



JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ

Entwicklung und Anwendung elektrochemischer Synthesemethoden zur Darstellung von Naturstoffen und Carbonsäureamiden

**Dissertation zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“**

im Promotionsfach Chemie
am Fachbereich Chemie, Pharmazie, Geographie und Geowissenschaften
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

von
Luca Marius Großmann
geboren in Wiesbaden

Mainz, März 2024

Die praktischen Arbeiten, die der vorliegenden Dissertation zu Grunde liegen, wurden im Zeitraum von November 2018 bis Oktober 2022 im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Till Opatz am Department Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt.

D77

Dekanin:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Eva Rentschler

Prof. Dr. Till Opatz



Meinem Vater gewidmet

DAS FRAGEZEICHEN IST EIN SYMBOL FÜR DAS UNBEKANNTE. FÜR UNBEANTWORTETE FRAGEN,
UNGELOSTE RÄTSEL. UNSERE AUFGABE IST ES, FRAGEN ZU BEANTWORTEN, RÄTSEL ZU LÖSEN UND
GEHEIMNISSE JEDLICHER ART ZU LÜFTEN.

Justus Jonas in „Die drei ??? und der Superpapagei“

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit eigenständig angefertigt und ausschließlich die genannten Quellen sowie Hilfsmittel verwendet habe. Ich versichere, dass wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut eindeutig als solches kenntlich gemacht wurde.

Mainz, 12.03.2024

Luca Großmann

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Till Opatz für die Bereitstellung der gleichermaßen interessanten, wie herausfordernden Forschungsthemen, der freundlichen Aufnahme in die Arbeitsgruppe und das mit stets entgegengebrachte Vertrauen bedanken. Dies ermöglichte mir die hier beschriebenen Projekte mit hoher Eigenverantwortung zu bearbeiten, was nicht nur zu meiner wissenschaftlichen, sondern vor allem auch zu meiner persönlichen Weiterentwicklung in erheblichem Maße beigetragen hat. Ohne seine stetige Unterstützung in Form regelmäßiger Diskussionen und unzähliger Ratschläge, aber auch durch die ermöglichten Konferenzbesuche und eine ausgezeichnete Laborausstattung, wäre diese Arbeit nicht so möglich gewesen.

Bei [REDACTED] möchte ich zunächst für seine Bereitschaft bedanken, die Begutachtung der vorliegenden Dissertation, sowie den Prüfungsbeisitz zu übernehmen. Zudem gilt im mein Dank für die sehr gute und erfolgreiche Zusammenarbeit im Rahmen des gemeinsamen Kooperationsprojektes zur Synthese der *Amaryllidaceae*-Alkaloide. Bei [REDACTED] möchte ich mich für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes meiner Promotionsprüfung bedanken.

Ein besonderer Dank gilt [REDACTED], welche mir nicht nur in administrativen Frgaestellungen stets mit Rat und Tat zu Seite stand, sondern auch immer ein offenes Ohr und gute Ratschläge für anderweitige Probleme hatte.

Bei [REDACTED] und [REDACTED] möchte ich mich für die gemeinsame Zeit im organisch-chemischen Praktikum ganz besonders bedanken. Sowohl in meiner eigenen Ausbildung, wie auch in meiner Zeit als betreuender Assisten konnte ich durch ihre kompetente, offene und herzliche Art viel von ihnen lernen. Weiterhin gilt mein persönlicher Dank [REDACTED] für die vielzähligen Diskussionen in im Rahmen des wöchentlichen Arbeitskreiseminars aber auch persönlichen Gesprächen, die mir viele neue Denkanstöße lieferten.

Ein ganz besonderer Dank gilt [REDACTED] aus der Arbeitsgruppe [REDACTED] für die hervorragende Zusammenarbeit im Rahmen unseres gemeinsamen *Amaryllidaceae*-Projektes, welches zwar durch einige wissenschaftliche Herausforderungen und einer besonders intensiven Schlussphase geprägt war, schlussendlich aber durch regelmäßigen, engen Austausch und gegenseitige Unterstützung zu einem erfolgreichen Abschluss führte. In diesem Zusammenhang möchte ich mich auch bei [REDACTED] für seine wertvolle Unterstützung in diesem und weiteren Projekten bedanken.

Desweiteren möchte ich mich ganz herzlich bei [REDACTED] für die tolle Arbeit bedanken, welche sie allesamt im Rahmen von Bachelorarbeiten oder Forschungsmodulen im Arbeitskreis Opatz leisteten. Die Zusammenarbeit mit ihnen hat meine Promotion nicht nur auf fachlicher, sondern besonders auch auf persönlicher Ebene sehr bereichert.

Ohne die hervorragende Arbeit der Teams der analytischen Abteilungen des Departments, wäre die hier beschriebene Arbeit nicht möglich gewesen. Daher gilt mein Dank insbesondere [REDACTED] (alle NMR-Abteilung), sowie [REDACTED] (Massenspektrometrie) und [REDACTED] (Kristallstrukturanalyse).

Zudem möchte ich dem Team der feinmechanischen Werkstatt um [REDACTED] für die Fertigung diverser Elektrodenhalter, sowie Teflonzellen und dem Zuschnitt der Platinelektroden.

Neben der fachlichen Unterstützung trug doch vor allem die persönliche Unterstützung vieler Weggefährten zum Erfolg dieser Arbeit bei. Daher möchte ich mich an dieser Stelle bei allen aktuellen und ehemaligen Arbeitskreismitgliedern für die herzliche Aufnahme in den Arbeitskreis, das freundschaftliche Arbeitsklima und die stete Hilfsbereitschaft aller bedanken. Unsere gemeinsamen Aktivitäten im Rahmen der jährlichen Wandertage, der Weihnachtsfeiern oder sonstige Grillabende werden mir wohl immer in guter Erinnerung bleiben. Insbesondere meinen Mitstreitern auf der „Nordseite“, [REDACTED]

[REDACTED] möchte ich für die tolle gemeinsame Zeit im Labor von Herzen danken!

Ein gesonderter Dank gilt außerdem [REDACTED] für die schnelle und gewissenhafte Durchsicht dieser Arbeit

Stellvertretend für all die besonderen Menschen und die vielen Freunde, die ich sowohl während meines Studiums, aber auch abseits der Uni treffen durfte, möchte ich mich bei meinen ältesten Freunden [REDACTED] bedanken, dass ihr seit fast 20 Jahren mein Leben bereichert!

Der allergrößte Dank gebührt allerdings meiner Familie und im besonderen meinen Eltern und meiner Schwester. Ohne eure bedingungslose Unterstützung und den steten Rückhalt, den ihr mir bei jeder meiner Entscheidungen entgegengebracht habt, wäre ich heute nicht dort, wo ich bin. Der Stolz, mit dem ihr über meine Leistungen sprecht, waren mir auch in anspruchsvollen Zeiten stets Motivation mein Bestes zu geben. [REDACTED]

Vielen Dank!

Inhaltsverzeichnis

Eigenständigkeitserklärung	IX
Danksagung	XI
Inhaltsverzeichnis	XV
Beiträge anderer Personen	XIX
Zusammenfassung	XXI
Abstract	XXII
Publikationen	XXIII
Abkürzungsverzeichnis	XXIV
1. Einleitung	1
1.1 Organische Elektrosynthese	1
1.2 Grundlagen der organischen Elektrosynthese	3
1.2.1 Allgemeiner Aufbau	3
1.2.2 Potentiostatisch vs. galvanostatisch	4
1.2.3 Reaktionsaufbau	13
1.3 Elektrochemie in der Naturstoffsynthese	20
2. Allgemeine Zielsetzung	27
3. Entwicklung eines allgemeinen, elektrochemischen Zugangs zu Amaryllidaceae Alkaloiden und weiteren Naturstoffen	29
3.1 Einleitung	29
3.1.1 Amaryllidaceae-Alkaloide	29
3.1.2 Biosynthese von Amaryllidaceae-Alkaloiden	31
3.1.3 Biomimetische oxidative Synthesen von Galantamin	32
3.2 Motivation und Zielsetzung	38
3.3 Formale Totalsynthese von Galantamin	42
3.3.1 Identifizierung geeigneter Substrate für die elektrochemische Cyclisierung	42
3.3.2 Optimierung des elektrochemischen Schlüsselschrittes mittels eines <i>Design-of-Experiments</i> Ansatzes	55
3.3.3 Mechanistische Untersuchungen	61
3.3.4 Studien zur selektiven Deblockierung der <i>O</i> -Acetylgruppe	63
3.3.5 Finalisierung der formalen Totalsynthese	69
3.4 Übertragung der anodischen Cyclisierung auf die Totalsynthese von Alkaloiden des Crinin-Typs	72
3.4.1 Synthese der <i>N</i> -Trifluoracetylnorbelladin-Derivate als Cyclisierungsvorläufer	72

3.4.2	Anodische Cyclisierung von 176 und 177 mittels Batch- und Fluss-Elektrolyse	73
3.4.3	Finalisierung der Totalsynthesen von (±)-(epi-)Crinin, (±)-Siculin und (±)-(epi-)Martidin ...	74
3.5	Studien zur Übertragung der anodischen Cyclisierung auf die Synthese weiterer Naturstoffe76	
3.5.1	Studien zur elektrochemischen Darstellung von (+)-Plicamin	76
3.5.2	Studien zur elektrochemischen Darstellung von (±)-Steganon und (±)-Podophyllotoxin ...	79
3.6	Zusammenfassung und Ausblick	85
4.	Entwicklung eines direkten, elektrochemischen Zugangs zur Amidkupplung von Carbonsäuren und Aminen.....	91
4.1	Einleitung	91
4.1.1	Methoden zur Amidkupplung	92
4.2	Zielsetzung	104
4.3	Studien zur elektrochemischen Amidkupplung mit Diaryltellur- und Triarylantimon-Verbindungen.....	106
4.3.1	Synthese der Diaryltelluride.....	106
4.3.2	Elektrochemische Charakterisierung der gewählten Chalcogen- und Pnictogen-Verbindungen, sowie der Modellsubstrate.....	108
4.3.3	Versuche zur Elektrochemischen Oxidation von Diaryltellurid und Triphenylantimon in Gegenwart von Säuren/Carboxylaten	109
4.3.4	Versuche zur direkten Kupplung von Benzoesäure und Butylamin mittels Chalcogen- und Pnictogen-Verbindungen.....	112
4.4	Entwicklung einer Iodid-vermittelten, anodischen Amidkupplung mit Triphenylphosphin als Kupplungsreagenz	115
4.4.1	Vorstudien zur Triphenylphosphin-vermittelten Amidkupplung.....	115
4.4.2	Optimierung der Iodid-medierten, anodischen Amidkupplung.....	118
4.4.3	Mechanistische Untersuchungen	132
4.4.4	Entwicklung des Substratspektrums der anodischen, Iodid-medierten Amidkupplung ..	137
4.5	Zusammenfassung und Ausblick	147
5.	Experimentalteil.....	151
5.1	Allgemeine Methoden	151
5.1.1	Allgemeine Arbeitstechniken	151
5.1.2	Lösungsmittel und Chemikalien	151
5.1.3	Chromatographie	152
5.1.4	Massenspektrometrie	152
5.1.5	HPLC	153
5.1.6	NMR-Spektroskopie	154
5.1.7	Schmelzbereichbestimmung.....	154
5.1.8	IR-Spektroskopie	154

5.1.9	Polarimetrie	155
5.1.10	Einkristallstrukturanalyse	155
5.1.11	Cyclovoltammetrie.....	155
5.2	Elektrochemisches Equipment und Reaktionsaufbau	155
5.2.1	Elektrochemisches Equipment	155
5.2.2	Reaktionsaufbau	156
5.3	Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.3	158
5.4	Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.4	193
5.5	Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.5.1	204
5.6	Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.5.2	210
5.7	Versuchsvorschriften zu Kapitel 4.3	216
5.8	Versuchsvorschriften zu Kapitel 4.4	221
5.8.1	Allgemeine Vorschrift A: Elektrochemische Synthese von Amiden unter Argonatmosphäre	221
5.8.2	Allgemeine Vorschrift B: Elektrochemische Synthese von Amiden an Luft	221
5.8.3	Allgemeine Vorschrift C: Elektrochemische Synthese von Dipeptiden an Luft	221
5.8.4	Analytische Daten	222
6.	Literaturverzeichnis	249
7.	Anhang.....	273
7.1	Kristallstrukturanalyse	273
7.2	NMR-Spektren	281
7.3	Lebenslauf.....	401

Beiträge anderer Personen

Im Rahmen der hier beschriebenen Promotionsarbeit ergaben sich verschiedene Kooperationen, deren Gestalt und einzelne Beiträge im Folgenden näher erläutert werden.

Die Arbeiten zur Entwicklung eines elektrochemischen Zugangs zu Vertretern der *Amaryllidaceae*-Alkaloide Galantamin, Crinine, Maritidin und Siculin (Kapitel 3.3 und 3.4) erfolgten in Zusammenarbeit mit [REDACTED] aus dem Arbeitskreis von [REDACTED]. Die Entwicklung des elektrochemischen Schlüsselschrittes mittels eines „Design of Experiment“-Ansatzes wurde von ihm übernommen, ebenso wie Teile der Untersuchungen zur selektiven Deblockierung der *O*-Acetylgruppe aus Kapitel 3.3.4 und der Synthese des Martidin-Vorläufers **164**. Die Arbeiten zu diesem Projekt wurde zudem durch [REDACTED] [REDACTED] (Chemielaborant) durch die Bereitstellung diverser Zwischenstufen in größerem Maßstab. [REDACTED] wirkte im Rahmen ihres Forschungsmoduls (6 Wochen) an den Studien zur Totalsynthese von (+)-Plicamin aus Kapitel 3.5.1 mit. Die Arbeiten zur Totalsynthese der Lignane (±)-Steganon und (±)-Podophyllotoxin wurden durch [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit (6 Monate) unterstützt.

Das in Kapitel 4 beschriebene Projekt zur Entwicklung eines direkten elektrochemischen Zugangs zu Carbonsäureamiden wurde durch [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit (12 Wochen) durch die Optimierung der Iodid-vermittelten, anodischen Amidkupplung mit Triphenylphosphin als Kupplungsreagenz (Kapitel 4.4), sowie ersten mechanistischen Studien und Teilentwicklung des Substratspektrums dieser Methode. Weiterhin wirkte [REDACTED] im Rahmen ihres Forschungsmoduls (6 Wochen) an der Entwicklung des Substratspektrums dieser Methode mit.

Die Beiträge der beteiligten Personen wurden in den entsprechenden Kapiteln klar kenntlich gemacht.

Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation beschreibt die Entwicklung und Anwendung elektrochemischer Reaktionsprotokolle als nachhaltigere Alternative zum Einsatz stöchiometrischer Mengen herkömmlicher Oxidationsmittel in der organischen Chemie.

Der erste Abschnitt dieser Forschungsarbeit behandelt die Entwicklung eines allgemeinen Zugangs zur Synthese von *Amaryllidaceae*-Alkaloiden, wobei eine anodische Aryl-Aryl-Kupplung als Schlüsselschritt der jeweiligen Totalsynthese dient. Am Beispiel der formalen Totalsynthese von Galantamin wurde zunächst eine elektrochemische Methode zur Cyclisierung von 3,4,5-trioxygenierten Norbelladin-Derivaten mittels eines *Design-of-Experiment*-Ansatzes entwickelt. Nach erfolgreicher Optimierung der Elektrolyse, wurde das System auch auf einen flusschemischen Reaktionsaufbau adaptiert und optimiert. Die Anwendung dieser Strategie auf verschiedene Norbelladin-Derivate ermöglichte auch die Synthese von drei zusätzlichen Mitgliedern der *Amaryllidaceae*-Familie – *epi*-Crinin, *epi*-Martidin und einem Vorläufer von Siculin. Im Anschluss an dieses Projekt beschäftigten sich zwei weitere Teilprojekte mit ersten Untersuchungen zu den Totalsynthesen von Plicamin und Steganon, welche ebenfalls eine anodische, intramolekulare Aryl-Aryl-Kupplung für die Darstellung der Schlüsselintermediate beinhalten sollten.

Im zweiten Teil dieser Dissertation wird die Entwicklung eines elektrochemischen Zugangs zur nachhaltigeren Amidkupplung beschrieben. Unter Verwendung eines redoxaktiven Kupplungsreagenzes, welches zunächst durch anodische Oxidation zur Bildung eines Aktivesters aktiviert und nach erfolgter Amidkupplung wieder durch kathodische Reduktion regeneriert werden sollte, wurde ein katalytischer Zugang zu Carbonsäureamiden angestrebt. Zunächst wurden organische Tellur- und Antimonverbindungen als potentielle Kupplungsreagenzien untersucht, da sie sich durch geringe Oxidationspotentiale auszeichnen und damit eine vorrangige Oxidation des Kupplungsreagenzes, vor dem verwendeten Amin gewährleisten sollten. Nachdem diese Verbindungen allerdings keine erfolgreiche Amidkupplung ermöglichten, konnte ein System aus Triphenylphosphin und Iodid als zielführend identifiziert werden. Hierbei ermöglicht die anodische Oxidation von Iodid zu Triiodid eine indirekte Oxidation von Triphenylphosphin unter besonders milden Reaktionsbedingungen, wodurch dieses anschließend Aktivester mit Carbonsäuren bilden kann. Nach erfolgreicher Optimierung des anodischen Prozesses unter Verwendung stöchiometrischer Mengen an Triphenylphosphin, konnte diese Methode anschließend erfolgreich genutzt werden, um ein breites Substratspektrum unterschiedlicher Carbonsäuren und Aminosäuren zu entsprechenden Amiden umzusetzen. Durch geringfügige Modifikation war zudem die Kupplung geschützter Aminosäuren zu Dipeptiden möglich.

Abstract

The present thesis describes the development and application of electrochemical reaction protocols as a more environmentally sustainable option compared to the use of stoichiometric quantities of conventional oxidizing agents in the field of organic chemistry.

The first segment of this research covers the development of a general approach for the synthesis of *Amaryllidaceae* alkaloids, employing an anodic aryl-aryl coupling as key step. Illustrated by the formal total synthesis of galantamine, an electrochemical methodology for the cyclisation of 3,4,5-trioxygenated norbelladine derivatives was initially developed through a *Design-of-Experiment* approach. Following successful optimization of the batch electrolysis, the system was also adapted and optimized for a flow chemical setup. The application of this strategy to various norbelladine derivatives, facilitated the synthesis of three additional members from the *Amaryllidaceae* family – *epi*-crinine, *epi*-martidine and a siculine precursor. Subsequently, two additional sub-projects explored preliminary investigations into the total syntheses of plicamine and steganone, incorporating an anodic, intramolecular aryl-aryl coupling to access the key intermediates.

The second part of this dissertation, describes the development of an electrochemical approach to a more sustainable amide coupling. Using a redox-active coupling reagent, initially activated by anodic oxidation to form an active ester and subsequently regenerated by cathodic reduction following successful amide bond formation, a catalytic access towards amides was pursued. Initially exploring organic tellurium and antimony compounds as potential coupling reagents, due to their low oxidation potentials for preferential oxidation of the coupling reagent over the amine, these compounds did not facilitate successful amide bond formation. A new system involving triphenylphosphine and iodide was identified as promising, where the anodic oxidation of iodide to triiodide allowed indirect oxidation of triphenylphosphine under very mild conditions. This, in turn, facilitated the formation of active esters with carboxylic acids. After successful optimization of the anodic process with stoichiometric amounts of triphenylphosphine, a broad range of substrate, including different carboxylic acids and amines could be converted into the respective amides. With slight modifications, the coupling of protected amino acids to dipeptides was also achieved.

Publikationen

Im Rahmen dieser Dissertation wurden einige Teilergebnisse bereits in separaten Publikationen veröffentlicht:

“An Iodide-mediated Anodic Amide Coupling”: L. M. Großmann, V. Beier, L. Duttenhofer, L. Lennartz, T. Opatz, *Chem. Eur. J.*, **2022**, 28, e202201768.

“A General Electro-Synthesis Approach to Amaryllidaceae Alkaloids”: D. Pollok, L. M. Großmann, T. Behrendt, T. Opatz, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.*, **2022**, 28, e2022015.

Weitere Publikationen aus der Zeit im Arbeitskreis Opatz:

„Activation of Chemical Substrates Under Sustainable Conditions: Electrochemistry and Electrocatalysis”: L. M. Großmann, T. Opatz, in *Sustainable Organic Synthesis: Tools and Strategies*, Vol. 1 (Eds.: S. Protti, A. Palmieri), The Royal Society of Chemistry, **2021**, vol. 1, 119-149.

“Glucose as an eco-friendly reductant in a one-pot synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones”: T. dos Santos, C. Grundke, T. Lucas, L. Großmann, G. C. Clososki, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 6429-6432.

Abkürzungsverzeichnis

Das nachfolgende Verzeichnis beinhaltet eine alphabetische Liste aller Abkürzungen, welche im Zuge dieser Arbeit verwendet wurden. Hierbei wurden griechische Buchstaben in das deutsche Alphabet integriert. Basisgrößen und -einheiten (Meter, Liter, Gramm, etc.) sowie die zugehörigen Vorzeichen (Kilo, Milli, Mikro, etc.) des internationalen Einheitensystems (SI-Einheiten) sind nicht aufgeführt.

[α]	spezifischer Drehwinkel
A	Ampere
Å	Ångström
Ac	Acetyl
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
APCI	<i>armospheric pressure chemical ionization</i>
APX	Ascorbat-Peroxidase
aq.	wässrig (aqueous)
Äquiv.	Äquivalent
ATR	<i>attenuated total reflection</i>
BDD	Bor-dotierter Diamant
BMIM	<i>N</i> -Butyl- <i>N'</i> -methylimidazolium
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
c	Konzentration
C (Einheit)	Coulomb (1 C = 1 As)
C3H	Cumarsäure-3-Hydroxylase
C4H	Zimtsäure-4-Hydroxylase
ca.	circa
CF	Kohlenstofffilz
^c Hex	Cyclohexan
COSY	<i>correlated spectroscopy</i>
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett
D	Natrium-D-Linie, λ = 589 nm
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMC	Dimethylcarbonat
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMI	Dimethylimidazon
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNPH	2,4-Dinitrophenylhydrazin
dr	Diastereomerenverhältnis
δ	chemische Verschiebung
$E_{1/2}$	Halbstufenpotential
E_p	Peak-Potential
ESI	Elektronspray-Ionisation
Et	Ethyl
F	Faraday (1 F = 96485 C)
GC	Glaskohlenstoff
ges.	gesättigt
<i>HER</i>	<i>hydrogen evolution reaction</i>
HBS	Hydroxybenzaldehyd-Synthase
HFIP	1,1,1,3,3,3,-Hexafluoroisopropanol
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HMEDA	<i>N,N,N,N',N',N'</i> -Hexamethylethylendiammonium
HPLC-PDA	Hochleistungsflüssigchromatographie mit Photodiodenarray
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
Hz	Hertz
<i>i</i>	Stromstärke
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
<i>j</i>	Stromdichte
konz.	konzentriert
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid

<i>m</i>	<i>meta</i>
m	Multipllett
M	Molarität
<i>m/z</i>	Masse/Ladungs-Verhältnis
Me	Methyl
MTBS	Metyltri-n-butylammoniummethyIsulfat
MTES	MethyltriethylammoniummethyIsulfat
N4OMT	Norbelladin 4'-O-methyltransferase
Naph	Naphthyl
NBS	Norbelladin-Synthase
NMR	<i>nuclear magnetiv resonance</i>
NR	Noroxomaritidin-Reduktase
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
PAL	Phenylalanin-Ammoniak-Lyase
PFP	Pentafluorophenyl
Ph	Phenyl
PIFA	PhenylIod(III)bis(trifluoracetat), [Bis(trifluoracetoxy)Iod]benzol
Piv	Pivaloyl
PMI	<i>process mass intensity</i>
ppm	<i>parts per million</i>
Pr	Propyl
q	Quartett
Q	Ladungsmenge
quint	Quintett
R	organischer Rest
<i>rac</i>	racemisch
R _f	<i>ratio of fronts</i>
RT	Raumtemperatur
RVC	<i>reticulated vitreos carbon</i> (aufgeschäumter Glaskohlenstoff)
s	Singulett
SCE	<i>saturated calomel electrode</i>
Smb.	Schmelzbereich
SS	Edelstahl
<i>t</i>	Zeit
t	Triplett

TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	Triflat
TFA	Trifluoressigsäure
TFE	2,2,2-Trifluorethanol
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
Ts	p-Toluolsulfonyl
TYDC	Tyrosin-Decarboxylase
V	Volt
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl

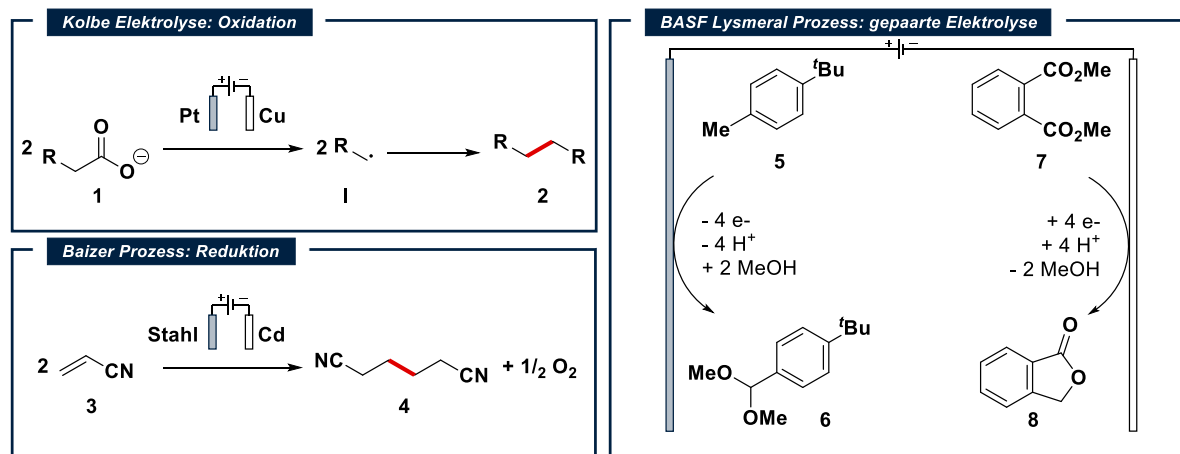
1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschreibt unterschiedliche Anwendungsbeispiele für synthetische, organische Elektrochemie, einer der wichtigsten Methoden im Hinblick auf eine nachhaltigere Entwicklung der chemischen Industrie und Forschung. Dabei lag der Fokus vor allem auf der Anwendung elektrochemischer Methoden als Schlüsselschritt in der Naturstoffsynthese von *Amaryllidaceae*-Alkaloiden, aber auch auf der Entwicklung einer neuen, elektrochemischen Methode zur direkten Amidkupplung von Carbonsäuren und Aminen. Dieses einleitende Kapitel soll daher einen Überblick über die grundlegenden Konzepte und Prinzipien der synthetischen, organischen Elektrochemie bereitstellen und eine Einordnung der beschriebenen Ergebnisse ermöglichen. Zu Beginn der jeweiligen Kapitel werden ergänzende Hintergrundinformationen zu den spezifischen, in diesem Abschnitt behandelten Themen bereitgestellt.

1.1 Organische Elektrosynthese

Das gesteigerte, öffentliche Bewusstsein für Umweltverschmutzung und Nachhaltigkeit in den vergangenen Jahrzehnten hat zu einer weltweiten Debatte über den Klimawandel und die Notwendigkeit für unmittelbare Lösungen geführt. Empfindliche Restriktionen für den Ausstoß von klimaschädlichen Treibhausgasen, sowie die Endlichkeit fossiler Ressourcen ist eine Motivation für Forscher weltweit, alternative und nachhaltigere Synthesemethoden zu entwickeln und in bestehenden Prozessen zu etablieren.^[1] Dies hat dazu geführt, dass bereits etablierte Techniken, wie die Photo-^[2-3] aber vor allem auch die Elektrochemie^[4-9] unter organischen Synthesechemikern einen Wiederaufschwung erlebten und seitdem ein gesteigertes Interesse erfahren.^[10] Besonders elektrochemische Methoden bieten die Möglichkeit, stöchiometrische Mengen an konventionelle Oxidations- und Reduktionsmitteln durch den Einsatz von elektrischem Strom als nachhaltiges „Pseudo-Reagenz“ zu ersetzen und gleichzeitig die Sicherheit solcher Reaktionen zu steigern.^[5, 11] Die Nutzung von elektrischem Strom anstelle von chemischen Verbindungen birgt nicht nur kostensparende Vorteile, sondern trägt auch maßgeblich zur Reduzierung toxischer Reagenzienabfälle bei. Dies macht die Elektrochemie zu einer nachhaltigen Methode um Elektronentransferprozesse zu realisieren, welche dazu beiträgt, chemische Transformationen ressourcenschonender zu gestalten.^[12-14]

Rund 170 Jahre nachdem Hermann Kolbe mit der Elektrolyse von Essig- und Valeriansäure Pionierarbeit auf dem Gebiet der Elektrosynthese geleistet hat, verlaufen heutzutage einige der größten industriellen Prozesse unter elektrochemischen Bedingungen.^[15] Zu den wohl bekanntesten Beispielen zählen sowohl die Chloralkali-Elektrolyse^[16], wobei aus wässriger NaCl-Lösung mittels Elektrolyse Chlorgas und Natriumhydroxid hergestellt werden, sowie der Hall-Héroult Prozess^[17] zur Herstellung von elementarem Aluminium durch Elektroreduktion von Aluminiumoxid. Diese beiden Prozesse verantworten rund 90% des Stromverbrauchs in industriell genutzten Elektrolyseprozessen und produzieren bis heute jährlich mehrere Millionen Tonnen dieser Chemikalien.^[5, 18]



Schema 1: Beispiele für aktuelle, großtechnische Anwendungen von elektrosynthetischen Methoden. Oben links: Kolbe-Elektrolyse zur decarboxylierenden Dimerisierung von Carboxylaten. Unten links: Kathodische Hydrodimerisierung von Acrylnitril zu Adipodinitril (Baizer-Prozess von Monsanto). Rechts: Gepaarte Elektrolyse von BASF zur Darstellung von Aldehyden aus Toluol-Derivaten. Findet aktuell Anwendung in der Lysmeral-Synthese. Adaptiert von Großmann et al.^[19]

Unter den organischen Elektrosynthesen im Industriemaßstab zählt Montantos Baizer-Prozess zu den bekanntesten Beispielen weltweit (siehe Schema 1, oben links). Durch kathodische Hydrodimerisierung von Acrylnitril (**3**) wird Adipodinitril (**4**) als wichtiger Vorläufer für die Synthese von Polyamiden, wie Nylon-6,6, unter elektrochemischen Bedingungen zugänglich.^[20-22] Hierzu wurden ursprünglich Cadmiumkathoden mit Stahlanoden in einem ungeteilten, bipolaren Zelldesign mit wässrigem Phosphat-Puffer eingesetzt.^[23] Die spannende Besonderheit dieses Prozess liegt hierbei in der Reduktion von Acrylnitril bei stark negativen Reduktionspotenzialen, ohne dass die Bildung von elementarem Wasserstoff als konkurrierender Prozess zu beobachten ist. Diese Erkenntnis lässt sich durch die Verwendung von Cadmium als Kathodenmaterial mit hoher Überspannung für die Wasserstoffbildung (HER) erklären, wodurch die Reduktion von Protonen zu negativeren Potentialen verschoben wird. Zudem helfen die als Leitsalz zugesetzten quartären Ammoniumsalze dabei, die Wasserstoffbildung zu unterdrücken, indem sie stark an die negative Kathodenoberfläche adsorbieren und so die Adsorption von Protonen, bzw. Wasser verhindern.^[18, 24] Bedenken hinsichtlich des negativen Umwelteinflusses von Cadmium als Kathodenmaterial haben allerdings dazu geführt, dass die BASF nach Übernahme des Prozesses zu einer weniger gefährlichen Kupfer-Blei-Legierung wechselte. Aufgrund des hohen Energiebedarfs wurde allerdings ein Großteil der Produktionsstätten zum Ende des vergangenen Jahrhunderts geschlossen.^[25]

Neben bekannten Konzernen, wie Clariant, Monsanto oder der Wacker Chemie AG, gehört vor allem die BASF zu den größten Anwendern von elektrochemischen Prozessen im technischen Maßstab.^[18] Die anodische Dimethoxylierung von 4-*tert*-Butyltoluol (**5**) zum entsprechenden 4-*tert*-Butylbenzaldehyddimethylacetal (**6**) stellt hierbei den größten elektrochemischen Prozess der BASF dar.^[25] Letzteres lässt sich durch Kondensation mit Propanal und anschließender Hydrierung zu Lysmeral, einem weit verbreiteten, nach Maiglöckchen riechenden Duftstoff umsetzen.^[25-26] Auf diese Weise sind mehrere zehntausend Tonnen an Benzaldehyd-Derivaten pro Jahr durch anodische Oxidation zugänglich.^[25] In Kombination mit einem kathodischen Prozess lässt sich die Energieeffizienz dieses Prozesses sogar noch weiter steigern, was durch Pütter und Hannebaum (beide BASF) gezeigt wurde, als sie die kathodische Darstellung von Phthalid (**8**) aus Phthalsäuredimethylester (**7**) mit der anodischen Oxidation von **5** kombinierten.^[27] Da gleichzeitig Methanol an der Kathode generiert und an der Anode verbraucht wird, lässt sich eine Atomeffizienz von 100% bei einer Stromausbeute von 180% erreichen.^[18] Mit diesem Prozess lieferte die BASF das erste, industriell eingesetzte Beispiel einer gepaarten Elektrolyse, wobei sowohl der anodische als auch der kathodische Prozess wertvolle Produkte liefert.

Durch die gleichzeitige Nutzung beider Elektrodenprozesse lassen sich elektrochemische Methoden noch nachhaltiger gestalten.

Im nachfolgenden Kapitel sollen die grundlegenden Konzepte der synthetischen, organischen Elektrochemie erläutert werden.

1.2 Grundlagen der organischen Elektrosynthese

Grundsätzlich unterscheiden sich elektrochemische Reaktionen nicht von klassischen, organischen Transformationen, denn auch diese lassen sich durch die Variation üblicher Parameter, wie der Reaktionstemperatur, dem Lösungsmittel oder der Konzentration einzelner Substrate beeinflussen. Ergänzt werden diese durch spezifische Parameter der Elektrochemie. So haben Stromdichte, Elektrodenmaterial und Ladungsmenge ebenfalls einen starken Einfluss auf den Ausgang einer Elektrolyse. Dieses Kapitel befasst sich daher mit den Grundlagen der Elektrochemie und diskutiert neben den Unterschieden von potenti- und galvanostatischen Reaktionsführungen auch die spezifischen Reaktionsparameter der Elektrochemie und deren Einfluss.

1.2.1 Allgemeiner Aufbau

Ein einfacher elektrochemischer Aufbau besteht aus einem Reaktionsgefäß, einer externen Stromquelle, welche an mindestens zwei Elektroden (Anode und Kathode) angeschlossen ist, sowie einem flüssigen und leitfähigen Reaktionsmedium. Letzteres setzt sich üblicherweise aus einem Lösungsmittel, mindestens einem Substrat und einem Leitsalz zur Erhöhung der Leitfähigkeit zusammen. Zur ausreichenden Gewährleistung der Letzteren lassen sich alternativ zum Leitsalz auch Säuren oder Basen zusetzen.

Analog zur Photoredoxkatalyse erfolgt auch bei elektrochemischen Transformationen die Substrataktivierung üblicherweise mittels Enelelektronenübertrag (SET, *single electron transfer*) von einem, bzw. auf ein Substrat hin. Die so erzeugten, meist radikalischen oder ionischen Intermediate können dann unter verschiedenen chemischen Transformationsschritten in diverse Produkte überführt werden. Damit ein solcher Elektronentransfer begünstigt wird, ist eine externe Energiequelle notwendig, da die Energieniveaus der Elektronen der Elektrodenmaterialien meist energetisch ungünstig liegen, um einen Elektronentransfer zu ermöglichen. Durch das Anlegen einer elektrischen Spannung werden die Energieniveaus der Elektronen in der Anode abgesenkt, während die Elektroden im Kathodenmaterial gleichzeitig energetisch angehoben werden, sodass es zum erleichterten Elektronenübertrag zwischen Substrat und Elektrode kommt. Dieser Sachverhalt wird im folgenden Abschnitt eingehender betrachtet.^[28]

In elektrochemischen Reaktionen sind die beiden Elektrodenprozesse intrinsisch miteinander verknüpft, weshalb Oxidation und Reduktion stets gleichzeitig ablaufen. Elektronen, die an der Anode entfernt werden, müssen an der Kathode wieder in die Reaktionslösung eingebracht werden, um ein Redox-neutrales System zu garantieren. Üblicherweise werden die beiden beteiligten Elektroden als Arbeits- und Gegenelektrode bezeichnet, wobei der gewünschte Prozess an der Arbeitselektrode abläuft, während der gegenläufige Prozess an der Gegenelektrode verortet ist. Sofern der gewünschte Prozess an der Anode abläuft, spricht man von einer Oxidation, da die Elektronen vom Substrat an die Anode

übertragen werden. An der Kathode hingegen erfolgt der Elektronenübertrag bei der sogenannten Reduktion von der Elektrode auf das Substrat.^[26, 29]

Durch die intrinsische Verbindung von Oxidation und Reduktion ist es bei elektrochemischen Reaktionen notwendig, nicht nur die angestrebte Transformation an der Arbeitselektrode zu betrachten, sondern auch den jeweiligen Prozess an der Gegenelektrode zu untersuchen, da dieser unter Umständen der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sein könnte.^[29] Für die anodische Oxidation ist dies meistens die Reduktion von Protonen zu elementarem Wasserstoff oder aber die Zersetzung des Lösungsmittels.^{[29-}

^{31]} Ersteres lässt sich vor allem durch die Zugabe von Säuren oder anderen protischen Additiven in Kombination mit Elektrodenmaterialien, welche eine geringe Wasserstoffüberspannung besitzen, weiter begünstigen. Analog zur kathodischen Zersetzung des Lösungsmittels kann auch die anodische Zersetzung als Gegenreaktion zu kathodischen Reduktionen dienen. Häufig werden dabei Opferanoden (Al, Mg, Zn, Fe, etc.), welche sich unter anodischer Polarisierung auflösen verwendet. Eine Alternative dazu ist der Einsatz leicht oxidierbarer Amine für den Gegenprozess.^[8, 29, 32-33]

1.2.2 Potentiostatisch vs. galvanostatisch

Die zwei wichtigsten Parameter in der Elektrochemie sind der elektrische Strom (I), sowie die Spannung (U), bzw. das elektrische Potential. Der elektrische Strom beschreibt hierbei den Transport von elektrischen Ladungsträgern und ist daher ein Maß dafür, wie viele Elektronen in das Reaktionsmedium eingebracht, bzw. daraus extrahiert werden. In der synthetischen, organischen Elektrochemie wird anstelle der Stromstärke I häufig die Stromdichte j (Quotient aus Stromstärke und aktiver Elektrodenfläche) verwendet, da diese relative Größe einen leichteren Vergleich unterschiedlicher Methoden und Aufbauten erlaubt. Die Anzahl an übertragenen Ladungsträgern während einer Elektrolyse lässt sich über die Ladungsmenge Q beschreiben, welche als Strom über ein bestimmtes Zeitintervall definiert ist und der Stöchiometrie traditioneller Oxidation- und Reduktionsmittel entspricht.^[11, 29] Aufgrund des Zusammenhangs zwischen Stromstärke und Zeit, kann der Strom, bzw. die Stromdichte, auch als Maß für die Reaktionsgeschwindigkeit einer Elektrolyse verstanden werden. Demnach führen höhere Stromstärken zu einem schnelleren Erreichen der gleichen Ladungsmenge, während niedrigere Stromstärken das Gegenteil bewirken.

Das elektrische Potential beschreibt die Energie, welche notwendig ist, um die Elektronen von der Anode zur Kathode zu transportieren und somit eine Potentialdifferenz zu erzeugen. Damit ein Elektronentransfer zwischen Substrat und Elektrode ablaufen kann, muss das Elektrodenpotential so angepasst werden, dass es zum Redoxpotential des angestrebten Prozesses passt. Entsprechend muss das Elektrodenpotential für eine Oxidation so weit abgesenkt werden, dass ein Elektronenübertrag aus dem HOMO (*highest occupied molecular orbital*, höchst-besetztes Molekülorbital, siehe Abschnitt 1.2.2.1) des Substrates auf die Elektrode energetisch günstig ist. Für Reduktionen gilt entsprechend das Gegenteil. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass eine zu große Differenz zwischen Redox- und Elektrodenpotential zu einem Verlust der Selektivität des Elektronenübertrages führen kann.^[29] Die meisten, synthetisch nutzbaren, Redoxreaktionen laufen in einem Potentialbereich zwischen -2.5—+2.5 V vs. SCE (*saturated calomel electrode*, siehe Abschnitt 1.2.3.3) ab.^[34]

Verknüpft sind diese beiden Kenngrößen über den elektrischen Widerstand R , was durch das Ohm'sche Gesetz beschrieben wird (Gl. 1). Dieses sagt aus, dass die Spannung, bzw. das Potential direkt proportional zum einen elektrischen Leiter durchfließenden Strom und dessen elektrischen Widerstand ist.^[35] Letzterer wird in elektrochemischen Reaktionen durch viele verschiedene Parameter beeinflusst.

So haben das Elektrodenmaterial, die Verkabelung, aber vor allem das Reaktionsmedium und die ablaufende Reaktion selbst einen entscheidenden Einfluss auf den Gesamtwiderstand einer Elektrolyse.^[29]

$$U = R \cdot I \quad (1)$$

U : Potential in Volt [V], R : Widerstand in Ohm [Ω], I : elektrischer Strom in Ampere [A]

Anhand des Ohm'schen Gesetzes wird ersichtlich, dass Spannung, Widerstand und elektrischer Strom zusammenhängende Größen sind, welche sich nicht variieren lassen, ohne eine Änderung mindestens einer weiteren Größe zu bewirken. Für elektrochemische Reaktionen folgt hieraus, dass diese in zwei unterschiedlichen Reaktionsmodi betrieben werden können. So lassen sich Elektrolysen bei konstantem Strom (galvanostatisch) oder bei konstanter Spannung (potentiostatisch) durchführen. Eine gleichzeitige Kontrolle von Strom und Spannung wäre nur dann möglich, wenn der Widerstand einer Elektrolyselösung dynamisch variiert werden kann, was in der praktischen Umsetzung nahezu unmöglich ist. Beide Betriebsarten haben ihre jeweiligen Vor- und Nachteile, auf welche in den nachfolgenden Abschnitten genauer eingegangen werden soll.^[29]

1.2.2.1 Potentiostatische Elektrolyse

In der klassischen organischen Synthese lässt sich häufig beobachten, dass die initial gewählten Reaktionsbedingungen zu unbefriedigenden Reaktionsgeschwindigkeiten führen, da die Aktivierungsenergie der gewünschten chemischen Reaktion zu groß ist. Um dem entgegenzuwirken lässt sich bspw. die Reaktionstemperatur erhöhen oder ein geeigneter Katalysator zusetzen, um diese Energie aufzubringen bzw. herabzusetzen und somit die gewünschte Reaktion mit akzeptabler Reaktionsgeschwindigkeit durchzuführen. Elektrochemische Reaktionen hingegen erlauben meist erheblich mildere Reaktionsbedingungen hinsichtlich der Reaktionstemperatur oder des Druckes. Möglich ist dies durch den zusätzlichen Parameter des Elektrodenpotentials, welches sich entsprechend variieren lässt, sodass die Elektronentransferrate um mehrere Größenordnungen erhöht und entsprechende Redoxreaktionen bei Raumtemperatur durchgeführt werden können. Die Durchführung von präparativen Elektrolysen unter Verwendung einer konstanten Spannung, bzw. eines konstanten Potentials, bezeichnet man als „potentiostatisch“.

Da in elektrochemischen Reaktionen nahezu alle zu untersuchenden Transformationen an der Phasengrenze von Arbeitselektrode und Reaktionslösung ablaufen, ist eine präzise Kontrolle des Elektrodenpotentials unabdingbar für die erfolgreiche und reproduzierbare Anwendung potentiostatischer Elektrolysebedingungen.^[12, 29] Dieses lässt sich allerdings nicht ohne weiteres einstellen, da lediglich die Gesamtzellspannung bestimmbar ist und diese aus mehreren Faktoren, wie dem Zellwiderstand und der einzelnen Elektrodenreaktionen, resultiert. Das Potential der Gegenelektrode müsste konstant bleiben, sodass eine Änderung des Zellpotentials eine entsprechende Änderung des Potentials der Arbeitselektrode bewirkt. Allerdings existiert eine solche ideale nicht-polarisierbare Elektrode in der Realität nicht, weshalb die Erweiterung des Systems um eine Referenzelektrode notwendig wird, um das Potential der Arbeitselektrode präzise bestimmen zu können. Die Referenzelektrode nutzt einen klar definierten chemischen Prozess mit bekanntem Redoxpotential, wodurch sich das Elektrodenpotential einfach bestimmen lässt. Damit wird die Funktion der Gegenelektrode aufgeteilt, da der Potentialunterschied zwischen Arbeits- und Referenzelektrode

kontrolliert wird und der Strom zwischen Arbeits- und Gegenelektrode fließt, was eine konstante Potentialdifferenz garantiert.^[36] Durch einen solchen Drei-Elektroden-Aufbau wird folglich eine exakte Kontrolle des Elektrodenpotentials an der Arbeitselektrode gewährleistet und somit eine selektive Oxidation, bzw. Reduktion auch von komplexen Substraten möglich, da einzelne funktionelle Gruppen adressiert werden können.^[11] Um diesbezüglich Vorhersagen treffen zu können, ist es notwendig, die Energieniveaus der Elektronen des Substrates und der Elektroden zu betrachten. Während die Elektronen in einer organischen Verbindung konkrete Energieniveaus besetzen, auch Molekülorbitale (MO) genannt, wobei das höchste, besetzte Molekülorbital als HOMO bezeichnet wird, besetzen die Elektronen in Elektroden ein Kontinuum an Energieniveaus. Für leitfähige Materialien beschreibt das Fermi-Niveau (E_F) die höchste Energie, die ein Elektron am absoluten Nullpunkt einnehmen kann. Im Unterschied zu Molekülen befinden sich unbesetzte Energieniveaus sehr dicht am Fermi-Niveau, weshalb nahezu keine Energie notwendig ist um die am energetisch höchsten liegenden Elektronen anzuregen. Daher lässt sich das Fermi-Niveau für $T > 0$ K auch als die Energie definieren, bei welcher im thermodynamischen Gleichgewicht die Besetzungswahrscheinlichkeit 50% beträgt.^[37] Es entspricht daher dem HOMO in organischen Molekülen. Im Gegensatz zu HOMO nimmt das Fermi-Niveau allerdings keine festen Wert ein, sondern lässt sich durch das Anlegen eines positiven oder negativen Potentials variieren.^[36]

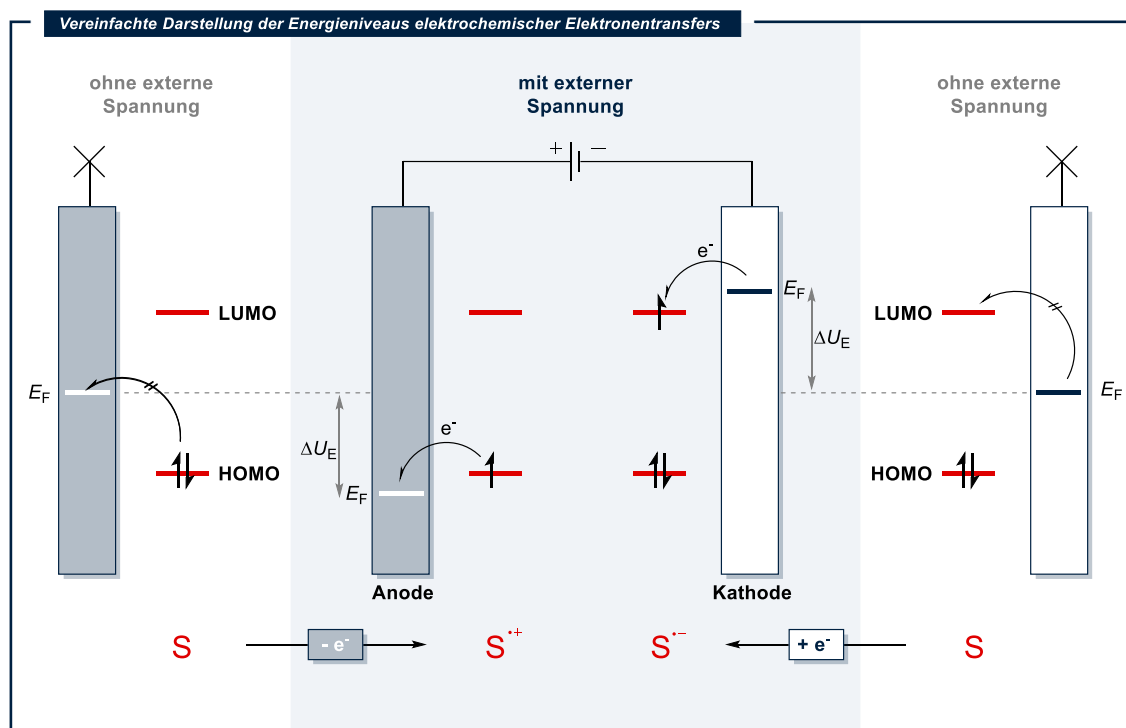


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Energieniveaus von Substrat S und der Elektroden mit und ohne eine externe Spannung ΔU_E . Darstellung adaptiert von Verschueren et al.^[28]

Soll nun eine Elektrolyse durchgeführt werden, kommt es meistens dazu, dass das Fermi-Niveau ohne externe Spannung energetisch ungünstig zu HOMO bzw. LUMO des verwendeten Substrates liegt, wodurch der Elektronenübertrag thermodynamisch gehemmt wird (siehe Abbildung 1). Durch Anlegen eines positiven Potentials lässt sich das Fermi-Niveau der Anode so weit absenken, dass ein Elektronenübertrag aus dem HOMO des Substrates auf die Elektrode möglich wird. Analog führt ein negatives Potential an der Kathode zur energetischen Anhebung der Niveaus, bis der Übertrag eines Elektrons aus der Kathode in das LUMO des Substrates thermodynamisch ablaufen kann.^[28, 36]

Die notwendigen Potentiale zu untersuchender Redoxreaktionen können entweder aus Standardpotential-Tabellen bezogen werden oder anhand tabellierter Werte ähnlicher Verbindungen geschätzt werden. Entsprechende Übersichten über (Standard-)Potentiale finden sich in der Literatur.^[34, 38] In Abbildung 2 sind typische Potentialbereiche für gängige funktionelle Gruppen und Substanzklassen dargestellt, wobei zu beachten ist, dass experimentell beobachtete Redoxpotentiale weiterer Vertreter einer Substanzklasse auch außerhalb des hier angegebenen Bereichs liegen können. Für eine genaue Bestimmung des notwendigen Redoxpotentials können cyclovoltammetrische Messungen durchgeführt werden, was zu späterem Zeitpunkt in diesem Abschnitt beschrieben wird.



$$E = E^\circ + \frac{RT}{zF} \ln \frac{a_{\text{Ox}}}{a_{\text{Red}}} \quad (3)$$

E° : Standardreduktionspotential vs. SHE (Standardwasserstoffelektrode) [V], R : allgemeine Gaskonstante [$\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$], z : Anzahl übertragener Elektronen, F : Faraday-Konstante [C mol^{-1}], a : Aktivität der oxidierten, bzw. reduzierten Spezies.

Experimentell zeigt sich allerdings, dass häufig ein höheres Elektrodenpotential notwendig ist, als anhand des Standardpotentials angenommen, damit der untersuchte Prozess tatsächlich abläuft. Diese Abweichung resultiert einerseits aus der Tatsache, dass die meisten elektrochemischen Reaktionen nicht unter Standardbedingungen (25°C , 1 mol L^{-1} , 1 atm) durchgeführt werden. Andererseits wird ein zusätzlicher Potentialbetrag notwendig, um die kinetische Hemmung der Reaktion zu überwinden. Dieses zusätzlich notwendige Potential bezeichnet man als Überspannung. Die Konzentrationsabhängigkeit des Potentials einer reversiblen Redoxreaktion (Gl. 2) kann durch die Nernst-Gleichung beschrieben werden (Gl. 3). In der konkreten Anwendung der Nernst-Gleichung

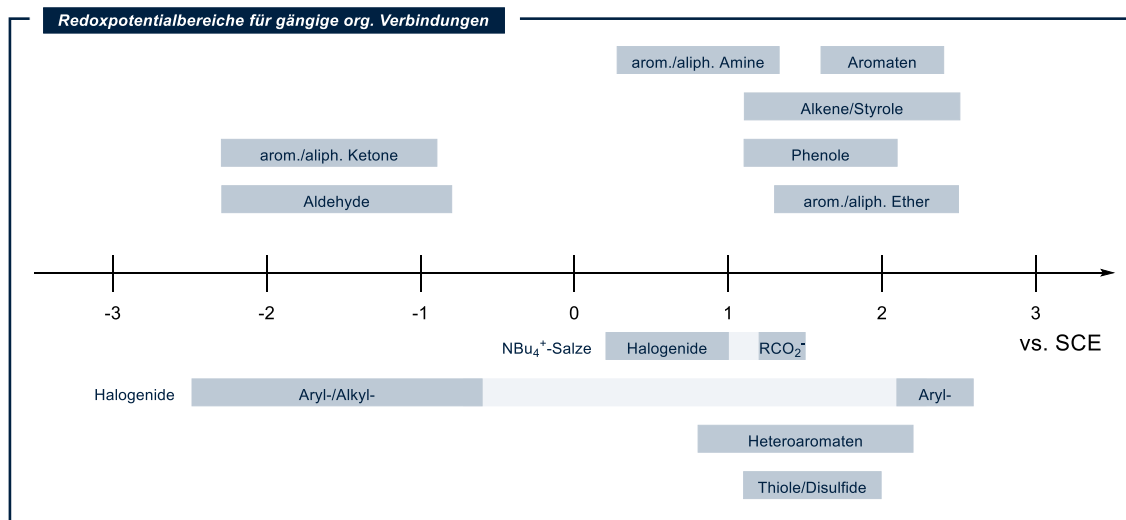


Abbildung 2: Typische Bereiche für Redoxpotentiale ausgewählter, gängiger organischer Verbindungen. Basierend auf Roth et al.^[34]

lassen sich die Aktivitäten durch die experimentell leichter zugänglichen Konzentrationen ersetzen. Zusätzlich wird das Standardreduktionspotential E° durch das formale Standardreduktionspotential $E^{\circ'}$ ersetzt, welches spezifische Reaktionsbedingungen zugrunde legt und daher häufig mit dem experimentell bestimmbaren Halbstufenpotential $E_{1/2}$ angenähert wird.^[39-40] Anhand der Nernst-Gleichung lässt sich folglich abschätzen, wie ein System auf die Konzentrationsänderung der vorhandenen Spezies, bzw. auf die Änderung des Elektrodenpotentials reagiert. So lässt sich anhand der

Nernst-Gleichung erwarten, dass ein Potential von $E = E^{\circ'} \approx E_{1/2}$ dazu führt, dass die oxidierte Spezies Ox reduziert wird, bis $[Ox] = [Red]$ gilt und ein Gleichgewichtszustand erreicht wird.^[39] Da sich die Zusammensetzung der Reaktionslösung während einer Elektrolyse fortlaufend ändert, muss dies auch im verwendeten Elektrodenpotential, anhand der Nernst-Gleichung berücksichtigt werden.^[29]

Wie bereits zuvor erwähnt, ist die Cyclovoltammetrie eine geeignete analytische Methode zur Bestimmung der Oxidations-, bzw. Reduktionspotentiale von organischen und anorganischen Verbindungen. Hierbei wird der elektrische Strom als Reaktion auf das applizierte Potential der Arbeitselektrode (Platin, Gold oder (Glas-)Kohlenstoff) gemessen. Typischerweise werden solche Messungen mit einem Drei-Elektroden-Aufbau durchgeführt, wobei analog zur potentiostatischen Elektrolyse, das Potential zwischen Arbeits- und Referenzelektrode bestimmt wird, während der Strom zwischen Arbeits- und Gegenelektrode fließt.^[39-40]

Im Verlauf einer cyclovoltammetrischen Messung wird das Elektrodenpotential der Arbeitselektrode, ausgehend von einem Startpotential, in Form einer Dreiecksspannung variiert und der auftretende Strom in Abhängigkeit dieses Potentials aufgezeichnet (siehe Abbildung 3a). Die Dreiecksspannung ist durch zwei Umkehrpotentiale und die Vorschubgeschwindigkeit, auch Scanrate v [V/s] definiert. Sofern kein Anstieg des Stromes zu beobachten ist, läuft auch keine Redoxreaktion an der Arbeitselektrode ab. Lässt sich allerdings eine Substanz bei dem vorliegenden Elektrodenpotential oxidieren oder reduzieren, ist dies anhand des Anstiegs des Stroms zu beobachten. Zunächst ist der Anstieg des Stroms durch die Elektronentransferrate limitiert, bis die Konzentration an der Elektrodenoberfläche so weit abnimmt, dass der Strom durch die Diffusion weiteren Substrates an die Elektrodenoberfläche limitiert wird. Hieraus resultiert die typische Peakform. Wurde das Cyclovoltammogramm zunächst in positive Richtung aufgenommen, wird am sogenannten Umkehrpotential die Polarität der Elektrode gewechselt und das Potential verringert, bis es schlussendlich negativ, im Vergleich zur Referenzelektrode, wird. Dieser sogenannte Rückscan führt dazu, dass der zuvor beobachtete Elektronentransfer umgekehrt wird, was in einem analogen Peak bei gleichem Potential resultiert. Bei positiver Polarisierung der Elektrode spricht man von anodischen Peak Potentialen (E_{pa}), während eine negative Polarisierung zu kathodischen Peak Potentialen (E_{pc}) führt. Zusätzlich zu den Oxidations- und Reduktionspeaks von konkreten Substraten, kann es bei betragsmäßig hohen Potentialen zur Zersetzung des Elektrolytsystems kommen. Hierbei wird entweder das Lösungsmittel oder das verwendete Leitsalz zersetzt, was sich in einem starken Anstieg des Stromes äußert. Die entsprechenden Potentiale, bei denen diese Zersetzungsreaktionen auftreten, definieren das elektrochemische Fenster, in dem ein Elektrolytsystem für cyclovoltammetrische Messungen verwendet werden kann.^[29, 39]

Für reversible elektrochemische Prozesse lässt sich durch Bildung des Mittelwertes aus den beiden Peakpotentialen E_{pa} und E_{pc} das Redoxpotential $E_{1/2}$ berechnen (siehe Abbildung 3b). Bei diesem Potential liegen die oxidierte und reduzierte Form des Substrates in gleicher Konzentration vor, weshalb dies laut Nernst-Gleichung dem formalen Standardreduktionspotential $E^{\circ'}$ entspricht.^[29, 40] Die Peakpotentiale $E_{p,a}$ und $E_{p,c}$ liegen dabei, im Falle eines vollständig reversiblen Prozesses bei 25 °C, $\Delta E_p = 57$ mV auseinander.^[39, 41] Übersteigt ΔE_p diesen Wert stark, liegt dies an einem langsamen Elektronentransfer und man spricht von einem irreversiblen Prozess.

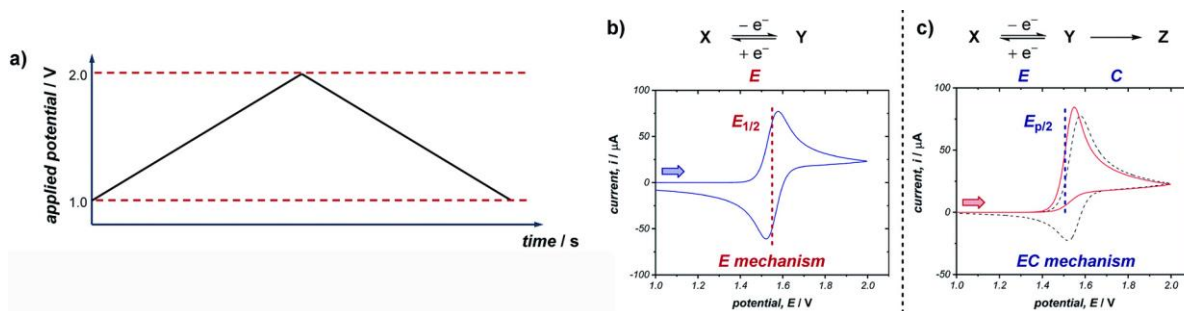


Abbildung 3: a) Beispielhafte Darstellung einer Dreiecksspannung für die Aufnahme eines Cyclovoltammogrammes. b) Chemisch reversible Redoxreaktion mit dem zugehörigen Cyclovoltammogramm. c) Chemisch irreversible Redoxreaktion, wobei der Elektronentransfer von einer chemischen Transformation gefolgt wird. Die rote Linie repräsentiert eine chemische Folgereaktion mit einer Geschwindigkeitskonstante von 10 s^{-1} , während die grau gepunktete Linie für eine Geschwindigkeitskonstante von 0.1 s^{-1} steht. Reproduziert von Quelle [41] mit Erlaubnis von der Royal Society of Chemistry.

Dazwischen werden Elektronentransferprozesse häufig als quasi-reversibel bezeichnet, wofür es allerdings keine konkreten Definitionen gibt. Die Bezeichnung „irreversibel“ wird zudem auch häufig genutzt, wenn sich eine schnelle, chemisch irreversible Transformation an die Oxidation, bzw. Reduktion anschließt, wodurch kein Rückpeak zu beobachten ist.^[41] Allerdings kann die Vorschubgeschwindigkeit an dieser Stelle einen entscheidenden Einfluss auf das Cyclovoltammogramm haben. So kann eine höhere Vorschubgeschwindigkeit bei einer hinreichend langsamen chemischen Folgereaktion dazu führen, dass der Rückpeak eines vermeintlich irreversiblen Prozesses sichtbar wird, da die Zeitskala des elektrochemischen Schrittes mit der Zeitskala der chemischen Folgereaktion konkurriert (siehe Abbildung 3c).^[39, 41]

Neben der Bestimmung von Redoxpotentialen, lassen sich anhand cyclovoltametrischer Messungen auch katalytische Elektronentransfer-Mechanismen nachweisen und potentielle Redoxmediatoren identifizieren. Bei katalytischen Redoxreaktionen wird durch Oxidation/Reduktion eines Mediators ein reaktives Intermediat erzeugt, welches anschließend in einer homogenen Reaktion mit einem Substrat den ursprünglich elektroaktiven Mediator regeneriert. Diesen Mechanismus bezeichnet man als EC', wobei der Apostroph anzeigt, dass der Mediator regeneriert wird. Das Cyclovoltammogramm zeigt dann einen insgesamt irreversiblen Elektronentransfer, da der Rückpeak, in Abhängigkeit der Kinetik des chemischen Schrittes, vollständig verschwindet. Da die Regeneration des Redoxmediators nahe der Elektrodenoberfläche stattfindet, kann dieser erneut einen Elektronentransferschritt durchlaufen, wodurch es zu einem Anstieg des Peakstroms kommt. Dieses Phänomen kann zudem genutzt werden, um einen geeigneten Redoxmediator zu identifizieren. Hierzu werden Cyclovoltammogramme des Mediators mit steigenden Mengen des Substrates aufgenommen. Führt dies zu einer irreversiblen Redoxreaktion und dem Anstieg des Peakstroms in Abhängigkeit von der Substratkonzentration, eignet sich der Redoxmediator für die angestrebte Transformation.^[40-41]

Die Cyclovoltammetrie ist folglich eine besonders wertvolle analytische Methode für Elektrochemiker. Anhand dieser Methode lassen sich nicht nur thermodynamische Parameter wie das Redoxpotential oder die Elektronentransferrate bestimmen, sondern auch mechanistische Studien zu einer elektrochemischen Reaktion anstellen. Für eine ausführlichere Betrachtung dieser Methode, sowie Hinweisen für die praktische Durchführung solcher Messungen, wird auf die Arbeiten der Gruppen von Dempsey^[39] und Minter^[41] verwiesen.

Aufgrund der zuvor diskutierten Aspekte, garantiert eine präparative Elektrolyse unter potentiostatischen Reaktionsbedingungen die beste Chemoselektivität und sollte Anwendung finden,

wenn die angestrebte Transformation eine präzise Kontrolle des Elektrodenpotentials notwendig macht. Gründe hierfür können ungewünschte Nebenreaktionen, wie Überoxidation bzw. -reduktion oder fehlende Selektivität durch die Gegenwart mehrerer redoxaktiver Gruppen eines Substrates sein. In diesen Fällen kommt der Kenntnis über die entsprechenden Redoxpotentiale eine besondere Bedeutung zu, um durch eine präzise Kontrolle des Elektrodenpotentials spezifische Transformationen selektiv adressieren zu können. Auf diese Weise kann eine Selektivität erreicht werden, die durch klassische Redoxreagenzien nicht erzielt werden kann.

Trotz der genannten Vorteile weisen potentiostatische Elektrolysen auch einige Nachteile auf. Durch die zusätzlich notwendige Referenzelektrode wird beispielsweise ein wesentlich komplexerer Reaktionsaufbau notwendig. Weiterhin wird für die Berechnung der transferierten Ladungsmenge aufgrund des nicht-konstanten Stroms ein Amperemeter benötigt, um den Strom über die Zeit aufzuzeichnen. Auch während der Durchführung ergeben sich bei dieser Art der Elektrolyse einige Herausforderungen: So wird zu Beginn einer Elektrolyse zwar ein konstanter Strom durch eine ausreichend hohe Konzentration des Substrates an der Elektrodenoberfläche garantiert, doch da letztere mit fortschreitender Reaktion abnimmt, wird der Massentransport zum limitierenden Faktor. Folglich sinkt der Strom zunächst und kann schließlich sogar vollständig zum Erliegen kommen, was bei potentiostatischen Elektrolysen zur Gefahr unvollständiger Reaktionen führt.

1.2.2.2 Galvanostatische Elektrolyse

Im Gegensatz zu einer potentiostatischen Elektrolyse sind elektrochemische Reaktionen unter galvanostatischen Bedingungen deutlich unkomplizierter in der Durchführung und kommen mit einem simplen Versuchsaufbau aus, wobei lediglich eine Arbeits- und eine Gegenelektrode benötigt werden. Da unter galvanostatischen Bedingungen ein konstanter Strom über die gesamte Elektrolysedauer appliziert wird, lässt sich die exakte Stöchiometrie der übertragenen Elektronen leicht anhand des Faradayschen Gesetzes berechnen. Dieser Begriff wird häufig genutzt, um die Kombination des ersten und zweiten Faradayschen Gesetzes der Elektrolyse zu beschreiben. Diese besagen, dass die durch Elektrolyse abgeschiedene Masse m einer Substanz direkt proportional zur Ladungsmenge Q und dessen molarer Masse M , sowie invers proportional zu dessen Wertigkeit (Valenz) z ist. Die Kombination dieser beiden Gesetze ermöglicht es, die benötigte Ladungsmenge zu berechnen, welche für die Oxidation bzw. Reduktion einer definierten Substanzmenge mit Valenz z notwendig ist (siehe Gl. 4).^[42-44] Die Ladungsmenge Q lässt sich zudem als Strom I über die Elektrolysedauer t berechnen (Gl. 5). Anhand der Gleichungen 4 und 5 lässt sich die Zeit berechnen, die es benötigt, um die notwendige Ladungsmenge bei einem konstanten Strom I zu applizieren. So lässt sich die übertragene Ladungsmenge präzise kontrollieren und steuern.

$$m = \frac{Q \cdot M}{F \cdot z} \Leftrightarrow Q = z \cdot n \cdot F \quad (4)$$

$$Q = I \cdot t \quad (5)$$

$$t = \frac{z \cdot n \cdot F}{I} \quad (6)$$

m : Masse [g], M : molare Masse [g mol⁻¹], n : Stoffmenge [mol], Q : Ladungsmenge [C = As], z : Valenz bzw. übertragene Elektronen pro Substratmolekül, F : Faraday-Konstante [96485 C mol⁻¹]

In der organischen Elektrosynthese kann die Valenz z als Elektronenäquivalent bezeichnet werden, da es die Anzahl der Elektronen pro Molekül angibt, welche für eine erfolgreiche Transformation übertragen werden müssen. Häufig wird diese Information mit der Ladungsmenge verknüpft angegeben und man findet beispielsweise die Angabe 1 F, was die Übertragung von einem Elektron pro Molekül beschreibt. Analog zu klassischen Redoxreaktionen, kann es von Vorteil sein, einen gewissen Überschuss an Elektronen zu verwenden, um einen weniger effizienten Elektronentransfer auszugleichen. Der experimentelle Wert z_{exp} unterscheidet sich deshalb vom theoretischen Wert z durch einen gewissen Faktor χ für den verwendeten Überschuss. Wird beispielsweise für einen zwei-Elektronen-Prozess ($z = 2$) eine Ladungsmenge von 2.2 F ($z = 2.2$) übertragen, entspricht dies einem Elektronenüberschuss von 10% ($\chi = 1.1$).

Aufgrund unterschiedlicher elektrochemischer Transformationen und Reaktionsbedingungen ist der Vergleich verschiedener Prozesse oft schwierig. Um elektrochemische Reaktionen besser vergleichen zu können, lässt sich die Stromausbeute η als hilfreiche Kenngröße berechnen. Diese ist als der Quotient zwischen der theoretischen, für die Darstellung der erhaltenen Produktmenge notwendigen, Ladungsmenge Q_{theo} und der experimentell eingesetzten Ladungsmenge Q_{exp} definiert und beschreibt den Anteil der verwendeten Elektronen, die zur Produktbildung geführt haben. Entsprechend des Faradaischen Gesetzes ergibt sich die Stromausbeute wie in Gleichung 7 gezeigt. Unter Einbeziehung der chemischen Ausbeute Y und des Proportionalitätsfaktors χ zwischen der theoretisch notwendigen Elektronenanzahl z und der experimentell verwendeten Elektronenanzahl pro Substratmolekül z_{exp} lässt sich die Stromausbeute zu Gleichung 8 vereinfachen. Da die Elektronenäquivalente sowie die Produktausbeute in der Stromausbeute berücksichtigt werden, eignet sich diese Kenngröße besonders gut, um Reaktionsbedingungen mit unterschiedlichen Elektronenäquivalenten zu vergleichen.^[29]

$$\eta = \frac{Q_{\text{theo}}}{Q_{\text{exp}}} = \frac{z \cdot n_{\text{P}} \cdot F}{z_{\text{exp}} \cdot n \cdot F} \quad (7)$$

$$\eta = \frac{z \cdot n \cdot F \cdot Y}{z \cdot n \cdot F \cdot \chi} = \frac{Y}{\chi} \quad (8)$$

η : Stromausbeute, Q : Ladungsmenge [C = As], z : übertragene Elektronen pro Substratmolekül, n : Stoffmenge (mit Index P: Stoffmenge an Produkt) [mol], F : Faraday-Konstante [96485 C mol⁻¹], Y : Ausbeute [%], χ : Proportionalitätsfaktor zwischen theoretisch notwendiger Elektronenanzahl z und experimentell angewendeter Elektronenanzahl z_{exp} pro Substratmolekül.

Unter galvanostatischen Reaktionsbedingungen passt sich die Zellspannung und damit auch die Elektrodenpotentiale automatisch an, ohne dass diese extern kontrolliert werden. Wie bereits zuvor beschrieben, sind Strom und Spannung nach dem Ohm'schen Gesetz über den Zellwiderstand verknüpft, welcher hauptsächlich durch die Zusammensetzung der Elektrolytlösung und der ablaufenden Elektrodenprozesse bestimmt wird. Da sich die chemische Zusammensetzung der Elektrolytlösung während der Reaktion verändert, variiert auch die Zellspannung, um einen konstanten Strom zu gewährleisten. Eine hohe Zellspannung korrespondiert meist mit einem hohen Zellwiderstand, welcher durch Zugabe einer größeren Menge an Leitsalz, aber auch durch einen geringeren Elektrodenabstand, größere Elektrodenfläche oder einem niedrigeren Strom vermindert werden kann.^[29]

In der synthetischen, organischen Elektrochemie wird an Stelle des Stroms häufig die Stromdichte verwendet, welche die Stromstärke in Relation zur Elektrodenoberfläche setzt. Diese relative Größe erlaubt einen besseren Vergleich zwischen unterschiedlichen Reaktionsaufbauten und erleichtert zudem

die direkte Skalierung von Prozessen aus dem Screening-Maßstab zum präparativen und großtechnischen Maßstab durch einfache Anpassung der Stromstärke an die verwendete Elektrodenfläche. Wie zuvor beschrieben, ist der Strom und damit auch die Stromdichte ein Maß für die Rate, mit der Elektronen aus bzw. in das Reaktionsmedium transferiert werden. Niedrige Stromdichten bewirken hierbei eine geringe Elektronentransferrate und stehen daher generell für mildere Reaktionsbedingungen, verlängern gleichzeitig aber auch die Reaktionszeit. Auf der anderen Seite, bewirkt ein höheres Potential gleichzeitig zur höheren Elektronentransferrate auch einen Anstieg des Potentials, bzw. der Zellspannung, was zu unerwünschten Nebenreaktionen führen und somit die Selektivität der Elektrolyse mindern kann. Gepaart mit der Ohmschen Erwärmung, welche einen nicht zu vernachlässigenden Temperaturanstieg bewirken kann, führen sehr hohe Stromdichten unter Umständen zu Problemen während der Elektrolyse. Trotz der möglichen Nachteile hoher Stromdichten, sollte dennoch zwischen milden Bedingungen, bzw. höherer Selektivität und geringeren Reaktionszeiten abgewogen werden.^[29]

Es zeigt sich also, dass beide Betriebsmodi einer präparativen Elektrolyse ihre jeweiligen Vor- und Nachteile haben. In Tabelle 1 sind die wichtigsten Unterschiede der potentiostatischen wie auch der galvanostatischen Elektrolyse aufgeführt. Potentiostatische Reaktionsbedingungen sind vor allem dann interessant, wenn eine besonders selektive Elektrolyse notwendig ist, da beispielsweise das umgesetzte Substrat mehrere redoxaktive Zentren besitzt oder das entstehende Produkt ebenfalls leicht oxidiert wird. Dieser Zugewinn an Selektivität muss gegen den komplexeren Aufbau und mögliche praktische Nachteile, wie den unvollständigen Umsatz oder die aufwändigere Bestimmung der Ladungsmenge, abgewogen werden. Galvanostatische Elektrolysen eignen sich besonders dann, wenn weniger anspruchsvolle Transformationen erzielt werden sollen. Die fehlende Potentialkontrolle kann zu geringerer Selektivität führen, allerdings können auch hier selektive Reaktionen erzielt werden. Der simple Reaktionsaufbau, die leichte Skalierbarkeit und die Kontrolle über die transferierte Ladungsmenge machen galvanostatische Elektrolysen besonders attraktiv zur Entwicklung neuer Methoden und Adaption industrieller Prozesse.

Tabelle 1: Vergleich der wichtigsten Vor- und Nachteile von potentiostatischen und galvanostatischen Reaktionsbedingungen.

	potentiostatische Elektrolyse		galvanostatische Elektrolyse
+	Hohe Selektivität durch Potentialkontrolle	–	niedrigere Selektivität durch Nebenreaktionen möglich
–	komplexerer Reaktionsaufbau durch zusätzliche Referenzelektrode	+	Simpler Reaktionsaufbau und leichte Skalierbarkeit
–	Voller Umsatz wird nicht immer erreicht	+	Voller Umsatz wird einfacher erreicht
–	Keine direkte Bestimmung der Ladungsmenge möglich	+	Ladungsmenge kann direkt kontrolliert werden

Nachdem nun die beiden unterschiedlichen Betriebsmodi für elektrochemische Reaktionen diskutiert wurden, soll im nächsten Kapitel auf den Reaktionsaufbau, sowie die wichtigsten Parameter einer Elektrolysezelle eingegangen werden, wobei auch deren Einfluss auf eine elektrochemische Reaktion diskutiert wird.

1.2.3 Reaktionsaufbau

1.2.3.1 Stromquelle

Die Stromquelle ist wohl der wichtigste Teil eines elektrochemischen Reaktionsaufbaus, da diese die notwendige Elektrizität bereitstellt und dafür sorgt, dass Elektronen von der Anode zur Kathode transportiert werden. Im einfachsten Fall reicht hier eine Batterie mit passender Spannung, um die den Zellwiderstand zu überwinden und eine Elektronentransferreaktion zu initiieren.^[45] In diesem Fall lässt sich allerdings weder der Strom, noch die Spannung ohne zusätzliches Equipment kontrollieren.

Eine fortgeschrittene Alternative hierzu stellen Netzteile oder moderne Potentiostaten dar, worüber Strom oder Spannung gesteuert werden können. Moderne Potentiostaten erlauben sowohl die Bereitstellung eines konstanten Stroms, sowie eines konstanten Elektrodenpotentials, da sie die Verwendung von Referenzelektroden unterstützen. Für Elektrolysen unter galvanostatischen Reaktionsbedingungen reicht allerdings ein simples und meist kostengünstiges Netzteil, um einen definierten und konstanten Strom auszugeben. Durch Multikanalausgabe und Softwaresteuerung wird die Funktionalität noch weiter erhöht, wodurch die unabhängige Steuerung mehrerer gleichzeitiger Elektrolysen zugänglich wird.

1.2.3.2 Reaktionsgefäße

Die Wahl des richtigen Reaktionsgefäßes kann einen entscheidenden Einfluss auf den Ausgang einer elektrochemischen Reaktion haben. Im einfachsten Fall kann eine präparative Elektrolyse in einer ungeteilten Zelle durchgeführt werden. Hierbei werden sowohl Anode als auch Kathode in der gleichen Kammer platziert und in dieselbe Reaktionslösung eingetaucht. Ein solcher Reaktionsaufbau eignet sich vor allem dann, wenn das entstehende Produkt gegenüber der Gegenelektrode oder des dort entstehenden Produktes stabil bleibt. Das Spektrum erfolgreich eingesetzter, ungeteilter Elektrolysezellen umfasst sowohl Rundkolben wie auch Becherglaszellen.^[46-48] Doch diese Aufbauten resultieren meist in variierenden Positionierungen der Elektroden, was nicht nur das Ergebnis beeinflussen kann, sondern auch eine reproduzierbare Reaktionsführung unmöglich macht. Daher werden vermehrt standardisierte Aufbauten für präparative Elektrolysen, aber auch Screeningsysteme mit festen Elektrodenpositionen entwickelt und eingesetzt.^[45, 49-51]

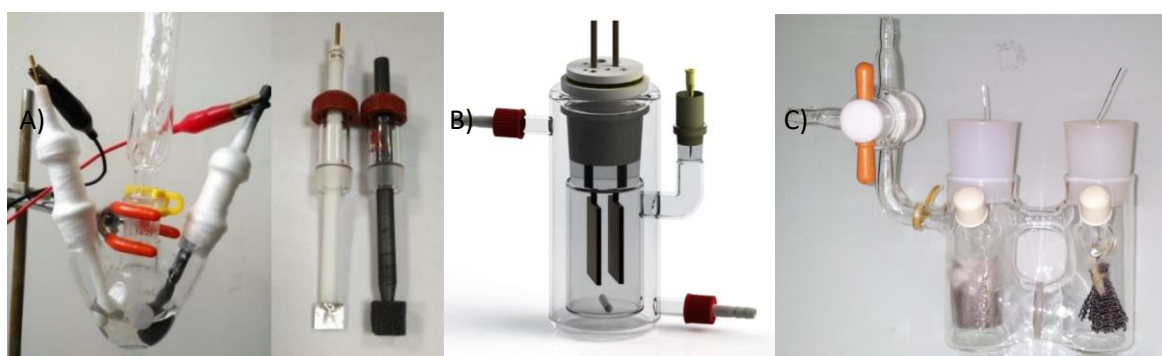


Abbildung 4: Ausgewählte Beispiele für Elektrolysezellen. A) Dreihaltkolben mit RVC- und Platinblechelektroden (Abgedruckt mit Genehmigung aus Quelle [48]. Copyright 2017 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim). B) Schematische Darstellung einer ungeteilten Becherglaszelle mit standardisiertem Elektrodenhalter und Kühlmantel (Reproduziert aus Quelle [50] mit Genehmigung der The Royal Society of Chemistry). C) H-Typ Elektrolysezelle mit 4G Glasfritte als Separator (Reproduziert mit Genehmigung aus Quelle [52]. Copyright 2017 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim).

Diese Systeme werden jedoch meist in der hauseigenen Werkstatt angefertigt, da sich das Angebot kommerziell erhältlicher Systeme in Grenzen hält.

Für deutlich komplexere Reaktionen, bei denen das Produkt der Gegenreaktion mit dem Prozess an der Arbeitselektrode interferiert oder das entstehende Produkt durch eine Umsetzung an der Gegenelektrode zurück- bzw. weiterreagieren kann, ist es häufig ratsam die Elektrolyse in einer geteilten Zelle durchzuführen. Hierbei werden die Anoden- und Kathodenreaktionen in separaten Kammern durchgeführt, welche durch ein Diaphragma (Glasfritte oder Ionentauschermembran) voneinander getrennt sind. Eine H-Typ Zelle mit integrierter Glasfritte (siehe Abbildung 4C) ist hierfür eine praktikable Lösung, allerdings ist es möglich, dass sowohl Startmaterial, wie auch entstandenes Produkt durch die poröse Fritte an die Gegenelektrode diffundiert.^[52] In diesem Fall ist eine leitfähige Ionentauschermembran weitaus besser geeignet, allerdings führt diese wiederum zu einer Erhöhung des Zellwiderstandes und damit auch unweigerlich zu einem Anstieg der Zellspannung. Durch Verringerung des Elektrodenabstandes kann diesem Effekt wiederum teilweise entgegengewirkt werden.^[53]

Unter gewissen Umständen lassen sich Elektrolysen mit dem Charakter einer geteilten Elektrolyse auch in ungeteilten Zellen realisieren. Durch den Einsatz einer Gegenelektrode mit bedeutend kleinerer Oberfläche steigt zwar, aufgrund der höheren Stromdichte, das Risiko für ungewünschte Nebenreaktionen, allerdings wird auch weniger Substanz an dieser umgesetzt.^[11] Ebenso lassen sich sogenannte Opferelektroden, bzw. -reagenzien in kathodischen Reduktionen einsetzen, um eine präferierte Gegenreaktion als Alternative zur Oxidation des Produktes zu bieten. Hierbei kommen unedle Metallanoden wie Zink, Aluminium oder Magnesium zum Einsatz, welche sich unter anodischer Polarisation auflösen, bzw. Essig- oder Oxalsäure, welche zu CO₂ oxidiert werden.^[53-54]

Neben der klassischen Elektrolyse in geteilten oder ungeteilten Zellen, bei denen lediglich eine definierte Menge an Substrat pro Charge umgesetzt werden kann, lassen sich präparative Elektrolysen auch in Flusszellen durchführen, wodurch eine kontinuierliche Darstellung des gewünschten Produktes, sowie eine leichtere Skalierung des Prozesses möglich wird.^[55-56] Solche Zellen bestehen in der Regel aus zwei Elektroden, welche durch einen Abstandshalter von wenigen Millimeter getrennt sind. Der Abstandshalter beinhaltet zudem einen Kanal, welcher für den Transport der Reaktionslösung notwendig ist.^[56] Optional können auch bei Flusszellen separate Anoden- und Kathodenräume durch ein Diaphragma getrennt werden. Der geringe Elektrodenabstand führt zu einem hohen Oberflächen-Volumen-Verhältnis, was sowohl einen besseren Energietransfer zwischen Elektrode und Lösung ermöglicht, als auch deutlich verbesserten Massentransfer bewirkt.^[55-56] Zusätzlich können besonders niedrige Elektrodenabstände dazu führen, dass Flusselektrolysen mit sehr wenig bis gar keinem Leitsalz auskommen, was nicht nur die Aufarbeitung der Elektrolyselösungen vereinfacht, sondern auch den ökologischen Fußabdruck elektrochemischer Reaktionen verbessert.^[56]

1.2.3.3 Elektroden

Während der Entwicklung eines elektrochemischen Prozesses gehört die Auswahl des richtigen Elektrodenmaterials zu den kritischsten Parametern, da die Elektrodenoberfläche nicht nur die Grenzfläche zur Reaktionslösung darstellt, sondern durch unterschiedliche Interaktion mit dem untersuchten Substrat auch entscheidenden Einfluss auf die Art des Elektronentransfers haben kann. So führt beispielsweise die Oxidation von Carbonsäuren an Platinanoden nach Decarboxylierung zur Erzeugung der entsprechenden Alkylradikale, welche im Anschluss dimerisieren können, wohingegen eine analoge Oxidation an Graphitelektroden zur Bildung von Produkten, welche auf Bildung von

Carbokationen zurückzuführen sind.^[57-59] Dieser Unterschied wird häufig auf die Präsenz von paramagnetischen Zentren in Graphitelektroden zurückgeführt, wodurch die generierten Radikale besser gebunden und anschließend erneut oxidiert werden können.^[60] Allerdings legen Studien nahe, dass die Form und Oberflächenbeschaffenheit der verwendeten Kohlenstoffanoden den entscheidenden Einfluss auf deren Adsorptionseigenschaften haben und damit die Produktverteilung der Kolbe-Elektrolyse zu erklären ist.^[61-62]

Grundsätzlich lassen sich Elektroden aus jedem leitfähigen Material herstellen, doch sollten für die Wahl des geeignetsten Materials einige allgemeine und materialspezifische Eigenschaften berücksichtigt werden. Im besten Fall besteht eine Elektrode aus einem gut verfügbaren, kostengünstigen und ungiftigen Material. Gleichzeitig sollte es aber auch in unterschiedlichsten Formen bereitgestellt werden können (beispielsweise Platten, Stangen, Netze, Schäume, etc.).^[54] Das Elektrodenmaterial sollte chemisch und mechanisch inert gegenüber den verwendeten Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Leitsalz, Temperatur und Druck) sein, da Interaktionen mit Letzteren Änderungen der Oberfläche bewirken können und so den elektrochemischen Prozess nicht-reproduzierbar beeinflussen. Einzige Ausnahme sind sogenannte Opferelektroden, deren Ionisation beabsichtigt ist, um bspw. als Gegenreaktion zu kathodischen Reaktionen zu dienen oder gebildetes Produkt zu stabilisieren.^[54, 63]

Die Bandbreite an unterschiedlichen Elektrodenmaterialien hat in den vergangenen Jahrzehnten kontinuierlich zugenommen und Trends in der Nutzung dieser haben sich verschoben. So wurde in der Vergangenheit häufig auf Blei, Cadmium oder Quecksilber gesetzt, da diese Materialien eine hohe Überspannung für die Wasserstoffentwicklung aufweisen (siehe Tabelle 2) und zudem stabil unter sauren Bedingungen sind. Die starken gesundheitlichen Risiken, die von diesen Materialien ausgehen, haben eine breite Anwendung in jüngerer Vergangenheit stark eingeschränkt. Stattdessen basieren moderne elektrochemische Protokolle primär auf Platin, als robustes, leicht zu reinigendes und redoxstables Edelmetall, sowie vermehrt auf Kohlenstoff-basierten und zumeist kostengünstigeren Materialien. Eine Aufstellung von Heard et al. zeigt, dass das Fulleren-Allotrop des Kohlenstoffs–Glaskohlenstoff–das am häufigsten verwendete Elektrodenmaterial vor Platin und Graphit ist.^[54] Glaskohlenstoff als Elektrodenmaterial zeichnet sich vor allem durch eine hohe chemische Inertheit und gute Leitfähigkeit aus, welches zusätzlich in der Schaumform RVC (reticulated vitreous carbon, netzartiger Glaskohlenstoff) eine besonders hohe Oberfläche bietet.^[64-65] Graphit hingegen ist zwar weniger inert, dafür aber deutlich leitfähiger^[66] als Glaskohlenstoff und zudem besonders kostengünstig, wodurch es für industrielle Maßstäbe interessant wird.^[67] Das Diamant-Allotrop des Kohlenstoffs kann ebenfalls, in Form von Bor-dotiertem Diamant (BDD), als Elektrodenmaterial genutzt werden. BDD als Elektrodenmaterial erfreut sich stetig wachsender Aufmerksamkeit aufgrund seiner besonderen elektrochemischen Eigenschaften. Neben einem besonders großen Potentialfenster in protischen Lösungsmitteln (bis zu 5 V in Hexafluoroisopropanol, HFIP) und hohen Überspannungen für die Sauerstoff-(OER) und Wasserstoffentwicklung (HER) in wässrigen Medien ($\eta_{\text{OER}} = +2.3$ V, $\eta_{\text{HER}} = -1.1$ V) lassen sich auch Alkoxyradikale aus Alkoholen durch Oxidation an BDD-Elektroden erzeugen.^[68-73] Zusätzlich zu gängigen Elektrodenmaterialien finden aber auch in diesem Zusammenhang weniger beachtete Metalle und Legierungen wie Bleibronze, Tantal, Niob, Chrom, Vanadium und Molybdän Anwendung als Elektroden in der organischen Elektrochemie.^[32, 74-76]

Im Gegensatz zur Verwendung als Anode sind die meisten Elektrodenmaterialien ausreichend stabil, um als Kathode Anwendung zu finden. Entscheidend für die Wahl des passenden Kathodenmaterials ist die materialspezifische Überspannung für die Wasserstoffentwicklung. Wie bereits unter Abschnitt 1.2.2.1 erläutert, beschreibt dieses den zusätzlich notwendigen Potentialbetrag, um die kinetische Hemmung

eines Elektronentransfers zu realisieren. Für die Wasserstoff- und Sauerstoffentwicklung bei der Elektrolyse wässriger Lösungen ist die Verringerung dieser Überspannung durch die Entwicklung neuer Elektrodenmaterialien Gegenstand vieler Untersuchungen.^[77-80] Dabei erzeugen schon kleine Effizienzsteigerungen eine große Kostenersparnis bei großtechnischen Prozessen. Für die synthetische organische Elektrochemie im Labormaßstab sind allerdings Änderungen der Selektivität oder die Unterdrückung von ungewollten Nebenreaktionen durch unterschiedliche Überspannungen weitaus interessanter. Für kathodische Reduktionen, besonders in protischen Medien, sollten beispielsweise Elektrodenmaterialien mit einer hohen HER-Überspannung gewählt werden, um die konkurrierende Reduktion von Protonen zu elementarem Wasserstoff zu unterdrücken, da dies ansonsten die Stromausbeute mindert und unter Umständen sogar zu hydrierten Produkten führen kann. Auf der anderen Seite kann die Wahl eines Kathodenmaterials mit niedriger HER-Überspannung als Gegenelektrode für Oxidationen unter sauren Bedingungen, bzw. in protischen Lösungsmitteln, vorteilhaft sein, da auf diese Weise die Gegenreaktion stark begünstigt wird. In Tabelle 2 sind die HER- und OER-Überspannungen ausgewählter Elektrodenmaterialien aufgeführt. Für einen ausführlicheren Überblick über unterschiedliche Elektrodenmaterialien und welchen Einfluss das Elektrodenmaterial auf Ausbeute, Selektivität und sogar Stereoinformation haben kann, wird auf die Arbeit von Heard und Lennox verwiesen.^[54]

Wie bereits zuvor diskutiert ist für die Durchführung potentiostatischer Elektrolysen eine Referenzelektrode unabdingbar, damit das Elektrodenpotential der Arbeitselektrode präzise kontrolliert werden kann. Während die Standardwasserstoffelektrode (SHE) die Basis für alle elektrochemischen Messungen darstellt, verhindern Schwierigkeiten in der praktischen Handhabung eine breite Anwendung. Stattdessen werden sekundäre Referenzelektroden für die meisten Experimente bevorzugt. Solche Referenzelektroden müssen chemisch und elektrochemisch reversibel sein und ein konstantes Potential besitzen, auch wenn ein kleiner Strom durch die Elektrode fließt und ein geringe Temperaturabhängigkeit des Potentials aufweisen. Hierzu wird eine Metallelektrode mit einem Löslichkeitsgleichgewicht eines Salzes des gleichen Metalls gekoppelt.

Tabelle 2: Überspannung für die Wasserstoff- und Sauerstoffentwicklung ausgewählter Elektrodenmaterialien.

Elektrodenmaterial	H ₂ -Entwicklung $\eta_{\text{HER}}^{\text{a)}}$ / V	O ₂ -Entwicklung $\eta_{\text{OER}}^{\text{e)}}$ / V
Aluminium	-0.58 ^[81]	
Cadmium	-0.99 ^[81]	+0.80 ^[82]
Kupfer	-0.60 ^[81]	+0.58 ^[82]
Quecksilber	-1.04 ^[81]	
Blei	-0.67 ^[81]	+0.80 ^[82]
Platin	-0.09 ^[81]	+1.11 ^[82]
Edelstahlgitter	-0.42 ^{b)[83]}	+0.28 ^[83]
Graphit	-0.47 ^[81]	+0.50 ^[82]
Glaskohlenstoff	-1.18 ^{c)[84]}	
Bor-dotierter Diamant	-1.10 ^{d)[85]}	+2.30 ^[85]

a) HER Überspannung wurde mit 1 M HCl in H₂O, 1 mA cm⁻², 25 °C bestimmt, sofern nicht anders angegeben. b) 1 M KOH in H₂O, 10 mA cm⁻², 25 °C. c) wässriger Phosphat-Puffer (pH 3.4), 0.1 M NaCl, 25 °C. d) 0.2 M H₂SO₄ in H₂O. e) OER Überspannung wurde mit 1 M KOH in H₂O, 1 mA cm⁻², 25 °C bestimmt

Dieses System befindet sich in einer Elektrolytlösung mit dem gleichen Anion des Salzes in bekannter Konzentration. Am bekanntesten ist die gesättigte Calomelektrode (SCE), welche 1890 entwickelt wurde und noch heute das gängigste Referenzsystem für die Angabe von Redoxpotentialen darstellt. Allerdings wird diese aufgrund des Quecksilbers heute kaum noch verwendet und stattdessen die Ag/AgCl-Elektrode eingesetzt.^[86] Zusätzlich gibt es noch einige weitere Referenzelektroden, welche durch literaturbekannte Werte ineinander umgerechnet werden können. Allerdings kann das Potential durch das verwendete Lösungsmittel und Leitsalz beeinflusst werden^[87], weshalb stets die gleiche Referenzelektrode verwendet werden sollte, gegen die das Redoxpotential eines Substrates bestimmt wurde.

1.2.3.4 Lösungsmittel

Analog zu klassischen Reaktionen hat das verwendete Lösungsmittel auch bei elektrochemischen Reaktionen einen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis. Welches Lösungsmittel letztendlich das optimale Medium für die geplante Transformation bietet, hängt neben klassischen Faktoren (Löslichkeit von Substraten und Reaktionsintermediaten, Dampfdruck, Viskosität, Toxizität und Kosten) besonders von elektrochemischen Parametern wie dem Potentialfenster und der Dielektrizitätskonstante ab.^[88] Typische Beispiele für protische Lösungsmittel, die häufig bei elektrochemischen Transformationen genutzt werden, sind Schwefelsäure, (Trifluor-)Essigsäure, Wasser, Methanol oder fluoridierte Alkohole wie Trifluorethanol (TFE) und 1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol (HFIP). Letzteres zeichnet sich durch seine besondere Leistungsfähigkeit in elektrochemischen Reaktion aus, da es nicht nur ein breites Potentialfenster bietet, sondern auch die Fähigkeit besitzt, erzeugte Radikale zu stabilisieren.^[89-92] Der größere Anteil an elektrochemischen Reaktionen nutzt allerdings aprotische Lösungsmittel wie Acetonitril (MeCN), Dimethylformamid (DMF), Pyridin, Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Propylencarbonat, sowie diverse Ether.^[93] Lösungsmittel mit großer Dielektrizitätskonstante werden üblicherweise präferiert, da diese zugesetzte Leitsalze, wie NBu_4BF_4 (siehe unten), am besten solvatisieren und so die optimale Leitfähigkeit garantieren.^[93]

Das bereits erwähnte Potentialfenster eines Lösungsmittels wird durch die Potentiale definiert, bei welchen die Zersetzung des Lösungsmittels durch anodische Oxidation oder kathodische Reduktion auftritt. Dieses hängt stark von den verwendeten Elektrodenmaterialien, sowie dem verwendeten Leitsalz und dessen Konzentration ab.^[29] Bei der Auswahl des richtigen Lösungsmittels ist es daher wichtig, dass das Lösungsmittel unter den verwendeten Reaktionsbedingungen stabil ist, da ansonsten die auftretende Zersetzung des Lösungsmittels zur dominierenden Reaktion werden kann. Bei einer Oxidationsreaktion ist allerdings nur das anodische Zersetzungspotential des Lösungsmittels relevant, damit dieses nicht mit dem gewünschten Elektronentransfer interferiert. Die kathodische Zersetzungsreaktion kann im Gegenzug sogar als passende Gegenreaktion genutzt werden.

Ionische Flüssigkeiten stellen einen Spezialfall organischer Lösungsmittel dar, welche als semi-organische Salze vollständig aus Kationen und Anionen bestehen und bei Raumtemperatur flüssig sind. Sie zeichnen sich vor allem durch eine hohe Ionenleitfähigkeit, einen niedrigen Dampfdruck, geringe Toxizität und Entzündbarkeit, sowie ein breites Potentialfenster aus, wodurch sie für die Anwendung in elektrochemischen Prozessen als interessante und sichere Alternative zu herkömmlichen Elektrolysesystemen gelten. Die gängigsten Vertreter basieren auf Imidazolium-, Pyridinium- und Phosphoniumionen, gepaart mit Tetrafluoroborat-, Hexafluorophosphat- oder Triflimidanionen. Für

eine ausführlichere Betrachtung von ionischen Flüssigkeiten und deren Einsatz in elektrochemischen Anwendungen wird auf die aktuelle Literatur verwiesen.^[94-97]

In Analogie zu klassischen Transformationen kann die Verwendung von trockenen und entgasten Lösungsmitteln notwendig werden, wenn die Anwesenheit von Wasser oder Sauerstoff zu ungewünschten Nebenreaktionen führen können.

1.2.3.5 Leitsalze

Wie bereits zuvor beschrieben, beeinflusst der Gesamtzellwiderstand einer elektrochemischen Elektrolysezelle die Zellspannung und nimmt damit auch Einfluss darauf, wie mild die Elektrolysebedingungen sind. Um diesen Zellwiderstand so gering wie möglich zu halten und gleichzeitig eine ausreichende Leitfähigkeit des Elektrolytsystems zu gewährleisten, wird die Zugabe eines Leitsalzes notwendig. Üblicherweise ist dieses ein (an-)organisches Salz, allerdings kann auch durch Zugabe von Säuren oder Basen (H_2SO_4 oder KOH) eine entsprechende Leitfähigkeit erreicht werden.^[98] Wie stark die Leitfähigkeit durch die Zugabe eines Leitsalzes erhöht wird, hängt hauptsächlich von dessen Konzentration, aber auch von der Art des Salzes, sowie dessen Fähigkeit in getrennte Ionen zu dissoziieren. Wie im vorherigen Kapitel erwähnt, hängt letzteres besonders von dem verwendeten Lösungsmittel ab. Zudem sollte auch das Leitsalz, analog zum Lösungsmittel, ein breites Potentialfenster bieten, unter den verwendeten elektrochemischen Bedingungen beständig sein und nicht mit der Elektrodenreaktion interferieren.

Für die meisten elektrochemischen Reaktionen in organischen Lösungsmitteln werden hauptsächlich Alkalimetall- oder Tetraalkylammonium-Salze verwendet. Die häufigsten Vertreter dieser Tetraalkylammoniumionen sind das Tetra-*n*-butylammonium- (TBA^+ , Bu_4N^+) und Tetraethylammoniumion (TEA^+ , Et_4N^+), wobei auch cyclische und asymmetrisch substituierte, sowie dikationische Ammoniumionen Verwendung finden.^[99-102] Typische Anionen für Leitsalze sind die inerten und nicht-koordinierenden Tetrafluoroborat- (BF_4^-), Hexafluorophosphat- (PF_6^-) und Perchlorat-Anionen (ClO_4^-).^[29] Bei letzterem ist allerdings zu erwähnen, dass die Verwendung heutzutage nicht empfohlen wird, da organische Perchlorate kristallisieren können, welche häufig explosiv sind.^[11] Zudem lassen sich aber auch weitere Anionen wie (Alkyl-)Sulfate, (Alkyl-)Carbonate, Nitrate, Phosphate, Alkoholate oder Halogenide als geeignete Leitsalz-Anionen verwenden.^[103-104] Die Verwendung von Halogeniden kann allerdings aufgrund ihrer teils niedrigen Oxidationspotentiale problematisch sein, da die eigentlich gewünschten Oxidationsreaktion gestört werden kann. Allerdings kann die Oxidation von Halogeniden auch als Gegenreaktion, bzw. in elektrochemischen Halogenierungsreaktionen oder für medierte Oxidationen ausgenutzt werden.^[105-110]

Obwohl für elektrochemische Reaktionen eine gute Leitfähigkeit des Reaktionsmediums unabdingbar ist, führt der Einsatz von stöchiometrischen Mengen an Leitsalzen auch zu Nachteilen. So wird die Reinigung der Elektrolyselösung durch das zusätzlich abzutrennende Leitsalz anspruchsvoller. Besonders bei der Skalierung solcher Prozesse wird dann die Rückgewinnung des Leitsalzes ein bedeutender ökonomischer Faktor.^[98] Der Wechsel zu einer Flusselektrolyse kann hierbei helfen, da der meist geringe Elektrodenabstand die notwendige Menge an Leitsalz drastisch vermindert.

1.2.3.6 Direkte vs. Indirekte Elektrolyse

Üblicherweise lässt sich eine elektrochemische Transformation durch einen direkten, heterogenen Elektronentransfer zwischen organischen Substraten und der Elektrodenoberfläche erzielen, wodurch reaktive Intermediate entstehen, die durch anschließende chemische oder elektrochemische Schritte weiter reagieren. Diese Art des Elektronentransfers ermöglicht eine direkte Oxidation oder Reduktion eines Substrates ohne die Erzeugung von zusätzlichem Reagenzienabfall und ist daher der atomökonomischste Ansatz. Allerdings kann dieser direkte Elektronentransfer zu ungewünschten Nebenreaktion wie Überoxidation/-reduktion oder auch Elektrodenpassivierung durch Polymerbildung führen, was die Effizienz der Elektrolyse mindert. In solchen Fällen kann der Einsatz eines Redoxmediators für eine indirekte Elektrolyse von Vorteil sein, da der relevante Elektronentransfer von einem heterogenen zu einem homogenen Prozess verschoben wird. Dies resultiert nicht nur in einer verbesserten/neuen Selektivität, sondern kann gleichzeitig den Energiebedarf senken und die kinetische Hemmung des heterogenen Elektronentransfers zwischen Substrat und Elektrode umgehen.^[111-112] Idealerweise durchläuft der Redoxmediator einen reversiblen Elektronentransferschritt an der Elektrode und geht anschließend eine homogene Redoxreaktion mit dem eigentlichen Substrat ein, wodurch der Mediator regeneriert wird. Dabei kann der homogene Elektronentransfer auf zwei unterschiedliche Arten verlaufen. Im ersten, sogenannten Außensphärenmechanismus kommt es zu einem Elektronenübertrag ohne Ausbildung einer kovalenten Bindung zwischen aktiviertem Mediator und Substrat. In solchen Prozessen liegt das Gleichgewicht des Elektronenübertrags auf der Substrat-Seite, sofern das Redoxpotential des Mediators betragsmäßig kleiner als das Redoxpotential des Substrates ist. Allerdings wird dieses Gleichgewicht zu Gunsten des Produktes verschoben, wenn ein oder mehrere Folgereaktionen irreversibel verlaufen. So lässt sich die Oxidation, bzw. Reduktion auch entgegen einem Potentialgradienten realisieren. Im Falle eines Innensphärenmechanismus kommt es hingegen zu einer chemischen Reaktion zwischen Mediator und Substrat, wobei ein Charge-Transfer-Komplex oder eine kovalente Bindung ausgebildet werden, bevor es zum Elektronenübertrag kommt, welcher den Mediator regeneriert. Dieser Mechanismus ermöglicht meist selektivere Redoxreaktionen als Außensphärenmechanismen, da die Selektivität nicht durch die Potentialdifferenz bestimmt wird, sondern anhand der chemischen Reaktivität.^[111-112]

Übliche Redoxmediatoren sind *N*-Oxyl-Radikale wie 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (TEMPO), Triaryllamine, Halogenide, Iodbenzole, 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ), Nitratsalze, diverse Übergangsmetallsalze und aromatische Kohlenwasserstoffe.^[111] Für eine detaillierte Betrachtung dieses Themas wird auf die Arbeiten von Steckhan^[112-113] sowie Francke und Little^[111] verwiesen. Ebenso soll an dieser Stelle nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden, dass die zuvor genannten Elektronentransfermodi durch die elektrochemische Katalyse ergänzt werden. Dieser Prozess beschreibt die Übertragung einer substöchiometrischer Ladungsmenge, um eine insgesamt redoxneutrale Reaktion zu katalysieren. Hierbei wird zunächst ein Radikal oder Radikalion durch einen elektrochemischen Reaktionsschritt erzeugt, welches nach einem sich anschließenden chemischen Schritt den umgekehrten Elektronenübertrag eingeht. Für mehr Information zu diesem Thema wird ebenfalls auf die aktuelle Literatur verwiesen.^[114-117]

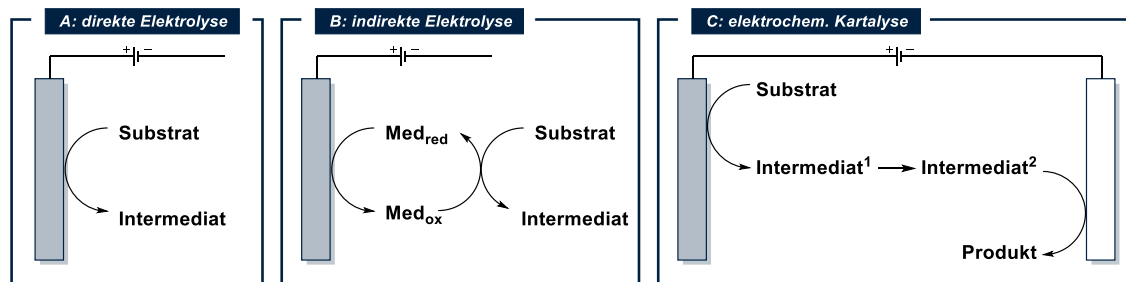
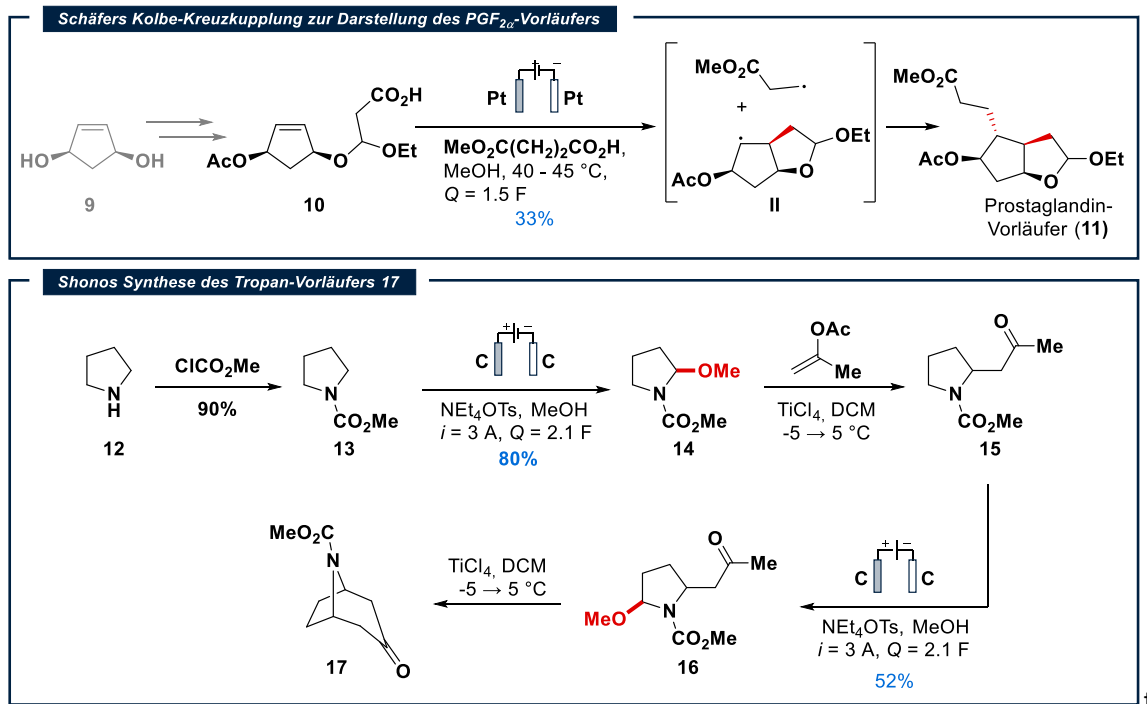


Abbildung 5: Elektronentransfermodi für elektrochemische Prozesse. A: direkter, heterogener Elektronentransfer zwischen Elektrode und Substrat. B: indirekte Elektrolyse, durch homogenen Elektronentransfer zwischen Mediator und Substrat. C: elektrochemische Katalyse.

1.3 Elektrochemie in der Naturstoffsynthese

Die Naturstoffchemie hat sich in der Vergangenheit zu einem der wichtigsten Forschungsfelder der organischen Chemie entwickelt und reicht bis in das 19. Jahrhundert zurück, als Chemiker nicht nur zum ersten Mal in der Geschichte natürlich vorkommende Reinsubstrate isolierten, sondern auch die ersten erfolgreichen Totalsynthesen von Naturstoffen ermöglichten.^[118-122] Durch ein wachsendes Verständnis der Struktur-Eigenschafts-Beziehung von natürlichen und synthetischen Molekülen, bleibt die Darstellung von komplexen Naturstoffen oder pharmazeutisch relevanten Strukturen auch heute noch eine zentrale Herausforderung der organischen Chemie, welche die stete Entwicklung neuer und effizienterer Methoden erfordert.^[123-124] Während zunächst polare Reaktionen von Spezies mit geschlossener Elektronenschale dominierten, fanden zunehmend Cycloadditionen und radikalische Prozesse Anwendung in der Naturstoffsynthese, da sie neue Ansätze für die retrosynthetische Analyse von Zielstrukturen ermöglichen.^[125-131] Für die Letzteren ist die Erzeugung von Radikalen aus meist neutralen Ausgangsverbindungen notwendig, was sich klassischerweise unter Zuhilfenahme von stöchiometrisch eingesetzten Redox-Reagenzien oder Radikalstartern wie organischen Peroxiden oder Azobis(isobutyronitril) (AIBN) realisieren lässt. Moderne Methoden wie die Photo- oder Elektrochemie ermöglichen hier häufig neue Reaktivitäten, sowie eine nachhaltigere und atomeffizientere Alternative für die Erzeugung radikalischer Intermediate.^[12-13, 28] Durch den Einsatz von elektrischem Strom als nachhaltige und saubere Elektronenquelle lassen sich Oxidationen und Reduktionen von organischen Molekülen ohne den Einsatz stöchiometrischer Redoxreagenzien realisieren. Dies vermindert nicht nur den produzierten Reagenzienabfall, sondern gestaltet die jeweiligen Reaktionen auch deutlich sicherer, da der Elektronenfluss und somit auch die Reaktion jederzeit unterbrochen werden kann. Neben der Erschließung ungewöhnlicher Reaktionswege ist die präzise Kontrolle des Elektrodenpotentials möglich, was speziell für die Umsetzung empfindlicher Substrate oder solche mit mehr als einem redoxaktiven Zentrum von Vorteil sein kann. Obwohl die Elektrosynthese viele Vorteile gegenüber klassischen Protokollen bietet, findet diese bislang selten Anwendung in der Totalsynthese von Natur- und



Schema 2: Oben: Kolbe Kreuzkupplung in Schäfers Synthese des Prostaglandin-Vorläufers **11**. Unten: Shonos Synthese des Tropan-Vorläufers unter Verwendung zweier Sequenzen aus elektrochemischer Methoxylierung eines Pyrrolidins und anschließender Lewisäure-katalysierten Mannich-Reaktion.

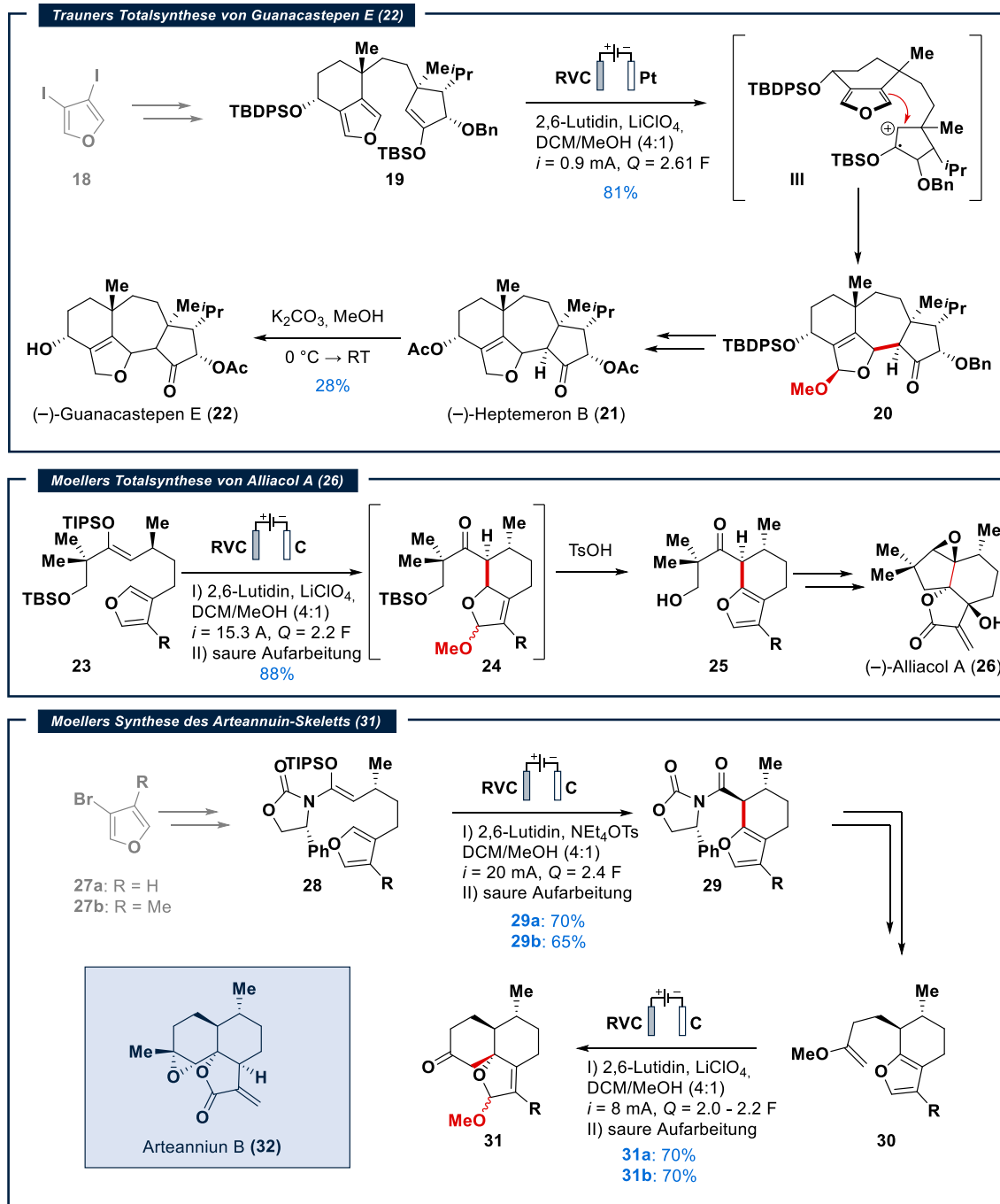
Wirkstoffen. In diesem Kapitel sollen daher einige Beispiele für die erfolgreiche Anwendung elektrochemischer Methoden als Schlüsselschritt in der totalsynthetischen Darstellung von diversen Naturstoffen diskutiert werden.

Die Kolbe-Elektrolyse, zunächst von Faraday^[132] im Jahr 1834 entdeckt und anschließend durch Hermann Kolbe^[15, 133-134] in den späten 1840er Jahren weiter untersucht, stellt eine besonders effiziente Methode zum Aufbau von C–C-Bindungen dar. Hierbei werden Carboxylate an einer Anode zum entsprechenden Radikal oxidiert, was die Freisetzung von CO₂ und damit die Generierung eines Alkylradikals bewirkt. Diese Alkylradikale können dann in unterschiedlichen Folgereaktionen, wie Dimerisierungen, Kreuzkupplungen oder auch Cyclisierungen weiter umgesetzt werden. Alternativ lassen sich die Radikale ein weiteres Mal oxidieren, was die entsprechenden Carbokationen erzeugt, welche Eliminierungs-, Fragmentierungs-, Umlagerungs- oder nukleophilen Reaktionen eingehen. Ein großer Nachteil dieser Methode sind allerdings die hohen Stromdichten, die für Decarboxylierung notwendig werden, wodurch die Toleranz für funktionelle Gruppen sinkt.^[6, 59] Dennoch bietet die älteste und bekannteste elektrochemische Reaktion, trotz dieser Einschränkung, einen einfachen und nützlichen Zugang zu diversen Naturstoffen, die von Polyketid- und Fettsäure-Derivaten abgeleitet werden können. Neben der Arbeit von Corey und Sauters zur Synthese von Pentacyclosqualen und β-Onoceradien durch anodische Dimerisierung eines Amoniumcarboxylates, prägte unter anderem die Gruppe um Schäfer die Naturstoffsynthese mittels Kolbe-Elektrolyse.^[59] So gelang der Arbeitsgruppe die erfolgreiche Synthese diverser Insektenpheromone wie Brevicomine^[135], Looplure^[136], Disparlure^[137] und zweier isomerer Pheromone^[138] des Kaprakäfers durch die anodische Kreuzkupplung von entsprechenden Carbonsäuren unter Kolbe-Bedingungen. 1988 entwickelten Schäfer und Becking eine Synthese des Prostaglandin-F_{2α}-Vorläufers **11** durch eine intramolekulare Kolbe-Kreuzcyclisierung (Schema 2).^[139] Durch anodische Co-Oxidation des Acetals **10** und Bernsteinsäuremonomethylester konnte das substituierte Tetrahydrofuran **11** als Vorläufer in der Synthese von Prostaglandin-F_{2α} in 33%iger Ausbeute erhalten werden. Hierbei wird zunächst aus dem Acetal **10** unter Kolbe-Bedingungen das primäre Radikal gebildet, welches

anschließend in einer intramolekularen 5-*exo*-trig Cyclisierung zum Lactol-Radikal **II** weiterreagiert. Dieses rekombiniert anschließend mit dem von Bernsteinsäuremonomethylester abgeleiteten β -Propionylradikal mit hoher Diastereoselektivität. Letztere ist auf eine hohe sterische Abschirmung der Oberseite und der damit einhergehenden Rekombination auf der Unterseite des Cyclopentylrings zurückzuführen.^[139]

Eines der gängigsten Strukturmotive in Naturstoffen sind Stickstoffheterocyclen. Die Funktionalisierung der α -Position eines Stickstoffatoms stellt eine wichtige Methode zum Aufbau komplexer Naturstoffe ausgehend von simplen cyclischen und acyclischen Aminen dar. Im Jahr 1975 hat die Gruppe um Tatsuya Shono eine Methode zur elektrochemischen Darstellung von *N*-Acyl- und *N*-Carbamoyliminiumionen durch die anodische Oxidation der entsprechenden Amide und Carbamate entwickelt.^[140-142] Dabei wird zunächst am Stickstoffatom zum entsprechen Radikalkation oxidiert, welches nach Deprotonierung und anschließender Folgeoxidation ein Iminiumion bildet. Meist wird dieses direkt durch zugesetztes Methanol oder einem anderen Alkoholfragment abgefangen, um das stabile α -methoxylierte Produkt zu erhalten. Letzteres lässt sich wiederum in das *N*-Acyliminiumion überführen, um mit einer Vielzahl an Nukleophilen umgesetzt werden zu können.^[143-159] Die Shono-Oxidation bietet folglich eine selektive und praktikable Möglichkeit komplexe Strukturen aus simplen Aminen aufzubauen. Shono selbst zeigte die Anwendbarkeit seiner Methode an der Darstellung des Tropan-Vorläufers **17**.^[152] Tropane sind eine große Substanzklasse der Alkaloide, welche neben den psychoaktiven Vertretern Kokain und Scopolamin auch andere medizinisch- und pharmazeutisch-relevante Verbindungen wie Atropin, Homatropin, Butylscopolaminiumbromid (Buscopan®), Tiotropiumbromid (Spiriva®) und Benztropin enthält.^[160] Der Schlüsselschritt in Shonos Synthese ist die anodische Carbomethoxylierung des Carbamats **13** unter Verwendung einer Graphitanode und Triethylammoniumtosylat in Methanol, welcher das Produkt **14** in einer Ausbeute von 80% lieferte. Nach einer Lewissäure-katalysierten Mannichreaktion mit Propenylacetat zur Darstellung des Ketons **15**, führte eine weitere anodische Oxidation unter identischen Bedingungen zum Halbamin **16** in 52%iger Ausbeute. Die Synthese des wichtigen Tropan-Vorläufers **17** gelang nach einer weiteren Lewissäure-katalysierte Cyclisierung in nur fünf Stufen.

Eine spannende Methodik zur Funktionalisierung von elektronenreichen Alkenen, wie Enolethern, ist die oxidative Kupplung mit Nukleophilen. Dabei wird üblicherweise das Alken-Fragment anodisch zum entsprechenden Radikalkation oxidiert, welches anschließend durch ein Nukleophil abgefangen werden kann. Dieser Elektronentransfer ermöglicht eine Umpolungsreaktion des Enolethers, wodurch retrosynthetisch unübliche Reaktionswege zum Aufbau komplexer Moleküle zugänglich werden.^[161-162] Die Synthese von Heptemeron B (**21**) und Guanacastepen E (**22**) aus der Gruppe um Trauner gehört zu den meist zitierten Naturstoffsynthesen mit elektrochemischem Schlüsselschritt (Schema 2, oben).^[163] Das Startmaterial für die anodische Cyclisierung **19** konnte in einer eindrucksvollen Synthese, welche unter anderem eine Kupfer-vermittelte konjugierte Addition des Furan-Fragments an ein substituiertes Cyclopentenon enthielt, dargestellt werden. Die Oxidation des Silyl-Enolethers **19** konnte dann erfolgreich an einer RVC-Anode in einem Gemisch aus Methanol und Dichlormethan mit Lithiumperchlorat als Leitsalz und Lutidin als Base realisiert werden.



Schema 3: Beispiele für die anodische Kupplung von Alkenen und Furanen durch Umpolung eines Enolethers in der Totalsynthese von (-)-Heptemeron B, (-)-Guanacastepin E, (-)-Alliacol A und dem Arteannuin-Skeletts.

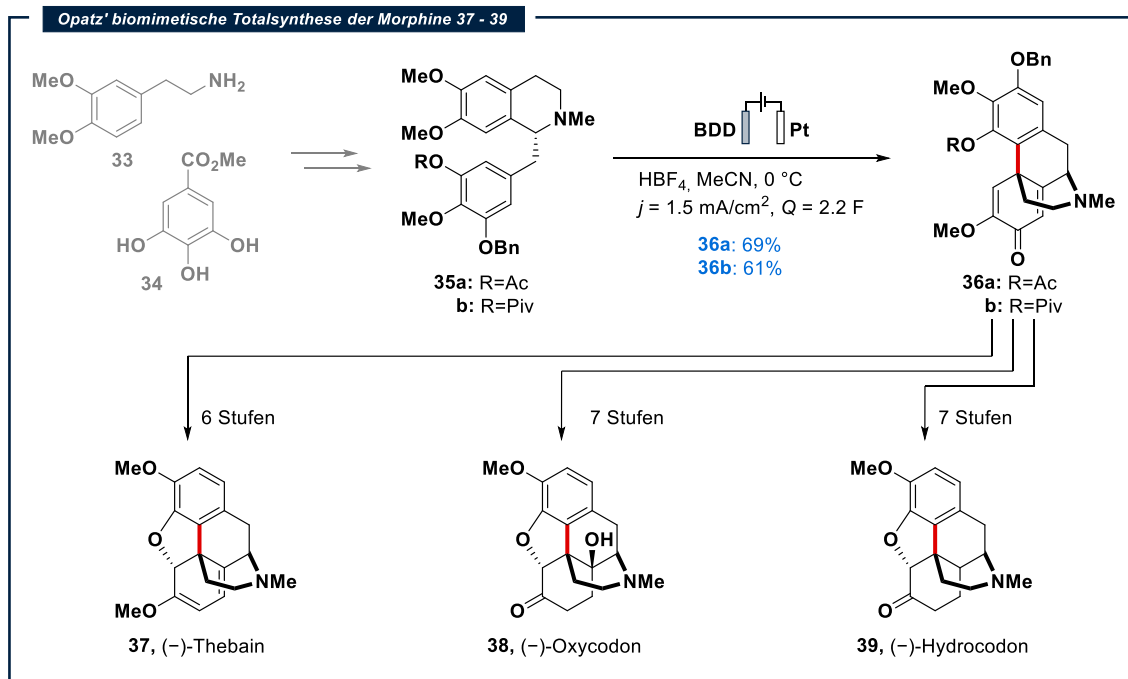
Hierbei wird die Doppelbindung zunächst zum Radikalkation **III** oxidiert, welches durch den benachbarten Furanring nukleophil angegriffen werden kann. Nach einem weiteren Oxidationsschritt, gefolgt von einer Sequenz aus Desilylierung und nukleophilem Angriff eines Methanol-Moleküls, wird der Tetracyclus **20** in 84% isolierter Ausbeute erhalten. Letzterer konnte in sieben weiteren Schritten zu (-)-Heptemeron B (**21**) umgesetzt und anschließend durch selektive Mono-Deacetylierung in (-)-Guanacastepin E (**22**) überführt werden.

Die Moeller-Gruppe nutzte in 2003 die gleiche Strategie zur formalen Totalsynthese von Alliacol A (**26**, Schema 3, Mitte)^[164], welches ursprünglich aus *Marasmius alliacenus* isoliert wurde und neben einer eingeschränkten antimikrobiellen Aktivität auch eine außergewöhnliche Inhibierung der DNA-Synthese des Ehrlich-Ascites-Karzinoms ausweist.^[165-168] Der Silyl-Enolether **23** konnte zunächst in fünf Stufen

ausgehend von 4-Hydroxy-3-dimethylbutan-2-on dargestellt und anschließend unter den gleichen Bedingungen wie in Traurers Synthese zu **24** oxidiert werden. Das Acetal-Intermediat wurde anschließend in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure zu Furan **25** umgesetzt. Alliacol A (**26**) ist in zehn weiteren Stufen zugänglich.

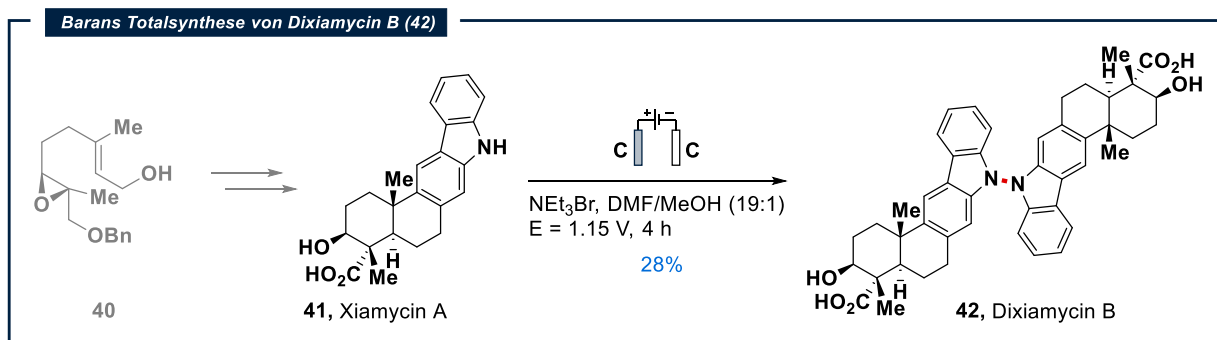
2007 erweiterte Moeller diese Methode auf *N,O*-Ketenacetale mit einem chiralen Oxazolidinon vom Evans-Typ, um die Stereochemie der elektrochemischen Kupplung zu beeinflussen. Diese Strategie wurde von Moeller genutzt, um das Arteannuin-Skelett **31** durch zwei intramolekulare anodische Cyclisierungen aufzubauen (Schema 3, unten).^[169] Der erste elektrochemische Cyclisierungsschritt erfolgte stereoselektiv durch den Einsatz des Evans-Auxilliars und lieferte die beiden bicyclischen Furane **29a** und **29b** in 70 bzw. 65% isolierter Ausbeute, wobei die verminderte Ausbeute auf die Labilität der Produkte gegenüber Säure zurückzuführen ist. Die so erhaltenen Produkte konnten in fünf Stufen in die Enoether **30** überführt werden, welche als Substrate für die nächste elektrochemische Cyclisierung fungierten. Durch erneute Oxidation an einer RVC-Anode in einer MeOH/DCM-Mischung mit Tetraethylammoniumtosylat als Leitsalz und Lutidin als Base, konnten die beiden Arteannuin-Strukturen **31a** und **31b** in jeweils 70% isolierter Ausbeute erhalten werden.

Eine weitere wichtige Transformation in der Naturstoffsynthese ist die Kupplung aromatischer Verbindungen. Analog zu Alkenen lassen sich Benzolderivate durch Oxidation in die entsprechenden Radikalkationen überführen, welche mit einer Vielzahl an Nukleophilen unter C(sp²)-H-Funktionalisierung reagieren können.^[170] Arbeiten der [REDACTED]-Gruppe konnten zeigen, dass Phenole unter anodischer Oxidation zur Bildung von Biphenolen, Biarylen und anderen polycyclischen Strukturen geeignet sind.^[7, 171-180] Basierend auf diesen Arbeiten und den wegweisenden Arbeiten von Miller et al.^[181-183], nutzten Opatz und [REDACTED] eine intramolekulare Aryl-Aryl-Kupplung als Schlüsselschritt zur Darstellung des Morphinan-Gerüsts in den Totalsynthesen von (–)-Thebain (**37**)^[184], (–)-Oxycodon (**38**)^[185] und (–)-Hydrocodon (**39**)^[186]. Ausgehend von Gallussäuremethylester (**34**) und Homoveratrylamin (**33**) wurden zunächst die enantiomerenreinen trioxygenierten Laudanosinderivate **35a** und **35b** durch asymmetrische Transferhydrierung nach Noyori dargestellt. Die anschließende anodische Oxidation an einer BDD-Anode in Acetonitril lieferte die tetracyclischen Morphinandienone **36a** und **36b** in 69 bzw. 61% isolierter Ausbeute. Im Zuge der Optimierung stellte sich der Zusatz von Tetrafluorborsäure als essenziell heraus, da hierdurch das tertiäre Amin protoniert vorliegt und somit nicht oxidiert wird. Die beobachtete Regioselektivität der anodischen Cyclisierung kann auf die elektronische Differenzierung des trioxygenierten Aromaten durch unterschiedliche Schutzgruppen zurückgeführt werden. Die Diastereoselektivität der Kupplung resultiert aus der parallelen Anordnung der beiden Arene, was eine Voraussetzung für den notwendigen π -Orbitalüberlapp zur C–C-Bindungsknüpfung ist. Morphinandienon **36a** ließ sich in sechs weiteren Stufen zu (–)-Thebain (**37**) und in sieben Stufen zu (–)-Oxycodon (**38**) umsetzen. Die Synthesesequenzen beinhalten neben Deblockierungen, Deoxygenierung und konjugierter nukleophiler Substitution im Falle der Oxycodonsynthese auch eine [4+2]-Cycloaddition von in-situ generiertem Singulett-Sauerstoff. Dagegen ließ sich Morphinandienon **36b** wiederum in einer vierstufigen Sequenz aus gleichzeitiger Deacylierung und Carbonyl-Reduktion mit LiAlH₄, konjugierter nukleophiler Substitution, Diimin-Reduktion und saurer Hydrolyse des Enoethers in 2-Benzoyloxyhydrocodon überführen. Die anschließende Entfernung der Benzoyloxygruppe in drei Stufen konnte erfolgreich realisiert werden und führte zur Darstellung von (–)-Hydrocodon (**39**).



Schema 4: Regio- und diastereoselektive, anodische Aryl-Aryl-Kupplung 3',4',5'-trioxygenerter Laudanosin-Derivate in der Totalsynthese von (-)-Thebain (**37**), (-)-Oxycodon (**38**) und (-)-Hydrocodon (**39**).

Die diskutierten Beispiele zeigen, welche außergewöhnlichen Potential elektrochemische Prozesse in der synthetischen Naturstoffchemie bieten. So lassen sich komplexe Strukturen aus einfachsten Ausgangsmaterialien darstellen, neue Reaktivitäten durch die Umpolung von Enolethern erzeugen, oder aber eine biomimetische und vollständig regio- sowie diastereoselektive Synthese von pharmazeutisch relevanten Morphinen realisieren. Gleichzeitig kann der Einsatz einer anodischen Oxidation die einzig erfolgreiche Methode zur Darstellung des Zielmoleküls darstellen, wie in der von der Baran-Gruppe gezeigten Synthese von Dixiamycin B (**42**). Während der Einsatz klassischer Oxidationsmittel keine nennenswerten Mengen des dimeren Produktes lieferten, konnte durch potentiostatische Elektrolyse eine *N-N*-Kupplung von **41** erreicht werden.^[187] Für einen ausführlicheren Überblick über erfolgreich eingesetzte elektrochemische Methoden in der Naturstoffchemie wird auf einschlägige Übersichtsartikel verwiesen.^[4, 131, 188]



Schema 5: Potentiostatische Elektrolyse von Xiamycin A (**41**) als Schlüsselschritt in Barans Totalsynthese von Dixiamycin B.

2. Allgemeine Zielsetzung

Die organische Elektrosynthese erlaubt die Durchführung von Oxidations- und Reduktionsreaktionen unter sehr milden Bedingungen. Durch den Einsatz von elektrischem Strom als nachhaltiges Aktivierungsreagenz sind viele Elektrolysen bei Raumtemperatur zugänglich und ermöglichen dadurch eine besonders energieeffiziente Reaktionsführung.^[11, 131, 189] Zudem bieten elektrochemische Reaktionen ein besonderes Maß an Sicherheit, da es ausreicht, den Stromfluss zu stoppen, um die Reaktion zu unterbrechen. Der wohl gewichtigste Vorteil elektrochemischer Reaktionen besteht allerdings in der Möglichkeit, einzigartige Reaktivitäten ohne den Einsatz stöchiometrischer Mengen an Redoxreagenzien in Batch- oder Fluss Elektrolysen zu realisieren.^[11, 131] Neben potentiostatischen Elektrolysen mit komplexerem Reaktionsaufbau, welche durch präzise Kontrolle des Elektrodenpotentials ein hohes Maß an Selektivität bieten, führen galvanostatische Elektrolysen durch einen simplen Zwei-Elektroden-Aufbau und einer definierten Ladungsmenge, zu schnellen Ergebnissen.

Die Vorteile der organischen Elektrosynthese für die Naturstoffchemie liegen auf der Hand: Einzigartige Bindungsknüpfungen sind unter nachhaltigen, besonders milden und häufig sehr selektiven Reaktionsbedingungen zugänglich.

Ziel dieser Arbeit war daher die Entwicklung elektrochemischer Reaktionen und deren Anwendung zur Synthese und Modifikation von Natur- und Wirkstoffen. Dabei lag der Fokus des ersten Projektes auf der Entwicklung anodischer Prozesse für die Synthese diverser Naturstoffe aus der Familie der *Amaryllidaceae*-Alkaloide, sowie der Entwicklung eines elektrochemischen Zugangs zur Amidkupplung.

Hierfür sollte zunächst eine biomimetische Totalsynthese von Galantamin entwickelt werden, welche sich sowohl an den Arbeiten von Node et al, wie auch von Lipp et al. orientiert.^[184-185, 190-191] Im Rahmen dieser Synthese sollte der biosynthetische Weg über eine enzymatische, oxidative Phenol-Phenol-Kupplung durch eine anodische, dehydrierende Kupplung eines 3',4',5'-trioxygenierten Norbelladin-Derivats imitiert werden. Nach erfolgreicher Realisierung der racemischen Galantamin-Synthese, war die Übertragung der entwickelten Methodik auf die Darstellung weiterer Naturstoffe aus der *Amaryllidaceae*-Familie, sowie einiger Lignane geplant.

Das zweite Projekt befasste sich mit der Entwicklung eines elektrochemischen Zugangs zu Amidkupplungen mit dem Ziel, ein redoxaktives Kupplungsreagenz zu identifizieren, welches sich durch anodische Oxidation für die Addition einer Carbonsäure aktivieren und im Anschluss wieder kathodisch reduzieren lässt. Als mögliche Kupplungsreagenzien sollten organische Chalcogen- und Pnictogenverbindungen untersucht werden, wobei zunächst die schwereren Homologen, basierend auf Tellur und Antimon, aufgrund ihrer niedrigeren Oxidationspotentiale präferiert werden sollten. Als Alternative zu den vorgenannten Reagenzien, sollte allerdings auch Triphenylphosphin, welches sich durch eine besonders hohe Oxophilie auszeichnet, ebenfalls betrachtet werden.

In den nachfolgenden Kapiteln 3 und 4 wird nochmals gesondert und detaillierter auf die jeweiligen Zielsetzungen der einzelnen Kapitel eingegangen.

3. Entwicklung eines allgemeinen, elektrochemischen Zugangs zu Amaryllidaceae Alkaloiden und weiteren Naturstoffen

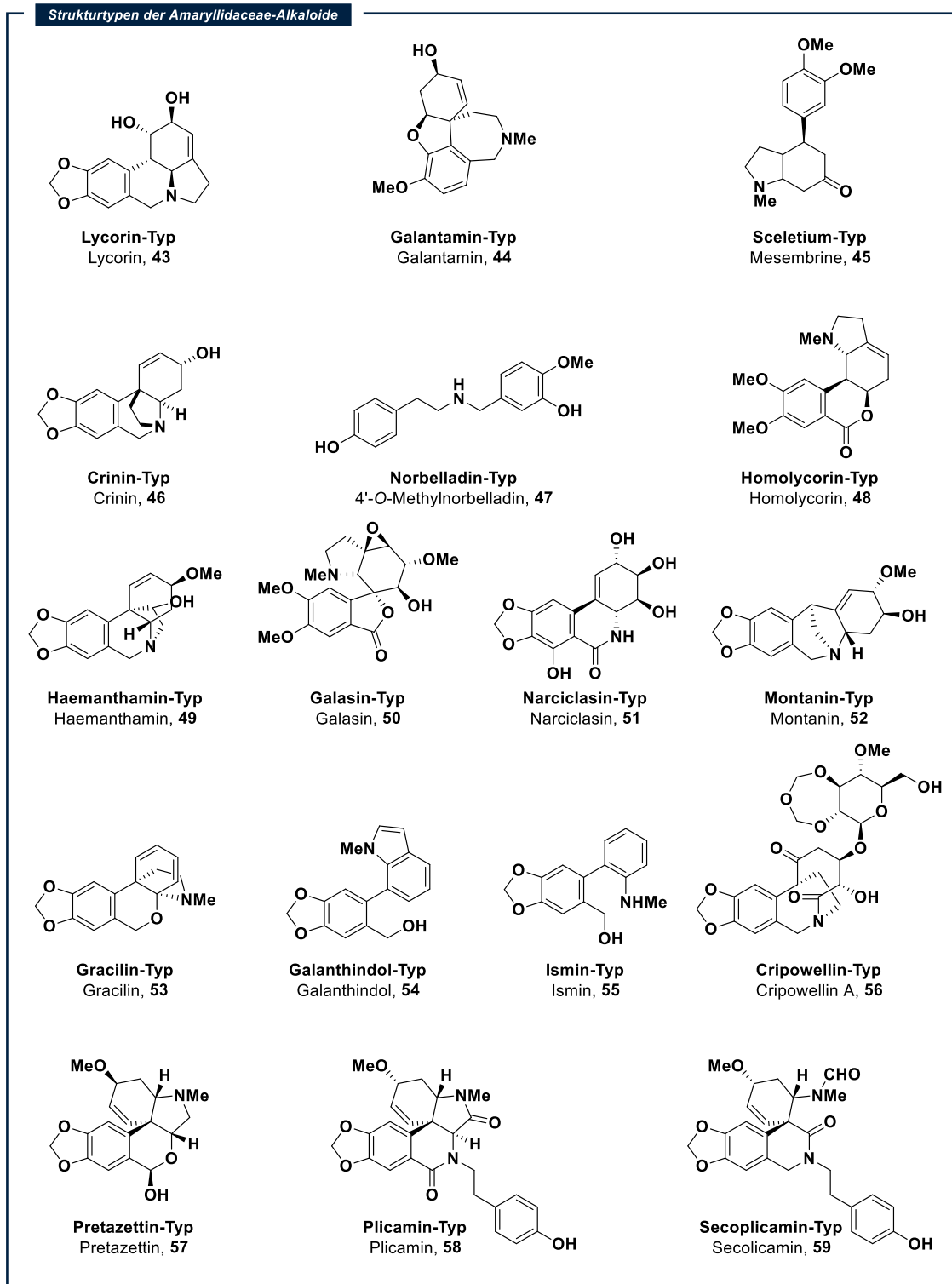
3.1 Einleitung

3.1.1 Amaryllidaceae-Alkaloide

Der Begriff „Alkaloide“ dient als Sammelbegriff für eine große und diverse Gruppe von stickstoffhaltigen, organischen Verbindungen, welche als Sekundärmetabolite in tierischen und pflanzlichen Organismen sowie auch in Pilzen auftreten und vielfältige Wirkungen auf den menschlichen und tierischen Organismus ausüben. Ursprünglich wurden nur Verbindungen pflanzlichen Ursprungs mit stark basischen Eigenschaften und ausgeprägter biologischer Wirkung als Alkaloide bezeichnet. Diese Definition hat sich mit den Jahren allerdings stark verändert und umfasst nun eine deutlich größere Gruppe an Substanzen.^[192-193]

Der Familie der Amaryllisgewächse (lat.: *Amaryllidaceae*), welche vor allem in tropischen und subtropischen Regionen vorkommt, gehören drei Unterfamilien mit ca. 75 Gattungen und etwa 1600 Arten an.^[194] Aufgrund des breiten Spektrums an physiologischen Eigenschaften finden diese nicht nur Verwendung als Zierpflanzen in Gärten, sondern werden auch seit Jahrtausenden in der traditionellen Medizin eingesetzt. So zeigen sie unter anderem antitumorale, antivirale, antibakterielle, antimykotische und analgetische Wirkungen, werden als Acetylcholin-Esterase-Inhibitoren diskutiert und als Anti-Malaria-Medikation eingesetzt.^[195-198] Die physiologische Aktivität der *Amaryllidaceae*-Pflanzen ist auf deren hohen Gehalt an diversen Alkaloiden zurückzuführen. Seit der Isolierung von Lycorin (**43**) aus der gelben Narzisse (*Narcissus pseudonarcissus*) in 1877 durch Gerrard^[199-200], wurden mehr als 600 Alkaloide aus der dieser Pflanzenfamilie bis Dezember 2018 isoliert und aufgeklärt.^[201] Anhand des Strukturtyps lassen sich die *Amaryllidaceae*-Alkaloide in bis zu 18 Untergruppen einteilen, allerdings herrscht über die genaue Anzahl und die Benennung dieser Gruppen Uneinigkeit in der Literatur.^[201-202] In Schema 6 sind 17 der 18 Strukturtypen mit dem jeweiligen, namensgebenden Vertreter dieses Strukturtyps nach Berkov et al. abgebildet, wobei der 18. Strukturtyp alle sonstigen *Amaryllidaceae*-Alkaloide beinhaltet, die sich keiner Definition der restlichen 17 Typen zuordnen lassen. Mit der fortschreitenden Isolierung neuer Alkaloide aus dieser Naturstoff-Familie, wird auch die Einteilung in unterschiedliche Strukturtypen kontinuierlich erweitert.

Viele der Substanzen der *Amaryllidaceae*-Familie wurden in der Vergangenheit hinsichtlich ihrer pharmakologischen Aktivität untersucht, wobei sich einige Vertreter als potentielle pharmazeutische Wirkstoffe hervorgetan haben.^[201] Der prominenteste Vertreter dieser Substanzklasse, (–)-Galantamin ((–)-**44**), kann aus dem gemeinen Schneeglöckchen (*Galanthus nivalis*) und verwandten Arten isoliert werden.^[203] Unter dem Markennamen Razadyne® wird Galantamin-Hydrobromid als einziges von der FDA zugelassenes Alkaloid aus der *Amaryllidaceae*-Familie für die Behandlung der symptomatischen Alzheimer-Krankheit verwendet.^[203-205] Galantamin wirkt hierbei sowohl als selektiver und reversibler Acetylcholinesterase-Hemmer, sowie als allosterischer

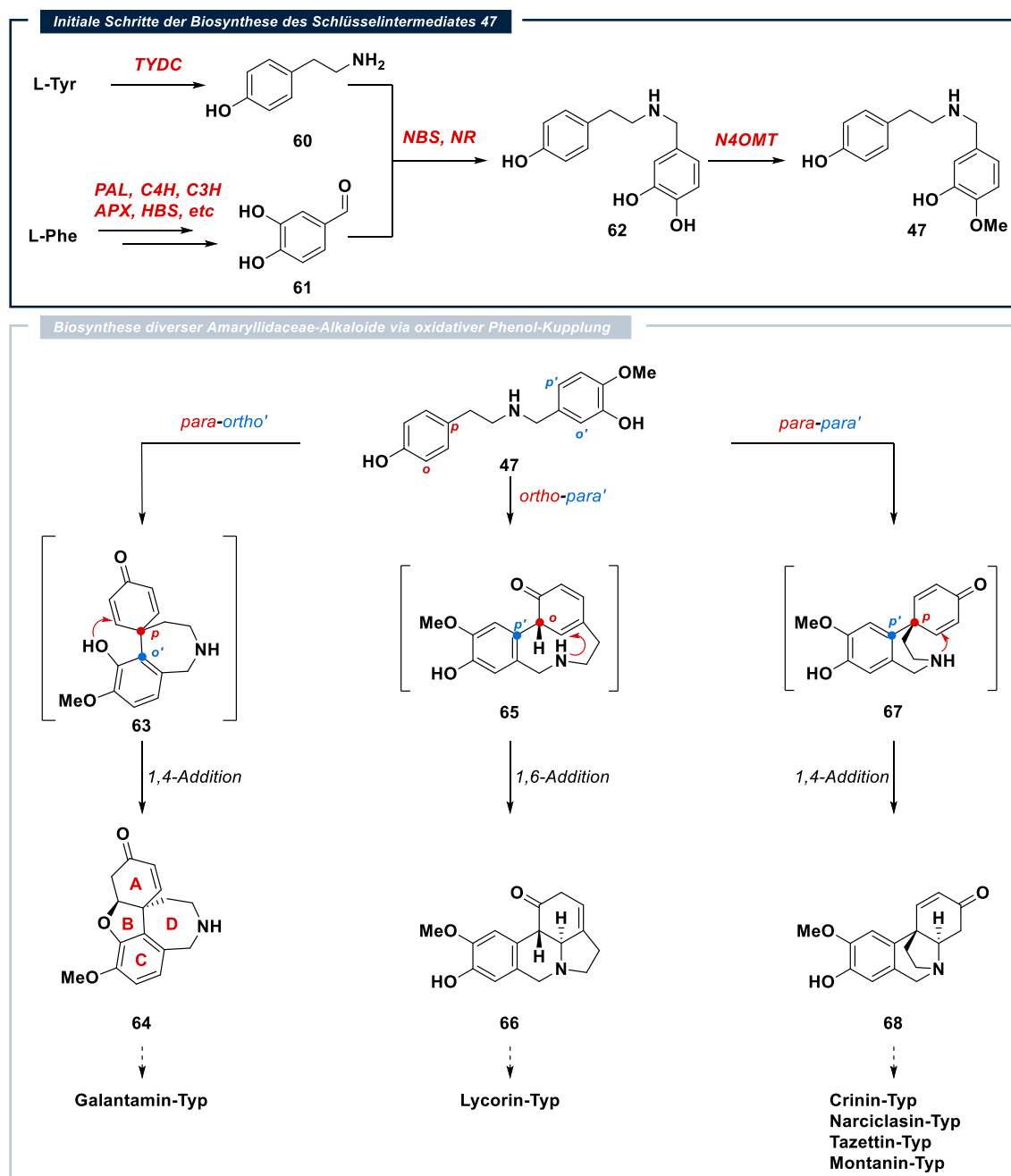


Schema 6: Die 17 definierten Strukturtypen der *Amaryllidaceae*-Alkaloide und die entsprechenden, namensgebenden Vertreter dieses Strukturtyps nach Berkov et al.^[201] Die Gruppe der sonstigen *Amaryllidaceae*-Alkaloide ist als 18. Gruppe hier nicht aufgeführt.

Modulator des neuronalen nicotinischen Receptors für Acetylcholin.^[206-207] Bedingt durch ihre einzigartigen strukturellen Eigenschaften sind *Amaryllidaceae*-Alkaloide besonders für organische Chemiker von großem Interesse. Hierbei ist besonders die Konstruktion des quartären Kohlenstoffzentrums durch biomimetische Methoden von Interesse. Aus diesem Grund soll im folgenden Kapitel kurz auf die entsprechende Biosynthese mit Fokus auf die intramolekulare Phenol-Phenol-Kupplung eingegangen werden.

3.1.2 Biosynthese von Amaryllidaceae-Alkaloiden

Obwohl mittlerweile viel über die pharmakologischen Eigenschaften der Amaryllidaceae-Alkaloide erforscht wurde, ist der Biosyntheseweg dieser Naturstoffklasse bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Dennoch lassen sich einige Schritte mit den zugehörigen Enzymen anhand der Reaktionstypen vorhersagen (siehe Schema 7). Für eine ausführlichere Betrachtung sei auf den Übersichtsartikel von Desgagné-Penix verwiesen.^[208]



Schema 7: Biosynthese diverser Amaryllidaceae-Alkaloide durch oxidative Phenol-Kupplung, ausgehend vom gleichen Schlüsselintermediat 4'-O-Methylnorbelladin **47**. Oben: initiale Syntheseschritte zur Darstellung von **47** aus den Aminosäuren L-Tyrosin und L-Phenylalanin, mit bisher identifizierten Enzymen für die entsprechenden Transformationen. Unten: oxidative Phenol-Kupplung von **47** führt durch unterschiedliche Regioselektivität zu den unterschiedlichen Klassen an Amaryllidaceae-Alkaloiden. Enzym Abkürzungen: TYDC = Tyrosin-Decarboxylase, PAL = Phenylalanin-Ammoniak-Lyase, C4H = Zimtsäure-4-Hydroxylase, C3H = Cumarsäure-3-Hydroxylase, APX = Ascorbat-Peroxidase, HBS = Hydroxybenzaldehyd-Synthase, NBS = Norbelladin-Synthase, NR = Noroxomaritidin-Reduktase, N4OMT = Norbelladin 4'-O-methyltransferase.^[209]

Trotz der strukturellen Vielfalt der *Amaryllidaceae*-Alkaloide, konnte durch Isotopenmarkierung nachgewiesen werden, dass alle Vertreter auf das gemeinsame Intermediat Norbelladin (**62**), zurückgeführt werden können, welches nach *O*-Methylierung zu **47** und durch anschließende oxidative Cyclisierung zur Ausbildung der unterschiedlichen Grundgerüste führt.^[209-212]

Die Biosynthese beginnt zunächst im Shikimsäureweg, welcher die beiden Aminosäuren L-Phenylalanin und L-Tyrosin für die nachfolgenden Schritte liefert. Während L-Tyrosin lediglich durch die Tyrosin-Decarboxylase zu Tyramin decarboxyliert wird, ist die Darstellung von 3,4-Dihydroxybenzoesäure aus Phenylalanin etwas komplexer. Die genaue Synthesesequenz für diese Transformation ist nicht bekannt, allerdings legen Studien nahe, dass 3,4-Dihydroxybenzaldehyd aus dem Phenylpropanoidstoffwechsel stammt.^[208] Hier wird Phenylalanin durch die Phenylalanin-Ammoniak-Lyase in Zimtsäure überführt, welche durch Zimtsäure-4-Hydroxylase (C4H) zunächst zu *p*-Cumarsäure und anschließend durch Cumarsäure-3-Hydroxylase (C3H) zur Kaffeesäure hydroxyliert wird. Durch oxidative Spaltung der Doppelbindung ist dann 3,4-Dihydroxybenzaldehyd zugänglich. Die enzymatische, reduktive Aminierung von **60** und **61** mit anschließender *O*-Methylierung durch die Norbelladin-4'-*O*-methyltransferase (N4OMT) führt dann zum Schlüsselintermediat **47**.^[208-209]

Der sich anschließende Schlüsselschritt in der Biosynthese für die Differenzierung der diversen *Amaryllidaceae*-Alkaloide ist eine intramolekulare, regioselektive Phenol-Phenol-Kupplung des 4'-*O*-Methylnorbelladins (**47**), welche den Aufbau von drei unterschiedlichen Strukturtypen ermöglicht (siehe Schema 7).^[212] Diese Kupplung wird durch die Abstrahierung eines Wasserstoffatoms von einem Phenol und die anschließende Delokalisierung des entstandenen Radikals initiiert, wodurch dieses hauptsächlich in *ortho*- und *para*-Position auftritt. Die intramolekulare Rekombination zweier Radikale in einer der beiden Resonanzstrukturen führt zu unterschiedlichen Kombinationen an Produkten.^[208] So führt die *para-ortho'*-Kupplung zur Darstellung von Nornarwedine (**64**), wobei zunächst der D-Ring durch die oxidative Kupplung aufgebaut wird, gefolgt von einer 1,4-Addition der phenolischen Hydroxygruppe an das entstandene Dienon-System in **63**, was zur Bildung des B-Ringes führt. Nornarwedine kann anschließend zu weiteren *Amaryllidaceae*-Alkaloiden des Galantamin-Typs umgesetzt werden. Die entsprechenden *ortho-para'*- und die *para-para'*-Kupplungen mit anschließender 1,6- bzw. 1,4-Addition des Stickstoffs führen zu Noroxopluvine (**66**) respektive 8-*O*-Demethyloxomaritidine (**68**), welche in die diversen Alkaloide des Lycorin- bzw. Crinin-Typs überführt werden können. Letzteres dient zudem als Ausgangspunkt für die Naciclasi-, Tazettin- und Montanin-Typen.^[208]

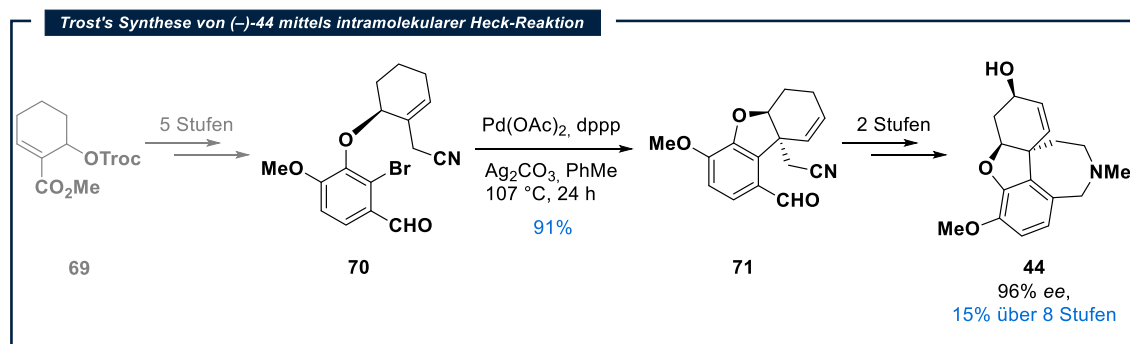
Die Adaption der oxidativen Cyclisierung von Norbelladin-Derivaten aus dem Biosyntheseweg und die damit verbundene Herausforderung der Regioselektivität war in der Vergangenheit häufig Gegenstand totalsynthetischer Untersuchungen zu Galantamin und weiteren *Amaryllidaceae*-Alkaloiden.^[213] Im nachfolgenden Abschnitt soll daher auf ausgewählte Totalsynthesen von Galantamin mit Fokus auf biomimetische Ansätze eingegangen werden.

3.1.3 Biomimetische oxidative Synthesen von Galantamin

Aufgrund der besonderen pharmakologischen Eigenschaften und dem Einsatz in der Alzheimer-Therapie, ist der weltweite Bedarf an Galantamin (**44**) rapide angestiegen. Allerdings ist die Isolation aus gefährdeten Narzissengewächsen ineffizient und kostenintensiv (ca. 50.000 €/kg, Stand 1994)^[214-215], weshalb seine kosteneffiziente, synthetische Darstellung bis heute Gegenstand aktueller Forschung ist. Zudem bietet Galantamin mit einem ausschließlich aus Kohlenstoffatomen bestehenden quartären

Stereozentrum und, aufgrund der notwendigen Regioselektivität, der biomimetischen Phenol-Kupplung einige synthetische Herausforderungen.

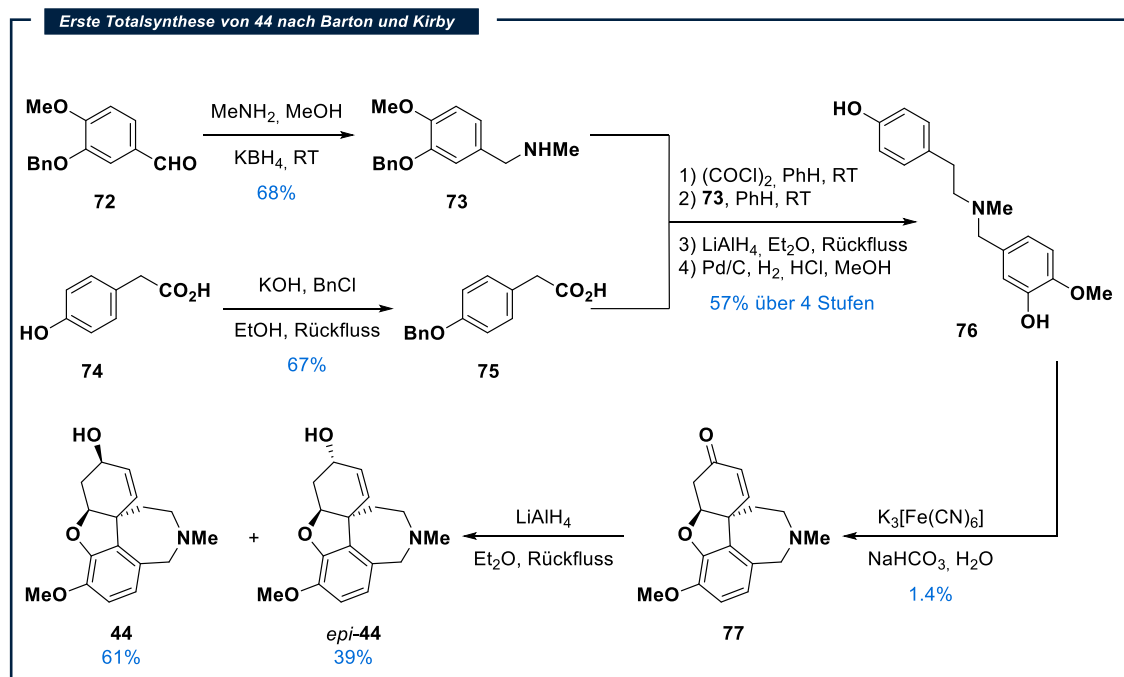
Zunächst sei anzumerken, dass der Großteil der berichteten Totalsynthesen von Galantamin auf zwei grundlegenden chemischen Reaktionen aufbauen. Einerseits basieren viele Protokolle auf der biomimetischen oxidativen Phenol-Phenol-Kupplung durch unterschiedlichste Oxidationsmittel und andererseits auf der intramolekularen Heck-Reaktion, wie erstmals von Trost in 2002 beschrieben (siehe Schema 8).^[216-217] In diesem Kapitel soll ausschließlich auf Synthesestrategien mit biomimetischen Ansatz eingegangen werden. Für einen breiteren Überblick über die diversen Syntheseprotokolle zu Galantamin sei auf einschlägige Übersichtsartikel und Buchkapitel verwiesen.^[213, 218-219]



Schema 8: Enantioselektive Synthese von (–)-Galantamin ((–)-44) nach Trost et al. unter Verwendung einer Palladium-katalysierten asymmetrisch-allylischen Alkylierung, einer intramolekularen Heck-Reaktion, sowie einer diastereoselektiven allylischen Oxidation.^[220] dppp: Bis(diphenylphosphanyl)propan.

Barton und Kirby berichteten bereits 1960 über die erste erfolgreiche Totalsynthese von (±)-Galantamin, welche auf der Annahme basierte, dass die Biosynthese von Narwedine und Galantamin über eine oxidative Phenol-Kupplung verläuft (Schema 9).^[221] Dabei geht die Synthese von *O*-Benzylisovanillin (**72**) aus, welches zunächst unter reduktiver Aminierung mit Methylamin zum sekundären Amin **73** und nach dessen Acylierung mit Phenyllessigsäure **75**, gefolgt von Reduktion und Debenzylierung zu *N,O*-Dimethylnorbelladin (**76**), umgesetzt wurde. Für die anschließende Phenol-Kupplung wurden unterschiedlichste Reaktionsbedingungen getestet, wobei MnO_2 als vielversprechendste Methode galt, obwohl dieses lediglich 0.3% an **77b** lieferte. Zwei Jahre später konnten die Autoren mit Kaliumhexacyanoferrat(III) als Oxidationsmittel die gewünschte Kupplung von **76** in einer isolierten Ausbeute von 1.4% realisieren.^[222] Die Totalsynthese von (±)-Galantamin wurde durch die Reduktion von Narwedine (**77b**) mit Lithiumaluminiumhydrid abgeschlossen. Hierbei konnte der Naturstoff **44** in einer Gesamtausbeute von 0.3% über 7 lineare Stufen isoliert werden, zusätzlich zu 0.2% *epi*-Galantamin (*epi*-**44**).

Gleichzeitig zur totalsynthetischen Darstellung von Narwedine und Galantamin lieferten Barton und Kirby auch eine Möglichkeit zur erfolgreichen Trennung der Enantiomere des Galantamins, nachdem gängige Protokolle zur Racematspaltung keine befriedigenden Ergebnisse erbrachten.^[222] Hierfür wurde eine ethanolische Lösung von (±)-Narwedine mit einem halben Äquivalents an enantiomerenreinem (+)-Galantamin versetzt, wodurch die Kristallisation von (–)-Narwedine induziert wurde.^[222] Der Nachteil dieser Methode ist die schlechte Verfügbarkeit des nicht-natürlichen Enantiomers. Daran angelehnt entwickelten Shieh und Carlson eine Methode, welche dieses Problem umgeht. Hierzu wurde eine übersättigte Lösung von (±)-Narwedine (16 mL/g) in 95% EtOH/ NEt_3 (9:1) bei 68 °C mit 2.5% (–)-Narwedine versetzt und anschließend auf 40 °C abgekühlt, wodurch über 16 h bei dieser Temperatur (–)-Narwedine in 84% Ausbeute und hoher optischer Reinheit [α_D^{25}] = –408 ($c=1.0$, CHCl_3) kristallisierte.^[214]

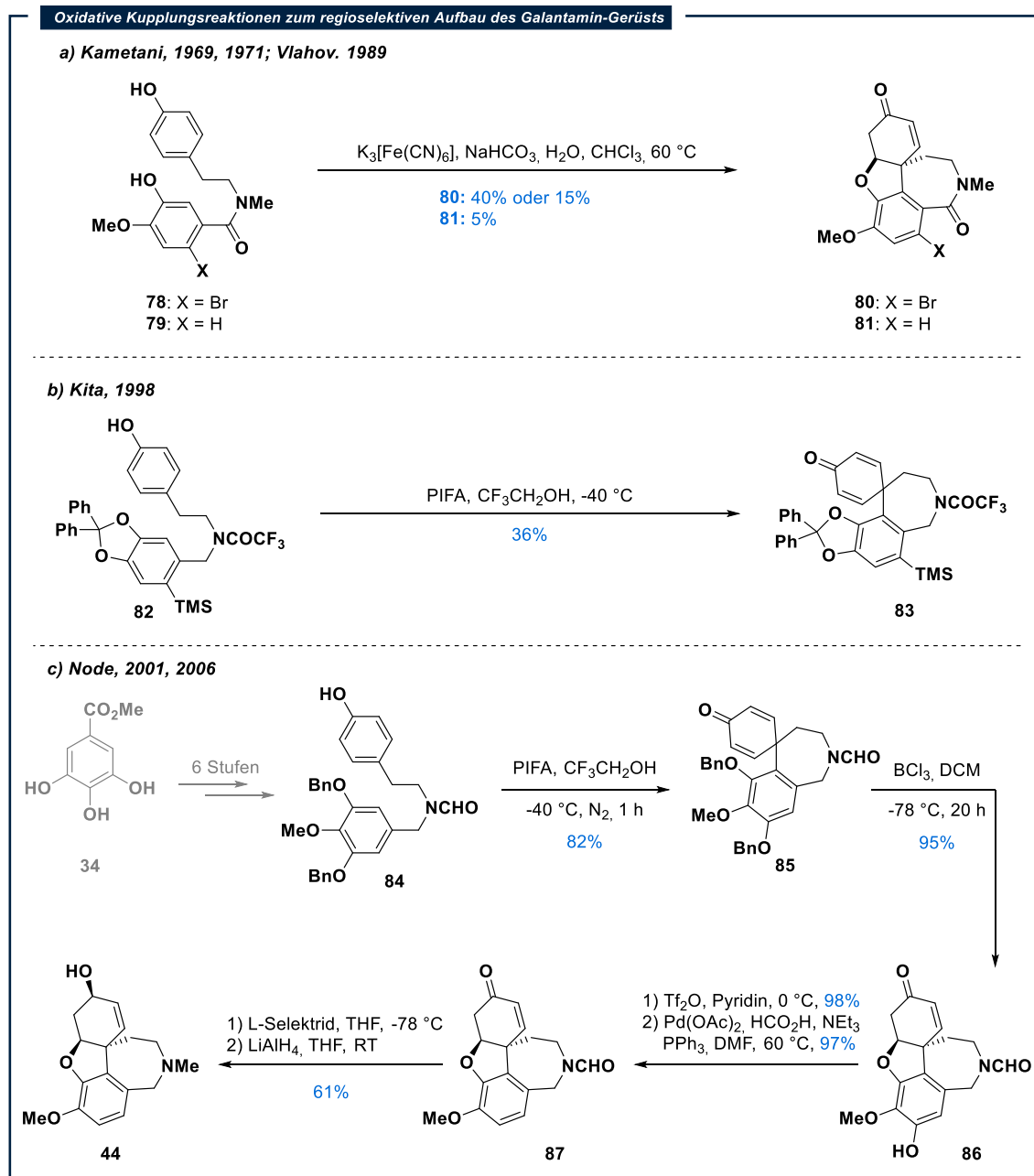


Schema 9: Erste totalsynthetische Darstellung von (±)-Galantamin ((±)-**44**) und (±)-*epi*-Galantamin ((±)-*epi*-**44**) durch Barton und Kirby, welche eine biomimetische Phenol-Oxidation mittels $K_3[Fe(CN)_6]$ realisierten.^[221-222]

Grundlage hierfür ist eine basische Racemisierung von Narwedine durch eine Retro-Michael Reaktion. Während das (–)-Enantiomer als Konglomerat kristallisiert, wird das sich anreichernde (+)-Enantiomer kontinuierlich wieder racemisiert, bis es vollständig in das andere Enantiomer überführt ist.

Basierend auf diesen wegweisenden Ergebnissen von Barton, wurden in den folgenden Jahren wichtige Fortschritte auf diesem Gebiet erzielt. Grundlegende Veränderungen zur Barton-Methode fokussierten sich hauptsächlich auf die Blockierung der *para'*-Position von **76**, bzw. Einführung einer dritten phenolischen Hydroxygruppe, um die gewünschte Regioselektivität der oxidativen Kupplung zu erzielen, sowie auf die Anwendung weiterer Oxidationsmittel, um eben diese Transformation in höheren Ausbeuten und unter milderen Bedingungen durchzuführen.

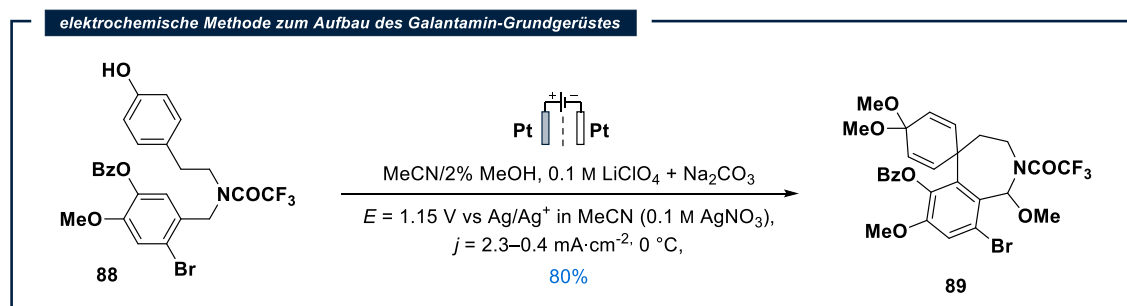
Die Gruppe um Kametani veröffentlichte 1969 eine racemische Totalsynthese von Galantamin, welche ebenfalls $K_3[Fe(CN)_6]$ als Oxidationsmittel verwendete (siehe Schema 10a).^[223-224] Zur Beeinflussung der Regioselektivität führten die Autoren einen Brom-Substituenten in der *para'*-Position ein, wodurch lediglich die gewünschte *ortho'*-Position für die Kupplung zur Verfügung stand. Zusätzlich enthielt das Substrat keinen basischen Stickstoff, da Berichte von Franck^[225] und Abramovitch^[226] nahelegten, dass dieser die Ausbeute der oxidativen Kupplung stark vermindere. Stattdessen wurde ein Benzamid-Fragment eingesetzt. Kametani konnte für die oxidative Kupplung unter diesen Bedingungen eine Ausbeute von 40% und damit eine signifikante Verbesserung der Ergebnisse von Barton et al. erzielen. Zudem konnte er zu späterem Zeitpunkt die essentielle Rolle des Broms unterstreichen, da das debromierte Derivat **79** lediglich 5% des gewünschten Produktes **81** lieferte.^[227] Im Gegensatz zu Kametani et al. gelang es keiner weiteren Gruppe diese Reaktion in der gleichen Ausbeute zu reproduzieren. So konnte Vlahov lediglich 15% **80** unter identischen Reaktionsbedingungen isolieren.^[228] Dennoch stellte diese Methode eine deutliche Steigerung der ersten Ergebnisse von Barton et al. dar. Bis heute basieren industrielle Synthesen von Galantamin auf dem Prinzip von Kametani, durch die Einführung eines Bromsubstituenten die Regioselektivität der oxidativen Cyclisierung unter Verwendung von $K_3[Fe(CN)_6]$ zu gewährleisten.^[229-231]



Schema 10: Unterschiedliche Strategien zum regioselektiven Aufbau des Galantamin-Gerüsts durch oxidative Cyclisierung von Norbelladin-Derivaten.

In 1996 publizierte die Gruppe um Kita eine neuartige Methode zur biomimetischen Darstellung von Amaryllidaceae-Alkaloiden des Galantamin-Typs, indem sie die hypervalente Iodverbindung PIFA (Phenylod(III)bis(trifluoracetat)) als organisches Oxidationsmittel für die Phenol-Kupplung nutzten (siehe Schema 10b).^[232] Zuvor konnten sie die gleiche Strategie bereits für die Synthese von Vorläufern diverser Alkaloide des Crinan-Typs anwenden.^[233] Analog zu Kametani blockierten auch Kita und Mitarbeiter die *para'*-Position mit einer Trimethylsilylgruppe, um die gewünschte Regioselektivität der Kupplung zu erzwingen. Zusätzlich wurde die *N*-Methylgruppe in **82** durch eine *N*-Trifluoracetylgruppe ersetzt, sodass die Oxidation nicht durch ein basisches Stickstoffatom gehemmt wird. Nach Oxidation von **82** mit PIFA in Trifluorethanol, welches als einziges Lösungsmittel das gewünschte Ergebnis erzielte, konnte das entsprechende Spirodienon **83** in 36%iger Ausbeute erhalten werden. Durch anschließende saure Hydrolyse des Acetals mit folgender *O*-Methylierung, *N*-Deblockierung und -Methylierung, sowie stereoselektiver Carbonylreduktion mit L-Selektid, konnte racemisches Galantamin in quantitativer Ausbeute erhalten werden.

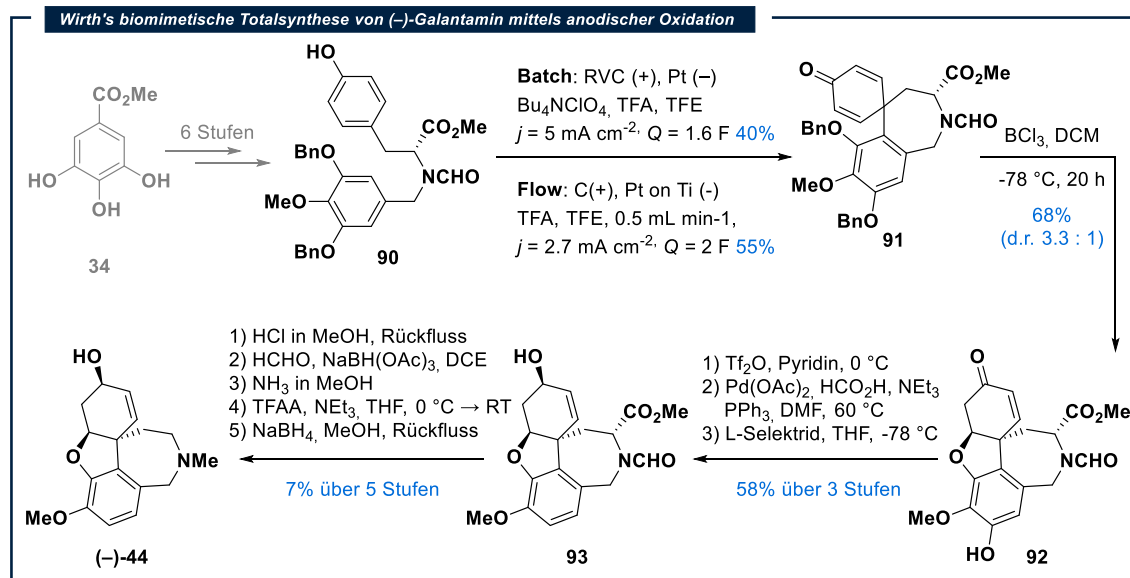
Auf dieser Idee aufbauend, gelang es der Gruppe um Node eine effiziente Methode zur Darstellung von Galantamin zu entwickeln (Schema 10c).^[190] Anstatt die *para'*-Position des Norbelladin-Derivates zu blockieren, führten die Autoren eine Pyrogallol-Einheit ein, welche durch das symmetrische Substitutionsmuster ausschließlich zur angestrebten *para-ortho'*-Kupplung führte. Die Kupplung des trioxygenierten *N*-Formylnorbelladins **84** gelang dann, wie bereits bei Kita, mit PIFA in Trifluorethanol und lieferte das entsprechende Dienon **85** in 82% Ausbeute. Durch Deblockierung der beiden Benzylgruppen mit Bortrichlorid konnte das Narwedine-Gerüst erfolgreich etabliert werden. Die überschüssige Hydroxygruppe ließ sich dann als Triflat in einer Palladium-katalysierten Transferhydrierung entfernen, sodass anschließend die selektive Carbonylreduktion und Reduktion der *N*-Formylgruppe zu racemischen Galantamin führte.^[190] In 2006 gelang es der Gruppe zudem, unter Verwendung eines asymmetrischen Imidazolidinons für die PIFA-vermittelte Oxidation, eine enantioselektive Synthese von (–)-Galantamin zu realisieren.^[191]



Schema 11: Initiale Erfolge von Vlahov und Schäfer zum elektrochemischen Aufbau des Galantamin-Grundgerüsts.^[234]

Erste Erfolge im Bereich der elektrochemischen Oxidation von Norbelladin-Derivaten konnte die Gruppe um Vlahov in Zusammenarbeit mit Schäfer erzielen (siehe Schema 11).^[234] Analog zu den Arbeiten von Kametani wurde auch hier die *para'*-Position durch einen Brom-Substituenten blockiert, sowie das sekundäre Amin als Trifluoracetamid geschützt. Durch potentiostatische Elektrolyse in einer geteilten Zelle, mit LiClO₄ als Leitsalz und MeCN mit 2% MeOH als Lösungsmittel konnte die Spiroverbindung **88** in einer außergewöhnlich hohen Ausbeute von 80% erhalten werden. Trotz dieser hohen Ausbeute konnte für das entstandene Produkt keine weitere Funktionalisierung in Richtung Galantamin gezeigt werden, weshalb diese Methode lediglich als „*proof-of-concept*“ gesehen werden kann. Zudem birgt die Verwendung von Perchlorat als Leitsalz ein signifikantes Sicherheitsrisiko.^[11, 235]

Eine erfolgreiche elektrochemische Methode zur biomimetischen Phenol–Phenol-Kupplung von Norbelladin-Derivaten wurde erst 2022, parallel zu der hier vorgestellten Promotionsarbeit, durch die Wirth-Gruppe veröffentlicht (Schema 12), welche eine ähnliche Strategie wie Node verfolgte und mit einem trioxygenierten *N*-Benzylrest die Herausforderung der Regioselektivität umging.^[236] Zusätzlich basierte das verwendete Norbelladin-Derivat **89** nicht auf Tyramin, sondern auf der nicht-natürlichen Aminosäure D-Tyrosin, um die Synthese von (–)-Galantamin stereoselektiv zu gestalten. Für den elektrochemischen Schlüsselschritt nutzten die Autoren ein Elektrolytsystem aus Bu₄NClO₄ in Trifluorethanol mit Trifluoressigsäure als Additiv, wodurch das gewünschte Spirodienon nach anodischer Oxidation an einer RVC-Elektrode in 40% isolierter Ausbeute zugänglich war. Zusätzlich übertrugen Wirth und Mitarbeiter ihre Methode auf eine kontinuierliche Flusselektrolyse und erzielten mit einer Graphitanode in Trifluorethanol und Trifluoressigsäure als Additiv die gewünschte Transformation in 55% Ausbeute und eine Steigerung der Ausbeute um rund 15% gegenüber der Batch-Elektrolyse.



Schema 12: Erste elektrochemische Totalsynthese von Wirth et al. mittels anodischer Cyclisierung des chiralen Norbelladin-Derivates in einer Batch- sowie Flusselektrolyse.^[236]

Die sich anschließende Reaktionssequenz zur Debenzylierung und Entfernung der zusätzlichen Hydroxygruppe orientiert sich an der Arbeit von Node et al. Die Entfernung der Esterfunktion gestaltete sich wiederum anspruchsvoller, da etablierte direkte Methoden, wiebeispielsweise eine Barton-McCombie Reaktion erfolglos blieben. Schlussendlich wurde der Ester in das primäre Amid und anschließend in das Nitril überführt, welches sich anschließend reduktiv entfernen ließ. Damit gelang es Wirth et al. mit ihrer Methode den ersten elektrochemischen Zugang zu Galantamin zu realisieren. Der Einsatz von Perchloraten und fluorierten Lösungsmitteln, sowie die umständliche Entfernung der Esterfunktion mindern allerdings die Nachhaltigkeit der berichteten Totalsynthese erheblich. Neue Ansätze zur elektrochemischen Darstellung von Galantamin, unter Verwendung nachhaltigerer Reaktionsbedingungen bleiben daher weiterhin erstrebenswert.

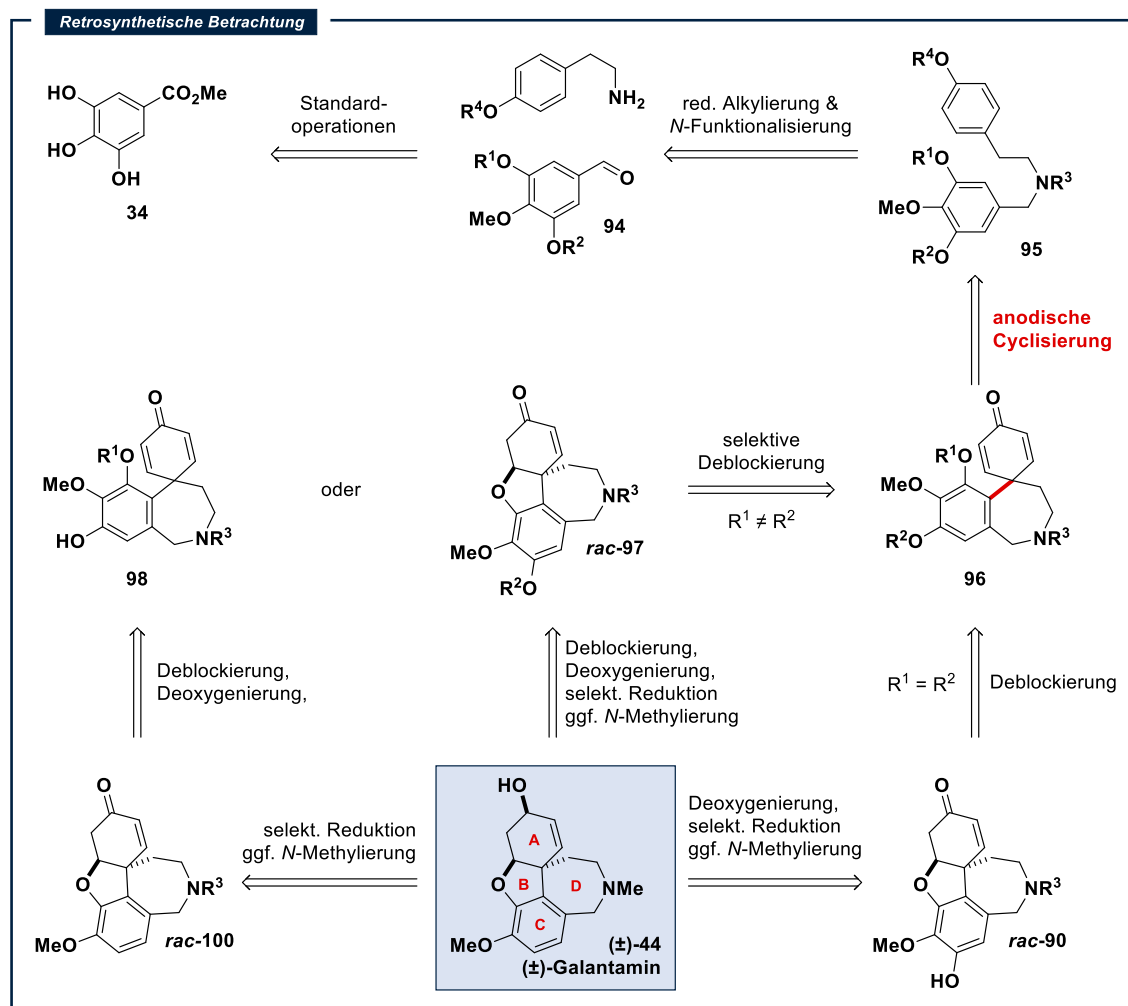
Seit der wegweisenden Totalsynthese von Barton und Kirby im Jahr 1960 konnten einige herausragende Ergebnisse in der biomimetischen Phenol-Phenol-Kupplung von Norbelladin-Derivaten als Schlüsselschritt erzielt werden. Hierbei konnten neben $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ und weiteren anorganischen Oxidationsmitteln auch organische Oxidanzien wie PIFA, aber auch elektrochemische Methoden angewendet werden. Aufgrund des hohen Bedarfes durch die Anwendung von Galantamin in der Therapie der symptomatischen Alzheimer-Erkrankung, gepaart mit der Gewinnung aus limitierten natürlichen Ressourcen, wird die Entwicklung von effizienteren und nachhaltigeren Syntheserouten für Galantamin stetig voranschreiten und neue Innovationen liefern.

3.2 Motivation und Zielsetzung

(–)-Galantamin ((–)-**44**) ist der prominenteste Vertreter einer Vielzahl an Naturstoffen aus der Familie der *Amaryllidaceae*-Alkaloide und ist besonders für seine besonderen pharmakologischen Eigenschaften als selektiver und reversibler AChE-Hemmer, sowie allosterischer Modulator des neuronalen nicotinischen Rezeptors für Acetylcholin bekannt.^[206-207] Aufgrund dieser Eigenschaften findet Galantamin-Hydrobromid, unter dem Markennamen Razadyne®, Anwendung in der Behandlung der symptomatischen Alzheimer-Krankheit.^[203-205] In *Galanthus nivalis* wird der Grundkörper von (–)-Galantamin durch eine enzymatische oxidative *para-ortho*′-Phenolkupplung von 4′-*O*-Methylnorbelladin (**47**) aufgebaut, welche von einer intramolekularen 1,4-Addition zur Schließung des B-Ringes (siehe Schema 13) gefolgt wird.

Die Imitation dieser oxidativen Cyclisierung und die Entwicklung biomimetischer Methoden ist seit der ersten Publikation von Barton und Kirby in 1960, Gegenstand vieler Untersuchungen.^[213, 221] Wie bereits in Kapitel 3.1.3 erläutert, ist die Regioselektivität die größte Herausforderung dieser Kupplung, da die *papa-para*′-Kupplung unter Einsatz von chemischen Oxidationsmitteln bevorzugt abläuft. Klassische Methoden unter Verwendung stöchiometrischer Mengen an toxischen und meist schwermetallhaltigen, bzw. organischen Oxidationsmitteln liefern häufig relativ niedrige Ausbeuten und sind vor allem aus atomökonomischer Sicht unvorteilhaft, weshalb eine anodische Kupplung von Norbelladin-Derivaten besonders aus ökologischer und ökonomischer Sicht erstrebenswert wäre. Da zu Beginn dieser Arbeit, trotz einiger vielversprechender Versuche, noch kein elektrochemischer Zugang zu Galantamin existierte, war es vorrangiges Ziel dieser Promotionsarbeit die Synthese von (±)-Galantamin ((±)-**44**) über eine anodische, intramolekulare Aryl-Aryl-Kupplung zu realisieren. Durch den Einsatz 3′,4′,5′-trioxygenerter Norbelladin-Derivate kann gewährleistet werden, dass die anodische Oxidation zu einer *para-ortho*′-Kupplung führt, wodurch die gebildeten Spirodienone anschließend über Schließung des B-Ringes den Galantamin-Grundkörper formen.^[184, 191] Die in Kapitel 3.1.3 beschriebenen Arbeiten von Node et al.^[190-191] konnten bereits zeigen, dass zwei Benzylgruppen in 3′- und 5′-Position grundsätzlich als Schutzgruppen für die angestrebte oxidative Kupplung geeignet sind. Auch Lipp et al.^[184-185] konnten in ihren Arbeiten zur anodischen Darstellung des Morphin-Gerüsts zeigen, dass sich ein solches symmetrisches Substitutionsmuster für die gewünschte regioselektive Aryl-Aryl-Kupplung eignete. Die Autoren konnten aber auch zeigen, dass die Verwendung von Laudanosin-Derivaten mit unsymmetrischem Substitutionsmuster, durch Kombination von Benzyl- und Acyl-Schutzgruppen, vorteilhaft für die anodische Kupplung sein kann, welche zudem vollständig regioselektiv verläuft. Daher sollte zunächst anhand eines 3′,4′,5′-trioxygenierten Norbelladin-Derivats mit zwei symmetrischen *O*-Benzyloxygruppen ein geeigneter Stickstoffsubstituent R³ und anschließend geeignete Startbedingungen für die anodische Kupplung identifiziert werden. Nach erfolgreicher Cyclisierung sollte zusätzlich der Einfluss eines unsymmetrischen Substitutionsmusters am 3′,4′,5′-trioxygenierten Benzylrest durch Einführung unterschiedlicher *O*-Schutzgruppen untersucht und die Parameter der elektrochemischen Oxidation optimiert werden. Letzteres wurde durch [REDACTED] im Rahmen seiner Promotionsarbeit durchgeführt.

Die Retrosynthetische Betrachtung des geplanten biomimetischen Zugangs zu (±)-Galantamin mittels anodischer Cyclisierung ist in Schema 13 dargestellt.



Schema 13: Retrosynthetische Betrachtung der geplanten biomimetischen Darstellung von (±)-Galantamin ausgehend von Gallussäuremethylester (**34**).

Die 3',4',5'-trioxygenierten Norbelladin-Derivate **95** können ausgehend von Gallussäuremethylester (**34**) und Tyramin (**60**), bzw. *O*-Methyltyramin (**139**), drei natürlich vorkommende Ausgangsmaterialien, dargestellt werden. Nach erfolgter anodischer Kupplung folgt im Falle von symmetrischen Norbelladin-Derivaten ($R^1 = R^2$) die Deblockierung beider Hydroxygruppen, wobei der Sauerstoff *ortho* zur neu geknüpften Bindung in einer anschließenden 1,4-Addition den B-Ring schließt. Nach Deoxygenierung, stereoselektiver Carbonylreduktion und ggf. *N*-Methylierung, sofern kein *N*-Methylderivat verwendet wurde, wird (±)-Galantamin zugänglich. Werden hingegen unsymmetrische Norbelladin-Derivate eingesetzt, folgt nach erfolgreicher elektrochemischer Oxidation die sequenzielle Deblockierung zu **97** oder **98**. In beiden Fällen folgt allerdings eine Sequenz aus Deblockierung, Deoxygenierung, stereoselektiver Carbonylreduktion und *N*-Methylierung.

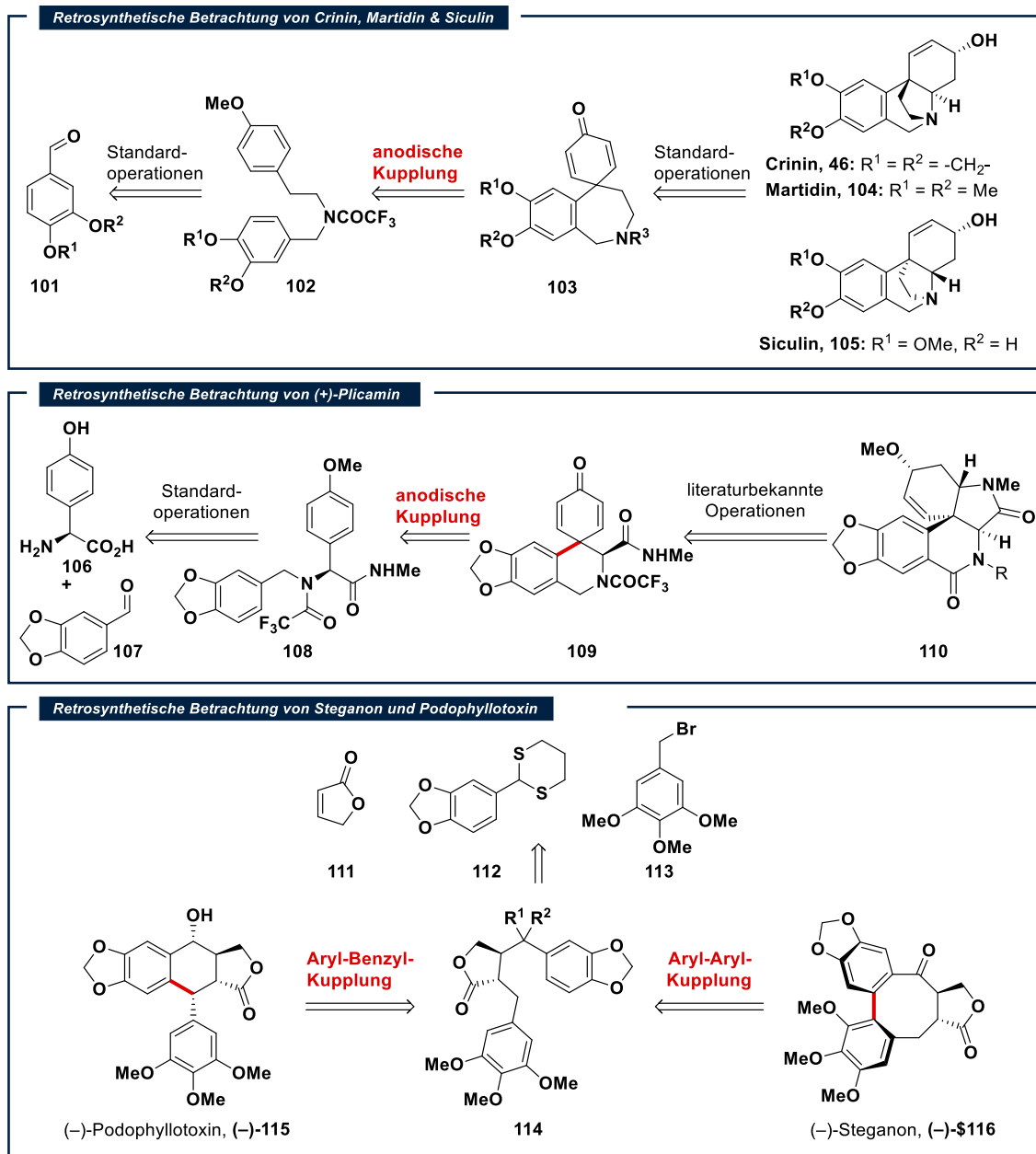
Für die Identifizierung geeigneter Substrate, sollten zunächst die Elektrolysebedingungen nach Lipp et al.^[185] (Tetrafluorborsäure in Acetonitril an einer BDD-Elektrode), welche bereits in der Darstellung von (–)-Oxycodon gute Ergebnisse lieferten, als Startpunkt gewählt und im Anschluss optimiert werden. Zudem sollte die Elektrolyse, bei positivem Ergebnis in Batch-Elektrolysen, auch auf eine kontinuierliche Flusselektrolyse übertragen werden.

In einem Anschlussprojekt sollte die entwickelte anodische Cyclisierung auch als Schlüsselschritt in der Darstellung von diversen Naturstoffen aus der Familie der *Amaryllidaceae* Alkaloide, aber auch der Lignane dienen (siehe Schema 14). Die Crinin-Alkaloide Martidin, Crinin und Siculin sollten hierbei

priorisiert untersucht werden, da sich diese ebenfalls über Spirodienone vom Typ **96** darstellen lassen. Die hierfür notwendigen Norbelladin-Derivate können in zwei Stufen, ausgehen von Piperonal (**107**), bzw. *O*-Benzylisovanilin (**72**) dargestellt und anschließend in einer anodischen *para-para'*-Kupplung umgesetzt werden. Die Synthese des Martidin-Vorläufers aus Veratrumaldehyd wurde durch [REDACTED] durchgeführt. Durch Deblockierung des Stickstoffs, sowie anschließender stereoselektiver Reduktion sind die Naturstoffe aus den entsprechenden Spirodienonen zugänglich.

Um die Möglichkeiten der entwickelten Methode weiter zu untersuchen, sollten noch die Naturstoffe (+)-Plicamin aus der Familie der *Amaryllidaceae*-Alkaloide, sowie (±)-Steganon und (±)-Podophyllotoxin als Vertreter der Lignane mittels anodischer Cyclisierung synthetisiert werden. Inspiriert durch die Arbeiten von Baxendale et al.^[237-238], soll überprüft werden, ob die Methode zum Aufbau der Spirodienone **96** auch für den Aufbau des (+)-Plicamin-Vorläufers **109** geeignet ist. Das notwendige Substrat **108** ist aus 4-Hydroxy-L-phenylglycin (**106**) und Piperonal (**107**) leicht zugänglich. Die anschließende oxidative Kupplung, welche Baxendale erfolgreich mit PIFA realisiert konnte, soll dann analog zu den zuvor entwickelten Methoden, über eine anodische Oxidation erfolgen. Entscheidender Unterschied zu den vorangegangenen Projekten ist die Ringgröße des Kupplungsproduktes, da ein Sechs- anstatt eines Siebenrings aufgebaut wird. Nach erfolgreicher Cyclisierung kann das Spirodienon **109** dann über literaturbekannte Transformationen in (+)-Plicamin überführt werden.^[237-238]

Als abschließendes Projekt sollte die Synthese der beiden Naturstoffe (±)-Steganon und (±)-Podophyllotoxin untersucht werden. Der gemeinsame, racemische Vorläufer **114** lässt sich hierbei in einer regioselektiven Reaktionskaskade aus Michaeladdition des Thioacetals **112** an 2-Furanon (**111**), mit anschließender Alkylierung durch Benzylbromid **113** erhalten. Diese Reaktionskaskade lässt sich zudem auch enantioselektiv durch Einsatz eines geeigneten 2-Furanons realisieren.^[239] Durch geschickte Wahl der Elektrolysebedingungen für die anodische Kupplung von Lacton **114** sollte zunächst die Bildung des Biaryls Steganon und im Anschluss auch die Darstellung von Podophyllotoxin untersucht werden. Von der Arbeitsgruppe [REDACTED] konnten sowohl für die Aryl-Aryl-Kupplung^[173-174, 240], als auch für die Aryl-Benzyl-Kupplung^[241] bereits vielversprechende Methodiken entwickelt werden, weshalb diese auch als Startbedingungen für die Studien zur anodischen Cyclisierung genutzt werden sollten. Die jeweiligen Kupplungsprodukte sollten dann durch Standardoperationen in die entsprechenden Naturstoffe überführbar sein.



Schema 14: Retrosynthetische Betrachtung der geplanten Synthese weiterer Naturstoffe. Oben: Darstellung von Crinin, Martidin und Siculin in analoger Weise wie Galantamin. Mitte: Darstellung von (+)-Plicamin über eine ähnliche Synthesestrategie wie von Baxendale et al.^[237-238] Unten: Darstellung der Lignane Steganon und Podophyllotoxin über unterschiedliche anodische Kupplungen eines gemeinsamen Intermediats **114**.

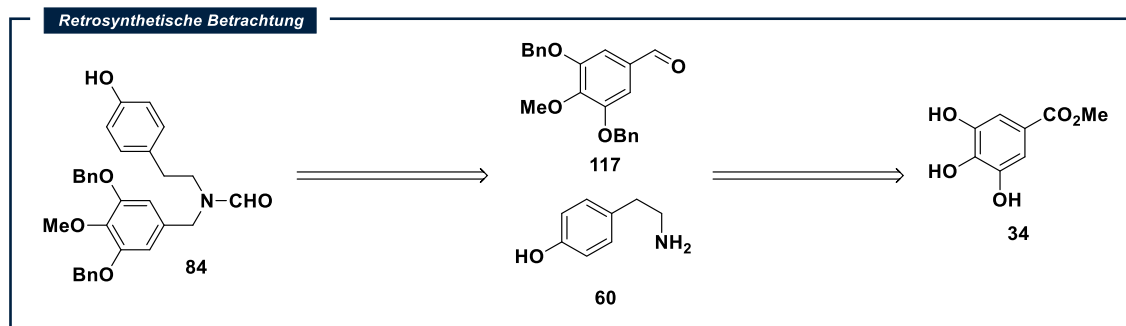
3.3 Formale Totalsynthese von Galantamin

In diesem Kapitel werden die Arbeiten zur biomimetischen, formalen Totalsynthese von ($\pm$)-Galantamin über eine anodische, dehydrierende Aryl-Aryl-Kupplung von trioxygenierten Norbelladin-Derivaten zu entsprechenden Spirodienonen beschrieben. Dieses Projekt wurde in enger Zusammenarbeit mit [REDACTED] [REDACTED] aus der Arbeitsgruppe von [REDACTED] durchgeführt. Die Untersuchungen zur anodischen Aryl-Aryl-Kupplung, als Schlüsselschritt der Synthese, wurden durch ihn durchgeführt und werden im Rahmen dieser Arbeit zusammenfassend beschrieben, um einen vollständigen Überblick über das gesamte Projekt zu geben. Alle Ergebnisse zu den elektrochemischen Reaktionsschritten sind, sofern nicht anders beschrieben, der gemeinsamen Publikation D. Pollok, L. M. Großmann, T. Behrendt, T. Opatz, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.* **2022**, 28, e202201523 entnommen. Zudem unterstützte [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] das Projekt durch die Herstellung einzelner Synthesebausteine in größerem Maßstab.

3.3.1 Identifizierung geeigneter Substrate für die elektrochemische Cyclisierung

Dieser Abschnitt befasst sich mit der Identifizierung geeigneter Substrate für den elektrochemischen Schlüsselschritt der geplanten formalen Totalsynthese. Entsprechend des biosynthetischen Wegs, soll durch anodische Aryl-Aryl-Kupplung ein Norbelladin-Derivat mit geeignetem Substitutionsmuster zu den entsprechenden Spirodienon-Strukturen umgesetzt werden.

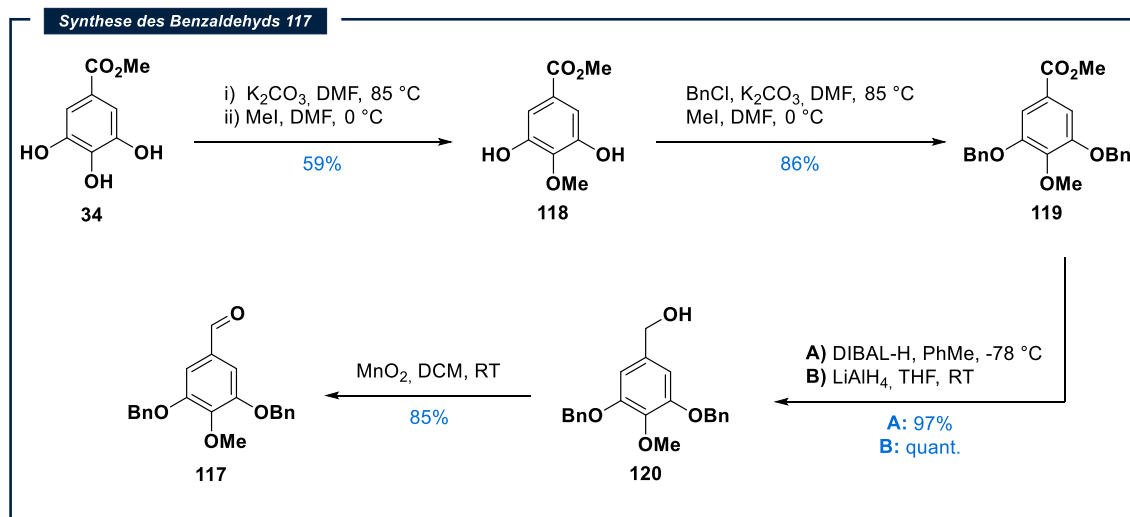
Startpunkt dieser Untersuchung war das von Node und Mitarbeitern verwendete, trioxygenierte Norbelladin-Derivat **84**, welches ausgehend von Gallussäuremethylester (**34**) und Tyramin (**60**) dargestellt werden kann. In Anlehnung an die Arbeiten von [REDACTED] lässt sich ersterer zu Aldehyd **117** und anschließend mittels reduktiver Aminierung und Formylierung zum gewünschten *N*-formylierten Norbelladin **84** umsetzen.



Schema 15: Retrosynthetische Betrachtung der geplanten Darstellung des symmetrisch Benzyl-substituierten, trioxygenierten *N*-Formylnorbelladin-Derivates **84** ausgehend von Gallussäuremethylester (**34**) und Tyramin (**60**).

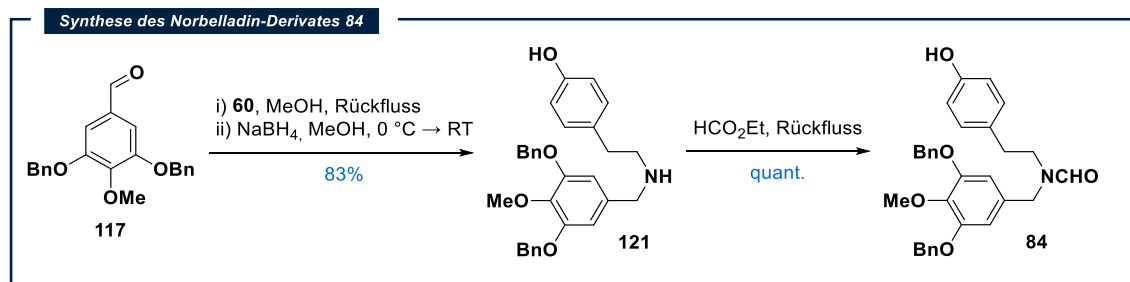
Entsprechend einer Vorschrift von Lipp et al. wurde zunächst die *para*-Hydroxylgruppe des Gallussäuremethylesters mittels Methyljodid und Kaliumcarbonat in DMF methyliert.^[184] Aufgrund des -M-Effektes der Estergruppe, ist besonders die *para*-Hydroxylgruppe aktiviert, weshalb die Methylierung selektiv in dieser Position erfolgt.^[242] Die anschließende Alkylierung der verbleibenden Hydroxylgruppen in *meta*-Position konnte gemäß einer Vorschrift von Node et al. mit Benzylchlorid und Kaliumcarbonat in DMF realisiert werden.^[191] Die nachfolgende Reduktion des Esters zum Aldehyd sollte mit DIBAL-H nach einer Veröffentlichung von Davis et al. durchgeführt werden.^[243] Nach wiederholter Durchführung und trotz tiefer Reaktionstemperaturen von -78 °C stoppte die Reduktion nicht auf der Stufe des Aldehyds, sondern lieferte immer den entsprechenden Benzylalkohol **120** in sehr hohen

Ausbeuten. Da die Reduktion des Aldehyds nicht umgangen werden konnte, wurde die Reduktion schlussendlich mit dem günstigeren Reduktionsmittel LiAlH_4 in THF bei Raumtemperatur durchgeführt und der Benzylalkohol **120** so in quantitativer Ausbeute erhalten. Die anschließend notwendige Oxidation zu Benzaldehyd **117** wurde dann mit aktiviertem MnO_2 in trockenem DCM unter milden Bedingungen in hoher Ausbeute erzielt.



Schema 16: Synthese des trioxygenierten Benzaldehyds **117** ausgehend von Gallussäuremethylester (**34**).

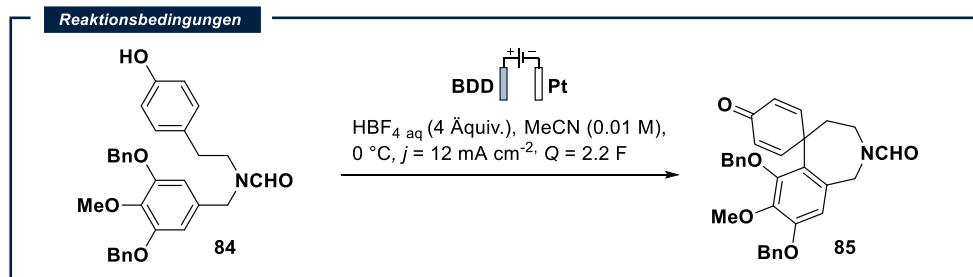
Letzterer konnte in einer von Node et al. beschriebenen Folge aus reduktiver Aminierung mit Tyramin (**60**) und *N*-Formylierung mittels Ameisensäureethylester in das *N*-formylierte Norbelladin-Derivat **84** überführt werden (siehe Schema 17), welches die Gruppe um Node erfolgreich unter Zuhilfenahme der hypervalenten Iodverbindung PIFA zum entsprechenden Spirodienon **85** cyclisieren konnte.^[190-191]



Schema 17: Darstellung des trioxygenierten *N*-Formyl-Norbelladins **84** durch reduktive Aminierung von **117** mit Tyramin (**60**) und anschließender *N*-Formylierung.

Mit dem Elektrolyse-Vorläufer **84** konnten dann erste Untersuchungen zur anodischen Cyclisierung zu **85** angestellt werden. Die entsprechenden Experimente wurden durch [REDACTED] durchgeführt. Aufgrund der guten Ergebnisse, die in der Arbeitsgruppe Opatz mit der anodischen Aryl-Aryl-Kupplung trioxygenerter Laudanosin-Derivate zur Synthese der Morphine (–)-Thebain, (–)-Oxycodon und (–)-Hydrocodon erzielt wurden, sowie der strukturellen Ähnlichkeit der verwendeten Substrate, sollten zunächst die Reaktionsbedingungen nach Lipp et al. als Startpunkt der Untersuchung dienen (Tabelle 3, Eintrag 1).^[184-186] Hierfür wurde das Formamid **84** mit wässriger Tetrafluorborsäure in Acetonitril an einer BDD-Anode bei 0 °C elektrolysiert.

Tabelle 3: Auswahl initialer Experimente zur Evaluation geeigneter Reaktionsbedingungen in Becherglaszellen.^[215] Durchgeführt durch [REDACTED].



Eintrag	Abweichungen der Standardbedingungen	% 85 ^{a)}
1	Keine	3
2	NaOMe statt HBF ₄	1
3	4.0 Äquiv. DIPEA in HFIP	3
4	NaOAc statt HBF ₄	8
5	NaOAc in HFIP	17
6	MTBS in DCM	9
7	Cs ₂ CO ₃ /MTBS in HFIP/H ₂ O	7
8	MTBS/K ₃ [Fe(CN) ₆] in HFIP/H ₂ O	2
9	NaOMe/K ₃ [Fe(CN) ₆] in MeOH	-
10	NaHCO ₃ /K ₃ [Fe(CN) ₆] statt HBF ₄	-
11	LiClO ₄ statt HBF ₄	5
12	BDD (+) BDD (-), Trifluoressigsäure in Trifluorethanol	9
13	Pt (+) Pt (-), 0.1 M Ba(OH) ₂ ·8 H ₂ O in MeOH, $j = 12.5 \text{ mA cm}^{-2}$, $Q = 2.0 \text{ F}$, 20 °C	-
14	0.1 M NBu ₄ OH	-
15	MTES statt HBF ₄	Spuren
16	Mo (+) C _{gr} (-), MTBS in HFIP	-

a) Quantifizierung mittels HPLC-PDA und 4-Benzyloxyphenol als internem Standard.

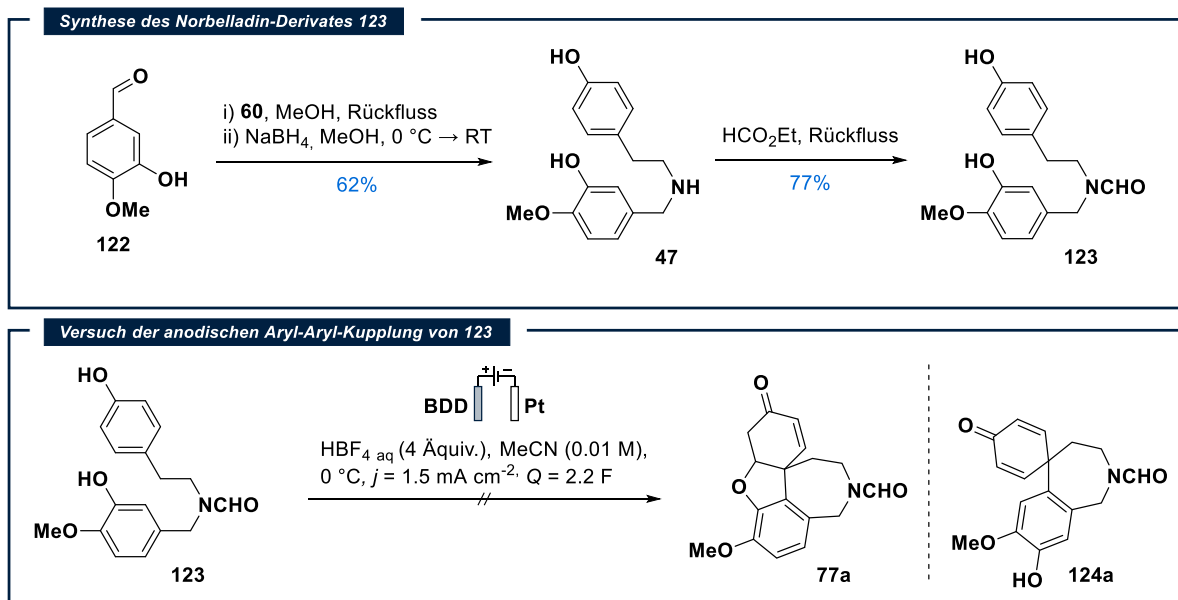
Es zeigte sich allerdings, dass unter den bekannten Bedingungen keine Umsetzung zu Spirodienon **85** erfolgte, da lediglich Spuren des gewünschten Produktes nachweisbar waren. In der Folge wurden weitere Bedingungen mit sauren, basischen oder neutralen Additiven und unterschiedlichen Lösungsmitteln für die angestrebte anodische Cyclisierung untersucht, wobei lediglich NaOAc in Hexafluoroisopropanol (HFIP) eine zweistellige Ausbeute erreichte (Tabelle 3, Eintrag 5). Der Versuch, die Reaktionsbedingungen aus Tabelle 3, Eintrag 5 durch Variation der Temperatur, Stromdichte, Ladungsmenge sowie Konzentration der Substrate zu optimieren, führte allerdings zu keiner Steigerung der Ausbeute.^[215]

Nachdem für das Substrat von Node et al. keine Reaktionsbedingungen gefunden werden konnten, die eine effiziente, intramolekulare C-C-Bindungsknüpfung ermöglichten, bzw. auch kein Potential für weitere Verbesserungen boten, lag der Fokus der weiteren Untersuchungen zunächst auf der

Optimierung des verwendeten Norbelladin-Derivates. Hierbei sollten neben dioxxygenierten Substraten, auch unterschiedliche Substituenten am Stickstoff getestet werden. Das nachfolgende Kapitel beschäftigt sich daher mit der Synthese von Norbelladin-Derivaten, ausgehend von Isovanillin und Tyramin.

3.3.1.1 Synthese unterschiedlicher, von Isovanillin-abgeleitete Norbelladin-Derivate

In der Biosynthese von Galantamin wird zunächst aus Protocatechualdehyd und Tyramin Norbelladin dargestellt, welches im Anschluss enzymatisch in 4'-Position *O*-methyliert wird. Das auf diese Weise entstandene 4'-*O*-Methylnorbelladin (**47**) kann synthetisch durch einfache reduktive Aminierung von Isovanillin (**122**) und Tyramin (**60**) hergestellt werden, was die Synthesesequenz von Galantamin erheblich verringern würde. Ein weiterer Vorteil, neben der verkürzten Synthese, wäre der gleichzeitige Aufbau des B-Rings durch 1,4-Addition der freien Hydroxygruppe an das entstandene Michael-System. Aus diesem Grund sollte eine solche Syntheseroute untersucht werden, obwohl, bedingt durch das Substitutionsmuster, die Bildung unterschiedlicher Regioisomere möglich ist.

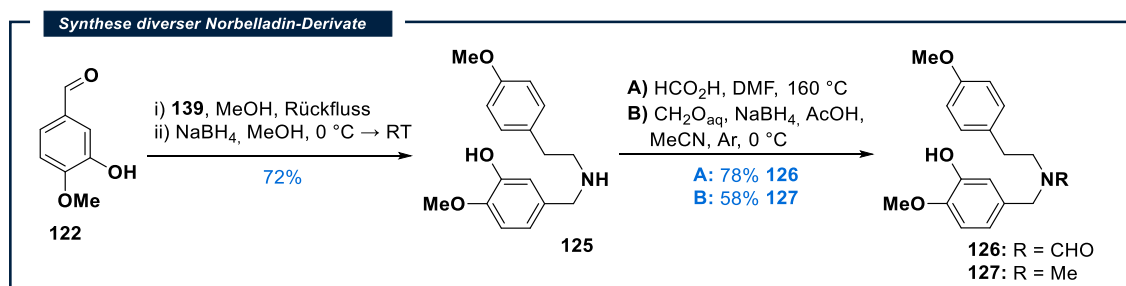


Schema 18: Oben: Darstellung des dioxxygenierten *N*-Formyl-Norbelladins **123** durch reduktive Aminierung von Isovanillin **122** mit Tyramin (**60**) und anschließender *N*-Formylierung. Unten: Versuch der anodischen Aryl-Aryl-Kupplung von Formamid **123** zu *N*-Formylnorbelladin **77** bzw. Spirodienon **124** unter den Bedingungen von Lipp et al.^[185, 215] Durchgeführt durch [REDACTED]

Zunächst wurde hierfür Isovanillin (**122**) mit Tyramin (**60**), in gleicher Weise wie (**117**), unter reduktiver Aminierung zu 4'-*O*-Methylnorbelladin (**47**) umgesetzt und anschließend mit Ameisensäureethylester der Stickstoff formyliert. So konnte die Kupplungsvorstufe **123** in zwei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 48% erhalten werden (siehe Schema 18 oben). Diese Verbindung wurde ebenfalls durch [REDACTED] unter den initial getesteten Reaktionsbedingungen nach Lipp et al. (Tabelle 3, Eintrag 1) elektrochemisch umgesetzt. Die Elektrolyse unter Verwendung von wässriger Tetrafluorborsäure in Acetonitril lieferte allerdings weder das gewünschte Produkt **77** noch das entsprechende Regioisomer **124** (siehe Schema 18 unten).^[215] Dies wurde hauptsächlich auf die geringe Löslichkeit von **123** in Acetonitril zurückgeführt und es zeigte sich, dass lediglich HFIP und siedendes Methanol in der Lage sind, **123** ausreichend zu lösen. Da die freie Hydroxygruppe des Tyramin-Segments als Grund für die geringe Löslichkeit und die damit einhergehende ausbleibende oxidative Cyclisierung vermutet wurde, sollte diese Funktionalität als Methylether blockiert werden. Die Arbeiten von Lipp et al. zur

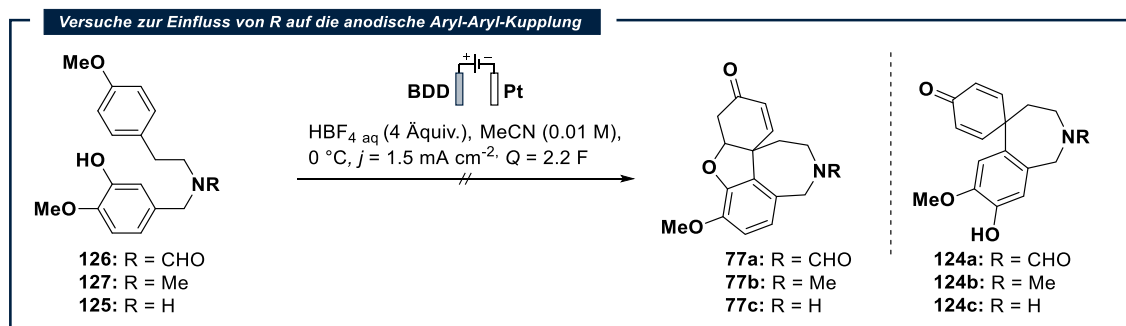
elektrochemischen Totalsynthese von Thebain und Oxycodon legen zudem nahe, dass die Funktionalisierung der 4-Hydroxygruppe keine Nachteile bei der Ausbildung des Spirodienon-Motivs mit sich bringt.^[184-185]

Analog zu **47** konnte auch das 4-*O*-methylierte Norbelladin-Derivat **125** über die gleiche Reaktionssequenz aus Iovanillin (**122**) und 2-(4-Methoxyphenyl)ethylamin (**139**) dargestellt werden. Die sich anschließende Formylierung des sekundären Amins erfolgte in diesem Fall nach einer Vorschrift von Lukács et al. mit Ameisensäure in DMF, was das entsprechende Formamid **126** in 78%iger Ausbeute lieferte. Da bisher bei keinem der getesteten *N*-Formyl-Norbelladine signifikanter Umsatz durch anodische Oxidation zu beobachten war, wurde in Anlehnung an Lipp et al. auch noch ein *N*-methyliertes Norbelladin-Derivat hergestellt. Die Basizität des *N*-Methyl-Derivates sollte durch die stark sauren Reaktionsbedingungen erheblich herabgesetzt werden, sodass diese keinen negativen Einfluss auf die Elektrolyse haben sollte. Durch reduktive Aminierung mit Formalin-Lösung und NaBH₄ in essigsäurem Acetonitril konnte das tertiäre Amin **127** in 58% Ausbeute erhalten werden.



Schema 19: Darstellung unterschiedlicher Norbelladin-Derivate mit 4-*O*-Methylgruppe, ausgehend von Iovanillin (**122**) und 2-(4-Methoxyphenyl)ethylamin (**139**).

Mit den dargestellten *N*-substituierten Norbelladinen **126** und **127**, sowie dem unsubstituierten Derivat **125** konnten dann ebenfalls Untersuchungen zur elektrochemischen Aryl-Aryl-Kupplung durch [REDACTED] angestellt werden. Alle drei Verbindungen wurden unter den gleichen Bedingungen wie **123** an einer BDD-Anode umgesetzt, wobei in allen Fällen eine deutlich verbesserte Löslichkeit der Substrate beobachtet werden konnte. Damit einhergehend war ein höherer Umsatz der eingesetzten Kupplungsvorläufer zu beobachten, was allerdings in keinem Fall zu Bildung des gewünschten Produktes führte, sondern lediglich komplexe Reaktionsmischungen erzeugte.^[215]



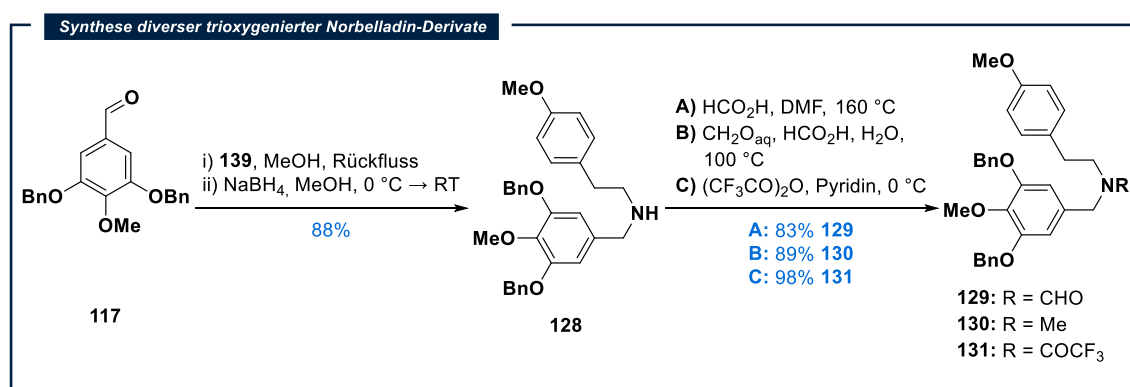
Schema 20: Versuch zum Einfluss des Substituenten R auf anodischen Aryl-Aryl-Kupplung von Norbelladin-Derivaten zu den Spirodienonen **77** bzw. **124** unter den Bedingungen von Lipp et al.^[185, 215] Durchgeführt durch [REDACTED].

Auf diese Weise konnte folglich keine anodische Aryl-Aryl-Kupplung ermöglicht werden. Zudem wurden keinerlei erfolgsversprechende Ergebnisse erzielt, die einen Anhaltspunkt für weitere Optimierungen lieferten. Denkbar wäre noch eine Blockierung der verbleibenden Hydroxygruppe, bspw. als Benzylether, analog zu **84**, doch würde dies nur die ungewünschte *para-para*-Kupplung zu **124** weiter fördern. Daher

wurde die Syntheseroute, ausgehend von Iovanillin verworfen und im weiteren Verlauf, von Gallussäure abgeleitete, trioxygenierte Substrate untersucht.

3.3.1.2 Synthese unterschiedlicher, von Gallussäure abgeleiteter Norbelladin-Derivate

Nachdem das zu Beginn getestete Formamid **84** bereits erste positive Ergebnisse lieferte, sollte sich die weitergehende Optimierung des Kupplungsvorläufers auf trioxygenierte Norbelladin-Derivate konzentrieren. Hierfür wurde ebenfalls untersucht, welchen Einfluss die Einführung einer *O*-Methylgruppe am Tyramin-Segment auf die anodische Umsetzung hat. Dazu wurde Benzaldehyd **117** mit 2-(4-Methoxyphenyl)ethylamin (**139**) in einer reduktiven Aminierung zum sekundären Amin **128** und anschließend mit Ameisensäure und DMF zu Formamid **129** umgesetzt.



Schema 21: Darstellung unterschiedlicher trioxygenerter Norbelladin-Derivate **129 - 131** durch reduktive Aminierung von **117** mit Tyramin-Derivat **139** und anschließender *N*-Formylierung, -Methylierung und -Trifluoracetylierung.

Im Gegensatz zu **84** zeigte das *O*-methylierte Formamid **129** eine deutlich verbesserte Löslichkeit in Acetonitril, was sich gleichzeitig positiv auf die Elektrolyse des Substrates auswirkte. So führt die schlechte Löslichkeit von Substraten häufig zu höheren Zellpotentialen, weshalb solche Elektrolysen meist weniger selektiv verlaufen und ungewünschte Nebenreaktionen begünstigt werden. Trotz der hieraus resultierenden mildereren Reaktionsbedingungen und eines gesteigerten Umsatzes, konnte das Formamid **129** nicht zu **85** umsetzen, sondern lediglich Spuren des gewünschten Produktes beobachten (siehe Schema 22).^[215]

Um genauer zu verstehen, warum diese Elektrolyse, trotz mildereren Reaktionsbedingungen nicht zur Bildung des gewünschten Produktes führte, sondern lediglich Edukt zurückgewonnen werden konnte, wurde **129** durch cyclovoltammetrisch untersucht. Auf diese Weise sollte geklärt werden, ob das Oxidationspotential von **129** zu hoch ist, sodass unerwünschte Nebenreaktionen, wie bspw. die Zersetzung des Lösungsmittels bevorzugt ablaufen, oder ob der geringe Umsatz einen anderen Grund hat. Wie aus Abbildung 6 zu erkennen ist, weist **129** einen irreversiblen Oxidationspeak bei ca. 1.55 V vs. FcH/FcH⁺ auf. Es erscheint also durchaus möglich, dass das verwendete Substrat im Verlauf der Elektrolyse oxidiert wird, dies allerdings nicht am trioxygenierten Ringsystem geschieht, weshalb es nicht zur Bildung des gewünschten Spirodienons kommt. Da die Elektrolyse durch durchgeführt und analysiert wurden, kann an dieser Stelle keine Aussage über Spuren von Nebenprodukten getroffen werden, denkbar wäre allerdings, dass die anodische Oxidation zur Bildung eines stabilen Amidylradikals geführt hat, welches durch H-Abstraktion oder kathodische Reduktion wieder Formamid **129** regeneriert.

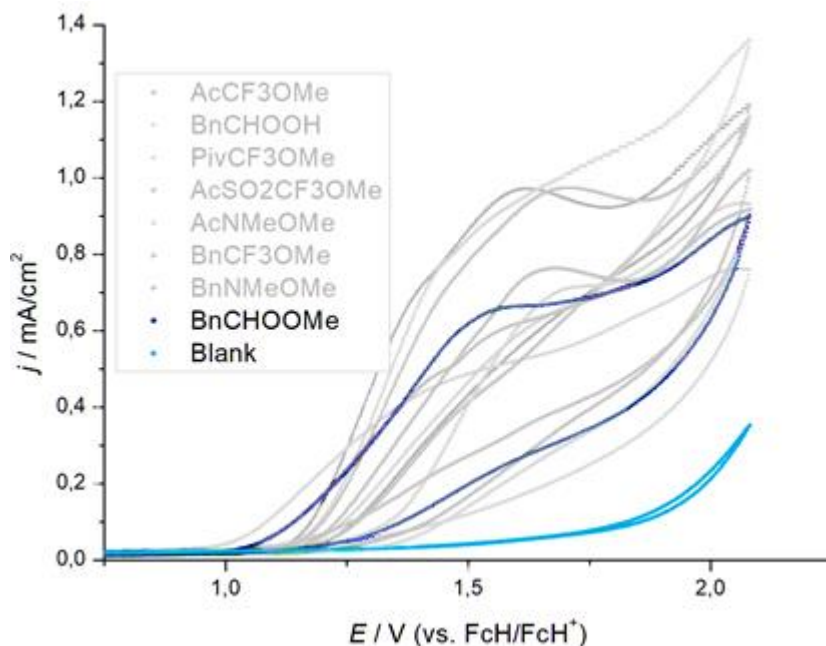


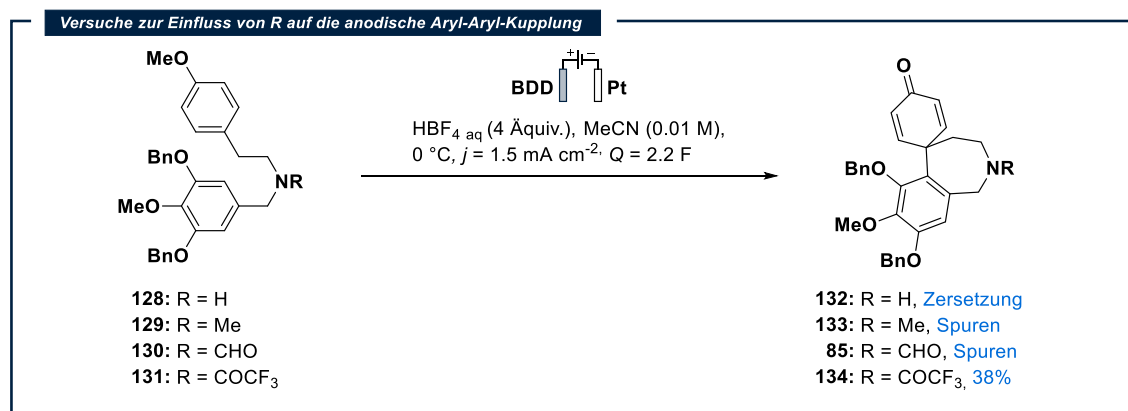
Abbildung 6: Cyclovoltammogramm von **129**. Aufgenommen durch [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] Abbildung zeigt Cyclovoltammogramme weiterer, zu einem späteren Zeitpunkt synthetisierter Verbindungen, welche zur besseren Übersichtlichkeit nachträglich ausgegraut wurden. Bedingungen: 10 mM **129** in MeCN mit 40 mM HBF₄. Lösung wurde unmittelbar vor der Messung durch einen Ar-Strom für 10 min entgast; Arbeitselektrode: BDD-Tip-Elektrode ($\varnothing = 2$ mm), Gegenelektrode: Glaskohlenstoff-Stab, Referenzelektrode: Ag/AgCl in gesättigter ethanolischer LiCl-Lösung, Cyclovoltammogramme auf Fc/FcH⁺ referenziert, Messgeschwindigkeit: 25 mV s⁻¹.

Da die Verwendung eines *N*-formylierten Norbelladin-Derivates bisher in keiner Substratkombination zur gewünschten Cyclisierung geführt hat, galt es nun weitere *N*-Substituenten zu testen. Hierzu sollten sowohl elektronenreicher substituierte Derivate, wie das unsubstituierte, sekundären Amin **128** sowie das *N*-methylierte Derivat **130** getestet werden. Letzteres ist angelehnt an die gewählten Reaktionsbedingungen von Lipp et al., wobei die Wahl des sauren Elektrolyten zur Protonierung des *N*-methylierten Laudanosin-Derivates führte und damit den Stickstoff vor der Oxidation schützte.^[184-185] Ein entsprechender Mechanismus lässt sich auch für das tertiäre Amin **130** vermutet. Interessant war zusätzlich auch die Trifluoracetylgruppe, welche ebenfalls bei Node getestet, aber aufgrund der deutlich schlechteren Ausbeute, zu Gunsten der Formylgruppe verworfen wurde. Obwohl die Trifluoracetylgruppe deutlich niedrigere Ausbeuten in der oxidativen Cyclisierung mittels PIFA lieferte, könnte der höhere elektronenziehende Charakter dieser Gruppe die für **129** vermutete Oxidation des Stickstoffes unterbinden.

Hierfür wurden zunächst die entsprechenden Substrate für die Elektrolyse ausgehend von **128** hergestellt (siehe Schema 21). So wurde **128** in einer Eschweiler-Clarke-Methylierung mit Formalin-Lösung und Ameisensäure zum tertiären Amin **130** in 89% Ausbeute umgesetzt. Das entsprechende Trifluoracetamid **131** wurde durch Acylierung von **128** mittels Trifluoressigsäureanhydrid in Pyridin in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten.

Mit den drei Substraten **128**, **130** sowie **131** konnten dann weitere Untersuchungen zur anodischen Cyclisierung durch [REDACTED] durchgeführt werden. Entsprechend aller bisherigen Elektrolysen, wurden auch diese Substrate mit wässriger Tetrafluorborssäure (HBF₄) in Acetonitril an einer BDD-Anode umgesetzt. Die Elektrolyse des sekundären Amins **128** führte hierbei ausschließlich zur Zersetzung des Startmaterials, wie zuvor auch schon bei der anodischen Umsetzung von **125** zu beobachten war. Das tertiäre Amin **130** hingegen, lieferte immerhin Spuren des gewünschten Spirodienons **133**, doch konnte

auch hier die angestrebte Cyclisierung nicht in signifikanten Maßen realisiert werden. Erfreulicherweise konnte aber Trifluoracetamid **131** unter den gewählten Elektrolysebedingungen in 38% Ausbeute erhalten werden.^[215] Dieses Ergebnis stellte bis dahin das beste Resultat für die anodische Cyclisierung von Norbelladin-Derivaten zu entsprechenden Spirodienonen dar und dient daher als Grundlage für die nachfolgenden Optimierungen.

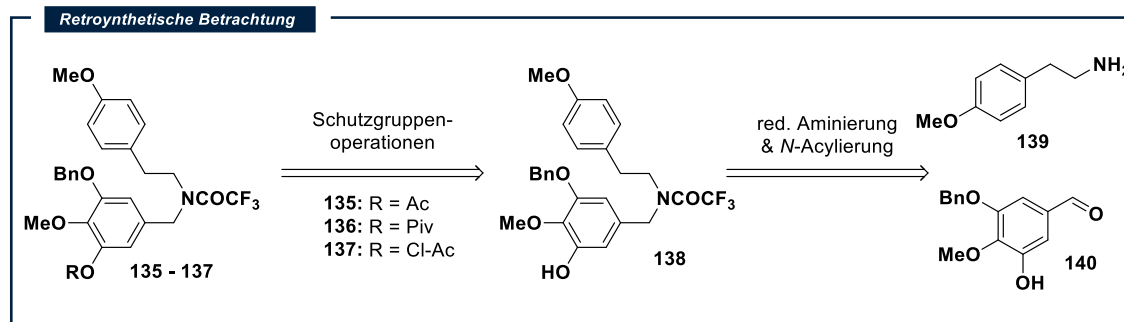


Schema 22: Versuche zum Einfluss des Substituenten R auf die anodische Aryl-Aryl-Kupplung von trioxymethylierten Norbelladin-Derivaten zu den entsprechenden Spirodienonen unter den Bedingungen von Lipp et al.^[185, 215] Durchgeführt durch [REDACTED]

Bevor die klassischen Reaktionsparameter, wie Stromdichte, Konzentration oder Temperatur, systematisch optimiert wurden, sollten zunächst weitere Optimierungen des verwendeten Cyclisierungs-Vorläufers vorgenommen werden. Im Rahmen der Arbeiten zur anodischen Oxidation trioxymethylierter Laudanosin-Derivate, konnten Lipp et al. zeigen, dass die Einführung dreier unterschiedlicher Sauerstoff-Substituenten am trioxymethylierten Ring, zu einer erheblichen Verbesserung der anodischen Kupplung führte, während die elektronischen Differenzen gleichzeitig eine vollständig regioselektive Kupplung ermöglichten. Entsprechend sollte diese Vorgehensweise auch auf die anodische Kupplung der Norbelladin-Substrate angewendet werden, um den Einfluss des asymmetrischen Substitutionsmusters auf Ausbeute und Regioselektivität der Kupplung zu untersuchen.

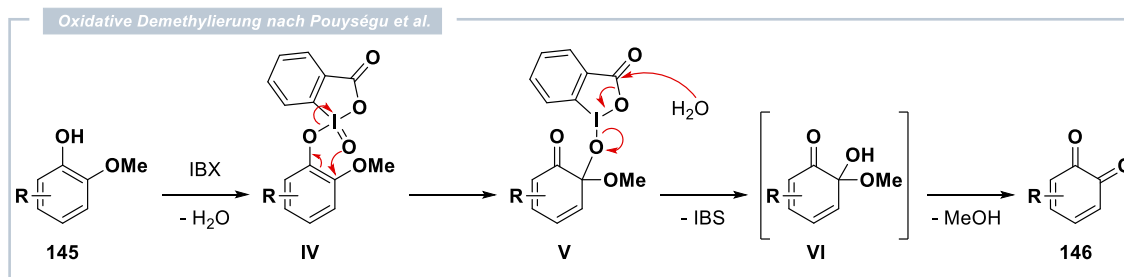
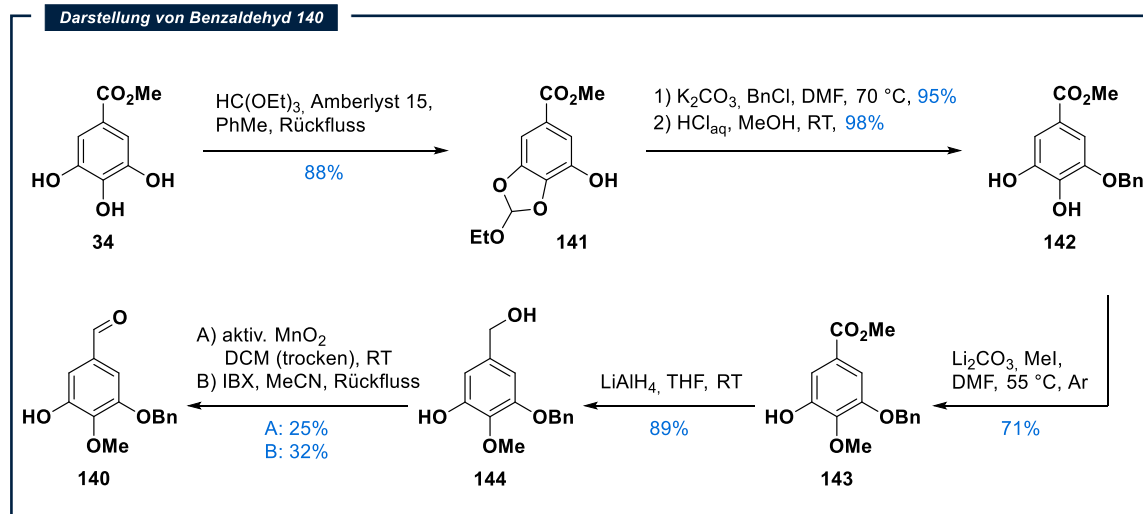
Die Synthese der trioxymethylierten Norbelladin-Derivate mit asymmetrisch substituiertem Benzylrest sollte ausgehend von Hydroxybenzaldehyd **140** und *O*-Methyltyramin **139** erfolgen. Durch die Darstellung des Hydroxynorbelladins **138** als zentrales Intermediat, sollte erst im letzten Schritt die verbleibende 5-Hydroxygruppe mit diversen Acyl-Resten blockiert werden. Auf diese Weise ist ein breites Substratspektrum an Acyloxy-substituierten Norbelladin-Derivaten ohne großen synthetischen Aufwand zugänglich.

Die Synthese von Benzaldehyd **140** erfolgte über den *meta*-Hydroxybenzoesäuremethylester **143** (siehe Schema 24), ausgehend von Gallussäuremethylester (**34**) nach einer Vorschrift von Lipp et al. Hierzu erfolgte zunächst die temporäre Blockierung zweier Hydroxygruppen in **34** mittels Triethylorthoformiat. Die anschließende Benzylisierung der verbleibenden Hydroxygruppe und nachfolgende saure Hydrolyse des Orthoesters lieferte den einfach Benzyl-blockierten Gallussäuremethylester **142** in 82% über drei Stufen.



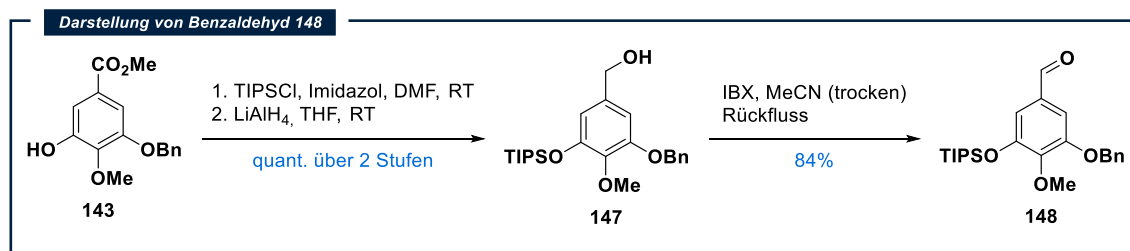
Schema 23: Retroynthetische Betrachtung der angestrebten Darstellung 3,4,5-trioxygenerter Norbelladin-Derivate mit unsymmetrisch substituiertem Benzylrest.

Die selektive *O*-Methylierung der, durch die Estergruppe aktivierten *para*-Hydroxygruppe erfolgte ebenfalls nach der Vorschrift von Lipp et al. Da für die *O*-Methylierung zwei Äquivalente Methyljodid benötigt wurden, war eine genaue Reaktionskontrolle notwendig, um die Bildung von Nebenprodukten wie dem *meta*-Methoxy- und Dimethoxybenzoesäuremethylester zu minimieren. Auf diese Weise konnte der Benzoesäuremethylester **143** in Ausbeute von 71% erhalten werden. Analog zur Darstellung von **117** sollte auch hier eine zweistufige Reaktionssequenz aus Reduktion und Oxidation von **143** zum gewünschten Benzaldehyd **140** führen. Nach Reduktion mit LiAlH_4 in THF wurde der resultierende Benzylalkohol **144** mit aktiviertem Mangandioxid in trockenem Dichlormethan oxidiert, was allerdings zu einer stark verminderten Ausbeute von 25%, verglichen mit der Oxidation von **120**, führte. Auch unter Verwendung der hypervalenten Iodverbindung 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) konnte der gewünschte Benzaldehyd lediglich in 32% Ausbeute erhalten werden.



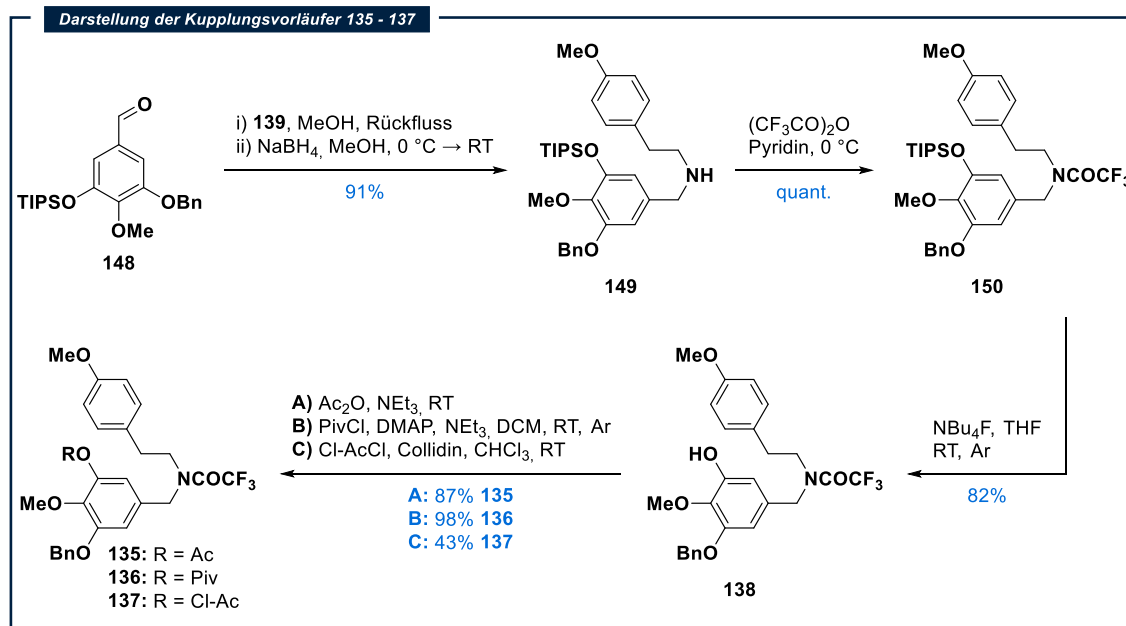
Schema 24: Synthese von Benzaldehyd **140** ausgehend von Gallussäuremethylester (**34**) (oben), sowie die von Pouységu et al. beschreibende, oxidative Demethylierung von *ortho*-Methoxyphenolen.^[244] IBS = 2-Iodosobenzoessäure.

Eine mögliche Erklärung für die geringe Ausbeute der IBX-Oxidation liefern Pouységu et al., welche eine IBX-medierte oxidative *O*-Demethylierung an *ortho*-Methoxyphenolen beschrieben haben (siehe Schema 24).^[244] Dabei spielt die freie phenolische Hydroxygruppe einen entscheidenden Anteil, da ein Ligandenaustausch an der Iodspezies zu Aryloxy- λ^5 -Iodan **IV** führt, welches im Anschluss die *ortho*-Position oxidiert. Nach Hydrolyse von **V** wird das entsprechende Halbacetal **VI**, bzw. das 1,2-Benzochinon **146** erhalten.^[244] Das von Pouységu untersuchte Isovalinol ist strukturell eng mit Benzylalkohol **144** verwandt und lieferte Protocatechualdehyd nach Umsetzung mit IBX in THF und anschließender Reduktion des Benzochinons, weshalb ein ähnlicher Reaktionspfad auch für **144** denkbar wäre. Der so erhaltene 3-Benzoyloxy-4,5-dihydroxybenzaldehyd trägt das gleiche *m/z*-Verhältnis, wie das aus **144**, durch Dehydroxylierung resultierende, benzyliche Kation, weshalb mittels LCMS-Analyse keine eindeutige Aussage über dessen Entstehung möglich ist. Um das Problem der phenolischen Oxidation mittels IBX zu umgehen, sollte die verbleibende, phenolische Hydroxygruppe als Silylether blockiert und erst nach erfolgter *N*-Acylierung deblockiert werden. Auf diese Weise wird **138** dennoch leicht und selektiv zugänglich. Deshalb wurde die freie Hydroxygruppe auf der Stufe des Benzoesäureesters **143** zunächst als Triisopropylsilylether mittels TIPSCI und Imidazol in DMF blockiert und im Anschluss mit LiAlH_4 in trockenem THF zum Benzylalkohol **147** in quantitativer Ausbeute reduziert. Die analoge Oxidation von **147** mit IBX in Acetonitril gelang dann in 84% ohne signifikante Bildung von Nebenprodukten.



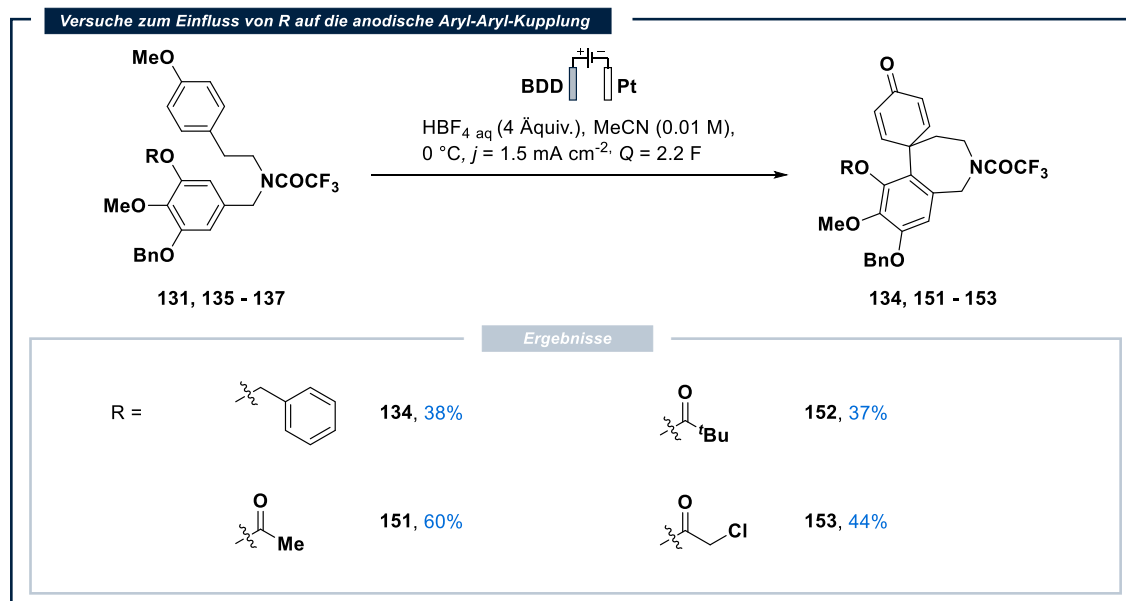
Schema 25: Synthese des TIPS-geschützten Benzaldehyds **148** ausgehend von **143**.

Der unsymmetrisch geschützte Benzaldehyd **148** konnte nun unter den bereits etablierten Reaktionsbedingungen mit 2-(4-Methoxyphenyl)ethylamin zum sekundären Amin **149** umgesetzt und anschließend mittels Trifluoressigsäureanhydrid zum Trifluoracetamid **150** acyliert werden. Nach abschließender Deblockierung des Silylethers durch Tetra-*n*-butylammoniumfluorid wurde das *N*-Trifluoracetyl-Norbelladin-Derivat **138** in einer Ausbeute von 82% erhalten. Durch die freie Hydroxygruppe von **138** war es nun möglich, unterschiedliche Schutzgruppen einzuführen, um deren Einfluss auf die anodische Cyclisierung zu untersuchen. Entsprechend der Arbeiten von [REDACTED], lag hierbei der Fokus auf elektronenziehenden Acylgruppen, um die gewünschte elektronische Differenzierung der beiden *ortho*-Positionen im trioxygenierten Ring zu erreichen. Daher wurden zunächst die Acetyl-, Pivaloyl- und 2-Chloracetylgruppe auf ihre Eignung als Schutzgruppen für die verbleibende phenolische Hydroxygruppe getestet.



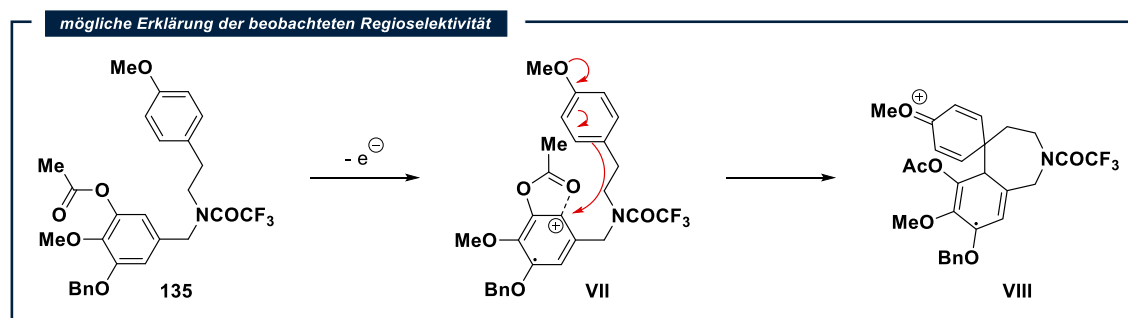
Schema 26: Darstellung unterschiedlicher, asymmetrische substituierter *N*-Trifluoracetyl-Norbelladine als Substrate für die anodische Cyclisierung.

Im Rahmen der Untersuchung zur elektrochemischen Oxidation von 3',4',5'-trioxygenierten Laudanosin-Derivaten, führte der Einsatz der Acetyl- sowie der Pivaloylgruppe zu den besten Ergebnissen der anodischen Aryl-Aryl-Kupplung, weshalb diese beiden Gruppen auch im Rahmen dieses Projektes untersucht werden sollten. Da diese beiden Schutzgruppen nicht orthogonal zur verwendeten Trifluoracetylgruppe sind, sollte zudem noch eine substituierte Acetylgruppe getestet werden, welche selektiv in Gegenwart der Trifluoracetylgruppe entfernt werden könnte. Hierfür wurde die 2-Chloracetylgruppe gewählt, welche sich bspw. durch Thioharnstoff oder Dithiocarbazinsäure abspalten lässt. Nach Umsetzung von **138** mit den entsprechenden Anhydriden, bzw. Säurechloriden der drei gewählten Schutzgruppen, konnten alle drei Substrate für die elektrochemische Cyclisierung in 87%, 98% und 43% Ausbeute erhalten werden. Anschließend wurden alle Substrate unter den Reaktionsbedingungen von Lipp et al. elektrochemisch umgesetzt.



Schema 27: Versuche zum Einfluss unterschiedlicher *O*-Schutzgruppen R auf die anodische Aryl-Aryl-Kupplung von trioxygenierten Norbelladin-Derivaten zu den entsprechenden Spirodienonen unter den Bedingungen von Lipp et al.^[185, 215] Durchgeführt durch [REDACTED]

Die Ergebnisse der anodischen Oxidation von **131**, **135–137** sind in Schema 27 zusammengefasst. Für die unsymmetrisch substituierten Norbelladin-Derivate verliefen alle Kupplungen vollständig regioselektiv, wobei die neu ausgebildete C–C-Bindung stets in *para*-Position zur Benzyloxygruppe auftrat. Diese Beobachtung ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von [] zur elektrochemischen Darstellung von Morphinandienonen, welche ebenfalls vollständig 4a-2'-selektiv verliefen. Entsprechend analog kann diese Selektivität wohl durch das Zusammenspiel der beiden unterschiedlichen O-Schutzgruppen erklärt werden. In oxidativen Aryl-Aryl-Kupplungen von oxygenierten Aromaten erfolgt der Angriff an das Radikalkation üblicherweise in *para*-Position zum Sauerstoffs substituenten, in welcher die positive Ladung, bzw. der Radikalcharakter durch den mesomeren Effekt des Sauerstoffs am besten stabilisiert ist.^[245] In 3',4',5'-trioxygenierten Substraten, wie **131**, **135–137**, finden sich zwei solcher *para*-Positionen, wobei der mesomere Einfluss der Benzyloxygruppe im Vergleich zur Acyloxygruppe wesentlich stärker ist. Zudem lässt sich vermuten, dass die Acyloxygruppe einen stabilisierenden Nachbargruppeneffekt auf die positive Ladung in 2'-Position ausübt (siehe Schema 28).



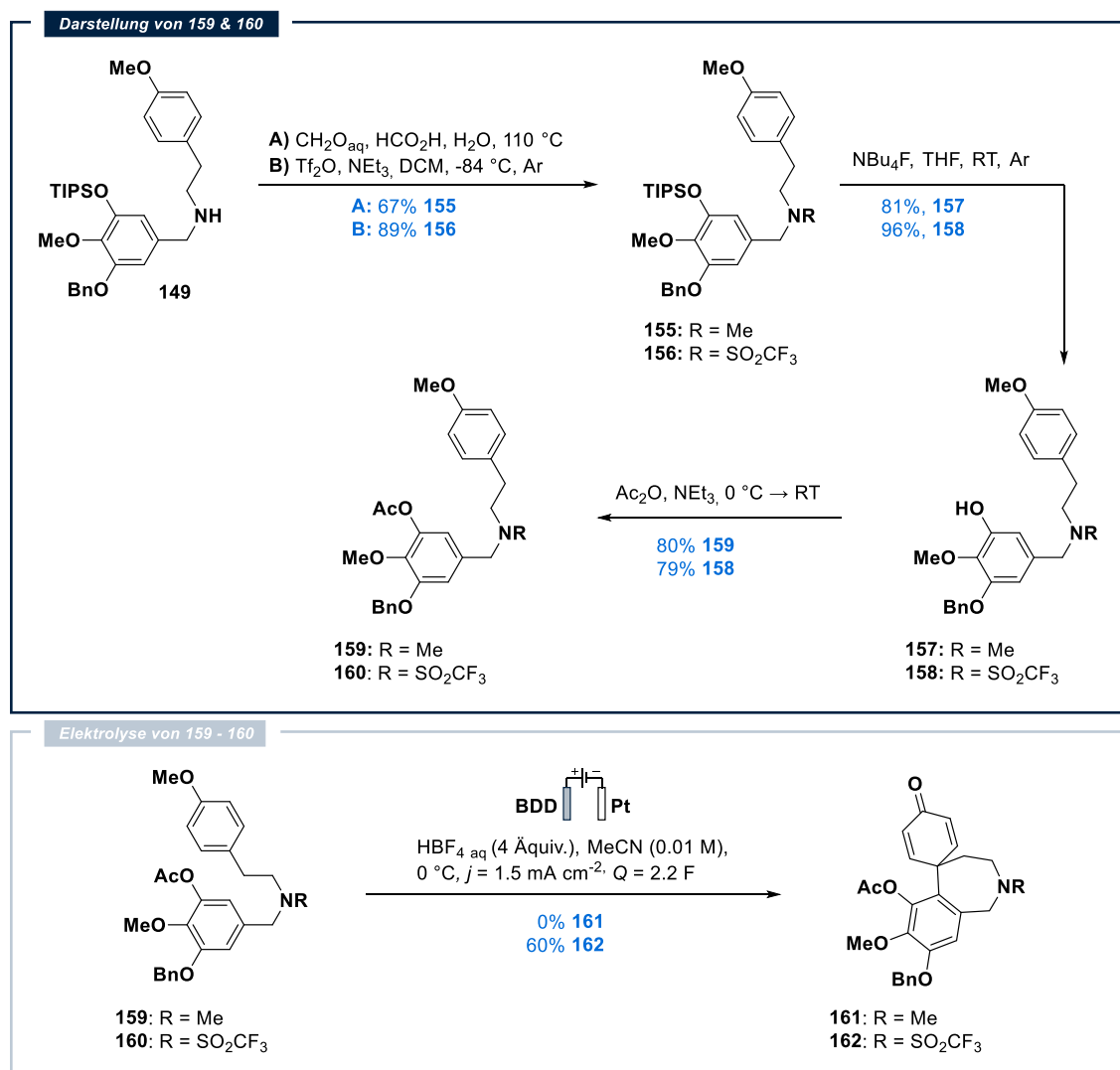
Schema 28: Mögliche Erklärung der beobachteten Regioselektivität der elektrochemischen Kupplung durch die *para*-dirigierende Wirkung der Benzyloxygruppe, sowie des stabilisierenden Nachbargruppeneffektes der Acyloxygruppe in VII.

Wie aus Schema 27 ersichtlich ist, erbrachte die Einführung einer Acyl-Schutzgruppe im Austausch für eine Benzylgruppe den gewünschten Effekt der Ausbeutensteigerung. Die Acetylgruppe bewirkte hierbei die größte Steigerung der Ausbeute von 38 auf 60%, während die Chloracetylgruppe nur eine geringe Verbesserung und die Pivaloylgruppe sogar eine minimal niedrigere Ausbeute lieferten. Neben der elektronischen Differenzierung durch die Acyl-Schutzgruppen, scheint also auch der sterische Anspruch der verwendeten Schutzgruppe einen entscheidenden Einfluss auf die elektrochemische Kupplung zu haben. Die vergleichsweise niedrigen Ausbeuten an **152** und **153** im Vergleich zu **151** lassen sich maßgeblich auf den geringeren Umsatz zurückführen (56% für **152** und 61% für **153**). Für die 2-Chloracetylgruppe ist zudem eine unerwünschte kathodische Zersetzung der 2-Chloracetylgruppe als Grund für die verminderte Ausbeute denkbar.^[246]

Nachdem die *O*-Acetylgruppe das beste Ergebnis in der anodischen Aryl-Aryl-Kupplung lieferte, ergaben sich durch die nicht-orthogonale Kombination von Acetyl- und Trifluoracetylgruppe Schwierigkeiten in der nachfolgenden, selektiven Deblockierung der *O*-Acetylgruppe. Diese ist aber zwingend erforderlich, da ausschließlich die 1,4-Addition des Sauerstoffs an das Michaelssystem des Dienons eine weitere Umsetzung zu Galantamin ermöglicht. Daher sollten vor der Optimierung der Elektrolyseparameter erneut zwei unterschiedliche *N*-Substituenten untersucht werden. Zum einen wurde erneut die *N*-Methylgruppe getestet, welche durch ihr Auftreten im finalen Produkt besonders attraktiv war. Durch die deutliche Verbesserung der Ausbeute aufgrund der *O*-Acetylgruppe, bestand die Hoffnung, dass diese Kombination das gewünschte Produkt liefern würde. Zum anderen sollte die Trifluormethansulfonylgruppe als weitere *N*-Schutzgruppe getestet werden, da sie einen vergleichbaren

elektronenziehenden Charakter wie die bereits verwendete Trifluoracetylgruppe besitzt und sich zudem reduktiv abspalten lässt, was eine selektive Deblockierung der *O*-Acetylgruppe ermöglichen sollte.

Die beiden Substrate **159** und **160** konnten jeweils in drei Stufen, ausgehend von **149**, hergestellt werden. Dabei wurden zunächst die beiden *N*-Substituenten durch eine Eschweiler-Clarke Reaktion, bzw. durch Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid eingeführt, anschließend die Triisopropysilylgruppe entfernt und schlussendlich die freie Hydroxygruppe mittels Essigsäureanhydrid acetyliert (Schema 29). Wie zuvor bereits beobachtet, führte auch die unsymmetrische Substitution des 3',4',5'-trioxygenierten Benzylrestes, in Kombination mit der *N*-Methylgruppe, nicht zur Bildung des entsprechenden Spirodienons **161**, während die elektronenziehende Triflylgruppe mit 60% Ausbeute das gleiche Ergebnis wie bereits die Trifluoracetylgruppe lieferte (Elektrolysen von [REDACTED] durchgeführt).^[215] Da die Deblockierung der *O*-Acetylgruppe in **162** durch Kaliumcarbonat in Methanol lediglich mit einer Ausbeute von 31% gelang, wurde trotz der anspruchsvolleren Deblockierung, die *N*-Trifluoracetylgruppe für die weitere Optimierung gewählt.



Schema 29: oben: Darstellung der *O*-Acetyl-blockierten Norbelladine **157** und **160** mit *N*-Methyl- sowie *N*-Triflylgruppe in drei Stufen, ausgehend von **149**. Unten: Ergebnisse der anodischen Cyclisierung von **159** sowie **160** zu den entsprechenden Spirodienonen **161–713** unter den Bedingungen von Lipp et al.^[185, 215] Durchgeführt durch [REDACTED]

3.3.2 Optimierung des elektrochemischen Schlüsselschrittes mittels eines *Design-of-Experiments* Ansatzes

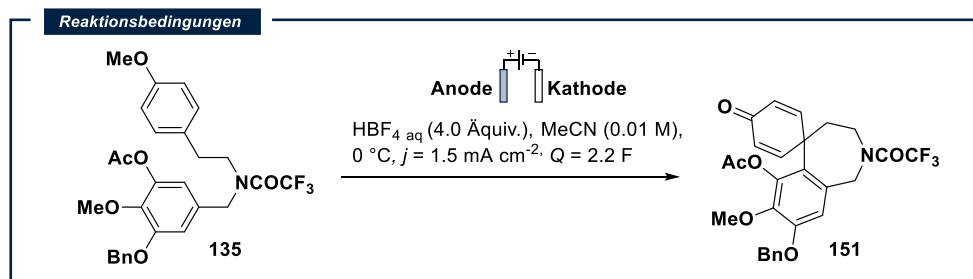
Dieses Kapitel befasst sich mit der Optimierung der spezifischen Reaktionsparameter der anodischen Aryl-Aryl-Kupplung sowohl in einer Batch-, als auch in einer Fluss-Elektrolyse. Hierbei wurden sowohl die klassischen Parameter wie die Reaktionstemperatur, Konzentration oder Reagenzäquivalente, wie auch die spezifischen Parameter elektrochemischer Reaktionen beleuchtet. Zunächst wurden unterschiedliche Elektrodenkombinationen, sowie alternative Elektrolytsysteme getestet, um die optimalen Startbedingungen der Untersuchung festzulegen. Für die Optimierung der Parameter mit numerischen Werten (Reaktionstemperatur, Stromdichte, Ladungsmenge, etc.) wurde dann ein *Design-of-Experiments* (DoE) Ansatz gewählt, um eine ressourcenschonende Reaktionsoptimierung zu ermöglichen. Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse der Optimierung wurden durch [REDACTED] im Rahmen seiner Doktorarbeit produziert und sollen daher nur der Vollständigkeit halber zusammenfassend dargestellt werden. Für eine detaillierte Betrachtung der Reaktionsoptimierung wird auf die gemeinsame Publikation D. Pollok, L. M. Großmann, T. Behrendt, T. Opatz und S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202201523 verwiesen.^[215]

3.3.2.1 Optimierung des elektrochemischen Schlüsselschrittes in einer Batch-Elektrolyse

Zu Beginn der Optimierung wurden zunächst unterschiedliche Elektrodenkombinationen getestet. Ausgangspunkt dieser Untersuchung war das System von Lipp et al.^[185], welches eine Kombination aus Bor-dotiertem Diamant als Anode und einem Platinblech als Kathode, zusammen mit wässriger HBF₄ in Acetonitril als Elektrolyt verwendete. Unter diesen Bedingungen wurden alle zuvor beschriebenen Experimente zur Identifizierung eines geeigneten Substrates durchgeführt. Obwohl sich die verwendete BDD-Elektrode in jüngster Vergangenheit häufig durch ihre herausragenden Eigenschaften, wie das hohe Potentialfenster, als auch die geringe Elektrodenpassivierung, als Hochleistungsmaterial für elektrochemische Reaktionen hervorgetan hat, ist der hohe Preis dieses Elektrodenmaterials ein limitierender Faktor für einige Anwendungen. Daher war es durchaus interessant, auch weitere, Kohlenstoff-basierte Elektrodenmaterialien für die angestrebte Aryl-Aryl-Kupplung zu untersuchen.

Dementsprechend wurden mit Glaskohlenstoff und Graphit weitere, deutlich kosteneffizientere Kohlenstoff-basierte Anodenmaterialien getestet. Zusätzlich wurde mit Platin auch eines der verbreitetsten Elektrodenmaterialien untersucht, welches von Lipp et al. in der Synthese von Thebain ebenfalls erfolgreich als Anodenmaterial eingesetzt werden konnte.^[184] Die hierbei erzielten Ausbeuten lagen in einer ähnlichen Größenordnung, wie mit dem zuvor verwendeten Bor-dotierten Diamant, konnten dieses Ergebnis allerdings nicht übertreffen. Glaskohlenstoff, welches eine ähnliche chemische Inertheit wie BDD aufweist, lieferte bei dieser Untersuchung mit 49% die geringste Ausbeute, während Graphit und Platin mit 54 bzw. 55% ähnliche Ergebnisse lieferten. Bezieht man allerdings den Anteil an zurückgewonnenem Startmaterial in die Bewertung der Elektrodenmaterialien mit ein, so lässt sich für Glaskohlenstoff eine mit BDD vergleichbare Selektivität der anodischen Cyclisierung zu **151** erkennen. Diese Selektivität fällt für Graphit nur minimal geringer aus, während für Platin die schlechteste Selektivität mit lediglich 8% zurückgewonnenem **135** erhalten wurde. Aufgrund der höchsten Ausbeute, gepaart mit der besten Selektivität aller getesteten Anodenmaterialien, wurde BDD als optimales Anodenmaterial für die weitere Reaktionsoptimierung ausgewählt.

Tabelle 4: Untersuchung unterschiedlicher Elektrodenkombinationen und Elektrolytsysteme für die Elektrolyse von **135** in Becherglaszellen.^[215] Durchgeführt durch [REDACTED]



Eintrag	Anode	Kathode	Abweichungen der Standardbedingungen	% 151 ^{a)}	% 135 ^{a)}
1	BDD	Pt	-	60	11
2	GC	Pt	-	49	26
3	C _{gr}	Pt	-	54	14
4	Pt	Pt	-	55	8
5	BDD	BDD	-	30	37
6	BDD	C _{gr}	-	11	38
7	BDD	Pt	4.0 Äquiv. CF ₃ CO ₂ H, 0.4% H ₂ O (v/v)	35	32
8	BDD	Pt	NMeEt ₃ BF ₄ statt HBF ₄	12	29
9	BDD	Pt	MeOH statt MeCN	12	23

a) isolierte Ausbeute

Nachdem Bor-dotierter Diamant als das optimale Anodenmaterial identifiziert wurde, sollte der Einfluss des verwendeten Kathodenmaterials ebenfalls untersucht werden. Da in elektrochemischen Reaktionen neben der gewünschten Transformation an der Arbeitselektrode auch eine entsprechende Reaktion an der Gegenelektrode abläuft, ist es notwendig, auch diese Gegenreaktion zu betrachten. Aufgrund des verwendeten, sauren Elektrolyten und der eingesetzten Platinkathode, welche eine niedrige Überspannung für die Wasserstoffentwicklung aufweist, erscheint die Reduktion von Protonen zu elementarem Wasserstoff als wahrscheinlichste Gegenreaktion. Obwohl Platin üblicherweise das beste Elektrodenmaterial für eine solche Gegenreaktion ist, sollten dennoch mit BDD und Graphit zwei Kohlenstoff-basierte Materialien auf ihren Einfluss hin untersucht werden. Aus Tabelle 4, Einträge 5 und 6 lässt sich erkennen, dass sowohl mit einer BDD- als auch einer Graphitkathode deutlich niedrigere Ausbeuten erhalten wurden. Zudem war auch der Umsatz etwas niedriger als mit einer Platinkathode. Aufgrund der höheren Überspannung erscheint die niedrige Ausbeute mit der Graphitkathode durchaus plausibel, da eine gehinderte Gegenreaktion Einfluss auf die gewünschte Reaktion an der Arbeitselektrode hat. Vor diesem Hintergrund erscheint das Ergebnis mit einer BDD-Kathode, welches mit 30% Ausbeute fast dreimal so viel Produkt lieferte, überraschend, da BDD zu den Elektrodenmaterialien mit der höchsten Überspannung für die Wasserstoffentwicklung zählt. Daher muss in diesem Fall ein alternativer Prozess an der Kathode ablaufen, welcher effizient genug ist, um die Reaktion an der Anode teilweise zu begünstigen. Denkbar wäre bspw. die Zersetzung, bzw. Reduktion des Lösungsmittels oder des eingesetzten Eduktes **135**. Da weder BDD noch Graphit als Kathodenmaterial ein zufriedenstellendes Ergebnis lieferten, wurde Platin als Kathodenmaterial beibehalten. In Voruntersuchungen am Beispiel des Martidin-Vorläufers konnte aber auch gezeigt

werden, dass Edelstahl im Vergleich zu Platin nur marginale Einbußen der Ausbeute bewirkte.^[215] Daher ist anzunehmen, dass dieses im Fall von **135** ebenfalls als geeignetes Kathodenmaterial verwendet werden könnte.

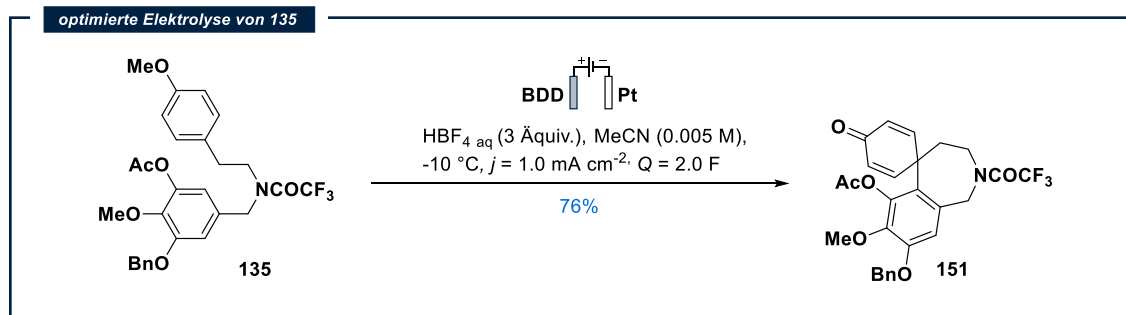
Abschließend wurden noch drei Variationen des Elektrolytsystems, hinsichtlich der anodischen Cyclisierung von **135** untersucht. So wurden mit Trifluoressigsäure + 0.4% H₂O (v/v) bzw. NMeEt₃BF₄ jeweils ein saures und ein pH-neutrales Additiv als Alternative für die wässrige Tetrafluorborsäure untersucht, wobei in beiden Fällen keine Verbesserung im Vergleich zu den Standardbedingungen (Tabelle 4, Eintrag 1) erzielt werden konnten. Auch der Wechsel von Acetonitril zu Methanol lieferte lediglich eine stark verminderte Ausbeute von 12%, weshalb die initial verwendeten Reaktionsbedingungen als Ausgangspunkt der nachfolgenden Optimierung der kontinuierlichen Parameter gewählt wurden.

Für die Optimierung dieser Parameter wurde ein *Design-of-Experiment* (DoE) Ansatz gewählt, welcher in der Arbeitsgruppe von [REDACTED] bereits erfolgreich für die Optimierung von diversen elektrochemischen Reaktionen eingesetzt wurde.^[247-251] Auf diese Weise sollte ein moderner und ressourcenschonender Ansatz zur Optimierung der Reaktionsbedingungen angewendet werden. Für die Optimierung von sechs Parametern waren mit dieser Methode lediglich 15 Experimente notwendig, während eine klassische Methode lediglich einen Parameter gleichzeitig variiert und dabei weitaus mehr Experimente benötigt. Für die sechs zu untersuchenden Parameter (Temperatur, Stromdichte, Ladungsmenge, Rührgeschwindigkeit, Konzentration und HBF₄ (aq)-Äquivalente) wurden entsprechende Maximal- und Minimalwerte als Grenzen der Optimierung festgelegt, die sich an den initial verwendeten Reaktionsbedingungen orientierten (siehe Tabelle 5)

Tabelle 5: Minimal- und Maximalwerte der untersuchten Reaktionsparameter als Grenzen für den Design-of-Experiment Ansatz zur Optimierung.^[215] Durchgeführt durch [REDACTED]

Parameter	Einheit	Minimalwert	Maximalwert
Temperatur, <i>T</i>	°C	-20	0
Stromdichte, <i>j</i>	mA cm ⁻²	1	3
Ladungsmenge, <i>Q</i>	F	2	3
Rührgeschwindigkeit, <i>v</i> _{Rühr}	U Min ⁻¹	200	500
Konzentration an 135 , <i>c</i> (135)	Mol L ⁻¹	0.005	0.020
Äquivalente an HBF ₄ (aq)	Äquiv.	3	5

Da diese Optimierung durch [REDACTED] durchgeführt wurden, wir an dieser Stelle auf die ausführliche Betrachtung der Ergebnisse verzichten und auf die gemeinsame Publikation verwiesen.^[215] Nach erfolgreicher Durchführung aller notwendigen Experimente und der Eingabe aller Ergebnisse, ergab die Auswertung ein theoretisches Maximum von 71% Ausbeute bei folgenden Reaktionsbedingungen: *T* = -20 °C, *j* = 1.0 mA cm⁻², *Q* = 2.0 F, *v*_{Rühr} = 200 U min⁻¹, *c*(**135**) = 0.005 M und 3.0 Äquiv. HBF₄ (aq). Da im Zuge der 15 durchgeführten Experimente bereits ein Experiment eine Ausbeute von 76% erzielt werden konnte, wurden diese Reaktionsbedingungen als optimierte Parameter gewertet (*T* = -10 °C, *j* = 1.0 mA cm⁻², *Q* = 2.0 F, *v*_{Rühr} = 200 U Min⁻¹, *c*(**135**) = 0.005 M und 3.0 Äquiv. HBF₄ (aq)). Hierbei fiel auf, dass besonders die Rührgeschwindigkeit sowie die Konzentration des Eduktes den größten Einfluss auf die erzielte Ausbeute hatten.

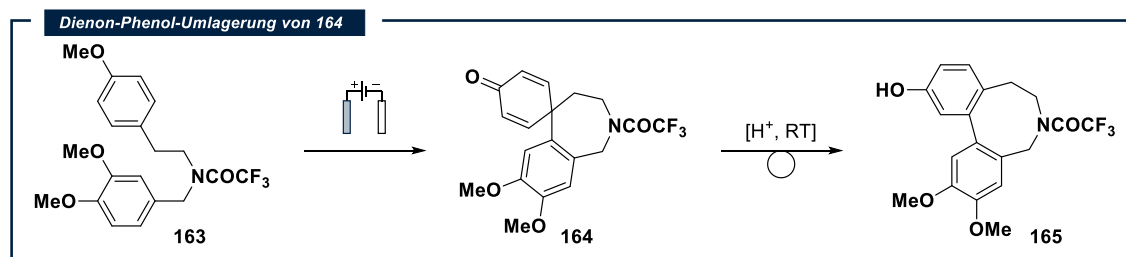


Schema 30: Optimierte Parameter der anodischen Cyclisierung von **135** zu **151** mittels einer Batch-Elektrolyse.^[215] Durchgeführt durch [REDACTED].

Nachdem die Optimierung des elektrochemischen Schlüsselschrittes in einer Batch-Elektrolyse erfolgreich realisiert werden konnte, sollte zudem eine Fluss-Elektrolyse für die kontinuierliche Darstellung des gewünschten Spirodienons **151** untersucht werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden im folgenden Kapitel behandelt.

3.3.2.2 Optimierung des elektrochemischen Schlüsselschrittes in einer Fluss-Elektrolyse

Durch das steigende Interesse an elektrochemischen Reaktionen, haben in den vergangenen Jahren besonders Elektrolysen in Flusszellen immer stärker an Bedeutung gewonnen.^[55-56, 252-254] Hierdurch gelingt eine einfache und sichere Skalierung von elektrochemischen Prozessen durch kontinuierlichen Zufluss des Reaktionsmediums, was zusätzlich einige Vorteile gegenüber Batch-Elektrolysen mitbringt. So kann die effiziente Durchmischung, der Wärmetransport sowie ein steigendes Volumen-zu-Oberflächen-Verhältnis ein erhebliches Problem in der Skalierung von Batch-Elektrolysen darstellen. Der Transfer in eine Flusselektrolyse kann dabei helfen diese Herausforderungen zu lösen, wobei eine Verringerung der Leitsalzmenge durch geringe Elektrodenabstände sowie die Unterdrückung von ungewünschten Nebenreaktionen durch kontinuierliche Abfuhr von gebildetem Produkt weitere Vorteile sind.^[255] Im vorliegenden Fall der anodischen Cyclisierung von Norbelladin-Derivaten zu Spirodienonen, bietet die Übertragung der Batch-Elektrolyse in einen entsprechenden flusschemischen Aufbau einen besonderen Vorteil, denn das erhaltene Spirodienon-Motiv unterläuft bereits bei Raumtemperatur eine säurekatalysierte Dienon-Phenol-Umlagerung (siehe Schema 31).^[256] Da dieses Phänomen in Voruntersuchungen am Martidin-Vorläufer **164** beobachtet werden konnte, muss die Reaktionslösung nach erfolgter Elektrolyse zügig neutralisiert werden. Dies lässt sich im Falle einer Fluss-Elektrolyse durch Einleiten der Elektrolyselösung in ein Gemisch aus EtOAc und wässriger NaHCO₃-Lösung elegant lösen. Dementsprechend sollte durch [REDACTED] anhand des zuvor optimierten Prozesses demonstriert werden, dass sich elektrochemische Prozesse auch anhand komplexerer Moleküle auf einen flusschemischen Aufbau übertragen lassen.



Schema 31: Optimierte Parameter der anodischen Cyclisierung von **135** zu **151** mittels einer Batch-Elektrolyse.^[215] Durchgeführt durch [REDACTED].

Tabelle 6: Untersuchung unterschiedlicher Elektrodenkombinationen und Elektrolytsysteme für die Elektrolyse von **135** in Flusszellen.^[215] Durchgeführt durch [REDACTED].

Reaktionsbedingungen				
Eintrag	Anode	Kathode	% 151 ^{a)}	% 135 ^{a)}
1	GC	Pt	-	100
2	C _{gr}	Pt	54	19
3	Pt	Pt	57	18
4	BDD	Pt	56	29
5	BDD	Edelstahl	38	43

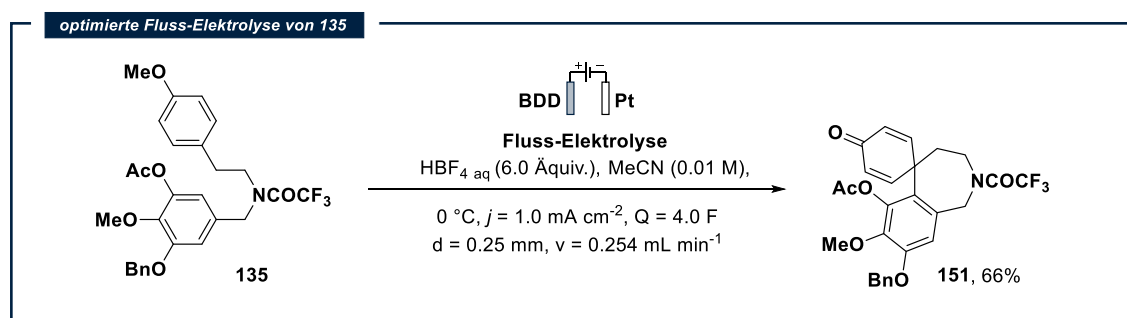
a) Quantifizierung mittels ¹⁹F-NMR Spektroskopie mit 2,2,2-Trifluoracetophenon als internem NMR-Standard

Analog zur Optimierung der Batch-Elektrolyse wurde auch in diesem Fall zunächst die Kombination unterschiedlicher Elektrodenmaterialien untersucht, um optimale Startbedingungen für das geplante DoE zu identifizieren. Dabei orientierten sich die restlichen Reaktionsparameter an den Bedingungen von Lipp et al. sowie den zuvor optimierten Bedingungen.^[185] Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Glaskohlenstoff stellte sich hierbei als ungeeignetes Elektrodenmaterial für die Elektrolyse in der Flusszelle heraus, da keinerlei Umsatz zu beobachten war. Für die restlichen, getesteten Anodenmaterialien BDD, Graphit und Platin konnten allerdings keine signifikanten Unterschiede die Ausbeute betreffend beobachtet werden. Dennoch fiel die Wahl auf BDD als Anodenmaterial, da in diesem Experiment das meiste Edukt zurückgewonnen werden konnte. Als Kathodenmaterial war Platin gegenüber Edelstahl deutlich überlegen.

Tabelle 7: Minimal- und Maximalwerte der untersuchten Reaktionsparameter als Grenzen für den Design-of-Experiment Ansatz zur Optimierung.^[215] Durchgeführt durch [REDACTED].

Parameter	Einheit	Minimalwert	Maximalwert
Temperatur, <i>T</i>	°C	-20	0
Stromdichte, <i>j</i>	mA cm ⁻²	1	3
Ladungsmenge, <i>Q</i>	F	2	4
Konzentration an 135 , <i>c</i> (135)	Mol L ⁻¹	0.01	0.03
Äquivalente an HBF ₄ (aq)	Äquiv.	2	6
Spacerdicke, <i>d</i>	mm	0.25	0.50
Volumenanteil Wasser, <i>σ</i>	Vol%	0	2

Die Optimierung der kontinuierlichen Parameter wurde erneut mittels eines *Design-of-Experiment* Ansatzes durchgeführt. Hierbei galt es sieben Parameter simultan zu optimieren, wobei insgesamt 17 Experimente mit unterschiedlichen Parameter-Kombinationen durchgeführt wurden. Zur Verbesserung der Genauigkeit der verwendeten Methode, wurden die 16 Eckpunkte, sowie der Sternpunkt jeweils doppelt durchgeführt. Die Minimal- und Maximalwerte der zu optimierenden Parameter sind in Tabelle 7 aufgeführt. Analog zur Optimierung der Batch-Elektrolyse wurden auch hier Reaktionstemperatur, Stromdichte, Ladungsmenge, Konzentration des Eduktes sowie die Äquivalente an $\text{HBF}_4(\text{aq})$ untersucht. Zusätzlich wurde noch die Spacerdicke, welche den Abstand zwischen Anode und Kathode definiert, sowie der Volumenanteil an Wasser untersucht.



Schema 32: Optimierte Parameter der anodischen Cyclisierung von **135** zu **151** mittels einer Fluss-Elektrolyse.^[215] Durchgeführt durch [REDACTED].

Wie bereits zuvor, soll auch an dieser Stelle keine detaillierte Diskussion der Optimierung erfolgen, sondern entsprechend auf die gemeinsame Veröffentlichung verwiesen werden.^[215] Die Auswertung der experimentell erhobenen Daten durch die verwendete Software ergab eine rechnerische Maximalausbeute von 82% bei $T = 0\text{ }^\circ\text{C}$, $j = 1.0 \text{ mA cm}^{-2}$, $Q = 4.0 \text{ F}$, $c(\mathbf{135}) = 0.01 \text{ M}$, 6.0 Äquiv. $\text{HBF}_4(\text{aq})$, $d = 0.25 \text{ mm}$ und einem zusätzlichen Wasseranteil von 0 Vol%. Um dieses Ergebnis zu verifizieren, wurde ein Experiment unter den optimierten Reaktionsbedingungen durchgeführt. Hierbei konnte das gewünschte Spirodienon **151** in 66% isolierter Ausbeute erhalten werden, wobei die erhaltene Ausbeute nicht mit dem berechneten Wert übereinstimmte. Hierbei ist aber anzumerken, dass die berechnete Maximalausbeute lediglich eine mathematische Annäherung ist, die auf den experimentell erhobenen Daten basiert, welche der verwendeten Software zugespielt wurden. Für ein besseres Ergebnis wären an dieser Stelle ein genauerer Datensatz notwendig, welcher neben den untersuchten Eckpunkten auch noch mehrere Sternpunkte beinhalten sollte. Da die experimentell erhaltene Ausbeute von 66% allerdings bereits eine Verbesserung von 10% bedeutete und für eine Verfeinerung des Datensatzes weitere Experimente notwendig wären, wurde dieses Vorhaben zunächst zurückgestellt.

3.3.3 Mechanistische Untersuchungen

Nachdem die anodische Cyclisierung erfolgreich als Batch- und Flusselektrolyse optimiert werden konnte, soll der zugrundeliegende Mechanismus an dieser Stelle näher untersucht werden. Hierfür wurden zunächst cyclovoltammetrische Messungen von **135** durch [REDACTED] durchgeführt (siehe Abbildung 7). Der Vergleich der zwei Messungen unter Standardbedingungen (schwarz) und neutralen Bedingungen (NBu_4BF_4 , grün) zeigt eine Verschiebung des Oxidationspeaks zu positiveren Potentialen bei pH-neutralen Bedingungen. Unter Verwendung von einer wasserfreien HBF_4 (blau) konnte der Oxidationspeak noch zu stärker negativ verschobenen Potentialen beobachtet werden. Folglich spielt der pH-Wert der Reaktionsmischung eine wichtige Rolle. Ein Kontrollexperiment unter wasserfreien Bedingungen, analog zur entsprechenden cyclovoltammetrischen Messung (durchgeführt durch [REDACTED]), ergab allerdings keine Produktbildung, was auf eine kritische Rolle des Wassergehalts hindeutet. Die Anwesenheit von Wasser erscheint essentiell für die Bildung des gewünschten Produktes zu sein. Anhand des ausgeprägten Oxidationspeaks bei Verwendung der wasserfreien HBF_4 -Lösung, kann geschlussfolgert werden, dass dieses nicht für den Elektronentransfer notwendig, sondern erst in einem Prozess nach erfolgter Elektrolyse relevant wird. In einem weiteren Kontrollexperiment ohne Stromfluss wurde zudem keine Produktbildung beobachtet, was unterstreicht, dass es sich um einen elektrochemischen Prozess handelt.

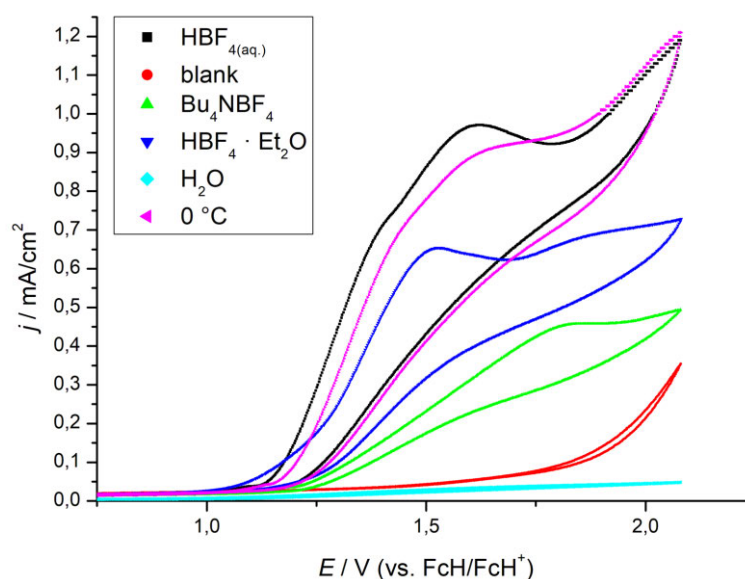
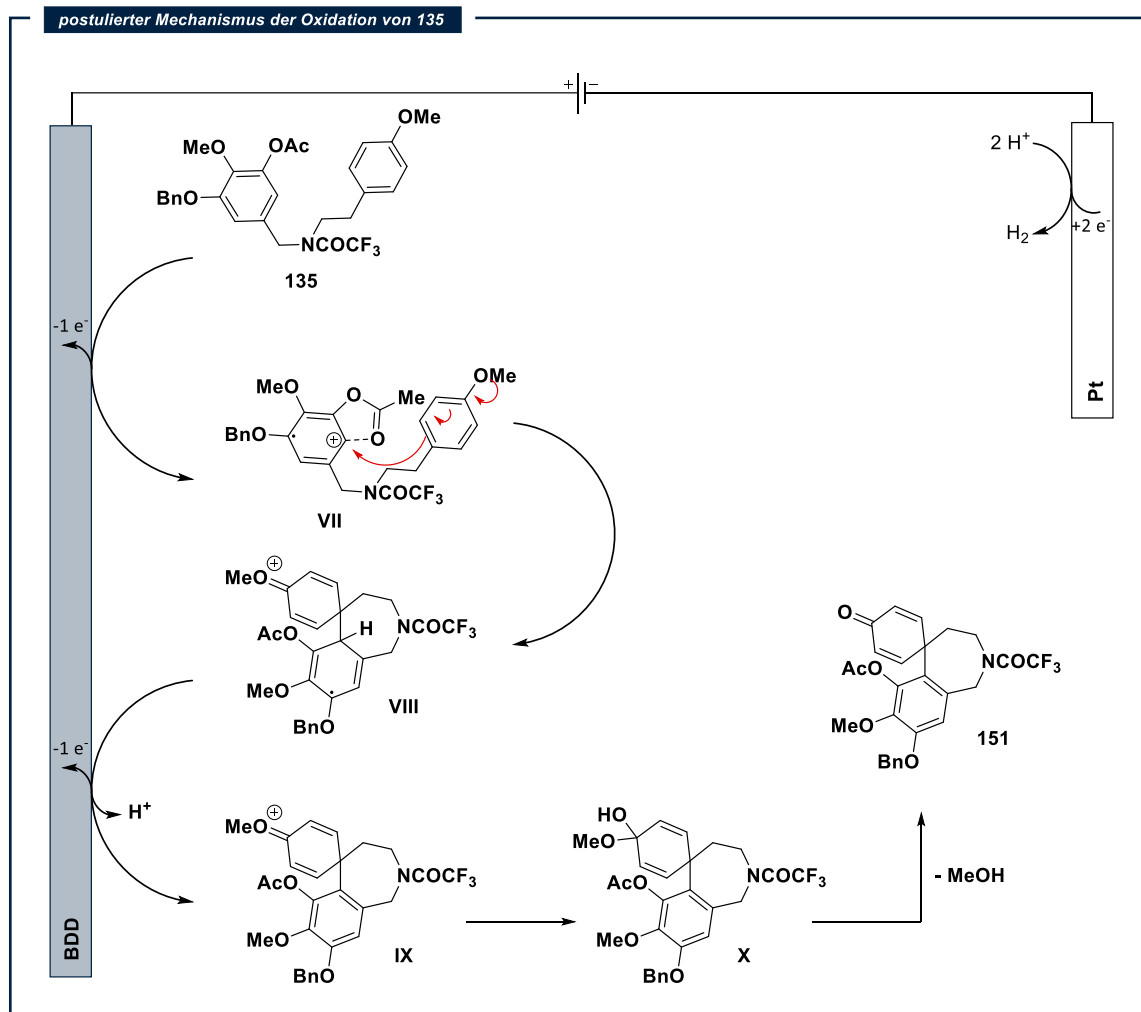


Abbildung 7: Cyclovoltammogramm von **135** in MeCN (10 mM) bei Raumtemperatur, mit 40 mM HBF_4 (schwarz), 10 mM NBu_4BF_4 (grün), 40 mM $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (blau) oder bei 0 °C (pink). Arbeitselektrode: BDD-Tip-Elektrode ($\varnothing = 2$ mm), Gegenelektrode: Glaskohlenstoff, Referenzelektrode: Ag/AgCl in ges. LiCl in Ethanol, Messgeschwindigkeit: 25 mV s⁻¹. Potentiale gegen FcH/FcH⁺ referenziert. Aufgenommen von [REDACTED]^[215]

Anhand der Erkenntnisse aus diesen Studien, lässt sich nachfolgender Reaktionsmechanismus postulieren (Siehe Schema 33). Dieser beginnt mit der anodischen Oxidation des elektronenreicheren Molekülfragments, um das Radikalkation **VII** zu bilden. Unter C–C-Bindungknüpfung und Deprotonierung wird das Intermediat **VIII** gebildet. Ein zweiter Elektronentransferschritt führt zu Kation **IX**, welches unter nukleophiler Addition von Wasser und anschließender Deprotonierung Intermediat **X** liefert. Durch nachfolgende Eliminierung von Methanol wird das gewünschte Produkt **151** erhalten.



Schema 33: Postulierter Mechanismus der anodischen Cyclisierung von Norbelladin-Derivat **135**, basierend auf cyclovoltammetrischen Messungen und Kontrollexperimenten.

Nachdem nun auch ein möglicher Reaktionsmechanismus diskutiert wurde, sollten nun im nächsten Schritt die verbleibenden Reaktionsschritte zur Darstellung von Galantamin durchgeführt werden. Hierfür war zunächst die chemoselektive Deblockierung der *O*-Acetylgruppe notwendig um den B-Ring des Galantamins aufzubauen. Die Ergebnisse zu dieser Untersuchung sind im folgenden Kapitel aufgeführt.

3.3.4 Studien zur selektiven Deblockierung der *O*-Acetylgruppe

Dieses Kapitel befasst sich mit der selektiven Deblockierung der *O*-Acetylgruppe im 3',4',5'-trioxygenierten Ringsystem, welches zur Ausbildung des B-Rings in der Galantamin-Struktur führt. Aufgrund der fehlenden Orthogonalität der beiden Acyl-Schutzgruppen, musste eine selektive Methode gefunden werden, welche die Deblockierung der *O*-Acetylgruppe ermöglicht, ohne dabei die *N*-Trifluoracetylgruppe zu spalten, da es andernfalls zu einer konkurrierenden 1,4-Addition des Stickstoffs an das Michael-System der Dienon-Einheit kommt. Im Rahmen der Kooperation wurden auch einige Deblockierungsversuche durch [REDACTED] durchgeführt, welche an dieser Stelle allerdings nicht in Gänze betrachtet werden, sondern nur die Ergebnisse, welche im Rahmen dieser Doktorarbeit erhalten wurden. Lediglich ausgewählte Beispiele werden zur Vollständigkeit hier erwähnt und entsprechend markiert. Für einen umfassenderen Überblick über alle im Rahmen dieses Projektes untersuchten Methoden wird erneut auf die gemeinsame Publikation verwiesen.^[215]

Nachdem die besten Ergebnisse für die anodische Cyclisierung mit Norbelladin-Derivat **135** erhalten wurden, welches neben der *N*-Trifluoracetylgruppe zusätzlich eine *O*-Acetylgruppe aufwies, ergab sich aus dieser-Schutzgruppenkombination eine neue Herausforderung. Da sich die Methoden zur Spaltung dieser Schutzgruppen sehr ähneln und sich nach erfolgter Deacylierung umgehend eine intramolekulare Michael-Addition an das Dienon-System anschließt, ist eine selektive Deblockierung der *O*-Acetylgruppe vor der *N*-Trifluoracetylgruppe unumgänglich. Anderenfalls führt die Michael-Addition des Stickstoffes zur Ausbildung der Crinan-Struktur (**167** bzw. **168**), welche sich nicht weiter zu Galantamin umsetzen lässt. Aufgrund der beobachteten Dienon-Phenol-Umlagerung, sollte zudem auf saure Reaktionsbedingungen bei der Deblockierung verzichtet werden.

Zu Beginn der Untersuchung, wurden durch [REDACTED] einige klassische Methoden zur Deacetylierung erprobt. Diverse Kombinationen von Basen, sowohl in MeOH aber auch in THF begünstigten hierbei die Spaltung des Trifluoracetamids, was zu den ungewünschten Nebenprodukten **167** und **168** führte.^[215] Exemplarisch ist in Tabelle 8, Eintrag 1 NaHCO₃ in MeOH aufgeführt, welches lediglich zur Bildung von **167** führte. In keinem Fall konnte die Bildung von **166** beobachtet werden.

In einer Veröffentlichung von Yanada et al. wurde eine milde Methode zur Deacylierung von Alkoholen und Lactamen unter Verwendung von elementarem Samarium und elementarem Iod in Methanol berichtet.^[257] Erfreulicherweise konnte durch Anwendung dieser Methode das gewünschte, *O*-Deacetylierte Produkt **166** neben **168** in signifikanter Menge erhalten werden (Tabelle 8, Eintrag 2). Mechanistisch wird die Oxidation von Samarium zu einer Sm(III)-Spezies vorgeschlagen, welche dann als Lewis-Säure an die Carbonylgruppe des Esters koordiniert und so die Solvolyse begünstigt. Kontrollexperimente haben gezeigt, dass die aktive Spezies SmI_n(OMe)_{3-n} sein muss, da der Einsatz von SmI₃ die Reaktionszeit stark verlängerte, aber dennoch die gleiche Ausbeute lieferte.^[257] Da einige Isotope des Samariums allerdings radioaktiv sind, wurde diese Methode nicht favorisiert. Dennoch zeigte dieses erfolgreiche Experiment, dass die Aktivierung der *O*-Acetylgruppe durch Salze von Seltenen Erden erfolgen kann. Daher wurden durch [REDACTED] weitere Untersuchungen zur Anwendung diverser Lanthanoid-Triflate angestellt, wobei La(OTf)₃ als einziges dreiwertiges Salz die Deacylierung katalysierte (Tabelle 8, Eintrag 3), während bspw. Ce(OTf)₃ und CeCl₃ keinen Umsatz erzielten. Wie bereits beim Einsatz von Samarium und Iod, wurde auch in diesem Fall neben dem gewünschten Produkt **166** das Nebenprodukt **168** erhalten.

Obwohl in den zuvor beschriebenen Experimenten die gewünschte Transformation erzielt werden konnte, ist der Einsatz von Seltenen Erden aufgrund ihrer Gewinnung und der damit einhergehenden Umwelteinflüsse, problematisch, weshalb im Rahmen dieser Arbeit weitere Methoden zur selektiven Deblockierung der *O*-Acetylgruppe angestellt wurden.

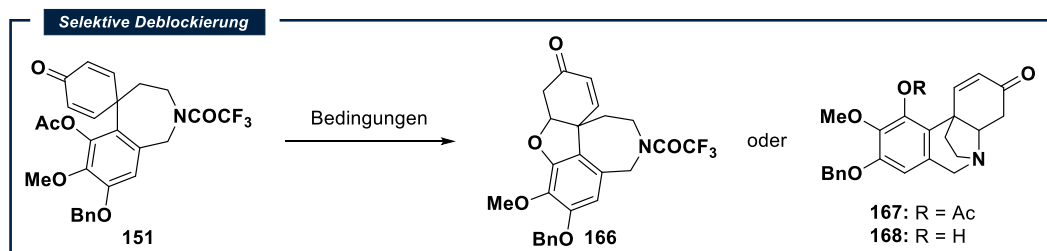
In Anlehnung an die gescheiterten Experimente mit anorganischen Basen in Methanol, wurde mit NH_4OAc in wässrigem Methanol und Zemplén-analogen Bedingungen weitere basische Bedingungen getestet, wobei im Falle von NH_4OAc ein Gemisch aus **151**, **167** und **168** erhalten wurde, während katalytische Mengen NaOMe in MeOH gar keinen Umsatz lieferte. Wie  zeigen konnte, führten stöchiometrische Mengen an NaOMe ausschließlich zu **168**. Da die basische Solvolyse in keinem Fall zur selektiven *O*-Acetyl-Deblockierung führte, wurde dieses Konzept verworfen.

Inspiziert durch die vielversprechenden Ergebnisse mit den Salzen unterschiedlicher Seltener Erden, welche als Lewisäuren die Carbonylfunktion der Acetylgruppe aktivieren, sollte dieser Ansatz weiterverfolgt werden. Um Alternativen zu den Salzen der Seltenen Erden zu finden, wurden weitere Möglichkeiten zur Aktivierung der Carbonylgruppe evaluiert. Eine Publikation von Das et al. aus dem Jahr 2003 beschreibt eine selektive Methode zur Deacetylierung von aromatischen Acetaten in Gegenwart von aliphatischen Essigsäureestern mit Iod oder Amberlyst-15 als Katalysator für die Solvolyse durch Methanol.^[258] Dabei werden nicht nur aliphatische Essigsäureester toleriert, sondern auch Acetanilide bleiben erhalten, während die aromatischen Acetate zum entsprechenden Phenol umgesetzt wurden. Obwohl die Autoren keine Aussagen zu einem möglichen Reaktionsmechanismus treffen, legt eine Publikation der Zhang-Gruppe nahe, dass Iod durch Koordination an den Carbonylsauerstoff zur Aktivierung der Carbonylgruppe beiträgt.^[259] Leider führte diese Methode weder zur Spaltung der *O*-Acetyl- noch der *N*-Trifluoracetylgruppe. Auch der Versuch, durch Trimethylsilylchlorid und Methanol eine Umesterung der Acetylgruppe zu erreichen, blieb ohne Erfolg, weshalb lediglich das Edukt **151** zurückgewonnen werden konnte. Auch der Zusatz von 1 N Salzsäure zu einer methanolischen Lösung von **151** erzielte keinen Umsatz, wobei überraschenderweise auch keine Umlagerung des Dienons zu einem Achtring analog **165** beobachtet war.

Da auch unterschiedlichste, literaturbekannte Methoden zur Deblockierung von phenolischen Acetyl-Schutzgruppen, welche auf der Aktivierung der Carbonylgruppe beruhen, nicht zur gewünschten Bildung von **151** führte, wurde auch dieser Ansatz verworfen und alternative Methoden erwogen.

In der Literatur finden sich einige reduktive Methoden zur Abspaltung von Acylschutzgruppen, die NaBH_4 oder sogar LiAlH_4 zur Reduktion nutzen.^[260-263] Diese Methoden setzen allerdings voraus, dass keine weiteren funktionellen Gruppen des ausgewählten Substrates reduziert werden können, sodass ungewünschte Nebenreaktionen auftreten können. Im Falle von **151** können neben der *O*-Acetylgruppe auch die *N*-Trifluoracetylgruppe sowie die Ketogruppe des Dienon-Systems reduziert werden, wobei sich Letztere im Anschluss wieder oxidieren ließe. Daher sollte zunächst mit DIBAL-H in Toluol bei -78°C ein mildes Reduktionsmittel eingesetzt werden, um lediglich die Acetylgruppe zu reduzieren, während das Trifluoracetamid, trotz des elektronenziehenden Charakters der CF_3 -Gruppe, unberührt bleibt. Wie aus Tabelle 8, Eintrag 11 ersichtlich ist, verlief die Reaktion zunächst ohne vollständigen Umsatz. Dennoch kann hauptsächlich das m/z -Verhältnis 422 beobachtet werden, was auf eine reduzierte Form von **167** hinweist, was angesichts der reduzierbaren Carbonylgruppe des Dienons auch durchaus nachvollziehbar wäre. Zusätzlich kann mittels LCMS-Analyse auch ein Signal mit $m/z = 394$ beobachtet werden. Allerdings lässt sich zu diesem m/z -Verhältnis keine mechanistisch nachvollziehbare Struktur zuordnen. Der Wechsel von DIBAL-H zum sterisch anspruchsvollem *L*-Selektid ($\text{LiBH}(\text{secBu})_3$) führte bereits nach einer

Tabelle 8: Untersuchungen zur selektiven Deblockierung der *O*-Acetylgruppe von **151**. Alle Reaktionen wurden mittels LCMS verfolgt. Die jeweils detektierten Spezies sind mit "X" markiert.



Eintrag	Bedingungen	151	166	167	168
1 ^a	NaHCO ₃ (aq) (7 Äquiv.), MeOH, 0–60 °C, 6h			X	
2 ^a	Sm, I ₂ , MeOH, RT–60 °C, 3 d		X		X
3 ^a	La(OTf) ₃ (1 Äquiv.), MeOH, RT–60 °C, 4d		X		X
4	CeCl ₃ (1 Äquiv.), MeOH, 2 h	X			
5	NH ₄ OAc (8 Äquiv.), MeOH/H ₂ O (4:1), 7d	X		X	X
6	NaOMe (kat.), MeOH, 2 h	X			
7	I ₂ (0.4 Äquiv.), MeCN, 5d	X			
8	Amberlyst-15 (2 %), MeOH	X			
9	TMSCl (3 Äquiv.), EtOH, 5d	X			
10	HCl (1 Äquiv.), EtOH, 0 °C	X			
11	DIBAL-H, Toluol, -78 °C, 41 h	X		167 + 2H und Peak mit <i>m/z</i> = 394	
12	L-Selektrid, THF, -83 °C, 2h			167 + 2H und Peak mit <i>m/z</i> = 394	
13	Acetonoxim (0.5 Äquiv.), Phosphat-Puffer (pH 7.6), THF (1:2), RT–50 °C, 48 h	X			
14	<i>N</i> -Methyl-2-dimethylaminoacetohydroxamsäure (0.5 Äquiv.), Phosphatpuffer (pH 7.6), THF (1:1), RT–50 °C	X			
15	(H ₂ N) ₂ CNH·HCl (8 Äquiv.), MeCN/H ₂ O (9:1), 80 °C, 24h	X			
16	TMG (4 Äquiv.), MeCN, 50 °C, 7 d		X		X
17	TMG (4 Äquiv.), MeCN, 50 °C, 98 h		27%		X
18	TMG (4–8 Äquiv.), MeCN, 50 °C, 96 h		35%		
19	TMG (80 Äquiv.), MeCN, 50 °C, 48 h		X		x
20	TMG (8 Äquiv.), CeCl ₃ (0.23 Äquiv.) MeCN, 50 - 80°C, 72 h		X		X
21	TMG (8 Äquiv.), CeCl ₃ (0.25 Äquiv.) MeCN, 80 °C, 47 h		34%		
22	TMG (8 Äquiv.), MgBr ₂ ·Et ₂ O (0.25 Äquiv.), MeCN, 80 °C, 36 h				X
23	TMG (8 Äquiv.), CeCl ₃ (1 Äquiv.), MeCN, 80 °C, 63.5 h		49%		
24	DBN (8 Äquiv.), MeCN, 50 °C, 4h		79%		

a) Ergebnisse von [REDACTED]. TMG: 1,1,3,3-Tetramethylguanidin

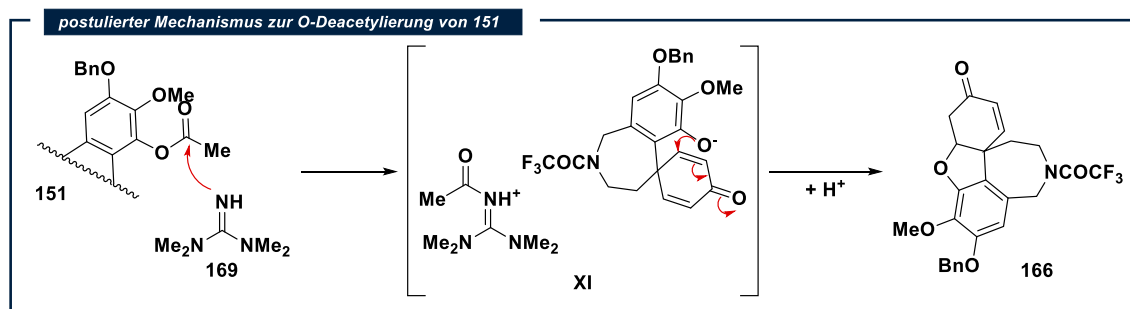
Stunde zu einem vollständigen Umsatz, doch auch in diesem Falls wurden die gleichen Reaktionsprodukte beobachtet, weshalb auch der reduktive Ansatz zur Deblockierung verworfen wurde.

Eine etwas ungewöhnliche Methode zur Deacylierung von Phenolen wurde bereits 1989 durch die Ono-Gruppe beschrieben.^[264] Diese berichten über eine selektive Deacetylierung von aromatischen Essigsäureestern bei pH-neutralen Bedingungen unter Verwendung einer Hydroxamsäure. Die von Glycin abgeleitete *N*-Methyl-2-dimethylaminoacetohydroxamsäure konnte hierbei erfolgreich als Nukleophil eingesetzt werden, um die selektive Deblockierung von Phenolacetaten neben aliphatischen Essigsäureestern und Trifluoracetamiden zu realisieren. Besonders letzteres Substrat war vielversprechend für eine erfolgreiche Deblockierung des Spirodienons **151** im vorliegenden Problem. Da sich in der Vergangenheit auch Acetonoxim als nützliches Reagenz für die Transacylierung herausgestellt hat^[265] und zudem eine strukturelle Ähnlichkeit zu Hydroxamsäuren aufweist, wurde dieses ebenfalls unter den gleichen Reaktionsbedingungen als Alternative getestet. Allerdings konnte auch nach über 48 h Reaktionszeit weder mit Acetonoxim, noch mit der Hydroxamsäure eine signifikante Deblockierung beobachtet werden. Im Falle der Hydroxamsäure zeigte sich allerdings, dass ein Wechsel des Lösungsmittels von THF/Phosphat-Puffer zu Ethanol eine Steigerung der Reaktivität bewirkte. Dies hatte jedoch eine Abspaltung der *N*-Trifluoracetylgruppe zur Folge. Nach Zugabe von 1.5 Äquivalenten der Hydroxamsäure und weiteren zwei Tagen Reaktionszeit wurde ein Gemisch aus **151**, **167** und **168** erhalten, weshalb von weiteren Untersuchungen in diese Richtung abgesehen wurde.

Sucht man in „Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis“ nach selektiven Methoden zur Deblockierung von *O*-Acetylphenolen, findet man Reaktionsbedingungen von Kunesch et al. welche Guanidin in Methanol bei 50 °C einsetzen um ein breites Spektrum an acetylierten Zuckern sowie Phenolacetaten selektiv zu deblockieren.^[266-267] Während mit Guanidin-Hydrochlorid in Methanol kein Erfolg erzielt werden konnte (Tabelle 8, Eintrag 15), lieferte ein analoges Protokoll von Oyama et al. mit 1,1,3,3-Tetramethylguanidin (**169**) in Acetonitril bereits ein vielversprechendes Ergebnis, da nach sieben Tagen bei 50 °C Reaktionstemperatur ausschließlich **166** und **168** zu beobachten waren (Tabelle 8, Eintrag 16).^[268]

Basierend auf dem postulierten Mechanismus von Oyama et al., ist in Schema 34 ein Vorschlag für den Mechanismus der *O*-Deacetylierung von **151** dargestellt. Hierbei erfolgt zunächst der nukleophile Angriff des Imin-Stickstoffes an der Carbonylgruppe des Esters, was zur Spaltung der C–O-Bindung führt. Anhand von NMR-spektroskopischen Daten postulieren Oyama et al. ein intermediäres Salz **XI** auftritt. Im Falle von **151**, durchläuft dieses anschließend eine Oxa-Michael-Addition abläuft um das gewünschte Produkt **166** zu bilden. Die Autoren beschreiben den Mechanismus zusätzlich als Katalysezyklus, da unter Anwesenheit von zwei Äquivalenten Wasser **169** aus der acetylierten Spezies regeneriert werden kann, wodurch sich dieses in katalytischen Mengen einsetzen lässt.^[268] Aufgrund der hohen Basizität von **169** würde der Zusatz von Wasser zu Hydroxydionen und damit zur bevorzugten Spaltung des Trifluoracetamids führen. Daher werden alle Reaktionen in trockenem Acetonitril durchgeführt.

Von diesem Ergebnis motiviert, wurden weitere Untersuchungen zur Optimierung der Reaktionsbedingungen durchgeführt. Hierzu sollte zunächst die Reaktionszeit genauer kontrolliert und verkürzt werden. Durch eine Wiederholung des Eintrags 16 im 40 mg Maßstab und unter exakter Kontrolle des Reaktionsfortschrittes, konnte nach 98 Stunden das gewünschte Produkt **166** in 27% Ausbeute isoliert werden. Zusätzlich war aber auch die Bildung von **168** zu beobachten. Anhand dieses Ergebnisses konnte bestätigt werden, dass der Einsatz von 1,1,3,3-Tetramethylguanidin tatsächlich zur

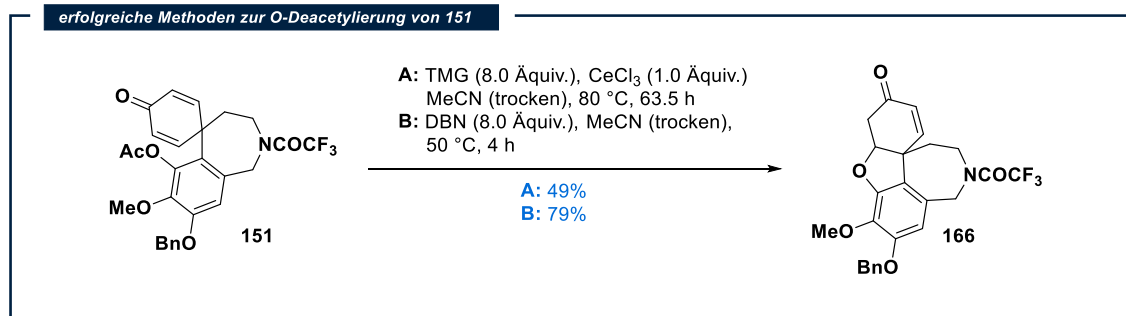


Schema 34: Postulierter Mechanismus zur O-Deacetylierung von **151** unter Verwendung von 1,1,3,3-Tetraethylguanidin nach Oyama et al.^[268]

Dieses Experiment wurde anschließend erneut durchgeführt, wobei nach 48 Stunden Reaktionszeit weitere vier Äquivalente Tetramethylguanidin zugegeben wurden, mit dem Ziel die Reaktionszeit zu verringern. Voller Umsatz wurde allerdings wieder erst nach 96 Stunden erreicht, doch konnte die Ausbeute an **166** auf 35% gesteigert werden. Obwohl diese Steigerung der Tetramethylguanidin-Menge eine Erhöhung der Ausbeute zur Folge hatte, konnte in einem Experiment mit reinem Tetramethylguanidin fast ausschließlich **168** und lediglich Spuren von **166** beobachtet werden. Daher wurden für weitere Untersuchungen acht Äquivalente an **169** eingesetzt.

Analog zu den anfänglichen Experimenten mit Lewis-Säuren der Seltenen Erden wurde der Einfluss von CeCl_3 auf die Deblockierung untersucht. Hierbei wurde vermutet, dass CeCl_3 als Lewis-Säure an die Acetylgruppe koordiniert und hierdurch den Ester für einen nukleophilen Angriff von **169** aktiviert. Auf diese Weise sollte sowohl die Reaktionszeit verkürzt, sowie die Ausbeute gesteigert werden. Nachdem ein entsprechender Ansatz nach 24 Stunden wenig Umsatz aufwies, wurde die Reaktionstemperatur von 50 auf 70 °C erhöht, was nach weiteren 24 Stunden zu beinahe vollständigem Umsatz führte. Anschließend wurde die Reaktionstemperatur ein weiteres Mal auf 80 °C erhöht, woraufhin nach nun insgesamt 72 Stunden ein voller Umsatz erreicht werden konnte. Da dies bereits eine Verringerung der Reaktionszeit um 24 Stunden bedeutete, wurde ein analoges Experiment mit einer Reaktionstemperatur von 80 °C durchgeführt (Tabelle 8, Eintrag 21). Auf diese Weise konnte das gewünschte Produkt **166** nach 47 Stunden in 35%iger Ausbeute erhalten werden. Ein vergleichbares Experiment ohne Certrichlorid lieferte bei deutlich längerer Reaktionszeit lediglich 15% **166**. Es lässt sich also schlussfolgern, dass die Kombination aus Lewis-Säure und erhöhter Reaktionstemperatur zu einer deutlichen Verringerung der Reaktionszeit, bei gleicher Ausbeute führte. Durch die Zugabe von $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ anstatt CeCl_3 konnte sogar in nur 36 Stunden voller Umsatz von **151** erreicht werden. Allerdings wurden hierbei nur Spuren von **166** und stattdessen hauptsächlich **168** erhalten.

Letztendlich lieferten acht Äquivalente 1,1,3,3-Tetramethylguanidin und ein Äquivalent CeCl_3 in trockenem Acetonitril bei 80 °C nach einer etwas verlängerten Reaktionszeit von 63.5 Stunden das gewünschte Produkt **166** in 49% Ausbeute. Dieses Ergebnis stellte zu dem Zeitpunkt das mit Abstand beste Ergebnis für die selektive Deacetylierung dar. Durch [REDACTED] wurden zeitgleich noch Experimente mit weiteren gängigen Stickstoffbasen durchgeführt. Hierbei wurden, aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit, Amidinbasen DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) und DBN (1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en) getestet, welche als nicht-nukleophile Basen zudem auch nicht in Konkurrenz zur gewünschten Oxa-Michael-Addition treten. Während DBU kaum Umsatz lieferte, konnte mit DBN das gewünschte Produkt **166** ohne Lewis-Säure bei 50 °C und in nur vier Stunden Reaktionszeit mit einer Ausbeute von 86% erhalten werden.^[215] Die Reaktionsbedingungen konnten im Rahmen dieser Arbeit mit minimal geringerer Ausbeute von 79% reproduziert werden.



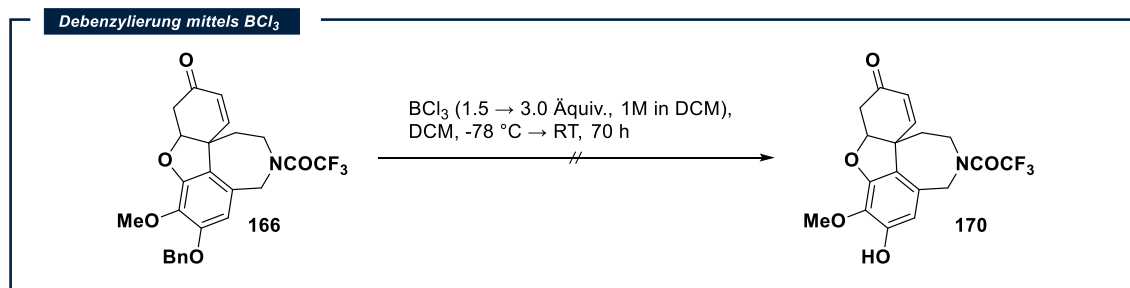
Schema 35: Erfolgreich durchgeführte Methoden zur selektiven Deblockierung der der Acetyl-geschützten, phenolischen Hydroxygruppe. TMG: 1,1,3,3-Tetramethylguanidin. DBN: 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en.

Nachdem die beiden kritischen Reaktionsschritte, die elektrochemische Cyclisierung von **135** sowie die selektive Deacetylierung von **151** erfolgreich realisiert werden konnten, müssen nun im Anschluss lediglich die finalen Reaktionsschritte hin zu einer formalen Totalsynthese durchgeführt werden. Im nachfolgenden Kapitel werden diese abschließenden Reaktionsschritte diskutiert.

3.3.5 Finalisierung der formalen Totalsynthese

Für den abschließenden Zugang zu Galantamin sind, ausgehend von **166**, noch insgesamt sechs Reaktionsschritte notwendig. Darunter eine Reaktionssequenz zur Deoxygenierung von **166**, sowie der Wechsel von einer *N*-Trifluoracetyl- zu einer *N*-Methylgruppe und die abschließende stereoselektive Carbonylreduktion. Da die Synthese von (±)-Narwedine, ausgehend von **86** bereits erfolgreich von Node et al. gezeigt und dieses durch dynamische Racematspaltung in (–)-Narwedine überführt werden konnte, ist an dieser Stelle lediglich die Überführung von **166** in **86** für eine formale Totalsynthese von (–)-Galantamin notwendig.^[191, 214]

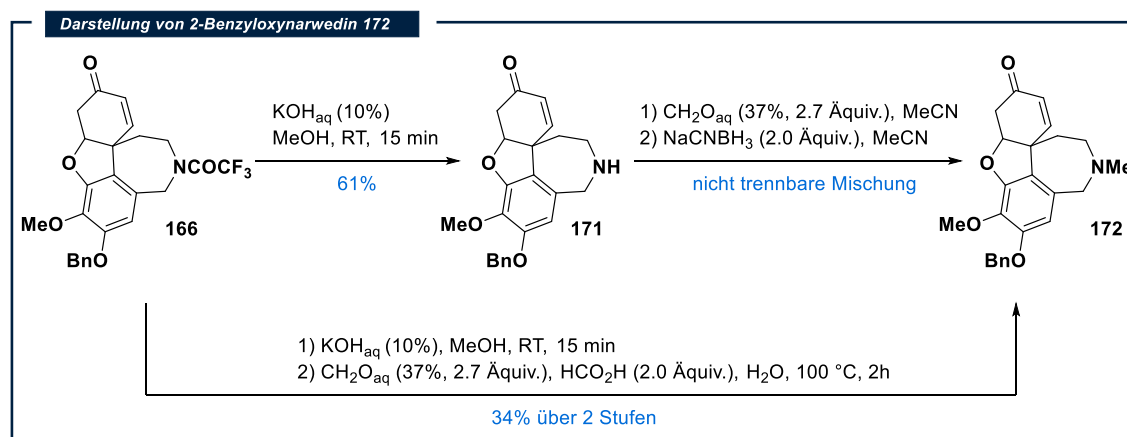
Um die zusätzliche Benzyloxygruppe in 2-Position zu entfernen, war es zunächst notwendig, den Benzylether zu spalten um anschließend die phenolische Hydroxygruppe in ein Triflat zu überführen, welche als bessere Abgangsgruppe mittels Transfer-Hydrierung entfernt werden kann. Üblicherweise lassen sich Benzylether per katalytischer Hydrierung effektiv entfernen, was bei anspruchsvollen Derivaten, wie **166**, aber häufig zu ungewünschten Nebenreaktionen führen kann. Da die Doppelbindung des Enon-Fragments in **166** ebenfalls hydriert werden kann, musste in diesem Fall eine alternative Methode genutzt werden. Angelehnt an die Arbeiten von Node et al.^[190-191] wurde daher Bortrichlorid (1.5 Äquiv.) in Dichlormethan für die Debenzylierung gewählt. Allerdings konnte nach 48 h bei -78 °C, trotz Zugabe von weiteren 1.5 Äquivalenten BCl₃ nach 24 h, kaum Umsatz beobachtet werden. Selbst die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur brachte nach knapp 22 Stunden keinen weiteren Reaktionsfortschritt, weshalb die Reaktion abgebrochen und der Fokus auf den Wechsel des Stickstoffsubstituenten gelegt wurde.



Schema 36: Gescheiterter Versuch zur Debenzylierung von **166** mittels BCl₃ nach Node et al.^[190]

Nachdem die *O*-Acetylgruppe im vorherigen Reaktionsschritt selektiv entfernt werden konnte, bedarf es nun keiner besonders selektiven Methode zur Spaltung der *N*-Trifluoracetylgruppe. Typischerweise wird für die Deblockierung solcher Amaryllidaceae-Alkaloid-Vorläufer ein einfaches System aus 10%iger Kalilauge und Methanol verwendet, weshalb dieses System zunächst auch für die Deblockierung von **166** getestet wurde.^[256, 269] Auf diese Weise konnte das sekundäre Amin **171** bereits nach zehn Minuten Reaktionszeit und Reversed-Phase Flashchromatographie in 61%iger Ausbeute erhalten werden. Anschließend sollte das so erhaltene sekundäre Amin weiter funktionalisiert werden, wobei die Einführung einer *N*-Methylgruppe im Hinblick auf Galantamin am sinnvollsten erschien. Hierfür wurde **171** zunächst in MeCN mit fünf Äquivalenten wässriger Formalin-Lösung (37% in H₂O) umgesetzt und das entstandene Imin anschließend mit zwei Äquivalenten NaCNBH₃ reduziert. Neben dem gewünschten Produkt **172** als Hauptkomponente, konnten mittels LCMS-Analyse zusätzlich noch weitere Signale beobachtet werden, welche auf eine doppelte, drei- und vierfache Hydroxymethylierung von **171** schließen lassen. Leider war es nicht möglich, das Produkt aus dieser komplexen Mischung zu isolieren, weshalb eine neue Methode zur direkten Darstellung des *N*-methylierten Produktes erstrebenswert war. Da die Deacylierung von **166** eine vergleichsweise niedrige Ausbeute lieferte, sollte **171** ohne weitere

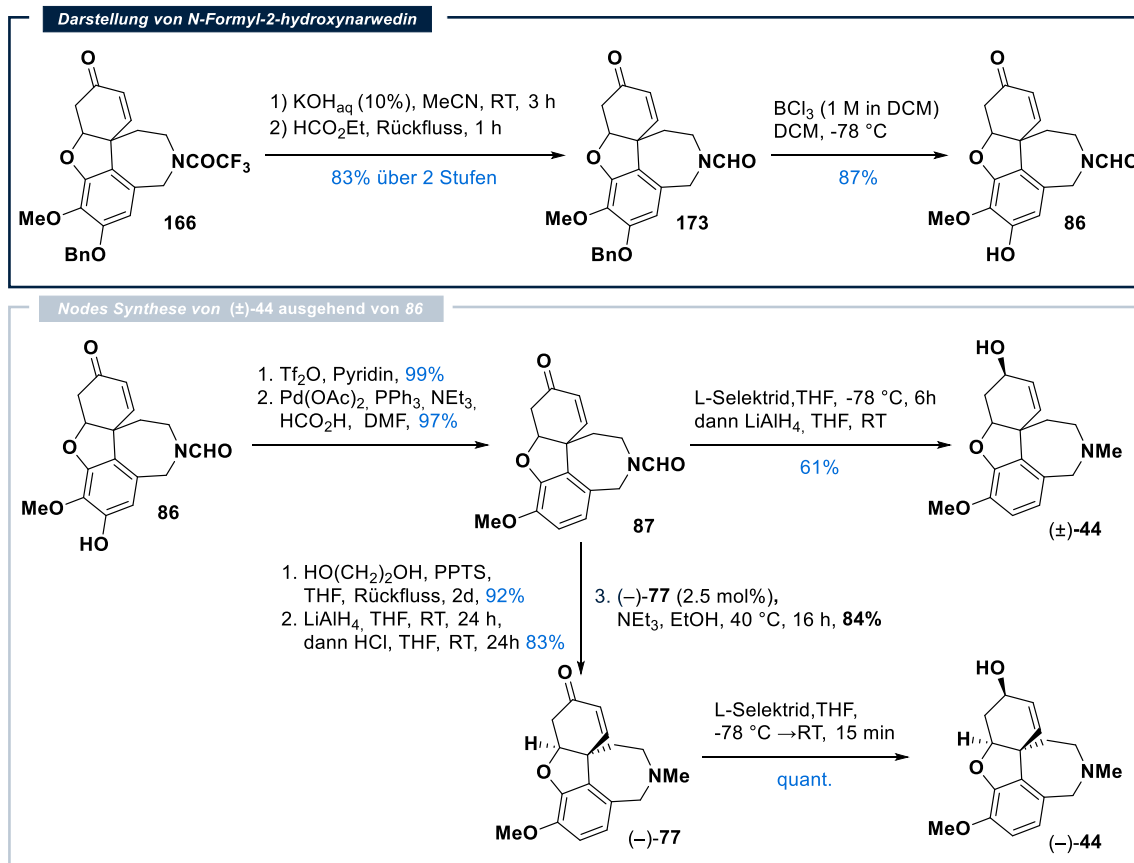
Reinigung umgesetzt werden, um so mögliche Schwierigkeiten während der chromatographischen Reinigung auszuschließen. Nachdem **171** auf die gleiche Weise dargestellt und lediglich durch Extraktion aufgearbeitet wurde, konnte das Rohprodukt in einer Eschweiler-Clarke Methylierung zu **172** umgesetzt werden. Auch in diesem Fall war einfach hydroxymethyliertes **171** zu beobachten, doch weitaus weniger als zuvor. Zusätzlich konnte auch ein Ameisensäure-Addukt des eingesetzten Eduktes beobachtet werden, welches vermutlich aus der Michael-Addition von Ameisensäure an das Enon-System von **171** resultiert. Nichtsdestotrotz konnte durch dieses zweistufige Verfahren das gewünschte, 2-Benzylloxynarwedine **172** in 34% Ausbeute über zwei Stufen erhalten werden.



Schema 37: Deblockierung der *N*-Trifluoracetylgruppe mit anschließender Methylierung des sekundären Amins.

Aufgrund der geringen Ausbeute und der vielen Nebenprodukte, erschien die direkte Methylierung von **171** als wenig zielführend, weshalb die Methylgruppe über einen zweistufigen Prozess eingeführt werden sollte. In der Galantamin-Synthese von Node et al., wird die verwendete *N*-Formylgruppe im letzten Schritt mittels LiAlH_4 zur entsprechenden Methylgruppe reduziert. Daher sollte **171** zunächst in das entsprechende Formamid überführt werden, wodurch zudem der Zugang zu einer formalen Totalsynthese eröffnet würde.

Wie bereits zuvor, wurde auch in diesem Fall auf eine Reinigung nach erfolgter Spaltung des Trifluoracetamids verzichtet und das Rohprodukt nach Extraktion direkt formyliert. Dazu wurde **166** erneut mit wässriger, 10%iger KOH-Lösung in Methanol umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt im Anschluss mit Ameisensäureethylester unter Rückfluss erhitzt. Allerdings konnte während des ersten Reaktionsschrittes beobachtet werden, dass sich das eingesetzte Edukt **166** nicht vollständig zu lösen schien, sondern als Harz am Kolben abgeschieden wurde. Dementsprechend konnte während der darauffolgenden Formylierungsreaktion nach vier Stunden noch erhebliche Mengen **166** neben dem gewünschten Formamid **173** beobachtet werden. Dies spricht dafür, dass **166** tatsächlich nur sehr begrenzt in Methanol löslich ist, wodurch sich auch die geringen Ausbeuten der zuvor beschriebenen Versuche erklären lassen. Um dennoch eine vollständige Formylierung zu erreichen, wurde der Ameisensäureethylester vollständig entfernt, das Rohgemisch in Acetonitril gelöst und anschließend erneut für 1.5 Stunden mit 10%iger Kalilauge gerührt, wobei ausschließlich das Trifluoracetamid gespalten wurde, während das Formamid intakt blieb. Die so erhaltene Produktmischung konnte nach Extraktion erneut mit Ameisensäureethylester umgesetzt werden.



Schema 38: Oben: Darstellung von N-Formyl-2-hydroxynarwedin (**86**) durch Abspaltung der N-Trifluoracetylgruppe in **166**, N-Formylierung des sekundären Amins und abschließender Debenzylierung von **173**. Unten: Literaturbekannte Darstellung von (±)-**44**, bzw. (-)-**44** ausgehend von **86** nach Node et al., bzw. Shieh und Carson (nicht selbst durchgeführt).^[190-191, 214]

Auf diese Weise konnte **173** in 54%iger Ausbeute über zwei Stufen erhalten werden. Da dieses Ergebnis bereits vielversprechender war als die Versuche zuvor, wurde die gleiche Reaktionssequenz mit MeCN als Lösungsmittel für den ersten Schritt wiederholt, was zu einer Steigerung der Ausbeute auf 83% über zwei Stufen führte. Dies bekräftigt die Vermutung, dass die schlechte Löslichkeit **166** in MeOH der limitierende Faktor war.

Abschließend war lediglich die Debenzylierung von **173** notwendig, um das literaturbekannte N-Formyl-2-hydroxynarwedin (**86**) zu erhalten. Hierfür wurde **173** mit 1.5 Äquivalenten Bortrichlorid in Dichlormethan bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ umgesetzt, wobei nach 16.5 h allerdings noch kein vollständiger Umsatz festgestellt werden konnte. Durch Zugabe von weiteren 1.5 Äquivalente BCl_3 konnte nach fünf zusätzlichen Stunden Reaktionszeit das debenzilierte Produkt **86** in einer Ausbeute von 87% erhalten werden. Das so erhaltene N-Formyl-2-hydroxynarwedin wurde bereits in der Vergangenheit erfolgreich zu (±)- wie auch (-)-Galantamin ((-)-**44**) umgesetzt, weshalb die hier beschriebene Synthese von **86** eine formale Totalsynthese von (-)-Galantamin darstellt.^{[190-191] [214]} Das Schlüsselintermediat **86** konnte in 15 linearen Stufen mit einer Gesamtausbeute von 15% ausgehend von Gallussäuremethylester dargestellt werden. Schlüsselschritt war hierbei eine anodische, Cyclisierung von unsymmetrisch substituierten, 3',4',5'-trioxygenierten Norbelladin-Derivaten. Um die Vielseitigkeit dieser Methodik zu demonstrieren, sollten in einem Folgeprojekt noch weitere Amaryllidaceae-Alkaloide des Crinin-Typs dargestellt werden. Daher befasst sich das nächste Kapitel mit der Synthese von (±)-Martidin, (±)-Crinin und (±)-Siculin.

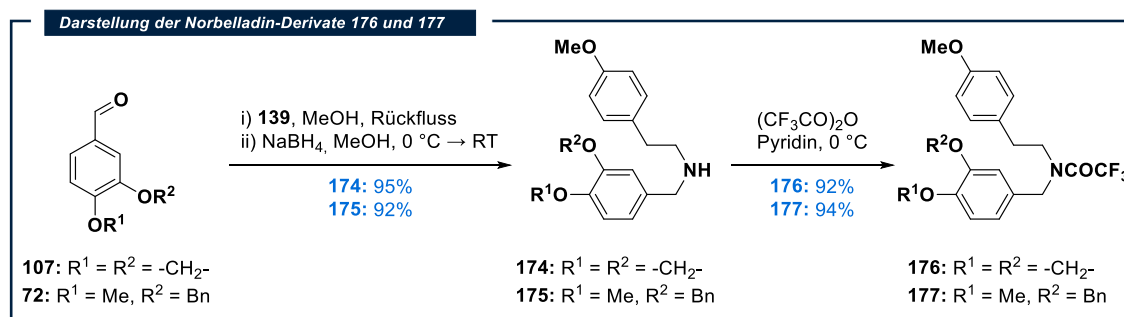
3.4 Übertragung der anodischen Cyclisierung auf die Totalsynthese von Alkaloiden des Crinin-Typs

Im Rahmen der zuvor beschriebenen formalen Totalsynthese erfolgte der Aufbau des D-Rings des ($\pm$)-Galantamins durch anodische Cyclisierung eines *N*-trifluoracetylierten Norbelladin-Derivates, welches zur Bildung eines 2,3,4,5-Tetrahydrobenzazepin-5-spirodienons als wichtiges Schlüsselintermediat führte. Durch Einsatz eines 3',4',5'-trioxygenierten Norbelladin-Derivates konnte eine *para-ortho'*-Kupplung realisiert werden, welche nach selektiver Deblockierung der *O*-Schutzgruppe zur Bildung des B-Rings des Galantamins führte. Wie bereits unter Kapitel 3.3.4 diskutiert wurde, führt die Abspaltung der *N*-Trifluoracetylgruppe zur Ausbildung einer 5,10b-Ethanophenanthridin-Struktur, wie sie in den *Amaryllidaceae*-Alkaloiden des Crinin-Typs zu finden ist. Daher sollte unter Verwendung von dioxygenierten Norbelladin-Derivaten eine *para-para'*-Kupplung und nach anschließender Deblockierung der Trifluoracetylgruppe, die 5,10b-Ethanophenanthridin-Struktur und schlussendlich die entsprechenden Naturstoffe zugänglich sein.

Aus diesem Grund sollten die *Amaryllidaceae*-Alkaloide Crinin, Siculin sowie Martidin dargestellt werden, wobei die Synthese letzteres hauptsächlich durch XXXXXXXXXX durchgeführt wurde.

3.4.1 Synthese der *N*-Trifluoracetylnorbelladin-Derivate als Cyclisierungsvorläufer

Analog zur Synthese von Galantamin, beginnt die Synthese von Crinin und Siculin ebenfalls mit der Darstellung der entsprechenden *N*-trifluoracetylierten Norbelladin-Derivaten. Hierzu wurden zunächst Piperonal (**107**), sowie 3-Benzyloxy-4-methoxybenzaldehyd (**72**) in gleicher Weise wie **148** mit *O*-Methyltyramin (**139**) unter reduktiver Aminierung zu den entsprechenden Norbelladinen **174** und **175** umgesetzt. Diese konnten dann durch Reaktion mit Trifluoressigsäureanhydrid in Pyridin zu den beiden Trifluoracetamiden **176** und **177** umgesetzt werden.



Schema 39: Darstellung der *N*-trifluoracetylierten Norbelladin-Derivate **176** und **177**.

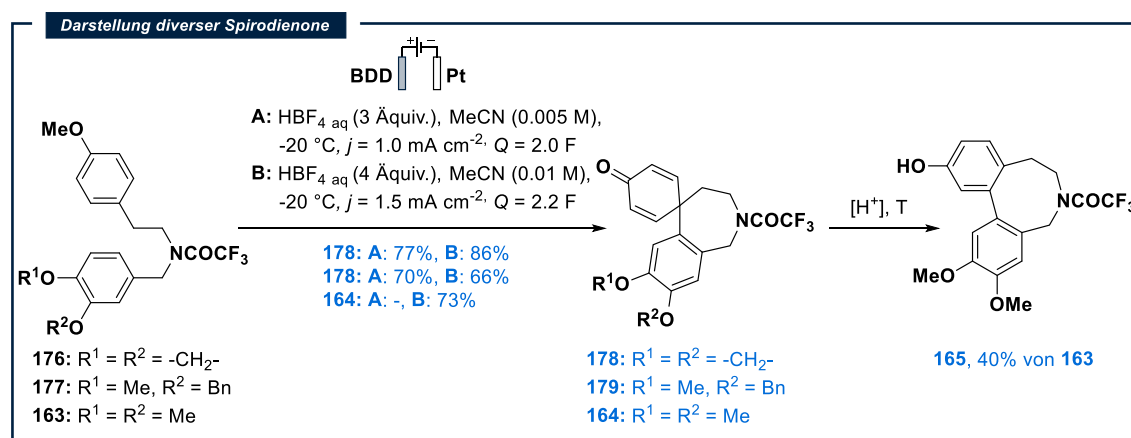
Diese Verbindungen konnten dann anschließend unter elektrochemischen Bedingungen, analog zu **135**, zu den entsprechenden Spirodienonen umgesetzt werden. Hierfür wurden sowohl die optimierten Reaktionsbedingungen aus Abschnitt 3.3, sowie die ursprünglichen Elektrolysebedingungen von Lipp et al. getestet. Parallel dazu wurde, ausgehend von Veratrumaldehyd, das entsprechende dimethylierte, *N*-trifluoracetylierte Norbelladin-Derivat **163** durch XXXXXXXXXX dargestellt und ebenfalls elektrochemisch cyclisiert.

3.4.2 Anodische Cyclisierung von 176 und 177 mittels Batch- und Fluss-Elektrolyse

Nachdem bereits im Rahmen der formalen Totalsynthese von (±)-Galantamin gezeigt werden konnte, dass sich geeignete Norbelladin-Derivate unter elektrochemischen Bedingungen zu Spirodienonen cyclisieren lassen, sollte diese Methodik auf einfachere Substrate, wie für die Synthese von Crinin, Siculin und Martidin benötigt, angewendet werden. Die zur Darstellung dieser Naturstoffe benötigte *para-para'*-Selektivität der elektrochemischen Kupplung, sollte aufgrund der *para*-dirigierenden Sauerstoffsubstituenten gegeben sein, sodass die korrekten Regioisomere erhalten werden.

Für die Überprüfung dieser Theorie, wurden die beiden Trifluoracetamide **176** und **177**, sowie der Martidin-Vorläufer **163** unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen getestet. Zunächst wurden **176** und **177** durch [REDACTED] analog der Reaktionsbedingungen zur Cyclisierung von **135** umgesetzt, wobei lediglich die Reaktionstemperatur auf -20 °C vermindert wurde. Auf diese Weise konnten die Spirodienone **178** und **179** in 77% bzw. 70% Ausbeute erhalten werden, was die allgemeine Anwendbarkeit der Methode zur Darstellung von Spirodienonen aus *N*-trifluoracetylierten Norbelladin-Derivaten weiter unterstreicht. Zusätzlich wurden neben den in Abschnitt 3.3.2.1 optimierten Bedingungen auch die ursprünglichen Bedingungen von Lipp et al. im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht.^[185] Da sich die beiden Reaktionsbedingungen nicht grundsätzlich voneinander unterscheiden, war an dieser Stelle lediglich ein marginaler Unterschied der erhaltenen Ausbeuten zu erwarten. Für **178** konnte die Ausbeute auf insgesamt 86% gesteigert werden, während das Spirodienon **179** unter den gleichen Bedingungen in einer leicht verminderten Ausbeute von 66% erhalten werden konnte. Generell lässt sich also feststellen, dass die elektrochemische Cyclisierung von *N*-trifluoracetylierten Norbelladin-Derivaten mit einem breiteren Spektrum an Reaktionsparametern ohne massive Ausbeuteeinbrüche realisieren lässt, wobei eine separate Optimierung dieser Parameter für jedes Substrat notwendig wird, um optimale Ergebnisse zu erhalten.

Der Martidin-Vorläufer **163** wurde ebenfalls durch [REDACTED] auf Grundlage der Bedingungen von Lipp et al. zum entsprechenden Spirodienon **164** in 73% isolierter Ausbeute umgesetzt. Die Entfernung des Lösungsmittels, ohne vorangegangene Neutralisation der Reaktionsmischung, führte in diesem Fall unter Dienon-Phenol-Umlagerung zu **165**, welches sich durch simple und teilweise literaturbekannte Transformationen in Buflavin überführen lassen sollte.



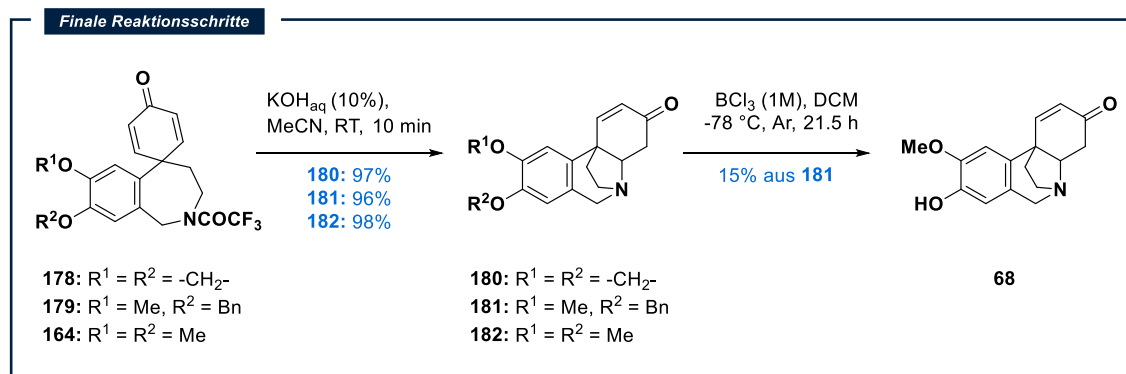
Schema 40: Darstellung Spirodienone **178**, **179** und **164** als Schlüsselintermediate in der Totalsynthese von Crinin, Siculin und Martidin, mittels Batch-Elektrolyse. Untersucht wurden die optimierten Bedingungen aus Kap. 3.3.2.1 (**A**) und die Bedingungen von Lipp et al. (**B**).^[184] Elektrolysen mit Reaktionsbedingungen A, sowie Darstellung von **164** durch [REDACTED] durchgeführt.

Zusätzlich zur Cyclisierung mittels einer Batch-Elektrolyse, sollte auch die entwickelte, flusschemische Elektrolyse auf die Synthese von **178**, **179** und **164** angewendet werden. Die besten Ergebnisse konnten mit den Reaktionsbedingungen von Lipp et al, welche im Zuge der Oxycodon-Synthese entwickelt wurden, erzielt werden. So konnten die jeweiligen Spirodienone **178** (62%), **179** (73%) und **164** (72%) in teilweise höheren Ausbeuten als in der zugehörigen Batch-Elektrolyse erhalten werden.

Ausgehend von den so erhaltenen Schlüsselintermediaten waren nur noch wenige Reaktionsschritte hin zu den jeweiligen Naturstoffen notwendig. Das nachfolgende Kapitel beschäftigt sich mit der Finalisierung der Syntheserouten.

3.4.3 Finalisierung der Totalsynthesen von (±)-(epi-)Crinin, (±)-Siculin und (±)-(epi-)Martidin

Für die abschließende Darstellung der entsprechenden Naturstoffe (±)-Crinin, (±)-Siculin und (±)-Martidin ausgehend von den zuvor erhaltenen Spirodienonen **178**, **179** und **164** waren nur noch zwei, bzw. für (±)-Siculin drei Reaktionsschritte notwendig. Zunächst musste in allen Fällen das Trifluoracetamid gespalten werden, sodass die 1,4-Addition des nukleophilen Stickstoffes an das Dienon-System im Anschluss erfolgen kann. Da im Falle von **166** bereits gute Erfahrungen mit 10%iger, wässriger Kalilauge in Acetonitril gemacht wurden, wurde dieses System der Solvolyse in Methanol vorgezogen. Dies führte in allen Fällen zur effektiven Abspaltung der *N*-Trifluoracetylgruppe mit Ausbeuten zwischen 96–98% nach einfacher Extraktion.

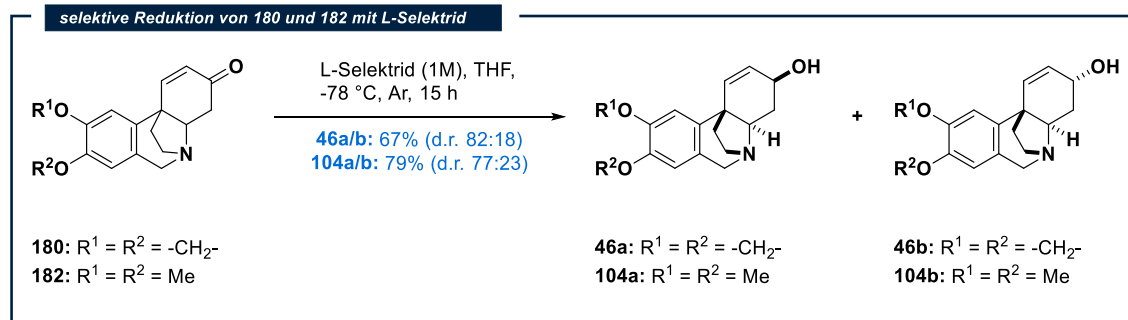


Schema 41: Darstellung der *N*-trifluoracetylierten Norbelladin-Derivate **176** und **177**.

Im Anschluss an die Deblockierung der Stickstoff-Schutzgruppe, sollte zudem noch die Benzylgruppe im Siculin-Vorläufer **182** entfernt werden. Hierfür wurde **182**, wie bereits **173**, mit Bortrichlorid in DCM umgesetzt. Nach 21.5 Stunden Reaktionszeit, konnte das entsprechend deblockierte Phenol **68** in lediglich 15% Ausbeute erhalten werden. Da die Syntheseschritte zu (±)-Siculin, ausgehend von **182** bereits bekannt sind, wurde die Syntheseroute an diesem Punkt beendet.

Die beiden 5,10b-Ethanophenanthidine Oxocrinin (**180**) und Oxomartidin (**182**) hingegen sollten durch selektive Reduktion der Carbonylgruppe in die entsprechenden Naturstoffe überführt werden. Durch den Einsatz des sterisch anspruchsvollen Borhydrids L-Selektrid (Lithium-tri-*sec*-butylborhydrid), sollte eine stereoselektive Reduktion ermöglicht werden. Allerdings führt diese nicht direkt zu den Naturstoffen (±)-Crinin (**46b**) und (±)-Martidin (**104b**), sondern zu den Regioisomeren (±)-*epi*-Crinin (**46a**) und (±)-*epi*-Martidin (**104a**), welche sich durch literaturbekannte Transformationen in das andere Regioisomer überführen lassen.^[270-271] Daher wurden **180**, sowie **182** mit L-Selektrid in THF bei -78 °C für 15 Stunden umgesetzt, was zur den entsprechend reduzierten Produkten **46** (67%) und **104** (79%) führte.

Allerdings verlief die Reduktion nicht vollständig diastereoselektiv, denn es wurden in beiden Fällen neben der *epi*-Verbindung als Hauptkomponente auch der eigentliche Naturstoff als Mischung erhalten.



Schema 42: Selektive Reduktion von Oxocrinin (**180**) sowie Oxomartidin (**182**) zu (*epi*-)Crinin (**46**) und (*epi*-)Martidin (**104**) mit Hilfe von L-Selektid.

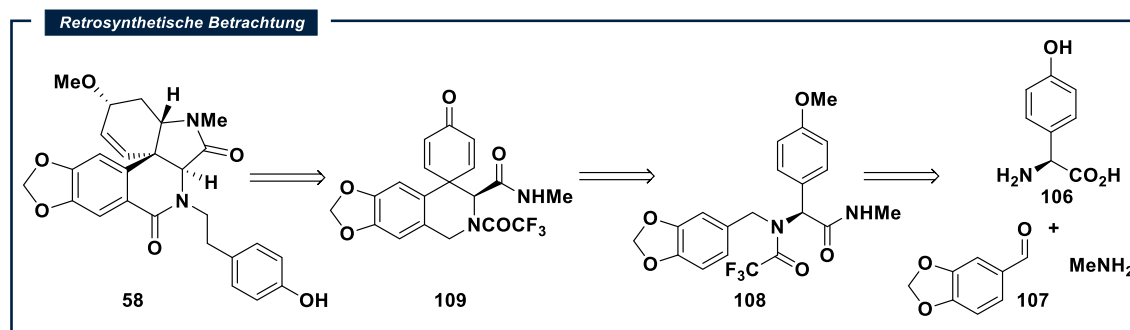
Es konnte damit nachgewiesen werden, dass neben Galantamin auch weitere *Amaryllidaceae*-Alkaloide über eine anodische Cyclisierung entsprechend substituierter, *N*-trifluoracetylierter Norbelladin-Derivate darstellbar sind. Zudem zeigte sich, dass die Substrate auch unter flusschemischen Bedingungen, in teils höheren Ausbeuten dargestellt werden können.

Nachdem die Alkaloide des Crinin-Typs über das gleiche Spirodienon-Motiv, wie Galantamin dargestellt werden konnten, war zu erwarten, dass die Übertragung der Reaktionsbedingungen auf die Darstellung dieser Substanzklasse gelingt. Um das Substratspektrum der elektrochemischen Methode weiter auszuweiten, sollte die Anwendbarkeit auf die Darstellung weiterer Naturstoffe aus der Klasse der *Amaryllidaceae*-Alkaloide, welche sich strukturell vom Galantamin- und Crinin-Typ unterscheiden, sowie anhand von Lignan-Naturstoffen untersucht werden. Dies soll im nachfolgenden Kapitel am Beispiel von (+)-Plicamin, sowie (±)-Steganon und (±)-Podophyllotoxin erfolgen.

3.5 Studien zur Übertragung der anodischen Cyclisierung auf die Synthese weiterer Naturstoffe

3.5.1 Studien zur elektrochemischen Darstellung von (+)-Plicamin

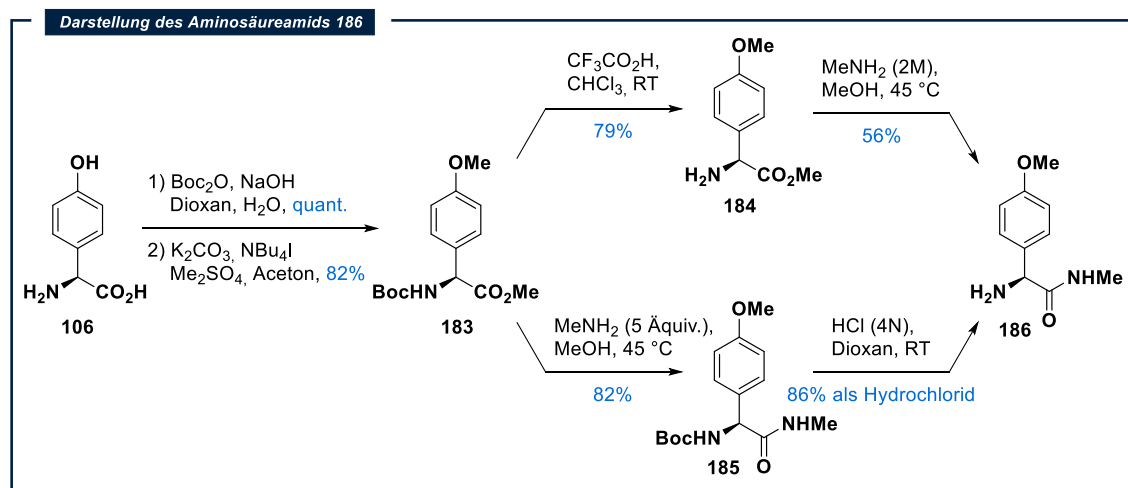
Dieses Kapitel beschäftigt sich mit Arbeiten zur elektrochemischen Darstellung eines weiteren Naturstoffes aus der Klasse der *Amaryllidaceae* Alkaloide. Wie in den vorangegangenen Kapiteln bereits erfolgreich gezeigt werden konnte, lassen sich einzelne Naturstoffe des Galantamin- und Crinin-Typs mit Hilfe eines elektrochemischen Schlüsselschrittes darstellen. Dabei wurde das spirocyclische Tetrahydrobenzazepin als Schlüsselintermediat durch elektrochemische Cyclisierung von *N*-trifluoracetylierten Norbelladin-Derivaten erhalten. Nachdem diese Kupplung für den Aufbau mehrerer Siebenringe erfolgreich genutzt werden konnte, sollte untersucht werden, ob sich auch weitere Ringgrößen durch das gleiche Protokoll aufbauen lassen. Hierzu bietet die Klasse der *Amaryllidaceae*-Alkaloide mit (+)-Plicamin (**58**) ein geeignetes Substrat, da auch hier das Schlüsselintermediat **109** durch oxidative Cyclisierung eines substituierten Phenylglycins (**108**) erhalten werden kann. Die angestrebte Syntheseroute ist angelehnt an die erste Totalsynthese von nach Baxendale et al.^[237-238] Die Arbeiten zu diesem Projekt wurden in Zusammenarbeit mit [REDACTED] im Zeitraum von Dezember 2020 bis März 2021 im Rahmen ihres Forschungsmoduls durchgeführt.



Schema 43: Retrosynthetische Betrachtung der geplanten Darstellung von (+)-Plicamin (**58**), ausgehend von 4-Hydroxy-L-phenylglycine (**106**) und Piperonal (**107**) mit elektrochemischem Schlüsselschritt.

Wie aus Schema 43 zu erkennen ist, lässt sich das potentielle Substrat für die elektrochemische Cyclisierung **108** von der Aminosäure 4-Hydroxy-L-phenylglycine, Piperonal und Methylamin ableiten. Nachdem sich bei den Untersuchungen aus Kapitel 3.3.1 ergab, dass freie phenolische Hydroxygruppen nachteilig für die Löslichkeit und Reaktivität des Substrates hinsichtlich der elektrochemischen Cyclisierung ist. Daher sollte diese Funktionalität in Analogie zu den zuvor untersuchten Substraten in Kapitel 3.3.1, in einen Methylether überführt werden. Hierzu wurde zunächst die Aminogruppe von **106** mittels Boc₂O als *tert*-Butylcarbamat blockiert und dieses anschließend unter Methylierung mittels Dimethylsulfid in Aceton in den Aminosäureester **183** überführt.

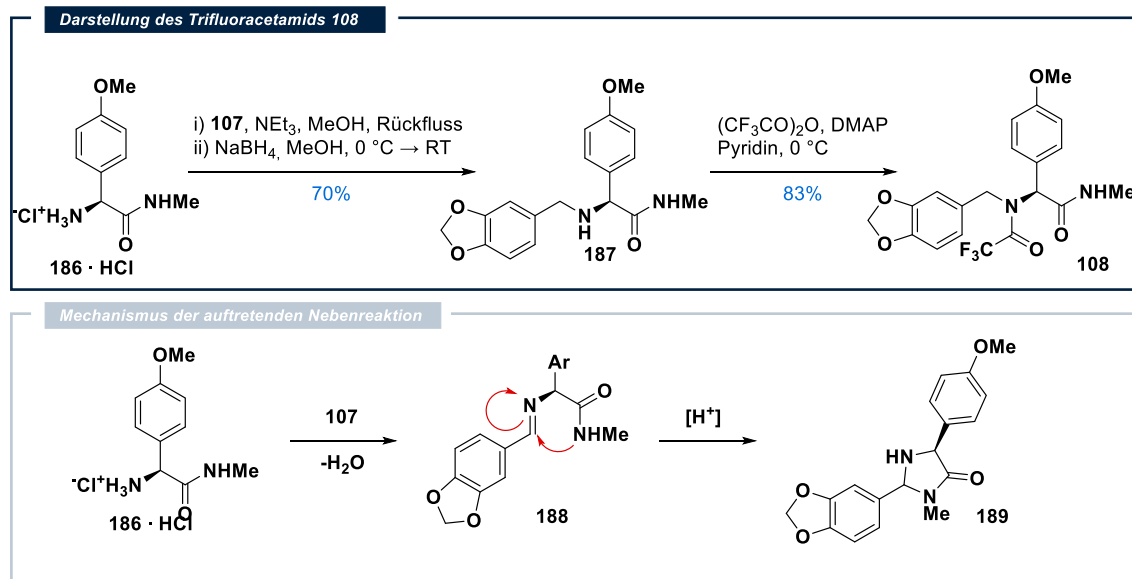
Ausgehend von Aminosäureester **183** waren noch zwei weitere Schritte notwendig, um zum Aminosäureamid **186** zu gelangen. Zum einen musste die Boc-Schutzgruppe deblockiert und zum anderen das Methylamid eingeführt werden. Da die Reihenfolge der Transformationen einen Einfluss auf die Ausbeute ausüben kann, wurden die beiden Möglichkeiten der Reaktionsführung untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Deblockierung mit Trifluoressigsäure vor der Einführung des Methylamids mit 44% über zwei Stufen, eine niedrigere Gesamtausbeute lieferte, als die Amidierung vor der Deblockierung mit Chlorwasserstoff in Dioxan (71% über zwei Stufen).



Schema 44: Darstellung von des Aminosäureamids **186** über zwei unterschiedliche Reaktionspfade, ausgehend von 4-Hydroxy-L-phenylglycin **106**.

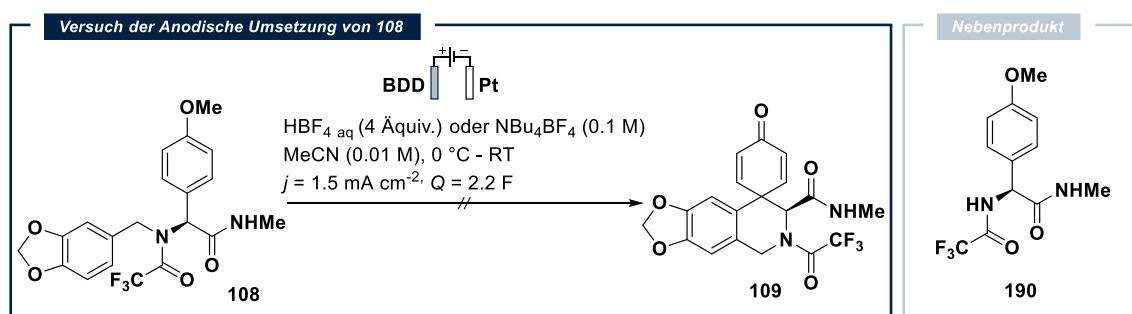
Nachdem eine geeignete Syntheseroute für die Darstellung von **186** gefunden wurde, sollte dieses anschließend weiter funktionalisiert werden. Hierzu war zunächst die Alkylierung der Aminofunktion durch reduktive Aminierung mit Piperonal notwendig, weshalb **186** analog zur Synthese von **174** mit Piperonal in siedendem Methanol für 3 h erhitzt und anschließend bei 0 °C mit Natriumborhydrid versetzt wurde. Obwohl die Reaktionmischung rund 72 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt wurde, konnte mittels LCMS-Analyse noch ein Nebenprodukt mit dem m/z -Verhältnis des initial gebildeten Imins neben dem gewünschten Produkt beobachtet werden. Trotz Zugabe von weiteren 0.5 Äquivalenten NaBH_4 blieb das Verhältnis der beobachteten Signale unverändert. Nach flashchromatografischer Reinigung konnte die Bildung des gewünschten Produktes **187** in 60%iger Ausbeute bestätigt werden. Zusätzlich konnte das gebildete Nebenprodukt in einer Ausbeute von 40% isoliert werden, welches nach NMR-spektroskopischer Analyse als Imidazolidinon **189** identifiziert werden konnte. Dieses kann entstehen, wenn das gebildete Imin **188** nicht schnell genug reduziert wird, wodurch der Amid-Stickstoff nukleophil an den Imin-Kohlenstoff angreifen kann (siehe Schema 45, unten). Dies zeigt sich vor allem, wenn die Reaktionmischung für einen längere Zeit refluxiert wird, da dann ausschließlich die Bildung von **189** beobachtet wird. Um dies zu unterdrücken, wurde in einer analogen Umsetzung von 4-Hydroxy-L-phenylglycinmethylamid nach Baxendale et al., zunächst die Iminbildung in einem Gemisch aus EtOAc und MeOH (5:1) durchgeführt und dieses anschließend in DCM/MeOH (3:1) reduziert. Diese Reaktionsführung lieferte das gewünschte Produkt **187** allerdings nur in 55%iger Ausbeute, doch durch die Umsetzung bei Raumtemperatur konnte die Cyclisierung zu **189** unterdrückt werden. Da dieses Vorgehen auch keine Steigerung der Ausbeute bewirkte, wurde für die initial getesteten Reaktionsbedingungen die Reaktionszeit unter Rückfluss auf 45 Minuten reduziert, was nach erfolgter Reduktion mit NaBH_4 eine Steigerung der Ausbeute auf 70 % zur Folge hatte. Die sich anschließende Trifluoracetylierung verlief allerdings wieder wie gewohnt mit hoher Ausbeute.

Nachdem das Trifluoracetamid **108** erfolgreich dargestellt werden konnte, sollte damit nun die elektrochemische Cyclisierung zu Tetrahydroisochinolin **109** untersucht werden. Hierzu wurden erneut die Bedingungen nach Lipp et al. als Startbedingungen gewählt.^[185]



Schema 45: oben: Syntheseroute für den *N*-trifluoracetylierten Elektrolysevorläufer **108**, ausgehend von **186**. Unten: postulierter Reaktionsmechanismus für die Darstellung des Nebenproduktes **189**.

Die Elektrolyse an einer BDD-Anode in Acetonitril mit zugesetzter, wässriger Tetrafluorborsäure führte allerdings auch bei wiederholter Durchführung zur Zersetzung des Eduktes in eine Vielzahl von Nebenprodukten, welche allerdings nicht genauer zugeordnet werden konnten. Lediglich die Bildung des dealkylierten Produktes **190** ließ sich als Nebenreaktion identifizieren, was möglicherweise durch die Anwesenheit von Wasser, sowie die sauren Reaktionsbedingungen begünstigt wurde. Daher wurde die wässrige Tetrafluorborsäure durch Tetrabutylammoniumtetrafluorborat ersetzt. Allerdings war auch in diesem Fall wieder die Bildung von zahlreichen, nicht näher identifizierbaren Nebenprodukten, sowie **190** zu beobachten. Da auch nach diesem Experiment vorerst keine Anzeichen für eine erfolgreiche Bildung von **109** zu beobachten waren, wurde dieses Projekt zunächst pausiert. Nachdem auch Arbeiten von [redacted] zu diesem Projekt nicht erfolgreich verliefen, wurde dieses Forschungsprojekt schließlich abgebrochen.



Schema 46: Versuch der elektrochemischen, oxidativen Cyclisierung von **108** zu Tetrahydroisochinolin **109**.

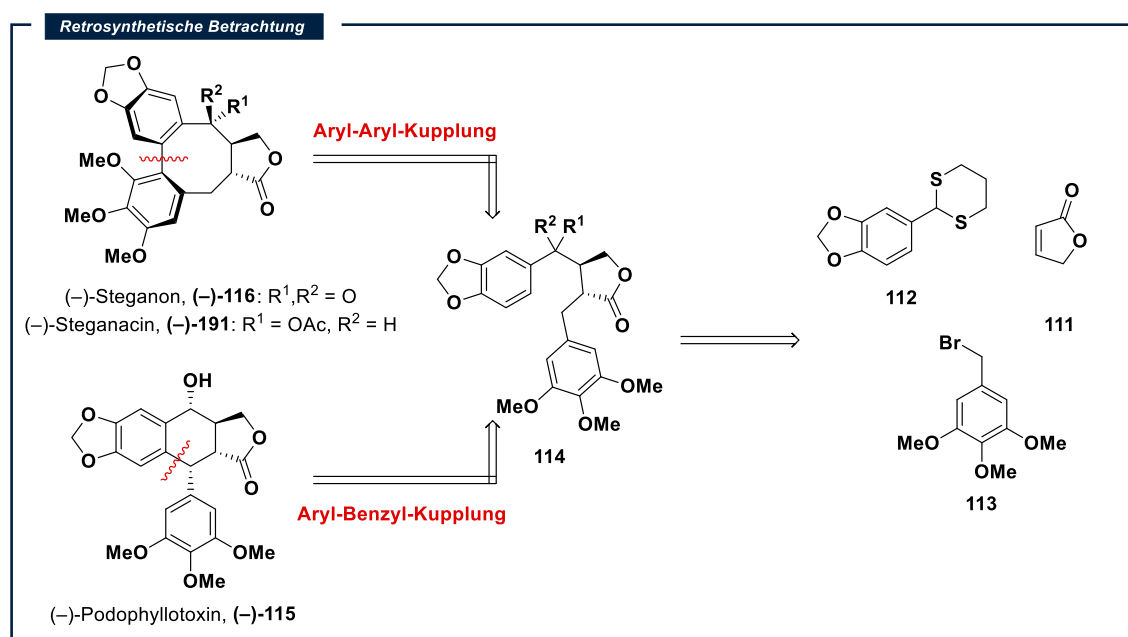
Im Rahmen dieser Untersuchung konnte das Startmaterial für die zu untersuchende Schlüsselreaktion, der anodischen Cyclisierung, in sechs linearen Stufen und einer Gesamtausbeute von 40%, ausgehend von 4-Hydroxy-L-phenylglycine, dargestellt werden. Die elektrochemische Umsetzung dieses Substrates unter den Reaktionsbedingungen von Lipp et al. führte allerdings ausschließlich zur Zersetzung. Zur weiteren Bearbeitung dieses Projektes wäre eine intensive Evaluation neuer Reaktionsbedingungen notwendig, die im Rahmen dieser Forschungsarbeit allerdings nicht mehr realisiert werden konnte.

3.5.2 Studien zur elektrochemischen Darstellung von (±)-Steganon und (±)-Podophyllotoxin

Nachdem die entwickelte anodische Cyclisierung zum Aufbau von Siebenring-Spiroverbindungen nicht erfolgreich auf die analoge Darstellung von Sechsring-Spiroverbindungen übertragen werden konnte, sollte die Synthese von Achtringen mittels elektrochemischer C–C-Kupplung untersucht werden. Vor diesem Hintergrund ist vor allem die Substanzklasse der Dibenzocyclooctadien-Lignane, welche sich neben dem Achtring vor allem durch eine unsymmetrische Biaryl-Struktur mit axialer Chiralität auszeichnen. Insbesondere die beiden Vertreter (–)-Steganon ((–)-**116**) und (–)-Steganacin ((–)-**191**) haben seit ihrer Isolierung in 1973 durch Kupchan et al. aus der *Steganotaenia araliacea*, besonderes synthetisches Interesse erzeugt.^[272] Da sich der Aufbau der Biaryl-Einheit als Schlüsselschritt in der Synthese solcher Dibenzocyclooctadiene herausgestellt hat, fokussiert sich die Forschung vorrangig hierauf. Vor diesem Hintergrund wurden einige oxidative, intramolekulare Kupplungsmethoden unter Verwendung von VOF_3 ^[239, 273-276], Thallium^[277-280], Ruthenium^[277-278, 281-282], Molybdän^[283], Rhenium^[279-280], Mangan^[279-280], oder Cer-Reagenzien^[279], aber auch die hypervalente Iodverbindung PIFA^[284-286] sowie elektrochemische Methoden^[287] für die Cyclisierung von Bisbenzyl- γ -butyrolactonen mit **114**-analoger Struktur getestet. Vor allem das γ -Butyrolacton **114** ist dabei besonders interessant, da sich das verwendete Substitutionsmuster der Aromaten sowohl in Steganon und seinen verwandten Strukturen, als auch in Podophyllotoxin (**115**) wiederfindet. Beide Struktur motive lassen sich daher aus **114** über eine oxidative Aryl-Aryl-, bzw. Aryl-Benzyl-Kupplung ableiten.

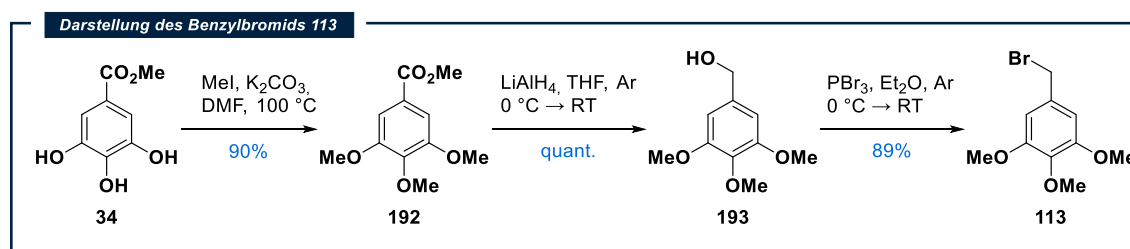
Das nachfolgende Kapitel befasst sich daher mit ersten Studien zur Darstellung von (±)-Steganon und (±)-Podophyllotoxin mittels eines elektrochemischen Schlüsselschrittes. Die Arbeiten zu diesem Projekt wurden teilweise in Zusammenarbeit mit [REDACTED] im Zeitraum von März bis August 2020 im Rahmen seiner Bachelorarbeit durchgeführt.

Wie aus Schema 47 ersichtlich ist, lässt sich das γ -Butyrolacton **114** ausgehend von Dithian **112**, 2-Furanon (**111**) und Benzylbromid **113** in einer Kaskade aus Michael-Addition und anschließender



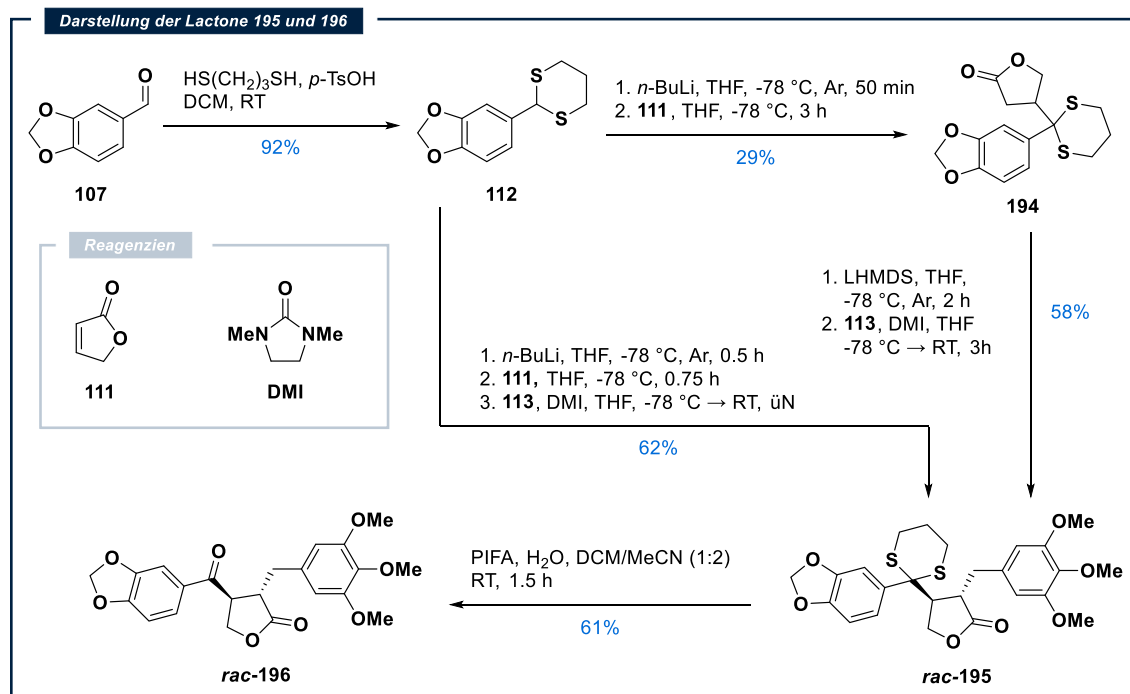
Schema 47: Retrosynthetische Betrachtung der geplanten Darstellung von (–)-Steganon (**116**) und (–)-Podophyllotoxin (**115**), welche durch anodische Aryl-Aryl-, bzw. Aryl-Benzyl-Kupplung des gleichen Lactons (**114**) zugänglich sein sollten.

Alkylierung in nur einem Reaktionsschritt darstellen. Alternativ kann zunächst die Michael-Addition von **112** an **111** durchgeführt und das so erhaltene, einfach substituierte Butyrolacton im Anschluss mit Benzylbromid **113** in einem separaten Reaktionsschritt alkyliert werden. Zu Beginn dieses Projektes, musste das Benzylbromid **113** aus der Xylochemikalie Gallussäuremethylester (**34**) hergestellt werden, was durch [REDACTED] erfolgte. Hierzu wurde letzterer zunächst in DMF mit Methyljodid vollständig methyliert, sodass der Trimethoxybenzoesäuremethylester **192** erhalten wurde. Nach quantitativer Reduktion mit LiAlH_4 zum Benzylalkohol **193** konnte letzterer dann in Diethylether mit Phosphortribromid in das 3,4,5-Trimethoxybenzylbromid (**113**) überführt werden. Auf diese Weise war **113** in drei Stufen, ausgehend von Methylgallat in einer Gesamtausbeute von 80% zugänglich.



Schema 48: Darstellung des 3,4,5-Trimethoxybenzylbromids **113** in drei Stufen, ausgehend von Gallussäuremethylester.

Nachdem das Benzylbromid **113** bereits erfolgreich und in hoher Ausbeute synthetisiert werden konnte, war es zudem notwendig, das benötigte Dithian **112** herzustellen. Hierfür wurde das Benzaldehyd-Derivat Piperonal (**107**) mit Propandithiol und *p*-Toluolsulfonsäure in DCM umgesetzt wodurch das entsprechende Dithian **112** in 92%iger Ausbeute erhalten werden konnte.



Schema 49: Darstellung von des Dithians **195**, sowie des Ketolactons **196** als Kupplungsvorläufer für die anodische Aryl-Aryl-Kupplung. LHMDs = Lithiumhexamethyldisilazid, DMI = 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon, PIFA = [Bis(trifluoroacetoxy)iod]benzol.

Im Anschluss an die erfolgreiche Synthese der benötigten Edukte, konnte mit der Darstellung der Bisbenzyl- γ -butyrolactone **195** und **196** begonnen werden, wobei zunächst eine schrittweise Synthese von **195** untersucht werden sollte. Auf diese Weise konnten die analytischen Daten des Intermediates **194** und des Produktes **195**, sowie erste Erfahrungen mit den Reaktionsverläufen der Michael-Addition, sowie der sich anschließenden Alkylierung gesammelt werden. Für die Michael-Addition wurde das

Dithian **112** bei -78 °C mit *n*-Butyllithium in THF deprotoniert und anschließend mit 2-Furanon als Michael-Akzeptor umgesetzt. Die geringe Ausbeute von lediglich 29% des Butyrolactons **194** lässt sich auf praktische Probleme im Zuge der Reinigung des Reaktionsgemisches zurückführen. Da allerdings eine direkte Umsetzung von **112** zu **195** geplant war, wurde auf eine Wiederholung dieses Experimentes verzichtet. Die Alkylierung wurde daraufhin mit LHMDs in THF, ebenfalls bei -78 °C, in 58%iger Ausbeute realisiert.

Mit den Erfahrungen aus der schrittweisen Darstellung von **195** und den analytischen Daten des Intermediates, konnte nun die einstufige Synthese, ausgehend von **112** umgesetzt werden. Diese erfolgte gemäß einer modifizierten Synthese von Ziegler et al. Hierfür wurde erneut das Dithian **112** mittel *n*-Butyllithium deprotoniert und anschließend mit 2-Furanon versetzt. Nachdem der vollständige Umsatz von **112** mittels Dünnschichtchromatographie sowie LCMS-Analyse bestätigt wurde, wurde der Reaktionsmischung eine Lösung aus **113** und 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (DMI) in THF zugegeben und die resultierende Lösung über Nacht gerührt, wobei die Reaktionstemperatur langsam von -78 °C auf Raumtemperatur erhöht wurde. Auf diese Weise konnte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 62% erhalten werden.

Aufgrund des sterischen Anspruchs des zuvor eingeführten Dithians sollte die Alkylierung in *trans*-Stellung hierzu erfolgen. Diese *trans*-Selektivität wird auch in der Literatur beschrieben, wobei diese erst anhand des deblockierten Ketolactons **196** bestätigt werden konnte.^[288] Auch im vorliegenden Fall konnte anhand des ¹H-NMR Spektrums keine genaue Aussage über die Diastereoselektivität getroffen werden konnten. Entsprechend der Literatur sollte deshalb das Thioketal gespalten werden, sodass das NMR-Spektrum des resultierenden Lactons vermeintlich Aufschluss über die relative Stereochemie gibt.

Für die Deblockierung des Thioketals in **195** wurde die Methode nach Krumb et al., welche in der Arbeitsgruppe Opatz entwickelt wurde, angewendet. Diese nutzt eine Kombination aus elementarem Iod (1 mol%), Sauerstoff und der Bestrahlung mit einer warmweißen LED, um die Deblockierung diverser Thioacetale und -ketale zu ermöglichen. Im Gegensatz zu klassischen Methoden mit HgO^[288] oder PIFA^[289], kommt diese Methode ohne giftige Reagenzien und mit katalytischen Mengen Iod aus. Leider konnte unter diesen Reaktionsbedingungen kein signifikanter Umsatz beobachtet werden. Auch die Verlängerung der Reaktionszeit auf insgesamt 52 h, oder die Steigerung der Iodmenge von 1 mol% auf 10 mol% bewirkte hier keine Änderung, weshalb dieser Versuch abgebrochen wurde. Stattdessen konnte das Thioketal nach einer modifizierten Vorschrift von Raffaelli et al. gespalten und **196** in 61%iger Ausbeute erhalten werden. Da auch anhand des ¹H-NMR Spektrums von **196** keine eindeutige Aussage über die relative Stereochemie getroffen werden konnte, sollte die relative Lage der beiden Reste am Butyrolacton per Kristallstrukturanalyse bestimmt werden. Durch die freundliche Unterstützung von [REDACTED] konnte anhand der Kristallstruktur bestätigt werden, dass die vermutete *trans*-Ständigkeit der Reste vorliegt (siehe Abbildung 8).

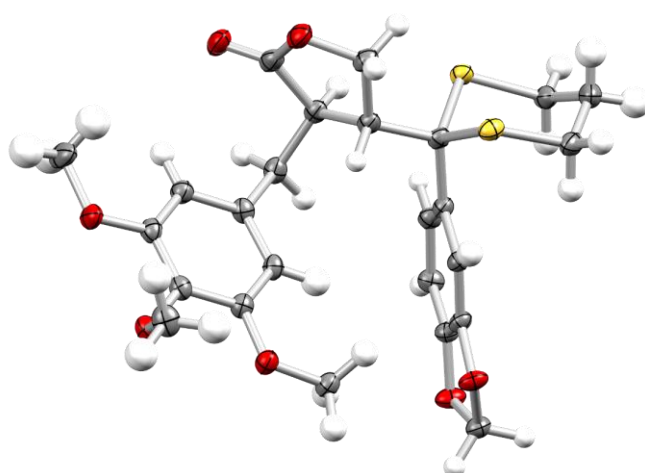
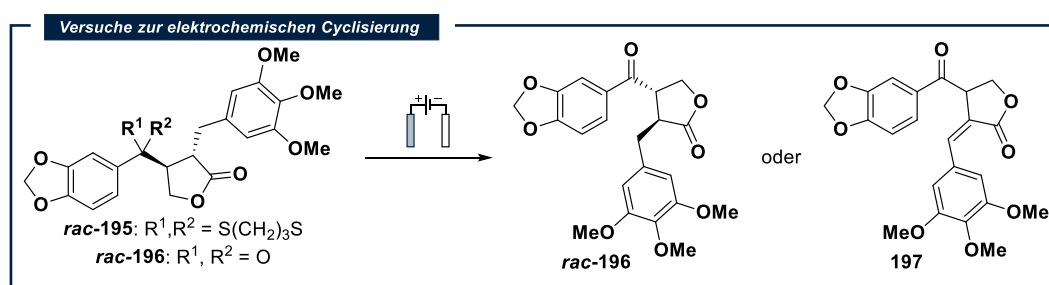


Abbildung 8: Kristallstruktur des Bisbenzyl-γ-butyrolactons **195** mit *trans*-ständigen Substituenten in 2- und 3-Position des Lactonrings. Aufgenommen durch [REDACTED].

Nachdem die *trans*-Selektivität der Reaktionskaskade aus Michael-Addition und Alkylierung bestätigt werden konnte, sollten die beiden Bisbenzyl-γ-butyrolactone unter elektrochemischen Bedingungen umgesetzt werden. Hierfür wurde **195** zunächst unter den geringfügig modifizierten Reaktionsbedingungen aus Kapitel 3.3 oxidiert, da cyclovoltammetrische Messungen mit diesen Reaktionsbedingungen eine irreversible Oxidation bei 1.21 V vs. Ag/AgCl aufzeigten. Besonders im Fall von **195** ist es wahrscheinlich, dass dieser Oxidationspeak der Oxidation eines Schwefelatoms des Thioketals zugeordnet werden kann. Dies konnte durch die Durchführung dieser Oxidation im präparativen Maßstab durch den Erhalt des deblockierten Ketolactons **196** in 47%iger Ausbeute bestätigt werden.

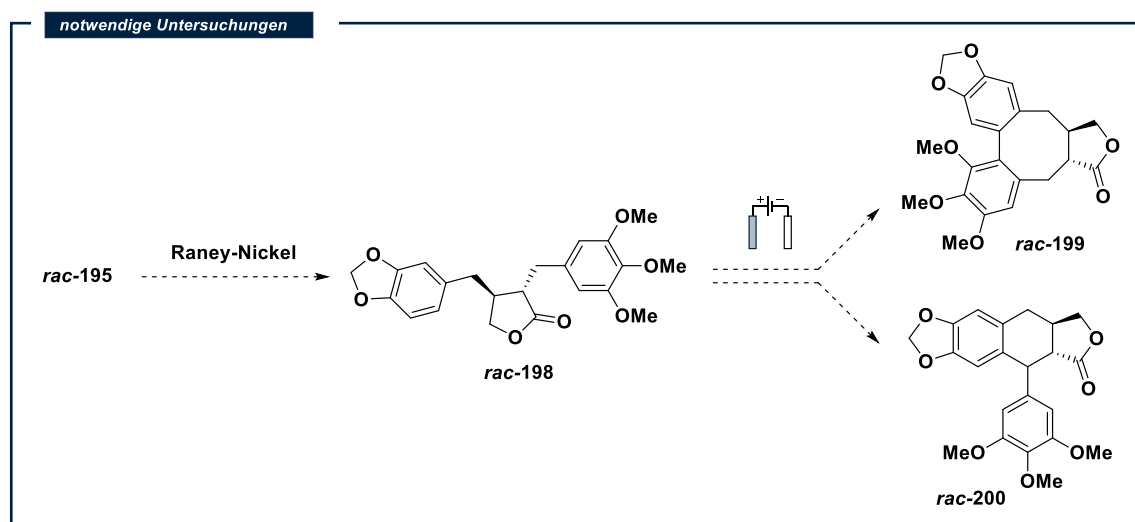
Tabelle 9: Versuche zur anodischen Cyclisierung der Lactone **195** und **196**. MTES = Methyltriethylammoniummethylsulfat.



Eintrag	Bedingungen	Beobachtung
1	195 , BDD (+) Pt (–), HBF ₄ (3.0 Äquiv.), MeCN (0.02 M), RT, $j = 1.5 \text{ mA cm}^{-2}$, $Q = 2.2 \text{ F}$	Deblockierung des Thioacetals 47% rac-196
2	196 , BDD (+) BDD (–), MTES (3.0 Äquiv.), HFIP (0.02 M), RT, $j = 2.8 \text{ mA cm}^{-2}$, $Q = 2.2 \text{ F}$	Bildung von rac-197 , aber noch rac-196 vorhanden
3	Wdh. Eintrag 2 mit $Q = 4.4 \text{ F}$	Voller Umsatz und Bildung von rac-197
4	Wdh. Eintrag 2 mit $j = 5.6 \text{ mA cm}^{-2}$	Bildung von rac-197 , aber primär rac-196 vorhanden
5	Eintrag 4 mit weiteren 2.2 F bei $j = 1.4 \text{ mA cm}^{-2}$	Keine Änderung zu Eintrag 4

Obwohl diese Transformation eine interessante Alternative zur PIFA-vermittelten Deblockierung darstellt, scheint sich das Substrat **195** aufgrund des oxidationslabilen Dithian-Motivs nicht für die gewünschte oxidative Cyclisierung zu eignen. Aus diesem Grund wurde im Anschluss das Ketolacton **196** für weitere, elektrochemische Experimente verwendet. Da, im Gegensatz zu den Transformationen aus den vorangegangenen Kapiteln, keine Bildung einer Spirodienonstruktur, sondern die dehydrierende Aromatenkupplung zum Aufbau einer Biarylstruktur angestrebt wurde, sollten etablierte Reaktionsbedingungen von Kirste et al. zum Vorbild genommen werden.^[174] Bei der Umsetzung von **196** an zwei BDD-Elektroden in Hexafluoroisopropanol (HFIP) mit Methyltriethylammoniummethylsulfat als Leitsalz, konnte durch LCMS-Analyse die Bildung einer Verbindung mit dem m/z -Verhältnis von 412 beobachtet werden, welches tatsächlich für die Bildung einer dehydrierten Verbindung wie des entsprechenden Biaryls sprechen würde. Da der Umsatz allerdings nicht vollständig war, wurde das Experiment mit der doppelten Ladungsmenge von $Q = 4.4 F$ wiederholt, was zu einem vollständigen Umsatz von **196** führte. Eine Variation der Stromdichte führte hingegen zu keiner signifikanten Änderung, verglichen mit Eintrag 2 aus Tabelle 9. Die Auswertung des 1H -NMR Spektrums der Rohmischung nach Elektrolyse mit $Q = 4.4 F$ ergab, dass es sich bei dem gebildeten Produkt lediglich um das Zimtsäure-Derivat **197** handelt. Die gleiche Beobachtung wurde von Ziegler und Schwartz bereits 1978 bei der Oxidation von **196** mit $Mn(acac)_3$ beschrieben. Diese formulieren ebenfalls die These, dass die intramolekulare, oxidative Kupplung elektronenreicher Aromaten nur dann möglich ist, wenn die benzyllische Position weder durch eine Carbonylgruppe deaktiviert, oder oxidierbar ist und auch kein benzyllisches Kation gebildet werden kann.^[288] Diese These deckt sich auch mit der Literatur, da solche oxidative Cyclisierungen bisher nur ohne funktionelle Gruppe in benzyllischer Position berichtet wurden.^[290]

Obwohl die direkte Cyclisierung von **196** besonders attraktiv ist, da hierdurch (Iso-)Steganon direkt zugänglich wäre, erscheint das Ketolacton ebenfalls ungeeignet für die anodische, intramolekulare Aryl-Aryl-Kupplung zu sein. Weitere Experimente zu diesem Projekt waren nicht mehr im Rahmen dieser Promotionsarbeit möglich.



Schema 50: Notwendige, weiterführende Untersuchungen zur anodischen Cyclisierung von Bisbenzyl- γ -butyrolactonen in der Synthese von Steganon und Podophyllotoxin.

Im Rahmen dieser Untersuchung konnte zwei Bisbenzyl- γ -butyrolactone über zwei bzw. drei lineare Stufen, ausgehend von Piperonal, erfolgreich dargestellt werden. Dabei erfolgte die Einführung aller notwendigen Kohlenstoffatome über eine Reaktionskaskade aus Michael-Addition eines deprotonierten Thioacetals an 2-Furanon, dessen resultierendes Carbanion anschließend direkt alkyliert werden konnte.

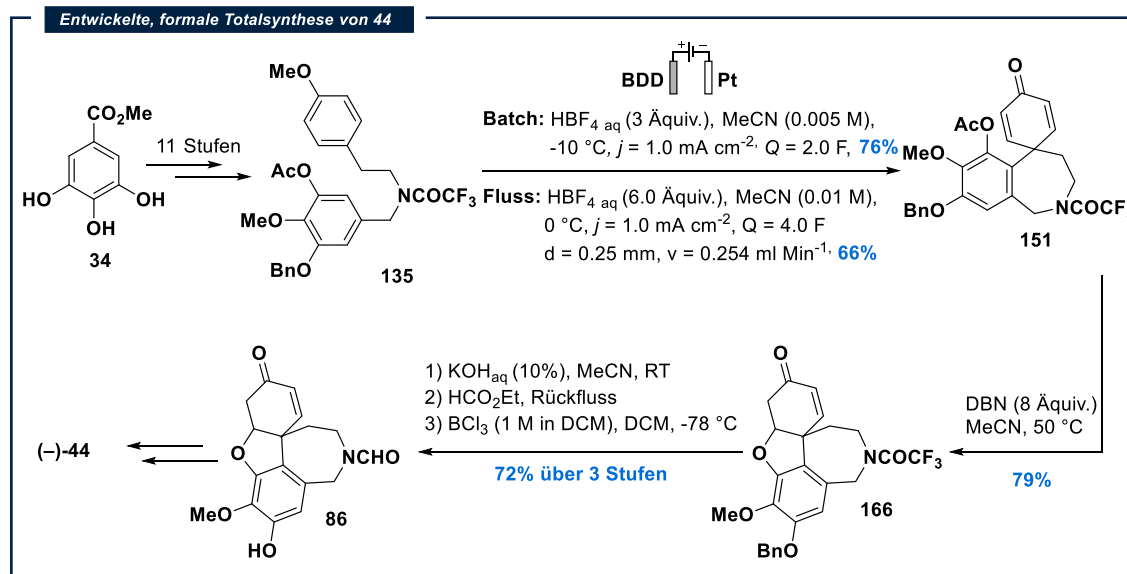
Die Deblockierung des Dithians war leider nicht unter den Reaktionsbedingungen von Krumb et al. möglich, gelang dafür aber mit der hypervalenten Iodverbindung PIFA und erfreulicherweise auch durch anodische Oxidation. Die anodische Umsetzung von **rac-196** führte bisher allerdings nur zu Zimtsäure-Derivat **197** und nicht zur Bildung eines Biarylsystems.

Im nächsten Schritt müsste dann überprüft werden, ob sich das gesättigte Bisbenzyl- γ -butyrolacton Deoxypodorhizon (**114c**) unter anodischen Bedingungen in (Iso-)Stegan **191** überführen lässt (siehe Schema 50). Ähnliche Transformationen sind bereits unter potentiostatischen Bedingungen berichtet worden.^[287] Hierfür ist es notwendig das Dithian in **195** mit Raney-Nickel zur Methylengruppe zu reduzieren. Zudem sollte untersucht werden, ob sich das gleiche Substrat unter Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen ebenfalls zu Deoxypodophyllotoxin (**200**) umsetzen lässt. Denkbar wären hier bspw. die Bedingungen von Imada et al. zur formalen Benzyl-Aryl Kreuzkupplung, welche zunächst unter anodischer Oxidation in HFIP den Hexafluoroisopropylbenzylether bilden und diesen anschließend mit einem geeigneten Aromaten umsetzen.^[241] Diese Untersuchungen konnten allerdings nicht mehr im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführt werden.

3.6 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieses Projektes wurde die Entwicklung eines allgemeinen und effizienten Zugangs zu Amaryllidaceae-Alkaloiden, mit Fokus auf Galantamin und weiteren Vertretern des Crinin-Typs, unter Anwendung einer anodischen Cyclisierung von Norbelladin-Derivaten als Schlüsselschritt, erfolgreich beschrieben.

Die Methode zur biomimetischen anodischen Oxidation von Norbelladin-Derivaten wurde hierfür zunächst am Beispiel des pharmazeutisch relevanten Galantamins, als prominentester Vertreter der Amaryllidaceae-Alkaloide, entwickelt und konnte anschließend auf die Synthese von (±)-Martidin, (±)-Crinin und eines (±)-Siculin-Vorläufers angewendet werden. Nachdem zunächst keine Reaktionsbedingungen gefunden werden konnten, die Nodes Norbelladin-Derivat **84** erfolgreich und in signifikanter Menge zum entsprechenden Spirodienon **85** umsetzen konnten, wurden einige Modifikationen durchgeführt. So stellte sich heraus, dass die *O*-Methylierung der 4-Hydroxygruppe einen positiven Einfluss auf die Löslichkeit des Substrates hatte. Zudem führte lediglich die Verwendung der *N*-Trifluoracetylgruppe zur signifikanten Bildung des entsprechenden Spirodienons **134** in 38%, während die *N*-Methyl-, bzw. *N*-Formyl-Derivate maximal zu Spuren der entsprechenden Kupplungsprodukte führten. Analog zu den Arbeiten von [REDACTED] wurde auch in diesem Projekt ein unsymmetrisches Substitutionsmuster des 3',4',5'-trioxygenierten *N*-Benzylrestes eingeführt und eine Kombination aus Acyloxy, Benzyloxy und Methoxygruppe verwendet. Aus drei unterschiedlichen Acylgruppen wurde schließlich die Acetylgruppe als optimale Schutzgruppe gewählt und somit das Norbelladin-Derivat **135** erhalten, welches das gewünschte Dienon **151**, nach anodischer Oxidation an einer BDD-Elektrode in MeCN mit 4 Äquiv. wässriger Tetrafluorborsäure, in 60%iger Ausbeute lieferte. Ebenso konnte das *N*-Trifluormethansulfonyl-Derivat **160** in 60% zum entsprechenden Spirodienon **162** umgesetzt werden, allerdings verlief die nachfolgende Spaltung der *O*-Acetylgruppe mit geringer Ausbeute. Die Batch-Elektrolyse konnte anschließend durch [REDACTED] im Rahmen seiner Doktorarbeit mittels eines *Design-of-Experiment* Ansatzes auf eine isolierte Ausbeute von 76% erhöht werden. Durch [REDACTED] konnte die anodische Cyclisierung zusätzlich auf eine Fluss-Elektrolyse übertragen werden, wodurch das Dienon **151** in 66% isolierter Ausbeute nach DoE-Optimierung erhalten werden konnte. Die chemoselektive Spaltung der *O*-Acetylgruppe von **151** in Gegenwart der *N*-Trifluoracetylgruppe, welche zur 1,4-Addition und damit zum Aufbau des B-ringes führt, erwies sich anschließend allerdings als sehr anspruchsvoll. Hierfür wurde ein breites Spektrum an unterschiedlichen Reaktionsbedingungen getestet, wobei die meisten entweder keinen Umsatz bewirkten, oder zur bevorzugten Spaltung der *N*-Trifluoracetylgruppe führten. Mit 1,1,3,3-Tetramethylguanidin in MeCN konnte nach einiger Optimierung die gewünschte Deblockierung der Hydroxygruppe in einer isolierten Ausbeute von 49% realisiert werden. Durch den Wechsel zu 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en in MeCN ließ sich die Ausbeute auf 79% steigern und gleichzeitig die Reaktionszeit von 63.5 auf vier Stunden reduzieren. Nach Deblockierung des Stickstoffes mit anschließender *N*-Formylierung und folgender Debenzylierung, konnte **86** erhalten werden, welches bereits durch Node et al.^[190-191] erfolgreich zu (±)-Narwedine und (±)-Galantamin umgesetzt wurde. In Kombination mit den Arbeiten von Shieh und Carlson stellt dies den Endpunkt der formalen Totalsynthese des Naturstoffs (–)-Galantamin ((–)-**44**) dar.



Schema 51: Gemeinsam mit [REDACTED] entwickelte, formale Totalsynthese von **(-)-44** unter Verwendung einer biomimetischen, anodischen Cyclisierung als Schlüsselschritt und selektiver Deacetylierung.

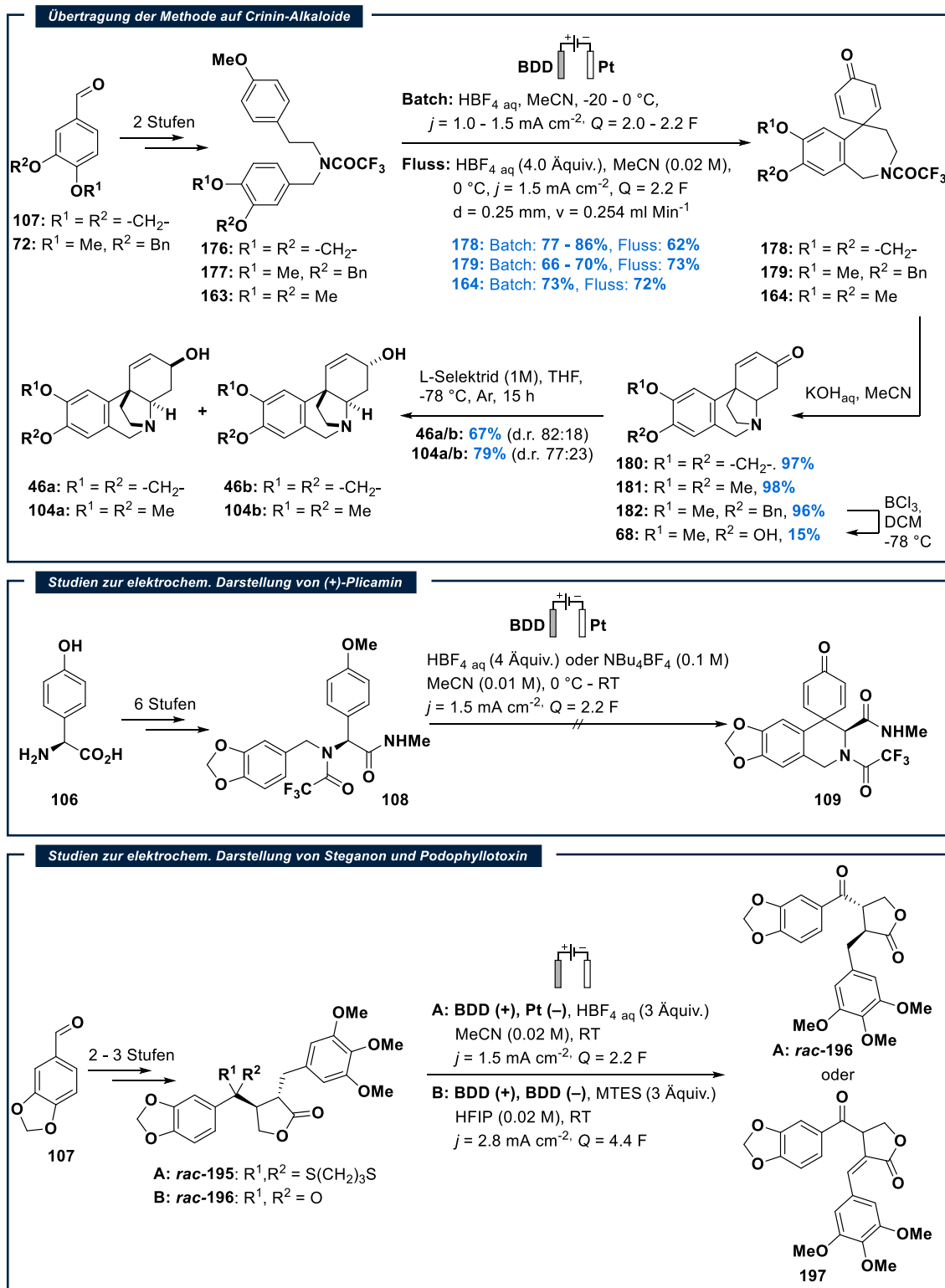
Nach erfolgreicher Optimierung der Reaktionsparameter für die Oxidation von **135**, konnte das entwickelte System auf die Synthese weiterer Alkaloide aus der *Amaryllidaceae*-Familie übertragen werden. Hierfür wurden zunächst die Naturstoffe Martidin, Crinin und Siculin als Zielstrukturen des Crinin-Typs ausgewählt, da sich diese ebenfalls über die Zwischenstufe eines Spirodienons aus Norbelladin-Derivaten mittels oxidativer Cyclisierung darstellen lassen. Letztere ließen sich in zwei Stufen, ausgehend von Piperonal (**107**), bzw. *O*-Benzylisovanilin (**72**) über eine reduktive Aminierung mit 4-Methoxyphenylethylamin und anschließender Trifluoracetylierung in 87% bzw. 86% Gesamtausbeute darstellen. Die Synthese des Martidin-Vorläufers **163** geschah durch [REDACTED]. Die optimierten Reaktionsbedingungen für die Batch- und Fluss-Elektrolyse von **135**, sowie die Elektrolysebedingungen von Lipp et al.^[185] konnten erfolgreich durch [REDACTED] auf die Darstellung der Spirodienone **178**, **179** und **164** angewendet werden. Die Batch-Elektrolysen lieferten dabei Ausbeuten zwischen 66–86%, je nachdem, welche Reaktionsbedingungen gewählt wurden. Die Flusselektrolyse hingegen erbrachte mit den Reaktionsbedingungen aus Lipps Oxycodon-Synthese^[185] Ausbeuten im Bereich von 62–73%, was im Vergleich zu den Ergebnissen aus den Batch-Elektrolysen keine große Abweichung darstellt. Durch anschließende Deblockierung der Stickstofffunktion und selektive Reduktion der Carbonylgruppen mit L-Selektrid, bzw. Debenzylierung, konnten die Naturstoffe (epi-)Martidin (**104**), (epi-)Crinin (**46**) sowie 8-Demethyloxomartidin (**68**) erhalten werden. Im Falle von Martidin und Crinin konnte allerdings nur eine diastereomere Mischung mit den entsprechenden *epi*-Verbindungen im deutlichen Überschuss erhalten werden. In diesem Projekt stand allerdings der elektrochemische Schlüsselschritt im Vordergrund, weshalb die stereoselektive Carbonylreduktion nicht wiederholt und optimiert wurde.

Da die entwickelte Methode erfolgreich auf die Umsetzung weiterer Norbelladin-Derivate übertragen werden konnte, sollten weitere Naturstoffe in analoger Weise dargestellt werden. Basierend auf den Arbeiten von Baxendale et al.^[237-238], bestand die Theorie, dass auch der Naturstoff (+)-Plicamin mittels anodischer Cyclisierung zugänglich ist. Die Synthese von Baxendale verläuft ebenfalls über ein oxidativ generiertes Spirodienon, welches allerdings kein Benzazepin-, sondern einen Tetrahydroisochinolin als Grundgerüst aufweist. Das Substrat für die Elektrolyse konnte in sechs linearen Stufen, ausgehend von 4-Hydroxy-L-phenylglycin (**106**) und Piperonal (**107**), hergestellt werden. Hierzu wurde **106** zunächst in einer Sequenz aus Blockierung, Methylierung, Amidierung und Deblockierung in das 4-Methoxy-L-

phenylglycinmethylamid überführt, welches anschließend mit Piperonal unter reduktiver Aminierung umgesetzt wurde. Die zuvor etablierten Reaktionsbedingungen für die reduktive Aminierung führten in diesem Fall allerdings zur Bildung eines Nebenproduktes, welches nach NMR-spektroskopischer Analyse als Imidazolidinon **189** identifiziert werden konnte. Dieses ist auf einen nukleophilen Angriff des Amid-Stickstoffes an das gebildete Imin zu erklären, welcher besonders nach längerem Erhitzen zu beobachten war. Die Bildung des Nebenproduktes konnte allerdings durch die Verwendung von Molsieb 3Å und einer Reaktionsführung bei Raumtemperatur verhindert werden. Nach der Einführung der Trifluoracetylgruppe im Anschluss, konnte das Substrat für die elektrochemische Kupplung, **108**, in einer Gesamtausbeute von 40% über 6 Stufen erhalten werden. Der geplante Schlüsselschritt, die anodische Umsetzung von **108**, konnte allerdings nicht erfolgreich durchgeführt werden. Weder die initial gewählten Reaktionsbedingungen aus den vorausgegangenen Projekten, noch der Wechsel von HBF₄ auf NBu₄BF₄ als neutrales Leitsalz ermöglichten die Bildung eines Kupplungsproduktes, sondern führten lediglich zur Zersetzung des Startmaterials. Da auch [REDACTED] mit einer anderen Synthesestrategie an diesem Projekt arbeitete und keine positiven Ergebnisse erzielen konnte, wurde dieses Projekt zu Gunsten anderer Projekte unterbrochen und bisher nicht fortgesetzt.

Abschließend sollten erste Studien zur anodischen Cyclisierung in der Synthese weiterer Naturstoffe außerhalb der *Amaryllidaceae*-Alkaloide angestellt werden. Als besonders interessante Zielstruktur wurde daher das Dibenzocyclooctadien-Lignan Steganon **116** gewählt, welches sich durch einen Achtring und eine eher ungewöhnliche, axiale Chiralität auszeichnet. Zudem bestand auch ein Interesse an der Darstellung von Podophyllotoxin **115**, da sich beide Naturstoffe auf den gleichen γ -Butyrolacton-Vorläufer **114** zurückführen lassen. Das entsprechende Dithian-Derivat **195** konnte in zwei Stufen, ausgehend von Piperonal, durch eine diastereoselektive Kaskade aus Michael-Addition des Dithians **112** an 2-Furanon (**111**) und anschließender Alkylierung durch Benzylbromid **113** realisiert werden. Durch oxidative Spaltung des Thioketals, konnte zudem das Ketolacton **196** erhalten werden. Die Anwendung des zuvor etablierten Elektrolyse-Systems aus der Galantamin-Synthese, auf **195** führte lediglich zur Spaltung des Thioketals in 47% isolierter Ausbeute. Anschließende Untersuchungen zur Cyclisierung von **196** unter Bedingungen von Kirste et al.^[174] führten lediglich zur unvollständigen Umsetzung zur ungesättigten Verbindung **197**. Weitere Untersuchungen zur elektrochemischen Darstellung von Steganon und Podophyllotoxin konnten im Rahmen dieser Promotionsarbeit nicht mehr realisiert werden.

Anschließend an die Arbeiten zu dieser vorliegenden Dissertationsarbeit bieten sich weiterführende Untersuchungen zur elektrochemischen Darstellung diverser Naturstoffe an. So könnte die Kombination der Synthesestrategie von Kametani et al. mit dem hier entwickelten Protokoll zur anodischen Cyclisierung zu einer stark verkürzten Syntheseroute von Galantamin führen.^[223-224] Dies würde nicht nur den ökologischen Fußabdruck der Totalsynthese weiter verbessern, sondern wäre auch eine valide Alternative für die industrielle Darstellung von Galantamin. Wie in Kapitel 3.5.2 bereits erwähnt, schließen sich auch für das Teilprojekt zur elektrochemischen Synthese von Steganon und Podophyllotoxin noch weitere Untersuchungen an, welche im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt werden konnten. So sollte das Dithian **195** zunächst in Deoxypodophyllotoxin überführt werden, um dieses anschließend als Substrat für die anodische Oxidation zu untersuchen. Neben der Realisierung einer Aryl-Aryl-Kupplung sollte unter geeigneten Reaktionsbedingungen, wie bspw. von Imada et al., auch eine Benzyl-Aryl-Kupplung für die Darstellung von Podophyllotoxin zugänglich sein.



Schema 52: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Studien zur Übertragung der anodischen Cyclisierung auf weitere Naturstoffe. Oben: Erfolgreiche Übertragung der entwickelten Methode auf die Darstellung von (*epi*-)Martidin, (*epi*-)Crinin und einem Siculin-Vorläufer. Mitte: Gescheiterte Übertragung der Methode auf die elektrochemische Darstellung von Plicamin. Unten: gescheiterte Übertragung der Methode auf die elektrochemische Darstellung von Steganon und Podophyllotoxin.

4. Entwicklung eines direkten, elektrochemischen Zugangs zur Amidkupplung von Carbonsäuren und Aminen

4.1 Einleitung

Die Amidbindung gehört ohne Zweifel zu den wichtigsten funktionellen Gruppen in der organischen Chemie und ist Bestandteil kleiner, wie auch komplexer synthetischer und natürlicher Verbindungen. So verknüpft die Amidbindung Aminosäuren zu Peptiden und Proteinen, welche die Grundlage für nahezu alle biologischen Prozesse, wie enzymatische Katalysen, Transport und Einlagerung von Sauerstoff (Hämoglobin), Immunreaktion durch Antikörper oder Strukturgebung (Kollagen) bilden.^[291] Neben natürlichen Prozessen ist die Amidgruppe vor allem in der Medizinalchemie relevant. So zeigt eine Analyse der *Comprehensive Medicinal Chemistry* Datenbank, dass mehr als 25% aller bekannten synthetischen Wirkstoffe mindestens eine Amidbindung beinhalten.^[292] Ferner legt eine Studie nahe, dass die Acylierung von Aminen mit rund 16% die am häufigsten genutzte Reaktion in der Darstellung von Pharmazeutika darstellt.^[293] Zusätzlich findet sich die Amidgruppe aber auch in einer Vielzahl an Agrochemikalien, Naturstoffen, Feinchemikalien und Hochleistungspolymeren wie Kevlar oder Nylon wieder.^[294-296] Eigenschaften wie die hohe Polarität, Stabilität und konformelle Vielfalt machen die Amidgruppe zu einer der zuverlässigsten funktionellen Gruppen in der Chemie.^[294]

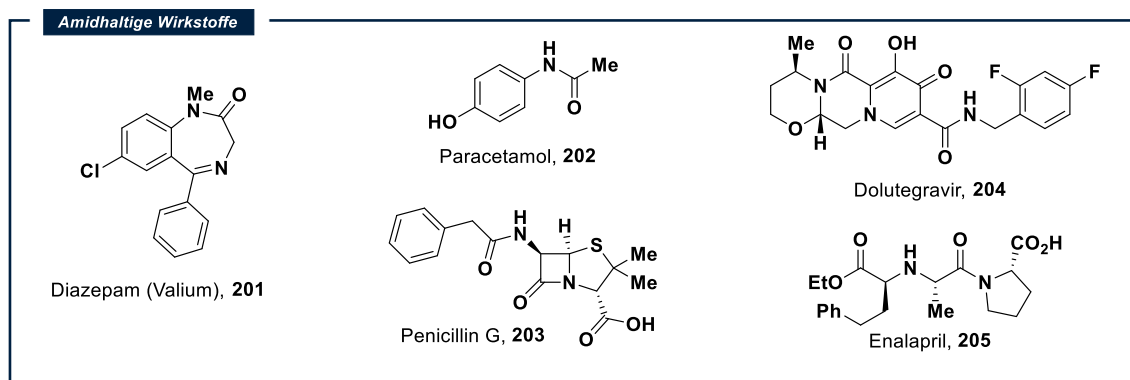


Abbildung 9: Beispiele für bedeutende Wirkstoffe mit mindestens einer Amidgruppe.

Aufgrund des hohen Stellenwertes und der starken Verbreitung dieses Strukturmotivs kann der Eindruck entstehen, dass heutzutage keinerlei synthetische Herausforderungen mehr bei der Darstellung bestehen. Doch zeichnet die Realität ein vollkommen anderes Bild. Die direkte Kondensation von Carbonsäuren und Aminen unter Abspaltung eines Wassermoleküls, stellt zwar unter atomökonomischen Gesichtspunkten die ideale Methode zum Aufbau einer Amidbindung dar, erweist sich allerdings meist als nicht praktikabel, da die Bildung eines stabilen Ammoniumcarboxylates bevorzugt abläuft. Diese Salze lassen sich zwar teilweise in das gewünschte Amid überführen, doch sind die funktionellen Gruppen organischer Verbindungen mit den sehr hohen Reaktionstemperaturen (ca. 160 – 180 °C)^[297], welche hierfür notwendig sind, meist nicht kompatibel und diese Methode daher auf ein kleines Substratspektrum begrenzt. Der Großteil der Amidkupplungen wird daher durch vorangehende, bzw. in-situ Aktivierung der verwendeten Carbonsäure realisiert. In der Literatur finden sich zahlreiche Methoden, welche auf dem Einsatz stöchiometrischer Mengen an dehydratisierenden Kupplungsreagenzien wie Carbodiimide, Uroniumsalze oder Säurechlorid-bildende Reagenzien basieren.

Obwohl diese Methoden besonders effizient und vielseitig einsetzbar sind, produzieren diese Protokolle jedoch beträchtliche Mengen an schwer recyclebarem Reagenzienabfall, was zu einer schlechten Atomökonomie führt.^[296, 298] Daher ist es anhand des hohen Bedarfs an Amidbindungen nicht verwunderlich, dass der *ACS Green Chemistry Institute Pharmaceutical Round Table (ACS GCIPR)* bereits in 2007 „amide formation avoiding poor atom economy reagents“ als wichtigste Herausforderung des 21. Jahrhunderts im Bereich der Chemie erklärte.^[299]

Im nachfolgenden Kapitel soll auf etablierte Methoden zur Amidkupplung mit stöchiometrischen Kupplungsreagenzien, sowie auf einige katalytische, bzw. elektrochemische Systeme eingegangen werden.

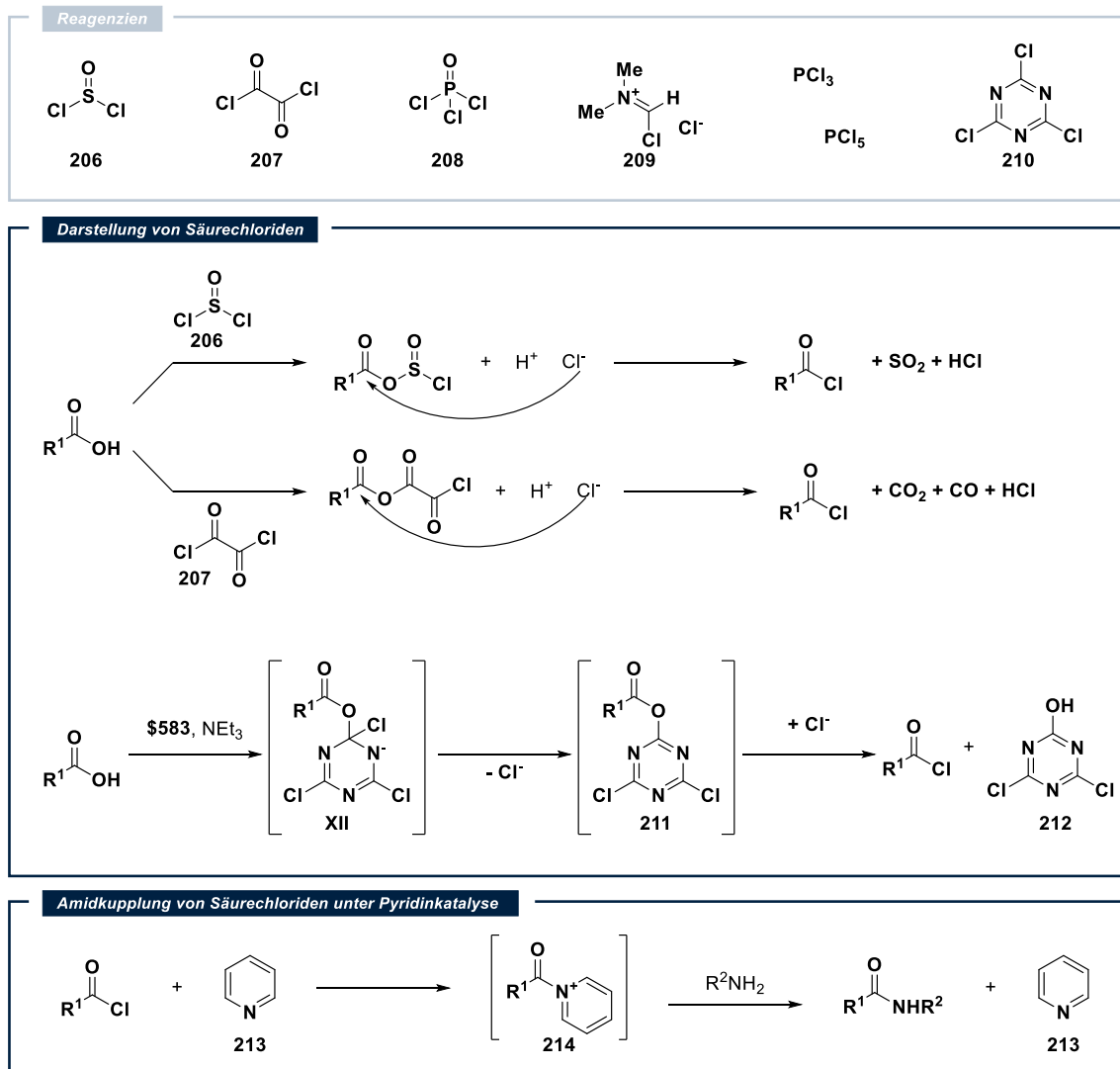
4.1.1 Methoden zur Amidkupplung

4.1.1.1 Säurechloride

Die Aktivierung von Carbonsäuren als Säurechloride ist eine der ältesten und einfachsten Methoden in der Amidkupplung.^[300] Zudem sind einige Säurechloride ausreichend stabil, dass sie kommerziell erhältlich sind. Aufgrund ihrer hohen Reaktivität gegenüber Aminen führt der Einsatz von Säurechloriden zu einer schnellen Kupplung, was besonders für sterisch anspruchsvolle Substrate vorteilhaft sein kann. Die Kupplung über ein Säurechlorid verläuft üblicherweise in einem zweistufigen Prozess, wobei zunächst das Säurechlorid aus der entsprechenden Carbonsäure erzeugt und dieses anschließend in einer Aminolyse umgesetzt wird.

Thionylchlorid (**206**, SOCl_2)^[301], Oxalylchlorid (**207**, $(\text{COCl})_2$)^[301-303], Phosphoroxychlorid (**208**, POCl_3)^[304] und das Vilsmeier Reagenz (**209**)^[305] sind klassische Reagenzien zur Erzeugung von Säurechloriden, welche auch in großtechnischen Prozessen Anwendung finden, wobei im Labormaßstab auch weitere Reagenzien wie Phosphortri- (PCl_3)^[301] und pentachlorid (PCl_5)^[301] oder auch Cyanurchlorid (2,4,6-Trichloro-1,3,5-triazin, **210**)^[306] eingesetzt werden. Der Mechanismus der Aktivierung durch Thionyl- oder Oxalylchlorid ist in Schema 53 dargestellt. Häufig wird diese Aktivierung durch Zugabe weniger Tropfen DMF katalysiert, wobei es zur Bildung des Vilsmeier-Reagenzes kommt, welches anschließend das Säurechlorid liefert und DMF regeneriert.^[307] Ein großer Nachteil der zuvor genannten Reagenzien ist die Erzeugung eines Äquivalents Chlorwasserstoffs, wodurch säurelabile Substrate nicht mit dieser Methodik umgesetzt werden können. Zudem liefert die Reaktion mit Thionyl- und Oxalylchlorid mit SO_2 , CO_2 und CO zusätzlich gasförmige Nebenprodukte, welche besonders in einem industriellen Maßstab aufgrund des generierten Volumens und der Toxizität berücksichtigt werden müssen.^[307]

Für die Erzeugung von Säurechloriden unter basischen Reaktionsbedingungen eignet sich Cyanurchlorid (**210**) in Gegenwart von Triethylamin als organische Base.^[306] Auf diese Weise kann ein basischer pH-Wert über den gesamten Verlauf der Reaktion gewährleistet werden. Mechanistisch verläuft die Reaktion über eine nukleophile, aromatische Substitution eines Chloridions durch ein Carboxylat, welche den Aktivester **211** bildet. Unter anschließendem nukleophilen Angriff des freigesetzten Chloridions an die Carbonylgruppe, wird das entsprechende Säurechlorid gebildet.^[306] Die Prozesschemiker Rayle und Fellmeth der Firma Rohm und Haas berichteten allerdings davon, dass die Bildung des Säurechlorids bei Verwendung von **210** nicht beobachtet wurde. Stattdessen postulieren die Autoren, dass 2,4,6-Triacetyloxy-1,3,5-triazin als reaktives Intermediat fungiert.^[308] Mit drei aktiven Zentren, eignet sich Cyanursäurechlorid auch für großtechnische Prozesse, da lediglich 0.33 Äquivalente des Triazins für die Darstellung der Säurechloride notwendig wird. Dies minimiert nicht nur den generierten



Schema 53: Oben: Gängige Reagenzien für die Säurechlorid Darstellung. Mitte: Mechanismus der Darstellung von Säurechloriden mittel Thionyl-, Oxalyl und Cyanurchlorid. Unten: Schematische Darstellung der Umsetzung von Säurechloriden mit Aminen unter katalytischem Einsatz von Pyridin.

Reagenzienabfall, sondern erleichtert zudem auch die Reinigung, da die resultierende Cyanursäure durch simple Filtration, bzw. basische Extraktion abgetrennt werden kann.^[295] Die anschließende Reaktion des Säurechlorids mit dem Amin wird meist in wasserfreien und inerten Lösungsmitteln durchgeführt. Dabei wird üblicherweise eine nicht-nukleophile, organische Base wie NEt_3 , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (DIPEA) oder *N*-Methylmorpholin zur Neutralisation des erzeugten Chlorwasserstoffs zugesetzt, um hierdurch die Protonierung des Amins zu verhindern. Allerdings lassen sich einige Säurechloride trotz ihrer hohen Hydrolyse-Tendenz mit wässrigen Alkalibasen wie NaOH , NaHCO_3 oder K_2CO_3 unter Schotten-Baumann Bedingungen umsetzen.^[295] Die Reaktion von Säurechloriden mit Aminen lassen sich zudem häufig durch Zugabe katalytischer Mengen an Pyridin oder *N,N*-Dimethylaminopyridin^[309] (DMAP) beschleunigen, wobei zunächst ein intermediäres Acylpyridinium Salz (**214**) entsteht, welches unter Aminolyse das gewünschte Amid und das entsprechende Pyridin bildet.

Trotz der einfachen Reaktionsführung und hohen Reaktivität der gebildeten Säurechloride, weisen diese auch erhebliche Limitierungen auf. Besonders für Peptidkupplungen ist der Einsatz von Säurechloriden wenig hilfreich, da die mögliche Hydrolyse, sowie eine ungewünschte Spaltung säurelabiler Schutzgruppen und weitere Nebenreaktionen die Ausbeute erheblich mindern können. Zudem tendieren Säurechloride mit Stereozentrum in α -Position unter basischen Bedingungen leicht zu

racemisieren. Dabei führt die Deprotonierung der α -Position unter Abspaltung des Chloridions zur Bildung eines Ketens, welches zwar weiterhin zur Bildung eines Carbonsäureamids fähig ist, dabei allerdings die Stereoinformation verliert.^[310]

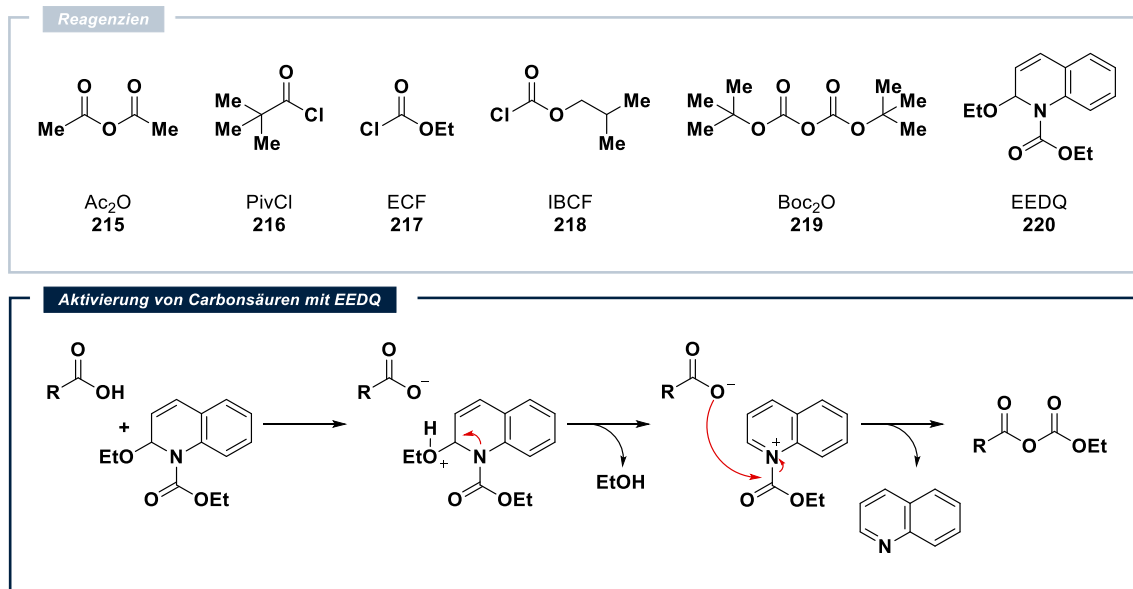
4.1.1.2 Anhydride

Carbonsäureanhydride reagieren mit einem breiten Spektrum an Nukleophilen, wie Alkoholen, Thiolen und vor allem Aminen. Diese umfassen sowohl symmetrische, wie auch gemischte Anhydride unterschiedlichster Art.

Die Anzahl kommerziell erhältlicher, symmetrischer Anhydride ist recht limitiert, weshalb die gewünschten Anhydride meist selbst dargestellt werden müssen. Hierfür wird die entsprechende Säure entweder durch Erhitzen und Abscheiden eines Äquivalents Wasser zum gewünschten Anhydrid kondensiert, oder unter milderen Bedingungen mit einem Kupplungsreagenz wie Dicyclocarbodiimid (DCC) umgesetzt.^[311] Das Carbodiimid wird dazu von einem Molekül der Säure nukleophil angegriffen und bildet einen entsprechendem *O*-Acylisoharnstoff (siehe Abschnitt 4.1.1.3), welcher unter Angriff eines weiteren Säuremoleküls das symmetrische Anhydrid und das entsprechende Harnstoff-Derivat bildet. Die anschließende Umsetzung mit einem Amin erfolgt dann analog zu einem Säurechlorid, wobei das freiwerdende Carboxylat als Base fungieren kann. Allerdings wird bei dieser Strategie lediglich die Hälfte der Säure umgesetzt, was besonders dann ein Problem darstellt, wenn die Carbonsäure die limitierende Komponente ist.

Um dieses Problem zu umgehen, wurden Methoden zur Amidkupplung unter Verwendung von gemischten Anhydriden entwickelt, wobei eine zweite, günstige Acyl-Komponente mit der zu aktivierenden Säure gekuppelt wird. Kohlenstoffbasierte, gemischte Anhydride lassen sich hierbei in zwei Kategorien unterscheiden. Die erste Gruppe stellen gemischte Carbonsäureanhydride dar, welche aus zwei unterschiedlichen Carbonsäuren bestehen. Sie lassen sich bspw. durch Reaktion mit Essigsäureanhydrid oder Pivaloylchlorid mit der verwendeten Carbonsäure darstellen.^[312-315] Besonders für die Acylierung von chiralen Auxiliaren wie Oxazolidinonen^[315-319] und Pseudoephedrin^[313] in größeren Maßstäben ist Pivaloylchlorid sehr beliebt. Bei dieser Art der gemischten Anhydride besteht allerdings die Herausforderung der regioselektiven Aminolyse, da der Angriff sowohl am Carbonylkohlenstoff des gewünschten Carbonsäurefragmentes ablaufen kann, aber auch eine Kupplung mit der zur Aktivierung eingeführten Acylgruppe denkbar ist. Durch den Einsatz von sterisch anspruchsvollen Acylresten wie der Pivaloylgruppe, kann die Regioselektivität zu Gunsten des gewünschten Kupplungspartners verschoben werden. Weiterhin besteht die Gefahr der Disproportionierung zu zwei symmetrischen Carbonsäureanhydriden, was allerdings durch die unmittelbare Umsetzung mit einem Amin nach Erzeugung verhindert werden kann.^[295, 312] Andere Acylierungsreagenzien, wie Essigsäureanhydrid haben bisher kaum Anwendung in der Aktivierung von Carbonsäuren für die Amidkupplung gefunden.

Die zweite Kategorie sind gemischte Kohlensäureanhydride, welche aus einer Carbonsäure und einem Kohlensäuremonoester bestehen. Diese lassen sich durch Umsetzung einer Carbonsäure mit



Schema 54: Oben: Gängige Reagenzien für die Darstellung gemischter Carbonsäure- und Kohlensäureanhydride. Unten: Mechanismus der Darstellung von gemischten Kohlensäureanhydriden mittels 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin nach Dunetz et al.^[295]

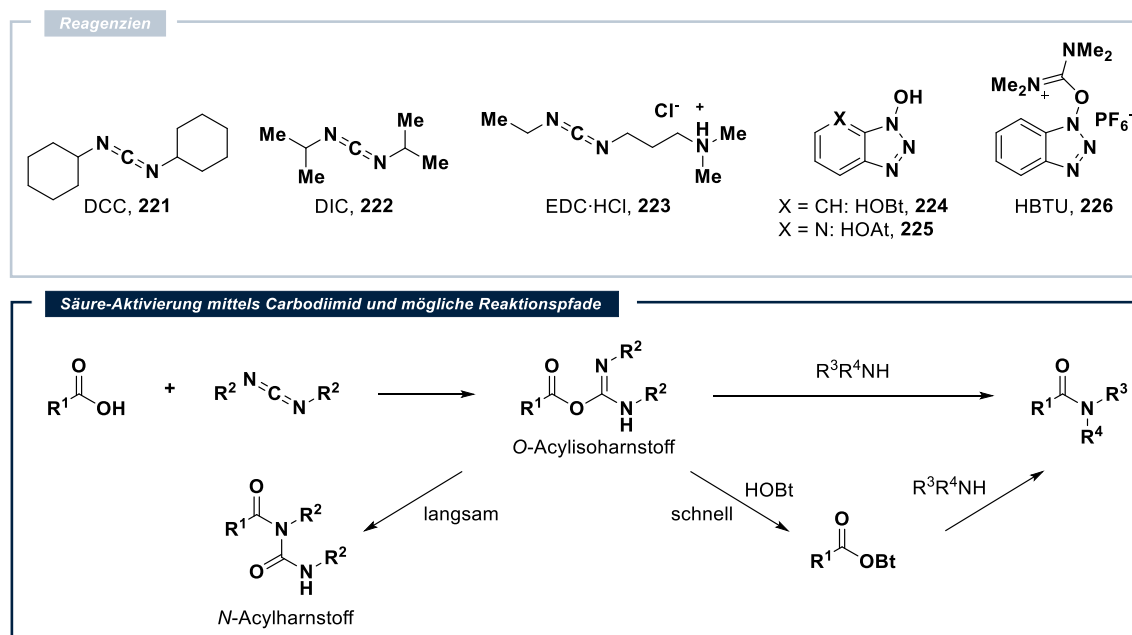
Chlorameisensäureestern^[314] oder Reagenzien wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin^[320] (EEDQ) in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, *N*-Methylmorpholin oder -piperidin darstellen. Im Gegensatz zu gemischten Carbonsäureanhydriden ist die Regioselektivität in diesem Fall ein geringeres Problem. Aufgrund der geringeren Stabilisierung der C=O-Doppelbindung im Carbonsäurerest und der damit einhergehenden, höheren Elektrophilie der entsprechenden Carbonylgruppe, verläuft die Amidkupplung mit hoher Selektivität, auch ohne sterisch anspruchsvolle Gruppen. Sowohl Chlorameisensäureethylester^[321-323], wie auch der entsprechende Isobutylester^[324-326] sind gängige Kupplungsreagenzien in großtechnischen Prozessen. Der Ethylester **217** ist hierbei die kostengünstigere Alternative zum entsprechenden Isobutylester und zeichnet sich gleichzeitig mit CO_2 und Ethanol durch recht harmlose und leicht abtrennbare Reaktionsprodukte aus. Allerdings ist dieser auch wesentlich toxischer und flüchtiger als der verwandete Chlorameisensäureisobutylester. Letzterer zeigt zudem eine gesteigerte Selektivität für die regioselektive Kupplung des entsprechenden gemischten Kohlensäureanhydrids mit Aminen. Aufgrund der CO_2 -Entwicklung im Laufe der Kupplungsreaktion, ist für beide Reagenzien eine korrekte und vollständige Vernichtung vor der Entsorgung notwendig, um einen Druckaufbau in Abfallbehältern zu verhindern.^[295] Obwohl gängig in der Synthese von Carbamaten, findet Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc-Anhydrid) nur selten Anwendung als Aktivierungsreagenz für Carbonsäuren.^[327]

Die Verwendung von EEDQ (**220**) als Kupplungsreagenz für Amide wurde bereits 1968 von Belleau und Malek beschrieben.^[320] Dieses Reagenz überführt Carbonsäuren in das gleiche gemischte Anhydrid, welches auch durch Chlorameisensäureethylester zugänglich ist, kommt dabei aber ohne zusätzliches Amin aus, da im Zuge der Reaktion Chinolin erzeugt wird. Aufgrund der geringen Kosten und der breiten Verfügbarkeit, sowie der leicht abzutrennenden Reaktionsprodukte Ethanol und Chinolin, ist EEDQ ein vielversprechendes Kupplungsreagenz. Allerdings findet sich kaum ein Beispiel für dessen großtechnischen Einsatz in der Literatur.^[328]

4.1.1.3 Carbodiimide

Der traditionellste Ansatz zum Aufbau von Peptidbindungen basiert auf der Verwendung von Carbodiimiden. Bereits im Jahr 1955 berichteten Sheehan und Hess von einer neuen Methode zur Peptidkupplung unter Verwendung von *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid als Kupplungsreagenz.^[329] Seitdem haben sich Carbodiimide zu einer besonders wichtigen Reagenzklasse für die Amidkupplung entwickelt.^[298, 311, 330] Der Mechanismus dieser Aktivierung beginnt mit der Protonierung eines der Stickstoffatome durch die verwendete Carbonsäure. Das resultierende Carboxylat ist anschließend in der Lage, an den Diimid-Kohlenstoff zu addieren, was zu Bildung eines *O*-Acylisoharnstoffs, einem besonders reaktiven Acylierungsmittel, führt. Bei Anwesenheit eines Amins, durchläuft letzteres eine Aminolyse, wodurch das gewünschte Amid, sowie ein Harnstoff-Derivat erhalten werden. Zusätzlich zur direkten Aminolyse des *O*-Acylisoharnstoffs, kann dieses auch durch Reaktion mit einem Überschuss der eingesetzten Carbonsäure zum symmetrischen Anhydrid reagieren, was ebenfalls ein potentes Acylierungsreagenz darstellt. Wie unter Kapitel 4.1.1.2 aber bereits erörtert, kann dadurch lediglich die Hälfte der Carbonsäure in das gewünschte Amid überführt werden.^[331-334] Im Falle von Acyl-blockierten Aminosäuren, kann die Kupplung mit einem Carbodiimid zur Bildung eines Oxazolons führen, welches zwar durchaus unter Aminolyse zum gewünschten Amid führt, aber dabei eine geringere Reaktivität aufweist. Zudem sind solche Oxazolone anfällig für eine Racemisierung des α -Zentrums, was besonders in der Peptidchemie ein großer Nachteil ist.^[332, 335] Bei der Verwendung von Carbodiimiden stellt besonders der intramolekulare Acyl-Transfer auf ein Stickstoff-Atom des *O*-Acylisoharnstoffs eine große Herausforderung dar. Der resultierende *N*-Acylharnstoff ist hinreichend stabil und inert, sodass eine Aminolyse nicht mehr ablaufen kann. Diese irreversible und unproduktive Nebenreaktion ist in polaren Lösungsmitteln wie DMF oder DMSO besonders begünstigt und läuft hingegen langsamer in unpolaren Lösungsmitteln wie DCM oder Benzol ab.^[332]

Die Epimerisierung, sowie die intramolekulare Umlagerung zur Bildung des *N*-Acylharnstoffs kann durch die Zugabe von Additiven, wie substituierte Hydroxylamin-Derivate unterbunden werden. Diese Additive reagieren zügig mit dem zuvor gebildeten *O*-Acylisoharnstoff und bilden entsprechende Aktivester,



Schema 55: Oben: Gängige Reagenzien für die Darstellung gemischter Carbonsäure- und Kohlensäureanhydride. Unten: Mechanismus der Darstellung von gemischten Kohlensäureanhydriden mittels 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin nach Dunetz et al.^[295]

welche zwar eine geringere Reaktivität bezüglich der Aminolyse aufweisen, allerdings dennoch die Effizienz einer Carbodiimid-vermittelten Amidkupplung steigern.^[336] Dieser positive Effekt wird auf die Fähigkeit dieser Additive, den *O*-Acylisoharnstoff zu protonieren und damit den intramolekularen Acyl-Shift zu unterdrücken zurückgeführt. Zudem begünstigt dies die Bildung des Aktivesters und vermindert dabei auch die Racemisierung in vielen Fällen.^[337-338] In der Vielzahl an berichteten Additiven für Amidkupplungen mit Carbodiimiden hat sich vor allem 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) als gängigstes Additiv etabliert, doch weist das 7-Aza-Derivat 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt) eine deutlich gesteigerte Effizienz hinsichtlich Ausbeute, Kinetik und verminderter Epimerisierung gegenüber HOBt auf.^[295, 336-337] Diese außergewöhnlichen Eigenschaften werden vor allem auf den zusätzlichen Stickstoff an Position 7 und dessen doppelten Effekt zurückgeführt.^[337] So fördert der Stickstoff in 7-Position durch seine elektronenziehende Eigenschaft die Qualität als entsprechende Abgangsgruppe und übt zudem einen Nachbargruppeneffekt aus, der den nukleophilen Angriff eines Amins begünstigt.^[337] Trotz der positiven Eigenschaften hinsichtlich der Amidkupplung, limitieren die explosiven Eigenschaften von HOBt und vergleichbaren Reagenzien ihre Anwendung, besonders wenn eine Trocknung des Reagenzes vorab notwendig wird.^[336, 339]

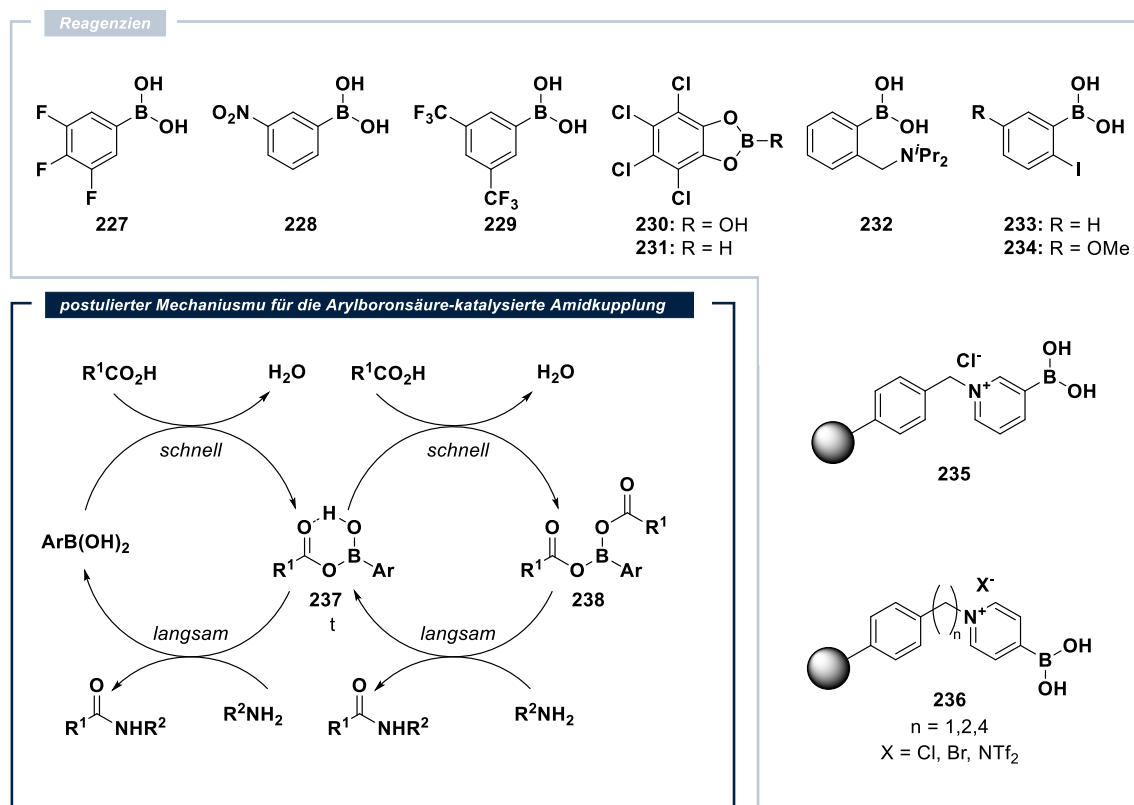
Seit der Einführung von Dicyclohexylcarbodiimid als Kupplungsreagenz in der Amidkupplung, wurden unterschiedlichste Carbodiimide entwickelt und auf ihre Eignung als Kupplungsreagenz untersucht.^[330, 336] Hauptaugenmerk in dieser Forschung war die Entwicklung von wasserlöslichen Carbodiimiden wie *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC), da die Harnstoffe, welche aus DCC oder DIC (Diisopropylcarbodiimid) resultieren, häufig unlöslich und nur schwer abtrennbar sind. Durch die Wasserlöslichkeit des Kupplungsreagenzes, wie auch des entsprechenden Harnstoffes wird die Abtrennung durch eine simple wässrige Extraktion ermöglicht. Diese Eigenschaft macht EDC ausgesprochen beliebt in der Synthese von Wirkstoffen.^[340-344] Die hohen Kosten dieses Reagenzes verhindern allerdings einen breiten Einsatz in großtechnischen Anwendungen.^[295]

4.1.1.4 Katalytische Methoden

Eine modernere Methode zur direkten Amidkupplung basiert auf der Verwendung von Bor-basierten Reagenzien. Der Einsatz von Tris(dialkylamino)boranen für die Amidkupplung wurde bereits 1965 durch Pelter demonstriert, doch stellte sich heraus, dass lediglich ein Aminosubstituent reaktiv war, was den Einsatz stöchiometrischer Mengen des entsprechenden Borans notwendig machte.^[345] Rund 30 Jahre später leistete die Gruppe um Yamamoto Pionierarbeit auf dem Gebiet der Bor-vermittelten Amidkupplung und berichteten über die erste katalytische Methode zur Kondensation von Carbonsäuren und primären, wie sekundären Aminen unter Verwendung von Arylboronsäuren.^[346] Es zeigte sich, dass besonders die elektronenarmen Arylboronsäuren effiziente Katalysatoren für die Amidkupplung in siedendem Toluol, Xylol oder Mesitylen mit zugesetztem Molekularsieb darstellen. Der Zusatz letzterer ist zwingend notwendig, um das bei der Kondensation entstehende Wasser zu binden und somit die Reaktion zu vollständigem Umsatz zu führen. Mit 1-10 mol% der zugesetzten 3,4,5-Trifluorphenylboronsäure (**227**) konnten hohe Ausbeuten diverser sekundärer und tertiärer Amide, ausgehend von entsprechenden aliphatischen, wie aromatischen Carbonsäuren und Aminen erzielt werden. Zudem waren neben einfachen Amiden auch die Lactame von 6-Aminohexan- und 5-Aminopentansäure ebenso, wie das L-Prolin-Dimer oder Benzylamide optisch reiner α -Hydroxysäuren zugänglich.^[346] Später konnte die Gruppe um Yamamoto den gleichen Katalysator auch zur Darstellung von aliphatischen (Nylon-6,6) und aromatischen Polyamiden nutzen.^[347] Für sterisch anspruchsvolle Carbonsäuren stellten sich die beiden Catecholboronsäuren 4,5,6,7-Tetrachlorbenzo[d][1,3,2]dioxaborol-2-ol (**230**) und 4,5,6,7-Tetrachlorbenzo[d][1,3,2]dioxaborol

(**231**) als überlegen heraus.^[348] Während die Einführung von Dialkylaminomethylengruppen in *ortho*-Position zur Boronsäuregruppe eine Verminderung der Reaktionstemperatur um rund 25 °C bewirkte, ermöglichte der Einsatz von 2-Iodphenylboronsäuren (**233–234**) Amidkupplungen bei Raumtemperatur.^[349–351] Durch die Entwicklung von Polystyrol-gebundenen Boronsäuren kann die Nachhaltigkeit dieser Methode zudem weiter gesteigert werden.^[352–353]

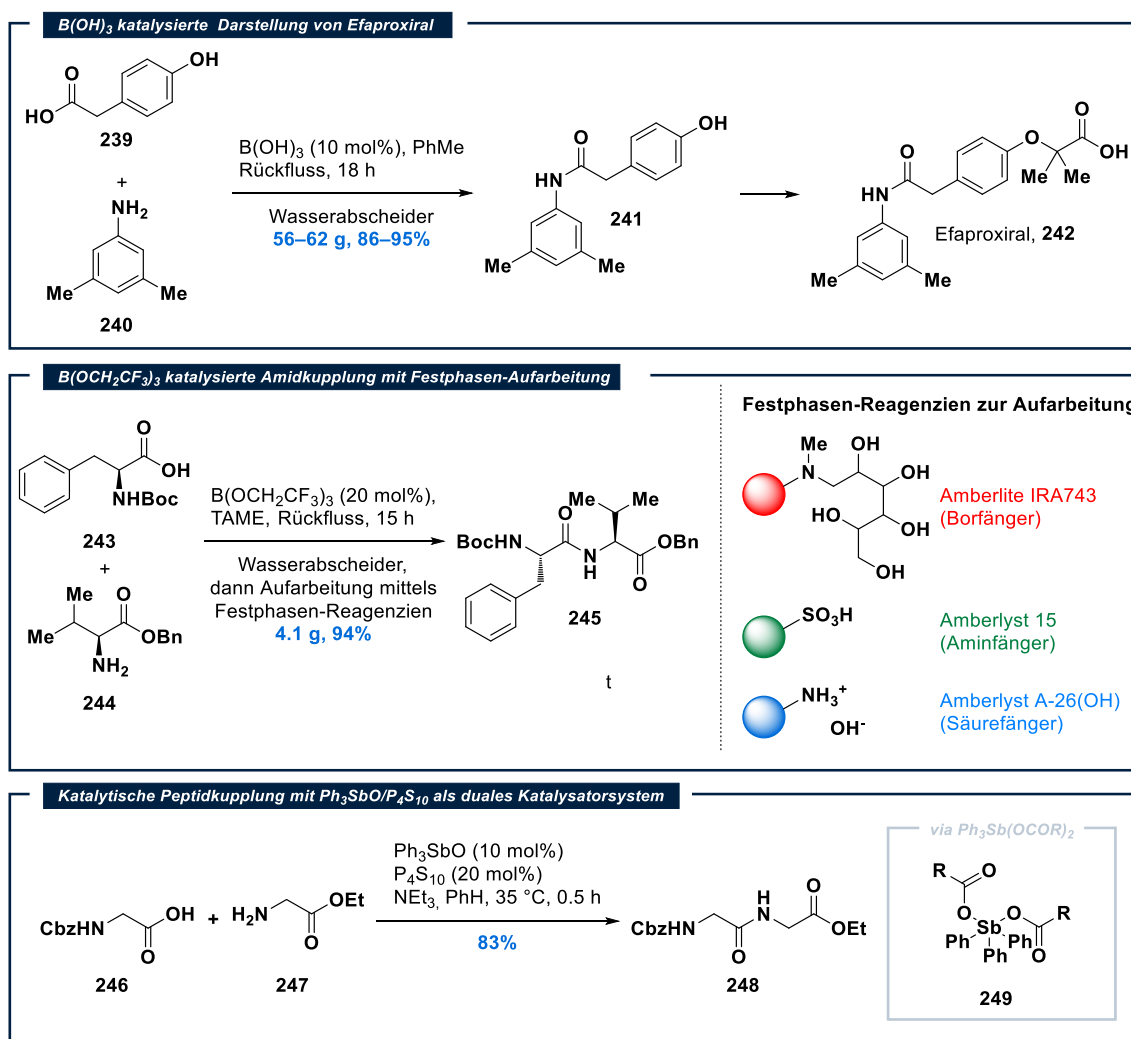
Anhand diverser mechanistischer Studien zur Amidkupplung unter Verwendung von Arylboronsäuren, konnte die Monoacyloxyboronsäure **237** als Schlüsselintermediat identifiziert werden, welche in einem weiteren Kondensationsschritt mit einer Carbonsäure die Bisacyloxyboronsäure **238** bildet.^[346, 349, 354–355] Zudem lies sich zeigen, dass die kontinuierliche Entfernung von Wasser notwendig ist, um das Reaktionsgleichgewicht auf die Seite der Produktbildung zu verschieben. Daher können sowohl **237** und **238** mit Aminen reagieren, um die entsprechenden Amide zu bilden und die verwendete Arylboronsäure als Katalysator zurückzugewinnen. In Schema 56 ist der postulierte Reaktionsmechanismus dargestellt, welcher sowohl auf analytischen Experimenten, wie kinetischen Studien, spektroskopischen (¹H-NMR, IR) und massenspektrometrischen Methoden^[346, 349] basiert, sowie durch theoretischen Studien^[354–355] gestützt wird.



Schema 56: Oben: Gängige Boronsäuren als Katalysatoren für die direkte Darstellung von Carbonsäureamiden aus Säuren und Aminen. Unten: Postulierter Mechanismus der Boronsäure-vermittelten Amidkupplung nach Wang et al.^[355]

Neben Arylboronsäuren eignen sich auch weitere Borverbindungen für den Einsatz als Katalysatoren in der direkten Amidkupplung. So konnten Tang und Mitarbeiter kommerziell erhältliche und kostengünstige, wie umweltfreundliche Borsäure erfolgreich für die direkte Kupplung von Carbonsäuren und Aminen nutzen. Hierbei wurden, in Abhängigkeit der jeweiligen Substrate, zwischen 5–25 mol% der Borsäure eingesetzt um rund 20 Amide in teils hohen Ausbeuten darzustellen.^[356] Die synthetische Bedeutung dieser Methode konnte durch einige Multigramm-Synthesen von wichtigen Wirkstoffen und deren Vorläufern weiter unterstrichen werden (siehe Schema 57, oben).^[357–358] Größte Schwäche dieser Methode ist allerdings die begrenzte katalytische Aktivität gegenüber anspruchsvollen Substraten, wie

Aniline, Heterocyclen und Aminosäuren.^[296] Kommerziell erhältliche Borsäureester wie $B(OMe)_3$ oder $B(OCH_2CF_3)_3$ konnten in den letzten Jahren verstärkt an Aufmerksamkeit in der synthetischen Chemie erregen, da sie in stöchiometrischen Mengen deutliche Verbesserungen in Puncto Reaktivität und Substratspektrum boten.^[359-362] Die Gruppe um Sheppard konnte das besonders effiziente System um $B(OCH_2CF_3)_3$ als Kupplungsreagenz etablieren und auf diese Weise eine Vielzahl an funktionalisierten Amiden darstellen, wobei neben Anilinen und heterocyclischen Substraten auch ungeschützte Aminosäuren toleriert wurden.^[362] Nachdem zunächst stöchiometrische Mengen des Borsäureesters zum Einsatz kamen, gelang es der Gruppe im Jahr 2017, dies auf katalytische Mengen zu begrenzen und durch geschickte Wahl des Lösungsmittels, die Nachhaltigkeit der Methode weiter zu steigern.^[363] Zudem entwickelte die Sheppard-Gruppe bereits 2013 ein Protokoll zur Aufarbeitung solcher Reaktionen, welches auf dem Einsatz von Festphasen-Reagenzien zur Abtrennung Bor-haltiger Spezies, sowie unverbrauchter Amin- und Säure-Komponenten basiert. Auf diese Weise konnten die entsprechenden Amide mit wenig Lösungsmittelabfall isoliert und aufwändige, wie Lösungsmittel-intensive chromatographische Methoden vermieden werden.^[360]



Schema 57: Oben: Borsäure-katalysierte Amidkupplung zur Darstellung von Efaproxiral (**242**) im Gramm-Maßstab.^[357] Mitte: Direkte, $B(OCH_2CF_3)_3$ -katalysierte Amidkupplung nach Sheppard und anschließender Aufarbeitung unter Einsatz von Festphasen-Reagenzien zur Abtrennung von Säure-, Amin- und Bor-Komponenten.^[363] Unten: Katalytische Darstellung von Z-Gly-Gly-OEt mittels Ph_3SbO und P_4S_{10} als Kupplungsreagenzien.^[364]

In Analogie zu den zuvor beschriebenen Bor-Reagenzien, haben sich auch Organoantimon-Verbindungen in der Vergangenheit als geeignete Reagenzien für Amidkupplungen herausgestellt. Die Gruppe um Matsuda beschreibt in ihrer ersten Veröffentlichung zu diesem Thema, die Aktivierung von Carbonsäuren mittels Triphenylstibanoxid als entsprechende Triphenylstibandicarboxylate für die direkte Amidkupplung. Dabei erfolgte zunächst die Aktivierung der Carbonsäure separat bei 50 °C für 5–40 h und anschließend die Aminolyse unter recht milden Reaktionsbedingungen, wobei die besten Ergebnisse mit einem starken Überschuss des verwendeten Amins erzielt werden konnten.^[365] Auf diese Weise ließen sich neben aliphatischen und aromatischen Carbonsäuren auch Cbz-Glycin mit aliphatischen Aminen kuppeln. Zudem konnten Matsuda und Mitarbeiter auch ein katalytisches Eintopfverfahren entwickeln, welches mit 10 mol% $\text{Ph}_3\text{Sb}(\text{OAc})_2$ bzw. sogar ausschließlich mit Ph_3SbO bei Temperaturen zwischen 70–130 °C auskommt, um diverse Amide aufzubauen.^[365] Nach diesen erfolgreichen Ergebnissen gelang es der Gruppe zudem die Methode für den Aufbau von Dipeptiden zu erweitern und ebenfalls ein katalytisches System zu entwickeln, dessen Effizienz in einer weiteren Publikation durch den Einsatz von Phosphorpentasulfid als Co-Katalysator bedeutend verbessert werden konnte.^[364, 366] Diese Kombination ermöglichte die Darstellung von acht unterschiedlichen Dipeptiden mit 10 mol% Ph_3SbO und 20 mol% P_4S_{10} bei Temperaturen zwischen 35–40 °C, wobei das Dipeptid Z-Gly-Gly-OEt sogar bereits nach 30 min in 83%iger Ausbeute erhalten werden konnte.^[364] Trotz dieser positiven Ergebnisse limitiert die Toxizität von Antimon maßgeblich dessen Attraktivität als gängiges Amidierungsreagenz.^[367]

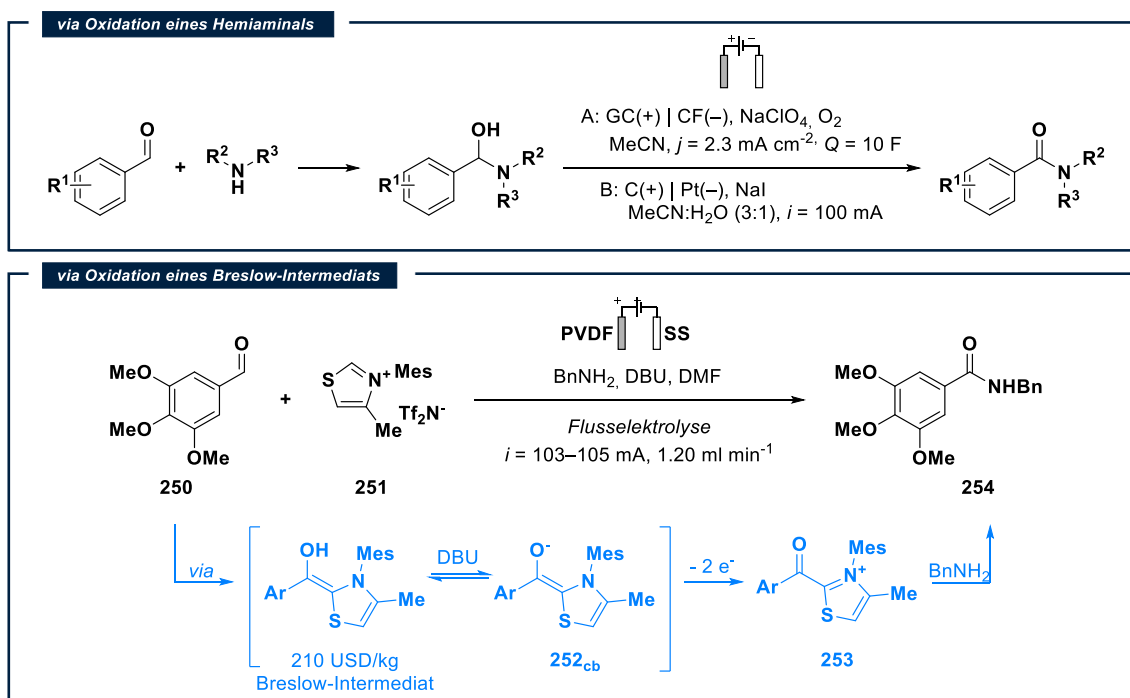
Während klassische, stöchiometrisch eingesetzte Reagenzien robuste und zuverlässige Methoden zur Amidkupplung liefern, dabei aber gleichzeitig mindestens äquimolare Mengen an Reagenzienabfall produzieren, bieten katalytische Methoden einen atomökonomischeren Zugang zur Amidkupplung. Dabei führt der Einsatz von geeigneten Katalysatoren zur effizienten Kondensation von Carbonsäuren mit Amid. Die teils komplexen, bzw. spezifischen Reagenzien und die erhöhten Reaktionstemperaturen können jedoch nachteilig für die breite Anwendung dieser Methodik sein. Eine simple Methode unter Verwendung eines simplen und ungefährlichen Kupplungsreagenzes, welches unter milden Reaktionsbedingungen für die Bildung eines Aktivesters aktiviert werden kann, wäre daher besonders erstrebenswert. Elektrochemische Methoden könnten hierbei einen interessanten Ansatz bieten. Daher befasst sich das nachfolgende Kapitel mit elektrochemischen Amidkupplungen.

4.1.1.5 Elektrochemische Methoden

Neben der direkten Kupplung von Carbonsäuren und Aminen erfreuen sich immer mehr alternative Methoden zum Aufbau von Amidbindungen aus Carbonsäure-Vorläufern einer steigenden Beliebtheit. Besonders oxidative Amidierungsreaktionen mit Organo- oder Metall-basierten Katalysatoren sind Gegenstand aktueller Forschung. Dabei gehen diese Methoden meist von Alkoholen oder Aldehyden aus, welche zunächst ein entsprechendes Hemiaminal als zentrales Intermediat bilden und dieses im Anschluss unter dehydrierender Oxidation, durch diverse organische oder anorganische Oxidationsmittel, in das gewünschte Amid überführt wird. Für eine breite Übersicht solcher Methoden wird an dieser Stelle auf den Übersichtsartikel von de Figueiredo et al. verwiesen.^[368] Die Entwicklung einer elektrochemischen Variante dieser Methodik wurde erstmals 2020 durch die Chiba-Gruppe berichtet, welche Benzaldehyd-Derivate mit sekundären Aminen zu den entsprechenden tertiären Amid. Die Reaktionsmischungen aus Aldehyden, Aminen und Natriumperchlorat in Acetonitril, welches zunächst mit Sauerstoff gesättigt wurde, konnte an einer Glaskohlenstoff-Anode und Kohlenstofffilz-Kathode bei einer Stromdichte von $j = 2.3 \text{ mA cm}^{-2}$ und einer Ladungsmenge von $Q = 10 \text{ F}$ erfolgreich zu den gewünschten Amid. Hierbei konnten die Autoren

ebenfalls die Bildung eines Hemiaminals mittels NMR-spektroskopischer Studien beobachten. Obwohl eine direkte Oxidation dieses Hemiaminals denkbar gewesen wäre, zeigte ein Kontrollexperiment unter Argonatmosphäre, dass die Ausbeute erheblich einbrach. Stattdessen wird die Oxidation auf kathodisch gebildetes Wasserstoffperoxid zurückgeführt.^[369] Eine sehr ähnliche Methode wurde im darauffolgenden Jahr von Rerkrachaneekorn et al. berichtet, welche die Oxidation des Hemiaminal-Intermediates durch anodisch generiertes Iod realisierten.^[370] Zusätzlich zu den initial getesteten aromatischen Aldehyden gelang den Autoren zudem die Kupplung von Benzylalkoholen mit Morpholin, was neben der Oxidation des Hemiaminals zudem die vorangehende Oxidation des verwendeten Alkohols zum entsprechenden Aldehyd beinhaltet. Trotz der positiven Ergebnisse ist das Substratspektrum allerdings auf aromatische Aldehyde begrenzt, was die breite Anwendung einschränkt.

Die Brown-Gruppe beschreibt 2016 eine alternative Methode zur Amidierung von Aldehyden mittels eines *N*-heterocyclischen Carbens (NHC) als Mediator.^[371] Das verwendete Thiazoliumsalz bildet mit Aldehyden ein sogenanntes Breslow-Intermediat, welches im Anschluss elektrochemisch zum entsprechenden Acylthiazoliumion oxidiert wird. Letzteres dient dann als Acyl-Donor für die Amidkupplung und regeneriert hierdurch den NHC-Katalysator.



Schema 58: Beispiele für oxidative Amidkupplungen von Aldehyden und Aminen. Oben: Oxidation eines intermediären Hemiaminals durch kathodisch generiertes Wasserstoffperoxid oder anodisch generiertes Iod.^[369-370] Unten: Amidkupplung via Oxidation eines Breslow-Intermediates und anschließender Aminolyse.^[371]

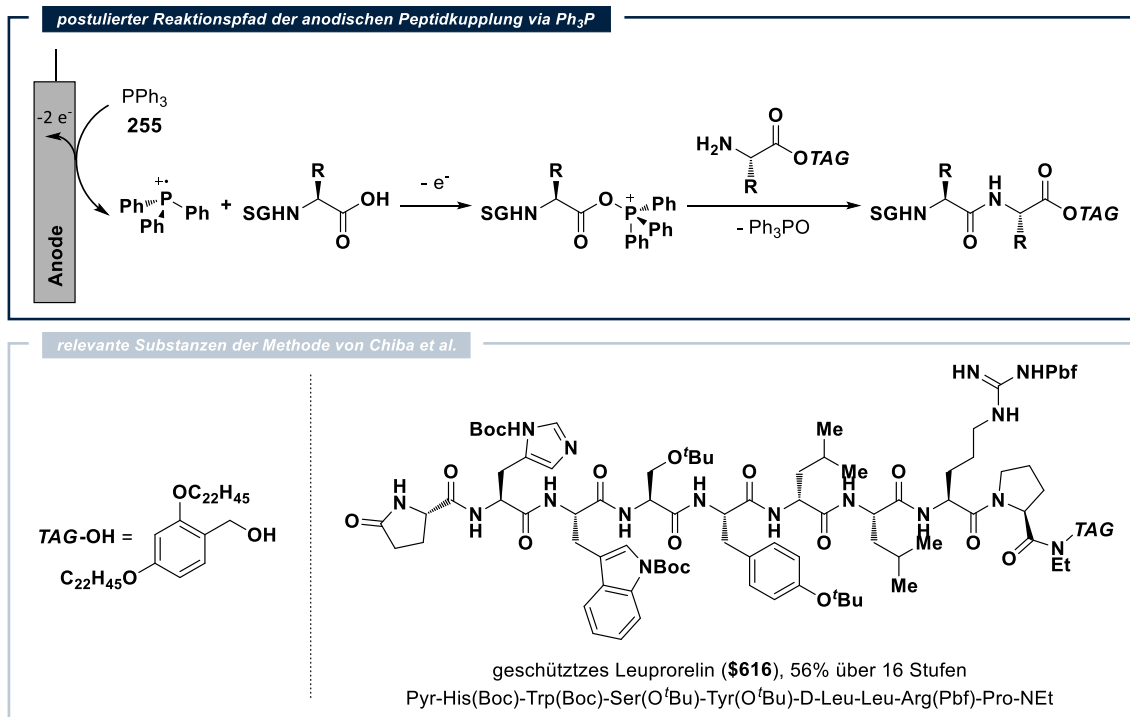
Die beschriebenen Verfahren zur elektrochemischen Amidierung von Aldehyden zeichnen sich durch eine besonders nachhaltige Reaktionsführung aus. Allerdings sind die Substratspektren der drei Methoden weitestgehend auf aromatische Aldehyde beschränkt.

In 2019 berichtete die Gruppe um Ke eine elektrochemische Methode zur direkten Amidkupplung von Carbonsäuren mit Aminen.^[372] Diese verwenden eine Kombination aus Cäsiumcarbonat und Tetrabutylammoniumbromid um Carbonsäuren mit unterschiedlichen Aminen an zwei Platinelektroden zu koppeln. Dabei formulieren die Autoren einen Mechanismus, welcher zunächst mit der

Deprotonierung der Säure durch Cs_2CO_3 und anschließend, nukleophilen Angriff von Bromid zur Darstellung eines Carbonsäurebromids beginnt. Letzteres solle durch homolytische Spaltung der C–Br-Bindung ein Brom- sowie Acylradikal bilden, welches nachfolgend mit Anilin ein Carbonsäureamid-Radikal und nach kathodischer Reduktion das gewünschte Amid liefert. Auf diese Weise gelang es Ke und Mitarbeitern einige Beispiele, welche hauptsächlich Benzoessäure- und Anilin-Derivate enthält, aber auch eine Synthese von Melatonin erlaubt, zu realisieren. Obwohl es den Autoren auf diese Weise eine Vielzahl erfolgreicher Beispiele zu realisieren, wirft der postulierte Mechanismus und die zu Grunde gelegten mechanistischen Studien einige Fragen auf.

In 1991 entwickelte die Gruppe um Ohmori eine Methode zur direkten Kupplung von Aminen und Carbonsäuren unter Verwendung von anodisch oxidiertem Triphenylphosphin als Kupplungsreagenz.^[373] Hierbei ermöglicht die anodische Oxidation des PPh_3 und der anschließende nukleophile Angriff der Carbonsäure an das zentrale Phosphoratom die Aktivierung der Säure für die notwendige Aminolyse. Zunächst wurden Carbonsäuren und Triphenylphosphin gemeinsam anodisch umgesetzt und anschließend mit der Amin-Komponente versetzt, doch stellte sich heraus, dass die untersuchten, primären Amine allesamt positivere Oxidationspotentiale als das verwendete Phosphin aufweisen und daher eine Eintopf-Reaktion möglich war. Ohmori et al. gelang es mit dieser Methode, acht unterschiedliche Carbonsäuren und vier Amine zu entsprechenden Amiden umzusetzen. Ein ähnliches System nutzte auch Frontana-Urbe in seiner 2009 veröffentlichten Arbeit zur Darstellung von *N*-Isobutyl-(2*E*,6*Z*)-didecadienamid.^[374] Großer Nachteil dieser Methoden ist die Verwendung von explosionsfähigen Perchloraten und chlorierten Lösungsmitteln, welche beide die Nachhaltigkeit einer elektrochemischen Reaktion mindern.

Basierend auf den Arbeiten von Frontana-Urbe entwickelten Chiba und Mitarbeiter eine elektrochemische Peptid-Synthese, welche ebenfalls anodisch oxidiertes Triphenylphosphin als Kupplungsreagenz nutzen.^[375] Das Besondere bei diesem Protokoll ist der Einsatz von löslichen „TAGs“ als Schutzgruppe für die Carbonsäure-Funktion von Aminosäuren, welche durch C_{22} -Alkylethergruppen die Löslichkeit der Aminosäuren in unpolaren Lösungsmitteln wie Cyclohexan erheblich verbessern. Hierdurch konnten die Autoren ein zweiphasiges Reaktionsgemisch verwenden, wobei die *N*-blockierte Aminosäure, Triphenylphosphin, sowie das Leitsalz in der polaren MeCN-Phase vorliegen, wo auch die Elektrolyse abläuft, während die *C*-blockierte Aminosäure in der unpolaren Cyclohexan-Phase gelöst ist und die gewünschte Peptidkupplung lediglich an der Phasengrenze erfolgt. Die löslichen „TAGs“ führen anschließend dazu, dass auch das gewünschte Produkt in der Cyclohexan-Phase vorliegen und somit eine Überoxidation verhindert und eine leichte Abtrennung des Produktes von Ph_3PO und dem Leitsalz gewährleistet werden kann. Diese Methode konnte erfolgreich auf alle kanonischen Aminosäuren, inklusive gängiger Schutzgruppen für die Peptidsynthese, angewendet werden und ermöglichte sogar die Darstellung des Peptidwirkstoffs Leuporelin (**256**).^[375]



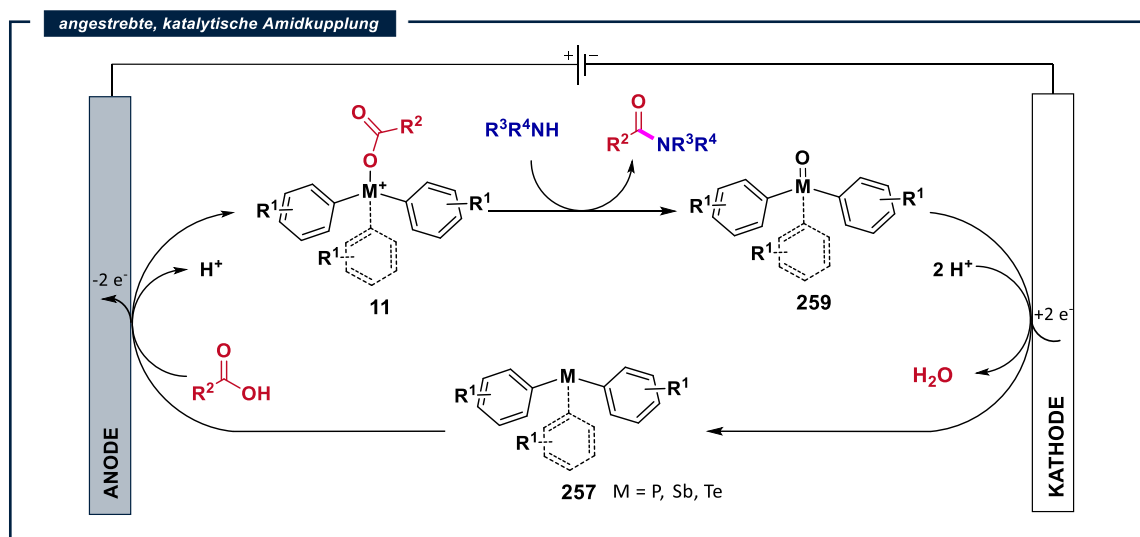
Schema 59: Elektrochemische Peptidkupplung nach Chiba et al. unter Verwendung von PPh_3 als Kupplungsreagenz und eines löslichen TAGs zur besseren Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln. Der geschützte Vorläufer des Wirkstoffs Leuporelin (**256**) konnte ebenfalls mit dieser Methode dargestellt werden und liefert nach globaler Deblockierung das finale Peptid.^[375]

Obleich der vielen effizienten und interessanten Methoden zum elektrochemischen Aufbau von Amidbindungen, erfordern diese doch häufig spezielle Substrate oder die Präfunktionalisierung der Startmaterialien.^[376] Auf die oxidative Kupplung von Aminen und Aldehyden bietet zwar einen nachhaltigen Zugang zu Amiden, doch sind gerade komplexere Substrate, aufgrund der Oxidationsempfindlichkeit, nur schwerlich als Aldehyde erhältlich. Mit den Arbeiten von Ohmori, Frontana-Urbe und Chiba konnten bereits erste Grundlagen für die direkte, elektrochemische Kupplung von Carbonsäuren unter Verwendung von Triphenylphosphin geschaffen werden. Letzteres ist besonders deshalb attraktiv, da die Rückgewinnung von PPh_3 per Reduktion recht einfach ist und zudem das Potential für einen katalytischen Einsatz durch kathodische, in-situ Reduktion besteht.^[377-382] Allerdings beschränkt sich das Substratspektrum dieser Methoden lediglich auf weniger oxidationsempfindliche Amine, bzw. Aminosäuren, weshalb eine allgemeine Methode zur anodischen Kupplung von Carbonsäuren und Aminen weiterhin erstrebenswert ist.

4.2 Zielsetzung

Wie zuvor beschrieben, konnten in der Vergangenheit bereits eine Vielzahl an innovativen und nachhaltigeren Methoden entwickelt werden.^[296, 299, 363] Neben katalytischen Methoden unter Verwendung von Bor-Reagenzien, finden sich darunter auch elektrochemische Ansätze, welche meist auf der oxidativen Kupplung von Carbonsäurevorläufern, wie Alkoholen oder Aldehyden, mit Aminen oder der C–H-Funktionalisierung mit Nitrilen beruhen.^[371, 376] Direkte elektrochemische Methoden zur Kupplung von Carbonsäuren und Aminen waren hingegen zu Beginn dieser Arbeit nur sehr begrenzt vorhanden, oder besaßen ein sehr enges Substratspektrum.^[373]

Ziel dieses Projektes war die Entwicklung einer katalytischen, elektrochemischen Methode zur direkten Kupplung von Carbonsäuren und Aminen zu den entsprechenden Amiden. Hierbei sollte ein geeignetes, redoxaktives Kupplungsreagenz unter anodischer Oxidation zunächst für die Addition einer Carbonsäure aktiviert werden, wodurch ein entsprechender Aktivester **258** für die nachfolgende Aminolyse entsteht (siehe Schema 60). Nach erfolgtem Kupplungsschritt sollte das entsprechend oxidierte Kupplungsreagenz anschließend unter kathodischer Reduktion regeneriert werden. Auf diese Weise wäre ein katalytischer Einsatz des Kupplungsreagenzes möglich.



Schema 60: Postulierter Mechanismus der angestrebten, katalytischen Amidkupplung unter anodischer Aktivierung von Diarylchalcogen-, bzw. Triarylpnictogen-Verbindung **257** und anschließender kathodischen Reduktion von **259**.

Aufgrund der verhältnismäßig leichten Oxidation von Aminen und einigen Carbonsäuren bei niedrigen Redoxpotentialen^[34], ist es notwendig potentielle Kupplungsreagenzien mit ausreichend niedrigen Oxidationspotentialen zu identifizieren, damit es nicht zu ungewünschten Nebenreaktionen kommt. Basierend auf den Arbeiten von Ogura und Fuchigami, welche nahe legen, dass Diaryltellur- und Triarylantimon-Verbindungen die gewünschte Addition von Carbonsäuren unter anodischer Oxidation unterlaufen können, sollen zunächst Vertreter dieser Substanzklassen auf einen möglichen Einsatz als Kupplungsreagenz hin untersucht werden.^[383-384] Beide Substanzklassen weisen sich durch verhältnismäßig niedrige Oxidationspotentiale aus, welche durch geschickte Wahl der Substituenten entsprechend variiert werden können.^[385-386] Als Modellreagenzien sollen, entsprechend der Publikationen von Ogura und Fuchigami, zunächst das kommerziell erhältliche Triphenylstiban sowie Di-(4-methoxyphenyl)tellurid dienen. Letzteres Substrat ist nicht kommerziell erhältlich, weshalb es einer belastbaren Methode zur Darstellung dieser Verbindung, sowie weiterer Derivate, bedarf. Nach initialen Experimenten zur Identifikation geeigneter Startbedingungen für die elektrochemische, direkte

Amidkupplung, soll diese Methode durch lineare Optimierung entwickelt und anschließend auf ein breites Spektrum an unterschiedlichen Carbonsäuren und Aminen angewendet werden.

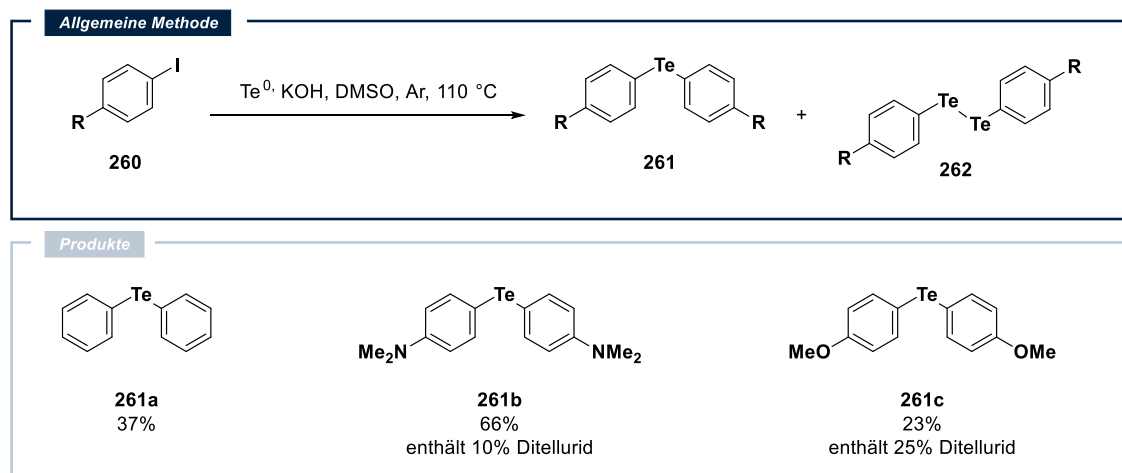
Neben den zuvor genannten Tellur- und Antimonverbindungen, stellt auch das entsprechende Phosphor-Analogon, Triphenylphosphin (Ph_3P), durch seine hohe Oxophilie eine besonders attraktive Verbindung dar. In der Vergangenheit wurde es daher unter Zuhilfenahme von klassischen Oxidationsmittel oder durch elektrochemische Oxidation bereits für die direkte Kupplung von Carbonsäuren und Aminen herangezogen, wobei der Mechanismus der Carbonsäureaktivierung analog zu Schema 60 verlaufen sollte.^[373, 387-390] Zudem existierten zu Beginn dieser Arbeit bereits einige Methoden zur elektrochemischen Reduktion von Triphenylphosphinoxid^[377, 379-380], welche im Laufe dieser Forschung durch weitere Literatur ergänzt wurden.^[378, 381-382] Die Kombination aus anodischer Aktivierung und möglicher kathodischer Reduktion des Phosphinoxids lässt einen katalytischen Einsatz von Triphenylphosphin in der Amidkupplung durchaus möglich erscheinen. Aus diesem Grund sollte dieser Ansatz als mögliche Alternative untersucht werden, sofern die Untersuchungen zu organischen Tellur- und Antimon-Verbindungen keine zufriedenstellenden Ergebnisse liefern.

4.3 Studien zur elektrochemischen Amidkupplung mit Diaryltellur- und Triarylantimon-Verbindungen

4.3.1 Synthese der Diaryltelluride

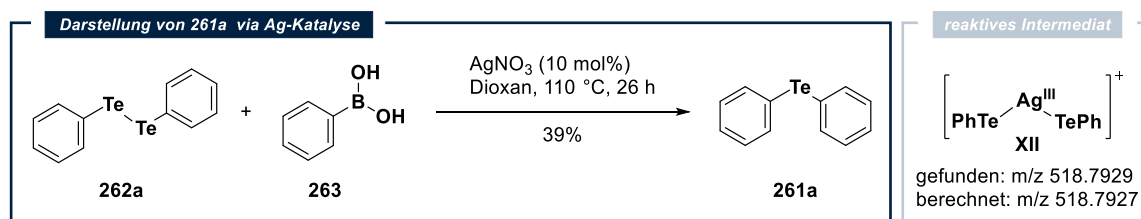
In diesem Kapitel werden Arbeiten zur Synthese von Diaryltelluriden beschrieben, welche sich durch relativ niedrige Oxidationspotentiale auszeichnen und daher als geeignete Modellssubstrate für die geplante, elektrochemische Amidkupplung dienen sollten.

Die Synthese von Diaryltelluriden erfolgt üblicherweise ausgehend von Diarylditelluriden oder direkt aus elementarem Tellur.^[391-395] Aus der Vielzahl an bekannten Methoden zur Synthese der gewünschten Diaryltelluride, wurde zunächst eine katalysatorfreie Methode nach Jin et al. gewählt, welche ausgehend von elementarem Tellur und entsprechenden Aryliodiden zu symmetrischen Diaryltelluriden führen sollte (Schema 61).^[392] Auf diese Weise sollte ein breites Spektrum an unterschiedlich substituierten symmetrischen Diaryltelluride leicht zugänglich sein. Es stellte sich allerdings heraus, dass die Ausbeuten der einzelnen Diaryltelluride **261**, mit Ausnahme von **261b**, relativ niedrig waren und teilweise signifikante Mengen des entsprechenden Diarylditellurids **262** in bis zu 25% Ausbeute enthielten (über Verhältnis der NMR-Signale in Mischung bestimmt). Da sich **261** und **262** chromatografisch nicht trennen ließen, wurde eine neue, vielseitige Synthesemethode für Diaryltelluride gesucht.



Schema 61: Übersicht der dargestellten Diaryltelluride **261**, ausgehend von Aryliodiden und elementarem Tellur.^[392]

Die Gruppen um berichteten von einer Silber-katalysierten Methode für die Darstellung symmetrischer und unsymmetrischer Diaryltelluride ausgehend von einem Diarylditellurid und einer entsprechenden Arylboronsäure.^[396] Die Autoren konnten dabei den kationischen Komplex **XIII** (Schema 62, rechts), welcher durch oxidative Insertion des Silbers in die TeTe-Bindung des Diarylditellurides entsteht, mittels hochauflösender Massenspektrometrie als reaktives Intermediat identifizieren. Diese Methode wurde anhand von Diphenylditellurid (**262a**) und Phenylboronsäure (**263**) getestet. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel, konnte jedoch ebenfalls nur ein Gemisch aus **261a** (39%) und **262a** (13%) erhalten werden. Obwohl eine einstufige Synthese der gewünschten Diaryltelluride, vor dem Hintergrund der Atomökonomie und der gesteigerten Menge an anfallenden Chemikalienabfällen, erstrebenswert ist, wurde der Fokus auf eine zweistufige Synthesesequenz gelegt.

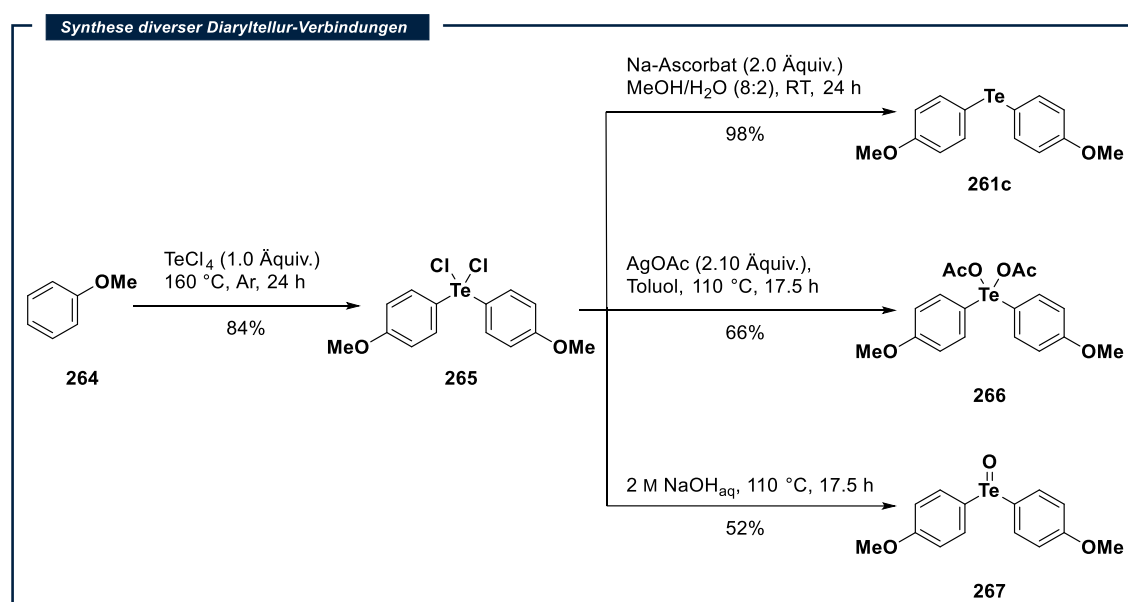


Schema 62: Silber-katalysierte Kupplung von Diphenylditellurid und Phenylboronsäure (links). Massenspektrometrisch von Barcellos und Alves nachgewiesenes, reaktives Intermediat **XII** (rechts).^[396]

Ein vielversprechender Ansatz für solch eine Sequenz stammt von Silberman et al., welche ausgehend von Tellurtetrachlorid und Anisol, zunächst das entsprechende Di-(4-methoxyphenyl)tellurdichlorid darstellen und dieses anschließend mittels Natriumascorbat zum gewünschten Di-(4-methoxyphenyl)tellurid (**261c**) reduzieren.^[397] Auf diese Weise konnte Diaryltellurid **261c** in 82% Ausbeute über zwei Stufen dargestellt werden (Schema 63).

Für die nachfolgenden Untersuchungen sollte zudem das Diaryltellurdiacetat **266** sowie das Diaryltelluroxid **267** auf literaturbekanntem Wege dargestellt werden, um die Identifizierung möglicher Reaktionsprodukte der angestrebten, elektrochemischen Amidkupplung zu erleichtern. Hierzu wurde **265** in Toluol mit Silberacetat, bzw. in 2 M NaOH-Lösung unter Rückfluss für 17.5 h erhitzt um **266** in 66% und **267** in 52% Ausbeute zu erhalten (Schema 63).

Nachdem **261c** in zufriedenstellender Ausbeute synthetisiert werden konnte, sollte dieses in den folgenden Untersuchungen zur elektrochemischen Amidkupplung als Modell-Kupplungsreagenz dienen. Da hierfür das anodische Verhalten des Diaryltellurids relevant ist, befasst sich das nachfolgende Kapitel mit der elektrochemischen Charakterisierung von **261c**.



Schema 63: Zweistufige Synthese von **261c** nach Silberman et al, sowie die Darstellung von **266** und **267** nach Alcock et al, sowie Silberman et al.^[397-398]

4.3.2 Elektrochemische Charakterisierung der gewählten Chalcogen- und Pnictogen-Verbindungen, sowie der Modellsubstrate

In der angestrebten, elektrochemischen Amidkupplung unter Verwendung einer organischen Tellur-, bzw. Antimonverbindung als Kupplungsreagenz sollen letztere Verbindungen mittels anodischer Oxidation in das entsprechende Dicarboxylat überführt werden. Damit eine direkte Kondensation von Carbonsäure und Amin, sowie ein katalytischer Einsatz der entsprechenden Kupplungsreagenzien erfolgen kann, ist es unabdingbar, dass das verwendete Amin während der Elektrolyse zugegen ist und dieses nicht bevorzugt oxidiert wird.

Daher sollten zunächst die Literaturwerte für die Oxidationspotentiale von Diaryltellurid **261c** ($E_p = +0.80$ V vs. SCE)^[385] und Ph_3Sb (**268**, $E_p = +1.22$ V vs. SCE)^[386] durch eigene cyclovoltammetrische Messungen verifiziert werden. Für beide Substanzen konnte ein irreversibler Oxidationspeak beobachtet werden (siehe Abbildung 10), wobei das Peakpotential E_p des Diaryltellurids **261c** zu positiveren Potentialen verschoben war ($E_p = +0.97$ V vs. Ag/AgCl). Triphenylstiban hingegen war geringfügig zu negativeren Potentialen verschoben ($E_p = +1.18$ V vs. Ag/AgCl). Ein Vergleich dieser Werte mit Literaturwerten für gängige Amine legt nahe, dass sich *n*-Butylamin ($E_p = +1.51$ V vs. SCE) als Modellsubstrat für die geplante anodische Amidkupplung eignen sollte. Aufgrund des höheren Oxidationspotentials verglichen mit **261c** und **268** sollte Butylamin unter den verwendeten Reaktionsbedingungen nicht oxidiert werden. Um diese Theorie zu bestätigen, wurde auch Butylamin unter den gleichen Bedingungen cyclovoltammetrisch untersucht. Für dieses konnte ein irreversibler Oxidationspeak ($E_p = +1.42$ V vs. Ag/AgCl) beobachtet werden, welcher allerdings, im Vergleich zum Literaturwert, zu niedrigeren Potentialen verschoben ist. Dennoch liegt das Oxidationspotential von *n*-Butylamin über den Potentialen für **261c** und **268**, weshalb die theoretische Eignung von Ersterem als Modellamin bestätigt werden konnte.

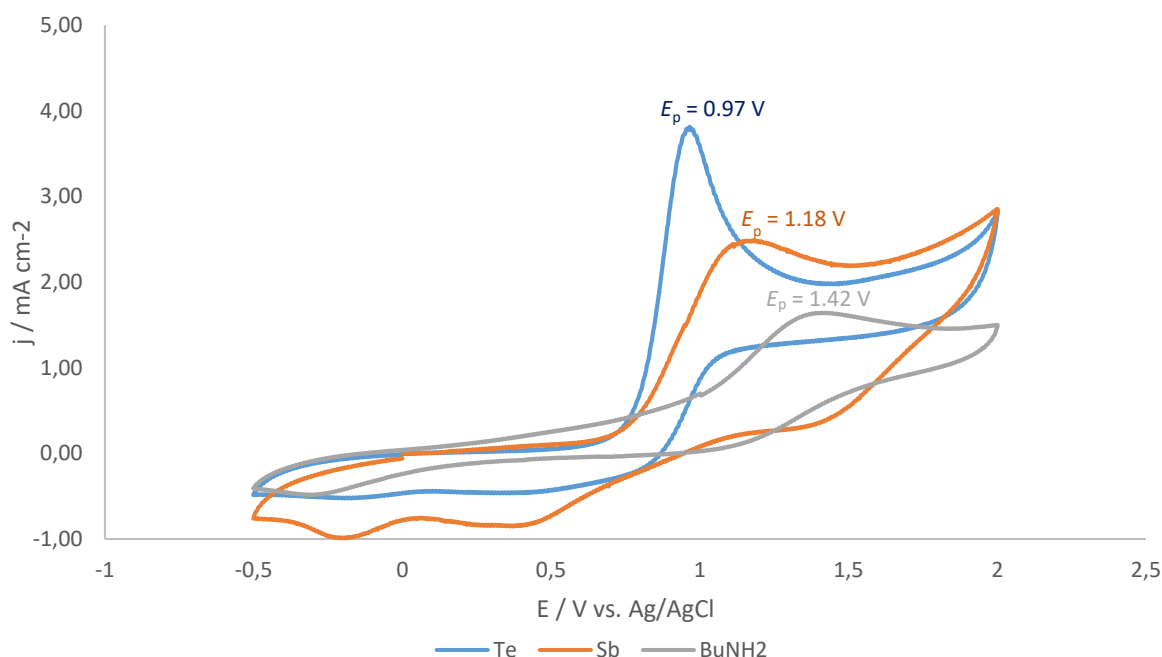


Abbildung 10: Cyclovoltammogramm von Diaryltellurid **261c** (blau), Ph_3Sb (**268**, orange) und *n*-Butylamin (**274**, grün). Bedingungen: 1 mM Substrat in trockenem MeCN (10 mL) mit 10 mM Me_4NPF_6 . Alle Lösungen wurden unmittelbar vor der Messung durch einen Argonstrom für 5 min entgast; Arbeitselektrode: Platin-Tip-Elektrode ($\varnothing = 1$ mm), Gegenelektrode: Platin-Draht, Referenzelektrode: Ag/AgCl in 3 M wässriger KCl-Lösung, Messgeschwindigkeit: 100 mV s^{-1} .

Das primäre *n*-Butylamin erweist sich daher, aus theoretischer Sicht, als geeignetes Modellsubstrat für die nachfolgenden Studien zur elektrochemischen Amidkupplung. Für die Anwendung der angestrebten Methode auf ein breites Spektrum an Aminen, teilweise mit geringen Oxidationspotentialen, lassen sich die Oxidationspotentiale der Diaryltelluride und Triphenylstibane,

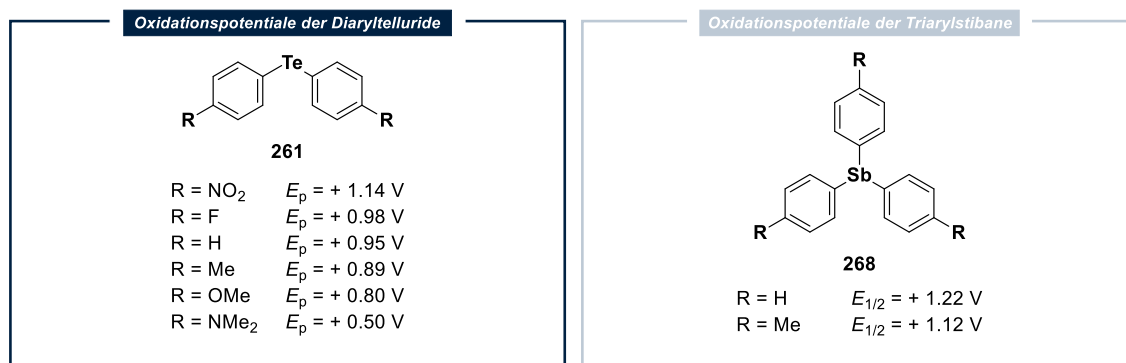


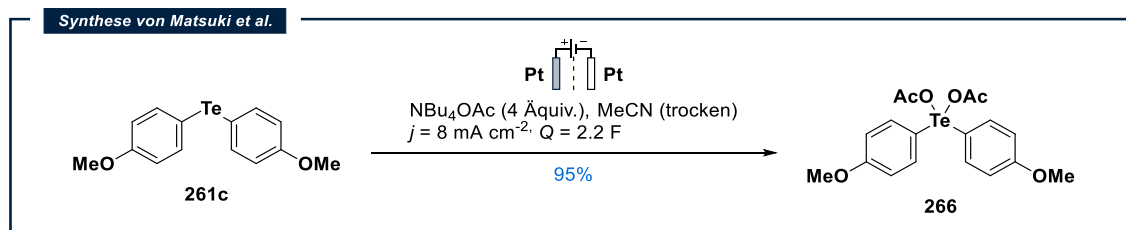
Abbildung 11: Oxidationspotentiale von para-substituierten Diaryltelluriden (links) und Triarylstibane (rechts).^[385-386]

durch geschickte Wahl der Substituenten, in einem Bereich von über 600 mV variieren, um auch elektrochemisch anspruchsvolle Amine zu tolerieren (Abbildung 11).

Das nachfolgende Kapitel befasst sich mit initialen Versuchen zur Oxidation des Tellurids **261c** sowie des Stiban **268** unter Anwesenheit eines Carboxylates, bzw. einer Carbonsäure.

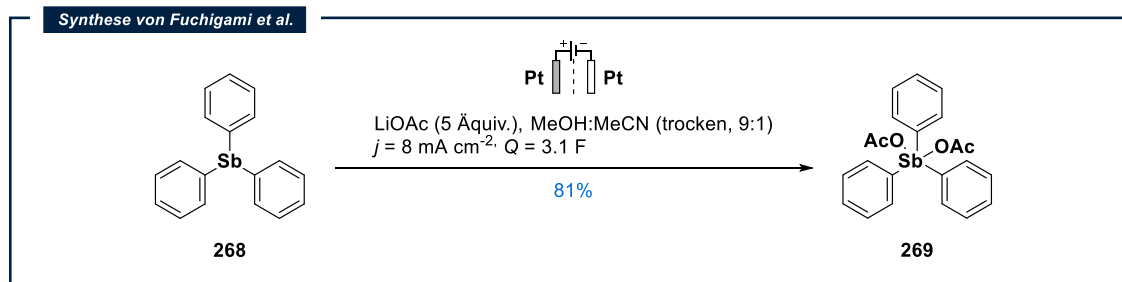
4.3.3 Versuche zur Elektrochemischen Oxidation von Diaryltellurid und Triphenylantimon in Gegenwart von Säuren/Carboxylaten

Nach erfolgreicher Synthese und Charakterisierung des Diaryltellurids **261c**, sollte nun zunächst überprüft werden, ob dieses unter anodischer Oxidation eine Carbonsäure, bzw. ein Carboxylat, addieren kann. Hierzu wurden zunächst die Reaktionsbedingungen von Matsuki et al. als initiale Reaktionsbedingungen gewählt (Schema 64).^[383]



Schema 64: Oxidative Acetoxylierung von **261c** von Matsuki et al.^[383]

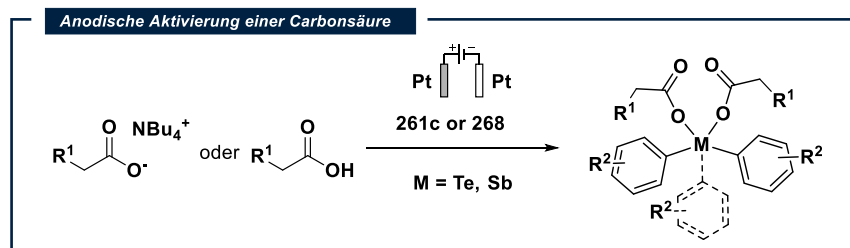
Entgegen der Erwartung verlief die Reaktion nach Matsuki et al. nicht wie publiziert. Die Bildung des gewünschten Produktes ließ sich zwar mittels NMR-spektroskopischer Analyse beobachten, allerdings war auch noch Edukt, sowie weitere Substanzen mit dem gleichen, aromatischen Substitutionsmuster vorhanden (Tabelle 10, Eintrag 1). Ein Vergleich mit der Literatur ergab für die dritte Substanz keine sinnvolle Zuordnung der beobachteten Signale zu einem möglichen, aus **261c** resultierenden, Nebenprodukt. Die Wiederholung des Experimentes mit Zusatz von Methansulfonsäure im Kathodenraum ergab ein ähnliches Ergebnis, wobei in diesem Fall vollständiger Umsatz zu beobachten war (Tabelle 10, Eintrag 2). Trotz beobachteter Bildung von **266**, war eine erfolgreiche Isolierung nicht

Schema 65: Oxidative Acetoxylierung von **268** von Fuchigami et al.^[384]

möglich. Eine Übertragung auf das entsprechende Phenylacetat-Derivat verlief ebenfalls nicht erfolgreich (Tabelle 10, Eintrag 3).

Aufgrund der ersten, vielversprechenden Ergebnisse mit Diaryltellurid **261c**, sollte anschließend die Eignung von Triphenylstiban für die Aktivierung von Carbonsäuren untersucht werden. Hierzu waren erneut literaturbekannte Reaktionsbedingungen nach Fuchigami et al. der Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen, lediglich das Leitsalz wurde von LiOAc zu NBu₄OAc gewechselt.^[384] Es zeigte sich, dass das entsprechende Diacetat nach Umkristallisation in 22% Ausbeute erhalten werden konnte (Tabelle 10, Eintrag 4). Die Adaption dieser Reaktionsbedingungen auf Tetrabutylammoniumphenylacetat gelang allerdings nicht. Hier konnte analog zu Eintrag 3 nur Triphenylstibanoxid, sowie Phenylelessigsäure mittels HPLC-MS sowie NMR-Spektroskopie beobachtet werden (Tabelle 10, Eintrag 5).

Tabelle 10: Initiale Versuche zur anodischen Aktivierung eines Carboxylates, bzw. einer Carbonsäure.



Eintrag		Reagenz	R ¹	Leitsalz	Produkt
1 ^a	Carboxylat	261c (ohne MeSO ₃ H)	H		entstanden
2 ^a			H		entstanden
3 ^b			Ph		n.b.
4 ^b		268	H		22%
5 ^b			Ph		n.b.
6 ^c	Säure	261c	H	NBu ₄ PF ₆	n.b.
7 ^c			Ph	NBu ₄ PF ₆	n.b.
8 ^c			H	NBu ₄ HSO ₄	n.b.
9 ^c			H	BnEt ₃ NCl	n.b.
10 ^c			H	NBu ₄ OH	n.b.

a) Geteilte Zelle, Pt-Anode, Pt-Kathode, Reagenz (0.15 mmol), Tetrabutylammoniumcarboxylat (0.60 mmol), 220 µL MeSO₃H (Kathodenraum), 5 mL MeCN (trocken), Q = 2.2 F, j = 8 mA cm². b) Änderungen: 310 µL MeSO₃H, Leitsalz (0.75 mmol), Q = 3.1 F. c) Geteilte Zelle, Pt-Anode, Pt-Kathode, Reagenz (0.15 mmol), Säure (0.60 mmol, Anodenraum), 220 µL MeSO₃H (Kathodenraum), Leitsalz (0.60 mmol), 5 mL MeCN (trocken), Q = 2.2 F, j = 8 mA cm². d) Änderungen: 310 µL MeSO₃H, 5 mL MeOH:MeCN (9:1), Q = 3.1 F.

Da die beiden Tellur-, bzw. Antimon-Verbindungen **261c** und **268** mit NBu_4OAc bereits erste positive Ergebnisse lieferten, eine vorherige Überführung der Säuren in die entsprechenden Ammoniumcarboxylate allerdings vermieden werden sollte, wurde der direkte Einsatz von Carbonsäuren unter ähnlichen Bedingungen untersucht. Hierbei wurde der Einsatz unterschiedlicher Leitsalze, wie Tetrabutylammoniumhexafluorophosphat, Benzyltriethylammoniumchlorid oder Tetrabutylammoniumhydroxid untersucht.

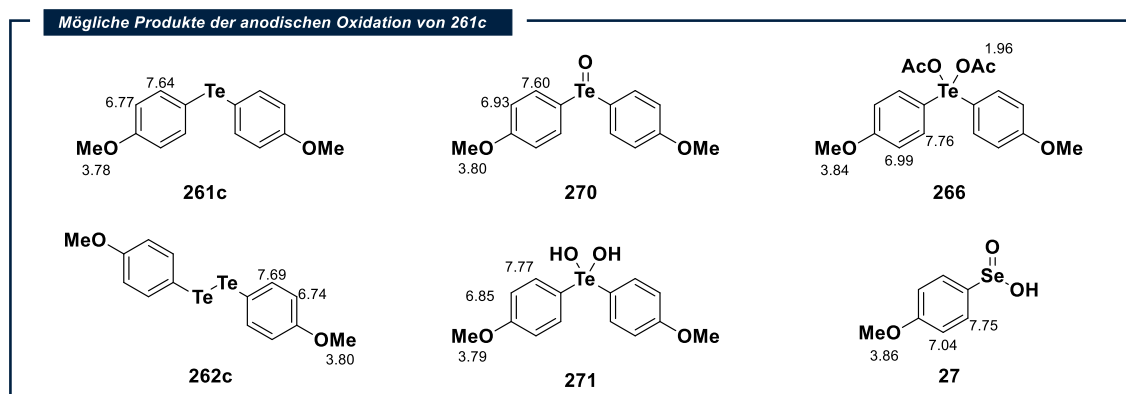


Abbildung 12: Mögliche Produkte der anodischen Oxidation von **261c**, sowie *p*-Methoxyseleninsäure mit den zugehörigen ^1H -NMR Verschiebungen.^[383, 399-403]

Die anodische Oxidation von **261c** in Gegenwart von Essigsäure und NBu_4PF_6 als Leitsalz (Tabelle 10, Eintrag 6) führte, im Gegensatz zu dem entsprechenden Ansatz mit NBu_4OAc , zu einer relativ sauberen Reaktionsmischung, welche neben dem Tetrabutylammoniumkation lediglich ein Produkt enthielt. Die gleichen Signale, wenn auch mit mehreren Nebenprodukten in geringer Menge, lieferte das vergleichbare Experiment mit Phenylessigsäure. Die NMR-Spektren der Reaktionsmischungen, nach Extraktion mit Chloroform und Wasser, wiesen zwei Multipletts bei 7.83 und 7.02 ppm, sowie ein Singulett bei 3.80 ppm auf. Ein Vergleich mit literaturbekannten Organotellurverbindungen zeigt (siehe Abbildung 12), dass die beobachteten NMR-Verschiebungen nicht zu den möglichen Reaktionsprodukten dieser Reaktion passen. Obwohl die chemischen Verschiebungen der ^1H -Signale von **266** den beobachteten Signalen ähneln, konnte kein entsprechendes Signal für die Carboxylgruppen beobachtet werden. Der Vergleich mit der Selen-haltigen Verbindung **272** lässt die Vermutung zu, dass die beobachtete Verbindung das Tellur-Analogon zu **272** darstellen könnte. Da weder im Rahmen dieser Arbeit, noch in der Literatur weitergehende spektroskopische Untersuchungen zu einer solchen Verbindung angestellt wurden, bleibt die Natur des beobachteten Produktes jedoch weiterhin ungewiss.

Der Wechsel von Hexafluorophosphat zu Hydrogensulfat als Leitsalz-Anion führte ebenfalls nicht zur Produktbildung, sondern lediglich zur Zersetzung des Tellurids **261c**, wohingegen BnEt_3NCl als Leitsalz zu einem erstaunlichen Resultat führte. Nach erfolgter Elektrolyse, konnte bereits anhand des NMR-Spektrums die Bildung von **265** nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis erscheint durchaus sinnvoll, da Chlorid im Vergleich zur Essigsäure eine gesteigerte Nukleophilie besitzt und daher bevorzugt an Tellur addiert. Die Substitution von Chlorid gegen Acetat ist zwar durchaus möglich, allerdings nur in Anwesenheit von Silbersalzen, wie von Petragani et al. sowie Alcock et al. berichtet.^[398, 404]

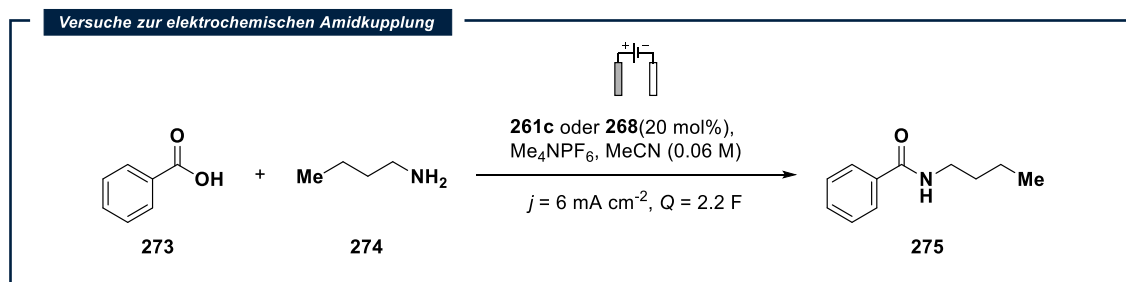
Unter Verwendung von Tetrabutylammoniumhydroxid, in Kombination mit Essigsäure, entstand erneut eine Mischung aus unterschiedlichen Reaktionsprodukten. Durch den Vergleich mit der Literatur konnte eine der beiden Hauptkomponenten dieser Mischung als die Dihydroxy-Verbindung **271** identifiziert werden. Diese Beobachtung spricht dafür, dass Hydroxidionen, ähnlich wie Chloridionen, leichter nukleophil an dem oxidierten Tellur angreifen, als die zugesetzte Carbonsäure.

Die elektrochemische Darstellung von **266**, bzw. dessen Phenylelessigsäure-Derivat ausgehend von NBu_4OAc konnte zwar teilweise erfolgreich durchgeführt werden, ausgehend von der Carbonsäure erwies sich die Synthese aber schlussendlich als schwierig und die Identifizierung der entstehenden Nebenprodukte als nicht trivial. Da die literaturbekannten Bedingungen allerdings die Bildung der gewünschten Produkte ermöglichten, sollte im nächsten Schritt dennoch die direkte, anodische Kupplung von Benzoesäure und *n*-Butylamin als Modellreaktion untersucht werden. Die entsprechenden Versuche werden im nachfolgenden Kapitel behandelt.

4.3.4 Versuche zur direkten Kupplung von Benzoesäure und Butylamin mittels Chalcogen- und Pnictogen-Verbindungen

Dieses Kapitel befasst sich mit Versuchen zur angestrebten, direkten Amidkupplung mittels dem Tellur-, bzw. Antimon-haltigen Katalysators. Obgleich der negativen Ergebnisse zur Aktivierung von Carbonsäuren aus Kapitel 4.3.3, sollten dennoch Studien zur Kupplung von Carbonsäuren und Aminen unter elektrochemischen Bedingungen durchgeführt werden. Hierzu dienten Benzoesäure und *n*-Butylamin in trockenem MeCN als Modellsystem. Aufgrund des hohen Oxidationspotentials ($E_{1/2} = 2.1 \text{ V vs. SCE}$)^[405] und der geringen Tendenz zur oxidativen Decarboxylierung von aromatischen Carbonsäuren, verglichen mit aliphatischen Säuren (bis zu drei Größenordnungen)^[406], eignet sich Benzoesäure besonders als Modells substrat und komplementiert daher *n*-Butylamin, welches in Kapitel 4.3.2 bereits anhand seines relativ hohen Oxidationspotentials als geeignetes Amin ausgewählt wurde. Ziel dieser Versuchsreihe war es, geeignete Reaktionsbedingungen zu evaluieren, welche die Bildung signifikanter Mengen *N*-Butylbenzamid (**275**) ermöglichten, um diese anschließend einer linearen Optimierung zu unterziehen.

Daher wurde zunächst ein Gemisch aus Benzoesäure (1.00 Äquiv.), *n*-Butylamin (1.00 Äquiv.) und NMe_4PF_6 (0.33 Äquiv.) in trockenem Acetonitril in Gegenwart von **261c** oder **268** (jeweils 0.33 Äquiv.) an zwei Platinelektroden umgesetzt ($j = 6 \text{ mA cm}^{-2}$, $Q = 2.2 \text{ F}$, Tabelle 11, Eintrag 1 & 2). Mittels HPLC-^[54, 84] MS Analyse ließen sich bereits Spuren des Amids **275**, sowohl in der Lösung mit **261c** als auch mit **268** als potentiell Kupplungsreagenz nachweisen. Dennoch waren Benzoesäure und die jeweiligen Oxidationsprodukte, **267** sowie Triphenylstibanoxid (**276**) die Hauptkomponenten der Reaktionsmischungen. Dies spricht dafür, dass die beiden Verbindungen zwar unter den gegebenen Bedingungen oxidiert werden, die Addition der Säure allerdings ineffizient ist. Zudem scheint die angestrebte Reduktion von **267**, bzw. **276** nicht abzulaufen. Grund hierfür könnte die konkurrierende Reduktion von Protonen zu elementarem Wasserstoff sein, welche besonders bei Kathodenmaterialien mit geringer Überspannung für die Wasserstoffentwicklung auftritt ($\eta_{\text{HER}}(\text{Pt}) = -0.27 \text{ V}$).^[407] Aus diesem Grund wurden im nächsten Schritt Elektroden aus Glaskohlenstoff anstatt Platin verwendet, da diese über eine weitaus höhere Überspannung für die Wasserstoffentwicklung verfügen ($\eta_{\text{HER}}(\text{GC}) = -1.13 \text{ V}$).^[54, 84]

Tabelle 11: Initiale Versuche zur direkten, anodischen Kupplung von Benzoesäure und *n*-Butylamin.

Eintrag	Reagenz	Elektroden + -	Weitere Änderungen	Produkt
1	261c	Pt Pt	0.03 M	Spuren
2	268	Pt Pt	0.03 M	Spuren
3	261c	GC GC		Spuren
4	268	GC GC		Spuren
5	261c	GC GC	EtOH	Spuren
6	268	GC GC	EtOH	n.b.
7	261c (100 mol%)	GC GC		Spuren
8	268 (100 mol%)	GC GC		Spuren
9	261c	GC GC	p-MeO-BzOH	Spuren
10	268	GC GC	p-MeO-BzOH	Spuren
11	261c	Pt GC	p-MeO-BzOH	Spuren
12	268	Pt GC	p-MeO-BzOH	Spuren
13	261c (100 mol%)	GC GC	NBu ₄ OBz	n.b.
14	268 (100 mol%)	GC GC	NBu ₄ OBz	n.b.
15	261c (100 mol%)	GC GC	Phenylalanin	n.b.
16	268 (100 mol%)	GC GC	Phenylalanin	n.b.

Bedingungen: Ungeteilte Zelle, Elektroden, Benzoesäure (0.30 mmol), *n*-Butylamin (0.30 mmol), **261c** oder **268** (0.06 mmol), Me₄NPF₆ (0.10 mmol), MeCN (trocken, 5 mL), $j = 6 \text{ mA cm}^{-2}$, $Q = 2.2 \text{ F}$.

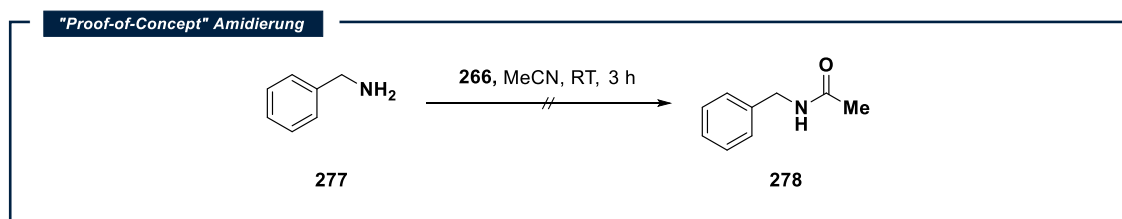
Trotz der vorteilhafteren Eigenschaften des Glaskohlenstoffs gegenüber Platin, konnten auch in diesem Falls lediglich nicht verbrauchte Benzoesäure, sowie **267**, bzw. **276** mittels LCMS-Analyse nachgewiesen werden. Das gewünschte Benzamid **275** ließ sich jeweils nur in Spuren nachweisen. Die kathodische Reduktion von **267** und **276** erscheint folglich unter den gewählten Bedingungen nicht möglich, da eine konkurrierende Wasserstoffentwicklung ebenfalls nicht begünstigt sein sollte. Die weiteren Untersuchungen wurden dennoch mit dieser Elektrodenkombination weitergeführt, da die hohe Überspannung gegebenenfalls bei wechselnden Reaktionsbedingungen vorteilhaft sein sollte.

Weder der Wechsel des Lösungsmittels von Acetonitril zu Ethanol, noch die Erhöhung der Kupplungsreagenzmenge (Tabelle 11, Einträge 5–8) von 20 auf 100 mol% erzielten signifikante Mengen an Amid **275** oder Benzoesäureethylester, welches im Falle von Ethanol als Nebenprodukt denkbar ist. Diese Beobachtung lässt sich vermutlich auf eine schlechte Aktivierung der Benzoesäure durch **261c** oder **268** zurückführen, welche möglicherweise durch eine zu geringe Nukleophilie der Benzoesäure gegenüber der oxidierten Tellur- bzw. Antimonspezies bedingt wird. Um diese Vermutung zu untersuchen, wurden nachfolgend Experimente mit der elektronenreicheren 4-Methoxybenzoesäure, bzw. mit Benzoat als nukleophilere Säurekomponenten durchgeführt (Tabelle 11, Einträge 9–14).

Allerdings führten auch diese Experimente lediglich zu Spuren der jeweiligen Produkte, während die entsprechende Säure, bzw. das Carboxylat in großer Menge vorlagen.

Um auszuschließen, dass Butylamin, trotz des höheren Oxidationspotentials, anodisch oxidiert wurde und somit nicht mehr für die Amidkupplung zur Verfügung stand, wurde jeweils ein Experiment mit **261c**, bzw. **268** und Phenylalanin durchgeführt. Letzteres sollte dabei sowohl als Säure-, als auch als Amin-Komponente dienen, ohne dabei selbst oxidiert zu werden. Der Einsatz einer gänzlich ungeschützten Aminosäure birgt zwar die Möglichkeit der Oligomerisierung, allerdings sollte aufgrund der statistischen Wahrscheinlichkeit nur das Dimer erhalten werden. In der Tat ließ sich nach erfolgter Elektrolyse, im Falle von **261c** als Kupplungsreagenz, das gewünschte m/z -Verhältnis von $m/z = 313.2$ (H-Phe-Phe-OH+H) mittels HPLC-MS-Analyse in Spuren nachweisen, doch gelang es im Anschluss allerdings nicht, ein entsprechendes Produkt zu isolieren. Für das Triphenylstiban **268** konnte dies nicht beobachtet werden.

Nachdem die vorangegangenen Experimente keine Hinweise darauf gaben, dass eine elektrochemische Amidkupplung unter Verwendung von Diaryltelluriden oder Triphenylstibanen möglich ist, sollte abschließend ein Experiment als „Proof-of-Concept“ durchgeführt werden, wobei **266** mit Benzylamin in Acetonitril bei Raumtemperatur gerührt wurde. Ziel dieses Experimentes war es, die generelle Realisierbarkeit der Aminolyse von Verbindungen wie **266** zu untersuchen. Nach drei Stunden Reaktionszeit war **266** vollständig umgesetzt, allerdings konnte dabei kein Amid nachgewiesen werden. Lediglich **267** sowie Benzylamin waren in großer Menge nachweisbar.



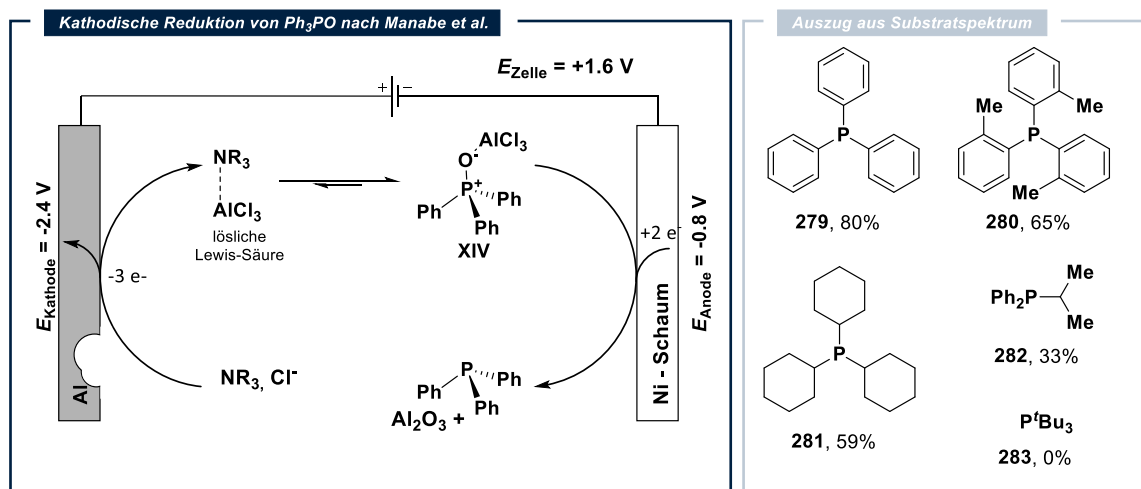
Schema 66: Reaktion zwischen Benzylamin und **266** als „Proof-of-Concept“ der Aminolyse von **266**.

Durch dieses abschließende Experiment konnte nachgewiesen werden, dass Verbindungen wie **266** unter den getesteten Reaktionsbedingungen nicht in der Lage dazu sind, als Aktivester für eine Amidkupplung zu fungieren. Obwohl für Strukturen wie **269** bereits bekannt ist, dass sie als Aktivester für die Kupplung von Carbonsäuren und Aminen geeignet sind, ließen sich auch hierfür keine geeigneten, elektrochemischen Reaktionsbedingungen finden, die eine Amidkupplung ermöglicht hätten.^[365-366, 408] Daher wurde dieser Ansatz zur anodischen Amidkupplung nicht weiter verfolgt.

4.4 Entwicklung einer Iodid-vermittelten, anodischen Amidkupplung mit Triphenylphosphin als Kupplungsreagenz

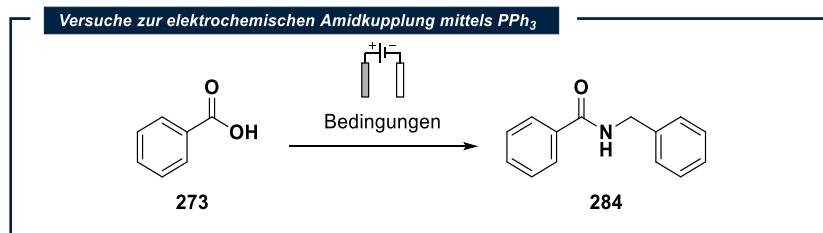
4.4.1 Vorstudien zur Triphenylphosphin-vermittelten Amidkupplung

Nachdem die Ergebnisse aus Kapitel 4.3 keine Aussicht auf eine erfolgreiche, elektrochemische Amidkupplung lieferten, wurde dieses Projekt für eine Weile pausiert, bis eine Publikation der Sevov Gruppe aus dem Jahr 2020 einen neuen Ansatzpunkt für die angestrebte, anodische Amidkupplung lieferte.^[382] Hierin berichten die Autoren von einer direkten und skalierbaren kathodischen Reduktion von Triphenylphosphinoxid, welches durch eine Al^{3+} -Lewis-Säure für die P–O-Bindungsspaltung aktiviert wird (Schema 67). Dieser Ansatz eröffnet die Möglichkeit, Triphenylphosphin als günstiges Kupplungsreagenz in einer elektrochemischen Amidkupplung einzusetzen und bietet zusätzlich das Potential für einen katalytischen Einsatz des PPh_3 durch kathodische Reduktion des entstehenden Triphenylphosphinoxids. Zudem stellt die Methode der Sevov-Gruppe selbst bei einem stöchiometrischen Einsatz von PPh_3 dennoch eine nachhaltigere und einfachere Methode zur nachträglichen Rückgewinnung des PPh_3 aus Ph_3PO dar, was sonst üblicherweise durch Silane^[409-417], bzw. Siloxane^[418-421], Aluminiumhydride^[422-426], oder niedervalente Metalle^[427-428], sowie weniger effiziente, elektrochemische Methoden^[377-381] unter teilweise harschen Reaktionsbedingungen mit toxischen und/oder hochreaktiven Reagenzien geschieht.



Schema 67: Elektrochemische Reduktion von Triphenylphosphinoxid nach Manabe et al.^[382]

In der Literatur finden sich einige Beispiele zur Aktivierung von Carbonsäuren unter Verwendung von Triphenylphosphin und einem geeigneten Oxidationsmittel wie NXS ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$)^[389], CCl_4 ^[387], I_2 ^[390, 429-430] oder anodischer Oxidation^[373-374]. Die Publikation von Ohmori aus 1991 war besonders interessant, da diese die erste Amidkupplung unter anodischer Oxidation von PPh_3 als Kupplungsreagenz berichteten und zudem das verwendete, primäre Amin bereits bei Elektrolyse in der Reaktionsmischung vorlag. Allerdings ist das berichtete Substratspektrum recht klein und nur auf wenige primäre Amine begrenzt. Auf Grundlage der zuvor genannten Publikationen, sollte eine breit anwendbare Methode zur Kupplung von Carbonsäuren und Aminen basierend auf anodisch oxidiertem PPh_3 entwickelt werden. Benzoesäure (**273**) und Benzylamin (**277**) wurden als Modellsubstrate für die nachfolgenden Untersuchungen gewählt.

Tabelle 12: Initiale Versuche zur anodischen, PPh₃-vermittelten Kupplung von Benzoesäure und Benzylamin, sowie zur möglichen kathodischen Reduktion des entstehenden Ph₃PO.

Eintrag	j / mA cm ⁻²	Lewis-Säure	Elektroden	Abweichung	% 284 ^{c)}
1) Graphit (+), Nickelschaum (–), PPh ₃ (1.1 Äquiv.), NBu ₄ BF ₄ (1.0 Äquiv.), MeCN (0.1 M), $j = 6$ mA cm ⁻² , $Q = 1.1$ F, RT, Ar.					
1					27
2) BnNH ₂ (1.1 Äquiv.), 2 h					
2 ^{a)}	6		C _{gr} (+) Pt (–)		46
3 ^{a)}	9		C _{gr} (+) Pt (–)		85
4 ^{a)}	12		C _{gr} (+) Pt (–)		57
5 ^{a)}	9		C _{gr} (+) Pt (–)	AsPh ₃ statt PPh ₃	0
6 ^{a)}	9		C _{gr} (+) Pt (–)	SbPh ₃ statt PPh ₃	1
Graphit (+), Nickelschaum (–), BnNH ₂ (1.1 Äquiv.), PPh ₃ (0.25 Äquiv.), TMEDA (0.33 Äquiv.), AlCl ₃ (1.0 Äquiv.), NBu ₄ I (2.0 Äquiv.), MeCN (0.05 M), $j = 6$ mA cm ⁻² , $Q = 2.2$ F, RT, Ar					
7					0
8 ^{a)}	9	AlCl ₃	C _{gr} (+) Ni Schaum (–)		0
9 ^{a)}	9	Al(O ^{<i>i</i>} Pr) ₃	C _{gr} (+) Ni Schaum (–)		51
10 ^{b)}	9	Al(O ^{<i>i</i>} Pr) ₃	C _{gr} (+) Ni Schaum (–)		15
11 ^{b)}	9	Al(O ^{<i>i</i>} Pr) ₃	C _{gr} (+) Ni Schaum (–)	K ₂ CO ₃ (2.0 Äquiv.)	0
12 ^{b)}	9	Al(O ^{<i>i</i>} Pr) ₃	C _{gr} (+) Ni Schaum (–)	Bromid statt Iodid	5
13 ^{b)}	9	Al(O ^{<i>i</i>} Pr) ₃	C _{gr} (+) Ni (–)		10
14 ^{b)}	9	Al(O ^{<i>i</i>} Pr) ₃	RVC (+) Ni (–)		5
15 ^{b)}	9	MgCl ₂	C _{gr} (+) Ni Schaum (–)		6
16 ^{b)}	9	MgBr ₂ ·Et ₂ O	C _{gr} (+) Ni Schaum (–)		8

a) Ungeteilte Zelle, Elektroden, Benzoesäure (0.230 mmol), Benzylamin (0.275 mmol), PPh₃ (0.275 mmol), Lewis-Säure (0.275 mmol), Bu₄NI (0.250 mmol), MeCN (trocken, 5 mL), j , $Q = 2.2$ F. b) Ungeteilte Zelle, Elektroden, Benzoesäure (0.25 mmol), Benzylamin (0.275 mmol), PPh₃ (0.050 mmol), Lewis-Säure (0.275 mmol), Bu₄NI (0.275 mmol), MeCN (trocken, 5 mL), j , $Q = 2.2$ F. c) Ausbeute bestimmt mittels ¹H-NMR und 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internen Standard.

Zunächst wurde, angelehnt an die Bedingungen von Ohmori und Sevov, eine Mischung aus Benzoesäure (1 Äquiv.), PPh₃ (1.1 Äquiv.) und NBu₄BF₄ (1.0 Äquiv.) in trockenem MeCN an einer Graphit-Anode und einer Nickelschaum-Kathode mit einer Stromdichte von $j = 6$ mA cm⁻² und einer Ladungsmenge von $Q = 1.1$ F unter Argonatmosphäre elektrolysiert. Anschließend wurde der Elektrolysemischung Benzylamin (1.1 Äquiv.) zugegeben und die resultierende Mischung für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt (Tabelle 12, Eintrag 1). Nach Extraktion mit Diethylether und NH₄Cl-Lösung (ges.) wurde die Rohmischung mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als

internem Standard analysiert, was die Bildung des gewünschten Benzylbenzamids (**284**) in 27% Ausbeute ergab. Mit diesem Experiment konnte also bereits bestätigt werden, dass sich die anodische Oxidation von PPh_3 eignet, um eine Amidkupplung zu ermöglichen. Zudem ließ sich zeigen, dass dies zugleich unter weitaus nachhaltigeren Reaktionsbedingungen im Vergleich zu den Bedingungen von Ohmori (kein chloriertes Lösungsmittel, kein Perchlorat) durchgeführt werden kann.^[373]

Für den katalytischen Einsatz von PPh_3 und der in-situ Reduktion des entstehenden Ph_3PO war es unabdingbar, die Reaktionsführung von einem zweistufigen auf einen einstufigen Prozess zu übertragen. Da hierfür das verwendete Amin zu Beginn der Reaktion in der Lösung vorliegen muss, war es im nächsten Schritt notwendig, geeignete Reaktionsbedingungen zu identifizieren, welche die Oxidation von PPh_3 ermöglichen, aber gleichzeitig auch oxidationsempfindliche Amine tolerieren. Hierfür wurde die Garegg-Samuelson Reaktion als Vorbild herangezogen, bei der Alkohole mittels einer Kombination aus PPh_3 und elementarem Iod in die entsprechenden Alkyljodide überführt werden können.^[431] Die Oxidation des Triphenylphosphins für den nukleophilen Angriff des Alkohols geschieht durch das verwendete Iod. Um die Verwendung von stöchiometrischen Mengen an Iod zu umgehen, sollte es unter elektrochemischen Bedingungen möglich sein, durch die anodische Oxidation von Iodid in-situ Iod zu generieren. Das vergleichsweise geringe Oxidationspotential von Iodid ($E_{1/2} = +0.26 \text{ V vs. SCE}$ ^[34]) sollte hierbei besonders milde Reaktionsbedingungen ermöglichen, wodurch auch sekundäre, sowie aromatische Amine toleriert werden sollten. Aus diesem Grund wurden die Bedingungen aus Tabelle 12, Eintrag 1 entsprechend modifiziert. Als Leitsalz wurde NBu_4I verwendet, die Kathode zu Platin gewechselt und Benzylamin wurde bereits vor Start der Elektrolyse zugefügt. Erfreulicherweise lieferten diese modifizierten Reaktionsbedingungen Amid **284** in 46% Ausbeute (Tabelle 12, Eintrag 2). Eine kurze Optimierung der Stromdichte ergab, dass $j = 9 \text{ mA cm}^{-2}$ die höchste Ausbeute von 85% lieferte (Tabelle 12, Eintrag 3 & 4). Die weiteren Vorstudien wurden daher mit dieser Stromdichte durchgeführt.

Die strukturverwandten, schweren Homologe des PPh_3 , AsPh_3 sowie SbPh_3 lieferten unter den gleichen Bedingungen kein Produkt (Tabelle 12, Eintrag 5 & 6).

In Vorbereitung auf die anschließende, lineare Optimierung aller Reaktionsparameter, sollte ein mögliches in-situ Recycling des entstehenden Ph_3PO an der Kathode untersucht werden. Startpunkt dieser Untersuchung waren die oben beschriebenen Reaktionsbedingungen der Sevov-Gruppe, welche leicht modifiziert mit den Bedingungen aus Eintrag 5 kombiniert wurden. Leider konnte mit dieser komplexen Reaktionsmischung keine Produktbildung beobachtet werden. Der Einsatz von AlCl_3 und einer Nickelschaum-Kathode unter Verwendung der Reaktionsbedingungen aus Eintrag 5 lieferte ebenfalls kein Produkt (Tabelle 12, Eintrag 8). Diese beiden Beobachtungen wurden auf die geringe Löslichkeit von AlCl_3 in MeCN zurückgeführt, weshalb nach einer Al^{3+} -basierten Lewis-Säure mit besserer Löslichkeit in MeCN gesucht wurde. Mit $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ als Lewis-Säure konnte das Amid **284** in 51% Ausbeute erhalten werden, allerdings zeigte die Analyse mittels ^{31}P -NMR-Spektroskopie keine Spuren von PPh_3 . Dennoch wurde $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ für weitere Untersuchungen verwendet, da die Produktbildung hiervon nur zu geringem Maß beeinträchtigt wird.

Um eine erfolgreiche Reduktion des Phosphinoxides bei gleichzeitiger Amidkupplung besser beobachten zu können, wurde die Menge an eingesetztem PPh_3 auf 20 mol% verringert. Würde hierbei mehr als 20% des gewünschten Amids **284** erhalten werden, spräche dies für eine erfolgreiche Reduktion des Ph_3PO . Allerdings hatte die Verringerung der PPh_3 -Menge ebenfalls eine Verringerung der Ausbeute auf 15% zur Folge (Tabelle 12, Eintrag 10), weshalb davon auszugehen ist, dass keine erfolgreiche Reduktion stattgefunden hat. Da Nickel eine ähnlich niedrige Wasserstoffüberspannung besitzt wie Platin, bestand

die Vermutung, dass die Reduktion von Protonen zu elementarem Wasserstoff in Konkurrenz zur angestrebten, kathodischen Reduktion des Ph_3PO stand. Um die vorhandenen Protonen zu binden, wurde der Reaktionsmischung K_2CO_3 zugegeben, was allerdings zu keiner Produktbildung führte (Tabelle 12, Eintrag 11). Der Wechsel von Iodid zu Bromid ergab ebenfalls nur Spuren des Produktes (Tabelle 12, Eintrag 12).

Da bisher nur Nickel-Schaum, ein Elektrodenmaterial mit sehr hoher Oberfläche, als Kathode verwendet wurde, sollte untersucht werden, welchen Einfluss die Erhöhung der Stromdichte an der Kathode, durch Wechsel zu einer massiven Nিকেlelektrode, auf die Reaktion hat (Tabelle 12, Eintrag 13). Zudem wurde auch die Anodenfläche, durch Verwendung einer RVC-Elektrode (reticulated vitreous carbon = aufgeschäumter Glaskohlenstoff) vergrößert, was die gleichzeitige Verminderung der Stromdichte bewirkt (Tabelle 12, Eintrag 14). Beide Experimente konnten mit 10% und 5% Ausbeute (Eintrag 13, bzw. 14) weder ein befriedigendes Ergebnis, noch Hinweise auf eine erfolgreiche Reduktion des Phosphinoxids liefern.

Abschließend wurden noch weitere Lewis-Säuren, wie MgCl_2 sowie $\text{MgBr}\cdot\text{OEt}_2$ angewendet, jedoch brachten auch diese keine Verbesserung der Reaktion (Tabelle 12, Eintrag 15 & 16), weshalb die Untersuchungen zur kathodischen Reduktion von Ph_3PO zu PPh_3 bei gleichzeitiger Amidkupplung vorerst nicht weiterverfolgt wurden. Hingegen sollte der anodische Teilprozess, die elektrochemische Amidkupplung, weiter untersucht und optimiert werden.

Das nachfolgende Kapitel befasst sich daher mit der linearen Optimierung der Iodid-medierten, anodischen Amidkupplung von Carbonsäuren und Aminen.

4.4.2 Optimierung der Iodid-medierten, anodischen Amidkupplung

Nachdem in Kapitel 4.4.1 bereits erste erfolgreiche Ergebnisse zur anodischen Amidkupplung mittels Iodid-mediierter Oxidation von PPh_3 erzielt wurden, die Experimente zur gleichzeitigen, kathodischen Reduktion des entstehenden Ph_3PO aber scheiterten, liegt der Fokus zunächst auf der anodischen Reaktion mit stöchiometrischen Mengen an PPh_3 . Dieses Kapitel befasst sich mit der Optimierung aller Reaktionsparameter des zuvor entdeckten Systems aus PPh_3 , Iodid-haltigem Leitsalz, sowie Benzoesäure und Benzylamin. Die entsprechenden Experimente wurden in Zusammenarbeit mit [REDACTED] im Zeitraum vom 28.06. bis 27.09.2021 im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.

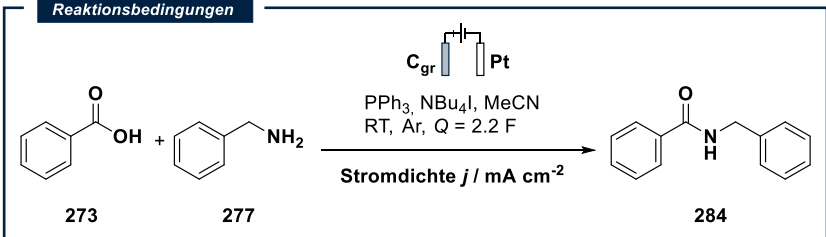
Für die Optimierung der elektrochemischen Amidkupplung wurde das gleiche Modellsystem aus Benzoesäure (1.0 Äquiv.) und Benzylamin (1.1 Äquiv.), sowie Tetrabutylammoniumiodid (1.1 Äquiv.) und Triphenylphosphin (1.1 Äquiv.) in MeCN gewählt, welches bereits in Kapitel 4.4.1 erfolgreich eingesetzt wurde. Dabei wurden zunächst alle festen Komponenten in MeCN gelöst und im Anschluss mit der erforderlichen Menge an Benzylamin versetzt. Dies bewirkte die Bildung von Benzylammoniumbenzoat, welches als fein suspendierter Feststoff kristallisierte. Im frühen Verlauf der Elektrolyse löste sich dieser aber wieder vollständig, weshalb keine weiteren Vorkehrungen getroffen wurden, um die Edukte bereits zu Beginn vollständig in Lösung zu bringen.

Um eine mögliche, unproduktive Nebenreaktion von PPh_3 mit Wasser oder Sauerstoff ausschließen zu können, wurden alle Optimierungsreaktionen unter Argonatmosphäre in trockenen und sauerstofffreien Lösungsmitteln durchgeführt.

Als Ausgangspunkt der Optimierung wurde die Modellreaktion an einer Graphitanode und einer Platinkathode mit einer Stromdichte von $j = 8 \text{ mA cm}^{-2}$ und einer Ladungsmenge von $Q = 2.2 \text{ F}$ elektrolysiert, was **284** in 56% Ausbeute lieferte (Tabelle 13, Eintrag 3). Ausgehend von diesem Ergebnis sollte zunächst die Stromdichte, hinsichtlich der maximalen Ausbeute optimiert werden. Dabei stellt die Stromdichte, bzw. der ihr zugrundeliegende Strom, ein Maß für die Reaktionsgeschwindigkeit dar. Je höher die Stromdichte, desto schneller wird die gewünschte Ladungsmenge übertragen. Gleichzeitig bedeutet eine hohe Stromdichte auch, dass bei gleichbleibendem Zellwiderstand die Zellspannung steigt, sowie mehr Ohm'sche Wärme erzeugt wird. Beides kann nachteilig für die Selektivität der Reaktion sein.^[11, 29] Daher galt es das optimale Verhältnis zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und Selektivität zu bestimmen.

Zunächst wurde untersucht, ob die moderate Ausbeute von 56% bei einer Stromdichte $j = 8 \text{ mA cm}^{-2}$ durch weitere Verringerung der Stromdichte erhöht werden kann. Allerdings ließ sich hierdurch keine signifikante Steigerung der Ausbeute erreichen, weshalb anschließend die Stromdichte schrittweise erhöht wurde. Bis zu einer Stromdichte von $j = 10 \text{ mA cm}^{-2}$ ergab sich keine Verbesserung (Tabelle 13, Einträge 4-5), doch mit einer Stromdichte von $j = 11 \text{ mA cm}^{-2}$ konnte die Ausbeute an **284** auf 77% gesteigert werden (Tabelle 13, Einträge 6). Bei weiterer Steigerung auf 12, 13, 14 und 20 mA cm^{-2} stellte sich eine Stromdichte von $j = 12 \text{ mA cm}^{-2}$ als bester Wert heraus, da das Amid **284** in einer Ausbeute von 81% erhalten werden konnte (Tabelle 13, Einträge 7). Da höhere Stromdichten wieder zu einer

Tabelle 13: Optimierung der Stromdichte j .

Reaktionsbedingungen		
		
Eintrag ^{a)}	$j / \text{mA cm}^{-2}$	% 284 ^{b)}
1	6	62
2	7	62
3	8	56
4	9	58
5	10	54
6	11	77
7	12	81
8	13	59
9	14	59
10	20	58

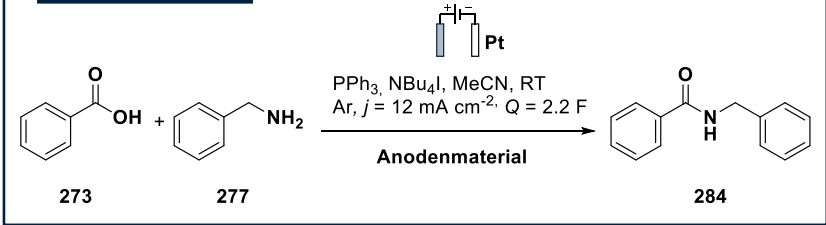
a) Ungeteilte Zelle, Graphit-Anode, Platin-Kathode, Benzoesäure (0.250 mmol), Benzylamin (0.275 mmol), PPh₃ (0.275 mmol), Bu₄NI (0.275 mmol), MeCN (trocken, 5 mL, 0.05 M), **Stromdichte** j , $Q = 2.2 \text{ F}$. b) Ausbeute bestimmt mittels ¹H-NMR und 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internen Standard.

Verminderung der Ausbeute führten, wurde für weitere Untersuchungen zur Reaktionsoptimierung eine Stromdichte von $j = 12 \text{ mA cm}^{-2}$ gewählt.

Die Wahl des richtigen Elektrodenmaterials ist möglicherweise der entscheidendste Parameter in der Optimierung einer elektrochemischen Reaktion. So kann das Elektrodenmaterial entscheidend für den Reaktionspfad und die Produktverteilung^[21, 57-59], aber auch für die Stereochemie des erhaltenen Produktes^[99, 101, 432] sein. Ausgehend von regulärem Graphit als Anodenmaterial, sollten neben weiteren Kohlenstoffmodifikationen auch diverse Metalle als Anode getestet werden.

Nachdem konventioneller Graphit (SK-50) bereits eine hohe Ausbeute an **284** lieferte, wurde mit Graphit V2100 eine weitere, durch die IKA-Werke GmbH bezogene Graphit-Modifikation getestet. Diese zeichnet sich durch eine wesentlich höhere Dichte aus, lieferte mit 64% Ausbeute allerdings ein schlechteres Ergebnis als konventioneller Graphit.

Tabelle 14: Optimierung des Anodenmaterials.

Reaktionsbedingungen		
		
Eintrag ^{a)}	Anodenmaterial	% 284 ^{b)}
1	Graphit (SK-50)	81
2	Graphit (V2100)	64
3	Glaskohlenstoff	81
4	Bor-dotierter Diamant (BDD)	84
5	Platin	75
6	Kupfer	13
7	Bleibronze	13
8	Edelstahl	36

a) Ungeteilte Zelle, **Anodenmaterial**, Platin-Kathode, Benzoesäure (0.250 mmol), Benzylamin (0.275 mmol), PPh₃ (0.275 mmol), Bu₄NI (0.275 mmol), MeCN (trocken, 5 mL, 0.05 M), $j = 12 \text{ mA cm}^{-2}$, $Q = 2.2 \text{ F}$. b) Ausbeute bestimmt mittels ¹H-NMR und 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internen Standard.

Der wesentliche härtere Glaskohlenstoff konnte wiederum unter gleichen Bedingungen, mit ebenfalls 81% Ausbeute, das gleiche Ergebnis wie konventioneller Graphit erzielen. Durch die höhere, chemische Inertheit eignet sich Glaskohlenstoff besonders für eine Vielzahl an elektrochemischen Anwendungen. Zudem lässt er sich aufgrund der glatten und harten Oberfläche weitaus besser Reinigen, als poröser Graphit. Allerdings weist letzterer eine höhere elektrische Leitfähigkeit^[66] auf und ist wesentlich kostengünstiger^[54] als Glaskohlenstoff.

Als letztes kohlenstoffbasiertes Elektrodenmaterial wurde Bor-dotierter Diamant gewählt, ein Hochleistungsmaterial, welches aufgrund seiner herausragenden Eigenschaften immer weiter

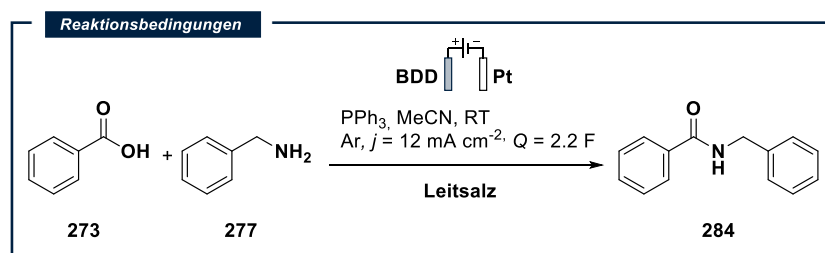
Anwendung in der organischen Elektrochemie findet.^[54, 69-71] Es stellte sich heraus, dass die Ausbeute an **284** durch die Verwendung von BDD noch weiter gesteigert werden konnte. Unter den gleichen Bedingungen wie zuvor, konnte das gewünschte Amid in 84% erhalten werden (Tabelle 14, Eintrag 4). Neben Glaskohlenstoff ist Platin das am weitesten verbreitetste Elektrodenmaterial in der organischen Elektrosynthese. Es zeichnet sich ebenfalls durch eine hohe chemische und mechanische Inertheit aus, ist allerdings auch sehr teuer.^[54] In der Iodid-medierten Amidkupplung lieferte Platin mit 75% annähernd so hohe Ausbeuten wie Graphit oder Glaskohlenstoff (Tabelle 14, Eintrag 5), jedoch sind letztere nicht nur wegen der höheren Ausbeute, sondern auch wegen der breiteren Verfügbarkeit und des geringeren Preises Platin vorzuziehen.

Weiterhin wurden Kupfer, Bleibronze und Edelstahl als metallische Elektrodenmaterialien getestet, doch keines der gewählten Materialien lieferte das gewünschte Amid in zufriedenstellenden Ausbeuten. Dies liegt vor allem an der starken Korrosion der Metalle unter anodischen Bedingungen. So löst sich vor allem Kupfer unter positiver Polarisierung als Anode meist auf, ebenso wie Bleibronze, welche zu ca. 80% aus Kupfer besteht. Edelstahl hingegen zeichnet sich durch eine hohe Beständigkeit gegen Korrosion aus, zeigt hier aber keine hohe Ausbeute bei gleichzeitiger Korrosion. Dies lässt sich vermutlich auf Interaktion zwischen anodisch gebildetem Iod und dem Elektrodenmaterial zu entsprechenden Eiseniodiden zurückführen, wodurch das gebildete Iod nicht mehr für die Aktivierung des Triphenylphosphins zur Verfügung steht. Die Korrosion von Edelstahl durch elementares Iod wurde bereits in der Literatur näher untersucht, weshalb an dieser Stelle auf die entsprechende Literatur verwiesen wird.^[433-434]

Für die nachfolgenden Untersuchungen wurde Bor-dotierter Diamant, gemessen an der höchsten Ausbeute und der herausragenden Eigenschaften, ausgewählt. An dieser Stelle sollte aber darauf hingewiesen werden, dass Glaskohlenstoff und regulärer Graphit annähernd das gleiche Ergebnis lieferten und daher, besonders für potentielle industrielle Anwendungen, ebenso attraktiv sind.

Im Rahmen der elektrochemischen Amidkupplung spielt die Oxidation von Iodid die zentrale Rolle, weshalb es besonders wichtig ist, die verwendete Iodidquelle genauestens zu untersuchen. In der vorliegenden Modellreaktion bedient das verwendete Iodidsalz eine Doppelrolle. Neben der Bereitstellung des Iodidanions dient es auch als notwendiges Leitsalz, um die Leitfähigkeit der Elektrolyselösung zu gewährleisten. Da die Natur des Leitsalzes einen entscheidenden Einfluss auf das Ergebnis einer elektrochemischen Reaktion haben kann, wurden unterschiedliche organische und anorganische Iodidsalze getestet. Für die Auswahl des optimalen Leitsalzes, sollten neben der höchsten Ausbeute auch Kenngrößen zur Bewertung der Nachhaltigkeit herangezogen werden. Dabei gibt bspw. die sogenannte „*process mass intensity*“ das Verhältnis von generiertem Reagenzienabfall zu erzeugtem Produkt an, weshalb bei gleicher Ausbeute, Reagenzien mit niedrigerer Molekularmasse vorzuziehen sind. Vor diesem Hintergrund wurden zunächst Tetraalkylammoniumsalze mit kürzeren Alkylketten getestet, welche eine niedrigere Löslichkeit in organischen Lösemitteln aufweisen und daher auch leichter abtrennbar sein sollten. Die verminderte Löslichkeit äußerte sich allerdings auch in einer verminderten Leitfähigkeit und geht einher mit niedrigeren Ausbeuten von 67% (Me_4N^+ , Tabelle 15, Eintrag 1) und 71% (Et_4N^+ , Tabelle 15, Eintrag 2). Für Tetramethylammoniumiodid kommt zusätzlich hinzu, dass ein erheblicher Teil des Leitsalzes ungelöst vorlag, was die effektive Iodid-Konzentration ebenfalls verminderte. Die PMI beider Salze lagen, obgleich ihrer wesentlich niedrigeren Molekularmassen, deutlich über dem Wert für Tetrabutylammoniumiodid, was primär mit der geringeren Ausbeute erklärt werden kann.

Tabelle 15: Optimierung des Leitsalzes.



Eintrag ^{a)}	Iodid-haltiges Leitsalz	% 284 ^{b)}	M / g mol ⁻¹	PMI ^{c)}
1	NMe ₄ I	67	201.05	116
2	NEt ₄ I	71	257.16	110
3	NBu₄I	84	369.38	94
4	MeOct ₃ NI	59	495.62	135
5	BnMe ₃ NI	74	277.15	106
6	[BMIM]I	39	266.13	201
7	[HMEDA]I ₂	32	400.09	247
8	LiI	47	133.84	165
9	NaI	59	149.89	132

a) Ungeteilte Zelle, BDD-Anode, Platin-Kathode, Benzoesäure (0.250 mmol), Benzylamin (0.275 mmol), PPh₃ (0.275 mmol), **Leitsalz** (0.275 mmol), MeCN (trocken, 5 mL, 0.05 M), $j = 12 \text{ mA cm}^{-2}$, $Q = 2.2 \text{ F}$. b) Ausbeute bestimmt mittels ¹H-NMR und 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internen Standard. c) PMI ohne Reinigungsschritte berechnet. BMIM = 1-Butyl-3-methylimidazolium. HMEDA = Hexamethyl-1,2-ethandiammonium.

Kationen mit verminderter Symmetrie weisen typischerweise niedrigere Schmelzpunkte und damit einhergehend oft auch höhere Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln auf.^[435] Daher wurden die asymmetrisch substituierten Ammoniumionen MeOct₃N⁺ sowie BnMe₃N⁺ als Leitsalze getestet. Während MeOct₃NI das gewünschte Amid **284** lediglich in 59% Ausbeute lieferte, konnte mit BnMe₃NI die zweithöchste Ausbeute von 74% erzielt werden. Trotz der geringeren molekularen Massen, bewirkt letzteres allerdings auch eine Steigerung des PMI-Wertes auf 106 verglichen mit Tetrabutylammoniumiodid.

Vor dem Hintergrund, eine weitgehend nachhaltige Methode zu entwickeln, stellen ionische Flüssigkeiten, eine vielversprechende Alternative zu herkömmlichen Leitsalzen dar, da sie gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können. Aufgrund ihrer Natur, besitzen ionische Flüssigkeiten eine hohe intrinsische Leitfähigkeit, niedrige Dampfdrücke, hohe thermische Stabilität und eine geringe Entflammbarkeit.^[436] Zudem lassen sie sich häufig durch simple Extraktion reinigen und wiederverwerten.^[437] Um die Reaktionsbedingungen vergleichbar zu halten, wurde 1-Butyl-3-methylimidazoliumiodid allerdings in gleicher Konzentration wie alle anderen Leitsalze eingesetzt. Wie sich jedoch zeigte, konnte hierdurch nur eine Ausbeute von 39% erzielt werden (Tabelle 15, Eintrag 4). Der Einsatz von Hexamethyl-1,2-ethandiammoniumiodid, mit dem doppelt positiv geladene Ammoniumion, ergab ebenfalls nur eine stark verminderte Ausbeute von 32%, obwohl durch die doppelte Ladung auch die doppelte Iodid-Konzentration vorlag. Dies wurde allerdings dadurch relativiert, dass das Leitsalz nur unvollständig gelöst vorlag.

Aus ökonomischer Sicht sollten auch anorganische Iodide getestet werden, da diese meist günstiger und besser verfügbar sind. Zudem sind Tetraalkylammoniumionen ein großes Problem im Abwasser, da ihre hohe Stabilität eine Zersetzung während der Wasseraufbereitung behindern und so eine Akkumulierung im Trinkwasser bewirken.^[438-439] Die größte Limitierung beim Einsatz von anorganischen Leitsalzen stellt deren begrenzte Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln dar. Besonders vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse, welche mit LiI (47%, Tabelle 15, Eintrag 8) sowie NaI (59%, Tabelle 15, Eintrag 9) erzielt werden konnten, äußerst erfreulich. Obwohl die Ausbeuten nicht mit Tetrabutylammoniumiodid konkurrieren können, übersteigen sie dennoch die Ergebnisse einiger organischer Leitsalze. Dies beweist, dass anorganische Salze durchaus geeignet sind und besonders unter ökonomischen Gesichtspunkten attraktiv erscheinen. Durch Optimierung des Lösungsmittelsystems ließe sich an dieser Stelle sicherlich die Löslichkeit dieser Salze und damit die Ausbeute noch weiter steigern, doch wurde aufgrund der hohen Ausbeute mit NBu₄I an dieser Stelle darauf verzichtet.

Anhand der höchsten Ausbeute und des niedrigsten PMI-Wertes, wurde das initial verwendete NBu₄I als optimales Leitsalz und Iodidquelle identifiziert. Zudem lässt sich das Leitsalz durch die Zugabe von Essigsäureethylester zur eingegengten Reaktionsmischung kristallisieren, wodurch es nahezu vollständig zurückgewonnen werden kann. Auf diese Weise kann das Salz wiederverwendet werden, was den anfallenden Reagenzienabfall weiter minimiert.

Einer der entscheidendsten Faktoren hinsichtlich der Nachhaltigkeit einer chemischen Reaktion ist das verwendete Lösungsmittel. Lösungsmittel mit akut toxischen, karzinogenen und wassergefährdenden Eigenschaften, sowie niedrigen Flammpunkten, finden zwar teilweise noch häufig Anwendung in Forschungs- und Industriemaßstab, unterliegen aber immer strengeren Auflagen oder werden gar verboten.^[440] Neben der Nachhaltigkeit hängt die Wahl des optimalen Lösungsmittels, gerade in elektrochemischen Reaktionen, von weiteren spezifischen Eigenschaften ab. So spielen der Potentialbereich, in dem das Elektrolytsystem beständig ist, sowie die Stabilisierung von Intermediaten und die intrinsische Leitfähigkeit eine entscheidende Rolle für das Gelingen der Reaktion.^[29] Daher lassen sich problematische Lösungsmittel häufig nicht so einfach durch umweltfreundlichere Alternativen ersetzen, sondern es bedarf einer gesonderten Betrachtung. Bei der Bewertung der verwendeten Lösungsmittel können Bewertungstabellen unterschiedlichster Firmen und Organisationen wie GlaxoSmithKline, Sanofi oder Pfizer herangezogen werden.^[440-445]

Unterzieht man das initial verwendete Acetonitril einer solchen Bewertung, fällt allerdings auf, dass diese, basierend auf rationalen Fakten, nicht eindeutig möglich ist. Hierbei legen die Autoren der entsprechenden Bewertungstabellen unterschiedliche Maßstäbe an, weshalb die Bewertung von Acetonitril von „recommended“ bis zu „undesirable“ reicht. Für diese Arbeit wurde allerdings die Bewertung von CHEM21 herangezogen, da sie zu den aktuellsten Bewertungstabellen zählt und zudem vom ACS Green Chemistry Institute empfohlen wird. Anhand der Bewertungskriterien zur Einstufung der Lösungsmittel, wird Acetonitril hier als „recommended“ bewertet. Dennoch wurde dieses Ergebnis durch die Autoren zu „problematic“ geändert, da die relativ niedrigen Arbeitsplatzgrenzwerte für Acetonitril nicht in die Bewertung einbezogen wurden.^[444]

Obwohl Acetonitril bereits eine hohe Ausbeute erzielte und durchaus als grünes Lösungsmittel eingestuft werden kann, sollten dennoch weitere Lösungsmittel untersucht werden, über deren Bewertung als „grün“ Konsens besteht. So wurden Lösungsmittel aus verschiedensten Substanzklassen, wie Ketone, Ester, Alkohole oder Carbonate getestet. Es zeigte sich allerdings, dass keines dieser nachhaltigeren Alternativen zum gewünschten Produkt führte. Für Dimethylcarbonat (DMC),

Essigsäureethylester und *tert*-Butylalkohol kann diese Beobachtung durch mangelnde Leitfähigkeit der resultierenden Lösung erklärt werden. Besonders für EtOAc kann diese mangelnde Leitfähigkeit auf die geringe Löslichkeit des Leitsalzes zurückgeführt werden. Die Reaktionslösungen aus Aceton und Methanol besaßen eine ausreichende Leitfähigkeit, führten allerdings ebenfalls nicht zur Produktbildung. Bei der Verwendung von Methanol lässt sich dies möglicherweise mit der Bildung von Benzoessäuremethylester begründen, da Methanol als Konkurrenz-Nukleophil zu Benzylamin agieren kann. Allerdings ließ sich der Ester nicht mittels LCMS- oder ^1H -NMR-Analyse nachweisen, was aber aufgrund des relativ niedrigen Siedepunktes auch plausibel wäre.

Tabelle 16: Optimierung des Lösungsmittels.

Reaktionsbedingungen			
Eintrag ^{a)}	Lösungsmittel	% 284 ^{b)}	Nachhaltigkeit ^{c)}
1	Aceton	3	++
2	DMC	0	++
3	EtOAc	1	++
4	MeOH	0	++
5	<i>t</i> BuOH	1	++
6	MeCN	84	+
7	THF	31	-
8	DCM	58	--
9	DMF	44	--

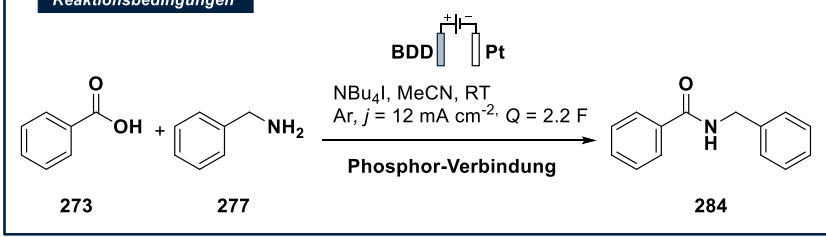
a) Ungeteilte Zelle, BDD-Anode, Platin-Kathode, Benzoessäure (0.250 mmol), Benzylamin (0.275 mmol), PPh₃ (0.275 mmol), NBu₄I (0.275 mmol), **Lösungsmittel** (trocken, 5 mL, 0.05 M), $j = 12 \text{ mA cm}^{-2}$, $Q = 2.2 \text{ F}$. b) Ausbeute bestimmt mittels ^1H -NMR und 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internen Standard. c) Bewertung der Nachhaltigkeit aus Prat et al.^[444].

Die untersuchten, nachhaltigeren Lösungsmittel waren augenscheinlich keine geeigneten Alternativen für die entwickelte, elektrochemische Amidkupplung. Es galt daher zu bestätigen, dass das umstrittene Acetonitril unter den bisher optimierten Bedingungen sowohl die höchste Ausbeute liefert, als auch die umweltfreundlichste Alternative unter den getesteten Lösungsmitteln darstellt. Daher wurden mit Tetrahydrofuran, Dichlormethan und Dimethylformamid drei organische Lösungsmittel untersucht, welche generell als problematisch, bzw. gefährlich eingestuft werden. Diese gängigen Lösungsmittel, welche zum Teil auch Anwendung in der Amidkupplung finden, waren alle in der Lage die gewünschte Reaktion zu ermöglichen. Die höchste Ausbeute lieferte dabei Dichlormethan mit 58%, was allerdings ebenfalls nicht mit der Leistung von MeCN konkurrieren kann.

Das initial gewählte Acetonitril erwies sich letztlich als bester Kompromiss zwischen Ausbeute und Nachhaltigkeit, im Vergleich zu den sonstigen, untersuchten Lösungsmitteln. Zusätzlich zur Einordnung

als „grünes“ Lösungsmittel durch einige Institute, lässt sich MeCN auch nachhaltig aus Ethanol herstellen. Letzteres lässt sich zunächst zu Ethylamin und anschließend unter Oxidation mittels heterogenem Katalysator zu Acetonitril umsetzen.^[446-448]

Tabelle 17: Optimierung der Phosphorverbindung, absteigend nach Betrag des Tolman Parameters sortiert.

Reaktionsbedingungen 			
Eintrag ^{a)}	Phosphor-Verbindung	% 284 ^{b)}	Tolman Parameter ^[449] / cm ⁻¹
1	P ^t Bu ₃	9	2090.9
2	PCy ₃	4	2085.3
3	P ⁿ Bu ₃	9	2072.8
4	P(1-Naph) ₃	46	-
5	P(4-OMe-C ₆ H ₄) ₃	58	2068.9
6	PPh₃	84	2066.1
7	P(4-Cl-C ₆ H ₄) ₃	50	2060.3
8	P(OPh) ₃	45	2056.4
9	P(C ₆ F ₅) ₃	35	2056.1
10	Polymer-PPh ₃	49	-

a) Ungeteilte Zelle, BDD-Anode, Platin-Kathode, Benzoesäure (0.250 mmol), Benzylamin (0.275 mmol), **PR**₃ (0.275 mmol), NBu₄I (0.275 mmol), MeCN (trocken, 5 mL, 0.05 M), $j = 12 \text{ mA cm}^{-2}$, $Q = 2.2 \text{ F}$. b) Ausbeute bestimmt mittels ¹H-NMR und 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internen Standard.

Die entscheidendste Komponente des gewählten Modellsystems stellt das verwendete Phosphin dar, da es in zwei wichtigen Teilschritten der Reaktion involviert ist. Zunächst reagiert das Phosphin mutmaßlich mit der anodisch-gebildeten Iod-Spezies um das entsprechende Iodophosphoniumiodid zu bilden, welches dann im zweiten Schritt mit der verwendeten Carbonsäure reagiert, um die reaktive, Acyloxyphosphoniumspezies zu bilden. Da die elektronische Struktur, wie auch der sterische Anspruch des verwendeten Phosphins auf beide Teilschritte Einfluss nehmen kann, ist es notwendig, unterschiedliche Phosphine hinsichtlich ihrer Eignung als Kupplungsreagenz für die elektrochemische Amidkupplung zu untersuchen. Hierfür wurden vor allem elektronenreichere, aromatische, wie aliphatische Phosphine ausgewählt. Diese sollten, aufgrund der höheren Elektronendichte am Phosphor, leichter durch Iod oxidierbar sein und daher den ersten Teilschritt der Reaktion, zumindest theoretisch, leichter durchlaufen. Bezüglich der nukleophilen Substitution des Iods durch die Carbonsäure im zweiten Schritt ist leider wenig bekannt, weshalb hier keine fundierten Vorhersagen über die unterschiedliche Reaktivität der Iodophosphoniumiodide getätigt werden können.

Zusätzlich zu elektronenreicheren Phosphinen sollten auch elektronenärmere Triarylphosphine untersucht werden. Aufgrund der elektronenziehenden Eigenschaften der Aryl-Reste, sollten sich diese zwar schlechter oxidieren lassen, verglichen mit PPh₃, doch die resultierenden Phosphinoxide, welche

als Co-Produkte anfallen, müssten im Umkehrschluss leichter reduzierbar sein. Eine weniger effiziente Aktivierung durch die oxidierte Iod-Spezies könnte zugunsten einer möglichen, kathodischen Reduktion des Phosphinoxides dennoch akzeptabel sein.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 17, sortiert nach dem entsprechenden Tolman-Parametern der einzelnen Phosphine, aufgeführt. Der Tolman Parameter kann als Maß für die elektronischen Eigenschaften und die elektronenziehende, bzw. -schiebende Fähigkeit eines Phosphinliganden angesehen werden.^[449] Für Trinaphthylphosphin, sowie Polymer-gebundenes PPh_3 sind allerdings keine Werte bekannt. Trinaphthylphosphin sollte allerdings zu den elektronenreicheren Phosphinen, verglichen mit PPh_3 , zählen und sich, gemessen an der starken Hochfeldverschiebung des ^{31}P -Signals, noch über $\text{P(4-OMe-C}_6\text{H}_4)_3$ einsortieren.^[450]

Entgegen des erwarteten Trend, lieferten die elektronenreicheren Triarylphosphin-Derivate mit 58% und 46% deutlich geringere Ausbeuten als das ursprünglich verwendete Triphenylphosphin (Tabelle 17, Einträge 4 & 5). In einer Publikation von 1966 berichten Bhaskar et al. über die Donoreigenschaften von Triphenylphosphinen in Wechselwirkung mit elementarem Iod. Sie kommen dabei zu dem Schluss, dass Triphenylphosphin und Iod zunächst einen „outer complex“ ($[\text{Ph}_3\text{P-I}_2]$) bilden, welcher sehr schnell in den ionischen „inner complex“ ($[\text{Ph}_3\text{P-I}]^+\text{I}^-$) übergeht. Diese schnelle Reaktion führen die Autoren auf die höhere Stabilität des inner complex, im Vergleich zum outer complex, zurück, was durch die hohe Basizität der tertiären Phosphine bedingt würde.^[451] Da die hier verwendeten Phosphine P(1-Naph)_3 sowie $\text{P(4-OMe-C}_6\text{H}_4)_3$, verglichen mit PPh_3 , eine höhere Elektronendichte und damit einhergehende auch eine höhere Basizität besitzen, ist also davon auszugehen, dass dies nicht der Grund der geringeren Ausbeute ist, sondern andere Effekte zum Tragen kommen. Möglicherweise verläuft die nukleophile Substitution von Iodid durch Benzoat nicht so effizient wie bei Triphenylphosphin, wodurch weniger Produkt gebildet wird. Um diese Hypothese zu stützen, müssten allerdings weitere Untersuchungen mit den entsprechenden Iodophosphoniumiodiden angestellt werden.

Neben elektronenreicheren Triarylphosphinen wurden zudem auch die aliphatischen Trialkylphosphine P^tBu_3 , PCy_3 und PBu_3 in der elektrochemischen Amidkupplung verwendet. Da deren Basizität sogar noch höher ist, als die der zuvor untersuchten Triarylphosphine, wurde auch für diese eine leichtere Oxidation durch die anodisch generierte Iod-Spezies erwartet. Nach erfolgter Elektrolyse konnte allerdings in keinem Fall signifikante Produktbildung beobachtet werden. Lediglich Spuren des gewünschten Amids **284** konnten mittels ^1H -NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden (Tabelle 17, Einträge 1-3). Dieser Befund wurde so nicht erwartet, da bspw. PCy_3 bereits von Morcillo et al. in einem ähnlichen System mit elementarem Iod und Imidazol, erfolgreich zur Veresterung einer Säure genutzt wurde.^[429] Aus diesem Grund wurde ein ähnliches Verhalten der aliphatischen Phosphine erwartet, auch wenn das verwendete System von dem hier Beschriebenen abweicht. Da die Aktivierung von PCy_3 mittels Iod und die anschließende nukleophile Substitution laut Morcillo et al. durchaus möglich sind, muss ein anderer Grund zum Scheitern der Reaktion geführt haben, welcher zum aktuellen Zeitpunkt aber nicht identifiziert werden konnte.

Aus Tabelle 17 ist ersichtlich, dass die elektronenärmeren Triarylphosphine alle eine geringere Ausbeute als Triphenylphosphin liefern. Dabei folgt der Trend dem Tolman-Parameter, was die ursprüngliche Hypothese, elektronenziehende Reste am Phosphor führen zu niedrigeren Ausbeuten, stützt. In diesem Fall erscheint es wahrscheinlich, dass die niedrigeren Ausbeuten auf eine ineffizientere Oxidation der Phosphine durch Iod zurückzuführen sind. Für die Hypothese, die entsprechenden Phosphinoxide dieser elektronenärmeren Verbindungen ließen sich leichter an der Kathode reduzieren, konnte allerdings kein

Anhaltspunkt gefunden werden, weshalb zu Gunsten der weiteren Methodenentwicklung keine fortführenden Untersuchungen in diese Richtung unternommen wurden.

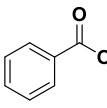
Da sich reguläres Triphenylphosphin als die beste getestete Option herausstellte, sollte abschließend dessen Polystyrol-basierte Form als mögliches Kupplungsreagenz in der elektrochemischen Amidkupplung untersucht werden. Dieses hat den Vorteil, dass es nach erfolgter Elektrolyse durch einfache Filtration von der restlichen Reaktionsmischung abgetrennt werden könnte, was nicht nur die Aufarbeitung vereinfacht, sondern auch eine mögliche, separate Regeneration des PPh_3 -haltigen Harzes leicht zugänglich machen würde. In einem ersten Experiment konnte das Amid **284** mit polymerbasiertem Triphenylphosphin in 49% erhalten werden. Dieses Ergebnis ist angesichts der ungenauen Stöchiometrie von Polymer-gebundenen Reagenzien bereits vielversprechend und beweist, dass bei Bedarf auch ein heterogenes Kupplungsreagenz eingesetzt werden könnte. Für die weitere Optimierung wurde allerdings mit monomerem Triphenylphosphin weitergearbeitet, da dieses die höchste Ausbeute für die Modellreaktion lieferte.

Nachdem nun alle Parameter, welche einen Einfluss auf den Reaktionsmechanismus haben können, untersucht wurden, sollte zusätzlich die Atomökonomie der Reaktion optimiert werden. Hierzu wurde der Einfluss der Gesamtkonzentration auf die Ausbeute der Reaktion untersucht. Vor dem Hintergrund, möglichst umweltfreundliche Prozesse zu gestalten, ist es wichtig den Reagenzienabfall, im Vergleich zum erhaltenen Produkt, zu minimieren. Größter Faktor ist hierbei das verwendete Lösungsmittel, weshalb Methoden mit höchstmöglicher Konzentration erstrebenswert sind. Die Gesamtkonzentration der Reaktionsmischung, bezogen auf Benzoesäure, wurde daher schrittweise erhöht und bei gleichen elektrochemischen Bedingungen elektrolysiert. Aus Tabelle 18 ist ersichtlich, dass die Steigerung der Konzentration eine kontinuierliche Abnahme der Ausbeute zur Folge hat. Dies lässt sich maßgeblich auf die sinkende Löslichkeit der eingesetzten Edukte bzw. des sich initial bildenden Benzylammoniumbenzoats zurückführen. Während bei einer Konzentration von 0.20 M noch eine homogene Lösung zum Ende der Elektrolyse erhalten wurde, war bei 0.35 M zu beobachten, dass ein erheblicher Teil der Edukte ungelöst vorlag. Es sei allerdings anzumerken, dass die höhere Konzentration und teilweise schlechte Löslichkeit der Edukte keine Zunahme des Zellwiderstandes bewirkte. In allen Elektrolysen bewegte sich die beobachtete Zellspannung im Bereich zwischen 2–3 V, wodurch eine unselektive Oxidation, bedingt durch eine hohe Zellspannung, ausgeschlossen werden kann.

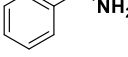
Aus den erhaltenen Ergebnissen ließ sich ein nahezu linearer Zusammenhang von Gesamtkonzentration und erzielter Ausbeute ableiten. Vor dem Hintergrund der Ausbeutenmaximierung und um den beobachteten Trend zu bestätigen, war es daher notwendig, auch eine geringere Gesamtkonzentration zu untersuchen. Hierzu wurde eine Elektrolyse mit einer 25 mM Reaktionsmischung durchgeführt, wodurch **284** lediglich in 70% Ausbeute erhalten werden konnte. Entgegen des erwarteten Trend scheint die Ausbeute bei Konzentrationen unterhalb 50 mM also zu sinken. Diese Beobachtung lässt sich durch die geringere Wahrscheinlichkeit für intermolekulare Reaktionen erklären. Die Konzentration von 50 mM erwies sich folglich als optimale Konzentration für die untersuchte Modellreaktion.

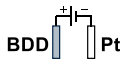
Tabelle 18: Optimierung der Gesamtkonzentration.

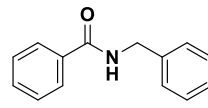
Reaktionsbedingungen


273

+


277


 $\text{PPh}_3, \text{NBu}_4\text{I}, \text{MeCN}, \text{RT}$
 $\text{Ar}, j = 12 \text{ mA cm}^{-2}, Q = 2.2 \text{ F}$
Gesamtkonzentration

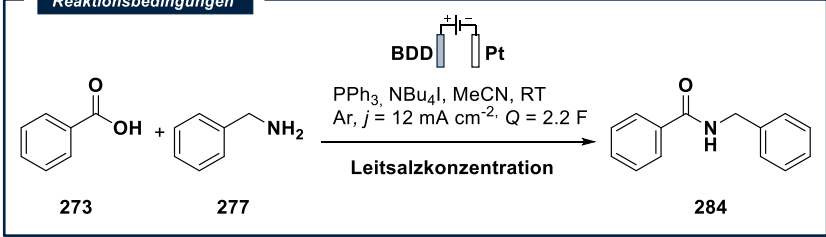

284

Eintrag ^{a)}	$c(\text{Gesamt}) / \text{mol L}^{-1}$	% 284 ^{b)}
1	0.025	70
2	0.050	84
3	0.100	73
4	0.200	63
5	0.350	48

a) Ungeteilte Zelle, BDD-Anode, Platin-Kathode, Benzoesäure (1.0 Äquiv.), Benzylamin (1.1 Äquiv.), PPh_3 (1.1 Äquiv.), NBu_4I (1.1 Äquiv.), MeCN (trocken, 5 mL, c), $j = 12 \text{ mA cm}^{-2}$, $Q = 2.2 \text{ F}$. b) Ausbeute bestimmt mittels $^1\text{H-NMR}$ und 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internen Standard.

Um die Nachhaltigkeit der Methode weiter zu optimieren, sollte zudem eine mögliche Verringerung der Leitsalzmenge untersucht werden. Da das eingesetzte Iodid nach anodischer Oxidation und anschließender Reaktion der oxidierten Spezies mit PPh_3 wieder zurückgewonnen wird, ist eine Minderung der Leitsalzmenge auf katalytische Mengen durchaus denkbar. Um dies zu überprüfen, wurden Experimente mit der Hälfte und einem Viertel der ursprünglichen Leitsalzmenge, sowie mit 10 mol% durchgeführt. Der Vollständigkeit halber wurde auch die doppelte Leitsalzmenge verwendet. Die Ergebnisse dieser Experimente sind in Tabelle 19 aufgeführt. Zunächst fällt auf, dass alle weiteren, getesteten Leitsalzmengen erheblich weniger Ausbeute liefern, als die initial verwendeten 1.1 Äquivalente. Hierbei lagen alle Ergebnisse in einem Bereich von 54–56% Ausbeute, mit Ausnahme von Eintrag 2 (0.28 Äquiv.), welcher 62% lieferte. Der Verlauf der Ausbeuten lässt sich zwar mit einer Parabel annähern (siehe Abbildung 13), besonders, wenn man das Ergebnis von 0.55 Äquiv. als Ausreißer betrachtet, doch ist diese Annäherung sehr ungenau. Um eine genaue Aussage über den Verlauf treffen zu können, wären noch weitere Datenpunkte notwendig. Anhand der aktuellen Datenlage spricht vieles für einen systematischen Fehler bei der Vorbereitung und Durchführung der entsprechenden Experimente. Da die Ergebnisse alle sehr eng beisammen liegen und im Vergleich zum ursprünglichen Ergebnis von 84% mit 1.10 Äquivalenten, stark abweichen, müssten diese Experimente nochmals wiederholt werden um die Ergebnisse zu verifizieren. Zudem wären weitere Abstufungen der Leitsalzäquivalente sinnvoll, um eine genauere Aussage über den Verlauf der Ausbeute zu ermöglichen. Hierauf wurde allerdings zu Gunsten weiterer Optimierungsschritte verzichtet.

Tabelle 19: Optimierung der Leitsalzäquivalente.

Reaktionsbedingungen		
		
Eintrag ^{a)}	Leitsalz Äquivalente	% 284 ^{b)}
1	0.10	54
2	0.28	62
3	0.55	55
4	1.10	84
5	2.20	56

a) Ungeteilte Zelle, BDD-Anode, Platin-Kathode, Benzoesäure (1.0 Äquiv.), Benzylamin (1.1 Äquiv.), PPh₃ (1.1 Äquiv.), NBu₄I, MeCN (trocken, 5 mL, 0.05 M), $j = 12 \text{ mA cm}^{-2}$, $Q = 2.2 \text{ F}$. b) Ausbeute bestimmt mittels ¹H-NMR und 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internen Standard.

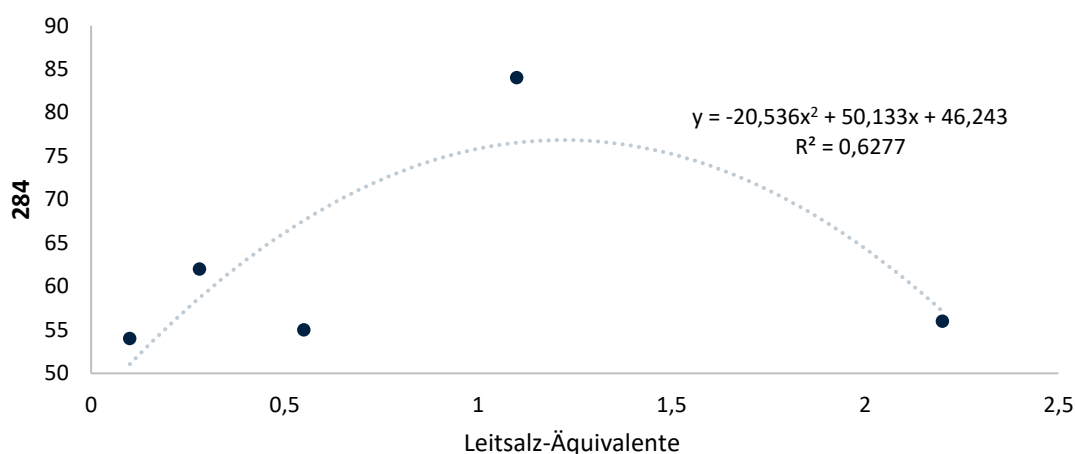


Abbildung 13: Grafische Darstellung der Ergebnisse aus Tabelle 10.

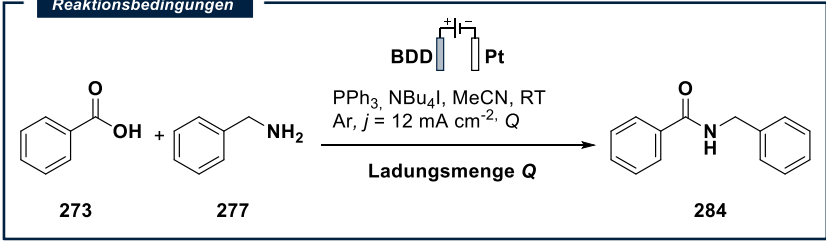
Trotz der Unstimmigkeiten lassen sich aus den Ergebnissen dennoch wertvolle Erkenntnisse ziehen. Geht man davon aus, dass ein systematischer Fehler vorliegt und sich dieser in den Einträgen 1, 2, 3 und 5 gleichermaßen ausgewirkt hat, zeigt sich keine signifikante Abhängigkeit der Ausbeute von der Leitsalzmenge. Es scheint also keinen Unterschied zu machen, ob 2.20 oder 0.10 Äquiv. verwendet werden. Daraus lässt sich schließen, dass die Folgereaktionen, nach erfolgter Iodid-Oxidation, schnell genug ablaufen um das verwendete Iodid zurück zu gewinnen, sodass auch bei 10 mol% stets genug Iodid an der Anode zur Verfügung steht um den Ladungsfluss und damit das Zellpotential konstant zu halten. Letzterer Wert wäre besonders im Sinne der grünen Chemie von Vorteil.

Sollte die deutlich verringerte Ausbeute bei 10 mol% allerdings nicht auf einen systematischen Fehler zurückführbar sein, lässt sich dieses Ergebnis dennoch als vielversprechend bewerten, da es Potential für weitere Optimierungen bietet. So sollte eine Verminderung der Stromdichte, welche ein Maß für die übertragenen Ladungsträger pro Zeitintervall ist, bei geringen Iodid-Konzentrationen von Vorteil sein.

Aufgrund der unklaren Datenlage und dem guten Ergebnis mit 1.10 Äquiv. des Tetrabutylammoniumiodids, wurde die weitere Optimierung der Aufklärung des zuvor erörterten Problems vorgezogen. Zudem lässt sich das Leitsalz durch Kristallisation aus EtOAc nahezu quantitativ zurückgewinnen, weshalb die Verminderung der Leitsalzmenge für eine nachhaltige Reaktionsführung nicht zwingend notwendig ist.

Während in klassischen Redoxreaktionen, die Äquivalente an Oxidations-, bzw. Reduktionsmittel die Anzahl der übertragenen Elektronen bestimmt, wird dies in elektrochemischen Reaktionen durch die Ladungsmenge eingestellt. Eine Ladungsmenge von $Q = 1 \text{ F}$ entspricht hierbei einem Äquivalent an Elektronen. Für die Modellreaktion wurde zunächst eine Ladungsmenge von $Q = 2.2 \text{ F}$ pro Mol Benzoesäure gewählt, was der theoretisch benötigten Menge an Elektronen für die Oxidation von 1.10 Äquiv. PPh_3 entspricht. Obwohl die Applikation der stöchiometrischen Menge an Elektronen zwar der bestmögliche Fall ist, sollte dennoch auch die übertragene Ladungsmenge variiert und deren Einfluss auf die Ausbeute der Reaktion untersucht werden, um möglicherweise die Energieeffizienz, bzw. die Stromausbeute weiter zu verbessern. Daher wurde die Ladungsmenge auf einen sub-stöchiometrischen Wert von $Q = 2.0 \text{ F}$ eingestellt und die Reaktionsmischung elektrolysiert, was Amid **284** allerdings in einer stark verminderten Ausbeute von 58% lieferte. Diese verringerte Ausbeute lässt sich einfach mit der unvollständigen Oxidation des PPh_3 erklären.

Tabelle 20: Optimierung der Ladungsmenge.

Reaktionsbedingungen		
		
Eintrag ^{a)}	Q / F	% 284 ^{b)}
1	2.0	58
2	2.2	84
3	3.3	60
4	4.4	70
5	5.5	79

a) Ungeteilte Zelle, BDD-Anode, Platin-Kathode, Benzoesäure (1.0 Äquiv.), Benzylamin (1.1 Äquiv.), PPh_3 (1.1 Äquiv.), NBu_4I (1.1 Äquiv.), MeCN (trocken, 5 mL, 0.05 M), $j = 12 \text{ mA cm}^{-2}$, Q b) Ausbeute bestimmt mittels $^1\text{H-NMR}$ und 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internen Standard.

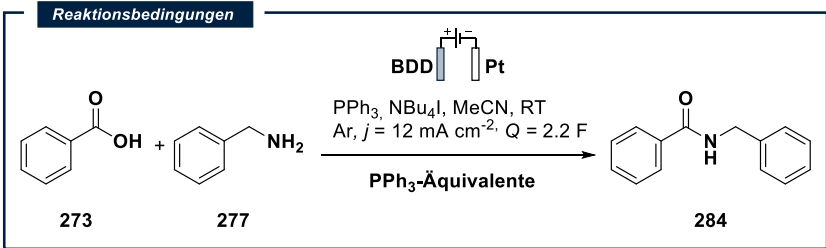
Üblicherweise zeigt sich, dass ein Überschuss an Elektronen vorteilhaft für elektrochemische Reaktionen ist. Im vorliegenden Fall würde dies bedeuten, dass so die Konzentration der oxidierten Iodid-Spezies und gleichzeitig die Konzentration des Iodophosphoniumiodids steigt. Da diese Argumentation allerdings nur solange zutrifft, bis das verwendete PPh_3 vollständig umgesetzt ist und anschließend zusätzlich transferierte Elektronen zu ungewollten Nebenreaktionen führen können, wurden zusätzlich Elektrolysen mit 3.3, 4.4 und 5.5 F durchgeführt um eine mögliche Ausbeutensteigerung, bzw. das Auftreten ungewollter Nebenreaktionen zu untersuchen. Keine der getesteten, weitaus höheren Stromdichten lieferte eine höhere Ausbeute als die zu Beginn gewählten 2.2 F. Einzig mit einer

Ladungsmenge $Q = 5.5$ F konnte ein ähnlich hohes Ergebnis von 79% Ausbeute erzielt werden. Dieses Ergebnis könnte darauf hinweisen, dass die beiden anderen Ausbeuten von 60, bzw. 70% für 3.3 bzw. 4.4 F (Tabelle 20, Einträge 3 & 4) einer Schwankung oder einem Fehler unbekannter Herkunft unterlagen. Aus Eintrag 5 kann zusätzlich geschlossen werden, dass das entstehende Produkt **284** keiner Überoxidation unter den gewählten Elektrolysebedingungen unterliegt, bzw. die im Überschuss erzeugte, oxidierte Iodid-Spezies keine ungewünschte Nebenreaktion hervorruft.

Da sich diese Stabilität nur für Benzylbenzamid **284** bestätigen, nicht aber verallgemeinern lässt und hohe Ladungsmengen nur zu rechtfertigen sind, wenn sie einen vollständigen Elektronenübertrag ermöglichen, wurde die ursprüngliche Ladungsmenge von 2.2 F beibehalten.

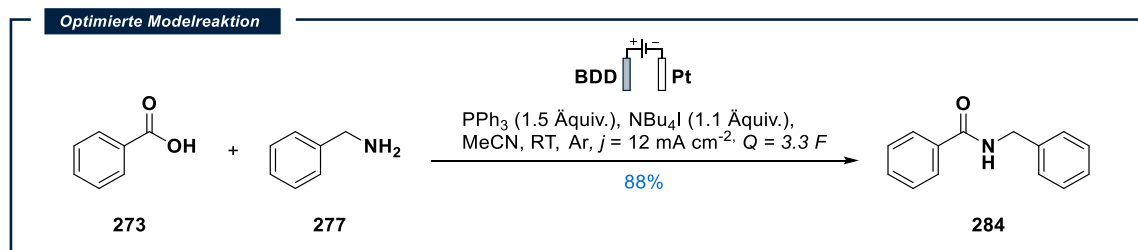
Aufgrund des ursprünglichen Ziels, Triphenylphosphin als Kupplungsreagenz in katalytischer Menge zu verwenden, wurde die eingesetzte Menge zunächst nicht variiert. Im Verlauf der Methodenoptimierung ergaben sich allerdings keine Anhaltspunkte, die den katalytischen Einsatz als realisierbar erscheinen ließen. Daher wurden abschließend noch Elektrolysen mit einer höheren

Tabelle 21: Optimierung der PPh_3 -Äquivalente.

Reaktionsbedingungen		
		
Eintrag ^{a)}	PPh_3 -Äquivalente	% 284 ^{b)}
1	1.1	84
2	1.5	65
3^{c)}	1.5	98

a) Unterteilte Zelle, BDD-Anode, Platin-Kathode, Benzoesäure (1.0 Äquiv.), Benzylamin (1.1 Äquiv.), PPh_3 , NBu_4I (1.1 Äquiv.), MeCN (trocken, 5 mL), $j = 12 \text{ mA cm}^{-2}$, $Q = 2.2 \text{ F}$.
b) Ausbeute bestimmt mittels $^1\text{H-NMR}$ und 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internen Standard.
c) $Q = 3.3 \text{ F}$ übertragen.

Menge an Triphenylphosphin durchgeführt. Zunächst wurden lediglich die Äquivalente an PPh_3 von 1.10 auf 1.50 Äquiv. erhöht, wodurch **284** in 65% Ausbeute erhalten werden konnte. Die simple Erhöhung der PPh_3 -Menge, welche die Chance auf eine intermolekulare Reaktion zwischen oxidierten Iodid-Spezies und PPh_3 statistisch erhöht, erscheint also als nicht ausreichend um die Ausbeute zu erhöhen. Vielmehr scheint ein solches Vorgehen sogar hinderlich zu sein, was möglicherweise durch eine Interaktion zwischen den Iodophosphoniumionen und überschüssigem Triphenylphosphin zu erklären ist. Um dem entgegenzuwirken, wurde dieses Experiment nochmal wiederholt, die Ladungsmenge allerdings von 2.2 auf 3.3 F erhöht. Dieser Wert entspricht einer Ladungsmenge von 2.2 F bezogen auf die eingesetzte Triphenylphosphin-Menge und ermöglicht somit eine vollständige Aktivierung desselben. Erfreulicherweise stellte sich diese Anpassung als zielführend heraus, da auf diesem Wege das Amid **284** in 98%iger Ausbeute (NMR-Ausbeute mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard) erhalten werden konnte.



Schema 68: Präparative Elektrolyse des Modellsystems mit den optimierten Reaktionsbedingungen und isolierter Ausbeute.

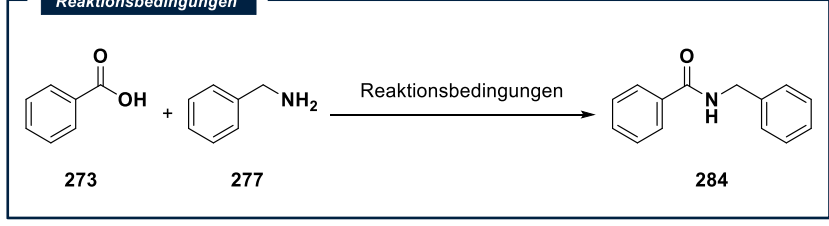
Mit diesem Ergebnis wurde die Optimierung der Iodid-medierten, anodischen Amidkupplung abgeschlossen und die so erhaltenen Bedingungen auf eine Elektrolyse im präparativen Maßstab angewandt (1 mmol) um eine isolierte Ausbeute zu bestimmen. Nach flash-chromatographischer Reinigung konnte das entsprechende Amid **284** in einer isolierten Ausbeute von 88% erhalten werden.

4.4.3 Mechanistische Untersuchungen

Bevor die optimierte Methode auf ein breites Substratspektrum angewendet werden sollte, wurden noch weitere Untersuchungen zur Klärung des Reaktionsmechanismus angestellt. Zunächst galt es zu klären, ob die Reaktion tatsächlich durch elektrischen Strom getrieben wird und um auszuschließen, dass die Mischung aller Reaktionskomponenten allein schon zur Produktbildung führt. Hierfür wurde die Elektrolyse-Lösung nach den optimierten Reaktionsbedingungen angesetzt, die Elektroden eingetaucht und Mischung bei Raumtemperatur und unter Argonatmosphäre, aber ohne Stromfluss gerührt. Nach einer Reaktionszeit von 68 Stunden konnte allerdings mittels ^1H -NMR-Spektroskopie keine Produktbildung beobachtet werden. Dies spricht sehr deutlich dafür, dass elektrischer Strom essentiell für das Gelingen der Reaktion ist und daher eine Redoxreaktion im Reaktionsmechanismus involviert sein muss.

Um die relevante Redoxreaktion zu identifizieren, waren folglich weitere Experimente notwendig. Hier lag die Vermutung nahe, dass die Oxidation von Iodid, aufgrund des sehr niedrigen Oxidationspotentials, der entscheidende Redoxprozess ist, weshalb zunächst eine Elektrolyse unter optimierten Bedingungen durchgeführt wurde, bei der Iodid gegen das inerte Hexafluorophosphat ausgetauscht wurde. Die Elektrolyse lieferte das Produkt **284** in 18% Ausbeute, was dafürspricht, dass Iodid nicht zwangsläufig für die Produktbildung essentiell ist. Vielmehr erscheint die Oxidation des eingesetzten Triphenylphosphins als unabdingbare Redoxreaktion der entwickelten Methode. Wenn auch nicht unverzichtbar, zeigt die stark verminderte Ausbeute in Abwesenheit von Iodid doch, dass die Verwendung von Iodid zu einer effektiveren Amidkupplung führt. Diese Beobachtung spricht für eine indirekte, bzw. medierte anodische Oxidation des Triphenylphosphins und soll daher nachfolgend untersucht werden.

Tabelle 22: Optimierung der PPh₃-Äquivalente.

Reaktionsbedingungen		
		
Eintrag ^{a)}	Reaktionsbedingungen	% 284 ^{b)}
1 ^{c)}	Ohne Strom	0
2	NBu ₄ PF ₆ statt NBu ₄ I	18
3	Ohne PPh ₃	0

a) Ungeteilte Zelle, BDD-Anode, Platin-Kathode, Benzoesäure (1.0 Äquiv.), Benzylamin (1.1 Äquiv.), PPh₃ (1.5 Äquiv.), NBu₄I (1.1 Äquiv.), MeCN (trocken, 5 mL), $j = 12 \text{ mA cm}^{-2}$, $Q = 3.3 \text{ F}$. b) Ausbeute bestimmt mittels ¹H-NMR und 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internen Standard. c) 68 h Reaktionszeit.

Die zuvor aufgestellte Vermutung, dass die Oxidation von Triphenylphosphin essentiell für die Produktbildung ist, konnte durch eine weitere Elektrolyse ohne das Phosphin bestätigt werden. Ohne Zusatz von Triphenylphosphin war keine Produktbildung zu beobachten.

Zusammenfassend konnte also bestätigt werden, dass die Reaktion durch elektrischen Strom angetrieben wird, was schlussendlich in der Oxidation von Triphenylphosphin endet. Diese Oxidation erfolgt mutmaßlich indirekt durch vorherige Oxidation des verwendeten Iodids, kann aber auch durch direkte anodische Oxidation erfolgen. Das Vorliegen eines mediierten Systems, sowie die Natur der relevanten Iod-Spezies sollte abschließend durch cyclovoltammetrische Messungen geklärt werden.

Zunächst wurden Cyclovoltammogramme von Tetrabutylammoniumiodid und Triphenylphosphin aufgenommen, um zu bestätigen, dass Iodid tatsächlich zuerst oxidiert wird. Aus Abbildung 14 ist zudem ersichtlich, dass Iodid zwei reversible Oxidationsschritte durchläuft. Der erste Oxidationspeak liegt bei +0.34 V vs. Ag/AgCl, welcher in der Literatur der Oxidation von Iodid zu Triiodid zugeschrieben wird.^[452] Der zweite Oxidationsschritt, die Oxidation des Triiodid zu elementarem Iod, verläuft bei +0.77 V vs. Ag/AgCl ab. Triphenylphosphin hingegen weist einen leichten Peak zwischen 0.75–0.9 V, sowie einen zweiten Peak bei ca. 1.36 V vs. Ag/AgCl auf. Es spricht folglich vieles dafür, dass im Zuge der elektrochemischen Amidkupplung, die anodische Oxidation von Iodid die Oxidation von PPh₃ überwiegt, letzteres allerdings indirekt durch Triiodid oder elementarem Iod oxidiert wird. Um dies zu überprüfen, wurden im Anschluss Mischungen von NBu₄I mit steigenden Mengen an PPh₃ cyclovoltammetrisch untersucht.

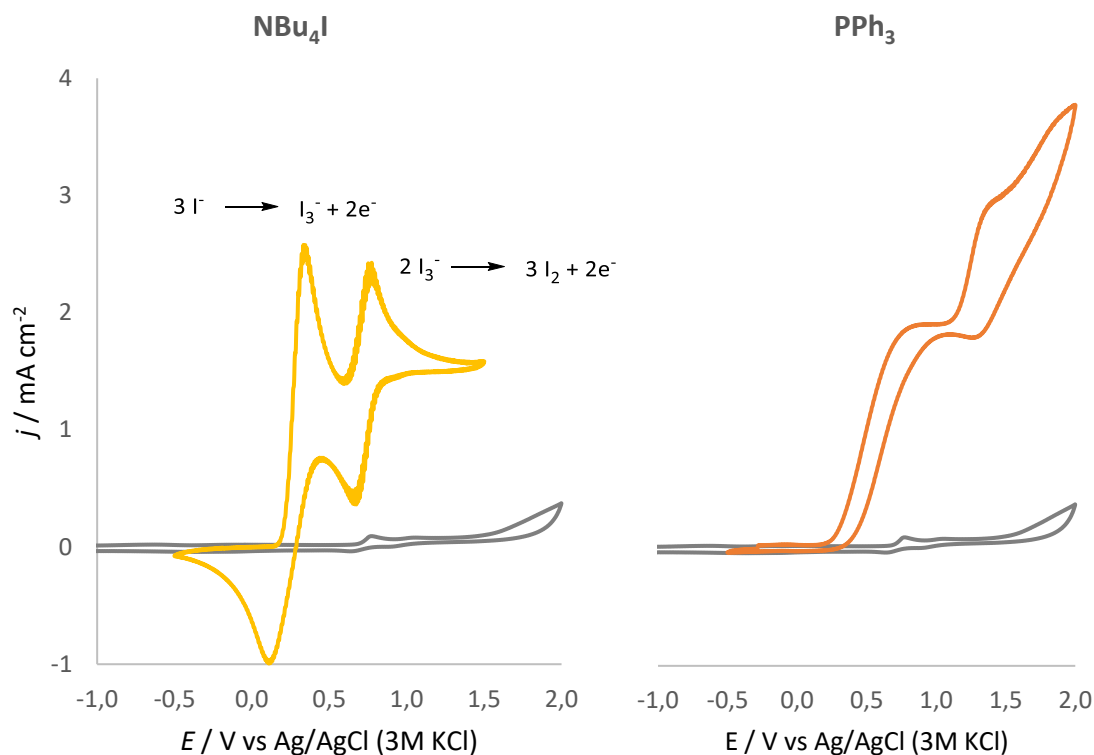


Abbildung 14: Cyclovoltammogramm von NBu_4I (gelb) und PPh_3 (orange). Bedingungen: 10 mM (NBu_4I), bzw. 15 mM (PPh_3) in trockenem MeCN (10 mL) mit 0.1 M NBu_4BF_4 unter N_2 -Atmosphäre. Alle Lösungen wurden unmittelbar vor der Messung durch einen mit MeCN gesättigten N_2 -Strom für 5 min entgast; Arbeitselektrode: Platin-Tip-Elektrode ($\varnothing = 1$ mm), Gegenelektrode: Platin-Draht, Referenzelektrode: Ag/AgCl in 3 M wässriger KCl-Lösung, Messgeschwindigkeit: 100 mV s⁻¹.

Im Falle eines katalytischen Elektronentransfermechanismus, bzw. eines mediierten Systems, wird an der Arbeitselektrode eine Spezies erzeugt, welche anschließend einen chemischen Reaktionsschritt unterläuft und so die katalytische-aktive Spezies wieder regeneriert. Ein solcher Mechanismus wird als EC'-Mechanismus bezeichnet, wobei der Apostroph indiziert, dass die ursprüngliche Spezies durch den chemischen Schritt regeneriert wird. Da die ursprüngliche, redoxaktive Spezies in Elektrodennähe zurückgewonnen wird, kann sie einen weiteren Elektronentransferschritt unterlaufen, was einen Anstieg des gemessenen Stroms zur Folge hat.^[41] In Abbildung 15 sind die Cyclovoltammogramme von NBu_4I mit steigender Menge an zugesetztem PPh_3 (0–2 Äquiv., blaue Graphen) abgebildet. Für den ersten Oxidationspeak lässt sich ein linearer Anstieg der Peak-Stromdichte j_p beobachten, während der zugehörige Reduktionspeak kaum vorhanden ist. Der zweite, reversible Elektronentransferschritt bleibt allerdings unverändert und scheint daher unabhängig von der Menge an zugesetztem PPh_3 zu sein. Anhand dieser Beobachtung kann geschlossen werden, dass es sich bei dem vorliegenden System um eine Iodid-medierte Oxidation von Triphenylphosphin handelt, wobei anodisch erzeugtes Triiodid mit vorhandenem Triphenylphosphin reagiert und erneut Iodid freisetzt.

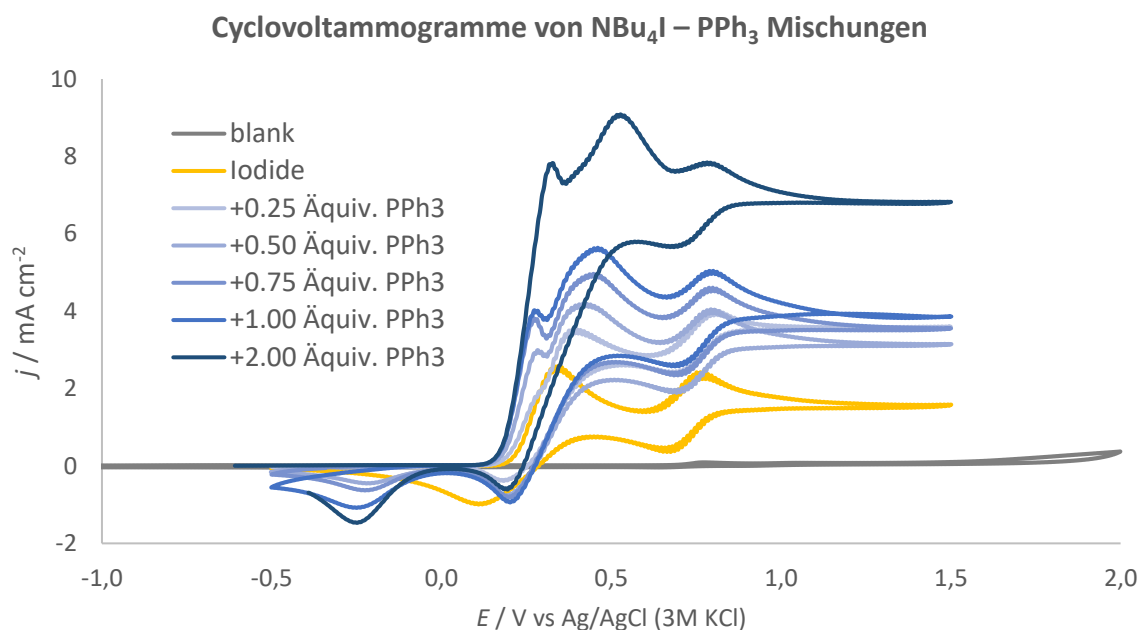


Abbildung 15: Cyclovoltammogramm von NBu_4I (gelb) mit steigendem Anteil an PPh_3 (blau). Bedingungen: 10 mM NBu_4I und 10 mM PPh_3 (für 1 Äquiv.) in trockenem MeCN (10 mL) mit 0.1 M NBu_4BF_4 unter N_2 -Atmosphäre. Alle Lösungen wurden unmittelbar vor der Messung durch einen mit MeCN gesättigten N_2 -Strom für 5 min entgast; Arbeitselektrode: Platin-Tip-Elektrode ($\phi = 1 \text{ mm}$), Gegenelektrode: Platin-Draht, Referenzelektrode: Ag/AgCl in 3 M wässriger KCl-Lösung, Messgeschwindigkeit: 100 mV s^{-1} .

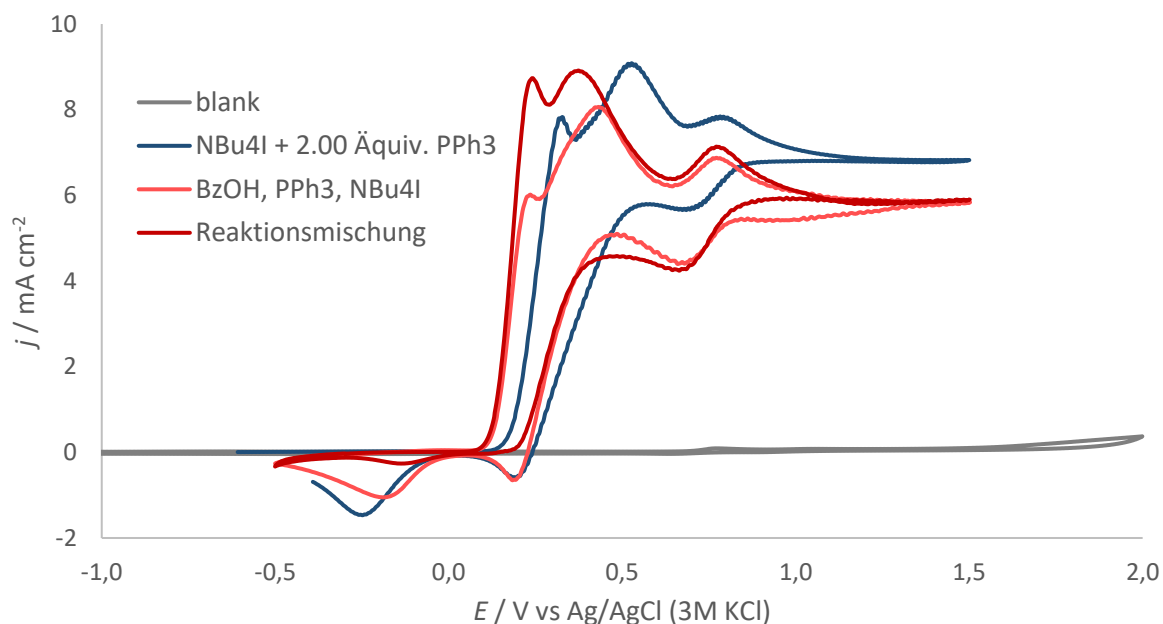
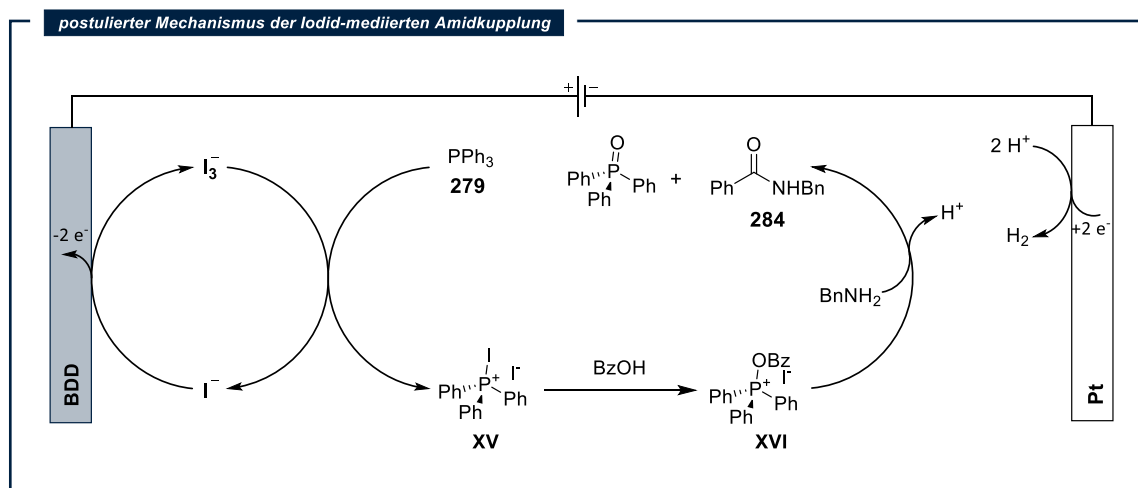


Abbildung 16: Cyclovoltammogramme von $\text{NBu}_4\text{I} + 2.0 \text{ Äquiv. } \text{PPh}_3$ (blau), 1.0 Äquiv. Benzoesäure, 1.1 Äquiv. NBu_4I . und 1.5 Äquiv. PPh_3 (rot), sowie der Reaktionsmischung (dunkelrot). Bedingungen für blauen Graph: 10 mM NBu_4I und 20 mM PPh_3 in trockenem MeCN (10 mL) mit 0.1 M NBu_4BF_4 unter N_2 -Atmosphäre. Bedingungen für rote Graphen: 10 mM Benzoesäure, 11 mM Benzylamin, 11 mM NBu_4I , 15 mM PPh_3 in trockenem MeCN (10 mL) mit 0.1 M NBu_4BF_4 . Alle Lösungen wurden unmittelbar vor der Messung durch einen mit MeCN gesättigten N_2 -Strom für 5 min entgast; Arbeitselektrode: Platin-Tip-Elektrode ($\phi = 1 \text{ mm}$), Gegenelektrode: Platin-Draht, Referenzelektrode: Ag/AgCl in 3 M wässriger KCl-Lösung, Messgeschwindigkeit: 100 mV s^{-1} .

Um einen signifikanten Einfluss der weiteren Reaktionskomponenten, Benzoesäure und Benzylamin, auszuschließen, wurde zusätzlich noch je eine Mischung aus Benzoesäure, PPh_3 und NBu_4I , sowie die gesamte Reaktionsmischung cyclovoltammetrisch untersucht (siehe Abbildung 16). Es konnten allerdings keine relevanten Unterschiede zu den Cyclovoltammogrammen aus Abbildung 15 beobachtet werden. Lediglich die ersten Oxidationspeaks sind geringfügig zu niedrigeren Potentialen verschoben, im Vergleich zu den $\text{PPh}_3/\text{NBu}_4\text{I}$ -Mischungen. Die generelle Form der Cyclovoltammogramme unterscheidet sich allerdings nicht.

Basierend auf den gewonnenen Daten aus Kontrollexperimenten und den cyclovoltammetrischen Messungen lässt sich der in Schema 69 abgebildete Mechanismus postulieren. Hierbei wird zunächst mittels anodischer Oxidation Triiodid aus dem als Leitsalz eingesetzten NBu_4I erzeugt, welches anschließend mit Triphenylphosphin (**255**) reagiert und dabei sowohl Iodotriphenylphosphoniumiodid (**XV**), als auch Iodid erzeugt. Letzteres unterläuft einen weiteren Oxidationszyklus. Durch eine nukleophile Substitution am Iodophosphoniumion **XV** wird das Benzyloxytriphenylphosphoniumion (**XVI**) generiert, welches nach Aminolyse durch Benzylamin das gewünschte Benzylbenzamid **284**, sowie Triphenylphosphinoxid als Reaktionsprodukte liefert. Die kathodische Reduktion von Protonen zu elementarem Wasserstoff stellt die wahrscheinlichste Gegenreaktion zum zuvor beschriebenen anodischen Prozess dar.



Schema 69: Postulierter Mechanismus der anodischen, Iodid-medierten Amidkupplung von Benzoesäure und Benzylamin unter Verwendung von Triphenylphosphin als Kupplungsreagenz. BzOH = Benzoesäure.

Nachdem nun die Methode zur elektrochemischen, Iodid-medierten Amidkupplung hinsichtlich des anodischen Prozesses optimiert wurde und durch mechanistische Studien ein fundierter Vorschlag für den Reaktionsmechanismus aufgestellt werden konnte, sollte der Mehrwert der entwickelten Methode anhand eines breiten Substratspektrums demonstriert werden.

4.4.4 Entwicklung des Substratspektrums der anodischen, Iodid-medierten Amidkupplung

Das nachfolgende Kapitel befasst sich mit der Anwendung der zuvor entwickelten Methode auf ein breites und diverses Substratspektrum. Hierbei stand die Auswahl unterschiedlicher Klassen von Carbonsäuren und Aminen im Vordergrund, weshalb auf eine exzessive Evaluation unterschiedlich substituierter Benzoessäure- und Benzylamin-Derivate verzichtet wurde. Ziel war es, die Vielseitigkeit der Methode unter Beweis stellen, da neben klassischen Carbonsäuren und Aminen auch geschützte Aminosäuren zum Einsatz kommen sollten. Die entsprechenden Experimente wurden in Zusammenarbeit mit [REDACTED] im Zeitraum vom Juni bis September 2021 im Rahmen ihrer Bachelorarbeit, sowie mit [REDACTED] im Zeitraum von November 2021 bis Januar 2022 im Rahmen ihres Forschungsmoduls durchgeführt.

Da die Carbonsäure im Verlauf der Reaktion mit dem Iodophosphoniumion **XV** reagieren muss, ist diese Komponente die Kritischste und sollte daher zuerst untersucht werden. Hierbei sollten neben halogenierten Benzoessäure-Derivaten, auch heteroaromatische und aliphatische Carbonsäuren, sowie blockierte Aminosäuren untersucht werden.

Aufgrund des guten Ergebnisses mit Benzoessäure, sollte der Einfluss des elektronenziehenden Halogen-Substituenten am aromatischen Kern auf die Amidkupplung untersucht werden. Gleichzeitig sollte anhand von 3-Chlor- und 3,5-Dibrombenzoessäure auch die Stabilität des jeweiligen halogenierten Substrats gegenüber der kathodischen Dehalogenierung untersucht werden. Es zeigte sich, dass beide Derivate das entsprechend chlorierte (**285**, 52%), bzw. doppelt bromierte (**286**, 44%) Produkt liefern, wenn auch in deutlich verminderter Ausbeute, verglichen mit unsubstituierter Benzoessäure. Der Grund hierfür könnte in einer partiellen, kathodischen Dehalogenierung liegen, denn neben der gewünschten Produkte **285** und **286** wurden in beiden Fällen auch geringe Mengen des unsubstituierten Produkts **284**, sowie des monobromierten Derivats für **286** mittels HPLC-MS-Analyse nachgewiesen. Sollen in Zukunft halogenierte Substrate zum Einsatz kommen, gilt es diese Ausbeute reduzierende Nebenreaktion zu beachten. Alternativ sollte diese Reaktion in einer geteilten Zelle durchgeführt werden, um den Kontakt mit der Kathode zu vermeiden. Da diese Durchführung allerdings nicht untersucht wurde, kann zu möglichen Ausbeuten und Problemen bei einer solchen Reaktionsführung an dieser Stelle keine Aussage getroffen werden.

Neben Benzoessäure-Derivaten wurden zusätzlich heteroaromatische Carbonsäuren als Substrate verwendet, um die Toleranz der Methode gegenüber Heteroatomen zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden 2- und 3-Pyridincarbonsäure, sowie 2-Thiophencarbonsäure als entsprechende Vertreter dieser Substanzklasse ausgewählt und unter Standardbedingungen mit Benzylamin umgesetzt. Während 3-Pyridincarbonsäure und Thiophencarbonsäure die jeweiligen Amide **292** (66%) und **293** (64%) in vergleichbarer Ausbeute lieferten, konnte das Benzylamid der 2-Pyridincarbonsäure (**291**) lediglich in 35% Ausbeute erhalten werden. Über die Ursache für die stark verminderte Ausbeute kann allerdings keine genaue Aussage getroffen werden, da weder durch Dünnschichtchromatographie, noch durch massenspektrometrische Experimente signifikante Mengen an Edukt oder Nebenprodukten beobachtet werden konnte. Trotz dieses unerwarteten Verhaltens, beweisen diese drei Experimente dennoch die Toleranz der entwickelten Methode gegenüber oxidationsempfindlicheren Heteroaromaten.

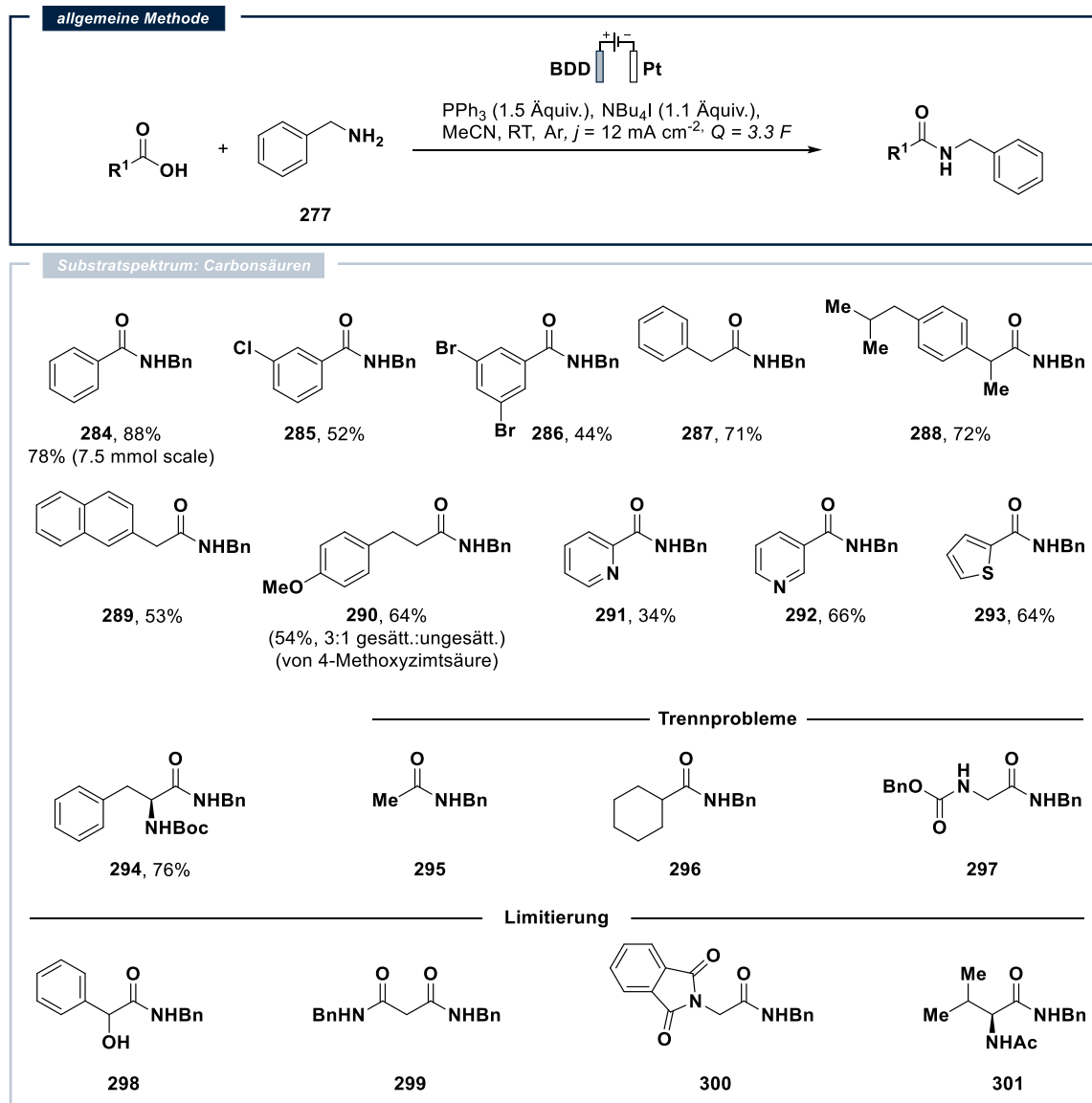
Für eine breite Adaptierung der Methode war es wichtig, das Substratspektrum auch um aliphatische Carbonsäuren zu erweitern. Hierzu wurden zunächst Essigsäure und Cyclohexylcarbonsäure unter Standardbedingungen mit Benzylamin umgesetzt. Obwohl mittels Dünnschichtchromatographie und

LCMS-Analyse in beiden Fällen ein vollständiger Umsatz, sowie die Bildung von signifikanten Mengen der gewünschten Produkte **295** und **296** beobachtet werden konnte, gelang die chromatographische Trennung der Produkte von Triphenylphosphinoxid, aufgrund der sehr ähnlichen Polarität, nicht. Durch NMR-spektrometrische Messungen der jeweiligen Mischfraktionen konnte die Bildung der gewünschten Amide bestätigt werden. Für eine abschließende Bewertung dieser Reaktionen müssten noch weitere Optimierungen der Aufarbeitung durchgeführt werden, um eine isolierte Ausbeute angeben zu können.

Die zuvor gewonnenen Erkenntnisse sind allerdings vielversprechend für den weiteren Einsatz aliphatischer Carbonsäuren. Um den Reaktionsfortschritt mittels Dünnschichtchromatographie besser verfolgen zu können, wurden im weiteren Verlauf araliphatische Carbonsäuren eingesetzt, da diese unter UV-Licht eindeutiger zu beobachten sind. Mit Phenylelessigsäure gelang zunächst die Darstellung des entsprechenden Amids **287** in 71% ohne Hinweise auf eine mögliche oxidative Decarboxylierung, welche ein stabilisiertes, benzylisches Radikal generieren würde. Aus diesem Grund wurden mit Naphtylelessigsäure und der pharmazeutisch relevanten Carbonsäure Ibuprofen weitere strukturverwandte araliphatische Säuren erfolgreich zu den entsprechen Benzylamiden **289** (53%) und **288** (72%) umgesetzt. Diese Ergebnisse unterstreichen, unter welch milden Bedingungen die Iodid-medierte Amidkupplung verläuft, da besonders für Ibuprofen, die Decarboxylierung nicht nur zu einem benzylichen Radikal führen würde, sondern dieses durch die zusätzliche Methylgruppe weiter stabilisiert würde. Der Versuch, ungeschützte Mandelsäure umzusetzen, welche in α -Position eine freie Hydroxygruppe trägt, scheiterte allerdings. Ein möglicher Grund hierfür, könnte eine Iodid-medierte Oxidation der Mandelsäure sein, welche mit Nitroxyl-Radikalen, sowohl elektrochemisch, als auch über klassische Reagenzien bekannt ist.^[453-454] Unter Einsatz NMR-spektroskopischer Untersuchungen und HPLC-MS-Experimenten konnten keine weiteren Informationen über mögliche Nebenprodukte erhalten werden.

Mit Malonsäure sollte zusätzlich eine difunktionale Carbonsäure untersucht werden, welche zwei aufeinanderfolgende Amidkupplungsschritte unterläuft. Hierzu wurden sowohl die Menge an Benzylamin, wie auch die Menge an Triphenylphosphin verdoppelt. Nach erfolgter Elektrolyse unter den etablierten Bedingungen, konnte das gewünschte Produkt **299** zwar mittels LCMS-Analyse detektiert, aber nicht isoliert werden.

Nachdem bereits einige gesättigte, aliphatische Carbonsäuren erfolgreich zu den entsprechenden Amiden umgesetzt werden konnten, sollten auch ungesättigte Säuren eingesetzt werden. Als geeignetes, wenn auch anspruchsvolles Substrat wurde zunächst *p*-Methoxyzimtsäure gewählt, da solche α,β -ungesättigten Carbonsäuren selbst elektrochemisch aktiv sind.^[455-456] Sowohl eine oxidative Decarboxylierung, als auch eine kathodische Reduktion des Edukts, bzw. des entsprechenden Amids wären hier als Nebenreaktionen denkbar.



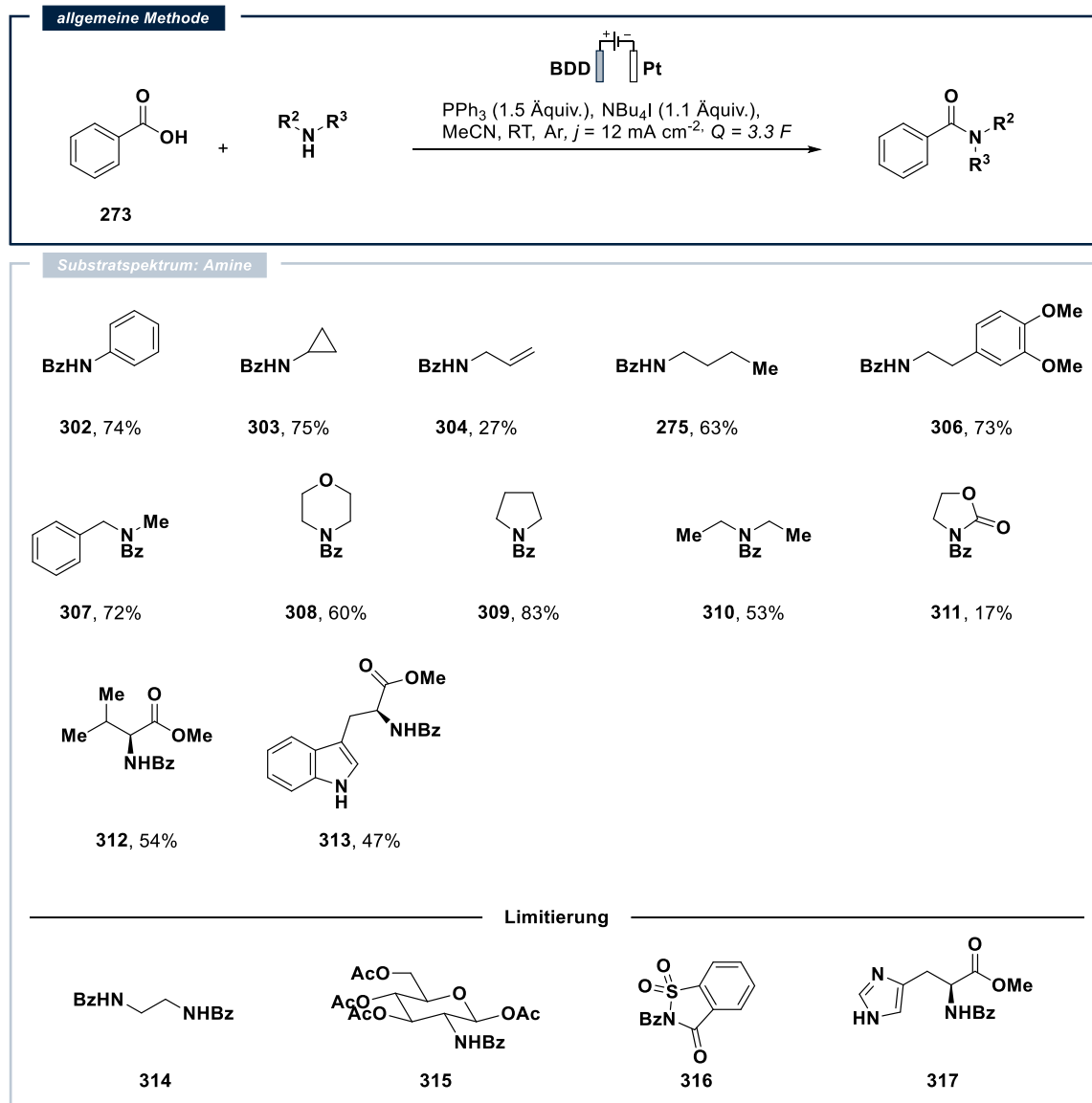
Schema 70: Untersuchung unterschiedlicher Carbonsäuren als Substrate in der anodischen, Iodid-medierten Amidkupplung.

Entsprechend der Standardbedingungen, wurde *p*-Methoxyzimtsäure mit Benzylamin umgesetzt um das entsprechende Benzylamid zu erhalten. Nach vollständiger Übertragung der Ladungsmenge von 3.3 F zeigte sich allerdings, dass neben dem gewünschten Produkt auch noch das entsprechend gesättigte 3-(4-Methoxyphenyl)propionsäurebenzylamid (**290**) im dreifachen Überschuss entstanden ist. Die beobachtete, partielle Hydrierung der Doppelbindung wurde auf den kathodisch erzeugten Wasserstoff zurückgeführt. Um diese Nebenreaktion zu unterdrücken und lediglich ein Reaktionsprodukt zu erhalten, wurde das Kathodenmaterial von Platin zu Bor-dotiertem Diamant gewechselt, welches eine hohe Überspannung für die Wasserstoffentwicklung aufweist und so die Reduktion von Protonen umgeht. Entsprechend der Erwartung, wurde auf diese Weise nur ein Produkt in 64 % Ausbeute erhalten, allerdings handelte es sich hierbei ausschließlich um das gesättigte Amid **290**. Die Reduktion der Doppelbindung scheint folglich als direkter Elektronentransfer zwischen Kathode und, mutmaßlich, dem entstandenen Amid abzulaufen. Analog zu **285** und **286** sollte auch hier eine geteilte Zelle Abhilfe schaffen, um die kathodische Reduktion zu vermeiden. Obwohl nicht beabsichtigt, ist eine solche Domino-Reaktion, welche sowohl die anodische, wie auch die kathodische Teilreaktion produktiv ausnutzt, durchaus bemerkenswert.

Vor dem Hintergrund, die entwickelte Methode auf die Peptidkupplung anzuwenden, sollte noch untersucht werden, ob sich *N*-blockierte Aminosäuren ebenfalls aktivieren lassen. Hierzu wurde zunächst Boc-geschütztes Phenylalanin mit Benzylamin umgesetzt, um das entsprechende Amid **294** in 76% Ausbeute zu erhalten. Es konnte also gezeigt werden, dass sich Aminosäuren grundsätzlich durch die Iodid-medierte Oxidation von PPh₃ aktivieren und zum entsprechenden Amid umsetzen lassen. Um diese Beobachtung mit weiteren Ergebnissen zu stützen und gleichzeitig die Kompatibilität mit unterschiedlichen Schutzgruppen zu prüfen, wurden Cbz- sowie Phthaloyl-geschütztes Glycin und Acetyl-geschütztes Valin unter Standardbedingungen umgesetzt. Für Cbz-Glycin konnte die Bildung des Amids **297** massenspektrometrisch beobachtet werden, allerdings war die chromatographische Abtrennung des Triphenylphosphinoxids von dem gewünschten Produkt **297** in diesem Fall aufgrund der ähnlichen Polarität nicht möglich. Durch NMR-spektroskopische Messungen der Produktmischung konnte die Struktur der beobachteten Verbindung allerdings als Amid **297** bestätigt werden. Dies stützt die zuvor aufgestellte Hypothese weiter und identifiziert die Cbz-Funktionalität als nutzbare Schutzgruppe. Die Verwendung der Phthaloylgruppe zur Blockierung der Aminogruppe führte allerdings zur Zersetzung des Eduktes, wodurch lediglich eine komplexe Produktmischung erhalten wurde, die keine klare Identifizierung von Nebenprodukten zuließ. Denkbar wäre beispielsweise die Reduktion einer Carbonylgruppe, wie von Bai et al berichtet.^[457] Im Gegensatz dazu führte der Einsatz von Acetyl-geschütztem Valin nicht zum gewünschten Amid **301**, da sich dieses im Reaktionsmedium kaum löste. Diese negativen Ergebnisse widersprechen allerdings nicht der ursprünglichen Hypothese, sondern zeigen lediglich, dass die verwendeten Schutzgruppen, bzw. Substrate ungeeignet für die entwickelte Amidkupplung unter elektrochemischen Bedingungen sind.

Anhand des untersuchten Spektrums unterschiedlicher Carbonsäuren konnte gezeigt werden, dass die entwickelte Methode zur elektrochemischen Amidkupplung nicht nur auf Benzoessäure und deren Derivate beschränkt ist, sondern sich auch auf diverse heteroaromatische und aliphatische Carbonsäuren, sowie auf unterschiedlich geschützte Aminosäuren anwendbar ist. Im nächsten Schritt sollte daher die Vielseitigkeit der Methode weiter bestätigt werden, indem unterschiedliche Klassen von Aminen getestet werden. Hierbei kommt es vor allem auf die Fähigkeit an, das Benzoyloxyphosphoniumion **XVI** aminolytisch zu spalten, um das gewünschte Amid zu erhalten.

Nachdem Benzylamin als Moduls substrat gute Ergebnisse lieferte, sollten zunächst weitere primäre Amine getestet werden. Da die Sterik hierbei vermutlich eine untergeordnete Rolle spielen sollte, wurden vor allem anspruchsvolle Amine, welche elektrochemisch leicht zersetzbar sind, gewählt. Hierzu zählte auch Anilin, welches typischerweise unter anodischen Bedingungen leicht polymerisiert und daher als durchaus anspruchsvolles Substrat zählt.^[458-459] Entsprechend der zuvor optimierten Reaktionsbedingungen konnte Anilin allerdings mit Benzoessäure zum gewünschten Amid **302** (74% Ausbeute) umgesetzt werden, ohne dass die Bildung von polymerem Material zu beobachten war.

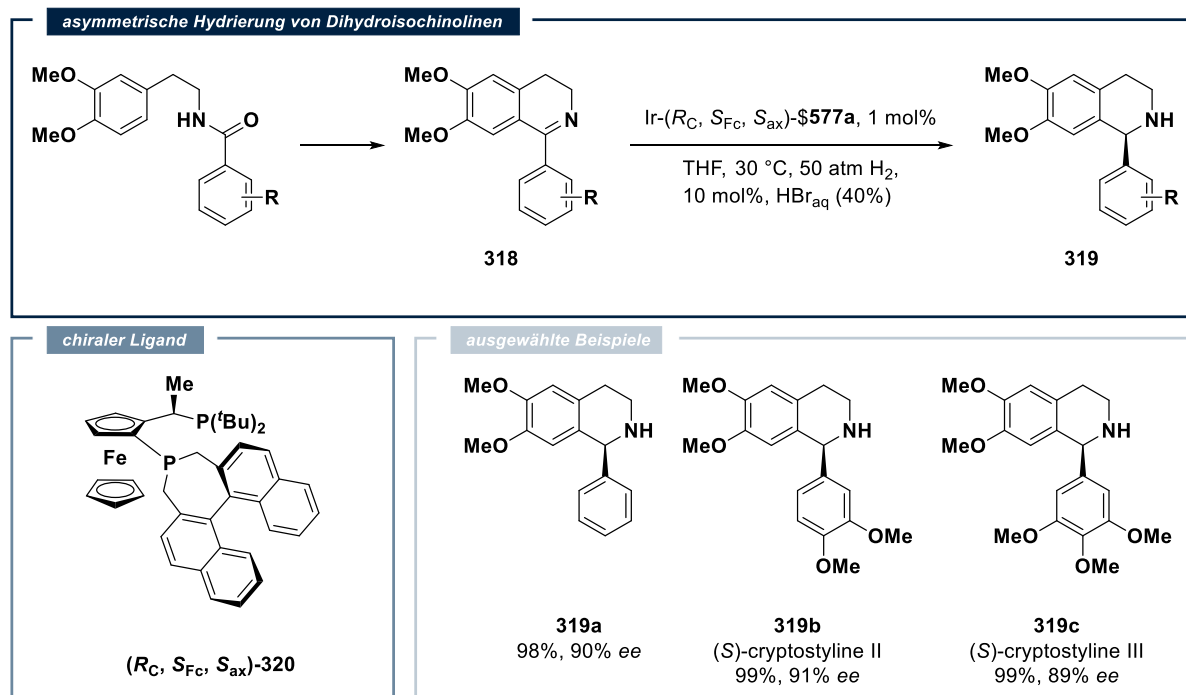


Schema 71: Untersuchung unterschiedlicher Amine als Substrate in der anodischen, Iodid-mediierten Amidkupplung.

Weiterhin wurden mit Cyclopropylamin und Allylamin zwei aliphatische Amine gewählt, welche unter anodischen Bedingungen zersetzt, bzw. polymerisiert werden können.^[460-462] Cyclopropylamin lieferte hierbei das entsprechende Benzoesäureamid in recht hoher Ausbeute von 75% und wies keine Anzeichen einer Ringöffnungsreaktion auf, welche auf eine mögliche Nebenreaktion schließen ließe. Ausgehend von Allylamin hingegen, konnte das gewünschte Amid **304** in lediglich 27% Ausbeute erhalten werden. Durch die massenspektrometrische Untersuchung der Reaktionsmischung, sowie der NMR-spektroskopischen Analyse des isolierten Produktes, konnten Spuren von *N*-Propylbenzamid, dem hydrierten Derivat von **304**, nachgewiesen werden, allerdings überstieg der Anteil des im NMR-Spektrum enthaltenen Nebenprodukts nicht mehr als 1%. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die kathodische Reduktion des Edukts, bzw. des gewünschten Produkts **304** nicht der Grund für die geringe Ausbeute ist. Nach der üblichen Reinigung mittels Normalphasen-Flash-Chromatographie konnte lediglich eine Mischung aus **304** und Benzoesäure erhalten werden, was darauf hinweist, dass entweder die Nukleophilie des Allylamins nicht ausreicht, um das Intermediat **XVI** zu spalten, oder dass durch Nebenreaktionen, wie der anodischen Polymerisation, Allylamin bereits vor der Kupplung verbraucht wurde. Da immerhin 27% des Amids erhalten wurden, erscheint letztere Erklärung am wahrscheinlichsten, was allerdings nicht abschließend bestätigt werden konnte.

Als wichtiger Baustein in der Polysaccharid-Chemie, war Glucosamin ebenfalls eine interessante Zielstruktur für die elektrochemische Amidkupplung.^[463] Die Umsetzung von Tetra-O-acetylglucosamin-Hydrochlorid mit Benzoesäure und 1.1 Äquivalenten NEt₃ unter Standardbedingungen lieferte allerdings eine komplexe Mischung. Mittels Dünnschichtchromatographie und der Verwendung des Zucker-Färbereagenzes wurde eine Vielzahl an Zucker-Derivaten beobachtet, weshalb auf eine Reinigung der Reaktionsmischung verzichtet wurde. Die zusätzlich durchgeführte HPLC-MS-Analyse bestätigte allerdings, dass das gewünschte Produkt entstanden ist.

Im Gegensatz zu den, zuvor getesteten, kritischen Substraten, waren Butylamin und 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin unproblematische, primäre Amine, welche die zugehörigen Amide **275**, wie auch **306** in 63 bzw. 73% Ausbeute lieferten. Phenethylamide wie **306** können durch eine Bischler-Napieralski oder analoge Reaktionen^[464-466] zum entsprechenden Dihydroisochinolin und anschließend durch asymmetrische Hydrierung zu bioaktiven Tetrahydroisochinolin umgesetzt werden (siehe Schema 72).^[464-466]



Schema 72: Asymmetrische Hydrierung von Dihydroisochinolin nach Nie et al.^[466]

Analog zum Einsatz von Malonsäure als difunktionale Carbonsäure, sollte der Einsatz eines aliphatischen, primären Diamins das Spektrum geeigneter Amine erweitern. Hierzu wurde Benzoesäure mit einem halben Äquivalent 1,2-Ethylendiamin, unter Standardbedingungen umgesetzt. Nachdem die gesamte Ladungsmenge von 3.3 F übertragen wurde, konnte das gewünschte Produkt **314** mittels HPLC-MS-Analyse detektiert werden, allerdings war eine chromatographische Reinigung der Reaktionsmischung nicht erfolgreich und so konnten nur Spuren von **314**, verunreinigt mit einem großen Überschuss an Leitsalz, erhalten werden. Zusätzlich konnte auch das *m/z*-Verhältnis 147.2 detektiert werden, welches möglicherweise auf die Bildung von 2-Phenylimidazolin (*M* = 146.19 g mol⁻¹) hinweist. Dieses konnte allerdings ebenfalls nicht isoliert werden, weshalb keine abschließende Klarheit über die Struktur besteht. Eine Veröffentlichung der Loughlin Gruppe aus 2013 stützt diese Theorie allerdings, da hier über eine entsprechende Cyclisierung mittels Triphenylphosphonium-Derivate berichtet wurde.^[467]

Nachdem sich unterschiedlich funktionalisierte, primäre Amine als geeignete Substrate für die elektrochemische Amidkupplung bewährt haben, galt es zu zeigen, dass auch sekundäre Amine erfolgreich zu den entsprechenden Amiden umgesetzt werden können. Diese zeichnen sich typischerweise durch wesentlich niedrigere Oxidationspotentiale und einem stärkeren, sterischen Anspruch, verglichen mit primären Aminen aus.^[34] Um den Einfluss dieser Eigenschaften auf den Ausgang der Iodid-medierten, anodischen Amidkupplung zu untersuchen, wurden gängige sekundäre Amine, wie Benzylmethylamin, Morpholin, Pyrrolidin und Diethylamin getestet. Aus Schema 71 ist ersichtlich, dass diese Amine erfolgreich zu den entsprechenden Amiden **307–310** in 53–83% Ausbeute umgesetzt werden konnten. Auffällig ist allerdings, dass sich die Ausbeuten der beiden Amide **309** (83%) und **310** (53%) um 30% unterscheiden, obwohl **309** lediglich die cyclische Form von **310** darstellt. Trotz dieser Ähnlichkeit ist Pyrrolidin allerdings die stärkere Base und das stärkere Nukleophil, weshalb es sich leichter acylieren lässt, als Diethylamin.^[468-469]

Eher untypische Substrate für eine klassische Amidkupplung sind 2-Oxazolidinone, da das enthaltene Stickstoffatom, aufgrund der Carbamat-Struktur eine geringe Nukleophilie aufweist. Dennoch besitzt die Acylierung dieser Substanzklasse einen hohen Stellenwert in der organischen Chemie, da optisch reine Derivate als Evans-Auxilliare Anwendung in der asymmetrischen Synthese finden.^[470] Zudem sollte mit einem solch anspruchsvollem Substrat die Grenzen der Methode getestet werden, weshalb es mit Benzoesäure unter optimierten Bedingungen umgesetzt wurde. Erfreulicherweise konnte Amid **311** in 17% Ausbeute erhalten werden, was trotz der verhältnismäßig niedrigen Ausbeute dennoch als positives Ergebnis gewertet werden kann, da die entwickelte Methode auch erfolgreich auf ein weniger nukleophiles, Stickstoffhaltiges Substrat angewendet werden konnte. Basierend auf diesem Ergebnis, sollte ein weiteres Substrat mit einem wenig nukleophilen Stickstoffatom untersucht werden. Analog zu 2-Oxazolidinon wurde zudem Saccharin als Aminkomponente untersucht, da dem resultierenden Benzoylsaccharin eine besondere Rolle in der Arbeitsgruppe Opatz zukommt. Diese Substanzklasse wurde kürzlich als Acyl-Donor in einer photochemischen, Nickel-katalysierten Ketonsynthese erfolgreich eingesetzt.^[471] Nach erfolgter Elektrolyse der Reaktionsmischung mit Benzoesäure und Saccharin, konnte allerdings kein Produkt erhalten werden. Die Auswertung mittels HPLC-MS-Analyse ergab, dass noch nennenswerte Mengen des eingesetzten Saccharins vorhanden waren, während keine Produktbildung beobachtet werden konnte. Dies ist möglicherweise durch eine zu geringe Nukleophilie des Stickstoffatoms zu erklären, aber auch der sterische Anspruch des Saccharins könnte eine mögliche Erklärung für die gescheiterte Kupplung mit Benzoesäure darstellen.

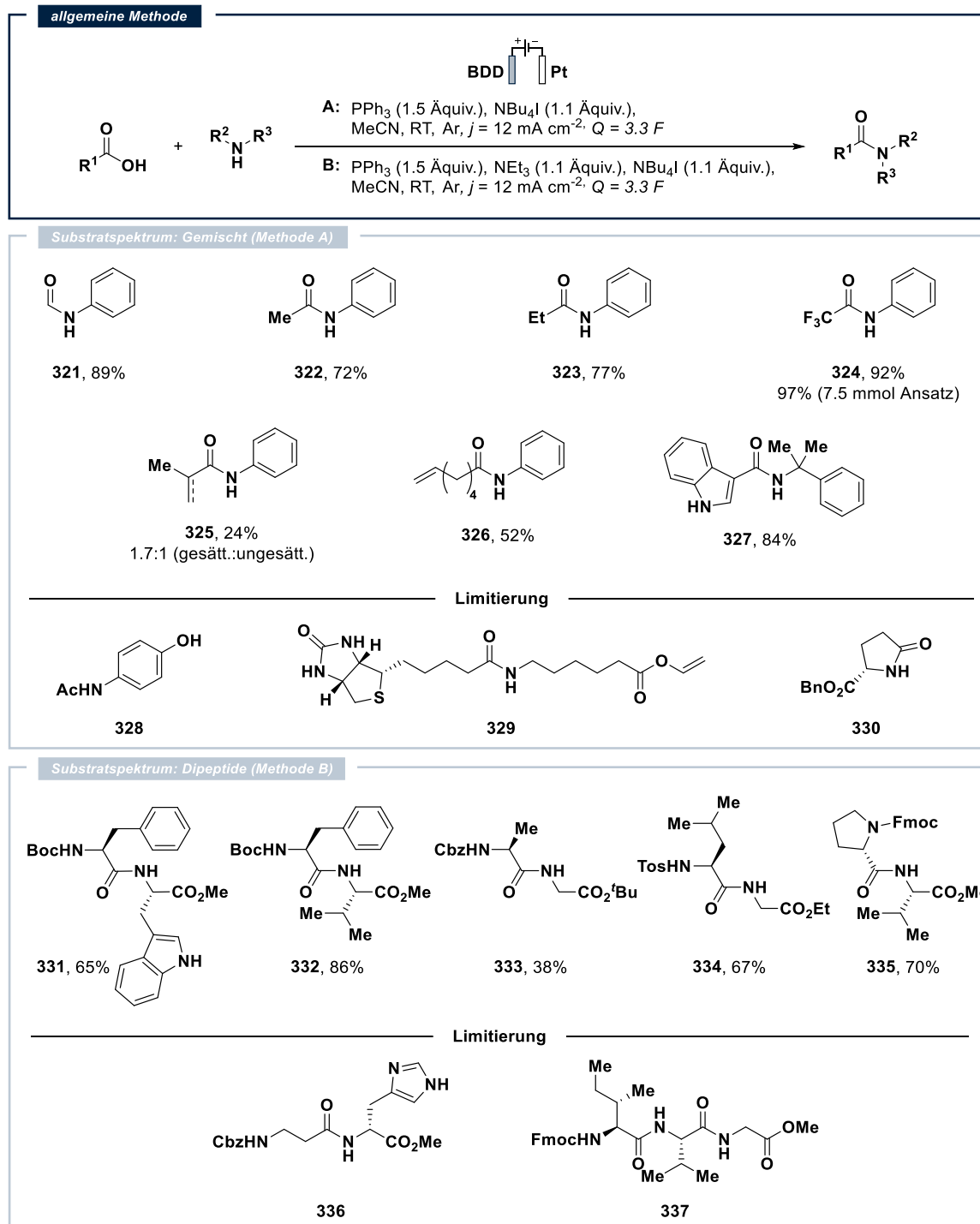
Zur Komplettierung des Substratspektrums an Aminkomponenten wurden noch C-geschützte Aminosäuren als Amin-Komponente für die entwickelte Amidkupplung untersucht. Analog zur Untersuchung von N-geschützten Aminosäuren als Säure-Komponente, ging es hierbei darum, deren Eignung im Hinblick auf die Synthese von Dipeptiden zu testen. Als Beispielsubstrate wurden die Methylester von Valin, Tryptophan und Histidin, jeweils als Hydrochloride, mit Benzoesäure umgesetzt. Für Valin und Tryptophan konnten die jeweiligen Benzamide **312** und **313** in 54% bzw. 47% erhalten werden. Die vergleichsweise niedrigen Ausbeuten lassen sich vermutlich auf die eingeschränkte Löslichkeit der Hydrochloride in Acetonitril zurückführen, weshalb in nachfolgenden Experimenten mit Aminosäuren Triethylamin als Base zugegeben werden sollte. Dennoch zeigen diese Ergebnisse, dass sich auch C-geschützte Aminosäuren prinzipiell durch die entwickelte Iodid-medierte Amidkupplung erfolgreich umsetzen lassen. Einzig Histidin lieferte nicht das gewünschte Amid **317**, was ebenfalls auf die schlechte Löslichkeit zurückgeführt wurde, da der entsprechende Methylester als Dihydrochlorid vorlag. Nach erfolgter Elektrolyse konnten zwar Spuren des Produktes mittels massenspektrometrischer

Analyse beobachtet werden, allerdings waren auch Spuren des doppelt benzoylierten Produktes zu erkennen. Hauptsächlich lagen allerdings die eingesetzten Edukte neben Ph_3PO und NBu_4I vor.

Nachdem das Spektrum an diversen Carbonsäuren und Aminen, welche sich jeweils mit Benzylamin, bzw. Benzoesäure kuppeln ließen, hinreichend untersucht wurde, sollten noch weitere Kombination unterschiedlicher Säuren und Amine realisiert werden. Aufgrund des guten Ergebnisses mit Benzoesäure, sollte Anilin mit den simpelsten und zugleich bekanntesten, aliphatischen Carbonsäuren umgesetzt werden. Hierfür wurden Ameisen-, Essig-, Propion- und Trifluoressigsäure mit Anilin entsprechend der zuvor optimierten Reaktionsbedingungen umgesetzt. In allen Fällen, konnten die entsprechenden Anilide **321–324** in sehr hohen Ausbeuten erhalten werden. Besonders erstaunlich ist dabei die erfolgreiche Kupplung der Kombination aus Ameisensäure und Anilin, da beide Komponenten einzeln leicht anodisch oxidiert werden können, wobei die Zugabe von Anilin zu einer wässrigen Ameisensäure-Lösung die Oxidation der Säure sogar noch verstärken kann.^[472] Mit 89% isolierter Ausbeute, übertrifft **321** sogar das optimierte Ergebnis für das Modellsubstrat **284**. Die Amide **322** (72%) und **323** (77%), abgeleitet von Essig- und Propionsäure, konnten in einer geringeren Ausbeute erhalten werden. Die beste Ausbeute aller untersuchten Substratkombinationen lieferte Trifluoressigsäure mit Anilin, wodurch das entsprechende Trifluoracetanilid **324** in 92% (97% bei 7.5 mmol Benzoesäure) Ausbeute erhalten wurde.

Analog zur zuvor verwendeten 4-Methoxyzimtsäure, wurde mit 2-Methylacrylsäure eine α,β -ungesättigte Carbonsäure mit Anilin gekuppelt. Ziel dieses Experimentes war es, die zuvor beobachtete partielle Reduktion des resultierenden α,β -ungesättigten Amids zu reproduzieren und damit als generelles Problem dieser Substrate zu bestätigen. Nach erfolgter Elektrolyse zeigte sich, dass auch im Falle von 2-Methylacrylsäure, ein Produktgemisch aus gesättigtem und ungesättigtem Produkt im Verhältnis 1.7 : 1. Da zusätzlich auch die Ausbeute des erhaltenen Produktgemisches mit 24% recht niedrig liegt, scheint die Reduktion der Doppelbindung nicht die einzige Nebenreaktion mit diesem Substrat zu sein. Im Fall von **325** wurde allerdings darauf verzichtet, die Reaktion unter Verwendung einer BDD-Elektrode zu wiederholen. Stattdessen wurde die Stabilität von Carbonsäuren mit nicht-konjugierten Doppelbindungen unter den optimierten Reaktionsbedingungen anhand von Hept-6-ensäure untersucht. Diese Carbonsäure wurde in 52% isolierter Ausbeute zum entsprechenden Anilid **326** umgesetzt, ohne dass signifikante Mengen des entsprechend gesättigten Produktes beobachtet werden konnten. Anhand dieses Ergebnisses lässt sich also sagen, dass isolierte Doppelbindungen innerhalb einer Carbonsäure verhältnismäßig unproblematisch sind und lediglich Doppelbindungen in Konjugation zur Carbonylgruppe des entstehenden Amids anfällig für eine anschließende Reduktion an der Kathode sind.

Aufgrund der positiven Ergebnisse mit Anilin, sollte auch *p*-Aminophenol als mögliche Aminkomponente getestet werden, um dieses mit Essigsäure zum Schmerzmittel Paracetamol umzusetzen. Gleichzeitig sollte durch den Einsatz eines Substrates mit zwei unterschiedlichen, nukleophilen Funktionalitäten auch die Selektivität der Methode überprüft werden. Die Umsetzung mit Essigsäure lieferte allerdings eine Mischung einiger, nicht näher identifizierbarer Reaktionsprodukte, welche sich auch nicht chromatographisch trennen ließen. Zudem wies die Reaktionsmischung eine untypische, intensive Rotfärbung auf, was auf eine mögliche Polymerisation des *p*-Aminophenols hinweisen könnte. Für eine abschließende Aufklärung der Reaktionsprodukte bedarf es an dieser Stelle allerdings noch weiterer Experimente.



Schema 73: Untersuchung zur Kombination unterschiedlicher Carbonsäure und Amine, sowie Aminosäuren als Substrate in der anodischen, Iodid-medierten Amidkupplung.

Im Zuge der Untersuchung des Substratspektrums sollten auch akute synthetische Probleme aus zwei Projekten der Arbeitsgruppe untersucht werden. In beiden Fällen konnten die Zielstrukturen nicht durch klassische Methoden zur Amidkupplung erhalten werden, weshalb die entwickelte, elektrochemische Variante auf die entsprechenden Substrate angewendet werden sollte. Im ersten Fall wurde Indol-3-carbonsäure mit Cumylamin umgesetzt, was erfreulicherweise das entsprechende Amid **327** in 84% Ausbeute lieferte, während die Umsetzung von D-(+)-Biotin mit 6-Ammoniumhexansäureallylester-Tosylat keinen Umsatz zeigte. Die erfolgreiche Darstellung von **327** demonstriert die Vielseitigkeit der

entwickelten Methode und beweist zudem, dass diese eine geeignete Alternative für herkömmliche Syntheserouten bietet.

Anhand von Glutaminsäure-1-benzylester sollte überprüft werden, ob sich die Iodid-medierte Amidkupplung auch für intramolekulare Amidkupplungen eignet. Hierbei fungiert die eingesetzte Aminosäure sowohl als Säure- wie auch Aminkomponente. Allerdings war es nicht möglich, unter Anwendung der Standardbedingungen, das gewünschte Lactam **330** zu erhalten.

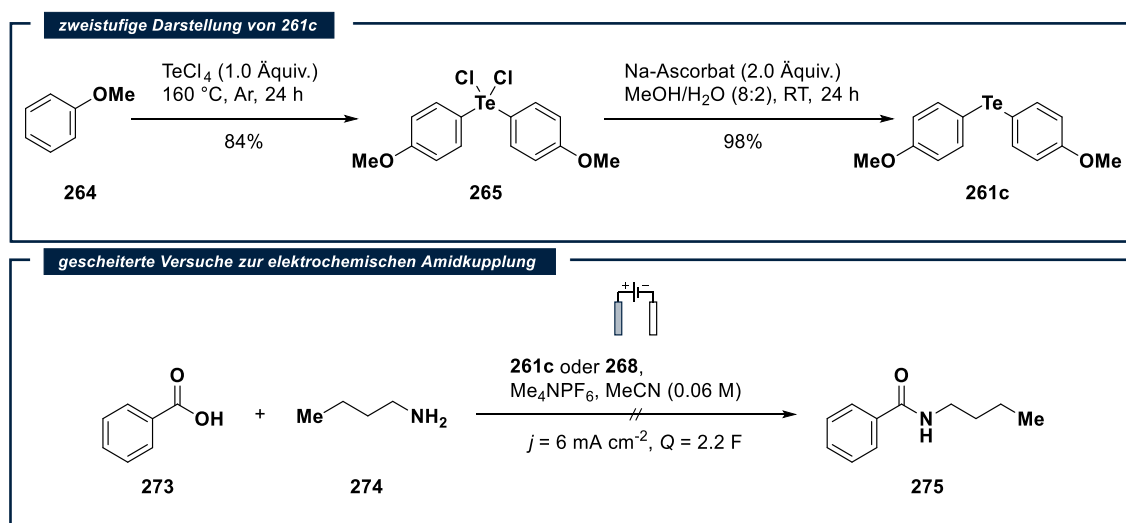
Nachdem sich sowohl während der Evaluation geeigneter Carbonsäuren, wie auch Amine, entsprechend geschützte Aminosäuren als geeignete Substrate herausstellten, war es nur logisch, auch die Bildung von Dipeptiden mit Hilfe der Iodid-medierten, anodischen Amidkupplung zu untersuchen. Da die meisten C-geschützten Aminosäuren als Hydrochloride vorliegen, wurden die Standardbedingungen leicht angepasst und die Reaktionsmischung zunächst für 15 min mit NEt_3 gerührt, bevor die entsprechende N-geschützten Aminosäure zugegeben und die Elektrolyse gestartet wurde. Durch diese Modifikation war es möglich, Glycin-, Alanin-, Valin-, Leucin-, Prolin-, Phenylalanin und Tyrophan-Derivate zu den fünf Dipeptiden **331–335** in 38–86% Ausbeute umzusetzen. Bei der Auswahl der einzelnen Aminosäuren lag der Fokus vor allem darauf, eine möglichst große Bandbreite an gängigen Schutzgruppen, sowohl für den C- als auch für den N-Terminus, unter den elektrochemischen Bedingungen zu testen. Auf diese Weise konnte die Toleranz der Methode gegenüber Säure-labilen Schutzgruppen, wie der Boc- oder der *tert*-Butylestergruppe, gezeigt werden, aber auch die Basen-labile Fmoc-Schutzgruppe blieb trotz eingesetztem Triethylamin erhalten und wurde nicht abgespalten. Zudem zeigte sich auch, dass die Cbz-Gruppe, wie auch der Benzylester toleriert werden, obwohl diese Schutzgruppen üblicherweise reaktiv abgespalten werden. Leider ließen sich auf diese Weise nicht ausschließlich positive Ergebnisse erhalten. Der zuvor eingesetzte Histidinmethylester führte trotz 2.2 Äquivalenten Triethylamin als Säurefänger mit Cbz- β -Alanin nicht zum gewünschten Dipeptid **336**, obwohl das zugehörige *m/z*-Verhältnis mittels massenspektrometrischer Analyse, zumindest in Spuren, nachgewiesen werden konnte. Ebenso konnte das Dipeptid Fmoc-Ile-Val-OH nicht mit Glycinmethylester-Hydrochlorid erfolgreich zu Tripeptid **337** gekuppelt und isoliert werden. Zwar konnte auch hier das zugehörige *m/z*-Verhältnis beobachtet werden, doch wies die Reaktionsmischung eine Vielzahl unterschiedlicher Nebenprodukte auf, die weder massenspektrometrisch, noch NMR-spektroskopisch näher identifiziert werden konnten.

Die zuvor entwickelte, Iodid-medierte anodische Amidkupplung konnte folglich erfolgreich auf ein breites Substratspektrum angewendet werden. Durch die Kombination unterschiedlicher, teils anspruchsvoller Substrate gelang es, insgesamt 35 Amide, bzw. Peptide aus den entsprechenden Säuren und Aminen in niedrigen bis sehr hohen Ausbeuten darzustellen.

4.5 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieses Projektes wurde die Entwicklung eines direkten, elektrochemischen Zugangs zur Amidkupplung von Carbonsäuren und Aminen unter Verwendung eines redoxaktiven Kupplungsreagenzes beschrieben.

Zu Beginn dieses Projektes sollte eine organische Chalcogen- oder Pnictogen-Verbindung wie Diaryltelluride oder Triarylstibane als redoxaktives Kupplungsreagenz verwendet werden, welches zunächst unter anodischer Oxidation eine Carbonsäure addiert und nach erfolgter Aminolyse das gewünschte Carbonsäureamid, sowie ein Diaryltelluroxid, bzw. Triarylstibanoxid liefert. Letztere sollten dann in-situ durch kathodische Reduktion wieder in die Ausgangsverbindung überführt werden. Auf diese Weise sollte ein katalytischer und elektrochemischer Zugang zu Carbonsäureamiden geschaffen werden. Nach anfänglichen Schwierigkeiten bei der Synthese der entsprechenden Diaryltelluride, konnten eine reproduzierbare Methode zur Darstellung des Di-(4-methoxyphenyl)tellurids **261c** gefunden werden. Erste Untersuchungen zur elektrochemischen Aktivierung von Carbonsäuren als Tellur- bzw. Antimoncarboxylate verliefen allerdings wenig erfolgreich, weshalb im Anschluss die direkte Umsetzung von Benzoesäure und Butylamin in Gegenwart von **261c** und **268** unter elektrochemischen Reaktionsbedingungen untersucht wurde. Leider verliefen auch diese Experimente erfolglos, ebenso wie der Versuch, klassisch synthetisiertes Di-(4-methoxyphenyl)tellurdiacetat **266** mit Benzylamin zum entsprechenden Amid umzusetzen. Daher wurde dieser Ansatz zur elektrochemischen Amidkupplung nicht weiterverfolgt.

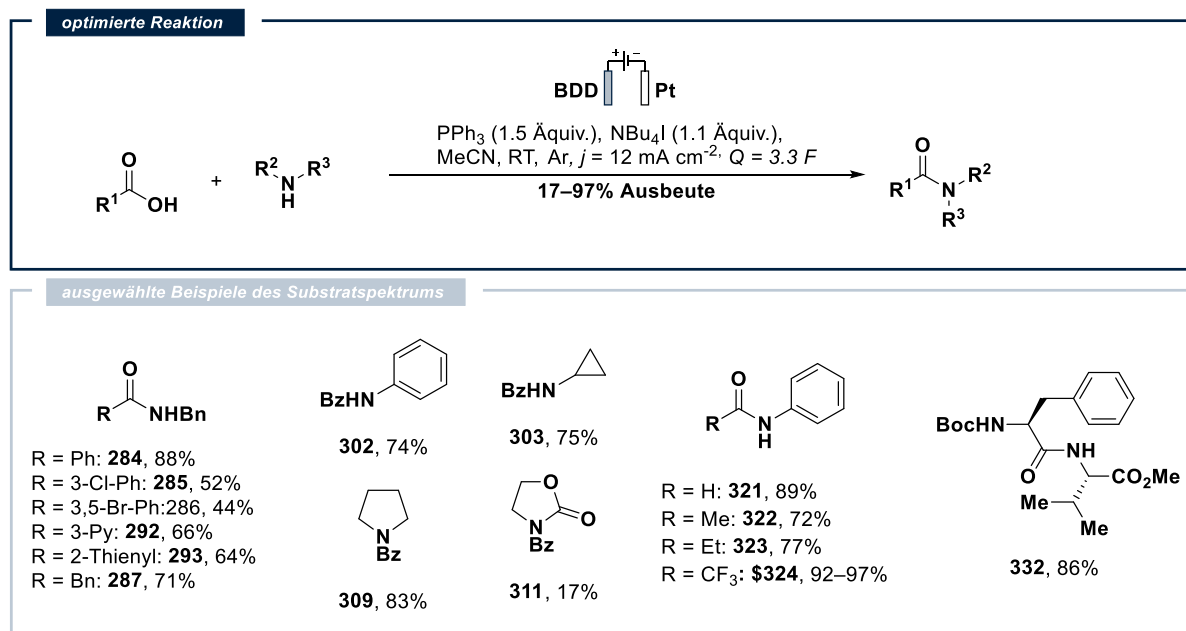


Schema 74: Oben: zweistufige Darstellung des Di-(4-methoxyphenyl)tellurids, ausgehend von Anisol. Unten: Zusammenfassung der Ergebnisse zur anodischen Amidkupplung unter Verwendung von Diaryltellurid **261c** und Triphenylstiban **268**.

Inspiziert von diversen, elektrochemischen Methoden zur kathodischen Reduktion von Triphenylphosphinoxid, insbesondere durch eine Veröffentlichung von Sevov et al.^[377-378, 382], wurde Triphenylphosphin als geeignetes Kupplungsreagenz für die direkte Kondensation von Carbonsäuren und Aminen identifiziert. Nach einigen Voruntersuchungen stellte sich heraus, dass die direkte anodische Oxidation von Triphenylphosphin, aufgrund dessen verhältnismäßig hohen Oxidationspotentials, eine zweistufige Reaktionsführung aus Oxidation und anschließender Amin-Zugabe notwendig machte. Um dies zu vermeiden, wurde eine Kombination von PPh_3 und NBu_4I gewählt, welche durch anodische Oxidation von Iodid zu Triiodid eine indirekte Oxidation des PPh_3 und somit auch einen direkten Einsatz oxidationsempfindlicher Amine ermöglichte. Es zeigte sich zudem, dass die Kombination dieses Systems

mit berichteten Methoden zur Ph_3PO -Reduktion nicht trivial ist, weshalb der Fokus nachfolgend auf dem anodischen Prozess lag.

Nach linearer Optimierung der Reaktionsparameter konnte die Ausbeute von 56% auf 98%, bzw. 88% isolierte Ausbeute gesteigert werden. Hierbei zeigte sich, dass besonders die Stromdichte, das Anodenmaterial, das Lösungsmittel, sowie die Menge an Triphenylphosphin einen signifikanten Einfluss auf die Ausbeute der Reaktion hatten. Die optimierten Reaktionsbedingungen sind in Schema 75 dargestellt. Im Anschluss an die Optimierung wurde der Reaktionsmechanismus näher untersucht. Hierbei konnte durch cyclovoltammetrische Messungen gezeigt werden, dass die Oxidation von Iodid zur Bildung von Triiodid führt, welches sofort mit PPh_3 zum entsprechenden Iodophosphoniumion reagiert. Letzteres ist dann dazu in der Lage, durch nukleophile Substitution eine Carbonsäure anzulagern und somit für die Aminolyse zu aktivieren. Zusätzliche Kontrollexperimente bewiesen zudem, dass die Reaktion durch elektrischen Strom getrieben wird und PPh_3 als Kupplungsreagenz unabdingbar ist. Die Zugabe von Iodid erwies sich nicht als essentiell, führt allerdings zu deutlich milderen Reaktionsbedingungen und hierdurch auch zu erheblich höheren Ausbeuten.



Schema 75: Überblick über die entwickelte Methode zur anodischen, Iodid-vermittelten Amidkupplung unter Verwendung von Triphenylphosphin als Kupplungsreagenz und ausgewählte Beispiele des breiten Substratspektrums.

Zum Abschluss wurde das Substratspektrum der Reaktion untersucht. Hierbei konnte eine Reihe von Carbonsäuren und Aminen erfolgreich zu den entsprechenden Amiden umgesetzt werden. Dabei wurden sowohl (hetero)aromatische, als auch aliphatische und vor allem kurzkettige Carbonsäuren toleriert, ebenso wie eine Vielzahl primärer und sekundärer Amine. Komponenten mit einer geringen Nukleophilie am Stickstoffatom erwiesen sich dabei als besonders schwierige Substrate. Zusätzlich konnte die Methode auf die Synthese von Peptiden adaptiert werden, wodurch einige Dipeptide mit unterschiedlichen, gängigen Schutzgruppen für den C- als auch N-Terminus zugänglich wurden.

Ziel dieses Projektes war die Entwicklung eines elektrochemischen Systems zur Realisierung einer katalytischen Amidkupplung unter Verwendung eines redoxaktiven Kupplungsreagenzes. Nachdem nun der anodische Teilprozess dieser angestrebten Amidkupplung mit Hilfe eines Systems aus Iodid und Triphenylphosphin realisiert und optimiert werden konnte, muss nun in einem Nachfolgeprojekt die kathodische Teilreaktion zur Reduktion des Triphenylphosphins untersucht werden. Auf diese Weise soll

ein katalytischer Einsatz von Triphenylphosphin ermöglicht und dadurch die Nachhaltigkeit der entwickelten Methode signifikant gesteigert werden. Obwohl bereits einige Prozesse zur kathodischen Reduktion in der Literatur erfolgreich beschrieben wurden^[373-377,382], stellt die Kombination mit einem anodischen Prozess eine zusätzliche, nicht triviale Herausforderung dar, die es zu überwinden gilt.

Weiterhin bietet das entwickelte System aus Triphenylphosphin und anodisch generiertem Triiodid auch das Potential, für weitere Systeme erfolgreich eingesetzt zu werden. So beschrieb die Gruppe um Corey Stephenson bereits im Jahr 2013 eine Methode zur photochemischen Dehydroxylierung von primären und sekundären Alkoholen.^[473] Dabei wird die Garegg-Samuelson Reaktion zunächst verwendet, um den jeweiligen Alkohol in das entsprechende Iodid zu überführen, welches anschließend in einer photochemischen Reaktion mit einem Iridium-basiertem Photokatalysator zum Alkan reduziert wird. Neben stöchiometrischer Mengen an elementarem Iod, basiert die Methode zudem auch auf dem Einsatz eines teuren Photokatalysators auf Iridiumbasis und erheblichen Mengen an terminalen Reduktionsmitteln, wie DIPEA. Beide Nachteile könnten durch die Adaption auf einen elektrochemischen Aufbau und gleichzeitiger Nutzung von Anoden- und Kathodenprozess umgangen werden. So wäre eine nachhaltige Alternative zu Methoden wie der Barton-McCombie Desoxygenierung zugänglich.

5. Experimentalteil

5.1 Allgemeine Methoden

5.1.1 Allgemeine Arbeitstechniken

Alle Reaktionen unter Schutzgas wurden in dreifach evakuierten und mit Argon gefluteten Glasgeräten durchgeführt. Sofern Feuchtigkeitsausschluss erforderlich war, wurde in ausgeheizten Glasgeräten gearbeitet. Alle festen Chemikalien wurden in solchen Fällen bereits zuvor im Reaktionsgefäß vorgelegt und flüssige, sowie Lösungen fester Reagenzien im Anschluss mit Hilfe einer Spritze durch ein Septum zugegeben. Reaktionen, welche eine erhöhte Temperatur benötigten, wurden durch beheizbare Ölbäder oder Aluminiumheizblöcke temperiert. Zur Durchführung von Reaktionen bei niedrigen Temperaturen wurde entweder ein Eintauchkühler (Modell FT902) der Firma *Julabo*, oder eine der folgenden Kältemischungen verwendet:

- 0 °C: Eis + Wasser
- -78 °C: Trockeneis + Aceton

Das Entfernen von Lösungsmitteln bei vermindertem Druck erfolgte mit Hilfe eines Rotationsverdampfers unter Membranpumpenvakuum bei einer Wasserbadtemperatur von 40 °C.

5.1.2 Lösungsmittel und Chemikalien

Alle Chemikalien und Lösungsmittel wurden, sofern nicht anders vermerkt, von kommerziellen Herstellern bezogen und ohne weitere Reinigung oder Trocknung verwendet. Acetonitril (MeCN), Dichlormethan (DCM), Triethylamin (NEt₃), Toluol (PhMe) und Tetrahydrofuran (THF) wurden über den folgenden Trocknungsmitteln unter Argonatmosphäre gelagert, unter Rückfluss erhitzt und anschließend destilliert:

- Acetonitril, Dichlormethan, Triethylamin: Calciumhydrid (2–3 Stunden Rückfluss)
- Toluol, Tetrahydrofuran: Natrium (Toluol) oder Kalium (THF), Benzophenon (Rückfluss bis Blaufärbung)

Ab Oktober 2019 konnten Acetonitril, Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Diethylether (Et₂O) und Toluol zusätzlich von einer Lösungsmitteltrocknungsanlage (Modell *SPS 5* der Firma *MBraun*) bezogen werden. Wasserfreies Aceton, Dimethylcarbonat, Essigsäureethylester, Methanol, *tert*-Butanol und Dimethylformamid wurden von *Acros Organics* (Extra Dry, über Molekularsieb, AcroSeal®) bezogen und ohne weitere Reinigung verwendet. Sofern notwendig, erfolgte das Entgasen der Lösungsmittel unter Durchleiten eines Argonstroms in einem Ultraschallbad für mindestens 30 Minuten. Cyclohexan (¹³C-Hex), Petrolether und Essigsäureethylester (EtOAc) für die Säulenchromatographie wurden in technischer Qualität erhalten und vor Gebrauch destilliert. Deuteriertes Chloroform wurde über Molekularsieb 3 Å (Aktivitätsstufe 1) und basischem Aluminiumoxid gelagert.

5.1.3 Chromatographie

5.1.3.1 Dünnschichtchromatographie

Zur Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie sowie zur Bestimmung von R_f -Werten wurden die verdünnten Reaktionsmischungen oder Reinsubstanzen auf Kieselgel-beschichtete Aluminiumfertigplatten vom Typ 60 F_{254} (Schichtdicke: 200 μm) der Firma *Merck* aufgebracht und durch ein Laufmittelgemisch eluiert. Die angegebene Laufmittelzusammensetzung ist stets als Volumenverhältnis der enthaltenen Komponenten angegeben. Die Detektion UV-aktiver Verbindungen erfolgte in einer UV-Kammer bei den Wellenlängen $\lambda = 254 \text{ nm}$ sowie $\lambda = 365 \text{ nm}$. Zusätzlich erfolgte die Detektion unter Verwendung von Tauchreagenzien, welche anschließend mit Hilfe eines Heißluftföhns oder bei Raumtemperatur (Dragendorff-Reagenz) entwickelt wurden. Zur Detektion wurden die nachfolgend aufgeführten Färbereagenzien verwendet:

1. **Vanilin-Reagenz:** 1.0 g Vanillin, 4 mL H_2SO_4 , 12 mL AcOH, 100 mL MeOH.
2. **Ninhydrin-Reagenz:** 1.5 g Ninhydrin, 15 mL konz. AcOH, 485 mL MeOH.
3. **Dragendorff-Reagenz:** 0.17 g BiONO_3 , 4.00 g KI, 12 mL konz. AcOH, 28 mL H_2O .
4. **Dinitrophenylhydrazin-Reagenz:** 1.0 g 2,4-DNPH, 5 mL konz. H_2SO_4 , 8 mL H_2O , 25 mL EtOH.
5. **Kaliumpermanganat-Reagenz:** 3 g KMnO_4 , 20 g K_2CO_3 , 5 mL 5% NaOH, 300 mL H_2O .
6. **Eisen(III)chlorid-Reagenz:** 1 g FeCl_3 , 50 mL H_2O , 50 mL MeOH.

5.1.3.2 Säulenchromatographie

Säulenchromatographische Reinigungen von Reaktionsgemischen mit isokratischen Laufmittelgemischen erfolgten manuell als Flashchromatographie unter einem Stickstoffdruck von etwa 0.1 bar. Als stationäre Phase kam Kieselgel der Firma *Acros Organics* mit einer Partikelgröße von 35-70 μm zum Einsatz. Alternativ erfolgte die Reinigung als automatische Flashchromatographie unter Verwendung eines *Isolera™ Four Flash Purification Systems* mit integriertem Diodenarray-Detektor der Firma *Biotage* und Laufmittelgradienten. Die Trennung erfolgte an manuell befüllbaren Kartuschen des Typs *SNAP KP-Sil*, welche mit dem gleichen Kieselgel der Firma *Acros Organics* befüllt wurde, oder an vorgepackten Kartuschen des Typs *SNAP Ultra* mit C_{18} -Kieselgel für die Umkehrphasenchromatographie. Als mobile Phase für die Normalphasenchromatographie kamen Cyclohexan, Petrolether, Toluol, Dichlormethan, Essigsäureethylester und Methanol zum Einsatz, wobei in Einzelfällen noch Triethylamin oder Essigsäure zugesetzt wurde. Für die Umkehrphasenchromatographie kam Acetonitril (HPLC grade, verschiedene Anbieter) und Wasser aus einer Reinstwasseranlage vom Typ *OmniaTap* der Firma *Stakpure* zum Einsatz.

5.1.4 Massenspektrometrie

5.1.4.1 HPLC-ESI-Massenspektrometrie

Für massenspektrometrische Analysen von Reaktionsmischungen und Reinsubstanzen wurde ein Quadrupol-ESI-Massenspektrometer des Typs *G6125B, Agilent InfinityLab LC/MSD Series* der Firma

Agilent Technologies verwendet, welchem ein *1260 Infinity II* HPLC-System mit binärer Pumpe, Hochleistungsentgaser, automatisiertem Flüssigprobengeber, thermostatisiertem Säulenofen, Diodenarray- und ELS-Detektor sowie einem optionalem Fluoreszenz-Detektor der Firma *Agilent Technologies* vorgeschaltet war. Alternativ erfolgten massenspektrometrische Analysen auch an einem *LC/MSD Trap XCT-Ion-Trap*-Massenspektrometer mit vorgeschaltetem *1200 Series* HPLC-System mit binärer Pumpe, Hochleistungsentgaser, automatisiertem Flüssigprobengeber, thermostatisiertem Säulenofen und Diodenarray-Detektor der Firma *Agilent Technologies*.

Als stationäre Phase diente in beiden Systemen eine *Ascentis Express C₁₈*-Säule (Länge: 3 cm, Durchmesser: 2.1 mm, Partikelgröße: 2.7 µm) der Firma *Supelco*. Die Analysen erfolgten bei einer Säulentemperatur von 40 °C und Flussraten von 0.7 mL/min für das *1260 Infinity II* HPLC-System bzw. 1.0 mL/min für das *1200-Series* HPLC-System. Für Standardmessungen wurden folgende Laufmittelgradienten (Acetonitril/Wasser) verwendet:

- *1260 Infinity II* HPLC-System: 10/90 (0.2 min) in 7.3 min auf 90/10 (2.5 min)
- *1200 Series* HPLC-System: 10/90 (0.2 min) in 3.8 min auf 90/10 (2.0 min)

Als mobile Phase wurden für beide Systeme ein Gemisch aus Acetonitril (LC-MS grade, verschiedene Anbieter) und Wasser (+ 0.1% Ameisensäure, *Supelco*™ der Firma *Merck*) verwendet. Alle zu vermessenden Proben wurden mit einer Konzentration von max. 0.1 mg/mL in reinem Acetonitril oder Acetonitril/Wasser (1:1) gelöst und über einen Spritzenfilter filtriert.

5.1.4.2 Hochaufgelöste ESI-/APCI-/APPI-Massenspektrometrie

Hochaufgelöste Massenspektren wurden durch die Abteilung für Massenspektrometrie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz aufgenommen. Hierfür kam ein *Micromass-Q-TOF-Ultima-3*-Massenspektrometer mit Lock-Spray-Interface der Firma Waters zum Einsatz. Alternativ wurden hochaufgelöste Massenspektren an einem Massenspektrometer vom Typ *G6545A Q-ToF* der Firma *Agilent Technologies* mit Elektrosprayionisation (ESI), chemischer Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI) oder Photoionisation bei Atmosphärendruck (APPI) aufgenommen. Der Probeneinlass erfolgte über ein *1260 Infinity II* HPLC-System mit *G7111B 1260 Quaternary Pump*, *G7129A 1260 Vialsampler* und *G7116A 1260 Multicolumn* Thermostat. Die Massenkalkulation erfolgte am Tag der Messung mittels eines externen Standards. Die Messgenauigkeit der Messergebnisse ist besser als 5 ppm. Die Probenvorbereitung erfolgte wie in Abschnitt 5.1.4.1 erläutert.

5.1.5 HPLC

5.1.5.1 Analytische HPLC

Die analytische HPLC diente der Analyse komplexerer Trennprobleme, welche mittels HPLC-MS routinemäßig nicht getrennt werden konnten. Hierbei kam das gleiche *1260 Infinity II* HPLC-System zum Einsatz, welches bereits in Kapitel 5.1.4.1 beschrieben wurde. Als stationäre Phase diente eine *ACE3-C₁₈-PPF*-Säule (Länge: 15 cm, Durchmesser: 4.6 mm, Partikelgröße: 3 µm) der Firma *Advanced Chromatography Technologies*, eine *C₁₈-HTec*-Säule (Länge: 15 cm, Durchmesser: 4.6 mm, Partikelgröße: 5 µm) der Firma *Macherey-Nagel*, oder eine *C₁₈-PPF*-Säule (Länge: 15 cm, Durchmesser: 4.6 mm,

Partikelgröße: 5 μm) der selben Firma bei einer Temperatur von 40 °C und Flussraten von 0.7–1.0 mL/min.

5.1.6 NMR-Spektroskopie

Die zu analysierenden Substanzen wurden in deuterierten Lösungsmitteln gelöst und an den nachfolgend aufgeführten NMR-Spektrometern vermessen:

1. Bruker Avance III HD 300: 5 mm BBFO-Kopfs mit z-Gradient und ATM, BACS 60 Probenwechsler für 300 MHz ^1H -NMR, 75 MHz ^{13}C -NMR sowie 282 MHz ^{19}F -NMR.
2. Bruker Avance II 400: 5 mm BBFO-Kopfs mit z-Gradient und ATM, SampleXPress 60 Probenwechsler für 400 MHz ^1H -NMR, 100.6 MHz ^{13}C -NMR sowie 377 MHz ^{19}F -NMR.
3. Bruker Avance III 400: 5 mm N_2 -gekühlter BBO-Cryoprobenkopf (BB/H+F) mit z-Gradient und ATM, SampleXPress 60 Probenwechsler für 400 MHz ^1H -NMR, 100.6 MHz ^{13}C -NMR, 377 MHz ^{19}F -NMR sowie 126 MHz ^{125}Te -NMR.
4. Bruker Avance III 600: 5 mm TCI-CryoProbe mit z-Gradient und ATM, SampleXPress Lite 16 Probenwechsler für 600 MHz ^1H -NMR, 151 MHz ^{13}C -NMR.

An den aufgeführten Geräten wurden außerdem ^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^{13}C -HSQC sowie ^1H - ^{13}C -HMBC-Messungen durchgeführt. Die chemischen Verschiebungen wurden auf die Signale der verwendeten Lösungsmittel referenziert (CDCl_3 : $\delta = 7.26$ ppm und $\delta = 77.16$ ppm, $\text{DMSO}-d_6$: $\delta = 2.50$ ppm und $\delta = 39.52$ ppm, CD_3CN : $\delta = 1.94$ ppm und $\delta = 1.32$ ppm) und in ppm, relativ zu Tetramethylsilan (TMS: $\delta = 0.00$ ppm), angegeben.^[474]

Für die Multiplizitäten der NMR Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), bs (breites Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), quint (Quintett) m (Multipllett), sowie Kombinationen hieraus. Die Kopplungskonstanten (J) werden in Hertz (Hz) angegeben.

Die Auswertung der gemessenen Spektren und die strukturelle Zuordnung der Signale erfolgte unter Zuhilfenahme der zusätzlichen Informationen der ^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^{13}C -HSQC sowie ^1H - ^{13}C -HMBC-Messungen mit der Software *MestReNova 12.0–14.3.3* der Firma *Mestrelab Research*.

5.1.7 Schmelzbereichbestimmung

Schmelzbereiche wurden in offenen Kappilarröhrchen an einem Schmelzpunktgerät des Typs *KSP1N* der Firma *Krüss* oder an einem Schmelzpunktgerät des Typs *MP30* der Firma *Mettler Toledo* bestimmt.

5.1.8 IR-Spektroskopie

IR-Spektren wurden an einem IR-Spektrometer des Typs *Tensor 27* der Firma *Bruker* mit eingebauter Diamant-ATR-Einheit aufgenommen. Die Auswertung der IR-Spektren erfolgte mit der Software *Opus 7.2* der Firma *Bruker*.

5.1.9 Polarimetrie

Die Bestimmung des spezifischen Drehwertes $[\alpha_D]$ optisch reiner Verbindungen erfolgte an einem Polarimeter des Typs 241 MC der Firma *PerkinElmer*. Zur Bestrahlung der 10 cm langen Küvette wurde eine Natrium-Lampe ($\lambda = 589 \text{ nm}$) verwendet. Die zu vermessenden Substanzen wurden in Chloroform oder Methanol gelöst, wobei die Konzentration in g/100 mL angegeben wird. Die Umgebungstemperatur wurde mithilfe eines Thermometers für jede Messung bestimmt.

5.1.10 Einkristallstrukturanalyse

Kristallstrukturanalysen wurden an einem Diffraktometer vom Typ *IPDS2T* der Firma *STOE* mit Mo-Quelle und Graphitmonochromator durch [REDACTED] als Servicemessung durchgeführt. Zur Auswertung wurden die Programme *SIR-2004* und *SHELXL-2018* verwendet. Zur Visualisierung der Strukturen wurde das Programm *Mercury* des *Cambridge Crystallographic Data Centre* verwendet.

5.1.11 Cyclovoltammetrie

Für cyclovoltammographische Messungen wurde ein Gerät des Typs *AUTOLAB PGSTAT 204* der Firma *Metrohm* mit einer Platin-Tip-Arbeitselektrode (poliert, aktive Zone $d = 1 \text{ mm}$), Platindraht-Gegenelektrode und einer Ag/AgCl (3 M KCl_{aq}) Referenzelektrode mit äußerer Kammer für Zwischenelektrolyte. Als Zwischenelektrolyt wurde stets der gleiche Elektrolyt, in welchem die Messung durchgeführt wurde, verwendet. Zur Lagerung wurde 3 M wässrige KCl-Lösung als Zwischenelektrolyt eingefüllt. Alle Messungen wurden in trockenen Lösungsmitteln durchgeführt, welche vor jeder Messung für mindestens 5 min durch einen mit Lösungsmittel gesättigten N_2 -Strom entgast wurde.

5.2 Elektrochemisches Equipment und Reaktionsaufbau

5.2.1 Elektrochemisches Equipment

Alle elektrochemischen Reaktionen wurden als galvanostatische Elektrolysen mit einem konstanten Strom durchgeführt, welcher durch zwei programmierbare *R&S® HMP4040* Potentiostaten (4 Kanäle, 384 W, 0–32 V, 10 A) der Firma Rohde & Schwarz bereitgestellt wurde. Die Potentiostaten wurden durch eine Software aus der Arbeitsgruppe von [REDACTED] gesteuert, wobei die präzise Steuerung der Stromstärke, Zellspannung und Ladungsmenge möglich ist. Alle Batch-Elektrolysen wurden auf Magnetrührern durchgeführt, um eine effiziente Durchmischung zu gewährleisten. Für Screeningexperimente wurden Elektroden mit den Maßen 70 x 10 x 2.9 mm und für präparative Elektrolysen Elektroden mit den Maßen 60 x 20 x 2.9 mm verwendet. Für Platinelektroden wurde ein Teflonträger mit gleichen Maßen verwendet, um welchen das Platinblech gewickelt wurde. Alle Elektrodenmaterialien wurden von kommerziellen Herstellern bezogen: Ein Platinblech (99.9%, 22 x 88 x 0.1 mm) wurde von *Ögussa* (Österreich) bezogen und durch die Institutswerkstatt in die entsprechenden Größen geschnitten. Bor-dotierte Diamantelektroden (Si-Trägermaterial, beschichtet mit 10 μm (Multilayer)) wurden von *Condias GmbH* (Itzehoe, Deutschland) bezogen. Alle weiteren Elektrodenmaterialien wurden von der *IKA®-Werke GmbH & Co. KG* erworben.

5.2.2 Reaktionsaufbau

Für Screeningreaktionen in ungeteilten Zellen wurden kleine Teflongefäße mit 5 mL Fassungsvermögen und Kreuzmagnetrührer aus dem *Screening System Package (8 Zellen)* von IKA-Werke GmbH & Co. KG verwendet. Die entsprechenden Screeningelektroden wurden in passenden Aussparungen im Deckel mit Teflonschrauben befestigt (siehe Abbildung 17A). Für Screeningreaktionen in ungeteilten Zellen und unter Schutzgas wurde ein 5 mL Schnappdeckelglas mit Magnetührstab in einer ausgeheizten 20 mL Glaszelle für präparative Elektrolysen unter einem konstanten Argonstrom platziert. Die Screeningelektroden wurden mit Elektrodenhaltern in einem Teflonstopfen mit entsprechenden Bohrungen (durch die Institutswerkstatt hergestellt) befestigt und in das Schnappdeckelgläschen eingeführt (siehe Abbildung 17C). Screeningreaktionen in geteilten Zellen wurden in kleinen Teflongefäßen mit 5 mL Fassungsvermögen, welche durch die Institutswerkstatt anhand publizierter technischer Zeichnungen angefertigt wurden, durchgeführt.^[49] Die Elektrolysezellen bestanden aus zwei baugleichen Halbzellen, welche durch eine Fritte oder leitfähige Nafion™-Membran getrennt und durch einen passgenauen Gummiring abgedichtet wurden. Die Halbzellen wurden durch zwei Stahlstifte miteinander verbunden und von außen fest verschraubt. Die verwendeten Screeningelektroden wurden in passenden Aussparungen im Deckel mit Teflonschrauben befestigt (siehe Abbildung 17B).

Präparative Elektrolysen erfolgten in ungeteilten Glaszellen mit und ohne Temperiermantel. Reaktionen bei niedrigen Temperaturen wurden in Glaszellen mit Temperiermantel in unterschiedlichen Größen durchgeführt, wobei die Zelle mithilfe eines Umwälzkryostaten (Thermofluid: Isopropanol) gekühlt werden konnte. Die Elektrolyselösungen wurden hierfür in die Zelle überführt und anschließend auf die gewünschte Temperatur gekühlt, bevor die Elektrolyse gestartet wurde. Die verwendeten Elektroden für präparative Elektrolysen wurden mit Elektrodenhaltern in einem Teflonstopfen mit entsprechenden Bohrungen, welcher durch die Institutswerkstatt hergestellt wurde, befestigt und in die Elektrolyselösung eingeführt (siehe Abbildung 17D&E).

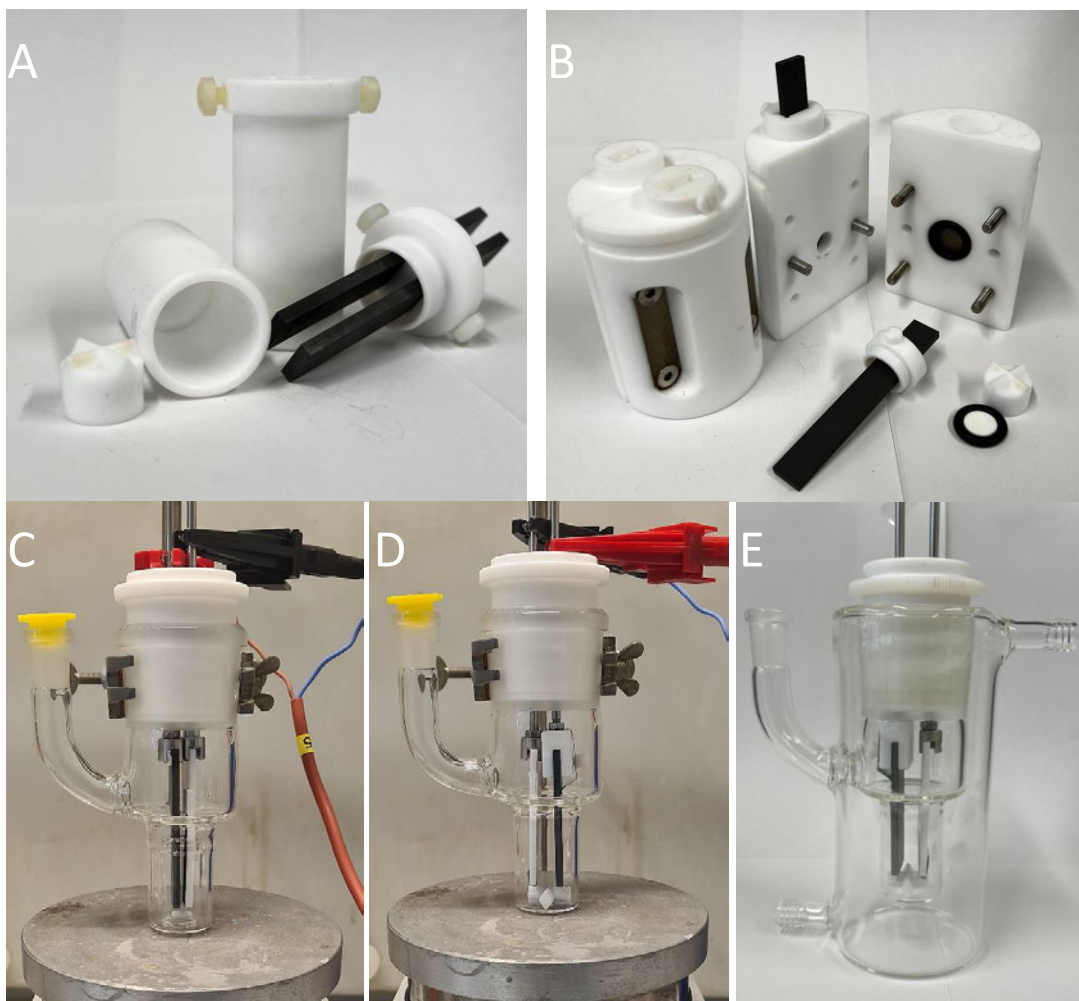
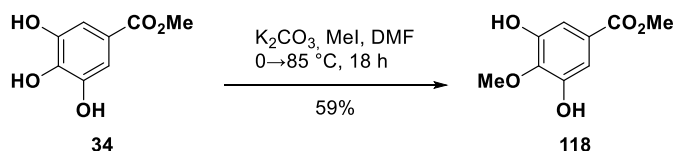


Abbildung 17: Unterschiedliche Typen von Elektrolysezellen, die im Rahmen dieser Promotionsarbeit Anwendung fanden. A: ungeteilte Screeningzellen aus Teflon (5 mL). B: Geteilte Screeningzellen aus Teflon (5 mL je Halbzelle) mit poröser Glasfritte oder Polymermembran als Separator. C: Aufbau für Screeningreaktionen unter Argon-Atmosphäre. Elektroden in Rollrandgläschen (5 mL) innerhalb 25 mL Glaszelle. D: präparative, ungeteilte Elektrolysezelle aus Glas (25 mL). E: präparative, ungeteilte Elektrolysezelle aus Glas (25 mL) mit Kühlmantel. f

5.3 Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.3

3,5-Dihydroxy-4-methoxybenzoesäuremethylester (**118**)



Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Lipp et al.^[184] In einem 50 mL Rundkolben wurde Gallussäuremethylester (4.60 g, 25.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in Dimethylformamid (36 mL) vorgelegt, mit Kaliumcarbonat (3.73 g, 30.0 mmol, 1.20 Äquiv.) versetzt und für eine Stunde auf 85 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurde Methyljodid (1.60 mL, 26.3 mmol, 1.05 Äquiv.) zugetropft und die Reaktionsmischung für 30 min bei dieser Temperatur und anschließend 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit NaCl-Lösung (ges., 30 mL) versetzt, mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO_2 , $^6Hex/EtOAc$ Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 40%) wurde die Zielverbindung (2.90 g, 14.7 mmol, 59%) als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 145.0–146.0 °C ($^6Hex/EtOAc$), Lit.^[184]: 145.5–147 °C.

R_f : 0.35 (SiO_2 , $^6Hex/EtOAc$ 1:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3404, 1704, 1592, 1505, 1433, 1356, 1270, 1255, 1161, 1110, 995.

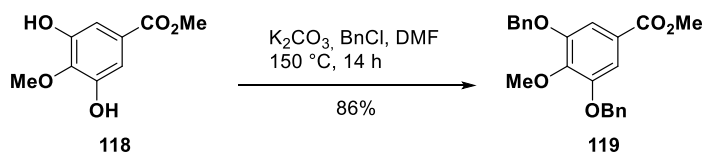
1H -NMR, COSY (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm] = 9.49 (s, 2H, 2 x OH), 6.94 (s, 2H, H-2, H-6), 3.77 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100 MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm] = 166.0 ($\underline{CO_2CH_3}$), 150.7 (2C, C-3, C-5), 139.7 (C-4), 124.4 (C-1), 108.5 (2C, C-2, C-6), 59.7 (OCH_3), 51.9 ($CO_2\underline{CH_3}$).

ESI-MS (pos.): m/z = 199.1 (100%, $[M+H]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[184]

3,5-Dibenzyloxy-4-methoxybenzoesäuremethylester (**119**)



Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Node et al.^[191] In einem 50 mL Rundkolben wurden **118** (4.89 g, 24.7 mmol, 1.00 Äquiv.), Benzylchlorid (7.10 mL, 61.8 mmol, 2.50 Äquiv.) und Kaliumcarbonat (12.3 g, 88.9 mol, 3.60 Äquiv.) in Dimethylformamid (26.0 mL) gelöst und für 14 h auf

150 °C erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit CHCl_3 (50 mL) versetzt und die organische Phase mit H_2O (50 mL), Natronlauge (1 M, 3 x 50 mL) und NaCl-Lösung (ges., 50 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Umkristallisation aus Ethanol wurde die Zielverbindung (8.03 g, 21.2 mmol, 86%) als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 116.5–118.6 °C (EtOH), Lit.^[184]: 118.0–120.5 °C.

R_f : 0.40 (SiO_2 , $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 4:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3032, 2949, 1717, 1589, 1428, 1334, 1221, 1112, 1004, 739.

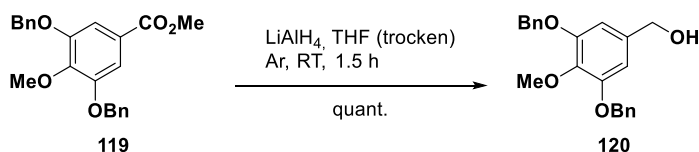
$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.49–7.43 (m, 4H, H-2', H-6'), 7.42–7.34 (m, 8H, H-2, H-6, H-3', H-4', H-5'), 5.17 (s, 4H, OCH_2), 3.94 (s, 3H, $\text{C}^4\text{-OCH}_3$), 3.88 (s, 3H, CO_2CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.7 (CO_2), 152.4 (2C, C-3, C-5), 143.7 (C-4), 136.8 (C-1'), 128.7 (2C, C-3', C-5'), 128.2 (C-4'), 127.6, (2C, C-2', C-6'), 125.1 (C-1), 109.3 (2C, C-2, C-6), 71.3 (OCH_2), 61.1 ($\text{C}^4\text{-OCH}_3$), 52.4 (CO_2CH_3).

ESI-MS (pos.): m/z = 379.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 401.1 (63%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[184]

3,5-Dibenzyloxy-4-methoxybenzylalkohol (120)



Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Lipp et al.^[184] In einem 250 mL Rundkolben wurde LiAlH_4 (1.61 g, 42.4 mmol, 2.00 Äquiv.) in trockenem THF (50 mL) unter Argonatmosphäre vorgelegt und langsam mit **119** (7.92 g, 21.2 mmol, 1.00 Äquiv.), in trockenem THF (50 mL) gelöst, versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor Glaubersalz ($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$) vorsichtig zugesetzt wurde um überschüssiges LiAlH_4 zu vernichten. Die entstandene Suspension wurde über Nacht gerührt und anschließend der Feststoff abgetrennt. Der Feststoff wurde mit EtOAc gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung (7.64 g, 21.2 mmol, 97%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 106.0–106.6 °C ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$), Lit.^[191]: 103.0–106.0 °C.

R_f : 0.11 (SiO_2 , $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3412, 2931, 1591, 1434, 1328, 1234, 1106, 1005, 737, 697.

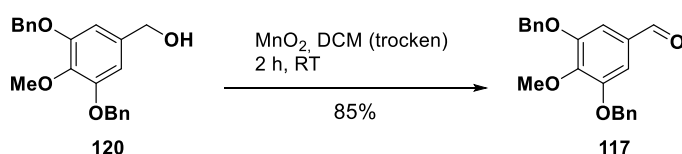
$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.49–7.42 (m, 4H, H-2', H-6'), 7.42–7.35 (m, 4H, H-3', H-5'), 7.35–7.28 (m, 1H, H-4'), 6.64 (s, 2H, H-2, H-6), 5.13 (s, 4H, OCH_2Ph), 4.54 (s, 2H, ArCH_2OH), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 1.76 (br s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 152.7 (2C, C-3, C-5), 138.8 (C-4), 137.1 (C-1'), 136.5 (C-1), 128.6 (2C, C-3', C-5'), 127.9 (C-4'), 127.3 (2C, C-2', C-6'), 106.4 (2C, C-2, C-6), 71.0 (2C, OCH_2Ph), 65.3 (CH_2OH), 61.0 (OCH_3).

ESI-MS (pos.): m/z = 333.2 (100%, $[\text{M-OH}]^+$), 373.2 (82%, $[\text{M+Na}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[184, 191]

3,5-Dibenzyloxy-4-methoxybenzaldehyd (117)



Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Boger et al.^[475] In einem 50 mL Rundkolben wurde **120** (596 mg, 1.70 mmol, 85%) in trockenem DCM (6.8 mL) gelöst, unter Rühren mit aktiviertem MnO_2 (2.83 g, 32.6 mmol, 19.2 Äquiv.) versetzt und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Umkristallisation aus Ethanol wurde die Zielverbindung (504 mg, 1.45 mmol, 85%, Lit.^[475]: 90%) als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 85.8–86.7 °C (EtOH), Lit.^[475]: 85.5–87.5 °C.

R_f : 0.38 (SiO_2 , $^c\text{Hex/EtOAc}$ 3:1).

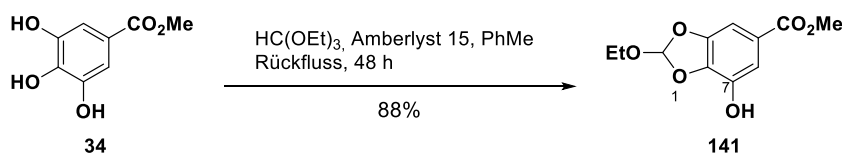
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3033, 2940, 1692, 1586, 1439, 1383, 1327, 1113, 736, 697.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.79 (s, 1H, CHO), 7.49–7.43 (m, 4H, H-2', H-6'), 7.43–7.37 (m, 4H, H-3', H-5'), 7.37–7.30 (m, 2H, H-4'), 7.18 (s, 2H, H-2, H-6), 5.19 (s, 4H, OCH_2), 3.98 (s, 3H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 190.9 (CHO), 152.91 (2C, C-3, C-5), 145.02 (C-4), 136.42 (2C, C-1'), 131.54 (C-1), 128.66 (4C, C-3', C-5'), 128.14 (2C, C-4'), 127.35 (4C, C-2', C-6'), 109.05 (2C, C-2, C-6), 71.21 (2C, CH_2Ph), 61.10 (OCH_3).

ESI-MS (pos.): m/z = 349.2 (100%, $[\text{M+H}]^+$), 371.1 (100%, $[\text{M+Na}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[475]

2-Ethoxy-7-hydroxy-2H-1,3-benzodioxol-5-carbonsäuremethylester (141)

Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Lipp et al.^[184] In einem 1 L Rundhalskolben wurde eine Mischung aus Gallussäuremethylester (15.0 g, 81.5 mmol, 1.00 Äquiv.), Orthoameisensäuretriethylester (40.7 mL, 36.2 g, 244 mmol, 3.00 Äquiv.) und *Amberlyst*® 15 (1.00 g) in Toluol (600 mL) für 48 h am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur wurde über *Celite*® filtriert, der Rückstand mit Toluol gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (SiO₂, ^cHex/EtOAc 3:1) wurde die Zielverbindung (17.2 g, 71.6 mmol, 88%, Lit.^[184]: 95%) als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 97.0–98.4 °C (^cHex/EtOAc), Lit.^[184]: 94.0–95.5 °C.

R_f: 0.22 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 3:1).

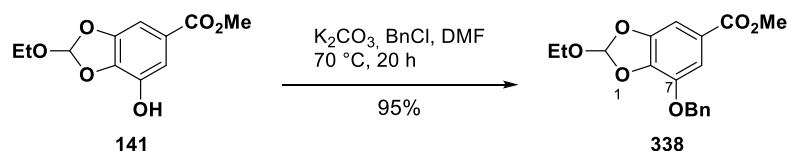
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3360, 1695, 1642, 1440, 1377, 1335, 1170, 1074, 1034, 768.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.42 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-6), 7.18 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-4), 6.95 (s, 1H, H-2), 5.92 (s, 1H, OH), 3.89 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.75 (qd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 2H, OCH₂), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz CDCl₃): δ [ppm] = 166.9 (C=O₂), 147.2 (C-3a), 138.6 (C-7), 137.0 (C-7a), 124.1 (C-5), 120.1 (C-2), 113.9 (C-6), 102.8 (C-4), 59.8 (OCH₂CH₃), 52.4 (CO₂CH₃), 14.8 (OCH₂CH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 241.1 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[184]

2-Ethoxy-7-hydroxy-2H-1,3-benzodioxol-5-carbonsäuremethylester (338)

Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Lipp et al.^[184] In einem 1 L Rundhalskolben wurde **141** (17.2 g, 71.5 mmol, 1.00 Äquiv.), Benzylchlorid (16.5 mL, 143 mmol, 2.00 Äquiv.) und K₂CO₃ (19.8 g, 143 mmol, 2.00 Äquiv.) in DMF (500 mL) gelöst und für 20 h auf 70 °C erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur wurde eine NaCl-Lösung (ges., 400 mL) zugegeben und mit Et₂O (3 x 400 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaCl-Lösung (ges., 400 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (SiO_2 , $^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 15:1) wurde die Zielverbindung (20.3 g, 67.6 mmol, 95%, Lit.^[184]: 95%) als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 98.2–98.8 °C ($^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$).

R_f : 0.47 (SiO_2 , $^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1715, 1635, 1509, 1436, 1319, 1243, 1079, 1035, 764, 698.

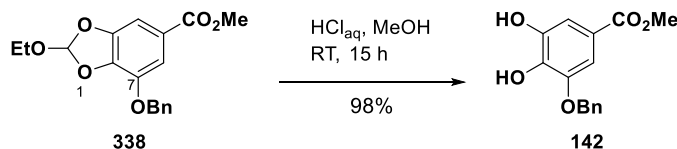
^1H -NMR, COSY (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 7.48–7.34 (m, 6H, H-6, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 7.24 (s, 1H, H-2), 7.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-4), 5.25 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.81 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.75–3.63 (m, 2H, OCH_2CH_3), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 165.4 ($\text{C}=\text{O}_2$), 146.6 (C-3a), 141.4 (C-7), 137.7 (C-7a), 136.3 (C-1'), 128.4 (2C, C-3', C-5'), 128.1 (C-4'), 127.8 (2C, C-2', C-6'), 123.6 (C-5), 119.9 (C-2), 111.0 (C-6), 102.8 (C-4), 70.5 (2C, 2 x OCH_2Ph), 59.9 (OCH_2CH_3), 52.1 (CO_2CH_3), 14.7 (OCH_2CH_3).

ESI-MS (pos.): m/z = 331.1 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[184]

3-Benzoyloxy-4,5-dihydroxybenzoesäuremethylester (142)



Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Lipp et al.^[184] In einem 500 mL Rundkolben wurde **338** (22.3 g, 67.6 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (250 mL) gelöst, portionsweise mit HCl_{aq} (2 N, 46.2 mL) versetzt und die Reaktionsmischung für 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde H_2O (100 mL) zugegeben und mit DCM (4 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung (18.1 g, 65.9 mmol, 98%, Lit.^[184]: 97%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 148.5–149.5 °C (DCM), Lit.^[184]: 147.5–148.5 °C (MeOH).

R_f : 0.15 (SiO_2 , $^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3454, 3342, 1685, 1434, 1393, 1358, 1239, 1055, 995, 743.

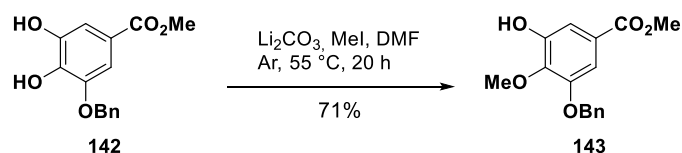
^1H -NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.44–7.37 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 7.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-6), 7.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-2), 5.86 (s, 1H, OH), 5.39 (s, 1H, OH), 5.14 (s, 2H, OCH_2), 3.88 (s, 3H, CO_2CH_3).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.9 ($\text{C}=\text{O}_2$), 145.8 (C-3), 143.7 (C-5), 137.2 (C-4), 135.9 (C-1'), 128.9 (2C, C-3', C-5'), 128.8 (C-4'), 128.3 (2C, C-2', C-6'), 122.0 (C-1), 111.3 (C-6), 106.2 (C-2), 71.7 (OCH_2), 52.3 (CH_3).

ESI-MS (pos.): $m/z = 275.0$ (100%, $[M+H]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[184]

3-Benzoyloxy-4-methoxy-5-hydroxybenzoesäuremethylester (**143**)



Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Lipp et al.^[184] Vor Verwendung wurde DMF unter einem mäßigen Argonstrom im Ultraschallbad entgast (30 min). In einem 1 L Rundkolben wurden **142** (18.1 g, 65.9 mmol, 1.00 Äquiv.) und Li_2CO_3 (7.31 g, 193 mmol, 1.50 Äquiv.) in entgastem DMF (374 mL) gelöst. Unter Argonatmosphäre wurde Methyljodid (8.20 mL, 124 mmol, 2.00 Äquiv.) zugegeben und das Gemisch für 20 h bei 55 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde NaCl-Lösung (ges., 200 mL) sowie Et_2O (300 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Et_2O (2 x 500 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (SiO_2 , $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 12:1 auf 8:1) wurde die Zielverbindung (13.6 g, 47.3 mmol, 71%, Lit.^[184]: 66%) als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 111.3–111.9 °C ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$), Lit.^[184]: 110.5–112.0 °C.

R_f : 0.27 (SiO_2 , $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3400, 1715, 1592, 1505, 1432 1351, 1225, 1094, 1004, 768, 698.

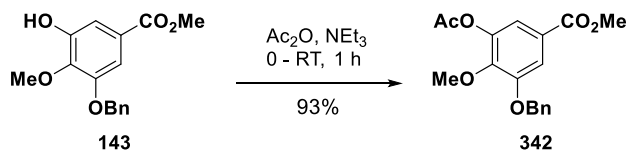
$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.49–7.43 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.43–7.34 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.32 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-6), 7.30 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-2), 5.86 (s, 1H, OH), 5.14 (s, 2H, OCH_2), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, CO_2CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.6 (C=O_2), 150.9 (C-3), 149.0 (C-5), 139.8 (C-4), 136.3 (C-1'), 128.7 (2C, C-3', C-5'), 128.2 (C-4'), 127.6 (2C, C-2', C-6'), 125.5 (C-1), 110.0 (C-6), 107.1 (C-2), 71.0 (OCH_2), 61.1 (OCH_3), 52.2 (CO_2CH_3).

ESI-MS (pos.): $m/z = 289.1$ (100%, $[M+H]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[184]

5-Acetoxy 3-benzyloxy-4-methoxybenzoesäuremethylester (342)



Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Zhu et al.^[476] In einem 10 mL Rundkolben wurde **143** (577 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in Ac₂O (252 µL, 2.66 mmol, 1.33 Äquiv.) vorgelegt, Et₃N (555 µL, 4.00 mmol, 2.00 Äquiv.) bei 0 °C langsam zugegeben und das Gemisch für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde langsam EtOH (3 mL) zugegeben und mit H₂O (25 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 25 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (ges., 50 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Zielverbindung (617 mg, 1.87 mmol, 93%) als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 102.1–103.3 °C (EtOAc).

R_f : 0.33 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 3:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1770, 1720, 1503, 1434, 1336, 1200, 1075, 1000, 766, 698.

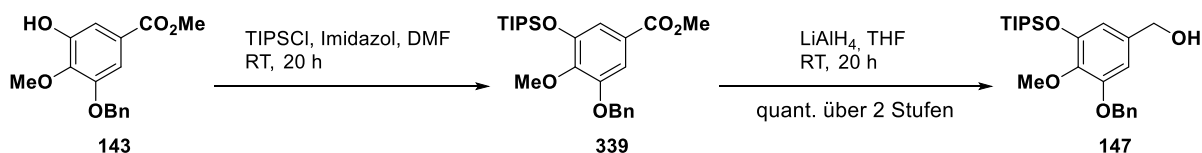
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2), 7.51–7.41 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.46–7.28 (m, 4H, H-6, H-3', H-4', H-5'), 5.16 (s, 2H, OCH₂), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.34 (s, 3H, CH₃CO₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 169.0 (CH₃C=O), 165.9 (C=OCH₃), 152.3 (C-3), 145.7 (C-4), 143.7 (C-5), 136.2 (C-1'), 128.7 (2C, C-3', C-5'), 128.2 (C-4'), 127.5 (2C, C-2', C-6'), 125.0 (C-1), 117.3 (C-6), 112.9 (C-2), 71.2 (OCH₂), 60.9 (C⁴-OCH₃), 52.3 (CO₂CH₃), 20.6 (CH₃CO₂).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 348.1 (100%, [M+NH₄]⁺), 331.1 (60 %, [M+H]⁺), 353.1 (36%, [M+Na]⁺).

ESI-HRMS: berechnet für [C₁₈H₁₈O₆+Na]⁺: *m/z* = 353.0996, gefunden: *m/z* = 353.0998.

3-Benzyl-4-methoxy-5-(triisopropylsilyl)oxybenzylalkohol (147)



Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Lipp et al.^[184]

Teil 1: Zu einer Lösung aus **143** (12.1 g, 41.8 mmol, 1.00 Äquiv.) und Imidazol (6.83 g, 100 mmol, 2.40 Äquiv.) in DMF (100 mL) wurde Triisopropylsilylchlorid (12.1 mL, 56.4 mmol, 1.35 Äquiv.) zugefügt und für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit 2 N HCl_{aq} auf pH 2–3 eingestellt

und mit DCM (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Teil 2: Das Rohprodukt wurde in trockenem THF (200 mL) gelöst, in eine Suspension aus LiAlH₄ (3.97 g, 38.0 mmol, 2.50 Äquiv.) in THF (200 mL) getropft und für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die portionsweise Zugabe von EtOAc und H₂O bei 0 °C beendet. Der Rückstand wurde filtriert, mit THF gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 7:1) wurde die Zielverbindung (10.0 g, 24.0 mmol, 57% über zwei Stufen) als farbloser Feststoff erhalten. Zusätzlich isolierter 3-Benzyl-4-methoxy-5-((triisopropylsilyl)oxy)benzoesäuremethylester (**339**, 7.89 g, 17.7 mmol, 42%) wurde erneut, gelöst in THF (100 mL), zu einer Suspension aus LiAlH₄ in THF (100 mL) getropft und für 20 h gerührt. Nach gleicher Aufarbeitung wurde weiteres Produkt (7.39 g, 17.7 mmol, quant., Gesamtausbeute: 17.4 g, 41.7 mmol, quant. über 2 Stufen, Lit.^[184]: 82%) erhalten.

Smp.: 81.7–81.8 °C (^cHex/EtOAc), Lit.^[184]: 82.0–83.0 (^cHex/EtOAc).

R_f: 0.23 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 6:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3377, 2866, 1583, 1500, 1433, 1229, 1105, 882, 793, 683.

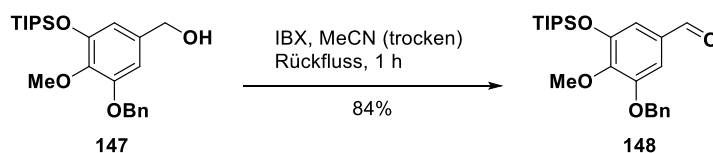
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.51–7.43 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.44–7.35 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.38–7.29 (m, 1H, H-4'), 6.64 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2), 6.57 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-6), 5.14 (s, 2H, OCH₂), 4.56 (s, 2H, CH₂OH), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 1.39–1.26 (m, 3H, 3 x CH), 1.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 18H, 6 x CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 153.1 (C-3), 150.0 (C-5), 140.2 (C-4), 137.2 (C-1'), 136.2 (C-1), 128.5 (C-3'), 127.8 (C-4'), 127.3 (C-2'), 112.4 (C-6), 105.8 (C-2), 70.9 (OCH₂), 65.3 (CH₂OH), 60.6 (OCH₃), 18.0 (3C, 3 x CH), 12.8 (6C, 6 x CH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 399.2 (100%, [M-OH]⁺), 417.2 (67 %, [M+H]⁺), 439.2 (29%, [M+Na]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[184]

3-Benzyl-4-methoxy-5-(triisopropylsilyl)oxybenzaldehyd (**148**)



In einem 500 mL Rundkolben wurde **147** (11.8 g, 28.2 mmol, 1. Äquiv.) in trockenem MeCN (140 mL) vorgelegt, Iodoxybenzoesäure (IBX, 23.7 g, 84.6 mmol, 3.00 Äquiv.) zugegeben und die Suspension für 1 h refluxiert. Der Feststoff wurde abgetrennt und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde in EtOAc (100 mL) aufgenommen und mit H₂O (25 mL) sowie NaCl-Lösung (ges., 25 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 20:1) wurde die Zielverbindung (9.81 g, 23.7 mmol, 84%) als farbloses Öl erhalten.

R_f: 0.63 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 6:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2944, 2867, 1695, 1579, 1493, 1438, 1340, 1108, 882, 795, 686.

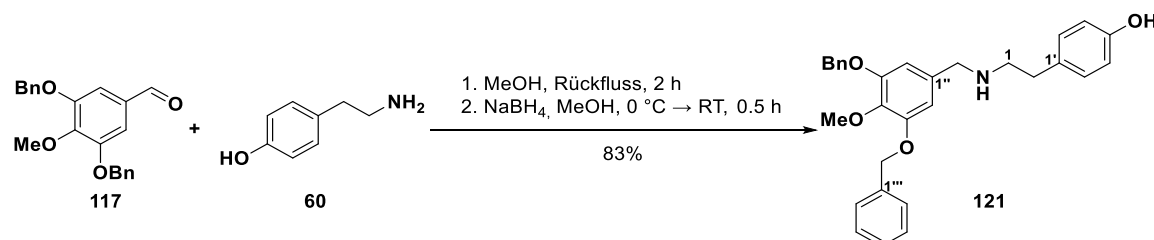
¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.78 (s, 1H, CHO), 7.47–7.44 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.41–7.37 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.35–7.31 (m, 1H, H-4'), 7.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-2, H-6), 7.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-6), 5.16 (s, 2H, OCH₂), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 1.35–1.28 (m, 3H, 3 x CH), 1.12 (d, J = 7.5 Hz, 18H, 6 x CH₃)

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 191.1 (CHO), 153.4 (C-3), 150.4 (C-5), 146.5 (C-4), 136.4 (C-1'), 131.5 (C-1), 128.6 (2C, C-3', C-5'), 128.1 (C-4'), 127.4 (2C, C-2', C-6'), 116.3 (C-6), 107.2 (C-2), 70.9 (OCH₂), 60.7 (OCH₃), 17.9 (3C, 3 x CH), 12.8 (6C, 6 x CH₃)

ESI-MS (pos.): m/z = 415.2 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₄H₃₄O₄Si+H]⁺: m/z = 415.2299, gefunden: m/z = 415.2304.

N-(3,5-Dibenzyloxy-4-methoxy)benzyl-2-(4-hydroxyphenyl)ethylamin (121)



Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Node et al.^[191] In einem 50 mL Rundkolben wurde **117** (393 mg, 1.13 mmol, 1.00 Äquiv.) und Tyramin (161 mg, 1.17 mmol, 1.04 Äquiv.) in MeOH (7.80 mL) gelöst und für 70 min unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C abgekühlt, mit NaBH₄ (46.9 mg, 1.24 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt und die Suspension für 30 min bei 0 °C gerührt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch für weitere 40 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit H₂O und EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung gewaschen (ges., 50 mL), über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Umkristallisation aus MeOH wurde die Zielverbindung (441 mg, 0.94 mmol, 83%, Lit.^[191]: 81%) als hellgelber Feststoff erhalten.

Smp.: 133.3–133.5 (MeOH), Lit.^[191]: 133–135 °C.

R_f : 0.15 (SiO₂, CHCl₃/MeOH/NEt₃ 20:1:0.1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2929, 1591, 1514, 1435, 1327, 1238, 1106, 1006, 736, 698.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.44–7.38 (m, 4H, H-2''', H-6'''), 7.38–7.32 (m, 4H, H-3''', H-5'''), 7.32–7.26 (m, 2H, H-4'''), 7.02–6.91 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.72–6.61 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.55 (s, 2H, H-2'', H-6''), 5.02 (s, 4H, OCH₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.65 (s, 2H, NCH₂Ar), 2.85–2.75 (m, 2H, H-1), 2.75–2.64 (m, 2H, H-2).

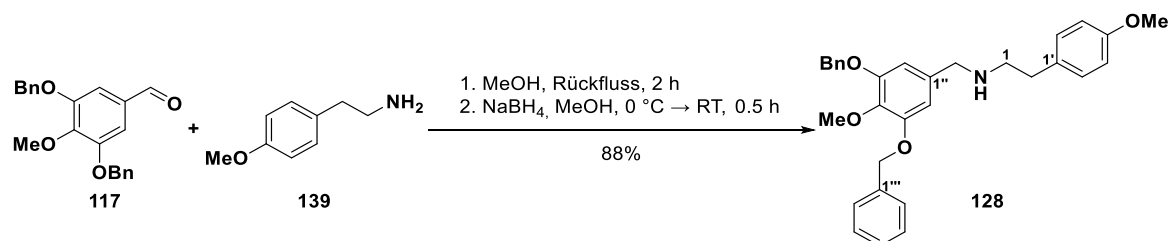
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 155.1 (C-4'), 152.50 (2C, C-3'', C-5''), 138.39 (C-4''), 137.15 (C-1'''), 134.68 (C-1''), 130.46 (C-1'), 129.78 (2C, C-2', C-6'), 128.48 (4C, C-3''', C-5'''), 127.80 (2C,

C-4'''), 127.30 (4C, C-2''', C-6'''), 115.67 (2C, C-3', C-5'), 107.86 (2C, C-2'', C-6''), 70.93 (2C, CH₂O), 60.92 (OCH₃), 53.77 (NCH₂Ar), 50.06 (C-1), 34.73 (C-2).

ESI-MS (pos.): m/z = 470.3 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[191]

N-(3,5-Dibenzzyloxy-4-methoxy)benzyl-2-(4-methoxyphenyl)ethylamin (128)



Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Node et al.^[191] In einem 50 mL Rundkolben wurde **117** (2.60 g, 7.46 mmol, 1.00 Äquiv.) und 2-(4-Methoxyphenyl)ethylamin (1.15 mL, 7.84 mmol, 1.05 Äquiv.) in MeOH (52 mL) gelöst und für 70 min unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C abgekühlt, mit NaBH₄ (311 mg, 8.21 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt und die Suspension für 30 min bei 0 °C gerührt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch für weitere 40 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit H₂O und EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (SiO₂, ^cHex + 10 Vol% NEt₃/EtOAc Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 25% EtOAc) wurde die Zielverbindung (3.17 g, 6.55 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten.

R_f: 0.66 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

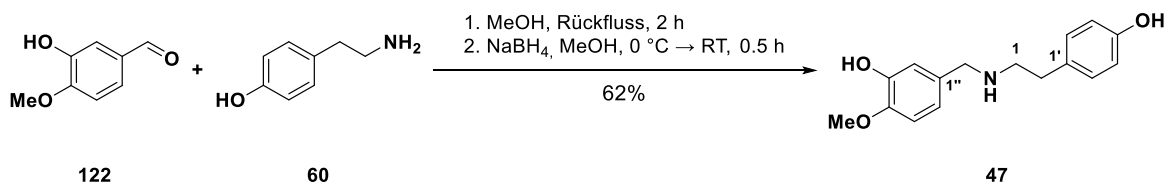
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3031, 2932, 2831, 1589, 1511, 1433, 1245, 1111, 737, 698.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.49–7.41 (m, 4H, H-2''', H-6'''), 7.37 (m, 4H, H-3''', H-5'''), 7.34–7.27 (m, 2H, H-4'''), 7.13–7.06 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.91–6.71 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.56 (s, 2H, H-2'', H-6''), 5.10 (s, 4H, OCH₂), 3.88 (s, 3H, C^{4''}-OCH₃), 3.77 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃), 3.66 (s, 2H, NCH₂Ar), 2.83–2.76 (m, 2H, H-1), 2.76–2.68 (m, 2H, H-2).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 158.2 (C-4'), 152.6 (C-3''), 138.4 (C-4''), 137.4 (C-1'''), 136.0 (C-1''), 132.1 (C-1'), 129.8 (C-2'), 128.6 (C-3'''), 127.9 (C-4'''), 127.4 (C-2'''), 114.0 (C-3'), 107.6 (C-2''), 71.2 (OCH₂), 61.1 (C^{4''}-OCH₃), 55.4 (C^{4'}-OCH₃), 54.0 (NCH₂Ar), 50.6 (C-1), 35.5 (C-2).

ESI-MS (pos.): m/z = 484.3 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₃₁H₃₃NO₄+H]⁺: m/z = 484.2482, gefunden: m/z = 484.2487.

N-(3-Hydroxy-4-methoxy)benzyl-2-(4-hydroxyphenyl)ethylamin (47)

Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Node et al.^[191] In einem 50 mL Rundkolben wurde Isovanillin (609 g, 4.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Tyramin (576 mg, 4.20 mmol, 1.05 Äquiv.) in MeOH (28 mL) gelöst und für 70 min unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C abgekühlt, mit NaBH₄ (167 mg, 4.40 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt und die Suspension für 30 min bei 0 °C gerührt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch für weitere 40 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit H₂O und EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Umkristallisation aus MeCN/MeOH wurde die Zielverbindung (682 mg, 2.50 mmol, 62%) als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 178.9–179.9 °C (MeCN/MeOH), Lit.^[477]: 180–181 °C.

R_f : 0.09 (SiO₂, CHCl₃/MeOH/NEt₃ 20:1:0.1).

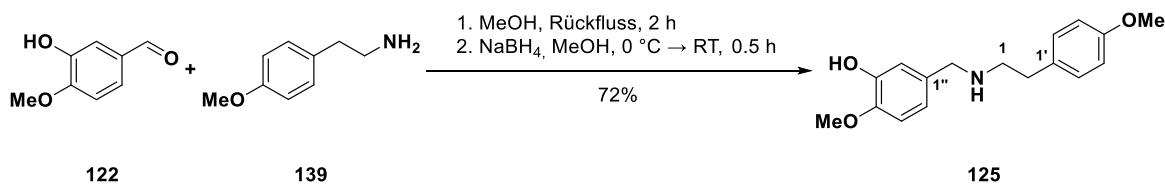
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2932, 2837, 1611, 1513, 1440, 1249, 1229, 1134, 1026, 830.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 7.03–6.96 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5''), 6.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-2''), 6.73–6.67 (m, 3H, H-3', H-5', H-6'), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.62 (s, 2H, NCH₂Ar), 2.78–2.67 (m, 4H, H-1, H-2).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 157.0 (C-4'), 148.4 (C-4''), 147.7 (C-3''), 133.2 (C-1''), 131.6 (C-1'), 130.6 (2C, C-2', C-6'), 120.6 (C-6''), 116.7 (C-2''), 116.3 (2C, C-3', C-5'), 112.6 (C-5''), 56.4 (OCH₃), 53.9 (NCH₂Ar), 51.5 (C-1), 35.6 (C-2).

ESI-MS (pos.): m/z = 274.2 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[477]

N-(3-Hydroxy-4-methoxy)benzyl-2-(4-methoxyphenyl)ethylamin (125)

Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Node et al.^[191] In einem 50 mL Rundkolben wurde Isovanillin (609 g, 4.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und 2-(4-Methoxyphenyl)ethylamin (616 μ L, 4.20 mmol, 1.05 Äquiv.) in MeOH (28 mL) gelöst und für 70 min unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde

auf 0 °C abgekühlt, mit NaBH₄ (167 mg, 4.40 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt und die Suspension für 30 min bei 0 °C gerührt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch für weitere 40 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit H₂O und EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, ^cHex/EtOAc Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 90% EtOAc) wurde die Zielverbindung (826 mg, 2.87 mmol, 72%) als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 92.0–93.1 (°Hex/EtOAc), Lit.^[478]: 83–84 °C.

R_f : 0.16 (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 10:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2997, 2835, 1510, 1440, 1277, 1245, 1177, 1133, 1031, 809.

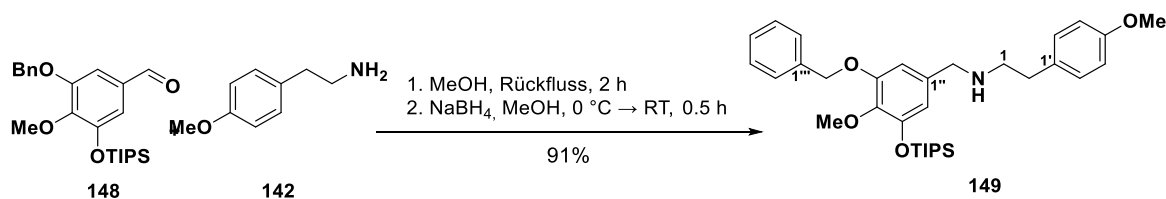
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.13–7.07 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.88–6.69 (m, 5H, H-3', H-5', H-2'', H-5'', H-6''), 3.86 (s, 3H, C^{4''}-OCH₃), 3.78 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃), 3.70 (s, 2H, NCH₂Ar), 2.89–2.80 (m, 2H, H-1), 2.80–2.71 (m, 2H, H-2).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 158.1 (C-4'), 145.8 & 145.7 (2x1C, C-3'', C-4''), 133.6 (C-1''), 132.1 (C-1'), 129.8 (2C, C-2', C-6'), 119.7 (C-6''), 114.7 (C-2''), 114.0 (2C, C-3', C-5'), 110.7 (C-5''), 56.1 (C^{4''}-OCH₃), 55.4 (C^{4'}-OCH₃), 53.5 (NCH₂Ar), 50.7 (H-1), 35.4 (H-2).

ESI-MS (pos.): m/z = 288.2 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[478]

***N*-(3-Benzyloxy-4-methoxy-5-(triisopropylsilyl)oxy)benzyl-2-(4-methoxyphenyl)ethylamin (149)**



Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Node et al.^[191] In einem 50 mL Rundkolben wurde **148** (9.81 g, 23.7 mmol, 1.00 Äquiv.) und (3.70 mL, 3.77 g, 24.9 mmol, 1.05 Äquiv.) in MeOH (160 mL) gelöst und für 70 min unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C abgekühlt, mit NaBH₄ (0.99 g, 26.1 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt und die Suspension für 30 min bei 0 °C gerührt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch für weitere 40 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit H₂O und EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc/NEt₃ 6:1:0.1) wurde die Zielverbindung (11.8 g, 21.5 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.31 (SiO₂, ⁶Hex/EtOAc/NEt₃ 3:1:0.1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2943, 2866, 1582, 1512, 1433, 1246, 1111, 1013, 796, 684.

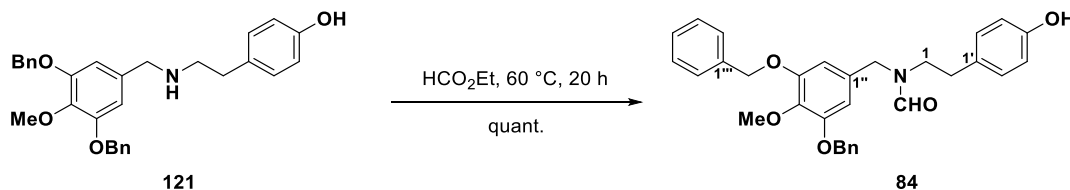
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.48–7.40 (m, 2H, H-2''', H-6'''), 7.41–7.30 (m, 2H, H-3''', H-5'''), 7.35–7.25 (m, 1H, H-4'''), 7.15–7.04 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.88–6.77 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H-2''), 6.46 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H-6''), 5.07 (s, 2H, OCH₂), 3.81 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃), 3.77 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃), 3.65 (s, 2H, NCH₂Ar), 2.84–2.76 (m, 2H, H-1), 2.76–2.70 (m, 2H, H-2), 1.27 (m, 3H, CH(CH₃)₂), 1.10 (d, J = 7.1 Hz, 18H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 158.0 (C-4'), 152.9 (C-3''), 149.8 (C-5''), 139.6 (C-4''), 137.3 (C-1'''), 135.5 (C-1''), 132.0 (C-1'), 129.6 (2C, C-2', C-6'), 128.4 (2C, C-3''', C-5'''), 127.7 (C-4'''), 127.3 (2C, C-2''', C-6'''), 113.8 (2C, C-3', C-5'), 113.4 (C-6''), 106.9 (C-2''), 70.8 (OCH₂), 60.6 (C^{4'}-OCH₃), 55.2 (C^{4'}-OCH₃), 53.6 (NCH₂Ar), 50.3 (C-1), 35.4 (C-2), 17.9 (3C, CH), 12.8 (6C, CH₃).

ESI-MS (pos.): m/z = 550.3 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₃₃H₄₇NO₄Si+H]⁺: m/z = 550.3347, gefunden: m/z = 550.3349

***N*-(3,5-Dibenzzyloxy-4-methoxy)benzyl-*N*-2-(4-hydroxyphenyl)ethylformamid (84)**



Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Node et al.^[191] In einem 50 mL Rundkolben wurde **121** (359 mg, 0.76 mmol, 1.00 Äquiv.) in Ameisensäureethylester (14.5 mL) gelöst und für 20 h bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (SiO₂, CHCl₃/MeOH 20:1) wurde die Zielverbindung (381 mg, 0.76 mmol, 100%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f : 0.45 (SiO₂, CHCl₃/MeOH/NEt₃ 20:1:0.1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2929, 1651, 1592, 1515, 1433, 1233, 1103, 908, 730, 696.

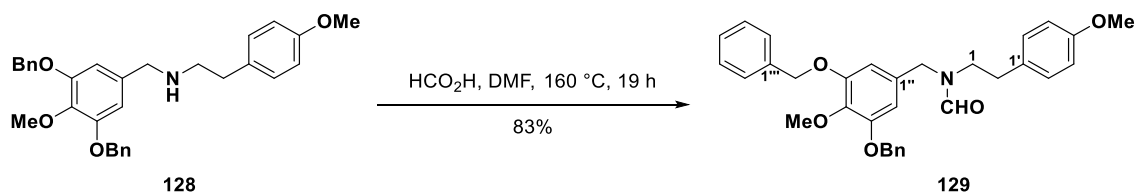
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃, 2 Rotamere): δ [ppm] = 8.13 & 7.74 (s, 1H, CHO), 7.46–7.39 (m, 4H, H-2''', H-6'''), 7.39–7.33 (m, 4H, H-3''', H-5'''), 7.32–7.27 (m, 2H, H-4'''), 6.95–6.89 & 6.85–6.79 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.78–6.69 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.53 & 6.15 (s, 1H, OH), 6.48 & 6.34 (s, 2H, H-2'', H-6''), 5.10 (s, 4H, OCH₂), 4.37 & 4.06 (s, 2H, NCH₂Ar), 3.91 & 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.30 & 3.15 (t, 2H, J = 7.3 Hz & 6.6 Hz, H-1), 2.61 & 2.54 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H-2).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃, 2 Rotamere): δ [ppm] = 163.5 & 163.2 (CHO), 155.6 & 155.2 (C-4'), 152.9 & 152.7 (2C, C-3'', C-5''), 139.3 & 139.0 (C-4''), 137.1 & 136.9 (C-1'''), 131.6 & 131.1 (C-1''), 129.9 & 129.9 (2C, C-2', C-6'), 129.8 & 128.8 (C-1'), 128.7 & 128.6 (4C, C-3''', C-5'''), 128.1 & 128.0 (2C, C-4'''), 127.5 & 127.4 (4C, C-2''', C-6'''), 115.8 & 115.5 (2C, C-3', C-5'), 108.2 & 107.2 (2C, C-2'', C-6''), 71.2 & 71.2 (2C, OCH₂), 61.1 (OCH₃), 51.9 & 45.8 (NCH₂Ar), 48.7 & 43.7 (C-1), 33.7 & 32.4 (C-2).

ESI-MS (pos.): $m/z = 498.3$ (100%, $[M+H]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[191]

***N*-(3,5-Dibenzoyloxy-4-methoxy)benzyl-*N*-2-(4-methoxyphenyl)ethylformamid (129)**



Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Lukács et al.^[478] In einem 50 mL Rundkolben wurde **128** (378 mg, 0.78 mmol, 1.00 Äquiv.) und Ameisensäure (1.20 mL, 32.0 mmol, 41.0 Äquiv.) in DMF (2.00 mL, 26.1 mmol, 33.3 Äquiv) gelöst und für 19 h unter Rückfluss erhitzt. Das überschüssige Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit H₂O (50 mL) und Essigsäureethylester (50 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, ^cHex/EtOAc Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 50%) wurde die Zielverbindung (333 mg, 0.65 mmol, 83%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.30 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

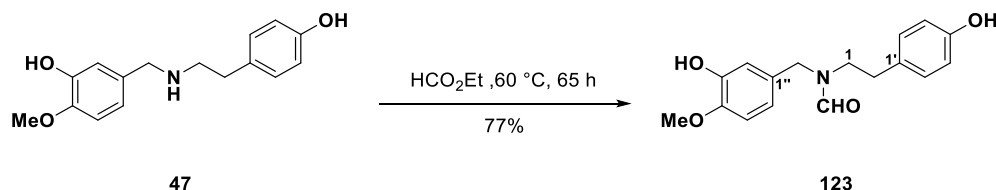
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3673, 2972, 1672, 1592, 1512, 1248, 1107, 1077, 739, 698.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃, 2 Rotamere): δ [ppm] = 8.17 & 7.87 (s, 1H, CHO), 7.47–7.40 (m, 4H, H-2''', H-6'''), 7.40–7.33 (m, 4H, H-3''', H-5'''), 7.33–7.27 (m, 2H, H-4'''), 7.05–6.98 & 6.96–6.87 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.84–6.75 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.47 & 6.33 (s, 2H, H-2'', H-6''), 5.11 & 5.10 (s, 4H, OCH₂), 4.36 & 4.05 (s, 2H, NCH₂Ar), 3.90 (s, 3H, C^{4''}-OCH₃), 3.78 & 3.77 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃), 3.29 (dd, $J = 8.1, 6.7$ Hz) & 3.16 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-1), 2.65 (dd, $J = 8.1, 6.7$ Hz) & 2.57 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-2)

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃, 2 Rotamere): δ [ppm] = 163.0 & 162.8 (CHO), 158.6 & 158.4 (C-4'), 152.9 & 152.7 (2C, C-3'', C-5''), 139.3 & 139.1 (C-4''), 137.2 & 137.0 (C-1'''), 132.0 & 131.5 (C-1''), 130.9 (C-1'), 129.8 & 129.8 (2C, C-2', C-6'), 128.7 & 128.7 (4C, C-3''', C-5'''), 128.1 & 128.0 (C-4'''), 127.4 & 127.4 (4C, C-2''', C-6'''), 114.3 & 114.0 (2C, C-3', C-5'), 108.2 & 107.2 (2C, C-2'', C-6''), 71.3 & 71.2 (OCH₂), 61.1 (C^{4''}-OCH₃), 55.4 (C^{4'}-OCH₃), 52.0 & 45.7 (NCH₂Ar), 48.5 & 43.9 (C-1), 34.2 & 32.6 (C-2).

ESI-MS (pos.): $m/z = 512.3$ (100%, $[M+H]^+$).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₃₂H₃₃NO₅+Na]⁺: $m/z = 534.2251$, gefunden: $m/z = 534.2252$.

***N*-(3-Hydroxy-4-methoxy)benzyl-*N*-2-(4-hydroxyphenyl)ethylformamid (123)**

Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Node et al.^[191] In einem 50 mL Rundkolben wurde **47** (394 mg, 1.44 mmol, 1.00Äquiv.) in Ameisensäureethylester (28 mL) gelöst und für 65 h bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, CHex/EtOAc Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 75% EtOAc) wurde die Zielverbindung (334 mg, 1.11 mmol, 77%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f : 0.24 (SiO₂, CHCl₃/MeOH/NEt₃ 20:1:0.1).

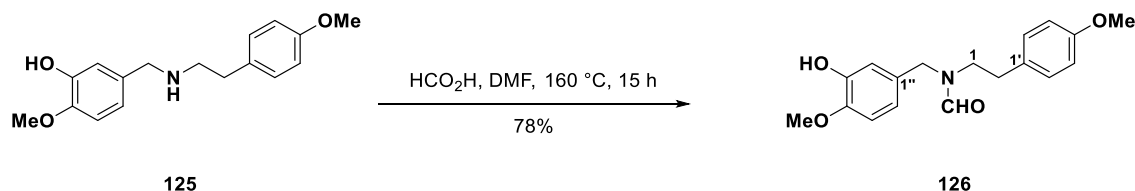
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3304, 2936, 1650, 1514, 1441, 1275, 1241, 1131, 1027, 828.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CD₃OD, 2 Rotamere): δ [ppm] = 8.23 & 7.81 (s, 1H, CHO), 7.06–6.82 (m, 3H, *H*-2', *H*-6' *H*-5''), 6.78–6.57 (m, 4H, *H*-3', *H*-5', *H*-2'', *H*-6''), 4.41 & 4.22 (s, 1H, NCH₂Ar), 3.84 & 3.84 (s, 2H, OCH₃), 3.42–3.32 (m, 2H, *H*-1), 2.74–2.59 (m, 2H, *H*-2).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CD₃OD, 2 Rotamere): δ [ppm] = 165.2 & 165.0 (CHO), 157.2 & 157.1 (C-4'), 149.0 & 148.7 (C-4''), 148.1 & 147.9 (C-3''), 131.0 & 130.7 (C-2'), 130.9, 130.6, 130.2, 120.9 & 120.5 (C-6'), 116.4, 116.3, 115.9, 112.8 & 112.7 (C-5'), 56.4 (OCH₃), 52.6 & 45.9 (NCH₂Ar), 42.6 & 45.2 (C-1), 34.6 & 33.5 (C-2)

ESI-MS (pos.): *m/z* = 302.2 (100%, [M+H]⁺), 324.2 (45%, [M+Na]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[477]

***N*-(3-Hydroxy-4-methoxy)benzyl-*N*-2-(4-methoxyphenyl)ethylformamid (126)**

Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Lukács et al.^[478] In einem 50 mL Rundkolben wurde **125** (287 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Ameisensäure (1.55 mL, 41.0 mmol, 41.0 Äquiv.) in DMF (2.58 mL, 26.1 mmol, 33.3 Äquiv) gelöst und für 15 h unter Rückfluss erhitzt. Das überschüssige Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit H₂O (50 mL) und Essigsäureethylester (50 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester (2 x 50 mL)

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO_2 , $^6\text{Hex}/\text{EtOAc}$ Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 55%) wurde die Zielverbindung (247 mg, 0.78 mmol, 78%) als farbloses Öl erhalten.

Smp.: 100.9–101.4 ($^6\text{Hex}/\text{EtOAc}$), Lit.^[478]: 100–101 °C.

R_f : 0.62 (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2997, 2835, 1510, 1440, 1277, 1245, 1177, 1133, 1031, 809.

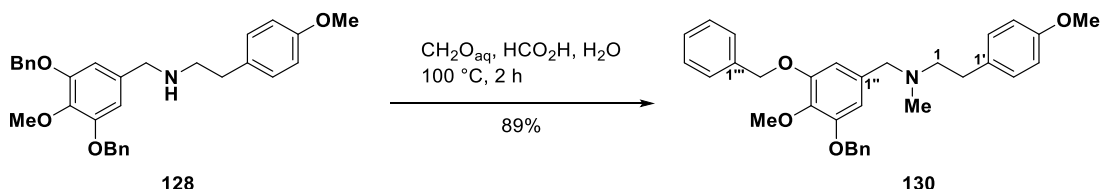
$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.24 & 7.92 (s, 1H, CHO), 7.11–7.03 & 7.03–6.96 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.86–6.78 (m, 4.5H, H-3', H-5', H-2'', H-5'', H-6''), 6.63 (dd, J = 8.2 Hz, 2.2 Hz, 0.5H, H-6''), 5.66 & 5.64 (s, 1H, OH), 4.45 & 4.13 (s, 2H, NCH_2Ar), 3.89 & 3.88 (s, 3H, $\text{C}^{4''}\text{-OCH}_3$), 3.78 (s, 3H, $\text{C}^{4'}\text{-OCH}_3$), 3.44–3.36 & 3.32 (m & t, J = 7.0 Hz, 2H, H-1), 2.77–2.67 (m, 2H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 162.8 & 162.6 (CHO), 158.4 & 158.2 (C-4'), 145.9 & 145.8 (C-4''), 130.8 & 129.6 (C-1'), 129.8 & 129.2 (C-1''), 129.7 (2C, C-2', C-6'), 120.1 & 119.2 (C-6''), 114.5 & 113.8 (C-2''), 114.2 & 113.9 (2C, C-3', C-5'), 110.7 & 110.7 (C-5''), 56.0 ($\text{C}^{4''}\text{-OCH}_3$), 55.2 ($\text{C}^{4'}\text{-OCH}_3$), 51.5 & 44.9 (NCH_2Ar), 48.4 & 43.9 (C-1), 34.1 & 32.5 (C-2).

ESI-MS (pos.): m/z = 316.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[478]

***N*-(3,5-Dibenzyloxy-4-methoxy)benzyl-*N*-2-(4-methoxyphenyl)ethylmethylamin (130)**



In einem 100 mL Rundkolben wurde **128** (873 mg, 1.81 mmol, 1.00 Äquiv.) in H_2O (3.5 mL) gelöst, mit Formalin-Lösung (37% in H_2O , 134 μL , 1.81 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von Ameisensäure (136 μL , 3.61 mmol, 2.00 Äquiv.) wurde das Gemisch für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (ges., 25 mL) neutralisiert und mit Essigsäureethylester extrahiert (3x25 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl -Lösung gewaschen (ges., 25 mL), die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (SiO_2 , $^6\text{Hex}/\text{EtOAc}/\text{NEt}_3$ 3:1:0.1) wurde die Zielverbindung (801 mg, 1.61 mmol, 89%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.25 (SiO_2 , $^6\text{Hex}/\text{EtOAc}/\text{NEt}_3$ 3:1:0.1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1590, 1511, 1434, 1246, 1113, 1031, 1010, 823, 737, 697.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.49–7.39 (m, 4H, H-2''', H-6'''), 7.42–7.27 (m, 6H, H-3''', H-5''', H-4'''), 7.12–7.03 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.86–6.77 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.58 (s, 2H, H-2'', H-6''), 5.09 (s,

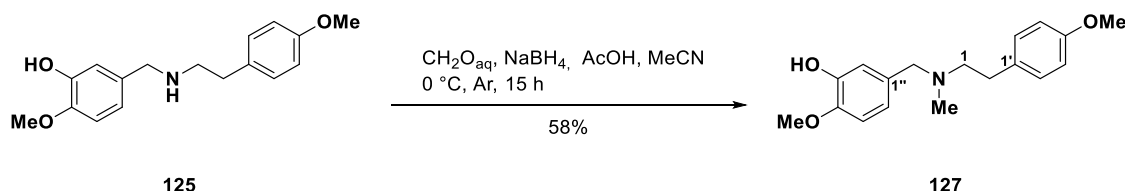
4H, OCH₂), 3.88 (s, 3H, C^{4''}-OCH₃), 3.74 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃), 3.41 (s, 2H, NCH₂Ar), 2.78–2.67 (m, 2H, H-1), 2.62–2.51 (m, 2H, H-2), 2.22 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 158.0 (C-4'), 152.5 (2C, C-3'', C-5''), 138.4 (C-4''), 137.4 (2C, C-1'''), 134.8 (C-1''), 132.6 (C-1'), 129.8 (2C, C-2', C-6'), 128.6 (4C, C-3''', C-5'''), 127.9 (2C, C-4'''), 127.5 (4C, C-2''', C-6'''), 113.8 (2C, C-3', C-5'), 108.4 (2C, C-2'', C-6''), 71.1 (OCH₂), 62.4 (NCH₂Ar), 61.0 (C^{4''}-OCH₃), 59.1 (C-1), 55.3 (C^{4'}-OCH₃), 42.3 (NCH₃), 33.0 (C-2)

ESI-MS (pos.): m/z = 498.2 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₃₂H₃₅NO₄+H]⁺: m/z = 498.2639, gefunden: m/z = 498.2634.

***N*-(3-Hydroxy-4-methoxy)benzyl-*N*-2-(4-methoxyphenyl)ethylmethylamin (127)**



In einem 50 mL Rundkolben wurde **125** (287 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv.) unter Argonatmosphäre in MeCN (14 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit Essigsäure ((4.00 mL) versetzt. Nach 5 min wurde NaBH₄ (280 mg, 7.40 mmol, 4.00 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionslösung mit Formalin-Lösung (37% in H₂O, 5.96 mL, 80.0 mmol, 80.0 Äquiv.) versetzt. Nach vollständigem Umsatz wurde Wasser (20 mL) zugegeben, mit NaHCO₃-Lösung (ges.) auf pH 7–8 eingestellt und mit CHCl₃ (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (IsoleraTM Flash Purification System, SiO₂, ^cHex/EtOAc Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 90% EtOAc) wurde die Zielverbindung (175 mg, 0.58 mmol, 58%) als farbloses Öl erhalten.

Smb.: 83.8–85.4 (^cHex/EtOAc), Lit.^[478]: 83–85 °C.

R_f : 0.22 (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 10:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2989, 2836, 1612, 1588, 1511, 1276, 1245, 1155, 1129, 1033.

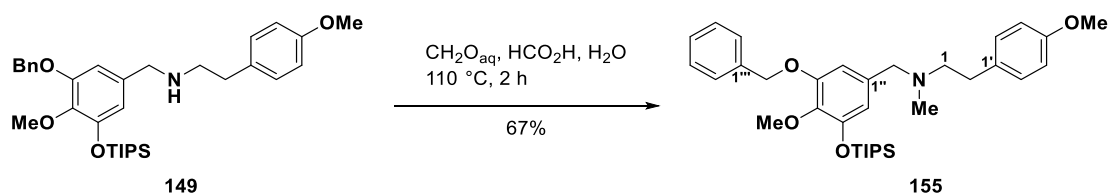
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.13–7.07 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.88 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H-2''), 6.85–6.79 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.79–6.73 (m, 2H, H-5'', H-6''), 3.88 (s, 3H, C^{4''}-OCH₃), 3.79 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃), 3.46 (s, 2H, NCH₂Ar), 2.81–2.72 (m, 2H, H-2), 2.64–2.55 (m, 2H, H-1), 2.26 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 157.9 (C-4), 145.6 & 145.4 (2x1C, C-3', C-4'), 132.6 (C-1), 132.2 (C-1'), 129.6 (2C, C-2, C-6), 120.5 (C-6'), 115.4 (C-2'), 113.8 (2C, C-3', C-5'), 110.3 (C-5'), 61.7 (NCH₂Ar), 59.3 (NCH₂CH₂Ar), 56.0 (C^{4'}-OCH₃), 55.3 (C^{4'}-OCH₃), 42.1 (NCH₃), 33.0 (NCH₂CH₂Ar).

ESI-MS (pos.): m/z = 302.2 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[478]

***N*-(3-Benzyloxy-4-methoxy-5-(triisopropyl)silyloxy)benzyl-*N*-2-(4-methoxyphenyl)ethylmethylamin (155)**



In einem 100 mL Rundkolben wurde **149** (149 mg, 0.27 mmol, 1.00 Äquiv.) in H₂O (0.5 mL) gelöst, mit Formalin-Lösung (37% in H₂O, 20.4 µL, 0.27 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von Ameisensäure (20.2 µL, 0.53 mmol, 2.00 Äquiv.) wurde das Gemisch für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (ges, 10 mL) neutralisiert und mit Essigsäureethylester extrahiert (3x10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung gewaschen (ges., 10 mL), die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, ^cHex + 10 Vol% NEt₃/EtOAc Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 6% EtOAc) wurde die Zielverbindung (103 mg, 0.18 mmol, 67%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.42 (SiO₂, ^cHex/EtOAc/NEt₃ 3:1:0.1).

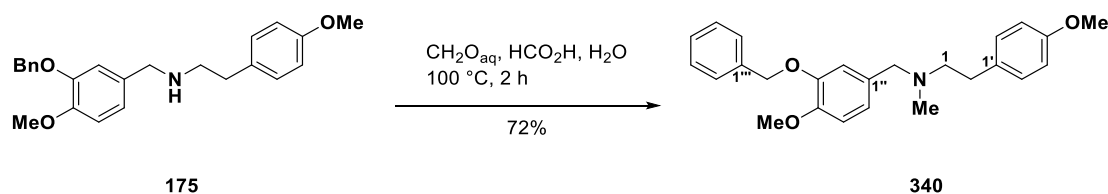
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2943, 2866, 1583, 1512, 1433, 1246, 1110, 883, 798, 685.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.47–7.40 (m, 2H, H-2''', H-6'''), 7.40–7.32 (m, 2H, H-3''', H-5'''), 7.32–7.27 (m, 1H, H-4'''), 7.11–7.05 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.84–6.78 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.56 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2''), 6.48 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-6''), 5.05 (s, 2H, OCH₂), 3.82 (s, 3H, C^{4''}-OCH₃), 3.76 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃), 3.40 (s, 2H, NCH₂Ar), 2.73 (dd, *J* = 9.4, 6.2 Hz, 2H, H-2), 2.57 (dd, *J* = 9.3, 6.2 Hz, 2H, H-1), 2.22 (s, 3H, NCH₃), 1.30–1.22 (m, 3H, CH(CH₃)₂), 1.10 (d, *J* = 7.4 Hz, 18H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 157.8 (C-4'), 152.8 (C-3''), 149.5 (C-5''), 139.6 (C-4'), 137.3 (C-1'''), 134.3 (C-1''), 132.6 (C-1'), 129.6 (2C, C-2', C-6'), 128.4 (2C, C-3''', C-5'''), 127.7 (C-4'''), 127.4 (2C, C-2''', C-6'''), 114.5 (C-6''), 113.7 (2C, C-3', C-5'), 107.6 (C-2''), 70.7 (OCH₂), 62.2 (NCH₂Ar), 60.6 (C^{4''}-OCH₃), 59.1 (C-1), 55.2 (C^{4'}-OCH₃), 42.2 (NCH₃), 33.0 (C-2), 17.9 (6C, CH₃), 12.8 (3C, CH).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 564.1 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₃₄H₄₉NO₄Si+H]⁺: *m/z* = 564.3504, gefunden: *m/z* = 564.3513.

***N*-(3-Benzoyloxy-4-methoxy)benzyl-*N*-2-(4-methoxyphenyl)ethylmethylanilin (340)**

In einem 100 mL Rundkolben wurde **175** (700 mg, 1.85 mmol, 1.00 Äquiv.) in H₂O (3.6 mL) gelöst, mit Formalin-Lösung (37% in H₂O, 139 µL, 1.88 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von Ameisensäure (138 µL, 3.66 mmol, 2.00 Äquiv.) wurde das Gemisch für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (ges, 25 mL) neutralisiert und mit Essigsäureethylester extrahiert (3x25 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung gewaschen (ges., 25 mL), die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, ^cHex + 10 Vol% NEt₃/EtOAc Gradient von 0% bis 100% EtOAc) wurde die Zielverbindung (519 mg, 1.33 mmol, 72%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.25 (SiO₂, ^cHex/EtOAc/NEt₃ 3:1:0.1).

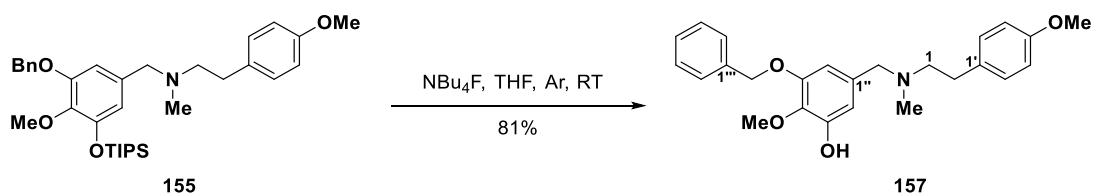
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3032, 2834, 1611, 1511, 1457, 1247, 1028, 825, 809, 697.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.49–7.44 (m, 2H, H-2''', H-6'''), 7.42–7.35 (m, 2H, H-3''', H-5'''), 7.34–7.29 (m, 1H, H-4'''), 7.14–7.07 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H-2''), 6.88–6.81 (m, 4H, H-3', H-5', H-5'', H-6''), 5.13 (s, 2H, OCH₂), 3.90 (s, 3H, C^{4''}-OCH₃), 3.78 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃), 3.47 (s, 2H, NCH₂Ar), 2.76 (dd, J = 9.4, 6.2 Hz, 2H, H-2), 2.63–2.54 (m, 2H, H-1), 2.24 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 157.9 (C-4'), 148.7 (C-4''), 148.0 (C-3''), 137.2 (C-1'''), 132.6 (C-1'), 131.6 (C-1''), 129.7 (2C, C-2', C-6'), 128.5 (2C, C-3''', C-5'''), 127.8 (C-4'''), 127.5 (2C, C-2', C-6'), 121.7 (C-6''), 114.8 (C-2''), 113.7 (2C, C-3', C-5'), 111.4 (C-5''), 70.9 (OCH₂), 61.8 (NCH₂Ar), 59.1 (C-1), 56.1 (C^{4'}-OCH₃), 55.2 (C^{4''}-OCH₃), 42.1 (NCH₃), 32.9 (C-2).

ESI-MS (pos.): m/z = 392.2 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₅H₂₉NO₃+H]⁺: m/z = 392.2220, gefunden: m/z = 392.2227.

N-(3-Benzyloxy-5-hydroxy-4-methoxy)benzyl-N-2-(4-methoxyphenyl)ethylmethylamin (157)

Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Lipp et al.^[191] In einem 50 mL Rundkolben wurde **155** (248 mg, 0.44 mmol, 1.00 Äquiv.) unter Argon in trockenem THF (10 mL) vorgelegt, NBu_4F (1 M in THF, 0.66 mL, 0.66 mmol, 1.50 Äquiv.) zugetropft und für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (25 mL) und NaHCO_3 (ges., 25 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit EtOAc (2 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (IsoleraTM Flash Purification System, SiO_2 , $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 50%) wurde die Zielverbindung (145 mg, 0.36 mmol, 81%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.32 (SiO_2 , $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}/\text{NEt}_3$ 1:1:0.1).

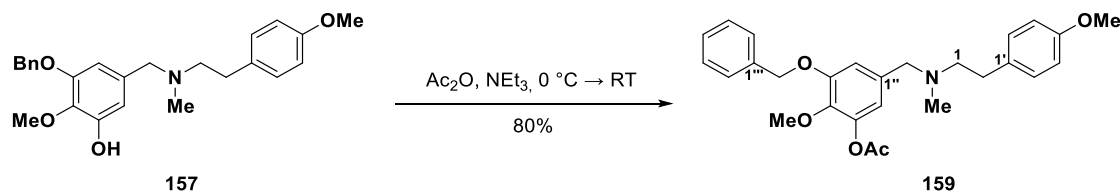
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3388, 2937, 1612, 1591, 1511, 1453, 1433, 1348, 1246, 1095.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.46–7.42 (m, 2H, H-2''', H-6'''), 7.40–7.36 (m, 2H, H-3''', H-5'''), 7.34–7.31 (m, 1H, H-4'''), 7.12–7.08 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.84–6.80 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-6''), 6.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-2''), 5.04 (s, 2H, OCH_2), 3.91 (s, 3H, $\text{C}^{4''}$ - OCH_3), 3.75 (s, 3H, $\text{C}^{4'}$ - OCH_3), 3.42 (s, 2H, NCH_2Ar), 2.75 (dd, J = 9.3, 6.3 Hz, 2H, H-2), 2.59 (dd, J = 9.3, 6.3 Hz, 2H, H-1), 2.25 (s, 3H, NCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 157.9 (C-4'), 151.5 (C-3''), 149.1 (C-5''), 137.1 (C-1'''), 135.5 (C-1''), 134.8 (C-4''), 132.7 (C-1'), 129.8 (2C, C-2', C-6'), 128.7 (2C, C-3''', C-5'''), 128.1 (C-4'''), 127.6 (2C, C-2''', C-6'''), 113.8 (2C, C-3', C-5'), 108.8 (C-6''), 106.0 (C-2''), 70.7 (OCH_2), 62.3 (NCH_2Ar), 61.2 ($\text{C}^{4''}$ - OCH_3), 59.3 (C-1), 55.3 ($\text{C}^{4'}$ - OCH_3), 42.4 (NCH_3), 33.1 (C-2)

ESI-MS (pos.): m/z = 408.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für $[\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_4+\text{H}]^+$: m/z = 408.2169, gefunden: m/z = 408.2176.

N-(5-Acetoxy-3-benzyloxy-4-methoxy)benzyl-N-2-(4-methoxyphenyl)ethylmethylamin (159)

Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Zhu et al.^[476] In einem 10 mL Kulturröhrchen wurde **157** (136 mg, 0.33 mmol, 1.00 Äquiv.) in Ac₂O (41.6 µL, 44.9 mg, 0.44 mmol, 1.33 Äquiv.) vorgelegt, Et₃N (92.8 µL, 66.8 mg, 0.66 mmol, 2.00 Äquiv.) bei 0 °C langsam zugegeben und das Gemisch für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Da die Reaktion nicht vollständig war, wurde weiteres Ac₂O (20 µL, 0.67 Äquiv.) zugegeben und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde langsam EtOH (3 mL) zugegeben und mit H₂O (25 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 25 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (ges., 50 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Zielverbindung (**159**, 0.26 mmol, 80%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.34 (SiO₂, ^cHex/EtOAc/NEt₃ 2:1:0.1).

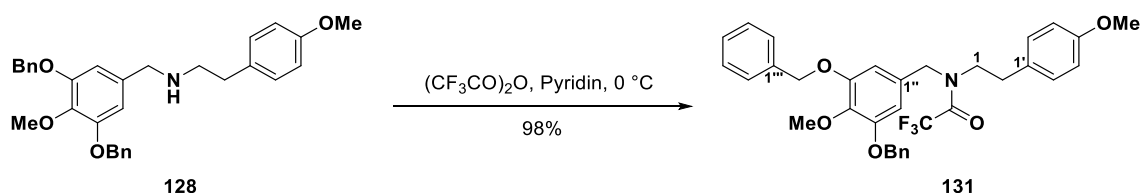
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2945, 1768, 1511, 1436, 1367, 1244, 1204, 1074, 1006, 825.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.46–7.41 (m, 2H, H-2''', H-6'''), 7.41–7.35 (m, 2H, H-3''', H-5'''), 7.35–7.29 (m, 1H, H-4'''), 7.12–7.06 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.85–6.79 (m, 3H, H-3', H-5', H-2''), 6.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-6''), 5.05 (s, 2H, OCH₂), 3.84 (s, 3H, C^{4''}-OCH₃), 3.75 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃), 3.46 (s, 2H, NCH₂Ar), 2.74 (dd, *J* = 9.3, 6.3 Hz, 2H, H-2), 2.60 (dd, *J* = 9.3, 6.3 Hz, 2H, H-1), 2.32 (s, 3H, CH₃CO₂), 2.25 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 169.2 (CH₃CO₂), 157.8 (C-4'), 152.5 (C-3''), 143.8 (C-5''), 140.2 (C-4''), 136.8 (C-1'''), 134.8 (C-1''), 132.4 (C-1'), 129.7 (2C, C-2', C-6'), 128.5 (2C, C-3''', C5'''), 127.9 (C-4'''), 127.4 (2C, C-2''', C-6'''), 115.5 (C-6''), 113.7 (2C, C-3', C-5'), 112.2 (C-2''), 70.9 (OCH₂), 61.7 (NCH₂Ar), 60.7 (C^{4''}-OCH₃), 59.0 (C-1), 55.2 (C^{4'}-OCH₃), 42.1 (NCH₃), 32.8 (C-2), 20.7 (CH₃CO₂).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 450.2 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₇H₃₁NO₅+H]⁺: *m/z* = 450.2275, gefunden: *m/z* = 450.2275.

N-(3,5-Dibenzyloxy-4-methoxy)benzyl-N-2-(4-methoxyphenyl)ethyltrifluoroacetamid (131)

Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Node et al.^[191] In einem 50 mL Rundkolben wurde **128** (500 mg, 0.91 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem Pyridin vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und langsam Trifluoressigsäureanhydrid (316 µL, 477 mg, 2.27 mmol, 2.50 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 10 min bei 0 °C gerührt, anschließend mit MeOH (5 mL) verdünnt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc (25 mL) aufgenommen und mit HCl_{aq} (1 M, 3 x 25 mL), NaHCO₃-Lösung (ges., 25 mL) sowie NaCl-Lösung (ges., 25 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, ^cHex/EtOAc Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 20%) wurde die Zielverbindung (518 mg, 0.89 mmol, 98%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.28 (SiO₂, ^cHex/EtOAc/NEt₃ 3:1:0.1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1686, 1592, 1511, 1434, 1247, 1199, 1138, 1107, 734, 697.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃, 2 Rotamere): δ [ppm] = 7.46–7.39 (m, 4H, H-2''', H-6''', beide Rotamere), 7.42–7.32 (m, 4H, H-3''', H-5''', beide Rotamere), 7.35–7.25 (m, 2H, H-4''', beide Rotamere), 6.99 (d, J = 6.7 Hz, 2H, H-2', H-6', Rotamer A), 6.96 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H-2', Rotamer B), 6.85 (app-d, J = 7.3 Hz, 2H, C-3', C-5', Rotamer B), 6.82 (app-d, J = 7.4 Hz, 2H, H-3', C-5', Rotamer A), 6.46 (s, 2H, H-2'', H-6'', Rotamer B), 6.32 (s, 2H, H-2'', H-6'', Rotamer A), 5.13 (s, 4H, OCH₂, Rotamer B), 5.12 (s, 4H, OCH₂, Rotamer A), 4.47 (s, 2H, NCH₂Ar, Rotamer B), 4.18 (s, 2H, NCH₂Ar, Rotamer A), 3.93 (s) & 3.92 (s, 3H, C^{4''}-OCH₃), 3.80 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃, beide Rotamere), 3.39–3.32 (m, 2H, H-1, Rotamer B), 3.32–3.27 (m, 2H, H-1, Rotamer A), 2.73–2.67 (m, 2H, H-2, Rotamer B), 2.67–2.63 (m, 2H, H-2, Rotamer A).

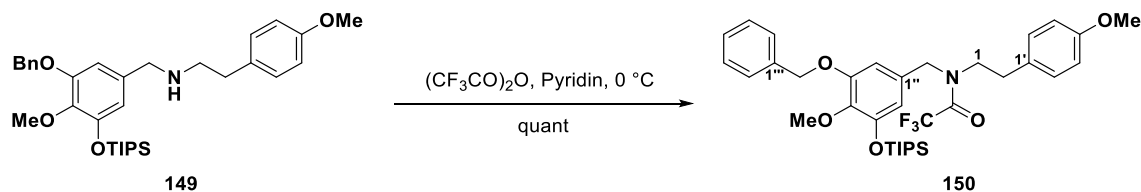
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃, 2 Rotamere): δ [ppm] = 158.7 (C-4', Rotamer B), 158.5 (C-4', Rotamer A), 157.3 (q, J = 35.8 Hz, C=O, 1 Rotamer), 156.7 (q, J = 35.5 Hz, C=O, 1 Rotamer), 152.8 (2C, C-3'', C-5'', Rotamer A), 152.8 (2C, C-3'', C-5'', Rotamer B), 139.4 (C-4'', Rotamer A), 139.3 (C-4'', Rotamer B), 137.0 (C-1'', Rotamer B), 136.9 (C-1'', Rotamer A), 130.8 (C-1'', Rotamer B), 130.3 (C-1', Rotamer A), 130.1 (C-1'', Rotamer A), 129.8 (2C, C-2', C-6' Rotamer A), 129.7 (2C, C-2', C-6' Rotamer B), 129.4 (C-1', Rotamer B), 128.7 & 128.7 (4C, C-3''', C-5''', beide Rotamere), 128.1 & 128.0 (2C, C-4''', beide Rotamere), 127.3 & 127.3 (4C, C-2''', C-6''', beide Rotamere), 116.7 (q, J = 288.0 Hz, CF₃), 116.5 (d, J = 288.1 Hz, CF₃), 114.3 (2C, C-3', C-5' Rotamer B), 114.1 (2C, C-3', C-5' Rotamer A), 107.9 (2C, C-2'', C-6'' Rotamer B), 107.3 (2C, C-2'', C-6'' Rotamer A), 71.2 (OCH₂, Rotamer A), 71.2 (OCH₂, Rotamer B), 61.1 & 61.1 (C^{4''}-OCH₃), 55.4 & 55.4 (C^{4'}-OCH₃), 51.5 (q, J = 3.3 Hz, NCH₂Ar, Rotamer A), 49.8 (NCH₂Ar, Rotamer B), 48.4 (q, J = 2.7 Hz, C-1, Rotamer B), 48.3 (C-1, Rotamer A), 34.3 (C-2, Rotamer B), 31.9 (C-2, Rotamer A).

¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃, 2 Rotamere): δ [ppm] = –68.1 & –68.7 (2 x s, COCF₃).

ESI-MS (pos.): m/z = 602.2 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für $[\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{NO}_5 + \text{NH}_4]^+$: $m/z = 597.2571$, gefunden: $m/z = 597.2576$.

***N*-(3-Benzoyloxy-4-methoxy-5-(triisopropyl)silyloxy)benzyl-*N*-2-(4-methoxyphenyl)ethyltrifluoroacetamid (150)**



Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Node et al.^[191] In einem 50 mL Rundkolben wurde **149** (2.00 g, 3.64 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem Pyridin vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und langsam Trifluoressigsäureanhydrid (1.22 mL, 1.84 g, 8.74 mmol, 2.40 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 10 min bei 0 °C gerührt, anschließend mit MeOH (18 mL) verdünnt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, ^cHex/EtOAc Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 20% EtOAc) wurde die Zielverbindung (2.35 g, 3.64 mmol, quant.) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.78 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 3:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2944, 1688, 1584, 1513, 1434, 1248, 1199, 1140, 1110, 794, 684.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃, 2 Rotamere): δ [ppm] = 7.45–7.38 (m, 2H, H-2''', H-6''', beide Rotamere), 7.38–7.32 (m, 2H, H-3''', H-5''', beide Rotamere), 7.32–7.27 (m, 1H, H-4''', beide Rotamere), 7.03–7.00 (m, 2H, H-2', H-6', Rotamer A), 7.00–6.97 (m, 2H, H-2', H-6' Rotamer B), 6.87–6.83 (m, 2H, H-3', H-5', Rotamer B), 6.83–6.79 (m, 2H, H-3', H-5', Rotamer A), 6.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2'', Rotamer B), 6.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-6'', Rotamer B), 6.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H H-6'', Rotamer A), 6.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2'', Rotamer A), 5.09 & 5.08 (s, 2H, OCH₂), 4.47 (s, 2H, NCH₂Ar, Rotamer B), 4.16 (s, 2H, NCH₂Ar, Rotamer A), 3.84 & 3.83 (s, 3H, C^{4''}-OCH₃), 3.79 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃, beide Rotamere), 3.43–3.37 (m, 2H, H-1, Rotamer B), 3.37–3.32 (m, 2H, H-1, Rotamer A), 2.79–2.73 (m, 2H, H-2, Rotamer B), 2.73–2.69 (m, 2H, H-2, Rotamer A), 1.30–1.21 (m, 3H, CH(CH₃)₂, beide Rotamere), 1.09 (d, $J = 7.4$ Hz, 18H, CH(CH₃)₂, beide Rotamere).

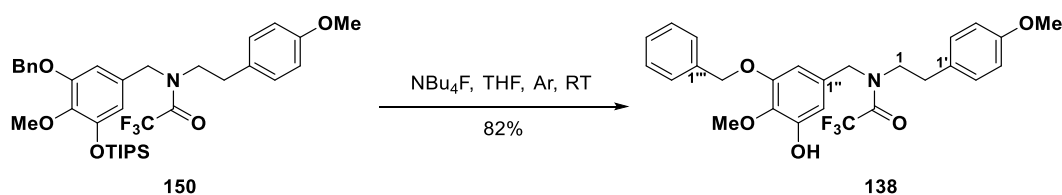
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃, 2 Rotamere): δ [ppm] = 158.6 (C-4', Rotamer B), 158.4 (C-4', Rotamer A), 157.3 (q, $J = 35.4$ Hz, COCF₃, Rotamer B), 156.7 (q, $J = 35.4$ Hz, COCF₃, Rotamer A), 153.2 (C-3'', Rotamer A), 153.1 (C-3'', Rotamer B), 150.4 (C-5'', Rotamer A), 150.3 (C-5'', Rotamer B), 140.7 (C-4'', Rotamer A), 140.6 (C-4'', Rotamer B), 137.0 & 136.9 (C-1'''), 130.5 (C-1'', Rotamer B), 130.3 (C-1', Rotamer A), 129.8 (3C, C-2', C-6' Rotamer A, C-1'', Rotamer A), 129.6 (2C, C-2', Rotamer B), 129.3 (C-1', Rotamer B), 128.6 & 128.5 (2C, C-3''', C-5'''), 128.0 & 127.9 (C-4'''), 127.3 & 127.3 (2C, C-2''', C-6'''), 116.7 (q, $J = 288.0$ Hz) & 116.6 (q, $J = 288.1$ Hz, COCF₃), 114.2 (2C, C-3', C-5', Rotamer B), 114.1 (2C, C-3', C-5' Rotamer A), 113.6 (C-6'', Rotamer B), 113.1 (C-6'', Rotamer A), 107.3 (C-2'', Rotamer B), 106.7 (C-2'', Rotamer A), 71.0 & 70.9 (OCH₂), 60.7 & 60.6 (C^{4''}-OCH₃), 55.3 & 55.3 (C^{4'}-OCH₃), 51.4 (q, $J = 3.3$ Hz, NCH₂Ar, Rotamer A), 49.4 (NCH₂Ar, Rotamer B), 48.2 (C-1, Rotamer B), 48.1 (C-1, Rotamer A), 34.3 (C-2, Rotamer B), 31.9 (C-2, Rotamer A), 17.9 (6C, CH(CH₃)₂, beide Rotamere), 12.8 & 12.8 (3C, CH(CH₃)₂).

^{19}F -NMR (101 MHz, CDCl_3 , 2 Rotamere): δ [ppm] = $-68.1, -68.8$ (2 x s, COCF_3).

ESI-MS (pos.): m/z = 668.3 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für $[\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{F}_3\text{NO}_5+\text{NH}_4]^+$: m/z = 663.3436, gefunden: m/z = 663.3445.

***N*-(3-Benzyloxy-4-methoxy-5-hydroxy)benzyl-*N*-2-(4-methoxyphenyl)ethyl trifluoroacetamid (138)**



Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Lipp et al.^[191] In einem 50 mL Rundkolben wurde **150** (3.75 g, 5.81 mmol, 1.00 Äquiv.) unter Argon in trockenem THF (70 mL) vorgelegt, NBu_4F (1 M in THF, 8.72 mL, 8.72 mmol, 1.50 Äquiv.) zugetropft und für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (25 mL) und NaHCO_3 (ges., 25 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit EtOAc (je 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO_2 , $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 40%) wurde die Zielverbindung (2.74 mg, 5.60 mmol, 97%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.33 (SiO_2 , $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3390, 1684, 1511, 1454, 1434, 1248, 1142, 1094, 822, 698.

^1H -NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3 , 2 Rotamere): δ [ppm] = 7.45–7.29 (m, 10H, H-2''', H-3''', H-4''', H5''', H-6''', both Rotamers), 7.06–7.03 (m, 2H, H-2', H-6', Rotamer A), 7.03–7.00 (m, 2H, H-2', H-6', Rotamer B), 6.87–6.84 (m, 2H, H-3', H-5', Rotamer B), 6.84–6.81 (m, 2H, H-3', H-5', Rotamer A), 6.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H-6'', Rotamer B), 6.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H-2'', Rotamer B), 6.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-6'', Rotamer A), 6.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-2'', Rotamer A), 5.89 (s, 1H, OH, Rotamer A), 5.87 (s, 1H, OH, Rotamer B), 5.08 (s, 2H, OCH_2 , 1 Rotamer), 5.07 (s, 2H, OCH_2 , 1 Rotamer), 4.51 (s, 2H, NCH_2Ar , Rotamer B), 4.22 (s, 2H, NCH_2Ar , Rotamer A), 3.94 (s, 3H, $\text{C}^{4''}$ - OCH_3 , Rotamer A), 3.93 (s, 3H, $\text{C}^{4''}$ - OCH_3 , Rotamer B), 3.79 (s, 2 x 3H, $\text{C}^{4'}$ - OCH_3 , both Rotamers), 3.49–3.42 (m, 1H, H-1, Rotamer B), 3.42–3.33 (m, 2H, H-1 Rotamer A), 2.82–2.76 (m, 2H, H-2, Rotamer B), 2.75–2.71 (m, 2H, H-2, Rotamer A).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3 , 2 Rotamere): δ [ppm] = 158.6 (C-4', Rotamer B) 158.4 (C-4', Rotamer A), 157.3 (q, J = 35.6 Hz, COCF_3 , Rotamer B), 156.8 (q, J = 35.3 Hz, COCF_3 , Rotamer A), 151.7 (C-3'', Rotamer A), 151.7 (C-3'', Rotamer B), 149.7 (C-5'', Rotamer A), 149.5 (C-5'', Rotamer B), 136.5 & 136.5 (C-1'', beide Rotamere), 135.7 (C-4'', Rotamer A), 135.6 (C-4'', Rotamer B), 131.4 (C-1'', Rotamer B), 130.8 (C-1'', Rotamer A), 130.2 (C-1', Rotamer A), 129.8 (2C, C-2', C-6' Rotamer A), 129.7 (2C, C-2', C-6', Rotamer B), 129.3 (C-1', Rotamer B), 128.7 & 128.6 (2C, C-3''', C-5''', beide Rotamere), 128.2 & 128.1 (C-4''', beide Rotamere), 127.4 & 127.3 (2C, C-2''', C-6''', beide Rotamere), 116.7 & 116.6 (q, J = 288.3 Hz, COCF_3 , beide Rotamere), 114.2 & 114.1 (2C, C-3', C-5', beide Rotamere), 108.2 (C-6'', Rotamer

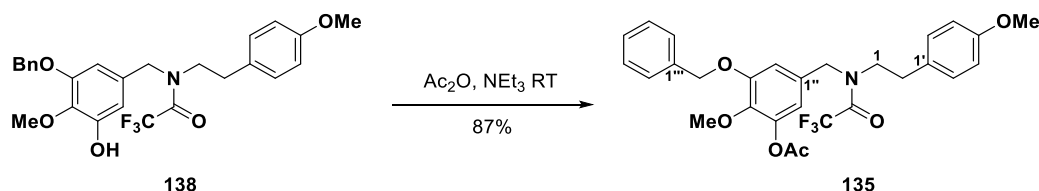
B), 107.6 (C-6'', Rotamer, A), 105.5 (C-2'', Rotamer B), 104.8 (C-2'', Rotamer A), 70.9 & 70.7 (OCH₂, beide Rotamere), 61.1 & 61.1 (C^{4''}-OCH₃, beide Rotamere), 55.3 & 55.3 (C^{4'}-OCH₃, beide Rotamere), 51.3 (q, *J* = 3.1 Hz, NCH₂Ar, Rotamer A), 49.6 (NCH₂Ar, Rotamer B), 48.4 (q, *J* = 3.0 Hz, C-1, Rotamer B), 48.4 (C-1, Rotamer A), 34.3 (C-2, Rotamer B), 31.9 (C-2, Rotamer A).

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃, 2 Rotamere): δ [ppm] = -58.1 & -68.7 (s, 3F, COCF₃, beide Rotamere).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 512.2 (100%, [M+Na]⁺), 490.1 (51%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₆H₂₆F₃NO₅+Na]⁺: *m/z* = 512.1655, gefunden: *m/z* = 512.1648.

***N*-(3-Benzoyloxy-4-methoxy-5-acetoxy)benzyl-*N*-2-(4-methoxyphenyl)ethyl trifluoroacetamid (135)**



Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Zhu et al.^[476] In einem 10 mL Kulturröhrchen wurde **138** (0.72 g, 1.47 mmol, 1.00 Äquiv.) in Ac₂O (0.19 ml, 1.96 mmol, 1.33 Äquiv.) vorgelegt, Et₃N (0.41 mL, 2.95 mmol, 2.00 Äquiv.) bei 0 °C langsam zugegeben und das Gemisch für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde langsam EtOH (3 mL) zugegeben und mit H₂O (25 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 25 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (ges., 50 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Zielverbindung (0.68 g, 1.28 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.38 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 3:1).

IR (ATR): $\hat{\nu}$ [cm⁻¹] = 2963, 1769, 1689, 1513, 1259, 1200, 1143, 1076, 1032, 799.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃, 2 Rotamere): δ [ppm] = 7.43–7.38 (m, 2H, *H*-2''', *H*-6'''), 7.38–7.32 (m, 2H, *H*-3''', *H*-5'''), 7.32–7.26 (m, 1H, *H*-4'''), 7.06–7.02 & 7.02–6.99 (m, 2H, *H*-2', *H*-6'), 6.87–6.84 & 6.83–6.80 (m, 2H, *H*-3', *H*-5'), 6.70 & 6.54 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, *H*-2''), 6.55 & 6.44 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, *H*-6''), 5.09 & 5.09 (s, 2H, OCH₂), 4.51 & 4.23 (s, 2H, NCH₂Ar), 3.87 & 3.86 (s, 3H, C^{4''}-OCH₃), 3.79 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃), 3.47–3.41 (m) & 3.41–3.36 (m, 2H, *H*-1), 2.80–2.74 & 2.75–2.70 (m, 2H, *H*-2), 2.33 & 2.33 (s, 3H, COCH₃).

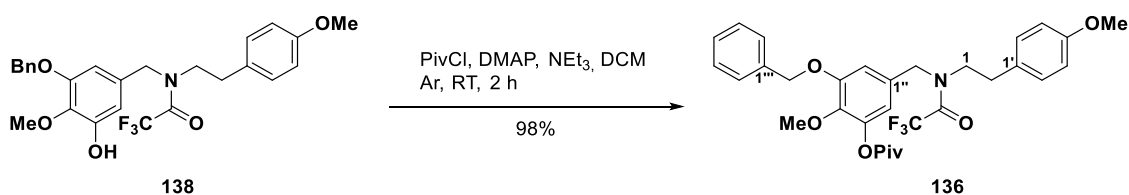
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃, 2 Rotamere): δ [ppm] = 169.2 & 169.1 (COCH₃), 158.7 & 158.6 (C-4'), 157.5 & 157.0 (q, *J* = 36.0 Hz, COCF₃), 153.1 & 153.1 (C-3''), 144.6 & 144.4 (C-5''), 141.6 & 141.5 (C-4''), 136.5 & 136.4 (C-1'''), 130.9 & 130.3 (C-1''), 130.2 & 129.3 (C-1'), 129.9 & 129.8 (2C, C-2', C-6'), 128.8 & 128.8 (2C, C-3''', C-5'''), 128.3 & 128.2 (C-4'''), 127.5 & 127.4 (2C, C-2''', C-6'''), 116.8 & 116.6 (q, *J* = 287.8 Hz, CF₃), 115.4 & 114.6 (C-6''), 114.4 & 114.2 (2C, C-3', C-5'), 112.0 & 111.1 (C-2''), 71.3 & 71.2 (OCH₂), 61.0 & 60.9 (C^{4''}-OCH₃), 55.4 & 55.4 (C^{4'}-OCH₃), 51.2 & 49.5 (q & s, *J* = 3.0 Hz, NCH₂Ar), 48.7 & 48.6 (C-1), 34.5 & 32.0 (C-2), 20.9 & 20.8 (COCH₃).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 2 Rotamere): δ [ppm] = -68.2 (s) & -68.7 (s, 3F, CF_3).

ESI-MS (pos.): m/z = 549.2 (100%, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für $[\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_6+\text{H}]^+$: m/z = 532.1941, gefunden: m/z = 532.1935.

***N*-(3-Benzyloxy-4-methoxy-5-pivaloyloxy)benzyl-*N*-2-(4-methoxyphenyl)ethyl trifluoroacetamid (136)**



Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Lipp et al.^[184] In einem 50 mL Rundkolben wurden **138** (0.71 g, 1.45 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie DMAP (17.7 mg, 0.15 mmol, 0.10 Äquiv.) unter Argonatmosphäre vorgelegt und in DCM (25 mL) gelöst. Anschließend wurde NEt_3 (0.33 mL, 235 mg, 2.32 mmol, 1.60 Äquiv.) hinzugefügt, Pivaloylchlorid (0.27 mL, 263 mg, 2.18 mmol, 1.50 Äquiv.) langsam zugetropft und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit NaHCO_3 -Lösung (ges., 25 mL) verdünnt, mit DCM (3 x 25 mL) extrahiert und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (IsoleraTM Flash Purification System, SiO_2 , $^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 20% EtOAc) wurde die Zielverbindung (0.81 g, 1.41 mmol, 97%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.54 (SiO_2 , $^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 4:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2966, 1755, 1690, 1612, 1587, 1513, 1250, 1201, 1142, 1115.

^1H -NMR, COSY (600 MHz, CDCl_3 , 2 Rotamere): δ [ppm] = 7.43–7.39 (m, 2H, H-2''', H-6'''), 7.38–7.33 (m, 2H, H-3'''), 7.33–7.27 (m, 1H, H-4'''), 7.05–7.03 and 7.03–7.01 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.86–6.81 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.68 and 6.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-2''), 6.53 and 6.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-6''), 5.09 and 5.09 (s, 2H, OCH_2), 4.51 and 4.24 (s, 2H, NCH_2Ar), 3.83 and 3.82 (s, 3H, $\text{C}^{4''}\text{-OCH}_3$), 3.79 (s, 3H, $\text{C}^{4'}\text{-OCH}_3$), 3.44 (t, J = 8.1 Hz) and 3.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H-1), 2.76 (t, J = 8.1 Hz) and 2.73 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H-2), 1.38 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

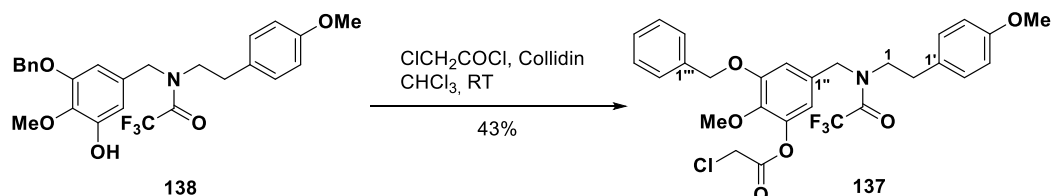
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3 , 2 Rotamere): δ [ppm] = 176.8 and 176.8 (CO_2Ar), 158.7 and 158.5 ($\text{C-4}'$), 157.5 and 157.0 (q, J = 36.0 Hz, COCF_3), 153.1 and 153.1 ($\text{C-3}''$), 145.1 and 144.9 ($\text{C-5}''$), 141.5 and 141.4 ($\text{C-4}''$), 136.5 and 136.4 ($\text{C-1}'''$), 130.8 and 130.2 ($\text{C-1}''$), 130.3 and 129.3 ($\text{C-1}'$), 129.9 and 129.8 (2C, C-2', C-6'), 128.8 and 128.7 (2C, C-3''', C-5'''), 128.3 and 128.2 ($\text{C-4}'''$), 127.4 and 127.4 (2C, C-2''', C-6'''), 116.8 and 116.6 (q, J = 288 Hz, CF_3), 115.4 and 114.6 ($\text{C-6}''$), 114.3 and 114.2 (2C, C-3', C-5'), 111.7 and 110.8 (2C, C-2'', C-6''), 71.2 and 71.1 (OCH_2), 60.9 and 60.8 ($\text{C}^{4''}\text{-OCH}_3$), 55.4 and 55.4 ($\text{C}^{4'}\text{-OCH}_3$), 51.2 (q, J = 3.4 Hz) and 49.4 (NCH_2Ar), 48.6 (s) and 48.6 (q, J = 3.0 Hz, C-1), 39.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.4 and 32.0 (C-2), 27.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3 , 2 Rotamere): δ [ppm] = -69.3 & -69.8 (s, 3F, CF_3).

ESI-MS (pos.): $m/z = 596.2$ (100%, $[M+Na]^+$).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für $[C_{31}H_{34}F_3NO_6+H]^+$: $m/z = 574.2411$, gefunden: $m/z = 574.2405$.

***N*-(3-Benzoyloxy-4-methoxy-5-(2-chloroacetoxy)benzyl)-*N*-2-(4-methoxyphenyl)ethyl trifluoroacetamid (**137**)**



In einem 10 mL Kulturröhrchen wurde **138** (104 mg, 0.21 mmol, 1.00 Äquiv.) in $CHCl_3$ (1 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Der Reaktionsmischung wurde Collidin (40 μ L), gefolgt von 2-Chloressigsäurechlorid (51 μ L, 0.23 mmol, 3.50 Äquiv.) zugesetzt und diese für 9 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit $CHCl_3$ (10 mL) verdünnt und die Mischung mit H_2O , HCl_{aq} (1 M) und erneut H_2O gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (SiO_2 , $^6Hex/EtOAc$ 8:1) wurde die Zielverbindung (51 mg, 0.09 mmol, 43%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.51 (SiO_2 , $^6Hex/EtOAc$ 3:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2955, 1782, 1687, 1511, 1439, 1136, 1072, 1035, 1001, 747.

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Rotamere): δ [ppm] = 7.46–7.41 (m, 2H, H-2''', H-6'''), 7.41–7.36 (m, 2H, H-3''', H-5'''), 7.36–7.29 (m, 1H, H-4'''), 7.09–7.01 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.90–6.86 & 6.86–6.83 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 0.5H, H-2''), 6.60 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-2'', H-6''), 6.49 (d, $J = 2.1$ Hz, 0.5H, H-6''), 5.13 & 5.12 (s, 2H, OCH_2), 4.53 & 4.26 (s, 2H, NCH_2Ar), 4.36 (s, 2H, CH_2Cl), 3.90 & 3.89 (s, 3H, $C^{4''}-OCH_3$), 3.82 (s, 3H, $C^{4'}-OCH_3$), 3.47 (t, $J = 8.1$ Hz) & 3.42 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-1), 2.79 (t, $J = 8.1$ Hz) & 2.76 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-2).

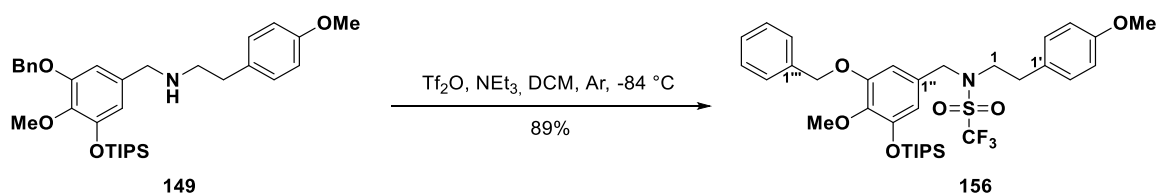
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Rotamere): δ [ppm] = 165.6 & 165.6 (CO_2), 158.8 & 158.6 (C-4'), 157.6 (q, $J = 35.9$ Hz, CF_3CO), 157.0 (q, $J = 35.6$ Hz, CF_3CO), 153.1 & 153.1 (C-3''), 144.0 & 143.9 (C-5''), 141.3 & 141.2 (C-4''), 136.3 & 136.2 (C-1'''), 131.1 & 130.5 (C-1''), 130.2 & 129.3 (C-1'), 129.9 & 129.8 (2C, C-2', C-6'), 128.9 & 128.8 (2C, C-3''', C-5'''), 128.4 & 128.3 (C-4'''), 127.5 & 127.4 (C-2''), 116.8 (q, $J = 287.7$ Hz, CF_3), 116.6 (q, $J = 288.1$ Hz, CF_3), 114.8 & 114.0 (C-6''), 114.4 & 114.2 (2C, C-3', C-5'), 112.4 & 111.5 (C-2''), 71.4 & 71.2 (OCH_2), 61.1 & 61.0 ($C^{4''}-OCH_3$), 55.4 & 55.4 ($C^{4'}-OCH_3$), 51.2 & 49.5 (q & s, $J = 3.0$ Hz, NCH_2Ar), 48.7 & 48.7 (q & s, $J = 3.2$ Hz, C-1), 40.7 & 40.7 (CH_2Cl), 34.5 & 32.0 (C-2).

^{19}F -NMR (376 MHz, $CDCl_3$, 2 Rotamere): δ [ppm] = –68.2 & –68.7 (s, 3F, CF_3).

ESI-MS (pos.): $m/z = 566.2$ (100%, $[M+H]^+$).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für $[C_{28}H_{27}ClF_3NO_6+Na]^+$: $m/z = 588.1371$, gefunden: $m/z = 588.1381$.

***N*-(3-Benzyloxy-4-methoxy-5-(triisopropyl)silyloxy)benzyl-*N*-2-(4-methoxyphenyl)ethyl trifluormethansulfonamid (156)**



Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Synthese von Liebeskind et al.^[479] In einem 50 mL Rundkolben wurde **149** (800 mg, 1.45 mmol, 1.00 Äquiv.) unter Argonatmosphäre in DCM (5 mL) vorgelegt und NEt₃ (0.20 mL, 1.45 mmol, 1.00 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf -84 °C gekühlt, Tf₂O (0.24 mL, 1.45 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde langsam zugetropft und anschließend 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser gegeben und mit DCM (3x25 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit 1 M HCl (25 mL) und NaHCO₃-Lösung (ges., 25 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, ^cHex/EtOAc Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 10% EtOAc) wurde die Zielverbindung (0.88 g, 1.29 mmol, 89%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.22 (SiO₂, ^cHex/EtOAc/NEt₃ 10:1:0.1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2945, 1585, 1513, 1439, 1387, 1225, 1187, 1143, 737, 594.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.47–7.39 (m, 2H, H-2''', H-6'''), 7.39–7.30 (m, 2H, H-3'', H-5'''), 7.32–7.25 (m, 1H, H-4'''), 6.96–6.88 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.83–6.75 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.52 (s, 2H, H-2'', H-6''), 5.12 (s, 2H, OCH₂), 4.29 (br s, 2H, NCH₂Ar), 3.85 (s, 3H, C^{4''}-OCH₃), 3.77 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃), 3.35 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-1), 2.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-2), 1.35–1.23 (m, 3H, CH(CH₃)₂), 1.10 (d, *J* = 7.4 Hz, 18H, CH(CH₃)₂).

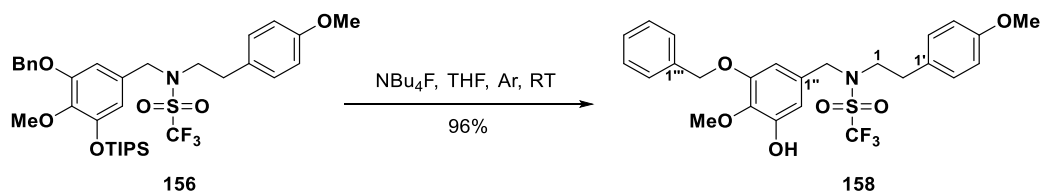
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 158.5 (C-4'), 153.1 (C-3''), 150.3 (C-5''), 141.0 (C-4''), 136.8 (C-1'''), 129.6 (2C, C-2', C-6'), 129.3 (C-1''), 128.6 (2C, C-3''', C-5'''), 127.9 (C-4'''), 127.3 (2C, C-2''', C-6'''), 120.3 (q, *J* = 283.0 Hz, CF₃), 114.1 (2C, C-3', C-5'), 114.0 & 107.6 (C-2'', C-6''), 70.9 (OCH₂), 60.7 (C^{4''}-OCH₃), 55.2 (C^{4'}-OCH₃), 52.5 (NCH₂Ar), 49.4 (C-1), 34.2 (C-2), 17.9 (6C, CH(CH₃)₂), 12.8 (3C, CH(CH₃)₂).

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -75.7 (s, 3F, CF₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 682.2 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₃₄H₄₆F₃NSSiO₆+NH₄]⁺: *m/z* = 699.3105, gefunden: *m/z* = 699.3117.

***N*-(3-Benzoyloxy-4-methoxy-5-hydroxy)benzyl-*N*-2-(4-methoxyphenyl)ethyltrifluoromethansulfonamid (158)**



Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Lipp et al.^[191] In einem 50 mL Rundkolben wurde **156** (0.88 g, 1.29 mmol, 1.00 Äquiv.) unter Argon in trockenem THF (3 mL) vorgelegt, NBu_4F (1 M in THF, 1.94 mL, 1.94 mmol, 1.50 Äquiv.) zugetropft und für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit NaHCO_3 (ges., 25 mL) versetzt und mit EtOAc (25 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit EtOAc (je 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO_2 , $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 50%) wurde die Zielverbindung (0.65 mg, 1.24 mmol, 96%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.38 (SiO_2 , $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3490, 2939, 1512, 1384, 1248, 1224, 1186, 1141, 736, 594.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9.49 (s, 1H, OH), 7.47–7.42 (m, 2H, H-2''', H-6'''), 7.40–7.35 (m, 2H, H-3''', H-5'''), 7.34–7.28 (m, 1H, H-4'''), 7.01–6.95 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.85–6.80 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-2''), 6.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-6''), 5.09 (s, 2H, OCH_2), 4.44 (s, 2H, NCH_2Ar), 3.70 (s, 3H, $\text{C}^{4''}\text{-OCH}_3$), 3.70 (s, 3H, $\text{C}^{4'}\text{-OCH}_3$), 3.37 (s, 2H, H-1), 2.59 (s, 2H, H-2).

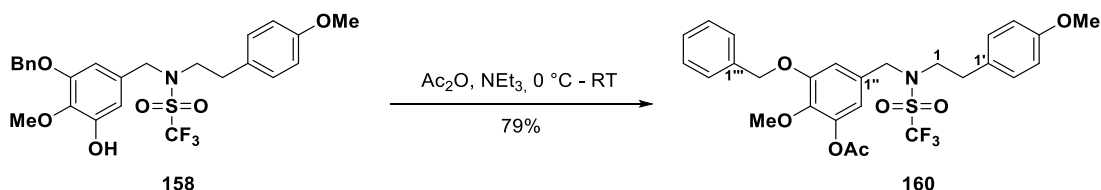
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 158.0 (C-4'), 152.2 (C-3''), 151.1 (C-5''), 137.0 (C-1'''), 136.8 (C-4''), 129.9 (C-1''), 129.6 (2C, C-2', C-6'), 129.2 (C-1'), 128.5 (2C, C-3''', C-5'''), 127.9 (C-4'''), 127.6 (2C, C-2''', C-6'''), 114.0 (2C, C-3', C-5'), 109.7 (C-6''), 105.6 (C-2''), 70.0 (OCH_2), 60.0 ($\text{C}^{4''}\text{-OCH}_3$), 55.0 ($\text{C}^{4'}\text{-OCH}_3$), 51.7 (NCH_2Ar), 49.6 (C-1), 33.3 (C-2). ^{13}C -Signal der CF_3 -Gruppe durch Aufspaltung im Untergrund verschwunden.

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = –75.9 (s, 3F, CF_3).

ESI-MS (pos.): m/z = 548.1 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 526.1 (73%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für $[\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}+\text{H}]^+$: m/z = 526.1506, gefunden: m/z = 526.1499.

***N*-(3-Benzoyloxy-4-methoxy-5-acetoxy)benzyl-*N*-2-(4-methoxyphenethyl)trifluoromethansulfonamid (160)**



Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Zhu et al.^[476] In einem 10 mL Kulturröhrchen wurde **158** (0.54 g, 1.03 mmol, 1.00 Äquiv.) in Ac₂O (0.13 ml, 1.37 mmol, 1.33 Äquiv.) vorgelegt, Et₃N (0.29 mL, 2.06 mmol, 2.00 Äquiv.) bei 0 °C langsam zugegeben und das Gemisch für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde langsam EtOH (3 mL) zugegeben und mit H₂O (25 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 25 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (ges., 50 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, ^cHex/EtOAc Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 31% EtOAc) wurde die Zielverbindung (462 mg, 0.81 mmol, 79%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.39 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 3:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2947, 1770, 1612, 1513, 1386, 1249, 1225, 1197, 1076, 595.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7.50–7.44 (m, 2H, H-2''', H-6'''), 7.42–7.36 (m, 2H, H-3''', H-5'''), 7.36–7.30 (m, 1H, H-4'''), 7.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2''), 7.01–6.95 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.84–6.80 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-6''), 5.15 (s, 2H, OCH₂), 4.55 (s, 2H, NCH₂Ar), 3.74 (s, 3H, C^{4''}-OCH₃), 3.69 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃), 3.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-1), 2.59 (s, 2H, H-2), 2.30 (s, 3H, CH₃CO₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 168.8 (CH₃CO₂), 158.0 (C-4'), 152.2 (C-3''), 143.9 (C-5''), 140.9 (C-4''), 136.4 (C-1'''), 130.4 (C-1''), 129.7 (2C, C-2', C-6'), 129.1 (C-1'), 128.6 (2C, C-3''', C-5'''), 128.1 (C-4'''), 127.7 (2C, C-2''', C-6'''), 118.9 (q, *J* = 325.1 Hz, CF₃), 115.4 (C-6''), 113.9 (2C, C-3', C-5'), 112.1 (C-2''), 70.2 (OCH₂), 60.3 (C^{4''}-OCH₃), 55.0 (C^{4'}-OCH₃), 51.3 (NCH₂Ar), 50.0 (C-1), 33.3 (C-2), 20.4 (CH₃).

¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = -75.9 (s, 3F, CF₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 585.2 (100%, [M+NH₄]⁺), 590.1 (81%, [M+Na]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₇H₂₈F₃NO₇S+Na]⁺: *m/z* = 590.1431, gefunden: *m/z* = 590.1418.

6-Acetoxy-8-benzyloxy-2-trifluoroacetyl-7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[2]benzazepine-5-spiro-1'-cyclohexa-2',5'-dien-4'-on (151)



Eintrag wurde durch XXXXXXXXXX durchgeführt und ist der Vollständigkeit halber aufgeführt.

In einer 25 mL Becherglas-Elektrolysezelle mit Kühlmantel, wurde eine Mischung aus **135** (66 mg, 0.125 mmol, 1.00 Äquiv.) und HBF₄ (50% m/m, 47 µL, 0.375 mmol, 3.00 Äquiv.) in MeCN (25 mL) auf -20 °C gekühlt. Die Reaktionslösung wurde an einer BDD-Anode sowie einer Platin-Kathode mit einer Stromdichte von $j = 1.0 \text{ mA cm}^{-2}$ und einer Ladungsmenge von $Q = 2.0 \text{ F}$ (24.1 C) elektrolysiert und anschließend in eine NaHCO₃-Lösung (ges., 50 mL) gegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Triethylamin und EtOAc gelöst und auf Kieselgel aufgenommen (Produkt lagert bei sauren Bedingungen und Wärmezufuhr um). Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, ^cHex + 10 Vol% NEt₃ /EtOAc Gradient von 0%–40% EtOAc) wurde die Zielverbindung (49 mg, 0.095 mmol, 76%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.23 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

Smb.: 75.9–77.1 °C (CH₂Cl₂).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2943, 1771, 1687, 1659, 1622, 1600, 1501, 1464, 1439, 1363, 1327, 1177, 1139, 1120, 1088, 1061, 996, 857, 755, 738, 699.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7.46–7.41 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.41–7.37 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.37–7.32 (m, 1H, H-4''), 7.01–6.91 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.89 (s) & 6.68 (s, 1H, H-9), 6.46–6.18 (m, 2H, H-2', H-6'), 5.12 (s, 2H, OCH₂), 4.95–4.68 (m, 2H, H-1), 4.01–3.60 (m, 3H, H-3), 3.81 (s) & 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.66–2.09 (m, 2H, H-4), 2.03 (s) & 2.02 (s, 3H, COCH₃).

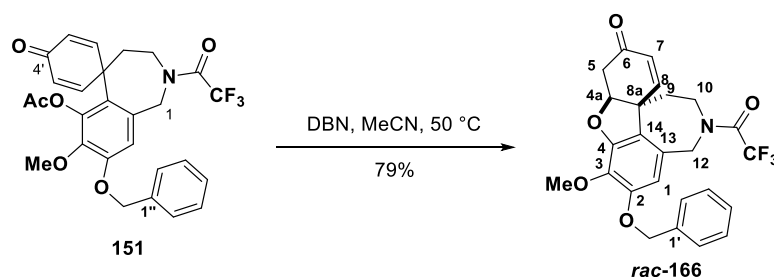
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 185.2 & 185.2 (C-4'), 169.2 & 169.2 (COCH₃), 156.6 (q, $J = 36.5 \text{ Hz}$) & 156.4 (q, $J = 36.5 \text{ Hz}$, COCF₃), 154.2 & 152.1 (2C, C-3', C-5'), 151.5 & 151.4 (C-8), 144.9 & 144.8 (C-6), 141.8 & 141.5 (C-7), 136.2 & 136.1 (C-1''), 131.3 & 131.0 (C-5a), 128.9 & 128.8 (2C, C-3'', C-5''), 128.4 & 128.4 (C-4''), 127.6 & 127.4 (2C, C-2'', C-6''), 127.4 & 127.0 (2C, C-2', C-6'), 122.1 & 121.7 (C-9a), 116.4 (q, $J = 287.8 \text{ Hz}$) & 116.3 (q, $J = 287.8 \text{ Hz}$, CF₃), 114.5 & 114.1 (C-9), 71.2 & 71.1 (OCH₂), 60.7 & 60.7 (OCH₃), 48.7 & 47.2 (C-1), 47.8 & 46.9 (C-5), 45.0 & 44.3 (C-3), 38.0 & 36.6 (C-4), 20.9 (CH₃).

¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = -69.8 (s) & -71.2 (s, 3F, CF₃).

ESI-MS (pos.): $m/z = 516.1$ (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₇H₂₄F₃NO₆+Na]⁺: $m/z = 538.1448$, gefunden: $m/z = 538.1457$.

**(±)-2-Benzyloxy-3-methoxy-11-trifluoroacetyl-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6H-benzo
[2,3]benzofuro[4,3-cd]azepin-6-on (*rac*-166)**



In einem 10 mL Kulturröhrchen wurde **151** (50 mg, 0.097 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem MeCN (1 mL) gelöst und mit 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en (DBN, 95.9 μL , 0.78 mmol, 8.00 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 3 h auf 50 $^\circ\text{C}$ erwärmt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (IsoleraTM Flash Purification System, SiO_2 , $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ Gradient von 0% 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 50% EtOAc) wurde die racemische Zielverbindung (36.4 mg, 0.077 mmol, 79%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.23 (SiO_2 , $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3065, 3034, 2934, 2913, 1683, 1619, 1598, 1509, 1441, 1441, 1373, 1357, 1199,

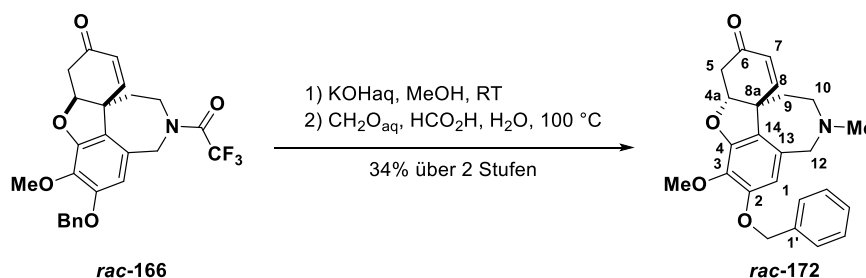
$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 2 Rotamere): δ [ppm] = 7.45–7.43 (tt, J = 6.7, 1.5 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.44–7.34 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.38–7.28 (m, 1H, H-4'), 7.27 (dd, J = 10.3, 2.0 Hz) & 7.23 (dd, J = 10.5, 2.1 Hz, 1H, H-8), 6.74 (s) & 6.70 (s, 1H, H-1), 5.98 (dd, J = 4.4, 0.8 Hz) & 5.95 (dd, J = 4.3, 0.8 Hz, 1H, H-7), 5.08 (s, 2H, OCH_2), 5.06–4.93 (m) & 4.72 (d, J = 17.0 Hz) & 4.57 (d, J = 15.0 Hz, 2H, H-12), 4.86 (q, J = 2.8 Hz) & 4.83 (q, J = 2.9 Hz, 1H, H-4a), 4.46 (d, J = 14.1 Hz) & 4.15 (d, J = 15.9 Hz) & 3.95 (t, J = 14.3 Hz) & 3.58 (t, J = 13.5 Hz, 2H, H-10), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.10 (dd, J = 3.5, 1.4 Hz) & 3.06 (dd, J = 3.4, 1.4 Hz) & 2.86 (t, J = 1.7 Hz) & 2.82 (t, J = 1.5 Hz, 2H, H-5), 2.32 (dd, J = 14.2, 2.3 Hz) & 2.22 (dd, J = 14.0, 2.8 Hz) & 1.99 (td, J = 12.2, 2.8 Hz) & 1.98–1.87 (m, 2H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 194.8 (C-6), 155.3 (q, J = 35.3 Hz, CF_3), 151.7 & 151.5 (C-2), 151.2 & 151.2 (C-4), 145.2 & 144.9 (C-8), 136.9 & 136.9 (C-1'), 133.2 & 133.1 (C-3), 129.9 & 129.6 (C-13), 128.5 & 128.5 (2C, C-3', C-5'), 128.0 & 127.9 (C-4'), 127.7 & 127.7 (2C, C-2', C-6'), 126.2 & 126.1 (C-7), 123.6 & 123.4 (C-14), 116.4 (q, J = 288.1 Hz, CF_3), 116.2 (q, J = 288.4 Hz, CF_3), 107.7 & 107.1 (C-1), 88.0 & 87.8 (C-4a), 70.6 & 70.5 (OCH_2), 60.1 (OCH_3), 51.9 & 51.3 (C-12), 48.2 (C-8a), 46.4 & 45.9 (C-10), 37.4 & 37.3 (C-5), 36.2 & 33.3 (C-9).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 2 Rotamere): δ [ppm] = = -68.3 (s) & -68.6 (s, 3F, CF_3).

ESI-MS (pos.): m/z = 474.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für $[\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_5+\text{H}]^+$: m/z = 474.1523, gefunden: m/z = 474.1465.

(±)-2-Benzyloxy-3-methoxy-11-methyl-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6H-benzo**[2,3]benzofuro[4,3-cd]azepin-6-on, (±)-2-Benzyloxy-*N*-methylnornarwedine (*rac*-172)**

In einem 10 mL Rundkolben wurde **166** (12.2 mg, 26 μmol , 1.00 Äquiv.) in MeOH (0.13 mL) gelöst und mit einer KOH-Lösung (10% m/m, 133 μL , .26 mmol, 10.0 Äquiv.) versetzt. Die Lösung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit H₂O (10 mL) verdünnt und mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., 10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt (10.1 mg) wurde als farbloses Öl erhalten und im Anschluss mit Ameisensäure (1.9 μL , 52 μmol , 2.00 Äquiv.) und wässriger Formalin-Lösung (37%, 5.2 μL , 2.7 Äquiv.) in H₂O (0.25 mL) für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktionsmischung mit NaHCO₃-Lösung (ges., 10 mL) neutralisiert und mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, DCM/MeOH Gradient von 0% 10% MeOH, Produkt eluiert bei 5% MeOH) wurde die racemische Zielverbindung (3.4 mg, 8.69 μmol , 34% über zwei Stufen) als farbloses Öl erhalten.

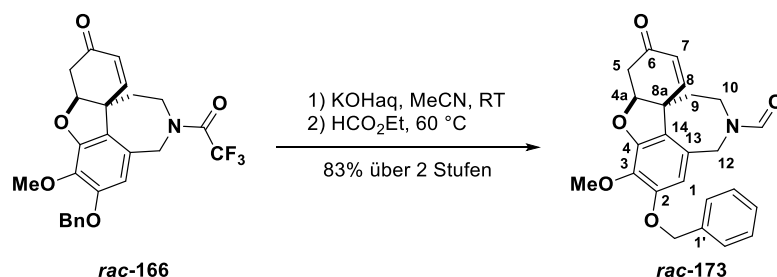
R_f : 0.38 (SiO₂, DCM/MeOH 9:1).

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.44–7.39 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.39–7.35 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.34–7.28 (m, 1H, H-4''), 6.93 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H-8), 6.31 (s, 1H, H-1), 6.02 (d, J = 10.4 Hz, 1H, H-7), 5.08 (d, J = 20.1 Hz, 2H, OCH_AH_B), 5.06 (d, J = 20.1 Hz, 1H, OCH_AH_B), 4.72 (dt, J = 4.3, 2.4 Hz, 1H, H-4a), 4.06 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H_A-12), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.64 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H_B-12), 3.22 (t, J = 13.6 Hz, 1H, H_A-10), 3.17–3.09 (m, 2H, H_B-10, H_A-5), 2.74 (dd, J = 17.8, 3.7 Hz, 1H, H_B-5), 2.43 (s, 3H, NCH₃), 2.28–2.19 (m, 1H, H_A-9), 1.84 (d, J = 13.8 Hz, 1H H_B-9).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 194.8 (C-6), 152.2 (C-2), 151.0 (C-4), 144.8 (C-8), 137.0 (C-1'), 133.9 (C-3), 131.2 (C-13), 128.7 (2C, C-3', C-5'), 128.1 (C-4'), 127.4 (2C, C-2', C-6'), 126.8 (C-7), 124.0 (C-14), 108.5 (C-1), 88.6 (C-4a), 71.6 (OCH₂), 61.1 (OCH₃), 61.0 (C-12), 54.1 (C-10), 48.5 (C-8a), 42.3 (NCH₃), 37.6 (C-5), 33.0 (C-9).

ESI-MS (pos.): m/z = 392.2 (100%, [M+H]⁺).

(±)-2-Benzyloxy-3-methoxy-11-formyl-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6H-benzo[2,3]benzofuro[4,3-cd]azepin-6-on, (±)-2-Benzyloxy-*N*-formylnornarwedine (*rac*-173)



Teil 1: In einem 25 mL Rundkolben wurde **166** (89.3 mg, 0.19 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeCN (7 mL) gelöst und mit einer KOH-Lösung (10% m/m, 1.00 mL, 1.94 mmol, 10.0 Äquiv.) versetzt. Die Lösung wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit H₂O (10 mL) verdünnt und mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt (62.7 mg) wurde als farbloses Öl erhalten und ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

R_f : 0.46 (SiO₂, DCM/MeOH 9:1).

¹H-NMR, COSY (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7.47–7.41 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.41–7.37 (m, 2H, H-5', H-5'), 7.35–7.29 (m, 1H, H-4'), 7.13 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H, H-8), 6.50 (s, 1H, H-1), 5.89 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H-7), 5.06–5.05 (m, 2H, OCH₂), 4.72 (q, J = 2.7 Hz, 1H, H-4a), 3.96 (d, J = 15.8 Hz, 1H, H_a-12), 3.76 (d, J = 15.8 Hz, 1H, H_b-12), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.18 (dt, J = 14.4, 3.5 Hz, 1H, H_a-10), 3.07–3.01 (m, 1H, H_b-10), 3.03 (dd, J = 17.6, 3.5 Hz, 1H, H_a-5), 2.81 (dd, J = 17.5, 2.0 Hz, 1H, H_b-5), 2.05 (ddd, J = 13.5, 3.7, 1.8 Hz, 1H, H_a-9), 1.81 (td, J = 13.0, 3.4 Hz, 1H, H_b-9).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 195.0 (C-6), 151.1 (C-2), 146.4 (C-8), 137.1 (C-1'), 132.1 (C-3), 128.4 (2C, C-3', 5'), 127.8 (C-4'), 127.5 (2C, C-2', C-6'), 125.4 (C-7), 124.1 (C-14), 106.2 (C-1), 88.2 (C-4a), 70.2 (OCH₂), 60.0 (OCH₃), 53.3 (C-12), 48.7 (C-8a), 46.5 (C-10), 37.9 (C-9), 37.5 (C-5).

ESI-MS (pos.): m/z = 378.2 (100%, [M+H]⁺).

Teil 2: In einem 10 mL Rundkolben wurde das Rohprodukt (62.7 mg) in Ameisensäureethylester (3.6 mL, 44.6 mmol, 23.0 Äquiv.) für 1 h unter Rückfluss erhitzt und nach vollständigem Umsatz (Kontrolle per DC und LCMS) das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung (63.7 mg, 0.16 mmol, 83% über 2 Stufen) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.73 & 0.80 (SiO₂, DCM/MeOH 9:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2934, 2248, 1665, 1509, 1424, 1235, 1092, 2075, 909, 735.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃, 2 Rotamere): δ [ppm] = 8.12 & 8.11 (s, 1H, CHO), 7.44–7.37 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.37–7.32 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.32–7.27 (m, 1H, H-4'), 6.85 & 6.80 (d, J = 10.1 Hz, 1H, H-8), 6.53 (s) & 6.36 (s, 1H, H-1), 6.01 & 6.00 (d, J = 10.1 Hz, 1H, H-7), 5.12 (d, J = 15.2 Hz) & 4.45 (s) & 4.00 (d, J = 15.5 Hz, H-12), 5.10–4.99 (m, 2H, OCH₂), 4.67 (s, 1H, H-4a), 4.57 (d, J = 13.9 Hz) & 3.99–3.93 (m) & 3.64 (t, J = 12.6 Hz) & 3.20 (t, J = 12.3 Hz, 2H, H-10), 3.86 (s) & 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.10 (dt, J = 17.8 Hz, 2.7 Hz), & 2.78–2.68 (m, 2H, H-5), 2.21–1.93 (m, 2H, H-9).

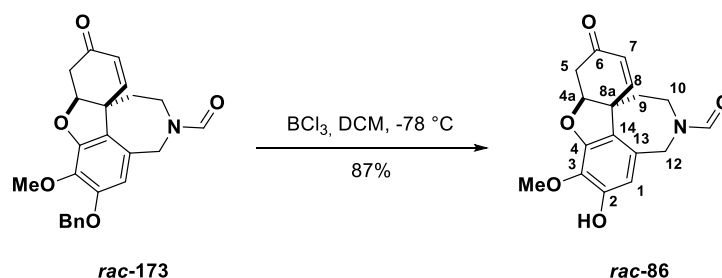
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3 , 2 Rotamere): δ [ppm] = 194.2 & 194.1 (C-6), 162.5 & 162.0 (CHO), 152.3 & 152.2 (C-2), 151.6 & 151.3 (C-4), 143.7 & 143.3 (C-8), 136.6 & 136.6 (C-1'), 134.2 & 133.9 (C-3), 130.2 & 129.8 (C-13), 128.6 & 128.6 (2C, C-3', C-5'), 128.1 & 128.0 (C-4'), 127.4 & 127.2 (2C, C-2', C-6'), 127.3 & 127.2 (C-7), 123.1 & 122.9 (C-14), 107.5 & 106.5 (C-1), 88.1 & 88.0 (C-4a), 71.5 & 71.3 (OCH_2), 60.9 (OCH_3), 53.1 & 47.1 (C-12), 48.4 & 48.4 (C-8a), 46.8 & 41.2 (C-10), 38.4 & 34.9 (C-9) 37.4 & 37.3 (C-5).

ESI-MS (pos.): m/z = 406.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für $[\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_5+\text{H}]^+$: m/z = 406.1649, gefunden: m/z = 406.1647.

($\pm$)-2-Hydroxy-3-methoxy-11-formyl-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6H-benzo

[2,3]benzofuro[4,3-*cd*]azepin-6-on, ($\pm$)-2-Hydroxy-*N*-formyl-nornarwedine (*rac*-86)



Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von *Kodama et al.*^[256] In einem 10 mL Kulturröhrchen wurde **173** (51.8 mg, 0.13 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem DCM (3.5 mL) vorgelegt, auf -78°C gekühlt und langsam BCl_3 -Lösung (1 M in Heptan, 0.38 mL, 0.38 mmol, 3.00 Äquiv.) zugegeben. Die Mischung wurde für 22 h bei -78°C gerührt, anschließend auf Eiswasser gegeben und mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (IsoleraTM Flash Purification System, C_{18} - SiO_2 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ Gradient von 10% auf 90% MeCN) wurde die Zielverbindung (35.3 mg, 0.11 mmol, 87%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f : 0.56 (SiO_2 , DCM/MeOH 9:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3268, 2938, 1656, 1596, 1510, 1432, 1067, 1022, 911, 728.

^1H -NMR, COSY (600 MHz, CDCl_3 , 2 Rotamere): δ [ppm] = 8.15 & 8.12 (s, 1H, CHO), 6.86 & 6.81 (dd, J = 10.4 Hz, 2.1 Hz, 1H, H-8), 6.50 & 6.36 (s, 1H, H-1), 6.31 & 6.17 (s, 1H, OH), 6.03 & 6.02 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H-7), 5.12 (d, J = 15.5 Hz) & 4.46 (s) & 3.99 (d, J = 15.5 Hz, 2H, H-12), 4.68 (quint, J = 2.5 Hz, 1H, H-4a), 4.59 (dt, J = 14.6 Hz, 3.6 Hz) & 3.98 (d, J = 15.2 Hz) & 3.64 (ddd, J = 15.1 Hz, 12.7 Hz, 2.0 Hz) & 3.21 (ddd, J = 14.7 Hz, 11.8 Hz, 3.0 Hz, 2H, H-10), 3.90 (s) & 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.11 (s) & 3.05 (s, 1H, H-5), 2.78 (t, J = 4.1 Hz) & 2.72 (t, J = 4.1 Hz, 1H, H-5), 2.24–1.91 (m, 2H, H-9).

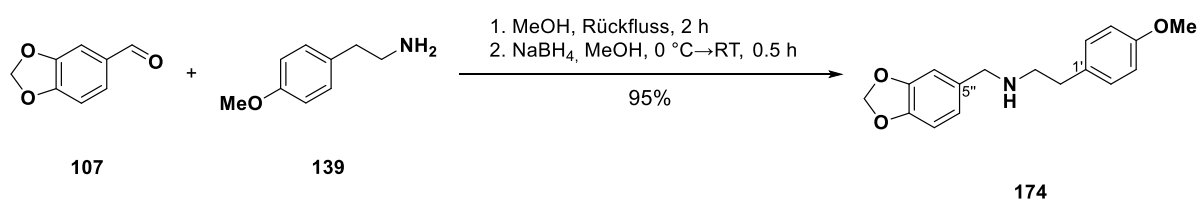
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3 , 2 Rotamere): δ [ppm] = 194.4 & 194.4 (C-6), 162.7 & 162.2 (CHO), 149.8 & 149.7 (C-4), 149.3 & 149.1 (C-2), 144.0 & 143.6 (C-8), 131.4 (C-3), 130.4 & 129.9 (C-13), 127.2 & 127.1 (C-7), 121.8 & 121.5 (C-14), 108.9 & 107.1 (C-1), 88.4 & 88.3 (C-4a), 60.6 (OCH_3), 53.0 & 47.2 (C-12), 48.4 & 48.3 (C-8a), 46.9 & 41.4 (C-10), 38.5 & 35.1 (C-9), 37.5 (C-5).

ESI-MS (pos.): $m/z = 316.1$ (100%, $[M+H]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[191]

5.4 Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.4

N-(Benzo[d]-1,3-dioxol-5-yl)methyl-2-(4-methoxyphenyl)ethylamin (**174**)



Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Node et al.^[191] In einem 100 mL Rundkolben wurde Piperonal (**107**, 1.00 g, 6.66 mmol, 1.00 Äquiv.) und 2-(4-Methoxyphenyl)ethylamin (**139**, 1.05 mL, 6.99 mmol, 1.05 Äquiv.) in MeOH (46 mL) gelöst und für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C abgekühlt, mit NaBH₄ (277 mg, 7.33 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt und die Suspension für 30 min bei 0 °C gerührt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch für weitere 40 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in EtOAc (50 mL) aufgenommen und mit H₂O gewaschen. Die wässrige Phase wurde noch zwei weitere Male mit EtOAc (je 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (ges., 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, ^cHex/EtOAc Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 20%) wurde die Zielverbindung (1.81 g, 6.34 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.17 (SiO₂, ^cHex/EtOAc/NEt₃ 3:1:0.1).

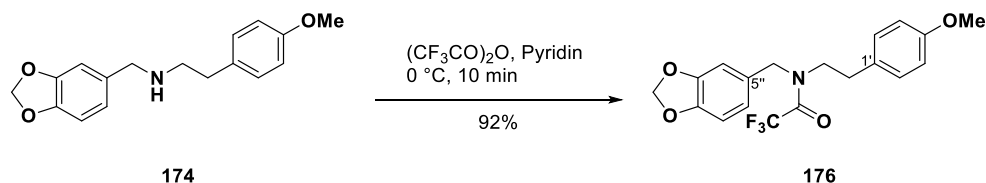
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2905, 1736, 1511, 1488, 1440, 1238, 1036, 809, 564, 520.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.12 (*app*-d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.86–6.81 (*app*-d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.81–6.78 (m, 1H, H-4''), 6.76–6.70 (m, 2H, H-6'', H-7''), 5.93 (s, 2H, H-2''), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 2H, NCH₂Ar), 2.88–2.80 (m, 2H, H-1), 2.76 (m, 2H, H-2), 1.40 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 158.1 (C-4'), 147.8 (C-3a''), 146.5 (C-7a''), 134.4 (C-5''), 132.1 (C-1'), 129.7 (C-2'), 121.2 (C-6''), 114.0 (C-3'), 108.7 (C-4''), 108.1 (C-7''), 100.9 (C-2), 55.3 (OCH₃), 53.8 (NCH₂Ar), 50.7 (C-1), 35.5 (C-2).

ESI-MS (pos.): $m/z = 286.1$ (100%, $[M+H]^+$).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für $[C_{17}H_{19}NO_3+H]^+$: $m/z = 286.1438$, gefunden: $m/z = 286.1445$.

N-(Benzo[d]-1,3-dioxol-5-yl)methyl-N-2-(4-methoxyphenyl)ethytrifluoroacetamid (176)

Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Node et al.^[191] In einem 250 mL Rundkolben wurde **174** (3.61 g, 12.7 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem Pyridin (70 mL) vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und langsam Trifluoressigsäureanhydrid (5.2 mL, 37.2 mmol, 2.93 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 10 min bei 0 °C gerührt, anschließend mit MeOH (50 mL) verdünnt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in H₂O (25 mL) aufgenommen, mit EtOAc (3 x 25 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit NaCl (ges., 25 mL) gewaschen. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, Hex/EtOAc Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 15% EtOAc) wurde die Zielverbindung (4.46 g, 11.7 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.67 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1687, 1513, 1491, 1444, 1246, 1199, 1167, 1441, 1038, 974.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃, 2 Rotamere): δ [ppm] = 7.09–7.01 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.89–6.79 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.77 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H, H-7''), 6.74 & 6.62 (2 x d, J = 1.5 Hz, 1H, H-4''), 6.70 & 6.59 (2 x dd, 7.9, 1.6 Hz, 1H, H-6''), 5.97 (d, J = 5.1 Hz, 2H, H-2''), 4.41 (d, J = 109.4 Hz, 2H, NCH₂Ar), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.52–3.41 (m, 2H, H-1), 2.79 (dt, J = 22.0, 7.7 Hz, 2H, H-2).

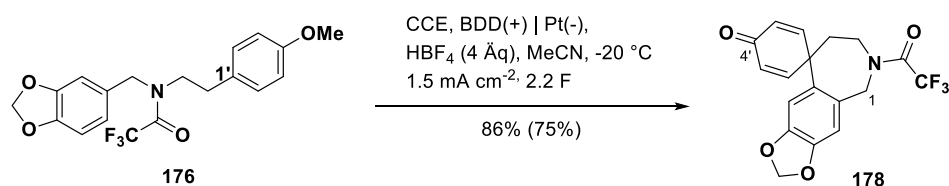
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃, 2 Rotamere): δ [ppm] = 158.7 und 158.5 (C-4'), 157.3 und 156.8 (q, J = 35.7 Hz, COCF₃), 148.5 und 148.4 (C-3a''), 147.8 und 147.7 (C-7a''), 130.3 und 129.4 (C-1'), 129.9 und 129.8 (2C, C-3', C-5'), 129.3 und 128.6 (C-5''), 121.9 und 121.3 (C-6''), 116.7 und 116.6 (q, J = 287.9 Hz, COCF₃), 114.4 und 114.2 (2C, C-2', C-6'), 108.7 und 107.9 (C-7''), 108.6 und 108.5 (C-4''), 101.5 und 101.4 (C-2''), 55.4 und 55.4 (OCH₃), 51.4 und 49.5 (q und s, J = 3.3 Hz, NCH₂Ar), 48.3 und 48.3 (q und s, J = 2.86 Hz, C-1), 34.5 und 32.0 (C-2).

¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –68.0 & –68.8 (3F, CF₃).

ESI-MS (pos.): m/z = 404.1 (100%, [M+Na]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₉H₁₈F₃NO₄+H]⁺: m/z = 382.1261, gefunden: m/z = 382.1265.

2-Trifluoracetyl-7,8-methylenedioxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-5-spiro-1'-cyclohexa-2',5'-dien-4'-on (178)



In einer 25 mL Becherglas-Elektrolysezelle mit Kühlmantel, wurde eine Mischung aus **176** (97.2 mg, 0.255 mmol, 1.00 Äquiv.) und HBF_4 (48% m/m, 133 μL , 1.02 mmol, 4.00 Äquiv.) in MeCN (25 mL) auf -20°C gekühlt. Die Reaktionslösung wurde an einer BDD-Anode sowie einer Platin-Kathode mit einer Stromdichte von $j = 1.5 \text{ mA cm}^{-2}$ (eingetauchte Elektrodenfläche $A = 6.0 \text{ cm}^2$, $i = 9.0 \text{ mA}$) und einer Ladungsmenge von $Q = 2.2 \text{ F}$ (54.1 C) elektrolysiert und anschließend in eine NaHCO_3 -Lösung (ges., 25 mL) gegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 25 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Triethylamin und EtOAc gelöst und auf Kieselgel aufgenommen (Produkt lagert bei sauren Bedingungen und Wärmezufuhr um). Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO_2 , $^6\text{Hex} + 10 \text{ Vol\% } \text{NEt}_3/\text{EtOAc}$ Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert 33% EtOAc) wurde die Zielverbindung (70.3 mg, 0.19 mmol, 86%) als farbloser Schaum erhalten. Gleiche Reaktionsbedingungen mit 1.09 mmol **176** lieferte die Zielverbindung (299 mg, 0.82 mmol, 75%) als farblosen Schaum. Die optimierten Elektrolyseparameter für **135** lieferten Zielverbindung **178** in 77% (Batch-Elektrolyse), bzw. 62% (Fluss-Elektrolyse) Ausbeute als farbloses Öl (von [REDACTED] durchgeführt).

R_f : 0.29 (SiO_2 , $^6\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2904, 1687, 1665, 1506, 1488, 1238, 1141, 1037, 859, 731$.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3 , 2 Rotamere): $\delta [\text{ppm}] = 7.02\text{--}6.98$ (m, 2H, H-2', H-6', Rotamer **A**), 6.92–6.87 (m, 2H, H-2', H-6', Rotamer **B**), 6.80 (s, 1H, H-9, Rotamer **A**), 6.63 (s, 1H, H-9, Rotamer **B**), 6.54 & 6.54 (2xs, 2x1H, H-6, beide Rotamere), 6.33–6.30 (m, 1H, H-3', H-5', Rotamer **A**), 6.30–6.28 (m, 1H, H-3', H-5', Rotamer **B**), 5.95 & 5.93 (2xs, 2x2H, OCH_2O , beide Rotamere), 4.76 (s, 2H, H-1, Rotamer **A**), 4.73 (s, 2H, H-1, Rotamer **B**), 3.96–3.93 (m, 2H, H-3, Rotamer **A**), 3.93–3.90 (m, 2H, H-3, Rotamer **B**), 2.42–2.38 (m, 2H, H-4, Rotamer **B**), 2.38–2.35 (m, 2H, H-4, Rotamer **A**).

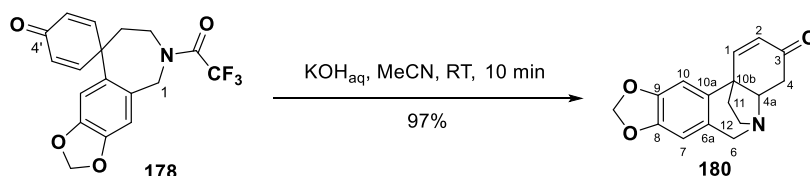
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3 , 2 Rotamere): $\delta [\text{ppm}] = 185.2$ (C-4', Rotamer **B**), 185.0 (C-4', Rotamer **A**), 156.7 (q, $J = 36.7 \text{ Hz}$, COCF_3 , Rotamer **B**), 156.2 (q, $J = 36.4 \text{ Hz}$, COCF_3 , Rotamer **A**), 152.7 (2C, C-2', C-6', Rotamer **B**), 152.3 (2C, C-2', C-6', Rotamer **A**), 148.0 & 147.9 (C-7, beide Rotamere), 147.2 & 147.2 (C-8, beide Rotamere), 129.4 (C-5a, Rotamer **B**), 129.3 (C-5a, Rotamer **A**), 129.2 & 129.0 (C-9a, beide Rotamere), 127.4 (2C, C-3', C-5', Rotamer **A**), 127.3 (2C, C-3', C-5', Rotamer **B**), 116.9 & 115.3 (2xq, $J = 287.3$ & 288.0 Hz , CF_3 , beide Rotamere), 111.3 (C-9, Rotamer **A**), 110.1 (C-9, Rotamer **B**), 110.0 & 109.8 (C-6, beide Rotamere), 101.9 & 101.8 (OCH_2O , beide Rotamere), 48.7 (q, $J = 2.8 \text{ Hz}$, C-1, Rotamer **B**), 48.54 (C-5/1', Rotamer **A**), 48.34 (C-1, Rotamer **A**), 48.26 (C-5/1', Rotamer **B**), 45.32 (q, $J = 3.5 \text{ Hz}$, C-3, Rotamer **A**), 44.20 (C-3, Rotamer **B**), 35.65 (C-4, Rotamer **A**), 33.68 (C-4, Rotamer **B**).

$^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CDCl_3 , 2 Rotamere): $\delta [\text{ppm}] = -68.7$ & -69.7 . (2xs, 2x3F, CF_3 , beide Rotamere).

ESI-MS (pos.): m/z = 366.1 (100%, $[M+H]^+$), 388.1 (47%, $[M+Na]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[233]

4,4a-Dihydro-3*H*,6*H*-5,11*b*-ethano-1,3-dioxolo[4,5-*j*]phenanthridin-3-on
((±)-Oxocrinine, 180)



Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Node et al.^[256] In einem 100 mL Rundkolben wurde **178** (500 mg, 1.37 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeCN (50 mL) gelöst und mit einer KOH-Lösung (10% m/m, 7.30 mL, 14.1 mmol, 10.0 Äquiv.) versetzt. Die Lösung wurde für 10 min bei Raumtemperatur gerührt, mit H₂O (25 mL) verdünnt und mit DCM (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung (357 mg, 1.33 mmol, 97%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Smb.: 174.8–176.0 °C (DCM).

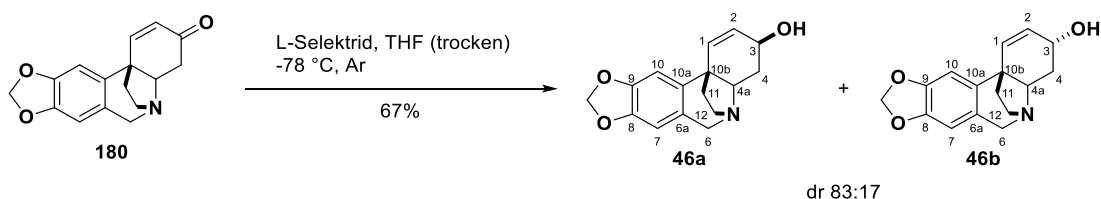
R_f : 0.47 (SiO₂, DCM/MeOH 9:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.62 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H-1), 6.92 (s, 1H, H-10), 6.52 (s, 1H, H-7), 6.09 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H-2), 5.93 (d, J = 2.3 Hz, 2H, OCH₂O), 4.40 (d, J = 17.0 Hz, 1H, H_A-6), 3.80 (d, J = 17.0 Hz, 1H, H_B-6), 3.65 (dd, J = 12.9 Hz, 5.7 Hz, 1H, H-4a), 3.55 (ddd, J = 13.6 Hz, 11.1 Hz, 3.9 Hz, 1H, H_A-12), 3.10–2.94 (m, 1H, H_B-12), 2.70 (dd, J = 16.8 Hz, 5.7 Hz, 1H, H_A-4), 2.48 (dd, J = 16.8 Hz, 13.1 Hz, 1H, H_B-4), 2.38 (ddd, J = 12.7 Hz, 9.2 Hz, 4.0 Hz, 1H, H_A-11), 2.25–2.10 (m, 1H, H_B-11).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 146.4 (C-9), 146.0 (C-8), 138.6 (C-10a), 131.7 (C-2), 128.8 (C-10b), 125.8 (C-6a), 107.1 (C-7), 102.9 (C-10), 101.0 (OCH₂O), 67.7 (C-3), 66.8 (C-4a), 62.1 (C-6), 53.4 (C-12), 45.0 (C-11), 44.5 (C-10b), 35.0 (C-4).

ESI-MS (pos.): m/z = 270.0 (100%, $[M+H]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[480]

4,4a-Dihydro-3H,6H-5,10b-ethano-1,3-dioxolo[4,5-j]phenanthridin-3-ol**((±)-(epi-)Crinine, (±)-46)**

Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von *Node et al.*^[256] In einem 10 mL Kulturröhrchen wurde **180** (150 mg, 0.56 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (3.5 mL) vorgelegt, auf -78 °C gekühlt und langsam L-Selektid (1 M in THF, 1.29 mL, 1.29 mmol, 2.30 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 15 h bei -78 °C gerührt, anschließend mit Na₂SO₄-Lösung (ges., 10 mL) versetzt und mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, DCM/MeOH Gradient von 0% bis 10% MeOH, Produkt eluiert bei 15% MeOH) wurde die Zielverbindung als Diastereomerengemisch (102 mg, 0.37 mmol, 67%, d.r. 83:17) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.08 (SiO₂, DCM/MeOH 9:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3266, 2887, 103, 1482, 1250, 1233, 1037, 1000, 934, 729.

Exemplarisch sind hier nur die chemischen Verschiebungen des Hauptdiastereomers **46a** dargestellt.

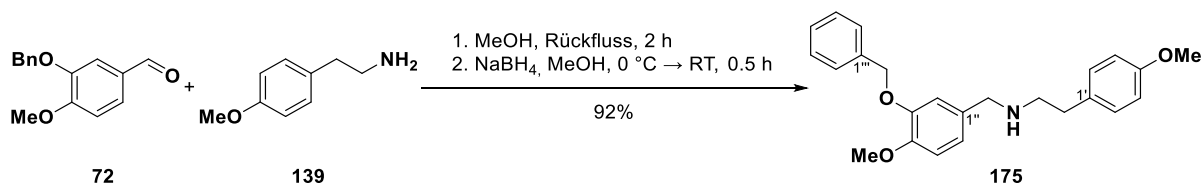
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.80 (s, 1H, H-10), 6.48 (s, 1H, H-7), 6.40 (dd, J = 10.3 Hz, 2.3 Hz, 1H, H-1), 5.89 (dd, J = 4.7 Hz, 1.5 Hz, 2H, H-OCH₂O), 5.78 (d, J = 10.1 Hz, 1H,), 4.46–4.35 (m, 2H, H-3, H-6'), 3.78 (d, J = 16.8 Hz, 1H, H-6''), 3.51–3.40 & 2.96–2.88 (m, 2H, H-12), 3.25 (dd, J = 13.3 Hz, 3.7 Hz, 1H, H-4a), 2.81 (br s, 1H, OH), 2.24–2.13 (m, 2H, H-4, H-11), 1.69–1.55 (m, 1H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 146.4 (C-9), 146.0 (C-8), 138.6 (C-10a), 131.7 (C-2), 128.8 (C-10b), 125.8 (C-6a), 107.1 (C-7), 102.9 (C-10), 101.0 (OCH₂O), 67.7 (C-3), 66.8 (C-4a), 62.1 (C-6), 53.4 (C-12), 45.0 (C-11), 44.5 (C-10b), 35.0 (C-4).

ESI-MS (pos.): m/z = 272.1 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS: wurde für Diastereomerengemisch nicht bestimmt

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[481]

N-(3-Benzyloxy-4-methoxy)benzyl-2-(4-methoxyphenyl)ethylamine (175)

Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Node et al.^[191] In einem 100 mL Rundkolben wurde 3-Benzylovanilin (**72**, 2.00 g, 8.25 mmol, 1.00 Äquiv.) und 2-(4-Methoxyphenyl)ethylamin (**139**, 1.30 mL, 8.67 mmol, 1.05 Äquiv.) in MeOH (57 mL) gelöst und für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C abgekühlt, mit NaBH₄ (342 mg, 9.08 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt und die Suspension für 30 min bei 0 °C gerührt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch für weitere 40 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in EtOAc (50 mL) aufgenommen und mit H₂O gewaschen. Die wässrige Phase wurde noch zwei weitere Male mit EtOAc extrahiert (je 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, ^cHex + 10 Vol% NEt₃/EtOAc Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 45%) wurde die Zielverbindung (2.87 g, 7.60 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.19 (SiO₂, ^cHex/EtOAc/NEt₃ 3:1:0.1).

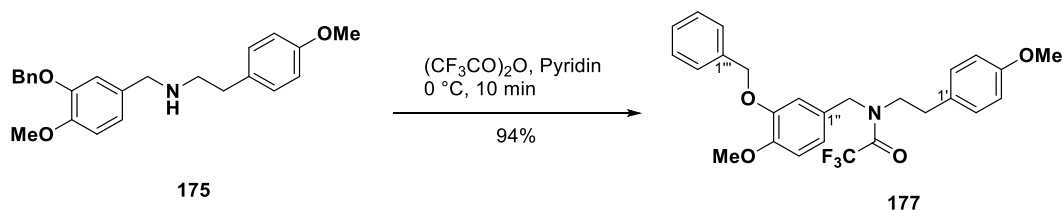
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2933, 2834, 1611, 1512, 1455, 1247, 1136, 1029, 811, 740, 698.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.48–7.40 (m, 2H, H-2''', H-6'''), 7.40–7.32 (m, 2H, H-3''', H-5'''), 7.32–7.27 (m, 1H, H-4'''), 7.14–7.06 (m, 2H, H-2'), 6.90–6.78 (m, 5H, H-3', H-2'', H-5'', H-6''), 5.12 (s, 2H, OCH₂), 3.87 (s, 3H, C^{4''}-OCH₃), 3.78 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃), 3.69 (s, 2H, NCH₂Ar), 2.85–2.77 (m, 2H, H-1), 2.77–2.69 (m, 2H, H-2), 1.49 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 158.1 (C-4'), 148.8 (C-4''), 148.3 (C-3''), 137.3 (C-1'''), 133.0 (C-1''), 132.2 (C-1'), 129.8 (C-2'), 128.6 (C-3'''), 127.9 (C-4'''), 127.5 (C-2'''), 120.9 (C-2'' or C-6''), 114.1 (C-2'' or C-6''), 114.0 (C-3'), 111.8 (C-5'''), 71.1 (OCH₂), 56.2 (C^{4''}-OCH₃), 55.4 (C^{4'}-OCH₃), 53.6 (NCH₂Ar), 50.6 (C-1), 35.5 (C-2).

ESI-MS (pos.): m/z = 378.2 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₄H₂₇NO₃+H]⁺: m/z = 378.2064, gefunden: m/z = 378.2068.

N-(3-Benzyloxy-4-methoxy)benzyl-N-2-(4-methoxyphenyl)ethyltrifluoroacetamid (177)

Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von *Node et al.*^[191] In einem 100 mL Rundkolben wurde **175** (2.70 g, 7.15 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem Pyridin (34 mL) vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und langsam Trifluoressigsäureanhydrid (3.75 mL, 17.9 mmol, 2.50 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 10 min bei 0 °C gerührt, anschließend mit MeOH (20 mL) verdünnt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, ^cHex/EtOAc Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 20% EtOAc) wurde die Zielverbindung (3.18 g, 6.71 mmol, 94%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.42 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2936, 1685, 1512, 1250, 1198, 1135, 1026, 823, 741, 698.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃, 2 Rotamere): δ [ppm] = 7.46–7.39 (m, 2H, H-2''', H-6'''), 7.39–7.32 (m, 2H, H-3''', H-5'''), 7.32–7.27 (m, 1H, H-4'''), 7.03–6.96 (m, 2H, H-2'), 6.90–6.77 & 6.69 & 6.63 (m & dd & d, J = 8.2 Hz, 2.1 Hz & 2.1 Hz, 5H, H-3', H-2'', H-5'', H-6''), 5.14 (s, 2H, OCH₂), 4.53 & 4.24 (s, 2H, NCH₂Ar), 3.90 & 3.89 (s, 3H, C^{4''}-OCH₃), 3.79 (s, 3H), 3.45–3.36 & 3.35–3.30 (m, 2H, H-1), 2.77–2.69 & 2.69–2.62 (m, 2H, H-2).

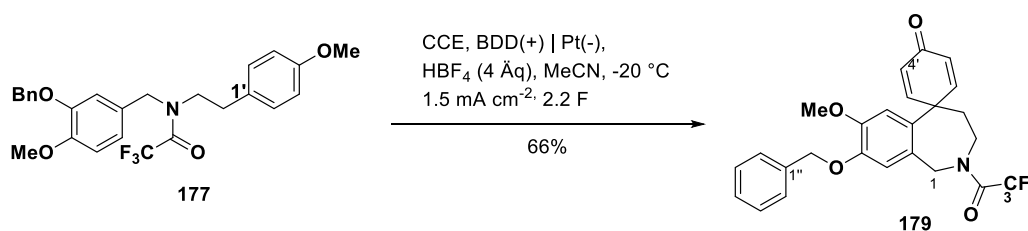
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃, 2 Rotamere): δ [ppm] = 158.6 & 158.5 (C-4'), 157.5 & 157.0 (q, J = 79.0 Hz, COCF₃), 149.8 & 149.7 (C-4''), 148.4 (C-3''), 136.9 & 136.8 (C-1'''), 130.3 & 129.4 (C-1'), 129.8 & 129.7 (C-2'), 128.7 & 128.6 (2C, C-3''', C-5'''), 128.1 & 128.0 (C-4'''), 127.9 & 127.0 (C-1''), 127.4 & 127.3 (2C, C-2''', C-6'''), 121.4 & 120.7 (C-6''), 116.8 & 116.7 (q, J = 288.2 Hz, COCF₃), 114.3 & 114.1 (C-3'), 114.2 & 113.6 (C-2''), 111.8 & 111.7 (C-5''), 71.2 & 71.0 (OCH₂), 56.1 & 56.1 (C^{4''}-OCH₃), 55.4 & 55.3 (C^{4'}-OCH₃), 51.2 & 49.4 (q & s, J = 3.3 Hz, NCH₂Ar), 48.2 & 48.2 (q & s, J = 3.1 Hz, C-1), 34.3 & 31.9 (C-2).

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -68.0 & -68.7 (s, 3F, COCF₃)

ESI-MS (pos.): m/z = 492.1 (100%, [M+Na]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₆H₂₆F₃NO₄+K]⁺: m/z = 512.1446, gefunden: m/z = 512.1455.

8-Benzyloxy-2-trifluoroacetyl-7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-5-spiro-1'-cyclohexa-2',5'-dien-4'-on (179)



In einer 25 mL Becherglas-Elektrolysezelle mit Kühlmantel, wurde eine Mischung aus **177** (473 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und HBF₄ (48% m/m, 523 µL, 4.00 mmol, 4.00 Äquiv.) in MeCN (100 mL) auf -20 °C gekühlt. Die Reaktionslösung wurde an einer BDD-Anode sowie einer Platin-Kathode mit einer Stromdichte von $j = 1.5 \text{ mA cm}^{-2}$ (eingetauchte Elektrodenfläche $A = 8.2 \text{ cm}^2$, $i = 12.3 \text{ mA}$) und einer Ladungsmenge von $Q = 2.2 \text{ F}$ (212.3 C) elektrolysiert und anschließend in eine NaHCO₃-Lösung (ges., 50 mL) gegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Triethylamin und EtOAc gelöst und auf Kieselgel aufgenommen (Produkt lagert bei sauren Bedingungen und Wärmezufuhr um). Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, ^cHex + 10 Vol% NEt₃ / EtOAc Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert 50% EtOAc) wurde die Zielverbindung (302 mg, 0.66 mmol, 66%) als farbloses Öl erhalten. Die optimierten Bedingungen für **135** lieferten Zielverbindung **179** in 70% (Batch-Elektrolyse), bzw. 73% (Fluss-Elektrolyse) Ausbeute als farbloses Öl (von [REDACTED] durchgeführt).

R_f : 0.29 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2935, 1688, 1665, 1517, 1463, 1199, 1173, 1143, 860, 734.

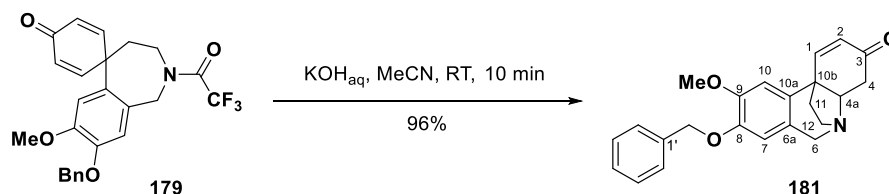
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃, 2 Rotamere): δ [ppm] = 7.46–7.27 (m, 5H, *H*-2'', *H*-3'', *H*-4''), 7.09–7.01 (m) & 6.97–6.89 (m, 2H, *H*-2'), 6.87 & 6.64 (s, 1H, *H*-9), 6.55 & 6.54 (s, 1H, *H*-6), 6.37–6.32 (m) & 6.32–6.27 (m, 2H, *H*-3'), 5.14 & 5.13 (s, 2H, OCH₂), 4.76 & 4.68 (s, 2H, *H*-1), 3.99–3.84 (m, 2H, *H*-3), 3.74 & 3.73 (s, 3H, OCH₃), 2.44–2.31 (m, 2H, *H*-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃, 2 Rotamere): δ [ppm] = 185.4 & 185.3 (C-4'), 156.7 & 156.2 (q, $J = 39.9 \text{ Hz}$, COCF₃), 153.1 & 152.7 (C-2'), 149.5 & 149.4 (C-7), 147.6 & 147.3 (C-8), 136.6 & 136.6 (C-1''), 128.8 & 128.7 (C-3''), 128.6 & 128.5 (C-5a), 128.2 & 128.2 (C-4''), 128.1 & 127.8 (C-9a), 127.6 & 127.5 (C-2''), 127.4 & 127.3 (C-3'), 116.5 & 116.3 (q, $J = 287.8 \text{ Hz}$, CF₃), 116.6 & 116.1 (C-9), 113.5 & 113.4 (C-6), 71.3 & 71.1 (OCH₂), 56.3 & 56.2 (OCH₃), 48.8 & 48.5 (q & s, $J = 2.6 \text{ Hz}$, C-1), 48.6 & 48.3 (C-5), 45.5 & 44.3 (q & s, $J = 4.0 \text{ Hz}$) 36.0 & 34.0 (C-4).

¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃, 2 Rotamere): δ [ppm] = -68.7 (s) & -69.6 (2xs, 2x3F, CF₃, beide Rotamere).

ESI-MS (pos.): $m/z = 458.2$ (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[233, 256]

(±)-8-Benzyloxy-9-methoxy-4,4a-dihydro-3H,6H-5,10b-ethanophenanthridin-3-on (181)

Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Node et al.^[256] In einem 100 mL Rundkolben wurde **179** (200 mg, 0.44 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeCN (16 mL) gelöst und mit einer KOH-Lösung (10% m/m, 2.30 mL, 4.50 mmol, 10.0 Äquiv.) versetzt. Die Lösung wurde für 10 min bei Raumtemperatur gerührt, mit H₂O (25 mL) verdünnt und mit DCM (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die racemische Zielverbindung (151 mg, 0.42 mmol, 96%) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.50 (SiO₂, DCM/MeOH 9:1).

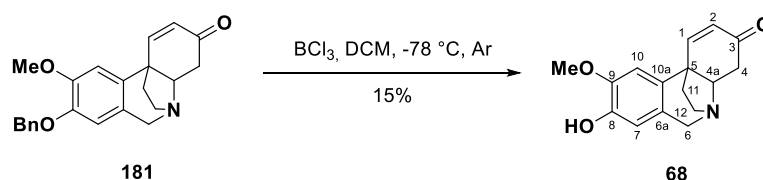
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2929, 1678, 1511, 1455, 1260, 1218, 1132, 1037, 746, 699.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.67 (d, J = 10.4 Hz, 1H, H-1), 7.41–7.35 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.37–7.26 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.28–7.24 (m, 1H, H-4'), 6.90 (s, 1H, H-10), 6.55 (s, 1H, H-7), 6.06 (d, J = 10.4 Hz, 1H, H-2), 5.04 (s, 2H, OCH₂O), 4.33 (d, J = 16.9 Hz, 1H, H_A-6), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (d, J = 16.9 Hz, 1H, H_B-6), 3.59 (dd, J = 13.0 Hz, 5.6 Hz, 1H, H-4a), 3.50 (ddd, J = 13.3 Hz, 10.7 Hz, 3.3 Hz, 1H, H_A-12), 3.05–2.89 (m, 1H, H_B-12), 2.64 (dd, J = 16.7 Hz, 5.6 Hz, 1H, H_A-4), 2.44 (dd, J = 16.7 Hz, 13.0 Hz, 1H, H_B-4), 2.38–2.28 (m, 1H, H_A-11), 2.20–2.07 (m, 1H, H_B-11).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 197.9 (C-3), 149.5 (C-1), 148.2 (C-9), 147.2 (C-8), 136.8 (C-1'), 135.2 (C-10a), 128.6 (C-2), 128.5 (C-3'), 127.8 (C-4'), 127.2 (C-2'), 124.9 (C-6a), 112.6 (C-7), 106.2 (C-10), 70.9 (OCH₂), 68.7 (C-4a), 61.2 (C-6), 56.3 (OCH₃), 54.0 (C-12), 44.6 (C-11), 44.3 (C-10b), 40.0 (C-4).

ESI-MS (pos.): m/z = 362.1 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[269]

(±)-8-Hydroxy-9-methoxy-4,4a-dihydro-3H,6H-5,10b-ethanophenanthridin-3-on (68)

Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Node et al.^[256] In einem 10 mL Kulturröhrchen wurde **181** (151 mg, 0.42 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem DCM (4.0 mL) vorgelegt, auf -78 °C gekühlt und langsam BCl₃-Lösung (1 M in Heptan, 1.26 mL, 1.26 mmol, 3.00 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 21.5 h bei -78 °C gerührt, anschließend auf Eiswasser gegeben und mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und

das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂/DCM/MeOH Gradient von 0% bis 10% MeOH) wurde die racemische Zielverbindung (16.7 mg, 0.06 mmol, 15%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f : 0.15 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

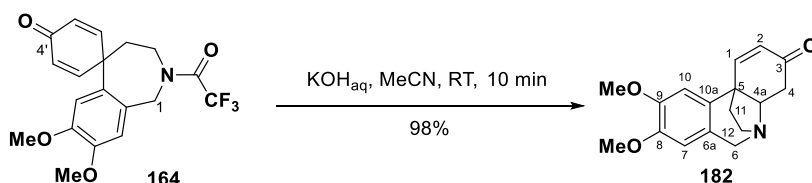
¹H-NMR, COSY (300 MHz, MeCN-*d*₃): δ [ppm] = 7.70 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-1), 7.08 (s, 1H, H-10), 6.78 (s, 1H, OH), 6.71 (s, 1H, H-7), 6.13 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-2), 5.05 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H_A-6), 4.83 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H_B-6), 4.52–4.42 (m, 1H, H_A-12), 4.38 (dd, *J* = 10.6 Hz, 8.2 Hz, 1H, H-4a), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.42 (dt, *J* = 13.0 Hz, 8.8 Hz, 1H, H_B-12), 3.32–3.26 (m, 2H, H-4), 2.76–2.62 (m, 1H, H_A-11), 2.55–2.42 (m, 1H, H_B-11).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, MeCN-*d*₃): δ [ppm] = 195.2 (C-3), 148.0 (C-8), 147.5 (C-1), 146.8 (C-9), 133.6 (C-10a), 129.0 (C-2), 121.2 (C-6a), 114.4 (C-7), 107.4 (C-10), 76.6 (C-4a), 67.9 (C-6), 59.2 (C-12), 58.8 (OCH₃), 47.1 (C-10b), 43.2 (C-11), 43.1 (C-4).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 272.1 (100%, [M+H]⁺).

(±)-8,9-Dimethoxy-4,4a-dihydro-3*H*,6*H*-5,10*b*-ethanophenanthridin-3-on

((±)-Oxomaritidin, 182)



Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von *Node et al.*^[256] In einem 50 mL Rundkolben wurde **164** (200 mg, 0.52 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeCN (19.5 mL) gelöst und mit einer KOH-Lösung (10% m/m, 2.80 mL, 5.20 mmol, 10.0 Äquiv.) versetzt. Die Lösung wurde für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt, mit H₂O (25 mL) verdünnt und mit DCM (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die racemische Zielverbindung (146 mg, 0.51 mmol, 98%) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.54 (SiO₂, DCM/MeOH 9:1).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.65 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-1), 6.85 (s, 1H, H-10), 6.50 (s, 1H, H-7), 6.04 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-2), 4.38 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H_A-6), 3.84 (s, 3H, C⁹-OCH₃), 3.78 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H_B-6), 3.77 (s, 3H, C⁸-OCH₃), 3.61 (dd, *J* = 13.0 Hz, 5.5 Hz, 1H, H-4a), 3.51 (ddd, *J* = 13.6 Hz, 10.6 Hz, 3.7 Hz, 1H, H_A-12), 3.06–2.91 (m, 1H, H_B-12), 2.64 (dd, *J* = 16.8 Hz, 5.7 Hz, 1H, H_A-4), 2.43 (dd, *J* = 16.8 Hz, 13.1 Hz, 1H, H_B-4), 2.33 (ddd, *J* = 12.1 Hz, 9.0 Hz, 3.9 Hz, 1H, H_A-11), 2.14 (ddd, *J* = 12.1 Hz, 11.3 Hz, 6.3 Hz, 1H, H_B-11).

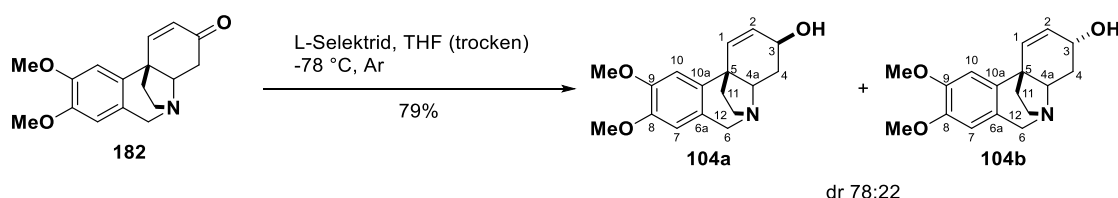
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 197.9 (C-3), 149.4 (C-1), 147.9 (C-8), 147.6 (C-9), 134.6 (C-10a), 128.7 (C-2), 124.8 (C-6a), 110.1 (C-7), 105.4 (C-10), 68.9 (C-4a), 61.4 (C-6), 56.1 (C⁹-OCH₃), 55.8 (C⁸-OCH₃), 54.0 (C-12), 44.6 (C-11), 44.4 (C-10b), 40.0 (C-4).

ESI-MS (pos.): $m/z = 286.1$ (100%, $[M+H]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[482]

(±)-8,9-Dimethoxy-4,4a-dihydro-3H,6H-5,10b-ethanophenanthridin-3-ol

((±)-(epi-)Maritidin, (±)-(epi-)104)



Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von *Node* et al. dargestellt.^[256] In einem 10 mL Kulturröhrchen wurde **182** (184 mg, 0.64 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (4.0 mL) vorgelegt, auf -78 °C gekühlt und langsam L-Selektid (1 M in THF, 1.49 mL, 1.49 mmol, 2.30 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 15 h bei -78 °C gerührt, anschließend mit Na₂SO₄-Lösung (ges., 10 mL) versetzt und mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂/DCM/MeOH Gradient von 0% bis 10% MeOH, Produkt eluiert bei 15% MeOH) wurde die Zielverbindung als Diastereomerenmischung (147 mg, 0.51 mmol, 79%, d.r. 78:22) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.05 (SiO₂, DCM/MeOH 9:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3360, 2952, 1510, 1463, 1214, 1261, 1134, 1031, 769, 731.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.84 (s, 1H, -10, **104b**), 6.79 (s, 1H, H-10, **104a**), 6.61 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-1, **104b**), 6.51 (s, 1H, H-7, **beide**), 6.46 (dd, $J = 10.2$ Hz, 2.2 Hz, 1H, H-1, **104a**), 6.00 (dd, $J = 10.0$, 5.2 Hz, 1H, H-2, **104b**), 5.81 (dt, $J = 10.2$ Hz, 1.5 Hz, 1H, H-2, **104b**), 4.56–4.35 (m, 2H, H-3, H-6', **beide**), 3.92–3.83 (m, 3H, H-4'', OCH₃, **beide**), 3.81 (s, 3H, OCH₃, **beide**), 3.55–3.47 (m, 1H, H-12', **beide**), 3.31 (dd, $J = 13.3$ Hz, 3.7 Hz, 1H, H-4a, **104a**), 3.01–2.91 (m, 1H, H-12, **beide**), 2.26–2.17 (m, 3H, H-4, H-11, **beide**), 1.77–1.57 (m, 1H, H-4, **beide**).

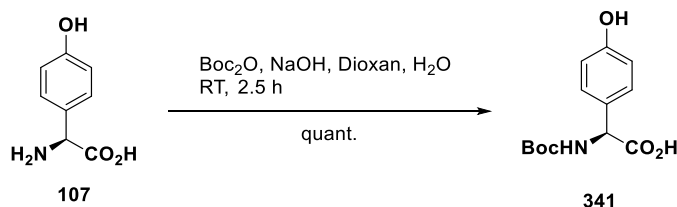
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 147.8 (C-8 oder C-9, **104b**), 147.7 (C-8 oder C-9, **104a**), 147.6 (C-8 oder C-9, **104a**), 137.1 (C-10a, **104a**), 136.5 (C-10a, **104b**), 132.0 (C-2, **104a**), 131.2 (C-2, **104b**), 128.3 (C-1, **104a**), 128.2 (C-1, **104b**), 123.9 (C-6a, **104a**), 123.6 (C-6a, **104b**), 109.9 (C-7, **beide**), 106.0 (C-10, **104b**), 105.7 (C-10, **104a**), 67.4 (C-3, **104a**), 67.0 (C-4a, **104a**), 63.6 (OCH₃, **104b**), 63.4 (OCH₃, **104b**), 61.6 (C-6, **beide**), 56.2 (OCH₃, **beide**), 56.0 (OCH₃, **beide**), 53.5 (C-12, **104b**), 53.3 (C-12, **104a**), 44.8 (C-11, **104a**), 44.3 (C-10b, **104a**), 44.2 (C-11, **104b**), 43.6 (C-10b, **104b**), 34.8 (C-4, **104a**), 32.5 (C-4, **104b**).

ESI-MS (pos.): $m/z = 288.1$ (100%, $[M+H]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[481]

5.5 Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.5.1

(S)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-(4-hydroxyphenyl)essigsäure (341)



Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Salituro et al.^[483] In einem 250 mL Rundkolben wurden 4-Hydroxy-L-phenylglycin (3.00 g, 18.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in wässriger NaOH-Lösung (0.5 M, 36 mL) und 1,4-Dioxan (18 mL) gelöst, mit Boc₂O (5.50 g, 25.2 mmol, 1.40 Äquiv.) in 1,4-Dioxan (18 mL) versetzt und für 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit festem KHSO₄ auf pH 2 eingestellt, mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (ges., 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Umkristallisation aus Essigsäureethylester wurde die Zielverbindung (4.80 g, 18.0 mmol, quant.) als farblose Kristalle erhalten.

R_f : 0.32 (SiO₂, ^cHex/EtOAc/AcOH 1:1:0.1).

Smb: 196.6–197.1 °C (Zersetzung, EtOAc), Lit.^[484]: 200 °C (Zersetzung, EtOAc).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3342, 2980, 1686, 1515, 1395, 1369, 1251, 1162, 1056, 835.

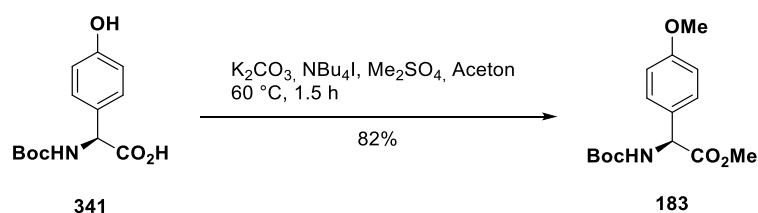
¹H-NMR, COSY (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.46 (s, 1H, CO₂H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, NH), 7.22–7.11 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.75–6.64 (m, 2H, H-3', H-5'), 4.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-2), 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 172.7 (C-1), 156.9 (C-4'), 155.1 (NCO₂), 128.9 (2C, C-2', C-6'), 127.5 (C-1'), 115.0 (2C, C-3', C-5'), 78.2 (C(CH₃)₃), 57.0 (C-2), 28.1 (3C, C(CH₃)₃).

ESI-MS (neg.): *m/z* = 266.1 (100%, [M-H]⁻).

[α_D^{19}] = +122.2 (*c* = 1.0, MeOH).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[483]

(S)-2-(tert-Butoxycarbonylamino)-(4-methoxyphenyl)essigsäuremethylester (183)

Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Roussi et al.^[485] In einem 500 mL Rundkolben wurden **341** (3.43 g, 12.8 mmol, 1.00 Äquiv.), Kaliumcarbonat (5.32 g, 38.5 mmol, 3.00 Äquiv.) und Tetrabutylammoniumiodid (474 mg, 1.28 mmol, 0.1 Äquiv.) in Aceton (170 mL) suspendiert und mit Dimethylsulfat (2.68 mL, 28.2 mmol, 2.20 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 1.5 h unter Rückfluss erhitzt (Endpunktbestimmung per DC-Kontrolle notwendig, da Produkt sonst als Racemat erhalten wird!). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit EtOAc (3 x 100 mL) und H₂O (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., 100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂,^cHex/EtOAc Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 25% EtOAc) wurde die Zielverbindung (3.12 g, 10.6 mmol, 82%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f : 0.35 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 3:1).

Smb: 80.8–81.6 °C (EtOAc), Lit.^[486]: 77–78 °C (Zersetzung, EtOAc).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2978, 1746, 1712, 1512, 1367, 1248, 1166, 1054, 1031, 834.

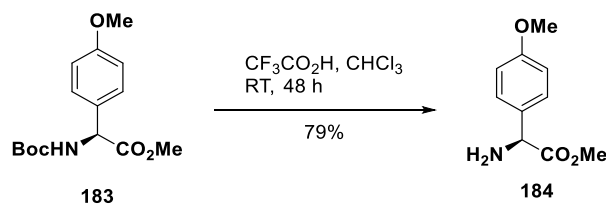
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.30–7.24 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.92–6.81 (m, 2H, H-3', H-5'), 5.50 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, NH), 5.25 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-2), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 3H, CO₂CH₃), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.9 (C-1), 159.6 (C-4'), 154.8 (NCO₂), 129.0 (C-1'), 128.4 (2C, C-2', C-6'), 114.3 (2C, C-3', C-5'), 80.1 (C(CH₃)₃), 57.0 (C-2), 55.3 (OCH₃), 52.6 (CO₂CH₃), 28.3 (3C, C(CH₃)₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 179.1 (100%, [M-NHBoc]⁺), 318.1 (17%, [M+Na]⁺).

$[\alpha]_D^{19}$ = +126.8 (*c* = 1.0, CHCl₃).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[485-486]

(S)-2-Amino-2-(4-methoxyphenyl)essigsäuremethylester (184)

Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Roussi et al.^[485] In einem 10 mL Rundkolben wurde **183** (500 mg, 1.69 mmol, 1.00 Äquiv.) in CHCl_3 (3.5 mL) gelöst und bei 0 °C mit Trifluoressigsäure (777 μL , 10.2 mmol, 6.00 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 17.5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit wässriger NaHCO_3 neutralisiert. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO_2 , ^cHex + 10 Vol% $\text{NEt}_3/\text{EtOAc}$ Gradient von 0% bis 100% EtOAc , Produkt eluiert bei 40% EtOAc) wurde die Zielverbindung (263 mg, 1.35 mmol, 79%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f : 0.32 (SiO_2 , $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}/\text{NEt}_3$ 1:1:0.1).

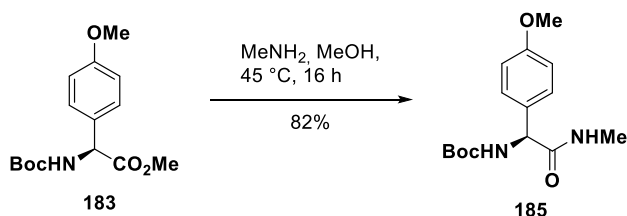
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3377, 2953, 1735, 1611, 1511, 1248, 1176, 1031, 834, 793.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.32–7.26 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.92–6.84 (m, 2H, H-3', H-5'), 4.57 (s, 1H, H-2), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (s, 3H, CO_2OCH_3), 1.85 (s, 2H, NH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 174.7 (C-1), 159.3 (C-4'), 132.4 (C-1'), 128.0 (2C, C-2', C6'), 114.2 (2C, C-3', C-5'), 58.1 (C-2), 55.3 (OCH_3), 52.4 (CO_2CH_3).

ESI-MS (pos.): m/z = 179.1 (100%, $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[485-486]

(S)-2-(tert-Butoxycarbonylamino)-(4-methoxyphenyl)essigsäuremethylamid (185)

Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Baxendale et al.^[237] In einem 250 mL Rundkolben wurde **183** (7.83 g, 26.5 mmol, 1.00 Äquiv.) in methanolischer MeNH_2 -Lösung (2 M, 74 mL, 5.5 Äquiv.) gelöst und für 16 h bei 45 °C gerührt. Anschließend wurde ein Stickstoffstrom für 1 h durch die Reaktionslösung geleitet um überschüssiges Methylamin weitestgehend zu entfernen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach Umkristallisation aus MeOH wurde die Zielverbindung (6.40 g, 21.7 mmol, 82%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f : 0.29 (SiO₂, ^cHex/EtOAc/NEt₃ 1:1:0.1).

Smb.: 172.6–173 °C (MeOH). (Schmelzbereich bisher nicht literaturbekannt)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3309, 2977, 1658, 1511, 1366, 1248, 1165, 1033, 854, 756.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.28 (*pseudo*-d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.84 (*pseudo*-d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.32 (s, 1H, CH₃NH), 5.89 (s, 1H, BocNH), 5.17 (s, 1H, H-2), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.73 (dd, *J* = 4.8, 2.2 Hz, 3H, NHCH₃), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃).

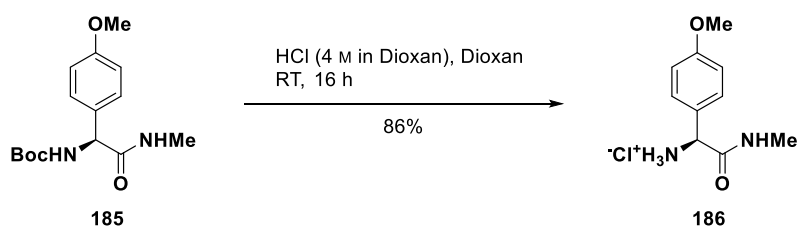
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.1 (C-1), 159.5 (C-4'), 155.3 (NCO₂), 130.8 (C-1'), 128.4 (2C, C-2', C-6'), 114.3 (2C, C-3', C-5'), 80.0 (C(CH₃)₃), 57.7 (C-2), 55.3 (OCH₃), 28.3 (3C, C(CH₃)₃), 26.4 (NHCH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 239.1 (100%, [M-C(CH₃)₃+H]⁺), 611.4 (85%, [2M+Na]⁺), 317.1 (69%, [M+Na]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₅H₂₂N₂O₄+H]⁺: *m/z* = 295.1652, gefunden: *m/z* = 295.1646.

[α_D^{19}] = +0.9 (*c* = 1.0, CHCl₃)

(S)-2-Amino-(4-methoxyphenyl)essigsäuremethamid (186)



In einem 250 mL Rundkolben wurde **185** (6.40 g, 21.8 mmol, 1.00 Äquiv.) in Dioxan (67 mL) gelöst und mit HCl (4 M in Dioxan, 5.5 mL, 21.8 mmol, 1.00 Äquiv) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 6:40 h wurde ein weiteres Äquivalent HCl zugegeben sowie nach 23 h erneut 0.36 Äquivalente. Anschließend wurde ein Stickstoffstrom für 1 h durch die Reaktionslösung geleitet um überschüssigen Chlorwasserstoff weitestgehend zu entfernen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Zielverbindung als Hydrochlorid (4.31 g, 18.7 mmol, 86%) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

R_f : 0.1 (SiO₂, EtOAc/NEt₃ 4:1).

Smb.: 110.0–112.5 °C (MeOH, freie Base) (Schmelzbereich bisher nicht literaturbekannt).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3298, 1653, 1610, 1510, 1248, 1179, 1031, 834, 579, 529.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7.93 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H, CH₃NH), 7.32–7.22 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.91–6.80 (m, 2H, H-3', H-5'), 4.24 (s, 1H, H-2), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 2.57 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H, CH₃NH), 2.20 (s, 2H, NH₂).

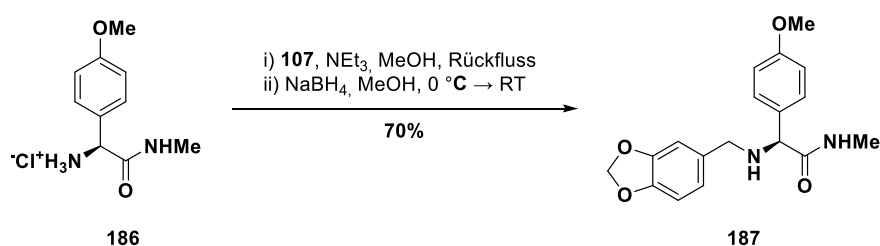
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 173.8 (C-1), 158.2 (C-4'), 134.9 (C-1'), 127.7 (2C, C-2', C-6'), 113.3 (2C, C-3', C-5'), 58.3 (H-2), 55.0 (OCH₃), 25.4 (CH₃NH).

ESI-MS (pos.): m/z = 178.1 (100%, [M-NH₂]⁺), 195.1 (59%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₀H₁₄N₂O₂+H]⁺: m/z = 195.1128, gefunden: m/z = 195.1129.

$[\alpha_D^{19}]$ = +68.5 (c = 1.0, MeOH, freie Base).

**(2S)-2-((1,3-Benzodioxol-5-yl)methylamino)-2-(4-methoxyphenyl)essigsäuremethamid
(187)**



In einem 25 mL Rundkolben wurden **186** (231 g, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Triethylamin (153 μL , 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.) in MeOH (7 mL) bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Piperonal (**107**, 158 mg, 1.05 mmol, 1.05 Äquiv.) für 50 min unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C abgekühlt und NaBH₄ (41.6 mg, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.) portionsweise dem Gemisch zugesetzt. Die resultierende Lösung wurde für 3 h gerührt, wobei die Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur anstieg. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und nach flashchromatografischer Reinigung an Kieselgel (SiO₂, ^cHex + 10 Vol% NEt₃/EtOAc Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 50%) wurde die Zielverbindung (230 mg, 0.70 mmol, 70%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.42 (SiO₂, ^cHex/EtOAc/NEt₃ 1:1:0.1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3308, 1658, 1510, 1442, 1247, 1037 930, 832, 809, 756.

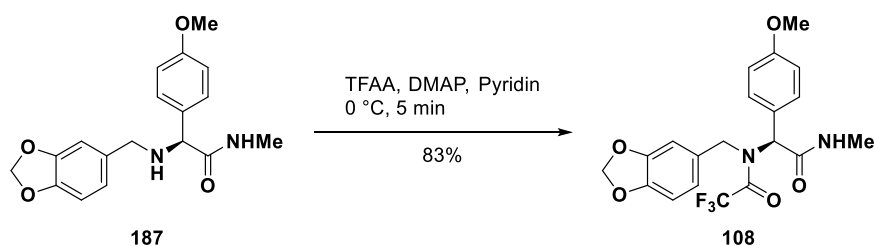
^1H -NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.31–7.22 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.99–6.90 (m, 2H, CH₃NH), 6.89–6.82 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-4''), 6.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-7''), 6.71 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H, H-6''), 5.94 (s, 2H, H-2''), 4.16 (s, 1H, H-2), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.64 (d, J = 1.2 Hz, 2H, ArCH₂N), 2.81 (d, J = 5.0 Hz, 3H, CH₃NH), 1.94 (s, 1H, CHNH).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 172.9 (C-1), 159.4 (C-4'), 147.8 (C-3a''), 146.7 (C-7a''), 133.3 (C-5''), 131.3 (C-1'), 128.6 (2C, C-2', C-4'), 121.3 (C-6''), 114.2 (2C, C-3', C-5'), 108.6 (C-4''), 108.2 (C-7''), 101.0 (C-2''), 65.9 (C-2), 55.3 (OCH₃), 52.0 (ArCH₂N), 26.1 (CH₃NH).

ESI-MS (pos.): m/z = 329.1 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₈H₂₀N₂O₄+H]⁺: m/z = 329.1496, gefunden: m/z = 329.1494.

(2S)-2-(N-(1,3-Benzodioxol-5-yl)methyltrifluoroacetamidyl)-2-(4-methoxyphenyl)essigsäuremethyamid (108)



In einem 10 mL Rundkolben wurden **187** (221 g, 0.67 mmol, 1.00 Äquiv.) und 4-Dimethylaminopyridin (DMAP, 20.6 mg, 0.16 mmol, 0.25 Äquiv.) in Pyridin (3.2 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde das Gemisch mit Trifluoressigsäureanhydrid (117 µL, 0.84 mmol, 1.25 Äquiv.) versetzt und für 5 min bei 0 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde MeOH (10 mL) zugegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, ^cHex/EtOAc Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 50%) wurde die Zielverbindung (237 mg, 0.56 mmol, 83%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.61 (SiO₂, ^cHex/EtOAc/NEt₃ 1:1:0.1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1686, 1515, 1443, 1248, 1180, 1146, 1038, 990, 929.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.20–7.11 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.84–6.75 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.67 (d, *J* = 9.8 Hz, 3H, H-4'', H-6'', H-7''), 5.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-2''), 5.54 (s, 1H, NH), 4.93 (s, 1H, H-2), 4.76 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, ArCH_AH_B), 4.37 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, ArCH_AH_B), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.76 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H, CH₃NH).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 168.5 (C-1), 160.5 (C-4'), 157.9 (q, *J* = 34.7 Hz, CF₃C=O), 148.2 (C-3a''), 147.6 (C-7a''), 131.4 (2C, C-2', C-6'), 128.7 (C-5''), 125.6 (C-1'), 121.3 (C-6''), 116.7 (q, *J* = 288.3, CF₃), 114.7 (2C, C-3', C-5'), 108.4 (C-4'' oder C-7''), 108.2 (C-4'' oder C-7''), 101.4 (C-2''), 65.4 (C-2), 55.6 (OCH₃), 51.4 (ArCH₂), 26.8 (CH₃NH).

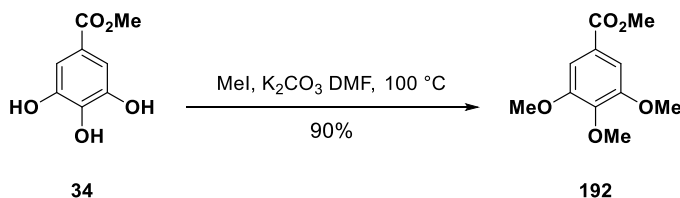
ESI-MS (pos.): *m/z* = 447.1 (100%, [M+Na]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₀H₁₉F₃N₂O₅+Na]⁺: *m/z* = 447.1138, gefunden: *m/z* = 447.1133.

[α_D^{22}] = +28.0 (*c* = 1.0, CHCl₃).

5.6 Versuchsvorschriften zu Kapitel 3.5.2

3,4,5-Trimethoxybenzoesäuremethylester (192)



Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Yalcouye et al.^[487] In einem 250 mL Rundkolben wurde Gallussäuremethylester (5.52 g, 30.0 mmol, 1.00 Äquiv.), sowie K_2CO_3 (16.6 g, 120 mmol, 4.00 Äquiv.) in DMF (90 mL) vorgelegt und für 1 h auf 100 °C erhitzt. Anschließend wurde Methyljodid (11.2 mL, 120 mmol, 6.00 Äquiv.) zugegeben und für zwei weitere Stunden bei 100 °C gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit DMF (50 ml) verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde mit NaCl-Lösung (ges., 50 mL) und EtOAc (4 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Umkristallisation aus MeOH wurde die Zielverbindung (6.10 g, 27.0 mmol, 90%) als farbloser Feststoff erhalten.

Smb.: 83.1–83.5 °C (MeOH), Lit.^[488]: 83 °C.

R_f : 0.51 (SiO_2 , ^nHex /EtOAc 1:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2841, 1715, 1591, 1508, 1455, 1433, 1412, 1335, 1258, 1227, 1180.

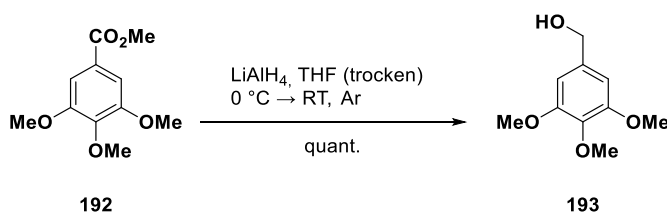
$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.29 (s, 2H, H-2, H-6), 3.90 (s, 12H, CO_2CH_3 , 3 x OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.8 (CO_2CH_3), 153.0 (2C, C-3, C-5), 142.2 (C-4), 125.3 (C-1), 106.9 (2C, C-2, C-6), 61.1 ($\text{C}^4\text{-OCH}_3$), 56.4 (2C, $\text{C}^3\text{-OCH}_3$, $\text{C}^5\text{-OCH}_3$), 52.4 (CO_2CH_3).

ESI-MS (pos.): m/z = 227.1 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[489]

3,4,5-Trimethoxybenzylalkohol (193)



Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Yalcouye et al.^[487] In einem 250 mL Schlenkkolben wurde LiAlH_4 (2.00 g, 52.2 mmol, 2.00 Äquiv.) unter Argonatmosphäre in trockenem THF

(60 mL) suspendiert und eine Lösung aus **192** (5.82 g, 25.7 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (40 mL) bei 0 °C zugetropft. Die Reaktionmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor Glaubersalz ($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{ H}_2\text{O}$) vorsichtig zugesetzt wurde um überschüssiges LiAlH_4 zu vernichten. Die resultierende Suspension wurde über Nacht gerührt, anschließend filtriert und der Feststoff mit EtOAc gewaschen. Das Filtrat wurde mit NaCl-Lösung (ges., 50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO_2 , $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 70%) wurde die Zielverbindung (5.09 g, 25.7 mmol, quant.) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.21 (SiO_2 , $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3436, 2942, 1593, 1507, 1458, 1422, 1331, 1236, 1126, 1006.

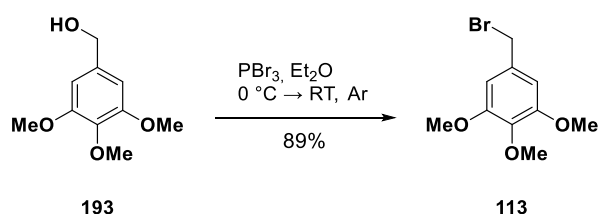
$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.60 (s, 2H, H-2, H-6), 4.64 (s, 2H, CH_2OH), 3.87 (s, 6H, $\text{C}^{3/5}\text{-OCH}_3$), 3.84 (s, 3H, $\text{C}^4\text{-OCH}_3$), 1.70 (br s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 153.5 (2C, C-3, C-5), 137.5 (C-4), 136.7 (C-1), 103.9 (2C, C-2, C-6), 65.7 (CH_2OH), 61.0 ($\text{C}^4\text{-OCH}_3$), 56.2 (2C, $\text{C}^{3/5}\text{-OCH}_3$).

ESI-MS (pos.): m/z = 181.1 (100%, $[\text{M-OH}]^+$), 199.1 (37%, $[\text{M+H}]^+$), 221.1 (18%, $[\text{M+Na}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[487]

3,4,5-Trimethoxybenzylbromid (**113**)



Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Oeveren et al.^[490] In einem 100 mL Schlenkcolben wurde **193** (5.18 g, 26.1 mmol, 1.00 Äquiv.) unter Argonatmosphäre in trockenem Et_2O (40 mL) gelöst und PBr_3 (1.00 g, 10.5 mmol, 0.40 Äquiv.) bei 0 °C zugetropft. Die Reaktionmischung wurde bei dieser Temperatur für 1 h und anschließend 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis (ca. 100 mL) gegossen und die entstandene, wässrige Phase mit Et_2O (4 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Eiswasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung (6.04 g, 23.1 mmol, 89%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Smb.: 71.4–72.3 °C (Et_2O), Lit.^[491]: 71.0–72.5 °C.

R_f : 0.60 (SiO_2 , $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2939, 2837, 1590, 1505, 1459, 1420, 1333, 1240, 1214, 1117, 1005.

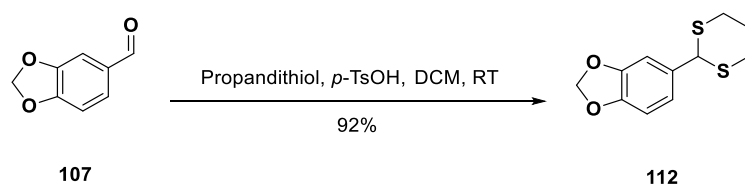
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.61 (s, 2H, H-2, H-6), 4.46 (s, 2H, CH₂Br), 3.86 (s, 6H, C3/5-OCH₃), 3.84 (s, 3H, C4-OCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 153.4 (2C, C-3, C-5), 138.2 (C-4), 133.3 (C-1), 106.2 (2C, C-2, C-6), 61.0 (C⁴-OCH₃), 56.2 (C^{3/5}-OCH₃), 34.4 (CH₂Br).

ESI-MS (pos.): m/z = 181.1 (100%, [M-Br]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[491]

5-(1,3-Dithian-2-yl)benzo[d][1,3]dioxol (112)



Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Li et al.^[492] In einem 100 mL Rundkolben wurde Piperonal (6.00 g, 40.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in DCM (60 mL) vorgelegt und mit Propandithiol (4.4 mL, 44.0 mmol, 1.10 Äquiv.) sowie *p*-Toluolsulfonsäure (761 mg, 4.00 mmol, 0.10 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Na₂CO₃-Lösung (ges., 50 mL) zugegeben und für 30 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit NaCl-Lösung (ges., 3 x 25 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Umkristallisation aus Ethanol (50 mL) wurde die Zielverbindung (8.81 g, 36.7 mmol, 92%) als farbloser Feststoff erhalten.

Smb.: 88.5–89.0 °C (EtOH), Lit.^[493]: 87–89 °C.

R_f : 0.3 (SiO₂, ⁶Hex/EtOAc 3:1).

IR (ATR): $\hat{\nu}$ [cm⁻¹] = 2897, 1498, 1256, 1238, 1215, 1099, 1032, 926, 762, 423.

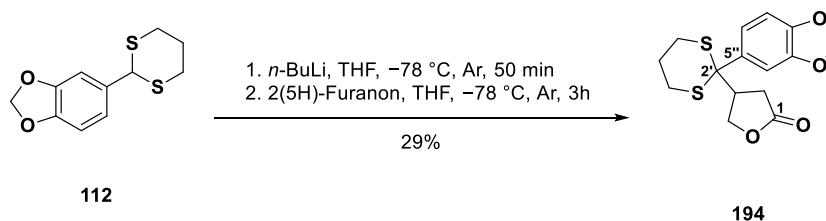
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H-4), 6.94 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H, H-6), 6.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-7), 5.95 (s, 2H, H-2), 5.09 (s, 1H, H-2'), 3.08–3.00 (m, 2H, H_A-4', H_A-6'), 2.94–2.84 (m, 2H, H_B-4', H_B-6'), 2.20–2.11 (m, 1H, H_A-5'), 1.97–1.84 (m, 1H, H_B-5').

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 147.8 (C-3a), 147.6 (C-7a), 132.9 (C-5), 121.3 (C-6), 108.4 (C-4, C-7), 101.2 (C-2), 51.2 (C-2'), 32.2 (C-4', C-6'), 25.1 (C-5').

ESI-MS (pos.): m/z = 135.1 (100%, [M-S₂C₃H₆]⁺), 241.1 (34%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[493]

4-(2-(Benzo[d]-1,3-dioxol-5-yl)-1,3-dithian-2-yl)dihydrofuran-2-on (194)



Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Boluda et al.^[288, 494] In einem sekurierten 250 mL Rundkolben wurde **112** (1.00 g, 4.16 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (50 mL) auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit *n*-Buthyllithium (0.88 M, 4.75 mL, 4.16 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt. Die gelbe Lösung wurde für 50 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend mit 2(5H)-Furanon (295 μL , 4.16 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (12 mL) versetzt. Nach 3 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde das Reaktionsgemisch mit Essigsäure (3 mL) sowie H_2O (50 mL) versetzt und mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., 50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (IsoleraTM Flash Purification System, SiO_2 , ^cHex/EtOAc Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 15%) wurde die Zielverbindung (908 mg) mit Verunreinigungen erhalten. Durch Kristallisation aus einem Gemisch aus DMF und MeOH über Nacht bei $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Zielverbindung (212.4 mg, 0.65 mmol, 16%) erhalten. Weiteres Produkt konnte nach RP-flashchromatografischer Reinigung (IsoleraTM Flash Purification System, $\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, Gradient 10% auf 90% MeCN in H_2O , Produkt eluiert bei 60% MeCN) der Kristallisationslösung erhalten werden (Gesamtausbeute 392.4 mg, 1.20 mmol, 29%).

R_f : 0.58 (SiO_2 , ^cHex/EtOAc 3:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2906, 1775, 1480, 1426, 1236, 1173, 1036, 928, 913, 731.

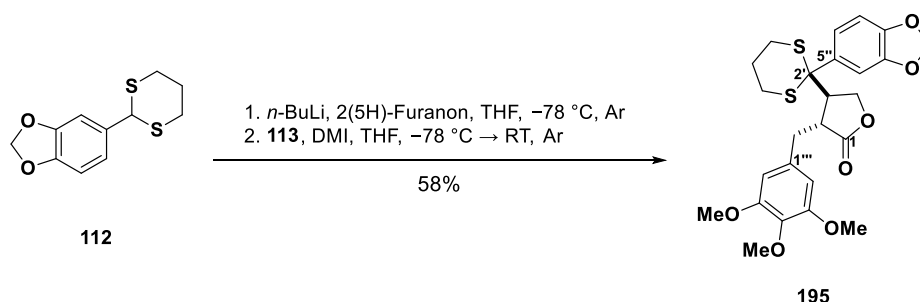
$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-4''), 7.45 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H, H-6''), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-7''), 6.00 (s, 2H, H-2''), 4.39 (dd, J = 9.6, 7.9 Hz, 1H, H_A-3), 4.18 (dd, J = 9.6, 8.1 Hz, 1H, H_B-3), 3.07–2.93 (m, 1H, H-4), 2.82 (dd, J = 17.8, 9.1 Hz, 1H, H_A-5), 2.77–2.64 (m, 4H, H-4', H-6'), 2.41 (dd, J = 17.8, 9.0 Hz, 1H, H_B-5), 2.02–1.78 (m, 2H, H-5').

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 175.9 (C-1), 148.7 (C-3a''), 147.3 (C-7a''), 133.0 (C-5''), 123.2 (C-6''), 109.4 (C-4''), 108.4 (C-7''), 101.6 (C-2''), 68.6 (C-3), 60.7 (C-2'), 48.2 (C-4), 30.3 (C-5), 27.3 (C-4', H-6'), 24.8 (C-5').

ESI-MS (pos.): m/z = 325.0 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[288, 494]

***trans*-4-(2-(Benzo[*d*]-1,3-dioxol-5-yl)-1,3-dithian-2-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)
dihydrofuran-2-on (195)**



Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Schwartz et al.^[288] In einem 100 mL Rundkolben wurde unter Argonatmosphäre **112** (2.40 g, 10.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem THF (20 mL) auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit *n*-Buthyllithium (1.88 M, 8.00 mL, 15.0 mmol, 1.50 Äquiv.) versetzt. Die orange Lösung wurde für 30 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend mit 2(5H)-Furanon (0.94 mL, 13.3 mmol, 1.33 Äquiv.) in trockenem THF (2 mL) versetzt. Nach vollständigem Umsatz von **112** (45 min), wurde **113** (3.47 g, 13.3 mmol, 1.33 Äquiv.) und trockenes 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (1.26 g, 11.0 mmol, 1.10 Äquiv.) in trockenem THF (5 mL) zugegeben und das entstandene, viskose Gemisch über Nacht gerührt, wobei die Temperatur langsam von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf Raumtemperatur erhöht wurde. Die Reaktion wurde mit H_2O (50 mL) versetzt und mit EtOAc (6 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung gewaschen (ges., 50 mL), über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (SiO_2 , $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 6:1) wurde die Zielverbindung (3.28 g, 6.50 mmol, 65%) als farbloser Feststoff erhalten.

Smb.: $147.1\text{--}148^{\circ}\text{C}$ (MeOH), Lit.^[288]: $146\text{--}146.5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

R_f: 0.45 (SiO_2 , $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2910, 1766, 1591, 1481, 1236, 1125, 1034, 910, 728, 647.

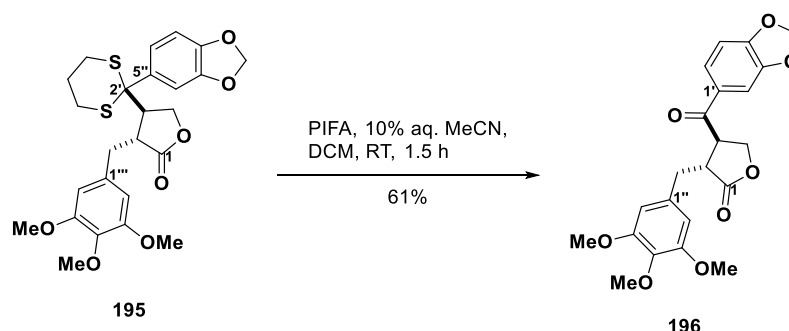
$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.43 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H, H-6''), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-4''), 6.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-7''), 6.21 (s, 2H, H-2''', H-6'''), 6.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H_A-2''), 6.00 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H_B-2''), 4.62 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H, H_A-4), 3.98 (t, J = 9.3 Hz, 1H, H_B-4), 3.80 (s, 9H, 3 x OCH₃), 3.09 (q, J = 5.7 Hz, 1H, H-2), 2.90 (dd, J = 13.8, 6.0 Hz, 1H, CH_AH_BAr), 2.77–2.56 (m, 5H, H-3, H-4', H-6'), 2.47 (dd, J = 13.8, 5.3 Hz, 1H, CH_AH_BAr), 1.98–1.91 (m, 1H, H_A-5), 1.90–1.78 (m, 1H, H_B-5).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 178.5 (C-1), 153.0 (2C, C-3''', C-5'''), 148.6 (C-3a''), 147.2 (C-7a''), 136.6 (C-4'''), 133.0 (C-5''), 132.4 (C-1'''), 123.3 (C-6''), 109.2 (C-4''), 107.9 (C-7), 106.4 (C-2''', C-6'''), 101.7 (C-2''), 67.8 (C-4), 62.2 (C-2'), 60.8 (C^{4'''}-OCH₃), 56.0 (2C, C^{3/5'''}-OCH₃), 50.0 (C-3), 42.7 (C-2), 36.5 (CH₂Ar), 27.2 (C-4' oder C-6'), 27.0 (C-4' oder C-6'), 24.6 (C-5').

ESI-MS (pos.): m/z = 505.1 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[288]

***trans*-4-(2-(Benzo[d]-1,3-dioxol-5-yl)-carbonyl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)dihydrofuran-2-on (196)**



Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Raffaelli et al.^[289] In einem 10 mL Rundkolben wurde **195** (250 mg, 0.495 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeCN + 10 Vol% H₂O (2.2 mL) mit DCM (1 mL) gelöst und PIFA (639 mg, 1.49 mmol, 3.00 Äquiv.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit NaHCO₃-Lösung (ges., 10 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, ^cHex/EtOAc Gradient von 0% bis 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 50%) wurde die Zielverbindung (125 mg, 0.30 mmol, 61%) als farbloses Harz erhalten.

R_f : 0.30 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2939, 1770, 1671, 1591, 1506, 1443, 1250, 1123, 1031, 728.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.27 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H, H-6'), 7.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-4'), 6.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-7), 6.28 (s, 2H, H-2'', H-6''), 6.05 (s, 2H, H-2'), 4.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-H_A-4), 4.13–4.06 (m, 1H, H_B-4), 4.06–3.95 (m, 1H, H-3), 3.76 (s, 3H, C4''-OCH₃), 3.70 (s, 6H, C3/5''-OCH₃), 3.61–3.49 (m, 1H, H-2), 3.06 (dd, *J* = 14.2, 5.5 Hz, 1H, CH_ACH_BAr), 2.95 (dd, *J* = 14.2, 7.3 Hz, 1H, CH_ACH_BAr).

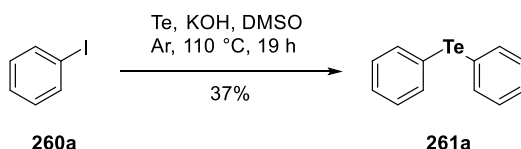
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 194.4 (CO), 177.1 (C-1), 153.3 (2C, C-3'', C-5''), 152.8 (C-7a'), 148.6 (C-3a'), 136.7 (C-4''), 132.7 (C-1''), 130.4 (C-5'), 124.7 (C-6'), 108.0 (C-7), 107.8 (C-4'), 106.1 (2C, C-2'', C-6''), 102.2 (C-2'), 68.3 (C-4), 60.8 (C4''-OCH₃), 55.9 (2C, C3/5''-OCH₃), 46.8 (C-3), 44.5 (C-2), 34.9 (CH₂Ar).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 415.1 (100%, [M+H]⁺), 437.1 (26%, [M+Na]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[288]

5.7 Versuchsvorschriften zu Kapitel 4.3

Diphenyltellurid (261a)



Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Zhang et al.^[392] In einem verschlossenen 10 mL Glasrohr wurden Tellur (255 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äquiv.), Iodobenzol (0.22 mL, 2.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Kaliumhydroxid (224.4 mg, 4.00 mmol, 2.00 Äquiv.) in Dimethylsulfoxid (4.00 mL) unter Argon bei 110 °C für 19 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde das Reaktionsgemisch mit DCM und H₂O (je 30 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit DCM (2 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O, NH₄Cl- (ges.) und NaCl-Lösung (ges., je 30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (SiO₂, Petrolether) wurde die Zielverbindung (103.6 mg, 0.37 mmol, 37%) als gelbes Öl erhalten.

R_f : 0.34 (SiO₂, ^cHex).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3064, 3051, 1572, 1473, 1433, 1063, 1016, 997, 727, 690.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.75–7.68 (m, 4H, H-2, H-2', H-6, H-6'), 7.33–7.28 (m, 2H, H-4, H-4'), 7.25–7.20 (m, 4H, H-3, H-3', H-5, H-5').

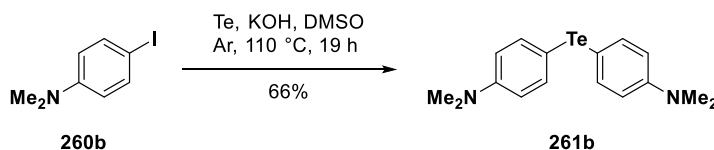
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 138.00 (4C, C-2, C-2', C-6, C-6'), 129.53 (4C, C-3, C-3', C-5, C-5'), 127.86 (2C, C-4, C-4'), 114.69 (2C, C-1, C-1').

¹²⁵Te-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 689.1.

APCI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₂H₁₀Te]⁺: m/z = 283.9845, gefunden: m/z = 283.9841.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[495]

Bis(4-N,N-Dimethylaminophenyl)tellurid (261b)



Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Zhang et al.^[392] In einem verschlossenen 10 mL Glasrohr wurden Tellur (255 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äquiv.), Iodobenzol (494 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Kaliumhydroxid (224.4 mg, 4.00 mmol, 2.00 Äquiv.) in Dimethylsulfoxid (4.00 mL) unter Argon bei 110 °C für 19 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde das Reaktionsgemisch mit DCM

und H₂O (je 30 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit DCM (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O, NH₄Cl- (ges.) und NaCl-Lösung (ges., je 30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 20:1) wurde die Zielverbindung (242 mg, 0.66 mmol, 66%) als roter Feststoff erhalten.

R_f : 0.40 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 9:1).

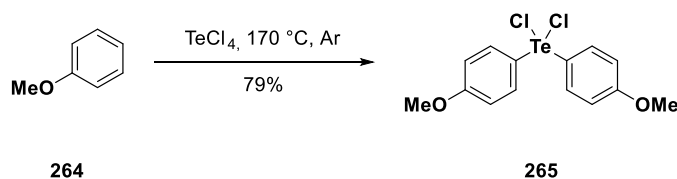
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.61–7.55 (m, 4H, H-2, H-6), 6.59–6.55 (m, 4H, H-3, H-5), 2.92 (s, 12H, 2 x N(CH₃)₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 150.12 (2C, C-4), 139.45 (4C, C-2, C-6), 113.64 (4C, C-3, C-5), 99.30 (2C, C-1), 40.32 (4C, 2 x N(CH₃)₂).

¹²⁵Te-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 612.1.

ESI-MS (pos.): *m/z* = 371.1 (100%, [M+H]⁺), 369.3 (90%, [M+H]⁺), 367.5 (50%, [M+H]⁺).

Dichlorobis(4-methoxyphenyl)tellurid (265)



Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Silberman et al.^[397] In einem sekurierten 25 mL Schlenk Kolben wurde Tellurtetrachlorid (539 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äquiv.) vorgelegt und trockenes Anisol (13.0 mL, 13.0 g, 120 mmol, 60 Äquiv.) unter Argonatmosphäre zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Überschüssiges Anisol wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach Umkristallisation aus MeOH (30 mL) wurde die Zielverbindung (651 mg, 1.58 mmol, 79%) als farbloser Feststoff erhalten.

Smb.: 182.4–183.1 °C (Lit.^[496]: 182–183 °C).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3008, 2839, 1583, 1491, 1297, 1255, 1178, 1023, 822, 513.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.00–7.95 (m, 4H, H-2, H-6), 7.04–7.00 (m, 4H, H-3, H-5), 3.86 (s, 6H, 2 x OCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 162.2 (2C, C-4), 135.5 (4C, C-2, C-6), 125.26 (2C, C-1), 115.58 (4C, C-3, C-5), 55.58 (2C, OCH₃).

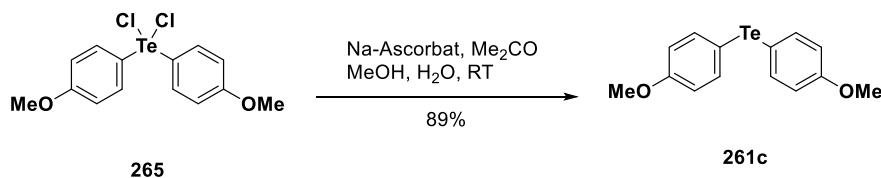
¹²⁵Te-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 927.4.

ESI-MS (pos.): *m/z* = 361.0 (*t_R* = 1.441 min, 100%, [M-Cl₂+OH]⁺). Verbindungen **261c**, **265**, **266** und **267** weisen gleiches *m/z*-Verhältnis auf, weshalb zusätzlich die Retentionszeit angegeben wird.

APPI-MS (pos.): berechnet für [M-Cl]⁺: *m/z* = 378.9739, gefunden: *m/z* = 378.9732.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[397]

Bis(4-methoxyphenyl)tellurid (261c)



Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Silberman et al.^[397]. **265** (606 mg, 1.47 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in Aceton (30 mL) gelöst und zu einer Suspension aus Natriumascorbat (582 mg, 2.94 mmol, 2.00 Äquiv.) in MeOH/ H₂O (8:2, 30 mL) gegeben, welche zuvor für 30 min gerührt wurde. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde DCM (60 mL) zugefügt und für 30 min gerührt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit DCM (2 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, ^cHex/EtOAc Gradient von 0% bis 50% EtOAc, Produkt eluiert bei 20%) wurde die Zielverbindung (446 mg, 1.42 mmol, 89%) als gelbe Kristalle erhalten.

Smb.: 51.6–52.5 °C (Lit.^[392]: 51–52 °C).

R_f : 0.39 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 6:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3000, 2834, 1585, 1487, 1283, 1243, 1175, 1029, 820, 516.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.68–7.58 (m, 4H, H-2, H-6), 6.84–6.72 (m, 4H, H-3, H-5), 3.78 (s, 6H, OCH₃)

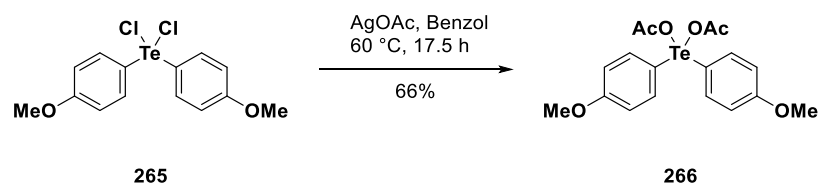
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.7 (2C, C-4), 139.7 (4C, C-2, C-6), 115.4 (4C, C-3, C-5), 104.3 (2C, C-1), 55.2 (2C, OCH₃).

¹²⁵Te-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 649.3.

ESI-MS (pos.): m/z = 361.0 (t_R = 6.124 min, 100%, [M+OH]⁺). Verbindungen **261c**, **265**, **266** und **267** weisen gleiches m/z -Verhältnis auf, weshalb zusätzlich die Retentionszeit angegeben wird.

APPI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₄H₁₄O₂Te]^{••}: m/z = 344.0051, gefunden: m/z = 344.0053.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[397]

Diacetoxybis(4-methoxyphenyl)tellurid (266)

Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Alcock et al.^[397-398] Dichlorobis(4-methoxyphenyl)tellurid (413 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in Benzol (15 mL) gelöst und mit Silberacetat (351 mg, 2.10 mmol, 2.10 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 17.5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Suspension filtriert, der Rückstand mit Benzol gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Umkristallisation aus ⁿHex/CHCl₃ (3:1) wurde die Zielverbindung (303 mg, 0.66 mmol, 66%) als farblose Kristalle erhalten.

Smb.: 139.0–140.4 °C (Lit.^[383]: 134.5–135.5 °C).

R_f : 0.31 (SiO₂, DCM/MeOH 9:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1643, 1587, 1494, 1365, 1292, 1277, 1253, 1180, 1024, 825, 662.

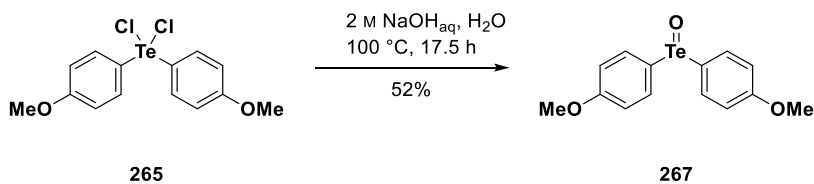
¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.78–7.73 (m, 4H, H-2, H-6), 7.02–6.96 (m, 4H, H-3, H-5), 3.84 (s, 6H, OCH₃), 1.96 (s, 6H, CH₃CO₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃): δ = 177.6 (2C, CO), 161.9 (2C, C-4), 134.9 (4C, C-2, C-6), 125.7 (2C, C-1), 115.4 (4C, C-3, C-5), 55.5 (2C, OCH₃), 22.5 (2C, CH₃CO₂).

ESI-MS (pos.): m/z = 361.0 (t_R = 0.760 min, 100%, [M-2 OAc+OH]⁺). Verbindungen **261c**, **265**, **266** und **267** weisen gleiches m/z -Verhältnis auf, weshalb zusätzlich die Retentionszeit angegeben wird.

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₄H₁₄O₃Te]⁺: m/z = 361.0078, gefunden: m/z = 361.0075.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[397]

Bis(4-methoxyphenyl)telluroxid (267)

Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Alcock et al.^[397-398] Dichlorobis(4-methoxyphenyl)tellurid (413 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in Benzol (15 mL) gelöst und mit Silberacetat (351 mg, 2.10 mmol, 2.10 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 17.5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Suspension filtriert, der Rückstand mit Benzol gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Umkristallisation aus ⁿHex/CHCl₃ (3:1) wurde die Zielverbindung (303 mg, 0.66 mmol, 66%) als farblose Kristalle erhalten.

Smb.: 180–190 °C (Zersetzung).

R_f : 0.32 (SiO₂, ⁿHex/EtOAc 6:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1587, 1491, 1293, 1249, 1175, 1026, 823, 517.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H, H-2, H-6), 6.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H, H-3, H-5), 3.80 (s, 6H, OCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃): δ = 162.0 (2C, C-4), 132.6 (4C, C-2, C-6), 128.5 (2C, C-1), 115.3 (4C, C-3, C-5), 55.5 (2C, OCH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 361.0 (*t_R* = 2.246 min, 100%, [M+H]⁺). Verbindungen **261c**, **265**, **266** und **267** weisen gleiches *m/z*-Verhältnis auf, weshalb zusätzlich die Retentionszeit angegeben wird.

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₄H₁₄O₃Te]⁺: *m/z* = 361.0078, gefunden: *m/z* = 361.0067.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[397]

5.8 Versuchsvorschriften zu Kapitel 4.4

5.8.1 Allgemeine Vorschrift A: Elektrochemische Synthese von Amiden unter Argonatmosphäre

In einem 50 mL Schlenkkolben mit Septum wurden Triphenylphosphin (393 mg, 1.50 mmol, 1.50 Äquiv.), *N*-Tetrabutylammoniumiodid (406 mg, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.) und, sofern in fester Form vorliegend, die Carbonsäure (1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie das Amin (1.10 mmol, 1.10 Äquiv.) vorgelegt. Der Schlenkkolben wurde durch drei Zyklen von Vakuum und Belüftung mit Argon geflutet und trockenes, entgastetes MeCN (20 mL, 15 min Argonstrom im Ultraschallbad entgast) über eine Kanüle zugegeben. Die Reaktionslösung wurde in eine trockene und mit Argon geflutete 20 mL Elektrolysezelle (siehe Abbildung 17 D) überführt und an einer BDD-Anode sowie einer Platin-Kathode mit einer Stromdichte von $j = 12 \text{ mA cm}^{-2}$ (eingetauchte Elektrodenfläche $A = 7.40 \text{ cm}^2$, $i = 88.8 \text{ mA}$) und einer Ladungsmenge von $Q = 3.3 \text{ F}$ (2.2 F pro Mol PPh_3 , 318.4 C) elektrolysiert. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand flashchromatografisch an Kieselgel gereinigt.

5.8.2 Allgemeine Vorschrift B: Elektrochemische Synthese von Amiden an Luft

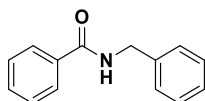
In einer 25 mL Elektrolysezelle mit Magnetrührer wurden Triphenylphosphin (393 mg, 1.50 mmol, 1.50 Äquiv.), *N*-Tetrabutylammoniumiodid (406 mg, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.) und, sofern in fester Form vorliegend, die Carbonsäure (1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie das Amin (1.10 mmol, 1.10 Äquiv.) vorgelegt. Nach Zugabe von trockenem MeCN (20 mL) wurden, sofern flüssig, die Carbonsäure (1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie das Amin (1.10 mmol, 1.10 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde an einer BDD-Anode sowie einer Platin-Kathode mit einer Stromdichte von $j = 12 \text{ mA cm}^{-2}$ (eingetauchte Elektrodenfläche $A = 7.40 \text{ cm}^2$, $i = 88.8 \text{ mA}$) und einer Ladungsmenge 3.3 F mol^{-1} (2.2 F pro Mol PPh_3 , 318.4 C) elektrolysiert. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand flashchromatografisch an Kieselgel gereinigt.

5.8.3 Allgemeine Vorschrift C: Elektrochemische Synthese von Dipeptiden an Luft

In einer 25 mL Elektrolysezelle mit Magnetrührer wurden Triphenylphosphin (393 mg, 1.50 mmol, 1.50 Äquiv.), *N*-Tetrabutylammoniumiodid (406 mg, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.) und die C-geschützte Aminosäure als Hydrochlorid (1.10 mmol, 1.10 Äquiv.) vorgelegt. Nach Zugabe von trockenem MeCN (20 mL) und Triethylamin (291 mL, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.) wurde die Mischung für 15 min gerührt und danach die *N*-geschützte Aminosäure zugegeben (1.00 mmol, 1.00 Äquiv.). Die Reaktionslösung wurde an einer BDD-Anode sowie einer Platin-Kathode mit einer Stromdichte von $j = 12 \text{ mA cm}^{-2}$ (eingetauchte Elektrodenfläche $A = 7.40 \text{ cm}^2$, $i = 88.8 \text{ mA}$) und einer Ladungsmenge 3.3 F mol^{-1} (2.2 F pro Mol PPh_3 , 318.4 C) elektrolysiert. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand flashchromatografisch an Kieselgel gereinigt.

5.8.4 Analytische Daten

Benzoessäurebenzylamid (284)



284, 88%

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von Benzoessäure (122 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Benzylamin (120 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 20% EtOAc) wurde die Zielverbindung (187 mg, 0.88 mmol, 88%) als farbloser Feststoff erhalten.

Gramm-Ansatz: In einer 150 mL Elektrolysezelle mit Magnetrührer wurden Triphenylphosphin (2.95 g, 11.3 mmol, 1.50 Äquiv.), *N*-Tetrabutylammoniumiodid (3.05 g, 8.25 mmol, 1.10 Äquiv.) sowie Benzoessäure (916 mg, 7.50 mmol, 1.00 Äquiv.) vorgelegt und in trockenem MeCN (150 mL) gelöst. Anschließend wurde Benzylamin (901 μ L, 8.25 mmol, 1.10 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde an einer BDD-Anode sowie einer Platin-Kathode mit einer Stromdichte von $j = 12 \text{ mA cm}^{-2}$ (eingetauchte Elektrodenfläche $A = 26.25 \text{ cm}^2$, $i = 315 \text{ mA}$) und einer Ladungsmenge $Q = 3.3 \text{ F mol}^{-1}$ (2.2 F pro Mol PPh₃, 238.8 C) elektrolysiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in EtOAc (25 mL) gelöst, wodurch *N*-Tetrabutylammoniumiodid kristallisierte und durch Vakuumfiltration zurückgewonnen werden konnte (85%). Nach Einengen des Filtrats wurde der Rückstand flashchromatografisch an Kieselgel gereinigt (SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 20% EtOAc) und die Zielverbindung (1.24 g, 5.85 mmol, 78%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f : 0.78 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

Smb.: 96.4–97.7 °C (^cHex/EtOAc), Lit.^[497]: 96–97 °C.

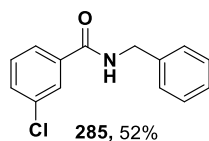
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3326, 3059, 3030, 1640, 1603, 1577, 1543, 1491, 727, 692.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.82–7.76 (m, 2H, H-2, H-6), 7.55–7.46 (m, 1H, H-4), 7.46–7.40 (m, 2H, H-3, H-5), 7.36 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7.37–7.25 (m, 1H, H-4'), 6.44 (s, 1H, NH), 4.65 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2H, NCH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 167.3 (1C, CO), 138.2 (1C, C-1'), 134.4 (1C, C-1), 131.6 (1C, C-4), 128.8 (2C, C-3', C-5'), 128.6 (2C, C-3, C-5), 127.9 (2C, C-2', C-6'), 127.6 (1C, C-4'), 126.9 (2C, C-2, C-6), 44.2 (1C, NCH₂).

ESI-MS (pos.): $m/z = 212.1$ (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[497]

3-Chlorbenzoesäurebenzylamid (285)

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift B ausgehend von 3-Chlorbenzoesäure (157 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Benzylamin (120 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (IsoleraTM Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 20% EtOAc) wurde die Zielverbindung (129 mg, 0.52 mmol, 52%) als hellbrauner Feststoff erhalten.

R_f: 0.70 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

Smb.: 96.3–97.5 °C (^cHex/EtOAc).

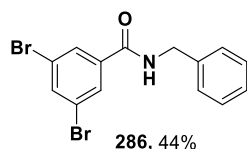
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3288, 3063, 1635, 1496, 1294, 1267, 1079, 906, 719, 695.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = δ 7.77 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2), 7.64 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H-6)), 7.45 (ddd, *J* = 8.0, 2.1, 1.1 Hz, 1H, H-4), 7.40–7.24 (m, 6H, H-5, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 6.69 (s, 1H, NH), 4.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.1 (CO), 137.9 (C-1'), 136.1 (C-1), 134.7 (C-3), 131.6 (C-4), 129.9 (C-5), 128.8 (2C, C-3', C-5'), 127.9 (2C, C-2', C-6'), 127.7 (C-4'), 127.4 (C-2), 125.1 (C-6), 44.2 (CH₂).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 246.0 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[497]

N-Benzyl-3,5-dibrombenzamid (286)

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift B ausgehend von 3,5-Dibrombenzoesäure (280 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Benzylamin (120 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (IsoleraTM Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 20% EtOAc) wurde die Zielverbindung (161 mg, 0.44 mmol, 44%) als brauner Feststoff erhalten.

R_f: 0.72 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

Smb.: 170.7–172.1 °C (^cHex/EtOAc).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3269, 3067, 1637, 1551, 1362, 1211, 865, 739, 697, 485.

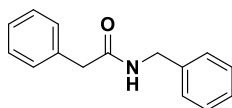
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.83 (d, J = 1.8 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.77 (t, J = 1.8 Hz, 1H, H-4), 7.40–7.28 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5' H-6') 6.55 (br s, 1H, NH), 4.59 (d, J = 5.7 Hz, 2H, NCH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 164.7 (CO), 137.8 (C-1), 137.6 (C-1'), 137.0 (C-4), 129.1 (2C, C-2, C-6), 129.0 (2C, C-3', C-5'), 128.1 (2C, C-2', C-6'), 128.0 (C-4'), 123.4 (2C, C-3, C-5), 44.5 (NCH₂).

ESI-MS (pos.): m/z = 369.9 (100%, [M+H]⁺), 367.9 (55%, [M+H]⁺), 371.9 (51%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₄H₁₁Br₂NO+H]⁺: m/z = 369.9260, gefunden: m/z = 369.9263.

***N*-Benzylphenylacetamid (287)**



287, 71%

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von Phenylelessigsäure (136 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Benzylamin (120 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 40% EtOAc) wurde die Zielverbindung (161 mg, 0.71 mmol, 71%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f : 0.56 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

Smb.: 120.8–121.2 °C (^cHex/EtOAc), Lit.^[498]: 118–120 °C.

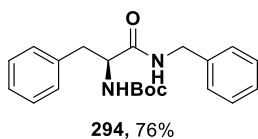
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3083, 3063, 3031, 2926, 1640, 1601, 1584, 1551, 1492, 1453, 747, 694.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.38–7.32 (m, 2H, H-3, H-5), 7.32–7.22 (m, 6H, H-2, H-4, H-6, H3', H-4', H-5'), 7.20–7.13 (m, 2H, H-2', H-6'), 5.76 (s, 1H, NH), 4.41 (d, J = 5.9 Hz, 2H, NCH₂), 3.63 (s, 2H, PhCH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.9 (CO), 138.1 (C-1'), 134.8 (C-1), 129.5 (2C, C-2, C-6), 129.1 (2C, C-3, C-5), 128.7 (2C, C-3', C-5'), 127.5 (2C, C-2', C-6'), 127.4 (C-4'), 127.4 (C-4), 43.8 (PhCH₂), 43.6 (NCH₂).

ESI-MS (pos.): m/z = 226.1 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[498] ^[496] ^[496] ^[496]

(S)-N-(tert-Butoxycarbonyl)phenylalanin-N'-benzylamid, Boc-L-Phe-NBn (294)

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von (S)-N-(tert-Butoxycarbonyl)phenylalanin (265 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Benzylamin (120 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 30% EtOAc) wurde die Zielverbindung (271 mg, 0.76 mmol, 76%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f : 0.55 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

Smb.: 131.1–131.9 °C (^cHex/EtOAc), Lit.^[499]: 132–133 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3293, 2978, 1655, 1528, 1497, 1366, 1248, 1169, 1028, 698.

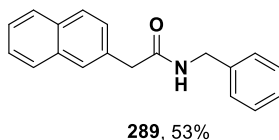
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.31–7.21 (m, 6H, H-3, H-4, H-5, H-3', H-4', H-5'), 7.19 (app-d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.10 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-2', H-6' (Bn)), 6.03 (s, 1H, NHBoc), 5.03 (s, 1H, NHBn), 4.36 (app-d, *J* = 5.6 Hz, 3H, H _{α} , NCH₂Ph), 3.08 (tt, *J* = 13.7, 7.4 Hz, 2H, H _{β}), 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.1 (CON), 155.5 (CO₂N), 137.6 (C-1'), 136.6 (1C, C-1), 129.5 (2C, C-2, C-6), 128.9 (2C, *m*-C), 128.7 (2C, *m*-C), 127.7 (2C, C-2', C-6'), 127.5 (1C, C-4' (Bn)), 127.0 (1C, C-4), 80.3 (1C, C(CH₃)₃), 56.1 (1C, C _{α}), 43.5 (1C, NCH₂Ph), 38.5 (1C, C _{β}), 28.2 (3C, C(CH₃)₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 299.1 (100%, [M-C(CH₃)₃+H]⁺), 255.2 (48%, [M-Boc+H]⁺), 377.1 (38%, [M+Na]⁺).

[α _D²⁰] = +2.6 (*c* = 1.0, CHCl₃), Lit.^[500]: +2.6 (99% *ee*, *c* = 1.02, CHCl₃).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[499]

N-Benzyl-2-naphthylacetamid (289)

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift B ausgehend von 2-Naphthylelessigsäure (186 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Benzylamin (120 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 30% EtOAc) wurde die Zielverbindung (146 mg, 0.53 mmol, 53%) als hellgelber Feststoff erhalten.

R_f : 0.34 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

Smb.: 167.6–168.6 °C (^cHex/EtOAc), Lit.^[371]: 134–136 °C (EtOAc/Hexan).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3263, 3060, 1636, 1602, 1561, 1454, 1431, 738, 700, 479.

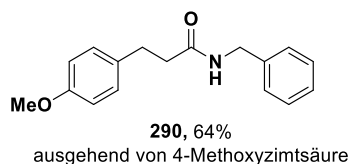
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.88–7.76 (m, 3H, H-4, Ar-H), 7.76–7.70 (m, 1H, H-1), 7.53–7.44 (m, 2H, Ar-H), 7.39 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H, H-3), 7.32–7.21 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.20–7.15 (m, 2H, H-2', H-6'), 5.74 (s, 1H, NH), 4.42 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, NCH₂), 3.80 (s, 2H, ArCH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.8 (CO), 138.1 (C-1' (Bn)), 133.5 (C-8a), 132.5 (C-4a), 132.2 (C-2), 128.9 (C-4), 128.7 (2C, C-3', C-5'), 128.3 (C-1), 127.7 (Ar-C), 127.6 (Ar-C), 127.5 (2C, C-2', C-6'), 127.4 (C-4'), 127.3 (C-3), 126.5 (Ar-C), 126.1 (Ar-C), 44.0 (ArCH₂), 43.6 (NCH₂).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 276.1 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[371]

3-(4-Methoxyphenyl)propionsäurebenzylamid (290)



Die Synthese erfolgte gemäß der modifizierten, allgemeinen Vorschrift A mit einer BDD-Kathode anstatt einer Platin-Kathode ausgehend von 4-Methoxyzimtsäure (178 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Benzylamin (120 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 25% EtOAc) wurde die Zielverbindung (172 mg, 0.64 mmol, 64%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f : 0.35 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

Smb.: 89.6–90.1 °C (^cHex/EtOAc), Lit.^[498]: 82.9–83.5 °C.

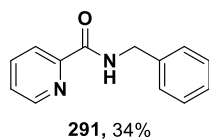
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3294, 2930, 1642, 1511, 1243, 1178, 1032, 824, 732, 698.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.32–7.21 (m, 3H, H-3'', H-4'', H-5''), 7.16–7.05 (m, 4H, H-2'', H-6'', H-2', H-6'), 6.87–6.75 (m, 2H, H-3', H-5'), 5.77 (s, 1H, NH), 4.37 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, NCH₂Ph), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-3), 2.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-2).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 172.0 (1C, CO), 158.1 (1C, C-4'), 138.2 (1C, C-1''), 132.8 (1C, C-1'), 129.4 (2C, C-2', C-6'), 128.6 (2C, C-3'', C-5''), 127.7 (2C, C-2'', C-6''), 127.4 (1C, C-4''), 113.9 (2C, C-3', C-5'), 55.2 (1C, OCH₃), 43.5 (1C, NCH₂Ph), 38.8 (C-2), 30.9 (C-3).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 270.1 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[498]

N-Benzyl-2-pyridincarbonsäureamid (291)

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift B ausgehend von 2-Pyridincarbonsäure (123 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Benzylamin (120 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 20% EtOAc) wurde die Zielverbindung (72.6 mg, 0.34 mmol, 34%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.43 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

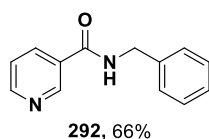
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3382, 2924, 1667, 1520, 1434, 1288, 999, 749, 699, 621.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.53 (ddd, *J* = 4.7, 1.6, 0.8 Hz, 1H, H-6), 8.38 (s, 1H, NH), 8.24 (dt, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H, H-3), 7.86 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H-4), 7.42 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H, H-5), 7.40–7.27 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 4.68 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 164.2 (CO), 149.8 (C-2), 148.1 (C-6), 138.2 (C-1'), 137.4 (C-4), 128.7 (2C, C-3', C-5'), 127.9 (2C, C-2', C-6'), 127.5 (C-4'), 126.2 (C-5), 122.4 (C-3), 43.5 (CH₂).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 213.1 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[498]

N-Benzyl-3-pyridincarbonsäureamid (292)

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift B ausgehend von 2-Pyridincarbonsäure (123 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Benzylamin (120 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 10% MeOH in DCM, Produkt eluiert bei 2% MeOH) war das Produkt noch kontaminiert mit Leitsalz. Weitere Reinigung mittels Reverse Phase Flashchromatografie (Isolera™ Flash Purification System, C₁₈-SiO₂, Gradient 10% auf 90% MeCN in H₂O, Produkt eluiert bei 45% MeCN) wurde die Zielverbindung (140 mg, 0.66 mmol, 66%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f : 0.40 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

Smb.: 74.6–75.8 °C (MeCN/H₂O), Lit.^[371]: 70–72 °C (^cHex/EtOAc).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3282, 1632, 1591, 1540, 1318, 1303, 827, 740, 697, 603, 525.

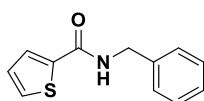
$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.98 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.14 (dt, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.44–7.29 (m, 6H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 6.54 (s, 1H, NH), 4.66 (d, J = 5.6 Hz, 2H, NCH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 165.4 (1C, CO), 152.3, 147.8, 137.7 (1C, C-1'), 135.2, 128.9 (2C, C-3', C-5'), 128.0 (2C, C-2', C-6'), 127.9 (1C, C-4'), 123.6, 44.3 (1C, NCH_2).

ESI-MS (pos.): m/z = 213.1 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[498]

***N*-Benzyl-2-thiophencarbamid (293)**



293, 64%

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von 2-Thiophencarbonsäure (128 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Benzylamin (120 μL , 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (IsoleraTM Flash Purification System, SiO_2 , Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex , Produkt eluiert bei 15% EtOAc) wurde die Zielverbindung (172 mg, 0.64 mmol, 64%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f : 0.53 (SiO_2 , ^cHex /EtOAc 1:1).

Smb.: 115.5–117.5 $^\circ\text{C}$ (^cHex /EtOAc), Lit.^[501]: 114–115 $^\circ\text{C}$.

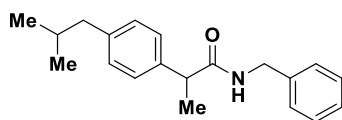
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3305, 3086, 1624, 1544, 1511, 1421, 1298, 858, 719, 698.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.52 (dd, J = 3.8, 1.1 Hz, 1H, H-3), 7.47 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H, H-5), 7.39–7.26 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 7.06 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H, H-4), 6.41 (s, 1H, NH), 4.61 (d, J = 5.8 Hz, 2H, NCH_2Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 161.8 (CO), 138.8 (C-2), 138.0 (C-1'), 130.0 (C-5), 128.8 (3C, C-3', C-4', C-5'), 128.2 (C-3), 127.9 (2C, C-2', C-6'), 127.6 (C-4), 44.0 (NCH_2).

ESI-MS (pos.): m/z = 218.0 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[501]

2-(4-Isobutylphenyl)propionsäurebenzylamid (288)

288, 74%

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift B ausgehend von Ibuprofen (206 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Benzylamin (120 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 10% EtOAc) wurde die Zielverbindung (219 mg, 0.74 mmol, 74%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f: 0.56 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

Smb.: 60.5–62.8 °C (^cHex/EtOAc), Lit.^[502]: 60–62 °C (ⁱPr₂O).

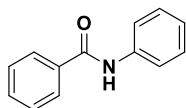
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3288, 2954, 2926, 2867, 1648, 1545, 1511, 1451, 1234, 698.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.31–7.23 (m, 3H, H-3'', H-4'', H-5''), 7.23–7.17 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.16–7.08 (m, 4H, H-3', H-5', H-2'', H-6''), 5.61 (s, 1H, NH), 4.39 (dd, J = 5.8, 0.9 Hz, 2H, NCH₂), 3.58 (q, J = 7.2 Hz, 1H, H-2), 2.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H, ArCH₂), 1.83 (hept, J = 6.7 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H-3), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 6H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 174.3 (CO), 140.8 (C-4'), 138.4 (C-1'), 138.4 (C-1''), 129.7 (2C, C-3', C-5'), 128.6 (2C, C-3'', C-5''), 127.4 (4C, C-2', C-6', C-2'', C-6''), 127.3 (C-4''), 46.8 (C-2), 45.0 (ArCH₂CH(CH₃)₂), 43.5 (NCH₂Ph), 30.2 (CH(CH₃)₂), 22.4 (2C, CH(CH₃)₂), 18.4 (C-3).

ESI-MS (pos.): m/z = 296.2 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[498]

N-Phenylbenzamid (302)

302, 74%

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift B ausgehend von Benzoesäure (122 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Anilin (100 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 25% EtOAc) wurde die Zielverbindung (146 mg, 0.74 mmol, 74%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f: 0.37 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

Smb.: 164.1–165.1 °C (^cHex/EtOAc), Lit.^[498]: 164 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3325, 2952, 1736, 1645, 1522, 1487, 1437, 1217, 909, 741.

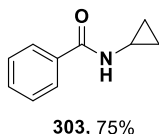
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.95–7.76 (m, 3H, NH, H-2, H-6), 7.69–7.61 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.61–7.44 (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H-4').

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 165.7 (CO), 137.9 (C-1'), 135.0 (C-1), 131.9 (C-4), 129.1 (2C, C-3', C-5'), 128.8 (2C, C-3, C-5), 127.0 (2C, C-2, C-6), 124.6 (1C, C-4'), 120.2 (2C, C-2', C-6').

ESI-MS (pos.): m/z = 323.1 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[498]

***N*-Cyclopropylbenzamid (303)**



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von Benzoesäure (122 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Cyclopropylamin (76.6 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (IsoleraTM Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 55% EtOAc) wurde die Zielverbindung (121 mg, 0.75 mmol, 75%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f : 0.77 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

Smb.: 96.4 - 97.7 °C (^cHex/EtOAc), Lit.^[503]: 100–102 °C.

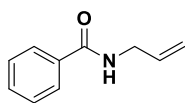
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3234, 3082, 1624, 1571, 1555, 1362, 1315, 1029, 704, 692.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.77–7.69 (m, 2H, H-2, H-6), 7.51–7.43 (m, 1H, H-4), 7.43–7.35 (m, 2H, H-3, H-5), 6.39 (s, 1H, NH), 2.89 (tq, J = 7.0, 3.7 Hz, 1H, CH), 0.89–0.81 (m, 2H, CH₂), 0.65–0.58 (m, 2H, CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 168.9 (CO), 134.4 (C-1), 131.4 (C-4), 128.5 (2C, C-3, C-5), 126.8 (2C, C-2, C-6), 23.1 (CH), 6.8 (2C, CH₂CH₂).

ESI-MS (pos.): m/z = 162.1 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[503]

N-Allylbenzamid (304)

304, 27%

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift B ausgehend von Benzoesäure (122 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Allylamin (82.6 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 40% EtOAc) war das Produkt noch leicht verunreinigt. Weitere Reinigung mittels Reverse Phase Flashchromatografie (Isolera™ Flash Purification System, C₁₈-SiO₂, Gradient 10% auf 90% MeCN in H₂O, Produkt eluiert bei 55% MeCN) wurde die Zielverbindung (44.3 mg, 0.27 mmol, 27%) als gelbes Öl erhalten.

R_f : 0.46 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

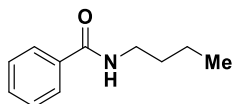
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1637, 1603, 1578, 1535, 1489, 1421, 1306, 993, 920, 694.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.84–7.68 (m, 2H, H-2, H-6), 7.53–7.44 (m, 1H, H-4), 7.43–7.34 (m, 2H, H-3, H-5), 6.59 (s, 1H, NH), 5.91 (ddt, J = 17.1, 10.2, 5.6 Hz, 1H, CH), 5.23 (dq, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H, CH=CH_AH_B (trans)), 5.15 (dq, J = 10.2, 1.4 Hz, 1H, CH=CH_AH_B (cis)), 4.05 (tt, J = 5.7, 1.6 Hz, 2H, NCH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 167.5 (CO), 134.4 (C-1), 134.2 (CH), 131.5 (C-4), 128.5 (2C, C-3, C-5), 127.0 (2C, C-2, C-6), 116.5 (CH=CH₂), 42.4 (NCH₂).

ESI-MS (pos.): m/z = 162.1 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[497]

N-Butylbenzamid (275)

275, 63%

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift B ausgehend von Benzoesäure (122 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Butylamin (109 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 25% EtOAc) wurde die Zielverbindung (112 mg, 0.63 mmol, 63%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.48 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3315, 2959, 2931, 1639, 1604, 1579, 1543, 1491, 1309, 696.

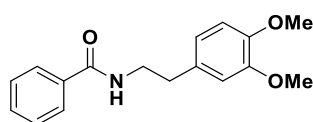
$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.81–7.71 (m, 2H, H-2, H-6), 7.53–7.46 (m, 1H, H-4), 7.46–7.39 (m, 2H, H-3, H-5), 6.10 (s, 1H, NH), 3.46 (td, J = 7.2, 5.7 Hz, 2H, H-1'), 1.69–1.53 (m, 2H, H-2'), 1.53–1.33 (m, 2H, H-3'), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H-4').

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 167.5 (CO), 134.9 (C-1), 131.3 (C-4), 128.6 (2C, C-3, C-5), 126.8 (2C, C-2, C-6), 39.8 (C-1'), 31.8 (C-2'), 20.2 (C-3'), 13.8 (C-4').

ESI-MS (pos.): m/z = 178.1 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[504]

***N*-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylbenzamid (306)**



306, 73%

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift B ausgehend von Benzoesäure (122 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und 3,4-Dimethoxyphenethylamin (183 μL , 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (IsoleraTM Flash Purification System, SiO_2 , Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex , Produkt eluiert bei 40% EtOAc) wurde die Zielverbindung (207 mg, 0.73 mmol, 73%) als hellgelbes Öl erhalten.

R_f : 0.24 (SiO_2 , ^cHex /EtOAc 1:1).

Smb.: 83.7–86.8 $^\circ\text{C}$ (^cHex /EtOAc), Lit.^[13]: 85.0–85.8 $^\circ\text{C}$ (EtOAc/Hexan).

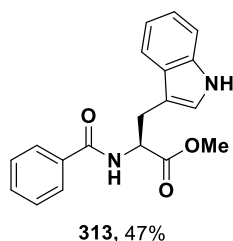
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2973, 1630, 1428, 1382, 1365, 1314, 1287, 1097, 787, 706.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.75–7.65 (m, 2H, H-2, H-6), 7.54–7.45 (m, 1H, H-4), 7.44–7.36 (m, 2H, H-3, H-5), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-5'), 6.79–6.73 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.20 (t, J = 5.2 Hz, 1H, NH), 3.86 (s, 3H, $\text{C}^{4'}\text{-OCH}_3$), 3.83 (s, 3H, $\text{C}^{3'}\text{-OCH}_3$), 3.70 (td, J = 6.9, 5.8 Hz, 2H, NCH_2), 2.88 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CH_2Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 167.5 (CO), 149.0 (C-3'), 147.7 (C-4'), 134.6 (C-1), 131.4 (C-4), 131.4 (C-1'), 128.6 (2C, C-3, C-5), 126.8 (2C, C-2, C-6), 120.7 (C-6'), 111.9 (C-2'), 111.4 (C-5'), 55.9 ($\text{C}^{4'}\text{-OCH}_3$), 55.8 ($\text{C}^{3'}\text{-OCH}_3$), 41.2 (NCH_2), 35.2 (CH_2Ar).

ESI-MS (pos.): m/z = 286.1 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 308.1 (15%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[505]

N-Benzoyl-L-tryptophanmethylester (313)

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von Benzoesäure (122 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und L-Tryptophanmethylester (183 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (IsoleraTM Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 30% EtOAc) wurde die Zielverbindung (151 mg, 0.47 mmol, 47%) als hellgelbes Öl erhalten.

R_f : 0.72 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3343, 1654, 1599, 1525, 1438, 749, 716, 690, 647, 584.

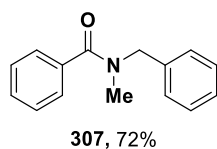
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.14 (s, 1H, arom. NH), 7.73–7.65 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-4), 7.48 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H-4'), 7.43–7.33 (m, 3H, H-7, H-3', H-5'), 7.19 (t, J = 7.1 Hz, 1H, H-6), 7.08 (t, J = 7.0 Hz, 1H, H-5), 7.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-2), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H, NH), 5.16 (dt, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H, CH), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.54–3.38 (m, 2H, CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 172.4 (CO₂Me), 166.9 (CO), 136.1 (C-7a), 133.9 (C-1'), 131.7 (C-4'), 128.5 (2C, C-3', C-5'), 127.7 (C-3a), 127.1 (2C, C-2', C-6'), 122.8 (C-2), 122.3 (C-6), 119.8 (C-5), 118.7 (C-4), 111.3 (C-7), 110.1 (C-3), 53.4 (CH), 52.5 (OCH₃), 27.7 (CH₂).

ESI-MS (pos.): m/z = 323.1 (100%, [M+H]⁺).

$[\alpha]_D^{20}$ = +61.4 (c = 1.0, CHCl₃), Lit.^[505]: +57.13 (c = 0.32, CHCl₃).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[505]

N,N-Benzylmethylbenzamid (307)

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von Benzoesäure (122 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und N-Methylbenzylamin (142 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (IsoleraTM Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 20% EtOAc) wurde die Zielverbindung (162 mg, 0.72 mmol, 72%) als hellgelbes Öl erhalten.

R_f : 0.43 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1628, 1446, 1398, 1263, 1068, 1026, 789, 718, 697, 557.

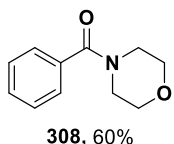
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃, 2 rotamers): δ [ppm] = 7.46 (dd, *J* = 6.8, 3.0 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.44–7.26 (m, 7H, H-3, H-5, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 7.18 (s, 1H, H-4), 4.77 & 4.52 (br s, 2H, CH₂), 3.03 & 2.86 (br s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃, 2 Rotamere): δ [ppm] = 172.4 & 171.6 (CO), 137.1 & 136.7 (C-1'), 136.3 & 136.2 (C-1), 129.6, 128.8, 128.4, 128.2 & 126.8 (2C, C-2', C-6'), 127.6, 127.0 (2C, C-2, C-6), 55.2 & 50.8 (CH₂), 37.0 & 33.2 (CH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 226.1 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[498]

Benzoylmorpholin (308)



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift B ausgehend von Benzoesäure (122 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Morpholin (95.8 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 50% EtOAc) wurde die Zielverbindung (115 mg, 0.60 mmol, 60%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.22 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

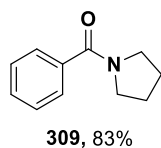
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1627, 1425, 1276, 1256, 1111, 1013, 788, 729, 708, 547.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.47–7.36 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 4.00–3.26 (m, 8H, 4xCH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.4 (CO), 135.3 (C-1), 129.9 (C-4), 128.6 (2C, C-2, C-6 oder C-3, C-5), 127.1 (2C, C-2, C-6 oder C-3, C-5), 66.9 (4C, 4xCH₂).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 192.1 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[506]

Benzoylpyrrolidin (309)

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift B ausgehend von Benzoesäure (122 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Pyrrolidin (90.9 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 40% EtOAc) wurde die Zielverbindung (145 mg, 0.83 mmol, 83%) als gelbes Öl erhalten.

R_f : 0.26 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

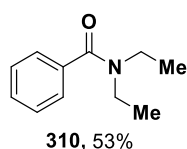
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3462, 2972, 2876, 1619, 1574, 1446, 1419, 1340, 719, 700.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.52–7.46 (m, 2H, H-2, H-6), 7.42–7.32 (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 3.63 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, NCH₂), 3.40 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, NCH₂), 1.94 (quint, *J* = 6.5 Hz, 2H, NCH₂CH₂), 1.85 (quint, *J* = 6.4 Hz, 2H, NCH₂CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 169.7 (CO), 137.3 (C-1), 129.8 (C-4), 128.2 (2C, C-3, C-5), 127.1 (2C, C-2, C-6), 49.6 (NCH₂), 46.2 (NCH₂), 26.4 (NCH₂CH₂), 24.5 (NCH₂CH₂).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 176.1 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[506]

***N,N*-Diethylbenzamid (310)**

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von Benzoesäure (122 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Diethylamin (113 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 30% EtOAc) wurde die Zielverbindung (93.6 mg, 0.53 mmol, 53%) als hellgelbes Öl erhalten.

R_f : 0.32 (SiO₂, ^cHex/EtOAc₃ 1:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2973, 1630, 1428, 1382, 1365, 1314, 1287, 1097, 787, 706.

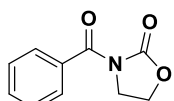
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.44–7.30 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 3.55 (br s, 2H, CH₂(A)), 3.25 (br s, 2H, CH₂(B)), 1.24 (br s, 3H, CH₃(A)), 1.11 (br s, 1H, CH₃(B)).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 171.3 (CO), 137.3 (C-1), 129.1 (C-4), 128.4 (2C, C-2, C-6 oder C-3, C-5), 126.3 (2C, C-2, C-6 oder C-3, C-5), 43.3 (CH_2 (B)), 39.2 (CH_2 (A)), 14.2 (CH_3 (B)), 12.9 (CH_3 (A)).

ESI-MS (pos.): m/z = 178.1 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[506]

Benzoyloxazolidin-2-on (311)



311, 17%

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von Benzoesäure (122 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und 2-Oxazolidinon (95.8 mg, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (IsoleraTM Flash Purification System, SiO_2 , Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^iHex , Produkt eluiert bei 30% EtOAc) war das Produkt noch leicht verunreinigt. Weitere Reinigung mittels Reverse Phase Flashchromatografie (IsoleraTM Flash Purification System, $\text{C}_{18}\text{-SiO}_2$, Gradient 10% auf 90% MeCN in H_2O , Produkt eluiert bei 20% MeCN) wurde die Zielverbindung (32.7 mg, 0.17 mmol, 17%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f : 0.33 (SiO_2 , $^i\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:1).

Smb.: 159.3–161.9 °C ($^i\text{Hex}/\text{EtOAc}$), Lit.^[507]: 156–158 °C.

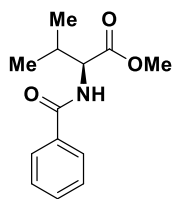
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1774, 1677, 1380, 1358, 1341, 1214, 1201, 1109, 1040, 722.

^1H -NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.70–7.62 (m, 2H, H-2, H-6), 7.59–7.51 (m, 1H, H-4), 7.48–7.38 (m, 2H, H-3, H-5), 4.50 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 2H, CH_2), 4.18 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 2H, CH_2).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 169.8 (CO), 153.2 (NCO_2), 132.6 (C-1), 132.4 (C-4), 129.1 (2C, C-2, C-6), 127.9 (2C, C-3, C-5), 62.2 (CH_2), 43.7 (CH_2).

ESI-MS (pos.): m/z = 214.0 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 192.1 (72%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[508]

(S)-N-Benzoylvalinmethylester, Bz-L-Val-OMe (312)**312**, 54%

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von Benzoesäure (122 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und L-Valinmethylester-Hydrochlorid (184 mg, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 30% EtOAc) wurde die Zielverbindung (126 mg, 0.47 mmol, 47%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f : 0.64 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

Smb.: 108.3 °C–110.5 °C(^cHex/EtOAc), Lit.^[509]: 114–116 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3308, 2964, 1740, 1642, 1526, 1489, 1207, 1156, 712, 693.

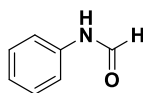
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.84–7.78 (m, 2H, H-2, H-6), 7.55–7.49 (m, 1H, H-4), 7.49–7.42 (m, 2H, H-3, H-5), 6.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH), 4.79 (dd, *J* = 8.7, 4.9 Hz, 1H, H _{α}), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.28 (heptd, *J* = 6.8, 4.9 Hz, 1H, H _{β}), 1.02 & 0.99 (2 x d, *J* = 6.8 Hz, 2 x 3H, 2 x CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 172.7 (CO₂), 167.3 (CO), 134.2 (C-1), 131.7 (C-4), 128.6 (2C, C-3, C-5), 127.0 (2C, C-2, C-6), 57.4 (C _{α}), 52.3 (OCH₃), 31.7 (C _{β}), 19.0 & 17.9 (2C, 2 x CH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 236.1 (100%, [M+H]⁺).

$[\alpha]_D^{24.5}$ = +37.2 (*c* = 1.0, CHCl₃), Lit.^[509]: +42.3 (98% *ee*, *c* = 1.0, CHCl₃).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[509]

N-Phenylformamid (321)**321**, 89%

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift B ausgehend von Ameisensäure (37.7 μ L, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Anilin (100 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 50% EtOAc) wurde die Zielverbindung (108 mg, 0.89 mmol, 89%) als hellgelbes Öl erhalten.

R_f : 0.31 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1670, 1598, 1542, 1492, 1441, 1301, 748, 690, 654, 500.

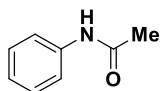
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃, cis/trans-Rotamere): δ [ppm] = 8.70 (d, J = 11.4 Hz, 1H, CHO, *trans*-Rotamer), 8.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H, CHO, *cis*-Rotamer), 8.20 (s, 1H, NH, *trans*-Rotamer), 7.58–7.50 (m, 2H, H-2, H-6, *cis*-Rotamer), 7.35 (m, 5H, NH *cis*-Rotamer, H-3, H-5, beide Rotamere), 7.18 (m, 2H, H-4, beide Rotamere), 7.12–7.07 (m, 2H, H-2, H-6, *trans*-Rotamer).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃, cis/trans-Rotamere): δ [ppm] = 162.6 (CHO, *trans*-Rotamer), 159.0 (CHO, *cis*-Rotamer), 136.8 (C-1, *cis*-Rotamer), 136.6 (C-1, *trans*-Rotamer), 129.8 (2C, C-3, C-5, *trans*-Rotamer), 129.1 (2C, C-3, C-5, *cis*-Rotamer), 125.3 (C-4, *trans*-Rotamer), 124.9 (C-4, *cis*-Rotamer), 120.0 (2C, C-2, C-6), *cis*-Rotamer), 118.8 (2C, C-2, C-6, *trans*-Rotamer).

ESI-MS (pos.): m/z = 122.1 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[510]

***N*-Phenylacetamid (322)**



322, 72%

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift B ausgehend von Essigsäure (57.2 μ L, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Anilin (100 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 25% EtOAc) wurde die Zielverbindung (108 mg, 0.89 mmol, 89%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f : 0.37 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

Smb.: 162.7–163.8 °C (^cHex/EtOAc), Lit.^[511]: 161–164 °C.

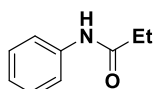
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3250, 1659, 1597, 1555, 1501, 1445, 1368, 1322, 1272, 759.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 3H, NH, H-2, H-6), 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.10 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H-4), 2.16 (s, 3H, Me).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 168.5 (CO), 137.9 (C-1), 129.0 (2C, C-3, C-5), 124.3 (C-4), 120.0 (2C, C-2, C-6), 24.6 (Me).

ESI-MS (pos.): m/z = 136.1 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[498]

N-Phenylpropanamid (323)

323, 77%

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift B ausgehend von Essigsäure (75 μ L, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Anilin (100 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (IsoleraTM Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 50% EtOAc) wurde die Zielverbindung (117 mg, 0.77 mmol, 77%) als grauer Feststoff erhalten.

R_f: 0.47 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

Smb.: 105.8–106.3 °C (^cHex/EtOAc), Lit.^[506]: 105–106 °C (Petrolether/EtOAc).

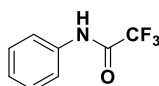
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3251, 3192, 1657, 1597, 1543, 14444, 1310, 1299, 1208, 760.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.52 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.39 (s, 1H, NH), 7.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-4), 2.39 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 172.1 (CO), 138.0 (C-1), 129.0 (2C, C-3, H-5), 124.1 (C-4), 119.8 (2C, C-2, H-6), 30.7 (CH₂), 9.69 (CH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 150.2 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[506]

N-Phenyltrifluoracetamid (324)

324, 92%

N-Phenyltrifluoracetamid (324) Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift B ausgehend von Trifluoressigsäure (76.5 μ L, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Anilin (100 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (IsoleraTM Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 10% EtOAc) wurde die Zielverbindung (174 mg, 0.92 mmol, 92%) als farbloser Feststoff erhalten.

Gramm-Ansatz: In einer 150 mL Elektrolysezelle mit Magnetrührer wurden Triphenylphosphin (2.95 g, 11.3 mmol, 1.50 Äquiv.), *N*-Tetrabutylammoniumiodid (3.05 g, 8.25 mmol, 1.10 Äquiv.) vorgelegt und in trockenem MeCN (150 mL) gelöst. Anschließend wurde Trifluoressigsäure (575 μ L, 7.50 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie Anilin (753 μ L, 8.25 mmol, 1.10 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde an einer BDD-Anode sowie einer Platin-Kathode mit einer Stromdichte von *j* = 12 mA cm⁻² (eingetauchte Elektrodenfläche *A* = 26.25 cm², *i* = 315 mA) und einer Ladungsmenge 3.3 F mol⁻¹ (2.2 F pro Mol PPh₃, 238.8 C) elektrolysiert. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in EtOAc (25 mL) gelöst. Nach kurzem Stehen kristallisierte *N*-Tetrabutylammoniumiodid,

welches durch Vakuumfiltration zurückgewonnen werden konnte (54%). Nach Einengen des Filtrats wurde der Rückstand flashchromatografisch an Kieselgel gereinigt (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 10% EtOAc) und die Zielverbindung (1.38 g, 7.30 mmol, 97%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f : 0.69 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

Smb.: 88.1–89.4 °C (^cHex/EtOAc), Lit.^[512]: 86.2–89.2 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3317, 1702, 1549, 1286, 1240, 1152, 922, 755, 732, 690, 498.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.08 (s, 1H, NH), 7.60–7.53 (m, 2H, H-2, H-6), 7.42–7.35 (m, 2H, H-3, H-5), 7.28–7.21 (m, 1H, H-4).

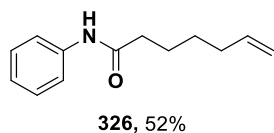
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 155.0 (q, *J* = 37.2 Hz, CO), 135.0 (C-1), 129.4 (2C, C-3, C-5), 126.4 (C-4), 120.4 (2C, C-2, C-6) 115.8 (q, *J* = 288.7 Hz, CF₃).

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –75.8 (d, *J* = 1.3 Hz, CF₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 190.1 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[512]

N-Phenylhept-6-enamid (326)



Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift B ausgehend von Hept-6-ensäure (84.4 μ L, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Anilin (100 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 15% EtOAc) wurde die Zielverbindung (121 mg, 0.52 mmol, 52%) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.63 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

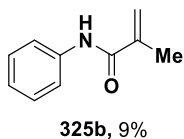
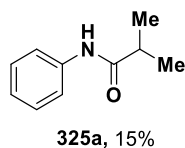
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1659, 1599, 1543, 1499, 1441, 1310, 909, 754, 693, 507.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.82 (s, 1H, NH), 7.58–7.46 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.32–7.25 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.14–7.01 (m, 1H, H-4'), 5.78 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H, H-6), 5.04–4.91 (m, 2H, H-7), 2.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-2), 2.12–1.99 (m, 2H, H-5), 1.80–1.63 (m, 2H, H-3), 1.52–1.36 (m, 2H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.7 (C-1), 138.4 (C-6), 138.1 (C-1'), 128.9 (2C, C-3', C-5'), 124.1 (C-4'), 120.0 (2C, C-2', C-6'), 114.8 (C-7), 37.5 (C-2), 33.5 (C-5), 28.5 (C-4), 25.1 (C-3).

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

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[513]

N-Phenyl-2methylpropanamid (325)

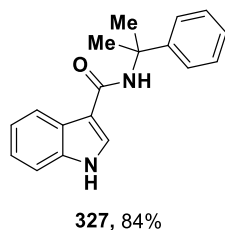
Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift B ausgehend von Methacrylsäure (84.4 μ L, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Anilin (100 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 10% EtOAc) wurde die Mischung der Verbindungen **325a** und **325b** (39 mg, 0.15 mmol **325a** und 0.09 mmol **325b**, 24% Gesamtausbeute) als farbloses Öl erhalten.

R_f : 0.51 & 0.57 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

Charakteristische ¹H-NMR Verschiebungen (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.79 (t, J = 0.9 Hz, 1H, CH_AH_B, **325b**), 5.45 (qd, J = 1.5, 0.6 Hz, 1H, CH_AH_B, **325b**), 2.51 (hept, J = 7.0 Hz, 1H, H-2, **325a**), 2.06 (dd, J = 1.5, 0.9 Hz, 3H, CH₃, **325b**), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H, CH₃, **325a**).

ESI-MS (pos.): m/z = 164.1 (100%, [**325a**+H]⁺), 162.1 (100%, [**325b**+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[514-515]

N-(2-Phenylpropan-2-yl)-1H-indol-3-carbonsäureamid (327)

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift B ausgehend von Indol-3-carbonsäure (161.4 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Cumylamin (159 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 36% EtOAc) wurde die Zielverbindung (230 mg, 0.84 mmol, 84%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f : 0.28 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 5:1).

Smb.: 163.5–164.5 °C (^cHex/EtOAc).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3234, 2978, 1633, 1537, 1495, 1167, 749, 698, 482, 418.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.16 (s, 1H, H-1), 7.94–7.85 (m, 1H, Ar-H), 7.67 (d, J = 2.9 Hz, 1H, H-2), 7.56–7.43 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.39–7.31 (m, 3H, Ar-H, H-3', H-5'), 7.30–7.17 (m, Ar-H, H-4'), 6.35 (s, 1H, CONH), 1.87 (s, 6H, C(CH₃)₂).

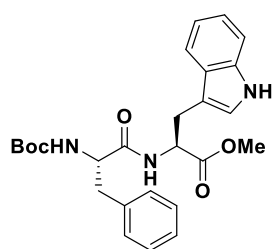
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 164.7 (CO), 147.2 (C-1'), 136.5, 128.5 (C-2), 128.5 (2C, C-3', C-5'), 126.6 (C-4'), 124.8 (2C, C-2', C-6'), 124.3, 122.8, 121.5, 119.4, 113.0 (C-3), 112.3, 56.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 29.8 (2C, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

ESI-MS (pos.): m/z = 278.1 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}+\text{H}]^+$: m/z = 279.1492, gefunden: m/z = 279.1497.

***N*-tert-Butoxycarbonyl-L-phenylalaninyl-L-tryptophanmethylester,**

(Boc-L-Phe-L-Trp-OMe, 331)



331, 65%

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift C ausgehend von Boc-L-Phenylalanin (265 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und L-Tryptophanmethylester (240 mg, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (IsoleraTM Flash Purification System, SiO_2 , Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex , Produkt eluiert bei 40% EtOAc) wurde die Zielverbindung (300 mg, 0.65 mmol, 65%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f : 0.40 (SiO_2 , ^cHex /EtOAc 1:1).

Smb.: 168 °C (Zersetzung, ^cHex /EtOAc), Lit.^[516]: 173–175 °C (DCM/Hexan/MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3323, 1696, 1658, 1439, 1342, 1250, 1212, 1165, 909, 731.

^1H -NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.30 (s, 1H, H-1 (Trp)), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-4 (Trp)), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-7 (Trp)), 7.28–7.13 (m, 7H, H-6 (Trp), H-2', H-3', H-4', H-5', H-6' (Phe)), 7.06 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H-5 (Trp)), 6.85 (s, 1H, H-2 (Trp)), 6.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H, CONHCH), 5.07–4.92 (m, 1H, NHBoc), 4.87 (q, J = 5.4 Hz, 1H, H_α (Trp)), 4.43–4.30 (m, 1H, H_α (Phe)), 3.61 (s, 3H, OCH_3), 3.31–3.18 (m, 2H, H_β (Trp)), 3.04 (dd, J = 13.8, 6.4 Hz, 2H, H_β (Phe)), 1.36 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

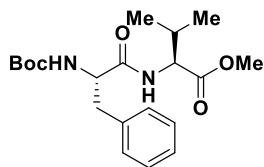
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 171.8 (CO_2Me), 170.9 (CONH), 155.3 (NCO_2^tBu), 136.6 (C-1' (Phe)), 136.1 (C-7a (Trp)), 129.4 (2C, C-2', C-6' (Phe)), 128.6 (2C, C-3', C-5' (Phe)), 127.5 (C-3a (Trp)), 126.9 (C-4' (Phe)), 123.0 (C-2 (Trp)), 122.2 (C-6 (Trp)), 119.6 (C-5 (Trp)), 118.4 (C-4 (Trp)), 111.4 (C-7 (Trp)), 109.6 (C-3 (Trp)), 80.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 55.6 (C_α (Phe)), 53.0 (C_α (Trp)), 52.3 (OCH_3), 38.3 (C_β (Phe)), 28.2 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.7 (C_β (Trp)).

ESI-MS (pos.): m/z = 366.2 (100%, $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$), 488.2 (41%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 410.2 (14%, $[\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3+\text{H}]^+$).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +39.9 (c = 1.0, CHCl_3), Lit.^[516]: **$[\alpha]_{\text{D}}$** +41.3 (c = 1.0, CH_2Cl_2).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[516]

***N*-tert-Butoxycarbonyl-L-phenylalaninyl-L-valinmethylester (Boc-L-Phe-L-Val-OMe, 332)**



332, 86%

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift C ausgehend von Boc-L-Phenylalanin (265 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.), L-Valinmethylester-Hydrochlorid (184 mg, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.) und Triethylamin (153 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (25% EtOAc in $^{\text{C}}$ Hex) wurde die Zielverbindung (322 mg, 0.86 mmol, 86%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f : 0.47 (SiO_2 , $^{\text{C}}$ Hex/EtOAc 1:1).

Smb.: 112.1–114.6 $^{\circ}\text{C}$ ($^{\text{C}}$ Hex/EtOAc), Lit.^[517]: 110–112 $^{\circ}\text{C}$.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3308, 2969, 1741, 1658, 1524, 1367, 1167, 909, 727.

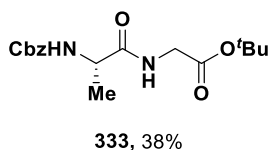
^1H -NMR, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.29–7.15 (m, 5H, H-2,3,4,5,6 (Phe)), 6.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CONH), 5.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H, NHBoc), 4.45 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 1H, H_{α} (Val)), 4.37 (d, J = 6.6 Hz, 1H, H_{α} (Phe)), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 3.13–2.95 (m, 2H, H_{β} (Phe)), 2.08 (dq, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H, H_{β} (Val)), 1.38 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.85 & 0.82 (2 x d, J = 6.9 Hz, 2 x 3H, $\text{H}_{\gamma,\gamma'}$ (Val)).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 171.8 (CO_2Me), 171.3 (CONH), 155.4 (NCO_2^tBu), 136.7 (C-1 (Phe)), 129.3 (2C, C-2, C-6 (Phe)), 128.6 (2C, C-3, C-5 (Phe)), 126.8 (C-4 (Phe)), 80.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 57.2 (C_{α} (Val)), 55.8 (C_{α} (Phe)), 52.0 (OCH_3), 38.0 (C_{β} (Phe)), 31.2 (C_{β} (Val)), 28.2 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.8 & 17.8 (2 x 1C, $\text{C}_{\gamma,\gamma'}$ (Val)).

ESI-MS (pos.): m/z = 323.1 (100%, $[\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3+\text{H}]^+$), 279.1 (85%, $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$), 401.2 (10%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = – 4.3 (c = 1.0, CHCl_3), Lit.^[518]: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = – 7.0 (c = 1.0, CHCl_3).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[518]

N-Benzoyloxycarbonyl-L-alaninyl-glycin-*tert*-butylester (Cbz-L-Ala-Gly-O^tMe, 333)

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift C ausgehend von Cbz-L-Alanin (265 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.), Glycintertbutylester-Hydrochlorid (184 mg, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.) und Triethylamin (153 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (1–2% MeOH in DCM) wurde die Zielverbindung (127 mg, 0.38 mmol, 38%) als farbloses Harz erhalten.

R_f : 0.32 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3308, 1722, 1663, 1524, 1368, 1223, 1154, 845, 735, 698.

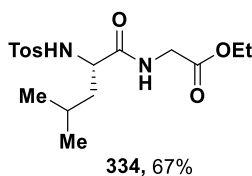
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.43–7.29 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 6.69 (s, 1H, CONH), 5.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H, CbzNH), 5.17–5.02 (m, 2H, CH₂Ph), 4.39–4.22 (m, 1H, H _{α} (Ala)), 3.90 (d, J = 5.1 Hz, 2H, H _{α} (Gly)), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.39 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H _{β} (Ala)).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 172.4 (CO (Ala)), 168.8 (CO (Gly)), 156.0 (NCO₂), 136.2 (C-1'), 128.5 (2C, C-3', C-5'), 128.2 (C-4'), 128.1 (2C, C-2', C-6'), 82.3 (C(CH₃)₃), 67.0 (CH₂Ph), 50.4 (C _{α} (Ala)), 42.0 (C _{α} (Gly)), 28.0 (3C, C(CH₃)₃), 18.6 (C _{β} (Ala)).

ESI-MS (pos.): m/z = 281.1 (100%, [M-C(CH₃)₃+H]⁺), 359.1 (34%, [M+Na]⁺), 237.1 (19%, [M-CO₂C(CH₃)₃+H]⁺).

$[\alpha]_D^{21} = -10.2$ (c = 1.0, CHCl₃), Lit.^[28]: $[\alpha]_D^{25} = -11.2$ (c = 1.0, CHCl₃).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[519]

N-(Tosyl-L-leucyl)glycinethylester (Tos-L-Ile-Gly-OEt, 334)

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift C ausgehend von Tos-L-Leucin (265 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.), Glycinethylester-Hydrochlorid (154 mg, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.) und Triethylamin (153 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (Isolera™ Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 50% EtOAc) wurde die Zielverbindung (248 mg, 0.67 mmol, 67%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f : 0.34 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

Smb.: 133.8–134.9 °C (^cHex/EtOAc).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1748, 1658, 1331, 1306, 1202, 1162, 1094, 666, 573, 550.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.77–7.71 (m, 2H, H-2, H-6 (Tos)), 7.32–7.27 (m, 2H, H-3, H-5 (Tos)), 6.47 (t, J = 4.7 Hz, 1H, CONH), 5.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H, TosNH), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 3.84 (d, J = 5.1 Hz, 2H, H _{α} (Gly)), 3.72 (ddd, J = 9.0, 7.8, 4.8 Hz, 1H, H _{α} (Leu)), 2.41 (s, 3H, CH₃ (Tos)), 1.61–1.44 (m, 3H, H _{β} , H _{γ} (Leu)), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0.84 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H _{δ} (Leu)), 0.69 (d, J = 6.1 Hz, 3H, H _{δ'} (Leu)).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.4 (CO (Leu)), 169.4 (CO (Gly)), 143.9 (C-4 (Tos)), 136.4 (C-1 (Tos)), 129.7 (2C, C-3, C-5 (Tos)), 127.4 (2C, C-2, C-6 (Tos)), 61.7 (OCH₂), 55.3 (C _{α} (Leu)), 42.2 (C _{β} (Leu)), 41.3 (C _{α} (Gly)), 24.3 (C _{γ} (Leu)), 22.9 (C _{δ} (Leu)), 21.5 (CH₃ (Tos)), 21.2 (C _{δ'} (Leu)), 14.1 (OCH₂CH₃).

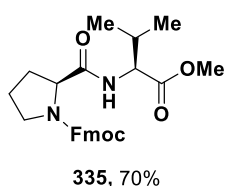
ESI-MS (pos.): m/z = 371.1 (100%, [M+H]⁺), 393.1 (41%, [M+Na]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₇H₂₆N₂O₅S+Na]⁺: m/z = 393.1460, gefunden: m/z = 393.1461.

[α]_D²⁰ = – 38.4 (c = 1.0, CHCl₃).

N-(Fluorenylmethyloxycarbonyl-L-prolinyl)-L-valinmethylester

(Fmoc-L-Pro-L-Val-OMe, 335)



N-(Fluorenylmethyloxycarbonyl-L-prolinyl)valinmethylester (335) Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift C ausgehend von Fmoc-L-Prolin (337 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.), Valinmethylester-Hydrochlorid (168 mg, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.) und Triethylamin (153 μ L, 1.10 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach flashchromatografischer Reinigung (IsoleraTM Flash Purification System, SiO₂, Gradient 0% auf 100% EtOAc in ^cHex, Produkt eluiert bei 35% EtOAc) wurde die Zielverbindung (317 mg, 0.70 mmol, 70%) als gelbes Öl erhalten.

R_f : 0.26 (SiO₂, ^cHex/EtOAc₃ 1:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3326, 2962, 1740, 1675, 1450, 1416, 1119, 910, 759, 731.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆, 2 Rotamere): δ [ppm] = 8.41 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H, NH), 8.20 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H, NH), 7.88 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H-4'', H-5'' (Fmoc)), 7.72–7.59 (m, 2H, H-1'', H-8'' (Fmoc)), 7.41 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-3'', H-6'' (Fmoc)), 7.38–7.26 (m, 2H, H-2'', H-7'' (Fmoc)), 4.57 (dd, J = 8.6, 3.1 Hz, 0.5H, H-2' (Pro)), 4.37–4.32 (m, 0.5H, H-2' (Pro)), 4.31–4.20 (m, 2.5H, H-2 (Val), OCH₂ & H-9'' (Fmoc)), 4.18 (dd, J = 8.0, 6.3 Hz, 0.5H, H-2 (Val)), 4.11 (t, J = 7.4 Hz, 0.5H, H-9'' (Fmoc)), 4.00 (dd, J = 9.8, 8.3 Hz, 0.5H, OCH₂ (Fmoc)), 3.62 (d, J = 8.4 Hz, 3H, OCH₃), 3.55–3.30 (m, 2H, H-5' (Pro)), 2.36–2.21 (m, 0.5H, H-3' (Pro)), 2.06 (m, 1.5H, H-3 (Val), H-3' (Pro)), 1.97–1.89 (m, 0.5H, H-3' (Pro)), 1.89–1.77 (m, 2.5H, H-3' (Pro), H-4' (Pro)), 0.94–0.77 (m, 6H, H-4, H-5 (Val)).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*₆, 2 Rotamere): δ [ppm] = 172.5 (0.5C, C-1' (Pro)), 172.1 (0.5C, C-1' (Pro)), 172.0 (0.5C, C-1 (Val)), 171.9 (0.5C, C-1 (Val)), 153.8 (1C, NCO₂ (Fmoc)), 143.9 (0.5C, C-8a'', C-9a'' (Fmoc)), 143.8 (0.5C, C-8a'', C-9a'' (Fmoc)), 143.7 (0.5C, C-8a'', C-9a'' (Fmoc)), 143.4 (0.5C, C-8a'', C-9a'' (Fmoc)), 140.7 (1C, C-4a'', C-4b'' (Fmoc)), 140.5 (0.5C, C-4a'', C-4b'' (Fmoc)), 140.5 (0.5C, C-4a'', C-4b'' (Fmoc)), 127.7 (0.5C, C-3'', C-6'' (Fmoc)), 127.6 (0.5C, C-3'', C-6'' (Fmoc)), 127.6 (1C, C-3'', C-6'' (Fmoc)), 127.1 (1C, C-2'', C-7'' (Fmoc)), 127.0 (1C, C-2'', C-7'' (Fmoc)), 125.6 (0.5C, C-1'', C-8'' (Fmoc)), 125.2 (0.5C, C-1'', C-8'' (Fmoc)), 125.1 (1C, C-1'', C-8'' (Fmoc)), 120.0 (2C, C-5'', C-4'' (Fmoc)), 67.0 (0.5C, OCH₂ (Fmoc)), 66.4 (0.5C, OCH₂ (Fmoc)), 59.1 (0.5C, C-2' (Pro)), 58.8 (0.5C, C-2' (Pro)), 57.3 (0.5C, C-2 (Val)), 57.3 (0.5C, C-2 (Pro)), 51.6 (1C, OCH₃), 47.2 (0.5C, C-5' (Pro)), 46.6 (1C, C-9'' (Fmoc)), 46.4 (0.5C, C-5' (Pro)), 31.3 (0.5C, C-3' (Pro)), 29.8 (1C, C-3 (Val)), 29.7 (0.5C, C-3' (Pro)), 23.8 (0.5C, C-4' (Pro)), 22.8 (0.5C, C-4' (Pro)), 18.8 (1C, C-4 oder C-5 (Val)), 18.1 (1C, C-4 oder C-5 (Val)).

ESI-MS (pos.): m/z = 451.2.1 (100%, [M+H]⁺).

$[\alpha]_D^{21} = -52.6$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[520]

6. Literaturverzeichnis

- [1] R. Cernansky, *Nature*, **2015**, 519, 379-380.
- [2] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.*, **2013**, 113, 5322-5363.
- [3] N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.*, **2016**, 116, 10075-10166.
- [4] L. Geske, E. Sato, T. Opatz, *Synthesis*, **2020**, 52, 2781-2794.
- [5] E. J. Horn, B. R. Rosen, P. S. Baran, *ACS Cent. Sci.*, **2016**, 2, 302-308.
- [6] K. D. Moeller, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 9527-9554.
- [7] S. R. Waldvogel, S. Lips, M. Selt, B. Riehl, C. J. Kampf, *Chem. Rev.*, **2018**, 118, 6706-6765.
- [8] M. Yan, Y. Kawamata, P. S. Baran, *Chem. Rev.*, **2017**, 117, 13230-13319.
- [9] J.-i. Yoshida, K. Kataoka, R. Horcajada, A. Nagaki, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 2265-2299.
- [10] R. D. Little, K. D. Moeller, *Chem. Rev.*, **2018**, 118, 4483-4484.
- [11] D. Pollok, S. R. Waldvogel, *Chem. Sci.*, **2020**, 11, 12386-12400.
- [12] B. A. Frontana-Urbe, R. D. Little, J. G. Ibanez, A. Palma, R. Vasquez-Medrano, *Green Chem.*, **2010**, 12, 2099-2119.
- [13] H. J. Schäfer, *Comptes Rendus Chimie*, **2011**, 14, 745-765.
- [14] E. Steckhan, T. Arns, W. R. Heineman, G. Hilt, D. Hoormann, J. Jörissen, L. Kröner, B. Lewall, H. Pütter, *Chemosphere*, **2001**, 43, 63-73.
- [15] H. Kolbe, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1849**, 69, 257-294.
- [16] Euro Chlor, *Chlor-alkali industry review 2021 - 2022*, **2022**.
- [17] American Chemical Society National Historic Chemical Landmarks, "Hall Process: Production and Commercialization of Aluminum.", zu finden unter <http://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/aluminumprocess.html>,
- [18] C. A. C. Sequeira, D. M. F. Santos, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2009**, 20, 387-406.
- [19] L. M. Großmann, T. Opatz, in *Sustainable Organic Synthesis: Tools and Strategies* (Eds.: S. Protti, A. Palmieri), The Royal Society of Chemistry, **2021**, p. 0.
- [20] M. M. Baizer, *Tetrahedron Lett.*, **1963**, 4, 973-977.
- [21] M. M. Baizer, *J. Electrochem. Soc.*, **1964**, 111, 215.
- [22] M. M. Baizer, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1969**, 147, 614-617.
- [23] D. E. Danly, *J. Electrochem. Soc.*, **1984**, 131, 435C.

-
- [24] P. J. Kinlen, C. J. H. King, *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.*, **1991**, *304*, 133-151.
- [25] S. Möhle, M. Zirbes, E. Rodrigo, T. Gieshoff, A. Wiebe, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 6018-6041.
- [26] C. Kingston, M. D. Palkowitz, Y. Takahira, J. C. Vantourout, B. K. Peters, Y. Kawamata, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.*, **2020**, *53*, 72-83.
- [27] H. Putter, H. Hannebaum (BASF AG), WO2002042249A1, **2000**.
- [28] R. H. Verschuere, W. M. De Borggraeve, *Molecules*, **2019**, *24*.
- [29] C. Schotten, T. P. Nicholls, R. A. Bourne, N. Kapur, B. N. Nguyen, C. E. Willans, *Green Chem.*, **2020**, *22*, 3358-3375.
- [30] S. Tang, Y. Liu, A. Lei, *Chem*, **2018**, *4*, 27-45.
- [31] H. Wang, X. Gao, Z. Lv, T. Abdelilah, A. Lei, *Chem. Rev.*, **2019**, *119*, 6769-6787.
- [32] C. Gütz, M. Selt, M. Bänziger, C. Bucher, C. Römelt, N. Hecken, F. Gallou, T. R. Galvão, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 13878-13882.
- [33] Y. Huang, X. Chong, C. Liu, Y. Liang, B. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 13163-13166.
- [34] H. G. Roth, N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Synlett*, **2016**, *27*, 714-723.
- [35] A. J. Bard, G. Inzelt, F. Scholz, *Electrochemical dictionary*, Springer, **2012**.
- [36] M. Atobe, in *Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry*, **2014**, pp. 1-10.
- [37] P. Atkins, P. W. Atkins, J. de Paula, *Atkins' physical chemistry*, Oxford university press, **2014**.
- [38] W. M. Haynes, *CRC handbook of chemistry and physics*, CRC press, **2014**.
- [39] N. Elgrishi, K. J. Rountree, B. D. McCarthy, E. S. Rountree, T. T. Eisenhart, J. L. Dempsey, *J. Chem. Educ.*, **2018**, *95*, 197-206.
- [40] M. Atobe, in *Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry*, **2014**, pp. 11-32.
- [41] C. Sandford, M. A. Edwards, K. J. Klunder, D. P. Hickey, M. Li, K. Barman, M. S. Sigman, H. S. White, S. D. Minter, *Chem. Sci.*, **2019**, *10*, 6404-6422.
- [42] M. Faraday, *Philos. Trans. R. Soc. London*, **1834**, *124*, 77-122.
- [43] W. B. Jensen, *J. Chem. Educ.*, **2012**, *89*, 1208-1209.
- [44] F. C. Strong, *J. Chem. Educ.*, **1961**, *38*, 98.
- [45] E. J. Horn, B. R. Rosen, Y. Chen, J. Tang, K. Chen, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *Nature*, **2016**, *533*, 77-81.
- [46] E. E. Finney, K. A. Ogawa, A. J. Boydston, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 12374-12377.
- [47] B. R. M. Lake, E. K. Bullough, T. J. Williams, A. C. Whitwood, M. A. Little, C. E. Willans, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 4887-4889.

-
- [48] H.-B. Zhao, Z.-W. Hou, Z.-J. Liu, Z.-F. Zhou, J. Song, H.-C. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 587-590.
- [49] C. Gütz, B. Klöckner, S. R. Waldvogel, *Org. Process Res. Dev.*, **2016**, *20*, 26-32.
- [50] T. Gieshoff, A. Kehl, D. Schollmeyer, K. D. Moeller, S. R. Waldvogel, *Chem. Commun.*, **2017**, *53*, 2974-2977.
- [51] G. Laudadio, E. Barmopoulos, C. Schotten, L. Struik, S. Govaerts, D. L. Browne, T. Noël, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 5664-5668.
- [52] R. Hayashi, A. Shimizu, Y. Song, Y. Ashikari, T. Nokami, J.-i. Yoshida, *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 61-64.
- [53] T. Fuchigami, in *Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry*, **2014**, pp. 33-44.
- [54] D. M. Heard, A. J. J. Lennox, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 18866-18884.
- [55] M. Atobe, H. Tateno, Y. Matsumura, *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 4541-4572.
- [56] D. Pletcher, R. A. Green, R. C. D. Brown, *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 4573-4591.
- [57] W. J. Koehl, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 4686-4690.
- [58] N. Sato, T. Sekine, K. Sugino, *J. Electrochem. Soc.*, **1968**, *115*, 242.
- [59] H.-J. Schäfer, in *Electrochemistry IV. Topics in Current Chemistry, Vol. 152* (Ed.: E. Steckhan), Springer, Berlin, Heidelberg, **1990**, pp. 91-151.
- [60] S. D. Ross, M. Finkelstein, *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 2923-2927.
- [61] M. P. J. Brennan, R. Brettell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 257-261.
- [62] D. L. Muck, E. R. Wilson, *J. Electrochem. Soc.*, **1970**, *117*, 1358.
- [63] M. Tokuda, *J. Nat. Gas Chem.*, **2006**, *15*, 275-281.
- [64] P. J. F. Harris, *Phil. Mag.*, **2004**, *84*, 3159-3167.
- [65] J. Wang, *Electrochim. Acta*, **1981**, *26*, 1721-1726.
- [66] Y. Lim, J. H. Chu, D. H. Lee, S.-Y. Kwon, H. Shin, *J. Alloys Compd.*, **2017**, *702*, 465-471.
- [67] D. Pletcher, *Electrochem. Commun.*, **2018**, *88*, 1-4.
- [68] P. Cañizares, J. Lobato, R. Paz, M. A. Rodrigo, C. Sáez, *Water Res.*, **2005**, *39*, 2687-2703.
- [69] S. J. Cobb, Z. J. Ayres, J. V. Macpherson, *Annu. Rev. Anal. Chem.*, **2018**, *11*, 463-484.
- [70] B. Gleede, T. Yamamoto, K. Nakahara, A. Botz, T. Graßl, R. Neuber, T. Mattheé, Y. Einaga, W. Schuhmann, S. R. Waldvogel, *ChemElectroChem*, **2019**, *6*, 2771-2776.
- [71] T. A. Ivandini, Y. Einaga, *Chem. Commun.*, **2017**, *53*, 1338-1347.
- [72] S. Lips, S. R. Waldvogel, *ChemElectroChem*, **2019**, *6*, 1649-1660.

-
- [73] S. R. Waldvogel, S. Mentizi, A. Kirste, in *Radicals in Synthesis III* (Eds.: M. Heinrich, A. Gansäuer), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2012**, pp. 1-31.
- [74] S. B. Beil, T. Müller, S. B. Sillart, P. Franzmann, A. Bomm, M. Holtkamp, U. Karst, W. Schade, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 2450-2454.
- [75] C. Gütz, M. Bänziger, C. Bucher, T. R. Galvão, S. R. Waldvogel, *Org. Process Res. Dev.*, **2015**, *19*, 1428-1433.
- [76] R. Matthesen, J. Fransaer, K. Binnemans, D. E. De Vos, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2014**, *10*, 2484-2500.
- [77] N. Dubouis, A. Grimaud, *Chem. Sci.*, **2019**, *10*, 9165-9181.
- [78] T. Ling, T. Zhang, B. Ge, L. Han, L. Zheng, F. Lin, Z. Xu, W.-B. Hu, X.-W. Du, K. Davey, S.-Z. Qiao, *Adv. Mater.*, **2019**, *31*, 1807771.
- [79] Y. Liu, X. Li, Q. Zhang, W. Li, Y. Xie, H. Liu, L. Shang, Z. Liu, Z. Chen, L. Gu, Z. Tang, T. Zhang, S. Lu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 1718-1726.
- [80] Z. Pu, J. Zhao, I. S. Amiinu, W. Li, M. Wang, D. He, S. Mu, *Energy Environ. Sci.*, **2019**, *12*, 952-957.
- [81] A. Hickling, F. W. Salt, *Trans. Faraday Soc.*, **1940**, *36*, 1226-1235.
- [82] A. Hickling, S. Hill, *Discuss. Faraday Soc.*, **1947**, *1*, 236-246.
- [83] X. Hu, X. Tian, Y.-W. Lin, Z. Wang, *RSC Adv.*, **2019**, *9*, 31563-31571.
- [84] A. Koca, *Int. J. Hydrogen Energy*, **2009**, *34*, 2107-2112.
- [85] A. Kraft, *Int. J. Electrochem. Sci.*, **2007**, *2*, 355 - 385.
- [86] H. Kahlert, in *Electroanalytical Methods: Guide to Experiments and Applications* (Ed.: F. Scholz), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2002**, pp. 261-278.
- [87] V. V. Pavlishchuk, A. W. Addison, *Inorg. Chim. Acta*, **2000**, *298*, 97-102.
- [88] L. Schulz, S. R. Waldvogel, *Synlett*, **2019**, *30*, 275-286.
- [89] L. Eberson, M. P. Hartshorn, O. Persson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1131-1132.
- [90] L. Eberson, M. P. Hartshorn, O. Persson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1995**, 1735-1744.
- [91] L. Eberson, O. Persson, M. P. Hartshorn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 2268-2269.
- [92] R. Francke, D. Cericola, R. Kötz, D. Weingarth, S. R. Waldvogel, *Electrochim. Acta*, **2012**, *62*, 372-380.
- [93] O. Hammerich, B. Speiser, *Organic Electrochemistry: Revised and Expanded*, CRC Press, **2015**.
- [94] M. Kathiresan, D. Velayutham, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 17499-17516.
- [95] H. Liu, Y. Liu, J. Li, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2010**, *12*, 1685-1697.
- [96] G. A. O. Tiago, I. A. S. Matias, A. P. C. Ribeiro, L. M. D. R. S. Martins, *Molecules*, **2020**, *25*, 5812.

-
- [97] A. A. Torriero, *Electrochemistry in ionic liquids*, Vol. 1, Springer, **2015**.
- [98] C. Stang, F. Harnisch, *ChemSusChem*, **2016**, 9, 50-60.
- [99] C. Edinger, J. Kulisch, S. R. Waldvogel, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2015**, 11, 294-301.
- [100] C. Edinger, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 2014, 5144-5148.
- [101] J. Kulisch, M. Nieger, F. Stecker, A. Fischer, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 5564-5567.
- [102] D. Pollok, F. U. Rausch, S. B. Beil, P. Franzmann, S. R. Waldvogel, *Org. Lett.*, **2022**, 24, 3760-3765.
- [103] C. Reufer, T. Lehmann, R. Sanzenbacher, C. Weckbecker (DEGUSSA AG), WO2004085710A2, **2004**.
- [104] A. Fischer, H. Putter (BASF AG), WO2002020446A1, **2002**.
- [105] 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.
- [106] T. Raju, K. Kulangiappar, M. Anbu Kulandainathan, U. Uma, R. Malini, A. Muthukumaran, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 4581-4584.
- [107] T. Raju, K. Kulangiappar, M. A. Kulandainathan, A. Muthukumaran, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 7047-7050.
- [108] L. Sun, X. Zhang, Z. Li, J. Ma, Z. Zeng, H. Jiang, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 2018, 4949-4952.
- [109] L. M. Großmann, V. Beier, L. Duttonhofer, L. Lennartz, T. Opatz, *Chem. Eur. J.*, **2022**, 28, e202201768.
- [110] M. Klein, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, 61, e202204140.
- [111] R. Francke, R. D. Little, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43, 2492-2521.
- [112] E. Steckhan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1986**, 25, 683-701.
- [113] E. Steckhan, in *Electrochemistry I. Topics in Current Chemistry*, Vol. 142 (Ed.: E. Steckhan), Springer, Berlin, Heidelberg, **1987**, pp. 1-69.
- [114] R. Francke, R. D. Little, *ChemElectroChem*, **2019**, 6, 4373-4382.
- [115] K. Chiba, T. Miura, S. Kim, Y. Kitano, M. Tada, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 11314-11315.
- [116] Y. Okada, Y. Yamaguchi, A. Ozaki, K. Chiba, *Chem. Sci.*, **2016**, 7, 6387-6393.
- [117] T. Broese, A. F. Roesel, A. Prudlik, R. Francke, *Org. Lett.*, **2018**, 20, 7483-7487.
- [118] A. Boufridi, R. J. Quinn, *Annu. Rev. Pharmacool. Toxicol.*, **2018**, 58, 451-470.
- [119] G. M. Cragg, P. G. Grothaus, D. J. Newman, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 3012-3043.
- [120] A. Ladenburg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1886**, 19, 2578-2583.
- [121] E. Patridge, P. Gareiss, M. S. Kinch, D. Hoyer, *Drug Discovery Today*, **2016**, 21, 204-207.

-
- [122] J. Frackenpohl, *Chem. unserer Zeit*, **2000**, 34, 99-112.
- [123] H. Itoh, M. Inoue, *Chem. Rev.*, **2019**, 119, 10002-10031.
- [124] R. Noyori, *Nat. Chem.*, **2009**, 1, 5-6.
- [125] K. Gao, Y.-G. Zhang, Z. Wang, H. Ding, *Chem. Commun.*, **2019**, 55, 1859-1878.
- [126] C. P. Jasperse, D. P. Curran, T. L. Fevig, *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 1237-1286.
- [127] J. Quirante, C. Escolano, J. Bosch, J. Bonjoch, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 2141-2142.
- [128] K. J. Romero, M. S. Galliher, D. A. Pratt, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, 47, 7851-7866.
- [129] K.-i. Takao, R. Munakata, K.-i. Tadano, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 4779-4807.
- [130] Z. Yin, Y. He, P. Chiu, *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, 47, 8881-8924.
- [131] A. Shatskiy, H. Lundberg, M. D. Kärkäs, *ChemElectroChem*, **2019**, 6, 4067-4092.
- [132] M. Faraday, *Ann. Phys.*, **1834**, 109, 433-451.
- [133] H. Kolbe, *J. Prakt. Chem.*, **1847**, 42, 311-313.
- [134] H. Kolbe, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1848**, 64, 339-341.
- [135] J. Knolle, H. J. Schäfer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1975**, 14, 758-758.
- [136] W. Seidel, J. Knolle, H. J. Schäfer, *Chem. Ber.*, **1977**, 110, 3544-3552.
- [137] H. Klünenberg, H. J. Schäfer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1978**, 17, 47-48.
- [138] U. Jensen, H.-J. Schäfer, *Chem. Ber.*, **1981**, 114, 292-297.
- [139] L. Becking, H. J. Schäfer, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 2801-2802.
- [140] T. Shono, H. Hamaguchi, Y. Matsumura, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 4264-4268.
- [141] T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, Y. Sugihara, S. Yamane, T. Kanazawa, T. Aoki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 6697-6703.
- [142] T. Shono, *Synthesis of alkaloidal compounds using an electrochemical reaction as a key step*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **1988**.
- [143] T. Shono, Y. Matsumura, K. Inoue, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 1388-1389.
- [144] P. D. Palasz, J. H. P. Utley, J. D. Hardstone, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1984**, 807-813.
- [145] T. Shono, Y. Matsumura, K. Uchida, H. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 3243-3245.
- [146] G. Butora, J. W. Reed, T. Hudlicky, L. E. Brammer, P. I. Higgs, D. P. Simmons, N. E. Heard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 7694-7701.
- [147] M. K. S. Vink, C. A. Schortinghuis, J. Luten, J. H. van Maarseveen, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. J. T. Rutjes, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 7869-7871.

-
- [148] T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, *Org. Synth.*, **2003**, 63, 206-206.
- [149] M. R. Faust, G. Höfner, J. Pabel, K. T. Wanner, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 2453-2466.
- [150] T. Golub, J. Y. Becker, *Electrochim. Acta*, **2015**, 173, 408-415.
- [151] T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 2411-2412.
- [152] T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 1172-1176.
- [153] T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 3249-3252.
- [154] T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, J. Takata, *Chem. Lett.*, **1981**, 10, 1121-1124.
- [155] T. Shono, Y. Matsumura, O. Onomura, M. Sato, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4118-4121.
- [156] Y. Demizu, H. Shiigi, H. Mori, K. Matsumoto, O. Onomura, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 2659-2665.
- [157] S. S. Libendi, Y. Demizu, O. Onomura, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 351-356.
- [158] X. Wang, J. Li, R. A. Saporito, N. Toyooka, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 10311-10315.
- [159] A. D. Tereshchenko, J. S. Myronchuk, L. D. Leitchenko, I. V. Knysh, G. O. Tokmakova, O. O. Litsis, A. Tolmachev, K. Liubchak, P. Mykhailiuk, *Tetrahedron*, **2017**, 73, 750-757.
- [160] K. L. Kohnen-Johannsen, O. Kayser, *Molecules*, **2019**, 24, 796.
- [161] R. Daniel Little, K. D. Moeller, *The Electrochemical Society Interface*, **2002**, 11, 36.
- [162] F. Tang, C. Chen, K. D. Moeller, *Synthesis*, **2007**, 2007, 3411-3420.
- [163] A. K. Miller, C. C. Hughes, J. J. Kennedy-Smith, S. N. Gradl, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 17057-17062.
- [164] J. Mihelcic, K. D. Moeller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 36-37.
- [165] T. J. King, I. W. Farrell, T. G. Halsall, V. Thaller, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 727-728.
- [166] T. Anke, W. Watson, B. Giannetti, W. Steglich, *J. Antibiot.*, **1981**, 34, 1271-1277.
- [167] I. W. Farrell, T. G. Halsall, V. Thaller, A. P. W. Bradshaw, J. R. Hanson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 1790-1793.
- [168] A. G. Avent, J. R. Hanson, P. B. Hitchcock, B. L. Yeoh, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 2749-2751.
- [169] H. Wu, K. D. Moeller, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 4599-4602.
- [170] S. Yamamura, S. Nishiyama, *Synlett*, **2002**, 2002, 0533-0543.
- [171] I. M. Malkowsky, C. E. Rommel, K. Wedeking, R. Fröhlich, K. Bergander, M. Nieger, C. Quaiser, U. Griesbach, H. Pütter, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2006, 241-245.
- [172] J. Barjau, P. Königs, O. Kataeva, S. R. Waldvogel, *Synlett*, **2008**, 2008, 2309-2312.

-
- [173] A. Kirste, M. Nieger, I. M. Malkowsky, F. Stecker, A. Fischer, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 2273-2277.
- [174] A. Kirste, G. Schnakenburg, F. Stecker, A. Fischer, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 971-975.
- [175] J. Barjau, G. Schnakenburg, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 1415-1419.
- [176] B. Elsler, D. Schollmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 5210-5213.
- [177] S. Lips, A. Wiebe, B. Elsler, D. Schollmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 10872-10876.
- [178] A. Wiebe, D. Schollmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 11801-11805.
- [179] L. Schulz, M. Enders, B. Elsler, D. Schollmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 4877-4881.
- [180] B. Dahms, R. Franke, S. R. Waldvogel, *ChemElectroChem*, **2018**, *5*, 1249-1252.
- [181] L. L. Miller, F. R. Stermitz, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 5941-5942.
- [182] L. L. Miller, F. R. Stermitz, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2651-2656.
- [183] L. L. Miller, R. F. Stewart, J. P. Gillespie, V. Ramachandran, Y. H. So, F. R. Stermitz, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1580-1586.
- [184] 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.
- [185] A. Lipp, M. Selt, D. Ferenc, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, T. Opatz, *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 1828-1831.
- [186] N. Vierengel, L. Geske, E. Sato, T. Opatz, *Chem. Rec.*, **2021**, *21*, 2344-2353.
- [187] B. R. Rosen, E. W. Werner, A. G. O'Brien, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 5571-5574.
- [188] C. E. Hatch, W. J. Chain, *ChemElectroChem*, **2023**, *10*, e202300140.
- [189] T. Fuchigami, M. Atobe, S. Inagi, *Fundamentals and applications of organic electrochemistry: synthesis, materials, devices*, John Wiley & Sons, **2014**.
- [190] M. Node, S. Kodama, Y. Hamashima, T. Baba, N. Hamamichi, K. Nishide, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 3060-3062.
- [191] M. Node, S. Kodama, Y. Hamashima, T. Katoh, K. Nishide, T. Kajimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **2006**, *54*, 1662-1679.
- [192] M. F. Roberts, *Alkaloids: Biochemistry, Ecology, and Medicinal Applications*, Springer US, **1998**.
- [193] S. Funayama, G. A. Cordell, *Alkaloids: A Treasury of Poisons and Medicines*, Elsevier Science, **2014**.

-
- [194] M. J. Christenhusz, J. W. Byng, *Phytotaxa*, **2016**, 261, 201–217–201–217.
- [195] M. He, C. Qu, O. Gao, X. Hu, X. Hong, *RSC Adv.*, **2015**, 5, 16562–16574.
- [196] C. W. Fennell, J. van Staden, *J. Ethnopharmacol.*, **2001**, 78, 15–26.
- [197] C. A. M. Louw, T. J. C. Regnier, L. Korsten, *J. Ethnopharmacol.*, **2002**, 82, 147–154.
- [198] N. Rønsted, V. Savolainen, P. Mølgaard, A. K. Jäger, *Biochem. Syst. Ecol.*, **2008**, 36, 417–422.
- [199] A. Gerrard, *Pharm. J.*, **1877**, 8, 214.
- [200] J. W. Cook, J. D. Loudon, in *The Alkaloids: Chemistry and Physiology*, Vol. 2 (Eds.: R. H. F. Manske, H. L. Holmes), Academic Press, **1952**, pp. 331–352.
- [201] S. Berkov, E. Osorio, F. Viladomat, J. Bastida, in *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Vol. 83 (Ed.: H.-J. Knölker), Academic Press, **2020**, pp. 113–185.
- [202] Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.*, **2009**, 26, 363–381.
- [203] H. A. Mucke, *Future Science OA*, **2015**, 1.
- [204] U. S. Food and Drug Administration, "RAZADYNE® ER (galantamine hydrobromide)", zu finden unter https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021169Orig1s032,021224Orig1s030,021615Orig1s023lbl.pdf, **2016**.
- [205] C. A. Thompson, *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **2001**, 58, 649–649.
- [206] M. Heinrich, H. Lee Teoh, *J. Ethnopharmacol.*, **2004**, 92, 147–162.
- [207] J. Barik, F. Dajas-Bailador, S. Wonnacott, *Br. J. Pharmacol.*, **2005**, 145, 1084.
- [208] I. Desgagné-Penix, *Phytochem. Rev.*, **2021**, 20, 409–431.
- [209] S. Ka, M. Koirala, N. Mérindol, I. Desgagné-Penix, *Molecules*, **2020**, 25, 4901.
- [210] A. El Tahchy, M. Boisbrun, A. Ptak, F. Dupire, F. Chrétien, M. Henry, Y. Chapleur, D. Laurain-Mattar, *Acta Biochim. Pol.*, **2010**, 57, 75–82.
- [211] J. Eichhorn, T. Takada, Y. Kita, M. H. Zenk, *Phytochemistry*, **1998**, 49, 1037–1047.
- [212] D. Barton, G. Kirby, J. Taylor, G. Thomas, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 4545–4558.
- [213] J. Marco-Contelles, M. do Carmo Carreiras, C. Rodríguez, M. Villarroja, A. G. García, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 116–133.
- [214] W.-C. Shieh, J. A. Carlson, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5463–5465.
- [215] D. Pollok, L. M. Großmann, T. Behrendt, T. Opatz, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.*, **2022**, 28, e202201523.
- [216] A. Scott, *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1965**, 19, 1–35.
- [217] S. E. Gibson, R. J. Middleton, *Contemp. Org. Synth.*, **1996**, 3, 447–471.

-
- [218] U. Rinner, C. Dank, T. Hudlicky, *Targets Heterocycl. Syst.*, **2016**, *20*, 283-315.
- [219] B. Janssen, B. Schäfer, *ChemTexts*, **2017**, *3*, 7.
- [220] B. M. Trost, W. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2795-2797.
- [221] D. H. R. Barton, G. W. Kirby, *Proc. Chem. Soc.*, **1960**, 392 - 393.
- [222] D. H. R. Barton, G. W. Kirby, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 806-817.
- [223] T. Kametani, K. Yamaki, H. Yagi, K. Fukomuto, *J. Chem. Soc. D*, **1969**, 425-426.
- [224] T. Kametani, K. Yamaki, H. Yagi, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. C*, **1969**, 2602-2605.
- [225] B. Franck, H. I. Lubs, G. Dunkelmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1967**, *6*, 969 - 970.
- [226] R. Abramovitch, S. Takahashi, *Chem. Ind.*, **1963**, 1039-1040.
- [227] T. Kametani, K. Shishido, E. Hayashi, C. Seino, T. Kohno, S. Shibuya, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 1295-1297.
- [228] R. Vlahova, D. Krikorian, G. Spassov, M. Chinova, I. Vlahov, S. Parushev, G. Snatzke, L. Ernst, K. Kieslich, W.-R. Abraham, W. S. Sheldrick, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3329-3345.
- [229] V. Bolugoddu, S. Shukla, M. Jambula, R. Sagyam, R. Pingili, A. Thirunavakarasu (Dr Reddys Laboratories Ltd, Dr Reddys Laboratories Inc.), US20060009640A1, **2005**.
- [230] L. Czollner, W. Frantsits, B. Küenburg, U. Hedenig, J. Fröhlich, U. Jordis, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2087-2088.
- [231] B. Küenburg, L. Czollner, J. Fröhlich, U. Jordis, *Org. Process Res. Dev.*, **1999**, *3*, 425-431.
- [232] Y. Kita, M. Arisawa, M. Gyoten, M. Nakajima, R. Hamada, H. Tohma, T. Takada, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6625-6633.
- [233] Y. Kita, T. Takada, M. Gyoten, H. Tohma, M. H. Zenk, J. Eichhorn, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 5857-5864.
- [234] D. Krikorian, R. Vlahov, S. Parushev, M. Chinova, I. Vlahov, H.-J. Schäfer, H. Duddeck, G. Snatzke, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2969-2972.
- [235] P. O. Markov, N. V. Yashin, E. B. Averina, *Rev. Adv. Chem.*, **2022**, *12*, 178-193.
- [236] Z. Xiong, F. Weidlich, C. Sanchez, T. Wirth, *Org. Biomol. Chem.*, **2022**, *20*, 4123-4127.
- [237] I. R. Baxendale, S. V. Ley, M. Nessi, C. Piutti, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 6285-6304.
- [238] I. R. Baxendale, S. V. Ley, C. Piutti, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2194-2197.
- [239] K. Tomioka, T. Ishiguro, Y. Iitaka, K. Koga, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1303-1312.
- [240] A. Kirste, G. Schnakenburg, S. R. Waldvogel, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3126-3129.
- [241] Y. Imada, J. L. Röckl, A. Wiebe, T. Gieshoff, D. Schollmeyer, K. Chiba, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 12136-12140.

-
- [242] A. Lipp, Dissertation thesis, Johannes Gutenberg-Universität Mainz **2019**.
- [243] F. A. Davis, D. L. Fanelli, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1981-1985.
- [244] L. Pouységu, T. Sylla, T. Garnier, L. B. Rojas, J. Charris, D. Deffieux, S. Quideau, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 5908-5917.
- [245] H. Zipse, in *Radicals in Synthesis I* (Ed.: A. Gansäuer), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2006**, pp. 163-189.
- [246] A. A. Isse, S. Gottardello, C. Durante, A. Gennaro, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2008**, *10*, 2409-2416.
- [247] M. Linden, S. Hofmann, A. Herman, N. Ehler, R. M. Bär, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, *n/a*, e202214820.
- [248] M. Dörr, J. L. Röckl, J. Rein, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.*, **2020**, *26*, 10195-10198.
- [249] M. Dörr, M. M. Hielscher, J. Proppe, S. R. Waldvogel, *ChemElectroChem*, **2021**, *8*, 2621-2629.
- [250] M. M. Hielscher, B. Gleede, S. R. Waldvogel, *Electrochim. Acta*, **2021**, *368*, 137420.
- [251] J. Klein, K. Alt, S. R. Waldvogel, *Adv. Sustainable Syst.*, **2022**, *6*, 2100391.
- [252] J.-i. Yoshida, S. Suga, *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, 2650-2658.
- [253] T. Noël, Y. Cao, G. Laudadio, *Acc. Chem. Res.*, **2019**, *52*, 2858-2869.
- [254] N. Tanbouza, T. Ollevier, K. Lam, *iScience*, **2020**, *23*, 101720.
- [255] C. Gütz, A. Stenglein, S. R. Waldvogel, *Org. Process Res. Dev.*, **2017**, *21*, 771-778.
- [256] S. Kodama, H. Takita, T. Kajimoto, K. Nishide, M. Node, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 4901-4907.
- [257] R. Yanada, N. Negoro, K. Bessho, K. Yanada, *Synlett*, **1995**, *1995*, 1261-1263.
- [258] B. Das, J. Banerjee, R. Ramu, R. Pal, N. Ravindranath, C. Ramesh, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 5465-5468.
- [259] B. Ren, L. Cai, L.-R. Zhang, Z.-J. Yang, L.-H. Zhang, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8083-8086.
- [260] I. J. Bolton, R. G. Harrison, B. Lythgoe, R. S. Manwaring, *J. Chem. Soc. C*, **1971**, 2944-2949.
- [261] K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *Synthesis*, **1986**, *1986*, 453-461.
- [262] S. V. Ley, A. Armstrong, D. Díez-Martín, M. J. Ford, P. Grice, J. G. Knight, H. C. Kolb, A. Madin, C. A. Marby, S. Mukherjee, A. N. Shaw, A. M. Z. Slawin, S. Vile, A. D. White, D. J. Williams, M. Woods, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 667-692.
- [263] A. R. Jagdale, A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 3790-3793.
- [264] M. Ono, I. Itoh, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 207-210.
- [265] S. Lal, T. J. Snape, *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, **2012**, *83*, 80-86.
- [266] N. Kunesch, C. Miet, J. Poisson, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3569-3572.

-
- [267] P. G. Wuts, T. W. Greene, *Greene's protective groups in organic synthesis*, John Wiley & Sons, **2007**.
- [268] K.-i. Oyama, T. Kondo, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 209-212.
- [269] S. Henry, R. Kidner, M. R. Reisenauer, I. V. Magedov, R. Kiss, V. Mathieu, F. Lefranc, R. Dasari, A. Evidente, X. Yu, X. Ma, A. Pertsemliadis, R. Cencic, J. Pelletier, D. A. Cavazos, A. J. Brenner, A. V. Aksenov, S. Rogelj, A. Kornienko, L. V. Frolova, *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, *120*, 313-328.
- [270] W. H. Pearson, F. E. Lovering, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3607-3617.
- [271] A. Yadav, S. Majumder, M. K. Das, A. Mondal, A. Bisai, *Synlett*, **2022**.
- [272] S. M. Kupchan, R. W. Britton, M. F. Ziegler, C. J. Gilmore, R. J. Restivo, R. F. Bryan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 1335-1336.
- [273] R. E. Damon, R. H. Schlessinger, J. F. Blount, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3772-3773.
- [274] G. R. Pettit, Y. Meng, R. P. Gearing, D. L. Herald, R. K. Pettit, D. L. Doubek, J.-C. Chapuis, L. P. Tackett, *J. Nat. Prod.*, **2004**, *67*, 214-220.
- [275] A. S. Kende, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 267-268.
- [276] K. Tomioka, T. Ishiguro, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2973-2976.
- [277] J. P. Robin, Y. Landais, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 224-226.
- [278] Y. Landais, J. P. Robin, A. Lebrun, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 3787-3804.
- [279] D. Planchenault, R. Dhal, J.-P. Robin, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 5823-5830.
- [280] D. Planchenault, R. Dhal, J.-P. Robin, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 1395-1404.
- [281] Y. Landais, A. Lebrun, J. P. Robin, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 5377-5380.
- [282] Y. Landais, J. P. Robin, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1785-1788.
- [283] B. Kramer, A. Averhoff, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2981-2982.
- [284] A. Pelter, R. S. Ward, A. Abd-El-Ghani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 2249-2251.
- [285] A. Pelter, P. Satchwell, R. S. Ward, K. Blake, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 2201-2202.
- [286] R. S. Ward, A. Pelter, A. Abd-El-Ghani, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 1303-1336.
- [287] J. B. Fernandes, R. L. Fraga, M. D. Capelato, P. C. Vierira, M. Yoshida, M. J. Kato, *Synth. Commun.*, **1991**, *21*, 1331-1336.
- [288] F. E. Ziegler, J. A. Schwartz, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 985-991.
- [289] B. Raffaelli, K. Wähälä, T. Hase, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 331-341.
- [290] P. A. Runeberg, Y. Brusentsev, S. M. K. Rendon, P. C. Eklund, *Molecules*, **2019**, *24*, 300.
- [291] C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10827-10852.

-
- [292] A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski, *J. Comb. Chem.*, **1999**, *1*, 55-68.
- [293] S. D. Roughley, A. M. Jordan, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 3451-3479.
- [294] V. R. Pattabiraman, J. W. Bode, *Nature*, **2011**, *480*, 471-479.
- [295] J. R. Dunetz, J. Magano, G. A. Weisenburger, *Org. Process Res. Dev.*, **2016**, *20*, 140-177.
- [296] M. T. Sabatini, L. T. Boulton, H. F. Sneddon, T. D. Sheppard, *Nat. Catal.*, **2019**, *2*, 10-17.
- [297] B. S. Jursic, Z. Zdravkovski, *Synth. Commun.*, **1993**, *23*, 2761-2770.
- [298] E. Valeur, M. Bradley, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 606-631.
- [299] D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, J. J. L. Leazer, R. J. Linderman, K. Lorenz, J. Manley, B. A. Pearlman, A. Wells, A. Zaks, T. Y. Zhang, *Green Chem.*, **2007**, *9*, 411-420.
- [300] E. Fischer, E. Otto, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1903**, *36*, 2106-2116.
- [301] L. F. Tietze, T. Eicher, *Thieme Verlag, Stuttgart, New York*, **1991**, *117*, 979-980.
- [302] R. Adams, L. H. Ulich, *J. Am. Chem. Soc.*, **1920**, *42*, 599-611.
- [303] I. Kuwajima, H. Urabe, *Org. Synth.*, **2003**, *66*, 87-87.
- [304] J. Klosa, *J. Prakt. Chem.*, **1963**, *19*, 45-55.
- [305] P. A. Jass, V. W. Rosso, S. Racha, N. Soundararajan, J. J. Venit, A. Rusowicz, S. Swaminathan, J. Livshitz, E. J. Delaney, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 9019-9029.
- [306] K. Venkataraman, D. R. Wagle, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 3037-3040.
- [307] R. Bruckner, *Advanced organic chemistry: reaction mechanisms*, Elsevier, **2001**.
- [308] H. L. Rayle, L. Fellmeth, *Org. Process Res. Dev.*, **1999**, *3*, 172-176.
- [309] U. Ragnarsson, L. Grehn, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 494-501.
- [310] F. I. Luknitskii, B. A. Vovsi, *Russ. Chem. Rev.*, **1969**, *38*, 487.
- [311] Mikoz.xl, M. Iajczyk, Kiez.xl, P. Ibasiński, *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 233-284.
- [312] S. J. Wittenberger, M. A. McLaughlin, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 7175-7178.
- [313] B.-F. Li, R. M. Hughes, J. Le, K. McGee, D. J. Gallagher, R. S. Gross, D. Provencal, J. P. Reddy, P. Wang, L. Zegelman, Y. Zhao, S. E. Zook, *Org. Process Res. Dev.*, **2009**, *13*, 463-467.
- [314] B. Simoneau, P. Lavallée, M. Bailey, J.-S. Duceppe, C. Grand-Maître, L. Grenier, W. W. Ogilvie, M.-A. Poupart, B. Thavonekham, *Can. J. Chem.*, **2000**, *78*, 739-748.
- [315] A. Alimardanov, A. Nikitenko, T. J. Connolly, G. Feigelson, A. W. Chan, Z. Ding, M. Ghosh, X. Shi, J. Ren, E. Hansen, R. Farr, M. MacEwan, S. Tadayon, D. M. Springer, A. F. Kreft, D. M. Ho, J. R. Potoski, *Org. Process Res. Dev.*, **2009**, *13*, 1161-1168.
- [316] M. J. Martinelli, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5065-5073.

-
- [317] M. Prashad, D. Har, L. Chen, H.-Y. Kim, O. Repič, T. J. Blacklock, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 6612-6617.
- [318] Z. Wang, L. Resnick, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6440-6443.
- [319] C. H. V. A. Sasikala, P. Reddy Padi, V. Sunkara, P. Ramayya, P. K. Dubey, V. Bhaskar Rao Uppala, C. Praveen, *Org. Process Res. Dev.*, **2009**, *13*, 907-910.
- [320] B. Belleau, G. Malek, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 1651-1652.
- [321] Y. Hirokawa, T. Horikawa, H. Noguchi, K. Yamamoto, S. Kato, *Org. Process Res. Dev.*, **2002**, *6*, 28-35.
- [322] A. H. Davulcu, D. D. McLeod, J. Li, K. Katipally, A. Littke, W. Doubleday, Z. Xu, C. W. McConlogue, C. J. Lai, M. Gleeson, M. Schwinden, R. L. Parsons, Jr., *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 4068-4079.
- [323] A. Berkessel, W. Harnying, N. Duangdee, J.-M. Neudörfl, H. Gröger, *Org. Process Res. Dev.*, **2012**, *16*, 123-128.
- [324] G. A. Reichard, J. Spitler, I. Mergelsberg, A. Miller, G. Wong, R. Raghavan, J. Jenkins, T. Gan, A. T. McPhail, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 939-943.
- [325] M. Prashad, K. Prasad, O. Repic, T. J. Blacklock, W. Prikoszovich, *Org. Process Res. Dev.*, **1999**, *3*, 409-415.
- [326] C. A. Busacca, X. Wei, N. Haddad, S. Kapadia, J. C. Lorenz, A. K. Saha, R. J. Varsolona, T. Berkenbusch, S. C. Campbell, V. Farina, X. Feng, N. C. Gonnella, N. Grinberg, P.-J. Jones, H. Lee, Z. Li, O. Niemeier, W. Samstag, M. Sarvestani, J. Schroeder, J. Smoliga, E. M. Spinelli, J. Vitous, C. H. Senanayake, *Asian J. Org. Chem.*, **2012**, *1*, 80-89.
- [327] D. E. Patterson, J. D. Powers, M. LeBlanc, T. Sharkey, E. Boehler, E. Irdam, M. H. Osterhout, *Org. Process Res. Dev.*, **2009**, *13*, 900-906.
- [328] D. Ormerod, B. Willemsens, R. Mermans, J. Langens, G. Winderickx, S. B. Kalindjian, I. M. Buck, I. M. McDonald, *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, *9*, 499-507.
- [329] J. C. Sheehan, G. P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 1067-1068.
- [330] A. Williams, I. T. Ibrahim, *Chem. Rev.*, **1981**, *81*, 589-636.
- [331] J. Rebek, D. Feitler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 1606-1607.
- [332] D. H. Rich, J. Singh, in *Major Methods of Peptide Bond Formation, Vol. 1* (Eds.: E. Gross, J. Meienhofer), Academic Press, **1979**, pp. 241-261.
- [333] N. L. Benoiton, F. M. F. Chen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 543-545.
- [334] M. ŚLEBIODA, Z. WODECKI, A. M. KOŁODZIEJCZYK, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **1990**, *35*, 539-541.
- [335] G. W. Anderson, F. M. Callahan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 2902-2903.
- [336] A. El-Faham, F. Albericio, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 6557-6602.
- [337] L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 4397-4398.

-
- [338] W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.*, **1970**, *103*, 788-798.
- [339] K. D. Wehrstedt, P. A. Wandrey, D. Heitkamp, *J. Hazard. Mater.*, **2005**, *126*, 1-7.
- [340] T. Mase, I. N. Houpis, A. Akao, I. Dorziotis, K. Emerson, T. Hoang, T. Iida, T. Itoh, K. Kamei, S. Kato, Y. Kato, M. Kawasaki, F. Lang, J. Lee, J. Lynch, P. Maligres, A. Molina, T. Nemoto, S. Okada, R. Reamer, J. Z. Song, D. Tschaen, T. Wada, D. Zewge, R. P. Volante, P. J. Reider, K. Tomimoto, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 6775-6786.
- [341] P. Andersen, M. Ankersen, C. U. Jessen, S. V. Lehman, *Org. Process Res. Dev.*, **2002**, *6*, 367-373.
- [342] M. S. Ashwood, R. J. Alabaster, I. F. Cottrell, C. J. Cowden, A. J. Davies, U. H. Dolling, K. M. Emerson, A. D. Gibb, D. Hands, D. J. Wallace, R. D. Wilson, *Org. Process Res. Dev.*, **2004**, *8*, 192-200.
- [343] P. D. O'Shea, D. Gauvreau, F. Gosselin, G. Hughes, C. Nadeau, A. Roy, C. S. Shultz, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 4547-4553.
- [344] S. A. Eisenbeis, R. Chen, M. Kang, M. Barrila, R. Buzon, *Org. Process Res. Dev.*, **2015**, *19*, 244-248.
- [345] P. Nelson, A. Pelter, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 5142-5144.
- [346] K. Ishihara, S. Ohara, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4196-4197.
- [347] K. Ishihara, S. Ohara, H. Yamamoto, *Macromolecules*, **2000**, *33*, 3511-3513.
- [348] T. Maki, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1431-1434.
- [349] K. Arnold, B. Davies, R. L. Giles, C. Grosjean, G. E. Smith, A. Whiting, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 813-820.
- [350] R. M. Al-Zoubi, O. Marion, D. G. Hall, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 2876-2879.
- [351] N. Gernigon, R. M. Al-Zoubi, D. G. Hall, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 8386-8400.
- [352] R. Latta, G. Springsteen, B. Wang, *Synthesis*, **2001**, *2001*, 1611-1613.
- [353] T. Maki, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5043-5046.
- [354] T. Marcelli, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 6840-6843.
- [355] C. Wang, H.-Z. Yu, Y. Fu, Q.-X. Guo, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 2140-2146.
- [356] P. Tang, *Org. Synth.*, **2005**, *81*, 262-272.
- [357] J. E. Anderson, R. Davis, R. N. Fitzgerald, J. M. Haberman, *Synth. Commun.*, **2006**, *36*, 2129-2133.
- [358] R. K. Mylavarapu, K. Gcm, N. Kolla, R. Veeramalla, P. Koilkonda, A. Bhattacharya, R. Bandichhor, *Org. Process Res. Dev.*, **2007**, *11*, 1065-1068.
- [359] P. Starkov, T. D. Sheppard, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 1320-1323.
- [360] R. M. Lanigan, P. Starkov, T. D. Sheppard, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 4512-4523.
- [361] V. Karaluka, R. M. Lanigan, P. M. Murray, M. Badland, T. D. Sheppard, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 10888-10894.

-
- [362] M. T. Sabatini, V. Karaluka, R. M. Lanigan, L. T. Boulton, M. Badland, T. D. Sheppard, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 7033-7043.
- [363] M. T. Sabatini, L. T. Boulton, T. D. Sheppard, *Sci. Adv.*, **2017**, *3*, e1701028.
- [364] R. Nomura, Y. Yamada, H. Matsuda, *Appl. Organomet. Chem.*, **1989**, *3*, 355-357.
- [365] N. Ryoki, W. Takao, Y. Yasuhiro, M. Haruo, *Chem. Lett.*, **1986**, *15*, 1901-1904.
- [366] R. Nomura, Y. Yamada, H. Matsuda, *Appl. Organomet. Chem.*, **1988**, *2*, 557-560.
- [367] S. Sundar, J. Chakravarty, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **2010**, *7*, 4267-4277.
- [368] R. M. de Figueiredo, J.-S. Suppo, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 12029-12122.
- [369] Y. Kurose, Y. Imada, Y. Okada, K. Chiba, *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, *2020*, 3844-3846.
- [370] T. Rerkrachaneekorn, T. Tankam, M. Sukwattanasinitt, S. Wacharasindhu, *Tetrahedron Lett.*, **2021**, *70*, 153017.
- [371] R. A. Green, D. Pletcher, S. G. Leach, R. C. D. Brown, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 1198-1201.
- [372] F. Ke, Y. Xu, S. Zhu, X. Lin, C. Lin, S. Zhou, H. Su, *Green Chem.*, **2019**, *21*, 4329-4333.
- [373] H. Ohmori, H. Maeda, M. Kikuoka, T. Maki, M. Masui, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 767-776.
- [374] A. Palma, J. Cárdenas, B. A. Frontana-Urbe, *Green Chem.*, **2009**, *11*, 283-293.
- [375] S. Nagahara, Y. Okada, Y. Kitano, K. Chiba, *Chem. Sci.*, **2021**, *12*, 12911-12917.
- [376] P. W. Seavill, J. D. Wilden, *Green Chem.*, **2020**, *22*, 7737-7759.
- [377] J. S. Elias, C. Costentin, D. G. Nocera, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 13711-13718.
- [378] B. Chakraborty, P. W. Menezes, M. Driess, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 14772-14788.
- [379] H. Kawakubo, M. Kuroboshi, T. Yano, K. Kobayashi, S. Kamenoue, T. Akagi, H. Tanaka, *Synthesis*, **2011**, *2011*, 4091-4098.
- [380] H. Tanaka, T. Yano, K. Kobayashi, S. Kamenoue, M. Kuroboshi, H. Kawakubo, *Synlett*, **2011**, *2011*, 582-584.
- [381] B. Chakraborty, A. Kostenko, P. W. Menezes, M. Driess, *Chem. Eur. J.*, **2020**, *26*, 11829-11834.
- [382] S. Manabe, C. M. Wong, C. S. Sevov, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 3024-3031.
- [383] M. Toshiaki, H. N. Xing, A. Yoshio, O. Tetsuo, O. Fumio, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, *61*, 2117-2121.
- [384] T. Fuchigami, M. Miyazaki, *Electrochim. Acta*, **1997**, *42*, 1979-1984.
- [385] L. Engman, J. Persson, C. M. Andersson, M. Berglund, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1992**, 1309-1313.
- [386] K. Hoshino, T. Ogawa, S. Yasuike, H. Seki, J. Kurita, T. Tokunaga, K. Yamaguchi, *The Journal of Physical Chemistry B*, **2004**, *108*, 18698-18704.

-
- [387] D. C. Lenstra, F. P. J. T. Rutjes, J. Mecinović, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 5763-5766.
- [388] I. J. Galpin, G. W. Kenner, A. Marston, *Bioorg. Chem.*, **1979**, 8, 323-332.
- [389] P. Frøyen, *Synth. Commun.*, **1995**, 25, 959-968.
- [390] S. Wangngae, C. Duangkamol, M. Pattarawarapan, W. Phakhodee, *RSC Adv.*, **2015**, 5, 25789-25793.
- [391] M. S. Silva, J. V. Comasseto, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 8763-8768.
- [392] S. Zhang, K. Karra, A. Koe, J. Jin, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 2452-2454.
- [393] B. Mohan, S. Hwang, S. Jang, K. H. Park, *Synlett*, **2014**, 25, 2078-2082.
- [394] N. Taniguchi, *Tetrahedron*, **2016**, 72, 5818-5823.
- [395] R. Weiss, E. Aubert, P. Pale, V. Mamane, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60, 19281-19286.
- [396] B. Goldani, M. do Sacramento, E. J. Lenardão, R. F. Schumacher, T. Barcellos, D. Alves, *New J. Chem.*, **2018**, 42, 15603-15609.
- [397] A. Silberman, Y. Kalechman, S. Hirsch, Z. Erlich, B. Sredni, A. Albeck, *ChemBioChem*, **2016**, 17, 918-927.
- [398] N. W. Alcock, W. D. Harrison, C. Howes, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1984**, 1709-1716.
- [399] T. Shimizu, Y. Nakashima, I. Watanabe, K. Hirabayashi, N. Kamigata, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2151-2155.
- [400] J. P. A. Souza, L. R. A. Menezes, F. P. Garcia, D. B. Scariot, P. T. Bandeira, M. B. Besspalhok, S. O. K. Giese, D. L. Hughes, C. V. Nakamura, A. Barison, A. R. M. Oliveira, R. B. Campos, L. Piovan, *Chem. Eur. J.*, **2021**, 27, 14427-14437.
- [401] N. X. Hu, Y. Aso, T. Otsubo, F. Ogura, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 4391-4397.
- [402] I. Fujii, K. Semba, Y. Nakao, *Org. Lett.*, **2022**, 24, 3075-3079.
- [403] Y. You, K. Ahsan, M. R. Detty, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 4918-4927.
- [404] N. Petragnani, J. V. Comasseto, N. H. Varella, *J. Organomet. Chem.*, **1976**, 120, 375-380.
- [405] J. F. Coetzee, I. M. Kolthoff, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 6110-6115.
- [406] W. Su, P. Xu, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60, 24012-24017.
- [407] J. O. M. Bockris, R. Parsons, *Trans. Faraday Soc.*, **1948**, 44, 860-872.
- [408] R. Nomura, T. Nakano, Y. Yamada, H. Matsuda, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 4076-4078.
- [409] H. Fritzsche, U. Hasserodt, F. Korte, *Chem. Ber.*, **1965**, 98, 171-174.
- [410] L. Horner, W. D. Balzer, *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 6, 1157-1162.
- [411] K. L. Marsi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 4724-4729.

-
- [412] K. L. Marsi, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 265-267.
- [413] T. Coumbe, N. J. Lawrence, F. Muhammad, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 625-628.
- [414] H.-C. Wu, J.-Q. Yu, J. B. Spencer, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 4675-4678.
- [415] E. H. Krenske, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 3969-3977.
- [416] M.-L. Schirmer, S. Jopp, J. Holz, A. Spannenberg, T. Werner, *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, 358, 26-29.
- [417] A. Gevorgyan, S. Mkrtchyan, T. Grigoryan, V. O. Iaroshenko, *Org. Chem. Front.*, **2017**, 4, 2437-2444.
- [418] H. Fritzsche, U. Hasserodt, F. Korte, *Chem. Ber.*, **1964**, 97, 1988-1993.
- [419] Y. Li, S. Das, S. Zhou, K. Junge, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 9727-9732.
- [420] Y. Li, L.-Q. Lu, S. Das, S. Pisiewicz, K. Junge, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 18325-18329.
- [421] E. Nicolas, A. Guerriero, V. Lyaskovskyy, M. Peruzzini, K. Lammertsma, L. Gonsalvi, J. C. Sootweg, *Inorganics*, **2016**, 4, 34.
- [422] F. Hein, K. Issleib, H. Rabold, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **1956**, 287, 208-213.
- [423] P. D. Henson, K. Naumann, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 5645-5646.
- [424] I. Tsuneo, T. Toshiaki, K. Tetsuo, *Chem. Lett.*, **1985**, 14, 1491-1492.
- [425] S. Griffin, L. Heath, P. Wyatt, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4405-4406.
- [426] C. A. Busacca, R. Raju, N. Grinberg, N. Haddad, P. James-Jones, H. Lee, J. C. Lorenz, A. Saha, C. H. Senanayake, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 1524-1531.
- [427] F. Mathey, R. Maillet, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 2525-2526.
- [428] Y. Handa, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 298-299.
- [429] S. P. Morcillo, L. Álvarez de Cienfuegos, A. J. Mota, J. Justicia, R. Robles, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 2277-2281.
- [430] G. Pathak, L. Rokhum, *ACS Com. Sci.*, **2015**, 17, 483-487.
- [431] P. J. Garegg, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 2866-2869.
- [432] Y. Matsumura, Y. Shirakawa, Y. Satoh, M. Umino, T. Tanaka, T. Maki, O. Onomura, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1689-1691.
- [433] J. C. Wren, G. A. Glowa, J. Merritt, *J. Nucl. Mater.*, **1999**, 265, 161-177.
- [434] C. L. Beck, B. J. Riley, S. Chong, N. Smith, D. R. Seiner, B. N. Seiner, M. H. Engelhard, S. B. Clark, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **2021**, 60, 2447-2454.
- [435] H. J. Gores, H.-G. Schweiger, in *Encyclopedia of Applied Electrochemistry* (Eds.: G. Kreysa, K. Ota, R. F. Savinell), Springer New York, New York, **2014**, pp. 752-757.
- [436] A. J. Greer, J. Jacquemin, C. Hardacre, *Molecules*, **2020**, 25, 5207.

-
- [437] S. Bornemann, S. T. Handy, *Molecules*, **2011**, *16*, 5963-5974.
- [438] U. Tezel, S. G. Pavlostathis, *Curr. Opin. Biotechnol.*, **2015**, *33*, 296-304.
- [439] C. Kerzig, X. Guo, O. S. Wenger, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 2122-2127.
- [440] F. P. Byrne, S. Jin, G. Paggiola, T. H. M. Petchey, J. H. Clark, T. J. Farmer, A. J. Hunt, C. Robert McElroy, J. Sherwood, *Sustainable Chem. Processes*, **2016**, *4*, 7.
- [441] K. Alfonsi, J. Colberg, P. J. Dunn, T. Fevig, S. Jennings, T. A. Johnson, H. P. Kleine, C. Knight, M. A. Nagy, D. A. Perry, M. Stefaniak, *Green Chem.*, **2008**, *10*, 31-36.
- [442] R. K. Henderson, C. Jiménez-González, D. J. C. Constable, S. R. Alston, G. G. A. Inglis, G. Fisher, J. Sherwood, S. P. Binks, A. D. Curzons, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 854-862.
- [443] D. Prat, O. Pardigon, H.-W. Flemming, S. Letestu, V. Ducandas, P. Isnard, E. Guntrum, T. Senac, S. Ruisseau, P. Cruciani, P. Hosek, *Org. Process Res. Dev.*, **2013**, *17*, 1517-1525.
- [444] D. Prat, A. Wells, J. Hayler, H. Sneddon, C. R. McElroy, S. Abou-Shehada, P. J. Dunn, *Green Chem.*, **2016**, *18*, 288-296.
- [445] M. Tobiszewski, S. Tsakovski, V. Simeonov, J. Namieśnik, F. Pena-Pereira, *Green Chem.*, **2015**, *17*, 4773-4785.
- [446] K. S. Hayes, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2001**, *221*, 187-195.
- [447] E. C. Corker, U. V. Mentzel, J. Mielby, A. Riisager, R. Fehrmann, *Green Chem.*, **2013**, *15*, 928-933.
- [448] S. Ritter, *Chem. Eng. News*, **2013**, *91*, 39.
- [449] C. A. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 2953-2956.
- [450] A. I. Govdi, S. F. Vasilevsky, S. F. Malysheva, O. N. Kazheva, O. A. Dyachenko, V. A. Kuimov, *Heteroat. Chem*, **2018**, *29*, e21443.
- [451] K. R. Bhaskar, S. N. Bhat, S. Singh, C. N. R. Rao, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1966**, *28*, 1915-1925.
- [452] S. P. Blum, L. Schäffer, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, *Chem. Commun.*, **2021**, *57*, 4775-4778.
- [453] K. Furukawa, H. Inada, M. Shibuya, Y. Yamamoto, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 4230-4233.
- [454] K. Yan, M. L. Huddleston, B. A. Gerdes, Y. Sun, *Green Chem.*, **2022**, *24*, 5320-5325.
- [455] L. M. Korotaeva, V. A. Kurmaz, T. Y. Rubinskaya, V. P. Gul'tyai, *Russ. J. Electrochem.*, **2015**, *51*, 1135-1148.
- [456] Y. Zhao, Y.-L. Lai, K.-S. Du, D.-Z. Lin, J.-M. Huang, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 9655-9661.
- [457] Y. Bai, L. Shi, L. Zheng, S. Ning, X. Che, Z. Zhang, J. Xiang, *Org. Lett.*, **2021**, *23*, 2298-2302.
- [458] H. Letheby, *J. Chem. Soc.*, **1862**, *15*, 161-163.
- [459] H. Zhang, J. Wang, Z. Wang, F. Zhang, S. Wang, *Synth. Met.*, **2009**, *159*, 277-281.
- [460] H. Tamejiri, K. Hiroshi, N. Hitosi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1975**, *48*, 2918-2921.

-
- [461] C. Madelaine, Y. Six, O. Buriez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 8046-8049.
- [462] L. Bardini, M. Ceccato, M. Hinge, S. U. Pedersen, K. Daasbjerg, M. Marcaccio, F. Paolucci, *Langmuir*, **2013**, *29*, 3791-3796.
- [463] W. Dullenkopf, J. C. Castro-Palomino, L. Manzoni, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.*, **1996**, *296*, 135-147.
- [464] M. Movassaghi, M. D. Hill, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3485-3488.
- [465] M. Valpuesta, M. Ariza, A. Díaz, R. Suau, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, *2010*, 4393-4401.
- [466] H. Nie, Y. Zhu, X. Hu, Z. Wei, L. Yao, G. Zhou, P. Wang, R. Jiang, S. Zhang, *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 8641-8645.
- [467] W. A. Loughlin, I. D. Jenkins, M. J. Petersson, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 7356-7361.
- [468] R. A. Jones, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Eds.: A. R. Katritzky, C. W. Rees), Pergamon, Oxford, **1984**, pp. 201-312.
- [469] F. Brotzel, Y. C. Chu, H. Mayr, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3679-3688.
- [470] M. M. Heravi, V. Zadsirjan, B. Farajpour, *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 30498-30551.
- [471] J. Brauer, E. Quraishi, L. M. Kammer, T. Opatz, *Chem. Eur. J.*, **2021**, *27*, 18168-18174.
- [472] R. B. Moghaddam, P. G. Pickup, *Electrochim. Acta*, **2013**, *107*, 225-230.
- [473] J. D. Nguyen, B. Reiß, C. Dai, C. R. J. Stephenson, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 4352-4354.
- [474] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7512-7515.
- [475] D. L. Boger, R. M. Borzilleri, S. Nukui, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3561-3565.
- [476] J. Zhu, J. Chastanet, R. Beugelmans, *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 2479-2486.
- [477] F. Tozzi, S. V. Ley, M. O. Kitching, I. R. Baxendale, *Synlett*, **2010**, *2010*, 1919-1922.
- [478] A. Lukács, L. Szabó, L. Hazai, C. Szántay, M. Mák, Á. Gorka, C. Szántay, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 5843-5850.
- [479] S. Iyer, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2759-2770.
- [480] A. A. Ali, H. M. El Saved, O. M. Abdallah, W. Steglich, *Phytochemistry*, **1986**, *25*, 2399-2401.
- [481] X.-D. Zuo, S.-M. Guo, R. Yang, J.-H. Xie, Q.-L. Zhou, *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, 6202-6206.
- [482] G. Pandey, N. R. Gupta, S. R. Gadre, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *2011*, 740-750.
- [483] G. M. Salituro, C. A. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 760-770.
- [484] M. J. Miller, P. G. Mattingly, *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 2563-2570.
- [485] G. Roussi, E. G. Zamora, A.-C. Carbonnelle, *Heterocycles*, **1999**, *51*, 2041-2063.
- [486] F. Foschi, A. Tagliabue, V. Mihali, T. Pilati, I. Pecnikaj, M. Penso, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3686-3689.

-
- [487] B. Yalcouye, S. Choppin, A. Panossian, F. R. Leroux, F. Colobert, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 2014, 6285-6294.
- [488] R. M. Maklad, E.-S. M. N. AbdelHafez, D. Abdelhamid, O. M. Aly, *Bioorg. Chem.*, **2020**, 99, 103767.
- [489] R. Takahashi, T. Nunokawa, T. Shibuya, R. Tomita, Y. Tatewaki, S. Okada, T. Kimura, S. Shimada, H. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2012**, 85, 236-244.
- [490] A. van Oeveren, J. F. Jansen, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5999-6007.
- [491] B. Lipp, A. Lipp, H. Detert, T. Opatz, *Org. Lett.*, **2017**, 19, 2054-2057.
- [492] Z. Li, H. Su, W. Yu, X. Li, H. Cheng, M. Liu, X. Pang, X. Zou, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 277-287.
- [493] Z. Xing, M. Yang, H. Sun, Z. Wang, P. Chen, L. Liu, X. Wang, X. Xie, X. She, *Green Chem.*, **2018**, 20, 5117-5122.
- [494] C. J. Boluda, H. López, J. A. Perez, J. M. Trujillo, *Chem. Pharm. Bull.*, **2005**, 53, 930-933.
- [495] S. Koguchi, Y. Shibuya, Y. Igarashi, H. Takemura, *Synlett*, **2019**, 30, 99-103.
- [496] J. Bergman, R. Carlsson, B. Sjöberg, *Org. Synth.*, 18-18.
- [497] W. Wu, Z. Zhang, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 14256-14259.
- [498] P. V. Ramachandran, H. J. Hamann, *Org. Lett.*, **2021**, 23, 2938-2942.
- [499] Ł. Janczewski, D. Zieliński, B. Kolesińska, *Open Chem.*, **2021**, 19, 265-280.
- [500] H. Morimoto, R. Fujiwara, Y. Shimizu, K. Morisaki, T. Ohshima, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 2018-2021.
- [501] S. Gaspa, A. Farina, M. Tilocca, A. Porcheddu, L. Pisano, M. Carraro, U. Azzena, L. De Luca, *J. Org. Chem.*, **2020**, 85, 11679-11687.
- [502] A. Deplano, M. Cipriano, F. Moraca, E. Novellino, B. Catalanotti, C. J. Fowler, V. Onnis, *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.*, **2019**, 34, 562-576.
- [503] Y. Zhang, J. Struwe, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59, 15076-15080.
- [504] J. d. M. Muñoz, J. Alcázar, A. de la Hoz, Á. Díaz-Ortiz, S.-A. Alonso de Diego, *Green Chem.*, **2012**, 14, 1335-1341.
- [505] H. K. H. Fong, B. R. Copp, *Mar. Drugs*, **2013**, 11, 274-299.
- [506] G.-P. Yang, K. Li, W. Liu, K. Zeng, Y.-F. Liu, *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, 18, 6958-6964.
- [507] I. A. Atanassova, J. S. Petrov, V. H. Ognjanova, N. M. Mollov, *Synth. Commun.*, **1990**, 20, 2083-2090.
- [508] B.-J. Li, H.-Y. Wang, Q.-L. Zhu, Z.-J. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 3948-3952.
- [509] A. Suresh Kumar, B. Thulasiram, S. Bala Laxmi, V. S. Rawat, B. Sreedhar, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 6059-6067.
- [510] S. Wang, J. Yang, D. Li, J. Yang, *Eur. J. Org. Chem.*, **2021**, 2021, 6768-6772.

- [511] F. Wang, T. Zhang, H.-Y. Tu, X.-G. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2017**, 82, 5475-5480.
- [512] M. Heuckendorff, H. H. Jensen, *Carbohydr. Res.*, **2017**, 439, 50-56.
- [513] S. K. Chattopadhyay, S. Ghosh, S. Sarkar, K. Bhadra, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2019**, 15, 2524-2533.
- [514] A. Iyer, S. Ahuja, S. Jockusch, A. Ugrinov, J. Sivaguru, *Chem. Commun.*, **2018**, 54, 11021-11024.
- [515] D. Dev, T. Kalita, T. Mondal, B. Mandal, *Adv. Synth. Catal.*, **2021**, 363, 1427-1435.
- [516] M. Tullberg, M. Grøtli, K. Luthman, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 7484-7491.
- [517] R. S. Dhiman, L. G. Opinska, R. Kluger, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 5645-5647.
- [518] T. M. El Dine, J. Rouden, J. Blanchet, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 16084-16087.
- [519] Z. Zhang, J. He, L. Zhu, H. Xiao, Y. Fang, C. Li, *Chin. J. Chem.*, **2020**, 38, 924-928.
- [520] S. M. Mali, S. V. Jadhav, H. N. Gopi, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 7085-7087.

7. Anhang

7.1 Kristallstrukturanalyse

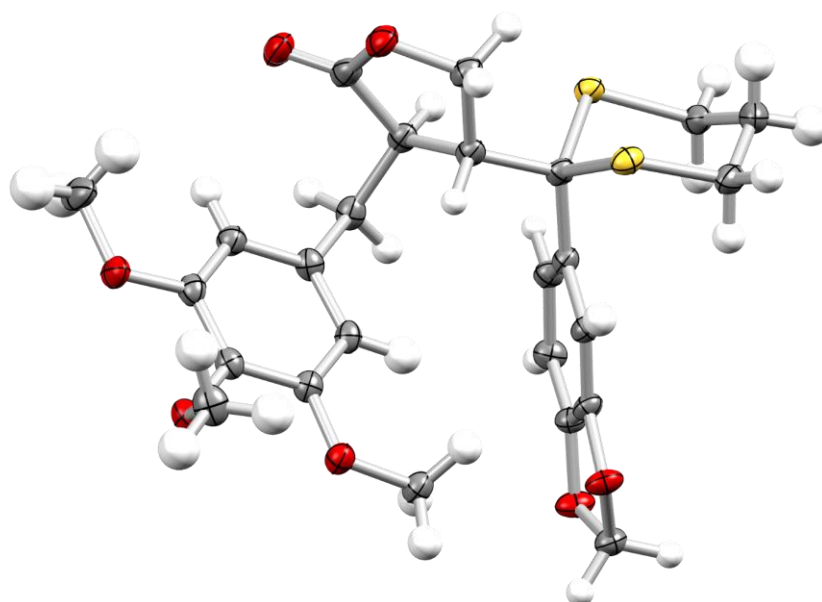


Abbildung 18: Kristallstruktur von **195** bei 120 K (C: Schwarz, H: Weiß, O: Rot, S: Gelb).

Tabelle 23: Kristall- und Verfeinerungsdaten für **195**.

Substanzkode	Img414
Summenformel	C ₂₅ H ₂₈ O ₇ S ₂
Molekülformel	C ₂₅ H ₂₈ O ₇ S ₂
Formelgewicht	504.59
Temperatur	120(2) K
Wellenlänge, Strahlungsart	0.71073 Å, MoKα
Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Kristallsystem	Triklin
Raumgruppenname, Nummer	P -1, (2)
Gitterkonstanten	a = 6.7482(6) Å b = 11.4831(10) Å c = 15.2495(14) Å
Volumen	1168.27(18) Å ³
Reflexanzahl und	27292
Messbereich für Gitterkonstanten	2.69° ≤ 2θ ≤ 28.48°
Z	2

Dichte (berechnet)	1.434 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0.273 mm ⁻¹
Methode der Absorptionskorrektur	Integration
Max. und min. Transmission	0.9684 und 0.8910
F(000)	532
Kristallgröße, Form und Farbe	0.110 x 0.380 x 0.380 mm ³ , farblose Platte
Theta Bereich der Messung	2.689 bis 28.183°.
Index Bereich	-8<=h<=8, -15<=k<=15, -20<=l<=19
Zahl der Reflexe:	
gemessen	10524
unabhängig	5606 [Rint = 0.0301]
beobachtet [$I > 2\sigma(I)$]	4775
Vollständigkeit bei $\Theta_{\max} = 25.2^\circ$	99.6 %
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F^2
Reflexe / Restraints / Parameter	5606 / 0 / 407
Fitgüte für F^2	1.150
Abschließende R Werte [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0524, wR2 = 0.1148
R Wert (alle Daten)	R1 = 0.0651, wR2 = 0.1226
Maximum und Minimum der diff. Map	0.505 und -0.490 eÅ ⁻³
Bemerkung	Wasserstoffatome isotrop verfeinert

Tabelle 24: Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (Å²) für **195**.

Atom	x/a	y/b	z/c	$U_{\text{äq}}/\text{Å}^2$
C1	0.0822(4)	0.6526(2)	0.57815(16)	0.0243(5)
O2	0.2741(3)	0.61481(16)	0.53181(10)	0.0259(4)
C3	0.2408(3)	0.6113(2)	0.44469(14)	0.0205(4)
C4	0.3717(3)	0.5679(2)	0.37553(15)	0.0205(4)
C5	0.3047(3)	0.5754(2)	0.29105(14)	0.0197(4)
C6	0.1120(4)	0.6263(2)	0.28143(15)	0.0225(5)
C7	-0.0188(4)	0.6721(2)	0.35261(16)	0.0239(5)
C8	0.0499(3)	0.6628(2)	0.43444(15)	0.0212(4)
O9	-0.0449(3)	0.70099(17)	0.51412(11)	0.0280(4)
C10	0.4467(3)	0.5301(2)	0.21087(14)	0.0207(4)
S11	0.63432(9)	0.41328(5)	0.24161(4)	0.02465(14)
C12	0.4743(4)	0.3024(2)	0.28530(17)	0.0296(5)

C13	0.3473(5)	0.2603(2)	0.21887(18)	0.0331(6)
C14	0.1985(4)	0.3556(2)	0.18647(17)	0.0284(5)
S15	0.31169(9)	0.47538(5)	0.12552(4)	0.02244(14)
C16	0.5733(3)	0.6283(2)	0.16816(15)	0.0218(5)
C17	0.7436(4)	0.5816(2)	0.09890(16)	0.0252(5)
O18	0.7812(3)	0.67859(17)	0.03818(12)	0.0310(4)
C19	0.6200(4)	0.7582(2)	0.04209(16)	0.0280(5)
C20	0.4619(4)	0.7274(2)	0.11666(15)	0.0236(5)
O21	0.6101(3)	0.84106(18)	-0.00825(12)	0.0371(5)
C22	0.3682(4)	0.8379(2)	0.16589(17)	0.0249(5)
C23	0.5102(4)	0.8966(2)	0.21633(16)	0.0230(5)
C24	0.6306(4)	0.9778(2)	0.17282(16)	0.0248(5)
C25	0.7566(4)	1.0349(2)	0.21997(16)	0.0238(5)
C26	0.7591(3)	1.0136(2)	0.31024(16)	0.0221(5)
C27	0.6396(3)	0.9311(2)	0.35322(16)	0.0223(5)
C28	0.5165(3)	0.8725(2)	0.30623(16)	0.0224(5)
O29	0.8779(3)	1.11653(16)	0.18354(12)	0.0303(4)
C30	0.8878(5)	1.1337(3)	0.08967(19)	0.0418(8)
O31	0.8696(2)	1.07823(15)	0.35794(12)	0.0253(4)
C32	1.0594(4)	1.0187(3)	0.3736(2)	0.0333(6)
O33	0.6566(3)	0.91491(15)	0.44125(11)	0.0254(4)
C34	0.5273(4)	0.8371(2)	0.48887(17)	0.0273(5)

Tabelle 25: Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2$) für 195.

Atom	$U_{11}/\text{\AA}^2$	$U_{22}/\text{\AA}^2$	$U_{33}/\text{\AA}^2$	$U_{23}/\text{\AA}^2$	$U_{13}/\text{\AA}^2$	$U_{12}/\text{\AA}^2$
C1	0.0244(12)	0.0281(12)	0.0198(11)	-0.0004(9)	-0.0005(9)	- 0.0011(10)
O2	0.0224(8)	0.0392(10)	0.0157(8)	-0.0009(7)	-0.0029(6)	0.0007(7)
C3	0.0201(11)	0.0265(11)	0.0156(10)	0.0017(8)	-0.0036(8)	-0.0039(9)
C4	0.0189(10)	0.0235(11)	0.0190(10)	0.0012(8)	-0.0017(8)	-0.0029(9)
C5	0.0191(10)	0.0222(11)	0.0183(10)	0.0022(8)	-0.0029(8)	-0.0043(9)
C6	0.0238(11)	0.0260(11)	0.0190(11)	-0.0003(9)	-0.0058(9)	-0.0047(9)
C7	0.0192(11)	0.0280(12)	0.0249(12)	-0.0024(9)	-0.0057(9)	0.0005(9)
C8	0.0194(10)	0.0246(11)	0.0193(10)	-0.0022(8)	-0.0009(8)	-0.0018(9)
O9	0.0225(8)	0.0398(10)	0.0203(8)	-0.0039(7)	-0.0007(7)	0.0039(7)

C10	0.0207(11)	0.0247(11)	0.0175(10)	0.0019(8)	-0.0048(8)	-0.0041(9)
S11	0.0226(3)	0.0291(3)	0.0212(3)	0.0013(2)	-0.0019(2)	0.0016(2)
C12	0.0374(14)	0.0252(12)	0.0239(12)	0.0028(10)	0.0011(10)	0.0023(11)
C13	0.0458(16)	0.0243(12)	0.0285(13)	-0.0004(10)	0.0028(12)	- 0.0087(12)
C14	0.0310(13)	0.0323(13)	0.0232(12)	-0.0038(10)	0.0015(10)	- 0.0146(11)
S15	0.0227(3)	0.0280(3)	0.0182(3)	-0.0002(2)	-0.0038(2)	-0.0085(2)
C16	0.0211(11)	0.0277(12)	0.0185(10)	0.0007(9)	-0.0061(8)	-0.0086(9)
C17	0.0222(11)	0.0322(13)	0.0217(11)	0.0023(10)	-0.0012(9)	- 0.0070(10)
O18	0.0320(10)	0.0371(10)	0.0245(9)	0.0026(7)	0.0021(7)	-0.0127(8)
C19	0.0334(13)	0.0336(13)	0.0196(11)	0.0001(10)	-0.0043(10)	- 0.0148(11)
C20	0.0237(11)	0.0289(12)	0.0205(11)	0.0021(9)	-0.0068(9)	- 0.0099(10)
O21	0.0530(13)	0.0367(11)	0.0237(9)	0.0067(8)	-0.0043(9)	- 0.0178(10)
C22	0.0225(11)	0.0268(12)	0.0268(12)	0.0044(10)	-0.0076(9)	- 0.0059(10)
C23	0.0200(11)	0.0226(11)	0.0271(12)	0.0005(9)	-0.0059(9)	-0.0030(9)
C24	0.0253(12)	0.0255(12)	0.0238(12)	0.0009(9)	-0.0027(9)	- 0.0047(10)
C25	0.0208(11)	0.0222(11)	0.0282(12)	0.0002(9)	0.0004(9)	-0.0048(9)
C26	0.0171(10)	0.0217(11)	0.0277(12)	-0.0017(9)	-0.0034(9)	-0.0021(9)
C27	0.0187(10)	0.0233(11)	0.0250(11)	0.0016(9)	-0.0030(9)	-0.0013(9)
C28	0.0185(10)	0.0214(11)	0.0274(12)	0.0019(9)	-0.0025(9)	-0.0036(9)
O29	0.0350(10)	0.0314(9)	0.0262(9)	-0.0004(7)	0.0015(7)	-0.0181(8)
C30	0.0500(19)	0.0497(19)	0.0285(14)	-0.0034(13)	0.0069(13)	- 0.0303(16)
O31	0.0189(8)	0.0257(9)	0.0324(9)	-0.0035(7)	-0.0051(7)	-0.0037(7)
C32	0.0229(12)	0.0342(14)	0.0448(16)	-0.0002(12)	-0.0126(11)	- 0.0035(11)
O33	0.0260(9)	0.0276(9)	0.0238(8)	0.0033(7)	-0.0048(7)	-0.0071(7)
C34	0.0272(13)	0.0296(13)	0.0252(12)	0.0040(10)	-0.0011(10)	- 0.0063(10)

Tabelle 26: Koordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome (Å²) für **195**.

Atom	x/a	y/b	z/c	U _{äq} /Å ²
H1A	0.023(4)	0.586(2)	0.608(2)	0.021(5)
H1B	0.099(4)	0.712(2)	0.620(2)	0.021(5)
H4	0.503(5)	0.529(3)	0.383(2)	0.031(8)
H6	0.072(4)	0.633(2)	0.224(2)	0.017(6)
H7	-0.142(4)	0.707(2)	0.342(2)	0.022(7)
H12A	0.571(5)	0.239(3)	0.306(2)	0.030(5)
H12B	0.393(5)	0.336(3)	0.337(2)	0.030(5)
H13A	0.425(5)	0.228(3)	0.169(2)	0.044(7)
H13B	0.261(5)	0.197(3)	0.242(2)	0.044(7)
H14A	0.106(5)	0.388(3)	0.237(2)	0.031(5)
H14B	0.130(5)	0.325(3)	0.146(2)	0.031(5)
H16	0.631(4)	0.663(2)	0.218(2)	0.019(6)
H17A	0.870(4)	0.555(2)	0.126(2)	0.025(5)
H17B	0.704(4)	0.514(3)	0.064(2)	0.025(5)
H20	0.366(4)	0.689(2)	0.086(2)	0.025(7)
H22A	0.312(4)	0.893(3)	0.123(2)	0.026(5)
H22B	0.251(4)	0.817(3)	0.205(2)	0.026(5)
H24	0.618(4)	0.994(3)	0.111(2)	0.027(7)
H28	0.432(5)	0.817(3)	0.338(2)	0.038(9)
H30A	0.994(6)	1.181(3)	0.075(2)	0.055(6)
H30B	0.753(6)	1.172(3)	0.072(2)	0.055(6)
H30C	0.929(6)	1.060(4)	0.064(2)	0.055(6)
H32A	1.144(5)	1.006(3)	0.319(2)	0.049(6)
H32B	1.043(5)	0.941(3)	0.404(2)	0.049(6)
H32C	1.124(5)	1.071(3)	0.412(2)	0.049(6)
H34A	0.389(5)	0.862(3)	0.487(2)	0.033(5)
H34B	0.554(5)	0.846(3)	0.551(2)	0.033(5)
H34C	0.558(5)	0.754(3)	0.468(2)	0.033(5)

Tabelle 27: Bindungslängen [Å] und -winkel [°] für **195**.

C1-O9	1.433(3)	C1-H1B	0.97(3)
C1-O2	1.440(3)	O2-C3	1.375(3)
C1-H1A	0.97(3)	C3-C4	1.373(3)

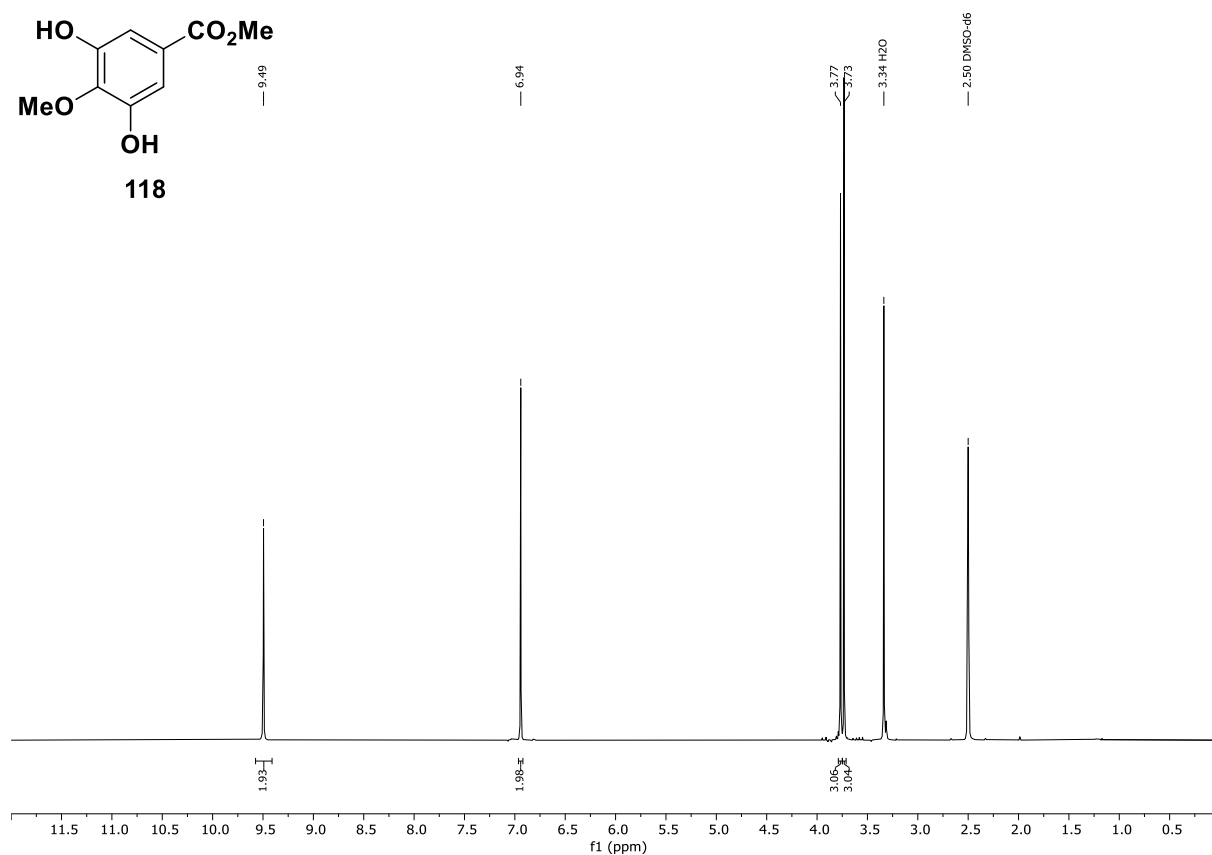
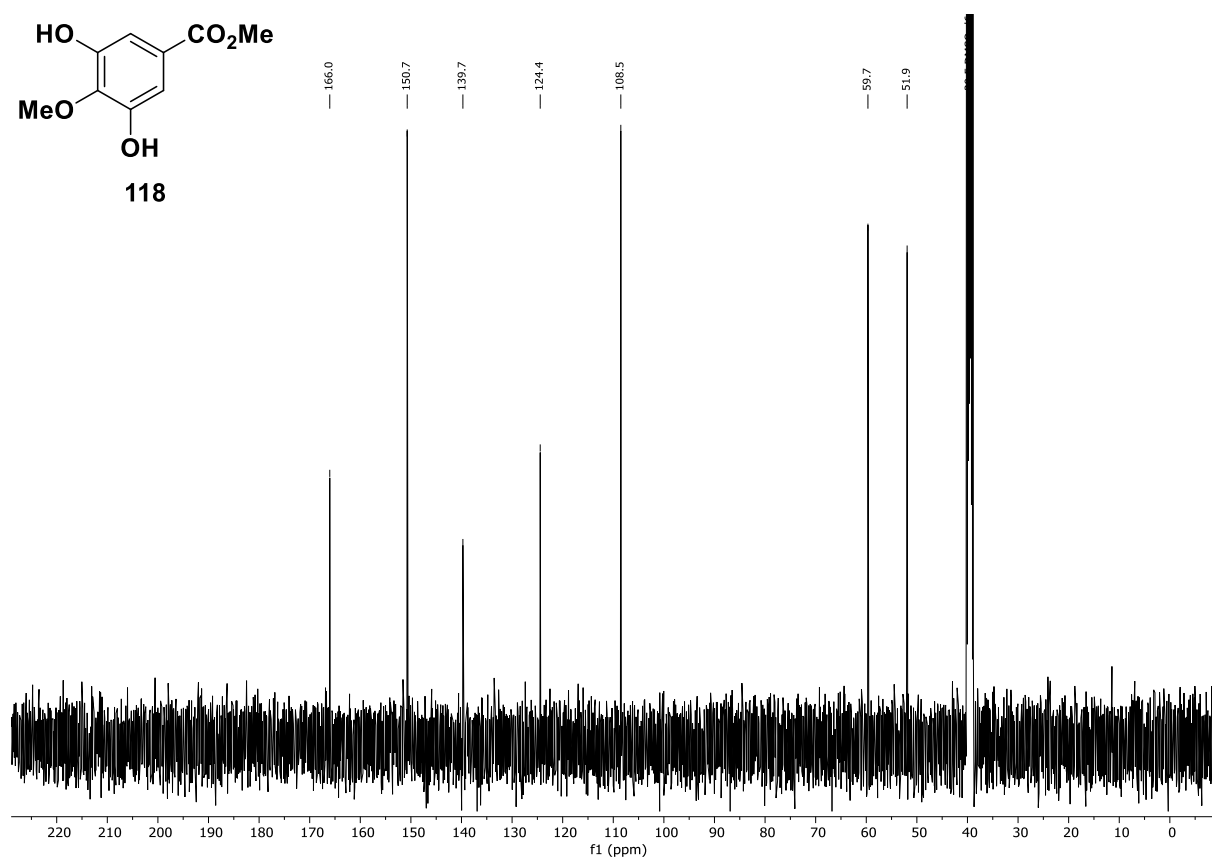
C3-C8	1.388(3)	C27-C28	1.391(3)
C4-C5	1.409(3)	C28-H28	0.98(3)
C4-H4	0.97(3)	O29-C30	1.433(3)
C5-C6	1.394(3)	C30-H30A	0.94(4)
C5-C10	1.539(3)	C30-H30B	1.03(4)
C6-C7	1.403(3)	C30-H30C	0.95(4)
C6-H6	0.95(3)	O31-C32	1.433(3)
C7-C8	1.376(3)	C32-H32A	0.96(4)
C7-H7	0.92(3)	C32-H32B	1.00(4)
C8-O9	1.374(3)	C32-H32C	1.01(4)
C10-C16	1.561(3)	O33-C34	1.431(3)
C10-S15	1.832(2)	C34-H34A	0.95(3)
C10-S11	1.838(2)	C34-H34B	0.99(3)
S11-C12	1.810(3)	C34-H34C	1.01(3)
C12-C13	1.519(4)		
C12-H12A	0.99(3)	O9-C1-O2	107.73(18)
C12-H12B	0.98(3)	O9-C1-H1A	108.8(16)
C13-C14	1.518(4)	O2-C1-H1A	109.9(16)
C13-H13A	0.94(4)	O9-C1-H1B	109.9(16)
C13-H13B	1.01(3)	O2-C1-H1B	109.3(16)
C14-S15	1.815(3)	H1A-C1-H1B	111(2)
C14-H14A	1.00(3)	C3-O2-C1	105.14(18)
C14-H14B	0.91(3)	C4-C3-O2	127.6(2)
C16-C17	1.540(3)	C4-C3-C8	123.0(2)
C16-C20	1.542(3)	O2-C3-C8	109.4(2)
C16-H16	1.00(3)	C3-C4-C5	117.5(2)
C17-O18	1.445(3)	C3-C4-H4	123.3(18)
C17-H17A	1.00(3)	C5-C4-H4	119.2(18)
C17-H17B	1.03(3)	C6-C5-C4	119.2(2)
O18-C19	1.348(3)	C6-C5-C10	121.2(2)
C19-O21	1.202(3)	C4-C5-C10	119.6(2)
C19-C20	1.526(3)	C5-C6-C7	122.7(2)
C20-C22	1.542(4)	C5-C6-H6	117.7(16)
C20-H20	0.99(3)	C7-C6-H6	119.6(16)
C22-C23	1.514(3)	C8-C7-C6	116.9(2)
C22-H22A	0.97(3)	C8-C7-H7	124.1(17)
C22-H22B	0.98(3)	C6-C7-H7	119.0(17)
C23-C28	1.393(3)	O9-C8-C7	129.0(2)
C23-C24	1.397(3)	O9-C8-C3	110.3(2)
C24-C25	1.396(3)	C7-C8-C3	120.8(2)
C24-H24	0.96(3)	C8-O9-C1	104.84(18)
C25-O29	1.367(3)	C5-C10-C16	111.13(19)
C25-C26	1.391(3)	C5-C10-S15	112.31(15)
C26-O31	1.380(3)	C16-C10-S15	108.10(15)
C26-C27	1.401(3)	C5-C10-S11	112.33(15)
C27-O33	1.365(3)	C16-C10-S11	104.23(15)

S15-C10-S11	108.33(12)	C23-C22-H22A	109.8(17)
C12-S11-C10	100.76(12)	C20-C22-H22A	108.6(17)
C13-C12-S11	113.97(18)	C23-C22-H22B	110.7(17)
C13-C12-H12A	112.2(17)	C20-C22-H22B	108.3(17)
S11-C12-H12A	103.1(17)	H22A-C22-H22B	104(2)
C13-C12-H12B	112.2(18)	C28-C23-C24	120.1(2)
S11-C12-H12B	105.9(17)	C28-C23-C22	120.2(2)
H12A-C12-H12B	109(2)	C24-C23-C22	119.6(2)
C14-C13-C12	113.5(2)	C25-C24-C23	119.6(2)
C14-C13-H13A	108(2)	C25-C24-H24	123.2(17)
C12-C13-H13A	113(2)	C23-C24-H24	117.1(17)
C14-C13-H13B	104(2)	O29-C25-C26	115.6(2)
C12-C13-H13B	114.3(19)	O29-C25-C24	123.9(2)
H13A-C13-H13B	104(3)	C26-C25-C24	120.4(2)
C13-C14-S15	114.56(19)	O31-C26-C25	120.1(2)
C13-C14-H14A	110.2(18)	O31-C26-C27	120.2(2)
S15-C14-H14A	108.6(17)	C25-C26-C27	119.6(2)
C13-C14-H14B	109(2)	O33-C27-C28	124.9(2)
S15-C14-H14B	102.8(19)	O33-C27-C26	114.9(2)
H14A-C14-H14B	111(3)	C28-C27-C26	120.2(2)
C14-S15-C10	100.04(11)	C27-C28-C23	120.0(2)
C17-C16-C20	102.61(19)	C27-C28-H28	118.5(19)
C17-C16-C10	112.8(2)	C23-C28-H28	121.5(19)
C20-C16-C10	116.79(19)	C25-O29-C30	116.3(2)
C17-C16-H16	109.6(15)	O29-C30-H30A	105(2)
C20-C16-H16	108.9(16)	O29-C30-H30B	111(2)
C10-C16-H16	106.1(15)	H30A-C30-H30B	113(3)
O18-C17-C16	105.9(2)	O29-C30-H30C	107(2)
O18-C17-H17A	108.7(16)	H30A-C30-H30C	107(3)
C16-C17-H17A	112.4(16)	H30B-C30-H30C	114(3)
O18-C17-H17B	108.7(15)	C26-O31-C32	113.1(2)
C16-C17-H17B	112.2(16)	O31-C32-H32A	111(2)
H17A-C17-H17B	109(2)	O31-C32-H32B	111(2)
C19-O18-C17	110.36(19)	H32A-C32-H32B	108(3)
O21-C19-O18	122.1(2)	O31-C32-H32C	107(2)
O21-C19-C20	126.9(3)	H32A-C32-H32C	109(3)
O18-C19-C20	111.0(2)	H32B-C32-H32C	111(3)
C19-C20-C22	111.0(2)	C27-O33-C34	116.68(19)
C19-C20-C16	103.0(2)	O33-C34-H34A	112.6(18)
C22-C20-C16	119.01(19)	O33-C34-H34B	102.5(17)
C19-C20-H20	103.5(16)	H34A-C34-H34B	106(3)
C22-C20-H20	113.7(17)	O33-C34-H34C	111.9(17)
C16-C20-H20	105.0(17)	H34A-C34-H34C	110(3)
C23-C22-C20	114.9(2)	H34B-C34-H34C	113(2)

Tabelle 28: Torsionswinkel [°] für 195.

O9-C1-O2-C3	-15.8(2)	C17-O18-C19-C20	6.9(3)
C1-O2-C3-C4	-171.9(2)	O21-C19-C20-C22	-41.1(3)
C1-O2-C3-C8	9.7(3)	O18-C19-C20-C22	138.9(2)
O2-C3-C4-C5	-179.1(2)	O21-C19-C20-C16	-169.5(2)
C8-C3-C4-C5	-1.0(3)	O18-C19-C20-C16	10.5(3)
C3-C4-C5-C6	0.4(3)	C17-C16-C20-C19	-22.0(2)
C3-C4-C5-C10	178.9(2)	C10-C16-C20-C19	-145.8(2)
C4-C5-C6-C7	0.7(4)	C17-C16-C20-C22	-145.2(2)
C10-C5-C6-C7	-177.8(2)	C10-C16-C20-C22	90.9(3)
C5-C6-C7-C8	-1.2(4)	C19-C20-C22-C23	-66.2(3)
C6-C7-C8-O9	179.1(2)	C16-C20-C22-C23	53.0(3)
C6-C7-C8-C3	0.6(3)	C20-C22-C23-C28	-96.1(3)
C4-C3-C8-O9	-178.3(2)	C20-C22-C23-C24	85.8(3)
O2-C3-C8-O9	0.1(3)	C28-C23-C24-C25	-0.2(4)
C4-C3-C8-C7	0.5(4)	C22-C23-C24-C25	177.8(2)
O2-C3-C8-C7	178.9(2)	C23-C24-C25-O29	-179.2(2)
C7-C8-O9-C1	171.4(2)	C23-C24-C25-C26	-1.6(4)
C3-C8-O9-C1	-9.9(3)	O29-C25-C26-O31	3.9(3)
O2-C1-O9-C8	15.8(2)	C24-C25-C26-O31	-173.9(2)
C6-C5-C10-C16	89.4(2)	O29-C25-C26-C27	-179.9(2)
C4-C5-C10-C16	-89.0(2)	C24-C25-C26-C27	2.3(4)
C6-C5-C10-S15	-31.8(3)	O31-C26-C27-O33	-5.3(3)
C4-C5-C10-S15	149.74(18)	C25-C26-C27-O33	178.5(2)
C6-C5-C10-S11	-154.23(18)	O31-C26-C27-C28	175.0(2)
C4-C5-C10-S11	27.3(3)	C25-C26-C27-C28	-1.2(4)
C5-C10-S11-C12	62.07(18)	O33-C27-C28-C23	179.6(2)
C16-C10-S11-C12	-177.51(15)	C26-C27-C28-C23	-0.7(4)
S15-C10-S11-C12	-62.57(14)	C24-C23-C28-C27	1.4(4)
C10-S11-C12-C13	60.9(2)	C22-C23-C28-C27	-176.7(2)
S11-C12-C13-C14	-63.2(3)	C26-C25-O29-C30	175.8(3)
C12-C13-C14-S15	63.8(3)	C24-C25-O29-C30	-6.5(4)
C13-C14-S15-C10	-61.4(2)	C25-C26-O31-C32	-99.3(3)
C5-C10-S15-C14	-62.38(18)	C27-C26-O31-C32	84.6(3)
C16-C10-S15-C14	174.66(17)	C28-C27-O33-C34	-4.3(3)
S11-C10-S15-C14	62.28(14)	C26-C27-O33-C34	176.0(2)
C5-C10-C16-C17	169.45(19)		
S15-C10-C16-C17	-66.9(2)		
S11-C10-C16-C17	48.2(2)		
C5-C10-C16-C20	-72.0(2)		
S15-C10-C16-C20	51.6(2)		
S11-C10-C16-C20	166.76(17)		
C20-C16-C17-O18	26.7(2)		
C10-C16-C17-O18	153.18(18)		
C16-C17-O18-C19	-21.6(2)		
C17-O18-C19-O21	-173.1(2)		

7.2 NMR-Spektren

Abbildung 76: ¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆, 400 MHz) von **118**.Abbildung 77: ¹³C-NMR-Spektrum (DMSO-d₆, 101 MHz) von **118**.

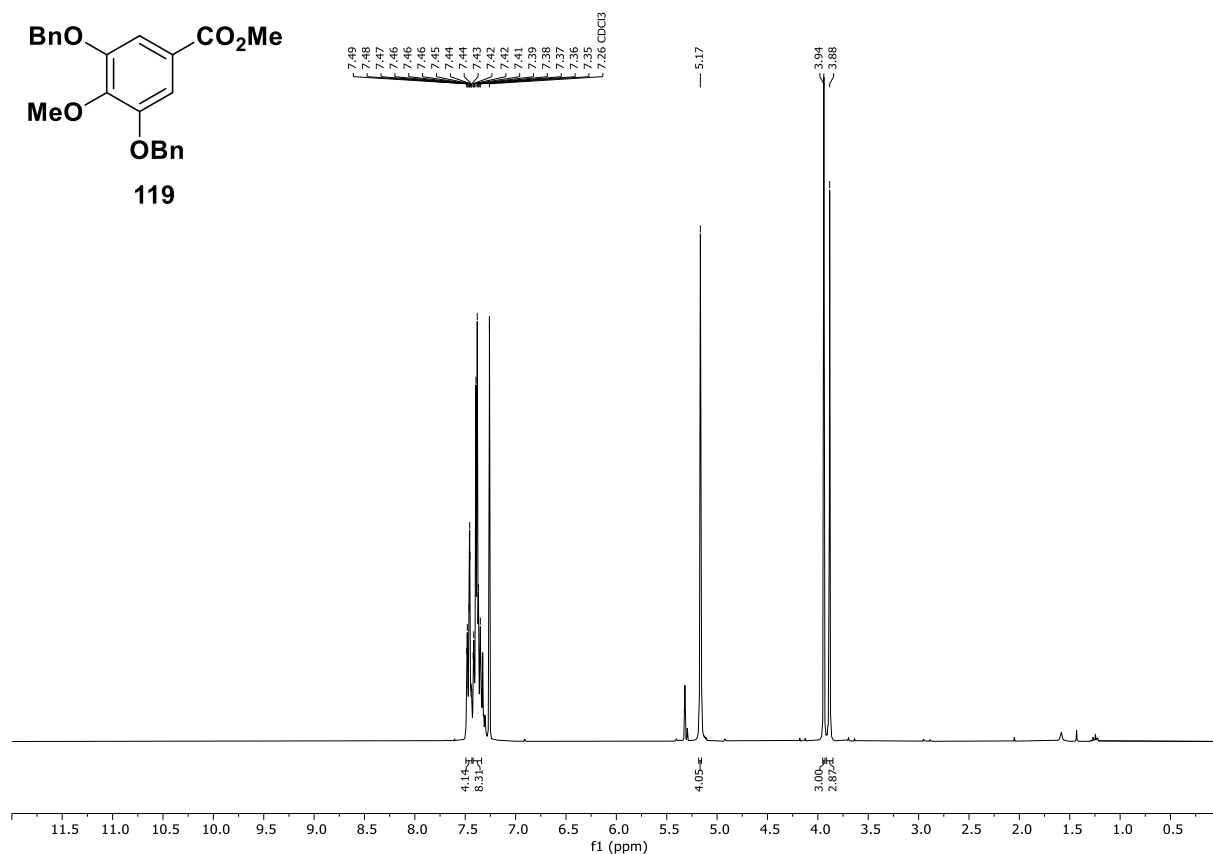


Abbildung 78: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **119**.

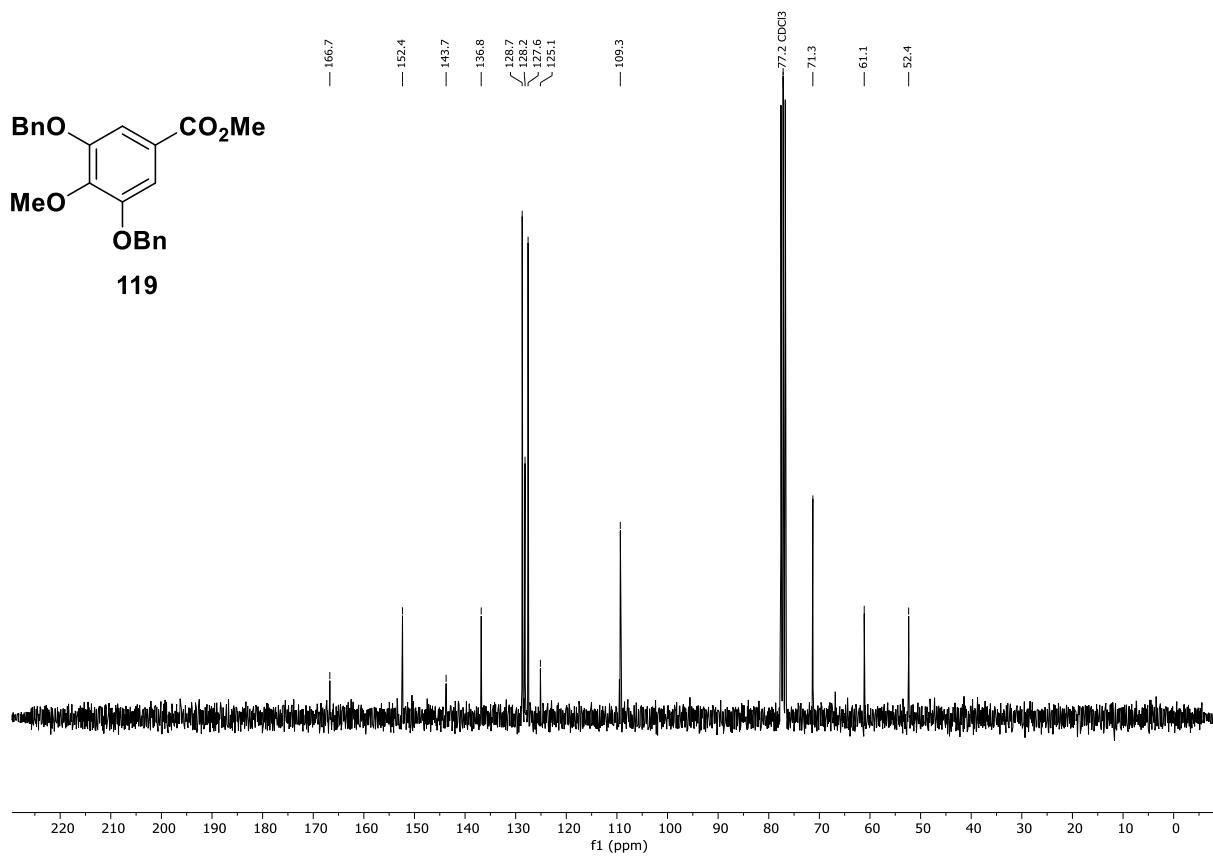
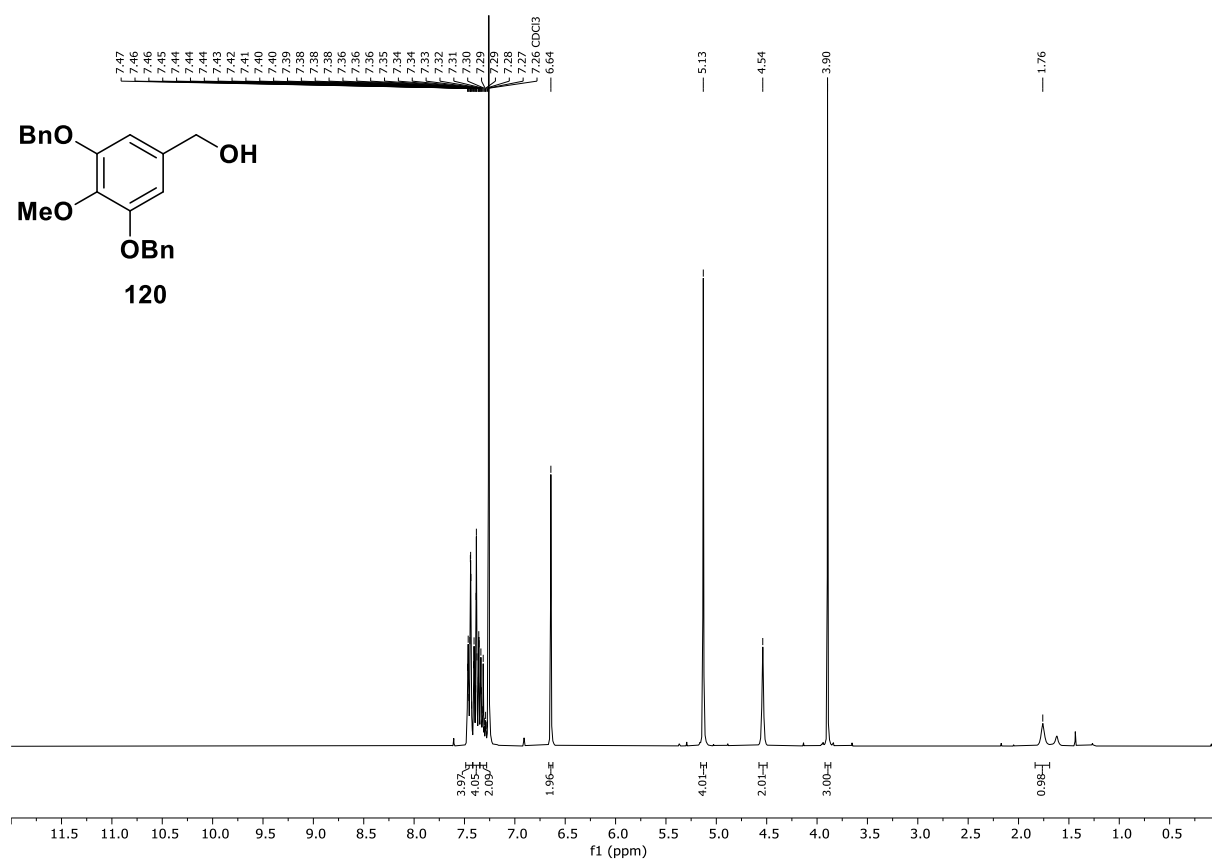
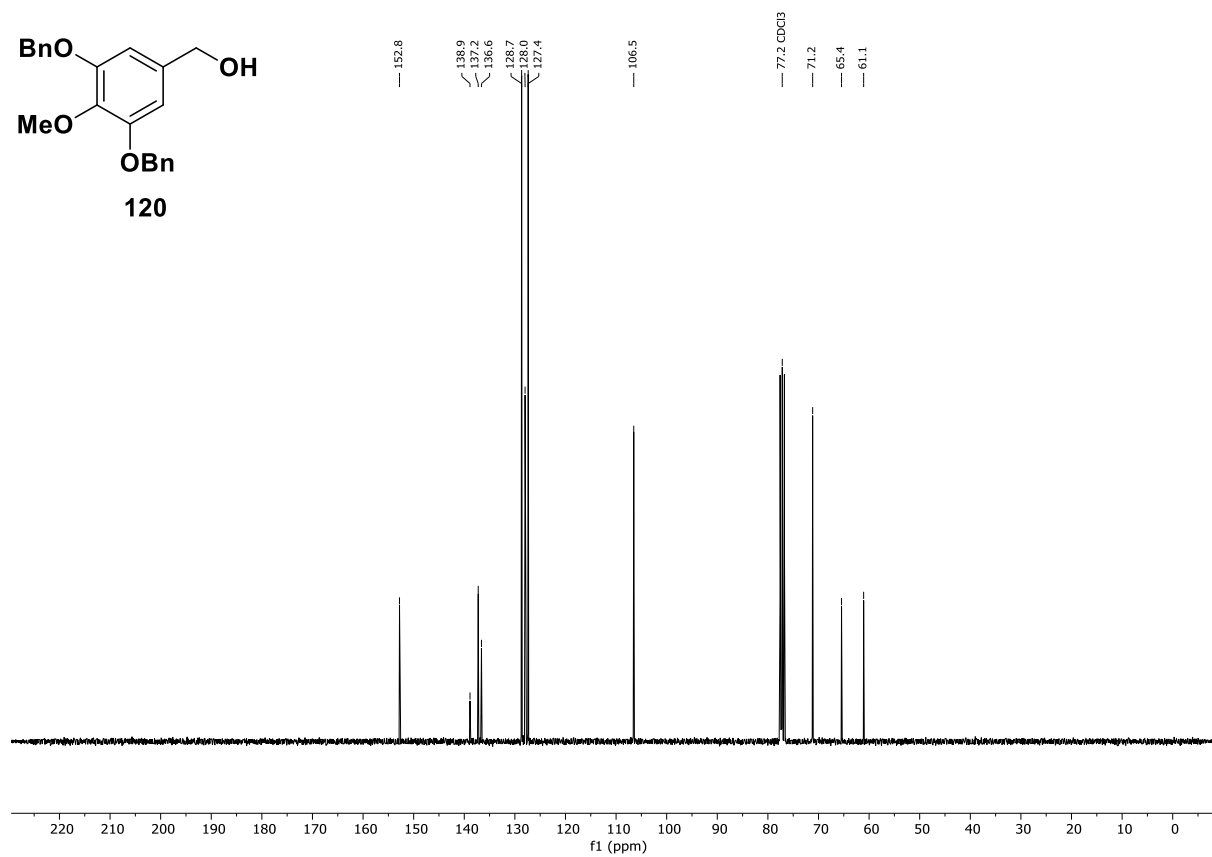
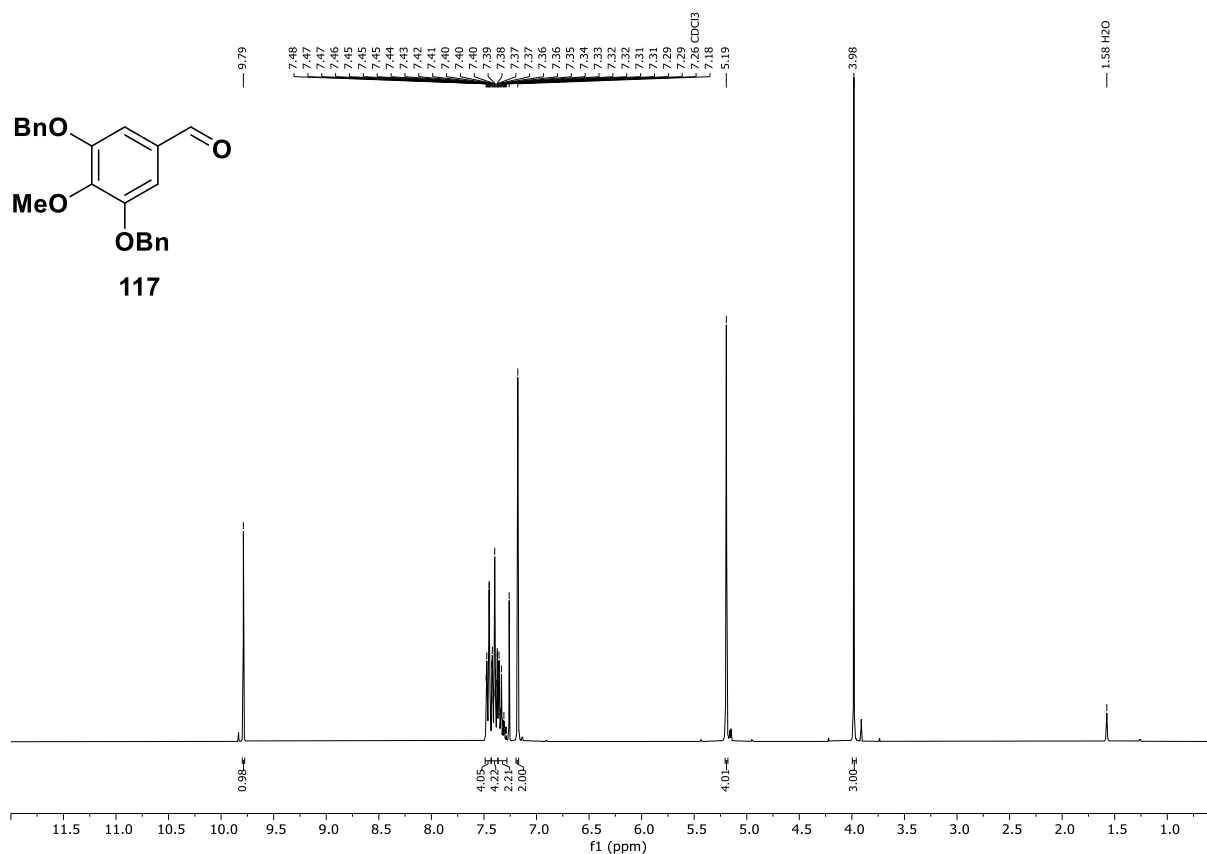
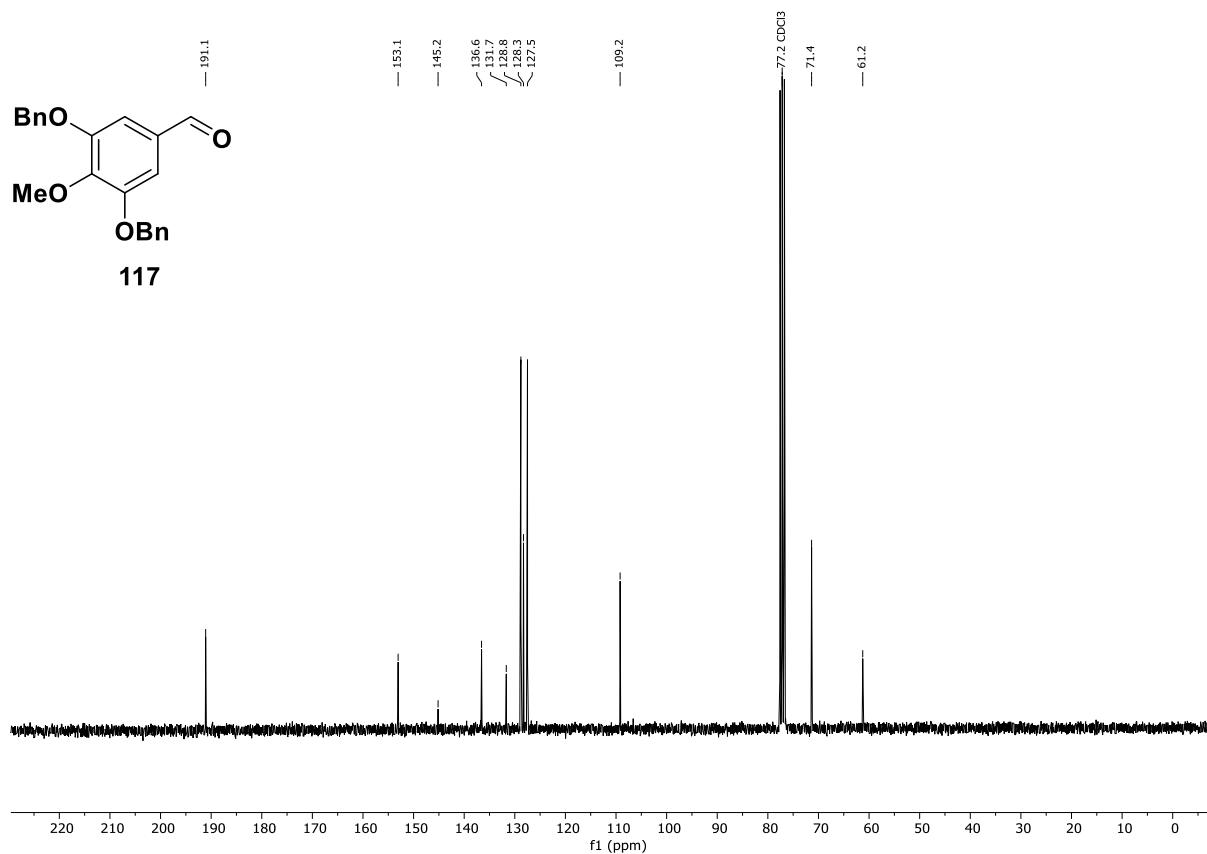
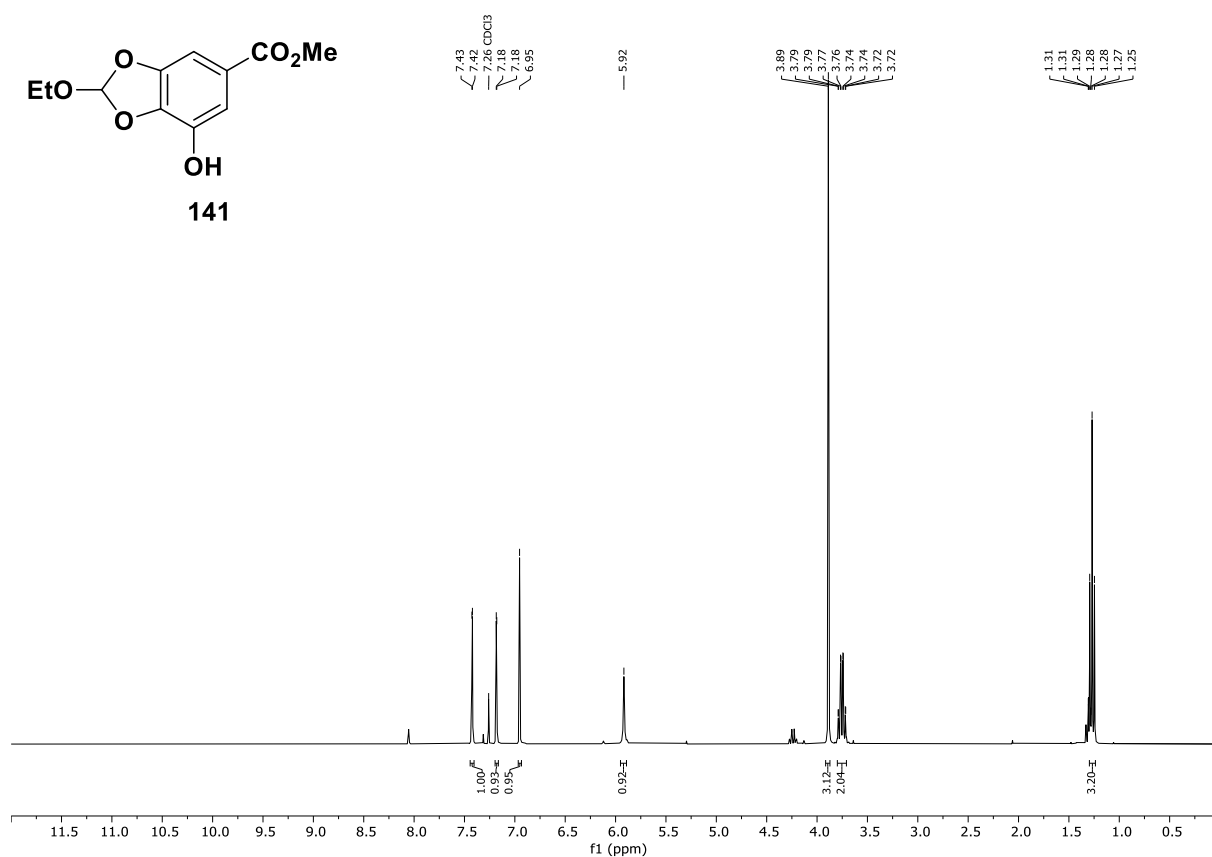
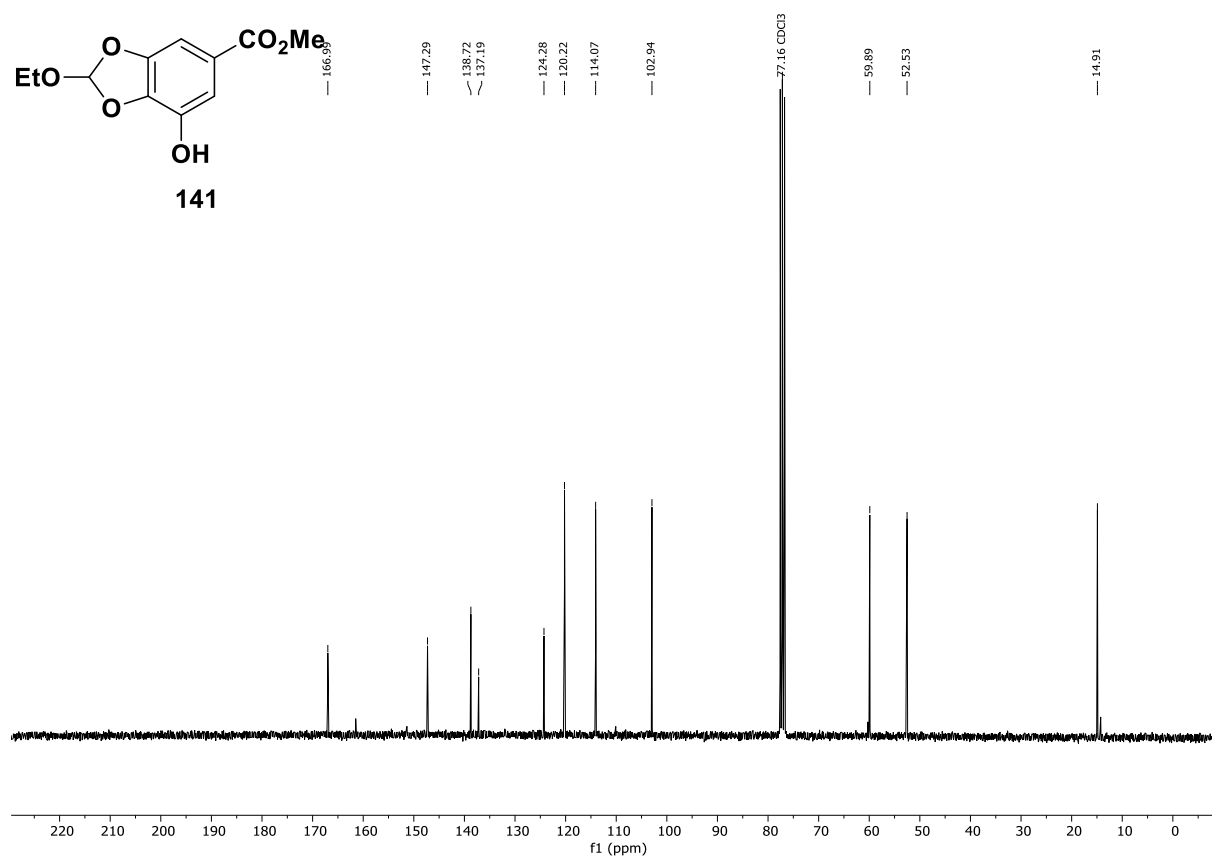
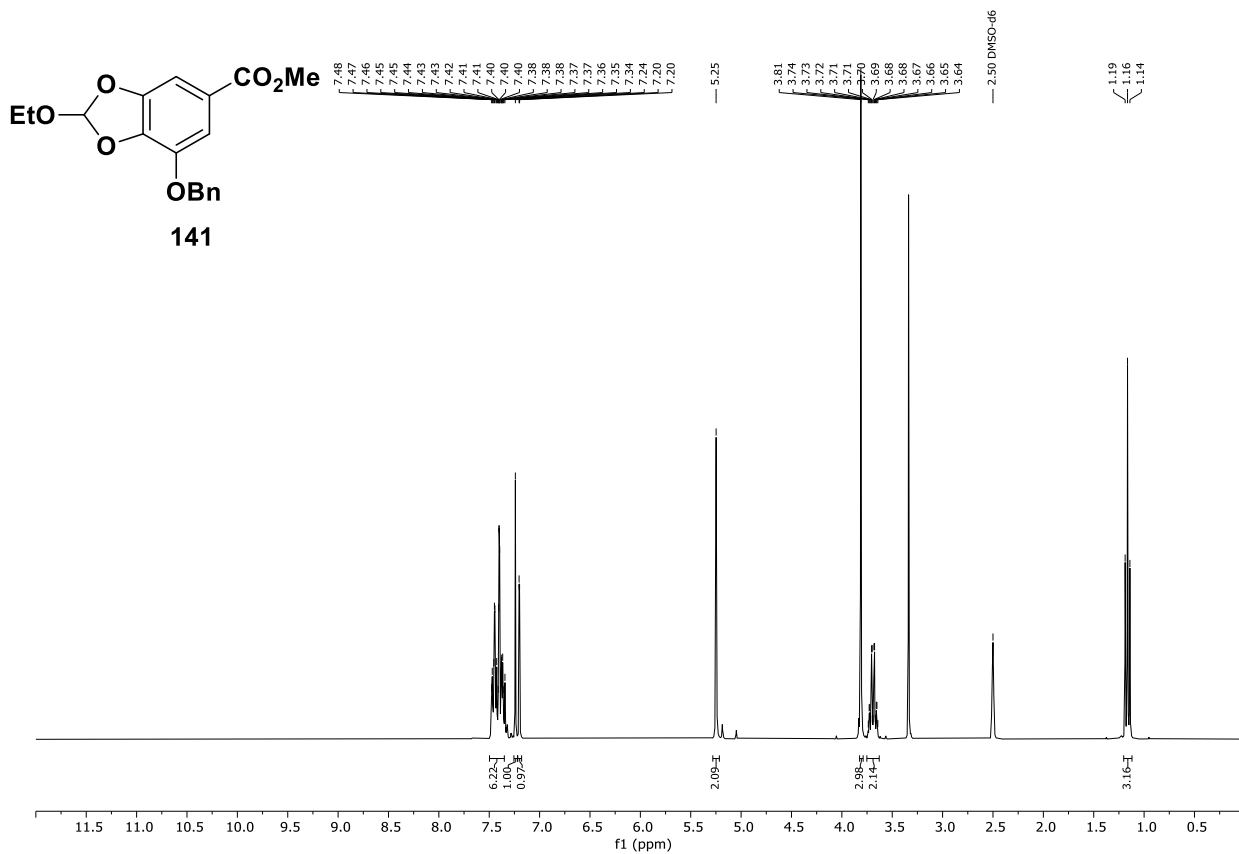
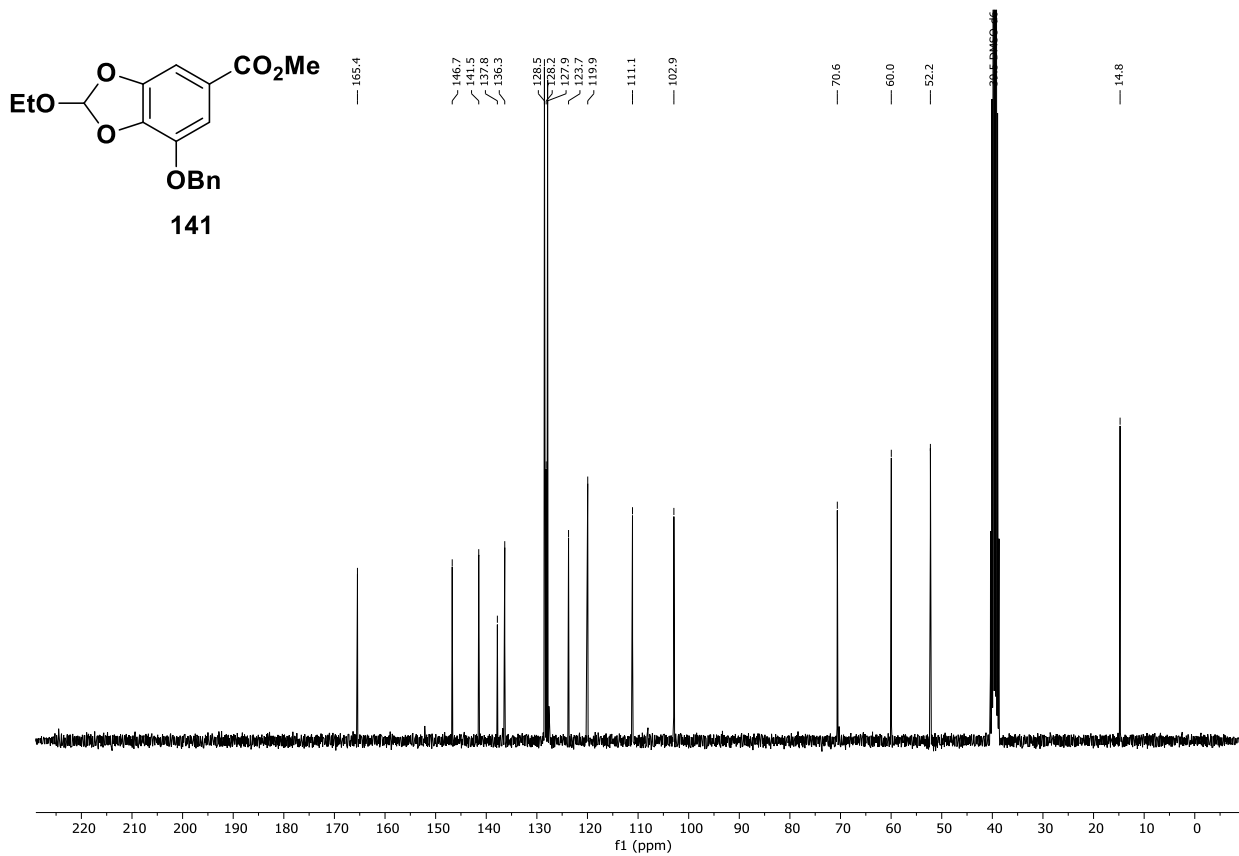


Abbildung 79: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **119**.

Abbildung 80: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **120**.Abbildung 81: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **120**.

Abbildung 82: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **117**.Abbildung 83: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **117**.

Abbildung 84: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **141**.Abbildung 85: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **141**

Abbildung 86: ¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆, 300 MHz) von **338**.Abbildung 87: ¹³C-NMR-Spektrum (DMSO-d₆, 75 MHz) von **338**.



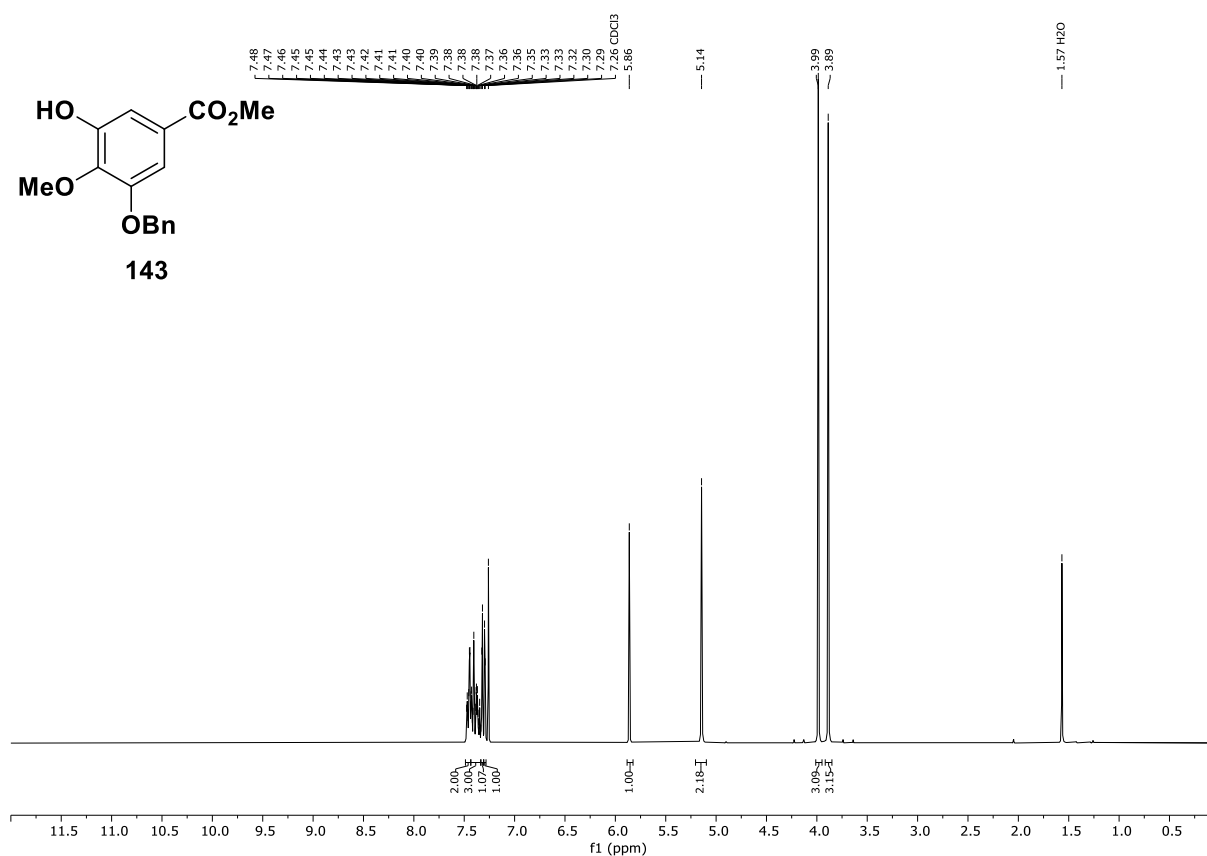


Abbildung 90: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **143**.

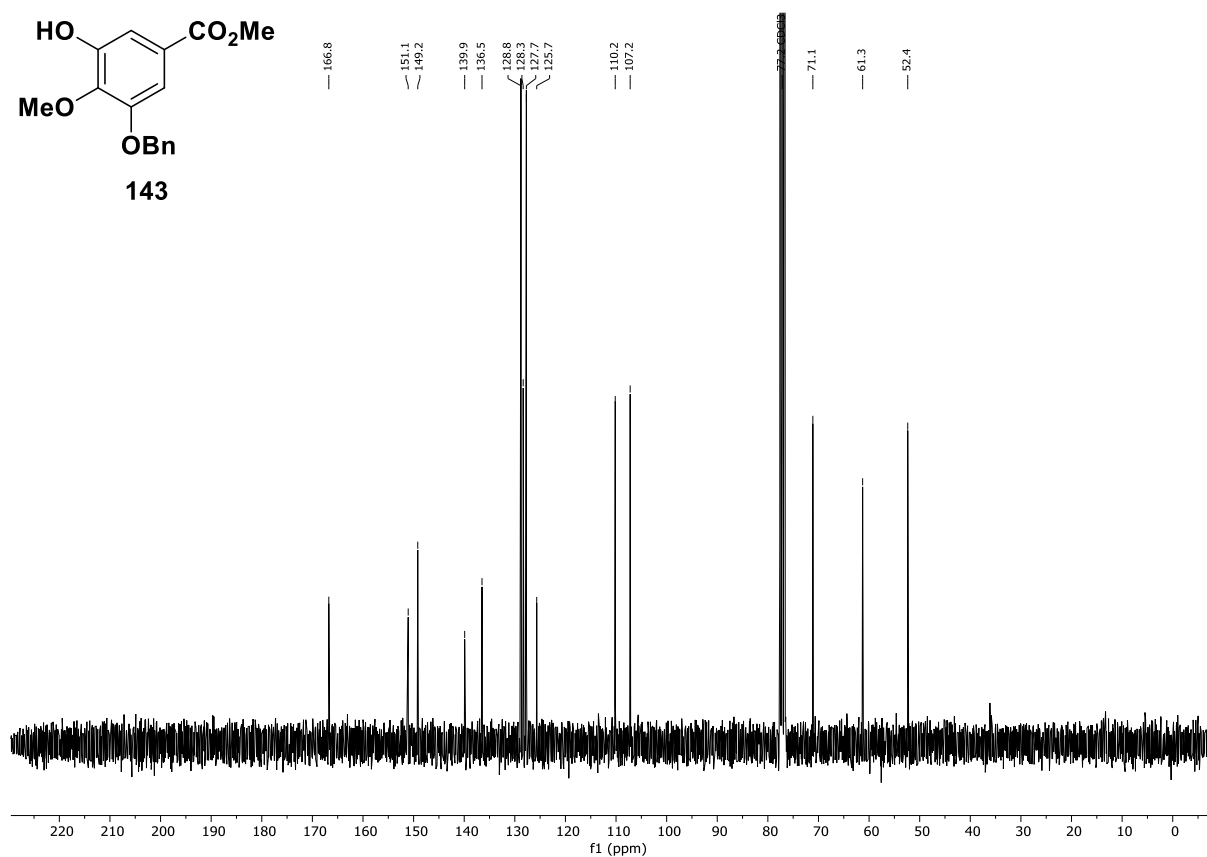
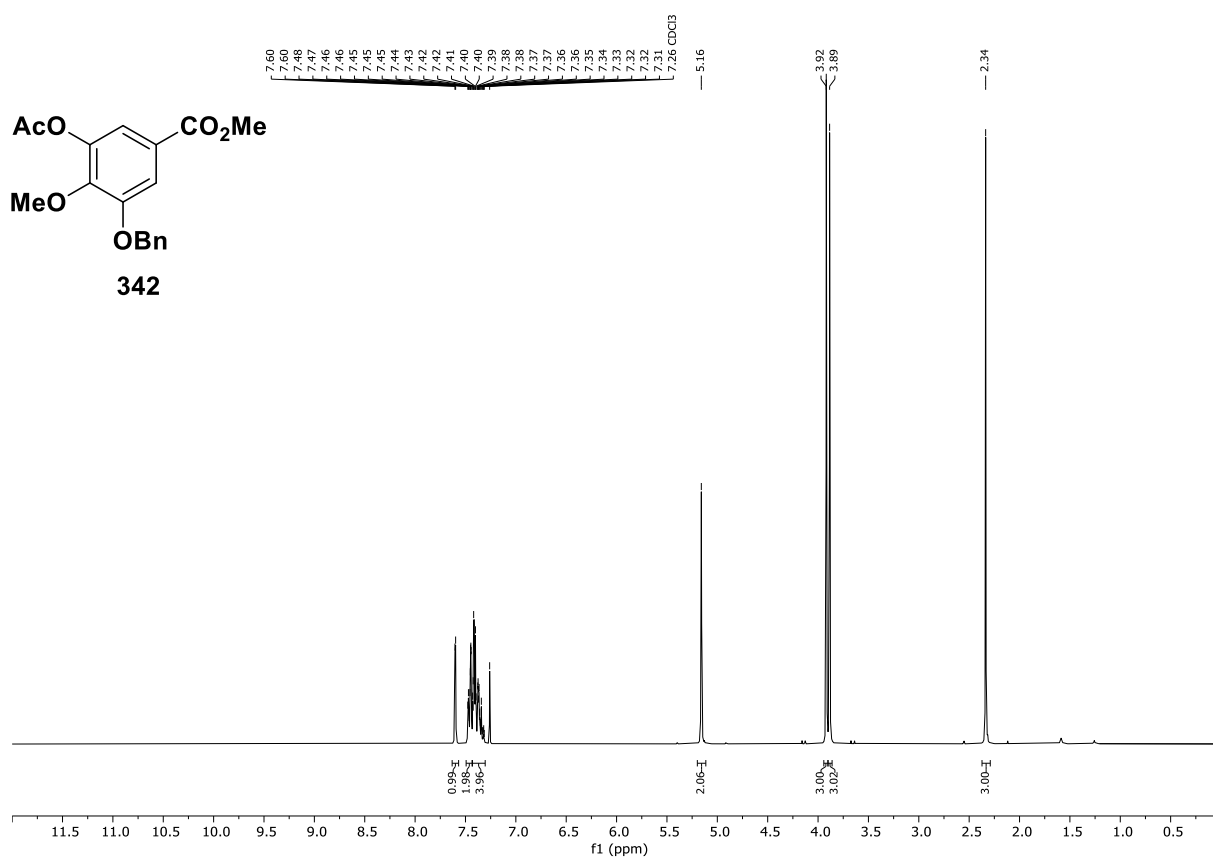
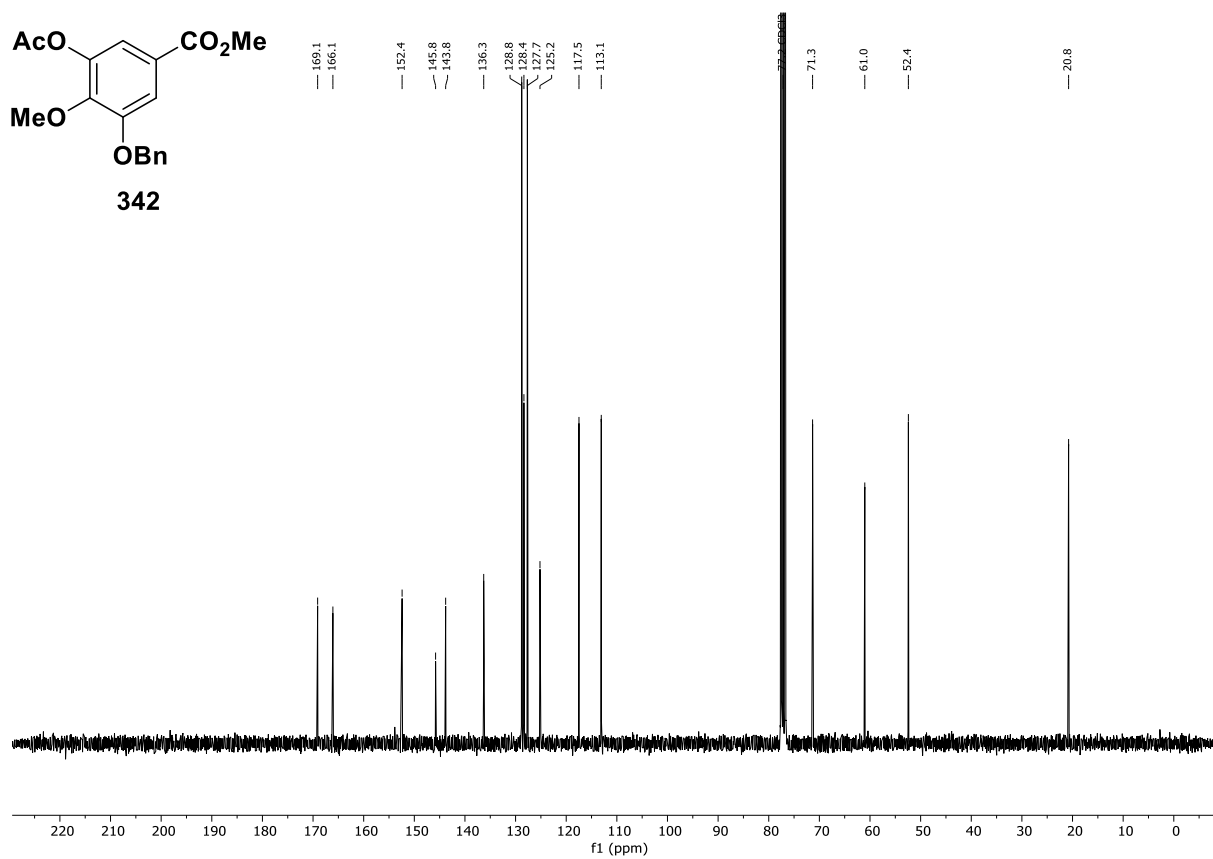


Abbildung 91: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **143**.

Abbildung 92: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **342**.Abbildung 93: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **342**.

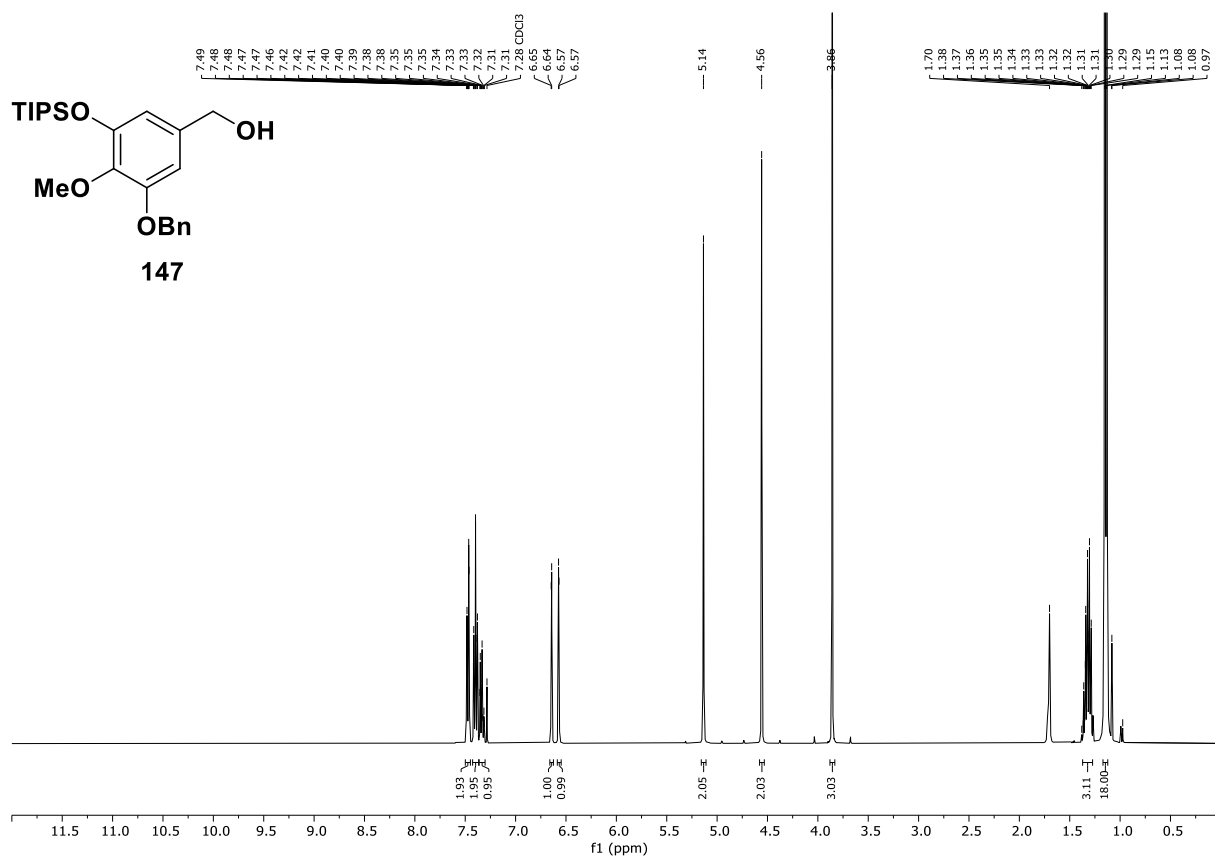


Abbildung 94: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von **147**.

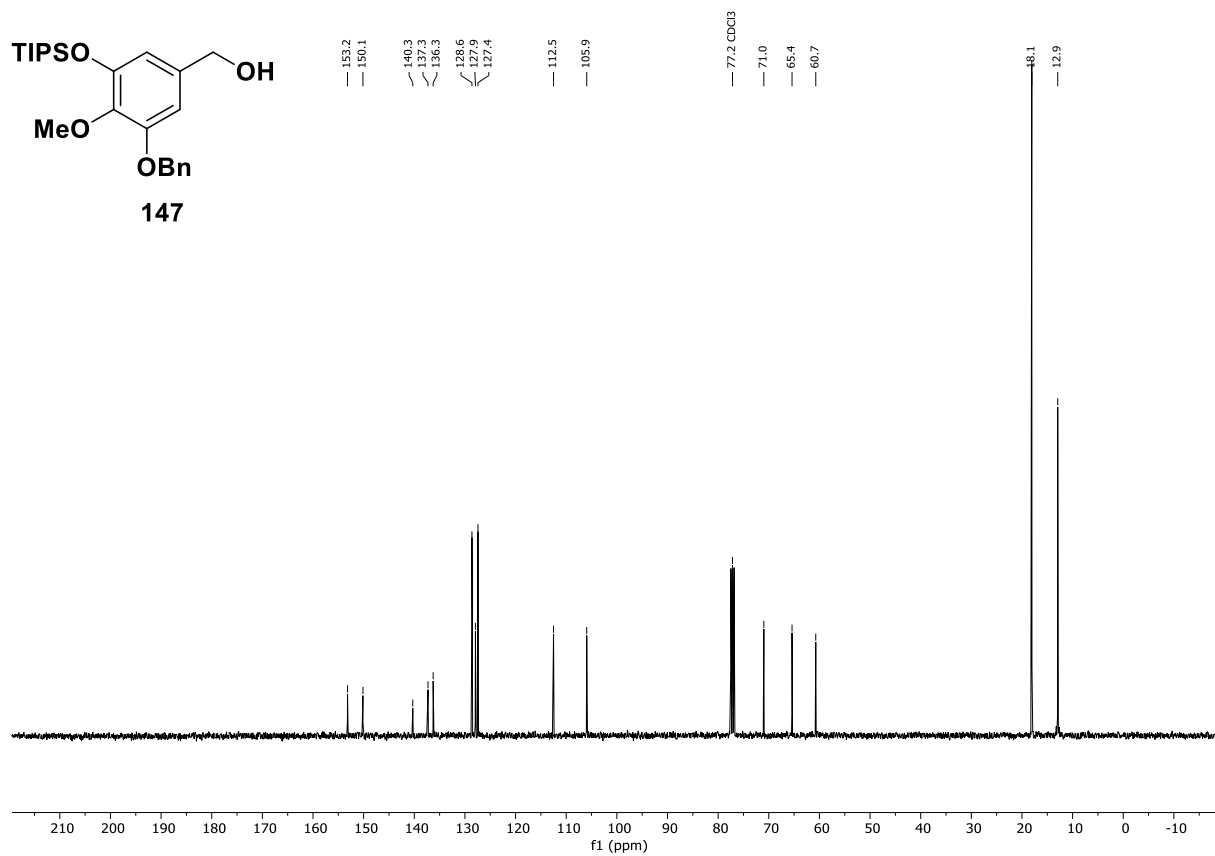
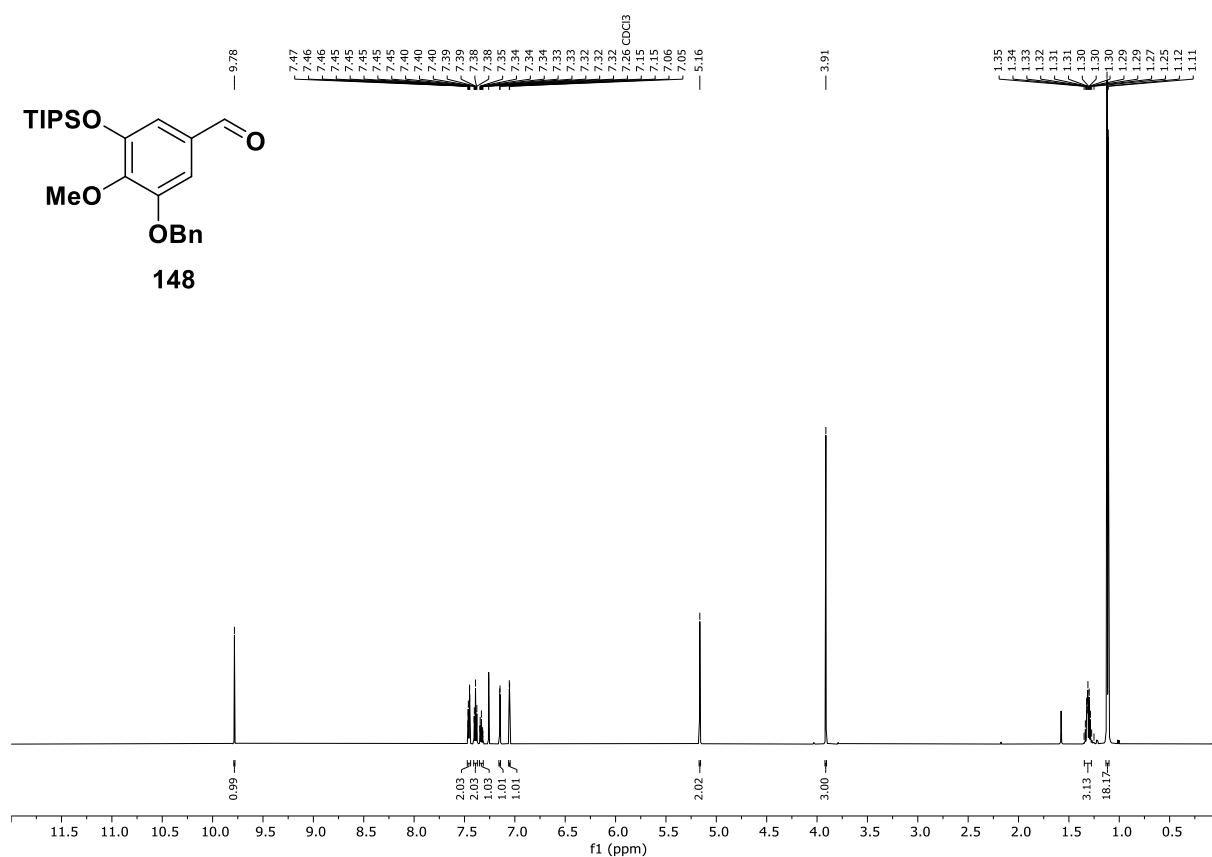
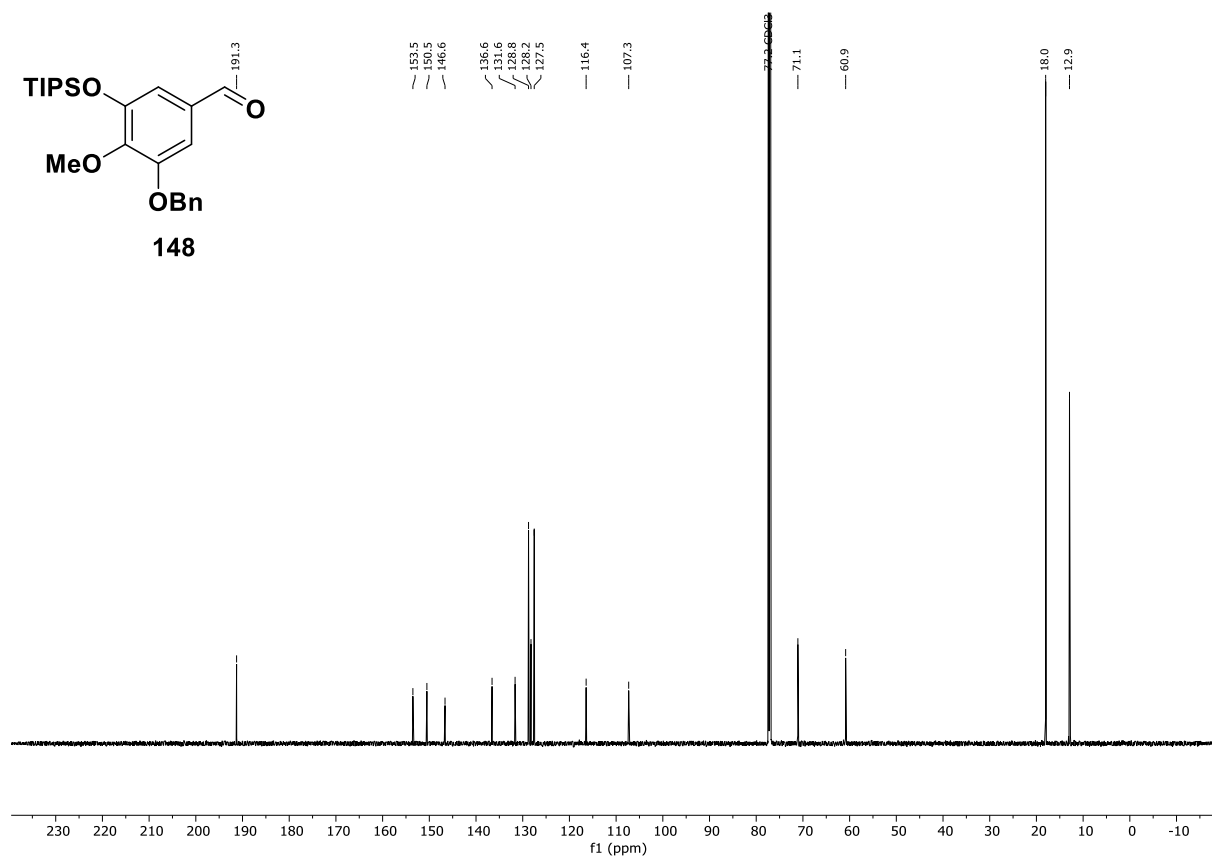
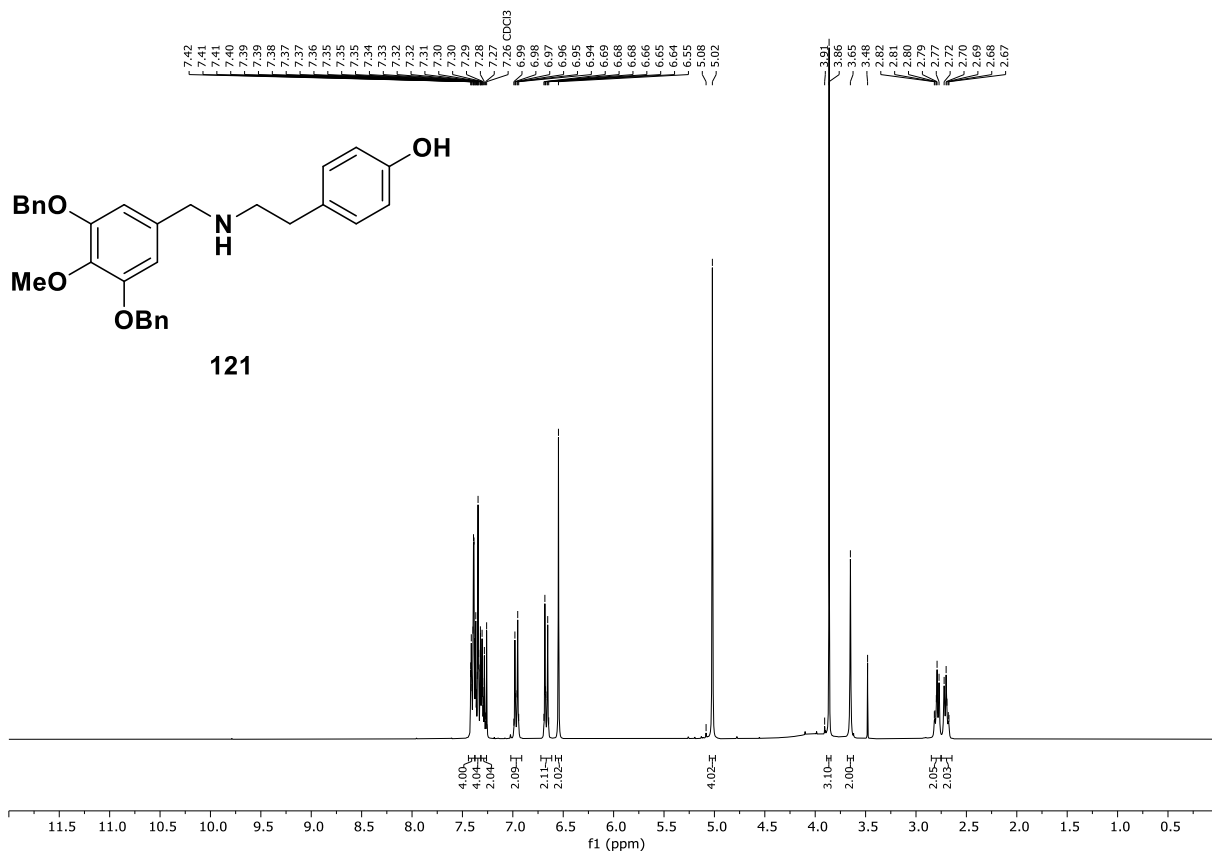
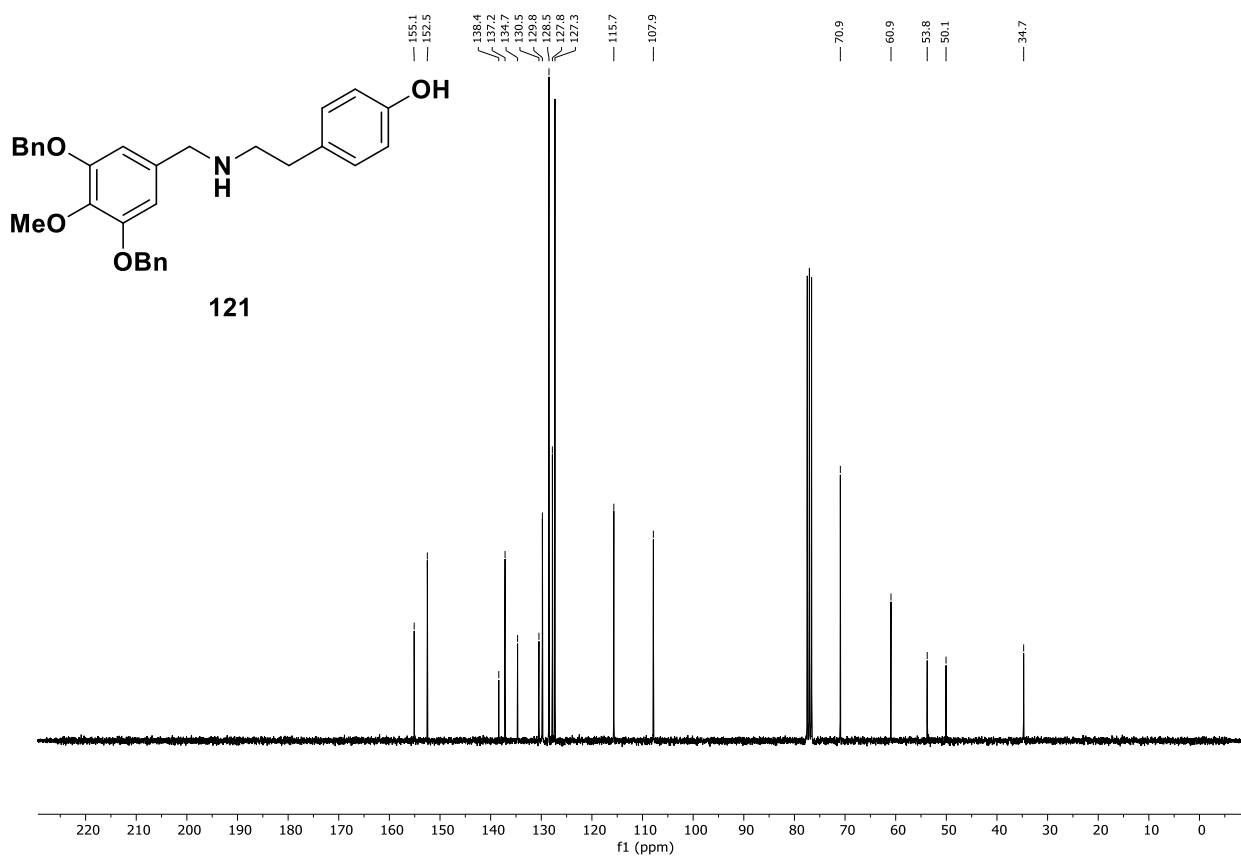
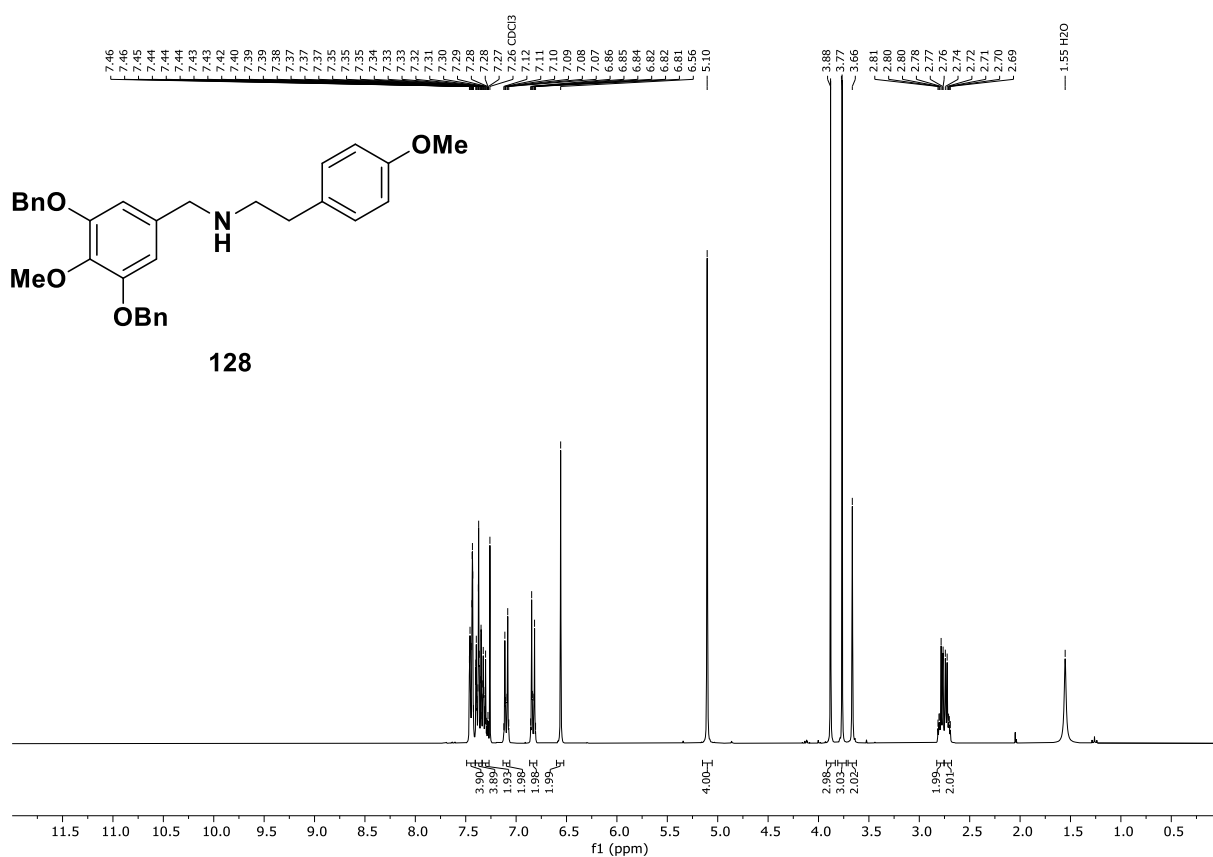
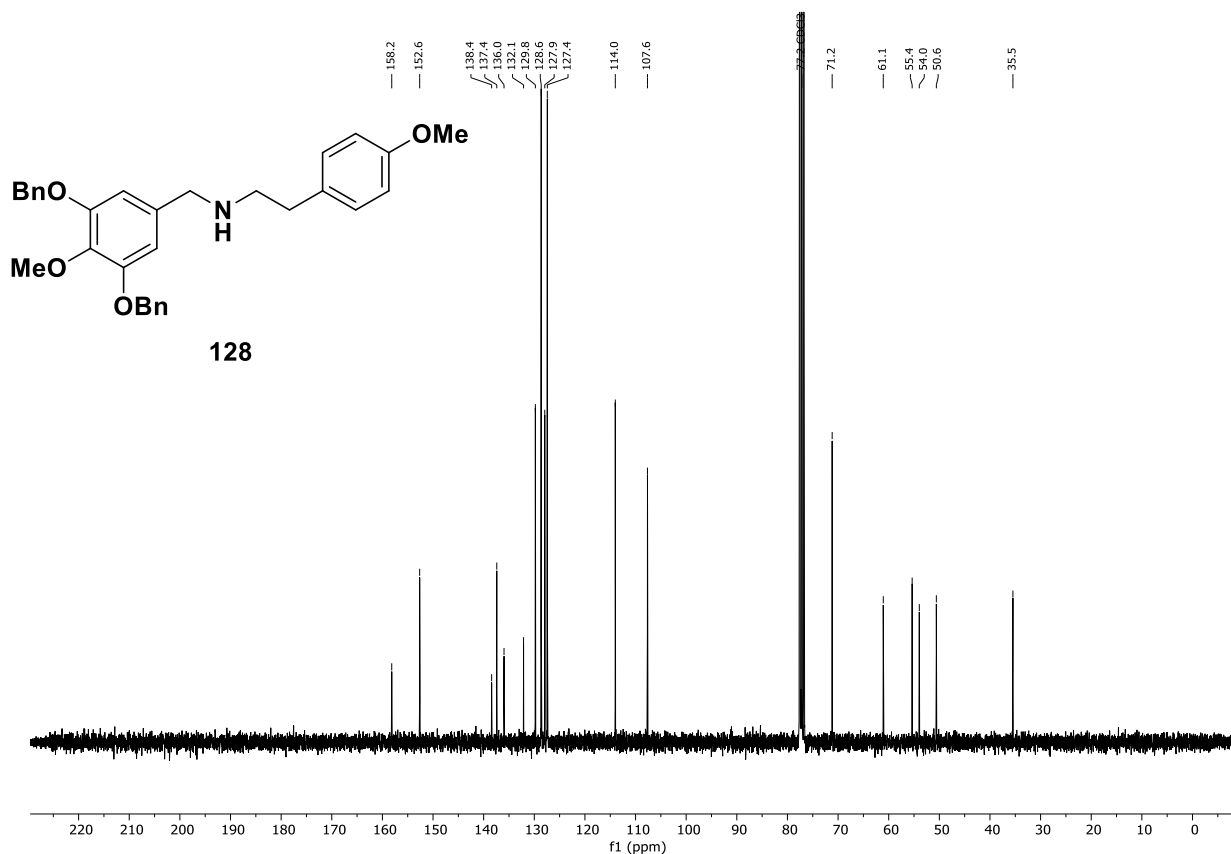
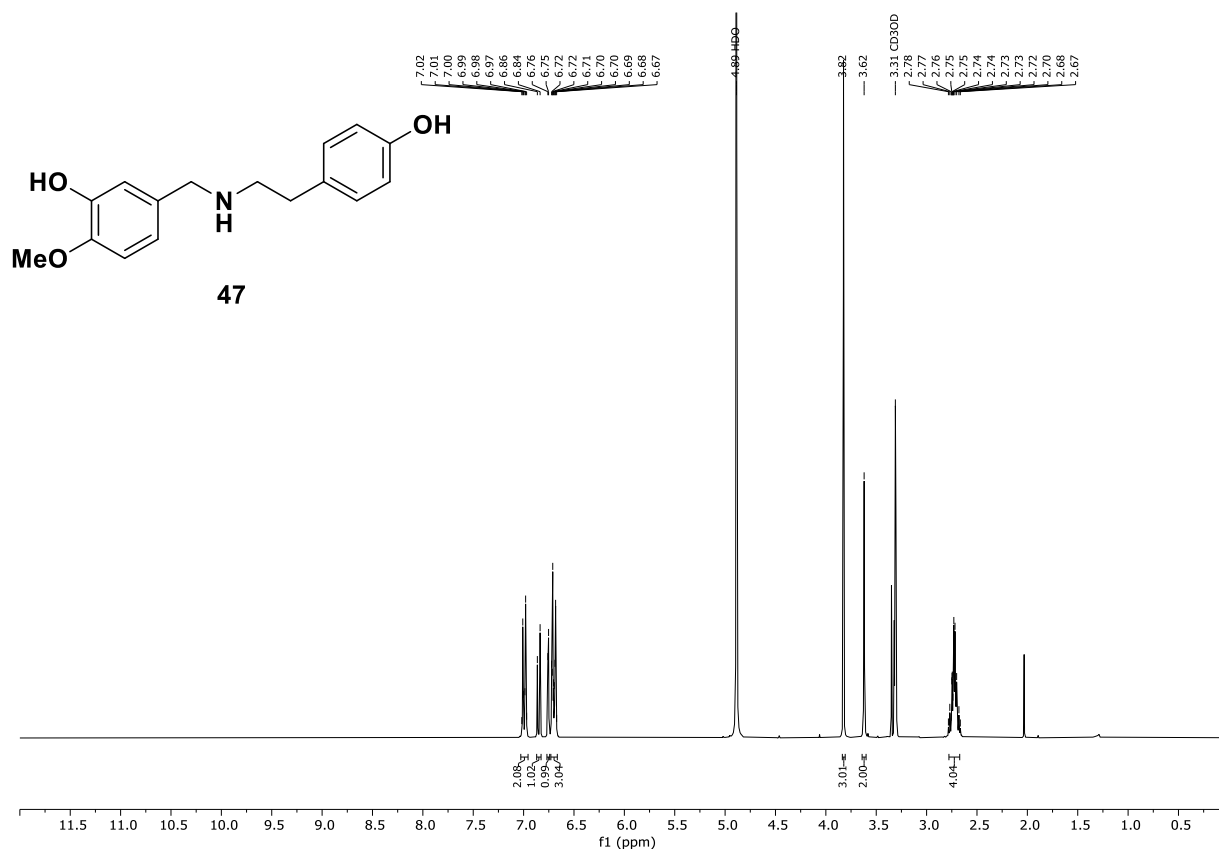
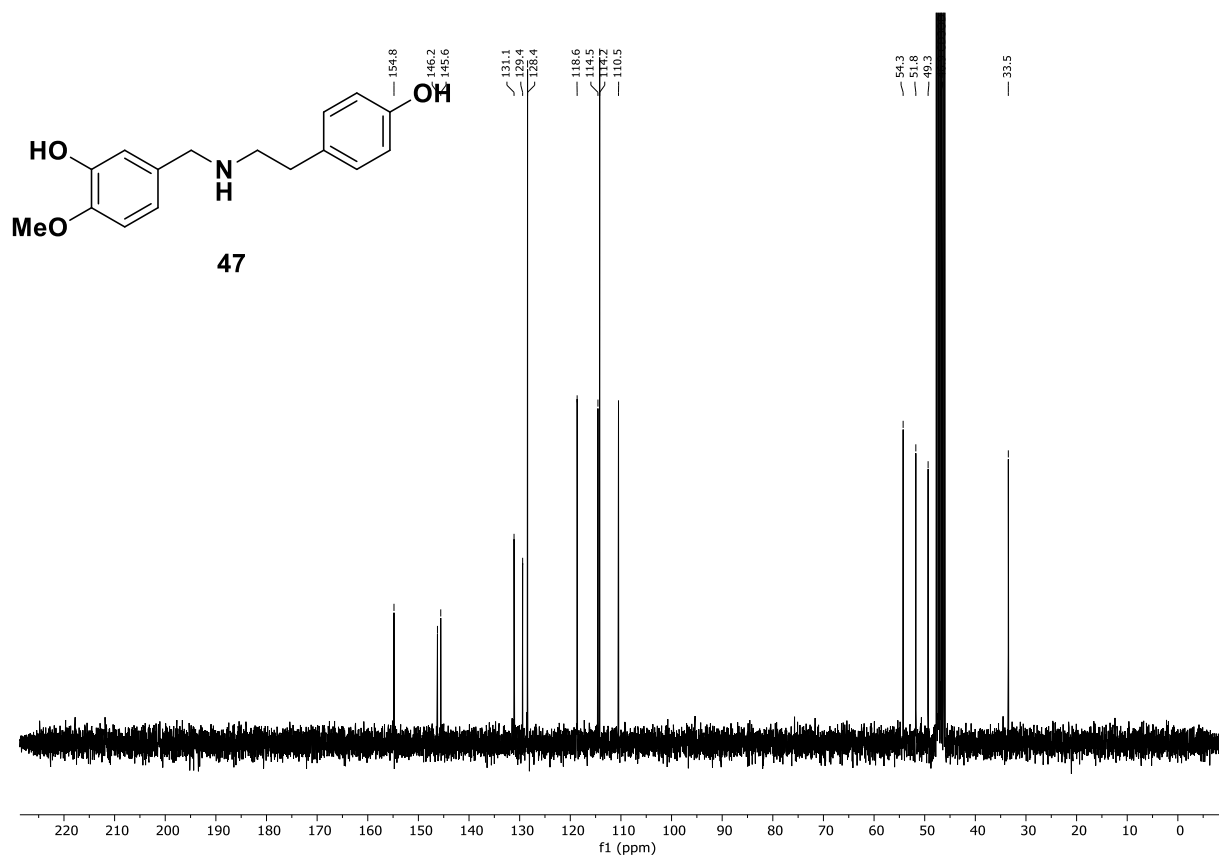


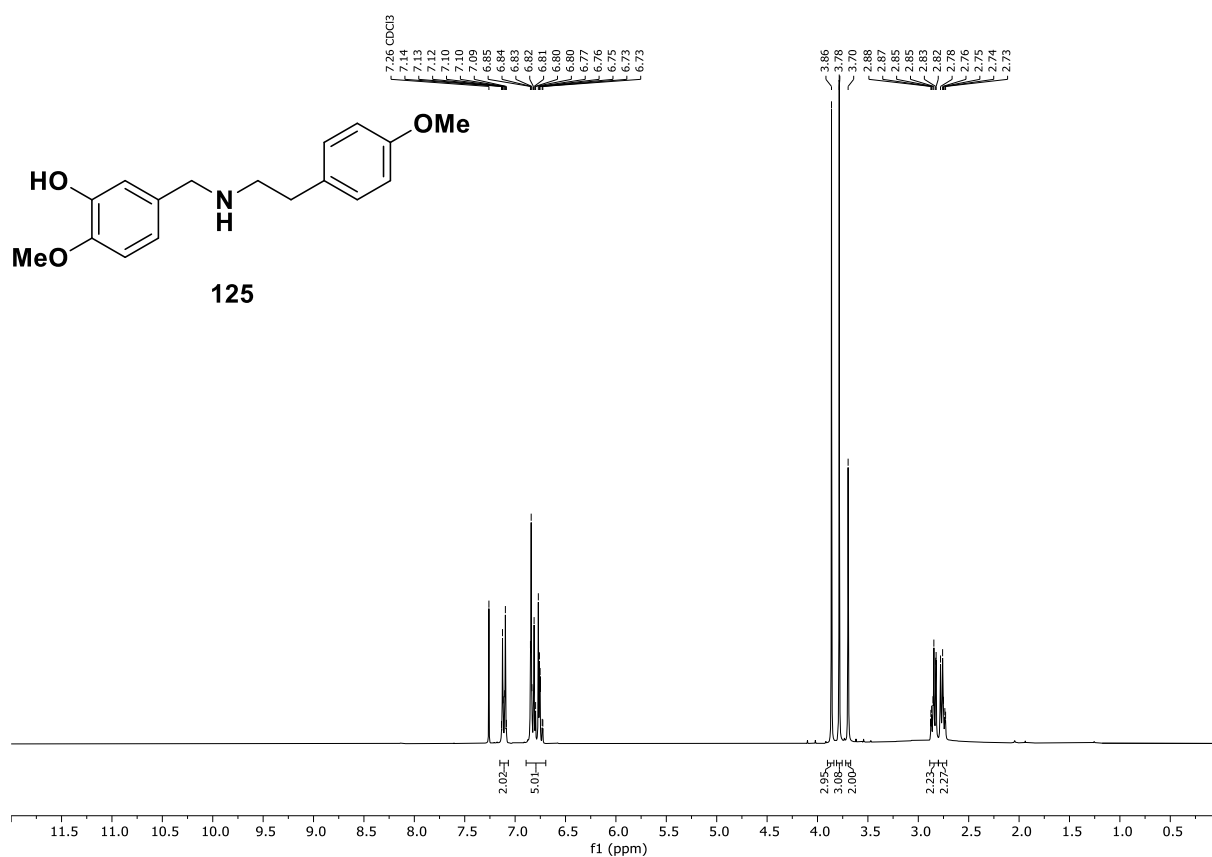
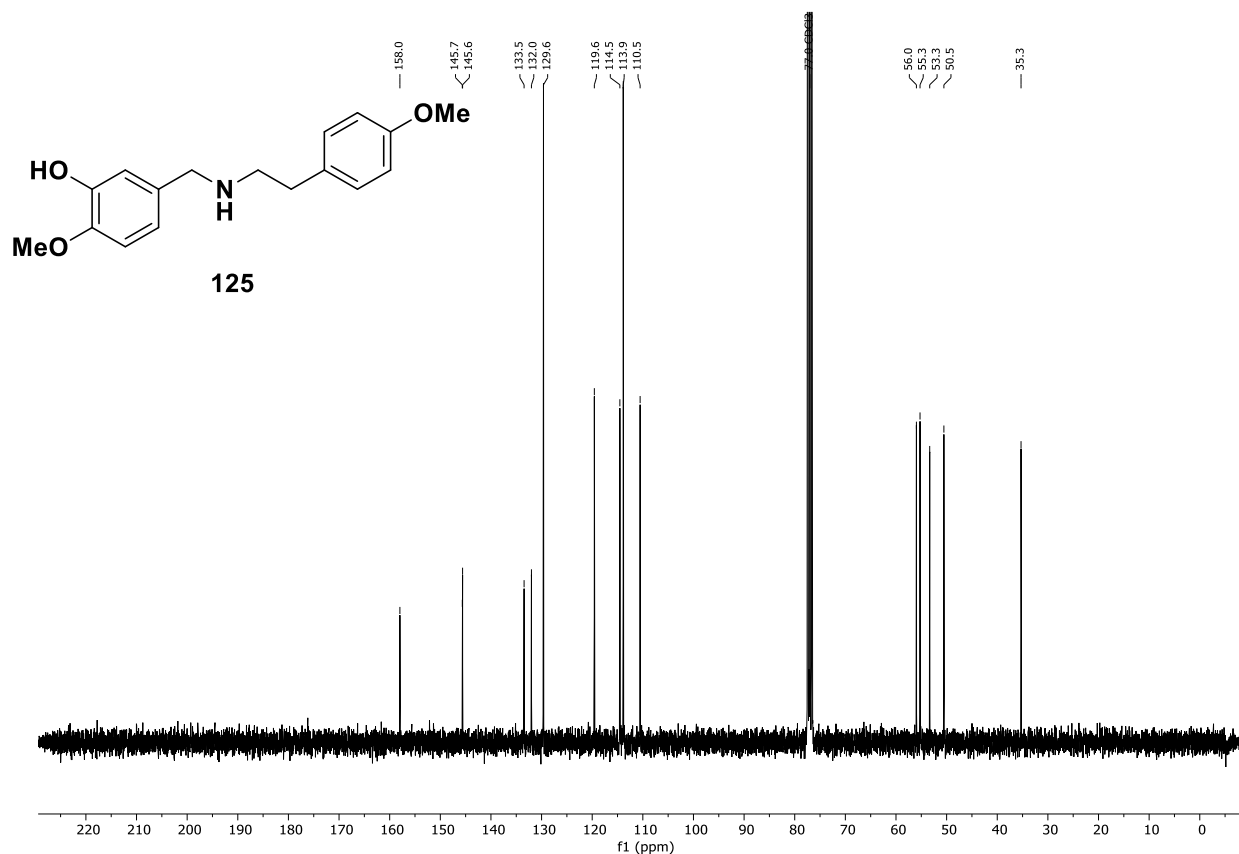
Abbildung 95: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von **147**.

Abbildung 96: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl₃, 600 MHz) von **148**.

Abbildung 97: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **121**.Abbildung 98: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **121**.

Abbildung 99: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **128**.Abbildung 100: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **128**.

Abbildung 101: ¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 300 MHz) von 47.Abbildung 102: ¹³C-NMR-Spektrum (CD₃OD, 75 MHz) von 47.

Abbildung 103: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **125**.Abbildung 104: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **125**.

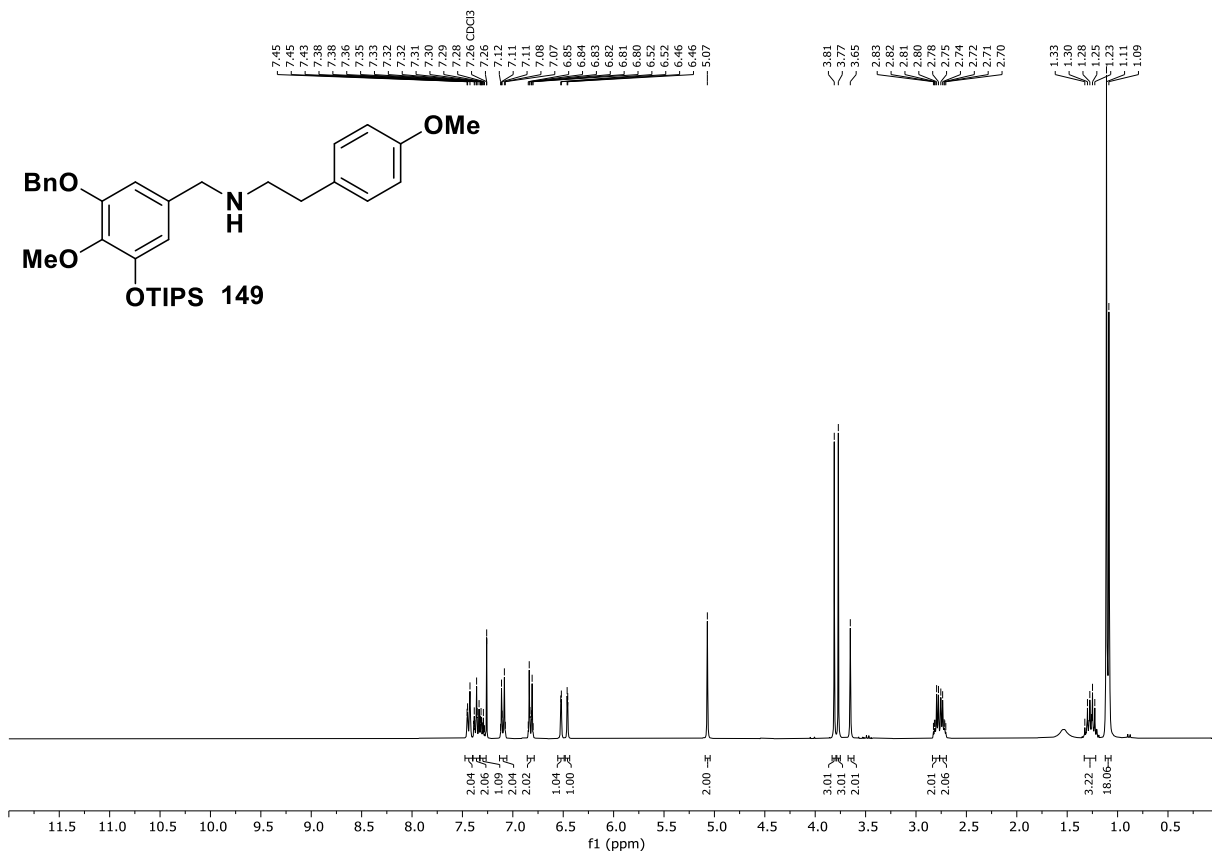


Abbildung 105: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **149**.

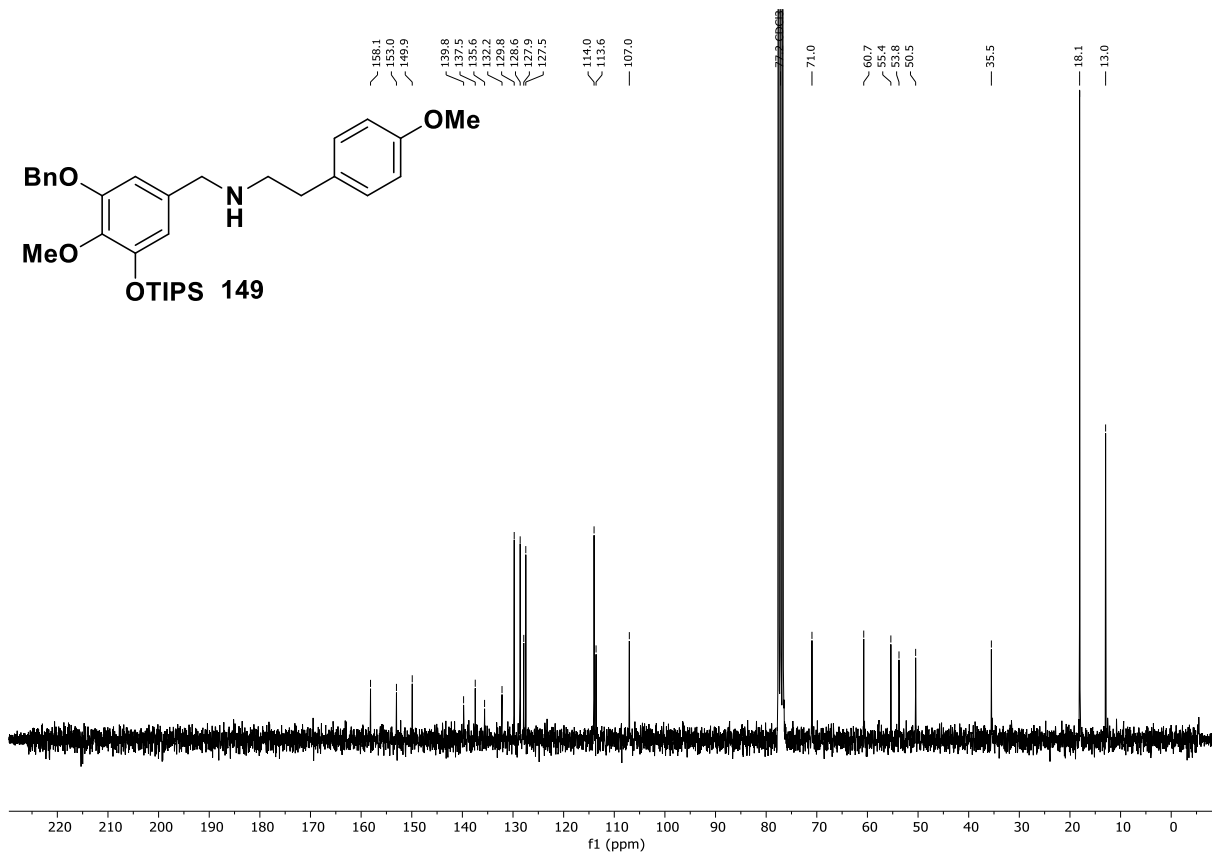
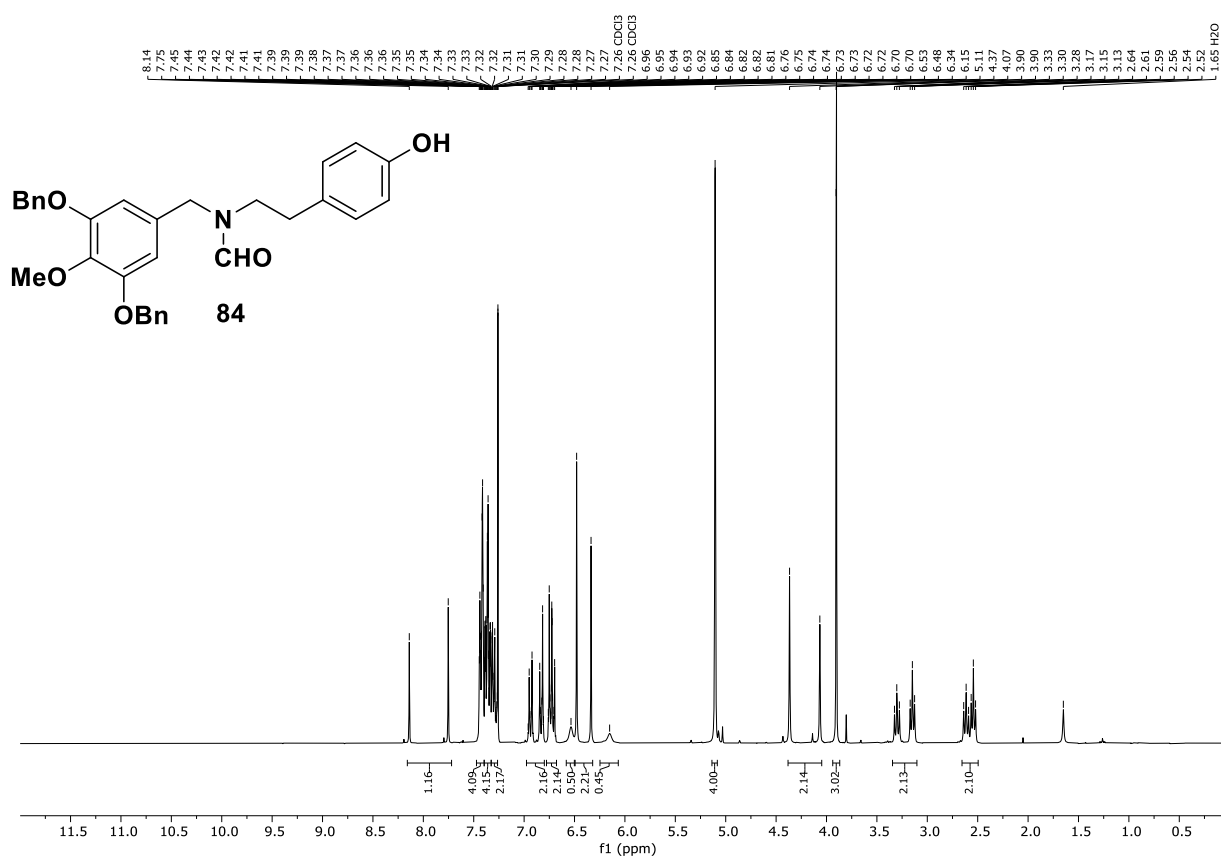
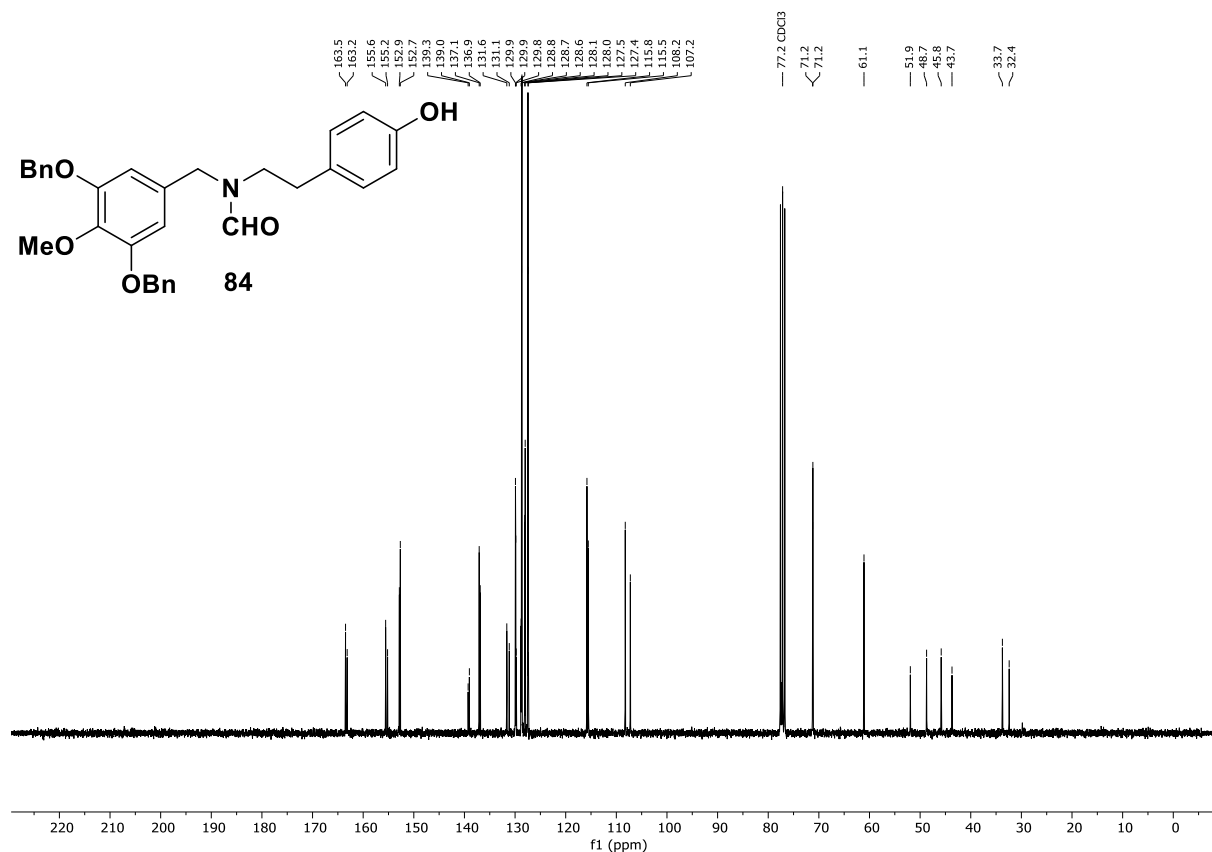
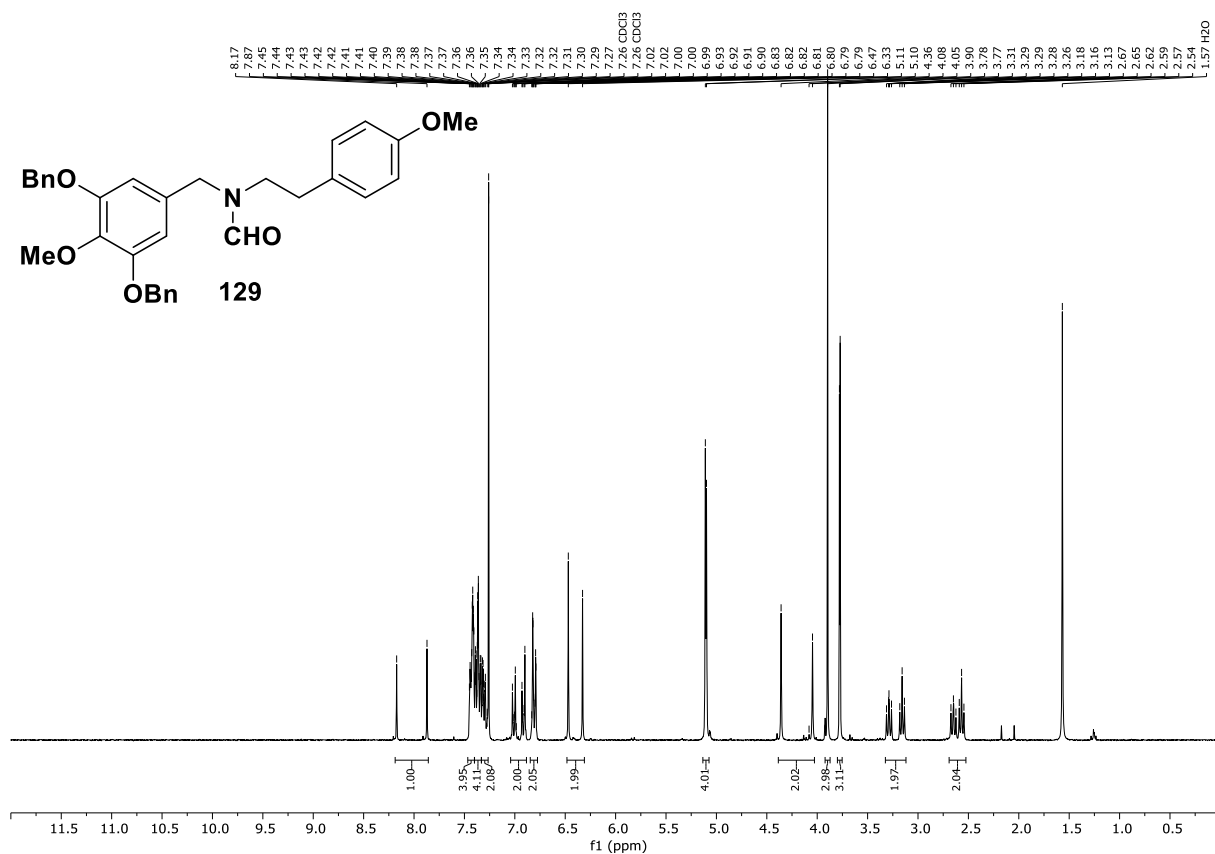
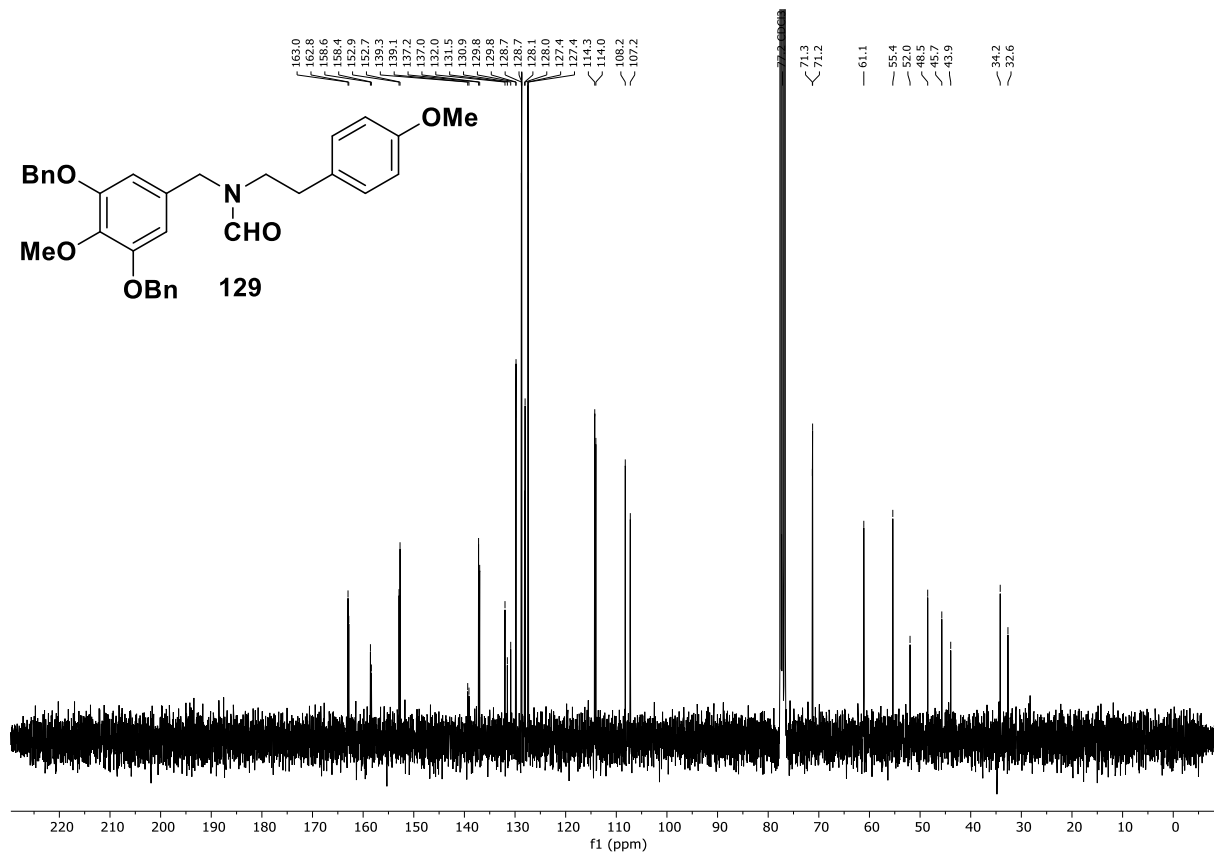
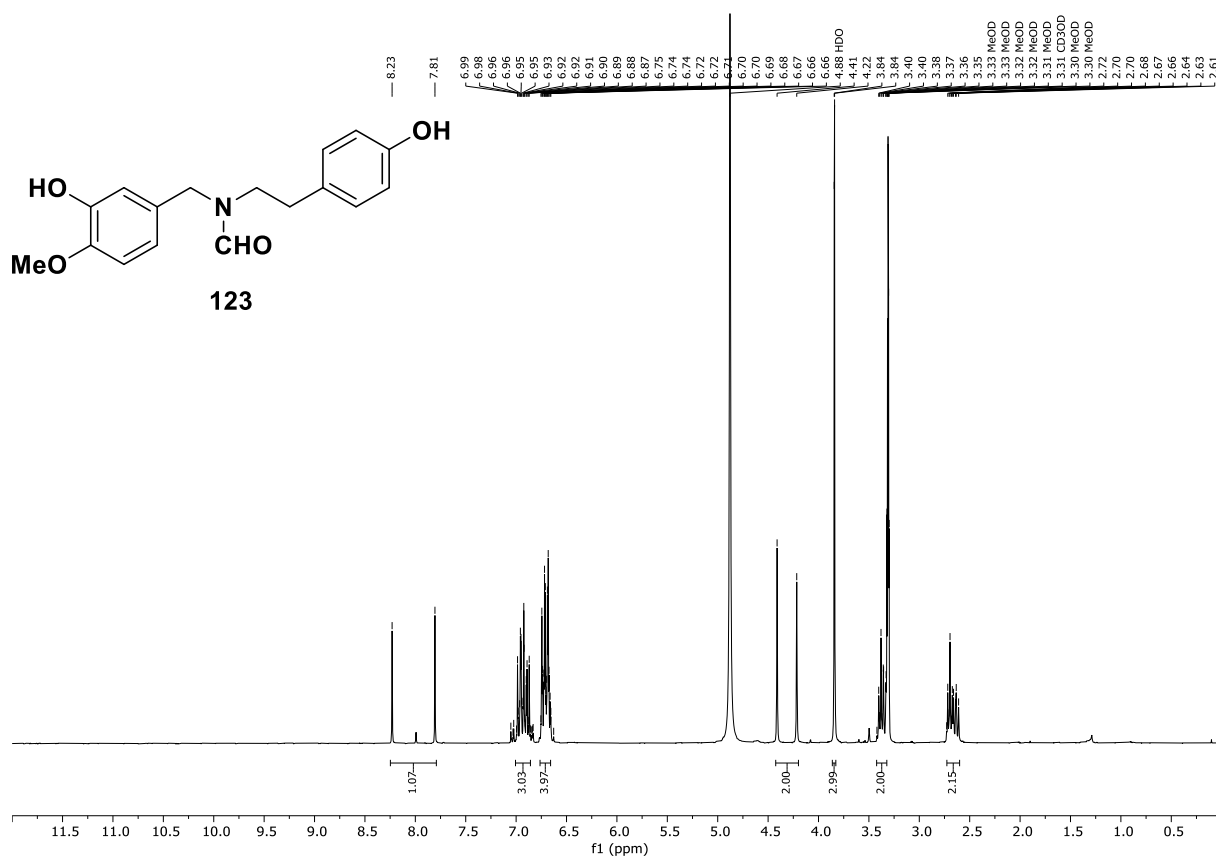
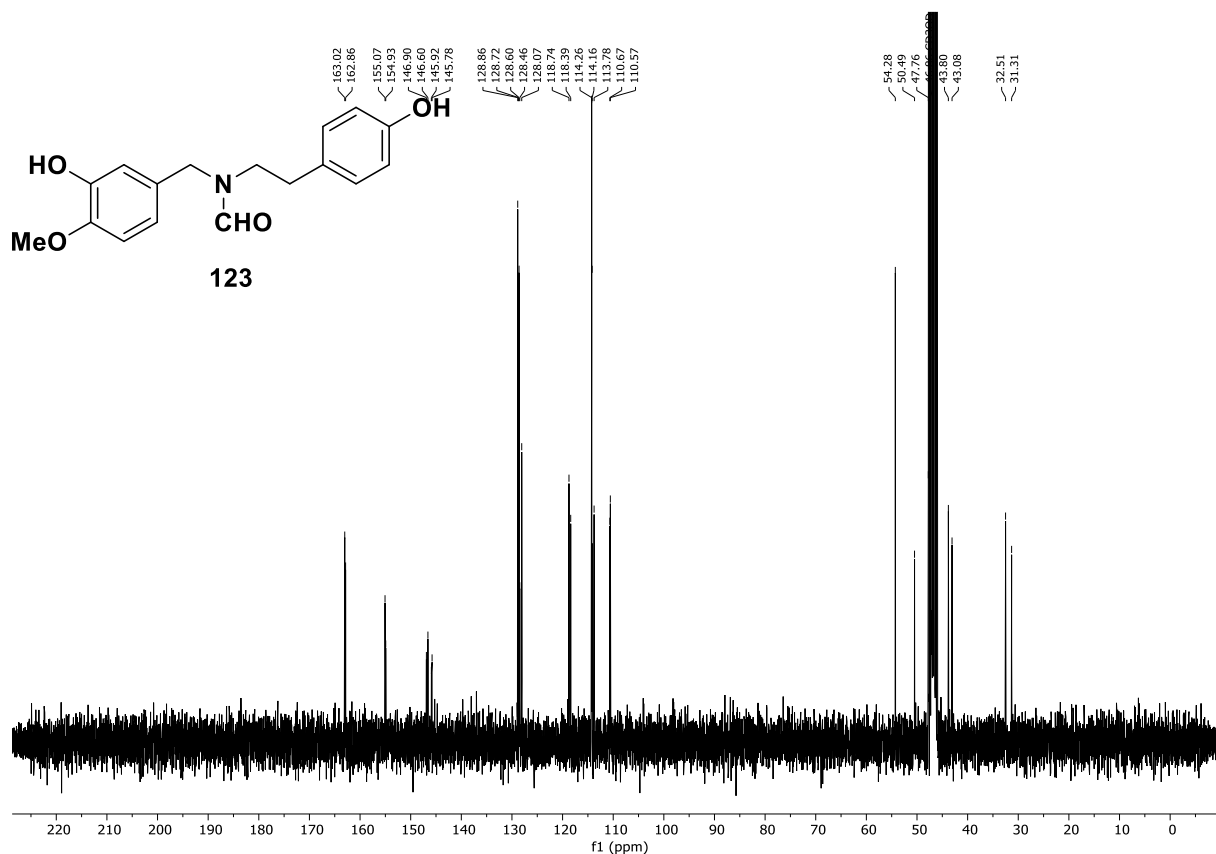


Abbildung 106: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **149**.

Abbildung 107: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von 84.Abbildung 108: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von 84.

Abbildung 109: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von 129.Abbildung 110: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von 129.

Abbildung 111: ¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 300 MHz) von **123**.Abbildung 112: ¹³C-NMR-Spektrum (CD₃OD, 75 MHz) von **123**.

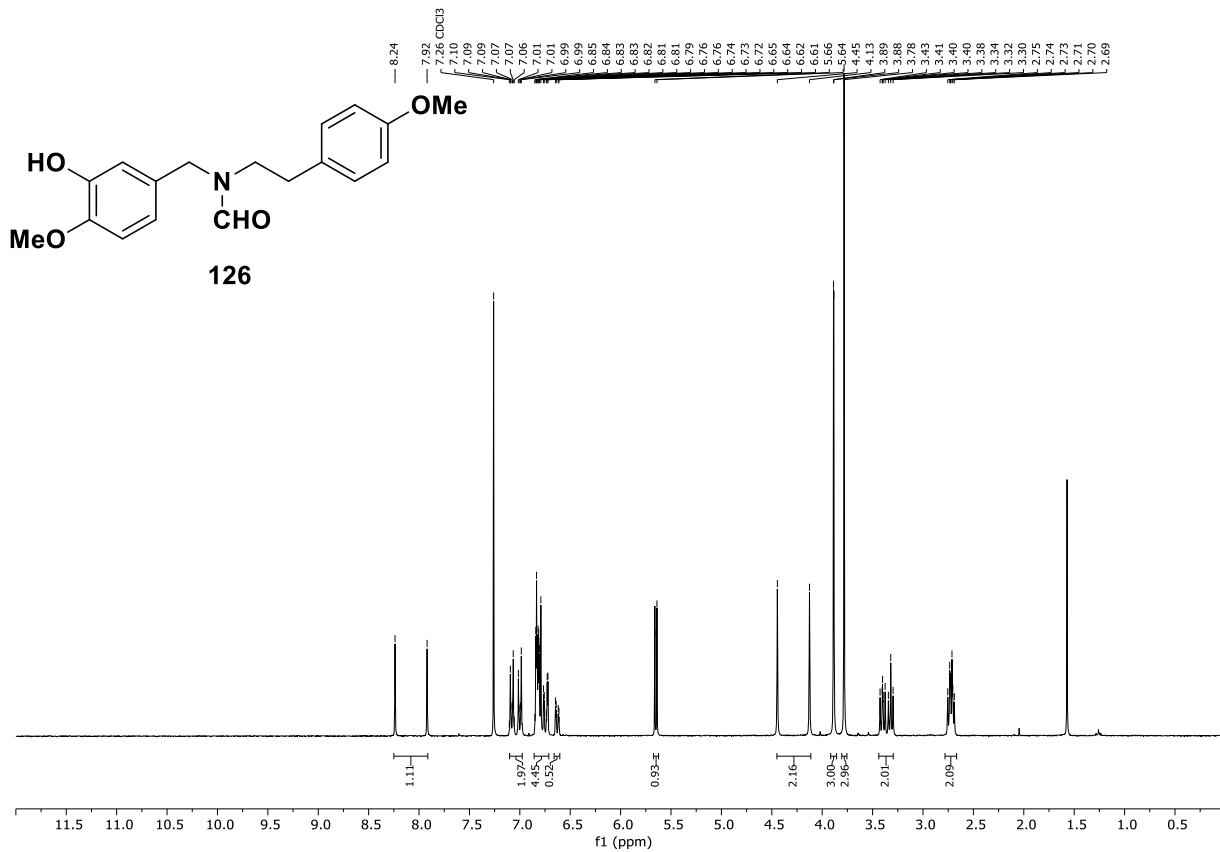


Abbildung 113: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **126**.

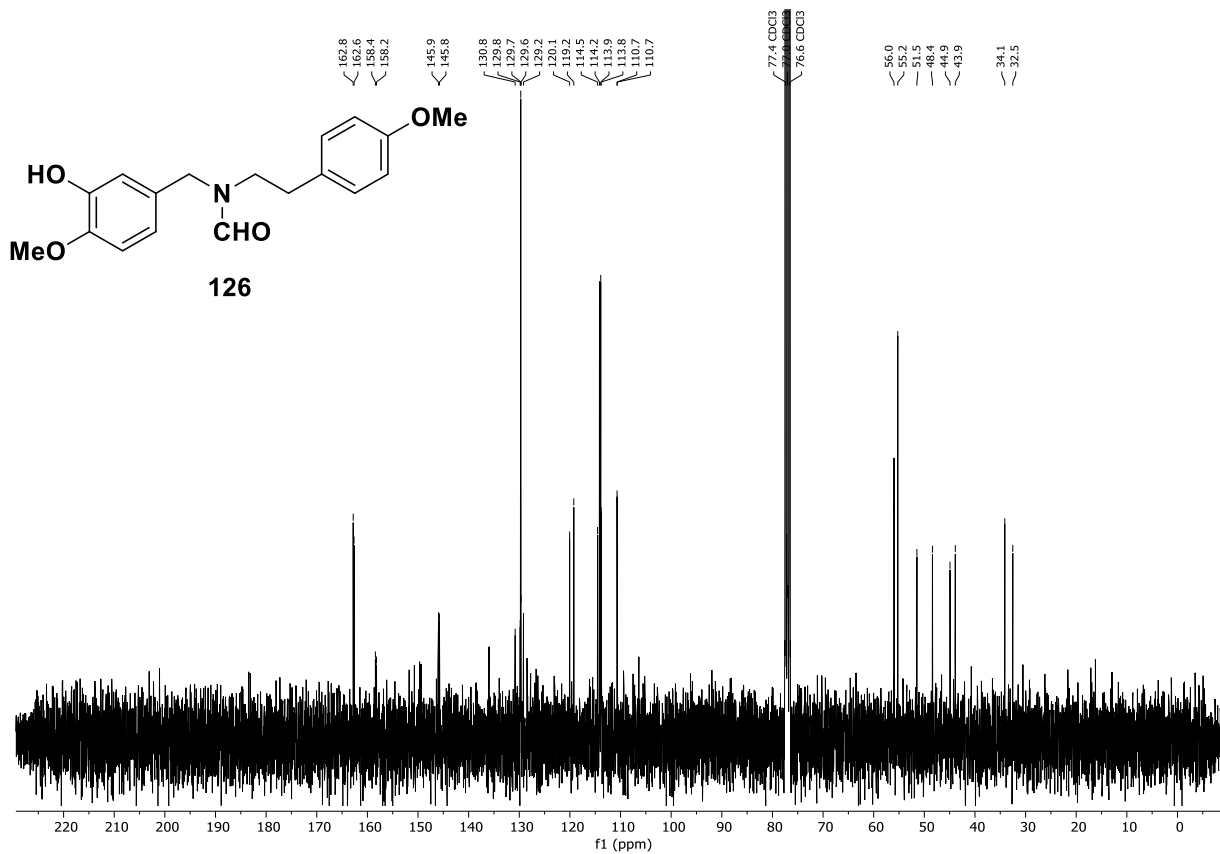
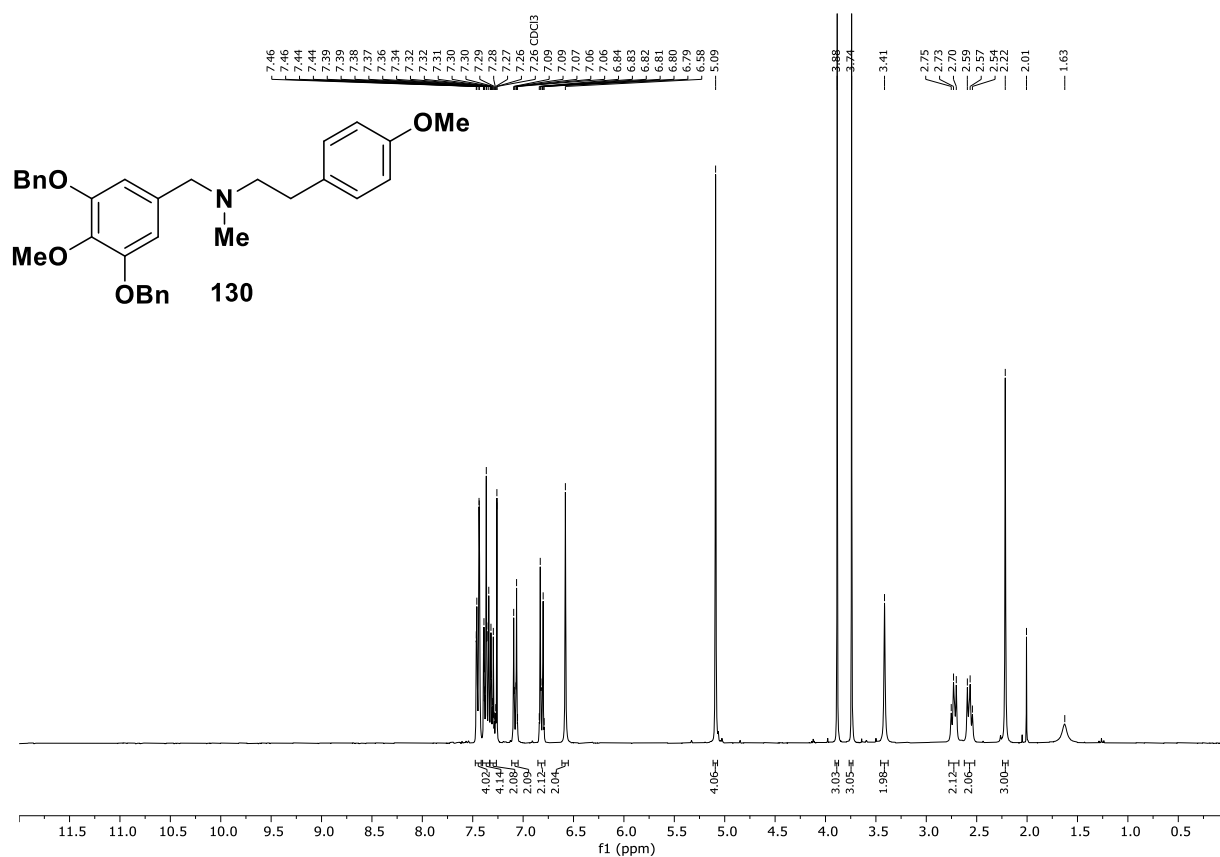
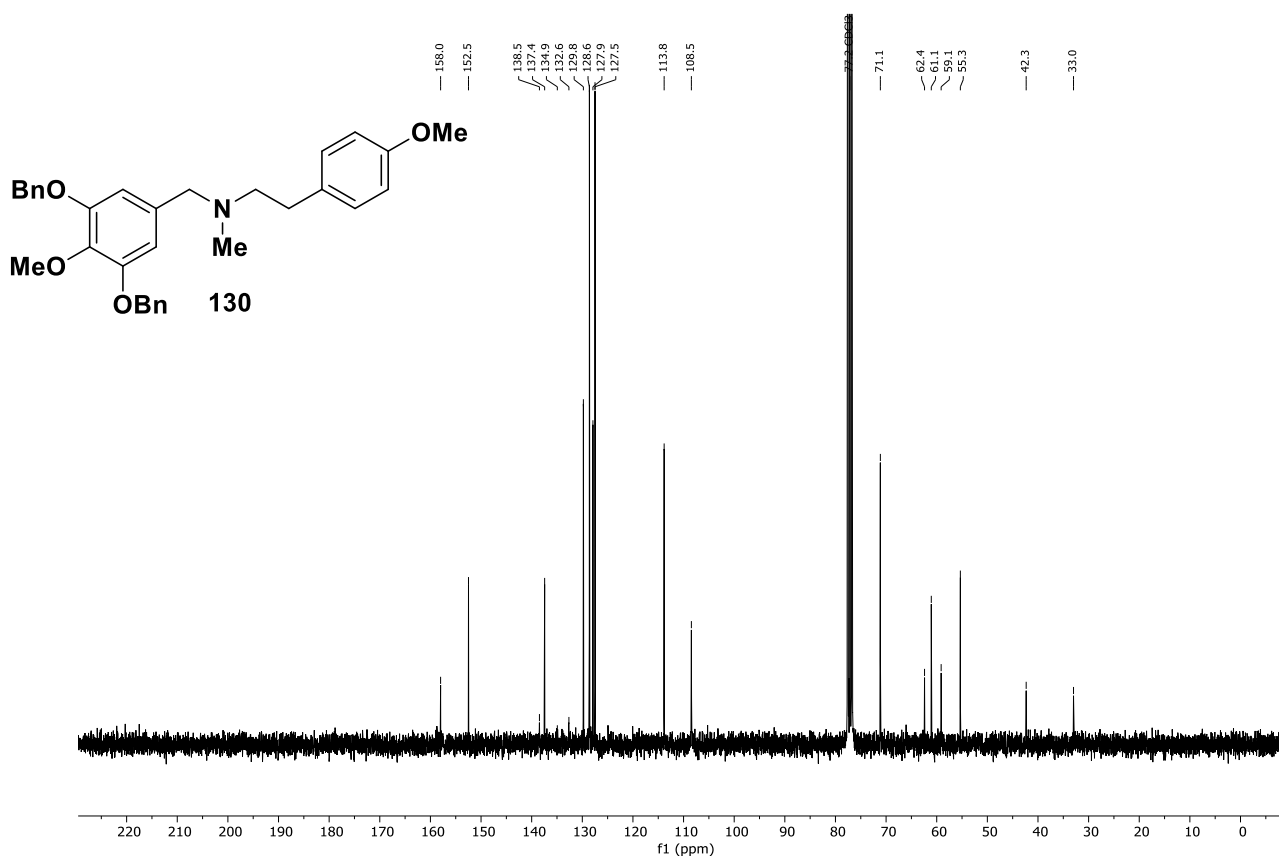
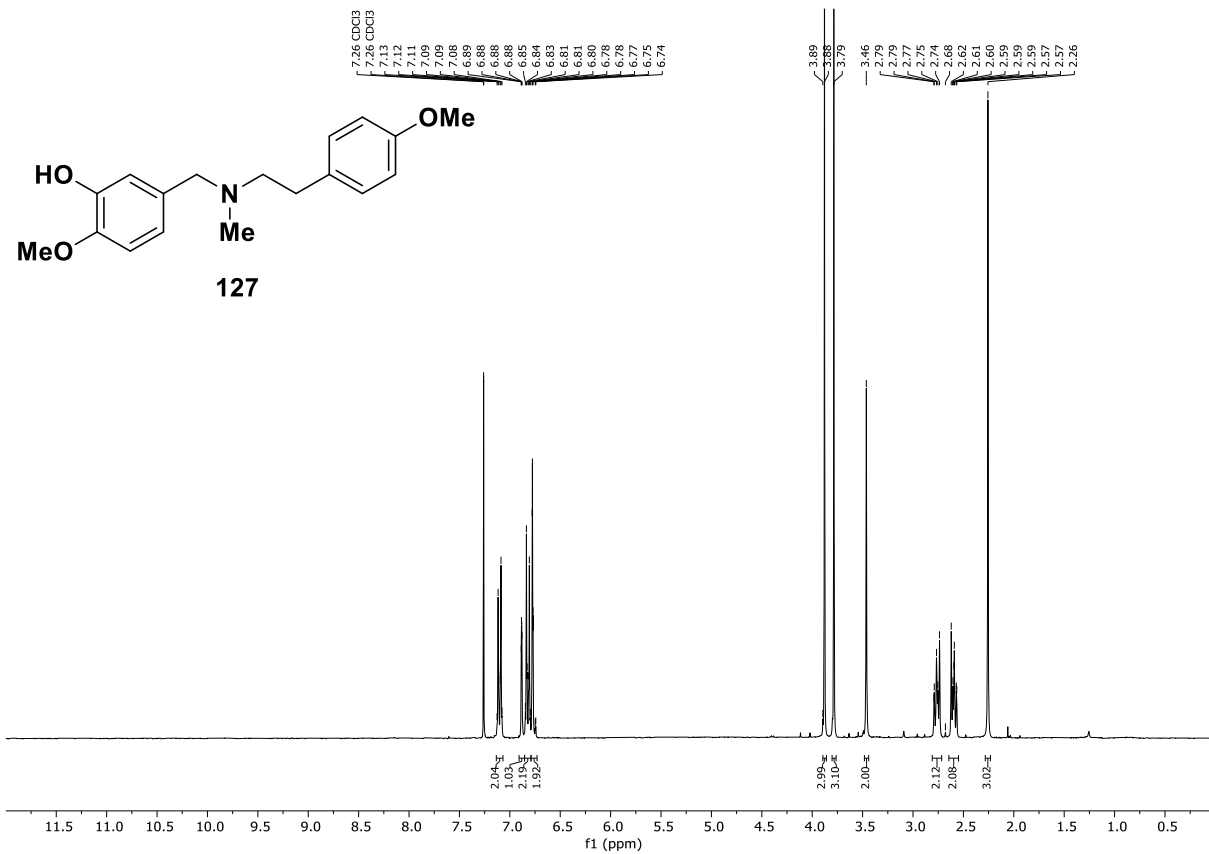
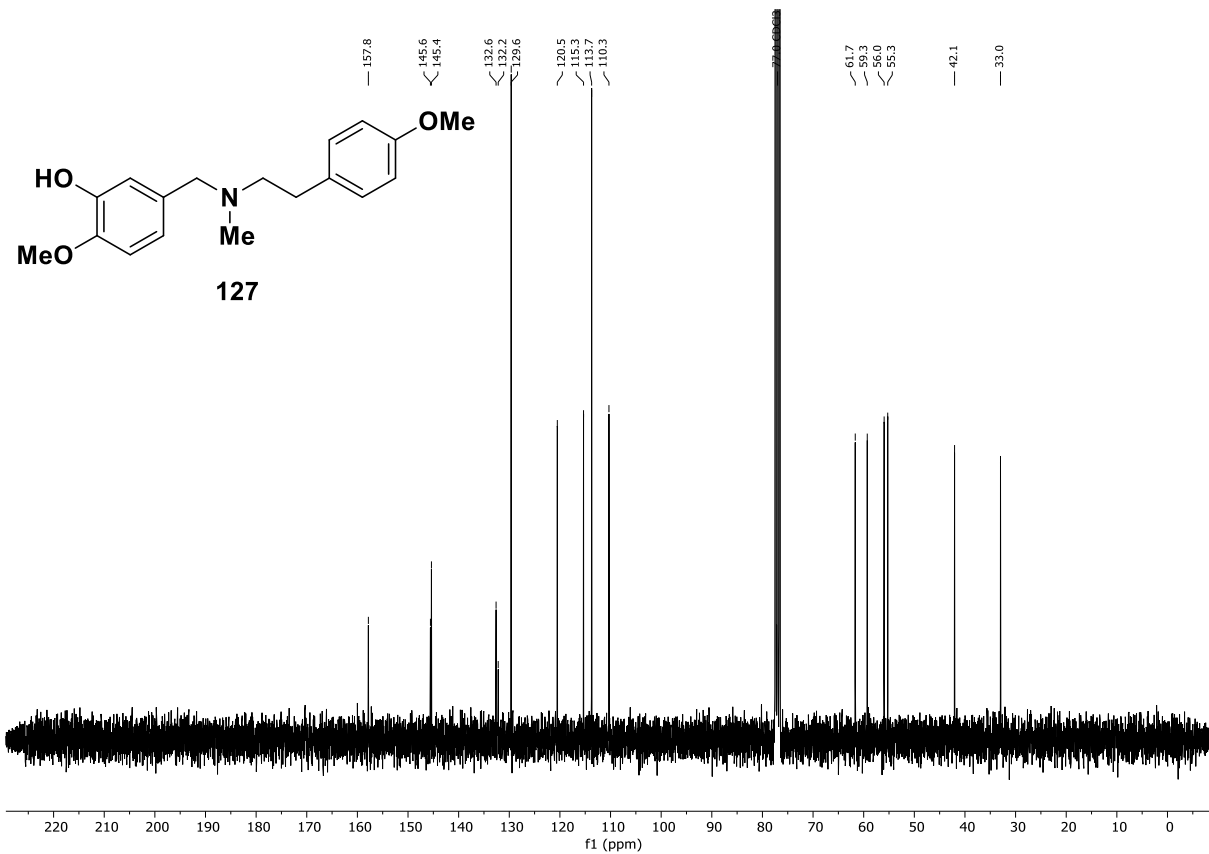
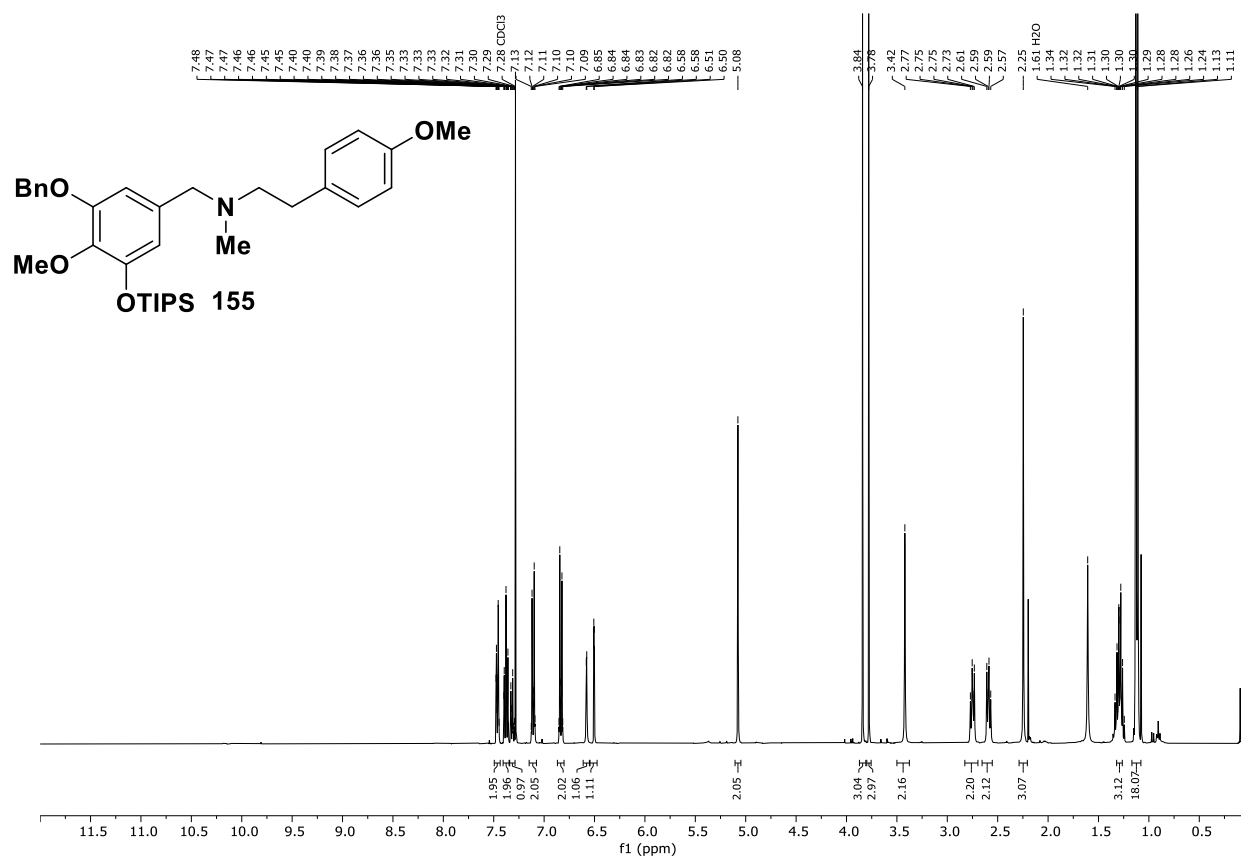
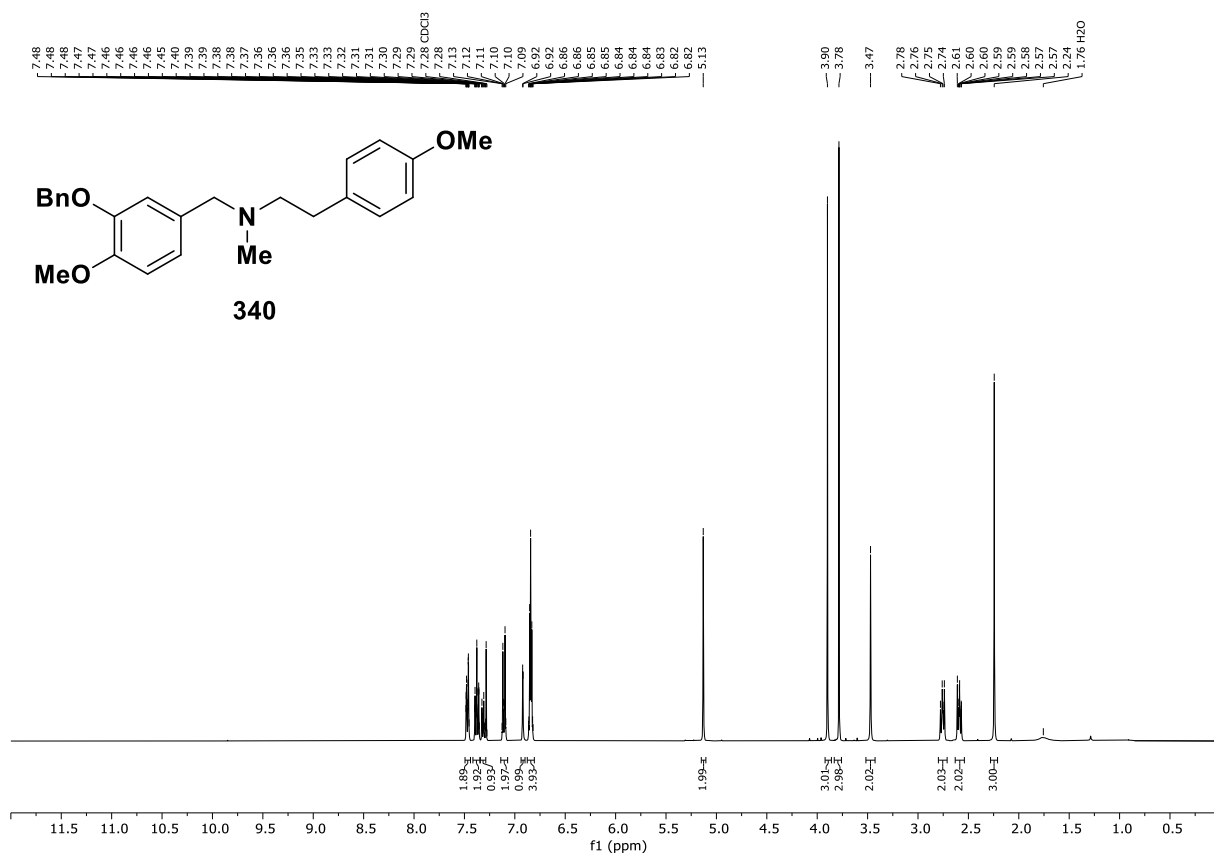
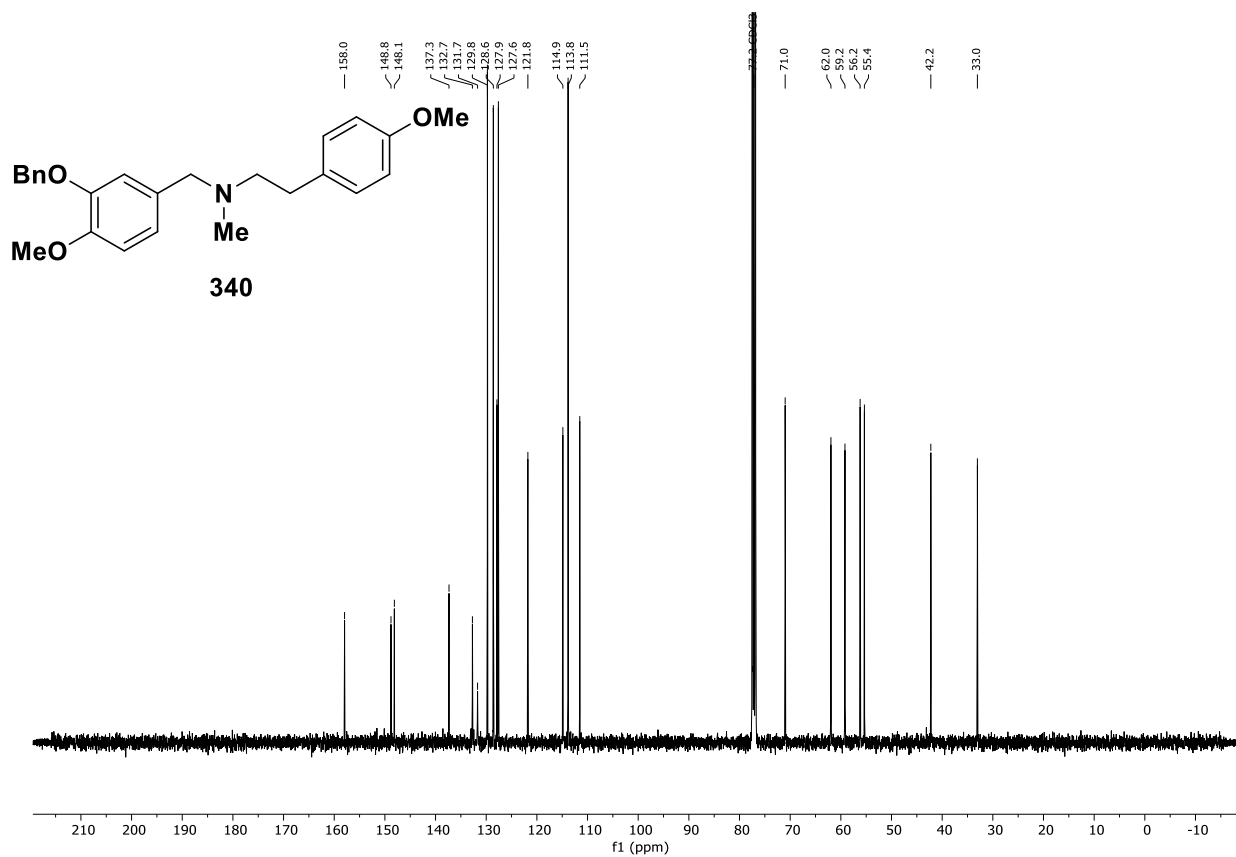


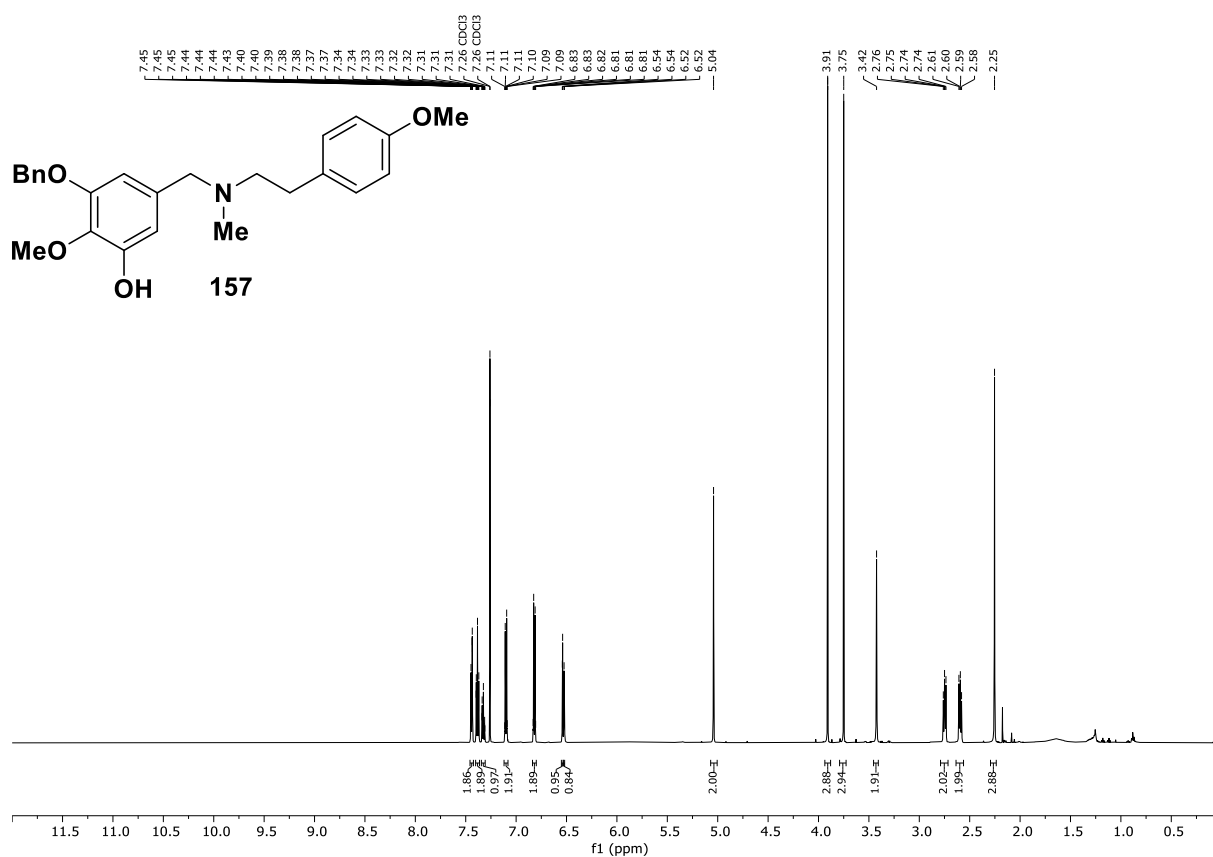
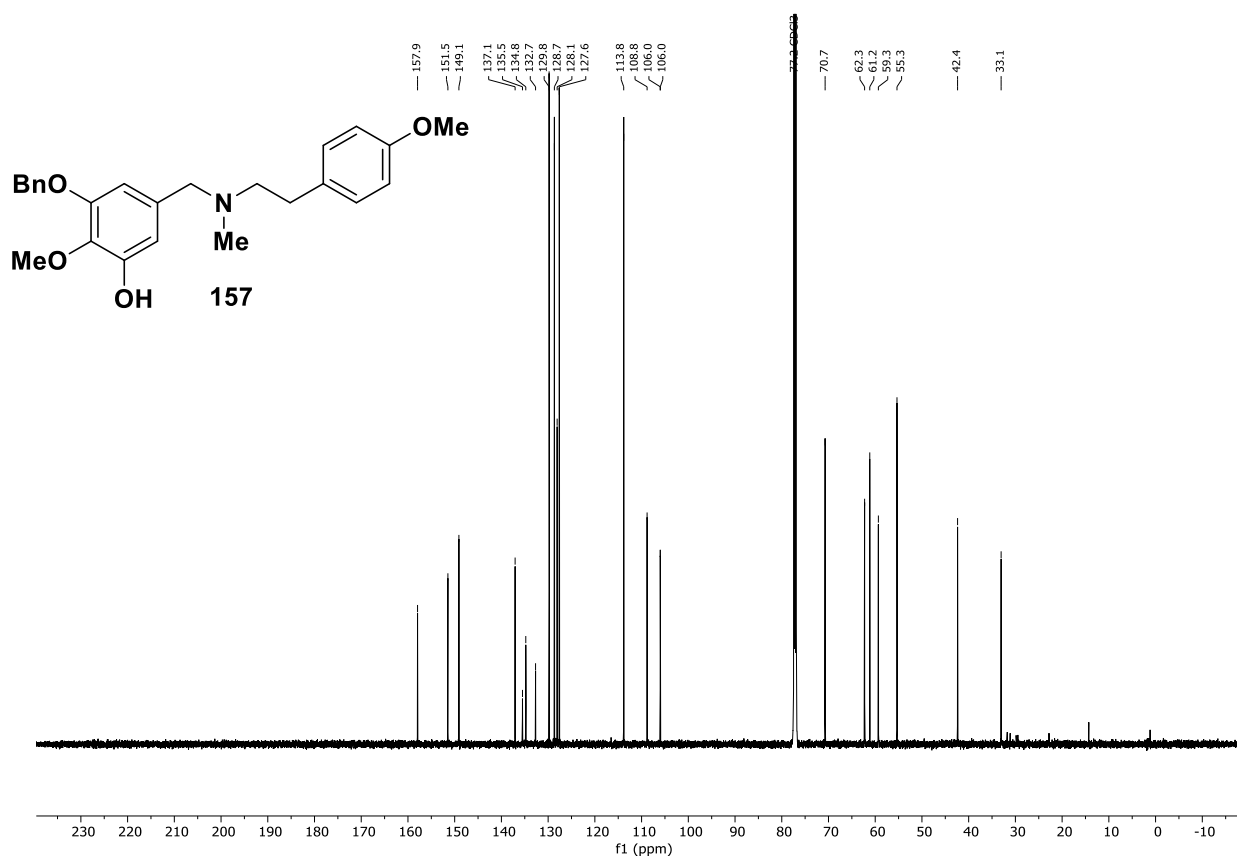
Abbildung 114: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **126**.

Abbildung 115: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von 130.Abbildung 116: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von 130.

Abbildung 117: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **127**.Abbildung 118: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **127**.



Abbildung 121: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von **340**.Abbildung 122: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von **340**.

Abbildung 123: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 600 MHz) von **157**.Abbildung 124: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 151 MHz) von **157**.

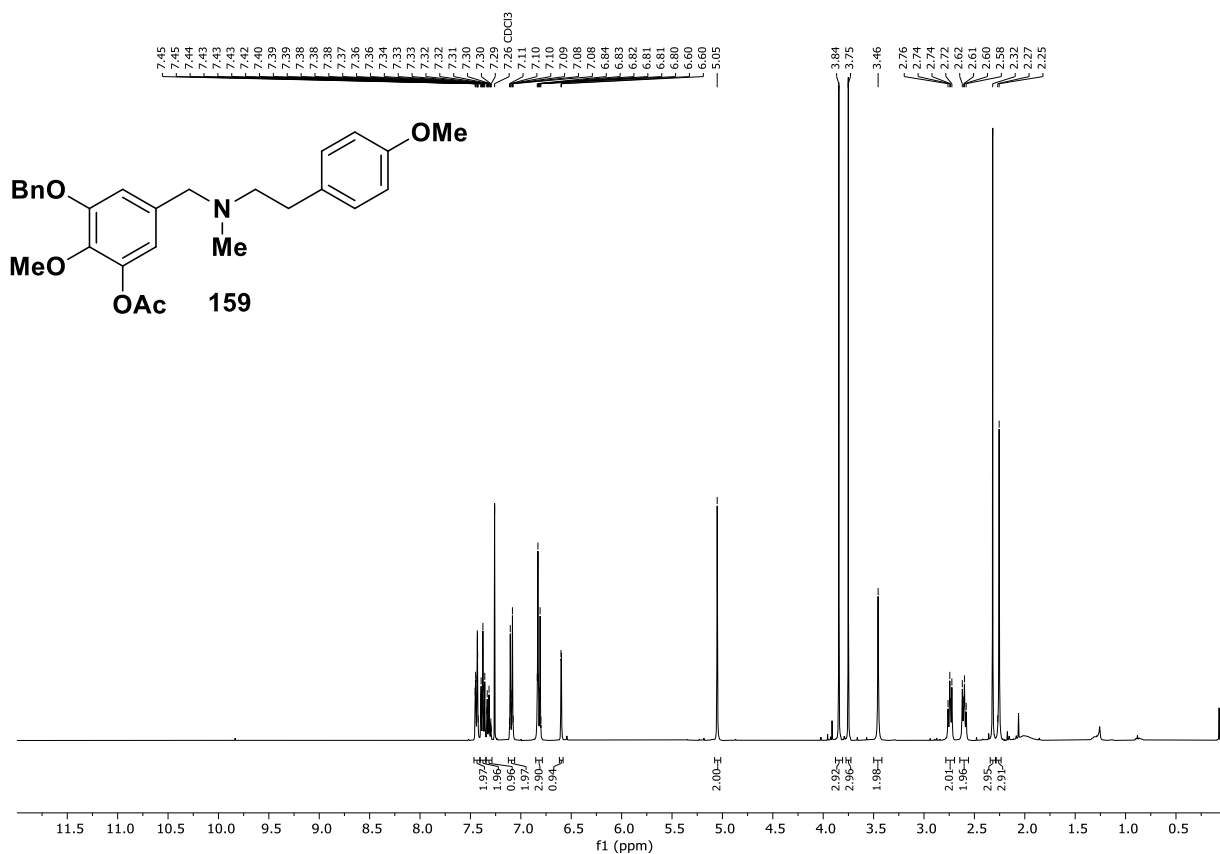


Abbildung 125: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von 159.

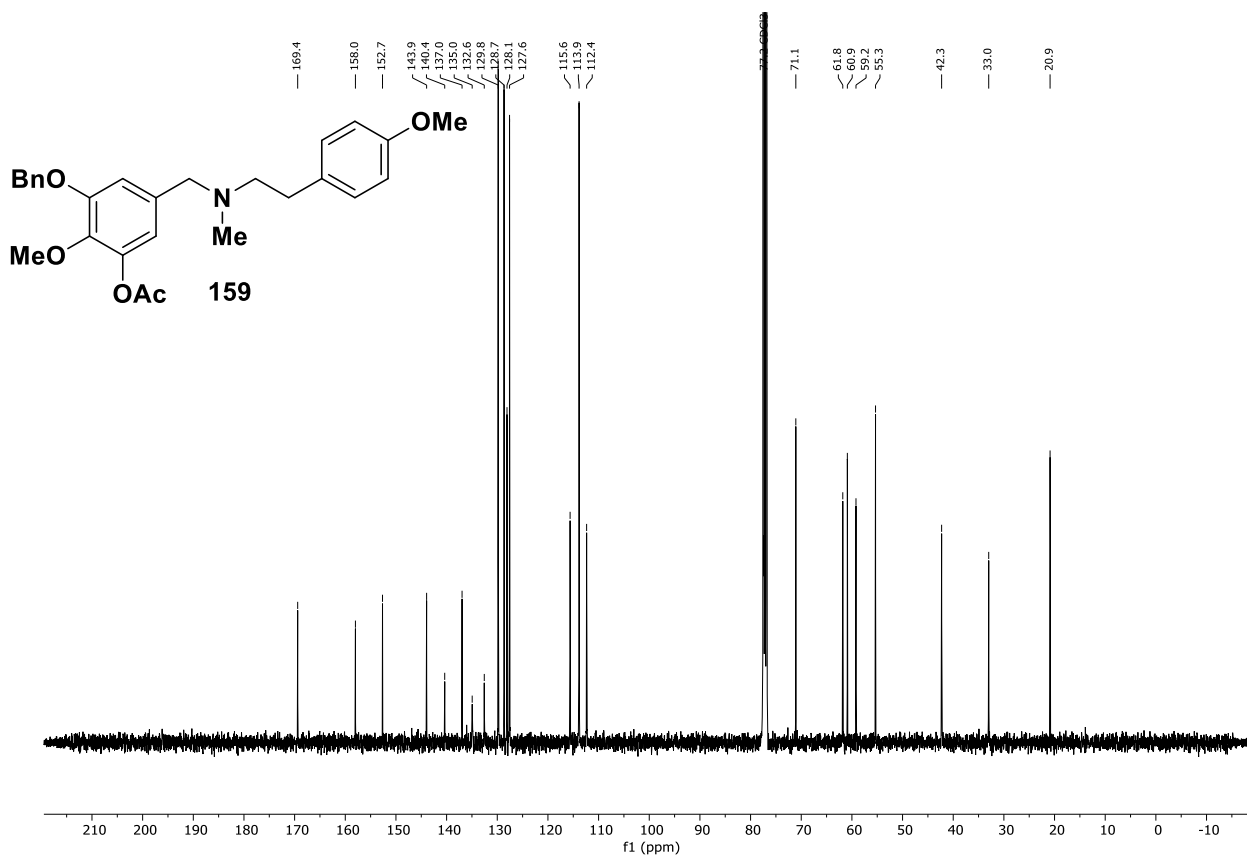


Abbildung 126: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von 159.

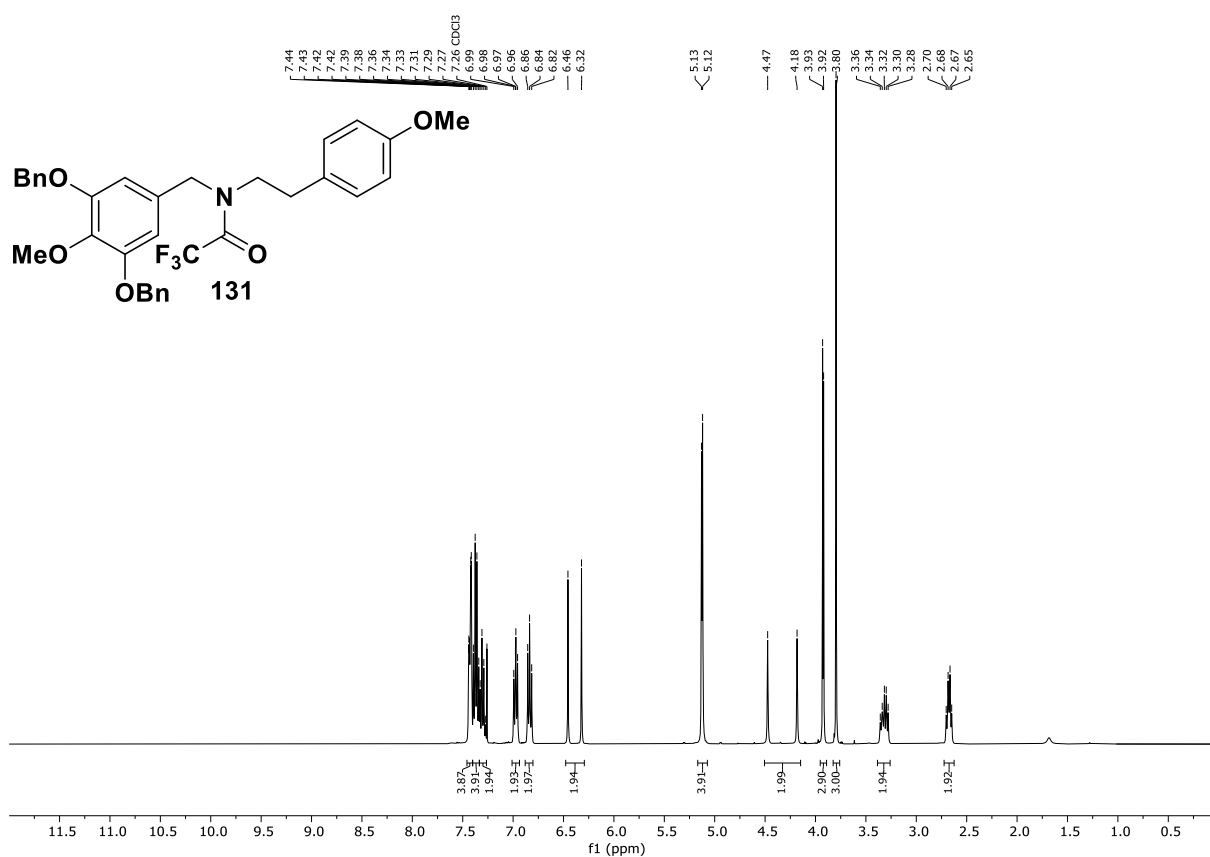
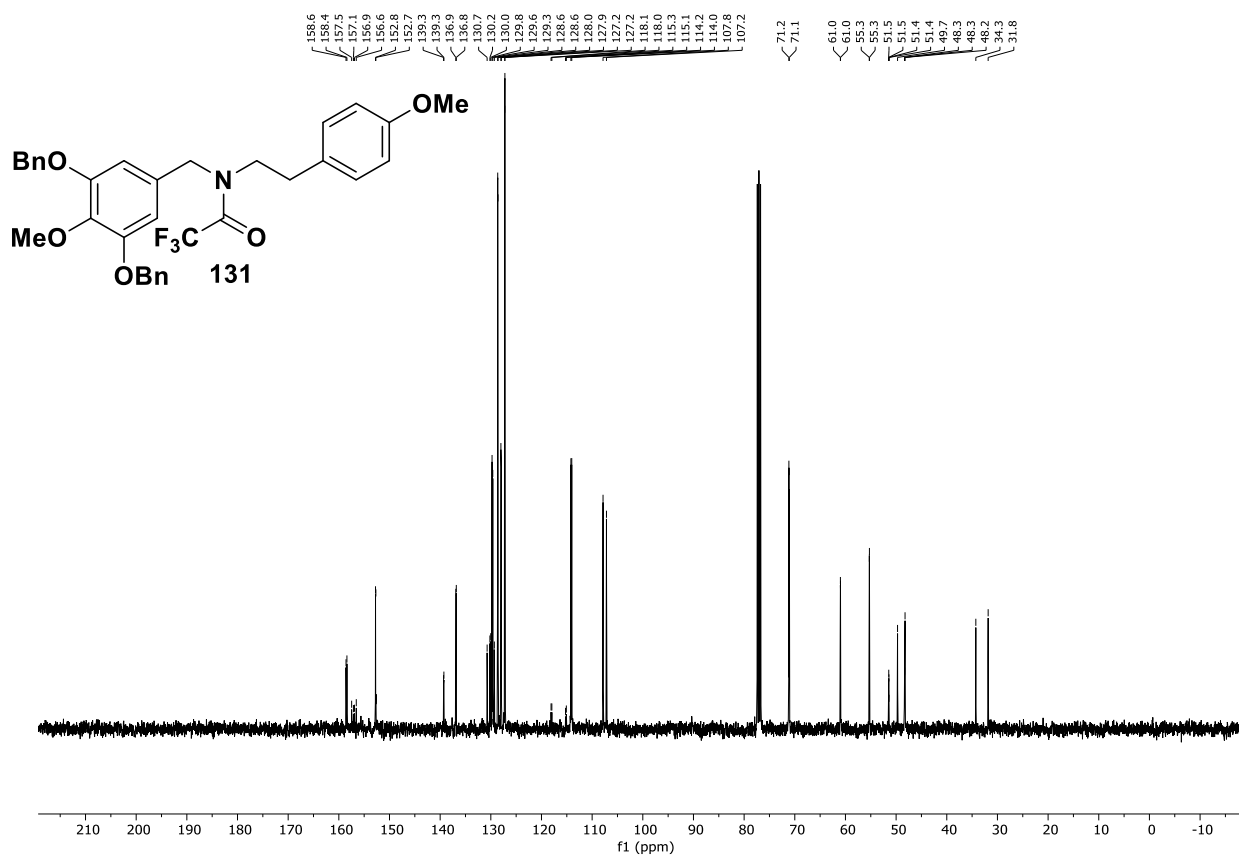
Abbildung 127: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von 131.Abbildung 128: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von 131.



Abbildung 129: ^{19}F -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 377 MHz) von **131**.



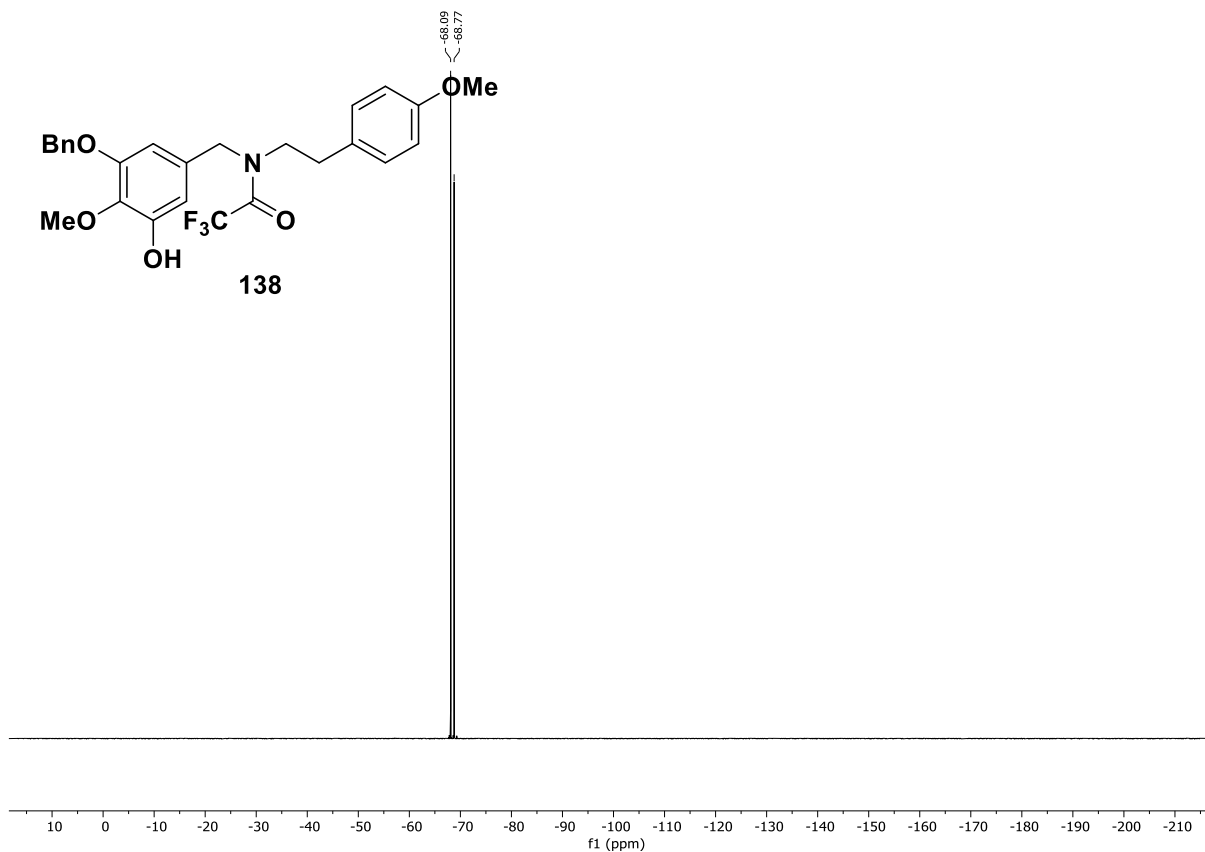


Abbildung 132: ^{19}F -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 377 MHz) von **150**.

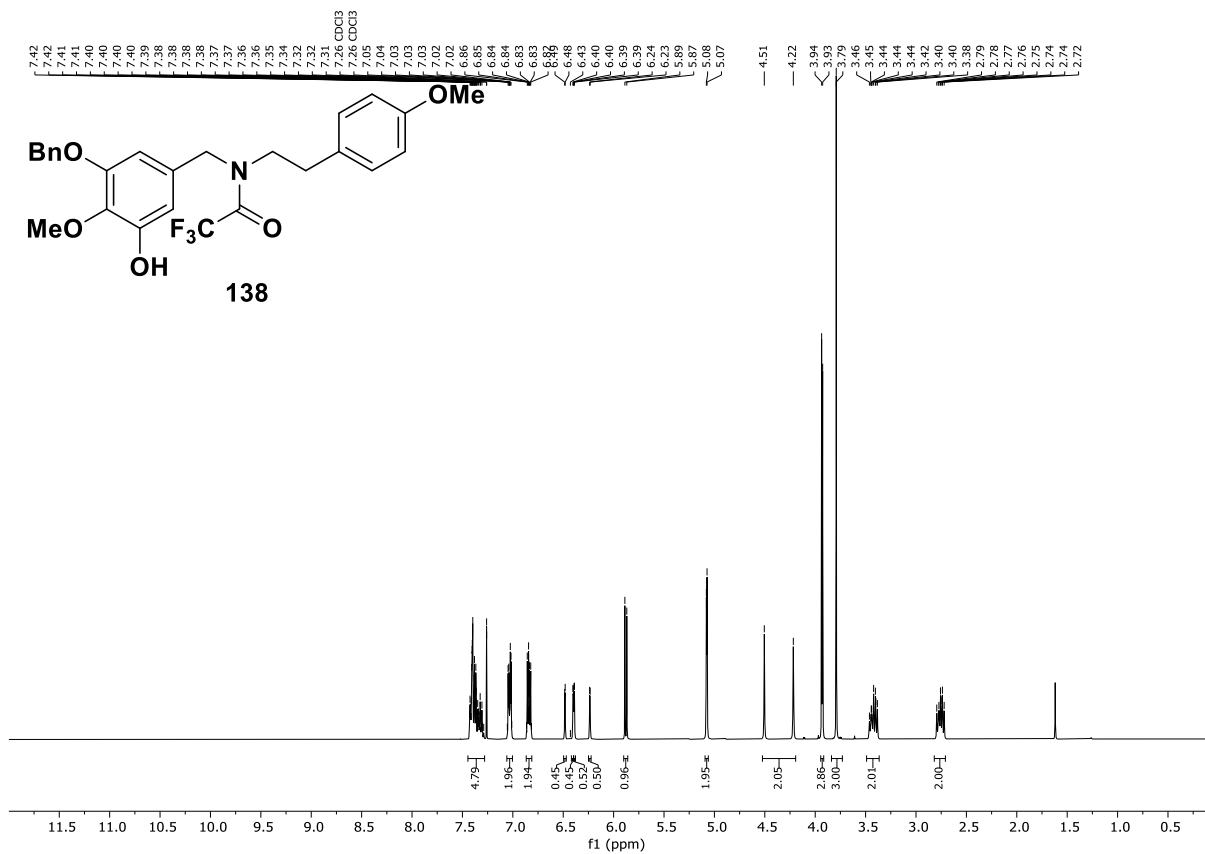
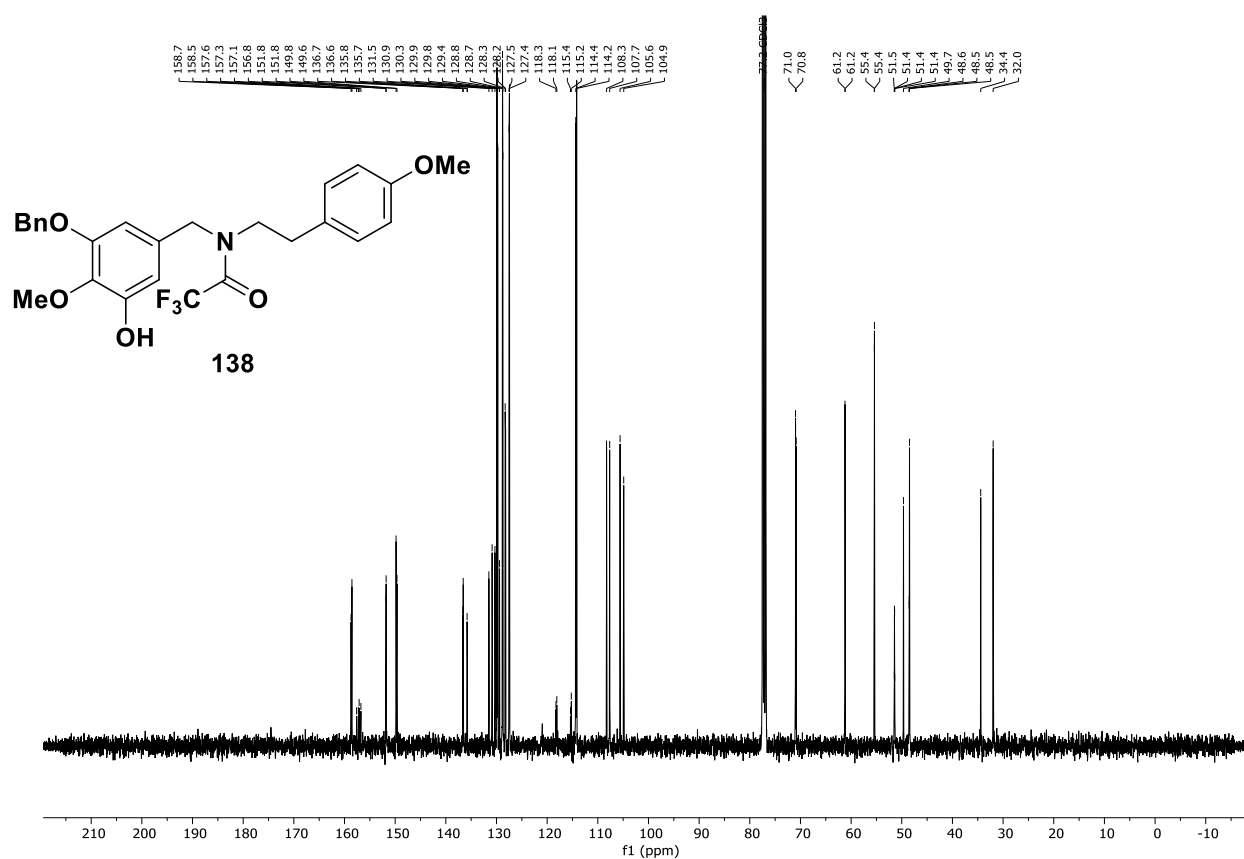
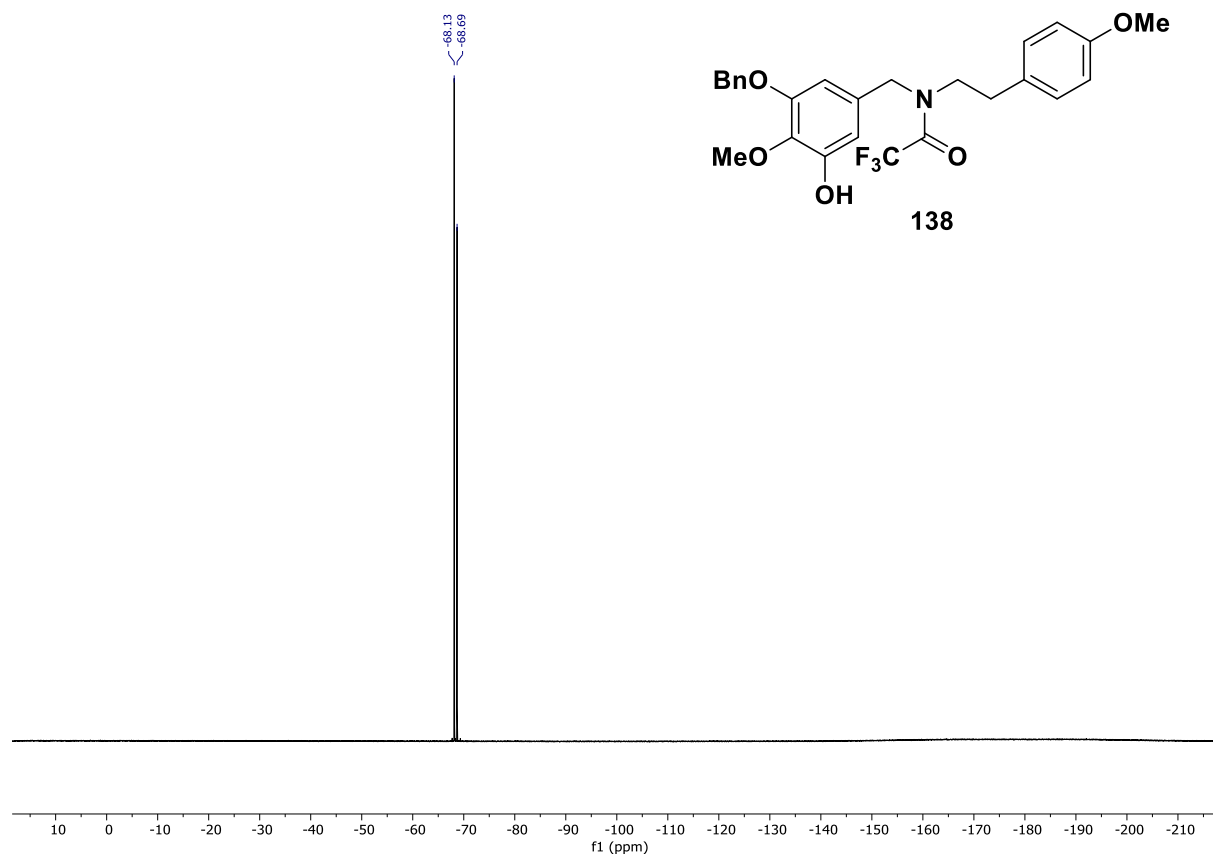
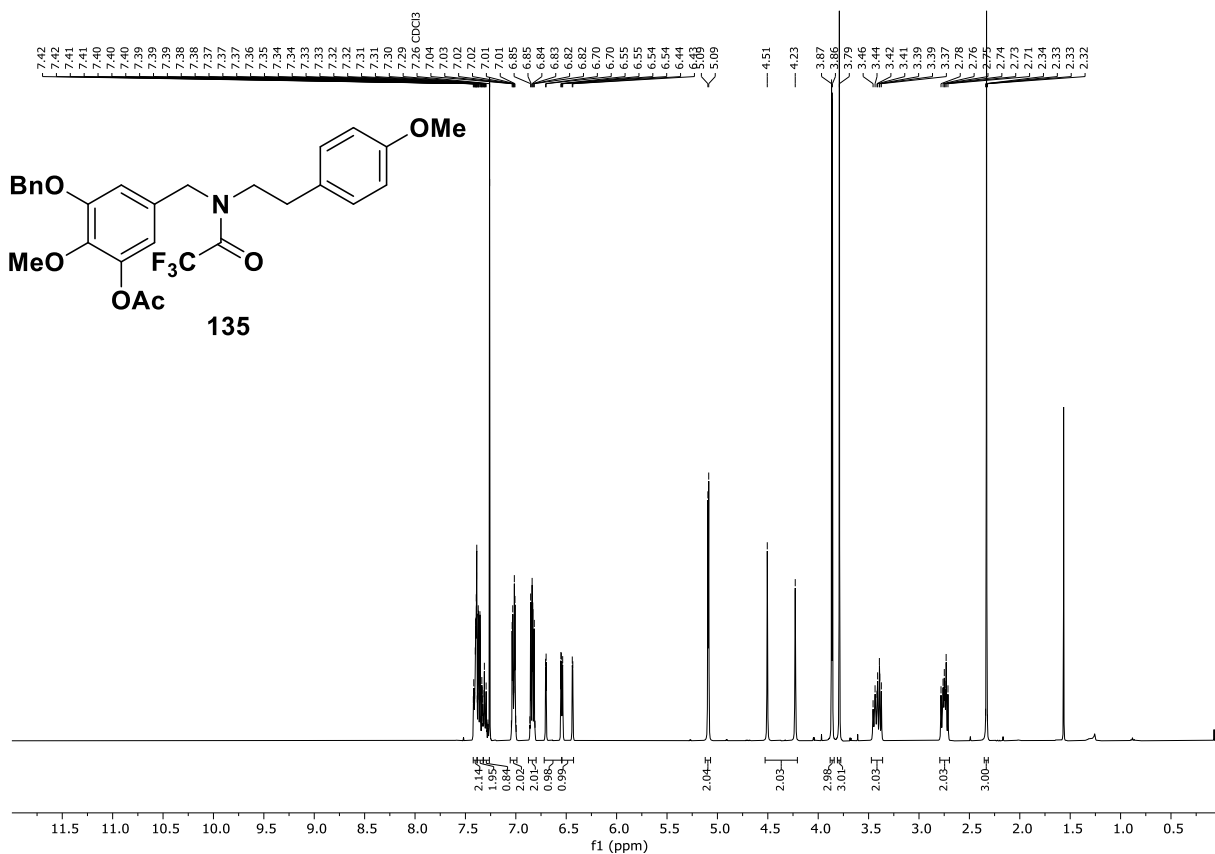
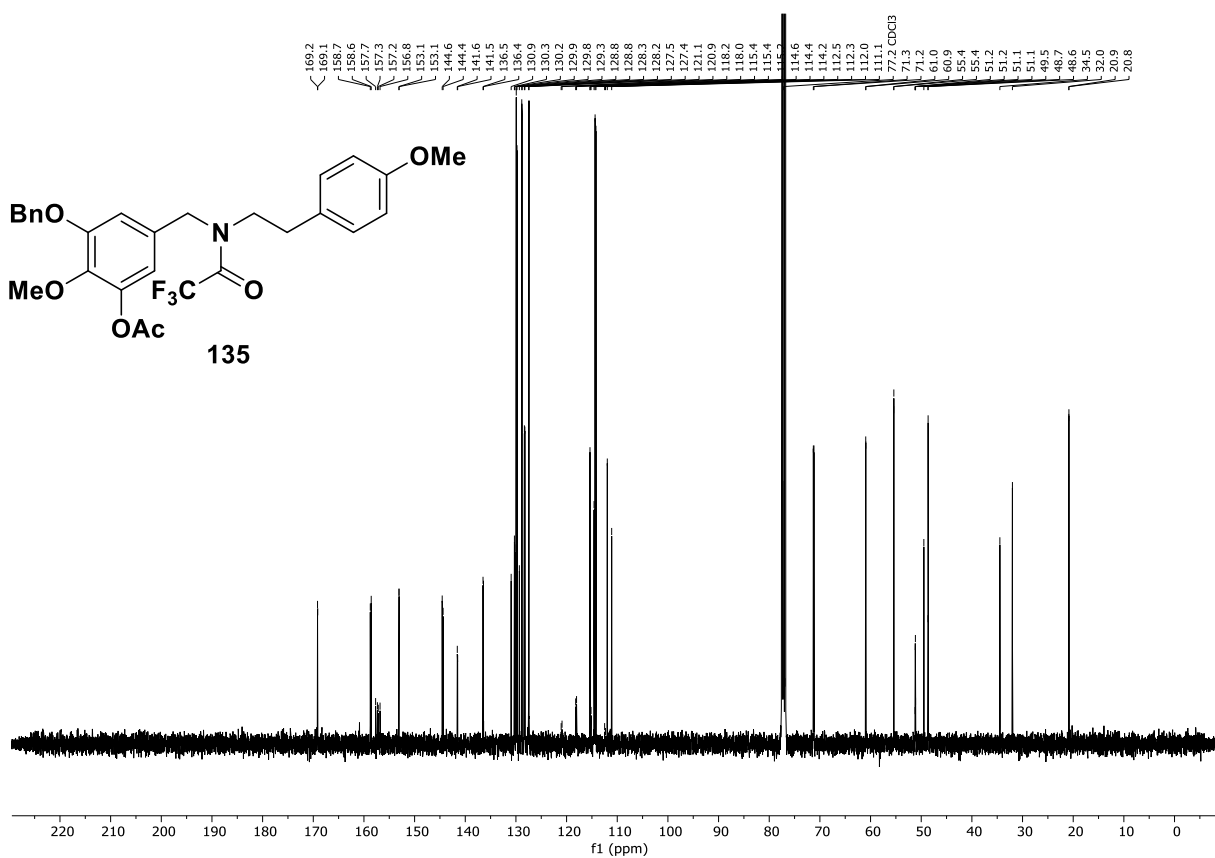
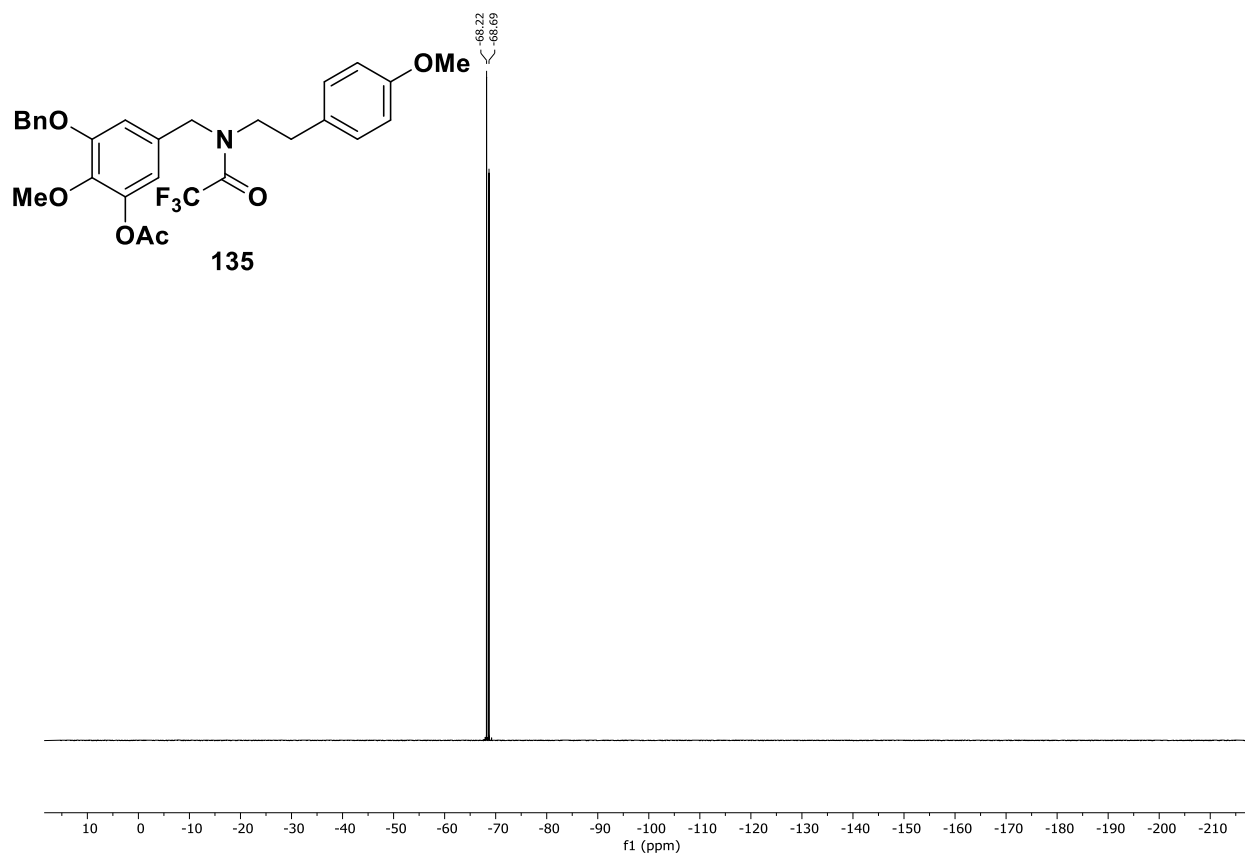
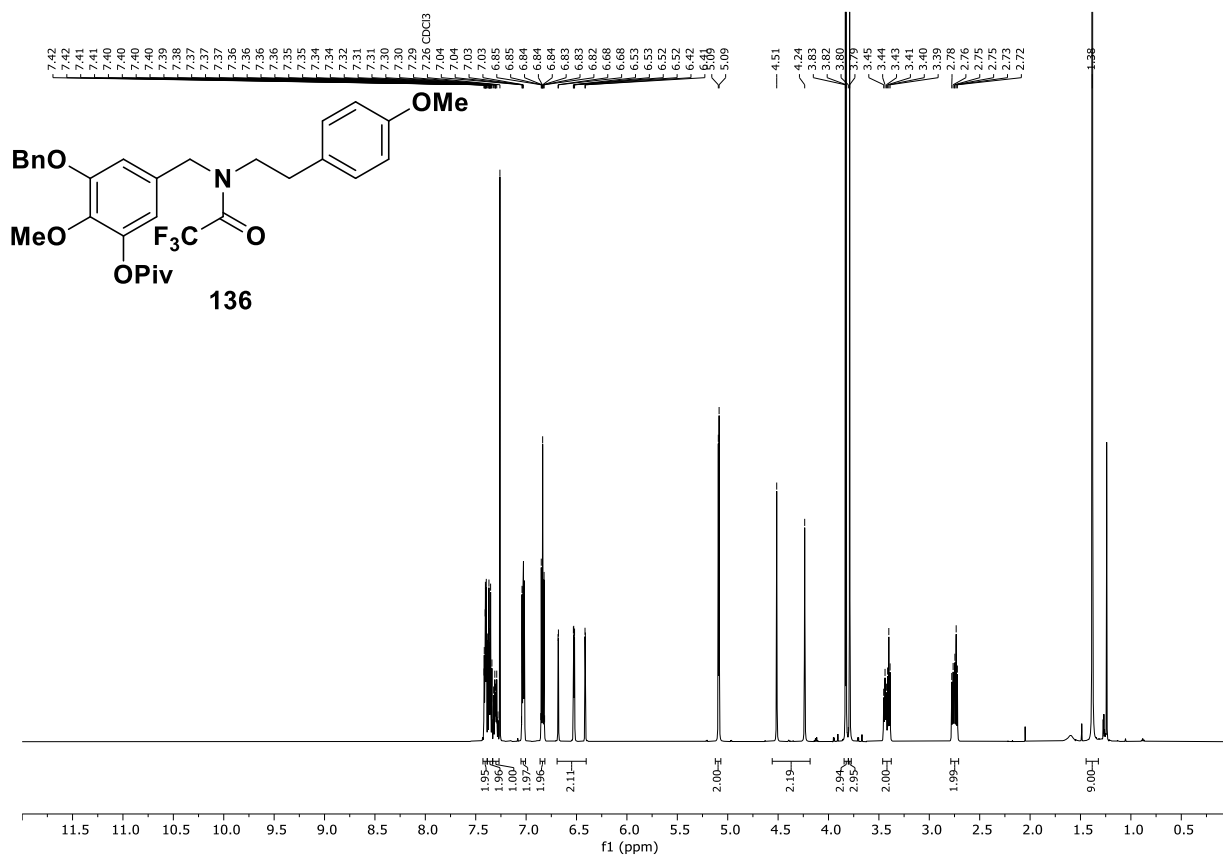
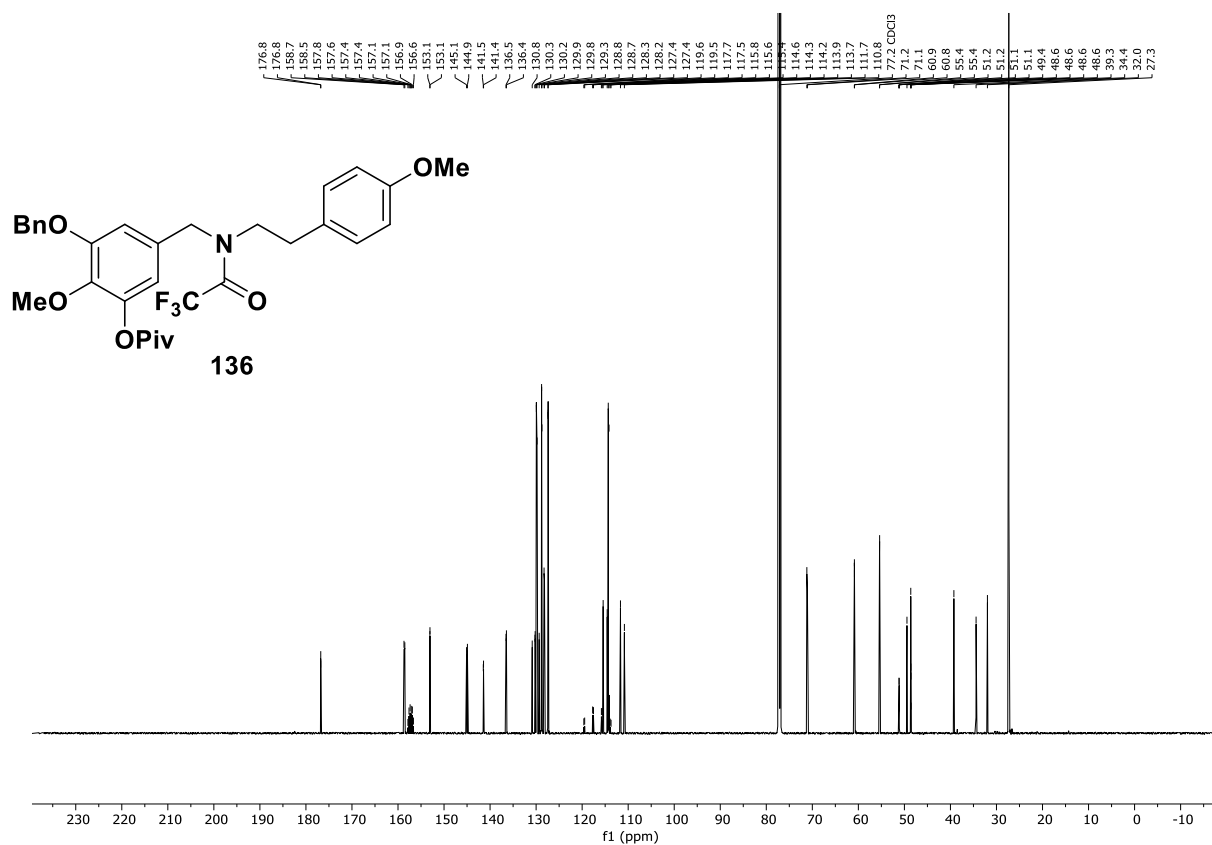
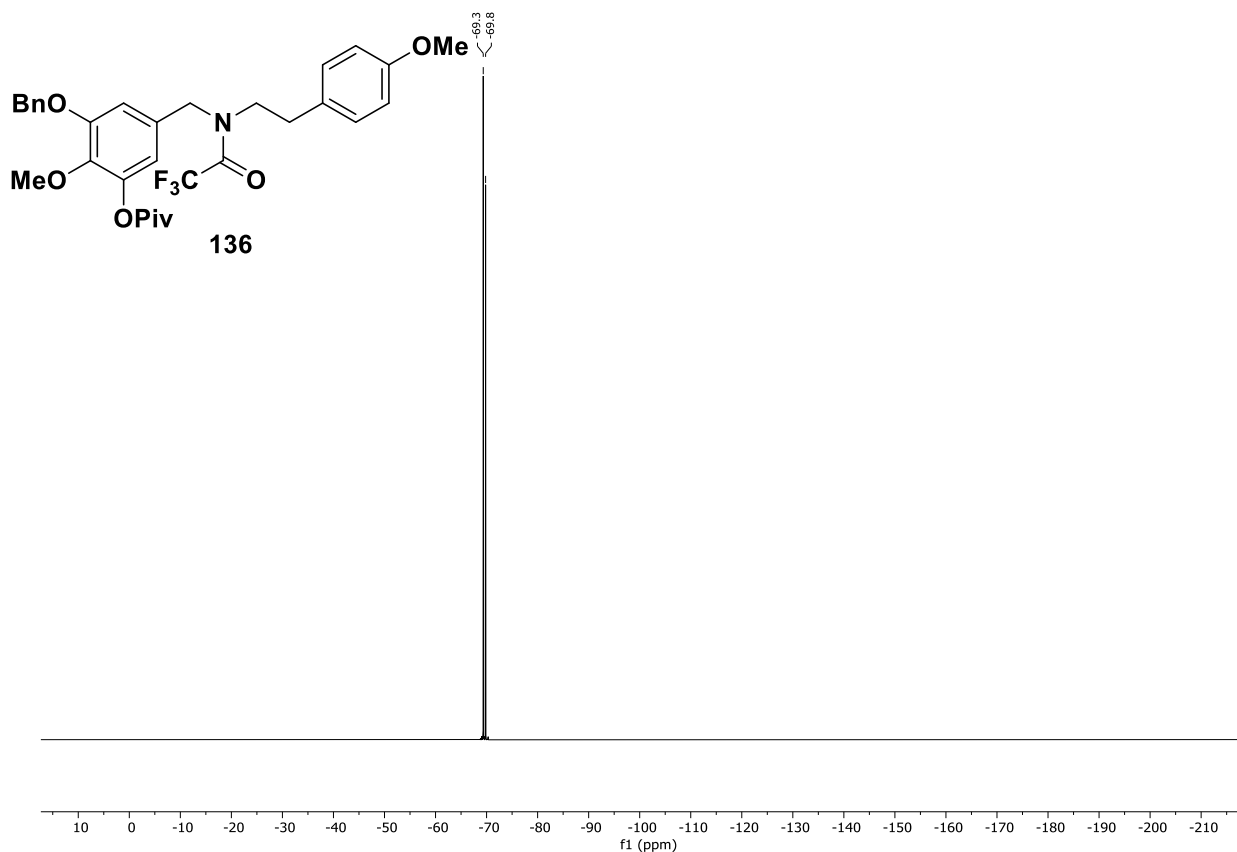


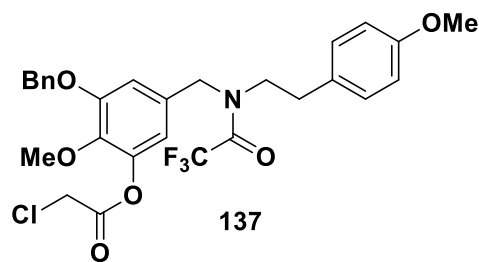
Abbildung 133: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von **138**.

Abbildung 134: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von 138.Abbildung 135: ¹⁹F-NMR-Spektrum (CDCl₃, 377 MHz) von 138.

Abbildung 136: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von **135**.Abbildung 137: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von **135**.

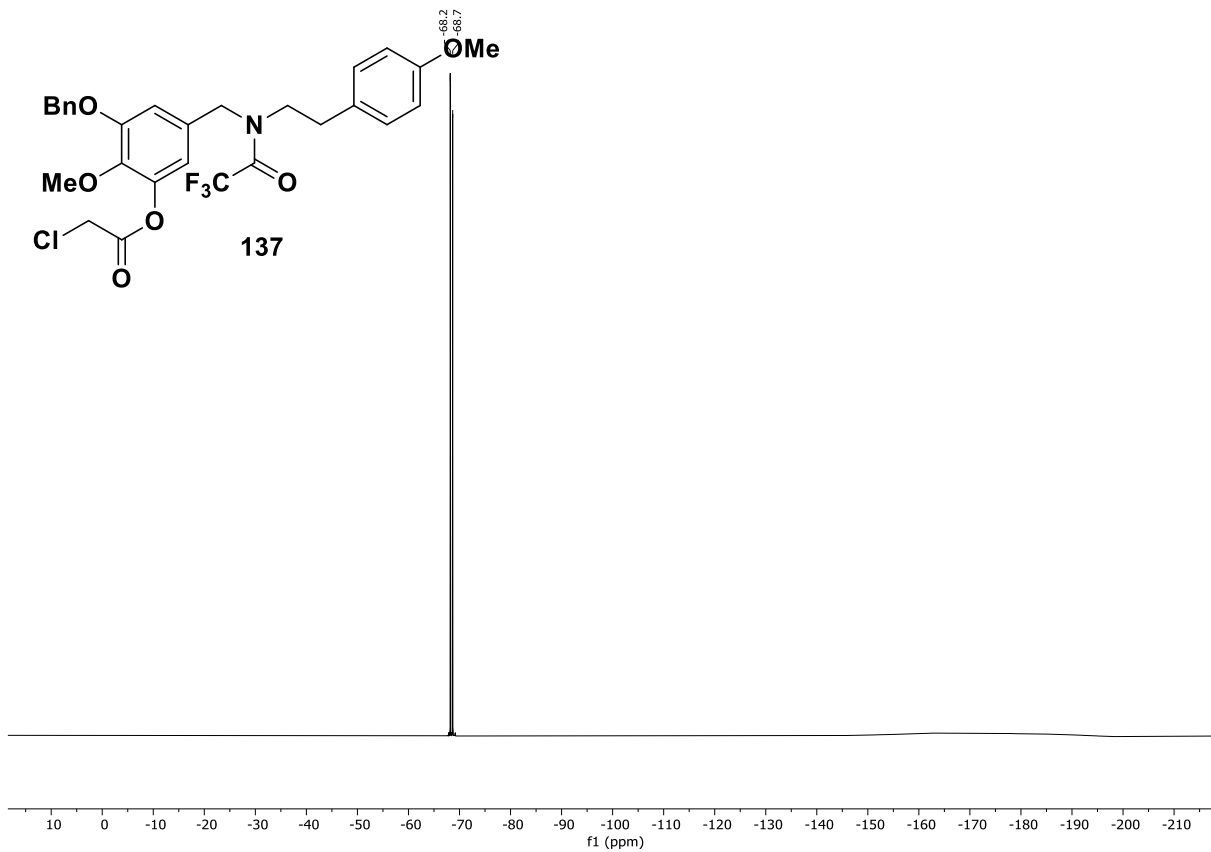
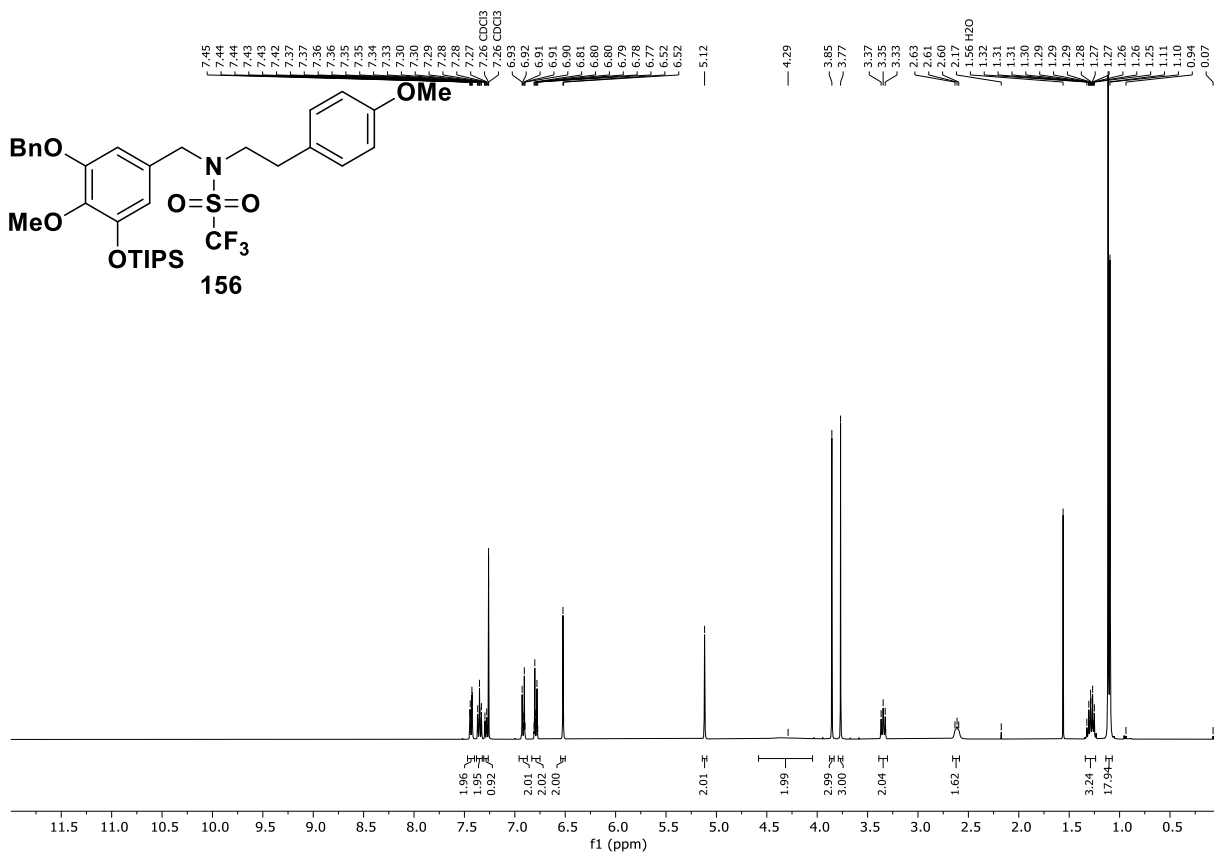
Abbildung 138: ¹⁹F-NMR-Spektrum (CDCl₃, 376 MHz) von **135**.Abbildung 139: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 600 MHz) von **136**.

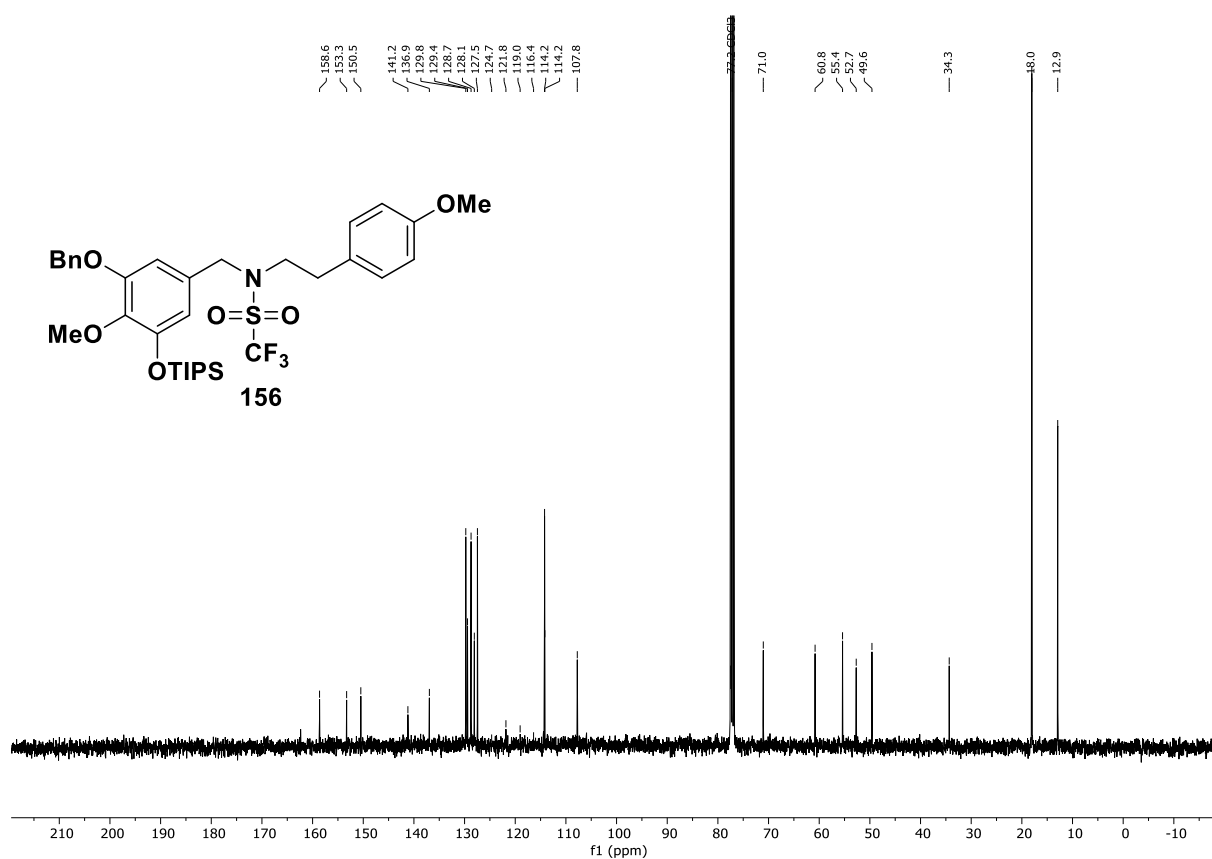
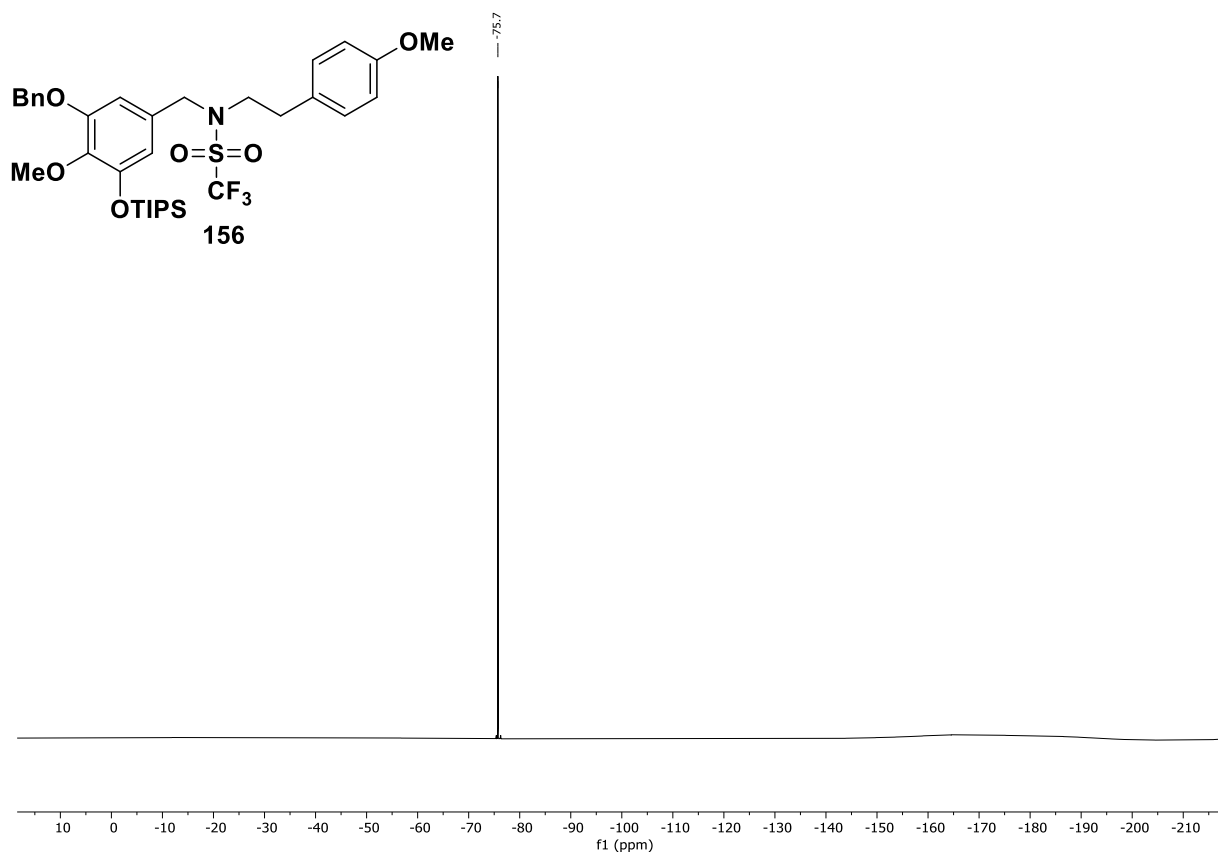
Abbildung 140: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 151 MHz) von **136**.Abbildung 141: ¹⁹F-NMR-Spektrum (CDCl₃, 376 MHz) von **136**.



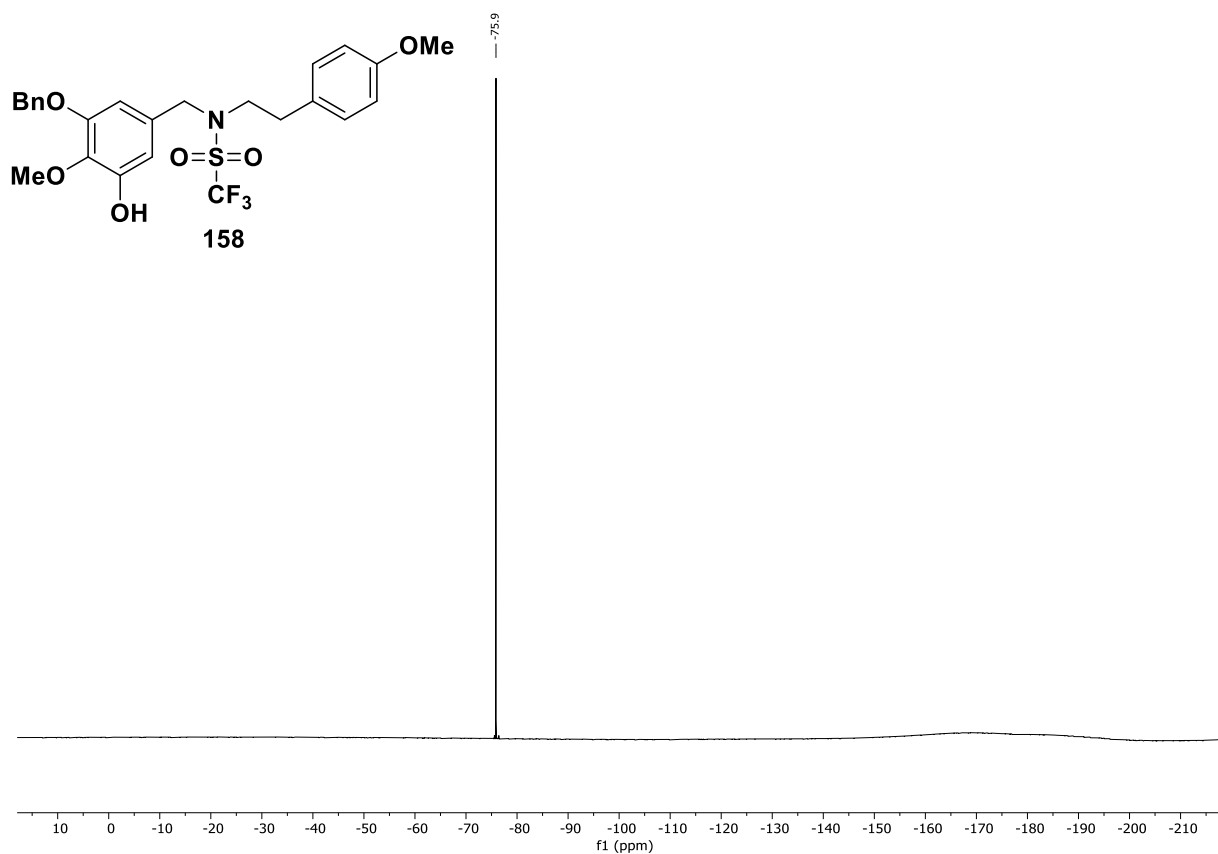
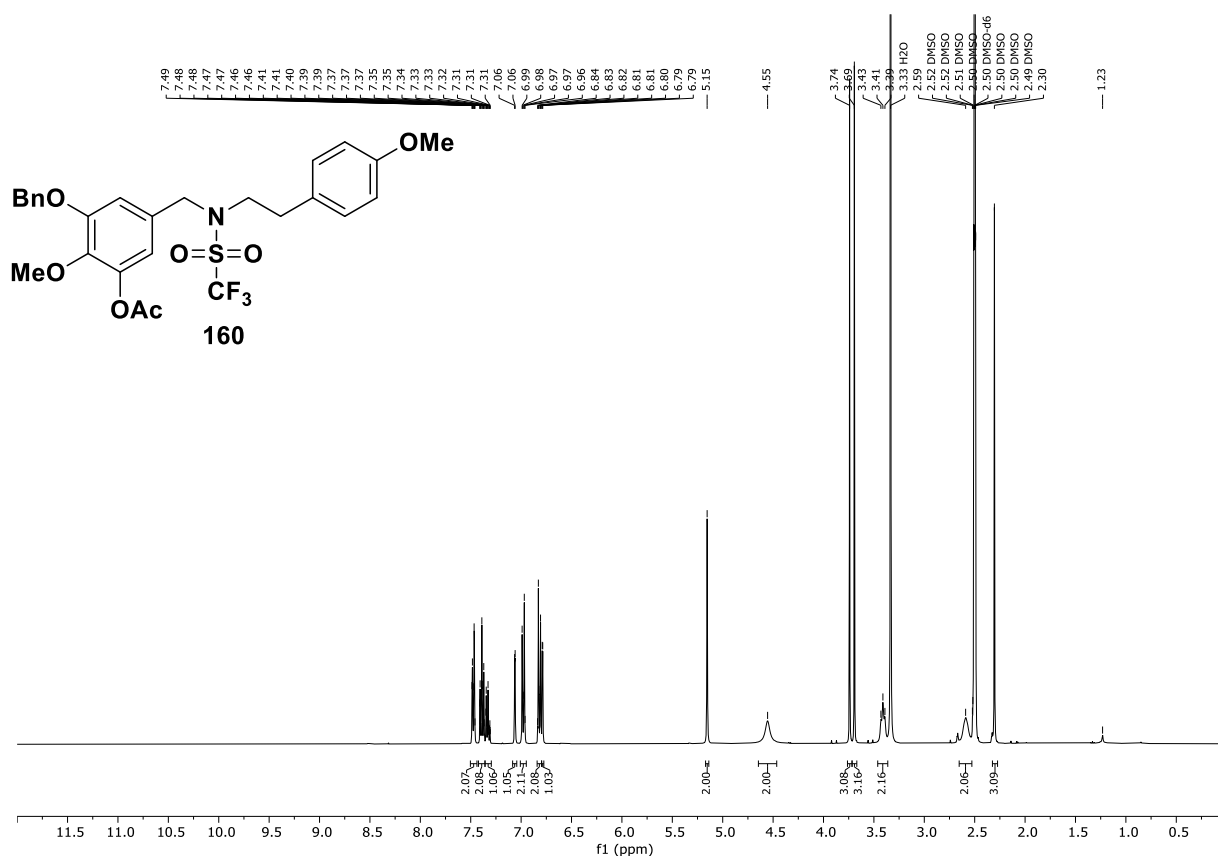
Chemical structure of compound 137 is shown on the left. The structure is a benzene ring substituted with a BnO group, a MeO group, a CF₃ group, and a -CH₂-C(=O)-N(CH₂CH₂C₆H₄OMe) group. The ¹³C NMR spectrum (CDCl₃) is shown on the right, with peaks labeled from 165.6 to 32.0 ppm.

Abbildung 143: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von **137**.

Abbildung 144: ^{19}F -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 376 MHz) von 137.Abbildung 145: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von 156.

Abbildung 146: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von **156**.Abbildung 147: ^{19}F -NMR-Spektrum (CDCl₃, 376 MHz) von **156**.



Abbildung 150: ¹⁹F-NMR-Spektrum (CDCl₃, 376 MHz) von **158**.Abbildung 151: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von **160**.

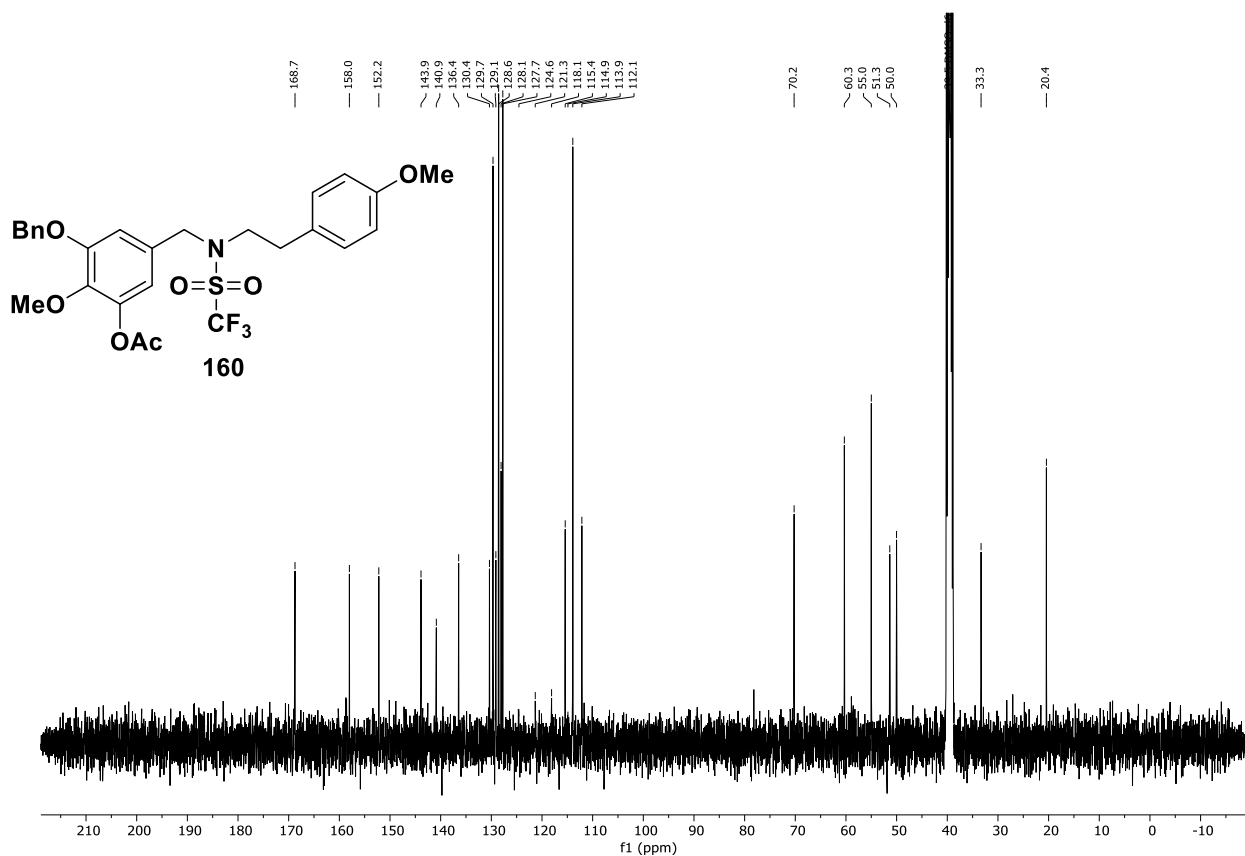
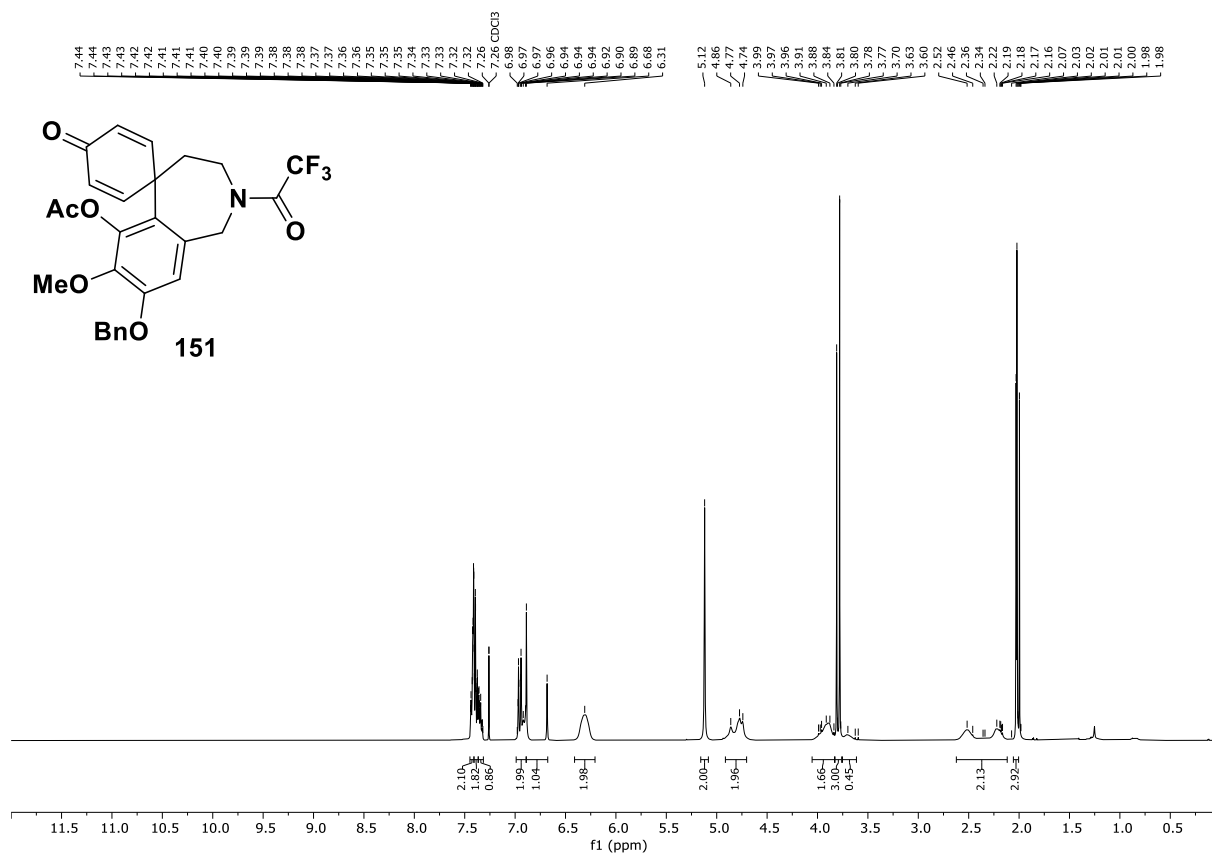
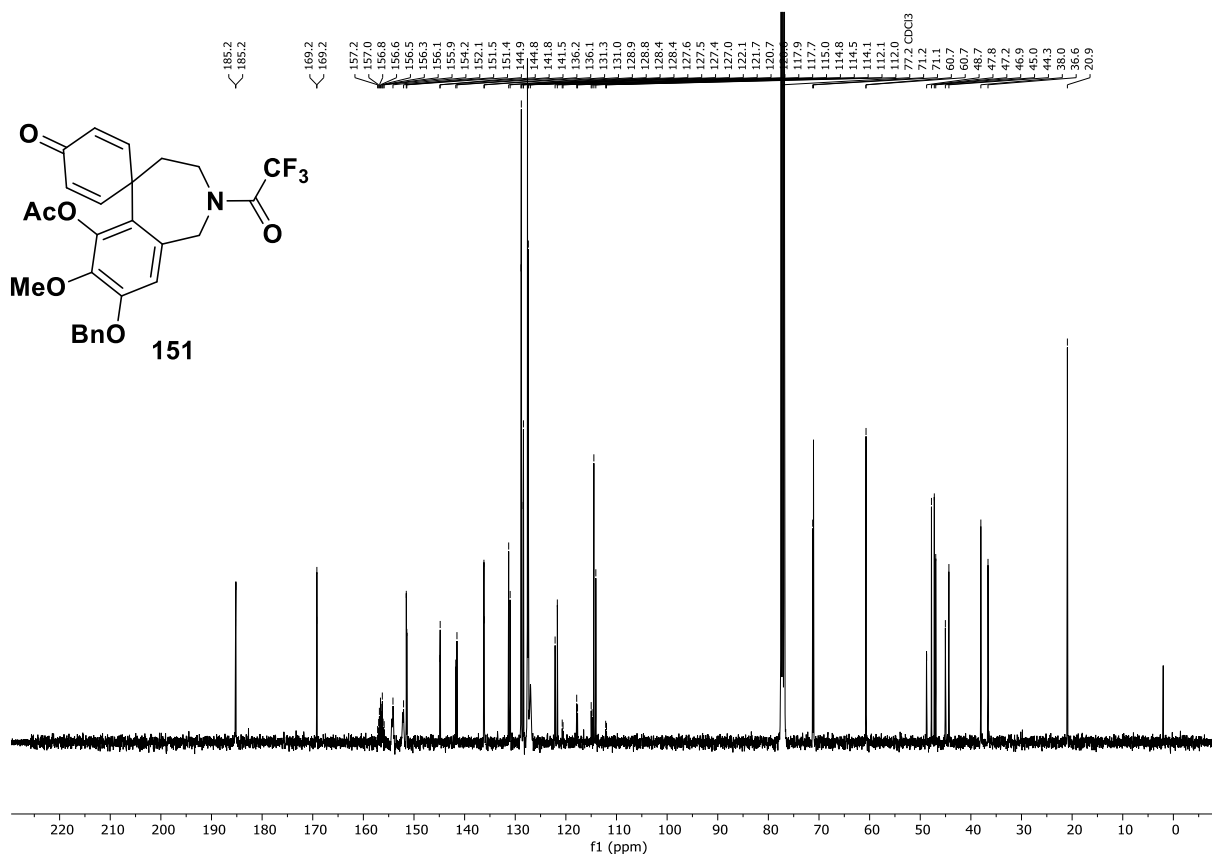


Abbildung 152: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von **160**.



Abbildung 153: ^{19}F -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 376 MHz) von **160**.

Abbildung 154: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von 151.Abbildung 155: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von 151.

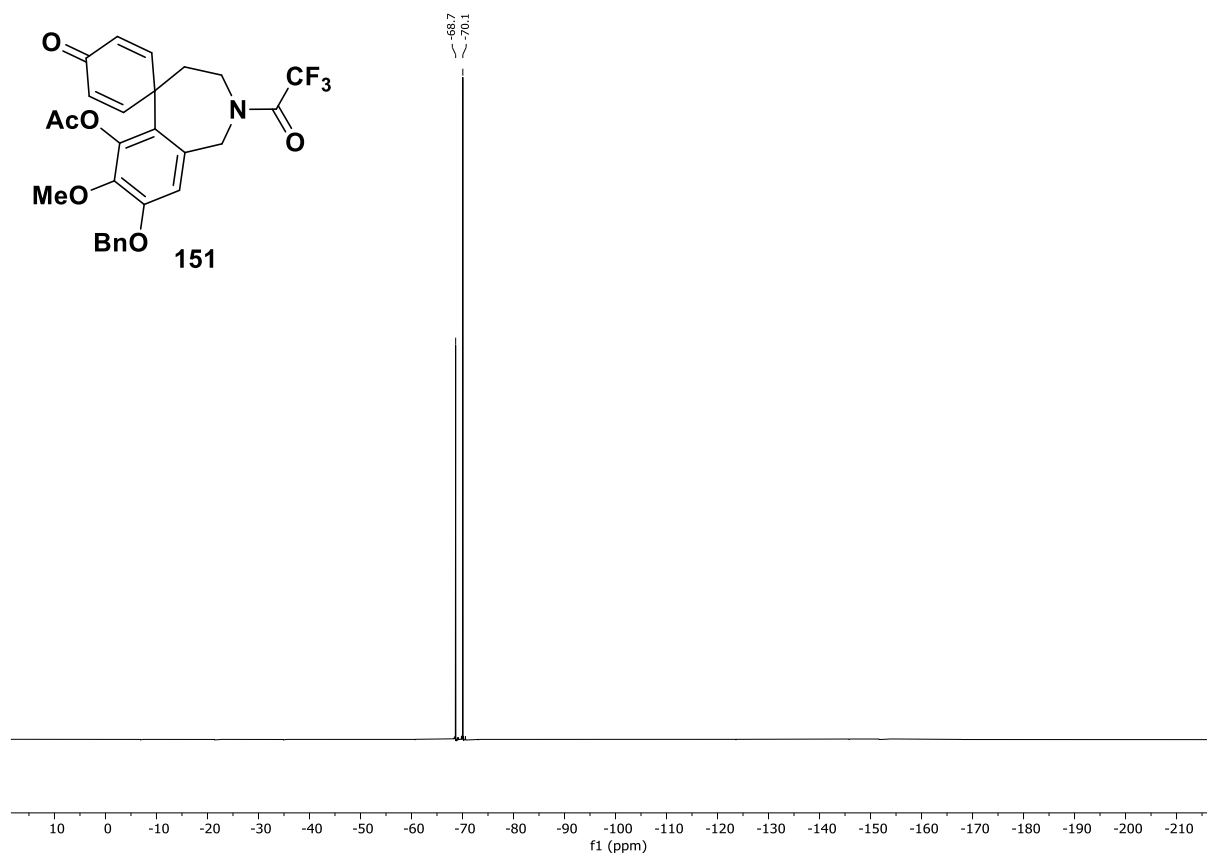


Abbildung 156: ^{19}F -NMR-Spektrum (CDCl₃, 376 MHz) von **151**.

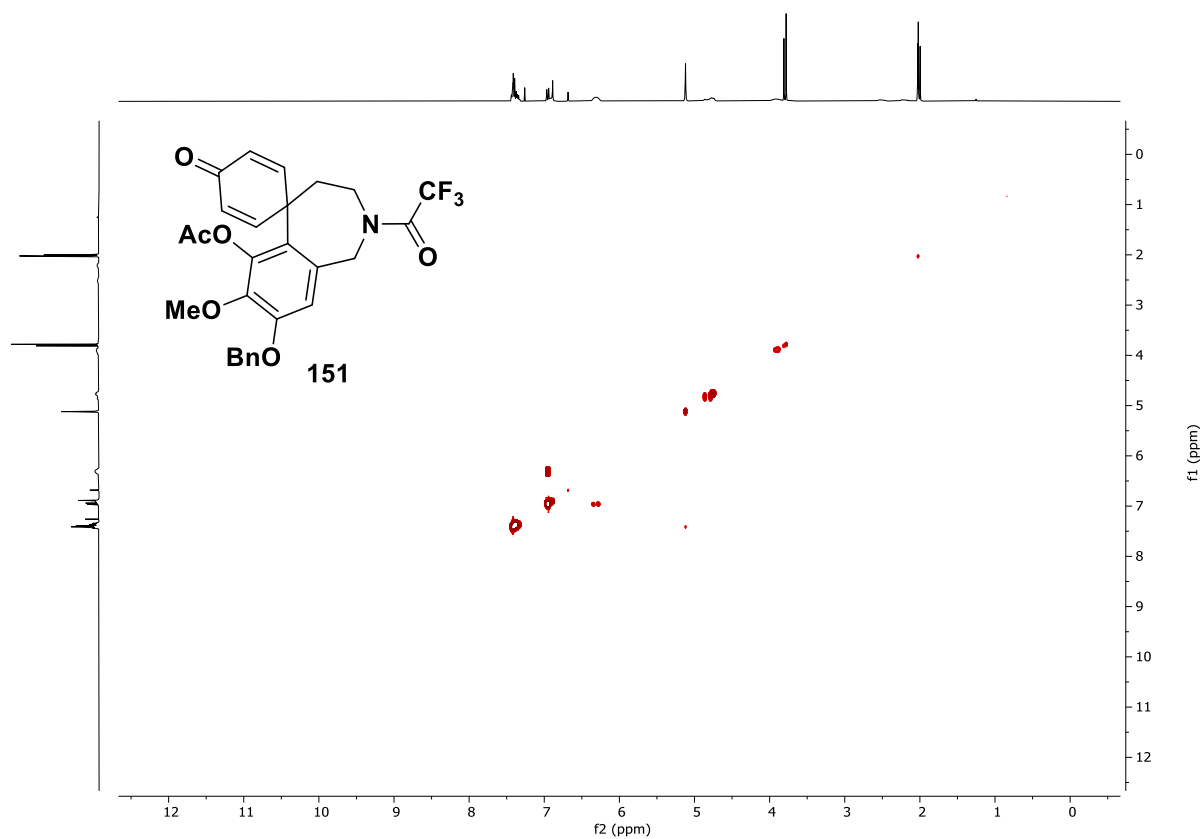


Abbildung 157: ^1H - ^1H -COSY-Spektrum von **151**.

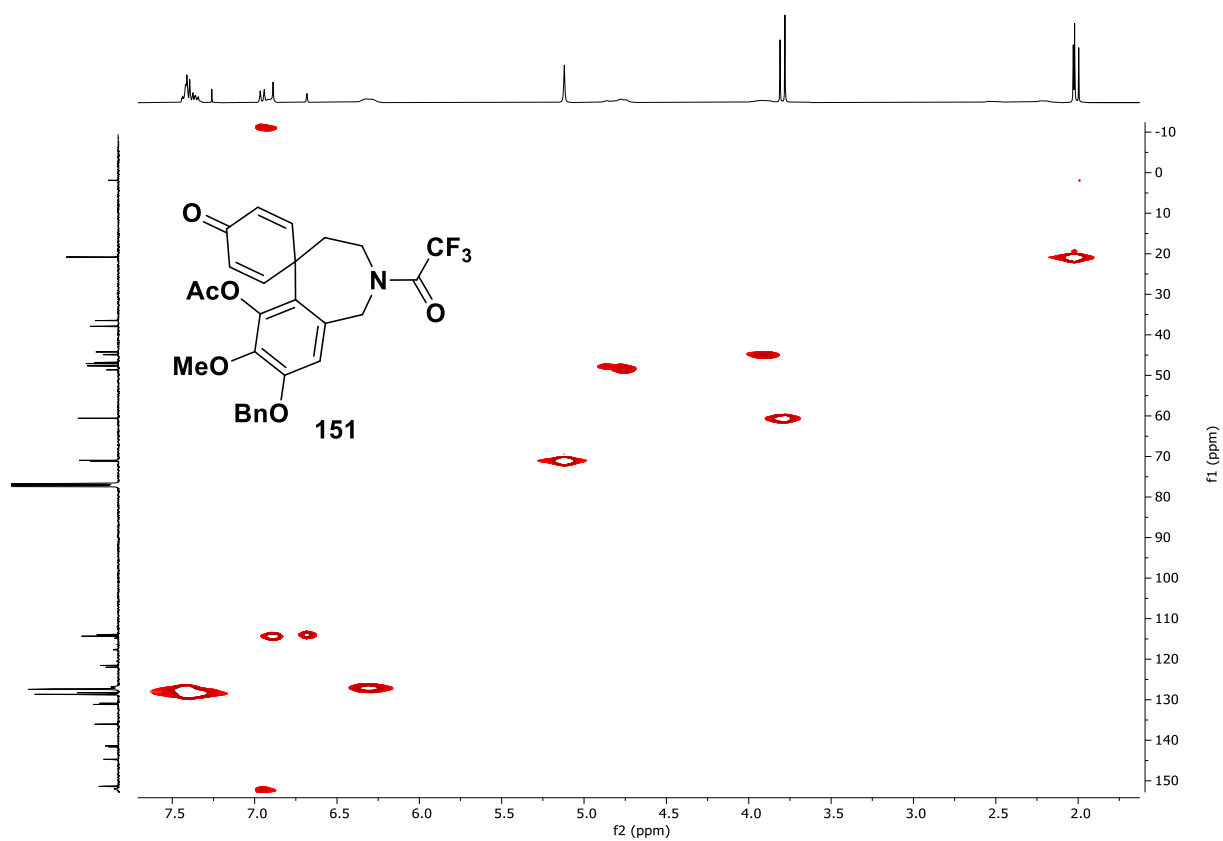


Abbildung 158: ^1H - ^{13}C -HSQC-Spektrum von **151**.

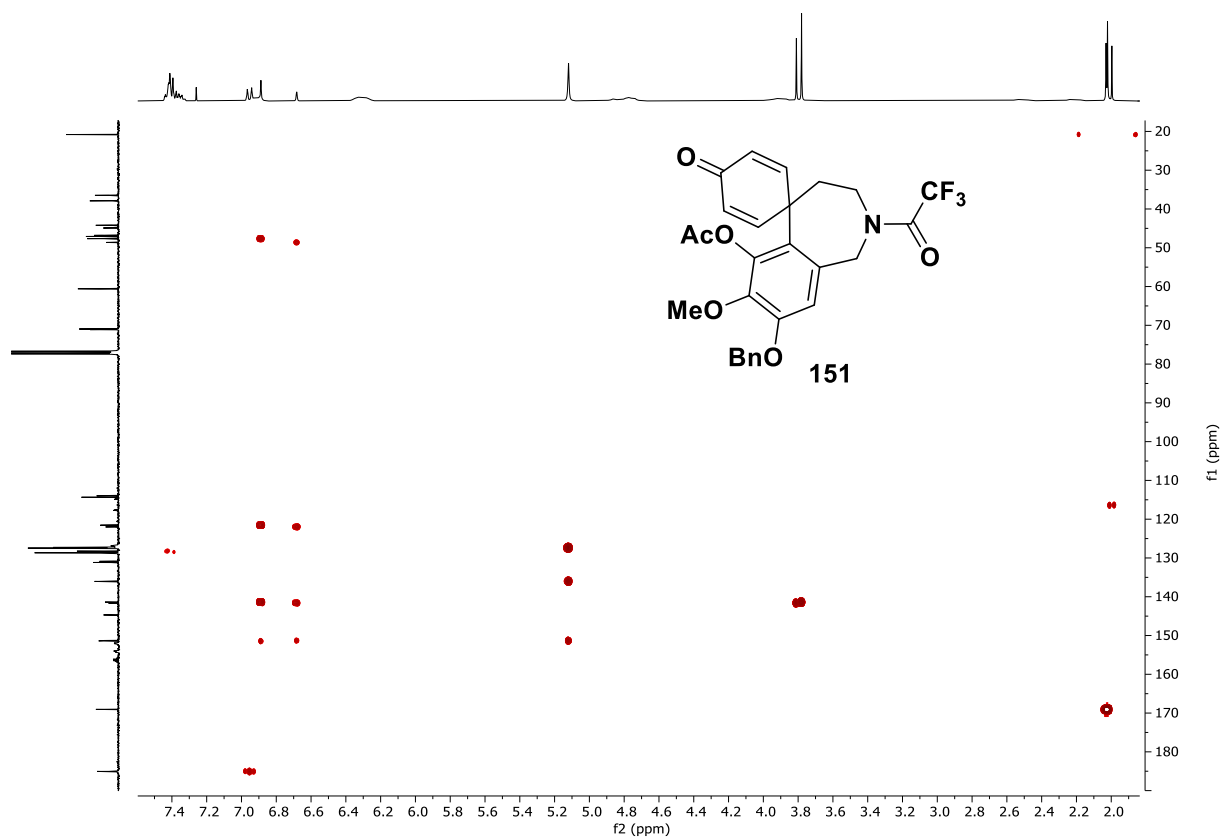


Abbildung 159: ^1H - ^{13}C -HMBC-Spektrum von **151**.

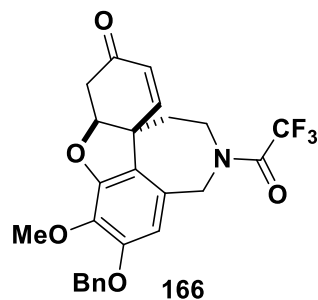


Abbildung 160: ^1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6 , 400 MHz) von **166**.

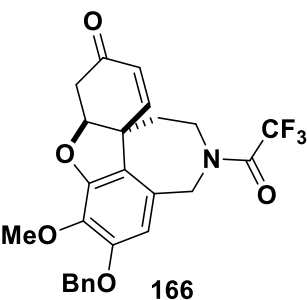


Abbildung 161: ^{13}C -NMR-Spektrum (DMSO- d_6 , 101 MHz) von **166**.

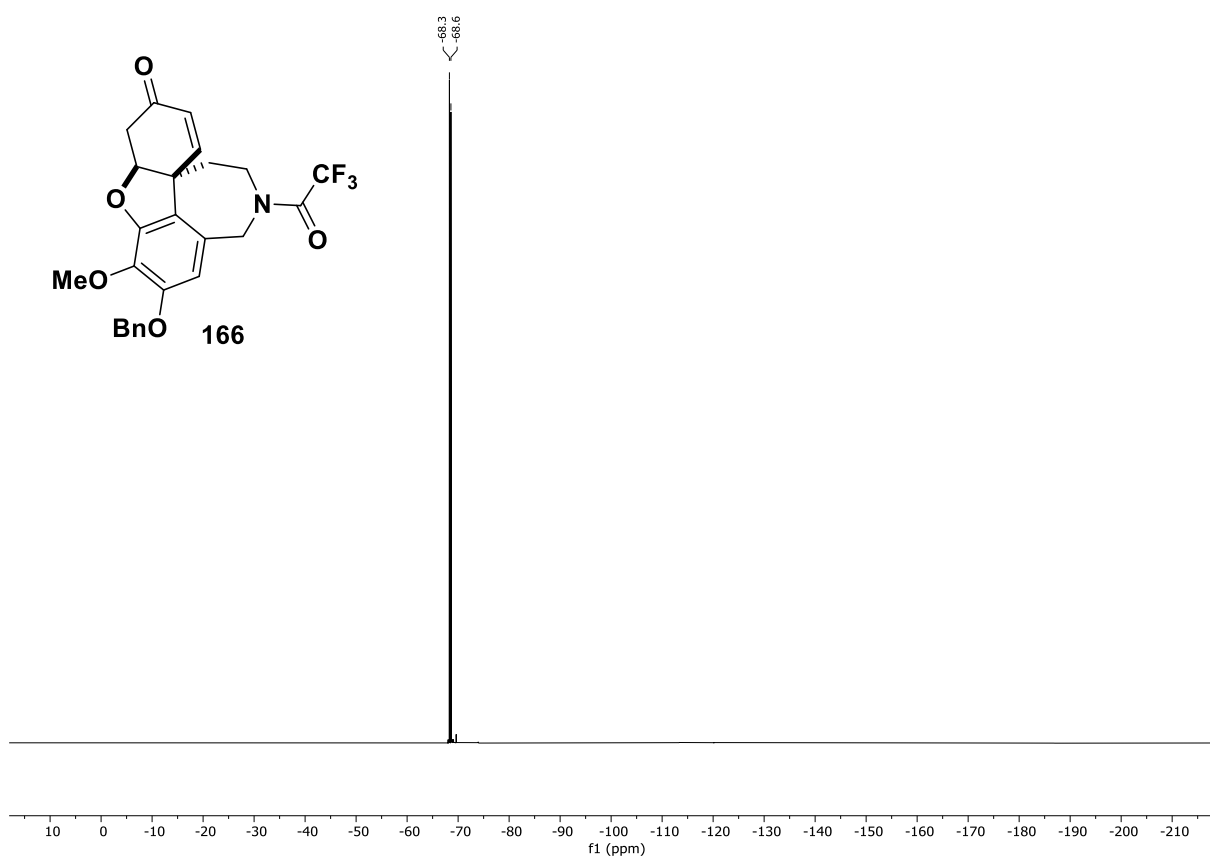


Abbildung 162: ¹⁹F-NMR-Spektrum (DMSO-d₆, 376 MHz) von **166**.

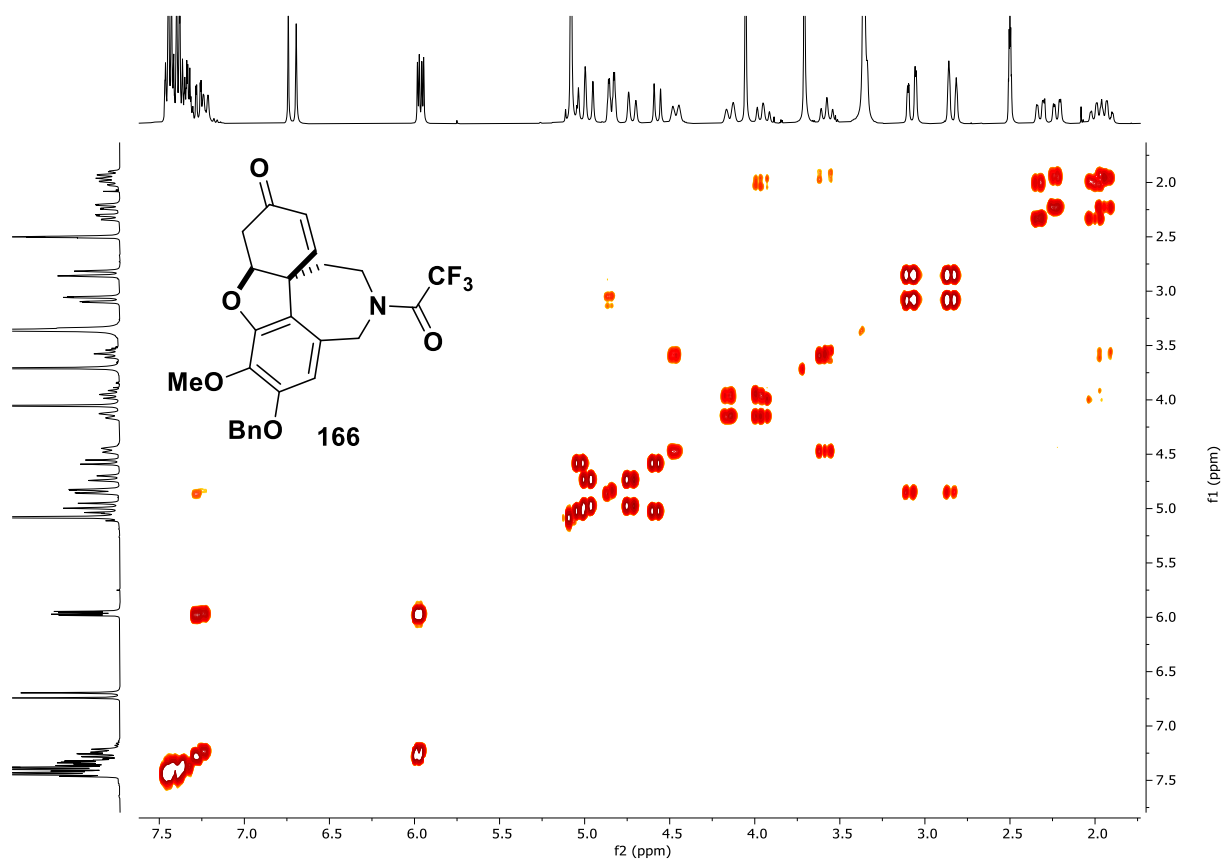


Abbildung 163: ¹H-¹H-COSY-Spektrum von **166**.

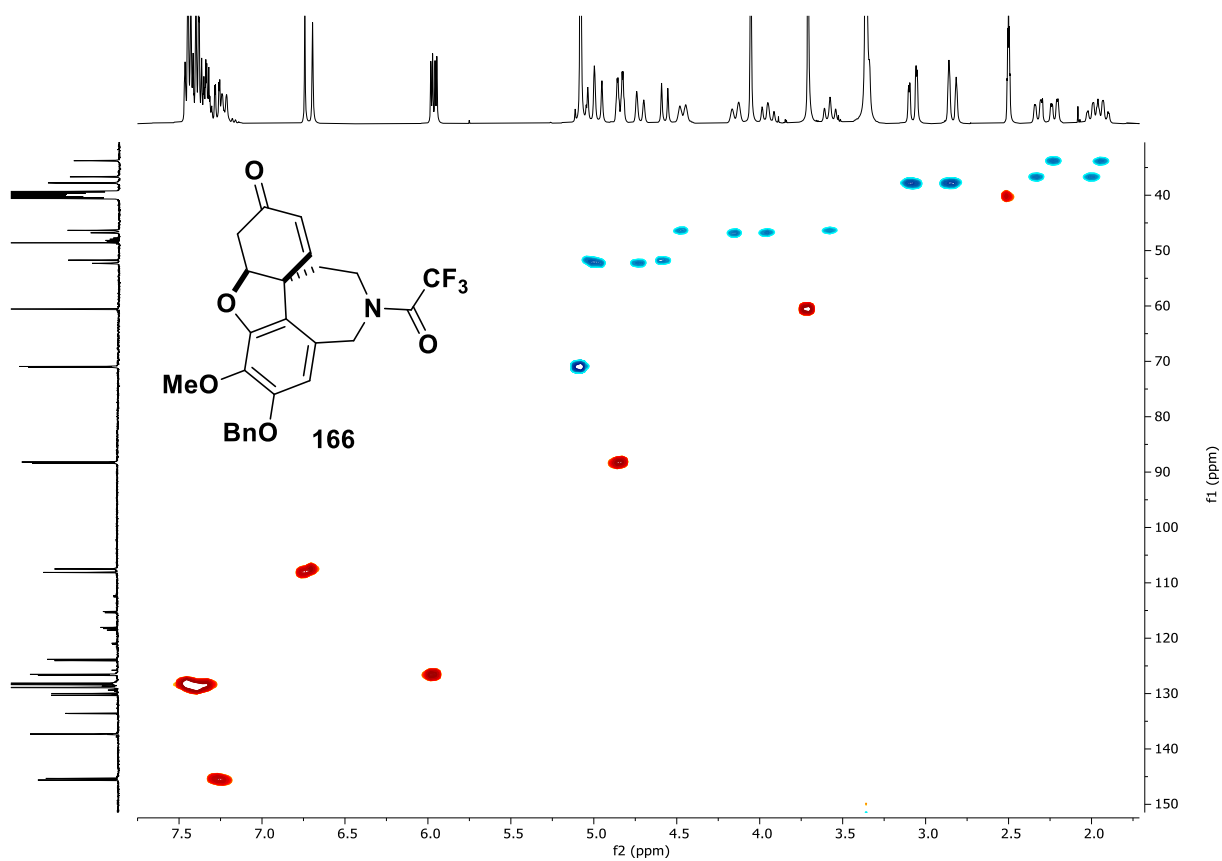


Abbildung 164: ^1H - ^{13}C -HSQC-Spektrum von 166.

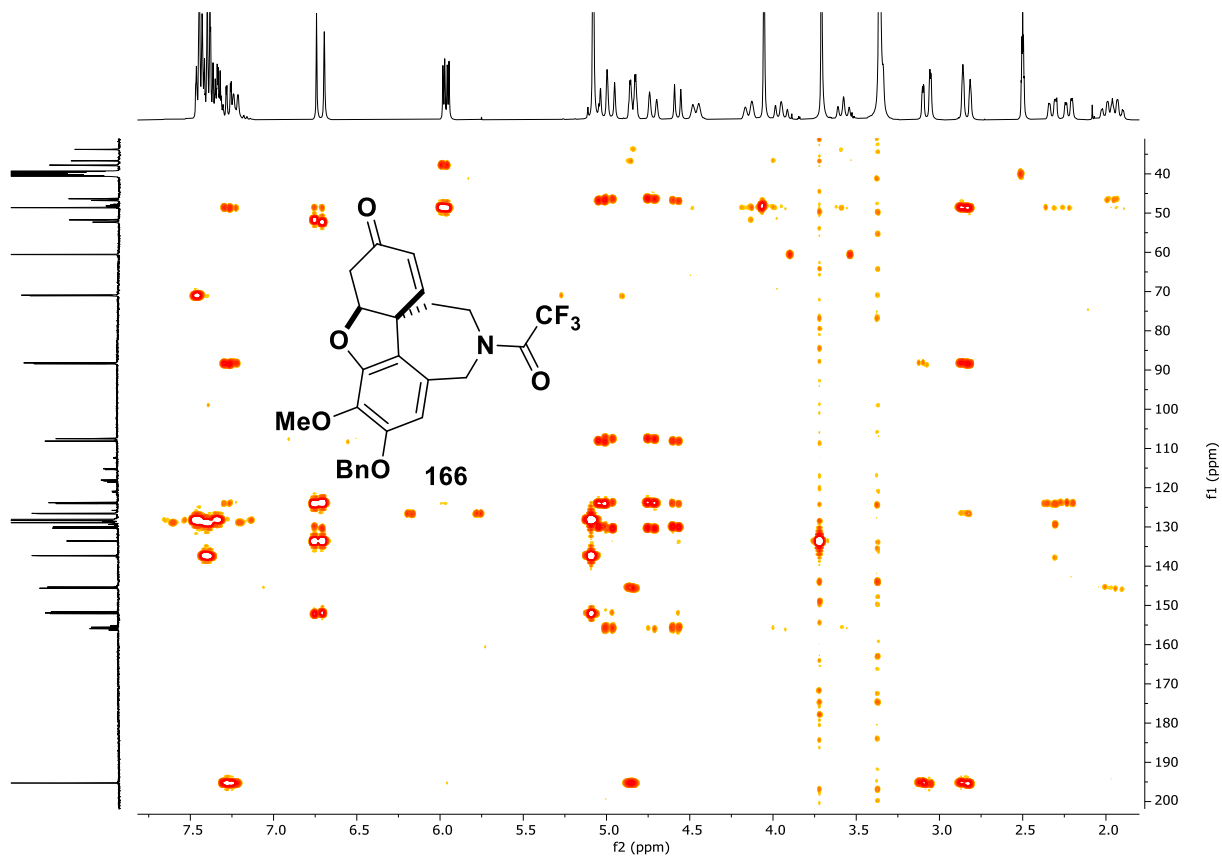
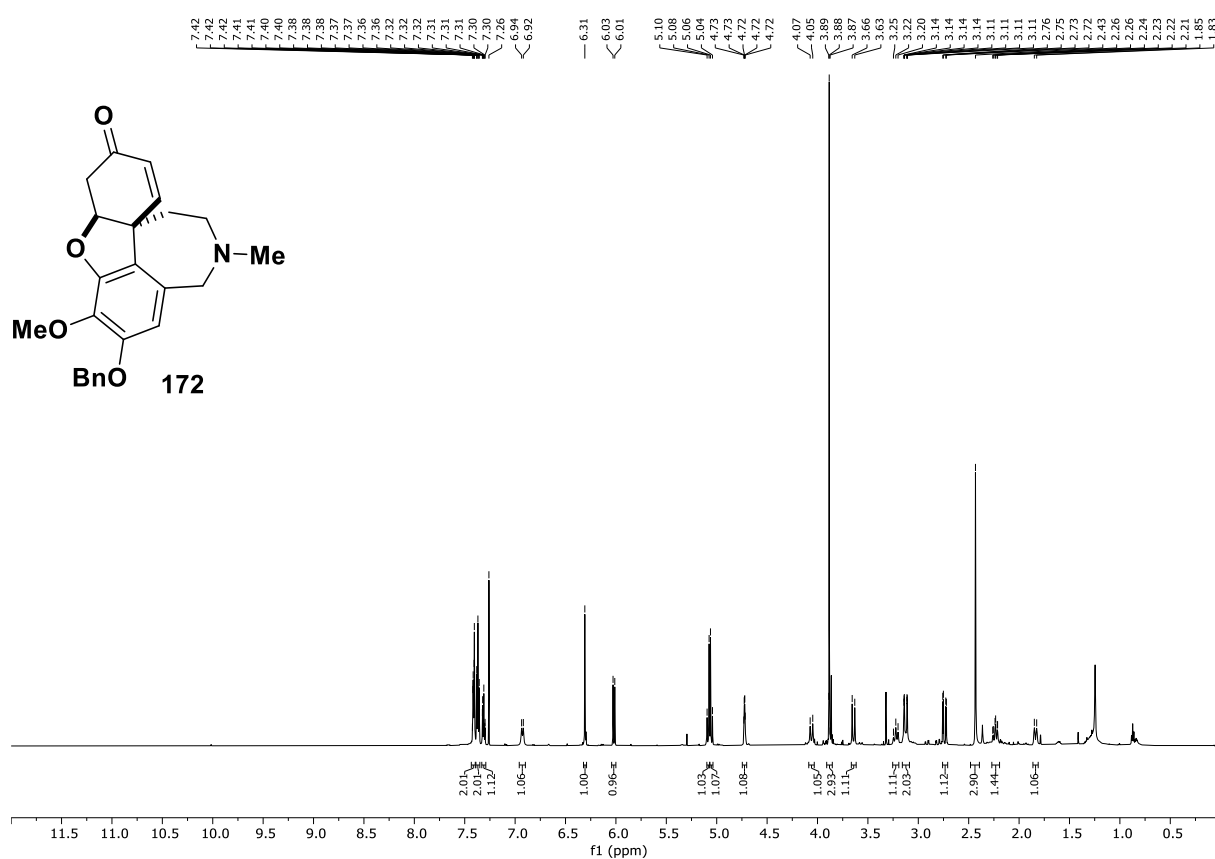
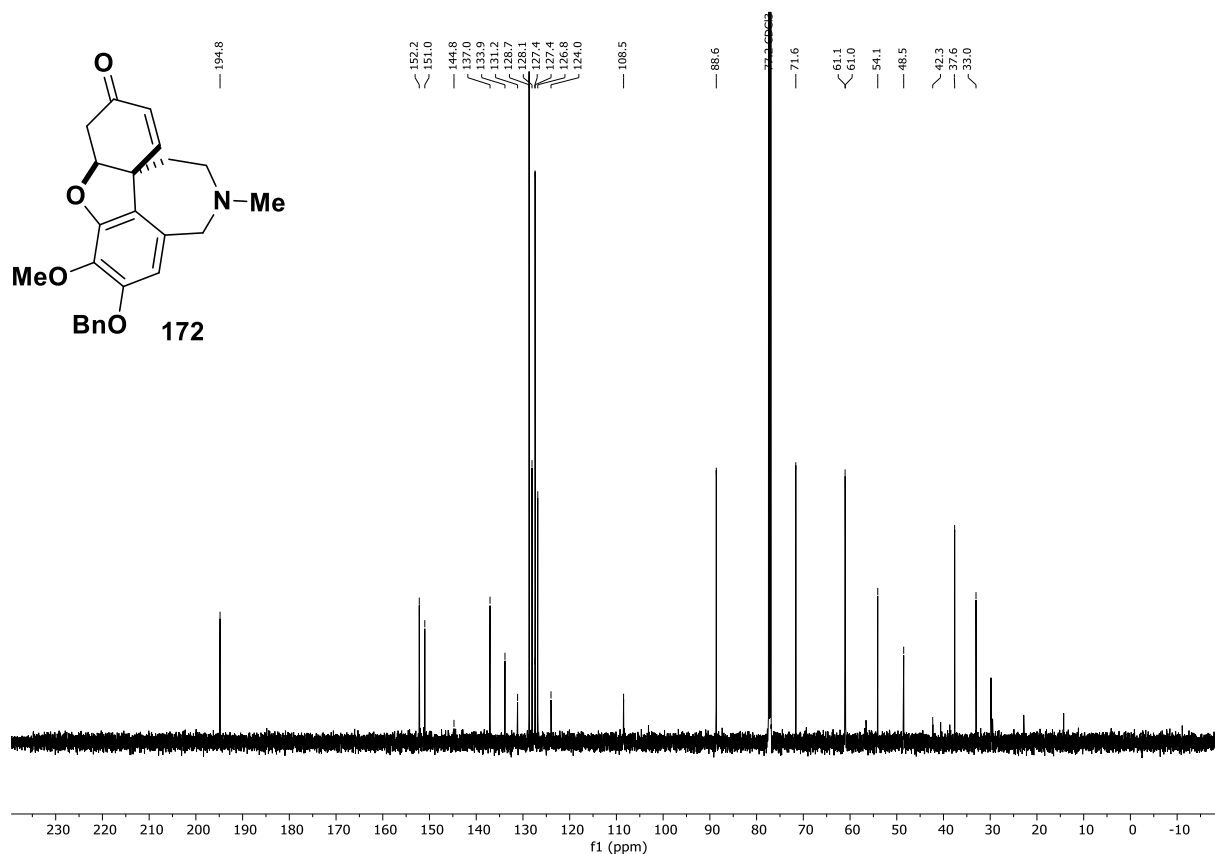


Abbildung 165: ^1H - ^{13}C -HMBC-Spektrum von 166.

Abbildung 166: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 600 MHz) von 172.Abbildung 167: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 151 MHz) von 172.

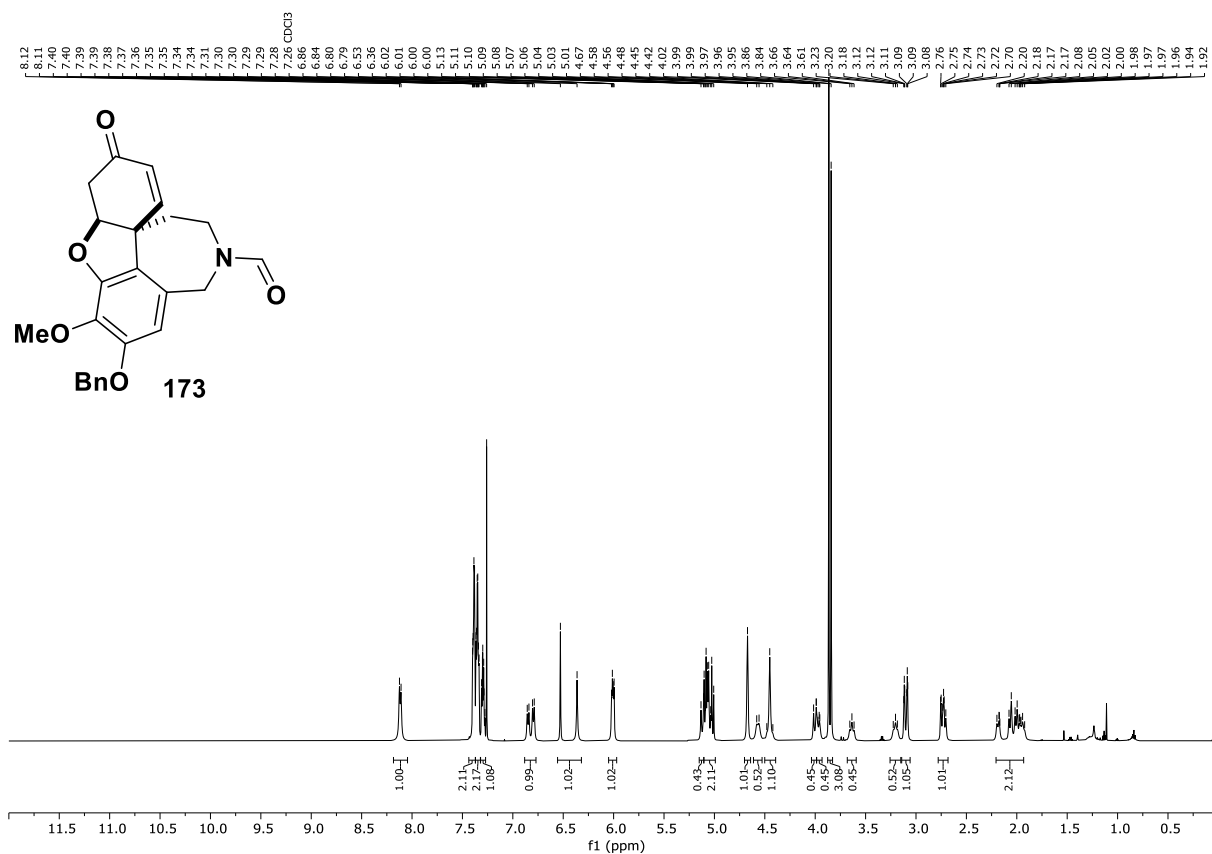


Abbildung 168: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 600 MHz) von **173**.

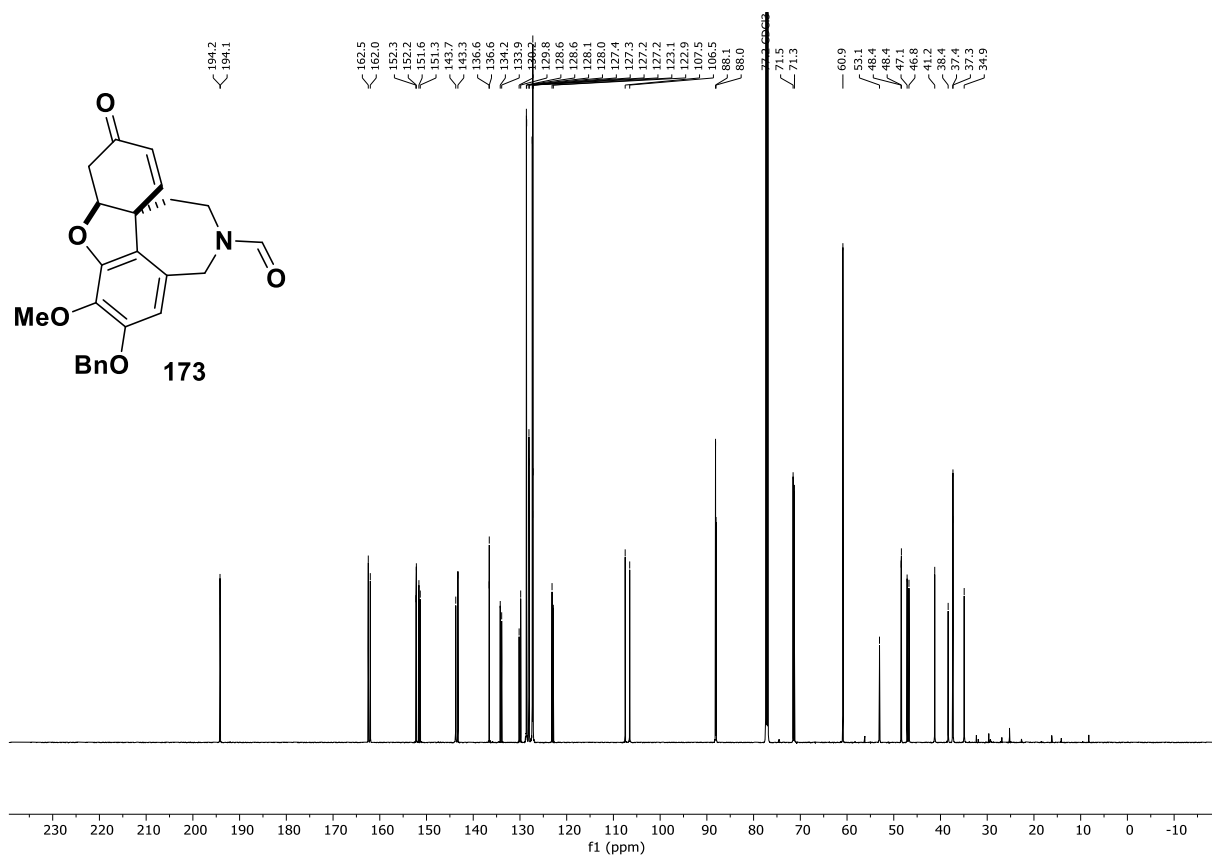
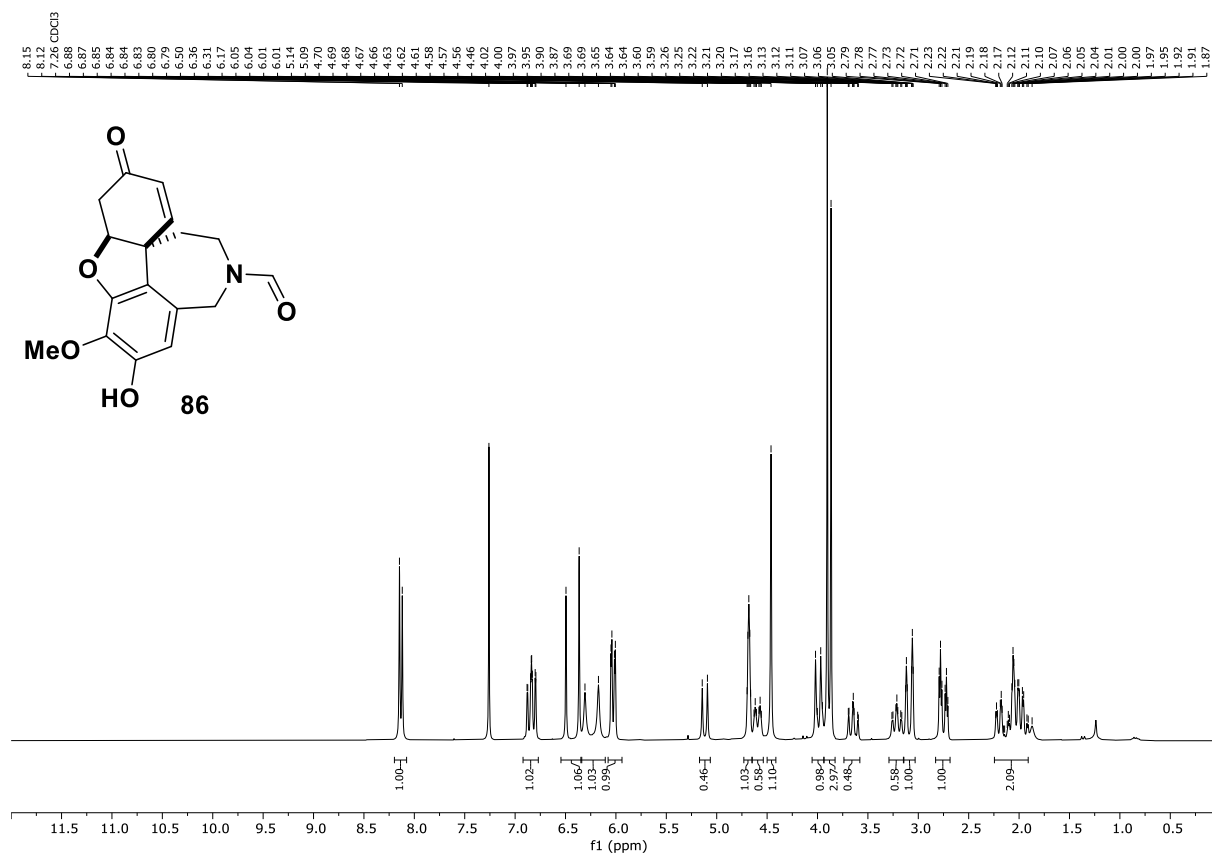
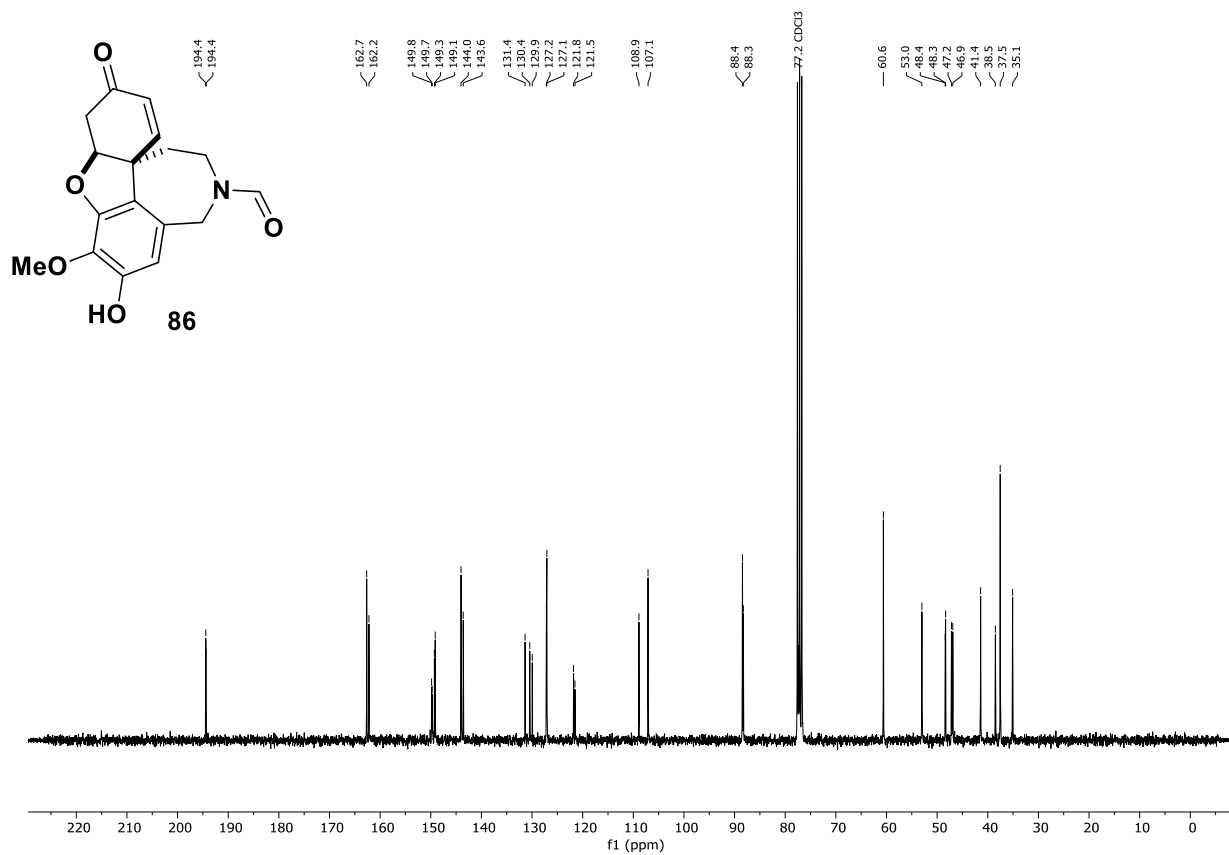


Abbildung 169: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 151 MHz) von **173**.

Abbildung 170: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 600 MHz) von 86.Abbildung 171: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 151 MHz) von 86.

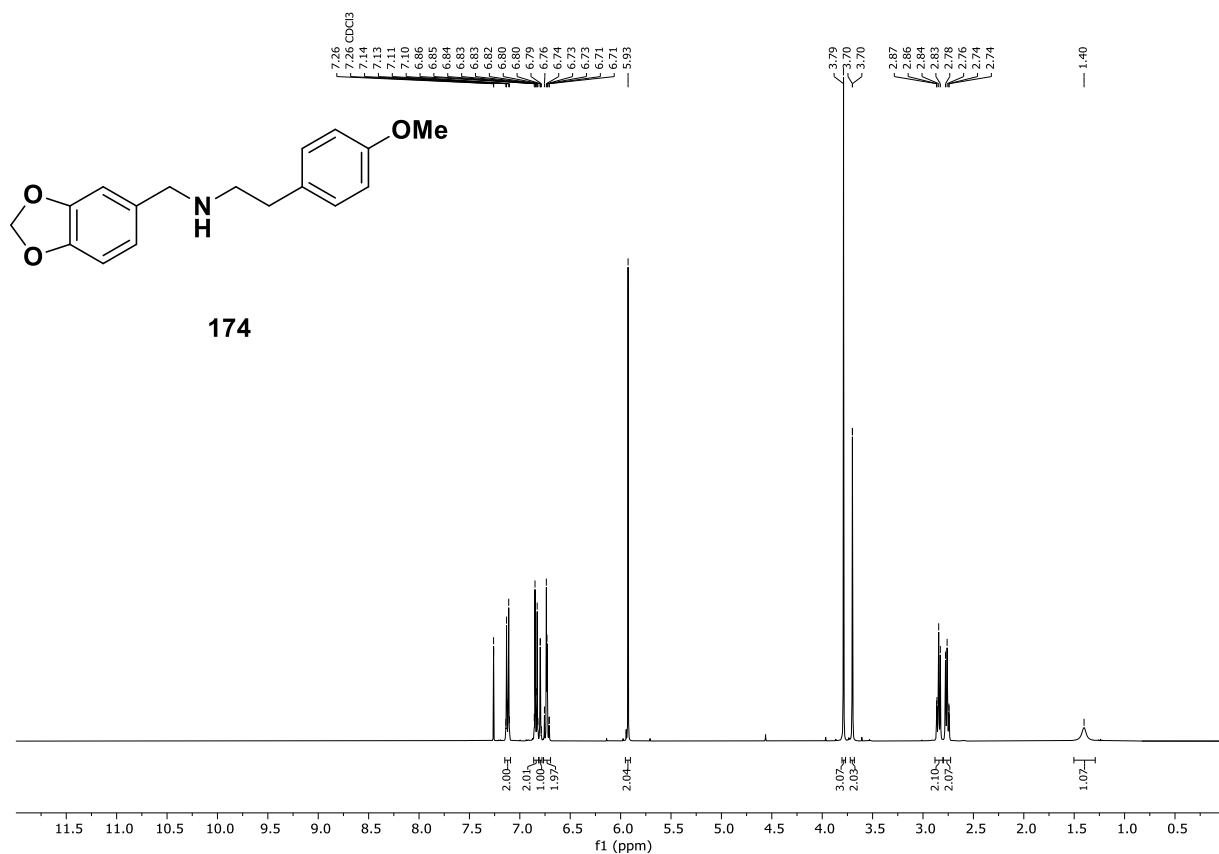


Abbildung 172: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von **174**.

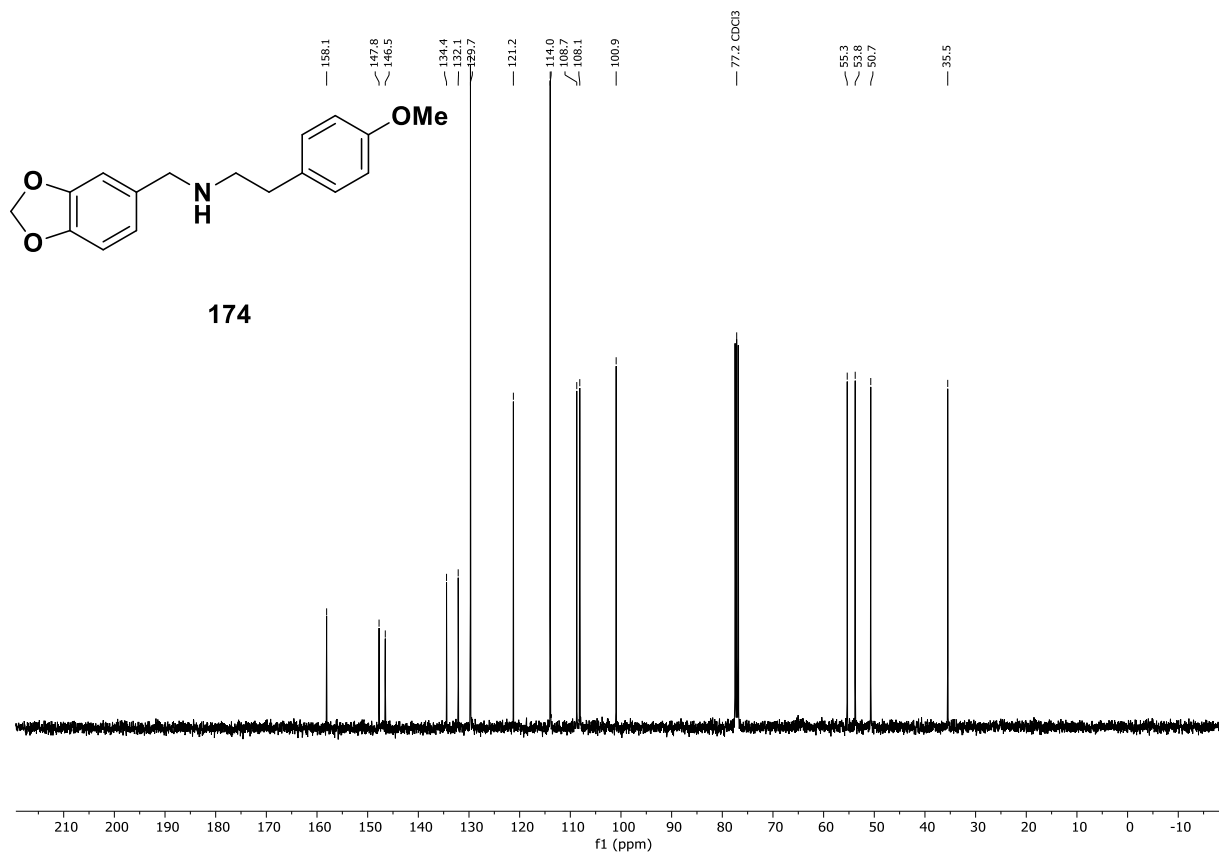
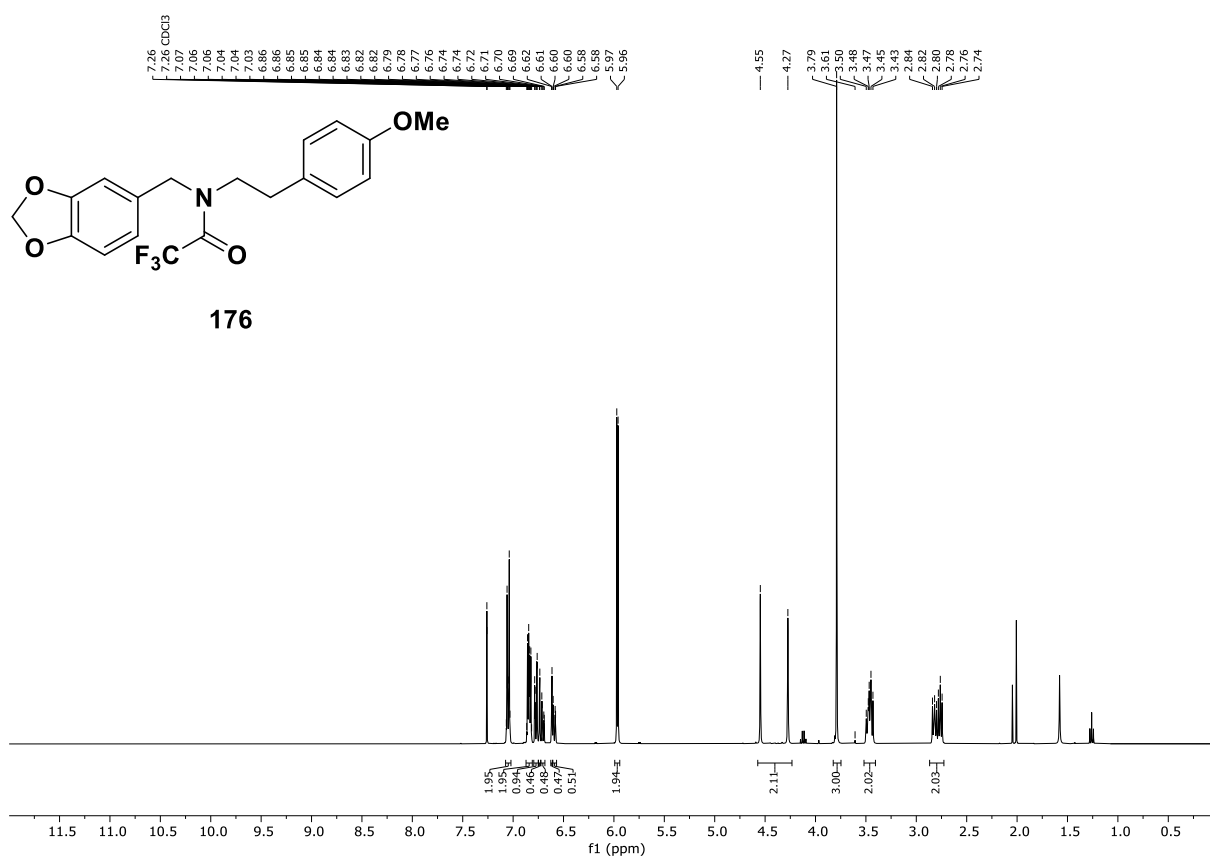
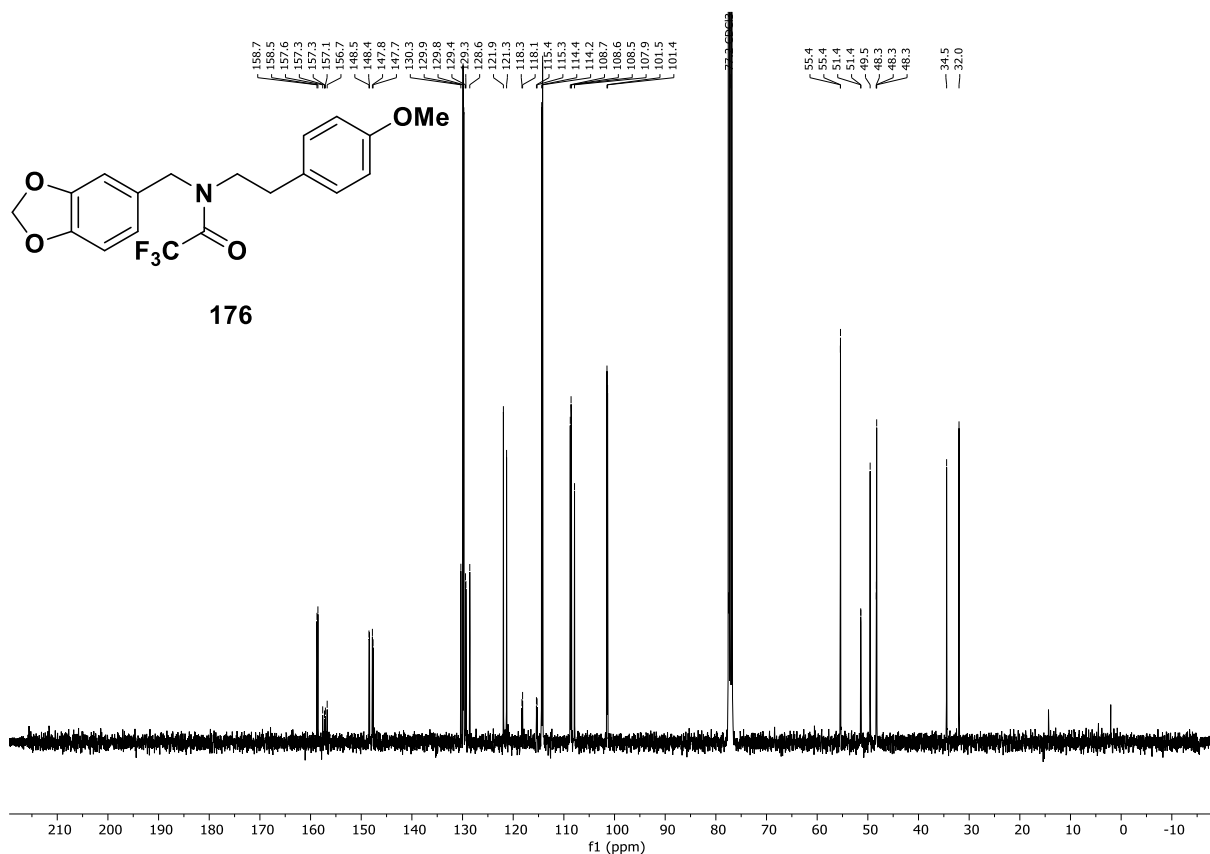
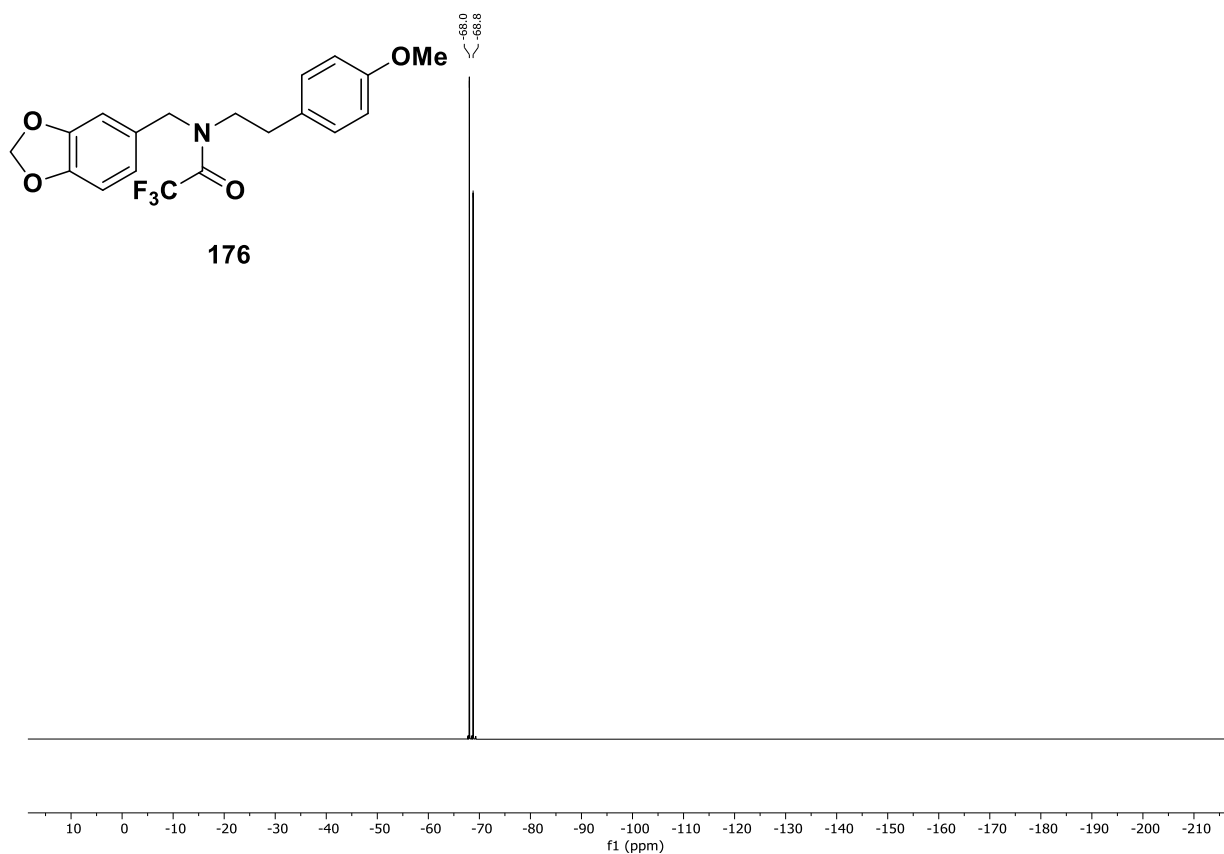
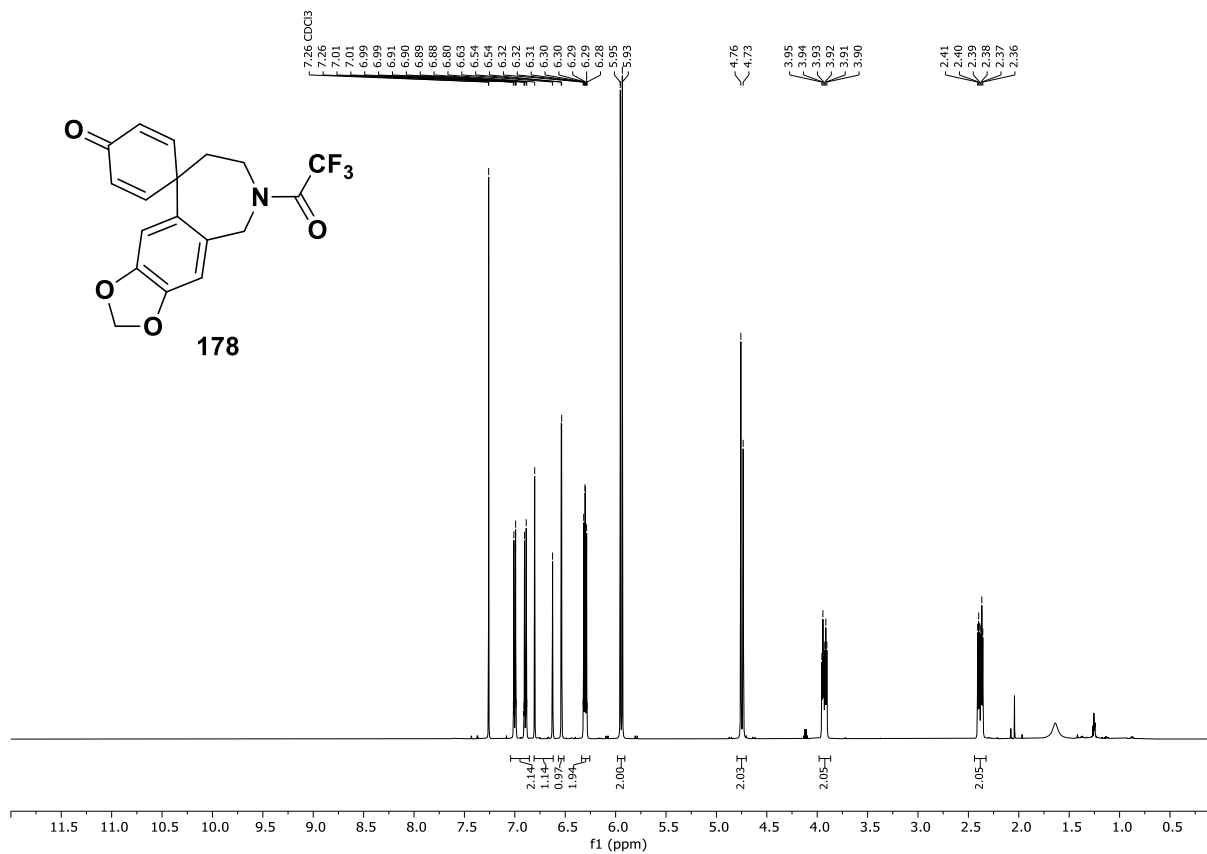


Abbildung 173: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von **174**.

Abbildung 174: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von 176.Abbildung 175: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von 176.

Abbildung 176: ¹⁹F-NMR-Spektrum (CDCl₃, 377 MHz) von 176.Abbildung 177: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 600 MHz) von 178.

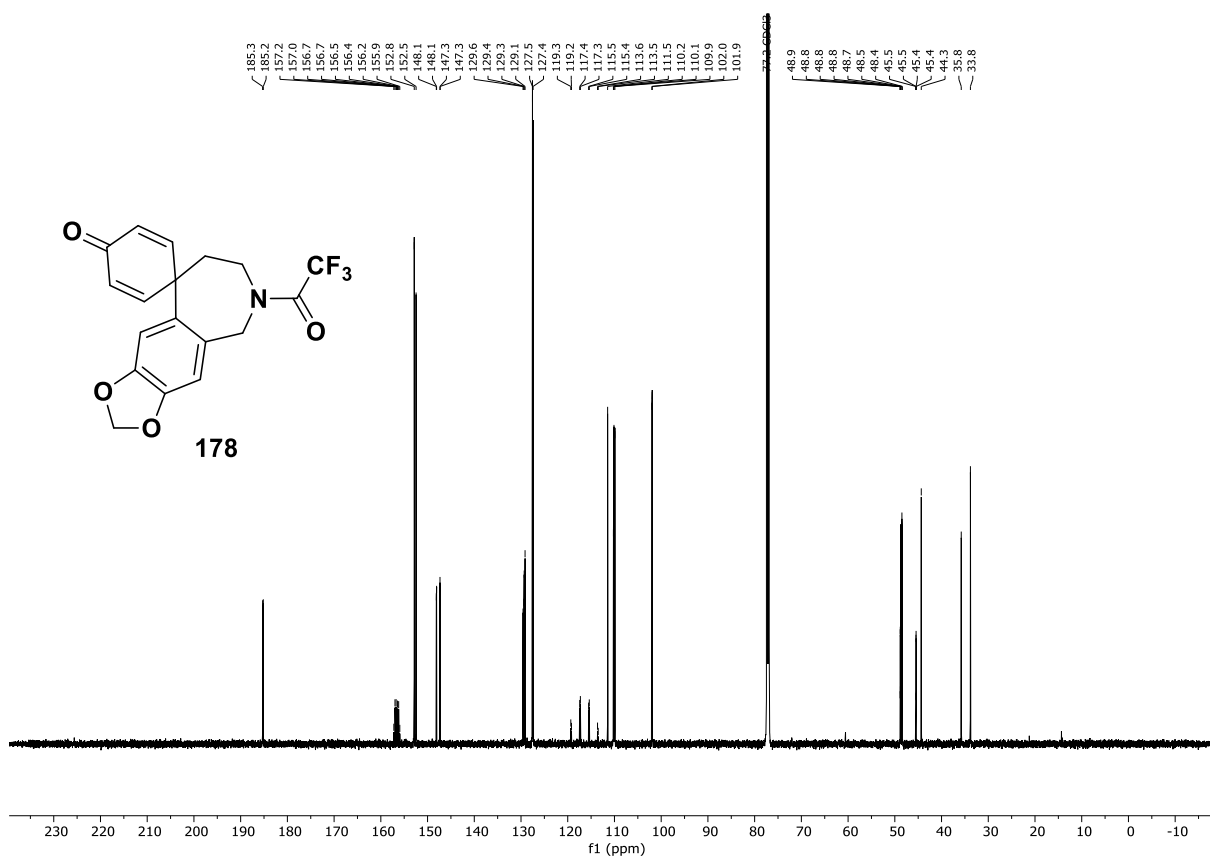


Abbildung 178: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 151 MHz) von **178**.

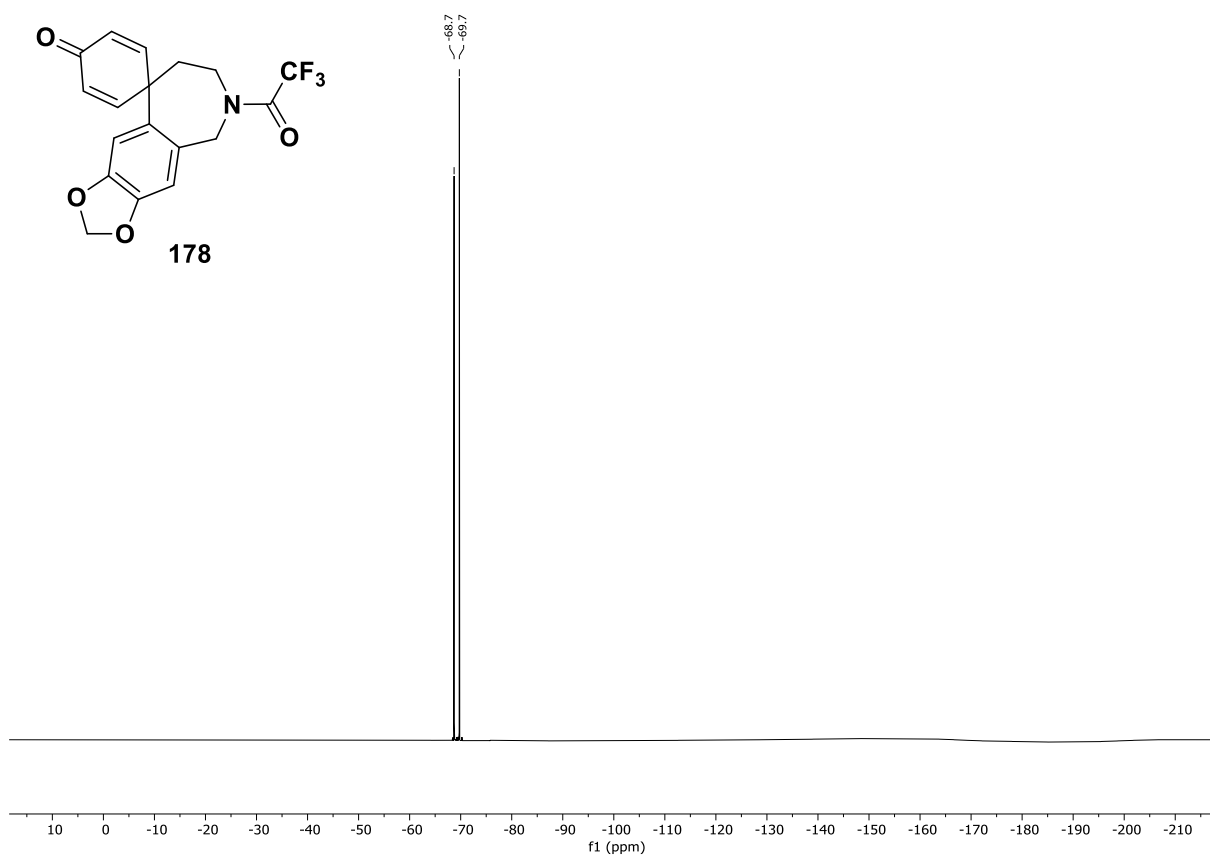


Abbildung 179: ¹⁹F-NMR-Spektrum (CDCl₃, 377 MHz) von **178**.

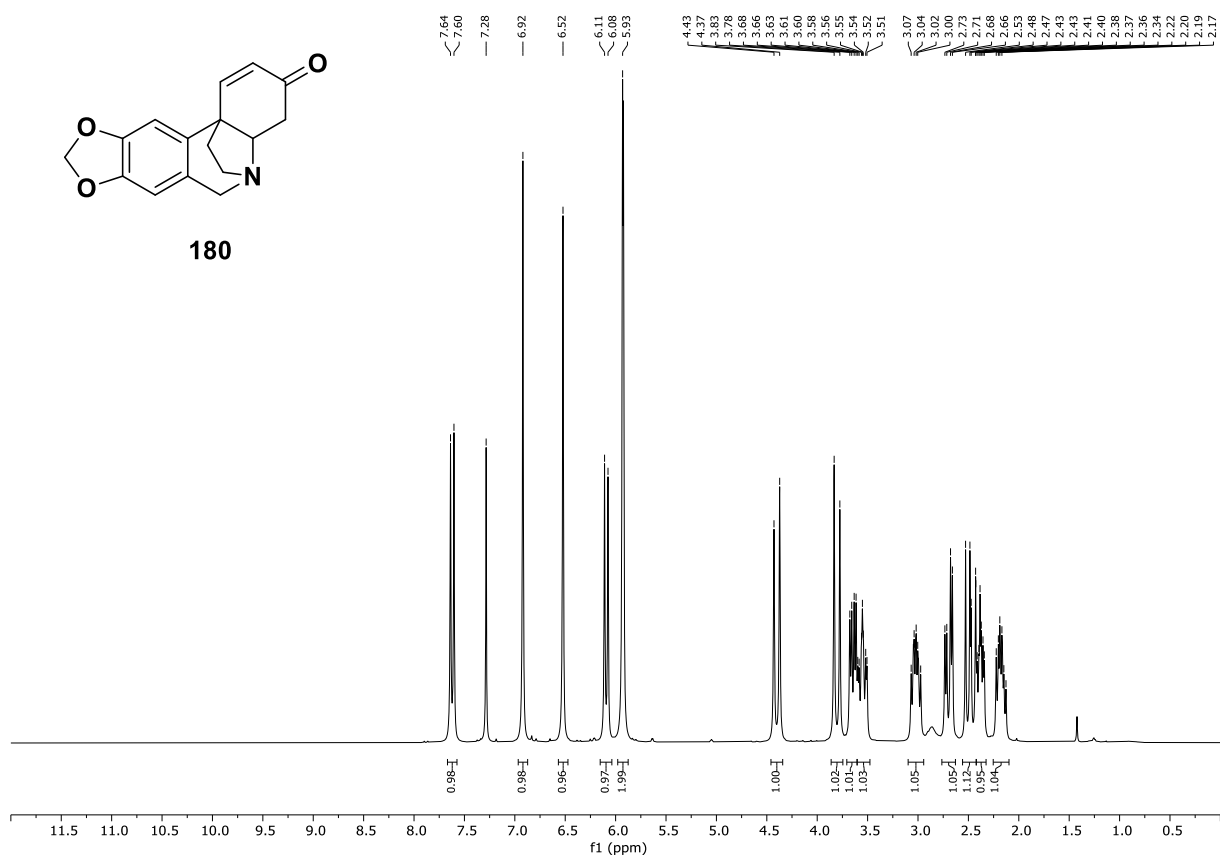


Abbildung 180: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **180**.

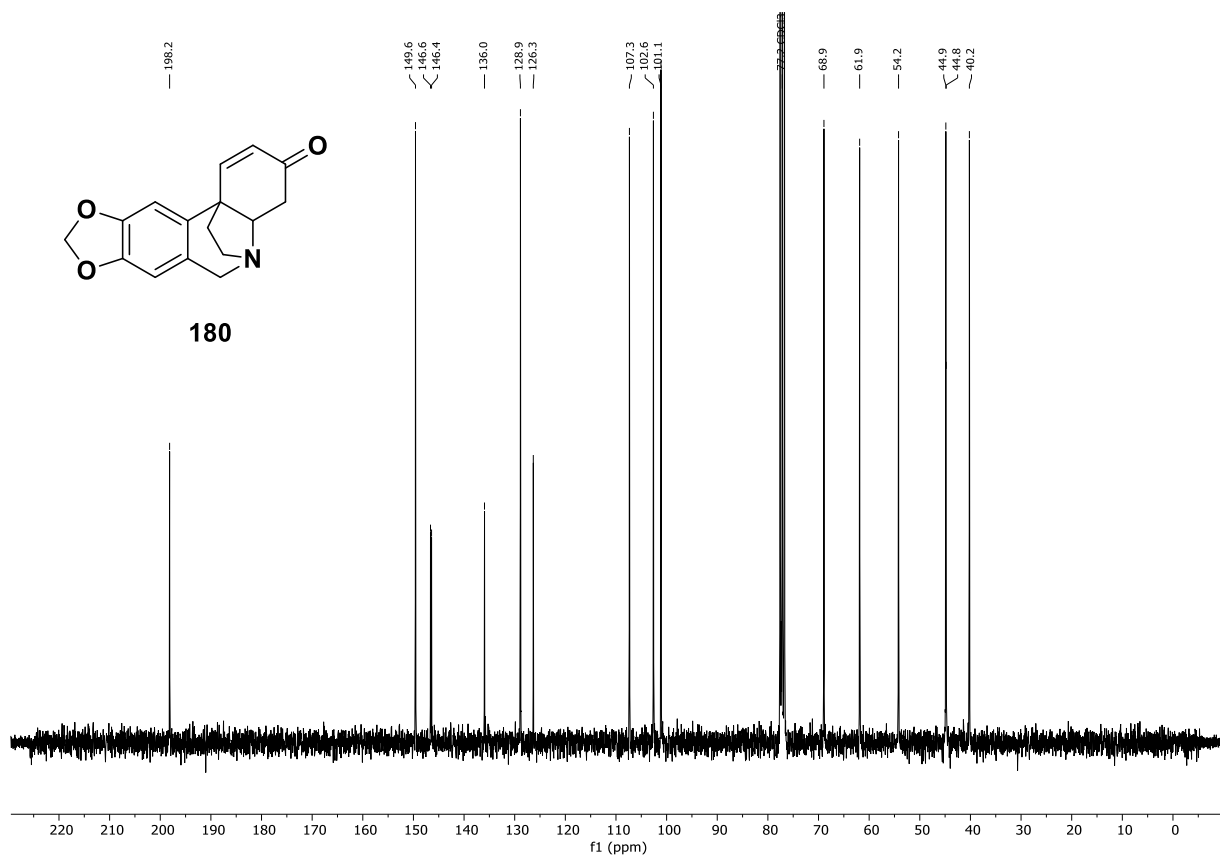
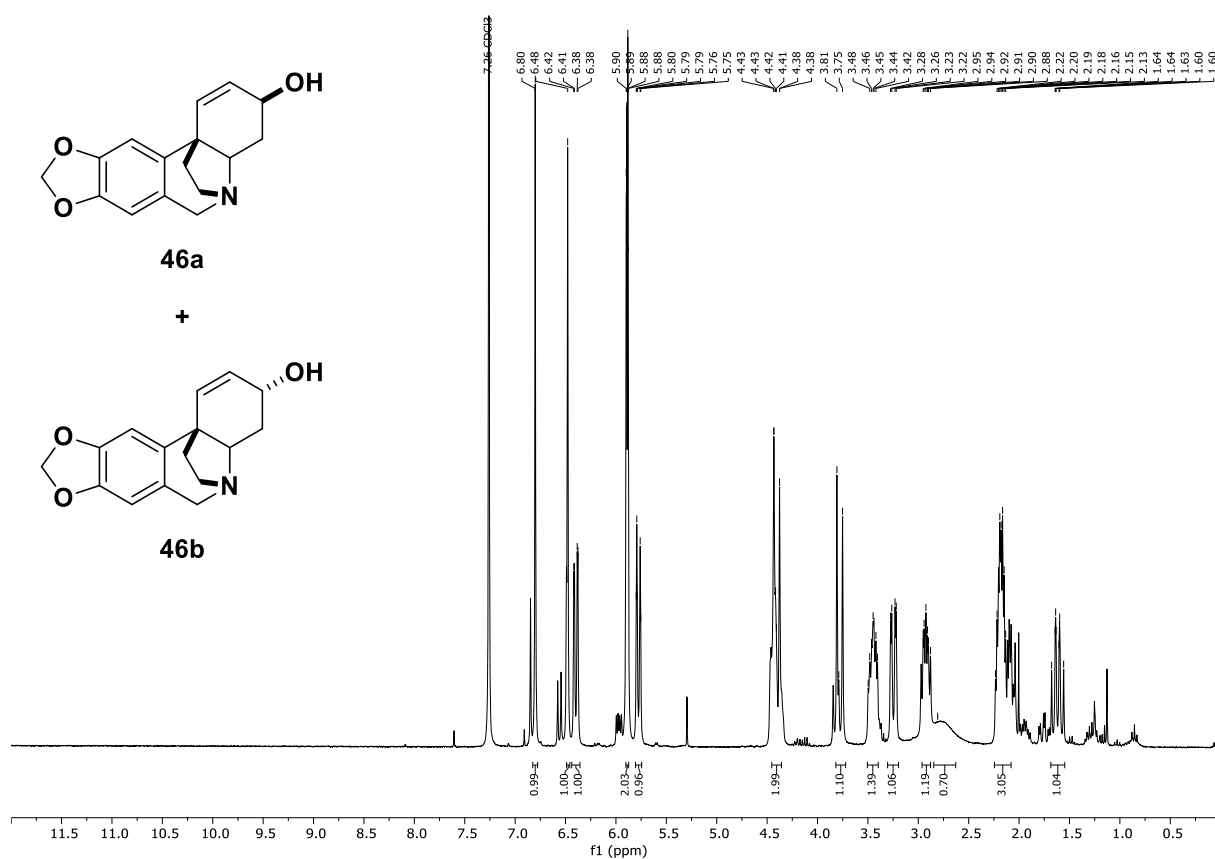
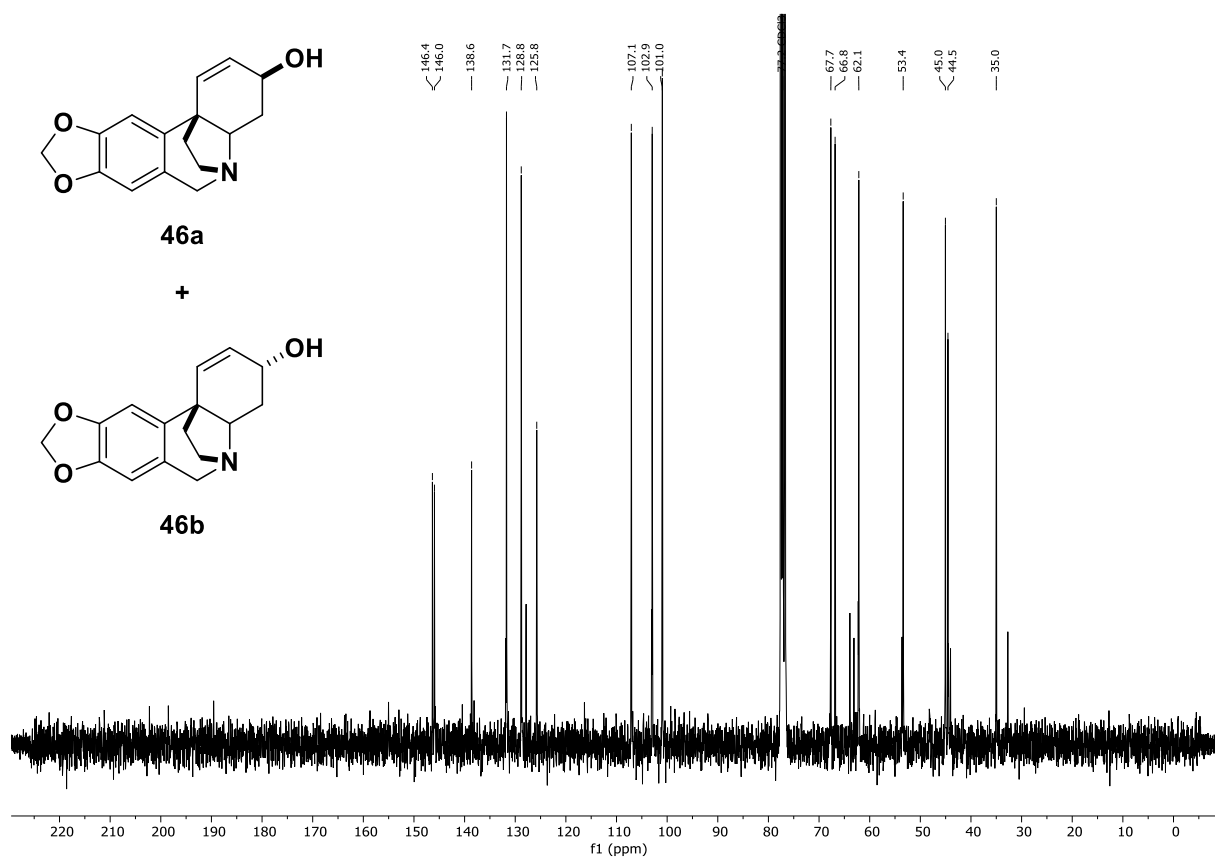


Abbildung 181: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **180**.

Abbildung 182: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von 46.Abbildung 183: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von 46

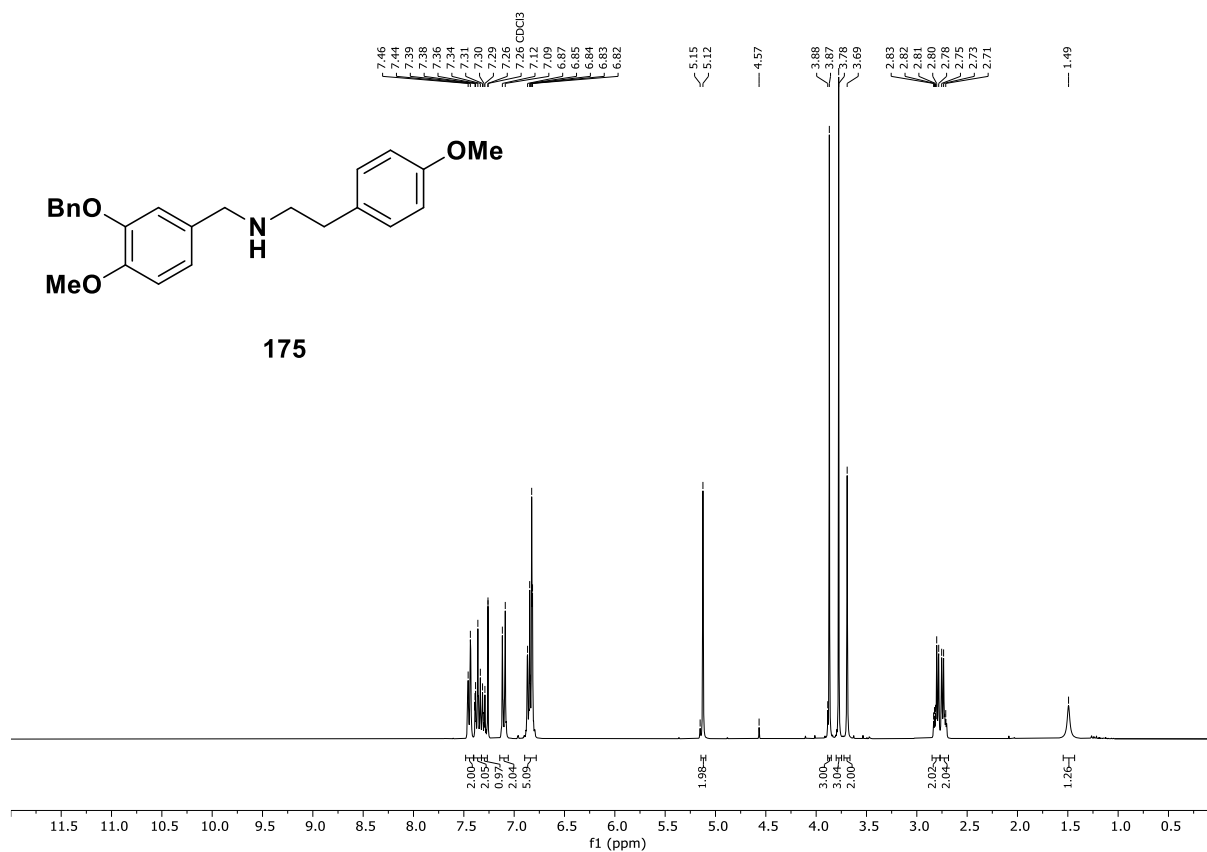


Abbildung 184: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **175**.

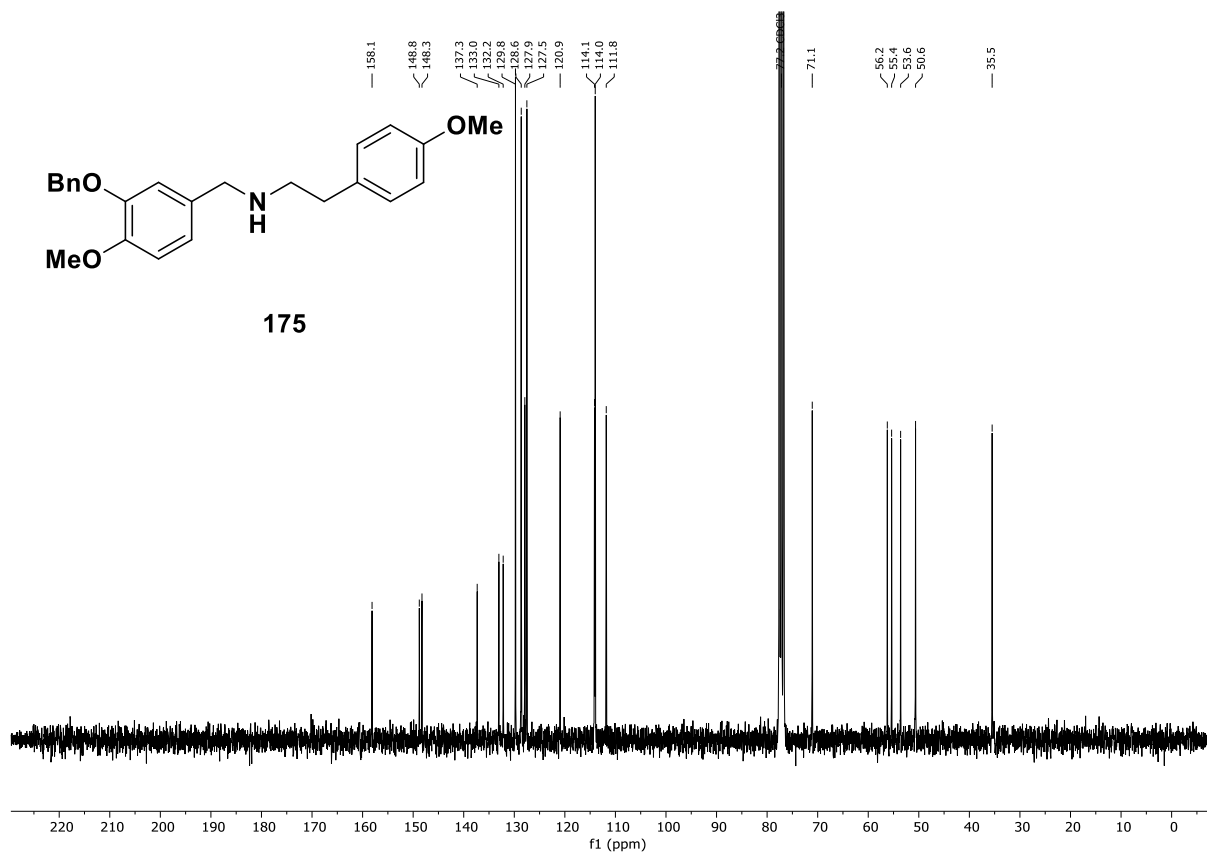
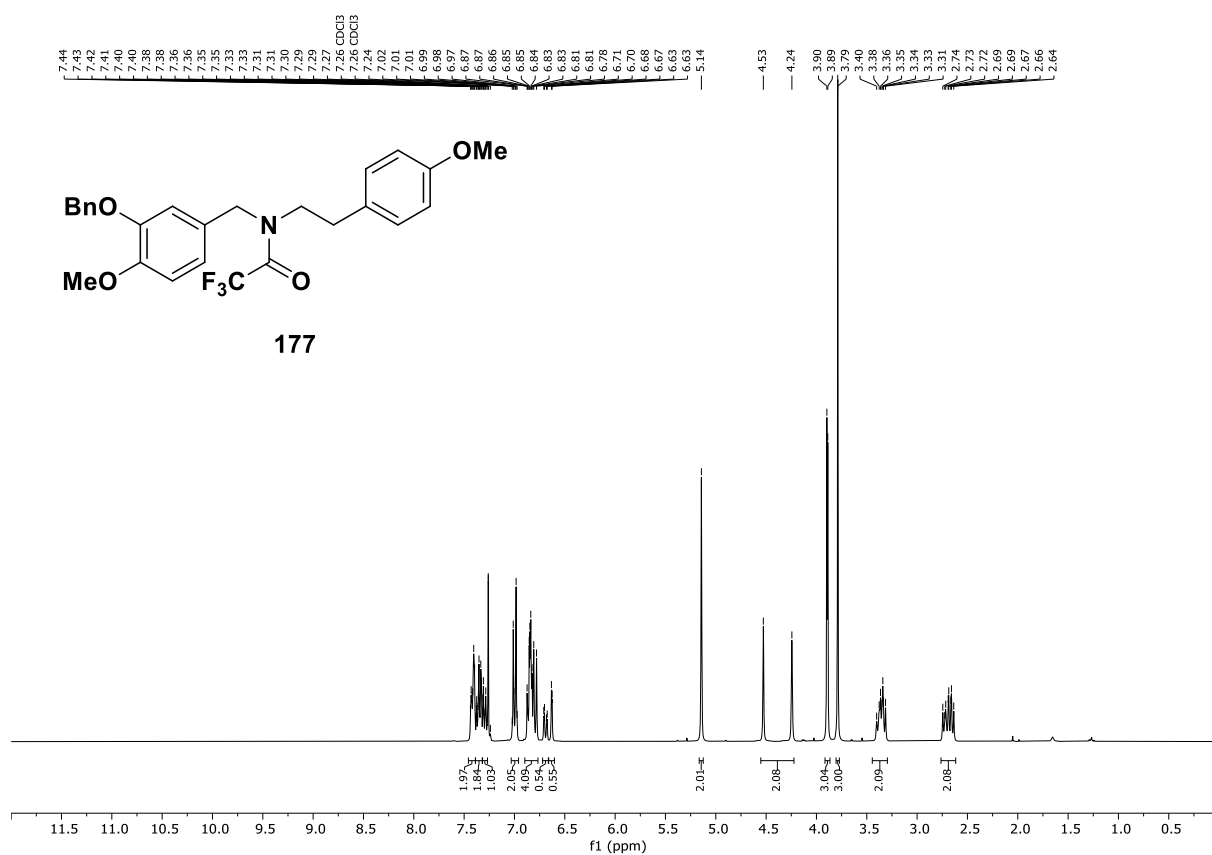
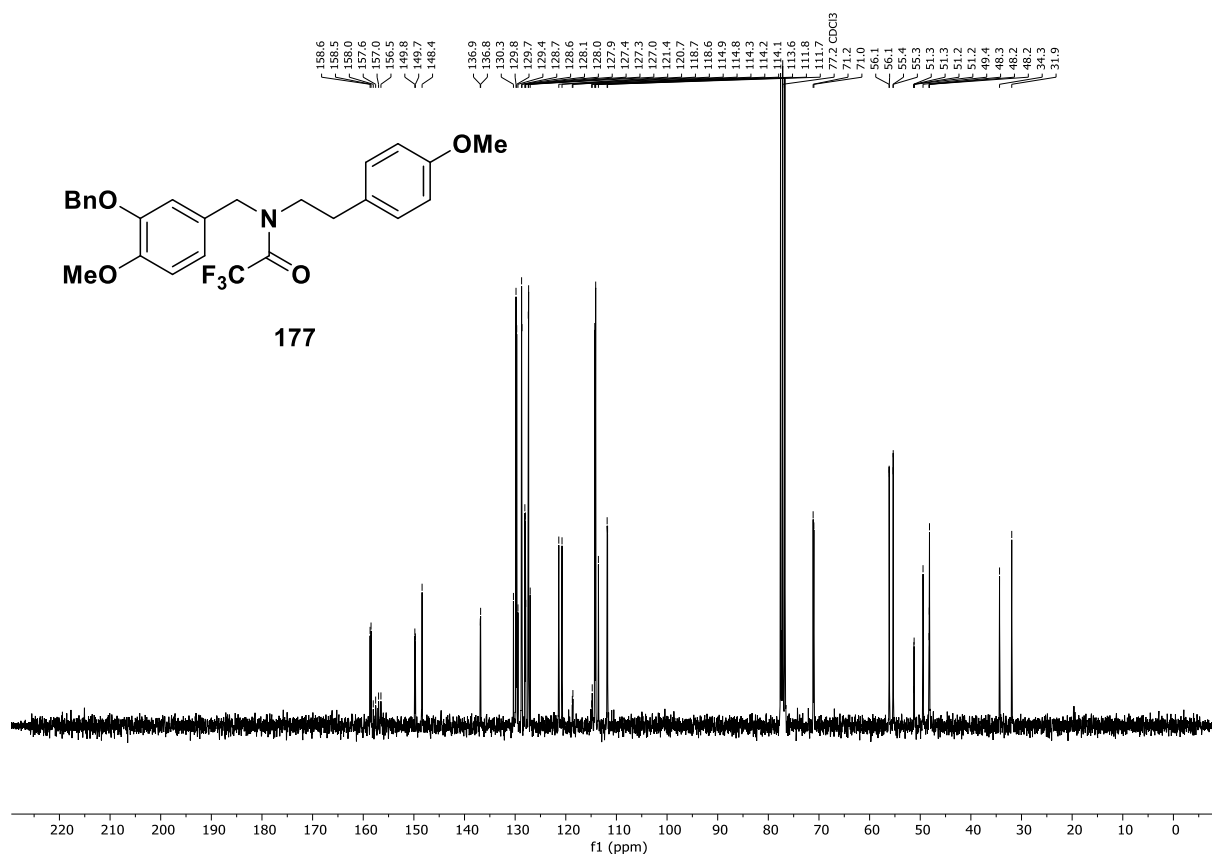
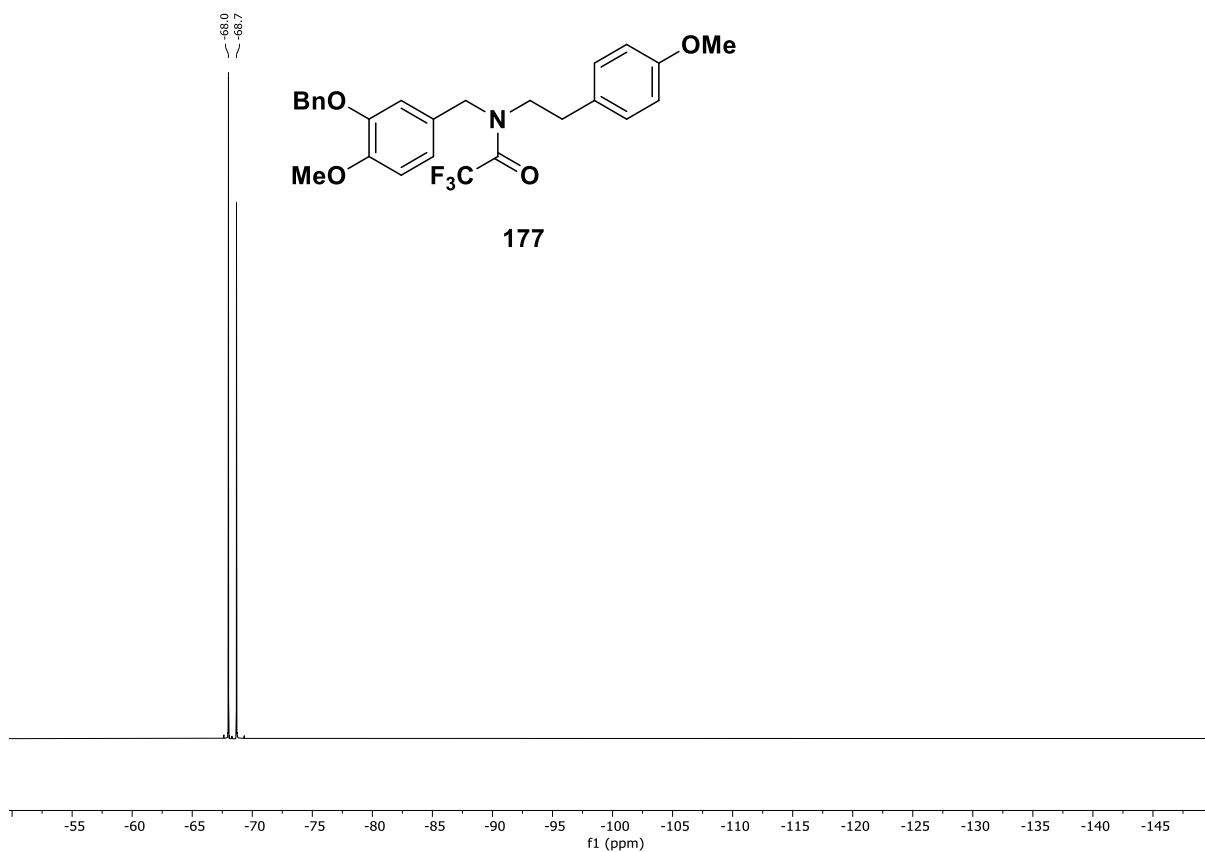
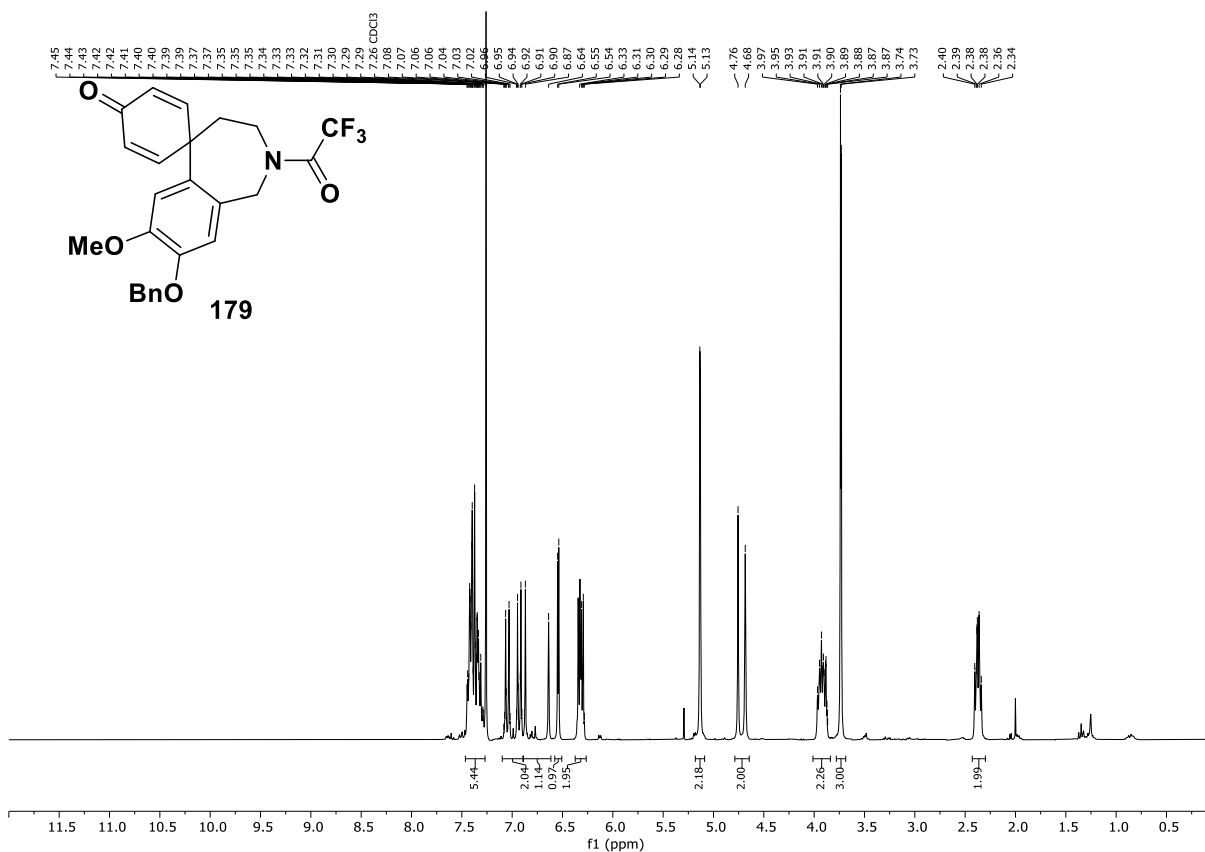


Abbildung 185: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **175**.

Abbildung 186: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **177**.Abbildung 187: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **177**.

Abbildung 188: ¹⁹F-NMR-Spektrum (CDCl₃, 282 MHz) von 177.Abbildung 189: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von 179.

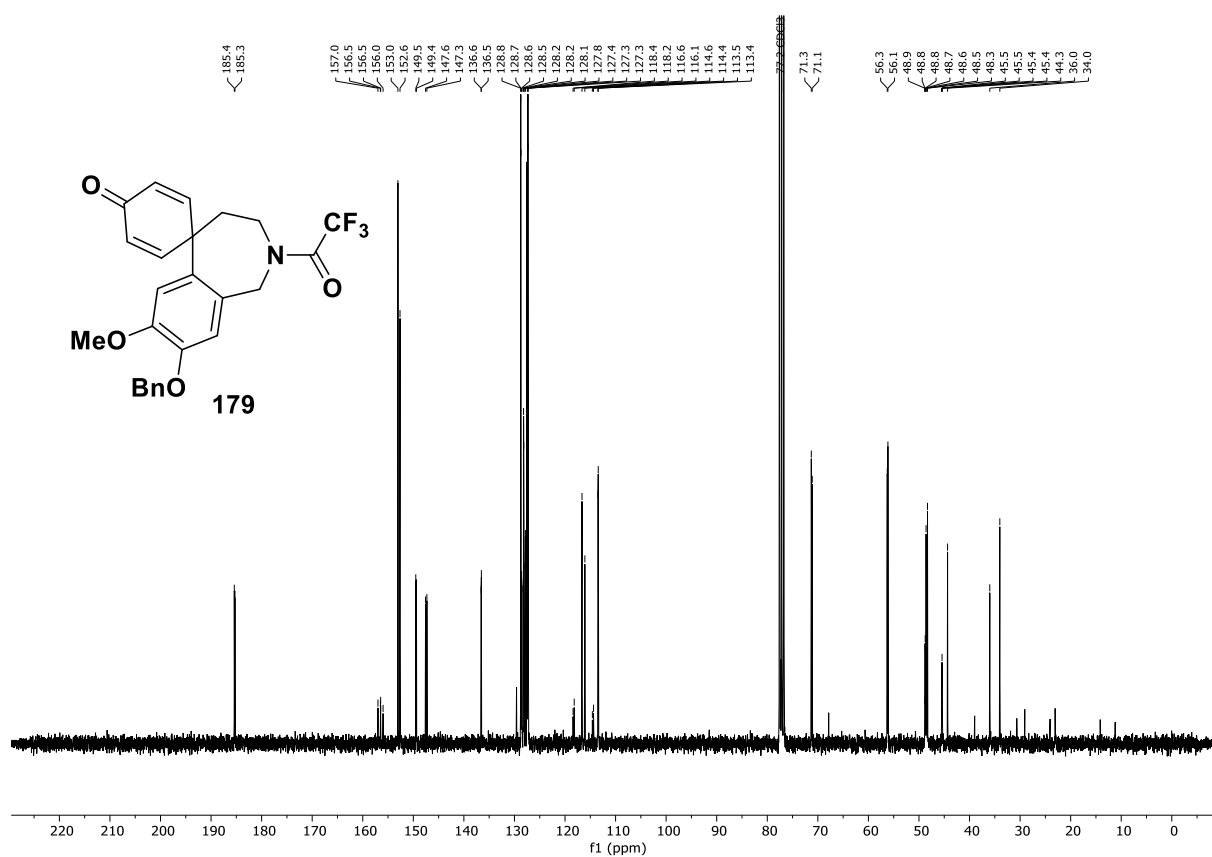


Abbildung 190: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **179**

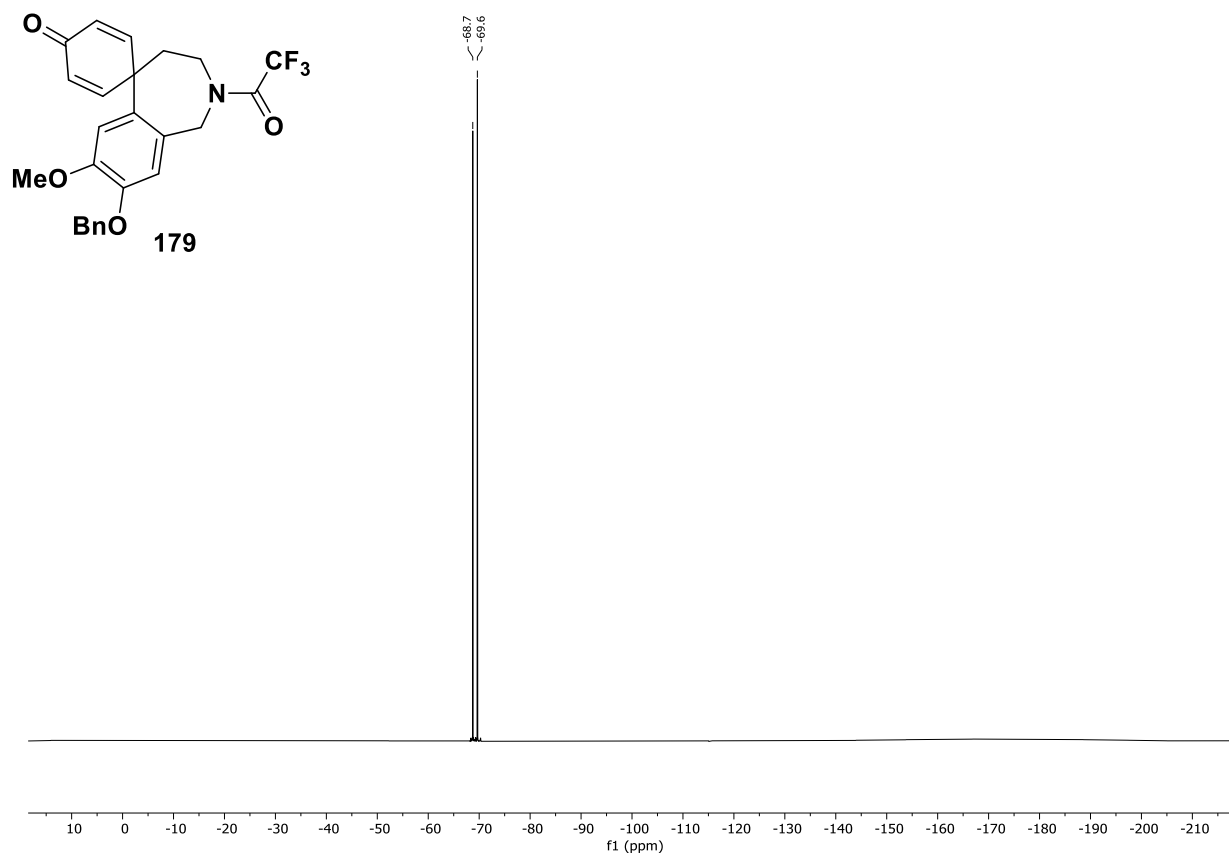


Abbildung 191: ¹⁹F-NMR-Spektrum (CDCl₃, 282 MHz) von **179**.

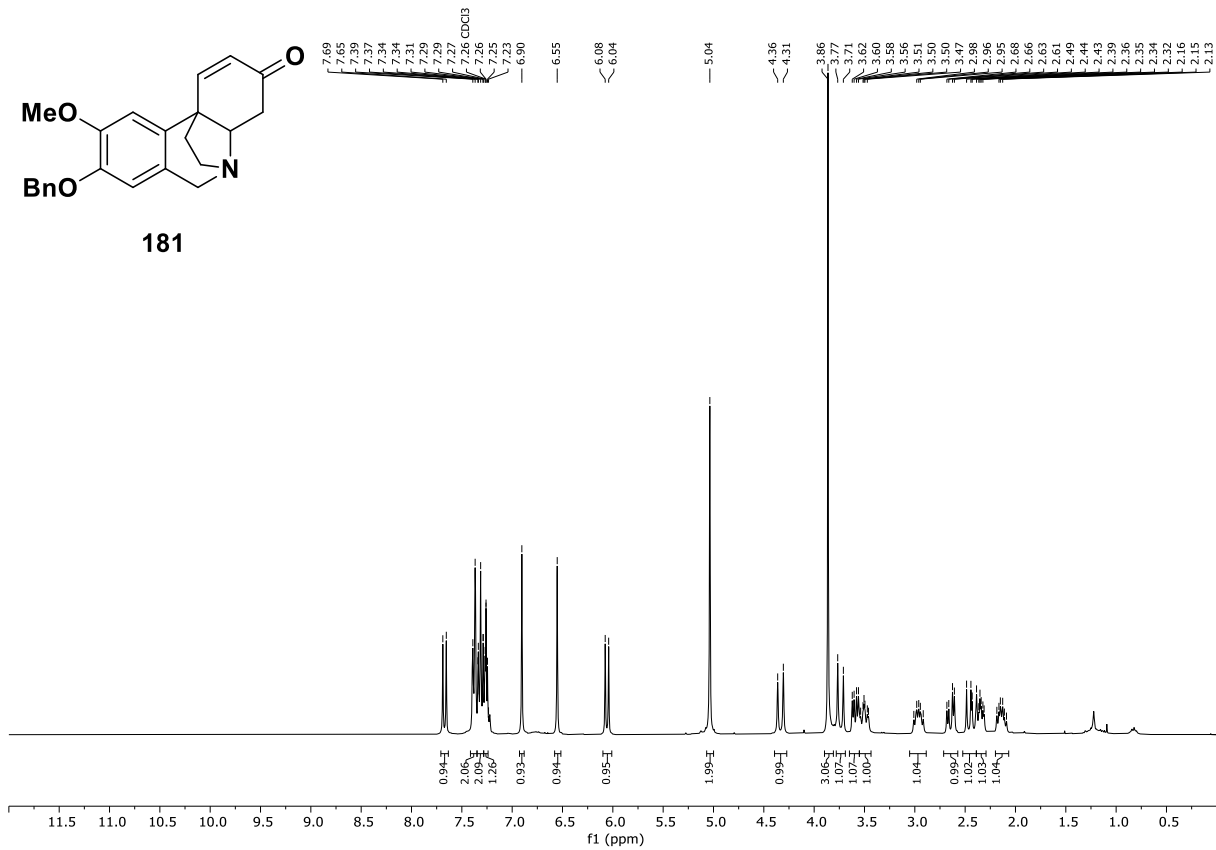


Abbildung 192: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz) von **181**.

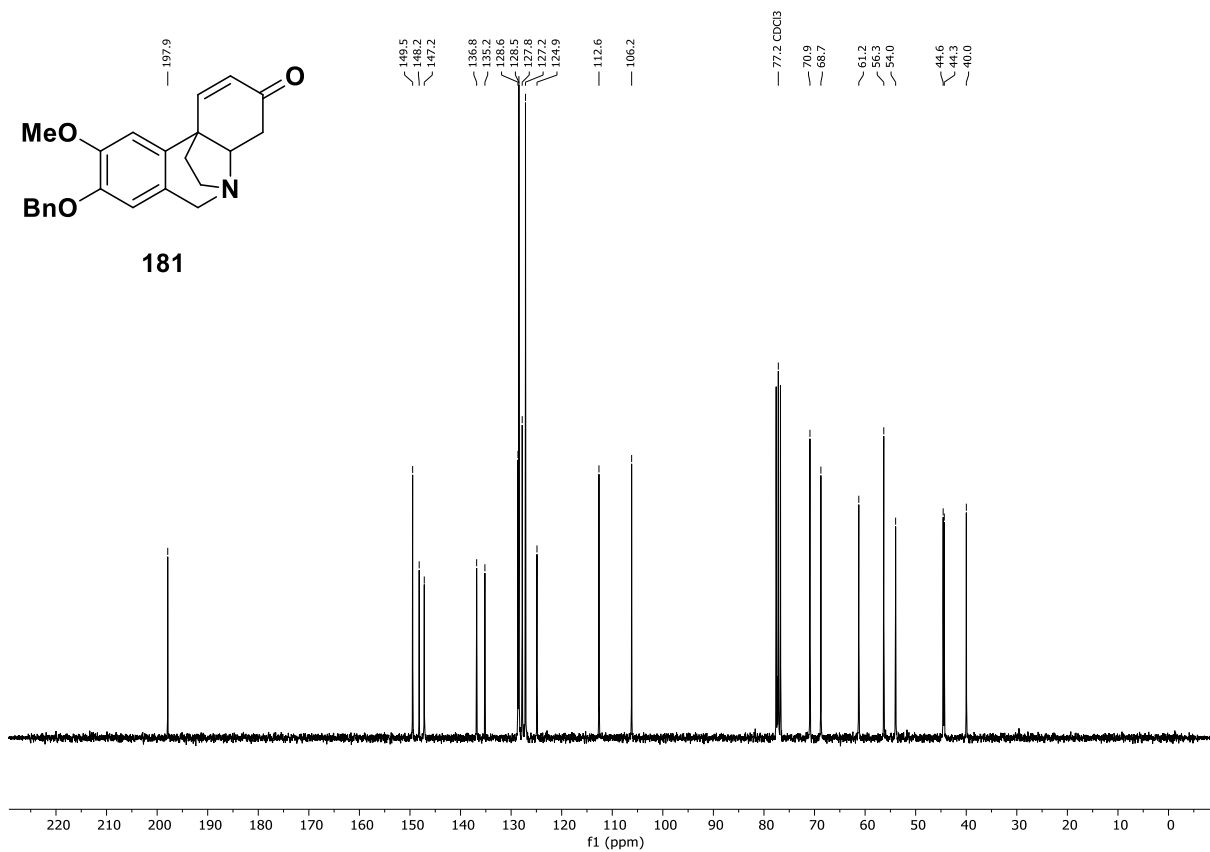
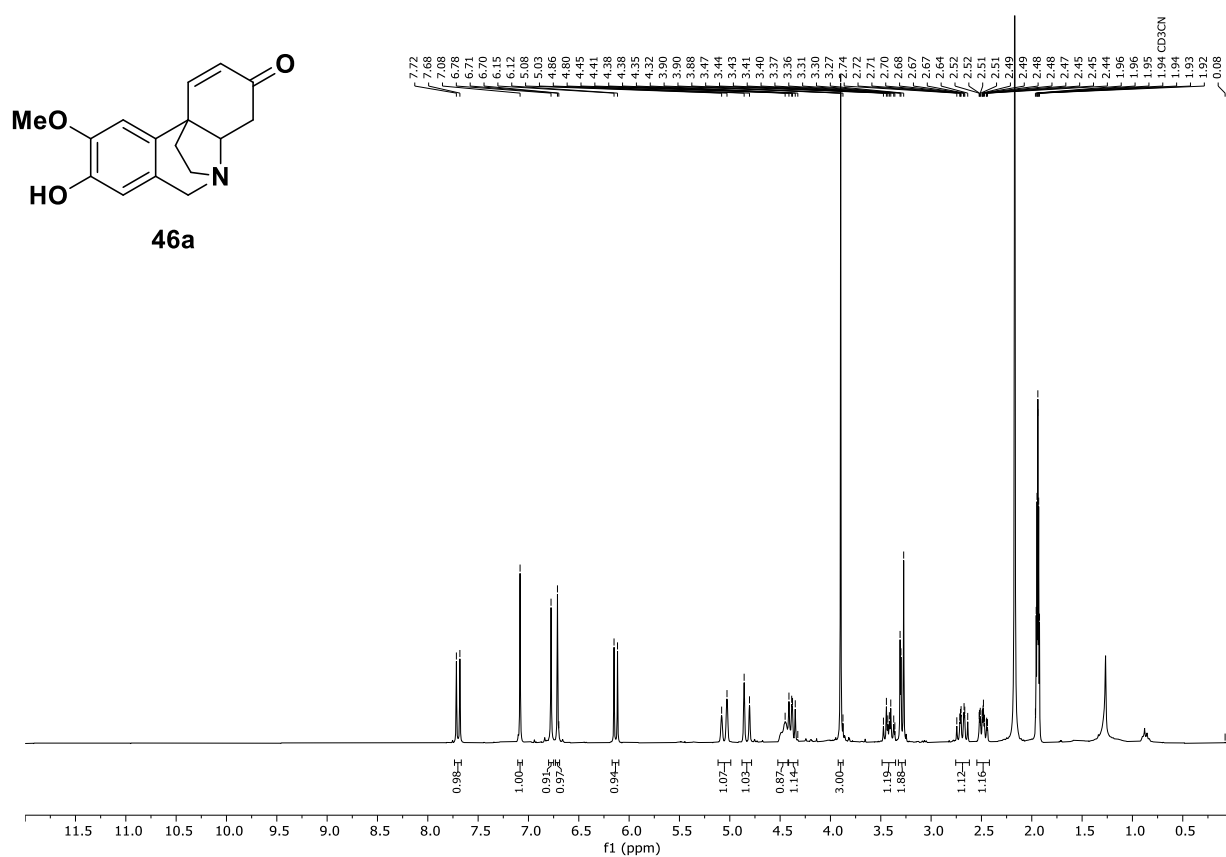
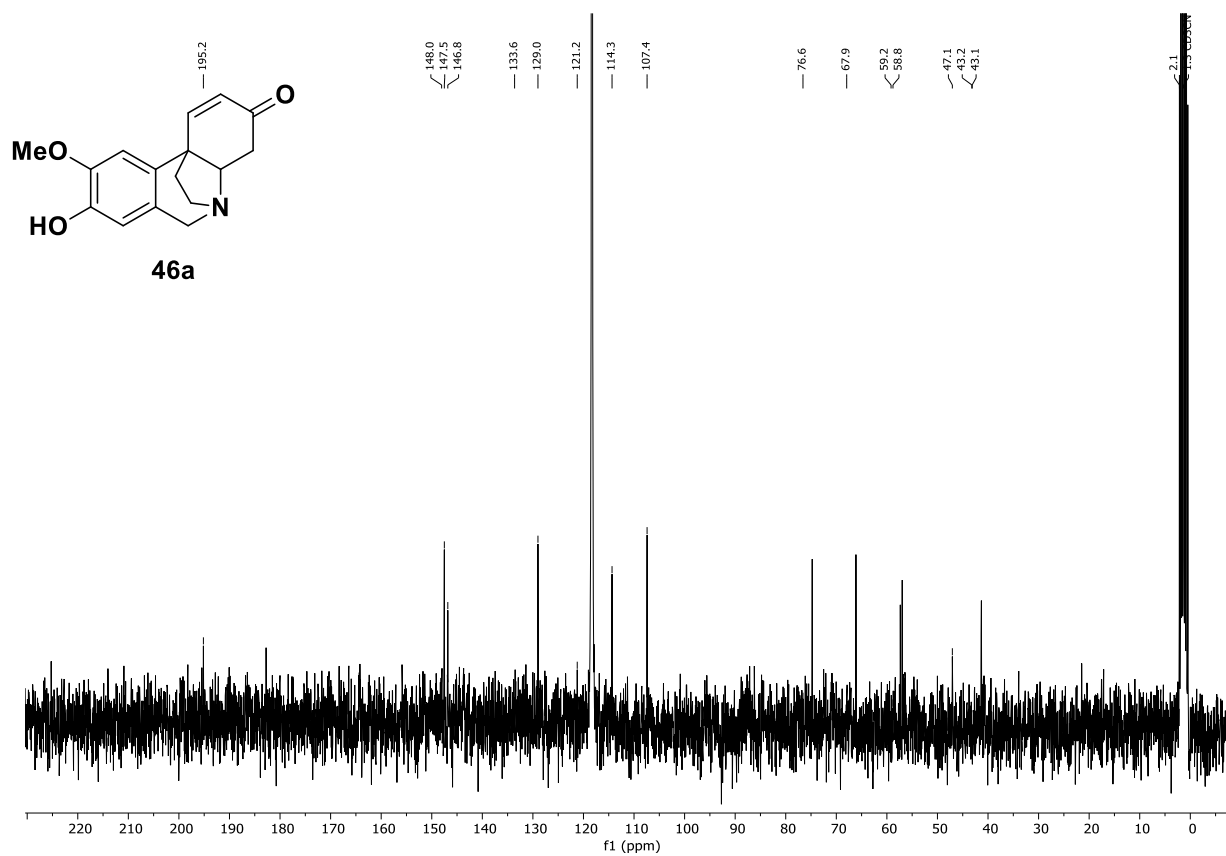


Abbildung 193: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 75 MHz) von **181**.

Abbildung 194: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **68**.Abbildung 195: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **68**.

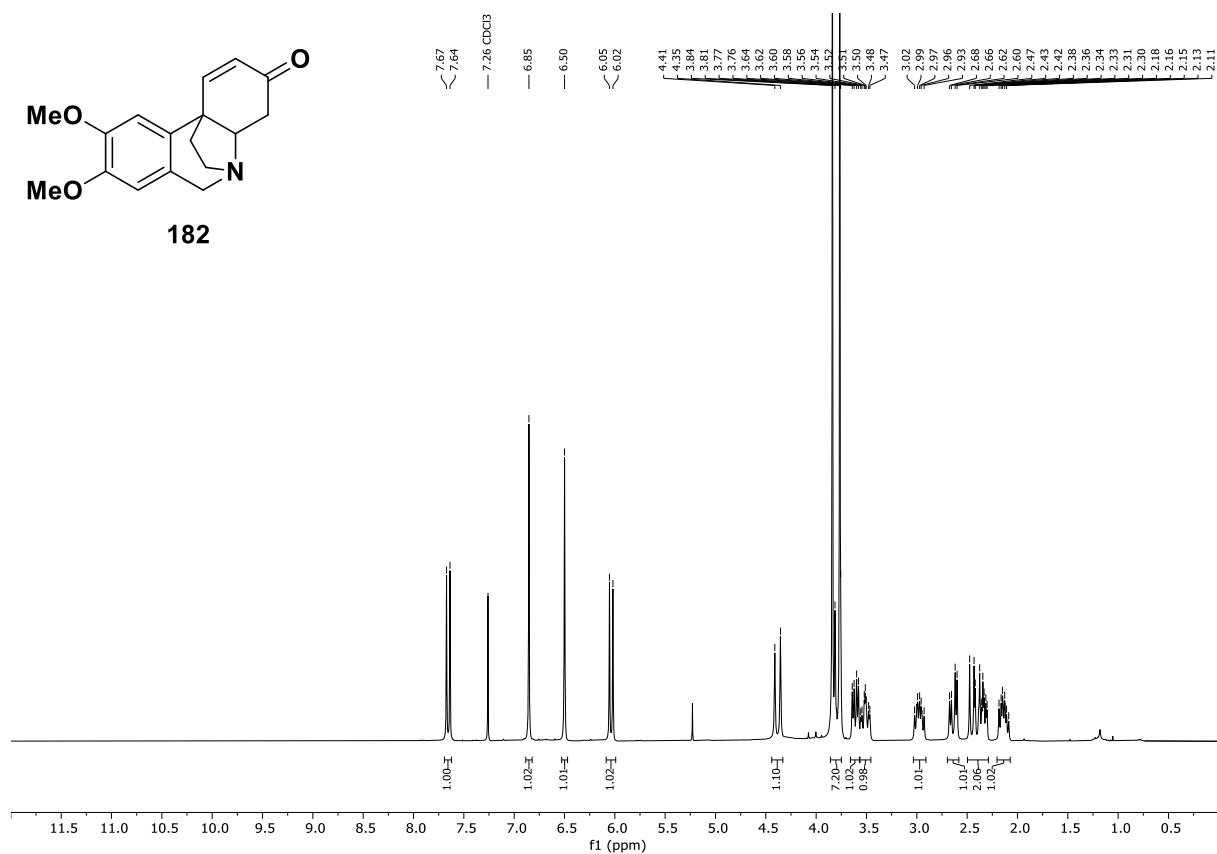


Abbildung 196: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **182**.

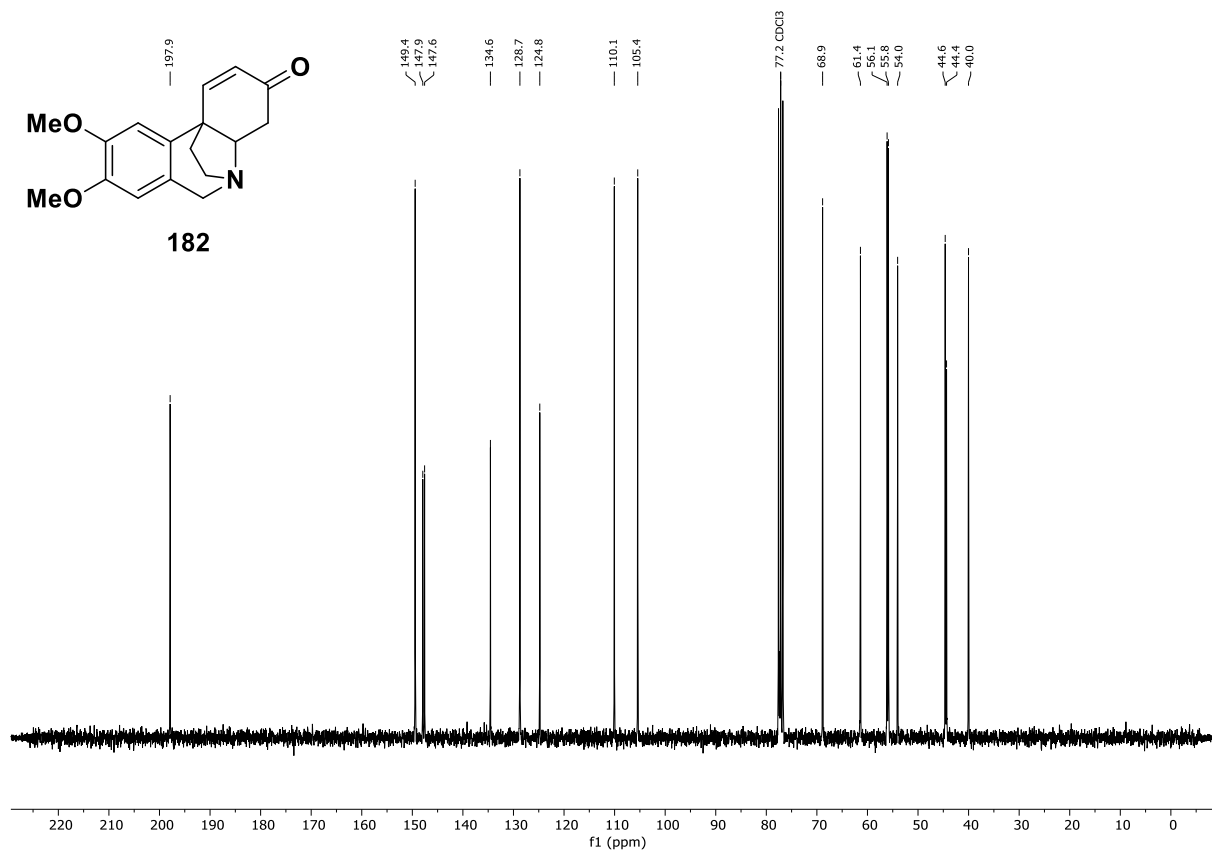
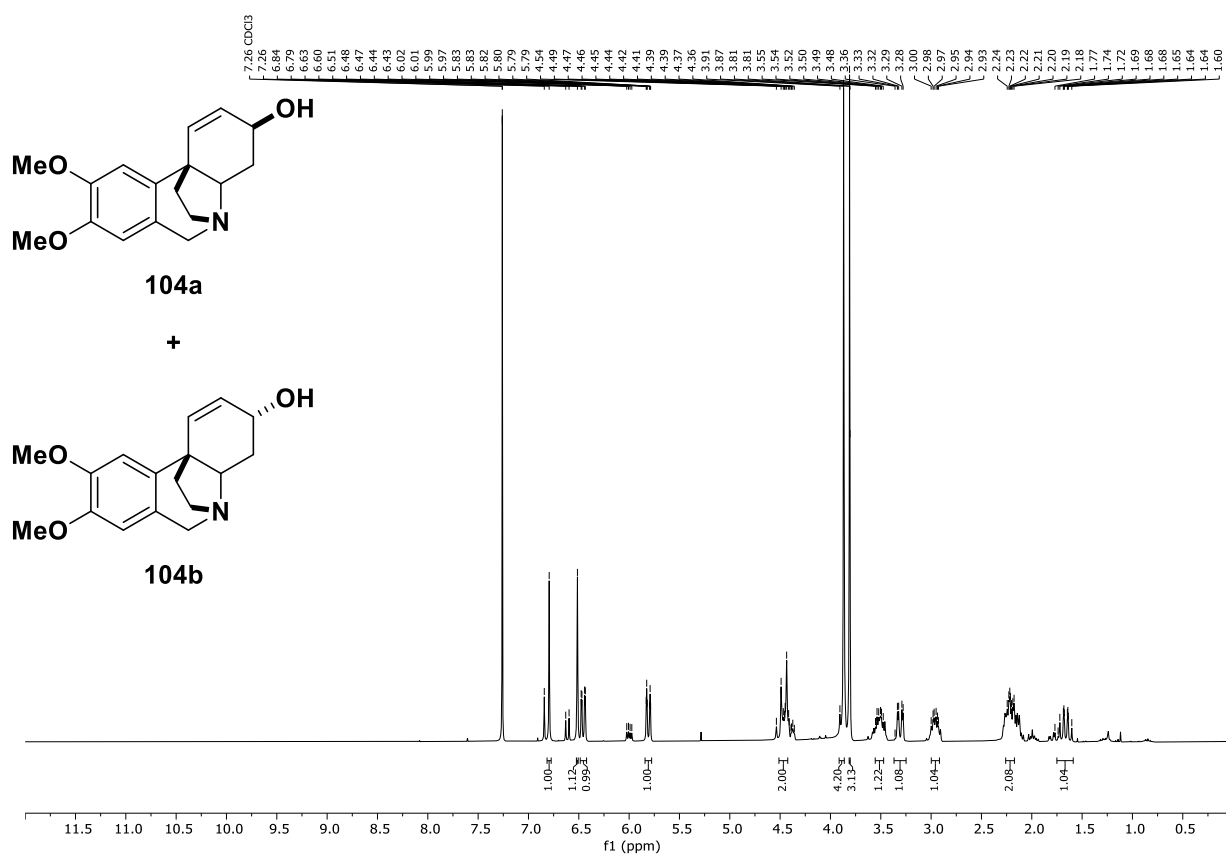
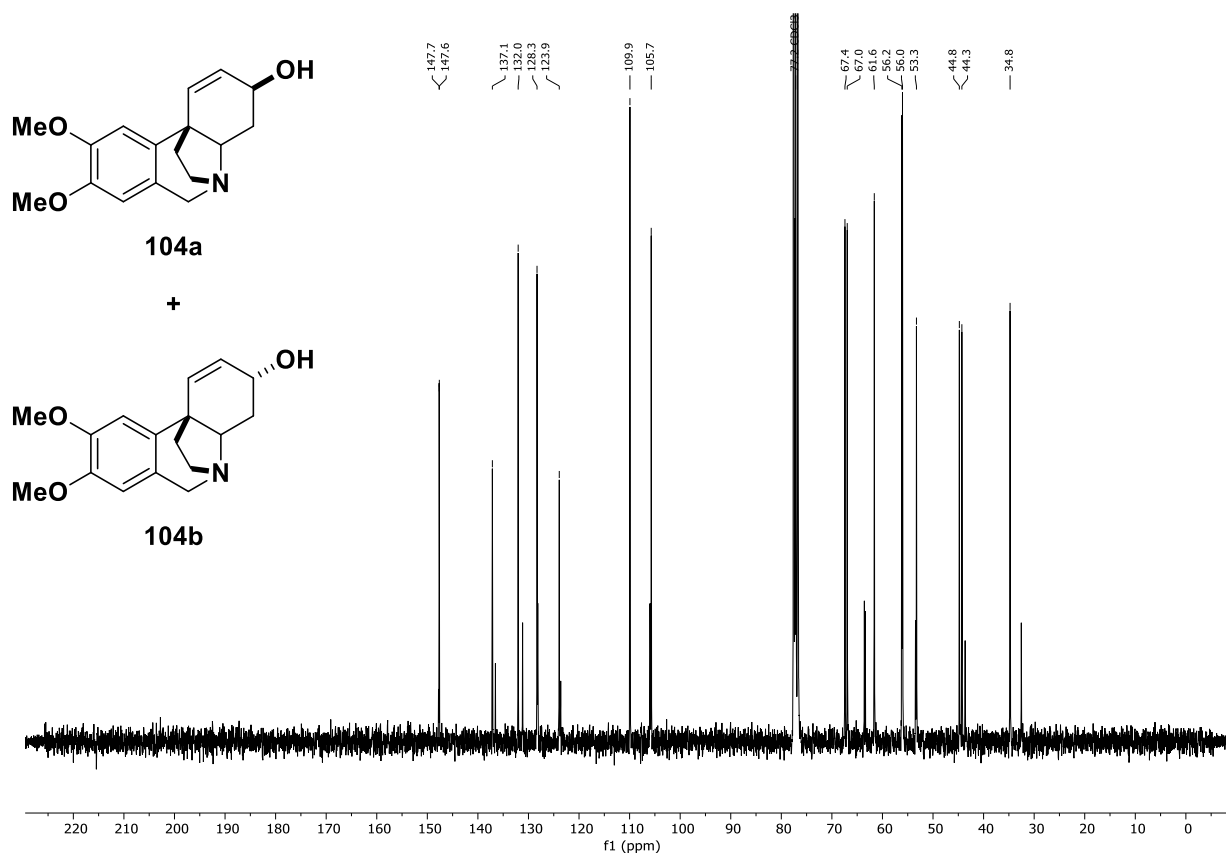
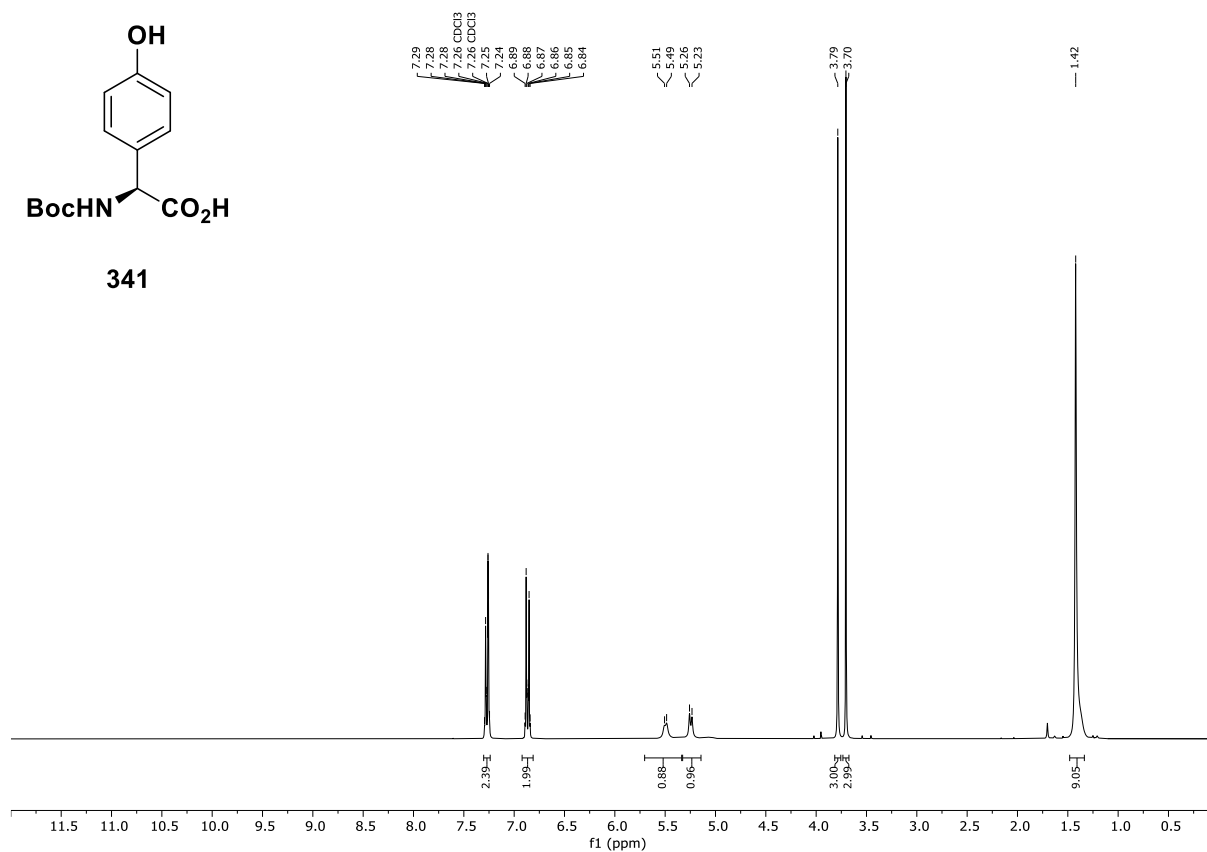
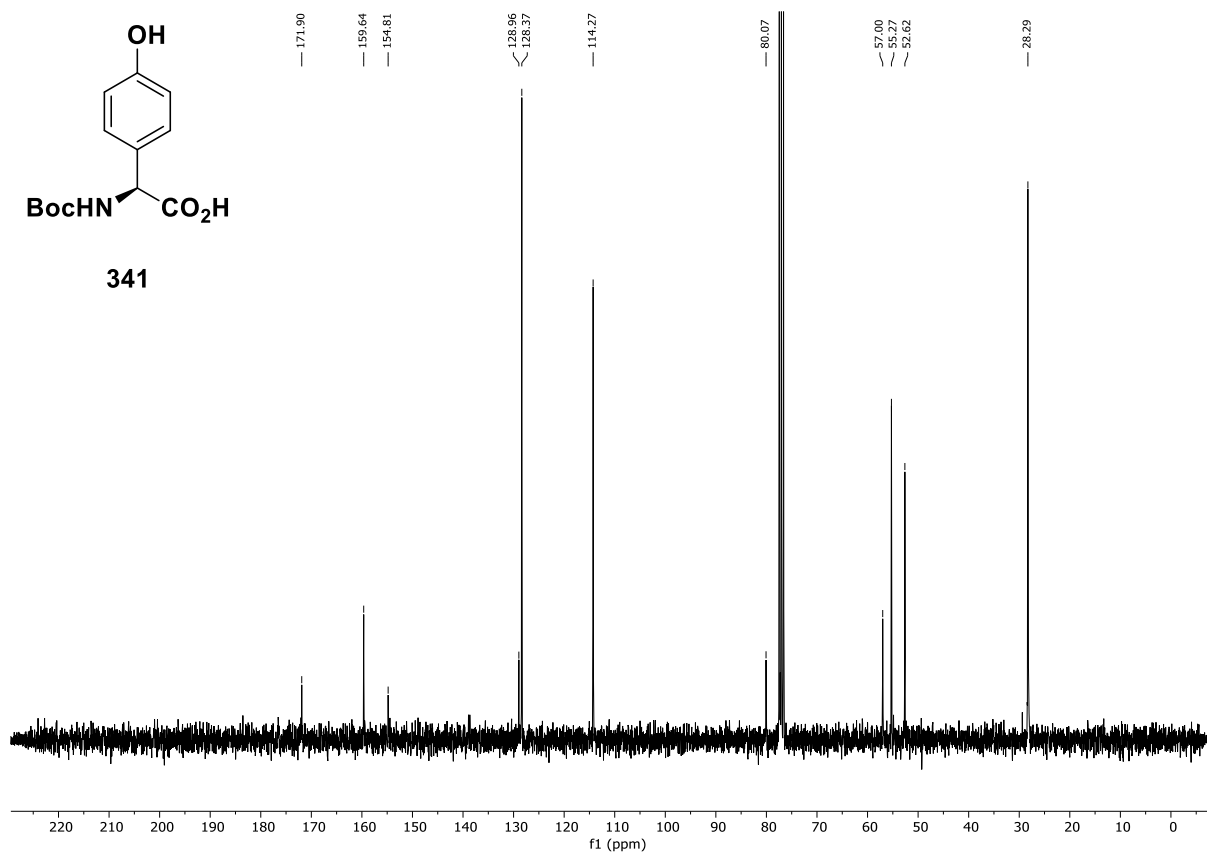
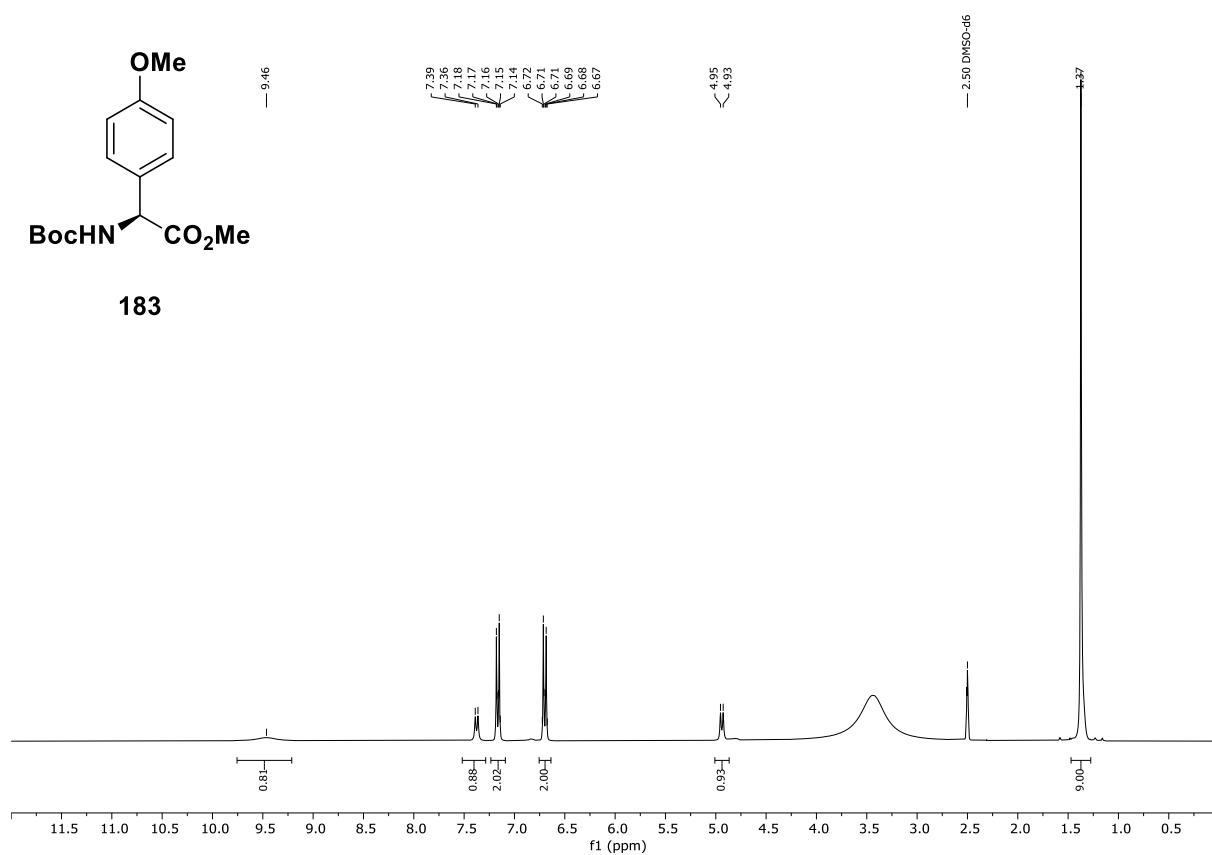
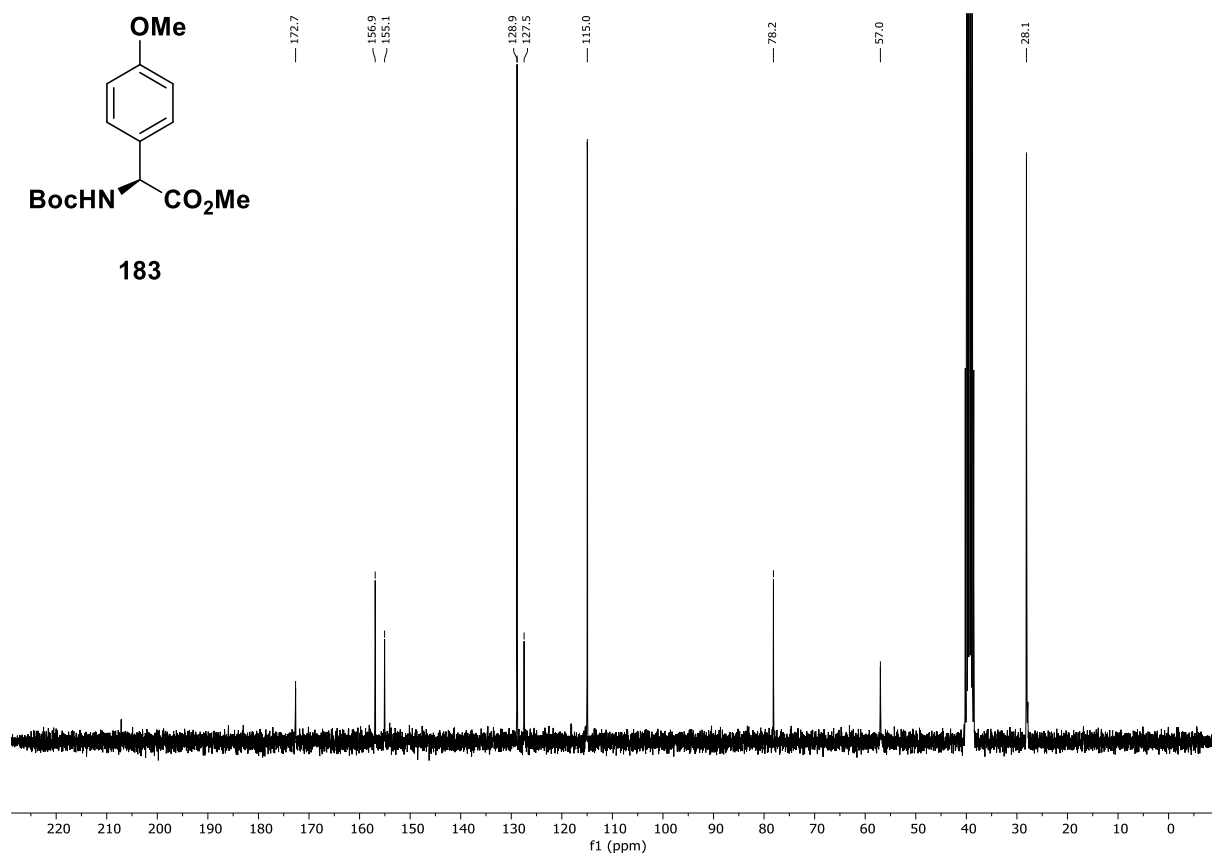
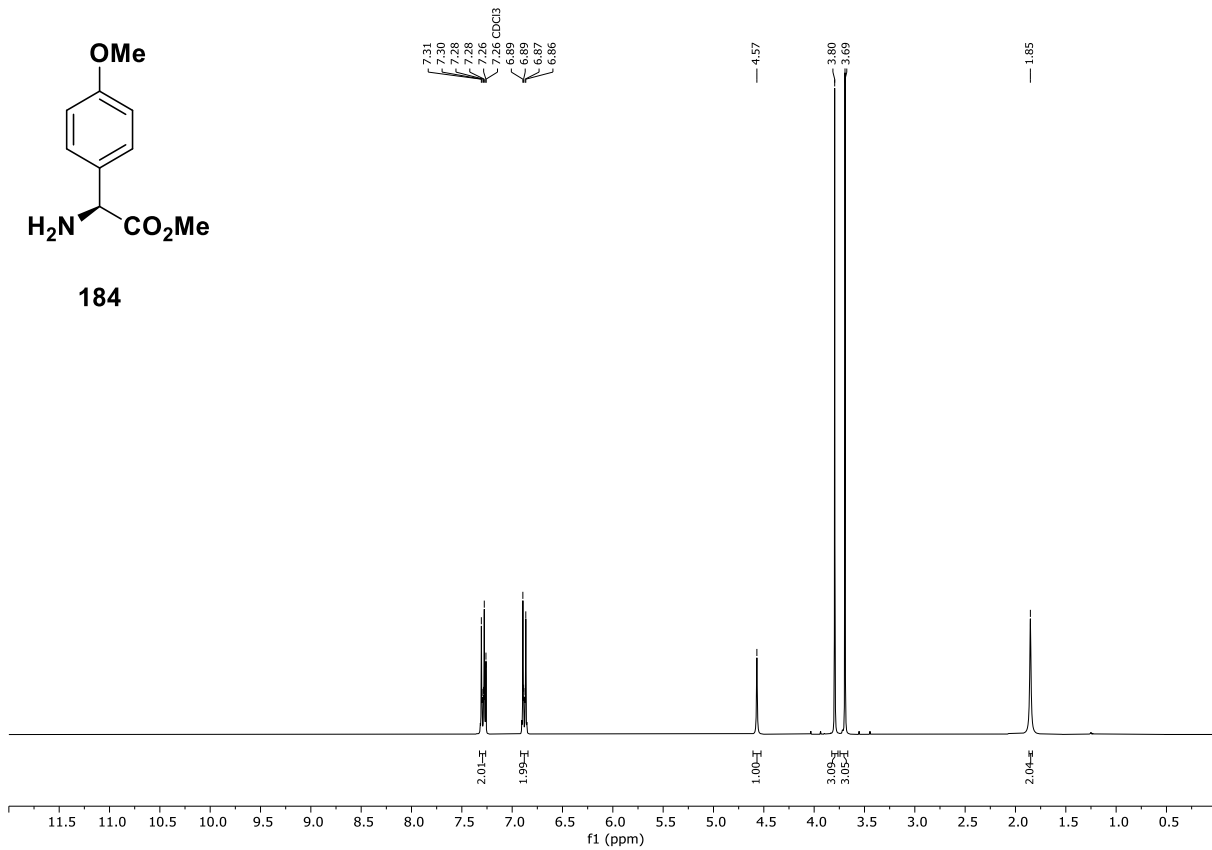
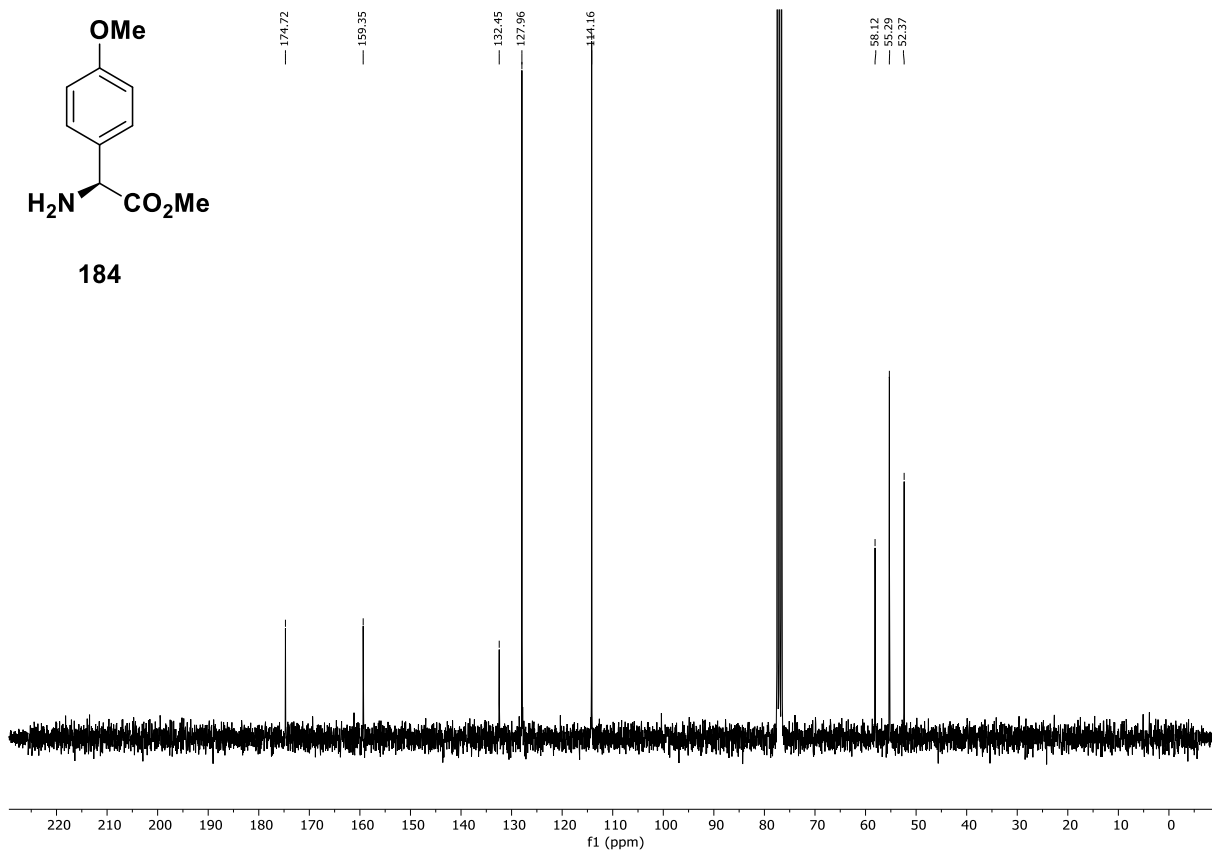


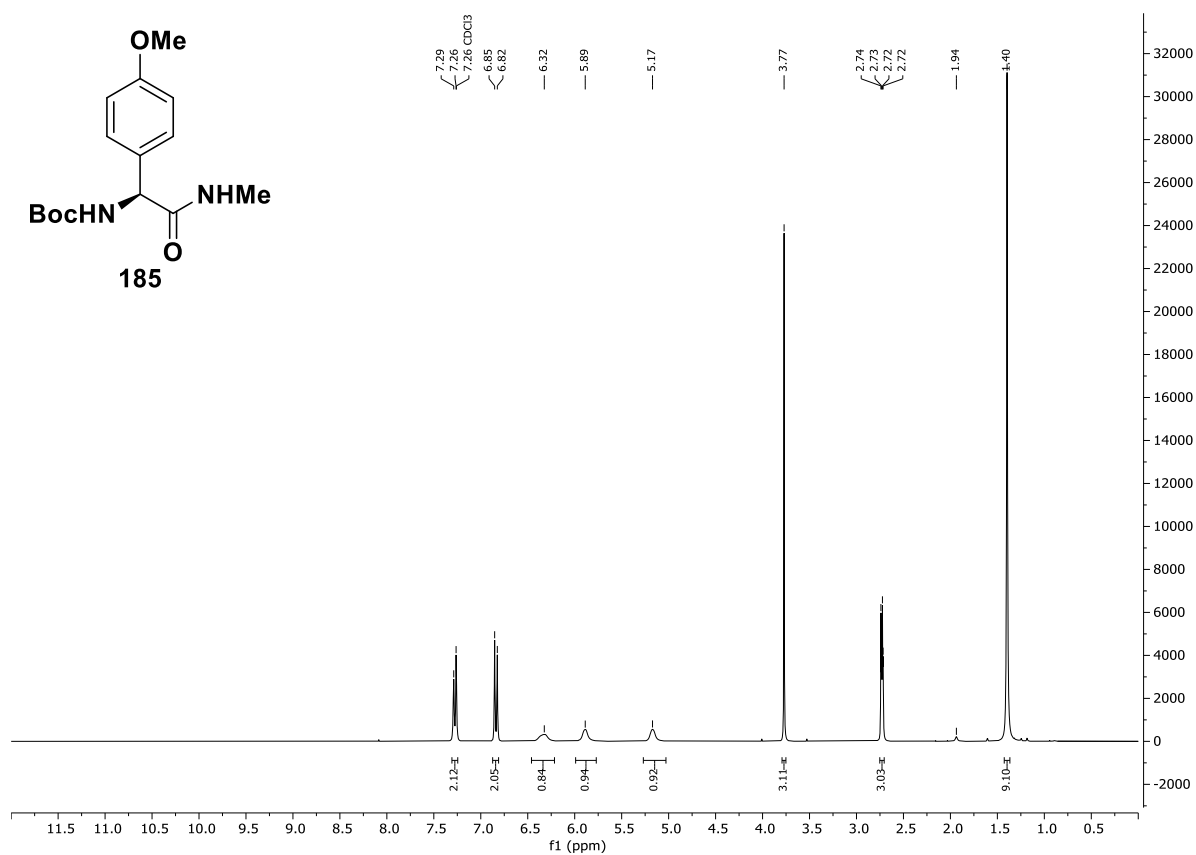
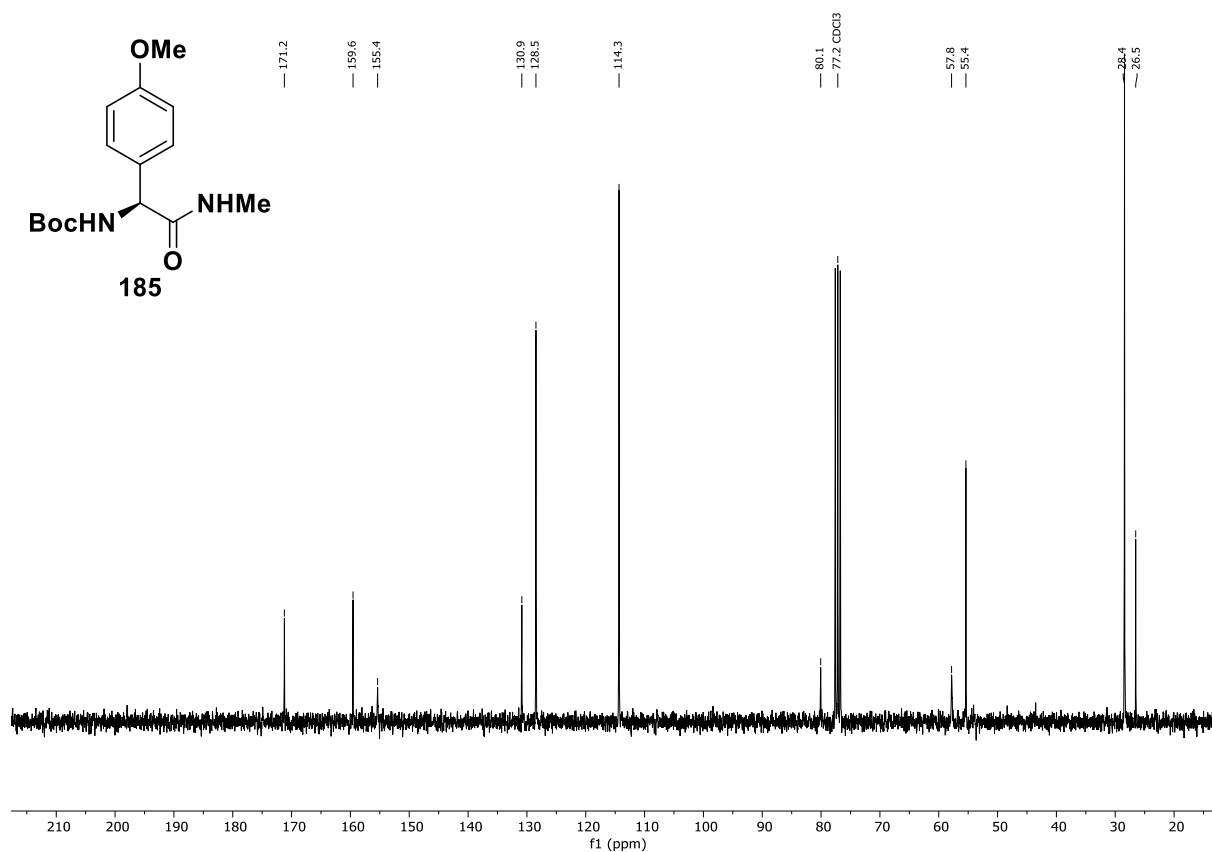
Abbildung 197: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **182**.

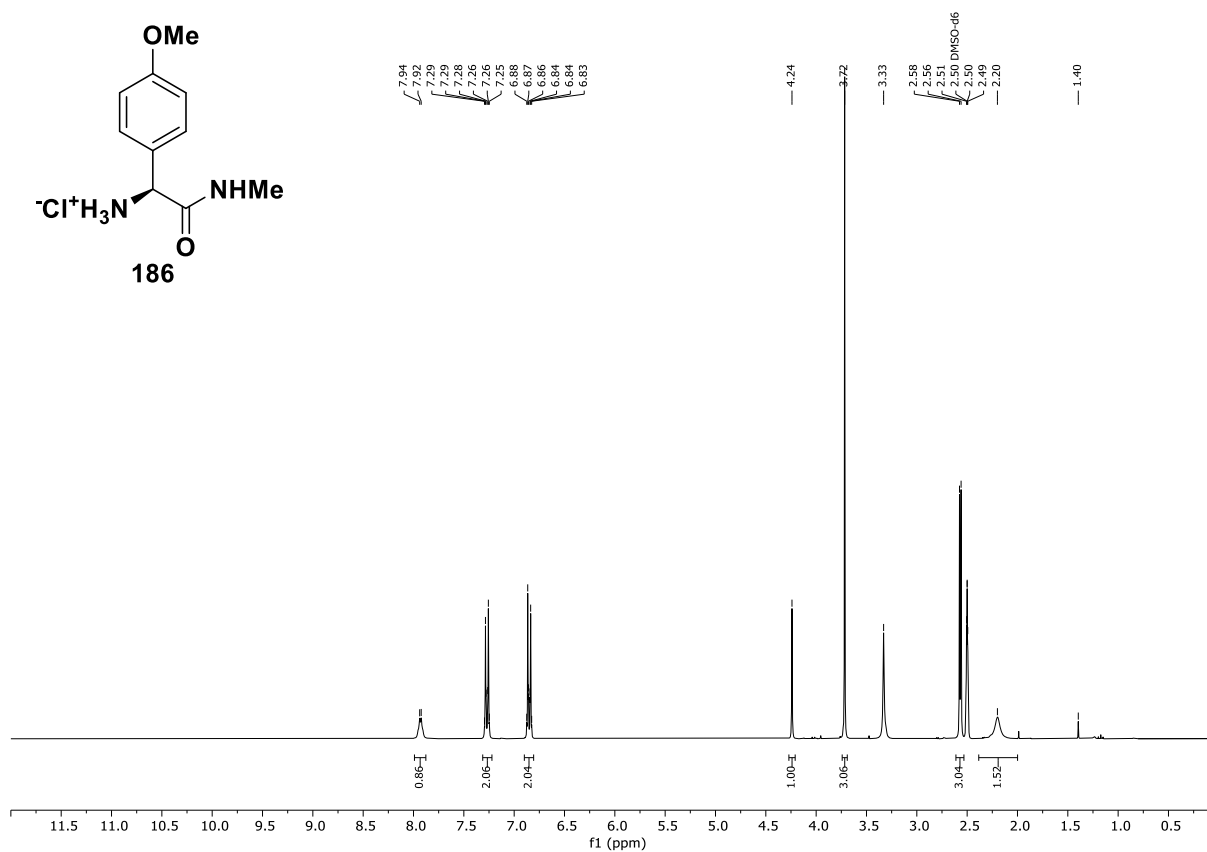
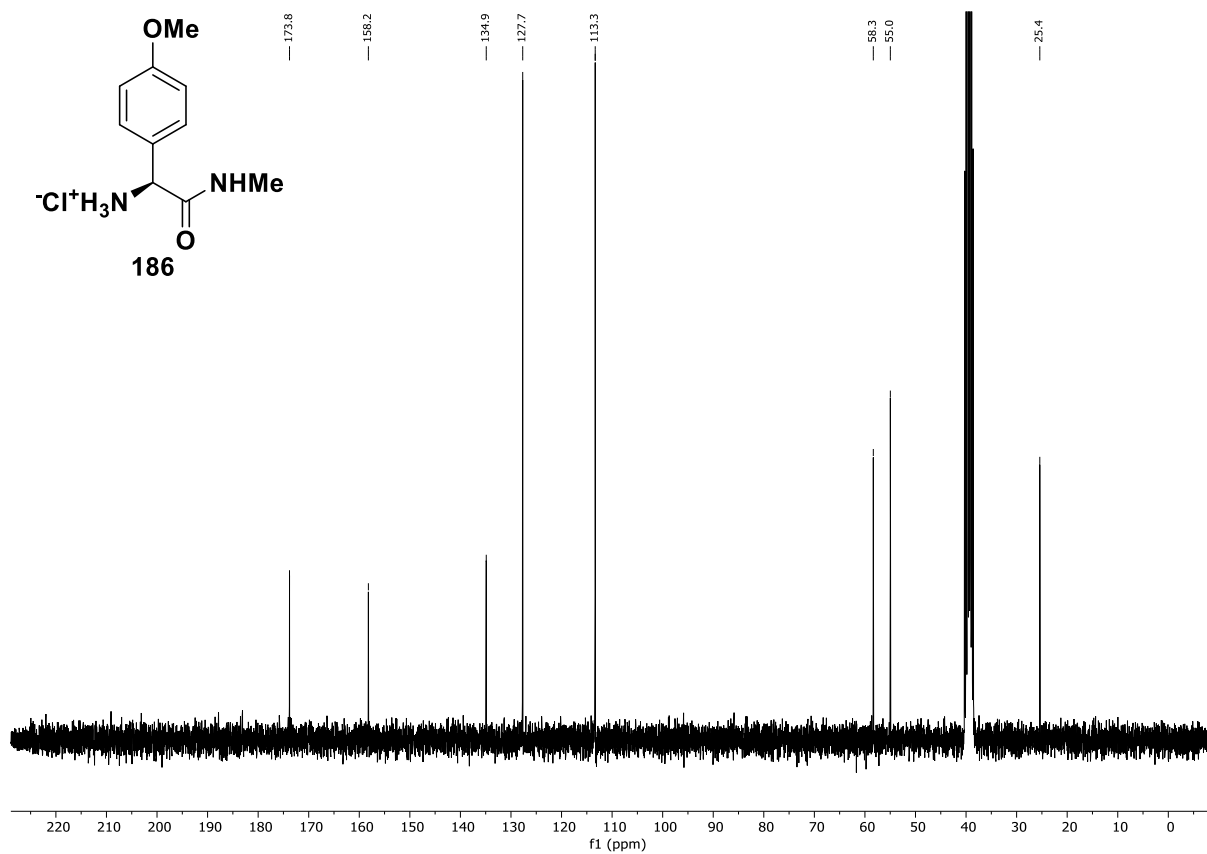
Abbildung 198: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von 104.Abbildung 199: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von 104.

Abbildung 200: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **341**.Abbildung 201: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **341**.

Abbildung 202: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **183**.Abbildung 203: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **183**.

Abbildung 204: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **184**.Abbildung 205: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **184**.

Abbildung 206: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **185**.Abbildung 207: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **185**.

Abbildung 208: ¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆, 300 MHz) von **186**.Abbildung 209: ¹³C-NMR-Spektrum (DMSO-d₆, 75 MHz) von **186**.

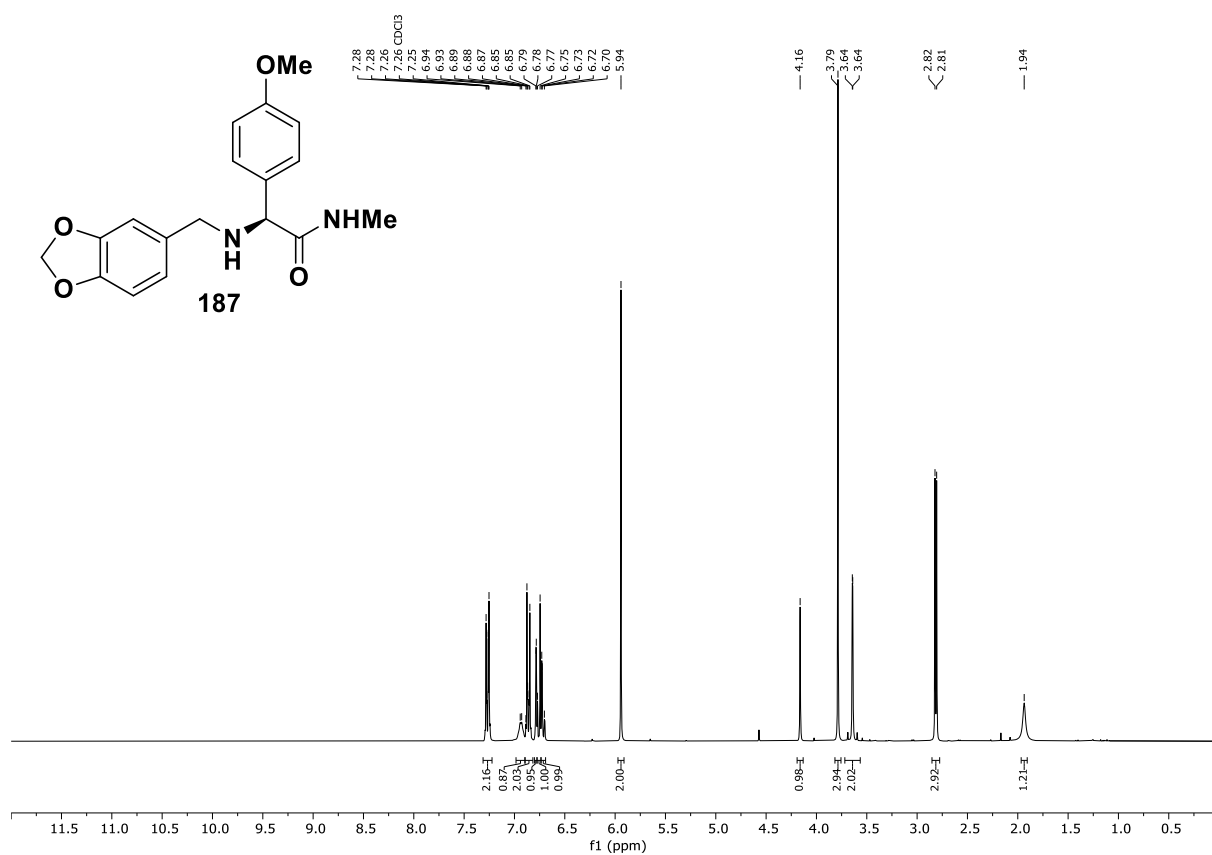


Abbildung 210: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **187**.

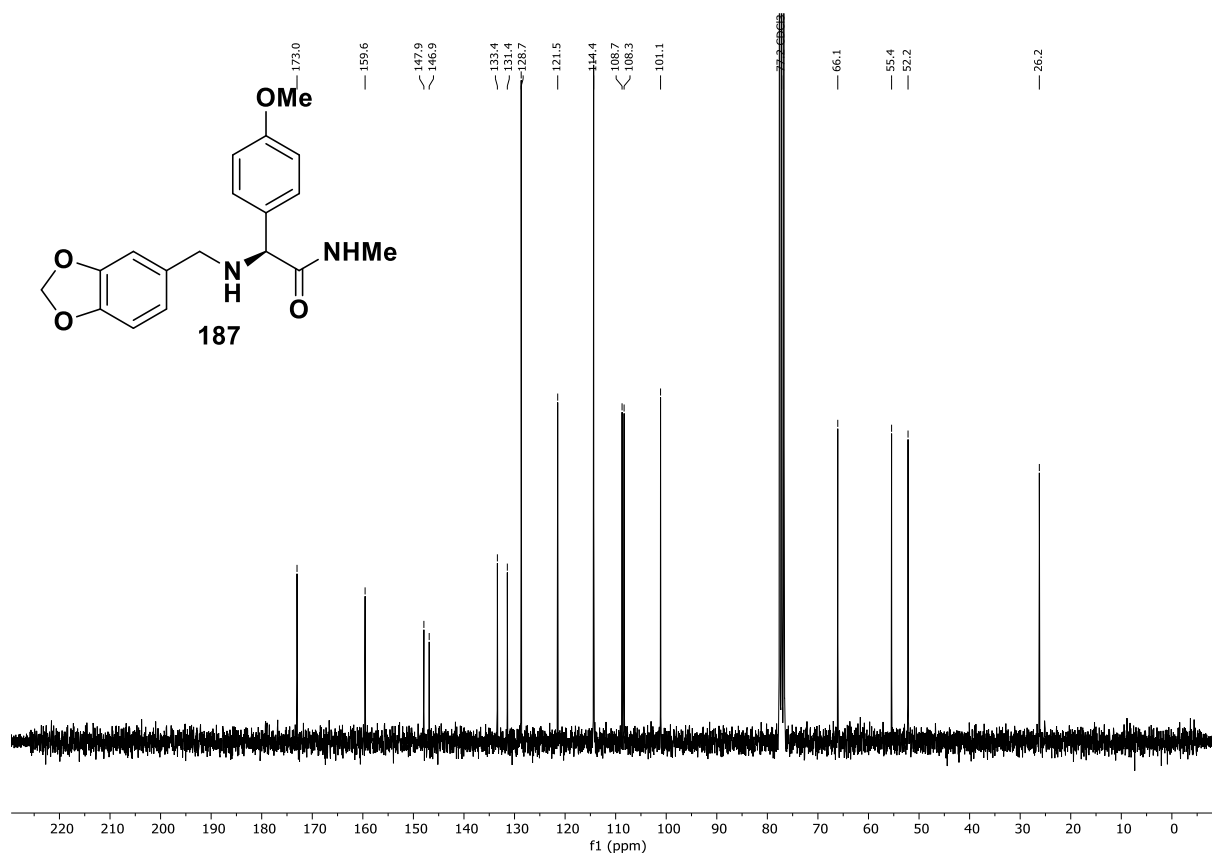
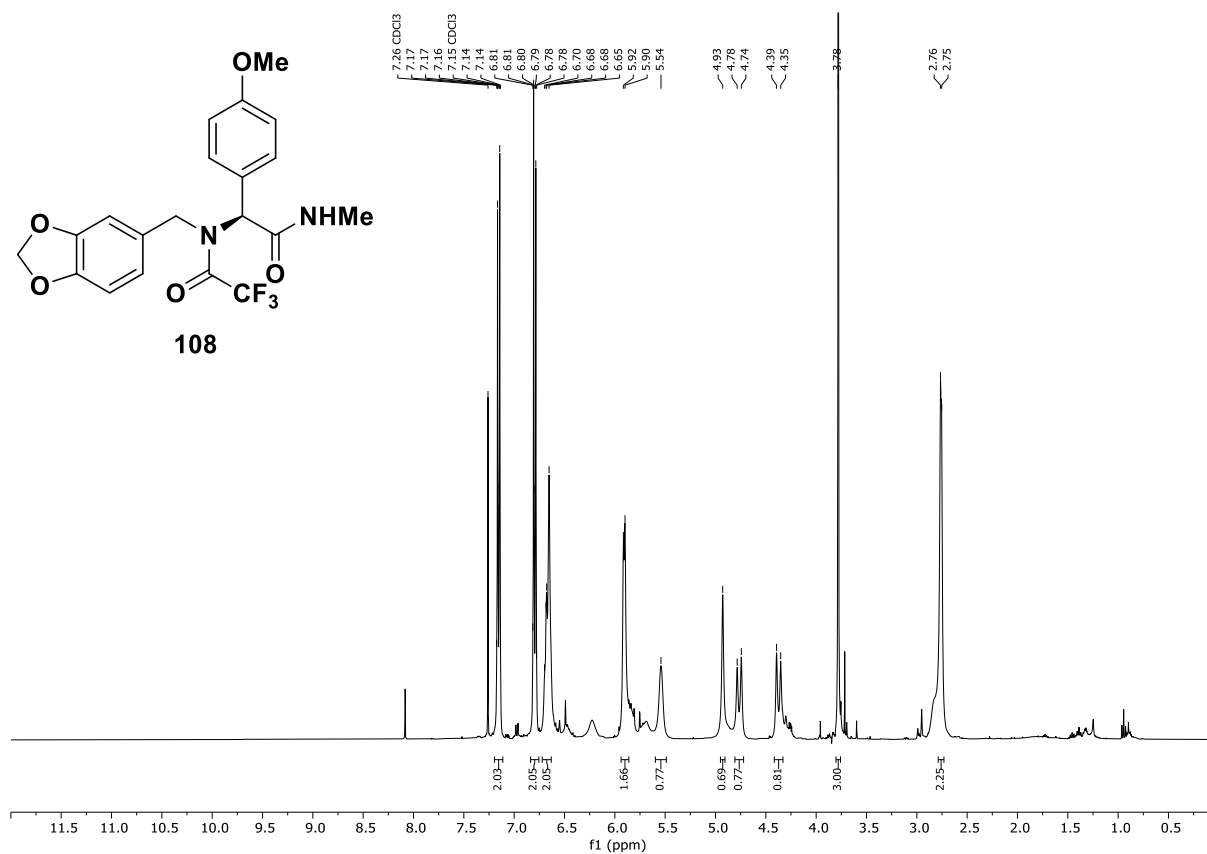
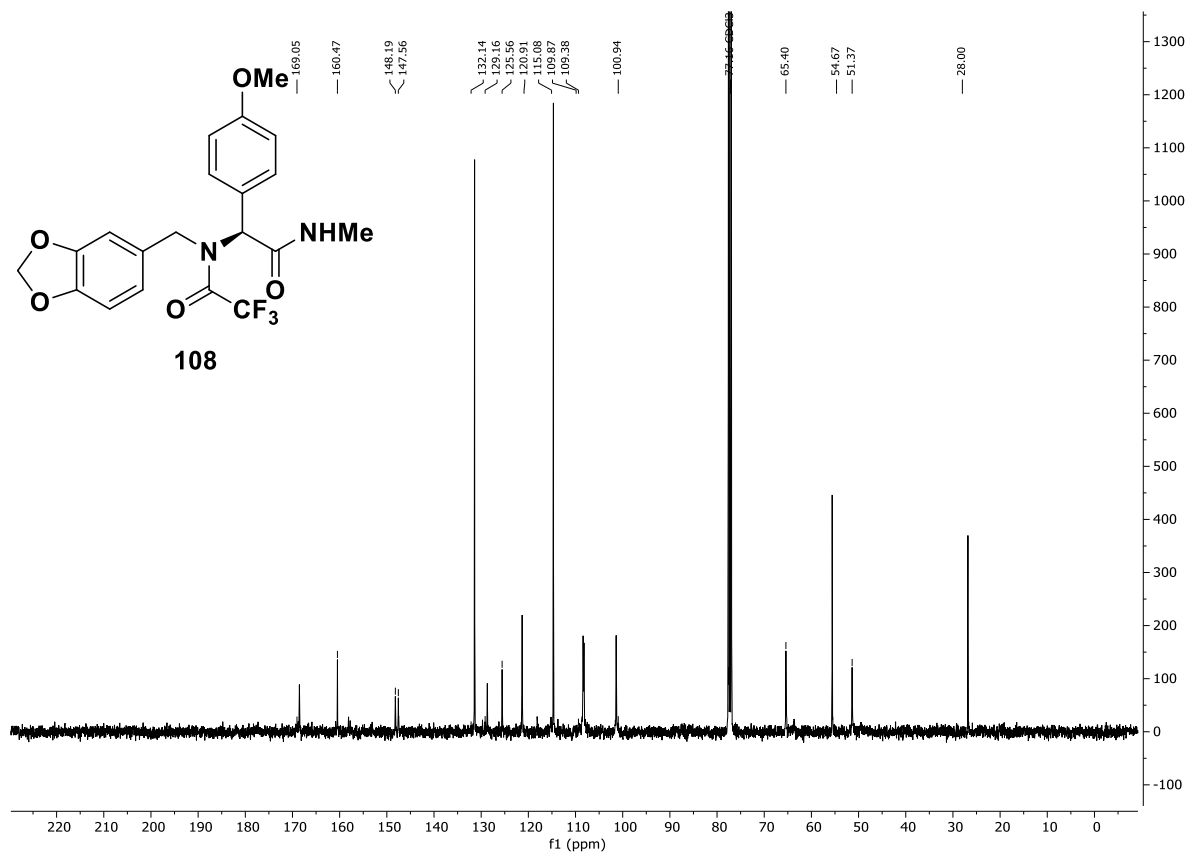


Abbildung 211: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **187**.

Abbildung 212: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von **108**.Abbildung 213: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von **108**.

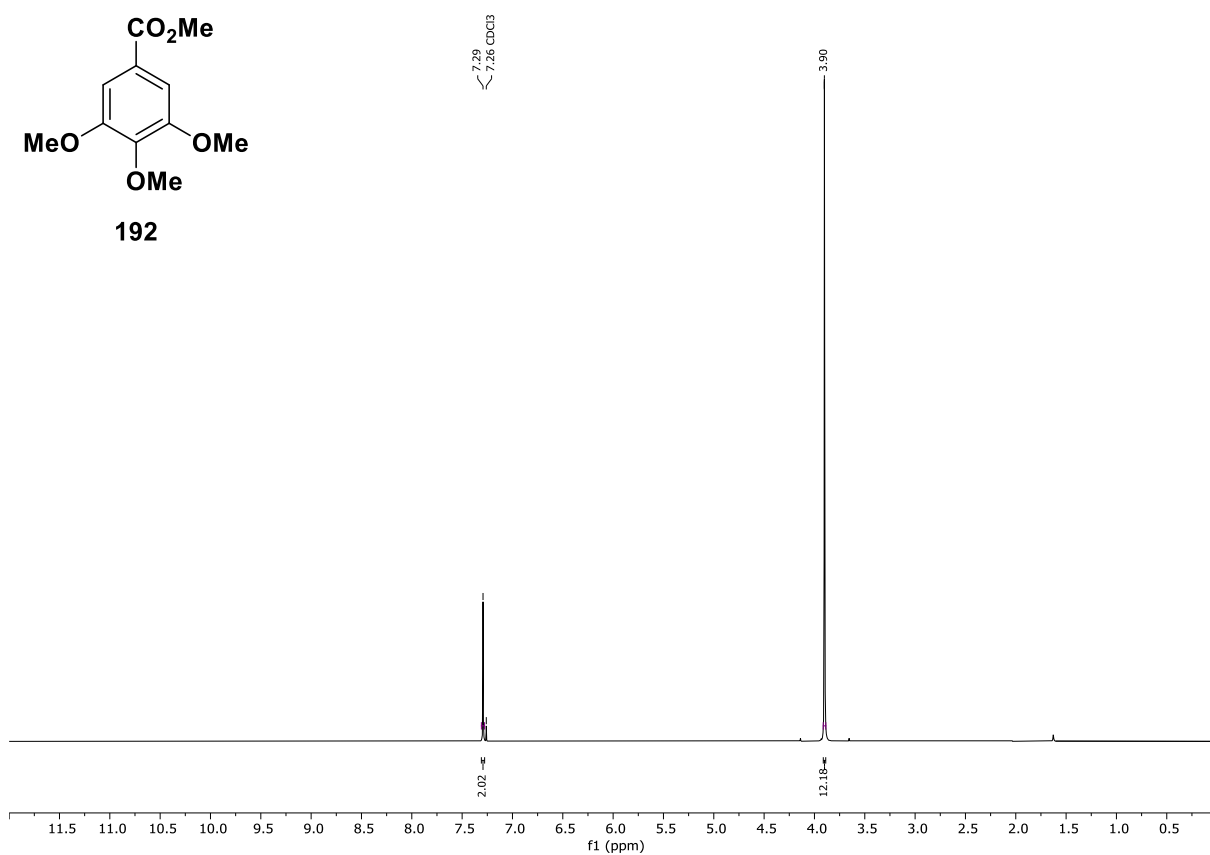


Abbildung 214: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **192**.

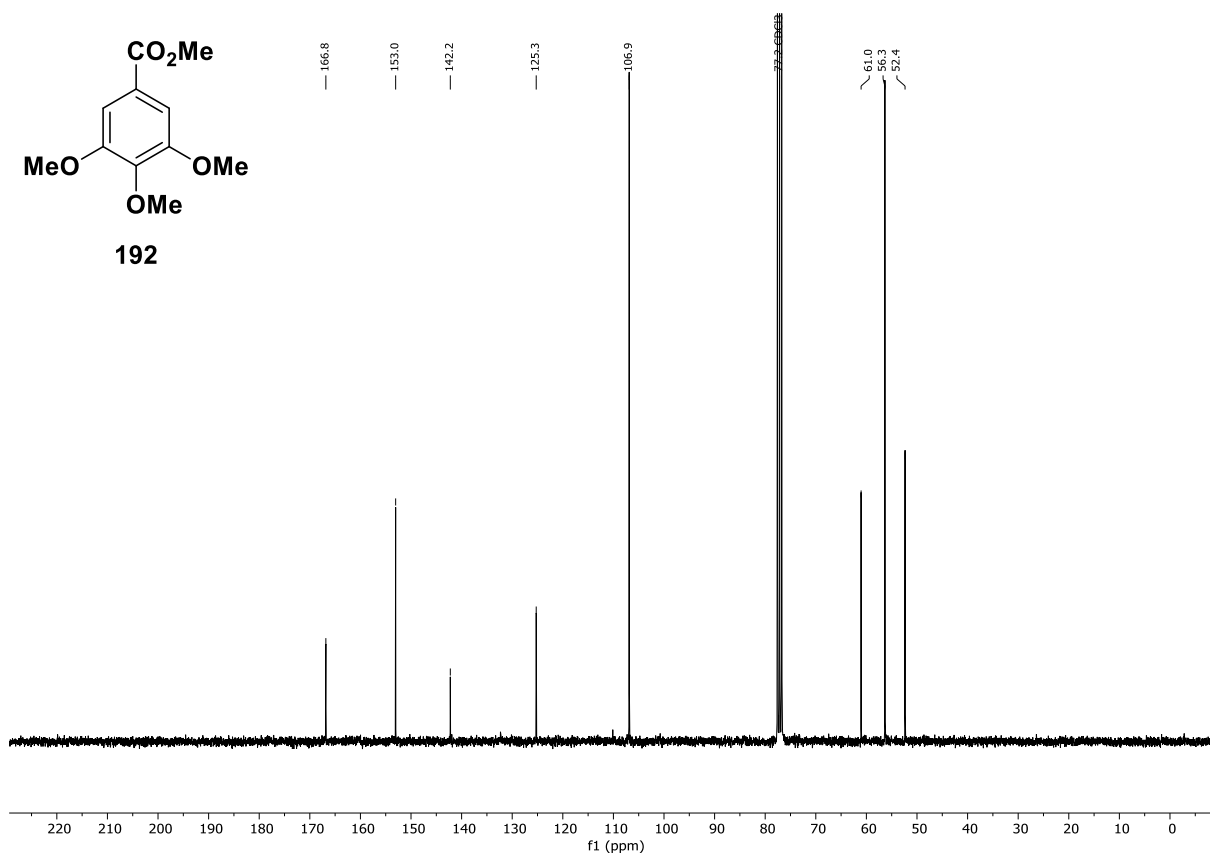


Abbildung 215: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **192**.

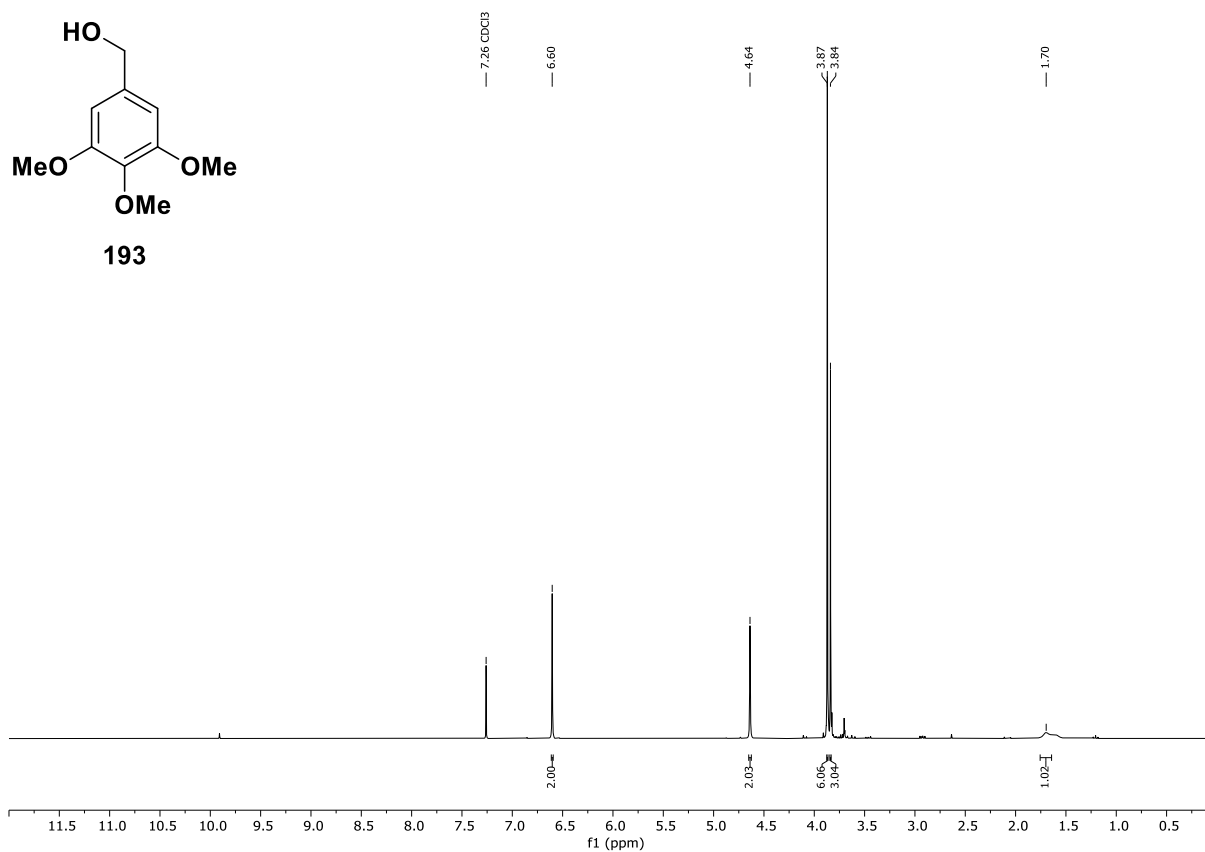


Abbildung 216: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz) von **193**.

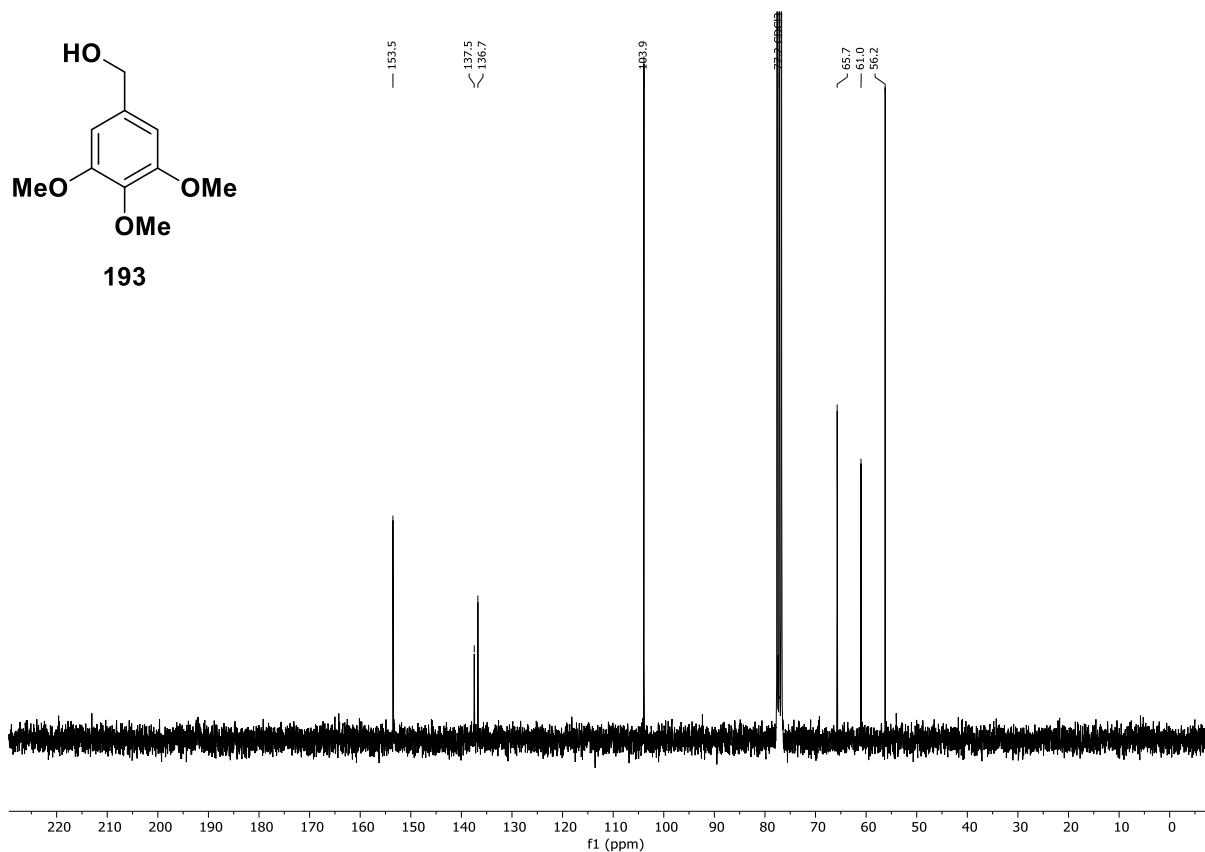
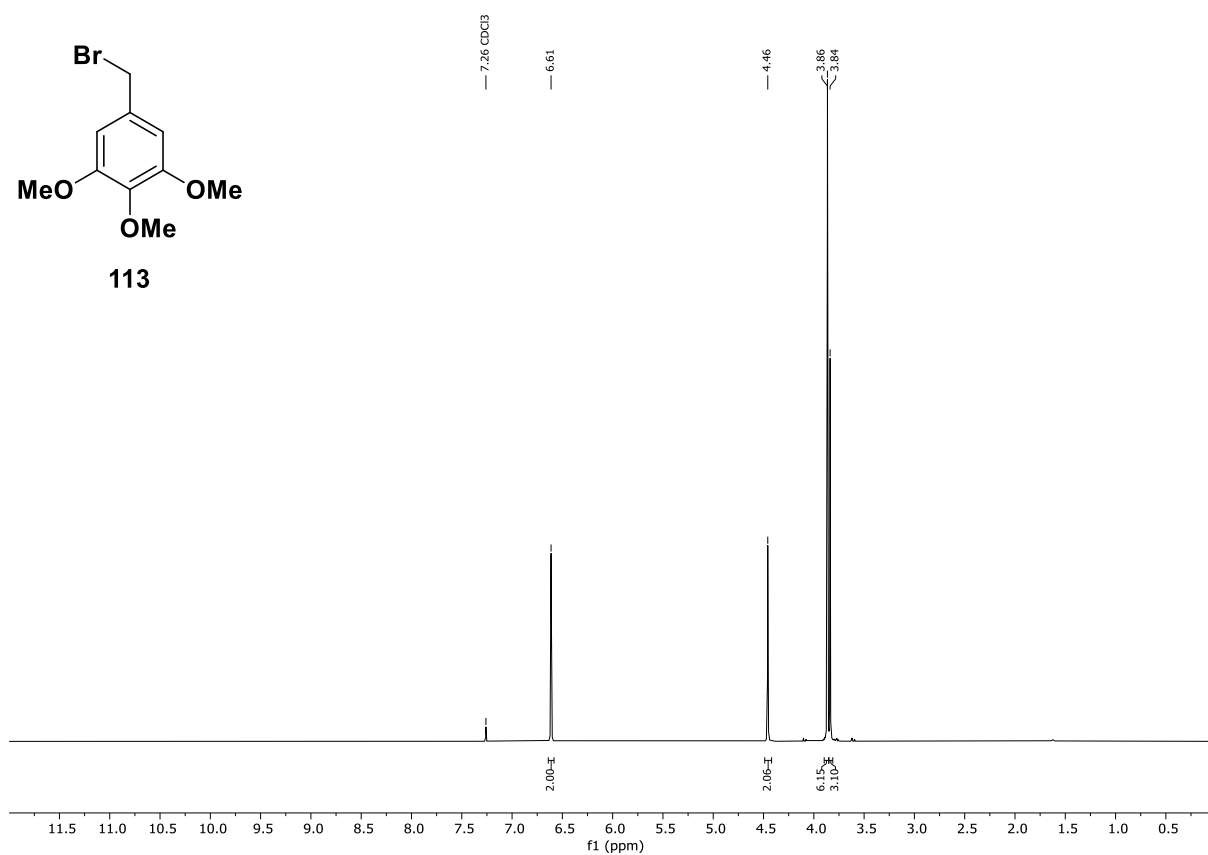
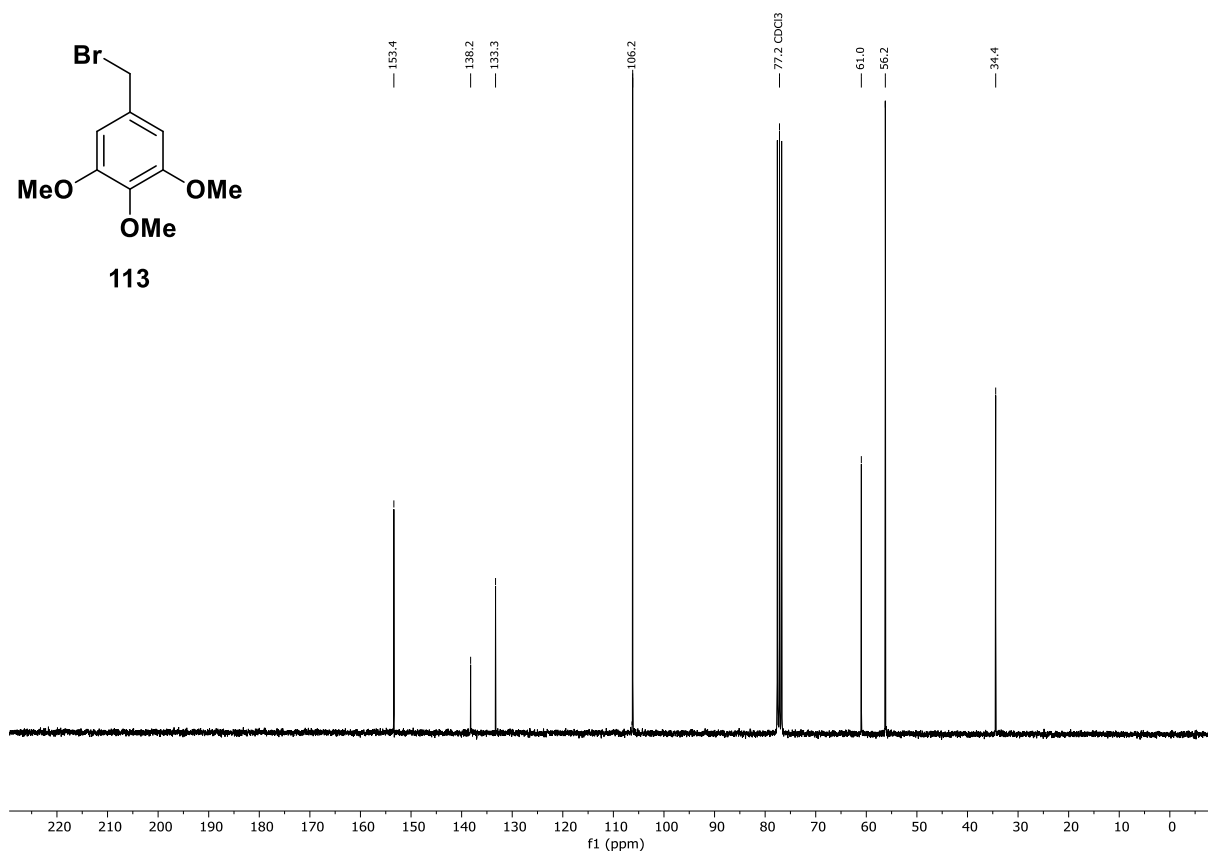


Abbildung 217: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 75 MHz) von **193**.

Abbildung 218: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **113**.Abbildung 219: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **113**.

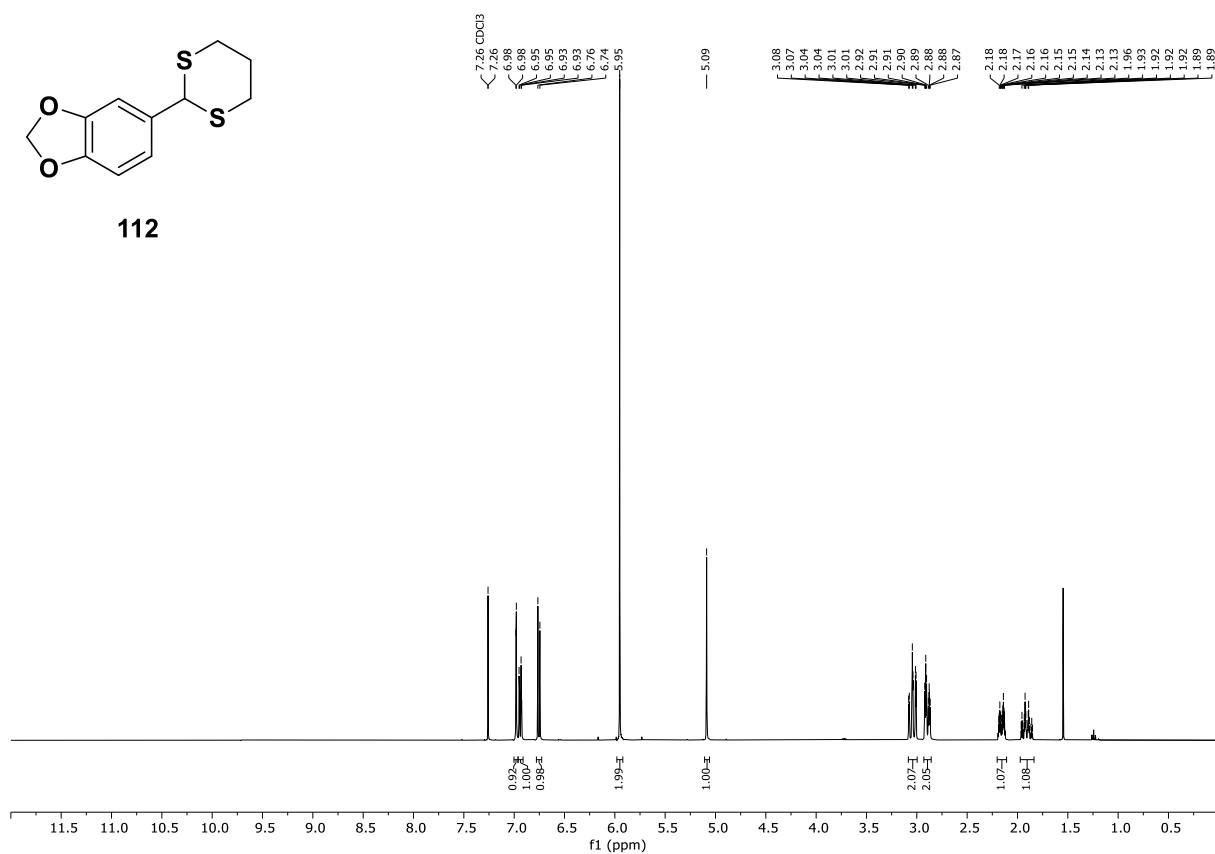


Abbildung 220: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **112**.

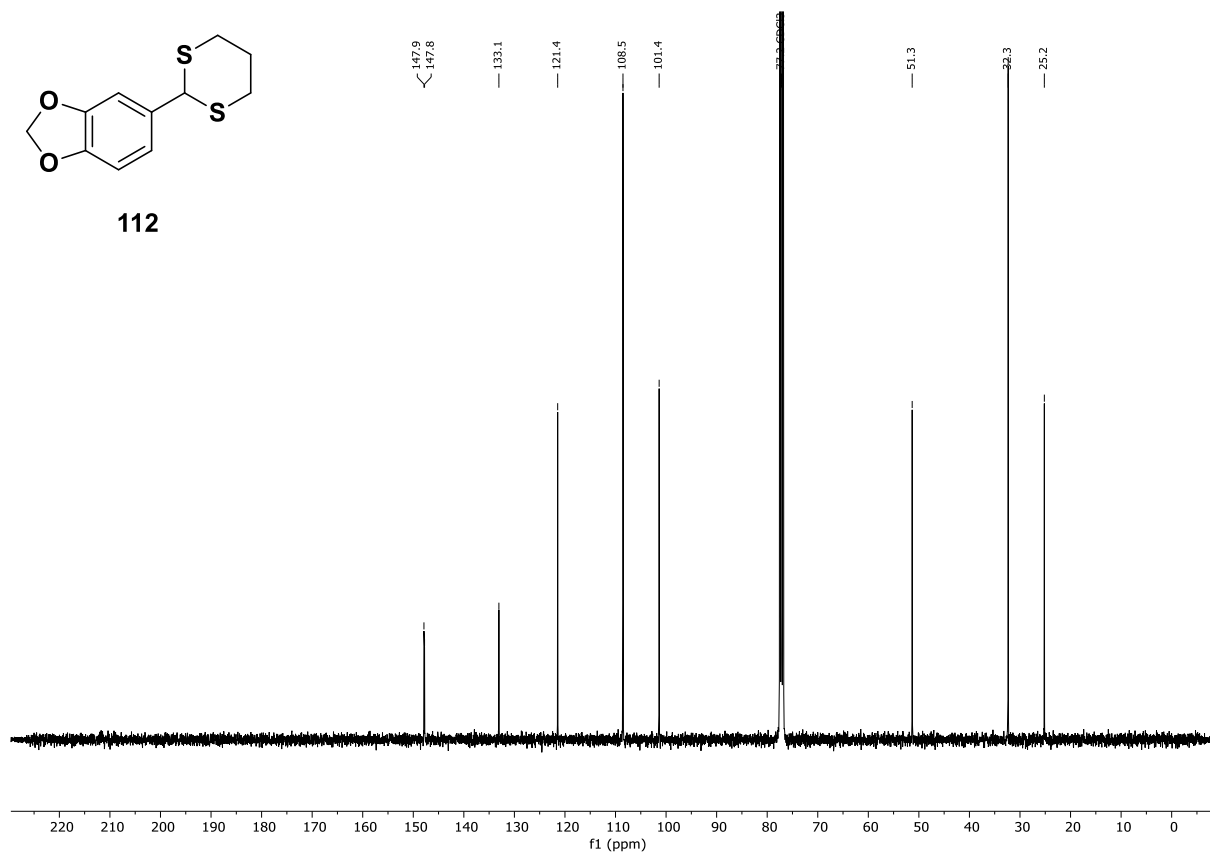
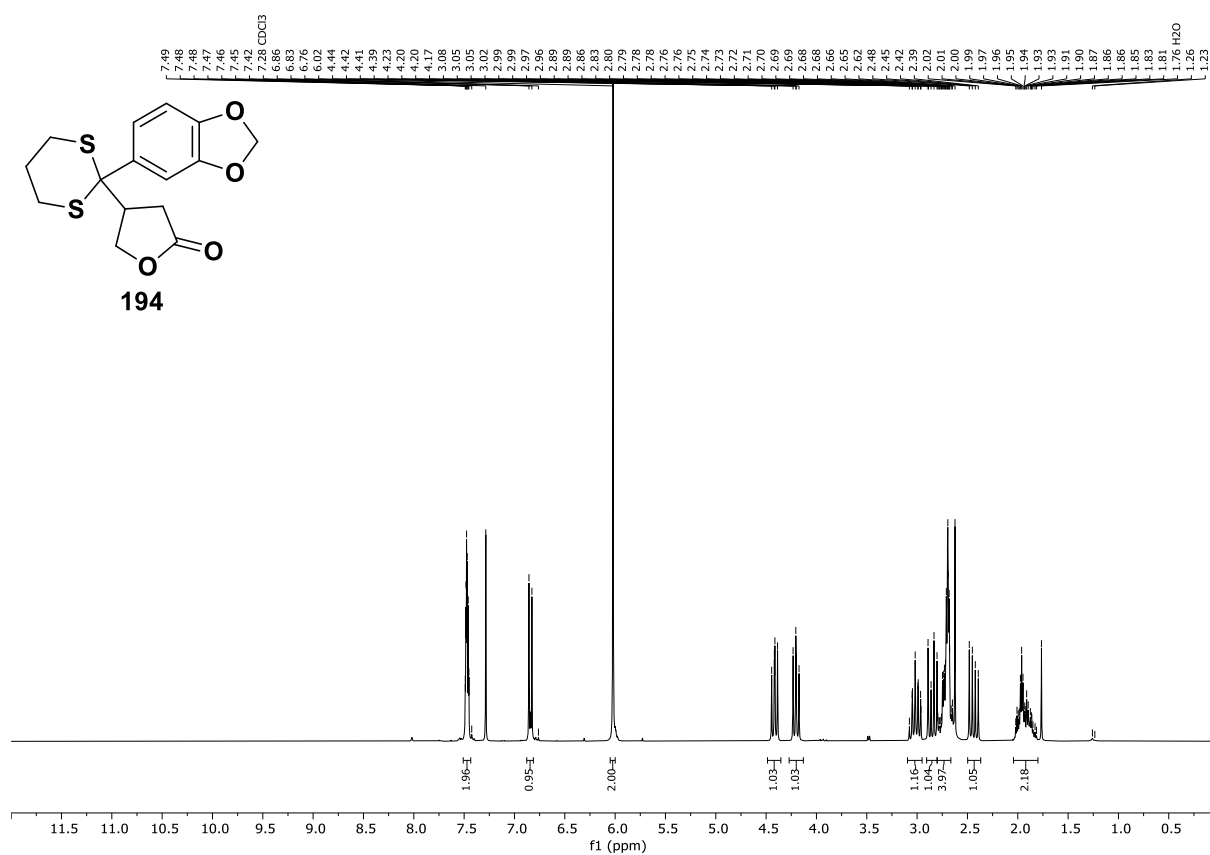
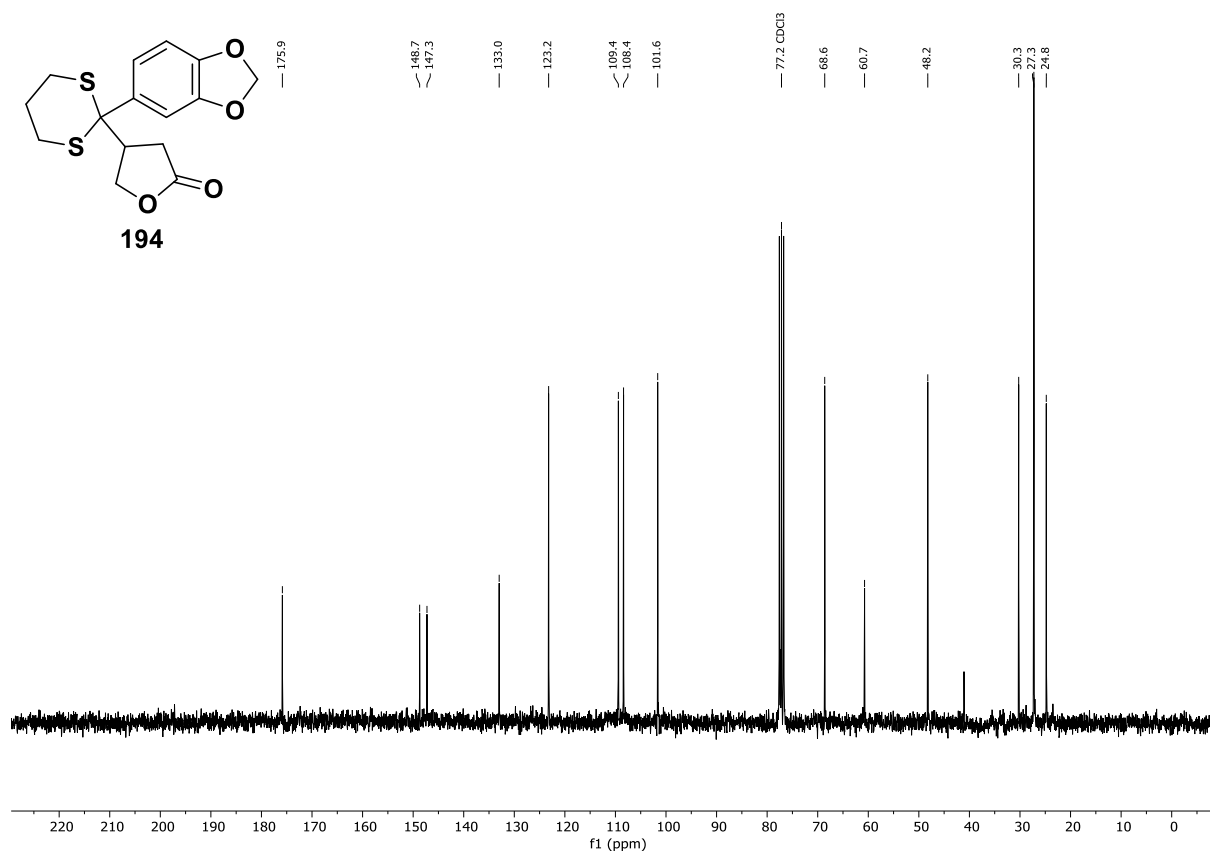


Abbildung 221: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **112**.

Abbildung 222: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **194**.Abbildung 223: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **194**.

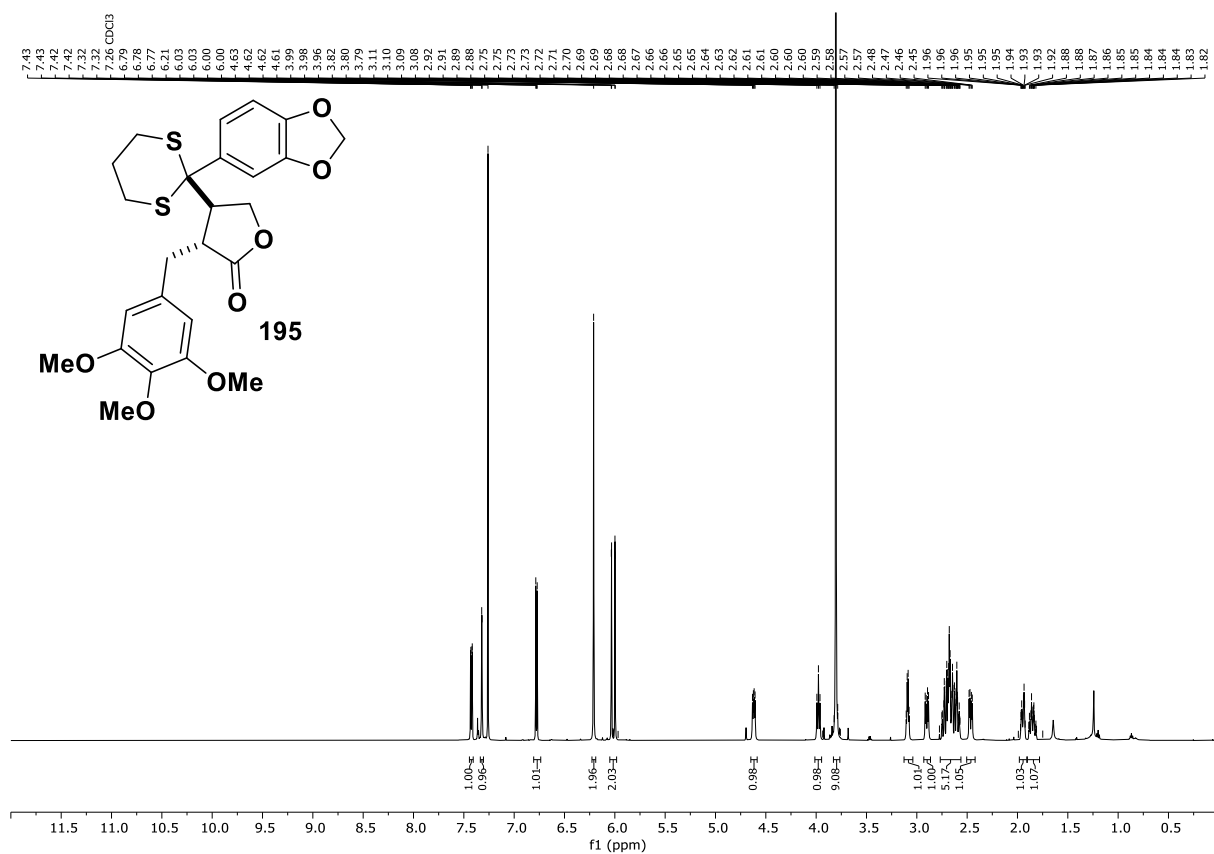


Abbildung 224: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 600 MHz) von 195.

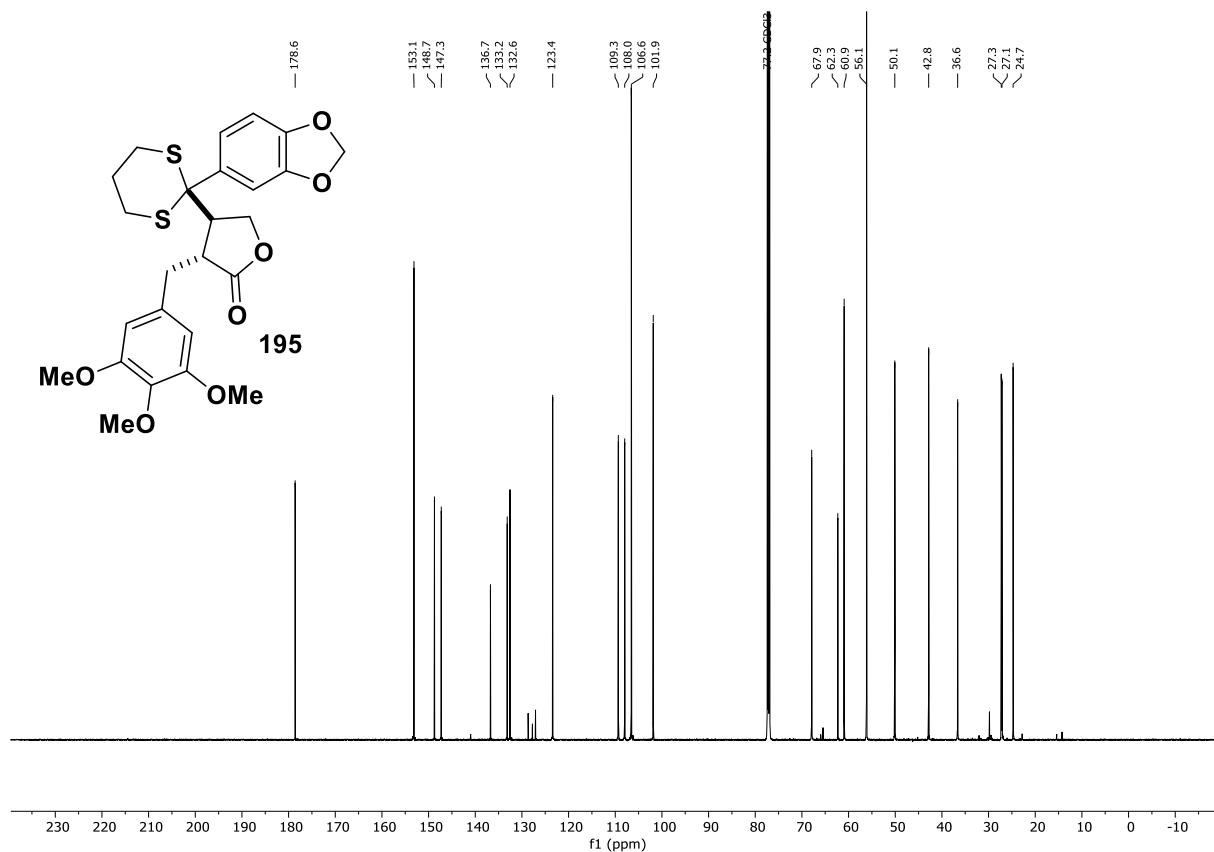
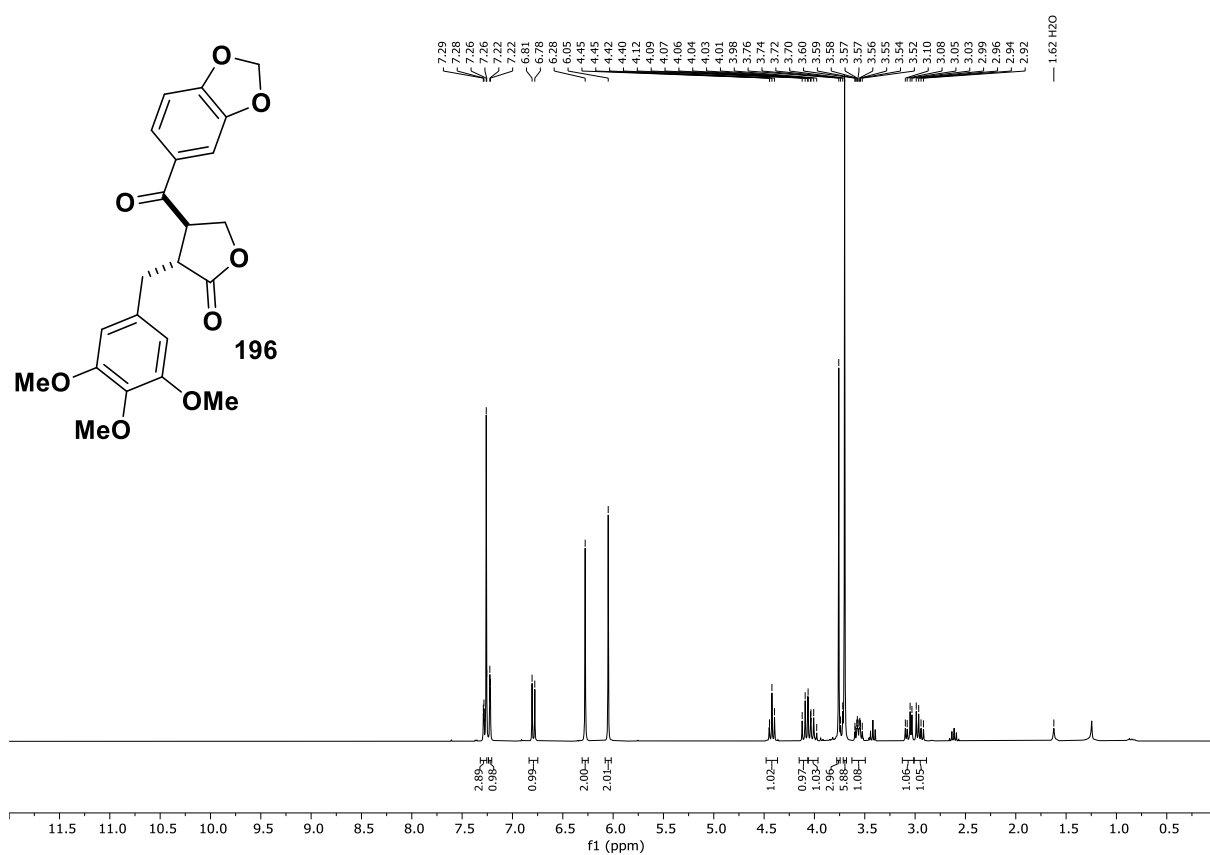
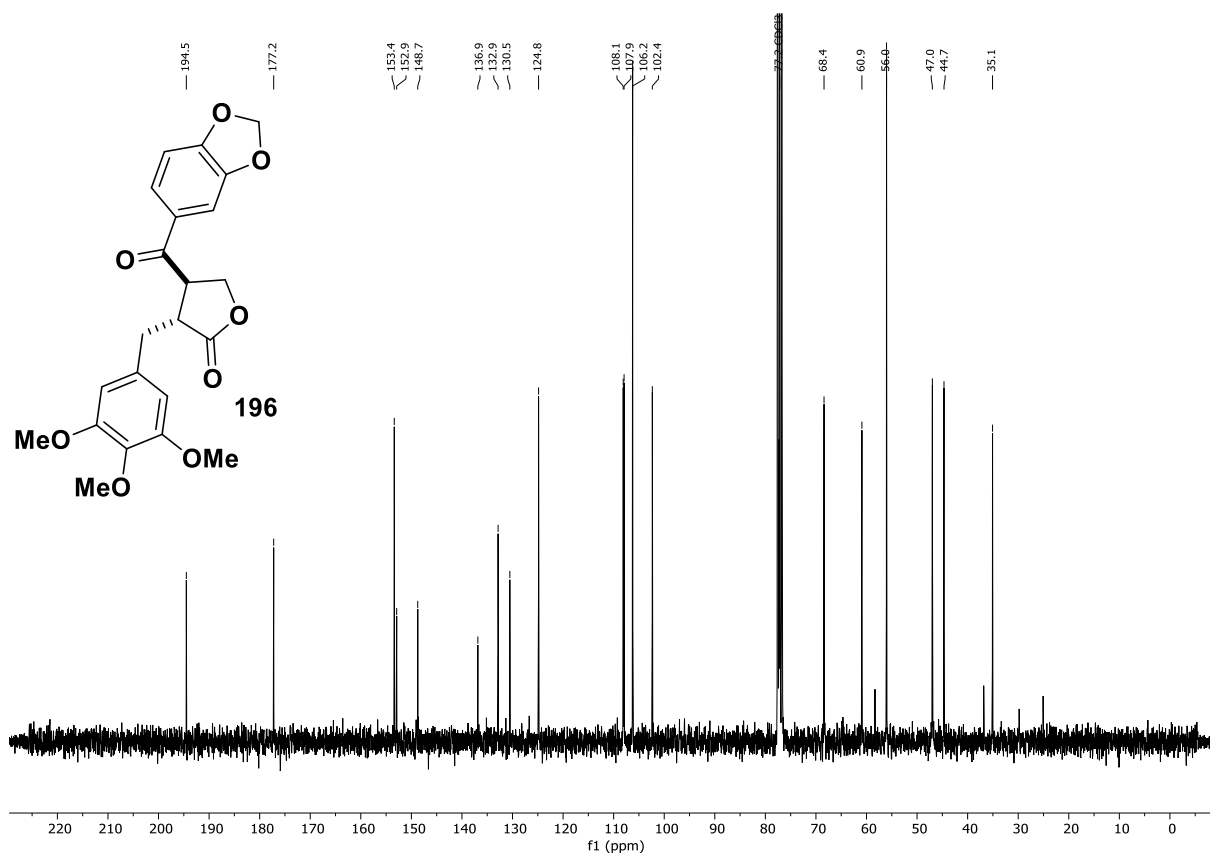


Abbildung 225: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 151 MHz) von 195.

Abbildung 226: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von 196.Abbildung 227: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von 196.

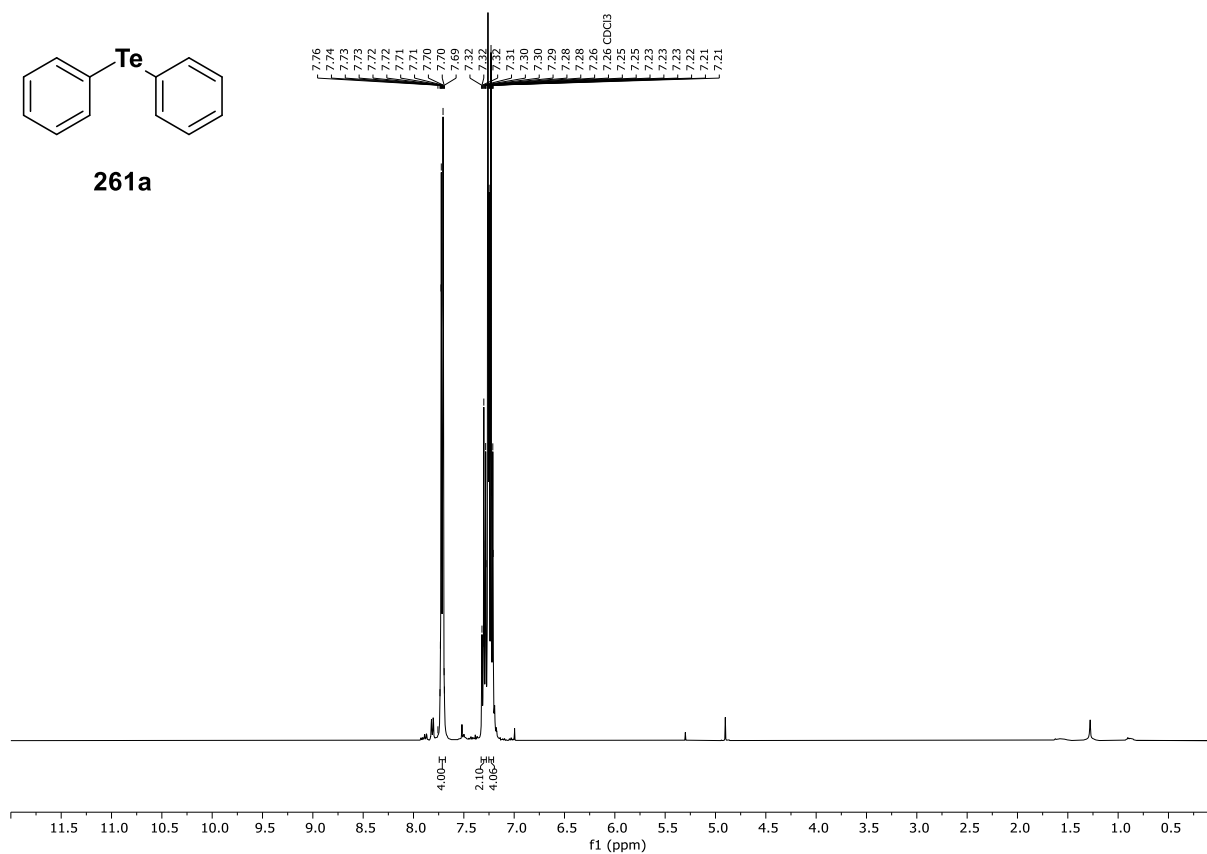


Abbildung 228: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **261a**.

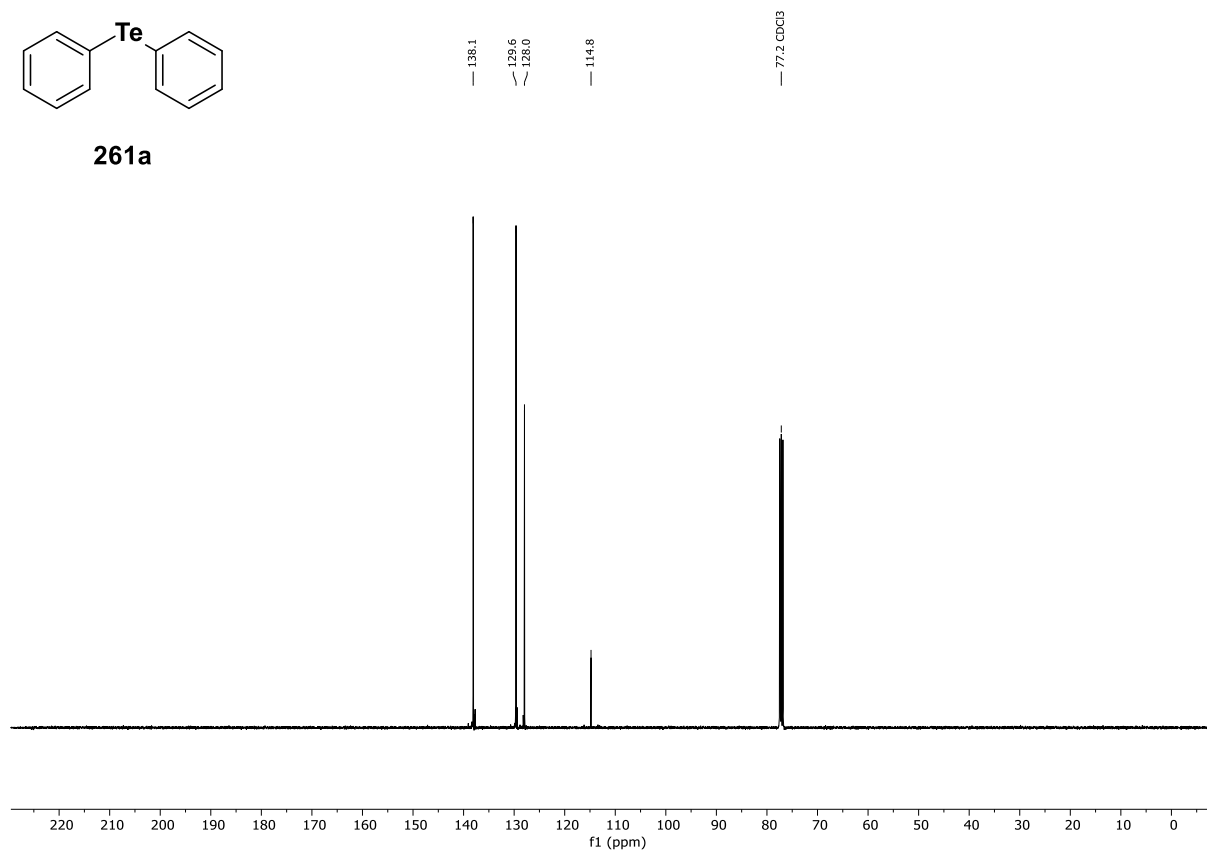


Abbildung 229: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **261a**.

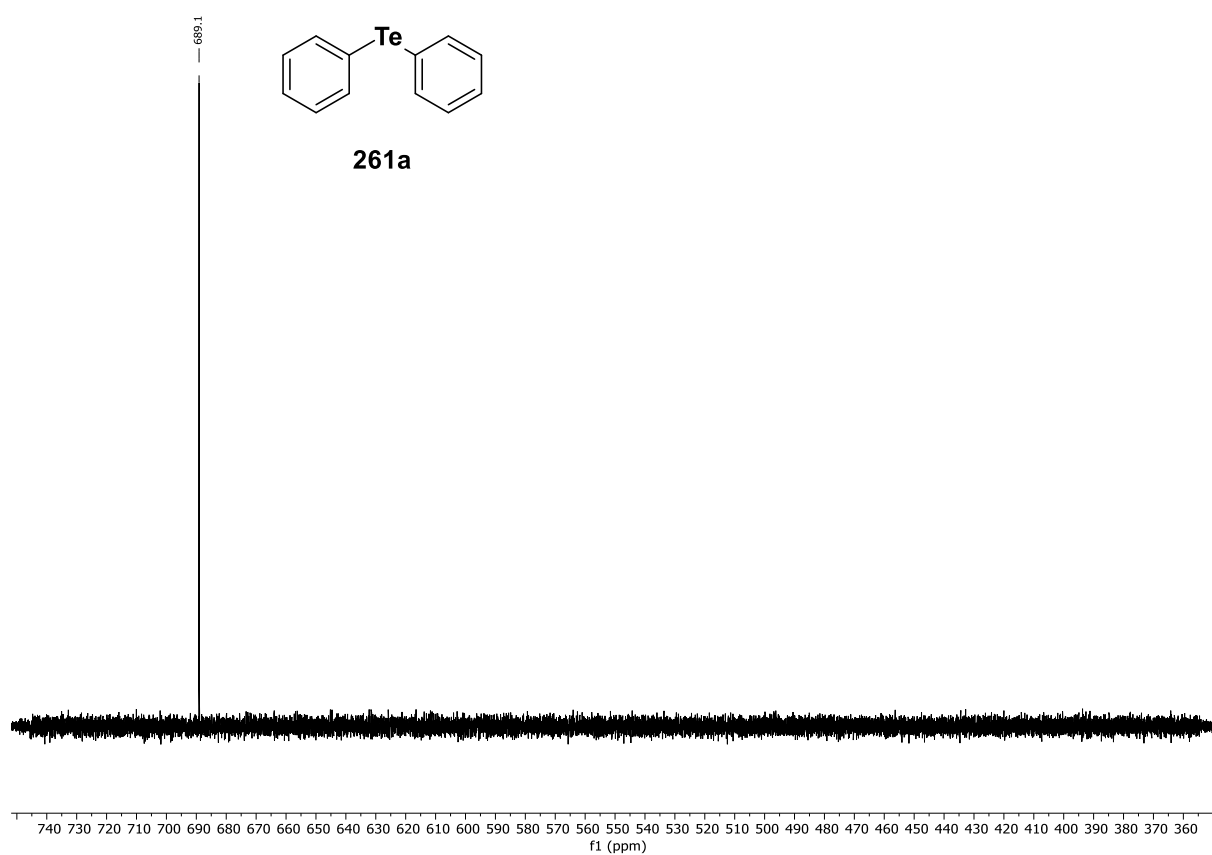


Abbildung 230: ^{125}Te -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 126 MHz) von **261a**.

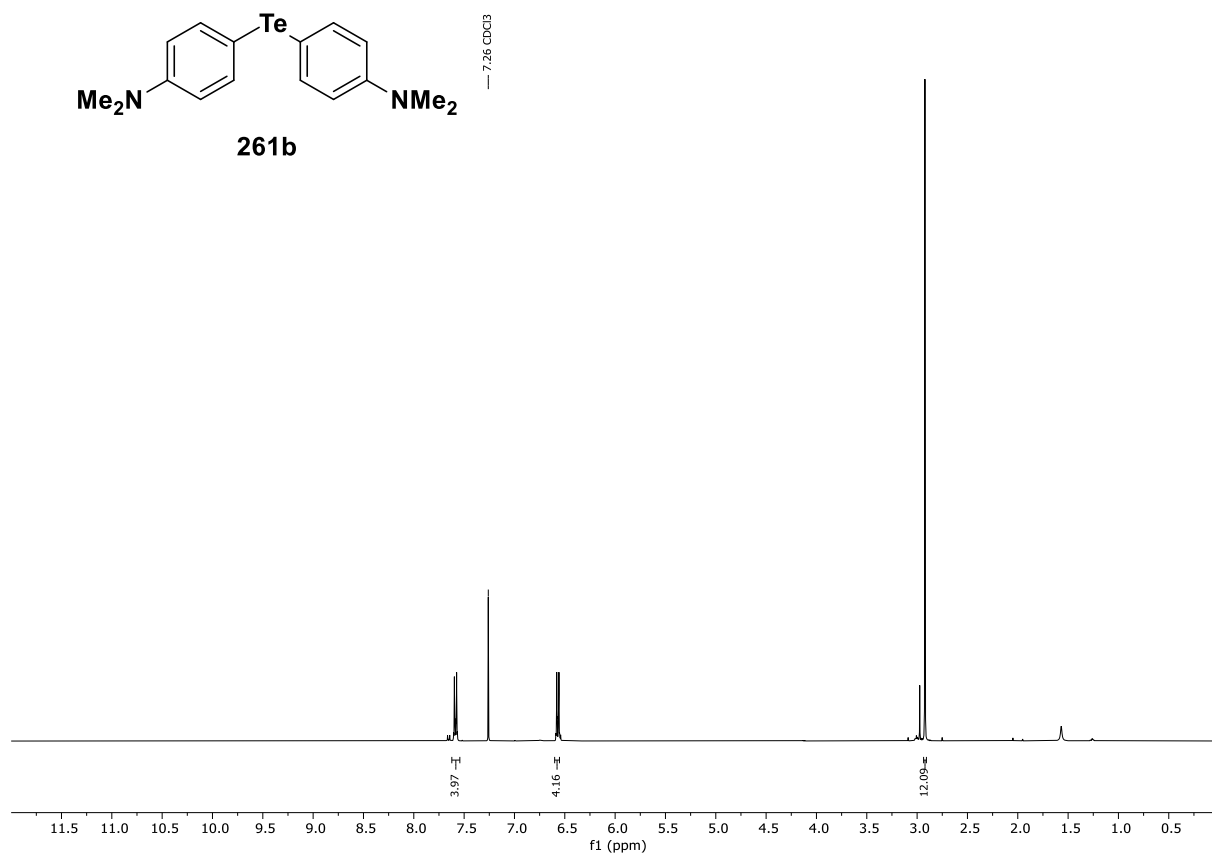


Abbildung 231: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von **261b**.

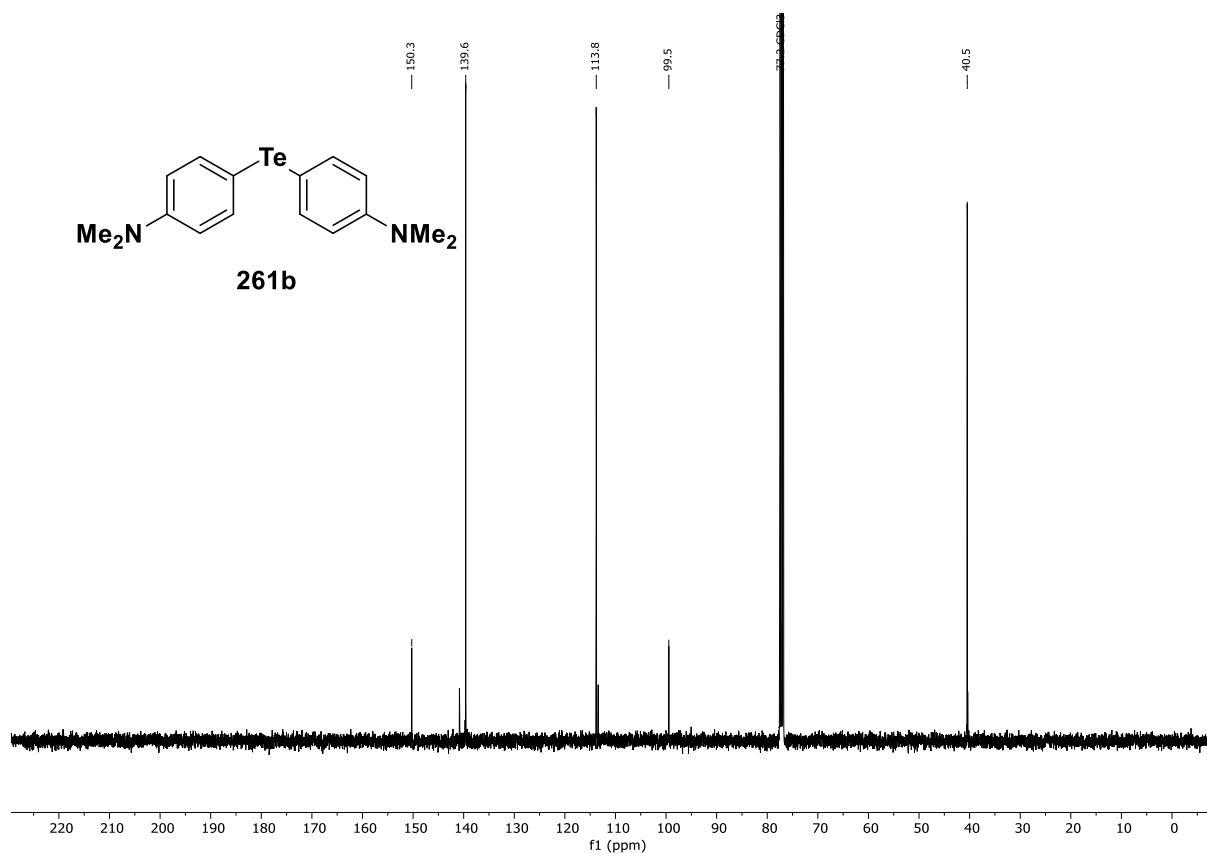


Abbildung 232: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von **261b**.

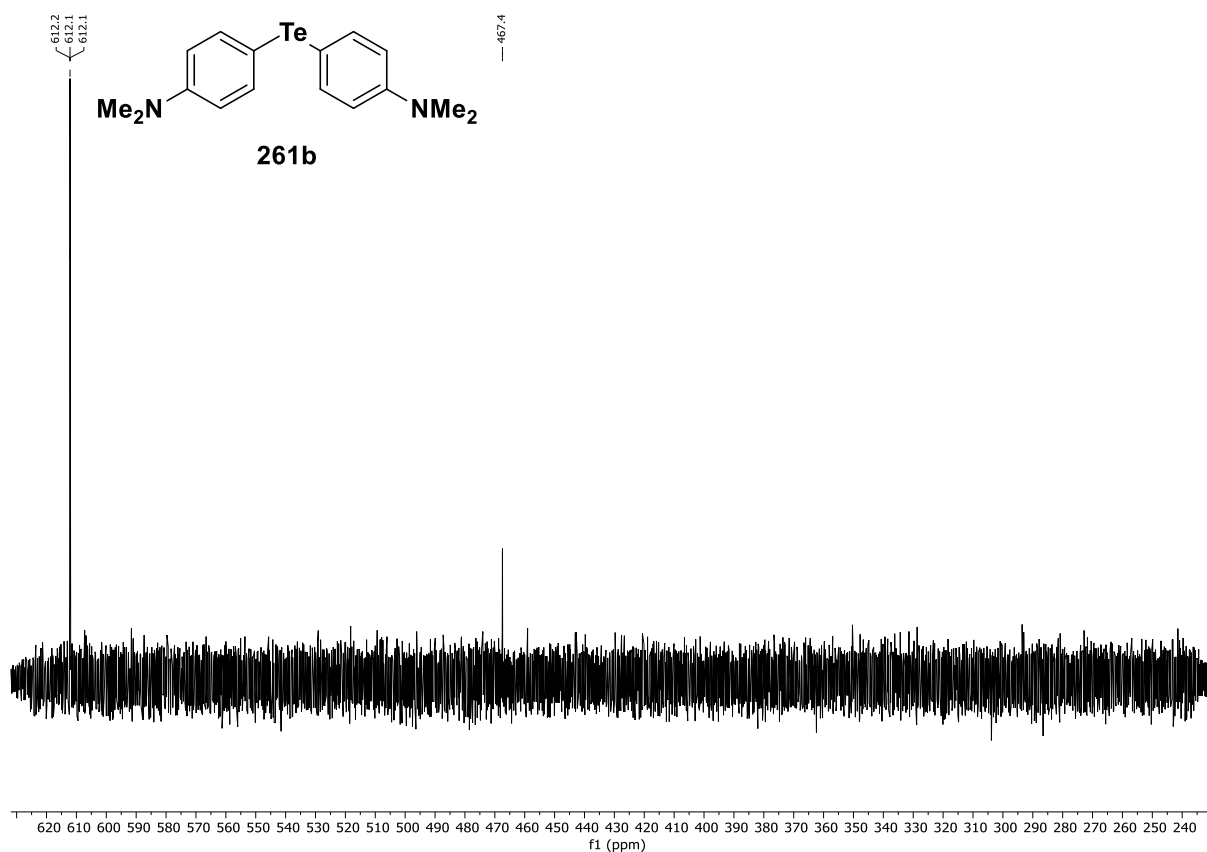


Abbildung 233: ¹²⁵Te-NMR-Spektrum (CDCl₃, 126 MHz) von **261b**.

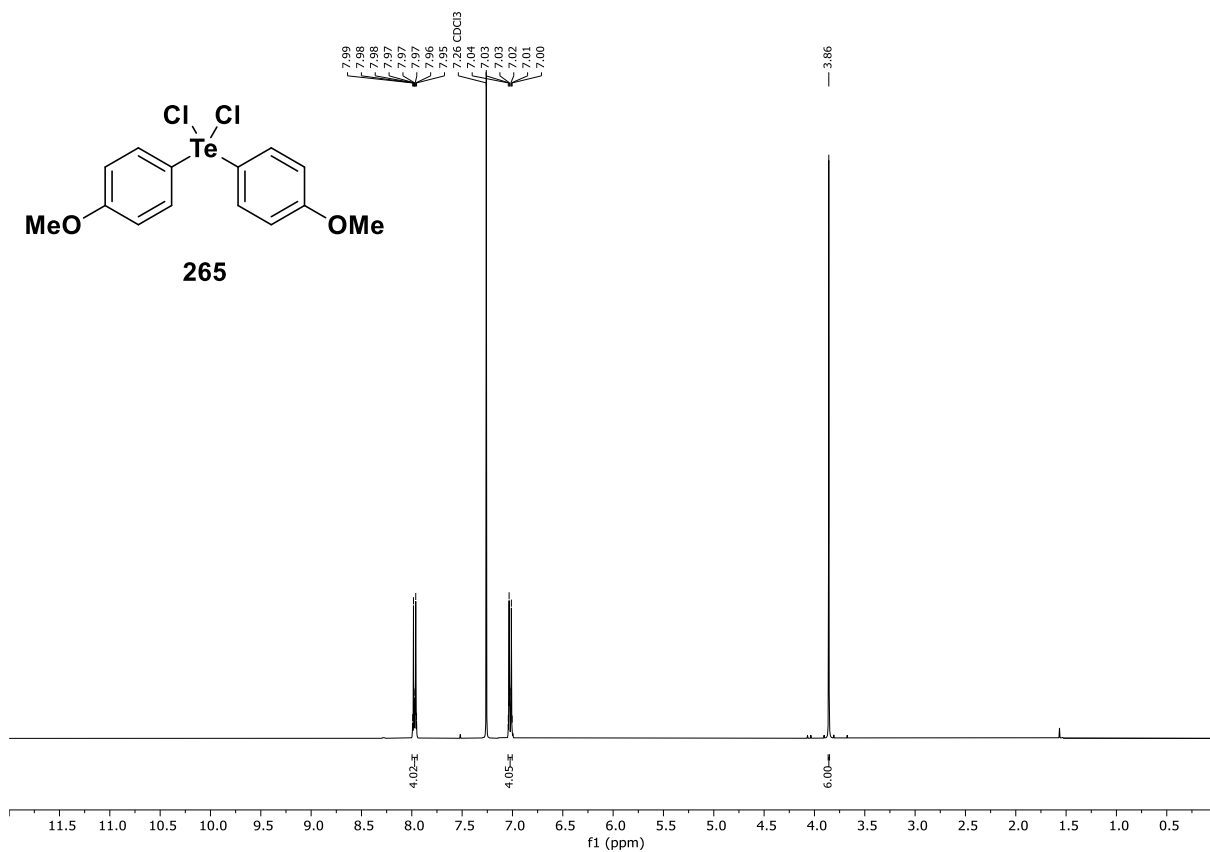


Abbildung 234: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von **265**.

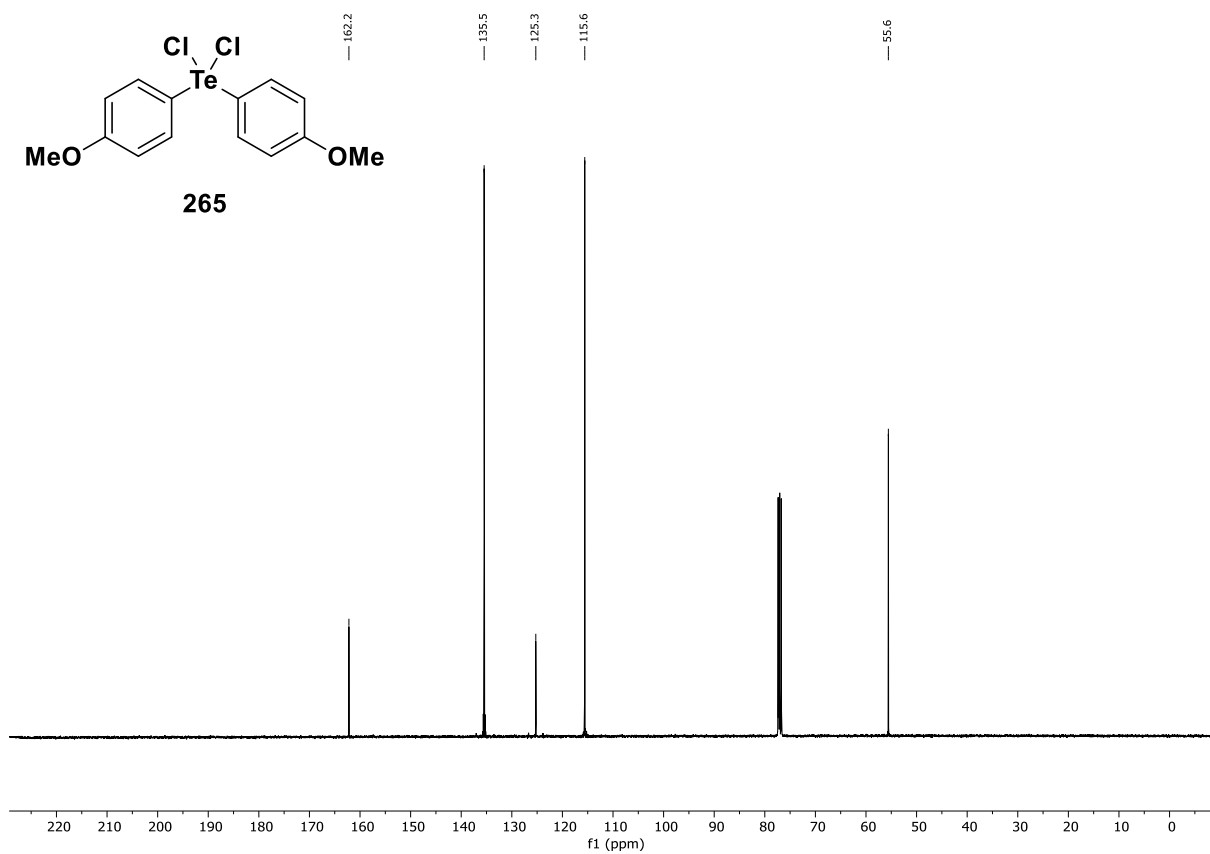


Abbildung 235: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von **265**.

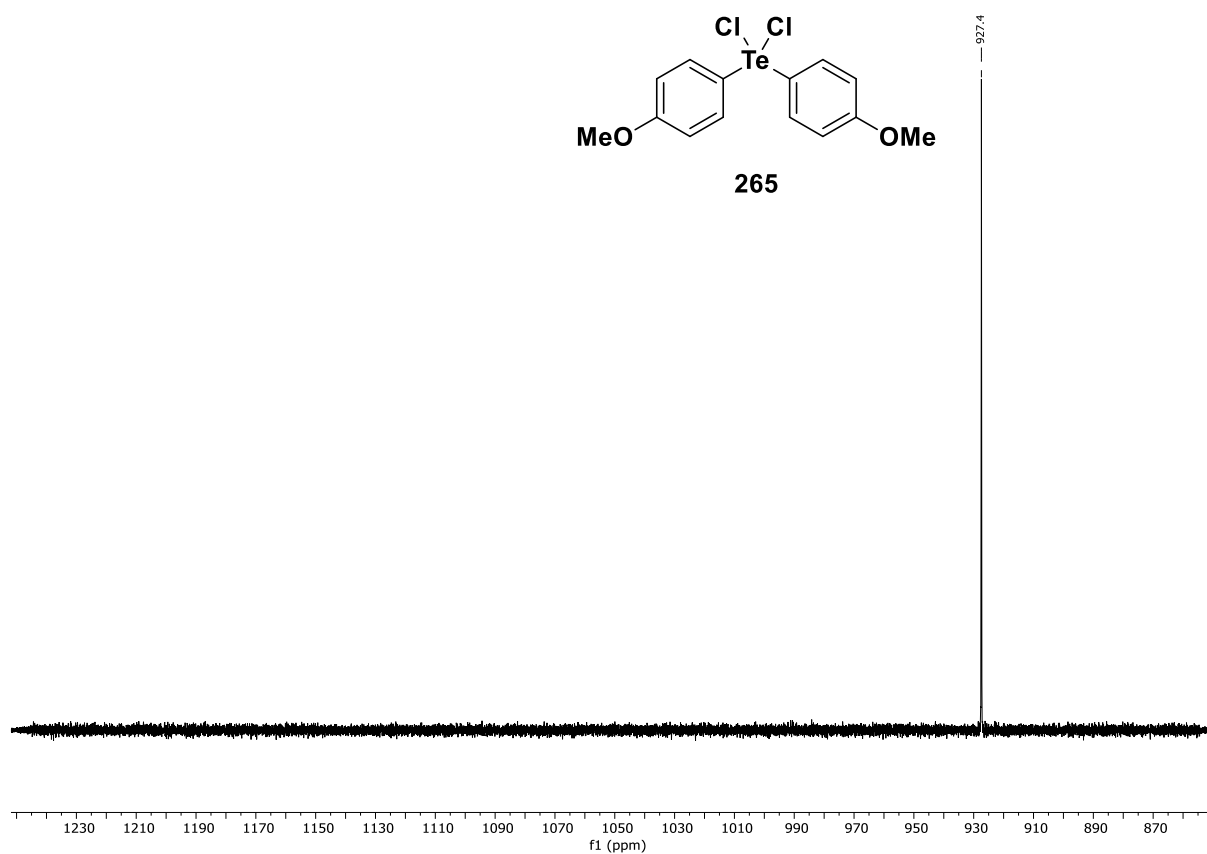


Abbildung 236: ¹²⁵Te-NMR-Spektrum (CDCl₃, 126 MHz) von **265**.

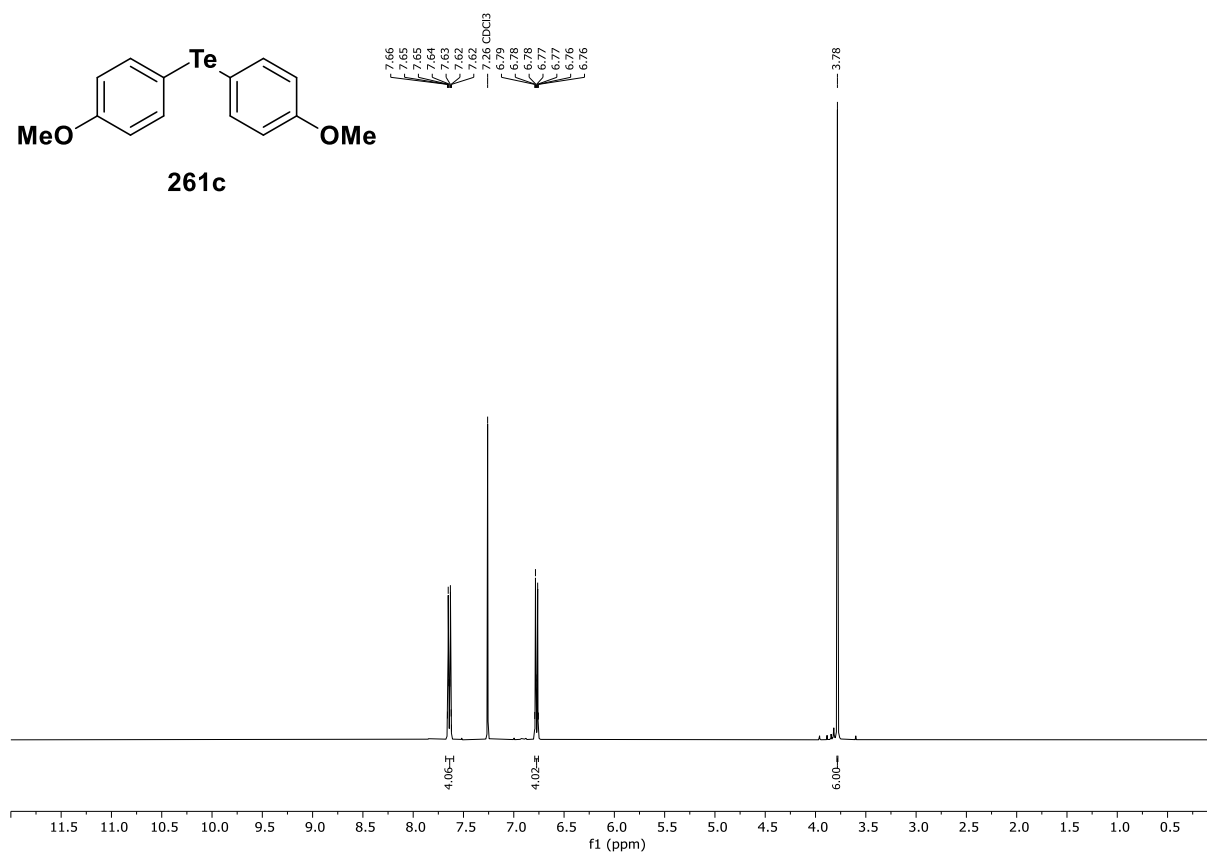


Abbildung 237: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von **261c**.

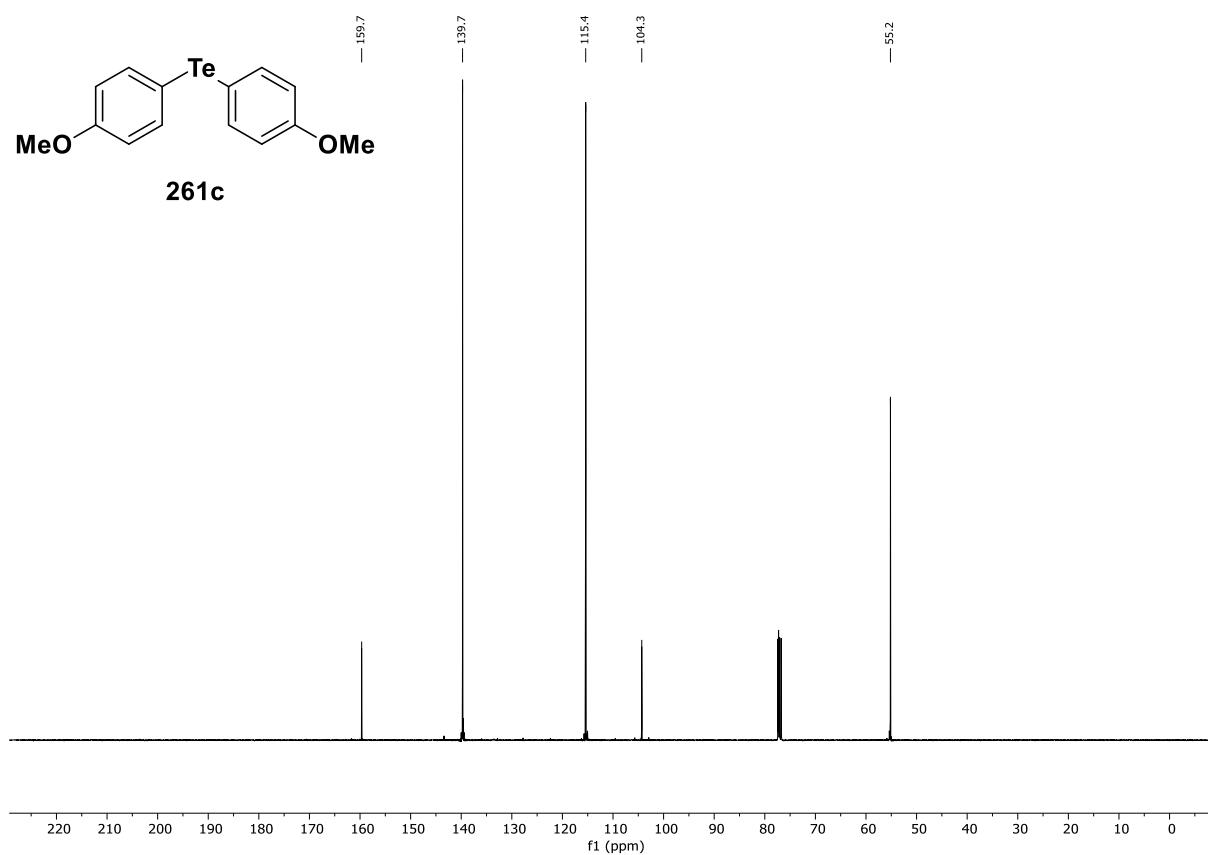


Abbildung 238: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von **261c**.

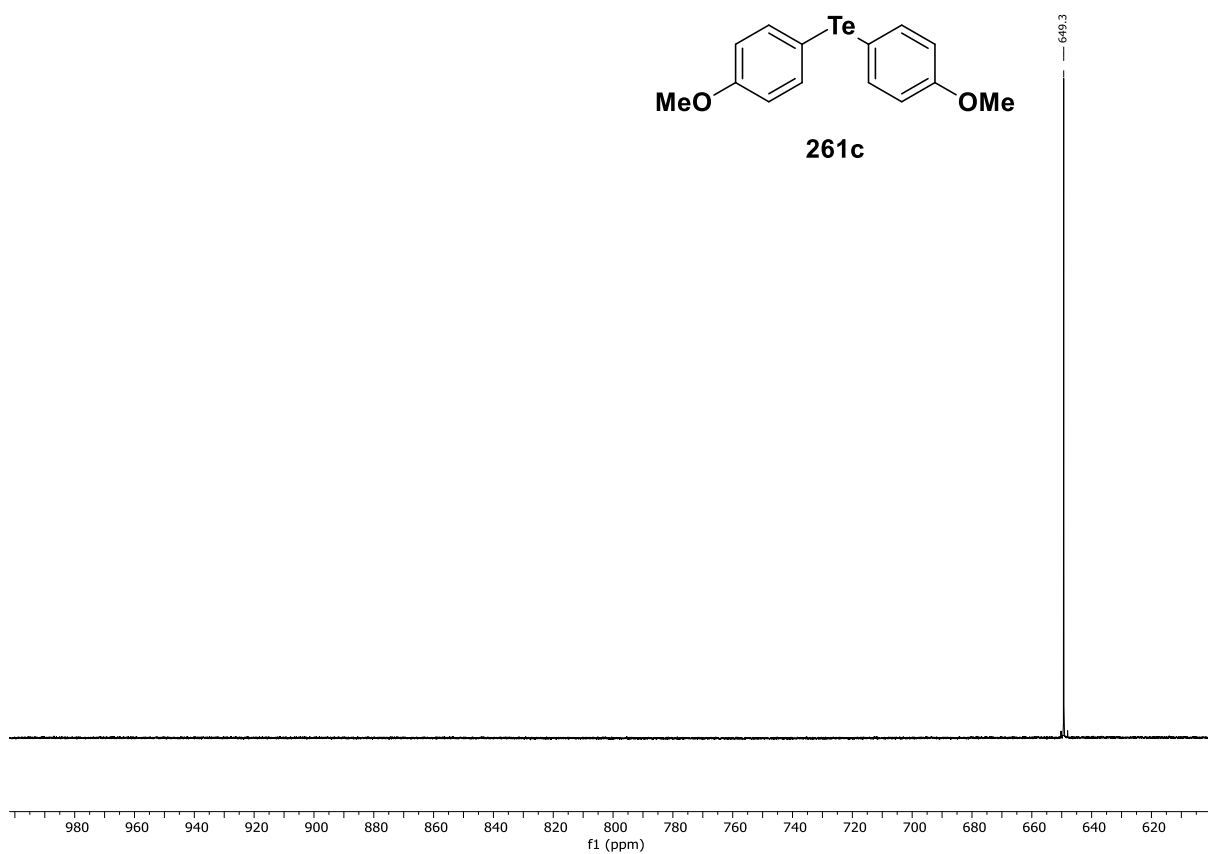


Abbildung 239: ¹²⁵Te-NMR-Spektrum (CDCl₃, 126 MHz) von **261c**.



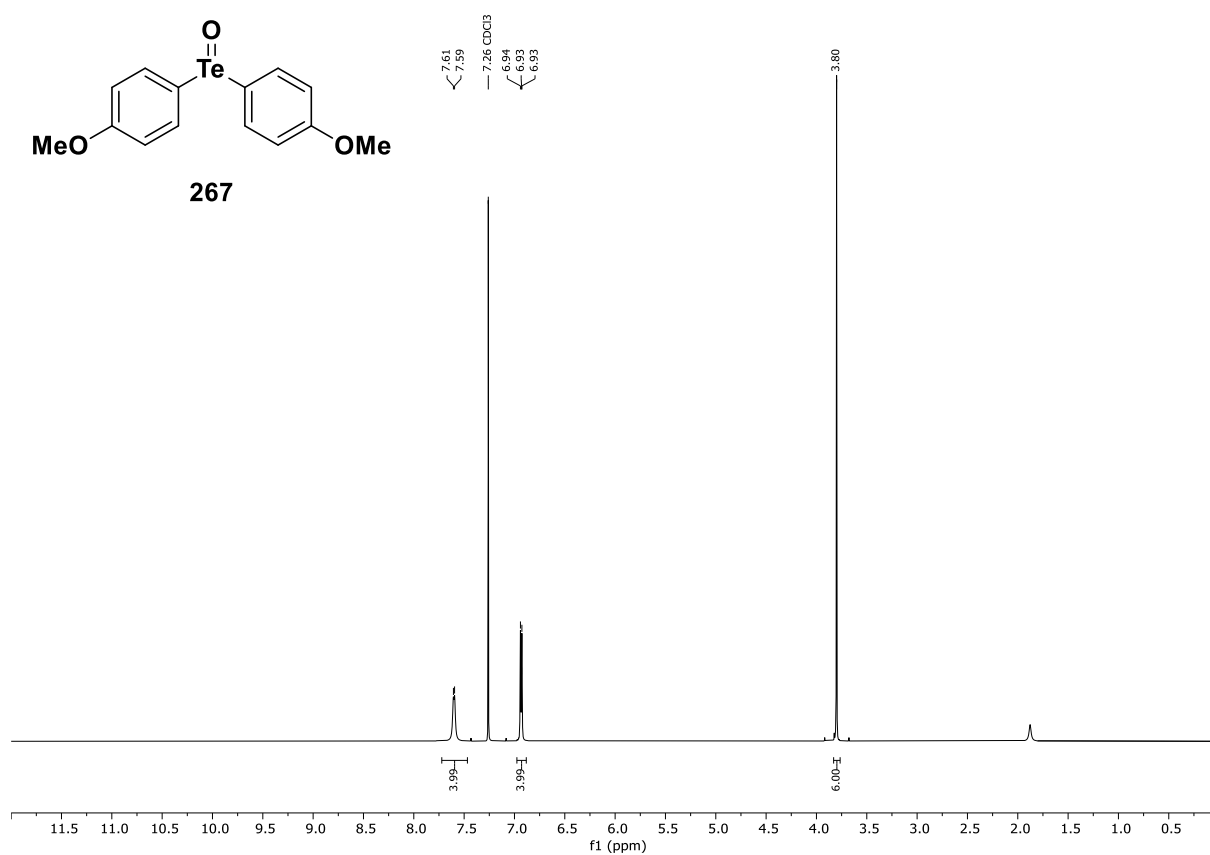


Abbildung 242: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl₃, 600 MHz) von **267**.

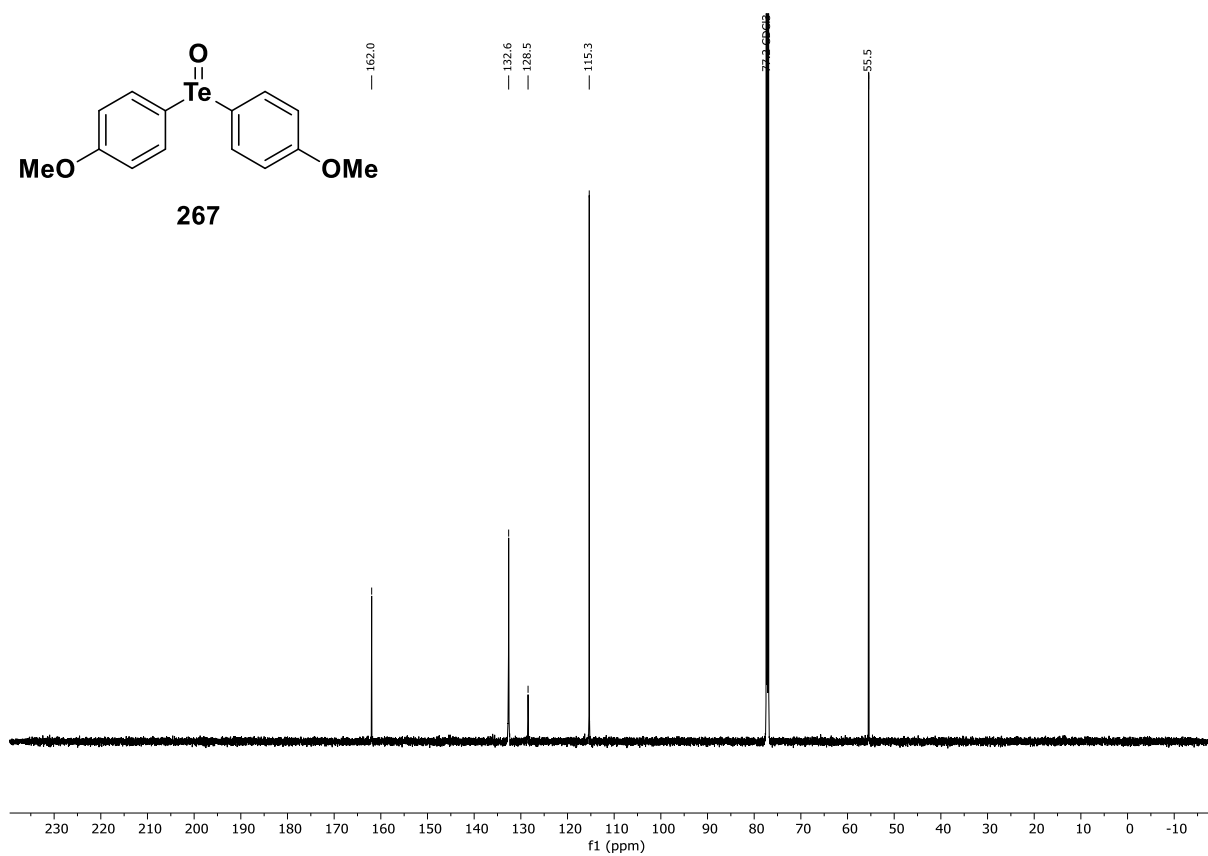


Abbildung 243: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl₃, 151 MHz) von **267**.

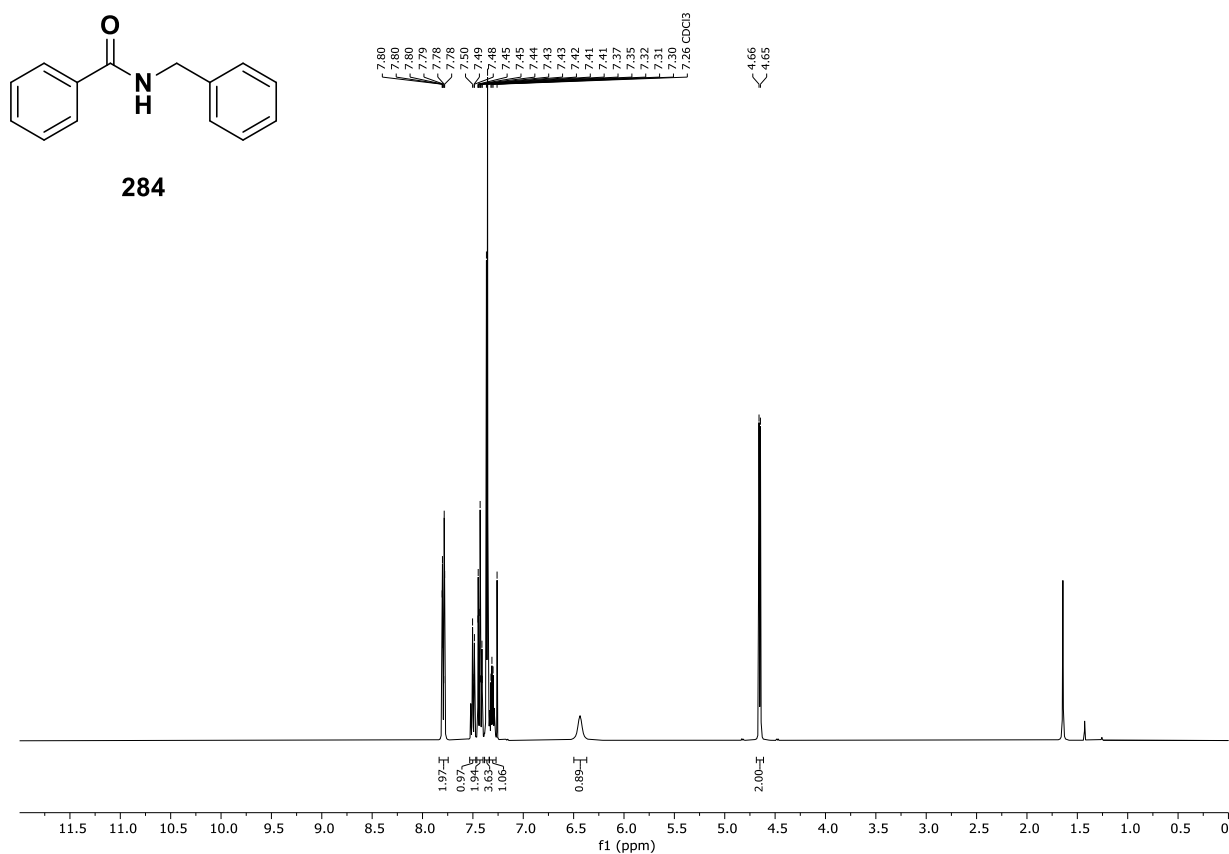


Abbildung 244: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von **284**.

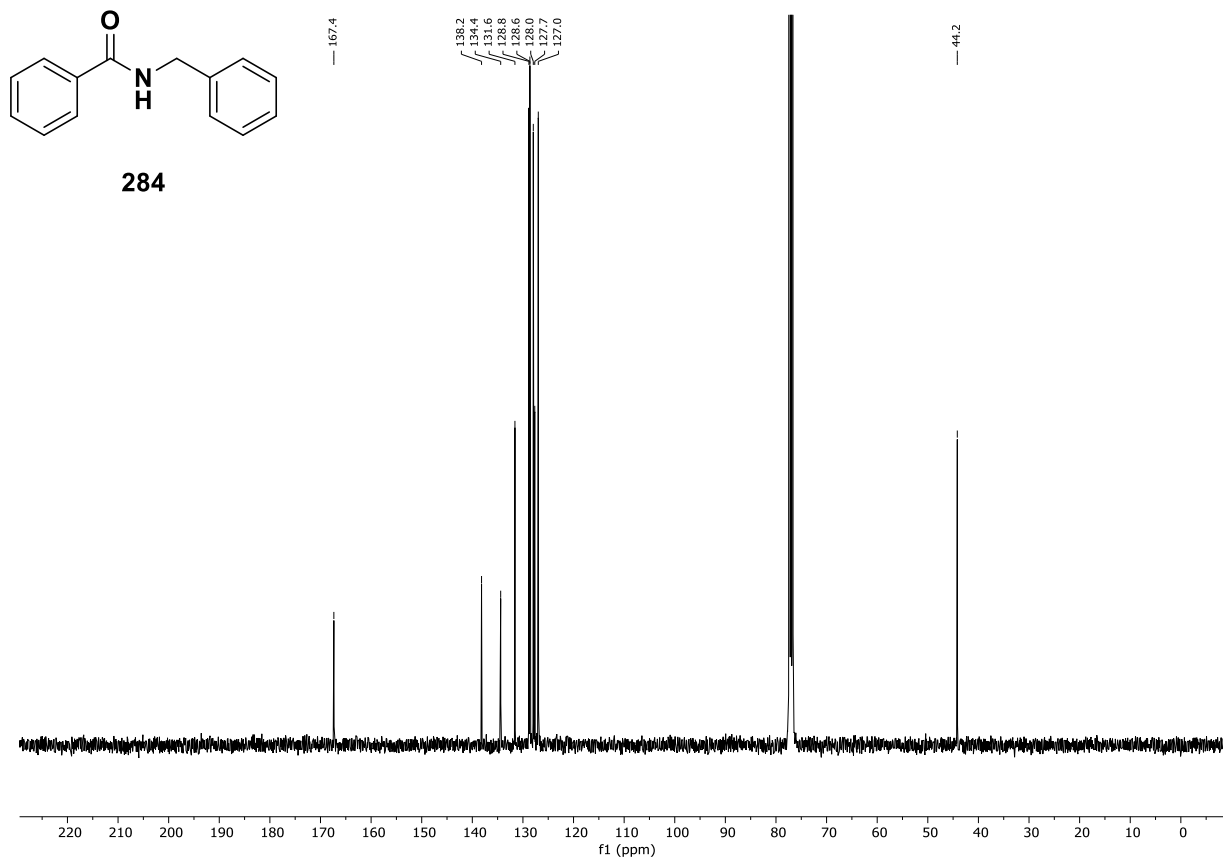
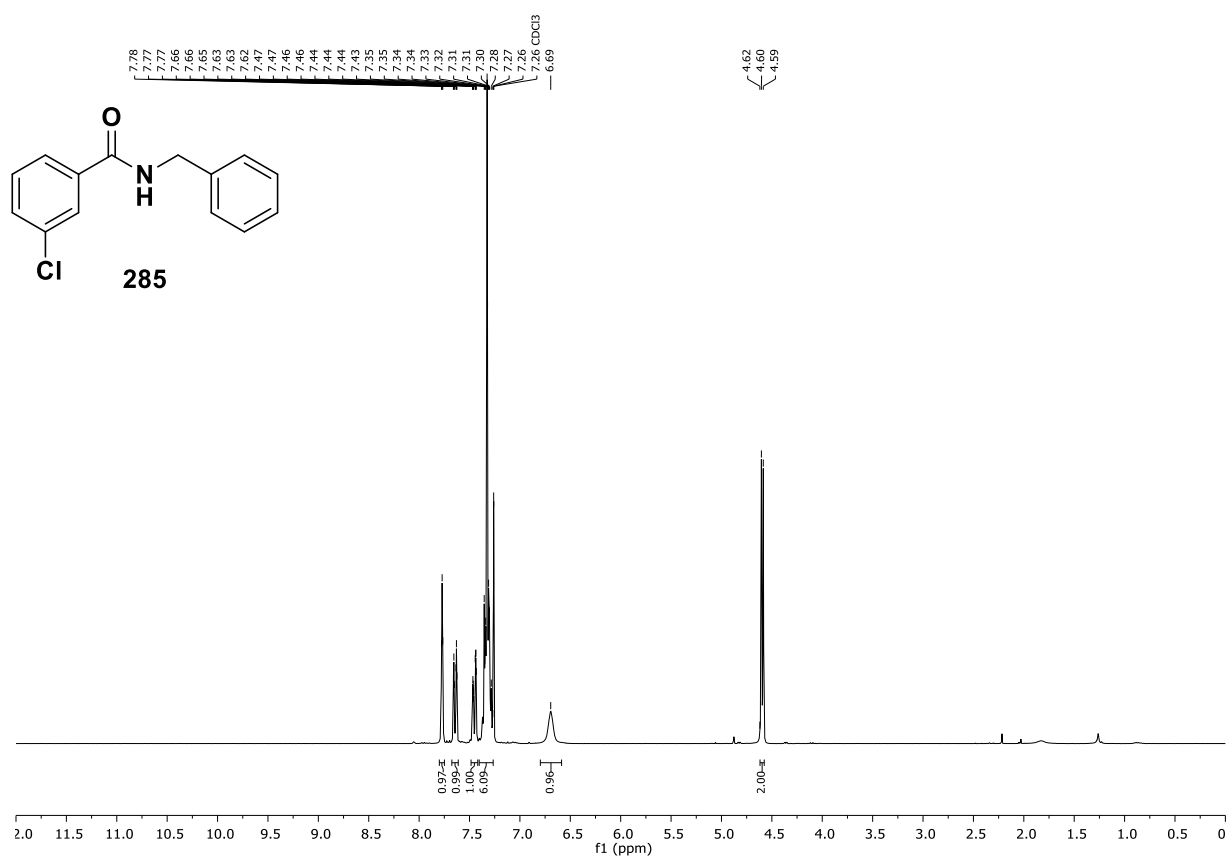
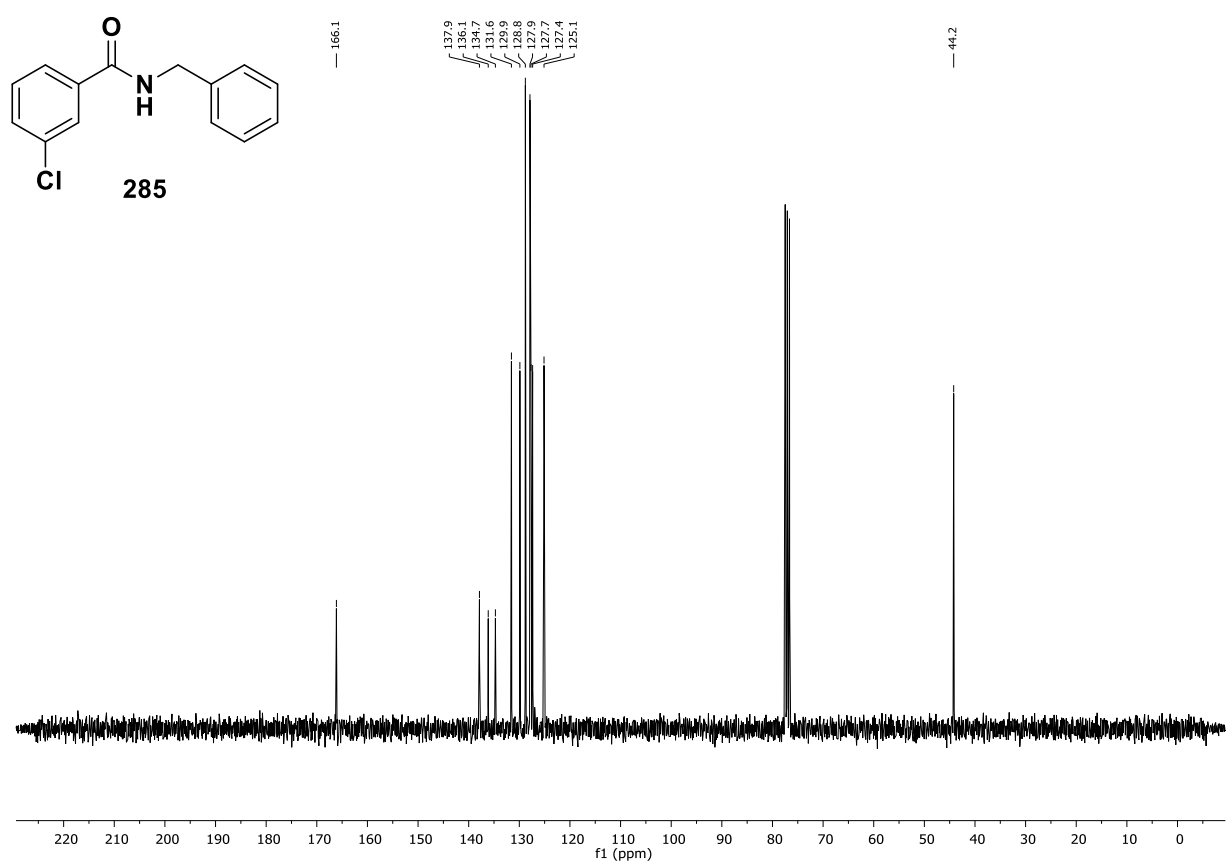
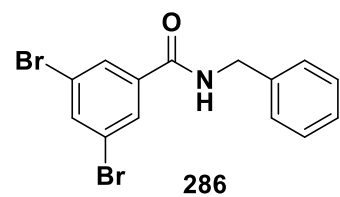


Abbildung 245: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von **284**.

Abbildung 246: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von 285.Abbildung 247: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von 285.

O=C(NCc1ccccc1)c2cc(Br)ccc2Br

286

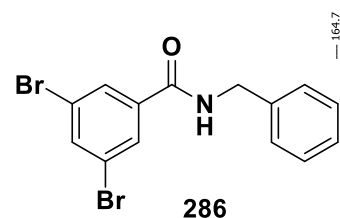


Abbildung 249: ^{13}C -NMR-Spekt

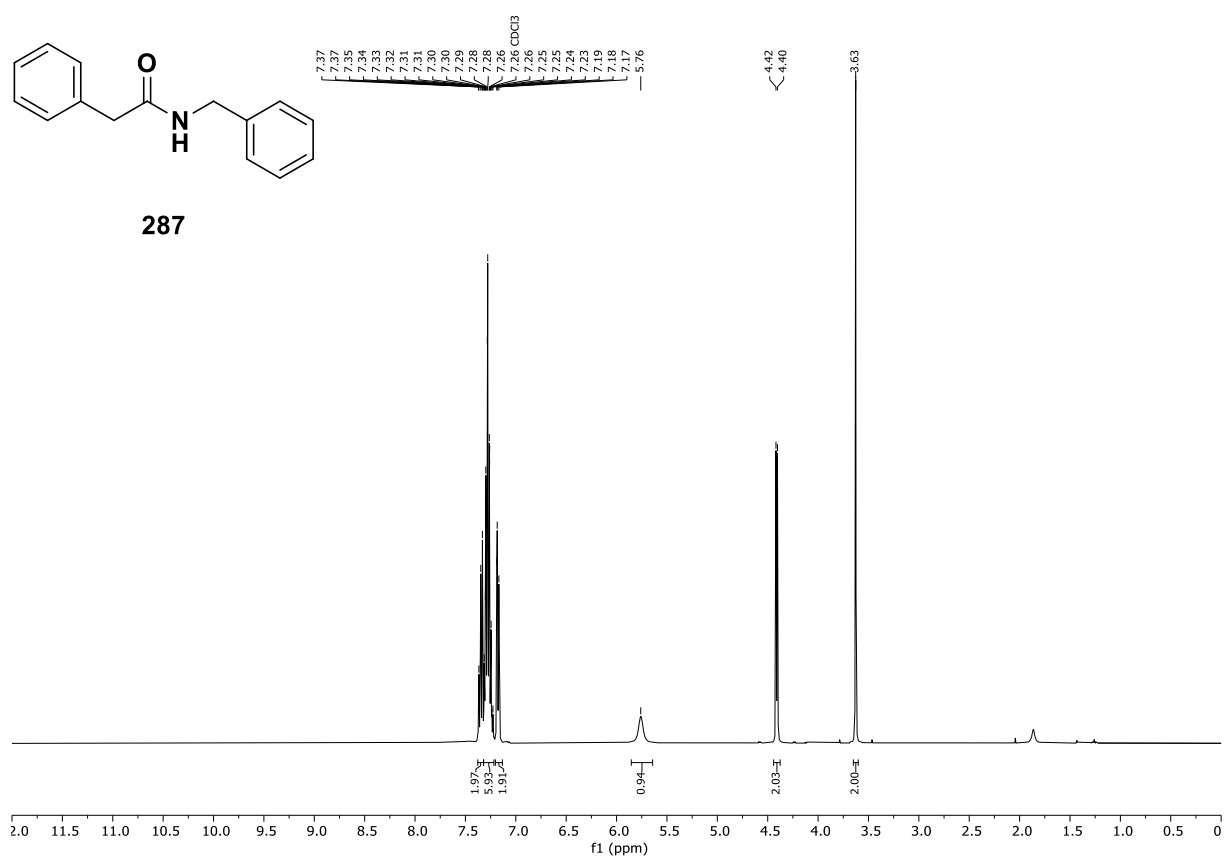


Abbildung 250: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **287**.

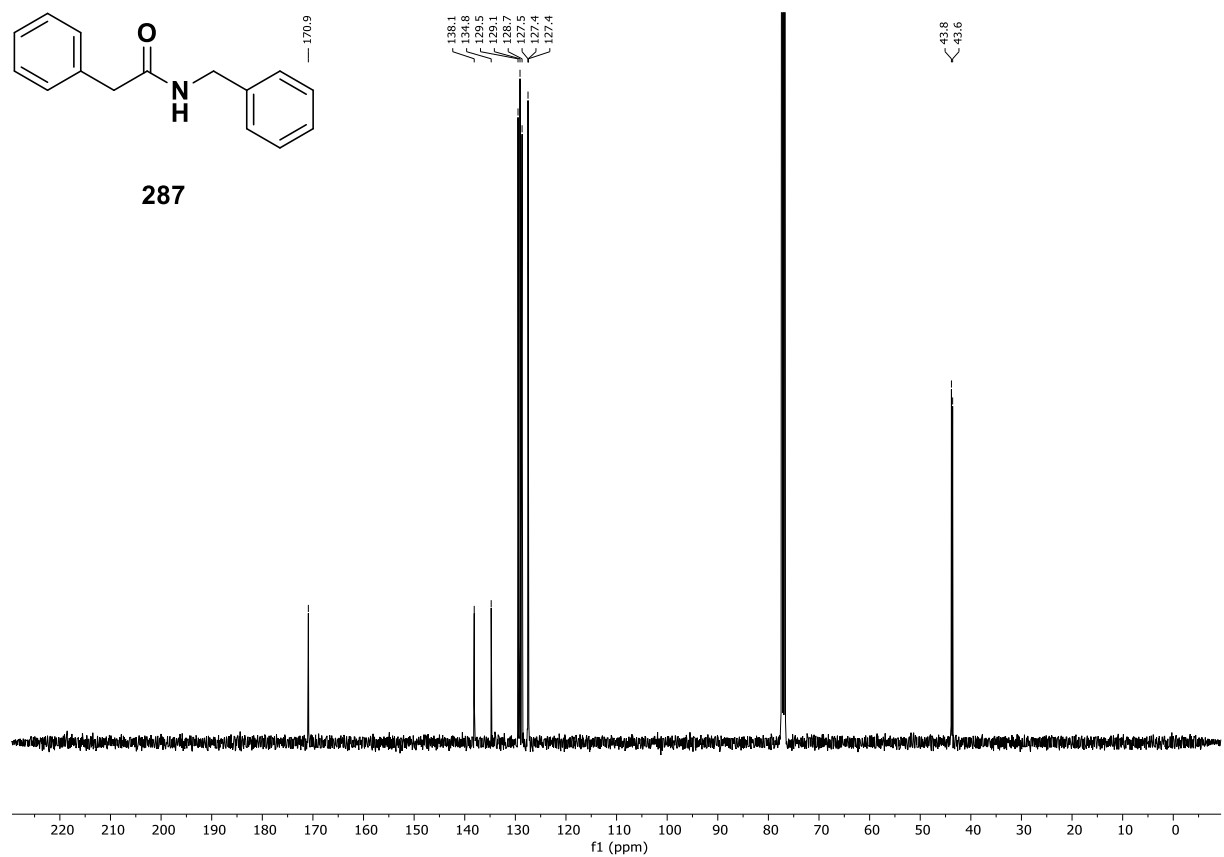


Abbildung 251: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **287**.

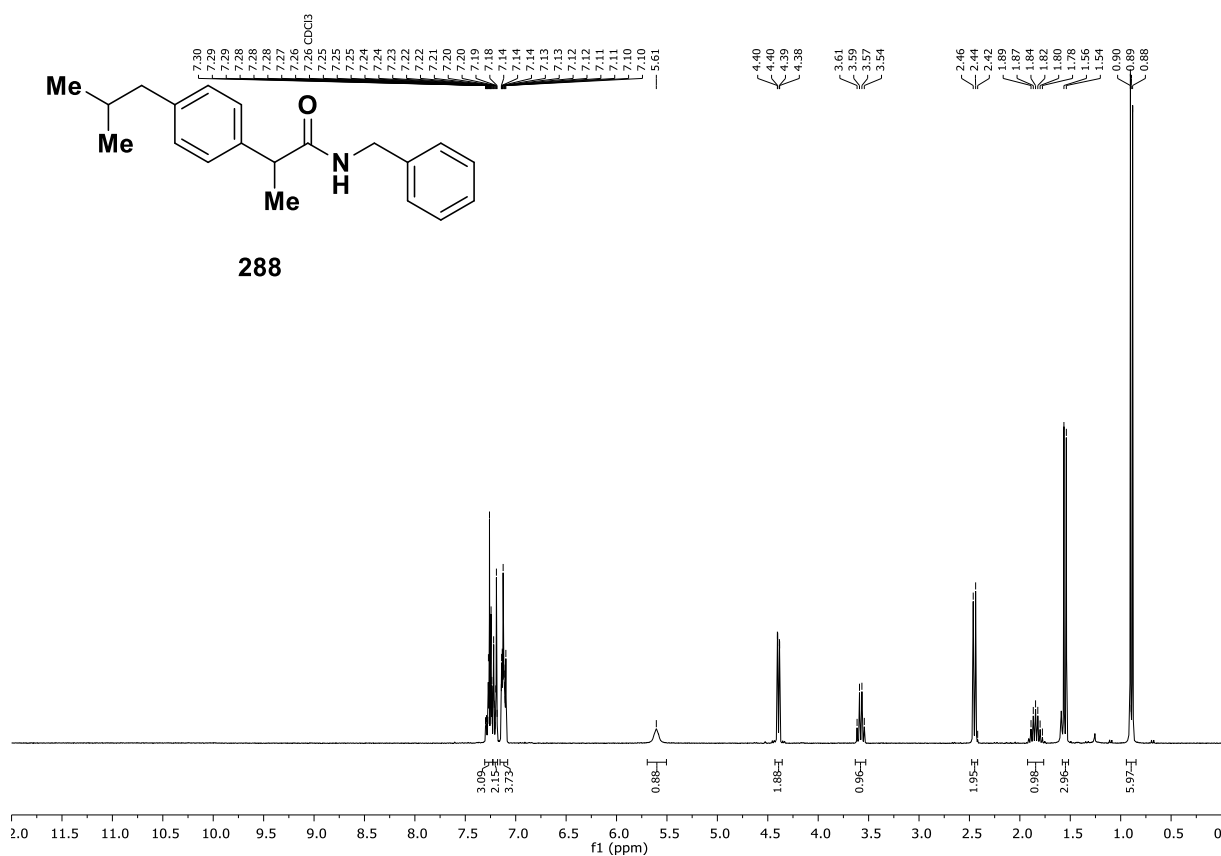


Abbildung 252: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **288**.

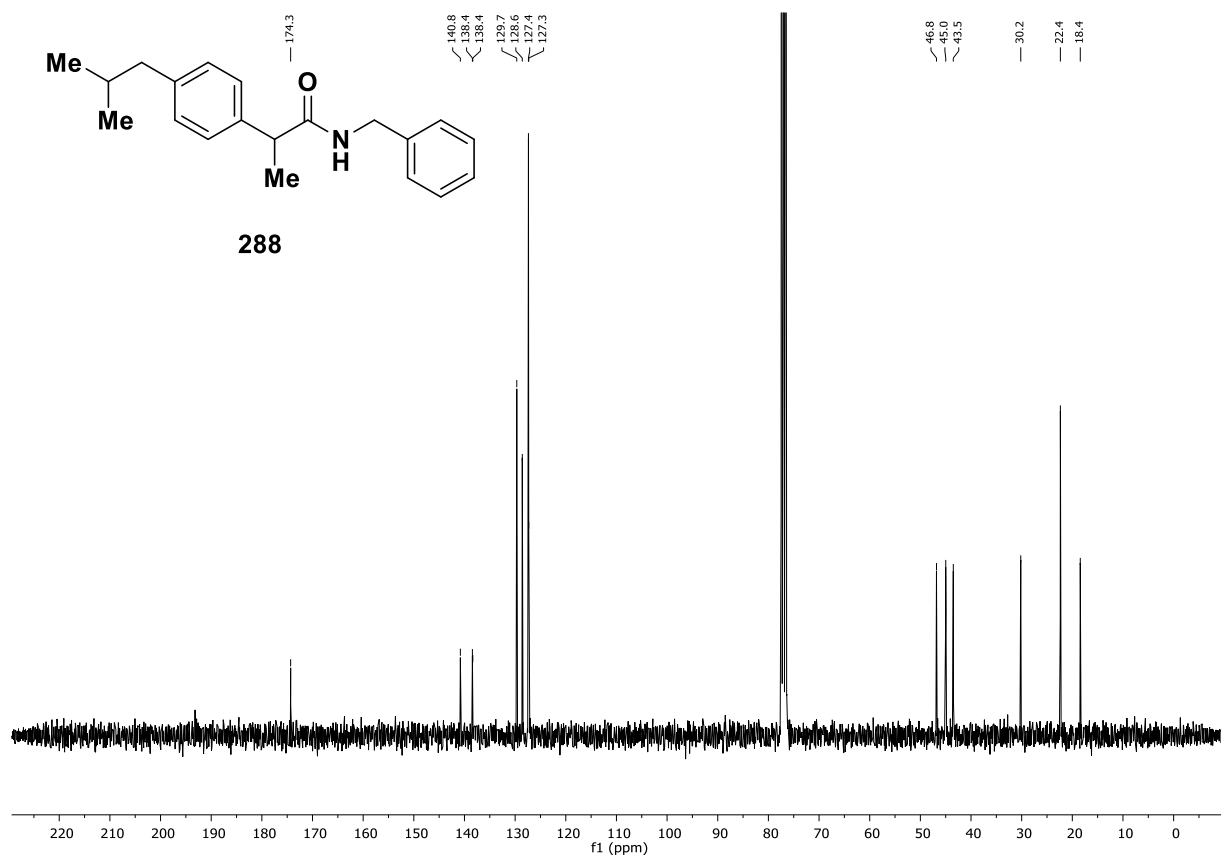


Abbildung 253: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **288**.

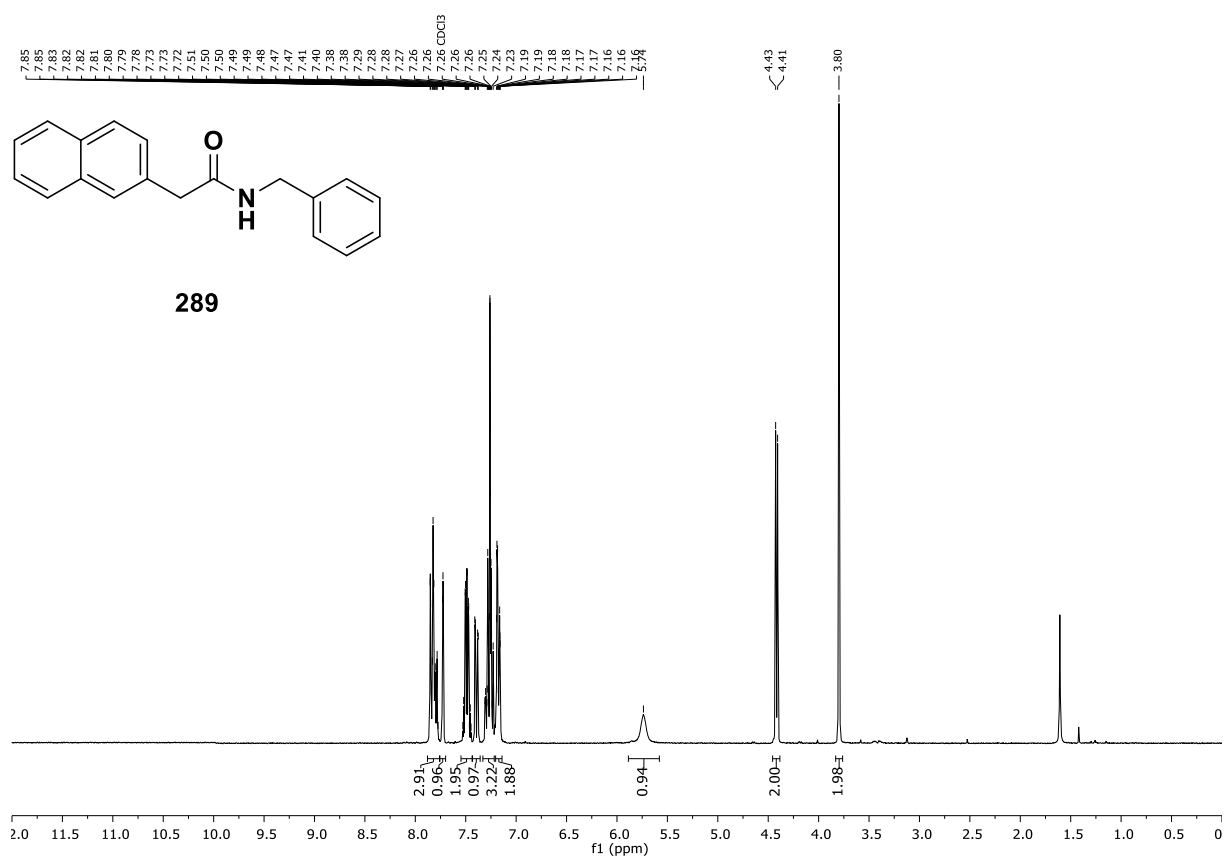
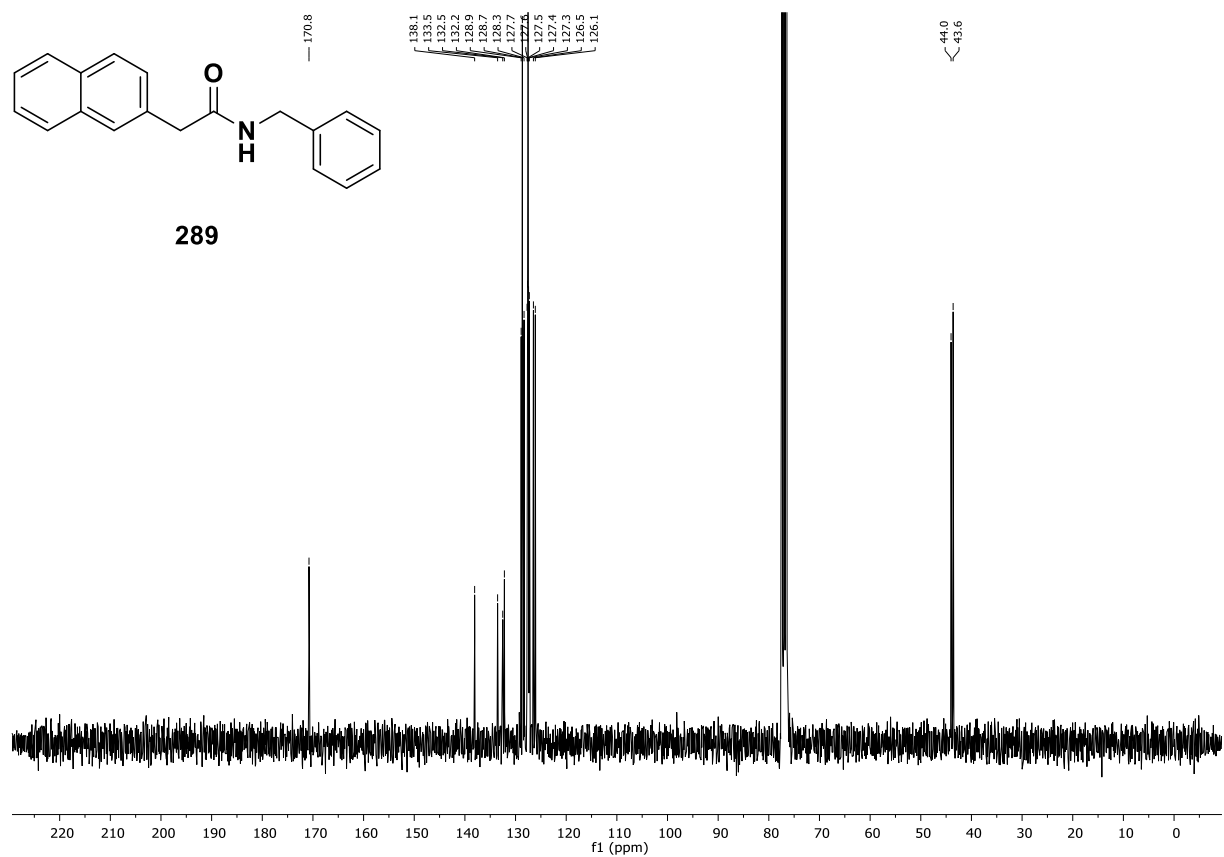
Abbildung 254: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz) von **289**.Abbildung 255: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 75 MHz) von **289**.



Abbildung 256: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **290**.

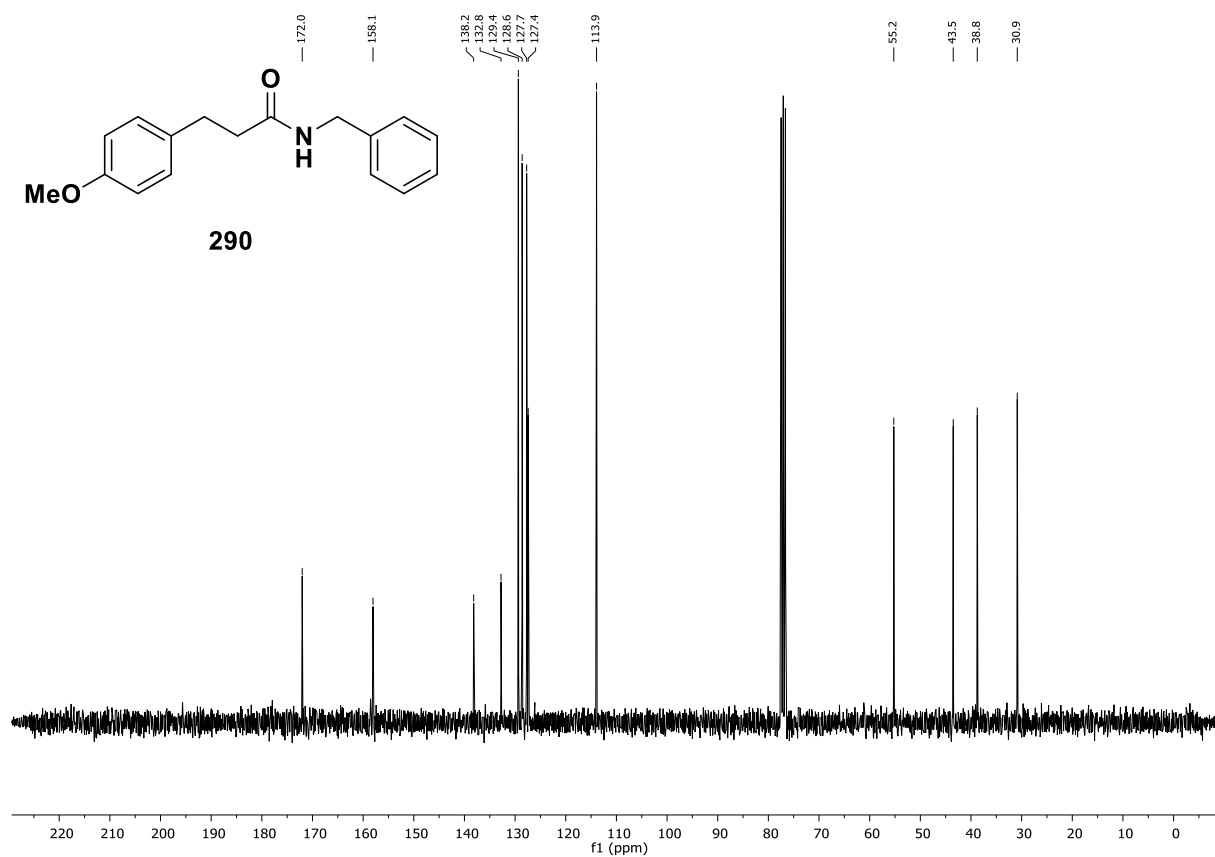
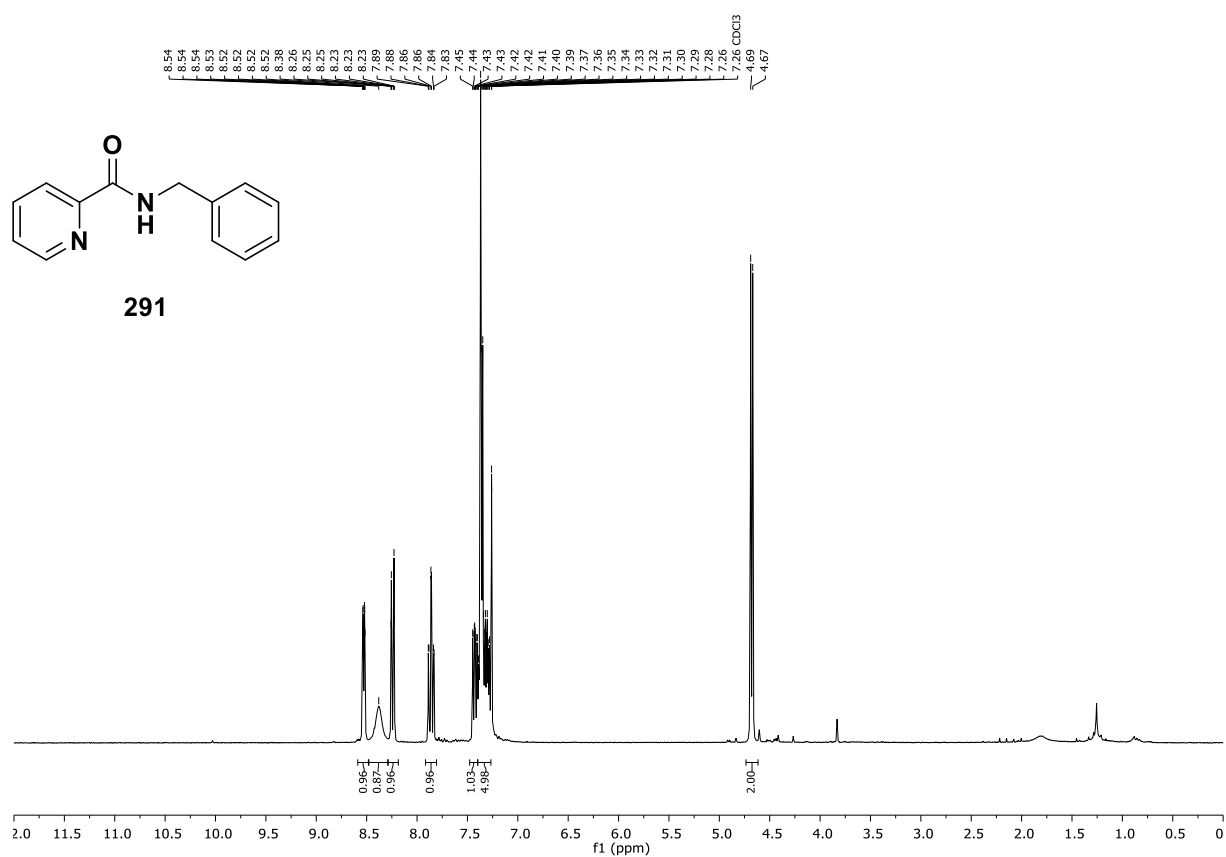
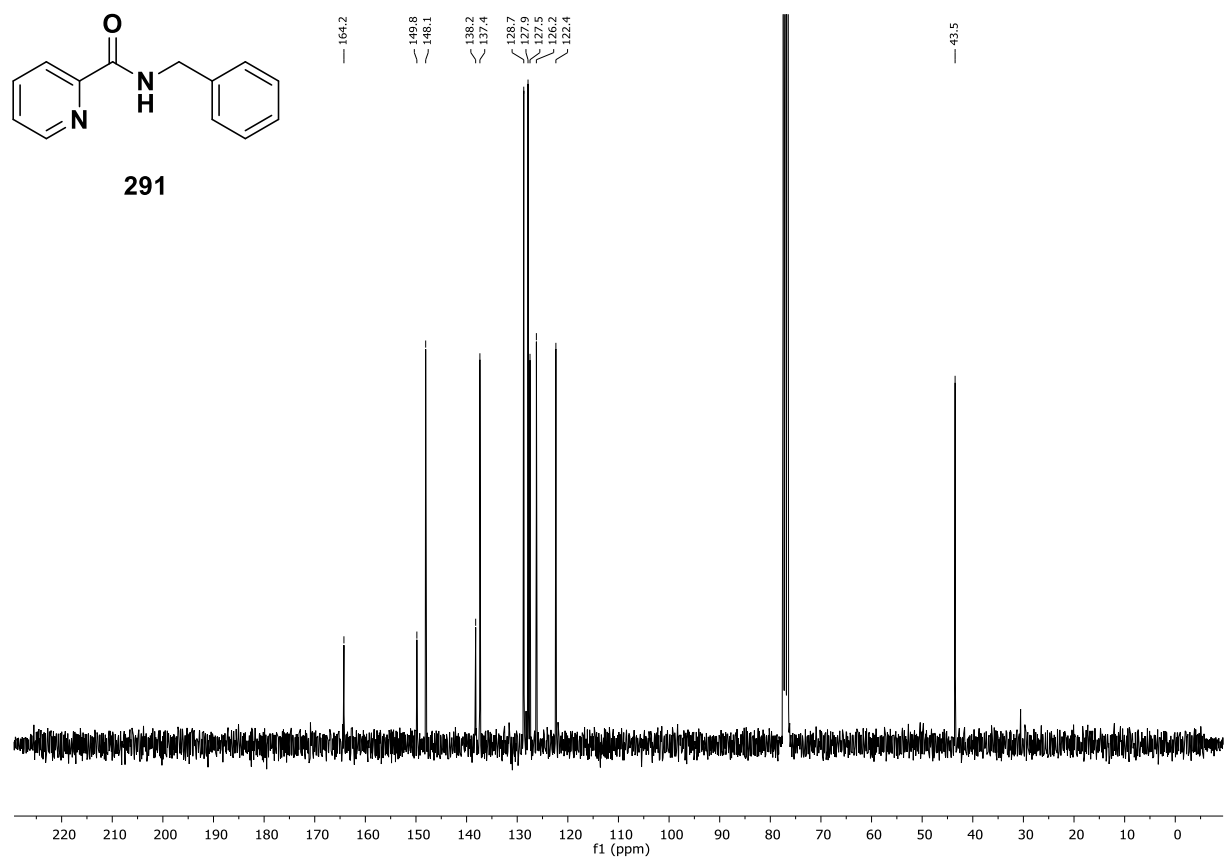


Abbildung 257: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **290**.

Abbildung 258: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **291**.Abbildung 259: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **291**.

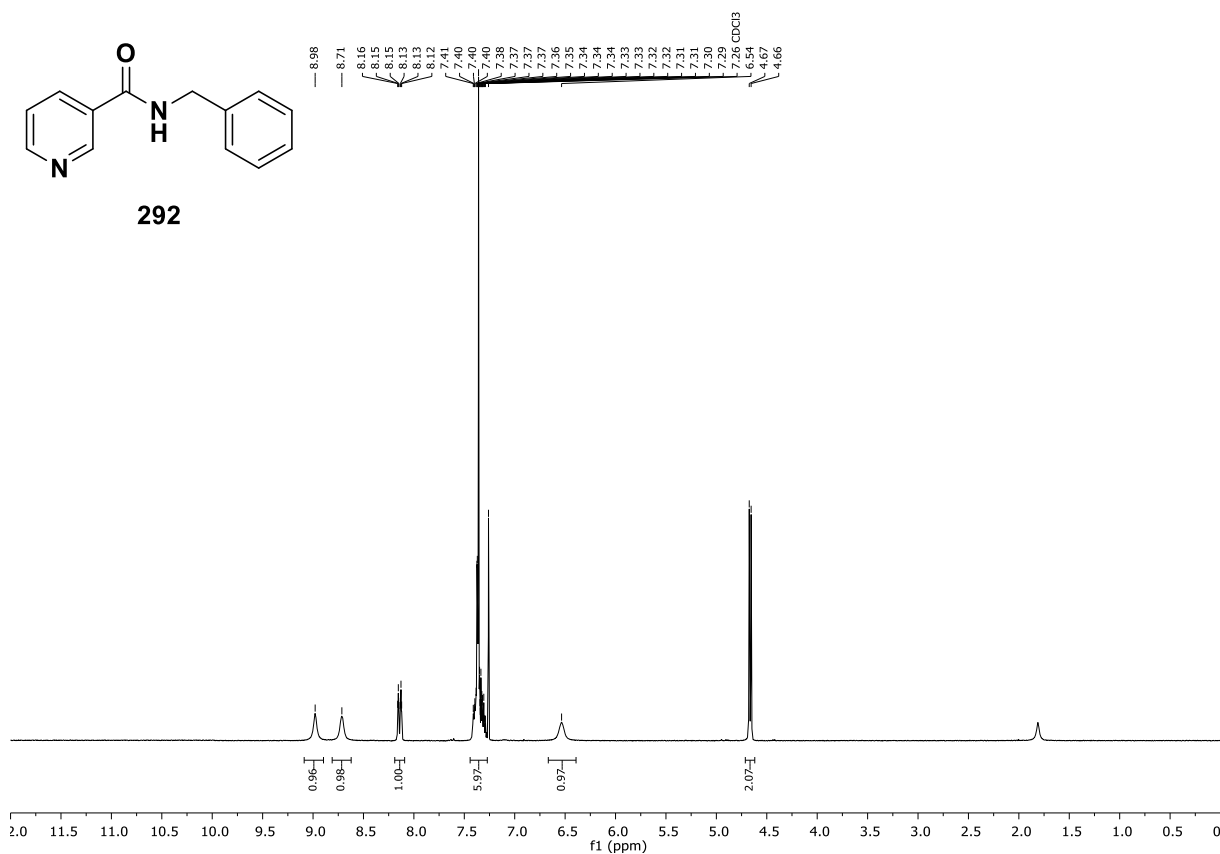


Abbildung 260: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **292**.

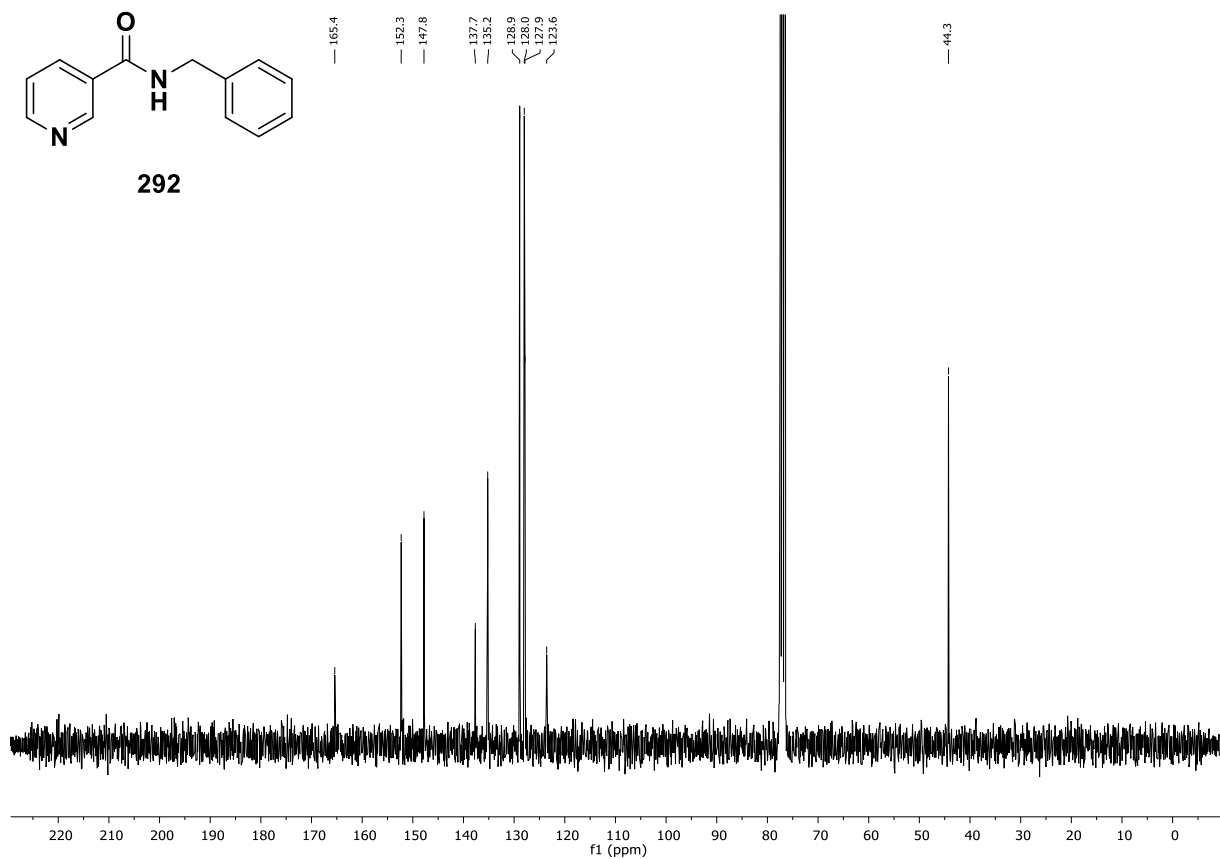
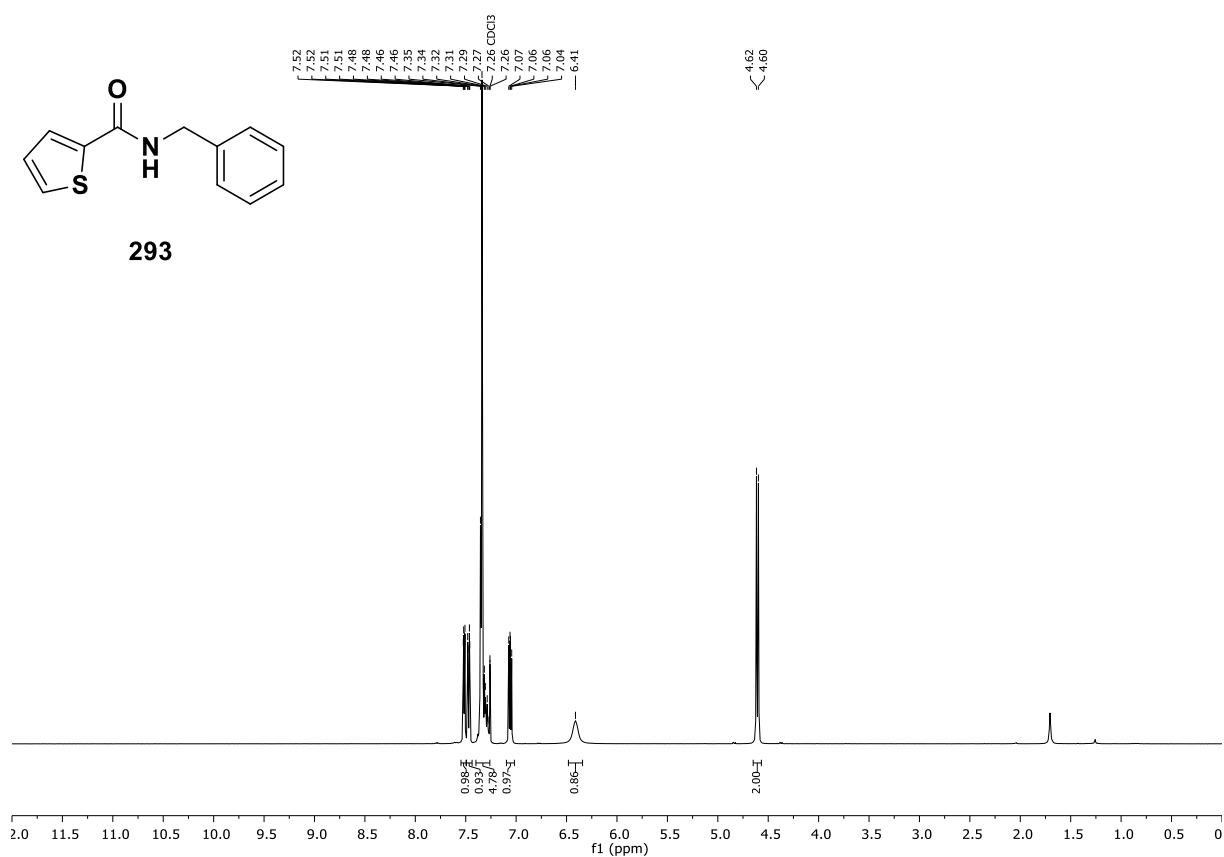
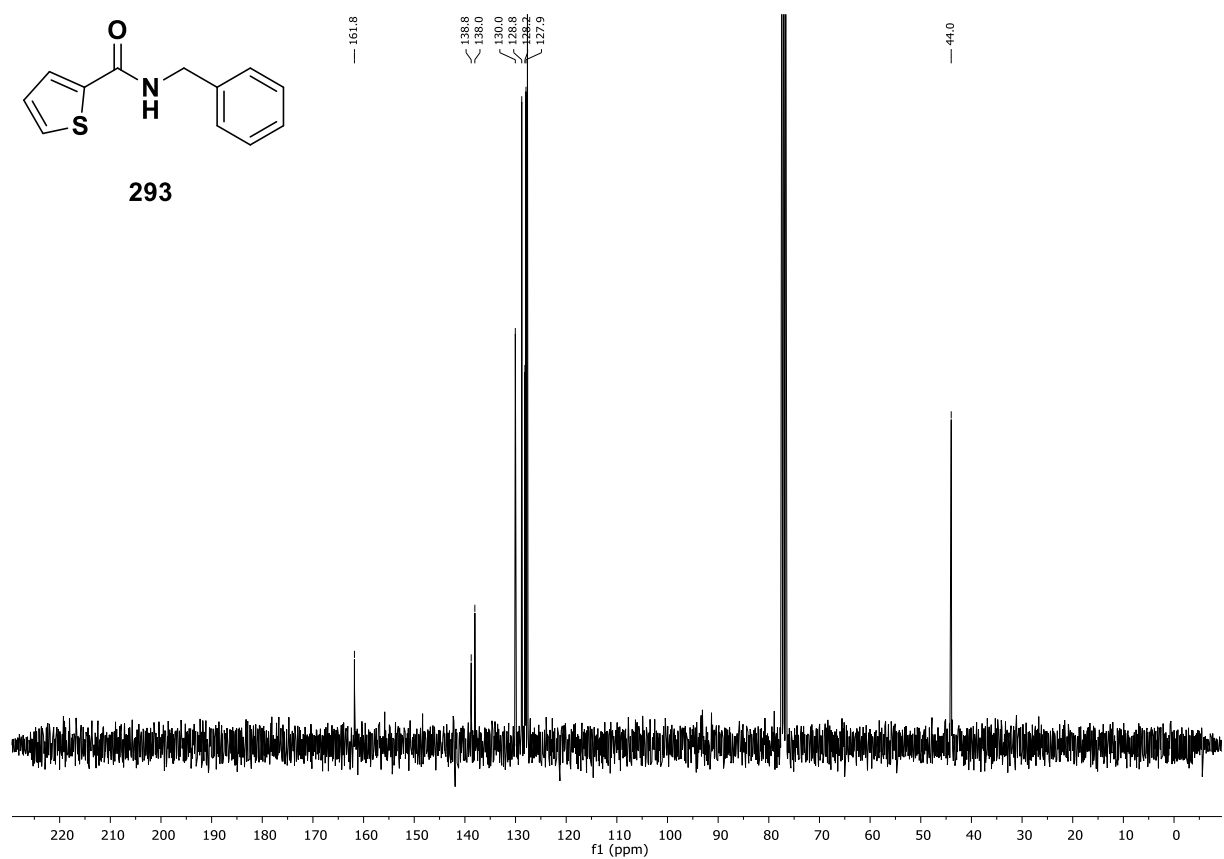


Abbildung 261: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **292**.

Abbildung 262: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **293**.Abbildung 263: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **293**.

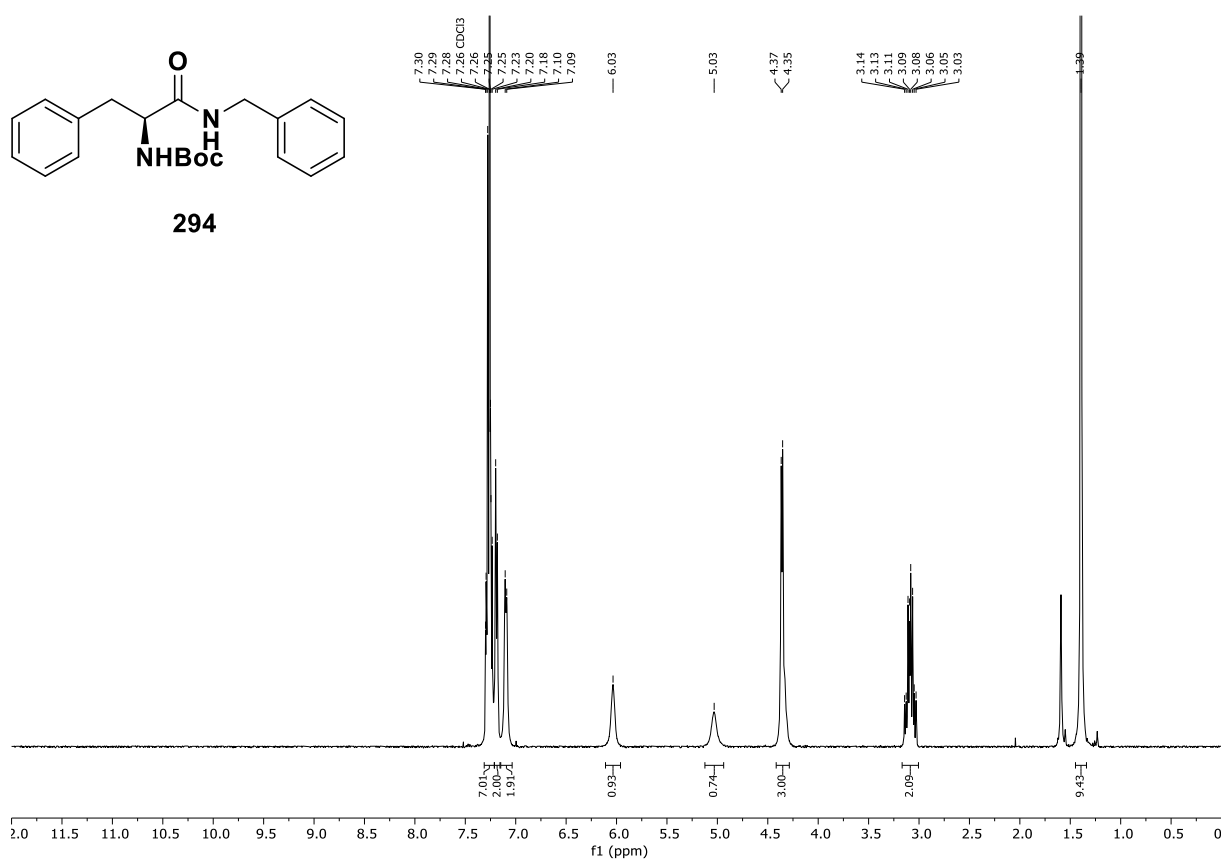


Abbildung 264: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **294**.

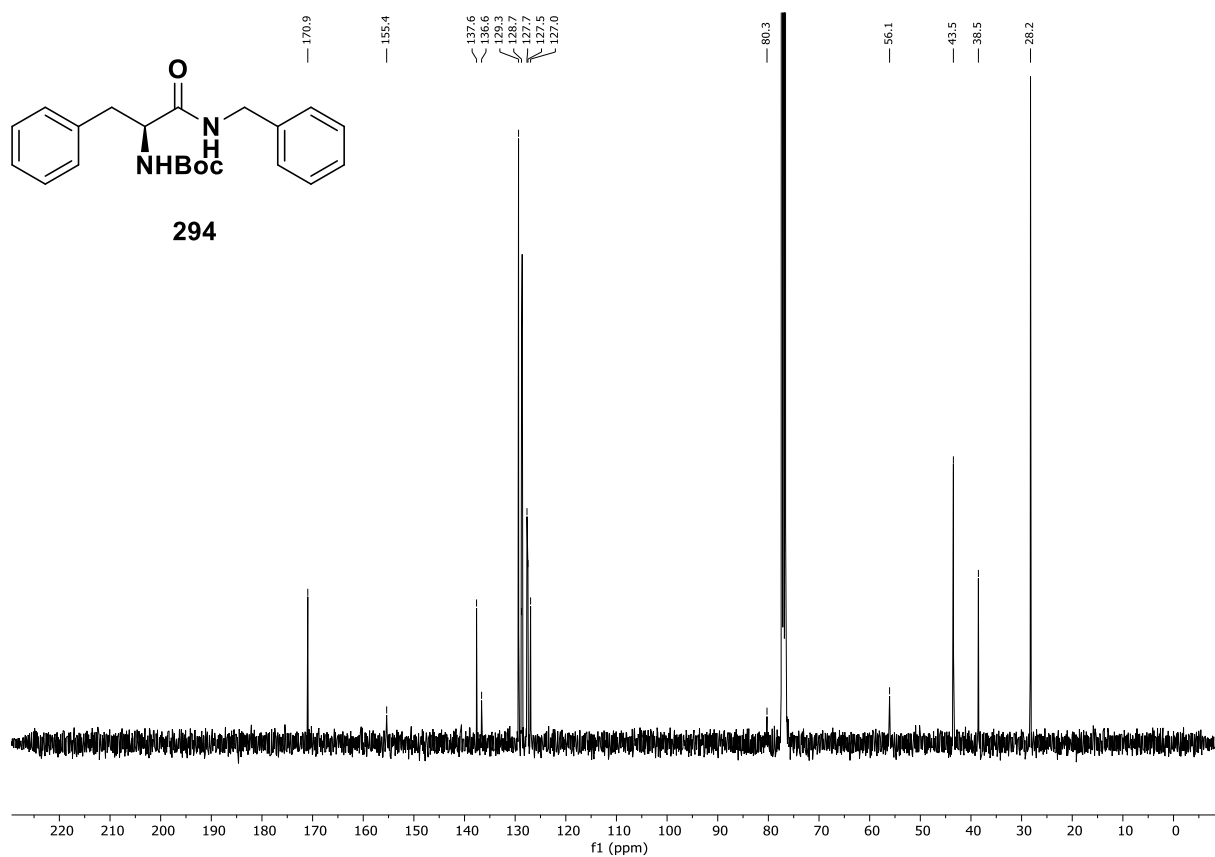
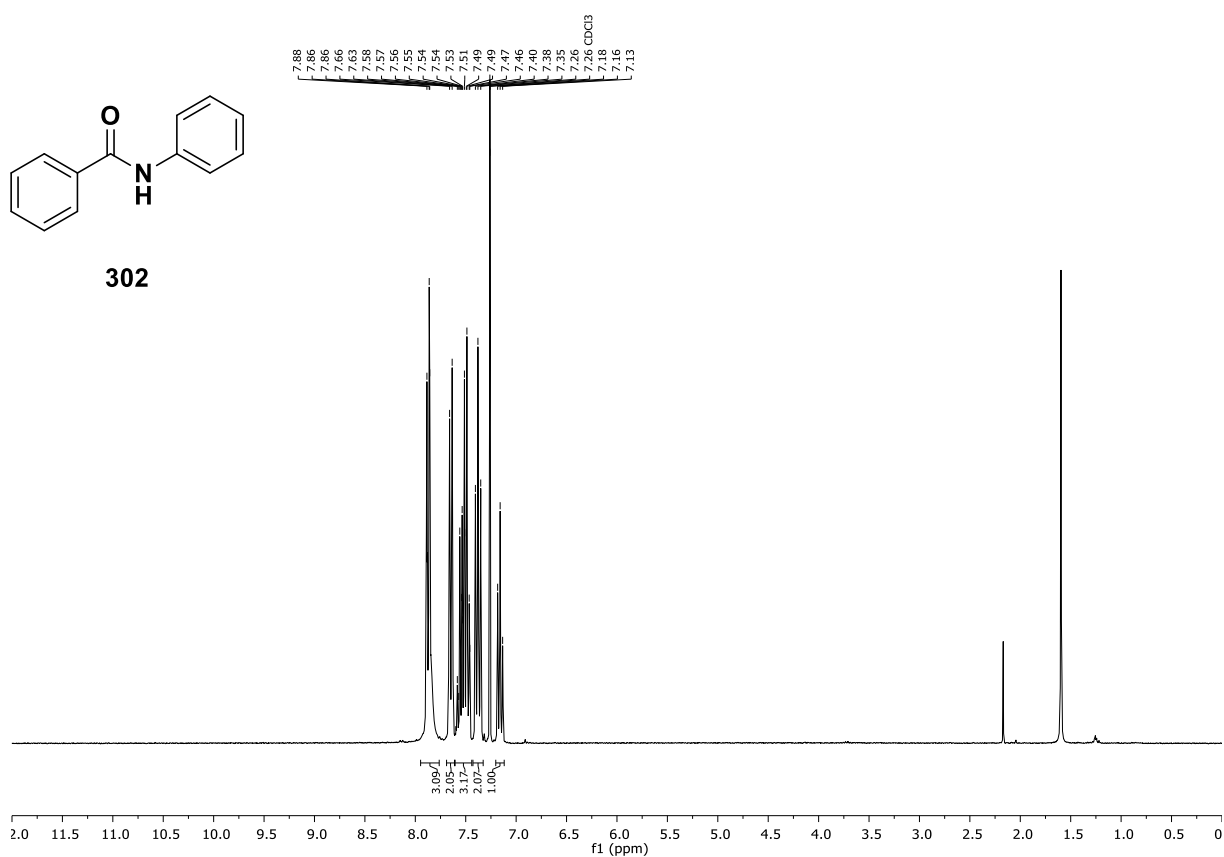
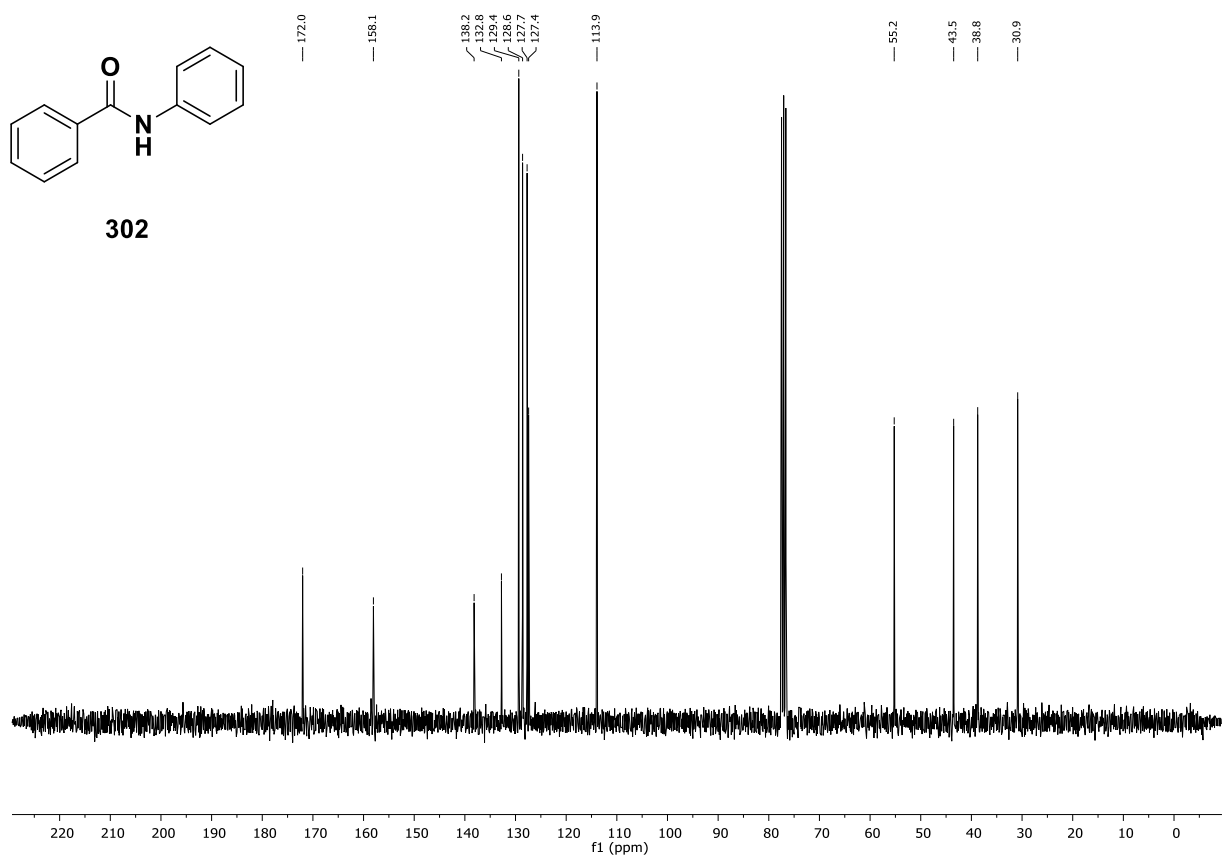


Abbildung 265: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **294**.

Abbildung 266: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **302**.Abbildung 267: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **302**.

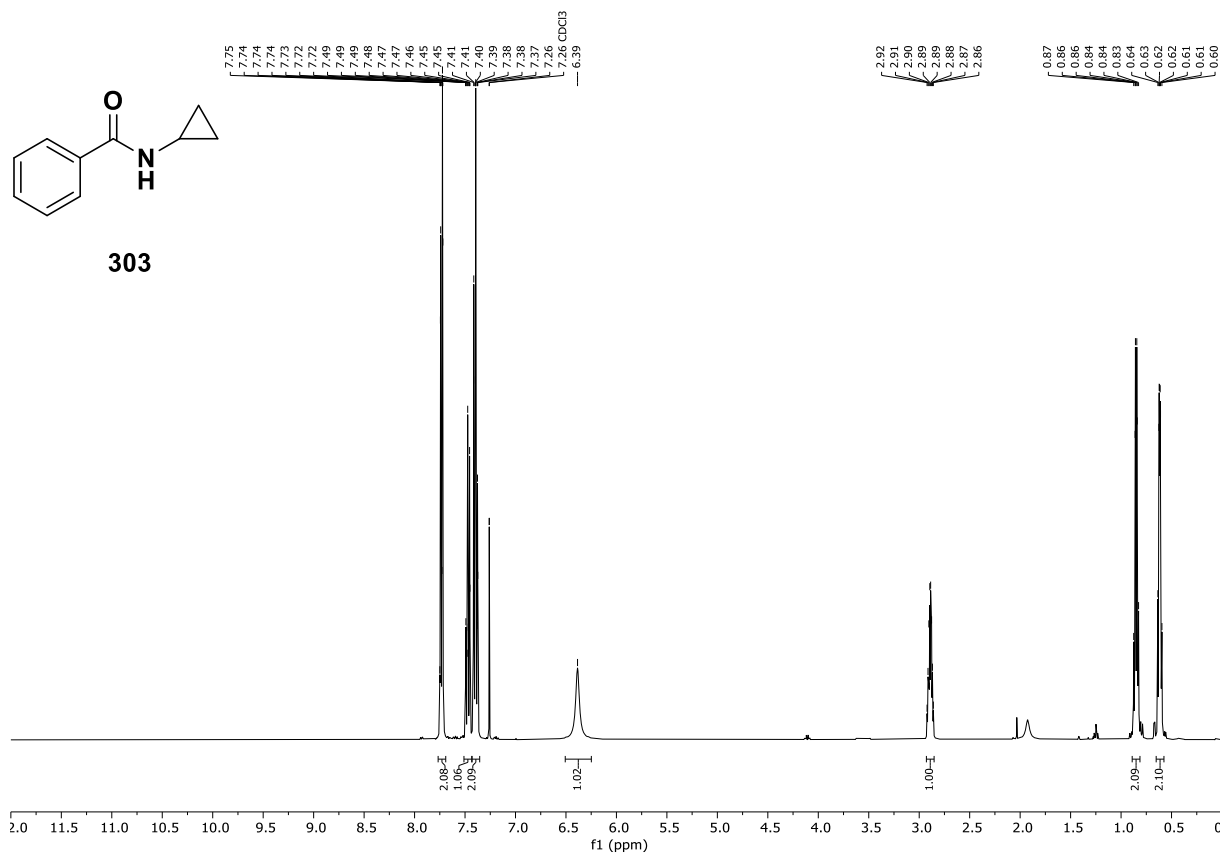


Abbildung 268: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **303**.

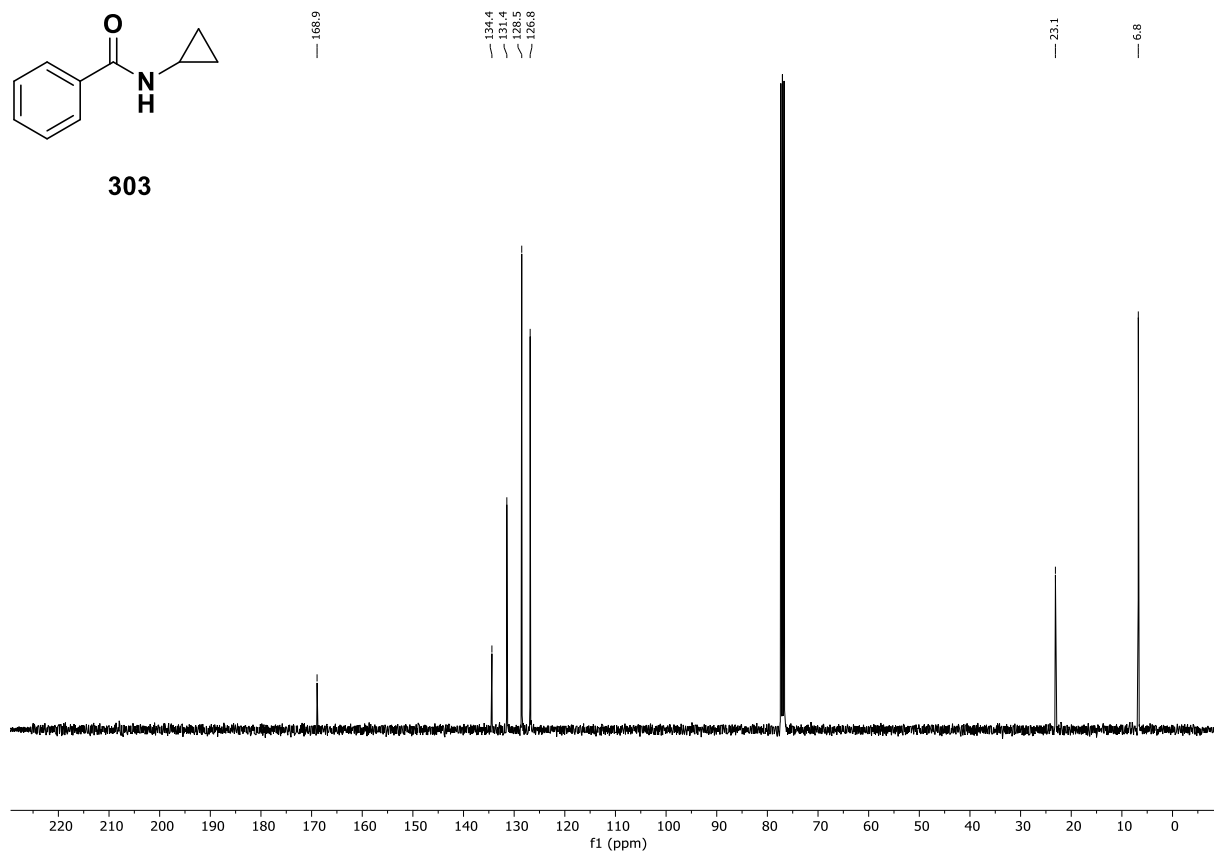
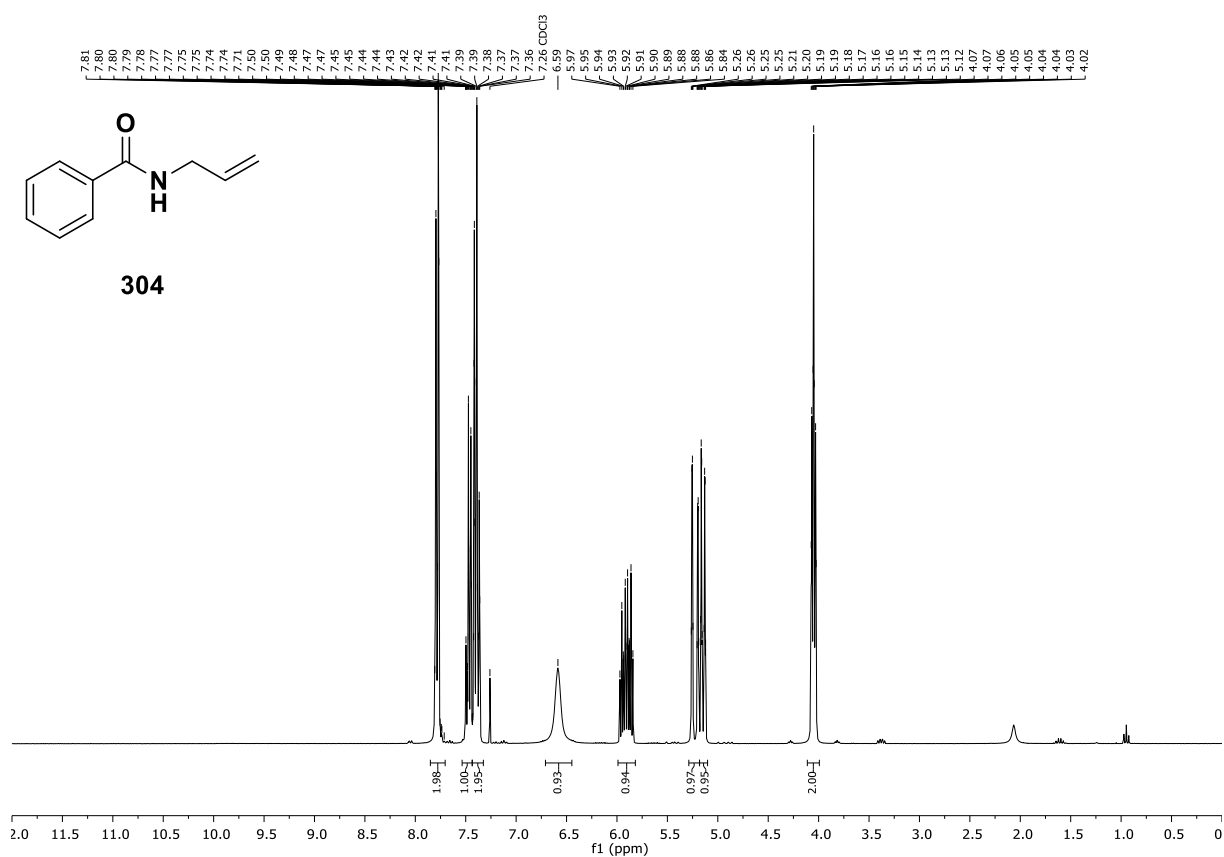
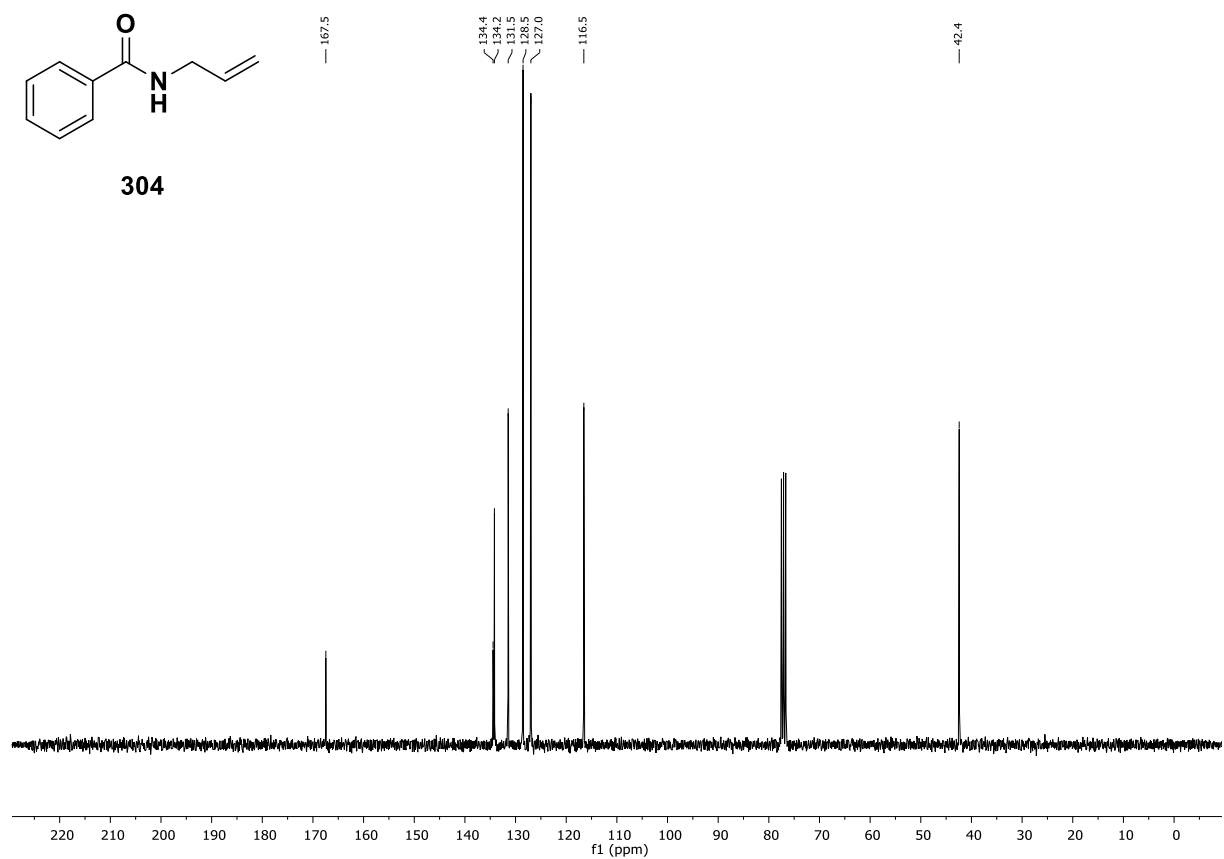


Abbildung 269: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **303**.

Abbildung 270: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **304**.Abbildung 271: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **304**.

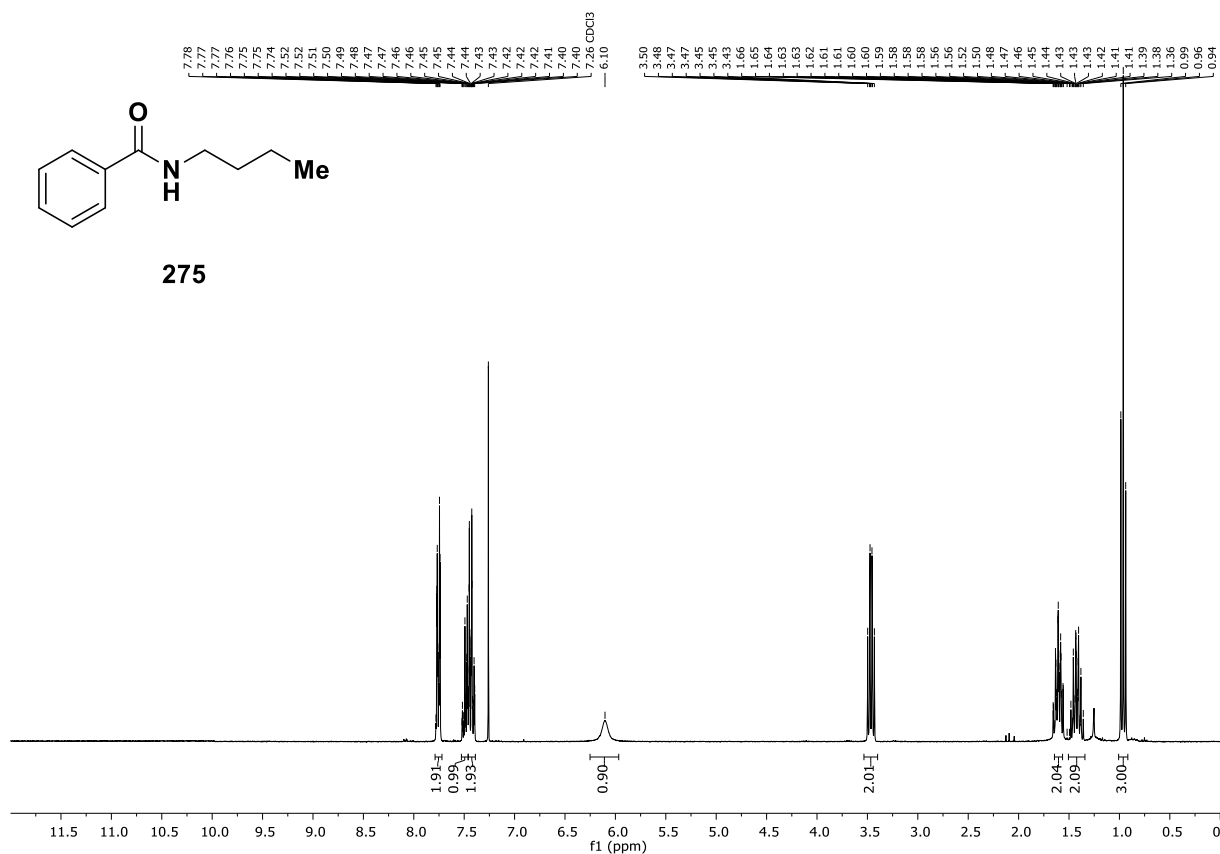


Abbildung 272: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **275**.

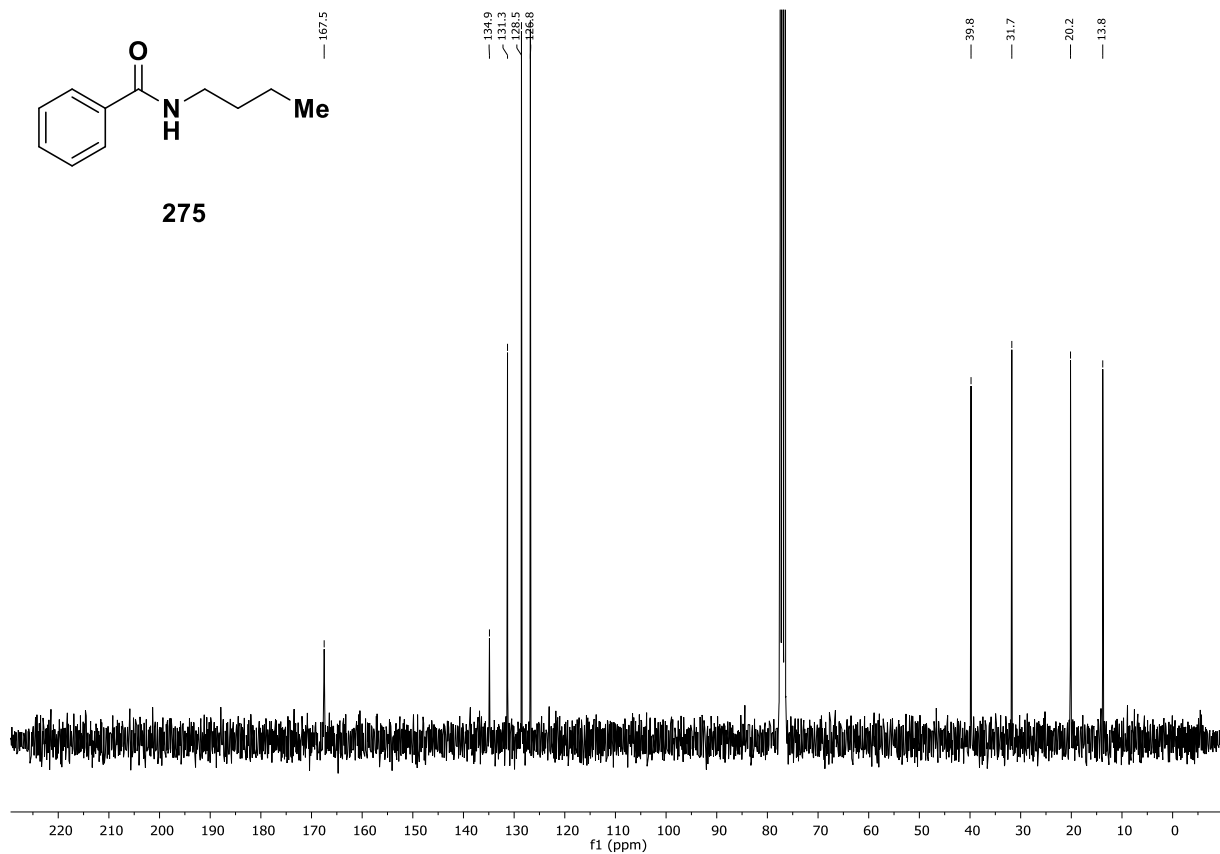
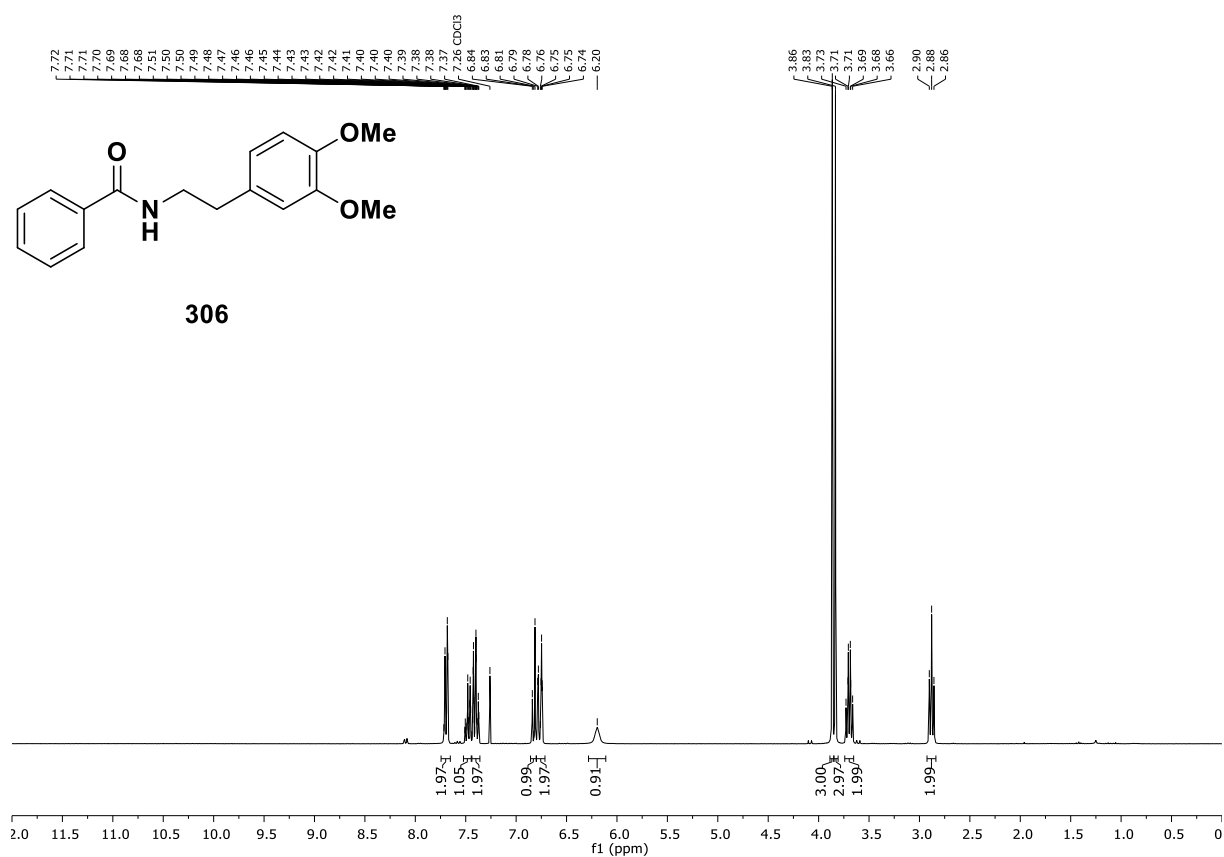
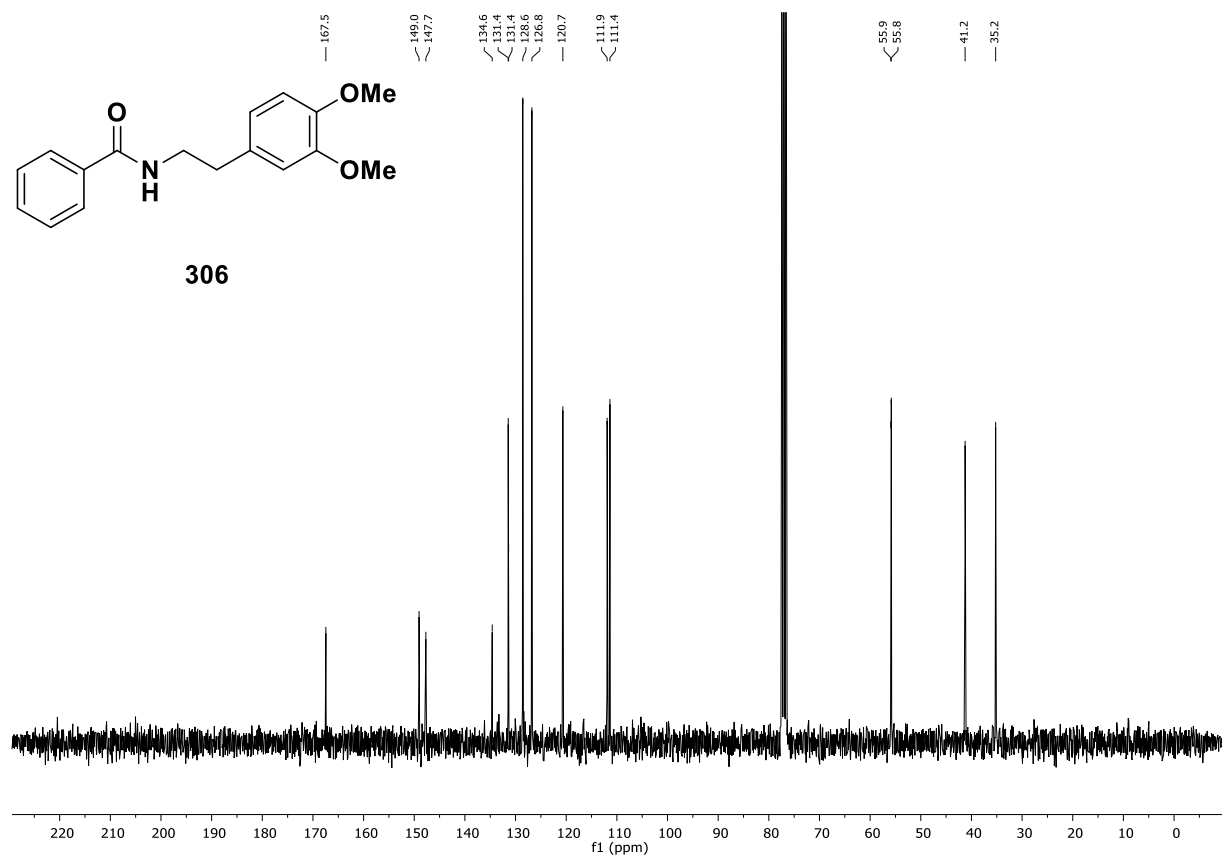
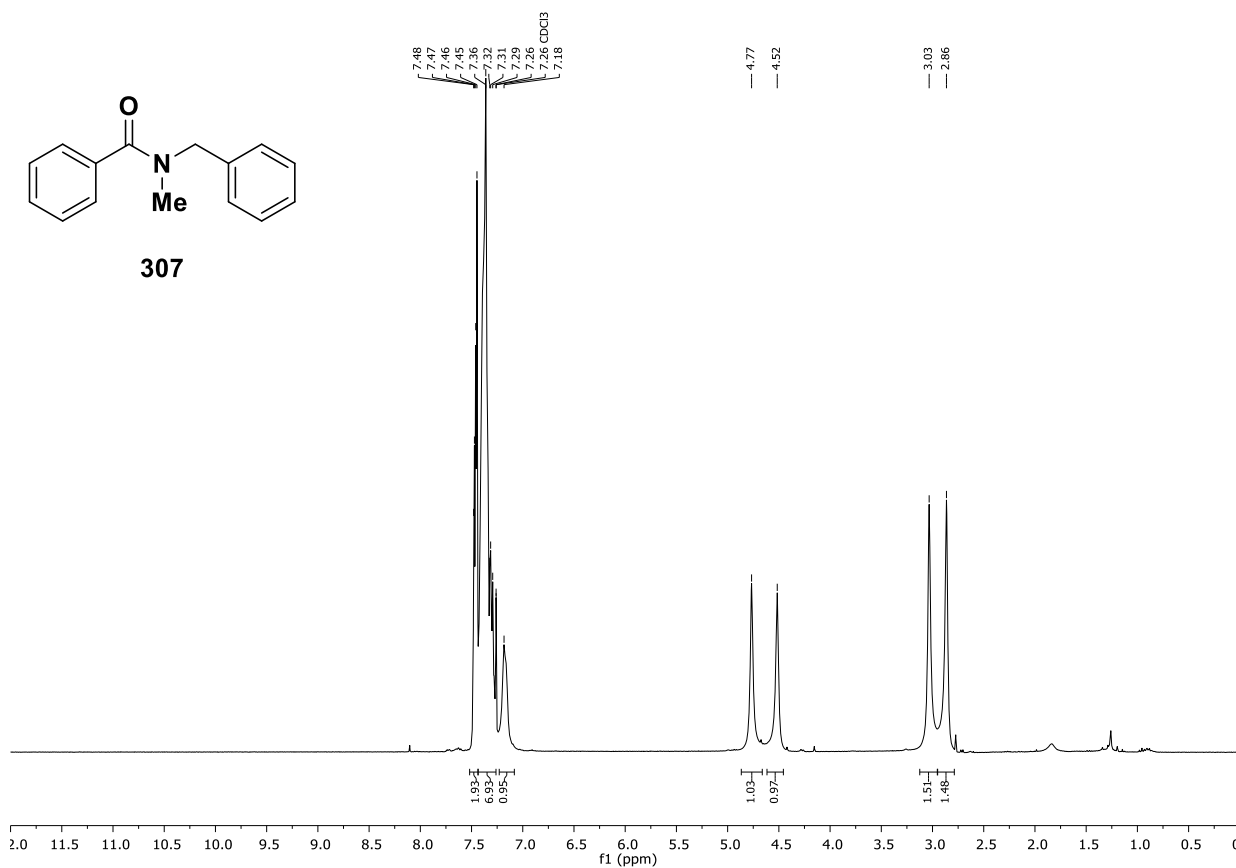
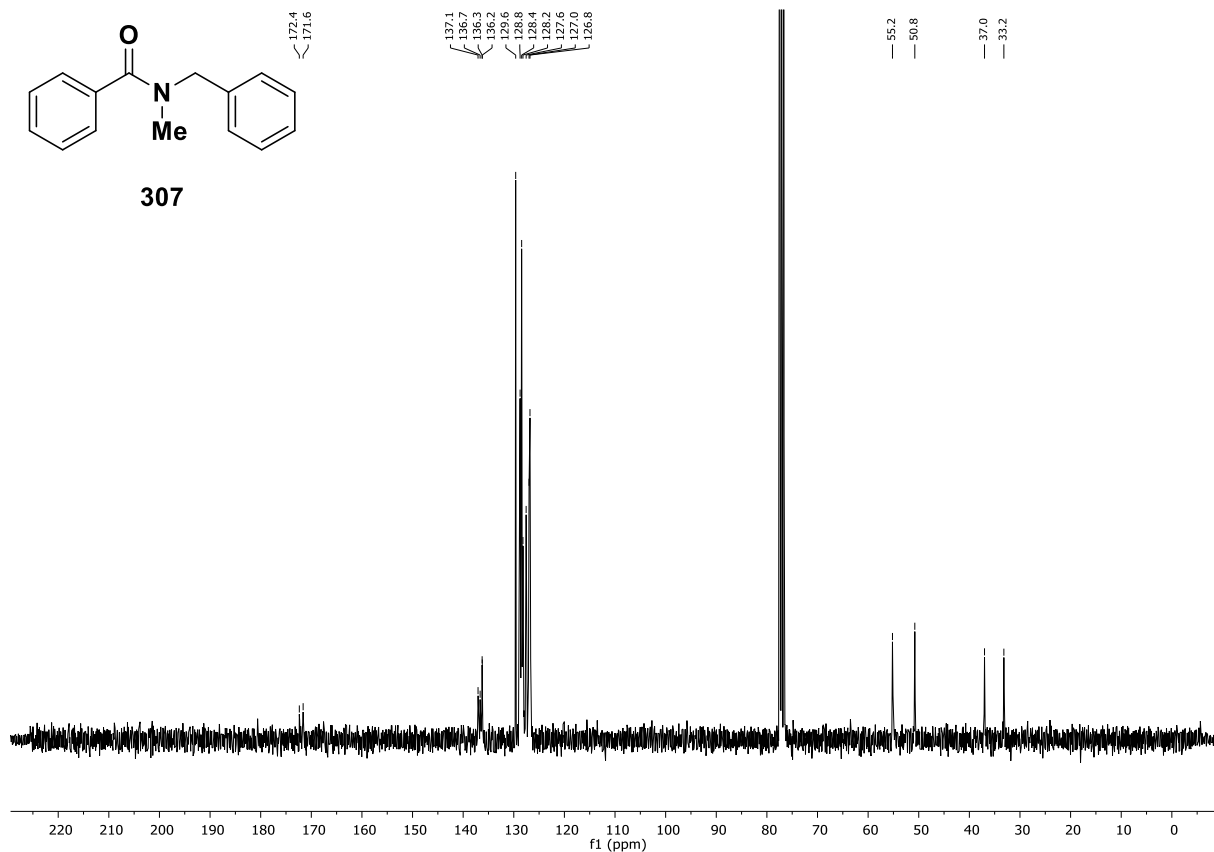


Abbildung 273: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **275**.

Abbildung 274: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **306**.Abbildung 275: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **306**.

Abbildung 276: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **307**.Abbildung 277: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **307**.

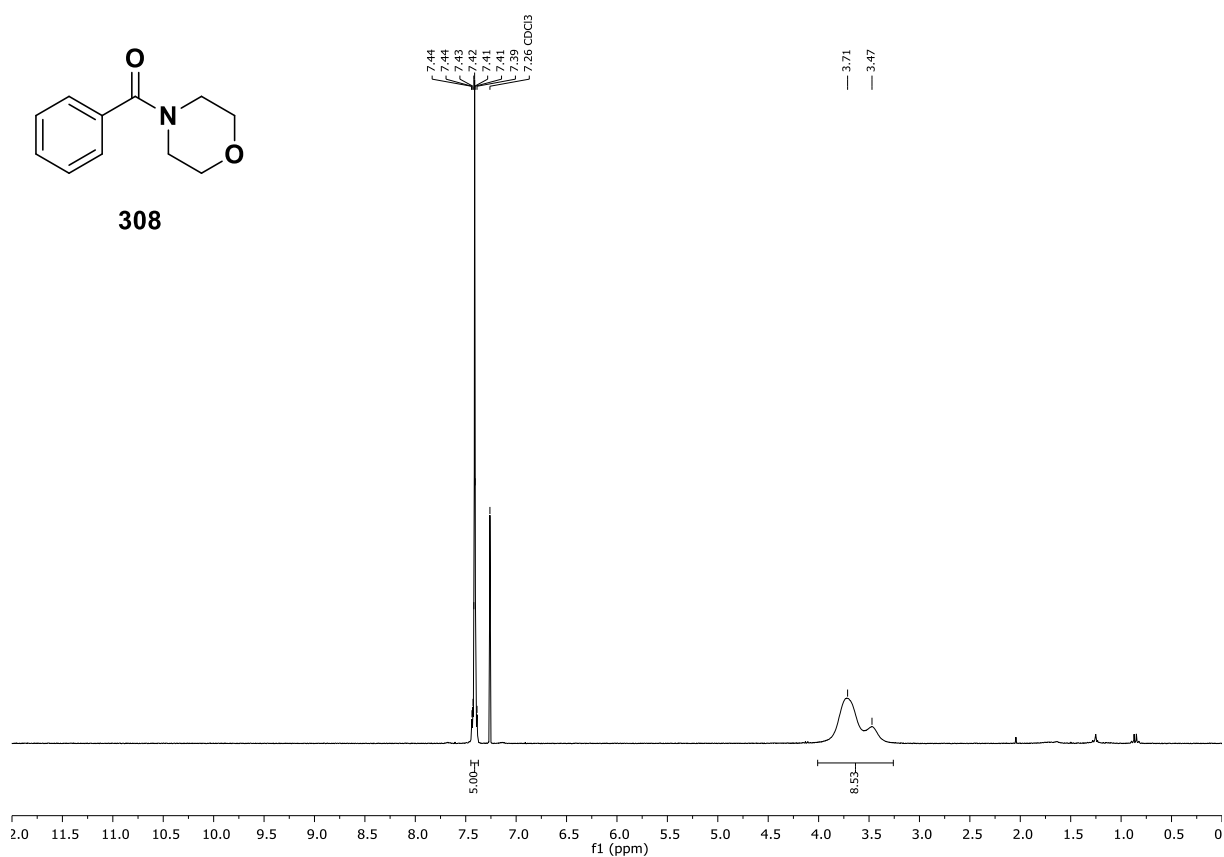


Abbildung 278: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **308**.

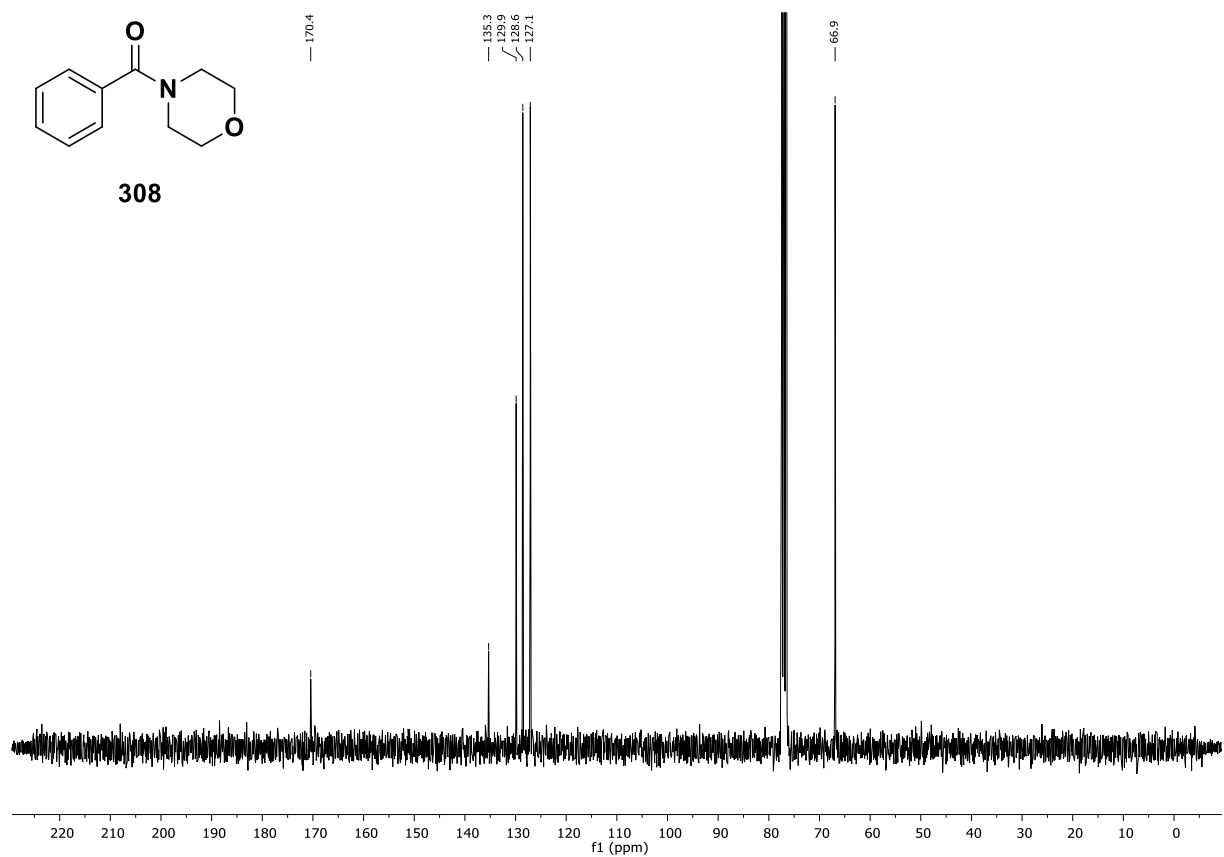


Abbildung 279: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **308**.

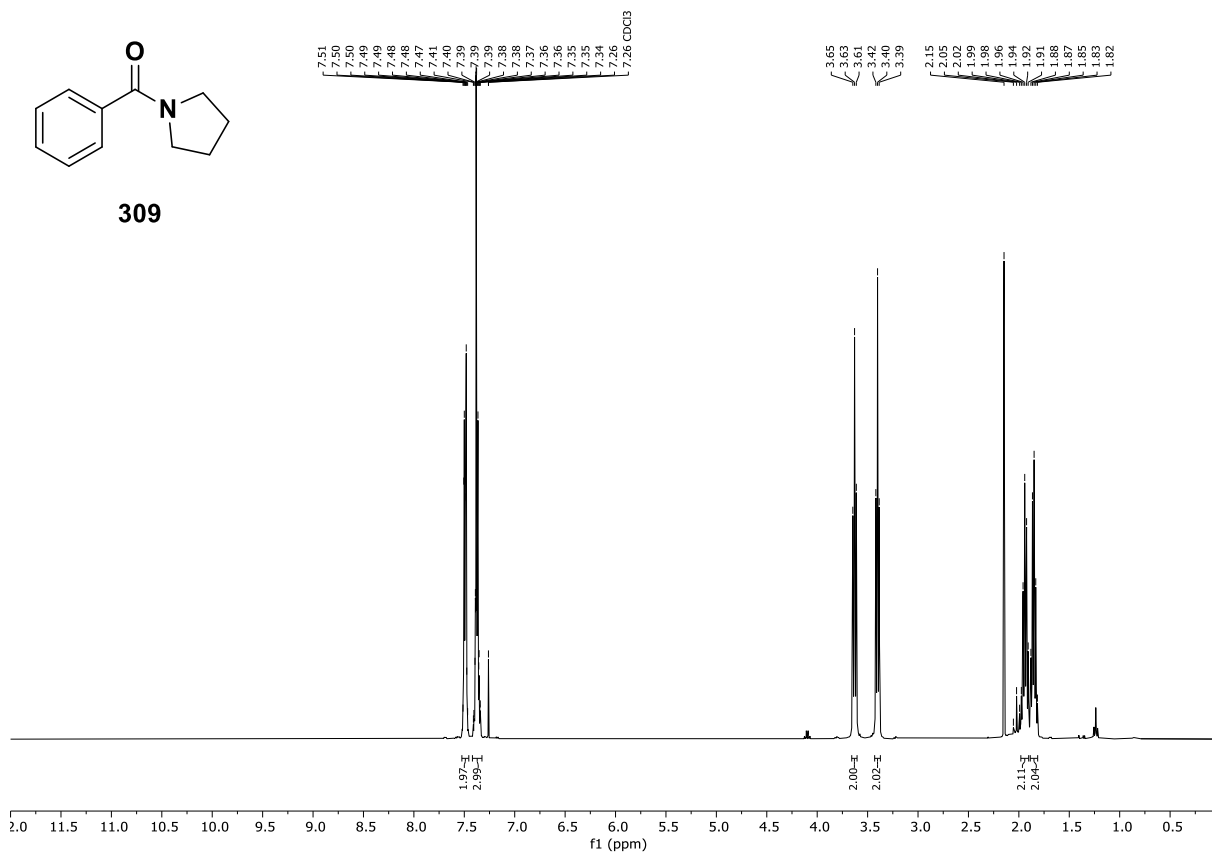


Abbildung 280: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **309**.

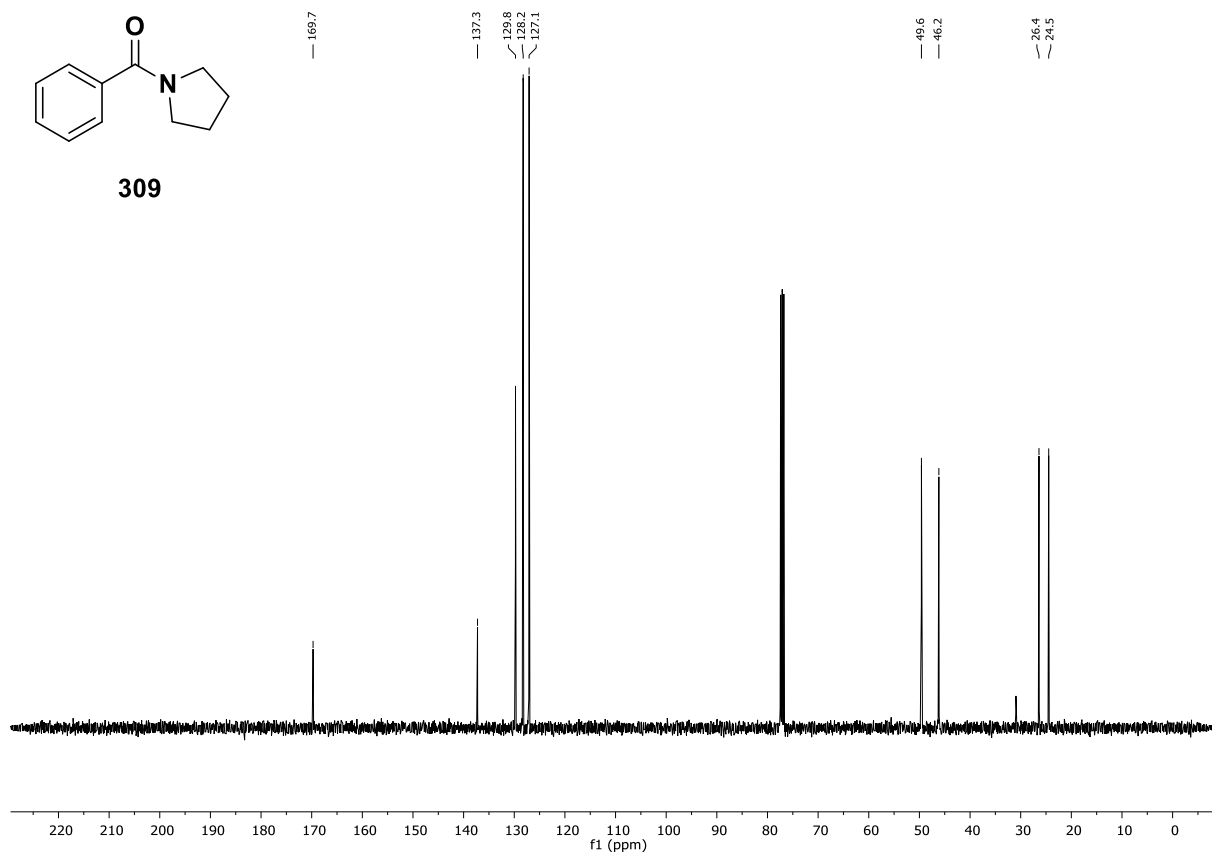


Abbildung 281: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **309**.

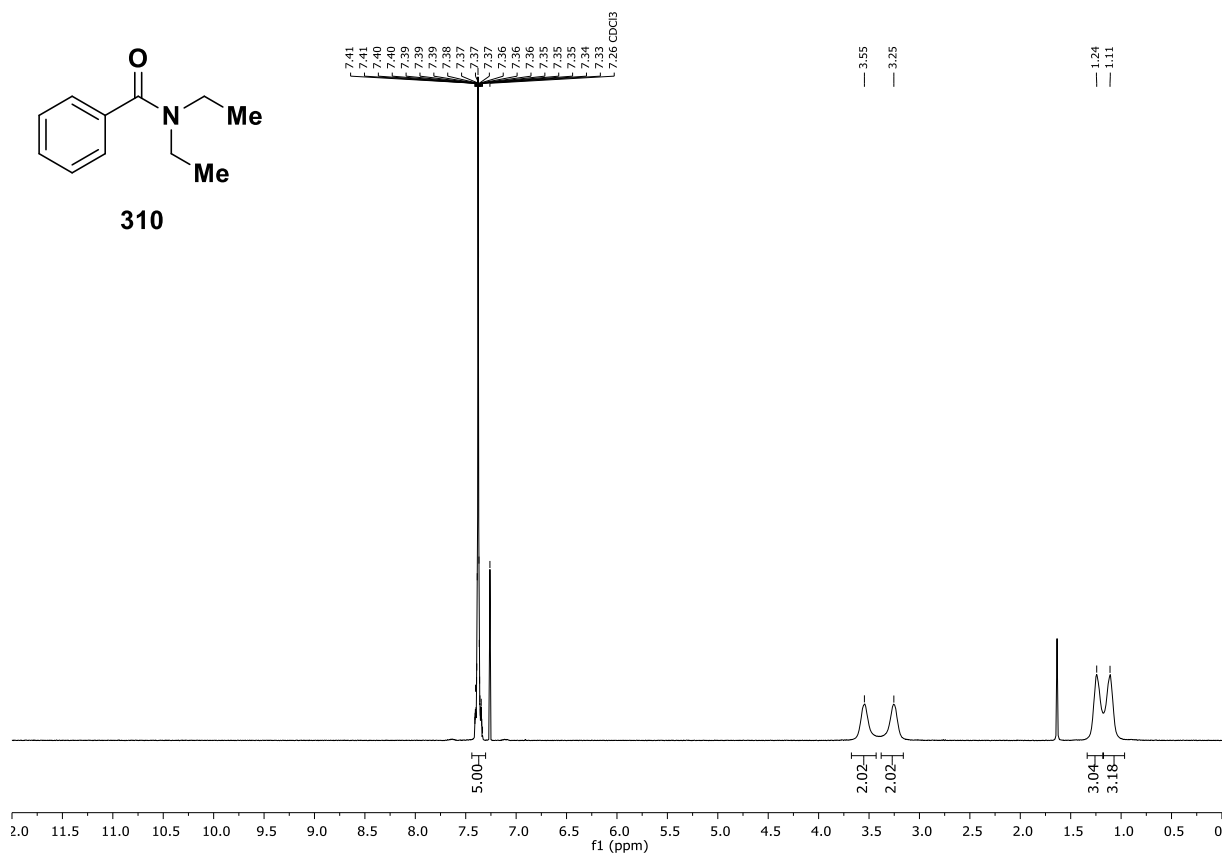


Abbildung 282: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **310**.

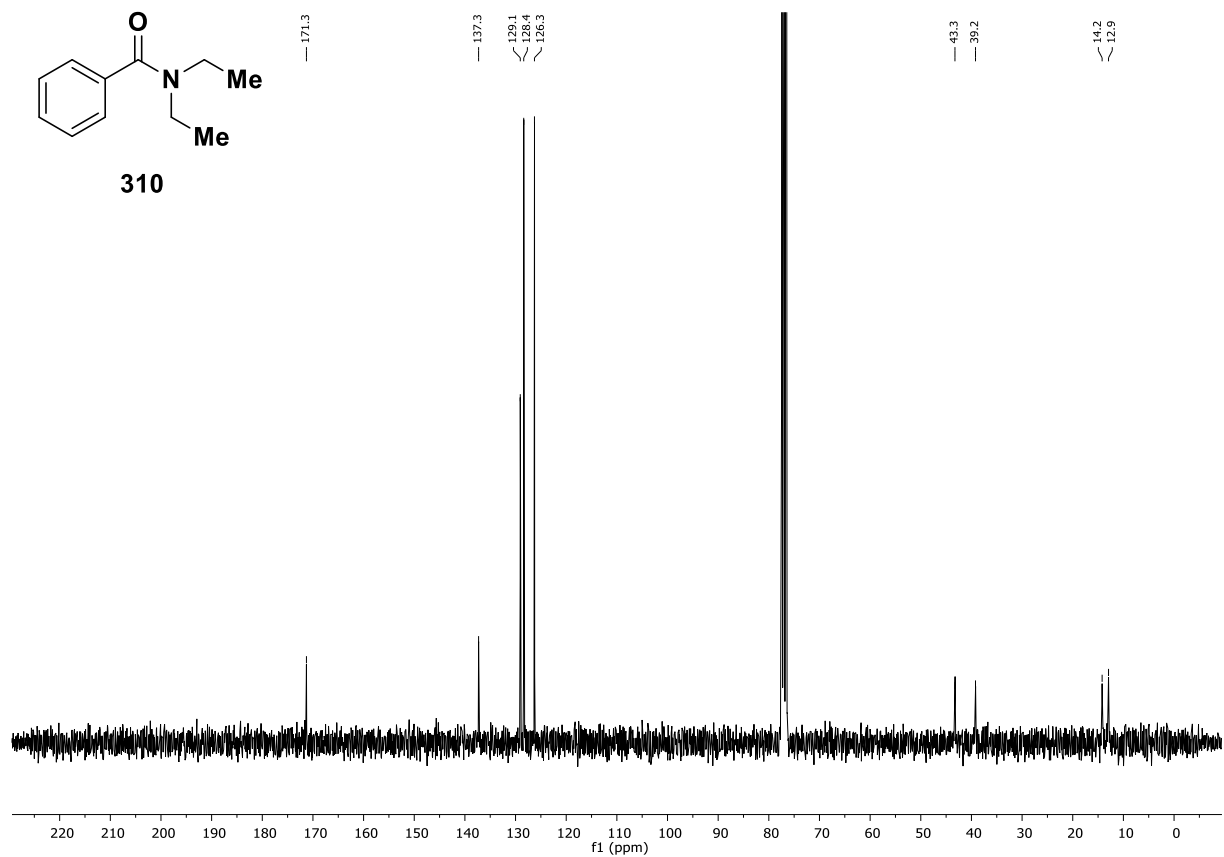


Abbildung 283: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **310**.

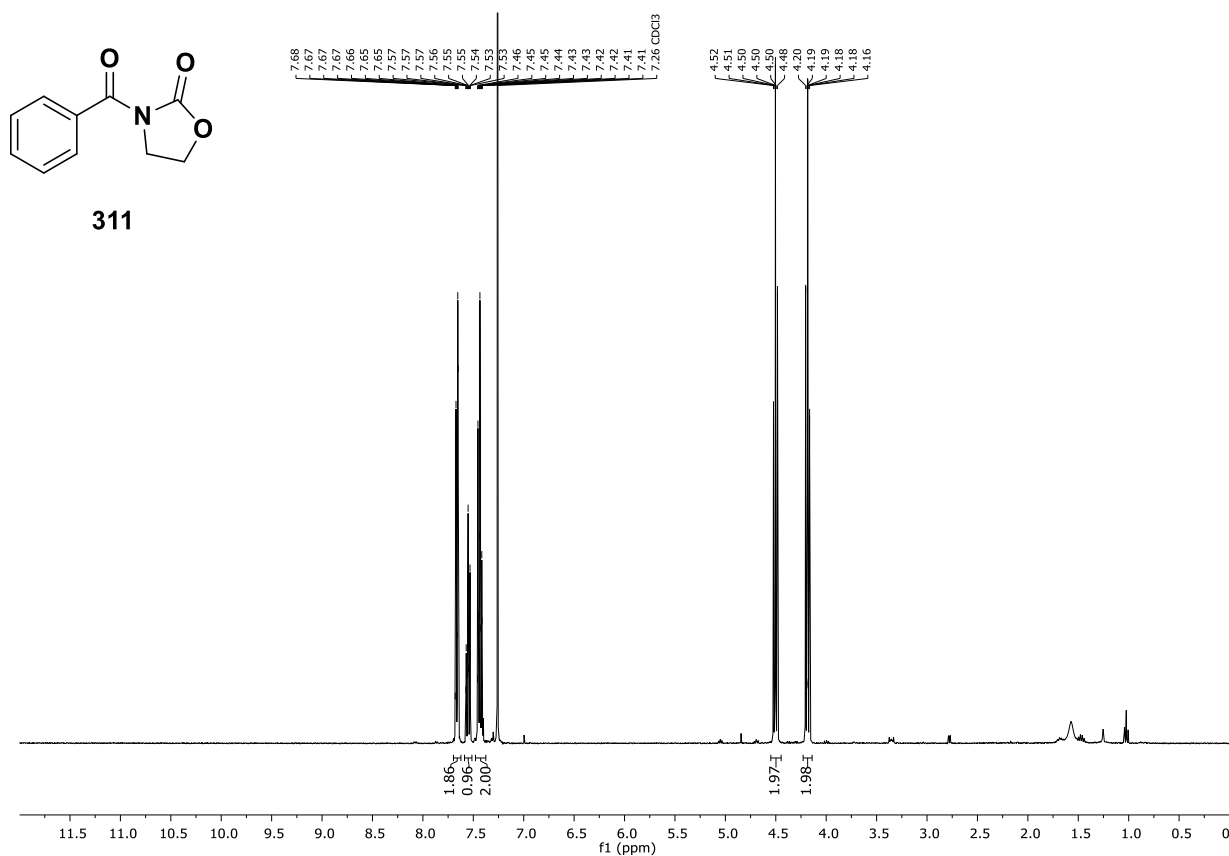


Abbildung 284: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von **311**.

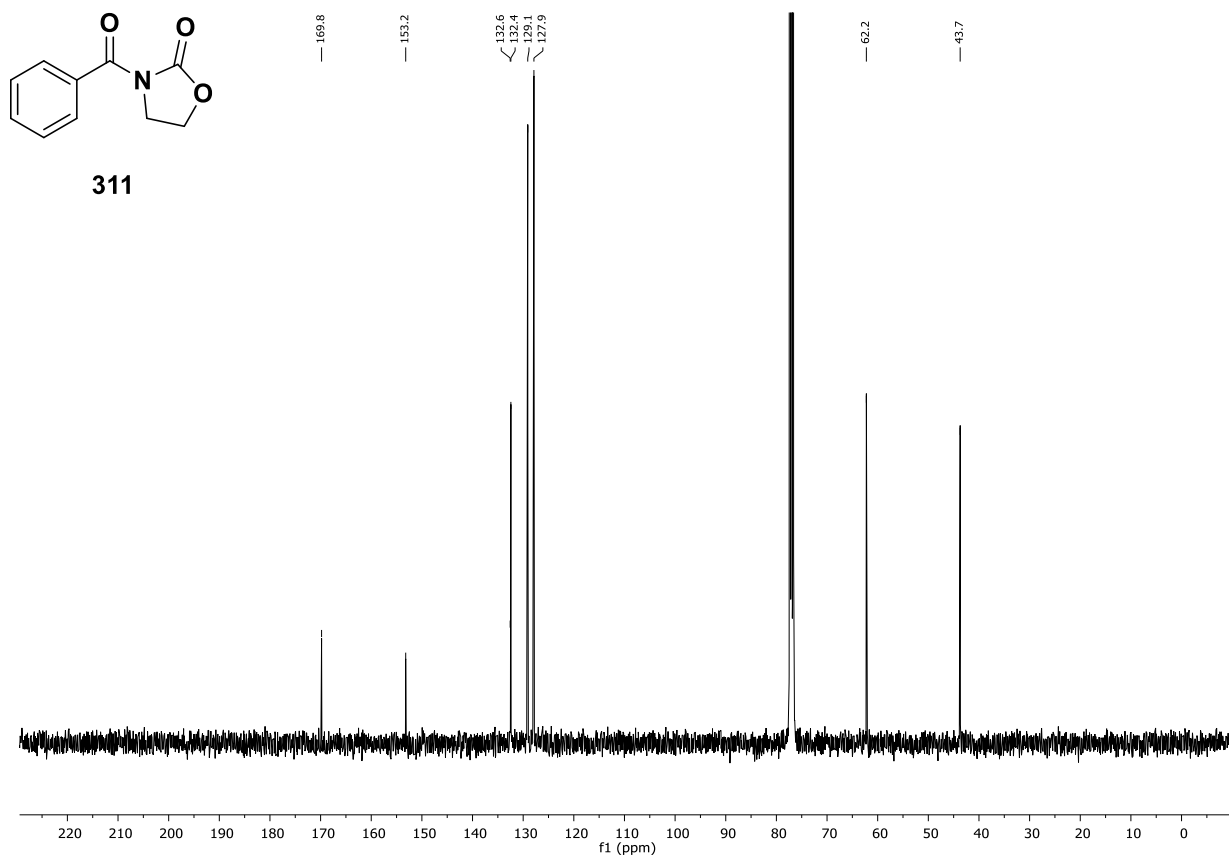
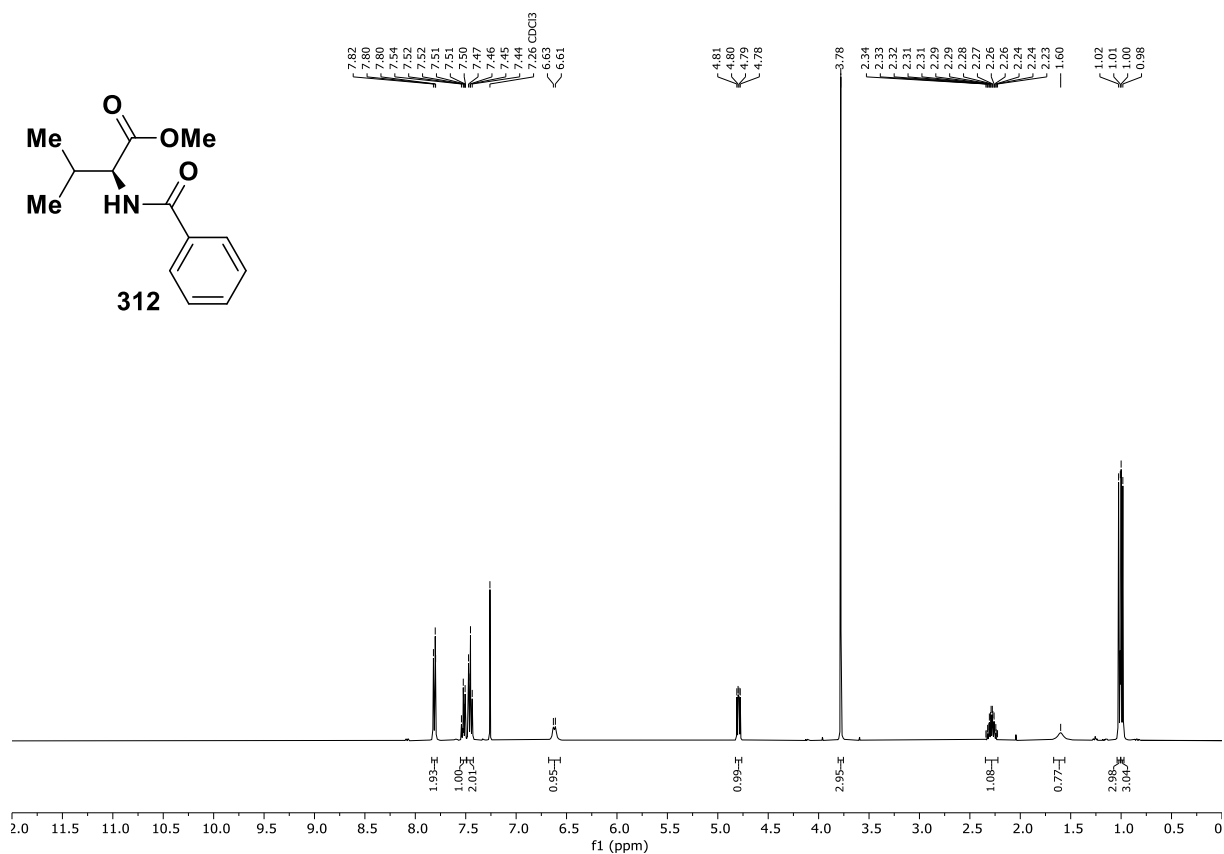
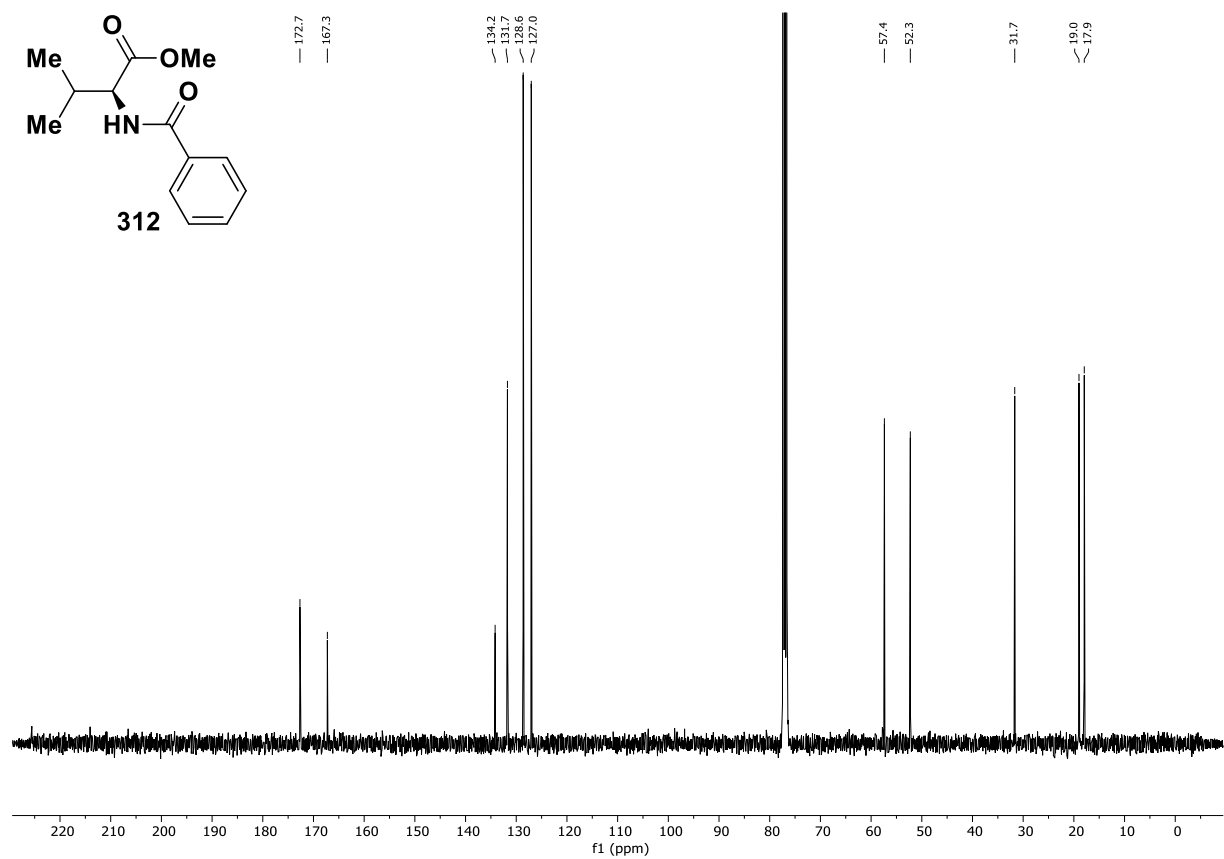


Abbildung 285: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von **311**.

Abbildung 286: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von **312**.Abbildung 287: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von **312**.

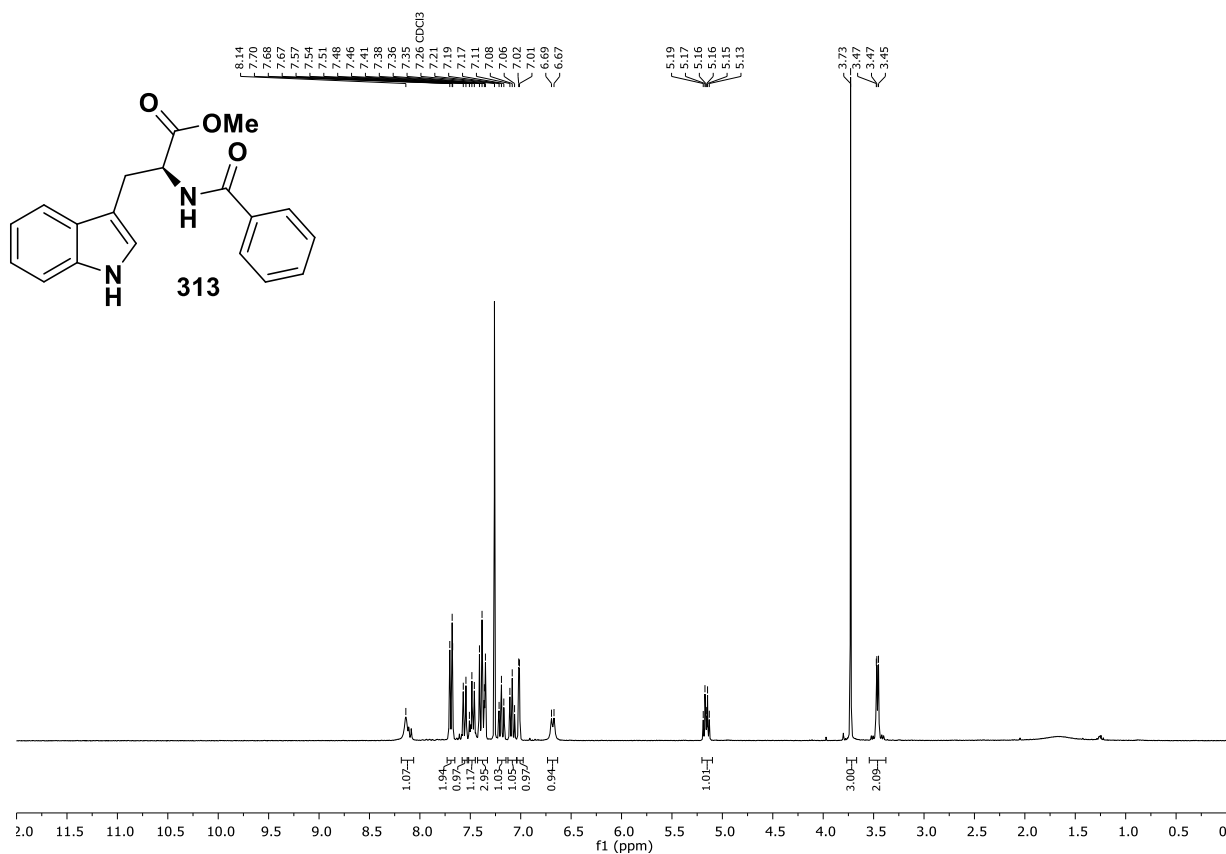


Abbildung 288: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **313**.

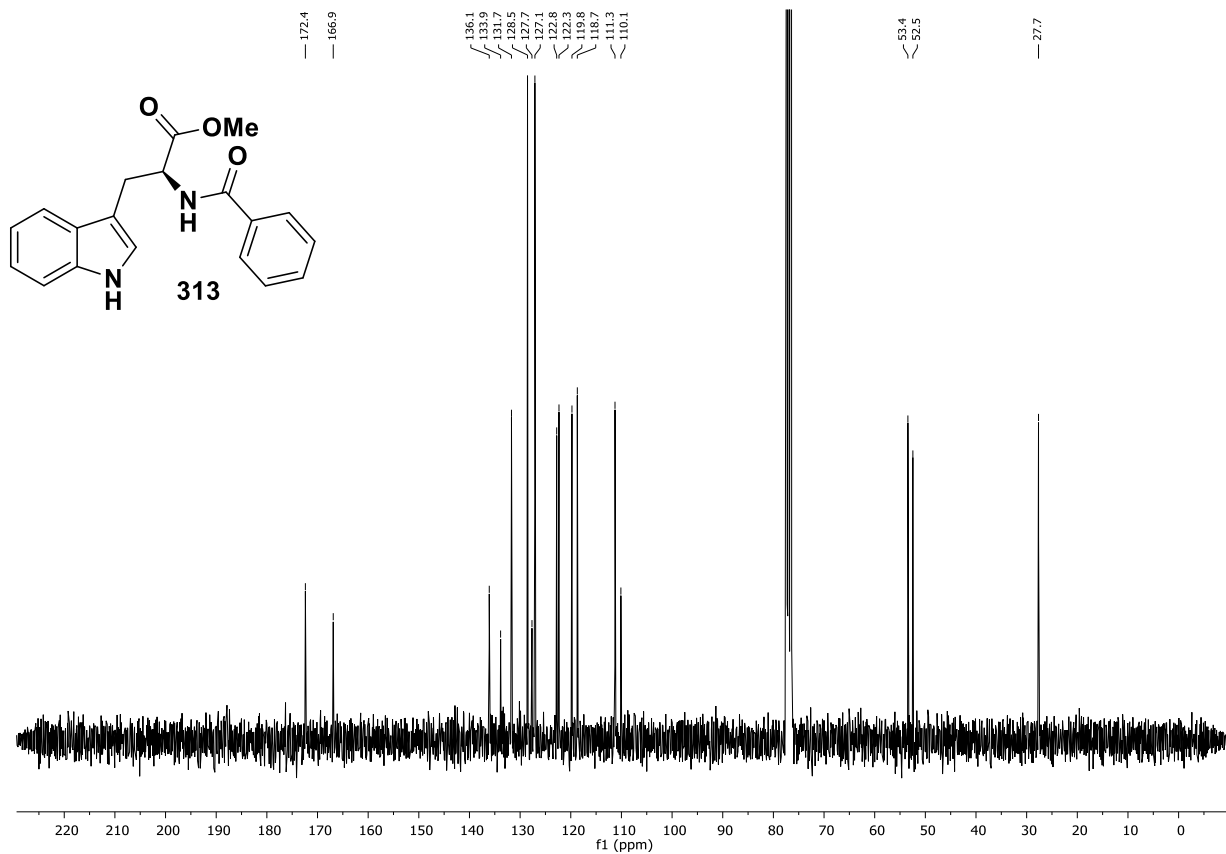
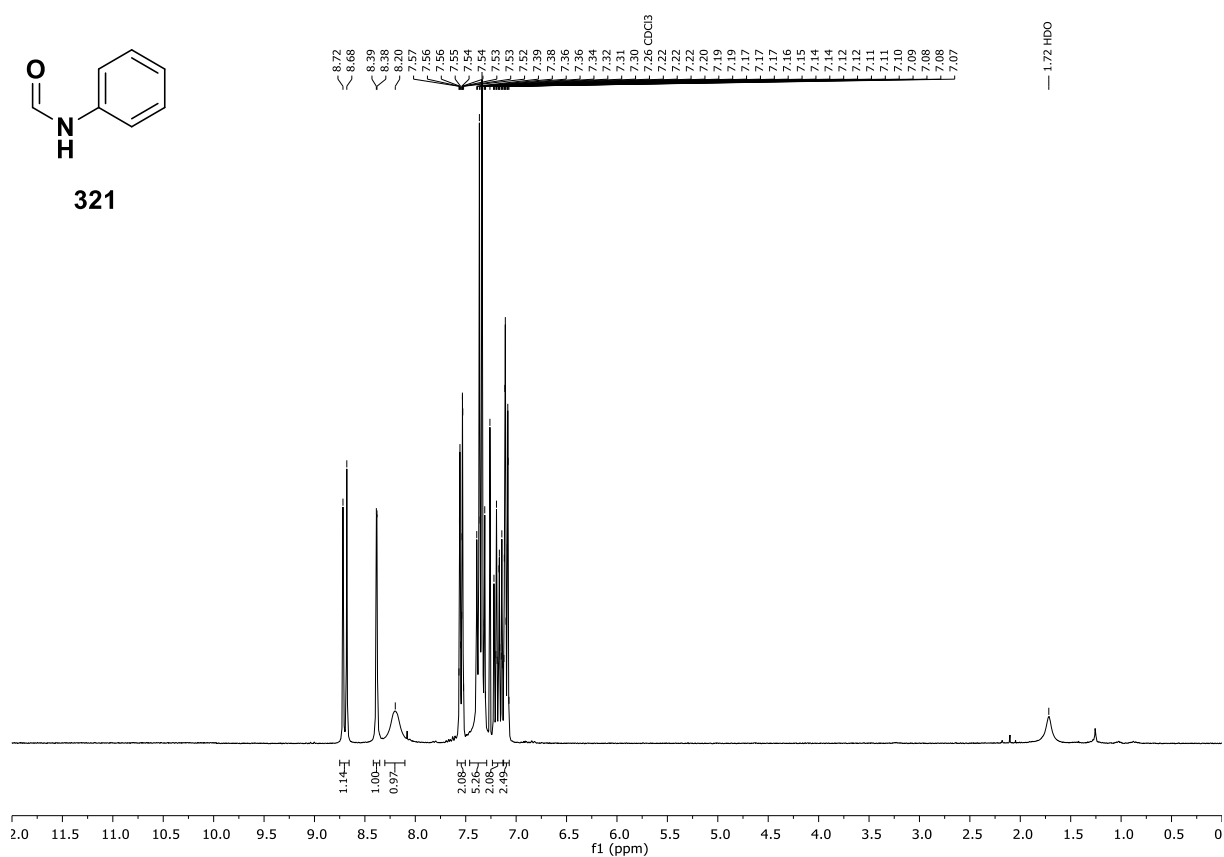
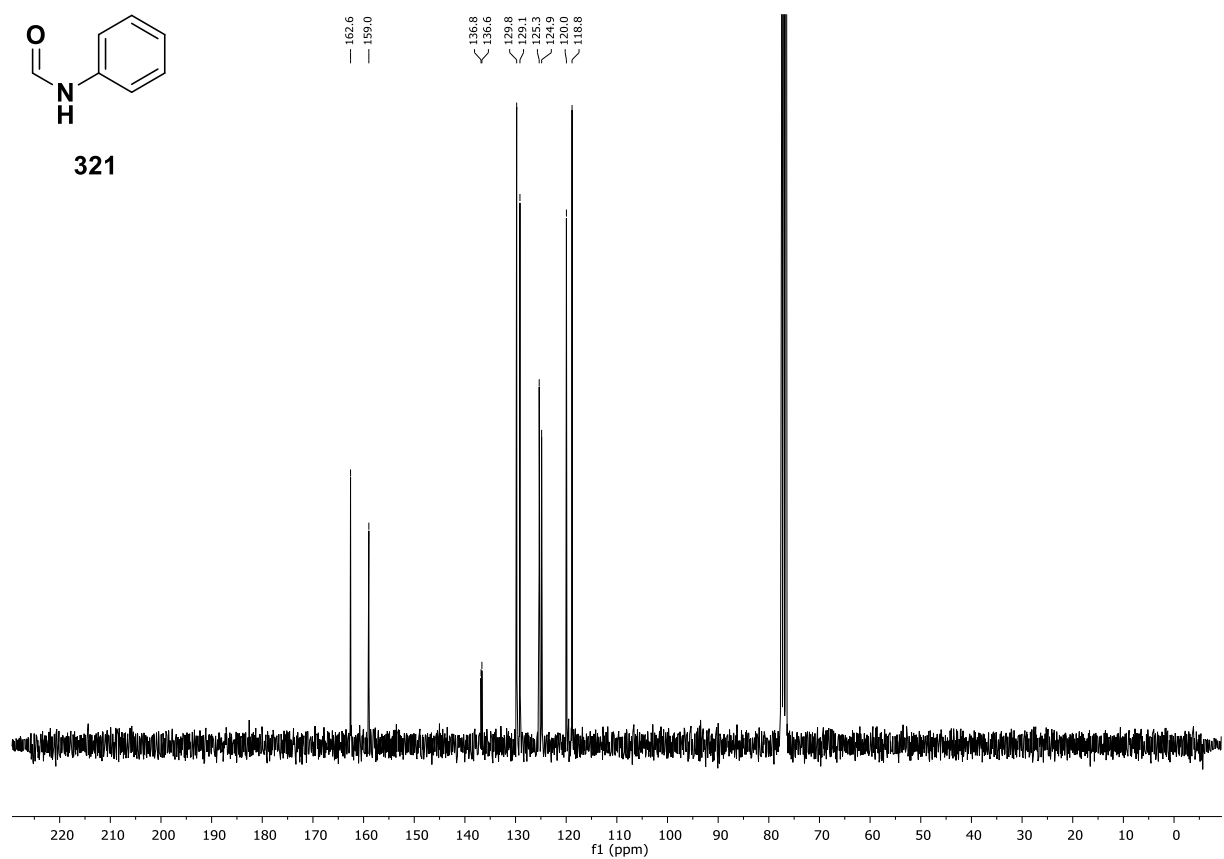


Abbildung 289: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **313**.

Abbildung 290: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **321**.Abbildung 291: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **321**.

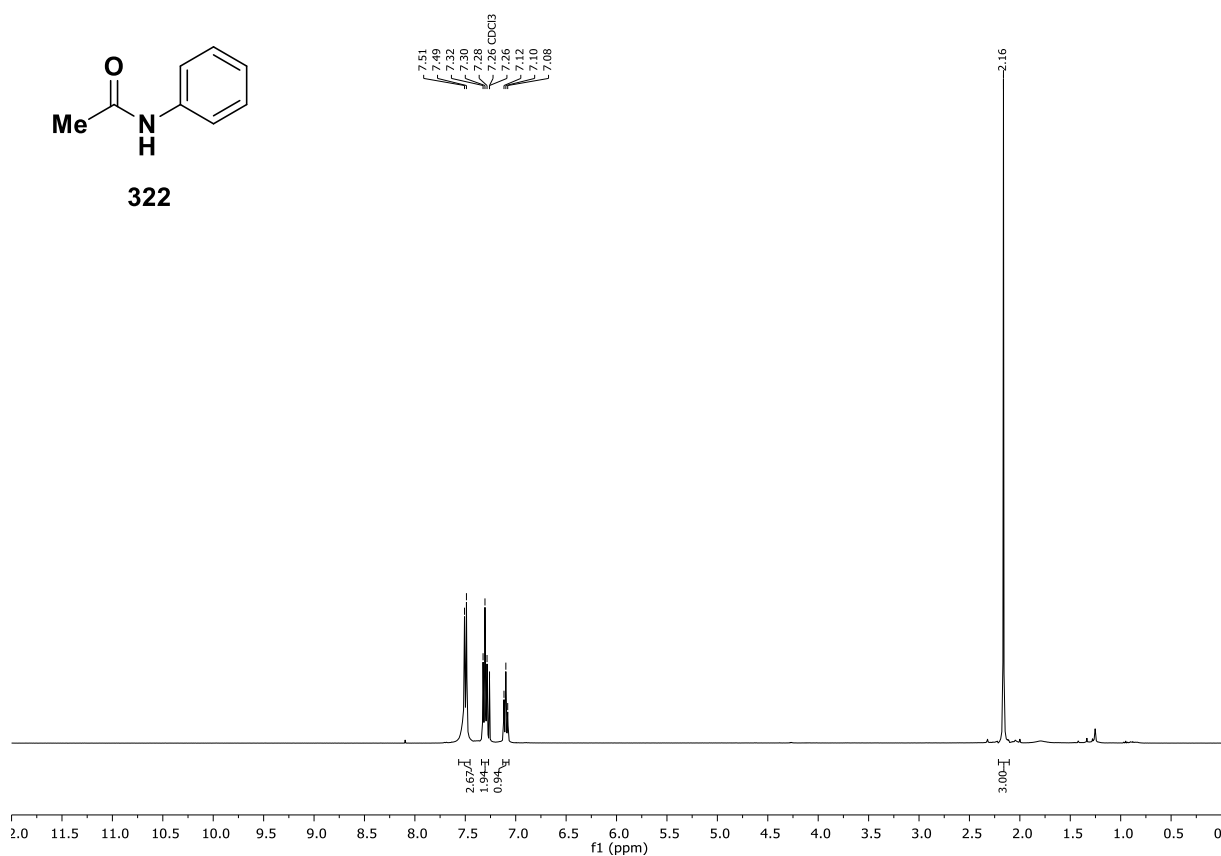


Abbildung 292: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **322**.

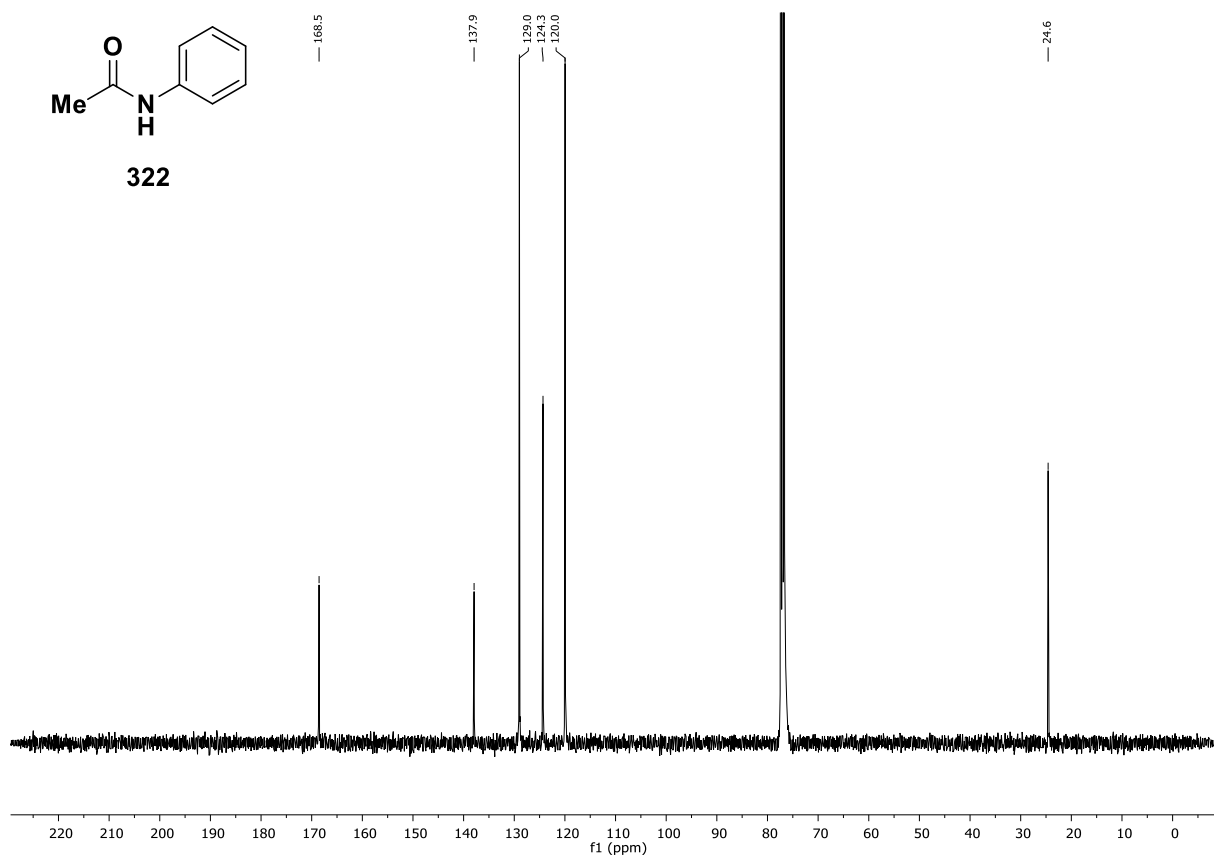
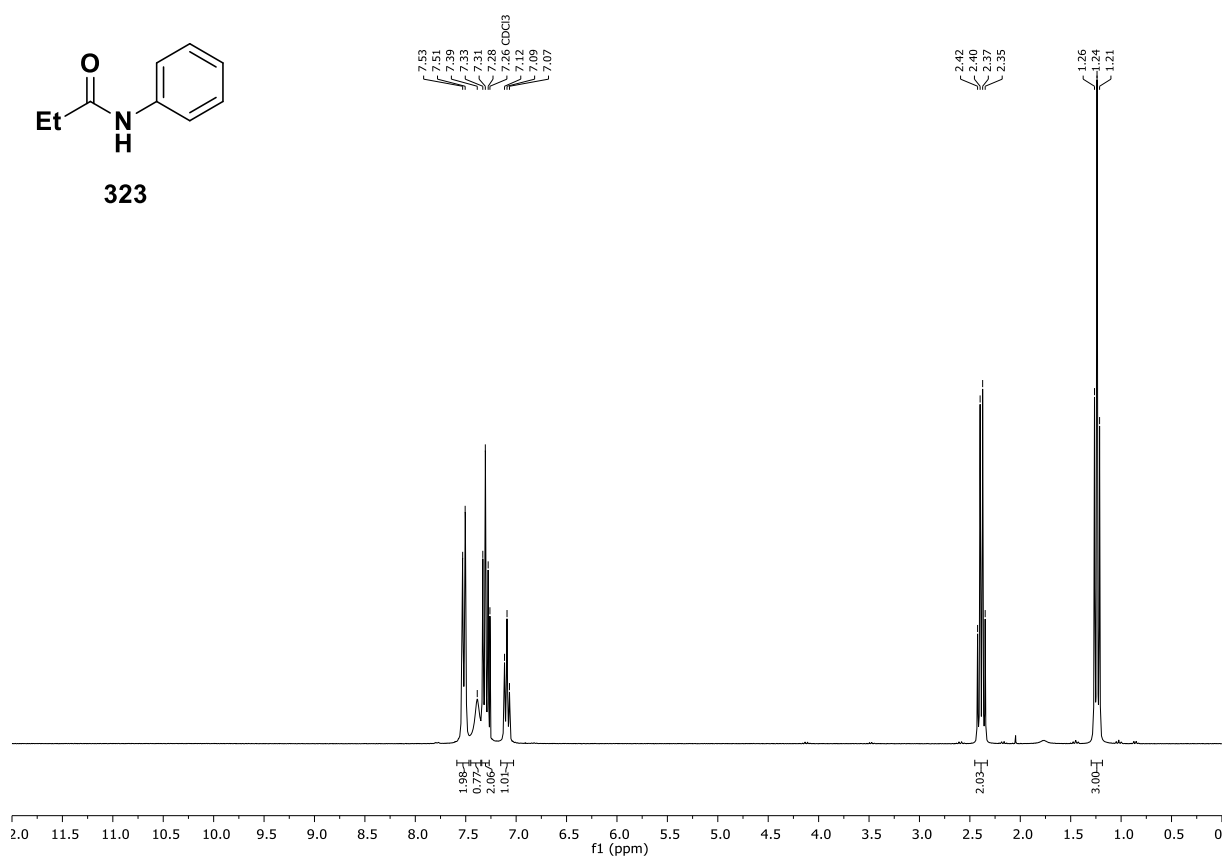
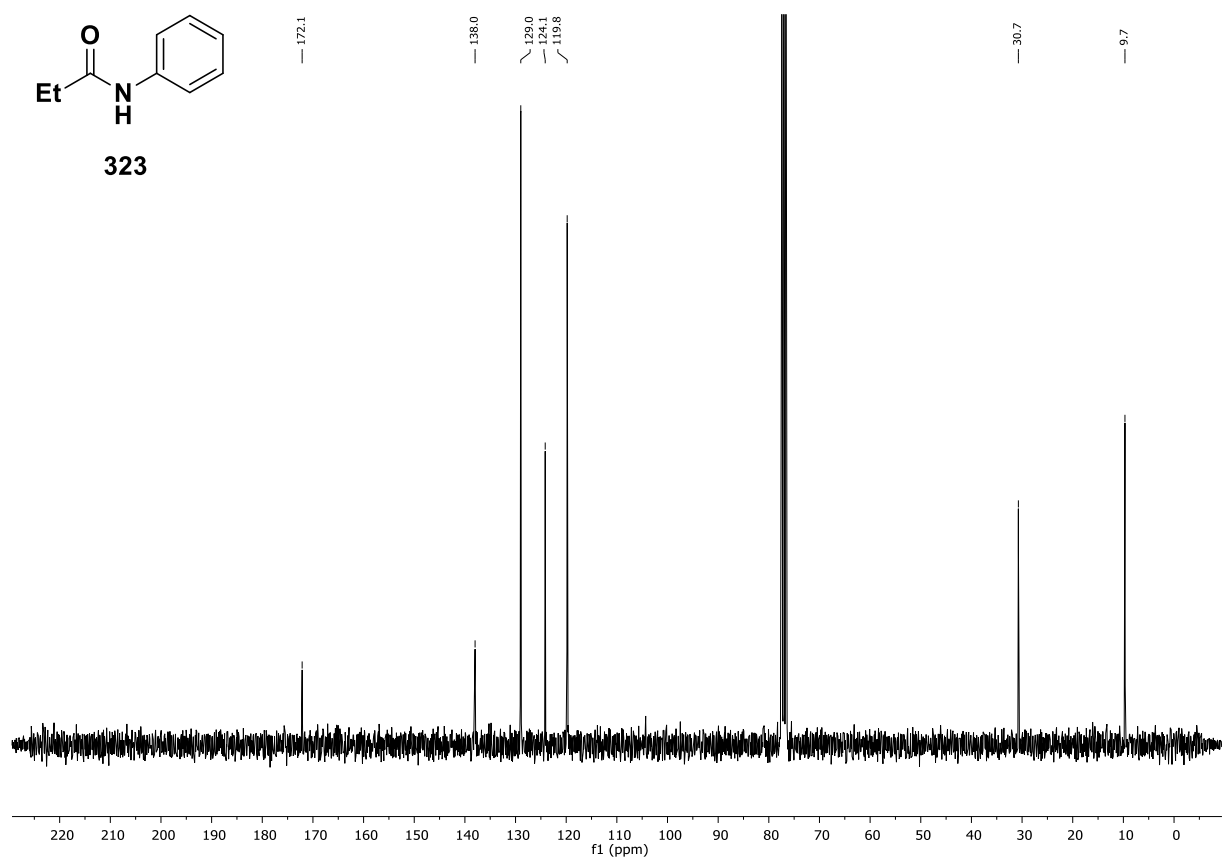


Abbildung 293: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **322**.

Abbildung 294: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **323**.Abbildung 295: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **323**.

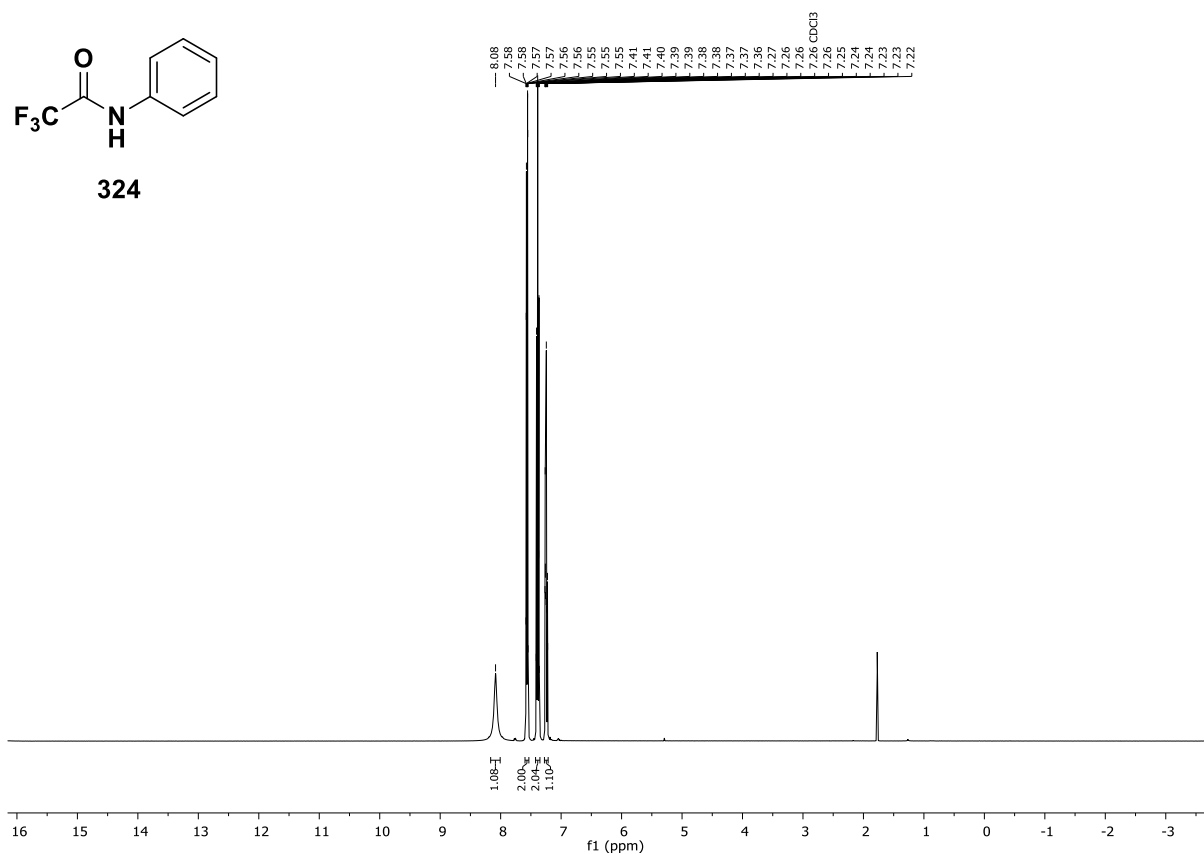


Abbildung 296: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **324**.

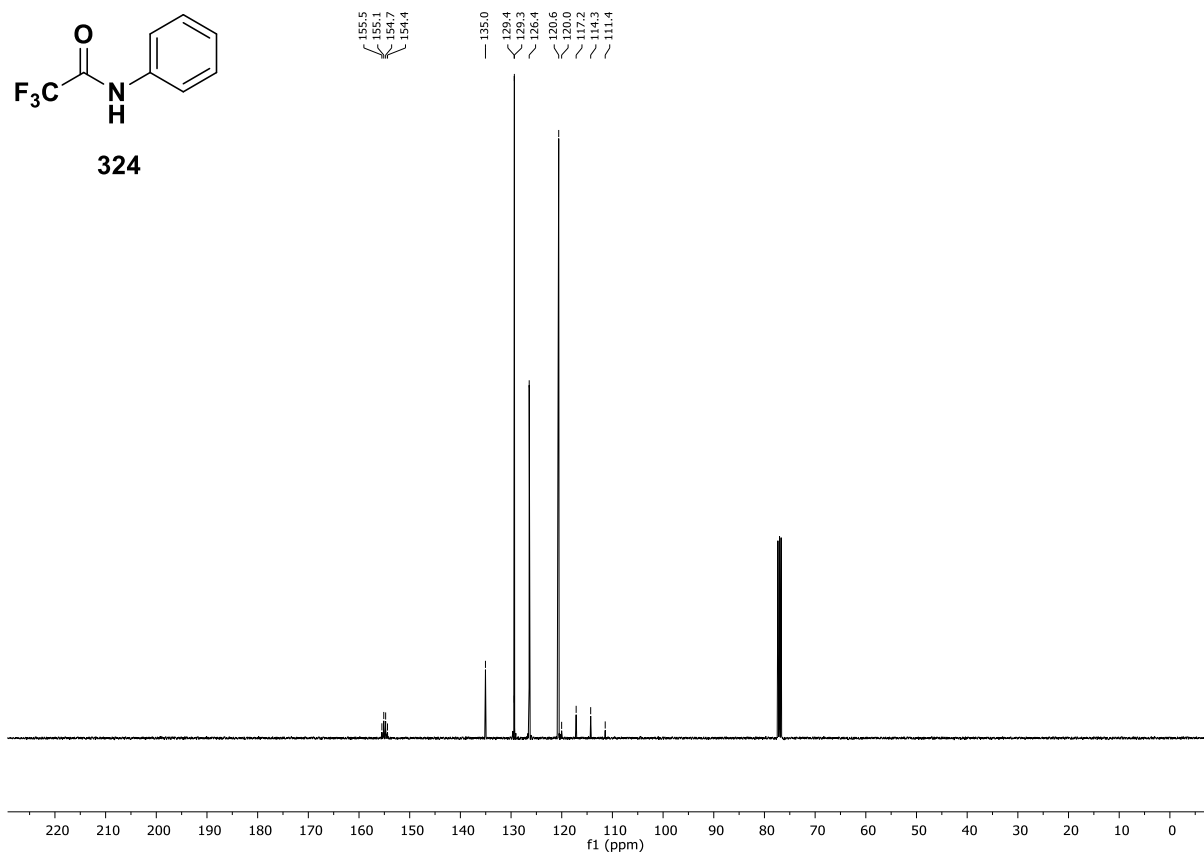
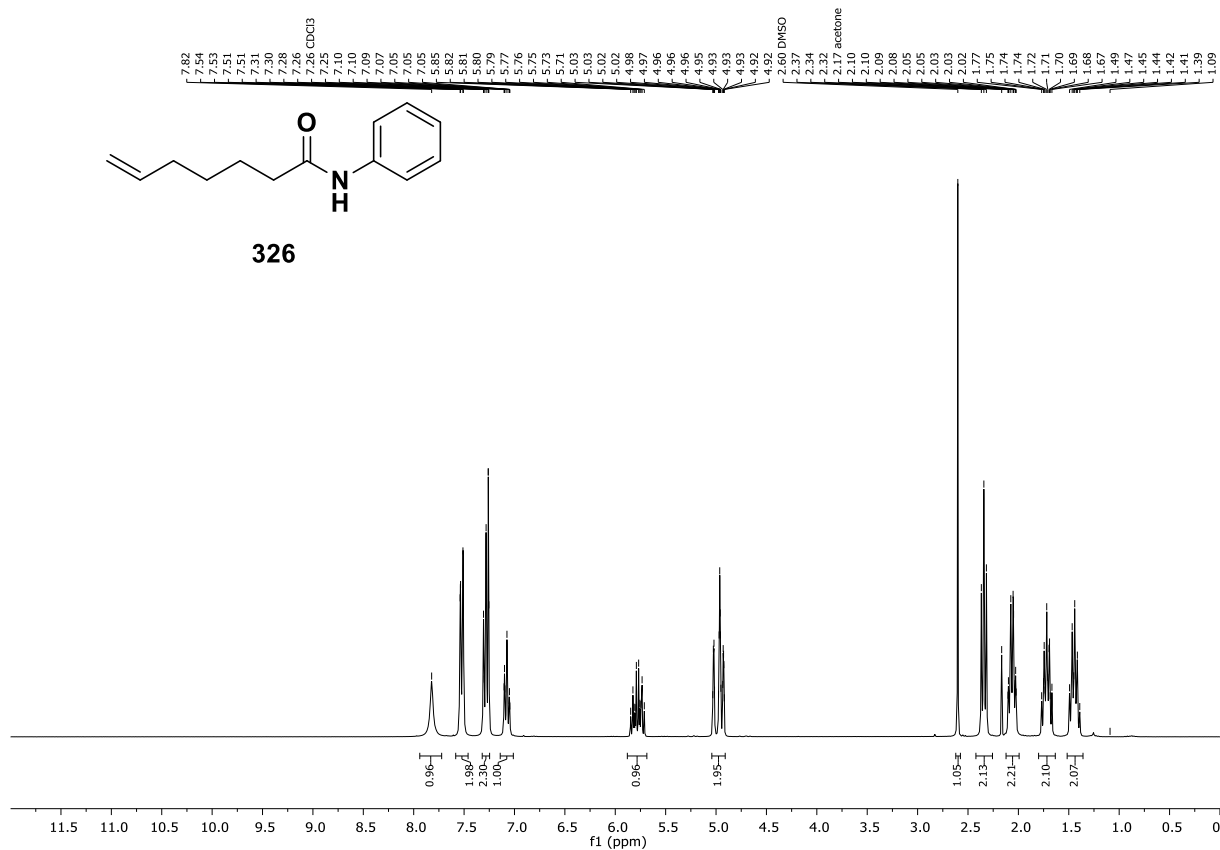
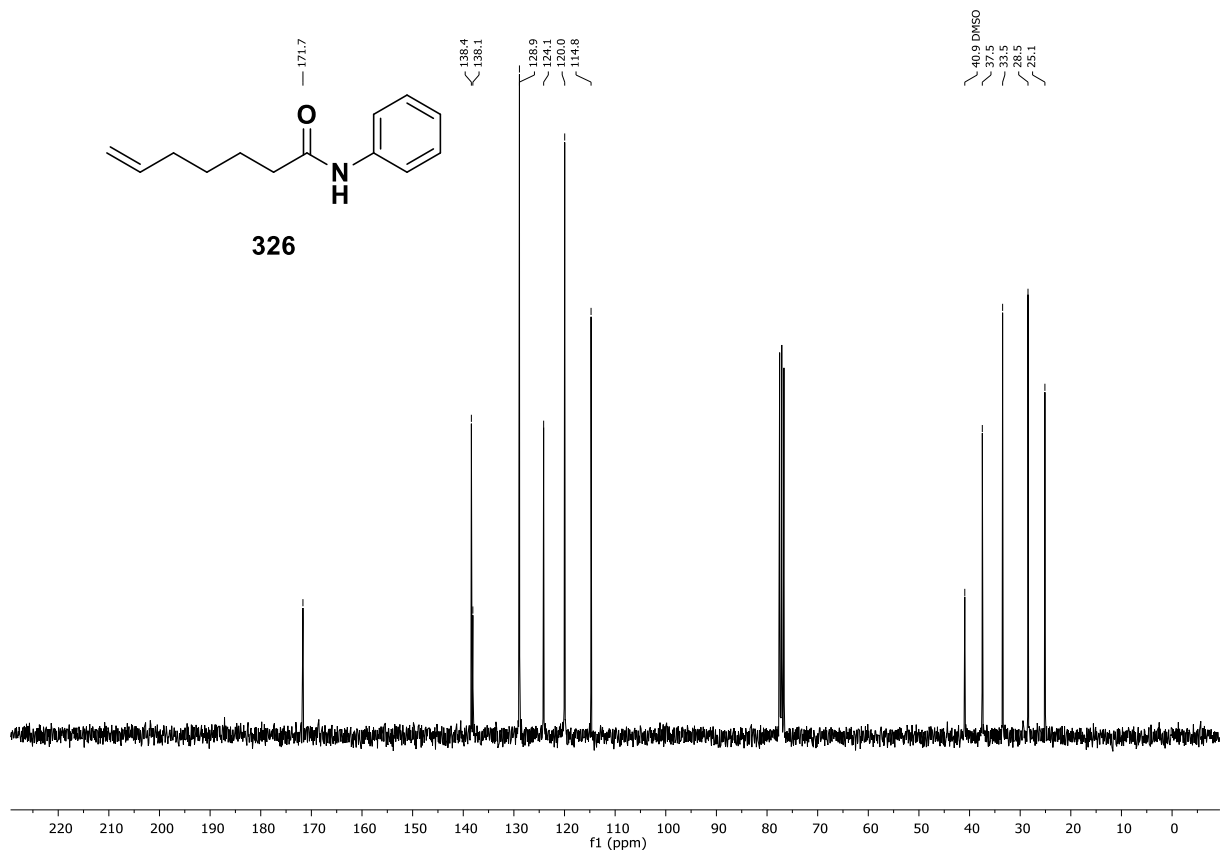
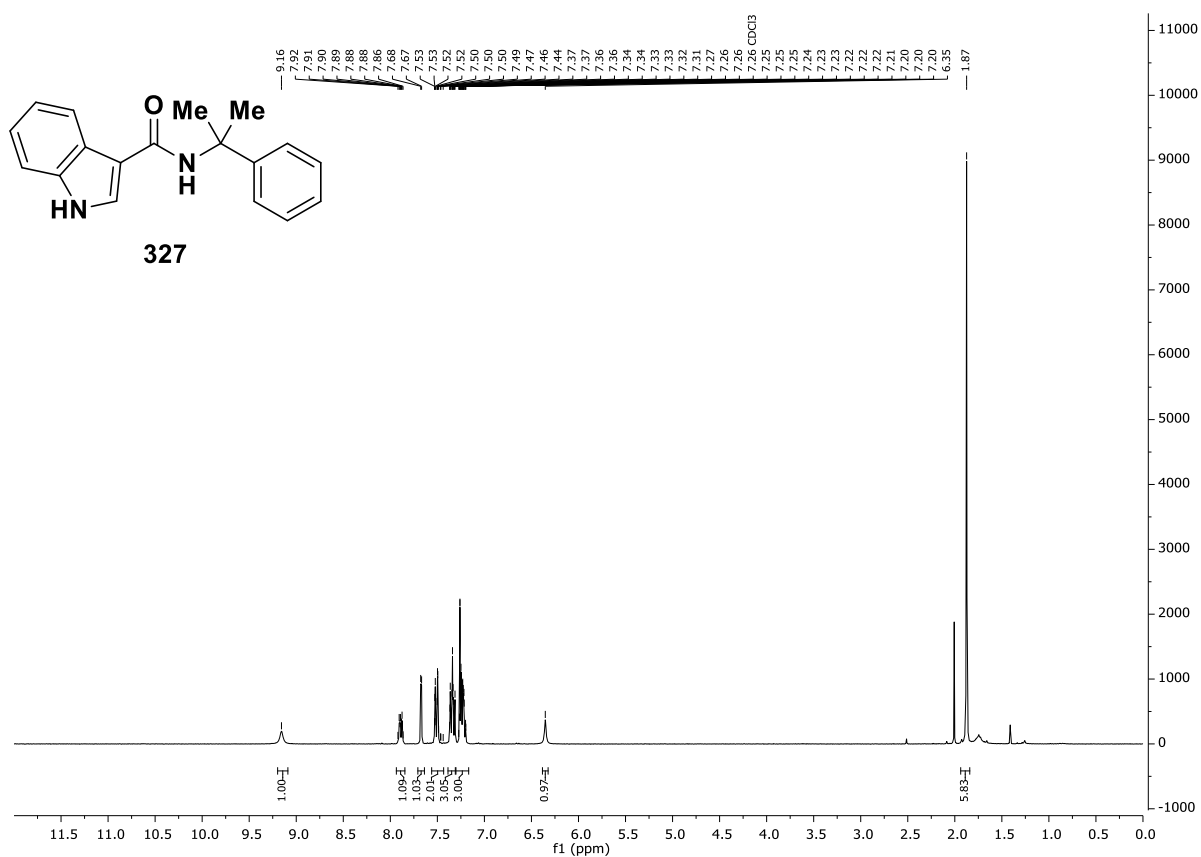
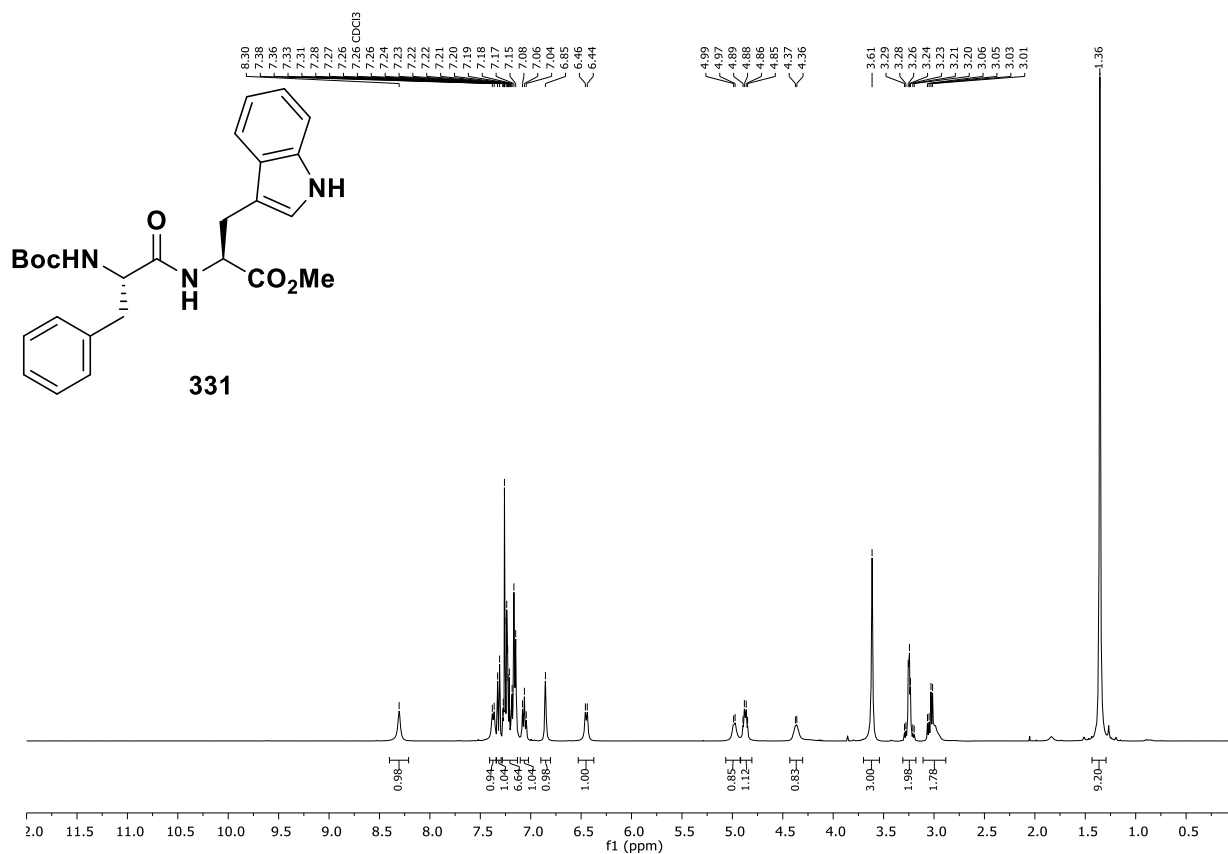
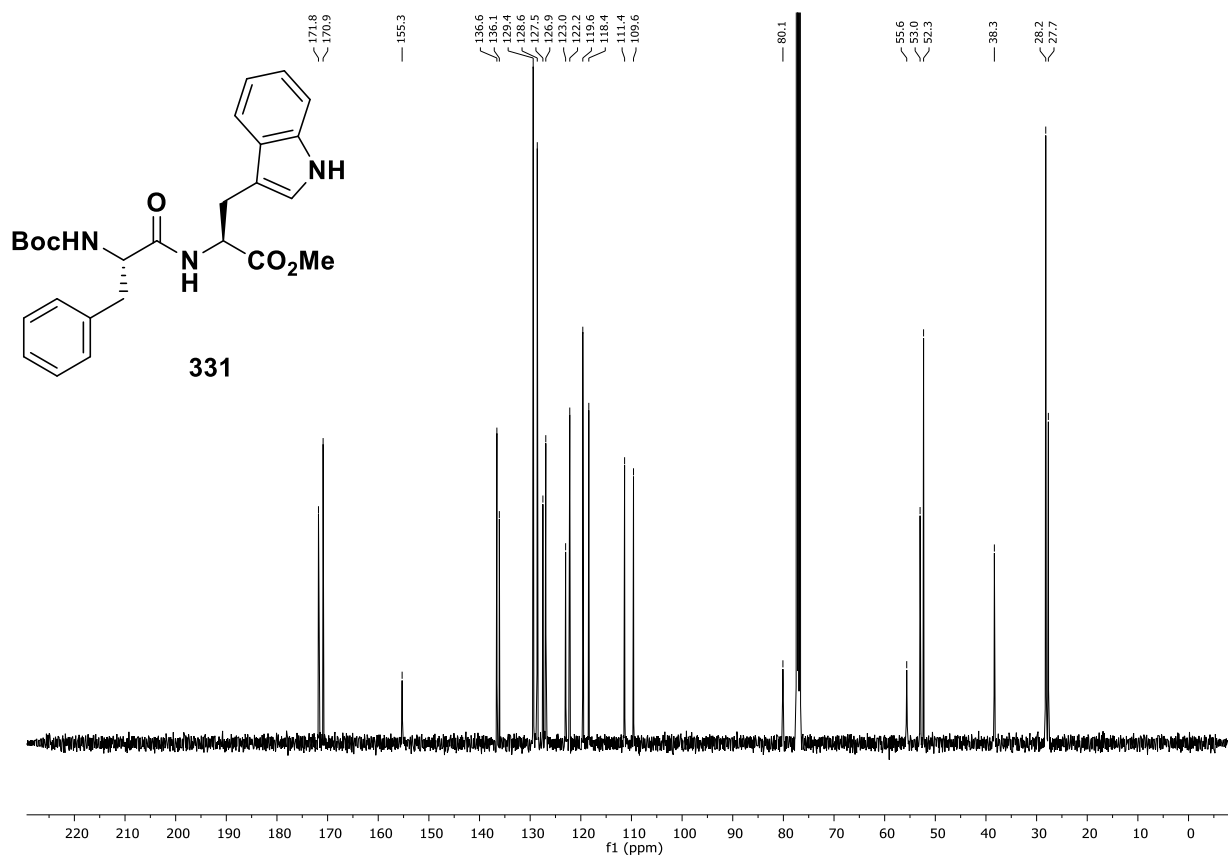


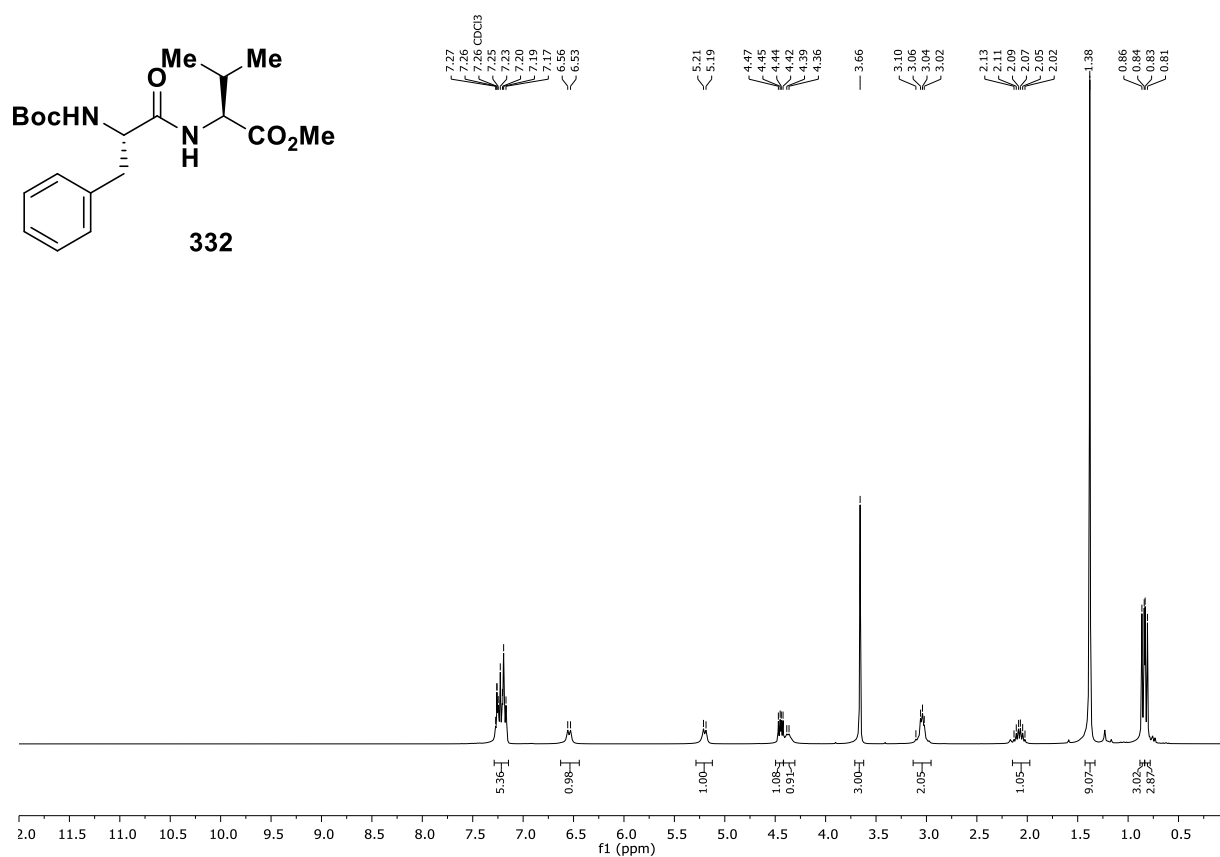
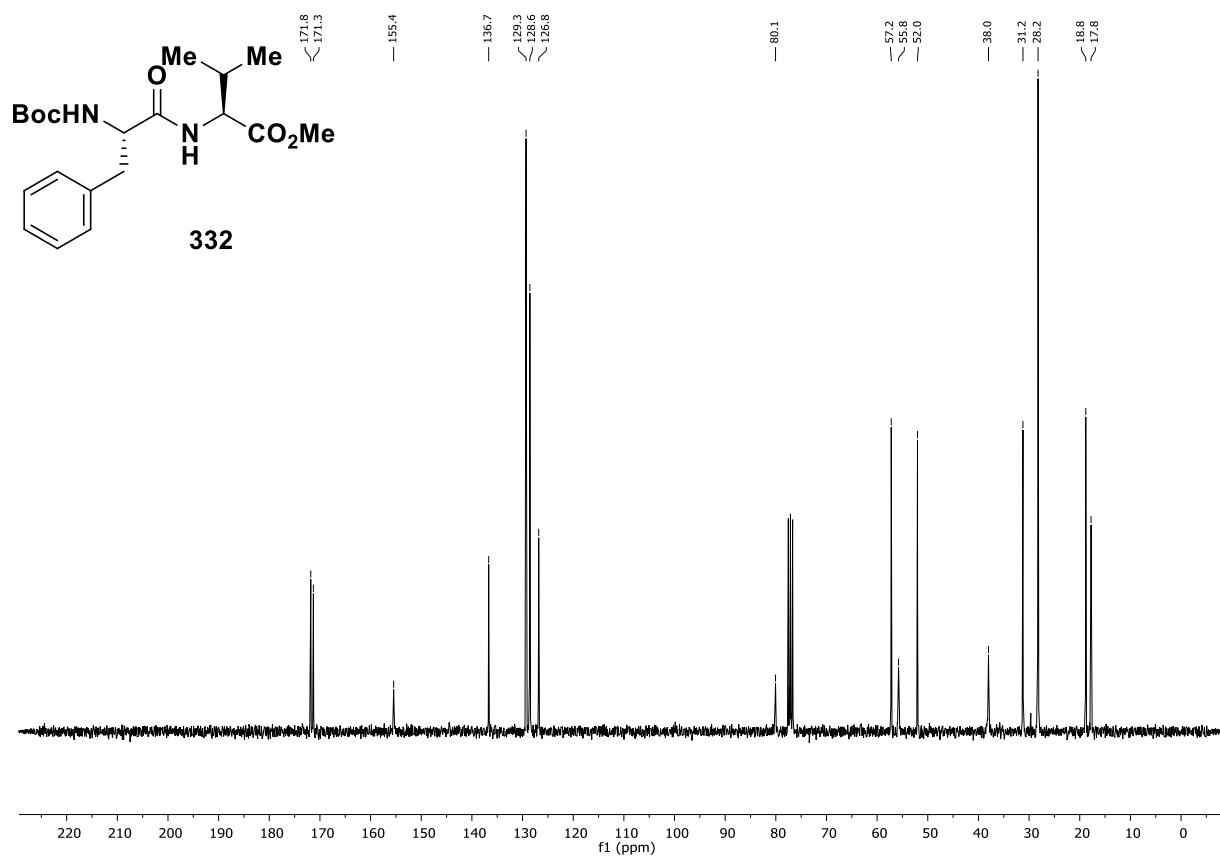
Abbildung 297: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **324**.

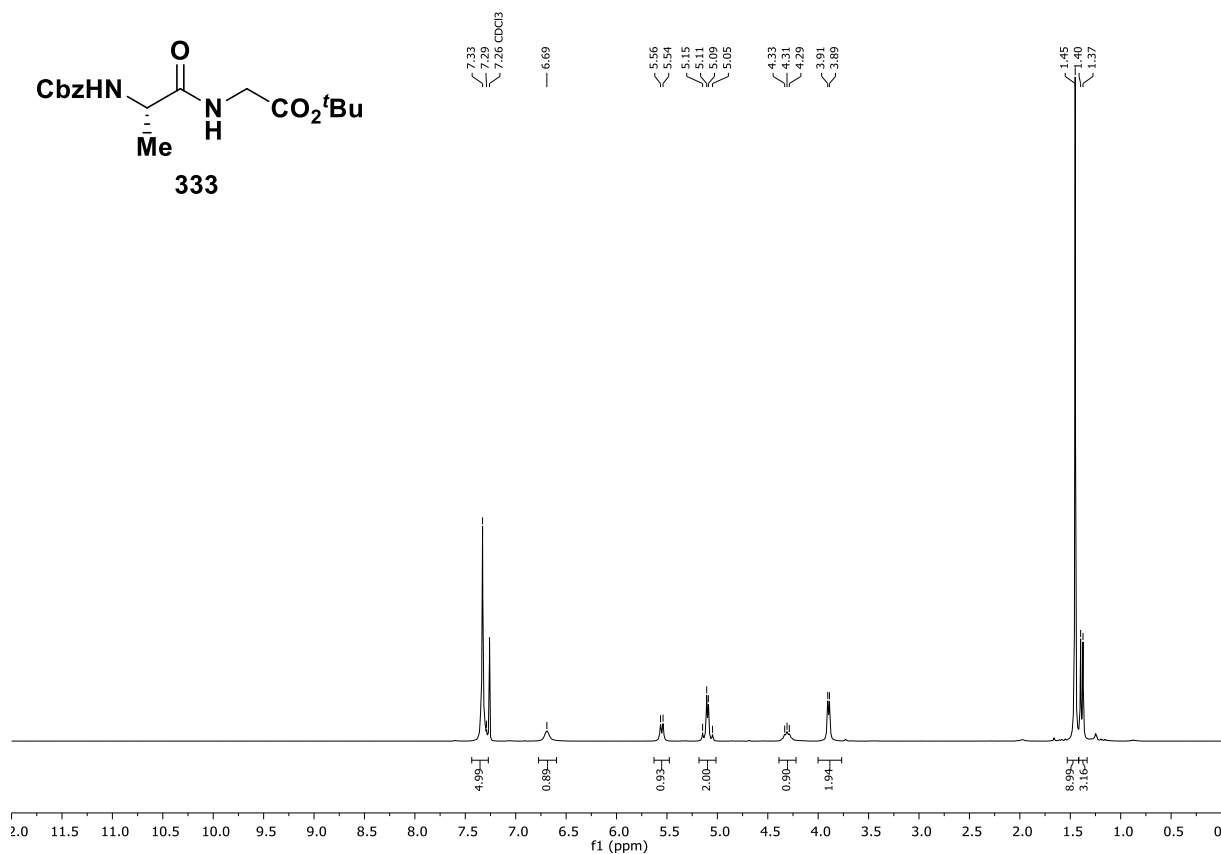
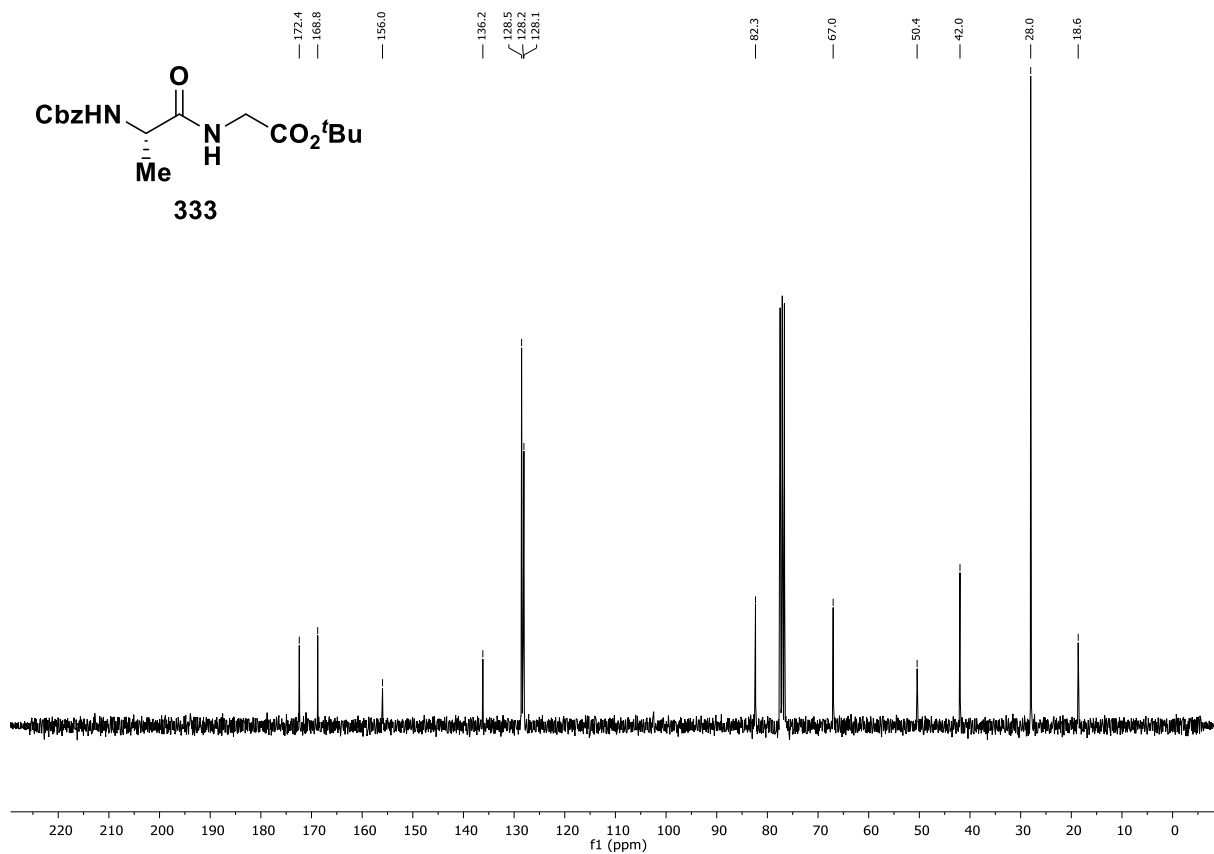


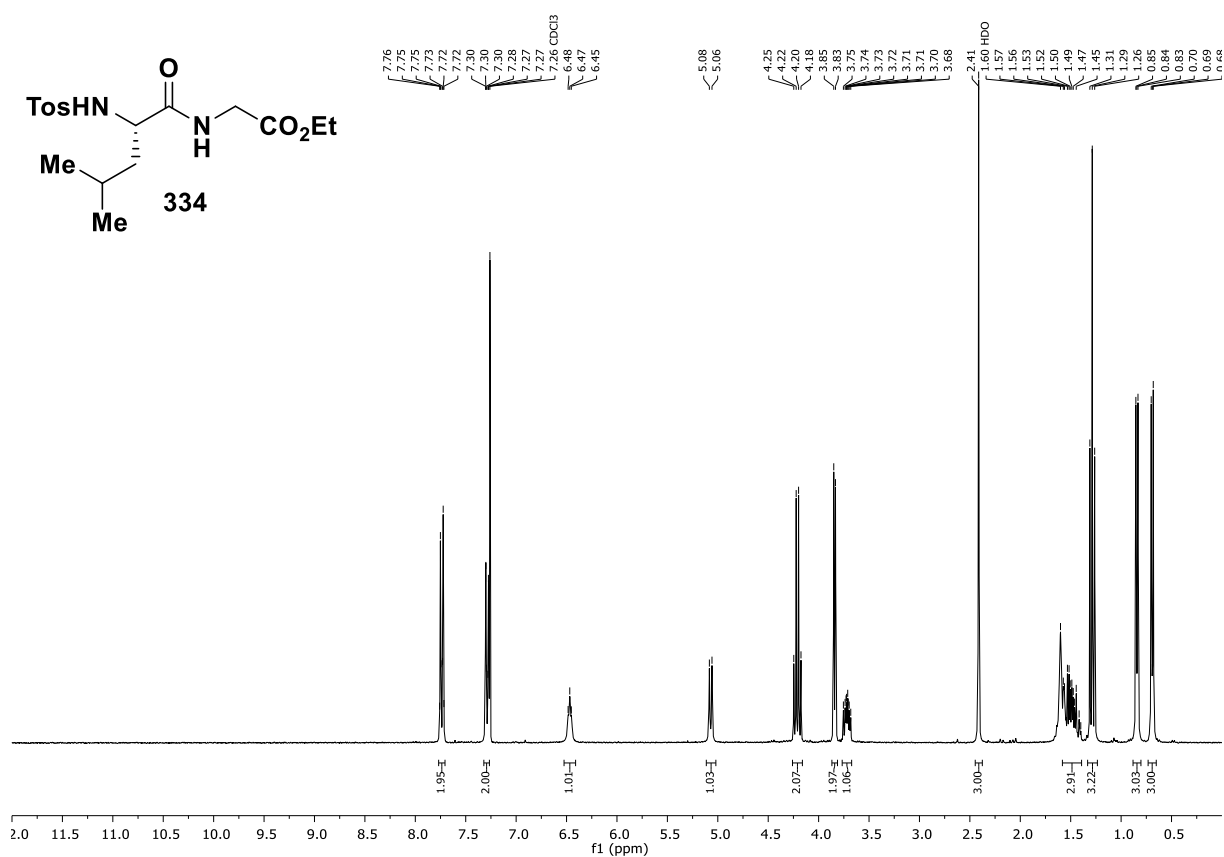
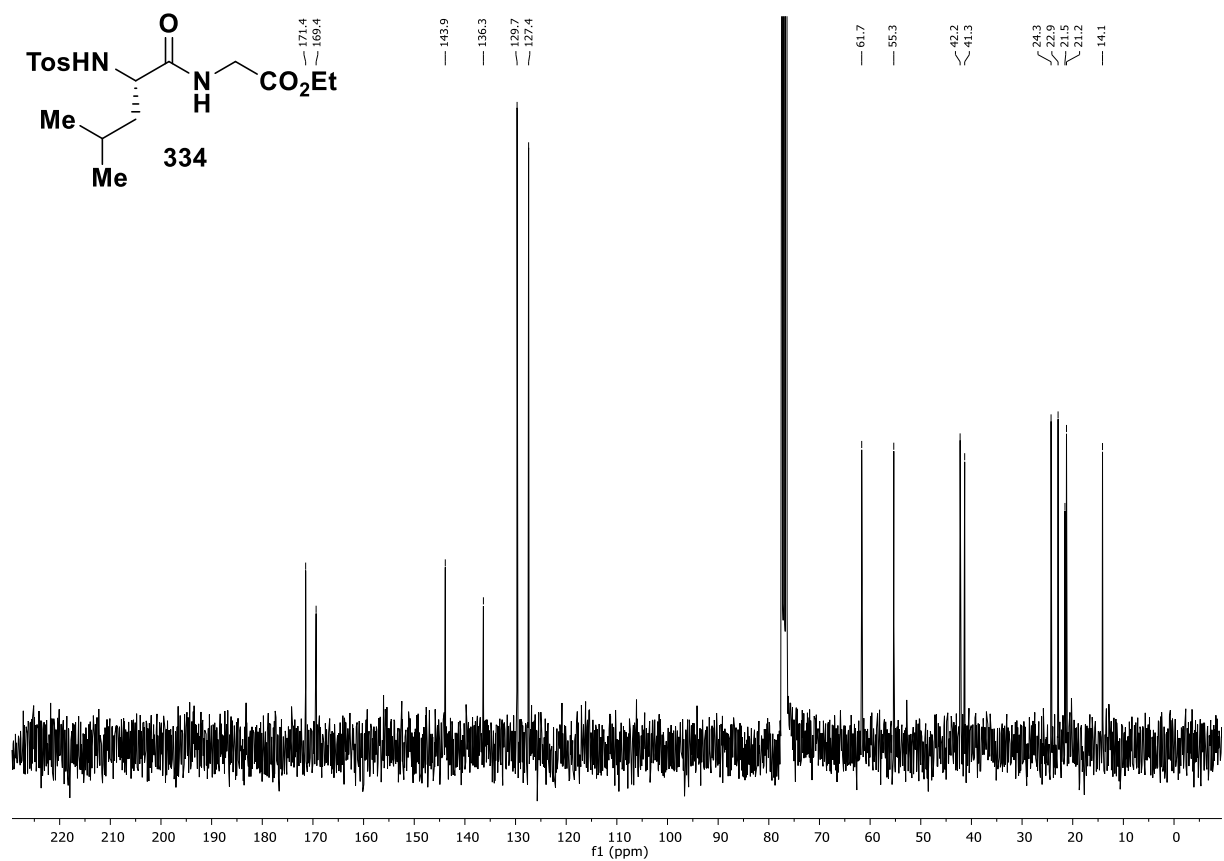
Abbildung 300: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **326**.Abbildung 301: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **326**.



Abbildung 304: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **331**.Abbildung 305: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **331**.

Abbildung 306: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **332**.Abbildung 307: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **332**.

Abbildung 308: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **333**.Abbildung 309: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **333**.

Abbildung 310: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **334**.Abbildung 311: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **334**.

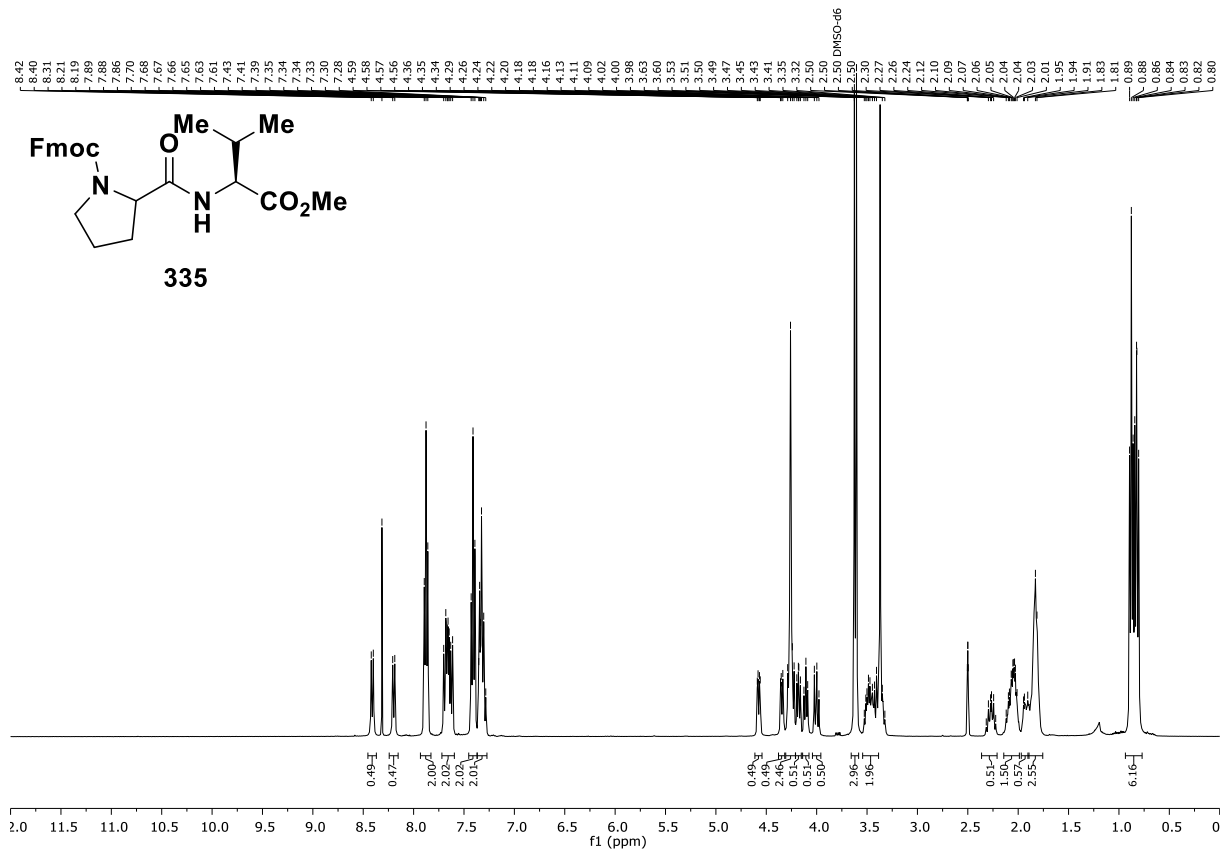


Abbildung 312: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) von **335**.

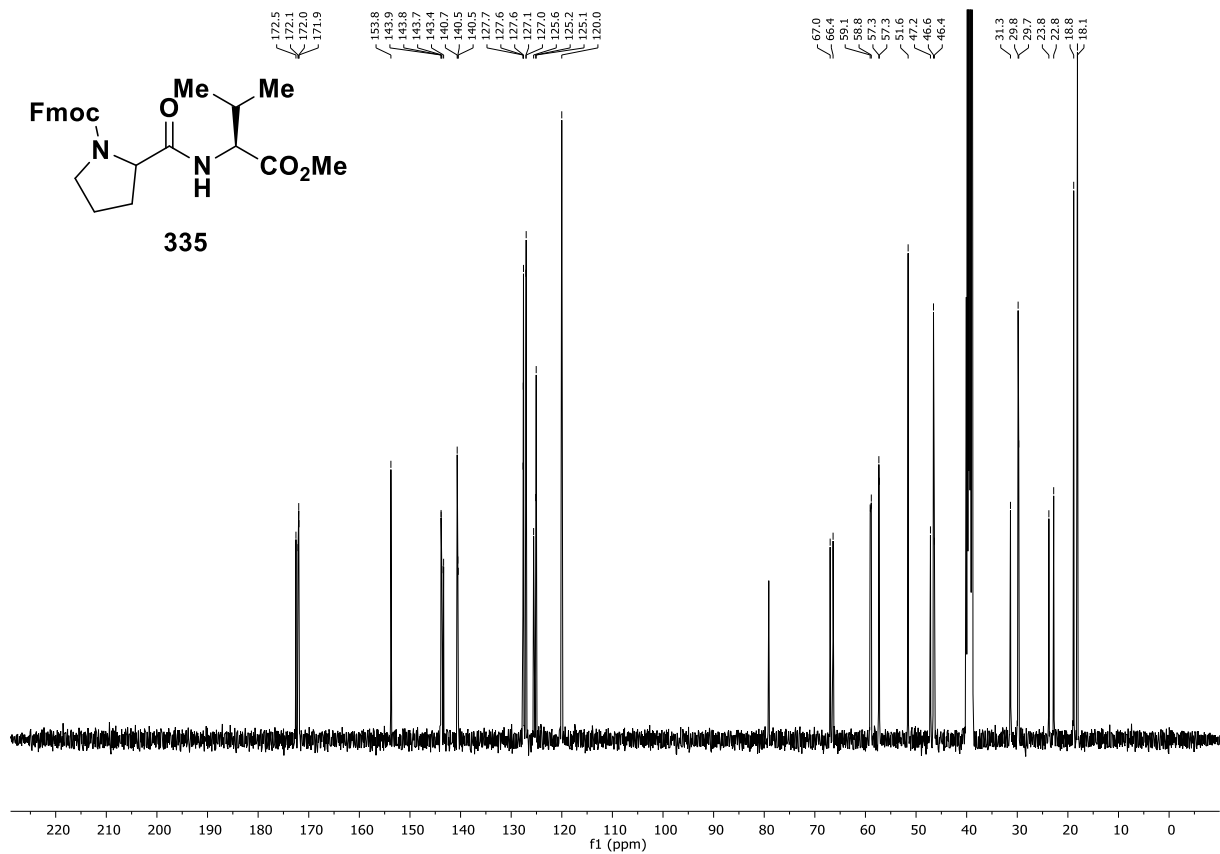


Abbildung 313: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz) von **335**.

7.3 Lebenslauf

