

Universität  
Rostock



Traditio et Innovatio

# Synthese und Funktionalisierung von Carbo- und Heterocyclen mittels photokatalytischer Transformationen

Synthesis and functionalisation of carbo- and heterocycles by photocatalytic transformations

## Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

*doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)*

am Institut für Chemie

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

M.Sc. Malte Gallhof

aus Reinbek

Rostock, November 2021



**1. Gutachter:** Prof. Dr. Malte Brasholz, Universität Rostock

**2. Gutachter:** Prof. Dr. Constantin Czekelius, Universität Düsseldorf

**Jahr der Einreichung:** 2021

**Jahr der Verteidigung:** 2022

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 2017 bis November 2021 am Institut für Organische Chemie der Universität Rostock unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Malte Brasholz angefertigt.

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	V
Kurzfassung	VII
Abstract	VII
Abkürzungsverzeichnis	IX
Erklärung	XIII
Danksagung	XV
1. Einleitung	1
1.1. Photokatalytische Reaktionen	1
1.1.1. Photoinduzierter Elektronentransfer	2
1.1.2. Photoinduzierter Energietransfer	6
1.1.3. Photoinduzierter Wasserstoffatomtransfer	8
1.1.4. Photooxygenierungsreaktionen	12
2. Ergebnisse und Diskussion	17
2.1. Zielsetzung der sequenziell-katalysierten Olefinmetathese/Photoredoxkatalyse als Eintopfreaktion	17
2.1.1. Sequenzielle Katalyse	17
2.1.2. Olefinmetathese	20
2.2. Katalysatortransformation von Olefinmetathese-Katalysatoren zum Photoredox-Katalysator $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ und Anwendungen in der sequenziellen Katalyse	22
2.2.1. Synthese von Alkenen und Dienen zur Anwendung in der sequenziellen Katalyse	28
2.2.2. Sequenziell-katalysierte Olefinmetathese/Photoredox-Katalyse	33
2.2.3. Sequenziell-katalysierte Ringschlussmetathese/Chlorsulfonylierung	40
2.2.3.1. Untersuchungen der Ringschlussmetathese zu Indenen und Heterocyclen	45
2.2.3.2. Untersuchungen zur photokatalytischen Chlorsulfonylierung	48
2.2.3.3. Untersuchungen zur sequenziell-katalysierten Ringschlussmetathese/Chlorsulfonylierung	51
	V

## Inhaltsverzeichnis

2.3.	Biologische Erstcharakterisierung von (–)-Dioxyreserpin: Zielsetzung	55
2.4.	Synthese antitumoraktiver Spirooxindol-1,3-oxazine	56
2.4.1.	Synthetische Modifikationen des (–)-Dioxyreserpins	60
2.4.2.	C-H-Funktionalisierung mittels Decawolframat-Photokatalyse	67
2.4.3.	Untersuchungen zur antitumoralen Aktivität	82
3.	Zusammenfassung und Ausblick	93
3.1.	Zusammenfassung	93
3.2.	Ausblick	98
4.	Anhang	103
4.1.	Experimenteller Teil	103
4.1.1.	Materialien und Methoden	103
4.1.2.	Synthesevorschriften und analytische Daten zur sequenziellen Katalyse	106
4.1.2.1.	Synthese von Alkenen und Dienen für die sequenzielle Katalyse	106
4.1.2.2.	Synthese von Alkenen mittels Olefinmetathese	129
4.1.2.3.	Produkte der photoinduzierten ATRA-Reaktionen	136
4.1.3.	Synthesevorschriften und analytische Daten zur Funktionalisierung von (–)-Dioxyreserpin	148
4.1.3.1.	Edukte zur Funktionalisierung von (–)-Dioxyreserpin	148
4.1.3.2.	Synthese von Dioxyreserpin-Derivaten	150
4.2.	Curriculum Vitae	168
5.	Literaturverzeichnis	170

## Kurzfassung

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der Entwicklung neuer Methoden zum Aufbau und der Modifikation carbo- und heterocyclischer Verbindungen mittels photokatalytischer Transformationen.

Im ersten Teil dieser Arbeit konnte eine neue Methode zur Transformation von GRUBBS-Metathese-Katalysatoren zum Photoredox-Katalysator  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  entwickelt werden. Diese ermöglichte die Anwendung in einer sequenziell-katalysierten Ringschluss-metathese mit nachfolgender Chlorsulfonylierung in einer Eintopfreaktion, wodurch cyclische 2-Chlorsulfone stereoselektiv aus Dienen dargestellt werden konnten.

Der zweite Teil befasst sich mit der Modifikation des Spirooxindol-1,3-oxazins Dioxyreserpin, das an verschiedenen Positionen durch Photooxygenierung, Esterspaltung, Benzylierung, reduktiver Ringöffnung und elektrophile Bromierung mit anschließender SUZUKI-Kreuzkupplung derivatisiert werden konnte. Zudem konnte eine Decawolframat-katalysierte Methode zur stereo- und regioselektiven radikalischen Funktionalisierung von Dioxyreserpin entwickelt werden. Aufgrund ihrer bisher unbekannten biologischen Eigenschaften wurden diese Verbindungen in einer Kooperation mit der Universitätsmedizin Rostock auf ihre antitumorale Aktivität untersucht.

## Abstract

The present dissertation deals with the development of new methods for construction and modification of carbo- and heterocyclic compounds via photocatalytic transformations.

In the first part of this thesis a new method to transform GRUBBS metathesis catalysts to the photocatalyst  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  could be developed. Through a sequential catalysed ring-closing metathesis followed by a photoinduced chlorsulfonylation in a one-pot-reaction it was possible to generate cyclic 2-chlorsulfones from dienes.

The second part deals with the modification of the spirocyclic oxindole-1,3-oxazine dioxyreserpine, which could be derivatised at different positions by photooxygenation, ester cleavage, benzylation, reductive ring opening and electrophilic bromination followed by SUZUKI-coupling. Furthermore, a decatungstate catalysed method for a stereo- and regioselective radical functionalisation of dioxyreserpine could be developed. Because of their unknown biological properties these derivatives were investigated of their anticancer activity in a cooperation with the department of medicine at the University of Rostock.





## Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
Äq.	Moläquivalente
Ar	Aryl
ATRA	<i>atom transfer radical addition</i> (engl.), Atom-Transfer-Radikaladdition
Bn	Benzyl
bpy	2,2'-Bipyridyl
bzgl.	bezüglich
CFL	<i>compact fluorescence lamp</i> (engl.)
CM	<i>cross metathesis</i> (engl.), Kreuzmetathese
COSY	<i>correlation spectroscopy</i> (engl.), Korrelationsspektroskopie
Cp	Cyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett (NMR)
$\delta$	chemische Verschiebung
<i>d.r.</i>	<i>diastereomeric ratio</i> (engl.), Diastereomerenverhältnis
dap	2,9-Bis( <i>p</i> -anisyl)-1,10-phenanthrolin
dba	Dibenzylidenacetone
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMA	<i>N</i> -Dimethylamin
DMAP	4-( <i>N,N</i> -Dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
dtbbpy	4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-dipyridin
EI	<i>electron impact ionization</i> (engl.), Elektronenstossionisation
EnT	Energietransfer
ESI	<i>Electrospray ionization</i> (engl.), Elektrospray-Ionisation
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (lat.), und andere
EWG	<i>electron withdrawing group</i> (engl.), elektronenziehende Gruppe
FRET	FÖRSTER-Resonanzenergietransfer
HAT	<i>hydrogen atom transfer</i> (engl.), Wasserstoffatomtransfer

## Abkürzungsverzeichnis

HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i> (engl.)
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i> (engl.) höchstes besetztes Molekülorbital
HRMS	<i>High resolution mass spectroscopy</i> (engl.), hochauflösende Massenspektroskopie
HSQC	<i>heteronuclear single quantum correlation</i> (engl.)
Hz	Hertz
IC	<i>internal conversion</i> (engl.), innere Umwandlung
IR	Infrarot-Spektroskopie
ISC	<i>intersystem crossing</i> (engl.)
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> (engl.)
<i>J</i>	skalare Kern-Kern-Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
LED	<i>light-emitting diode</i> (engl.), lichtemittierende Diode
LM	Lösungsmittel
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i> (engl.) niedrigstes unbesetztes Molekülorbital
m	Multiplett (NMR)
M	Molar
m/z	Masse zu Ladungsverhältnis
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> (engl.), Kernspinresonanz
NOE	<i>nuclear-OVERHAUSER-effect</i> (engl.), Kern-OVERHAUSER-Effekt
PE	Petrolether
PET	<i>photoinduced electron transfer</i> (engl.), photoinduzierter Elektronen-transfer
phen	Phenanthrolin
pin	Pinacol
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
ppm	<i>parts per million</i> (engl.)
ppy	2-Phenylpyridin
q	Quartett (NMR)
RCM	<i>ring closing metathesis</i> (engl.), Ringschlussmetathese
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor

## Abkürzungsverzeichnis

ROM	<i>ring opening metathesis</i> (engl.), ringöffnende Metathese
ROMP	<i>ring opening metathesis polymerization</i> (engl.), ringöffnende Metathesepolymerisation
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR)
SCE	<i>saturated calomel electrode</i> (engl.), gesättigte Kalomelelektrode
SET	<i>single electron transfer</i> (engl.) Ein-Elektronen-Transfer
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett (NMR)
TBADT	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumdecawolframat
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylen-1,2-diamin
TPP	Tetraphenylporphyrin
Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
UV	<i>ultra violet (light)</i> (engl.), ultraviolettes Licht
Vis	<i>visible (light)</i> (engl.), sichtbares Licht



## Erklärung

1. Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsvorhaben ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen/Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

2. Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Dazu habe ich keine außer den von mir angegebenen Hilfsmitteln und Quellen verwendet und die den benutzten Werken inhaltlich und wörtlich entnommenen Stellen habe ich als solche kenntlich gemacht.

Rostock, den \_\_\_\_\_

Malte Gallhof

Malte Gallhof



## Danksagung

In erste Linie möchte ich mich bei Prof. Dr. Malte Brasholz für die Möglichkeit der Promotion in seiner Arbeitsgruppe, die Bereitstellung der interessanten Themen und Aufgabenstellungen sowie die engagierte Betreuung und Unterstützung bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei den analytischen Abteilungen der Universität Rostock unter der Leitung von Dr. Dirk Michalik, Dr. Christine Fischer und Dr. Alexander Villinger für die Vermessung zahlreicher Proben bedanken. Ein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Dr. Dirk Michalik und Frau Heike Borgwaldt für die Vermessung zahlreiche NMR-Proben und die stets freundliche Hilfe bei den Messungen und der Interpretation der Spektren.

Bedanken möchte ich mich zudem bei allen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Brasholz für die schöne zusammen verbrachte Zeit und die gegenseitige Hilfe im Laboralltag, Eva Schendera, Lisa Unkel, Thorsten von Drathen, Mario Frahm, Lisa Gronbach, Rajesh Dasi, Paul Seefeldt Alice Voß und Israel Ramirez Tinoco. Ihr habt diese Zeit zu einer ganz besonderen gemacht.

Für das sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit danke ich außerdem Lisa Gronbach, Mario Frahm, Paul Seefeldt und Lisa Unkel.

Weiterhin danken möchte ich allen den Freunden, die mich in den vergangenen Jahren begleitet haben und mit denen ich während oder abseits meines Studiums schöne Zeiten verbringen konnte. Die gegenseitige Hilfe während des Studiums, die Ablenkungen vom Studiumsalltag und die moralische Unterstützung haben mir auf meinem Weg sehr geholfen.

Ein großer Dank gilt auch meiner Familie, die mich in den vergangenen Jahren stets ein großer Rückhalt war und mir durch viel Verständnis und Unterstützung diesen Weg erst ermöglicht habt.

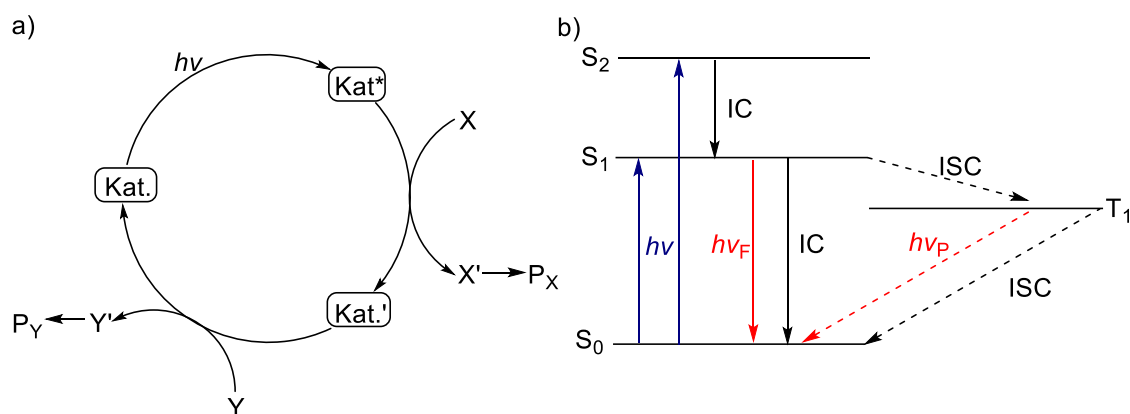




# 1. Einleitung

## 1.1. Photokatalytische Reaktionen

Licht ist eine essenzielle und die wohl nachhaltigste Energiequelle der Erde. Die Energie des Sonnenlichts, das innerhalb einer Stunde die Oberfläche unseres Planeten erreicht wäre ausreichend um, den jährlichen Energiebedarf der Menschheit zu decken.<sup>[1]</sup> In der Natur spielt die Nutzung dieser Energie durch Photoreaktionen zur Bildung organischer Moleküle, die das Entstehen von Leben erst ermöglichten, eine entscheidende Rolle und ist bis heute durch biologische Prozesse wie die Photosynthese von elementarer Bedeutung.<sup>[2]</sup> Auch in chemischen Reaktionen lässt sich die Energie des Lichts in Form von Photoreaktionen nutzbar machen. Dabei erfolgt die Initiierung einer Reaktion, statt durch klassische thermische Anregung, über die Bestrahlung mit Licht, was die Erschließung alternativer Reaktionswege ermöglicht.<sup>[3–5]</sup> Da viele chemische Verbindungen nicht in der Lage sind, Licht zu absorbieren und dadurch die Energie des sichtbaren Lichts nutzen zu können, werden häufig Photokatalysatoren eingesetzt. Bei diesen Photokatalysatoren handelt es sich um Verbindungen, die durch die Absorption von Licht in einen angeregten Zustand übergehen können, aus dem sie in der Lage sind, eine chemische Reaktion zu initiieren. Die Eigenschaften der Katalysatoren im angeregten Zustand und im Grundzustand können sich dabei stark unterscheiden.<sup>[6]</sup> Häufig verwendet werden hier Komplexe der Übergangsmetalle Ruthenium,<sup>[7–9]</sup> Iridium,<sup>[8–10]</sup> Kupfer<sup>[11]</sup> oder Gold,<sup>[12,13]</sup> aber auch organische Farbstoffe sind gebräuchlich.<sup>[6,14]</sup>



**Schema 1:** a) Allgemeines Reaktionsschema einer photokatalytischen Reaktion und b) JABLONSKI-Diagramm mit Darstellung des absorbierten Lichts ( $h\nu$ ), Fluoreszenz ( $h\nu_F$ ), Phosphoreszenz ( $h\nu_P$ ), internal conversion (IC) und intersystem crossing (ISC).<sup>[1,6]</sup>

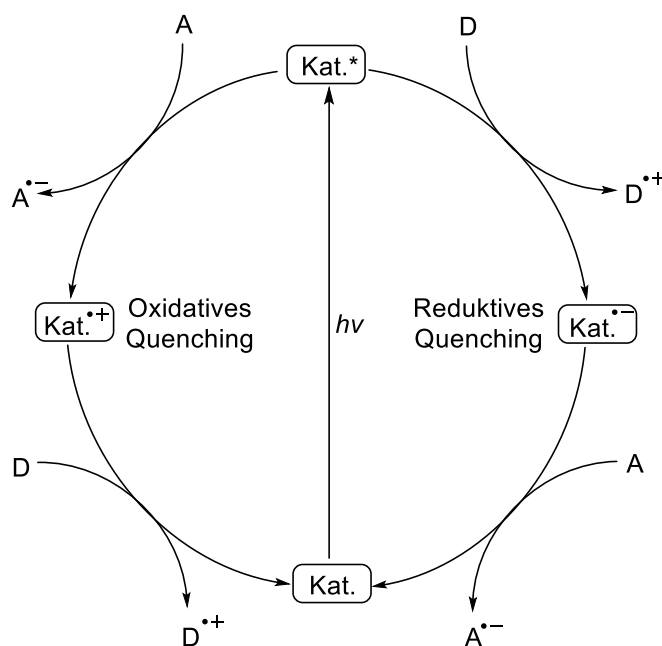
Das allgemeine Reaktionsschema einer photokatalytischen Reaktion ist in Schema 1a dargestellt. Durch die Absorption von Licht wird der Katalysator (Kat.) in einen angeregten Zustand überführt. Dieser angeregte Katalysator (Kat.\*) kann mit einem Substrat (X) reagieren, wobei sich die im Grundzustand befindende Katalysatorspezies Kat.' bildet. Diese kann durch eine Reaktion mit einem weiteren Substrat (Y) wieder in den ursprünglichen Katalysator überführt werden. Die bei den Reaktionen mit dem Katalysator gebildeten Spezies X' und Y' sind in der Regel sehr reaktiv und können durch Folgereaktionen Produkte bilden.<sup>[1]</sup>

Die photophysikalischen Prozesse in Folge der Lichtabsorption lassen sich vereinfacht mithilfe eines JABLONSKI-Diagramms darstellen (Schema 1b). Die Überführung in den angeregten Zustand erfolgt durch die Absorption eines Photons, wodurch das System vom Grundzustand ( $S_0$ ) in einen höheren elektronischen Singulett-Zustand ( $S_n$ ) überführt wird. Die Relaxation aus einem angeregten Singulett-Zustand in den Grundzustand kann auf zwei verschiedene Arten geschehen. Zum einen können angeregte Zustände durch den strahlungsfreien Prozess der *internal conversion* (IC) in niedrigere Singulett-Zustände gelangen, zum anderen ist aus dem  $S_1$ -Zustand auch die Relaxation unter Emission von Licht möglich, was als Fluoreszenz ( $h\nu_F$ ) bezeichnet wird. Der angeregte Singulett-Zustand kann außerdem durch *intersystem crossing* (ISC) in einen Triplett-Zustand ( $T_n$ ) überführt werden, was mit einer Spin-Umkehr verbunden ist. Aus dem  $T_1$ -Zustand kann die Relaxation in den Grundzustand erneut unter Spin-Umkehr sowohl durch ein weiteres strahlenfreies *intersystem crossing*, als auch unter Emission von Licht, der sogenannten Phosphoreszenz ( $h\nu_P$ ), erfolgen. Aus den angeregten Zuständen  $S_1$  und  $T_1$  kann aber auch eine chemische Reaktion initiiert werden.<sup>[1,6]</sup> Diese kann durch einen photoinduzierten Elektronentransfer (PET), einen Energietransfer (EnT) oder einen Wasserstoffatomtransfer (HAT) des Katalysators mit einem Reaktionspartner ausgelöst werden.<sup>[6,15]</sup>

### 1.1.1. Photoinduzierter Elektronentransfer

Im Fall eines photoinduzierten Elektronentransfers wird ausgenutzt, dass durch die Anregung eines Katalysators ein HOMO-LUMO-angeregter Zustand erzeugt wird. Dadurch wird ermöglicht, dass ein angeregter Photokatalysator in der Lage ist, durch die Abgabe eines einzelnen Elektrons in einem *single-electron-transfer* (SET) als Reduktionsmittel zu fungieren. Gleichzeitig wird durch die Anregung eines Elektrons auch ein tief liegendes Elektronenloch erzeugt, durch das die Aufnahme eines einzelnen Elektrons

möglich wird, sodass angeregte Photokatalysatoren auch gute Oxidationsmittel sein können.<sup>[3]</sup> Aufgrund dieser Eigenschaft können diese angeregten Photokatalysatoren sowohl als Reduktions- als auch als Oxidationsmittel verwendet werden, woraus sich zwei mögliche Reaktionswege ergeben. Durch die Reaktion mit einem Elektronendonator (D) findet die Übertragung eines Elektrons auf den angeregten Katalysator statt, wodurch dieser reduziert wird. Der reduzierte Katalysator reagiert anschließend mit einem Elektronenakzeptor (A) und wird so wieder in den Grundzustand überführt. Dieser Reaktionspfad wird als reduktives Quenching bezeichnet. Findet zunächst eine Oxidation des angeregten Katalysators mit einem Elektronenakzeptor statt und anschließend eine Reaktion des oxidierten Katalysators mit einem Elektronendonator wird dies als oxidatives Quenching bezeichnet. Die bei diesen Katalysezyklen gebildeten Radikalkationen bzw. -anionen können im Anschluss als reaktive Spezies in chemischen Reaktionen agieren (Schema 2).<sup>[6,9]</sup>



**Schema 2:** Allgemeines Reaktionsschema einer Photoredox-Reaktion mit Katalysator (Kat.), Akzeptor (A) und Donor (D).<sup>[6,9]</sup>

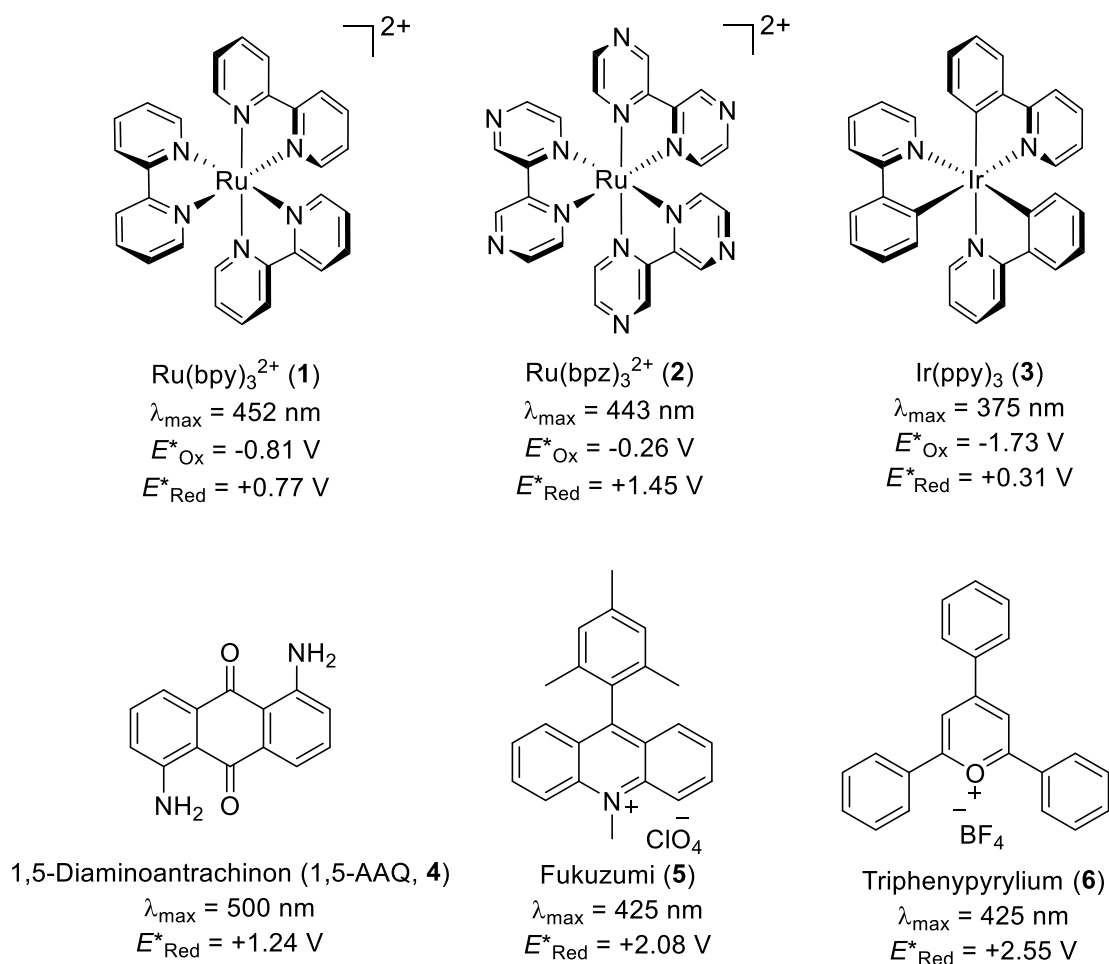
Das Redoxverhalten eines Photokatalysators wird durch die Redoxpotentiale des angeregten Zustands  $E^*_{\text{Red}}$  und  $E^*_{\text{Ox}}$  beschrieben, die sich aus den Redoxpotentialen des Grundzustands ( $E_{\text{Red}}$  bzw.  $E_{\text{Ox}}$ ) und der Anregungsenergie ( $E_{0,0}$ ) ergeben (Gl. 1 und 2).<sup>[6]</sup>

$$E^*_{\text{Red}} = E_{\text{Red}} + E_{0,0} \quad (\text{Gl. 1})$$

$$E^*_{\text{Ox}} = E_{\text{Ox}} - E_{0,0} \quad (\text{Gl. 2})$$

In Abbildung 1 sind gängige Übergangsmetall- und Organophotoredox-Katalysatoren mit ihren Redox-Potentiale im angeregten Zustand angegeben. Daraus ist ersichtlich, dass

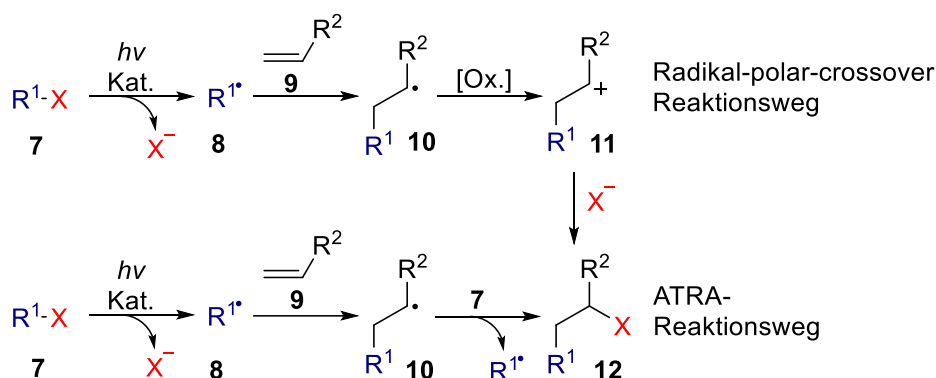
zum Beispiel Tris(2,2'-bipyrazin)ruthenium(II) ( $\text{Ru}(\text{bpz})_3^{2+}$ , **2**,  $E^*_{\text{Red}} = +1.45 \text{ V}$ )<sup>[16]</sup> und Triphenylpyrylium (**6**,  $E^*_{\text{Red}} = +2.55 \text{ V}$ )<sup>[6]</sup> gute Oxidationsmittel sind, hingegen ist Tris-2-phenylpyridinatoiridium(II) ( $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ , **3**,  $E^*_{\text{Ox}} = -1.73 \text{ V}$ )<sup>[9]</sup> ein gutes Reduktionsmittel. Neben den Redoxpotentialen sind aber auch Eigenschaften wie der jeweilige Absorptionsbereich ( $\lambda_{\text{max}}$ ), die Lebensdauer des angeregten Zustands ( $\tau$ ) und die Triplettausbeute ( $\Phi_T$ ) wichtige Faktoren für die Effektivität eines Photoredox-Katalysators.<sup>[6,9]</sup>



**Abbildung 1:** Gängige Übergangsmetallbasierte und Organophotoredox-Katalysatoren mit deren jeweiligen Absorptionsmaxima und Redoxpotentialen (vs. SCE in MeCN).<sup>[6,9,16–18]</sup>

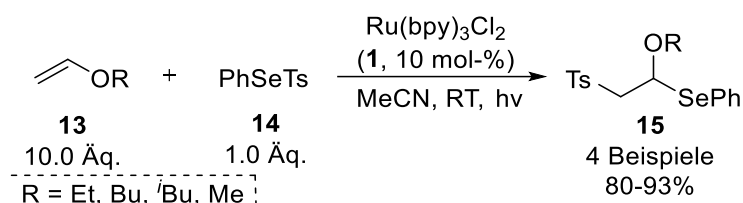
Im Falle eines photoinduzierten Elektronentransfers werden Radikationen generiert, die im Anschluss eine chemische Reaktion eingehen können. Einen in diesem Zusammenhang sehr interessanten Reaktionstyp stellen die Atom-Transfer Radikaladditionen (ATRA) dar. Diese gehen auf die Arbeiten von KHARASCH *et al.* in den 1940er Jahren zurück, in denen gezeigt werden konnte, dass Halogenalkane an Alkene mittels einer radikalischen Kettenreaktion addiert werden können. Dies gelang mittels freier radikalischer Addition initiiert durch Peroxide oder Bestrahlung mit sichtbarem Licht.<sup>[11–14]</sup> Auch photokatalytisch kann eine solche ATRA-Reaktion genutzt werden und

dies ist bereits vielfach durch 1,2-Difunktionalisierungen von Alkenen beschrieben.<sup>[23-26]</sup> Der allgemeine Reaktionsmechanismus für diese Reaktionen lässt sich über zwei verschiedene Reaktionswege beschreiben (Schema 3). Zum einen der radikal-kationische Reaktionsweg, bei dem durch einen Enelektronentransfer (SET) des Photoredox-Katalysators mit einem Substrat  $R^1-X$  (**7**) ein Radikal **8** und ein Anion ( $X^-$ ) erzeugt werden. Das Radikal **8** addiert in der Folge an die Doppelbindung eines Alkens **9**, das dabei neu gebildete Radikal **10** wird zum Kation **11** oxidiert. Es handelt sich hierbei um eine sogenannten Radikal-polar-crossover-Reaktion. Durch die Reaktion des Nucleophils  $X^-$  mit dem Kation **11** wird das Produkt **12** gebildet. Beim ATRA-Reaktionsweg hingegen erfolgt die Addition an das Radikal **10** direkt von der Ausgangsverbindung **7** unter Bildung eines neuen Radikals, über das es zur Fortpflanzung der Radikalkette kommt, ohne dass es zunächst zu einer Oxidation zum Kation **11** kommt.<sup>[23]</sup>



**Schema 3:** Allgemeines Reaktionsschema von ATRA- und Radikal-polar-crossover-Reaktionen zur 1,2-Difunktionalisierung von Alkenen.<sup>[23]</sup>

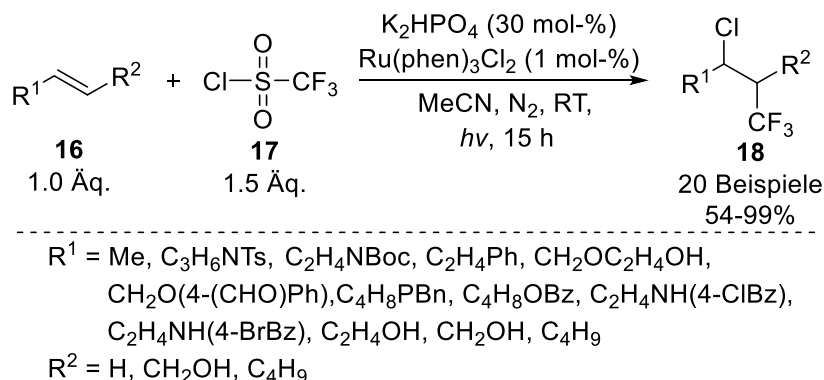
Mit Hilfe der ATRA-Reaktion ist eine Vielzahl von 1,2-Difunktionalisierungen möglich.<sup>[23]</sup> Ein frühes Beispiel der photoredox-katalysierte 1,2-Difunktionalisierung von Alkenen konnten BARTON *et al.* 1994 durchführen. Ihnen gelang die durch  $Ru(bpy)_3^{2+}$  (**1**) katalysierte Addition von Tosylphenylselenid (**14**) an Alkylvinylether **13** (Schema 4).<sup>[24]</sup>



**Schema 4:** Photoredox-katalysierte Addition von Tosylphenylselenid (**14**) an Alkylvinylether **13** nach BARTON *et al.*<sup>[24]</sup>

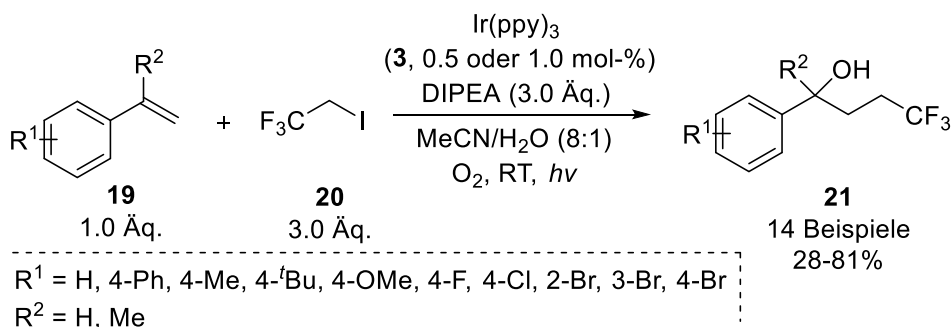
Häufig findet die photoredox-katalysierte ATRA-Reaktion auch bei Trifluormethylierungen Anwendung. Beispielsweise gelang der Arbeitsgruppe um HAN 2014 durch eine

$\text{Ru}(\text{phen})_3^{2+}$ -initiierte Umsetzung von Trifluormethansulfonylchlorid (**17**) eine Chlortrifluormethylierung von Alkenen **16** (Schema 5).<sup>[25]</sup>



**Schema 5:** Photoredox-katalysierte ATRA-Reaktion zur Chlortrifluormethylierung nach HAN *et al.*<sup>[25]</sup>

Auch Mehrkomponentenreaktionen lassen sich auf diese Weise realisieren. GUO *et al.* beschrieben zum Beispiel 2015 eine durch  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  (**3**) katalysierte Trifluorethylierung und Hydroxylierung an Styrolderivaten **19** als ATRA-Reaktion durch die Umsetzung von 2,2,2-Trifluor-2-iodethan (**20**) unter Sauerstoff-Atmosphäre (Schema 6).<sup>[26]</sup>

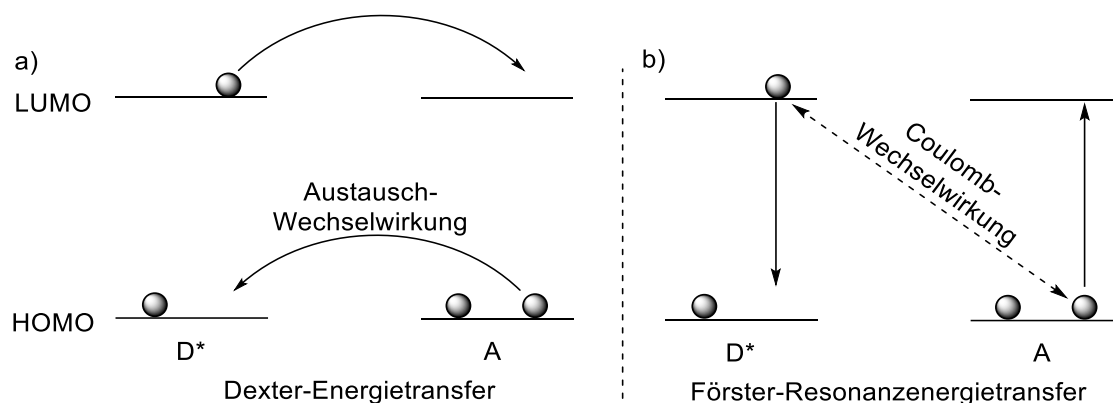


**Schema 6:** Photoredox-katalysierte Hydroxytrifluorethylierung von Styrolderivaten **19** nach GUO *et al.*<sup>[26]</sup>

### 1.1.2. Photoinduzierter Energietransfer

Neben der Übertragung von Elektronen können Photokatalysatoren auch in der Lage sein als Energieüberträger zu fungieren und werden dann als Photosensibilisatoren bezeichnet. Ein Energietransfer ist ein photophysikalischer Prozess, bei dem ein angeregter Zustand eines Donormoleküls in einen energetisch niedrigeren Zustand überführt wird, indem er Energie auf ein Akzeptormolekül überträgt, das dabei in einen höheren energetischen Zustand überführt wird.<sup>[27]</sup> Ein angeregter Photosensibilisator

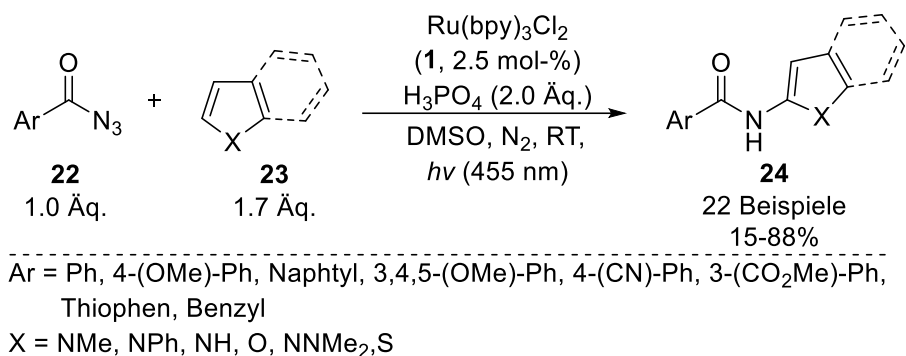
fungierte im Fall einer Photosensibilisierung als Donormolekül. Dieses ist in der Lage Energie auf ein Substrat, das Akzeptormolekül, zu übertragen.<sup>[6,28,29]</sup> Es wird zwischen zwei Arten des Energietransfers unterschieden. Der in der organischen Synthese relevante Vorgang wird als DEXTER-Energietransfer bezeichnet (Schema 7a). Hierbei kommt es durch die Kollision des angeregten Donors mit dem Akzeptor zu einem Überlappen der Orbitale, wodurch ein Austausch von Elektronen ermöglicht wird. Dabei wird das angeregte Elektron aus dem LUMO des Donors in das LUMO des Akzeptors und ein Elektron aus dem HOMO des Akzeptors in das HOMO des Donors übertragen.<sup>[28,29]</sup> Die zweite Art des Energietransfers ist der FÖRSTER-Resonanzenergietransfer (FRET, Schema 7b). Hierbei wird durch elektronische Oszillationen des angeregten Zustands des Donors ein Dipol und dadurch auch Oszillationen im Grundzustand des Akzeptors induziert. Durch COULOMB-Wechselwirkungen zwischen Donor und Akzeptor erfolgen anschließend eine Relaxation des angeregten Donors und eine Anregung des Akzeptors in einen energetisch höheren Zustand. Dieser Prozess spielt eine wichtige Rolle in der Photosynthese oder dem Fluoreszenz-Labeling, findet in der organischen Synthese jedoch keine Anwendung.<sup>[28]</sup>



**Schema 7:** Schematische Darstellung a) des DEXTER-Energietransfers und b) des FÖRSTER-Resonanzenergietransfers (FRET).<sup>[28]</sup>

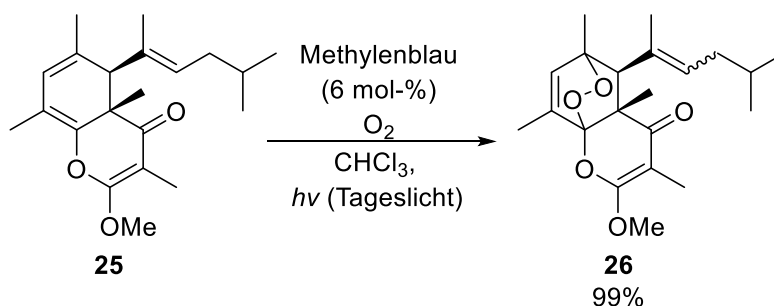
Der photoinduzierte Energietransfer lässt sich in der synthetischen Chemie für verschiedene Reaktionen nutzen. In der Literatur sind Cycloadditionen,<sup>[30–32]</sup> Isomerisierungen von Doppelbindungen,<sup>[33,34]</sup> Spaltungen von Bindungen wie Schwefel-Schwefel-Bindungen<sup>[35]</sup> oder Stickstoff-Stickstoff-Bindungen<sup>[36,37]</sup> und Sensibilisierungen von Metallkomplexen<sup>[38,39]</sup> beschrieben. KÖNIG *et al.* beschrieben 2015 eine Methode zur Spaltung von Benzoylaziden (**22**) mittels photoinduziertem Energietransfer zur C-H-Amidierung von heteroaromatischen Verbindungen **23** (Schema 8).<sup>[36]</sup>

## Einleitung



**Schema 8:** Energietransfer-vermittelte C-H-Amidierung heteroaromatischer Verbindungen **23** nach KÖNIG *et al.*<sup>[36]</sup>

Auch MOSES *et al.* nutzten 2009 den photoinduzierten Energietransfer für eine durch Methylenblau katalysierte [4+2]-Cycloaddition von Singulett-Sauerstoff an den Naturstoff Tridachiahidropyrone (**25**). Dabei konnte durch den Energietransfer ebenfalls die Isomerisierung der Doppelbindung beobachtet werden und es konnten das *E*- und das *Z*-Isomer erhalten werden (Schema 9).<sup>[30]</sup>



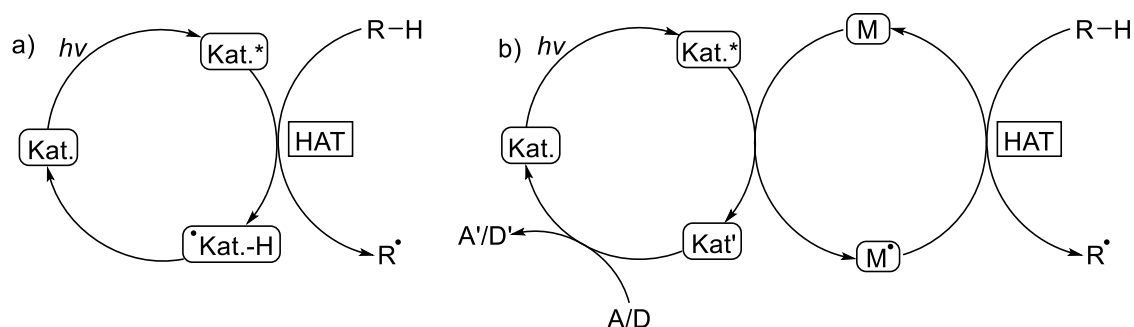
**Schema 9:** Photoenergietransfer-vermittelte [4+2]-Cycloaddition von Singulett-Sauerstoff an Tridachiahidropyrone (**25**) nach MOSES *et al.*<sup>[30]</sup>

### 1.1.3. Photoinduzierter Wasserstoffatomtransfer

Auch Wasserstoffatomtransfer-Reaktionen (HAT) können mittels Photokatalyse durchgeführt werden. Photoinduzierte HATs lassen sich mittels eines direkten HAT eines Photokatalysators (Kat.) oder mit Hilfe eines mediierten Systems aus einem Photokatalysator (Kat.) und einem Mediator (M) realisieren.<sup>[15,40]</sup>

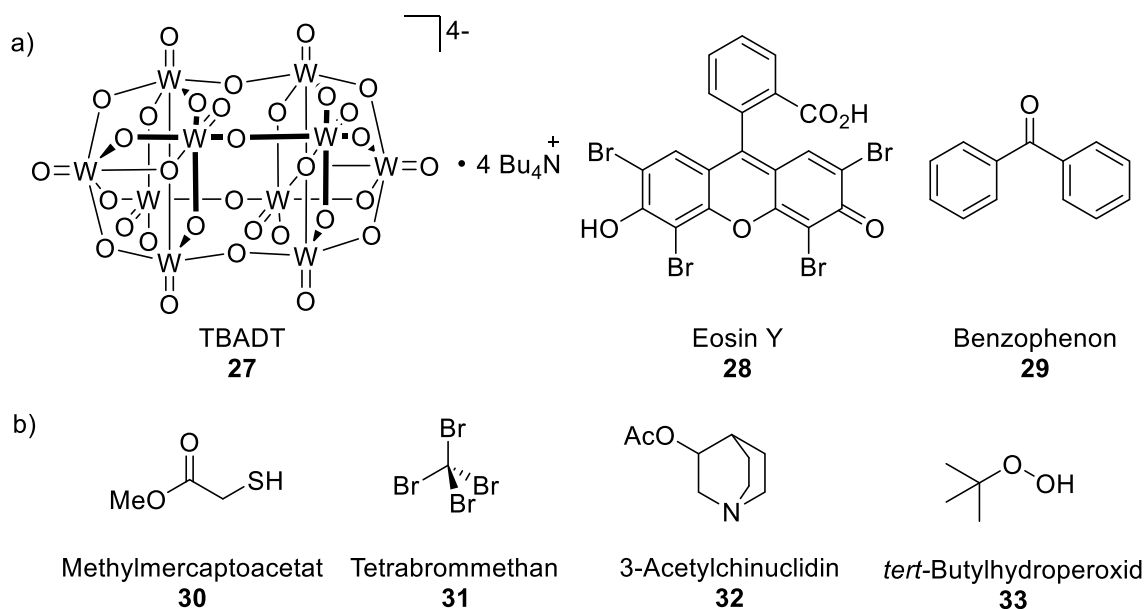


## Einleitung



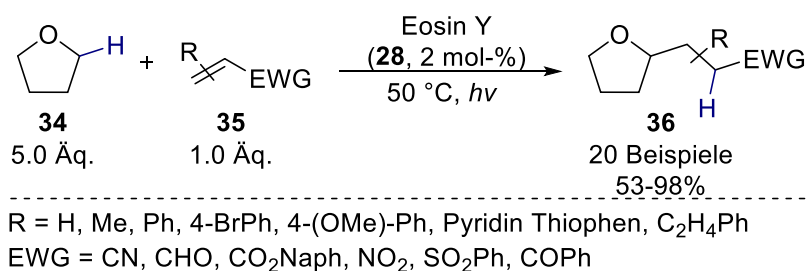
**Schema 10:** Allgemeines Reaktionsschema a) eines direkten photokatalytischen HAT und b) eines über einen Mediator (M) vermittelten HAT.<sup>[15,40]</sup>

Bei einem direkten HAT (Schema 10a) erfolgt die Abstraktion eines Wasserstoffatoms direkt durch einen angeregten Photokatalysator, wodurch ein C- oder N-zentriertes Radikal gebildet wird, das in einer Folgereaktion weiterreagiert. Das abstrahierte Wasserstoffatom wird dabei direkt an den Katalysator gebunden, der anschließend regeneriert werden muss. Im Fall eines mediierten Systems (Schema 10b) wird durch den angeregten Photokatalysator eine radikalische Mediatorspezies erzeugt, mit der der HAT erfolgen kann. Dabei bildet sich eine desaktivierte Form des Katalysators, die anschließend durch eine Redox-Reaktion mit einem Elektronendonator (D) oder -akzeptor (A) wieder in die Ursprungsform überführt werden muss. Für dieses System können auch Photokatalysatoren verwendet werden, mit denen ein direkter HAT nicht möglich ist.<sup>[15,40]</sup> Zur Durchführung eines direkten HAT eignen sich nur wenige Photokatalysatoren. Beschrieben sind diese Reaktionen zum Beispiel mit Hilfe von Polyoxometallaten wie Tetra-*n*-butylammoniumdecawolframat (TBADT, **27**),<sup>[41-43]</sup> aromatischen Ketonen wie Benzophenon (**29**),<sup>[44,45]</sup> organischen Farbstoffen wie Eosin Y (**28**)<sup>[46]</sup> oder Anthrachinonen (Abbildung 2a).<sup>[47]</sup> Als Mediatoren für einen indirekten HAT hingegen können einige Stoffklassen wie Thiole,<sup>[48,49]</sup> Halogenide,<sup>[50,51]</sup> Chinuclidine<sup>[52]</sup> oder Hydroperoxide<sup>[53,54]</sup> fungieren (Abbildung 2b)



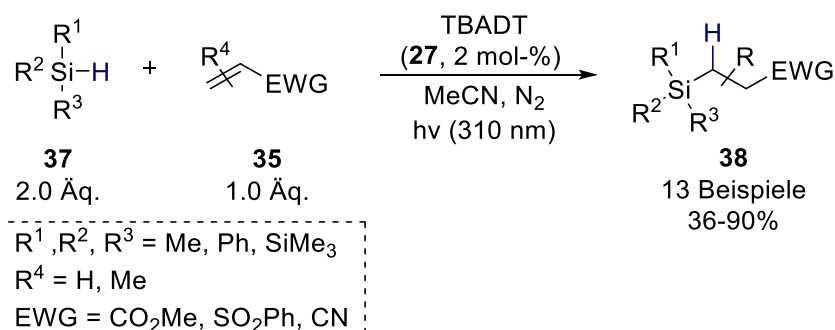
**Abbildung 2:** a) Photokatalysatoren, die in der Lage sind, einen direkten HAT durchzuführen und b) bekannte Mediatoren für einen mediierten HAT.<sup>[43,45,46,48,51,52,54]</sup>

In der organischen Synthese sind HAT-induzierte Reaktionen eine elegante Methode zur C-H-Funktionalisierung aliphatischer Verbindungen. Dabei können auch starke C-H-Bindungen gespalten werden und auf diese Weise ansonsten schwer zugängliche Funktionalisierungen möglich werden, die zudem häufig eine hohe Regioselektivität aufweisen.<sup>[40]</sup> Im Vergleich zu klassischen Bedingungen für Wasserstoffatomtransfer-Reaktionen, bei denen in vielen Fällen Zinnorganyle zum Einsatz kamen,<sup>[55,56]</sup> hat die photokatalytische Variante zudem den Vorteil einer deutlich verminderten Toxizität der Reagenzien.<sup>[40]</sup> In einer Vielzahl von Arbeiten wird bereits von der Nutzung von photokatalytisch induzierten HATs berichtet.<sup>[15,40]</sup> Wu *et al.* berichteten beispielsweise 2018 von einer durch Eosin Y (**28**) katalysierten Methode zur C-H-Funktionalisierung von Tetrahydrofuran (THF, **34**) mit elektronenarmen Alkenen **35** (Schema 11).<sup>[46]</sup>



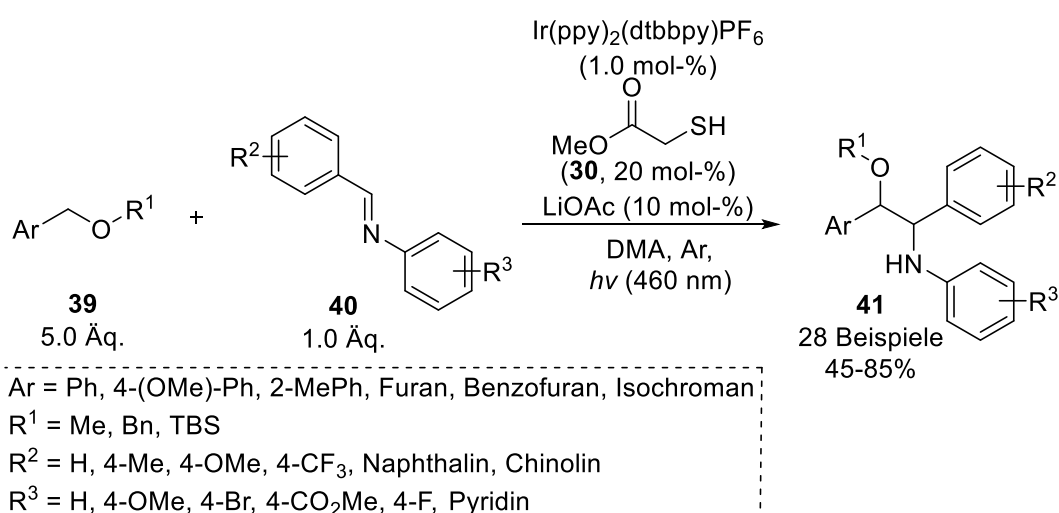
**Schema 11:** Funktionalisierung von THF (**34**) durch einen Eosin Y (**28**) katalysierten HAT nach Wu *et al.*<sup>[46]</sup>

Auch die Verwendung von TBADT (**27**) als direkter H-Atomtransfer-Katalysator ist vielfach beschrieben.<sup>[15,40–43]</sup> Die Gruppe um FAGNONI berichtete 2015 zum Beispiel von einer durch TBADT (**27**) katalysierten Methode zur Hydrosilylierung elektronenarmer Alkene **35**. Hierbei verläuft die Reaktion durch die Abstraktion des Wasserstoffatoms am Silan **37** und es findet eine anschließende Addition an das Alken **35** statt (Schema 12).<sup>[57]</sup>



**Schema 12:** TBADT-katalysierte Hydrosilylierung elektronenarmer Alkene **35** nach FAGNONI *et al.*<sup>[57]</sup>

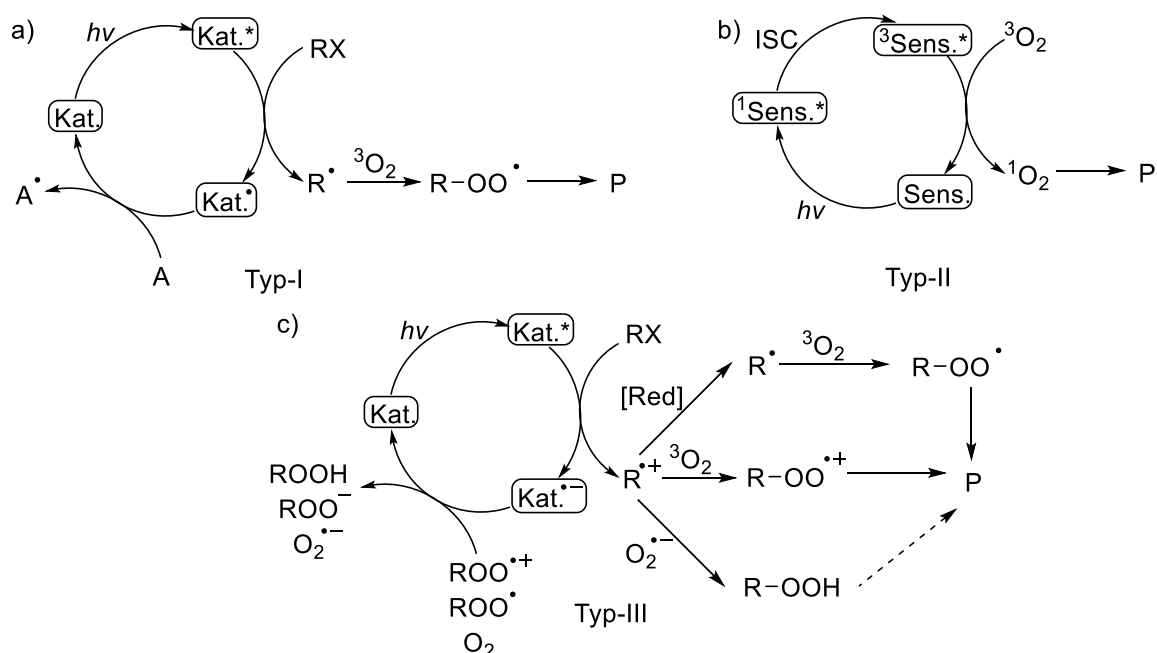
Auch die Verwendung eines mediierten Systems aus einem Photokatalysator und einem Mediator ist vielfach in der Literatur beschrieben.<sup>[15,40,46,58]</sup> MACMILLAN *et al.* gelang mit einem solchen System die Reaktion eines Imins **40** mit aus einem Ether **39** erzeugten  $\alpha$ -Oxoradikal zur Bildung von  $\beta$ -Aminoethern **41**. Das medierte System bestand hierbei aus einem Iridium-Photokatalysator, Methylmercaptoacetat (**30**) als Mediator und Lithiumacetat als Base (Schema 13).<sup>[59]</sup>



**Schema 13:** Photokatalytische mediierte C-H-Aktivierung zur Kopplung von Estern **39** und Iminen **40** nach MACMILLAN *et al.* [59]

### 1.1.4. Photooxygenierungsreaktionen

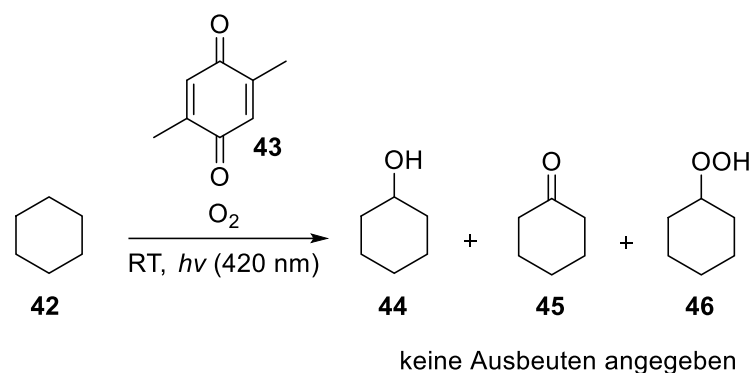
Eine weitere wichtige Klasse der photokatalytischen Reaktionen bilden die Photooxygenierungen. Hierbei wird lichtinduziert, durch einen Photokatalysator oder -sensibilisator vermittelt, Sauerstoff auf ein organisches Substrat übertragen.<sup>[60–62]</sup> Dies kann auf drei verschiedenen Reaktionspfaden erfolgen, die als Photooxygenierung Typ-I-III bezeichnet werden. Im Fall der Typ-I-Photooxygenierung wird ein Photokatalysator durch die Absorption von Licht und ein anschließendes *intersystem crossing* in den angeregten Triplett-Zustand überführt. Aus diesem kann der Katalysator in einem HAT ein Wasserstoffatom von einem Substrat abstrahieren. Dabei wird ein Substrat-Radikal  $R^\bullet$  gebildet, das mit Triplett-Sauerstoff unter Bildung eines Peroxy-Radikals reagiert, aus dem in der Folge ein Produkt gebildet werden kann (Schema 14a). Die Typ-II-Photooxygenierung erfolgt aus dem angeregten Triplett-Zustand eines Photosensibilisators. Es findet in diesem Fall ein Triplett-Triplett-Energietransfer vom Sensibilisator auf Triplett-Sauerstoff ( $^3O_2$ ) statt. Dabei relaxiert der Sensibilisator in den Grundzustand und es wird hochreaktiver Singulett-Sauerstoff ( $^1O_2$ ) generiert, der in der Folge mit einem Substrat reagiert (Schema 14b).



**Schema 14:** Schematische Darstellung der Photooxygenierung a) Typ-I, b) Typ-II und c) Typ-III mit Kat. = Katalysator, Sens. = Sensibilisator, A = Radikalakzeptor und P = Produkt.<sup>[63]</sup>

Bei der Typ-III-Photooxygenierung findet aus dem Triplett-Zustand des Katalysators ein photoinduzierter Elektronentransfer (PET) des Substrats auf den Katalysator statt. Dabei

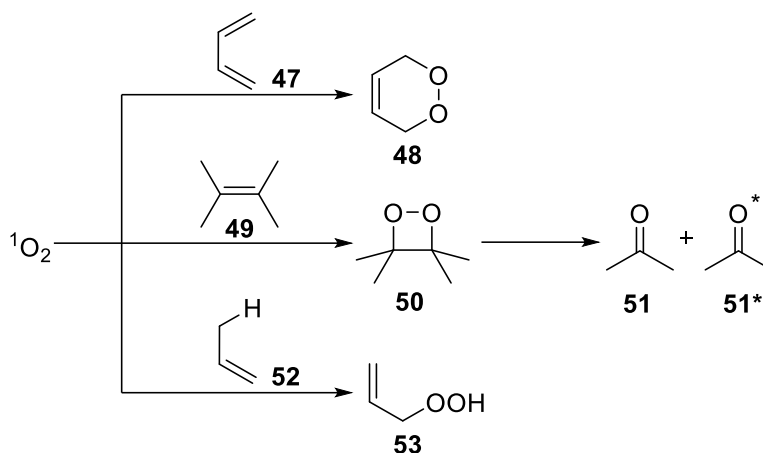
kommt es zur Bildung eines Radikalkations des Substrats und eines Radikalanions des Katalysators. Das gebildete Radikalkation reagiert in der Folge mit Triplett-Sauerstoff ( $^3\text{O}_2$ ) oder Superoxid-Radikal-Anionen ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ). Die Superoxid-Radikal-Anionen werden hierbei durch die Übertragung eines Elektrons vom Radikalanion des Katalysators auf Triplett-Sauerstoff ( $^3\text{O}_2$ ) generiert (Schema 14c).<sup>[61,63]</sup> Da es sich bei den unterschiedlichen Typen der Photooxygenierung um Konkurrenzreaktionen handelt, bei denen es zur Bildung der gleichen Produkte kommt, kann in vielen Fällen nicht klar unterschieden werden, welcher Mechanismus in einer konkreten Reaktion primär operiert.<sup>[61]</sup> Durch die Wahl der Reaktionsbedingungen wie Katalysator bzw. Sensibilisator, oder das Lösungsmittel lässt sich dies jedoch in einem gewissen Rahmen steuern.<sup>[61]</sup> Durch die Addition von Sauerstoff bietet die Photooxygenierung die Möglichkeit verschiedener Oxidationsreaktionen. So ist es möglich auf diese Weise sogar unfunktionalisierte Alkane zu oxidieren.<sup>[64–66]</sup> FUKUZUMI *et al.* beschrieben 2016 eine durch *p*-Xylochinon (**43**) katalysierte Methode zur Oxidation von Alkanen und konnten am Beispiel von Cyclohexan **42** die Bildung des Alkohols **44**, Ketons **45** und Hydroperoxids **46** beobachten (Schema 15).<sup>[67]</sup>



**Schema 15:** Photooxygenierung von Cyclohexan **42** zum Alkohol **44**, Keton **45** und Hydroperoxid **46** nach FUKUZUMI *et al.*<sup>[67]</sup>

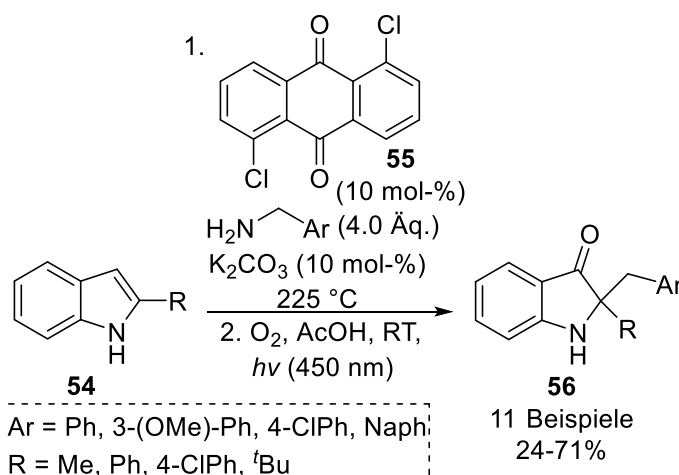
Auch die Oxidation von Alkenen durch Photooxygenierung ist in der Literatur bereits vielfach beschrieben und lässt sich in drei verschiedene Reaktionstypen unterteilen (Schema 16). Da Singulett-Sauerstoff einen elektrophilen Charakter aufweist, kann dieser hierbei an die Doppelbindung in Form einer Cycloaddition oder Schenck-En-Reaktion addiert werden. Bei einer Reaktion mit einem *cis*-konjugierten 1,3-Dien **47** findet eine [4+2]-Cycloaddition unter Bildung eines Endoperoxids **48** statt. Reaktionen mit aktivierten Alkenen **49** führen in einer [2+2]-Cycloaddition zur Bildung von 1,2-Dioxetanen **50**. Diese können instabil sein und in zwei Carbonyl-Fragmente **51** und **51\*** zerfallen, von denen sich eines in einem angeregten Zustand befindet. Im Fall von Alkenen mit allylischen Wasserstoffatomen **52** findet die Addition in Form einer En-Reaktion statt und es bildet sich ein Hydroperoxid **53**.<sup>[61,65,66,68,69]</sup>

## Einleitung



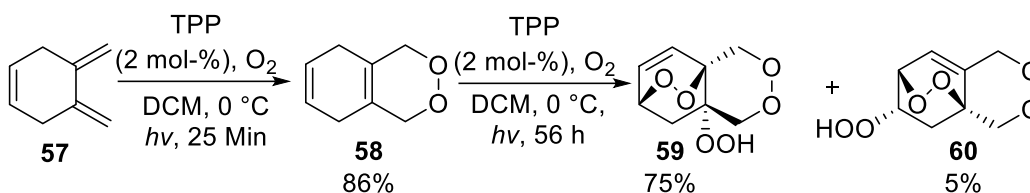
**Schema 16:** Reaktionswege der Photooxygenierung von Alkenen.<sup>[61,65,66,68,69]</sup>

In der Arbeitsgruppe BRASHOLZ konnte eine Methode zur Darstellung von 2,2-disubstituierten Indoxylen **56** in einer Tandem-Katalyse bestehend aus einer Indol-C-3-Alkylierung und einer anschließenden, durch Photooxygenierung initiierten, Oxidation und 1,2-Umlagerung entwickelt werden (Schema 17).<sup>[70]</sup>



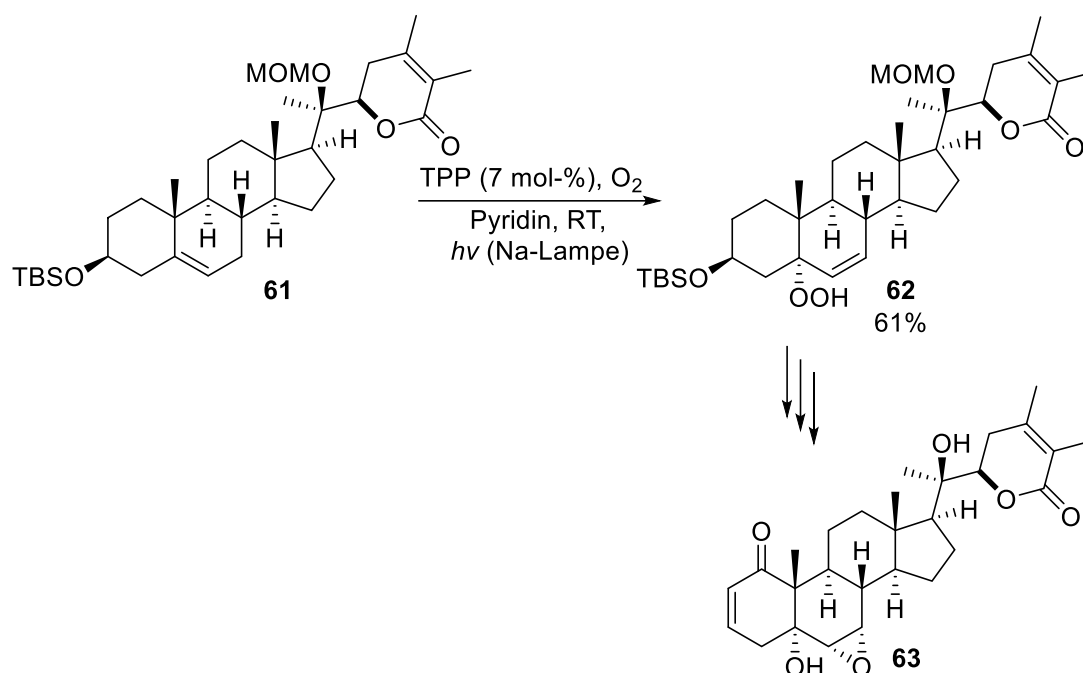
**Schema 17:** Darstellung von 2,2-disubstituierten Indoxylen **56** durch Anthrachinon-vermittelte Tandem-Katalyse nach BRASHOLZ *et al.*<sup>[70]</sup>

Die Gruppe um BARAN nutzte 2013 zudem die Photooxygenierung zur Bildung der Bisendoperoxide **59** und **60** zur Herstellung von Kohlenhydraten. Hierzu oxidierten sie unter einer Sauerstoff-Atmosphäre, katalysiert durch Tetraphenylporphyrin (TPP), zunächst das 1,3-Dien **57** zum Endoperoxid **58**, das in einer weiteren En-Reaktion und anschließender [4+2]-Cycloaddition zu den Bisendoperoxiden **59** und **60** reagierte (Schema 18).<sup>[71]</sup>



**Schema 18:** Darstellung von Bisendoperoxiden nach BARAN *et al.*<sup>[71]</sup>

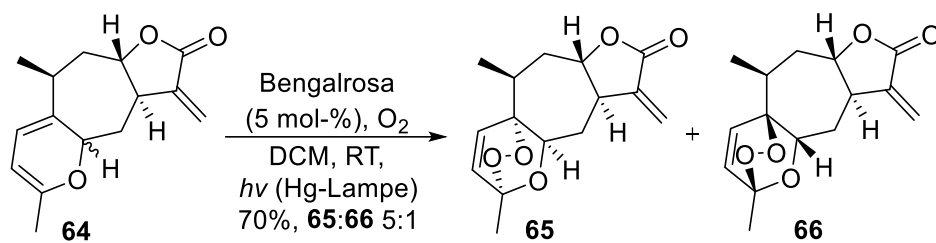
Auch in der Synthese komplexer Naturstoffe kann die Photooxygenierung angewendet werden, um selektive Oxidationen durchzuführen. Der Arbeitsgruppe um GADEMANN gelang 2013 eine stereoselektive Hydroperoxidierung durch eine En-Reaktion, die einen wichtigen Reaktionsschritt in der Synthese von Withanolid A (**63**) darstellt. Dabei wurde TPP als Sensibilisator unter Bestrahlung mit einer 150 W Natriumdampflampe verwendet (Schema 19).<sup>[72]</sup>



**Schema 19:** Photooxygenierung als wichtiger Reaktionsschritt zur Darstellung von Withanolid A (**63**) nach GADEMANN *et al.*<sup>[72]</sup>

Zudem gelangen TANG *et al.* 2014 die Darstellung mehrerer in der Natur vorkommender Xanthanlide. Unter anderem konnte hierbei auch 4 $\beta$ ,5 $\beta$ -Epoxyxanthatin-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -endoperoxid (**65**) durch Photooxygenierung mit Bengalrosa in einer [4+2]-Cycloaddition erhalten werden (Schema 20). Als Nebenprodukt entstand hierbei auch das Diastereomer 4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -Epoxyxanthatin-1 $\beta$ ,4 $\beta$ -endoperoxid (**66**).<sup>[73]</sup>

## Einleitung



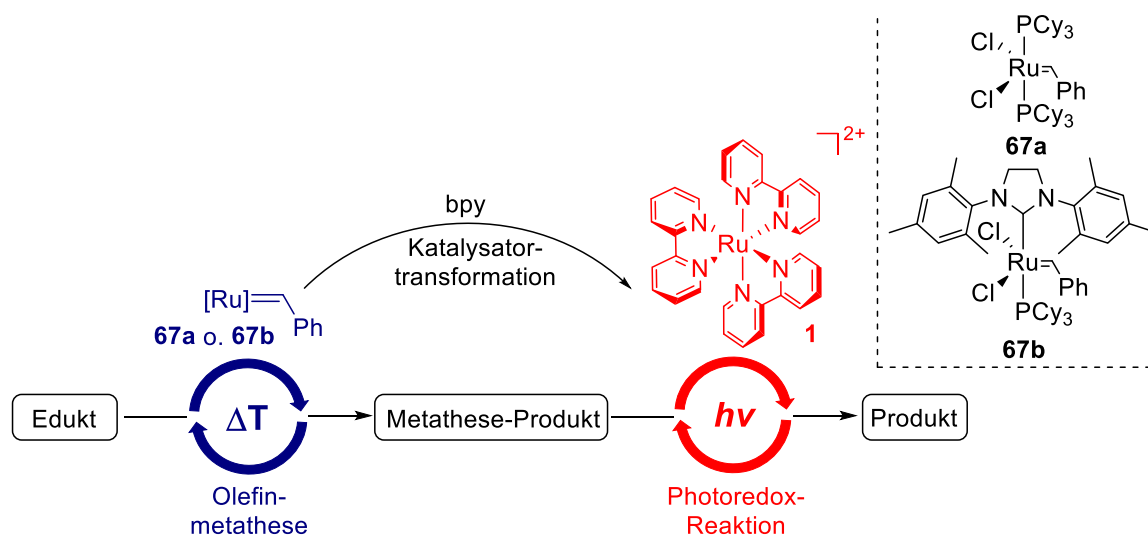
**Schema 20:** Darstellung von 4β,5β-Epoxyxanthatin-1α,4α-endoperoxid (**65**) und 4α,5α-Epoxyxanthatin-1β,4β-endoperoxid (**66**) durch Photooxygenierung nach TANG *et al.*<sup>[73]</sup>



## 2. Ergebnisse und Diskussion

### 2.1. Zielsetzung der sequenziell-katalysierten Olefinmetathese/Photoredoxkatalyse als Eintopfreaktion

Im ersten Teil stand die Entwicklung einer neuen Katalysatortransformation der Olefinmetathese-Katalysatoren GRUBBS I (**67a**) und II (**67b**) zum Photoredox-Katalysator  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  (**1**) im Vordergrund. Dies sollte die Basis einer sequenziell-katalysierten Olefinmetathese und Photoredox-Reaktion im Eintopfverfahren bilden, wobei die *in situ* Katalysatortransformation in Anwesenheit des Olefinmetatheseprodukts durchgeführt wird und mit dem neu gebildeten Katalysator (**1**) die anschließende photokatalytische Reaktion durchgeführt werden kann (Schema 21). Auf diese Weise sollten Produkte unter mehrfacher Verwendung des katalytischen Rutheniumzentrums und ohne zusätzliche Aufarbeitungsschritte in einer Eintopfreaktion dargestellt werden.

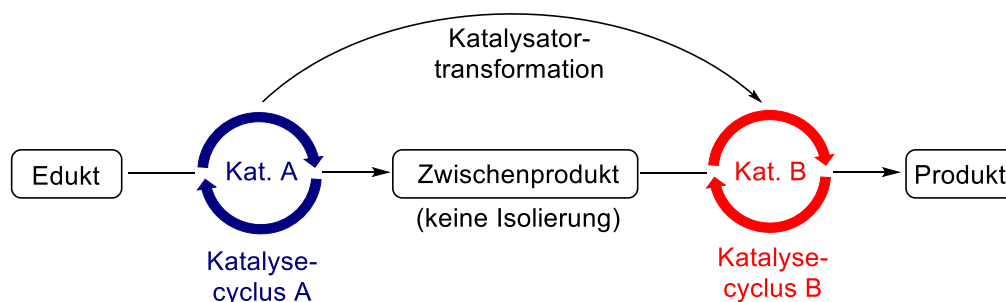


**Schema 21:** Schematische Darstellung des Konzepts der sequenziell-katalysierten Olefinmetathese/Photoredox-Reaktion durch *in situ*-Transformation des Katalysators.

#### 2.1.1. Sequenzielle Katalyse

Das Konzept der sequenziellen Katalyse basiert auf einer Nutzung eines einzelnen Metallzentrums zur Katalyse konsekutiver Reaktionen.<sup>[74]</sup> Die Verwendung metallbasierter Katalysatoren ist in der modernen organischen Synthese kaum mehr wegzudenken.<sup>[75,76]</sup> Die Entwicklung neuer Katalysatoren ermöglichte es, chemische Reaktionen häufig schon

bei geringen Katalysatorbeladungen in hohen Chemo- und Stereoselektivitäten durchzuführen und eröffnete die Möglichkeit der Synthese komplexer Verbindungen wie zum Beispiel Naturstoffen. Allerdings ist die Verwendung der nötigen Übergangsmetalle oder Liganden häufig mit hohen Kosten verbunden.<sup>[74,77,78]</sup> Zudem gewinnt aufgrund der Endlichkeit von Rohstoffen wie fossilen Brennstoffen, die einen bedeutenden Grundstoff in der Energiegewinnung und der chemischen Industrie bilden, auch der Nachhaltigkeitsgedanke und damit einhergehend die Effizienz chemischer Reaktionen zunehmend an Bedeutung.<sup>[79–82]</sup> Um eine Steigerung der Effizienz und eine verbesserte Atomökonomie zu erreichen, wurden Methoden zur mehrfachen Nutzung eines Katalysators in Tandem-Katalysen entwickelt. Hierbei werden mehrere Reaktionen durch einen oder mehrere Katalysatoren in einem Eintopfverfahren durchgeführt.<sup>[74,83]</sup> Durch diese Art der Reaktionsführung lassen sich neben zusätzlichen Katalysatoren und Energie auch weitere Materialien aufgrund der Vermeidung von Aufarbeitungs- und Reinigungsschritte einsparen.<sup>[84,85]</sup> Eine hierzu entwickelte Methode ist die sequenzielle Katalyse. Hierbei wird im Verlauf einer Eintopfreaktion der verwendete Katalysator *in situ* in eine andere Form transformiert und auf diese Weise werden alternative Reaktionen ermöglicht (Schema 22). Diese *in situ*-Transformationen des Katalysators werden durch Veränderungen der Reaktionsbedingungen wie der Temperatur oder die Zugabe von Reagenzien, die zu einem Ligandenaustausch oder einer Redoxreaktion führen, hervorgerufen.<sup>[74,86]</sup>

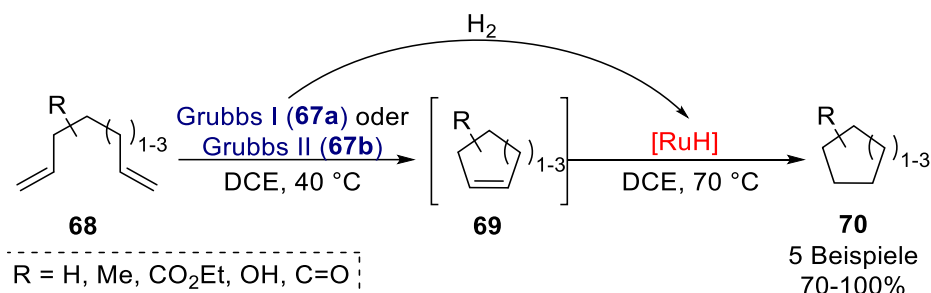


**Schema 22:** Allgemeines Reaktionsschema einer sequenziellen Katalyse.

In der Literatur ist eine Vielzahl sequenziell-katalysierter Reaktionen beschrieben, die häufig auf der Basis der Transformation eines Ruthenium-Katalysators aufgebaut sind.<sup>[74,87,88]</sup> Es sind jedoch auch Sequenzen beschrieben, in denen Rhodium-,<sup>[89,90]</sup> Palladium-,<sup>[91]</sup> Yttrium-<sup>[92]</sup> oder Zink-Katalysatoren<sup>[93]</sup> verwendet werden. Aufgrund seiner vielseitigen Verwendbarkeit ist aber speziell Ruthenium ein häufig genutztes Übergangsmetall bei der Entwicklung von metallbasierten Katalysatoren und spielt daher eine wichtige Rolle in der Katalyse.<sup>[75,94–96]</sup> In unterschiedlichen Salzen und Komplexverbindungen kann es in den Oxidationsstufen von -2 bis +8 auftreten und weist

damit die höchste Spanne an Oxidationsstufen aller Elemente des Periodensystems auf.<sup>[94]</sup> Dabei ist Ruthenium außerdem in der Lage eine Vielzahl unterschiedlicher Koordinationsgeometrien auszubilden.<sup>[97]</sup> Aufgrund dieser Eigenschaften ist die Verwendung von Ruthenium-Katalysatoren für eine große Anzahl unterschiedlicher Reaktionen von großer Bedeutung. So sind zum Beispiel Hydrierungsreaktionen mit  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  sowie ähnlichen Katalysatoren<sup>[98,99]</sup> oder  $\text{RuO}_4$ -vermittelte Oxidationen vielfältiger Substrate möglich.<sup>[100]</sup> Auch Photoredox-Katalyse durch  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  und verwandten Katalysatoren<sup>[7,9]</sup> als auch Metathese-Reaktionen durch die von GRUBBS entwickelten Rutheniumcarben-Katalysatoren **67a** und **67b** spielen eine wichtige Rolle in der Ruthenium-Katalyse.<sup>[101,102]</sup>

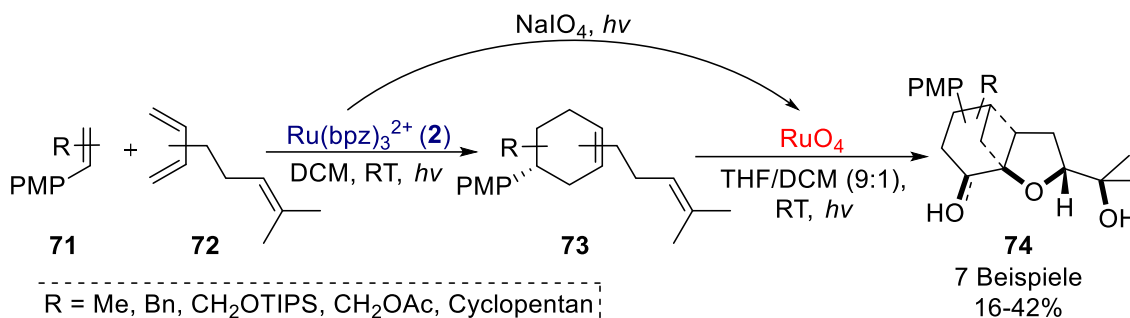
GRUBBS *et al.* berichteten 2001 von einer Sequenz aus einer Olefinmetathese und einer anschließenden Hydrierung des Metatheseprodukts **69** (Schema 23).<sup>[88]</sup>



**Schema 23:** Sequenziell-katalysierte Ringschlussmetathese und anschließende Hydrierung nach GRUBBS *et al.*<sup>[88]</sup>

Besonders gute Resultate konnten hierbei bei der Durchführung einer Ringschlussmetathese durch die GRUBBS-Katalysatoren **67a** und **67b** erzielt werden. Im Anschluss an die Olefinmetathese konnte durch das Erwärmen des Reaktionsgemischs auf 70 °C unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre der Metathese-Katalysator *in situ* in einen entsprechenden Hydrid-Komplex umgewandelt werden, mit dem eine Hydrierung des Metatheseprodukts **69** erzielt wurde.<sup>[88]</sup>

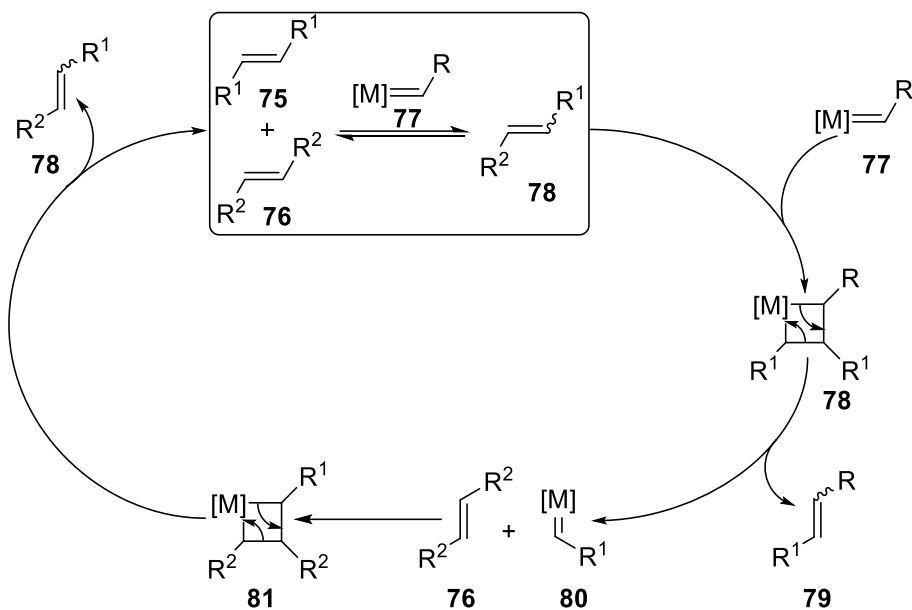
Auch die Arbeitsgruppe BRASHOLZ berichtete von einer sequenziellen Katalyse. Es gelang 2016, eine Sequenz aus einer radikalkationischen DIELS-ALDER-Reaktion und einer oxidativen 1,5-Dien-Cyclisierung. Hierbei wurde die DIELS-ALDER-Reaktion durch den Photoredox-Katalysator  $\text{Ru}(\text{bpz})_3^{2+}$  (**2**) katalysiert, der im Anschluss durch die Zugabe von  $\text{NaIO}_4$  und Bestrahlung in  $\text{RuO}_4$  überführt werden konnte. Im nachfolgenden Schritt konnten *cis*-Tetrahydrofurandiole **74** durch die Oxidation der intermediären Cycloaddukte **73** mit  $\text{RuO}_4$  gebildet werden (Schema 24).<sup>[103]</sup>



**Schema 24:** Sequenzielle Katalyse bestehend aus einer radikalkationischen DIELS-ALDER-Reaktion und anschließender oxidativer 1,5-Dien-Cyclisierung nach BRASHOLZ *et al.*<sup>[103]</sup>

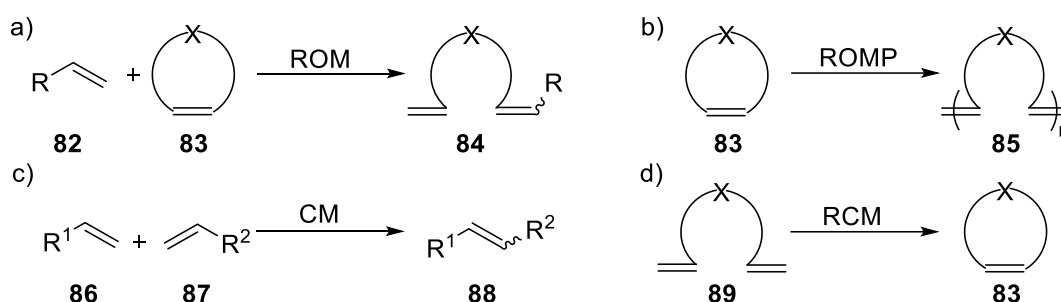
### 2.1.2. Olefinmetathese

Der erste Teil der geplanten sequenziellen Katalyse stellt eine Olefinmetathese-Reaktion dar. Dabei handelt es sich aufgrund ihrer hohen Effizienz um eine der wichtigsten C-C-Knüpfungsreaktionen in der organischen Synthese.<sup>[104–106]</sup> Aber auch in der chemischen Industrie kommt sie vielfach zum Einsatz.<sup>[104,107–109]</sup> Ihre Wichtigkeit für die organische Chemie spiegelt ebenfalls die Verleihung des Nobelpreises für Chemie an CHAUVIN, GRUBBS und SCHROCK im Zusammenhang mit der Entwicklung der Olefinmetathese wider.<sup>[110]</sup>



**Schema 25:** Reaktionsschema und allgemeiner Reaktionsmechanismus einer Olefinmetathese nach CHAUVIN *et al.*<sup>[105,111]</sup>

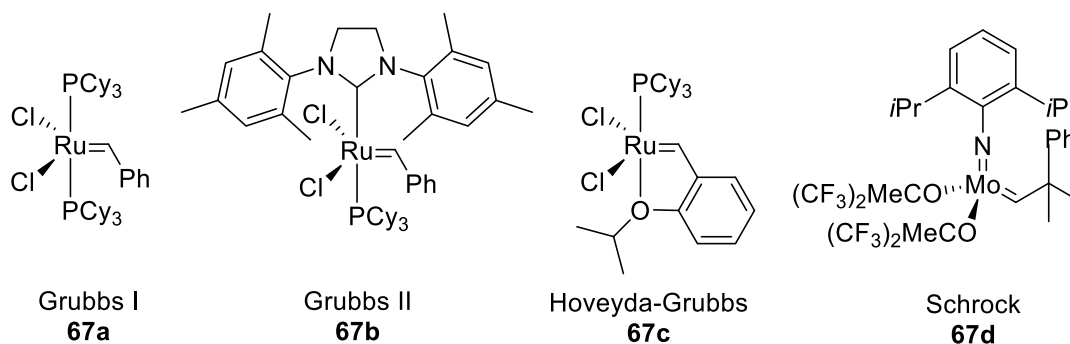
Es handelt sich hierbei um eine Übergangsmetallcarben-katalysierte Reaktion von zwei Alkenen, bei der formal die Alkyldengruppen ausgetauscht werden, indem C-C-Doppelbindungen gespalten und neu geknüpft werden.<sup>[104]</sup> CHAUVIN *et al.* postulierten 1970 den bis heute gültigen Reaktionsmechanismus einer Olefinmetathese (Schema 25). Hierbei findet zwischen einem Alken und einem Übergangsmetallcarben-Komplex eine [2+2]-Cycloaddition, gefolgt von einer Cycloreversion unter Bildung eines neuen Alkens statt. Es handelt sich bei diesen Reaktionsschritten um reversible Reaktionen.<sup>[105,111]</sup> Außerdem erfolgt hierbei die Bildung des Alkens in der Regel nicht stereokontrolliert, sodass meist *E/Z*-Isomerengemische entstehen.<sup>[104]</sup> Die Olefinmetathese lässt sich in verschiedene Unterarten einteilen (Schema 26).



**Schema 26:** Schematische Darstellung der gängigen Olefinmetathesearten a) ringöffnende Metathese (ROM), b) ringöffnende Metathesepolymerisation (ROMP), c) Kreuzmetathese (CM) und d) Ringschlussmetathese (RCM).

Die wohl wichtigsten sind die Ringschlussmetathese (ring-closing metathesis, RCM), die ringöffnende Metathese (ring-opening metathesis, ROM), die ringöffnende Metathesepolymerisation (ring-opening metathesis polymerization, ROMP) und die Kreuzmetathese (cross metathesis CM). Bei der RCM werden acyclische Diene in cyclische Alkene umgewandelt. Hierbei handelt es sich um eine in der organischen Synthese weit verbreitete Reaktion, die hauptsächlich entropisch getrieben wird, da durch die Bildung von zwei Molekülen die Entropie des Systems erhöht wird, was energetisch günstiger ist. Bei der ROM und der ROMP wird hingegen ein gespanntes cyclisches Ringsystem geöffnet und kann durch die Olefinmetathese polymerisiert werden (ROMP) oder durch die Reaktion mit einem substituierten Alken in ein acyclisches Dien umgewandelt werden (ROM). Die Aufhebung der Ringspannung ist in diesem Fall die Triebkraft der Reaktion. Bei der CM reagieren zwei Alkene unter Bildung eines neuen di- oder trisubstituierten Alkens miteinander. Da hierbei weder die Zunahme der Entropie, noch die Aufhebung der Ringspannung die Triebkraft der Reaktion darstellt, ergeben sich bei diesem Reaktionstyp in der Regel geringere Ausbeuten als bei den anderen gängigen Olefinmetathesearten.<sup>[105]</sup>

Die Entdeckung der Carbenkomplexe als Katalysatoren war der Durchbruch zur Verwendung der Olefinmetathese in der organischen Synthese und machte sie zu einer der wichtigsten C-C-Knüpfungsreaktionen. 1990 führte SCHROCK unter anderem den Molybdäncarben-Komplex **67d** als Katalysatoren ein.<sup>[112–115]</sup> Diese Carben-Katalysatoren weisen eine sehr hohe Metatheseaktivität auf und ermöglichten außerdem die Olefinmetathese an sterisch anspruchsvoll substituierten Alkenen.<sup>[104]</sup> Auch die Arbeitsgruppe um GRUBBS konnten weitere Katalysatoren zur Anwendung in der Olefinmetathese entwickeln. Dabei handelte es sich um Rutheniumcarben-Komplexe.<sup>[116–118]</sup> Unter anderem wurde 1996 der bis heute gängige Grubbs I-Katalysator (**67a**) entwickelt.<sup>[119]</sup> Die von GRUBBS entwickelten Katalysatoren tolerieren viele funktionelle Gruppen und sind im Vergleich zu den SCHROCK-Katalysatoren weniger empfindlich gegen Sauerstoff und Hydrolyse.<sup>[104]</sup> In der Folge wurden durch GRUBBS *et al.* noch eine Vielzahl weiterer Rutheniumcarben-Komplexe für die Olefinmetathese entwickelt.<sup>[105,106,120]</sup> Auch in vielen anderen Arbeitsgruppen wurden die von GRUBBS entwickelten Rutheniumcarben-Komplexe weiter modifiziert und auf diese Weise die Selektivität in Bezug auf bestimmte Substituenten und funktionelle Gruppen sowie die Anfälligkeit gegenüber Sauerstoff und Hydrolyse weiter verbessert (Abbildung 3).<sup>[121–123]</sup>

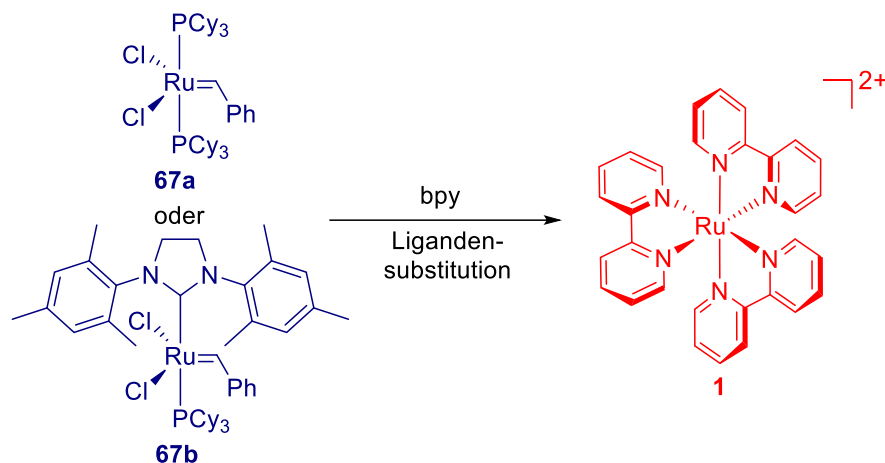


**Abbildung 3:** Gängige Alkyliden-Komplexe als Katalysatoren der Olefinmetathese.<sup>[113,118,120,121]</sup>

## 2.2. Katalysatortransformation von Olefinmetathese-Katalysatoren zum Photoredox-Katalysator Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> und Anwendungen in der sequenziellen Katalyse

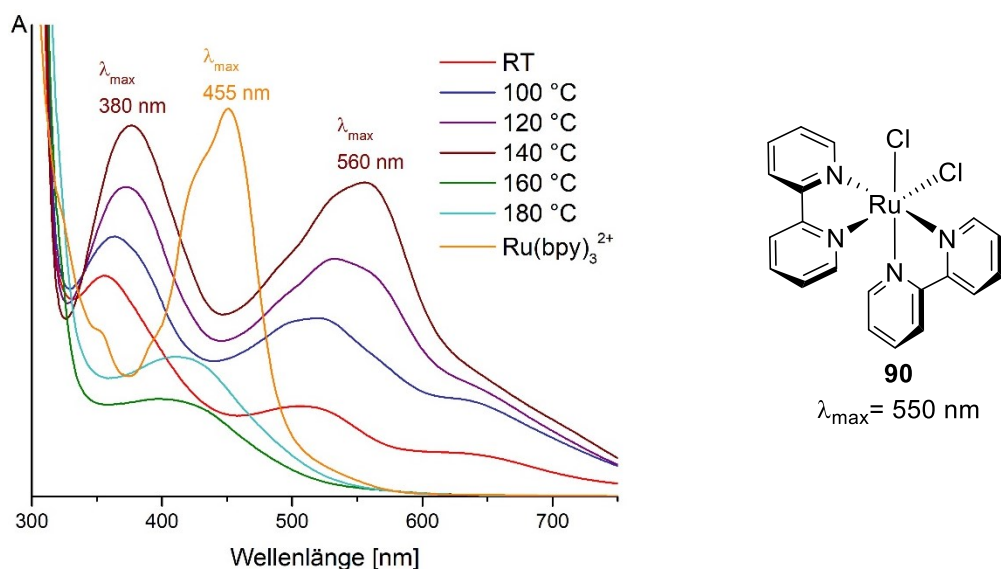
Da in dieser Arbeit erstmals die Transformation von GRUBBS-Katalysatoren zum Photoredox-Katalysator Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (**1**) (Schema 27) und die Anwendbarkeit dieser Transformation in Form einer sequenziell-katalysierten Olefinmetathese mit anschließender Photoredox-Reaktion im Eintopfverfahren demonstriert werden sollte,

musste zunächst eine Methode entwickelt werden, um GRUBBS-Katalysatoren in den Photoredox-Katalysator  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  (**1**) zu überführen. Daher wurden die GRUBBS-Katalysatoren der ersten (**67a**) und zweiten Generation (**67b**) mit 2,2'-Bipyridin (bpy) unter verschiedenen Reaktionsbedingungen umgesetzt und die Reaktionen mittels UV-Vis-Spektroskopie verfolgt. Die in diesem Abschnitt präsentierten Ergebnisse wurden in Kooperation mit LUKAS KELL erarbeitet und sind teilweise bereits in seiner Bachelorarbeit veröffentlicht.<sup>[124]</sup>



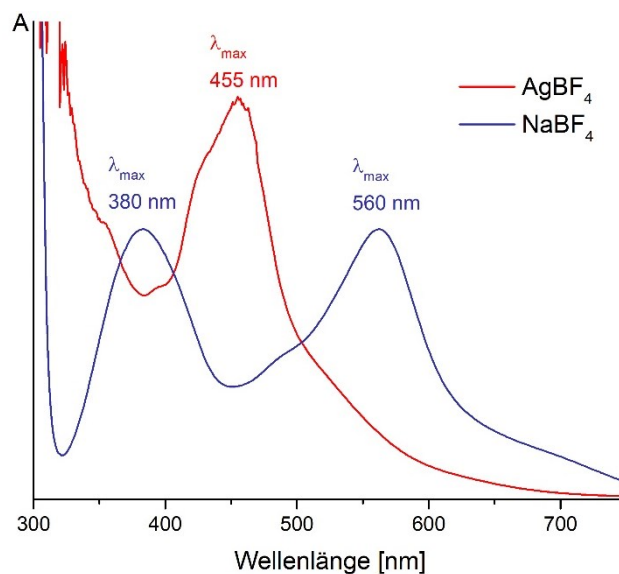
**Schema 27:** Katalysatortransformation der GRUBBS-Katalysatoren **67a** und **67b** zum Photoredox-Katalysator **1**.

Die Transformation zum Photoredox-Katalysator **1** wurde zunächst anhand des GRUBBS I-Katalysators **67a** untersucht. Hierzu wurde dieser direkt in einer UV-Küvette mit 10.0 Äquivalenten 2,2'-Bipyridin (bpy) in verschiedenen Lösungsmitteln und bei verschiedenen Temperaturen umgesetzt und das Reaktionsgemisch jeweils nach 5 Minuten Reaktionszeit mittels UV-Vis-Spektrometrie untersucht (Abbildung 4). Es zeigte sich, dass die in DMF durchgeführten Reaktionen zur Bildung einer Spezies mit Absorptionsmaxima bei 380 nm und 560 nm führten. Hierbei war des Weiteren eine Intensitätssteigerung dieser Absorptionsbanden bei höheren Temperaturen zu beobachten, was auf eine schnellere Bildung dieser Spezies bei höheren Temperaturen hinweist. Diese hier gebildete Verbindung konnte durch den Vergleich mit der Literatur als Dichlorobis-(2,2'-bipyridin)ruthenium(II) ( $\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2$ , **90**, Abbildung 4, rechts) identifiziert werden.<sup>[125]</sup> Aufgrund der Tatsache, dass die Bildung dieses Komplexes bereits bei Raumtemperatur zu beobachten war, ließ sich schließen, dass der Carben-Ligand und die Tricyclohexylphosphin-Liganden relativ leicht durch bpy substituiert werden können. Die Chlorido-Liganden hingegen, konnten auf diese Weise nicht substituiert werden. Bei der Durchführung der Reaktion bei höheren Temperaturen in DMSO konnte weder die Bildung des  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  (**1**), noch die Bildung des Dichlorido-Komplexes **90** beobachtet werden.



**Abbildung 4:** UV-Vis-spektroskopische Untersuchung des Ligandenaustauschs des GRUBBS I-Katalysators mit 2,2'-Bipyridin (bpy) bei unterschiedlichen Temperaturen. Gezeigt sind die Reaktionen in DMF (Raumtemperatur, 100 °C, 120 °C und 140 °C), in DMSO (160 °C und 180 °C) und Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (1) als Referenz.

Um auch eine Substitution der Chlorid-Liganden zu erreichen, wurden Additive hinzugegeben, die den Ligandenaustausch begünstigen sollten. Hierzu wurde das leicht lösliche Silbersalz AgBF<sub>4</sub> sowie NaBF<sub>4</sub> verwendet. Diese sollten durch die Bildung des jeweiligen Chlorids den Austausch ermöglichen (Abbildung 5).

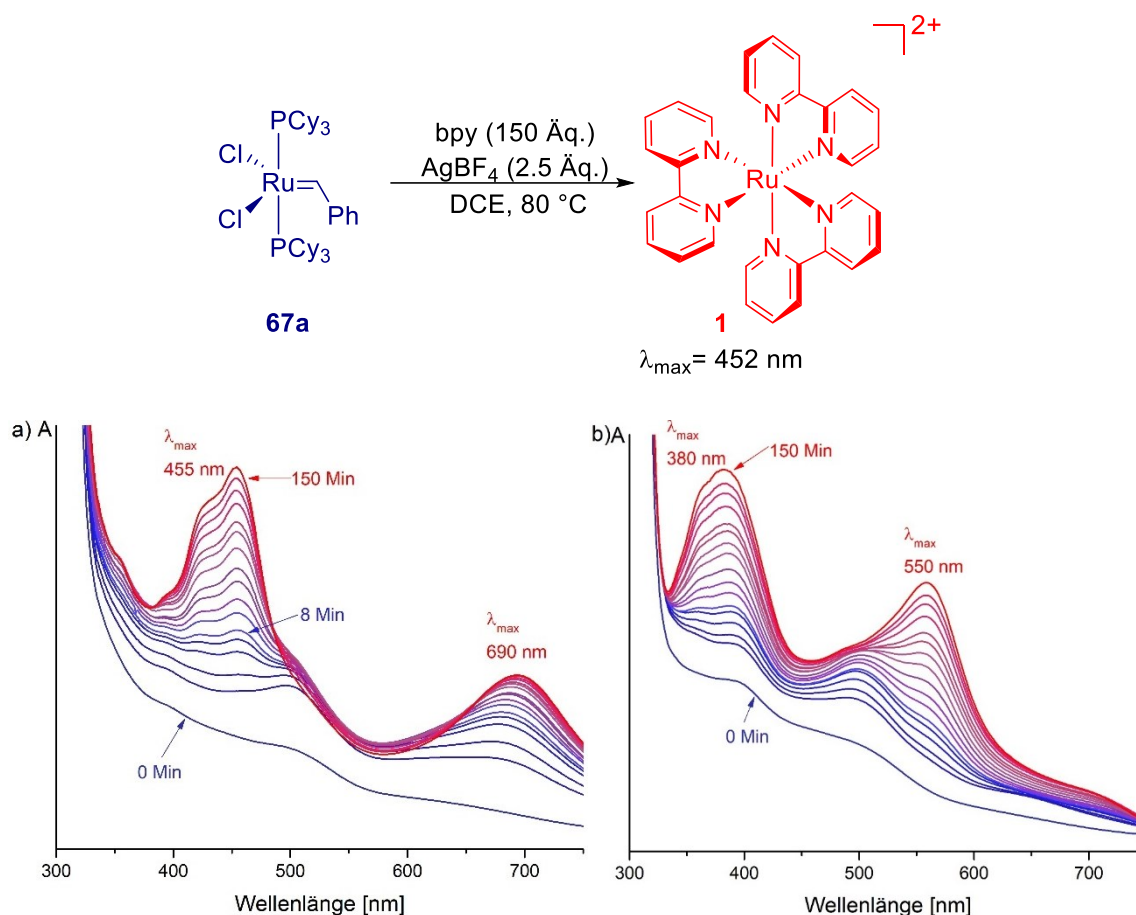


**Abbildung 5:** UV-Vis-spektroskopische Untersuchungen zum Ligandenaustausch des GRUBBS I-Katalysators (67a) mit AgBF<sub>4</sub> und NaBF<sub>4</sub> als Additive in DMF bei 80 °C.

Der GRUBBS I-Katalysator (67a) wurde mit 15.0 Äquivalenten 2,2'-Bipyridin und 2.5 Äquivalenten des jeweiligen Additivs in DMF für 45 Minuten gerührt und anschließend

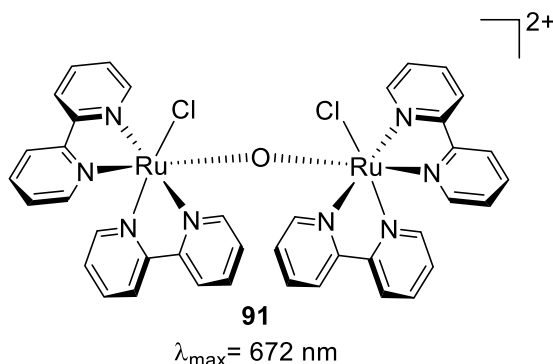


wurde das Gemisch mittels UV-Vis-Spektroskopie untersucht. Die Verwendung von  $\text{NaBF}_4$  führte nicht zur Bildung von  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  (**1**). Bei Zugabe von  $\text{NaBF}_4$  konnte erneut die Bildung des Dichlorido-Komplexes **90** beobachtet werden, der Zielkomplex **1** konnte jedoch nicht gebildet werden. Wurde die Katalysator-Transformation jedoch mit  $\text{AgBF}_4$  als Additiv durchgeführt, konnte die für  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  (**1**) charakteristische Absorptionsbande bei 455 nm beobachtet werden.<sup>[9]</sup> Da der erste Schritt der Anwendung in einer sequenziellen Katalyse eine Olefinmetathese darstellt, sollten auch die Bedingungen der Katalysator-Transformation dem entsprechend angepasst werden. Daher wurde die Ligandensubstitution ebenfalls in 1,2-Dichlorethan (DCE) untersucht. DCE ist ein gängiges Lösungsmittel für Olefinmetathese-Reaktionen und kann aufgrund seines hohen Siedepunktes auch bei Temperaturen von 80 °C verwendet werden.<sup>[126]</sup> Die Versuchsreihe in DCE wurde sowohl mit als auch ohne  $\text{AgBF}_4$  durchgeführt und dabei mittels UV-Vis-Spektrometrie zeitabhängig untersucht (Abbildung 6).



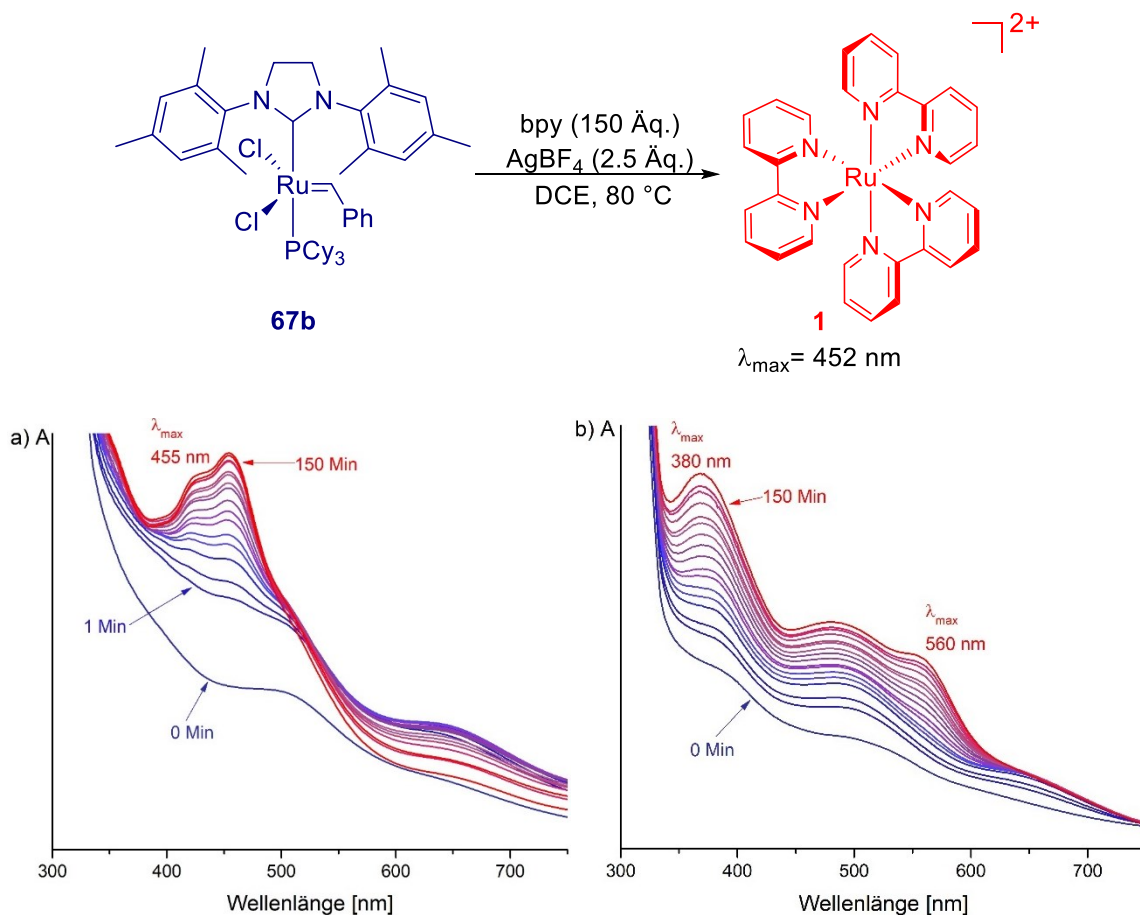
**Abbildung 6:** UV-Vis-spektroskopische Reaktionsverfolgung der Katalysator-Transformation von GRUBBS I (**67a**) zu  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  (**1**) in DCE bei 80 °C. a) mit Zugabe von  $\text{AgBF}_4$ , b) ohne Zugabe von  $\text{AgBF}_4$ .

Auch hierbei konnte bestätigt werden, dass die Anwesenheit von  $\text{AgBF}_4$  essenziell für die Abstraktion der Chlorido-Liganden ist. Während ohne die Zugabe von  $\text{AgBF}_4$ , wie in den vorherigen Experimenten, lediglich  $\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2$  (**90**) gebildet wurde, zeigte sich bei Zugabe des Silbersalzes die charakteristische Absorptionsbande von  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  (**1**). Hierbei war zu beobachten, dass die Intensität bei längeren Reaktionszeiten immer mehr zunahm und nach einer Reaktionszeit von 8 Minuten bereits die charakteristische Absorptionsbande bei 455 nm erkennbar war. Des Weiteren war die Bildung einer zweiten Absorptionsbande mit einem Maximum bei 690 nm zu beobachten, die sich nicht mit  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  (**1**) oder  $\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2$  (**90**) erklären lässt. Hierbei war mit zunehmender Reaktionszeit ebenfalls eine Intensitätszunahme zu beobachten. Durch Vergleich mit der Literatur wurde diese neue Spezies als der zweikerniger Sauerstoff-verbrückter Komplex  $(\text{bpy})_2\text{ClRuORuCl}(\text{bpy})_2^{2+}$  (**91**, Abbildung 7) identifiziert. Dieses wurde vermutlich durch die Hydrolyse von  $\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2$  (**90**) durch Spuren von Wasser in der Reaktion und anschließende oxidative Dimerisierung durch das in der Lösung vorhandene Silber(I) gebildet.<sup>[127]</sup>



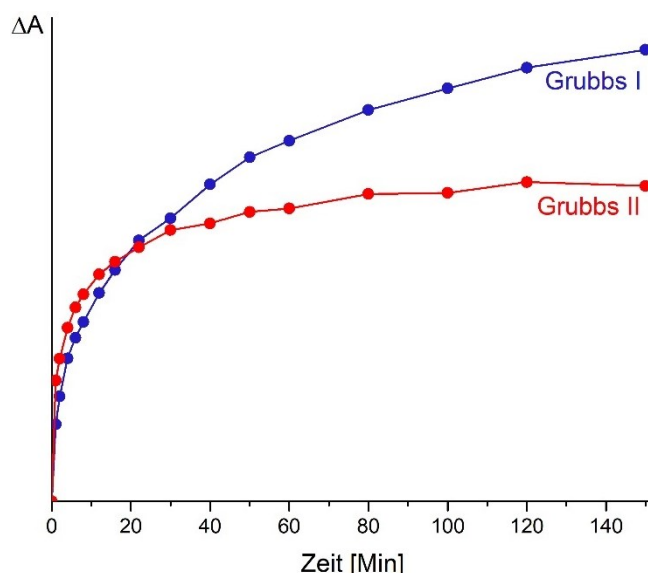
**Abbildung 7:** Zweikerniger Sauerstoff-verbrückter Komplex **91**.

Nachdem die Transformation des GRUBBS I-Katalysators (**67a**) demonstriert wurde, wurde diese Untersuchung analog beim GRUBBS II-Katalysator (**67b**) durchgeführt (Abbildung 8). Auch im Fall des GRUBBS II-Katalysators (**67b**) zeigte sich, dass die Abstraktion der Chlorido-Liganden und damit die Katalysatortransformation zu  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  (**1**) lediglich an Anwesenheit des Silbersalzes erfolgen konnte. Der Photoredox-Katalysator (**1**) konnte anhand der charakteristischen Absorptionsbande bei 455 nm nachgewiesen werden. Die Durchführung der Versuchsreihe in Abwesenheit des Silbersalzes führte lediglich zur Bildung von  $\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2$  (**90**).



**Abbildung 8:** UV-Vis-spektroskopische Reaktionsverfolgung der Katalysator-Transformation von GRUBBS II (**67b**) zu Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (**1**) in DCE bei 80 °C. a) mit Zugabe von AgBF<sub>4</sub>, b) ohne Zugabe von AgBF<sub>4</sub>.

Durch die Betrachtung der Intensität bei 452 nm, was das Absorptionsmaximum von Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (**1**) darstellt, ließ sich der Reaktionsverlauf der Katalysatortransformation für die jeweiligen GRUBBS-Katalysatoren verfolgen (Abbildung 9). Bei der Untersuchung zeigte sich, dass in den ersten Minuten der Reaktion für beide Katalysatoren eine deutliche Zunahme der Intensität bei 452 nm im Vergleich zur Ausgangsintensität zu verzeichnen war. Diese Änderung der Intensität weist auf die Bildung von Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (**1**) hin. Mit fortlaufender Reaktionszeit war zu beobachten, dass die Änderung der Intensität zwischen den Messpunkten immer geringer wurde, was darauf schließen ließ, dass die Reaktion sich verlangsamte und nach 150 Minuten nahezu abgeschlossen war.



**Abbildung 9:** UV-Vis-spektroskopische Untersuchung des Reaktionsverlaufs der Katalysatortransformation von GRUBBS I (**67a**, blau) und GRUBBS II (**67b**, rot) zu  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  (**1**) durch Betrachtung der Intensitätsänderung bei 452 nm zu verschiedenen Reaktionszeiten.

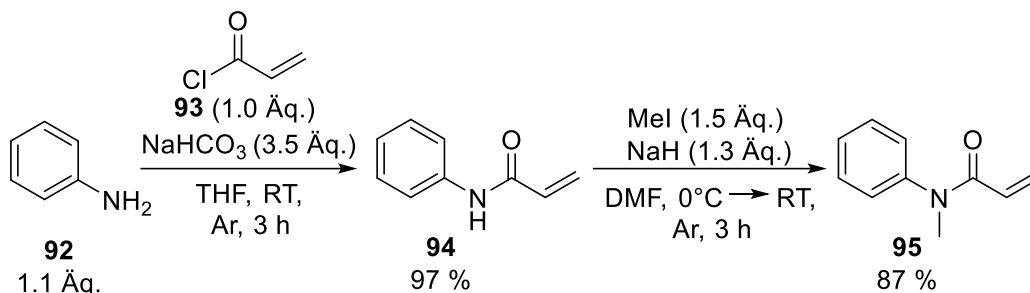
Es konnte gezeigt werden, dass die Katalysator-Transformation in DCE unter Verwendung von bpy und  $\text{AgBF}_4$  bei 80 °C erfolgreich durchgeführt werden kann. Die Untersuchung des zeitlichen Verlaufs der Reaktion legte nahe, dass für die Anwendung in einer sequenziellen Katalyse eine Reaktionszeit von 3 Stunden hinreichend sein sollte, um einen signifikanten Teil der Metathese-Katalysators zum Photoredox-Katalysator **1** zu transformieren.

## 2.2.1. Synthese von Alkenen und Dienen zur Anwendung in der sequenziellen Katalyse

Zur Demonstration der Anwendbarkeit der beschriebenen Katalysatortransformation in einer Sequenziellen Katalyse bestehend aus einer Olefinmetathese und einer anschließenden photokatalytischen Reaktion wurden *N*-Methyl-*N*-phenylacrylamid (**95**) und mehrere Diene synthetisiert, die als Edukte eingesetzt werden sollten.

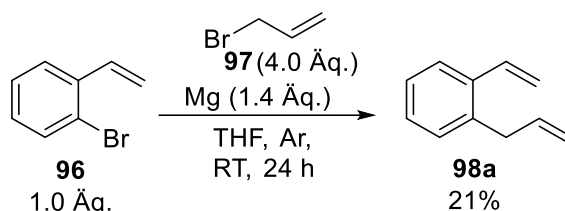
*N*-Methyl-*N*-phenylacrylamid (**95**) wurde zur Verwendung in einer Kreuzmetathese in einer zweistufigen Synthese ausgehend von Anilin (**92**) dargestellt. Im ersten Schritt erfolgte eine Umsetzung mit Acryloylchlorid (**93**) zu *N*-Phenylacrylamid (**94**), das in einer Ausbeute von 97% erhalten werden konnte.<sup>[128]</sup> Anschließend wurde eine Methylierung mit

Methyliodid durchgeführt, wobei *N*-Methyl-*N*-phenylacrylamid (**95**) in einer Ausbeute von 87% erhalten wurde (Schema 28).<sup>[129]</sup>



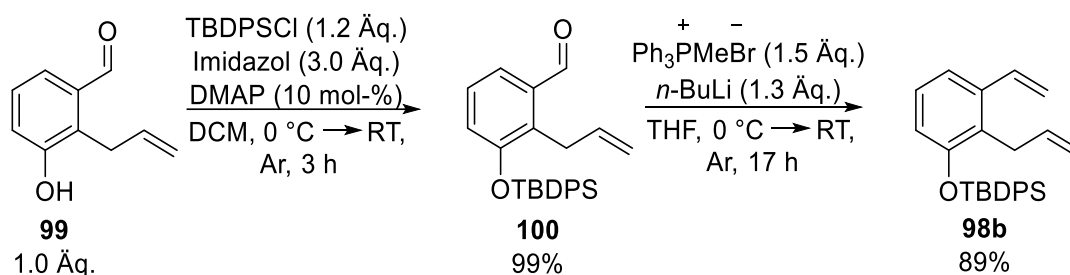
**Schema 28:** Synthese von *N*-Methyl-*N*-phenylacrylamid (**95**).<sup>[128,129]</sup>

Außerdem wurden mehrere Diene zur Anwendung in einer Ringschlussmetathese als erster Schritt der sequenziellen Katalyse hergestellt. Durch die Umsetzung von 2-Bromstyrol (**96**) mit Magnesium wurde ein entsprechendes GRIGNARD-Reagenz hergestellt, das mit Allylbromid (**97**) zu 2-Allylstyrol (**98a**) umgesetzt wurde, das in einer Ausbeute von 21% erhalten wurde (Schema 29).<sup>[130]</sup>



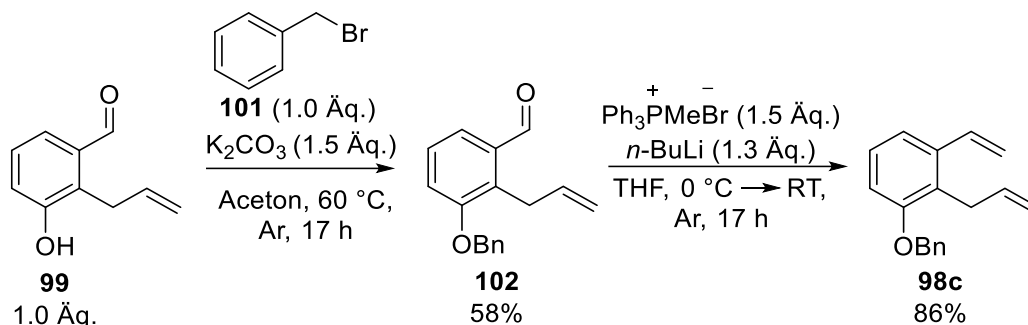
**Schema 29:** Synthese von 2-Allylstyrol (**98a**) in einer GRIGNARD-Reaktion.<sup>[130]</sup>

Ausgehend von 2-Allyl-3-hydroxybenzaldehyd (**99**) wurden außerdem zwei weitere Diene hergestellt. Zum einen erfolgte die Darstellung des *tert*-Butyldiphenylsilyl ethers **98b** in einer zweistufigen Synthese. Zunächst wurde eine *tert*-Butyldiphenylsilyl-Gruppe eingeführt, wobei der *tert*-Butyldiphenylsilylbenzaldehyd **100** in einer Ausbeute von 99% erhalten wurde.<sup>[131]</sup> Durch eine anschließende WITTIG-Reaktion wurde der *tert*-Butyldiphenylsilyl ether **98b** in einer Ausbeute von 89% erhalten (Schema 30).<sup>[132]</sup>



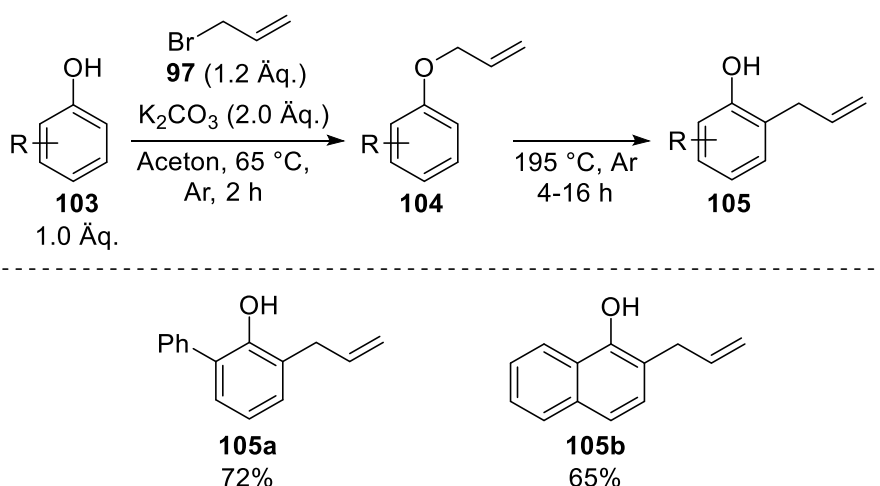
**Schema 30:** Synthese des *tert*-Butyldiphenylsilyl ethers **98b** durch *tert*-Butyldiphenylsilylierung und anschließende WITTIG-Reaktion.<sup>[131,132]</sup>

Zum anderen erfolgte die Darstellung von 2-Allyl-3-(benzyloxy)styrol (**98c**) durch eine Benzylierung, bei der der Benzyloxybenzaldehyd **102** in einer Ausbeute von 58% erhalten wurde.<sup>[133]</sup> Anschließend wurde ebenfalls durch eine WITTIG-Reaktion das Benzyloxydien **98c** in einer Ausbeute von 86% erhalten (Schema 31).<sup>[132]</sup>



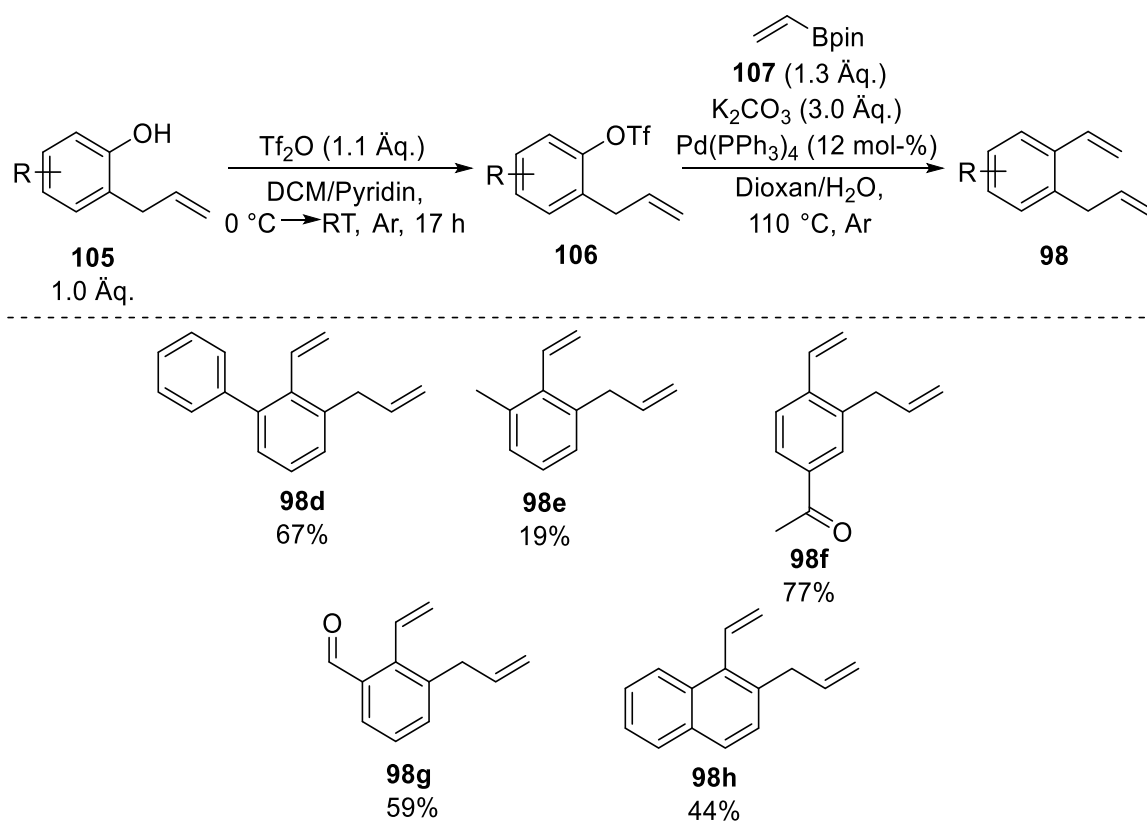
**Schema 31:** Synthese von 2-Allyl-3-(benzyloxy)styrol (**98c**) durch Benzylierung und anschließende WITTIG-Reaktion.<sup>[132,133]</sup>

2-Allylphenole **105**, die in den nächsten Schritten zu Dienen umgesetzt wurden (Schema 33), wurden aus den entsprechenden Phenolen **103** durch Allylierung und anschließende CLAISEN-Umlagerung gebildet.<sup>[134,135]</sup> Dabei wurden 2-Allyl-6-phenylphenol (**105a**) in einer Ausbeute von 72% und 2-Allyl-1-naphthol (**105b**) in einer Ausbeute von 65% erhalten (Schema 32).



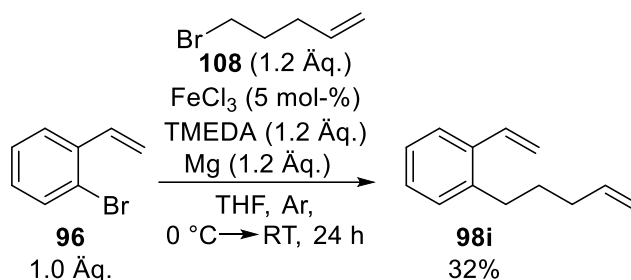
**Schema 32:** Synthese der 2-Allylphenole **105a** und **105b** durch Allylierung und anschließende CLAISEN-Umlagerung.<sup>[134,135]</sup>

Weitere substituierte 1,6-Diene wurden in zweistufigen Synthesen aus den jeweiligen 2-Allylphenolen **105** durch Trifluormethylsulfonylierung und anschließende Vinylierung dargestellt.<sup>[136]</sup> Dabei konnten die 1,6-Diene **98d-h** in Ausbeuten von 19-77% über beide Stufen erhalten werden (Schema 33).



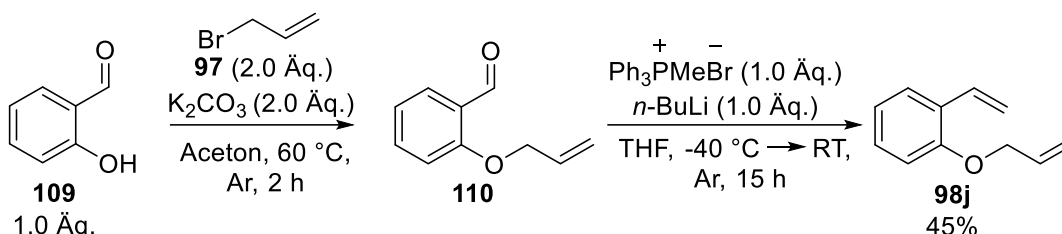
**Schema 33:** Synthese von substituierten 1,6-Dienen **98d-h** aus den jeweiligen 2-Allylphenolen **105** durch Trifluormethylsulfonylierung und anschließende Vinylierung.<sup>[136]</sup>

2-(4-Penten-1-yl)styrol (**98i**) wurde zudem aus 2-Bromstyrol (**96**) in einer Eisen(III)-katalysierten Alkyl-Aryl-Kreuzkupplung mit 5-Brom-1-penten (**108**) in einer Ausbeute von 32% erhalten (Schema 34).<sup>[137]</sup>



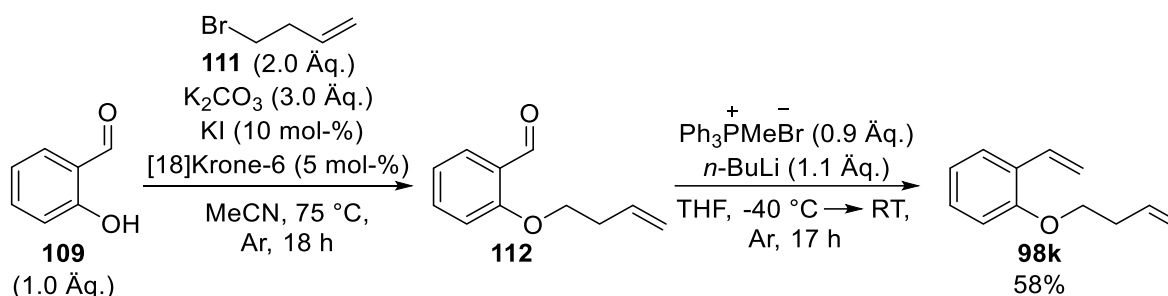
**Schema 34:** Synthese von 2-(4-Penten-1-yl)styrol (**98i**) durch eine Eisen(III)-katalysierte Alkyl-Aryl-Kreuzkupplung von 2-Bromstyrol (**96**) und 5-Brom-1-penten (**108**).<sup>[137]</sup>

Auch ausgehend von Salicylaldehyd (**109**) wurden zwei weitere Alkoxydiene **98j** und **98k** in jeweils einer zweistufigen Synthese dargestellt. Zum einen wurde Salicylaldehyd (**109**) unter Verwendung von Kaliumcarbonat mit Allylbromid (**97**) umgesetzt und anschließend in einer WITTIG-Reaktion 2-(Allyloxy)styrol (**98j**) in einer Ausbeute von 45% erhalten (Schema 35).<sup>[132,138]</sup>



**Schema 35:** Synthese von 2-(Allyloxy)styrol (**98j**) durch Alkylierung und anschließende WITTIG-Reaktion.<sup>[132,138]</sup>

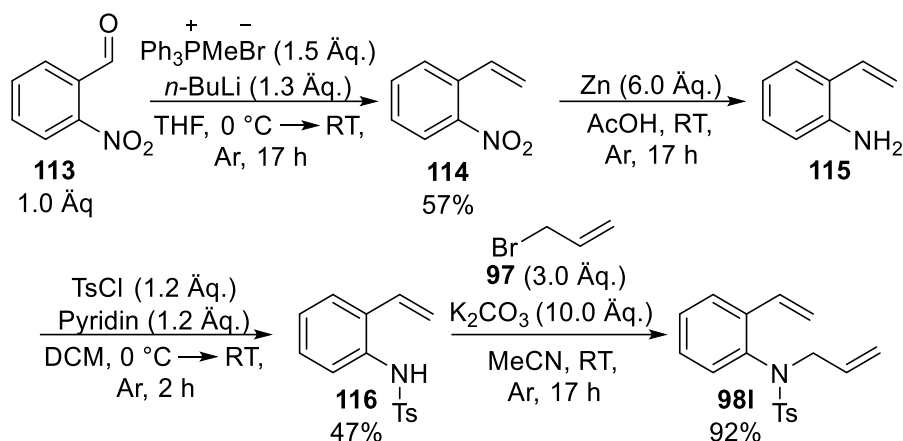
Zum anderen wurde Salicylaldehyd (**109**) mit 4-Brom-1-buten (**111**) alkyliert und der entstandene Alkoxyaldehyd **112** in einer WITTIG-Reaktion zum Alkoxystryl **98k** umgesetzt, das in einer Ausbeute von 58% erhalten werden konnte (Schema 36).<sup>[132,139]</sup>



**Schema 36:** Synthese von 2-(3-Buten-1-oxy)styrol (**98k**) durch Alkylierung und anschließende WITTIG-Reaktion.<sup>[132,139]</sup>

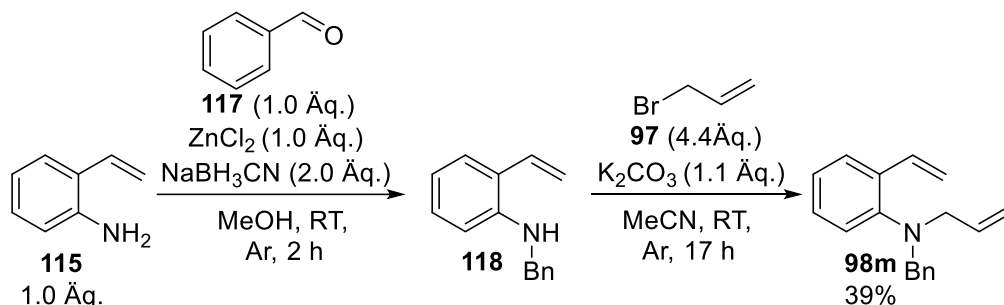
Außerdem wurden ausgehend von 2-Nitrobenzaldehyd (**113**) die beiden *N*-Allyl-2-vinylanilin-Derivate **98l** und **98m** dargestellt. Zur Darstellung von *N*-Allyl-*N*-tosyl-2-vinylanilin (**98l**) wurde zunächst ausgehend von 2-Nitrobenzaldehyd (**113**) in einer WITTIG-Reaktion 2-Nitrostyrol (**114**) in einer Ausbeute von 57% erhalten. Anschließend wurde eine Zink-vermittelte Oxidation zu 2-Aminostyrol (**115**) und eine Tosylierung zu *N*-Tosyl-2-vinylanilin (**116**), das über diese beiden Stufen in einer Ausbeute von 47% erhalten wurde, durchgeführt.<sup>[140]</sup> Durch eine abschließende Alkylierung wurde *N*-Allyl-*N*-tosyl-2-vinylanilin (**98l**) in einer Ausbeute von 92% erhalten (Schema 37).<sup>[141]</sup>





**Schema 37:** Synthese von *N*-Allyl-*N*-tosyl-2-vinylanilin (**98I**).<sup>[140,141]</sup>

Die Darstellung von *N*-Allyl-*N*-benzyl-2-vinylanilin (**98m**) erfolgte bis zum 2-Aminostyrol (**115**) analog zur Synthese von *N*-Allyl-*N*-tosyl-2-vinylanilin (**98I**, Schema 37). Anschließend erfolgte eine Benzylierung mit Benzaldehyd (**117**) zu *N*-Benzyl-2-vinylanilin (**118**) und eine anschließende Allylierung zu *N*-Allyl-*N*-benzyl-2-vinylanilin (**98m**), das in einer Ausbeute von 39% über zwei Stufen erhalten wurde (Schema 38).<sup>[142]</sup>



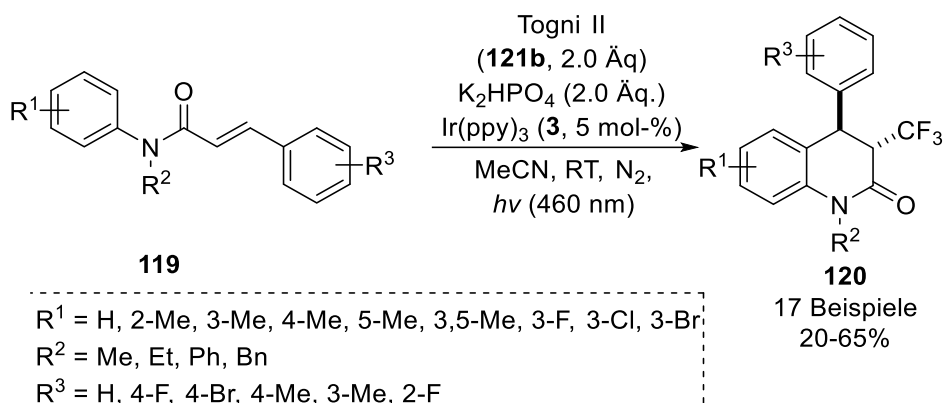
**Schema 38:** Synthese von *N*-Allyl-*N*-benzyl-2-vinylanilin (**98m**).<sup>[142]</sup>

### 2.2.2. Sequenziell-katalysierte Olefinmetathese/Photoredox-Katalyse

Da anhand der Voruntersuchungen gezeigt werden konnte, dass die Transformation zum Photoredox-Katalysator  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  (**1**) für die GRUBBS-Katalysatoren der ersten (**67a**) und zweiten Generation (**67b**) erfolgreich war, sollte die Anwendbarkeit der Methode in der sequenziellen Katalyse demonstriert werden. Hierzu sollte eine Sequenz aus einer durch einen GRUBBS-Katalysator katalysierten Olefinmetathese-Reaktion und einer anschließenden Photoredox-Reaktion durch den Photoredox-Katalysator  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  (**1**) entwickelt werden. Der folgende Abschnitt wurde in Kooperation mit LUKAS KELL und

JOSHUA MEINSHAUSEN erarbeitet und ist teilweise in deren Bachelorarbeiten bereits beschrieben.<sup>[124,143]</sup>

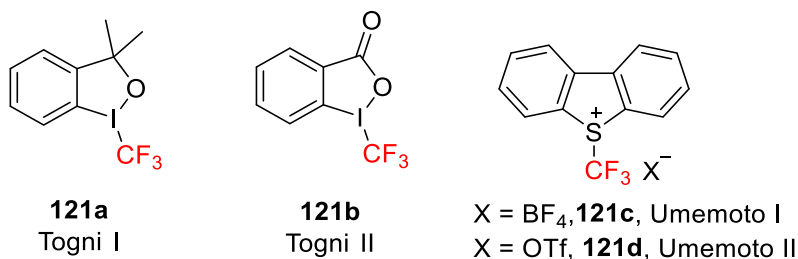
Eine mögliche Photoredox-Reaktion lieferte die von XIA *et al.* entwickelte Methode zur Cyclisierung und Trifluormethylierung von *N*-Arylzimtsäureamiden **119** unter Verwendung des TOGNI II-Reagenz (**121b**, Abbildung 10). Diese Reaktion wurde auf die Verwendung eines Iridium-Katalysators optimiert, das gewünschte Produkt ließ sich allerdings auch durch Ruthenium-Katalyse darstellen.<sup>[144]</sup>



**Schema 39:** Photoredox-induzierte Tandem-Trifluormethylierung/Cyclisierung von *N*-Arylzimtsäureamiden (**119**) nach XIA *et al.*<sup>[144]</sup>

Diese Photoredox-Reaktion ist zudem durch die Einführung einer Trifluormethyl-Gruppe sehr interessant, da fluorierte Verbindungen von großer Bedeutung in der Wirkstoffsynthese sind und Trifluormethylierungen somit wichtige Reaktionen in der organischen Synthese darstellen.<sup>[145,146]</sup> Durch die Einführung fluorierter Gruppen wird die Lipophilie der Wirkstoffe erhöht, was mit einer höheren Membranpermeabilität und somit häufig einer besseren Wirksamkeit als bei nicht fluorierten Analoga einhergeht.<sup>[147]</sup> Außerdem können in der medizinischen Chemie fluorierte Verbindungen durch die Einführung von radioaktiven <sup>18</sup>F-Isotopen als Radiomarker beispielsweise in der Diagnostik von Tumoren oder zur Aufklärung von Stoffwechselprozessen verwendet werden.<sup>[148]</sup> Zu den gängigen Trifluormethylierungsmitteln gehören die TOGNI- und UMEMOTO-Reagenzien (Abbildung 10).<sup>[149,150]</sup> Aus diesen Reagenzien können je nach Reaktionsbedingungen sowohl CF<sub>3</sub>-Ionen als auch -Radikale erzeugt werden.<sup>[150,151]</sup> Die Erzeugung von CF<sub>3</sub>-Radikalen erfolgt in der Regel durch einen Einelektronentransfer (SET) durch Photoredox-Katalyse<sup>[152–154]</sup> oder die Katalyse durch Übergangsmetalle wie Kupfer<sup>[155–157]</sup> oder Eisen.<sup>[158]</sup>

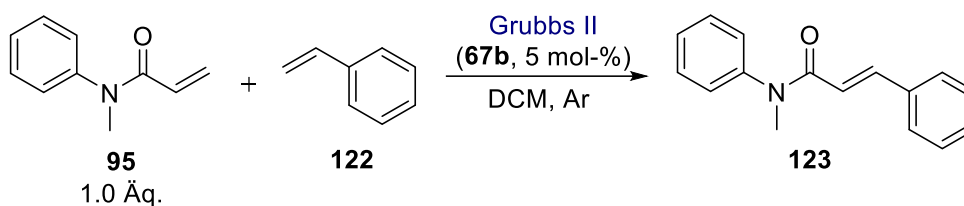
## Ergebnisse und Diskussion



**Abbildung 10:** Gängige Trifluormethylierungsreagenzien.<sup>[149,150]</sup>

Um die von XIA *et al.* entwickelte Reaktion in der sequenziellen Katalyse anzuwenden, wurde zunächst die Kreuzmetathese von *N*-Methyl-*N*-phenylacrylamid (**95**) mit Styrol (**122**) zur Bildung des Zimtsäureamids **123** untersucht. Die hierzu durchgeführten Experimente sind in Tabelle 1 gezeigt.

**Tabelle 1:** Optimierung der Kreuzmetathese von *N*-Methyl-*N*-phenylacrylamid (**95**) mit Styrol (**122**).

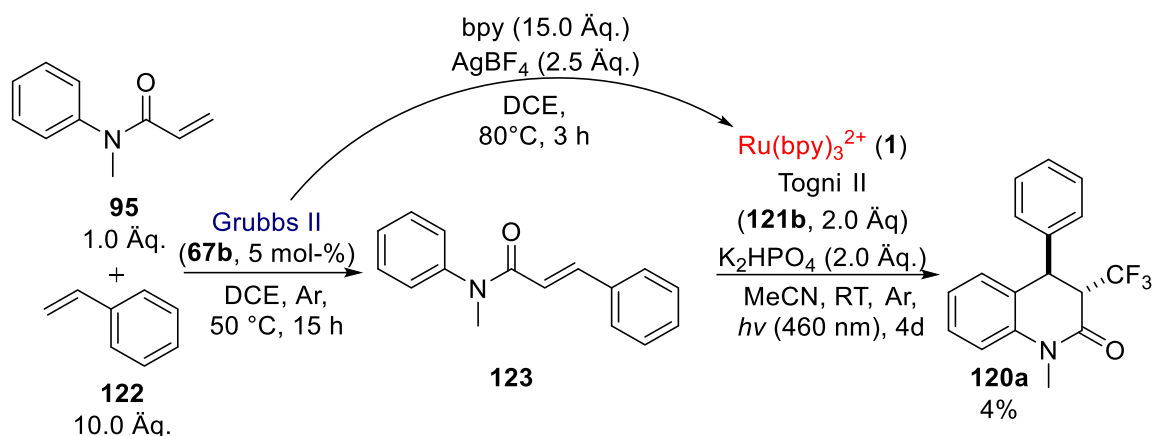


Eintrag	Reaktionszeit	Temperatur	Styrol	Ausbeute <sup>[a]</sup>
1	15 h	50 °C	1.9 Äq.	58%
2	22 h	50 °C	1.9 Äq	39%
3 <sup>[b]</sup>	15 h	90 °C	1.9 Äq.	36%
4	15 h	50 °C	10.0 Äq.	72%

Ansatzgröße: 0.3 mmol, DCM (0.02 M), [a] angegeben sind die isolierten Ausbeuten [b] Reaktion wurde in DCE durchgeführt.

Es zeigte sich, dass bei Durchführung der Reaktion bei 50 °C und 1.9 Äq. Styrol (**122**) das Metatheseprodukt **123** in einer Ausbeute von 58% gebildet wurde (Eintrag 1). Durch die Erhöhung der Reaktionszeit (Eintrag 2) und der Temperatur (Eintrag 3) konnte diese nicht gesteigert werden. Die Verwendung von 10.0 Äq. Styrol (**122**) jedoch führte zu einer Erhöhung der Ausbeute auf 72% (Eintrag 4). Bei anschließender Durchführung der Trifluormethylierung/Cyclisierung nach den Literaturbedingungen wurde das Chinolin-2-on **120a** in einer Ausbeute von 38% isoliert.<sup>[144]</sup>

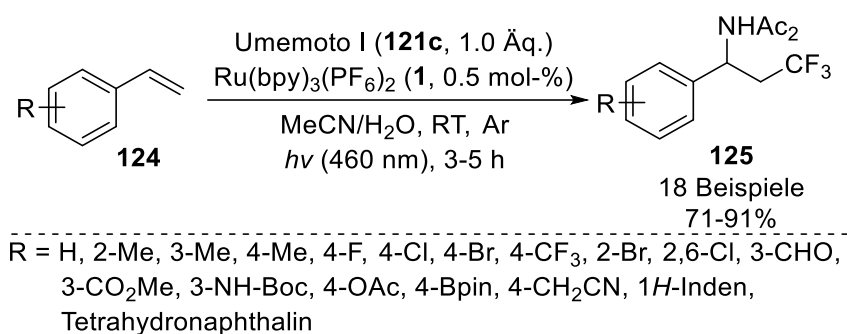
Im Anschluss sollte die optimierte Kreuzmetathese-Reaktion mit der von Xia *et al.* publizierten Reaktion im sequenziell-katalysierten Eintopfverfahren kombiniert werden (Schema 40).



**Schema 40:** Sequenzielle Katalyse aus einer Kreuzmetathese von *N*-Methyl-*N*-phenylacrylamid (**95**) mit Styrol (**122**) und anschließender Trifluormethylierung/Cyclisierung nach Xia *et al.*<sup>[144]</sup>

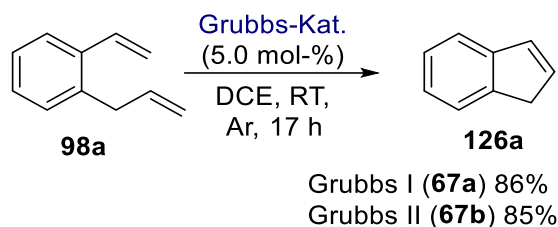
Dabei wurde das Chinolin-2-on **120a** lediglich in einer Ausbeute von 4% gebildet. Dies ließ sich im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum mittels Integration geeigneter Signale gegen Dibrommethan als Standard und durch Vergleich mit der Literatur bestimmen.<sup>[144]</sup>

Eine weitere Reaktion, die zur Demonstration der sequenziellen Katalyse getestet wurde, war eine von AKITA *et al.* entwickelte Aminotrifluormethylierung, bei der Styrolerivate **124** unter Verwendung des UMEMOTO I-Reagenzes (**121c**) trifluormethyliert und in einer RITTER-Reaktion aminiert werden (Schema 41).<sup>[159]</sup>



**Schema 41:** Photoredox-katalysierte Aminotrifluormethylierung nach AKITA *et al.*<sup>[159]</sup>

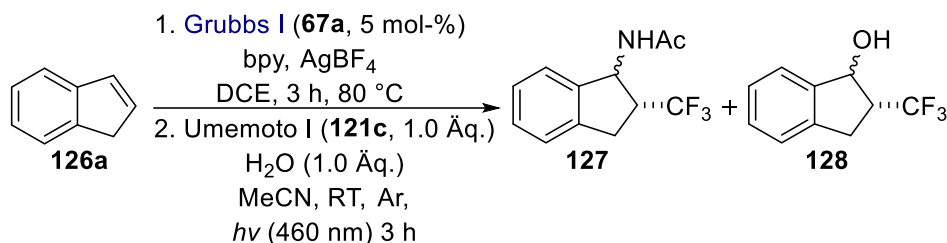
Die Aminotrifluormethylierung ist in der Literatur unter anderem an Inden (**126a**) beschrieben und erfolgt in einer Ausbeute von 71%.<sup>[159]</sup> Indene lassen sich durch eine Ringschlussmetathese in guten Ausbeuten darstellen.<sup>[154-156]</sup> Daher sollte auf Basis der Aminotrifluormethylierung eine sequenzielle Katalyse durchgeführt werden, bei der Inden (**126a**) zunächst durch eine Ringschlussmetathese erhalten wird.



**Schema 42:** Ringschlussmetathese von 2-Allylstyrol (**98a**) zu Inden (**126a**) durch die GRUBBS-Katalysatoren **67a** und **67b**.

Bei Untersuchung der Ringschlussmetathese wurden der GRUBBS-Katalysator der ersten (**67a**) und der zweiten Generation (**67b**) verwendet. Hierbei wurde Inden (**126a**) mit beiden Katalysatoren in sehr guten Ausbeuten erhalten (Schema 42). Um die sequenzielle Katalyse anhand der Aminotrifluormethylierung nach AKITA *et al.* zu untersuchen, wurden im Anschluss die Katalysatortransformation in Gegenwart von Inden (**126a**) und danach die Photoredox-Reaktion an Inden (**126a**) selbst durchgeführt, wobei die Reaktionsbedingungen der Ligandensubstitution variiert wurden (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Untersuchungen zur Katalysatortransformation in Anwesenheit von Inden (**126a**) und anschließende Aminotrifluormethylierung.

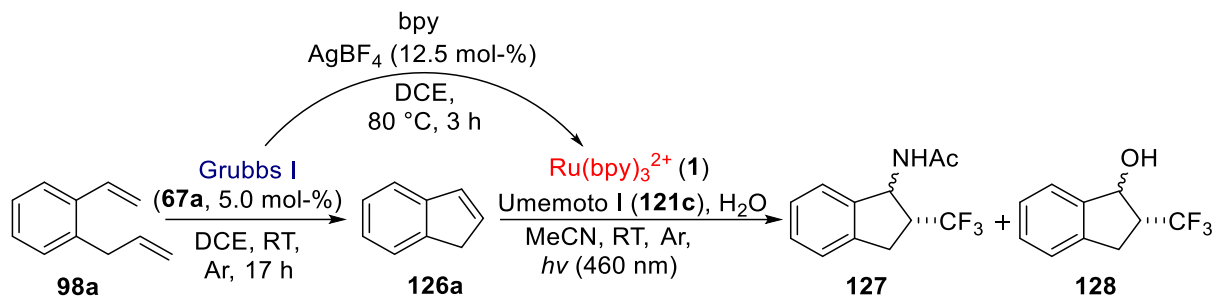


Eintrag	AgBF <sub>4</sub> <sup>[a]</sup>	bpy <sup>[a]</sup>	Ausbeute <sup>[b]</sup>	Verhältnis <sup>[b]</sup> <i>trans:cis</i>
1 <sup>[c]</sup>	—	—	<b>127:</b> 62% (58%) <b>128:</b> 0%	<b>127:</b> 57:43 <b>128:</b> —
2	2.5 Äq.	75.0 Äq.	<b>127:</b> 25% <b>128:</b> 18%	<b>127:</b> 60:40 <b>128:</b> 72:28
3	—	75.0 Äq.	<b>127:</b> 10% <b>128:</b> 8%	<b>127:</b> 53:47 <b>128:</b> 55:45
4	2.5 Äq.	10.0 Äq.	<b>127:</b> 41% <b>128:</b> 29%	<b>127:</b> 69:31 <b>128:</b> 74:26

Ansatzgröße: 0.2 mmol, DCE und MeCN (c = 0.1 M), [a] Moläquivalente bezüglich des Katalysators **67a**, [b] bestimmt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts durch Integration geeigneter Signale gegen CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>. Isolierte Ausbeuten sind in Klammern angegeben. [c] Durchführung ohne Katalysatortransformation nach den Literaturbedingungen mit Ru(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> als Katalysator.<sup>[159]</sup>

Es wurde dabei die Bildung von zwei Produkten aus der Photoredox-Reaktion beobachtet. Neben dem erwarteten benzylicen Amid **127** wurde außerdem der benzyliche Alkohol **128** erhalten. Die Bildung dieses Alkohols lässt sich auf eine Konkurrenzreaktion mit dem in der RITTER-Reaktion zur Hydrolyse notwendigen Wasser zurückführen. Bei der Durchführung der Photoredox-Reaktion ohne vorherige Katalysatortransformation wurde lediglich das Amid **127** in einer Ausbeute von 62% erhalten und wurde in einer Ausbeute von 58% isoliert (Eintrag 1). Des Weiteren fiel auf, dass die Reaktion keine hohe Stereoselektivität aufwies und für beide Produkte Diastereomergemische mit einer leichten Bevorzugung der *trans*-Produkte gebildet wurden. Bei der Verwendung von 2.5 Äq. AgBF<sub>4</sub> und 75.0 Äq. bpy bezüglich des GRUBBS-Katalysators (**67a**, Eintrag 2) wurde eine Gesamtausbeute der Produkte von 43% erreicht. Bei der Durchführung der Transformation ohne AgBF<sub>4</sub> (Eintrag 3) zeigte sich eine Verschlechterung der Ausbeute, was die Notwendigkeit der Anwesenheit von Silber belegte. Es zeigte sich auch, dass bereits 10.0 Äq. bpy ausreichen, um die Transformation des Katalysators zur synthetischen Anwendbarkeit durchzuführen. Hierbei konnte die Gesamtausbeute nach der anschließenden Photoredox-Reaktion auf 70% erhöht werden (Eintrag 4).

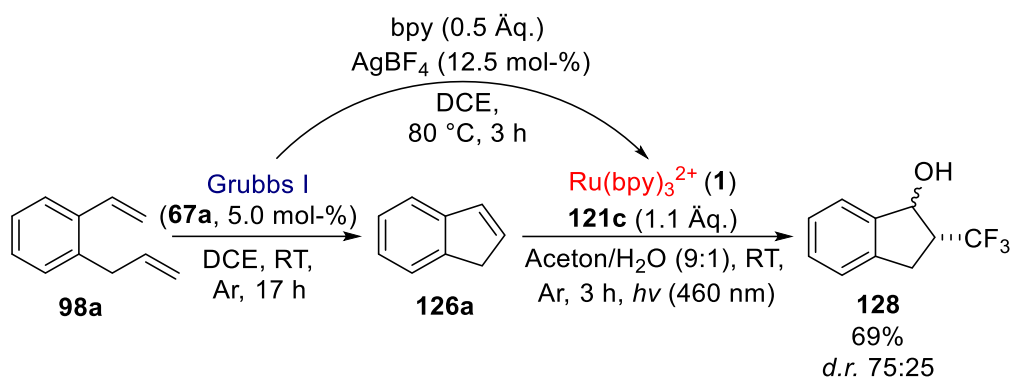
Im Anschluss wurde die gesamte Sequenz aus einer Ringschlussmetathese und anschließender photoinduzierter Aminotrifluormethylierung untersucht und weiter optimiert (Tabelle 3). Auch hierbei wurden sowohl das benzyliche Amid **127** als auch der benzyliche Alkohol **128** in ähnlichen Diastereomerenverhältnissen wie zuvor gebildet. Es wurde bei Durchführung mit 75.0 Äq. bpy bei der Katalysatortransformation und der Photoredox-Reaktion unter den Literaturbedingungen<sup>[159]</sup> eine Gesamtausbeute von 44% erreicht (Eintrag 1). Die Verwendung leistungsstärkerer LEDs führte zu keiner Verbesserung der Ausbeute (Eintrag 2). Durch eine längere Reaktionszeit (Eintrag 3) und die Verwendung von lediglich 10.0 Äq bpy bzgl. des Katalysators (Eintrag 4) wurde die Ausbeute leicht erhöht und das aminotrifluormethylierte Produkt **127** in einer Ausbeute von 21% isoliert. Hingegen führten Erhöhungen der Menge des UMEMOTO-Reagenzes (**121c**, Eintrag 5) oder des Wassers (Eintrag 6) nicht zu einer Verbesserung. Ebenso der Zusatz von HCl, um womöglich störende Reste des bpy zu neutralisieren, führte zu keiner höheren Ausbeute (Eintrag 7).

**Tabelle 3:** Untersuchungen zur sequenziell-katalysierten Ringschlussmetathese gefolgt von einer photoinduzierten Aminotrifluormethylierung in einer Eintopfreaktion.

Eintrag	Reaktionszeit	bpy <sup>[a]</sup>	121c	H <sub>2</sub> O	Ausbeute <sup>[b]</sup>	Verhältnis <sup>[b]</sup> <i>trans:cis</i>
1	3 h	75.0 Äq.	1.0 Äq.	1.0 Äq.	<b>127</b> : 15% <b>128</b> : 29%	<b>127</b> : 60:40 <b>128</b> : 70:30
2 <sup>[c]</sup>	3 h	75.0 Äq.	1.0 Äq.	1.0 Äq.	<b>127</b> : 16% <b>128</b> : 21%	<b>127</b> : 58:42 <b>128</b> : 69:31
3	16 h	75.0 Äq.	1.0 Äq.	1.0 Äq.	<b>127</b> : 23% <b>128</b> : 25%	<b>127</b> : 58:42 <b>128</b> : 76:24
4	3 h	10.0 Äq.	1.0 Äq.	1.0 Äq.	<b>127</b> : 23% (21%) <b>128</b> : 26%	<b>127</b> : 58:42 <b>128</b> : 68:32
5	3 h	10.0 Äq.	2.0 Äq.	1.0 Äq.	<b>127</b> : 9% <b>128</b> : 12%	<b>127</b> : 50:50 <b>128</b> : 71:29
6	3 h	10.0 Äq.	1.0 Äq.	4.0 Äq.	<b>127</b> : 15% <b>128</b> : 13%	<b>127</b> : 61:39 <b>128</b> : 73:27
7 <sup>[d]</sup>	3 h	10.0 Äq.	1.0 Äq.	1.0 Äq.	<b>127</b> : 1% <b>128</b> : 15%	<b>127</b> : 40:60 <b>128</b> : 63:37

Ansatzgröße: 0.2 mmol, DCE und MeCN (c = 0.1 M), [a] Moläquivalente bezüglich des Katalysators, [b] bestimmt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts durch Integration geeigneter Signale gegen CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>. Isolierte Ausbeuten sind in Klammern angegeben. [c] Photoredox-Reaktion wurde unter Bestrahlung mit blauen LEDs mit einer Leistung von 34 W statt 10 W durchgeführt. [d] Photoredox-Reaktion wurde mit Zugabe von 20.0 Äq. HCl (bzgl. Katalysator) durchgeführt.

AKITA *et al.* berichteten in einer weiteren 2012 veröffentlichten Arbeit von einer ähnlichen Reaktion in der benzyliche Alkohole gezielt hergestellt wurden.<sup>[162]</sup> Auf diese Weise wird eine Konkurrenzreaktion und damit die Bildung von zwei Produkten vermieden. Daher wurde auch diese Reaktion anstelle der Aminotrifluormethylierung getestet (Schema 43).



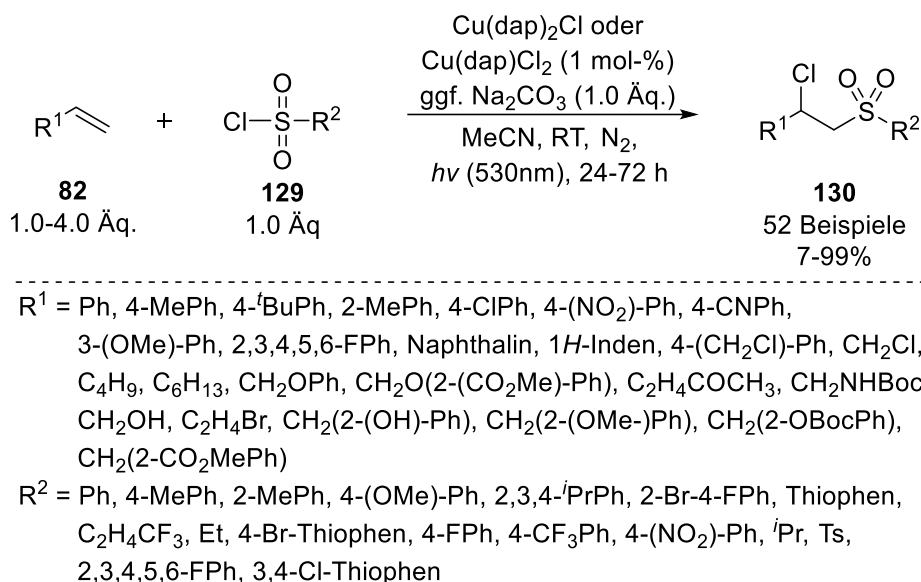
**Schema 43:** Sequenziell-katalysierte Ringschlussmetathese und anschließende photoinduzierte Hydroxytrifluormethylierung als Eintopfreaktion.

Hierbei wurde das Dihydro-1H-inden **128** in einer guten Ausbeute von 69% gebildet und im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts zweifelsfrei nachgewiesen. Es ergab sich ein ähnliches Diastereomerenverhältnis wie bei der zuvor untersuchten Aminotrifluormethylierung zugunsten des *trans*-Produkts. Aufgrund von Zersetzung während der säulenchromatographischen Reinigung konnte das Produkt **128** jedoch nicht isoliert werden. Trotzdem weist die Tatsache, dass das Produkt **128** in einer guten Ausbeute gebildet wurde, darauf hin, dass die Verwendung dieses Katalysesystems mit einer anderen Photoredox-Reaktion geeignet ist.

### 2.2.3. Sequenziell-katalysierte Ringschlussmetathese/Chlorsulfonylierung

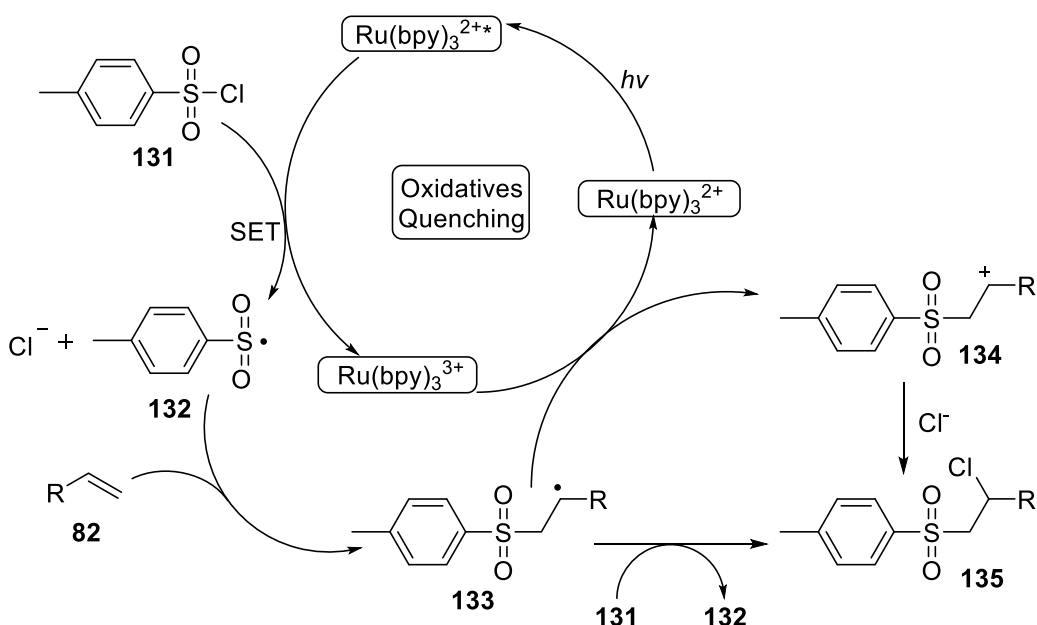
REISER *et al.* entwickelten 2018 eine photoredox-katalysierte Methode zur Chlorsulfonylierung von Alkenen. Dazu setzten sie Styrole oder unaktivierte Alkene **82** unter Verwendung des Kupfer(I)-Katalysators Cu(dap)<sub>2</sub>Cl oder des Kupfer(II)-Katalysators Cu(dap)Cl<sub>2</sub> mit Sulfonylchloriden **129** um, sodass es zu einer Addition des Chlorids und des Sulfons an die Doppelbindung des Alkens in Form einer Atom-Transfer Radikaladditionen (ATRA) kam (Schema 44). Zudem wurde hierbei berichtet, dass neben den Kupfer-Komplexen auch Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (**1**) als Photoredox-Katalysatoren zur Realisierung dieser Reaktion verwendet werden kann.<sup>[163]</sup>





**Schema 44:** Allgemeines Reaktionsschema der photoredox-vermittelten Chlorsulfonylierung nach REISER *et al.*<sup>[163]</sup>

Außerdem zeigten NIU *et al.*, dass eine Chlorsulfonylierung durch Ruthenium-Katalyse möglich ist und formulierten einen entsprechenden Reaktionsmechanismus, der in Schema 45 am Beispiel einer Tosylierung dargestellt ist.<sup>[164]</sup>



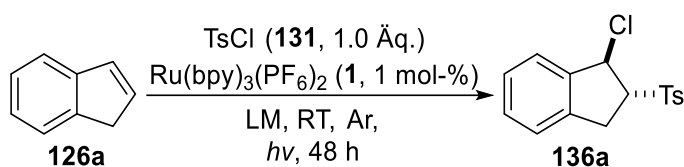
**Schema 45:** Reaktionsmechanismus der durch Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (**1**) katalysierten Chlorsulfonylierung.<sup>[164]</sup>

Hierbei wird vom angeregten Katalysator durch einen Ein-Elektronen-Transfer (SET) das Tosylchlorid (**131**) reduziert, wodurch sich das Sulfonyl-Radikal **132** und Chlorid bilden. Anschließend erfolgt eine Addition des Sulfonyl-Radikals **132** an die Doppelbindung des Styrols oder Alkens **82**. Das dadurch gebildete Addukt **133** kann im Anschluss entweder

über den ATRA-Reaktionsweg durch die Reaktion mit Tosylchlorid (**131**) direkt das chlorsulfonylierte Produkt **135** bilden oder in einer Radikal-polar-crossover-Reaktion weiter reagieren. Dabei findet eine Oxidation des Addukts **133** durch  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$  statt, wobei das Carbokation **134** gebildet wird. Durch die Reaktion mit Chlorid wird anschließend das chlorsulfonylierte Produkt **135** gebildet. Bei dieser Reaktion werden Sulfone gebildet, die aufgrund ihrer vielseitigen Verwendungsmöglichkeiten in unterschiedlichen Reaktionen eine große Bedeutung in der organischen Synthese haben. Stark elektronenziehende Sulfone können zum Beispiel für eine starke C-H-Azidität sorgen und so eine Funktionalisierung durch Elektrophile ermöglichen.<sup>[165]</sup> Außerdem besitzen Sulfone guten Eigenschaften als Abgangsgruppe, wodurch sich bei einer Spaltung der C-S-Bindung sowohl Kohlenstoff-Radikale als auch –Ionen generieren lassen.<sup>[165–167]</sup> Auch in Natur- und Wirkstoffen kommen häufig Sulfone vor, sodass diese Stoffklasse auch für die Pharmazie von Bedeutung ist.<sup>[168–171]</sup>

Mit der von REISER *et al.* entwickelte Methode konnte auch die Umsetzung von Inden (**126a**) mit Tosylchlorid (**131**) in einer stereoselektiven Reaktion realisiert werden.<sup>[163]</sup> Da sich die Ringschlussmetathese zu Inden (**126a**) bereits als sehr effektiv erwiesen hat (Schema 42), sollte diese Reaktion in einer Sequenz mit der Chlorsulfonylierung kombiniert werden. Hierzu wurde, da in der Literatur Kupfer-Katalysatoren verwendet wurden, zunächst die Chlorsulfonylierung nach REISER *et al.* entsprechend den veränderten Reaktionsbedingungen modifiziert. Tabelle 4 zeigt die durchgeführten Optimierungsreaktionen unter Verwendung von  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  (**1**) an Inden (**126a**).

**Tabelle 4:** Optimierung der Reaktionsbedingungen nach zur photoredox-katalysierten Chlorsulfonylierung von Inden (**126a**).

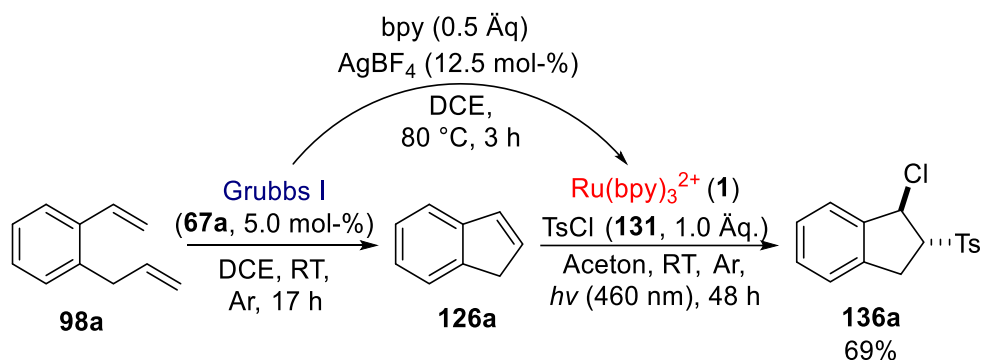


Eintrag	Lösungsmittel	Lichtquelle	Ausbeute <sup>[a]</sup>
1	MeCN	LED (460 nm, 10 W)	13%
2	Aceton	LED (460 nm, 10 W)	48%
3	Aceton	LED (460 nm, 34 W)	85% (80%)
4	Aceton	CFL (450 nm, 2x 18 W)	68%

Ansatzgröße: 0.2 mmol, MeCN und Aceton (c = 0.1 M), [a] Ausbeute wurde aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts durch Integration geeigneter Signale gegen  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  bestimmt. Die isolierte Ausbeute ist in Klammern angegeben.

Unter den in der Literatur gegebenen Bedingungen in Acetonitril als Lösungsmittel<sup>[163]</sup> wurde lediglich eine Ausbeute von 13% des 2-Chlorsulfons **136a** erhalten (Eintrag 1). Wurde stattdessen die Reaktion in Aceton durchgeführt, war eine Erhöhung der Ausbeute auf 48% möglich (Eintrag 2). Durch die Verwendung leistungsstärkerer LEDs wurde eine weitere Steigerung der Ausbeute auf 85% realisiert (Eintrag 3). Hierbei konnte das Produkt **136a** in einer Ausbeute von 80% isoliert werden. Die Verwendung blauer Leuchtstoffröhren (Eintrag 4) brachte hingegen keine weitere Verbesserung und das Produkt **136a** wurde hierbei in einer Ausbeute von 68% erhalten.

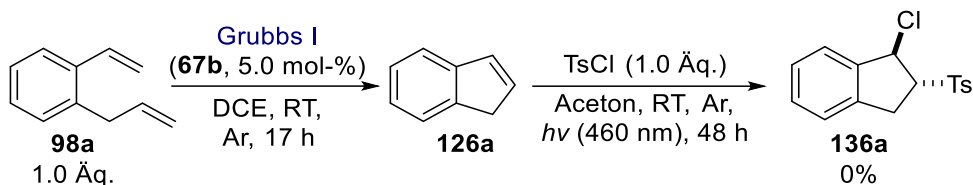
Da nach der Ringschlussmetathese somit auch die Photoredox-Reaktion optimiert war, wurden diese beiden Reaktionen anschließend in einer sequenziellen Katalyse kombiniert (Schema 46).



**Schema 46:** Sequenziell-katalysierte Ringschlussmetathese und anschließende photoinduzierte Chlorsulfonylierung als Eintopfreaktion von 2-Allylstyrol (**98a**) zum chlorsulfonylierten Produkt **136a**.

Auch in der sequenziell-katalysierten Eintopfreaktion wurde das 2-Chlorsulfon **136a** in einer guten Ausbeute von 69% erhalten. Anhand dieser Resultate erwies sich die Sequenz aus einer Ringschlussmetathese gefolgt von einer photoinduzierten Chlorsulfonylierung als geeignet und es wurden im Anschluss weitere Untersuchungen anhand dieser Sequenz durchgeführt.

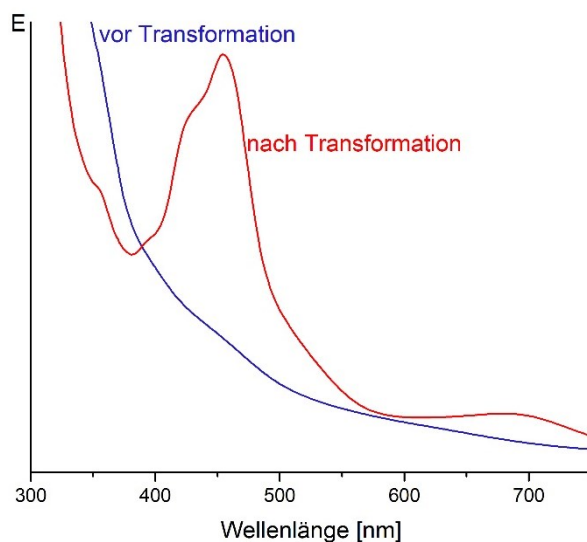
Die Notwendigkeit der Anwesenheit von  $\text{Ru(bpy)}_3^{2+}$  (**1**) für eine erfolgreiche Bildung des 2-Chlorsulfons **136a** sollte anschließend überprüft werden. Dazu wurde die Sequenz ohne den Transformationsschritt durchgeführt (Schema 47). Hierbei war nur die Bildung des Metathese-Produkts **126a**, jedoch nicht des Produkts der Photoredox-Reaktion **136a** möglich.



**Schema 47:** Kontrollexperiment der sequenziellen Katalyse ohne *in situ* Transformation des Katalysators.

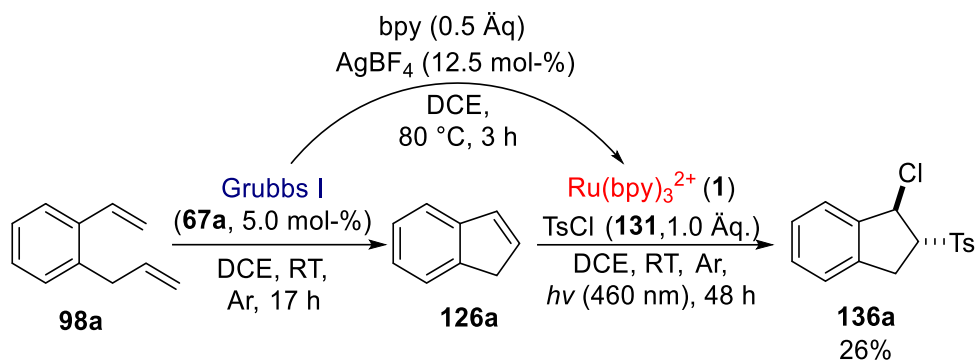
Dadurch, dass sich bei Durchführung der Sequenz ohne den Katalysatortransformationsschritt lediglich das Metathese-Produkt **126a** nachweisen ließ, wurde gezeigt, dass die Anwesenheit von  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  (**1**) essenziell für die Darstellung des chloresulfonylierten Produkts **136a** ist.

Außerdem wurde überprüft, ob die Anwesenheit des Metathese-Produkts **126a** einen Einfluss auf die Bildung von  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  (**1**) hat. Hierzu wurde die Sequenz erneut durchgeführt und das Reaktionsgemisch vor und nach der Katalysator-Transformation mittels UV-Vis-Spektroskopie untersucht (Abbildung 11). Hierbei zeigte sich, dass nach der Ligandensubstitution die charakteristische Absorptionsbande von  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  (**1**) nachweisbar war und somit wurde gezeigt, dass die Anwesenheit von Inden **126a** keinen störenden Einfluss auf die *in situ* Transformation des Katalysators hat.



**Abbildung 11:** Nachweis der Bildung des Photoredox-Katalysators (**1**) bei der sequenziellen Katalyse in Anwesenheit von Inden (**126a**).

Um zu zeigen, dass des Weiteren der Wechsel des Lösungsmittels bei der Photoredox-Reaktion notwendig ist, wurde die Sequenz erneut durchgeführt, wobei auch bei der Photoredox-Reaktion DCE als Lösungsmittel verwendet wurde (Schema 48).



**Schema 48:** Kontrollexperiment zur Notwendigkeit des Lösungsmittelwechsels für die Photoredox-Reaktion von DCE auf Aceton.

Hierbei war ersichtlich, dass ohne den Lösungsmittelwechsel mit 26% eine deutlich geringere Ausbeute erzielt wurde als bei einem Wechsel des Lösungsmittels aus Aceton. Es ist daher ein Wechsel des Lösungsmittels erforderlich, um das 2-Chlorsulfon **136a** in guten Ausbeuten zu erhalten.

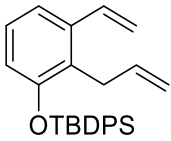
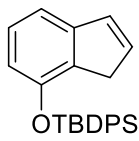
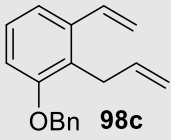
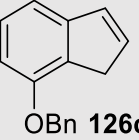
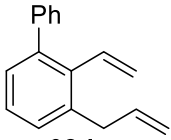
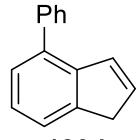
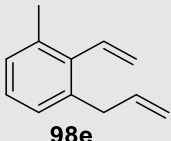
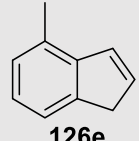
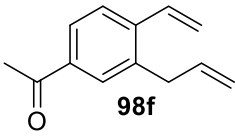
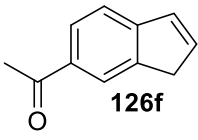
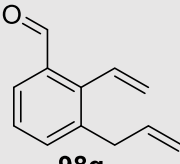
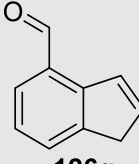
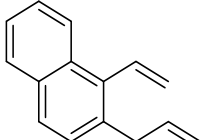
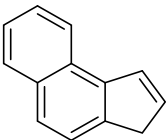
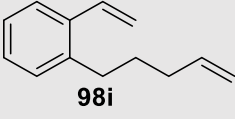
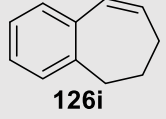
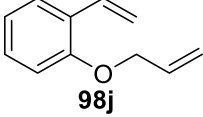
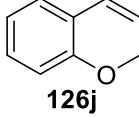
### 2.2.3.1. Untersuchungen der Ringschlussmetathese zu Indenen und Heterocyclen

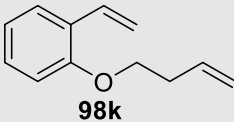
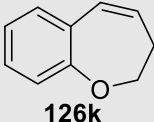
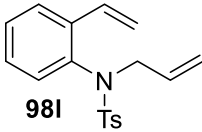
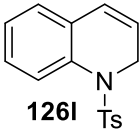
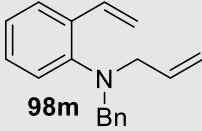
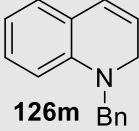
Im Anschluss an die Untersuchung der Sequenz wurde diese Methode auch auf weitere Verbindungen ausgeweitet. Hierbei wurden einzelnen Reaktionsschritte betrachtet und die beiden Methoden anschließend miteinander verglichen. Die Ergebnisse zur Untersuchung der Ringschlussmetathese zur Bildung cyclischer Alkene **126** sind in Tabelle 5 gezeigt.

**Tabelle 5:** Durch GRUBBS I-Katalysator vermittelte Ringschlussmetathese zur Bildung cyclischer Alkene **126**.

Eintrag	Dien <b>98</b>	Ringschlussmetathese- produkt <b>126</b>	Ausbeute <sup>[a]</sup>
1	 <b>98a</b>	 <b>126a</b>	86% (88%)

# Ergebnisse und Diskussion

Eintrag	Dien <b>98</b>	Ringschlussmetathese- produkt <b>126</b>	Ausbeute <sup>[a]</sup>
2	 <b>98b</b>	 <b>126b</b>	96% (99%)
3	 <b>98c</b>	 <b>126c</b>	97% (99%)
4	 <b>98d</b>	 <b>126d</b>	85% (80%)
5	 <b>98e</b>	 <b>126e</b>	80% (91%)
6	 <b>98f</b>	 <b>126f</b>	70% (78%)
7	 <b>98g</b>	 <b>126g</b>	88% (89%)
8	 <b>98h</b>	 <b>126h</b>	66% (88%)
9	 <b>98i</b>	 <b>126i</b>	65% (66%)
10	 <b>98j</b>	 <b>126j</b>	83% (83%)

Eintrag	Dien <b>98</b>	Ringschlussmetathese- produkt <b>126</b>	Ausbeute <sup>[a]</sup>
11 <sup>[b]</sup>	 <b>98k</b>	 <b>126k</b>	74% (75%)
12	 <b>98l</b>	 <b>126l</b>	81% (86%)
13	 <b>98m</b>	 <b>126m</b>	(41%)

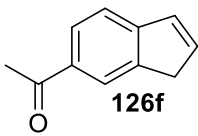
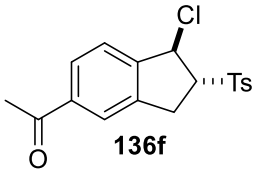
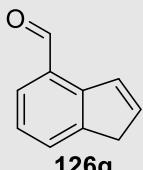
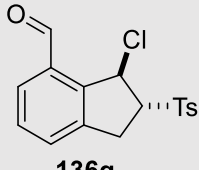
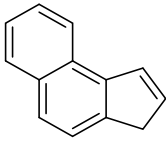
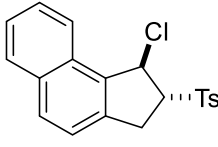
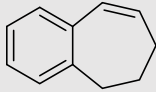
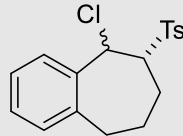
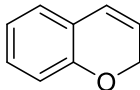
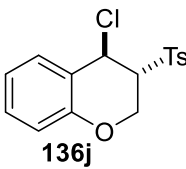
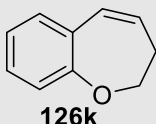
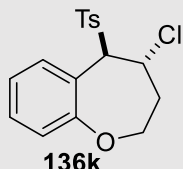
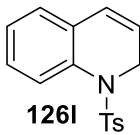
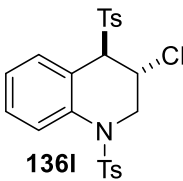
Ansatzgröße: 0.2 mmol, DCE (c = 0.1 M), [a] Angegeben ist die isolierte Ausbeute. Die in Klammern angegebene Ausbeute wurde aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts durch Integration geeigneter Signale gegen CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> bestimmt. [b] Die Reaktion wurde unter Verwendung des GRUBBS II-Katalysators (**67b**) durchgeführt.

Die Ringschlussmetathese-Reaktionen der 1,6-Diene **98a-h** lieferten die entsprechenden cyclischen Derivate **126a-h** in guten bis sehr guten Ausbeuten von 66-97%. Insbesondere die an C-7-Position durch Silyl- und Benzylether substituierten Indene **126b** und **126c** wurden in sehr guten Ausbeuten bis zu 97% erhalten. Auch Derivate mit einem größeren Ringsystem und O- oder N-heterocyclische Verbindungen konnten durch die Ringschlussmetathese dargestellt werden. Es wurde das Dihydrobenzo[7]annulen **126i** in einer guten Ausbeute von 65% und die O-heterocyclischen 2H-Chroman (**126j**) und das Tetrahydrooxepin **126k** in Ausbeuten von 83% und 74% erhalten. Hierbei zeigte sich allerdings, dass das Tetrahydrooxepin **126k** im Vergleich zu den anderen cyclischen Derivaten lediglich durch die Verwendung des GRUBBS II-Katalysators (**67b**) erhalten wurde. Auch die Darstellung von Dihydrochinolinen wurde mittels Ringschlussmetathese erreicht. Das Tosyldihydrochinolin **126l** wurde in einer guten Ausbeute von 81% erhalten. Das Benzylidihydrochinolin **126m** hingegen konnte zwar im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts in einer Ausbeute von 41% gegen CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> als Standard identifiziert werden, konnte allerdings aufgrund von Zersetzung bei der säulenchromatographischen Reinigung jedoch nicht isoliert werden. Die cyclischen Alkene **126** konnten durch die Ringschlussmetathese in den weiteren untersuchten Fällen in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt werden.





# Ergebnisse und Diskussion

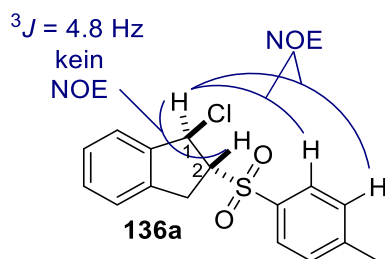
Eintrag	Ringschlussmetathese- produkt <b>126</b>	2-Chlorsulfon <b>136</b>	Ausbeute <sup>[a]</sup>
6	 <b>126f</b>	 <b>136f</b>	57% (50%)
7	 <b>126g</b>	 <b>136g</b>	52% (53%)
8	 <b>126h</b>	 <b>136h</b>	(31%)
9	 <b>126i</b>	 <b>136i</b> , <i>d.r.</i> = 5:1	63% (54%)
10	 <b>126j</b>	 <b>136j</b>	31% (37%)
11	 <b>126k</b>	 <b>136k</b>	(18%)
12	 <b>126l</b>	 <b>136l</b>	(6%)

Ansatzgröße: 0.2 mmol, Aceton (*c* = 0.1 M), [a] Angegeben ist die isolierte Ausbeute. Die in Klammern angegeben Ausbeute wurde aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts durch Integration geeigneter Signale gegen CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> bestimmt.

Die Chlorsulfonylierung der Inden-Derivate **126a-g** erfolgte in moderaten bis guten Ausbeuten. Die 2-Chlorsulfone **136a-g** wurden hierbei in Ausbeuten bis hin zu 82% isoliert (Eintrag 2). Beim 3*H*-Cyclopenta[*a*]naphthalin (**126h**, Eintrag 8) konnte das chlorsulfonylierte Produkt **136h** zwar anhand charakteristischer Signale im <sup>1</sup>H-NMR-

Spektrum des Rohprodukts nachgewiesen werden, konnte jedoch aufgrund von Zersetzung bei der säulenchromatographischen Reinigung nicht isoliert werden. Hier wies das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum darauf hin, dass es zu einer Eliminierung von HCl kam und daher das Produkt nicht isoliert werden konnte. Erfolgreich durchgeführt werden konnte die Reaktion jedoch bei Erweiterung des Ringsystems und im Fall eines heterocyclischen Systems. So wurde das Tetrahydrobenzo[7]annulen **136i** in einer Ausbeute von 63% (Eintrag 9) und das Chroman-Derivat **136j** (Eintrag 10) in einer Ausbeute von 31% erhalten. Das Tetrahydrooxepin-Derivat **136k** und das Tosyldihydrochinolin **136l** konnten zwar NMR-spektroskopisch nachgewiesen, jedoch nicht isoliert werden (Einträge 11 und 12).

Des Weiteren ist zu erwähnen, dass bei der Chlorsulfonylierung in nahezu allen Fällen ausschließlich das *trans*-konfigurierte Produkt gebildet wurde. Lediglich beim Tetrahydrobenzo[7]annulen **136i** wurde ein Diastereomerenmisch beobachtet, wobei auch hier, durch das Diastereomerenverhältnis von etwa 5:1, noch immer eine klare Bevorzugung der *trans*-Konfiguration ersichtlich war. Die erhaltene *trans*-Konfiguration des 2-Chlorsulfons **136a** entspricht den aus der Literatur bekannten Daten<sup>[163]</sup> und konnte außerdem mittels NMR-Spektroskopie durch NOESY-Experimente (*nuclear overhauser effect spectroscopy*) bestätigt werden. Abbildung 12 zeigt die durch NOESY-Experimente ermittelten Wechselwirkungen und die Kopplungskonstante zwischen den Protonen an C-1- und C-2-Position exemplarisch an **136a**.



**Abbildung 12:** Darstellung der NOESY-Wechselwirkungen und der ermittelten Kopplungskonstante des 2-Chlorsulfons **136a**.

In den NOESY-Spektren zeigte sich keine Wechselwirkung zwischen den Protonen an C-1- und C-2-Position, was für eine *trans*-Orientierung dieser Protonen spricht. Zwischen dem C-1-Proton und den Protonen der Tosylgruppe hingegen konnten Wechselwirkungen beobachtet werden, was ebenfalls ein *trans*-Produkt **136a** vermuten lässt. Außerdem konnte zwischen den Protonen an C-1- und C-2-Position eine Kopplungskonstante von 4.8 Hz ermittelt werden. In der Literatur wird ebenfalls eine *trans*-Orientierung des Produkts **136a** angegeben und es wurde für diese Kopplung eine Kopplungskonstante von

3.5 Hz ermittelt.<sup>[163]</sup> Damit liegen die Kopplungskontanten in einem ähnlichen Bereich und die Abweichungen können durch unterschiedliche Feldstärken bei der Messung der Spektren erklärt werden.

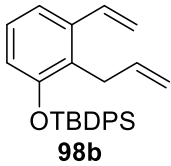
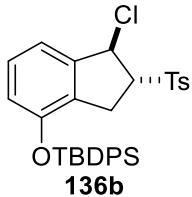
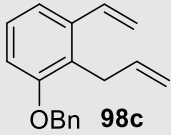
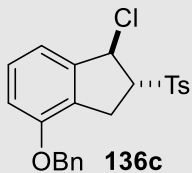
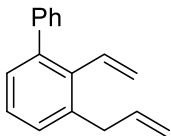
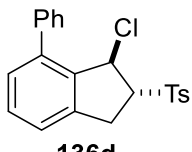
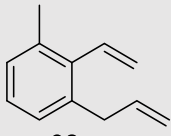
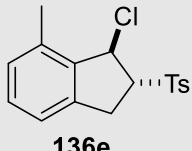
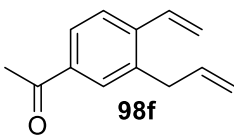
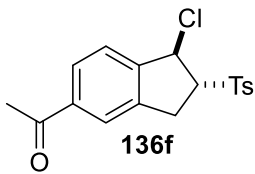
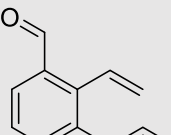
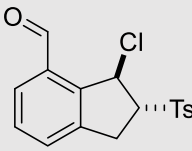
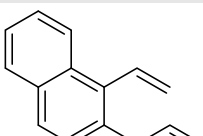
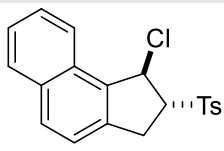
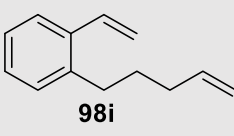
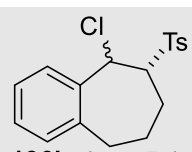
### 2.2.3.3. Untersuchungen zur sequenziell-katalysierten Ringschlussmetathese/ Chlorsulfonylierung

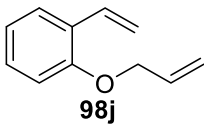
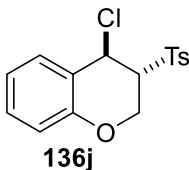
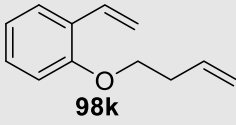
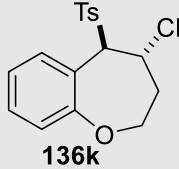
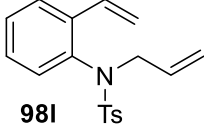
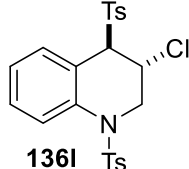
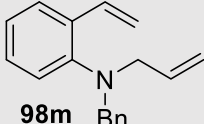
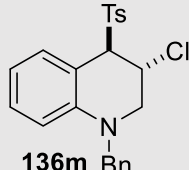
Nachdem die Ringschlussmetathese und die Photoredox-Reaktion einzeln betrachtet wurden, sollten diese beiden Reaktionen anschließend in einer Sequenz vereint und die Ergebnisse, mit denen aus den einzelnen Reaktionen verglichen werden. Hierzu wurde die Metathese-Reaktion nach den bereits erwähnten Bedingungen (Tabelle 5) durchgeführt. Der Olefinmetathese-Katalysator (**67a**) wurde dabei durch die Zugabe von bpy und AgBF<sub>4</sub> und Erhitzen der Reaktion auf 80 °C *in situ* zum Photoredox-Katalysator **1** transformiert. Anschließend erfolgte durch die Zugabe von Tosylchlorid (**131**) und dem Wechsel des Lösungsmittels von DCE zu Acetonitril unter Bestrahlung die Umsetzung des cyclischen Alkens **126** zum 2-Chlorsulfon **136**. Die aus diesen Reaktionen resultierenden Ausbeuten sowie der Vergleich mit den kombinierten Ausbeuten der jeweiligen Einzelreaktionen sind Tabelle 7 zu entnehmen.

**Tabelle 7:** Sequenziell-katalysierte Ringschlussmetathese und photoinduzierte Chlorsulfonylierung zu 2-Chlorsulfonen **136** und Vergleich der sequenziellen Reaktionsführung mit den Einzelreaktionen.

Eintrag	Dien <b>98</b>	2-Chlorsulfon <b>136</b>	Ausbeute <sup>[a]</sup>	Vergleich Einzelreaktionen <sup>[b]</sup>
1			57% (58%)	69%

# Ergebnisse und Diskussion

Eintrag	Dien <b>98</b>	2-Chlorsulfon <b>136</b>	Ausbeute <sup>[a]</sup>	Vergleich Einzelreaktionen <sup>[b]</sup>
2	 <b>98b</b>	 <b>136b</b>	68% (68%)	79%
3	 <b>98c</b>	 <b>136c</b>	36% (36%)	37%
4	 <b>98d</b>	 <b>136d</b>	41% (41%)	59%
5	 <b>98e</b>	 <b>136e</b>	69% (69%)	64%
6	 <b>98f</b>	 <b>136f</b>	56% (62%)	40%
7	 <b>98g</b>	 <b>129g</b>	51% (63%)	46%
8	 <b>98h</b>	 <b>136h</b>	(45%)	—
9	 <b>98i</b>	 <b>136i</b> , <i>d.r.</i> = 5:1	18% (18%)	41%

Eintrag	Dien <b>98</b>	2-Chlorsulfon <b>136</b>	Ausbeute <sup>[a]</sup>	Vergleich Einzelreaktionen <sup>[b]</sup>
10			32% (40%)	26%
11			(8%)	_____
12			(9%)	_____
13			_____	_____

Ansatzgröße: 0.2 mmol, DCE und Aceton (c = 0.1 M), [a] Angegeben ist die isolierte Ausbeute. Die in Klammern angegeben Ausbeute wurde aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts durch Integration geeigneter Signale gegen CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> bestimmt. [b] Kombinierte isolierte Ausbeute der einzelnen Reaktionen aus Tabelle 5 und Tabelle 6.

Die durch die schrittweise Durchführung erhaltenen Inden-Derivate **136a-g** ließen sich ebenfalls bei sequenzieller Reaktionsführung erhalten. Die Ausbeuten der Produkte aus der sequenziellen Katalyse waren hierbei in ähnlichen Bereichen wie bei separater Durchführung der einzelnen Reaktionen. In einigen Fällen wurde durch die sequenzielle Katalyse sogar eine Steigerung der Ausbeute erreicht. Des Weiteren zeigte sich, dass die sequenzielle Reaktionsführung keinen Einfluss auf die Diastereoselektivität der Reaktion hatte und auch hier bei den erhaltenen 2-Chlorsulfonen **136a-g** ausschließlich die *trans*-konfigurierten Produkte gebildet wurden. Das Dihydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphthalin **136h** konnte in der Eintopfreaktion nicht erfolgreich isoliert werden, was jedoch auch bei der Durchführung der Chlorsulfonylierung als Einzelreaktion nicht möglich war (Tabelle 6, Eintrag 8). Tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen **136i** (Eintrag 9) und das Chroman **136j** (Eintrag 10) konnten in der Eintopfreaktion in moderaten Ausbeuten erhalten werden. Das Chroman **136j** wurde hierbei sogar in einer höheren Ausbeute als in den Gesamtausbeute der separaten Einzelreaktionen erhalten. Des Weiteren war auch für diese Derivate im

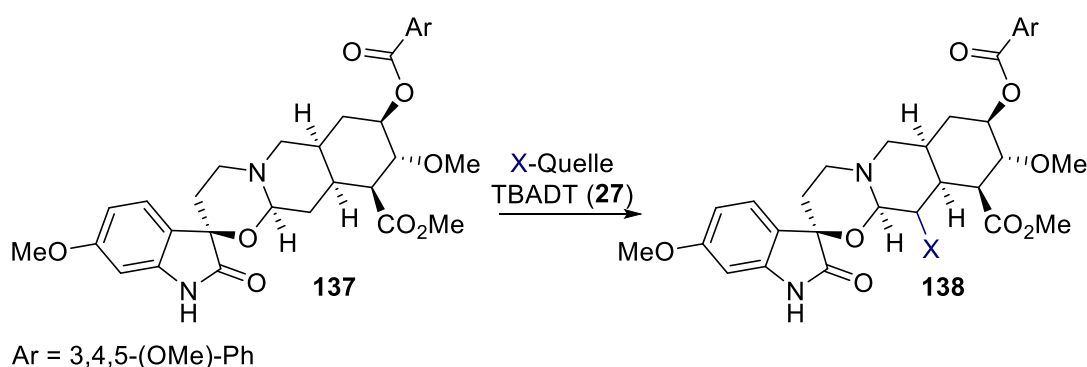
Eintopfverfahren die gleiche Stereoselektivität zu beobachten, wie für die einzelnen Reaktionen. Die Derivate **136k-m**, die durch die Einzelreaktionen nicht erhalten wurden, konnten auch durch die sequenzielle Reaktionsführung nicht erhalten werden (Einträge 11-13).

Die hier untersuchte sequenziell-katalysierte Eintopfreaktion bestehend aus einer Ringschlussmetathese und einer anschließenden Chlorsulfonylierung ermöglicht die Synthese von carbo- und heterocyclischen 2-Chlorsulfonen. Die Basis hierfür bildet die zuvor entwickelte Katalysatortransformation der GRUBBS-Katalysatoren **67a** und **67b** zum Photoredox-Katalysator  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  (**1**), die als *in situ*-Transformation die Eintopfreaktion erst ermöglicht. Bei der Untersuchung dieser Methode zeigte sich, dass sowohl die Anwesenheit von  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  (**1**), als auch ein Wechsel des Lösungsmittels von DCE auf Acetonitril für die photokatalytische Chlorsulfonylierung notwendig sind. Es konnte gezeigt werden, dass sich auf diese Weise eine Vielzahl cyclischer 2-Chlorsulfone stereoselektiv darstellen lassen. Im Vergleich mit den Resultaten der separat durchgeführten Einzelreaktionen zeigte sich zudem, dass durch die Eintopfreaktion ähnliche und in manchen Fällen sogar bessere Ausbeuten erreicht werden konnten. Durch diese Eintopfreaktion können zudem Aufarbeitungs- und Reinigungsprozesse vermieden werden, was diese Methode noch zusätzlich interessant macht.

### 2.3. Biologische Erstcharakterisierung von (–)-Dioxyreserpin: Zielsetzung

Im zweiten Teil dieser Arbeit war das Ziel die Funktionalisierung des Spirooxindol-1,3-oxazins Dioxyreserpin (**137**). Dieses Strukturmotiv ist in der Natur sehr selten und die biologischen Eigenschaften dieser Stoffklasse sind bisher gänzlich unerforscht. Dioxyreserpin (**137**) kann mittels Photooxygenierung aus dem Monoterpen-Indolalkaloid Reserpin (**156**) gewonnen werden.<sup>[47]</sup> Daher sollte Dioxyreserpin (**137**) an verschiedenen Positionen modifiziert werden und diese Derivate in einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. CHRISTIAN JUNGHANß unter der Leitung von PD Dr. HUGO MURUA ESCOBAR des Universitätsklinikums Rostock bezüglich ihrer antitumoralen Aktivitäten untersucht werden. Durch die Untersuchung der Derivate sollten erste Informationen zur Struktur-Wirkungsbeziehung gewonnen werden.

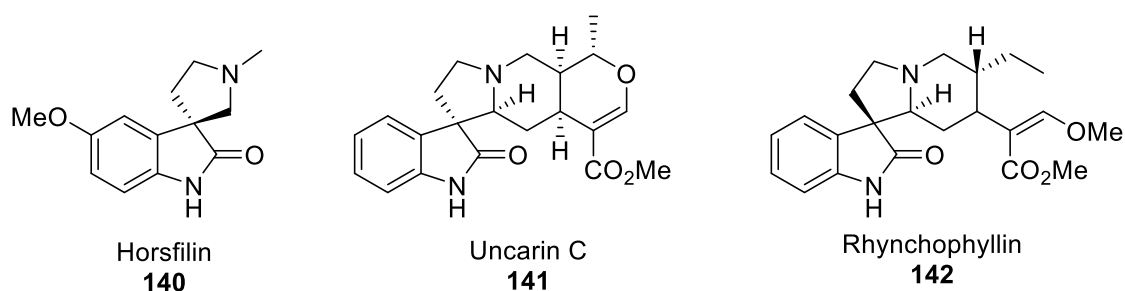
Zudem sollte an Dioxyreserpin (**137**) eine neue, durch photoinduzierten Wasserstoffatomtransfer vermittelte, Funktionalisierungsmethode entwickelt werden. Im Fokus steht hierbei die Katalyse durch Tetrabutylammoniumdecawolframat (TBADT, **27**) als potentes H-Abstraktionsreagenz, wodurch am Dioxyreserpin (**137**) kohlenstoffzentrierte Radikale erzeugt werden sollten. Diese sollten anschließend durch die Reaktion mit verschiedenen SOMO-philien Reagenzien neue Dioxyreserpin-Derivate bilden (Schema 49). Ein Augenmerk sollte hierbei auf die Regio- und Stereoselektivität der Funktionalisierungsreaktionen gelegt werden.



**Schema 49:** TBADT-katalysierte Funktionalisierung von Dioxyreserpin (**137**).

## 2.4. Synthese antitumoraktiver Spirooxindol-1,3-oxazine

Indolalkaloide sind ein bedeutendes Strukturmotiv in der Naturstoffchemie. Insbesondere spirocyclische 2-Oxindole stellen hierbei eine wichtige Stoffklasse dar, da diese häufig blutdrucksenkende, antitumorale, antivirale sowie schmerzlindernde Eigenschaften aufweisen.<sup>[172–176]</sup> Das Spiro[pyrrolidin-3,3'-oxindol]-Motiv **143** ist in diesen Naturstoffen weit verbreitet. Es kann sowohl biosynthetisch<sup>[177]</sup> als auch chemisch durch die Oxidation und einer anschließenden 1,2-Umlagerung vom entsprechenden Tetrahydro- $\beta$ -carbolin **139** abgeleitet werden.<sup>[178–182]</sup> Abbildung 13 zeigt einige Indolalkaloide, die das Spiro[pyrrolidin-3,3'-oxindol]-Motiv aufweisen.



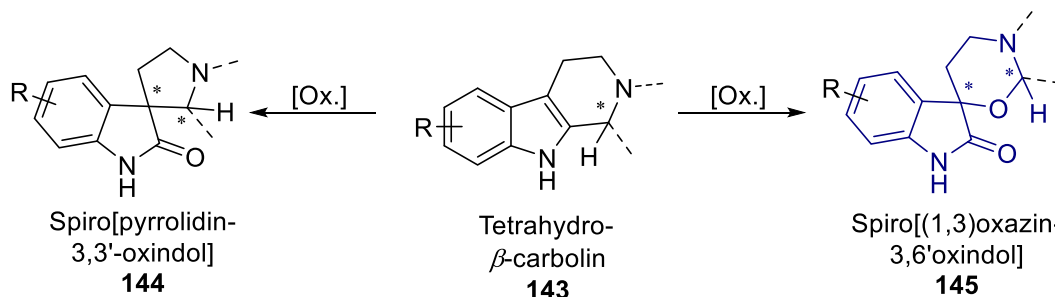
**Abbildung 13:** Horsfilin (**140**), Uncarin C (**141**) und Rhynchophyllin (**142**) als Naturstoffe mit Spiro[pyrrolidin-3,3'-oxindol]-Motiv.<sup>[183,184]</sup>

BODO *et al.* gelang 1991 die erste Isolation von Horsfilin (**140**) aus dem in Südostasien beheimateten Baum *Horsfieldia superba*.<sup>[183]</sup> Bereits 1992 gelang BORSCHBERG *et al.* die Totalsynthese des Indolalkaloids **140**.<sup>[185]</sup> Aufgrund seiner biologischen Aktivität stellt das Horsfilin (**140**) eine interessante Verbindung dar. Es wurde beispielsweise als Wirkstoff bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie Alzheimer oder Parkinson untersucht.<sup>[186]</sup> Uncarin C (**141**) und Rhynchophyllin (**142**) konnte 1985 von WAGNER *et al.* aus dem im südamerikanischen Regenwald beheimateten Baum *Uncaria tomentosa* isoliert werden.<sup>[184]</sup> Von diesem Indolalkaloid sind antitumorale und entzündungshemmende Eigenschaften bekannt.<sup>[187]</sup>

In einigen Naturstoffen konnte zudem auch das sehr selten vorkommende Spiro[(1,3)-oxazin-3,6'-oxindol]-Motiv **145** nachgewiesen werden, dessen Biosynthese bisher noch nicht geklärt ist. Jedoch wird ebenfalls bei diesen Verbindungen eine Oxidation der entsprechenden Tetrahydro- $\beta$ -carbolin-Vorläuferverbindung postuliert (Schema 50).<sup>[188,189]</sup> Ob Spirooxindol-1,3-oxazine ähnlich wie andere spirocyclische 2-Oxindole eine biologische Aktivität aufweisen, wurde bislang nicht untersucht, deshalb

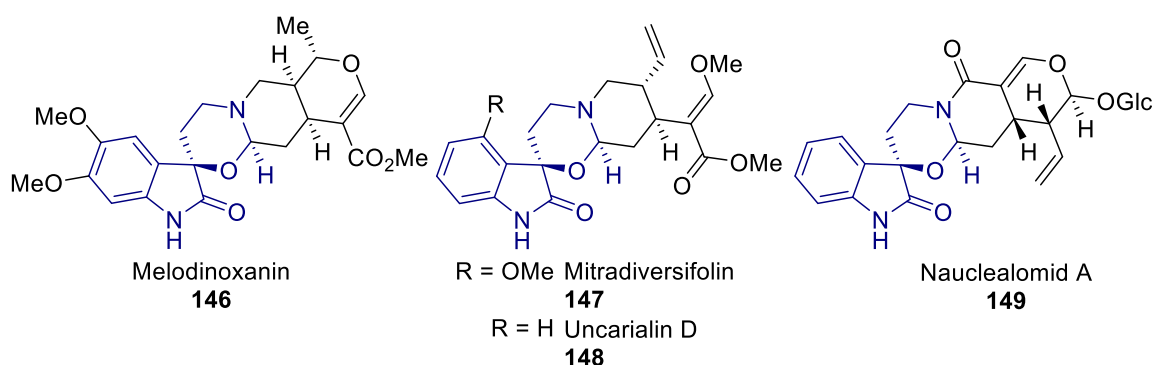


bestand die Zielsetzung dieser Arbeit darin, Verbindungen mit diesem Strukturmotiv darzustellen, die auf ihre biologische Aktivität untersucht werden sollten.



**Schema 50:** Struktur motive spirocyclischer 2-Oxindole durch Oxidation der Tetrahydro-β-carboline **142**.

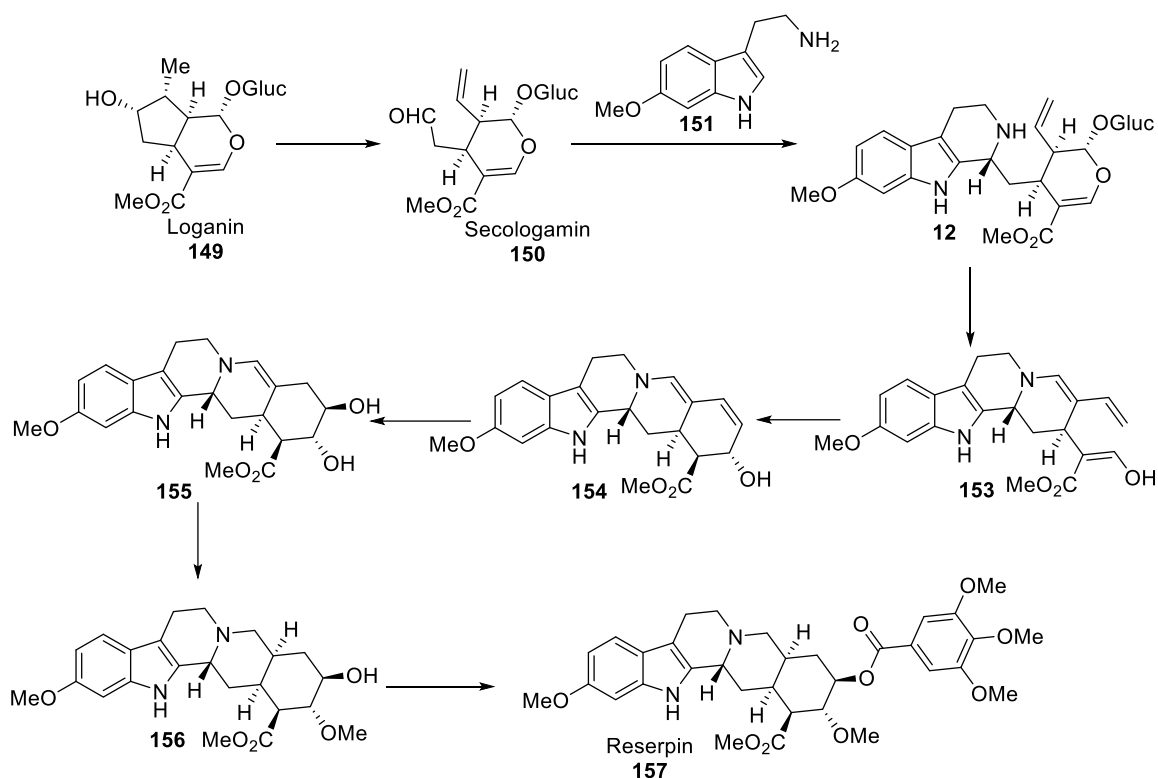
Der erste in der Literatur beschriebene Naturstoff, der ein solches Spiro[(1,3)-oxazin-3,6'-oxindol]-Motiv aufweist, ist Melodinoxanin (**146**), welches 2012 aus der in der chinesischen Provinz Yunnan beheimateten Baum *Melodinus henryi* gewonnen werden konnte.<sup>[188]</sup> Im der Folge konnten lediglich aus drei weiteren in Südostasien beheimateten Bäumen oder Sträuchern Naturstoffe mit diesem Strukturmotiv isoliert werden. Es konnten Mitradiversiolin (**147**) aus *Mitragyna diversifolia*,<sup>[189]</sup> Uncarialin D (**148**) aus *Unacria rhynchophylla*<sup>[190]</sup> und Naucleamid A (**149**) aus *Nauclea officinalis* isoliert werden (Abbildung 14).<sup>[191]</sup>



**Abbildung 14:** Bisher bekannte Naturstoffe mit Spiro[(1,3)-oxazin-3,6'-oxindol]-Motiv.<sup>[188–191]</sup>

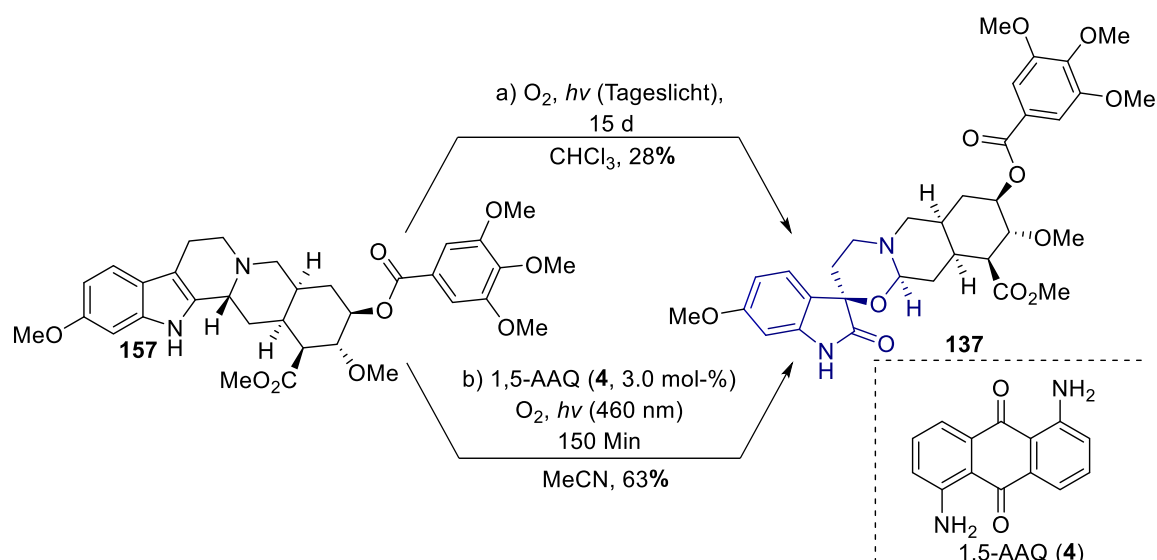
Eine weitere Verbindung, die ebenfalls das Spiro[(1,3)-oxazin-3,6'-oxindol]-Motiv aufweist, ist Dioxyreserpin (**137**). Hierbei handelt es sich um eine Verbindung, die durch die Oxidation von Reserpin (**157**), einem aus dem in Südostasien verbreiteten Strauch *Rauwolfia serpentina* gewonnenen Indol-Alkaloid, synthetisiert werden kann. SCHLITTLER *et al.* gelang 1952 die erste Isolierung des Tetrahydro-β-carbolins Reserpin (**157**). Hierbei stellten sie zudem eine sedative Wirkung dieser Verbindung fest.<sup>[192]</sup> 1958 gelang der Gruppe um WOODWARD die erste Totalsynthese von Reserpin (**157**).<sup>[193,194]</sup> Außerdem

konnten antipsychotische und blutdrucksenkende Eigenschaften nachgewiesen werden und das Indolalkaloid **157** wurde in der Folge auch als Arzneimittel verwendet.<sup>[195,196]</sup> Auch die Biosynthese von Reserpin (**157**) wurde in der Folge von einer Vielzahl von Forschungsgruppen untersucht. Der vermutete biosynthetische Reaktionsweg beginnt mit einer oxidativen Spaltung von Loganin **149** zu Secologamin **150**, das in der Folge durch die Reaktion mit 6-Methoxytryptamin **151** das Tetrahydro- $\beta$ -carbolin **12** bildet. Durch anschließenden Ringschluss, stereoselektive Hydratisierung und Hydrierung und abschließende Esterbildung kann das Indolalkaloid Reserpin (**157**) gebildet werden (Schema 51).<sup>[197]</sup>



**Schema 51:** Vermutete Biosynthese von Reserpin (**157**).<sup>[197]</sup>

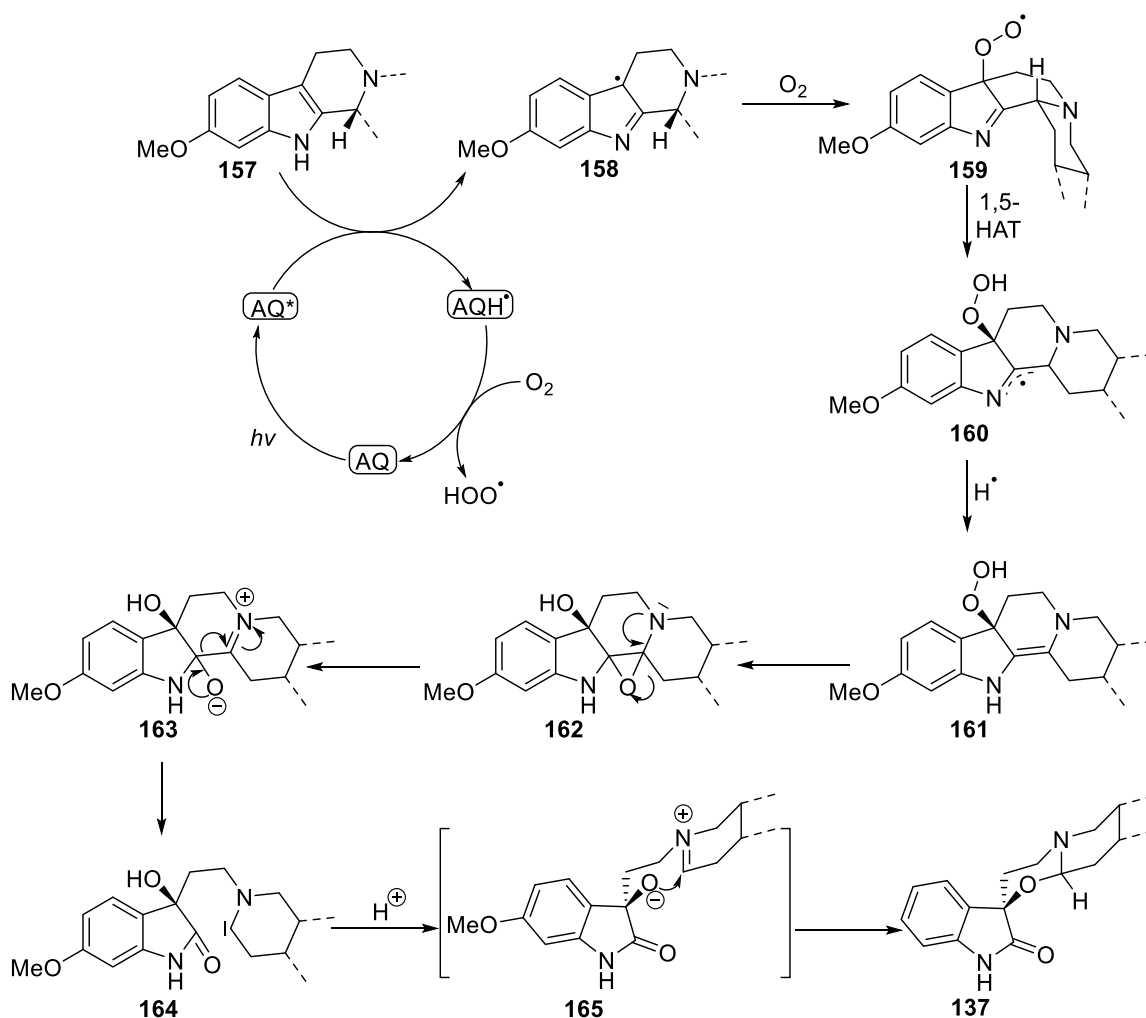
Bei der Untersuchung der Autoxidation von Reserpin (**157**) entdeckten AWANG *et al.*, dass sich mit Dioxyreserpin (**137**) ein unerwartetes Autoxidationsprodukt bildete. Durch die Bestrahlung mit Tageslicht in Anwesenheit von Sauerstoff konnte nach 15 Tagen in Chloroform Dioxyreserpin (**137**) in einer Ausbeute von 28% isoliert werden (Schema 52a).<sup>[198]</sup>



**Schema 52:** a) Isolierung von Dioxyreserpin (**137**) durch Autoxidation von Reserpin (**157**) a) nach AWANG *et al.*<sup>[198]</sup> und b) gezieltes Darstellung nach BRASHOLZ *et al.*<sup>[47]</sup>

In der Arbeitsgruppe BRASHOLZ konnte eine Methode zur gezielten Darstellung von Dioxyreserpin (**137**) aus Reserpin (**157**) entwickelt werden. Die Photooxygenierung wurde unter Sauerstoff-Atmosphäre und Bestrahlung mit blauem LED-Licht in Gegenwart von 1,5-Diaminoanthrachinon (1,5-AAQ, **4**) als Katalysator durchgeführt. Durch diese Methode war es möglich das Dioxyreserpin (**137**) nach einer Reaktionszeit von nur 150 Minuten in einer Ausbeute von 63% zu erhalten (Schema 52b).<sup>[47]</sup>

Ein möglicher Reaktionsmechanismus der Anthrachinon-katalysierten Photooxygenierung lässt sich über die Abstraktion eines Wasserstoffatoms des Reserpins (**157**) durch den angeregten Katalysator in einer H-Atomtransfer-Reaktion (HAT) beschreiben.



**Schema 53:** Postulierter Reaktionsmechanismus der Photooxygenierung von Reserpin (**157**) zu Dioxysreserpin (**137**).<sup>[47]</sup>

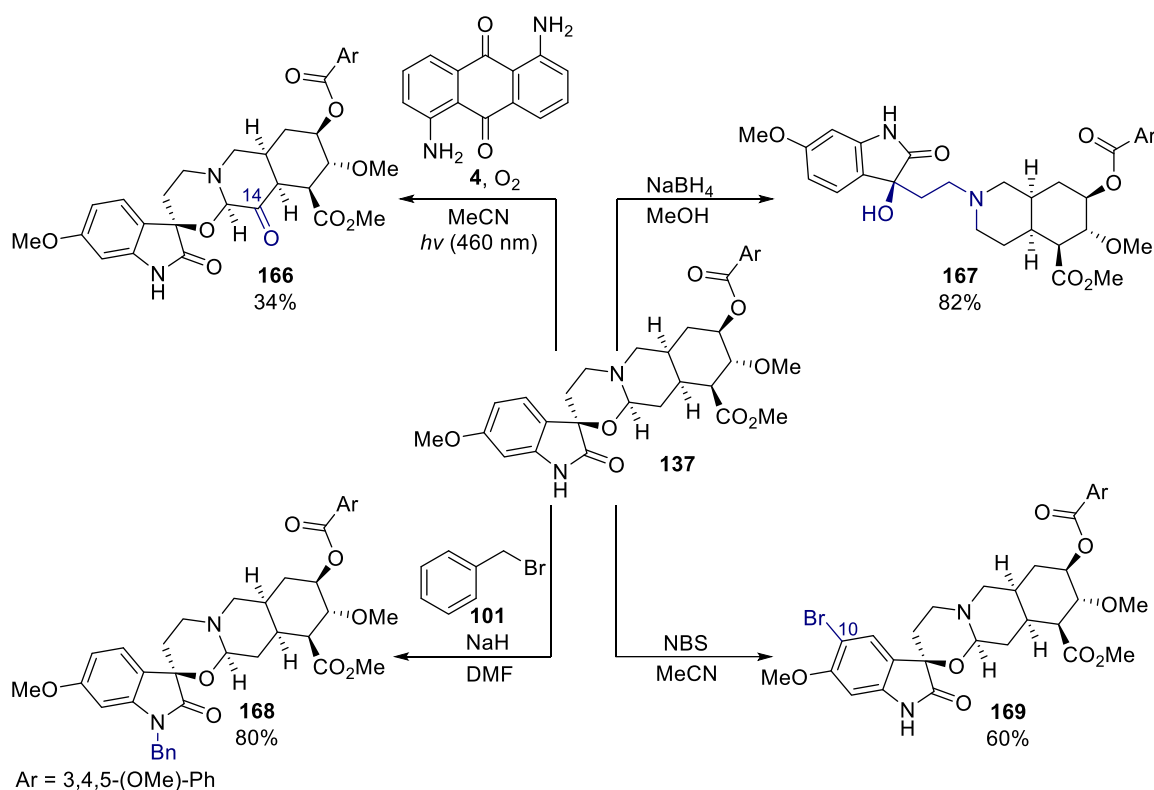
Dabei wird das Radikal **158** generiert, welches durch stereoselektive Addition von Sauerstoff das Peroxyradikal **159** bildet. Durch einen intramolekularen 1,5-HAT wird das stabilere Allylradikal **160** erhalten, das wahrscheinlich in einem weiteren HAT zum Dienamin **161** reagiert. Durch Epoxidierung und anschließender Ringöffnung des Epoxids **162** kann das Zwitterion **163** gebildet werden, das in einer Ringöffnung zum cyclischen Carben **164**, gefolgt von einem Protonentransfer und anschließendem Ringschluss zum Dioxysreserpin (**137**) umlagert (Schema 53).<sup>[47]</sup>

#### 2.4.1. Synthetische Modifikationen des (–)-Dioxysreserpins

Durch die von THOSTEN VON DRATHEN in der Arbeitsgruppe BRASHOLZ entwickelte Methode der Photooxygenierung von Reserpin (**157**), war es möglich Dioxysreserpin (**137**)

bei geringer Reaktionszeit und guter Ausbeute zu erhalten.<sup>[47]</sup> So konnte Dioxyreserpin (**137**) synthetisch leicht zugänglich gemacht werden und es wurden einige einfache strukturelle Modifikationen entwickelt, die in diesem Kapitel beschrieben sind.

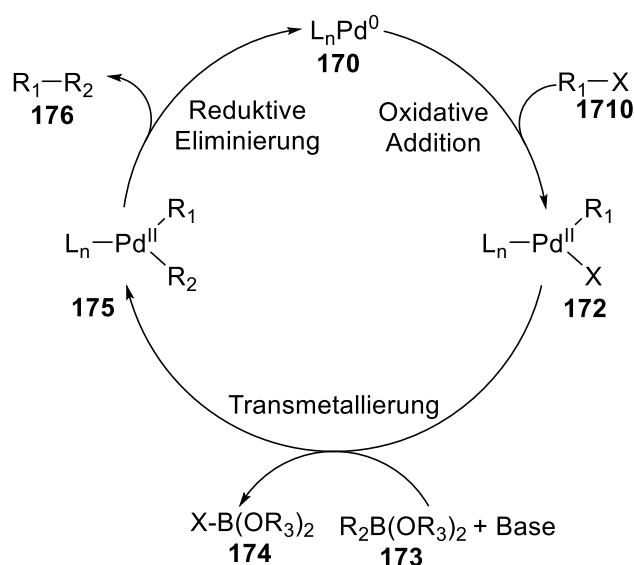
Durch eine weitere Photooxygenierung von Dioxyreserpin (**137**) mit 1,5-Diaminoanthrachinon (**4**) unter einer Sauerstoff-Atmosphäre kam es zur Bildung eines Ketons ans der C-14-Position. Das dabei erhaltene sogenannte Trioxyreserpin (**166**) konnte in einer Ausbeute von 34% isoliert werden. Unter Verwendung von Natriumborhydrid konnte des Weiteren eine reduktive Öffnung des Oxazin-Rings ermöglicht werden, wodurch das *N*-Alkyl-*cis*-decahydroisochinolin **167** in einer Ausbeute von 82% erhalten werden konnte. Durch eine Umsetzung von Dioxyreserpin (**137**) mit Benzylbromid (**101**) und Natriumhydrid war zudem eine Benzylierung des Stickstoffatoms des Oxindols möglich und das benzylierte Produkt **168** konnte in einer Ausbeute von 80% erhalten werden. Außerdem konnte eine elektrophile Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) durchgeführt werden, wobei am Dioxyreserpin (**137**) an der C-10-Position ein Bromatom eingeführt wurde. Das bromierte Produkt **169** wurde in einer Ausbeute von 60% gebildet (Schema 54).



**Schema 54:** Modifikationen an Dioxyreserpin (**137**) durch Photooxygenierung zu Trioxyreserpin (**166**); reduktive Ringöffnung zum *N*-Alkyl-*cis*-decahydroisochinolin **167**; Benzylierung zum Benzylderivat **168** und elektrophile Bromierung zum Bromid **169**.

Durch die Darstellung des Bromids **169** bot sich zudem die Möglichkeit weiterer Funktionalisierungen durch C-C-Kreuzkupplungsreaktionen wie zum Beispiel die SUZUKI-MIYAUURA-Reaktion.

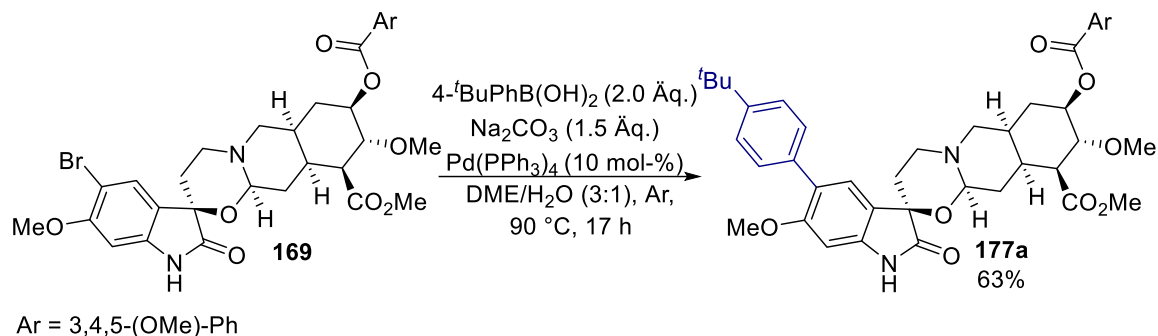
Die SUZUKI-MIYAUURA-Reaktion ermöglicht die Kupplung von Alkyl- und Arylhalogeniden oder –triflaten mit Alkyl- und Arylboronsäuren oder –boronsäureestern durch die Katalyse mit einem  $\text{Pd}^0$ -Katalysator.<sup>[199–202]</sup> Diese Methode hat sich als eine der wichtigsten C-C-Kupplungsreaktionen insbesondere zur Synthese von Biarylen etabliert. Zudem ergibt sich hierbei im Vergleich zu einigen alternativen C-C-Kupplungsreaktionen den Vorteil einer geringeren Toxizität der Reagenzien.<sup>[199]</sup> Mechanistisch lässt sich diese Reaktion in drei Teilreaktionen einteilen. Zunächst erfolgt eine Addition des Halogenids oder Triflats **171** an den  $\text{Pd}^0$ -Katalysator **170**, wodurch die Organo- $\text{Pd}^{\text{II}}$ -Spezies **172** gebildet wird. Dieser Reaktionsschritt wird als oxidative Addition bezeichnet. Anschließend erfolgt unter Anwesenheit einer Base eine Transmetallierung mit der entsprechenden Boronsäure oder dem Boronsäureester **173**, wobei der Diorgano- $\text{Pd}^{\text{II}}$ -Komplex **175** erhalten wird. Im abschließenden Reaktionsschritt, der reduktiven Eliminierung, kommt es unter Bildung des C-C-Kupplungsprodukts **176**, wobei der  $\text{Pd}^0$ -Katalysators **170** regeneriert wird (Schema 55).<sup>[201]</sup>



**Schema 55:** Allgemeines Reaktionsschema der SUZUKI-Kreuzkupplung.<sup>[201]</sup>

Auf diese Weise lässt sich ein Biaryl-Motiv bilden, das ein in der medizinischen Chemie häufig verwendetes Strukturmotiv darstellt, da es in vielen Fällen eine hohe Affinität und Spezifität zu einer großen Zahl von Proteinen aufweist.<sup>[203]</sup> Daher wurde 10-Bromdioxy-reserpin (**169**) zunächst unter Standard-Reaktionsbedingungen von RAWAL *et al.* mit

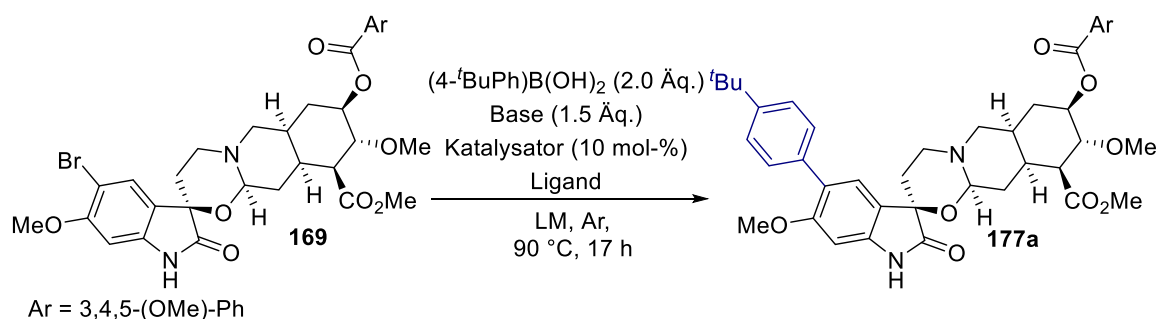
4-*tert*-Butylphenylboronsäure umgesetzt.<sup>[204]</sup> Auf diese Weise konnte das 4-*tert*-Butylphenyl-Derivat **177a** in einer Ausbeute von 63% erhalten werden.



**Schema 56:** SUZUKI-Reaktion von 10-Bromdioxyserpine **169** zum Biaryl **177a** nach den Reaktionsbedingungen von RAWAL *et al.*<sup>[204]</sup>

Erste biologische Tests des erhalten Biaryls **177a** wurden anschließend in einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe Leukämie von Prof. Dr. CHRISTIAN JUNGHANS unter der Leitung von PD Dr. HUGO MURUA ESCOBAR der Universitätsmedizin Rostock, Klinik III für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin durchgeführt. Dabei ergaben sich erste vielversprechende Ergebnisse für diese Verbindung, die im nachfolgenden Kapitel zur Untersuchung der antitumoralen Aktivität genauer erläutert sind. Aufgrund dieser ersten Ergebnisse sollten anschließend die SUZUKI-Kreuzkupplung von 10-Bromdioxyserpine (**169**) optimiert und mit den optimierten Reaktionsbedingungen weitere Biaryl-Derivate dargestellt werden. Die Optimierung der SUZUKI-Reaktion ist in Tabelle 8 gezeigt.

**Tabelle 8:** Optimierung der Reaktionsbedingungen der SUZUKI-Kreuzkupplung von 10-Bromdioxyserpine (**169**) zum Biaryl (**177a**).



Eintrag	Lösungsmittel	Base	(Prä)- Katalysator	Ligand	Ausbeute <sup>[a]</sup>
1	DME/H <sub>2</sub> O (3:1)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	—	23%
2	DMF/H <sub>2</sub> O (3:1)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	—	60%
3	DMF/H <sub>2</sub> O (3:1)	CsF	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	—	39%

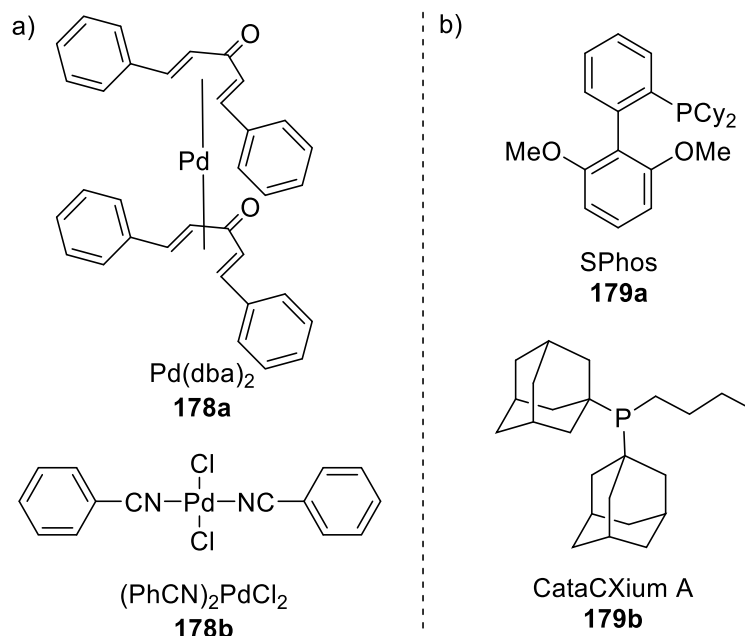
## Ergebnisse und Diskussion

Eintrag	Lösungsmittel	Base	(Prä)- Katalysator	Ligand	Ausbeute <sup>[a]</sup>
4	DMF/H <sub>2</sub> O (3:1)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Pd(dba) <sub>2</sub> ( <b>177a</b> )	PPh <sub>3</sub> (40 mol-%)	50%
5	DMF/H <sub>2</sub> O (3:1)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	(PhCN) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub> ( <b>177b</b> )	SPhos ( <b>178a</b> , 20 mol-%)	7%
6	DMF/H <sub>2</sub> O (3:1)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	(PhCN) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub> ( <b>177b</b> )	CataCXium A ( <b>178b</b> , 20 mol-%)	65% (62%)
7	Toluol/EtOH/H <sub>2</sub> O (4:1:1)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	(PhCN) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub> ( <b>177b</b> )	CataCXium A ( <b>178b</b> , 20 mol-%)	76%
8	Toluol/EtOH/H <sub>2</sub> O (4:1:1)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	(PhCN) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub> ( <b>177b</b> )	CataCXium A ( <b>178b</b> , 20 mol-%)	88% (88%)

Ansatzgröße: 35 µmol, Lösungsmittel (c = 18 µM), [a] Die angegebenen Ausbeuten wurde aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts durch Integration geeigneter Signale gegen CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> bestimmt. Isolierte Ausbeuten sind in Klammern angegeben.

Bei der Durchführung der Reaktion nach den zuvor bereits verwendeten Reaktionsbedingungen (Eintrag 1) zeigte sich, dass bei Verwendung einer kleineren Ansatzgröße lediglich eine Ausbeute von 23% erreicht werden konnte. Durch den Wechsel des Lösungsmittelsystems auf ein DMF/Wasser-Gemisch, konnte die Ausbeute auf 60% erhöht werden (Eintrag 2). Eine Veränderung der eingesetzten Base zu Caesiumfluorid (CsF) hingegen hatte keine Steigerung der Ausbeute zur Folge (Eintrag 3). Auch die verwendeten Palladium-Katalysatoren und Liganden können einen großen Einfluss auf die Reaktivität haben. Die elektronischen und sterischen Eigenschaften des jeweiligen Liganden haben dabei einen großen Einfluss auf die einzelnen Reaktionsschritte der SUZUKI-Reaktion. Elektronenreiche Phosphin-Liganden erhöhen die Elektronendichte des Palladiumzentrums, wodurch die oxidative Addition beschleunigt wird. Ein weiterer Effekt besteht darin, dass sterisch anspruchsvolle Liganden den durch die Transmetallierung gebildeten Diarylpalladium-Komplex destabilisieren, wodurch die reduktive Eliminierung beschleunigt wird.<sup>[202,205]</sup> Abbildung 15 zeigt die zur Optimierung der SUZUKI-Reaktion verwendeten Präkatalysatoren und Phosphin-Liganden.

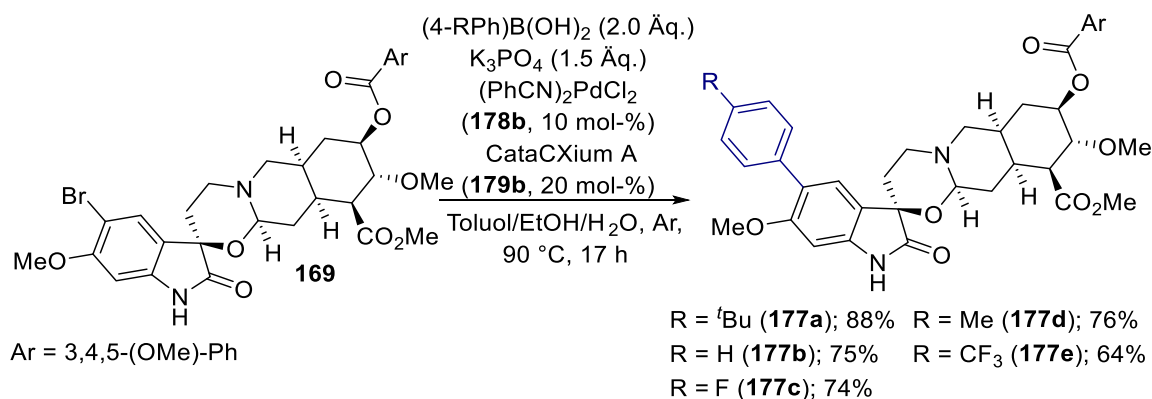




**Abbildung 15:** Zur Optimierung der SUZUKI-Kreuzkupplung verwendete a) Pd-Präkatalysatoren und b) Phosphin-Liganden.<sup>[206,207]</sup>

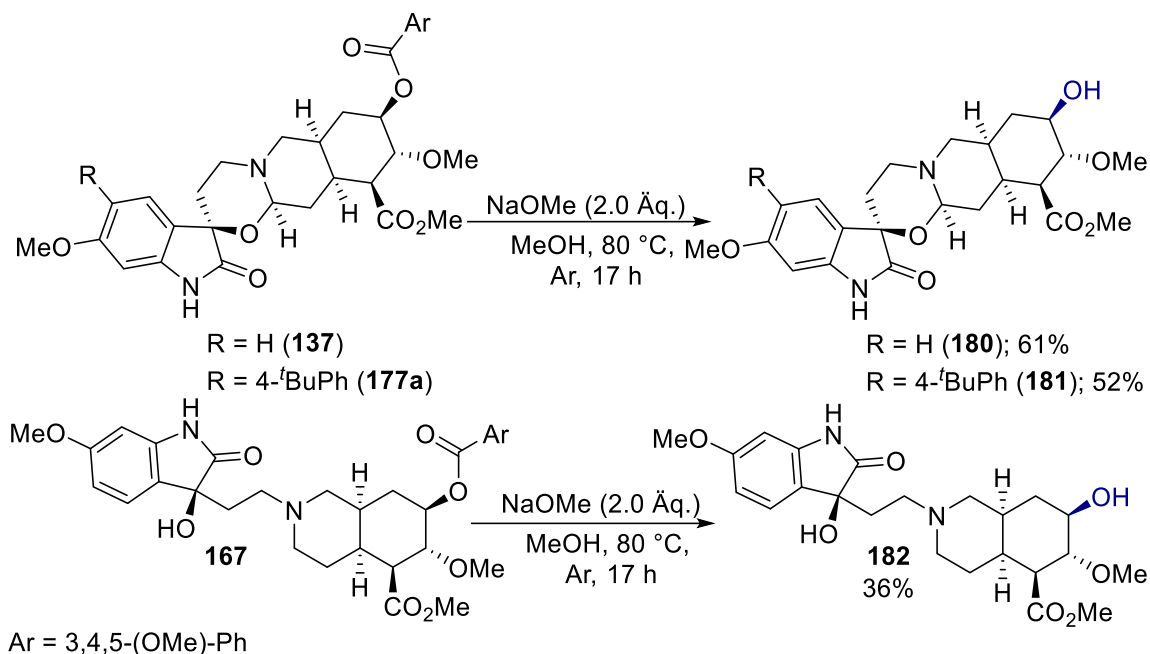
Bei der Variation des Katalysatorsystems zeigte sich, dass durch die Verwendung von  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (**178a**, Eintrag 4) mit zusätzlich  $\text{PPh}_3$  als Ligand keine Erhöhung der Ausbeute erzielt wurde. Außerdem wurde die Reaktion unter Verwendung von  $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$  (**178b**) als Präkatalysator und einem Phosphin-Liganden durchgeführt. Der 2004 von BUCHWALD *et al.* entwickelte SPhos-Ligand (**179a**) und der 2000 von BELLER *et al.* entwickelte CataCXium A-Ligand (**179b**) stellen elektronenreiche Liganden dar, die die Elektronendichte am Palladiumzentrum erhöhen und auf diese Weise die oxidative Addition beschleunigen können.<sup>[206,207]</sup> Zudem handelt es sich um sterisch anspruchsvolle Liganden, wodurch die reduktive Eliminierung beschleunigt werden kann.<sup>[202,205]</sup> Die Verwendung von SPhos führte zu keiner Verbesserung der Ausbeute (Eintrag 5). Die Verwendung von CataCXium A (**179b**) hingegen konnte die Ausbeute auf 65% erhöhen und das Produkt **177a** konnte in einer Ausbeute von 62% isoliert werden (Eintrag 6). Die Arbeitsgruppe von LANGER konnte 2018 in einer SUZUKI-Kreuzkupplung durch die Verwendung eines Lösungsmittelsystems aus Toluol, Ethanol und Wasser sehr hohe Ausbeuten erreichen. In dieser Arbeit wurde des Weiteren  $\text{K}_3\text{PO}_4$  als Base verwendet.<sup>[208]</sup> Auch die Anwendung dieses Lösungsmittelsystems auf die hier untersuchte Kreuzkupplungsreaktion führte zu einer deutlichen Steigerung der Ausbeute auf 76% (Eintrag 8). Wurde neben dem Lösungsmittel zusätzlich  $\text{K}_3\text{PO}_4$  als Base verwendet, konnte die Ausbeute weiter auf 88% gesteigert sowie das Produkt **177a** in dieser Ausbeute von 88% isoliert werden.

Anschließend wurden weitere Aryl-Derivate des Dioxyreserpins (**137**) unter den optimierten Reaktionsbedingungen umgesetzt (Schema 57). Es wurden die 10-Aryl-Derivate **177a-e** in guten Ausbeuten von 64-88% erhalten.



**Schema 57:** SUZUKI-Reaktionen von 10-Bromodioxyreserpin (**169**) nach den optimierten Reaktionsbedingungen.

Im Anschluss wurde an einigen Derivaten die Spaltung des Trimethoxyphenylesters an der C-18-Position durchgeführt (Schema 58). Dies erfolgte durch eine Verseifung mit Natriummethanolat, sodass die freie Hydroxy-Gruppe erhalten wurde. Dadurch sollte die Wasserlöslichkeit erhöht werden, wodurch ein positiver Effekt auf die pharmakokinetischen Eigenschaften erreicht werden sollte.<sup>[209]</sup> Durchgeführt wurde diese Reaktion an Dioxyreserpin (**137**), wobei die Dioxyreserpinsäure (**180**) in einer Ausbeute von 61% erhalten wurde. Außerdem wurde der Trimethoxyphenylester des zuvor erhaltenen Biaryls **177a** und des Ring-geöffneten Derivats **167** gespalten. Dabei wurden die Produkte **181** und **182** wurden in Ausbeuten von 52% bzw. 36% erhalten.

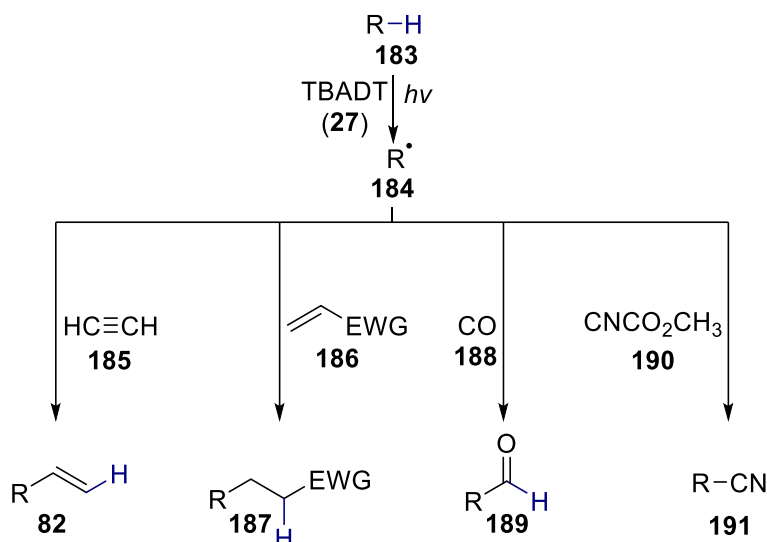


**Schema 58:** Spaltung des Trimethoxyphenylesters mit Natriummethanolat an Dioxyreserpin (**137**), dem 4-*tert*-Butylphenyl-Derivat **177a** und dem *N*-Alkyl-*cis*-decahydroisochinolin **167**.

#### 2.4.2. C-H-Funktionalisierung mittels Decawolframat-Photokatalyse

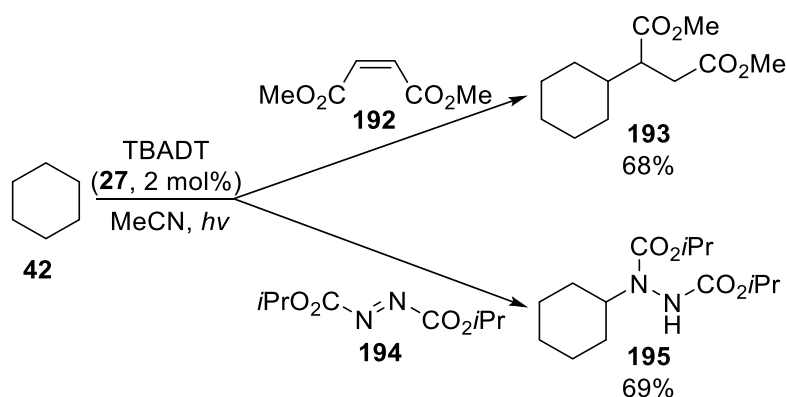
Katalytische C-H-Funktionalisierung stellt eine wichtige Strategie der organischen Synthese zur Einführung funktioneller Gruppen dar.<sup>[210–212]</sup> In diesem Zusammenhang werden Katalysatoren benötigt, die in der Lage sind C-H-Bindungen zu brechen und auf diese Weise Wasserstoffatome zu abstrahieren.<sup>[213–216]</sup> Elektronisch angeregte Polyoxometalate weisen eine hohe katalytische Aktivität für die Abstraktion von Wasserstoffatomen auf und können daher als Katalysatoren zur C-H-Funktionalisierung verwendet werden.<sup>[15]</sup> Insbesondere die Verwendung von Tetrabutylammoniumdeca- wolframat (**27**, TBADT) in der C-H-Funktionalisierung ist bereits in einer Vielzahl von Studien untersucht worden. Durch die Absorption von Licht kann dieser Katalysator in einen angeregten Zustand überführt werden und ist in diesem Zustand in der Lage neben Elektronentransfer-Reaktionen auch als Wasserstoffatom-Akzeptor zu fungieren. Aus diesem Grund kann TBADT (**27**) auch als effizienter Katalysator in photokatalytischen Wasserstoffatomtransfer-Reaktionen (HAT) eingesetzt werden.<sup>[41–43]</sup> Die Katalyse mit diesem Katalysator ermöglicht nicht nur in HAT-Reaktionen die Bildung neuer C-C-Bindungen, sondern auch die Möglichkeit vielfältiger Funktionalisierungen unaktivierter Alkane.<sup>[15]</sup> Schema 59 zeigt einige C-H-Funktionalisierungen unter Bildung

neuer C-C-Bindungen. Durch die Reaktion des durch die TBADT-katalysierte Wasserstoffatom-Abstraktion gebildeten kohlenstoffzentrierten Radikals **184** mit Ethin (**185**) können auf diese Weise zum Beispiel Vinylierungen durchgeführt werden. Elektrophile Alkene (**186**) können mit Hilfe dieser Methode alkyliert werden. Zudem können Aldehyde (**189**) oder Nitrile (**191**) können auf diese Weise dargestellt werden.<sup>[217]</sup>



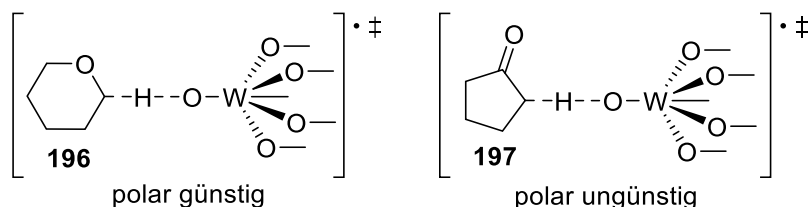
**Schema 59:** TBADT-katalysierte C-H-Funktionalisierung unter Bildung neuer C-C-Bindungen.<sup>[217]</sup>

Neben der Bildung von C-C-Bindungen sind auch die Bildung von C-Si-Bindungen,<sup>[57]</sup> Dehydrogenierungen,<sup>[218]</sup> Oxidationen<sup>[219]</sup> oder Fluorierungen<sup>[220–222]</sup> in der Literatur beschrieben. TBADT besitzt eine höhere Effizienz in der homolytischen Spaltung von C-H-Bindungen als viele vergleichbare HAT-Katalysatoren und ist zudem in der Lage, Wasserstoffatome einfacher Alkane zu abstrahieren. Die Arbeitsgruppe um FAGNONI untersucht seit 2004 die Eigenschaften von TBADT in der photoinduzierten C-H-Funktionalisierung und konnte unter anderem zeigen, dass mit diesem Katalysator Cyclohexan (**42**) mit elektrophilen Alkenen funktionalisiert werden kann (Schema 60).<sup>[43,223]</sup>



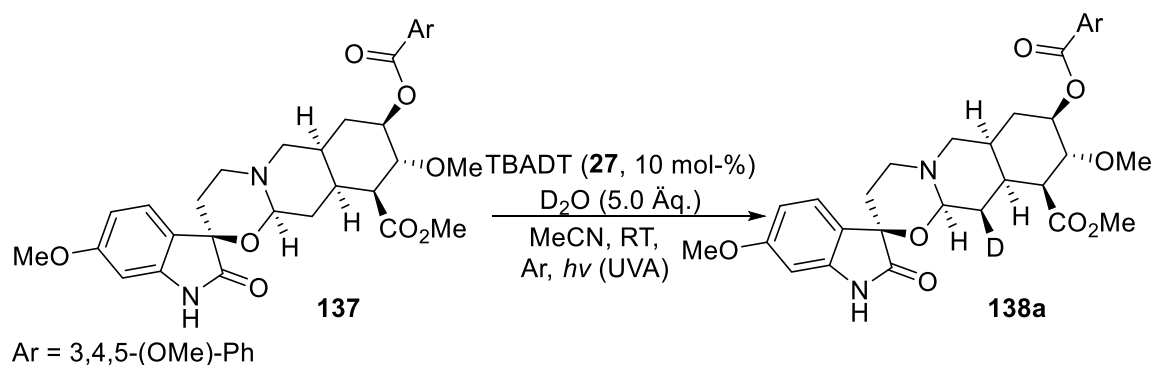
**Schema 60:** TBADT-katalysierte Funktionalisierung von Cyclohexan (**42**) mit elektrophilen Alkenen nach FAGNONI *et al.*<sup>[43]</sup>

Neben der Effizienz der homolytischen Spaltung ist für einen Katalysator auch die Regioselektivität ein wichtiger Faktor. Polare und sterische Effekte spielen eine wichtige Rolle. Da es sich bei TBADT um einen großen und damit sterisch anspruchsvollen Katalysator handelt, ist es für eine erfolgreiche Abstraktion eines H-Atoms notwendig, dass dieses nicht sterisch abgeschirmt ist. Auch die elektronischen Eigenschaften des jeweiligen H-Atoms sind wichtig. Durch den elektrophilen Charakter des beim H-Atomtransfer beteiligten Sauerstoffatoms des Katalysators ergibt sich je nach elektronischen Eigenschaften des zu abstrahierenden Wasserstoffatoms ein polar günstiger oder ungünstiger Übergangszustand. Dadurch stellen acide H-Atome durch ihren ebenfalls elektrophilen Charakter schlechtere H-Donoren dar, H-Atome mit geringer Acidität hingegen sind gute H-Donoren. Daher ist zum Beispiel an einem Tetrahydropyran (**196**) die  $\alpha$ -Position für eine H-Abstraktion polar günstig, hingegen an einem Cyclopentanon (**197**) ungünstig (Schema 61).<sup>[40,43]</sup>



**Schema 61:** Einfluss des polaren Effekts auf die TBADT-Katalyse.<sup>[43]</sup>

Die TBADT-katalysierten Funktionalisierung von Dioxyreserpin (**137**) sollte zunächst anhand einer Deuterierung demonstriert werden. Hierzu wurde eine Umsetzung in Anwesenheit eines Überschusses  $D_2O$  durchgeführt (Schema 62).

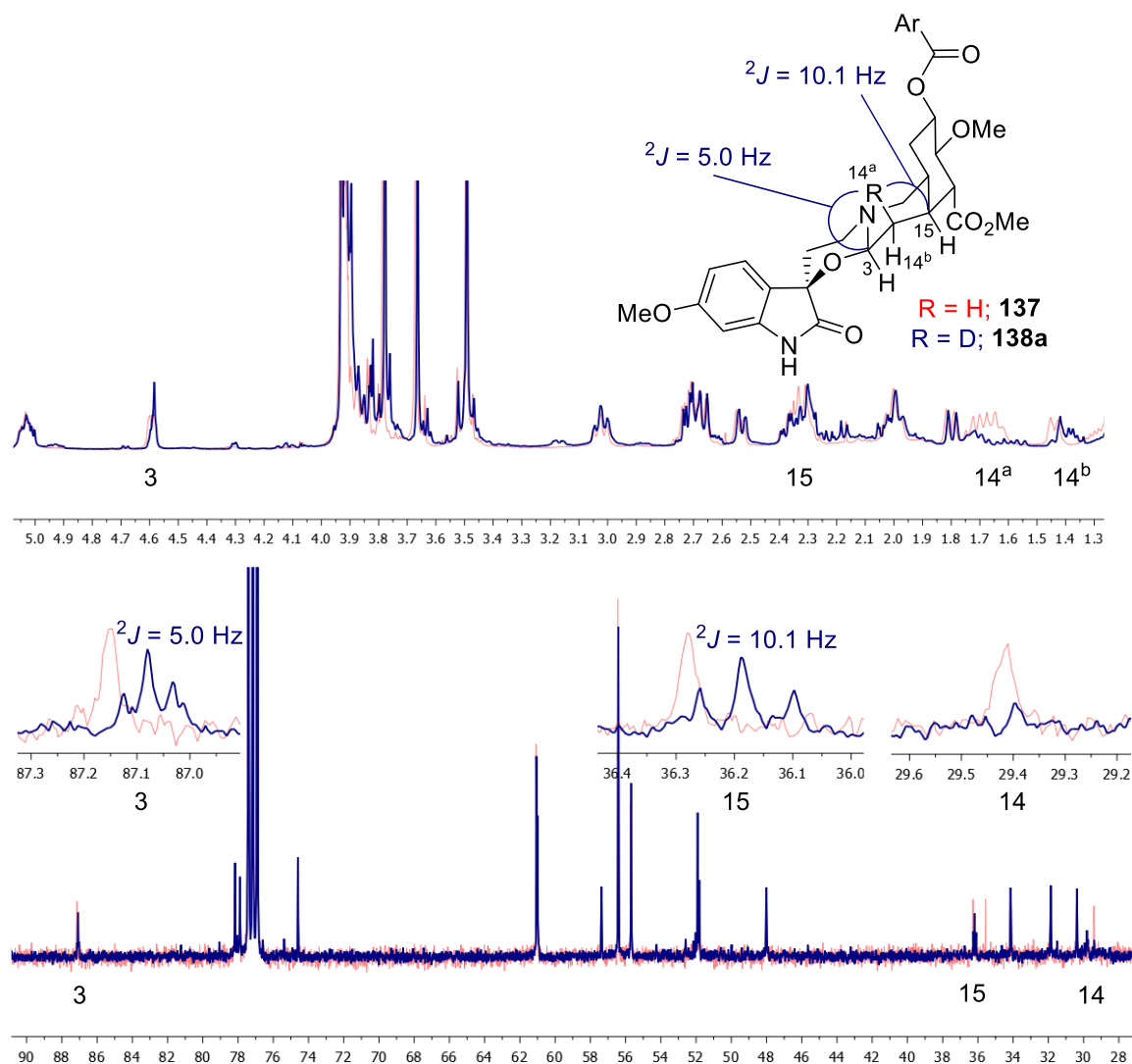


**Schema 62:** TBADT-katalysierte Deuterierung von Dioxyserserin (**137**).

Dabei weisen die erhaltenen NMR-Spektren darauf hin, dass lediglich an der C-14-Position eine Deuterierung stattgefunden hat. Es handelt sich daher um eine regioselektive Reaktion. Anhand der elektronischen Gegebenheiten des Moleküls wäre sowohl aufgrund des polaren Effekts als auch durch die bessere Stabilisierung des durch die H-Abstraktion gebildeten Radikals, die C-3-Position aufgrund des *N,O*-Acetals begünstigt gewesen. Dass jedoch lediglich die Deuterierung an C-14-Position beobachtet werden konnte, ist möglicherweise durch sterische Abschirmung der C-3-Position durch das Oxindol-System zu erklären. Zudem weisen die NMR-Spektren darauf hin, dass nur das in axialer Position befindliche C-14-Proton durch den Katalysator abstrahiert und durch Deuterium substituiert wurde (Abbildung 16). Das Signal des in äquatorialer Position befindlichen Protons ( $14^b$ ) ließ sich im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum mit verändertem Kopplungsmuster weiterhin erkennen. Hingegen war das Signal des axialen Protons ( $14^a$ ) nach der Deuterierung nicht mehr zu beobachten. Auch für die benachbarten Protonen in C-3- und C-15-Position war eine Veränderung des Kopplungsmusters durch die Deuterierung zu beobachten. Während die Veränderung des Multipletts an der C-15-Position aufgrund von Überlagerungen mit anderen Signalen nur gering war, war für das Signal an der C-3-Position eine deutliche Veränderung von einem Dublett vom Dublett zu einem Dublett ersichtlich.

Auch das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der deuterierten Verbindung **138a** wies deutliche Veränderungen im Vergleich zum undeterierten Dioxyserserin (**137**) auf. Das Signal des Kohlenstoffatoms in C-14-Position hat deutlich an Intensität verloren. Zudem weisen die benachbarten Kohlenstoffatome eine Aufspaltung in Triplets auf. An der C-3-Position konnte eine Kopplungskonstante von 5.8 Hz ermittelt werden, das Triplett an der C-15-Position wies eine Kopplungskonstante von 10.1 Hz auf, was durch die Kopplung mit dem benachbarten Deuteriumatom zu erklären ist. Diese Veränderungen in den NMR-Spektren konnten jedoch nur aus den Rohspektren ermittelt werden, da es bei säulenchromatographischer Reinigung der Verbindung überraschenderweise zu einem

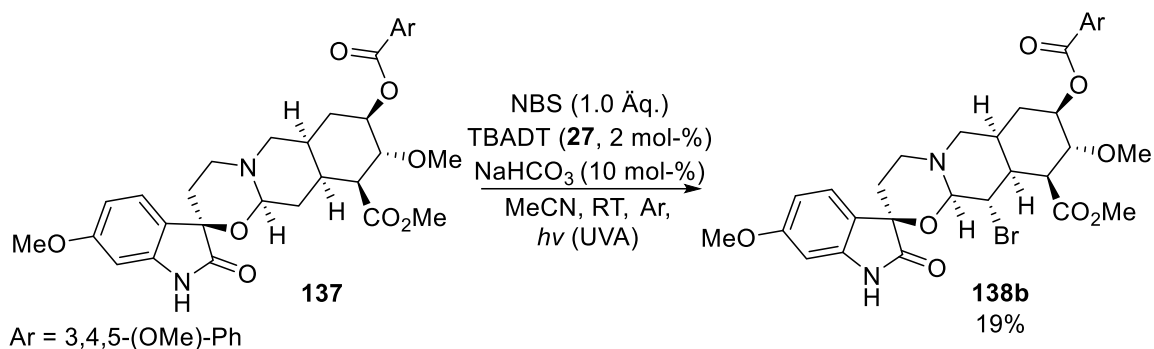
Austausch des Deuteriums kam und nur das protonierte Dioxyreserpin (**137**) isoliert werden konnte. Aus diesem Grund konnte für die Deuterierung auch keine Ausbeute bestimmt werden. Bei massenspektrometrischer Untersuchung des Rohgemischs konnte jedoch ebenfalls die deuterierte Spezies **138a** nachgewiesen werden.



**Abbildung 16:** Ausschnitt aus den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von Dioxyreserpin (**137**, rot) und der deuterierten Verbindung **138a** (blau) unter Angabe der für die Deuterierung wichtigen Signale und Kopplungskonstanten. Ar = 3,4,5-(OMe)-Ph.

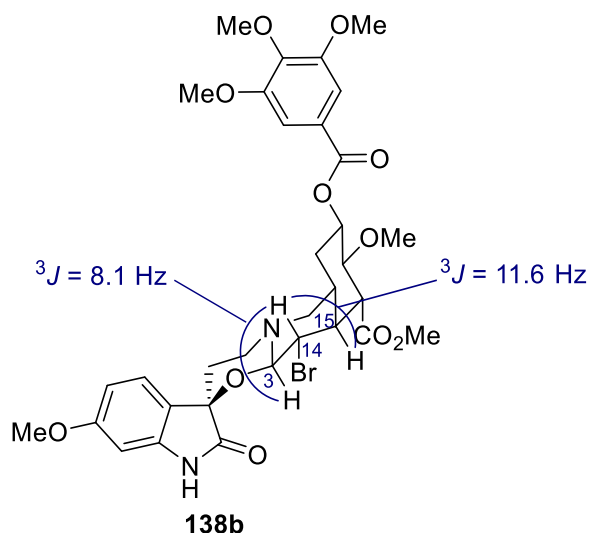
Durch die Katalyse mit TBADT (**27**) sollten in der Folge weitere Funktionalisierungen von Dioxyreserpin (**137**) durchgeführt werden. Eine Bromierung wurde analog zu den Reaktionsbedingungen von BRITTON *et al.* zur TBADT-katalysierten Fluorierung durchgeführt (Schema 64).<sup>[220]</sup> Dabei wurde die Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid (NBS)

als Bromierungsreagenz durchgeführt. Es konnte das bromierte Produkt **138b** in einer Ausbeute von 19% erhalten werden (Schema 63).



**Schema 63:** TBADT-katalysierte Bromierung von Dioxyserpine (**137**) analog zu den Reaktionsbedingungen von BRITTON *et al.* [220]

Dabei konnte ebenfalls nur an der C-14-Methylengruppe eine Funktionalisierung beobachtet werden. Zudem konnte ebenfalls lediglich ein Diastereomer beobachtet werden. Die Reaktion war also stereoselektiv. Abbildung 17 zeigt die Struktur und die vicinalen <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-Kopplungen vom Bromdioxyserpine **138b**.



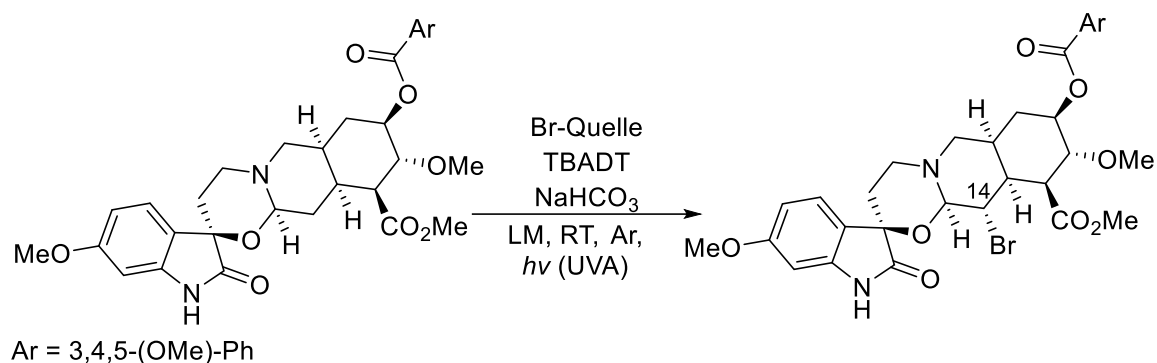
**Abbildung 17:** Struktur der bromierten Verbindung **138b** und dessen vicinalen Kopplungen.

Durch die Analyse der Kopplungen innerhalb des Moleküls konnte die Konfiguration identifiziert werden. [224,225] Es konnte für das Proton an der C-14-Position eine vicinale Kopplungskonstante von 8.1 Hz zum Proton an der C-3-Position sowie eine weitere vicinale Kopplungskonstante von 11.6 Hz zum Proton an der C-15-Position festgestellt werden. Diese Kopplungskonstanten belegen, dass sich das Proton an der C-14-Position in axialer Position befindet und daher die Bromierung ausschließlich in äquatorialer Position erfolgte.



Anschließend sollte die Bromierung von Dioxyreserpin (**137**) TBADT-katalysiert unter Verwendung verschiedener Brom-Quellen und der Optimierung der Reaktionsbedingungen auf das vorliegende System untersucht werden (Tabelle 9).

**Tabelle 9:** TBADT-katalysierte Bromierung von Dioxyreserpin (**137**).



Eintrag	Br-Quelle	Reaktionszeit	TBADT ( <b>27</b> )	NaHCO <sub>3</sub>	LM	Ausbeute <b>138b</b> <sup>[a]</sup>
1	NBS (1.0 Äq.)	18 h	2 mol-%	10 mol-%	MeCN	19%
2	BrCCl <sub>3</sub> (2.0 Äq.)	18 h	2 mol-%	10 mol-%	MeCN	Zersetzung
3	CBr <sub>4</sub> (1.0 Äq.)	18 h	2 mol-%	10 mol-%	MeCN	Kein Umsatz
4	CBr <sub>4</sub> (2.0 Äq.)	18 h	2 mol-%	10 mol-%	MeCN	Zersetzung
5	NBS (2.0 Äq.)	18 h	2 mol-%	10 mol-%	MeCN	Zersetzung
6	NBS (3.0 Äq.)	18 h	2 mol-%	10 mol-%	MeCN	Zersetzung
7	NBS (1.0 Äq.)	18 h	2 mol-%	_____	MeCN	21%
8	NBS (1.0 Äq.)	18 h	2 mol-%	_____	DMF	Kein Umsatz
9	NBS (1.0 Äq.)	18 h	2 mol-%	_____	DCM	Kein Umsatz
10	(PhSO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NBr (1.2 Äq.)	18 h	2 mol-%	_____	MeCN	24%
11	(PhSO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NBr (2.0 Äq.)	18 h	2 mol-%	_____	MeCN	8%
12	(PhSO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NBr (1.2 Äq.)	18 h	2 mol-%	_____	MeOH	6%
13	(PhSO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NBr (1.2 Äq.)	18 h	2 mol-%	_____	DMSO	Zersetzung

Eintrag	Br-Quelle	Reaktions- zeit	TBADT ( <b>27</b> )	NaHCO <sub>3</sub>	LM	Ausbeute <b>138b</b> <sup>[a]</sup>
14	(PhSO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NBr (1.2 Äq.)	18 h	10 mol-%	_____	MeCN	19%
15	NBS (1.0 Äq.)	18 h	_____	10 mol-%	MeCN	Kein Umsatz

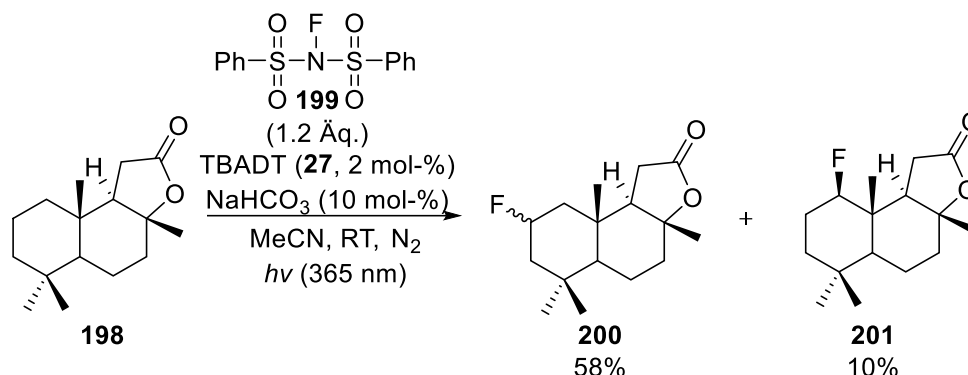
Ansatzgröße: 50 µmol, LM (c = 50 µM), [a] Angegeben sind die isolierten Ausbeuten.

Auf Basis der erfolgreichen Bromierung mit NBS (Eintrag 1) wurden in der Folge Tetrachlormethan und Bromchloroform als weitere Bromierungsreagenzien verwendet (Einträge 2-4). Daraus ergab sich jedoch kein erfolgreicher Umsatz zum Bromdioxyreserpin **138b**. Die Verwendung einer größeren Menge NBS führte lediglich zu einer Zersetzung des Dioxyreserpins (**137**, Einträge 5 und 6). Bei der Durchführung der Reaktion in Abwesenheit von NaHCO<sub>3</sub> zeigte sich, dass das bromierte Produkt **138b** in einer leicht gesteigerten Ausbeute von 21% im Vergleich zur analogen Reaktion in Anwesenheit von NaHCO<sub>3</sub> (Eintrag 1) erhalten werden konnte. Daher wurde die Base in der Folge nicht weiter eingesetzt. Bei Durchführung der Reaktion in DMF oder DCM als Lösungsmittel konnte kein Umsatz zum Produkt **138b** beobachtet werden (Einträge 8 und 9). Die Verwendung von *N*-Brombis(phenylsulfonyl)imid ((PhSO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NBr) als Bromierungsmittel hingegen führte zu einer leichten Erhöhung der Ausbeute auf 24% (Eintrag 10). Auch unter Verwendung dieser Brom-Quelle zeigte sich jedoch, dass durch die Erhöhung der Äquivalente des Bromierungsmittels und einen Wechsel des Lösungsmittels keine Verbesserung der Ausbeute erreicht werden konnte (Einträge 11-13). Auch die Durchführung der Reaktion mit höherer Katalysatorbeladung von 10 mol-% wurde untersucht (Eintrag 14). Hierbei ergab sich jedoch keine Verbesserung der Ausbeute. Zum Abschluss wurde die Reaktion als Kontrollexperiment in Abwesenheit des Katalysators TBADT (**27**) durchgeführt (Eintrag 15). Hierbei zeigte sich, dass die Anwesenheit des Katalysators für die erfolgreiche Durchführung der Reaktion erforderlich ist.

Die TBADT-katalysierte Bromierung von Dioxyreserpin (**137**) bietet die Möglichkeit einer hoch regio- und stereoselektiven Modifikation einer komplexen Verbindung. Das bromierte Produkt (**138b**) konnte bei optimierten Reaktionsbedingungen mit (PhSO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NBr als Bromierungsreagenz (Eintrag 10) in einer moderaten Ausbeute von 24% erhalten werden.

Neben der durchgeführten Bromierung sollte anschließend auch eine Fluorierung durchgeführt werden. Hierbei dient auch die Arbeit von BRITTON *et al.* aus dem Jahr 2014 als Anhaltspunkt. Darin berichtete die Arbeitsgruppe von einer TBADT-katalysierten Fluorierung unaktivierter C-H-Bindungen unter Verwendung von *N*-Fluorbis-

(phenylsulfonyl)imid (**199**) als Fluorquelle und NaHCO<sub>3</sub> als Base. Am Beispiel von Scareolid (**198**) wurde in dieser Arbeit auch die Fluorierung komplexer Naturstoffe beschrieben. Dabei kam es zur Fluorierung an zwei Positionen, die Bildung des Produkts **200** war hierbei jedoch bevorzugt, was für eine gute Regioselektivität dieser Methode spricht.<sup>[220]</sup>

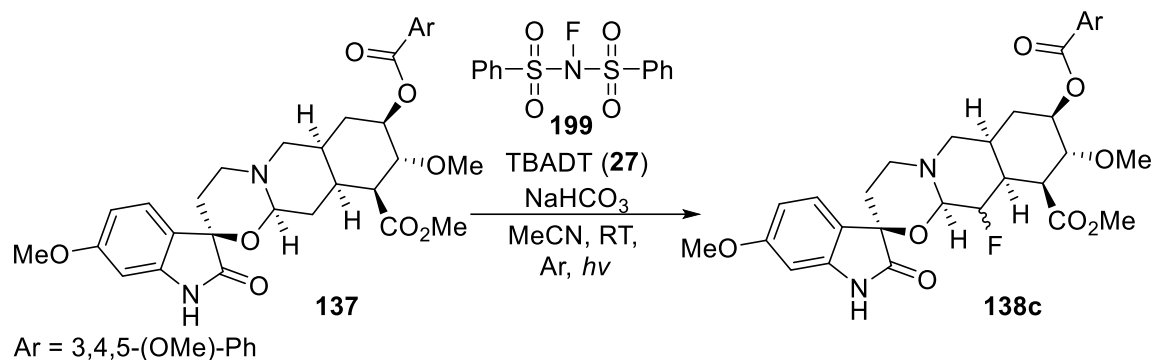


**Schema 64:** TBADT-katalysierte Fluorierung von Scareolid (**198**) nach BRITTON *et al.*<sup>[220]</sup>

Die Reaktionsbedingungen der Fluorierung von Dioxyreserpin (**137**) wurden variiert und so optimiert (Tabelle 10). Bei der Durchführung der Fluorierung von Dioxyreserpin (**137**) mit 0.2 mol-% TBADT und 1.2 Äq. des Fluorierungsreagenzes **199** wurde das fluorierte Produkt **138c** in einer Ausbeute von 15% erhalten (Eintrag 1). Die Erhöhung der Menge des Fluorierungsreagenzes **199** auf 2.0 Äq. erzielte keine Verbesserung der Ausbeute (Eintrag 2). Bei der Erhöhung auf 3.0 Äq. wurde die Ausbeute auf 30% gesteigert (Eintrag 3). Anschließend wurde auch die Katalysatorbeladung erhöht, wobei sich zeigte, dass durch die Verwendung von 2.0 mol-% TBADT bei 1.2 Äq. des Fluorierungsreagenzes **199** die Ausbeute des fluorierten Produkts **138c** auf 38% erhöht werden konnte (Eintrag 4). Eine weitere Erhöhung der Katalysatormenge auf 5.0 mol-% führte zu keiner weiteren Verbesserung (Eintrag 5). Wurde die Reaktion mit 2.0 Äq. **199** durchgeführt, konnte weder bei Verwendung von 2.0 mol-% noch bei 5.0 mol-% TBADT eine Verbesserung der Ausbeute erzielt werden (Eintrag 6 und 7). Bei einer weiteren Erhöhung der Menge des Fluorierungsreagenzes **199** auf 3.0 Äq. konnte lediglich eine Zersetzung des Edukts **137** beobachtet werden und es konnte kein fluoriertes Produkt **138c** detektiert werden (Einträge 8). Auch die Erhöhung der Reaktionszeit auf 48 Stunden hatte nur eine Zersetzung des Edukts **137** zur Folge (Eintrag 9). Anschließend wurde noch untersucht, ob der Einsatz von NaHCO<sub>3</sub> für die Reaktion notwendig ist. Bei Durchführung der Reaktion ohne Verwendung der Base konnte lediglich eine Ausbeute von 20% erreicht werden, was keine Verbesserung darstellt (Eintrag 10). Außerdem wurde auch die verwendete Lichtquelle variiert und statt der zuvor verwendeten UVA-Lampen, blaue Leuchtstoffröhren

verwendet (Eintrag 11). Dadurch konnte mit einer Ausbeute von 24% jedoch nur eine geringere Ausbeute erzielt werden. Als Kontrollexperiment wurde zudem die Reaktion ohne Zugabe von TBADT (**27**) durchgeführt (Eintrag 12). Dabei konnte kein Umsatz des Dioxyreserpins (**137**) beobachtet werden, was zeigt, dass TBADT für die Reaktion zwingend vorhanden sein muss.

**Tabelle 10:** Optimierung der Reaktionsbedingungen der TBADT-katalysierten Fluorierung von Dioxyreserpin (**137**).



Eintrag	TBADT ( <b>27</b> )	<b>199</b>	NaHCO <sub>3</sub>	Reaktions- zeit	Lichtquelle	Ausbeute <b>138c</b> <sup>[a]</sup>
1	0.2 mol-%	1.2 Äq.	10 mol-%	18 h	CFL (UVA)	15%
2	0.2 mol-%	2.0 Äq.	10 mol-%	18 h	CFL (UVA)	15%
3	0.2 mol-%	3.0 Äq.	10 mol-%	18 h	CFL (UVA)	30%
4	2.0 mol-%	1.2 Äq.	10 mol-%	18 h	CFL (UVA)	38%
5	5.0 mol-%	1.2 Äq.	10 mol-%	18 h	CFL (UVA)	17%
6	2.0 mol-%	2.0 Äq.	10 mol-%	18 h	CFL (UVA)	19%
7	5.0 mol-%	2.0 Äq.	10 mol-%	18 h	CFL (UVA)	14%
8	2.0 mol-%	3.0 Äq.	10 mol-%	18 h	CFL (UVA)	Zersetzung
9	2.0 mol-%	1.2 Äq.	10 mol-%	48 h	CFL (UVA)	Zersetzung
10	2.0 mol-%	1.2 Äq.	-----	18 h	CFL (UVA)	20%
11	2.0 mol-%	1.2 Äq.	10 mol-%	18 h	CFL (450 nm)	24%
12	-----	1.2 Äq.	10 mol-%	18 h	CFL (UVA)	Kein Umsatz

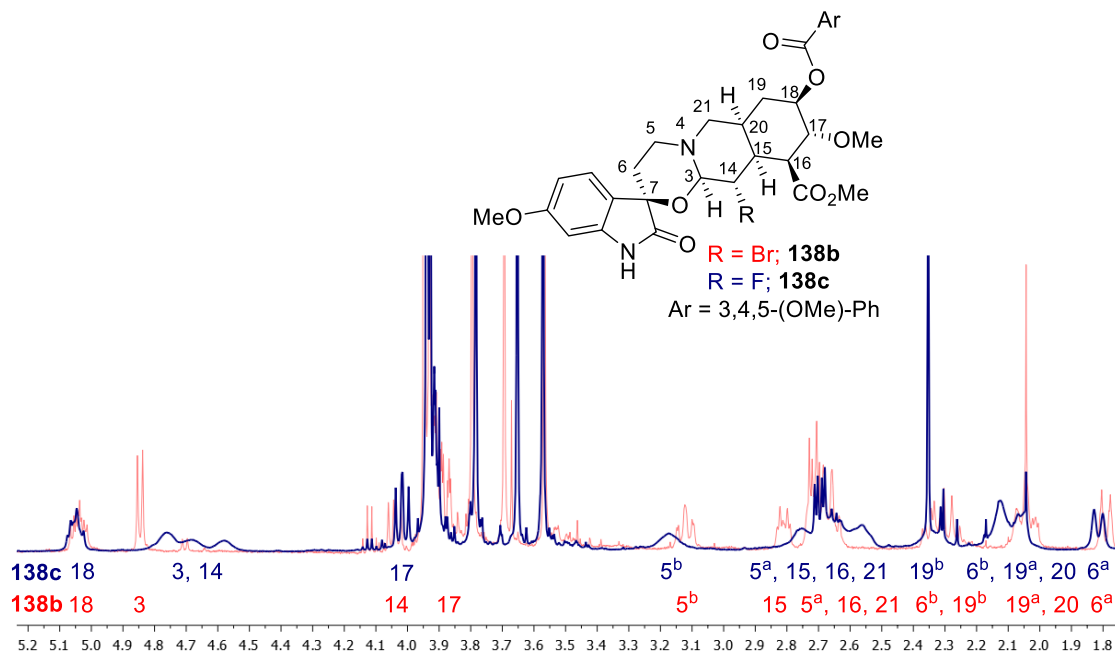
Ansatzgröße: 50 µmol, MeCN (c = 50 µM), [a] Angegeben sind die isolierten Ausbeuten.

Auch im Fall der Fluorierung konnte lediglich an der C-14-Position des Dioxyreserpins (**137**) eine Funktionalisierung nachgewiesen werden. Allerdings wurde in den NMR-Spektren der fluorierten Verbindung **138c** eine deutliche Verbreiterung der Signale des aliphatischen Ringsystems beobachtet. Bei den Signalen des Oxindolsystems und der

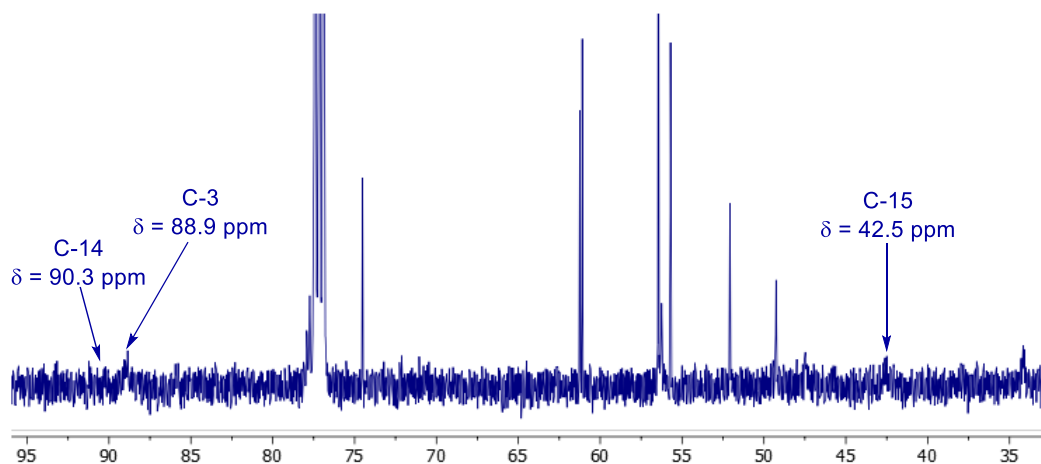
## Ergebnisse und Diskussion

Trimethoxyphenylgruppe konnte diese Verbreiterung jedoch nicht beobachtet werden. Anhand von Abbildung 18a lassen sich die verbreiterten Signale von **138c** im Vergleich zur bromierten Verbindung **138b** deutlich erkennen.

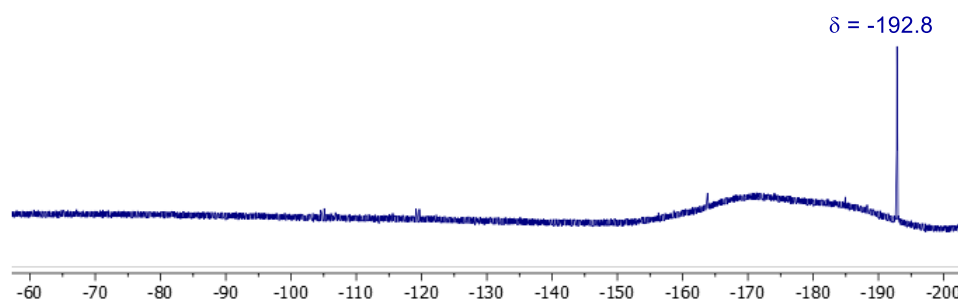
a)



b)

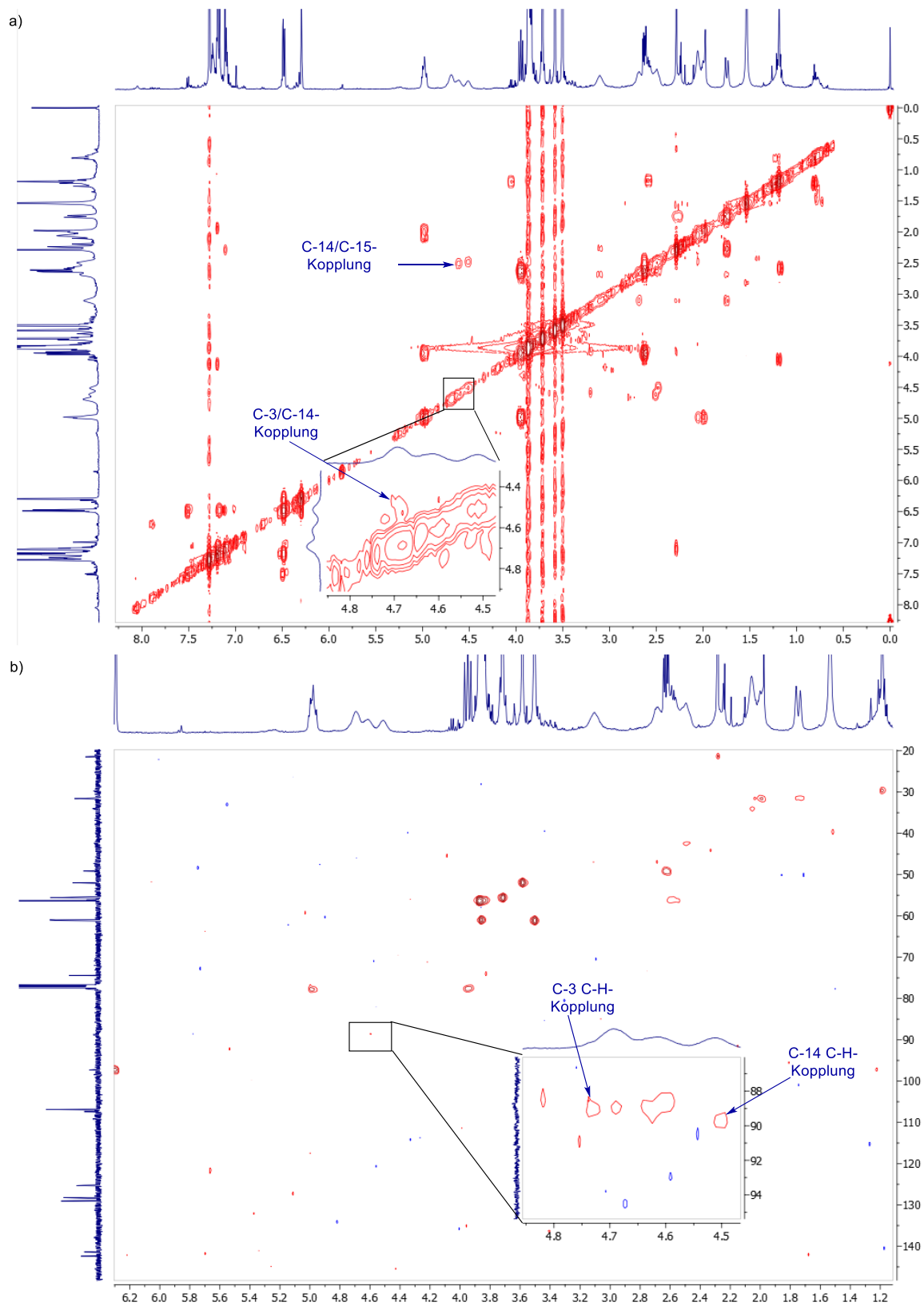


c)



**Abbildung 18:** Ausschnitt aus dem a)  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrem mit Vergleich zum 14-Bromdioxyserpine (**138b** rot), b) dem  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrem und c) dem  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrem von 14-Fluordioxyserpine (**138c**, blau). Ar = 3,4,5-(OMe)-Ph.

## Ergebnisse und Diskussion



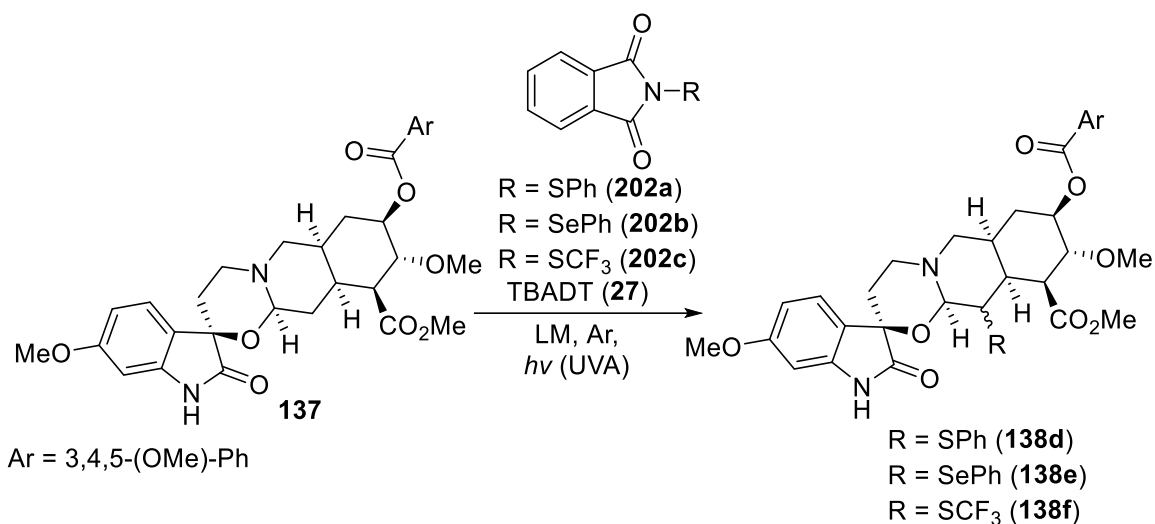
**Abbildung 19:** Ausschnitt aus a) dem  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY- und b) dem HSQC-Spektrum der fluorierten Verbindung **138c**.

Bei den Signalen beispielsweise der C-3- sowie der C-15-Protonen sind die Unterschiede in der Signalschärfe und –breite der beiden Verbindungen besonders deutlich ersichtlich. Diese Verbreiterung lässt sich über das gesamte aliphatische Ringsystem der fluorierten Verbindung **138c** beobachten. Aus diesem Grund konnten für die betroffenen Protonen keine Kopplungskonstanten bestimmt werden. Auch das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der fluorierten Verbindung **138c** weist eine deutliche Verbreiterung der Signale des aliphatischen Ringsystems auf (Abbildung 18b), sodass einige Signale nur durch die ermittelten Kopplungen der 2D-NMR-Spektren ermittelt werden konnten. So konnte beispielsweise die C-3- und die C-14-Verschiebung lediglich durch Kopplungen im HSQC-Spektrum ermittelt werden (Abbildung 19a).

Aus dem H,H-COSY-Spektrum konnten zudem vom Proton der C-14-Position Kopplungen zu den Protonen der C-3- und C-15-Position festgestellt werden. Das Proton an der C-3-Position wies zudem keine weitere Kopplung zu einem anderen Proton auf, was für die gegebene Struktur der Verbindung **138c** spricht (Abbildung 19b). Im  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum zeigte sich für diese Verbindung zudem eine chemische Verschiebung von -192.8 ppm (Abbildung 18c). Dies entspricht dem Erwartungswert für die Fluorierung einer cyclischen Methylen-Gruppe. In der Literatur ist für Fluorocyclohexan eine chemische Verschiebung von -172.4 ppm bekannt.<sup>[226]</sup> Daher spricht der ermittelte Wert für die Fluorierung der Methylen-Gruppe des aliphatischen Ringsystems in C-14-Position. Zudem konnte durch hochauflösende Massenspektrometrie die für diese Verbindung zu erwartende Masse ermittelt werden. Aufgrund dieser spektroskopischen Daten konnte trotz der auftretenden Signalverbreiterung die Struktur der fluorierten Verbindung **138c** bestätigt werden. Aufgrund der nicht ermittelbaren Kopplungskonstanten und da kein messbarer Einkristall der Verbindung erhalten werden konnte, konnte die Konfiguration an der C-14-Position jedoch nicht ermittelt werden. Aufgrund der analogen Reaktion zum Bromid **138b**, bei dem keine Signalverbreiterung zu beobachten war, liegt jedoch die Vermutung nahe, dass sich auch in diesem Fall um einer Funktionalisierung der C-14-Methylen-Gruppe in äquatorialer Position handelt.

Im Anschluss sollten weitere TBADT-katalysierte Funktionalisierungen von Dioxyreserpin (**137**) durchgeführt werden. LEONORI *et al.* berichteten 2020 von einer weiteren Methode zur photokatalytischen Funktionalisierung. In dieser Arbeit wurden unter anderem Thiophenyl- (**202a**), Selenophenyl- (**202b**) und Thiotrifluormethylphthalimid (**202c**) als Somophile zum Abfangen entstandener Radikale genutzt und die jeweiligen Produkte in guten Ausbeuten erhalten.<sup>[227]</sup> Die Reaktion mit diesen Somophilen sollte auf die zuvor entwickelte TBADT-katalysierte Funktionalisierung von Dioxyreserpin (**137**) übertragen werden (Tabelle 11).

**Tabelle 11:** Optimierung der Reaktionsbedingungen der Funktionalisierung von Dioxyreserpin (**137**).



Eintrag	<b>202</b>	TBADT ( <b>27</b> )	Reaktionszeit	LM	Ausbeute <sup>[a]</sup>
1	<b>202a</b> (1.2 Äq.)	2 mol-%	18 h	MeCN	Kein Umsatz
2	<b>202b</b> (1.2 Äq.)	2 mol-%	18 h	MeCN	Kein Umsatz
3	<b>202c</b> (1.2 Äq.)	2 mol-%	18 h	MeCN	30% (30%)
4	<b>202c</b> (1.5 Äq.)	2 mol-%	18 h	MeCN	27%
5	<b>202c</b> (2.0 Äq.)	2 mol-%	18 h	MeCN	30%
6	<b>202c</b> (1.2 Äq.)	5 mol-%	18 h	MeCN	81%
7	<b>202c</b> (1.2 Äq.)	10 mol-%	18 h	MeCN	88% (84%)
8	<b>202c</b> (1.2 Äq.)	10 mol-%	3 h	MeCN	46%
9	<b>202c</b> (1.2 Äq.)	10 mol-%	18 h	Aceton	50%
10	<b>202c</b> (1.2 Äq.)	10 mol-%	18 h	MeOH	51%



Eintrag	<b>202</b>	TBADT ( <b>27</b> )	Reaktionszeit	LM	Ausbeute <sup>[a]</sup>
11	<b>202c</b> (1.2 Äq.)	10 mol-%	18 h	DCM	18%
12	<b>202c</b> (1.2 Äq.)	10 mol-%	18 h	Toluol	43%
13	<b>202c</b> (1.2 Äq.)	10 mol-%	18 h	DMF	52%

Ansatzgröße: 50 µmol, Lösungsmittel (c = 50 µM), [a] Die angegebenen Ausbeuten wurden aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts durch Integration geeigneter Signale gegen CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> bestimmt. Isolierte Ausbeuten sind in Klammern angegeben.

Die Umsetzung zum Thiophenyl- (**138d**) oder Selenophenyl-Derivat (**138e**) konnten auf diese Weise nicht realisiert werden und es wurde kein Umsatz des Dioxyreserpins **137** erreicht (Einträge 1 und 2). Bei Verwendung des Thiotrifluormethylphthalimids (**202c**) konnte das Funktionalisierungsprodukt **138f** unter den zuvor verwendeten Reaktionsbedingungen in einer Ausbeute von 30% erhalten werden (Eintrag 3). Die Verwendung von einer höheren Menge des Phthalimids **202c** führte zu keiner signifikanten Veränderung der Ausbeute (Einträge 4 und 5). Eine Erhöhung der Katalysatormenge hingegen konnte die Ausbeute deutlich steigern, sodass bei 5 mol-% das TBADT (**27**) eine Ausbeute von 81% (Eintrag 6) und bei 10 mol-% eine Ausbeute von 88% (Eintrag 7) erreicht werden konnten. Isoliert werden konnte das Produkt **138f** hierbei in einer Ausbeute von 84%. Bei Verringerung der Reaktionszeit wurde nach 3 Stunden lediglich einer Ausbeute von 46% erhalten (Eintrag 8). Anschließend wurde der Einfluss unterschiedlicher Lösungsmittel auf die Reaktion getestet, wobei sich keine Erhöhung der Ausbeute zum zuvor verwendeten Acetonitril ergab (Einträge 9-13).

In den NMR-Spektren des erhaltenen Produkts **138f** konnte ebenfalls eine deutliche Verbreiterung der Signale des aliphatischen Ringsystems beobachtet werden, die eine eindeutige Zuordnung und damit eine klare Aufklärung der Struktur nicht möglich machten. Die Signale des Oxindols und des Trimethoxyphenylesters in C-18-Position hingegen waren scharf und ließen sich eindeutig identifizieren. Durch hochauflösende Massenspektrometrie konnte jedoch die zu erwartende Masse nachgewiesen werden. Ein eindeutiger Nachweis der Struktur konnte anhand der NMR-Spektren allerdings nicht erbracht werden. Erklären ließe sich dieses Verhalten eventuell durch die Umkehr einer Konfiguration innerhalb des Moleküls, durch die das ansonsten starre Dioxyreserpin-Grundgerüst flexibel wird und so eine Dynamik erzeugt wird, die sich in Form von Signalverbreiterung im NMR-Spektrum äußern kann.<sup>[228]</sup> Zudem konnte kein messbarer

Einkristall zur Strukturaufklärung mittels Einkristallröntgenstrukturanalyse erhalten werden.

Durch die Katalyse mit TBADT (**27**) wurde eine Bromierung und Fluorierung von Dioxyreserpin (**137**) erfolgreich durchgeführt. Die Produkte wurde hierbei nach Optimierung der Reaktionsbedingungen in Ausbeuten von 24% für das Bromid **138b** und 38% für das Fluorid **138c** erhalten. Die Funktionalisierung konnte dabei nur an der C-14-Position der Dioxyreserpins (**137**) beobachtet werden. Es handelt sich daher um eine hoch regioselektive Reaktion. Außerdem wurde nur ein Diastereomer erhalten, was zudem auf eine sehr stereoselektive Abstraktion des Protons durch den Katalysator TBADT (**27**) und anschließende Funktionalisierung schließen lässt.

### 2.4.3. Untersuchungen zur antitumoralen Aktivität

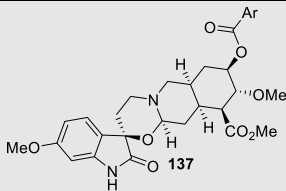
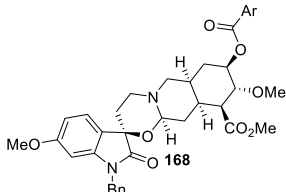
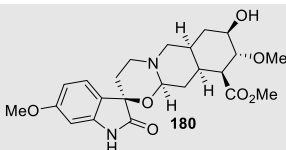
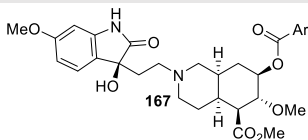
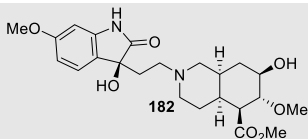
In der onkologischen Behandlung gewinnt die patientenindividuelle Therapie zunehmend an Bedeutung.<sup>[229]</sup> In diesem Zusammenhang spielt die Entwicklung neuer, spezifisch auf die jeweilige Krebsart ausgelegter, Wirkstoffe eine wichtige Rolle.<sup>[230]</sup> Mit diesen kann, in Gegensatz zur Behandlung mit Zytostatika, durch die selektivere Wirkweise eine höhere Lebensqualität für die Patienten erhalten werden.<sup>[231,232]</sup> Einen interessanten Ansatz in der Entwicklung neuer individueller Therapien stellt beispielsweise die Inhibierung von Enzymen wie Tyrosin-Kinasen dar, die wichtige Regulatoren inter- und intrazellulärer Prozesse sind.<sup>[233]</sup> Durch das Auftreten einer durch Mutationen ausgelöster Störung der Funktion einer spezifischen Tyrosin-Kinase, kann es zur Bildung maligner Zellen kommen, weshalb die spezifische Inhibition solcher Regulatoren von großem Interesse in der aktuellen Forschung ist<sup>[234,235]</sup> und bereits in einigen Krebstherapien Anwendung findet.<sup>[236,237]</sup> Da in vielen Fällen stickstoffhaltige heterocyclische Verbindungen als Inhibitoren eingesetzt werden, stellte die Untersuchung von Spirooxindol-1,3-oxazinen wie Dioxyreserpin (**137**) ein interessantes Forschungsobjekt dar.<sup>[238,239]</sup> Zudem waren deren biologische Eigenschaften bislang gänzlich unerforscht, wodurch die Untersuchung dieser Stoffklasse auf deren antitumorale Aktivität ein interessantes Forschungsgebiet darstellt. Daher wurden Dioxyreserpin (**137**) und die im vorherigen Kapitel beschriebenen strukturverwandten Derivate, in Kooperation mit der Universitätsmedizin Rostock, Klinik III für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin von ANNIKA EICHHORST, ANETT SEKORA und SINA SENDER aus der Arbeitsgruppe Leukämie von Prof. Dr. CHRISTIAN JUNGHANß unter der Leitung von PD Dr. HUGO MURUA ESCOBAR auf ihre antitumorale Aktivität

untersucht. Die folgenden Ergebnisse sind teilweise bereits in der Masterarbeit von ANNIKA EICHHORST veröffentlicht.<sup>[240]</sup>

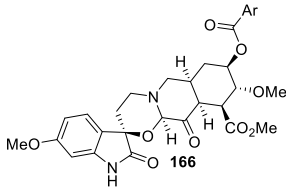
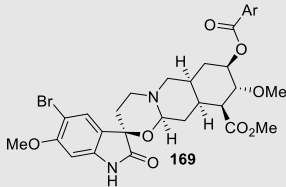
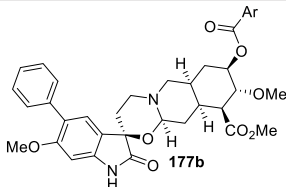
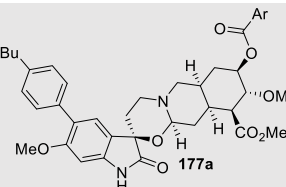
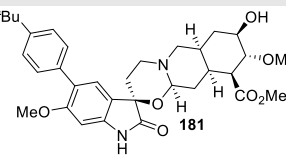
Zur Charakterisierung der biologischen Eigenschaften und der antitumoralen Aktivität von Dioxyreserpin (**137**) und dessen Derivaten wurde die Wirkung auf verschiedene humane Tumorzelllinien untersucht. Hierbei wurde der Effekt der Substanzen an Leukämiezelllinien (RS4, RS11, NALM-6 und SEM), Lymphomzelllinien (SUP-T1 und SU-DHL-4) und Pankreaskarzinomzelllinien (MIA-PaCa-2 und Capan-1) getestet. Untersucht wurden hierbei die Proliferation der Zellen, die metabolische Aktivität sowie die Induktion von Apoptose und Nekrose nach Inkubation mit den entsprechenden Verbindungen. Dabei wurden die Substanzen in Konzentrationen von 1  $\mu\text{M}$  bis 10  $\mu\text{M}$  eingesetzt und für 24 bis 72 Stunden mit den Zellen inkubiert. In Vorversuchen erwies sich NALM-6 als die sensibelste Zelllinie, weshalb sich die weiteren Untersuchungen auf diese Zelllinie konzentrierten. Um einen möglichen Einfluss der Substanzen auf die Proliferation der Zellen aufzudecken, wurde eine Zählung der vitalen Zellen durchgeführt. Als Referenz wurde jeweils eine DMSO-Kontrolle als 100%-Wert mitgeführt, auf die sich die prozentuellen Angaben der Substanzen beziehen. Um die vitalen von den toten Zellen unterscheiden zu können, wurde eine Färbung mit Trypanblau durchgeführt. Trypanblau ist in der Lage, eine nicht intakte Zellmembran von toten Zellen zu passieren und färbt diese somit blau an.<sup>[241]</sup>

## Ergebnisse und Diskussion

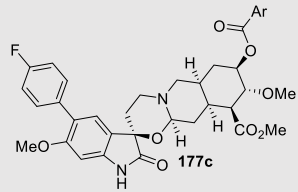
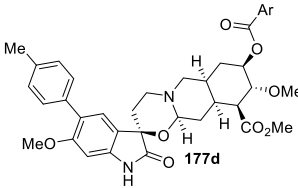
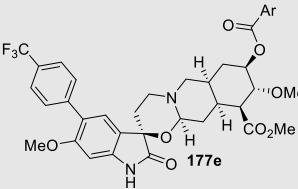
**Tabelle 12:** Messwerte der Zellzählung von NALM-6-Zellen nach Exposition von Dioxyreserpin (**137**) und dessen Derivaten in unterschiedlichen Konzentrationen und Inkubationszeiträumen.

Eintrag	Verbindung	Inkubationszeit	Zellzahl [%] <sup>[a]</sup>		
			1 $\mu$ M	5 $\mu$ M	10 $\mu$ M
1	 <b>137</b>	48 h	92.54 $\pm$ 6.57	76.73 $\pm$ 8.98	61.94 $\pm$ 7.18
		72 h	88.73 $\pm$ 9.93	85.22 $\pm$ 9.85	71.10 $\pm$ 9.40
2	 <b>168</b>	72 h	89.17 $\pm$ 8.64	90.70 $\pm$ 8.74	85.99 $\pm$ 6.10
3	 <b>180</b>	72 h	95.18 $\pm$ 22.14	97.03 $\pm$ 9.27	99.27 $\pm$ 10.06
4	 <b>167</b>	72 h	92.86 $\pm$ 9.86	85.59 $\pm$ 8.06	74.18 $\pm$ 8.12
5	 <b>182</b>	72 h	106.67 $\pm$ 15.43	84.33 $\pm$ 12.00	105.00 $\pm$ 19.93

## Ergebnisse und Diskussion

Eintrag	Verbindung	Inkubationszeit	Zellzahl [%] <sup>[a]</sup>		
			1 $\mu$ M	5 $\mu$ M	10 $\mu$ M
6	 <b>166</b>	72 h	85.23 $\pm$ 21.50	47.40 $\pm$ 4.23	1.80 $\pm$ 0.88
7	 <b>169</b>	72 h	92.23 $\pm$ 30.53	57.19 $\pm$ 17.50	12.10 $\pm$ 12.95
8	 <b>177b</b>	48 h	94.69 $\pm$ 11.23	74.99 $\pm$ 21.07	32.75 $\pm$ 5.33
		72 h	86.88 $\pm$ 8.67	47.29 $\pm$ 23.67	20.29 $\pm$ 3.44
9	 <b>177a</b>	48 h	96.16 $\pm$ 14.46	64.93 $\pm$ 21.96	38.03 $\pm$ 3.60
		72 h	88.73 $\pm$ 9.93	85.22 $\pm$ 9.85	75.03 $\pm$ 11.41
10	 <b>181</b>	48 h	93.80 $\pm$ 14.06	59.14 $\pm$ 26.29	35.22 $\pm$ 7.64
		72 h	94.24 $\pm$ 8.56	53.21 $\pm$ 8.27	14.77 $\pm$ 8.87

## Ergebnisse und Diskussion

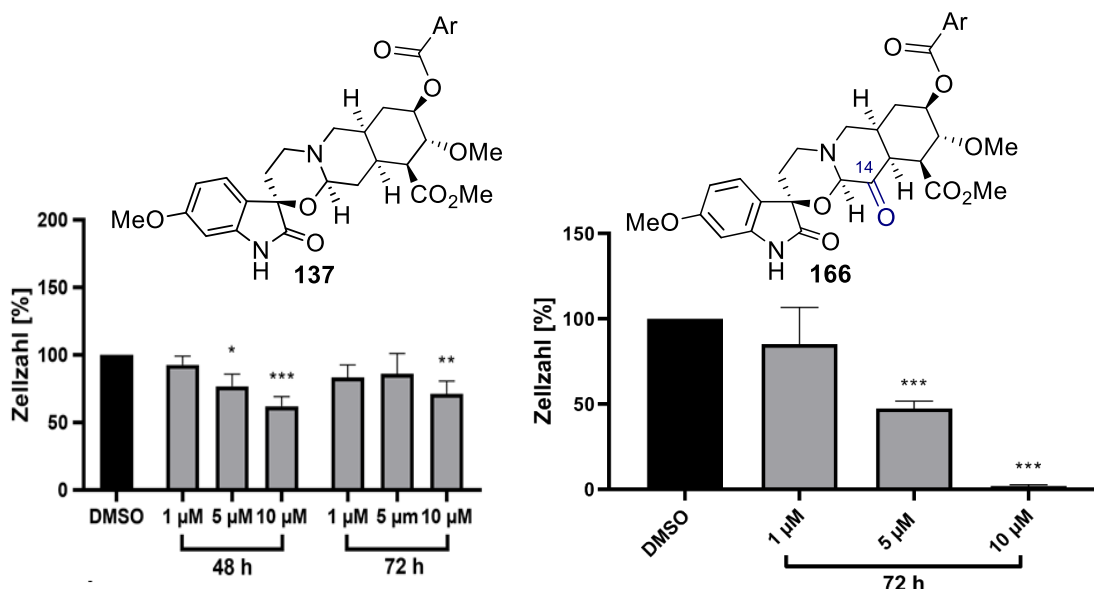
Eintrag	Verbindung	Inkubationszeit	Zellzahl [%] <sup>[a]</sup>		
			1 $\mu$ M	5 $\mu$ M	10 $\mu$ M
11	 177c	72 h	95.12 $\pm$ 19.58	20.61 $\pm$ 21.79	9.46 $\pm$ 10.82
12	 177d	72 h	93.87 $\pm$ 15.88	9.48 $\pm$ 6.91	0.76 $\pm$ 0.53
13	 177e	72 h	96.24 $\pm$ 17.07	7.39 $\pm$ 7.74	0.74 $\pm$ 0.88

Ar = 3,4,5-(OMe)-Ph, [a] Werte im Verhältnis zur Referenz in DMSO (100%).

Die Stammverbindung Dioxyreserpin (**137**) zeigte bei der Untersuchung der NALM-6-Zellzahl bei Verwendung einer Konzentration von 1  $\mu\text{M}$  weder bei einer Inkubationszeit von 48 Stunden noch bei 72 Stunden eine signifikante Veränderung im Vergleich zur DMSO-Kontrolle. Bei Verwendung von 5  $\mu\text{M}$  konnte hingegen ein antiproliferativer Effekt bei einer Inkubationszeit von 48 Stunden beobachtet werden. Es zeigte sich eine Reduktion der Zellzahl auf 77%. Der größte antiproliferative Effekt wurde bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  mit einer Reduktion auf 62% bei einer Inkubationszeit von 48 Stunden deutlich sichtbar (Schema 65).

Durch die Testung der an verschiedenen Positionen des Moleküls modifizierten Derivate, konnten Informationen über die Struktur-Wirkungsbeziehung erhalten werden. So zeigte beispielsweise die Testung des benzylierten Derivats **168** eine deutlich geringere Reduktion der Zellzahl als es bei Dioxyreserpin (**137**) zu beobachten war, was darauf hinweist, dass die Benzylierung des Oxindols die antiproliferative Wirkung der Verbindung verringert. Ähnliches gilt für Dioxyreserpinsäure (**180**) sowie die Ring-geöffneten Derivate **167** und **182**. Es ist davon auszugehen, dass der Oxazin-Ring für die antiproliferative Wirkung eine wichtige Rolle spielt.

Bei der Untersuchung von Trioxyreserpin (**166**) wurde ein starker antiproliferativer Effekt auf die NALM-6-Zelllinie beobachtet (Schema 65). Nach einer Inkubationszeit von 72 Stunden konnte bereits bei einer Konzentration von 1  $\mu\text{M}$  eine signifikante Reduktion der Zellzahl auf 85% im Vergleich zur DMSO-Kontrolle beobachtet werden. Bei höheren Konzentrationen wurde dieser Effekt noch deutlicher, sodass bei 5  $\mu\text{M}$  bereits eine Reduktion der Zellzahl auf 47% erreicht werden konnte. Wurde eine Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  gewählt, konnte nach 72 Stunden Inkubationszeit eine nahezu quantitative Reduktion der Zellzahl auf 2% beobachtet werden. Dies stellt im Vergleich zum Dioxyreserpin (**137**) eine massive Steigerung der antiproliferativen Wirkung dar und zeigt, dass sich durch die Funktionalisierung an der C-14-Position eine gute Möglichkeit bietet, die antitumorale Aktivität zu beeinflussen.

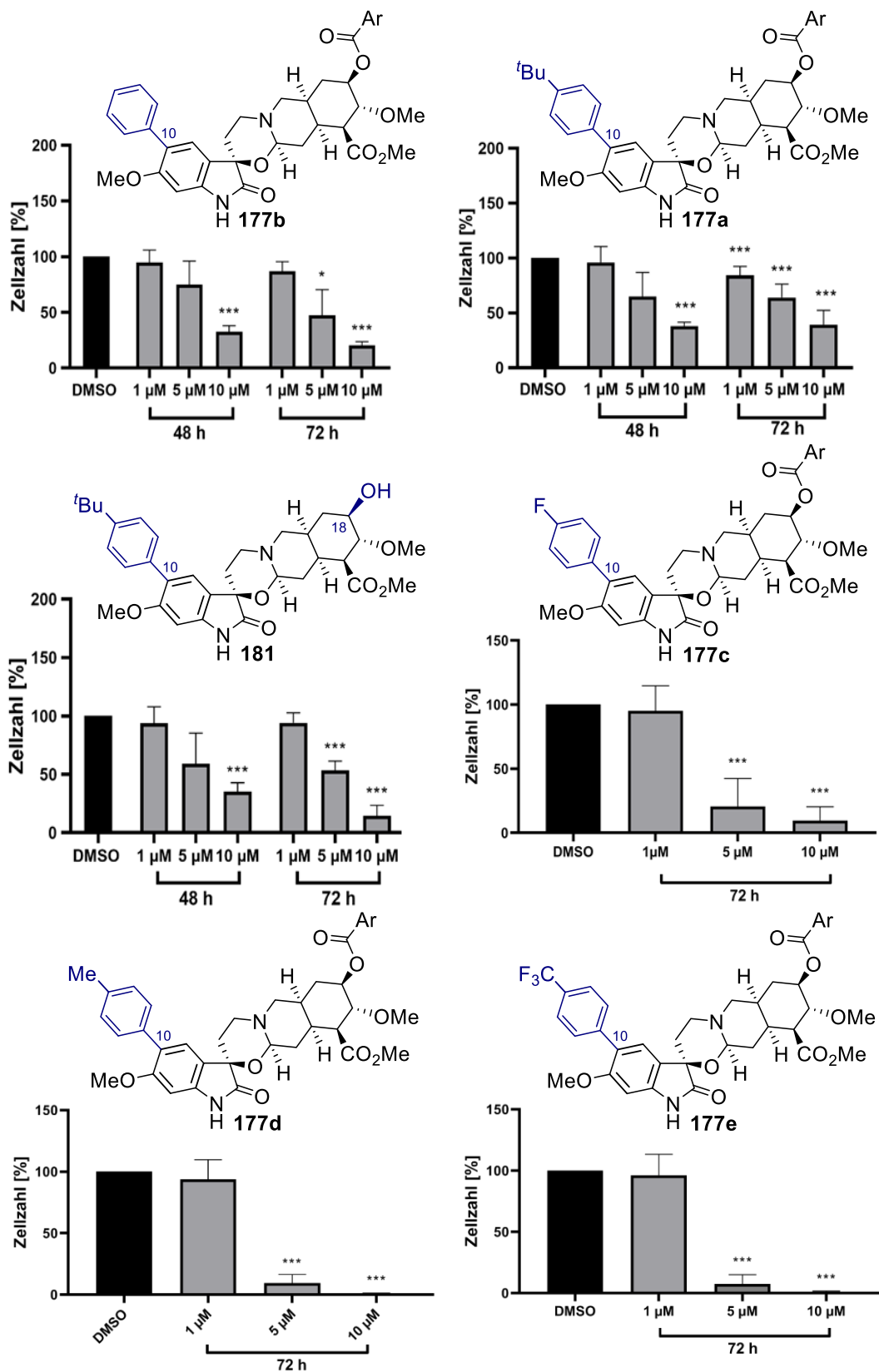


**Schema 65:** Effekt von Dioxyserserin (**137**) und Trioxyserserin (**166**) auf die Zellzahl von NALM-6. Abgebildet sind die Mittelwerte von Dreifachmessungen mit Standardabweichung. Signifikanz gegenüber der DMSO-Kontrolle: \* =  $p < 0.05$ , \*\*\* =  $p < 0.001$ . Ar = 3,4,5-(OMe)-Ph.

Eine weitere interessante Modifikation des Dioxyserserins (**137**) stellen die SUZUKI-Kupplungsreaktionen an der C-10-Position dar, wodurch die arylierten Derivate **177a-e** erhalten werden konnten. Bereits die bromierte Vorläuferverbindung **168** zeigte eine deutliche stärkere Reduktion der NALM-6-Zellzahl nach einer Inkubationszeit von 72 Stunden im Vergleich zu Dioxyserserin (**137**). Bei einer Konzentration von 5 µM konnten hierbei nur noch 57% im Vergleich zur DMSO-Kontrolle nachgewiesen werden. Bei einer Konzentration von 10 µM waren es nur noch 12%.

Für die Biaryle **177a-e** konnte ebenfalls ein deutlicher antiproliferativer Effekt beobachtet werden, was ebenfalls eine deutliche Steigerung im Vergleich zu Dioxyserserin (**137**) darstellt (Schema 66). Während bei einer Inkubationszeit von 48 und 72 Stunden bei einer Konzentration von 1 µM der jeweiligen Verbindung noch keine signifikante Zellzahl-Reduktion der Proliferation zu erkennen war, war bei höheren Konzentrationen (5 µM, 10 µM) für alle getesteten arylierten Verbindungen eine signifikante Reduktion zu verzeichnen. Für das phenylsubstituierte Derivat **177b** konnte bereits bei einer Konzentration von 5 µM eine deutliche Reduktion der Zellzahl auf 75% bei 48 Stunden und 47% bei 72 Stunden Inkubationszeit beobachtet werden. Bei 10 µM wurde dieser Effekt auf NALM-6 durch die eine Reduktion auf 33% bzw. 20% noch deutlicher.



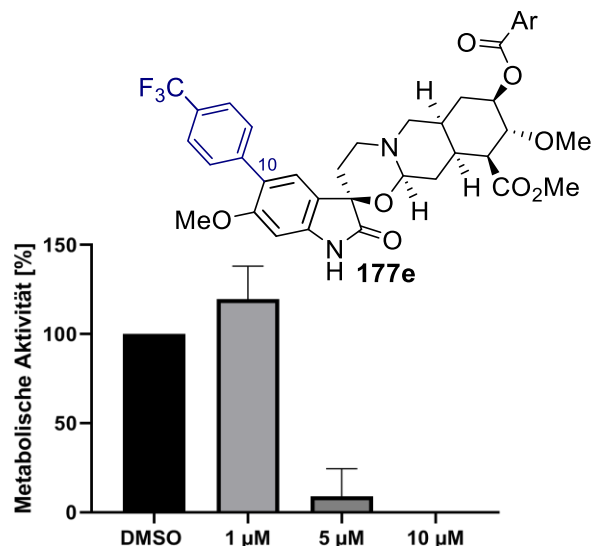


**Schema 66:** Effekt C-10-arylierter Dioxyserpine-Derivate auf die Zellzahl von NALM-6. Abgebildet sind die Mittelwerte von Dreifachmessungen mit Standardabweichung. Signifikanz gegenüber der DMSO-Kontrolle: \* =  $p < 0.05$ , \*\*\* =  $p < 0.001$ . Ar = 3,4,5-(OMe)-Ph.

Auch bei der Testung des *tert*-Butylphenyl-Derivats **177a** war eine ähnliche Reduktion der Zellzahl zu beobachten. Hier wurde bei einer Konzentration von 5  $\mu\text{M}$  nach 48 Stunden und 72 Stunden bereits eine signifikant geringere Zellzahl beobachtet. Dieser Effekt konnte durch die Verwendung einer höheren Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  noch weiter gesteigert werden. Bei Verbindung **181** wurde zusätzlich zur Substitution an der C-10-Position auch der Trimethoxyphenylester an der C-18-Position gespalten. Bei den Untersuchungen zu dieser Verbindung zeigten sich im Vergleich zu Verbindung **177a** ähnliche Effekte auf NALM-6 in Bezug auf die Reduktion der Zellzahl. Es konnte sogar eine leichte Steigerung der antiproliferativen Aktivität beobachtet werden. Bei einer Inkubationszeit von 72 Stunden und einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  zeigte sich eine Reduktion bis auf 15%. Zusätzlich wird durch die freie Hydroxy-Gruppe die Wasserlöslichkeit erhöht, was einen positiven Effekt auf die pharmakokinetischen Eigenschaften der Verbindung haben sollte.<sup>[209]</sup> Jedoch zeigte sich ein Unterschied zu den Verbindungen **180** und **182**, bei denen ebenfalls der Trimethoxyphenylester abgespalten wurde, aber eine Verschlechterung der antiproliferativen Eigenschaften beobachtet wurde. Eine deutliche Steigerung der Aktivität zeigte sich beim Fluorphenyl-Derivat **177c**. Hier konnte nach 72 Stunden Inkubationszeit bereits bei einer Konzentration von 5  $\mu\text{M}$  eine deutliche Reduktion der Zellzahl auf 21% beobachtet werden. Bei 10  $\mu\text{M}$  konnte die Zellzahl sogar noch weiter auf 9% reduziert werden. Der größte Effekt auf die Zelllinie NALM-6 konnte jedoch durch die 4-Tolyl- **177d** und Trifluormethylphenyl-Derivate **177e** erzielt werden. Bei einer Inkubationszeit von 72 Stunden konnte bei diesen Derivaten bereits bei einer Konzentration von 5  $\mu\text{M}$  eine deutliche Reduktion der Zellzahl auf 9% für **177d** und 7% für **177e** erreicht werden. Bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  wurde für beide Verbindungen eine nahezu quantitative Reduktion der Zellzahl erreicht.

Es zeigte sich, dass die 10-Aryl-Derivate **177a-e** einen deutlich positiven Effekt auf die antiproliferative Aktivität haben. Insbesondere die Verbindungen **177d** und **177e** lieferten bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  und einer Inkubationszeit von 72 Stunden eine nahezu quantitative Reduktion der NALM-6-Zellen.

Mithilfe des WST-1-Assay (WST = water soluble tetrazolium) wurde zudem als Maß für die Vitalität die metabolische Aktivität der Zellen untersucht. Bei dieser Methode wurden die Proben mit dem Tetrazoliumsalz WST-1 versetzt, das durch das zelleigene Protein Succinatdehydrogenase der lebenden Zellen reduktiv zum Formazansalz gespalten wird. Dabei kam es zu einem Farbumschlag, durch den mithilfe von photometrischen Messungen die metabolische Aktivität der Zellen bestimmt werden konnte.<sup>[242]</sup>

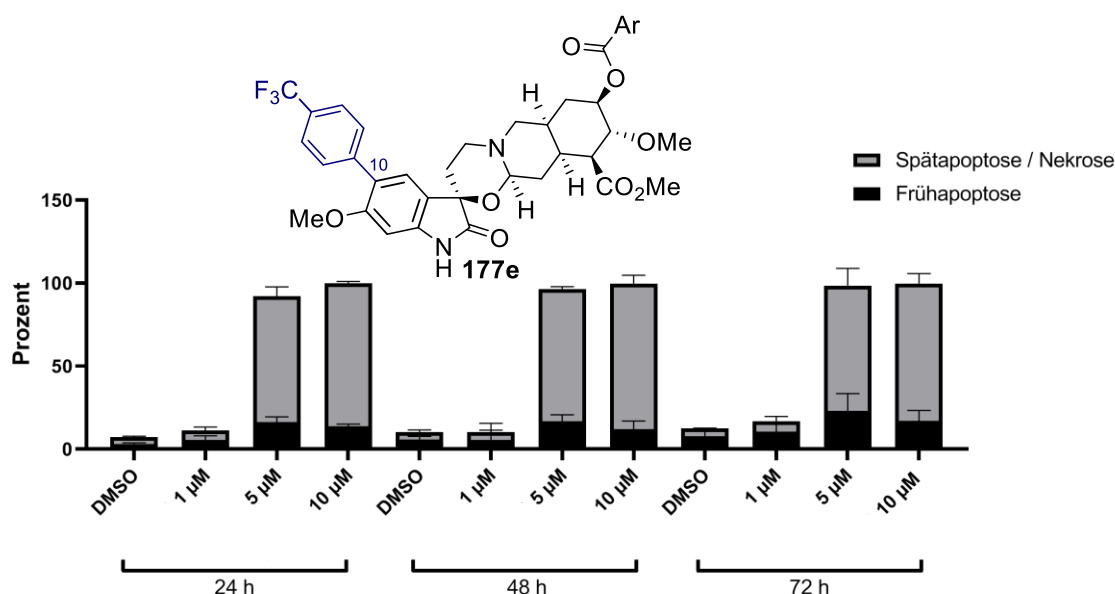


**Schema 67:** Effekt des Trifluormethylphenyl-Derivats **177e** auf die metabolische Aktivität von NALM-6 bei 72 Stunden Inkubationszeit. Dargestellt sind die Mittelwerte von Dreifachmessungen mit Standardabweichung. Ar = 3,4,5-(OMe)-Ph.

Es wurde der Einfluss des Trifluormethylphenyl-Derivats **177e** auf die metabolische Aktivität der NALM-6-Zellen untersucht (Schema 67). Hierbei zeigte sich vergleichbar mit den Ergebnissen der Zellzählung nach 72 Stunden bei einer Konzentration von 1 µM noch keine signifikante Verringerung der metabolischen Aktivität. Bei einer Konzentration von 5 µM konnte jedoch eine deutliche Verringerung im Vergleich zur DMSO-Kontrolle verzeichnet werden. Dieser Effekt wurde bei einer Konzentration von 10 µM noch weiter bis zu einer nicht mehr nachweisbaren metabolischen Aktivität gesteigert.

Auch die Zahl der apoptotischen Zellen nach Exposition der Dioxyreserpin-Derivate wurde analysiert, indem durchflusszytometrische Apoptosemessungen durchgeführt wurden. Das Protein Annexin-V bindet dabei an das Phosphorlipid Phosphatidylserin, welches im Falle einer apoptotischen Zelle nach außen transloziert wird. Um frühapoptotische Zellen von spätapoptotischen und nekrotischen Zellen unterscheiden zu können, erfolgt zusätzlich die Färbung mit dem DNA-Interkalator Propidiumiodid, der nur im Fall einer porösen Zellmembran in der Lage ist, ins Zellinnere zu gelangen. Da frühapoptotische Zellen über eine noch intakte Zellmembran verfügen, können diese von spätapoptotischen und nekrotischen Zellen abgegrenzt werden.<sup>[243]</sup> Mithilfe der ermittelten Werte lassen sich Rückschlüsse auf die Apoptose-induzierende Wirkungen von Substanzen ziehen.

## Ergebnisse und Diskussion



**Schema 68:** Apoptose-induzierter Effekt des Biaryls **177e** auf NALM-6. Dargestellt sind die Mittelwerte von Dreifachmessungen der prozentuellen Anteile frühapoptotischer und spätapoptotischer oder nekrotischer Zellen mit Standardabweichung. Ar = 3,4,5-(OMe)-Ph.

Die Untersuchungen am Biaryl **177e** zur Apoptose-Induktion zeigten unter Verwendung einer Konzentration von 1 µM nur geringe Unterschiede im Vergleich zur DMSO-Kontrolle (Schema 68). Sowohl bei den frühapoptotischen als auch den spätapoptotischen sowie den nekrotischen Zellen war nur eine leicht erhöhte Anzahl im Vergleich zur DMSO-Kontrolle zu erkennen. Bei höheren Konzentrationen des Biaryls **177e** nahm die Zahl der früh- und spätapoptotischen Zellen hingegen deutlich zu. Bereits bei einer Konzentration von 5 µM konnte für alle drei untersuchten Inkubationszeiten eine signifikante Veränderung beobachtet werden und es konnte die Zahl der früh- und spätapoptotischen Zellen im Vergleich zur DMSO-Kontrolle deutlich gesteigert werden. Nach einer Inkubationszeit von 24 Stunden lag der Anteil der frühapoptotischen Zellen bei 16% und der Anteil der spätapoptotischen und nekrotischen Zellen bei 76%. Auch bei längeren Inkubationszeiten war dieser Effekt deutlich zu erkennen. Besonders bei einer Inkubationszeit von 72 Stunden waren bereits bei einer Konzentration von 5 µM nahezu keine lebenden Zellen mehr vorhanden. Der Anteil der frühapoptotischen Zellen lag hier bei 23% und der Anteil der spätapoptotischen oder nekrotischen Zellen bei 75%. Die hier gezeigten Ergebnisse der durchflusszytometrischen Messungen zeugen von einem deutlichen apoptose- und nekrose-induzierenden Effekt des Trifluormethylphenyl-Derivats **177e** auf die NALM-6-Zellen. Diese Eigenschaften konnten bei der Stammverbindung Dioxyreserpin (**137**) nicht beobachtet werden. In Kombination mit der deutlich reduzierten Zellzahl und metabolischen Aktivität konnte gezeigt werden, dass durch die Arylierung von

Dioxyreserpin (**137**) an der C-10-Position eine deutliche Steigerung der antiproliferativen und Metabolismus-modulierenden Eigenschaften erreicht werden konnte. Zudem konnte durch die strukturellen Veränderungen eine apoptoseinduzierte Wirkung nachgewiesen werden.

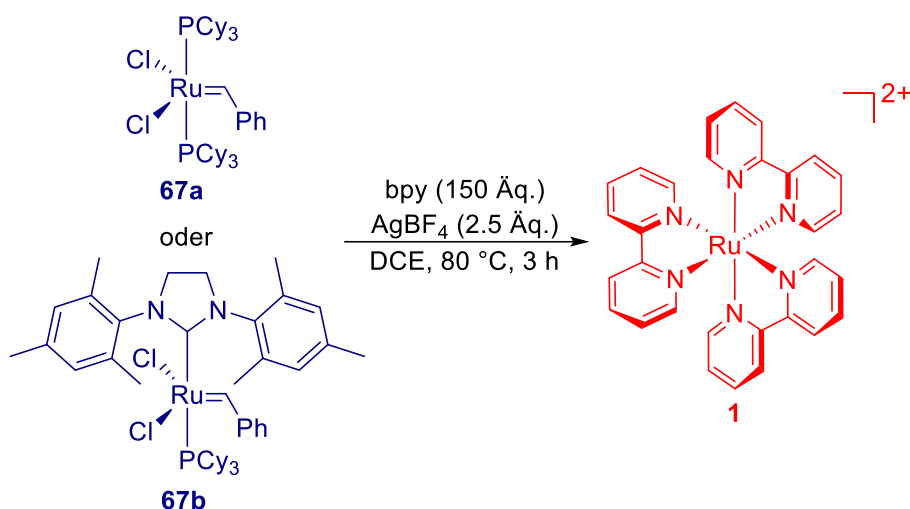
Abschließend wurden einige der Verbindungen in einem Hämolyse-Assay untersucht, um unerwünschte Reaktionen mit humanen Blutzellen auszuschließen. Dabei konnte bei Versuchen mit unterschiedlichen Konzentrationen der Verbindungen keine Hämolyse der verwendeten Blutproben festgestellt werden.

## 3. Zusammenfassung und Ausblick

### 3.1. Zusammenfassung

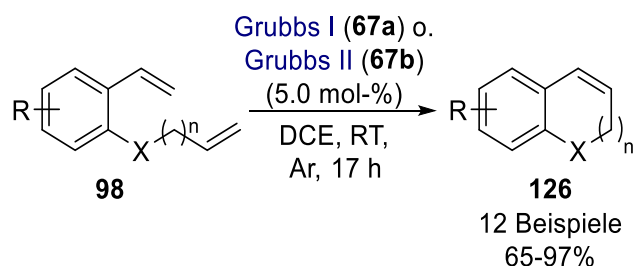
Im Rahmen dieser Arbeit sollte mithilfe von photochemischen Transformationen carbo- und heterocyclische Verbindungen aufgebaut und modifiziert werden. Von besonderem Interesse waren in diesem Zusammenhang die Entwicklung und Optimierung neuer photokatalytischer Methoden, sowie die Darstellung und Untersuchung von Verbindungen mit potenziell antitumoralen Eigenschaften.

Im ersten Kapitel wurde eine bisher unbeschriebene *in situ* Transformation der Olefinmetathese-Katalysatoren GRUBBS I (**67a**) und II (**67b**) zum Photoredox-Katalysator  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  (**1**) zur Durchführung einer sequenziell-katalysierten Olefinmetathese gefolgt von einer Photoredox-Reaktion in einer Eintopfreaktion untersucht. Es zeigte sich durch UV-Vis-Untersuchungen, dass durch Erwärmen der Reaktion in Anwesenheit eines Überschusses 2,2'-Bipyridin für beide GRUBBS-Katalysatoren die Carben- und Phosphin-Liganden gegen Bipyridin substituiert werden konnten. Die Chlorid-Liganden konnten auf diese Weise jedoch nicht ausgetauscht werden. Bei Durchführung der Reaktion in Anwesenheit des Silbersalzes  $\text{AgBF}_4$  konnten auch die Chlorid-Liganden substituiert werden und durch die Messung von UV-Vis-Spektren konnte  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  (**1**) nachgewiesen werden (Schema 69). Auch der Reaktionsverlauf konnte durch UV-Vis-spektroskopische Messungen untersucht werden, wobei sich die Vollständigkeit der Reaktion nach einer Reaktionszeit von 3 Stunden ergab.



**Schema 69:** *In situ* Transformation der GRUBBS-Katalysatoren **67a** und **67b** zum Photoredox-Katalysator  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  (**1**).

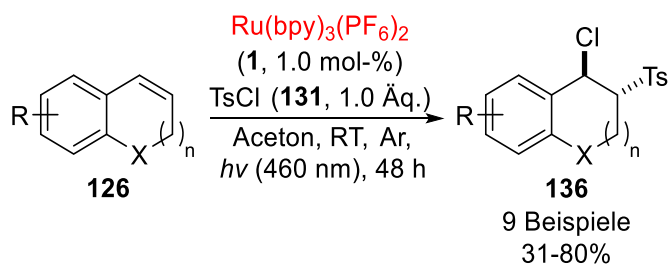
Im Anschluss an die erfolgreiche Transformation der GRUBBS-Katalysatoren **67a** und **67b** wurde anhand einer sequenziell-katalysierten Eintopfreaktion die Anwendbarkeit dieser Katalysatortransformation in der organischen Synthese zur Darstellung von 2-Chlorsulfonen demonstriert. Hierzu wurden die einzelnen Reaktionsschritte der Sequenz zunächst separat untersucht und anschließend mit den Resultaten der Eintopfreaktion verglichen. Es stellte sich die Ringschlussmetathese verschiedener Diene **98** zu cyclischen Alkenen **126** als geeignete Art der Olefinmetathese heraus und die Olefinmetatheseprodukte **126** wurden in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten (Schema 70).



**Schema 70:** Ringschlussmetathese von Dienen **98** zu cyclischen Alkenen **126**.

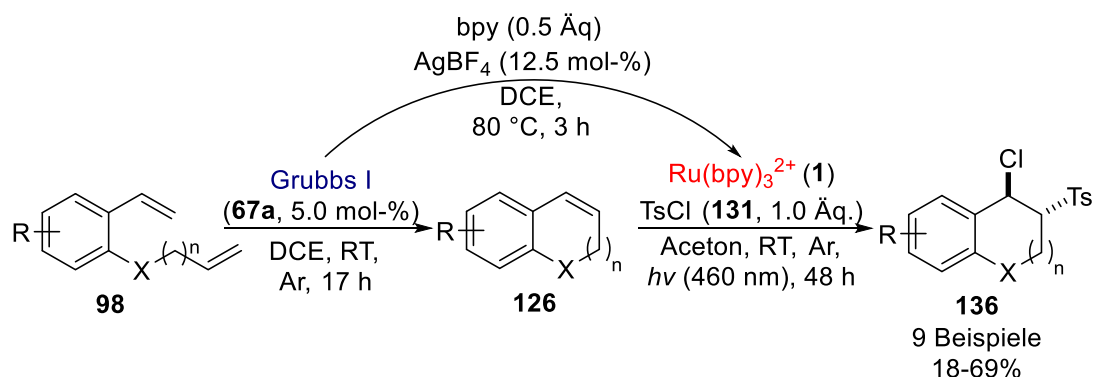
Als Photoredox-Reaktion der Sequenz erwies sich die von REISER *et al.* publizierte photoredox-induzierte Chlorsulfonylierung von Styrolen und Alkenen in einer ATRA-Reaktion als geeignete Methode.<sup>[163]</sup> Diese Reaktion wurde entsprechend der gegebenen Bedingungen modifiziert und die Chlorsulfonylierung mit Tosylchlorid (**131**) an den durch die Ringschlussmetathese gewonnenen cyclischen Alkenen **126** zur Bildung von

2-Chlorsulfonen **136** durchgeführt. Die dabei gebildeten Produkte wurden in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten (Schema 71).



**Schema 71:** Photoredox-induzierte Chlorsulfonylierung von cyclischen Alkenen **126** zu 2-Chlorsulfonen **136**.

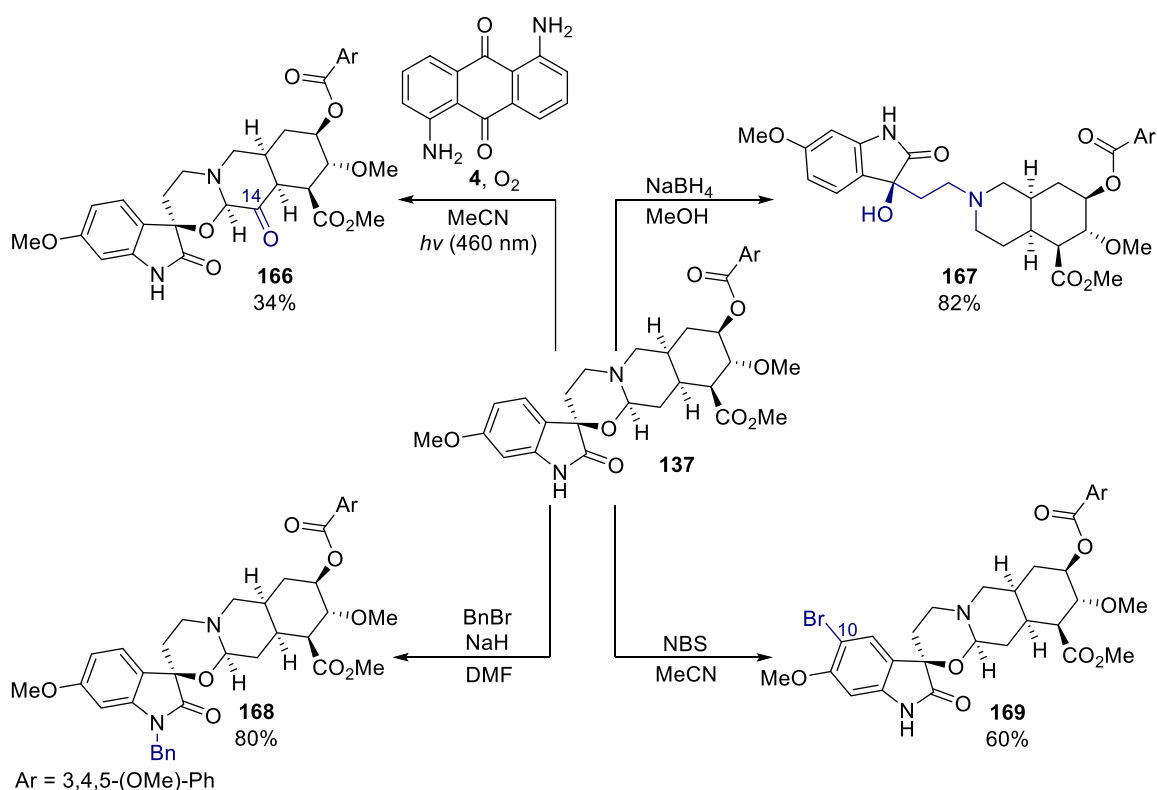
Anschließend wurde die Ringschlussmetathese und die photoredox-induzierte Chlorsulfonylierung in einer sequenziell-katalysierten Eintopfreaktion unter Verwendung der zuvor beschriebenen Katalysatortransformation der GRUBBS-Katalysatoren **67a** und **67b** zum Photoredox-Katalysator **1** kombiniert (Schema 72).



**Schema 72:** Sequenziell-katalysierte Ringschlussmetathese mit anschließender photoredox-induzierter Chlorsulfonylierung von Dienen **98** zur Bildung von 2-Chlorsulfonen **136**.

Die Reaktion lieferte die 2-Chlorsulfone **136** in moderaten bis guten Ausbeuten. Im Vergleich zu den kombinierten Ausbeuten der Einzelreaktionen, wurden in der Eintopfreaktion ähnliche Ausbeuten erzielt. Zudem wies die Reaktion eine hohe Diastereoselektivität auf, sodass fast ausschließlich die *trans*-konfigurierten Produkte **136** gebildet wurden. Die Anwendbarkeit der neu entwickelte Katalysatortransformation der GRUBBS-Katalysatoren **67a** und **67b** zum Photoredox-Katalysator **1** in der organischen Synthese ließ sich anhand einer sequenziell-katalysierten Eintopfreaktion aus einer Ringschlussmetathese gefolgt von einer photoredox-induzierten Chlorsulfonylierung demonstrieren und die 2-Chlorsulfone **136** wurden stereoselektiv in guten bis moderaten Ausbeuten erhalten.

Der zweite Teil dieser Arbeit befasste sich mit der Modifikation von Dioxyreserpin (**137**), das über das in der Natur selten vorkommende Spiro[(1,3)-oxazin-3,6'oxindol]-Motiv verfügt, dessen biologische Eigenschaften bislang noch gänzlich unerforscht sind. Es wurden eine Reihe von Dioxyreserpin-Derivaten durch Modifikationen an unterschiedlichen Positionen dargestellt. Über eine Photooxygenierung wurde an der C-14-Position ein Keton eingeführt und das sogenannte Trioxyreserpin **166** in einer Ausbeute von 34% erhalten. Durch eine reduktive Ringöffnung des Oxazin-Rings wurde das *N*-Alkyl-*cis*-decahydroisochinolin **167** in einer Ausbeute von 82% erhalten. Am Stickstoffatom des Oxindols erfolgte durch die Umsetzung mit Benzylbromid eine Benzylierung in einer Ausbeute von 80%. Außerdem erfolgte an der C-10-Position eine elektrophile Bromierung durch eine Umsetzung mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) und das Produkt **169** in einer Ausbeute von 60% erhalten (Schema 73).

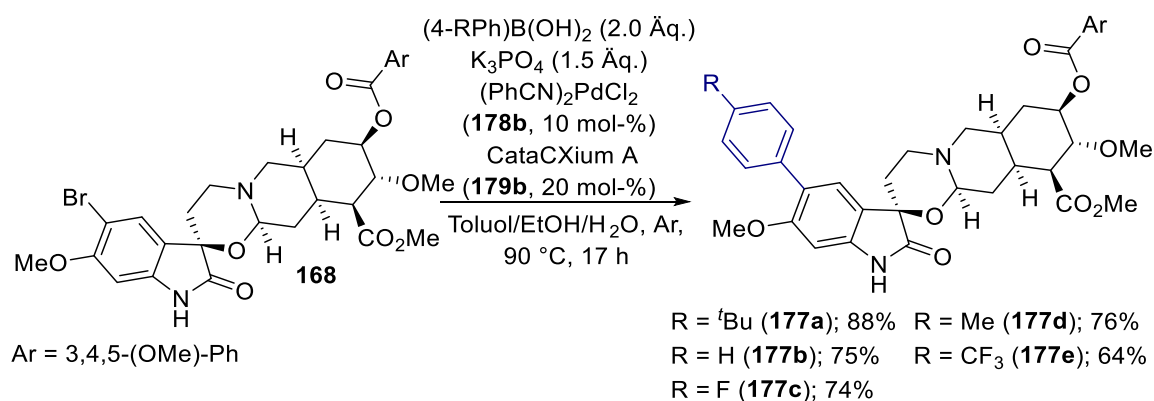


**Schema 73:** Funktionalisierung von Dioxyreserpin (**137**).

Durch die Umsetzung des Bromids **169** in SUZUKI-Kreuzkupplungsreaktionen gelang es außerdem nach Optimierung der Reaktionsbedingungen mehrere an C-10-Position arylierte Derivate **177** in moderaten bis guten Ausbeuten zu erhalten (Schema 74).

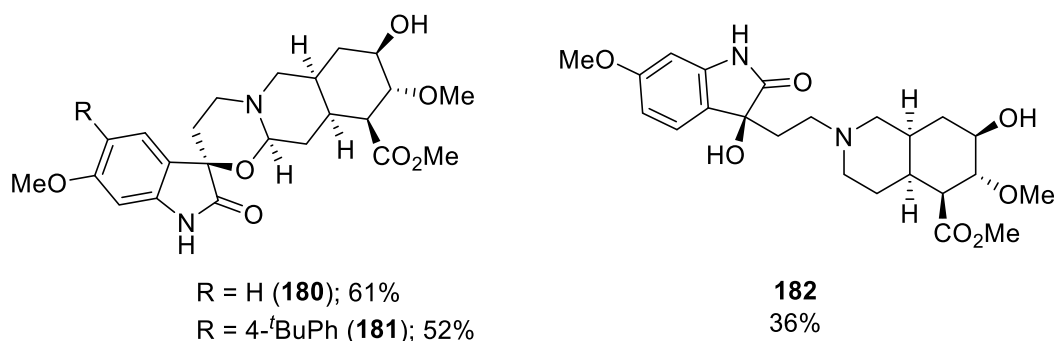


## Zusammenfassung und Ausblick



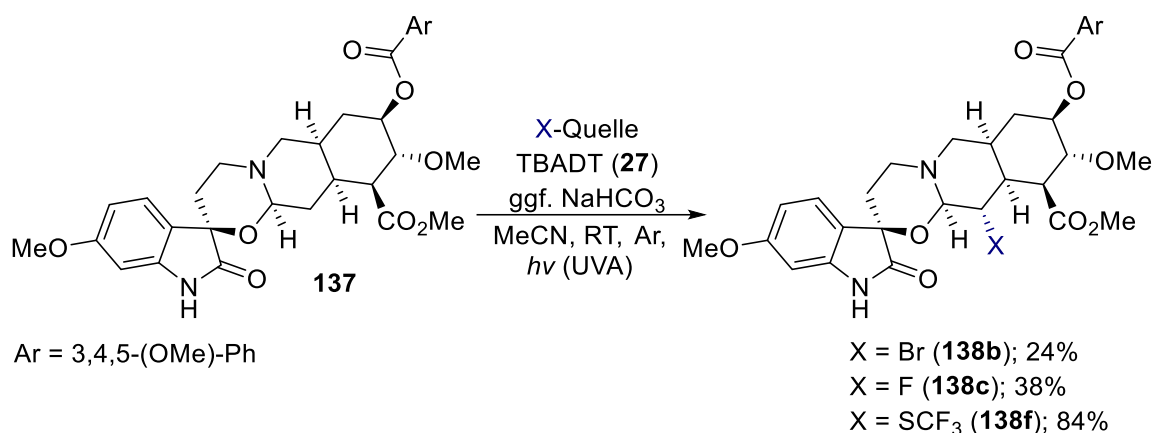
**Schema 74:** Suzuki-Kreuzkupplung von 10-Bromdioxyreserpin (**168**).

Auch der Trimethoxyphenylester in C-18-Position wurde durch die Verseifung erfolgreich gespalten (Schema 75). Diese Reaktion wurden an Dioxyreserpin (**137**) in einer Ausbeute von 61%, am Ring-geöffneten Produkt **167** in einer Ausbeute von 36% und am Biaryl **177a** in einer Ausbeute von 52% durchgeführt.



**Schema 75:** Produkte der Verseifung von **137**, **167** und **177a** mit Natriummetathanolat.

Außerdem wurden weitere Funktionalisierungen an der C-14-Position von Dioxyreserpin (**137**) durch eine TBADT-katalysierte H-Abstraktion realisiert (Schema 76). Dabei wurden die Funktionalisierungsprodukte **138** in einer hoch stereo- und regioselektiven Photoreaktion in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten. Lediglich die Struktur des Thiotrifluormethyl-Derivats **138f** konnte aufgrund von dynamischen Prozessen und daraus resultierender Signalverbreiterung in den NMR-Spektren nicht endgültig bestätigt werden.

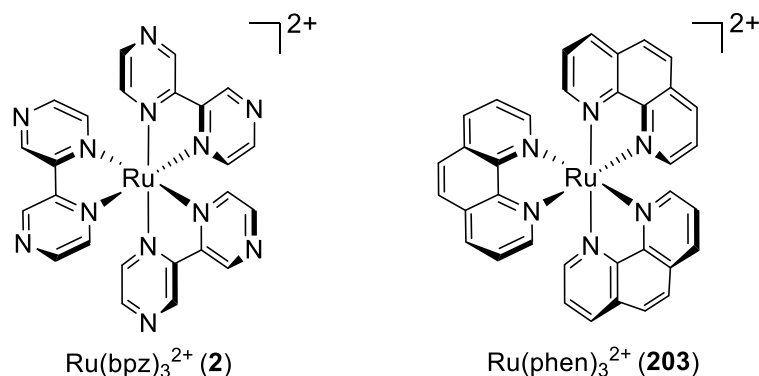


**Schema 76:** Decawolframrat-katalysierte C-14-Funktionalisierung von Dioxyserserin (**137**).

Die dargestellten Verbindungen wurden anschließend in einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe Leukämie von Prof. Dr. CHRISTIAN JUNGHANß unter der Leitung von PD Dr. HUGO MURUA ESCOBAR der Universitätsmedizin Rostock auf ihre antitumorale Aktivität untersucht. Dabei zeigte sich, dass insbesondere das Trioxyserserin **166** und die an C-10-Position arylierten Verbindungen **177** zum Teil sehr gute antiproliferative Aktivität gegenüber der Leukämie-Zelllinie NALM-6, bis hin zu einer nahezu quantitativen Reduktion der Zellzahl, aufweisen. Nähere Untersuchungen des Trifluormethylphenyl-Derivats **177e** zeigten, dass durch die Exposition der Verbindung im Vergleich zu Dioxyserserin (**137**) die metabolische Aktivität deutlich reduziert wurde und zudem eine Apoptose- und Nekroseinduktion hervorgerufen wurde, die eine selektive Wirkweise vermuten lässt.

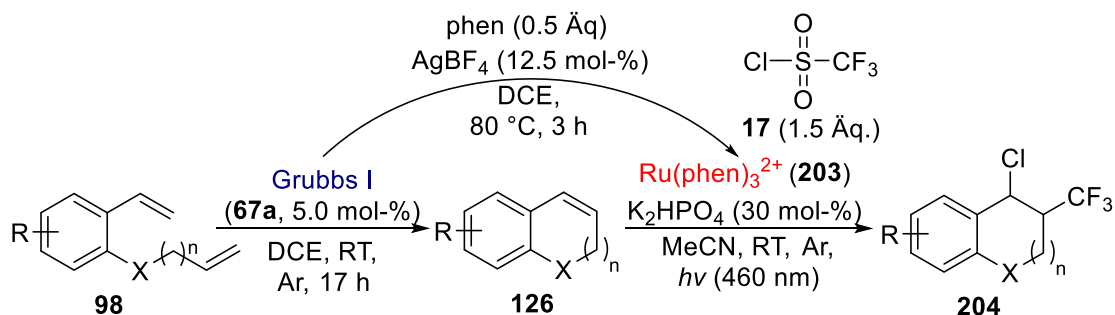
### 3.2. Ausblick

Die Katalysatortransformation der GRUBBS-Katalysatoren der ersten (**67a**) und zweiten Generation (**67b**) zum Photoredox-Katalysator Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (**1**) konnte im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich durchgeführt werden. Auf dieser Basis lassen sich möglicherweise auch weitere Photoredox-Katalysatoren des Typs Ru(ArN-NAr)<sub>3</sub><sup>2+</sup> aus den GRUBBS-Katalysatoren auf diese Weise darstellen und in Form einer sequenziellen Katalyse synthetisch nutzen. Weitere gebräuchliche Photoredox-Katalysatoren stellen in diesem Zusammenhang beispielsweise Tris(2,2'-bipyrazin)ruthenium(II) (Ru(bpz)<sub>3</sub><sup>2+</sup>, **2**) oder Tris(1,10-phenanthrolin)ruthenium(II) (Ru(phen)<sub>3</sub><sup>2+</sup>, **203**) dar (Abbildung 20).<sup>[9]</sup>



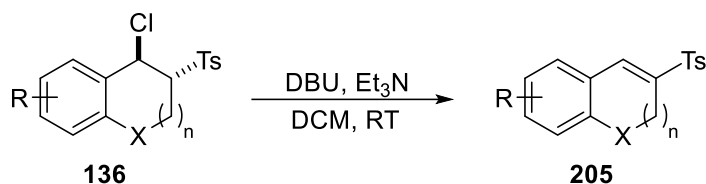
**Abbildung 20:** Weitere Photoredox-Katalysatoren des Typs  $\text{Ru}(\text{ArN-NAr})_3^{2+}$ .<sup>[9]</sup>

Durch die Anpassung der gebildeten Photoredox-Katalysatoren erschließen sich neue Photoredox-Reaktionen, die mit  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  (**1**) nicht oder nur in geringen Ausbeuten zu realisieren wären. Die Transformation zu  $\text{Ru}(\text{phen})_3^{2+}$  (**203**) könnte beispielsweise die von HAN *et al.* beschriebene Chlortrifluormethylierung in einer ATRA-Reaktion als Photoredox-Schritt der sequenziell-katalysierten Eintopfreaktion ermöglichen (Schema 77). Diese Reaktion ist bisher nicht an cyclischen Alkenen beschrieben, wurde jedoch bereits an mehrfach substituierten Alkenen durchgeführt.<sup>[25]</sup>



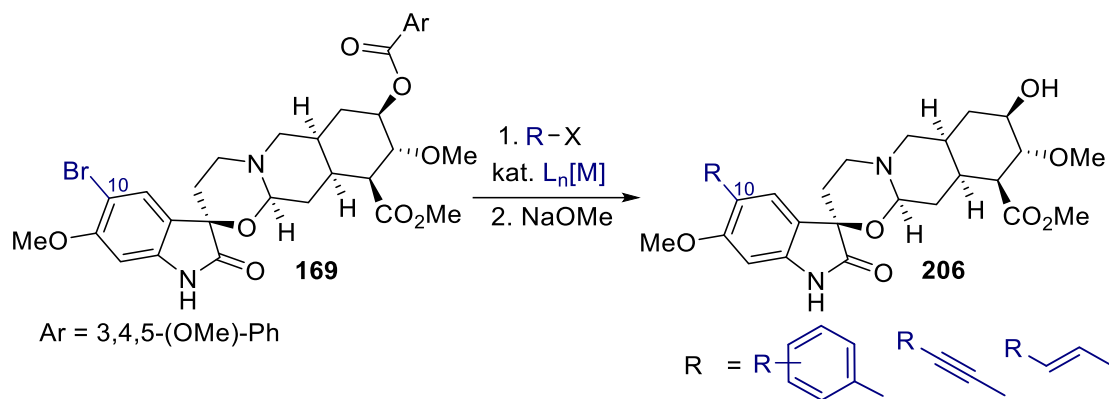
**Schema 77:** Mögliche sequenziell-katalysierte Eintopfreaktion bestehend aus einer Ringschlussmetathese gefolgt von einer photoinduzierte Chlortrifluormethylierung.<sup>[25]</sup>

Auch weitere Modifikationen an den aus der sequenziellen Katalyse erhaltenen 2-Chlorsulfonen **136** sind denkbar. Durch die Verwendung einer Base ist es möglich diese Verbindungen in einer Eliminierungsreaktion zu Vinylsulfonen **205** umzusetzen, die ein sehr beliebtes Strukturmotiv für die pharmazeutische Anwendung darstellen und in zahlreichen Wirkstoffen vorkommen (Schema 78).<sup>[244,245]</sup>



**Schema 78:** Eliminierung von 2-Chlorsulfonen **136** zu Vinylsulfonen **205**.<sup>[245]</sup>

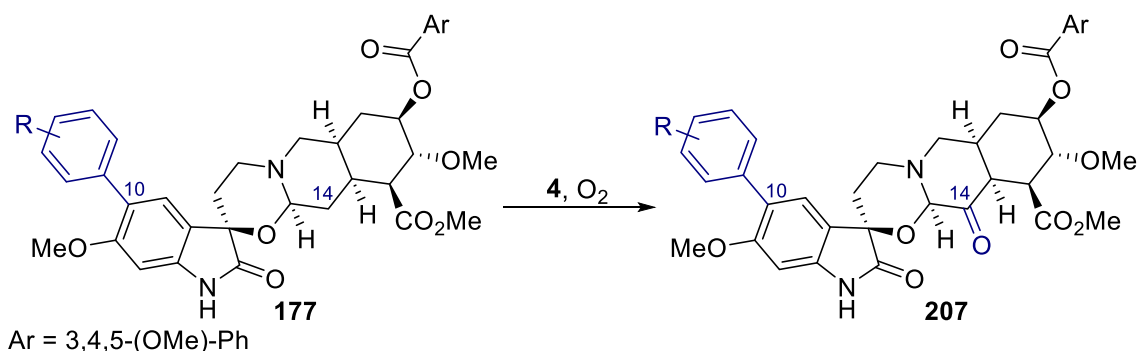
Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse der biologischen Testung von Dioxyreserpin (**137**) und dessen Derivaten bezüglich ihrer antitumoralen Aktivität gegenüber NALM-6 stellt die Darstellung und Testung weiterer Derivate ein interessantes Forschungsprojekt dar. Da sich zeigte, dass die an der C-10-Position arylierten Dioxyreserpin-Derivate **177** gute antiproliferative Eigenschaften gegenüber der Zelllinie NALM-6 aufweisen, verspricht die Darstellung und Testung weiterer 10-Aryl-Derivate weitere Erkenntnisse zur optimalen Struktur eines Wirkstoffes und eine potenzielle Aktivitätssteigerung. Zum jetzigen Zeitpunkt wurden zum Beispiel nur *para*-substituierte Biaryle synthetisiert. Der Einfluss eines *ortho*- oder *meta*-substituierten Biaryl-Derivaten ist bisher nicht getestet und diese stellen daher interessante Zielmoleküle dar. Außerdem ermöglicht das Bromid **169** die Möglichkeit weiterer Übergangsmetall-katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen zur Einführung von Alkenyl- und Alkynyl-Substituenten an der C-10-Position. Durch eine anschließende Verseifung kann zudem der Trimethoxyphenylester an der C-18-Position entfernt und somit die Wasserlöslichkeit der Verbindung erhöht werden (Schema 79).



**Schema 79:** Darstellung weiterer Dioxyreserpin-Derivate durch Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen.

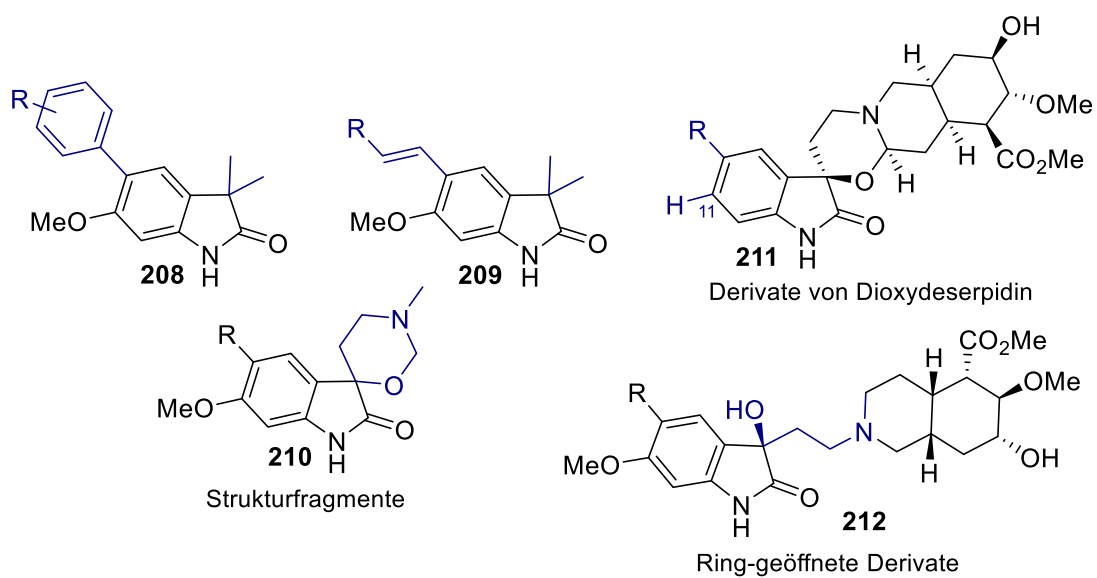
Zudem zeigen die ebenfalls vielversprechenden Ergebnisse der Testung von Trioxyreserpin (**166**), dass auch durch eine Funktionalisierung in C-14-Position ein positiver Effekt auf die Wirkung auf NALM-6 erreicht werden kann. In diesem Zusammenhang stellen auch die durch Decawolframat-katalyse dargestellten Produkte **138b**, **138c** und **138f** interessante Verbindungen zur Testung an dieser Zelllinie dar.

Außerdem stellt aufgrund der Tatsache, dass sowohl durch eine Funktionalisierung an der C-10- als auch an der C-14-Position des Dioxyreserpins (**137**) einen positiven Einfluss auf die antiproliferative Aktivität gegenüber NALM-6 hat, die Funktionalisierung an beiden Positionen eine weitere sehr interessante Struktur zur Testung dar. Hierzu kann ein zunächst durch Kreuzkupplung erhaltenes Aryl-Derivat durch anschließende Photooxygenierung zusätzlich an der C-14-Position funktionalisiert werden (Schema 80).



**Schema 80:** Photooxygenierung arylierter Dioxyreserpine-Derivate.

Um weitere Informationen zur Struktur-Wirkungsbeziehung zu erhalten, spielt auch die Darstellung von Strukturfragmenten eine wichtige Rolle. Auf diese Weise lassen sich wichtige Informationen über den Einfluss einzelner Strukturmerkmale für die antiproliferative Wirkung der Verbindungen treffen. So sind beispielsweise auch die Eigenschaften von Dioxydeserpidin-Derivaten (**211**) sehr interessant und können mit den entsprechenden Dioxyreserpine-Derivaten verglichen werden. Ähnliches gilt für Derivate, bei denen der Oxazin-Ring analog zu Verbindung **167** reaktiv geöffnet wurde. Diese Verbindungen würden Aufschluss über den Einfluss des Oxazin-Rings geben (Schema 81).



**Schema 81:** Mögliche Strukturfragmente von Dioxyserpine-Derivaten, Derivate des Dioxyserpins und Ring-geöffnete Derivate zur Aufklärung der Struktur-Wirkungsbeziehung.

## 4. Anhang

### 4.1. Experimenteller Teil

#### 4.1.1. Materialien und Methoden

##### Präparative Verfahren

###### *Chemikalien und Lösungsmittel*

Käuflich erworbene Chemikalien wurden ohne weitere Reinigung in der von den Herstellern (*Sigma Aldrich, Merck, TCI, ABCR, Acros Organics, Fluka, Alfa Aesar, VWR Chemicals, Grüssing*) erhaltenen Qualität und Reinheit verwendet. Lösungsmittel zur Extraktion und säulenchromatographischen Reinigung wurden in technischer Qualität erhalten und vor Gebrauch unter vermindertem Druck destilliert. Für Reaktionen, die unter Inertgasatmosphäre durchgeführt wurden, wurden käuflich erworbene absolute Lösungsmittel der Firma *Acros Organics* verwendet.

###### *Allgemeine Arbeitstechniken*

Reaktionen wurden in Standardglasapparaturen oder 10 mL Druckrohre mit Bördelkappe der Firma *CEM* durchgeführt. Hydrolyse- und sauerstoffempfindliche Reaktionen wurden in evakuierten Reaktionsgefäßen unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. Reaktionen, die unter Ausschluss von Sauerstoff durchgeführt wurden, wurden mittels *freeze-pump-thaw*-Methode entgast.<sup>[246]</sup> Die verwendeten PE-Spritzen und Kanülen wurden vor Gebrauch mit Argon gespült.

###### *Photoreaktionen*

Photoreaktionen wurden mit LED-Reaktoren (10.1 W, 460±15 nm), einer EvoulChem™ PhotoRedOx Box (34 W, 460 nm) oder einem Fluoreszenzlampenaufbau (*Osram Dulux L Blue*, 2 x 18 W, 450±50 nm und *Osram Dulux L Blue UVA*, 2 x 18 W, 360±20 nm) durchgeführt.

### Chromatographische Methoden

#### *Dünnschichtchromatographie (DC)*

Dünnschichtchromatographie wurde mit Kieselgel beschichteten Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator (DC Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, *Merck*) durchgeführt. Die Detektion erfolgte durch eine UV-Lampe (254 nm oder 365 nm) oder Färbereagenzien.

#### *Säulenchromatographie*

Säulenchromatographische Reinigungen wurden mit Kieselgel 60 (230-400 mesh, *Macherey-Nagel*) oder desaktiviertem Aluminiumoxid (100-250 mesh, *Acros Organics*) durchgeführt.

### Instrumentelle Analytik und Geräte

#### *Kernresonanzspektroskopie (NMR)*

NMR-Spektren wurden in deuterierten Lösungsmitteln und sofern nicht anders angegeben bei Raumtemperatur auf folgenden Geräten der Firma *Bruker* aufgenommen:

- Avance 500 (<sup>1</sup>H-Resonanz: 500 MHz, <sup>13</sup>C-Resonanz: 126 MHz)
- Avance 300 III (<sup>1</sup>H-Resonanz: 300 MHz, <sup>13</sup>C-Resonanz: 100 MHz)
- Avance 250 II (<sup>1</sup>H-Resonanz: 250 MHz, <sup>13</sup>C-Resonanz: 63 MHz)

Die chemische Verschiebung ( $\delta$ ) ist in *parts per million* (ppm) angegeben und wurde nach Kalibrierung auf des jeweilige Lösungsmittelsignal ermittelt.<sup>[247]</sup>

<sup>1</sup>H-NMR:        -        Chloroform ( $\delta$  = 7.26 ppm)

                  -        Aceton ( $\delta$  = 2.05 ppm)

                  -        DMSO ( $\delta$  = 2.50 ppm)

<sup>13</sup>C-NMR:        -        Chloroform-*d* ( $\delta$  = 77.16 ppm)

                  -        Aceton-*d*<sub>6</sub> ( $\delta$  = 29.84 ppm)

                  -        DMSO-*d*<sub>6</sub> ( $\delta$  = 39.52 ppm)

Die Multiplizitäten sind mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multipllett) und die Kopplungskonstante (*J*) in Hertz (Hz) angegeben. Zur Zuordnung der Verbindungen wurden Korrelationsspektren (H,H-COSY, HSQC, HMBC, NOESY)



aufgenommen. Die Auswertung der Spektren erfolgte mithilfe der Software *MestReNova* Version 12.

### *Massenspektrometrie (MS)*

Massenspektren wurden mit einem *Agilent 6210 Time-of-flight* LC/MS mittels Elektrospray-Ionisation (ESI) und einem *Thermo Electron Finnigan MAT 95-XP* mittels Elektronenstoßionisation (EI) aufgenommen. Die detektierten Ionenmassen sind in  $m/z$  (Masse-zu-Ladungs-Verhältnis) angegeben.

### *Infrarot-Spektroskopie (IR)*

IR-Spektren wurden mit einem Nicolet 380 FT-IR der Firma *Thermo Fisher Scientific* aufgenommen. Die Wellenzahl ( $\tilde{\nu}$ ) ist in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben.

### *Schmelzpunktbestimmung*

Schmelzpunkte wurden mit einem FP82HT-Heiztisch mit Mikroskop der Firma *Mettler Toledo* bestimmt.

### *Drehwertbestimmung*

Drehwerte wurden mit einem Gyromat-HP Polarimeter der Firma *Anton Paar OptoTec* bei 589 nm (Natrium-D-Linie) aufgenommen.

### *UV-Vis-Spektroskopie*

Die Aufnahme von UV-Vis-Spektren erfolgte mit einem Specord 50 Plus der Firma *Analytik Jena*. Zur Messung wurden  $10^{-4}$  M Lösungen in Quarz- oder PMMA-Küvetten verwendet.

### Benennung der Verbindung

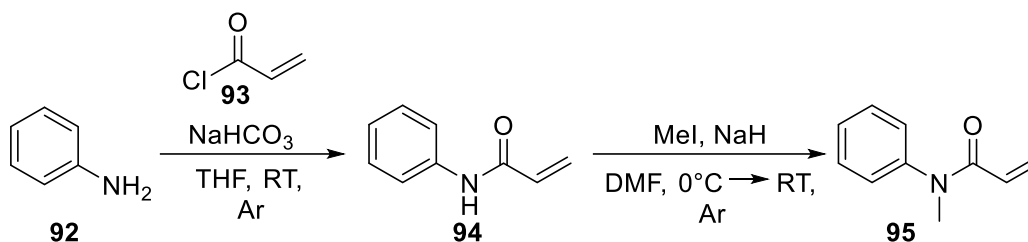
Die Benennung der Verbindungen erfolgte nach Empfehlungen der *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC).

## 4.1.2. Synthesevorschriften und analytische Daten zur sequenziellen Katalyse

### 4.1.2.1. Synthese von Alkenen und Dienen für die sequenzielle Katalyse

#### *N*-Methyl-*N*-phenylacrylamid (**95**)

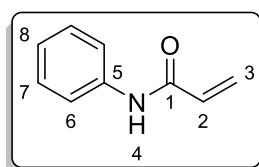
Die Darstellung von *N*-Methyl-*N*-phenylacrylamid (**92**) erfolgte über zwei Stufen und wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt. Zunächst erfolgte eine Umsetzung von Anilin (**92**) mit Acryloylchlorid (**93**),<sup>[128]</sup> gefolgt von einer Methylierung.<sup>[129]</sup>



**Schema 82:** Synthese von *N*-Methyl-*N*-phenylacrylamid (**95**).

#### *N*-Phenylacrylamid (**94**):

In einem ausgeheizten Kolben werden 1.00 g Anilin (**92**, 10.7 mmol, 1.1 Äq.) und 2.87 g NaHCO<sub>3</sub> (34.0 mmol, 3.5 Äq.) in 40.0 mL abs. THF gegeben. Es werden langsam 0.8 mL Acryloylchlorid (**93**, 9.7 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben, das Gemisch wird für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion wird durch die Zugabe von Wasser beendet. Es wird mit Ethylacetat extrahiert und mit 1 M HCl-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EtOAc 3:1). Es werden 1.40 g *N*-Phenylacrylamid (**94**, 9.5 mmol, 97%) als farbloser Feststoff erhalten.



*R<sub>f</sub>*: 0.38 (Kieselgel, PE/EtOAc 3:1), Smp.: 105-107 °C.<sup>[248]</sup>

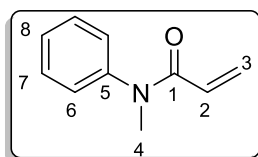
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.70 (dd, *J* = 1.5, 10.1 Hz, 1 H, 3<sup>a</sup>-H), 6.26 (dd, *J* = 10.1, 16.9 Hz, 1 H, 2-H), 6.44 (dd, *J* = 1.5, 16.9 Hz, 1 H, 3<sup>b</sup>-H), 7.09 – 7.18 (m, 2 H, 6-H), 7.29 – 7.37 (m, 2 H, 7-H), 7.54 – 7.61 (m, 1 H, 8-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 120.1 (C-6), 123.3 (C-7), 124.7 (C-8), 128.0 (C-2), 129.2 (C-3), 137.9 (C-5), 163.7 (C-1) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[248]</sup>

***N*-Methyl-*N*-phenylacrylamid (**95**):**

In einem ausgeheizten Kolben werden 300 mg *N*-Phenyl-2-propenamid (**94**, 2.0 mmol, 1.0 Äq.) in 20.0 mL abs. DMF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 104 mg Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl, 2.6 mmol, 1.3 Äq.) hinzugegeben und es wird für 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Es werden 0.19 mL Methyljodid (426 mg, 3.0 mmol, 1.5 Äq.), hinzugegeben und das Gemisch wird für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Wasser beendet und es wird mit Ethylacetat extrahiert und mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EtOAc 3:1). Es werden 279 mg *N*-Methyl-*N*-phenylacrylamid (**95**, 1.8 mmol, 87%) als farbloser Feststoff erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.34 (Kieselgel, PE/EtOAc 3:1), Smp.: 76-78 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.36 (s, 3 H, 4-H), 5.51 (dd, *J* = 2.1, 10.3 Hz, 1 H, 3<sup>a</sup>-H), 6.07 (dd, *J* = 10.3, 16.8 Hz, 1 H, 3<sup>b</sup>-H), 6.37 (dd, *J* = 2.1, 16.8 Hz, 1 H, 2-H), 7.16 – 7.21 (m, 2 H, 7-H), 7.30 – 7.35 (m, 1 H, 8-H), 7.38 – 7.45 (m, 2 H, 6-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 37.4 (C-4), 127.3 (C-3), 127.4 (C-8), 127.6 (C-2), 128.5 (C-7), 129.6 (C-6), 143.4 (C-5), 165.8 (C-1) ppm.

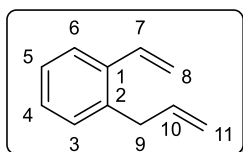
Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur. In der Literatur ist kein Schmelzpunkt vorhanden.<sup>[249]</sup>

**2-Allylstyrol (**98a**)**

Darstellung in Anlehnung an die Literatur.<sup>[130]</sup>

In einen ausgeheizten Kolben werden 263 mg Magnesiumspäne (10.8 mmol, 1.40 Äq.), 1.0 mL 2-Bromstyrol (**96**, 7.7 mmol, 1.0 Äq.) und 10.0 mL abs. THF gegeben. Es wird zunächst für 30 Minuten bei Raumtemperatur und anschließend für eine Stunde bei 50 °C gerührt. Um überschüssiges Magnesium abzutrennen wird die Lösung nach dem Abkühlen entnommen, in einen weiteren ausgeheizten Kolben überführt, auf 0 °C gekühlt und 2.7 g Allylbromid (**97**, 31.0 mmol, 4.0 Äq.) werden hinzugegeben. Es wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet und es wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird

unter vermindertem Druck entfernt. Es werden nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE) 233 mg 2-Allylstyrol (**98a**, 1.6 mmol, 21%) als farblose Flüssigkeit erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.74 (Kieselgel, PE).

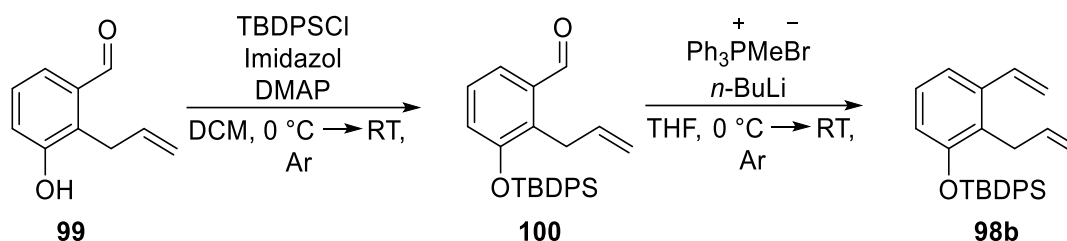
<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.54 (dt, *J* = 1.7, 6.2 Hz, 2 H, 9-H), 5.07 (dq, *J* = 1.7, 17.0 Hz, 1 H, 11<sup>a</sup>-H), 5.15 (dq, *J* = 1.7, 10.1 Hz, 1 H, 11<sup>b</sup>-H), 5.38 (dd, *J* = 1.5, 11.0 Hz, 1 H, 8<sup>a</sup>-H), 5.73 (dd, *J* = 1.5, 17.4 Hz, 1 H, 8<sup>b</sup>-H), 6.06 (ddt, *J* = 6.2, 10.1, 17.0 Hz, 1 H, 10-H), 7.06 (dd, *J* = 11.0, 17.4 Hz, 1 H, 7-H), 7.22 – 7.38 (m, 3 H, Ar-H), 7.55 – 7.64 (m, 1 H, Ar-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 37.6 (C-9), 115.7 (C-8), 116.0 (C-11), 125.9 (C-Ar), 126.7 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 129.9 (C-Ar), 134.8 (C-7), 136.9 (C-1), 137.0 (C-10), 137.2 (C-2) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[130]</sup>

### 2-Allyl-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)styrol (**98b**)

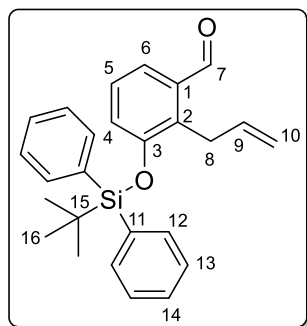
Die Darstellung von 2-Allyl-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)styrol (**98b**) erfolgt über zwei Stufen und in Anlehnung an die Literatur. Es findet eine Schützung der Hydroxyfunktion des 2-Allyl-3-hydroxybenzaldehyd (**99**) durch die Einführung einer *tert*-Butyldiphenylsilyl-Gruppe statt,<sup>[131]</sup> gefolgt von einer WITTIG-Reaktion.<sup>[132]</sup>



**Schema 83:** Synthese von 2-Allyl-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)styrol (**98b**).

2-Allyl-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)benzaldehyd (**100**):

Es werden 243 mg 2-Allyl-3-hydroxybenzaldehyd (**99**, 1.5 mmol, 1.0 Äq.) in 15 mL abs. DCM gelöst und es wird auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 0.47 mL *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (1.8 mmol, 1.2 Äq.), 306 mg Imidazol (4.5 mmol, 3.0 Äq.) und 18 mg DMAP (0.15 mmol, 10 mol-%) hinzugegeben. Es wird für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion wird durch die Zugabe von Wasser beendet. Anschließend wird mit DCM extrahiert und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 20:1) werden 605 mg 2-Allyl-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)benzaldehyd (**100**, 1.5 mol, 99%) als gelbes Öl erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.47 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.10 (s, 9 H, 16-H), 4.06 (dt, *J* = 1.8, 5.6 Hz, 2 H, 8-H), 4.97 (dd, *J* = 1.8, 17.2 Hz, 1 H, 10<sup>a</sup>-H), 5.10 (dd, *J* = 1.8, 10.2 Hz, 1 H, 10<sup>b</sup>-H), 6.15 (ddt, *J* = 5.6, 10.2, 17.2 Hz, 1 H, 9-H), 6.66 (dd, *J* = 1.3, 8.0 Hz, 1 H, 4-H), 6.92 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 5-H), 7.35 – 7.41 (m, 5 H, 6-H, 13-H), 7.42 – 7.48 (m, 2 H, 14-H), 7.67 – 7.74 (m, 4 H, 13-H), 10.25 (s, 1 H, 7-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.6 (C-15), 26.6 (C-16), 28.8 (C-8), 115.8 (C-10), 123.6 (C-6), 124.4 (C-4), 127.0 (C-5), 128.1 (C-13), 130.3 (C-14), 132.1 (C-11), 132.2 (C-2), 135.5 (C-12), 135.6 (C-1), 136.8 (C-9), 154.0 (C-3), 192.5 (C-7) ppm.

HRMS (EI) *m/z*: [M]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si 400.1853, gefunden 400.1848.

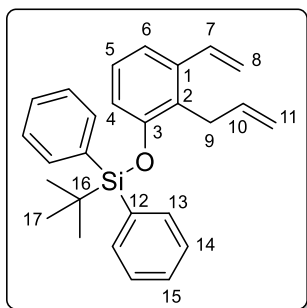
IR:  $\tilde{\nu}$  = 3070, 2930, 2855, 1690, 1590, 1465, 1270, 1110, 820, 740, 700 cm<sup>-1</sup>.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

2-Allyl-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)styrol (**98b**):

Es werden 804 mg Ph<sub>3</sub>PMeBr (2.3 mmol, 1.5 Äq.) in 20.0 mL abs. THF gegeben und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 1.2 mL *n*-Butyllithium (1.6 M in *n*-Hexan, 2.0 mmol, 1.3 Äq.) hinzugegeben und das Gemisch wird für 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Es werden 605 mg 2-Allyl-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)benzaldehyd (**100**, 1.5 mmol, 1.0 Äq.) in 5 mL abs. THF gelöst und hinzugegeben. Anschließend wird das Gemisch für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion wird durch die Zugabe von Wasser

beendet. Es wird mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan) werden 530 mg 2-Allyl-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)styrol (**98b**, 1.33 mmol, 89%) als farbloser Feststoff erhalten.



$R_f$ : 0.37 (Kieselgel, Heptan), Smp.: 34 °C.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.09 (s, 9 H, 17-H), 3.71 (dt,  $J$  = 5.8, 1.9 Hz, 2 H, 9-H), 4.99 (qd,  $J$  = 1.9, 18.9 Hz, 1 H, 11<sup>a</sup>-H), 5.07 (qd,  $J$  = 1.4, 10.9 Hz, 1 H, 11<sup>b</sup>-H), 5.28 (dd,  $J$  = 1.4, 10.9 Hz, 1 H, 8<sup>a</sup>-H), 5.63 (dd,  $J$  = 1.4, 17.4 Hz, 1 H, 8<sup>b</sup>-H), 6.09 (m, 1 H, 10-H), 6.36 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, 4-H), 6.76 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, 5-H), 6.99 (dd,  $J$  = 10.9, 17.4 Hz, 1 H, 7-H), 7.05 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 7.33 - 7.45 (m, 6 H, 14-H, 15-H), 7.68 – 7.78 (m, 4 H, 13-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.6 (C-16), 26.6 (C-17), 30.5 (C-9), 115.1 (C-11), 115.8 (C-8), 118.3 (C-4), 118.6 (C-6), 126.6 (C-5), 127.9 (C-14), 130.0 (C-15), 132.8 (C-12), 134.9 (C-2), 135.2 (C-7), 135.6 (C-13), 136.6 (C-10), 138.8 (C-1), 153.4 (C-3) ppm.

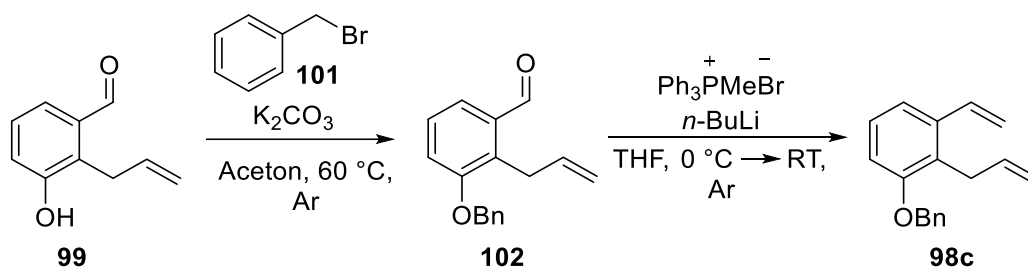
HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClOSi}$  399.2144, gefunden 399.2150.

IR:  $\tilde{\nu}$  = 3070, 2930, 2855, 1570, 1465, 1430, 1270, 1110, 995, 905, 740, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

### 2-Allyl-3-(benzoxy)styrol (**98c**)

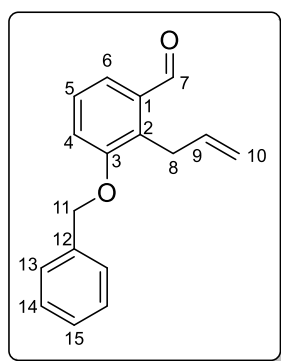
Die Darstellung von 2-Allyl-3-(benzoxy)styrol (**98c**) erfolgt über zwei Stufen und in Anlehnung an die Literatur. Im ersten Schritt wird eine Benzylierung des 2-Allyl-3-hydroxybenzaldehyd (**102**) durchgeführt,<sup>[133]</sup> im zweiten Schritt erfolgt eine WITTIG-Reaktion.<sup>[132]</sup>



**Schema 84:** Synthese von 2-Allyl-3-(benzoxy)styrol (**98c**).

2-Allyl-3-(benzoxy)benzaldehyd (**102**):

Es werden 243 mg 2-Allyl-3-hydroxybenzaldehyd (**99**, 1.5 mmol, 1.0 Äq.), 0.18 mL Benzylbromid (**101**, 1.5 mmol, 1.0 Äq.) und 310 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.3 mmol, 1.5 Äq.) in 15.0 mL abs. Aceton gegeben und für 17 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1) werden 220 mg 2-Allyl-3-(benzoxy)benzaldehyd (**102**, 0.87 mmol, 58%) als gelbliches Öl erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.33 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.92 (dt, *J* = 1.7, 5.9 Hz, 2 H, 8-H), 4.95 (dq, *J* = 1.7, 17.1 Hz, 1 H, 10<sup>a</sup>-H), 5.03 (dq, *J* = 1.7, 10.1 Hz, 1 H, 10<sup>b</sup>-H), 5.13 (s, 2 H, 11-H), 6.04 (ddt, *J* = 5.9, 10.1, 17.1 Hz, 1 H, 9-H), 7.17 (dd, *J* = 1.2, 8.2 Hz, 1 H, 4-H), 7.30 – 7.45 (m, 6 H, 5-H, 13-H, 14-H, 15-H), 7.49 (dd, *J* = 1.2, 7.7 Hz, 1 H, 6-H), 10.29 (s, 1 H, 7-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.5 (C-8), 70.8 (C-11), 115.7 (C-10), 117.5 (C-4), 123.0 (C-6), 127.3 (C-13), 127.6 (C-5), 128.2 (C-15), 128.8 (C-14), 131.5 (C-2), 135.3 (C-1), 136.7 (C-9), 136.9 (C-12), 157.0 (C-3), 192.4 (C-7) ppm.

HRMS (EI) *m/z*: [M]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> 252.1145, gefunden 252.1146.

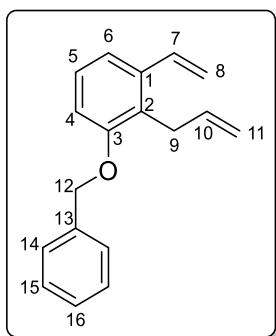
IR:  $\tilde{\nu}$  = 3065, 3030, 2925, 2865, 1690, 1455, 1265, 1025, 735, 695 cm<sup>-1</sup>.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

2-Allyl-3-(benzoxy)styrol (**98c**):

Es werden 468 mg Ph<sub>3</sub>PMeBr (1.3 mmol, 1.5 Äq.) in 15.0 mL abs. THF gegeben und auf 0 °C gekühlt. 0.8 mL *n*-Butyllithium (1.6 M in *n*-Hexan, 1.1 mmol, 1.3 Äq.) werden hinzuge tropft und das Gemisch wird für 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Es werden 605 mg 2-Allyl-3-(benzoxy)benzaldehyd (**102**, 1.5 mmol, 1.0 Äq.) in 5 mL abs. THF gelöst und hinzugegeben. Anschließend wird das Gemisch für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion wird durch die Zugabe von Wasser beendet. Es wird mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet,

filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 20:1) werden 188 mg 2-Allyl-3-(benzoxy)styrol (**98c**, 0.75 mmol, 86%) als gelbes Öl erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.24 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 20:1).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.57 (m<sub>c</sub>, 2 H, 9-H), 4.95 (td, *J* = 1.4, 17.1 Hz, 1 H, 11<sup>a</sup>-H), 4.99 (td, *J* = 1.4, 10.1 Hz, 1 H, 11<sup>b</sup>-H), 5.09 (s, 2 H, 12-H), 5.31 (td, *J* = 1.0, 11.0 Hz, 1 H, 8<sup>a</sup>-H), 5.65 (td, *J* = 1.0, 17.4 Hz, 1 H, 8<sup>b</sup>-H), 5.97 (m<sub>c</sub>, 1 H, 10-H), 6.83 - 6.97 (m, 1 H, 6-H), 6.99 (dd, *J* = 11.0, 17.4 Hz, 1 H, 7-H), 7.14 - 7.19 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 7.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H, 16-H), 7.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, 15-H), 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 14-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 30.2 (C-9), 70.4 (C-12), 111.4 (C-6), 115.0 (C-11), 116.2 (C-8), 118.7 (C-4), 126.3 (C-2), 127.1 (C-5), 127.2 (C-14), 127.9 (C-16), 128.6 (C-15), 134.9 (C-7), 136.6 (C-10), 137.6 (C-13), 138.6 (C-1), 156.7 (C-3) ppm.

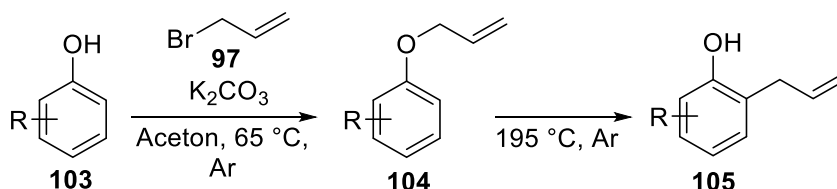
HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O 251.1436, gefunden 251.1438.

IR:  $\tilde{\nu}$  = 3065, 2920, 2865, 1570, 1450, 1255, 1025, 910, 790, 735 cm<sup>-1</sup>.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese 2-Allylphenolen (AAV1)

Zur Herstellung der 2-Allylphenole **105** wird in Anlehnung an die Literatur das Phenol **103** zunächst allyliert<sup>[134]</sup> und anschließend in einer CLAISEN-Umlagerung zum 2-Allylphenol **105** umgesetzt.<sup>[135]</sup>



**Schema 85:** Allgemeines Reaktionsschema zur Synthese allylischer Phenole.

Phenol (**103**, 1.0 Äq.), Allylbromid (**97**, 1.2 Äq.) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 Äq.) werden in abs. Aceton (0.3 M) gegeben und es wird für 2 Stunden bei 65 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Diethylether verdünnt, Wasser hinzugeben und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel wird unter

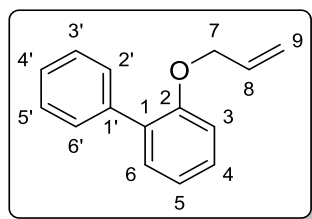


vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Das allylierte Produkt **104** wird bei 195 °C bis zur vollständigen Umlagerung gerührt. Der Umsatz wird dünnschichtchromatographisch überwacht. Nach dem Abkühlen wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

### 2-Allyl-6-phenylphenol (**104a**)

Durchführung gemäß **AAV1**: 851 mg 2-Phenylphenol (**104a**, 5.0 mmol, 1.0 Äq.), 0.52 mL Allylbromid (**97**, 6.0 mmol, 1.2 Äq.) und 1.38 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10.0 mmol, 2.0 Äq.) in 20.0 mL abs. Aceton. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 20:1) werden 1.0 g 1-Allyloxy-2-phenylbenzol (**104a**, 4.8 mmol, 96%) als gelbliches Öl erhalten.



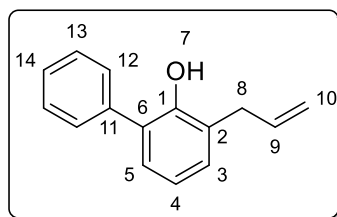
R<sub>f</sub>: 0.47 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 20:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.55 (dt, *J* = 1.7, 4.9 Hz, 2 H, 7-H), 5.21 (m, 1 H, 9<sup>a</sup>-H), 5.33 (m, 1 H, 9<sup>b</sup>-H), 5.99 (ddt, *J* = 4.9, 10.6, 17.3 Hz, 1 H, 8-H), 6.99 (dd, *J* = 1.1, 8.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.05 (td, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.27 – 7.45 (m, 5 H, 2'-H, 4-H, 4'-H, 6-H, 6'-H), 7.55 – 7.60 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 69.3 (C-7), 113.1 (C-3), 117.0 (C-9), 121.3 (C-5), 127.0 (C-4'), 128.0 (C-2', C-6'), 128.6 (C-4), 129.7 (C-3', C-5'), 131.1 (C-6), 131.3 (C-1), 133.5 (C-8), 138.7 (C-1'), 155.6 (C-2) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[250]</sup>

1.0 g 1-Allyloxy-2-phenylbenzol (**104a**, 4.8 mmol, 1.0 Äq.) werden für 16 Stunden bei 195 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1) werden 762 mg 2-Allyl-6-phenylphenol (**105a**, 3.6 mmol, 75%) als gelbes Öl erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.26 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1).

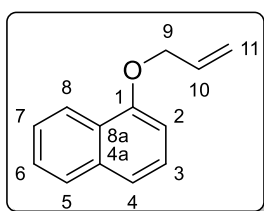
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.49 (dt, *J* = 1.6, 6.6 Hz, 2 H, 8-H), 5.10 – 5.21 (m, 2 H, 10-H), 5.32 (s, 1 H, 7-H), 6.08 (ddt, *J* = 6.6, 10.1, 17.2 Hz, 1 H, 9-H), 6.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.12 – 7.18 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 7.37 – 7.44 (m, 1 H, 14-H), 7.46 – 7.51 (m, 4 H, 12-H, 13-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 35.0 (C-8), 116.1 (C-10), 120.6 (C-4), 126.6 (C-2), 128.0 (C-14), 128.3 (C-6), 128.5 (C-5), 129.4 (C-12), 129.4 (C-13), 129.8 (C-3), 136.8 (C-9), 137.5 (C-11), 150.6 (C-1) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[250]</sup>

### 2-Allyl-1-naphthol (**104b**)

Durchführung gemäß **AAV1**: 720 mg 1-Naphthol (**104b**, 5.0 mmol, 1.0 Äq.), 0.52 mL Allylbromid (**97**, 6.0 mmol, 1.2 Äq.) und 1.38 mg  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10.0 mmol, 2.0 Äq.) in 20.0 mL abs. Aceton. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1) werden 882 mg 1-(Allyloxy)naphthalin (**104b**, 4.8 mmol, 96%) als gelbliches Öl erhalten.



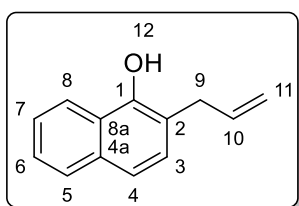
$R_f$ : 0.40 (Heptan/EtOAc 20:1).

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.73 (dt,  $J$  = 1.6, 5.1 Hz, 2 H, 9-H), 5.31 – 5.39 (m, 1 H, 10<sup>a</sup>-H), 5.50 – 5.59 (m, 1 H, 10<sup>b</sup>-H), 6.19 (ddt,  $J$  = 5.1, 10.4, 17.3 Hz, 1 H, 11-H), 6.83 (dd,  $J$  = 1.2, 7.5 Hz, 1 H, 2-H), 7.33 – 7.54 (m, 4 H, 3-H, 4-H, 6-H, 7-H), 7.78 – 7.85 (m, 1 H, 5-H), 8.30 – 8.37 (m, 1 H, 8-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 69.1 (C-9), 105.2 (C-2), 117.5 (C-11), 120.5 (C-4), 122.2 (C-8), 125.3 (C-6), 125.9 (C-3), 125.9 (C-8a), 126.5 (C-7), 127.6 (C-5), 133.5 (C-10), 134.7 (C-4a), 154.5 (C-1) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[251]</sup>

882 mg 1-(Allyloxy)naphthalin (**104b**, 4.8 mmol, 1.0 Äq.) werden für 4 Stunden bei 195 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1) werden 600 mg 2-Allyl-1-naphthol (**105b**, 3.3 mmol, 68%) als bräunliches Öl erhalten.



$R_f$ : 0.11 (Heptan/EtOAc 10:1).

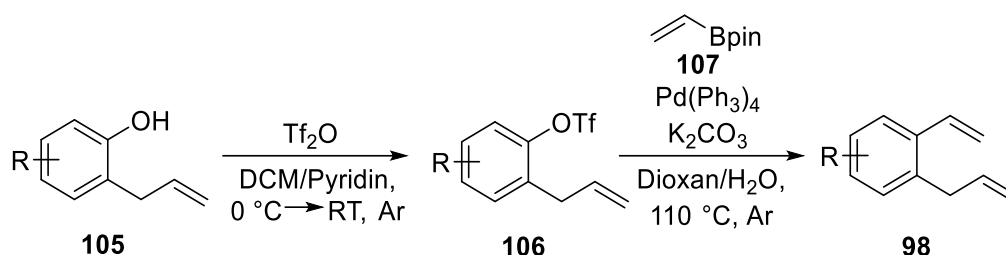
$^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.59 (dt,  $J$  = 1.7, 6.2 Hz, 2 H, 9-H), 5.21 – 5.31 (m, 2 H, 11-H), 5.52 (s, 1 H, 12-H), 6.09 (ddt,  $J$  = 6.2, 10.2, 16.6 Hz, 1 H, 10-H), 7.22 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H, 3-H), 7.38 – 7.53 (m, 3 H, 4-H, 6-H, 7-H), 7.75 – 7.82 (m, 1 H, 5-H), 8.14 – 8.22 (m, 1H, 8-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 35.9 (C-9), 117.2 (C-11), 117.9 (C-2), 120.5 (C-4), 121.5 (C-8), 125.0 (C-8a), 125.5 (C-6), 125.9 (C-7), 127.7 (C-5), 128.6 (C-3), 133.9 (C-4a), 136.3 (C-10), 149.8 (C-1) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[135]</sup>

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von 1,6-Dienen aus 2-Allylphenolen (AAV2)

Die Darstellung von 1,6-Dienen **98** aus 2-Allylphenolen **105** erfolgt über eine Trifluormethylsulfonylierung des Phenols gefolgt von einer Vinylierung nach der Literatur.<sup>[136]</sup>



**Schema 86:** Allgemeines Reaktionsschema zur Synthese von 1,6-Dienen.

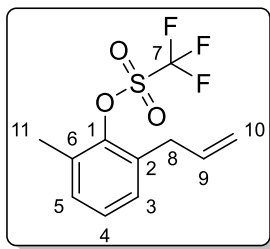
Allylphenol (**105**, 1.0 Äq.) wird in einem 1:1 Gemisch aus abs. DCM und Pyridin (0.6–0.8 M) gelöst. Es wird auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt, Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1.1 Äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur für 17 Stunden gerührt. Anschließend wird mit Ethylacetat verdünnt, mit 1 M HCl-Lösung, ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das 2-Allylphenyltriflat **106** wird anschließend säulenchromatographisch gereinigt.

2-Allylphenyltriflat (**106**, 1.0 Äq.), Vinylboronsäurepinacolester (**107**, 1.3 Äq.) und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.0 Äq.) werden in einem 4:1 Gemisch aus Dioxan und Wasser (0.1 M) gelöst und mittels *freeze-pump-thaw*-Methode entgast.  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (12 mol-%) werden hinzugegeben und es wird für 17 Stunden bei  $110\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Nach dem Abkühlen wird über Celite filtriert, das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das 1,6-Dien **98** wird säulenchromatographisch gereinigt.

### 2-Allyl-6-methylstyrol (**988e**)

Durchführung gemäß **AAV2**: 741 mg 2-Allyl-4-methylphenol (5.0 mmol, 1.0 Äq.) in 3.0 mL abs. DCM und 3.0 mL Pyridin und 0.93 mL Trifluormethansulfonsäureanhydrid (5.5 mmol,

1.1 Äq.) hinzutropfen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan) werden 1.07 g des Triflats **106e** (4.0 mmol, 76%) als farbloses Öl erhalten.



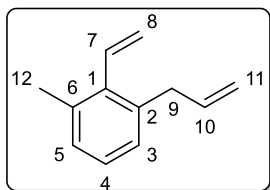
R<sub>f</sub>: 0.31 (Kieselgel, Heptan).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.40 (s, 3 H, 11-H), 3.51 (dt, *J* = 1.6, 6.6 Hz, 2 H, 8-H), 5.11 (dq, *J* = 1.6, 12.4 Hz, 1 H, 10<sup>a</sup>-H), 5.15 (dt, *J* = 1.6, 4.1 Hz, 1 H, 10<sup>b</sup>-H), 5.91 (m, 1 H, 9-H), 7.13 – 7.25 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 17.4 (C-11), 34.5 (C-8), 117.4 (C-10), 118.8 (q, *J*<sub>C,F</sub> = 320.8 Hz, C-7), 128.3 (C-Ar), 129.2 (C-Ar), 130.6 (C-Ar), 131.9 (C-6), 133.8 (C-2), 135.2 (C-9), 146.2 (C-1) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[136]</sup>

280 mg des Triflats **106e** (1.0 mmol, 1.0 Äq.), 227 mg Vinylboronsäurepinacolester (**107**, 1.3 mmol, 1.3 Äq.) und 415 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.0 mmol, 3.0 Äq.) in 8.0 mL Dioxan und 2.0 mL Wasser. 139 mg Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.12 mmol, 12 mol-%) nach dem Entgase hinzugeben. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan) werden 40.2 mg 2-Allyl-6-methylstyrol (**98e**, 0.25 mmol, 25%) als farbloses Öl erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.62 (Kieselgel, Heptan).

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.31 (s, 3 H, 12-H), 3.43 (dt, *J* = 1.6, 6.3 Hz, 2 H, 9-H), 4.92 – 5.09 (m, 2 H, 11-H), 5.26 (dd, *J* = 2.1, 18.0 Hz, 1 H, 8<sup>a</sup>-H), 5.53 (dd, *J* = 2.1, 11.5 Hz, 1 H, 8<sup>b</sup>-H), 5.95 (ddt, *J* = 6.3, 10.2, 16.5 Hz, 1 H, 10-H), 6.71 (dd, *J* = 11.5, 18.0 Hz, 1 H, 7-H), 7.02 – 7.15 (m, 3H, 3-H, 4-H, 5-H) ppm.

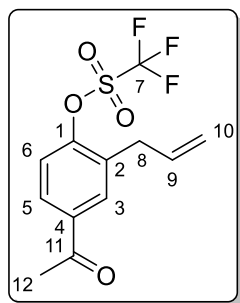
<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.1 (C-12), 38.1 (C-9), 115.6 (C-11), 119.7 (C-8), 126.9 (C-Ar), 127.2 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 135.0 (C-7), 136.1 (C-6), 137.6 (C-2), 137.7 (C-10), 138.0 (C-1) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.<sup>[136]</sup>

#### 4-Acetyl-2-allylstyrol (**118f**)

Durchführung gemäß **AAV2**: 881 mg 4-Acetyl-2-allylphenol (5.0 mmol, 1.0 Äq.) in 3.0 mL abs. DCM und 3.0 mL Pyridin und 0.93 mL Trifluormethansulfonsäureanhydrid (5.5 mmol,

1.1 Äq.) hinzutropfen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 5:1) werden 1.36 g des Triflats **106f** (4.4 mmol, 88%) als braunes Öl erhalten.



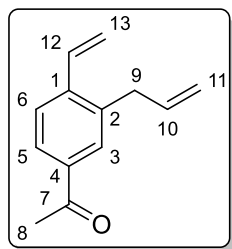
R<sub>f</sub>: 0.31 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 5:1).

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.61 (s, 3 H, 12-H), 3.53 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H, 8-H), 5.11 – 5.25 (m, 2 H, 10-H), 5.93 (ddt, *J* = 6.6, 10.1, 16.8 Hz, 1 H, 9-H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.89 (dd, *J* = 2.3, 8.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, 3-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 26.8 (C-12), 34.1 (C-8), 118.4 (C-10), 118.7 (q, *J*<sub>C,F</sub> = 321.6 Hz, C-7), 121.7 (C-6), 128.5 (C-5), 131.7 (C-3), 133.6 (C-2), 134.0 (C-9), 137.0 (C-4), 150.9 (C-1), 196.5 (C-11) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[136]</sup>

308 mg des Triflats **106f** (1.0 mmol, 1.0 Äq.), 227 mg Vinylboronsäurepinacolester (**107**, 1.3 mmol, 1.3 Äq.) und 415 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.0 mmol, 3.0 Äq.) in 8.0 mL Dioxan und 2.0 mL Wasser. 139 mg Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.12 mmol, 12 mol-%) nach dem Entgase hinzugeben. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 20:1) werden 162 mg 4-Acetyl-2-allylstyrol (**98f**, 0.87 mmol, 87%) als gelbes Öl erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.50 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 20:1).

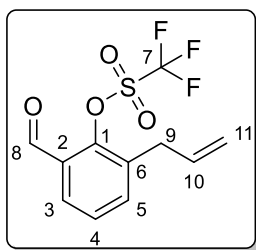
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.59 (s, 3 H, 8-H), 3.50 (dt, *J* = 1.7, 6.1 Hz, 2 H, 9-H), 4.98 (dq, *J* = 1.7, 17.1 Hz, 1 H, 11<sup>a</sup>-H), 5.10 (dq, *J* = 1.7, 10.1 Hz, 1 H, 11<sup>b</sup>-H), 5.42 (dd, *J* = 1.2, 11.0 Hz, 1 H, 13<sup>a</sup>-H), 5.76 (dd, *J* = 1.2, 17.4 Hz, 1 H, 13<sup>b</sup>-H), 5.96 (ddt, *J* = 6.1, 10.1, 17.1 Hz, 1 H, 10-H), 6.97 (dd, *J* = 11.0, 17.4 Hz, 1 H, 12-H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 7.76 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H 3-H), 7.80 (dd, *J* = 1.9, 8.1 Hz, 1 H, 5-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 27.0 (C-8), 37.8 (C-9), 116.9 (C-11), 118.4 (C-13), 126.3 (C-6), 127.1 (C-5), 130.2 (C-3), 134.2 (C-12), 136.5 (C-10), 136.8 (C-4), 137.8 (C-2), 141.9 (C-1), 198.2 (C-7) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[136]</sup>

3-Allyl-2-vinylbenzaldehyd (**98g**)

Durchführung gemäß **AAV2**: 811 mg 6-Allyl-2-formylphenol (0.74 mL, 5.0 mmol, 1.0 Äq.) in 3.0 mL abs. DCM und 3.0 mL Pyridin und 0.93 mL Trifluormethansulfonsäureanhydrid (5.5 mmol, 1.1 Äq.) hinzutropfen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1) werden 1.21 g des Triflats **106g** (4.4 mmol, 88%) als gelbliches Öl erhalten.



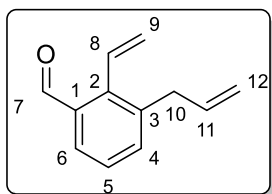
R<sub>f</sub>: 0.16 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H, 9-H), 5.17 (dd, *J* = 1.6, 16.9 Hz, 1 H, 11<sup>a</sup>-H), 5.22 (dd, *J* = 1.6, 10.1 Hz, 1 H, 11<sup>b</sup>-H), 5.91 (ddt, *J* = 16.9, 10.1, 6.8 Hz, 1 H, 10-H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.63 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1 H, 5-H), 7.88 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1 H, 3-H), 10.24 (s, 1 H, 8-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 33.8 (C-9), 118.4 (C-11), 118.7 (q, *J*<sub>C,F</sub> = 320.5 Hz, C-7), 128.8 (C-3), 129.0 (C-4), 129.9 (C-2), 134.2 (C-10), 135.1 (C-6), 137.4 (C-5), 147.0 (C-1), 187.0 (C-8) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[136]</sup>

294 mg des Triflats **106g** (1.0 mmol, 1.0 Äq.), 227 mg Vinylboronsäurepinacolester (**107**, 1.3 mmol, 1.3 Äq.) und 415 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.0 mmol, 3.0 Äq.) in 8.0 mL Dioxan und 2.0 mL Wasser. 139 mg Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.12 mmol, 12 mol-%) nach dem Entgase hinzugeben. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 20:1) werden 115 mg 3-Allyl-2-vinylbenzaldehyd (**98g**, 0.67 mmol, 67%) als gelbes Öl erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.34 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1).

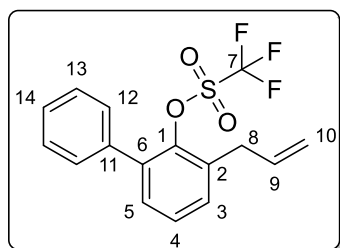
<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.46 (dt, *J* = 1.6, 6.2 Hz, 2 H, 10-H), 4.99 (dq, *J* = 1.6, 17.1 Hz, 1 H, 12<sup>a</sup>-H), 5.10 (dq, *J* = 1.6, 10.1 Hz, 1 H, 12<sup>b</sup>-H), 5.26 (dd, *J* = 1.6, 17.6 Hz, 1 H, 9<sup>a</sup>-H), 5.78 (dd, *J* = 1.6, 11.2 Hz, 1 H, 9<sup>b</sup>-H), 5.95 (ddt, *J* = 6.2, 10.1, 17.1 Hz, 1 H, 11-H), 6.99 (dd, *J* = 11.2, 17.6 Hz, 1 H, 8-H), 7.32 – 7.45 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 7.82 (dd, *J* = 1.8, 7.5 Hz, 1 H, 6-H), 10.25 (s, 1 H, 7-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 37.2 (C-10), 116.6 (C-12), 124.5 (C-9), 126.5 (C-6), 127.7 (C-5), 131.6 (C-8), 134.7 (C-4), 134.9 (C-1), 136.2 (C-11), 139.0 (C-3), 142.1 (C-2), 193.0 (C-7) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[136]</sup>

### 2-Allyl-6-phenylstyrol (**98d**)

Durchführung gemäß **AAV2**: 762 mg 2-Allyl-6-phenylphenol (3.6 mmol, 1.0 Äq.) in 3.0 mL abs. DCM und 3.0 mL Pyridin und 0.67 mL Trifluormethansulfonsäureanhydrid (4.0 mmol, 1.1 Äq.) hinzutropfen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 20:1) werden 1.14 g des Triflats **98d** (3.3 mmol, 93%) als farbloser Feststoff erhalten.



$R_f$ : 0.45 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 20:1), Smp.: 49 °C.

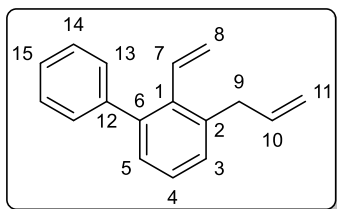
$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.60 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1 H, 8-H), 5.19 – 5.21 (m, 1 H, 10<sup>a</sup>-H), 5.23 (q,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H, 10<sup>b</sup>-H), 5.98 (ddt,  $J$  = 6.7, 9.6, 17.5 Hz, 1 H, 9-H), 7.30 (dd,  $J$  = 2.1, 7.3 Hz, 1 H, 5-H), 7.33 (dd,  $J$  = 2.1, 5.7 Hz, 1 H, 3-H), 7.34 –

7.40 (m, 1 H, 4-H), 7.39 – 7.45 (m, 5 H, 12-H, 13-H, 14-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 34.8 (C-8), 117.8 (C-10), 118.2 (q,  $J_{\text{C,F}}$  = 321.1 Hz, C-7), 128.3 (C-4), 128.5 (C-14), 128.6 (C-12), 129.6 (C-13), 130.4 (C-3), 130.6 (C-5), 134.4 (C-6), 135.0 (C-9), 136.6 (C-2), 136.6 (C-11), 144.9 (C-1) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur. In der Literatur ist kein Schmelzpunkt angegeben.<sup>[136]</sup>

342 mg des Triflats **98d** (1.0 mmol, 1.0 Äq.), 227 mg Vinylboronsäurepinacolester (**107**, 1.3 mmol, 1.3 Äq.) und 415 mg  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.0 mmol, 3.0 Äq.) in 8.0 mL Dioxan und 2.0 mL Wasser. 139 mg  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.12 mmol, 12 mol-%) nach dem Entgase hinzugeben. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan) werden 158 mg 2-Allyl-6-phenylstyrol (**98d**, 0.72 mmol, 72%) als farbloses Öl erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.60 (Kieselgel, Heptan).

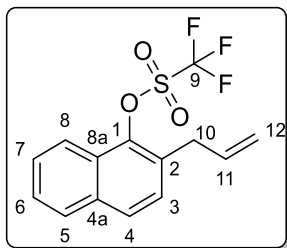
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.53 (dt, *J* = 1.6, 6.4 Hz, 2 H, 9-H), 5.02 – 5.14 (m, 3 H, 8<sup>a</sup>-H, 11-H), 5.31 (dd, *J* = 1.9, 11.5 Hz, 1 H, 8<sup>b</sup>-H), 6.02 (ddt, *J* = 6.4, 10.1, 16.5 Hz, 1 H, 10-H), 6.61 (dd, *J* = 11.5, 17.9 Hz, 1 H, 7-H), 7.17 (dd, *J* = 1.8, 7.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.23 – 7.39 (m, 7 H, 4-H, 5-H, 13-H, 14-H, 15-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 38.3 (C-9), 116.0 (C-11), 120.6 (C-8), 126.7 (C-15), 127.0 (C-5), 127.9 (C-13), 128.4 (C-15), 129.0 (C-4), 130.1 (C-14), 134.9 (C-7), 136.6 (C-1), 137.7 (C-10), 138.0 (C-2), 141.7 (C-6), 142.4 (C-12) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[136]</sup>

### 2-Allyl-1-vinylnaphthalin (98h)

Durchführung gemäß **AAV2**: 600 mg 2-Allyl-1-hydroxynaphthalin (3.3 mmol, 1.0 Äq.) in 3.0 mL abs. DCM und 3.0 mL Pyridin und 0.61 mL Trifluormethansulfonsäureanhydrid (3.6 mmol, 1.1 Äq.) hinzutropfen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan) werden 685 mg des Triflats **106h** (2.2 mmol, 66%) als farbloser Feststoff erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.33 (Kieselgel, Heptan), Smp.: 50 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.69 (dd, *J* = 1.5, 6.6 Hz, 2 H, 10-H), 5.16 (m, 1 H, 12<sup>a</sup>-H), 5.21 (q, *J* = 1.5 Hz, 1 H, 12<sup>b</sup>-H), 5.97 (ddt, *J* = 6.6, 9.7, 17.5 Hz, 1 H, 11-H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.55 (ddd, *J* = 1.5, 7.0, 8.7 Hz, 1 H, 6-H), 7.63 (ddd, *J* = 1.5, 7.0, 8.7 Hz, 1 H, 7-H), 7.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H, 5-H), 8.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, 8-H) ppm.

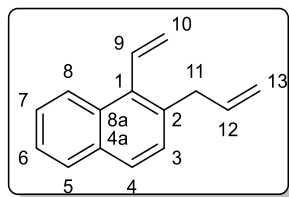
<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 34.7 (C-10), 117.7 (C-12), 118.9 (q, *J*<sub>C,F</sub> = 319.9 Hz, C-9), 121.5 (C-8), 126.9 (C-6), 127.3 (C-8a), 127.9 (C-7), 128.0 (C-3, C-5), 128.7 (C-4), 130.6 (C-2), 133.9 (C-4a), 135.0 (C-11), 142.3 (C-1) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur. In der Literatur ist kein Schmelzpunkt vorhanden.<sup>[136]</sup>

316 mg des Triflats **106h** (1.0 mmol, 1.0 Äq.), 227 mg Vinylboronsäurepinacolester (**107**, 1.3 mmol, 1.3 Äq.) und 415 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.0 mmol, 3.0 Äq.) in 8.0 mL Dioxan und 2.0 mL Wasser. 139 mg Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.12 mmol, 12 mol-%) nach dem Entgase hinzugeben. Nach



säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan) werden 129 mg 2-Allyl-1-vinylnaphthalin (**98h**, 0.67 mmol, 67%) als farbloses Öl erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.63 (Kieselgel, Heptan).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.64 (dt, *J* = 1.7, 6.2 Hz, 2 H, 11-H), 4.99 – 5.15 (m, 2 H, 13-H), 5.48 (dd, *J* = 2.1, 17.9 Hz, 1 H, 10<sup>a</sup>-H), 5.79 (dd, *J* = 2.1, 11.4 Hz, 1 H, 10<sup>b</sup>-H), 6.05 (ddt, *J* = 6.2, 10.1, 17.0 Hz, 1 H, 12-H), 7.10 (dd, *J* = 11.4, 17.9 Hz, 1 H, 9-H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 3-H), 7.43 – 7.52 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.81 – 7.88 (m, 1 H, 5-H), 8.12 – 8.20 (m, 1 H, 8-H) ppm.

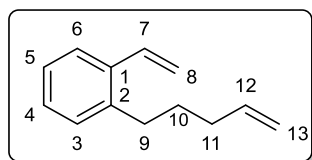
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 38.3 (C-11), 115.8 (C-13), 121.4 (C-10), 125.2 (C-7), 125.7 (C-8), 126.0 (C-6), 127.4 (C-4), 128.1 (C-3), 128.2 (C-5), 132.1 (C-8a), 132.5 (C-1), 134.0 (C-9), 134.4 (C-2), 135.0 (C-4a), 137.5 (C-12) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[136]</sup>

### 2-(4-Penten-1-yl)styrol (**98i**)

Darstellung in Anlehnung an die Literatur.<sup>[137]</sup>

146 mg Magnesiumspäne (6.0 mmol, 1.2 Äq.) werden in einen ausgeheizten Kolben gegeben. Es werden 905 µL TMEDA (6.0 mmol, 1.2 Äq.) und 41 mg Eisen(III)-chlorid (0.25 mmol, 5 mol-%) in 20.0 mL abs. THF hinzugegeben und das Gemisch wird für 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf 0 °C gekühlt und es werden 627 mL 2-Bromstyrol (**96**, 5.0 mmol, 1.0 Äq.) und 710 µL 5-Brom-1-penten (6.0 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegebene. Es wird für 3 Stunden bei 0 °C und anschließend für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion wird durch die Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet. Es wird mit Ethylacetat extrahiert und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan) werden 275 mg 2-(4-Penten-1-yl)styrol (**98i**, 1.6 mmol, 32%) als farbloses Öl erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.63 (Kieselgel, Heptan).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.68 (m<sub>c</sub>, 2 H, 10-H), 2.13 (m<sub>c</sub>, 2 H, 11-H), 2.66 – 2.73 (m, 2 H, 9-H), 4.96 – 5.09 (m, 2 H, 13-H), 5.30 (dd, *J* = 1.5, 11.0 Hz, 1 H, 8<sup>a</sup>-H), 5.65 (dd, *J* = 1.5, 17.4 Hz, 1 H, 8<sup>b</sup>-H), 5.85

(ddd,  $J = 6.6, 10.2, 16.9$  Hz, 1 H, 12-H), 6.99 (dd,  $J = 11.0, 17.4$  Hz, 1 H, 7-H), 7.12 – 7.22 (m, 3 H, Ar-H), 7.47 – 7.53 (m, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 30.3$  (C-10), 32.8 (C-9), 33.7 (C-11), 115.0 (C-13), 115.4 (C-8), 125.8 (C-Ar), 126.3 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 129.7 (C-Ar), 134.8 (C-7), 136.5 (C-1), 138.7 (C-12), 140.0 (C-2) ppm.

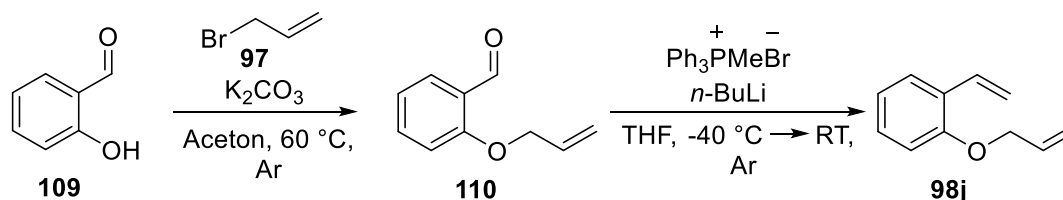
HRMS (EI)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}$  172.1247, gefunden 172.1253.

IR:  $\tilde{\nu} = 3065, 2975, 2930, 2860, 1640, 1485, 1450, 990, 910, 770$   $\text{cm}^{-1}$ .

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

### 2-(Allyloxy)styrol (**98j**)

Die Darstellung von 2-(Allyloxy)styrol (**98j**) erfolgte über zwei Stufen und wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt. Es erfolgte zunächst eine Allylierung von Salicylaldehyd (**109**),<sup>[138]</sup> gefolgt von einer WITTIG-Reaktion.<sup>[132]</sup>



**Schema 87:** Synthese von 2-(Allyloxy)styrol (**98j**).

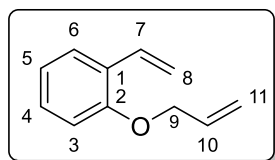
#### 2-(Allyloxy)benzaldehyd (**110**):

In einem ausgeheizten Kolben werden 0.84 mL Salicylaldehyd (**109**, 8.0 mmol, 1.0 Äq.) in 25.0 mL abs. Aceton gelöst und 1.38 mL Allylbromid (**97**, 16.0 mmol, 2.0 Äq.) und 2.2 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (16.0 mmol, 2.0 Äq.) werden hinzugegeben. Es wird für 2 Stunden bei  $60^\circ\text{C}$  gerührt, das Reaktionsgemisch wird nach dem Abkühlen über Celite filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigungsschritte in der folgenden Reaktion verwendet.

#### 2-(Allyloxy)styrol (**98j**):

In einen ausgeheizten Kolben werden 2.86 g  $\text{Ph}_3\text{PMeBr}$  (8.0 mmol, 1.0 Äq.) in 20.0 mL abs. THF gelöst und auf  $-10^\circ\text{C}$  gekühlt. Anschließend werden 2.86 mL  $n$ -Buthyllithium-Lösung (1.6 M in  $n$ -Hexan, 8.0 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und das Gemisch wird für

30 Minuten gerührt. Es wird auf  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und der Rückstand der Allylierungsreaktion wird in 5 mL abs. THF hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion wird durch die Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet. Es wird mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1) werden 577 mg 2-(Allyloxy)styrol (**98j**, 3.6 mmol, 45%) als farblose Flüssigkeit erhalten.



$R_f$ : 0.68 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1).

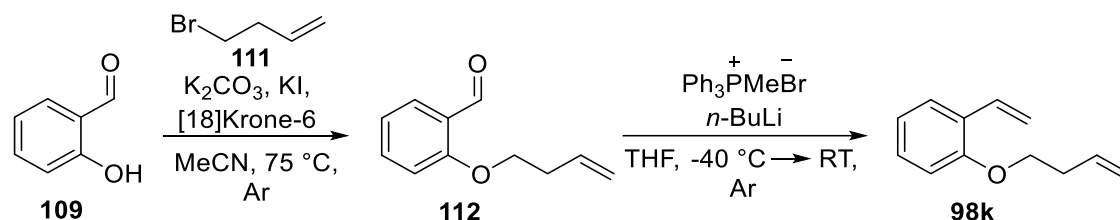
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.57 (dt,  $J$  = 1.7, 5.2 Hz, 2 H, 9-H), 5.25 – 5.31 (m, 2 H, 8<sup>a</sup>-H, 11<sup>a</sup>-H), 5.44 (dq,  $J$  = 1.7, 17.2 Hz, 1 H, 11<sup>b</sup>-H), 5.76 (dd,  $J$  = 1.5, 17.8 Hz, 1 H, 8<sup>b</sup>-H), 6.09 (ddt,  $J$  = 5.2, 10.5, 17.2 Hz, 1 H, 10-H), 6.87 (dd,  $J$  = 1.1, 8.2 Hz, 1 H, 6-H), 6.95 (td,  $J$  = 1.1, 7.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.11 (dd,  $J$  = 11.2, 17.8 Hz, 1 H, 7-H), 7.22 (ddd,  $J$  = 1.8, 7.6, 8.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.49 (dd,  $J$  = 1.8, 7.6 Hz, 1 H, 3-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 69.3 (C-9), 112.5 (C-6), 114.5 (C-8), 117.5 (C-11), 121.0 (C-4), 126.6 (C-3), 127.2 (C-1), 128.9 (C-5), 131.8 (C-7), 133.5 (C-10), 155.9 (C-2) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[138]</sup>

### 2-(3-Buten-1-oxy)styrol (**98k**)

Die Darstellung von 2-(3-Buten-1-oxy)styrol (**98k**) erfolgte über zwei Stufen und wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt. Es erfolgte zunächst eine Alkylierung von Salicylaldehyd (**109**),<sup>[139]</sup> gefolgt von einer WITTIG-Reaktion.<sup>[132]</sup>



**Schema 88:** Synthese von 2-(3-Buten-1-oxy)styrol (**98k**).

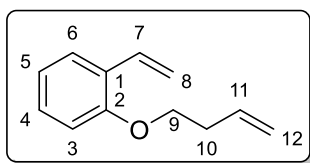
### 2-(3-Buten-1-oxy)benzaldehyd (**112**):

Es werden 0.43 mL Salicylaldehyd (**109**, 4.0 mmol, 1.0 Äq.), 1.45 mL 4-Brom-1-buten (**111**, 8.0 mmol, 2.0 Äq.), 1.65 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (12.0 mmol, 3.0 Äq.), 68 mg Kaliumiodid

(0.4 mmol, 10 mol-%) und 54 mg [18]Krone-6 (0.2 mmol, 5 mol-%) in 10.0 mL abs. Acetonitril gelöst. Anschließend wird für 18 Stunden bei 75 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, Wasser hinzugegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene gelbe Öl wird ohne weitere Reinigungsschritte weiterverwendet.

#### 2-(3-Buten-1-oxy)styrol (**98k**):

In einem ausgeheizten Kolben werden 1.85 g Ph<sub>3</sub>PMeBr (3.5 mmol) in 30.0 mL abs. THF gegeben und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 2.8 mL *n*-Butyllithium (1.6 M in *n*-Hexan, 4.5 mmol) hinzuge tropft und es wird für 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Das im ersten Reaktionsschritt erhaltene Öl wird in 5 mL abs. THF gelöst und zum Reaktionsgemisch hinzugegeben. Es wird für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die Reaktion wird durch die Zugabe von Wasser beendet und es wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 20:1) werden 502 mg 2-(3-Buten-1-oxy)styrol (**98k**, 2.3 mmol, 58%) als gelbliches Öl erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.68 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 20:1).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.59 (qt, *J* = 1.4, 6.7 Hz, 2 H, 10-H), 4.05 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, 9-H), 5.12 (dq, *J* = 1.6, 10.2 Hz, 1 H, 12<sup>a</sup>-H), 5.19 (dq, *J* = 1.6, 17.1 Hz, 1 H, 12<sup>b</sup>-H), 5.26 (dd, *J* = 1.6, 11.1 Hz, 1 H, 8<sup>a</sup>-H), 5.76 (dd, *J* = 1.6, 17.8 Hz, 1 H, 8<sup>b</sup>-H), 5.94 (ddt, *J* = 6.7, 10.2, 17.1 Hz, 1 H, 11-H), 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 6-H), 6.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.06 (dd, *J* = 11.1, 17.8 Hz, 1 H, 7-H), 7.18 – 7.25 (m, 1 H, 5-H), 7.48 (dd, *J* = 1.7, 7.6 Hz, 1 H, 3 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 33.9 (C-10), 67.7 (C-9), 112.1 (C-6), 114.5 (C-8), 117.2 (C-12), 120.8 (C-4), 126.7 (C-3), 127.0 (C-1), 128.9 (C-5), 131.9 (C-7), 134.7 (C-11), 156.2 (C-2) ppm.

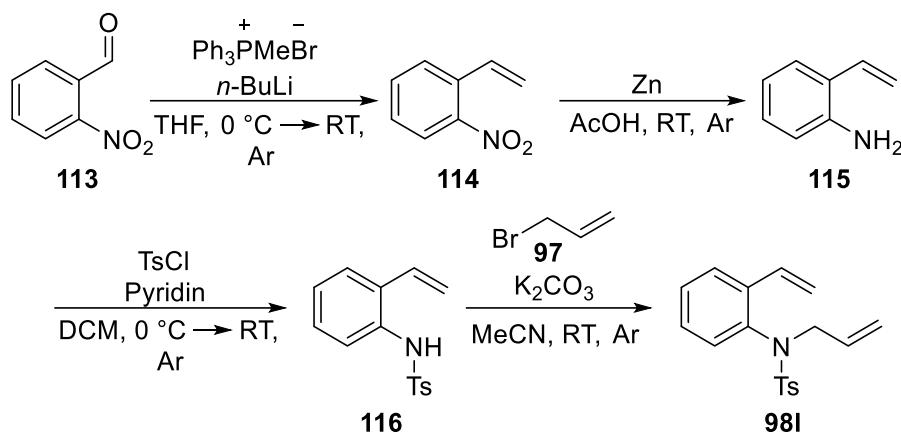
HRMS (EI) *m/z*: [M]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O 174.1039, gefunden 174.1039.

IR:  $\tilde{\nu}$  = 3075, 2925, 1595, 1490, 1455, 1240, 995, 905, 750 cm<sup>-1</sup>

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

*N*-Allyl-*N*-tosyl-2-vinylanilin (**98I**)

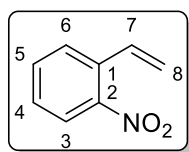
Die Darstellung von *N*-Allyl-*N*-tosyl-2-vinylanilin (**98I**) erfolgte über 4 Stufen ausgehend vom 2-Nitrobenzaldehyd (**113**). Im ersten Schritt erfolgt eine WITTIG-Reaktion, gefolgt von einer Reduktion der Nitro-Funktion zum Amin und einer Tosylierung.<sup>[140]</sup> Im letzten Schritt wird eine Allylierung durchgeführt.<sup>[141]</sup>



**Schema 89:** Synthese von *N*-Allyl-*N*-tosyl-2-vinylanilin (**98I**).

2-Nitrostyrol (**114**):

Es werden 2.4 g  $\text{Ph}_3\text{PMeBr}$  (6.75 mmol, 1.5 Äq.) in 30.0 mL abs. THF gegeben, auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und 3.7 mL *n*-Butyllithium (1.6 M in *n*-Hexan, 5.85 mmol, 1.3 Äq.) werden hinzugegeben. Es wird für 15 Minuten bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt und es werden 680 mg 2-Nitrobenzaldehyd (**113**, 4.5 mmol, 1.0 Äq.) in 5 mL abs. THF gelöst und hinzugeben. Anschließend wird für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion wird durch die Zugabe von Wasser beendet. Es wird mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1) werden 382 mg 2-Nitrostyrol (**114**, 2.6 mmol, 57%) als gelbes Öl erhalten.



$R_f$ : 0.52 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 5:1).

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.49 (dd,  $J$  = 1.0, 10.9 Hz, 1 H, 8<sup>a</sup>-H), 5.75 (dd,  $J$  = 1.0, 17.4 Hz, 1 H, 8<sup>b</sup>-H), 7.17 (dd,  $J$  = 10.9, 17.4 Hz, 1 H, 7-H), 7.41 (ddd,  $J$  = 1.5, 7.1, 8.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.58 (ddd,  $J$  = 1.4, 7.1, 8.2 Hz, 1 H, 4-H), 7.63 (dd,  $J$  = 1.4, 8.2 Hz, 1 H, 6-H), 7.93 (dd,  $J$  = 1.5, 8.2 Hz, 1 H, 3-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 119.1 (C-8), 124.5 (C-3), 128.5 (C-5), 128.6 (C-6), 132.6 (C-7), 133.2 (C-4), 133.5 (C-1), 148.0 (C-2) ppm.

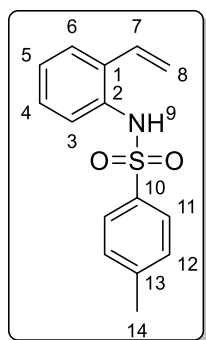
Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[140]</sup>

### 2-Allylanilin (**115**):

Es werden 382 mg 2-Nitrostyrol (**114**, 2.6 mmol, 1.0 Äq.) und 1.02 g Zinkpulver (15.6 mmol, 6.0 Äq.) in 15.0 mL Essigsäure gegeben und es wird für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Es werden 402 mg eines braunen Öls erhalten, das ohne weitere Reinigungsschritte in der nächsten Reaktion umgesetzt wird.

### *N*-Tosyl-2-vinylanilin (**116**):

Das Rohprodukt wird in 15.0 mL abs. DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden 595 mg Tosylchlorid (**131**, 3.1 mmol, 1.2 Äq.) und 0.25 mL Pyridin (3.1 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben und es wird für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Wasser beendet und es wird mit DCM extrahiert. Die vereinigten Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1) werden 332 mg *N*-Tosyl-2-vinylanilin (**116**, 1.2 mmol, 47%) als farbloser Feststoff erhalten.



$R_f$ : 0.43 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1), Smp.: 87-89 °C (Lit.: 85 °C).<sup>[140]</sup>

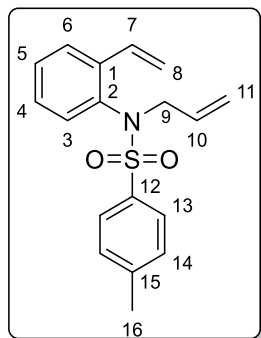
$^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.39 (s, 3 H 14-H), 5.26 (dd,  $J$  = 1.2, 11.0 Hz, 1 H, 8<sup>a</sup>-H), 5.50 (dd,  $J$  = 1.2, 17.4 Hz, 1 H, 8<sup>b</sup>-H), 6.43 (s, 1 H, 9-H), 6.52 (dd,  $J$  = 11.0, 17.4 Hz, 1 H, 7-H), 7.09 – 7.25 (m, 4 H, 4-H, 5-H, 12-H), 7.30 – 7.37 (m, 2 H, 3-H, 6-H), 7.57 – 7.63 (m, 2 H, 11-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.7 (C-14), 118.6 (C-8), 124.9 (C-3), 126.6 (C-5), 127.2 (C-6), 127.4 (C-11), 128.8 (C-4), 129.8 (C-12), 131.7 (C-7), 132.8 (C-1), 133.3 (C-2), 136.6 (C-10), 144.0 (C-13) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[140]</sup>

***N*-Allyl-*N*-tosyl-2-vinylanilin (**98l**):**

Es werden 332 mg *N*-Tosyl-2-vinylanilin (**116**, 1.2 mmol, 1.0 Äq.), 0.31 mL Allylbromid (**97**, 3.6 mmol, 3.0 Äq.) und 1.67 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12.1 mmol, 10.0 Äq.) in 15.0 mL abs. Acetonitril gegeben und für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 20:1) werden 348 mg *N*-Allyl-*N*-tosyl-2-vinylanilin (**98l**, 1.1 mmol, 92%) als farbloser Feststoff erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.20 (Heptan/EtOAc 10:1), Smp.: 65 °C (Lit.: 65-66 °C).<sup>[141]</sup>

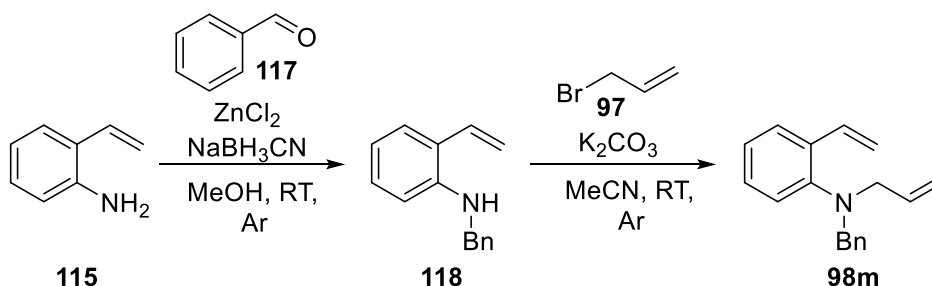
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.44 (s, 3 H, 16-H), 3.89 – 4.08 (m, 1 H, 9<sup>a</sup>-H), 4.16 – 4.35 (m, 1 H, 9<sup>b</sup>-H), 4.94 – 5.01 (m, 2 H, 11-H), 5.30 (dd, *J* = 1.1, 11.0 Hz, 1 H, 8<sup>a</sup>-H), 5.69 – 5.78 (m, 2 H, 8<sup>b</sup>-H, 10-H), 6.68 (dd, *J* = 1.3, 7.7 Hz, 1 H, 3-H), 7.04 (dd, *J* = 11.0, 17.6 Hz, 1 H, 7-H), 7.13 (dd, *J* = 1.5, 7.7, 7.7 Hz, 1 H, 4-H), 7.26 – 7.30 (m, 3 H, 5-H, 14-H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, 13-H), 7.64 (dd, *J* = 1.5, 7.7 Hz, 1 H, 6-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.7 (C-16), 54.9 (C-9), 115.9 (C-8), 119.4 (C-11), 126.2 (C-6), 128.1 (C-13), 128.1 (C-4), 128.7 (C-5), 129.2 (C-3), 129.7 (C-14), 132.6 (C-10), 132.9 (C-7), 136.3 (C-12), 136.8 (C-1), 138.8 (C-2), 143.6 (C-15) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[141]</sup>

***N*-Allyl-*N*-benzyl-2-vinylanilin (**98m**)**

Die Darstellung von *N*-Allyl-*N*-benzyl-2-vinylanilin (**98m**) erfolgte in einem 10 mmol Maßstab des 2-Nitrobenzaldehyds (**115**) bis zum 2-Allylanilin (**115**) analog zum *N*-Allyl-*N*-tosyl-2-vinylanilin (**98l**). **115** wurde anschließend benzyliert und allyliert.<sup>[142]</sup>



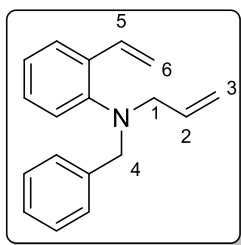
**Schema 90:** Synthese von *N*-Allyl-*N*-benzyl-2-vinylanilin (**98m**).

***N*-Benzyl-2-vinylanilin (**118**):**

1.25 g ungereinigtes 2-Allylanilin (**115**) wird in 15.0 mL abs. Methanol gelöst. Es werden 0.86 mL Benzaldehyd (**117**, 8.5 mmol) und 1.16 g Zink(II)-chlorid (8.5 mmol) hinzugegeben und es wird für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 1.07 g Natriumcyanoborhydrid (17.0 mmol) hinzugegeben und es wird für weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe einer ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet, mit Ethylacetat extrahiert und mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Es werden 977 mg eines gelben Öls erhalten, die ohne weiter Reinigungsschritte in der nächsten Reaktion umgesetzt werden.

***N*-Allyl-*N*-benzyl-2-vinylanilin (**98m**):**

Es werden das ungereinigte *N*-Benzyl-2-vinylanilin (**118**), 3.2 mL Allylbromid (**97**, 37.0 mmol) und 950 mg Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.0 mmol) in 15.0 mL abs. DMF gegeben und für 5 Stunden bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktion durch die Zugabe von Wasser beendet, es wird mit Ethylacetat extrahiert und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 50:1) werden 699 mg *N*-Allyl-*N*-benzyl-2-vinylanilin (**98m**, 2.8 mmol, 39%) als gelbes Öl erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.29 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 50:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.56 (d, *J* = 6.2 Hz, 1 H, 1-H), 4.20 (s, 2 H, 4-H), 5.08 – 5.17 (m, 2 H, 3-H), 5.27 (dd, *J* = 1.5, 11.0 Hz, 1 H, 6<sup>a</sup>-H), 5.70 (dd, *J* = 1.5, 17.8 Hz, 1 H, 6<sup>b</sup>-H), 5.74 – 5.89 (m, 1 H, 2-H), 6.96 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 6.99 – 7.05 (m, 1 H, Ar-H), 7.13 – 7.32 (m, 7 H, 5-H, Ar-H), 7.51 (ddt, *J* = 0.5, 1.7, 7.7 Hz, 1 H, Ar-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 56.0 (C-1), 56.5 (C-4), 113.7 (C-6), 117.7 (C-3), 121.8 (C-Ar), 123.1 (C-Ar), 126.8 (C-Ar), 127.0 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 128.7 (C-Ar), 133.2 (C-Ar), 134.7 (C-5), 134.8 (C-2), 138.7 (C-Ar), 149.1 (C-Ar) ppm.

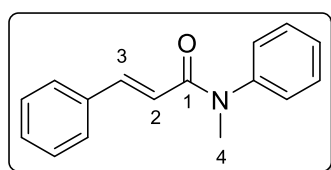
Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[142]</sup>



## 4.1.2.2. Synthese von Alkenen mittels Olefinmetathese

N-Methyl-N,3-diphenyl-2-propenamid (**123**)

Es werden 48.4 mg N-Methyl-N-phenylacrylamid (**95**, 0.30 mmol, 1.0 Äq.), 12.7 mg GRUBBS II-Katalysator (**67a**, 15 µmol, 5 mol-%) und 0.34 mL Styrol (**122**, 312 mg, 3.0 mmol, 10.0 Äq.) in 15.0 mL abs. Dichlormethan gelöst und für 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Toluol/EtOAc 10:1). Es werden 51.7 mg N-Methyl-N,3-diphenyl-2-propenamid (**115**, 0.22 mmol, 73%) als gelblicher Feststoff erhalten.

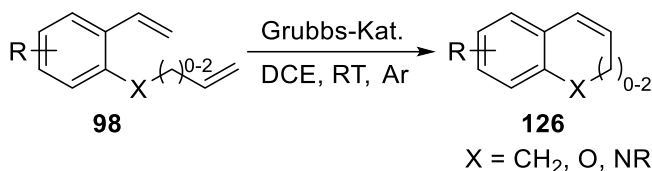


R<sub>f</sub>: 0.35 (Kieselgel, Toluol/EtOAc 10:1), Smp.: 71 °C (Lit.: 67-68 °C)<sup>[252]</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.42 (s, 3 H, 4-H), 6.37 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.23 – 7.25 (m, 2 H, Ar-H), 7.27 – 7.33 (m, 5 H, Ar-H), 7.35 – 7.39 (m, 1 H, Ar-H), 7.42 – 7.47 (m, 2 H, Ar-H), 7.68 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, 2-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 37.7 (C-4), 118.9 (C-3), 127.5 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 129.6 (C-Ar), 129.8 (C-Ar), 135.4 (C-Ar), 141.9 (C-2), 143.8 (C-Ar), 166.3 (C-1) ppm.

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[252]</sup>

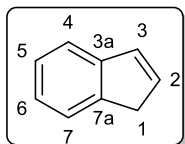
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Ringschlussmetathese-Reaktion (AAV3)

**Schema 91:** Allgemeines Reaktionsschema der Ringschlussmetathese.

Dien (**98**, 1.0 Äq.) und GRUBBS-Katalysator (**67a** oder **67b**, 5 mol-%) werden in ein 10 mL Mikrowellenröhrchen gegeben, die Luft wird im Vakuum entfernt und das Röhrchen wird mit Argon gespült. Es wird abs. DCE (0.1 M) hinzugegeben und das Gemisch wird für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Metatheseprodukt **126** säulenchromatographisch gereinigt.

1H-Inden (126a)

Durchführung gemäß **AAV3**: 32  $\mu$ L 2-Allylstyrol (**98a**, 0.20 mmol), 8.2 mg GRUBBS I-Katalysator (**67a**, 0.01 mmol) in 2.0 mL abs. DCE. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan) werden 19.9 mg 1H-Inden (**126a**, 0.17 mmol, 86%) als farbloses Öl erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.65 (Kieselgel, Heptan).

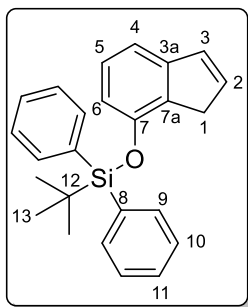
<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.39 – 3.48 (m, 2 H, 1-H), 6.59 (dt,  $J$  = 2.1, 5.5 Hz, 1 H, 2-H), 6.90 – 6.96 (m, 1 H, 3-H), 7.19 – 7.27 (m, 1 H, 5-H), 7.31 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H, 6-H), 7.45 (dd,  $J$  = 1.2, 7.3 Hz, 1 H, 7-H), 7.49 – 7.55 (m, 1 H, 4-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 39.2 (C-1), 121.1 (C-7), 123.8 (C-4), 124.7 (C-5), 126.4 (C-6), 132.2 (C-3), 134.3 (C-2), 143.8 (C-7a), 145.0 (C-3a) ppm.

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[253]</sup>

7-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-1H-inden (126b)

Durchführung gemäß **AAV3**: 79.7 mg 2-Allyl-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)styrol (**98b**, 0.20 mmol), 8.2 mg GRUBBS I-Katalysator (**67a**, 0.01 mmol) in 2.0 mL abs. DCE. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 20:1) werden 71.4 mg 7-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-1H-inden (**126b**, 0.19 mmol, 96%) als bräunliches Öl erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.21 (Kieselgel, Heptan).

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.14 (s, 9 H, 13-H), 3.46 (t,  $J$  = 1.9 Hz, 1 H, 1-H), 6.37 (dd,  $J$  = 1.1, 7.8 Hz, 1 H, 6-H), 6.56 (td,  $J$  = 1.9, 5.5 Hz, 1 H, 2-H), 6.90 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2 H, 3-H, 5-H), 6.98 (dd,  $J$  = 1.1, 7.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.35 – 7.42 (m, 6 H, 10-H, 11-H), 7.70 – 7.78 (m, 4 H, 8-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 19.7 (C-12), 26.7 (C-1), 37.1 (C-13), 114.6 (C-4), 115.8 (C-6), 127.6 (C-5), 127.9 (C-10), 130.0 (C-11), 132.2 (C-3), 133.3 (C-8), 134.2 (C-2), 134.9 (C-7a), 135.6 (C-9), 146.9 (C-3a), 151.4 (C-7) ppm.

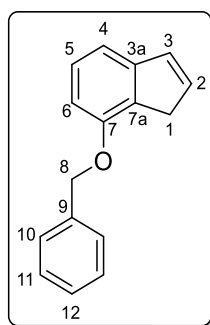
HRMS (EI)  $m/z$ : [M]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>OSi 370.1747, gefunden 370.1746.

IR:  $\tilde{\nu}$  = 3070, 2930, 2855, 1560, 1470, 1270, 1110, 1035, 860, 780, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

#### 7-(Benzyloxy)-1*H*-inden (**126c**)

Durchführung gemäß **AAV3**: 50.1 mg 2-Allyl-3-(benzoxy)styrol (**98c**, 0.20 mmol), 8.2 mg GRUBBS I-Katalysator (**67a**, 0.01 mmol) in 2.0 mL abs. DCE. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 20:1) werden 71.4 mg 7-(Benzoxy)-1*H*-inden (**126c**, 0.20 mmol, 97%) als bräunliches Öl erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.19 (Kieselgel, Heptan).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.45 (s, 2 H, 1-H), 5.20 (s, 2 H, 8-H), 6.60 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H), 6.82 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 6.89 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 7.10 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.26 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, 5-H), 7.35 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, 12-H), 7.41 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H, 11-H), 7.49 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H, 10-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 36.8 (C-1), 70.0 (C-8), 108.7 (C-6), 114.6 (C-4), 127.3 (C-10), 127.9 (C-12), 128.0 (C-5), 128.7 (C-11), 131.2 (C-7a), 132.0 (C-3), 134.6 (C-2), 137.7 (C-9), 146.9 (C-3a), 154.7 (C-7) ppm.

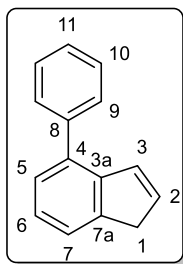
HRMS (EI)  $m/z$ : [M]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>O 222.1039, gefunden 222.1035.

IR:  $\tilde{\nu}$  = 3065, 3035, 2885, 1595, 1455, 1255, 1050, 775, 735  $\text{cm}^{-1}$ .

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

#### 4-Phenyl-1*H*-inden (**126d**)

Durchführung gemäß **AAV3**: 44.1 mg 2-Allyl-6-phenylstyrol (**98d**, 0.20 mmol), 8.2 mg GRUBBS I-Katalysator (**67a**, 0.01 mmol) in 2.0 mL abs. DCE. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan) werden 32.8 mg 4-Phenyl-1*H*-inden (**126d**, 0.17 mmol, 85%) als farbloser Feststoff erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.45 (Kieselgel, Heptan), Smp.: 38 °C.

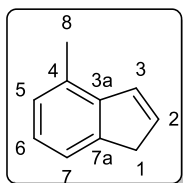
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.49 – 3.51 (m, 2 H, 1-H), 6.61 (dt, *J* = 2.0, 5.7 Hz, 1 H, 2-H), 7.07 (dtd, *J* = 0.8, 2.0, 5.7 Hz, 1 H, 3-H), 7.25 – 7.58 (m, 8 H, 5-H, 6-H, 7-H, 9-H, 10-H, 11-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 39.6 (C-1), 122.9 (C-3), 125.0 (C-2), 126.8 (C-7), 127.0 (C-11), 128.6 (C-9), 129.1 (C-10), 131.3 (C-6), 134.7 (C-5), 135.4 (C-4), 141.1 (C-8), 142.7 (C-3a), 144.5 (C-7a) ppm.

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur. In der Literatur ist kein Schmelzpunkt vorhanden.<sup>[136]</sup>

#### 4-Methyl-1*H*-inden (**126e**)

Durchführung gemäß **AAV3**: 20.8 mg 2-Allyl-6-methylstyrol (**98e**, 0.13 mmol), 5.3 mg GRUBBS I-Katalysator (**67a**, 6.5 μmol) in 2.0 mL abs. DCE. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan) werden 13.5 mg 4-Methyl-1*H*-inden (**126e**, 0.10 mmol, 80%) als farbloses Öl erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.51 (Kieselgel, Heptan).

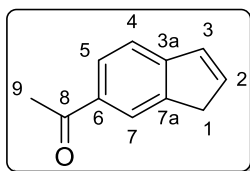
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.47 (s, 3 H, 8-H), 3.40 – 3.43 (m, 2 H, 1-H), 6.57 (dt, *J* = 2.0, 5.7 Hz, 1 H, 2-H), 6.98 – 7.02 (m, 1 H, 3-H), 7.08 – 7.15 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.30 – 7.35 (m, 1 H, 7-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 18.7 (C-8), 39.5 (C-1), 121.3 (C-7), 124.8 (C-6), 127.3 (C-5), 130.32 (C-4), 130.35 (C-3), 133.7 (C-2), 143.7 (C-7a), 143.9 (C-3a) ppm.

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[136]</sup>

#### 6-Acetyl-1*H*-inden (**126f**)

Durchführung gemäß **AAV3**: 37.3 mg 4-Acetyl-2-allylstyrol (**98f**, 0.20 mmol), 8.2 mg GRUBBS I-Katalysator (**67a**, 0.01 mmol) in 2.0 mL abs. DCE. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 20:1) werden 22.2 mg 6-Acetyl-1*H*-inden (**126f**, 0.14 mmol, 70%) als gelbes Öl erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.20 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 20:1).

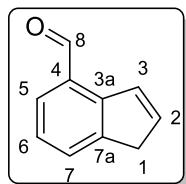
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.63 (s, 3 H, 9-H), 3.47 (m, 2 H, 1-H), 6.78 (dt, *J* = 2.0, 5.6 Hz, 1 H, 2-H), 6.94 (dtd, *J* = 0.8, 2.0, 5.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.46 (dd, *J* = 0.8, 7.9 Hz, 1 H, 4-H), 7.88 – 7.95 (m, 1 H, 5-H), 8.08 (dt, *J* = 0.8, 1.6 Hz, 1 H, 7-H). ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 26.9 (C-9), 39.4 (C-1), 120.9 (C-4), 123.6 (C-7), 127.7 (C-5), 132.0 (C-3), 134.1 (C-3a), 138.7 (C-2), 143.9 (C-7a), 149.8 (C-6), 198.4 (C-8) ppm.

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[136]</sup>

#### 4-Formyl-1H-inden (126g)

Durchführung gemäß **AAV3**: 34.4 mg 3-Allyl-2-vinylbenzaldehyd (**98g**, 0.20 mmol), 8.2 mg GRUBBS I-Katalysator (**67a**, 0.01 mmol) in 2.0 mL abs. DCE. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 20:1) werden 25.4 mg 4-Formyl-1H-inden (**126g**, 0.18 mmol, 88%) als gelbes Öl erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.24 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 20:1).

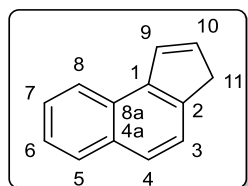
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.44 (t, *J* = 1.9 Hz, 2 H, 1-H), 6.86 (dt, *J* = 1.9, 5.6 Hz, 1 H, 2-H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 6-H), 7.67 – 7.77 (m, 3 H, 3-H, 5-H, 7-H), 10.25 (s, 1 H, 8-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 38.7 (C-1), 124.9 (C-6), 129.0 (C-7), 129.1 (C-3a), 130.0 (C-5), 130.5 (C-3), 139.0 (C-2), 145.4 (C-7a), 145.6 (C-4), 192.6 (C-8) ppm.

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[136]</sup>

#### 3H-Cyclopenta[a]naphthalin (126h)

Durchführung gemäß **AAV3**: 38.9 mg 2-Allyl-1-vinyl-naphthalen (**98h**, 0.20 mmol), 8.2 mg GRUBBS I-Katalysator (**67a**, 0.01 mmol) in 2.0 mL abs. DCE. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan) werden 20.2 mg 3H-Cyclopenta[a]naphthalin (**126h**, 0.12 mmol, 61%) als farbloser Feststoff erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.38 (Kieselgel, Heptan), Smp.: 48-50 °C (Lit.: 48.5-50 °C).<sup>[254]</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.60 (t, *J* = 1.9 Hz, 2 H, 11-H), 6.77 (dt, *J* = 1.9, 5.6 Hz, 1 H, 10-H), 7.45 – 7.59 (m, 3 H, 6-H, 7-H, 9-H),

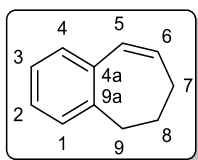
7.67 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H, 3-H), 7.74 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H, 4-H), 7.93 (dd,  $J = 1.4, 8.4$  Hz, 1 H, 5-H), 8.14 – 8.20 (m, 1 H, H-8) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.5$  (C-11), 122.6 (C-3), 124.0 (C-8), 124.9 (C-4), 125.0 (C-7), 125.7 (C-6), 128.0 (C-8a), 128.5 (C-5), 129.7 (C-9), 132.7 (C-4a), 134.4 (C-10), 141.1 (C-1), 141.4 (C-2) ppm.

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[136]</sup>

### 6,7-Dihydro-5H-benzo[7]annulen (**126i**)

Durchführung gemäß **AAV3**: 34.4 mg 2-(Pent-4-en-1-yl)styrol (**98i**, 0.20 mmol), 8.2 mg GRUBBS I-Katalysator (**67a**, 0.01 mmol) in 2.0 mL abs. DCE. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan) werden 18.7 mg 6,7-Dihydro-5H-benzo[7]annulen (**126i**, 0.13 mmol, 65%) als farbloses Öl erhalten.



$R_f$ : 0.67 (Kieselgel, Heptan).

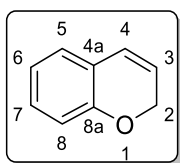
$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.95 - 2.00$  (m, 2 H, 8-H), 2.43 (tdd,  $J = 2.1, 4.5, 6.6$  Hz, 2 H, 7-H), 2.84 – 2.87 (m, 2 H, 9-H), 5.90 (dt,  $J = 4.5, 12.2$  Hz, 1 H, 6-H), 6.41 (dt,  $J = 2.1, 12.2$  Hz, 1 H, 5-H), 7.08 – 7.16 (m, 4 H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 27.1$  (C-8), 32.6 (C-7), 36.3 (C-9), 126.0 (C-Ar), 126.7 (C-Ar), 129.1 (C-Ar), 129.9 (C-5), 131.0 (C-Ar), 132.4 (C-6), 136.4 (C-9a), 141.8 (C-4a) ppm.

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[255]</sup>

### 2H-Chromen (**126j**)

Durchführung gemäß **AAV3**: 32.0 mg 2-(Allyloxy)styrol (**98j**, 0.20 mmol), 8.2 mg GRUBBS I-Katalysator (**67a**, 0.01 mmol) in 2.0 mL abs. DCE. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan) werden 21.0 mg 2H-Chromen (**126j**, 0.16 mmol, 83%) als braunes Öl erhalten.



$R_f$ : 0.67 (Kieselgel, Heptan).

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.83$  (dd,  $J = 2.0, 3.6$  Hz, 2 H, 2-H), 5.77 (dt,  $J = 3.6, 9.9$  Hz, 1 H, 3-H), 6.43 (dt,  $J = 2.0, 9.9$  Hz, 1 H, 4-H), 6.79 (d,

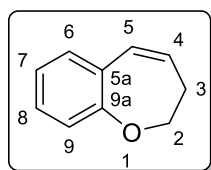
$J = 7.8$  Hz, 1 H, 8-H), 6.87 (td,  $J = 7.4$ , 1.2 Hz, 1 H, 7-H), 6.97 (dd,  $J = 7.4$ , 1.7 Hz, 1 H, 5-H), 7.11 (td,  $J = 7.8$ , 1.7 Hz, 1 H, 6-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 65.6$  (C-2), 115.8 (C-8), 121.4 (C-7), 122.1 (C-3), 122.5 (C-4a), 124.7 (C-4), 126.7 (C-5), 129.2 (C-6), 154.2 (C-8a) ppm.

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[256]</sup>

### 2,3-Dihydrobenzo[*b*]oxepin (**126k**)

Durchführung gemäß **AAV3**: 34.8 mg 2-(3-Buten-1-lyoxy)styrol (**98k**, 0.20 mmol), 8.5 mg GRUBBS II-Katalysator (**67b**, 0.01 mmol) in 2.0 mL abs. DCE. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 20:1) werden 21.6 mg 2,3-Dihydrobenzo[*b*]oxepin (**126k**, 148  $\mu\text{mol}$ , 74%) als farbloses Öl erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.39 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 20:1).

$^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.68$  (qd,  $J = 4.8$ , 1.9 Hz, 2 H, 3-H), 4.24 (t,  $J = 4.8$  Hz, 2 H, 2-H), 5.97 (dt,  $J = 4.5$ , 11.8 Hz, 1 H, 5-H), 6.33 (dt,  $J = 1.9$ , 11.8 Hz, 1 H, 4-H), 6.94 – 7.01 (m, 2 H, Ar-H), 7.09 – 7.20

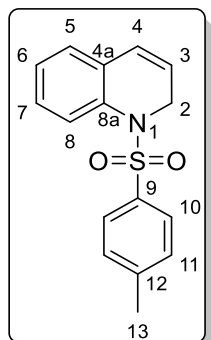
(m, 2 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 34.4$  (C-3), 69.7 (C-2), 120.1 (C-Ar), 122.5 (C-Ar), 127.0 (C-5a), 128.1 (C-Ar), 128.9 (C-5), 130.4 (C-4), 132.9 (C-Ar), 159.1 (C-9a) ppm.

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[257]</sup>

### 1-Tosyl-1,2-dihydrochinolin (**126l**)

Durchführung gemäß **AAV3**: 62.7 mg *N*-Allyl-*N*-tosyl-2-vinylanilin (**98l**, 0.20 mmol), 8.2 mg GRUBBS I-Katalysator (**67a**, 0.01 mmol) in 2.0 mL abs. DCE. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 5:1) werden 51.3 mg 1-Tosyl-1,2-dihydrochinolin (**126l**, 0.18 mmol, 90%) als farbloser Feststoff erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.30 (Heptan/EtOAc 5:1), Smp.: 63 °C (Lit.: 85-87 °C).<sup>[141]</sup>

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.31$  (s, 3 H, 13-H), 4.41 (dd,  $J = 1.7$ , 4.1 Hz, 2 H, 2-H), 5.56 (dt,  $J = 4.1$ , 9.6 Hz, 1 H, 3-H), 6.00 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1 H, 4-H), 6.91 (dd,  $J = 1.5$ , 7.7 Hz, 1 H, 8-H), 7.04 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H, 10-H), 7.15 (td,  $J = 1.5$ , 7.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.23 (td,  $J = 7.5$ , 1.5 Hz, 1 H, 7-H), 7.27 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H, 11-H), 7.67 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H, 5-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.6 (C-13), 45.4 (C-2), 124.0 (C-3), 125.9 (C-4), 126.6 (C-8), 126.8 (C-6), 126.9 (C-5), 127.4 (C-11), 128.0 (C-7), 129.1 (C-10), 129.6 (C-4a), 135.0 (C-8a), 136.4 (C-9), 143.5 (C-12) ppm.

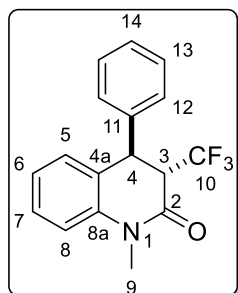
Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[141]</sup>

#### 4.1.2.3. Produkte der photoinduzierten ATRA-Reaktionen

##### (3*S*\*,4*R*\*)-1-Methyl-4-phenyl-3-trifluoromethyl-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-on (**120a**)

Die Reaktion wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.<sup>[144]</sup>

Es werden 72.2 mg *N*-Methyl-*N*-phenylzimtsäureamid (**123**, 0.30 mmol, 1.0 Äq.), 189.2 mg TOGNI-Reagenz II (**121b**, 0.60 mmol, 2.0 Äq.), 104.5 mg  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (0.60 mmol, 2.0 Äq.) und 12.9 mg  $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$  (**1**, 15  $\mu\text{mol}$ , 5 mol-%) in 3.0 mL abs. Acetonitril gelöst. Anschließend wird mittels *freeze-pump-thaw*-Methode entgast und für 4 Tage unter Bestrahlung (blaue LEDs, 10.1 W,  $460\pm 15$  nm) bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird säulen-chromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EtOAc 20:1). Es werden 34.9 mg (3*S*\*,4*R*\*)-1-Methyl-4-phenyl-3-trifluoromethyl-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-on (**120a**, 0.11 mmol, 38%) als farbloses Öl erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.32 (Kieselgel, PE/EtOAc 10:1).

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.46 (s, 3 H, 9-H), 3.66 (qd,  $J$  = 1.5, 9.4 Hz, 1 H, 3-H), 4.50 (s, 1 H, 4-H), 7.00 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H, 12-H), 7.09-7.14 (m, 2 H, 7-H, 8-H), 7.20 – 7.25 (m, 2 H, 13-H), 7.25 – 7.30 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.37 (dt,  $J$  = 1.6, 8.3 Hz, 1 H, 14-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 30.4 (C-9), 42.2 (C-4), 53.6 (q,  $J$  = 27.0 Hz, 3-C), 115.4 (C-8), 124.3 (C-7), 124.6 (q,  $J$  = 280.1 Hz, 10-C), 124.7 (C-4a), 127.1 (C-12), 127.8 (C-5), 128.8 (C-14), 129.3 (C-13), 139.3 (C-8a), 140.2 (C-11), 161.6 (C-2) ppm.

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[144]</sup>



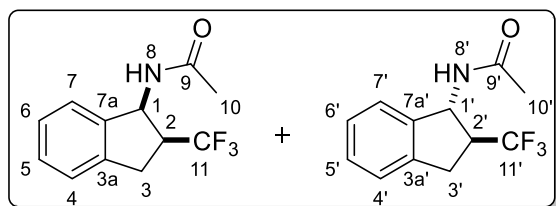
(1S\*,2S\*)-1-Acetylamino-2-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-inden und (1R\*,2S\*)-1-Acetylamino-2-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-inden (127)

Durchführung in Anlehnung an die Literatur:<sup>[159]</sup>

Es werden 30.2 mg 1H-Inden (0.26 mmol, 1.3 Äq.), 80.5 mg UMEMOTO I-Reagenz (**121c**, 0.20 mmol, 1.0 Äq.), 3.6 µL Wasser (0.20 mmol, 1.0 Äq.) und 0.8 mg Ru(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> (**1**, 1.0 µmol, 0.5 mol-%) in 3.0 mL abs. Acetonitril gelöst. Anschließend wird mittels *freeze-pump-thaw*-Methode entgast und für 3 Stunden unter Bestrahlung (blaue LEDs, 10.1 W, 460±15 nm) gerührt. Es wird mit Wasser verdünnt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 10:1→1:1) werden 28.0 mg (1S\*,2S\*)-1-Acetylamino-2-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-inden und (1R\*,2S\*)-1-Acetylamino-2-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-inden (**127**, 1.2 mmol, 58%) als farbloser Feststoff erhalten.

Sequenzielle Durchführung:

Es werden 28.8 mg 2-Allylstyrol (**98a**, 0.20 mmol, 1.0 Äq.), 4.1 mg GRUBBS I-Katalysator (**67a**, 5.0 µmol, 2.5 mol-%) in 2.0 mL abs. DCE gelöst und es wird mittels *freeze-pump-thaw*-Methode entgast. Anschließend wird für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 6.2 mg Silbertetrafluoroborat (25 µmol, 12.5 mol-%) und 15.6 mg 2,2'-Bipyridin (0.10 mmol, 0.5 Äq.) hinzugegeben und das Gemisch wird für 3 Stunden bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und 80.4 mg UMEMOTO I-Reagenz (**121c**, 0.20 mmol, 1.0 Äq.), 3.6 µL Wasser (2.0 mmol, 1.0 Äq.) und 3.0 mL abs. Acetonitril werden hinzugegeben. Es wird mittels *freeze-pump-thaw*-Methode entgast und für 3 Stunden unter Bestrahlung (blaue LEDs, 10.1 W, 460±15 nm) gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 10:1→1:1) werden 10.2 mg (1S\*,2S\*)-1-Acetylamino-2-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-inden und (1R\*,2S\*)-1-Acetylamino-2-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-inden (**127**, 42 µmol, 21%) als farbloser Feststoff erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.34 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 1:1),  
Smp.: 153 °C.

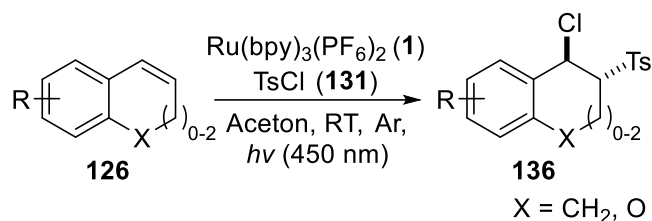
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.02 (s, 3 H, 10'-H), 2.03 (s, 3 H, 10-H), 2.90 – 3.41 (m,

6 H, 2-H, 2'-H, 3-H, 3'-H), 5.72 (dd,  $J = 8.2, 8.2$  Hz, 1 H, 1-H), 5.86 (m, 2 H, 1'-H, 8'-H), 6.16 (s, 1 H, 8-H), 7.18 – 7.30 (m, 8 H, Ar-H, Ar'-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.3$  (C-10, C-10'), 30.9 (C-3), 31.4 (C-3'), 45.3 (q,  $J = 25.2$  Hz, C-2'), 50.6 (q,  $J = 27.2$  Hz, C-2), 53.3 (C-1'), 54.7 (C-1), 124.2 (C-Ar), 124.2 (C-Ar'), 124.8 (C-Ar), 124.8 (C-Ar'), 127.1 (q,  $J = 278$  Hz, C-11'), 127.3 (q,  $J = 278$  Hz, C-11), 127.7 (C-Ar), 127.8 (C-Ar'), 128.7 (C-Ar), 129.0 (C-Ar'), 139.3 (C-Ar), 139.9 (C-Ar'), 140.8 (C-Ar'), 141.3 (C-Ar), 169.9 (C-9), 170.0 (C-9') ppm.

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur. In der Literatur ist kein Schmelzpunkt vorhanden.<sup>[159]</sup>

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur photoredox-initiierten Chlorsulfonylierung (AAV 4)

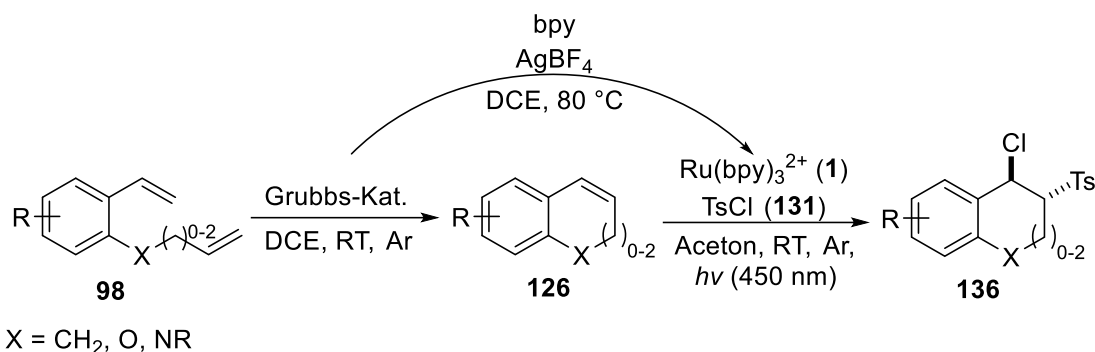


**Schema 92:** Allgemeines Reaktionsschema der photoredox-induzierten Chlorsulfonylierung.

Die Reaktionen wurden in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.<sup>[163]</sup>

Alken (**126**, 1.0 Äq.), Tosylchlorid (**131**, 1.0 Äq.) und  $\text{Ru(bpy)}_3(\text{PF}_6)_2$  (**1**, 1 mol-%) werden in abs. Aceton (0.1 M) gelöst. Es wird mittels *freeze-pump-thaw*-Methode entgast und für 48 Stunden unter Bestrahlung (blaue LEDs, 34 W, 460 nm) bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck entfernt und das Chlorsulfonylierungsprodukt **136** wird säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur sequenziell-katalysierten Eintopfreaktion aus einer Ringschlussmetathese und anschließender photoredox-induzierter Chlorsulfonylierung (AAV 5)



**Schema 93:** Allgemeines Reaktionsschema der sequenziell-katalysierten Ringschlussmetathese und photoredox-induzierter Chlorsulfonylierung als Eintopfreaktion.

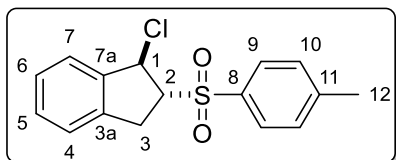
Dien (**98**, 1.0 Äq.) und GRUBBS I-Katalysator (**67a**, 5 mol-%) werden in ein 10 mL Mikrowellenröhrchen gegeben, die Luft wird im Vakuum entfernt und das Röhrchen wird mit Argon gespült. Es wird DCE (0.1 M) hinzugegeben und das Gemisch wird für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 2,2'-Bipyridin (0.5 Äq.) und Silbertetrafluoroborat (0.13 Äq.) hinzugegeben und das Gemisch wird für 3 Stunden bei 80 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und Tosylchlorid (**131**, 1.0 Äq.) und abs. Aceton (0.1 M) werden hinzugegeben. Es wird mittels *freeze-pump-thaw*-Methode entgast und für 48 Stunden unter Bestrahlung (blaue LEDs, 34 W, 460 nm) bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck entfernt und das Chlorsulfonylierungsprodukt **136** wird säulenchromatographisch gereinigt.

(1*R*\*,2*R*\*)-1-Chlor-2-tosyl-2,3-dihydro-1*H*-inden (**136a**)

Durchführung gemäß **AAV4**: 58.1 mg 1*H*-Inden (**126a**, 0.50 mmol), 95.3 mg Tosylchlorid (**131**, 0.50 mmol), 4.5 mg Ru(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> (**1**, 5 µmol) in 2.0 mL abs. Aceton. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1) werden 122.6 mg (1*R*\*,2*R*\*)-1-Chlor-2-tosyl-2,3-dihydro-1*H*-inden (**136a**, 400 µmol, 80%) als farbloser Feststoff erhalten.

Durchführung gemäß **AAV5**: 28.8 mg 2-Allylstyrol (**98a**, 0.20 mmol), 8.2 mg GRUBBS I-Katalysator (**67a**, 0.01 mmol) in 2.0 mL abs. DCE. Nach Erhalten des

Metatheseprodukts **126a** 15.6 mg 2,2'-Bipyridin (0.10 mmol) und 6.2 mg Silber-tetrafluoroborat (25  $\mu$ mol) hinzu. Nach Entfernen des Lösungsmittels 38.2 mg Tosylchlorid (**131**, 0.20 mmol) und 2.0 mL abs. Aceton hinzu. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1) werden 34.7 mg (*1R*\*,*2R*\*)-1-Chlor-2-tosyl-2,3-dihydro-1*H*-inden (**136a**, 113  $\mu$ mol, 57%) als farbloser Feststoff erhalten.



$R_f$ : 0.18 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1), Smp.: 90–91 °C.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.45 (s, 3 H, 12-H), 3.44 (dd,  $J$  = 9.0, 16.9 Hz, 1 H, 3<sup>a</sup>-H), 3.53 (dd,  $J$  = 6.1, 16.9 Hz, 1 H, 3<sup>b</sup>-H), 4.15 (ddd,  $J$  = 4.8, 6.1, 9.0 Hz, 1 H, 2-H), 5.69 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H, 1-H), 7.15 – 7.21 (m, 1 H, 7-H), 7.23 – 7.29 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.31 – 7.35 (m, 1 H, 4-H), 7.36 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 10-H), 7.82 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H, 9-H) ppm.

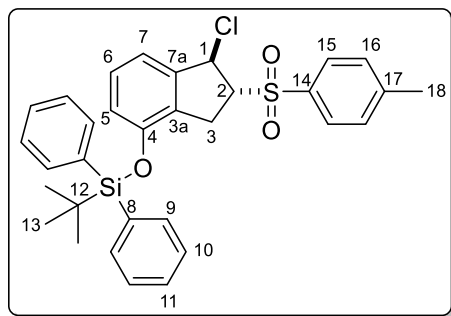
$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.8 (C-12), 32.0 (C-3), 60.7 (C-1), 72.7 (C-2), 124.7 (C-7), 125.3 (C-4), 128.1 (C-5), 128.9 (C-9), 129.7 (C-6), 130.2 (C-10), 134.9 (C-8), 139.0 (C-3a), 140.4 (C-7a), 145.5 (C-11) ppm.

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur. In der Literatur ist kein Schmelzpunkt vorhanden.<sup>[163]</sup>

#### (*1R*\*,*2R*\*)-1-Chlor-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-tosyl-2,3-dihydro-1*H*-inden (**136b**)

Durchführung gemäß **AAV4**: 74.1 mg 7-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-1*H*-inden (**126b**, 0.20 mmol), 38.2 mg Tosylchlorid (**131**, 0.20 mmol), 1.8 mg  $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$  (**1**, 2  $\mu$ mol) in 2.0 mL abs. Aceton. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 20:1) werden 91.8 mg (*1R*\*,*2R*\*)-1-Chlor-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-tosyl-2,3-dihydro-1*H*-inden (**136b**, 164  $\mu$ mol, 82%) als gelbliches Öl erhalten.

Durchführung gemäß **AAV5**: 79.7 mg 2-Allyl-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)styrol (**98b**, 0.20 mmol), 8.2 mg GRUBBS I-Katalysator (**67a**, 0.01 mmol) in 2.0 mL abs. DCE. Nach Erhalten des Metatheseprodukts **126b** 15.6 mg 2,2'-Bipyridin (0.10 mmol) und 6.2 mg Silber-tetrafluoroborat (25  $\mu$ mol) hinzu. Nach Entfernen des Lösungsmittels 38.2 mg Tosylchlorid (**131**, 0.20 mmol) und 2.0 mL abs. Aceton hinzu. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 20:1) werden 75.0 mg (*1R*\*,*2R*\*)-1-Chlor-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-tosyl-2,3-dihydro-1*H*-inden (**136b**, 134  $\mu$ mol, 68%) als gelbliches Öl erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.38 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.12 (s, 9 H, 13-H), 2.47 (s, 3 H, 18-H), 3.56 (dd, *J* = 8.8, 17.2 Hz, 1 H, 3<sup>a</sup>-H), 3.63 (dd, *J* = 5.5, 17.1 Hz, 1 H, 3<sup>b</sup>-H), 4.19 (td, *J* = 5.5, 8.8 Hz, 1 H, 2-H), 5.70 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H, 1-H), 6.36 (m<sub>c</sub>, 1 H, 5-H), 6.84-6.89 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.36 – 7.41 (m, 6 H, 10-H, 16-H), 7.43 – 7.47 (m, 2 H, 11-H), 7.66 – 7.72 (m, 4 H, 9-H), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, 15-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.6 (C-12), 21.8 (C-18), 26.6 (C-13), 29.5 (C-3), 61.2 (C-1), 72.7 (C-2), 117.7 (C-5), 119.2 (C-6), 128.0 (C-10), 129.0 (C-15), 129.3 (C-7), 129.4 (C-7a), 130.1 (C-16), 130.2 (C-11), 132.2 (C-8), 132.4 (C-14), 135.5 (C-9), 142.1 (C-7a), 145.4 (C-17), 151.7 (C-4) ppm.

HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>ClNaO<sub>3</sub>SSi 583.1505, gefunden 583.1517.

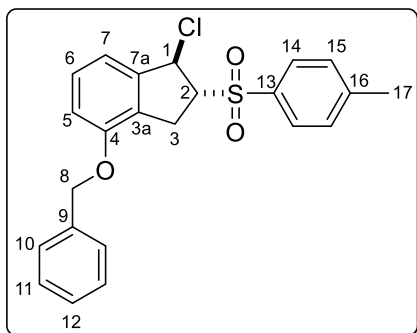
IR:  $\tilde{\nu}$  = 3070, 2930, 2860, 1595, 1480, 1280, 1145, 1115, 855, 760, 700 cm<sup>-1</sup>.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

#### (1*R*\*,2*R*\*)-1-Chlor-4-(benzoxymethyl)-2-tosyl-2,3-dihydro-1*H*-inden (**136c**)

Durchführung gemäß **AAV4**: 22.2 mg 7-(Benzoxymethyl)-1*H*-inden (**126c**, 0.10 mmol), 19.1 mg Tosylchlorid (**131**, 0.10 mmol), 0.9 mg Ru(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> (**1**, 1 μmol) in 2.0 mL abs. Aceton. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 20:1) werden 15.5 mg (1*R*\*,2*R*\*)-1-Chlor-4-(benzoxymethyl)-2-tosyl-2,3-dihydro-1*H*-inden (**136c**, 38 μmol, 38%) als gelbliches Öl erhalten.

Durchführung gemäß **AAV5**: 50.1 mg 2-Allyl-3-(benzoxymethyl)styrol (**98c**, 0.20 mmol), 8.2 mg GRUBBS I-Katalysator (**67a**, 0.01 mmol) in 2.0 mL abs. DCE. Nach Erhalten des Metatheseprodukts **126c** 15.6 mg 2,2'-Bipyridin (0.10 mmol) und 6.2 mg Silbertetrafluoroborat (25 μmol) hinzu. Nach Entfernen des Lösungsmittels 38.2 mg Tosylchlorid (**131**, 0.20 mmol) und 2.0 mL abs. Aceton hinzu. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 20:1) werden 29.7 mg (1*R*\*,2*R*\*)-1-Chlor-4-(benzoxymethyl)-2-tosyl-2,3-dihydro-1*H*-inden (**136c**, 72 μmol, 36%) als gelbliches Öl erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.23 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.45 (s, 3 H, 17-H), 3.44 (dd, *J* = 8.7, 17.5, 1 H, 3<sup>a</sup>-H), 3.52 (dd, *J* = 6.1, 17.5 Hz, 1 H, 3<sup>b</sup>-H), 4.17 (ddd, *J* = 4.8, 6.1, 8.7 Hz, 1 H, 2-H), 5.07 (s, 2 H, 8-H), 5.71 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H, 1-H), 6.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 5-H), 6.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 7-H), 7.22 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 6-H), 7.32 – 7.43 (m, 7 H, 10-H, 11-H, 12-H, 15-H), 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, 14-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.8 (C-17), 29.3 (C-3), 61.0 (C-1), 70.1 (C-8), 72.8 (C-2), 111.9 (C-5), 117.4 (C-7), 127.3 (C-10), 127.9 (C-3a), 128.2 (C-12), 128.8 (C-11), 128.9 (C-14), 129.8 (C-6), 130.1 (C-15), 134.9 (C-13), 136.7 (C-9), 142.1 (C-7a), 145.4 (C-16), 154.8 (C-4) ppm.

HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClNaO<sub>3</sub>S 435.0797, gefunden 435.0804.

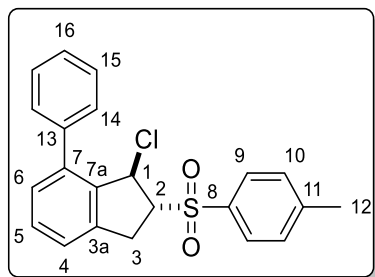
IR:  $\tilde{\nu}$  = 3030, 2920, 2855, 1595, 1480, 1270, 1145, 1085, 755, 730 cm<sup>-1</sup>.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

#### (1*R*\*,2*R*\*)-1-Chlor-7-phenyl-2-tosyl-2,3-dihydro-1*H*-inden (136d)

Durchführung gemäß **AAV4**: 38.5 mg 4-Phenyl-1*H*-inden (**126d**, 0.20 mmol), 38.2 mg Tosylchlorid (**131**, 0.20 mmol), 1.8 mg Ru(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> (**1**, 2 μmol) in 2.0 mL abs. Aceton. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1) werden 52.8 mg (1*R*\*,2*R*\*)-1-Chlor-7-Phenyl-2-tosyl-2,3-dihydro-1*H*-inden (**136d**, 143 μmol, 69%) als farbloses Öl erhalten.

Durchführung gemäß **AAV5**: 44.1 mg 4-Phenyl-1*H*-inden (**98d**, 0.20 mmol), 8.2 mg GRUBBS I-Katalysator (**67a**, 0.01 mmol) in 2.0 mL abs. DCE. Nach Erhalten des Metatheseprodukts **126d** 15.6 mg 2,2'-Bipyridin (0.10 mmol) und 6.2 mg Silbertetrafluoroborat (25 μmol) hinzu. Nach Entfernen des Lösungsmittels 38.2 mg Tosylchlorid (**131**, 0.20 mmol) und 2.0 mL abs. Aceton hinzu. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1) werden 31.6 mg (1*R*\*,2*R*\*)-1-Chlor-7-phenyl-2-tosyl-2,3-dihydro-1*H*-inden (**136d**, 82 μmol, 41%) als farbloses Öl erhalten.



$R_f$ : 0.16 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1).

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.37 (s, 3 H, 12-H), 3.46 (dd,  $J$  = 2.0, 17.7 Hz, 1 H, 3<sup>a</sup>-H), 3.67 (dd,  $J$  = 7.9, 17.7 Hz, 1 H, 3<sup>b</sup>-H), 4.14 (ddd,  $J$  = 1.3, 2.0, 7.9 Hz, 1 H, 2-H), 5.79 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H, 1-H), 7.06 – 7.30 (m, 5 H, 5-H, 6-H, 4-H, 9-H), 7.35 – 7.49 (m, 5 H, 14-H, 15-H, 16-H), 7.57 – 7.63 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H, 10-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.7 (C-12), 32.2 (C-3), 60.9 (C-1), 73.3 (C-7), 123.8 (C-4), 127.8 (C-16), 128.63 (C-10), 128.65 (C-14), 128.80 (C-6), 128.83 (C-15), 129.9 (C-9), 130.3 (C-5), 134.1 (C-8), 138.4 (C-7a), 139.6 (C-7), 139.9 (C-13), 141.3 (C-3a), 145.2 (C-11) ppm.

HRMS (EI)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClO}_2\text{S}$  382.0789, gefunden 382.0781.

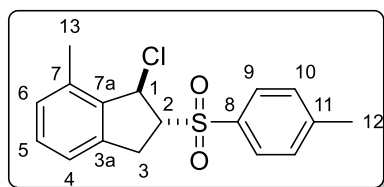
IR:  $\tilde{\nu}$  = 3060, 3025, 2925, 2920, 1595, 1465, 1315, 1145, 1085, 805, 755, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

#### (1*R*\*,2*R*\*)-1-Chlor-7-methyl-2-tosyl-2,3-dihydro-1*H*-inden (136e)

Durchführung gemäß **AAV4**: 13.0 mg 4-Methyl-1*H*-inden (**126e**, 0.10 mmol), 19.1 mg Tosylchlorid (**131**, 0.10 mmol), 0.9 mg  $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$  (**1**, 1  $\mu\text{mol}$ ) in 2.0 mL abs. Aceton. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1) werden 25.6 mg (1*R*\*,2*R*\*)-1-chlor-7-methyl-2-tosyl-2,3-dihydro-1*H*-inden (**136e**, 80  $\mu\text{mol}$ , 80%) als gelblicher Feststoff erhalten.

Durchführung gemäß **AAV5**: 31.6 mg 2-Allyl-6-methylstyrol (**98e**, 0.20 mmol), 8.2 mg GRUBBS I-Katalysator (**67a**, 0.01 mmol) in 2.0 mL abs. DCE. Nach Erhalten des Metatheseprodukts **126e** 15.6 mg 2,2'-Bipyridin (0.10 mmol) und 6.2 mg Silbertetrafluoroborat (25  $\mu\text{mol}$ ) hinzu. Nach Entfernen des Lösungsmittels 38.2 mg Tosylchlorid (**131**, 0.20 mmol) und 2.0 mL abs. Aceton hinzu. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1) werden 45.5 mg (1*R*\*,2*R*\*)-1-Chlor-7-methyl-2-tosyl-2,3-dihydro-1*H*-inden (**136e**, 142  $\mu\text{mol}$ , 71%) als gelblicher Feststoff erhalten.



$R_f$ : 0.33 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 5:1), Smp.: 125-127°C.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.34 (s, 3 H, 13-H), 2.41 (s, 3 H, 12-H), 3.42 (dd,  $J$  = 2.6, 17.7 Hz, 1 H, 3<sup>a</sup>-H), 3.57 (dd,  $J$  = 8.4, 17.7 Hz, 1 H, 3<sup>b</sup>-H), 4.18 (ddd,  $J$  = 1.7, 2.6,

8.4 Hz, 1 H, 2-H), 5.77 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1 H, 1-H), 6.95-7.00 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 7.14 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H, 5-H), 7.28 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H, 9-H), 7.72 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H, 10-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.6$  (C-13), 21.7 (C-12), 32.1 (C-3), 60.6 (C-1), 72.7 (C-2), 122.1 (C-4), 128.7 (C-10), 129.1 (C-6), 130.0 (C-9), 130.3 (C-5), 134.2 (C-8), 135.5 (C-7), 138.8 (C-7a), 140.5 (C-4a), 145.3 (C-11) ppm.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClNaO}_2\text{S}$  343.0530, gefunden 343.0530.

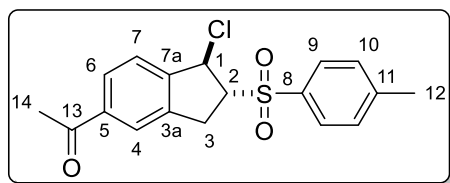
IR:  $\tilde{\nu} = 2960, 2920, 2850, 1595, 1435, 1315, 1280, 1145, 1085, 775, 655, 530 \text{ cm}^{-1}$ .

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

(1*R*\*,2*R*\*)-5-Acetyl-1-chlor-2-tosyl-2,3-dihydro-1*H*-inden (136f)

Durchführung gemäß **AAV4**: 30.3 mg 6-Acetyl-1*H*-inden (**126f**, 0.19 mmol), 36.3 mg Tosylchlorid (**131**, 0.19 mmol), 1.7 mg  $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$  (**1**, 1.9  $\mu\text{mol}$ ) in 2.0 mL abs. Aceton. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 5:1) werden 39.7 mg (1*R*\*,2*R*\*)-5-Acetyl-1-chlor-2-tosyl-2,3-dihydro-1*H*-inden (**136f**, 114  $\mu\text{mol}$ , 57%) als gelber Feststoff erhalten.

Durchführung gemäß **AAV5**: 37.3 mg 4-Acetyl-2-allylstyrol (**98f**, 0.20 mmol), 8.2 mg GRUBBS I-Katalysator (**67a**, 0.01 mmol) in 2.0 mL abs. DCE. Nach Erhalten des Metatheseprodukts **126f** 15.6 mg 2,2'-Bipyridin (0.10 mmol) und 6.2 mg Silbertetrafluoroborat (25  $\mu\text{mol}$ ) hinzu. Nach Entfernen des Lösungsmittels 38.2 mg Tosylchlorid (**131**, 0.20 mmol) und 2.0 mL abs. Aceton hinzu. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 5:1) werden 39.1 mg (1*R*\*,2*R*\*)-5-Acetyl-1-chlor-2-tosyl-2,3-dihydro-1*H*-inden (**136f**, 112  $\mu\text{mol}$ , 56%) als gelber Feststoff erhalten.



$R_f$ : 0.18 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 5:1), Smp.: 109-113 °C.

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.45$  (s, 3 H, 12-H), 2.57 (s, 3 H, 14-H), 3.47 (dd,  $J = 8.8, 17.2$  Hz, 1 H, 3<sup>a</sup>-H), 3.56 (dd,  $J = 6.0, 17.2$  Hz, 3<sup>b</sup>-H), 4.17 (ddd,  $J = 4.8, 6.0, 8.8$  Hz, 1 H, 2-H), 5.69 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H, 1-H), 7.37 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H, 9-H), 7.43 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, 7-H), 7.76 – 7.89 (m, 4 H, 6-H, 4-H, 10-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.8$  (C-12), 26.9 (C-14), 31.8 (C-3), 59.7 (C-1), 72.6 (C-2), 124.6 (C-4), 125.5 (C-7), 128.5 (C-6), 128.9 (C-10), 130.2 (C-9), 134.6 (C-8), 138.5 (C-7), 139.7 (C-7a), 145.3 (C-3a), 145.7 (C-11), 197.4 (C-13) ppm.



HRMS (EI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  berechnet für  $C_{18}H_{18}ClO_3S$  349.0665, gefunden 349.0667.

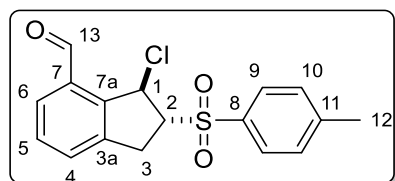
IR:  $\tilde{\nu}$  = 2920, 2850, 1680, 1595, 1580, 1420, 1290, 1225, 1150, 1090, 815, 665, 565  $cm^{-1}$ .

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

(1*R*\*,2*R*\*)-1-Chlor-7-formyl-2-tosyl-2,3-dihydro-1*H*-inden (136g)

Durchführung gemäß **AAV4**: 28.8 mg 4-Formyl-1*H*-inden (**126f**, 0.20 mmol), 38.2 mg Tosylchlorid (**131**, 0.20 mmol), 1.8 mg  $Ru(bpy)_3(PF_6)_2$  (**1**, 2  $\mu$ mol) in 2.0 mL abs. Aceton. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 5:1) werden 34.8 mg (1*R*\*,2*R*\*)-1-chlor-7-formyl-2-tosyl-2,3-dihydro-1*H*-inden (**136f**, 104  $\mu$ mol, 52%) als gelber Feststoff erhalten.

Durchführung gemäß **AAV5**: 34.4 mg 3-Allyl-2-vinylbenzaldehyd (**98f**, 0.20 mmol), 8.2 mg GRUBBS I-Katalysator (**67a**, 0.01 mmol) in 2.0 mL abs. DCE. Nach Erhalten des Metatheseprodukts **126f** 15.6 mg 2,2'-Bipyridin (0.10 mmol) und 6.2 mg Silbertetrafluoroborat (25  $\mu$ mol) hinzu. Nach Entfernen des Lösungsmittels 38.2 mg Tosylchlorid (**131**, 0.20 mmol) und 2.0 mL abs. Aceton hinzu. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 5:1) werden 33.9 mg (1*R*\*,2*R*\*)-1-Chlor-7-formyl-2-tosyl-2,3-dihydro-1*H*-inden (**136f**, 101  $\mu$ mol, 51%) als gelber Feststoff erhalten.



$R_f$ : 0.10 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1), Smp.: 152-154 °C.

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.41 (s, 3 H, 12-H), 3.55 (dd,  $J$  = 2.0, 18.0 Hz, 1 H, 3<sup>a</sup>-H), 3.63 (dd,  $J$  = 7.8, 18.0 Hz, 1 H, 3<sup>b</sup>-H), 4.21 (ddd,  $J$  = 0.9, 2.0, 7.8 Hz, 1 H, 2-H), 6.27 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1 H, 1-H), 7.29 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2 H, 9-H), 7.45 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H 4-H) 7.48 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H, 5-H), 7.68 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H, 6-H), 7.71 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2 H, 10-H), 10.10 (s, 1 H, 13-H) ppm.

$^{13}C$ -NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 21.7 (C-12), 31.0 (C-3), 58.9 (C-1), 72.7 (C-2), 128.8 (C-10), 130.2 (C-9), 130.3 (C-5), 130.6 (C-4), 131.7 (C-7a), 132.0 (C-6), 133.9 (C-8), 140.8 (C-7), 142.8 (C-4a), 145.6 (C-11), 191.0 (C-13) ppm.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  berechnet für  $C_{17}H_{15}ClNaO_3S$  357.0327, gefunden 357.0337.

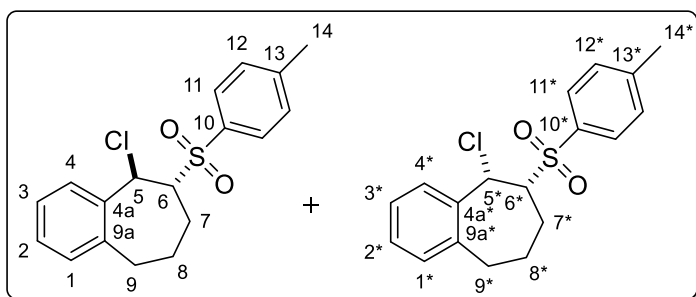
IR:  $\tilde{\nu}$  = 2920, 2855, 1690, 1595, 1315, 1230, 1145, 1085, 800, 725  $cm^{-1}$ .

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

(5*R*\*,6*R*\*)-5-Chlor-6-tosyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen und (5*S*\*,6*R*\*)-5-Chlor-6-tosyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen (**136i**)

Durchführung gemäß **AAV4**: 28.8 mg 6,7-Dihydro-5*H*-benzo[7]annulen (**126i**, 0.20 mmol), 38.2 mg Tosylchlorid (**131**, 0.20 mmol), 1.8 mg Ru(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> (**1**, 2 μmol) in 2.0 mL abs. Aceton. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1) werden 42.2 mg (5*R*\*,6*R*\*)-5-Chlor-6-tosyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen und (5*S*\*,6*R*\*)-5-Chlor-6-tosyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen (**136i**, 126 μmol, 63%, *d.r.* 5:1) als gelblicher Feststoff erhalten.

Durchführung gemäß **AAV5**: 34.4 mg 2-(Pent-4-en-1-yl)styrol (**98i**, 0.20 mmol), 8.2 mg GRUBBS I-Katalysator (**67a**, 0.01 mmol) in 2.0 mL abs. DCE. Nach Erhalten des Metatheseprodukts **126i** 15.6 mg 2,2'-Bipyridin (0.10 mmol) und 6.2 mg Silbertetrafluoroborat (25 μmol) hinzu. Nach Entfernen des Lösungsmittels 38.2 mg Tosylchlorid (**131**, 0.20 mmol) und 2.0 mL abs. Aceton hinzu. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1) werden 12.1 mg (5*R*\*,6*R*\*)-5-Chlor-6-tosyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen und (5*S*\*,6*R*\*)-5-Chlor-6-tosyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen (**136i**, 36 μmol, 18%, *d.r.* 5:1) als gelber Feststoff erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.17 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1), Smp.: 126-128.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.45 (ddd, *J* = 1.6, 4.1, 14.1 Hz, 1 H, 8<sup>a</sup>-H), 1.58 – 1.67 (m, 1 H, 7<sup>\*</sup>-H), 1.81 – 1.87 (m,

2 H, 7<sup>a</sup>-H, 8<sup>a</sup>-H), 2.12 – 2.19 (m, 1-H, 8<sup>a</sup>-H), 2.37 – 2.44 (m, 2 H, 7<sup>b</sup>-H, 8<sup>b</sup>-H), 2.46 (s, 3 H, 14-H), 2.46 (s, 3 H, 14<sup>\*</sup>-H), 2.67 (dd, *J* = 6.2, 14.1 Hz, 1 H, 9<sup>a</sup>-H), 2.73 (td, *J* = 4.3, 14.1 Hz, 1 H, 9<sup>a</sup>-H), 3.21 (ddd, *J* = 7.0, 10.3, 14.1 Hz, 1 H, 9<sup>b</sup>-H), 3.31 (t, *J* = 14.1 Hz, 1 H, 9<sup>b</sup>-H), 3.38 (ddd, *J* = 0.9, 3.7, 11.3 Hz, 1 H, 6<sup>\*</sup>-H), 3.68 – 3.71 (m, 1 H, 6-H), 5.58 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H, 5-H), 5.84 (s, 1 H, 5<sup>\*</sup>-H), 7.09 – 7.13 (m, 1 H, 1-H, 1<sup>\*</sup>-H), 7.14 – 7.18 (m, 1 H, 3<sup>\*</sup>-H), 7.19 – 7.30 (m, 5 H, 2-H, 2<sup>\*</sup>-H, 3-H, 4-H, 4<sup>\*</sup>-H), 7.34 – 7.38 (m, 4 H, 12-H, 12<sup>\*</sup>-H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, 11-H), 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, 11<sup>\*</sup>-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.8 (C-14, C-14<sup>\*</sup>), 23.6 (C-7<sup>\*</sup>), 24.1 (C-7), 26.0 (C-8), 27.2 (C-8<sup>\*</sup>), 32.5 (C-9), 34.3 (C-9<sup>\*</sup>), 61.0 (C-5), 61.6 (C-5<sup>\*</sup>), 69.3 (C-6<sup>\*</sup>), 69.7 (C-6), 126.8 (C-3<sup>\*</sup>), 126.9 (C-3), 129.1 (C-11), 129.4 (C-11<sup>\*</sup>), 129.6 (C-2<sup>\*</sup>), 129.8 (C-2), 129.9 (C-4), 130.0 (C-12<sup>\*</sup>), 130.1 (C-12), 130.3 (C-1), 130.4 (C-1<sup>\*</sup>), 131.4 (C-4<sup>\*</sup>), 134.4 (C-10<sup>\*</sup>), 135.1

(C-10), 136.1 (C-4a), 137.9 (C-4a\*), 140.7 (C-9a), 142.7 (C-9a\*), 145.2 (C-13\*), 145.3 (C-13) ppm.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  berechnet für  $C_{18}H_{19}ClNaO_2S$  357.0692, gefunden 357.0693.

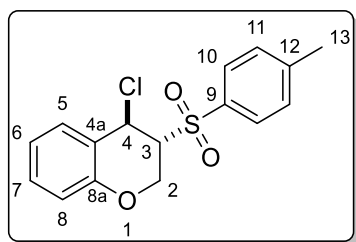
IR:  $\tilde{\nu}$  = 2950, 2855, 1595, 1455, 1290, 1140, 1085, 730, 705, 690  $cm^{-1}$ .

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

#### (3*R*\*,4*R*\*)-4-Chlor-3-tosylchroman (136j)

Durchführung gemäß **AAV4**: 26.4 mg 2*H*-Chromen (**126j**, 0.20 mmol), 38.2 mg Tosylchlorid (**131**, 0.20 mmol), 1.8 mg  $Ru(bpy)_3(PF_6)_2$  (**1**, 2  $\mu$ mol) in 2.0 mL abs. Aceton. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1) werden 20.9 mg (3*R*\*,4*R*\*)-4-Chlor-3-tosylchroman (**136j**, 65  $\mu$ mol, 31%) als farbloser Feststoff erhalten.

Durchführung gemäß **AAV5**: 32.0 mg 2-(Allyloxy)styrol (**98j**, 0.20 mmol), 8.2 mg GRUBBS I-Katalysator (**67a**, 0.01 mmol) in 2.0 mL abs. DCE. Nach Erhalten des Metatheseprodukts **126j** 15.6 mg 2,2'-Bipyridin (0.10 mmol) und 6.2 mg Silbertetrafluoroborat (25  $\mu$ mol) hinzu. Nach Entfernen des Lösungsmittels 38.2 mg Tosylchlorid (**131**, 0.20 mmol) und 2.0 mL abs. Aceton hinzu. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 10:1) werden 20.9 mg (3*R*\*,4*R*\*)-4-Chlor-3-tosylchroman (**136j**, 65  $\mu$ mol, 32%) als gelber Feststoff erhalten.



$R_f$ : 0.10 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 5:1), Smp.: 141-144 °C.

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.45 (s, 3 H, 13-H), 3.61 (ddd,  $J$  = 3.6, 8.1, 9.6 Hz, 1 H, 3-H), 4.10 (dd,  $J$  = 9.6, 11.6 Hz, 1 H, 2<sup>a</sup>-H), 4.33 (dd,  $J$  = 3.8, 11.6 Hz, 1 H, 2<sup>b</sup>-H), 5.38 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, 4-H), 6.72 (dd,  $J$  = 0.9, 8.0 Hz, 1 H, 8-H), 6.98 (dt,  $J$  = 0.9, 8.0 Hz, 1 H, 6-H), 7.16 (m<sub>c</sub>, 1 H, 7-H), 7.37 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2 H, 11-H), 7.48 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H, 5-H), 7.80 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2 H, 10-H) ppm.

$^{13}C$ -NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 21.8 (C-13), 62.4 (C-2), 63.8 (C-4), 64.3 (C-3), 116.7 (C-8), 122.0 (C-6), 122.4 (C-4a), 128.5 (C-5), 128.9 (C-10), 129.7 (C-7), 130.3 (C-11), 134.1 (C-9), 146.1 (C-12), 153.4 (C-8a) ppm.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M-Cl]^+$  berechnet für  $C_{16}H_{15}O_3S$  287.0742, gefunden 287.0742.

IR:  $\tilde{\nu}$  = 3510, 2935, 1590, 1490, 1465, 1275, 1225, 1135, 1080, 1020, 810, 755, 730  $\text{cm}^{-1}$ .

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

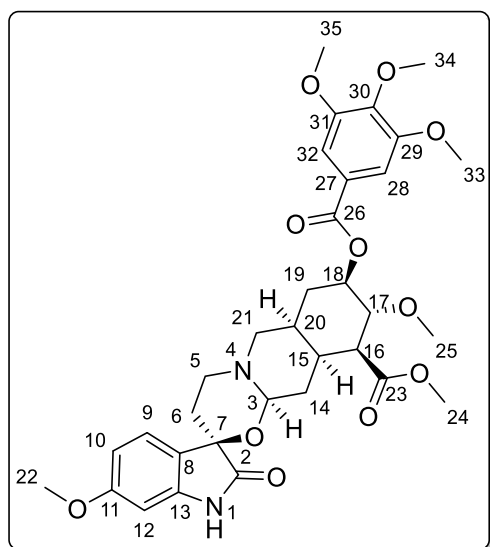
### 4.1.3. Synthesevorschriften und analytische Daten zur Funktionalisierung von (–)-Dioxyreserpin

#### 4.1.3.1. Edukte zur Funktionalisierung von (–)-Dioxyreserpin

##### (–)-Dioxyreserpin (**137**)

Darstellung in Anlehnung an die Literatur.<sup>[47]</sup>

In einem 50 mL Reaktionsröhrchen werden 440 mg (–)-Reserpin (**157**, 723  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in eine Lösung aus 5.2 mg 1,5-Diaminoantrachinon (**4**, 217  $\mu\text{mol}$ , 3 mol-%) in 40.0 mL abs. Acetonitril gegeben, sodass eine 18 mM Lösung des Substrats erhalten wird. Das Reaktionsröhrchen wird mit einem Septum verschlossen und es wird für 3 Minuten durch eine Kanüle Sauerstoff durch die Lösung geleitet. Es wird ein Sauerstoff-Ballon an der Kanüle befestigt und anschließend wird für 150 Minuten bei Raumtemperatur unter Bestrahlung mit blauem LED-Licht (10.1 W,  $460 \pm 15$  nm) gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Heptan/EtOAc 1:1  $\rightarrow$  1:2). Es werden 215 mg (–)-Dioxyreserpin (**137**, 3.4 mmol, 47%) als gelblicher Feststoff erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.60 (Kieselgel, EtOAc), Smp.: 152-154 °C (Lit.: 178-180 °C)  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -83.2^\circ$  (c 0.5  $\text{CHCl}_3$ ) (Lit.:  $-78.8^\circ$  (c = 0.1  $\text{CHCl}_3$ )<sup>[198]</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.44 (td,  $J$  = 3.3, 12.8 Hz, 1 H, 14<sup>a</sup>-H), 1.67 – 1.76 (m, 1 H, 14<sup>b</sup>-H), 1.81 (td,  $J$  = 2.0, 13.9 Hz, 1 H, 6<sup>a</sup>-H), 1.97 – 2.04 (m, 2 H, 19<sup>a</sup>-H, 20-H), 2.28 – 2.41 (m, 3 H, 6<sup>b</sup>-H, 15-H, 19<sup>b</sup>-H), 2.54 (dd,  $J$  = 2.4, 11.8 Hz, 1 H, 21<sup>a</sup>-H), 2.65 – 2.75 (m, 3 H, 5<sup>a</sup>-H, 16-H, 21<sup>b</sup>-H), 3.00 – 3.06 (m, 1 H, 5<sup>b</sup>-H), 3.50 (s, 3 H, 25-H), 3.67 (s, 3 H, 24-H), 3.79 (s, 3 H, 22-H), 3.84 –

3.90 (m, 2 H, 17-H, 18-H), 3.92 (s, 3 H, 34-H), 3.93 (s, 6 H, 33-H, 35-H), 4.59 (dd,  $J$  = 3.3, 9.8 Hz, 1 H, 3-H), 5.00 – 5.07 (m, 2 H, 18-H), 6.37 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H, 12-H), 6.56 (dd,

$J = 2.3, 8.3 \text{ Hz}$ , 1 H, 10-H), 7.18 (br. s, 1 H, 1-H), 7.26 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1 H, 9-H), 7.34 (s, 2 H, 28-H, 32-H) ppm.

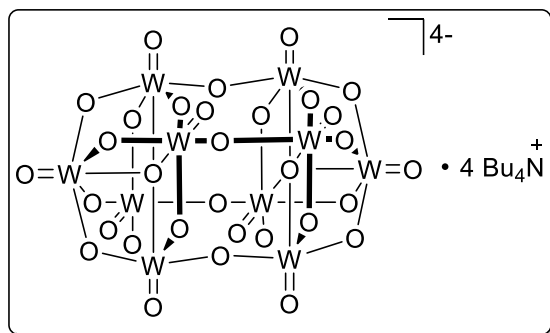
$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 29.4$  (C-14), 30.4 (C-19), 31.9 (C-6), 34.2 (C-20), 36.3 (C-15), 48.0 (C-5), 51.8 (C-16), 51.9 (C-24), 55.7 (C-22), 56.5 (C-33, C-35), 57.4 (C-21), 61.0 (C-25), 61.1 (C-34), 74.6 (C-7), 77.9 (C-17), 78.2 (C-18), 87.2 (C-3), 97.4 (C-12), 107.0 (C-28, C-32), 107.5 (C-10), 122.9 (C-8), 125.4 (C-9), 125.6 (C-27), 141.3 (C-13), 142.4 (C-30), 153.1 (C-29, C-31), 161.5 (C-11), 165.6 (C-26), 172.0 (C-23), 178.2 (C-2) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[47]</sup>

#### Tetra-*n*-butylammoniumdecawolframmat (**27**, TBADT)

Darstellung in Anlehnung an die Literatur.<sup>[258]</sup>

Es werden 5.0 g Natriumwolframmat (15.2 mmol, 1.0 Äq.) und 2.4 g Tetra-*n*-butylammoniumbromid (7.4 mmol, 1.2 Äq.) in je 150 mL Wasser gelöst, auf 90 °C erwärmt und durch die Zugabe von konz. HCl-Lösung wird ein pH-Wert von 2 eingestellt. Die Lösungen werden zusammengegeben und für 30 Minuten bei 90 °C gerührt. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildet. Das Gemisch wird filtriert, der Feststoff wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, in DCM gegeben und für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird erneut filtriert und nach dem Trocknen werden 2.9 g TBADT (**27**, 0.9 mmol, 58%) als farbloser Feststoff erhalten.



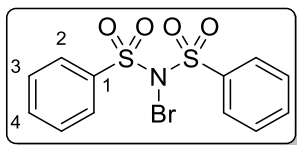
UV-Vis (MeCN):  $c = 1.0 \cdot 10^{-4} \text{ mmol/mL}$ ,  $\lambda_{\text{max}} = 323 \text{ nm}$  (Lit.: 323 nm).<sup>[259]</sup>

#### *N*-Brombis(phenylsulfonyl)imid (**199**)

Darstellung in Anlehnung an die Literatur.<sup>[260]</sup>

Es werden 360 mg Natriumhydroxid (9.0 mmol, 1.2 Äq) in 3.0 mL Wasser gelöst und zu 2.2 g Bis(phenylsulfonyl)imid (7.5 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Anschließend wird mit Wasser verdünnt, bis der gesamte Feststoff gelöst ist und es wird eine Lösung aus 0.75 mL Brom

(14.6 mmol, 1.9 Äq.) in 15.0 mL Tetrachlormethan hinzugegeben, wobei sich ein gelber Niederschlag bildet. Es wird filtriert, der Feststoff wird mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Es werden 946 mg *N*-Brombis(phenylsulfonyl)imid (**199**, 2.5 mmol, 34%) als gelber Feststoff erhalten.



Smp.: 324-326 °C.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.23 – 7.31 (m, 4 H, 3-H), 7.32 – 7.39 (m, 2 H, 4-H), 7.59 – 7.66 (m, 4 H, 2-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta$  = 126.9 (C-2), 128.6 (C-3), 131.3 (C-4), 144.9 (C-1) ppm.

IR:  $\tilde{\nu}$  = 3475, 1445, 1275, 1120, 1080, 790, 750, 685  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M-Br}]^-$  berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NO}_4\text{S}_2$  296.0051, gefunden 296.0060.

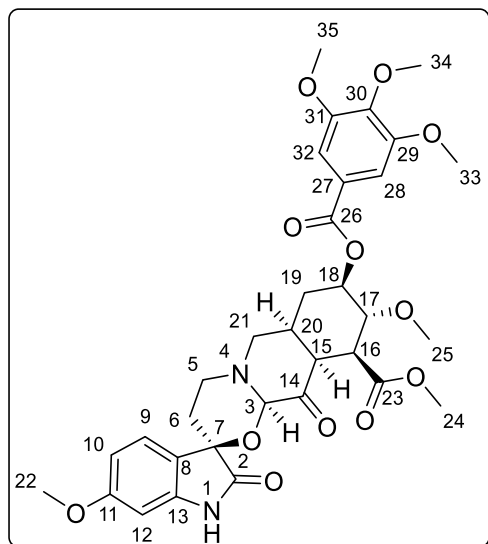
Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

#### 4.1.3.2. Synthese von Dioxyreserpin-Derivaten

##### (–)-Trioxyreserpin (**166**)

Darstellung in Anlehnung an die Literatur.<sup>[47]</sup>

In einem 10 mL Mikrowellenröhrchen werden 35.4 mg (–)-Dioxyreserpin (**137**, 55  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in 3.0 mL eine Stammlösung aus 1,5-Diamioantrachinon (**4**) in abs. Acetonitril (0.13 mg/mL, 0.54  $\mu\text{mol/mL}$ ) gegeben. Es ergibt sich eine 18 mM Lösung des Substrats und 3 mol-% **4**. Es wird für 3 Minuten durch eine Kanüle Sauerstoff durch die Lösung geleitet, ein Sauerstoff-Ballon an der Kanüle befestigt und anschließend für 17 Stunden bei Raumtemperatur unter Bestrahlung mit blauem LED-Licht (10.1 W, 360 $\pm$ 15 nm) gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 12.4 mg (–)-Trioxyreserpin (**166**, 19  $\mu\text{mol}$ , 34%) als farbloser Film erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.29 (EtOAc/CHCl<sub>3</sub> 1:1), [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -71.4° (c 0.5 CHCl<sub>3</sub>), Lit.: -69.4° (c 0.16 CHCl<sub>3</sub>).<sup>[47]</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.79 (td, *J* = 2.2, 14.1 Hz, 1 H, 6<sup>a</sup>-H), 1.93 (dd, *J* = 12.4, 13.1 Hz, 1 H, 19<sup>a</sup>-H), 2.04 – 2.13 (m, 1 H, 19<sup>b</sup>-H), 2.31 – 2.49 (m, 2 H, 6<sup>b</sup>-H, 20-H), 2.53 (dd, *J* = 5.2, 10.6 Hz, 1 H, 16-H), 2.85 – 2.94 (m, 2 H, 5<sup>a</sup>-H, 21<sup>a</sup>-H), 3.13 (dd, *J* = 3.1, 12.0 Hz, 1 H, 21<sup>b</sup>-H), 3.33 – 3.42 (m, 1 H, 5<sup>b</sup>-H), 3.50 – 3.56 (m, 1 H, 15-H), 3.63 (s, 3 H, 25-H), 3.65 (s, 3 H, 24-H), 3.75 (s, 3 H, 22-H), 3.92 (s, 3 H, 23-H), 3.94 (s,

6 H, 33-H, 35-H), 4.06 (dd, *J* = 9.1, 10.6 Hz, 1 H, 17-H), 4.93 – 5.04 (m, 1 H, 18-H), 5.38 (s, 1 H, 3-H), 6.25 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, 12-H), 6.51 (dd, *J* = 2.2, 8.2 Hz, 1 H, 10-H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 9-H), 7.33 (s, 2 H, 28-H, 32-H), 7.46 (s, 1 H, 1-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 31.2 (C-6), 31.8 (C-19), 36.0 (C-20), 46.7 (C-16), 48.5 (C-5), 51.1 (C-15), 52.1 (C-24), 55.6 (C-22), 55.9 (C-21), 56.5 (C-33, C-35), 61.0 (C-25), 61.1 (C-34), 74.8 (C-7), 77.4 (C-17), 78.1 (C-18), 87.8 (C-3), 97.3 (C-12), 106.9 (C-28, C-32), 107.6 (C-10), 121.6 (C-8), 125.3 (C-27), 125.8 (C-9), 141.5 (C-13), 142.4 (C-30), 153.1 (C-29, C-31), 161.7 (C-11), 165.6 (C-26), 171.3 (C-23), 177.5 (C-2), 211.7 (C-14) ppm.

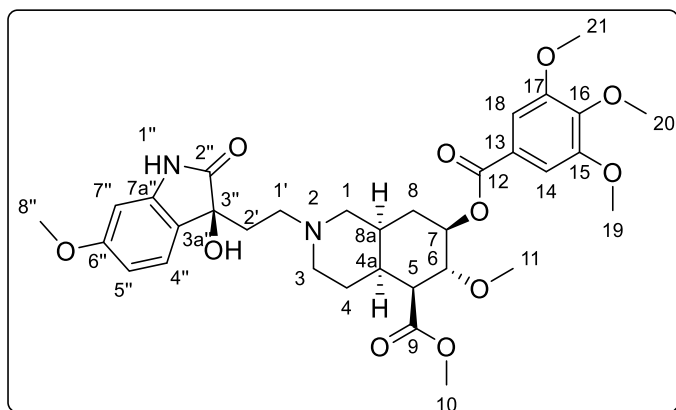
Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[47]</sup>

(4a*S*,5*S*,6*R*,7*R*,8a*S*)-2-(2-((3*S*)-3-hydroxy-6-methoxy-oxindol-3-yl)ethyl)-6-methoxy-5-(methoxycarbonyl)-7-((3,4,5-trimethoxybenzoyl)oxy)decaisochinolin (**167**)

Darstellung in Anlehnung an die Literatur.<sup>[47]</sup>

Es werden 32.0 mg (–)-Dioxyreserpin (**137**, 50 μmol, 1.0 Äq.) in 10.0 mL abs. MeOH gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 19.0 mg Natriumborhydrid (500 mmol, 10.0 Äq.) in einer Portion hinzugegeben und es wird für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Wasser beendet und es wird anschließend mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 1:1→0:1) werden

26.3 mg (4a*S*,5*S*,6*R*,7*R*,8a*S*)-2-(2-((3*S*)-3-hydroxy-6-methoxy-oxindol-3-yl)ethyl)-6-methoxy-5-(methoxycarbonyl)-7-((3,4,5-trimethoxybenzoyl)oxy)decaisochinolin (**167**) (41  $\mu$ mol, 82%) als farbloser Feststoff erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.40 (Kieselgel, EtOAc),  
Smp.: 97-98 °C,  $[\alpha]_D^{22} = -5.5^\circ$   
(c 1.0 CHCl<sub>3</sub>), Lit.: -41.0° (c 0.58).<sup>[47]</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
 $\delta$  = 1.24-1.32 (m, 1 H, 8<sup>a</sup>-H),  
1.35 - 1.42 (m, 1 H, 4<sup>a</sup>-H), 1.81  
(ddd, 1 H,  $J$  = 2.9, 6.0, 14.9 Hz,  
2<sup>a</sup>-H), 1.90 – 2.00 (m, 3 H, 3<sup>a</sup>-H,

4<sup>b</sup>-H, 2<sup>b</sup>-H), 2.03 – 2.16 (m, 3 H, 4a-H, 8<sup>b</sup>-H, 8a-H), 2.23 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1 H, 1<sup>a</sup>-H), 2.52 – 2.60 (m, 1 H, 1<sup>a</sup>-H), 2.73 (dd,  $J$  = 4.6, 11.0 Hz, 1 H, 5-H), 3.11 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1 H, 1<sup>b</sup>-H), 3.15 – 3.21 (m, 1 H, 1<sup>b</sup>-H), 3.32 – 3.38 (m, 1 H, 3<sup>b</sup>-H), 3.49 (s, 3 H, 11-H), 3.74 (s, 3 H, 10-H), 3.76 (s, 3 H, 8<sup>c</sup>-H), 3.78 (dd,  $J$  = 1.4, 11.0 Hz, 1 H, 6-H), 3.88 (s, 3 H, 20-H), 3.89 (s, 6 H, 19-H, 21-H), 4.99 – 5.05 (m, 1 H, 7-H), 6.38 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H, 7<sup>c</sup>-H), 6.51 (dd,  $J$  = 2.3, 8.2 Hz, 1 H, 5<sup>c</sup>-H), 7.16 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H, 4<sup>c</sup>-H), 7.28 (s, 2 H, 14-H, 18-H), 7.61 (s, 1 H, 1<sup>c</sup>-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 23.4 (C-4), 29.9 (C-8), 32.3 (C-2'), 34.8 (C-8a), 37.2 (C-4a), 51.9 (C-10), 52.2 (C-5), 53.8 (C-1'), 54.6 (C-3), 55.6 (C-8<sup>c</sup>), 56.4 (C-19, C-21), 58.0 (C-1), 61.1 (C-11), 61.1 (C-20), 77.4 (C-3<sup>c</sup>), 78.0 (C-6, C-7), 97.6 (C-7<sup>c</sup>), 107.1 (C-14, C-18), 107.2 (C-5<sup>c</sup>), 124.4 (C-3a<sup>c</sup>), 125.0 (C-4<sup>c</sup>), 125.3 (C-13), 141.0 (C-7a<sup>c</sup>), 142.4 (C-16), 153.0 (C-15, C-17), 160.9 (C-6<sup>c</sup>), 165.7 (C-12), 172.3 (C-9), 180.6 (C-2<sup>c</sup>) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur. In der Literatur ist kein Schmelzpunkt vorhanden.<sup>[47]</sup>

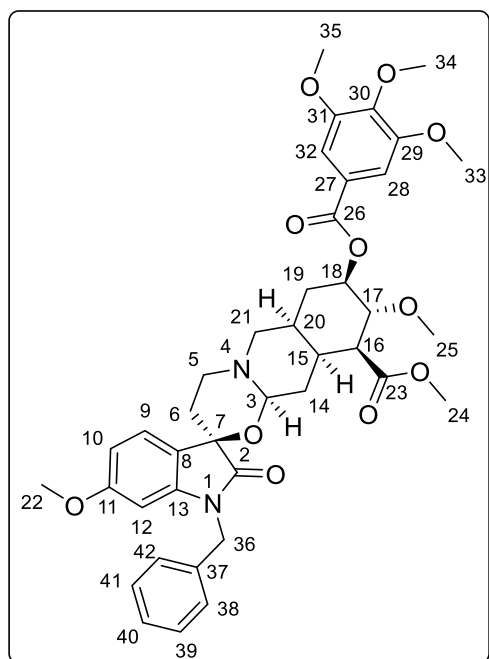
### (–)-N-Benzylidioxyreserpin (**168**)

Darstellung in Anlehnung an die Literatur.<sup>[261]</sup>

Es werden 640 mg (–)-Dioxyreserpin (**137**, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) in 15.0 mL abs. DMF gelöst und auf -50 °C gekühlt. Anschließend werden 79.5 mg Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl, 2.0 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und es wird für 5 Minuten bei -50 °C gerührt. Es werden 0.18 mL Benzylbromid (1.5 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben, es wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 30 Minuten gerührt. Anschließend wird auf -78 °C



gekühlt und die Reaktion wird durch die Zugabe von MeOH und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet. Es wird mit Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 1:1) werden 730 mg (–)-*N*-Benzylidioxyserespin (**168**, 0.80 mmol, 80%) als farbloser Feststoff erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.40 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 1:1),  
Smp.: 134-136 °C, [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -52.4° (c 0.5 CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.46 (dt, *J* = 3.8, 13.0 Hz, 1 H, 14<sup>a</sup>-H), 1.73 (td, *J* = 9.8, 13.0 Hz, 1 H, 14<sup>b</sup>-H), 1.80 (dt, *J* = 2.6, 13.6 Hz, 1 H, 6<sup>a</sup>-H), 1.98 – 2.06 (m, 2 H, 19<sup>a</sup>-H, 20-H), 2.29 – 2.38 (m, 2 H, 15-H, 19<sup>b</sup>-H), 2.42 (td, *J* = 4.9, 13.6 Hz, 1 H, 6<sup>b</sup>-H), 2.56 (dd, *J* = 3.1, 12.0 Hz, 1 H, 21<sup>a</sup>-H), 2.67 – 2.76 (m, 3 H, 5<sup>a</sup>-H, 16-H, 21<sup>b</sup>-H), 3.08 – 3.14 (m, 1 H, 5<sup>b</sup>-H), 3.50 (s, 3 H, 25-H), 3.68 (s, 3 H, 24-H), 3.72 (s, 3 H, 22-H), 3.86 – 3.92 (m, 1 H, 17-H), 3.93 (s, 3 H, 34-H), 3.94 (s, 6 H, 33-H, 35-H), 4.65 – 4.70 (m, 2 H, 3-H, 36<sup>a</sup>-H), 4.92 (d,

*J* = 15.8 Hz, 1 H, 36<sup>b</sup>-H), 5.01 – 5.07 (m, 1 H, 18-H), 6.25 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, 12-H), 6.53 (dd, *J* = 2.2, 8.2 Hz, 1 H, 10-H), 7.24 – 7.34 (m, 6 H, 9-H, 38-H, 39-H, 40-H, 41-H, 42-H), 7.35 (s, 2 H, 28-H, 32-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 29.4 (C-14), 30.4 (C-19), 32.2 (C-6), 34.2 (C-20), 36.3 (C-15), 43.4 (C-36), 48.1 (C-5), 51.86 (C-16), 51.93 (C-24), 55.6 (C-22), 56.5 (C-33, C-35), 57.5 (C-21), 61.0 (C-25), 61.1 (C-34), 74.6 (C-7), 77.9 (C-17), 78.2 (C-18), 87.2 (C-3), 97.6 (C-12), 106.8 (C-10), 107.0 (C-28, C-32), 122.4 (C-8), 124.9 (C-9), 125.6 (C-27), 127.3 (C-38, C-42), 127.9 (C-40), 129.0 (C-39), 135.7 (C-37), 142.4 (C-30), 143.7 (C-13), 153.1 (C-29, C-31), 161.5 (C-11), 165.6 (C-26), 172.0 (C-23), 176.9 (C-2) ppm.

HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> 731.3180, gefunden 731.3102.

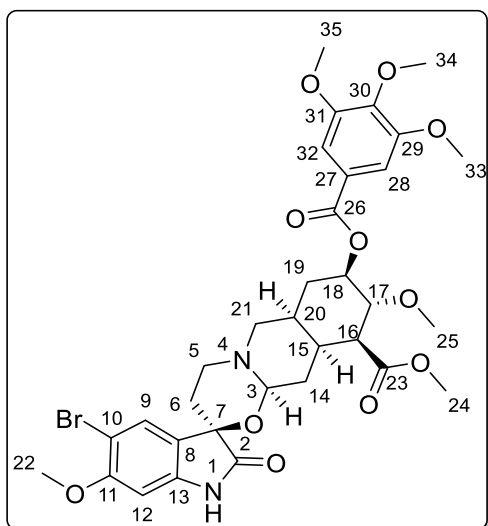
IR:  $\tilde{\nu}$  = 2935, 2835, 1710, 1630, 1505, 1455, 1335, 1220, 1125, 995, 760 cm<sup>-1</sup>.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

(-)-10-Bromdioxyreserpin (**169**)

Darstellung in Anlehnung an die Literatur.<sup>[47]</sup>

Es werden 300 mg (-)-Dioxyreserpin (**137**, 0,47 mmol, 1,0 Äq.) in 15,0 mL abs. MeCN gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 82,0 mg NBS (0,47 mmol, 0,99 Äq.) in einer Portion hinzugegeben und das Gemisch wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Toluol/EtOAc 2:1). Es werden 202 mg (-)-10-Bromdioxyreserpin (**169**, 0,28 mmol, 60%) als gelblicher Feststoff erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.10 (Kieselgel, Toluol/EtOAc 2:1), Smp.: 94-95 °C,  $[\alpha]_D^{22} = -22.7^\circ$  (c 0.5 CHCl<sub>3</sub>), Lit.:  $-22.7^\circ$  (c 0.53 CHCl<sub>3</sub>).<sup>[47]</sup>

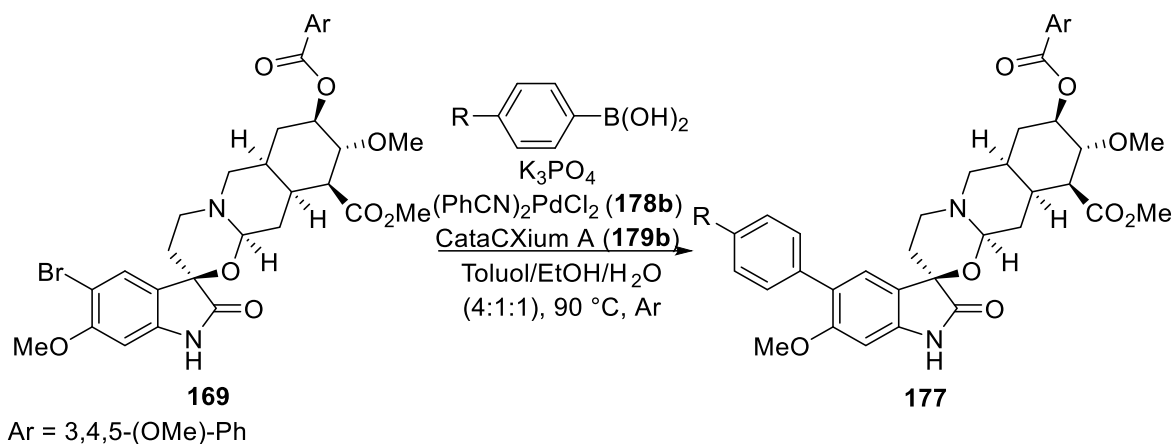
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.42 (dt,  $J$  = 3.6, 13.1 Hz, 1 H, 14<sup>a</sup>-H), 1.66 – 1.75 (m, 1 H, 14<sup>b</sup>-H), 1.78 (dt,  $J$  = 2.5, 13.9 Hz, 1 H, 6<sup>a</sup>-H), 1.96 – 2.04 (m, 2 H, 19<sup>a</sup>-H, 20-H), 2.27 – 2.37 (m, 3 H, 6<sup>b</sup>-H, 15-H, 19<sup>b</sup>-H), 2.52 (dd,  $J$  = 3.2, 12.0 Hz, 1 H, 21<sup>a</sup>-H), 2.62 – 2.73 (m, 2 H, 5<sup>a</sup>-H, 21<sup>b</sup>-H), 2.95 – 3.03 (m, 1 H, 5<sup>b</sup>-H), 3.49 (s, 3 H, 25-H), 3.67 (s, 3 H, 24-H), 3.86 (s, 3 H, 22-H), 3.87 – 3.91 (m,

1 H, 17-H), 3.91 (s, 3 H, 34-H), 3.93 (s, 6 H, 33-H, 35-H), 4.55 (dd,  $J$  = 3.6, 9.8 Hz, 1 H, 3-H), 5.00 – 5.06 (m, 1 H, 18-H), 6.44 (s, 1 H, 12-H), 7.33 (s, 2 H, 28-H, 32-H), 7.49 (s, 1 H, 9-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 29.3 (C-14), 30.3 (C-19), 31.7 (C-6), 34.1 (C-20), 36.2 (C-15), 47.7 (C-5), 51.8 (C-16), 51.9 (C-24), 56.4 (C-33, C-35), 56.7 (C-22), 57.3 (C-21), 61.0 (C-25), 61.1 (C-34), 74.8 (C-7), 77.9 (C-17), 78.1 (C-18), 87.2 (C-3), 95.5 (C-12), 104.7 (C-10), 106.9 (C-28, C-32), 123.6 (C-8), 125.5 (C-27), 129.1 (C-9), 140.9 (C-13), 142.4 (C-30), 153.1 (C-29, C-31), 157.4 (C-11), 165.6 (C-26), 172.0 (C-23), 178.7 (C-2) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur. In der Literatur ist kein Schmelzpunkt vorhanden.<sup>[47]</sup>

Allgemeine Arbeitsvorschrift zu SUZUKI-Kupplungsreaktion am (-)-10-Bromdioxyreserpin (AAV6)



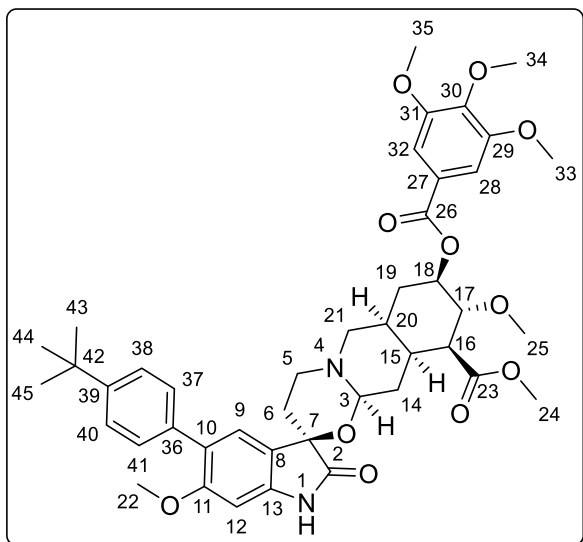
**Schema 94:** Allgemeines Reaktionsschema zur SUZUKI-Kreuzkupplung von (-)-10-Bromdioxyreserpin (**169**).

Durchführung in Anlehnung an die Literatur.<sup>[204]</sup>

(-)-10-Bromdioxyreserpin (**169**, 1.0 Äq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.5 Äq.) und die entsprechende Boronsäure (2.0 Äq.) werden in einem Toluol/Ethanol/Wasser-Gemisch (4:1:1, 14 mM) gelöst und es wird anschließend mittels *freeze-pump-thaw*-Methode entgast. (PhCN)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (**178b**, 10 mol-%) und CataCXium A (**179b**, 20 mol-%) werden hinzugegeben und das Gemisch wird für 17 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen der Reaktion wird mit Ethylacetat verdünnt und das Gemisch wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

(-)-10-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)dioxyreserpin (**177a**)

Durchführung gemäß **AAV6**: 20.0 mg (-)-10-Bromdioxyreserpin (**169**, 28 µmol, 1.0 Äq.), 8.9 mg K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (42 µmol, 1.5 Äq.) und 10.0 mg 4-(*tert*-Butyl)phenylboronsäure (56 µmol, 2.0 Äq.) in 2.0 mL eines Toluol/Ethanol/Wasser-Gemischs (4:1:1). Nach dem Entgasen werden 1.0 mg (PhCN)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (**178b**, 2.8 µmol, 10 mol-%) und 2.0 mg CataCXium A (**179b**, 5.6 µmol, 20 mol-%) hinzugegeben. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol/EtOAc 3:2) werden 19.3 mg (-)-10-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)dioxyreserpin (**177a**, 25 µmol, 88%) als gelblicher Feststoff erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.50 (Kieselgel, Toluol/EtOAc 3:2),  
Smp.: 196–198 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -49.0^\circ$  (c 0.9  
CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.29 (s,  
9 H, 43-H, 44-H, 45-H), 1.38 (dt,  $J$  = 3.6,  
13.2 Hz, 1 H, 14<sup>a</sup>-H), 1.64 (td,  $J$  = 9.8,  
13.2 Hz, 1 H, 14<sup>b</sup>-H), 1.79 (dt,  $J$  = 2.6,  
13.8 Hz, 1 H, 6<sup>a</sup>-H), 1.90 – 1.98 (m, 2 H,  
19<sup>a</sup>-H, 20-H), 2.19 – 2.40 (m, 3 H, 6<sup>b</sup>-H,  
15-H, 19<sup>b</sup>-H), 2.48 (dd,  $J$  = 3.1, 11.9 Hz,  
1 H, 21<sup>a</sup>-H), 2.57 – 2.70 (m, 3 H, 5<sup>a</sup>-H,

16-H, 21<sup>b</sup>-H), 2.93 – 3.03 (m, 1 H, 5<sup>b</sup>-H), 3.44 (s, 3 H, 25-H), 3.61 (s, 3 H, 24-H), 3.73 (s,  
3 H, 22-H), 3.80 (dd,  $J$  = 9.5, 11.1 Hz, 1 H, 17-H), 3.86 (s, 9 H, 33-H, 34-H, 35-H), 4.53  
(dd,  $J$  = 3.6, 9.8 Hz, 1 H, 3-H), 4.95 (ddd,  $J$  = 4.7, 9.5, 12.0 Hz, 1 H, 18-H), 6.42 (s, 1 H,  
12-H), 7.20 (s, 1 H, 9-H), 7.27 (s, 2 H, 28-H, 32-H), 7.33 – 7.38 (m, 4 H, 37-H, 38-H, 40-H,  
41-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 29.5 (C-14), 30.3 (C-19), 31.5 (C-43, C-44, C-45), 31.9  
(C-6), 34.2 (C-20), 34.6 (C-42), 36.3 (C-15), 47.9 (C-5), 51.89 (C-16), 51.91 (C-24), 56.1  
(C-22), 56.4 (C-33, C-35), 57.4 (C-21), 61.0 (C-25), 61.1 (C-34), 74.8 (C-7), 77.9 (C-17),  
78.3 (C-18), 87.2 (C-3), 94.5 (C-12), 107.0 (C-28, C-32), 122.4 (C-8), 125.1 (C-38, C-40),  
125.5 (C-10), 125.6 (C-27), 126.9 (C-9), 129.1 (C-37, C-41), 135.2 (C-36), 140.4 (C-13),  
142.4 (C-30), 149.8 (C-39), 153.1 (C-29, C-31), 158.2 (C-11), 165.6 (C-26), 172.0 (C-23),  
178.6 (C-2) ppm.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  berechnet für C<sub>43</sub>H<sub>53</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> 773.3649, gefunden 773.3661.

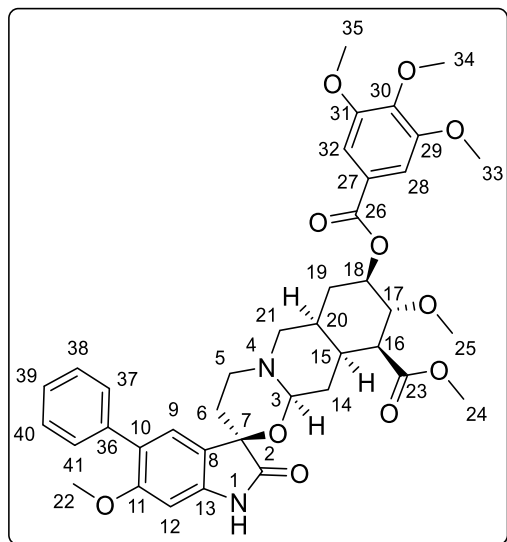
IR:  $\tilde{\nu}$  = 2950, 1715, 1605, 1490, 1460, 1335, 1220, 1125, 1005, 835, 760 cm<sup>-1</sup>.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

#### (–)-10-Phenyldioxyreserpin (177b)

Durchführung gemäß **AAV6**: 20.0 mg (–)-10-Bromdioxyreserpin (**169**, 28  $\mu$ mol, 1.0 Äq.),  
8.9 mg K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (42  $\mu$ mol, 1.5 Äq.) und 6.8 mg Phenylboronsäure (56  $\mu$ mol, 2.0 Äq.) in  
2.0 mL eines Toluol/Ethanol/Wasser-Gemischs (4:1:1). Nach dem Entgasen werden  
1.0 mg (PhCN)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (**178b**, 14  $\mu$ mol, 10 mol-%) und 2.0 mg CataCXium A (**179b**,  
5.6  $\mu$ mol, 20 mol-%) hinzugegeben. Nach säulenchromatographischer Reinigung

(Kieselgel, Toluol/EtOAc 3:2) werden 15.0 mg (–)-10-Phenyldioxyreserpin (**177b**, 21  $\mu$ mol, 75%) als farbloser Feststoff erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.45 (Kieselgel, Toluol/EtOAc 3:2),  
Smp.: 150-153 °C,  $[\alpha]_D^{22} = -39.5^\circ$  (c 1.0 CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.45 (dt,  $J$  = 3.6, 13.3 Hz, 1 H, 14<sup>a</sup>-H), 1.71 (td,  $J$  = 9.8, 13.3 Hz, 1 H, 14<sup>b</sup>-H), 1.85 (dt,  $J$  = 2.7, 13.7 Hz, 1 H, 6<sup>a</sup>-H), 1.96 – 2.03 (m, 2 H, 19<sup>a</sup>-H, 20-H), 2.25 – 2.34 (m, 2 H, 15-H, 19<sup>b</sup>-H), 2.41 (td,  $J$  = 4.7, 13.7 Hz, 1 H, 6<sup>b</sup>-H), 2.54 (dd,  $J$  = 3.2, 12.0 Hz, 1 H, 21<sup>a</sup>-H), 2.64 – 2.75 (m, 3 H, 5<sup>a</sup>-H, 16-H, 21<sup>b</sup>-H), 3.01 – 3.07 (m, 1 H, 5<sup>b</sup>-H), 3.49 (s, 3 H, 25-H), 3.67 (s, 3 H, 24-H), 3.79 (s, 3 H, 22-H),

3.83 – 3.89 (m, 1 H, 17-H), 3.91 (s, 9 H, 33-H, 34-H, 35-H), 4.60 (dd,  $J$  = 3.6, 9.8 Hz, 1 H, 3-H), 5.02 (ddd,  $J$  = 4.9, 9.4, 12.1 Hz, 1 H, 18-H), 6.48 (s, 1 H, 12-H), 7.29 – 7.33 (m, 4 H, 9-H, 28-H, 32-H, 39-H), 7.36 – 7.41 (m, 3 H, 1-H, 38-H, 40-H), 7.47 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H, 37-H, 41-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 29.4 (C-14), 30.4 (C-19), 31.9 (C-6), 34.2 (C-20), 36.3 (C-15), 48.0 (C-5), 51.89 (C-16), 51.93 (C-24), 56.1 (C-22), 56.4 (C-33, C-35), 57.4 (C-21), 61.0 (C-25), 61.1 (C-34), 74.8 (C-7), 77.9 (C-17), 78.3 (C-18), 87.2 (C-3), 94.5 (C-12), 107.0 (C-28, C-32), 122.4 (C-8), 125.5 (C-10), 125.7 (C-27), 126.9 (C-39), 127.0 (C-9), 128.2 (C-38, C-40), 129.6 (C-37, C-41), 138.2 (C-36), 140.6 (C-13), 142.4 (C-30), 153.1 (C-29, C-31), 158.2 (C-11), 165.6 (C-26), 172.0 (C-23), 178.4 (C-2) ppm.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  berechnet für C<sub>39</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> 717.3023, gefunden 717.3015.

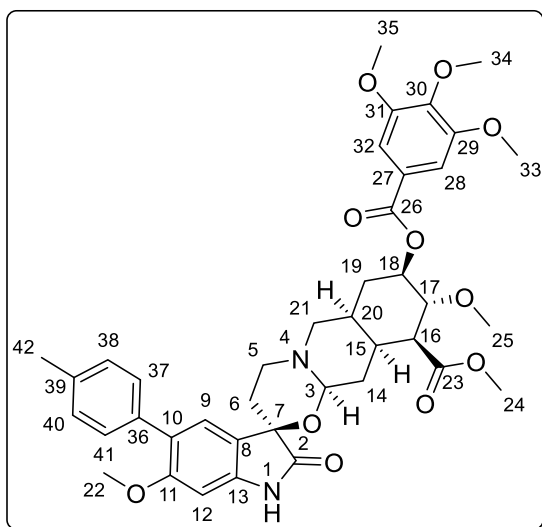
IR:  $\tilde{\nu}$  = 2935, 1715, 1630, 1585, 1455, 1330, 1220, 1125, 980, 760 cm<sup>-1</sup>.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

#### (–)-10-(4-Methylphenyl)dioxyreserpin (**177c**)

Durchführung gemäß **AAV6**: 100.0 mg (–)-10-Bromdioxyreserpin (**169**, 0.14 mmol, 1.0 Äq.), 44.5 mg K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.21  $\mu$ mol, 1.5 Äq.) und 38.0 mg 4-Methylphenylboronsäure (0.28  $\mu$ mol, 2.0 Äq.) in 10.0 mL eines Toluol/Ethanol/Wasser-Gemischs (4:1:1). Nach dem Entgasen werden 5.0 mg (PhCN)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (**178b**, 14  $\mu$ mol, 10 mol-%) und 10.0 mg

CataCXium A (**179b**, 28  $\mu\text{mol}$ , 20 mol-%) hinzugegeben. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol/EtOAc 3:2) werden 77.8 mg (–)-10-(4-Methylphenyl)dioxyreserpin (**177c**, 0.12 mmol, 49%) als farbloser Feststoff erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.42 (Kieselgel, Toluol/EtOAc 3:2),  
Smp.: 159-162 °C,  $[\alpha]_D^{22} = -1.4^\circ$  (c 0.5 CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.45 (dt,  $J$  = 3.4, 13.2 Hz, 1 H, 14<sup>a</sup>-H), 1.71 (td,  $J$  = 9.7, 13.2 Hz, 1 H, 14<sup>b</sup>-H), 1.84 (dt,  $J$  = 2.6, 13.9 Hz, 1 H, 6<sup>a</sup>-H), 1.95 – 2.03 (m, 2 H, 19<sup>a</sup>-H, 20-H), 2.26 – 2.44 (m, 3 H, 6<sup>b</sup>-H, 15-H, 19<sup>b</sup>-H), 2.38 (s, 3 H, 42-H), 2.54 (dd,  $J$  = 3.1, 12.0 Hz, 1 H, 21<sup>a</sup>-H), 2.65 – 2.75 (m, 3 H, 5<sup>a</sup>-H, 16-H, 21<sup>b</sup>-H), 3.00 – 3.08 (m, 1 H,

5<sup>b</sup>-H), 3.50 (s, 3 H, 25-H), 3.67 (s, 3 H, 24-H), 3.77 (s, 3 H, 22-H), 3.83 – 3.89 (m, 1 H, 17-H), 3.92 (s, 9 H, 33-H, 34-H, 35-H), 4.60 (dd,  $J$  = 3.4, 9.7 Hz, 1 H, 3-H), 5.02 (ddd,  $J$  = 4.7, 9.3, 12.2 Hz, 1 H, 18-H), 6.48 (s, 1 H, 12-H), 7.19 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2 H, 38-H, 40-H), 7.30 (s, 1 H, 9-H), 7.33 (s, 2 H, 28-H, 32-H), 7.36 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2 H, 37-H, 41-H), 7.66 (s, 1 H, 1-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.3 (C-42), 29.4 (C-14), 30.4 (C-19), 31.9 (t, C-6), 34.2 (C-20), 36.3 (C-15), 48.0 (C-5), 51.87 (C-16), 51.91 (C-24), 56.1 (C-22), 56.4 (C-33, C-35), 57.4 (C-21), 61.0 (C-25), 61.1 (C-34), 74.9 (C-7), 77.9 (C-17), 78.2 (C-18), 87.2 (C-3), 94.6 (C-12), 106.9 (C-28, C-32), 122.3 (C-8), 125.5 (C-10), 125.6 (C-27), 126.7 (C-9), 128.9 (C-38, C-40), 129.4 (C-37, C-41), 135.2 (C-36), 136.6 (C-39), 140.5 (C-13), 142.4 (C-30), 153.1 (C-29, C-31), 158.2 (C-11), 165.6 (C-26), 172.0 (C-23), 178.6 (C-2) ppm.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  berechnet für C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> 731.3180, gefunden 731.3191.

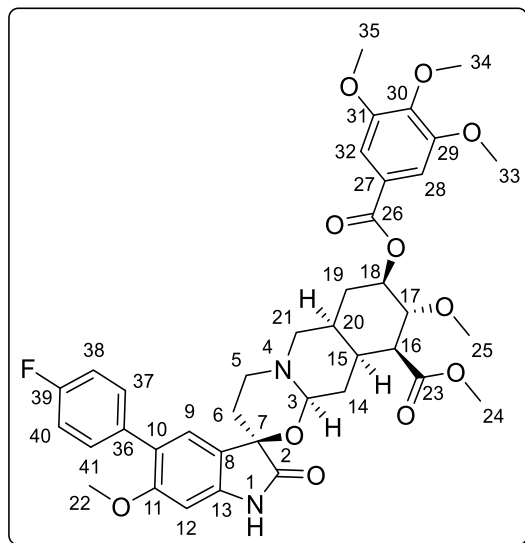
IR:  $\tilde{\nu}$  = 2940, 1715, 1630, 1585, 1460, 1335, 1220, 1125, 1000, 820, 760 cm<sup>-1</sup>.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

#### (–)-10-(4-Fluorphenyl)dioxyreserpin (**177d**)

Durchführung gemäß **AAV6**: 20.0 mg (–)-10-Bromdioxyreserpin (**169**, 28  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.), 8.9 mg K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (42  $\mu\text{mol}$ , 1.5 Äq.) und 7.9 mg 4-Fluorphenylboronsäure (56  $\mu\text{mol}$ , 2.0 Äq.) in 2.0 mL eines Toluol/Ethanol/Wasser-Gemischs (4:1:1). Nach dem Entgasen werden

1.0 mg  $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$  (**178b**, 2.8  $\mu\text{mol}$ , 10 mol-%) und 2.0 mg CataCXium A (**179b**, 5.6  $\mu\text{mol}$ , 20 mol-%) hinzugegeben. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol/EtOAc 3:2) werden 15.0 mg (–)-10-(4-Fluorphenyl)dioxyreserpin (**177d**, 20  $\mu\text{mol}$ , 74%) als farbloser Feststoff erhalten.



$R_f$ : 0.45 (Kieselgel, Toluol/EtOAc 3:2),  
Smp.: 157-160 °C,  $[\alpha]_D^{22} = -10.9^\circ$  (c 1.0  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.45 (dt,  $J$  = 3.4, 13.0 Hz, 1 H, 14<sup>a</sup>-H), 1.71 (td,  $J$  = 9.7, 13.0 Hz, 1 H, 14<sup>b</sup>-H), 1.85 (dt,  $J$  = 2.6, 13.7 Hz, 1 H, 6<sup>a</sup>-H), 1.95 – 2.04 (m, 2 H, 19<sup>a</sup>-H, 20-H), 2.28 – 2.36 (m, 2 H, 15-H, 19<sup>b</sup>-H), 2.40 (td,  $J$  = 4.9, 13.7 Hz, 1 H, 6<sup>b</sup>-H), 2.54 (dd,  $J$  = 3.2, 12.0 Hz, 1 H, 21<sup>a</sup>-H), 2.63 – 2.75 (m, 3 H, 5<sup>a</sup>-H, 16-H, 21<sup>b</sup>-H), 3.00 – 3.08 (m, 1 H, 5<sup>b</sup>-H),

3.49 (s, 3 H, 25-H), 3.67 (s, 3 H, 24-H), 3.79 (s, 3 H, 22-H), 3.83 – 3.89 (m, 1 H, 17-H), 3.91 (s, 9 H, 33-H, 34-H, 35-H), 4.60 (dd,  $J$  = 3.4, 9.7 Hz, 1 H, 3-H), 4.99 – 5.06 (ddd,  $J$  = 4.9, 9.4, 12.0 Hz, 1 H, 18-H), 6.49 (s, 1 H, 12-H), 7.07 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H, 38-H, 40-H), 7.28 (s, 1 H, 9-H), 7.32 (s, 2 H, 28-H, 32-H), 7.42 (dd,  $J$  = 5.6, 8.7 Hz, 2 H, 37-H, 41-H), 7.63 (s, 1 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 29.4 (C-14), 30.4 (C-19), 31.9 (C-6), 34.2 (C-2), 36.3 (C-15), 47.9 (C-5), 51.87 (C-16), 51.92 (C-24), 56.1 (C-22), 56.4 (C-33, C-35), 57.4 (C-21), 61.0 (C-25), 61.1 (C-34), 74.8 (C-7), 77.9 (C-17), 78.2 (C-18), 87.2 (C-3), 94.6 (C-12), 107.0 (C-28, C-32), 115.0 (d,  $J_{\text{C,F}}$  = 21.2 Hz, C-38, C-40), 122.4 (C-8), 124.6 (C-27), 125.5 (C-10), 126.7 (C-9), 131.1 (d,  $J_{\text{C,F}}$  = 8.2 Hz, C-37, C-41), 134.1 (d,  $J_{\text{C,F}}$  = 3.5 Hz, C-36), 140.8 (C-13), 142.4 (C-30), 153.1 (C-29, C-31), 158.1 (C-11), 162.0 (d,  $J_{\text{C,F}}$  = 252.5 Hz, C-39), 165.6 (C-26), 172.0 (C-23), 178.6 (C-2) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -115.9 ppm.

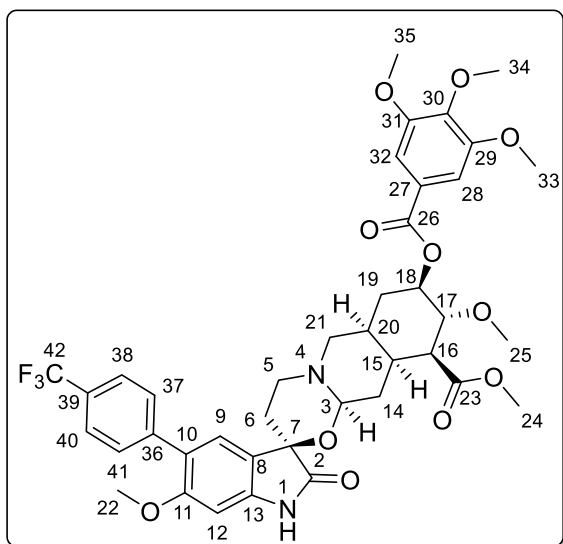
HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{FN}_2\text{O}_{11}$  735.2929, gefunden 735.2911.

IR:  $\tilde{\nu}$  = 2935, 2835, 1715, 1630, 1585, 1460, 1415, 1325, 1220, 1130, 980, 835, 760  $\text{cm}^{-1}$ .

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

(-)-10-(4-(Trifluormethyl)phenyl)dioxyreserpin (**177e**)

Durchführung gemäß **AAV6**: 100.0 mg (-)-10-Bromdioxyreserpin (**169**, 0.14 mmol, 1.0 Äq.), 44.5 mg  $K_3PO_4$  (0.21 mmol, 1.5 Äq.) und 53.0 mg 4-(Trifluormethyl)phenylboronsäure (0.28 mmol, 2.0 Äq.) in 10.0 mL eines Toluol/Ethanol/Wasser-Gemischs (4:1:1). Nach dem Entgasen werden 5.0 mg  $(PhCN)_2PdCl_2$  (**178b**, 14  $\mu$ mol, 10 mol-%) und 10.0 mg CataCXium A (**179b**, 28  $\mu$ mol, 20 mol-%) hinzugegeben. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol/EtOAc 3:2) werden 70.6 mg (-)-10-(4-(Trifluormethyl)phenyl)dioxyreserpin (**177e**, 90  $\mu$ mol, 64%) als farbloser Feststoff erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.45 (Kieselgel, Toluol/EtOAc 3:2),  
Smp.: 160-162 °C,  $[\alpha]_D^{22} = -2.5^\circ$  (c 0.7 CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.44 (dt,  $J$  = 3.5, 13.2 Hz, 1 H, 14<sup>a</sup>-H), 1.71 (td,  $J$  = 9.8, 13.2 Hz, 1 H, 14<sup>b</sup>-H), 1.85 (dd,  $J$  = 2.6, 13.7 Hz, 1 H, 6<sup>a</sup>-H), 1.96 – 2.05 (m, 2 H, 19<sup>a</sup>-H, 20-H), 2.25 – 2.35 (m, 2 H, 15-H, 19<sup>b</sup>-H), 2.40 (td,  $J$  = 4.8, 13.7 Hz, 1 H, 6<sup>b</sup>-H), 2.54 (dd,  $J$  = 3.2, 12.1 Hz, 1 H, 21-H), 2.64 – 2.80 (m, 3 H, 5<sup>a</sup>-H, 16-H, 21-H),

3.00 – 3.08 (m, 1 H, 5<sup>b</sup>-H), 3.49 (s, 3 H, 25-H), 3.67 (s, 3 H, 24-H), 3.80 (s, 3 H, 22-H), 3.83 – 3.89 (m, 1 H, 17-H), 3.91 (s, 9 H, 33-H, 34-H, 35-H), 4.60 (dd,  $J$  = 3.5, 9.8 Hz, 1 H, 3-H), 4.98 – 5.06 (ddd,  $J$  = 4.7, 9.6, 12.0 Hz, 1 H, 18-H), 6.51 (s, 1 H, 12-H), 7.32 (m, 3 H, 9-H, 28-H, 32-H), 7.47 (s, 1 H, 1-H), 7.59 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H, 37-H, 41-H), 7.63 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H, 38-H, 40-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 29.5 (C-14), 30.4 (C-19), 31.9 (C-6), 34.2 (C-20), 36.3 (C-15), 47.9 (C-5), 51.88 (C-16), 51.93 (C-24), 56.2 (C-22), 56.4 (C-33, C-35), 57.4 (C-21), 61.0 (C-25), 61.1 (C-34), 74.7 (C-7), 77.9 (C-17), 78.2 (C-18), 87.3 (C-3), 94.6 (C-12), 107.0 (C-28, C-32), 122.7 (C-8), 124.1 (C-36), 125.0 (C-42), 125.1 (C-38, C-40), 125.5 (C-10), 125.6 (C-27), 126.8 (C-9), 129.8 (C-37, C-41), 141.4 (C-13), 141.9 (C-39), 142.5 (C-30), 153.1 (C-29, C-31), 158.3 (C-11), 165.6 (C-26), 172.0 (C-23), 178.3 (C-2) ppm.

<sup>19</sup>F-NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -62.4 ppm.

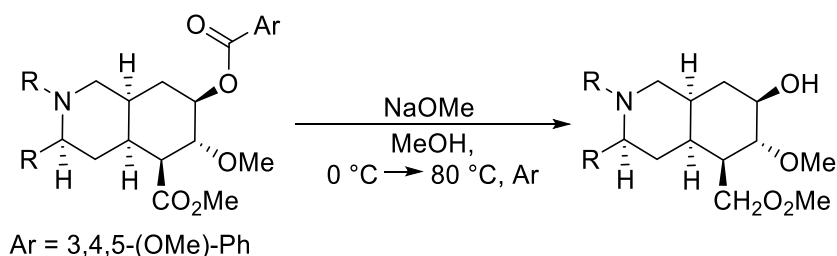
HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  berechnet für C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> 785.2897, gefunden 785.2899.



IR:  $\tilde{\nu}$  = 2950, 2840, 1715, 1615, 1585, 1455, 1415, 1330, 1105, 1065, 845, 760  $\text{cm}^{-1}$ .

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben. Aus dem  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum konnte keine C-F-Kopplungskonstante ermittelt werden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Spaltung des Trimethoxyphenylesters (AAV7)

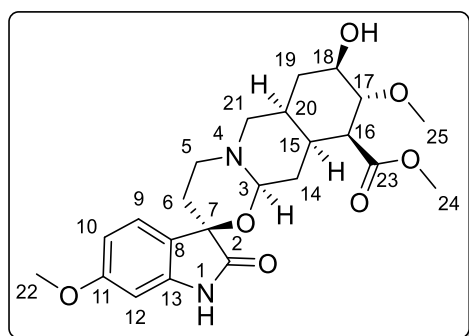


**Schema 95:** Allgemeines Reaktionsschema zur Spaltung des Trimethoxyphenylesters.

Trimethoxyphenylester (1.0 Äq.) wird in abs. MeOH gelöst (3.3-3.8 mM) und es wird auf 0 °C gekühlt. Natriummethanolat (2.0 Äq.) wird hinzugeben und es wird für 17 Stunden bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und es wird mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, Wasser und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

(-)-Dioxyreserpinsäure (**180**)

Durchführung gemäß **AAV7**: 32.0 mg (-)-Dioxyreserpin (**137**, 50  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in 15.0 mL abs. MeOH. 5.4 mg Natriummethanolat (100  $\mu\text{mol}$ , 2.0 Äq.) werden hinzugegeben. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 1:1→0:1) werden 13.6 mg (-)-Dioxyreserpinsäure (**180**, 30  $\mu\text{mol}$ , 61%) als farbloser Feststoff erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.13 (Kieselgel, EtOAc), Smp.: 121-123 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -41.0^\circ$  (c 1.0  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.40 (dt,  $J$  = 3.5, 13.0 Hz, 1 H, 14<sup>a</sup>-H), 1.65 (td,  $J$  = 9.7, 13.0 Hz, 1 H, 14<sup>b</sup>-H), 1.74 – 1.87 (m, 3 H, 6<sup>a</sup>-H, 19<sup>a</sup>-H, 20-H), 2.19 – 2.28 (m, 2 H, 15-H, 19<sup>b</sup>-H), 2.38 (td,  $J$  = 4.6, 13.5 Hz, 1 H, 6<sup>b</sup>-H), 2.49 (dd,  $J$  = 3.4, 11.5 Hz, 1 H,

$21^a\text{-H}$ ), 2.57 (dd,  $J = 4.9, 10.9$  Hz, 1 H, 16-H), 2.66 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1 H,  $21^b\text{-H}$ ), 2.71 (dd,  $J = 4.6, 11.8$  Hz, 1 H,  $5^a\text{-H}$ ), 2.97 – 3.05 (m, 1 H,  $5^b\text{-H}$ ), 3.48 (dd,  $J = 9.0, 10.9$  Hz, 1 H, 17-H), 3.53 – 3.60 (m, 1 H, 18-H), 3.57 (s, 3 H, 25-H), 3.64 (s, 3 H, 24-H), 3.78 (s, 3 H, 22-H), 4.54 (dd,  $J = 3.5, 9.7$  Hz, 1 H, 3-H), 6.38 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H, 12-H), 6.56 (dd,  $J = 2.2, 8.4$  Hz, 1 H, 10-H), 7.25 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H, 9-H), 7.80 (s, 1 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 29.4$  (C-14), 31.9 (C-6), 32.8 (C-19), 34.6 (C-20), 36.8 (C-15), 48.0 (C-5), 51.5 (C-16), 51.8 (C-24), 55.7 (C-22), 57.5 (C-21), 61.3 (C-25), 74.6 (C-7), 75.2 (C-18), 81.5 (C-17), 87.2 (C-3), 97.5 (C-12), 107.4 (C-10), 123.0 (C-8), 125.4 (C-9), 141.4 (C-13), 161.4 (C-11), 172.3 (C-23), 178.8 (C-2) ppm.

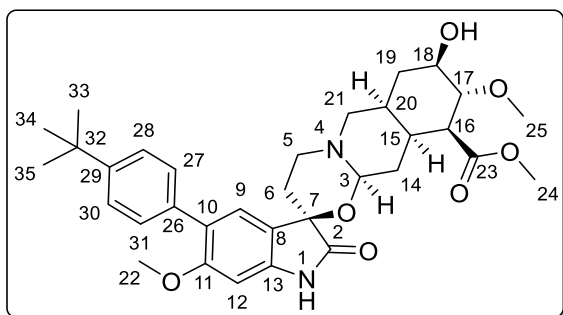
HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$  447.2131, gefunden 447.2127.

IR:  $\tilde{\nu} = 3060, 1620, 1445, 1275, 1160, 1080, 790, 684, 555$   $\text{cm}^{-1}$ .

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

#### (-)-10-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)dioxyreserpinsäure (**181**)

Durchführung gemäß **AAV7**: 23.2 mg (-)-10-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)dioxyreserpin (**177a**, 30  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in 8.0 mL abs. MeOH. 3.3 mg Natriummethanolat (60  $\mu\text{mol}$ , 2.0 Äq.) werden hinzugegeben. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/MeOH 20:1) werden 9.0 mg (-)-10-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)dioxyreserpinsäure (**181**, 16  $\mu\text{mol}$ , 52%) als bräunlicher Feststoff erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.22 (Kieselgel, EtOAc/MeOH 20:1),  
Smp.: 166-168 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -38.2^\circ$  (c 0.5  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.35$  (s, 9 H, 33-H, 34-H, 35-H), 1.38 – 1.45 (m, 1 H,  $14^a\text{-H}$ ), 1.57 – 1.70 (m, 1 H,  $14^b\text{-H}$ ), 1.71 – 1.89 (m, 3 H,  $6^a\text{-H}$ ,  $19^a\text{-H}$ , 20-H), 2.19 –

2.29 (m, 2 H, 15-H,  $19^b\text{-H}$ ), 2.39 (dd,  $J = 4.9, 13.4$  Hz, 1 H,  $6^b\text{-H}$ ), 2.49 (dd,  $J = 3.1, 11.9$  Hz, 1 H,  $21^a\text{-H}$ ), 2.57 (dd,  $J = 4.9, 10.5$  Hz, 1 H, 16-H), 2.65 – 2.79 (m, 2 H,  $5^a\text{-H}$ ,  $19^b\text{-H}$ ), 2.95 – 3.06 (m, 1 H,  $5^b\text{-H}$ ), 3.39 – 3.54 (m, 2 H, 17-H, 18-H), 3.57 (s, 3 H, 25-H), 3.65 (s, 3 H, 24-H), 3.79 (s, 3 H, 22-H), 4.56 (dd,  $J = 3.3, 9.7$  Hz, 1 H, 3-H), 6.48 (s, 1 H, 12-H), 7.32 (s, 1 H, 9-H), 7.39 – 7.47 (m, 4 H, 27-H, 28-H, 30-H, 31-H), 8.00 (s, 1 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 29.4 (C-14), 31.5 (C-33, C-34, C-35), 31.7 (C-6), 32.7 (C-19), 34.7 (C-20), 34.7 (C-32), 36.8 (C-15), 47.9 (C-5), 51.5 (C-16), 51.8 (C-24), 56.1 (C-22), 57.4 (C-21), 61.3 (C-25), 75.0 (C-7), 75.3 (C-18), 81.5 (C-17), 87.3 (C-3), 94.7 (C-12), 122.4 (C-8), 125.2 (C-28, C-30), 125.7 (C-10), 127.0 (C-9), 129.2 (C-27, C-31), 135.2 (C-26), 140.3 (C-13), 149.8 (C-29), 158.3 (C-11), 172.3 (C-23), 179.5 (C-2) ppm.

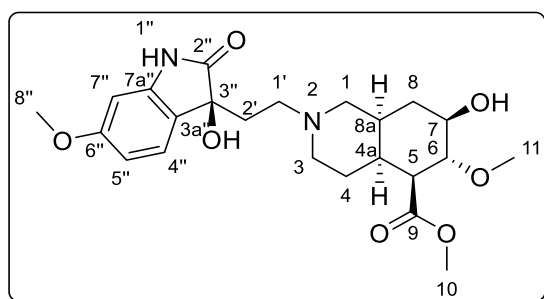
HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_7$  579.3070, gefunden 579.3074.

IR:  $\tilde{\nu}$  = 2930, 1715, 1630, 1465, 1185, 1140, 1090, 835  $\text{cm}^{-1}$ .

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

(4a*S*,5*S*,6*R*,7*R*,8a*S*)-7-Hydroxy-2-(2-((3*S*)-3-hydroxy-6-methoxy-oxindol-3-yl)ethyl)-6-methoxy-5-(methoxycarbonyl)decaisochinolin (**182**)

Durchführung gemäß **AAV7**: 32.0 mg (4a*S*,5*S*,6*R*,7*R*,8a*S*)-2-(2-((3*S*)-3-hydroxy-6-methoxy-oxindol-3-yl)ethyl)-6-methoxy-5-(methoxycarbonyl)-7-((3,4,5-trimethoxybenzoyl)oxy)decaisochinolin (**167**, 50  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in 15.0 mL abs. MeOH, 6.8 mg Natriummethanolat (100  $\mu\text{mol}$ , 2.0 Äq.) werden hinzugeben. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/MeOH 1:0→1:1) werden 8.1 mg (4a*S*,5*S*,6*R*,7*R*,8a*S*)-7-Hydroxy-2-(2-((3*S*)-3-hydroxy-6-methoxy-oxindol-3-yl)ethyl)-6-methoxy-5-(methoxycarbonyl)decaisochinolin (**182**, 18  $\mu\text{mol}$ , 36%) als farbloser Film erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.11 (Kieselgel, EtOAc/MeOH 20:1),  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -148.4^\circ$  (c 0.5  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.27 – 1.34 (m, 1 H, 4-H), 1.74 – 1.87 (m, 3 H, 4<sup>b</sup>-H, 8<sup>a</sup>-H, 2<sup>a</sup>-H), 1.93 – 1.99 (m, 3 H, 3<sup>a</sup>-H, 8<sup>b</sup>-H, 8a-H), 2.02 – 2.07 (m, 2 H, 4a-H, 2<sup>b</sup>-H), 2.14 – 2.21

(m, 1 H, 1<sup>a</sup>-H), 2.46 – 2.53 (m, 1 H, 1<sup>a</sup>-H), 2.57 (dd,  $J$  = 4.8, 11.0 Hz, 1 H, 5-H), 3.09 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1 H, 1<sup>b</sup>-H), 3.14 – 3.21 (m, 1 H, 1<sup>b</sup>-H), 3.22 – 3.28 (m, 1 H, 3<sup>b</sup>-H), 3.43 (dd,  $J$  = 9.0, 11.0 Hz, 1 H, 6-H), 3.52 – 3.56 (m, 1 H, 7-H), 3.57 (s, 3 H, 11-H), 3.71 (s, 3 H, 10-H), 3.79 (s, 3 H, 8<sup>c</sup>-H), 6.40 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H, 4<sup>c</sup>-H), 6.53 (dd,  $J$  = 2.4, 8.2 Hz, 1 H, 5<sup>c</sup>-H), 7.17 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H, 7<sup>c</sup>-H), 7.63 (s, 1 H, 1-H) ppm.

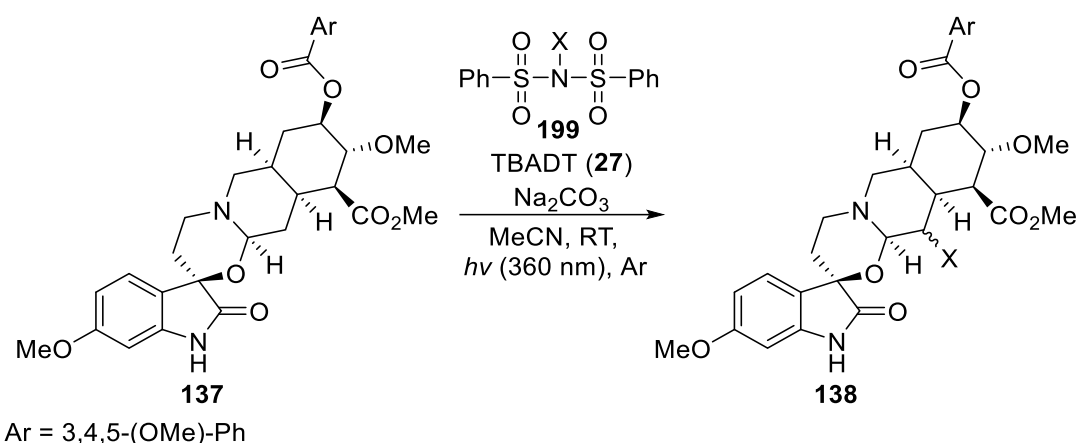
$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.4 (C-4), 32.4 (C-2'), 32.8 (C-8), 35.1 (C-8a), 37.6 (C-4a), 51.8 (C-5), 51.8 (C-10), 53.7 (C-1'), 54.8 (C-3), 55.7 (C-8''), 58.0 (C-1), 61.3 (C-11), 75.4 (C-7), 76.6 (C-3''), 81.3 (C-6), 97.6 (C-4''), 107.3 (C-5''), 124.3 (C-3''), 125.0 (C-7''), 141.2 (C-7a''), 161.0 (C-6''), 172.7 (C-9), 180.5 (C-2'') ppm.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_{11}$  449.2288, gefunden 449.2285.

IR:  $\tilde{\nu}$  = 3240, 2930, 1715, 1630, 1460, 1335, 1190, 1095, 915, 725  $\text{cm}^{-1}$ .

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur TBADT-katalysierten Funktionalisierung von (–)-Dioxyreserpin an C-14-Position (AAV8)



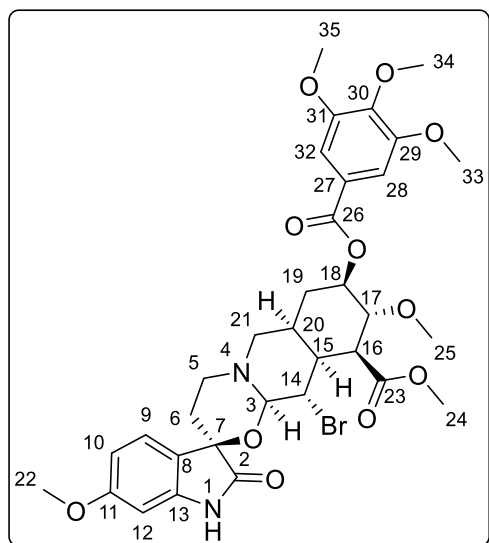
**Schema 96:** Allgemeines Reaktionsschema zur TBADT-katalysierten C-H-Funktionalisierung von (–)-Dioxyreserpin (**137**).

In einem 10 mL Mikrowellenröhrchen werden (–)-Dioxyreserpin (**137**, 1.0 Äq.),  $N$ -Halogenbis(phenylsulfonyl)imid **199** (1.2 Äq.), TBADT (2-10 mol-%) und gegebenenfalls  $\text{NaHCO}_3$  (10 mol-%) in abs. Acetonitril (50 mM) gegeben. Es wird mittels *freeze-pump-thaw*-Methode entgast und anschließend für 18 Stunden unter Bestrahlung mit zwei Leuchtstoffröhren (360 nm) bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

(–)-(14S)-14-Bromdioxyreserpin (**138b**)

Durchführung gemäß **AAV8**: 32.0 mg (–)-Dioxyreserpin (**137**, 50  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.), 22.6 mg  $N$ -Brombis(phenylsulfonyl)imid (60  $\mu\text{mol}$ , 1.2 Äq.) und 3.0 mg TBADT (**27**, 1.0  $\mu\text{mol}$ ,

2 mol-%) in 1.0 mL abs. Acetonitril. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 1:1 → 1:2) werden 8.6 mg (–)-(14S)-14-Bromdioxyreserpin (**138b**, 12 µmol, 24%) als gelber Feststoff erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.48 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 1:2), Smp.: 105-106 °C, [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = –40.6° (c 1.0 CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.79 (dt, *J* = 2.4, 13.8 Hz, 1 H, 6<sup>a</sup>-H), 2.00 – 2.08 (m, 2 H, 19<sup>a</sup>-H, 20-H), 2.24 – 2.39 (m, 2 H, 6<sup>b</sup>-H, 19<sup>b</sup>-H), 2.62 – 2.75 (m, 4 H, 5<sup>a</sup>-H, 16-H, 21-H), 2.81 (dt, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1 H, 15-H), 3.08 – 3.17 (m, 1 H, 5<sup>b</sup>-H), 3.57 (s, 3 H, 25-H), 3.69 (s, 3 H, 24-H), 3.80 (s, 3 H, 22-H), 3.86 – 3.90 (m, 1 H, 17-H), 3.93 (s, 3 H, 34-H), 3.95 (s, 6 H, 33-H, 35-H), 4.04 (dd, *J* = 8.1, 11.6 Hz, 1 H, 14-H), 4.85 (d, *J* = 8.1 Hz,

1 H, 3-H), 5.04 (ddd, *J* = 5.2, 9.0, 11.8 Hz, 1 H, 18-H), 6.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, 12-H), 6.56 (dd, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1 H, 10-H), 7.18 (s, 1 H, 1-H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 9-H), 7.36 (s, 2 H, 28-H, 32-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 31.0 (C-19), 31.7 (C-6), 37.0 (C-20), 45.7 (C-15), 48.4 (C-5), 50.8 (C-14), 51.3 (C-16), 52.0 (C-24), 55.7 (C-22), 56.5 (C-33, C-35), 56.6 (C-21), 61.1 (C-34), 61.2 (C-25), 75.0 (C-7), 77.5 (C-17), 78.4 (C-18), 91.7 (C-3), 97.4 (C-12), 107.0 (C-28, C-32), 107.5 (C-10), 122.5 (C-8), 125.4 (C-9), 125.4 (C-27), 141.5 (C-13), 142.5 (C-30), 153.2 (C-29, C-31), 161.5 (C-11), 165.6 (C-26), 171.4 (C-23), 177.6 (C-2) ppm.

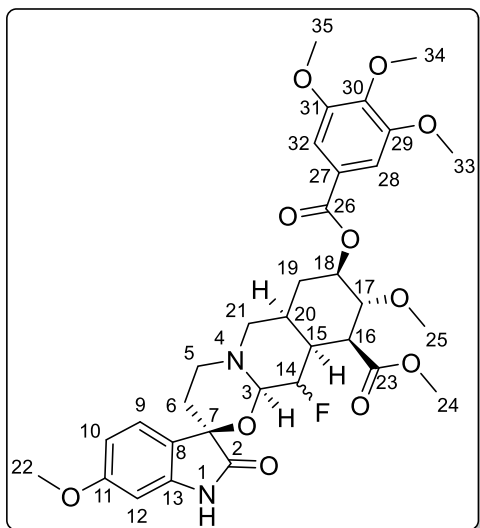
HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>11</sub> 719.1815, gefunden 719.1806.

IR:  $\tilde{\nu}$  = 2925, 1715, 1630, 1585, 1455, 1330, 1225, 1125, 980, 760 cm<sup>–1</sup>.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

#### (–)-14-Fluordioxyreserpin (**138c**)

Durchführung gemäß **AAV8**: 32.0 mg (–)-Dioxyreserpin (**137**, 50 µmol, 1.0 Äq), 22.6 mg *N*-Fluorbis(phenylsulfonyl)imid (**199**, 60 µmol, 1.2 Äq.), 3.0 mg TBADT (**27**, 1.0 mmol, 2 mol-%) und 0.4 mg NaHCO<sub>3</sub> (5.0 µmol, 10 mol-%) in 1.0 mL abs. Acetonitril. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 1:1) werden 12.6 mg (–)-14-Fluordioxyreserpin (**138c**, 19 µmol, 38%) als gelblicher Feststoff erhalten.



R<sub>f</sub>: 0.31 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 1:2), Smp.: 105-106 °C,  $[\alpha]_D^{22} = -40.6^\circ$  (c 1.0 CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.81 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1 H, 6<sup>a</sup>-H), 2.03 – 2.17 (m, 3 H, 6<sup>b</sup>-H, 19<sup>a</sup>-H, 20-H), 2.25 – 2.35 (m, 1 H, 19<sup>b</sup>-H), 2.50 – 2.83 (m, 5 H, 5<sup>a</sup>-H, 15-H, 16-H, 21-H), 3.11 – 3.23 (m, 1 H, 5<sup>b</sup>-H), 3.57 (s, 3 H, 25-H), 3.65 (s, 3 H, 24-H), 3.78 (s, 3 H, 22-H), 3.93 (s, 3 H, 34-H), 3.94 (s, 6 H, 33-H, 35-H), 4.02 (dd,  $J$  = 9.4, 11.2 Hz, 1 H, 17-H), 4.53 – 4.84 (m, 2 H, 3-H, 14-H), 5.00 – 5.10 (m, 1 H, 18-H), 6.36 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H,

12-H), 6.55 (dd,  $J$  = 2.3, 8.3 Hz, 1 H, 10-H), 7.24 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, 9-H), 7.35 (s, 2 H, 28-H, 32-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 31.6 (C-19), 31.7 (C-6), 34.2 (C-20), 42.5 (C-15), 47.5 (C-5), 49.3 (C-16), 52.1 (C-24), 55.7 (C-22), 56.3 (C-21), 56.4 (C-33, C-35), 61.1 (C-34), 61.2 (C-25), 74.5 (C-7), 77.7 (C-17), 77.9 (C-18), 88.9 (C-3), 90.3 (C-14), 97.4 (C-12), 107.0 (C-28, C-32), 107.5 (C-10), 125.3 (C-8), 125.3 (C-27), 125.4 (C-9), 141.5 (C-13), 142.5 (C-30), 153.1 (C-29, C-31), 161.6 (C-11), 165.6 (C-26), 171.8 (C-23), 177.5 (C-2) ppm.

<sup>19</sup>F-NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -192.8 ppm.

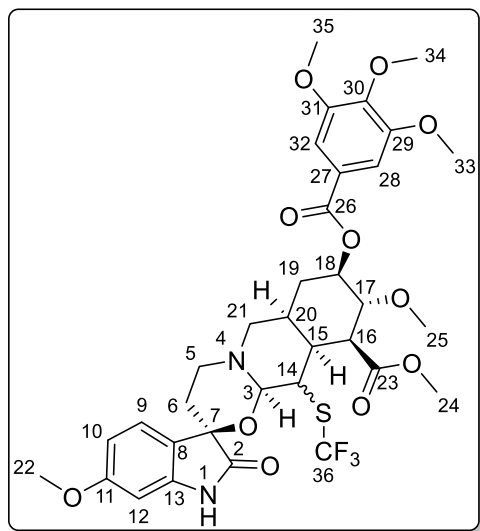
HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  berechnet für C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>11</sub> 659.2616, gefunden 659.2603.

IR:  $\tilde{\nu}$  = 2935, 1715, 1630, 1590, 1460, 1330, 1220, 1125, 960, 760 cm<sup>-1</sup>.

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben. Aus dem <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum konnte keine C-F-Kopplungskonstante ermittelt werden.

(-)-14-Thiotrifluormethyldioxyreserpin (138f)

Durchführung gemäß **AAV8**: 32.0 mg (-)-Dioxyreserpin (**137**, 50  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq), 14.8 mg *N*-Thiotrifluormethylphthalimid (**202c**, 60  $\mu\text{mol}$ , 1.2 Äq.) und 15.0 mg TBADT (**27**, 5.0  $\text{mmol}$ , 10 mol-%) in 1.0 mL abs. Acetonitril. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/EtOAc 1:2) werden 31.1 mg (-)-14-Thiotrifluormethyldioxyreserpin (**138f**, 42  $\mu\text{mol}$ , 84%) als gelber Feststoff erhalten.



$R_f$ : 0.16 (Kieselgel, Heptan/EtOAc 1:2), Smp.: 95-98 °C,  $[\alpha]_D^{22} = -20.3^\circ$  (c 1.0  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.58 - 1.71$  (m, 1 H), 2.00 – 2.18 (m, 4 H), 2.88 – 3.15 (m, 6 H), 3.14 – 3.41 (m, 1 H), 3.52 (s, 3 H, 25-H), 3.55 (s, 3 H, 24-H), 3.76 (s, 3 H, 22-H), 3.77 – 3.82 (m, 1 H, 17-H), 3.89 (s, 3 H, 34-H), 3.90 (s, 6 H, 33-H, 35-H), 3.91 – 3.93 (m, 1 H), 5.05 – 5.18 (m, 1 H, 18-H), 6.42 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H, 12-H), 6.55 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H, 10-H), 7.18 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 9-H), 7.27 (s, 2 H, 28-H, 32-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 27.9, 28.8, 29.8, 32.1, 36.8, 37.2, 49.6, 50.0, 51.6$  (C-24), 55.7 (C-22), 56.5 (C-33, C-35), 59.5 (C-25), 61.1 (C-34), 75.0 (C-7), 77.4 (C-18), 77.8 (C-17), 82.2, 98.1 (C-12), 107.2 (C-28, C-32), 107.9 (C-10), 122.0 (C-8), 125.0 (C-9), 125.1 (C-27), 130.3 (q,  $J = 314$  Hz, C-36), 141.7 (C-13), 142.5 (C-30), 153.1 (C-29, C-31), 161.5 (C-11), 165.7 (C-26), 172.2 (C-23), 180.0 (C-2) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -46.7$  ppm.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_{11}\text{S}$  763.2123, gefunden 763.2119.

IR:  $\tilde{\nu} = 2925, 2850, 1715, 1595, 1505, 1455, 1330, 1220, 1100, 980, 760$   $\text{cm}^{-1}$ .

Die Verbindung wurde in der Literatur noch nicht beschrieben. Es konnten nicht alle  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Signale zugeordnet werden.

## 4.2. Curriculum Vitae

**Malte Gallhof** geboren am 01.05.1992 in Reinbek

Ottostraße 27, 18057 Rostock

maltegallhof@web.de

### Beruflicher Werdegang

12/2017-05/2021 **Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Doktorand**

Universität Rostock

### Ausbildung

seit 12/2017 **Promotionsstudium im Fachbereich Chemie**

Universität Rostock

- Dissertation in der Abt. Präparative Organische Chemie
- Thema: „Synthese und Funktionalisierung von Carbo- und Heterocyclen mittels photokatalytischer Transformationen“

04/2015-11/2017 **Masterstudium im Fachbereich Chemie**

Universität Hamburg

- Masterarbeit in der Abt. präparative organische Chemie
- Thema: „Orientierende Untersuchungen zur radikalischen Funktionalisierung von Heterocyclen durch Photolyse von Zirkoniumorganylen“, Note: 1.0
- Gesamtnote M.Sc.: 1.4

10/2011-03/2015 **Bachelorstudium im Fachbereich Chemie**

Universität Hamburg

- Bachelorarbeit in der Abt. präparative organische Chemie
- Thema: „Untersuchungen zur sequenziellen Katalyse Diels-Alder-Reaktion/Ruthenium(VIII)-oxid-medierten Oxidation“, Note: 1.0
- Gesamtnote B.Sc.: 2.6

08/2002-07/2011 **Abitur**

Erich Kästner Gemeinschaftsschule Barsbüttel

- Abiturnote: 2.5



### Lehrtätigkeiten

12/2017-05/2021

Universität Rostock

Betreuung im Hauptpraktikum der organischen Chemie

- Vermittlung der allgemeinen Grundkenntnisse der präparativen organischen Chemie

### Publikationen

- [1] Malte Gallhof, Lukas Kell, Malte Brasholz, *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 1772-1775.
- [2] Dirk Alpers, Malte Gallhof, Julian Witt, Frank Hoffmann, Malte Brasholz, *Angew. Chem.* **2017**, 129, 1423-1427; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 1402-1406.
- [3] Dirk Alpers, Malte Gallhof, Christian B. W. Stark, Malte Brasholz, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 1025-1028.

## 5. Literaturverzeichnis

- [1] B. König, *Chemical Photocatalysis*, De Gruyter, Berlin, Boston, **2013**, S. 1-2.
- [2] D. Wöhrle, M. W. Tausch, W.-D. Stohrer, *Photochemie: Konzepte Methoden, Experimente*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **1998**, S. 1-4.
- [3] N. Hoffmann, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052–1103.
- [4] V. Balzani, G. Bergamini, P. Ceroni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11320–11337; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 11474–11492.
- [5] A. Albini, L. Germani in *Handbook of Synthetic Photochemistry* (Ed.: A. Albini, M. Fagnoni), Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2010**, S. 1-2.
- [6] N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166.
- [7] J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102–113.
- [8] K. Teegardin, J. I. Day, J. Chan, J. Weaver, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1156–1163.
- [9] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363.
- [10] S. Mühlme, D. Alpers, F. Hoffmann, M. Brasholz, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12308–12312.
- [11] M. Zhong, X. Pannecoucke, P. Jubault, T. Poisson, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 451–481.
- [12] H. Yu, X. Zhang, S. Zhang, *Organometallics* **2018**, *37*, 1725–1733.
- [13] M. Zidan, S. Rohe, T. McCallum, L. Barriault, *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 6019–6028.
- [14] S. G. E. Amos, M. Garreau, L. Buzzetti, J. Waser, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 1163–1187.
- [15] L. Capaldo, D. Ravelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2056–2071.
- [16] M. Haga, E. Dodsworth, G. Eryavec, P. Seymour, A. Lever, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 1901–1906.
- [17] L. N. Unkel, S. Malcherek, E. Schendera, F. Hoffmann, J. Rehbein, M. Brasholz, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2870–2876.

- [18] B. Zilate, C. Fischer, C. Sparr, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 1767–1775.
- [19] M. S. Kharasch, E. V. Jensen, W. H. Urry, *Science* **1945**, 102, 128.
- [20] M. S. Kharasch, E. V. Jensen, W. H. Urry, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1100–1105.
- [21] M. S. Kharasch, O. Reinmuth, W. H. Urry, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 1105–1110.
- [22] M. S. Kharasch, B. M. Kuderna, W. H. Urry, *J. Org. Chem.* **1948**, 13, 895–902.
- [23] T. Courant, G. Masson, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6945–6952.
- [24] D. H. R. Barton, M. A. Csiba, J. C. Jaszberenyi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2869–2872.
- [25] S. H. Oh, Y. R. Malpani, N. Ha, Y. S. Jung, S. B. Han, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1310–1313.
- [26] L. Li, M. Huang, C. Liu, J. C. Xiao, Q. Y. Chen, Y. Guo, Z. G. Zhao, *Org. Lett.* **2015**, 17, 4714–4717.
- [27] J. W. Verhoeven, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 2223–2286.
- [28] F. Strieth-Kalthoff, M. J. James, M. Teders, L. Pitzer, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 7190–7202.
- [29] V. Balzani, G. Bergamini, S. Campagna, Puntoriero in *Topics in Current Chemistry: Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds I* (Ed.: V. Balzani, S. Campagna), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2006**, S. 21–24.
- [30] P. Sharma, B. Lygo, W. Lewis, J. E. Moses, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5966–5972.
- [31] Z. Lu, T. P. Yoon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 10329–10332; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 10475–10478.
- [32] J. Zhao, J. L. Brosmer, Q. Tang, Z. Yang, K. N. Houk, P. L. Diaconescu, O. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 9807–9810.
- [33] K. Singh, S. J. Staig, J. D. Weaver, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 5275–5278.
- [34] J. B. Metternich, R. Gilmour, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 11254–11257.
- [35] M. Teders, C. Henkel, L. Anhäuser, F. Strieth-Kalthoff, A. Gómez-Suárez, R. Kleinmans, A. Kahnt, A. Rentmeister, D. Guldi, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2018**, 10, 981–988.

- [36] E. Brachet, T. Ghosh, I. Ghosh, B. König, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 987–992.
- [37] E. P. Farney, T. P. Yoon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 793–797; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 812–816.
- [38] D. R. Heitz, J. C. Tellis, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 12715–12718.
- [39] T. Kim, S. J. McCarver, C. Lee, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 3488–3492; *Angew. Chem.* **2018**, 130, 3546–3550.
- [40] S. Protti, M. Fagnoni, D. Ravelli, *ChemCatChem* **2015**, 7, 1516–1523.
- [41] S. Angioni, D. Ravelli, D. Emma, D. Dondi, M. Fagnoni, A. Albini, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2209–2214.
- [42] D. Dondi, M. Fagnoni, A. Albini, *Chem. Eur. J* **2006**, 12, 4153–4163.
- [43] D. Ravelli, M. Fagnoni, T. Fukuyama, T. Nishikawa, I. Ryu, *ACS Catal.* **2018**, 8, 701–713.
- [44] A. Lipp, G. Lahm, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 4890–4897.
- [45] S. Kamijo, G. Takao, K. Kamijo, M. Hirota, K. Tao, T. Murafuji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 9695–9699; *Angew. Chem.* **2016**, 128, 9847–9851.
- [46] X. Z. Fan, J. W. Rong, H. L. Wu, Q. Zhou, H. P. Deng, J. Da Tan, C. W. Xue, L. Z. Wu, H. R. Tao, J. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 8514–8518; *Angew. Chem.* **2018**, 130, 8650–8654.
- [47] T. von Drathen, F. Hoffmann, M. Brasholz, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 10253–10259.
- [48] K. Qvortrup, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 626–629.
- [49] J. Jin, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2015**, 525, 87–90.
- [50] O. O. Fadeyi, J. J. Mousseau, Y. Feng, C. Allais, P. Nuhant, M. Z. Chen, B. Pierce, R. Robinson, *Org. Lett.* **2015**, 17, 5756–5759.
- [51] T. Hou, P. Lu, P. Li, *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 2273–2276.
- [52] M. H. Shaw, V. W. Shurtleff, J. A. Terrett, J. D. Cuthbertson, D. W. C. MacMillan, *Science* **2016**, 352, 1304–1308.
- [53] S. Feng, X. Xie, W. Zhang, L. Liu, Z. Zhong, D. Xu, X. She, *Org. Lett.* **2016**, 18,

- 3846–3849.
- [54] X. Zhu, X. Xie, P. Li, J. Guo, L. Wang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1546–1549.
- [55] A. Studer, S. Amrein, *Synthesis* **2002**, *7*, 835–849.
- [56] P. A. Baguley, J. C. Walton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3072–3082; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3272–3283.
- [57] H. Qrareya, D. Dondi, D. Ravelli, M. Fagnoni, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 3350–3357.
- [58] H. P. Deng, Q. Zhou, J. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12661–12665; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 12843–12847.
- [59] D. Hager, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16986–16989.
- [60] J. Krasnovsky, *Biochem.* **2007**, *72*.
- [61] M. Rosaria Iesce, F. Cermola, F. Temussi, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 109–139.
- [62] C. S. Foote, *Photochem. Photobiol.* **1991**, *54*, 659.
- [63] F. Gaida, A. Griesbeck, M. Vollmer in *Science of Synthesis: Photocatalysis in Organic Synthesis* (Ed.: B. König), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2019**, S. 85–92.
- [64] N. Sawwan, A. Greer, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3247–3285.
- [65] E. L. Clennan, A. Pace, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6665–6691.
- [66] M. Rosaria Iesce, F. Cermola, M. Rubino, *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1053–1075.
- [67] K. Ohkubo, K. Hirose, S. Fukuzumi, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2016**, *15*, 731–734.
- [68] L. M. Stephenson, M. J. Grdina, M. Orfanopoulos, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 419–425.
- [69] A. A. Ghogare, A. Greer, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9994–10034.
- [70] S. Lerch, L. N. Unkel, M. Brasholz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6558–6562; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 4778–4781.
- [71] A. Baran, G. Aydin, T. Savran, E. Sahin, M. Balci, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4350–4353.
- [72] R. Liffert, J. Hoecker, C. K. Jana, T. M. Woods, P. Burch, H. J. Jessen, M. Neuburger, K. Gademann, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2851–2857.
- [73] H. Shang, J. Liu, R. Bao, Y. Cao, K. Zhao, C. Xiao, B. Zhou, L. Hu, Y. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14494–14498; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 14722–14726.

- [74] A. Ajamian, J. L. Gleason, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3754–3760; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3842–3848.
- [75] S. Murahashi, *Ruthenium in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2004**, S. 1-2.
- [76] B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259–281; *Angew. Chem.* **1995**, 107, 285–30.
- [77] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 131; *Angew. Chem.* **1993**, 105, 137–170.
- [78] L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115–136.
- [79] B. M. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471–1477.
- [80] N. Hall, *Science* **1994**, 266, 32–34.
- [81] L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2006**, S. 1-9.
- [82] V. G. Yadav, G. D. Yadav, S. C. Patankar, *Clean Technol. Environ. Policy* **2020**, 22, 1757–1774.
- [83] D. E. Fogg, E. N. Dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2365–2379.
- [84] T. L. Lohr, T. J. Marks, *Nat. Chem.* **2015**, 7, 477–482.
- [85] M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, M. J. Sabater, *ACS Catal.* **2014**, 4, 870–891.
- [86] N. M. Neisius, B. Plietker, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3218–3227.
- [87] S. J. McLain, S. D. Arthur, E. Hauptman, J. Feldman, W. A. Nugent, L. K. Johnson, S. Mecking, M. Brookhart, *Polym. Mater. Sci. Eng.* **1997**, 76, 246–247.
- [88] J. Louie, C. W. Bielawski, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11312–11313.
- [89] P. A. Evans, J. E. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4609–4610.
- [90] E. Teoh, E. M. Campi, W. R. Jackson, A. J. Robinson, *Chem. Commun.* **2002**, 978–979.
- [91] A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4317–4320.
- [92] J. Tian, N. Yamagiwa, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3636–3638; *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3788–3790.

- [93] H. Du, K. Ding, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1091–1093.
- [94] T. Naota, H. Takaya, S. I. Murahashi, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599–2660.
- [95] P. B. Arockiam, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879–5918.
- [96] B. M. Trost, F. D. Toste, A. B. Pinkerton, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067–2096.
- [97] R. Matheu, M. Z. Ertem, C. Gimbert-Suriñach, X. Sala, A. Llobet, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 3453–3471.
- [98] K. Fahey, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 80–87.
- [99] J. Tsuji, H. Suzuki, *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 1083–1084.
- [100] V. Piccialli, *Molecules* **2014**, *19*, 6534–6582.
- [101] B. F. Straub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5974–5978; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6129–6132.
- [102] K. M. Kuhn, T. M. Champagne, S. H. Hong, W. H. Wei, A. Nickel, C. W. Lee, S. C. Virgil, R. H. Grubbs, R. L. Pederson, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 984–987.
- [103] D. Alpers, M. Gallhof, C. B. W. Stark, M. Brasholz, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1025–1028.
- [104] M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2036–2056; *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124–2144.
- [105] G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746–1787.
- [106] O. M. Ogba, N. C. Warner, D. J. O’Leary, R. H. Grubbs, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 4510–4544.
- [107] W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12492–12496; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13722–13726.
- [108] J. C. Mol, *J. Mol. Catal.* **1994**, *90*, 185–199.
- [109] J. C. Mol, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1132–1133.
- [110] C. P. Casey, *J. Chem. Educ.* **2006**, *83*, 192–195.
- [111] P. J.-L. Hérisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161–176.
- [112] R. R. Schrock, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 158–165.
- [113] R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O’Regan, *J.*

- Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875–3886.
- [114] G. C. Bazan, E. Khosravi, R. R. Schrock, W. J. Feast, V. C. Gibson, M. O'Regan, J. K. Thomas, W. M. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8378–8387.
- [115] G. C. Bazan, J. H. Oskam, H. Cho, L. Y. Park, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 6899–6907.
- [116] S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974–3975.
- [117] Z. Wu, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5503–5511.
- [118] S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858–9859.
- [119] P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100–108.
- [120] M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247–2250.
- [121] J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791–799.
- [122] S. Gessler, S. Randl, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973–9976.
- [123] T. Weskamp, W. C. Schattenmann, M. Spiegler, W. A. Herrmann, R. L. Paddock, S. T. Nguyen, K. R. Poeppelmeier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2490–2493; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2631–2633.
- [124] L. Kell, *Untersuchungen zur sequenziellen Kreuzmetathese/photokatalysierten Trifluormethylactonisierung*, Bachelorarbeit, Universität Rostock, **2018**.
- [125] E. C. Johnson, B. P. Sullivan, D. J. Salmon, S. A. Adeyemi, T. J. Meyer, *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 2211–2215.
- [126] M. S. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543–6554.
- [127] S. W. Gersten, G. J. Samuels, T. J. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4030–4032.
- [128] H. Wu, B. Yang, L. Zhu, R. Lu, G. Li, H. Lu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5804–5807.
- [129] H. Wang, L.-N. Guo, X.-H. Duan, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5254–5257.



- [130] M. Ohashi, T. Kawashima, T. Taniguchi, K. Kikushima, S. Ogoshi, *Organometallics* **2015**, *34*, 1604–1607.
- [131] H. Yu, R. Lee, H. Kim, D. Lee, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3566–3578.
- [132] V. M. Crowley, D. J. E. Huard, R. L. Lieberman, B. S. J. Blagg, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 15775–15782.
- [133] S. K. Dinda, S. K. Das, G. Panda, *Synthesis* **2009**, *11*, 1886–1896.
- [134] M. Amézquita-Valencia, H. Alper, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5827–5829.
- [135] J. T. Hutt, J. P. Wolfe, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1314–1318.
- [136] A. Jana, K. Misztal, A. Žak, K. Grela, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4226–4234.
- [137] W. M. Czaplik, M. Mayer, A. Jacobi von Wangelin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 607–610; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 616–620.
- [138] B. Schmidt, S. Krehl, V. Sotelo-Meza, *Synthesis* **2012**, *44*, 1603–1613.
- [139] J. J. Ciardiello, W. R. J. D. Galloway, C. J. O'Connor, H. F. Sore, J. E. Stokes, Y. Wu, D. R. Spring, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 3567–3578.
- [140] C. Theeraladanon, M. Arisawa, M. Nakagawa, A. Nishida, *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 827–831.
- [141] M. Arisawa, Y. Terada, K. Takahashi, M. Nakagawa, A. Nishida, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4255–4261.
- [142] M. Arisawa, Y. Fujii, H. Kato, H. Fukuda, T. Matsumoto, M. Ito, H. Abe, Y. Ito, S. Shuto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1003–1007; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1037–1041.
- [143] J. Meinshausen, *Untersuchungen zur sequenziellen Katalyse bestehend aus einer Kreuzmetathese und einer photokatalysierten Triflourmethylierung und Cyclisierung*, Bachelorarbeit, Universität Rostock, **2018**.
- [144] F. Gao, C. Yang, G. Gao, L. Zheng, W. Xia, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3478–3481.
- [145] W. Zhu, J. Wang, S. Wang, Z. Gu, J. L. Aceña, K. Izawa, H. Liu, V. A. Soloshonok, *J. Fluor. Chem.* **2014**, *167*, 37–54.
- [146] D. A. Nagib, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, *480*, 224–228.
- [147] A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8950–8958; *Angew. Chem.* **2012**, *124*,

- 9082–9090.
- [148] O. Jacobson, D. O. Kiesewetter, X. Chen, *Bioconjug. Chem.* **2015**, *26*, 1–18.
- [149] R. W. Barnhart, D. Dale, M. D. Ironside, S. M. Shaw, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1573–1579.
- [150] C. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6580–6589.
- [151] J. A. Ma, D. Cahard, *J. Fluor. Chem.* **2007**, *128*, 975–996.
- [152] S. Mizuta, S. Verhoog, K. M. Engle, T. Khotavivattana, M. O'Duill, K. Wheelhouse, G. Rassias, M. Médebielle, V. Gouverneur, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2505–2508.
- [153] R. Tomita, Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7144–7148; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7272–7276.
- [154] P. Xu, A. Abdukader, K. Hu, Y. Cheng, C. Zhu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2308–2310.
- [155] X. Liu, X. Wu, *Synlett* **2013**, *24*, 1882–1886.
- [156] H. Egami, R. Shimizu, M. Sodeoka, *J. Fluor. Chem.* **2013**, *152*, 51–55.
- [157] T. Besset, D. Cahard, X. Pannecoucke, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 413–418.
- [158] H. Egami, R. Shimizu, Y. Usui, M. Sodeoka, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7346–7348.
- [159] Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2136–2139.
- [160] M. E. Krafft, E. H. Song, R. J. Davoile, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6359–6362.
- [161] V. X. Chen, F. D. Boyer, C. Rameau, J. P. Pillot, J. P. Vors, J. M. Beau, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4849–4857.
- [162] Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9567–9571; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9705–9709.
- [163] A. Hossain, S. Engl, E. Lutsker, O. Reiser, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1103–1109.
- [164] T. Niu, D. Lin, L. Xue, D. Jiang, B. Ni, *Synlett* **2018**, *29*, 364–368.
- [165] B. M. Trost, C. A. Kalnals, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 11193–11213.
- [166] R. R. Shaikh, A. Mazzanti, M. Petrini, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8707–8710; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8835–8828.

- [167] A. N. R. Alba, X. Companyó, R. Rios, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2018–2033.
- [168] I. Ahmad, Shagufta, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2015**, 7, 19–27.
- [169] C. T. Supuran, A. Casini, A. Scozzafava, *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 535–558.
- [170] M. Feng, B. Tang, S. H. Liang, X. Jiang, *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, 16, 1200–1216.
- [171] B. N. Rocke, K. B. Bahnck, M. Herr, S. Lavergne, V. Mascitti, C. Perreault, J. Polivkova, A. Shavnya, *Org. Lett.* **2014**, 16, 154–157.
- [172] M. Kaur, M. Singh, N. Chadha, O. Silakari, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 123, 858–894.
- [173] X. H. Zhong, L. Xiao, Q. Wang, B. J. Zhang, M. F. Bao, X. H. Cai, L. Peng, *Phytochem. Lett.* **2014**, 10, 55–59.
- [174] S. Peddibhotla, *Curr. Bioact. Compd.* **2009**, 5, 20–38.
- [175] P. Saraswat, G. Jeyabalan, M. Z. Hassan, M. U. Rahman, N. K. Nyola, *Synth. Commun.* **2016**, 46, 1643–1664.
- [176] B. Yu, D. Q. Yu, H. M. Liu, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 673–698.
- [177] R. Ahmad, F. Salim in *Studies in Natural Products Chemistry* (Ed.: Atta-ur-Rahman), Elsevier, Amsterdam, **2015**, S. 486-525.
- [178] S. F. Martin, M. Mortimore, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4557–4560.
- [179] C. Marti, E. M. Carreira, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2209–2219.
- [180] Á. A. Kelemen, G. Satala, A. J. Bojarski, G. M. Keseru, *Molecules* **2017**, 22, 2221.
- [181] B. M. Trost, M. K. Brennan, *Synthesis* **2009**, 3003–3025.
- [182] E. Schendera, S. Lerch, T. von Drathen, L. N. Unkel, M. Brasholz, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3134–3138.
- [183] A. Jossang, P. Jossang, H. A. Hadi, T. Sévenet, B. Bodo, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6527–6530.
- [184] H. Wagner, B. Kreutzkamp, K. Jurcic, *Planta Med.* **1985**, 5, 419–423.
- [185] C. Pellegrini, C. Strässler, M. Weber, H.-J. Borschberg, *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, 5, 1979–1992.
- [186] A. Kelemen, G. Satala, A. Bojarski, G. Keserü, *Molecules* **2017**, 22, 2221.

- [187] A.-F. Mohamed, K. Matsumoto, K. Tabata, H. Takayama, M. Kitajima, N. Aimi, H. Watanabe, *J. Pharm. Pharmacol.* **2000**, *52*, 1553–1561.
- [188] M. Kitajima, S. Ohara, N. Kogure, Y. Wu, R. Zhang, H. Takayama, *Heterocycles* **2012**, *85*, 1949–1959.
- [189] X. F. Cao, J. S. Wang, X. B. Wang, J. Luo, H. Y. Wang, L. Y. Kong, *Phytochemistry* **2013**, *96*, 389–396.
- [190] J. H. Liang, Z. L. Luan, X. G. Tian, W. Y. Zhao, Y. L. Wang, C. P. Sun, X. K. Huo, S. Deng, B. J. Zhang, Z. J. Zhang, X. C. Ma, *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 3302–3310.
- [191] L. Fan, X. J. Huang, C. L. Fan, G. Q. Li, Z. L. Wu, S. G. Li, Z. D. He, Y. Wang, W. C. Ye, *Nat. Prod. Commun.* **2015**, *10*, 2087–2090.
- [192] J. M. Müller, E. Schlittler, H. J. Bein, *Experientia* **1952**, *8*, 338.
- [193] R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, R. W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2657.
- [194] R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *Tetrahedron* **1958**, *2*, 1–57.
- [195] G. Stork, P. C. Tang, M. Casey, B. Goodman, M. Toyota, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16255–16262.
- [196] Z. A. Khan, S. A. Shahzad, A. Anjum, A. T. Bale, S. A. R. Naqvi, *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 1128–1147.
- [197] F. Chen, J. Huang, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4671–4716.
- [198] D. V. C. Awang, B. A. Dawson, M. Girard, A. Vincent, I. Ekiel, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4443–4448.
- [199] A. Zapf, A. Ehrentaut, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4153–4155; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4315–4317.
- [200] S. E. Hooshmand, B. Heidari, R. Sedghi, R. S. Varma, *Green Chem.* **2019**, *21*, 381–405.
- [201] R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461–1473.
- [202] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [203] L. Yet, *Privileged Structures in Drug Discovery: Medicinal Chemistry and Synthesis*, John Wiley & Sons, Hoboken, **2018**, S. 83–154.

- [204] P. D. Johnson, J. Sohn, V. H. Rawal, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7899–7902.
- [205] A. Zapf in *Transition Metals for Organic Synthesis* (Ed.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2004**, S. 211–220.
- [206] A. Ehrentraut, A. Zapf, M. Beller, *Synlett* **2000**, *11*, 1589–1592.
- [207] S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871–1876; *Angew. Chem.* **116**, **2004**, 1907–1912.
- [208] R. Perdomo Rivera, P. Ehlers, L. Ohlendorf, E. Torres Rodríguez, A. Villinger, P. Langer, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 990–1003.
- [209] C. Fink, D. Sun, K. Wagner, M. Schneider, H. Bauer, H. Dolgos, K. Mäder, S. A. Peters, *Clin. Pharmacol. Ther.* **2020**, *107*, 650–661.
- [210] V. Ritleng, C. Sirlin, M. Pfeffer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731–1769.
- [211] S. I. Kozhushkov, L. Ackermann, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 886–896.
- [212] A. D. Ryabov, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 403–424.
- [213] H. M. L. Davies, D. Morton, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 343–350.
- [214] A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879–2932.
- [215] J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Nature* **2002**, *417*, 507–514.
- [216] D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624–655.
- [217] M. D. Tzirakis, I. N. Lykakis, M. Orfanopoulos, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2609–2621.
- [218] J. G. West, D. Huang, E. J. Sorensen, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 10093.
- [219] T. S. Symeonidis, I. Tamiolakis, G. S. Armatas, I. N. Lykakis, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2015**, *14*, 563–568.
- [220] S. D. Halperin, H. Fan, S. Chang, R. E. Martin, R. Britton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4690–4693; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 4778–4781.
- [221] M. B. Nodwell, A. Bagai, S. D. Halperin, R. E. Martin, H. Knust, R. Britton, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11783–11786.
- [222] S. D. Halperin, D. Kwon, M. Holmes, E. L. Regalado, L. C. Campeau, D. A. DiRocco, R. Britton, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5200–5203.
- [223] D. Dondi, M. Fagnoni, A. Molinari, A. Maldotti, A. Albini, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*,

142–148.

- [224] M. J. Minch, *Concepts Magn. Reson.* **1994**, 6, 41–56.
- [225] M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **2004**, 30, 11–15.
- [226] J. Xia, C. Zhu, C. Chen, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 11701–11704.
- [227] J. H. Kim, A. Ruffoni, Y. S. S. Al-Faiyz, N. S. Sheikh, D. Leonori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 8225–8231; *Angew. Chem.* **2020**, 132, 8302–8308.
- [228] J. Rönnols, M. T. C. Walvoort, G. A. van der Marel, J. D. C. Codée, G. Widmalm, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 8127–8134.
- [229] C. Heining, D. Richter, S. Gröschel, H. Glimm, S. Fröhling, *Klinikerzt* **2015**, 44, 436–440.
- [230] M. F. Berger, E. R. Mardis, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2018**, 15, 353–365.
- [231] A. Karolak, D. A. Markov, L. J. McCawley, K. A. Rejniak, *J. R. Soc. Interface* **2018**, 15, 20170703.
- [232] A. Schloßberger, N. Ditsch, S. Kahlert, M. Untch, *Der Onkologe* **2005**, 11, 785–792.
- [233] S. Gross, R. Rahal, N. Stransky, C. Lengauer, K. P. Hoeflich, *J. Clin. Invest.* **2015**, 125, 1780–1789.
- [234] K. S. Siveen, K. S. Prabhu, I. W. Achkar, S. Kuttikrishnan, S. Shyam, A. Q. Khan, M. Merhi, S. Dermime, S. Uddin, *Mol. Cancer* **2018**, 17, 31.
- [235] M. Yi, D. Jiao, H. Xu, Q. Liu, W. Zhao, X. Han, K. Wu, *Mol. Cancer* **2018**, 17, 129.
- [236] J. Middelburg, K. Kemper, P. Engelberts, A. F. Labrijn, J. Schuurman, T. Van Hall, *Cancers* **2021**, 13, 287.
- [237] B. J. Druker, M. Talpaz, D. J. Resta, B. Peng, E. Buchdunger, J. M. Ford, N. B. Lydon, H. Kantarjian, R. Capdeville, S. Ohno-Jones, C. Sawyers, *N. Engl. J. Med.* **2001**, 344, 1031–1037.
- [238] A. Shimada, *Eur. J. Pharmacol.* **2019**, 862, 172641.
- [239] C. L. Arteaga, J. A. Engelman, *Cancer Cell* **2014**, 25, 282–303.
- [240] A. Eichhorst, *Evaluierung der zellbiologischen Effekte kondensierter Pyridinderivate auf in vitro Tumormodellsysteme*, Masterarbeit, Universität Rostock, **2020**.
- [241] R. Kwizera, A. Akampurira, T. K. Kandole, K. Nielsen, A. Kambugu, D. B. Meya, D.

- R. Boulware, J. Rhein, *BMC Microbiol.* **2017**, 17, 182.
- [242] C. McCluskey, J. P. Quinn, J. W. McGrath, *Microb. Ecol.* **2005**, 49, 379–387.
- [243] L. C. Crowley, B. J. Marfell, A. P. Scott, N. J. Waterhouse, *Cold Spring Harb. Protoc.* **2016**, 2016, 953–957.
- [244] D. C. Meadows, J. Gervay-Hague, *Med. Res. Rev.* **2006**, 26, 793–814.
- [245] P. C. Conrad, P. L. Kwiatkowski, P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 586–591.
- [246] W. L. F. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth-Heinemann, Oxford, **1996**, S. 17.
- [247] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, 29, 2176–2179.
- [248] E. C. Wang, H. Lin, *Heterocycles* **1998**, 48, 481–489.
- [249] E. Boess, S. Karanestora, A. Bosnidou, B. Schweitzer-Chaput, M. Hasenbeck, M. Klusmann, *Synlett* **2015**, 26, 1973–1976.
- [250] R. Bujok, M. Bieniek, M. Masnyk, A. Michrowska, A. Sarosiek, H. Stepowska, D. Arlt, K. Grela, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6894–6896.
- [251] M. Yoshida, M. Higuchi, K. Shishido, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4752–4755.
- [252] S. Ueda, T. Okada, H. Nagasawa, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2462–2464.
- [253] Y. A. Ibrahim, N. A. Al-Awadi, K. Kual, *Tetrahedron* **2003**, 59, 5425–5430.
- [254] C. F. Koelsch, R. A. Scheiderbauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2311–2314.
- [255] M. Yasuda, R. Kojima, H. Tsutsui, D. Utsunomiya, K. Ishii, K. Jinnouchi, T. Shiragami, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7618–7624.
- [256] J. A. Varela, C. González-Rodríguez, S. G. Rubín, L. Castedo, C. Saá, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9576–9577.
- [257] S. Fustero, M. Sánchez-Roselló, D. Jiménez, J. F. Sanz-Cervera, C. del Pozo, J. L. Aceña, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2706–2714.
- [258] S. Protti, D. Ravelli, M. Fagnoni, A. Albini, *Chem. Commun.* **2009**, 7351–7353.
- [259] T. Yamase, T. Usami, *J. Chem. Soc., Dalt. Trans.* **1988**, 183–190.
- [260] R. Ghorbani-Vaghei, A. Khazaei, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2004**, 179, 1169–1173.

- [261] A. Lerchner, E. M. Carreira, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 8208–8219.