheit der Firma *Bruker* gemessen. Die Auswertung erfolgte mit der Software *Opus 7.2* oder *Opus 7.5* der Firma *Bruker*. Es wurde jeweils eine Auswahl der charakteristischsten bzw. intensitätsstärksten Banden angegeben.

##### UV/Vis-Spektroskopie

UV/Vis-Absorptionsspektren wurden an einem *Evolution 201*-Spektrometer der Firma *Thermo Fisher Scientific* aufgenommen. Die Schichtdicke der verwendeten Quarzküvette betrug 1 cm.

#### 4.1.6 Sonstige Geräte

##### Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur vom Typ *KSP1N* der Firma *A. Krüss Optronic* gemessen.

##### Polarimetrie

Zur Drehwertbestimmung optisch aktiver Verbindungen wurde ein *Perkin-Elmer* Polarimeter vom Typ *241* verwendet. Die Messwerte wurden unter Verwendung einer Quarzküvette (Weglänge: 10 cm, Lösungsmittelvolumen: 1 mL) bei den Wellenlängen  $\lambda = 546$  nm und  $\lambda = 578$  nm mittels einer

Quecksilberdampfampe aufgenommen. Zur Bestimmung des spezifischen Drehwerts  $[\alpha]_D^T$  wurden die gemessenen Werte durch Anwendung der ersten Näherung der Drudeschen Formel auf die Wellenlänge der Natrium-D-Linie extrapoliert.<sup>[242]</sup> Messtemperatur, Lösungsmittel und Probenkonzentration  $c$  (in g/100 mL) sind bei den jeweiligen Verbindungen angegeben.

### Cyclovoltammetrie

Cyclovoltammetrische Analysen wurden mit einem Autolab PGSTAT204 Potentiostaten/Galvanostaten von Metrohm Autolab B. V. mit einer Pt-Arbeits Elektrode, einem Pt-Draht als Gegenelektrode und einer Ag/AgCl (3 M KCl) Referenzelektrode durchgeführt und der zugehörigen Software Nova 2.1.4 ausgewertet. Alle Proben wurden bei einer Konzentration von 0.001 M im angegebenen Lösungsmittel mit  $n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$  (0.1 M) als Leitsalz und einer Scanrate von  $100 \text{ mV s}^{-1}$  gemessen. Die Referenzierung auf das Ferrocen/Ferrocenium-Redoxpaar erfolgte durch Aufnahme von dessen Cyclovoltammogramm unter den gleichen Bedingungen wie die zu referenzierende Probe. Das Halbstufenpotential wurde aus der Differenz der Peakpotentiale ermittelt.

#### 4.1.7 Computerchemie

Die computerchemischen Berechnungen in Abschnitt 3.3.3 wurden von [REDACTED] durchgeführt. Für die Konformerensuche wurde die Software Spartan'10 von Wavefunction Inc. verwendet.<sup>[243]</sup> DFT-Berechnungen wurden mit Gaussian 16, Rev. A.03. von Gaussian Inc. durchgeführt.<sup>[244]</sup> Das B3LYP-Funktional<sup>[245]</sup> wurde in Verbindung mit dem 6-311+G(d,p) Pople Basissatz<sup>[246]</sup> und IEFPCM-Solvatisierung<sup>[247]</sup> für DMF verwendet. Die gefundenen Strukturen wurden mittels Frequenzrechnungen als lokale Minima identifiziert.<sup>[238]</sup> Die Eingabebefehle und die Koordinaten im xyz-Format sind in der gemeinsam verfassten Publikation zu finden.<sup>[238]</sup>

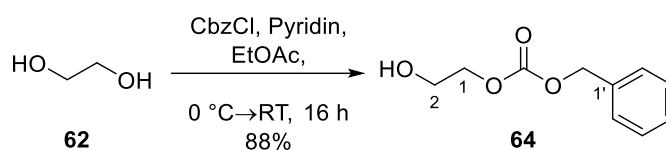


## 4.2 Versuchsvorschriften und Analytische Daten

Versuche in diesem Abschnitt, die in gemeinsamer Arbeit mit [REDACTED], von [REDACTED] im Rahmen eines betreuten Forschungsmoduls, von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit oder von [REDACTED] [REDACTED] durchgeführt wurden, sind durch entsprechende Verweise gekennzeichnet.

### 4.2.1 Vorschriften zu Abschnitt 2.3

#### Benzyl(2-hydroxyethyl)carbonat (**64**)



Zu einer Lösung von Ethylenglycol (**62**, 12.4 g, 200 mmol, 10 Äq.) und Pyridin (1.74 g, 22.0 mmol, 1.1 Äq.) in abs. EtOAc (100 mL) wurde bei 0 °C Chlorameisensäurebenzylester (3.42 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) zutropft. Das Gemisch wurde für 16 h weiter gerührt, wobei es sich auf RT erwärmte. Es wurde 0.1 M HCl-Lösung (100 mL) zugegeben, die Phasen getrennt, die organische Phase mit H<sub>2</sub>O (100 mL) und ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, anschließend über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Cbz-geschützte Glycol **64** konnte ohne weitere Reinigung eingesetzt werden. Bei Bedarf war jedoch eine Reinigung durch Destillation (128 °C/0.4 mbar, 79%) möglich.

**Ausbeute:** 3.45 g (17.6 mmol, 88%, Rohprodukt), farbloses Öl, C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> (196.20 g/mol).

Für analytische Zwecke wurde eine Probe des Rohprodukts durch Flashchromatographie an Silicagel gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:1→1:1):

**DC:**  $R_f = 0.41$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:1), 0.21 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:1).

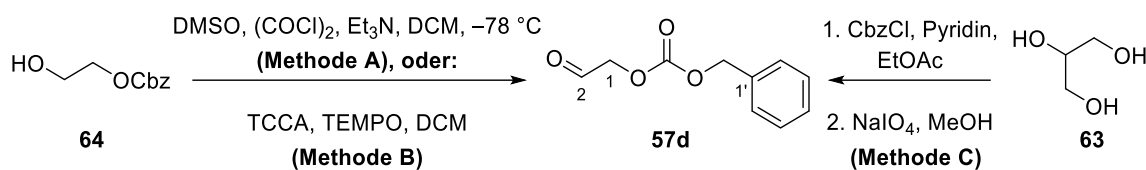
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 7.44–7.30 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 5.17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.31–4.23 (m, 2H, H1), 3.88–3.80 (m, 2H, H2), 2.12 (s, 1H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 155.4 (OCOO), 135.1 (C1'), 128.8 (C2', C4', C6'), 128.5 (C3', C5'), 70.0, 69.6 (C1, CH<sub>2</sub>Ph), 61.1 (C2).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1743, 1455, 1393, 1256, 1073, 1001, 865, 789, 754, 698.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 91.2 (50.8) [PhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 219.0 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

## Benzyl(2-oxoethyl)carbonat (57d)



**Methode A:** Methode A basiert auf einer Swern-Oxidation des Alkohols **64** und wurde ausschließlich von [REDACTED] durchgeführt, weshalb an dieser Stelle auf die Versuchsvorschrift in der gemeinsam verfassten Publikation verwiesen wird.<sup>[39]</sup>

**Methode B:** In Anlehnung an eine Methode von De Luca *et al.*<sup>[68]</sup> wurde Trichlorisocyanursäure (TCCA, 4.87 g, 21.0 mmol, 1.05 Äq.) zu einer Lösung von **64** (3.92 g, 20.0 mmol, 1.00 Äq.) in abs. DCM (40 mL) gegeben und das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt. Es wurde TEMPO (31.0 mg, 0.200 mmol, 0.01 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 15 min gerührt und auf RT erwärmt. Anschließend wurde über Celite® filtriert, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand durch Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:1) gereinigt (Ausbeute: 2.37 g, 61%, über 2 Stufen).<sup>8</sup>

**Methode C:** Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Glycerin (**63**, 214 mL, 2.93 mol, 10 Äq.) und Pyridin (26.0 mL, 0.312 mol, 1.1 Äq.) in abs. EtOAc (700 mL) wurde Chlorameisensäurebenzylester (41.7 mL, 50.0 g, 0.293 mol, 1.0 Äq.) über einen Zeitraum von 15 min zugetropft. Das Gemisch wurde für 16 h mit einem KPG-Rührer gerührt, wobei es sich auf RT erwärmte. Es wurde mit 0.1 M HCl-Lösung (400 mL) und H<sub>2</sub>O (400 mL) gewaschen, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt (56.1 g) wurde in Anlehnung an eine Methode von Nishizono *et al.*<sup>[248]</sup> in MeOH (600 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und portionsweise NaIO<sub>4</sub> (79.6 g, 0.372 mol) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 16 h bei RT gerührt. Es wurde filtriert, unter reduziertem Druck eingeeengt und erneut filtriert (3x). Der Rückstand wurde in MTBE (400 mL) gelöst und mit H<sub>2</sub>O (200 mL) und ges. NaCl-Lsg. (200 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde im Feinvakuum fraktioniert destilliert. Als erste Fraktion wurde etwas Benzylalkohol (295 mg, 60–80 °C/0.3 mbar) erhalten. Als zweite Fraktion (105 °C/0.2 mbar) wurde das Produkt **57d** (31.8 g, 164 mmol, 56% über 2 Stufen) erhalten.

**Ausbeute:** siehe oben, farbloses Öl (erstarrte im Eisfach bei –24 °C), C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (194.19 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.54 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:2), 0.33 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:1).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 9.64 (t, J = 0.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.43–7.33 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 5.22 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.69 (d, J = 0.6 Hz, 2H, H<sub>1</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 195.6 (C<sub>2</sub>), 154.8 (OCOO), 134.8 (C<sub>1</sub>'), 128.9 (C<sub>4</sub>'), 128.8 (C<sub>2</sub>', C<sub>6</sub>'), 128.5 (C<sub>3</sub>', C<sub>5</sub>'), 71.3 (C<sub>1</sub>), 70.6 (PhCH<sub>2</sub>).

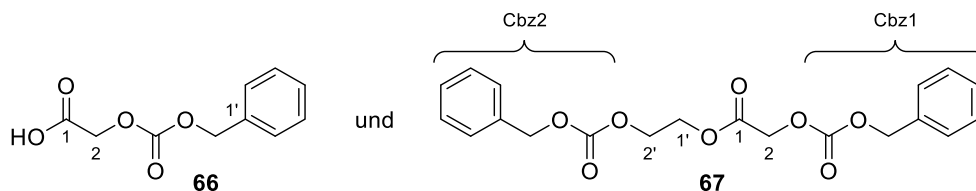
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1748, 1498, 1455, 1386, 1265, 1143, 965, 909, 788, 754, 698.

**ESI-MS:** m/z (%) = 91.3 (16.8) [PhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 235.1 (100) [M+H<sub>2</sub>O+Na]<sup>+</sup>, 429.1 (60.4) [2M+H<sub>2</sub>O+Na]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[249]</sup>

<sup>8</sup> Die Arbeiten an diesem Versuch wurden gemeinsam mit [REDACTED] durchgeführt.

**2-(((Benzyloxy)carbonyl)oxy)essigsäure (66) und  
2-(((Benzyloxy)carbonyl)oxy)ethyl-2-(((benzyloxy)carbonyl)oxy)acetat (67)**



Im Rahmen der Strukturaufklärung möglicher Nebenprodukte bei der Synthese des Aldehyds **57d** ausgehend vom Alkohol **64** nach Methode B (*vide supra*) wurde eine Probe von 519 mg des Rohprodukts von **57d** durch Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 4:1) gereinigt. Dabei wurden 14 mg des Dimers **67**, 6 mg der Säure **66** und 349 mg des Aldehyds **57d** erhalten. Von den Verbindungen **66** und **67** wurden nur die zur Strukturaufklärung nötigen NMR-spektroskopischen Daten aufgenommen.

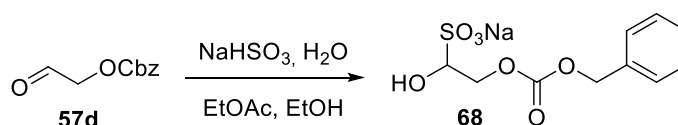
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 66:** δ (ppm) = 7.41–7.33 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 5.22 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.70 (s, 2H, H<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 66:** δ (ppm) = 172.4 (C1), 154.8 (OCOO), 134.8 (C1'), 128.9 (C4'), 128.8 (C3', C5'), 128.5 (C2', C6'), 70.6 (PhCH<sub>2</sub>), 63.0 (C2).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 67:** δ (ppm) = 7.41–7.33 (m, 10H, H<sup>Ar</sup>), 5.20 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub> (Cbz1)), 5.17 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub> (Cbz2)), 4.65 (s, 2H, H<sub>2</sub>), 4.43–4.38 (m, 2H, H1'), 4.38–4.34 (m, 2H, H2').

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 67:** δ (ppm) = 167.4 (C1), 155.0 (CO (Cbz2)), 154.8 (CO (Cbz1)), 135.0 (*ipso*-C (Cbz2)), 134.9 (*ipso*-C (Cbz1)), 128.8, 128.8 (*m*- und *p*-C (Cbz1 und Cbz2)), 128.5 (*o*-C (Cbz2)), 128.4 (*o*-C (Cbz1)), 70.4 (PhCH<sub>2</sub> (Cbz1)), 70.1 (PhCH<sub>2</sub> (Cbz2)), 65.3 (C2'), 63.4 (C2), 63.1 (C1').

**Natrium-2-(((Benzyloxy)carbonyl)oxy)-1-hydroxyethan-1-sulfonat (68)**



In Anlehnung an eine Methode von Kjell *et al.*<sup>[73]</sup> wurde der rohe Aldehyd (**57d**, 1.84 g, 9.48 mmol, 1.0 Äq.) in EtOAc (10 mL), EtOH (6 mL) und H<sub>2</sub>O (2 mL) gelöst und NaHSO<sub>3</sub> (1.18 g, 11.4 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h auf 40 °C erhitzt und über Nacht bei RT stehen gelassen. Am nächsten Tag wurde filtriert und der Rückstand mit EtOH (2 x 10 mL) und Et<sub>2</sub>O (2 x 10 mL) gewaschen und an der Luft getrocknet.

**Ausbeute:** 2.11 g (7.07 mmol, 75%), farbloser Feststoff, C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NaO<sub>7</sub>S (298.24 g/mol).

**Smb.:** > 350 °C, zunehmende Dunkelfärbung ab 173.5 °C.

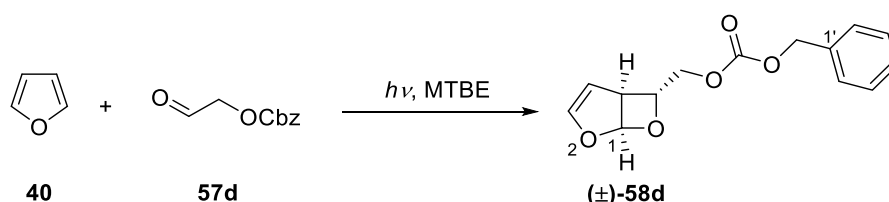
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 7.43–7.31 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 5.82 (dd, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1H, OH), 5.13 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.41 (d-*pseudo*-t, <sup>2</sup>J = 10.6 Hz, <sup>3</sup>J ≈ 1.5 Hz, <sup>4</sup>J ≈ 1.5 Hz, 1H, H2a), 4.10 (ddd, <sup>3</sup>J = 9.4, 5.7, 1.5 Hz, 1H, H1), 4.01 (dd, <sup>2</sup>J = 10.6 Hz, <sup>3</sup>J = 9.4 Hz, 1H, H2b).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 154.6 (OCOO), 135.6 (C1'), 128.5 (C3', C5'), 128.3 (C4'), 128.2 (C2', C6'), 80.8 (C1), 69.2 (C2), 68.8 (PhCH<sub>2</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1749, 1268, 1245, 1183, 1143, 1044, 950, 698, 648, 619, 559.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 299.3 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 321.2 (95.8) [M+Na]<sup>+</sup>.

**exo-2,7-Dioxabicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl)methylbenzylcarbonat ((±)-58d)**



In einem 10 mL Quarzglasröhrchen wurden der geschützte Aldehyd (**57d**, 194 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und Furan (**40**, 340 mg, 5.00 mmol, 5.0 Äq.) in MTBE (5 mL) gelöst und das Reaktionsgemisch unter Rühren bei RT und N<sub>2</sub>-Atmosphäre für 20 h im Rayonet-Photoreaktor bestrahlt ( $\lambda_{\text{max}} \approx 306$  nm). Das Lösungsmittel und überschüssiges Furan wurden unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand bei Bedarf durch Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 5:1) gereinigt.<sup>9</sup>

**Ausbeute:** 244 mg (0.930 mmol, 93%), farbloses Öl (erstarrte teilweise im Eisfach bei -24 °C), C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> (262.26 g/mol).

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.55 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:1), 0.26 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.41–7.34 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 6.60 (d-*pseudo-t*, <sup>3</sup>*J* = 2.9 Hz, <sup>4</sup>*J* ≈ 1.0 Hz, 1H, H3), 6.28 (d-*pseudo-t*, <sup>3</sup>*J* = 4.3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.0 Hz, 1H, H1), 5.31 (*pseudo-t*, <sup>3</sup>*J* ≈ 2.9 Hz, 1H, H4), 5.20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.71–4.66 (m, 1H, H6), 4.39 (dd, *J* = 12.1, 3.5 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.28 (dd, *J* = 12.1, 3.5 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.63 (d-*pseudo-td*, <sup>3</sup>*J* = 4.3 Hz, <sup>3</sup>*J* ≈ 2.9 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.0 Hz, 1H, H5).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 154.9 (CO), 148.3 (C3), 134.9 (C1'), 128.5 (C3', C4', C5'), 128.3 (C2', C6'), 107.8 (C1), 103.5 (C4), 87.7 (C6), 69.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 68.7 (CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 46.4 (C5).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1747, 1455, 1394, 1263, 1134, 1078, 1048, 956, 910, 788, 739, 698.

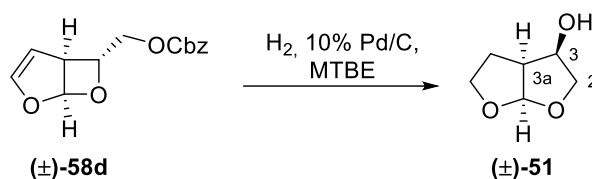
**ESI-MS:** *m/z* (%) = 285.0 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** *m/z* ber. für [C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>5</sub>]<sup>+</sup> 285.0739, gef.: 285.0742.

<sup>9</sup> Die Arbeiten an diesem Versuch wurden gemeinsam mit [REDACTED] durchgeführt.



### *anti*-Hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol ((±)-**51**)



Das Cycloaddukt **58d** (262 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) wurde in MTBE (10 mL) gelöst und 10% Pd/C (21.0 mg, 0.020 mmol Pd, 0.02 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde evakuiert und über eine Hydrierblase mit H<sub>2</sub> geflutet (3x) und das Reaktionsgemisch anschließend bis zum vollständigen Umsatz bei RT gerührt (ca. 24 h). Es wurde über Celite® filtriert, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand durch Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:1) gereinigt.<sup>10</sup>

**Ausbeute:** 117 mg (0.900 mmol, 90%), farbloses Öl, C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (130.14 g/mol).

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.31 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:4), 0.15 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 5.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H6a), 4.41 (*pseudo*-q, <sup>3</sup>*J* ≈ 7.2 Hz, 1H, H3), 4.02–3.79 (m, 3H, H2a, H5), 3.60 (dd, *J* = 9.1, 7.2 Hz, 1H, H2b), 2.84 (dddd, *J* = 10.1, 7.2, 5.2, 2.6 Hz, 1H, H3a), 2.49 (s, 1H, OH), 2.30 (dd-*pseudo*-t, <sup>2</sup>*J* = 12.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz, <sup>3</sup>*J* ≈ 2.6 Hz, 1H, H4a), 1.85 (d-*pseudo*-td, <sup>2</sup>*J* = 12.9 Hz, <sup>3</sup>*J* ≈ 10.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, 1H, H4b).

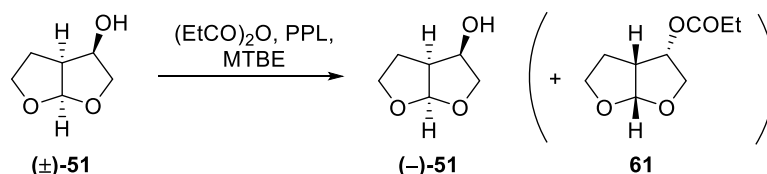
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 109.6 (C6a), 73.1 (C2), 70.9 (C3), 70.0 (C5), 46.6 (C3a), 25.0 (C4).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3410, 2959, 2882, 1660, 1452, 1264, 1127, 1103, 1073, 1004, 923.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 153.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 131.1 (28) [M+H]<sup>+</sup>, 113.2 (49) [M – OH]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[55b]</sup>

### (*3R,3aS,6aR*)-Hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol ((-)-**51**)



Zu einer Lösung von **(±)-51** (130 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) in MTBE (10 mL) wurde PPL (13 mg, 10% w/w) und Propionsäureanhydrid (130 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 22 h bei RT gerührt. Anschließend wurde über Celite® filtriert, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand durch Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:1) gereinigt.<sup>11</sup>

**Ausbeute:** 49.5 mg (0.380 mmol, 38%, farbloses Öl, C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (130.14 g/mol).

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.31 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:4), 0.15 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:1).

<sup>10</sup> Die Arbeiten an diesem Versuch wurden gemeinsam mit [REDACTED] durchgeführt.

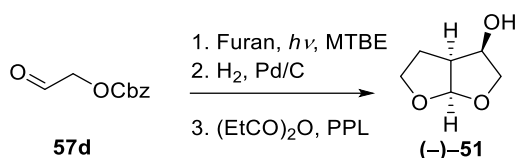
<sup>11</sup> Die Arbeiten an diesem Versuch wurden gemeinsam mit [REDACTED] durchgeführt.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{25} = -11.5^\circ$  ( $c = 1.24$ , MeOH), Lit.<sup>[53b]</sup>:  $[\alpha]_D^{23} = -11.9^\circ$  ( $c = 1.24$ , MeOH).

**ee:** 99% (Chirale GC).

Die NMR-, IR- und ESI-MS-Spektren stimmen mit denen der racemischen Verbindung ( $\pm$ )-**51** und denen aus der Literatur überein.<sup>[53b]</sup> Der Ester **61** wurde in diesem Zusammenhang nicht isoliert.

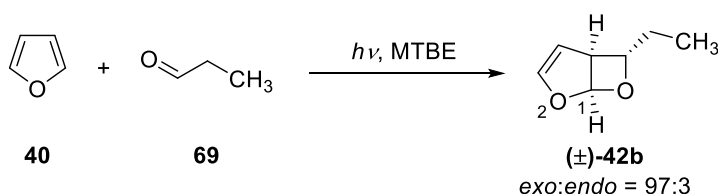
#### Allgemeine Versuchsvorschrift A für die Eintopfsynthese von (-)-**51**:



Der Cbz-geschützte Aldehyd **57d** (1.94 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) und Furan (**40**, 3.40 g, 50.0 mmol, 5.00 Äq.) wurden in einem Quarzglasgefäß in MTBE (20 mL) gelöst und bei RT unter  $N_2$ -Atmosphäre im Rayonet-Photoreaktor bis zum vollständigen Umsatz von **57d** (DC, ca. 36 h) bestrahlt ( $\lambda_{max} \approx 306$  nm). Überschüssiges Furan (**40**) wurde unter reduziertem Druck entfernt und 10% Pd/C (212 mg, 0.200 mmol Pd, 0.02 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde evakuiert und über eine Hydrierblase mit  $H_2$  geflutet (3x) und das Reaktionsgemisch anschließend bis zum vollständigen Umsatz bei RT gerührt (ca. 36 h). Anschließend wurde das Reaktionsgefäß mit Argon geflutet und PPL (194 mg, 10% w/w) und Propionsäureanhydrid (13.0 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 72 h bei RT gerührt. Anschließend wurde über Celite<sup>®</sup> filtriert, das Lösungsmittel des Filtrats unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand durch Flashchromatographie ( $SiO_2$ , CyH/EtOAc 1:1) gereinigt.<sup>12</sup>

**Ausbeute:** 455 mg (3.50 mmol, 35%), farbloses Öl,  $C_6H_{10}O_3$  (130.14 g/mol).

#### exo-6-Ethyl-2,7-dioxabicyclo[3.2.0]hept-3-en (( $\pm$ )-**42b**)



Die Reaktion von **40** mit **69** zu ( $\pm$ )-**42b** diente im Rahmen der Versuche im Abschnitt 2.3.3 als Testreaktion zur Evaluierung des Fallfilmreaktors und des kontinuierlichen Flussreaktors. Exemplarische Reaktionsbedingungen am Beispiel des Flussreaktors waren wie folgt: Eine Lösung von Propanal (**69**, 2.90 g, 50.0 mmol, 1.0 Äq.) und abs. Furan (**40**, 18.1 mL, 250 mmol, 5.0 Äq.) in abs. MTBE (30 mL) wurde mit einer HPLC- oder Spritzenpumpe durch die in den Rayonet-Reaktor gehängte Reaktorschleife (Abbildung 4.4, Volumen = 17.5 mL) gepumpt und bei  $\lambda_{max} \approx 306$  nm bestrahlt (Aufenthaltszeit  $t_R = 15$  h, Umsatz > 99%). Das Reaktionsgemisch wurde in einem Kolben gesammelt und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Eine Probe des Rohprodukts von ( $\pm$ )-**42b**

<sup>12</sup> Die Arbeiten an diesem Versuch wurden gemeinsam mit [REDACTED] durchgeführt.

wurde für analytische Zwecke durch Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc/NEt<sub>3</sub> 100:1:1) gereinigt und ergab 241 mg (1.91 mmol) eines farblosen Öls (C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>, 126.16 g/mol).

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.54 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 5:1 + 1% NEt<sub>3</sub>), 0.25 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc/NEt<sub>3</sub> 100:1:1).

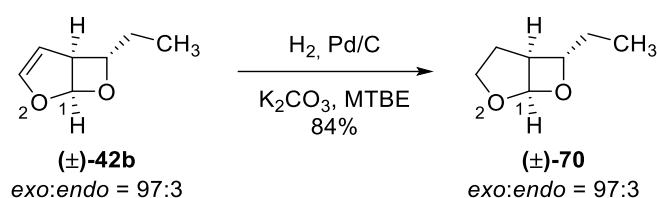
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 6.61 (d-*pseudo*-t, <sup>3</sup>*J* = 3.0 Hz, <sup>4</sup>*J* ≈ 1.0 Hz, 1H, H3), 6.27 (d-*pseudo*-t, <sup>3</sup>*J* = 4.3 Hz, <sup>4</sup>*J* ≈ 1.0 Hz, 1H, H1), 5.31 (*pseudo*-t, <sup>3</sup>*J* ≈ 3.0 Hz, 1H, H4), 4.48 (tdd, *J* = 6.5, 3.0, 1.0 Hz, 1H, H6), 3.42 (d-*pseudo*-td, <sup>3</sup>*J* = 4.3 Hz, <sup>3</sup>*J* ≈ 3.0 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.0 Hz, 1H, H5), 1.94–1.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 148.1 (C3), 108.0 (C1), 104.4 (C4), 93.6 (C6), 48.5 (C5), 30.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 8.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 185.1 (28.8) [M+2H<sub>2</sub>O+Na]<sup>+</sup>, 167.3 (100) [M+H<sub>2</sub>O+Na]<sup>+</sup>, 127.7 (11.7) [M+H]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[76]</sup>

### **exo-6-Ethyl-2,7-dioxabicyclo[3.2.0]heptan ((±)-70)**



Das Cycloaddukt (±)-**42b** (147 mg, 1.17 mmol, 1.0 Äq.) wurde zusammen mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (81 mg, 0.58 mmol, 0.5 Äq.) und Pd/C (7.4 mg, 5% w/w) in MTBE (10 mL) suspendiert. Das Reaktionsgefäß wurde evakuiert und über eine Hydrierblase mit H<sub>2</sub> geflutet (3x) und das Reaktionsgemisch anschließend bis zum vollständigen Umsatz bei RT gerührt (ca. 40 h). Es wurde über Celite® filtriert und das Lösungsmittel des Filtrats unter reduziertem Druck entfernt. Eine Probe des Rückstands wurde für analytische Zwecke durch Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 5:1 + 1% NEt<sub>3</sub>) gereinigt.

**Ausbeute (Rohprodukt):** 126 mg (0.983 mmol, 84%), farbloses Öl, C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (128.17 g/mol).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 5.86 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H1), 4.29–4.19 (m, 2H, H3), 4.01 (td, *J* = 6.5, 3.9 Hz, 1H, H6), 3.02 (d-*pseudo*-t, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, <sup>3</sup>*J* ≈ 3.9 Hz, 1H, H5), 1.90–1.64 (m, 4H, H4, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

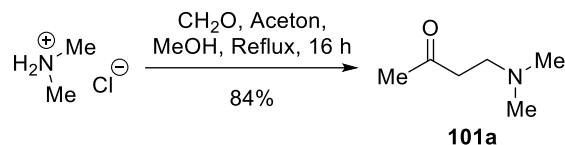
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 106.0 (C1), 83.1 (C6), 67.7 (C3), 45.8 (C5), 29.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.9 (C4), 8.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 169.2 (100) [M+H<sub>2</sub>O+Na]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen näherungsweise mit denen aus der Literatur überein, die in CCl<sub>4</sub> gemessen wurden.<sup>[250]</sup>

#### 4.2.2 Vorschriften zu Abschnitt 3.3.1

##### 4-(Dimethylamino)butan-2-on (**101a**)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Wilds *et al.*<sup>[147a]</sup> wurden Dimethylammoniumchlorid (14.8 g, 0.182 mol, 1.00 Äq.) und Paraformaldehyd (7.67 g, 0.256 mol, 1.41 Äq.) in Aceton (70 mL, 0.934 mol, 5.13 Äq.) und Methanol (9 mL) suspendiert und mit konz. HCl-Lsg. (5 Tropfen) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde unter Eiskühlung eine Lösung aus NaOH (7.6 g) in H<sub>2</sub>O (35 mL) zugetropft. Es wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (2 x 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.<sup>13</sup>

**Ausbeute:** 17.6 g (0.153 mol, 84%), leicht gelbliches Öl, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NO (115.18 g/mol).

**DC:**  $R_f = 0.21$  (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 2.57–2.54 (m, 4H, H3, H4), 2.19 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.14 (s, 3H, H1).

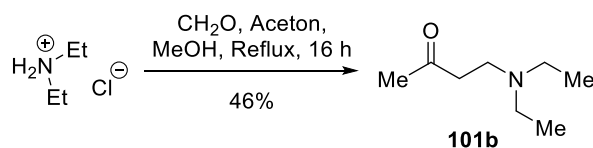
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 208.0 (C2), 54.0 (C4), 45.9, 45.5 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 42.1 (C3), 30.2 (C1).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2946, 2820, 2769, 1710, 1462, 1358, 1266, 1178, 1041, 866.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = Mittels des oben beschriebenen ESI-Massenspektrometers konnten nur Fragmente beobachtet werden.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[251]</sup>

##### 4-(Diethylamino)butan-2-on (**101b**)



Verbindung **101b** wurde analog zur Synthese von **101a**, in Anlehnung an eine Vorschrift von Wilds *et al.*,<sup>[147a]</sup> ausgehend von Diethylammoniumchlorid (20.0 g, 0.182 mol, 1.00 Äq.) hergestellt. Der Rückstand wurde im Feinvakuum fraktioniert destilliert.<sup>14</sup>

**Ausbeute:** 12.0 g (0.084 mol, 46%, Lit.: 62–70%<sup>[147a]</sup>), farbloses Öl, C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO (143.23 g/mol).

**DC:**  $R_f = 0.29$  (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 1:1).

<sup>13</sup> Dieser Versuch wurde von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls durchgeführt.

<sup>14</sup> Dieser Versuch wurde von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls durchgeführt.

**Sdp.:** 35 °C (0.6 mbar), Lit.: 72–75 °C (13 mbar).<sup>[147a]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 2.76–2.69 (m, 2H, H4), 2.59–2.52 (m, 2H, H3), 2.48 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.14 (s, 3H, H1), 0.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

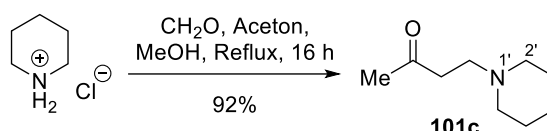
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 208.6 (C2), 47.5 (C4), 46.9 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 41.6 (C3), 30.4 (C1), 11.8 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2969, 2804, 1712, 1467, 1356, 1201, 1161, 1069, 945, 758.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 144.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 86.5 (24.7) [CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[147a, 251]</sup>

#### 4-(Piperidin-1-yl)butan-2-on (101c)



Verbindung **101c** wurde analog zur Synthese von **101a**, in Anlehnung an eine Vorschrift von Wilds *et al.*,<sup>[147a]</sup> ausgehend von Piperidinhydrochlorid (22.1 g, 0.182 mol, 1.00 Äq.) hergestellt.<sup>15</sup>

**Ausbeute:** 26.0 g (0.167 mol, 92%), leicht gelbliches Öl, C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO (155.24 g/mol).

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.35 (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 2.65–2.53 (m, 4H, H3, H4), 2.37–2.30 (m, 4H, H2', H6'), 2.13 (s, 3H, H1), 1.58–1.46 (m, 4H, H3', H5'), 1.44–1.34 (m, 2H, H4').

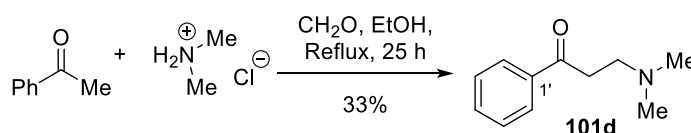
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 208.3 (C2), 54.6 (C2', C6'), 53.5 (C4), 41.5 (C3), 30.3 (C1), 26.0 (C3', C5'), 24.4 (C4').

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2933, 2773, 1712, 1442, 1354, 1153, 1118, 1003, 863, 775.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 214.2 (4.9) [M+CO(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>, 156.3 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 98.5 (5.8) [CH<sub>2</sub>Pip]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[251]</sup>

#### 3-(Dimethylamino)-1-phenylpropan-1-on (101d)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Chung *et al.*<sup>[147b]</sup> wurden Acetophenon (13.0 mL, 0.110 mol, 2.3 Äq.), Dimethylammoniumchlorid (11.6 g, 0.143 mol, 3.0 Äq.) und Paraformaldehyd (1.43 g, 0.0480 mol, 1.0 Äq.) in EtOH (10 mL) suspendiert und mit und mit konz. HCl-Lsg. (5 Tropfen) versetzt.

<sup>15</sup> Dieser Versuch wurde von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls durchgeführt.

Das Reaktionsgemisch wurde 25 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde Aceton (50 mL) zugegeben. Das ausgefallene Salz wurde abgesaugt und mit Aceton (2 x 15 mL) gewaschen. Das Salz wurde in Wasser (20 mL) gelöst und die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 25 mL) gewaschen. Anschließend wurde die wässrige Phase durch Zugabe von  $K_2CO_3$  auf pH 10 gebracht und mit EtOAc (5 x 35 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.<sup>16</sup>

**Ausbeute:** 2.75 g (0.0160 mol, 33%, Lit.: 77%<sup>[147b]</sup>), gelbliches Öl,  $C_{11}H_{15}NO$  (177.25 g/mol).

**DC:**  $R_f = 0.30$  ( $SiO_2$ , DCM/MeOH 1:1).

**$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 7.98–7.91 (m, 2H,  $H_{2'}$ ,  $H_{6'}$ ), 7.58–7.51 (m, 1H,  $H_{4'}$ ), 7.49–7.40 (m, 2H,  $H_{3'}$ ,  $H_{5'}$ ), 3.14 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $H_2$ ), 2.74 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $H_3$ ), 2.27 (s, 6H,  $N(CH_3)_2$ ).

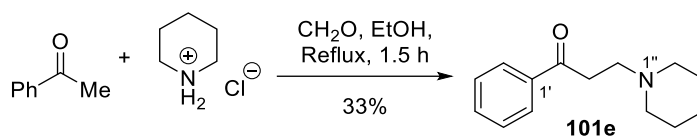
**$^{13}C$ -NMR, HSQC (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 199.2 ( $C_1$ ), 137.0 ( $C_{1'}$ ), 133.2 ( $C_{4'}$ ), 128.7 ( $C_{3'}$ ,  $C_{5'}$ ), 128.1 ( $C_{2'}$ ,  $C_{6'}$ ), 54.5 ( $C_3$ ), 45.6 ( $N(CH_3)_2$ ), 37.0 ( $C_2$ ).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 2972, 2767, 1681, 1448, 1379, 1204, 1040, 977, 745, 689.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 178.1 (100)  $[M+H]^+$ , 58.7 (41)  $[CH_2NMe_2]^+$ .

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[147b]</sup>

### 1-Phenyl-3-(piperidin-1-yl)propan-1-on (101e)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Becker *et al.*<sup>[147c]</sup> wurden Acetophenon (9.71 mL, 0.083 mol, 1.0 Äq.), Piperidinhydrochlorid (10.1 g, 0.083 mol, 1.0 Äq.) und Paraformaldehyd (3.72 g, 0.124 mol, 1.5 Äq.) in EtOH (15 mL) suspendiert und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde konz. HCl-Lsg. (5 Tropfen) zugegeben und weitere 30 min unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das ausgefallene Salz abgesaugt und mit Aceton (3 x 30 mL) gewaschen. Das Salz wurde in Wasser (150 mL) gegeben und die Lösung durch Zugabe von  $K_2CO_3$  auf pH 10 gebracht. Anschließend wurde mit  $Et_2O$  (5 x 80 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.<sup>17</sup>

**Ausbeute:** 9.27 g (0.0430 mol, 52%, Lit.: 75%<sup>[147c]</sup>), leicht gelbliches Öl,  $C_{14}H_{19}NO$  (217.31 g/mol).

**DC:**  $R_f = 0.50$  ( $SiO_2$ , DCM/MeOH 1:1).

**$^1H$ -NMR, COSY (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 7.99–7.91 (m, 2H,  $H_{2'}$ ,  $H_{6'}$ ), 7.60–7.51 (m, 1H,  $H_{4'}$ ), 7.49–7.40 (m, 2H,  $H_{3'}$ ,  $H_{5'}$ ), 3.22–3.14 (m, 2H,  $H_2$ ), 2.82–2.74 (m, 2H,  $H_3$ ), 2.44 (t,  $J = 5.2$  Hz, 4H,  $H_{2''}$ ,  $H_{6''}$ ), 1.65–1.52 (m, 4H,  $H_{3''}$ ,  $H_{5''}$ ), 1.48–1.39 (m, 2H,  $H_{4''}$ ).

<sup>16</sup> Dieser Versuch wurde von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls durchgeführt.

<sup>17</sup> Dieser Versuch wurde von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls durchgeführt.

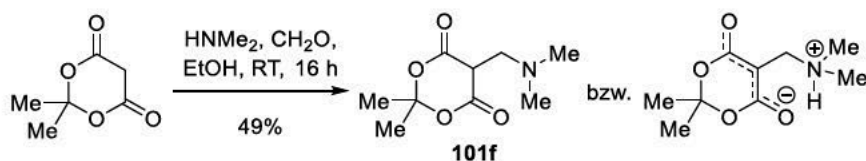
<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 199.5 (C1), 137.1 (C1'), 133.1 (C4'), 128.7 (C3', C5'), 128.1 (C2', C6'), 54.7 (C2'', C6''), 54.0 (C3), 36.5 (C2), 26.1 (C3'', C5''), 24.4 (C4'').

IR:  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2934, 2799, 1684, 1597, 1448, 1354, 1204, 1112, 745, 691.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 218.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 98.4 (6.1) [CH<sub>2</sub>Pip]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[252]</sup>

### 5-((Dimethylamino)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (101f)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Zia-Ebrahimi *et al.*<sup>[147d]</sup> wurde Meldrumsäure (5.00 g, 0.0350 mol, 1.0 Äq.) in EtOH (15 mL) gelöst und eine Lösung von Dimethylamin (33% in EtOH, 6.24 mL, 0.0350 mol, 1.0 Äq.) und Formalin (37% in H<sub>2</sub>O, 2.81 mL, 0.0350 mol, 1.0 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und mit Et<sub>2</sub>O (2 x 20 mL) gewaschen. Das Produkt wurde als Zwitterion erhalten.<sup>18</sup>

Ausbeute: 3.41 g (0.0170 mol, 49%), farbloser Feststoff, C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (201.22 g/mol).

Smb.: Zersetzung bei 158.1 °C, Lit.: Zersetzung bei 160–161 °C.<sup>[253]</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.42 (s, 1H, NH), 3.87 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.78 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.62 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

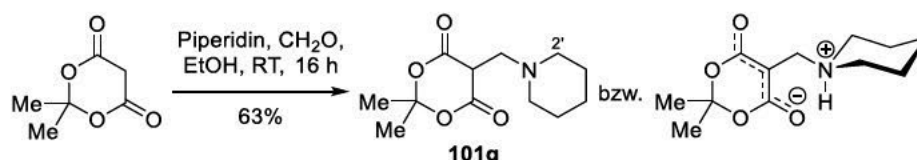
<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 167.8 (C4, C6), 102.4 (C2), 68.1 (C5), 56.0 (CH<sub>2</sub>), 42.2 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

IR:  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2995, 2940, 2567, 1691, 1582, 1374, 1255, 1120, 925, 748.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 145.0 (100) [M+H - CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[253]</sup>

### 2,2-Dimethyl-5-(piperidin-1-ylmethyl)-1,3-dioxan-4,6-dion (101g)



Verbindung **101g** wurde analog zur Synthese von **101f**, in Anlehnung an eine Vorschrift von Zia-Ebrahimi *et al.*,<sup>[147d]</sup> ausgehend von Piperidin (3.43 mL, 0.0350 mol, 1.0 Äq.) hergestellt.<sup>19</sup>

<sup>18</sup> Dieser Versuch wurde von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls durchgeführt.

<sup>19</sup> Dieser Versuch wurde von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls durchgeführt.

**Ausbeute:** 5.23 g (0.0270 mol, 63%), farblose Kristalle, C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (241.29 g/mol).

**Smb.:** Zersetzung bei 161.5 °C, Lit.: Zersetzung bei 160 °C.<sup>[253]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 9.29 (s, 1H, NH), 3.79 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.46 (dt, *J* = 12.6, 3.4 Hz, 2H, H2a', H6a'), 2.66 (td, *J* = 12.6, 3.1 Hz, 2H, H2b', H6b'), 2.04–1.75 (m, 5H, H3', H4a', H5'), 1.59 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.45–1.31 (m, 1H, H4b').

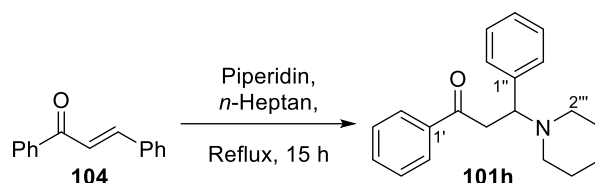
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 167.8 (C4, C6), 101.9 (C2), 67.2 (C5), 55.0 (CH<sub>2</sub>), 52.4 (C2', C6'), 26.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.6, 22.5 (C3', C4', C5').

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2989, 2713, 1686, 1581, 1387, 1259, 1189, 993, 918, 729.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 242.2 (6) [M+H]<sup>+</sup>, 184.1 (100) [M+H - (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO]<sup>+</sup>, 98.4 (3) [CH<sub>2</sub>Pip]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[253]</sup>

### 1,3-Diphenyl-3-(piperidin-1-yl)propan-1-on (101h)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Stewart *et al.*<sup>[148]</sup> wurde Chalkon (**104**, 10.4 g, 50.0 mmol, 1.0 Äq.) in *n*-Heptan (20 mL) gelöst, Piperidin (7.43 mL, 75.0 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und Reaktionsgemisch für 15 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde auf ca. 4 °C gekühlt (Kühlschrank) und Petrolether zugegeben. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit wenig EtOH und viel H<sub>2</sub>O gewaschen, um überschüssiges Piperidin zu entfernen. Der Rückstand (11.4 g) wurde im Feinvakuum getrocknet. Das Filtrat wurde eingeeengt und erneut wie oben beschrieben abgesaugt, gewaschen und getrocknet, um weitere 1.6 g Produkt zu erhalten.

**Ausbeute (gesamt):** 13.0 g (44.3 mmol, 89%), farbloser Feststoff, C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO (293.41 g/mol).

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.29 (SiO<sub>2</sub>, CH/EtOAc 2:1), 0.42 (SiO<sub>2</sub>, CH/EtOAc 1:1). Das Produkt zersetzt sich teilweise.

**Smb.:** 78.4–81.3 °C, Lit.: 69–70 °C,<sup>[254]</sup> 84–86 °C.<sup>[255]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.93–7.88 (m, 2H, H2', H6'), 7.57–7.50 (m, 1H, H4'), 7.47–7.40 (m, 2H, H3', H5'), 7.34–7.17 (m, 5H, H2''–H6''), 4.22 (dd, *J* = 7.5, 6.3 Hz, 1H, H3), 3.60 (dd, *J* = 16.3, 6.3 Hz, 1H, H2a), 3.40 (dd, *J* = 16.3, 7.5 Hz, 1H, H2b), 2.48–2.26 (m, 4H, H2''', H6'''), 1.56–1.43 (m, 4H, H3''', H5'''), 1.38–1.28 (m, 2H, H4''').

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 198.8 (C1), 139.9 (C1''), 137.5 (C1'), 132.9 (C4'), 128.6, 128.6, 128.2, 128.1 (C<sup>Ar</sup>), 127.2 (C4''), 65.9 (C3), 51.5 (C2''', C6'''), 42.3 (C2), 26.5 (C3''', C5'''), 24.6 (C4''').

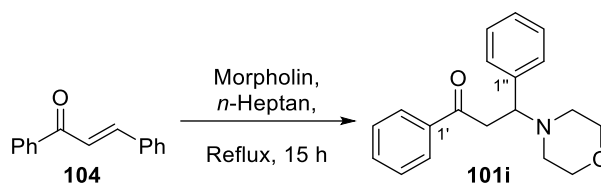
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2931, 1684, 1597, 1448, 1343, 1305, 1221, 1099, 980, 748, 691.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 294.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[254]</sup>



### 3-Morpholino-1,3-diphenylpropan-1-on (101i)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Stewart *et al.*<sup>[148]</sup> wurde Chalkon (**104**, 10.4 g, 50.0 mmol, 1.0 Äq.) in *n*-Heptan (20 mL) gelöst, Morpholin (6.53 mL, 75.0 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und Reaktionsgemisch für 15 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde auf ca. 4 °C gekühlt (Kühlschrank) und Petrolether zugegeben. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit wenig EtOH und viel H<sub>2</sub>O gewaschen, um überschüssiges Morpholin zu entfernen. Das Rohprodukt wurde aus *n*-Heptan (50 mL) umkristallisiert, erneut abgesaugt, mehrfach gewaschen und anschließend im Feinvakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 5.94 g (20.1 mmol, 40%), farbloser Feststoff, C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (295.38 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.29 (SiO<sub>2</sub>, CH/EtOAc 2:1), 0.42 (SiO<sub>2</sub>, CH/EtOAc 1:1). Das Produkt zersetzt sich teilweise.

**Smb.:** 72.8–74.5 °C, Lit.: 68–70 °C,<sup>[254]</sup> 80–81 °C.<sup>[256]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.92–7.86 (m, 2H, H2', H6'), 7.58–7.51 (m, 1H, H4'), 7.47–7.40 (m, 2H, H3', H5'), 7.35–7.18 (m, 5H, H2''–H6''), 4.16 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H3), 3.68–3.54 (m, 5H, H2a, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.34 (dd, *J* = 16.3, 6.8 Hz, 1H, H2b), 2.50–2.35 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 198.5 (C1), 140.0 (C1''), 137.3 (C1'), 133.2 (C4'), 128.7, 128.5, 128.4, 128.2 (C<sup>Ar</sup>), 127.6 (C4''), 67.3 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 65.7 (C3), 51.1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 42.4 (C2).

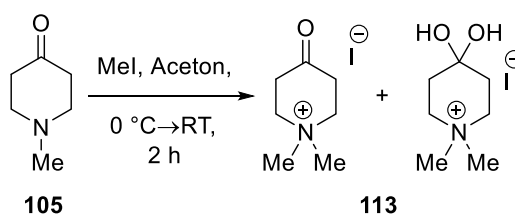
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2852, 1684, 1597, 1449, 1256, 1210, 1116, 984, 749, 700.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 296.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[254]</sup>

#### 4.2.3 Vorschriften zu Abschnitt 3.3.2

##### 1,1-Dimethyl-4-oxopiperidiniumiodid (113)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Amato *et al.*<sup>[156]</sup> wurde 1-Methylpiperidin-4-on (**105**, 10.2 mL, 88.4 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (150 mL) gelöst und bei 0 °C das MeI (5.50 mL, 88.4 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Die Suspension wurde 2 h gerührt, wobei sie sich auf RT erwärmte. Es wurde erneut gekühlt, abgesaugt, mit Aceton gewaschen und der Rückstand über Nacht an der Luft getrocknet. Das Produkt **113** wurde als Gemisch aus Keton (78%) und Hydrat (22%) erhalten.<sup>[156]</sup>

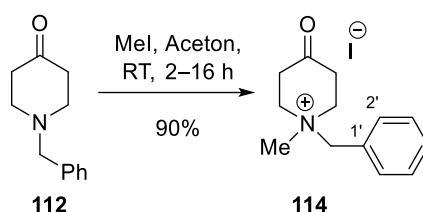
**Ausbeute:** 19.9 g (76.8 mmol, 87%, bezogen auf das Molekulargewicht unter anteiliger Einberechnung von Keton und Hydrat, Lit.: 92%<sup>[156]</sup>), farbloser Feststoff, Keton: C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>INO (255.10 g/mol), Hydrat: C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>2</sub> (273.11 g/mol).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** Keton: δ (ppm) = 3.75 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>), 3.27 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.75–2.67 (m, 4H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>). Hydrat: δ (ppm) = 5.98 (s, 2H, OH), 3.40–3.31 (m, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>), 3.09 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.87 (br t, *J* = 6.0 Hz, 4H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** Keton: δ (ppm) = 201.6 (C<sub>4</sub>), 60.0 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 50.9 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 35.1 (CH<sub>3</sub>). Hydrat: δ (ppm) = 88.9 (C<sub>4</sub>), 60.0 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 50.9 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 32.9 (CH<sub>3</sub>).

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[156]</sup>

### 1-Benzyl-1-methyl-4-oxopiperidiniumiodid (**114**)



Nach einer Vorschrift von Tortolani *et al.*<sup>[157]</sup> wurde *N*-Benzylpiperidon (**112**, 13.3 mL, 74.5 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (70 mL) gelöst und MeI (5.57 mL, 89.4 mmol, 1.2 Äq.) zugetropft. Die Suspension wurde mindestens 2 h oder über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde filtriert. Der Rückstand wurde mit Aceton (4 x 20 mL) gewaschen und 3 h im Feinvakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 22.2 g (67.1 mmol, 90%, Lit.: 96%<sup>[157]</sup>), farbloser Feststoff, C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>INO (331.20 g/mol).

**Smb.:** 175.1–176.0 °C (Aceton).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 7.64–7.49 (m, 5H, H<sub>2</sub>'–6'), 4.77 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 3.95–3.55 (m, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>), 3.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.93–2.61 (m, 4H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 201.6 (C<sub>4</sub>), 133.1 (C<sub>3</sub>', C<sub>5</sub>'), 130.4 (C<sub>1</sub>'), 129.0 (C<sub>2</sub>', C<sub>6</sub>'), 127.6 (C<sub>4</sub>'), 66.4 (PhCH<sub>2</sub>), 57.8 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 46.1 (CH<sub>3</sub>), 35.0 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>).

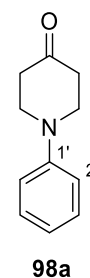
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2983, 1721, 1479, 1461, 1343, 1021, 709, 695, 450.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 204.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[157]</sup>

### 1-Phenylpiperidin-4-on (98a)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B (Abschnitt 4.2.4), ausgehend von Anilin (2.78 mL, 30.5 mmol). Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 9:1→4:1). Alternativ wurde **98a** in etwas niedrigerer Ausbeute (75%), ausgehend von 1,1-Dimethyl-4-oxopiperidiniumiodid (**113**), anlog zur allgemeinen Versuchsvorschrift B hergestellt.



**Ausbeute:** 4.86 g (27.7 mmol, 91%, Lit.: 81%<sup>[257]</sup>), gelber Feststoff, C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO (175.23 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.32 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 4:1).

**Smb.:** 32.0–35.6 °C (DCM), Lit.: 32–37 °C (PE).<sup>[258]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.34–7.27 (m, 2H, H3', H5'), 7.02–6.96 (m, 2H, H2', H6'), 6.93–6.86 (m, 3H, H4'), 3.63 (t, J = 5.2 Hz, 4H, H2, H6), 2.58 (t, J = 5.2 Hz, 4H, H3, H5).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 208.4 (C4), 149.6 (C1'), 129.6 (C3', C5'), 120.0 (C4'), 116.0 (C2', C6'), 49.0 (C2, C6), 40.9 (C3, C5).

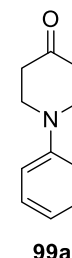
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2964, 1713, 1598, 1499, 1382, 1356, 1219, 993, 756, 693.

**ESI-MS:** m/z (%) = 176.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 194.0 (25) [M+H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[257-259]</sup>

### 1-Phenyl-2,3-dihydropyridin-4(1H)-on (99a)

Hergestellt nach der allgemeinen Vorschrift C (Abschnitt 4.2.4), ausgehend von **98a** (52.6 mg, 0.300 mmol) bei einer Bestrahlungszeit von 16 h. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).



**Ausbeute:** 36.4 mg (0.210 mmol, 70%), orangefarbener Feststoff, C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO (173.22 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.20 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

**Smb.:** 89.2–90.4 °C (CHCl<sub>3</sub>), Lit.: 89.0–90.5 °C.<sup>[137c]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H6), 7.43–7.33 (m, 2H, H3', H5'), 7.20–7.10 (m, 1H, H4'), 7.12–7.07 (m, 2H, H2', H6'), 5.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H5), 4.00 (dd, J = 8.0, 7.1 Hz, 2H, H2), 2.65 (dd, J = 8.0, 7.1 Hz, 2H, H3).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 192.0 (C4), 149.7 (C6), 145.2 (C1'), 129.7 (C3', C5'), 124.5 (C4'), 118.3 (C2', C6'), 102.2 (C5), 47.7 (C2), 36.1 (C3).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3058, 1645, 1572, 1494, 1315, 1219, 1178, 1110, 1036, 802, 758, 694, 552.

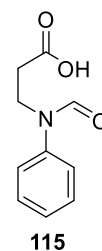
**ESI-MS:** m/z (%) = 174.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 196.0 (9.3) [M+Na]<sup>+</sup>.

**UV-Abs. (ACN):** λ<sub>max</sub> (nm) = 330 (ε = ca. 26665 (L·mol<sup>-1</sup>·cm<sup>-1</sup>)).

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[137c]</sup>

### 3-(*N*-Phenylformamido)propansäure (**115**)

Die Verbindung **115** wurde bei der Synthese von **99a** ausgehend von **98a** als Nebenprodukt beobachtet und wird bei zu langer Reaktionszeit zum Hauptprodukt. Die Isolierung von **115** erfolgte nach der allgemeinen Versuchsvorschrift D (Abschnitt 4.2.5) ausgehend von **98a** (379 mg, 2.20 mmol), Rh6G (**77**, 10.5 mg, 1 mol-%) und DMF (8 mL) nach einer Bestrahlungszeit von 64 h. Das Reaktionsgemisch wurde wie bei der allgemeinen Versuchsvorschrift D behandelt. Nach Reinigung durch Flashchromatographie wurde ein Gemisch aus Enaminon **99a** und Verbindung **115** erhalten. Dieses wurde in Et<sub>2</sub>O (50 mL) gelöst, mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (4 x 30 mL) extrahiert und die vereinigten wässrigen Phasen unter Eiskühlung mit konz. HCl-Lsg. auf pH 4 gebracht. Anschließend wurde mit DCM (4 x 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.<sup>20</sup>



**Ausbeute:** 162 mg (0.836 mmol, 38%), C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> (193.20 g/mol).

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.28 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.33 (s, 1H, CHO), 7.43–7.37 (m, 2H, H3', H5'), 7.33–7.28 (m, 1H, H4'), 7.20–7.16 (m, 2H, H2', H6'), 4.12 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H3), 2.60 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H2).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 175.6 (C4), 162.9 (CHO), 140.2 (C1'), 129.8 (C3', C5'), 127.4 (C4'), 124.6 (C2', C6'), 41.5 (C3), 32.6 (C2).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3200, 2800, 1721, 1669, 1594, 1496, 1362, 904, 725, 699, 650.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 216.3 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** *m/z* ber. für [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>-</sup> 192.0666, gef.: 192.0662.

### 5-Brom-1-phenyl-2,3-dihydropyridin-4(1*H*)-on (**116**)

Die Verbindung **116** entstand als Nebenprodukt bei den Versuchen in Tabelle 3.4 (Eintrag 3), Schema 3.22b und Schema 3.32. Zur Strukturaufklärung und Charakterisierung wurde eine Probe isoliert.

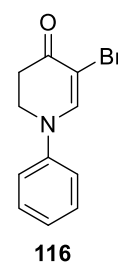
**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.56 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.81 (s, 1H, H6), 7.43–7.37 (m, 2H, H3', H5'), 7.22–7.17 (m, 1H, H4'), 7.13–7.09 (m, 2H, H2', H6'), 4.11–4.02 (m, 2H, H2), 2.86–2.77 (m, 2H, H3).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 184.36 (C4), 150.25 (C6), 144.22 (C1'), 129.92 (C3', C5'), 125.32 (C4'), 118.55 (C2', C6'), 94.36 (C5), 48.03 (C2), 35.77 (C3).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1651, 1564, 1493, 1391, 1294, 1232, 1203, 1138, 1044, 756, 739, 694, 583.

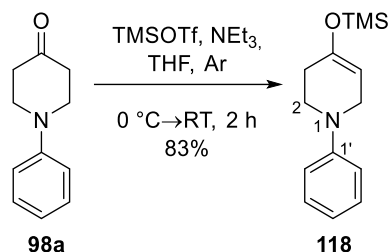
**ESI-MS:** *m/z* (%) = 252.1 (100) [M(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>, 253.9 (97.5) [M(<sup>81</sup>Br)+H]<sup>+</sup>, 273.9 (13.2) [M(<sup>79</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>, 275.9 (13.5) [M(<sup>81</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>.



<sup>20</sup> Dieser Versuch wurde von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.

**ESI-HRMS:**  $m/z$  ber. für  $[C_{11}H_{11}(^{79}Br)NO]^+$  252.0019, gef.: 252.0015.  $m/z$  ber. für  $[C_{11}H_{10}(^{79}Br)NNaO]^+$  273.9838, gef.: 273.9836.

### 1-Phenyl-4-((trimethylsilyl)oxy)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (118)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Wang *et al.*<sup>[167]</sup> wurde zu einer Lösung von  $NEt_3$  (0.416 mL, 3.00 mmol, 1.0 Äq.) und **98a** (526 mg, 3.00 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (5 mL) bei 0 °C TMSOTf (0.652 mL, 3.60 mmol, 1.2 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde erneut  $NEt_3$  (0.416 mL, 3.00 mmol, 1.0 Äq.) und TMSOTf (0.300 mL, 1.66 mmol, 0.55 Äq.) zugegeben und das Gemisch innerhalb 1 h auf RT erwärmt. Es wurde  $H_2O$  (10 mL) zugegeben und mit Petrolether (3 x 20–30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Bei zu langer Reaktionszeit (über Nacht) wurde die Öffnung des Piperidin-Rings im Sinne einer Retro-Michael-Addition beobachtet.

**Ausbeute:** 613 mg (2.48 mmol, 83%), blassgelbes Öl,  $C_{14}H_{21}NOSi$  (247.41 g/mol).

**DC:**  $R_f = 0.80$  ( $SiO_2$ , CyH/EtOAc 5:1). Das Produkt zersetzt sich teilweise.

**$^1H$ -NMR, COSY (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 7.22–7.17 (m, 2H, H3', H5'), 6.94–6.90 (m, 2H, H2', H6'), 6.76–6.70 (m, 1H, H4'), 4.92 (tt,  $J = 3.4, 1.2$  Hz, 1H, H5), 3.64–3.61 (m, 2H, H6), 3.37 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H, H2), 2.21–2.11 (m, 2H, H3), 0.18 (s, 9H, SiMe<sub>3</sub>).

**$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 150.24 (C1'), 148.59 (C4), 128.92 (C3', C5'), 118.18 (C4'), 115.00 (C2', C6'), 101.05 (C5), 46.10 (C6), 45.24 (C2), 29.84 (C3), 0.31 (SiMe<sub>3</sub>).

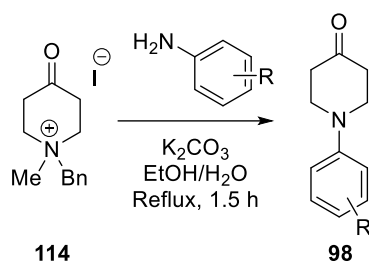
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2957, 2925, 1683, 1599, 1503, 1463, 1374, 1252, 1199, 932, 883, 844, 752, 691.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 248.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:**  $m/z$  ber. für  $[C_{14}H_{22}NOSi]^+$  248.1465, gef.: 248.1470.

#### 4.2.4 Vorschriften zu Abschnitt 3.3.3

##### Allgemeine Versuchsvorschrift B für die Synthese der *N*-Arylpiperidone **98**:



Nach einer modifizierten Vorschrift von Tortolani *et al.*<sup>[157]</sup> wurden das jeweilige aromatische Amin (5 mmol, 1.0 Äq.) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.75 mmol, 0.15 Äq.) in EtOH (10 mL) vorgelegt und zum Sieden erhitzt. Das Salz **114** (8 mmol, 1.6 Äq.) wurde in siedendem H<sub>2</sub>O (8 mL) gelöst und über einen Zeitraum von 45 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 45 min unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde H<sub>2</sub>O (30 mL) hinzugegeben und mit DCM (3 x 30 mL) extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie an Silicagel gereinigt.

##### 1-(*p*-Tolyl)piperidin-4-on (**98b**)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von *p*-Toluidin (536 mg, 5.00 mmol). Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 9:1→4:1).

**Ausbeute:** 863 mg (4.56 mmol, 91%), orangefarbener Feststoff, C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO (189.26 g/mol).

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.31 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 4:1).

**Smb.:** 25.6–28.8 °C (DCM), Lit.: 25–29 °C.<sup>[258]</sup>

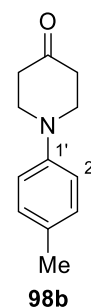
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.14–7.08 (m, 2H, H3', H5'), 6.94–6.88 (m, 2H, H2', H6'), 3.55 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H, H2, H6), 2.56 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H, H3, H5), 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 208.5 (C4), 147.2 (C1'), 130.1 (C3', C5'), 129.7 (C4'), 116.5 (C2', C6'), 49.7 (C2, C6), 41.0 (C3, C5), 20.5 (CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2964, 2916, 1714, 1614, 1515, 1381, 1356, 1219, 992, 811.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 190.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 208.0 (34) [M+H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[258]</sup>



### 1-(4-Methoxyphenyl)piperidin-4-on (98c)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von *p*-Anisidin (616 mg, 5.00 mmol). Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 8:1).<sup>21</sup>

**Ausbeute:** 707 mg (3.44 mmol, 69%), orangefarbener Feststoff, C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (205.26 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.14 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 4:1).

**Smb.:** 65.3–67.2 °C (DCM), Lit.: 64–65 °C.<sup>[258]</sup>

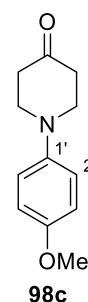
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 6.98–6.93 (m, 2H, H<sub>2</sub>' , H<sub>6</sub>' ), 6.88–6.83 (m, 2H, H<sub>3</sub>' , H<sub>5</sub>' ), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.45 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>), 2.56 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 208.6 (C<sub>4</sub>), 154.2 (C<sub>4</sub>' ), 144.0 (C<sub>1</sub>' ), 118.7 (C<sub>2</sub>' , C<sub>6</sub>' ), 114.8 (C<sub>3</sub>' , C<sub>5</sub>' ), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 50.9 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 41.2 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2962, 1709, 1512, 1465, 1359, 1289, 1247, 1221, 1034, 821.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 206.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[258]</sup>



### 1-(4-Fluorphenyl)piperidin-4-on (98d)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von 4-Fluoranilin (0.474 mL, 5.00 mmol). Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 8:1).<sup>22</sup>

**Ausbeute:** 829 mg (4.29 mmol, 86%), gelb-orangefarbener Feststoff, C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>FNO (193.22 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.33 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 3:1).

**Smb.:** 75.2–76.4 °C (DCM), Lit.: 77–79 °C.<sup>[258]</sup>

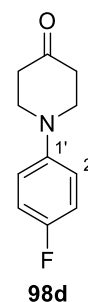
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.01–6.96 (m, 2H, H<sub>3</sub>' , H<sub>5</sub>' ), 6.96–6.91 (m, 2H, H<sub>2</sub>' , H<sub>6</sub>' ), 3.49 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>), 2.56 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 208.1 (C<sub>4</sub>), 157.4 (d, *J*<sub>CF</sub> = 239.7 Hz, C<sub>4</sub>' ), 146.3 (d, *J*<sub>CF</sub> = 2.7 Hz, C<sub>1</sub>' ), 118.2 (d, *J*<sub>CF</sub> = 7.7 Hz, C<sub>2</sub>' , C<sub>6</sub>' ), 115.9 (d, *J*<sub>CF</sub> = 22.2 Hz, C<sub>3</sub>' , C<sub>5</sub>' ), 50.3 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 41.0 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1712, 1507, 1470, 1382, 1358, 1313, 1215, 1162, 992, 816.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 194.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[258]</sup>



<sup>21</sup> Diese Verbindung wurde von [REDACTED] synthetisiert.

<sup>22</sup> Diese Verbindung wurde von [REDACTED] synthetisiert.

### 1-(4-Chlorphenyl)piperidin-4-on (98e)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von 4-Chloranilin (638 mg, 8.00 mmol). Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 9:1→4:1).

**Ausbeute:** 855 mg (4.08 mmol, 82%), blass-gelber Feststoff, C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClNO (209.67 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.23 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 9:1).

**Smb.:** 56.0–58.4 °C (DCM), Lit.: 50–56 °C.<sup>[258]</sup>

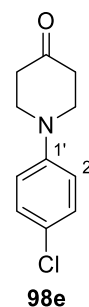
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.25–7.21 (m, 2H, H3', H5'), 6.90–6.86 (m, 2H, H2', H6'), 3.56 (t, J = 6.1 Hz, 4H, H2, H6), 2.54 (t, J = 6.1 Hz, 4H, H3, H5).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 207.8 (C4), 147.9 (C1'), 129.4 (C3', C5'), 124.8 (C2', C6'), 117.2 (C4'), 48.9 (C2, C6), 40.7 (C3, C5).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1714, 1593, 1496, 1383, 1357, 1217, 1096, 991, 816, 748.

**ESI-MS:** m/z (%) = 210.1 (100) [M(<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>, 212.0 (35) [M(<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[258]</sup>



### 1-(4-Bromphenyl)piperidin-4-on (98f)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von 4-Bromanilin (860 mg, 5.00 mmol). Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 8:1).<sup>23</sup>

**Ausbeute:** 753 mg (2.96 mmol, 59%), gelber Feststoff, C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BrNO (254.13 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.15 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 4:1).

**Smb.:** 77.0–80.1 °C (DCM), Lit.: 81–84 °C.<sup>[258]</sup>

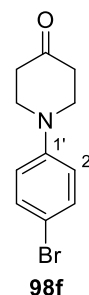
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.39–7.32 (m, 2H, H3', H5'), 6.85–6.79 (m, 2H, H2', H6'), 3.56 (t, J = 6.6 Hz, 4H, H2, H6), 2.52 (t, J = 6.6 Hz, 4H, H3, H5).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 207.7 (C4), 148.2 (C1'), 132.3 (C3', C5'), 117.5 (C2', C6'), 111.9 (C4'), 48.6 (C2, C6), 40.6 (C3, C5).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1715, 1588, 1494, 1383, 1357, 1315, 1298, 1217, 992, 813.

**ESI-MS:** m/z (%) = 254.2 (100) [M(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>, 256.0 (99) [M(<sup>81</sup>Br)+H]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[258]</sup>



<sup>23</sup> Diese Verbindung wurde von ██████████ synthetisiert.



### 1-(4-Iodphenyl)piperidin-4-on (98g)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von 4-Iodanilin (1.10 g, 5.00 mmol). Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 8:1).<sup>24</sup>

**Ausbeute:** 974 mg (3.23 mmol, 65%), leicht gelber Feststoff, C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>INO (301.13 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.39 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 3:1).

**Smb.:** 98.1–100.2 °C (DCM).

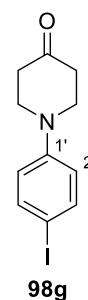
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.57–7.52 (m, 2H, H3', H5'), 6.75–6.71 (m, 2H, H2', H6'), 3.58 (t, J = 6.1 Hz, 4H, H2, H6), 2.53 (t, J = 6.1 Hz, 4H, H3, H5).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 207.8 (C4), 148.8 (C1'), 138.2 (C3', C5'), 117.9 (C2', C6'), 81.5 (C4'), 48.4 (C2, C6), 40.6 (C3, C5).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2824, 1716, 1583, 1490, 1381, 1357, 1315, 1221, 1086, 989, 808.

**ESI-MS:** m/z (%) = 302.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** m/z ber. für [C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>INO]<sup>+</sup> 302.0036, gef.: 302.0034.



### 1-(4-(Trifluormethyl)phenyl)piperidin-4-on (98h)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von 4-Iodanilin (0.628 mL, 5.00 mmol). Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 8:1).<sup>25</sup>

**Ausbeute:** 464 mg (1.91 mmol, 38%), leicht gelber Feststoff, C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO (243.23 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.14 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 8:1).

**Smb.:** 39.2–40.2 °C (DCM).

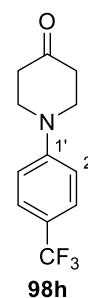
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.54–7.48 (m, 2H, H3', H5'), 6.99–6.93 (m, 2H, H2', H6'), 3.70 (t, J = 6.1 Hz, 4H, H2, H6), 2.56 (t, J = 6.1 Hz, 4H, H3, H5).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 207.4 (C4), 151.2 (C1'), 126.9 (q, J<sub>CF</sub> = 3.9 Hz, C3', C5'), 124.8 (q, J<sub>CF</sub> = 270.5 Hz, CF<sub>3</sub>), 120.6 (q, J<sub>CF</sub> = 32.9 Hz, C4'), 114.1 (C2', C6'), 47.3 (C2, C6), 40.4 (C3, C5).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1715, 1615, 1524, 1388, 1330, 1219, 1200, 1163, 1108, 1070, 822.

**ESI-MS:** m/z (%) = 244.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

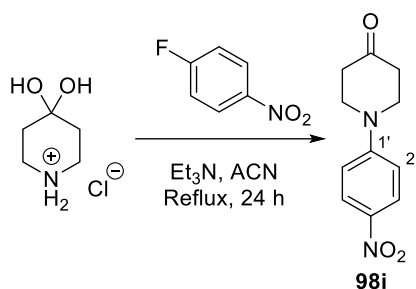
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[260]</sup>



<sup>24</sup> Diese Verbindung wurde von [REDACTED] synthetisiert.

<sup>25</sup> Diese Verbindung wurde von [REDACTED] synthetisiert.

### 1-(4-Nitrophenyl)piperidin-4-on (98i)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Katz et al.<sup>[168]</sup> wurde 4-Piperidonmonohydrathydrochlorid (3.00 g, 19.5 mmol, 1.0 Äq.) in ACN (45 mL) suspendiert und Et<sub>3</sub>N (5.41 mL, 39.0 mmol, 2.0 Äq.) sowie 4-Fluornitrobenzol (2.07 mL, 19.5 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Das Gemisch wurde 24 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde langsam auf Raumtemperatur abgekühlt und der Kolben über Nacht im Kühlschrank bei 4 °C gelagert. Der ausgefallene gelbe Feststoff wurde filtriert, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und im Feinvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus EtOAc (63 mL) unter Zusatz von ACN (10 mL) umkristallisiert, heiß filtriert und mehrere Stunden im Kühlschrank gelagert. Die ausgefallenen Kristalle wurden filtriert und im Feinvakuum getrocknet.

**Ausbeute:** Rohprodukt: 2.79 g (12.7 mmol, 65%, Lit.: 67%<sup>[168]</sup>), gelber Feststoff, C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (220.23 g/mol). Nach Umkristallisation: 1.71 g (7.78 mmol, 40%), gelbe, glänzende, plättchenförmige Kristalle.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.55 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:4).

**Smb.:** 168.6–169.5 °C (EtOAc/ACN), Lit.: 167–169 °C.<sup>[168]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.18–8.11 (m, 2H, H3', H5'), 6.87–6.81 (m, 2H, H2', H6'), 3.82 (t, J = 6.2 Hz, 4H, H2, H6), 2.63 (t, J = 6.2 Hz, 4H, H3, H5).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 206.6 (C4), 153.2 (C4'), 138.7 (C1'), 126.4 (C3', C5'), 112.3 (C2', C6'), 45.8 (C2, C6), 40.1 (C3, C5).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1702, 1589, 1509, 1485, 1402, 1384, 1363, 1348, 1312, 1231, 1217, 1121, 978, 828, 752.

**ESI-MS:** m/z (%) = 221.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 234.0 (5.3) [M+Na]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[168]</sup>

### ***N*-Methyl-4-(4-oxopiperidinyl)benzamid (98j)**

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von 4-Amino-*N*-methylbenzamid (751 mg, 5.00 mmol). Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc 100%).<sup>26</sup>

**Ausbeute:** 712 mg (3.07 mmol, 61%), orangefarbener Feststoff, C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (232.28 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.25 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc 100%).

**Smb.:** 134.6–137.6 °C (EtOAc).

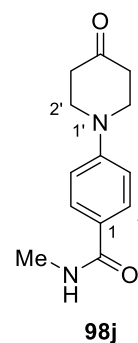
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.74–7.69 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>), 6.93–6.88 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 6.30–6.17 (m, 1H, NH), 3.69 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H, H<sub>2</sub>', H<sub>6</sub>'), 2.97 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.54 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H, H<sub>3</sub>', H<sub>5</sub>').

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 207.7 (C4'), 167.8 (CONH), 151.0 (C4), 128.7 (C2, C6), 124.7 (C1), 113.9 (C3, C5), 47.3 (C2', C6'), 40.5 (C3', C5'), 26.9 (CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3336, 2968, 2901, 1712, 1606, 1551, 1509, 1387, 1358, 1297, 1219, 768.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 233.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 255.2 (38.5) [M+Na]<sup>+</sup>, 487.4 (20.9) [2M+Na]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** *m/z* ber. für [C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 233.1285, gef.: 233.1282.



### **1-(*m*-Tolyl)piperidin-4-on (98k)**

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von *m*-Toluidin (0.542 mL, 5.00 mmol). Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 8:1).<sup>27</sup>

**Ausbeute:** 895 mg (4.73 mmol, 95%), orangefarbener Feststoff, C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO (189.26 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.18 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 4:1).

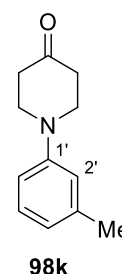
**Smb.:** 36.2–38.0 °C (DCM).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.19 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H, H<sub>5</sub>'), 6.83–6.77 (m, 2H, H<sub>2</sub>', H<sub>6</sub>'), 6.74–6.70 (m, 1H, H<sub>4</sub>'), 3.60 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>), 2.55 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 208.5 (C4), 149.3 (C1'), 139.3 (C3'), 129.4 (C5'), 120.9 (C4'), 116.8 (C2'), 113.2 (C6'), 49.1 (C2, C6), 40.9 (C3, C5), 21.9 (CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2962, 2909, 1712, 1601, 1493, 1380, 1219, 991, 771, 692.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 190.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 208.1 (29.2) [M+H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>.



<sup>26</sup> Diese Verbindung wurde von ██████████ synthetisiert.

<sup>27</sup> Diese Verbindung wurde von ██████████ synthetisiert.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[261]</sup>

### 1-(3-Methoxyphenyl)piperidin-4-on (98l)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von *m*-Anisidin (0.560 mL, 5.00 mmol). Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 6:1).<sup>28</sup>

**Ausbeute:** 834 mg (4.06 mmol, 81%), gelber Feststoff, C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (205.26 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.25 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 3:1).

**Smb.:** 66.0–70.4 °C (DCM).

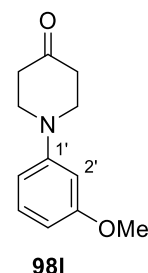
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.21 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, H5'), 6.59 (ddd, *J* = 8.2, 2.4, 0.8 Hz, 1H, H6'), 6.51 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H2'), 6.44 (ddd, *J* = 8.2, 2.4, 0.8 Hz, 1H, H4'), 3.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.60 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H, H2, H6), 2.54 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H, H3, H5).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 208.3 (C4), 160.9 (C3'), 150.5 (C1'), 130.3 (C5'), 108.6 (C6'), 104.4 (C4'), 102.5 (C2'), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 48.7 (C2, C6), 40.8 (C3, C5).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1711, 1602, 1496, 1381, 1358, 1295, 1252, 1220, 1198, 1163, 1052, 992.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 206.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[262]</sup>



### 3-(4-Oxopiperidinyl)benzoesäuremethylester (98m)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von 3-Aminobenzoesäuremethylester (756 mg, 5.00 mmol). Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 6:1).<sup>29</sup>

**Ausbeute:** 213 mg (0.91 mmol, 18%), gelbes Öl, C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (233.27 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.49 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 3:2).

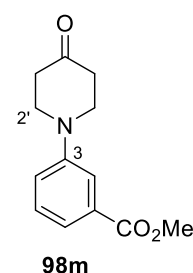
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.66–7.62 (m, 1H, H6), 7.58–7.50 (m, 1H, H2), 7.35 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H5), 7.18–7.14 (m, 1H, H4), 3.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.66 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H, H2', H6'), 2.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H, H3', H5').

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 207.9 (C4'), 167.4 (COOMe), 149.2 (C3), 131.4 (C1), 129.6 (C5), 120.9 (C2), 120.2 (C4), 116.6 (C6), 52.3 (CH<sub>3</sub>), 48.7 (C2', C6'), 40.7 (C3', C5').

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1713, 1600, 1579, 1491, 1447, 1298, 1267, 1218, 1112, 754.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 234.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** *m/z* ber. für [C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 234.1125, gef.: 234.1130.



<sup>28</sup> Diese Verbindung wurde von [REDACTED] synthetisiert.

<sup>29</sup> Diese Verbindung wurde von [REDACTED] synthetisiert.

### 3-(4-Oxopiperidinyl)benzonitril (98n)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von 3-Aminobenzonitril (591 mg, 5.00 mmol). Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 6:1).<sup>30</sup>

**Ausbeute:** 433 mg (2.16 mmol, 43%), leicht gelber Feststoff, C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O (200.24 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.21 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 3:1).

**Smb.:** 55.6–57.2 °C (DCM).

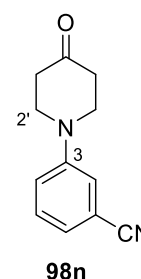
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.38–7.32 (m, 1H, H5), 7.16–7.09 (m, 3H, H2, H4, H6), 3.64 (t, J = 6.1 Hz, 4H, H2', H6'), 2.56 (t, J = 6.1 Hz, 4H, H3', H5').

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 207.2 (C4'), 149.4 (C3), 130.4 (C5), 122.6, 119.5, 118.1 (C2, C4, C6), 119.3 (CN), 113.5 (C1), 47.7 (C2', C6'), 40.4 (C3', C5').

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2227, 1713, 1596, 1573, 1493, 1438, 1385, 1227, 782, 681.

**ESI-MS:** m/z (%) = 201.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[263]</sup>



### 1-(o-Tolyl)piperidin-4-on (98o)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von o-Toluidin (0.536 mL, 5.00 mmol). Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 20:1).<sup>31</sup>

**Ausbeute:** 667 mg (3.52 mmol, 70%), gelber Feststoff, C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO (189.26 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.21 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 20:1).

**Smb.:** 66.9–68.7 °C (DCM).

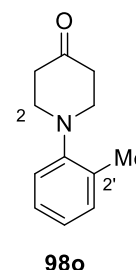
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.25–7.21 (m, 1H, H3'), 7.21–7.16 (m, 1H, H5'), 7.06–7.01 (m, 2H, H4', H6'), 3.22 (t, J = 6.1 Hz, 4H, H2, H6), 2.61 (t, J = 6.1 Hz, 4H, H3, H5), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 208.8 (C4), 150.8 (C1'), 132.7 (C2'), 131.3 (C3'), 126.7 (C5'), 123.9 (C4'), 119.5 (C6'), 52.1 (C2, C6), 42.3 (C3, C5), 17.9 (CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1715, 1599, 1493, 1376, 1350, 1308, 1212, 1191, 762, 724.

**ESI-MS:** m/z (%) = 190.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** m/z ber. für [C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO]<sup>+</sup> 190.1226, gef.: 190.1225.



<sup>30</sup> Diese Verbindung wurde von [REDACTED] synthetisiert.

<sup>31</sup> Diese Verbindung wurde von [REDACTED] synthetisiert.

### 1-(2-Chlorphenyl)piperidin-4-on (98p)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von 2-Chloranilin (0.527 mL, 5.00 mmol). Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 10:1).<sup>32</sup>

**Ausbeute:** 332 mg (1.58 mmol, 32%), gelber Feststoff, C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClNO (209.67 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.50 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 3:1).

**Smb.:** 83.1–83.5 °C (DCM).

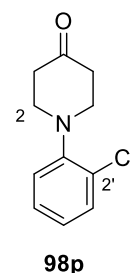
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.40 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, H3'), 7.23 (ddd, *J* = 8.0, 7.3, 1.5 Hz, 1H, H5'), 7.06 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H6'), 7.04–6.99 (m, 1H, H4'), 3.34 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H, H2, H6), 2.64 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H, H3, H5).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 208.5 (C4), 148.7 (C1'), 130.8 (C3'), 129.1 (C2'), 127.7 (C5'), 124.4 (C4'), 120.9 (C6'), 51.5 (C2, C6), 42.0 (C3, C5).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2816, 1716, 1588, 1481, 1379, 1311, 1209, 1958, 1039, 756.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 210.1 (100) [M(<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>, 212.1 (43) [M(<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** *m/z* ber. für [C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClNO]<sup>+</sup> 210.0680, gef.: 210.0680.



### 1-(1-Naphthyl)piperidin-4-on (98q)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von 1-Naphthylamin (716 mg, 5.00 mmol). Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 20:1).<sup>33</sup>

**Ausbeute:** 608 mg (2.70 mmol, 54%), gelber Feststoff, C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO (225.29 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.29 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 8:1).

**Smb.:** 82.1–84.2 °C (DCM).

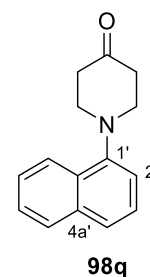
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.29–8.23 (m, 1H, H8'), 7.89–7.83 (m, 1H, H5), 7.66–7.56 (m, 1H, H4'), 7.58–7.48 (m, 2H, H6', H7'), 7.42 (dd, *J* = 8.2, 7.4 Hz, 1H, H3'), 7.11 (dd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H, H2'), 3.41 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H, H2, H6), 2.74 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H, H3, H5).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 208.7 (C4), 148.8 (C1'), 134.8 (C4a'), 128.9 (C8a'), 128.7 (C5'), 126.2, 125.9 (C6', C7'), 125.8 (C3'), 124.3 (C4'), 123.2 (C8'), 115.4 (C2'), 53.1 (C2, C6), 42.3 (C3, C5).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1715, 1593, 1576, 1461, 1399, 1378, 1226, 1214, 802, 789, 776.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 226.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[264]</sup>



<sup>32</sup> Diese Verbindung wurde von [REDACTED] synthetisiert.

<sup>33</sup> Diese Verbindung wurde von [REDACTED] synthetisiert.

### 1-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)piperidin-4-on (98r)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von 1,4-Benzodioxan-6-amin (0.605 mL, 8.00 mmol). Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 4:1→2:1).

**Ausbeute:** 964 mg (4.13 mmol, 83%, Lit.: 99%<sup>[157]</sup>), blass orangefarbener Feststoff, C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (233.27 g/mol).

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.52 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:1).

**Smb.:** 99.1–100.1 °C (DCM).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 6.83–6.75 (m, 1H, H8'), 6.52–6.49 (m, 2H, H5', H7'), 4.25–4.22 (m, 2H, H3'), 4.22–4.19 (m, 2H, H4'), 3.45 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H, H2, H6), 2.53 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H, H3, H5).

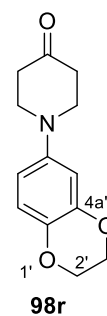
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 208.4 (C4), 144.5 (C1'), 143.9 (C4a'), 137.8 (C8a'), 117.8 (C8'), 110.5, 106.0 (C5', C7'), 64.7 (C3'), 64.3 (C2'), 50.4 (C2, C6), 41.0 (C3, C5).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1707, 1586, 1506, 1300, 1242, 1207, 1093, 925, 888, 853.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 234.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 252.1 (83) [M+H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** *m/z* ber. für [C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 234.1125, gef.: 234.1128.

Zur dieser Verbindung wurden in der Literatur keine analytischen Daten angegeben.<sup>[157]</sup>



### 1-(3,5-Dimethylphenyl)piperidin-4-on (98s)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von 3,5-Dimethylanilin (0.623 mL, 5.00 mmol). Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 8:1).<sup>34</sup>

**Ausbeute:** 934 mg (4.59 mmol, 92%), gelber Feststoff, C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO (203.29 g/mol).

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.23 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 4:1).

**Smb.:** 44.7–46.4 °C (DCM), Lit.: 40–44 °C.<sup>[258]</sup>

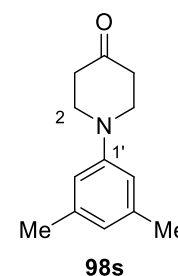
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 6.65–6.61 (m, 2H, H2', H6'), 6.59–6.55 (m, 1H, H4'), 3.59 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H, H2, H6), 2.55 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H, H3, H5), 2.31 (2s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 208.55 (C4), 149.31 (C1'), 139.10 (C3', C5'), 121.89 (C4'), 113.96 (C2', C6'), 49.09 (C2, C6), 40.93 (C3, C5), 21.77 (2 x CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2916, 1714, 1597, 1475, 1379, 1357, 1220, 1179, 990, 827.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 204.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

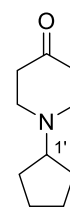
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[258]</sup>



<sup>34</sup> Diese Verbindung wurde von ██████████ synthetisiert.

### 1-Cyclopentylpiperidin-4-on (98t)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B, ausgehend von Cyclopentylamin (0.493 mL, 5.00 mmol). Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:5).<sup>35</sup>



98t

**Ausbeute:** 537 mg (3.21 mmol, 64%), gelbes Öl, C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO (167.25 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.19 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:5).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 2.77 (t, J = 6.1 Hz, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>), 2.64 (tt, J = 8.8, 7.3 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 2.44 (t, J = 6.3 Hz, 4H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 1.91–1.82, 1.49–1.37 (2m, 4H, H<sub>2'</sub>, H<sub>5'</sub>), 1.75–1.64, 1.61–1.49 (2m, 4H, H<sub>3'</sub>, H<sub>4'</sub>).

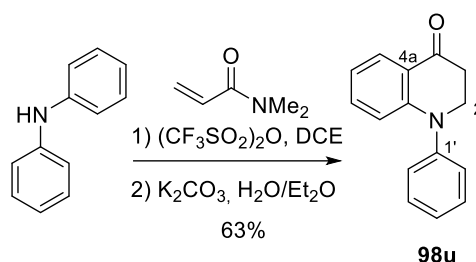
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 209.45 (C<sub>4</sub>), 66.28 (C<sub>1'</sub>), 52.14 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 41.35 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 30.95 (C<sub>2'</sub>, C<sub>5'</sub>), 24.44 (C<sub>3'</sub>, C<sub>4'</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2956, 2910, 2868, 2796, 2756, 1719, 1358, 1317, 1221, 1174, 1130, 1088.

**ESI-MS:** m/z (%) = 168.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 186.1 (63) [M+H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** m/z ber. für [C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>NO]<sup>+</sup> 168.1383, gef.: 168.1385.

### 1-Phenyl-2,3-dihydrochinolin-4-on (98u)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Baraznenok *et al.*<sup>[169]</sup> wurde *N,N*-Dimethylacrylamid (1.03 mL, 10.0 mmol, 2.0 Äq.) in absolutem 1,2-Dichlorethan (DCE, 40 mL) gelöst und bei 0 °C eine Lösung von Tf<sub>2</sub>O (1.68 mL, 10.0 mmol, 2.0 Äq.) in abs. DCE (20 mL) zugetropft. Anschließend wurde eine Lösung von Diphenylamin (846 mg, 5.00 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DCE (20 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch über 20 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch in ein Gemisch aus Et<sub>2</sub>O und wässriger K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 10:1) gereinigt.<sup>36</sup>

**Ausbeute:** 699 mg (3.13 mmol, 63%, Lit.: 32%<sup>[169]</sup>), gelbe nadelförmige Kristalle, C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO (223.28 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.30 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 5:1).

<sup>35</sup> Diese Verbindung wurde von ██████████ synthetisiert.

<sup>36</sup> Diese Verbindung wurde von ██████████ synthetisiert.



**Smb.:** 74.1–77.1 °C (DCM), Lit.: 76–81 °C.<sup>[265]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.95 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H, H5), 7.47–7.42 (m, 2H, H3', H5'), 7.30–7.24 (m, 3H, H2', H4', H6'), 7.21 (ddd, *J* = 8.6, 7.0, 1.7 Hz, 1H, H7), 6.77 (ddd, *J* = 7.9, 7.0, 1.0 Hz, 1H, H6), 6.64 (dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 1H, H8), 3.93–3.88 (m, 2H, H2), 2.86–2.81 (m, 2H, H3).

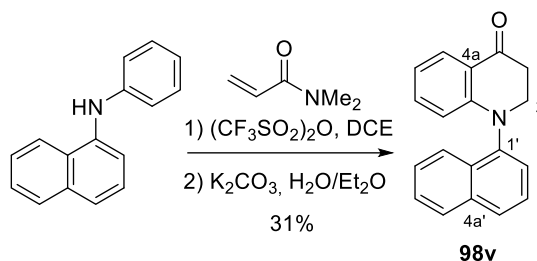
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 193.5 (C4), 151.3 (C8a), 145.9 (C1'), 134.9 (C7), 129.9 (C3', C5'), 128.1 (C5'), 126.1 (C4'), 125.8 (C2', C6'), 120.3 (C4a), 118.4 (C6), 115.6 (C8), 50.7 (C2), 38.4 (C3).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1677, 1602, 1562, 1481, 1338, 1307, 1215, 1154, 762, 700.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 224.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 246.1 (9.1) [M+Na]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[169, 265]</sup>

### 1-(1-Naphthyl)-2,3-dihydrochinolin-4-on (98v)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Baraznenok *et al.*<sup>[169]</sup> wurde *N,N*-Dimethylacrylamid (0.456 mL, 4.40 mmol, 1.26 Äq.) in absolutem DCE (30 mL) gelöst und bei 0 °C eine Lösung von Tf<sub>2</sub>O (0.745 mL, 4.4 mmol, 1.26 Äq.) in abs. DCE (15 mL) zugetropft. Anschließend wurde eine Lösung von *N*-Phenyl-1-naphthylamin (768 mg, 3.50 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DCE (15 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch über 20 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch in ein Gemisch aus Et<sub>2</sub>O und wässriger K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 10:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 296 mg (1.08 mmol, 31%, Lit.: 30%<sup>[169]</sup>), beigefarbener Feststoff, C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NO (273.36 g/mol).

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.21 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 10:1).

**Smb.:** 82.2–84.1 °C (EtOAc), Lit.: 85–87 °C.<sup>[169]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.05–8.02 (m, 2H, H5, H8'), 8.00–7.96 (m, 1H, H5'), 7.92–7.89 (m, 1H, H4'), 7.61–7.55 (m, 2H, H3', H6'), 7.52 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H7'), 7.43 (dd, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H, H2'), 7.11 (ddd, *J* = 8.6, 7.0, 1.7 Hz, 1H, H7), 6.77 (ddd, *J* = 7.9, 7.0, 1.0 Hz, 1H, H6), 6.14 (dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 1H, H8), 4.07 (td, *J* = 12.5, 4.0 Hz, 1H, H2a), 3.89 (dt, *J* = 12.5, 5.5 Hz, 1H, H2b), 3.08 (ddd, *J* = 16.4, 12.5, 5.5 Hz, 1H, H3a), 2.89 (ddd, *J* = 16.4, 5.5, 4.0 Hz, 1H, H3b).

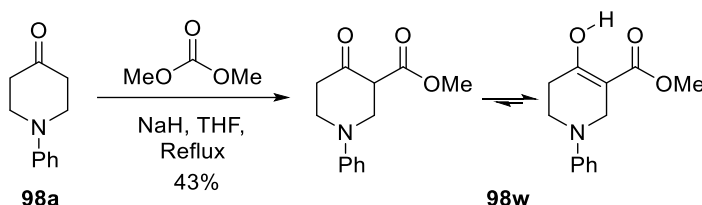
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 193.5 (C4), 152.2 (C8a), 142.4 (C1'), 135.0 (C7), 134.9 (C4a'), 130.6 (C8a'), 128.7 (C5'), 127.8 (C5, C4'), 126.9 (C7'), 126.7 (C6'), 126.5 (C3'), 124.3 (C2'), 123.1 (C8'), 119.8 (C4a), 117.8 (C6), 115.9 (C8), 51.1 (C2), 38.6 (C3).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1673, 1601, 1562, 1482, 1462, 1396, 1333, 1309, 1222, 1155, 777, 760.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 274.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 296.1 (12.7) [M+Na]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[169]</sup>

#### 4-Oxo-1-phenylpiperidin-3-carbonsäuremethylester (98w)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Sharma *et al.*<sup>[170]</sup> wurden NaH (158 mg, 6.60 mmol, 2.2 Äq.) und Dimethylcarbonat (2.02 mL, 24 mmol, 8.0 Äq.) in abs. THF (50 mL) vorgelegt und unter Rückfluss erhitzt. Eine Lösung von **98a** (526 mg, 3.00 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (20 mL) wurde über einen Zeitraum von 1 h zugetropft und das Reaktionsgemisch 8 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden erneut NaH (158 mg) und Dimethylcarbonat (2.02 mL) zugegeben und das Gemisch für 20 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt, durch Zugabe von HOAc auf pH 6 eingestellt und anschließend in ges. NaCl-Lösung (100 mL) gegeben. Es wurde mit DCM (4 x 150 mL) extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 3:2) gereinigt.

**Ausbeute:** 303 mg (1.30 mmol, 43%), hellgelbes Öl, C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (233.27 g/mol).

**DC:**  $R_f$  = 0.46 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** Hauptisomer (Enolform):  $\delta$  (ppm) = 11.99 (s, 1H, OH), 7.33–7.26 (m, 2H, H3', H5'), 6.99–6.96 (m, 2H, H2', H6'), 6.87 (tt,  $J$  = 7.3, 1.1 Hz, 1H, H4'), 3.88 (t,  $J$  = 1.7 Hz, 2H, H2), 3.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.46 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H, H6), 2.52 (tt,  $J$  = 5.8, 1.7 Hz, 2H, H5). Nebenisomer (Ketoform):  $\delta$  (ppm) = 7.33–7.29 (m, 2H, H3', H5'), 7.02–6.99 (m, 2H, H2', H6'), 6.95–6.90 (m, 1H, H4'), 3.85 (br d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, H2), 3.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.76–3.69 (m, 1H, H6a), 3.55 (td,  $J$  = 6.7, 1.1 Hz, 1H, H3), 3.53–3.49 (m, 1H, H6b), 2.72–2.57 (m, 2H, H5).

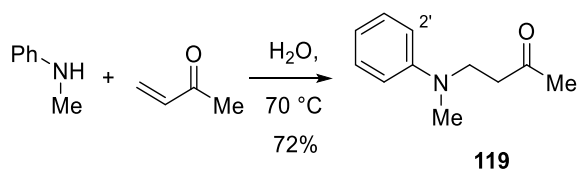
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** Hauptisomer (Enolform):  $\delta$  (ppm) = 171.41 (COOMe), 170.50 (C4), 150.29 (C1'), 129.34 (C3', C5'), 119.83 (C4'), 116.21 (C2', C6'), 96.59 (C3), 51.72 (CH<sub>3</sub>), 45.86 (C6), 45.68 (C2), 29.17 (C5). Nebenisomer (Ketoform):  $\delta$  (ppm) = 203.21 (C4), 169.11 (COOMe), 148.90 (C1'), 129.64 (C3', C5'), 120.68 (C4'), 116.51 (C2', C6'), 56.09 (C3), 52.58, 52.35 (C2, CH<sub>3</sub>), 49.17 (C6), 40.30 (C5).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1666, 1626, 1599, 1499, 1442, 1365, 1312, 1246, 1216, 1086, 756, 693.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 234.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 254.1 (65.2) [M+Na]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:**  $m/z$  ber. für [C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 234.1125, gef.: 234.1128.

#### 4-(Methyl(phenyl)amino)butan-2-on (119)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Gansäuer *et al.*<sup>[171]</sup> wurde eine Emulsion von *N*-Methylanilin (3.57 mL, 30.0 mmol, 1.0 Äq.) und Methylvinylketon (2.79 mL, 33.0 mmol, 1.1 Äq.) in H<sub>2</sub>O (30 mL) für 16 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wurde auf RT gekühlt, Et<sub>2</sub>O (30 mL) zugegeben, die Phasen separiert und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 9:1→4:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 3.81 g (21.5 mmol, 72%, Lit.: 97%), orangefarbenes Öl, C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO (177.25 g/mol).

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.34 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.28–7.22 (m, 2H, H3', H5'), 6.76–6.69 (m, 3H, H2', H4', H6'), 3.65 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H4), 2.93 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.71 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H3), 2.16 (s, 3H, H1).

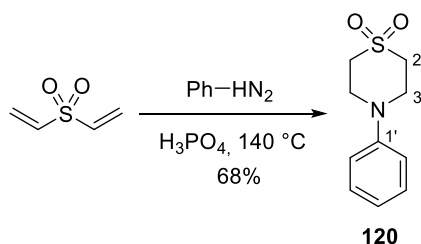
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 208.1 (C2), 148.7 (C1'), 129.4 (C3', C5'), 116.7 (C4'), 112.5 (C2', C6'), 47.4 (C4), 40.4 (C3), 38.6 (NCH<sub>3</sub>), 30.7 (C1).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1713, 1599, 1505, 1359, 1193, 1163, 1120, 992, 750, 693.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 178.0 (89.5) [M+H]<sup>+</sup>, 120.1 (100) [PhMeNCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[171]</sup>

#### 4-Phenylthiomorpholin-1,1-dioxid (120)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Chen *et al.*<sup>[172]</sup> wurden Anilin (1.10 mL, 12.0 mmol, 1.0 Äq.) und Divinylsulfon (1.20 mL, 12.0 mmol, 1.0 Äq.) in 85%-iger H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (6 mL) vorgelegt und die Suspension für 1 h auf 140 °C erhitzt, wobei Anilin wieder in Lösung ging. Das Reaktionsgemisch wurde auf 70 °C gekühlt und H<sub>2</sub>O (20 mL) zugegeben. Es wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert, die wässrige Phase mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> neutralisiert und erneut mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 3:1→3:2) gereinigt. Der erhaltene Feststoff (2.19 g) enthielt noch Divinylsulfon und wurde daher aus EtOH (10 mL) umkristallisiert, heiß filtriert und über Nacht im Kühlschrank bei 4 °C gelagert. Anschließend wurde filtriert, mit kaltem EtOH gewaschen und der Feststoff im Feinvakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 1.73 g (8.19 mmol, 68%, Lit.: 78%<sup>[172]</sup>), farblose, nadelförmige Kristalle, C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S (211.28 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.34 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:1).

**Smb.:** 123.4–124.0 °C (EtOH), Lit.: 123–124 °C.<sup>[266]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.34–7.28 (m, 2H, H3', H5'), 6.96–6.90 (m, 3H, H2', H4', H6'), 3.87–3.82 (m, 4H, H3, H5), 3.12–3.08 (m, 4H, H2, H6).

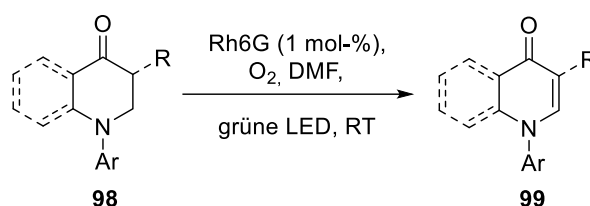
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 147.70 (C1'), 129.86 (C3', C5'), 120.95 (C4'), 116.45 (C2', C6'), 50.62 (C2, C6), 47.75 (C3, C5).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1598, 1499, 1309, 1276, 1176, 1122, 975, 858, 756, 438.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 212.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[266]</sup>

### Allgemeine Versuchsvorschrift C für die Synthese der 2,3-Dihydro-4-pyridone und 4-Quinolone:



In einem 10 mL Glasröhrchen wurden das Edukt **98** (0.300 mmol, 1.00 Äq.), Rhodamin 6G (**77**, 1.44 mg, 0.003 mmol, 1 mol-%) und abs. DMF (1.00 mL) vorgelegt. Das Röhrchen wurde mit einem Septum verschlossen und das Gemisch wurde gerührt, bis der Photokatalysator vollständig gelöst war. Anschließend wurde über eine Kanüle für 2 min ein O<sub>2</sub>-Strom durch die Reaktionslösung geleitet. Danach wurde das Reaktionsgemisch bei RT mit dem auf grün eingestellten RGB-LED-Streifen (Abbildung 4.6, links) bestrahlt, bis **98** vollständig aufgebraucht war, wobei der Reaktionsverlauf mittel DC und LC-MS verfolgt wurde. Zur Entfernung polarer Verbindungen (**77** und DMF) wurde H<sub>2</sub>O (10 mL) zugegeben und mit Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Flashchromatographie an Silicagel gereinigt.

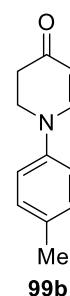
#### 1-(*p*-Tolyl)-2,3-dihydropyridin-4(1H)-on (**99b**)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C, ausgehend von **98b** (56.8 mg, 0.300 mmol), bei einer Bestrahlungszeit von 16 h. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

**Ausbeute:** 42.0 mg (0.224 mmol, 75%), orangefarbener Feststoff, C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO (187.24 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.23 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

**Smb.:** 69.5–71.4 °C (CHCl<sub>3</sub>).



**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H6), 7.20–7.15 (m, 2H, H3', H5'), 7.01–6.96 (m, 2H, H2', H6'), 5.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H5), 4.00–3.93 (m, 2H, H2), 2.66–2.60 (m, 2H, H3), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 191.9 (C4), 150.0 (C6), 142.9 (C1'), 134.4 (C4'), 130.2 (C3', C5'), 118.5 (C2', C6'), 101.6 (C5), 47.9 (C2), 36.0 (C3), 20.8 (CH<sub>3</sub>).

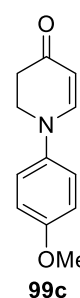
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1644, 1573, 1513, 1304, 1272, 1215, 1176, 1105, 1027, 800.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 188.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[1450]</sup>

### 1-(4-Methoxyphenyl)-2,3-dihydropyridin-4(1H)-on (99c)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C, ausgehend von **98c** (61.6 mg, 0.300 mmol). Die Reaktion erreichte keinen vollständigen Umsatz und wurde nach einer Bestrahlungszeit von 36 h abgebrochen. Das Rohprodukt wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 40:60→0:100), wobei ebenfalls unverbrauchtes Edukt **98c** (13.0 mg, 0.0633 mmol, 21%) reisoliert wurde.



**Ausbeute:** 22.0 mg (0.108 mmol, 36%), gelber Feststoff, C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (203.24 g/mol).

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.13 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

**Smb.:** 102.2–102.9 °C (CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H6), 7.06–7.02 (m, 2H, H2', H6'), 6.93–6.88 (m, 2H, H3', H5'), 5.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H5), 3.95 (dd, *J* = 8.1, 7.2 Hz, 2H, H2), 3.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.64 (dd, *J* = 8.1, 7.2 Hz, 2H, H3).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 191.9 (C4), 157.0 (C4'), 150.6 (C6), 139.0 (C1'), 120.5 (C3', C5'), 114.9 (C2', C6'), 101.2 (C5), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 48.5 (C2), 36.1 (C3).

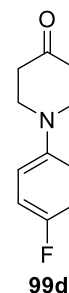
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1629, 1575, 1510, 1463, 1306, 1287, 1242, 1221, 1173, 1038, 806.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 204.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 226.1 (30.7) [M+Na]<sup>+</sup>, 429.2 (35.7) [2M+Na]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[1450]</sup>

### 1-(4-Fluorphenyl)-2,3-dihydropyridin-4(1H)-on (99d)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C, ausgehend von **98d** (58.0 mg, 0.300 mmol). Die Bestrahlungszeit betrug 16 h. Das Rohprodukt wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 40:60→0:100).



**Ausbeute:** 32.4 mg (0.169 mmol, 57%), orangefarbener Feststoff, C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>FNO (191.21 g/mol).

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.12 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

**Smb.:** 110.2–113.4 °C (CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.09–7.04 (m, 4H, H<sub>2</sub>', H<sub>3</sub>', H<sub>5</sub>', H<sub>6</sub>'), 5.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.96 (dd, *J* = 8.1, 7.2 Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 2.64 (dd, *J* = 8.1, 7.2 Hz, 2H, H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 191.9 (C<sub>4</sub>), 159.7 (d, *J*<sub>CF</sub> = 244.9 Hz, C<sub>4</sub>'), 150.0 (C<sub>6</sub>), 141.7 (d, *J*<sub>CF</sub> = 2.9 Hz, C<sub>1</sub>'), 120.3 (d, *J*<sub>CF</sub> = 8.1 Hz, C<sub>2</sub>', C<sub>6</sub>'), 116.5 (d, *J*<sub>CF</sub> = 22.8 Hz, C<sub>3</sub>', C<sub>5</sub>'), 102.1 (C<sub>5</sub>), 48.2 (C<sub>2</sub>), 36.0 (C<sub>3</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1632, 1577, 1508, 1316, 1306, 1276, 1214, 1181, 1164, 832, 818, 499.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 192.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 214.0 (12.1) [M+Na]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[145o]</sup>

### 1-(4-Chlorphenyl)-2,3-dihydropyridin-4(1H)-on (99e)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C, ausgehend von **98e** (62.9 mg, 0.300 mmol). Die Bestrahlungszeit betrug 16 h. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

**Ausbeute:** 39.4 mg (0.190 mmol, 63%), farbloser Feststoff, C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClNO (207.66 g/mol).

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.27 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:4).

**Smb.:** 98.7–99.8 °C (CHCl<sub>3</sub>).

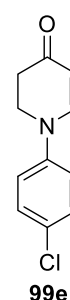
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.35–7.30 (m, 2H, H<sub>3</sub>', H<sub>5</sub>'), 7.04–6.99 (m, 2H, H<sub>2</sub>', H<sub>6</sub>'), 5.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.99–3.92 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 2.67–2.61 (m, 2H, H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 191.9 (C<sub>4</sub>), 149.2 (C<sub>6</sub>), 143.8 (C<sub>1</sub>'), 129.8 (C<sub>3</sub>', C<sub>5</sub>'), 129.7 (C<sub>4</sub>'), 119.5 (C<sub>2</sub>', C<sub>6</sub>'), 102.7 (C<sub>5</sub>), 47.7 (C<sub>2</sub>), 36.0 (C<sub>3</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3058, 2836, 1637, 1565, 1492, 1312, 1300, 1216, 1175, 1093, 798.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 208.0 (100) [M(<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>, 209.9 (32.8) [M(<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>.

**APCI-HRMS:** *m/z* ber. für [C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClNO]<sup>+</sup> 208.0524, gef.: 208.0525.



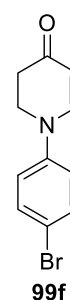
### 1-(4-Bromphenyl)-2,3-dihydropyridin-4(1H)-on (99f)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C, ausgehend von **98f** (76.2 mg, 0.300 mmol). Die Bestrahlungszeit betrug 18 h. Das Rohprodukt wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 70:30→0:100). Dabei wurde ebenfalls das an der 5-Position bromierte Nebenprodukt **99f'** isoliert (7.5 mg, 0.023 mmol, 7.7%, gelbes Öl, siehe unten).

**Ausbeute:** 24.8 mg (0.0984 mmol, 33%), gelber Feststoff, C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrNO (252.11 g/mol).

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.17 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

**Smb.:** 122.6–124.5 °C (CHCl<sub>3</sub>).



**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.50–7.46 (m, 2H, H3', H5'), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H6), 7.00–6.94 (m, 2H, H2', H6'), 5.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H5), 3.97 (dd, *J* = 8.0, 7.1 Hz, 2H, H2), 2.66 (dd, *J* = 8.0, 7.1 Hz, 2H, H3).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 191.9 (C4), 149.0 (C6), 144.3 (C1'), 132.7 (C3', C5'), 119.8 (C2', C6'), 117.2 (C4'), 102.9 (C5), 47.7 (C2), 36.0 (C3).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1644, 1596, 1567, 1491, 1311, 1266, 1217, 1177, 821, 800.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 252.2 (99.5) [M(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>, 254.0 (100) [M(<sup>81</sup>Br)+H]<sup>+</sup>, 274.0 (9.2) [M(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>, 276.0 (8.6) [M(<sup>81</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>.

**APCI-HRMS:** *m/z* ber. für [C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrNO]<sup>+</sup> 252.0019, gef.: 252.0019.

### 5-Brom-1-(4-Bromphenyl)-2,3-dihydropyridin-4(1H)-on (99f')

Die Verbindung wurde als Nebenprodukt bei der Synthese von **99f** (siehe oben) isoliert. Aufgrund der geringen Substanzmenge und niedrigen Reinheit der Probe konnten die analytischen Daten nur unvollständig erfasst werden.

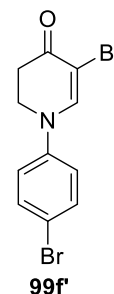
**Ausbeute:** 7.5 mg (0.023 mmol, 7.7%), gelbes Öl, C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>2</sub>NO (331.01 g/mol).

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.50 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.76 (s, 1H, H6), 7.55–7.48 (m, 2H, H3', H5'), 7.02–6.96 (m, 2H, H2', H6'), 4.04 (dd, *J* = 8.1, 7.0 Hz, 2H, H2), 2.84 (dd, *J* = 8.1, 7.0 Hz, 2H, H3).

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 330.4 (37.2) [M(<sup>79</sup>Br,<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>, 332.1 (100) [M(<sup>79</sup>Br,<sup>81</sup>Br)+H]<sup>+</sup>, 334.0 (52.3) [M(<sup>81</sup>Br,<sup>81</sup>Br)+H]<sup>+</sup>, 352.1 (18.9) [M(<sup>79</sup>Br,<sup>79</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>, 354.0 (40.9) [M(<sup>79</sup>Br,<sup>81</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>, 356.0 (20.4) [M(<sup>81</sup>Br,<sup>81</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>.

**APCI-HRMS:** *m/z* ber. für [C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>NO]<sup>+</sup> 329.9124, gef.: 329.9120.



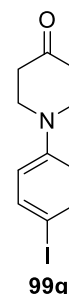
### 1-(4-Iodphenyl)-2,3-dihydropyridin-4(1H)-on (99g)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C, ausgehend von **98g** (90.3 mg, 0.300 mmol). Die Bestrahlungszeit betrug 16 h. Das Rohprodukt wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 80:20→40:60). Dabei wurde ebenfalls das an der 5-Position iodidierte Nebenprodukt **99g'** isoliert (10.1 mg, 0.0238 mmol, 7.9%, farbloser Feststoff, siehe unten).

**Ausbeute:** 20.0 mg (0.0669 mmol, 22%), orangefarbener Feststoff, C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>I<sub>2</sub>NO (299.11 g/mol).

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.19 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

**Smb.:** 158.5–161.6 °C (CHCl<sub>3</sub>).



**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.70–7.64 (m, 2H, H3', H5'), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H6), 6.88–6.83 (m, 2H, H2', H6'), 5.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H5), 3.97 (dd, *J* = 8.0, 7.1 Hz, 2H, H2), 2.66 (dd, *J* = 8.0, 7.1 Hz, 2H, H3).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 191.9 (C4), 148.8 (C2), 145.0 (C1'), 138.7 (C3', C5'), 120.0 (C2', C6'), 103.1 (C3), 87.57 (C4'), 47.6 (C6), 36.0 (C5).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1649, 1594, 1572, 1488, 1312, 1299, 1264, 1247, 1218, 1177, 817.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 300.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 322.0 (9.9) [M+Na]<sup>+</sup>.

**APCI-HRMS:** *m/z* ber. für [C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>INO]<sup>+</sup> 299.9880, gef.: 299.9878.

### 5-Iod-1-(4-bromphenyl)-2,3-dihydropyridin-4(1H)-on (99g')

Die Verbindung wurde als Nebenprodukt bei der Synthese von **99g** (siehe oben) isoliert. Aufgrund der geringen Substanzmenge konnte kein Schmelzbereich gemessen werden.

**Ausbeute:** 10.1 mg (0.0238 mmol, 7.9%), farbloser Feststoff, C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>I<sub>2</sub>NO (425.01 g/mol).

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.60 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

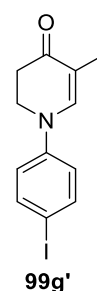
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.87 (s, 1H, H6), 7.73–7.67 (m, 2H, H3', H5'), 6.90–6.83 (m, 2H, H2', H6'), 4.10–4.05 (m, 2H, H2), 2.91–2.85 (m, 2H, H3).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 185.64 (C4), 153.76 (C6), 143.85 (C1'), 138.87 (C3', C5'), 120.29 (C2', C6'), 88.75 (C4'), 68.48 (C5), 48.03 (C2), 34.90 (C3).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1649, 1594, 1572, 1488, 1312, 1299, 1264, 1247, 1218, 1177, 817.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 425.9 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 447.9 (32.0) [M+Na]<sup>+</sup>.

**APCI-HRMS:** *m/z* ber. für [C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>I<sub>2</sub>NO]<sup>+</sup> 425.8846, gef.: 425.8845.



### 1-(4-(Trifluormethyl)phenyl)-2,3-dihydropyridin-4(1H)-on (99h)

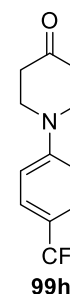
Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C, ausgehend von **98h** (73.0 mg, 0.300 mmol). Die Bestrahlungszeit betrug 44 h. Das Rohprodukt wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 85:15→0:100). Dabei wurde ebenfalls restliches Edukt **98h** (3.9 mg, 0.016 mmol, 5.3%) zurückgewonnen.

**Ausbeute:** 20.7 mg (0.0858 mmol, 29%), hellgelber Feststoff, C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO (241.21 g/mol).

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.19 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

**Smb.:** 119.2–121.8 °C (CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.66–7.62 (m, 2H, H3', H5'), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H6), 7.19–7.16 (m, 2H, H2', H6'), 5.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H5), 4.07–4.01 (m, 2H, H2), 2.74–2.67 (m, 2H, H3).





**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 192.0 (C4), 148.3 (C6), 147.7 (C1'), 127.1 (q, *J*<sub>CF</sub> = 3.7 Hz, C3', C5'), 126.0 (q, *J*<sub>CF</sub> = 33.1 Hz,<sup>37</sup> C4'), 124.1 (q, *J*<sub>CF</sub> = 271.5 Hz,<sup>37</sup> CF<sub>3</sub>), 117.5 (C2', C6'), 104.1 (C5), 47.4 (C2), 36.1 (C3).

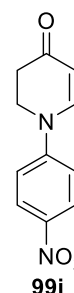
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1642, 1563, 1519, 1313, 1283, 1219, 1196, 1173, 1103, 1068.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 242.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 264.0 (5.6) [M+Na]<sup>+</sup>.

**APCI-HRMS:** *m/z* ber. für [C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>NO]<sup>+</sup> 242.0787, gef.: 242.0793.

### 1-(4-Nitrophenyl)-2,3-dihydropyridin-4(1H)-on (99i)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C, ausgehend von **98i** (66.1 mg, 0.300 mmol). Die Bestrahlungszeit betrug 30 h. Es wurde kein vollständiger Umsatz erreicht. Das Rohprodukt enthielt 11% restliches Edukt **98i** (<sup>1</sup>H-NMR mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard) und wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:4→1:3).



**Ausbeute:** 21.6 mg (0.0990 mmol, 33%), gelber Feststoff, C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (218.21 g/mol).

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.26 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:4).

**Smb.:** 125–135 °C (CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.30–8.22 (m, 2H, H3', H5'), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H6), 7.20–7.13 (m, 2H, H2', H6'), 5.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H5), 4.11–4.06 (m, 2H, H2), 2.76–2.69 (m, 2H, H3).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 192.0 (C4), 149.8 (C1'), 147.0 (C6), 143.2 (C4'), 125.9 (C3', C5'), 116.8 (C2', C6'), 105.7 (C5), 47.2 (C2), 36.0 (C3).

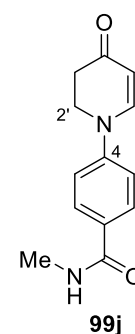
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1655, 1573, 1501, 1310, 1284, 1221, 1181, 1113, 854, 751.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 219.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[267]</sup>

### N-Methyl-4-(4-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)benzamid (99j)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C, ausgehend von **98j** (69.7 mg, 0.300 mmol). Die Bestrahlungszeit betrug 22 h. Aufgrund der hohen Polarität der Verbindung wurde auf die Extraktion verzichtet. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingedampft und der Rückstand durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/MeOH 100:0→95:5).



**Ausbeute:** 34.6 mg (0.150 mmol, 50%), hellgelber Feststoff, C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (230.27 g/mol).

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.19 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/MeOH 10:1).

<sup>37</sup> Aufgrund der niedrigen Signalintensität und hohen Aufspaltung sind nur die zentralen Peaks des Quartetts erkennbar.

**Smb.:** 177.4–178.8 °C (CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.85–7.79 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>), 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>6'</sub>), 7.12–7.07 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 6.58 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H, NH), 5.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>5'</sub>), 4.03–3.98 (m, 2H, H<sub>2'</sub>), 2.97 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.68–2.62 (m, 2H, H<sub>3'</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 192.1 (C<sub>4'</sub>), 167.2 (CO), 148.6 (C<sub>6'</sub>), 147.2 (C<sub>4</sub>), 130.0 (C<sub>1</sub>), 128.7 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 117.3 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 103.4 (C<sub>5'</sub>), 47.3 (C<sub>2'</sub>), 36.0 (C<sub>3'</sub>), 27.0 (CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1636, 1563, 1504, 1409, 1304, 1277, 1218, 1178, 767, 728.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 231.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 253.2 (47.5) [M+Na]<sup>+</sup>, 483.1 (19.9) [M+Na]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** *m/z* ber. für [C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 231.1128, gef.: 231.1130.

### 1-(*m*-Tolyl)-2,3-dihydropyridin-4(1*H*)-on (99k)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C, ausgehend von **98k** (56.8 mg, 0.300 mmol). Die Bestrahlungszeit betrug 16 h. Das Rohprodukt wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 70:30→0:100).

**Ausbeute:** 34.3 mg (0.183 mmol, 62%), gelbliches Öl, C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO (187.24 g/mol).

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.13 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 3:2), 0.25 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

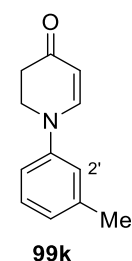
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.25 (td, *J* = 7.6, 0.7 Hz, 1H, H<sub>5'</sub>), 6.94–6.98 (m, 1H, H<sub>6'</sub>), 6.92–6.87 (m, 2H, H<sub>2'</sub>, H<sub>4'</sub>), 5.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 4.03–3.94 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 2.68–2.59 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 192.1 (C<sub>4</sub>), 149.9 (C<sub>6</sub>), 145.2 (C<sub>1'</sub>), 139.8 (C<sub>3'</sub>), 129.5 (C<sub>5'</sub>), 125.3 (C<sub>6'</sub>), 119.1 (C<sub>4'</sub>), 115.4 (C<sub>2'</sub>), 101.9 (C<sub>5</sub>), 47.7 (C<sub>2</sub>), 36.0 (C<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1647, 1572, 1494, 1467, 1309, 1274, 1228, 1184, 778, 696.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 188.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 210.0.1 (8.4) [M+Na]<sup>+</sup>, 397.1 (8.6) [2M+Na]<sup>+</sup>.

**APCI-HRMS:** *m/z* ber. für [C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NO]<sup>+</sup> 188.1070, gef.: 188.1071.



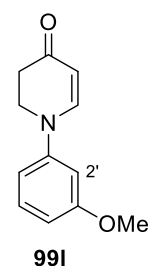
### 1-(3-Methoxyphenyl)-2,3-dihydropyridin-4(1*H*)-on (99l)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C, ausgehend von **98l** (61.6 mg, 0.300 mmol). Die Bestrahlungszeit betrug 16 h. Das Rohprodukt wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 60:40→0:100).

**Ausbeute:** 39.8 mg (0.196 mmol, 65%), orangefarbener Feststoff, C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (203.24 g/mol).

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.18 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

**Smb.:** 67.3–68.8 °C (CHCl<sub>3</sub>).



**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.27 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>5'</sub>), 6.69–6.65 (m, 2H, H<sub>4'</sub>, H<sub>6'</sub>), 6.60 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>), 5.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.97 (dd, *J* = 8.1, 7.1 Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.64 (dd, *J* = 8.1, 7.1 Hz, 2H, H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 192.2 (C<sub>4</sub>), 160.7 (C<sub>3'</sub>), 149.7 (C<sub>6</sub>), 146.4 (C<sub>1'</sub>), 130.5 (C<sub>5'</sub>), 110.6, 109.4 (C<sub>4'</sub>, C<sub>6'</sub>), 104.8 (C<sub>2'</sub>), 102.2 (C<sub>5</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 47.6 (C<sub>2</sub>), 36.0 (C<sub>3</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1646, 1572, 1497, 1310, 1280, 1251, 1237, 1202, 1173, 1051.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 204.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 226.1 (21.3) [M+Na]<sup>+</sup>, 429.3 (20.1) [2M+Na]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[1450]</sup>

### 3-(4-Oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)benzoesäuremethylester (99m)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C, ausgehend von **98m** (70.0 mg, 0.300 mmol). Die Bestrahlungszeit betrug 28 h. Das Rohprodukt wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 80:20→20:80).

**Ausbeute:** 26.3 mg (0.114 mmol, 38%), gelbes Öl, C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> (231.25 g/mol).

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.14 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

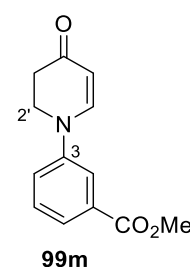
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.79 (dt, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.75 (dd, *J* = 2.6, 1.2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.46 (d, *J* = 7.8, 1H, H<sub>6'</sub>), 7.45 (t, *J* = 8.0, 1H, H<sub>5</sub>), 7.28 (ddd, *J* = 8.0, 2.6, 1.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>5'</sub>), 4.03 (dd, *J* = 8.1, 7.1 Hz, 2H, H<sub>2'</sub>), 3.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.67 (dd, *J* = 8.1, 7.1 Hz, 2H, H<sub>3'</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 192.0 (C<sub>4'</sub>), 166.4 (COOMe), 149.1 (C<sub>6'</sub>), 145.3 (C<sub>3</sub>), 131.8 (C<sub>1</sub>), 129.9 (C<sub>5</sub>), 125.2 (C<sub>6</sub>), 122.2 (C<sub>4</sub>), 118.9 (C<sub>2</sub>), 103.0 (C<sub>5'</sub>), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 47.6 (C<sub>2'</sub>), 36.0 (C<sub>3'</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1718, 1648, 1570, 1306, 1262, 1242, 1219, 1177, 1108, 755.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 232.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 254.1 (30.2) [M+Na]<sup>+</sup>, 485.1 (18.6) [2M+Na]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** *m/z* ber. für [C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 232.0968, gef.: 232.0971.



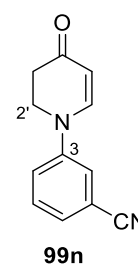
### 3-(4-Oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)benzotrifluorid (99n)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C, ausgehend von **98n** (60.1 mg, 0.300 mmol). Die Bestrahlungszeit betrug 42 h. Das Rohprodukt wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 65:35→0:100).

**Ausbeute:** 23.7 mg (0.120 mmol, 40%), gelber Feststoff, C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (198.23 g/mol).

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.11 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

**Smb.:** 126.1–130.0 °C (CHCl<sub>3</sub>).



**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.54–7.45 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 7.42–7.38 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>6'</sub>), 7.36–7.30 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>), 5.30 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H<sub>5'</sub>), 4.05–3.97 (m, 2H, H<sub>2'</sub>), 2.72–2.66 (m, 2H, H<sub>3'</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 191.82 (C<sub>4'</sub>), 148.06 (C<sub>6'</sub>), 145.70 (C<sub>3</sub>), 130.76 (C<sub>5</sub>), 127.34 (C<sub>6</sub>), 122.01 (C<sub>4</sub>), 120.91 (C<sub>2</sub>), 118.16 (CN), 113.89 (C<sub>1</sub>), 104.21 (C<sub>5'</sub>), 47.38 (C<sub>2'</sub>), 35.99 (C<sub>3'</sub>).

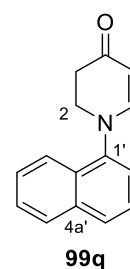
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2230, 1647, 1570, 1490, 1464, 1311, 1277, 1225, 1178, 1112, 796.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 199.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 221.0 (9.2) [M+Na]<sup>+</sup>.

**APCI-HRMS:** *m/z* ber. für [C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 199.0866, gef.: 199.0871.

### 1-(1-Naphthyl)-2,3-dihydropyridin-4(1H)-on (99q)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C, ausgehend von **98q** (67.6 mg, 0.300 mmol). Die Bestrahlungszeit betrug 17 h. Das Rohprodukt wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 90:10→20:80). Dabei wurde ebenfalls restliches Edukt **98q** (7.1 mg, 0.032 mmol, 11%) zurückgewonnen.



**Ausbeute:** 27.5 mg (0.123 mmol, 41%), brauner Feststoff, C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO (223.28 g/mol).

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.20 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

**Smb.:** 90.0–98.9 °C (CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.05–8.01 (m, 1H, H<sub>8'</sub>), 7.94–7.91 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 7.82 (dt, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>), 7.65–7.52 (m, 2H, H<sub>6'</sub>, H<sub>7'</sub>), 7.48 (dd, *J* = 8.4, 7.3 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.30 (dd, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H, H<sub>4'</sub>), 5.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 2.92–2.63 (br m, 2H, H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 192.1 (C<sub>4</sub>), 153.8 (C<sub>6</sub>), 142.7 (C<sub>1'</sub>), 134.8 (C<sub>4a'</sub>), 129.0 (C<sub>8a'</sub>), 128.9 (C<sub>5'</sub>), 127.9 (C<sub>2'</sub>), 127.3, 126.9 (C<sub>6'</sub>, C<sub>7'</sub>), 125.7 (C<sub>3'</sub>), 122.5 (C<sub>8'</sub>), 121.8 (C<sub>4'</sub>), 101.3 (C<sub>5</sub>), 51.1 (C<sub>2</sub>), 36.6 (C<sub>3</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1644, 1585, 1570, 1395, 1300, 1221, 1173, 1111, 799, 774.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 224.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 246.1 (10.2) [M+Na]<sup>+</sup>, 469.1 (12.5) [2M+Na]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** *m/z* ber. für [C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NO]<sup>+</sup> 224.1070, gef.: 224.1071.

### 1-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-2,3-dihydropyridin-4(1*H*)-on (99r)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C, ausgehend von **98r** (70.0 mg, 0.300 mmol). Die Bestrahlungszeit betrug 20 h. Es wurde kein vollständiger Umsatz erreicht. Das Rohprodukt enthielt 15% restliches Edukt **98r** (<sup>1</sup>H-NMR mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard) und wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:4).

**Ausbeute:** 24.6 mg (0.106 mmol, 35%), orangefarbene, nadelförmige Kristalle, C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> (231.25 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.24 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:4).

**Smb.:** 163.3–170.9 °C (CHCl<sub>3</sub>).

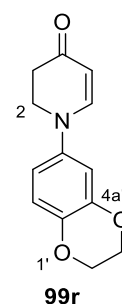
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H6), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H8'), 6.62 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H5'), 6.59 (dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 1H, H7'), 5.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H5), 4.30–4.21 (m, 4H, H2', H3'), 3.95–3.88 (m, 2H, H2), 2.67–2.58 (m, 2H, H3).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 191.9 (C4), 150.3 (C6), 144.1 (C4a'), 140.9 (C8a'), 139.6 (C6'), 118.0 (C8'), 112.1 (C7'), 108.3 (C5'), 101.4 (C5), 64.7, 64.4 (C2', C3'), 48.3 (C2), 36.0 (C3).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1627, 1576, 1506, 1316, 1284, 1254, 1213, 1067, 894, 866.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 232.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 254.2 (26) [M+Na]<sup>+</sup>, 485.2 (54) [2M+Na]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** *m/z* ber. für [C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 232.0968, gef.: 232.0970.



### 1-(3,4-Dimethylphenyl)-2,3-dihydropyridin-4(1*H*)-on (99s)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C, ausgehend von **98s** (61.0 mg, 0.300 mmol). Die Bestrahlungszeit betrug 15 h. Das Rohprodukt wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 80:20→60:40).

**Ausbeute:** 35.2 mg (0.175 mmol, 58%), gelbes Öl, C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO (201.27 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.18 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

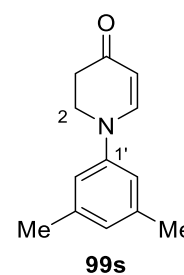
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H6), 6.82–6.80 (m, 1H, H4'), 6.75–6.72 (m, 2H, H2', H6'), 5.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H5), 3.99 (dd, *J* = 8.1, 7.1 Hz, 2H, H2), 2.64 (dd, *J* = 8.1, 7.1 Hz, 2H, H3), 2.34 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 192.1 (C4), 149.9 (C6), 145.2 (C1'), 139.5 (C3', C5'), 126.2 (C4'), 116.2 (C2', C6'), 101.6 (C5), 47.7 (C2), 36.0 (C3), 21.5 (2 x CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1648, 1606, 1573, 1474, 1328, 1306, 1235, 1192, 1177, 840.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 202.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[1450]</sup>



### 1-Phenylchinolin-4(1H)-on (99u)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C, ausgehend von **98u** (67.0 mg, 0.300 mmol). Die Bestrahlungszeit betrug 23 h. Das Rohprodukt wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 90:10→10:90). Dabei wurde ebenfalls restliches Edukt **98u** (5.2 mg, 0.023 mmol, 7.8%) zurückgewonnen.

**Ausbeute:** 58.4 mg (0.264 mmol, 88%), farbloser Feststoff, C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO (221.26 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.07 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

**Smb.:** 124.5–126.2 °C (CHCl<sub>3</sub>), Lit.: 120–121 °C.<sup>[268]</sup>

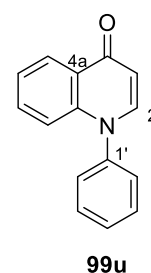
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.43 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H, H5), 7.61–7.51 (m, 4H, H2, H3', H4', H5'), 7.46 (ddd, *J* = 8.6, 7.0, 1.6 Hz, 1H, H7), 7.39–7.35 (m, 2H, H2', H6'), 7.32 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.1 Hz, 1H, H6), 7.00–6.96 (m, 1H, H8), 6.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H3).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 178.3 (C4), 142.8 (C2), 141.4, 141.3 (C8a, C1'), 131.9 (C7), 130.4 (C3', C5'), 129.6 (C4'), 127.6 (C2', C6'), 126.6 (C4a), 126.5 (C5), 123.9 (C6), 117.4 (C8), 110.2 (C3).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1626, 1589, 1550, 1493, 1479, 1465, 1365, 1290, 1237, 769, 704.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 222.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 465.2 (8.1) [2M+Na]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[145o, 268]</sup>



### 1-(1-Naphthyl)chinolin-4(1H)-on (99v)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C, ausgehend von **98v** (82.0 mg, 0.300 mmol). Die Bestrahlungszeit betrug 34 h. Das Rohprodukt wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 90:10→30:70). Dabei wurde ebenfalls restliches Edukt **98v** (9.1 mg, 0.033 mmol, 11%) zurückgewonnen.

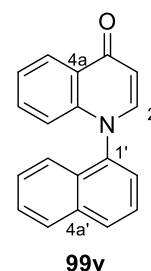
**Ausbeute:** 72.0 mg (0.265 mmol, 89%), blassgelber Feststoff, C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>NO (271.32 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.15 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

**Smb.:** 174.2–178.3 °C (CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.54–8.44 (m, 1H, H5), 8.07 (dt, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1H, H4'), 8.00 (dt, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H, H5'), 7.64 (dd, *J* = 8.4, 7.3 Hz, 1H, H3'), 7.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H2), 7.59–7.54 (m, 2H, H2', H6'), 7.42 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H, H7'), 7.37–7.27 (m, 3H, H6, H7, H8'), 6.70–6.64 (m, 1H, H8), 6.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H3).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 178.5 (C4), 143.4 (C2), 141.9 (C8a), 137.5 (C1'), 134.6 (C4a'), 132.1 (C7), 130.4 (C4'), 130.1 (C8a'), 128.7 (C5'), 128.1 (C7'), 127.4 (C6'), 126.5 (C4a), 126.5 (C5), 126.1 (C2'), 125.8 (C3'), 123.9 (C6), 122.2 (C8'), 117.6 (C8), 110.4 (C3).



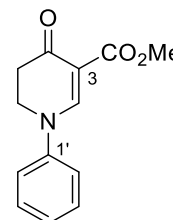
IR:  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1624, 1606, 1590, 1551, 1478, 1395, 1365, 1289, 773, 729.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 272.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 565.3 (11.1) [2M+Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS:  $m/z$  ber. für [C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>NO]<sup>+</sup> 272.1070, gef.: 272.1073.

#### 4-Oxo-1-phenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäuremethylester (99w)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C, ausgehend von **98w** (70.0 mg, 0.300 mmol). Die Bestrahlungszeit betrug 17 h. Das Rohprodukt wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 100:0→10:90). Dabei wurde das Produkt **99w** (20.9 mg) und ebenfalls das Nebenprodukt **99w'** (12.5 mg, 0.0506 mmol, 17%) isoliert (siehe unten). Aus der wässrigen Phase konnte weiteres Produkt **99w** (4.8 mg) gewonnen werden.



**99w**

**Ausbeute (gesamt):** 25.7 mg (0.111 mmol, 37%), gelbes Öl, C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> (231.25 g/mol).

**DC:**  $R_f$  = 0.14 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc 100%).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 8.51 (s, 1H, H2), 7.48–7.41 (m, 2H, H3', H5'), 7.31–7.27 (m, 1H, H4'), 7.25–7.21 (m, 2H, H2', H6'), 4.12–4.07 (m, 2H, H6), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.76–2.70 (m, 2H, H5).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 186.9 (C4), 165.9 (COOMe), 156.6 (C2), 144.4 (C1'), 130.0 (C3', C5'), 126.7 (C4'), 119.8 (C2', C6'), 103.6 (C3), 51.7 (OCH<sub>3</sub>), 48.3 (C6), 36.4 (C5).

IR:  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1720, 1666, 1571, 1494, 1386, 1323, 1257, 1202, 1147, 1071, 762.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 232.1 (100%) [M+H]<sup>+</sup>, 254.1 (36.4%) [M+Na]<sup>+</sup>, 485.2 (68.1%) [2M+Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS:  $m/z$  ber. für [C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 232.0968, gef.: 232.0972.

#### 7-Oxo-4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1,4-oxazepin-2-carbonsäuremethylester (99w')

Die Verbindung wurde als Nebenprodukt bei der Synthese von **99w** (siehe oben) isoliert.

**Ausbeute:** 12.5 mg (0.0506 mmol, 17%), gelbes Öl, C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> (247.25 g/mol).

**DC:**  $R_f$  = 0.58 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

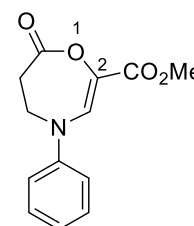
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 7.62 (s, 1H, H3), 7.41–7.36 (m, 2H, H3', H5'), 7.20–7.15 (m, 1H, H4'), 7.14–7.10 (m, 2H, H2', H6'), 4.11–4.07 (m, 2H, H5), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.12–3.09 (m, 2H, H6).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 169.44 (C7), 164.38 (COOMe), 145.77 (C1'), 129.86 (C3', C5'), 128.39 (C3), 125.00 (C4'), 119.82 (C2', C6'), 119.69 (C2), 52.32 (OCH<sub>3</sub>), 47.69 (C5), 35.41 (C6).

IR:  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1756, 1709, 1645, 1595, 1495, 1266, 1242, 1216, 1145, 756.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 248.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 270.1 (28.0) [M+Na]<sup>+</sup>, 517.2 (49.5) [2M+Na]<sup>+</sup>.

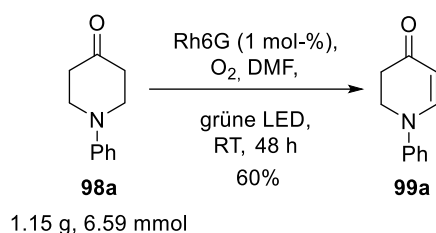
ESI-HRMS:  $m/z$  ber. für [C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 248.0917, gef.: 248.0920.



**99w'**

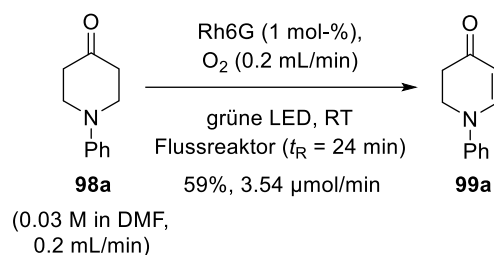
#### 4.2.5 Vorschriften zu Abschnitt 3.3.4

##### Allgemeine Versuchsvorschrift D für die Synthese der 2,3-Dihydro-4-pyridone und 4-Quinolone im Gramm-Maßstab am Beispiel von **98a**:



In einem 30 mL Glasröhrchen wurden 4-Piperidon **98a** (1.15 g, 6.59 mmol, 1.00 Äq.), Rhodamin 6G (**77**, 0.0659 mmol, 1 mol-%) und abs. DMF (22.0 mL) vorgelegt. Das Reaktionsgemisch wurde gerührt, bis der Photokatalysator vollständig gelöst war. Durch eine Glaspasteurpipette wurde ein gleichmäßiger O<sub>2</sub>-Strom durch die Lösung geleitet (ca. eine Blase pro Sekunde) und das Reaktionsgemisch bei RT mit dem auf grün gestellten RGB-LED-Streifen (Abbildung 4.6, rechts) bestrahlt, bis **98a** vollständig aufgebraucht war (hier 48 h). Um Überoxidation zu vermeiden wurde der Reaktionsverlauf sorgfältig mittels DC und LC-MS verfolgt. Bei zu langer Reaktionszeit werden erhebliche Mengen der Verbindung **115** (Abschnitt 4.2.3) gebildet. Anschließend wurde H<sub>2</sub>O (50 mL) zugegeben und mit Et<sub>2</sub>O (4 x 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Reinigung durch Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3) lieferte das Produkt **99a** (680 mg, 3.93 mmol, 60%).<sup>38</sup>

##### Allgemeine Versuchsvorschrift E für die Synthese der 2,3-Dihydro-4-pyridone und 4-Quinolone im kontinuierlichen Flussreaktor am Beispiel von **98a**:



Zum Aufbau und zur Funktionsweise des kontinuierlichen Flussreaktors siehe Abbildung 4.8 und Abschnitt 3.3.4. Vor Gebrauch des Reaktors wurde die Reaktorschleife vollständig mit einem O<sub>2</sub>-Strom (0.2 mL/min) und einem Strom aus DMF (0.2 mL/min), die über eine T-Stück zu einem segmentierten Fluss vereint wurden, gefüllt und weitere 24 min betrieben. Das DMF-Reservoir wurde durch eine Stammlösung von **98a** (0.03 M in DMF mit 1 mol-% **77**) ersetzt oder alternativ ein definiertes Volumen der Stammlösung in die Probenauftragsschleife gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während des Pumpens durch die Reaktorschleife (Volumen = 9.6 mL) mit dem auf grün eingestellten RGB-LED-Streifen bestrahlt (Aufenthaltszeit  $t_R = 24$  min). Nachdem das gewünschte Volumen durch die Schleife gepumpt war, wurde für weitere 24 min mit einem DMF/O<sub>2</sub>-Gemisch nachgespült. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und die Ausbeute per <sup>1</sup>H-NMR mit

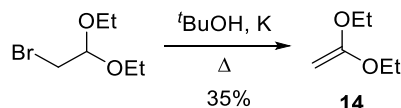
<sup>38</sup> Dieser Versuch wurde von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.



1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen als internem Standard bestimmt. Alternativ erfolgte die Isolierung und Reinigung des Produkts **99a** analog zur allgemeinen Versuchsvorschrift C bzw. D.

#### 4.2.6 Vorschriften zu Abschnitt 3.3.5

##### 1,1-Diethoxyethen (**14**)



In Anlehnung an eine Vorschrift von McElvain *et al.*<sup>[195a]</sup> wurde eine Suspension aus Kaliumstücken (3.91 g, 100 mmol, 1.0 Äq.) in abs. *tert*-Butanol (80 mL) bis zum vollständigen Auflösen des Kaliums unter Rückfluss erhitzt. Es wurden Siedesteine und 2-Brom-1,1-diethoxyethan (15.4 mL, 100 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben, das Reaktionsgemisch einige Minuten unter Rückfluss erhitzt und anschließend *tert*-Butanol langsam über eine vakuumummantelte 60 cm Kolonne destilliert. Nachdem das Reaktionsgemisch fast vollständig eingeeengt war wurde der Rückstand zweimal im Vakuum fraktioniert destilliert. Aufgrund der hohen Hydrolyseempfindlichkeit wurde das Produkt **14** umgehend eingesetzt.

**Ausbeute:** 4.05 g (34.9 mmol, 35%), farbloses Öl, C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (116.16 g/mol).

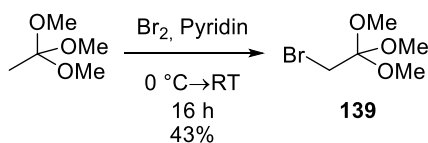
**Sdp.:** 83 °C (230 mbar), Lit.: 83–86 °C (267 mbar).<sup>[195a]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 3.82 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 3.08 (s, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H).<sup>39</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Benzen-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 3.56 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 3.19 (s, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H).<sup>39</sup>

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[269]</sup>

##### 2-Brom-1,1,1-trimethoxyethan (**139**)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Dehmlow *et al.*<sup>[195b]</sup> wurde Trimethylorthoacetat (12.6 mL, 100 mmol, 1.00 Äq.) in abs. Pyridin (8.07 mL, 100 mmol, 1.00 Äq.) vorgelegt und bei 0 °C tropfenweise Br<sub>2</sub> (5.22 mL, 102 mmol, 1.02 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h ohne Kühlung weiter gerührt, wobei es sich auf RT erwärmte. Anschließend wurde es unter intensivem Rühren in Petrolether (200 mL) gegeben. Der Niederschlag wurde filtriert und mit Petrolether (50 mL) und Et<sub>2</sub>O (2 x 50 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (unter Zugabe von etwas Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) und H<sub>2</sub>O (30 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde destillativ gereinigt.

<sup>39</sup> Obwohl CDCl<sub>3</sub> über basischem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> und Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gelagert wurde (Abschnitt 4.1.1), waren im <sup>1</sup>H-NMR signifikante Mengen der hydrolytischen Zersetzungsprodukte EtOAc und EtOH zu erkennen. Dies war bei einem frisch geöffneten Gefäß Benzen-*d*<sub>6</sub> nicht der Fall.

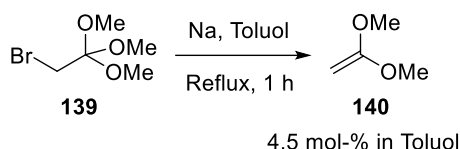
**Ausbeute:** 8.57 g (43.1 mmol, 43%), farbloses Öl, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>3</sub> (199.04 g/mol).

**Sdp.:** 60 °C (13 mbar), Lit.: 66–69 °C (12 mbar).<sup>[195b]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 3.50 (s, 2H), 3.31 (s, 9H).

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[195b]</sup>

### 1,1-Dimethoxyethen (**140**) in Toluol



In Anlehnung an eine Vorschrift von Dehmlow *et al.*<sup>[195b]</sup> wurde Natrium (2.42 g, 105 mmol, 2.44 Äq.) in abs. Toluol (34 mL) suspendiert und unter Rückfluss erhitzt. Eine Lösung von **139** (8.57 g, 43.1 mmol, 1.00 Äq.) in abs. Toluol (30 mL) wurde zugetropft und das Reaktionsgemisch 1 h weiter unter Rückfluss erhitzt. Anschließende Destillation (104–111 °C) ergab 57 mL einer 4.5 mol-%igen Lösung des Produkts **140** in Toluol (Konzentration bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie).

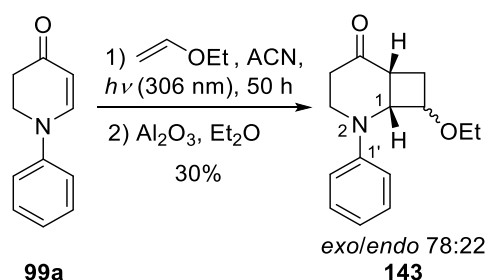
**Ausbeute:** ca. 24 mmol, 56%, Lit.: 76%<sup>[195b]</sup>, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (88.11 g/mol).

**Sdp. des Gemischs:** 104–111 °C, Lit.: 104–109 °C.<sup>[195b]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.27–7.21 (m, 2H, Toluol), 7.18–7.12 (m, 3H, Toluol), 3.58 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.34 (s, 3H, Toluol).<sup>40</sup>

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[195b]</sup>

### 8-Ethoxy-2-phenyl-2-azabicyclo[4.2.0]octan-5-on (**143**)



Eine Lösung aus **99a** (52.0 mg, 0.300 mmol, 1.0 Äq.), abs. ACN (1.00 mL) und frisch destilliertem Ethoxyethen (**1a**, 1.01 mL, 10.5 mmol, 35 Äq.) wurde 50 h bei RT unter N<sub>2</sub> bestrahlt (λ<sub>max</sub> ≈ 306 nm). Es wurde kein vollständiger Umsatz erreicht. Das Lösungsmittel und überschüssiges **1a** wurden unter reduziertem Druck entfernt. Zur Umwandlung von *trans*-Isomeren in *cis*-Isomere wurde in Anlehnung an eine Methode von Guerry *et al.*<sup>[194d]</sup> der Rückstand in Et<sub>2</sub>O (ca. 10 mL) gelöst, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (30.6 mg, 0.300 mmol, 1.00 Äq., neutral, Brockmann I) zugegeben und bei RT gerührt, bis per DC keine Veränderung des Diastereomerenverhältnisses mehr erkennbar war (ca. 15 min). Es wurde filtriert, mit

<sup>40</sup> Das Spektrum wurde auf das Signal der Methylgruppe von Toluol in CDCl<sub>3</sub> (2.34 ppm) referenziert.

Et<sub>2</sub>O gewaschen und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 7:1) gereinigt, wobei *exo*- und *endo*-Diastereoisomere nicht getrennt werden konnten.

**Ausbeute:** 22.1 mg (0.0901 mmol, 30%), orangefarbenes Öl, C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (245.32 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.29 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 5:1), beide Diastereoisomere.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** *exo*-Diastereoisomer: δ (ppm) = 7.31–7.23 (m, 2H, H3', H5'), 7.08–7.03 (m, 2H, H2', H6'), 6.88–6.84 (m, 1H, H4'), 4.47–4.42 (m, 1H, H1), 3.94–3.88 (m, 1H, H8), 3.88–3.80 (m, 1H, H3a), 3.57 (ddd, *J* = 13.0, 9.2, 3.8 Hz, 1H, H3b), 3.41 (dq, *J* = 9.4, 7.0 Hz, 1H, OCHaHb), 3.30 (dq, *J* = 9.4, 7.0 Hz, 1H, OCHaHb), 3.05–2.97 (m, 1H, H6), 2.73–2.58 (m, 2H, H4), 2.58–2.51 (m, 1H, H7a), 1.87 (ddd, *J* = 11.6, 10.1, 8.3 Hz, 1H, H7b), 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). *endo*-Diastereoisomer: δ (ppm) = 7.31–7.23 (m, 2H, H3', H5'), 6.88–6.84 (m, 2H, H2', H6'), 6.83–6.79 (m, 1H, H4'), 4.57 (dd, *J* = 9.1, 4.5 Hz, 1H, H1), 4.32–4.27 (m, 1H, H8), 3.94–3.80 (m, 2H, H3), 3.38–3.20 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.24–3.19 (m, 1H, H6), 2.81 (ddd, *J* = 15.1, 5.9, 4.1 Hz, 1H, H4a), 2.72–2.68 (m, 1H, H4b), 2.32–2.19 (m, 2H, H7), 1.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

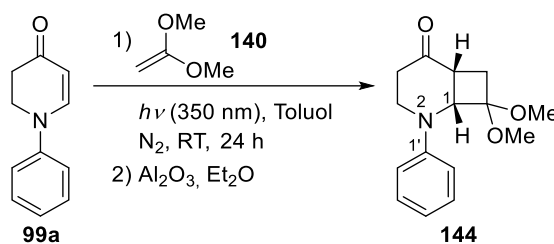
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** *exo*-Diastereoisomer: δ (ppm) = 210.8 (C5), 148.8 (C1'), 129.3 (C3', C5'), 119.6 (C4'), 116.1 (C2', C6'), 76.6 (C8), 64.8 (OCH<sub>2</sub>), 63.9 (C1), 45.5 (C3), 41.4 (C4), 39.4 (C6), 28.3 (C7), 15.4 (CH<sub>3</sub>). *endo*-Diastereoisomer: δ (ppm) = 210.6 (C5), 149.1 (C1'), 129.3 (C3', C5'), 118.4 (C4'), 113.9 (C2', C6'), 80.1 (C8), 64.4 (OCH<sub>2</sub>), 58.3 (C1), 45.5, 45.4 (C3, C6), 40.6 (C4), 28.9 (C7), 15.5 (CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2973, 2872, 1713, 1598, 1503, 1443, 1389, 1308, 1218, 1133, 1036, 753, 695.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 246.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** *m/z* ber. für [C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 246.1489, gef.: 246.1484.

### 8,8-Dimethoxy-2-phenyl-2-azabicyclo[4.2.0]octan-5-on (144)



Zu einer Lösung von **99a** (52.0 mg, 0.300 mmol, 1.00 Äq.) in abs. Toluol (6 mL) wurde eine Lösung von **140** (3.00 mmol, 10.0 Äq.) in Toluol (7.06 mL) gegeben, das Reaktionsgemisch mit Argon entgast und 24 h bei RT bestrahlt ( $\lambda_{\text{max}} \approx 350$  nm). Toluol wurde unter reduziertem Druck und überschüssiges **140** im Feinvakuum entfernt. Der Rückstand wurde erneut in Toluol (ca. 5 mL) und Et<sub>2</sub>O (ca. 20 mL) gelöst, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (30.6 mg, 0.300 mmol, 1.00 Äq., neutral, Brockmann I) zugegeben und das Gemisch bei RT gerührt, bis per DC keine Veränderung des Diastereomerenverhältnisses mehr erkennbar war (ca. 15 min). Anschließend wurde filtriert, mit Toluol und Et<sub>2</sub>O gewaschen, das Filtrat über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 5:1). Die Nebenprodukte **145** und **146** (siehe unten) wurden unter ähnlichen Reaktionsbedingungen (siehe dort) isoliert.

**Ausbeute:** 42.4 mg (0.162 mmol, 54%), leicht braune Kristalle, C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (261.32 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.29 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 5:1).

**Smb.:** 103.1–108.5 °C (CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.33–7.25 (m, 2H, H3', H5'), 7.04–6.98 (m, 2H, H2', H6'), 6.87–6.79 (m, 1H, H4'), 4.50 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H1), 3.93–3.83 (m, 1H, H3a), 3.78–3.68 (m, 1H, H3b), 3.13 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.97 (*pseudo*-td, <sup>3</sup>*J* ≈ 9.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.6 Hz, 1H, H6), 2.77–2.60 (m, 2H, H4), 2.39 (dd, *J* = 12.4, 2.6 Hz, 2H, H7a), 2.07 (dd, *J* = 12.4, 9.7 Hz, 1H, H7b).<sup>41</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.33–7.24 (m, 2H, H3', H5'), 7.03–6.98 (m, 2H, H2', H6'), 6.85–6.80 (m, 1H, H4'), 4.50 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H1), 3.91–3.84 (m, 1H, H3a), 3.76–3.69 (m, 1H, H3b), 3.13 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.97 (*pseudo*-td, <sup>3</sup>*J* ≈ 9.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.6 Hz, 1H, H6), 2.76–2.62 (m, 2H, H4), 2.39 (dd, *J* = 12.4, 2.6 Hz, 1H, H7a), 2.07 (dd, *J* = 12.4, 9.7 Hz, 1H, H7b).<sup>41</sup>

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 209.9 (C5), 149.2 (C1'), 129.3 (C3', C5'), 119.0 (C4'), 115.3 (C2', C6'), 107.2 (C8), 64.9 (C1), 50.4 (OCH<sub>3</sub>), 49.3 (OCH<sub>3</sub>), 44.7 (C3), 40.9 (C4), 39.0 (C6), 31.6 (C7).<sup>41</sup>

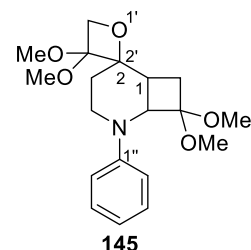
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2940, 1716, 1598, 1503, 1391, 1311, 1251, 1191, 1072, 1033, 751, 695.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 230.1 (100) [M – OMe]<sup>+</sup>, 262.1 (61.9) [M+H]<sup>+</sup>.

**APCI-HRMS:** *m/z* ber. für [C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 262.1438, gef.: 262.1439.

### 3',3',7,7-Tetramethoxy-5-phenyl-5-azaspiro[bicyclo[4.2.0]octan-2,2'-oxetan] (145)

Die Verbindung entstand als Nebenprodukt bei der Synthese von **144** (siehe oben) ausgehend von **99a** (52.0 mg, 0.300 mmol, 1.00 Äq.) unter Verwendung von **140** (15 Äq.) und Bestrahlung bei  $\lambda_{\max} \approx 306$  nm. Eine Probe wurde zur Identifizierung der Substanz durch Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 5:1) gereinigt, wobei **145** als Gemisch zweier Diastereoisomere (Verhältnis ca. 2:3) erhalten wurde. Die beiden Signale konnten mittels LC-MS separiert werden (Gradient 10/90, 1 mL/min, R<sub>f</sub> = 2.75 min und 2.9 min). Die relative Konfiguration der Stereozentren zueinander konnte jedoch nicht geklärt werden.



**Ausbeute:** 5.6 mg (0.016 mmol), braunes Öl, C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub> (349.43 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.21 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 5:1), beide Diastereoisomere.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** Hauptdiastereoisomer δ (ppm) = 7.29–7.22 (m, 2H, H3'', H5''), 7.10–7.04 (m, 2H, H2'', H6''), 6.83–6.79 (m, 1H, H4''), 4.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H4a'), 4.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H4b'), 3.74–3.69 (m, 1H, H4a), 3.40–3.37 (m, 1H, H4b), 3.27 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 3.23 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H, H6), 3.23 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.55 (ddd, *J* = 12.6, 11.2, 8.1 Hz, 1H, H1), 2.44 (dd, *J* = 11.2, 10.2 Hz, 1H, H8a), 2.26 (dd, *J* = 10.2, 8.1 Hz, 1H, H8b), 2.22–2.18 (m, 1H, H3a), 1.94 (ddd, *J* =

<sup>41</sup> Das Produkt **144** war in CDCl<sub>3</sub> nur für einen begrenzten Zeitraum stabil, sodass in den Spektren die über Nacht gemessen wurden Zersetzungsprodukte erkennbar waren, die im <sup>1</sup>H-Spektrum bei 300 MHz noch nicht zu sehen waren. Als Hauptzersetzungsprodukt war das Enaminon **99a** zu erkennen.

15.1, 6.4, 3.2 Hz, 1H, H3b). Nebendiastereoisomer  $\delta$  (ppm) = 7.29–7.22 (m, 2H, H3'', H5''), 7.21–7.18 (m, 2H, H2'', H6''), 6.92–6.89 (m, 1H, H4''), 4.38 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H, H4a'), 4.24 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H, H4b'), 3.55 (dt,  $J = 12.5, 4.7$  Hz, 1H, H4a), 3.27 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 3.23 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.18 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H, H6), 3.07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.98–2.92 (m, 1H, H4b), 2.36 (td,  $J = 11.3, 7.5$  Hz, 1H, H1), 2.17–2.15 (m, 2H, H3a, H8a), 2.07–2.03 (m, 2H, H3b, H8b).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** Hauptdiastereoisomer  $\delta$  (ppm) = 150.7 (C1''), 129.0 (C3'', C5''), 119.1 (C4''), 116.4 (C2'', C6''), 104.7 (C3'), 104.5 (C7), 92.8 (C2), 73.8 (C4'), 63.8 (C6), 51.2 (OCH<sub>3</sub>), 51.0 (OCH<sub>3</sub>), 50.6 (OCH<sub>3</sub>), 50.5 (OCH<sub>3</sub>), 48.2 (C4), 38.2 (C1), 34.6 (C3), 33.7 (C8), Nebendiastereoisomer  $\delta$  (ppm) = 151.6 (C1''), 128.9 (C3'', C5''), 121.2 (C4''), 119.5 (C2'', C6''), 105.4 (C7), 102.4 (C3'), 91.6 (C2), 74.9 (C4'), 62.0 (C6), 52.3 (C4), 51.6 (OCH<sub>3</sub>), 50.6 (OCH<sub>3</sub>), 50.5 (OCH<sub>3</sub>), 50.2 (OCH<sub>3</sub>), 37.6 (C1), 33.6 (C3), 32.6 (C8).

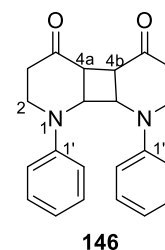
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2944, 2834, 1736, 1598, 1221, 1077, 1049, 977, 873, 755, 698.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 350.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 318.3 (42) [M - OMe]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:**  $m/z$  ber. für [C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub>]<sup>+</sup> 350.1962, gef.: 350.1965.

### 1,8-Diphenyldecahydrocyclobuta[1,2-*b*:4,3-*b'*]dipyridin-4,5-dion (146)

Die Verbindung entstand als Nebenprodukt bei der Synthese von **144** (siehe oben) ausgehend von **99a** (52.0 mg, 0.300 mmol, 1.00 Äq.) unter Verwendung von **140** (5 Äq.) und Bestrahlung bei  $\lambda_{\max} \approx 350$  nm. Eine Probe wurde zur Identifizierung der Substanz durch Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 5:1) gereinigt, wobei **146** erhalten wurde. Aufgrund der geringen Substanzmenge (und niedrigen Reinheit der Probe) wurde nur die zur Strukturaufklärung nötige Analytik aufgenommen. Ob es sich dabei tatsächlich um das Kopf-Kopf-Dimer handelte, konnte auf Basis der vorliegenden Daten nicht mit Gewissheit gesagt werden. Ebenso war die Stereochemie unbekannt. Es schien sich jedoch nur um ein Diastereoisomer zu handeln.



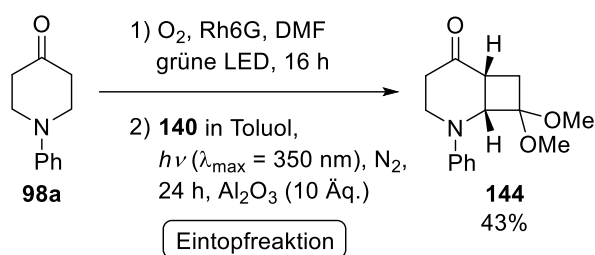
**Ausbeute:** 7.8 mg (0.023 mmol), orangefarbenes Öl, C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (346.43 g/mol).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 7.17–7.12 (m, 4H, H3', H5', H3'', H5''), 6.86–6.82 (m, 4H, H2', H6', H2'', H6''), 6.82–6.77 (m, 2H, H4', H4''), 4.65–4.62 (m, 2H, H8a, H8b), 3.96 (d-*pseudo-t*, <sup>2</sup> $J = 13.5$  Hz, <sup>3</sup> $J \approx 5.0$  Hz, 2H, H2a, H7a), 3.65 (ddd,  $J = 13.5, 10.1, 3.2$  Hz, 2H, H2b, H7b), 3.47–3.44 (m, 2H, H4a, H4b), 2.73 (ddd,  $J = 14.7, 10.1, 5.0$  Hz, 2H, H3a, H6a), 2.62 (ddd,  $J = 14.7, 5.0, 3.2$  Hz, 2H, H3b, H6b).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 208.8 (C5, C8), 148.7 (C1', C1''), 129.4 (C3', C5', C3'', C5''), 120.4 (C4', C4''), 116.5 (C2', C6', C2'', C6''), 62.5 (C8a, C8b), 45.9 (C2, C4a, C4b, C7), 41.5 (C3, C6).

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 347.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

## Versuchsvorschrift F für die Eintopfsynthese von **144** ausgehend von **98a**:

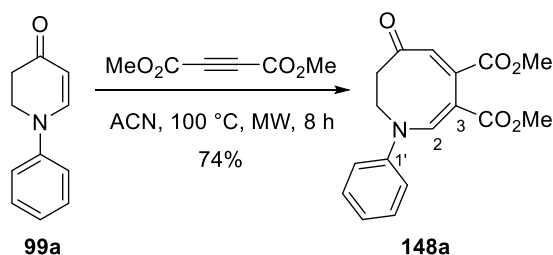


In einem 10 mL Glasröhrchen wurden **98a** (52.6 mg, 0.300 mmol, 1.00 Äq.), Rhodamin 6G (**77**, 1.44 mg, 0.003 mmol, 1 mol-%) und abs. DMF (1.00 mL) vorgelegt. Das Röhrchen wurde mit einem Septum verschlossen und das Gemisch wurde gerührt, bis der Photokatalysator **77** vollständig gelöst war. Anschließend wurde über eine Kanüle für 2 min ein O<sub>2</sub>-Strom durch die Reaktionslösung geleitet. Danach wurde das Reaktionsgemisch bei RT mit dem auf grün eingestellten RGB-LED-Streifen für 16 h bestrahlt. Im Anschluss wurde das Reaktionsgefäß für 2 min mit Argon gespült. Es wurden Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (306 mg, 3.00 mmol, 10.0 Äq., neutral, Brockmann I), abs. Toluol (6 mL) und eine Lösung von **140** (3.00 mmol, 10.0 Äq.) in abs. Toluol (7.06 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde erneut mit Argon entgast und 24 h bei RT bestrahlt ( $\lambda_{\max} \approx 350$  nm). Toluol wurde unter reduziertem Druck und überschüssiges Ketenacetal **140** und DMF wurden im Feinvakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 5:1).

**Ausbeute:** 33.7 mg (0.129 mmol, 43%), leicht braune Kristalle, C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (261.32 g/mol).

### 4.2.7 Vorschriften zu Abschnitt 3.3.6

#### (2E,4E)-6-Oxo-1-phenyl-1,6,7,8-tetrahydroazocine-3,4-dicarbonsäuredimethylester (**148a**) ausgehend von **99a**:



In Anlehnung an eine Methode von Stanovnik *et al.*<sup>[204b]</sup> wurde eine Lösung aus **99a** (52.0 mg, 0.300 mmol, 1.0 Äq.) und Acetylendicarbonsäuredimethylester (**147a**, 91.9  $\mu$ L, 0.750 mmol, 2.5 Äq.) in abs. ACN (2.00 mL) bei 100 °C in einem geschlossenen Gefäß in einem Mikrowellenreaktor erhitzt, bis das Edukt **99a** vollständig aufgebraucht war (hier 8 h). Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand durch Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 3:2) gereinigt.

**Ausbeute:** 84.2 mg (0.267 mmol, 89%), orangefarbenes Harz, C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> (315.33 g/mol).

**DC:**  $R_f = 0.55$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 7.63 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.39–7.32 (m, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>), 7.24–7.19 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 7.14–7.09 (m, 2H, H<sub>2'</sub>, H<sub>6'</sub>), 6.63 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 4.35 (br s, 2H, H<sub>8</sub>), 3.79 (s, 3H, 4-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 3H, 3-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.56 (br s, 2H, H<sub>7</sub>).

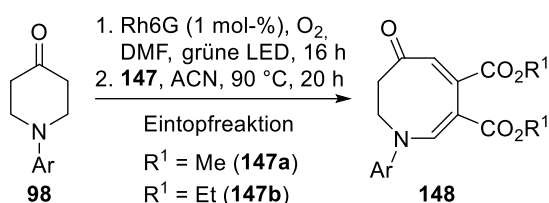
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 205.7 (C6), 168.6 (3-CO), 168.3 (4-CO), 146.5 (C1'), 144.8 (C2), 134.1 (C4), 132.6 (C5), 129.8 (C3', C5'), 126.4 (C4'), 122.8 (C2', C6'), 97.2 (C3), 52.7 (4-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.8 (3-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.4 (C8), 38.7 (C7).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1726, 1705, 1610, 1582, 1494, 1435, 1239, 1203, 1091, 1057.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 284.1 (39.5)  $[\text{M} - \text{OMe}]^+$ , 316.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 338.1 (44.8)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 653.3 (39.3)  $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ .

**ESI-HRMS:**  $m/z$  ber. für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NNaO}_5]^+$  338.0999, gef.: 338.0994.

### Allgemeine Versuchsvorschrift G zur Synthese von 2,3-Dihydro-4-azocinonen **148** ausgehend von den 4-Piperidonen **98**:



In einem 10 mL Glasröhrchen wurden das 4-Piperidon **98** (0.300 mmol, 1.00 Äq.), Rhodamin 6G (**77**, 0.003 mmol, 1 mol-%) und abs. DMF (1.00 mL) vorgelegt. Das Röhrchen wurde mit einem Septum verschlossen und das Gemisch wurde gerührt, bis der Photokatalysator **77** vollständig gelöst war. Anschließend wurde über eine Kanüle für 2 min ein O<sub>2</sub>-Strom durch die Reaktionslösung geleitet. Danach wurde das Reaktionsgemisch bei RT mit dem auf grün eingestellten RGB-LED-Streifen bestrahlt, bis das 4-Piperidon **98** vollständig aufgebraucht war, wobei der Reaktionsverlauf mittel DC und LC-MS verfolgt wurde. Im Anschluss wurde das Reaktionsgefäß für 2 min mit Argon gespült und abs. ACN (1.00 mL) und der jeweilige Acetylenester **147** (0.900 mmol, 3.0 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 20 h bei 90 °C im Ölbad erhitzt. Anschließend wurde H<sub>2</sub>O (10 mL) zugegeben und mit Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch automatisierte Flashchromatographie an Silicagel gereinigt.

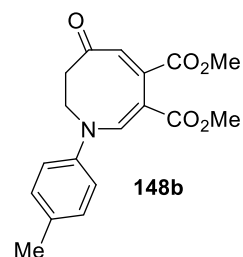
### (2E,4E)-6-Oxo-1-(*p*-tolyl)-1,6,7,8-tetrahydroazocin-3,4-dicarbonsäuredimethylester (**148b**)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift G, ausgehend von **98b** (56.8 mg, 0.300 mmol). Das Rohprodukt wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 90:10→80:20).

**Ausbeute:** 56.6 mg (0.172 mmol, 57%), orangefarbenes Harz, C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> (329.35 g/mol).

**DC:**  $R_f$  = 0.57 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 7.61 (s, 1H, H2), 7.18–7.15 (m, 2H, H3', H5'), 7.03–6.98 (m, 2H, H2', H6'), 6.62 (s, 1H, H5), 3.92–3.67 (br s, 2H, H8), 3.81 (s, 3H, 4-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.63 (s, 3H, 3-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.55 (br s, 2H, H7), 2.33 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>).



**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 205.8 (C6), 168.7 (3-CO<sub>2</sub>Me), 168.4 (4-CO<sub>2</sub>Me), 145.2 (C2), 144.2 (C1'), 136.5 (C4'), 134.3 (C4), 132.4 (C5), 130.4 (C3', C5'), 123.1 (C2', C6'), 96.8 (C3), 52.8 (4-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.8 (3-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.6 (C8), 38.6 (C7), 20.9 (4'-CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1726, 1704, 1581, 1511, 1434, 1305, 1238, 1202, 1090, 1057.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 298.1 (44.1) [M - OMe]<sup>+</sup>, 330.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 352.2 (20.5) [M+Na]<sup>+</sup>, 681.3 (46.7) [2M+Na]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:**  $m/z$  ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>5</sub>]<sup>+</sup> 352.1155, gef.: 352.1156.

### **(2E,4E)-1-(3-Methoxyphenyl)-6-oxo-1,6,7,8-tetrahydroazocin-3,4-dicarbonsäuredimethylester (148c)**

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift G, ausgehend von **98l** (61.6 mg, 0.300 mmol). Das Rohprodukt wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 100:0→70:30).

**Ausbeute:** 47.9 mg (0.139 mmol, 46%), orangefarbenes Harz, C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub> (345.35 g/mol).

**DC:**  $R_f$  = 0.44 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

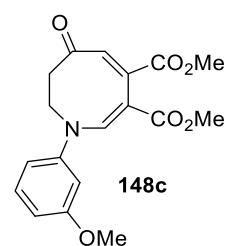
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = δ 7.65 (s, 1H, H2), 7.27 (t,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H5'), 6.76 (ddd,  $J$  = 8.2, 2.3, 0.8 Hz, 1H, H4'), 6.71 (ddd,  $J$  = 8.2, 2.3, 0.8 Hz, 1H, H6'), 6.67–6.60 (m, 2H, H5, H2'), 4.34 (br s, 2H, H8), 3.81 (s, 3H, 4-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>), 3.64 (s, 3H, 3-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.57 (br s, 2H, H7).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 205.6 (C6), 168.6 (3-CO<sub>2</sub>Me), 168.3 (4-CO<sub>2</sub>Me), 160.7 (C3'), 147.7 (C1'), 144.7 (C2), 134.2 (C4), 132.6 (C5), 130.6 (C5'), 114.9 (C6'), 111.5 (C4'), 109.1 (C2'), 97.4 (C3), 55.6 (3'-OCH<sub>3</sub>), 52.8 (4-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.9 (3-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.4 (C8), 38.9 (C7).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1725, 1705, 1582, 1491, 1435, 1330, 1237, 1194, 1172, 1090, 1051, 777.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 314.1 (62.7) [M - OMe]<sup>+</sup>, 346.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 368.1 (20.5) [M+Na]<sup>+</sup>, 713.3 (26.8) [2M+Na]<sup>+</sup>.

**APPI-HRMS:**  $m/z$  ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>6</sub>]<sup>+</sup> 346.1285, gef.: 346.1290.

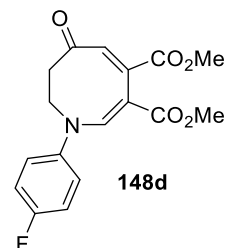


### **(2E,4E)-1-(4-Fluorophenyl)-6-oxo-1,6,7,8-tetrahydroazocin-3,4-dicarbonsäuredimethylester (148d)**

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift G, ausgehend von **98d** (58.0 mg, 0.300 mmol). Das Rohprodukt wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 100:0→60:40).

**Ausbeute:** 42.4 mg (0.127 mmol, 42%), orangefarbenes Harz, C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>5</sub> (333.32 g/mol).

**DC:**  $R_f$  = 0.51 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).





**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = δ 7.53 (s, 1H, H3), 7.13–7.03 (m, 4H, H2', H3', H5', H6'), 6.65 (s, 1H, H5), 3.88–3.66 (br s, 2H, H8), 3.80 (s, 3H, 4-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.63 (s, 3H, 3-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.54 (br s, 2H, H7).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 205.6 (C6), 168.6 (3-CO<sub>2</sub>Me), 168.2 (4-CO<sub>2</sub>Me), 160.9 (d, *J*<sub>CF</sub> = 247.3 Hz, C4'), 144.9 (C2), 142.8 (d, *J*<sub>CF</sub> = 2.9 Hz, C1'), 133.9 (C4), 132.8 (C5), 125.3 (d, *J*<sub>CF</sub> = 8.2 Hz, C2', C6'), 116.7 (d, *J*<sub>CF</sub> = 22.8 Hz, C3', C5'), 97.3 (C3), 52.8 (3-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.9 (3-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.9 (C8), 38.5 (C7).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1702, 1609, 1585, 1506, 1434, 1230, 1201, 1158, 1090, 1057, 730.

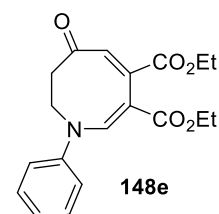
**ESI-MS:** *m/z* (%) = 302.1 (41.1) [M - OMe]<sup>+</sup>, 334.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 356.1 (61.4) [M+Na]<sup>+</sup>, 689.3 (62.7) [2M+Na]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** *m/z* ber. für [C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FNO<sub>5</sub>]<sup>+</sup> 334.1085, gef.: 334.1086.

#### (2E,4E)- 6-Oxo-1-phenyl-1,6,7,8-tetrahydroazocin-3,4-dicarbonsäurediethylester (148e)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift G, ausgehend von **98a** (52.6 mg, 0.300 mmol). Das Rohprodukt wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 90:10→10:90).

**Ausbeute:** 52.4 mg (0.153 mmol, 51%), orangefarbenes Harz, C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> (343.38 g/mol).



**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.59 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:3).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.65 (s, 1H, H2), 7.40–7.34 (m, 2H, H3', H5'), 7.25–7.20 (m, 1H, H4'), 7.15–7.11 (m, 2H, H2', H6'), 6.63 (s, 1H, H5), 4.57–3.99 (s, 2H, H8), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, 4-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, 3-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.58 (br s, 2H, H7), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 4-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 3-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 205.9 (C6), 168.3 (3-CO<sub>2</sub>Et), 167.9 (4-CO<sub>2</sub>Et), 146.6 (C1'), 144.7 (C2), 134.7 (C4), 132.3 (C5), 129.9 (C3', C5'), 126.3 (C4'), 122.8 (C2', C6'), 97.8 (C3), 61.7 (4-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.6 (3-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.4 (C8), 38.9 (C7), 14.4 (3-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.3 (4-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

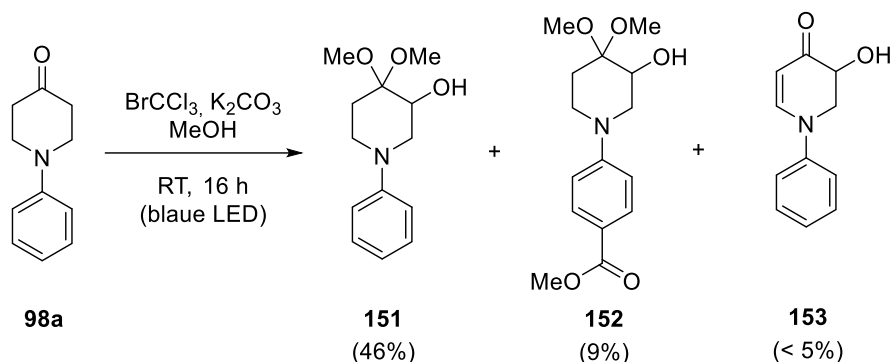
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1702, 1608, 1578, 1493, 1364, 1230, 1197, 1092, 1054, 1030, 757, 697.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 298.1 (45.7) [M - OEt]<sup>+</sup>, 344.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 709.4 (44.8) [2M+Na]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** *m/z* ber. für [C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>]<sup>+</sup> 344.1492, gef.: 344.1496.

#### 4.2.8 Vorschriften zu Abschnitt 3.3.7

#### 4,4-Dimethoxy-1-phenylpiperidin-3-ol (**151**) und 4-(3-Hydroxy-4,4-dimethoxypiperidin-1-yl)benzoesäuremethylester (**152**) und 3-Hydroxy-1-phenyl-2,3-dihydropyridin-4(1H)-on (**153**)



Diese Verbindungen wurden bei den Versuchen zur Synthese des Esters **99w** (siehe unten) erhalten (siehe auch Tabelle 3.19 in Abschnitt 3.3.7).

Das Piperidon **98a** (52.6 mg, 0.300 mmol, 1.0 Äq.) wurde zusammen mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (124 mg, 0.900 mmol, 3.0 Äq.) und MeOH (1 mL) in ein Schlenkröhrchen gegeben und mit einem Septum verschlossen. Das Reaktionsgemisch wurde mittels *freeze-pump-thaw* (2 Zyklen) entgast. Anschließend wurde  $\text{BrCCl}_3$  (89  $\mu\text{L}$ , 0.90 mmol, 3.0 Äq.) mit einer Spritze zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 h, unter Rühren, mit der blauen LED (HP „high power“, 100 W) bestrahlt, wobei die Temperatur mit einem Wasserbad konstant auf 20 °C gehalten wurde (Abbildung 4.7). Anschließend wurde  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) zugegeben und mit DCM (4 x 10 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand durch Flashchromatographie gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 40:15). Die erste Fraktion enthielt **151**. Die zweite Fraktion bestand überwiegend aus **152** und enthielt zudem Spuren (< 5%) einer weiteren Verbindung, bei der es sich wahrscheinlich um **153** handelte.

#### 4,4-Dimethoxy-1-phenylpiperidin-3-ol (**151**)

**Ausbeute:** 32.5 mg (0.137 mmol, 46%), gelbes Öl,  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  (237.30 g/mol).

**DC:**  $R_f = 0.42$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 1:1).

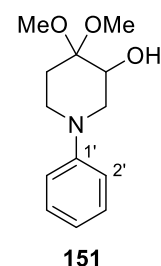
**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 7.29–7.23 (m, 2H, H3', H5'), 7.00–6.94 (m, 2H, H2', H6'), 6.91–6.86 (m, 1H, H4'), 3.89–3.85 (m, 1H, H3), 3.58–3.53 (m, 1H, H2a), 3.41–3.35 (m, 1H, H6a), 3.31 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.28 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.15 (dd,  $J = 12.4, 2.2$  Hz, 1H, H2b), 2.84 (td,  $J = 11.4, 4.1$  Hz, 1H, H6b), 2.56 (s, 1H, OH), 2.04–1.92 (m, 2H, H5).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 151.7 (C1'), 129.2 (C3', C5'), 120.5 (C4'), 117.7 (C2', C6'), 98.9 (C4), 67.4 (C3), 54.0 (C2), 48.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 47.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 46.7 (C6), 28.1 (C5).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3473, 2945, 2831, 1599, 1500, 1460, 1128, 1108, 1079, 760, 694.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 238.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 206.1 (91)  $[\text{M} - \text{OMe}]^+$ .

**ESI-HRMS:**  $m/z$  ber. für  $[\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_3]^+$  238.1438, gef.: 238.1436.



#### 4-(3-Hydroxy-4,4-dimethoxypiperidin-1-yl)benzoesäuremethylester (152)

**Ausbeute:** 7.6 mg (0.026 mmol, 8.6%), gelbes Öl, C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> (295.34 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.30 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:1).

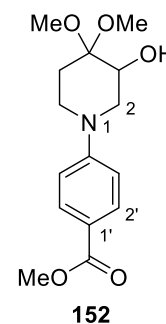
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.95–7.90 (m, 2H, H2', H6'), 6.95–6.90 (m, 2H, H3', H5'), 3.92–3.89 (m, 1H, H3), 3.88 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.83–3.78 (m, 1H, H2a), 3.66–3.60 (m, 1H, H6a), 3.32 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.28 (dd, J = 13.0, 2.2 Hz, 1H, H2b), 3.08–2.96 (m, 1H, H6b), 2.37–2.21 (m, 1H, H2b), 2.05–1.90 (m, 2H, H5).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 167.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 154.6 (C4'), 131.3 (C2', C6'), 120.0 (C1'), 114.6 (C3', C5'), 98.9 (C4), 67.6 (C3), 53.4 (C2), 51.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 48.5 (OCH<sub>3</sub>), 48.0 (OCH<sub>3</sub>), 44.7 (C6), 27.8 (C5).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3436, 2947, 2836, 1705, 1604, 1575, 1287, 1189, 1109, 1078, 771, 696.

**ESI-MS:** m/z (%) = 296.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 264.2 (94) [M - OMe]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** m/z ber. für [C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>]<sup>+</sup> 296.1492, gef.: 296.1490.

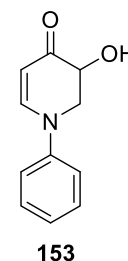


#### 3-Hydroxy-1-phenyl-2,3-dihydropyridin-4(1H)-on (153)

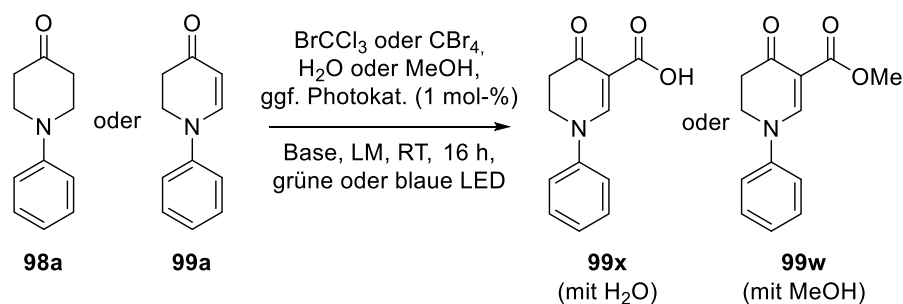
Diese Verbindung war in Spuren (< 5%) in der Fraktion von **152** enthalten.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.52 (dt, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H, H6), 7.46–7.40 (m, 2H, H3', H5'), 7.25–7.19 (m, 1H, H4'), 7.16–7.12 (m, 2H, H2', H6'), 5.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H5), 4.48–4.42 (m, 1H, H3), 4.23–4.13 (m, 1H, H2a), 3.87–3.84 (m, 1H, H3b),

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 192.6 (C4), 151.5 (C6), 145.0 (C1'), 129.9 (C3', C5'), 125.2 (C4'), 118.7 (C2', C6'), 98.0 (C5), 68.0 (C3), 53.4 (C2).



#### Allgemeine Versuchsvorschrift H zur Synthese der Säure 99x oder des Esters 99w ausgehend von 98a oder 99a:

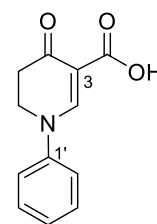


Das Edukt **98a** oder **99a** (0.30 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit dem jeweiligen Photokatalysator (1 mol-%), der Base (0.90 mmol, 3.0 Äq.) und dem Lösungsmittel (1 mL) sowie H<sub>2</sub>O oder MeOH (0.90 mmol, 3.0 Äq.) in ein Schlenkröhrchen gegeben und mit einem Septum verschlossen. Das Reaktionsgemisch wurde mittels *freeze-pump-thaw* (2 Zyklen) entgast. Anschließend wurde BrCCl<sub>3</sub> (0.90 mmol, 3.0 Äq.)

mit einer Spritze zugegeben. Das nicht flüchtige  $\text{CBr}_4$  (0.90 mmol, 3.0 Äq.) konnte bereits zusammen mit den anderen Komponenten zugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 h, unter Rühren, mit einer grünen oder blauen LED (HP „high power“, 100 W) bestrahlt, wobei die Temperatur mit einem Wasserbad konstant auf 20 °C gehalten wurde (Abbildung 4.7). Der Reaktionsfortschritt wurde mittels LC-MS kontrolliert. Anschließend wurde  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) zugegeben und mit DCM (4 x 10 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Die Ausbeute wurde mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie unter Zugabe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzen oder nach Reinigung durch Flashchromatographie an Silicagel bestimmt.<sup>42</sup>

#### 4-Oxo-1-phenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäure (99x)

Die Synthese von **99x** erfolgte nach der allgemeinen Versuchsvorschrift H. Exemplarische Reaktionsbedingungen waren in diesem Fall wie folgt: **99a** (52.0 mg, 0.300 mmol, 1.0 Äq.),  $\text{CBr}_4$  (298 mg, 0.90 mmol, 3.0 Äq.), 2,6-Lutidin (104  $\mu\text{L}$ , 0.900 mmol, 3.0 Äq.), abs. DCM (1 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (16  $\mu\text{L}$ , 0.90 mmol, 3.0 Äq.), blaue LED (HP „high power“, 100 W), 20 °C, 16 h.<sup>43</sup>



**99x**

Reinigung durch Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 1:1).

**Ausbeute:** 30.2 mg (0.139 mmol, 46%), braunes Öl,  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$  (217.22 g/mol).

**DC:**  $R_f = 0.18$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 1:1).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 12.79 (br s, 1H, OH), 8.62 (s, 1H, H2), 7.50–7.45 (m, 2H, H3', H5'), 7.38–7.33 (m, 1H, H4'), 7.28–7.24 (m, 2H, H2', H6'), 4.22 (dd,  $J = 8.2, 7.4$  Hz, 2H, H6), 2.85 (dd,  $J = 8.2, 7.4$  Hz, 2H, H5).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 192.4 (C4), 166.5 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ), 157.6 (C2), 143.7 (C1'), 130.2 (C3', C5'), 127.9 (C4'), 120.3 (C2', C6'), 101.9 (C3), 48.7 (C6), 34.1 (C5).

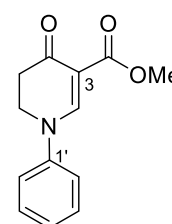
**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3000, 2750, 1720, 1570, 1474, 1390, 1305, 1228, 1158, 903, 725, 649.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 218.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 240.0 (20)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**ESI-HRMS:**  $m/z$  ber. für  $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3]^+$  218.0812, gef.: 218.0811.

#### 4-Oxo-1-phenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäuremethylester (99w)

Die Synthese von **99w** erfolgte nach der allgemeinen Versuchsvorschrift H. Exemplarische Reaktionsbedingungen waren in diesem Fall wie folgt: **99a** (52.0 mg, 0.300 mmol, 1.0 Äq.),  $\text{BrCCl}_3$  (89  $\mu\text{L}$ , 0.90 mmol, 3.0 Äq.), 2,6-Lutidin (104  $\mu\text{L}$ , 0.900 mmol, 3.0 Äq.), abs. DCM (1 mL), MeOH (37  $\mu\text{L}$ , 0.90 mmol, 3.0 Äq.), Bengalrosa (**75**, 3.1 mg, 0.0030 mmol, 0.01 Äq.), grüne LED (HP „high power“, 100 W), 20 °C, 16 h.<sup>44</sup>



**99w**

<sup>42</sup> Dieser Versuch wurde von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.

<sup>43</sup> Dieser Versuch wurde von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.

<sup>44</sup> Dieser Versuch wurde von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.

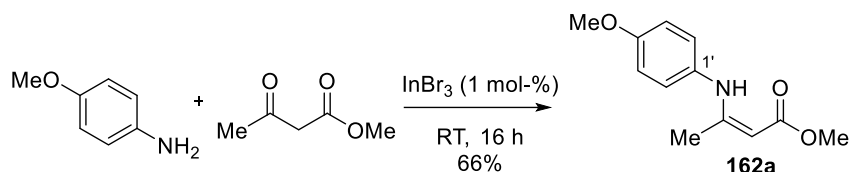
Reinigung durch Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, EtOAc 100%).

**Ausbeute:** 31.2 mg (0.135 mmol, 45%), braunes Öl, C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> (231.25 g/mol).

Die erhaltenen analytischen Daten sind identisch mit denen von Verbindung **99w**, die über die allgemeine Versuchsvorschrift C synthetisiert wurde (siehe Abschnitt 4.2.3).

#### 4.2.9 Vorschriften zu Abschnitt 3.3.8

##### (Z)-3-((4-Methoxyphenyl)amino)but-2-ensäuremethylester (**162a**)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Zhang *et al.*<sup>[224]</sup> wurde Methylacetoacetat (0.54 mL, 5.0 mmol, 1.0 Äq.), *p*-Anisidin (616 mg, 5.00 mmol, 1.0 Äq.) und InBr<sub>3</sub> (18 mg, 0.050 mmol, 0.01 Äq.) für 16 h bei RT gerührt. Anschließend wurde H<sub>2</sub>O (10 mL) zugegeben und mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 100:0→80:20).

**Ausbeute:** 734 mg (3.32 mmol, 66%), gelbliches Öl, C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (221.26 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.62 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 10.12 (s, 1H, NH), 7.04–7.00 (m, 2H, H2', H6'), 6.87–6.83 (m, 2H, H3', H5'), 4.65 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, H2), 3.80 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.67 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 1.88 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H, H4).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 170.94 (C1), 160.32 (C3), 157.63 (C4'), 132.18 (C1'), 127.01 (C2', C6'), 114.33 (C3', C5'), 84.40 (C2), 55.59 (Ar-OCH<sub>3</sub>), 50.33 (COOCH<sub>3</sub>), 20.25 (C4).

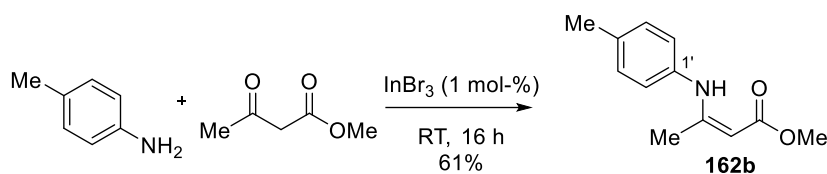
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1653, 1612, 1513, 1490, 1440, 1271, 1245, 1162, 1034, 786.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = Mittels des oben beschriebenen ESI-Massenspektrometers konnten nur Fragmente beobachtet werden.

**ESI-HRMS:** *m/z* ber. für [C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 222.1125, gef.: 222.1130.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[224]</sup>

### (Z)-3-(*p*-Tolylamino)but-2-ensäuremethylester (162b)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Zhang *et al.*<sup>[224]</sup> wurde Methylacetoacetat (0.54 mL, 5.0 mmol, 1.0 Äq.), *p*-Toluidin (536 mg, 5.00 mmol, 1.0 Äq.) und InBr<sub>3</sub> (18 mg, 0.050 mmol, 0.01 Äq.) für 16 h bei RT gerührt. Anschließend wurde H<sub>2</sub>O (10 mL) zugegeben und mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 100:0→80:20).

**Ausbeute:** 627 mg (3.06 mmol, 61%), gelbes Öl, C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (205.26 g/mol).

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.45 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 10.25 (s, 1H, NH), 7.14–7.10 (m, 2H, H3', H5'), 7.00–6.96 (m, 2H, H2', H6'), 4.67 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, H2), 3.68 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 1.95 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H, H4).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 170.89 (C1), 159.74 (C3), 136.73 (C1'), 135.11 (C4'), 129.76 (C3', C5'), 124.93 (C2', C6'), 85.01 (C2), 50.35 (COOCH<sub>3</sub>), 21.00 (Ar-CH<sub>3</sub>), 20.37 (C4).

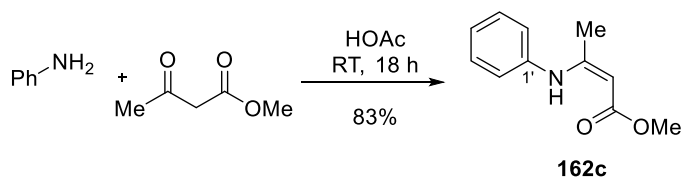
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1655, 1606, 1577, 1518, 1436, 1271, 1230, 1163, 1007, 787.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = Mittels des oben beschriebenen ESI-Massenspektrometers konnten nur Fragmente beobachtet werden.

**ESI-HRMS:** *m/z* ber. für [C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 206.1176, gef.: 206.1177.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[224]</sup>

### (Z)-3-(Phenylamino)but-2-ensäuremethylester (162c)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Würtz *et al.*<sup>[223a]</sup> wurde Methylacetoacetat (0.54 mL, 5.0 mmol, 1.0 Äq.), frisch destilliertes Anilin (0.46 mL, 5.00 mmol, 1.0 Äq.) und HOAc (0.029 mL, 0.5 mmol, 0.1 Äq.) für 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde EtOH (10 mL) zugegeben, die Lösung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 95:5→90:10).

**Ausbeute:** 791 mg (4.14 mmol, 83%), blassgelbes Öl, C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (191.23 g/mol).

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.49 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 10.36 (s, 1H, NH), 7.36–7.29 (m, 2H, H3', H5'), 7.18–7.13 (m, 1H, H4'), 7.11–7.06 (m, 2H, H2', H6'), 4.70 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, H2), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.99 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H, H4).

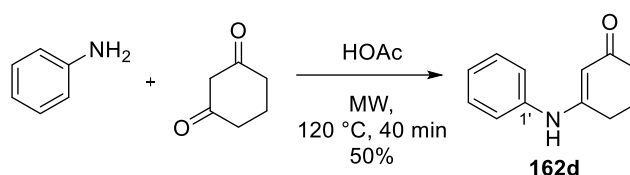
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 170.84 (C1), 159.26 (C3), 139.38 (C1'), 129.19 (C3', C5'), 125.14 (C4'), 124.62 (C2', C6'), 85.68 (C2), 50.41 (OCH<sub>3</sub>), 20.45 (C4).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1655, 1615, 1595, 1490, 1441, 1271, 1231, 1164, 787, 752, 698.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 160.1 (14.1) [M – OMe]<sup>+</sup>, 192.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[223a]</sup>

### 3-(Phenylamino)cyclohex-2-en-1-on (162d)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Bhattacharjee *et al.*<sup>[223b]</sup> wurden Cyclohexandion (561 mg, 5.00 mmol, 1.0 Äq.), frisch destilliertes Anilin (0.46 mL, 5.0 mmol, 1.0 Äq.) und HOAc (0.06 mL, 1 mmol, 0.2 Äq.) für 40 min bei 120 °C in einem Mikrowellenreaktor erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM (10 mL) in einen Kolben überführt und unter Zugabe von Toluol (3 x 20 mL) unter reduziertem Druck kodestilliert. Der Rückstand wurde in DCM (10 mL) gelöst und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> filtriert. Beim Einengen unter reduziertem Druck fiel ein bräunlicher Feststoff aus, der aus EtOAc umkristallisiert wurde (71.4 mg). Das restliche Rohprodukt wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 90:10→0:100).

**Ausbeute (gesamt):** 467 mg (2.49 mmol, 50%), orangefarbener Feststoff, C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO (187.24 g/mol).

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.20 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc 100%).

**Smb.:** 176.0–177.7 °C (CHCl<sub>3</sub>), Lit.: 177–179 °C.<sup>[270]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.33–7.28 (m, 2H, H3', H5'), 7.17–7.11 (m, 3H, H2', H4', H6'), 6.76 (s, 1H, NH), 5.56 (s, 1H, H2), 2.49 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H4), 2.33 (dd, *J* = 7.1, 5.9 Hz, 2H, H6), 2.04–1.97 (m, 2H, H5).

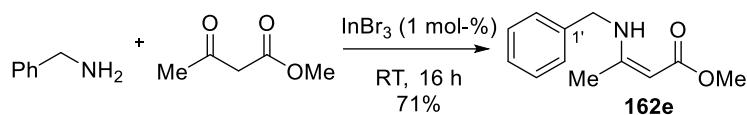
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 198.46 (C1), 162.47 (C3), 138.22 (C1'), 129.44 (C3', C5'), 125.65 (C4'), 124.04 (C2', C6'), 99.84 (C2), 36.61 (C6), 29.85 (C4), 21.97 (C5).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1574, 1524, 1493, 1446, 1428, 1361, 1313, 1247, 1184, 1139, 698.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 188.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 210.0 (8.5) [M+Na]<sup>+</sup>, 397.1 (18.7) [2M+Na]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[270]</sup>

### (Z)-3-(Benzylamino)but-2-ensäuremethylester (162e)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Zhang *et al.*<sup>[224]</sup> wurde Methylacetoacetat (0.54 mL, 5.0 mmol, 1.0 Äq.), Benzylamin (0.55 mL, 5.0 mmol, 1.0 Äq.) und InBr<sub>3</sub> (18 mg, 0.050 mmol, 0.01 Äq.) für 16 h bei RT gerührt. Anschließend wurde H<sub>2</sub>O (10 mL) zugegeben und mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 100:0→90:10).

**Ausbeute:** 730 mg (3.56 mmol, 71%), gelbes Öl, C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (205.26 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.34 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.94 (s, 1H, NH), 7.36–7.32 (m, 2H, H3', H5'), 7.31–7.22 (m, 3H, H2', H4', H6'), 4.54 (d, J = 0.7 Hz, 1H, H2), 4.43 (d, J = 6.4 Hz, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 3.63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.92 (d, J = 0.7 Hz, 3H, H4).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 171.03 (C1), 162.08 (C3), 138.81 (C1'), 128.92 (C3', C5'), 127.49 (C4'), 126.82 (C2', C6'), 82.90 (C2), 50.15 (OCH<sub>3</sub>), 46.93 (Ph-CH<sub>2</sub>), 19.53 (C4).

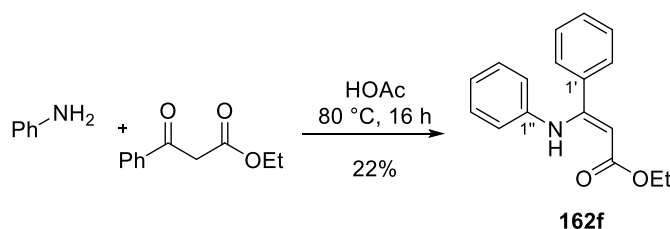
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1652, 1603, 1497, 1453, 1439, 1274, 1234, 1171, 1116, 785, 697.

**ESI-MS:** m/z (%) = Mittels des oben beschriebenen ESI-Massenspektrometers konnten nur Fragmente beobachtet werden.

**ESI-HRMS:** m/z ber. für [C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 206.1176, gef.: 206.1176.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[224]</sup>

### (Z)-3-Phenyl-3-(phenylamino)acrylsäureethylester (162f)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Würtz *et al.*<sup>[223a]</sup> wurde Ethylbenzoylacetat (**175**, 0.87 mL, 5.0 mmol, 1.0 Äq.), frisch destilliertes Anilin (2.28 mL, 25.0 mmol, 5.0 Äq.) und HOAc (1.43 mL, 25.0 mmol, 5.0 Äq.) für 16 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde H<sub>2</sub>O (10 mL) zugegeben und mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 100:0→90:10).

**Ausbeute:** 300 mg (1.12 mmol, 22%), orangefarbene Kristalle, C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (267.33 g/mol).



**DC:**  $R_f = 0.62$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 9:1).

**Smb.:** 66.6–68.2 °C (CHCl<sub>3</sub>), Lit.: 67–68 °C.<sup>[271]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 10.30 (s, 1H, NH), 7.37–7.26 (m, 5H, H2'–H6'), 7.10–7.05 (m, 2H, H3'', H5''), 6.93–6.89 (m, 1H, H4''), 6.68–6.64 (m, 2H, H2'', H6''), 5.00 (s, 1H, H2), 4.21 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

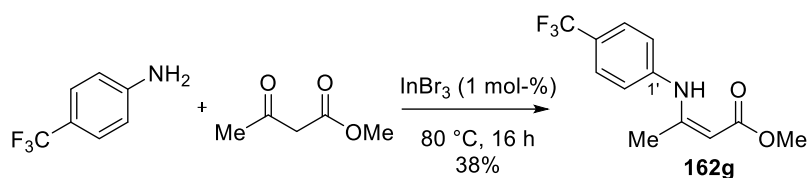
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 170.25 (C1), 159.20 (C3), 140.51 (C1''), 136.12 (C1'), 129.56 (C4'), 128.74 (C3'', C5''), 128.55, 128.36 (C2', C3', C5', C6'), 123.07 (C4''), 122.33 (C2'', C6''), 91.30 (C2), 59.46 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.67 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1656, 1614, 1595, 1574, 1503, 1484, 1283, 1173, 770, 748, 698.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 222.1 (28.5) [M – OEt]<sup>+</sup>, 268.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[223a, 271]</sup>

### (Z)-3-((4-(Trifluormethyl)phenyl)amino)but-2-ensäuremethylester (162g)



Hergestellt nach einer modifizierten Vorschrift in Anlehnung an Zhang *et al.*<sup>[224]</sup> Methylacetoacetat (0.54 mL, 5.0 mmol, 1.0 Äq.), 4-(Trifluormethyl)anilin (0.63 mL, 5.0 mmol, 1.0 Äq.) und InBr<sub>3</sub> (18 mg, 0.050 mmol, 0.01 Äq.) wurden für 16 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch unter Zugabe von Toluol (3 x 20 mL), unter reduziertem Druck, kodestilliert. Das Rohprodukt wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 100:0→90:10).

**Ausbeute:** 494 mg (1.91 mmol, 38%), blassgelbe nadelförmige Kristalle, C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (259.23 g/mol).

**DC:**  $R_f = 0.62$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 4:1).

**Smb.:** 45.1–46.9 °C (CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 10.58 (s, 1H, NH), 7.58–7.54 (m, 2H, H3', H5'), 7.17–7.13 (m, 2H, H2', H6'), 4.79 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H, H2), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.09 (d,  $J = 0.7$  Hz, 3H, H4).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 170.71 (C1), 157.61 (C3), 142.80 (C1'), 126.51 (q,  $J_{CF} = 3.8$  Hz, C3', C5'), 126.18 (q,  $J_{CF} = 33.0$  Hz, C4'), 124.2 (q,  $J_{CF} = 270$  Hz,<sup>45</sup> CF<sub>3</sub>), 122.93 (C2', C6'), 88.37 (C2), 50.66 (OCH<sub>3</sub>), 20.69 (C4).

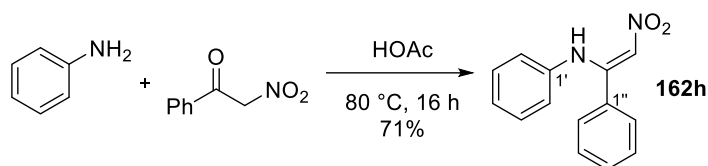
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1659, 1631, 1609, 1326, 1274, 1236, 1165, 1115, 1069, 1007, 793.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = Mittels des oben beschriebenen ESI-Massenspektrometers konnten nur Fragmente beobachtet werden.

<sup>45</sup> Aufgrund der niedrigen Signalintensität und hohen Aufspaltung sind nur die zentralen Peaks des Quartetts erkennbar.

ESI-HRMS:  $m/z$  ber. für  $[C_{12}H_{16}NO_2]^+$  260.0893, gef.: 260.0894.

### (Z)-N-(2-Nitro-1-phenylvinyl)anilin (162h)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Yu *et al.*<sup>[225]</sup> wurden 2-Nitro-1-phenylethanon (826 mg, 5.00 mmol, 1.0 Äq.), frisch destilliertes Anilin (0.91 mL, 10 mmol, 2.0 Äq.) und HOAc (0.57 mL, 10 mmol, 2.0 Äq.) für 16 h bei 80 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM (10 mL) in einen Kolben überführt und unter Zugabe von Toluol (3 x 20 mL) unter reduziertem Druck kodestilliert. Der Rückstand wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 99:1→80:20).

**Ausbeute:** 849 mg (3.53 mmol, 71%), gelber Feststoff, C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (240.26 g/mol).

**DC:**  $R_f = 0.33$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 9:1).

**Smb.:** 114.7–115.4 °C (CHCl<sub>3</sub>), Lit.: 123–124 °C.<sup>[272]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 11.51 (s, 1H, NH), 7.45–7.40 (m, 1H, H4''), 7.37–7.32 (m, 2H, H3'', H5''), 7.32–7.28 (m, 2H, H2'', H6''), 7.20–7.15 (m, 2H, H3', H5'), 7.12–7.07 (m, 1H, H4'), 6.83–6.80 (m, 2H, H2', H6'), 6.77 (s, 1H, H2).

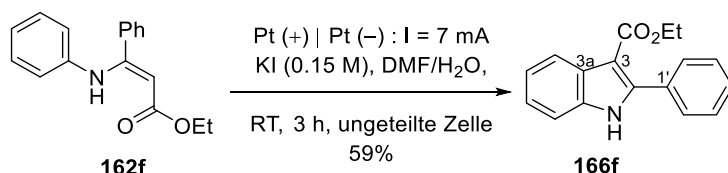
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 155.79 (C1), 137.68 (C1'), 131.69 (C1''), 130.99 (C4''), 129.21 (C3', C5'), 129.08 (C3'', C5''), 128.70 (C2'', C6''), 126.06 (C4'), 124.05 (C2', C6'), 114.35 (C2).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1593, 1567, 1484, 1452, 1364, 1280, 1195, 767, 754, 700.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 241.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 263.1 (49.8) [M+Na]<sup>+</sup>, 503.2 (67.4) [2M+Na]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[225, 272]</sup>

### 2-Phenyl-1H-indol-3-carbonsäureethylester (166f)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Tang *et al.*<sup>[219]</sup> wurden in zwei Elektrolysezellen jeweils **162f** (26.7 mg, 0.100 mmol, 1.0 Äq.), KI (125 mg, 0.750 mmol, 7.5 Äq.) und H<sub>2</sub>O (0.1 mL) in DMF (5.0 mL) gelöst. Beide Ansätze wurden elektrolysiert (Pt-Anode, Pt-Kathode, 7 mA, 3.9 F/mol) und anschließend vereint. Es wurde ges. NaCl-Lsg. (100 mL) zugegeben und mit EtOAc (4 x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Restliches DMF wurde azeotrop durch Zugabe von Heptan (2 x 20 mL)

unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch automatisierte Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 100:0→90:10).

**Ausbeute:** 31.5 mg (0.119 mmol, 59%), beigefarbener Feststoff, C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (265.31 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.20 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.66 (s, 1H, NH), 8.26–8.21 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 7.66–7.62 (m, 2H, H<sub>2</sub>', H<sub>6</sub>'), 7.44–7.40 (m, 3H, H<sub>3</sub>', H<sub>4</sub>', H<sub>5</sub>'), 7.38–7.34 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 7.33–7.22 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 165.53 (CO), 144.64 (C<sub>2</sub>), 135.28 (C<sub>7a</sub>), 132.16 (C<sub>1</sub>'), 129.72 (C<sub>2</sub>', C<sub>6</sub>'), 129.27 (C<sub>4</sub>'), 128.20 (C<sub>3</sub>', C<sub>5</sub>'), 127.73 (C<sub>3a</sub>), 123.30, 122.27, 122.18 (C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>), 111.17 (C<sub>7</sub>), 104.80 (C<sub>3</sub>), 59.84 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.44 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1663, 1488, 1449, 1427, 1274, 1210, 1125, 1047, 750, 695.

**ESI-MS:** m/z (%) = 220.0 (5.2) [M - OEt]<sup>+</sup>, 266.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 288.1 (42.7) [M+Na]<sup>+</sup>, 553.2 (6.7) [2M+Na]<sup>+</sup>.

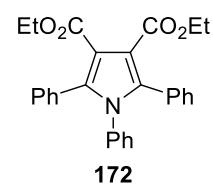
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[219]</sup>

### Allgemeine Versuchsvorschrift I zur Durchführung der Elektrolysen von **162f**:

Das *N*-Arylenaminon **162f** (0.1–0.3 mmol) wurde zusammen mit dem Leitsalz (0.01–0.1 M) und bei Bedarf der Base (1.0 Äq.) und Ferrocen (**169**, 10 mol-%) im jeweiligen Lösungsmittel (6–39 mL) gelöst und in einer ungeteilten Zelle, bei Bedarf unter Argon, elektrolysiert (Anode: RVC oder Graphit, Kathode: Pt oder Graphit, 2–26 mA, 3 F/mol). Das Reaktionsgemisch wurde mittels DC und LC-MS auf entstandene Produkte untersucht. Bei Bedarf wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand durch Flashchromatographie an Silicagel gereinigt.

### 1,2,5-Triphenyl-1*H*-pyrrol-3,4-dicarbonsäurediethylester (**172**)

Das Pyrrol **172** wurde bei den Versuchen zur elektrochemischen Cyclisierung von **162f** nach der allgemeinen Versuchsvorschrift I erhalten. Die Reaktionsbedingungen unter denen **172** isoliert wurde waren wie folgt: **162f** (26.7 mg, 0.100 mmol), Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> (198 mg, 0.600 mmol), abs. MeOH (6 mL), 4 mA, Elektrodenfläche: 2 cm<sup>2</sup>, 3 F/mol, RT (Tabelle 3.22, Eintrag 14). Zum Zweck der Strukturaufklärung wurde der Ansatz durch Flashchromatographie an Silicagel gereinigt. Als erste Fraktion wurde restliches **162f** (2.1 mg, 0.0079 mmol, 7.9%) und als zweite Fraktion das Pyrrol **172** zusammen mit Spuren (< 1%) des Indols **166f** erhalten.



**Ausbeute:** 8.3 mg (0.019 mmol, 38%), gelber Feststoff, C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> (439.51 g/mol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.51 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 3:1).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.21–7.17 (m, 10H, H<sup>Ar</sup>), 7.12–7.05 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 6.85–6.81 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 165.2 (CO<sub>2</sub>Et), 137.1, 136.7, 131.0, 130.6, 129.0, 128.7, 128.1, 127.9, 127.7, 115.3 (C3, C4), 60.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

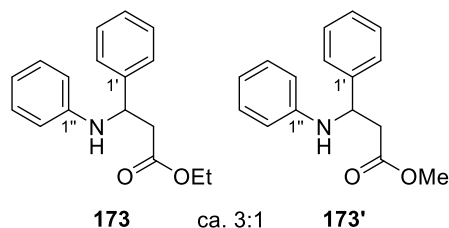
ESI-MS: *m/z* (%) = 394.2 (28.4) [M – OEt]<sup>+</sup>, 440.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 462.2 (21.5) [M+Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS: *m/z* ber. für [C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 462.1676, gef.: 462.1679.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[230b]</sup>

### 3-Phenyl-3-(phenylamino)propionsäureethylester (173)

Verbindung **173** wurde bei den Versuchen zur elektrochemischen Cyclisierung von **162f** nach der allgemeinen Versuchsvorschrift I erhalten. Die Reaktionsbedingungen unter denen **173** isoliert wurde waren wie folgt: **162f** (80.2 mg, 0.300 mmol, 1.0 Äq.), Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> (296 mg, 0.900 mmol, 3.0 Äq.), abs. THF (7.5 mL), abs. MeOH (1.5 mL), 5 mA, Elektrodenfläche: 1 cm<sup>2</sup>, 3 F/mol, RT, Ar (Tabelle 3.21, Eintrag 3). Zum Zweck der Strukturaufklärung wurde der Ansatz durch Flashchromatographie an Silicagel gereinigt, wobei **173** zusammen mit dem Methylester **173'** isoliert wurde.



**Ausbeute:** 28.7 mg (ca. 0.107 mmol, ca. 36%), gelbes Öl, C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (269.34 g/mol).

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = Ethylester (**173**): 7.42–7.37 (m, 2H, H2', H6'), 7.37–7.30 (m, 2H, H3', H5'), 7.29–7.22 (m, 1H, H4'), 7.16–7.08 (m, 2H, H3'', H5''), 6.72–6.64 (m, 1H, H4''), 6.61–6.55 (m, 2H, H2'', H6''), 4.88–4.82 (m, 1H, H3), 4.12 (qd, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.90–2.74 (m, 2H, H2), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Methylester (**173'**): 7.42–7.37 (m, 2H, H2', H6'), 7.37–7.30 (m, 2H, H3', H5'), 7.29–7.22 (m, 1H, H4'), 7.16–7.08 (m, 2H, H3'', H5''), 6.72–6.64 (m, 1H, H4''), 6.61–6.55 (m, 2H, H2'', H6''), 4.88–4.82 (m, 1H, H3), 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.90–2.74 (m, 2H, H2).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = Ethylester (**173**): 171.7 (C1), 146.9 (C1''), 142.3 (C1'), 129.3 (C3'', C5''), 128.8 (C3', C5'), 127.5 (C4'), 126.4 (C2', C6'), 117.8 (C4''), 113.7 (C2'', C6''), 60.9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.1 (C3), 43.0 (C2), 14.25 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Methylester (**173'**): 171.25 (C1), 146.84 (C1''), 142.2 (C1'), 129.3 (C3'', C5''), 128.9 (C3', C5'), 127.6 (C4'), 126.3 (C2', C6'), 117.9 (C4''), 113.8 (C2'', C6''), 55.0 (C3), 52.02 (OCH<sub>3</sub>), 42.8 (C2).

ESI-MS: *m/z* (%) = 270.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 94.2 (15.2) [PhNH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten beider Verbindungen stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[273]</sup>

## 5 Literaturverzeichnis

- [1] D. Wöhrle, M. W. Tausch, W.-D. Stohrer, *Photochemie: Konzepte, Methoden, Experimente*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [2] a) S. L. Miller, H. C. Urey, J. Oró, *J. Mol. Evol.* **1976**, *9*, 59-72; b) C. Chyba, C. Sagan, *Nature* **1992**, *355*, 125-132.
- [3] a) J. R. Ehleringer, T. E. Cerling, in *Global Biogeochemical Cycles in the Climate System* (Hrsg.: E.-D. Schulze, M. Heimann, S. Harrison, E. Holland, J. Lloyd, I. C. Prentice, D. Schimel), Academic Press, San Diego, **2001**, S. 267-277; b) D. H. Wright, *Ambio* **1990**, *19*, 189-194.
- [4] a) G. Ciamician, *Science* **1912**, *36*, 385-394; b) D. Ravelli, D. Dondi, M. Fagnoni, A. Albini, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1999-2011; c) A. Albini, M. Fagnoni, *Green Chem.* **2004**, *6*, 1-6.
- [5] P. E. McGovern, R. H. Michel, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 152-158.
- [6] R. Dessauer, J. P. Paris, in *Adv. Photochem.* (Hrsg.: W. A. Noyes Jr., G. S. Hammond, J. N. Pitts Jr.), John Wiley & Sons, Inc., **1964**, S. 275-321.
- [7] a) L. Gmelin, *Handbuch der theoretischen Chemie, Bd. 1*, Frankfurt a.M., **1817**; b) U. Boberlin, *Photochemische Untersuchungen von R. Bunsen und H. Roscoe im Vergleich mit den Arbeiten J. W. Drapers und W. C. Wittwers*, Verlag Köster, Berlin, **1993**; c) H. D. Roth, *Angew. Chem.* **1989**, *111*, 1220-1234.
- [8] a) P. T. Anastas, J. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**; b) J. H. Clark, *Green Chem.* **1999**, *1*, 1-8; c) P. Tundo, P. Anastas, D. S. Black, J. Breen, T. J. Collins, S. Memoli, J. Miyamoto, M. Polyakoff, W. Tumas, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1207; d) M. Poliakoff, J. M. Fitzpatrick, T. R. Farren, P. T. Anastas, *Science* **2002**, *297*, 807-810; e) M. Poliakoff, P. Licence, *Nature* **2007**, *450*, 810-812; f) P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301-312; g) H. F. Sneddon, *Green Chem.* **2016**, *18*, 5082-5085; h) R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2017**, *19*, 18-43; i) R. A. Sheldon, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 32-48.
- [9] a) T. P. Yoon, M. A. Ischay, J. Du, *Nature Chem.* **2010**, *2*, 527-532; b) D. M. Schultz, T. P. Yoon, *Science* **2014**, *343*, 1239176; c) A. Albini, M. Fagnoni, M. Mella, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1321; d) A. Albini, M. Fagnoni, in *Green Chemical Reactions* (Hrsg.: P. Tundo, V. Esposito), Springer Science+Business Media BV, Dordrecht, **2008**, S. 173-189; e) A. Albini, M. Fagnoni, in *New Methodologies and Techniques for a Sustainable Organic Chemistry* (Hrsg.: A. Mordini, F. Faigl), Springer Science+Business Media BV, Dordrecht, **2008**, S. 279-293; f) A. Albini, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2010**, *9*, 1533-1534; g) S. Protti, S. Manzini, M. Fagnoni, A. Albini, in *Eco-Friendly Synthesis of Fine Chemicals* (Hrsg.: R. Ballini), Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2009**, S. 80-111; h) M. Oelgemöller, C. Jung, J. Mattay, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 1939; i) V. Dichiarante, S. Protti, in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 3. Aufl. (Hrsg.: A. Griesbeck, M. Oelgemöller, F. Ghetti), CRC Press, Boca Raton, **2012**, S. 213-235; j) E. E. Coyle, M. Oelgemöller, in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 3. Aufl. (Hrsg.: A. Griesbeck, M. Oelgemöller, F. Ghetti), CRC Press, Boca Raton, **2012**, S. 237-247; k) M. Oelgemöller, *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei, Taiwan)* **2014**, *61*, 743-748.
- [10] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Bd. 5*, Springer US, **2007**.
- [11] N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075-10166.
- [12] a) H. P. Latscha, U. Kazmaier, H. A. Klein, in *Organische Chemie: Chemie-Basiswissen II*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2016**, S. 399-403; b) N. J. Turro, V. Ramamurthy, J. C.

Scaiano, *Principles of Molecular Photochemistry: An Introduction*, University Science Books, **2009**.

- [13] a) A. P. Demchenko, V. I. Tomin, P.-T. Chou, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13353-13381; b) A. P. Demchenko, J. Heldt, J. Waluk, P.-T. Chou, P. K. Sengupta, L. Brizhik, J. C. del Valle, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 14316-14324.
- [14] B. Wardle, *Principles and Applications of Photochemistry*, John Wiley & Sons, **2009**.
- [15] C. Schweitzer, R. Schmidt, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1685-1758.
- [16] I. Fleming, *Molekülorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, Wiley-VCH, Weinheim, **2012**.
- [17] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, **2001**.
- [18] J. A. Dantas, J. T. M. Correia, M. W. Paixão, A. G. Corrêa, *ChemPhotoChem* **2019**, *3*, 506-520.
- [19] M. Fréneau, N. Hoffmann, *J. Photochem. Photobiol., C* **2017**, *33*, 83-108.
- [20] D. I. Schuster, in *Enones (1989)* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport), John Wiley & Sons, Chicester, UK, **1989**, S. 623-756.
- [21] M. A. El-Sayed, *J. Chem. Phys.* **1963**, *38*, 2834-2838.
- [22] a) D. I. Schuster, G. Lem, N. A. Kaprinidis, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 3-22; b) D. I. Schuster, in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2. Aufl. (Hrsg.: W. Horspool, F. Lenci), Boca Raton, **2004**, S. 1-24; c) M. T. Crimmins, T. L. Reinhold, in *Organic Reactions, Bd. 44* (Hrsg.: L. A. Paquette), John Wiley & Sons, **1993**, S. 297-588; d) P. Margaretha, in *Synthetic Organic Photochemistry* (Hrsg.: A. G. Griesbeck, J. Mattay), Marcel Dekker, New York, **2005**, S. 211-237.
- [23] A. C. Weedon, in *Synthetic Organic Photochemistry* (Hrsg.: W. M. Horspool), Springer, Boston, MA, **1984**.
- [24] a) T. Suishu, T. Shimo, K. Somekawa, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3545-3556; b) P. G. Bauslaugh, *Synthesis* **1970**, *1970*, 287-300.
- [25] a) A. B. Smith, R. E. Richmond, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4814-4816; b) A. B. Smith, R. E. Richmond, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 575-585.
- [26] a) J. D. Winkler, C. M. Bowen, F. Liotta, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2003-2020; b) J. Iriondo-Alberdi, M. F. Greaney, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 4801-4815; c) W. Liu, C.-J. Li, *Synlett* **2017**, *28*, 2714-2754; d) D. Sarkar, N. Bera, S. Ghosh, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 1310-1326.
- [27] a) T. Bach, *Synthesis* **1998**, *1998*, 683-703; b) T. Bach, J. P. Hehn, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1000-1045; c) W. Oppolzer, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 135-141; d) P. De Mayo, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 41-47.
- [28] W. Oppolzer, T. Godel, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1154-1167.
- [29] J. D. Winkler, C. L. Muller, R. D. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4831-4832.
- [30] a) R. Brimiouille, T. Bach, *Science* **2013**, *342*, 840-843; b) R. Brimiouille, A. Bauer, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5170-5176; c) F. Mayr, R. Brimiouille, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6965-6971.
- [31] a) A. G. Griesbeck, S. Bondock, in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2. Aufl. (Hrsg.: W. Horspool, F. Lenci), CRC Press, Boca Raton, **2004**, S. 1-19; b) A. G. Griesbeck, S. Bondock, in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2. Aufl. (Hrsg.: W. Horspool, F. Lenci), CRC Press, Boca Raton, **2004**, S. 1-21; c) M. Abe, in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2. Aufl. (Hrsg.: W. Horspool, F. Lenci), CRC Press, Boca Raton, **2004**, S. 1-10; d) M. D'Auria, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2019**, *18*, 2297-2362; e)

- M. Abe, *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei, Taiwan)* **2008**, *55*, 479-486; f) A. G. Griesbeck, in *Synthetic Organic Photochemistry* (Hrsg.: A. G. Griesbeck, J. Mattay), Marcel Dekker, New York, **2005**, S. 89-147.
- [32] a) M. D. Auria, L. Emanuele, R. Racioppi, G. Romaniello, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1443-1459; b) M. Abe, T. Kawakami, S. Ohata, K. Nozaki, M. Nojima, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2838-2846; c) M. D'Auria, L. Emanuele, R. Racioppi, *J. Photochem. Photobiol., A* **2004**, *163*, 103-111.
- [33] a) A. G. Griesbeck, S. Stadtmueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1281-1283; b) A. G. Griesbeck, H. Mauder, S. Stadtmueller, *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 70-75; c) A. G. Griesbeck, S. Buhr, M. Fiege, H. Schmickler, J. Lex, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3847-3854; d) A. G. Griesbeck, M. Abe, S. Bondock, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 919-928; e) P. A. Petillo, L. E. Lerner, in *The Anomeric Effect and Associated Stereoelectronic Effects, Bd. 539*, American Chemical Society, **1993**, S. 156-175.
- [34] a) S. L. Schreiber, K. Satake, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6723-6724; b) S. L. Schreiber, K. Satake, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4186-4188.
- [35] S. L. Schreiber, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7200-7202.
- [36] M. Satre, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1981**, *100*, 267-274.
- [37] S. L. Schreiber, D. Desmaele, J. A. Porco, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6689-6692.
- [38] B. D. Doan, R. D. Davis, T. C. Lovelace, WO2003024974A2, **2003**.
- [39] A. Sevenich, G.-Q. Liu, A. J. Arduengo, B. F. Gupton, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1218-1223.
- [40] F. Barré-Sinoussi, A. L. Ross, J.-F. Delfraissy, *Nat. Rev. Microbiol.* **2013**, *11*, 877-883.
- [41] a) F. Barre-Sinoussi, J. Chermann, F. Rey, M. Nugeyre, S. Chamaret, J. Gruest, C. Daugey, C. Axler-Blin, F. Vezinet-Brun, C. Rouzioux, W. Rozenbaum, L. Montagnier, *Science* **1983**, *220*, 868-871; b) <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2008/summary/>, abgerufen am 07.06.2020.
- [42] a) A. G. Dalgleish, P. C. L. Beverley, P. R. Clapham, D. H. Crawford, M. F. Greaves, R. A. Weiss, *Nature* **1984**, *312*, 763-767; b) D. Klatzmann, E. Champagne, S. Chamaret, J. Gruest, D. Guetard, T. Hercend, J.-C. Gluckman, L. Montagnier, *Nature* **1984**, *312*, 767-768.
- [43] a) S. Modrow, D. Flake, U. Truyen, H. Schätzl, *Molekulare Virologie*, 3 Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2010**; b) R. Weiss, *Science* **1993**, *260*, 1273-1279.
- [44] D. C. Douek, M. Roederer, R. A. Koup, *Annu. Rev. Med.* **2009**, *60*, 471-484.
- [45] [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/2019-UNAIDS-data\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf), abgerufen am 07.06.2020.
- [46] A. M. J. Wensing, N. M. van Maarseveen, M. Nijhuis, *Antiviral Res.* **2010**, *85*, 59-74.
- [47] H. Wang, T. M. Wolock, A. Carter, G. Nguyen, H. H. Kyu, E. Gakidou, S. I. Hay, E. J. Mills, A. Trickey, W. Msemburi, M. M. Coates, M. D. Mooney, M. S. Fraser, A. Sligar, J. Salomon, H. J. Larson, J. Friedman, A. A. Abajobir, K. H. Abate, K. M. Abbas, M. M. A. E. Razek, F. Abd-Allah, A. M. Abdulle, S. F. Abera, I. Abubakar, L. J. Abu-Raddad, N. M. E. Abu-Rmeileh, G. Y. Abyu, A. O. Adebisi, I. A. Adedeji, A. L. Adelekan, K. Adofo, A. K. Adou, O. N. Ajala, T. F. Akinyemiju, N. Akseer, F. H. A. Lami, Z. Al-Aly, K. Alam, N. K. M. Alam, D. Alasfoor, S. F. S. Aldhahri, R. W. Aldridge, M. A. Alegretti, A. V. Aleman, Z. A. Alemu, R. Alfonso-Cristancho, R. Ali, A. a. Alkerwi, F. Alla, R. Mohammad, S. Al-Raddadi, U. Alsharif, E. Alvarez, N. Alvis-Guzman, A. T. Amare, A. Amberbir, A. K. Amegah, W. Ammar, S. M. Amrock, C. A. T. Antonio, P. Anwari, J. Ärnlöv, A. Artaman, H. Asayesh, R. J. Asghar, R. Assadi, S. Atique, L. S. Atkins, E. F. G. A. Avokpaho, A. Awasthi, B. P. A. Quintanilla, U. Bacha, A. Badawi, A. Barac, T. Bärnighausen, A. Basu, T. A. Bayou, Y. T. Bayou, S. Bazargan-Hejazi, J. Beardsley, N. Bedi, D. A. Bennett, I. M. Bensenor, B. D. Betsu, A. S. Beyene, E. Bhatia, Z. A. Bhutta, S. Biadgilign, B. Bikbov, S. M. Birlik, D. Bisanzio,

- M. Brainin, A. Brazinova, N. J. K. Breitborde, A. Brown, M. Burch, Z. A. Butt, J. C. Campuzano, R. Cárdenas, et al., *Lancet HIV* **2016**, *3*, e361-e387.
- [48] <https://medicines4all.vcu.edu/about/our-mission/>, abgerufen am 07.06.2020.
- [49] <https://www.gatesfoundation.org/>, abgerufen am 07.06.2020.
- [50] G. Barbaro, A. Scozzafava, A. Mastrolorenzo, C. T. Supuran, *Curr. Pharm. Des.* **2005**, *11*, 1805-1843.
- [51] a) <https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-update-2019-policy/en/>, abgerufen am 09.06.2020; b) H. F. Günthard, J. A. Aberg, J. J. Eron, J. F. Hoy, A. Telenti, C. A. Benson, D. M. Burger, P. Cahn, J. E. Gallant, M. J. Glesby, P. Reiss, M. S. Saag, D. L. Thomas, D. M. Jacobsen, P. A. Volberding, *JAMA* **2014**, *312*, 410-425; c) <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>, abgerufen am 09.06.2020; d) <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>, abgerufen am 09.06.2020.
- [52] M. A. Navia, P. M. D. Fitzgerald, B. M. McKeever, C.-T. Leu, J. C. Heimbach, W. K. Herber, I. S. Sigal, P. L. Darke, J. P. Springer, *Nature* **1989**, *337*, 615-620.
- [53] a) A. K. Ghosh, W. J. Thompson, P. M. D. Fitzgerald, J. C. Culberson, M. G. Axel, S. P. McKee, J. R. Huff, P. S. Anderson, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2506-2508; b) A. K. Ghosh, J. F. Kincaid, D. E. Walters, Y. Chen, N. C. Chaudhuri, W. J. Thompson, C. Culberson, P. M. D. Fitzgerald, H. Y. Lee, S. P. McKee, P. M. Munson, T. T. Duong, P. L. Darke, J. A. Zugay, W. A. Schleif, M. G. Axel, J. Lin, J. R. Huff, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3278-3290; c) A. K. Ghosh, J. Li, R. S. Perali, *Synthesis* **2006**, *2006*, 3015-3018; d) A. K. Ghosh, P. Ramu Sridhar, N. Kumaragurubaran, Y. Koh, I. T. Weber, H. Mitsuya, *ChemMedChem* **2006**, *1*, 939-950; e) A. K. Ghosh, Z. L. Dawson, H. Mitsuya, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7576-7580; f) A. K. Ghosh, C. D. Martyr, M. Steffey, Y.-F. Wang, J. Agniswamy, M. Amano, I. T. Weber, H. Mitsuya, *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 298-302; g) X. Chen, L. Li, D. J. Kempf, H. Sham, N. E. Wideburg, A. Saldivar, S. Vasavanonda, K. C. Marsh, E. McDonald, D. W. Norbeck, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2847-2852; h) R. H. Yu, R. P. Polniaszek, M. W. Becker, C. M. Cook, L. H. L. Yu, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 972-980; i) P. J. L. M. Quaedflieg, B. R. R. Kesteleyn, P. B. T. P. Wigerinck, N. M. F. Goyvaerts, R. J. Vijn, C. S. M. Liebrechts, J. H. M. H. Kooistra, C. Cusan, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5917-5920.
- [54] a) A. K. Ghosh, W. J. Thompson, M. K. Holloway, S. P. McKee, T. T. Duong, H. Y. Lee, P. M. Munson, A. M. Smith, J. M. Wai, P. L. Darke, J. A. Zugay, E. A. Emini, W. A. Schleif, J. R. Huff, P. S. Anderson, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2300-2310; b) W. J. Thompson, A. K. Ghosh, M. K. Holloway, H. Y. Lee, P. M. Munson, J. E. Schwering, J. Wai, P. L. Darke, J. Zugay, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 801-803.
- [55] a) W. L. Canoy, B. E. Cooley, J. A. Corona, T. C. Lovelace, A. Millar, A. M. Weber, S. Xie, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1103-1106; b) T. Kanemitsu, M. Inoue, N. Yoshimura, K. Yoneyama, R. Watarai, M. Miyazaki, Y. Odanaka, K. Nagata, T. Itoh, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 1874-1880.
- [56] a) A. K. Ghosh, Y. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 505-508; b) A. K. Ghosh, S. Leshchenko, M. Noetzel, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7822-7829; c) M. Uchiyama, M. Hirai, M. Nagata, R. Katoh, R. Ogawa, A. Ohta, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4653-4656; d) D. M. Black, R. Davis, B. D. Doan, T. C. Lovelace, A. Millar, J. F. Toczko, S. Xie, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2015-2019; e) D. L. N. G. Surleraux, A. Tahri, W. G. Verschueren, G. M. E. Pille, H. A. de Kock, T. H. M. Jonckers, A. Peeters, S. De Meyer, H. Azijn, R. Pauwels, M.-P. de Bethune, N. M. King, M. Prabu-Jeyabalan, C. A. Schiffer, P. B. T. P. Wigerinck, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1813-1822; f) M. G. Kulkarni, Y. B. Shaikh, A. S. Borhade, A. P. Dhondge, S. W. Chavhan, M. P. Desai, D. R. Bihade, N. R. Dhattrak, R. Gannamani, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2394-2398; g) P. R. Sridhar, G. M. Reddy, K. Seshadri, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 6228-6235; h) Y. Hayashi, T. Aikawa, Y. Shimasaki, H. Okamoto, Y. Tomioka, T. Miki, M. Takeda, T. Ikemoto, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1615-1620; i) A. K. Ghosh, C. D. Martyr, in *Modern Drug Synthesis* (Hrsg.: J. J. Li, D. S.



- Johnson), John Wiley & Sons, Inc., **2010**, S. 29-44; j) M. T. Martin, WO2005000249A2, **2005**; k) H. Liu, P. Zhan, X.-Y. Liu, *Chinese Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *23*, 72-74; l) G. L. Moore, R. W. Stringham, D. S. Teager, T.-Y. Yue, *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 98-106.
- [57] a) Y. Hayashi, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866-880; b) C. Vaxelaire, P. Winter, M. Christmann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3605-3607.
- [58] a) C. Kashima, M. Yamamoto, N. Sugiyama, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 111-114; b) R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2005**, *7*, 267-278; c) D. Prat, J. Hayler, A. Wells, *Green Chem.* **2014**, *16*, 4546-4551; d) C. M. Alder, J. D. Hayler, R. K. Henderson, A. M. Redman, L. Shukla, L. E. Shuster, H. F. Sneddon, *Green Chem.* **2016**, *18*, 3879-3890; e) R. A. Sheldon, *Curr. Opin. Green. Sustain. Chem.* **2019**, *18*, 13-19.
- [59] A. Sevenich, Enzymatische Racematspaltung von Hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol: Schlüsselkomponente des HIV-Proteaseinhibitors Darunavir, Diplomarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Mainz), **2016**.
- [60] a) K. Faber, *Biotransformations in Organic Chemistry, Bd. 5*, Springer, Berlin, **2004**; b) A. Ghanem, H. Y. Aboul-Enein, *Chirality* **2005**, *17*, 1-15; c) A. M. Klivanov, *Nature* **2001**, *409*, 241-246; d) A. M. Klivanov, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 114-120; e) G. E. Jeromin, M. Bertau, *Bioorganikum*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [61] A. A. Mendes, P. C. Oliveira, H. F. de Castro, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2012**, *78*, 119-134.
- [62] Y. L. Khmel'nitsky, P. C. Michels, I. C. Cotterill, M. Eissenstat, V. Sunku, V. R. Veeramaneni, H. Cittineni, G. R. Kotha, S. R. Talasani, K. K. Ramanathan, V. K. Chitineni, B. R. Venepalli, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 279-283.
- [63] T. Kitamura, Y. Kawakami, T. Imagawa, M. Kawanisi, *Synth. Commun.* **1977**, *7*, 521-528.
- [64] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.
- [65] R. Ciriminna, M. Pagliaro, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 245-251.
- [66] a) J. M. Bobbitt, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9367-9374; b) N. Merbouh, J. M. Bobbitt, C. Brückner, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5116-5119.
- [67] a) M. Robert Leanna, T. J. Sowin, H. E. Morton, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5029-5032; b) A. Abramovich, H. Toledo, E. Pisarevsky, A. M. Szpilman, *Synlett* **2012**, *23*, 2261-2265.
- [68] L. De Luca, G. Giacomelli, A. Porcheddu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3041-3043.
- [69] <https://www.sigmaaldrich.com/germany.html>, abgerufen am 28.05.2020.
- [70] a) U. Tilstam, H. Weinmann, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 384-393; b) G. F. Mendonca, M. C.S. de Mattos, *Curr. Org. Synth.* **2013**, *10*, 820-836.
- [71] L. De Luca, G. Giacomelli, S. Masala, A. Porcheddu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4999-5001.
- [72] a) J. M. Bobbitt, A. L. Bartelson, W. F. Bailey, T. A. Hamlin, C. B. Kelly, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1055-1067; b) J.-M. Vatele, *Synlett* **2015**, *26*, 2280-2284.
- [73] D. P. Kjell, B. J. Slattey, M. J. Semo, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5722-5724.
- [74] S. Arndt, D. Weis, K. Donsbach, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 8036-8041.
- [75] M. Mintas, D. I. Schuster, P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2305-2306.
- [76] T. Susumu, S. Kensuke, S. Hiroshi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, *38*, 760-762.
- [77] S. L. Schreiber, A. H. Hoveyda, H. J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 660-661.
- [78] a) F. Cherubini, A. H. Strømman, *Biofuels, Bioprod. Bioref.* **2011**, *5*, 548-561; b) G. Li, N. Li, Z. Wang, C. Li, A. Wang, X. Wang, Y. Cong, T. Zhang, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 1958-1966; c) J. Sun, H. Liu, *Green Chem.* **2011**, *13*, 135-142.

- [79] a) D. Stubba, G. Lahm, M. Geffe, J. W. Runyon, A. J. Arduengo III, T. Opatz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 14187-14189; b) J. Kühlbörn, A.-K. Danner, H. Frey, R. Iyer, A. J. Arduengo, T. Opatz, *Green Chem.* **2017**, *19*, 3780-3786; c) J. Kühlbörn, M. Konhäuser, J. Groß, P. R. Wich, T. Opatz, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, *7*, 4414-4419; d) K. J. Ngwira, J. Kühlbörn, Q. A. Mgani, C. B. de Koning, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 4778-4790; e) R. Klintworth, C. B. de Koning, T. Opatz, J. P. Michael, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11025-11031; f) J. Kühlbörn, J. Groß, T. Opatz, *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *37*, 380-424.
- [80] a) B. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471-1477; b) B. M. Trost, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259-281.
- [81] A. K. Ghosh, W. L. Robinson, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9801-9805.
- [82] a) A. Dijkman, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **2000**, 271-272; b) A. Dijkman, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Synlett* **2001**, *2001*, 0102-0104; c) T. Fey, H. Fischer, S. Bachmann, K. Albert, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8154-8159; d) G. Pozzi, M. Cavazzini, S. Quici, M. Benaglia, G. Dell'Anna, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 441-443; e) R. Ciriminna, V. Pandarus, F. Béland, Y.-J. Xu, M. Pagliaro, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1554-1558.
- [83] a) G.-J. t. Brink, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Science* **2000**, *287*, 1636-1639; b) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, G.-J. ten Brink, A. Dijkman, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 774-781; c) R. A. Sheldon, *Catal. Today* **2015**, *247*, 4-13.
- [84] D. R. Headon, G. Walsh, *Biotechnology Advances* **1994**, *12*, 635-646.
- [85] a) C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363; b) M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898-6926.
- [86] a) D. M. Hedstrand, W. H. Kruizinga, R. M. Kellogg, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1255-1258; b) T. J. Van Bergen, D. M. Hedstrand, W. H. Kruizinga, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4953-4962.
- [87] a) M. Graetzel, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 376-384; b) T. J. Meyer, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 163-170; c) A. J. Bard, M. A. Fox, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 141-145.
- [88] H. Takeda, O. Ishitani, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 346-354.
- [89] a) K. Kalyanasundaram, M. Grätzel, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *177*, 347-414; b) B. O'Regan, M. Grätzel, *Nature* **1991**, *353*, 737-740.
- [90] H. B. Gray, A. W. Maverick, *Science* **1981**, *214*, 1201.
- [91] J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1617-1622.
- [92] M. A. Ischay, M. E. Anzovino, J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886-12887.
- [93] D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77.
- [94] J. M. R. Narayanam, J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756-8757.
- [95] T. Koike, M. Akita, *Inorg. Chem. Front.* **2014**, *1*, 562-576.
- [96] J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102-113.
- [97] a) I. Akasaki, *Rev. Mod. Phys.* **2015**, *87*, 1119-1131; b) H. Amano, *Rev. Mod. Phys.* **2015**, *87*, 1133-1138; c) S. Nakamura, *Rev. Mod. Phys.* **2015**, *87*, 1139-1151.
- [98] D. M. Arias-Rotondo, J. K. McCusker, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5803-5820.
- [99] Q.-Q. Zhou, Y.-Q. Zou, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 1586-1604.
- [100] M. M. Martin, L. Lindqvist, *J. Lumin.* **1975**, *10*, 381-390.
- [101] T. Shen, Z.-G. Zhao, Q. Yu, H.-J. Xu, *J. Photochem. Photobiol., A* **1989**, *47*, 203-212.

- [102] K. Fidaly, C. Ceballos, A. Falguières, M. S.-I. Veitia, A. Guy, C. Ferroud, *Green Chem.* **2012**, *14*, 1293-1297.
- [103] X.-F. Zhang, I. Zhang, L. Liu, *Photochem. Photobiol.* **2010**, *86*, 492-498.
- [104] E. Yoshioka, S. Kohtani, T. Jichu, T. Fukazawa, T. Nagai, Y. Takemoto, H. Miyabe, *Synlett* **2015**, *26*, 265-270.
- [105] L. Yuan, W. Lin, Y. Yang, H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1200-1211.
- [106] D. A. Nicewicz, T. M. Nguyen, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 355-360.
- [107] a) C.-S. Wang, P. H. Dixneuf, J.-F. Soulé, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 7532-7585; b) D. Ravelli, M. Fagnoni, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 169-171.
- [108] a) Y. Pan, C. W. Kee, L. Chen, C.-H. Tan, *Green Chem.* **2011**, *13*, 2682-2685; b) D. P. Hari, B. König, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6688-6699; c) S. Sharma, A. Sharma, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4384-4405.
- [109] J. R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3. Aufl., Springer, New York, **2006**.
- [110] W. R. Murray, H. H. Wasserman, *Singlet Oxygen*, Academic Press, London, **1979**.
- [111] Q. Liu, Y.-N. Li, H.-H. Zhang, B. Chen, C.-H. Tung, L.-Z. Wu, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 620-627.
- [112] L. Jiang, W. Liu, Y. Song, X. He, Y. Wang, Y. Yang, *Appl. Phys. B* **2014**, *116*, 271-277.
- [113] a) J. Hu, J. Wang, T. H. Nguyen, N. Zheng, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1977-2001; b) L. Shi, W. Xia, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7687-7697; c) S. A. Morris, J. Wang, N. Zheng, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1957-1968; d) K. Nakajima, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1946-1956; e) S. Maity, N. Zheng, *Synlett* **2012**, *23*, 1851-1856; f) J. W. Beatty, C. R. J. Stephenson, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1474-1484.
- [114] H. Bartling, A. Eisenhofer, B. König, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11860-11871.
- [115] a) B. Lipp, A. Lipp, H. Detert, T. Opatz, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2054-2057; b) J. W. Beatty, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10270-10273.
- [116] P. Kohls, D. Jadhav, G. Pandey, O. Reiser, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 672-675.
- [117] a) M. Rueping, C. Vila, R. M. Koenigs, K. Poschary, D. C. Fabry, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2360-2362; b) D. P. Hari, B. König, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3852-3855.
- [118] X. Zhang, K. P. Rakesh, L. Ravindar, H.-L. Qin, *Green Chem.* **2018**, *20*, 4790-4833.
- [119] Y. Zhang, D. Riemer, W. Schilling, J. Kollmann, S. Das, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 6659-6664.
- [120] a) A. G. Condie, J. C. González-Gómez, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1464-1465; b) D. A. DiRocco, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8094-8097.
- [121] D. B. Freeman, L. Furst, A. G. Condie, C. R. J. Stephenson, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 94-97.
- [122] a) J. F. Franz, W. B. Kraus, K. Zeitler, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8280-8283; b) A. M. Nauth, J. C. Orejarena Pacheco, S. Pusch, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 6966-6974.
- [123] T. Kimura, M. Fujita, H. Sohmiya, T. Ando, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6719-6720.
- [124] a) J. C. Orejarena Pacheco, A. Lipp, A. M. Nauth, F. Acke, J.-P. Dietz, T. Opatz, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5409-5415; b) Y. Pan, S. Wang, C. W. Kee, E. Dubuisson, Y. Yang, K. P. Loh, C.-H. Tan, *Green Chem.* **2011**, *13*, 3341-3344; c) O. Yilmaz, M. S. Oderinde, M. H. Emmert, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 11089-11100.
- [125] H. G. Roth, N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Synlett* **2016**, *27*, 714-723.
- [126] a) J. Santamaria, D. Herlem, F. Khuong-Huu, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2389-2392; b) J. Santamaria, F. Khuong-Huu, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1523-1528; c) J. Santamaria, M. T.

- Kaddachi, J. Rigaudy, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4735-4738; d) J. Santamaria, M. T. Kaddachi, C. Ferroud, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 781-784; e) C. Ferroud, P. Rool, J. Santamaria, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9423-9426; f) G. Cocquet, P. Rool, C. Ferroud, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2277-2281; g) W.-J. Yoo, A. Tanoue, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2764-2767; h) A. M. Nauth, E. Schechtel, R. Dören, W. Tremel, T. Opatz, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 14169-14177.
- [127] a) D. Enders, J. P. Shilvock, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 359-373; b) G. Lahm, J.-G. Deichmann, A. L. Rauen, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2010-2016; c) G. Lahm, J. C. Orejarena Pacheco, T. Opatz, *Synthesis* **2014**, *46*, 2413-2421; d) T. Opatz, *Synthesis* **2009**, *2009*, 1941-1959; e) J. C. Orejarena Pacheco, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5182-5192; f) N. Otto, T. Opatz, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13064-13077.
- [128] a) D. B. Ushakov, K. Gilmore, D. Kopetzki, D. T. McQuade, P. H. Seeberger, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 557-561; b) S. Vukelić, B. Koksich, P. H. Seeberger, K. Gilmore, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 13451-13454.
- [129] a) F. D. Lewis, T.-I. Ho, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1751-1752; b) F. D. Lewis, T.-I. Ho, J. T. Simpson, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1077-1082.
- [130] J. V. Greenhill, *Chem. Soc. Rev.* **1977**, *6*, 277-294.
- [131] J. P. Michael, C. B. de Koning, D. Gravestock, G. D. Hosken, A. S. Howard, C. M. Jungmann, R. W. M. Krause, A. S. Parsons, S. C. Pelly, T. V. Stanbury, in *Pure Appl. Chem., Bd. 71*, **1999**, S. 979.
- [132] G. Negri, C. Kascheres, A. J. Kascheres, *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 461-491.
- [133] A.-Z. A. Elassar, A. A. El-Khair, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8463-8480.
- [134] a) P. Lue, J. V. Greenhill, in *Adv. Heterocycl. Chem., Bd. 67* (Hrsg.: A. Katritzky), Academic Press, **1997**, S. 207-343; b) B. Stanovnik, J. Svete, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2433-2480; c) B. Stanovnik, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 5120-5132.
- [135] J. P. Michael, A. S. Howard, R. B. Katz, M. I. Zwane, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6023-6024.
- [136] J. P. Michael, C. B. de Koning, T. V. Stanbury, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9403-9406.
- [137] a) D. L. Comins, *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 1491-1500; b) S. Joseph, D. L. Comins, *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* **2002**, *5*, 870-880; c) M. J. Niphakis, B. J. Turunen, G. I. Georg, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6793-6805; d) H. Seki, G. I. Georg, *Synlett* **2014**, *25*, 2536-2557; e) A. K. Chattopadhyay, S. Hanessian, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16437-16449.
- [138] a) P. S. Watson, B. Jiang, B. Scott, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3679-3681; b) C. A. Brooks, D. L. Comins, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3551-3553; c) X. M. Ye, A. W. Konradi, J. Smith, Y.-Z. Xu, D. Dressen, A. W. Garofalo, J. Marugg, H. L. Sham, A. P. Truong, J. Jagodzinski, M. Pleiss, H. Zhang, E. Goldbach, J.-M. Sauer, E. Brigham, M. Bova, G. S. Basi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2195-2199.
- [139] a) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139-165; b) M. J. Niphakis, G. I. Georg, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 196-199; c) S. V. Tsukanov, D. L. Comins, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8785-8787; d) S. V. Tsukanov, D. L. Comins, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8626-8628; e) M. F. Enamorado, C. M. Connelly, A. Deiters, D. L. Comins, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3683-3685.
- [140] C. J. Creighton, C. W. Zapf, J. H. Bu, M. Goodman, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1407-1409.
- [141] A. Peduto, A. Massa, A. Di Mola, P. de Caprariis, P. La Colla, R. Loddo, S. Altamura, G. Maga, R. Filosa, *Chem. Biol. Drug Des.* **2011**, *77*, 441-449.
- [142] a) M. F. Gordeev, Z. Y. Yuan, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 4487-4497; b) C.-R. Li, Q.-Q. Zhai, X.-K. Wang, X.-X. Hu, G.-Q. Li, W.-X. Zhang, J. Pang, X. Lu, H. Yuan, M. F. Gordeev, L.-T. Chen, X.-Y. Yang, X.-F. You, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, *58*, 2418-2421.

- [143] a) F. Van Bambeke, J. M. Michot, J. Van Eldere, P. M. Tulkens, *Clin. Microbiol. Infect.* **2005**, *11*, 256-280; b) C. Mugnaini, S. Pasquini, F. Corelli, *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 1746-1767; c) A. A. Boteva, O. P. Krasnykh, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 757.
- [144] V. Cecchetti, C. Parolin, S. Moro, T. Pecere, E. Filipponi, A. Calistri, O. Tabarrini, B. Gatto, M. Palumbo, A. Fravolini, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3799-3802.
- [145] a) P. Stütz, P. A. Stadler, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 5095-5098; b) M. Onda, Y. Sugama, R. Yabuki, *Heterocycles* **1985**, *23*, 111-116; c) H. Moehrle, M. Claas, *Pharmazie* **1988**, *43*, 749-753; d) M. E. Kuehne, R. S. Muth, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2701-2712; e) H. R. Pfaendler, W. Jenni, *Heterocycles* **1999**, *50*, 867-874; f) A. Guarna, F. Machetti, E. G. Occhiato, D. Scarpi, A. Commerci, G. Danza, R. Mancina, M. Serio, K. Hardy, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3718-3735; g) M. A. Ali, N. Bhogal, C. W. G. Fishwick, J. B. C. Findlay, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 819-822; h) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1035-1038; i) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 993-996; j) Y. Asahina, I. Araya, K. Iwase, F. Iinuma, M. Hosaka, T. Ishizaki, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3443-3446; k) R. Šebesta, M. G. Pizzuti, A. J. Boersma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2005**, 1711-1713; l) A. C. Flick, A. Padwa, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5739-5741; m) T. Diao, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14566-14569; n) K. Murakami, Y. Sasano, M. Tomizawa, M. Shibuya, E. Kwon, Y. Iwabuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17591-17600; o) T. Shao, Z. Jiang, *Acta Chim. Sinica* **2017**, *75*, 70-73; p) D. Yoshii, X. Jin, T. Yatabe, J.-y. Hasegawa, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 14314-14317; q) T. S. Cameron, R. E. Cordes, B. M. Pinto, W. A. Szarek, *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 3136-3140.
- [146] G.-Q. Xu, J.-T. Xu, Z.-T. Feng, H. Liang, Z.-Y. Wang, Y. Qin, P.-F. Xu, *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 5204-5208.
- [147] a) A. L. Wilds, R. M. Niwak, K. E. McCaleb, *Org. Synth. Coll. Vol.* **1963**, *4*, 281; b) F. Chung, C. Tisné, T. Lecourt, F. Dardel, L. Micouin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4489-4491; c) H. G. O. Becker, K. Schwetlick, *Organikum*, 23 Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2009**; d) M. Zia-Ebrahimi, G. W. Huffman, *Synthesis* **1996**, 1996, 215-218.
- [148] V. E. Stewart, C. B. Pollard, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 2702-2702.
- [149] a) A. M. Nauth, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Mainz), **2018**; b) J. Santamaria, R. Ouchabane, J. Rigaudy, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3977-3980.
- [150] Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5355-5357.
- [151] A. Loupy, B. Tchoubar, D. Astruc, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1141-1165.
- [152] a) J. Li, S. Cai, J. Chen, Y. Zhao, D. Z. Wang, *Synlett* **2014**, *25*, 1626-1628; b) H. H. Wasserman, R. W. DeSimone, K. R. Chia, M. G. Banwell, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, **2013**.
- [153] a) H. H. Wasserman, J. L. Ives, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3573-3580; b) S. Cao, S. Zhong, L. Xin, J.-P. Wan, C. Wen, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 1478-1482; c) H. H. Wasserman, J. L. Ives, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7868-7869; d) Q. Yu, Y. Zhang, J.-P. Wan, *Green Chem.* **2019**, *21*, 3436-3441; e) I. Erden, G. Özer, C. Hoarau, W. Cao, J. Song, C. Gärtner, I. Baumgardt, H. Butenschön, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6943-6945.
- [154] T. Ghosh, A. Das, B. König, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2536-2540.
- [155] a) T. Nobuta, N. Tada, A. Fujiya, A. Kariya, T. Miura, A. Itoh, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 574-577; b) T. Nobuta, A. Fujiya, T. Yamaguchi, N. Tada, T. Miura, A. Itoh, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 10189-10192; c) P. Becker, T. Duhamel, C. J. Stein, M. Reiher, K. Muñiz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 8004-8008; d) Y. Liu, B. Wang, X. Qiao, C.-H. Tung, Y. Wang, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4093-4099; e) J. Dhineshkumar, M. Lamani, K. Alagiri, K. R. Prabhu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1092-1095; f) R. A.

- Kumar, G. Saidulu, K. R. Prasad, G. S. Kumar, B. Sridhar, K. R. Reddy, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2985-2991.
- [156] J. S. Amato, J. Y. L. Chung, R. J. Cvetovich, X. Gong, M. McLaughlin, R. A. Reamer, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1930-1933.
- [157] D. R. Tortolani, M. A. Poss, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1261-1262.
- [158] W.-Q. Liu, T. Lei, Z.-Q. Song, X.-L. Yang, C.-J. Wu, X. Jiang, B. Chen, C.-H. Tung, L.-Z. Wu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3251-3254.
- [159] a) H. Mohapatra, S. Umapathy, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 6904-6909; b) O. Ito, Y. Sasaki, Y. Yoshikawa, A. Watanabe, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 9838-9842; c) T. Slanina, T. Oberschmid, *ChemCatChem* **2018**, *10*, 4182-4190.
- [160] P. J. Reid, P. F. Barbara, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 3554-3565.
- [161] K. A. Selanger, J. Falnes, T. Sikkeland, *J. Phys. Chem.* **1977**, *81*, 1960-1963.
- [162] a) M. Häring, A. Abramov, K. Okumura, I. Ghosh, B. König, N. Yanai, N. Kimizuka, D. Díaz Díaz, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7928-7938; b) J. M. Haimerl, I. Ghosh, B. König, J. M. Lupton, J. Vogelsang, *J. Phys. Chem. B* **2018**, *122*, 10728-10735; c) I. Ghosh, B. König, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 7676-7679; d) A. U. Meyer, T. Slanina, A. Heckel, B. König, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7900-7904; e) L. Marzo, I. Ghosh, F. Esteban, B. König, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6780-6784; f) M. Obst, R. S. Shaikh, B. König, *React. Chem. Eng.* **2017**, *2*, 472-478; g) A. Graml, I. Ghosh, B. König, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3552-3560; h) A. Das, I. Ghosh, B. König, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8695-8698; i) R. S. Shaikh, S. J. S. Düsel, B. König, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 8410-8414.
- [163] F. Brandl, S. Bergwinkl, C. Allacher, B. Dick, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 7946-7954.
- [164] a) J. E. Selwyn, J. I. Steinfeld, *J. Phys. Chem.* **1972**, *76*, 762-774; b) O. Valdes-Aguilera, D. C. Neckers, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 171-177; c) S. De, S. Das, A. Girigoswami, *Spectrochim. Acta, Part A* **2005**, *61*, 1821-1833.
- [165] a) F. L. Arbeloa, I. L. Gonzalez, P. R. Ojeda, I. L. Arbeloa, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2* **1982**, *78*, 989-994; b) I. U. Aquirresacona, F. L. Arbeloa, I. L. Arbeloa, *J. Chem. Educ.* **1989**, *66*, 866; c) E. Ghomashchi, A. Ghanadzadeh, M. G. Mahjani, M. Hasanpour, H. Z. Niavaran, *Spectrochim. Acta, Part A* **1991**, *47*, 211-217; d) P. Bojarski, A. Matczuk, C. Bojarski, A. Kawski, B. Kukliński, G. Zurkowska, H. Diehl, *Chem. Phys.* **1996**, *210*, 485-499; e) D. Toptygin, B. Z. Packard, L. Brand, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *277*, 430-435; f) R. Sariri, M. S. Zakerhamidi, K. Baharpaima, A. Ghanadzadeh, *J. Mol. Liq.* **2004**, *115*, 55-61; g) S. Terdale, A. Tantray, *J. Mol. Liq.* **2017**, *225*, 662-671.
- [166] <https://www.led-konzept.de/LED-Beleuchtung>, abgerufen am 20.07.2020.
- [167] Q. Wang, F. Zhou, J. Liu, M. F. Gordeev, US2010204477A1, **2010**.
- [168] H. E. Katz, W. T. Lavell, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2282-2284.
- [169] I. L. Baraznenok, V. G. Nenaidenko, E. S. Balenkova, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1997**, *33*, 429-434.
- [170] M. Sharma, V. Deekshith, A. Semwal, D. Sriram, P. Yogeewari, *Bioorg. Chem.* **2014**, *52*, 69-76.
- [171] A. Gansäuer, S. Hildebrandt, A. Michelmann, T. Dahmen, D. von Laufenberg, C. Kube, G. D. Fianu, R. A. Flowers II, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 7003-7006.
- [172] J. J. Chen, C. V. Lu, R. N. Brockman, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3459-3462.
- [173] a) G. R. Krow, in *Organic Reactions, Bd. 43*, Hoboken, NJ, United States, **1993**, S. 251-798; b) T. Sano, K. Amano, M. Seki, H. Hirota, J. Toda, F. Kiuchi, Y. Tsuda, *Heterocycles* **1994**, *37*, 523-528; c) J. Toda, M. Seki, K. Amano, T. Oyama, T. Sano, F. Kiuchi, Y. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 739-741; d) P. E. Sanderson, T. A. Lyle, WO2000026211A1, **2000**.

- [174] J. V. Greenhill, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 2207-2210.
- [175] a) B. Batts, A. Madeley, *Aust. J. Chem.* **1972**, *25*, 2605-2613; b) A. R. Katritzky, R. Murugan, K. Sakizadeh, *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 1465-1467.
- [176] X. Sun, M. Wang, P. Li, X. Zhang, L. Wang, *Green Chem.* **2013**, *15*, 3289-3294.
- [177] F. Stracke, M. Heupel, E. Thiel, *J. Photochem. Photobiol., A* **1999**, *126*, 51-58.
- [178] S. Yamaguchi, Y. Sasaki, *J. Photochem. Photobiol., A* **2001**, *142*, 47-50.
- [179] R. Schmidt, E. Afshari, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 4377.
- [180] a) J. Saltiel, B. W. Atwater, in *Adv. Photochem.*, **1988**, S. 1-90; b) A. J. McLean, D. J. McGarvey, T. G. Truscott, C. R. Lambert, E. J. Land, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1990**, *86*, 3075-3080; c) F. Wilkinson, W. P. Helman, A. B. Ross, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1993**, *22*, 113-262; d) A. A. Abdel-Shafi, D. R. Worrall, *J. Photochem. Photobiol., A* **2005**, *172*, 170-179; e) A. A. Gorman, M. A. J. Rodgers, *Chem. Soc. Rev.* **1981**, *10*, 205-231; f) C. Tanielian, C. Wolff, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 9831-9837; g) R. Potashnik, C. R. Goldschmidt, M. Ottolenghi, *Chem. Phys. Lett.* **1971**, *9*, 424-425.
- [181] a) Y. Tonogai, Y. Ito, M. Iwaida, M. Tati, Y. Ose, T. Sato, *J. Toxicol. Sci.* **1979**, *4*, 115-125; b) E. I. Alarcon, H. Poblete, H. Roh, J.-F. Couture, J. Comer, I. E. Kochevar, *ACS Omega* **2017**, *2*, 6646-6657; c) G. Oster, G. K. Oster, G. Karg, *J. Phys. Chem.* **1962**, *66*, 2514-2517; d) K. Kimura, T. Miwa, M. Imamura, *Chem. Commun. (London)* **1968**, 1619-1621; e) K. Kazuie, M. Takuji, I. Masashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 1337-1342; f) A. Alvarez-Martin, T. P. Cleland, G. M. Kavich, K. Janssens, G. A. Newsome, *Anal. Chem.* **2019**, *91*, 10856-10863; g) E. F. Zwicker, L. I. Grossweiner, *J. Phys. Chem.* **1963**, *67*, 549-555; h) A. Zakrzewski, D. C. Neckers, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4507-4512; i) J. Pączkowski, B. Pączkowska, D. C. Neckers, *J. Photochem. Photobiol., A* **1991**, *61*, 131-136.
- [182] a) I. I. Roslan, K.-H. Ng, S. Jaenicke, G.-K. Chuah, *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9*, 1528-1534; b) D. A. Rogers, R. G. Brown, Z. C. Brandenburg, E. Y. Ko, M. D. Hopkins, G. LeBlanc, A. A. Lamar, *ACS Omega* **2018**, *3*, 12868-12877.
- [183] a) V. G. Kasradze, I. B. Ignatyeva, R. A. Khusnutdinov, K. Y. Suponitskii, M. Y. Antipin, M. S. Yunusov, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 1018-1027; b) I. B. Chernikova, S. L. Khursan, L. V. Spirikhin, M. S. Yunusov, *Russ. Chem. Bull.* **2013**, *62*, 2445-2453.
- [184] Y. Markushyna, C. Teutloff, B. Kurpil, D. Cruz, I. Lauermann, Y. Zhao, M. Antonietti, A. Savateev, *Appl. Catal., B* **2019**, *248*, 211-217.
- [185] A. F. Garrido-Castro, N. Salaverri, M. C. Maestro, J. Alemán, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5295-5300.
- [186] I. Ghosh, L. Marzo, A. Das, R. Shaikh, B. König, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1566-1577.
- [187] B. Pieber, C. O. Kappe, in *Organometallic Flow Chemistry* (Hrsg.: T. Noël), Springer International Publishing, Cham, **2016**, S. 97-136.
- [188] K. Hellgardt, K. K. M. Hii, in *Advanced Green Chemistry*, **2018**, S. 257-284.
- [189] a) T. Noël, Y. Su, V. Hessel, in *Organometallic Flow Chemistry* (Hrsg.: T. Noël), Springer International Publishing, Cham, **2016**, S. 1-41; b) G. Laudadio, S. Govaerts, Y. Wang, D. Ravelli, H. F. Koolman, M. Fagnoni, S. W. Djuric, T. Noël, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 4078-4082.
- [190] M. B. Plutschack, C. A. Correia, P. H. Seeberger, K. Gilmore, in *Organometallic Flow Chemistry* (Hrsg.: T. Noël), Springer International Publishing, Cham, **2016**, S. 43-76.
- [191] N. J. W. Straathof, Y. Su, V. Hessel, T. Noël, *Nat. Protoc.* **2016**, *11*, 10-21.
- [192] a) P. E. da Silva Júnior, H. I. M. Amin, A. M. Nauth, F. da Silva Emery, S. Protti, T. Opatz, *ChemPhotoChem* **2018**, *2*, 878-883; b) A. M. Nauth, A. Lipp, B. Lipp, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2099-2103.

- [193] T. S. A. Heugebaert, C. V. Stevens, C. O. Kappe, *ChemSusChem* **2015**, *8*, 1648-1651.
- [194] a) M. G. Siegel, J. D. Winkler, in *Enamines (1994)* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport, Z. Rappoport), John Wiley & Sons, **1994**, S. 637-679; b) T. S. Cantrell, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1227-1237; c) J. Patjens, P. Margaretha, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1817-1824; d) P. Guerry, P. Blanco, H. Brodbeck, O. Pasteris, R. Neier, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 163-178; e) Y. Tamura, H. Ishibashi, M. Hirai, Y. Kita, M. Ikeda, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2702-2710; f) A. J. A. Roupamy, J. R. Baker, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 10650-10653; g) P. Guerry, R. Neier, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1727-1728; h) D. L. Comins, X. Zheng, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2681-2682; i) D. L. Comins, Y.-m. Zhang, X. Zheng, *Chem. Commun.* **1998**, 2509-2510; j) D. L. Comins, A. L. Williams, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3217-3220; k) D. L. Comins, X. Zheng, R. R. Goehring, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1611-1613; l) J. J. Sahn, D. L. Comins, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6728-6731; m) E. H. W. Böhme, Z. Valenta, K. Wiesner, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 2441-2444; n) A. Amougay, J.-P. Pete, O. Piva, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7347-7350; o) B. Basler, O. Schuster, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9798-9808; p) J. P. Hehn, D. Gamba-Sánchez, M. Kemmler, M. Fleck, B. Basler, T. Bach, *Synthesis* **2010**, *2010*, 2308-2312; q) E. Sato, R. Todoriki, Y. Kanaoka, J. L. Flippen, I. L. Karle, B. Witkop, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, *1988*, 979-981; r) J. S. Swenton, J. G. Jurcak, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1530-1534; s) T. Sano, Y. Horiguchi, Y. Tsuda, K. Furuhashi, H. Takayanagi, H. Ogura, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 9-22; t) Y. Tsuda, T. Ohshima, S. Hosoi, S. Kaneuchi, F. Kiuchi, J. Toda, T. Sano, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 500-508; u) J. Toda, Y. Niimura, K. Takeda, T. Sano, Y. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 906-912; v) H. A. Abd El-Nabi, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1813-1822; w) P. Guerry, R. Neier, *Chimia* **1987**, *41*, 341-342; x) J. D. White, D. C. Ihle, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1081-1084.
- [195] a) S. M. McElvain, D. Kundiger, *Org. Synth. Coll. Vol.* **1955**, *3*, 506; b) E. V. Dehmlow, A. L. Veretenov, *Synthesis* **1992**, *1992*, 939-940.
- [196] T. Chiba, Y. Takada, H. Kaneko, F. Kiuchi, Y. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 3317-3325.
- [197] E. J. Corey, J. D. Bass, R. LeMahieu, R. B. Mitra, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5570-5583.
- [198] D. Aeby, E. Eichenberger, E. Haselbach, P. Suppan, P. Guerry, R. Neier, *Photochem. Photobiol.* **1990**, *52*, 283-292.
- [199] a) S. Bromidge, P. C. Wilson, A. Whiting, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8905-8908; b) D. L. Ostercamp, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1632-1641.
- [200] a) P. Ashok, H. Lathiya, S. Murugesan, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 928-936; b) R. K. Boeckman, H. Wang, K. W. Rugg, N. E. Genung, K. Chen, T. R. Ryder, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6136-6139; c) I. Yavari, L. Baoosi, M. R. Halvagar, *Synlett* **2018**, *29*, 635-639.
- [201] a) M. Sutharchanadevi, R. Murugan, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 403-428; b) G. Godin, E. Garnier, P. Compain, O. R. Martin, K. Ikeda, N. Asano, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 579-581; c) S. A. Raw, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8607-8610; d) Y. Shiono, K. Akiyama, H. Hayashi, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2000**, *64*, 1519-1521.
- [202] a) A. V. Listratova, L. G. Voskressensky, *Synthesis* **2017**, *49*, 3801-3834; b) P. A. Evans, B. Holmes, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9131-9166; c) L. G. Voskressensky, L. N. Kulikova, T. N. Borisova, A. V. Varlamov, in *Adv. Heterocycl. Chem., Bd. 96* (Hrsg.: A. R. Katritzky), Academic Press, **2008**, S. 81-122.
- [203] a) R. M. Acheson, G. Paglietti, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 665-666; b) G. Kobayashi, Y. Matsuda, Y. Tominaga, K. Mizuyama, *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 2749-2758; c) P. S. Mariano, M. E. Osborn, E. Krochmal, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2741-2744; d) P. G. Lehman, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4863-4864; e) M. V. George, S. K. Khetan, R. K. Gupta, in *Adv. Heterocycl. Chem., Bd. 19* (Hrsg.: A. R. Katritzky, A. J. Boulton), Academic Press, **1976**, S. 279-371; f) R. M. Acheson, G. Paglietti, P. A. Tasker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 2496-2500;



- g) R. M. Acheson, N. F. Elmore, in *Adv. Heterocycl. Chem., Bd. 23* (Hrsg.: A. R. Katritzky, A. J. Boulton), Academic Press, **1979**, S. 263-482; h) D. N. Reinhoudt, in *Adv. Heterocycl. Chem., Bd. 21* (Hrsg.: A. R. Katritzky, A. J. Boulton), Academic Press, **1977**, S. 253-321; i) H. Takahata, A. Tominaga, T. Yamazaki, *Heterocycles* **1981**, *16*, 1569-1572; j) H. Takahata, A. Tomiguchi, A. Hagiwara, T. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 3959-3964.
- [204] a) B. Stanovnik, *Org. Prep. Proced. Int.* **2014**, *46*, 24-65; b) J. Bezenšek, B. Prek, U. Grošelj, M. Počkaj, J. Svete, B. Stanovnik, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7209-7215.
- [205] U. Uršič, U. Grošelj, A. Meden, J. Svete, B. Stanovnik, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3775-3778.
- [206] a) G. Erkel, H. Belahmer, A. Serwe, T. Anke, H. Kunz, H. Kolshorn, J. Liermann, T. Opatz, *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 285-290; b) J. Tauber, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Mainz), **2015**; c) C. Weber, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Mainz), **2019**.
- [207] a) D. N. Reinhoudt, W. Verboom, G. W. Visser, W. P. Trompenaars, S. Harkema, G. J. Van Hummel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1341-1350; b) G. J. M. Vos, P. H. Benders, D. N. Reinhoudt, R. J. M. Egberink, S. Harkema, G. J. Van Hummel, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2004-2011; c) J. E. Baldwin, S. S. Gallagher, P. A. Leber, A. S. Raghavan, R. Shukla, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7212-7219; d) J. E. Baldwin, S. S. Gallagher, P. A. Leber, A. Raghavan, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1457-1460; e) G. Maas, R. Reinhard, H.-G. Herz, in *Z. Naturforsch. B, Bd. 61*, **2006**, S. 385; f) C. Silva López, O. Nieto Faza, Á. R. de Lera, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5009-5017.
- [208] J. Saurí, T. Parella, J. F. Espinosa, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4473-4478.
- [209] a) J. Bezenšek, T. Koleša, U. Grošelj, J. Wagger, K. Stare, A. Meden, J. Svete, B. Stanovnik, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3392-3397; b) J. Bezensek, T. Kolesa, U. Groselj, A. Meden, K. Stare, J. Svete, B. Stanovnik, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2530-2539.
- [210] a) Q.-Q. Yang, M. Marchini, W.-J. Xiao, P. Ceroni, M. Bandini, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18052-18056; b) C.-x. Song, P. Chen, Y. Tang, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 11233-11243; c) S. Tripathi, L. D. S. Yadav, *New J. Chem.* **2018**, *42*, 3765-3769.
- [211] a) Y. Nishina, B. Ohtani, K. Kikushima, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1663-1667; b) C. W. Kee, K. M. Chan, M. W. Wong, C.-H. Tan, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 536-544; c) Y. Zhao, Z. Li, C. Yang, R. Lin, W. Xia, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 622-627; d) R. Lin, H. Sun, C. Yang, Y. Yang, X. Zhao, W. Xia, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 31-36; e) R. Kapoor, S. N. Singh, S. Tripathi, L. D. S. Yadav, *Synlett* **2015**, *26*, 1201-1206; f) W. Shu, A. Genoux, Z. Li, C. Nevado, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 10521-10524; g) J. H. Lee, H. I. Jung, D. Y. Kim, *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 197-206; h) B. Ma, F. Lu, H. Yang, X. Gu, Z. Li, R. Li, H. Pei, D. Luo, H. Zhang, A. Lei, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 1136-1140.
- [212] K. Drlica, X. Zhao, *Microbiology and Molecular Biology Reviews* **1997**, *61*, 377-392.
- [213] a) M. J. Zacuto, D. Cai, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 447-450; b) M. N. Elinson, A. S. Dorofeev, S. K. Feducovich, R. F. Nasybullin, E. F. Litvin, M. V. Kopyshev, G. I. Nikishin, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8021-8028; c) M.-Y. Chang, T.-W. Lee, C.-H. Lin, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4892-4896.
- [214] a) Y.-Y. Yu, A. R. Ranade, G. I. Georg, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3510-3518; b) R. Rey-Rodriguez, P. Retailleau, P. Bonnet, I. Gillaizeau, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3572-3575.
- [215] a) H. G. Viehe, Z. Janousek, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 806-818; b) W. Schroth, U. Jahn, D. Ströhl, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2013-2022; c) U. Jahn, J. Andersch, W. Schroth, *Synthesis* **1997**, *1997*, 573-588.
- [216] a) R. Francke, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2858-2873; b) Y. Jiang, K. Xu, C. Zeng, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4485-4540; c) M. D. Kärkäs, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 5786-5865; d) Y. Yu, J.-S. Zhong, K. Xu, Y. Yuan, K.-Y. Ye, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2102-2119; e) Y. Zhao, W. Xia, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 2591-2608; f) Y. Yu, P. Guo, J.-S. Zhong, Y. Yuan, K.-Y. Ye, *Org. Chem.*

- Front.* **2020**, *7*, 131-135; g) O. R. Luca, J. L. Gustafson, S. M. Maddox, A. Q. Fenwick, D. C. Smith, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 823-848; h) R. H. Verschueren, W. M. De Borggraeve, *Molecules* **2019**, *24*, 2122; i) R. Francke, R. D. Little, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2492-2521; j) A. Wiebe, T. Gieshoff, S. Möhle, E. Rodrigo, M. Zirbes, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 5594-5619.
- [217] Y. Li, D. Wang, L. Zhang, S. Luo, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12071-12090.
- [218] a) R. Vicente, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6469-6480; b) M. Inman, C. J. Moody, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 29-41; c) M.-Z. Zhang, Q. Chen, G.-F. Yang, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 421-441; d) T. P. Singh, O. M. Singh, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2018**, *18*, 9-25; e) P. V. Thanikachalam, R. K. Maurya, V. Garg, V. Monga, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *180*, 562-612; f) P. F. Rosales, G. S. Bordin, A. E. Gower, S. Moura, *Fitoterapia* **2020**, *143*, 104558.
- [219] S. Tang, X. Gao, A. Lei, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 3354-3356.
- [220] W. Eilenberg, H. J. Schäfer, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5023-5026.
- [221] a) L. Zhu, P. Xiong, Z.-Y. Mao, Y.-H. Wang, X. Yan, X. Lu, H.-C. Xu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 2226-2229; b) Z.-W. Hou, Z.-Y. Mao, H.-B. Zhao, Y. Y. Melcamu, X. Lu, J. Song, H.-C. Xu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 9168-9172; c) Z.-J. Wu, H.-C. Xu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 4734-4738; d) Z.-W. Hou, H. Yan, J.-S. Song, H.-C. Xu, *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 909-915; e) Z.-J. Wu, S.-R. Li, H. Long, H.-C. Xu, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 4601-4604.
- [222] S. D. Waniek, J. Klett, C. Förster, K. Heinze, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1004-1015.
- [223] a) S. Würtz, S. Rakshit, J. J. Neumann, T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7230-7233; b) D. Bhattacharjee, S. Ram, A. S. Chauhan, Yamini, Sheetal, P. Das, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 5934-5939.
- [224] Z.-H. Zhang, L. Yin, Y.-M. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 184-190.
- [225] W. Yu, Y. Du, K. Zhao, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2417-2420.
- [226] D. Koch, H. Schäfer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 245-246.
- [227] a) K. Foo, E. Sella, I. Thomé, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5279-5282; b) A. D. Clegg, N. V. Rees, O. V. Klymenko, B. A. Coles, R. G. Compton, *J. Electroanal. Chem.* **2005**, *580*, 78-86.
- [228] a) Ž. Saničanin, I. Tabaković, *Electrochim. Acta* **1988**, *33*, 1601-1604; b) I. Tabaković, *Electrochim. Acta* **1995**, *40*, 2809-2813.
- [229] D. Koch, H. Schäfer, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 264-265.
- [230] a) P.-F. Zhang, Z.-C. Chen, *J. Chem. Res.* **2001**, *2001*, 150-152; b) C.-P. Chuang, Y.-L. Wu, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1841-1847; c) P. Gao, J. Wang, Z.-J. Bai, L. Shen, Y.-Y. Yan, D.-S. Yang, M.-J. Fan, Z.-H. Guan, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6074-6077; d) J.-C. Zeng, H. Xu, F. Yu, Z. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 674-678; e) M. A. Sukari, J. M. Vernon, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 793-796; f) A.-I. Tsai, C.-P. Chuang, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2235-2239; g) J.-Y. Wang, S.-P. Liu, W. Yu, *Synlett* **2009**, *2009*, 2529-2533; h) P.-F. Zhang, Z.-C. Chen, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1619-1624.
- [231] M. Zhao, F. Wang, X. Li, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1412-1415.
- [232] a) M. Jubault, A. Tallec, B. Bujoli, J.-C. Rozé, J.-P. Pradère, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 745-748; b) B. Bujoli, M. Jubault, J.-C. Roze, A. Tallec, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2709-2720; c) A. Rodrigues, P. M. T. Ferreira, L. S. Monteiro, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8489-8496; d) N. Kise, T. Mano, T. Sakurai, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4617-4620; e) X. H. Chadderdon, D. J. Chadderdon, J. E. Matthiesen, Y. Qiu, J. M. Carraher, J.-P. Tessonnier, W. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14120-14128; f) X. Huang, L. Zhang, C. Li, L. Tan, Z. Wei, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 11307-11316.

- [233] A. Kehl, T. Gieshoff, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 590-593.
- [234] A. Lipp, D. Ferenc, C. Gütz, M. Geffe, N. Vierengel, D. Schollmeyer, H. J. Schäfer, S. R. Waldvogel, T. Opatz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 11055-11059.
- [235] a) R. Prins, A. R. Korswagen, A. G. T. G. Kortbeek, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *39*, 335-344; b) G. Zotti, G. Schiavon, S. Zecchin, D. Favretto, *J. Electroanal. Chem.* **1998**, *456*, 217-221; c) G. Tabbì, C. Cassino, G. Cavigiolo, D. Colangelo, A. Ghiglia, I. Viano, D. Osella, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5786-5796; d) J. P. Hurvois, C. Moinet, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 1829-1839.
- [236] <https://www.alfa.com/de/catalog/J62315/>, abgerufen am 23.10.2020.
- [237] <https://www.sigmaaldrich.com/germany.html>, abgerufen am 24.06.2020.
- [238] A. Sevenich, P. S. Mark, T. Behrendt, J. Groß, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 1505-1514.
- [239] M. M. Nebe, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Mainz), **2018**.
- [240] J. M. Friedrich, C. Ponce-de-León, G. W. Reade, F. C. Walsh, *J. Electroanal. Chem.* **2004**, *561*, 203-217.
- [241] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176-2179.
- [242] G. Lippke, H. Thaler, *Starch - Stärke* **1970**, *22*, 344-351.
- [243] *Spartan'10*, Wavefunction, Inc., Irvine, CA, USA, **2009**.
- [244] G. W. T. M. J. Frisch, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, Williams, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox, *Gaussian 16, Revision A.03*, Wallingford, CT, **2016**.
- [245] a) S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200-1211; b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789; c) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652; d) A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098-3100.
- [246] a) R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650-654; b) M. J. Frisch, J. A. Pople, J. S. Binkley, *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 3265-3269.
- [247] J. Tomasi, B. Mennucci, E. Cancès, *J. Mol. Struct. Theochem* **1999**, *464*, 211-226.
- [248] N. Nishizono, Y. Akama, M. Agata, M. Sugo, Y. Yamaguchi, K. Oda, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 358-363.
- [249] S.-G. Kim, K. H. Ahn, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 1387-1397.
- [250] H. Suzuki, H. Yashima, T. Hirose, M. Takahashi, Y. Moro-Oka, T. Ikawa, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4927-4930.
- [251] S. S. Pawar, D. V. Dekhane, S. N. Thore, M. S. Shingare, *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1869-1873.
- [252] G. Rossino, M. V. Raimondi, M. Rui, M. Di Giacomo, D. Rossi, S. Collina, *Molecules* **2018**, *23*, 775.

- [253] J.-H. Li, Z.-C. Chen, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2317-2323.
- [254] F. M. Moghaddam, M. Mohammadi, A. Hosseinnia, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 643-650.
- [255] D. Seebach, C. Betschart, M. Schiess, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1593-1597.
- [256] C. Fouquey, J. Jacques, L. Angiolini, M. Tramontini, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2801-2809.
- [257] L. E. Kiss, R. Gusmao De Noronha, C. P. Rosa Da Costa Pereira, R. Pinto, WO2015016729A1, **2015**.
- [258] T. Scherer, W. Hielkema, B. Krijnen, R. M. Hermant, C. Eijkelhoff, F. Kerkhof, A. K. F. Ng, R. Verleg, E. B. van der Tol, A. M. Brouwer, J. W. Verhoeven, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1993**, *112*, 535-548.
- [259] R. M. Hermant, N. A. C. Bakker, T. Scherer, B. Krijnen, J. W. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1214-1221.
- [260] M. Masui, M. Adachi, H. Mikamiyama, A. Matsumura, N. Tsuno, EP1988077A1, **2008**.
- [261] Q. Geng, H. Zhang, W. Cao, Y. Chen, *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 1995-2000.
- [262] A. Banfi, M. Bartoletti, E. Bellora, M. Bignotti, M. Turconi, *Synthesis* **1994**, *1994*, 775-776.
- [263] R. Xu, S. Li, J. Paruchova, M. D. McBriar, H. Guzik, A. Palani, J. W. Clader, K. Cox, W. J. Greenlee, B. E. Hawes, T. J. Kowalski, K. O'Neill, B. D. Spar, B. Weig, D. J. Weston, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3285-3299.
- [264] T. D. Svejstrup, A. Ruffoni, F. Juliá, V. M. Aubert, D. Leonori, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 14948-14952.
- [265] O. Hromatka, F. Sauter, *Monatsh. Chem.* **1966**, *97*, 1011-1020.
- [266] J. C. Vantourout, R. P. Law, A. Isidro-Llobet, S. J. Atkinson, A. J. B. Watson, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3942-3950.
- [267] R. C. Thomas, T.-J. Poel, M. R. Barbachyn, M. F. Gordeev, G. W. Luehr, A. Renslo, U. Singh, V. P. V. Josyula, US2004147760A1, **2004**.
- [268] M. K. Mehra, M. P. Tantak, V. Arun, I. Kumar, D. Kumar, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4956-4961.
- [269] a) C. Zhang, F. Li, Y. Yu, A. Huang, P. He, M. Lei, J. Wang, L. Huang, Z. Liu, J. Liu, Y. Wei, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 3618-3625; b) P. C. Venneri, J. Warkentin, *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 1194-1203.
- [270] S. G. Modha, A. Pöthig, A. Dreuw, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 1139-1153.
- [271] A. J. Speziale, C. C. Tung, K. W. Ratts, A. Yao, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3460-3462.
- [272] R. D. Campbell, F. J. Schultz, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1877-1881.
- [273] C. Wade Downey, J. A. Ingersoll, H. M. Glist, C. M. Dombrowski, A. T. Barnett, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 7287-7291.

## 6 Anhang

### 6.1 Chromatogramme zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses

Der Enantiomerenüberschuss von Verbindung **51** im Abschnitt 2.3.2 wurde mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt. Detaillierte Informationen zum eingesetzten Equipment und zur verwendeten Methode sind in Abschnitt 4.1.3 gegeben.

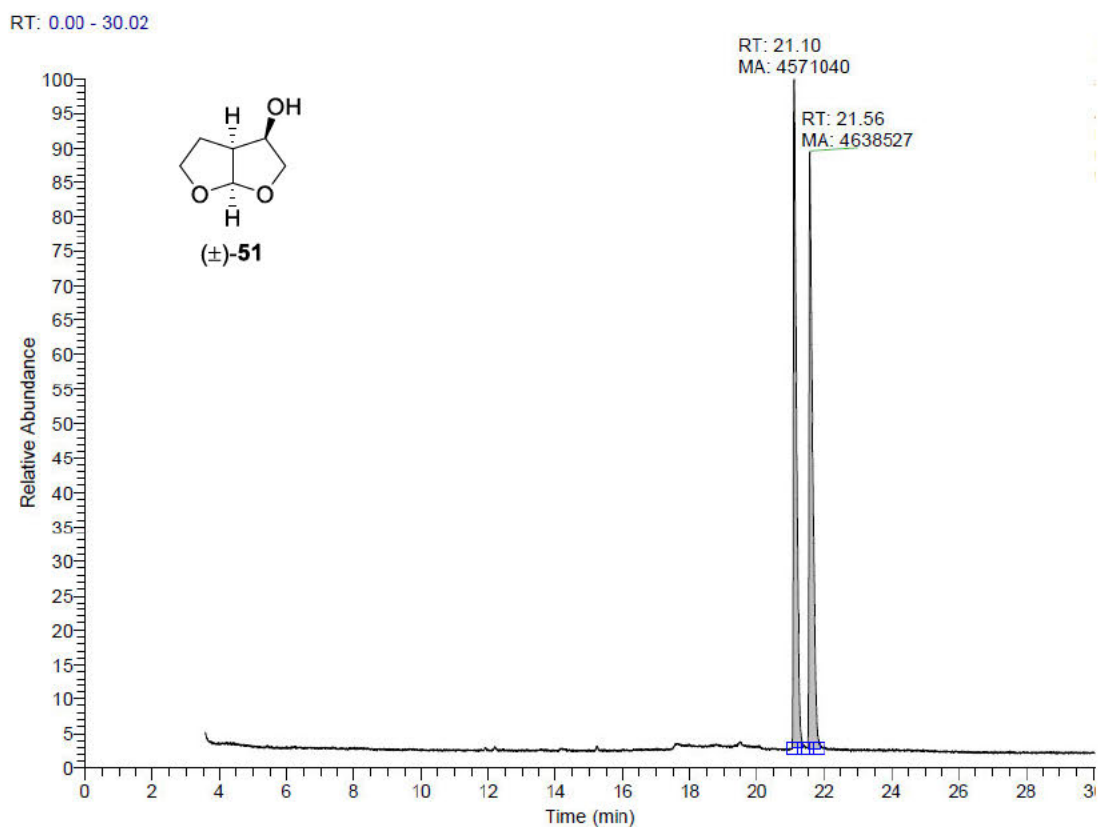


Abbildung 6.1: GC-Chromatogramm von (+)-**51**.

RT: 0.00 - 30.01

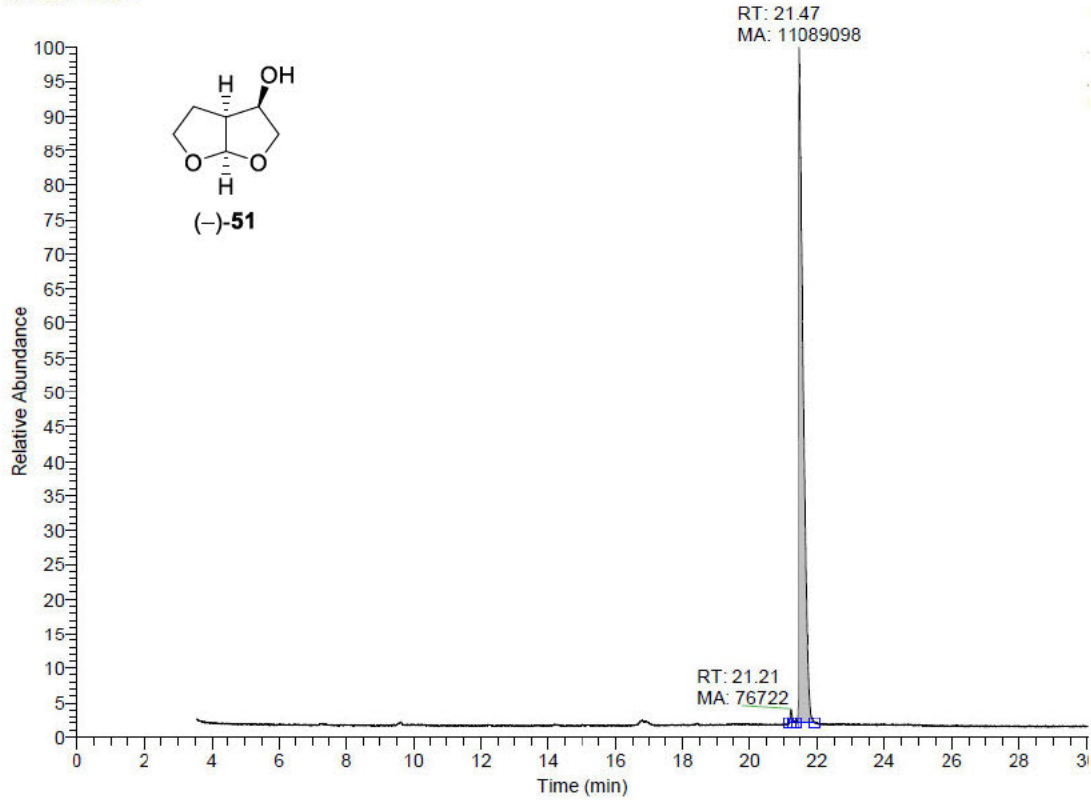


Abbildung 6.2: GC-Chromatogramm von (-)-51 (siehe Tabelle 2.3, Eintrag 2, 99% ee).

RT: 0.00 - 30.01

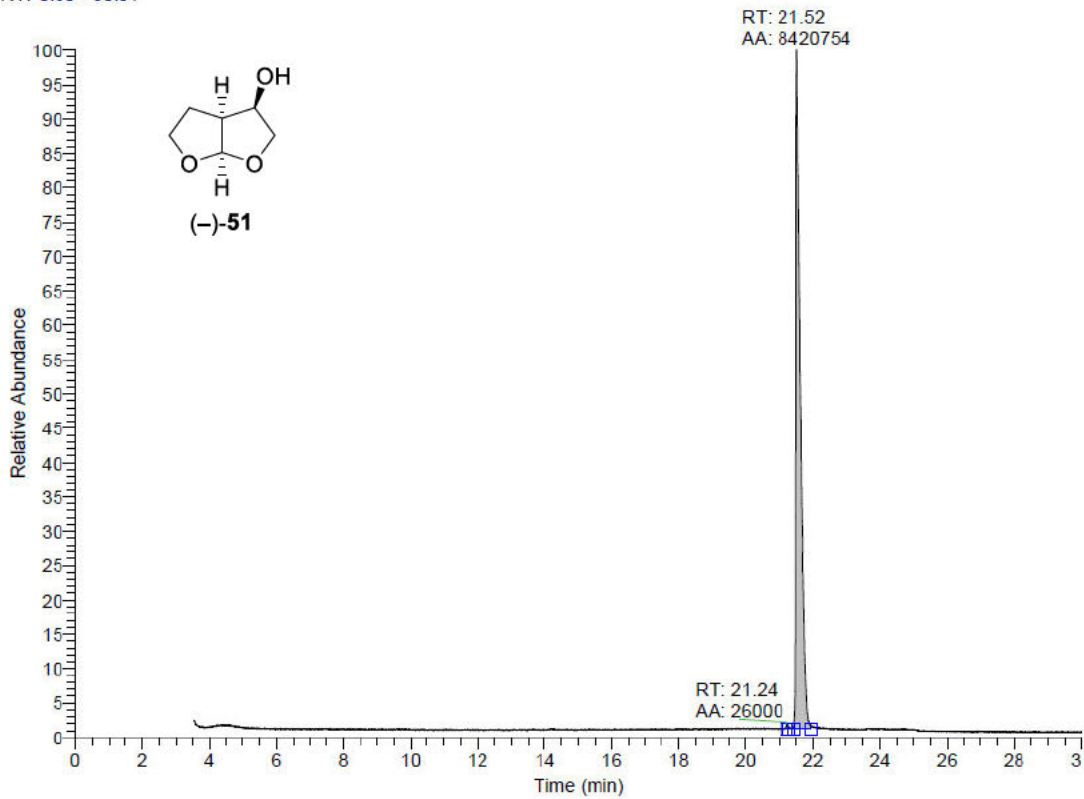
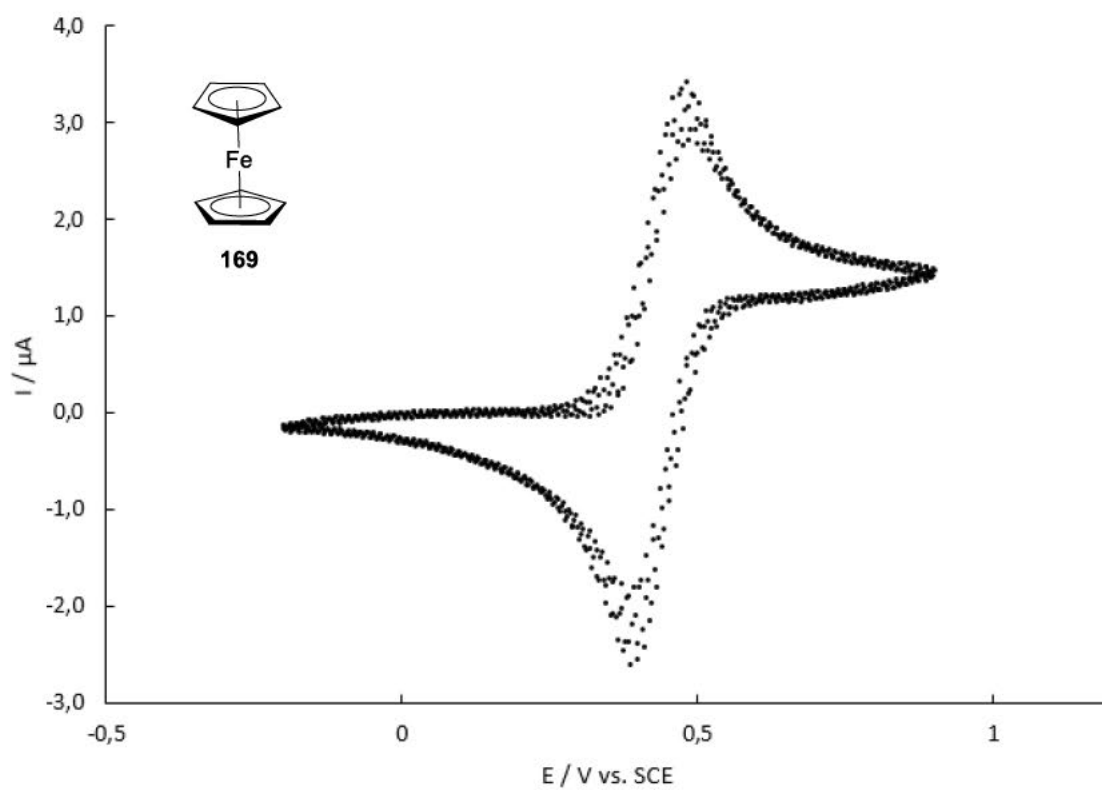


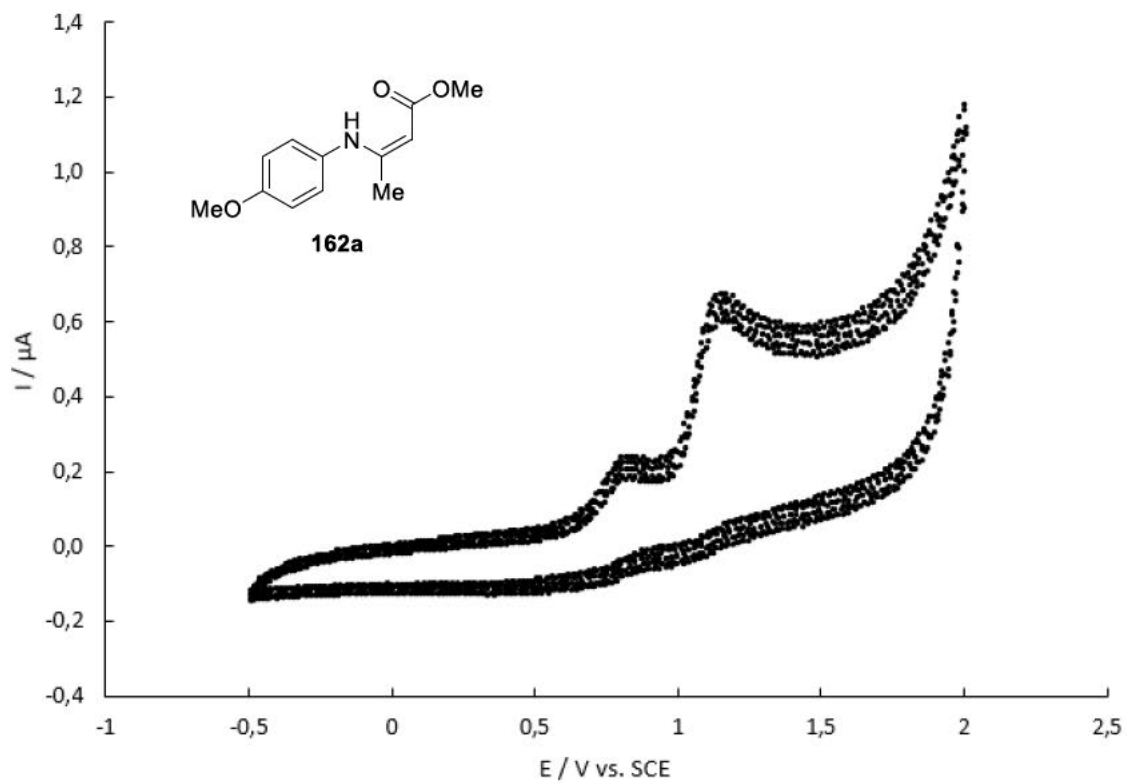
Abbildung 6.3: GC-Chromatogramm von (-)-51 (siehe Schema 2.6, 99% ee).

## 6.2 Cyclovoltammogramme

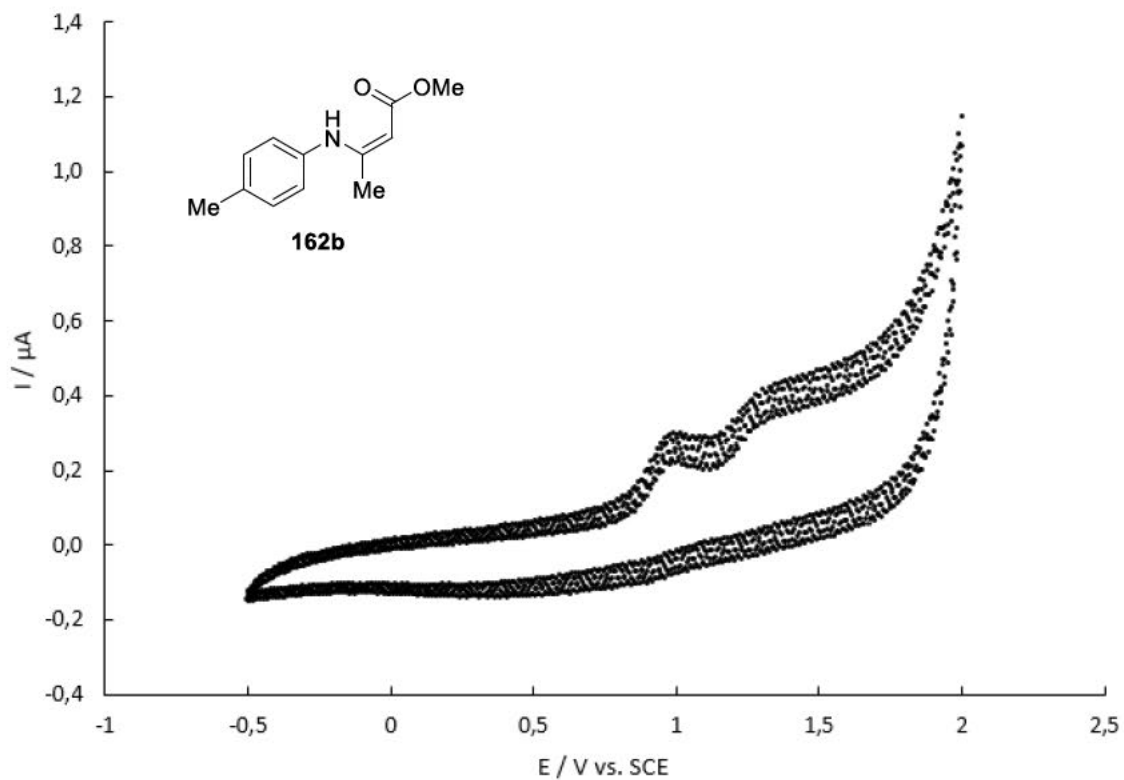
Im Folgenden sind die im Abschnitt 3.3.8 diskutierten Cyclovoltammogramme von Ferrocen (**169**) und den Enaminonen **162** gezeigt. Detaillierte Informationen zum eingesetzten Equipment sind in Abschnitt 4.1.6 gegeben.



**Abbildung 6.4:** Cyclovoltammogramm von Ferrocen (**169**).  $E_{1/2} = 0.43 \text{ V gg. SCE}$  in  $\text{DCM}/n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$  (Scanrate  $100 \text{ mV s}^{-1}$ ).

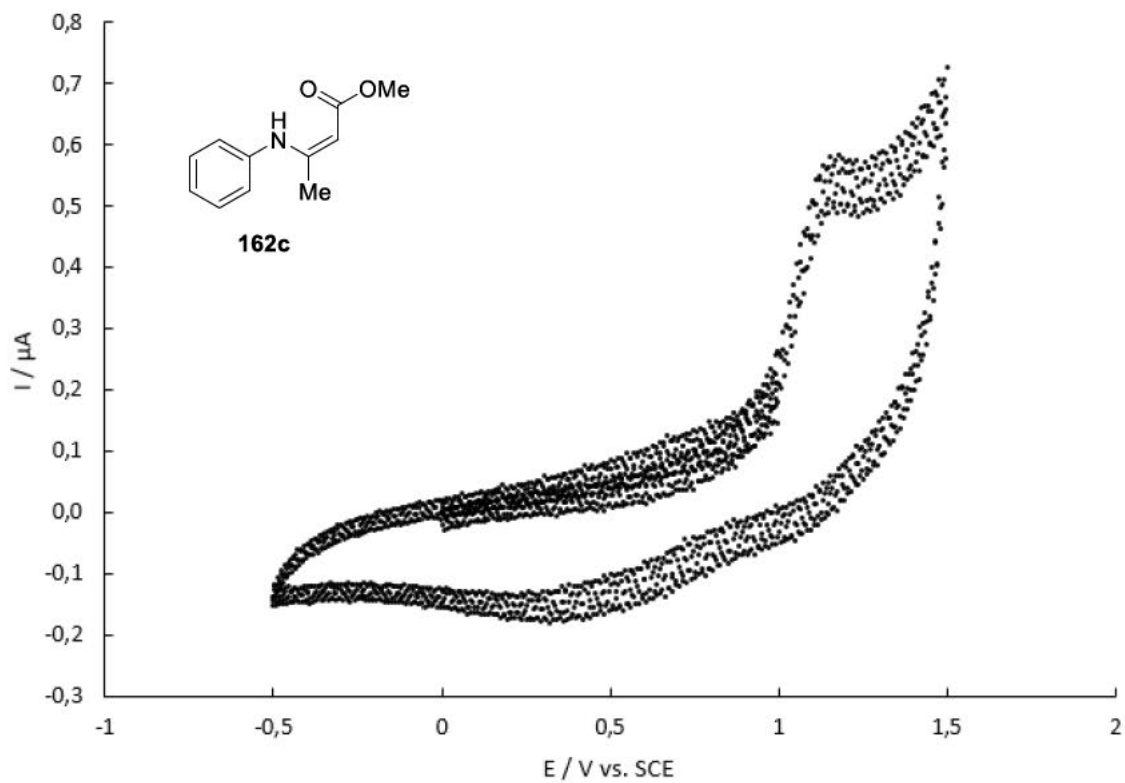


**Abbildung 6.5:** Cyclovoltammogramm von Enaminon **162a**.  $E_p = 0.82 \text{ V}, 1.15 \text{ V}$  gg. SCE in DCM/ ${}^n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$  (Scanrate  $100 \text{ mV s}^{-1}$ ).

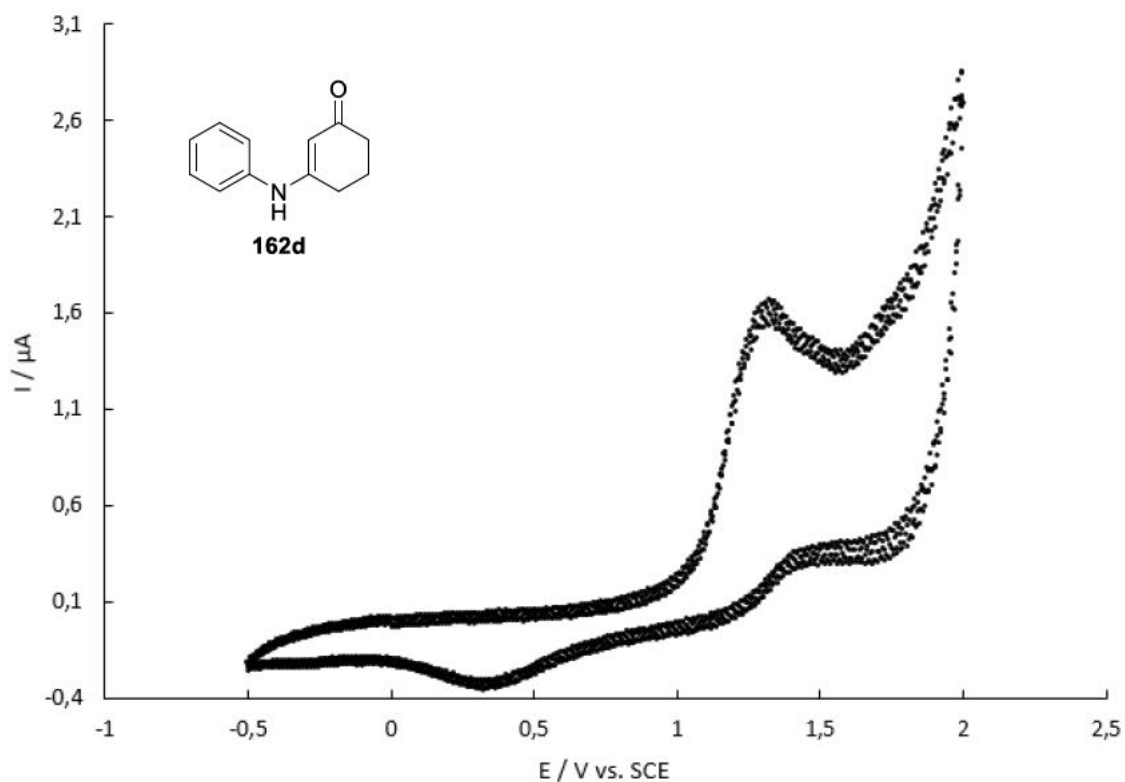


**Abbildung 6.6:** Cyclovoltammogramm von Enaminon **162b**.  $E_p = 0.98 \text{ V}, 1.40 \text{ V}$  gg. SCE in DCM/ ${}^n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$  (Scanrate  $100 \text{ mV s}^{-1}$ ).





**Abbildung 6.7:** Cyclovoltammogramm von Enaminon **162c**.  $E_p = 1.12$  V gg. SCE in DCM/ $^n$ Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> (Scanrate 100 mV s<sup>-1</sup>).



**Abbildung 6.8:** Cyclovoltammogramm von Enaminon **162d**.  $E_p = 1.33$  V gg. SCE in DCM/ $^n$ Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> (Scanrate 100 mV s<sup>-1</sup>).

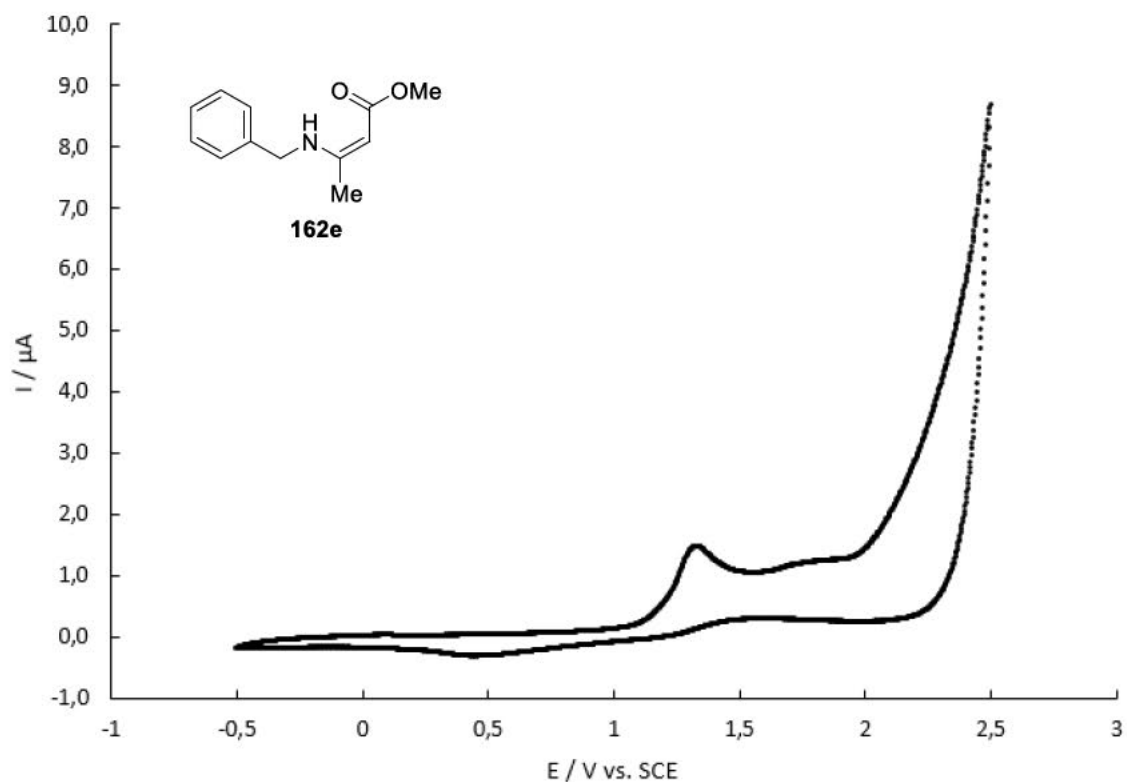


Abbildung 6.9: Cyclovoltammogramm von Enaminon **162e**.  $E_p = 1.34 \text{ V}, 1.77 \text{ V}$  gg. SCE in DCM/ $n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$  (Scanrate  $100 \text{ mV s}^{-1}$ ).

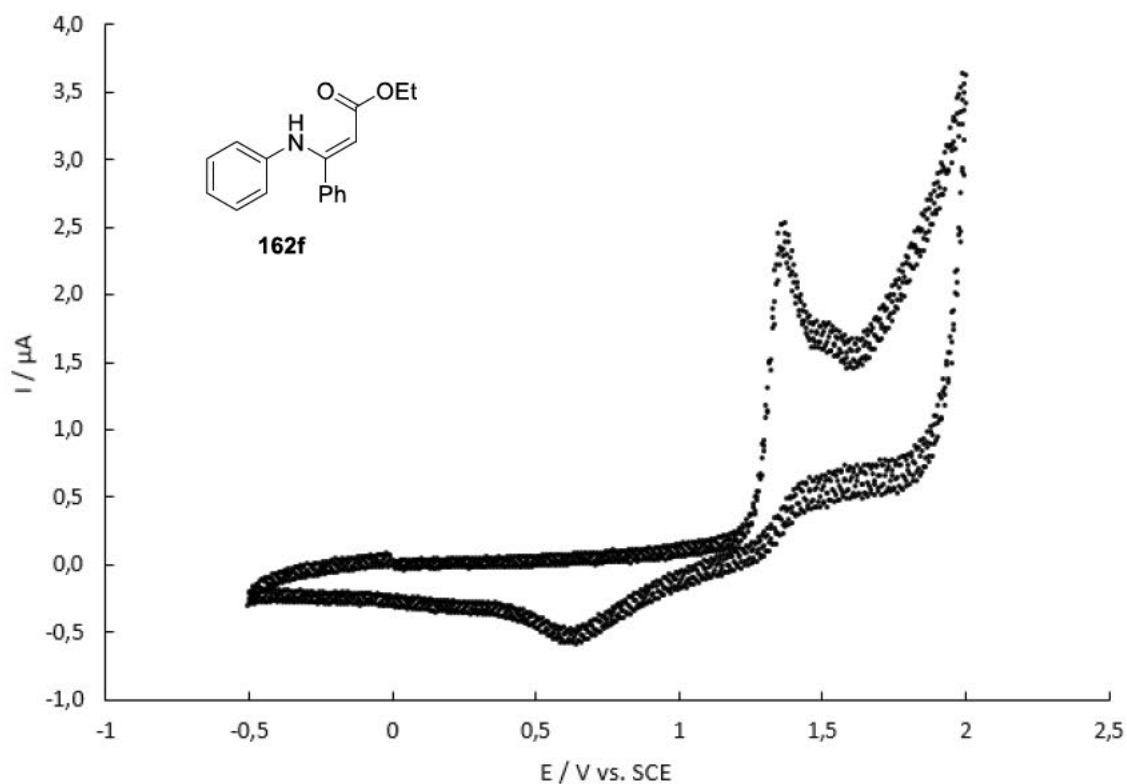


Abbildung 6.10: Cyclovoltammogramm von Enaminon **162f**.  $E_p = 1.36 \text{ V}$  gg. SCE in DCM/ $n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$  (Scanrate  $100 \text{ mV s}^{-1}$ ).

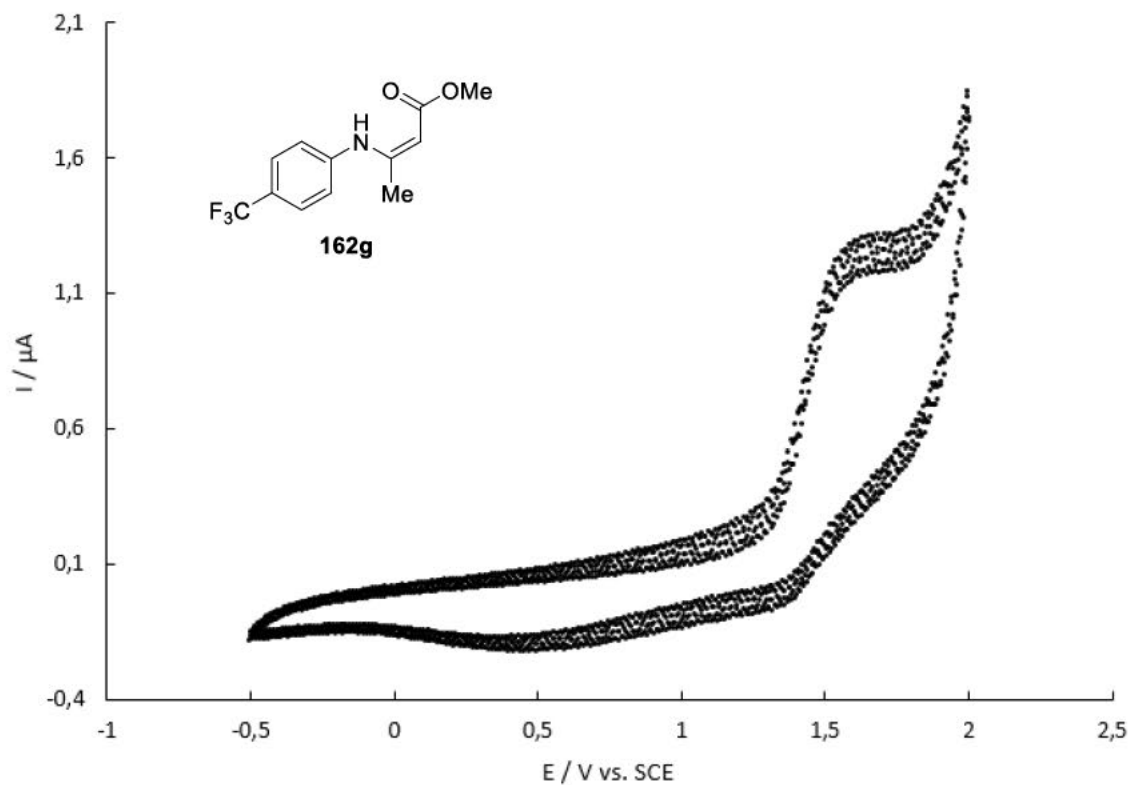


Abbildung 6.11: Cyclovoltammogramm von Enaminon **162g**.  $E_p = 1.53$  V gg. SCE in DCM/ $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$  (Scanrate  $100 \text{ mV s}^{-1}$ ).

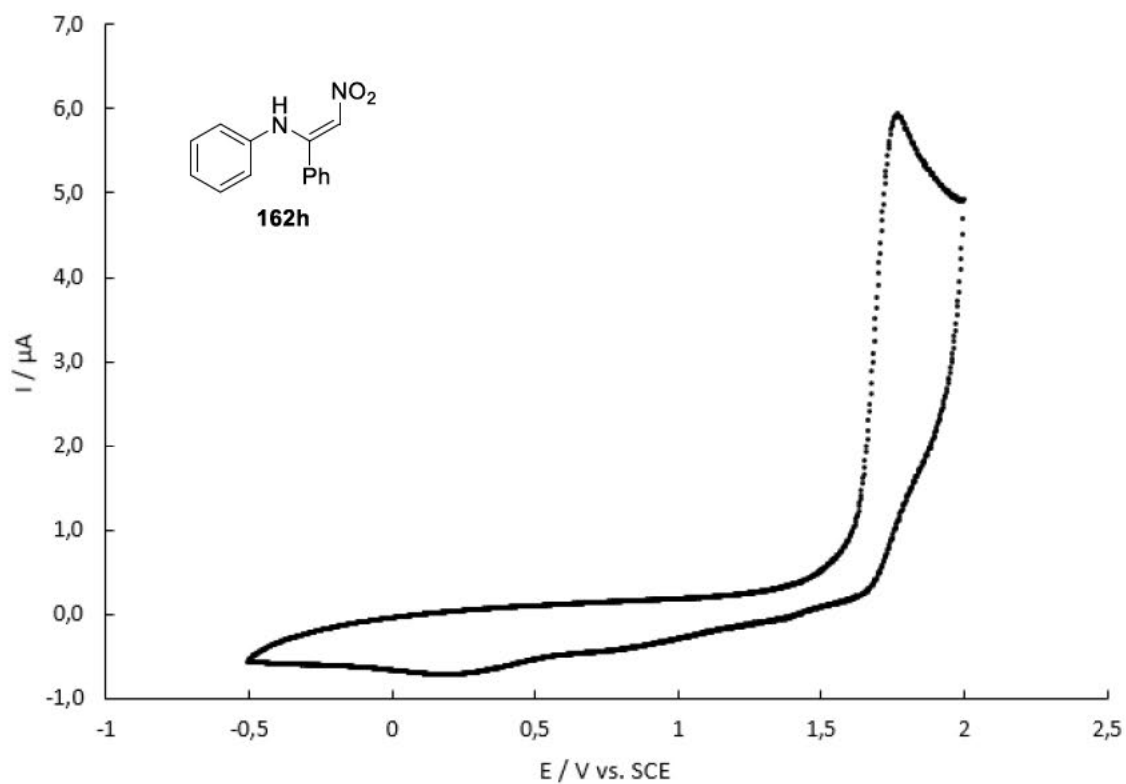


Abbildung 6.12: Cyclovoltammogramm von Enaminon **162h**.  $E_p = 1.77$  V gg. SCE in DCM/ $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$  (Scanrate  $100 \text{ mV s}^{-1}$ ).

## 6.3 NMR-Spektren

Im Folgenden sind  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - und ausgewählte 2D-NMR-Spektren aller literaturunbekannten Strukturen und einiger Schlüsselverbindungen, die im Rahmen dieser Arbeit hergestellt wurden, gezeigt.

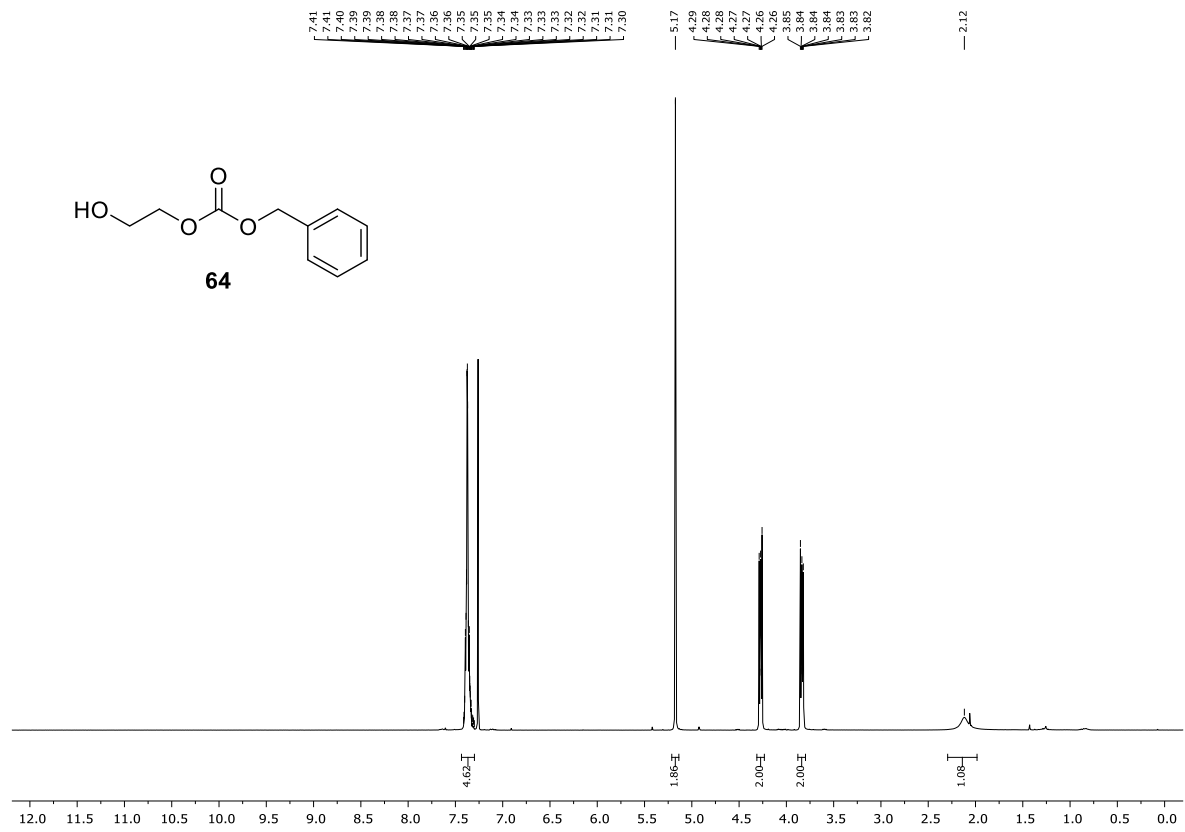


Abbildung 6.13: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 64.

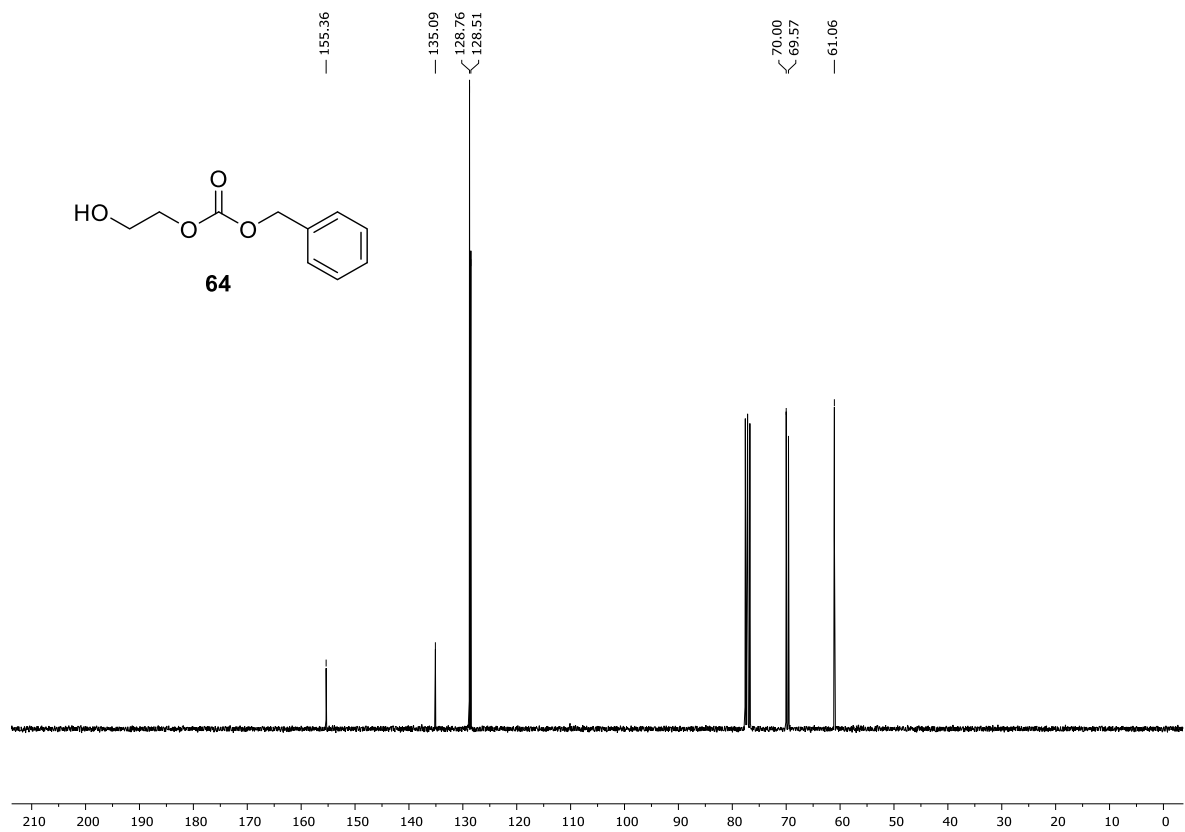


Abbildung 6.14: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 64.

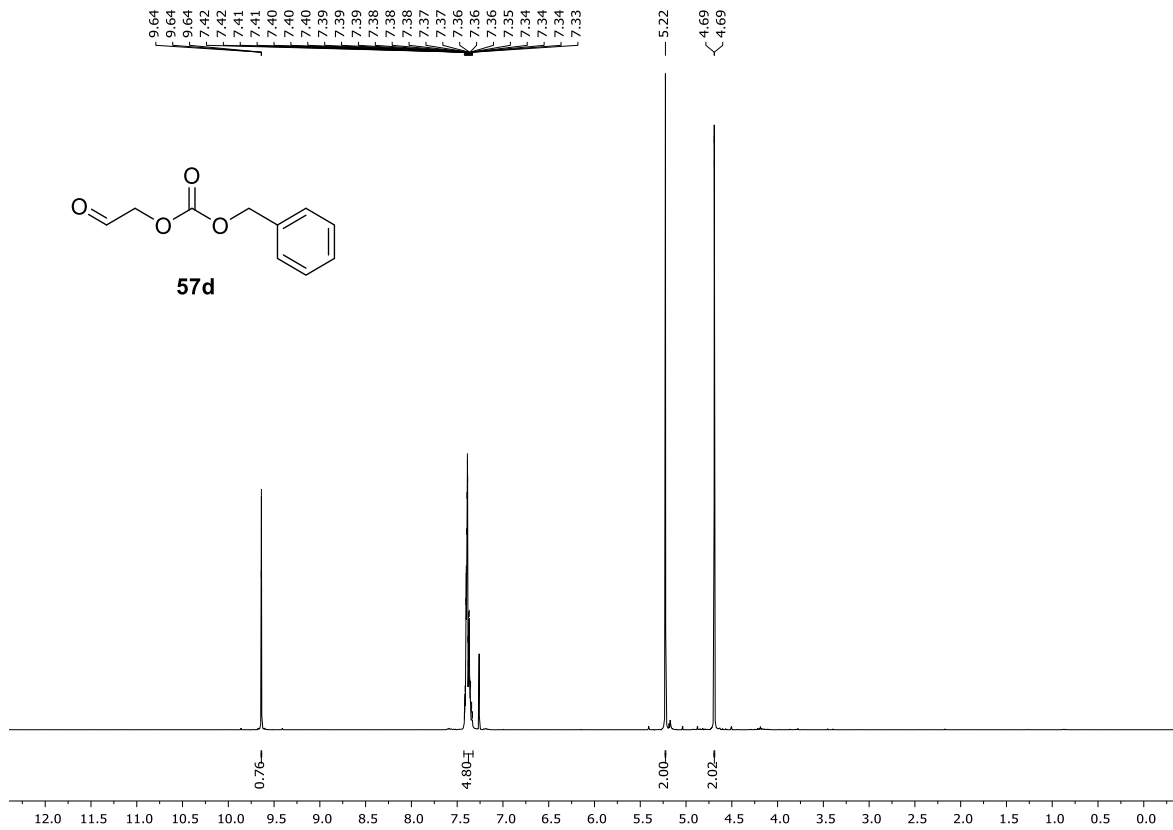


Abbildung 6.15: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 57d.

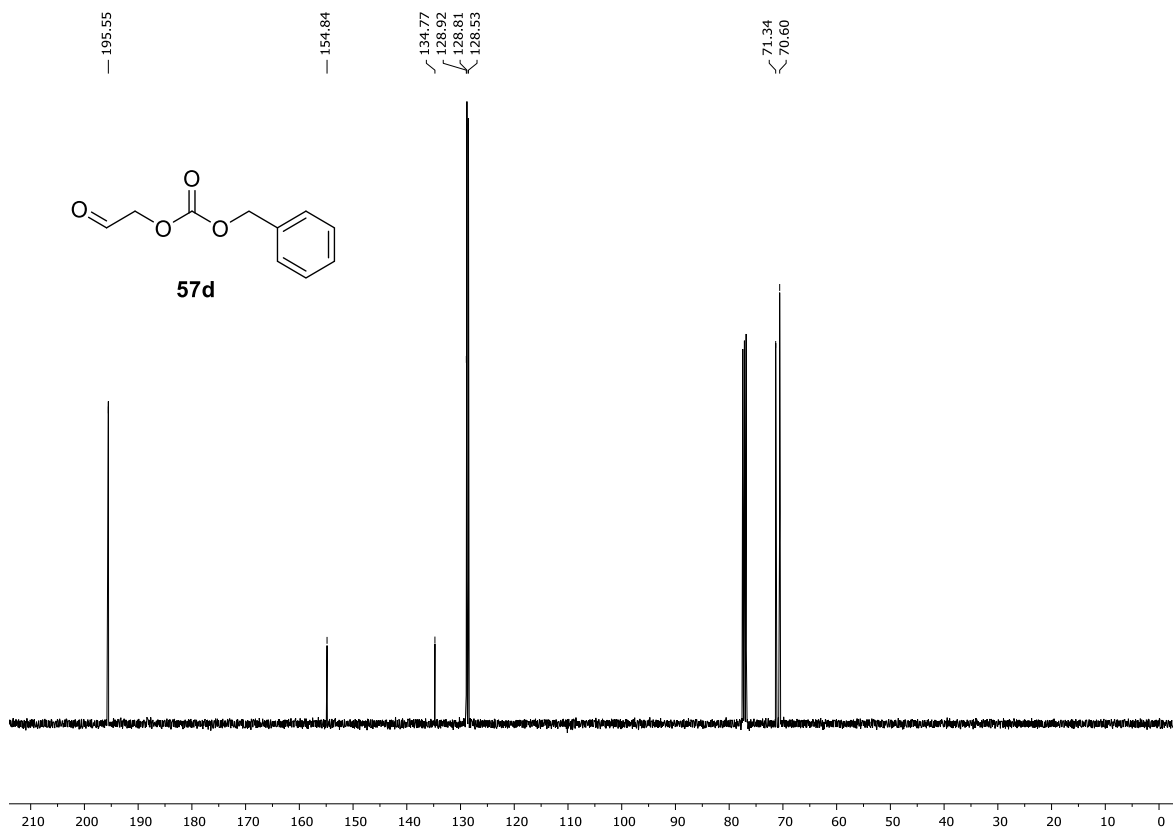


Abbildung 6.16: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 57d.

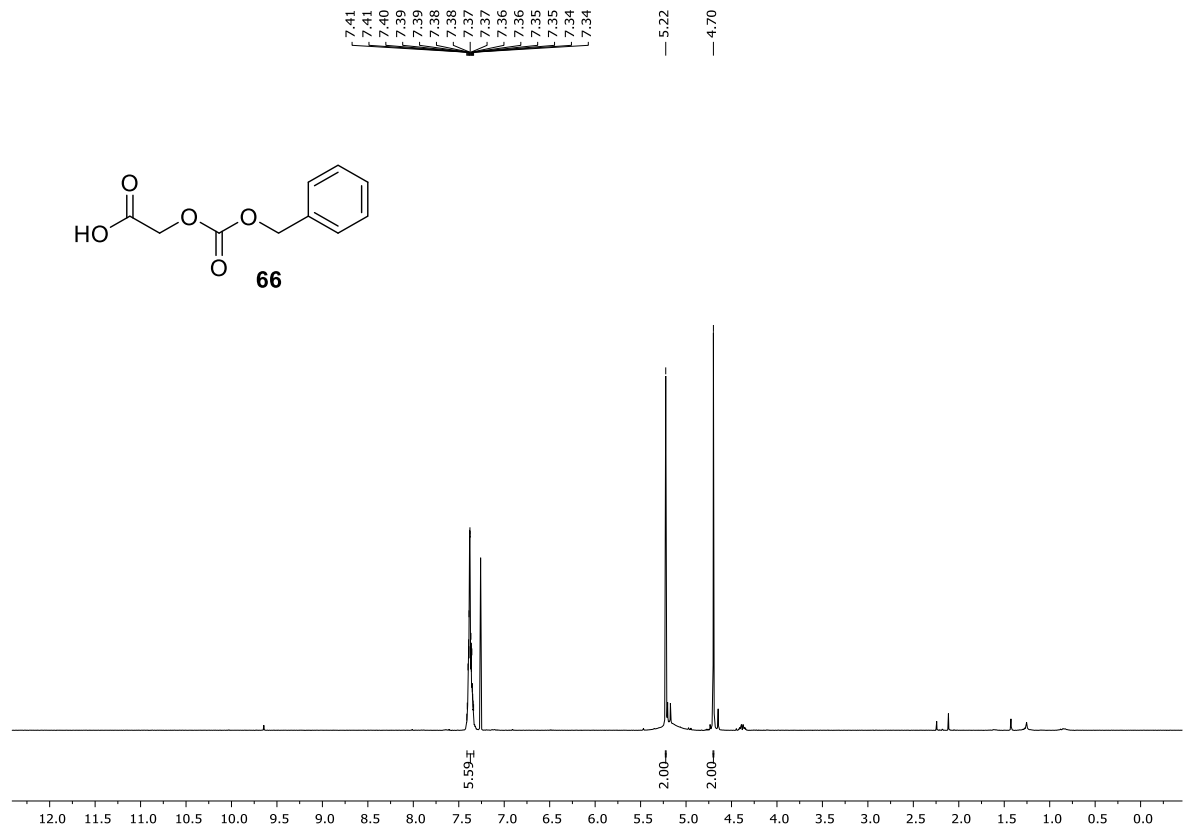


Abbildung 6.17: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **66**.

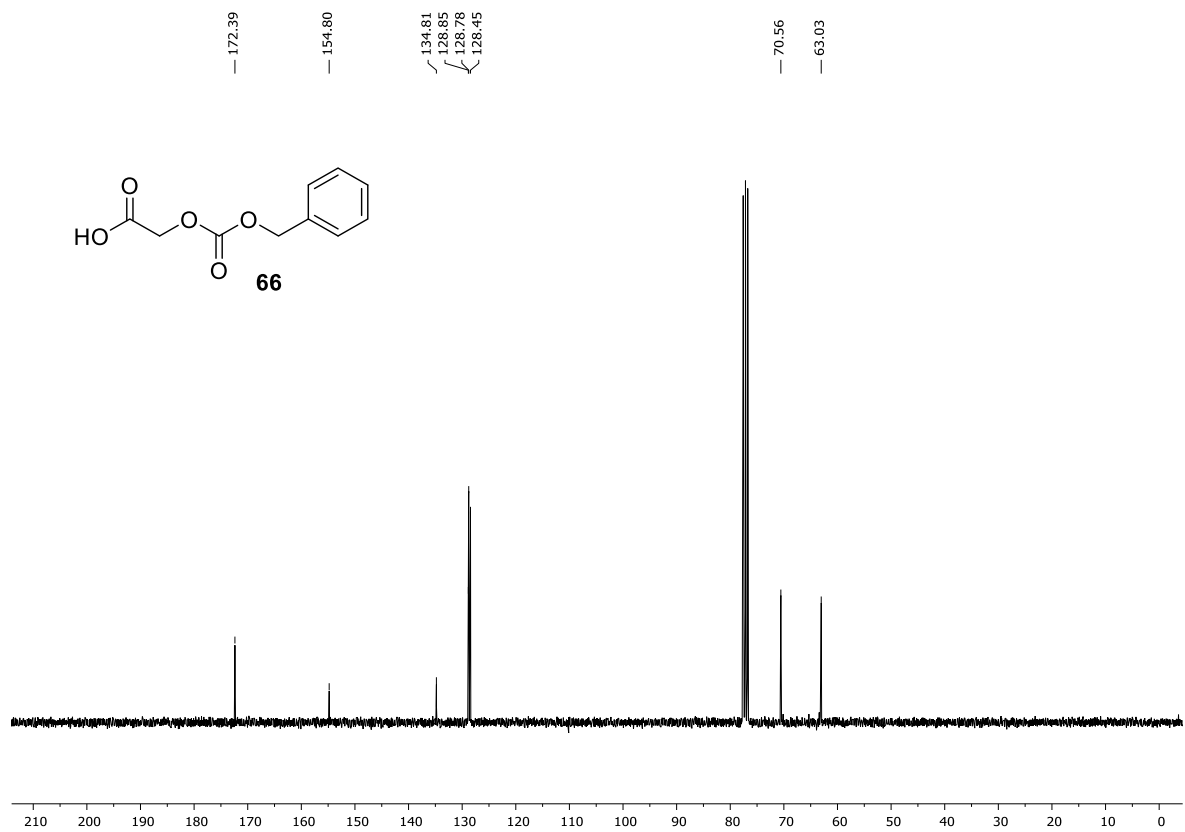


Abbildung 6.18: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **66**.

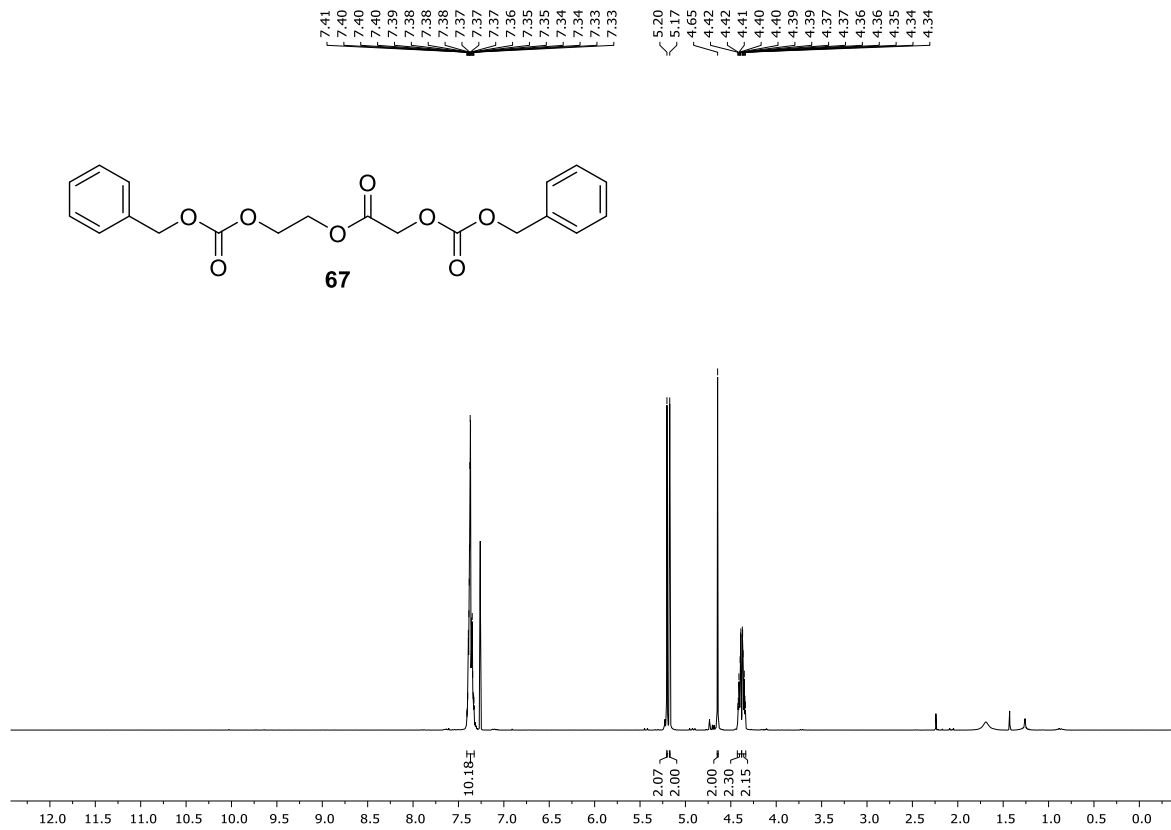


Abbildung 6.19:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung 67.

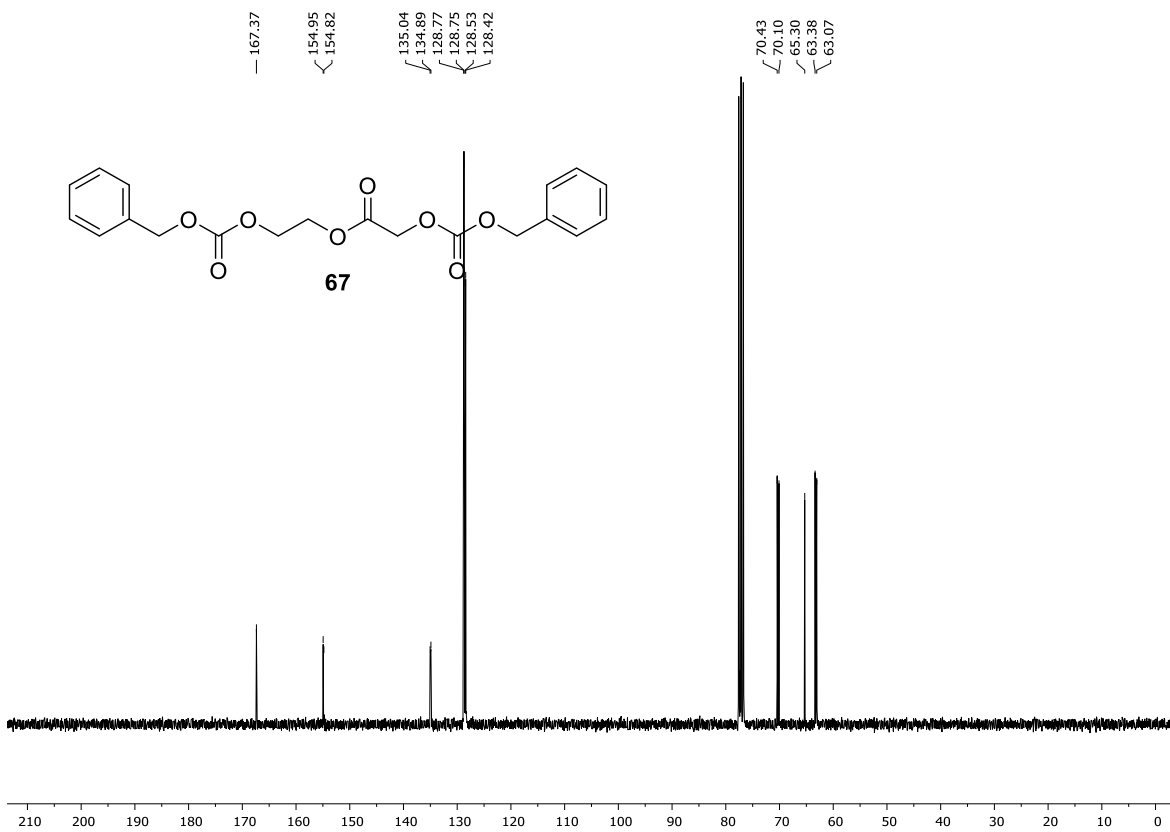


Abbildung 6.20:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung 67.



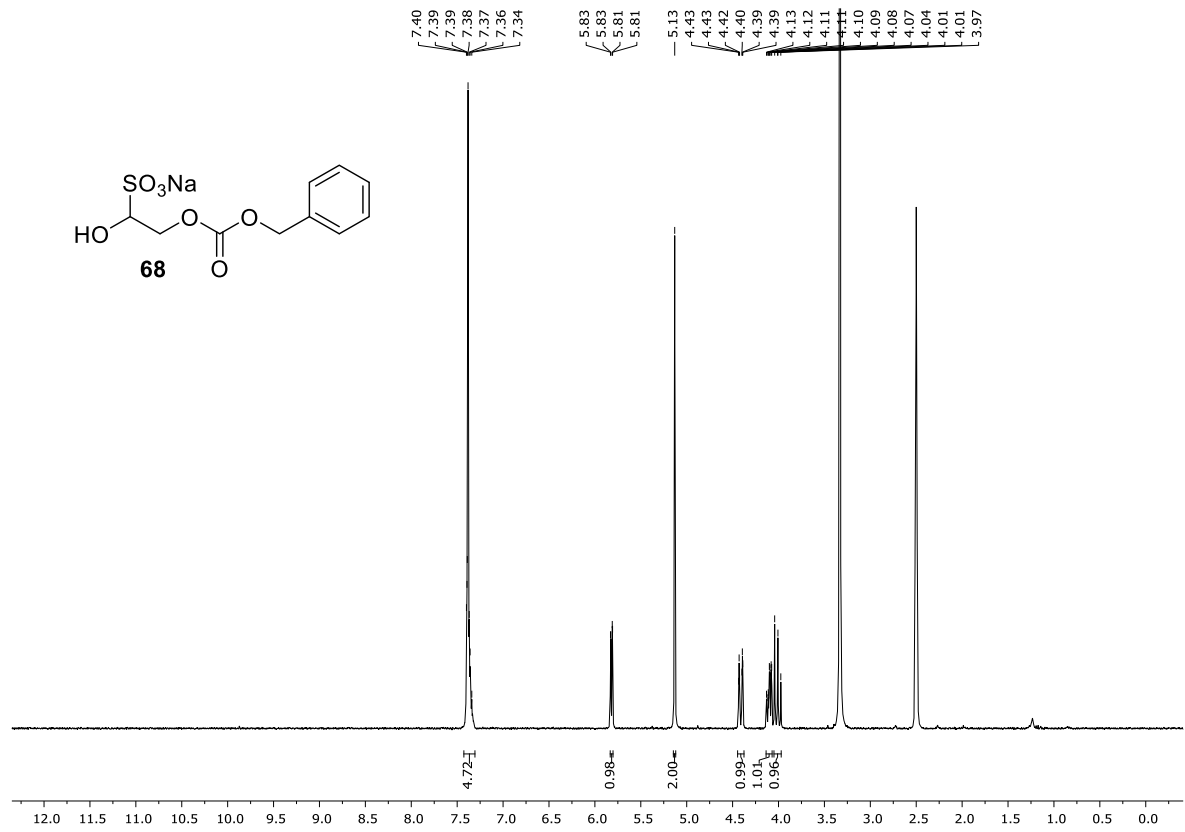


Abbildung 6.21: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung **68**.

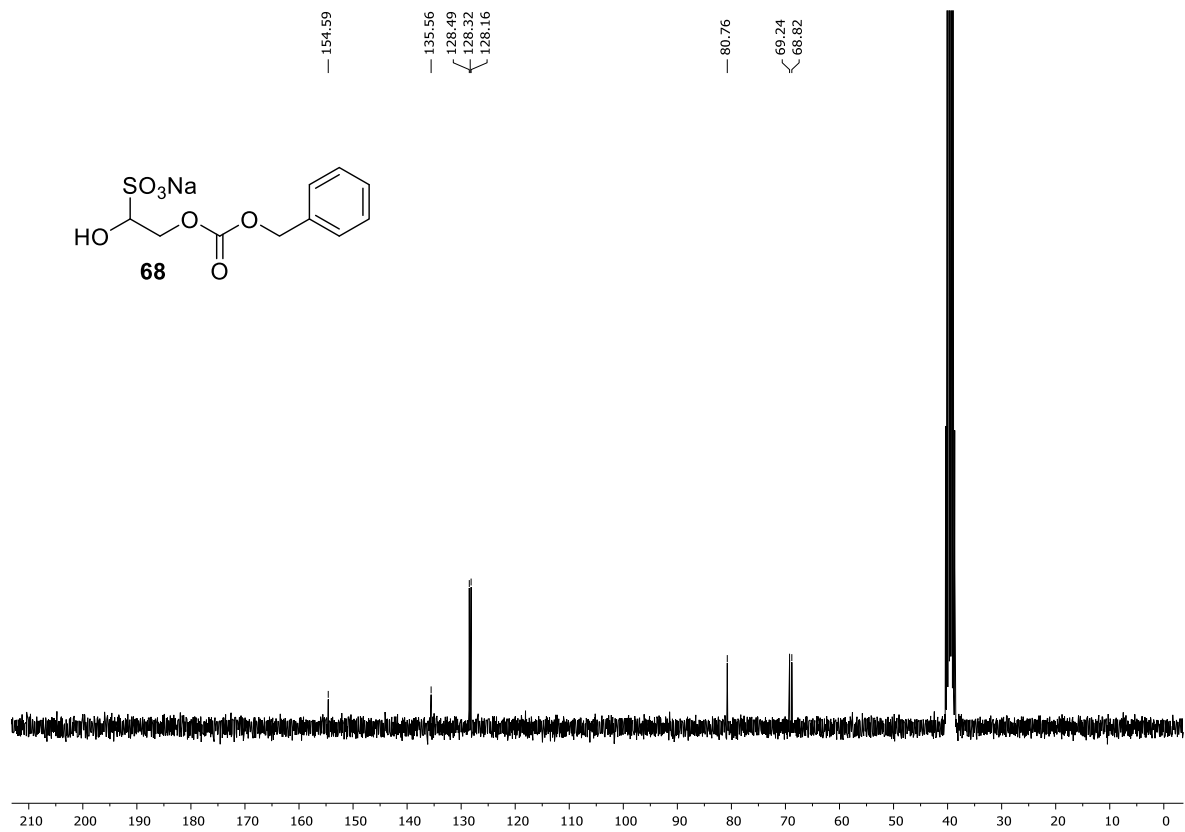


Abbildung 6.22: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung **68**.

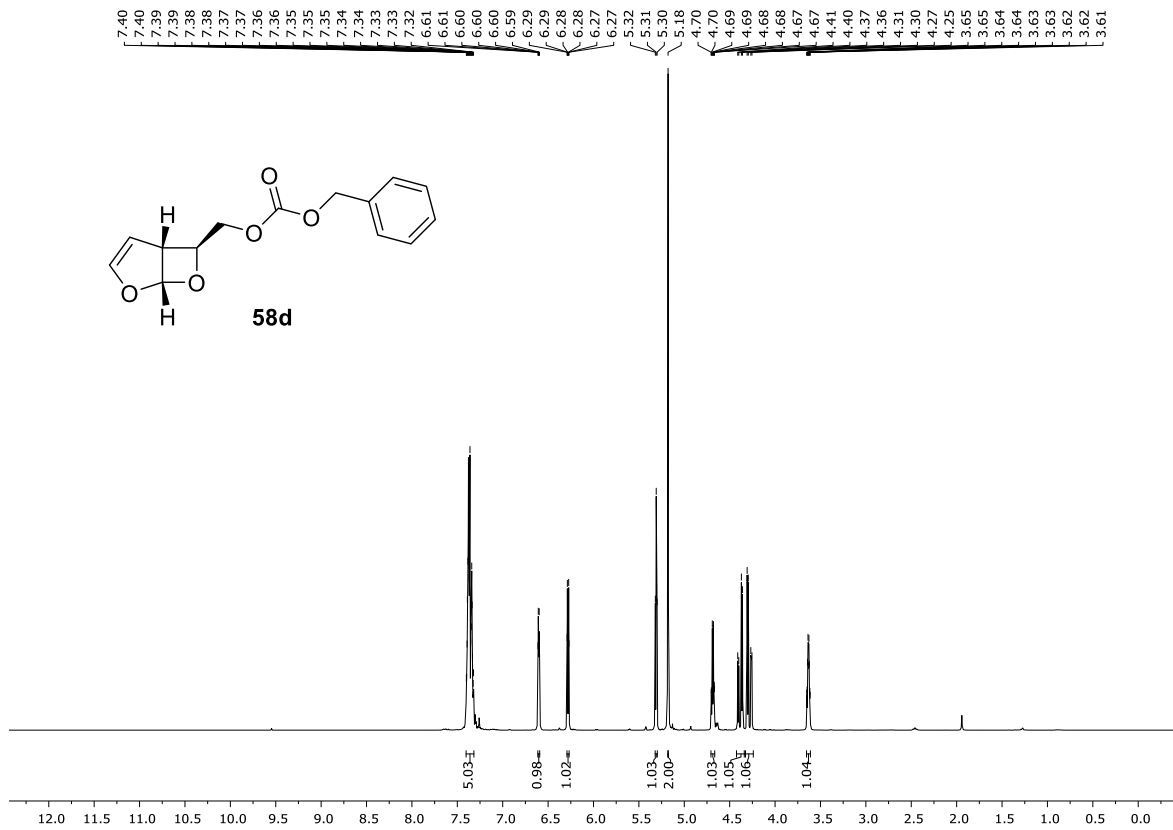


Abbildung 6.23: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung ( $\pm$ )-**58d**.

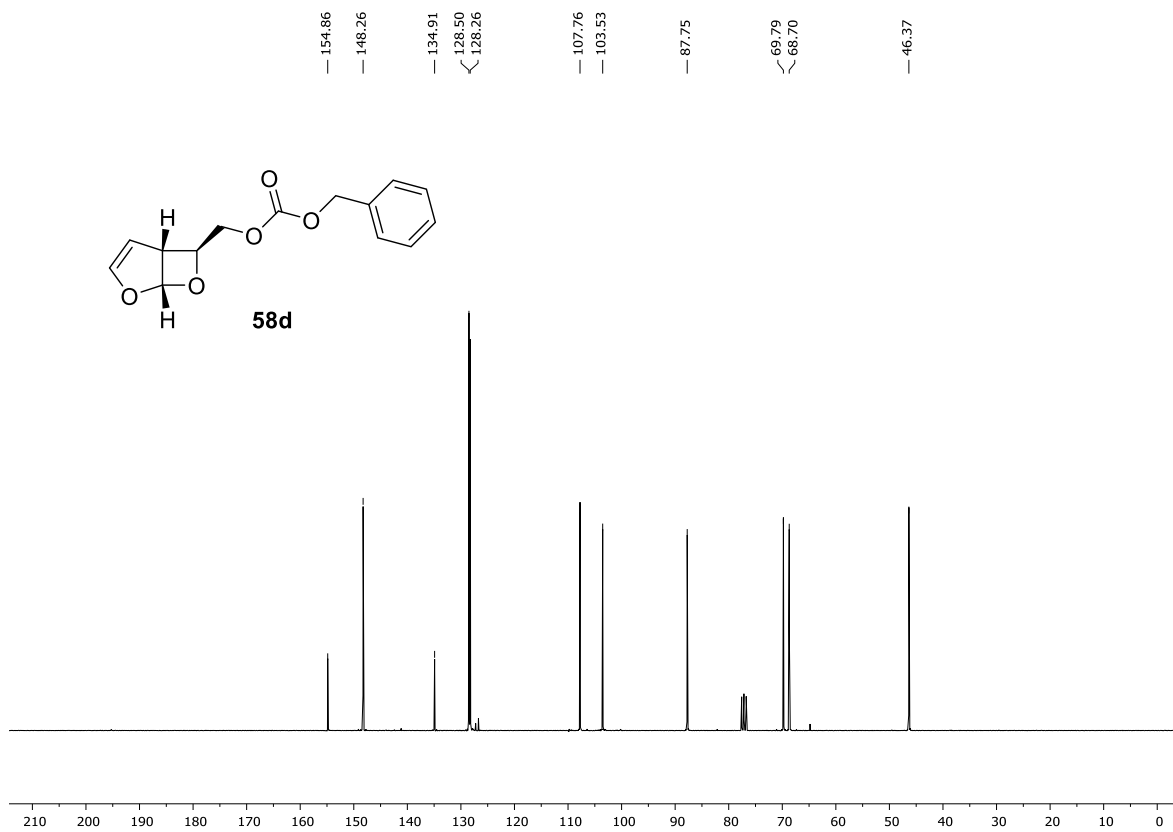


Abbildung 6.24: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung ( $\pm$ )-**58d**.

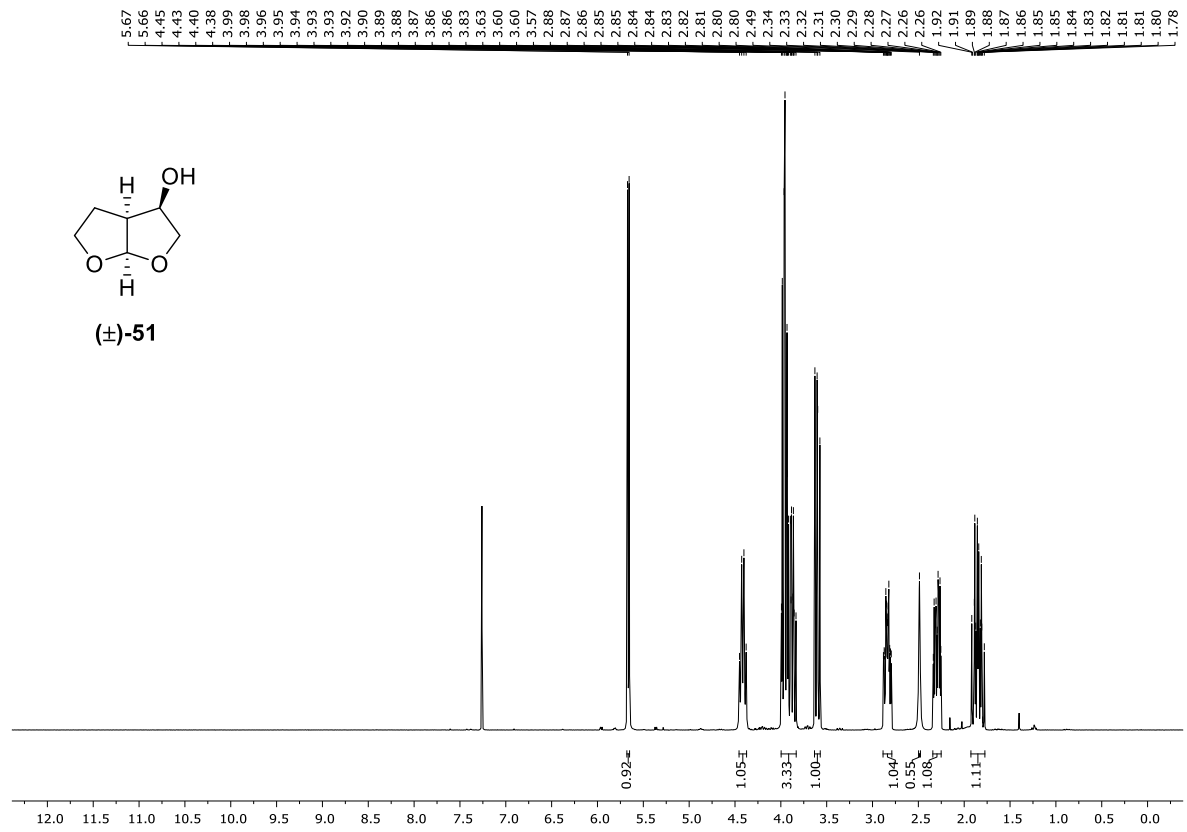


Abbildung 6.25:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung ( $\pm$ )-51.

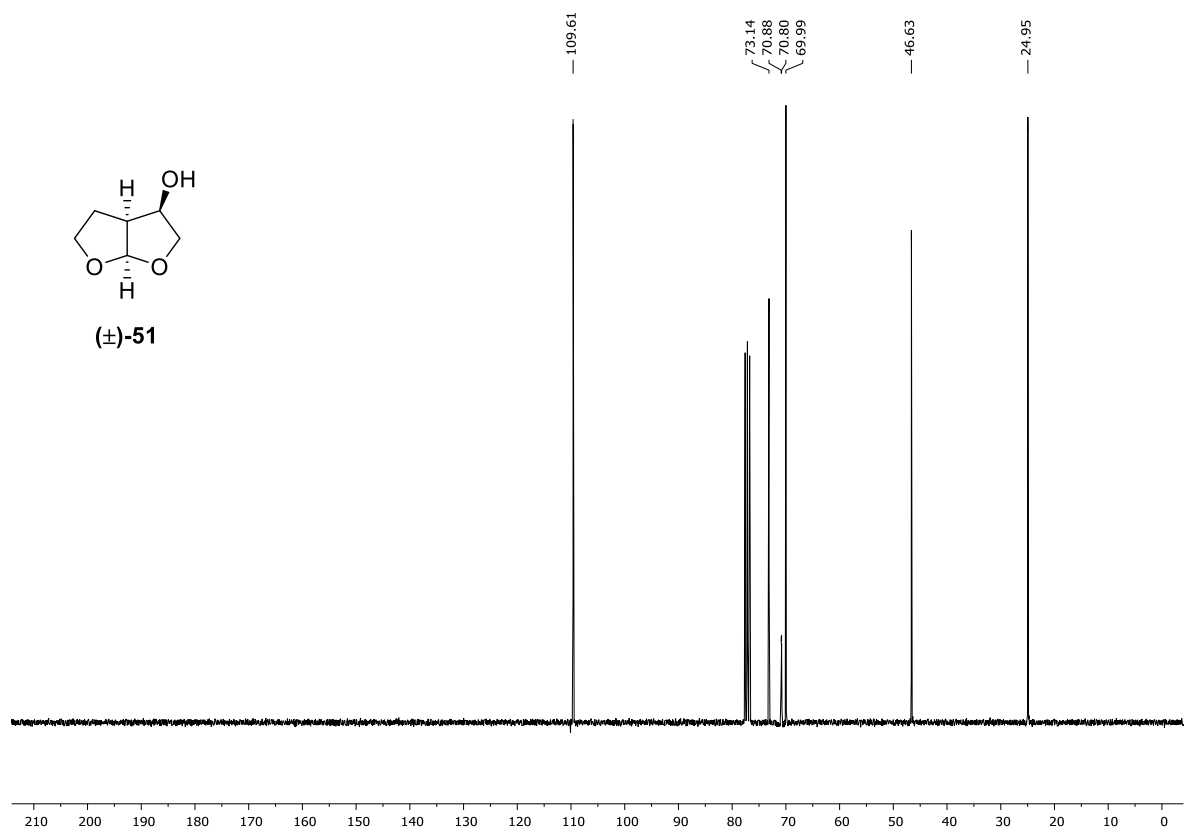


Abbildung 6.26:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung ( $\pm$ )-51.

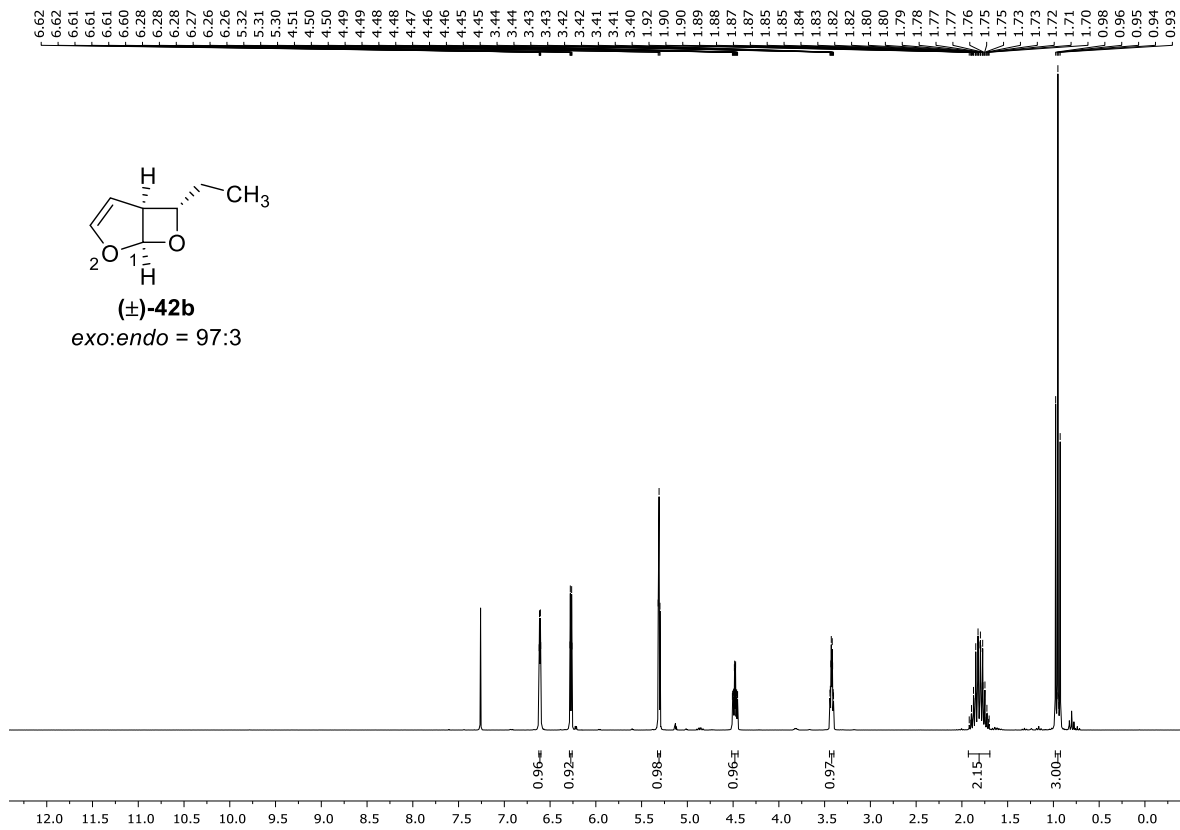


Abbildung 6.27: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung (±)-42b. Nur das *exo*-Diastereoisomer wurde integriert.

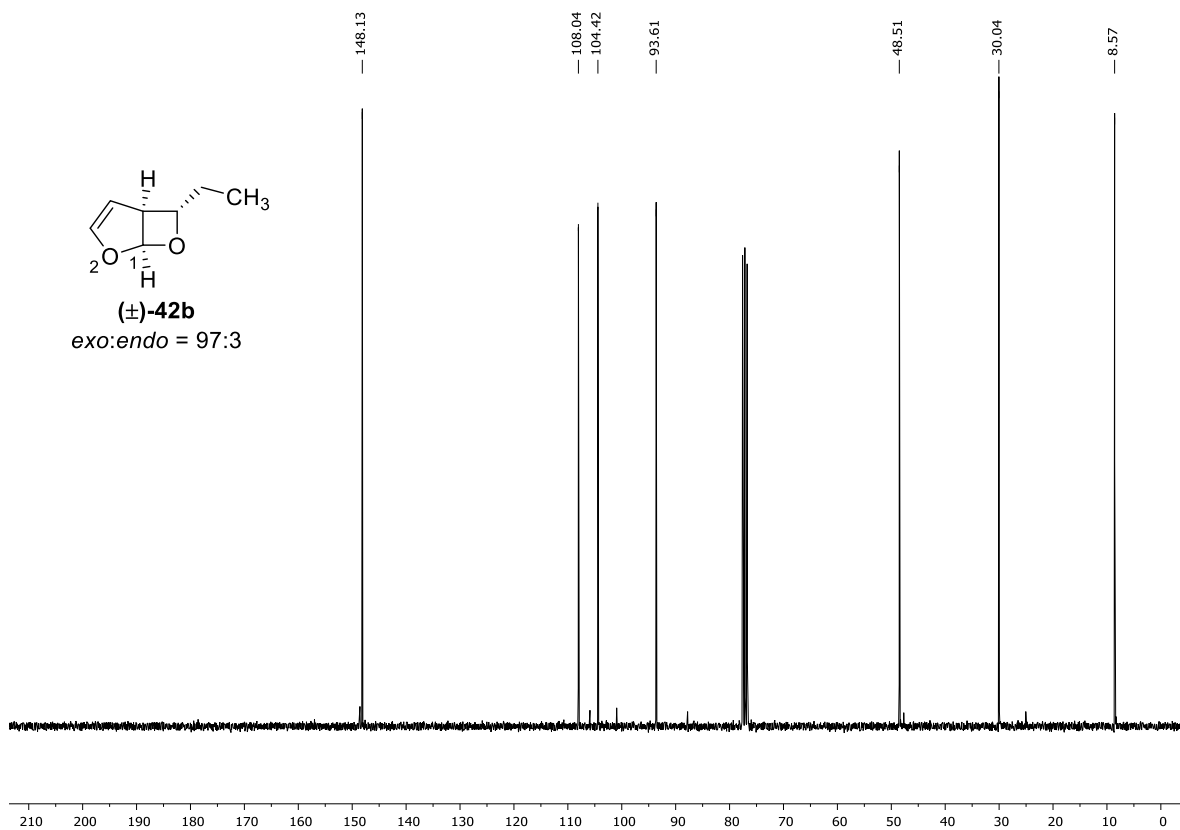


Abbildung 6.28: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung (±)-42b. Nur das *exo*-Diastereoisomer wurde markiert.

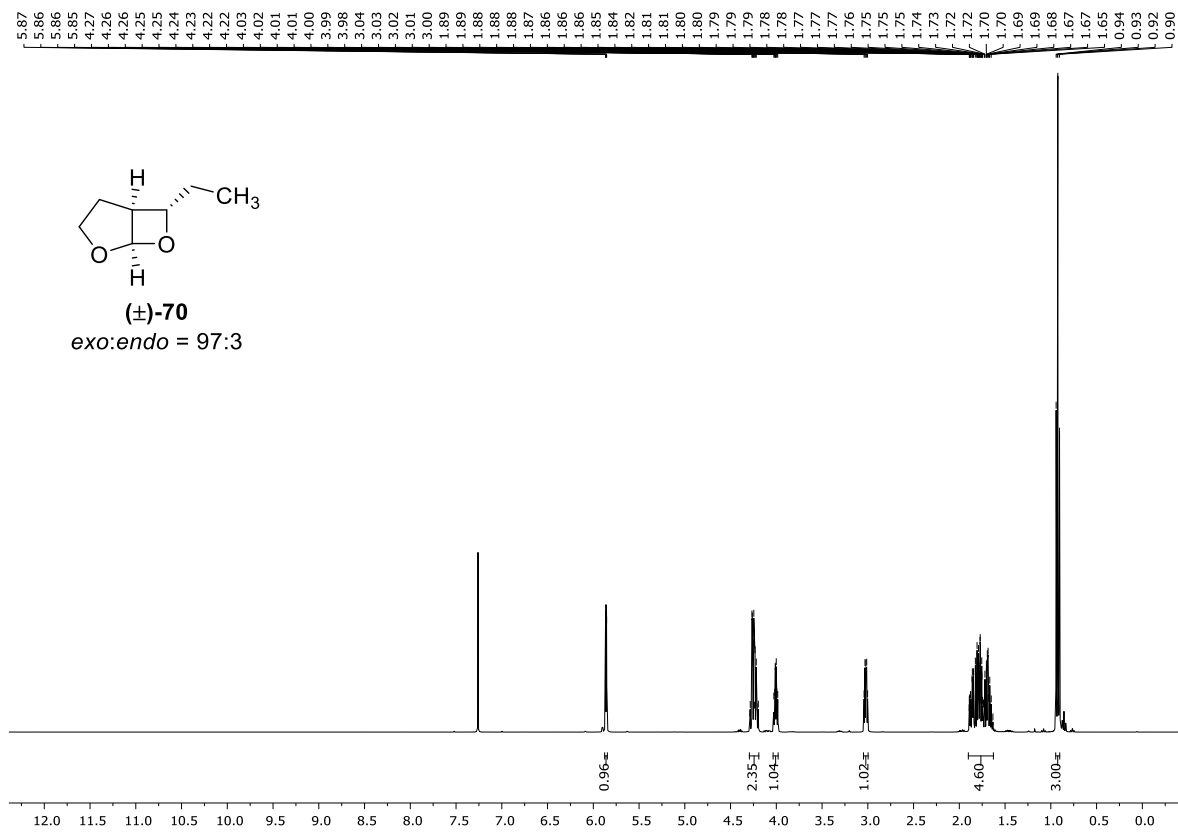


Abbildung 6.29:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung (±)-70. Nur das *exo*-Diastereoisomer wurde integriert.

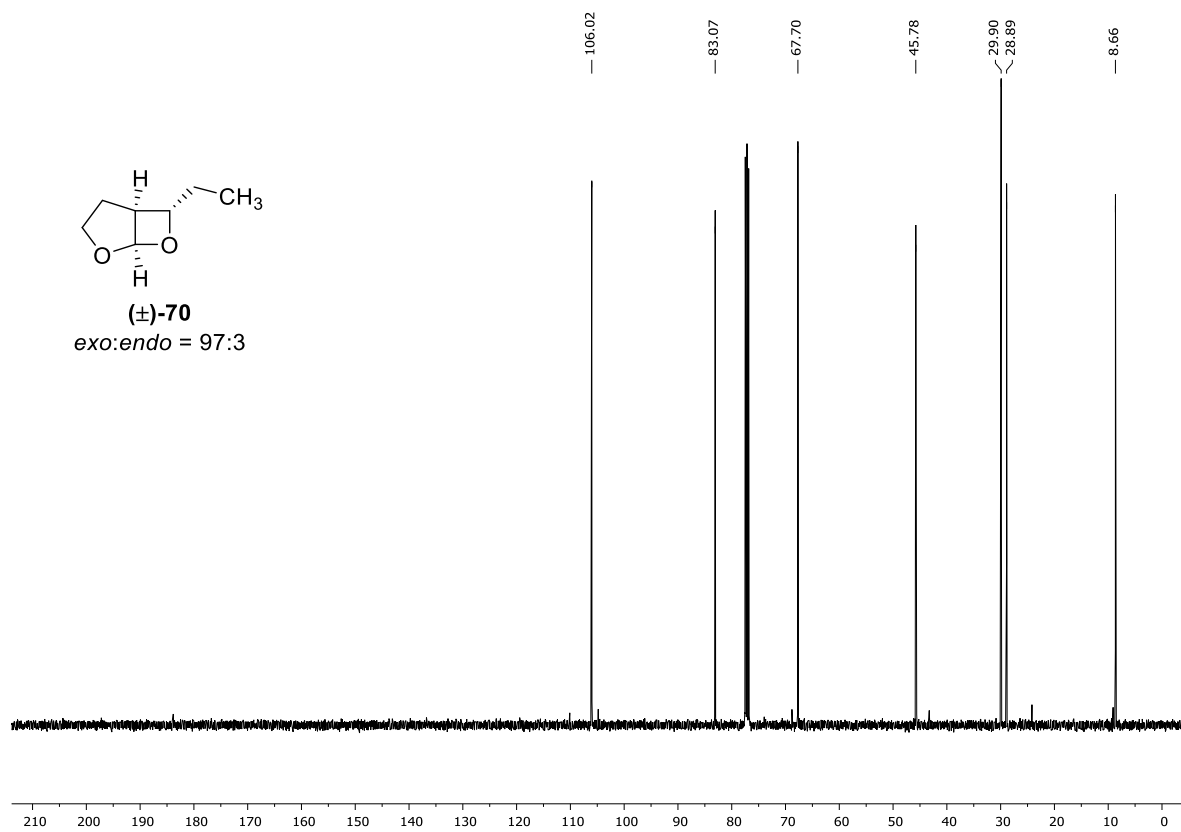


Abbildung 6.30:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung (±)-70. Nur das *exo*-Diastereoisomer wurde markiert.

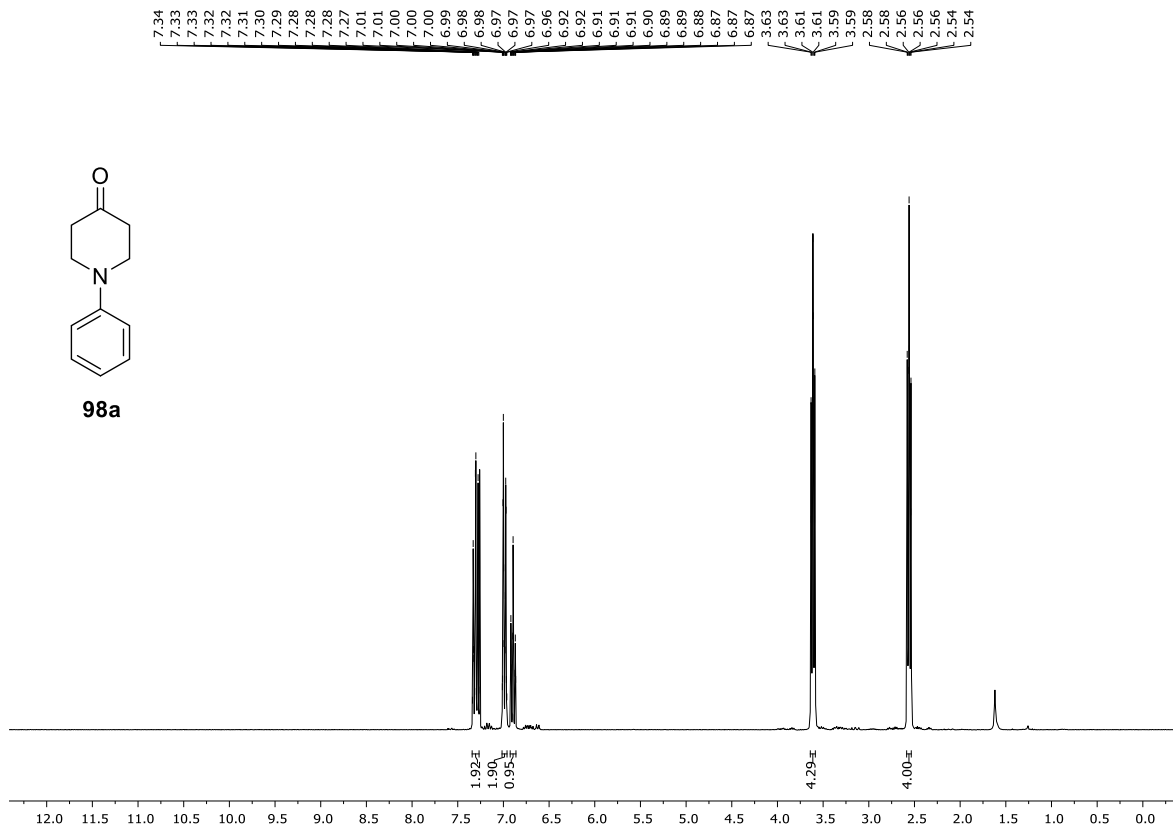


Abbildung 6.31:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung 98a.

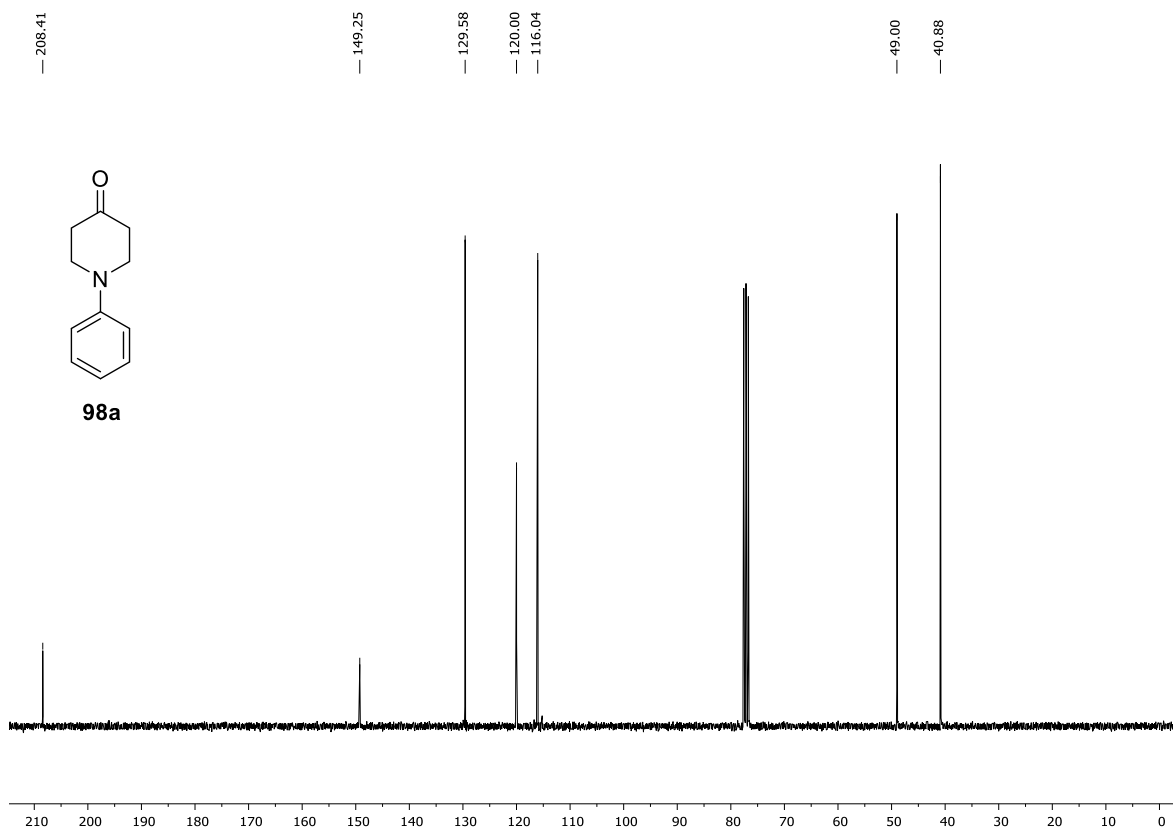


Abbildung 6.32:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung 98a.

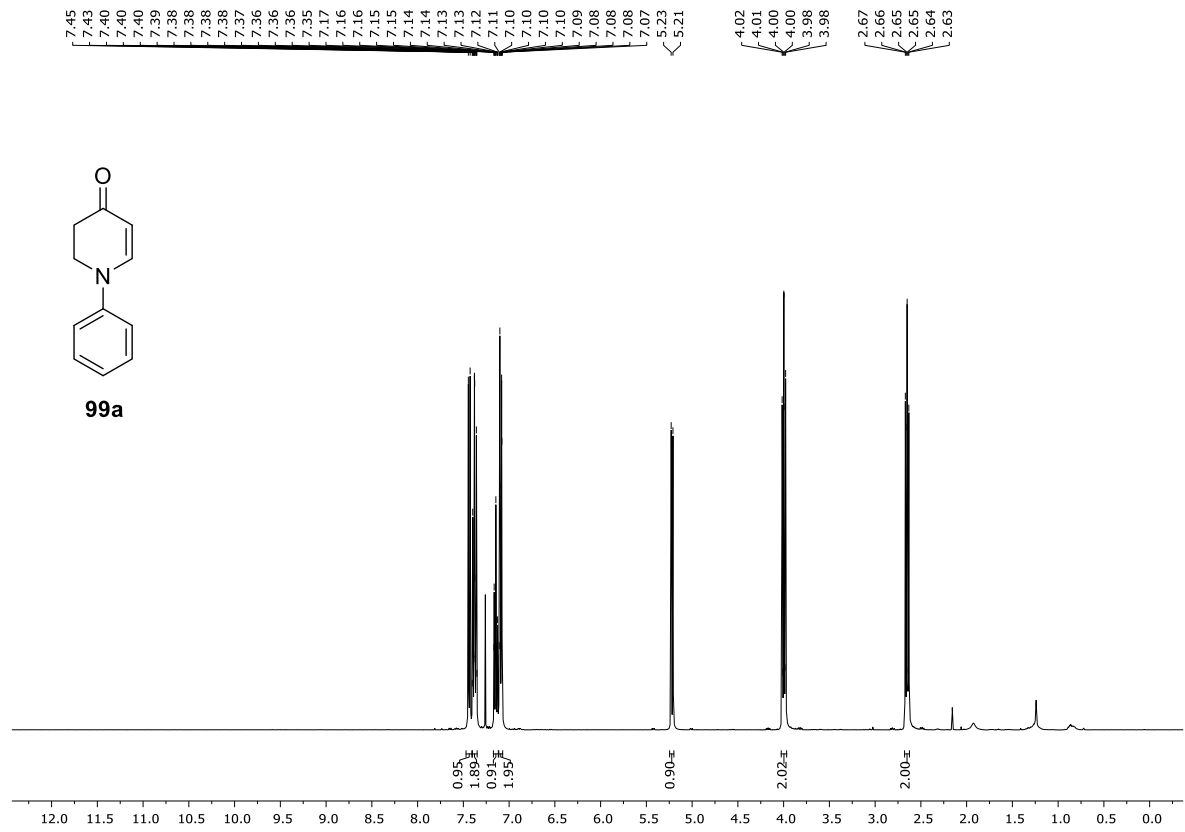


Abbildung 6.33: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **99a**.

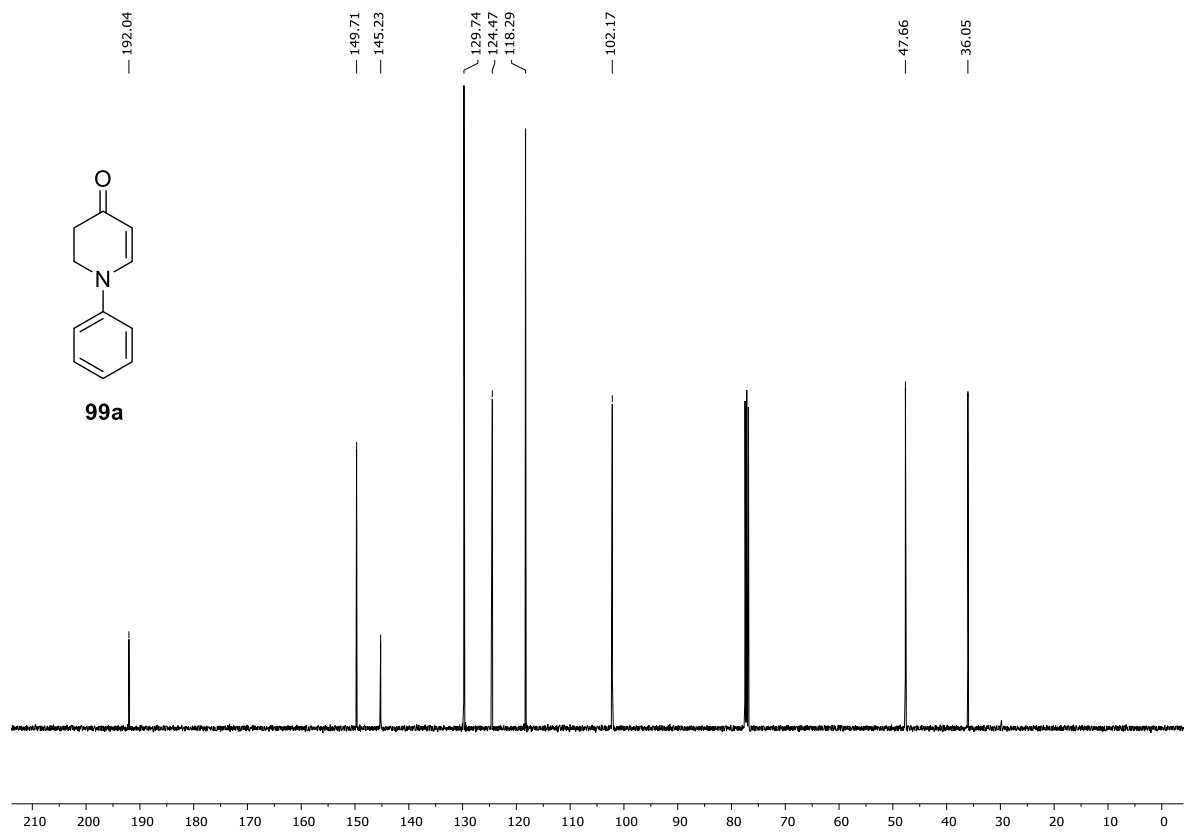


Abbildung 6.34: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **99a**.

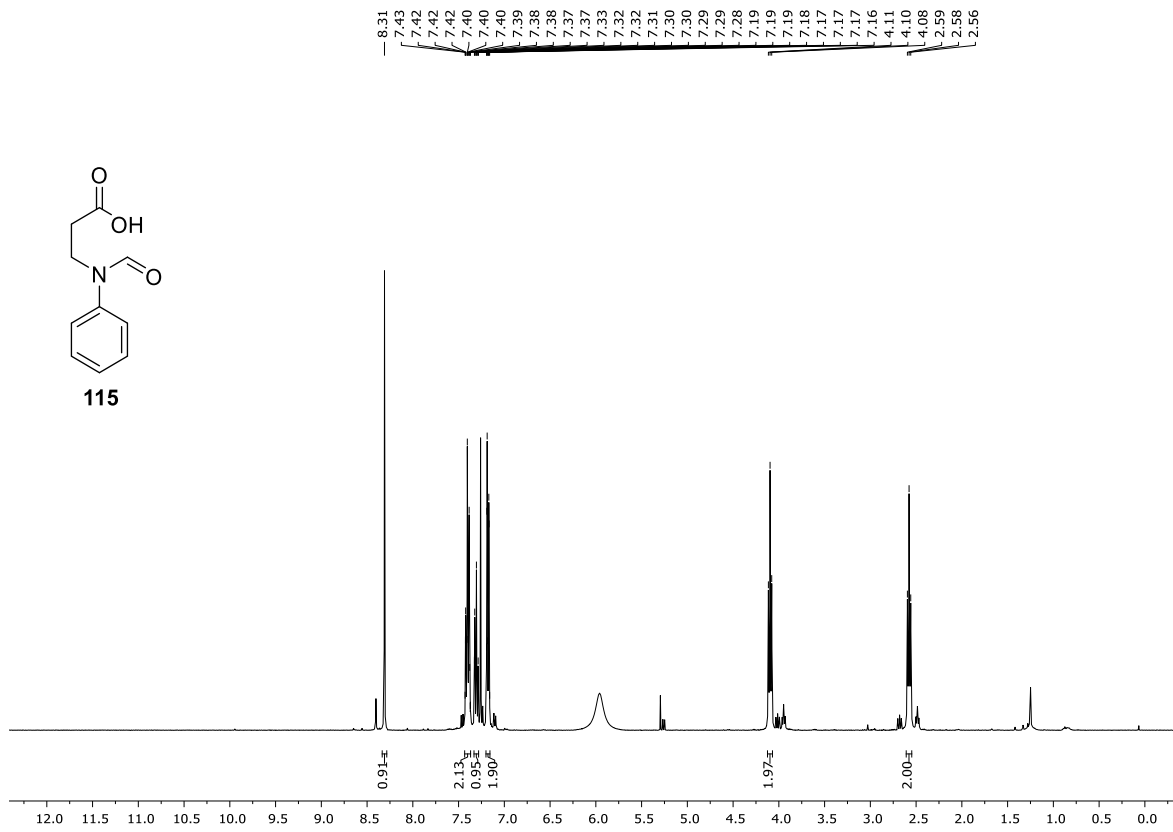


Abbildung 6.35: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 115.

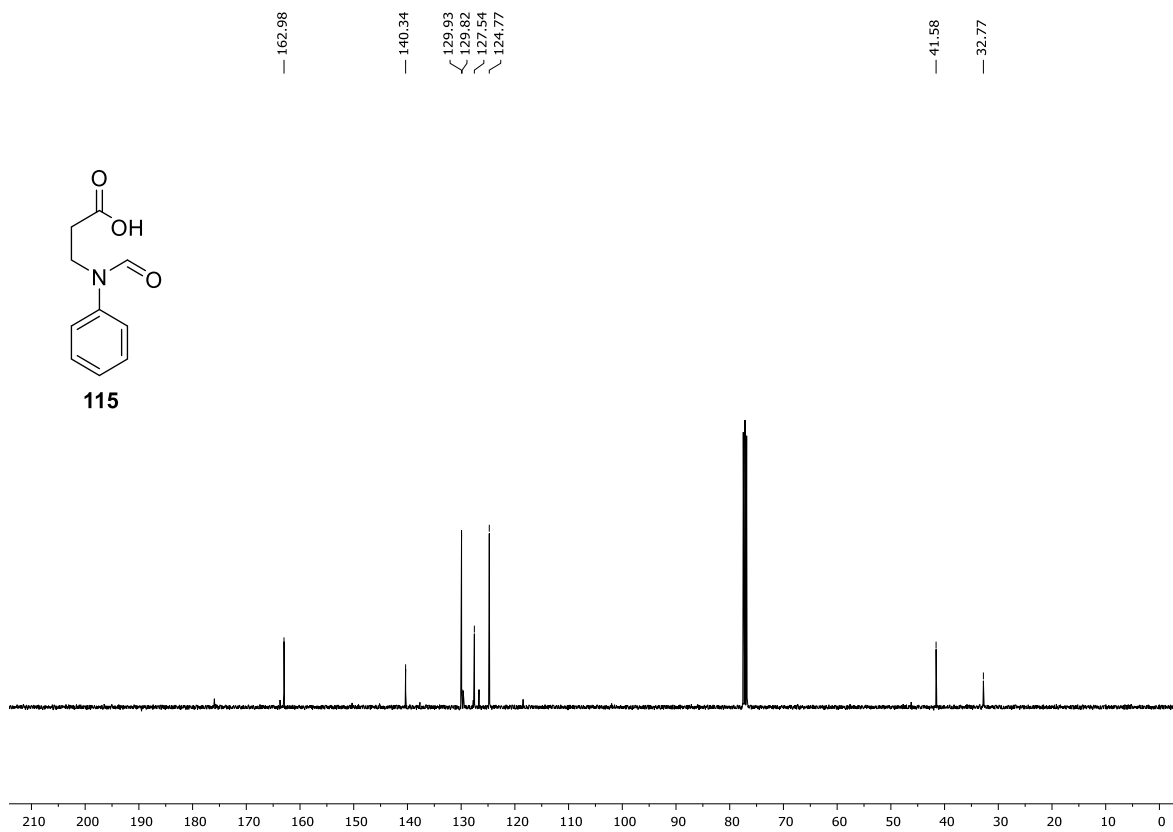


Abbildung 6.36: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 115.



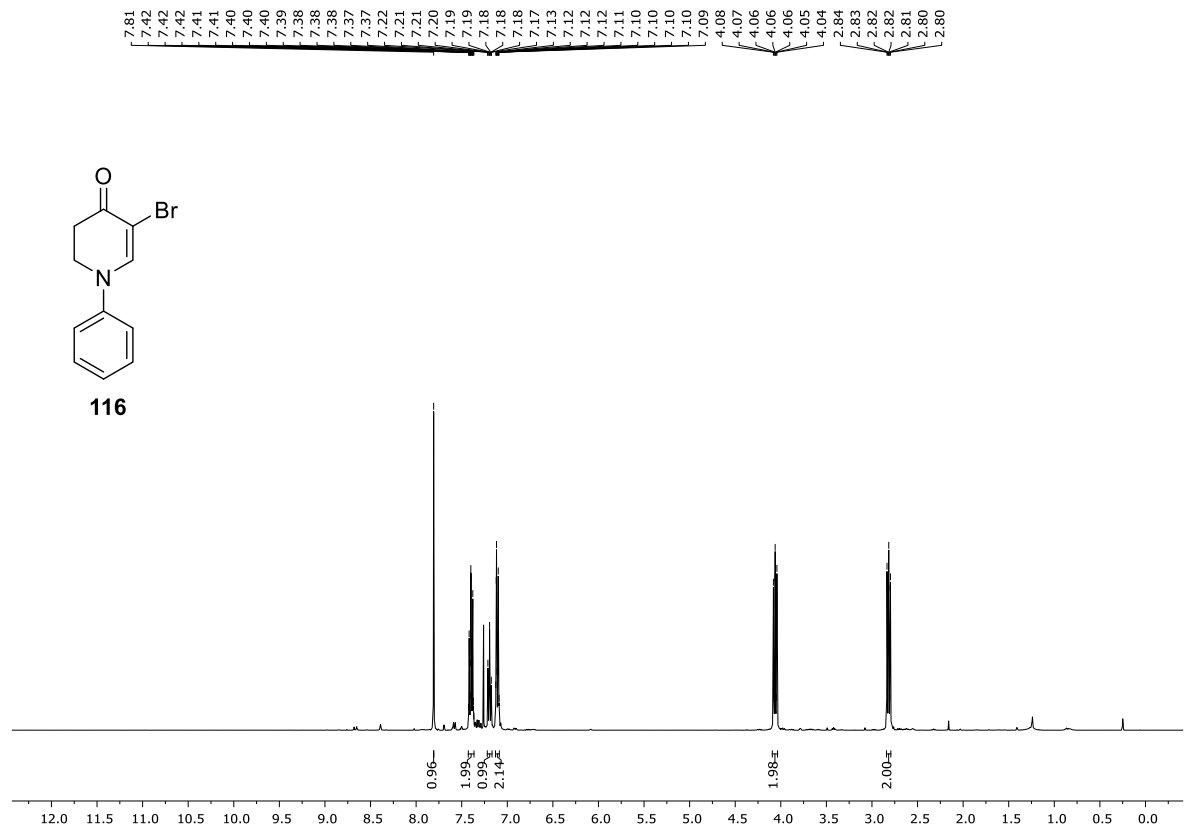


Abbildung 6.37: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 116.

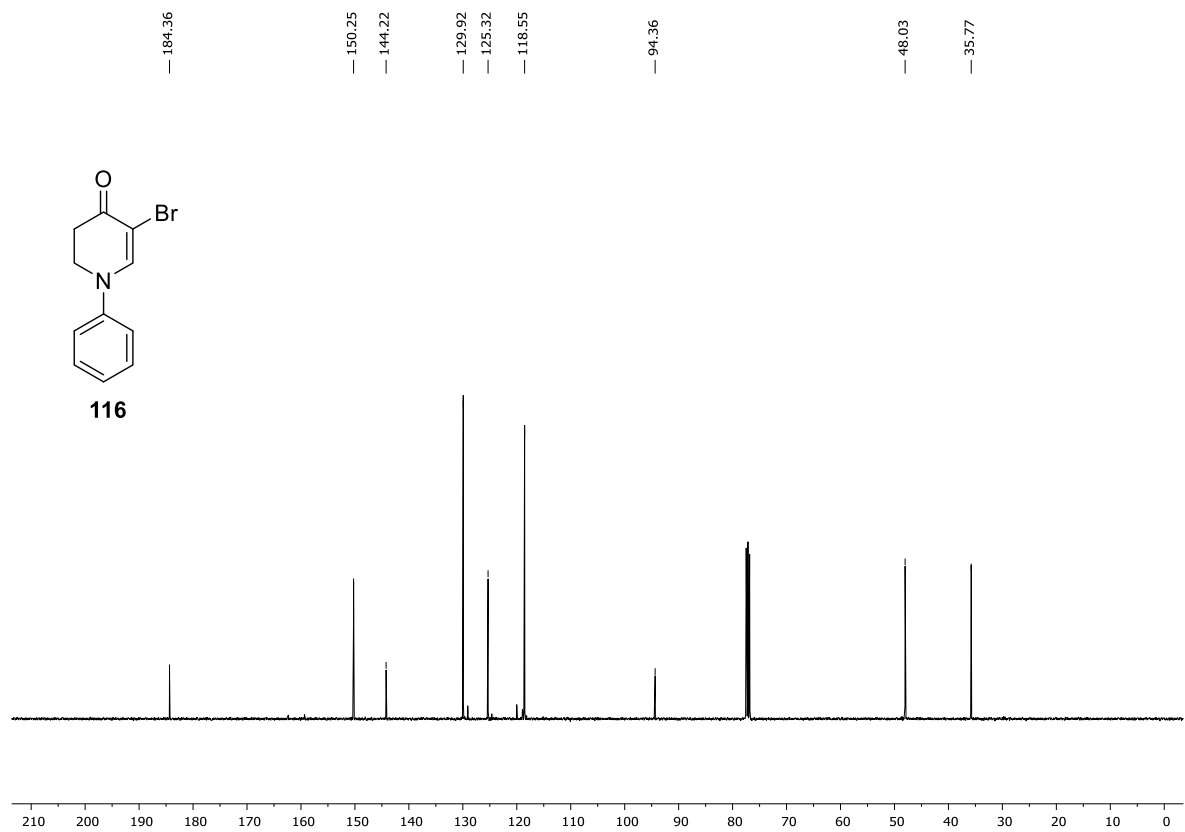


Abbildung 6.38: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 116.

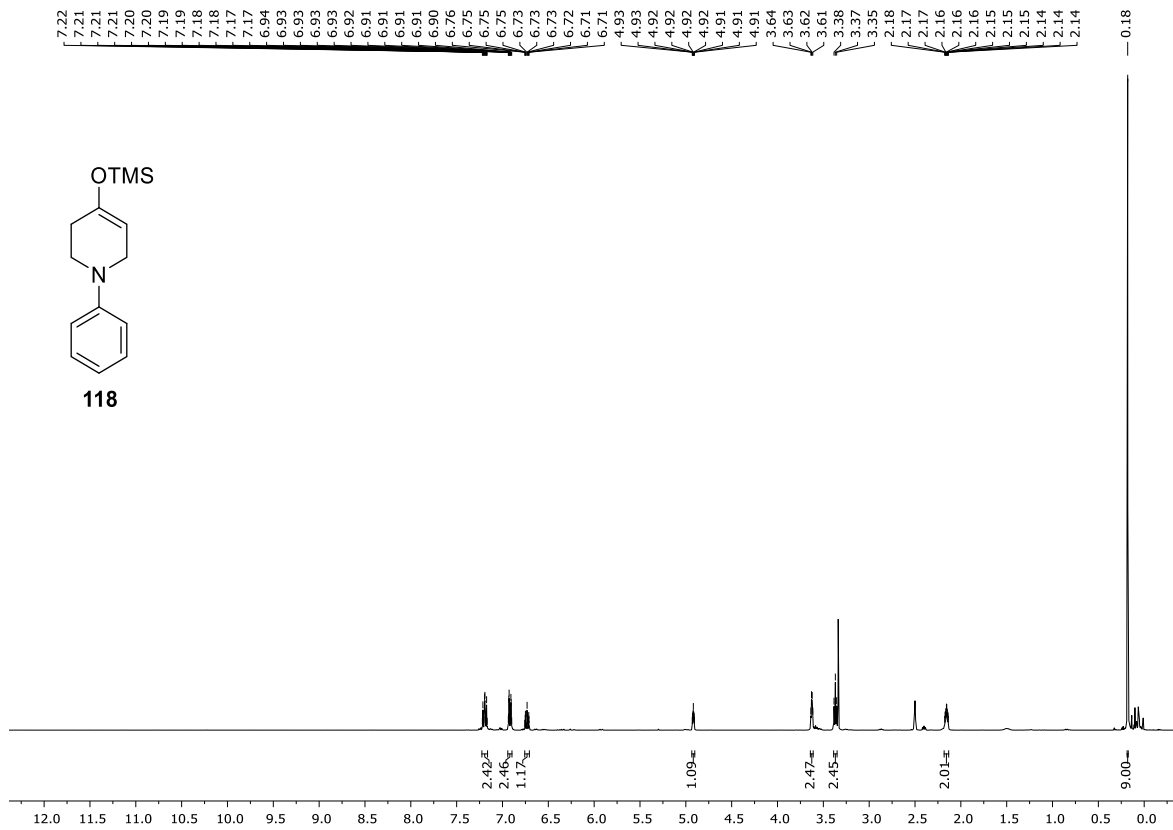


Abbildung 6.39:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) von Verbindung **118**.

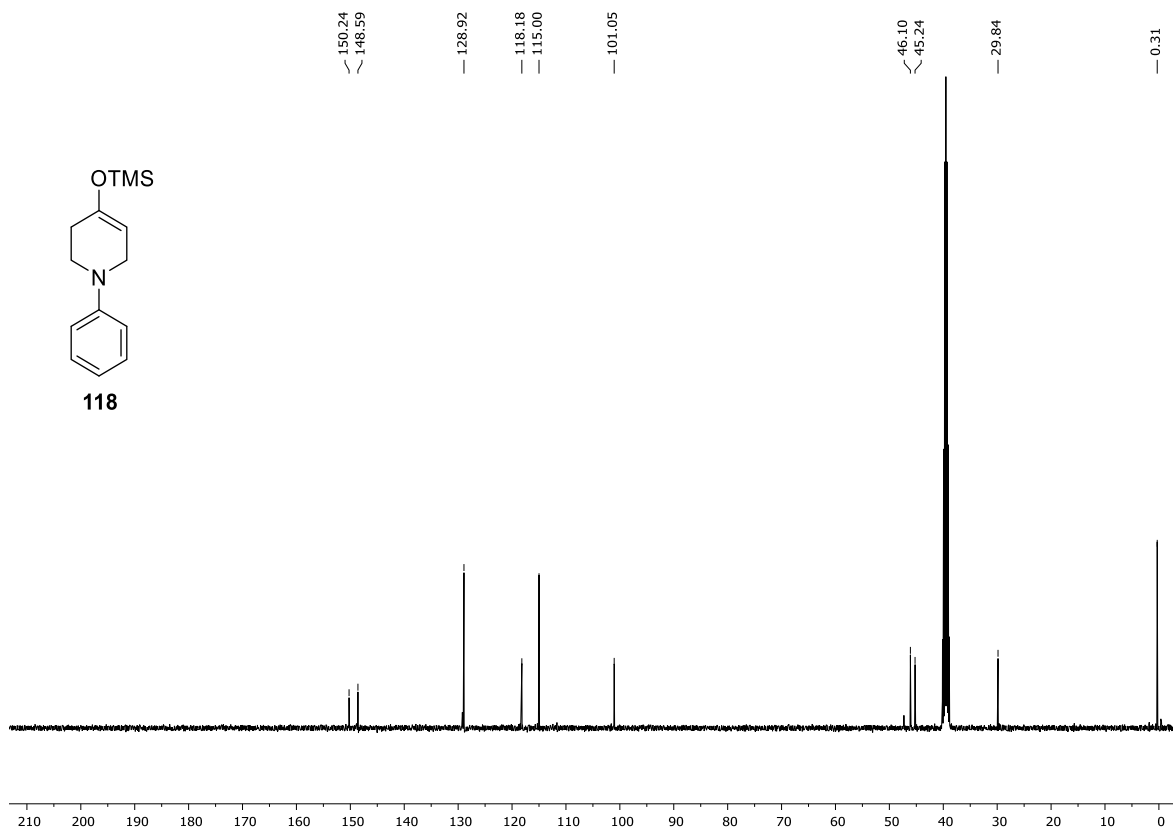


Abbildung 6.40:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) von Verbindung **118**.

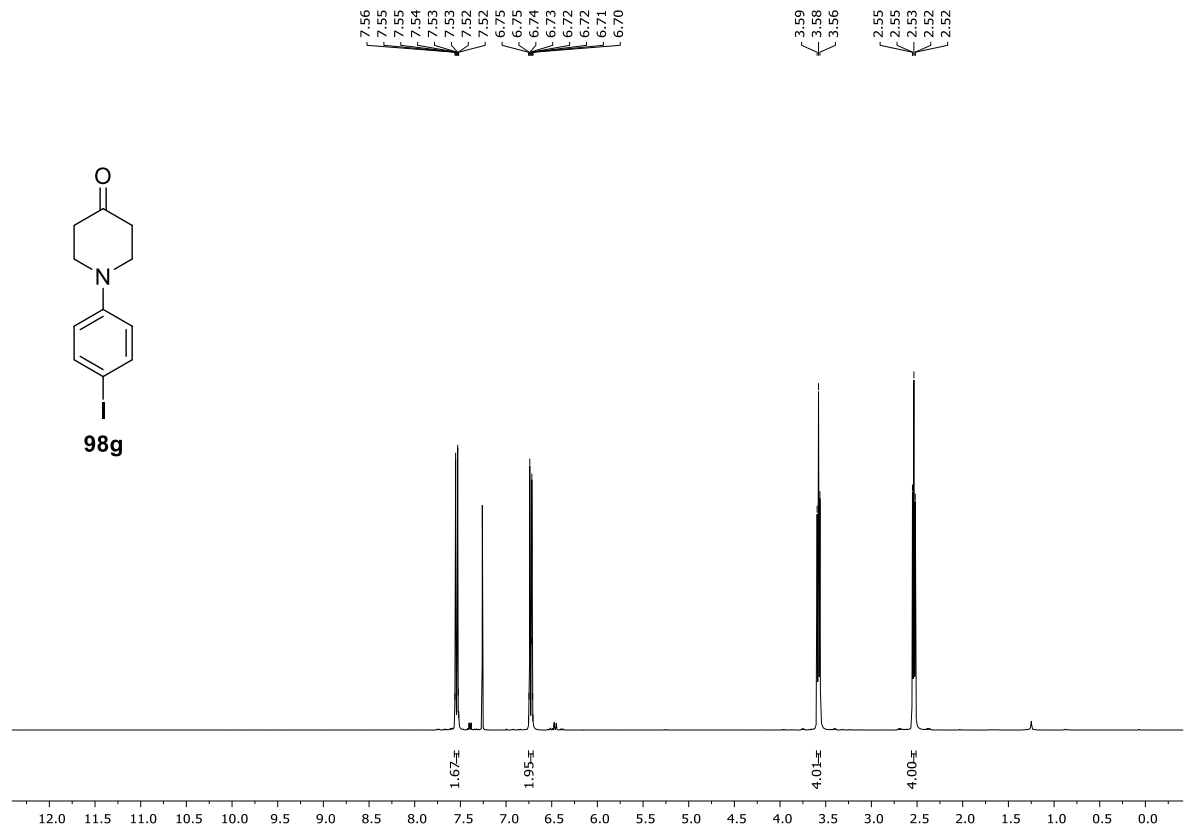


Abbildung 6.41:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **98g**.

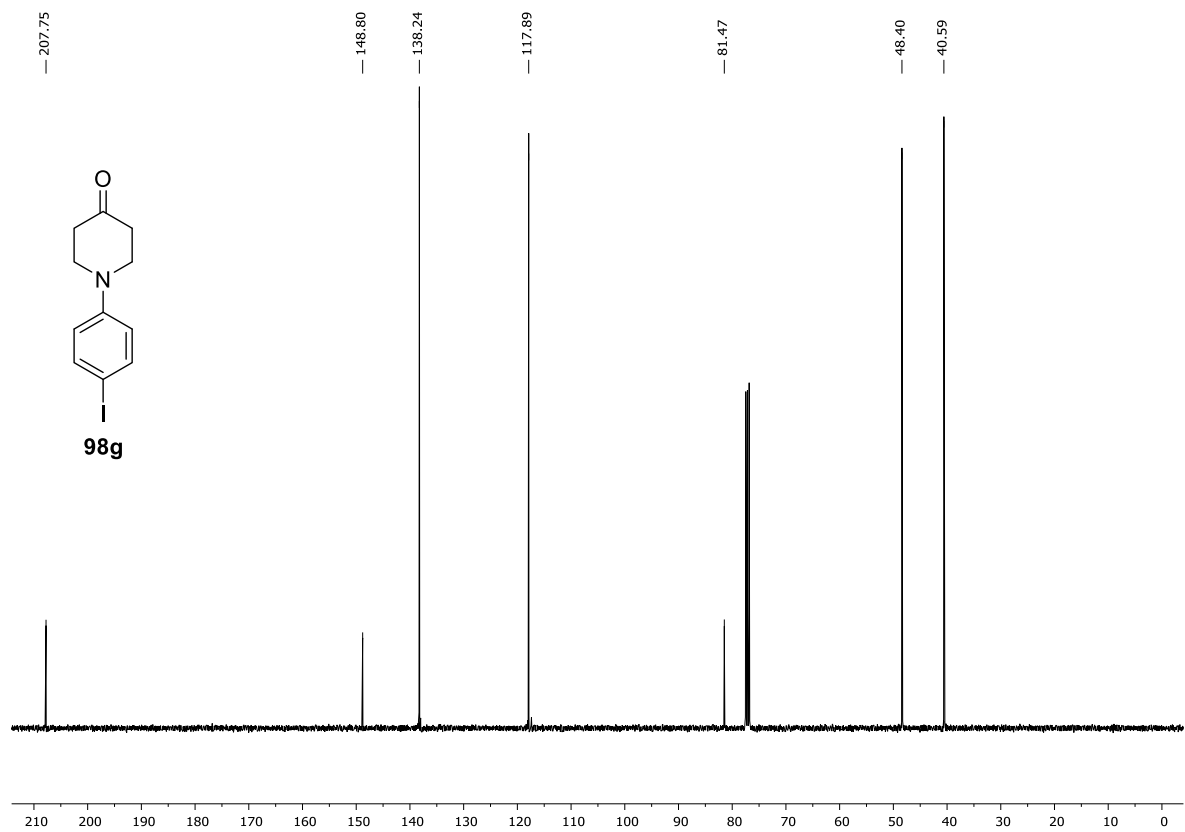


Abbildung 6.42:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **98g**.

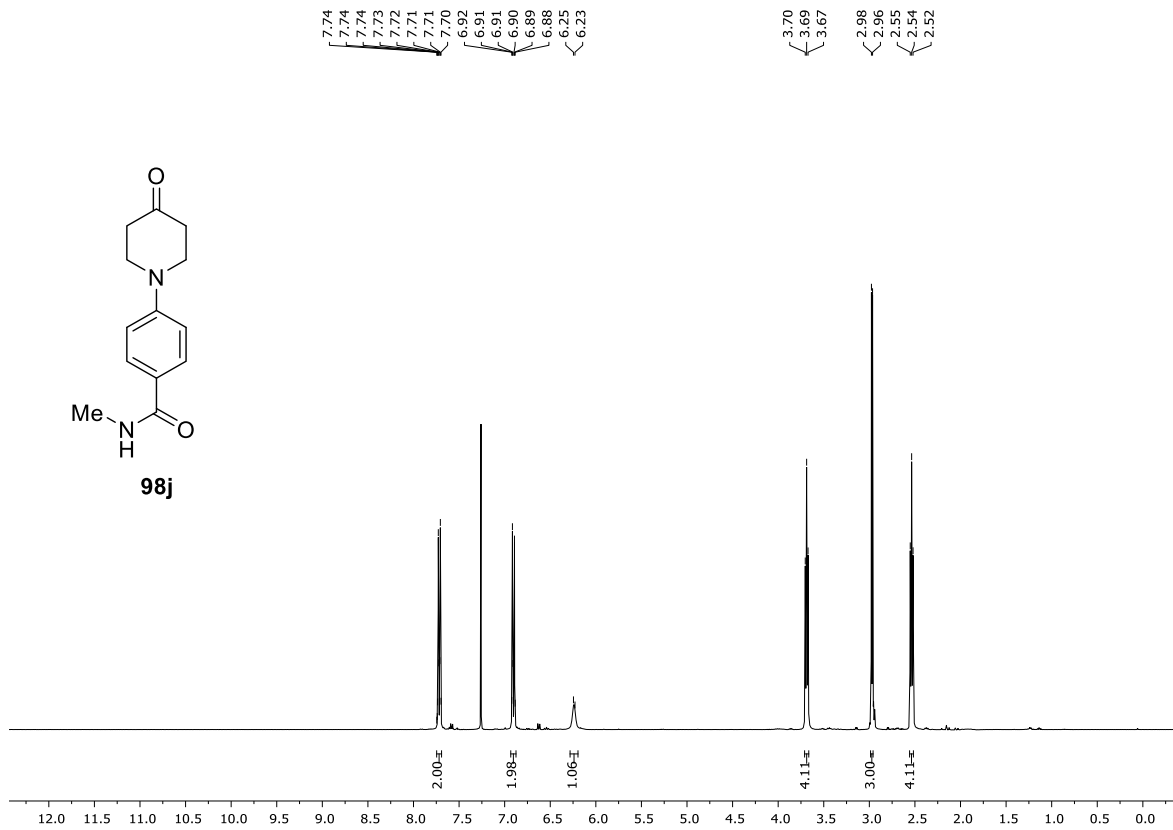


Abbildung 6.43: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **98j**.

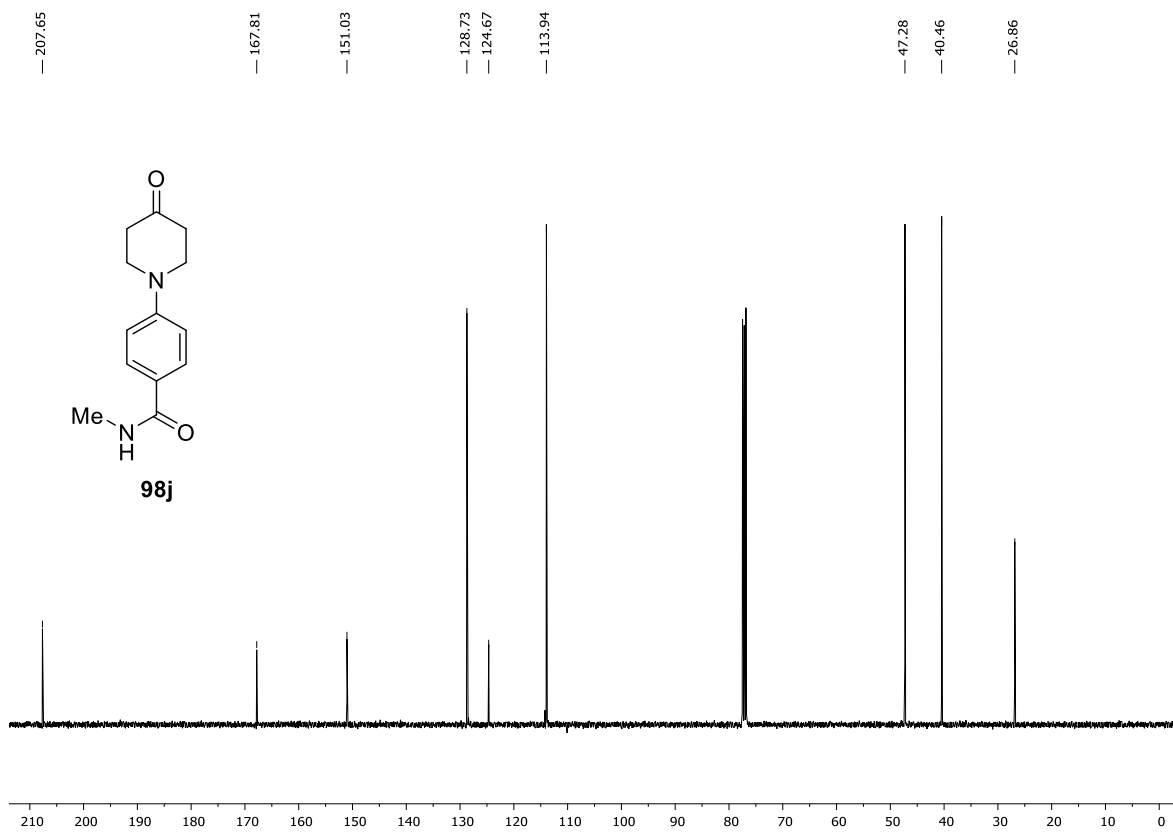


Abbildung 6.44: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **98j**.

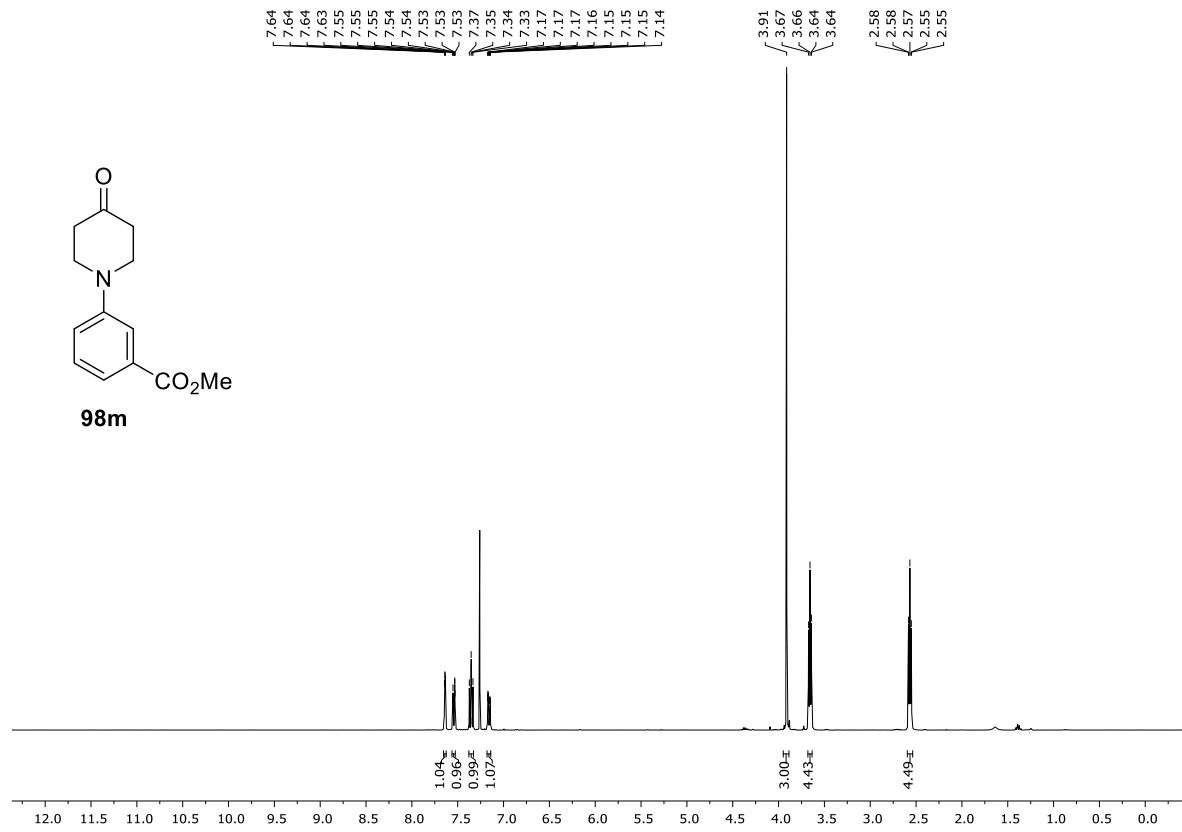


Abbildung 6.45: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **98m**.

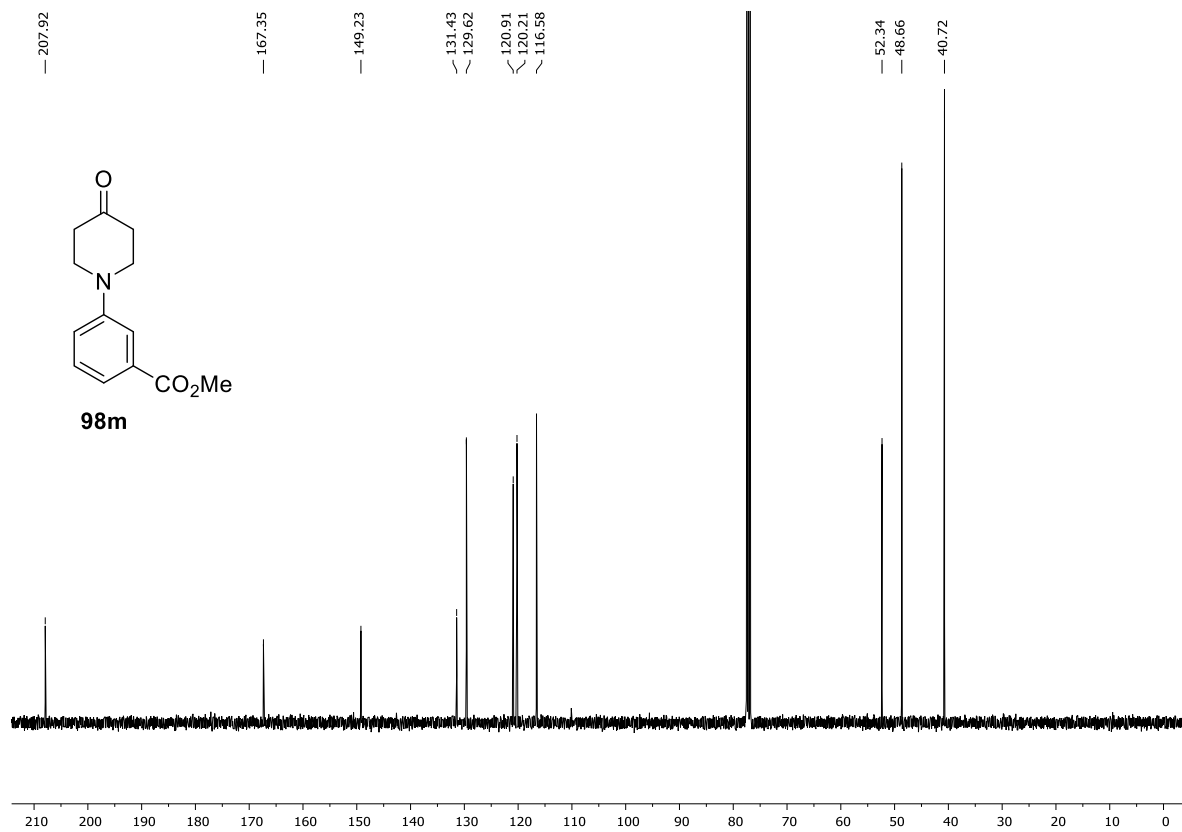


Abbildung 6.46: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **98m**.

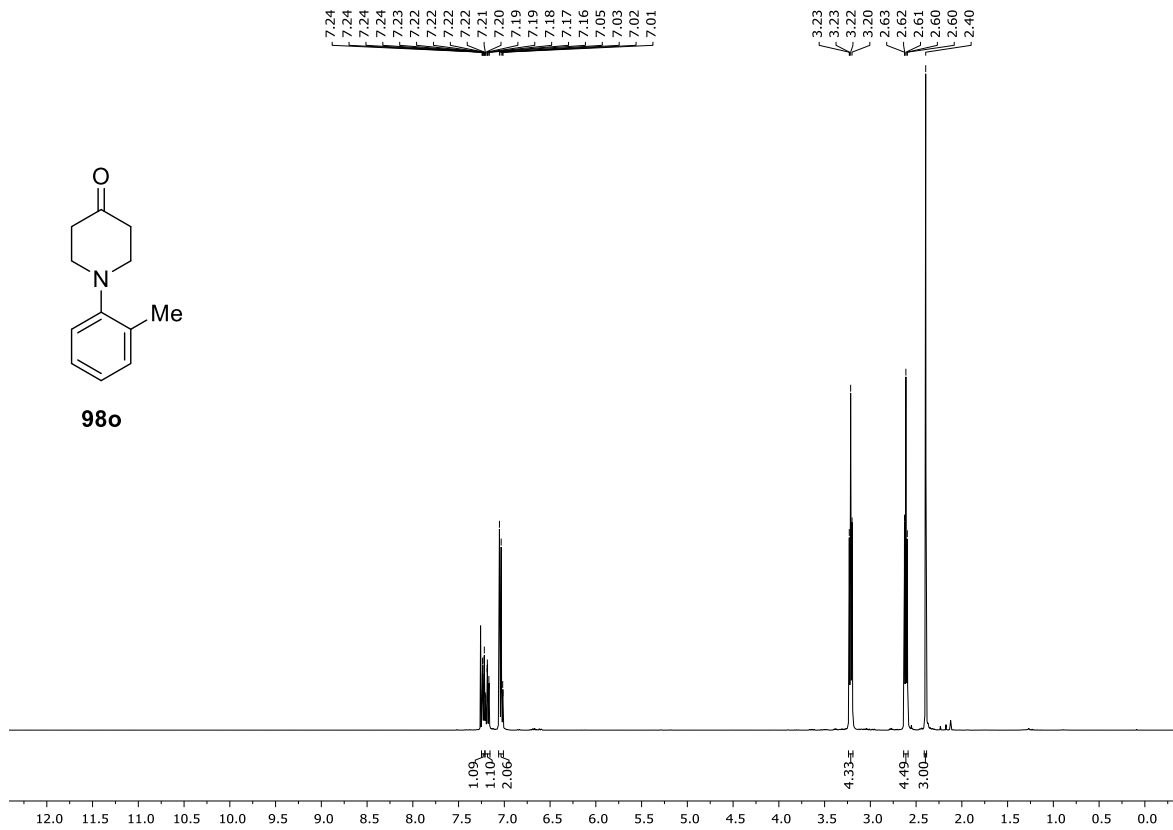


Abbildung 6.47:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **98o**.

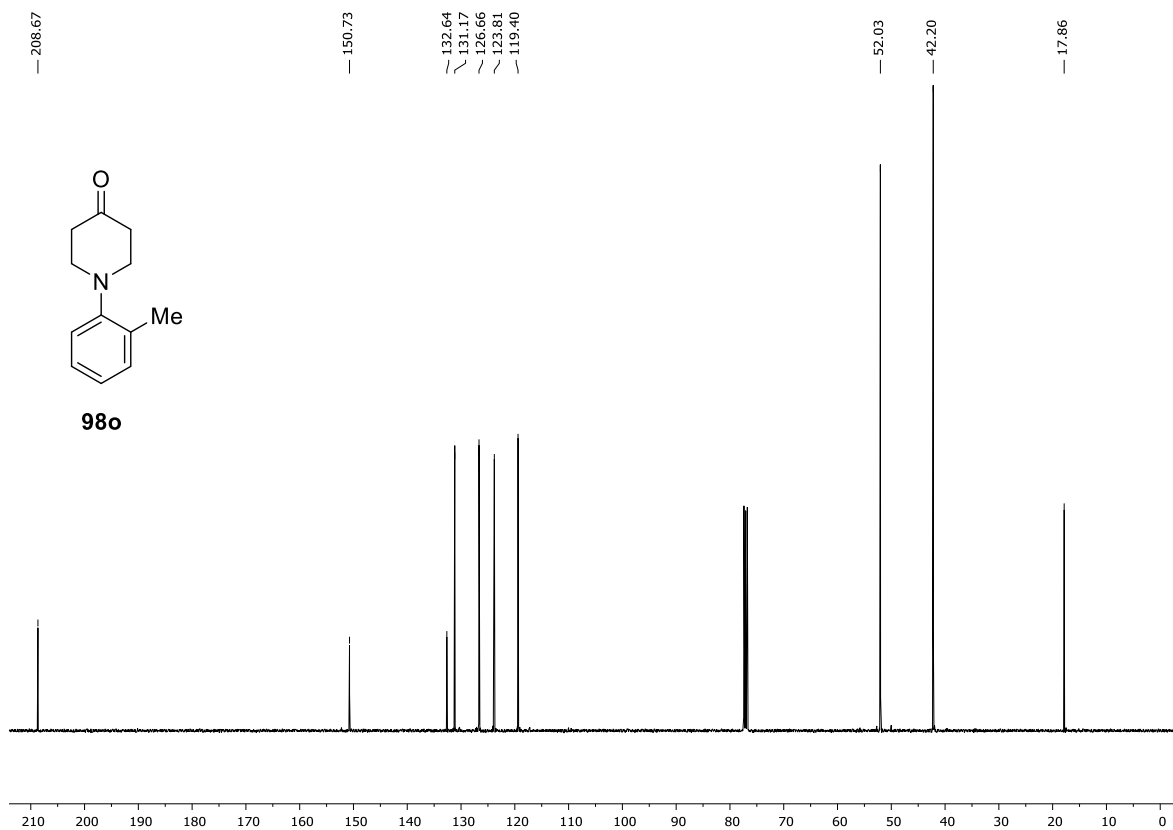


Abbildung 6.48:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **98o**.

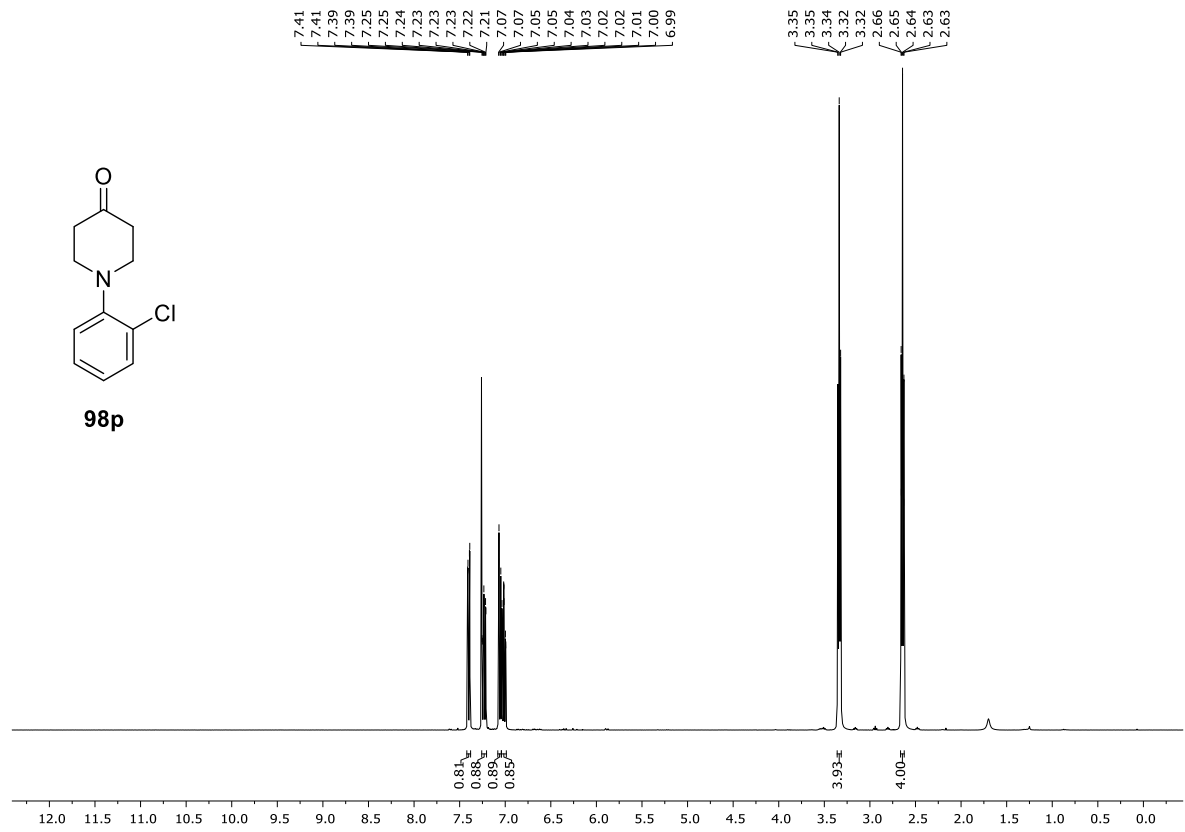


Abbildung 6.49:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **98p**.

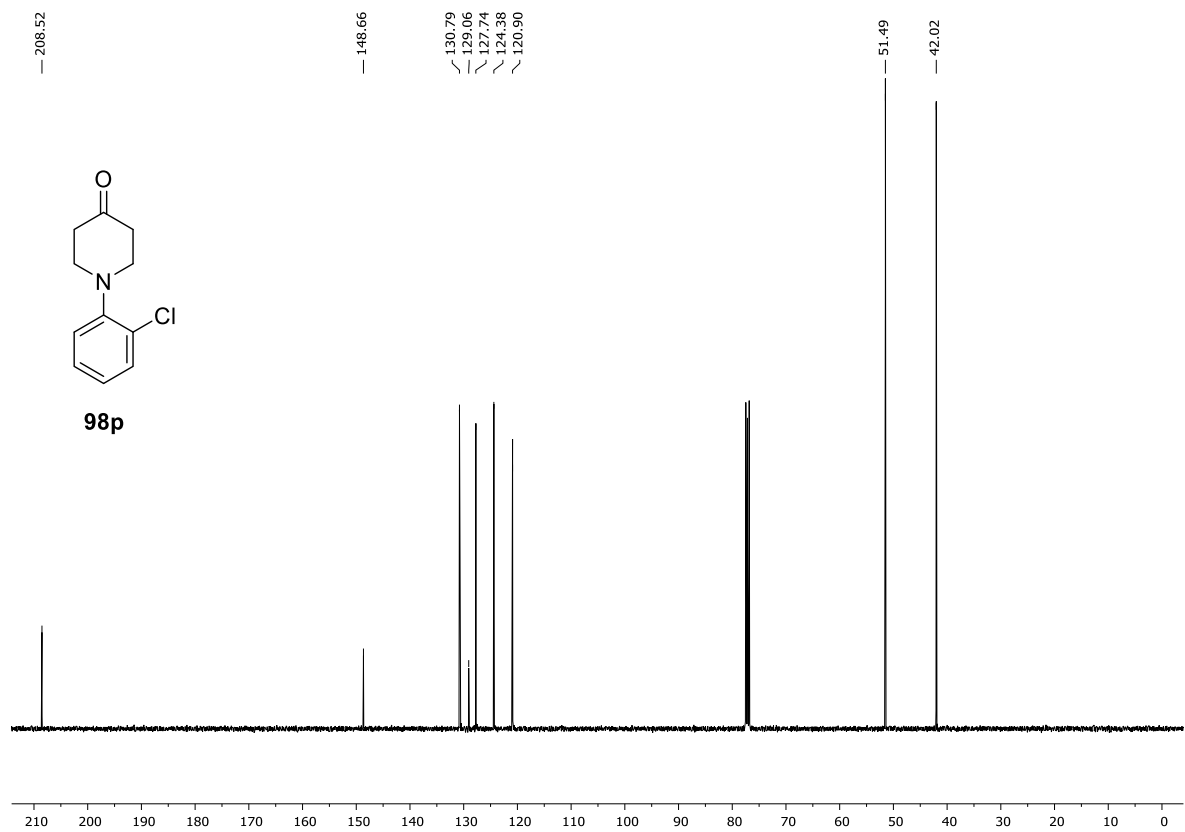


Abbildung 6.50:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **98p**.

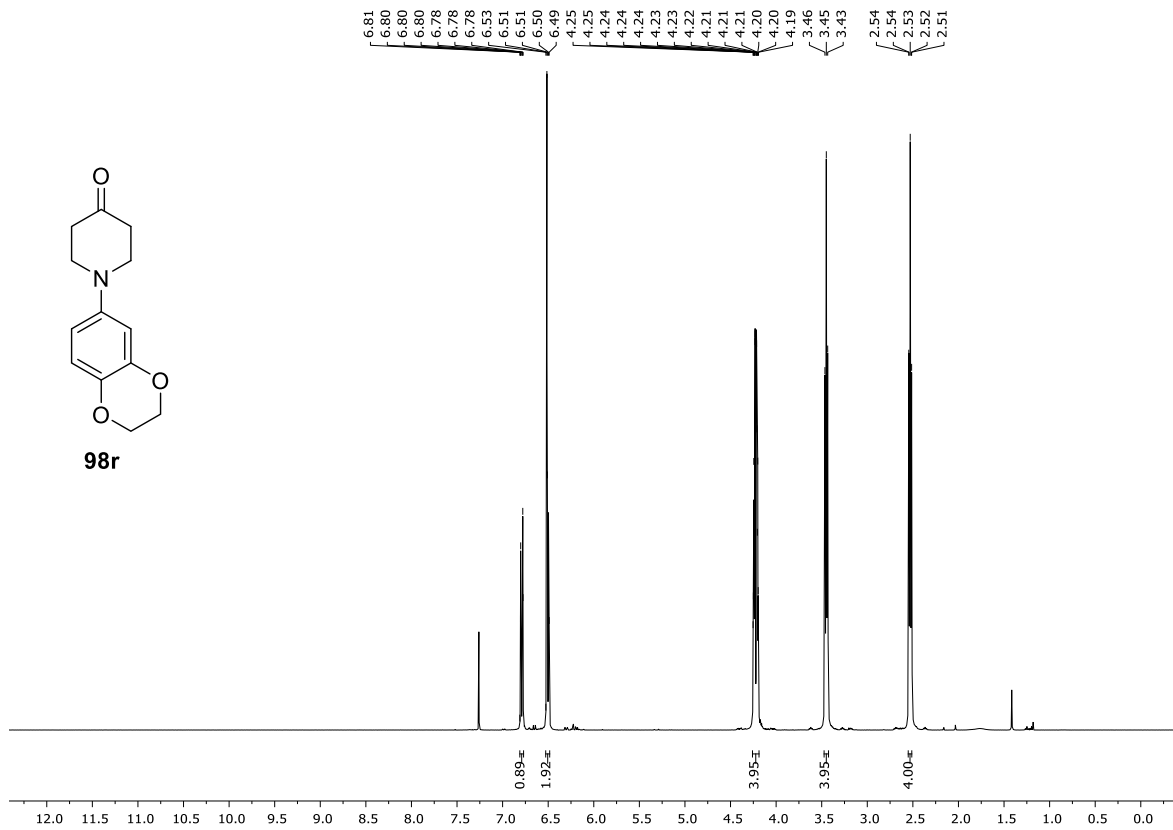


Abbildung 6.51: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 98r.

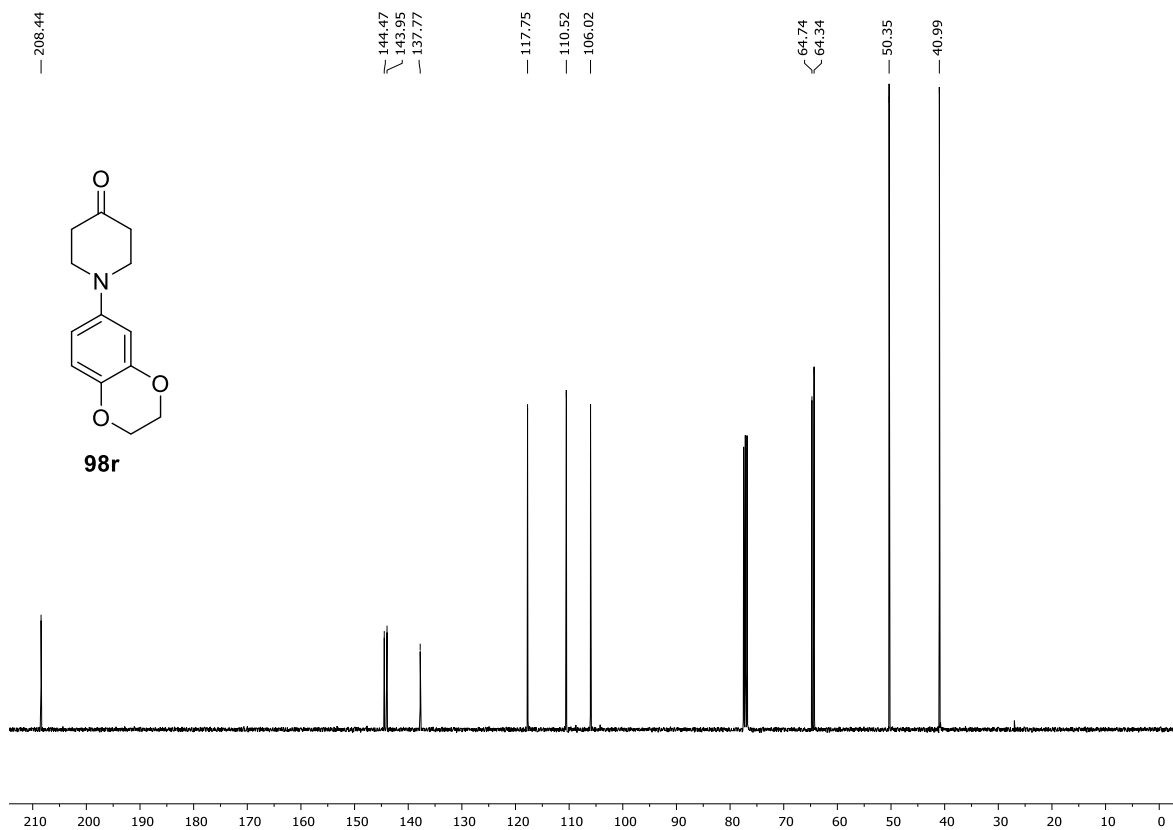


Abbildung 6.52: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 98r.



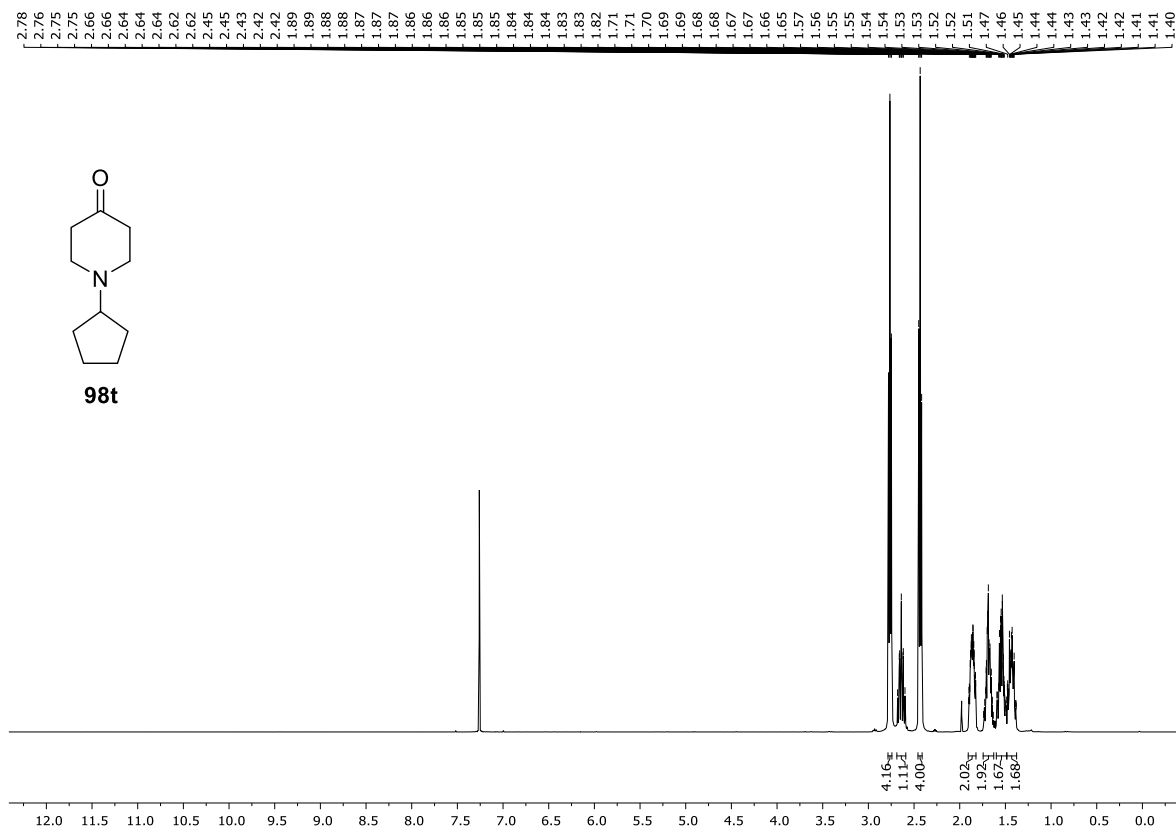


Abbildung 6.53: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 98t.

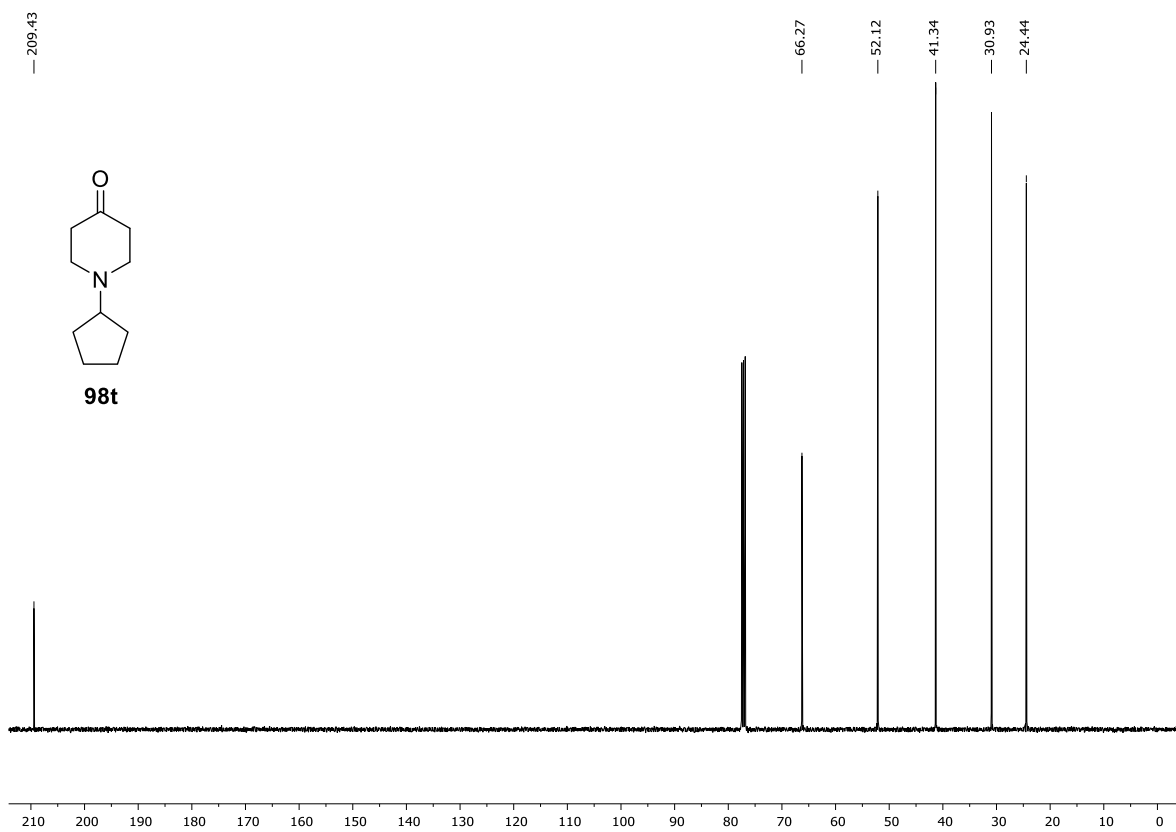


Abbildung 6.54: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 98t.

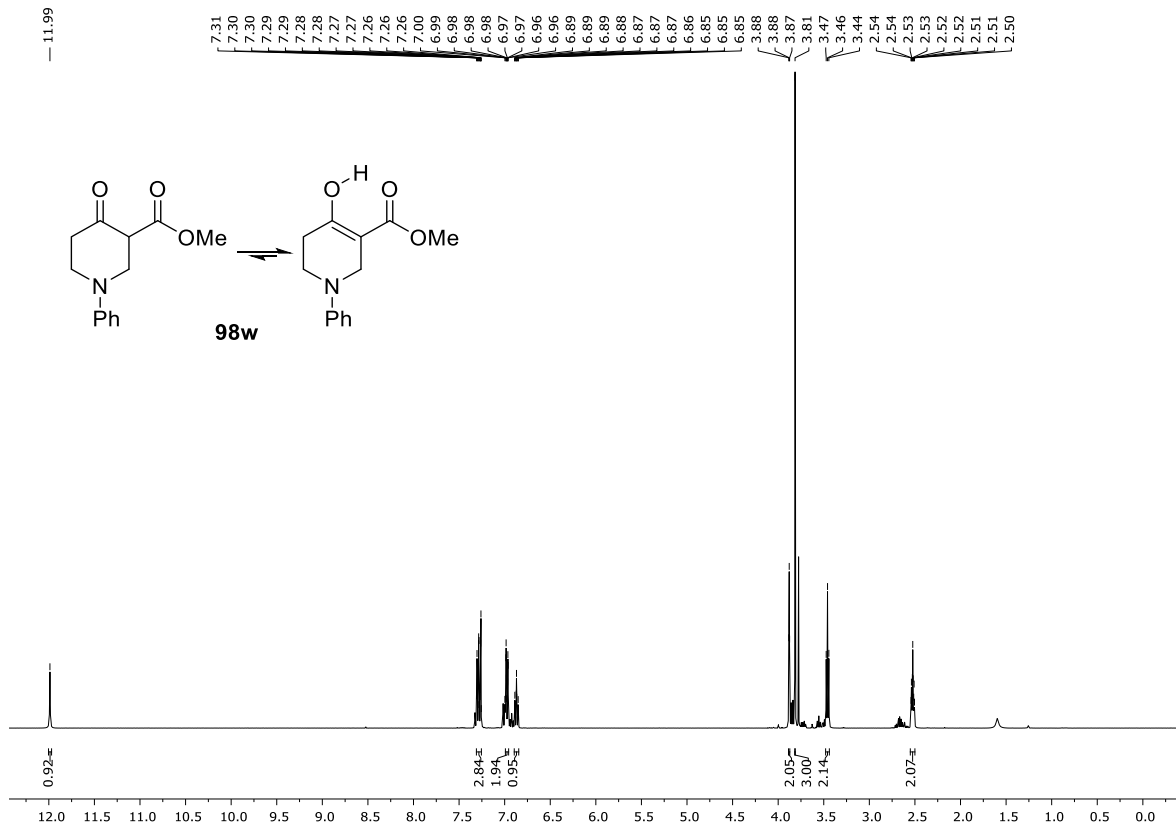


Abbildung 6.55:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **98w**. Nur die Enolform wurde integriert.

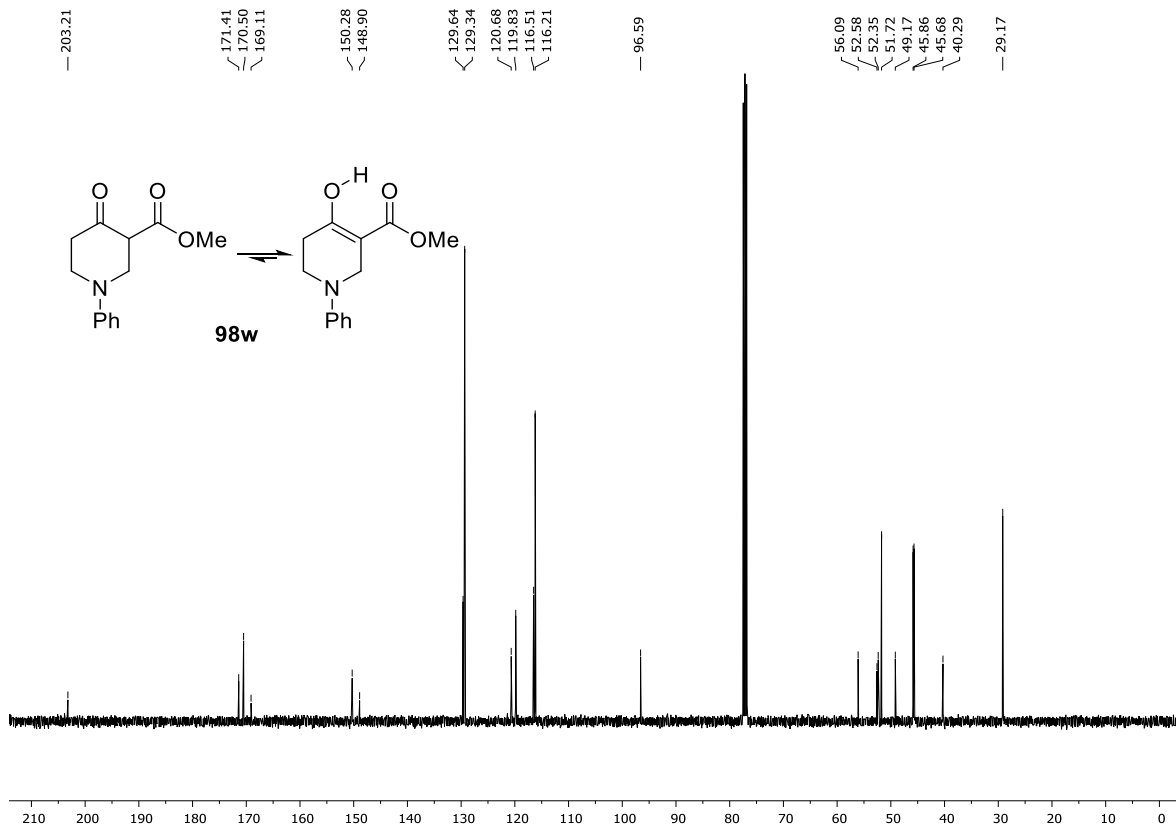


Abbildung 6.56:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **98w**. Keto- und Enolform wurden markiert.

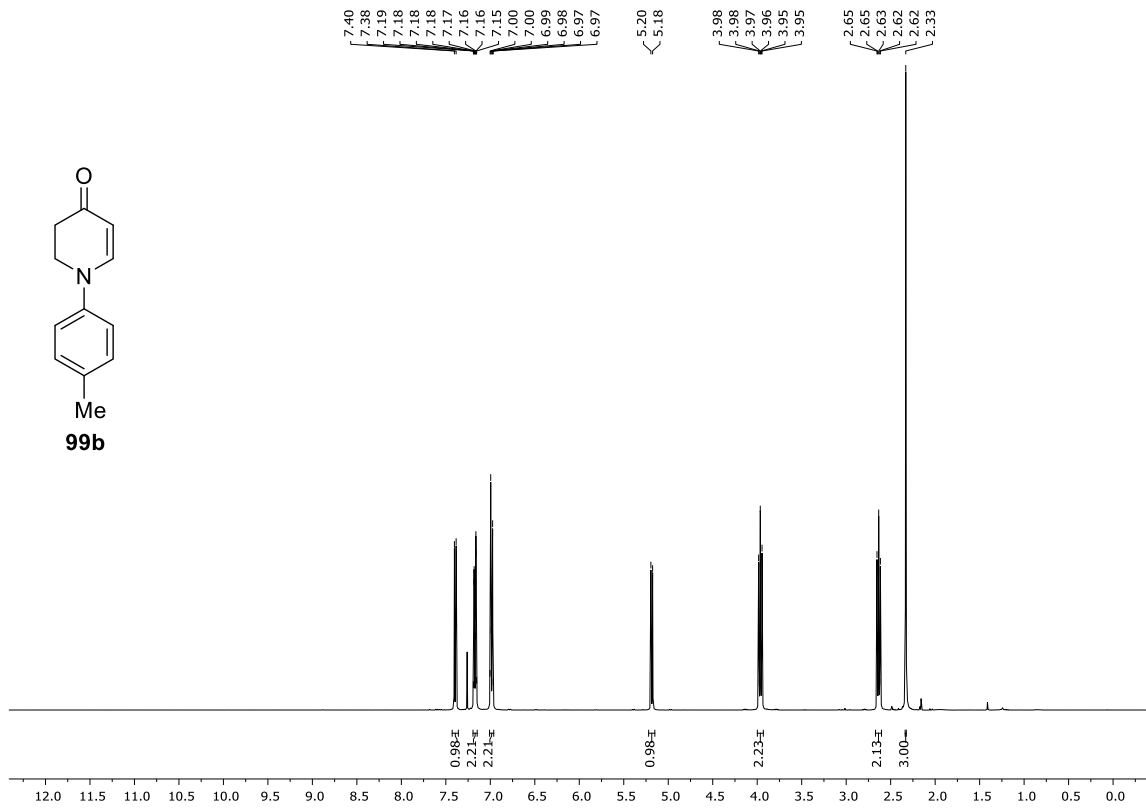


Abbildung 6.57:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **99b**.

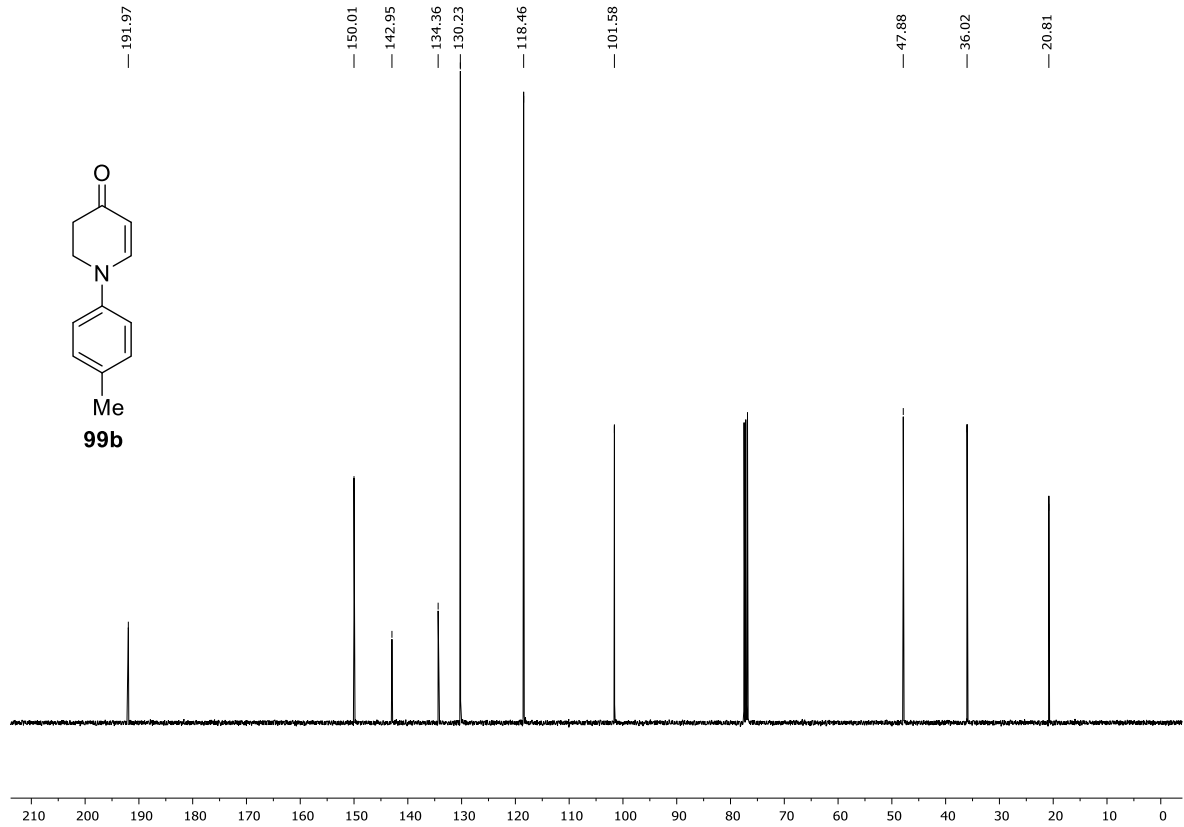


Abbildung 6.58:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **99b**.

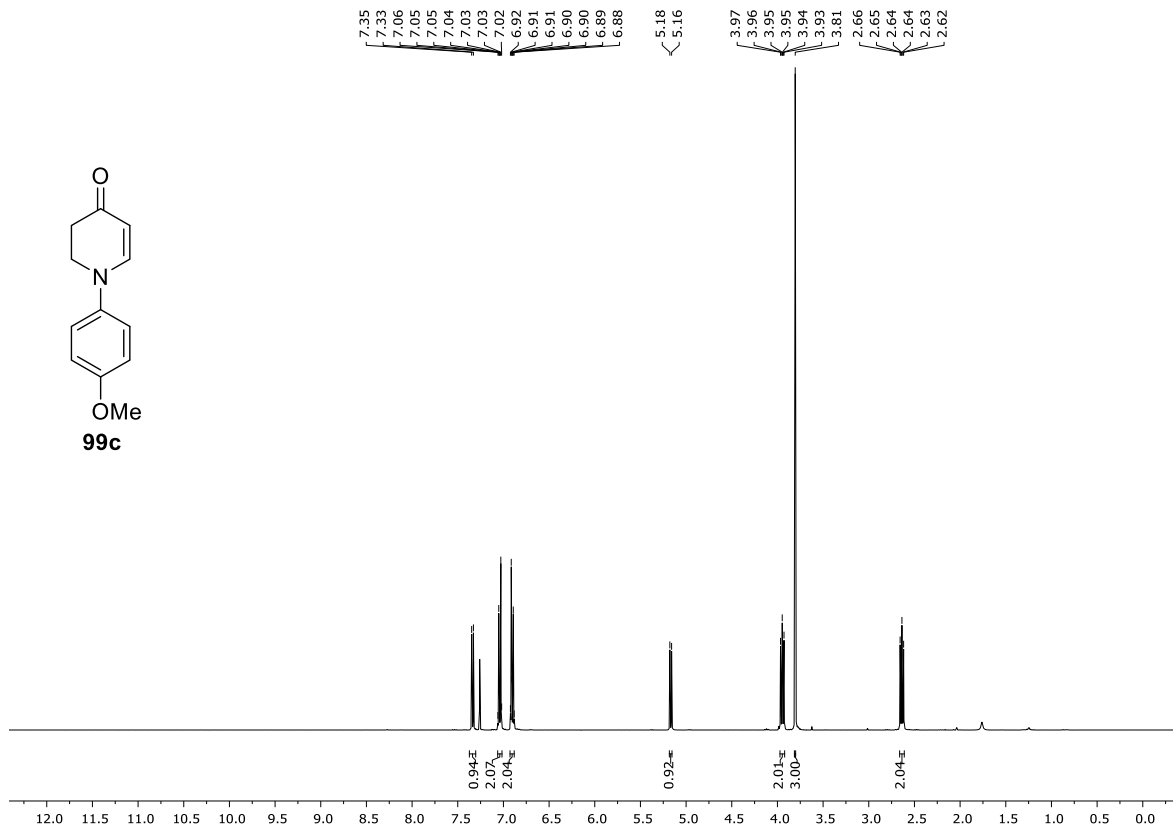


Abbildung 6.59:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **99c**.

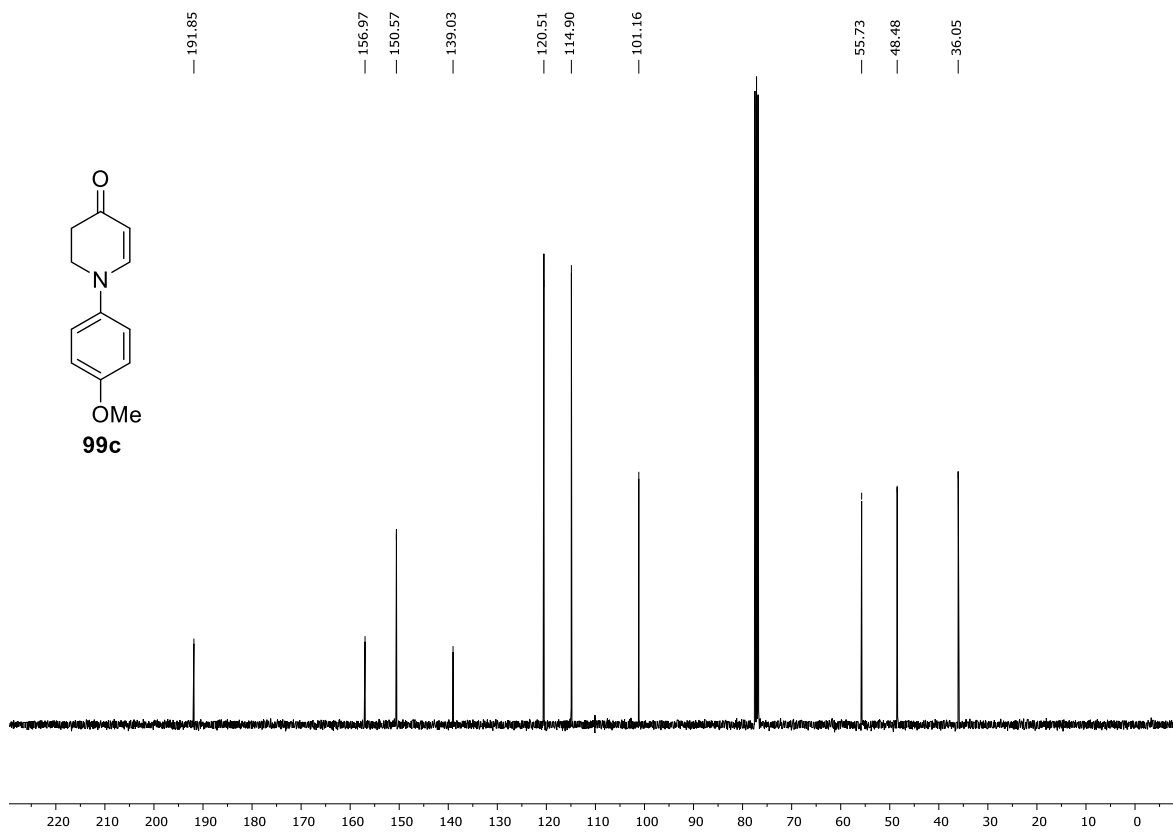


Abbildung 6.60:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **99c**.

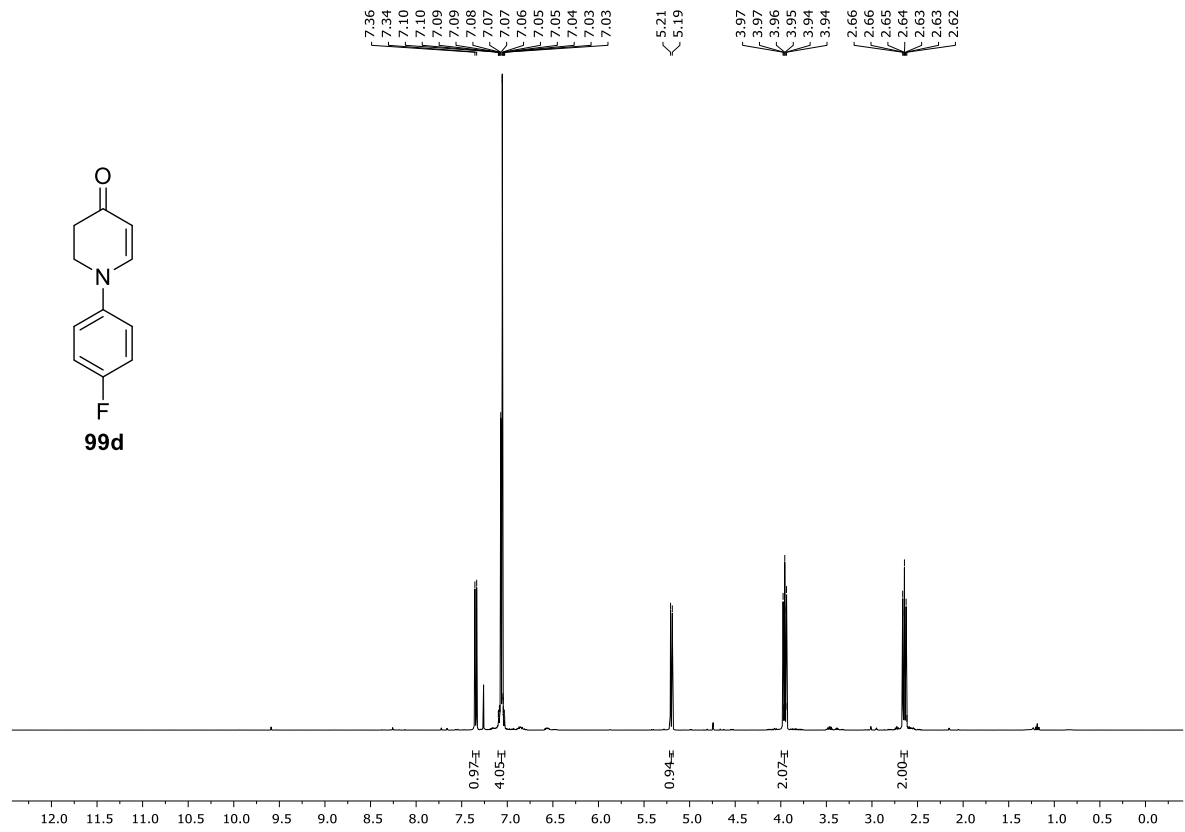


Abbildung 6.61: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 99d.

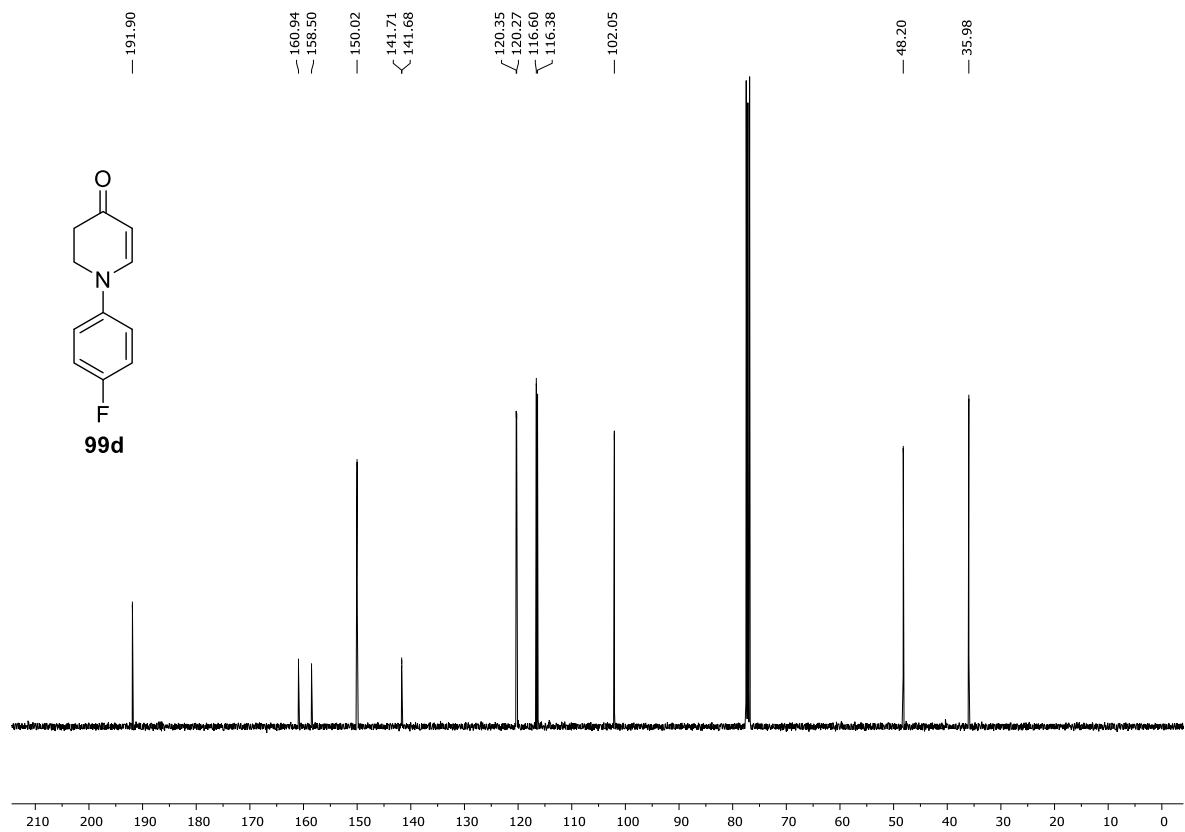


Abbildung 6.62: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 99d.

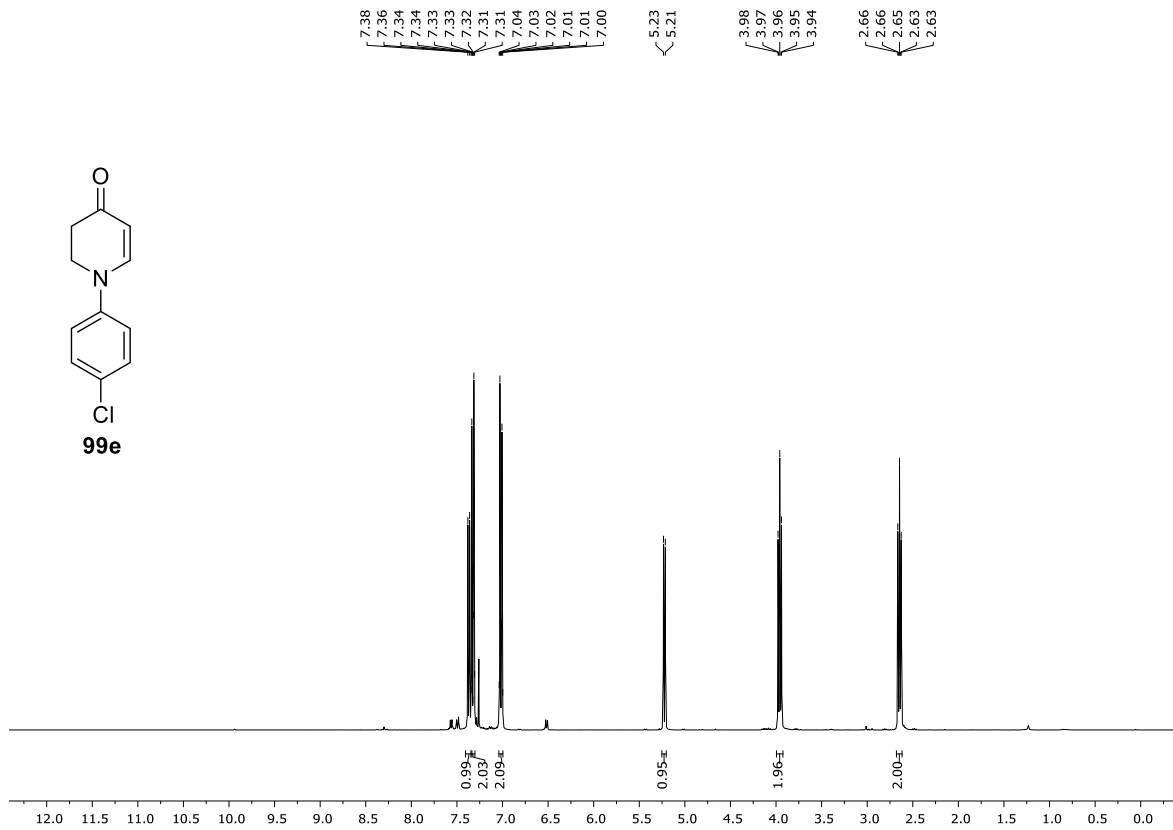


Abbildung 6.63: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 99e.

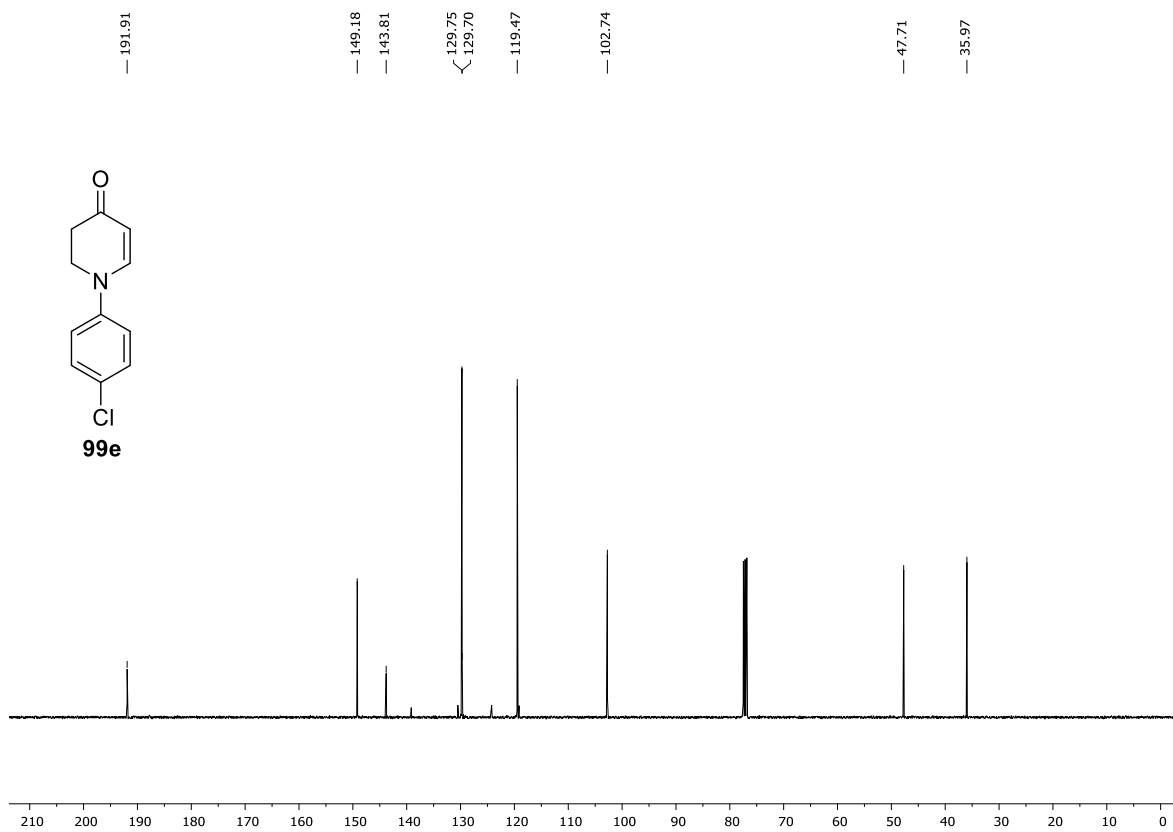


Abbildung 6.64: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 99e.

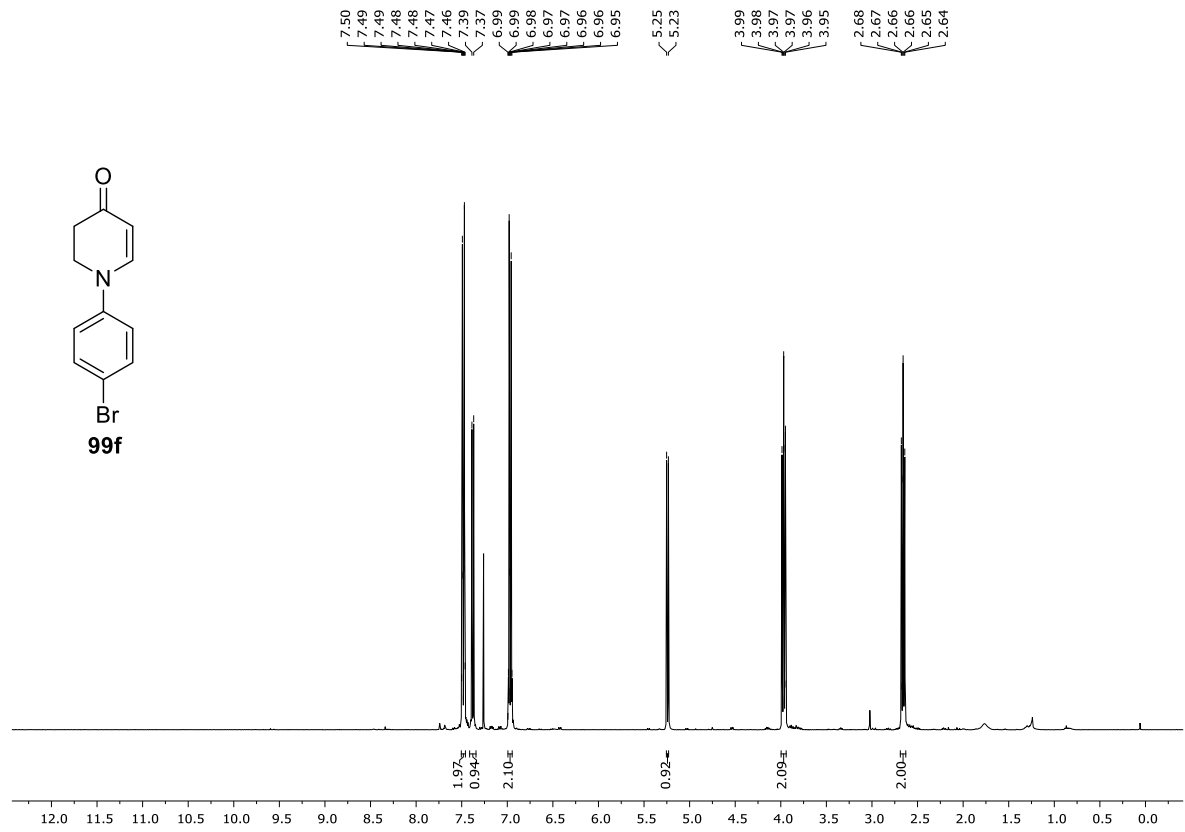


Abbildung 6.65: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **99f**.

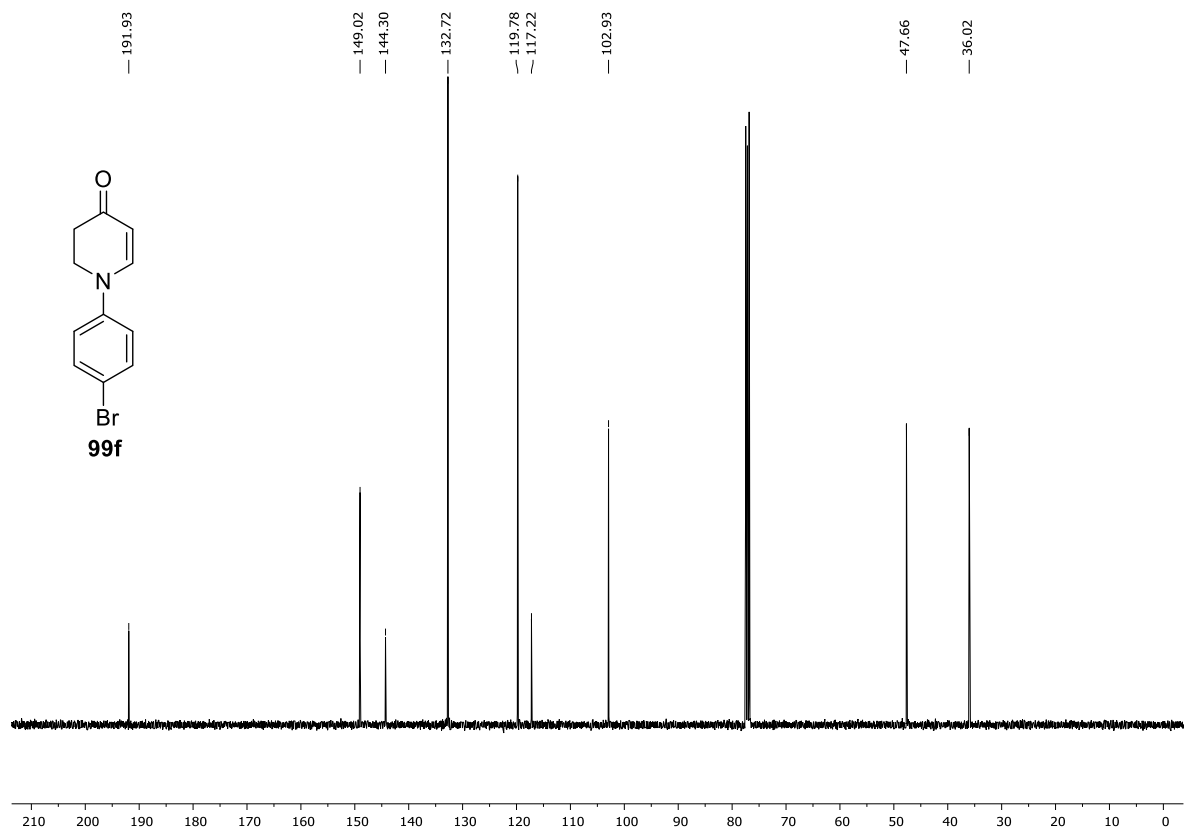


Abbildung 6.66: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **99f**.

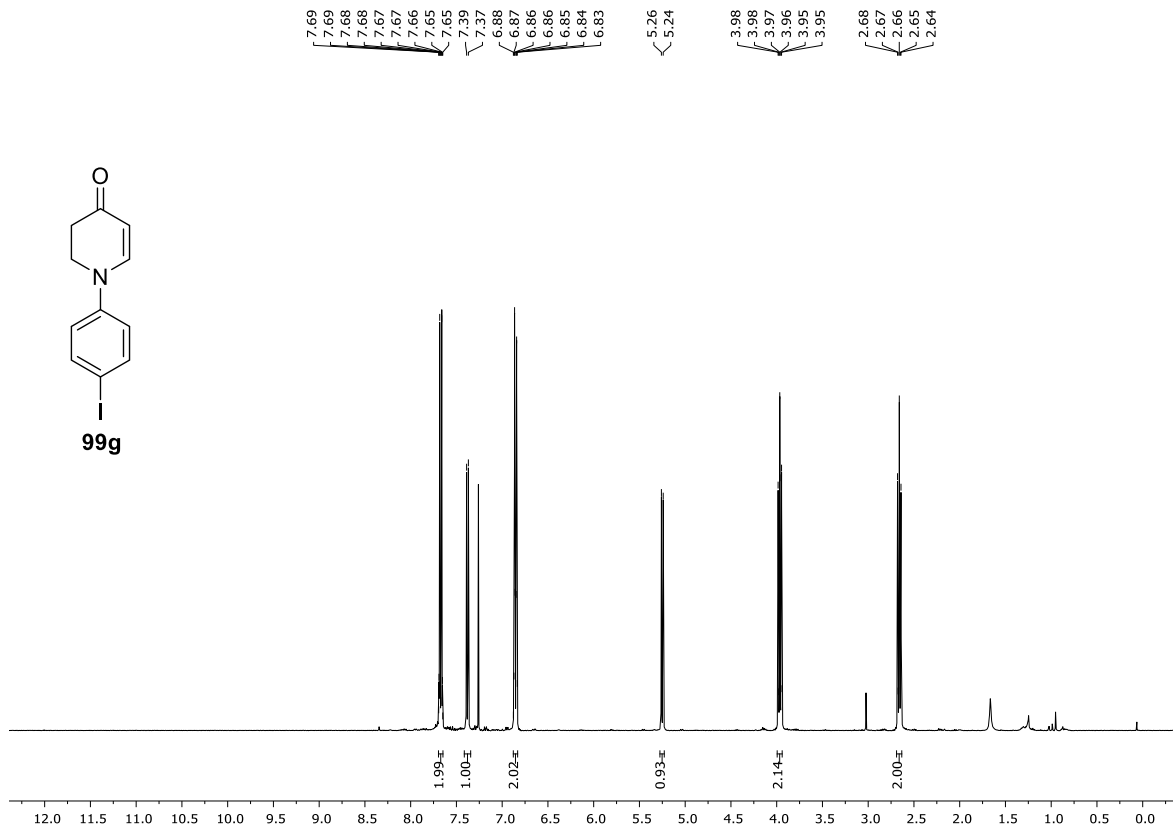


Abbildung 6.67: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 99g.

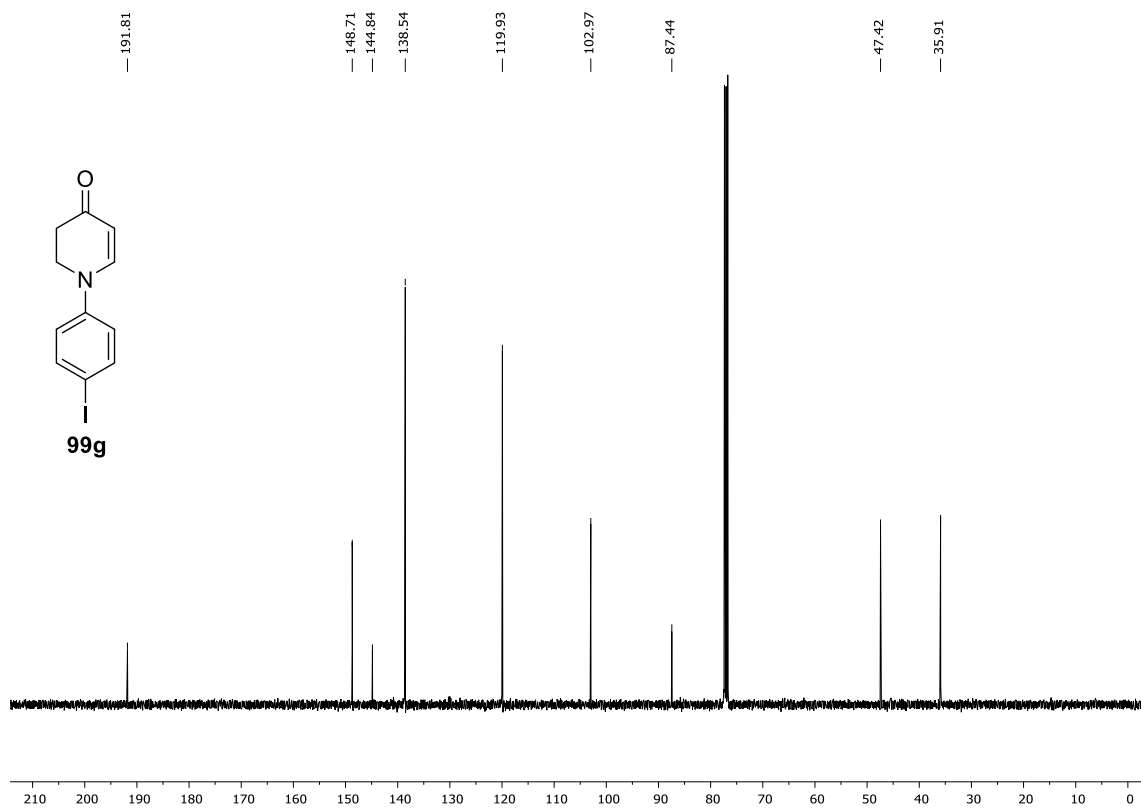


Abbildung 6.68: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 99g.



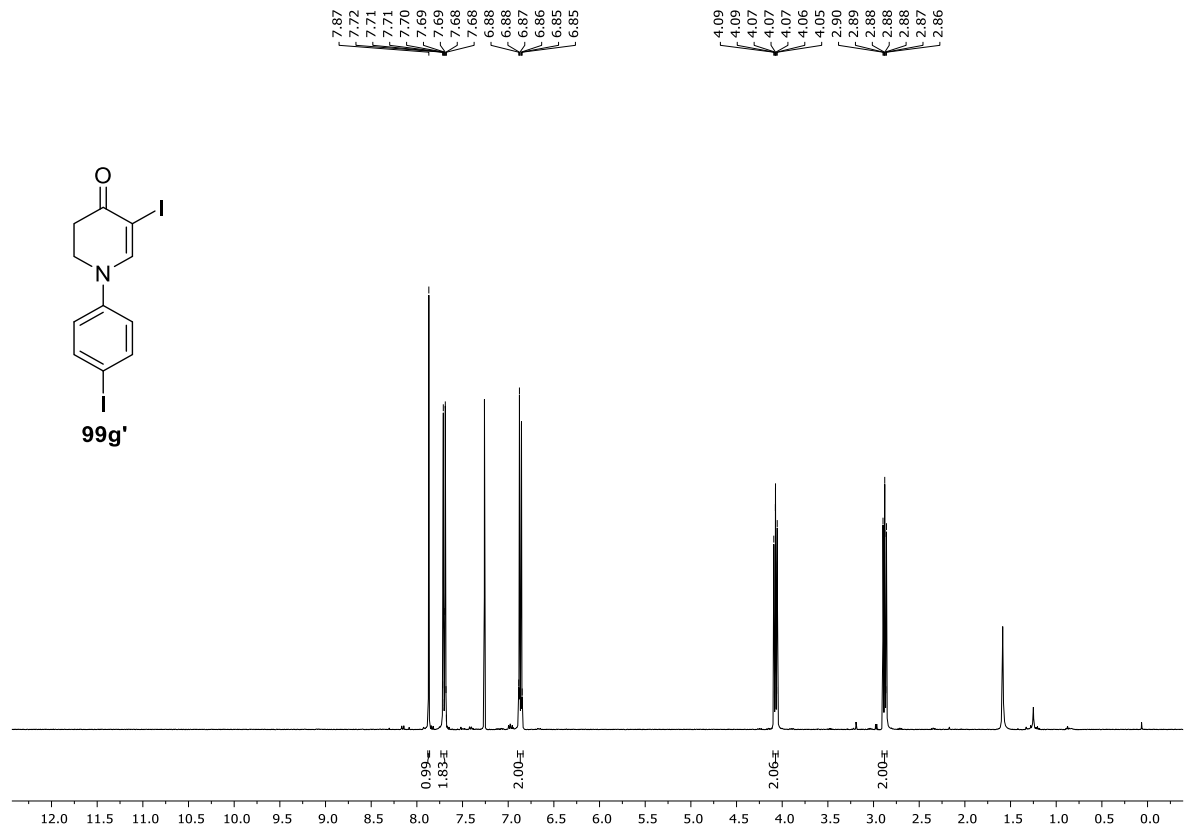


Abbildung 6.69: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 99g'.

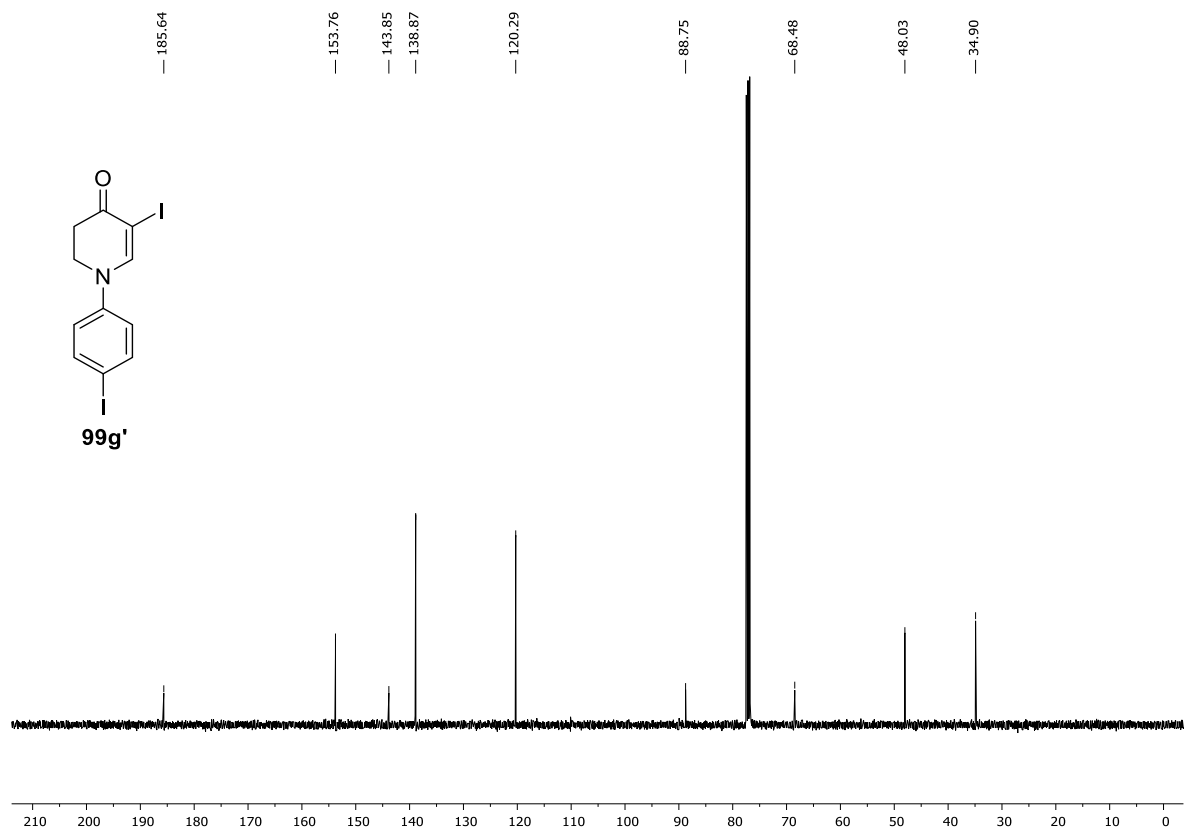


Abbildung 6.70: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 99g'.

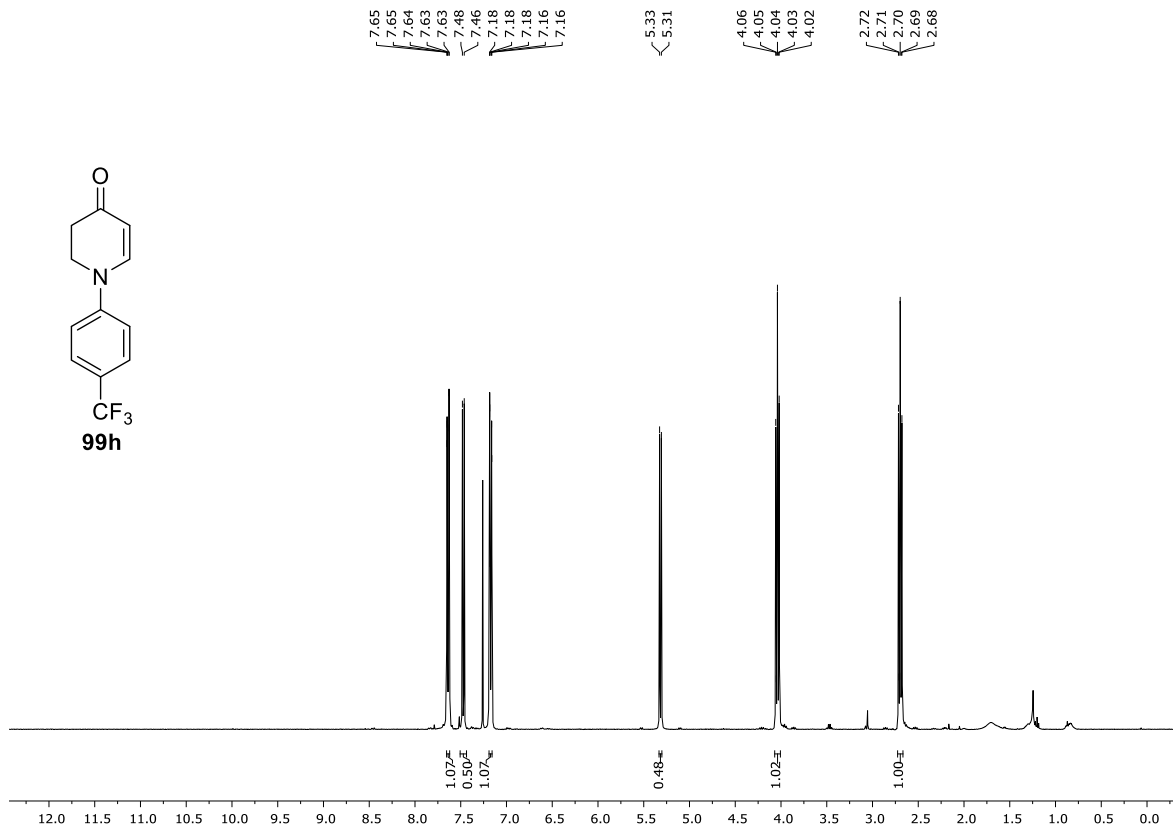


Abbildung 6.71: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 99h.

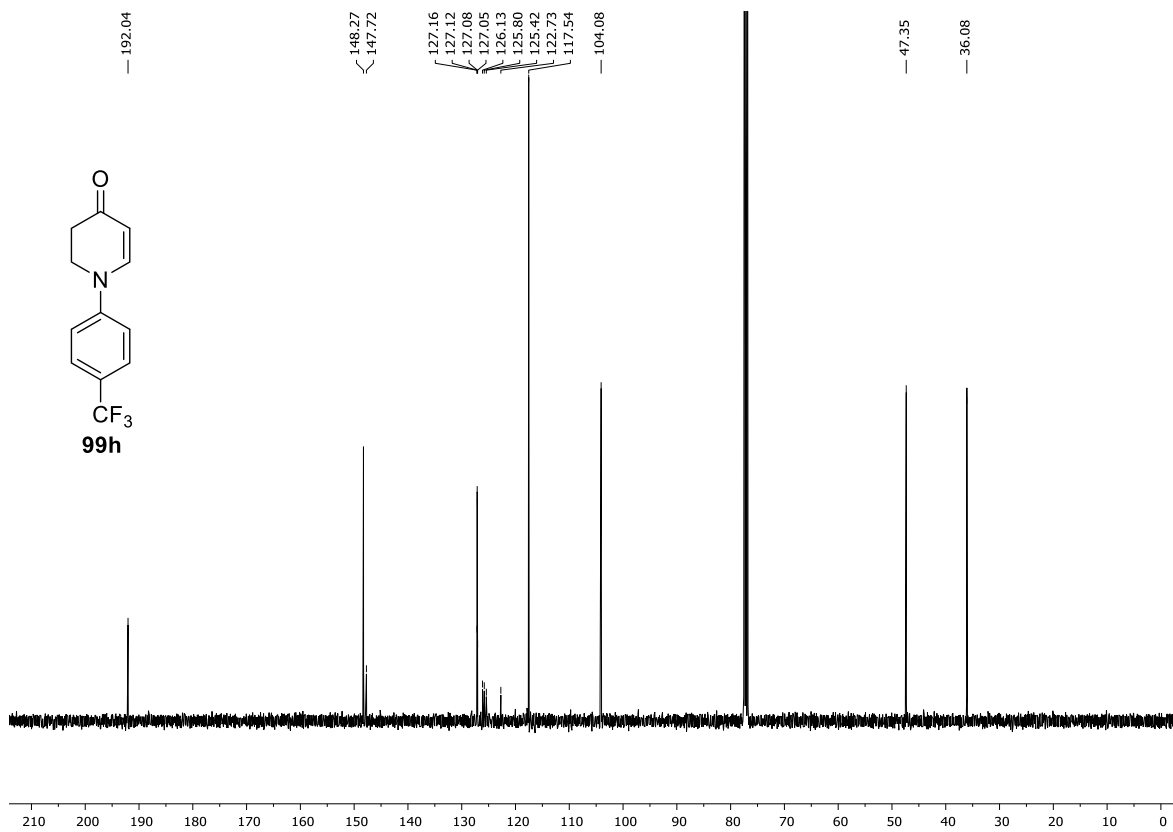


Abbildung 6.72: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 99h.

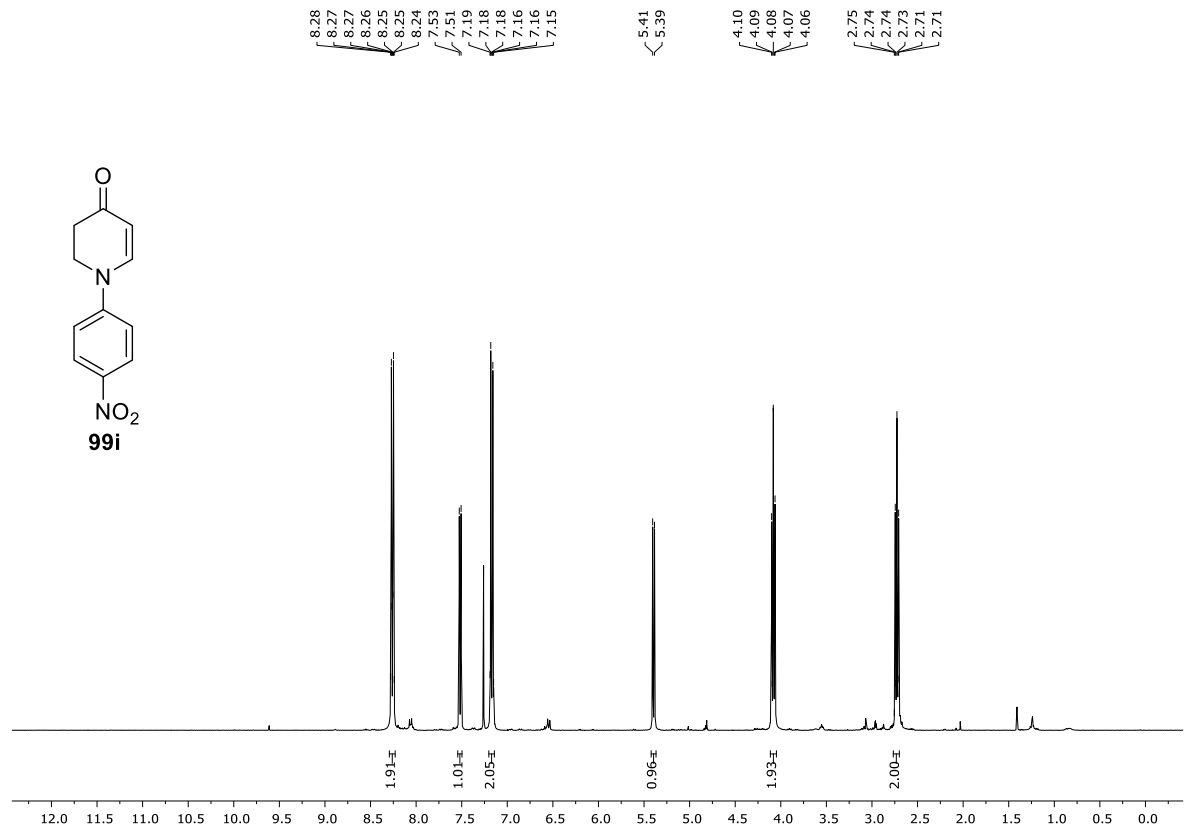


Abbildung 6.73: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **99i**.

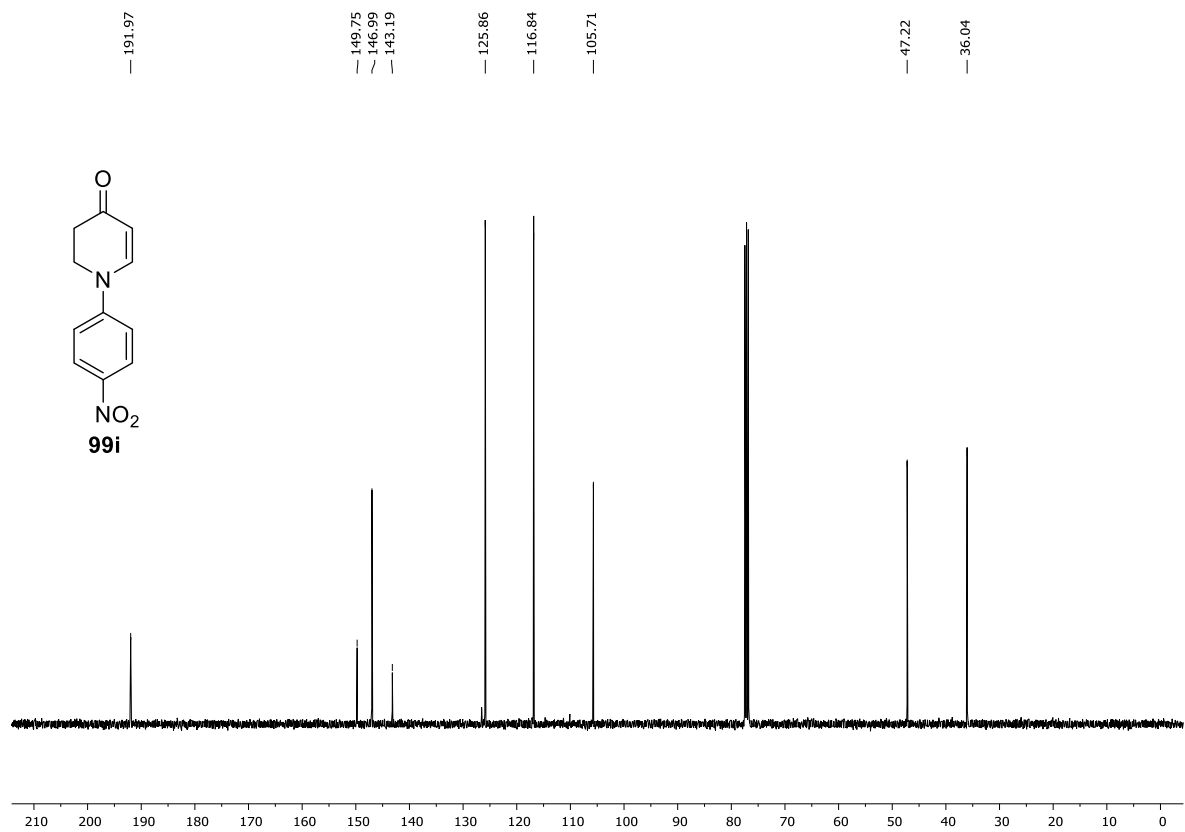


Abbildung 6.74: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **99i**.

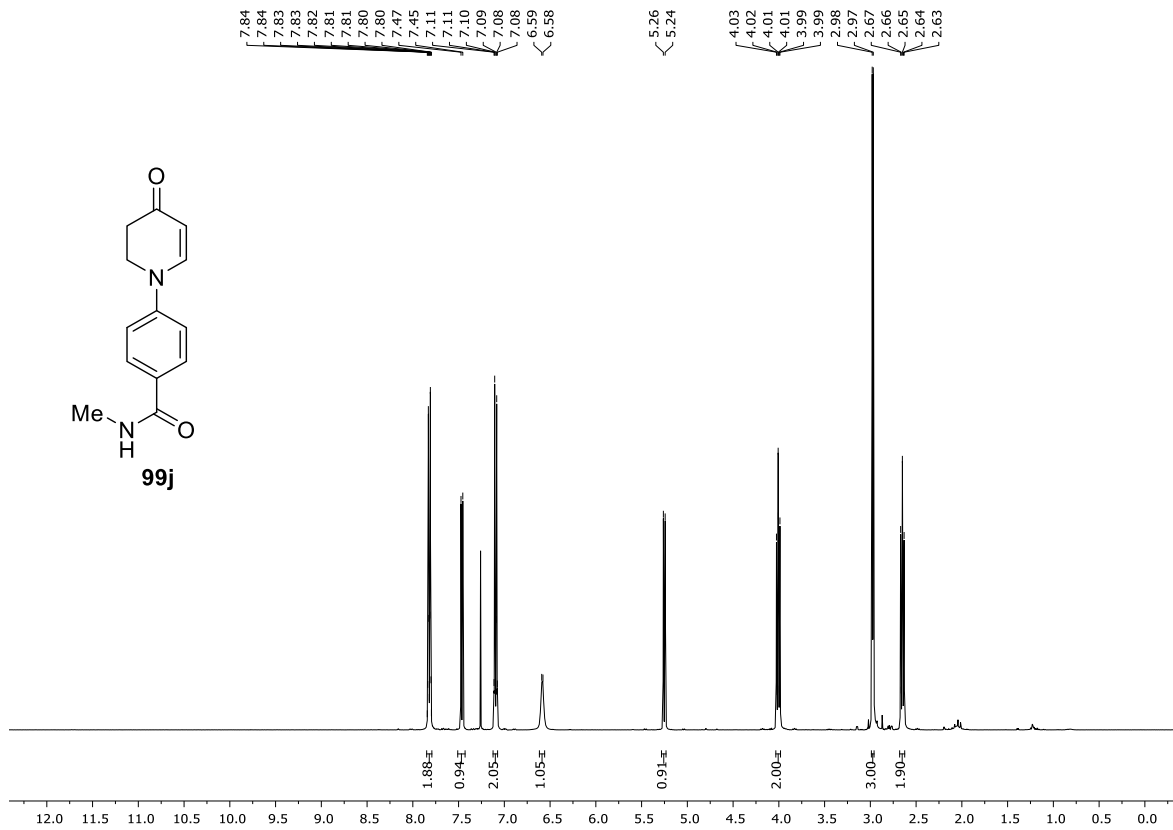


Abbildung 6.75: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **99j**.

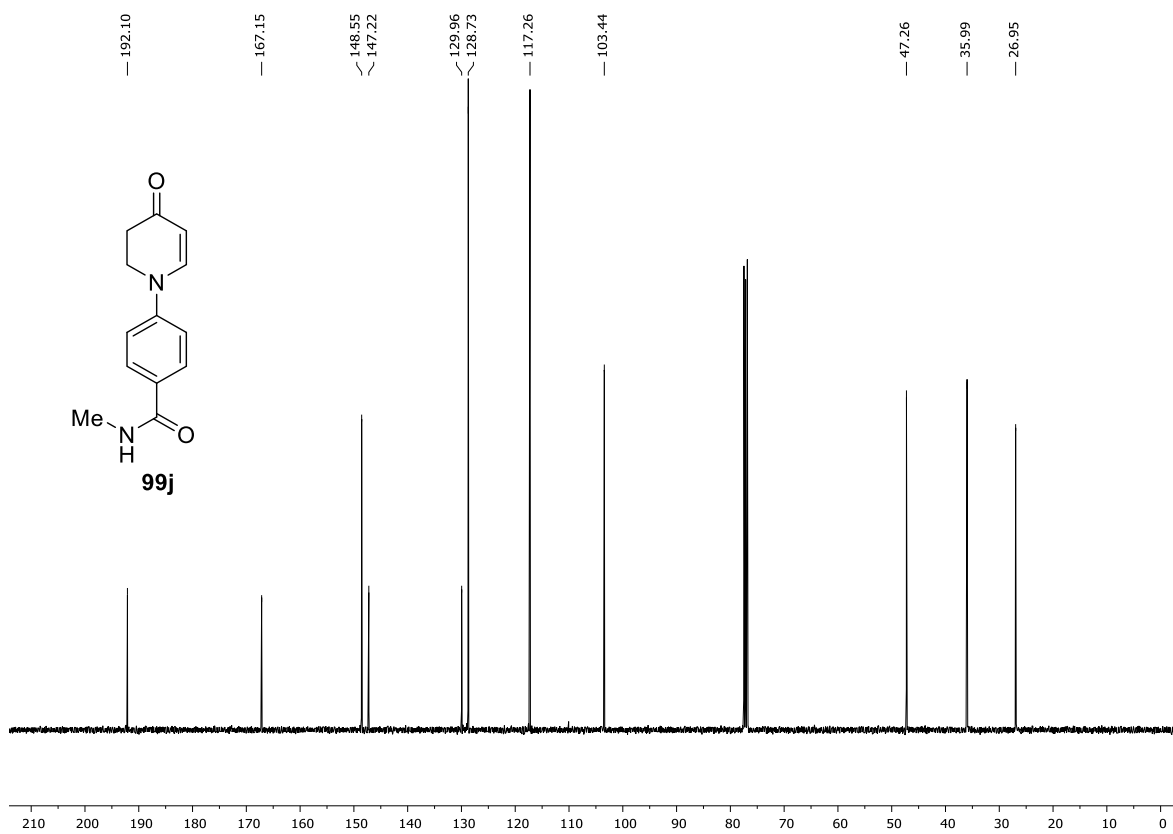


Abbildung 6.76: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **99j**.



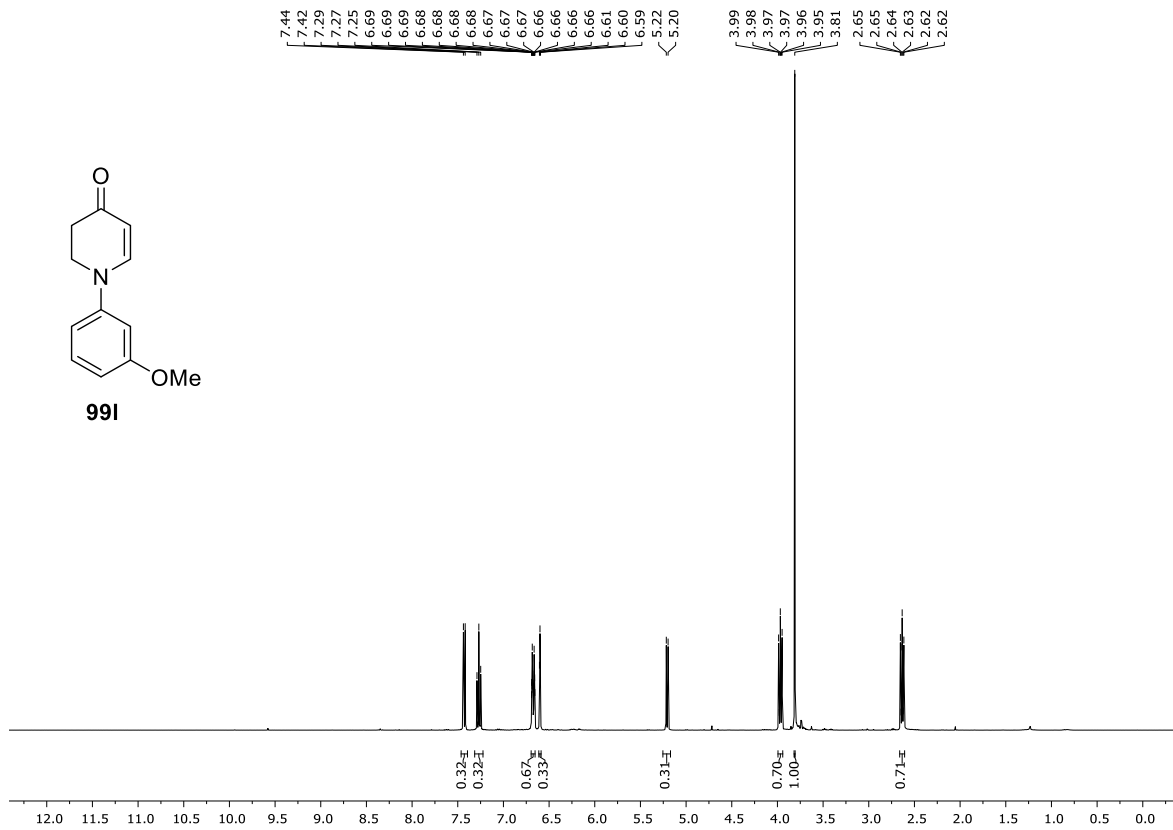


Abbildung 6.79:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung 99I.

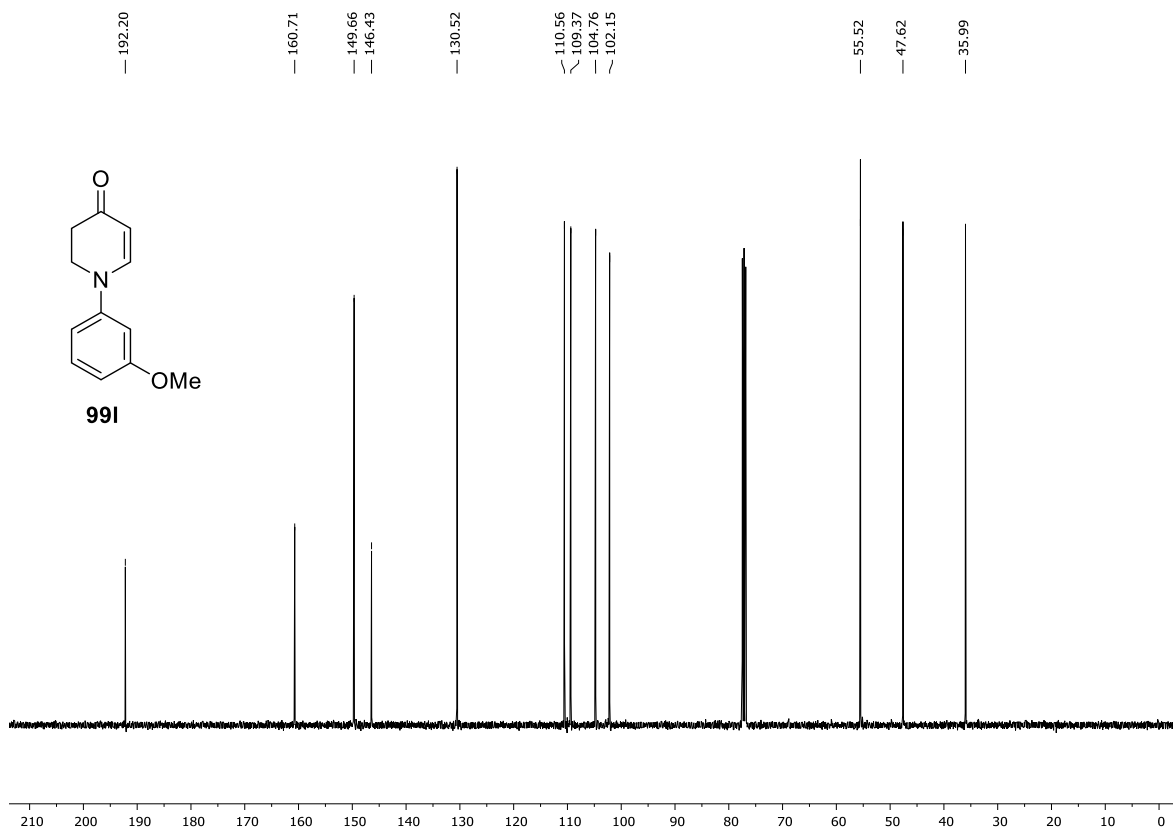


Abbildung 6.80:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung 99I.

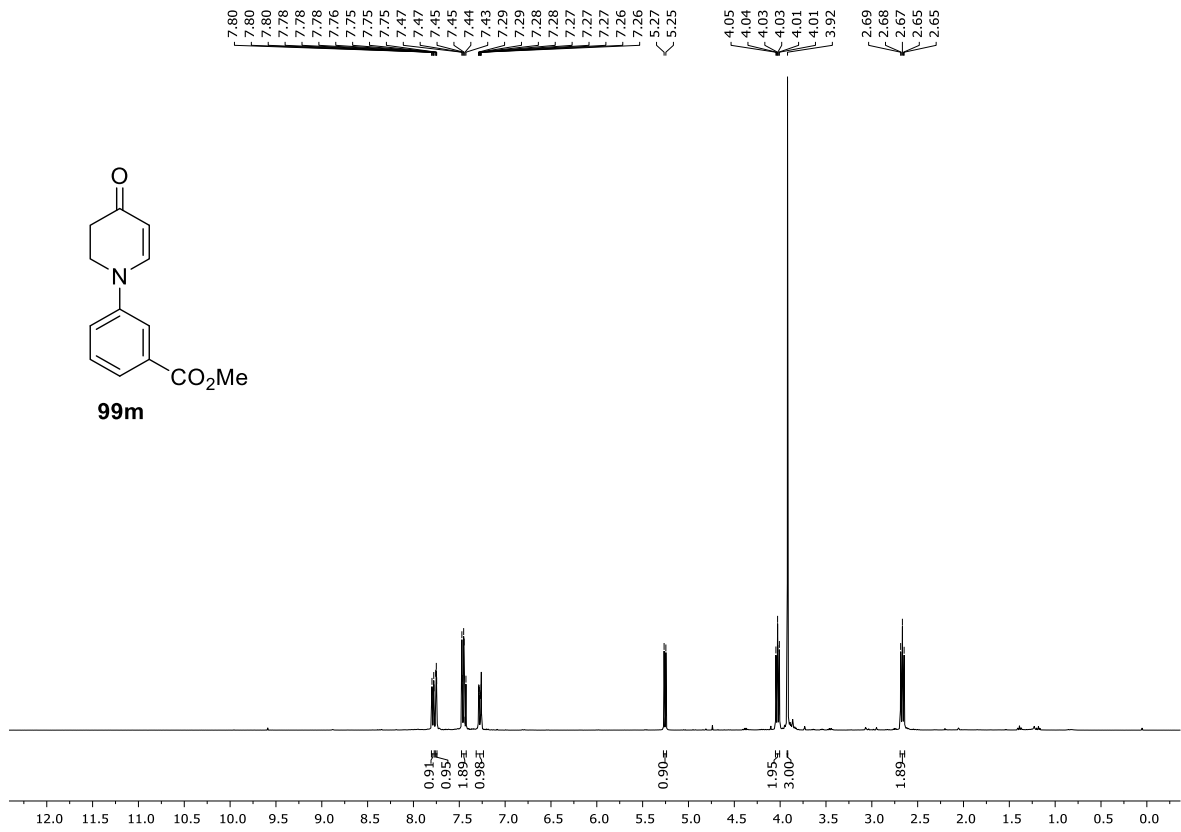


Abbildung 6.81:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung 99m.

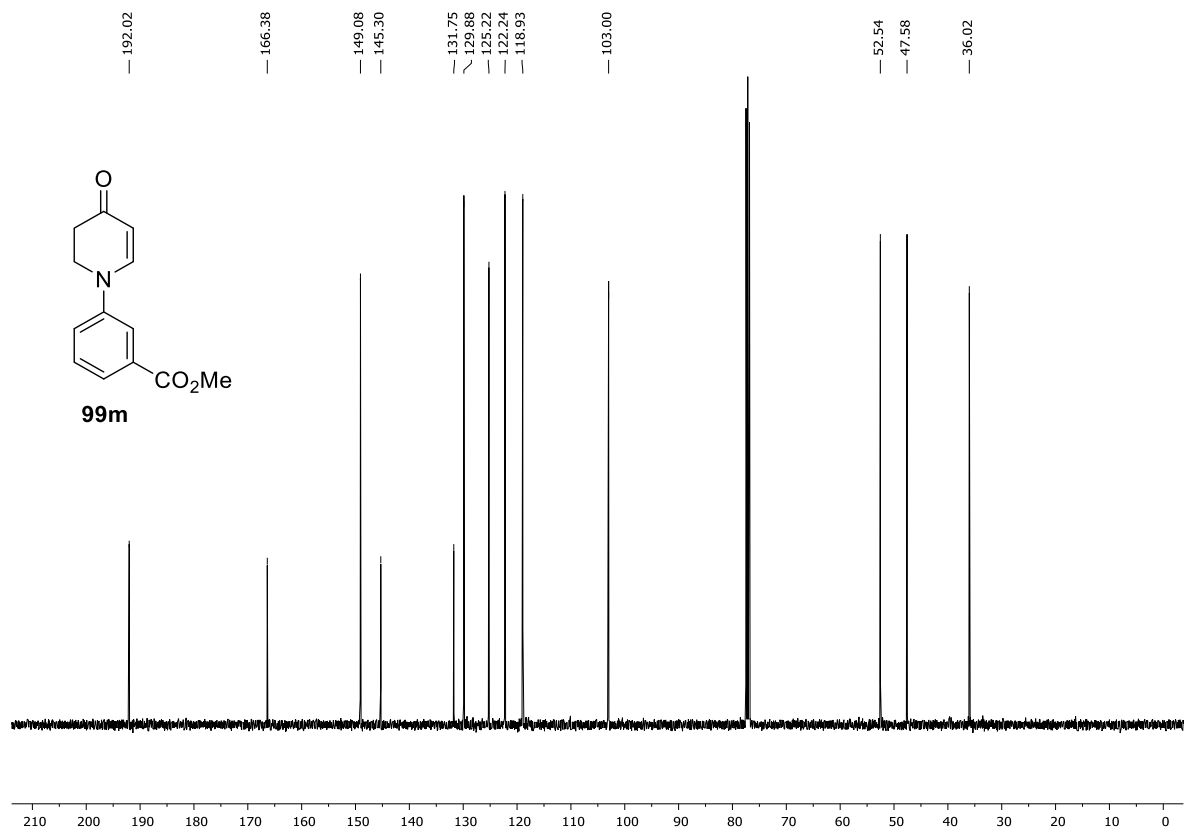


Abbildung 6.82:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung 99m.

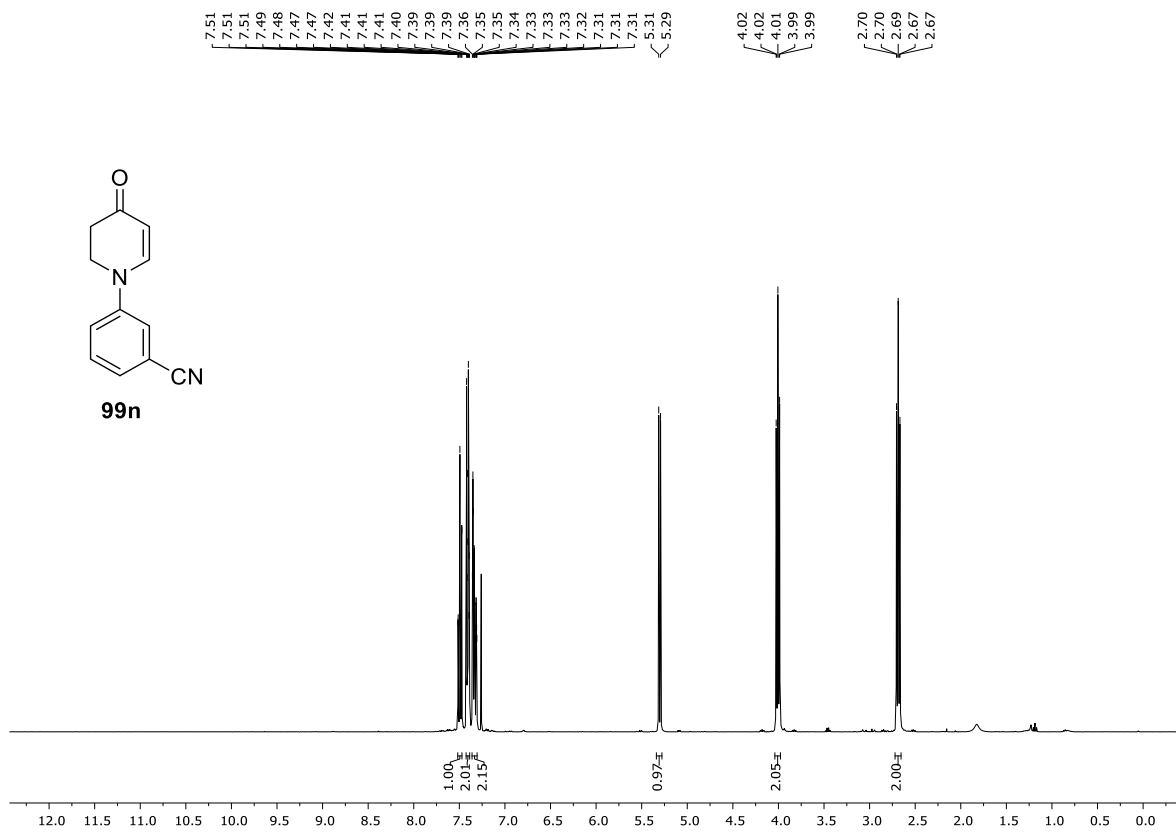


Abbildung 6.83: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 99n.

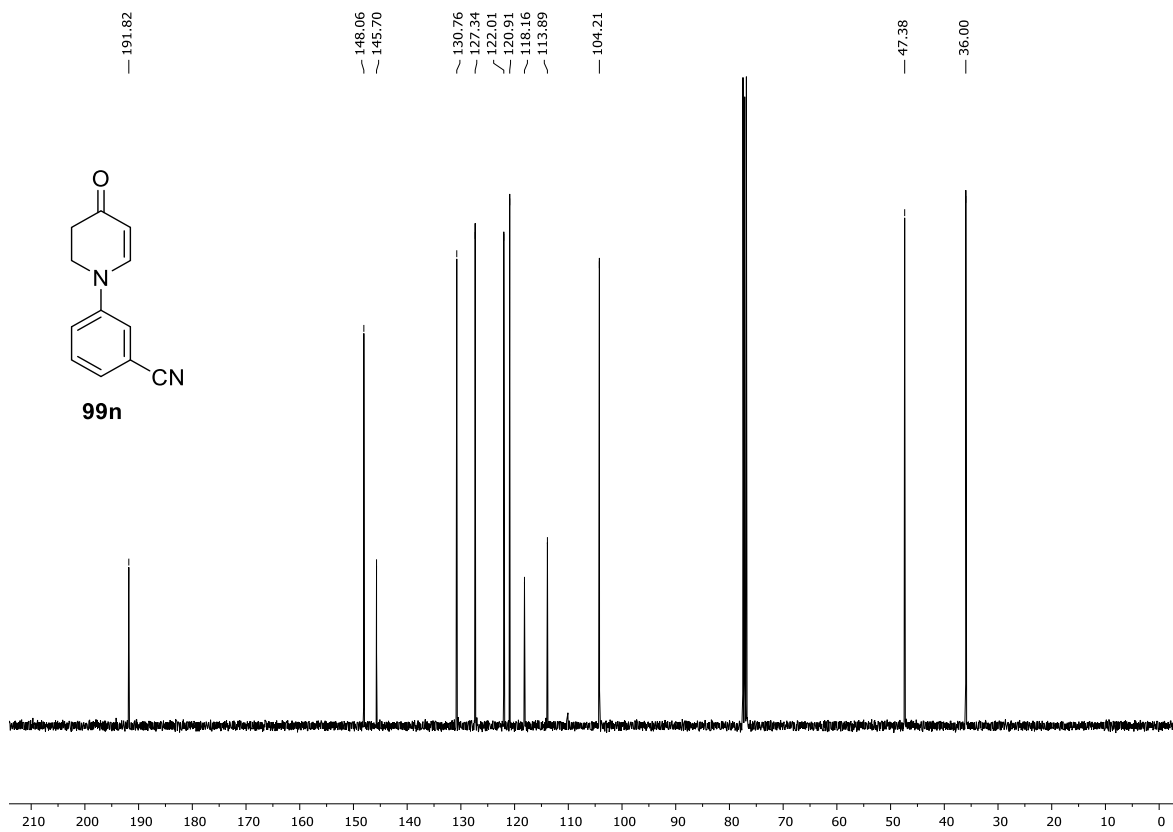


Abbildung 6.84: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 99n.



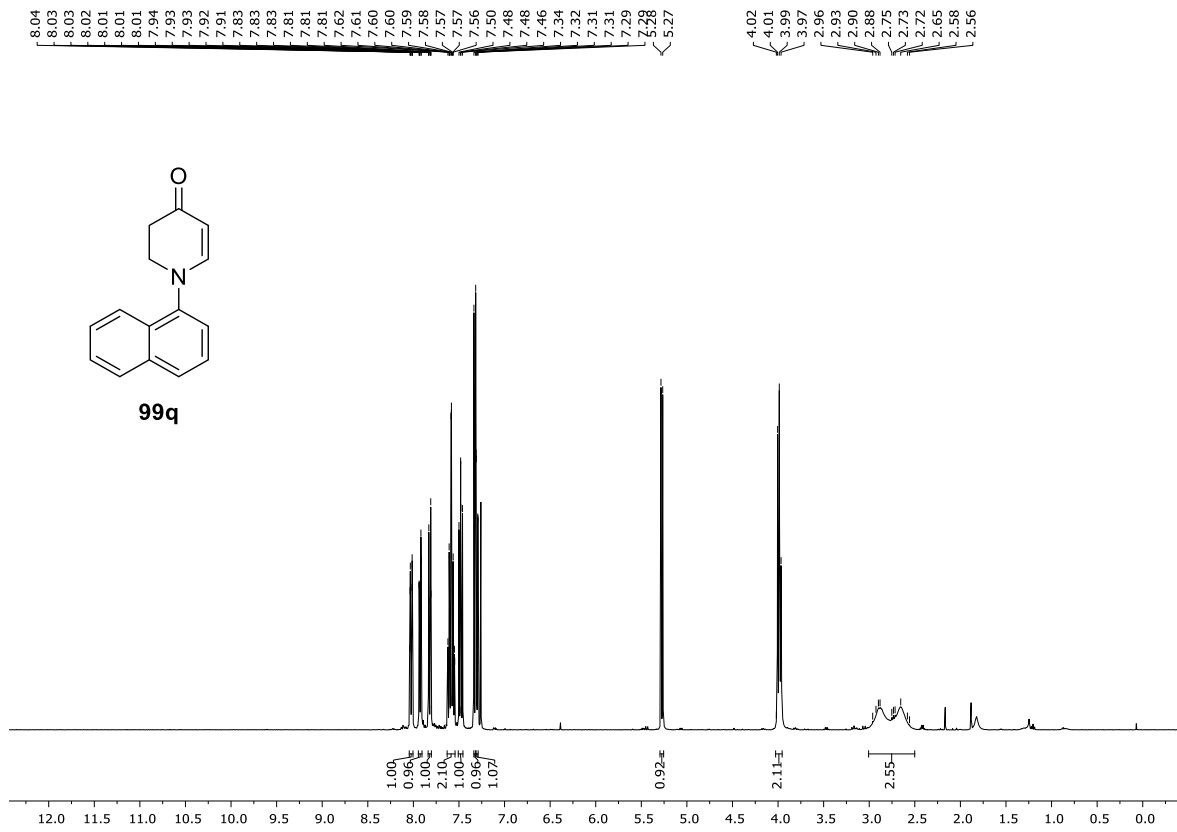


Abbildung 6.85: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **99q**.

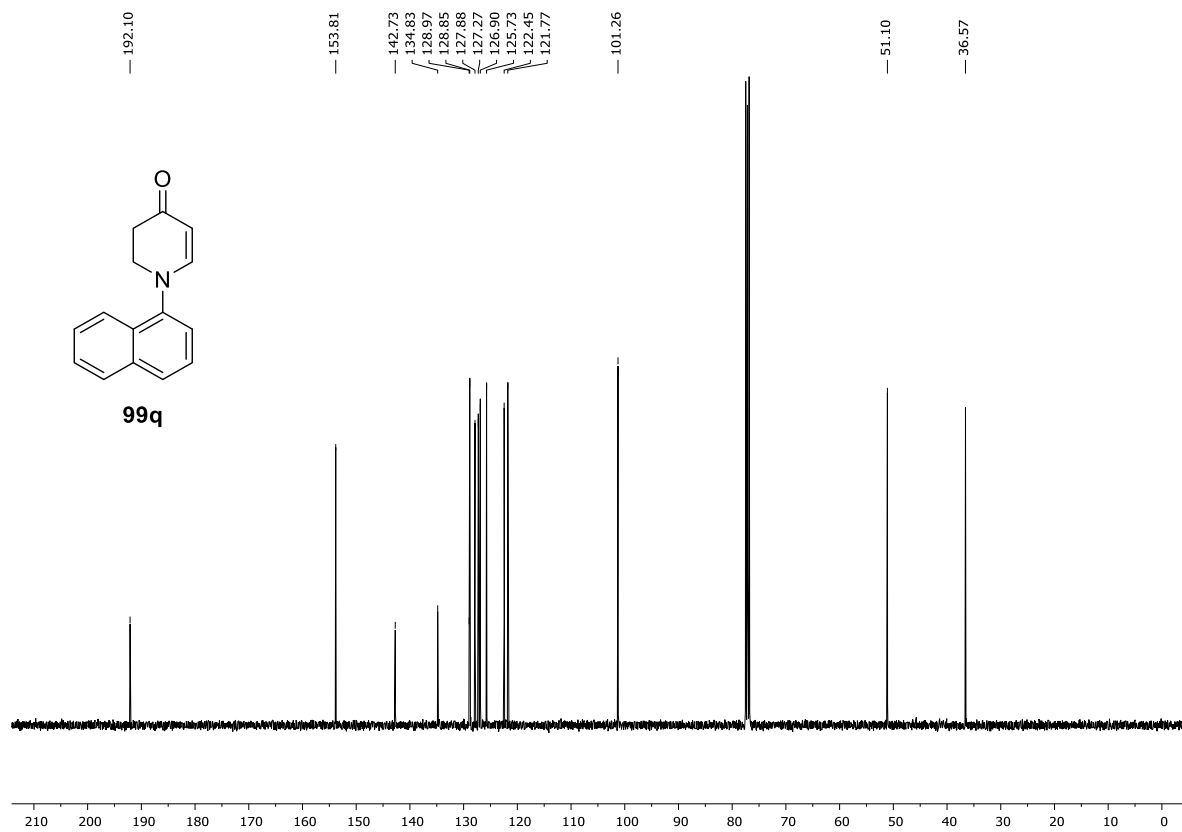


Abbildung 6.86: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **99q**.

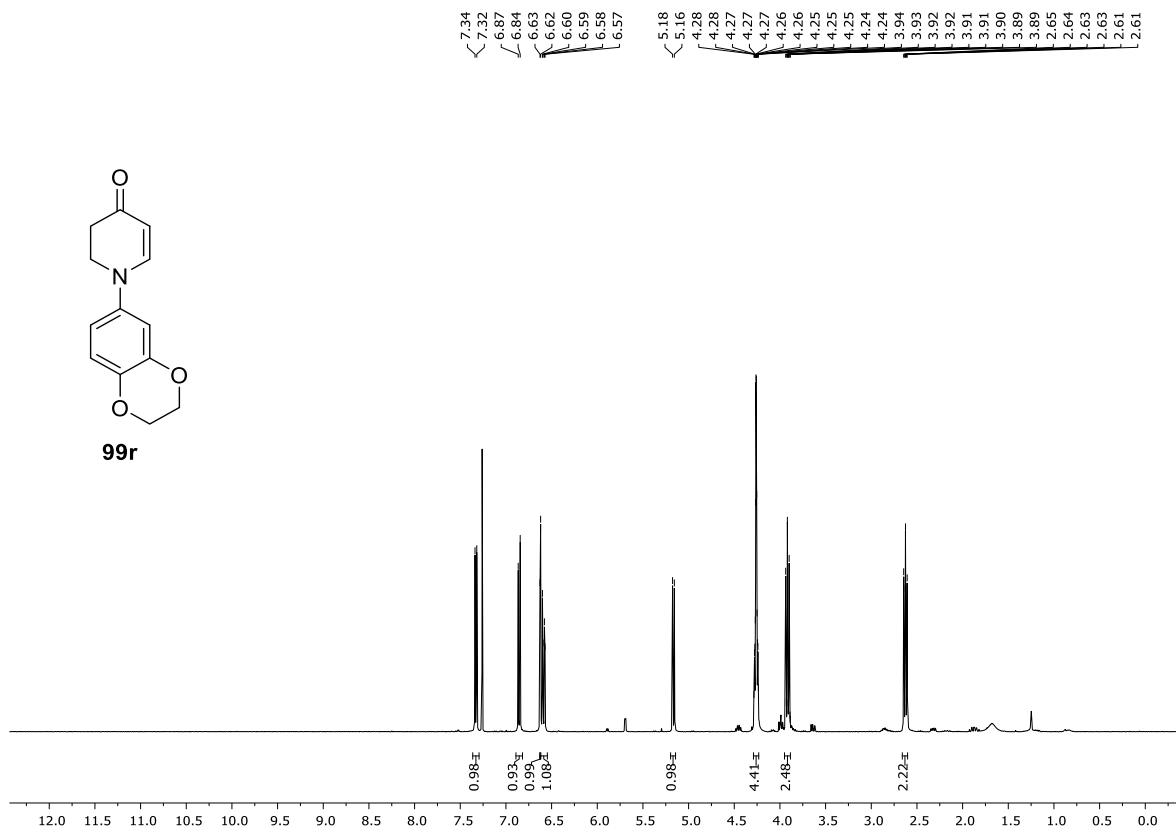


Abbildung 6.87:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung 99r.

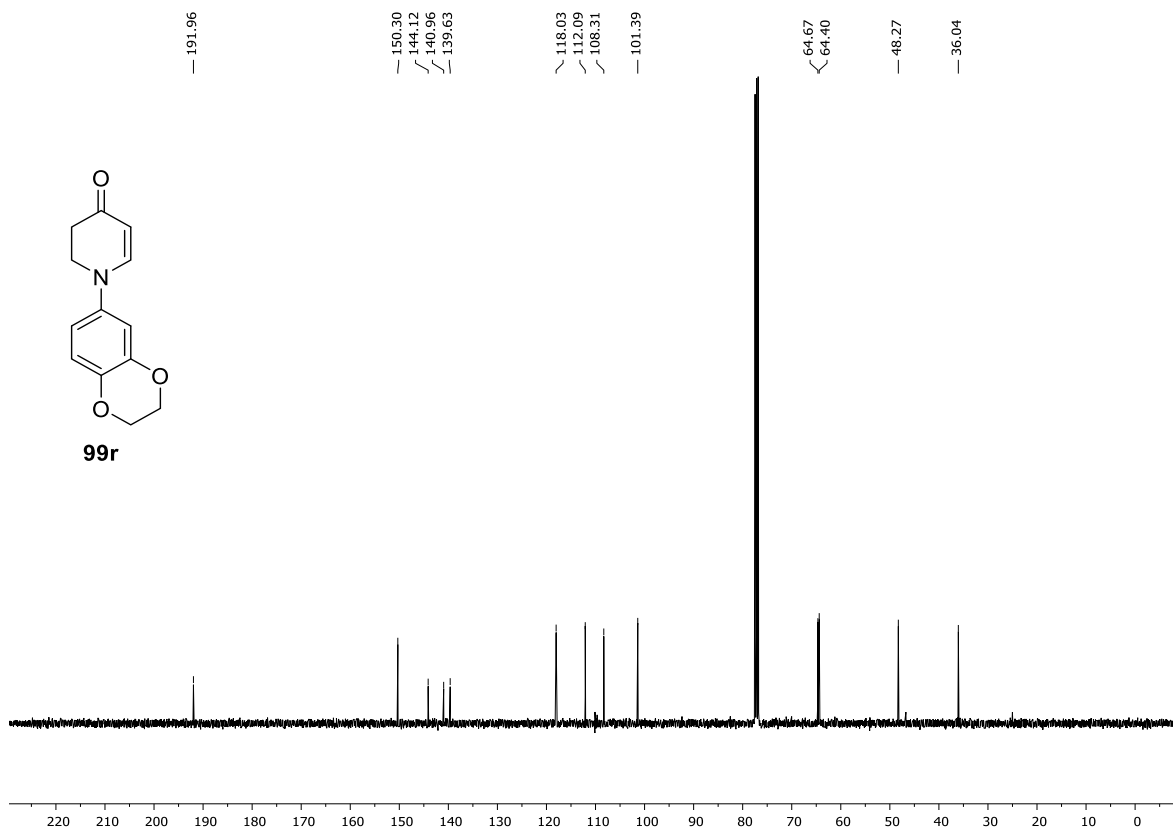


Abbildung 6.88:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung 99r.

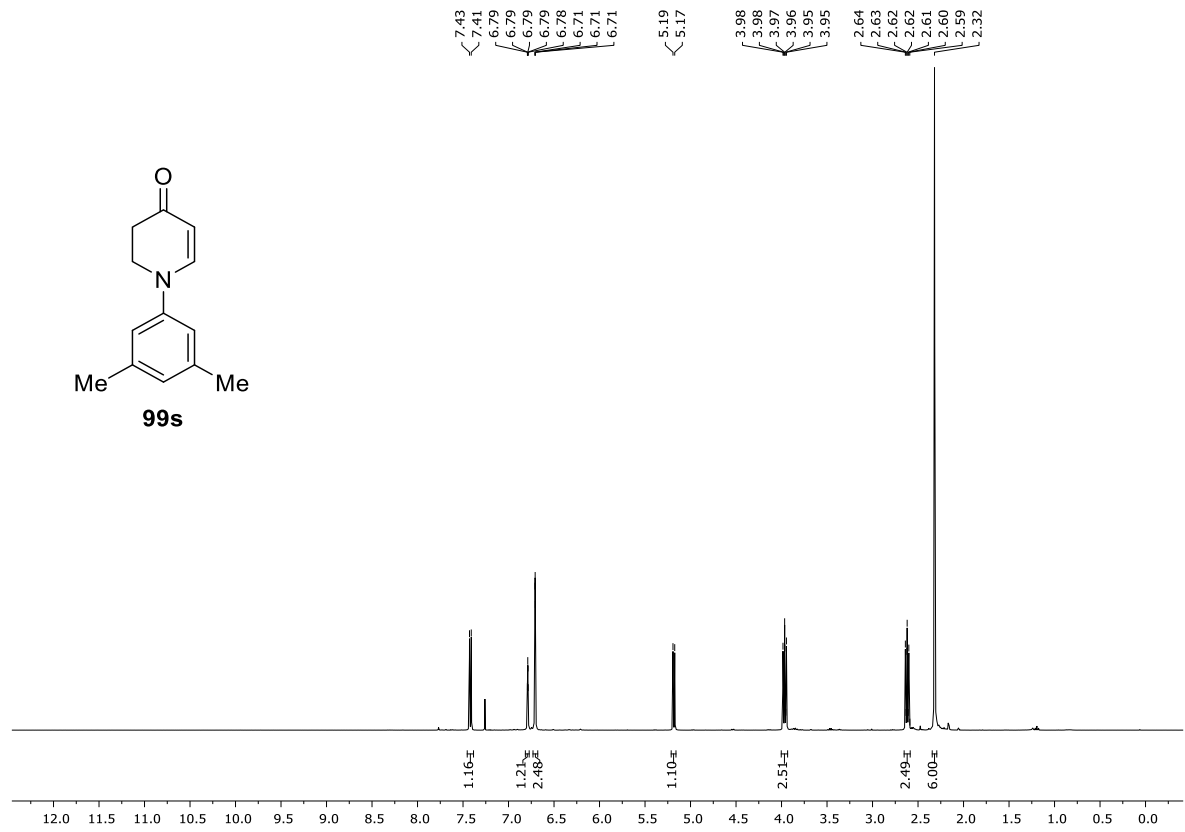


Abbildung 6.89: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **99s**.

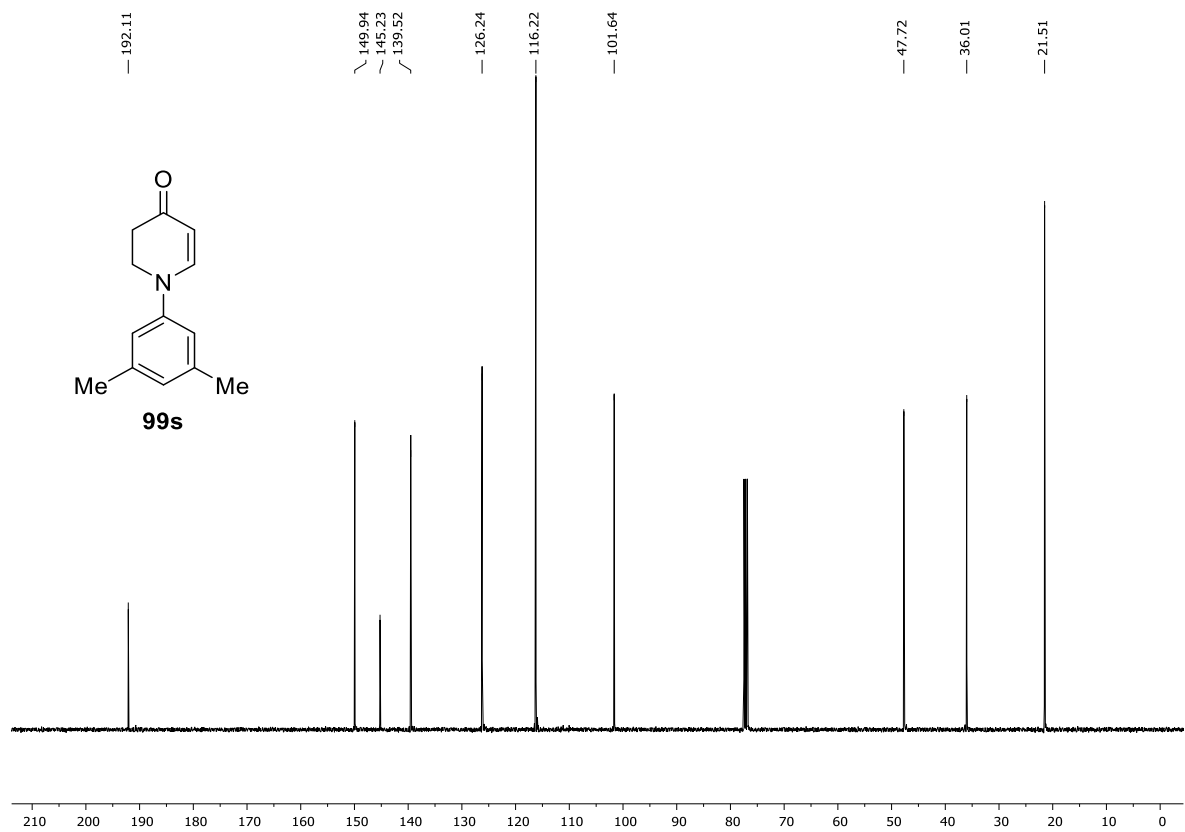


Abbildung 6.90: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **99s**.



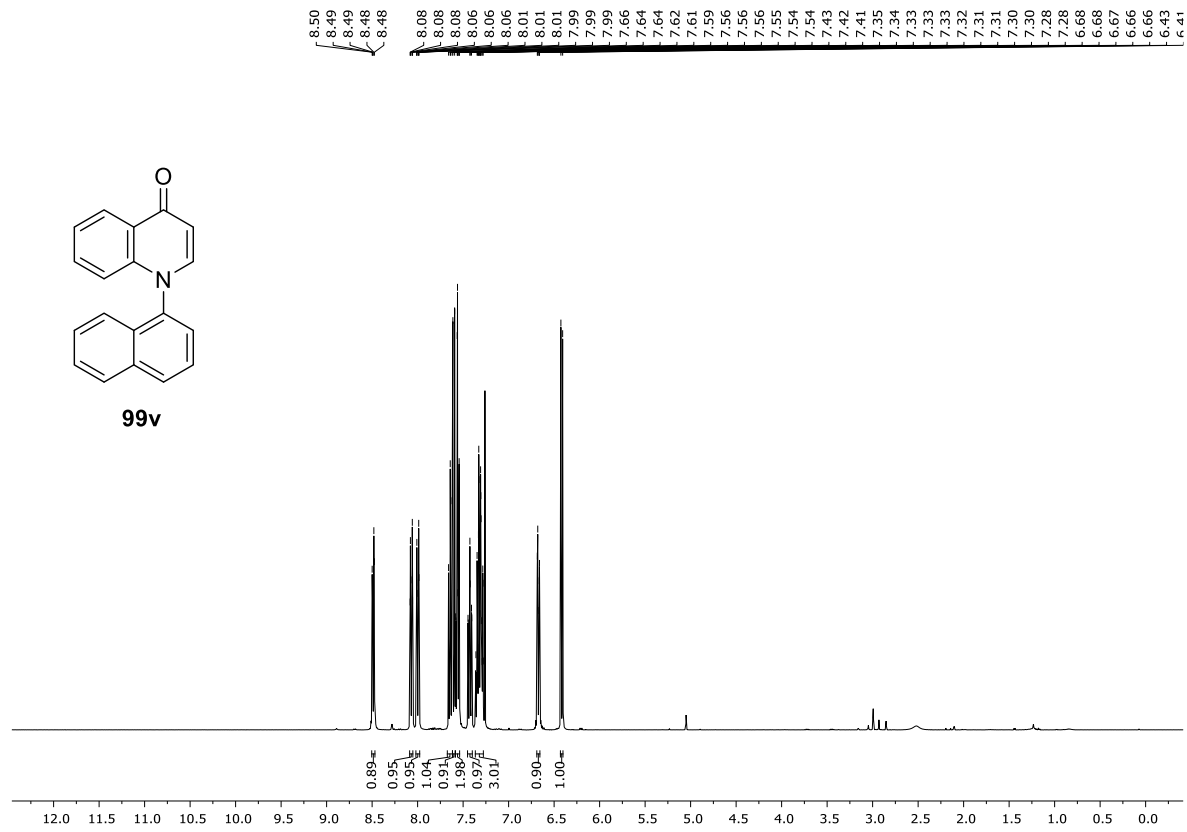


Abbildung 6.93: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 99v.

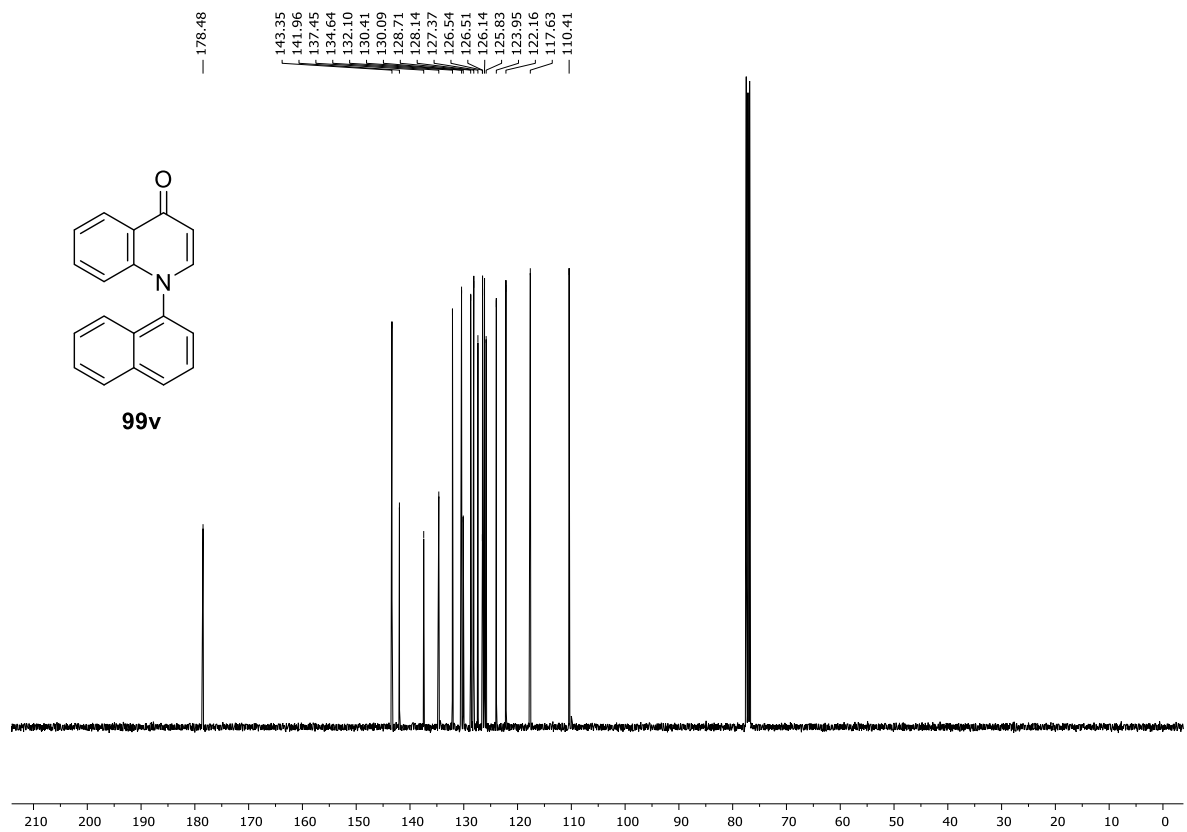


Abbildung 6.94: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 99v.

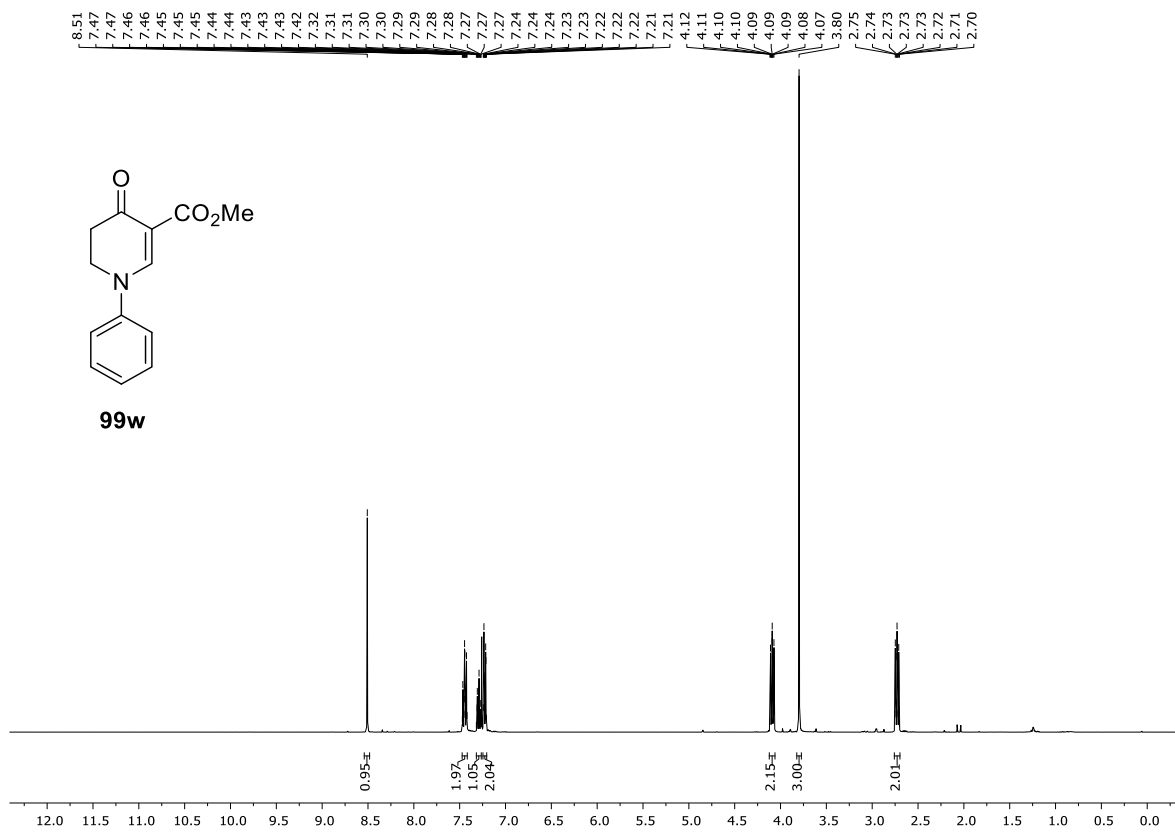


Abbildung 6.95: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **99w**.

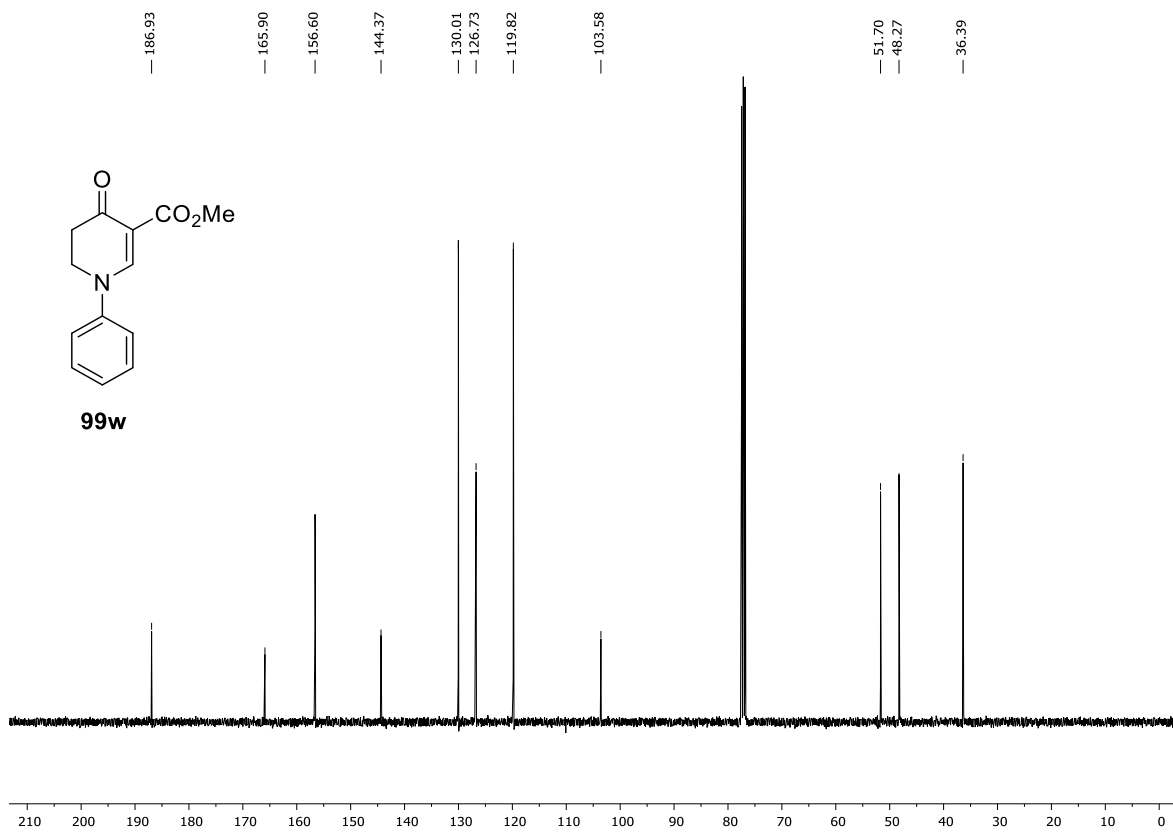


Abbildung 6.96: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **99w**.

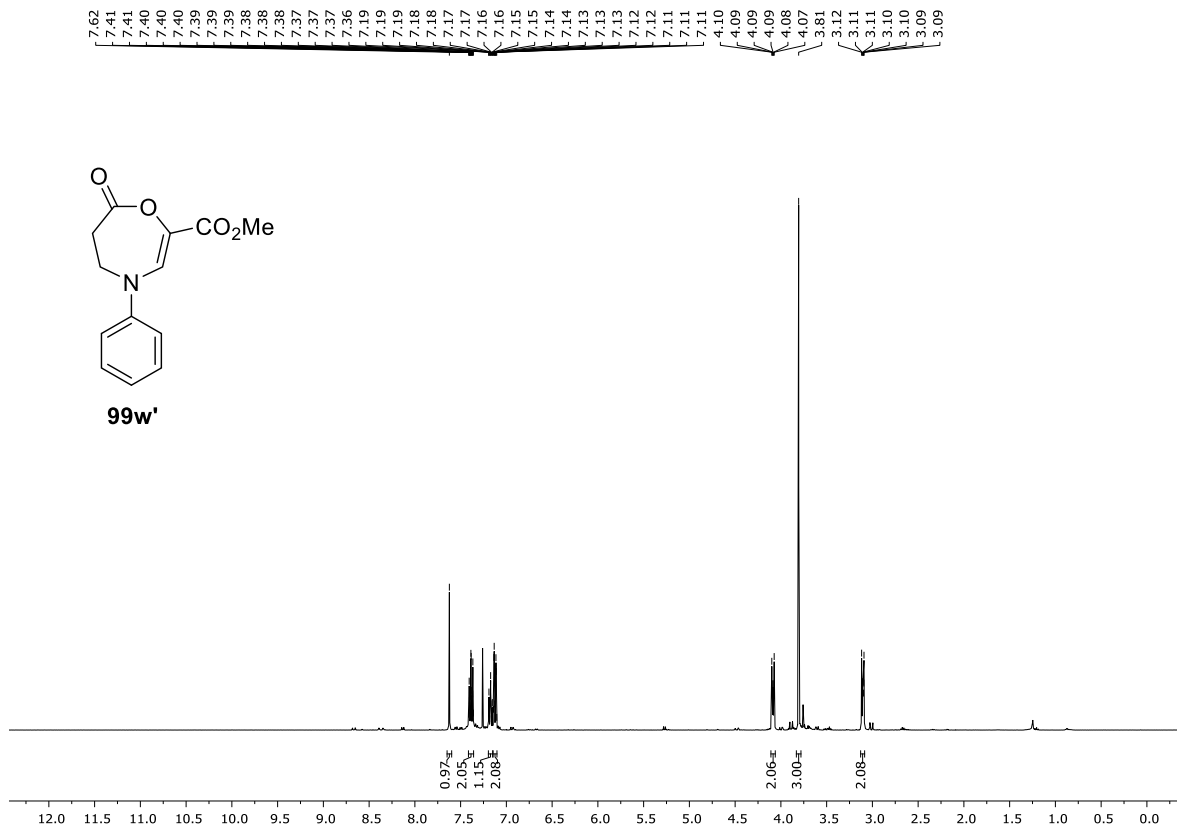


Abbildung 6.97:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **99w'**.

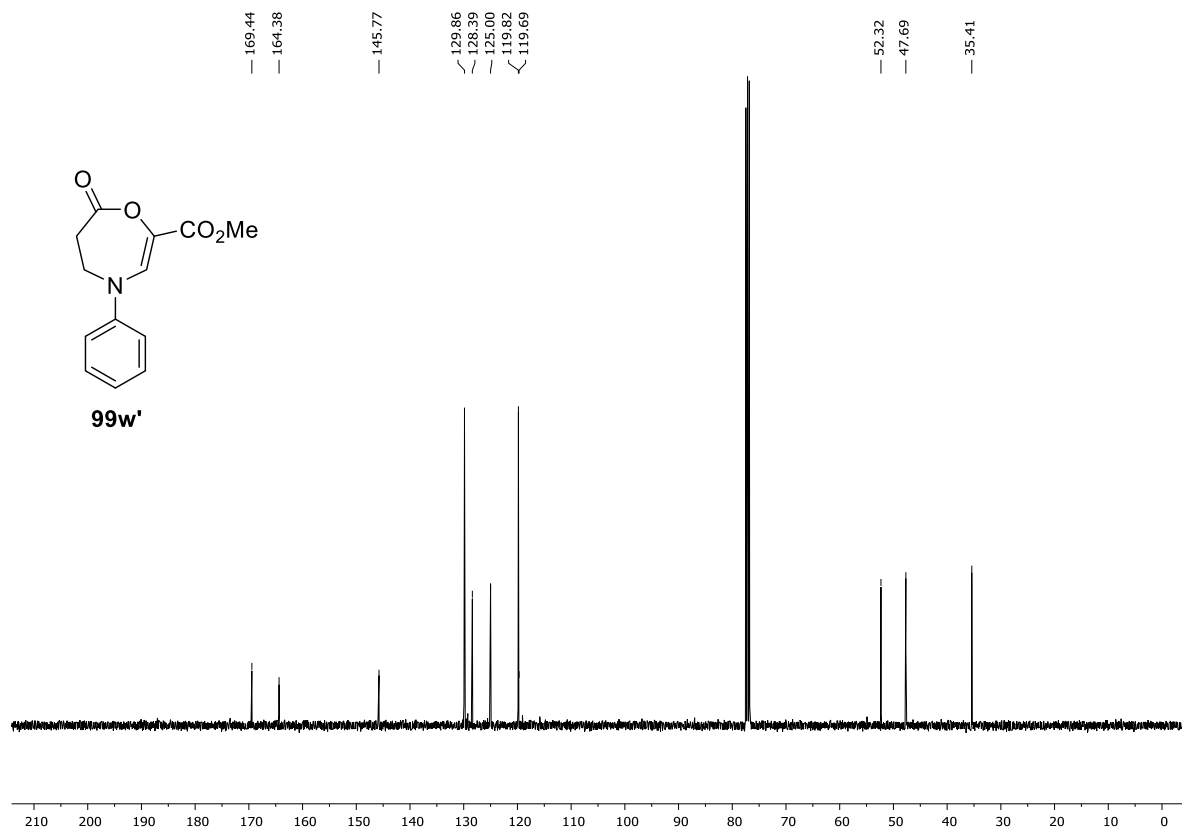


Abbildung 6.98:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **99w'**.

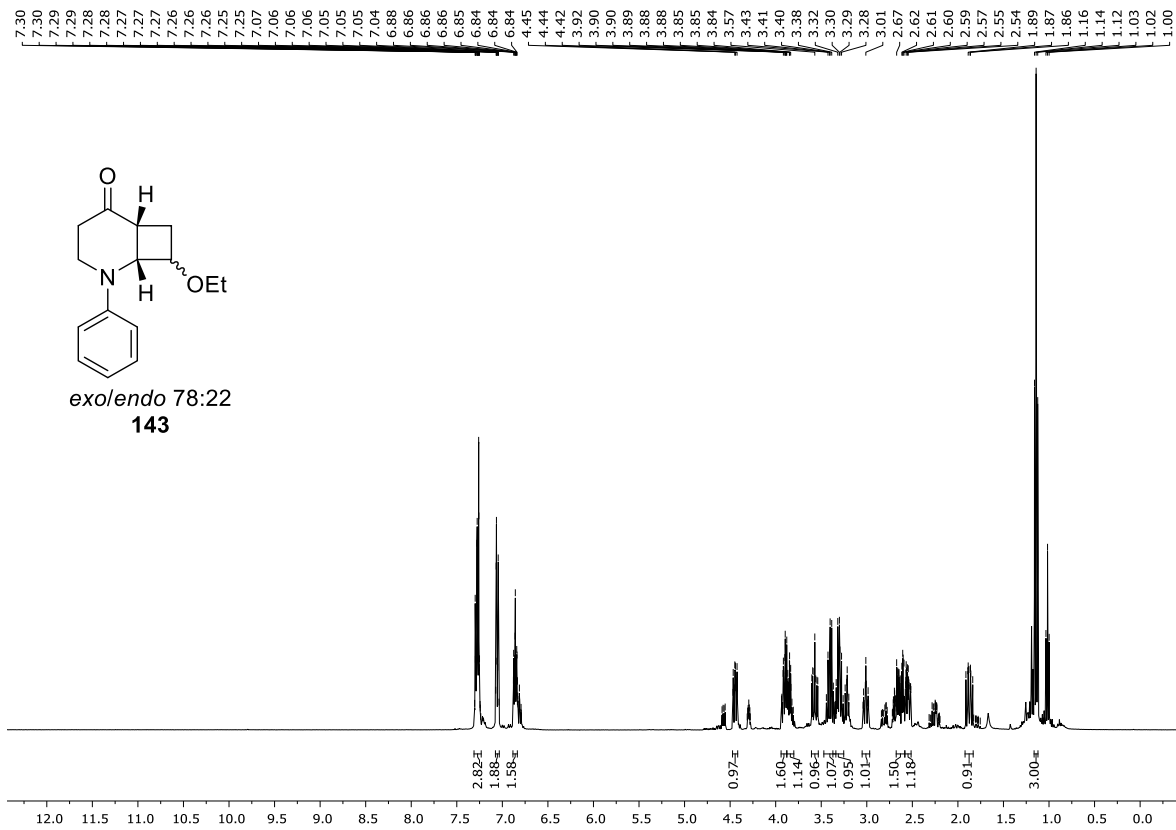


Abbildung 6.99: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **143**. Nur das *exo*-Isomer wurde integriert.

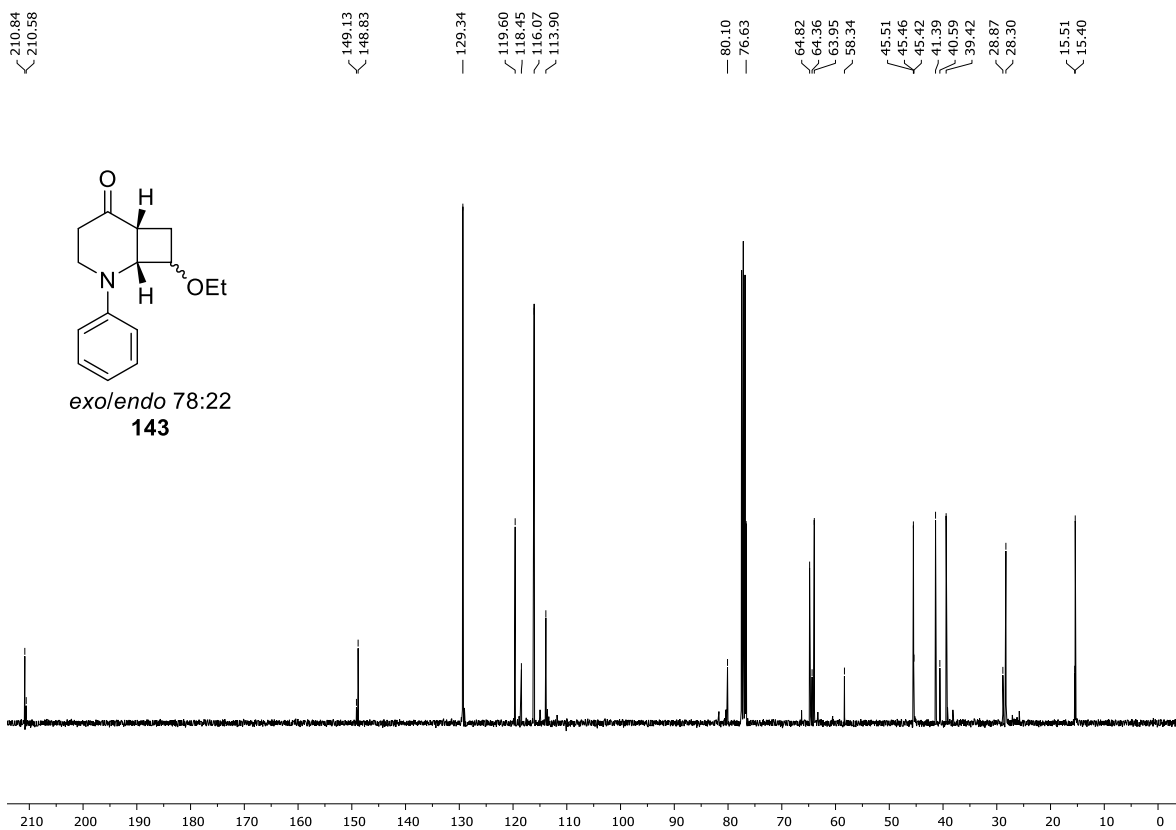


Abbildung 6.100: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **143**. *exo*- und *endo*-Isomer wurden markiert.





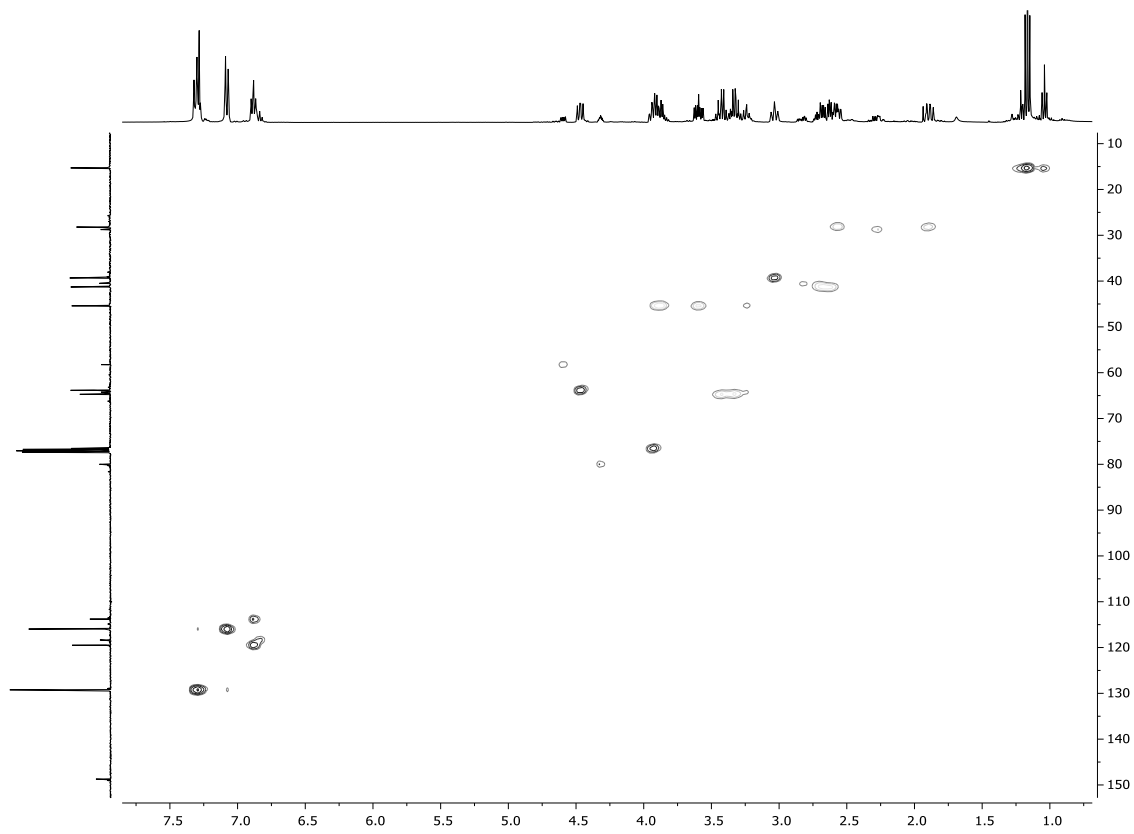


Abbildung 6.103:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **143**.

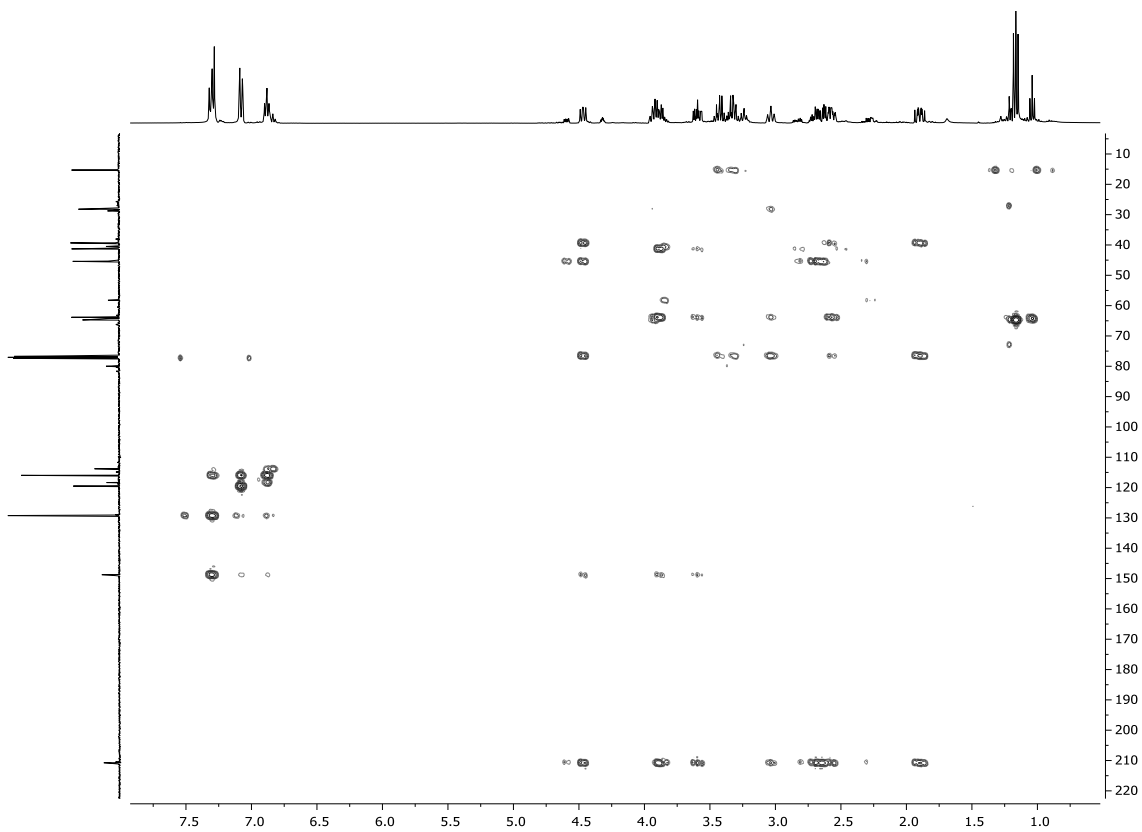


Abbildung 6.104:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **143**.

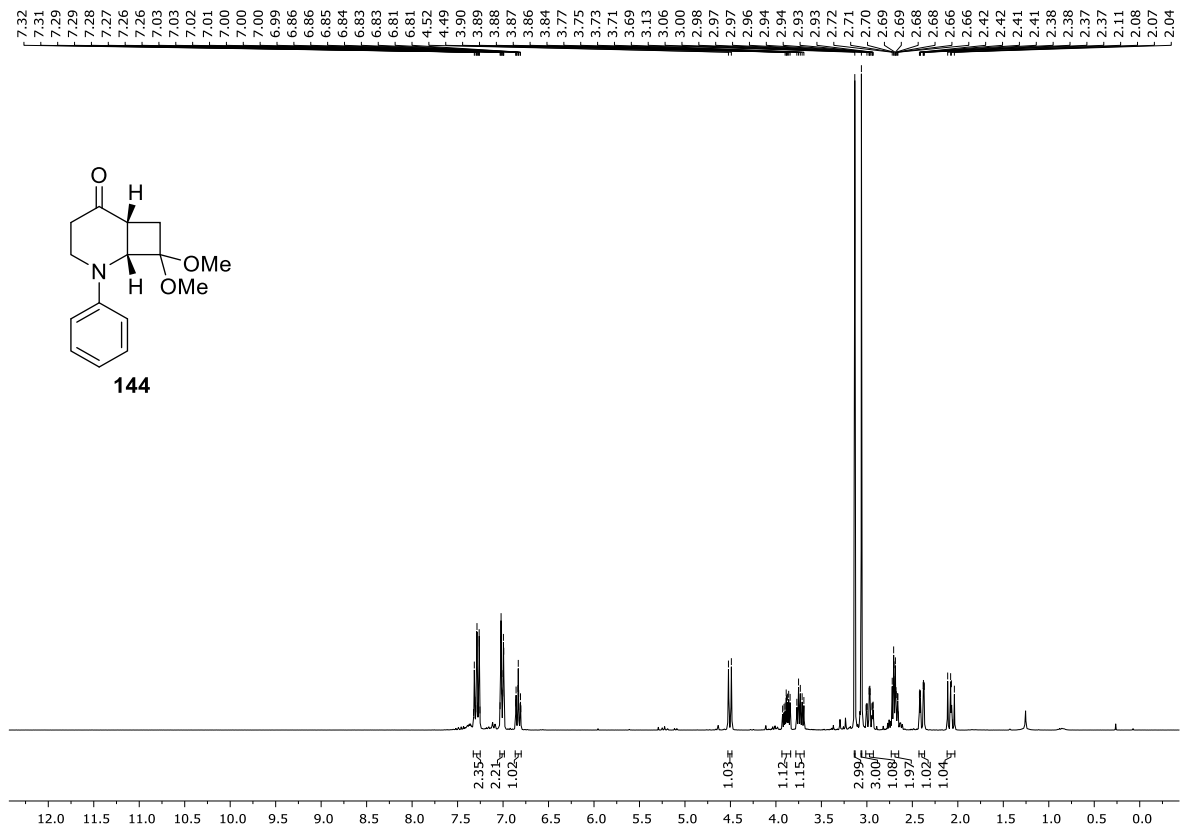


Abbildung 6.105: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **144**.

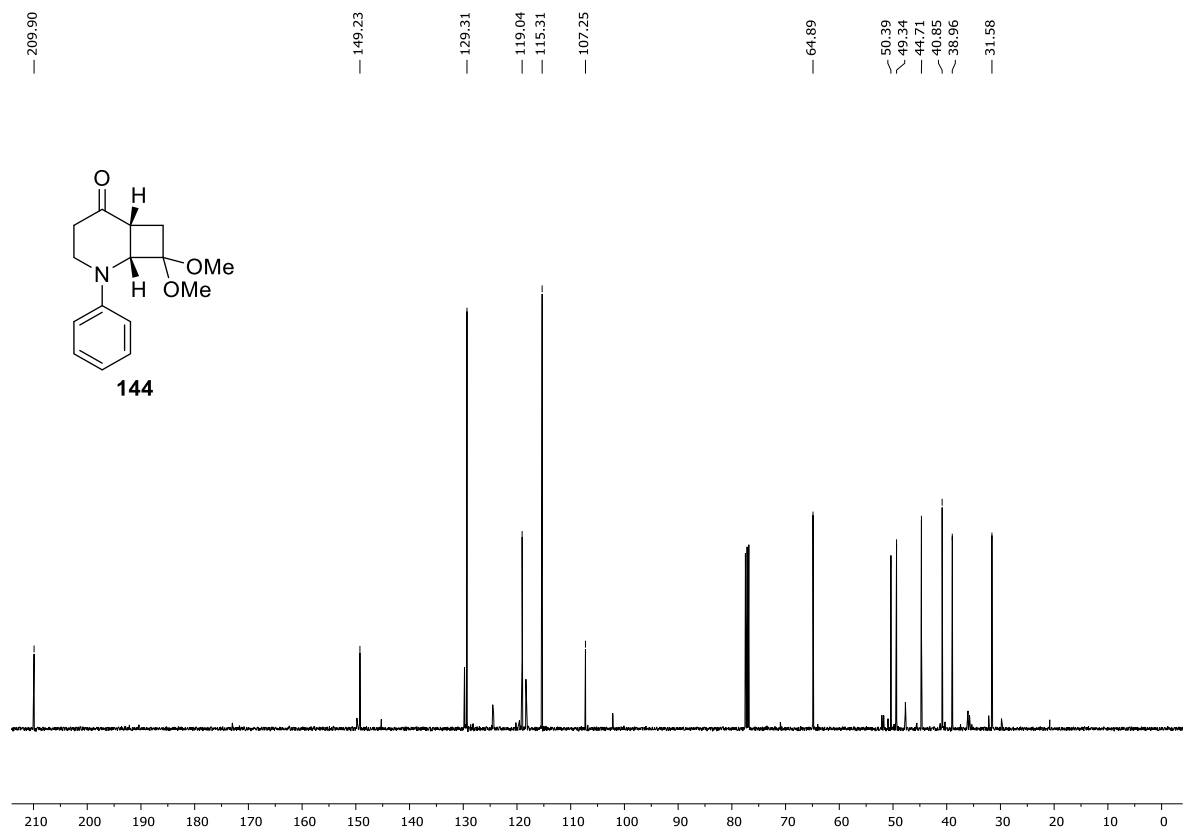


Abbildung 6.106: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **144**. Das Spektrum zeigt Spuren von Verbindung **99a**, zu der sich **144** im Laufe der Messung zersetzte (siehe Abschnitt 4.2.6).

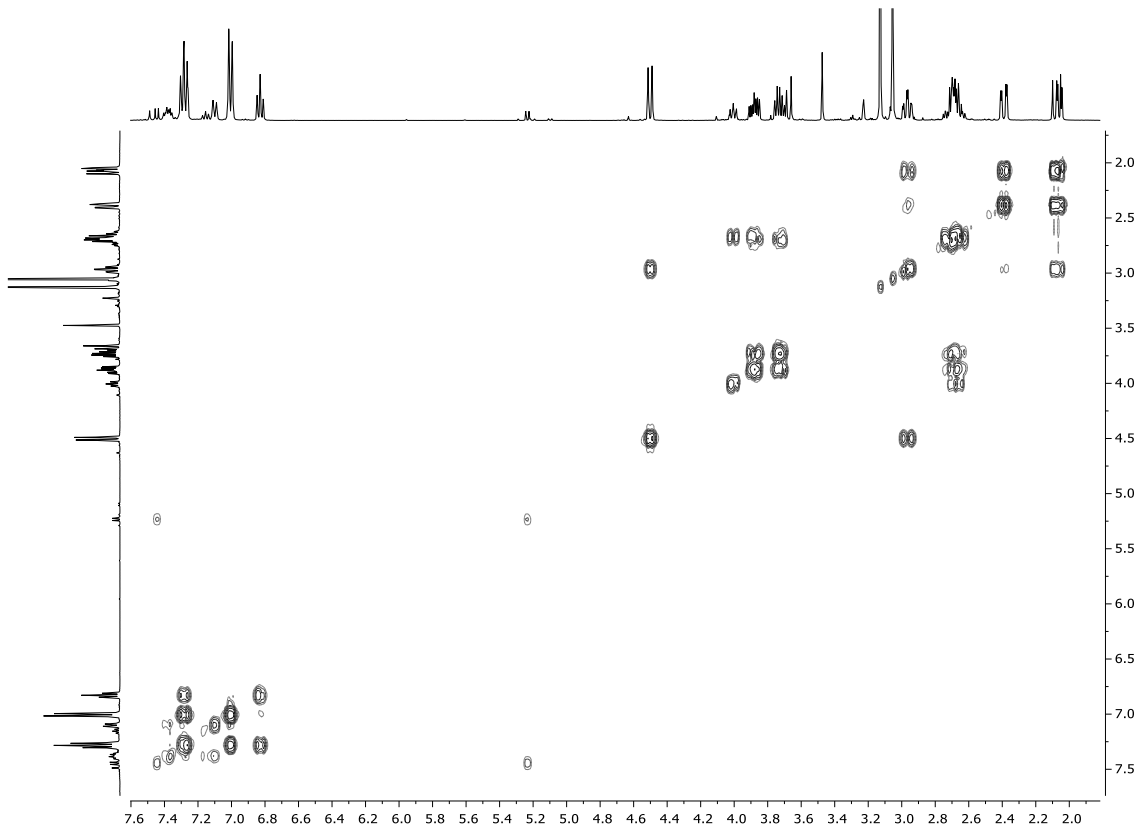


Abbildung 6.107:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **144**.

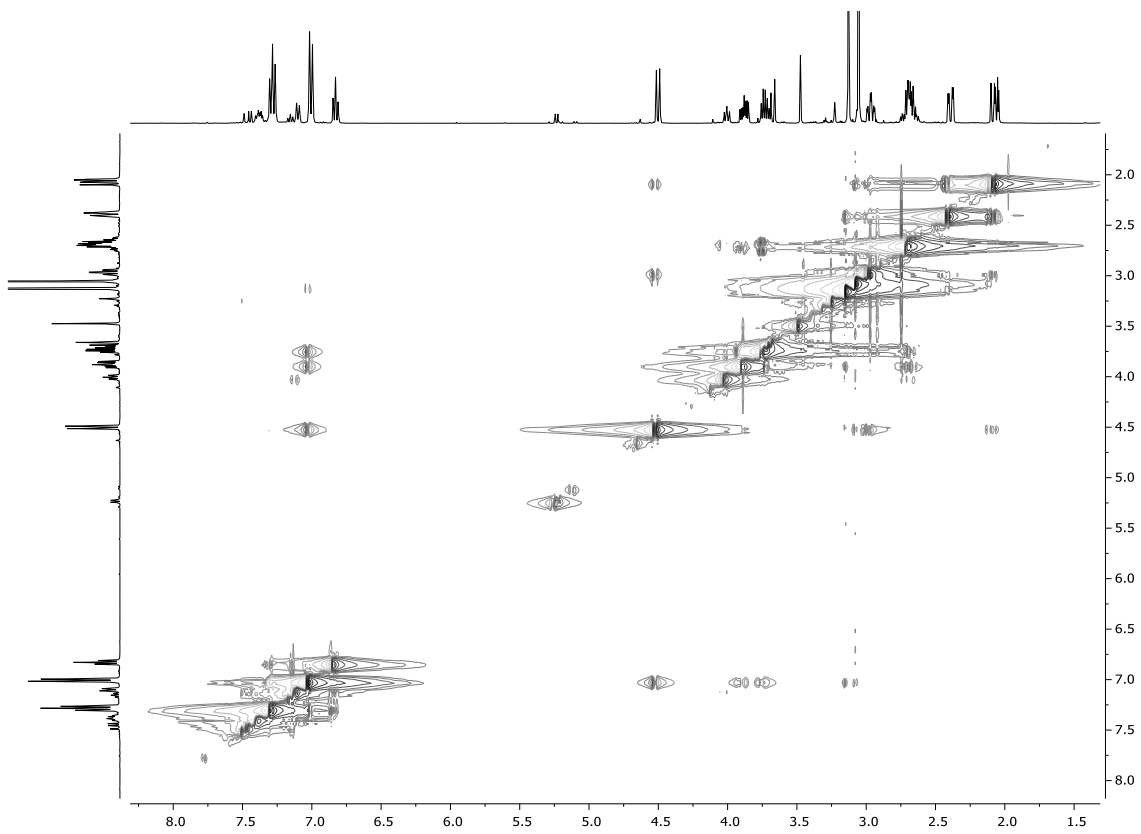


Abbildung 6.108:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **144**.

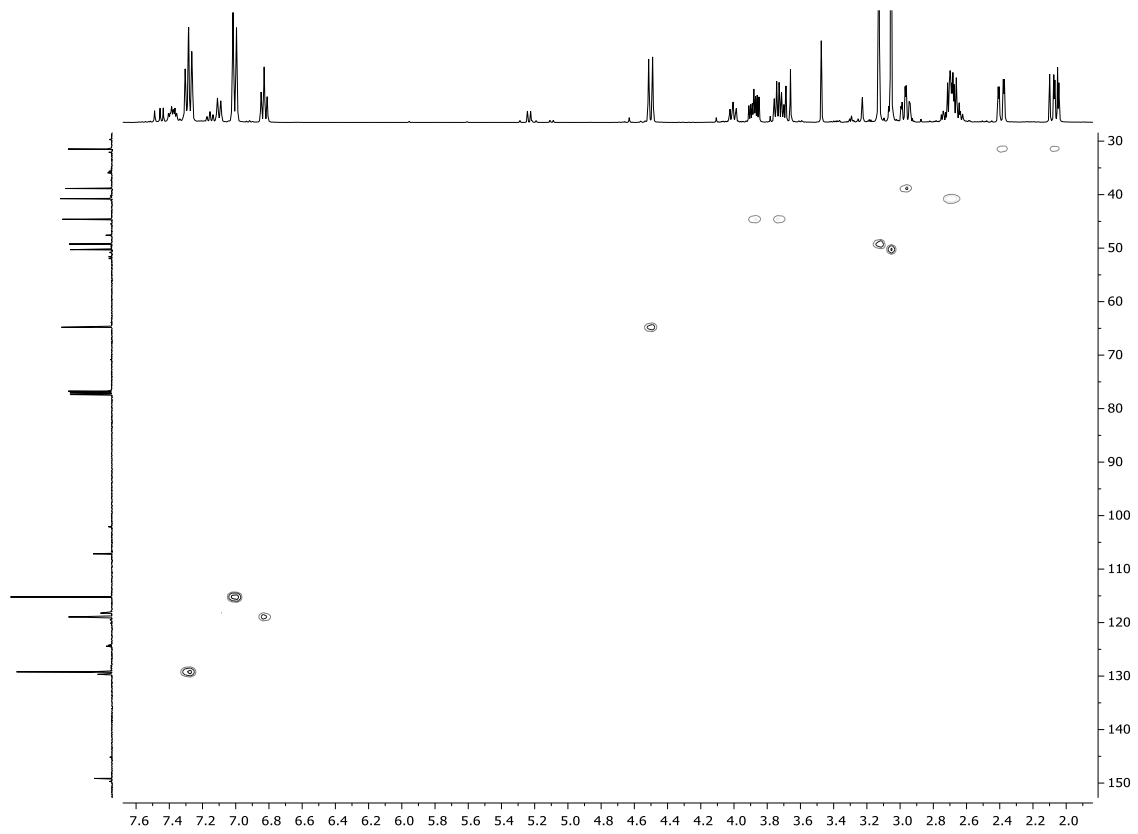


Abbildung 6.109:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **144**.

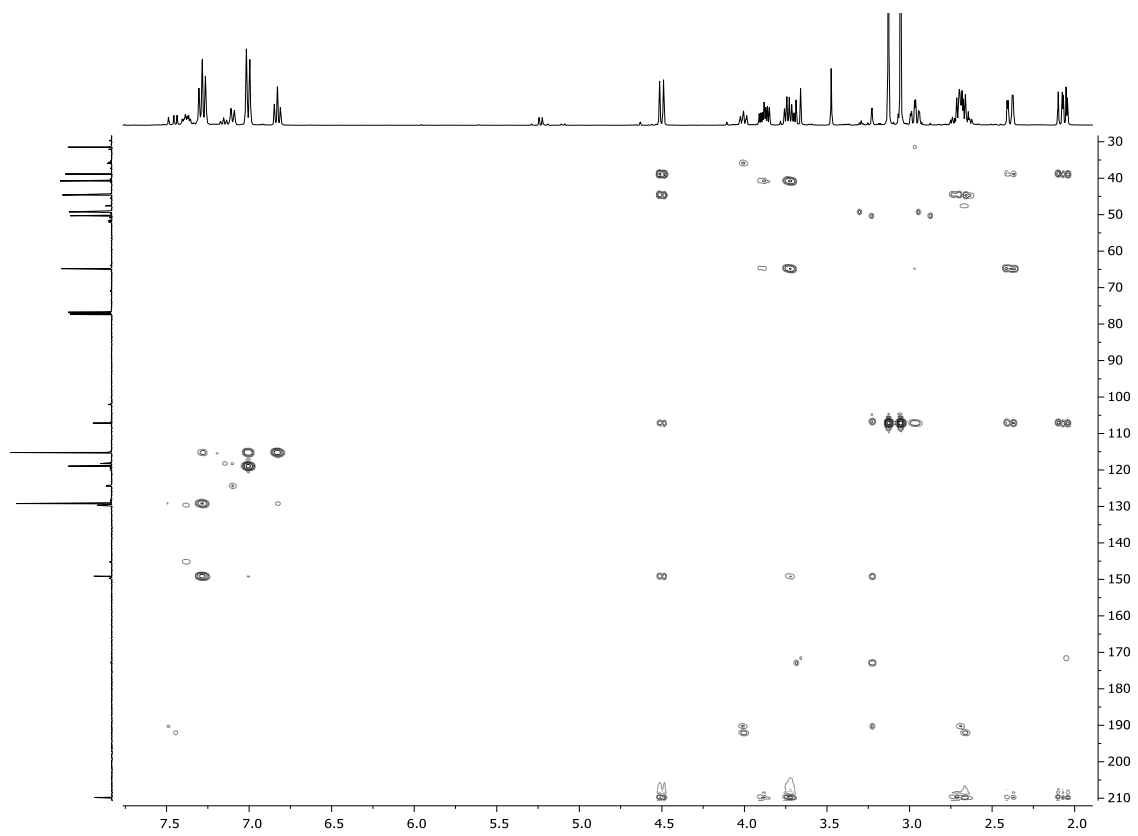


Abbildung 6.110:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **144**.

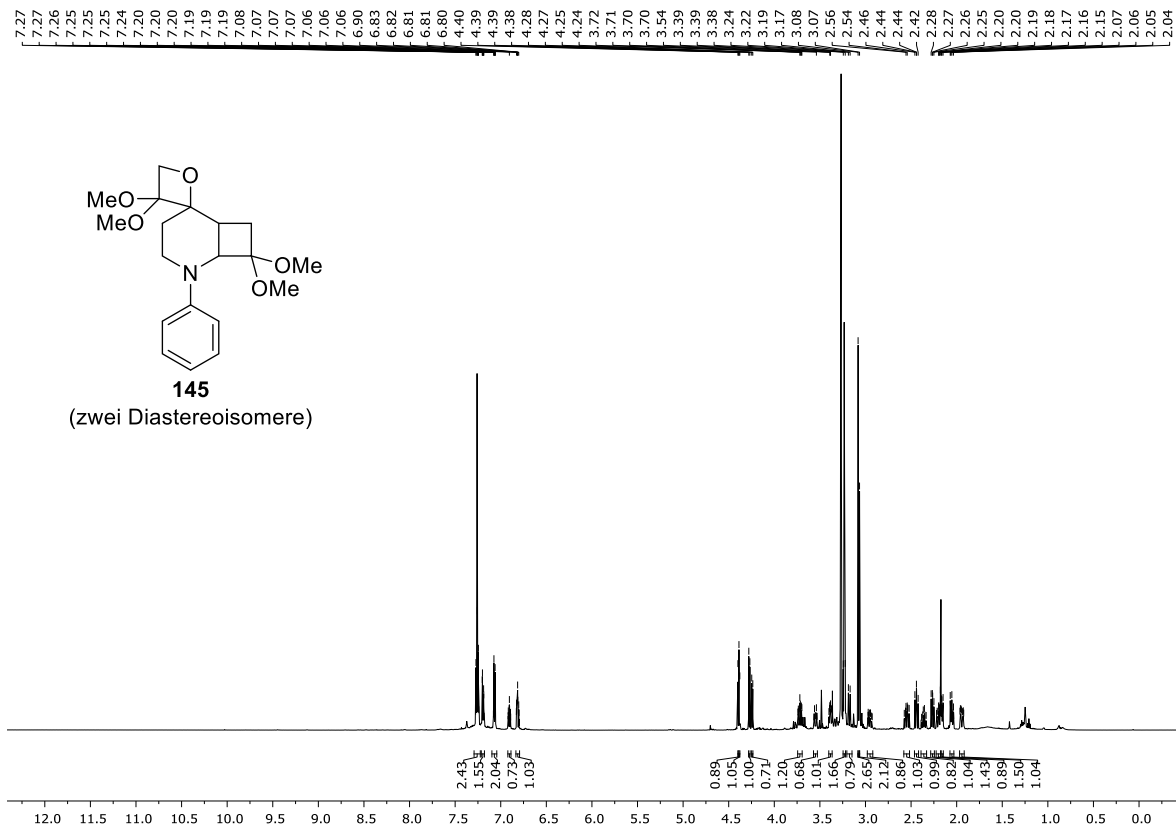


Abbildung 6.111: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **145**. Beide Diastereomere wurden integriert.

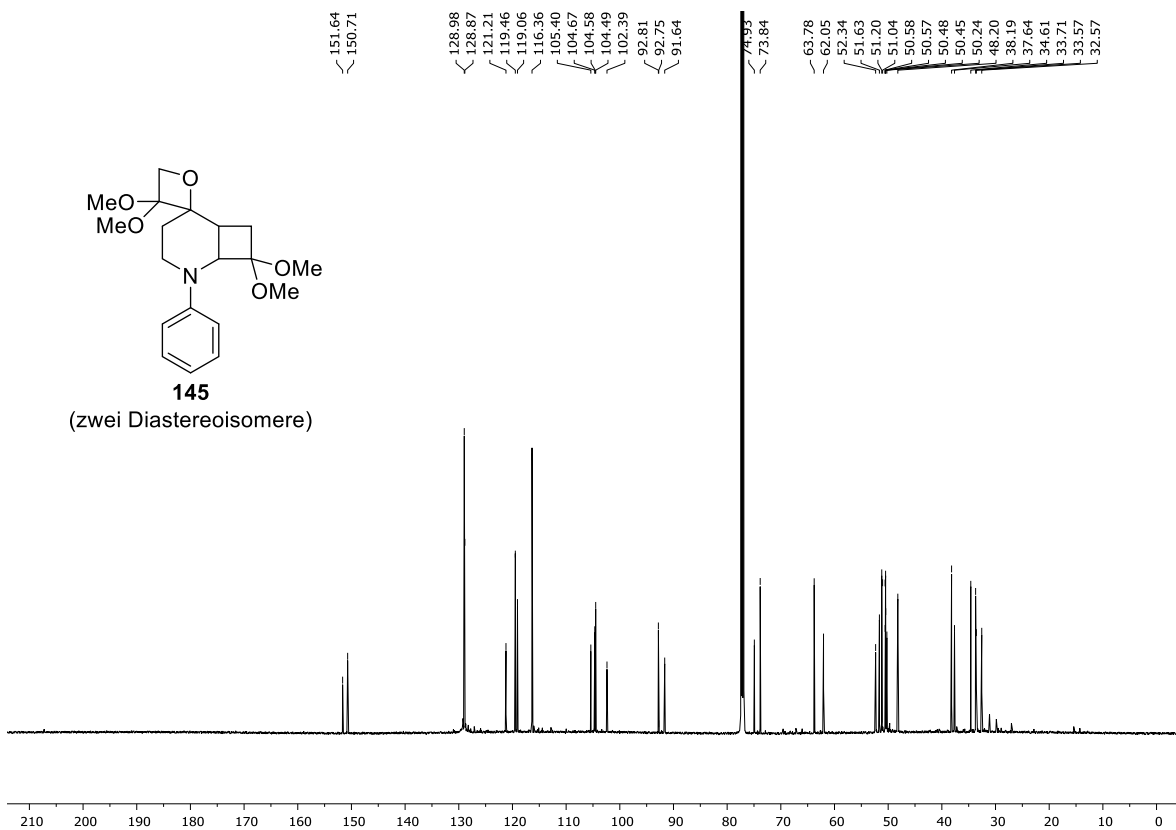


Abbildung 6.112: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **145**. Beide Diastereomere wurden markiert.

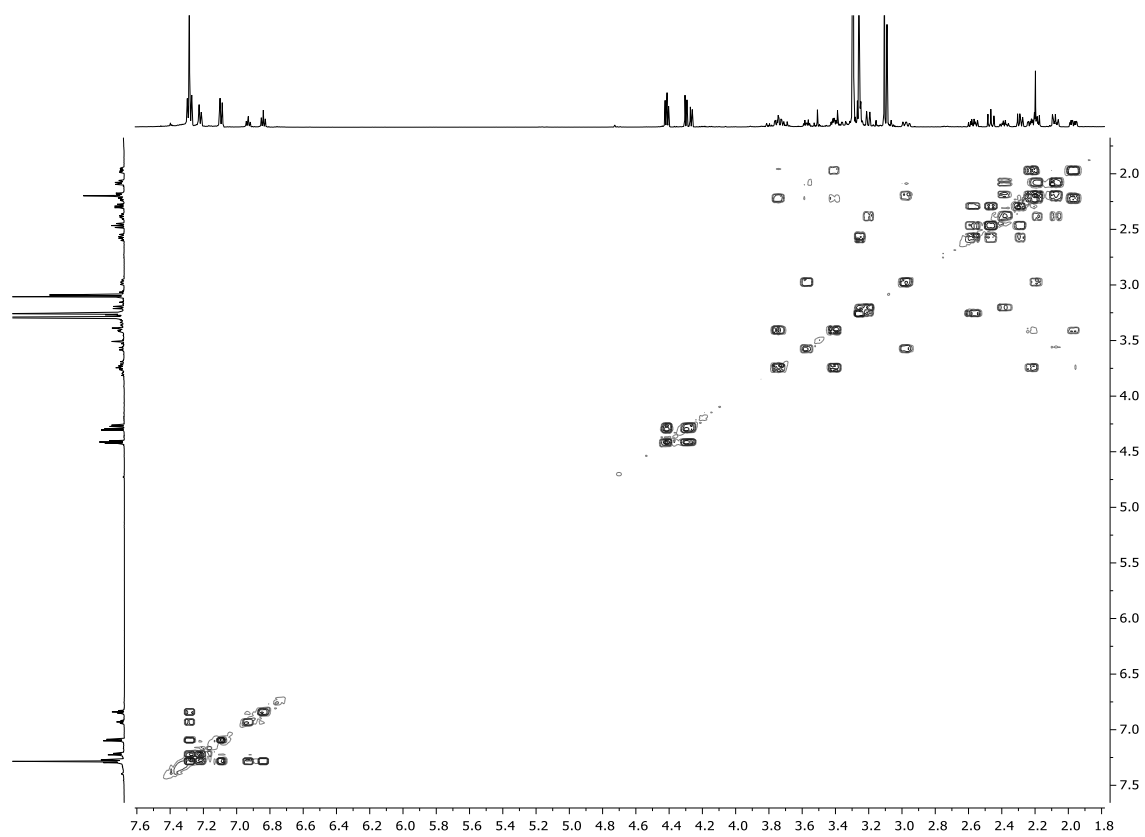


Abbildung 6.113:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-Spektrum (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **145**.

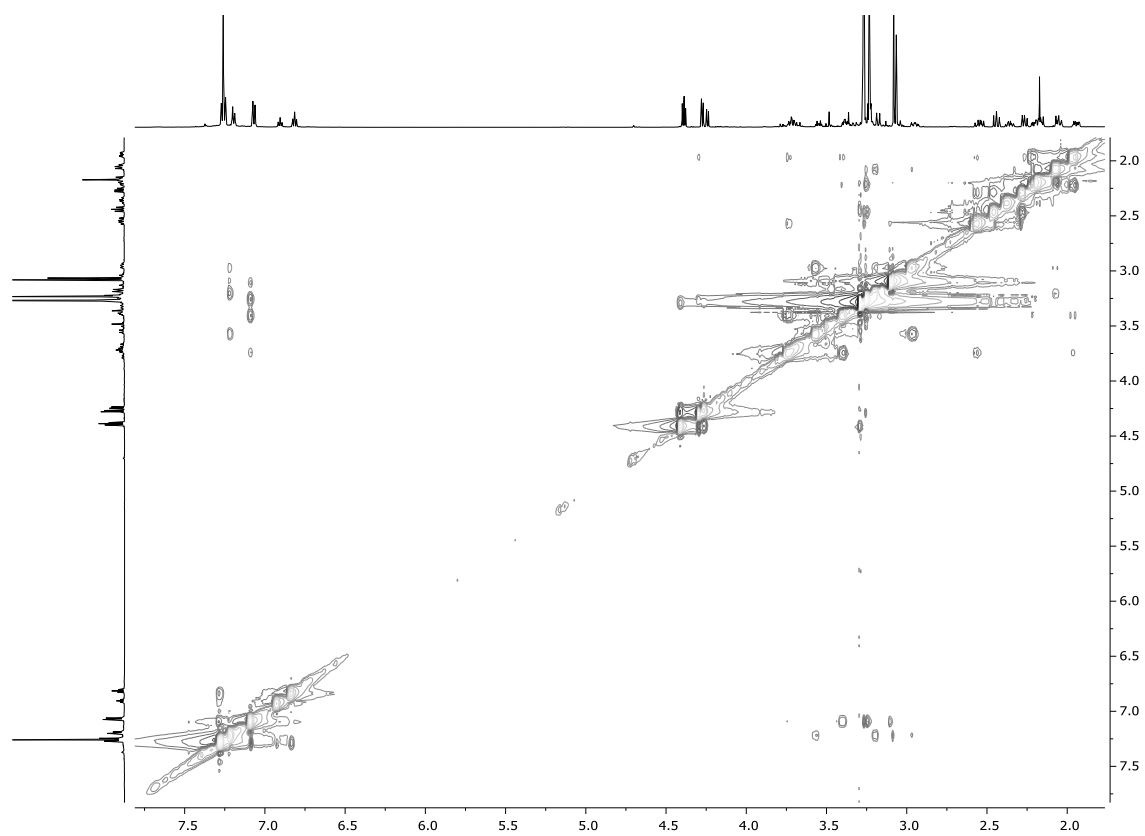


Abbildung 6.114:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **145**.

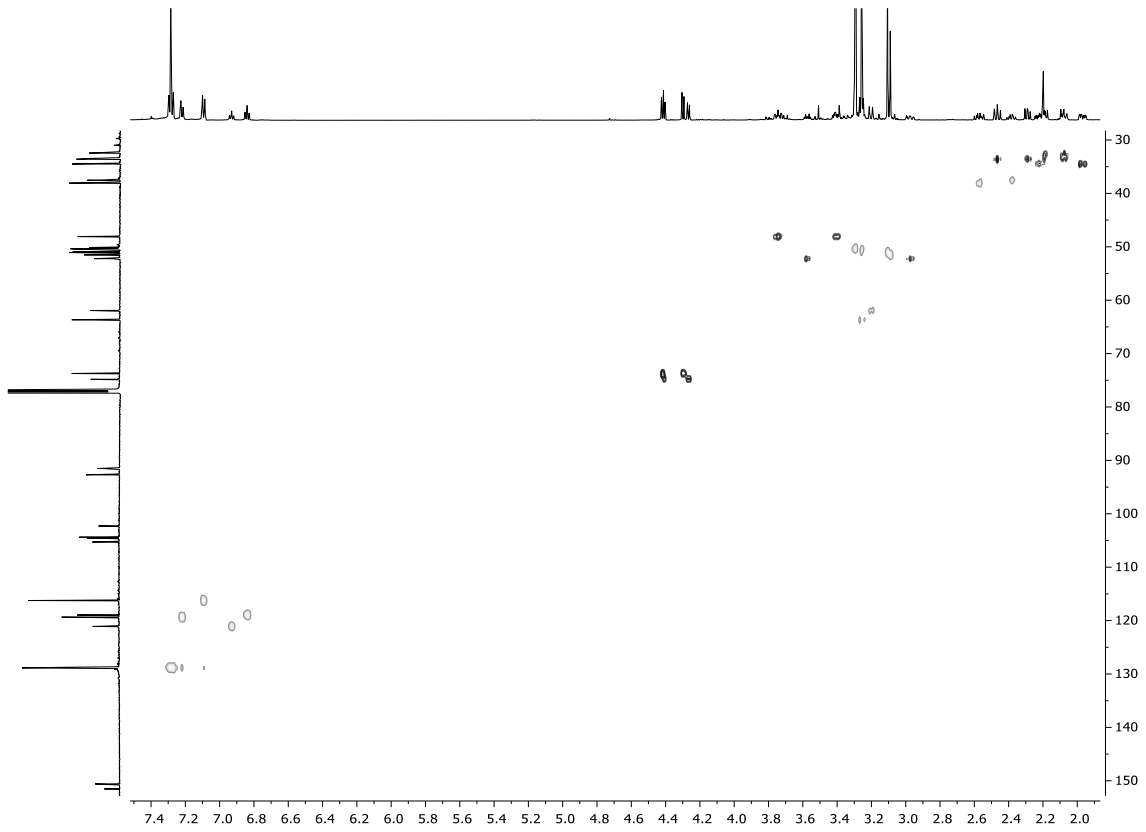


Abbildung 6.115:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrum (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung 145.

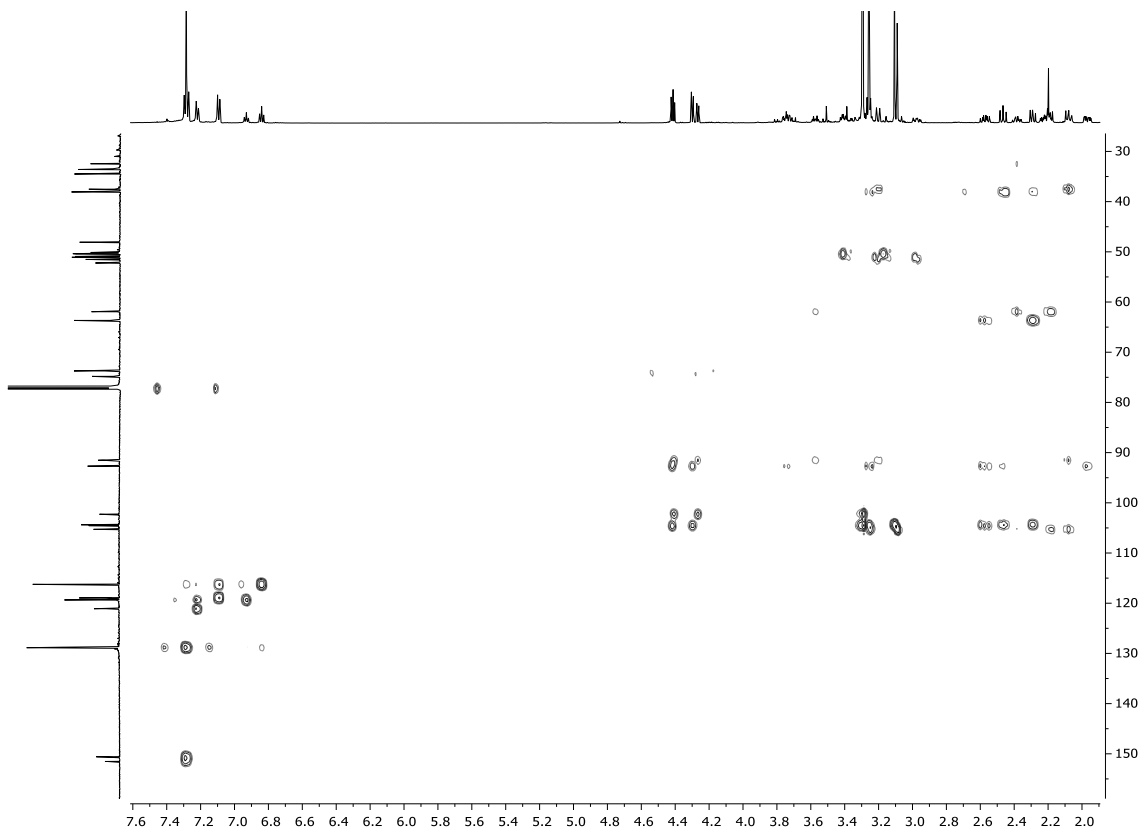


Abbildung 6.116:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung 145.



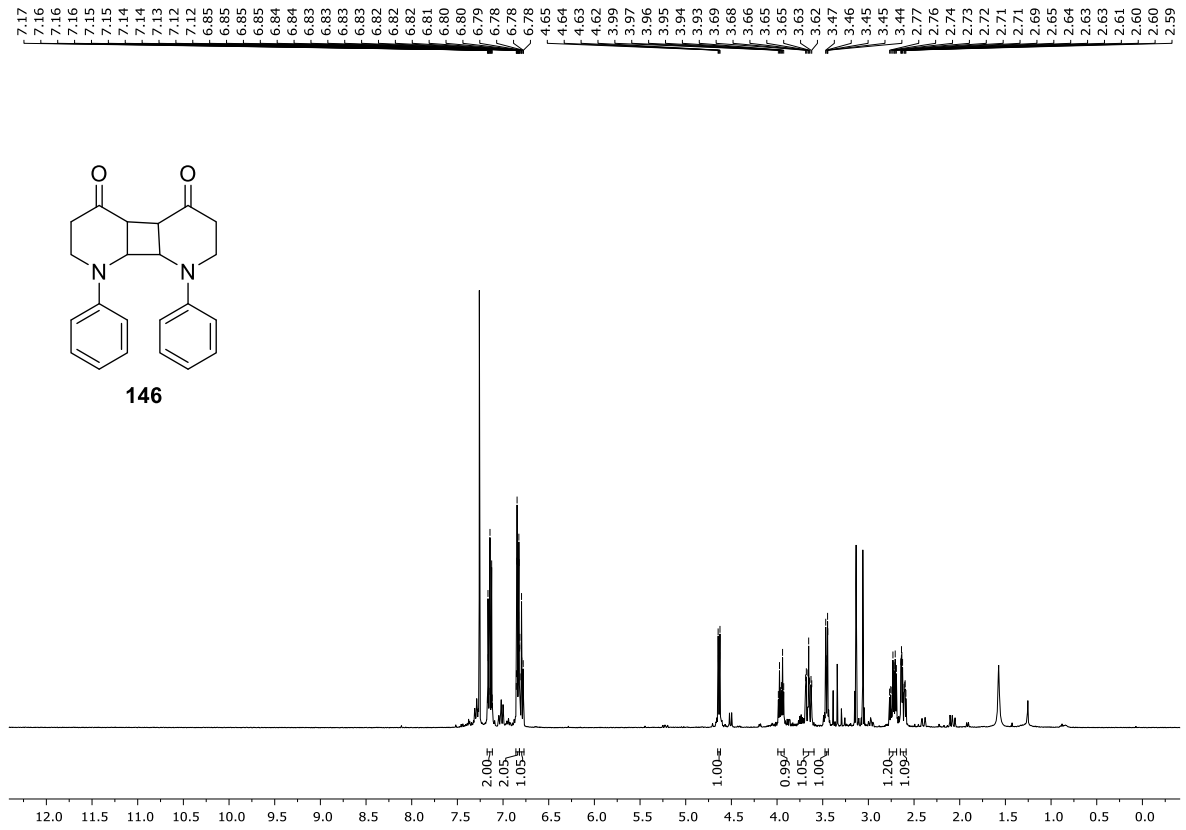


Abbildung 6.117:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **146**. Das Spektrum zeigt Spuren von Verbindung **144**.

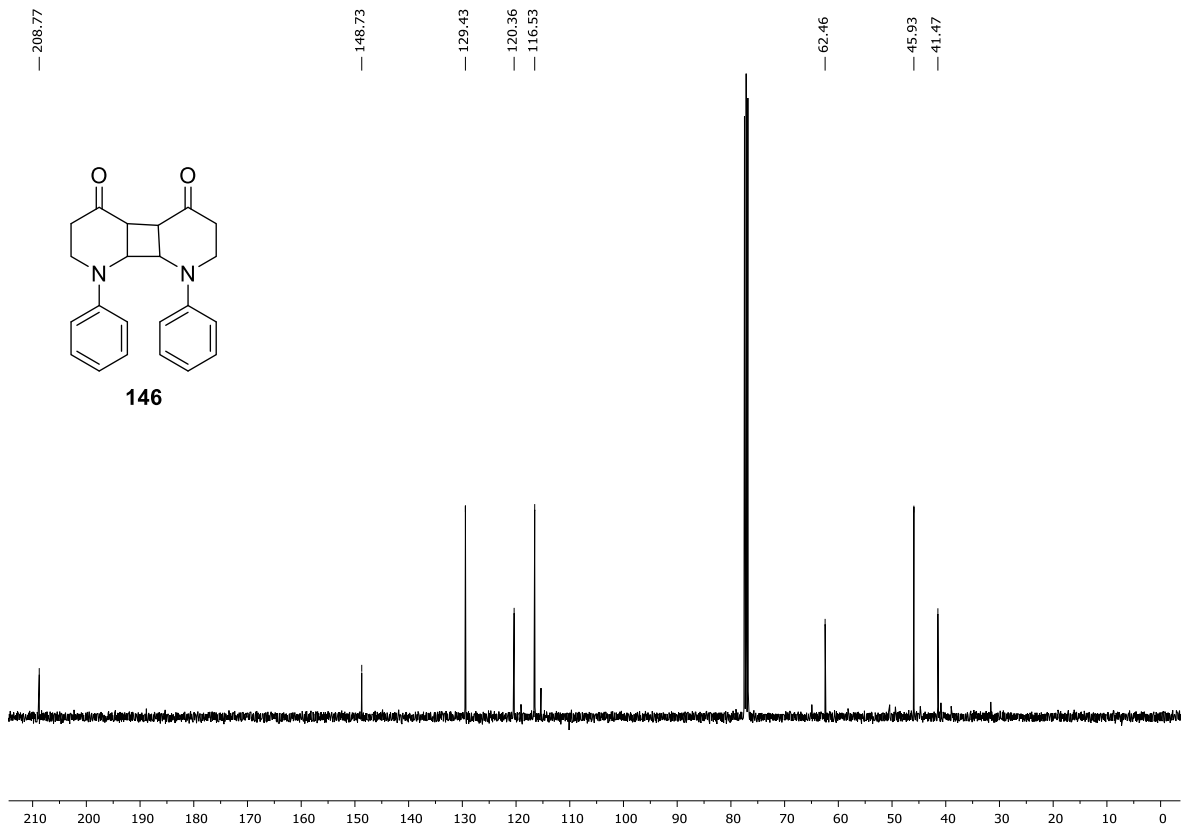


Abbildung 6.118:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **146**. Das Spektrum zeigt Spuren von Verbindung **144**.

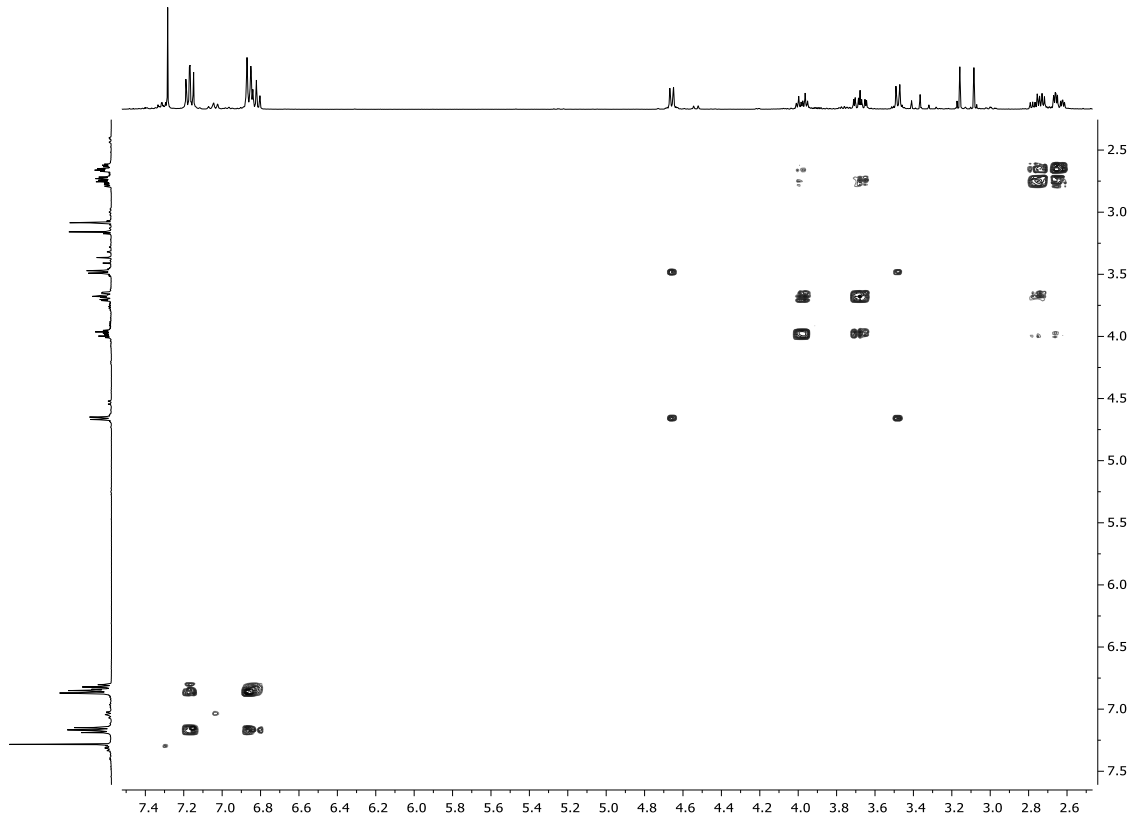


Abbildung 6.119:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung 146.

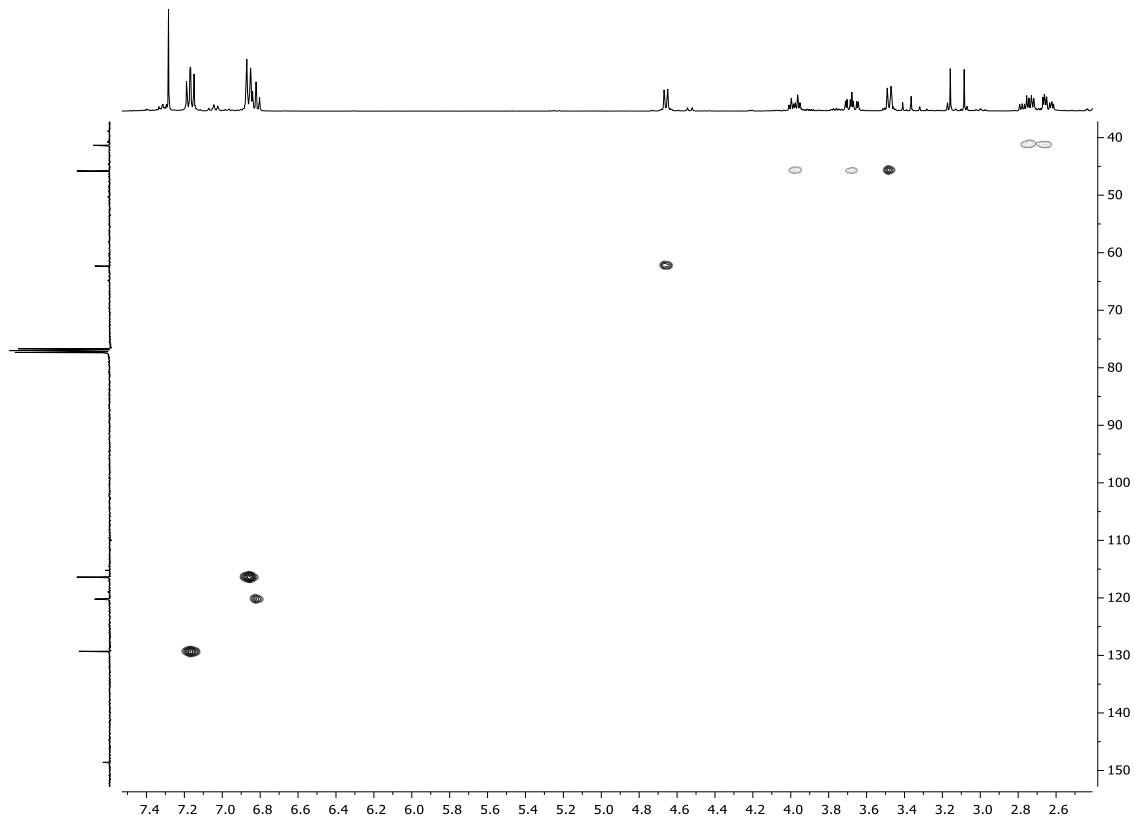


Abbildung 6.120:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung 146.

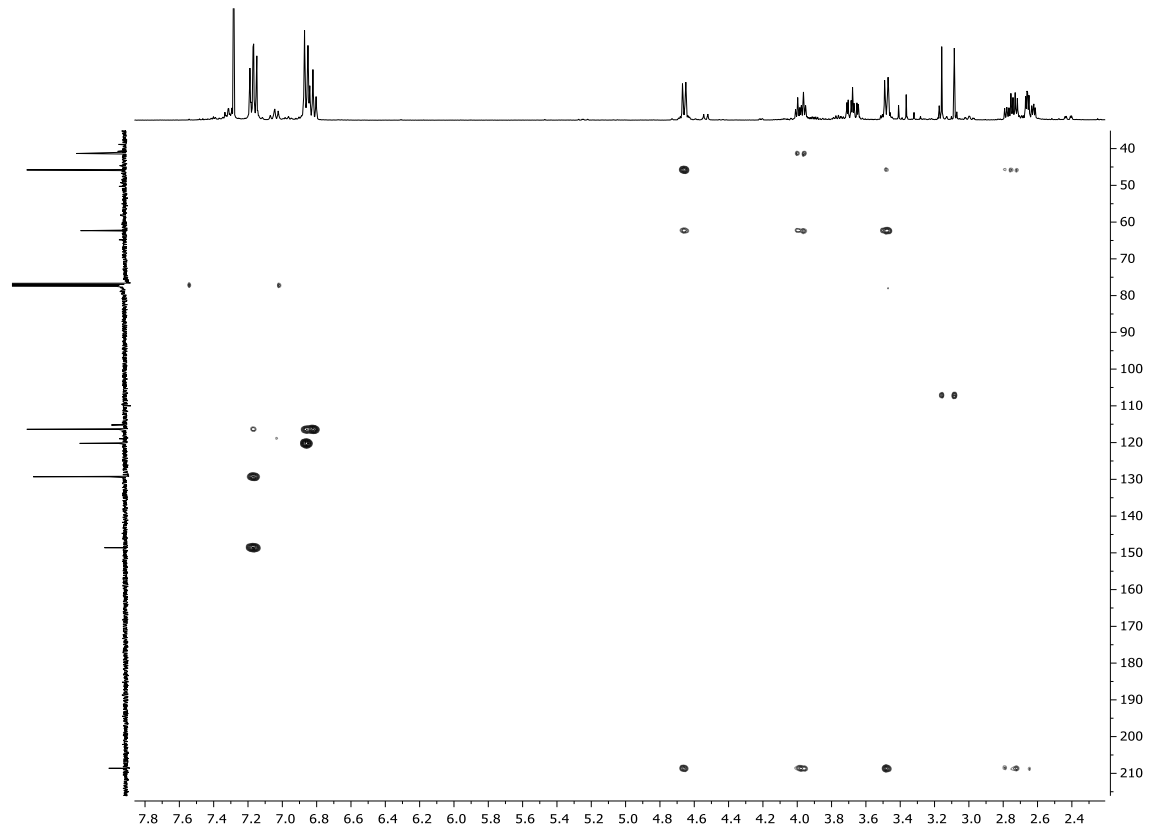


Abbildung 6.121:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **146**.

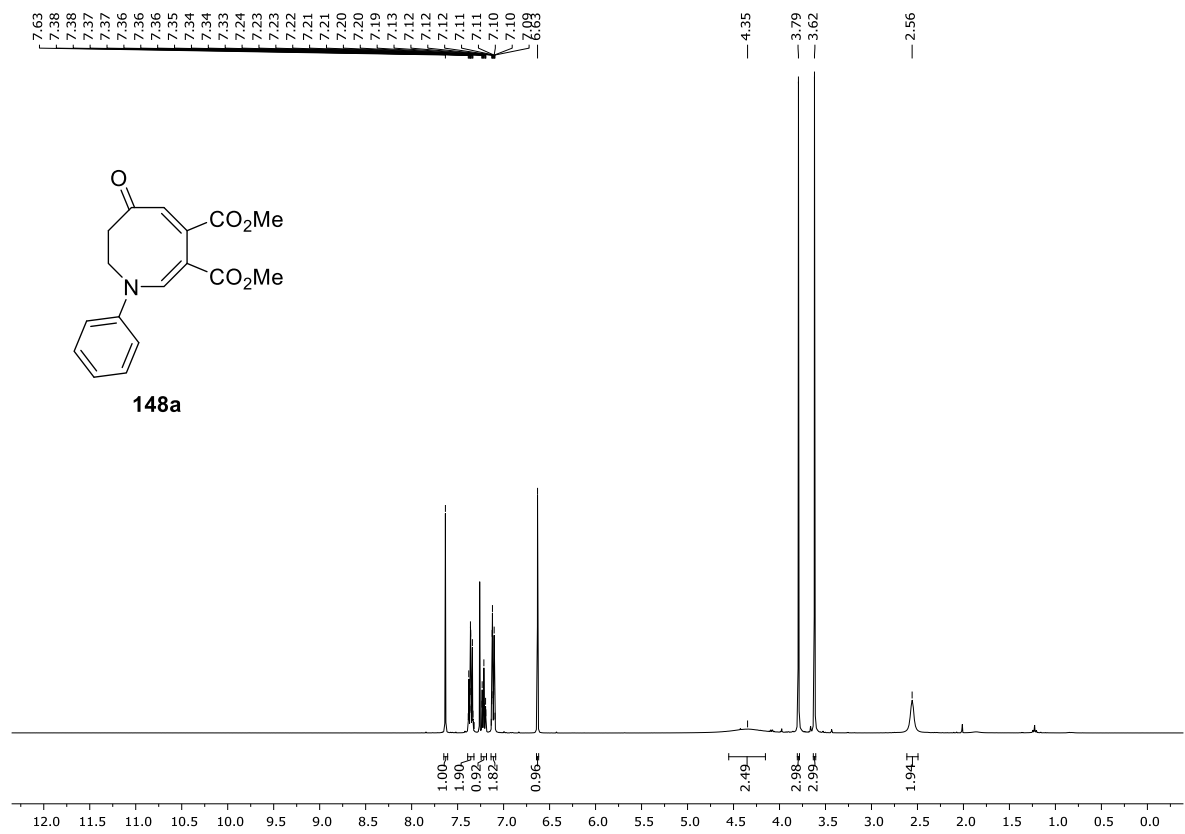


Abbildung 6.122:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **148a**.

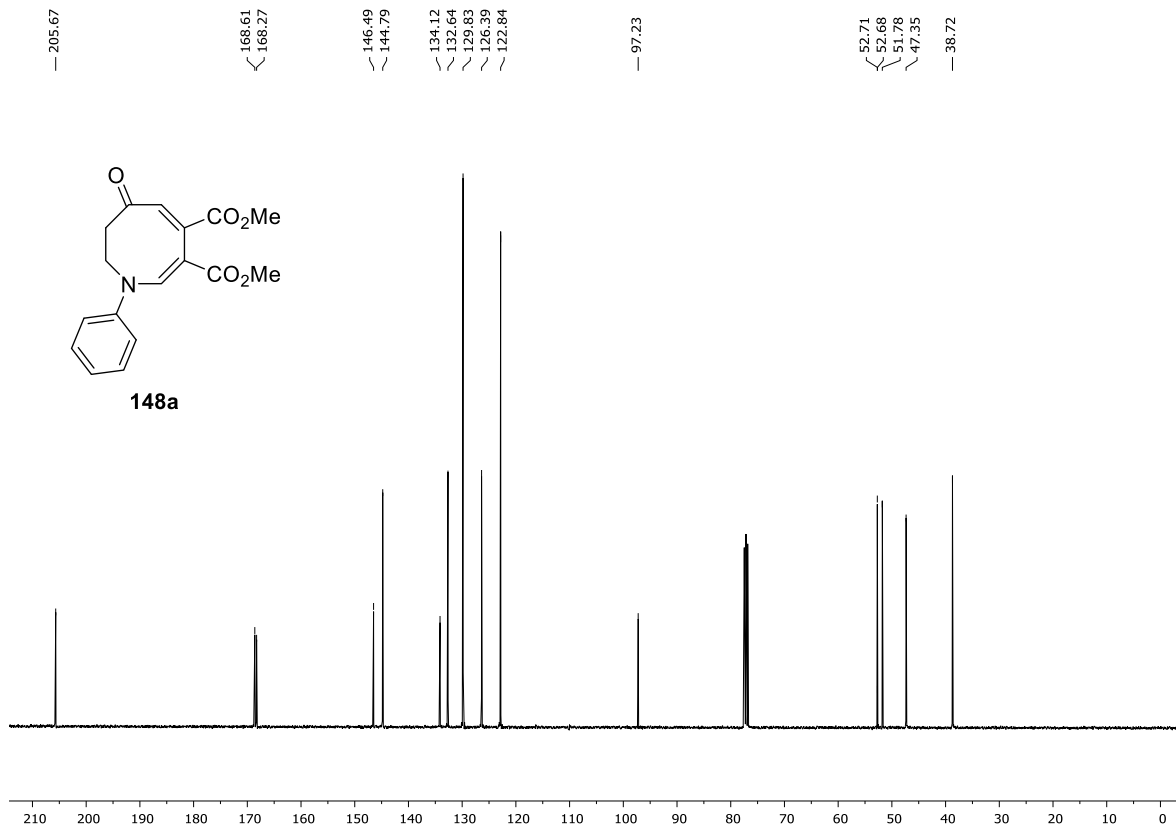


Abbildung 6.123:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **148a**.

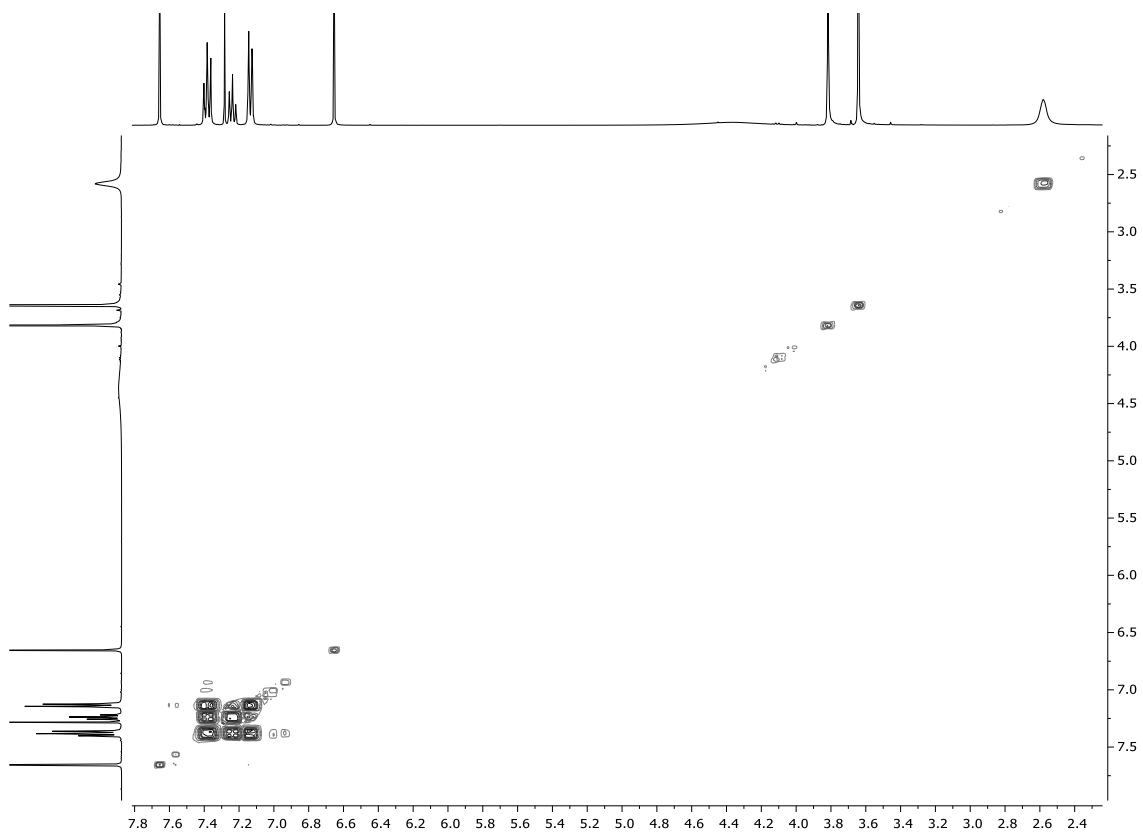


Abbildung 6.124:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **148a**.

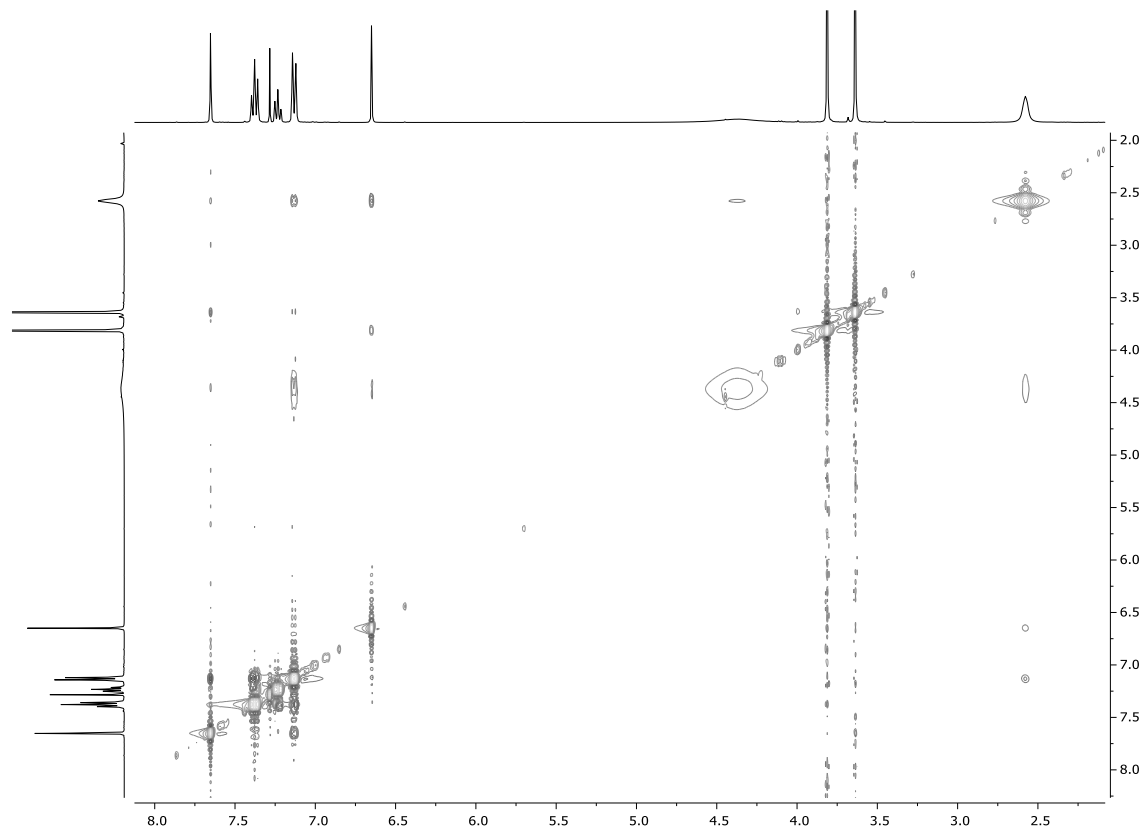


Abbildung 6.125:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **148a**.

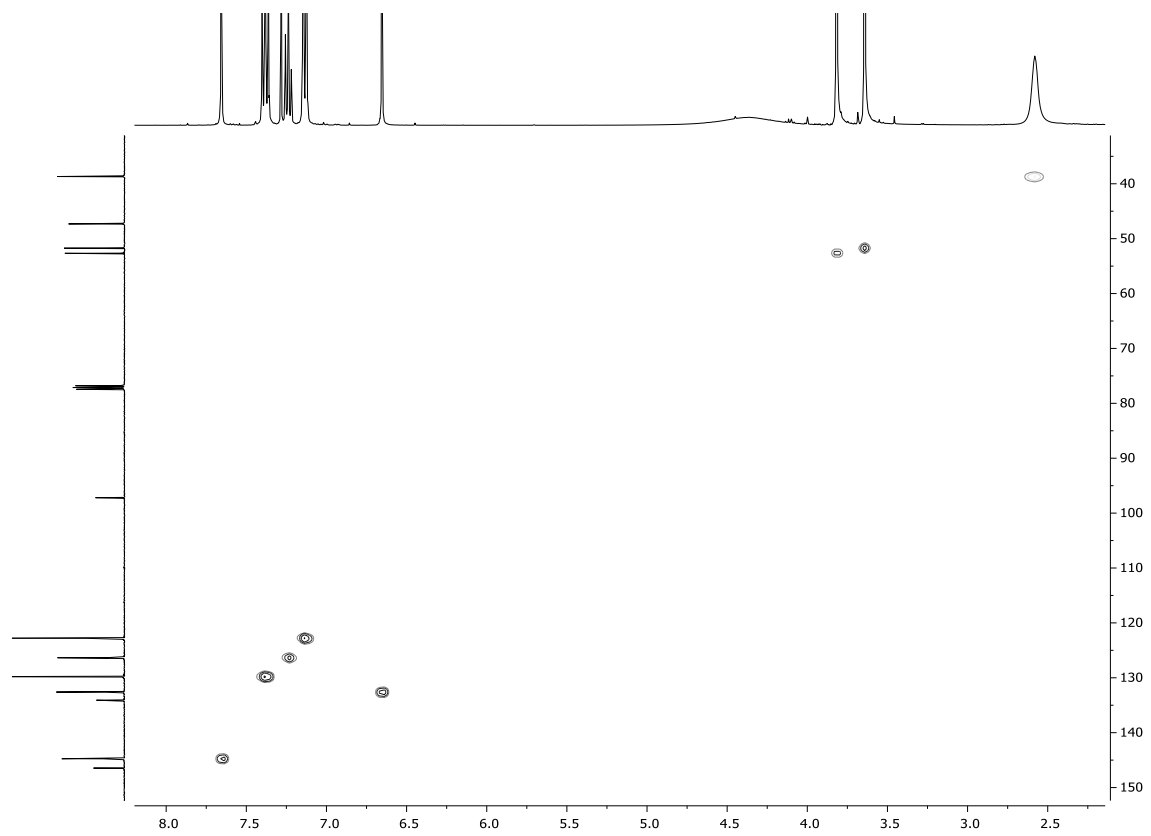


Abbildung 6.126:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **148a**.

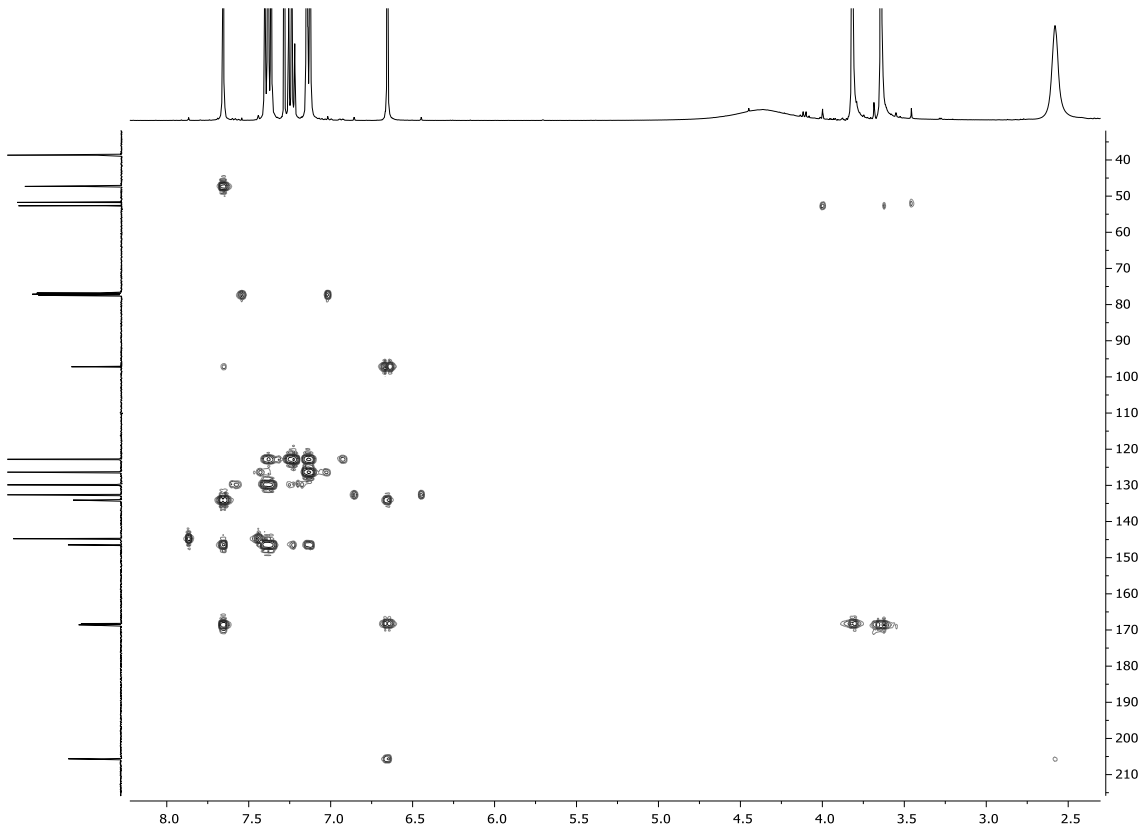


Abbildung 6.127:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **148a**.

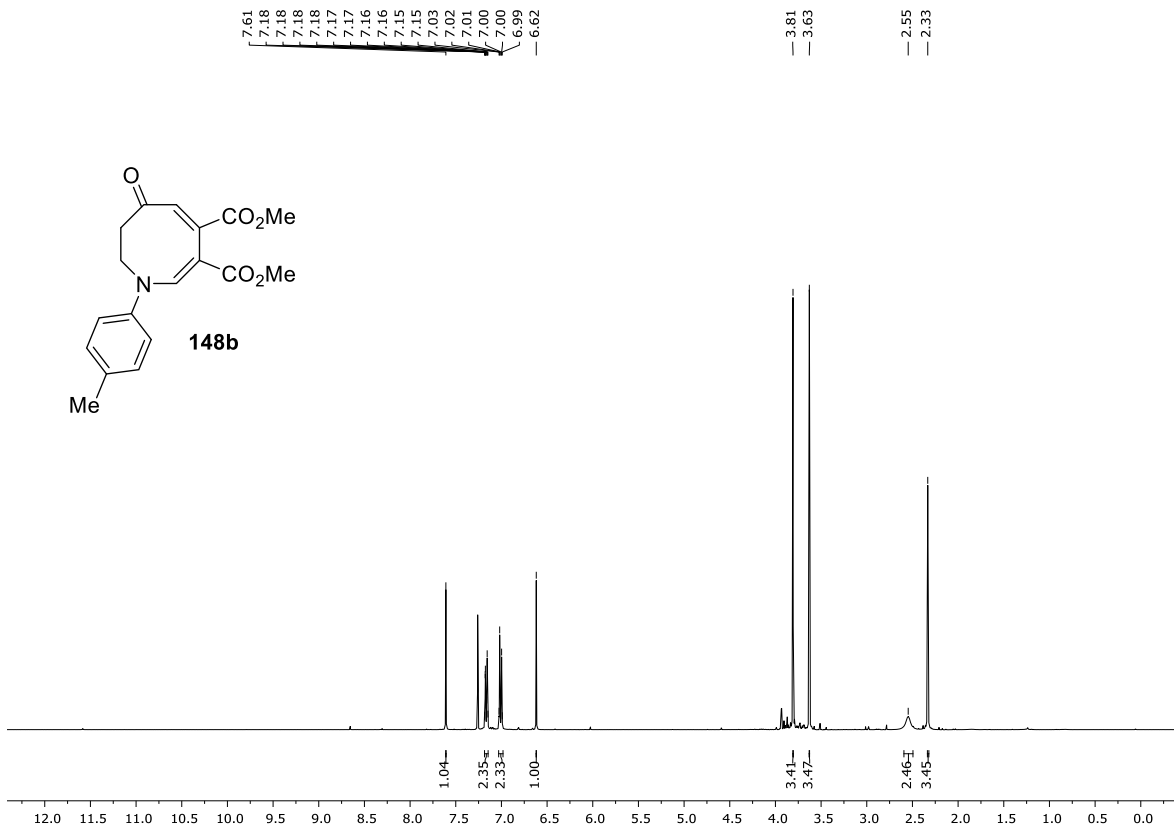


Abbildung 6.128:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **148b**.

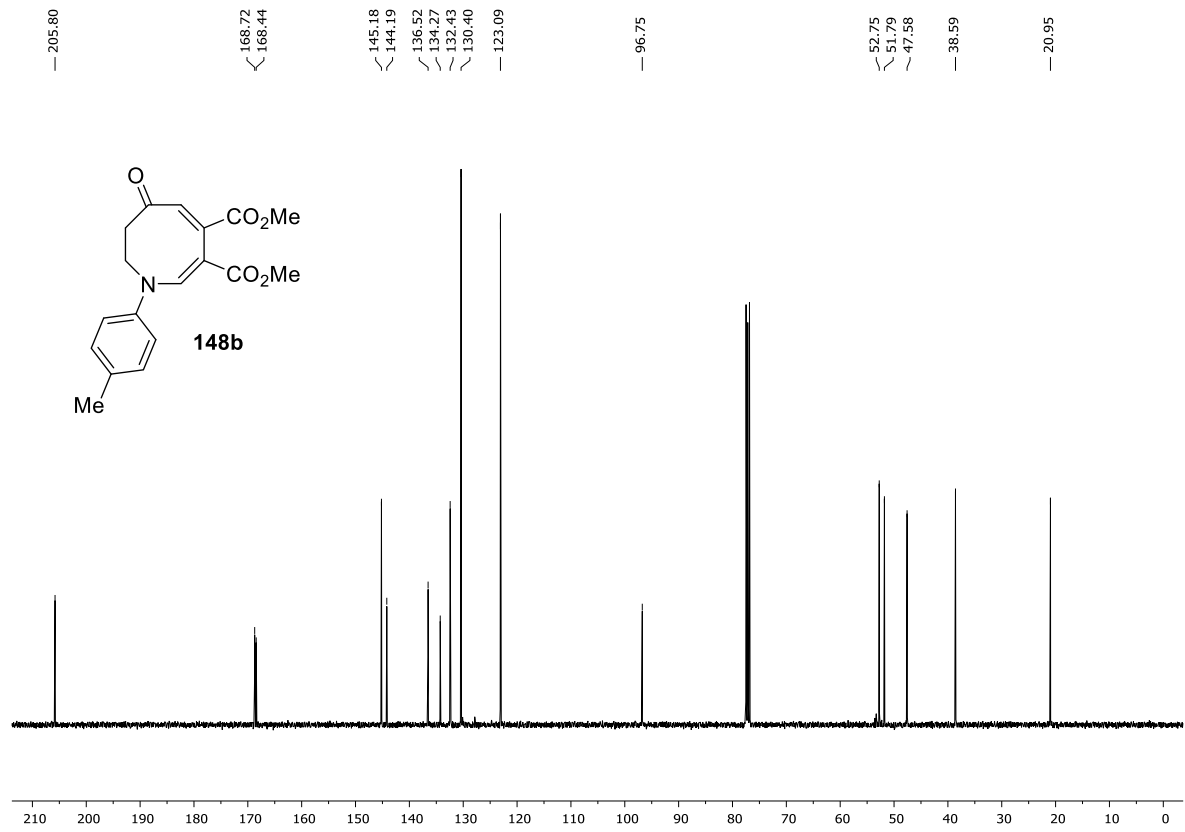


Abbildung 6.129: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **148b**.

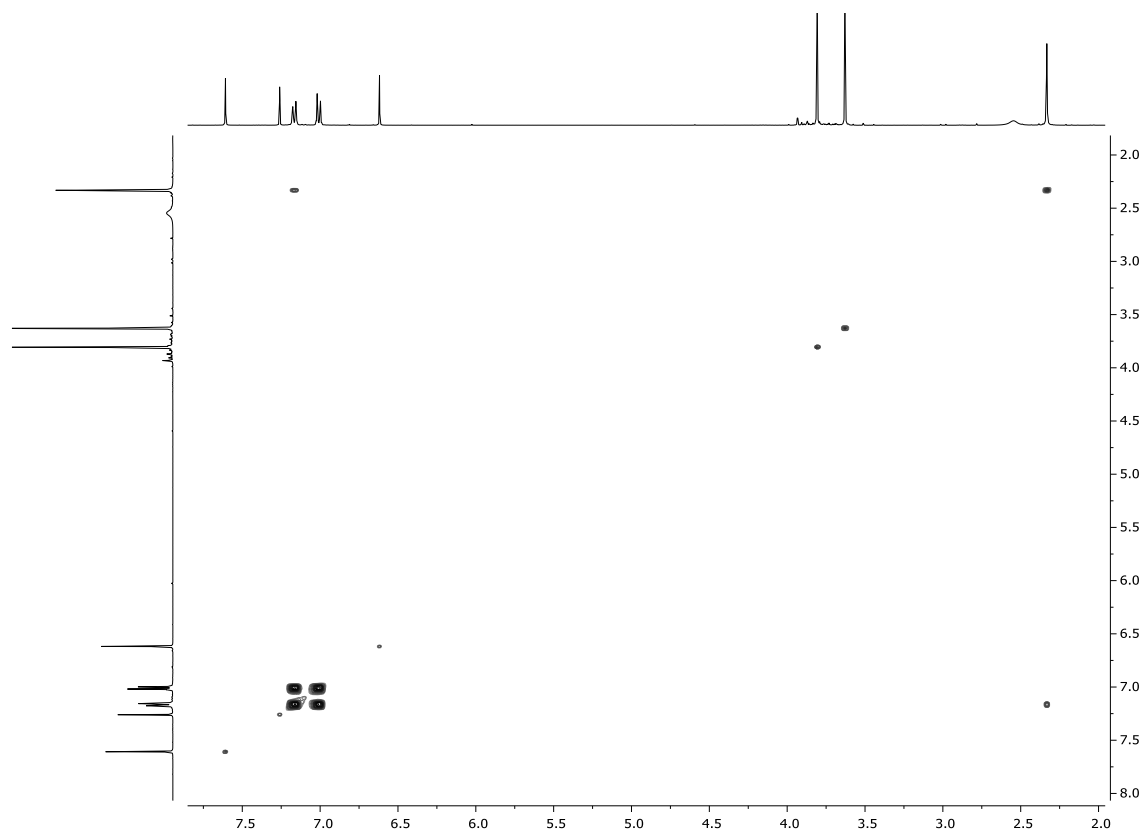


Abbildung 6.130: <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **148b**.

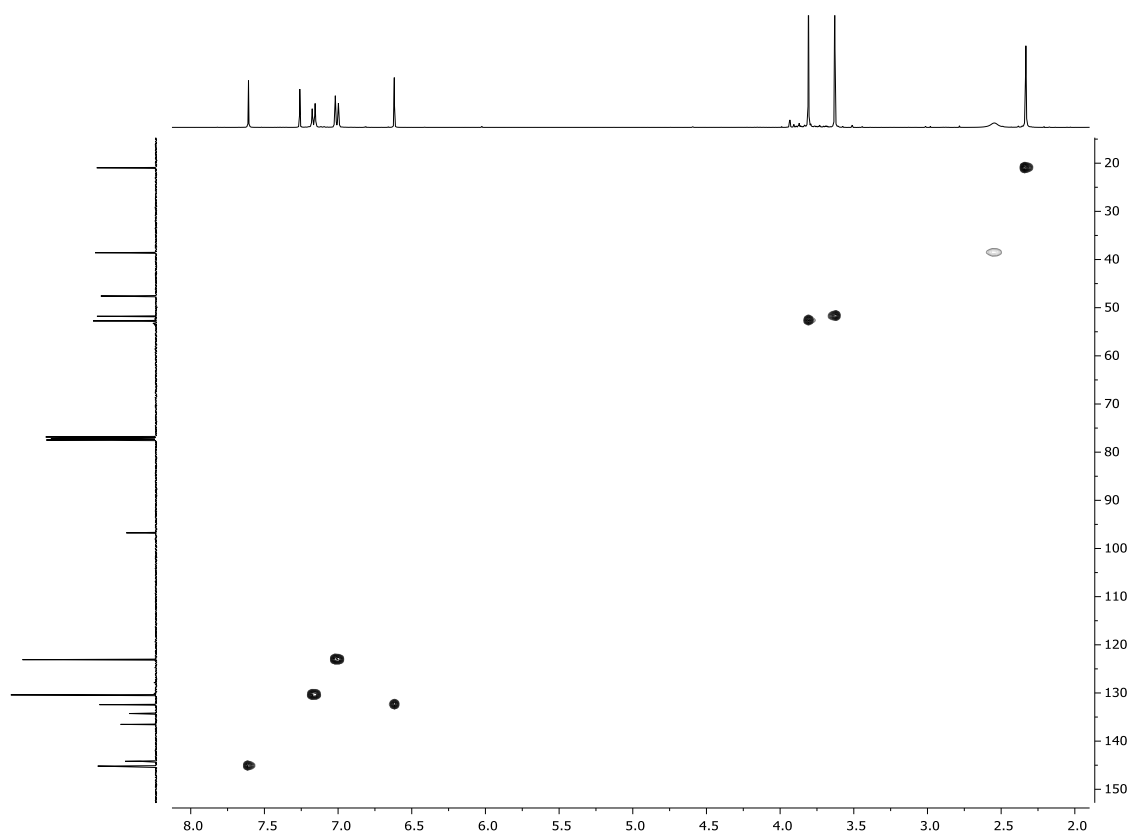


Abbildung 6.131:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **148b**.

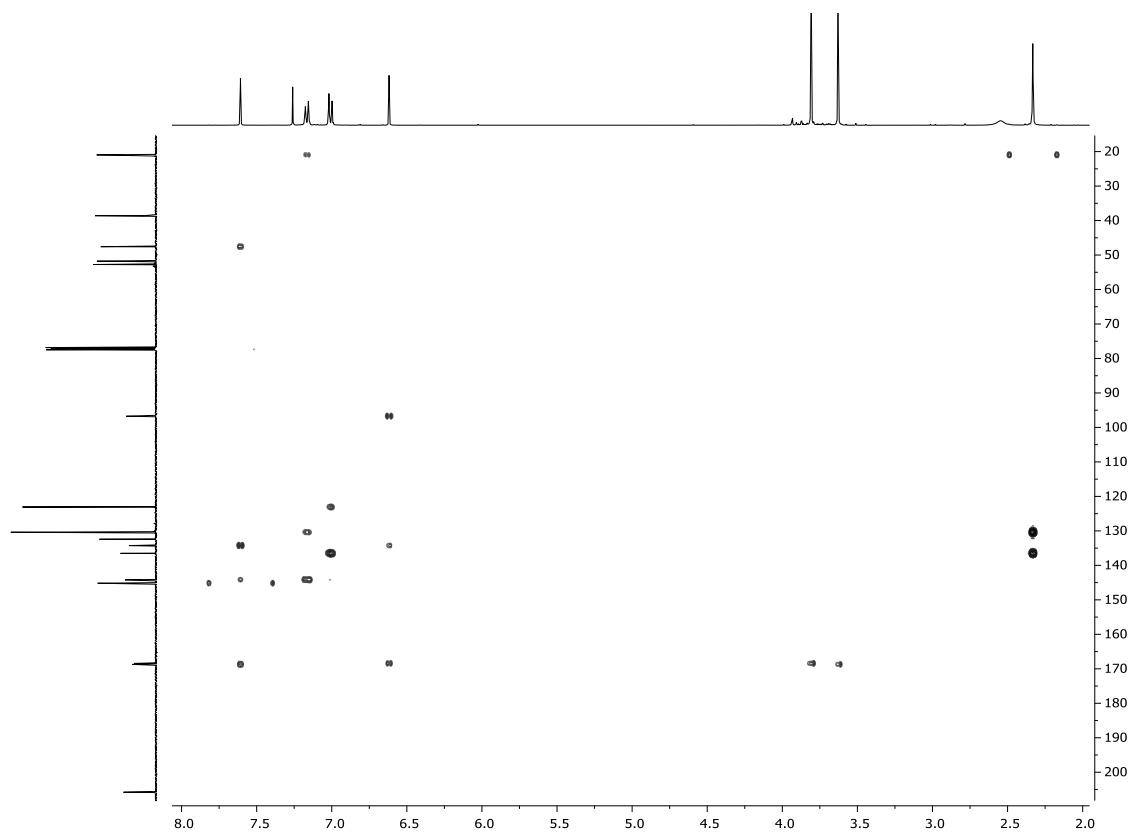


Abbildung 6.132:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **148b**.



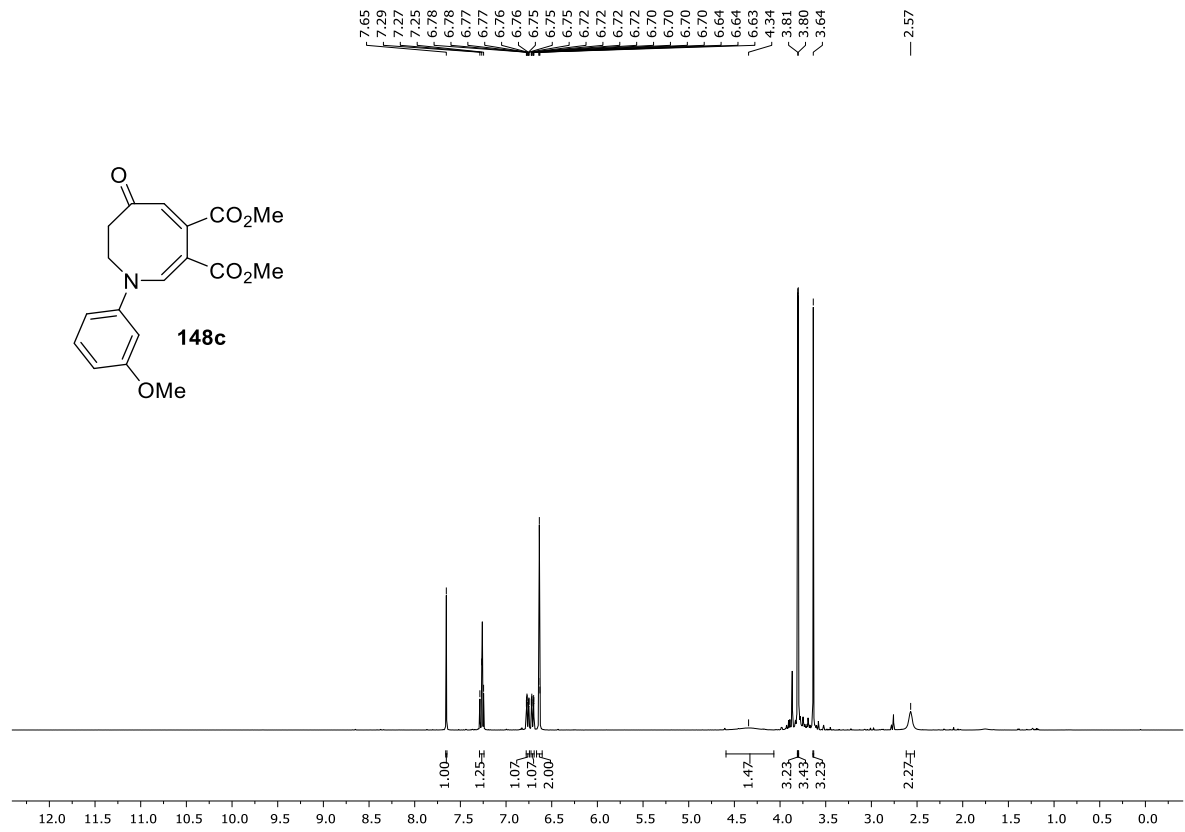


Abbildung 6.133: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **148c**.

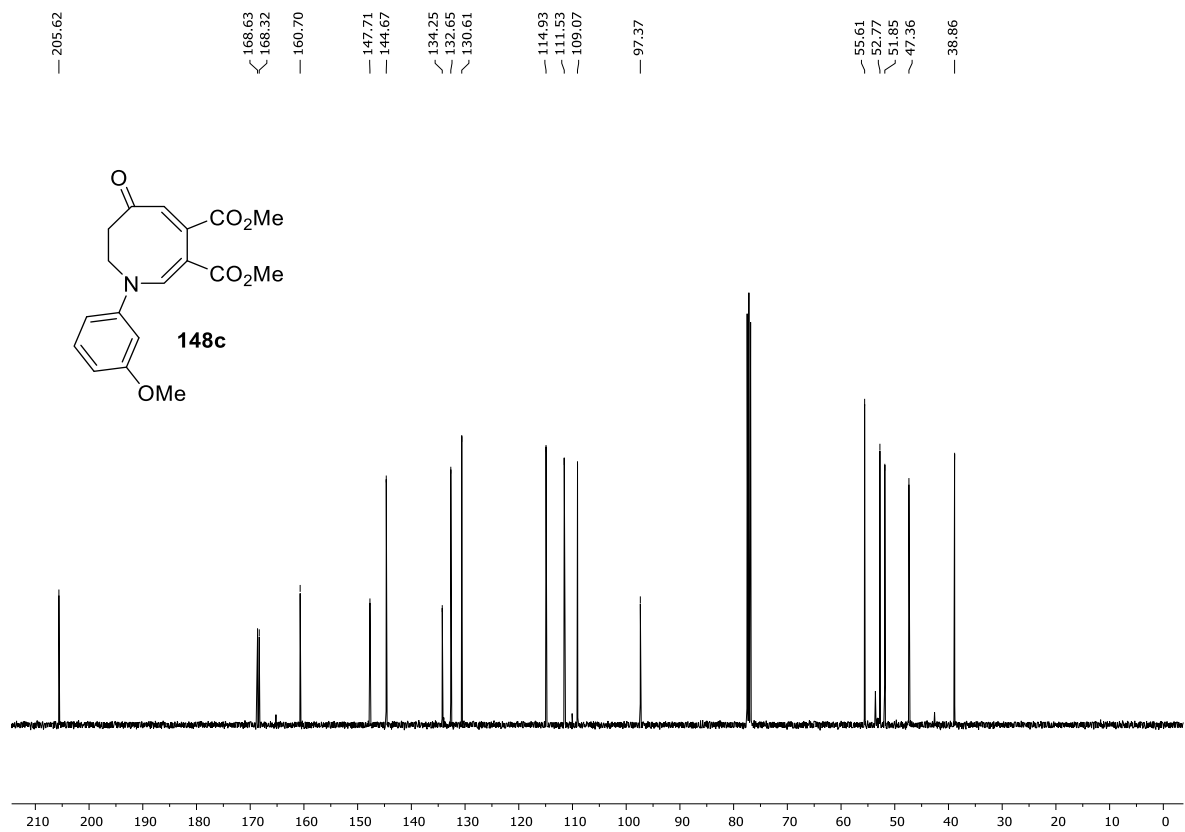


Abbildung 6.134: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **148c**.

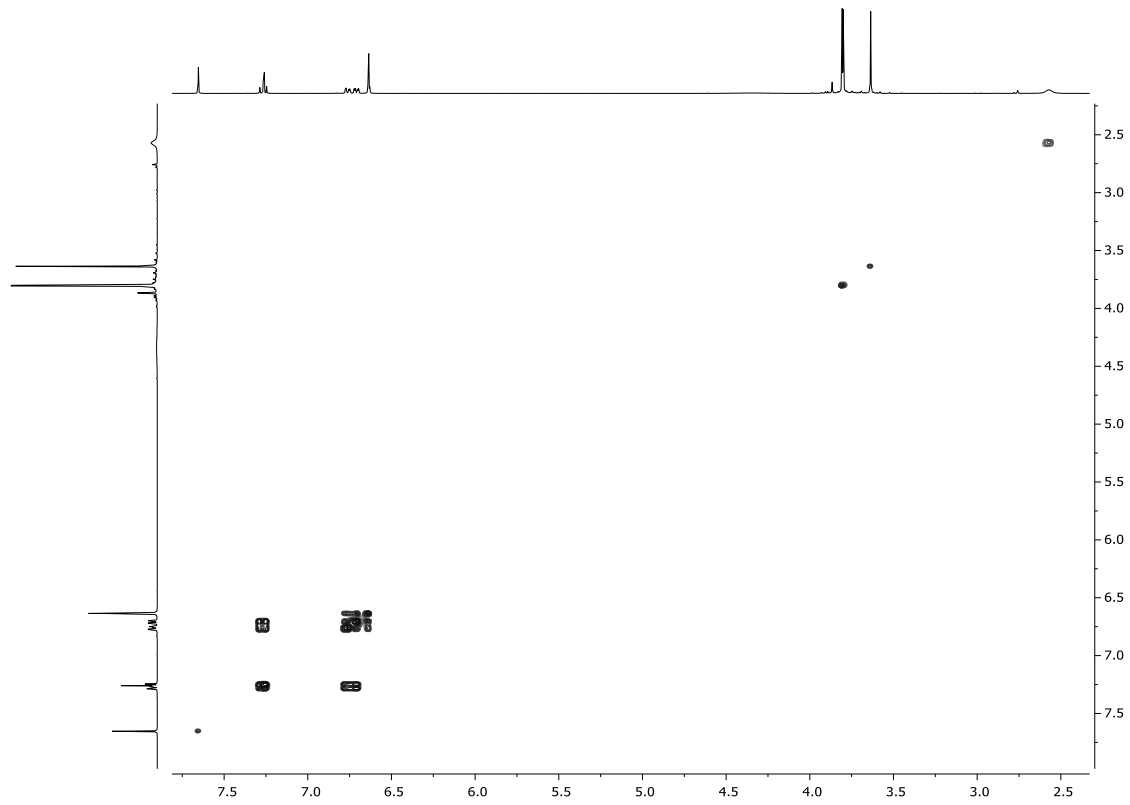


Abbildung 6.135:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **148c**.

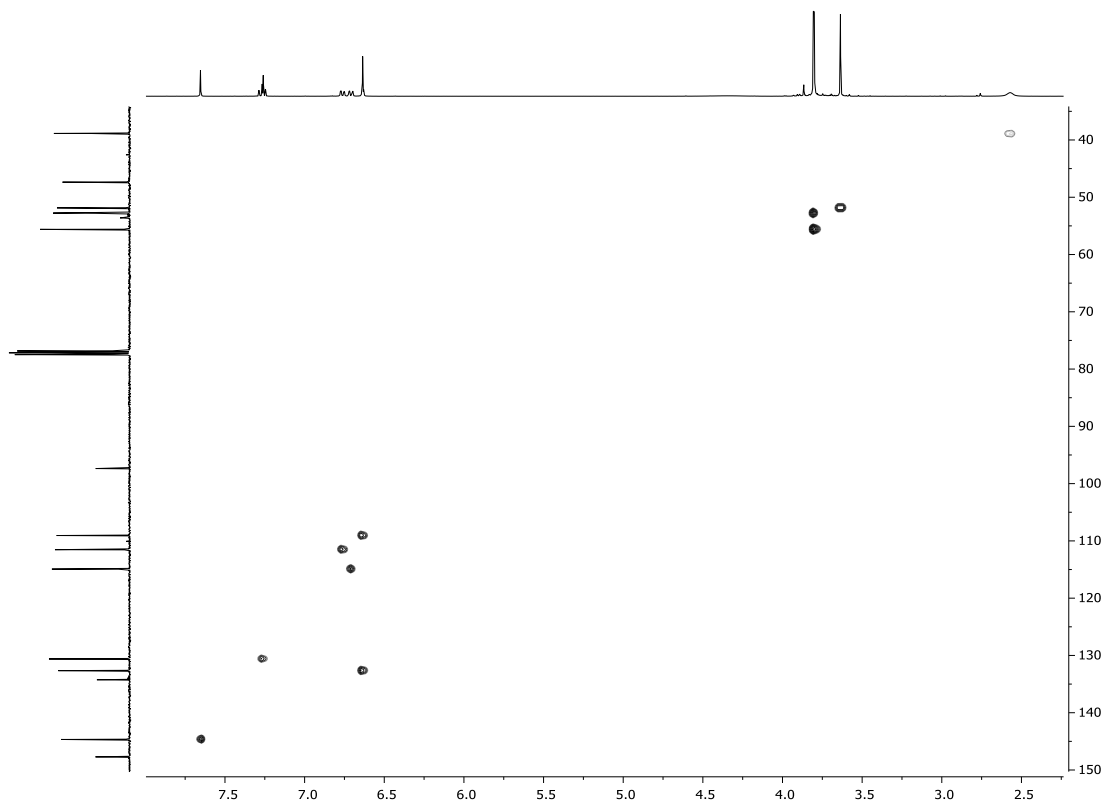


Abbildung 6.136:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **148c**.

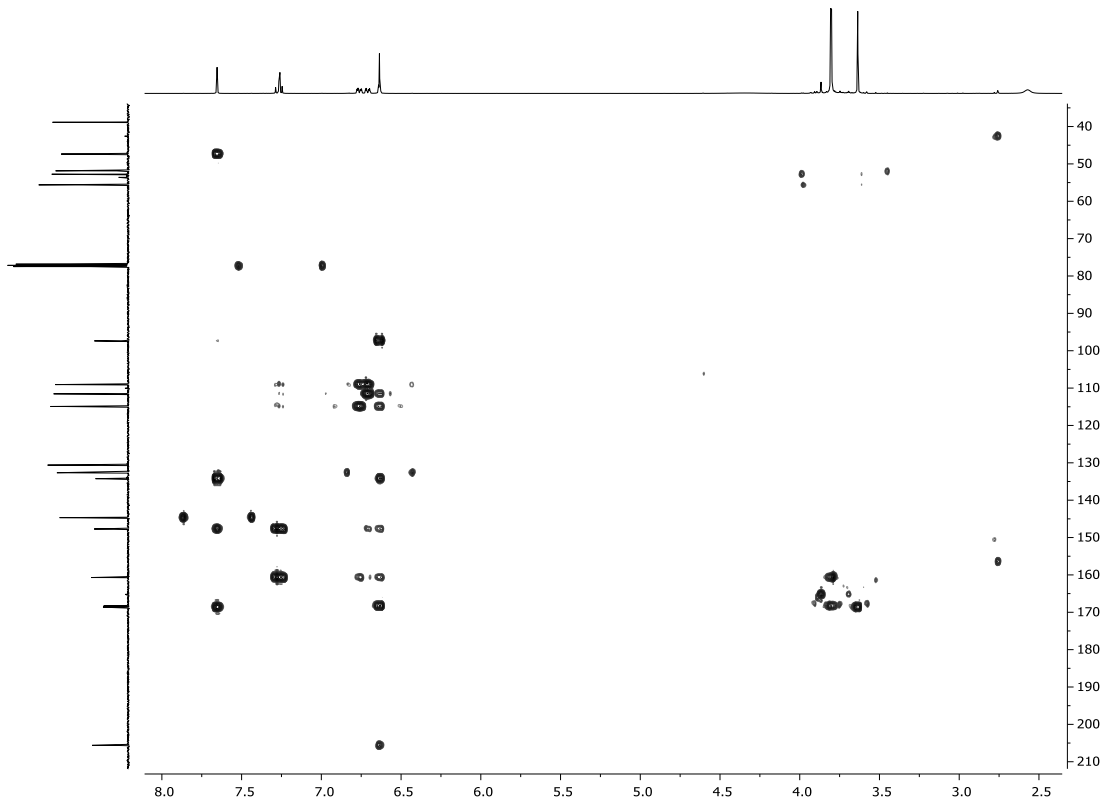


Abbildung 6.137:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **148c**.

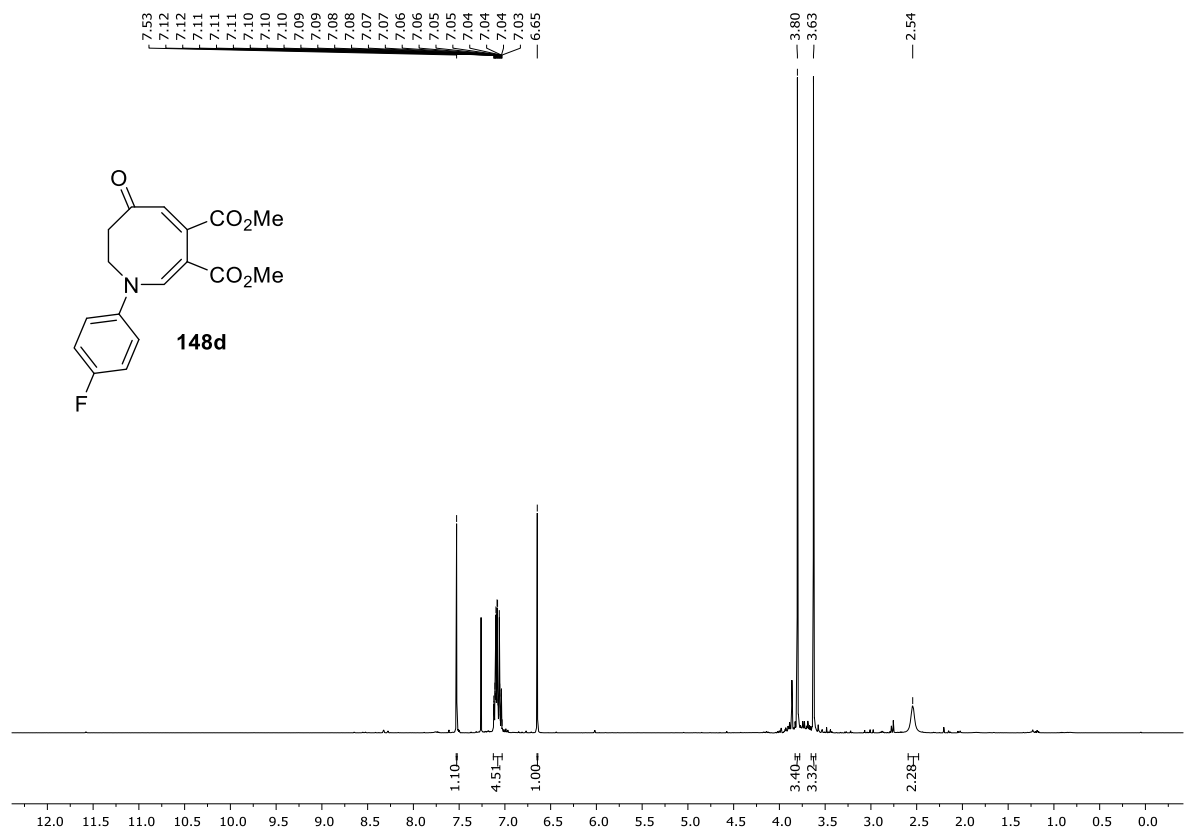


Abbildung 6.138:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **148d**.

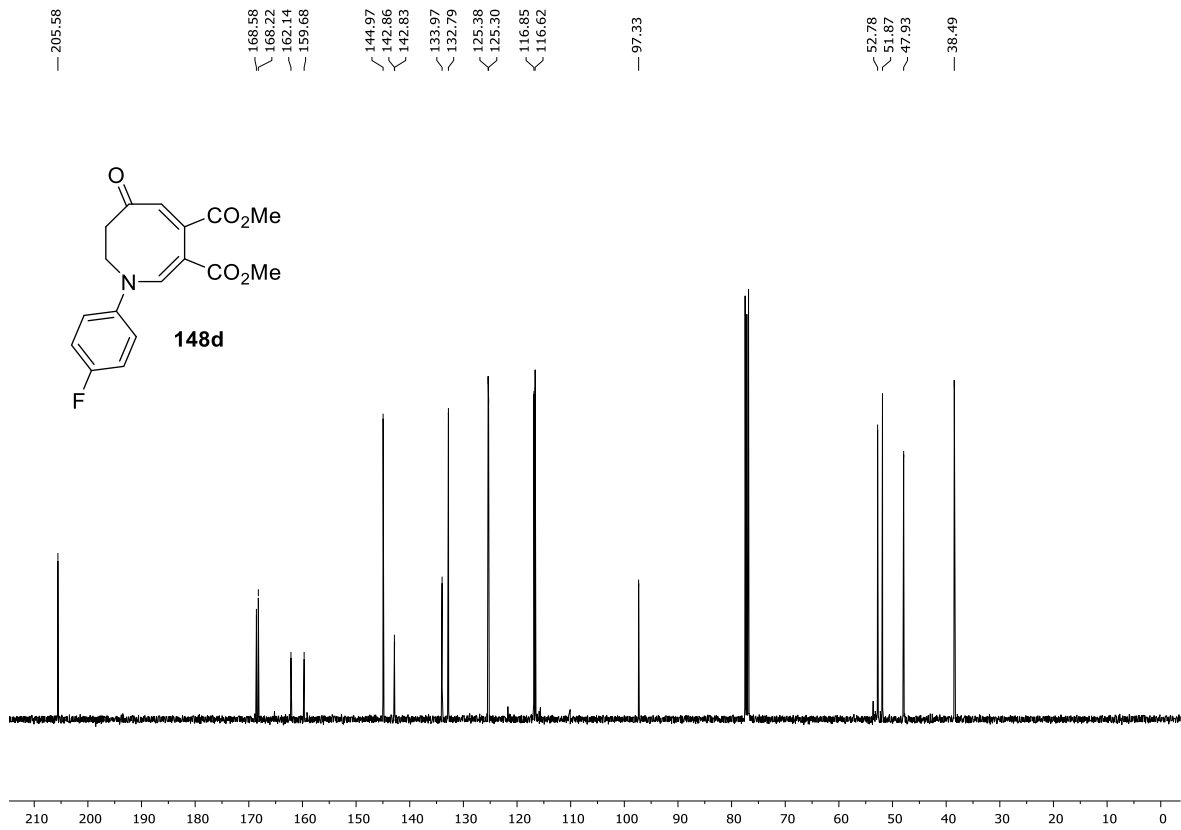


Abbildung 6.139:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **148d**.

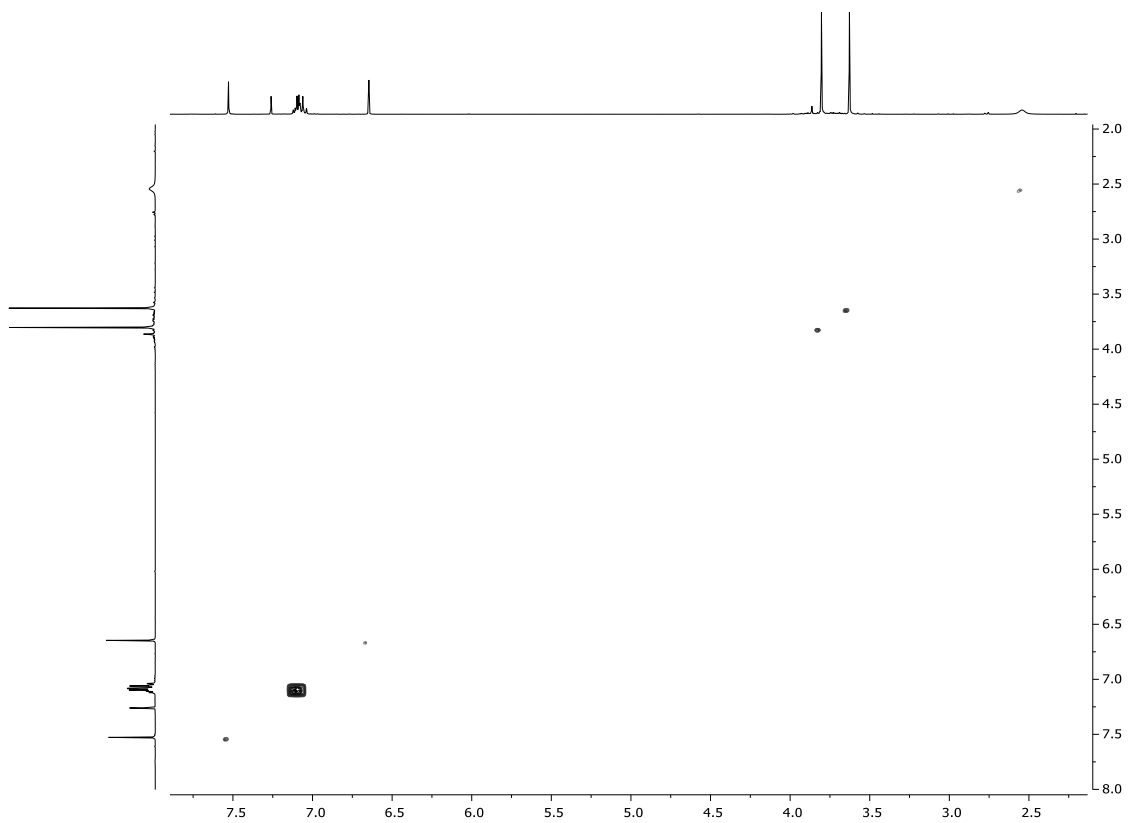


Abbildung 6.140:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **148d**.

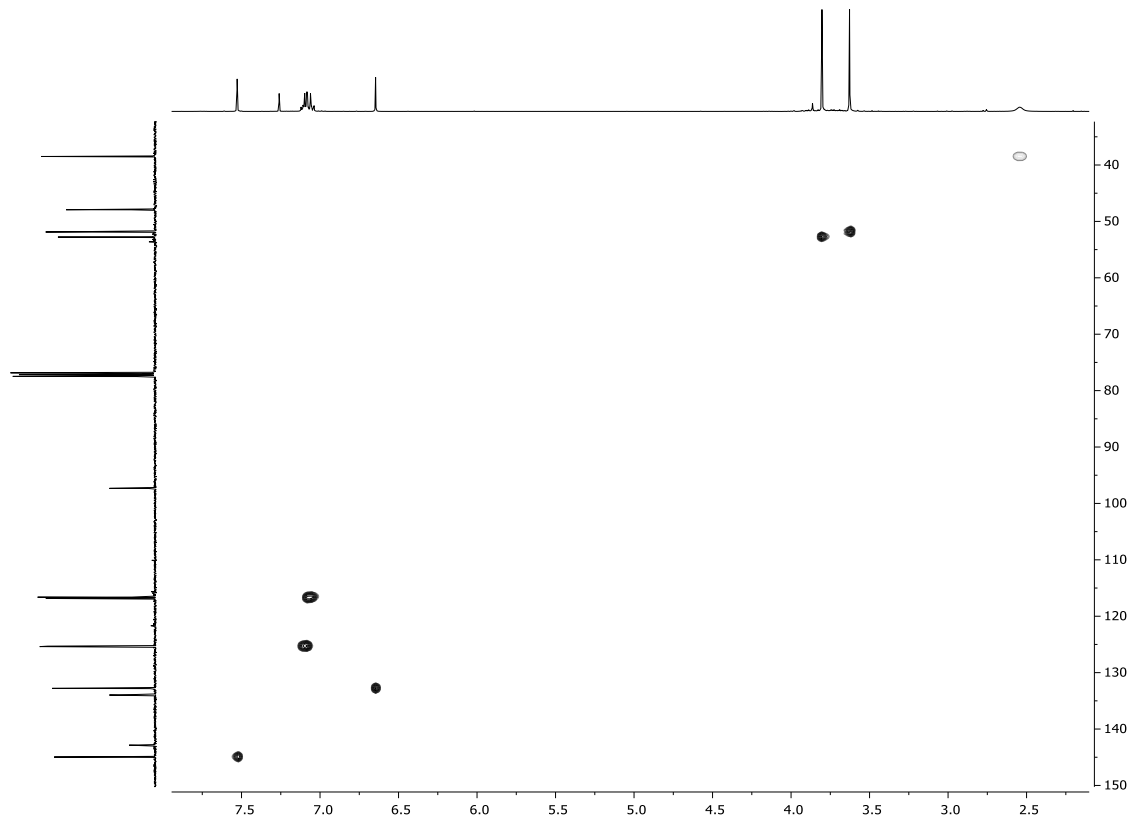


Abbildung 6.141:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **148d**.

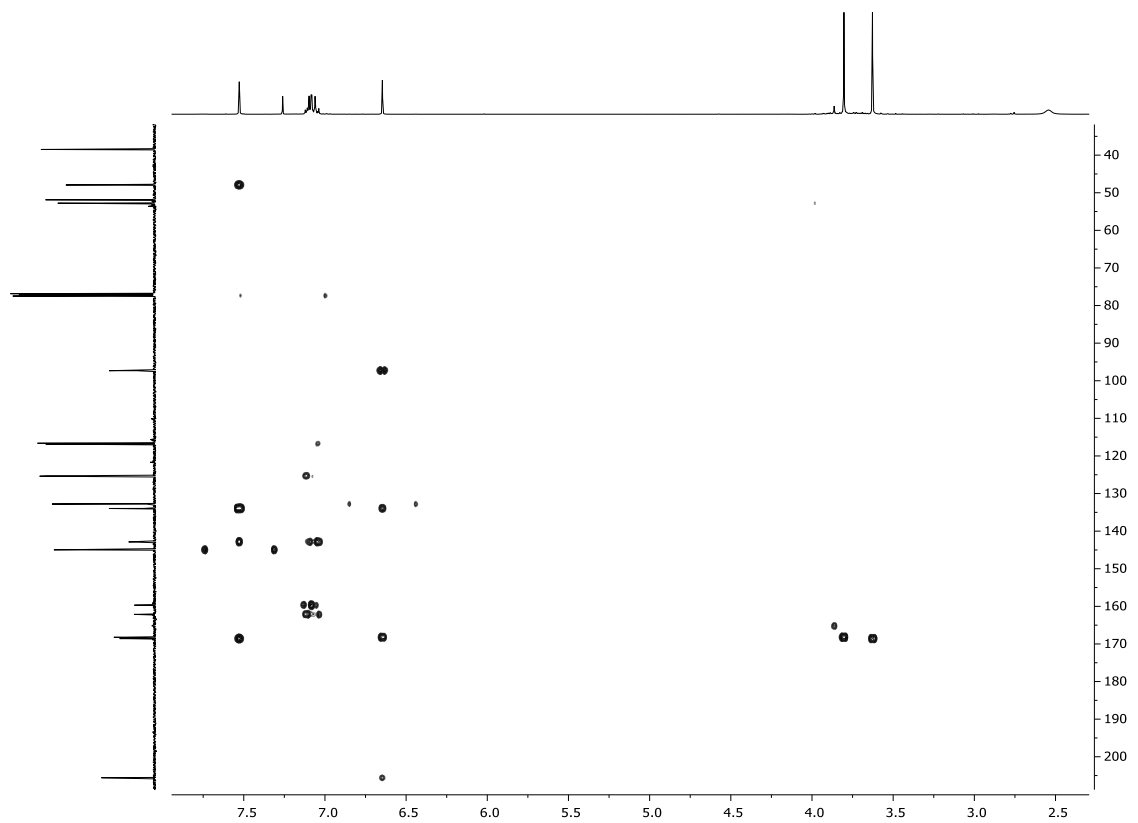


Abbildung 6.142:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **148d**.

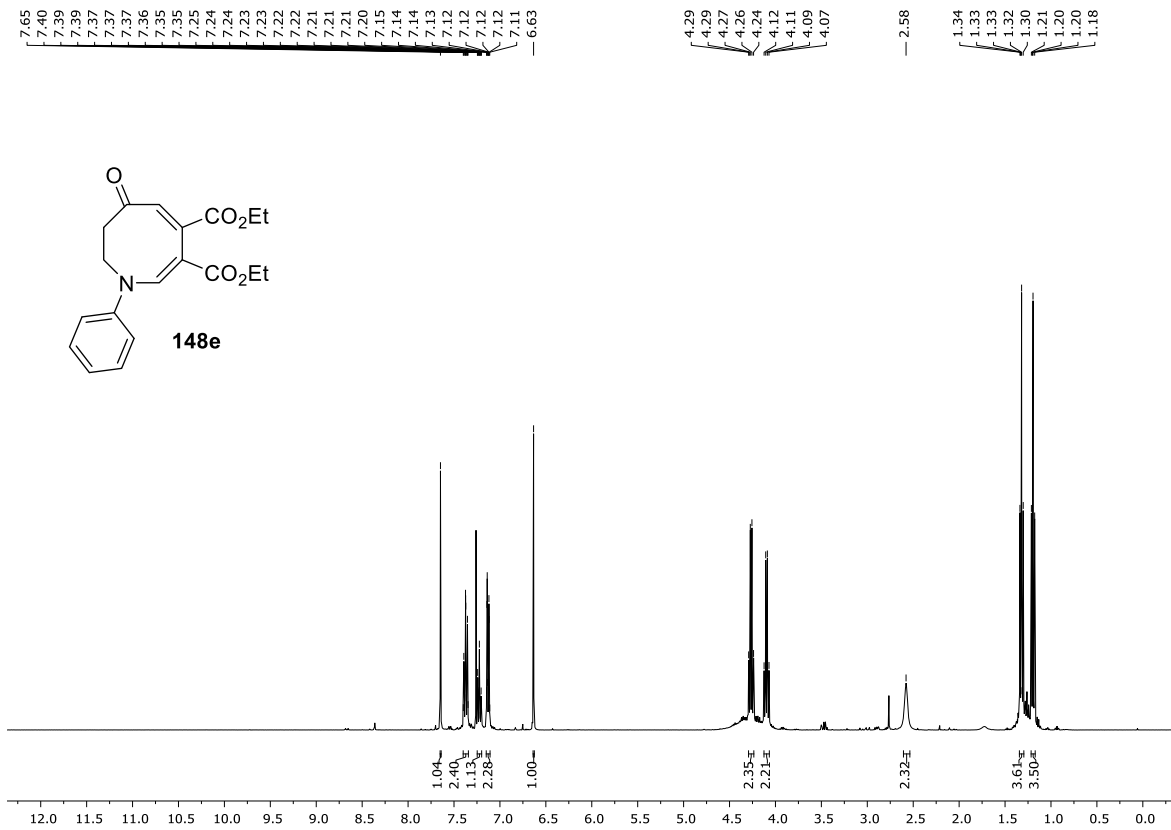


Abbildung 6.143: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 148e.

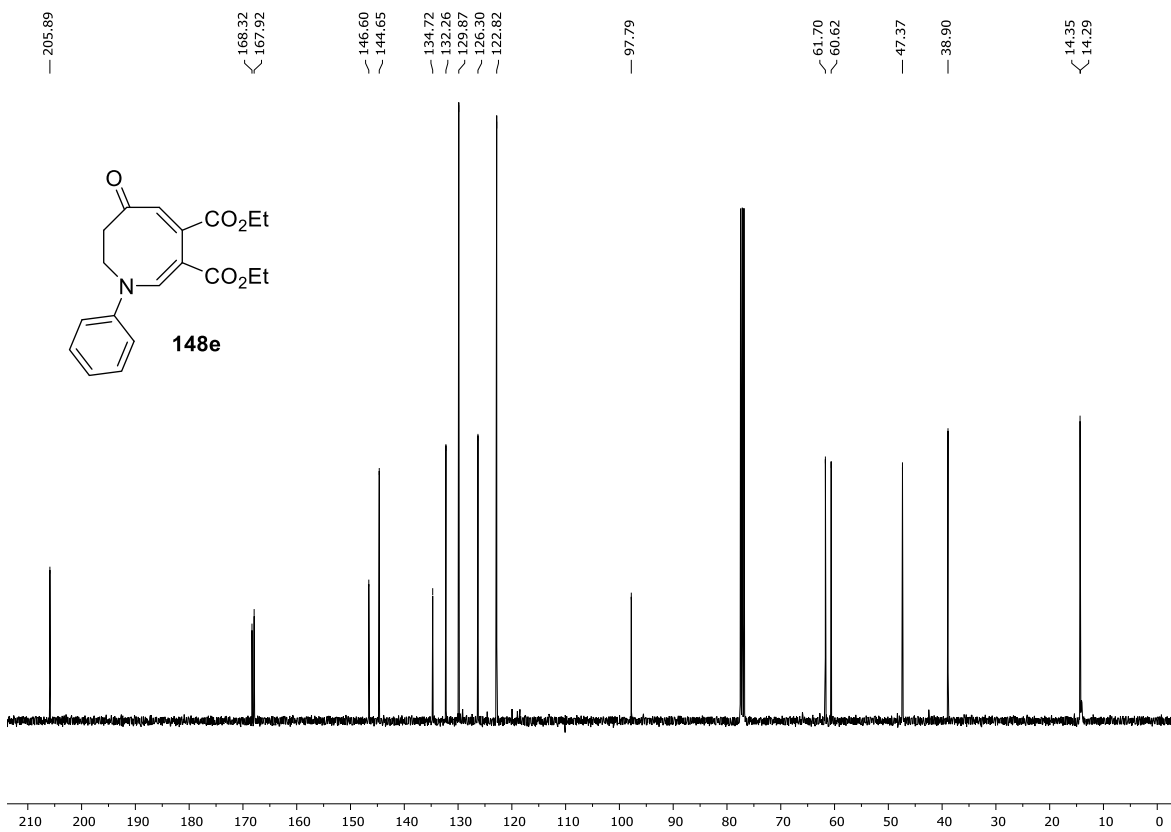


Abbildung 6.144: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 148e.

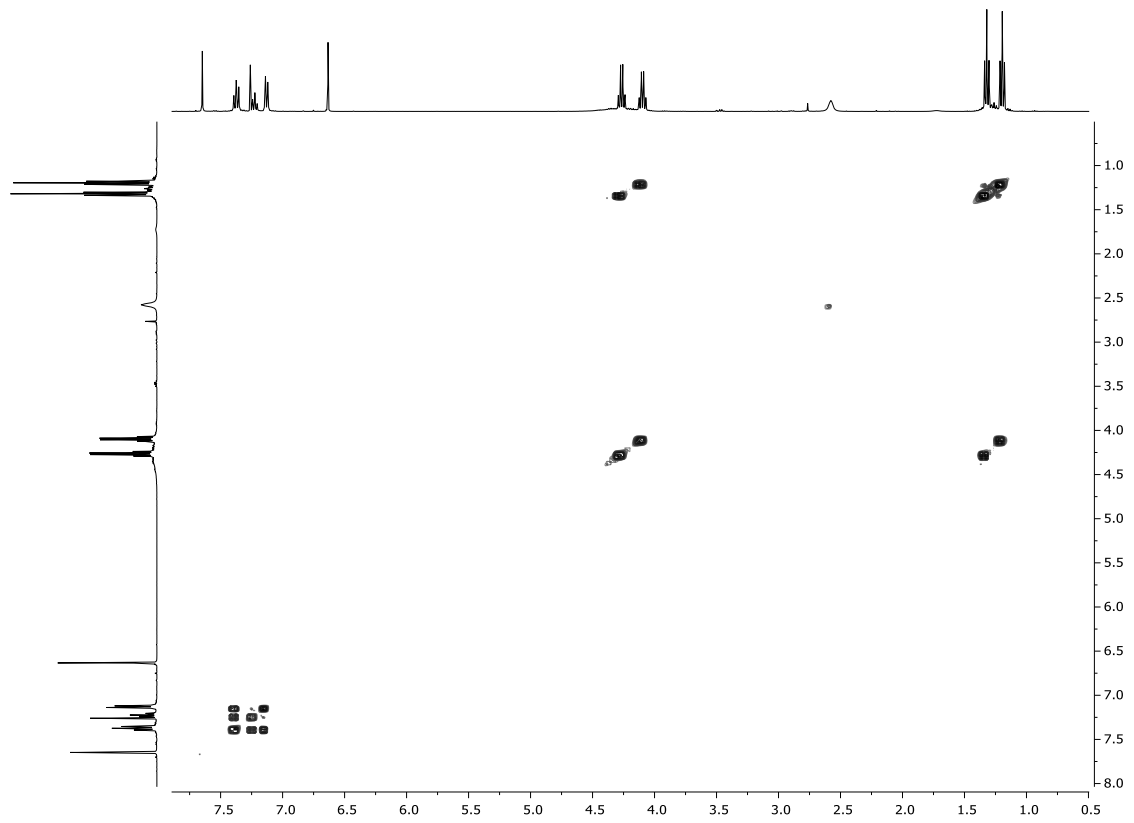


Abbildung 6.145:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **148e**.

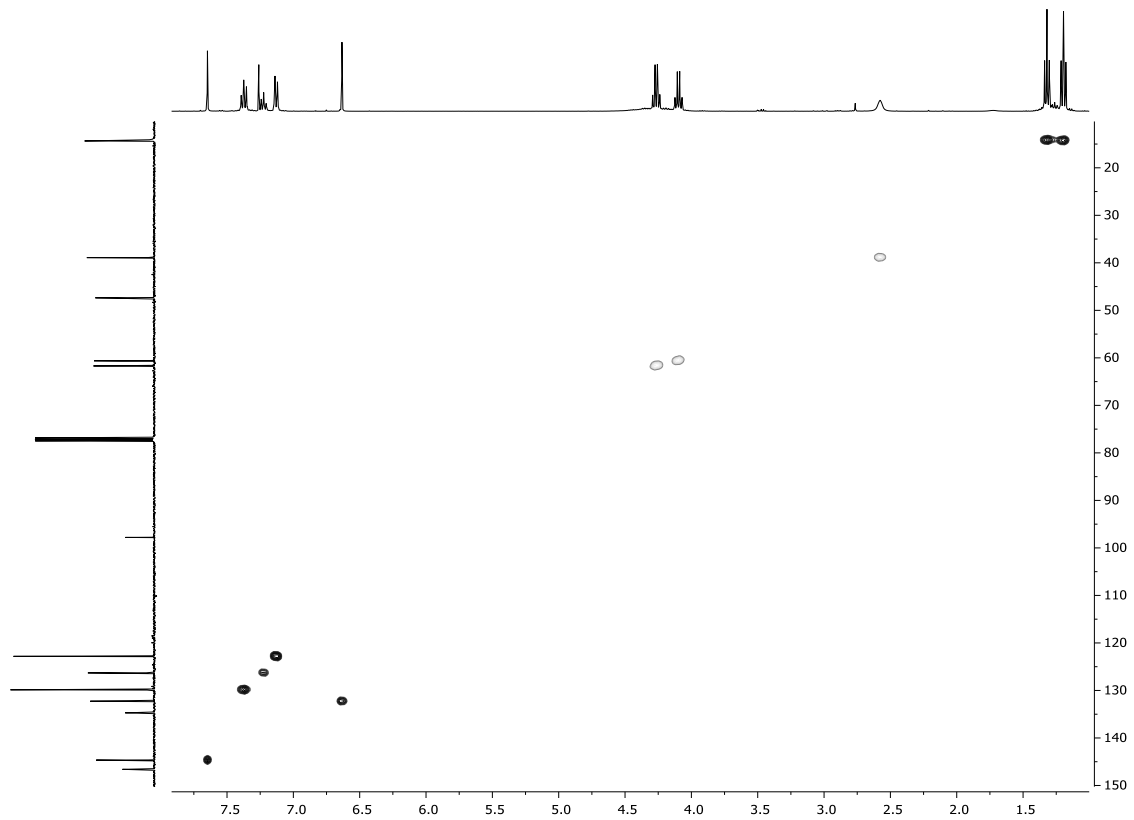


Abbildung 6.146:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **148e**.

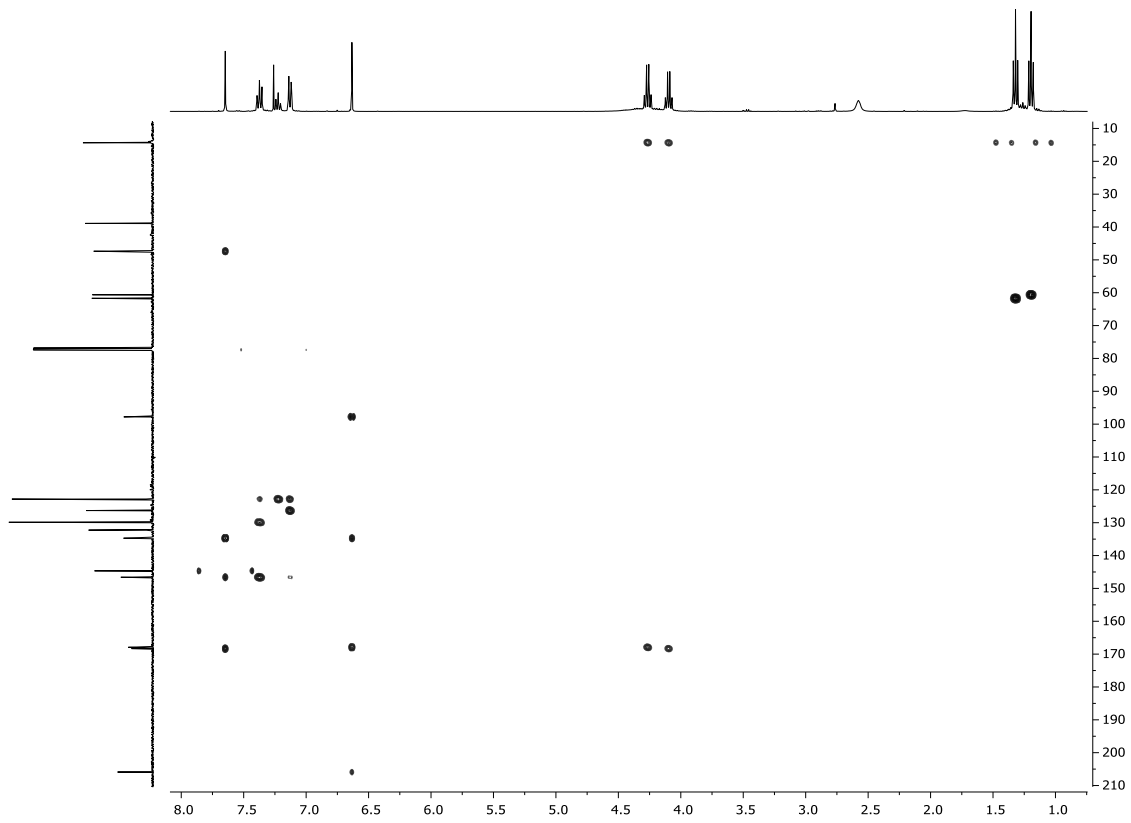


Abbildung 6.147:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung 148e.

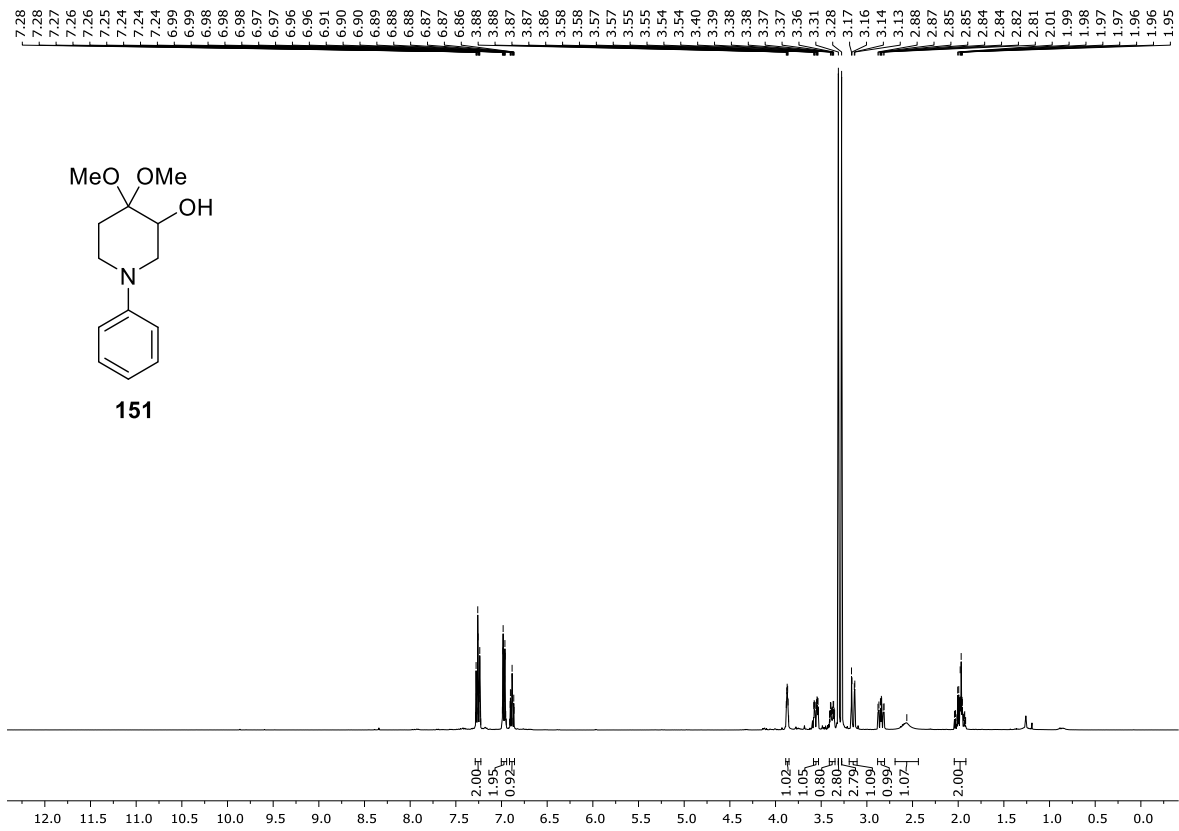


Abbildung 6.148:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung 151.



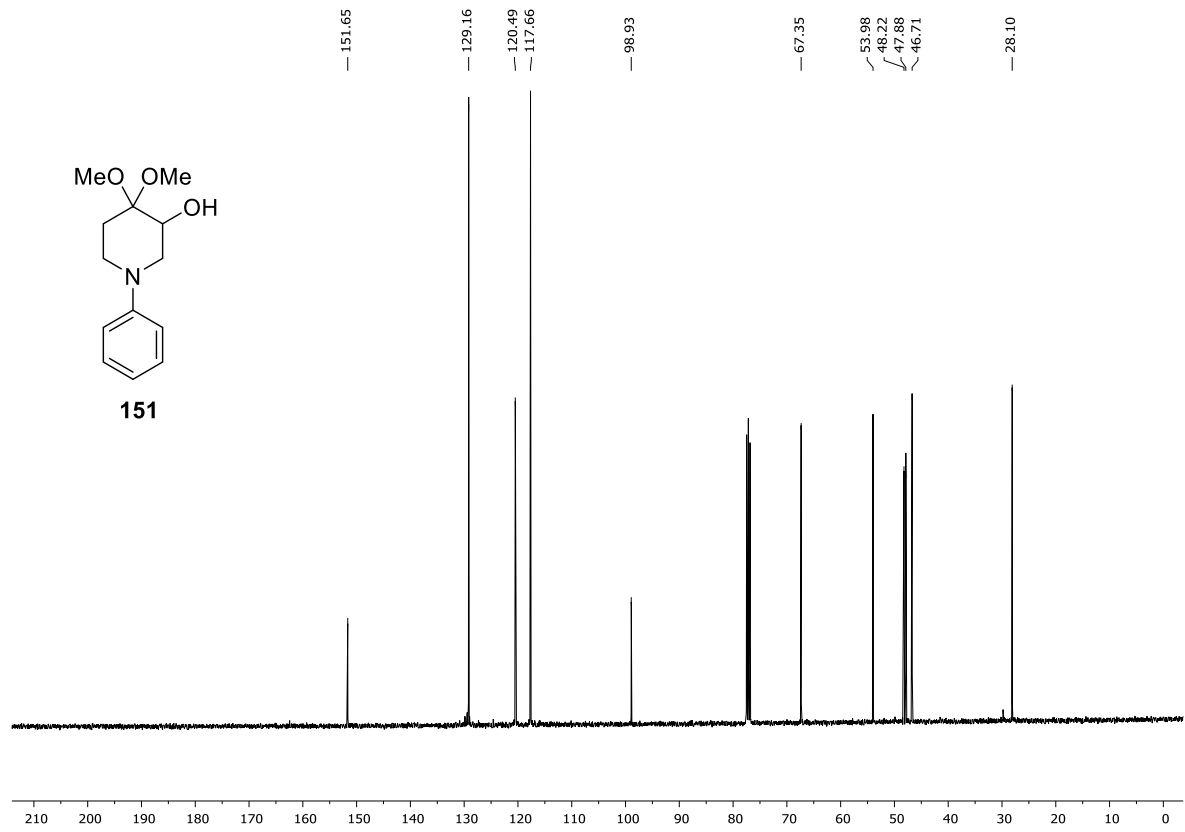


Abbildung 6.149: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 151.

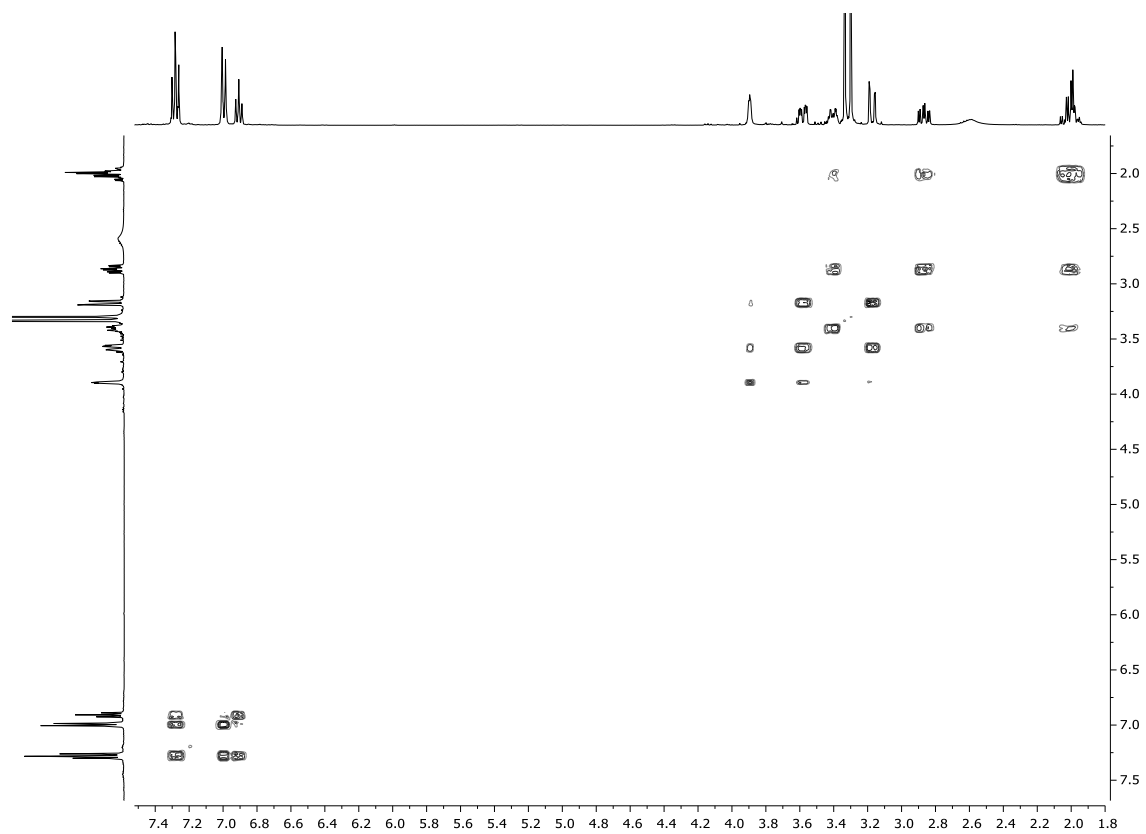


Abbildung 6.150: <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 151.

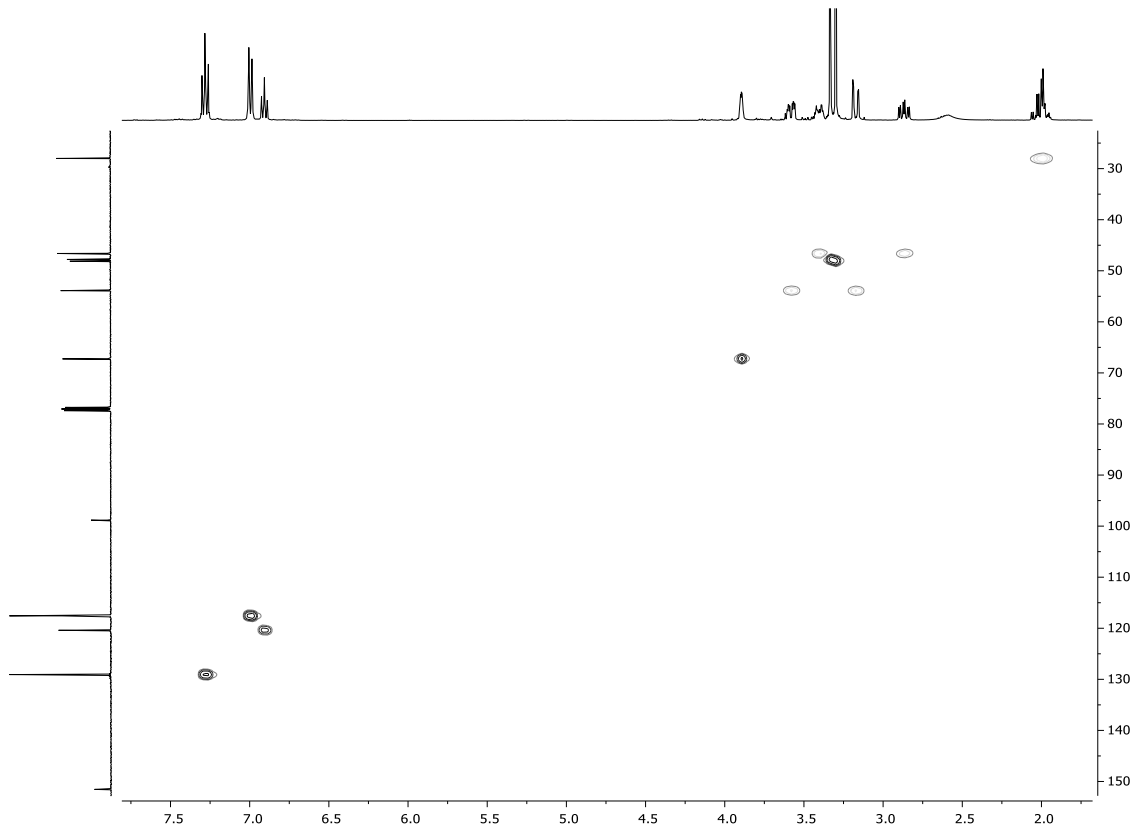


Abbildung 6.151:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **151**.

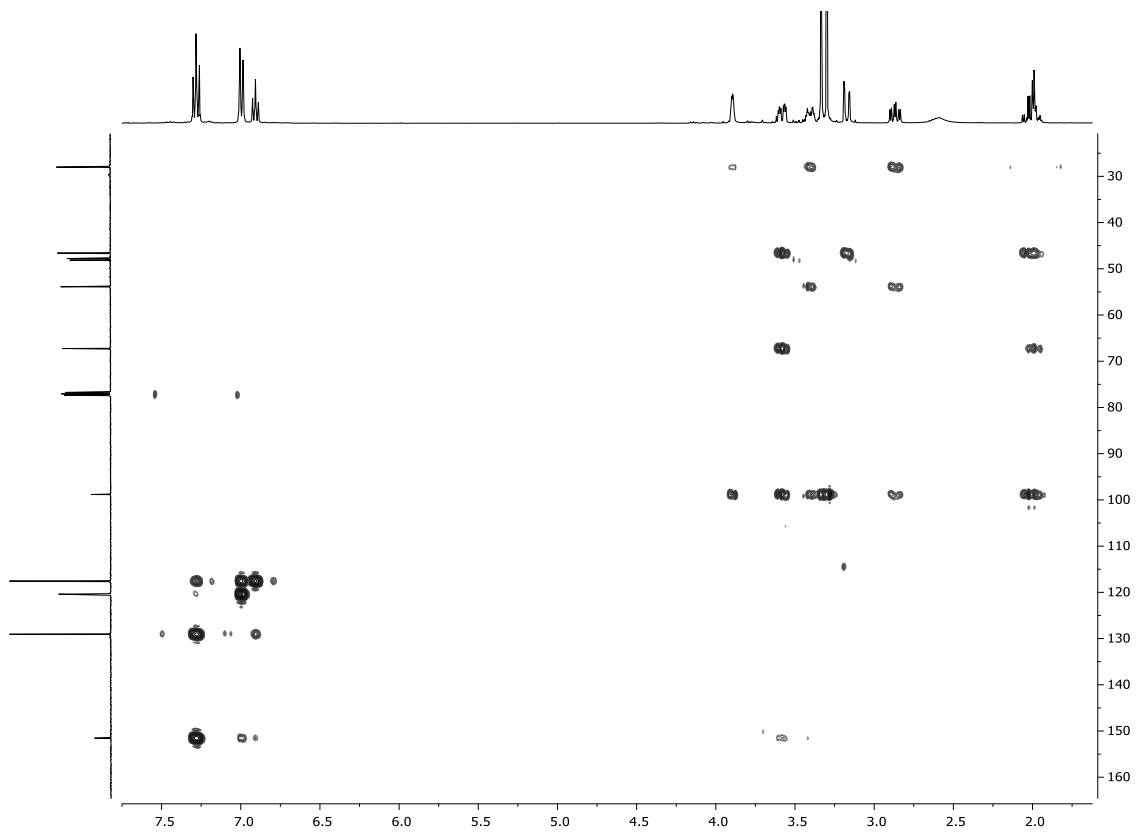


Abbildung 6.152:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **151**.

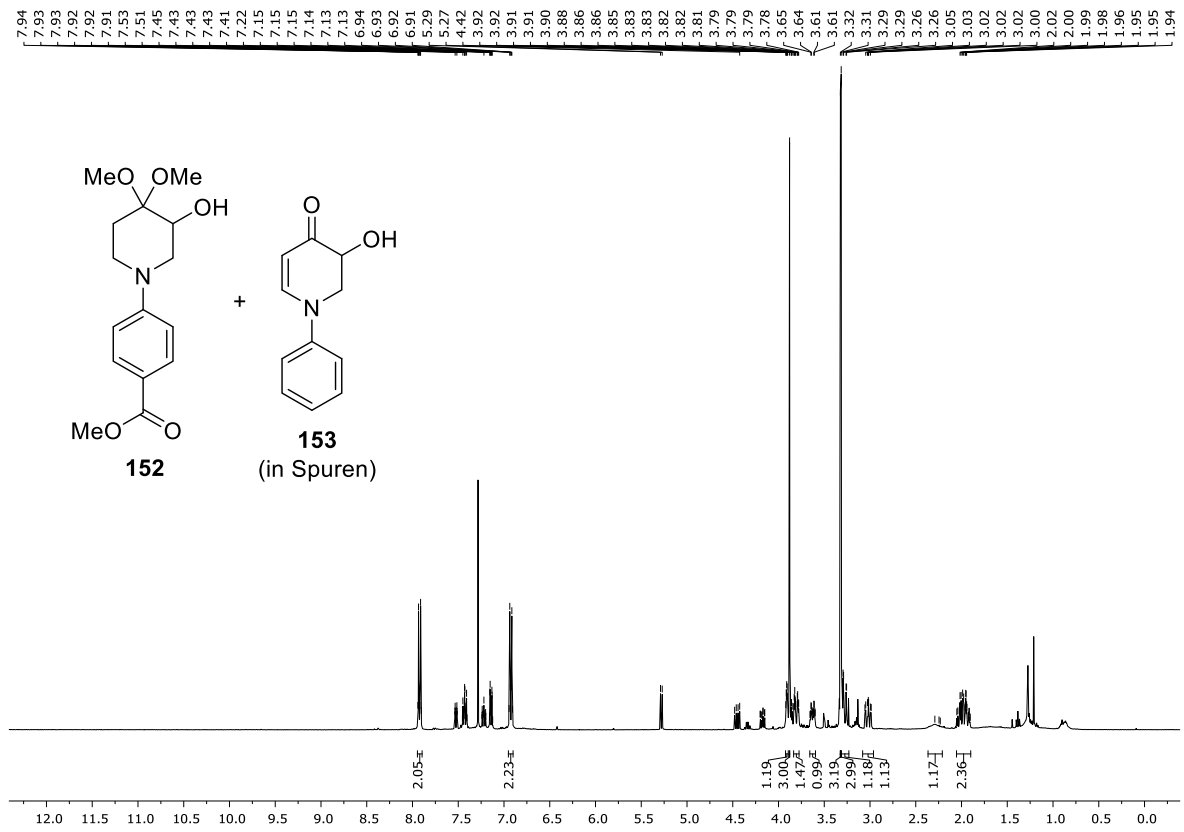


Abbildung 6.153:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **152** und **153**. Nur Verbindung **152** wurde integriert.

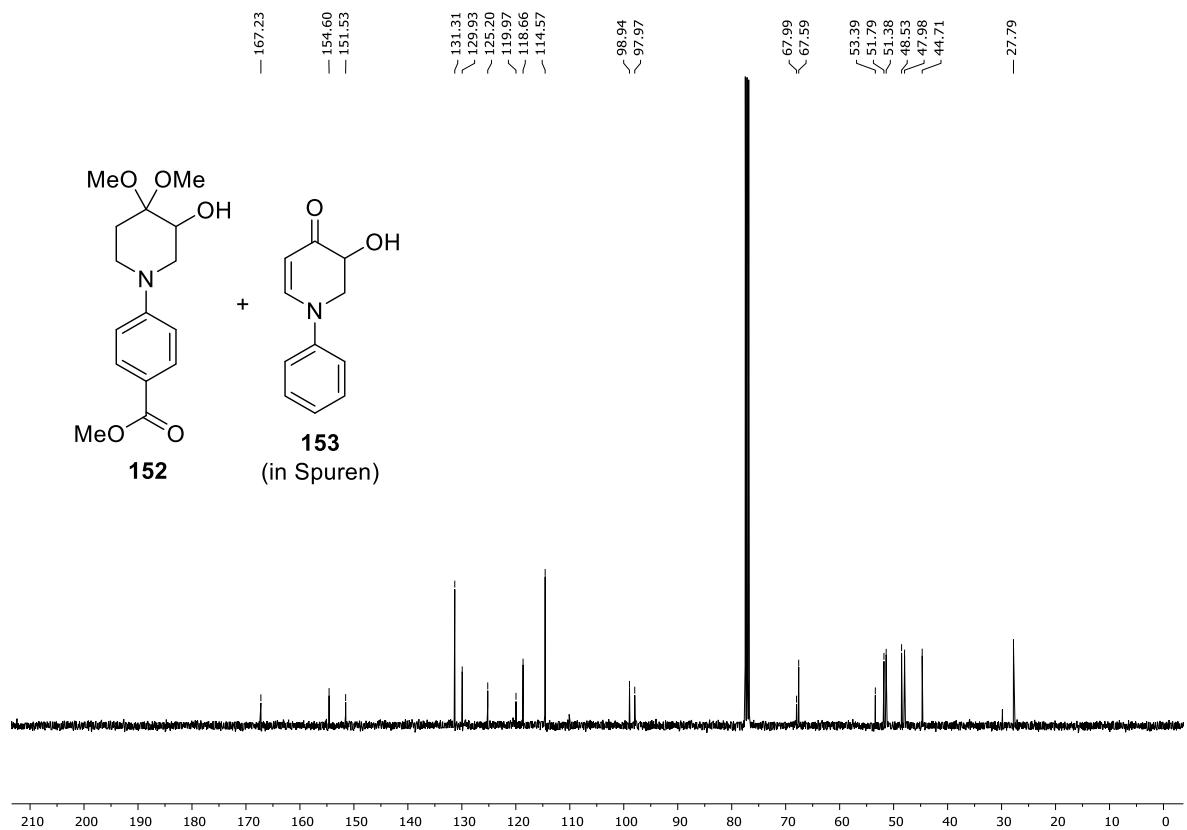


Abbildung 6.154:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **152** und **153**. Alle Kohlenstoffe wurden markiert.

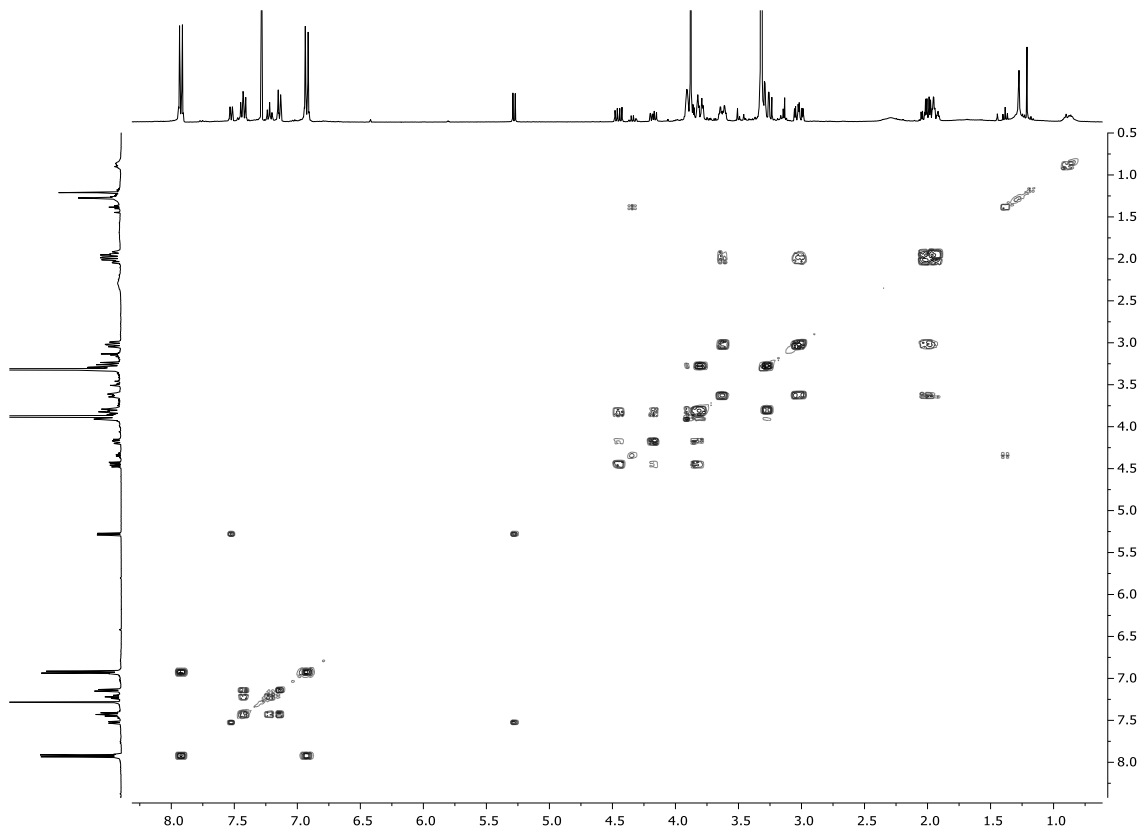


Abbildung 6.155:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **152** und **153**.

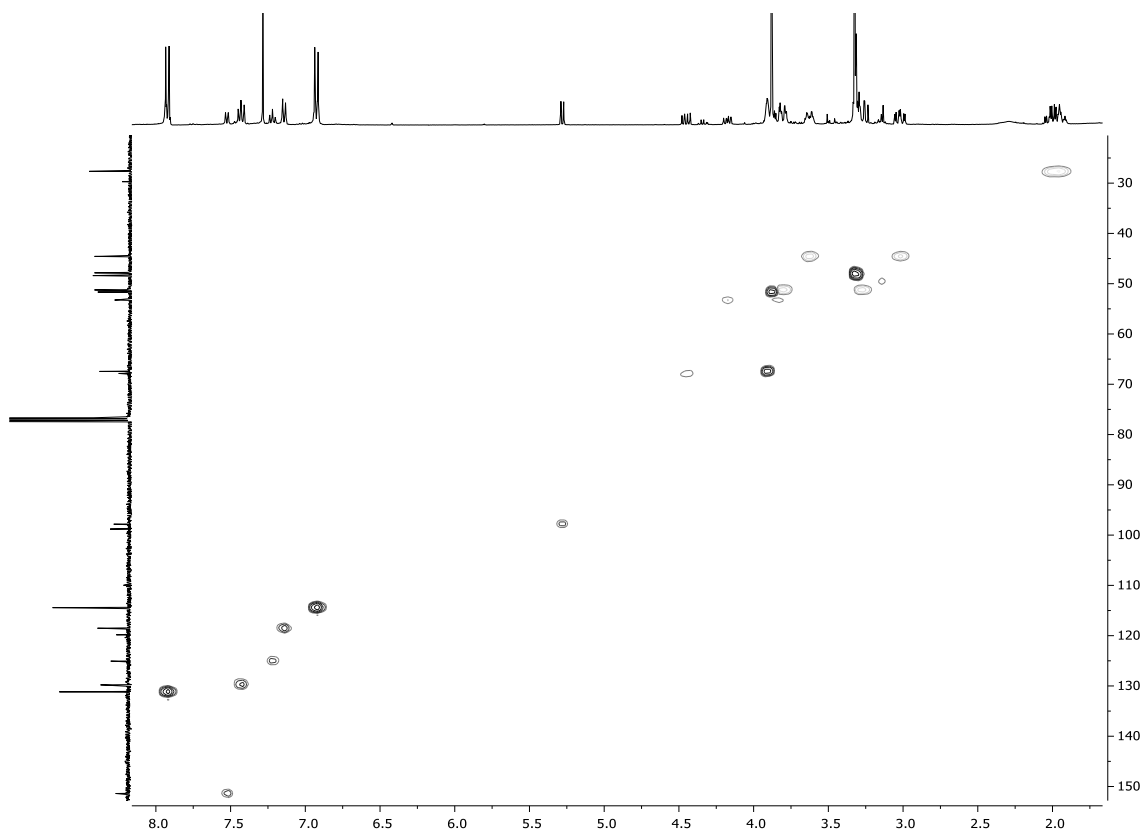


Abbildung 6.156:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **152** und **153**.

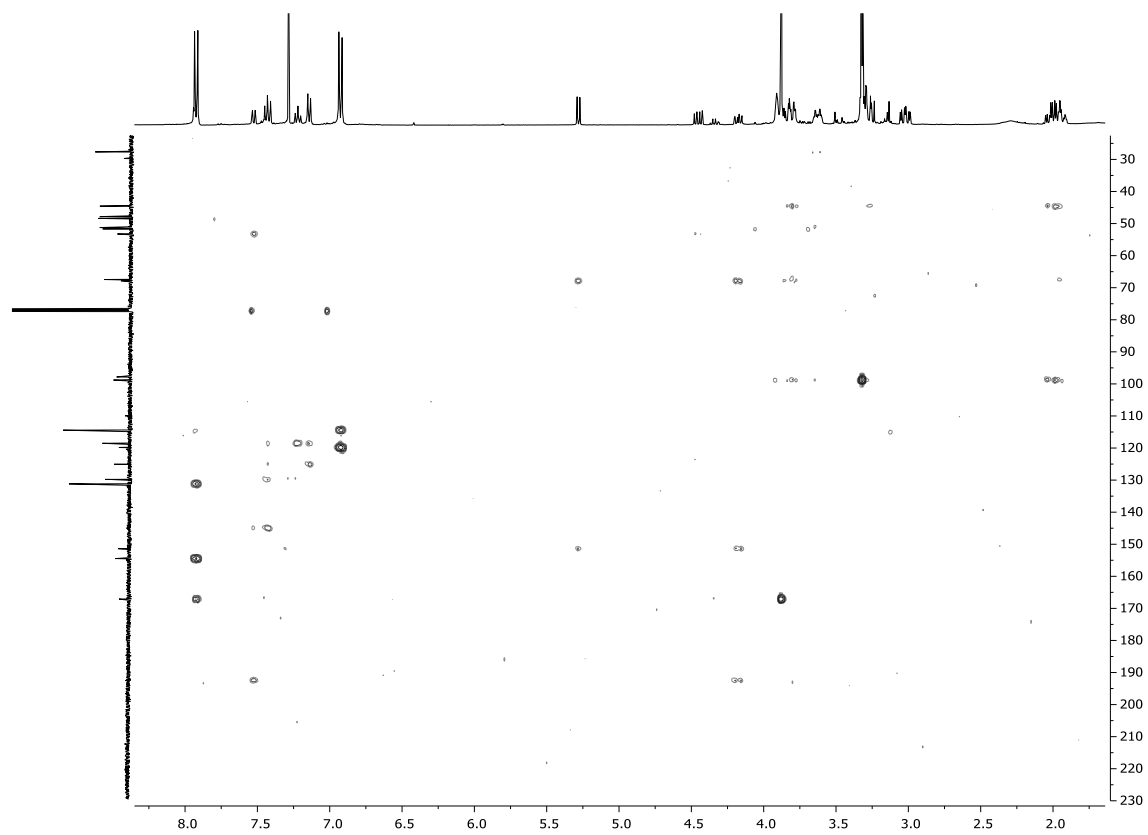


Abbildung 6.157:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **152** und **153**.

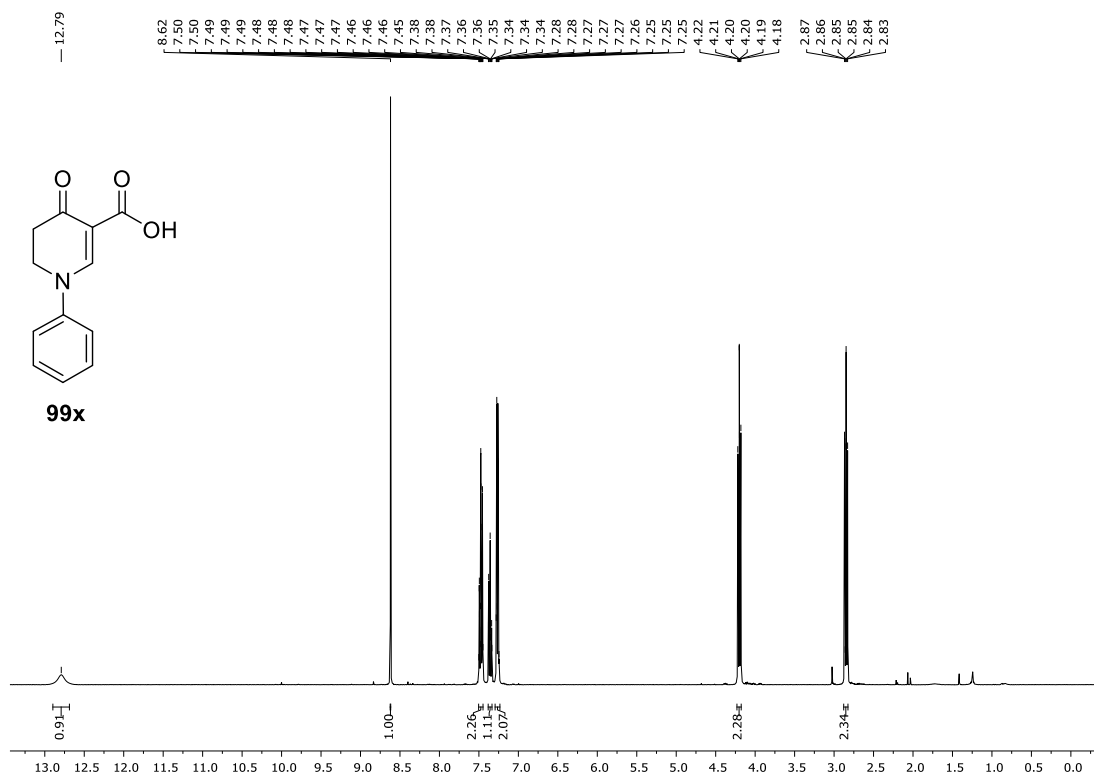


Abbildung 6.158:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **99x**.

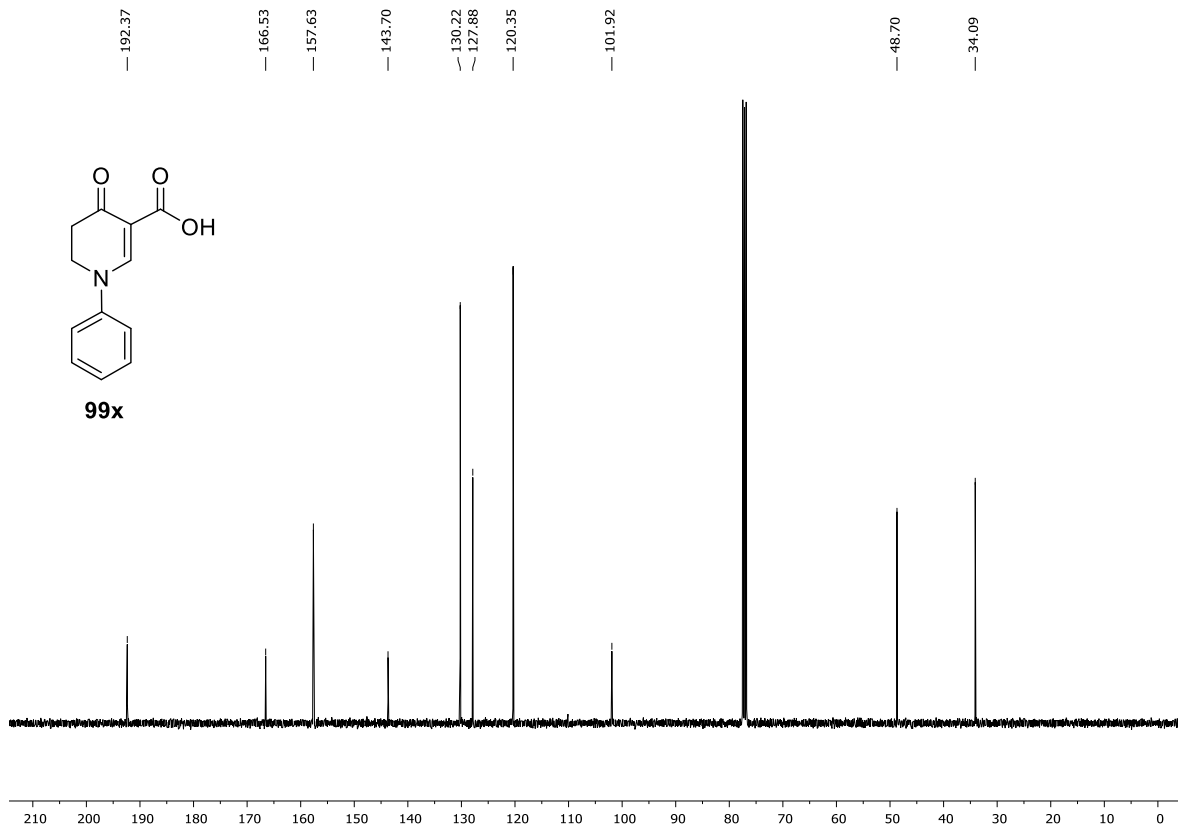


Abbildung 6.159: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **99x**.

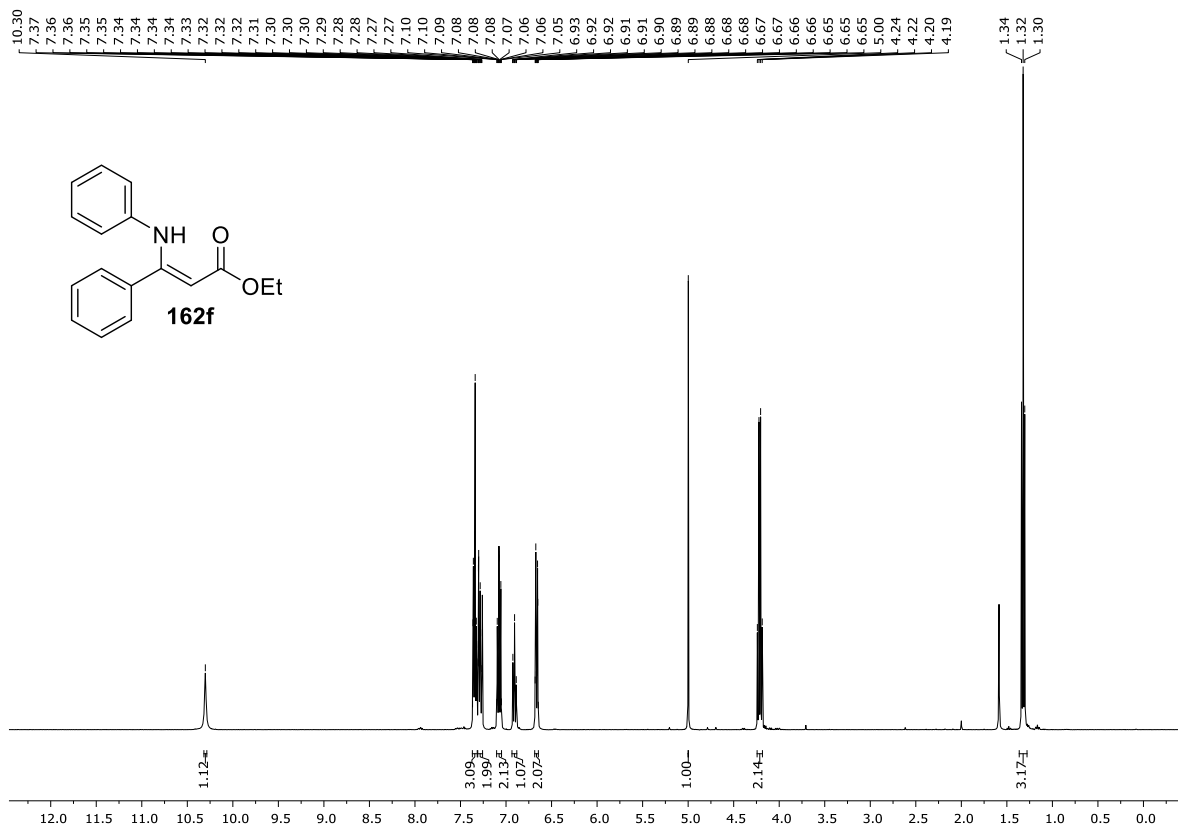


Abbildung 6.160: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **162f**.

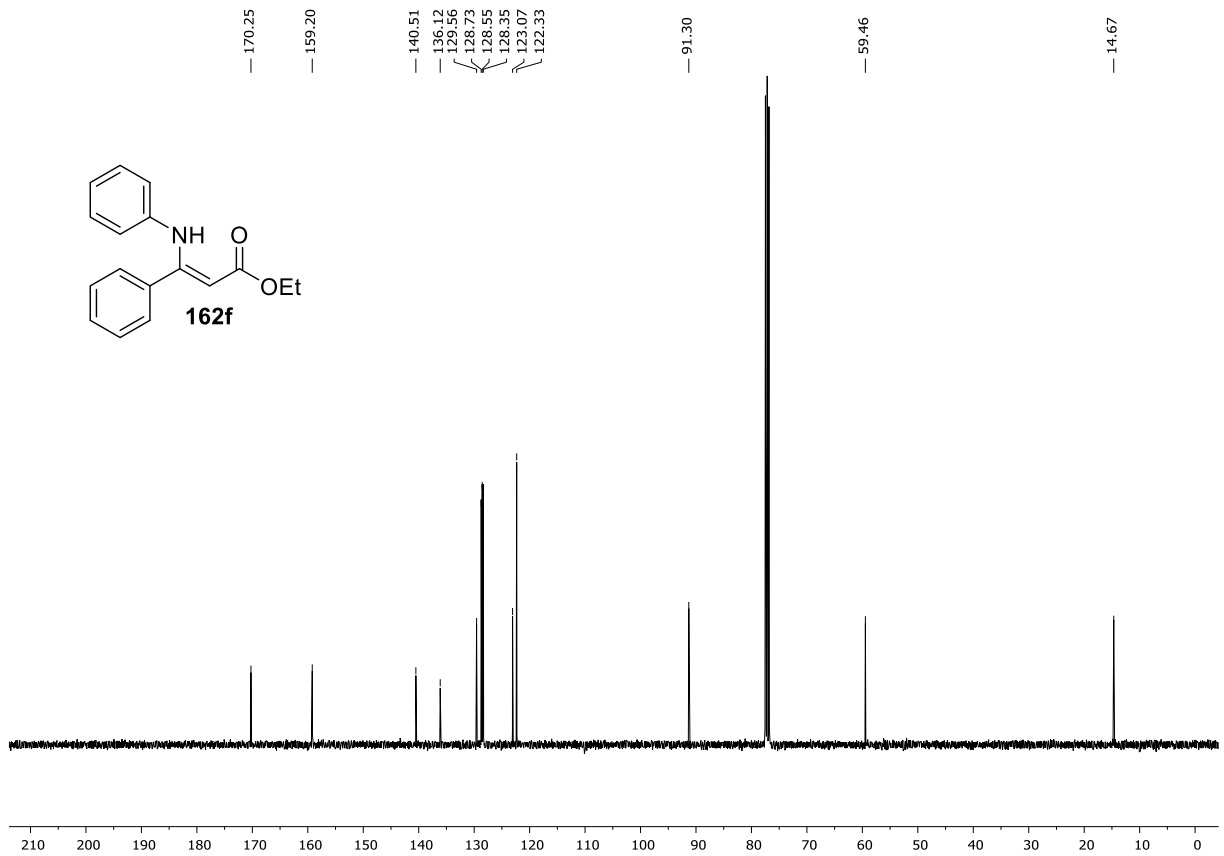


Abbildung 6.161: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **162f**.

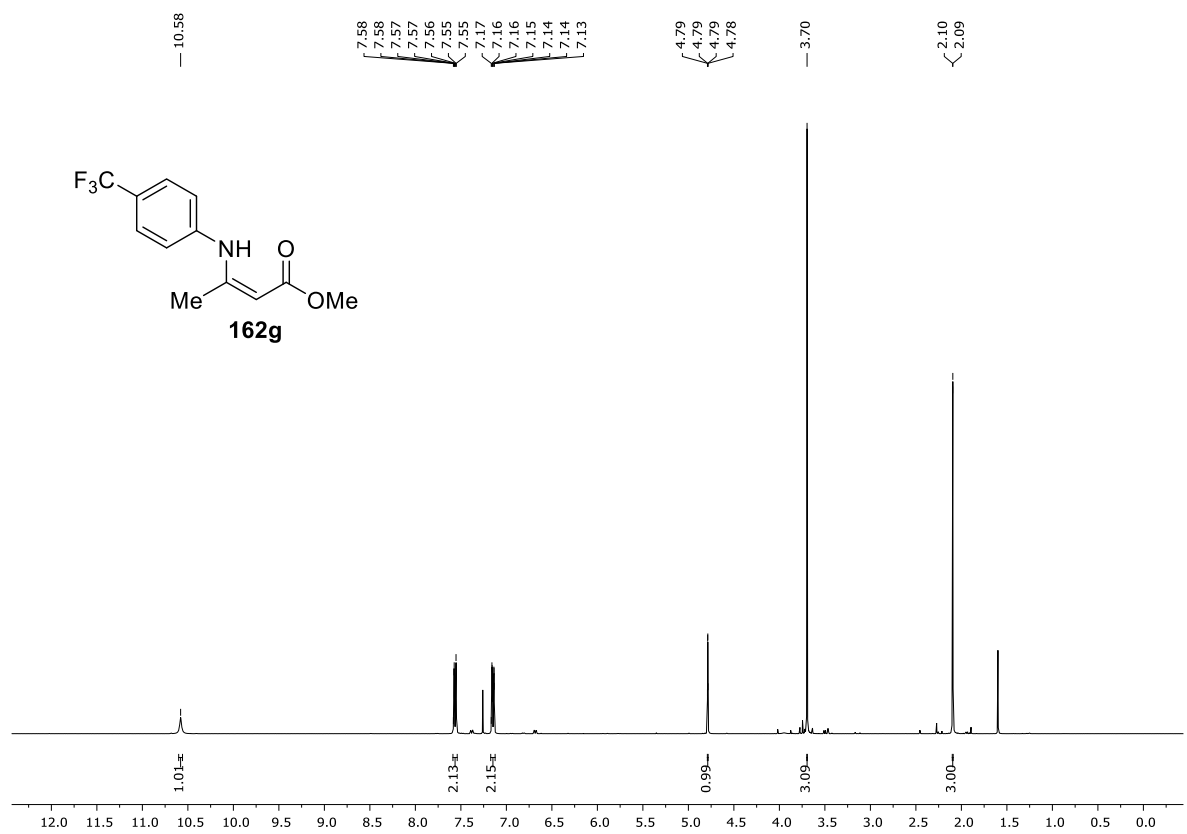


Abbildung 6.162: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **162g**.

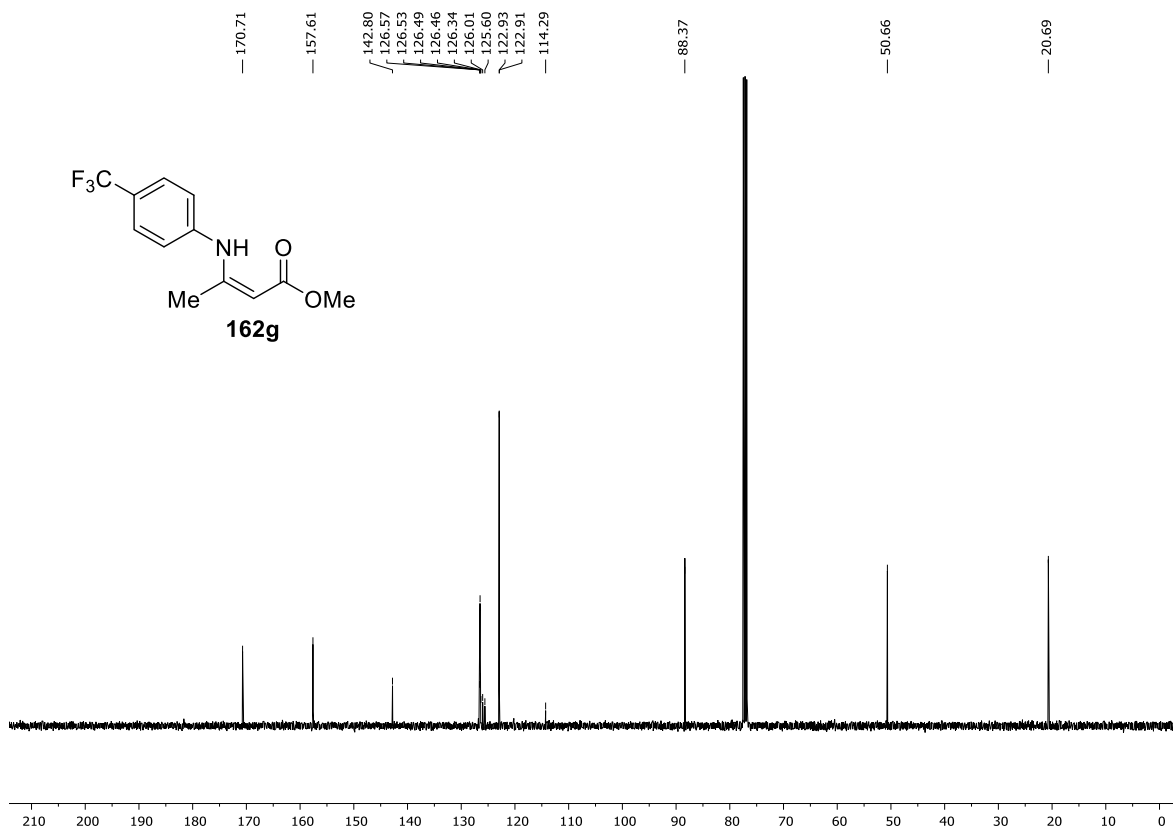


Abbildung 6.163: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **162g**.



# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name

Adrian Manuel Sevenich

[Redacted]

[Redacted]

## Bildungsweg

[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

## Berufserfahrung

[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]



### Ehrenamtliche Tätigkeiten

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

### Weitere Informationen

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

# Danksagung

Mein erster und besonderer Dank gilt [REDACTED] für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und die Bereitstellung der interessanten und aktuellen Forschungsthemen. Die von ihm gewährten Freiheiten bei der Bearbeitung der Projekte und das dabei entgegengebrachte Vertrauen habe ich stets zu schätzen gewusst und als wichtigen Beitrag zu meiner persönlichen und wissenschaftlichen Entwicklung wahrgenommen. Weiterhin bin ich für seine stete Unterstützung und Hilfsbereitschaft in Form von vielzähligen Anregungen und fachlichen Diskussionen sowie die Bereitstellung der erstklassigen Laborausstattung sehr dankbar.

[REDACTED] danke ich für die Bereitschaft zur Begutachtung dieser Arbeit und für zahlreiche lehrreiche Diskussionen im Rahmen meiner Betreuung des Grund- und Fortgeschrittenenpraktikums der organischen Chemie. [REDACTED] danke ich für die Bereitschaft zur Übernahme des Vorsitzes bei meiner mündlichen Promotionsprüfung.

Der [REDACTED] danke ich für die finanzielle Unterstützung der Arbeiten im Kapitel 2. In diesem Zusammenhang möchte ich mich auch bei den Kooperationspartnern [REDACTED] (Virginia Commonwealth University) und [REDACTED] (University of Alabama) bedanken. Die photochemischen Arbeiten im Kapitel 3 wurden durch das [REDACTED] und der [REDACTED]-Initiative der JGU finanziell unterstützt, wofür ich ebenfalls sehr dankbar bin. Für die Unterstützung der elektrochemischen Arbeiten im Abschnitt 3.3.8 danke ich dem [REDACTED]-Programm sowie [REDACTED] (JGU Mainz).

Ich danke allen Mitarbeitern der analytischen Abteilungen um [REDACTED] (NMR-Spektroskopie) und [REDACTED] (Massenspektrometrie) für die schnelle und zuverlässige Unterstützung zur Strukturaufklärung. Weiterhin bedanke ich mich bei [REDACTED] für die gute Zusammenarbeit im administrativen Bereich und ihre stete Hilfsbereitschaft. Mein Dank gilt auch den Mitarbeiter des Chemikalienlager sowie der feinmechanischen und elektrischen Werkstätten.

Ein großer Dank gilt [REDACTED] für die hervorragende Zusammenarbeit bei der Entwicklung der Reaktionen im Kapitel 2 sowie [REDACTED], [REDACTED] und [REDACTED], die mich im Rahmen ihrer Bachelorarbeiten und Forschungsmodule unterstützt haben. Des Weiteren bedanke ich mich bei [REDACTED] für die Unterstützung bei der Laborarbeit und bei [REDACTED] für die Durchführung der DFT-Rechnungen. Für die Zusammenarbeit im Rahmen des [REDACTED]-Programms danke ich [REDACTED]. Bei [REDACTED] möchte ich mich für die Hilfe bei den GC-Messungen bedanken. Gleiches gilt für [REDACTED] der mich bei der Aufnahme der CV-Spektren unterstützt hat. Ihm, [REDACTED] und [REDACTED] danke ich zudem für hilfreiche Anregungen zur Elektrochemie. Für die Leihgabe der RVC-Elektrode bedanke ich mich bei [REDACTED]. Weiterhin möchte ich mich bei [REDACTED] (University of Ljubljana) für hilfreiche Anregungen zur Photochemie von Enaminonen und bei [REDACTED] sowie [REDACTED] für hilfreiche Anregungen zur Photoredoxkatalyse bedanken. Letzterem und [REDACTED] danke ich zudem für die Nutzung der von ihnen entwickelten photochemischen Apparaturen. Ein besonderes Dankeschön gilt [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] und [REDACTED] für die aufmerksame und gewissenhafte Durchsicht von Teilen dieser Arbeit.

Der gesamten Arbeitsgruppe [REDACTED] sowie allen ehemaligen Mitgliedern danke ich für die tolle Arbeitsatmosphäre, den steten wissenschaftlichen Austausch und die schöne gemeinsame Zeit im und außerhalb des Labors. Die großzügige Hilfsbereitschaft und die gegenseitige Unterstützung innerhalb der Gruppe habe ich sehr zu schätzen gewusst. Hierbei möchte ich mich insbesondere bei allen aktuellen und ehemaligen Kollegen des Labors „Nord“ für das freundliche und produktive Arbeitsklima bedanken.

Ich danke meiner Familie und meinen Freunden für den moralischen Rückhalt in den vergangenen Jahren. Insbesondere meinen Eltern und Großeltern danke ich für die Unterstützung im Laufe des Studiums und der Promotion. Ein besonderer Dank gilt [REDACTED], die in den letzten Jahren stets an meiner Seite war und mich immer unterstützt und motiviert hat. Ohne euch wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

**Vielen Dank!**