

Universität
Rostock



Traditio et Innovatio

**Entwicklung von photoredox-katalysierten Dreikomponentenkupplungen und
radikalischen Funktionalisierungen von α -Keto-*N,O*-Acetalen**

**Development of Photoredox-Catalyzed Three-Component Couplings and Radical
Functionalizations of α -Keto-*N,O*-Acetals**

Kumulative 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. Paul Seefeldt

geb. am 07.01.1989 in Pasewalk

Rostock, den 7. Oktober 2024

Erstgutachter: Prof. Dr. Malte Brasholz, Universität Rostock

Zweitgutachter: Prof. Dr. Thomas J. J. Müller, Heinrich Heine Universität Düsseldorf

Datum der Einreichung: 07.10.2024

Datum des Kolloquiums: 21.01.2025

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Juni 2020 bis September 2024 am Institut für Chemie in der Abteilung Organische Chemie der Universität Rostock unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Malte Brasholz angefertigt.

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung	VII
Abkürzungsverzeichnis.....	IX
Erklärung	XIII
Danksagung	XV
1 Einleitung.....	1
1.1 Grundlagen der elektronischen Anregung.....	1
1.2 Photoelektronentransfer und Photoredoxkatalyse	2
1.3 Photoredox-katalysierte Funktionalisierungen von Alkenen mittels Radikal-Polar-Crossover	9
1.4 Eigenschaften, Klassifizierungen sowie thermische und photochemische Erzeugung von C-zentrierten Radikalen	12
1.5 Radikalische Mehrkomponentenreaktionen	16
1.6 Photooxygenierungen	20
1.7 Photokatalytische Erzeugung und synthetische Anwendung von α -Carbonylradikalen	24
1.8 Protonen-gekoppelter-Elektronentransfer (PCET) zur SET-Reduktion von funktionalisierten Carbonylverbindungen	27
1.9 <i>N,O</i> -Acetale.....	29
2 Motivation der Arbeit	31
3 Ergebnisse und Diskussionen	32
3.1 Photoredox-induzierte desaminierende radikalische Dreikomponentenkupplung von <i>N</i> -Alkylpyridiniumsalzen mit Alkenen	32
3.2 Photoredox-katalysierte Generierung von C-zentrierten Radikalen aus α -Keto- <i>N,O</i> -Acetalen: Synthese von funktionalisierten Azepino[1,2- <i>a</i>]indolen und Azepino[1,2- <i>a</i>]furo[3,2- <i>b</i>]indolen.....	42
3.3 Photoinduzierte Tandem C-O Bindungsreduktion / Ketylradikal-Addition von α -Keto- <i>N,O</i> -Acetalen induziert durch Protonen-gekoppelte Elektronentransfer.....	53
4 Zusammenfassung	63
5 Literaturverzeichnis	66
6 Publikationen dieser Arbeit.....	72
6.1 Publikation 1.....	73
6.2 Publikation 2.....	80
6.3 Publikation 3.....	88

Kurzfassung

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Entwicklung von photoredox-katalysierten Transformationen zum Aufbau und zur Funktionalisierung von *N*-heterocyclischen Verbindungen. Im ersten Teil dieser Arbeit wurde der Reaktionstyp einer photoredox-katalysierten radikalischen Dreikomponentenkupplung weiterentwickelt. Ein besonderer Schwerpunkt lag auf der Evaluierung verschiedener Akzeptor- und Donoralkene. Durch Optimierung des Reaktionstyps konnte eine hoch diastereoselektive Methode zur Darstellung von difunktionalisierten Succinimiden entwickelt werden. Zudem ließ sich der Reaktionstyp auf Acrylnitril als Akzeptoralken sowie auf 2,3-Diaryl-1,3-butadiene als Donoralkene ausweiten. Es konnten außerdem zahlreiche Limitationen der Reaktion identifiziert werden. Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde erstmalig eine photoredox-katalysierte C-O-Bindungsreduktion von α -Keto-*N,O*-Acetalen zur Erzeugung von α -Amino- α -Carbonylradikalen sowie deren Abfangreaktion mit elektronenreichen Alkenen demonstriert. Als Modellsubstrate dienten die durch Kaskaden-Photooxygenierung erzeugten tricyclischen Azepino[1,2-*a*]indole. Die Anwendbarkeit der entwickelten organokatalytischen Strategie zur Aktivierung einfacher α -Acetoxy-Acetophenone konnte ebenfalls gezeigt werden. Durch Radikalabfang- sowie Fluoreszenzlöschungsexperimente konnte der Mechanismus der Reaktion weitgehend aufgeklärt werden. Ein weiterer Aspekt dieser Arbeit bestand in der Untersuchung einer Tandem-C-O-Bindungsreduktions/Ketylradikal-Additionsreaktion der Azepino[1,2-*a*]indole in einem protischen Medium. Durch die Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte eine photoredox-katalysierte Methode zur Darstellung von Cyanoethyl-substituierten Azepino[1,2-*a*]indolen entwickelt werden. Ein wesentlicher Schwerpunkt dieser Untersuchungen lag in der Aufklärung des Reaktionsmechanismus. Dabei konnte mittels spektroskopischer und elektrochemischer Methoden auf einen PCET-vermittelten Mechanismus geschlossen werden.

Abstract

The present dissertation centers on the development of photoredox-catalyzed transformations for the construction and functionalization of *N*-heterocyclic compounds. In the first part of this work, the reaction type of a photoredox-catalyzed radical three-component coupling was further developed. Special emphasis was placed on evaluating various acceptor and donor alkenes. By optimizing the reaction type, a highly diastereoselective method for the synthesis of difunctionalized succinimides was developed. Furthermore, the reaction type could be extended to acrylonitrile as an acceptor alkene and to 2,3-diaryl-1,3-butadienes as donor alkenes. Important limitations of the reaction were also identified. In the second part of this work, a photoredox-catalyzed C-O bond reduction of α -keto-*N,O*-acetals to generate α -amino- α -carbonyl radicals and their trapping reaction with electron-rich alkenes was demonstrated for the first time. The model substrates used were tricyclic azepino[1,2-*a*]indoles, produced via cascade photooxygenation. The applicability of the developed organocatalytic strategy for the activation of simple α -acetoxy-acetophenones was also demonstrated. Through radical trapping and fluorescence quenching experiments, the reaction mechanism was largely elucidated. Another aspect of this work was the investigation of a tandem C-O bond reduction/ketyl radical addition reaction of azepino[1,2-*a*]indoles in a protic medium. By optimizing the reaction conditions, a photoredox-catalyzed method for the synthesis of cyanoethyl-substituted azepino[1,2-*a*]indoles was developed. A major focus of these studies was on elucidating the reaction mechanism. Spectroscopic and electrochemical methods allowed for the identification of a PCET-mediated mechanism.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1,8-HOAQ	1,8-Dihydroxyanthrachinon
NMR	Kernspinresonanz, engl. <i>nuclear magnetic resonance</i>
4CzIPN	2,4,5,6-Tetrakis(9 <i>H</i> -carbazol-9-yl) isophthalonitrile
Å	Ångström
A	Akzeptor
Abs	Absorption
AIBN	Azo(bis)isobutylnitril
Äq.	Äquivalente
ATRA	Atomtransfer-Radikaladdition
ATRP	Atomtransfer-Radikalpolymerisation
BDE	Bindungdissoziationsenergie
BDFE	freie Energie der Bindungdissoziation, engl. <i>bond dissociation free energy</i>
BDMAP	1,6-Bis(dimethylamino)pyren
BF ₃ ·OEt ₂	Bortrifluoridetherat
BFI	Bindungsbildungsindex
BNAH	1-Benzyl-1,4-dihydronicotinamid
BNPP	Bis(4-nitrophenyl)-phosphat
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
CCDC	Cambridge Crystallographic Data Centre
CFL	Energiesparlampe, engl. <i>Compact Fluorescent Lamp</i>
CT	Ladungstransfer, engl. <i>charge transfer</i>
D	Donor
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
<i>d.r.</i>	Diastereomerenverhältnis, engl. <i>diastereomeric ratio</i>
DCE	Dichlorethan

Abkürzungsverzeichnis

DCM	Dichlormethan
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DME	Ethylenglycoldimethylether
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DPZ	5,6-Bis(5-Methoxythiophen-2-yl)pyrazine-2,3-dicarbonitril
DTC	Dithiocarbamat
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss, engl. <i>enantiomeric excess</i>
EnT	Energietransfer
Fc	Ferrocen
FG	Fluchtgruppe
FI	Fluoreszenz
HAT	Wasserstoffatomtransfer, engl. <i>Hydrogen Atom Transfer</i>
HE	Hantzsch Ester
HCl	Salzsäure
HFIP	Hexafluorisopropanol
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HOMO	Höchstens besetztes Molekülobital, engl. <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
IC	Innere Umwandlung, engl. <i>internal conversion</i>
ISC	Intersystem crossing
LED	Leuchtdiode, engl. <i>light-emitting diode</i>
LSM	Lösungsmittel
LUMO	Niedrigstes besetztes Molekülobital, engl. <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
MB	Methylenblau
MCRs	Multikomponentenreaktionen engl. <i>multi-component reactions</i>
MLCT	Metall Ligand Ladungstransfer, engl. <i>metal-to-ligand charge-transfer</i>
NHPI	<i>N</i> -(Acyloxy)phthalimid

Abkürzungsverzeichnis

Nu	Nucleophil
OLED	organische Leuchtdiode, engl. <i>organic light emitting diod</i>
PCET	Protonen-gekoppelter Elektronentransfer, engl. <i>proton-coupled electron transfer</i>
PET	Photoelektronentransfer, engl. <i>photo electron transfer</i>
Phenox O-PC	3,7-Di([1,1'-biphenyl]-4-yl)-10-(naphthalen-1-yl)-10 <i>H</i> -phenoxazine
Phos.	Phosphoreszenz
PK	Photokatalysator
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
Ppm	<i>parts per million</i>
Ph	Phenyl
PPTH	<i>N</i> -Phenyl-Phenothiazin
quant.	Quantitativ
RPC	Radicalpolar crossover
Py	Pyridin
RT	Raumtemperatur
S	Singulett
SCE	gesättigte Kalomelelektrode engl. <i>Saturated Calomel Electrode</i> ,
SET	Einelektronentransfer, engl. <i>single electron transfer</i>
SOC	Spin-Bahn-Kopplung, engl. <i>spin-orbit-coupling</i>
SOMO	einfach besetztes Molekülorbital, engl. <i>Singly Occupied Molecular Orbital</i>
SR	Schwingungsrelaxation
Sub	Substrat
T	Triplet
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
TES	Triethylsilyl
TIPSOTf	Triisopropylsilyl-trifluormethansulfonat

Abkürzungsverzeichnis

TMS	Trimethylsilyl
TPP	Tetraphenylporphyrin
UV	Ultraviolettstrahlung
UVA	Ultraviolettstrahlung im Wellenlängenbereich von 315 bis 380 nm
XAT	.Halogen-Atom-Transfer
Yb(fod) ₃	Tris(6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-dimethyl-3,5-octanedionato)ytterbium

Erklärung

Ich gebe folgende Erklärung ab:

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 _____

Paul Seefeldt

Danksagung

Mein erster und besonderer Dank gilt Prof. Dr. Malte Brasholz für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe sowie für die Bereitstellung hochaktueller und interessanter Forschungsthemen. Die Freiheiten, die mir bei der Bearbeitung der Projekte gewährt wurden, und das damit verbundene Vertrauen habe ich stets sehr geschätzt. Sie haben maßgeblich zu meiner persönlichen und wissenschaftlichen Entwicklung beigetragen. Ebenso bin ich für seine fortwährende Unterstützung sowie die vielen konstruktiven Gespräche und fachlichen Denkanstöße äußerst dankbar.

Ich möchte den analytischen Abteilungen der Universität Rostock, unter der Leitung von Dr. Dirk Michalik, Dr. Christine Fischer und Dr. Alexander Villinger, meinen Dank für die Analyse zahlreicher Proben aussprechen. Besonders dankbar bin ich Dr. Dirk Michalik und Frau Heike Borgwaldt für ihre engagierte Unterstützung bei der NMR-Messung und ihre stets freundliche sowie fachkundige Hilfe.

Ein weiterer Dank gilt allen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Brasholz. Insbesondere möchte ich Malte Gallhof, Eva Schendera, Mario Frahm, Saikumar Banda, Felix Lorenz, Alice Voß und Laxmi Mishra für die angenehme Zusammenarbeit und ihre stetige Hilfsbereitschaft hervorheben. Zudem danke ich Malte Gallhof herzlich für das gründliche Korrekturlesen dieser Arbeit.

Ebenso möchte ich Luisa Edelmann und Niels Hildebrandt meinen Dank für das mir entgegengebrachte Vertrauen, die hervorragende Zusammenarbeit und ihre Unterstützung im Rahmen von Bachelorarbeiten und Forschungsmodulen aussprechen.

Ein herzlicher Dank gilt auch all meinen alten und neu gewonnenen Freunden, die mir Unterstützung geboten und mir eine wunderbare Zeit ermöglicht haben.

Zuletzt möchte ich meiner Familie meinen tiefsten Dank aussprechen, die mich während meines Studiums und meiner Promotion stets unterstützt haben.

Danksagung

1. Einleitung

Photochemische Reaktionen sind allgemein als Reaktionen definiert, bei denen die erforderliche Aktivierungsenergie nicht durch Wärme, sondern durch sichtbares oder ultraviolettes Licht bereitgestellt wird.^[1] Solche Reaktionen sind in der Natur weit verbreitet. Pflanzen nutzen die Sonnenenergie beispielsweise in der bekanntesten photochemischen Reaktion, der Photosynthese. Dabei wird Wasser gespalten, um Sauerstoff freizusetzen und reduzierte Coenzyme zu bilden, die anschließend Kohlendioxid zu Kohlenhydraten umsetzen.^[2,3] Dieser Prozess ist von zentraler Bedeutung für die Bereitstellung von Energie und Nahrung sowie für die Erhaltung des Klimas und des Ökosystems.^[1,4]

Seit über 100 Jahren streben Wissenschaftler danach, Sonnenenergie in chemische Energie umzuwandeln.^[5] Selbst die Nutzung eines kleinen Teils der von der Sonne gelieferten Energie könnte den Bedarf der Menschheit nachhaltig decken und fossile Brennstoffe überflüssig machen.^[6] Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts erkannte CIAMICIAN das Potenzial des Sonnenlichts zur Initiierung chemischer Prozesse und legte damit den Grundstein für die moderne Photochemie.^[7,8] Bis vor kurzem galt die Photochemie jedoch als spezialisiertes Gebiet mit wenigen praktischen Anwendungen, da sie spezielle, hochenergetische Lichtquellen erforderte und organische Moleküle nur begrenzt Licht absorbieren können.^[9]

Aufgrund der Fortschritte in der Photoredoxkatalyse mit sichtbarem Licht hat die Photochemie in den letzten Jahren stark an Interesse gewonnen. Dieses schnell wachsende Gebiet der synthetischen Chemie nutzt die Fähigkeit von lichtabsorbierender Metall- oder organischen Katalysatoren, sichtbare Lichtenergie zu verwenden, um chemische Prozesse zu beschleunigen. Das Potenzial der Photoredoxkatalyse wurde schnell erkannt, wodurch das Spektrum lichtinduzierter Reaktionen erheblich erweitert wurde.^[9] Im Kontext des Klimawandels wächst weiterhin das Bewusstsein für die Nachhaltigkeit chemischer Prozesse (Grüne Chemie).^[10-13] Daher gewinnt die Nutzung von (Sonnen-)Strahlung als erneuerbare und allgegenwärtige Energiequelle zunehmend an Bedeutung.

1.1 Grundlagen der elektronischen Anregung

Die Vorgänge während und nach der elektronischen Anregung eines Moleküls sind im Jablonski-Diagramm dargestellt (Abbildung 1). Bei der Absorption eines Photons findet die Anregung eines Elektrons aus dem höchsten besetzten Molekülorbital (HOMO, *Highest Occupied Molecular Orbital*) in das niedrigste unbesetzte Molekülorbital (LUMO, *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) statt, wobei der Elektronenspin erhalten bleibt und ein erster angeregter Singulett-Zustand (S_1) entsteht.^[1,14,15] Erfolgt, abhängig von der Energie des eingestrahlt Lichts, die Anregung in höhere elektronisch angeregte Zustände (S_2 , S_3 , ...), folgt darauf eine schnelle strahlungslose Desaktivierung in den nächsttieferen elektronischen Zustand (innere Umwandlung, *internal conversion*, IC).^[14] Alle der Absorption nachgelagerten Prozesse erfolgen aus dem Schwingungsgrundzustand des ersten angeregten Singulett-Zustands (S_1 , $v = 0$) (Kasha-Regel).^[16,17] Aus dem Schwingungsgrundzustand des S_1 -Zustands kann durch den Spin-erlaubten Vorgang der Fluoreszenz der Grundzustand S_0 wieder erreicht werden. Vom S_1 -Zustand aus können mono- und bimolekulare Reaktionen stattfinden, sofern der S_1 -Zustand eine ausreichende Lebensdauer aufweist.

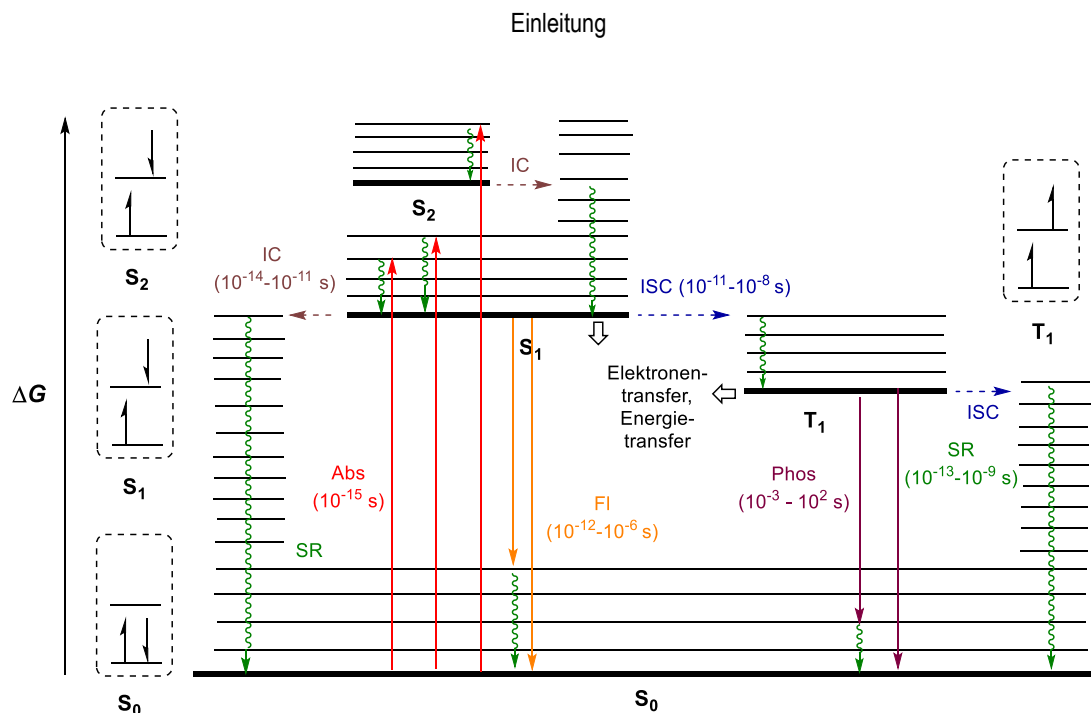


Abbildung 1: Jablonski-Diagramm für die elektronische Anregung eines Moleküls.^[14,15,18]

Alternativ kann durch ein Intersystem Crossing (ISC) unter Spinumkehr der erste angeregte Triplett-Zustand gebildet werden, welcher ebenfalls zunächst durch Schwingungsrelaxation in seinen Schwingungsgrundzustand übergeht ($T_1, \nu = 0$). Die Wahrscheinlichkeit des Intersystem Crossings wird durch die Molekülstruktur beeinflusst, wie beispielsweise den Schweratomeffekt, welcher das ISC beschleunigt.^[15,19] Ausgehend vom T_1 -Zustand können verschiedene Prozesse ablaufen, wie die Phosphoreszenz, bei der ein Übergang in den S_0 -Zustand durch Emission eines Photons erfolgt. Die Prozesse ausgehend vom T_1 -Zustand laufen aufgrund der notwendigen Spinumkehr meist deutlich langsamer ab als die analogen Prozesse des S_1 -Zustands. Die Lebensdauer des T_1 -Zustand ($10^{-4} - 10^2$ s) ist daher wesentlich länger als jener des S_1 -Zustands ($10^{-9} - 10^{-6}$ s). Weiterhin können sowohl der S_1 - als auch der T_1 -Zustand durch Folgereaktionen wie Elektronen- oder Energietransferreaktionen mit einem Reaktionspartner deaktiviert werden.^[14]

1.2 Photoelektronentransfer und Photoredoxkatalyse

Eine charakteristische Folgereaktion der angeregten S_1 - und T_1 -Zustände ist der Einelektronentransfer (*single electron transfer*, SET). Dabei erfolgt generell die Übertragung eines Elektrons von einem Elektronendonator zu einem Elektronenakzeptor. Die angeregten S_1 - und T_1 -Zustände können, wenn sie mit Reaktanden zur Reaktion gebracht werden, sowohl die Rolle des Elektronendonors als auch die des Elektronenakzeptors einnehmen. In diesem Zusammenhang spricht man von einem oxidativen bzw. reduktiven Quenching des angeregten Zustands. Wird im weiteren Verlauf der Reaktion der ursprüngliche elektronische Grundzustand der photoaktiven Spezies durch einen erneuten SET-Vorgang regeneriert, kann diese in einer gegebenen Reaktion in katalytischer Menge eingesetzt werden und somit als Photokatalysator, genauer als Photoredoxkatalysator, fungieren.

Abbildung 2 stellt die prinzipiellen Abläufe der Photoredoxkatalyse anhand eines oxidativen sowie reduktiven Quenchings eines Photokatalysators (PK) dar. Nach der elektronischen Anregung verfügt der angeregte Zustand PK^* sowohl über ein tief liegendes Elektronenloch in seinem HOMO als auch ein energiereiches Elektron im LUMO.

Das Elektronenloch kann durch Übertragung eines Elektrons von einem Donormolekül gefüllt werden, was den angeregten Zustand zu einem Einelektronen-Oxidationsmittel macht. Alternativ kann das energiereiche Elektron an einen Elektronakzeptor abgegeben werden, wodurch der Photokatalysator zum Reduktionsmittel wird.^[20,21] Die thermodynamische Triebkraft von SET-Prozessen wird durch die Redoxpotentiale der beteiligten Spezies bestimmt. Grundlegend können für die Photoredoxkatalyse die in Abbildung 2 gezeigten Katalysezyklen formuliert werden. Im Falle des oxidativen Katalysator-Quenchings wird der angeregte Zustand des Photokatalysators durch Transfer eines Elektrons auf einen Elektronenakzeptor (A), ein Oxidationsmittel, gequenchet. Das resultierende Radikalkation des Photokatalysators wird von einem Elektronendonator (D), ein geeignetes Reduktionsmittel, reduziert und der Katalysator wird zurückgebildet. Bei einem reduktiven Katalysator-Quenching erfolgt zunächst eine Einelektronenreduktion des angeregten Photokatalysators von einem Elektronendonator bzw. Reduktionsmittel. Das so gebildete Radikalanion des Photokatalysators transferiert daraufhin ein Elektron auf einen Elektronenakzeptor, woraufhin der Photokatalysator wieder in seinem elektronischen Grundzustand vorliegt.^[21]

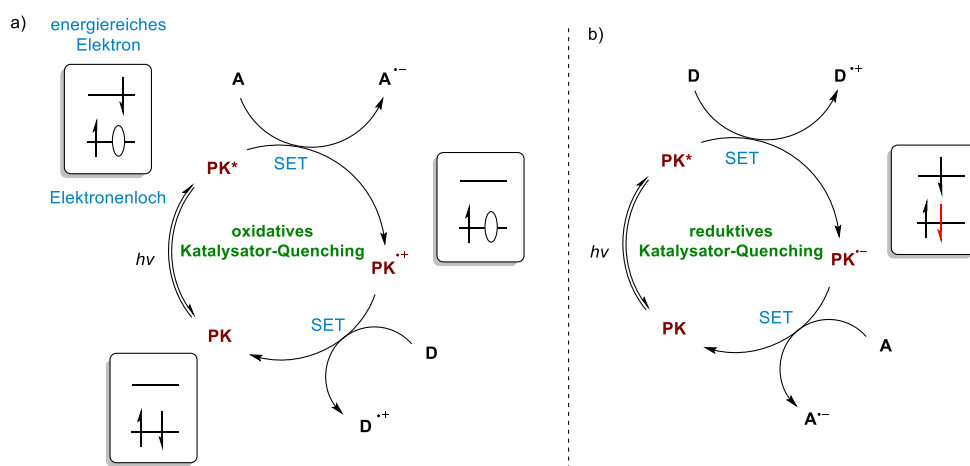


Abbildung 2: Katalysezyklen der Photoredoxkatalyse a) oxidatives Katalysator-Quenching b) reduktives Katalysator-Quenching.^[20,21] A = Akzeptor, D = Donor, PK = Photokatalysator

Anhand der Redoxpotentiale des Photokatalysators im Grundzustand (E_{ox} und E_{red}) sowie der Anregungsenergie ($E_{0,0}$) können die Redoxpotentiale im angeregten Zustand (E_{ox}^* und E_{red}^*) in guter Näherung berechnet werden (Gleichung 1 und 2).^[21] Die Anregungsenergie $E_{0,0}$ stellt die Energiedifferenz zwischen den Schwingungsgrundzuständen des S_0 und den jeweiligen angeregten Zustand (S_1 oder T_1) dar, welche mittels spektroskopischer Methoden bestimmt werden kann.^[19]

$$E_{\text{ox}}^* (\text{PK}^{\cdot+} / \text{PK}^*) = E_{\text{ox}} (\text{PK}^{\cdot+} / \text{PK}) - E_{0,0} \quad (\text{Gleichung 1})$$

$$E_{\text{red}}^* (\text{PK}^* / \text{PK}^{\cdot-}) = E_{\text{red}} (\text{PK} / \text{PK}^{\cdot-}) + E_{0,0} \quad (\text{Gleichung 2})$$

Wenn das Reduktionspotential im angeregten Zustand (E_{red}^*) positiv ist, verhält sich der Photokatalysator als Oxidationsmittel. Ist das Oxidationspotential im angeregten Zustand (E_{ox}^*) negativ, so wirkt der Photokatalysator als Reduktionsmittel. Soll die photokatalytische Einelektronenoxidation eines Substrats stattfinden, muss E_{red}^* des

Photokatalysators positiver sein als E_{ox} des Substrats. Soll dagegen die Einelektronenreduktion eines Substrats erfolgen, so muss E_{ox}^* des Photokatalysators negativer sein als E_{red} des Substrats, damit ein photoinduzierter Elektronentransfer thermodynamisch möglich ist.^[21]

Ob eine Elektronenübertragung in einem Prozess stattfinden kann, hängt von der freien Enthalpieänderung (ΔG) ab. Die Übertragung ist nur möglich, wenn die freie Enthalpie (ΔG) negativ ist und der Prozess somit exotherm verläuft. Um die freie Enthalpie (ΔG) in Lösung näherungsweise zu berechnen, müssen Lösungsmittelleffekte, die Bildung von Charge-Transfer-Intermediaten und Coulombwechselwirkungen berücksichtigt werden.^[22] Aus der REHM-WELLER-Gleichung^[23,24] abgeleitet, ergibt sich für die Berechnung der freien Enthalpie bei photoinduzierten Elektronentransferprozessen die Gleichung 3.^[21,22]

$$\Delta G_{PET} = E_{ox}(D^+ / D) - E_{red}(A / A^-) - E_{Coulomb} - E_{0,0} \quad (\text{Gleichung 3})$$

In Gleichung 3 beschreibt E_{ox} das Oxidationspotential im Grundzustand, E_{red} das Reduktionspotential im Grundzustand und $E_{0,0}$ die Energiedifferenz zwischen dem Grund- und angeregten Zustand. Der in Gleichung 3 enthaltene Term $E_{Coulomb}$ beschreibt die Coulomb-Wechselwirkungen in Abhängigkeit vom verwendeten Lösungsmittel. In unpolaren Lösungsmitteln hat dieser Term einen signifikanten Einfluss ($E_{Coulomb} \sim 1/\epsilon$, mit ϵ = Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels) und hängt von der Ladung der Reaktanten und Produkte nach dem Elektronentransfer ab.^[21] In polaren Lösungsmitteln, in denen die meisten PET-Prozesse ablaufen, hat dieser Term jedoch wenig Einfluss auf die freie Enthalpie (MeCN $\approx 1.3 \text{ kcal mol}^{-1}$)^[23], weshalb er meist vernachlässigt wird. Die freie Enthalpie eines PET-Prozesses, bei dem der angeregte Zustand des Photokatalysators reaktiv gequenchet wird und die Oxidation eines Substrats (Sub) erfolgt, kann vereinfacht durch Gleichung 4 berechnet werden. Wird der angeregte Zustand des Photokatalysators jedoch oxidativ gequenchet und es erfolgt die Reduktion des Substrats, ist die freie Enthalpie des PET-Prozesses über Gleichung 5 zugänglich.^[21]

$$\Delta G_{PET} = E_{red}^*(PK^* / PK'^-) - E_{ox}(Sub'^+ / Sub) \quad (\text{Gleichung 4})$$

$$\Delta G_{PET} = E_{red}(Sub / Sub'^-) - E_{ox}^*(PK'^+ / PK^*) \quad (\text{Gleichung 5})$$

Ein idealer Photokatalysator sollte einen hohen Absorptionsquerschnitt im Bereich des sichtbaren Lichtes aufweisen und eine hohe Quantenausbeute für die Generierung des angeregten Zustands besitzen. Zudem sollte die Lebensdauer des angeregten Zustands ausreichend lang sein, damit der angeregte Photokatalysator bimolekulare Reaktionen eingehen kann, bevor die Relaxation in den Grundzustand erfolgt. Der Photokatalysator sollte außerdem unter den Reaktionsbedingungen thermisch und photochemisch stabil sein.^[25] Als Photokatalysatoren eignen sich sowohl Koordinationsverbindungen der Übergangsmetalle als auch verschiedene Klassen organischer Verbindungen. Eine Auswahl der Strukturen gängiger Photokatalysatoren ist in Abbildung 3 gegeben. Ruthenium(II)- und Iridium(III)-basierte Polypyridylkomplexe sind bis heute die am meisten verwendeten Photokatalysatoren in der organisch-synthetischen Photokatalyse.^[26] Ru(bpy)₃²⁺ (**PK1**) hat darüber hinaus ebenfalls Anwendungen in der photokatalytischen Wasserspaltung^[27,28] und der CO₂ Reduktion gefunden.^[29] Aufgrund seiner Redoxpotentiale im angeregten Zustand (Tabelle 1) lässt sich Ru(bpy)₃²⁺ (**PK1**) sowohl in

oxidativen als auch in reduktiven Prozessen einsetzen. Ein weiterer weit verbreiteter metallbasierter Photokatalysator ist *fac*-Ir(ppy)₃ (**PK2**). Sein angeregter Zustand weist eine relativ lange Lebensdauer auf und wirkt stark reduzierend (Tabelle 1).^[30,31] Nach der Absorption von blauem Licht nahe 450 nm werden Ru(bpy)₃²⁺ und *fac*-Ir(ppy)₃ in den S₁-Zustand überführt, von dem aus ein effizienter ISC zum T₁-Zustand erfolgt. Dabei wird ein Elektron von dem t_{2g}-Orbital des Metallzentrums in ein ligandenzentriertes π*-Orbital angehoben. Das Metallzentrum ist danach oxidiert, während der Ligand reduziert vorliegt. Der Prozess wird auch als *metal-to-ligand charge-transfer* (MLCT) bezeichnet.^[26] Die Popularität der Ru(II)- und Ir(III)-basierten Photokatalysatoren ist auf deren seit Jahrzehnten bekannten und gut untersuchten photophysikalischen Eigenschaften zurückzuführen. Besonders vorteilhaft ist zudem deren hohe Triplett-Ausbeute.^[32,33] Jedoch haben Iridium- und Ruthenium-basierte Photokatalysatoren auch entscheidende Nachteile. Ruthenium und Iridium gehören zu den seltensten Metallen auf der Erde (ca. 0.001 ppm auf der Erdkruste), was ihre Verwendung ökonomisch erschwert.^[32,34] Weiterhin sind Ruthenium und Iridium bereits in geringen Mengen potentiell toxisch.^[25] In präklinischen Studien wurden Hinweise auf Genotoxizität und potenzielle Leberschädigungen bei bestimmten Ruthenium(II)- und Iridium(III)-Verbindungen nachgewiesen.^[35–39]

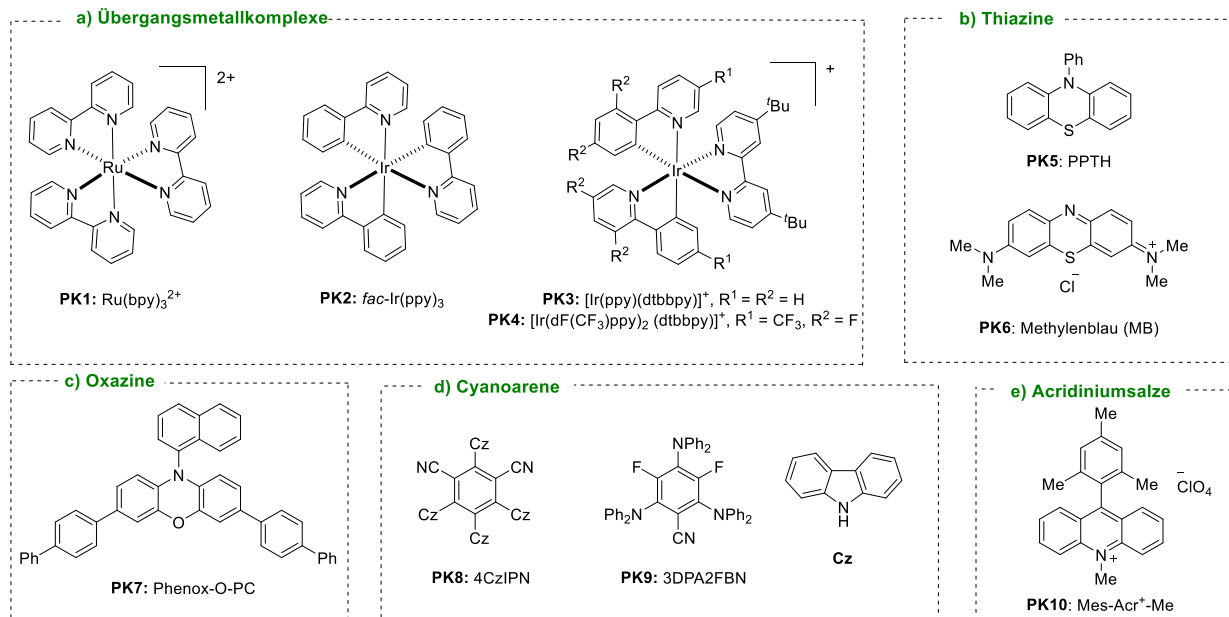


Abbildung 3: Strukturen von gängigen Übergangsmetallkomplex-basierten und organischen Photokatalysatoren.

Infolge der mit einigen metallbasierten Photokatalysatoren verbundenen negativen Nachhaltigkeitsaspekte haben sich zunehmend organische Photokatalysatoren etabliert. Diese basieren größtenteils auf den Grundstrukturen bekannter Klassen organischer Farbstoffe. Im Vergleich zu den Übergangsmetall-basierten Photokatalysatoren sind organische Photokatalysatoren generell preiswerter und weisen häufig vergleichbare Redoxpotentiale im angeregten Zustand auf.^[40,41] Ein wesentlicher Vorteil organischer Photokatalysatoren gegenüber metallkomplexbasierten ist die Möglichkeit, ihre Struktur durch rationales Design hinsichtlich ihrer physikalischen und elektrochemischen Eigenschaften zu optimieren.^[42,43] Nach der Absorption von Licht wird der organische Photokatalysator, typischerweise durch einen π-π* Übergang, in den angeregten Zustand überführt, welcher ein S₁- oder T₁-Zustand sein kann.

Ähnlich zu den MLCT-Zuständen bei metallkomplex-basierten Photokatalysatoren besitzen die angeregten Zustände effizienter organischer Photokatalysatoren einen Charge-Transfer-Charakter, der zugänglich ist, wenn HOMO und LUMO räumlich voneinander getrennt vorliegen.^[44] Der CT-Zustand erweist sich als nützlich, um die Lebensdauer des angeregten Zustandes zu verlängern. Analog zu den metallbasierten Photokatalysatoren werden auch organische Photokatalysatoren in stark reduzierende, stark oxidierende und bimodale Spezies eingestuft. Bimodale Photokatalysatoren weisen ein ausgewogenes Redoxfenster im angeregten Zustand auf, sodass sie sowohl für oxidative als auch für reduktive Quenching-Cyclen verwendet werden können.^[32]

Tabelle 1: Eigenschaften gängiger organischer und übergangsmetall-basierter Photokatalysatoren.

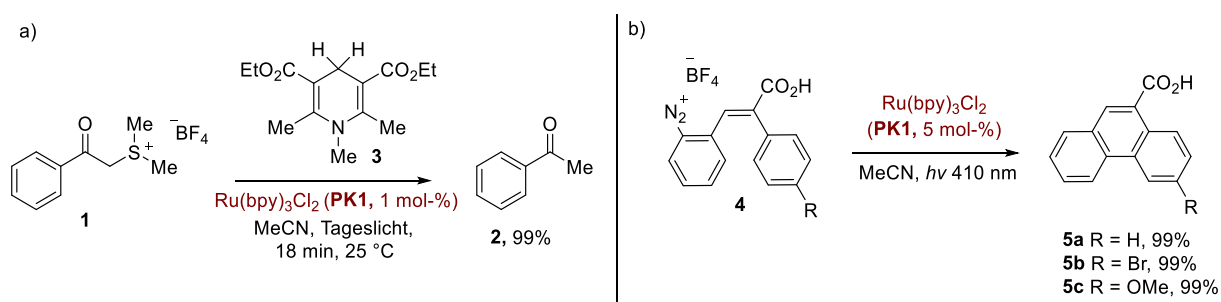
PK	Λ_{\max} [nm]	$E_{1/2}$ (PK / PK \bullet^-) [V]	$E_{1/2}$ (PK \bullet^+ / PK) [V]	$E_{1/2}$ (PK \bullet^+ / PK \bullet^-) [V]	$E_{1/2}$ (PK \bullet^+ / PK \bullet^+) [V]
1 ^{[29], [26]}	452	-1.33	+1.29	+0.77	-0.81
2 ^[45]	375	-2.19	+0.77	+0.31	-1.73
3 ^[46]	-	-1.51	+1.21	+0.66	-0.96
4 ^[47]	380	-1.37	+1.69	+1.21	-0.89
5 b) ^{[48] [49]}	<300	k.A.	+0.68	k.A.	-2.10
6 ^{[50] [21]}	650	-0.30	+1.13	+1.60	-0.73
7 ^[51]	388	k.A.	+0.65	k.A.	-1.80
8 ^[52]	430	-1.24	+1.49	+1.43	-1.18
9 a) ^[52]	491	-1.92	+1.24	+0.92	-1.60
10 ^{[53] [54]}	425	-0.52	k.A.	+2.15	k.A.

Die angegebenen Werte wurden in MeCN und gegen SCE ermittelt, sofern nicht anders angegeben. a) in CH₂Cl₂ b) in *N,N*-Dimethylacetamid, k.A. = keine Angabe, Λ_{\max} = Absorptionsmaximum.

Abbildung 3 zeigt einige Strukturen wichtiger organischer Photokatalysatoren und in Tabelle 1 sind deren absorptions- und elektrochemischen Eigenschaften dargestellt. Eine Klasse organischer Photokatalysatoren sind die Thiazine, zu denen PPTH (**PK 5**, 10-Phenylphenothiazine) und MB (**PK6**, Methylenblau) gehören. Methylenblau ist seit langem als organischer Farbstoff bekannt und findet weiterhin Anwendung als Photosensibilisator für reaktive Sauerstoffspezies.^[50,55] In jüngster Zeit wurden jedoch auch photoredox-katalysierte Reaktionen mit Methylenblau entwickelt.^[56] Auf der Suche nach einer Alternative zu *fac*-Ir(ppy)₃ (**PK2**) für ATRP-Reaktionen (Atomtransfer-Radikalpolymerisation) wurde PPTH (**PK5**) entwickelt und erfolgreich eingesetzt,^[48] später konnte auch der Einsatz zur Aktivierung kleiner Moleküle gezeigt werden.^[49] PPTH ist ein stark reduzierender Photokatalysator, der sowohl im S₁- als auch im T₁-Zustand reagieren kann, wobei der S₁-Zustand die stärkere reduzierende Wirkung aufweist. Im Jahr 2018 führte die Arbeitsgruppe von MIYAKE Studien zur Struktur-Eigenschafts-Beziehung an Phenoxazin-basierten Photokatalysatoren durch, wobei eine große Anzahl verschiedener Photokatalysatoren mit Oxidationspotentialen im angeregten Zustand (E^*_{ox}) von -2.11 bis -1.40 V vs. SCE charakterisiert wurden.

Als vielversprechender, stark reduzierend wirkender Vertreter erwies sich Phenox-O PC (**PK7**) mit einem Absorptionsprofil im sichtbaren Bereich und einer langen Triplet-Lebensdauer von 480 μs .^[44] Eine weitere wichtige Klasse organischer Photokatalysatoren sind die Cyanoarene, die einen aromatischen Kern und mindestens eine Cyanogruppe enthalten. Ein populärer Vertreter dieser Klasse ist 4CzIPN (**PK8**), der erstmals von ADACHI im Jahr 2012 zur Anwendung in OLEDs beschrieben wurde.^[57] 4CzIPN zeichnet sich durch eine lange Lebensdauer des angeregten Zustands im Bereich von μs aus und verfügt über ein ausgewogenes Redoxpotenzial, was ihn zu einem vielseitigen bimodalen Photokatalysator macht. Die Redoxpotentiale ähneln dabei denen von $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]^+$ (**PK4**), weshalb 4CzIPN oft als metallfreie Alternative dient. Anhand der in Abbildung 3 dargestellten Strukturen lässt sich der Zusammenhang zwischen den Reduktionspotentialen im angeregten Zustand (E_{red}^*) und den elektronischen Effekten der Substituenten gut demonstrieren. So zeigt die elektronenreichste Verbindung dieser Klasse, 3PDA2FBN (**PK9**), das niedrigste E_{red}^* von +0.92 V vs. SCE. Ersetzt man jedoch die elektronenreichen Diphenylamingruppen durch Carbazolgruppen und die Fluorsubstituenten durch zusätzliche Cyanogruppen, erhält man den stärker oxidierenden Photokatalysator 4CzIPN ($E_{\text{red}}^* = 1.43$ V vs. SCE), wie ZEITLER und Mitarbeiter zeigten.^[20,52] Eine weitere Klasse stark oxidierender organischer Photokatalysatoren stellen Acridiniumsalze dar, wie z.B. Mes-Acr⁺-Me (**PK10**).^[43] Durch Absorption von blauem Licht bildet sich bei Mes-Acr⁺-Me (**PK10**) ein langlebiger angeregter Zustand, bei dem ein Photoelektronentransfer vom Mesityl-Ring zum Acridiniumgerüst erfolgt und einen ladungsgetrennten Singulett-Zustand erzeugt. Dieser erfährt anschließend einen ISC mit hoher Quantenausbeute zu seinem Triplett-Zustand.^[58] Die angeregten Zustände von Acridinium-basierten Photokatalysatoren wirken daher stark oxidierend, mit Reduktionspotentialen im angeregten Zustand (E_{red}^*) zwischen +1.6 bis +2.23 V vs. SCE.^[42,58]

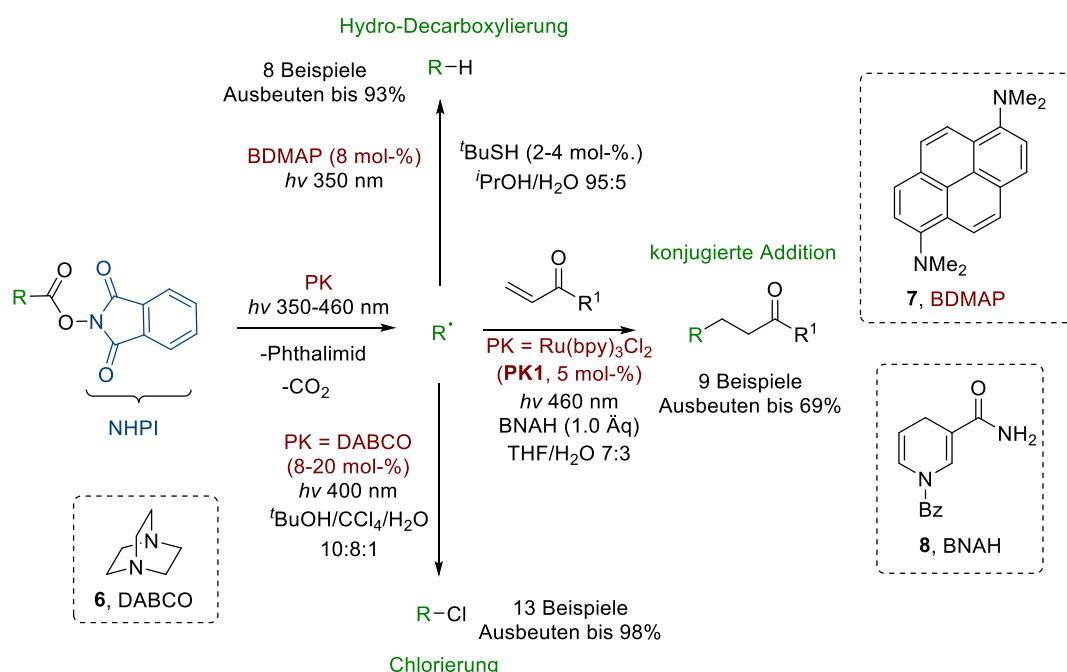
Frühe Anwendungsbeispiele der Photoredoxkatalyse wurden bereits vor etwa 45 Jahren beschrieben. KELLOGG *et al.* zeigten 1978, dass die photochemische Reduktion des Sulfoniums **1** zum korrespondierenden Acetophenon (**2**) mittels des „HANTZSCH-Ester“, 1,4-Dihydropyridin (**3**), als stöchiometrisches Reduktionsmittel, durch katalytische Mengen von $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ (**PK1**) erheblich beschleunigt wird (Schema 1a).^[59] Kurz darauf demonstrierten DERONZIER und Mitarbeiter die erste redox-neutrale photoredox-katalysierte Reaktion anhand der PSCHORR-Reaktion des Diazoniumsalzes **4** zu den Phenanthrenocarboxylaten **5a-c** (Schema 1b).^[60]



Schema 1: Frühe Beispiele der Photoredoxkatalyse: a) Reduktion des Sulfoniums **1** zu Acetophenon (**2**) nach KELLOGG *et al.*^[59] b) Photoredox-katalysierte PSCHORR-Cyclisierung nach DERONZIER und Mitarbeiter.^[60]

Weitergehende Arbeiten von OKADA und Mitarbeitern Anfang der 1990er Jahre zeigten, dass aus *N*-(Acyloxy)phthalimiden (NHPI) durch lichtinduzierte Einelektronenreduktion mittels eines Photokatalysators die entsprechenden C-zentrierten Radikale erzeugt werden können.^[61,62] So wurde beispielsweise in einem reduktiven Quenching-Mechanismus der angeregte Zustand von $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ durch den Elektronendonator BNAH (**8**, 1-Benzyl-

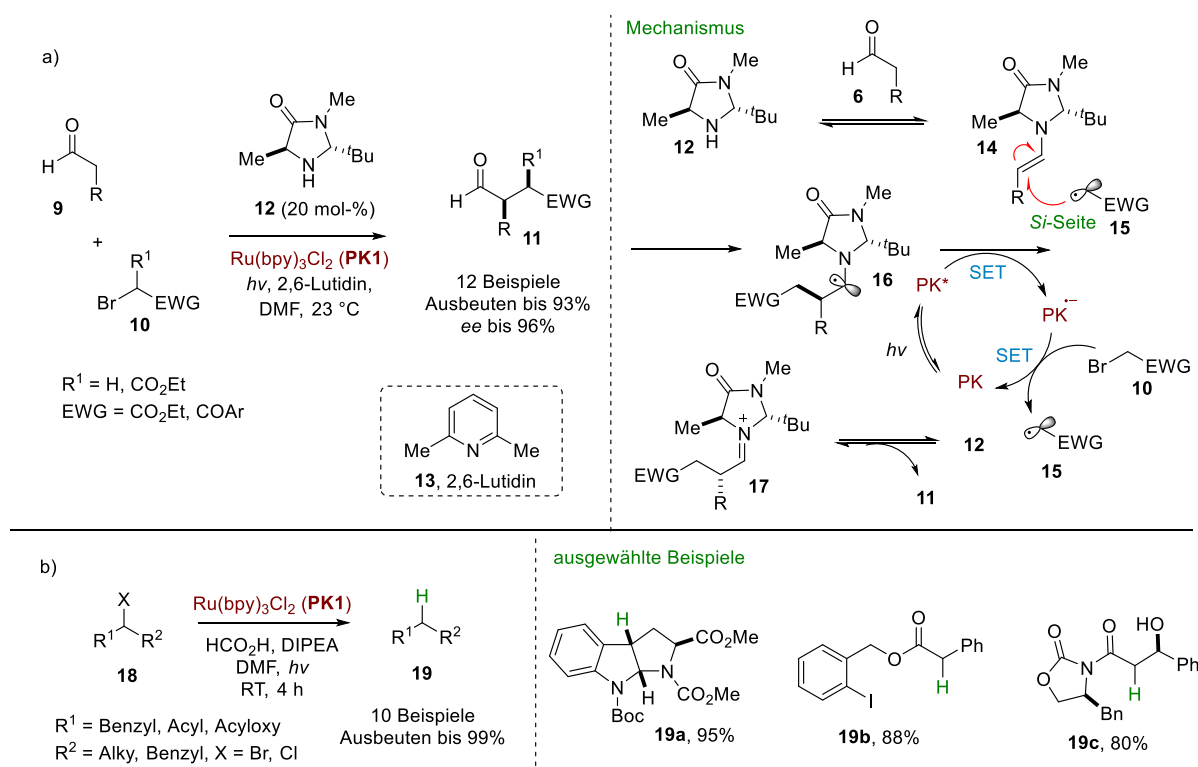
1,4-dihyronicotinamid) gequenchet. Das daraus resultierende Radikalanion von $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ reduziert daraufhin den NHPI-Ester. Dieser fragmentiert nach Protonierung zu Kohlenstoffdioxid, Phthalimid und einem Alkylradikal. Das Alkylradikal geht anschließend eine konjugierte Addition mit einem elektronenarmen Alken ein. Das dabei entstehende Radikal wird durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms vom Radikalkation des BNAH **8** zum alkylierten Produkt umgesetzt (Schema 2, Mitte).^[61] In ähnlicher Weise demonstrierten OKADA *et al.* die Reduktion von NHPI-Estern mit BDMAP (**7**, 1,6-Bis(dimethylamino)pyren) als Photokatalysator (Schema 2, oben)^[63] sowie eine decarboxylative Chlorierung mit DABCO (**6**, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan) als Photokatalysator (Schema 2, unten).^[62]



Schema 2: *N*-(Acyloxy)phthalimide als Radikalvorfürer für Alkylradikale nach OKADA und Mitarbeiter.^[61-63]

Trotz des frühzeitig demonstrierten Potenzials der Photoredoxkatalyse in der organischen Synthese blieb das Gebiet bis in die späten 2000er-Jahre weitgehend unbeachtet. Das Aufkommen der modernen Photoredoxkatalyse ist auf die grundlegenden Arbeiten von MACMILLAN, STEPHENSON und YOON zurückzuführen. So zeigten YOON und Mitarbeiter 2008 die erste photoredox-katalysierte intramolekulare [2+2]-Cycloaddition von Enonen.^[64] Zur selben Zeit entwickelten MACMILLAN *et al.* eine duale photoredox und organokatalysierte Methode zur enantioselektiven α -Alkylierung von Aldehyden **9** (Schema 2a).^[65] Die Autoren verwendeten dabei das Imidazolidon **12** als Organokatalysator, der mit einem Aldehyd **9** zu einem Enamin **14** kondensiert. Die durch Dichtefunktionaltheorie (DFT) berechnete Struktur von **14** deutet darauf hin, dass die Methylgruppe des Katalysatorsystems die *Re*-Seite des Enamins **14** wirksam abschirmt, sodass nur die *Si*-Seite für eine enantioselektive radikalische Addition zugänglich bleibt. Das durch einen reduktiven Quenching-Cyclus gebildete Radikalanion des Photokatalysators (PK^\bullet) reduziert das α -Bromcarbonyl-Substrat **10** zu einem elektronenarmen Alkylradikal **15**, welches in einer Radikaladdition mit dem Enamin **14** ein elektronenreiches α -Aminoradikal **16** bildet. Diese wird vom angeregten Photokatalysator (PK^*) zum Iminiumion **17** oxidiert, wobei das aktive Spezies (PK^\bullet) zur Reduktion des Alkylhalogenids erzeugt wird. Durch Hydrolyse des Iminiumions **17** wird der Organokatalysator **12** zurückgebildet

und der enantiomerenangereicherte α -alkylierte Aldehyd **11** freigesetzt.^[65] Kurz darauf berichteten STEPHENSON und Mitarbeiter über eine milde, photoredox-vermittelte, reduktive Dehalogenierung von Benzyl- und α -Acylhalogeniden **18**. Durch Kombination eines Photokatalysators mit einem tertiären Amin, das sowohl als Elektronendonator als auch als Wasserstoffatomquelle diente, konnte hierbei eine effizientere und umweltfreundlichere Alternative zu zinnbasierten reduktiven Dehalogenierungen^[66] geschaffen werden (Schema 2b).^[67]



Schema 3: a) Photoredox-katalysierte α -Alkylierung von Aldehyden **9** nach MACMILLAN *et al.*^[65] b) reduktive Dehalogenierung mittels Photoredoxkatalyse nach STEPHENSON und Mitarbeiter.^[67]

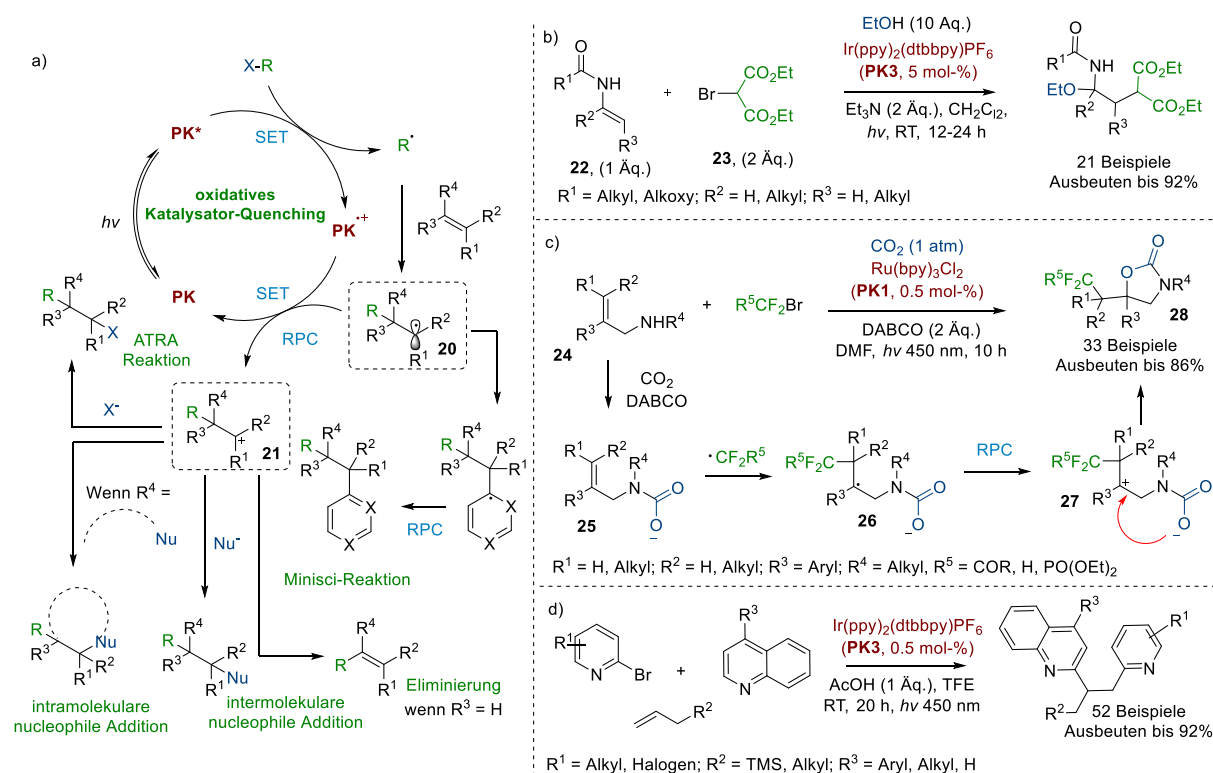
Seit diesen Untersuchungen ist die Anzahl der Veröffentlichungen in diesem Bereich im vergangenen Jahrzehnt rasant angestiegen.^[68] Heute hat sich die Photoredoxkatalyse zu einer vielseitigen Methode zur Aktivierung organischer Substrate entwickelt. Neben der nachhaltigen Nutzung der Sonnenenergie und der Entwicklung umweltfreundlicher Reaktionen haben auch die besonderen Reaktivitäten und die Generierung neuer struktureller Komplexität die Photoredoxkatalyse zu einem wichtigen und dynamischen Forschungsgebiet der organischen Chemie gemacht.^[68]

1.3 Photoredox-katalysierte Funktionalisierungen von Alkenen mittels Radikal-Polar-Crossover

Mono- und Difunktionalisierungen von Alkenen sind grundlegende Reaktionen in der organischen Synthesechemie, die zum Aufbau strukturell komplexer Verbindungen aus einfachen und leicht verfügbaren Synthesebausteinen dienen. In den letzten Jahren hat sich die Photoredoxkatalyse als vielseitige und milde Methode etabliert, um durch Radikal-Polar-Crossover (RPC) Prozesse zwei unterschiedliche funktionelle Gruppen regioselektiv in ein Alken

einzuführen.^[69,70] Der Radikal-Polar-Crossover beschreibt einen Prozess, bei dem durch einen angeregten Photokatalysator Radikale gebildet werden, die anschließend in ionische Zwischenprodukte überführt werden. Diese einzigartige Eigenschaft, dass sowohl Radikale als auch Ionen an den Reaktionswegen beteiligt sind, ermöglicht die schnelle und gezielte Einführung unterschiedlicher funktioneller Gruppen in Moleküle sowie die Umsetzung vielfältiger Reaktionspfade.^[71,72]

In einem Prozess, bei dem der Katalysator oxidativ gequenchet wird und das resultierende Radikal **20** nach der Addition an ein Alken durch den oxidierten Photokatalysator zum Carbokation **21** oxidiert wird, ergeben sich die im Schema 4a dargestellten möglichen Reaktionspfade. So kann durch Eliminierung eines β -Protons aus dem kationischen Zwischenprodukt **21** die Wiederherstellung der Doppelbindung erfolgen. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, das Carbokation **21** durch ein Nucleophil abzufangen. Wenn dieses Nucleophil aus der mesolytischen Spaltung des Radikalvorläufers stammt, werden solche Reaktionen als ATRA-artige Reaktionen bezeichnet.^[73] Ein Beispiel für eine solche nucleophile Abfangreaktion ist die 1,2-Difunktionalisierung der Enamine **22** mit Ethylbromomalonat (**23**) (als Radikalvorläufer) und Alkoholen (als Abfangreagenzien), welche von MASSON *et al.* beschrieben wurde (Schema 4b).^[74]

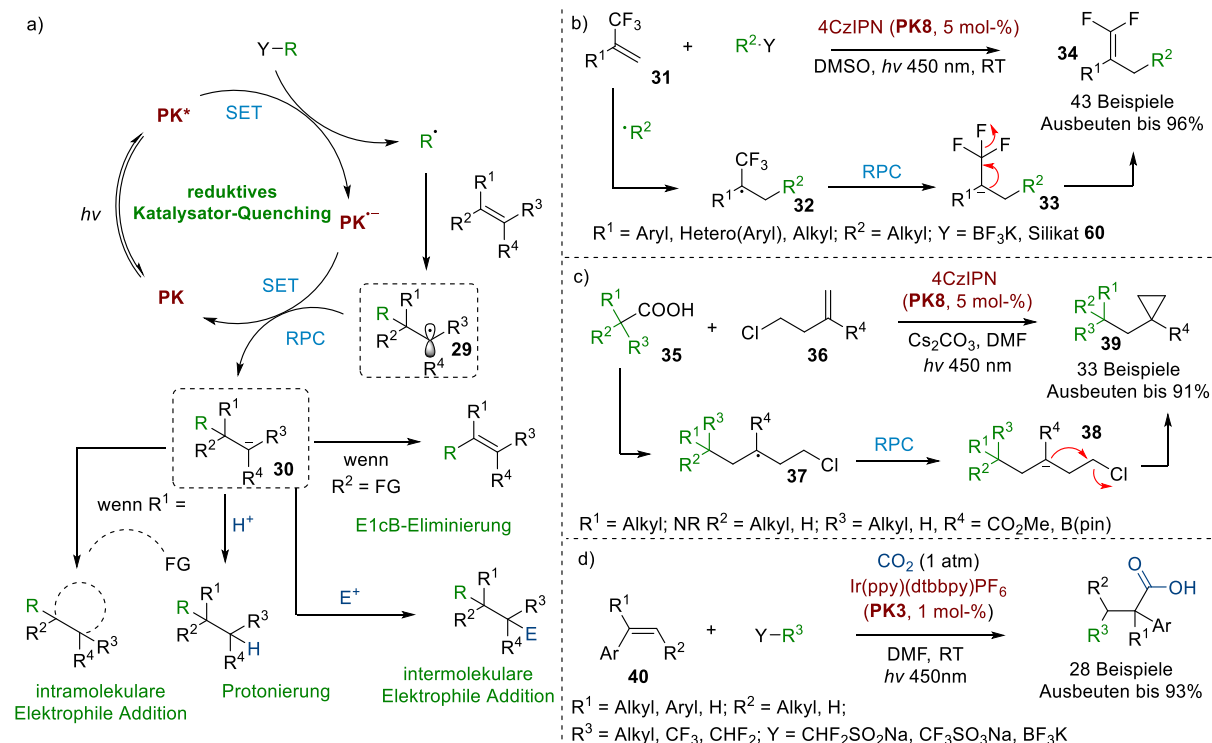


Schema 4: a) Mögliche Reaktionspfade zur Funktionalisierung von Alkenen durch einen oxidativen Quenching-Cyclus b) 1,2-Difunktionalisierung von Enaminen **22** nach MASSON *et al.*^[74] c) Oxy-Difluoroalkylierung von Allylaminen **24** mit CO_2 nach YU *et al.*^[75] d) 1,2-Diheteroarylierung von unaktivierten Alkenen nach CHEN *et al.*^[76] RPC = Radikal-Polar-Crossover, Nu = Nucleophil, X = Radikalvorläufer, FG = Fluchtgruppe.

Erfolgt der Radikal-Polar-Crossover mit einem funktionalisierten Alken, an dem eine nucleophile Gruppe gebunden ist, kann eine nucleophile Cyclisierung auftreten.^[77,78] Ein Beispiel für eine Reaktion, bei der das kationische Zwischenprodukt intramolekular abgefangen wird, ist die in Schema 4c gezeigte Oxy-Difluoroalkylierung von Allylaminen **24** mit CO_2 nach YU *et al.*^[75] Hierbei wird im ersten Schritt das Carbamat **25** aus dem Allylamin **24** und

CO₂ gebildet. Dieses wird anschließend von einem Radikal angegriffen, wodurch das β -Aminoradikal **26** entsteht, das durch den Photokatalysator zum Carbokation **27** oxidiert wird. Dieses Carbokation **27** wird intramolekular von dem Amid-Sauerstoff abgefangen und cyclisiert zum 2-Oxazolidinon (**28**). Alternativ können mit oxidativen Quenching-Cyclen durch RPC auch MINISCI-artige Reaktionen umgesetzt werden.^[79–81] Dabei addiert das durch Radikaladdition entstandene Radikal an einen Heterocyclus, welcher durch anschließende Oxidation rearomatisiert. Ein Beispiel einer MINISCI-artigen Reaktion ist die erst kürzlich beschriebene 1,2-Diheteroarylierung von unaktivierten Alkenen nach CHEN *et al.* (Schema 4d).^[76]

Auch durch einen reduktiven Quenching-Cyclus, bei dem das erzeugte Radikal **29** nach der Radikaladdition an ein Alken durch einen Photokatalysator zu einem anionischen Zwischenprodukt **30** reduziert wird, lassen sich verschiedene Reaktionspfade umsetzen (Schema 5a). Zum einen kann das erzeugte Carbanion **30** eine E1cB-Eliminierung eingehen. Ein prominentes Beispiel hierfür ist die defluorierende Alkylierung von α -trifluormethylierten Alkenen zur Synthese von geminalen Difluoralkenen. In der medizinischen Chemie sind geminale Difluoralkene gefragte Strukturen, da sie als Bioisostere von Carbonylverbindungen mit erhöhter metabolischer Stabilität fungieren.^[82,83] Ein Beispiel für eine solche Reaktion ist die defluorierende Alkylierung von α -trifluormethylierten Alkenen **31**, wie sie von MOLANDER *et al.* im Jahre 2017 beschrieben wurde und in Schema 5b gezeigt ist.^[84] Das durch einen reduktiven Quenching-Cyclus gebildete Radikal addiert selektiv in β -Position an das trifluormethylierte Alken **31** und generiert dabei ein α -Trifluomethylradikal **32**. Dieses wird anschließend vom Photokatalysator reduziert und bildet ein Trifluomethylcarbanion **33**, das in einer E1cB-Eliminierung Fluorid abspaltet und das gewünschte geminal difluorierte Alken **34** ergibt.



Schema 5: a) Mögliche Reaktionspfade zur Funktionalisierung von Alkenen durch einen reduktiven Quenching-Cyclus b) defluorierende Alkylierung von α -trifluormethylierten Alkenen **31** nach MOLANDER *et al.*^[84] c) Synthese von Cyclopropanen **39** nach AGGARWAL *et al.*^[85] d) Tandem-Trifluormethylierung/Carboxylierung von Styrolen **40** nach MARTIN *et al.*^[86] E = Elektrophil, RPC = Radikal-Polar-Crossover Y = Radikalvorläufer, FG = Fluchtgruppe.

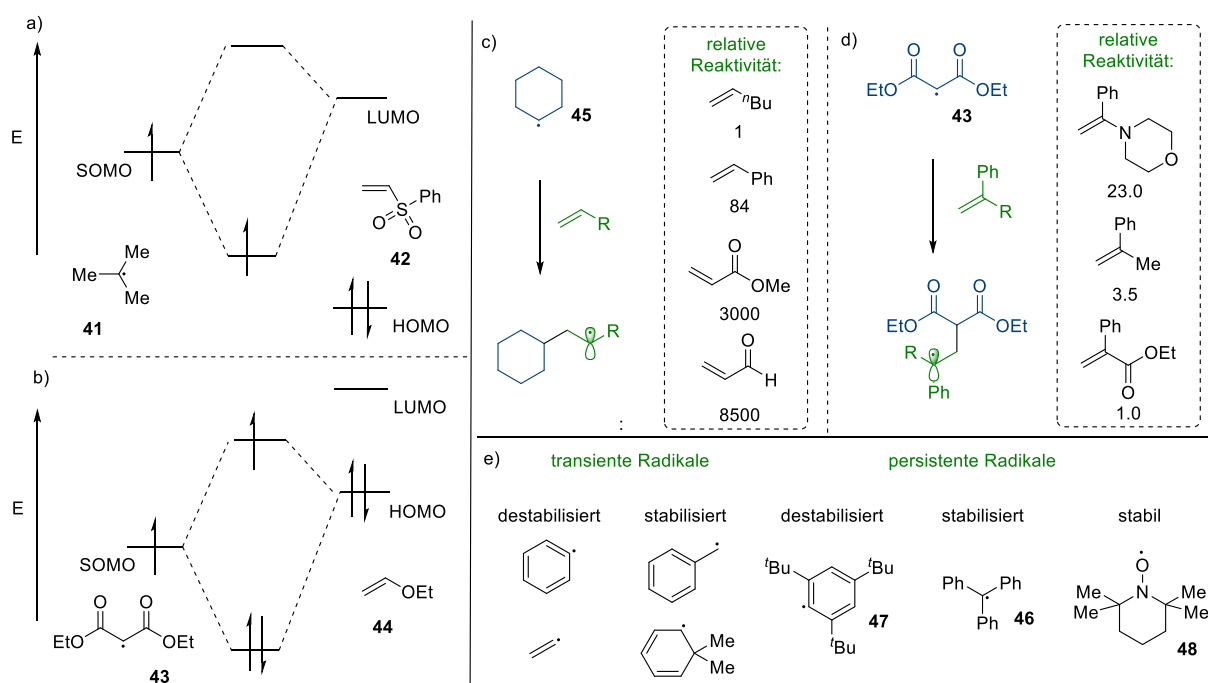
Des Weiteren besteht die Möglichkeit, das anionische Zwischenprodukt **30** mit einem Elektrophil inter- oder intramolekular abzufangen. So berichteten beispielsweise AGGARWAL und Mitarbeiter über eine Methode zur Synthese von Cyclopropanen **39** unter Verwendung von Carboxylaten **35** als Radikalvorläufer und funktionalisierten, elektronenarmen Alkenen **36**.^[85] Nach der decarboxylativen Radikalerzeugung, gefolgt von der Addition an ein funktionalisiertes Alken **36**, erfolgt die Reduktion zum Carbanion **38**. Dieses geht anschließend eine intermolekulare S_N2 -Reaktion am angefügten Chlorid ein und bildet das gewünschte Cyclopropan **39**. Ein Beispiel für eine Reaktion zwischen einem erzeugten Carbanion und einem externen Elektrophil wurde von MARTIN *et al.* im Jahr 2017 beschrieben (Schema 5d). Dabei konnte anhand einer Tandem-Trifluormethylierung/Carboxylierung von Styrolen **40** erstmals das Abfangen des anionischen Zwischenprodukts mit CO_2 als Elektrophil gezeigt werden.^[86]

1.4 Eigenschaften, Klassifizierungen sowie thermische und photochemische Erzeugung von C-zentrierten Radikalen

Vor 120 Jahren entdeckte GOMBERG in seiner Arbeit mit Triphenylmethylchlorid die Existenz von C-zentrierten Radikalen.^[87] Allerdings wurde ihr Potenzial als Intermediate in der Synthese funktionaler Verbindungen erst in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts maßgeblich entwickelt.^[88] Die Entwicklung von Radikalreaktionen und deren Anwendung in der zielorientierten Synthese, einschließlich der Naturstoffsynthese, hat in den letzten Jahrzehnten starkes Interesse erfahren.^[89,90] Im Molekülorbitalmodell besitzt ein freies Radikal ein ungepaartes Elektron in einem SOMO (einfach besetztes Molekülorbital, *Singly Occupied Molecular Orbital*). In der Reaktion eines freien Radikals mit einem Olefin interagiert das SOMO mit dem HOMO oder LUMO des Olefins (Schema 6a). Die Reaktivität ist dabei von dem Energieniveau des SOMO's und dem Energieabstand der beteiligten Grenzorbitale abhängig. Ein elektronenreiches freies Radikal verhält sich als Nucleophil und wechselwirkt mit dem LUMO des Alkens. Ein Beispiel für ein elektronenreiches Radikal ist das *tert*-Butyl-Radikal **41**, dessen SOMO aufgrund des positiven induktiven Effekts der Methylgruppen einen nucleophilen Charakter aufweist. Demnach reagiert es sehr rasch mit elektronenarmen Olefinen wie z.B. dem Phenylvinylsulfon (**42**), aufgrund der niedrigen Energielücke der beteiligten Grenzorbitale (Schema 6b). Ein elektronenarmes Radikal, welches eine hohe Elektronenaffinität besitzt, verhält sich elektrophil und wechselwirkt mit dem HOMO des Alkens. Das Diethylmalonylradikal **43** ist aufgrund des elektronenziehenden Effekts der beiden Estergruppen elektronenaffin. Daher kann es rasch mit elektronenreichen Olefinen wie dem Ethylvinylether (**44**) reagieren, da die Energiedifferenz zwischen der SOMO und HOMO geringer ist als die alternative SOMO-LUMO Wechselwirkung (Schema 6b).^[91–93] Zusammenfassend müssen die Energiedifferenzen zwischen den beteiligten Grenzorbitalen des C-zentrierten Radikals und Alkens hinreichend klein sein, damit eine effiziente Radikaladdition erfolgt. Weiterhin sind die Übergangszustände derartiger Reaktionen generell frühe Übergangszustände und der Additionsschritt ist exotherm. Als Beispiel für die relativen Reaktivitäten sind in Schema 6 (c und d) die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten des nucleophilen Cyclohexylradikals **45** und des elektrophilen Diethylmalonylradikals **43** mit verschiedenen Alkenen gezeigt. In der ersten Reaktion (Schema 6c) besitzt das Radikal ein hoch liegendes SOMO und das Alken ein vergleichsweise niedrig liegendes LUMO. In der zweiten Reaktion (Schema 6d) hingegen sind Alkene mit elektronenschiebenden Substituenten reaktiver, da das HOMO in seiner Energie angehoben wird.^[91,93]

Radikale werden weiterhin anhand ihrer thermodynamischen und kinetischen Stabilität klassifiziert. GILLER und INGOLD führten für die kinetische Stabilität die Begriffe „transient“ und „persistent“ ein.^[94] Ein Radikal wird als

persistent bezeichnet, wenn es eine längere Lebensdauer als das Methylradikal unter denselben Bedingungen aufweist. Im Gegensatz dazu besitzen transiente Radikale eine sehr kurze Lebensdauer von weniger als 10^{-3} Sekunden.^[95,96] Die Begriffe „stabilisiert“ und „destabilisiert“ beziehen sich auf die thermodynamische Stabilität von Radikalen. Ein stabilisiertes C-zentriertes Radikal leitet sich von einer C-H-Bindung ab, deren Bindungsdissoziationsenergie (BDE) niedriger ist als $104,9 \text{ kcal mol}^{-1}$ (experimentell bestimmte BDE von Methan).^[95] Stabile Radikale sind persistente Radikale, die unter Standardbedingungen dauerhaft existieren können. In Schema 6e sind einige Beispiele für stabilisierte und destabilisierte, persistente sowie transiente Radikale dargestellt.

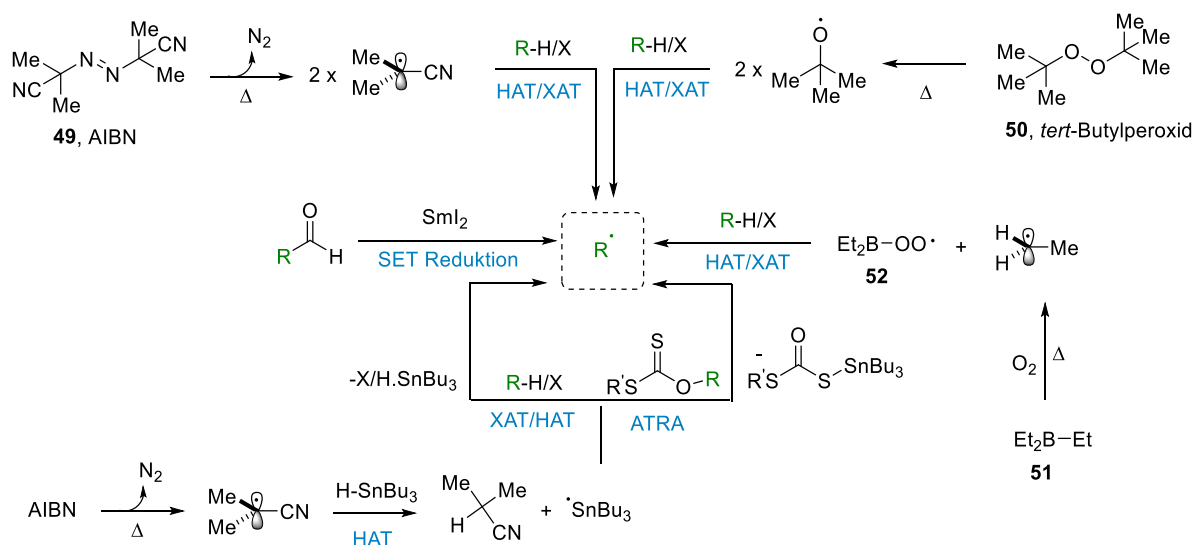


Schema 6: a) Wechselwirkung eines nucleophilen Radikals mit dem LUMO eines elektronenarmen Alkens^[93] b) Wechselwirkung eines elektrophilen Radikals mit dem HOMO eines elektronreichen Alkens^[93] c) Relative Reaktivität des Cyclohexylradikals **45**^[93] d) Relative Reaktivität des Diethylmalonylradikals **43**^[93] e) Beispiele für transiente und persistente Radikale.^[95]

Das Benzyl- und das Cyclohexadienylradikal sind Beispiele für transiente Radikale, die durch Resonanzstabilisierung von Substituenten stabilisiert werden. Im Gegensatz dazu gehören Phenyl- und Vinyl-Radikale zu den destabilisierte transiente Radikalen, da ihre BDE $104,9 \text{ kcal mol}^{-1}$ überschreitet. Die meisten in der organischen Synthese eingesetzten Radikale sind transient, unabhängig davon, ob sie stabilisiert oder destabilisiert sind. Ein Beispiel für ein stabilisiertes, aber persistentes Radikal ist das Triphenylmethylradikal **46**. Das 2,4,6-Tri-*tert*-butylphenyl-Radikal **47** hingegen ist ein destabilisiertes Aryl-Radikal, das aufgrund seiner starken sterischen Abschirmung eine persistenten Charakter aufweist.^[95] Ein populärer Vertreter stabiler, persistenter Radikale in der organischen Synthesechemie ist das TEMPO-Radikal **48**. Dieses kann in Substanz gelagert werden und weist eine nahezu unbegrenzte Lebensdauer auf.^[97]

Vor dem Aufkommen der modernen Photoredoxkatalyse stellte die Erzeugung von Radikalen unter milden Bedingungen, die einen kontrollierten und selektiven Ausgang der resultierenden Reaktion gewährleisten, eine erhebliche Herausforderung dar.^[98] In Schema 7 sind verschiedene klassische und thermische Methoden zur

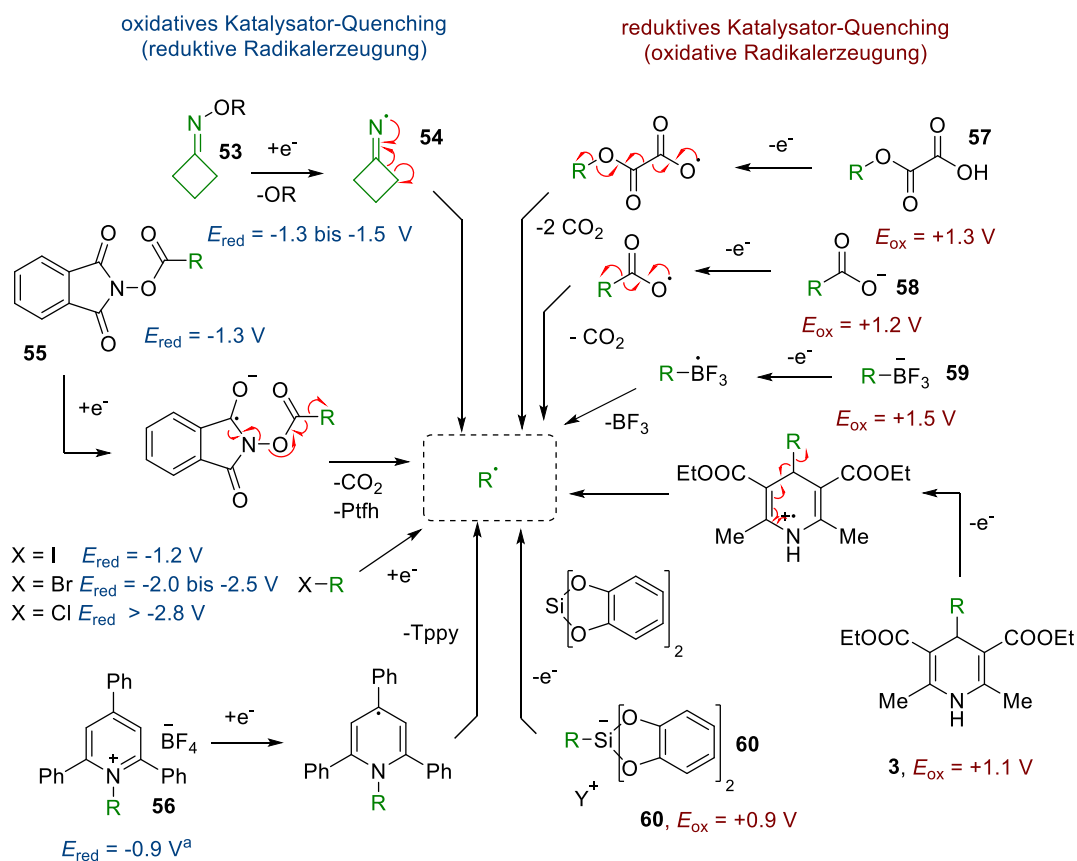
Radikalerzeugung dargestellt. Eine gängige Methode zur Radikalerzeugung ist die homolytische Spaltung von Azoverbindungen, wie Azobisisobutyronitril (AIBN, **49**)^[99], oder Peroxiden, wie Di-*tert*-butylperoxid (**50**).^[89,99] Bei dieser Reaktion werden Alkyl- bzw. Alkoxy-Radikale durch Thermolyse unter Verlust von N₂ oder O₂ gebildet. Diese Radikale können daraufhin einen Wasserstoffatom-Transfer (HAT) bzw. Halogenatom-Transfer (XAT)^[100] mit organischen Substraten eingehen, wodurch ein C-zentrierte Radikal gebildet wird. Zinnhydride, insbesondere Bu₃SnH, werden trotz umweltfreundlicherer Alternativen weiterhin gelegentlich in radikalischen Reaktionen verwendet.^[98] Durch einen HAT mit einem Initiator werden stabile Zinn-zentrierte Radikale erzeugt, die mit labilen C-H- oder C-X-Bindungen reagieren und Atom-Transfer-Radikal-Additionen (ATRA) ermöglichen.^[101] Zinnradikale reagieren zudem bevorzugt mit thiocarbonylhaltigen Gruppen wie Xanthaten, was nach Fragmentierung zur Bildung von C-zentrierten Radikalen führt.^[102] Dieser Prozess bildet eine wesentliche Grundlage für Reaktionen wie die BARTON-MCCOMBIE-Desoxygenierung^[103] und die BARTON-Decarboxylierung.^[104] Organoborane, wie Triethylboran (**51**), werden häufig als Initiatoren für Reaktionen unter Sauerstoffatmosphäre eingesetzt. Die Reaktion von Triethylboran (**51**) mit Sauerstoff führt zur Bildung eines Peroxyradikale **52** und eines Alkylradikals.^[105] Darüber hinaus können Metalle durch einfache Einelektronen-Prozesse radikalische Zwischenprodukte erzeugen.^[106,107] Als Einelektronen-Oxidationsmittel werden in der Literatur Ferrocenium-Salze sowie Mn(III)- und Ce(IV)-Verbindungen beschrieben.^[108–110] Ein weitverbreitetes Einelektronen-Reduktionsmittel zur Generierung von C-zentrierten Radikalen aus Aldehyden und Ketonen ist Samariumdiodid (SmI₂).^[111]



Schema 7: Thermische und klassische Methoden zur Radikalerzeugung ^[89]

Die Fortschritte in der Photoredoxkatalyse ermöglichen die Erzeugung von Radikalen unter milden Bedingungen und bieten eine große Auswahl an Radikalvorläufern.^[98,112] Bei der Wahl eines geeigneten Radikalvorläufers ist vor allem dessen Oxidier- oder Reduzierbarkeit durch den angeregten Photokatalysator ausschlaggebend. In Schema 8 sind einige Beispiele für Radikalvorläufer dargestellt. Unter Verwendung eines oxidativen Quenching-Cyclus wird das Radikal reaktiv gebildet. Radikalvorläufer, die sich leicht reduzieren lassen, sind beispielsweise Cyclobutylketoxime **53**, die nach der Aufnahme eines Elektrons ein Iminylradikal **54** bilden, welches nach β -Fragmentierung das gewünschte C-zentrierte Radikal liefert.^[113,114] Auch *N*-(Acyloxy)phthalimide **55** werden aufgrund ihrer leichten Reduzierbarkeit sowie ihrer einfachen Zugänglichkeit aus Carbonsäuren und *N*-

Hydroxyphthalimid häufig in oxidativen Quenching-Cyclen verwendet.^[115] Des Weiteren werden auch Halogenide als Radikalvorläufer in oxidativen Quenching-Zyklen verwendet. Da diese jedoch stark negative Reduktionspotenziale aufweisen, ist deren Anwendung meist stark limitiert.^[116,117] Eine weitere Klasse von leicht reduzierbaren Radikalvorläufern stellen die Pyridiniumsalze **56** dar (siehe auch Abschnitt 3.1).

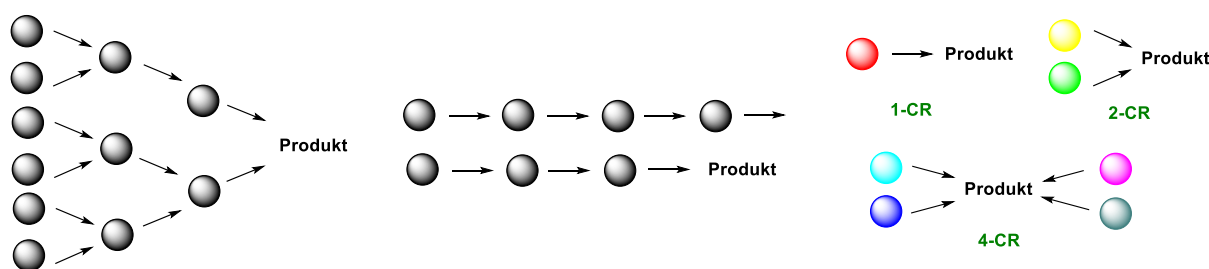


Schema 8: Radikalvorläufer für oxidative (links) und reduktive (rechts) Quenching-Cyclen. Redoxpotentiale angegeben in MeCN vs. SCE-Elektrode, soweit nicht anders erwähnt. [a] Angabe in DMF.

In einem reduktiven Quenching-Cyclen werden Radikale durch die Oxidation eines Radikalvorläufers erzeugt. Besonders geeignet für diese Art der Radikalerzeugung sind Oxalate **57**^[118,119] und Carboxylate **58**^[120–122], die nach der Oxidation eine decarboxylierende Fragmentierung durchlaufen. Alkyltrifluoroborate **59** stellen eine weitere wichtige Klasse von leicht oxidierbaren Radikalvorläufern dar. Die photokatalytische Oxidation dieser Salze führt zur Abspaltung von BF_3 und zur Erzeugung eines C-zentrierten Radikals.^[120,123] Des Weiteren werden auch 1,4-Dihydropyridine, die auch als HANTZSCH-Ester (**HE**) bekannt sind, zur oxidativen Radikalerzeugung verwendet. Nach der Oxidation zum Radikalkation fragmentieren diese zu Pyridin und einem Radikal.^[124–126] Weiterhin werden auch hypervalente Silizium-Verbindungen wie Alkylbis(catecholato)silikat **60** zur oxidativen Radikalerzeugung eingesetzt. Diese zeichnen sich besonders durch ihre niedrigen Oxidationspotentiale aus, weshalb sie auch durch weniger stark oxidierende Photokatalysatoren aktiviert werden können.^[127,128]

1.5 Radikalische Mehrkomponentenreaktionen

Mehrkomponentenreaktionen (*Multi-Component Reactions*, MCRs) beschreiben Reaktionen, bei denen drei oder mehr Ausgangsstoffe in einem einzigen Schritt zu hochkomplexen Reaktionsprodukten umgesetzt werden. Dieser effiziente, wirtschaftliche und umweltfreundliche Ansatz stellt eine Alternative zur herkömmlichen, aufwendigen Mehrstufensynthese dar, die entweder divergent oder konvergent realisiert werden kann (Schema 9). Ein- und Zweikomponentenreaktionen sind divergent, wohingegen Mehrkomponentenreaktionen konvergent sind. Mehrkomponentenreaktionen weisen einen hohen Bindungsbildungsindex (BFI) auf, da sie die Bildung mehrerer Nicht-Wasserstoff-Bindungen in einer Reaktion ermöglichen.^[129-131] Mehrkomponentenreaktionen eignen sich ideal zur Erstellung umfangreicher Substanzbibliotheken, welche als wesentlicher Bestandteil der pharmazeutischen und agrochemischen Forschung zur Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen von arzneimittelähnlichen Verbindungen dienen.^[132,133] Die Einteilung von Mehrkomponentenreaktionen erfolgt üblicherweise anhand der Anzahl der verwendeten Reagenzien. Die Beschreibung dieser Reaktionen erfolgt mittels der Nomenklatur „3-CR“, „4-CR“ und „5-CR“ und bezieht sich auf Drei-, Vier- und Fünfkostenreaktionen (Schema 9).

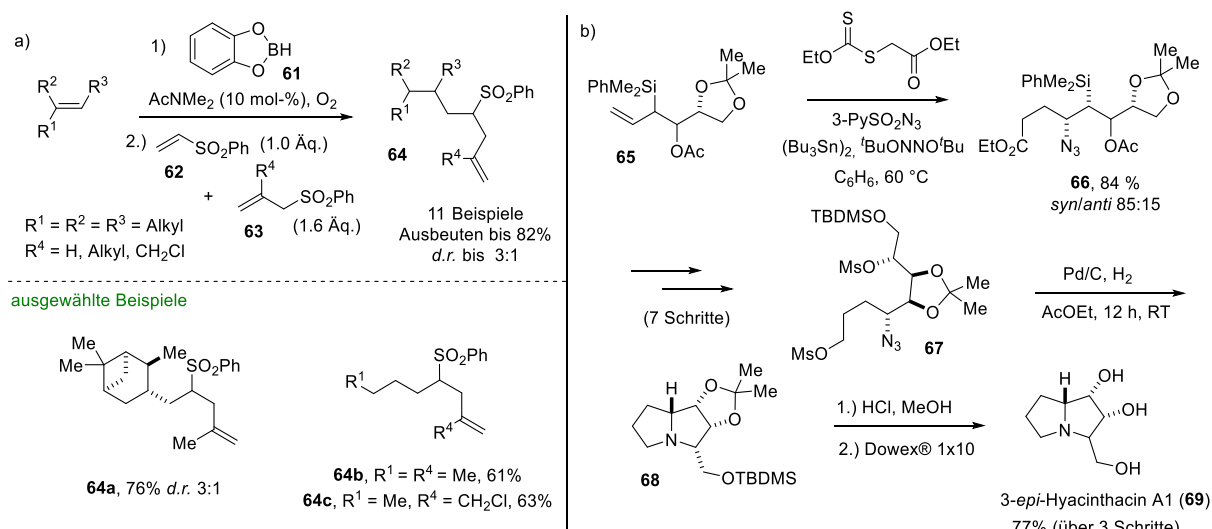


Schema 9: Systematische Darstellung von konvergenter (rechts) und divergenter (Mitte) sowie Mehrstufensynthese sowie MCRs (links).^[133]

Die Mehrzahl der in der Literatur beschriebenen Mehrkomponentenreaktionen basiert auf ionischen oder organometallischen Reaktionen.^[131,132,134] Es wurden jedoch auch eine Vielzahl von radikalischen Mehrkomponentenreaktionen entwickelt. In den vergangenen drei Jahrzehnten hat sich das Design und die Entwicklung von radikalischen Mehrkomponentenreaktionen in einem bemerkenswerten Tempo weiterentwickelt. Die thermodynamische Stabilität der erzeugten Radikale sowie die Kinetik jedes Reaktionsschritts stellen zentrale Punkte in der Planung neuer radikalischer Mehrkomponentenreaktionen dar. Auch der polare Effekt ist von entscheidender Bedeutung, da die Polarität jeder beteiligten radikalischen Spezies die Gesamtkinetik der Reaktion beeinflusst.^[135,136] Daher erfolgt die Klassifikation radikalischer Mehrkomponentenreaktionen anhand der elektronischen Natur des Ausgangsradikals sowie der weiteren Reaktionspartner. LANDAIS *et al.* führten hierfür eine Klassifikation basierend auf der Nucleophilie (D, Elektronendonator) oder Elektrophilie (A, Elektronenakzeptor) des Ausgangsradikals sowie der anderen beteiligten Komponenten ein. Eine 3-CR zwischen einem nucleophilen Ausgangsradikal mit einem elektrophilen sowie einem weiteren nucleophilen Reaktionspartner wird demnach als 3-CR DAD beschrieben.^[135]

Im Jahr 2006 zeigten RENAUD und Mitarbeiter beispielsweise eine 3-CR-DAD mit drei verschiedenen Alkenen (Schema 10a).^[137] Durch Hydroborierung eines unaktivierten Alkens mit dem Catecholboran (**61**) wird ein Alkylboran erzeugt, das durch Reaktion mit O₂ das entsprechende nucleophile Alkylradikal liefert. Dieses geht

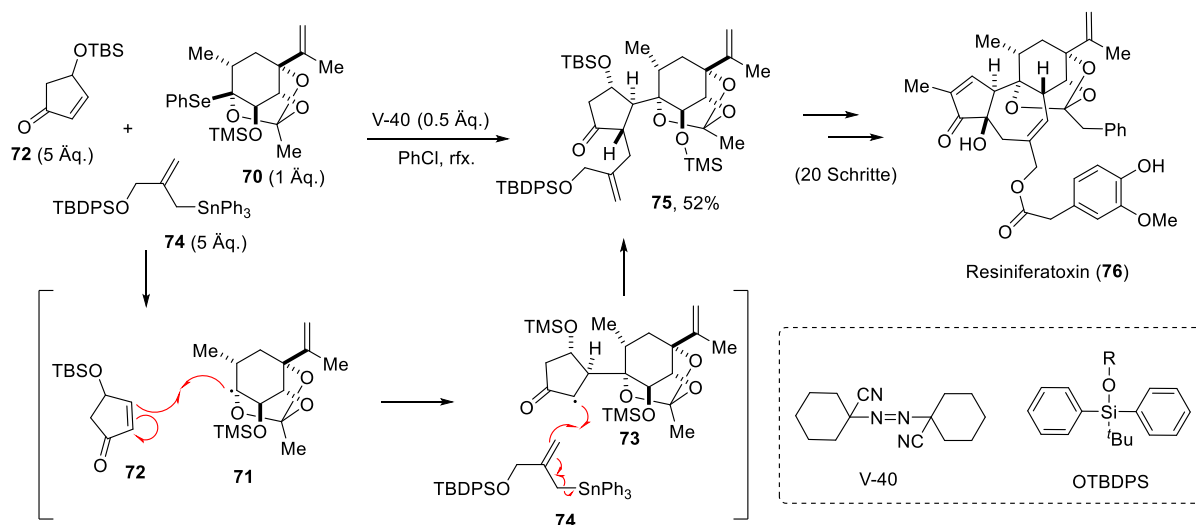
anschließend eine konjugierte radikalische Addition mit dem Vinylsulfon **62** ein, wobei ein elektrophiles α -Sulfonylradikal gebildet wird. Dieses reagiert weiter mit einem Allylsulfon **63**, wobei nach Fragmentierung das gewünschte Produkt **64** in hohen Ausbeuten erhalten wird. Neben den in Schema 10a gezeigten Vinylsulfonen **62** konnten auch andere elektronenarme Alkene, wie Dimetylfumarat (**183**) oder *N*-Phenylmaleinimid (**64**), erfolgreich eingesetzt werden.^[137] Zudem finden radikalische Mehrkomponentenreaktionen auch in komplexen Synthesen Anwendung. So wendeten RENAUD *et al.* eine 3-CR als Schlüsselschritt in der Synthese des C3-Epimers des Naturstoffes Hyacinthacin A1 (**69**) an (Schema 10b).^[138] Durch radikalische 1,2-Carboazidierung des elektronenreichen Allylsilans **65** konnte das β -Azidosilan **66** in sehr guter Ausbeute und guter 1,2-Stereoinduktion erhalten werden. Dieses wurde in sieben weiteren Schritten zum Bismesylat **67** umgesetzt. Die Cyclisierung von **67** wurde durch die Reduktion des Azids mittels H_2/PdC eingeleitet und führte zum Pyrrolizidin **68**. Dieses konnte durch anschließende saure Entschützung und basische Aufreinigung des entstandenen Chlorhydrats in 3-*epi*-Hyacinthacin A1 (**69**) überführt werden. Den Autoren gelang es, in nur 13 Schritten und mit einer Gesamtausbeute von 12% das gewünschte Epimer **69** aus dem Allylsilan **65** darzustellen.^[138]



Schema 10: a) Radikalische 3-CR-DAD von Alkenen nach RENAUD *et al.*^[137] b) Totalsynthese von 3-*epi*-Hyacinthacin A1 (**146**) nach RENAUD und Mitarbeiter.^[138]

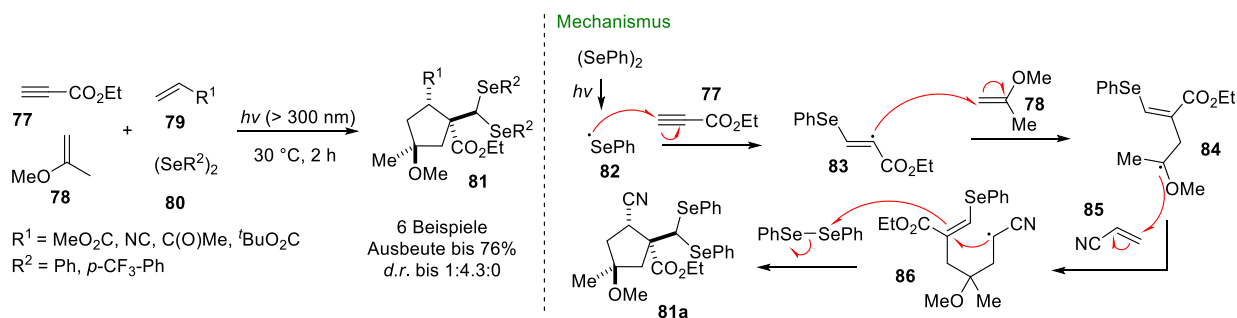
Eine weitere bemerkenswerte Anwendung von radikalischen Mehrkomponentenreaktionen zeigten INOVE *et al.*^[139] im Jahr 2017 bei der Synthese des Daphnan-Diterpenoids Resiniferatoxin (**76**) (Schema 11). Die Autoren konnten dabei den A- und C-Ring des dicht oxygenierten Naturstoffes diastereoselektiv verknüpfen und gleichzeitig die notwendige Seitenkette für eine anschließende Cyclisierung zum Aufbau des siebengliedrigen B-Rings bilden. Das Phenylselenan **70** diente als Vorläufer für das nucleophile tertiäre Radikal **71**, das eine radikalische konjugierte Addition mit dem Enon **72** eingeht. Das so erzeugte elektrophile α -Keto-radikal **73** reagiert anschließend mit dem elektronenreichen Allylstannan **74**, welches nach Fragmentierung das gewünschte Zwischenprodukt **75** und ein persistentes Triphenylzinnradikal (\cdot SnPh₃) freisetzt. Dieses Radikal kann im Weiteren die Kettenfortpflanzungsreaktion sicherstellen. Diese elegante 3-CR DAD lieferte das cyclische Keton **151** in einer Ausbeute von 52% und in *trans*-Konfiguration, die sich letztlich auch im Naturstoff wiederfindet. INOVE und Mitarbeiter schlossen im Anschluss den B-Ring, durch radikalische Zyklisierung, installierten die Ester-Seitenkette und gelangten in 20 weiteren Schritten, ausgehend von der Verbindung **151**, zum gewünschten Naturstoff **152**.^[139]

Einleitung



Schema 11: Radikalische 3-CR DAD als Schlüsselschritt in der Totalsynthese von Resiniferatoxin nach INOVE und Mitarbeiter.^[139]

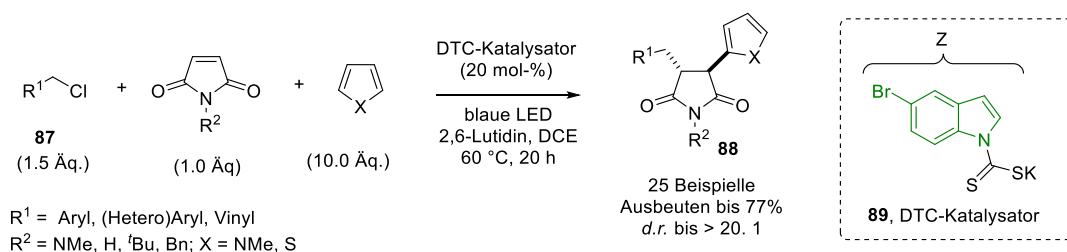
Ein Beispiel für eine radikalische 4-CR-AADA wurde von OGAWA *et al.*^[140] beschrieben, wodurch ein effizienter Zugang zu hochfunktionalisierten Cyclopentan-Derivaten **81** mit jedoch moderaten Diastereoselektivitäten ermöglicht wurde (Schema 12). Der Mechanismus der Reaktion ist in Schema 12 abgebildet. Die Reaktion wird durch die Erzeugung eines Phenylselenylradikals **82** mittels Licht initiiert. Das Radikal **82** addiert selektiv an das elektronenarme Alkin **77** und führt zur Bildung eines β -Phenylseleno-substituierten Vinylradikals **83**. Dieses elektrophile Vinylradikal **83** reagiert anschließend effizient mit dem elektronenreichen Alken **78** und bildet das α -Methoxyradikal **84** aufgrund günstiger SOMO-HOMO-Interaktionen. Das elektronenreiche Radikal **84** reagiert daraufhin mit Acrylnitril (**85**) zum α -Cyanoradikal **86**, welches anschließend in einer 5-*exo-trig*-Cyclisierung zu einem α -Selenoradikal umgesetzt wird. Dieses wird schließlich durch $(\text{PhSe})_2$ abgefangen und das Cyclopentan **81a** wird als Gemisch dreier Diastereomere erhalten.^[140]



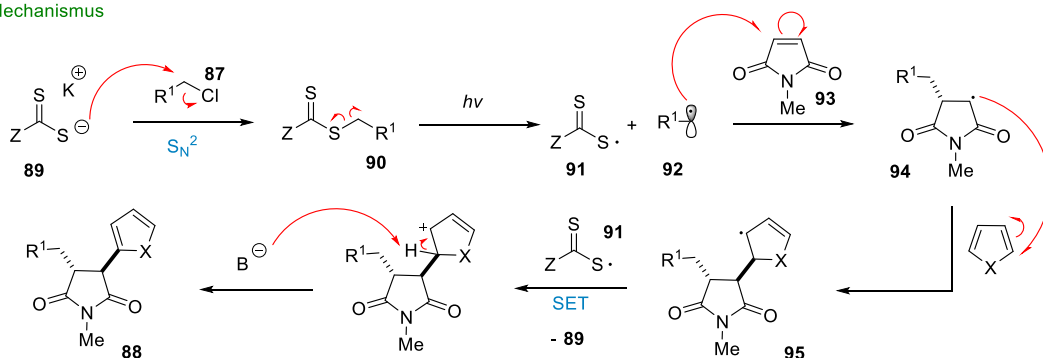
Schema 12: Radikalische 4-CR-AADA zur Synthese von funktionalisierten Cyclopentanen **81** nach OGAWA und Mitarbeiter.^[140]

Darüber hinaus wurden in der Literatur auch radikalische Mehrkomponentenreaktionen unter Bestrahlung mit sichtbarem Licht beschrieben. So zeigten MELCHIORRE und Mitarbeiter^[141] eine 3-CR-DAD mit Chloriden als Vorläufern für Benzylradikale, verschiedenen *N*-substituierten Maleinsäureimiden als elektronenarmen

Komponenten sowie füngliedrigen Heterocyclen als elektronenreichen Komponenten (Schema 13). Unter Photoredox-Bedingungen konnten die Autoren keinen Umsatz beobachten und entwickelten daher erfolgreich eine Strategie mit einem S_N^2 -aktiven Dithiocarbamat-Katalysator **89**, der mit einer Indol-Chromophoren-Einheit ausgestattet ist. Der Mechanismus der Reaktion ist in Schema 13 gezeigt. Das Alkylchlorid **87** wird dabei durch einen S_N^2 -Angriff des Dithiocarbamat-Katalysator **89** aktiviert. Die schwache C-S-Bindung des resultierenden Zwischenprodukts **90** kann dann leicht durch niederenergetische Photonen (blaue LED) gespalten werden, wobei ein C-zentriertes Radikal **92** und das Dithiocarbonylradikal **91** freigesetzt werden. Das nucleophile Alkylradikal **92** geht anschließend eine radikalische konjugierte Addition mit dem *N*-Methylmaleinsäurenimid (**93**) ein, wodurch das α -Carbonylradikal **94** entsteht, das sich anschließend an den elektronenreichen Heterocyclen addiert. Das resultierende Radikal **95** wird durch das Dithiocarbonylradikal **91** mittels Einelektronen-Transfers (SET) zum Kation oxidiert und der Katalysator wird regeneriert. Durch Deprotonierung des Heterocyclen wird dieser rearomatisiert und es entsteht das Produkt **88**.^[141]

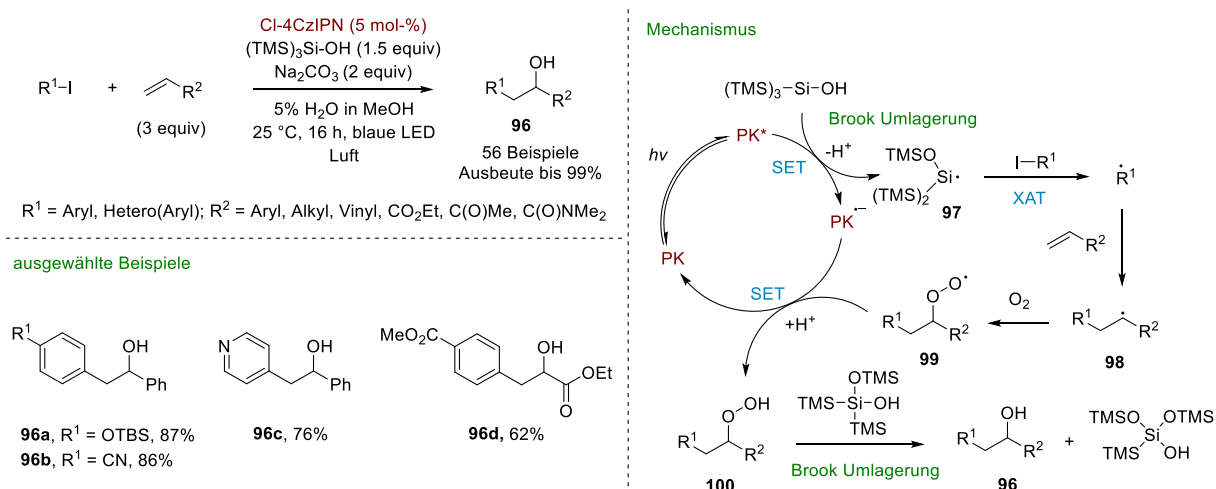


Mechanismus



Schema 13: Mittels sichtbarem Licht vermittelte 3-CR-DAD katalysiert durch ein Dithiocarbamat-Anion-Katalysator **89** nach Melchiorre und Mitarbeiter.^[141]

Weiterhin berichteten BLAKEY und Mitarbeiter^[142] kürzlich über eine photoredox-katalysierte 3-CR zwischen Arylhalogeniden, Olefinen und O_2 (Schema 14). Der Mechanismus sowie einige Beispiele sind in Schema 14 dargestellt. Die Reaktion wird durch die Oxidation von $(TMS)_3SiOH$ durch den Photokatalysator initiiert, was eine BROOK-Umlagerung^[143] auslöst und das Silylradikal **97** liefert. Ein Halogen-Atom-Transfer zwischen dem Arylhalogenid und dem Silylradikal **97** erzeugt ein Arylradikal, das anschließend an das Olefin addiert wird. Das dabei entstehende Radikal **98** reagiert mit O_2 zum Peroxiradikal **99**, welches durch den Photokatalysator reduziert wird und das Peroxid **100** liefert. Nach einer weiteren BROOK-Umlagerung wird schließlich das gewünschte Produkt **96** der Hydroxyarylierung erhalten.

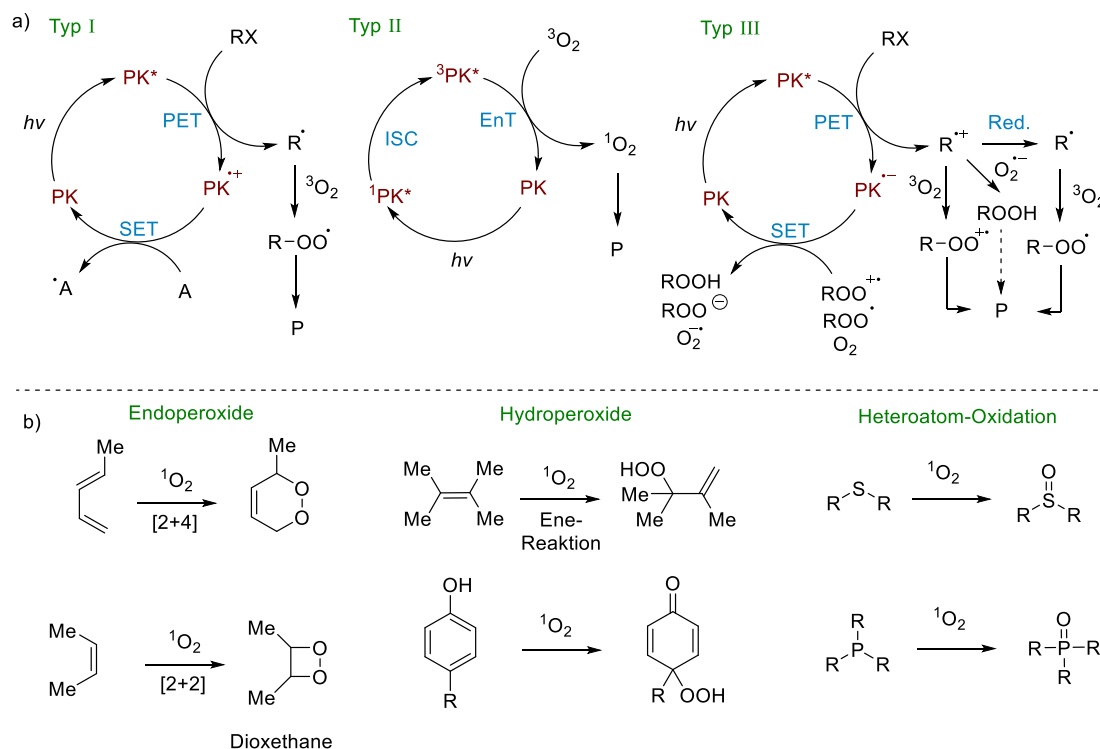


Schema 14: Photoredox-katalysierte Hydroxyarylierung von Alkenen nach BLAKEY *et al.*^[142]

1.6 Photooxygenierungen

Eine weitere bedeutende Klasse photokatalytischer Reaktionen sind die Photooxygenierungen. Im Rahmen dieser Reaktionen wird mittels Licht und eines Photokatalysators bzw. Photosensibilisators Sauerstoff in organische Verbindungen eingefügt.^[144–146] Bei Photooxygenierungsreaktionen unterscheidet man zwischen drei mechanistischen Varianten (Typ I–III), die in Schema 15a dargestellt sind. Bei der Typ-I-Photooxygenierung wird ein Photokatalysator in einen angeregten Zustand überführt und durch Eielektronen-Übertragung wird ein gegebener Radikalvorläufer (X-R) in ein Radikal (R^\bullet) umgewandelt. Das auf diese Weise generierte C-zentrierte Radikal kann anschließend in einer schnellen bimolekularen Reaktion mit Triplett-Sauerstoff zu einem Peroxyradikal reagieren, welches weitere Reaktionen zur Produktbildung eingehen kann.^[144,145] Die Typ-II-Photooxygenierung ist eine EnT-Reaktion (Energietransfer-Reaktion), bei der ein Energietransfer von einem Photosensibilisator im angeregten Triplett-Zustand auf Triplett-Sauerstoff (3O_2) stattfindet, wodurch hochreaktiver Singulett-Sauerstoff (1O_2) erzeugt wird. Singulett-Sauerstoff kann verschiedene Reaktionspfade mit spezifischen Substraten eingehen, um oxygenierte Verbindungen zu erzeugen. Die wichtigsten Reaktionen sind im Schema 15b dargestellt. Konjugierte Diene reagieren bevorzugt in einer [4+2]-Cycloaddition mit Singulett-Sauerstoff zu den entsprechenden Endoperoxiden.^[147,148] Mit elektronenreichen Alkenen können [2+2]-Cycloadditionen mit Singulett-Sauerstoff realisiert werden. Die resultierenden Dioxethane sind meist thermisch instabil und zerfallen zu den korrespondierenden Carbonylverbindungen.^[146] Ein weiteres bekanntes Beispiel für Reaktionen von Alkenen mit Singulett-Sauerstoff ist die SCHENCK-En-Reaktion. Hierbei können allylische Hydroperoxide gebildet werden, aus denen synthetisch nützliche Allylalkohole leicht zugänglich sind.^[146,148] Auch die Erzeugung von Hydroperoxiden aus Phenolen ist in der Literatur beschrieben.^[149] Eine weitere präparative Anwendung von Singulett-Sauerstoff ist die Heteroatomoxidation, mit der beispielsweise Sulfide zu Sulfoxiden und Phosphine zu Phosphinoxiden oxidiert werden können.^[146] In einem Typ III-Photooxygenierungs-Prozess oxidiert ein angeregter Photokatalysator ein gegebenes Substrat zum Radikalkation durch einen PET-Prozess. Das so erzeugte Radikalkation kann entweder mit Triplett-Sauerstoff oder dem Superoxid-Radikal-Anion ($O_2^{\bullet-}$), das mittels Eielektronen-Reduktion durch das Radikal-Anion des Photokatalysators ($PK^{\bullet-}$) erzeugt wird, zu verschiedenen Produkten reagieren. Die verschiedenen Typen von Photooxygenierungen stellen Konkurrenzreaktionen dar, bei denen in den meisten Fällen das gleiche Produkt gebildet wird. Daher ist es oft schwierig, den dominierenden Mechanismus in einer bestimmten Reaktion zu bestimmen.^[150] Photooxygenierungs-Reaktionen sind bereits seit dem frühen 20.

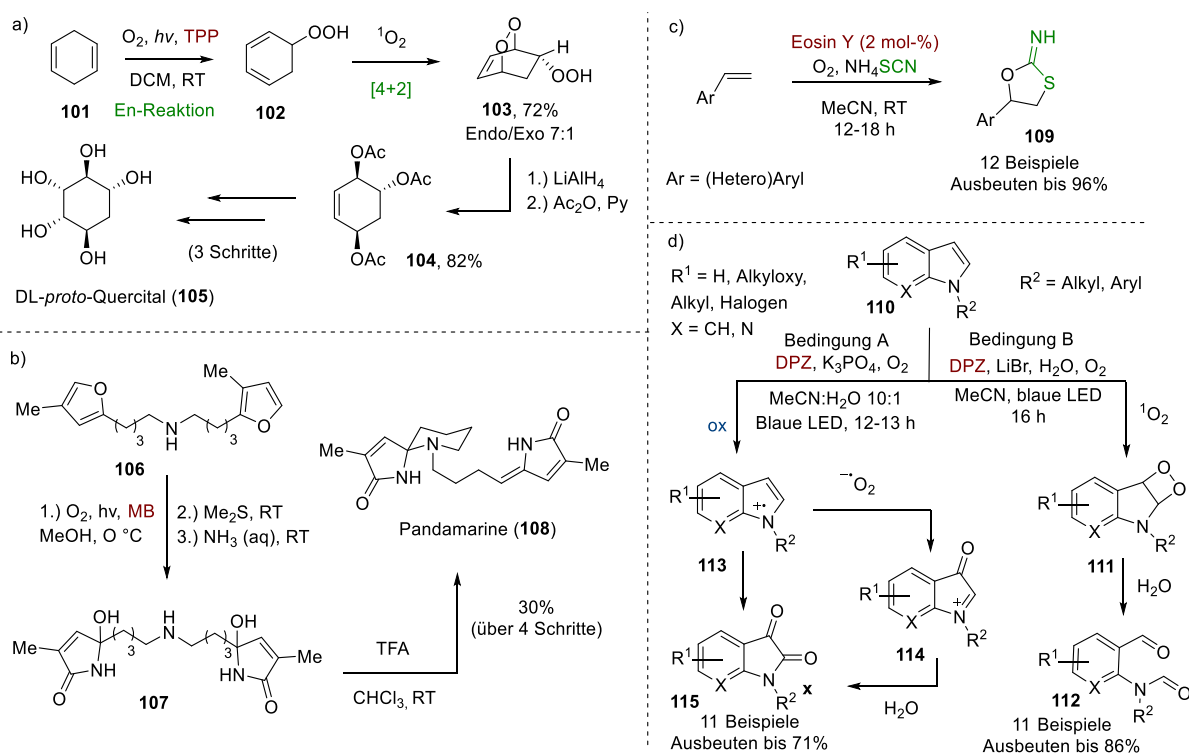
Jahrhundert^[151] bekannt und wurden vereinzelt in der Entwicklung von neuen Synthesemethoden oder als Schlüsselschritte in der Synthese von Naturstoffen eingesetzt.^[147,152]



Schema 15: a) Schematische Darstellung der Reaktionsfaden der Photooxygenierungs-Typen I-III mit A = Radikalakzeptor, P = Produkt^[144,145,150] b) Reaktion zwischen Singulett-Sauerstoff und verschiedenen Verbindungsklassen.^[146,147]

Durch das Aufkommen der modernen Photochemie hat sich auch ein erneutes Interesse an Photooxygenierungs-Reaktionen entwickelt. Ein Beispiel für die Anwendung der Photooxygenierungen ist die Darstellung des Kohlenhydrats DL-*proto*-Quercitol (**105**) (Schema 16a). BALCI und Mitarbeiter berichteten dabei über die Kombination einer TPP (Tetraphenylporphyrin)-sensibilisierten En-Reaktion mit einer [2+2]-Cycloaddition mit Singulett-Sauerstoff. Die En-Reaktion des 1,4-Cyclohexadiens (**101**) führte zum Hydroperoxid **102**, welche nach erneuter Reaktion mit $^1\text{O}_2$ in das Hydroperoxyendoperoxid **103** in einer Ausbeute von 72% überführt wurde.^[153] Nach Reduktion des Peroxids **103** mittels LiAlH_4 gefolgt von der Acetylierung der Hydroxygruppen konnte das Triacetat **104** erhalten werden. Dieses wurde in drei weiteren Schritten zu dem Kohlenhydrat **105** umgesetzt.^[153] Im Jahr 2015 gelang es VASSILIKOGIANNAKIS *et al.*, die Photooxygenierung erfolgreich in der kurzen Totalsynthese des Alkaloids Pandamarine (**108**) anzuwenden (Schema 16b). Hierbei diente Methylenblau (**PK6**) sowohl als Sensibilisator als auch als Redoxkatalysator für die Photooxidation des Difurans **106**. Nach der Photooxidation wurden Me_2S und wässriges Ammoniak hinzugefügt, was zur Bildung des 1,5-Dihydropyrrol-2-on (**107**) führte. Die Cyclisierung der Verbindung **107** konnte schließlich durch Zugabe von TFA ermöglicht werden und lieferte Pandamarine (**108**) in einer Gesamtausbeute von 30% aus dem Difuran **106**.^[154] Ein weiteres Beispiel ist die Synthese von 1,3-Oxathiolanen **109** aus Styrolen nach YADAV *et al.* Die Reaktion wird eingeleitet durch das reduktive Quenching des angeregten Eosin Y in Gegenwart des Thiocyanatanions, welches zum Thiocyanat-Radikal umgesetzt wird. Die β -Addition des Thiocyanat-Radikals an das Styrol und anschließendes Abfangen des Sauerstoffs liefert das β -Hydroperoxyalkylthiocyanat, welches in situ zum korrespondierenden Alkohol reduziert

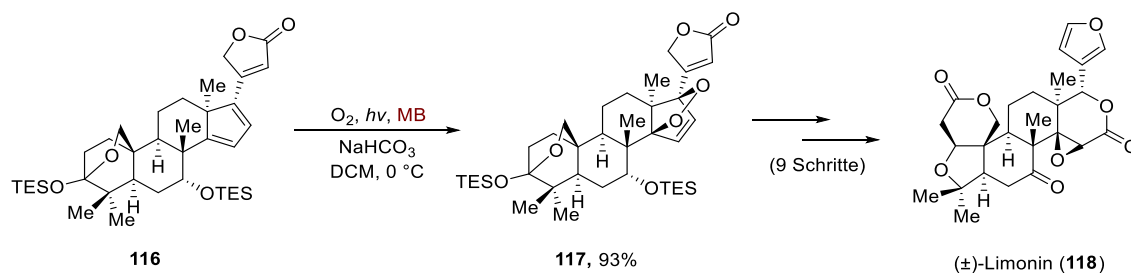
wird. Der Alkohol cyclisiert schließlich zum 2-Imino-1,3-oxathiolan (**109**).^[155] Des Weiteren beschrieben JIANG und Mitarbeiter im Jahr 2016 eine mittels sichtbaren Lichts induzierte Photooxygenierung von Indolen **110** mit DPZ (5,6-Bis(5-Methoxythiophen-2-yl)pyrazine-2,3-dicarbonitril) als Photokatalysator (Schema 13d). Durch die Kontrolle des pH-Wertes konnten die elektrochemischen Eigenschaften von DPZ so optimiert werden, dass die selektive Oxygenierung über zwei mechanistische alternative Wege ermöglicht wurde. Zum einen konnte durch einen EnT-Mechanismus die [2+2]-Cycloaddition zwischen Indolen **110** und $^1\text{O}_2$ realisiert werden. Das dabei gebildete Dioxethan **111** zerfällt in Gegenwart von Wasser zu den Formylformaniliden **112**. Zum andren konnte durch Anwendung der Reaktionsbedingungen A die Darstellung verschiedener Isatine **115** in guten Ausbeuten erzielt werden. Hierbei wird das Indol **110** durch das angeregte DPZ in einem reduktiven Quenching-Prozess zum Radikalkation **113** oxidiert. Zur Regenerierung des Katalysators wird molekularer Sauerstoff zum Superoxid-Radikalanion reduziert. Das hochreaktive Superoxid ($\text{O}_2^{\bullet-}$) oxidiert das Intermediat **113** zum α -Oxyiminiumion **114**, welches in Gegenwart von Wasser zum Isatin **115** umgesetzt wird.^[156]



Schema 16: a) Synthese von DL-proto-Quercital (**105**) nach BALCI *et al.*^[153] b) Totalsynthese von Pandamarine (**108**) nach VASSILIKOGIANNAKIS *et al.*^[154] c) Synthese von 1,3-Oxathiolanen **109** aus Styrolen mittels Photooxygenierung nach YADAV *et al.*^[155] d) Photooxygenierung von Indolen **110** nach Jiang *et al.*^[156]

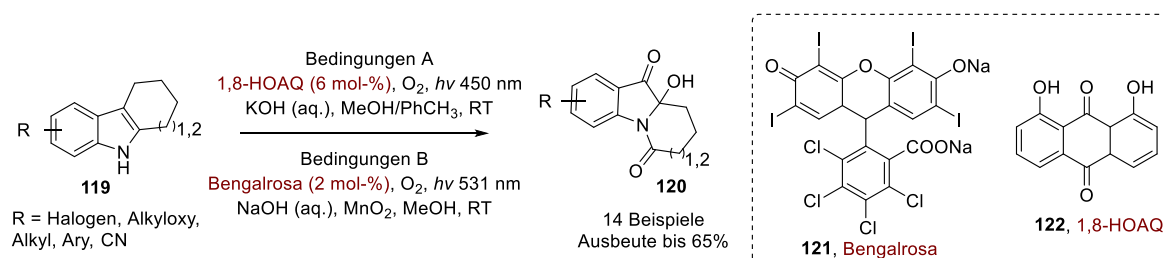
Auch die Anwendung der Photooxygenierung auf komplexere molekulare Substrate ist mehrfach beschrieben worden.^[147] Ein Beispiel hierfür ist die durch Methylenblau (MB) sensibilisierte Photooxidation des Diens **116** zum Endoperoxid **117**, wie in Schema 17 gezeigt. Das Endoperoxid **93** wurde dabei stereoselektiv in einer Ausbeute von 94% erhalten und in neun weiteren Schritten zu (\pm)-Limonin (**118**) umgesetzt.^[157]

Einleitung

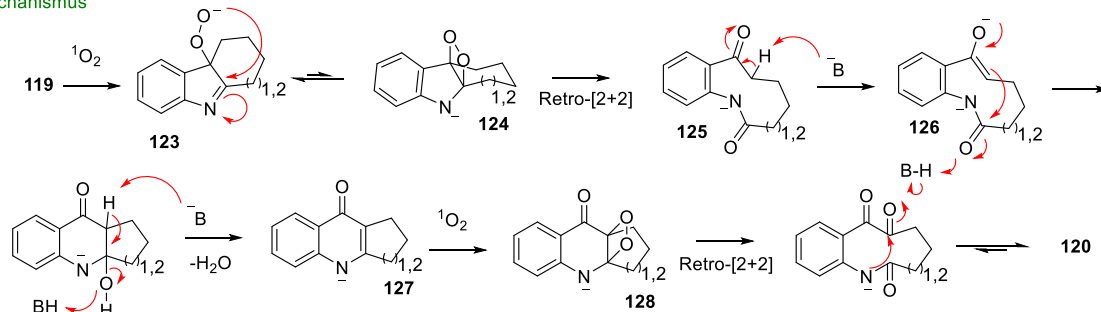


Schema 17: Photooxygenierung als Schlüsselschritt in der Totalsynthese von (±)-Limonin (**118**) nach Yamashita *et al.*^[157]

Im Jahre 2020 zeigten BRASHOLZ und Mitarbeiter eine mittels sichtbarem Licht induzierte Kaskaden-Photooxygenierung von Cyclohepta[*b*]indolen **119** zur Darstellung von tricyclischen Perhydropyrido- und Perhydroazepino[1,2-*a*]indolen **120** (Schema 18).^[158] Die Autoren entwickelten für diese Reaktion zwei alternative Reaktionsbedingungen, wobei entweder 1,8-HOAQ **122** oder Bengalrosa (**121**) als Sensibilisator verwendet wurde. Mit diesen Bedingungen konnten eine große Anzahl an Pyrido- und Azepino[1,2-*a*]indole **120** in guten Ausbeuten erhalten werden. Der Mechanismus der Reaktion ist in Schema 18 dargestellt. Das Indol **119** unterliegt zunächst einer En-Reaktion mit dem durch den Sensibilisator generierten Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$) zum Hydroperoxid **123**. Dieses erleidet unter basischen Bedingungen eine schnelle Spaltung der C-C-Bindung und bildet über das instabile 1,2-Dioxetan **124** das Ketoamid **125**. Dieses wird deprotoniert und das resultierende Enolat **126** cyclisiert im Anschluss in einer Aldol-Kondensation zum 4-Quinolon **127**, welches das Produkt einer photochemischen Variante der WITKOP-WINTERFELDT-Reaktion dargestellt. Eine erneute Oxygenierung mit $^1\text{O}_2$, gefolgt von einer Ringspaltung des korrespondierenden Dioxetans **128**, führt schließlich zum Produkt **120**.^[158]



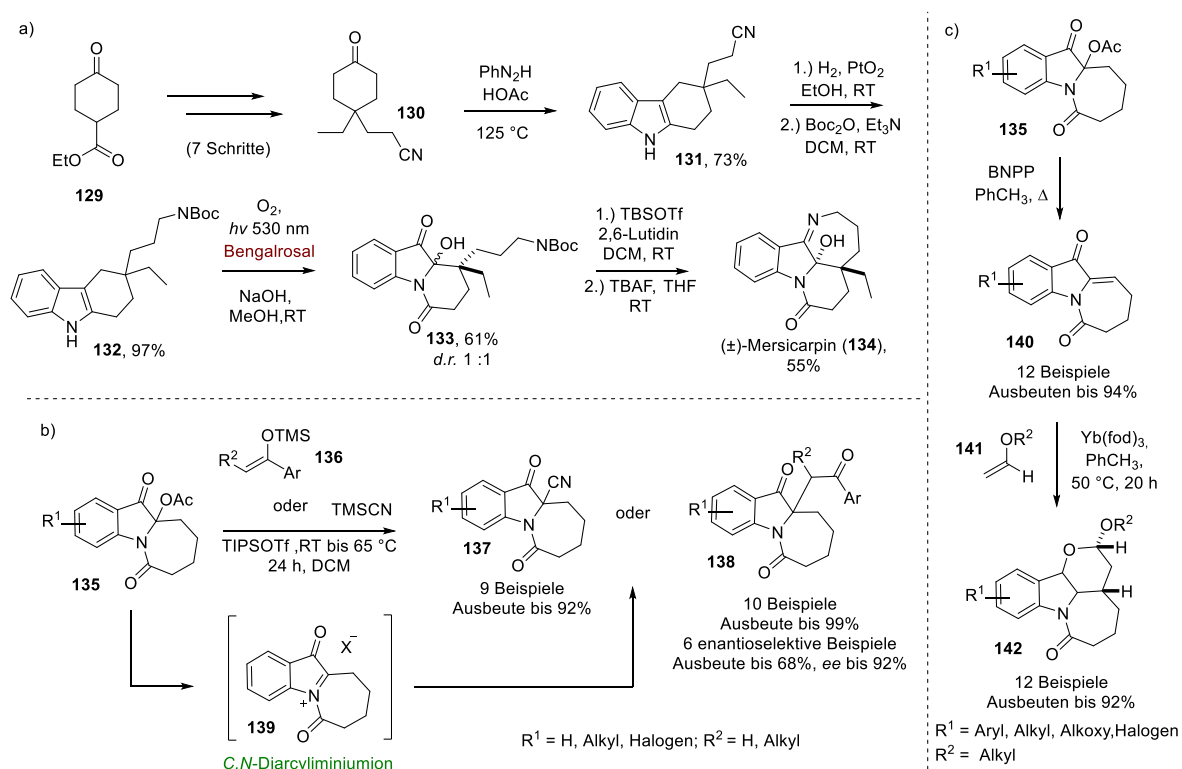
Mechanismus



Schema 18: Kaskaden-Photooxygenierung von Cyclohepta[*b*]indolen nach BRASHOLZ *et al.*^[158]

Kurz darauf demonstrierte die Arbeitsgruppe die Anwendung der Photooxygenierung in einer kurzen und effizienten Totalsynthese von (±)-Mersicarpin (**134**) (Schema 19a).^[159] Die Synthese begann ausgehend von Cyclohexanon-

4-Carboxylat (**129**), welches in sieben Schritten zum 4-dialkylierten Cyclohexanon **130** umgesetzt wurde. Im Anschluss an die FISCHER-Indol-Synthese des Cyclohexanons **130** mit Phenylhydrazin wurde das Tetrahydrocarbazol **131** erhalten. Dieses wurde daraufhin durch chemoselektive Hydrierung der Cyanogruppe und anschließender Boc-Schützung in das Tetrahydrocarbazol **132** überführt. Im Anschluss erfolgte die Kaskaden-Photooxygenierung der Verbindung **132** zum Pyridoindol **133** in einer Ausbeute von 61%. Die Totalsynthese wurde durch Boc-Entschützung und Cyclisierung vollendet und (\pm)-Mericarpin (**134**) wurde als reines Diastereomer in einer Ausbeute von 55% erhalten.^[159] Die Perhydroazepino- und Pyrido[1,2-*a*]indole **120** dienten der Arbeitsgruppe weiterhin als neue Vorläufer für ungewöhnliche *C,N*-Diacyliminium-Ionen **139**. Zuerst fungierten diese als Elektrophile in einer Brønsted-Säure katalysierten FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion.^[158] In einer späteren Untersuchung konnte die Lewis-Säure katalysierte Funktionalisierung ausgehend von den korrespondierenden Acetaten **135** der Verbindungen **120** mit Silylenolethern **136** und TMSCN demonstriert werden (Schema 19b).^[160] In einer nachfolgenden Arbeit wurden die *N,O*-Acetale **135** nach Eliminierung zu den korrespondierenden Enonen **140** in einer hoch *endo*-selektiven Lewis-Säure katalysierten Oxa-DIELS-ALDER-Reaktion mit Enolethern **141** zur Darstellung von Azepan-verknüpften Pyrano[3,2-*b*]indolen **142** verwendet (Schema 19c).^[161]

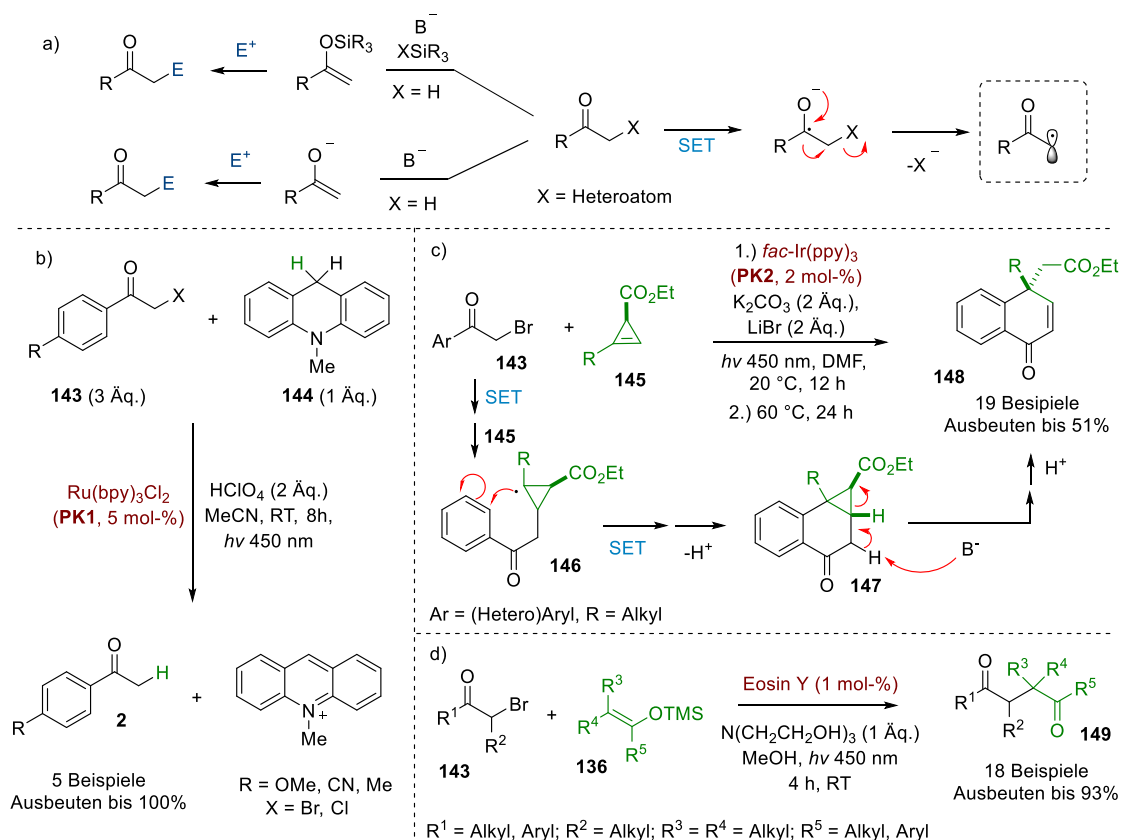


Schema 19: a) Anwendung der Kaskaden-Photooxygenierung in der Totalsynthese von (\pm)-Mericarpin (**134**) nach BRASHOLZ *et al.*^[159] b) Lewis-Säure katalysierte Funktionalisierung von *C,N*-Diacyliminium-Ionen nach BRASHOLZ *et al.*^[160] c) Lewis-Säure katalysierte Oxa-DIELS-ALDER Reaktion nach BRASHOLZ *et al.*^[161]

1.7 Photokatalytische Erzeugung und synthetische Anwendung von α -Carbonylradikalen

Die Carbonylgruppe ist eine der bedeutendsten funktionellen Gruppen in der organischen Chemie und ihre Reaktivität wird durch die Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffs bestimmt, was ihre Funktionalisierung mit vielen verschiedenen Nucleophilen ermöglicht.^[15,162] Die besonderen Eigenschaften der Carbonylgruppe erlauben es,

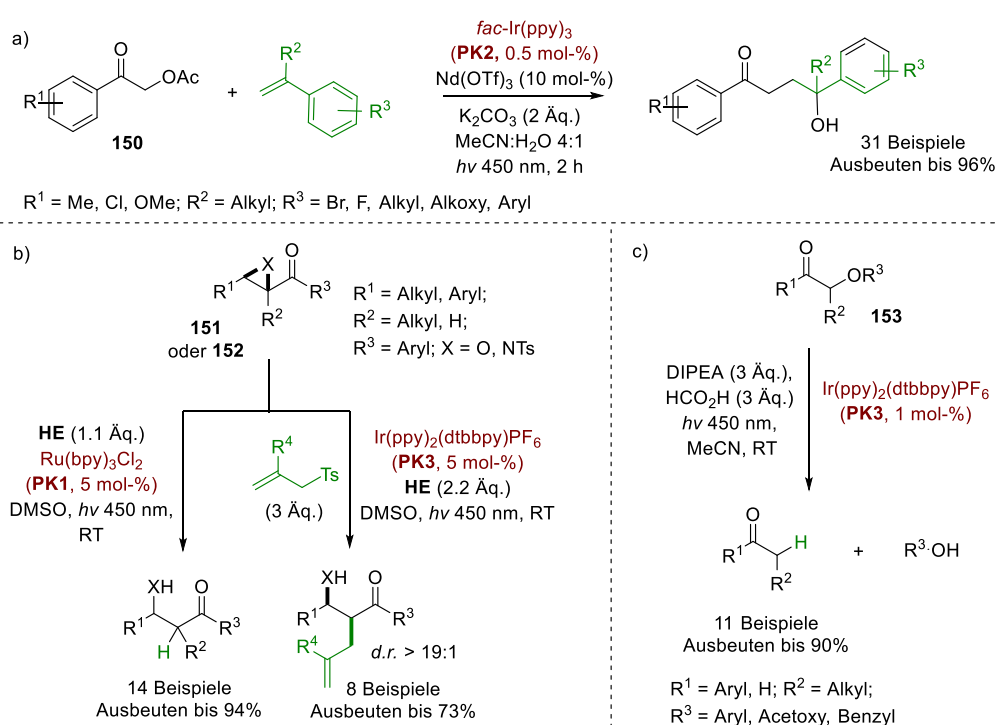
durch Deprotonierung der α -Position und anschließende Bildung eines nucleophilen Enolats oder seiner stabileren Version, des Silylenolethers, die Reaktivität auf das α -Kohlenstoffatom zu verlagern. Die Enolate können anschließend mit elektrophilen Reagenzien, meist Kohlenstoffelektrophilen, funktionalisiert werden. Der Einsatz starker Basen führt jedoch häufig zu unerwünschten Nebenreaktionen (Schema 23a, links).^[163] Alternativ können elektrophile α -Carbonylradikale aus α -heteroatom-substituierten Carbonylverbindungen erzeugt werden, welche die Umpolung der Reaktivität der klassischen Enolate darstellen. Durch Einelektronenreduktion einer α -heteroatom-substituierten Carbonylverbindung wird ein Radikalanion erzeugt, das eine mesolytische Fragmentierung eingeht und dabei ein Anion sowie ein elektrophiles α -Carbonylradikal bildet. Das α -Carbonylradikal kann daraufhin entweder ein Wasserstoffatom abstrahieren und das entsprechende Reduktionsprodukt bilden oder weitere Transformationen eingehen, wie die Addition an eine π -Bindung oder die Kupplung mit einem anderen Radikal (Schema 23a, rechts).^[164,165] α -Carbonylradikale können durch photoredox-induzierte Einelektronenreduktion von α -halogenierten Carbonylverbindungen erzeugt werden. Ein Beispiel wurde bereits 1990 von FUKUZUMI und Mitarbeitern gezeigt, bei dem Phenacylhalogenide (Bromide und Chloride) effektiv in die entsprechenden Acetophenone (**2**) überführt wurden. Dabei dienten Ru(bpy)₃Cl₂ (**PK1**) als Photokatalysator und 10-Methyl-9,10-dihydroacridin (**143**) als stöchiometrisches Reduktionsmittel (Schema 23b).^[166] Im Jahr 2017 demonstrierten LANDAIS *et al.* eine photoredox-katalysierte Carboarylierung von Cyclopropenen **145** mit Phenacylbromiden **143** (Schema 23c).^[167] Das durch einen oxidativen Quenching-Cyclus erzeugte α -Carbonylradikal addiert an das Cyclopropen **145** und erzeugt ein Cyclopropylradikal **146**, welches eine intramolekulare homolytische aromatische Substitution eingeht.



Schema 23: a) Erzeugung und Reaktivität von Enolaten (links) sowie Erzeugung eines α -Carbonylradikals durch SET (rechts) b) photoredox-katalysierte Reduktion von Phenacylhalogenide **143** nach FUKUZUMI *et al.*^[166] c) photoredox-katalysierte Carboarylierung von Cyclopropenen **145** mit Phenacylbromiden **143** nach LANDAIS *et al.*^[167] d) Synthese von 1,4-Dicarbonylverbindungen **149** nach YASUDA *et al.*^[168]

Nach Oxidation und Deprotonierung wird das Cyclopropan **147** erhalten. Das Naphthalenon **148** wird schließlich durch Deprotonierung der α -Position des Ketons **147** gefolgt von deren Ringöffnung und Protonierung aus dem Cyclopropan **147** erhalten. Des Weiteren wurde auch die Addition von α -Carbonylradikalen an Silylenolether **136** beschrieben. YASUDA *et al.* entwickelten beispielsweise eine praktische und effiziente Methode zur Synthese von 1,4-Dicarbonylverbindungen **149** (Schema 23d).^[168]

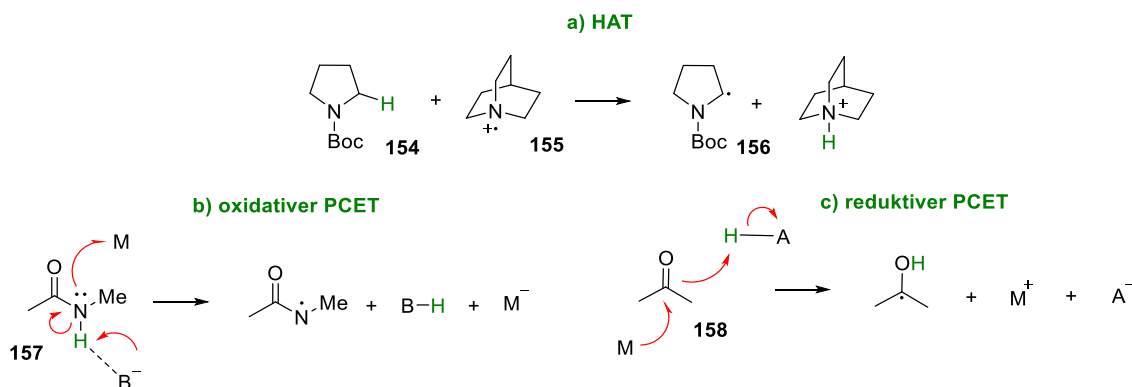
Neben den α -halogenierten Carbonylverbindungen können α -Carbonylradikale auch aus α -oxygenierten Carbonylverbindungen erzeugt werden. Die Verwendung von α -oxygenierten Carbonylverbindungen als Radikalvorläufer ist jedoch aufgrund ihres deutlich negativeren Reduktionspotentials seltener in der Literatur beschrieben. Ein Beispiel unter Lewisäure-Aktivierung von α -Acetoxyacetophenon (**150**) mit Styrolderivaten als Kupplungspartner in einem oxidativen Quenching-Cyclus wurde 2018 von ZEITLER *et al.* beschrieben und ist in Schema 24a gezeigt.^[169] Die Autoren beobachteten, dass durch den Zusatz einer Lewisäure sowie eines wässrigen Lösungsmittels das Reduktionspotential des α -Acetoxyacetophenons (**150**) ausreichend gesenkt wurde, um von dem Photokatalysator reduziert zu werden. Im Jahr 2006 zeigten HASEGAWA *et al.* die reduktive Ringöffnung eines α -Ketoepoxids mit dem stark reduzierenden Photokatalysator BDMAP (**7**, $E_{\text{red}} = -2.4$ V vs. SCE) unter UV-Licht-Bestrahlung.^[170] Darauf aufbauend entwickelten OLLIVIER *et al.* 2011 eine Methode zur Reduktion oder radikalischen Funktionalisierung von α -Ketoepoxiden **151** und α -Ketoaziridinen **152** unter Photoredoxbedingungen (Schema 24b).^[171] Außerdem zeigten STEPHENSON *et al.* im Jahre 2014 die photoredox-katalysierte Reduktion von α -Aryloxy-Carbonylverbindungen **153** (Schema 24c).^[172]



Schema 24: a) Photoredox-katalysierte Kupplung von α -Acetoxyacetophenonen **150** mit Styrolderivaten nach ZEITLER *et al.*^[169] b) reduktive Ringöffnung von α -Ketoepoxiden **151** und α -Ketoaziridinen **152** nach OLLIVIER *et al.*^[171] c) Reduktion von α -Aryloxy-Carbonylverbindungen **153** nach STEPHENSON *et al.*^[172]

1.8 Protonen-gekoppelter-Elektronentransfer (PCET) zur SET-Reduktion von funktionalisierten Carbonylverbindungen

Der Protonen-gekoppelte Elektronentransfer (*Proton-coupled electron transfer*, PCET) lässt sich als ein konzertierter Prozess definieren, bei dem ein Proton und ein Elektron entweder auf separierte Akzeptoren übertragen werden (oxidativer PCET) oder von separierten Donatoren abgegeben werden (reduktiver PCET).^[173,174] Der Wasserstoffatom-Transfer (HAT) hingegen kann als konzertierte Übertragung eines Elektrons und eines Protons von einer Spezies auf eine anderen verstanden werden. Ein Beispiel für einen HAT-Prozess ist die Übertragung eines Wasserstoffatoms von der α -Amino-C-H-Bindung des Pyrrolidins **154** zu dem Chinuclidin-Radikalkation **155** zur Erzeugung des α -Aminoradikals **156** (Schema 20a). Die gleichzeitige Übertragung des N-H-Protons des Amids **157** auf eine Base sowie die Übertragung eines Elektrons auf einen Elektronenakzeptor M kann als Beispiel für einen oxidativen PCET angeführt werden (Schema 20b). Die Reduktion des Ketons **158** durch einen Elektronendonator M sowie die Übertragung eines Protons von einer geeigneten Säure (H-A) kann als Beispiel eines reduktiven PCET genannt werden (Schema 6c).^[20,175,176]

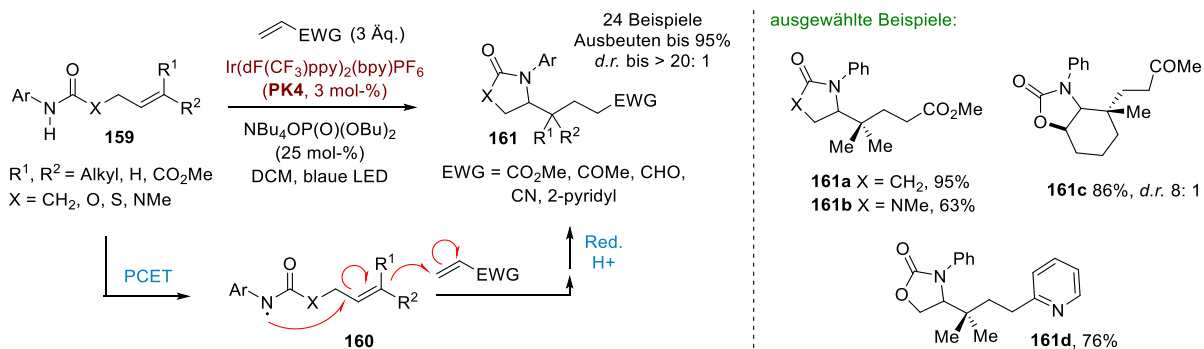


Schema 20: a) HAT-Prozess b) oxidativer PCET-Prozess c) reduktiver PCET-Prozess.^[174–176]

Ein PCET ermöglicht die Abstraktion eines Wasserstoffatoms, typischerweise aus N-H- oder O-H-Bindungen, wo HAT-Prozesse aufgrund der hohen Bindungsenergie versagen. Beispielsweise hat die N-H-Bindung in *N*-Methylacetamid (**157**) eine Bindungsdissoziationsenergie von 110 kcal mol⁻¹.^[174] HAT-Katalysatoren, wie beispielsweise das Chinacridon-Radikalkation **155** oder C-zentrierte Radikale, die eine N-H- oder C-H-Bindung ausbilden, besitzen Bindungsdissoziationsenergien von 98-100 kcal mol⁻¹. Demnach ist die Abstraktion eines Wasserstoffatoms von einer Amidgruppe für diese Katalysatoren thermodynamisch nicht möglich. Es ist jedoch seit langem bekannt, dass der PCET von Amiden unter Verwendung einer schwachen Brønsted-Base und eines Photokatalysators möglich ist.^[20,175,177] PCET-Prozesse spielen in verschiedenen Bereichen der Chemie und Katalyse eine Schlüsselrolle. So sind beispielsweise an biologischen Redox-Prozessen wie der enzymatischen C-H-Oxidation^[178], der Ribonukleotid-Reduktion^[179], der Photosynthese^[180] und dem Metabolismus kleiner Moleküle wichtige PCET-Schritte beteiligt.^[181]

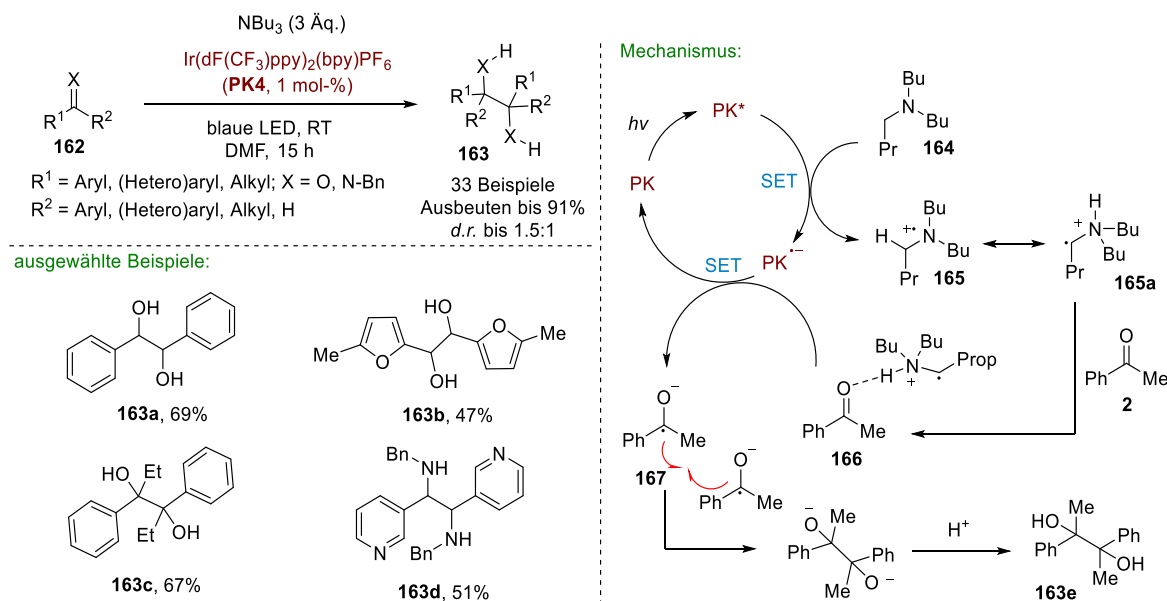
Der Einsatz des PCET als Methode zur homolytischen Bindungsspaltung hat in der Vergangenheit in der organischen Synthese wenig Beachtung erfahren. Erst in den letzten zehn Jahren hat dieses Forschungsgebiet an Bedeutung gewonnen, da die Fähigkeit von PCET-Prozessen zur direkten Bildung freier Radikale aus zahlreichen

funktionellen Gruppen zunehmend erkannt wurde.^[174,182–184] Im Jahre 2015 entwickelten KNOWLES und Mitarbeiter eine photoredox-katalysierte Carboamidierung mit elektronenarmen Alkenen durch die Kombination eines Photokatalysators mit einer Brønsted-Base (Scheme 21). Dabei konnte gezeigt werden, dass mithilfe eines oxidativen PCET die homolytische Spaltung der funktionalisierten Amide **159** zur Bildung der Amidylradikal-Schlüsselkomponente **160** ohne Zugabe stöchiometrischer Mengen an Oxidationsmittel realisiert werden kann. Das so erzeugte Amidylradikal **160** durchläuft im Anschluss eine 5-exo-trig-Cyclisierung und das resultierende Radikal reagiert mit dem Olefin in einer GIESE-Addition zu den gewünschten Heterocyclen **161**. In Schema 21 sind einige Beispiele dargestellt. Mit dieser Methode konnten Lactame, Oxazolidinone, cyclische Harnstoffe und Thioharnstoff-Heterocyclen unter milden Bedingungen und in guten Ausbeuten dargestellt werden.^[185]



Schema 21: Photoredox-katalysierte Carboamidierung mit Alkenen ermöglicht durch oxidativen PCET nach Knowles *et al.*^[185]

Auch die Anwendung des reduktiven PCET-Prozesses ist in der Literatur mehrfach beschrieben. Ebenfalls im Jahr 2015 beschrieben RUEPING *et al.* eine photoredox-katalysierte Homo-Pinacol-Kupplung von Aldehyden, Ketonen und Iminen **162** unter Verwendung eines tertiären Amins als Elektronendonator.

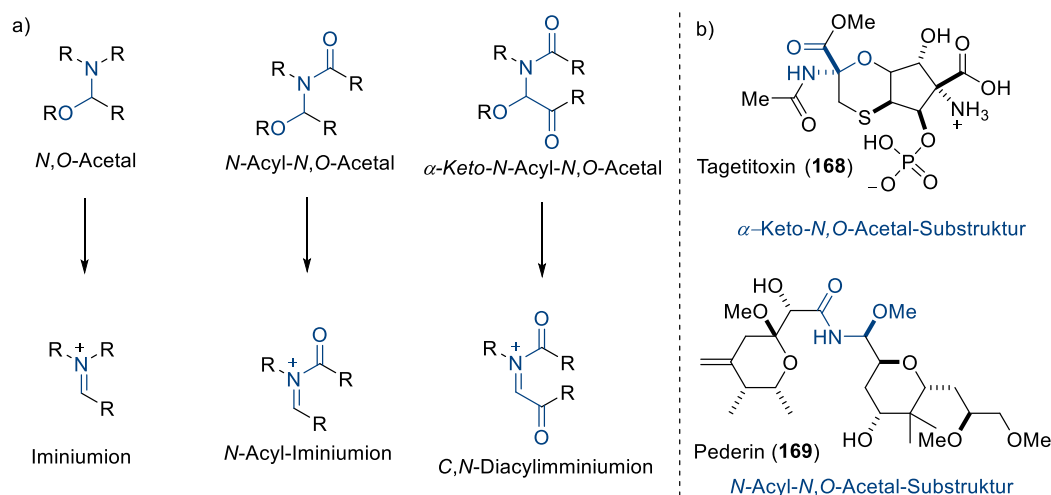


Schema 22: Photoredox-katalysierte Homo-Pinacol-Kupplung durch reduktiven PCET nach RUEPING *et al.*^[186]

Schema 21 zeigt einige Beispiele und den Mechanismus der Reaktion. Der angeregte Photokatalysator oxidiert das Tributylamin (**164**) zum Radikalkation **165**, das mit dem tautomeren α -Aminoradikal **165a** im Gleichgewicht steht. Das Redoxpotential (PK/PK \bullet^-) des Photokatalysators Ir(dF(CF₃)(ppy)₂(bpy)PF₆ (**PK4**, $E_{\text{red}} = -1,69$ V vs. Fc) ist nicht negativ genug, um Ketone wie das Acetophenon (**2**, $E_{\text{red}} = -2,48$ V vs. Fc) zu reduzieren. Die Erzeugung eines Ketylradikals wäre unter den Bedingungen stark endergon ($\Delta G^0 = + 18.0$ kcal mol⁻¹). Die Aktivierung der Carbonylgruppe wird stattdessen durch die Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Keton **2** und dem Radikalkation **165** bzw. seinem korrespondierenden Tautomer **165a** ermöglicht. Nach Reduktion des 1:1-Komplexes **166** durch das Radikalanion des Photokatalysators wird das Ketylradikal **167** gebildet, welches durch Dimerisierung und Protonierung zu dem vincinalen Dialkohol **163e** reagiert.^[186]

1.9 N,O-Acetale

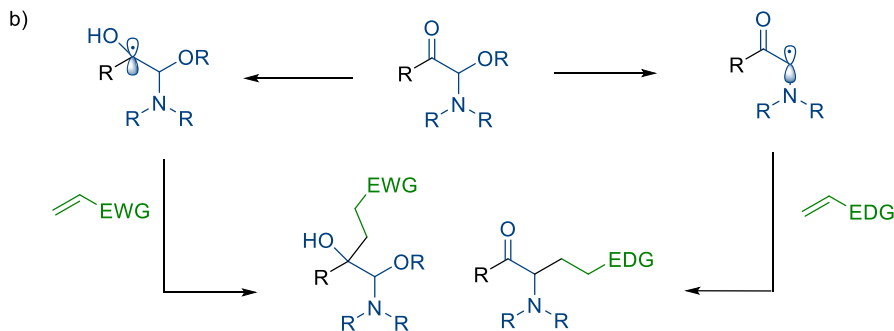
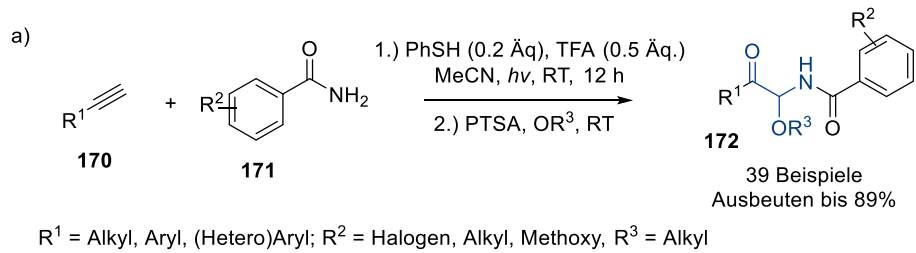
N,O-Acetale, auch als *N,O*-Aminale bezeichnet, sind eine bedeutende Klasse organischer Verbindungen. Sie lassen sich aufgrund ihres Substitutionsmusters am Stickstoff sowie am Kohlenstoff in verschiedene Typen einteilen und werden typischerweise als Vorläufer für hoch elektrophile *N*-Acyliminiumionen verwendet (Schema 25a).^[187,188] *N*-Acylimine sind reaktive Zwischenprodukte, die als Heterodiene und Dienophile in DIELS-ALDER-Reaktionen, als Enophile in En-Reaktionen sowie als Amido-Alkylierungsreagenzien mit Nucleophilen eingesetzt werden.^[189] Darüber hinaus finden sich die Substrukturen von *N,O*-Acetalen auch in Naturstoffen wieder. So weist Tagetitoxin^[190] (**168**) beispielsweise eine α -Keto-*N,O*-Acetal-Substruktur auf, während Pederin^[191] (**169**) eine *N*-Acyl-*N,O*-Acetal-Substruktur besitzt (Schema 25b).



Schema 25: a) Substrukturen von verschiedenen *N,O*-Acetalen sowie deren korrespondierenden Iminiumionen b) *N,O*-Acetal-Substrukturen in Naturstoffen.

Die Darstellung von *N,O*-Acetalen kann beispielsweise nach der von KATRITZKY beschriebenen Benzotriazol-Methode oder unter Verwendung von α -Amidosulfonen als Vorläufern erfolgen.^[192,193] Erst kürzlich berichteten SHAH und Mitarbeiter über eine einfache Methode zur Darstellung von α -Keto-*N,O*-Acetalen **172** aus Alkinen **170** und Benzylamiden **171** unter Bestrahlung mit Licht (Schema 26a).^[189] Radikalische Funktionalisierungen von α -Keto-*N,O*-Acetalen sind bisher in der Literatur nicht beschrieben. Denkbare radikalische Funktionalisierungen von

α -Keto-*N,O*-Acetalen könnten einerseits am Kohlenstoffatom durch mesolytische Spaltung der C-O-Bindung oder andererseits am Carbonylkohlenstoff durch Erzeugung eines Ketylradikals erfolgen (Schema 26b).



Schema 26: a) Darstellung der α -Keto-*N,O*-Acetale **172** nach Shan *et al.*^[189] b) Mögliche radikalische Funktionalisierungen von α -Keto-*N,O*-Acetalen.

2. Motivation der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in der Entwicklung von photoredox-katalysierten Reaktionen zum Aufbau und zur Modifikation stickstoffhaltiger heterocyclischer Verbindungen. Hierbei sollten möglichst redoxneutrale Prozesse entwickelt werden, um den Zusatz von stöchiometrischen Oxidations- oder Reduktionsmitteln zu vermeiden. Weiterhin stand die Atomeffizienz im Fokus der Methodenentwicklung, wobei Strategien der Mehrkomponentenkupplungen und Tandemreaktionen angewendet werden sollten. Die Verwendung von Übergangsmetallen und toxischen Reagenzien sollte vermieden werden und organische Photokatalysatoren wurden metallbasierten Photokatalysatoren vorgezogen. Die entwickelten Methoden sollten ein breites Substratspektrum abdecken und empfindliche funktionelle Gruppen tolerieren können.

Im ersten Teil dieser Arbeit sollten photoredox-katalysierte Mehrkomponentenreaktionen untersucht werden. Auf Grundlage einer bereits beschriebenen Drei-Komponenten-Kupplung^[194] von *N*-Alkylpyridiniumsalzen mit Acrylaten und 1,1-Diarylethenen, die jedoch nur wenige Beispiele bereitstellte, sollte dieser Reaktionstyp weiter entwickelt und optimiert werden. Ein wesentlicher Schwerpunkt dieses Arbeitspakets bestand in der Evaluierung von verschiedenen Akzeptor- im Vergleich zu Donor-substituierten Alkenen.

Im zweiten Teil dieser Arbeit sollten photoredox-katalysierte C,C-Funktionalisierungen der durch Kaskaden-Photooxygenierung von Cyclohepta[*b*]indolen **119** erhaltenen Azepino[1,2-*a*]indol-Acetate **135** erfolgen. Hierbei sollte zunächst die Erzeugung eines α -Amino- α -Carbonylradikals sowie dessen Abfangreaktionen mit elektronenreichen Alkenen realisiert werden. Die dazu entwickelte Methode sollte auch auf vereinfachte Substrate verallgemeinerbar sein. Weiterhin sollten nützliche Folgetransformationen der Funktionalisierungsprodukte entwickelt werden. Ein weiterer Aspekt war die Aufklärung des Mechanismus der entwickelten Reaktion.

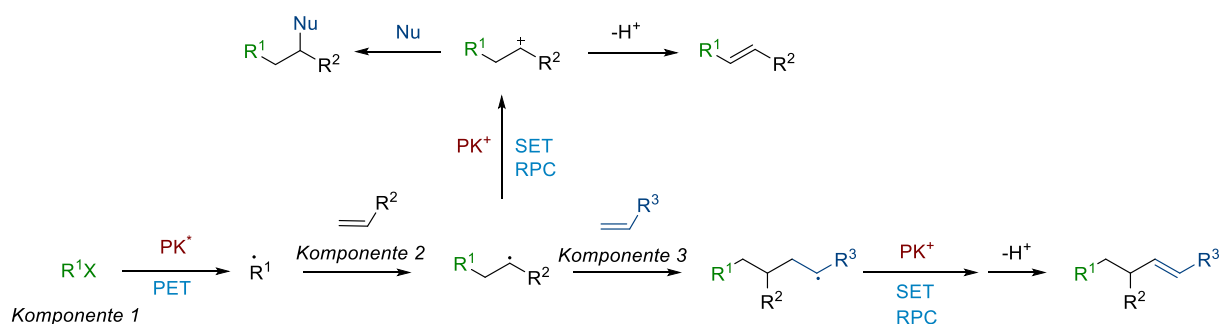
Im dritten Abschnitt der Untersuchungen sollte die Untersuchung einer reduktiven photokatalytischen Tandemreaktion der polycyclischen *O*-Acetate **135** erfolgen. Werden diese in Gegenwart eines tertiärenamins, eines Photokatalysators und Wasser unter Bestrahlung mit sichtbarem Licht umgesetzt, tritt eine Tandem-C,O-Bindungsreduktion/Ketylradikal-Additionsreaktion ein. Dieser Reaktionstyp sollte optimiert und systematisch ausgearbeitet werden. Mit Hilfe der identifizierten Reaktionsbedingungen sollte die Reaktion an einer Reihe von Beispielen demonstriert werden. Ein weiterer Schwerpunkt dieses Arbeitspakets bestand zusätzlich in der Untersuchung des Mechanismus der photokatalytischen Tandemreaktion.

3. Ergebnisse und Diskussionen

3.1 Photoredox-induzierte desaminierende radikalische Dreikomponentenkupplung von *N*-Alkylpyridiniumsalzen mit Alkenen

Radikalische und radikal-ionische Mehrkomponentenreaktion stellen effiziente Methoden zum Aufbau von komplexen Molekülarchitekturen aus relativ einfachen und leicht verfügbaren Synthesebausteinen dar.^[135,195] Die Wahl von geeigneter Reaktanten hängt stark von deren elektronischen Eigenschaften ab. Diese beeinflussen einerseits die Radikalphilie von Schlüsselintermediaten^[91] und andererseits das Ausmaß polarer Effekte^[196,197] in den einzelnen Elementarschritten der Reaktion. Die Reaktivität von Alkenen in radikalischen Multikomponentenreaktionen ist im Allgemeinen stark von ihrer relativen Reaktivität und ihrer Polarisierbarkeit bestimmt. In der Polymersynthese wird dieser Zusammenhang durch die Q-e Klassifikation beschrieben, wobei Q die Reaktivität eines gegebenen Alkens und e dessen Polarisierbarkeit abbilden.^[198] Das Aufkommen der Photoredoxkatalyse führte zur Entwicklung diverser neuer radikalischer Multikomponentenreaktionen, die nun im Vergleich zu klassischen Verfahren unter milderen und nachhaltigeren Bedingungen durchgeführt werden können.^[199,200]

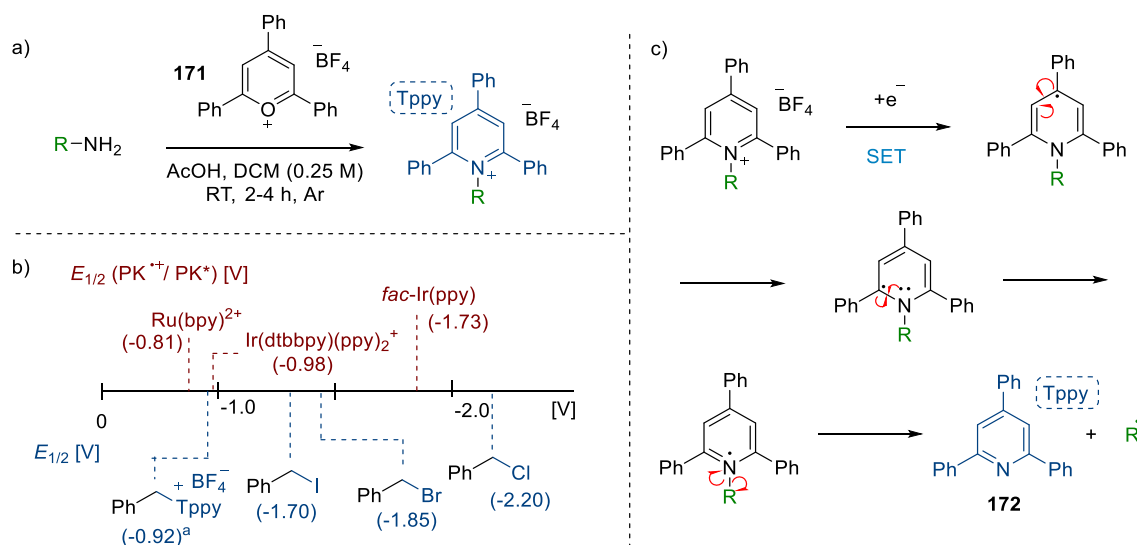
Als prominentes Beispiel für photoredox-katalysierte C,C-Kupplungen gelten die 1,2-Difunktionalisierungen von Alkenen. Dabei wird aus einem gegebenen Vorläufer ein C-zentriertes Radikal gebildet, das anschließend eine Radikaladdition an ein Alken eingeht. Das resultierende Radikal wird mittels SET-Oxidation in ein Carbokation überführt. Nach diesem sogenannten Radical-Polar Crossover (RPC)^[71] kann das Carbeniumion entweder von einem Nucleophil (Nu) abgefangen oder unter Eliminierung eines Protons in ein Olefin überführt werden (Schema 27, oben). In jüngster Zeit wurden auch Reaktionen beschrieben, in denen ein C-zentriertes Radikal (Komponente 1) mit zwei olefinischen Synthesebausteinen (Komponente 2 und 3) in einer radikalischen Dreikomponentenreaktion realisiert wurden, welche ebenfalls durch Radical-Polar Crossover terminiert waren (Schema 27, unten).



Schema 27: Photoredox-induzierte 1,2-Difunktionalisierung von Alkenen (oben) im Vergleich zur radikalische Dreikomponentenkupplung (unten) durch Radical-Polar Crossover (RPC).

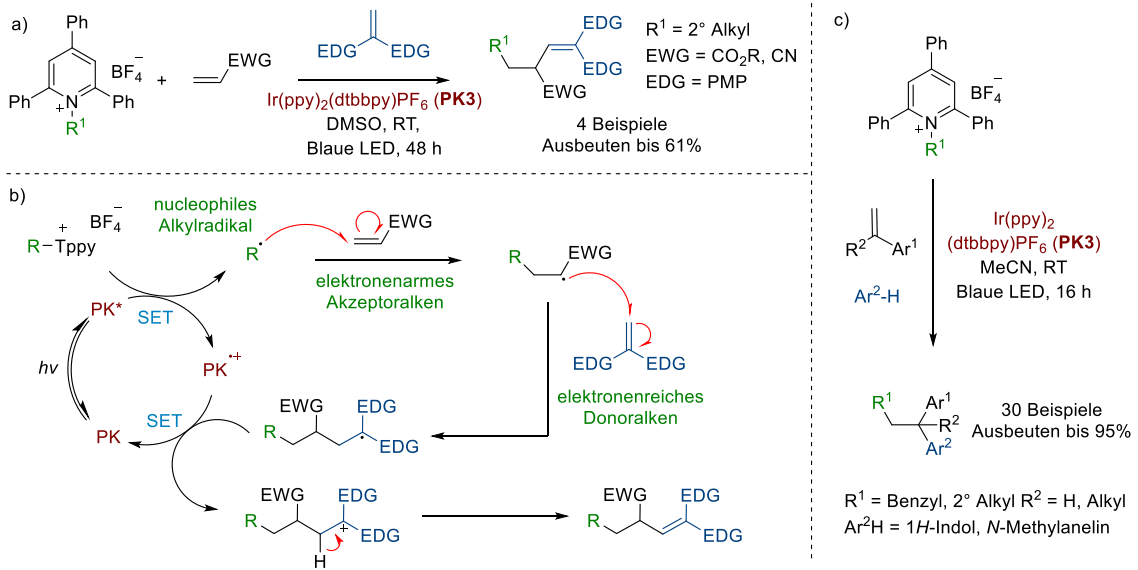
Seit der erstmaligen Nutzung von *N*-Alkylpyridiniumsalzen als Vorläufer für C-zentrierte Radikale in der Photoredoxkatalyse von WATSON und Mitarbeitern im Jahre 2017^[201] hat sich deren Nützlichkeit in diversen Transformationen gezeigt.^[202] Die luftstabilen *N*-Alkylpyridiniumsalze, auch als KATRITZKY-Salze bezeichnet, sind einfach durch Kondensation eines primärenamins mit 2,4,6-Triphenylpyrylium-Tetrafluorborat (**171**) zugänglich

(Schema 28a) und wurden bereits in den 1970er Jahren von KATRITZKY entdeckt.^[203,204] Ein wesentlicher Vorteil der KATRITZKY-Salze ist ihr günstiges Reduktionspotential. Im Vergleich zu benzylicchen Halogeniden, die klassische Vorläufer zur reduktiven Erzeugung von Benzylradikalen darstellen, besitzen die KATRITZKY-Salze ein deutlich positiveres Reduktionspotential (z.B. **173a** $E_{1/2} = -0.92$ V vs. SCE in DMF)^[205] und können daher leichter von einem Photokatalysator reduziert werden (Schema 28b). Die KATRITZKY-Salze sind gute Elektronenakzeptoren. Nach der Aufnahme eines Elektrons fragmentieren sie, wie in Schema 28c gezeigt, zu einem Alkylradikal und Triphenylpyridin (**172**, Tppy).



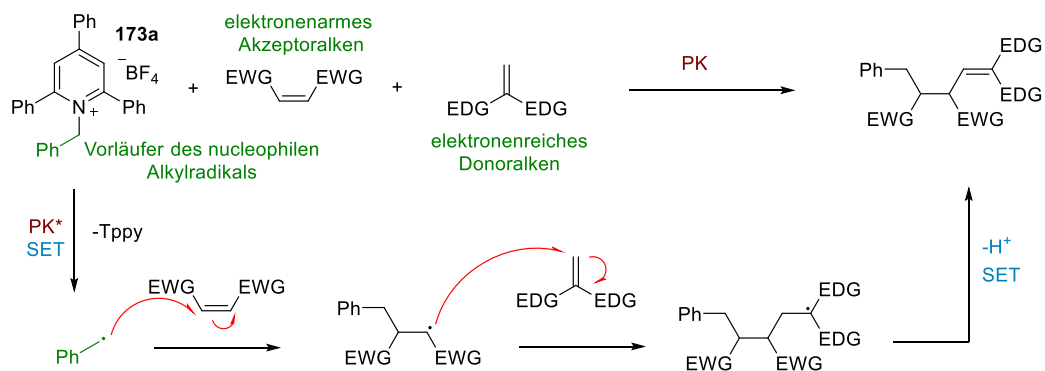
Schema 28: a) Darstellung der KATRITZKY-Salze b) Oxidationspotentiale der angeregten Zustände E_{ox}^* von gängigen Photokatalysatoren (rot) sowie Reduktionspotentiale E_{red} von verschiedenen benzylicchen Radikalvorläufern (blau)^[206] c) Mechanismus der SET-induzierten Fragmentierung von *N*-Alkylpyridiniumsalzen, Redoxpotentiale wurden gemessen in MeCN vs. SCE-Elektrode soweit nicht anders angegeben. [a] Angabe in DMF.

Auch der Einsatz von desaminierenden radikalischen Kupplungen mit *N*-Alkylpyridiniumsalzen in Mehrkomponentenreaktionen wurde demonstriert. Im Jahr 2019 berichteten WANG und UCHIYAMA^[194] über eine photoredox-katalysierte radikalische Dreikomponentenkupplung mit *N*-Alkylpyridiniumsalzen, Acrylaten und 1,1-Diarylethenen (Schema 29a). Schema 29b zeigt den Mechanismus der Reaktion. Nach SET-Reduktion des KATRITZKY-Salzes durch den angeregten Photokatalysator wird ein nucleophiles Alkylradikal erzeugt, das anschließend eine Radikaladdition mit dem elektronenarmen Akzeptoralken einget. Das dabei gebildete Radikal verhält sich aufgrund der benachbarten elektronenziehenden Gruppe elektrophil und geht eine Radikaladdition mit dem elektronenreichen Donoralken ein. Das resultierende Radikal wird durch den Photokatalysator oxidiert und führt zur Bildung eines Carbokation, welches nach Eliminierung eines Protons das gewünschte Kupplungsprodukt liefert. Die Methode von WANG *et. al.* stellte zu dem Zeitpunkt die einzige photoredox-katalysierte desaminierende radikalische Dreikomponentenkupplung dar, wobei jedoch nur vier Beispiele realisiert wurden. Aufbauend auf der Methode von WANG *et. al.* sollten weitergehende Untersuchungen erfolgen. Ebenfalls im Jahr 2019 berichteten LAUTENS, GLORIUS und Mitarbeiter^[206] über eine 1,2-Difunktionalisierung von Styrolen mit *N*-Benzyl- und *N*-Alkyl-Pyridiniumsalzen sowie mit elektronenreichen Aromaten als nucleophile Komponente (Schema 29c).



Schema 29: a) Desaminierende radikalische Dreikomponentenkupplung nach UCHIYAMA *et al.*^[194] b) Mechanismus der radikalischen Dreikomponentenkupplung nach UCHIYAMA *et al.*^[194] c) Desaminierende 1,2-Difunktionalisierung von Styrolen durch Radical-Polar Crossover nach LAURENS & GLORIUS *et al.*^[206]

Das Ziel des Projekts bestand in der Umsetzung einer photoredox-katalysierten radikalischen Dreikomponentenkupplung, bei der die unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften der eingesetzten Alkene dazu führen sollten, dass diese in einer bestimmten Reihenfolge miteinander reagieren, um hochfunktionalisierte Kupplungsprodukte zu erhalten. In Schema 30 ist das geplante Konzept der Reaktion dargestellt. Dabei sollte die Kupplung zwischen einem nucleophilen Ausgangsradikal (Elektronendonator, D) mit einem elektronenarmen Alken (Elektronenakzeptor, A) und einem elektronenreichen Alken (Elektronendonator, D) realisiert werden. Diese Art von radikalischen Dreikomponentenkupplungen werden auch als 3-CR-DAD-Kupplungen bezeichnet.^[135]

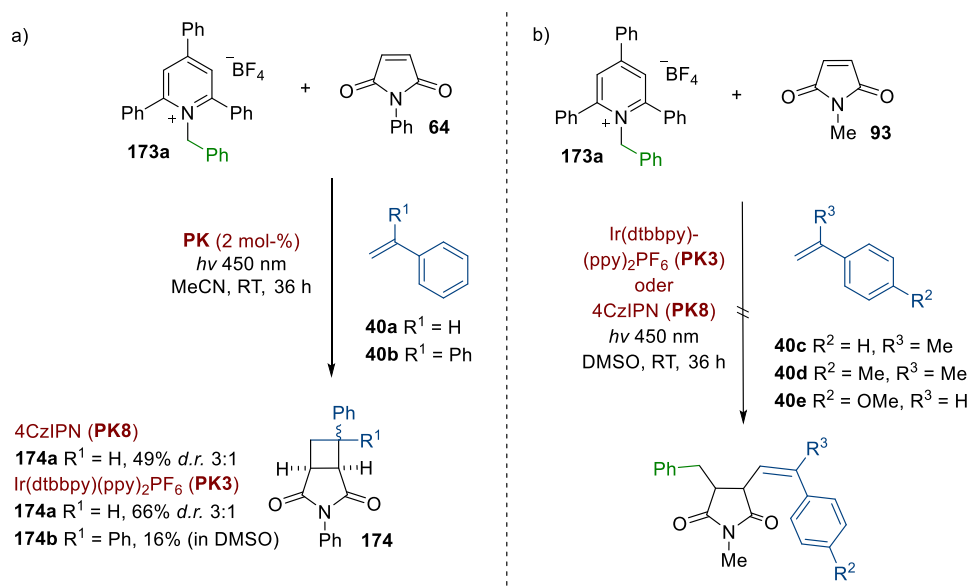


Schema 30: Geplantes Konzept der photoredox-katalysierten DAD-Dreikomponentenkupplung.

Als Modellreaktion wurde das *N*-Benzylpyridiniumsalz **173a** als Vorläufer für das nucleophile Benzylradikal gewählt, welches mit den *N*-substituierten Maleimiden **64** und **93** als elektronenarme Akzeptoralkene sowie mit Styrolderivaten **40** als elektronenreiche Donoralkene kombiniert wurde.

In den ersten Versuchen zeigte sich, dass bei Verwendung von *N*-Phenylmaleimid (**64**) als Akzeptoralken in Gegenwart der blaues Licht absorbierenden Photokatalysatoren 4CzIPN (**PK8**) und Ir(dtbbpy)(ppy)₂PF₆ (**PK3**) keine Radikaladdition auftrat. Stattdessen blieb das Pyridiniumsalz **173a** unreaktiv und es bilden sich ausschließlich die durch Energietransfer (EnT) induzierten [2+2]-Cycloaddukte des Maleimids **174a,b** in Ausbeuten von 16-66% (Schema 31a).^[207] Die Triplett-Energien von 4CzIPN ($E_T = 50.7 \text{ kcal mol}^{-1}$)^[208] und [Ir(dtbbpy)(ppy)₂]⁺ ($E_T = 53.1 \text{ kcal mol}^{-1}$)^[209] sind zu gering, um Styrol (**40a**) ($E_T = 64.9 \text{ kcal mol}^{-1}$)^[210] und 1,1-Diphenylethen (**40b**) ($E_T = 60.8 \text{ kcal mol}^{-1}$)^[210] zu sensibilisieren. Beide Photokatalysatoren können jedoch als Triplett-Sensibilisatoren für das *N*-Phenylmaleimid (**64**) fungieren ($E_T = 50.4 \text{ kcal mol}^{-1}$).^[211]

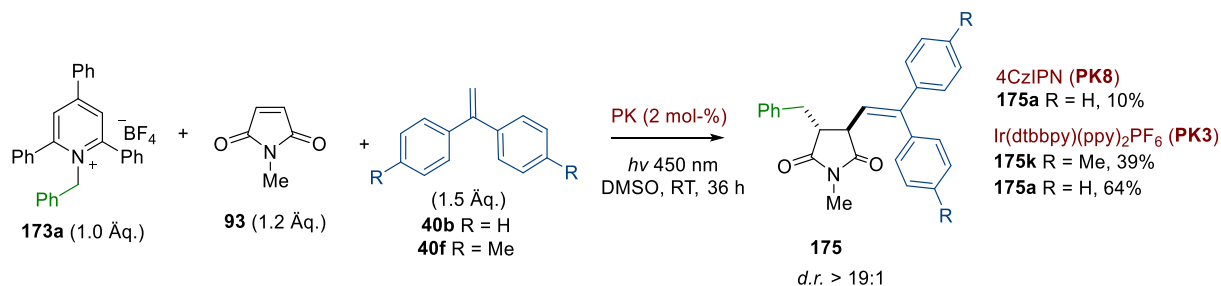
Die unerwünschte [2+2]-Cycloaddition konnte jedoch durch die Verwendung von *N*-Methylmaleimid (**93**) unterdrückt werden, da dieses eine höhere Triplett-Energie aufweist ($E_T = 55.9 \text{ kcal mol}^{-1}$).^[211] Für die erfolgreiche Realisierung der radikalischen Dreikomponentenkupplung ist es erforderlich, dass die Triplett-Energie des Alkens höher liegt als jene des Photokatalysators, um die [2+2]-Cycloaddition zu umgehen. Durch Anwendung von *N*-Methylmaleimid (**93**) konnte die unerwünschte Nebenreaktion erfolgreich unterdrückt werden. Allerdings erwiesen sich Versuche zur Anwendung der Styrolerivate **40c-e** als Donoralkene, auch unter Verwendung des *N*-Methylmaleimids (**93**), als erfolglos (Schema 31b).



Schema 31: Initiale Untersuchung: a) Unerwünschte [2+2]-Cycloaddition zwischen dem *N*-Phenylmaleimid (**64**) und den Styrolderivaten **40a** und **40b**. b) Erfolgreiche Versuche zur Umsetzung der Dreikomponentenkupplung mit dem benzylichen Pyridiniumsalz **173a**, dem *N*-Methylmaleimid (**93**) sowie den Styrolderivaten **40c-e**. Angegebene Ausbeuten wurden mittels ¹H-NMR mit CH₂Br₂ als internen Standard bestimmt.

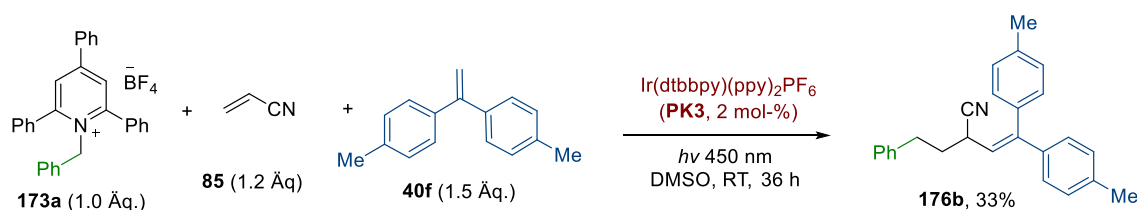
Unter Verwendung von 1,1-Diarylalkenen als Donoralken konnte schließlich die Bildung des gewünschten Produkts **175a** beobachtet werden. Durch den Einsatz von 1,1-Diphenylethen (**40b**) als terminalem Alken gelang es erstmalig, das 3,4-disubstituierte Succinimid **175a** mit einer Ausbeute von 64% und als reines *trans*-

Diastereoisomer zu erhalten. Ebenfalls erwies sich 1,1-Di-*p*-toylethen (**40f**) als geeigneter Reaktionspartner und lieferte das Produkt **175k** in einer Ausbeute von 39% (Schema 32).



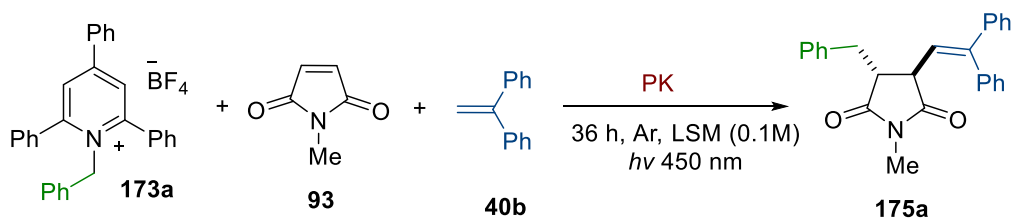
Schema 32: Erste erfolgreiche Umsetzung der radikalischen Dreikomponentenkupplung mit dem benzylichen Pyridiniumsalz **173a**, den 1,1-Diarylethen **40b** und **40f** sowie mit dem *N*-Methylmaleimid (**93**). Die isolierten Ausbeuten sind angegeben.

Auch unter Verwendung von Acrylnitril (**85**) als Akzeptoralken und 1,1-Di-*p*-toylethen (**40f**) als Donoralken konnte das Produkt **176b** der photoredox-katalysierten radikalischen Dreikomponentenkupplung mit einer Ausbeute von 33% erhalten werden (Schema 33).



Schema 33: Photoredox-katalysierte radikalische Dreikomponentenreaktion mit dem benzylichen Pyridiniumsalz **173a**, Acrylnitril (**85**) sowie dem 1,1-Di-*p*-toylethen (**40f**).

Im Weiteren wurde die Reaktion zwischen *N*-Methylmaleimid (**93**), dem benzylichen KATRITZKY-Salz **173a** und 1,1-Diphenylethen (**40b**) systematisch optimiert (Tabelle 2). Die Variation des Photokatalysators (Einträge 1-4) zeigte, dass Ru(bpy)₃(PF₆)₂ (**PK1**) eine höhere Effizienz im Vergleich zu Ir(dtbbpy)(ppy)₂PF₆ (**PK3**) aufweist und das Produkt **175a** mit einer Ausbeute von 82% generiert wurde. Ru(bpy)₃(PF₆)₂ (**PK1**, E_T = 48.9 kcal mol⁻¹)^[212] konnte die [2+2]-Cycloaddition zwischen **93** und **40b** nicht sensibilisieren, was durch zusätzliche Kontrollexperimente bestätigt wurde. Durch den Vergleich verschiedener Lösungsmittel (Einträge 5-7) wurde festgestellt, dass DMSO die beste Wahl darstellte. Es wurde ebenfalls gezeigt, dass die Katalysatorbeladung auf 1 mol-% reduziert werden konnte, ohne dass dies zu einem Verlust an Ausbeute führte. Das optimale Verhältnis der Reaktionspartner wurde auf 1:1.2:1.5 bestimmt. Durch Kontrollexperimente wurde nachgewiesen, dass weder ohne Bestrahlung noch ohne Photokatalysator die Bildung des Produkts **175a** erfolgte (Einträge 15-16).

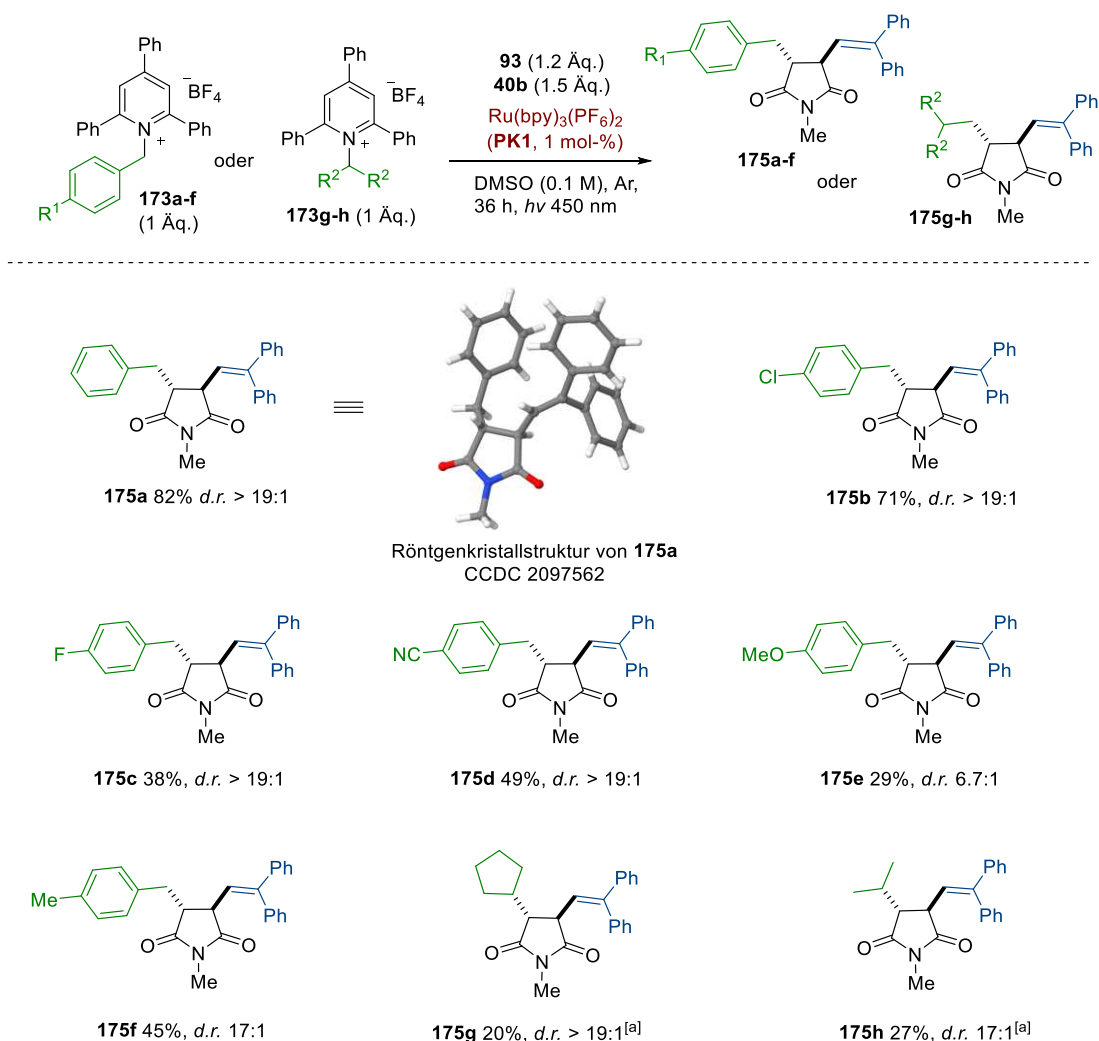
Tabelle 2: Optimierung der radikalischen Dreikomponentenkupplung zwischen dem benzylichen KATRITZKY-Salz **173a**, dem *N*-Methylmaleimid (**93**) und 1,1-Diphenylethen (**40b**).^[a]

Eintrag	PK [mol-%]	LSM	Äquivalente			Umsatz 173a [%]	Ausbeute 175a [%] ^[e]	
			173a	93	40b			
1	Ir(dtbbpy)(ppy) ₂ PF ₆	2	DMSO	1	1.2	1.5	100 ^[b]	64
2	4CzIPN	2	DMSO	1	1.2	1.5	68 ^[b]	10
3	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	2	DMSO	1	1.2	1.5	100 ^[b]	82 (81 %) ^[d]
4	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	2	DMSO	1	1.2	1.5	50 ^[b]	45
5	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	2	MeCN	1	1.2	1.5	17 ^[c]	15
6	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	2	DMF	1	1.2	1.5	100 ^[b]	78
7	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	2	Aceton	1	1.2	1.5	37 ^[c]	30
8	Ru(bpy)₃(PF₆)₂	1	DMSO	1	1.2	1.5	100^[b]	86 (82 %)^[d]
9	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	3	DMSO	1	1.2	1.5	82 ^[b]	75
10	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	4	DMSO	1	1.2	1.5	85 ^[b]	72
11	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	1	DMSO	1	1	1	68 ^[b]	55
12	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	1	DMSO	1	1.5	2	77 ^[b]	71
13	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	1	DMSO	1	1.7	2.2	77 ^[b]	69
14	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	1	DMSO	1	2	2.5	70 ^[b]	66
15	-	-	DMSO	1	1.2	1.5	0	0
16	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ ^[f]	1	DMSO	1	1.2	1.5	0	0

[a] Reaktionen erfolgten mit **173a** (0.2 mmol), **93** (0.24 mmol) und **40b** (0.3 mmol), soweit nicht anders erwähnt, bei 40 °C, unter Argonatmosphäre und einer Konzentration von 0.1 mol/L. [b] Umsatzbestimmung erfolgte anhand des korrespondierenden Triphenylpyridins. [c] Umsatzbestimmung erfolgte anhand des verbleibenden Pyridiniumsalzes. [d] isolierte Ausbeute. [e] Bestimmt mittels ¹H-NMR mit CH₂Br₂ als interner Standard. [f] ohne Bestrahlung.

Im Anschluss an die Optimierung der Dreikomponentenkupplung zwischen dem benzylichen KATRITZKY-Salz **173a**, dem *N*-Methylmaleimid (**93**) und 1,1-Diphenylethen (**40b**) wurde die Substratbreite der Reaktion untersucht. Hierzu wurden verschiedene elektronenreiche und elektronenarme 4-substituierte Arylmethylpyridiniumsalze **173a-f** erfolgreich in der Reaktion eingesetzt und lieferten die Produkte **175a-f** in Ausbeuten von 29-82% (Schema 34). Mit Ausnahme der Verbindung **175e** (*d.r.* = 6.7:1) wurden die 3,4-disubstituierten Succinimide **175a-d,f** mit hoher *trans*-Diastereoselektivität erhalten.

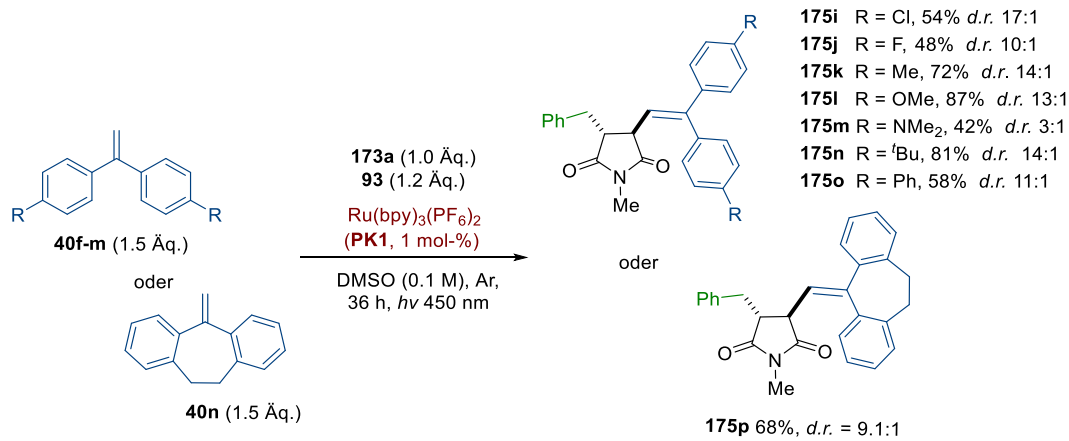
Ergebnisse und Diskussionen



Schema 34: Produktspektrum unter Variation der Pyridiniumsalze **173a-h** in der radikalischen Dreikomponentenreaktion zur Darstellung der Succinimide **175a-h**. Isolierte Ausbeuten sind angegeben. [a] $Ir(dtbbpy)(ppy)_2PF_6$ (1 mol-%) wurde verwendet.

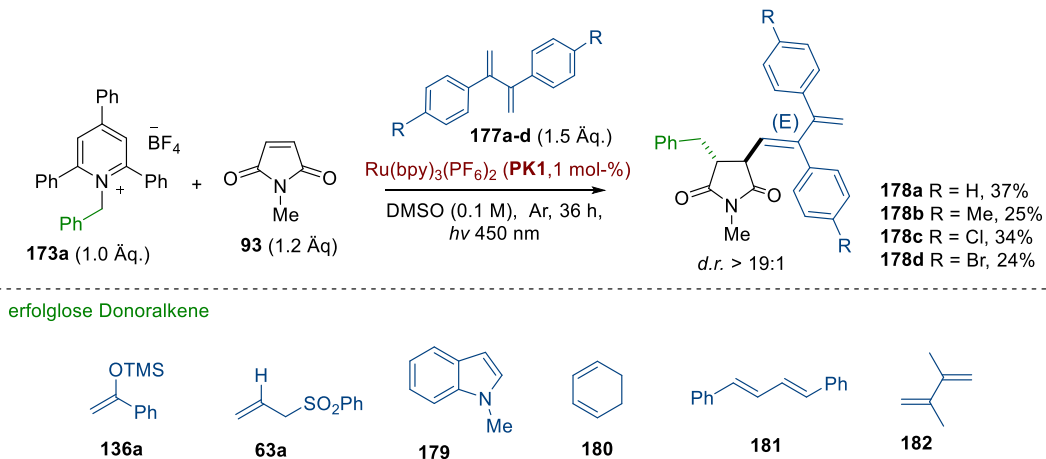
Im Gegensatz zu den benzylicchen Radikalvorläufern **173a-f** zeigte sich bei Einsatz der *N*-2°-Alkylpyridiniumsalze **173g,h** eine drastische Verringerung der Ausbeute. Die Cyclopentyl- und Isopropyl-substituierten Derivate **175g** und **175h** konnten nur in Ausbeuten von 20% bzw. 27% dargestellt werden. In diesem Zusammenhang zeigte $Ir(dtbbpy)(ppy)_2PF_6$ (**PK3**) eine höhere Effizienz gegenüber $Ru(bpy)_3(PF_6)_2$ (**PK1**).

Im nächsten Schritt erfolgte die Variation der 1,1-Diarylethene **40f-n** mit elektronenziehenden und elektronenschiebenden Substituenten in *para*-Position der beiden aromatischen Ringe (Schema 35). Die korrespondierenden 3,4-disubstituierten Succinimide **175i-p** konnten in guten Ausbeuten von 42-87% und mit hoher *trans*-Diastereoselektivität dargestellt werden. Lediglich das Derivat **175m** zeigte eine geringere Diastereoselektivität von *d.r.* = 3:1. Insgesamt fällt auf, dass elektronenschiebende Substituenten die höhere Ausbeute generieren.



Schema 35: Produktspektrum unter Variation der 1,1-Diarylethene **40f-n** in der radikalischen Dreikomponentenkupplung zur Darstellung der Succinimide **175i-p**. Isolierte Ausbeuten sind angegeben.

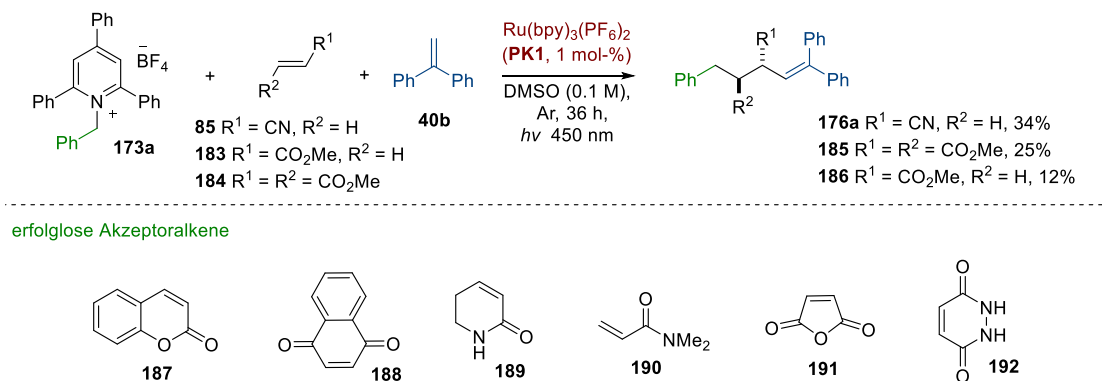
Weitere Versuche zur Identifizierung alternativer Donoralkene wurden unternommen. Es zeigte sich, dass die 1,1-Diarylethene **40f-n** durch 2,3-Diaryl-1,3-butadiene **177a-d** ersetzt werden konnten. Wie in Schema 36 (oben) ersichtlich, lieferte die Reaktion unter Verwendung der 2,3-Diaryl-1,3-butadiene **177a-d** die 1,2,3-trisubstituierten 1,3-Diene **178a-d** in moderaten Ausbeuten von 24-37%. Die Produkte wurden in hohen Diastereoselektivitäten und als (*E*)-konfigurierte Diene erhalten. Als erfolgreiche Reaktionspartner erwiesen sich der Silylenolether **136a**, Allylphenylsulfon (**63a**), *N*-Methylindol (**179**), 1,4-Diphenyl-1,3-butadien (**180**), 1,3-Cyclohexadien (**181**) als auch 2,3-Dimethyl-1,3-butadien (**182**) (Schema 36, unten).



Schema 36: Anwendung der 2,3-Diaryl-1,3-butadiene **177a-d** in der radikalischen Dreikomponentenkupplung (oben), erfolgreiche Donoralkene (unten). Isolierte Ausbeuten sind angegeben.

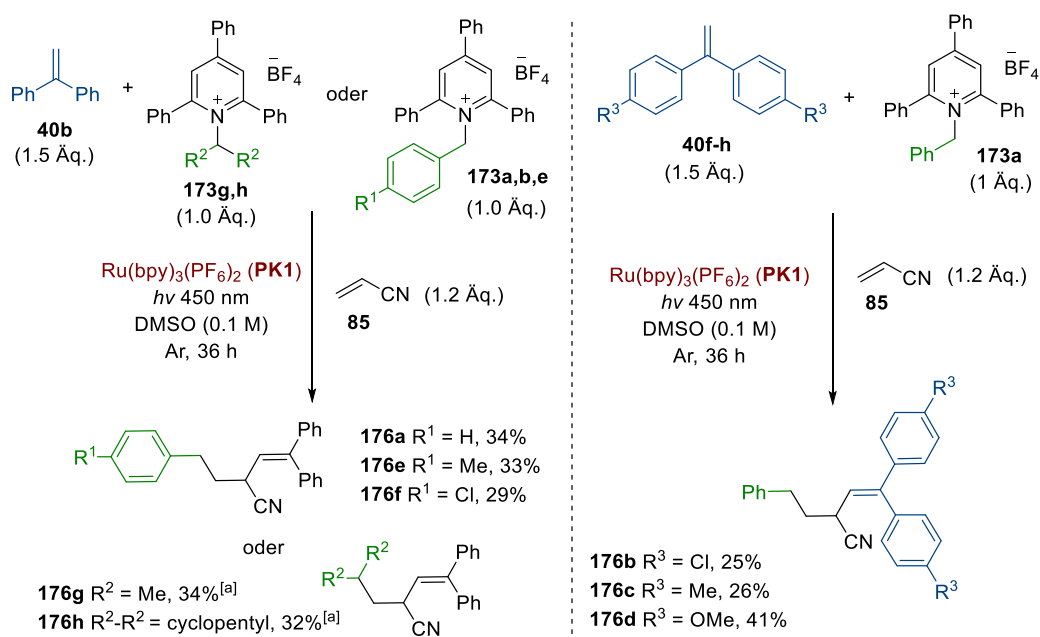
Zudem wurden Versuche zur Variation des Akzeptoralkens unternommen (Schema 37, oben). Dabei wurde deutlich, dass anstelle von *N*-Methylmaleimid (**93**) auch Acrylnitril (**85**), Dimethylfumarat (**183**) und Methylacrylat (**184**) in der Reaktion eingesetzt werden können. Die entsprechenden Produkte der radikalischen Dreikomponentenkupplung, **176a**, *anti*-**185** (*d.r.* > 19:1) und **186**, konnten in moderaten bis schlechten Ausbeuten

von 12-34% isoliert werden. Andere Akzeptoralkene wie Cumarin (**187**), 1,4-Naphthochinon (**188**), 5,6-Dihydro-2-pyridinon (**189**), *N,N*-Dimethylacrylamid (**190**), Maleinsäureanhydrid (**191**) und Maleinsäurehydrazid (**192**) erwiesen sich als ungeeignete Reaktionspartner (Schema 37, unten).



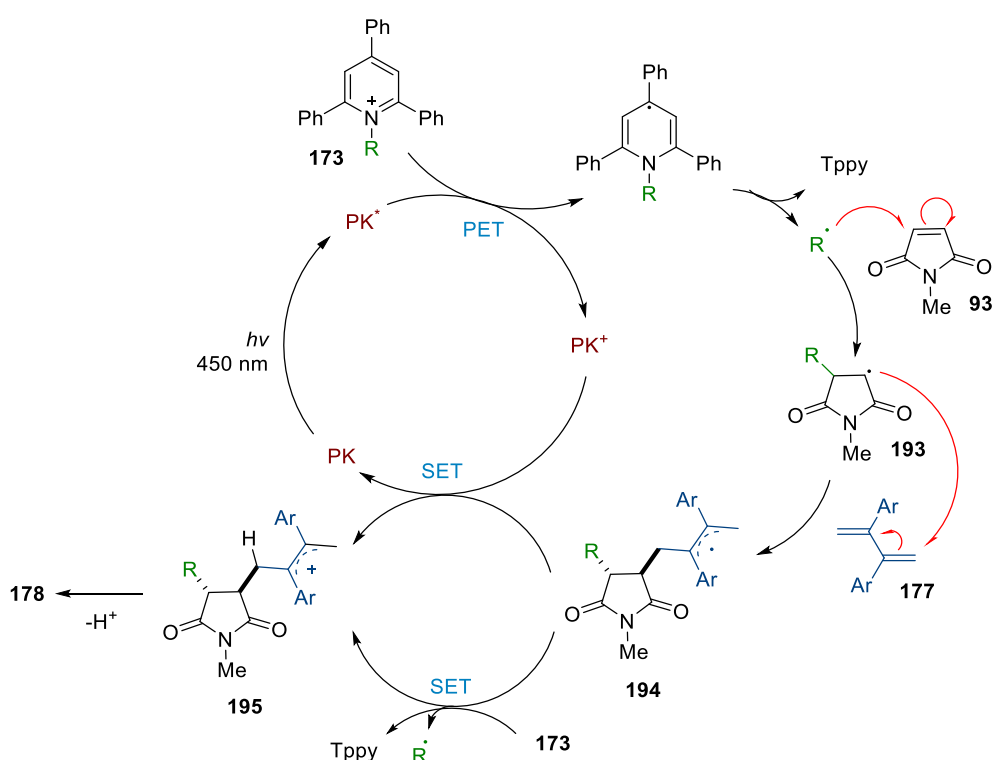
Schema 37: Versuche zur Verwendung von alternativen Akzeptoralkenen unter den optimierten Bedingungen.

Da sich in den Vorversuchen sowie bei der Variation des Akzeptoralkens herausstellte, dass sich Acrylnitril (**85**) als Akzeptoralken in der Reaktion einsetzen werden kann, wurden verschiedene Derivate davon dargestellt. Sowohl die Variation des Alkylradikalvorläufers (Schema 38, links) als auch des 1,1-Diarylethens (Schema 38, rechts) lieferten moderate Ausbeuten der Produkte **176a-h** von 25-41%. Wie bereits festgestellt, erwies sich Ir(dtbbppy)(ppy)₃PF₆ im Vergleich zu Ru(bpy)₃(PF₆)₂ auch hierbei als effektiver bei der Additionsreaktion der *N*-2°-Alkyl-substituierten Pyridiniumsalze.



Schema 38: Produktspektrum der radikalischen Dreikomponentenkupplung mit Acrylnitril (**85**) als Akzeptoralken. [a] Ir(dtbbppy)(ppy)₃PF₆ (1 mol-%) wurden verwendet. Isolierte Ausbeuten sind angegeben.

In Schema 39 ist der postulierte Mechanismus der photoredox-katalysierten radikalischen Dreikomponentenkupplung dargestellt. Das Pyridiniumsalz **173** wird vom angeregten Photokatalysator (PK*) mittels PET reduziert und fragmentiert zu Triphenylpyridin (**172**, Tppy) sowie einem nucleophilen Alkylradikal. Dieses Alkylradikal geht eine konjugierte radikalische Addition mit dem *N*-Methylmaleimid (**93**) ein und bildet das elektrophile α -Carbonylradikal **193**, welches daraufhin vom elektronenreichen 1,3-Dien **177** abgefangen wird. Das resultierende allylische Radikal **194** wird anschließend durch SET von dem oxidierten Photokatalysator (PK⁺) zum allylischen Kation **195** umgesetzt, wobei der Photokatalysator regeneriert wird. Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass durch Einelektronenübertragung zwischen dem allylischen Radikal **194** und dem Pyridiniumsalz **173** das allylische Kation **195** in einem Kettenfortpflanzungsschritt gebildet wird. Die Bildung des Produktes **183** erfolgt durch Eliminierung eines Protons aus dem Allylkation **199**.



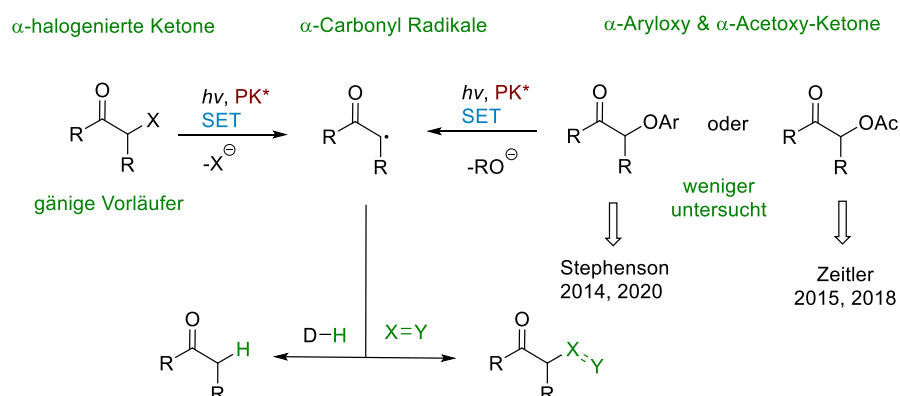
Schema 39: Postulierter Mechanismus der photoredox-katalysierten radikalischen Dreikomponentenkupplung.

Zusammenfassend wurden verschiedene *N*-Benzyl- und *N*-2°-Alkylpyridiniumsalze erfolgreich in einer photoredox-katalysierten radikalischen Dreikomponentenkupplung verwendet. Dabei kamen *N*-Methylmaleimid (**93**) und Acrylnitril (**85**) als Akzeptoralkene sowie 1,1-Diarylethene **40f-n** und 2,3-Diaryl-1,3-butadiene **177a-d** als Donoralkene zum Einsatz. Durch diese Kombination konnten höherwertige Produkte effizient und im Fall der Succinimide **175a-p** mit hoher Diastereoselektivität zugänglich gemacht werden.

3.2 Photoredox-katalysierte Generierung von C-zentrierten Radikalen aus α -Keto-N,O-Acetalen: Synthese von funktionalisierten Azepino[1,2-a]indolen und Azepino[1,2-a]furo[3,2-b]indolen

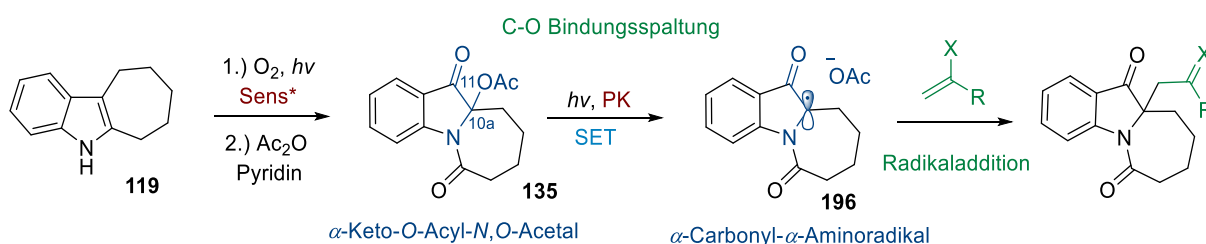
α -Hydroxy-Carbonylverbindungen sind in der Natur weit verbreitet und Methoden zur Funktionalisierung dieser Verbindungen durch reduktive C-O-Bindungsspaltung sind daher von großem Interesse. Aufgrund der stark negativen Reduktionspotentiale von α -oxygenierten Carbonylverbindungen ist die Erzeugung von α -Carbonylradikalen mittels Einelektronenreduktion jedoch besonders anspruchsvoll. α -Carbonylradikale stellen synthetisch nützliche und reaktive Intermediate zur Synthese von funktionalisierten Carbonylverbindungen dar.^[213,214] Traditionelle Protokolle zu deren Generierung basieren meist auf Halogen-Atom-Transfer-Reaktionen^[215] und wurden durch photoredox-katalysierte SET-Reduktion von α -halogenierten Carbonylverbindungen erweitert. Die photokatalytische Reaktionsführung stellt eine vergleichsweise mildere und aufgrund höherer Funktionsgruppentoleranz häufig effizientere Alternative dar. Die ersten photoredox-katalysierten Dehalogenierungen von α -Bromketonen^[216] bzw. α -halogenierten Carboxylaten^[67] wurden im Jahre 1990 von FUKUZUMI *et al.* sowie Jahr 2009 sowie von STEPHENSON *et al.* beschrieben. Darauf basierende Weiterentwicklungen umfassen die Einführung neuer photokatalytischer Systeme^[217–219] sowie die Aktivierung anspruchsvoller Substrate wie α -fluoridierte Ketone und Carboxylate.^[220,221] Die Verwendung der photokatalytisch erzeugten elektrophilen α -Carbonylradikalen in einer Vielzahl neuer Radikaladditions- und Cyclisierungsreaktion ermöglicht den Zugang zu diversen acyclischen und (hetero)-cyclischen molekularen Zielstrukturen.^[222–224]

Methoden zur Generierung von α -Carbonylradikale aus α -oxygenierten Carbonylverbindungen mittels Photoredoxkatalyse sind bereits in der Literatur beschrieben (Schema 40), jedoch benötigen diese immer den Zusatz von Additiven wie Lewis-Säuren oder tertiäre Amine. So berichteten STEPHENSON *et al.* über eine photoredox-katalysierte reduktive Spaltung von α -Aryloxyketonen zur Funktionalisierung von Lignin-Modellverbindungen.^[172,225] Weiterhin beschrieben ZEITLER *et al.* die Verwendung von α -Acyloxy-Ketonen als Radikalvorläufer in einer photoredox-katalysierten Desoxygenierung von O-Acetoxyacyloinen.^[226] Dieselbe Arbeitsgruppe zeigte außerdem im Jahr 2019 die Aktivierung von α -Acetoxyacetophenonen mittels Lewis-Säure in einer C,C-Bindungsknüpfungsreaktion mit Styrolderivaten.^[169]



Schema 40: SET-Reduktion von α -halogenierten und α -oxygenierten Carbonylverbindungen mittels Photoredoxkatalyse (oben) sowie Funktionalisierung von α -Carbonylradikalen (unten).

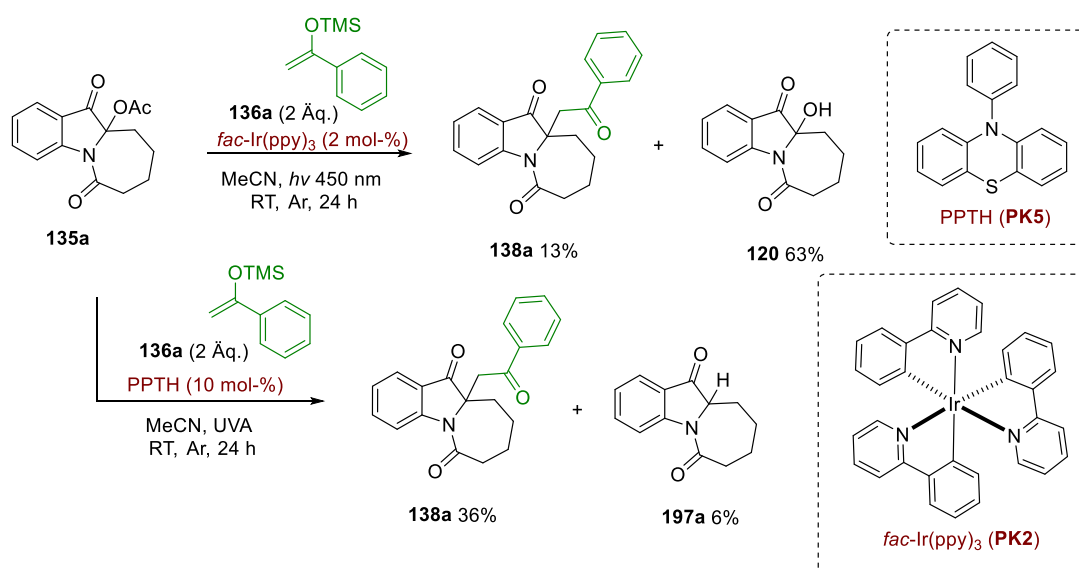
Im Jahr 2020 berichteten BRASHOLZ *et al.* über eine mittels sichtbaren Lichts sensibilisierte Photooxygenierung von Cyclohepta[*b*]indolen **119** zur Darstellung von tricyclischen 10a-Hydroxytetrahydroazepino[1,2-*a*]indolen **120**.^[158] Nach deren *O*-Acetylierung können die C10a-*O*-Acetate **135** erhalten werden.^[160,161] Bei Betrachtung der C10a-*O*-Einfachbindung der *O*-Acetate **135** erscheint diese als ausreichend labil um durch photokatalytische SET-Reduktion aktiviert zu werden. Das Azepinoindol **135** trägt eine α -Keto-*O*-Acyl-*N,O*-Acetal Substruktur (blau gekennzeichnet in Schema 41), aus welcher nach Einelektronenreduktion und mesolytischer Fragmentierung ein α -Amino- α -Carbonylradikal **196** entstehen könnte. Das Ziel des Projekts bestand in der Entwicklung einer photoredox-katalysierten Methode zur Generierung der tricyclischen Radikale **196** sowie in der Umsetzung einer Abfangreaktion dieser. Initiale Untersuchungen mit elektronenarmen Alkenen sowie mit dem elektronenreichen Silylenolether **136a** zeigten, dass das Radikal **196** einen vorwiegend elektrophilen Charakter aufweist.



Schema 41: Geplantes Konzept zur Erzeugung und Funktionalisierung des α -Amino- α -Carbonylradikal **196** aus dem α -Keto-*O*-Acyl-*N,O*-Acetal **135**.

Zu Beginn der Untersuchungen wurden nicht nur das α -Keto-*O*-Acyl-*N,O*-Acetal **135a** als potentieller Radikalvorläufer in Betracht gezogen, sondern auch die C-10a-*O*-sulfonylierten und C-10a-halogenierten Verbindungen. Jedoch konnten diese aufgrund ihrer Instabilität nicht isoliert werden. Für die erste Modellreaktion wurde daher die Kombination aus dem Acetat **135a** und dem Silylenolether **136a** gewählt (Schema 42). Um die gewünschten SET-Reduktion des Acetats **135a** ($E_{\text{red}} = -1.42$ V vs. SCE in MeCN) zu realisieren, wurden stark reduzierenden Photokatalysatoren in Erwägung gezogen. Zu diesen zählten: *fac*-Ir(ppy)₃ (**PK2**, $E_{1/2}(\text{PK}^+/\text{PK}^*) = -1.73$ V vs. SCE),^[227] PPTH (**PK5**, $E_{1/2}(\text{PK}^+/\text{PK}^*) = -2.10$ V vs. SCE)^[228] sowie Phenox O-PC (**PK7**, $E_{1/2}(\text{PK}^+/\text{PK}^*) = -1.80$ V vs. SCE).^[229]

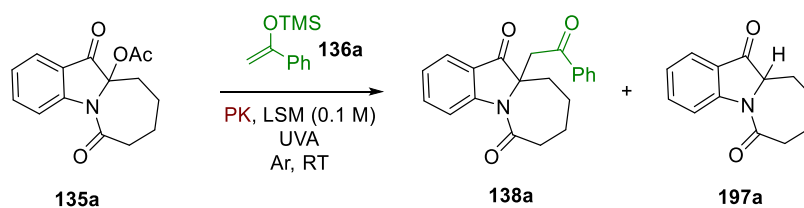
Erste Versuche zur Erzeugung des α -Amino- α -Carbonylradikals **196** aus dem Acetat **135a** wurden mit *fac*-Ir(ppy)₃ (**PK2**) unter Bestrahlung durch eine 450 nm LED (18 W) sowie mit dem Silylenolether **136a** als Abfangreagenz durchgeführt. Obwohl ein vollständiger Umsatz des Acetats **135a** erreicht wurde, konnte das erwartete Produkt **138a** nur mit einer Ausbeute von 13% erhalten werden (Eintrag 1, Tabelle 3). In diesem Fall dominierte die *O*-Deacetylierung, wobei das 10a-Hydroxyazepino[1,2-*a*]indol **120** als Hauptprodukt mit einer Ausbeute von 63% entstand (Schema 42, oben). Unter denselben Bedingungen, jedoch mit dem Zusatz der Lewisäure Yb(OTf)₃ (10 mol-%), zeigte sich eine ähnlich unerwünschte Produktselektivität (Eintrag 2). Erst durch den Einsatz von PPTH (**PK5**) unter Bestrahlung einer 380 nm LED konnte die *O*-Deacetylierung unterdrückt werden, sodass das β -Aminoketon **138a** bei vollständigem Umsatz von **135a** in einer Ausbeute von 36% zusammen mit 6% des Reduktionsproduktes **197a** entstand (Schema 42, unten).



Schema 42: Erste erfolgreiche Umsetzung der Radikaladdition zwischen dem Acetat **135a** und dem Silylenolether **136a** katalysiert durch fac-Ir(ppy)₃ (oben) oder PPTH (unten). Isolierte Ausbeuten sind angegeben.

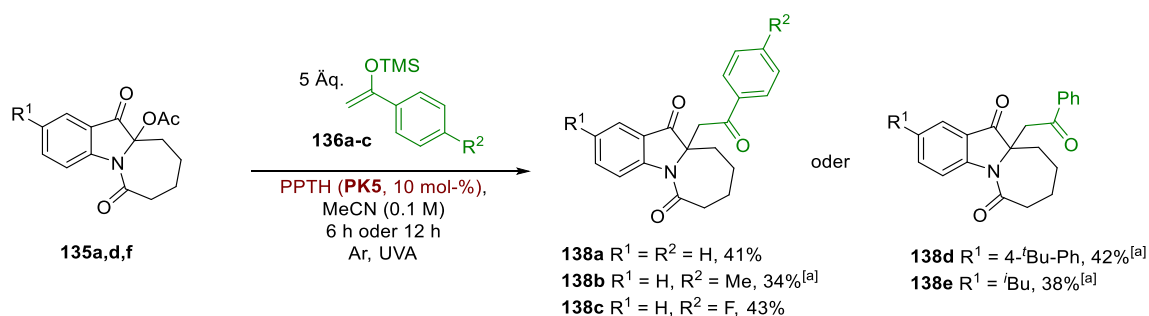
Im Anschluss wurde der Einfluss der Äquivalente des Silylenolethers **136a** untersucht (Einträge 4-6), gefolgt von der Variation des Solvens (Einträge 7-12), der Reaktionszeit (Einträge 15-19), des Katalysators (Eintrag 2-3, 23) sowie der Katalysatorbeladung (Einträge 20-22). Unter Verwendung von 10 mol-% PPTH (**PK5**) und 5 Äq. **136a** wurde das Produkt **138a** mit einer Ausbeute von 41% nach 6 h Reaktionszeit isoliert (Eintrag 17). Die Reaktion mit Phenox O-PC (10 mol-%) unter Bestrahlung von 450 nm LED ergab ein etwas schlechteres Ergebnis nach 17 h Reaktionszeit (Eintrag 24). Auch der Zusatz von Säure oder Base erwies sich als nachteilig (Eintrag 13-14). Die PPTH-katalysierte Radikaladdition findet im Dunkeln nicht statt (Eintrag 25). Die Reaktionsmischung wurde ohne den Photokatalysator, der das einfallende UVA Licht absorbiert, bestrahlt. Das Acetat **135a**, dessen Absorptionsspektrum leicht in diesem spektralen Bereich übergeht, wurde nach 6 h zu 60% umgesetzt und lieferte die Produkte **138a** und **197a** in einer Ausbeute von 17% bzw. 12% (Eintrag 26).

Wie in Schema 43 dargestellt konnten mittels der PPTH-katalysierten Reaktion unter optimierten Bedingungen (Tabelle 3, Eintrag 17) verschiedene Azepino[1,2-a]indole **138a-e** durch C,C-Kupplung der Acetale **135a,d,f** mit den Silylenolether **136a-c** unter Bestrahlung von 380 nm Licht synthetisiert werden. Die β -Aminoketone **138a-e** wurden dabei in moderaten Ausbeuten von 34-43% erhalten. In den meisten Fällen wurde der vollständige Umsatz der Edukte erst nach 12 h beobachtet.

Tabelle 3: Reaktionsentwicklung der photoredox-katalysierten Reaktion zwischen dem Acetat **135a** und dem Silylenolether **136a**.

Eintrag	PK [mol%]	Zeit [h]	LSM	Äq. 136a	Umsatz 135a [%] ^[a]	Ausbeute [%] ^[a]	
						138a	197a
1 ^[b]	Ir(ppy) ₃ (2)	24	MeCN	2	93	13	0
2 ^[g]	Ir(ppy) ₃ (2)	24	MeCN	2	50	0	0
3	PPTH (10)	24	MeCN	2	100	36	6
3	PPTH (10)	24	MeCN	5	100	44 (40) ^[e]	15
4	PPTH (10)	24	MeCN	10	100	41	8
5	PPTH (10)	24	MeCN	15	100	42	2
6	PPTH (10)	24	MeCN	20	100	42	2
7	PPTH (10)	24	DMSO	5	88	8	<5
8	PPTH (10)	24	DMF	5	100	0	33
9	PPTH (10)	24	Aceton	5	97	14	14
10	PPTH (10)	24	DCE	5	100	0	32
11	PPTH (10)	24	CHCl ₃	5	100	0	46
12	PPTH (10)	24	EtOAc	5	81	14	9
13 ^[c]	PPTH (10)	24	MeCN	5	100	19	17
14 ^[d]	PPTH (10)	24	MeCN	5	100	27	18
15	PPTH (10)	18	MeCN	5	100	39	3
16	PPTH (10)	12	MeCN	5	100	41 (40) ^[e]	0
17	PPTH (10)	6	MeCN	5	95	45 (41)^[e]	9
18	PPTH (10)	3	MeCN	5	24	10	0
19	PPTH (10)	1	MeCN	5	10	1	0
20	PPTH (5)	6	MeCN	5	87	41	8
21	PPTH (20)	6	MeCN	5	100	41	20
22	PPTH (40)	6	MeCN	5	86	18	9
23	Phenox O-PC (10)	6	MeCN	5	95	38	11
24 ^[b]	Phenox O-PC (10)	17	MeCN	5	100	37	15
25	-	6	MeCN	5	60	16	12
26 ^[f]	PPTH	6	MeCN	5	0	0	0

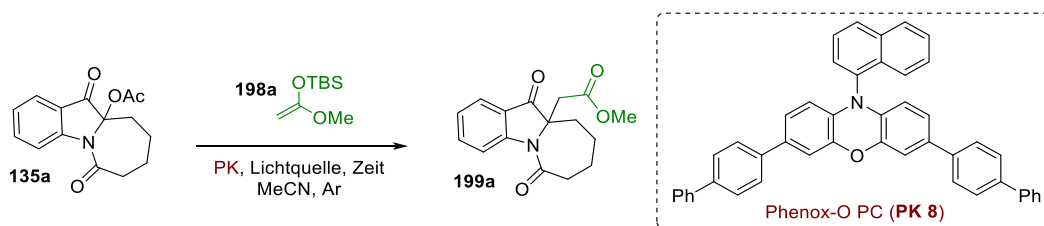
[a] Bestimmt mittels ¹H-NMR mit CH₂Br₂ als internen Standard [b] 450 nm LED wurden verwendet [c] Zugabe von Pyridin (1 Äq.) [d] Zugabe von AcOH (1 Äq.) [e] Isolierte Ausbeute [f] Ohne Bestrahlung [g] Zusatz von Yb(OTf)₃ (10 mol-%).



Schema 43: Darstellung von verschiedenen β -Aminoketonen **136a-e** unter den optimierten Bedingungen. Isolierte Ausbeuten sind angegeben. [a] 12 h Reaktionszeit.

Anschließend wurde die Reaktion zwischen dem Acetat **135a** und 1-Methoxy-1-(*tert*-butyldimethylsiloxy)ethen (**198a**), einem im Vergleich zu dem Silylenolether **136a** elektronenreicheren Silylketenacetal, untersucht (Tabelle 4). Die Reaktion, katalysiert durch PPTH (**PK5**), lieferte unter den gleichen Bedingungen wie bei Verwendung des Silylenolethers **136a** den β -Aminoester **199a** in einer Ausbeute von 50%, zusammen mit 5% des Reduktionsprodukts **197a** (Tabelle 4, Eintrag 1). Durch Verwendung von Phenox O-PC (**PK7**, 10 mol-%) unter Bestrahlung mit blauem LED-Licht stieg die Ausbeute auf 62% (Eintrag 2). Selbst nach Reduzierung der Katalysatorbeladung von 10 mol-% über 5 mol-% auf 2 mol-% konnte jeweils die gleiche Ausbeute erzielt werden (Einträge 2-4). Die Verminderung des Überschusses des Silylketenacetals **198a** von fünf auf drei Moläquivalente ermöglichte schließlich die Isolierung des Produkts **199a** in einer Ausbeute von 87%, ohne dass dabei das Nebenprodukt **197a** gebildet wurde. Kontrollexperimente zeigten, dass die Reaktion weder ohne Bestrahlung noch ohne Zugabe des Photokatalysators ablief (Einträge 7-8).

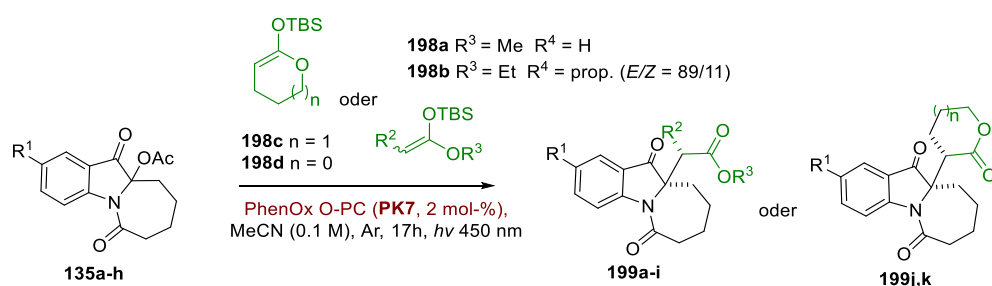
Tabelle 4: Optimierung der photoredox-katalysierten Radikaladdition zwischen dem Acetat **135a** und dem Silylketenacetal **198a**.



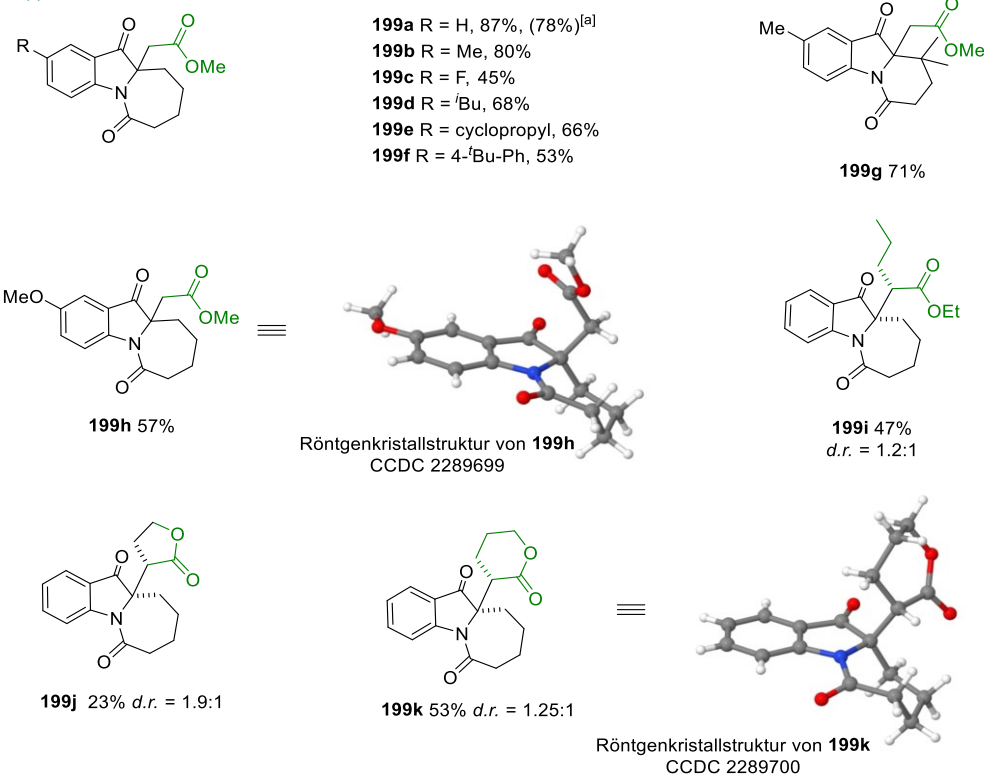
Eingang	Katalysator [mol-%]	Lichtquelle	Zeit [h]	Äq. 198a	Umsatz 135a [%] ^[a]	Ausbeute 199a [%] ^[a]
1	PPTH (10)	UVA	6	5	100	50 (46) ^[b]
2	Phenox O-PC (10)	blaue LED	17	5	100	62
3	Phenox O-PC (5)	blaue LED	17	5	100	62
4	Phenox O-PC (2)	blaue LED	17	5	100	62
5	Phenox O-PC (2)	blaue LED	17	3	100	88 (87)^[b]
6	Phenox O-PC (2)	blaue LED	17	1	89	52
7	-	blaue LED	17	3	0	0
8	Phenox O-PC (2)	-	17	3	0	0

[a] Bestimmt mittels $^1\text{H NMR}$ mit CH_2Br_2 als internen Standard [b] isolierte Ausbeute.

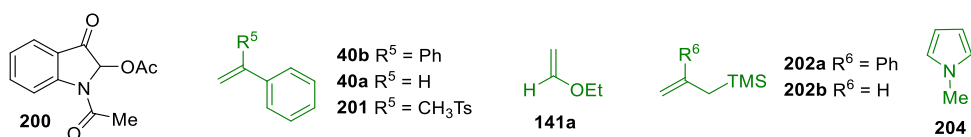
Im nächsten Schritt wurden verschiedene β -Aminoester **199a-k** dargestellt (Schema 44). Die entwickelten Bedingungen (Tabelle 4, Eintrag 5) zeigten eine gute Toleranz gegenüber halogenierten, arylierten und alkylierten Substituenten in der 2-Position der Acetate **135a-f**. Allgemein wurde festgestellt, dass die Reaktion mit den Silylketenacetalen **198a-c**, katalysiert durch Phenox O-PC (**PK7**) und unter Bestrahlung mit blauem Licht, höhere Ausbeuten im Bereich von 45-87% der β -Aminoester **199a-f,h** erzielte als die PPTH-katalysierte UVA-Licht-vermittelte Reaktion der Acetate **135** mit den Silylenolethern **136** (Schema 43). Die von Phenox O-PC (**PK7**) katalysierte Reaktion zwischen dem Acetat **135a** und dem Silylketenacetal **198a** konnte problemlos im Maßstab von 1 mmol durchgeführt werden und erbrachte das Produkt **199a** in einer Ausbeute von 78%.



a) β -Aminoester



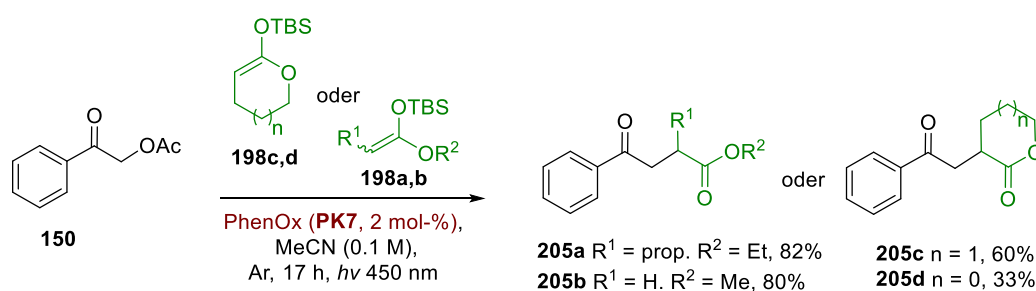
b) Limitationen



Schema 44: a) Produktspektrum der PhenOx O-PC-katalysierten Radikaladdition zwischen den Acetaten **135a-h** und den Silylketenacetalen **198a-d** b) Limitationen der Reaktion. Reaktionen erfolgten mit optimierten Bedingungen (Tabelle 4, Eintrag 5). Isolierte Ausbeuten sind angegeben. [a] 1 mmol Maßstab.

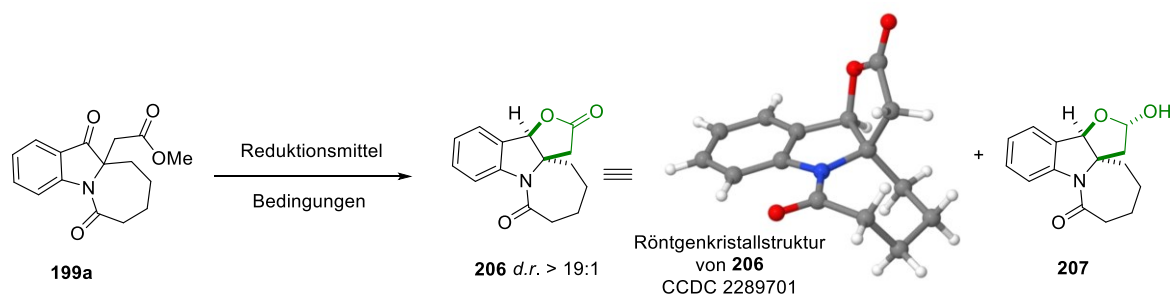
Auch das Tetrahydropyrido[1,2-*a*]indol **135g**^[158], das geminal-substituierte Dimethylgruppen in unmittelbarer Nähe zum Reaktionszentrum aufweist, wurde erfolgreich in den entsprechenden β -Aminoester **199g** mit einer Ausbeute von 71% überführt. Die Reaktion zwischen dem Acetat **135a** und cyclischen oder α -substituierten Silylketenacetalen **198b-d** ergab die Produkte **199i-k** in moderaten Ausbeuten von 23-53%. Dabei wurden nur geringfügige Diastereoselektivitäten von 1.9:1 bis 1.2:1 beobachtet werden. Das α -Acetoxy-Indolin-3-on (**200**),^[230] das einen Vorläufer für ein sekundäres α -Amino- α -Carbonylradikal darstellt, unterlag in der Radikaladdition mit dem Silylketenacetal **198a** unter Standardbedingungen hauptsächlich der Zersetzung. Weiterhin erwiesen sich die Styrolerivate **40a,b**, das Sulfon **201a**, der Ethylvinylether (**141a**), die Allylsilane **202a,b** sowie *N*-Methylpyrrol (**204**) als ungeeignete Radikalakzeptoren (Schema 44b).

Um zu überprüfen, ob die entwickelte Methode auch auf einfache α -Acetoxyketone anwendbar ist, wurde α -Acetoxyacetophenon (**150**) als Radikalvorläufer verwendet. Es zeigte sich, dass dieses mühelos durch die Standardreaktionsbedingungen mit Phenox O-PC aktiviert werden konnte und die Produkte **205a-d** der Radikaladdition mit dem Silylketenacetalen **198a-d** in Ausbeuten zwischen 33-82% generiert werden können (Schema 45).



Schema 45: Anwendung der Phenox O-PC-katalysierten Radikaladdition zwischen α -Acetoxyacetophenon (**150**) und den Silylketenacetalen **198a-d**. Isolierte Ausbeuten sind angegeben.

Des Weiteren wurde entdeckt, dass der β -Aminoester **199a** unter Hydridreduktion eine reduktive Cyclisierungsreaktion eingeht, wodurch strukturell komplexe Oxindolgerüste zugänglich werden (siehe Tabelle 5). Dabei zeigte sich, dass die Reduktion mit NaBH_4 gänzlich diastereoselektiv verläuft. Das nucleophile Hydridreagenz greift ausschließlich das benzyliche Keton *trans* zu dem C-10a-Methylester-Substituenten an und ermöglicht so einen intramolekularen Ringschluss zum γ -Lacton. Während unter Verwendung von 1.5 Äquivalenten NaBH_4 bei RT nach 4 h ein Gemisch aus dem Lacton **206** und dem Lactol **207** entsteht (Eintrag 1), konnten durch Einsatz von 3 Äquivalenten NaBH_4 nach 16 h bei RT selektiv das tetracyclische γ -Lactol **207** in einer Ausbeute von 61% und einem *d.r.* von 6.3:1 (bezogen auf das anomere Kohlenstoffatom) erhalten werden (Eintrag 2). DIBAL-H und $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ erwiesen sich als ungeeignete Reduktionsmittel (Einträge 3-5). Die gezielte Darstellung des Lactons **206** gelang durch sorgfältige Anpassung der Temperatur und der Äquivalente an NaBH_4 (Siehe Einträge 6-11). Schließlich konnte das Azepino[1,2-*a*]furo[3,2-*b*]indol **206** in einer Ausbeute von 41% dargestellt werden (Eintrag 10).

Tabelle 5: Optimierung der Hydridreduktion des β -Aminoesters **199a**

Eintrag	Reduktionsmittel (Äq.)	Bedingungen	Umsatz [%]	Ausbeute [%]	
				206	207 (<i>d.r.</i>)
1	NaBH ₄ (1.5)	MeOH, 0 °C zu RT, 4 h	93 ^[b]	22 ^[a]	48 (4:1) ^[a]
2	NaBH₄ (3.0)	MeOH (0.25 M), 0 °C zu RT, 16 h	96	-	61 (6.3:1)^[a]
3	DIBAL-H (6.0)	Toluol (0.8 M), -78 °C, 6 h	100 ^[b]	Zersetzung	
4	NaBH(OAc) ₃ (3.0)	THF (0.1 M), AcOH (0.6 M), 0 °C, 6 h	0	-	-
5	NaBH(OAc) ₃ (1.0)	THF (0.1M), 0 °C, 6 h	0	-	-
6	NaBH ₄ (0.5)	MeOH (0.1 M), -10 °C, 4 h	13 ^[c]	12 ^[c]	-
7	NaBH ₄ (0.5)	MeOH (0.1 M), 0 °C, 4 h	25 ^[c]	25 ^[c]	-
8	NaBH ₄ (0.75)	MeOH (0.1 M), -10 °C, 4 h	10 ^[c]	10 ^[c]	-
9	NaBH ₄ (1.0)	MeOH (0.1 M), -10 °C, 4 h	15 ^[c]	15 ^[c]	-
10	NaBH₄ (0.75)	MeOH (0.1 M), 0 °C, 4 h	58^[b]	40^[b] (41^[a])	Spuren
11	NaBH ₄ (1.0)	MeOH (0.1 M), 0 °C, 4 h	61 ^[c]	38 ^[c]	22 ^[c]

[a] Isolierte Ausbeute [b] Bestimmt mittels ¹H-NMR mit CH₂Br₂ als internen Standard [c] Bestimmt aus den Verhältnissen im ¹H-NMR-Spektrum.

Im Zuge der Untersuchungen des Reaktionsmechanismus wurden Fluoreszenzlöschungsexperimente durchgeführt, um festzustellen, ob der angeregte Zustand der Photokatalysatoren durch das Acetat **135a** oder die Alkene **136a** bzw. **198a** gequenchet wird. Der angeregte Zustand der Photokatalysatoren wirkt stark reduzierend und eine deutliche Fluoreszenzlöschung durch das Acetat **135a** wurde beobachtet, was auf einen oxidativen Quench des angeregten Zustands durch Verbindung **135a** hindeutet. Im Gegensatz dazu konnte nur eine geringfügige Fluoreszenzlöschung der Photokatalysatoren durch den Silylenolether **136a** oder das Silylketenacetal **198a** festgestellt werden (Abbildung 4).

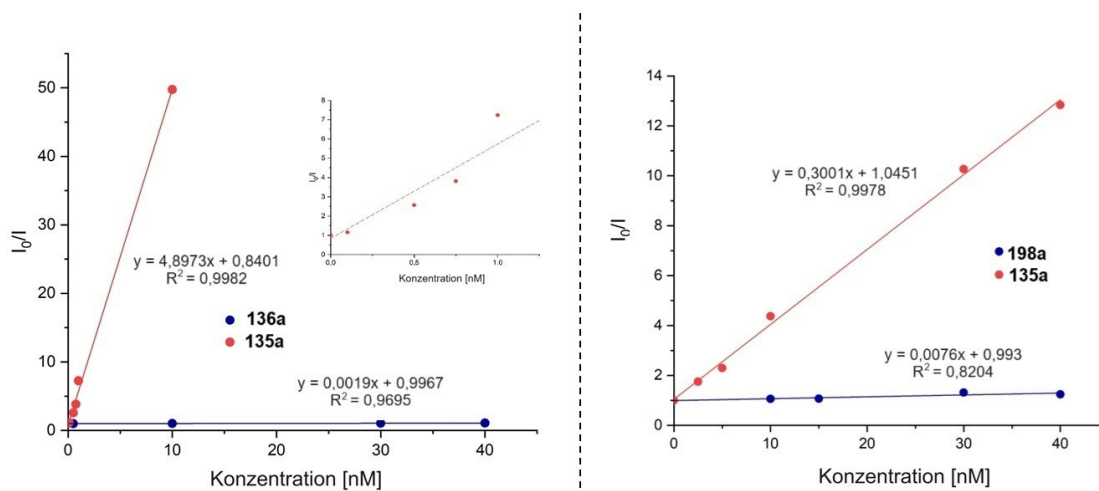
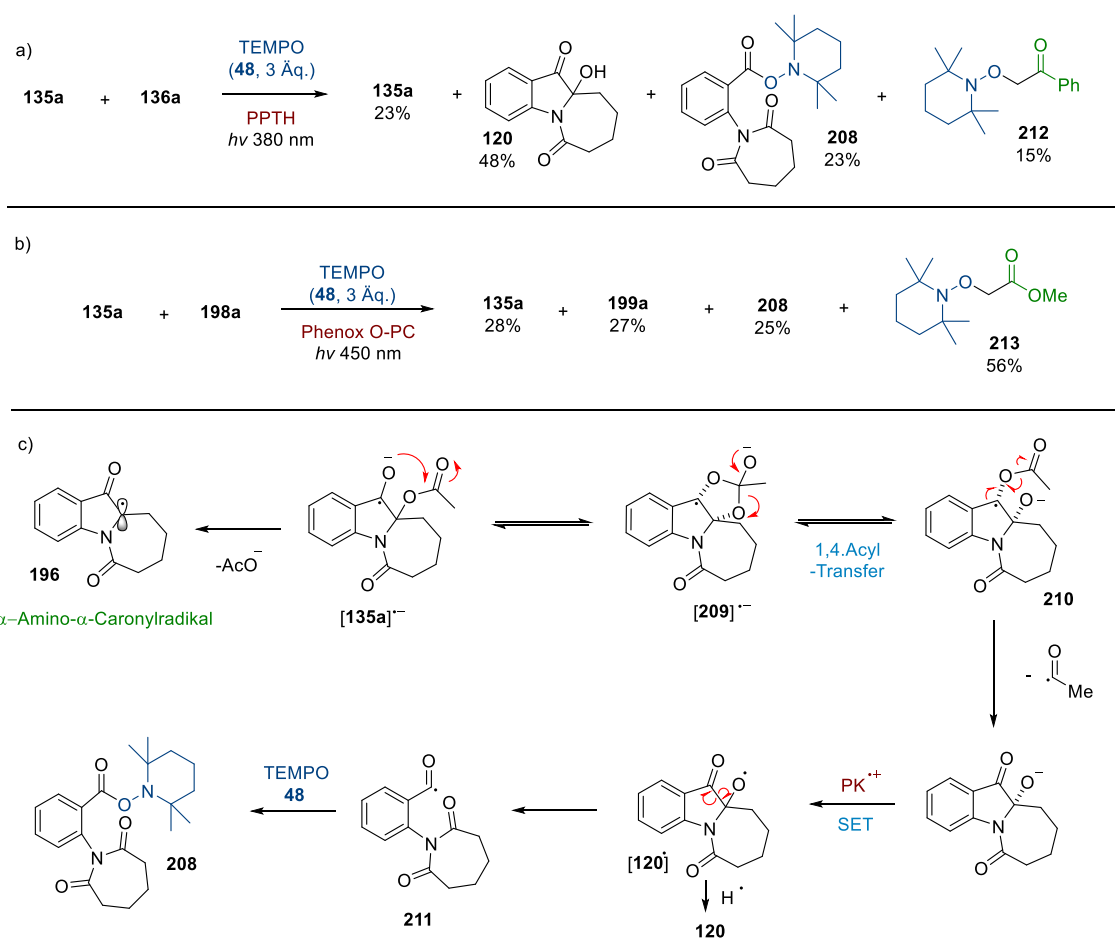


Abbildung 4: Fluoreszenzlöschungsexperimente von PPTH in Kombination mit dem Acetat **135a** bzw. dem Silylenolether **112** (links) sowie von PhenOx O-PC in Kombination mit dem Acetat **135a** bzw. dem Silylketenacetal **198a** (rechts).

Radikalabfangexperimente mit TEMPO **48** wurden durchgeführt und in Anwesenheit von 3 Äq. TEMPO **48** wird die Bildung der Produkte **138a** und **199a** weitgehend unterdrückt (siehe Schema 46a und b). Die Produkte **138a** und **199a** der Reaktion zwischen dem Acetat **135a** und dem Silylenolether **136a** bzw. dem Silylketenacetal **198a** konnten dabei nur in Ausbeuten von 23% bzw. 27% isoliert werden. In beiden Fällen wurde das offensichtlich aus einer Umlagerung hervorgegangene TEMPO-Addukt **208** in Ausbeuten von 23% bzw. 25% isoliert. Im Falle der PPTH-katalysierten Reaktion wurde dieses begleitet von größeren Mengen des Halbaminals **120**. Die Isolierung des TEMPO-Addukts **208** ist ein eindeutiger Nachweis für das Vorhandensein von radikalischen Intermediaten während der Reaktion. Ein postulierter Mechanismus zur Bildung des Produktes **208** ist in Schema 46c gezeigt. Das Radikalanion $[135a]^\bullet$ fragmentiert vorwiegend unter Acetatabspaltung zu dem α -Carbonylradikal **196**. Sind die C-O Bindung des Ketylradikals sowie die benachbarte C10a-Acetylgruppe des Radikalanions $[135a]^\bullet$ cis-orientiert, kann ebenfalls ein intramolekularer Acylgruppen-Transfer über das cyclische Radikalanion $[209]^\bullet$ eintreten. Hieraus geht Intermediat **210** hervor, welches durch homolytische β -Fragmentierung sowie SET-Oxidation zum Alkoxyradikal $[120]^\bullet$ umgesetzt werden könnte. Dessen Fragmentierung ergibt ein Acylradikal **211**, welches mit TEMPO **48** zu dem Produkt **208** reagiert.

Beide Reaktionen unter Zugabe von TEMPO **48** erzeugen eine erhebliche Menge an den α -oxaminierten Nebenprodukten **212** und **213** (siehe Schema 46a und b). Die Ausbeuten für die Produkte **212** und **213** betragen 15% bzw. 56%, bezogen auf die eingesetzten Alkene. Die SET-Oxidation des Silylenolether **136a** oder des Silylketenacetals **199a** kann unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht auftreten (siehe unten). Es wird daher angenommen, dass ihre langsame O-Desilylierung durch das Acetatanion katalysiert wird^[231], was zur Bildung des entsprechenden Enolats führt. Dieses kann anschließend durch den Photokatalysator leichter zum α -Carbonylradikal oxidiert werden. Die Produkte **212** bzw. **213** entstehen daraufhin durch Rekombination des α -Carbonylradikal mit TEMPO **48**.

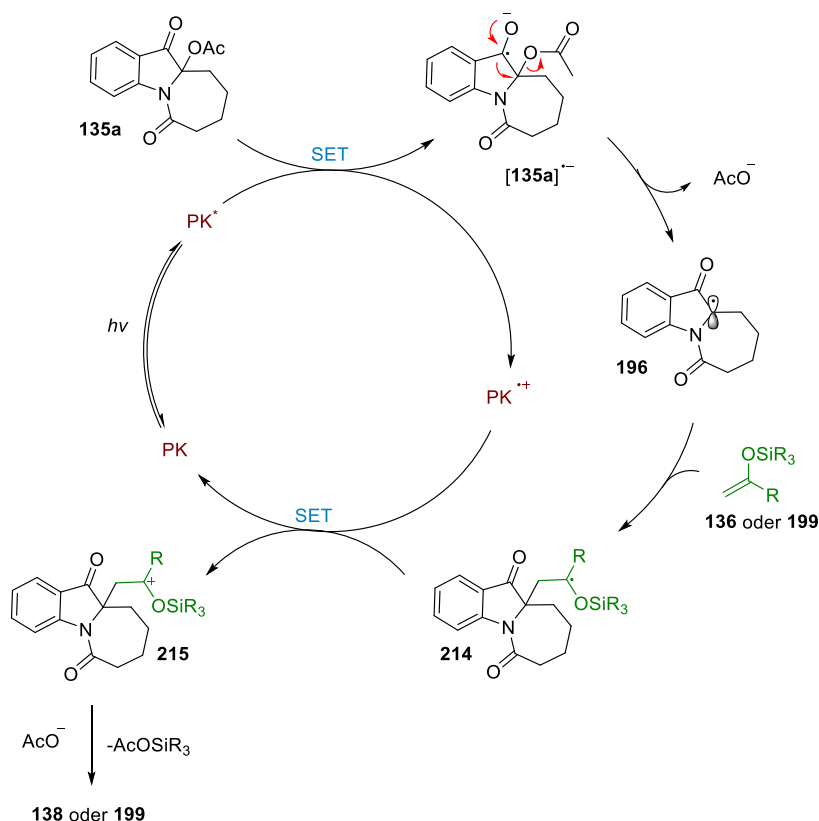


Schema 46: Radikalabfangexperimente mit TEMPO **48** der a) PPTH-katalysierten Reaktion b) der Phenox O-PC-katalysierten Reaktion c) mechanistische Annahme zur Bildung des TEMPO-Abfangprodukt **208**. Isolierte Ausbeuten sind angegeben.

Schema 47 zeigt den postulierten Mechanismus der radikalischen Funktionalisierung des Acetats **135a** mittels Photoredoxkatalyse. Die Annahme dieses Mechanismus stützt sich auf die Lumineszenzquenching-Experimente (Abbildung 4) sowie die Redoxpotentiale des Acetats **135a** ($E_{red} = -1.42$ V vs. SCE) und der verwendeten Photokatalysatoren (siehe Seite 43). Ein redoxneutraler Photoredox-Katalysezyklus wird aufgrund dieser Erkenntnisse für beide Transformationen vorgeschlagen. Durch das oxidative Quenching des angeregten Zustands von PPTH oder Phenox O-PC durch das Acetat **135a** entsteht das Radikalanion $[135a]^{•-}$. Dieses unterliegt einer mesolytischen Spaltung zum Acetat-Anion und dem Radikal **196**, welches daraufhin eine Radikaladdition mit dem Alken **136** oder **198** eingeht. Nach SET-Oxidation des Adduktradikals **214** durch den Photokatalysator entsteht das O-Silyl Oxoniumion **215**. Dieses geht unterstützt durch das Acetat-Anion eine Desilylierung ein, wodurch das Produkt **138** oder **199** generiert wird.

Ein alternativer möglicher Mechanismus bestünde in der Einelektronenoxidation der Silyl-Verbindungen **136a** und **199a** durch den Photokatalysator PK^+ zu den Radikal-Kationen $[136a]^{•+}$ oder $[199a]^{•+}$, gefolgt von deren Rekombinierung mit dem aus dem Acetat **135a** erzeugten Radikal **196**. Jedoch kann ein solcher Mechanismus schon allein aufgrund der Oxidationspotentiale beider Silyl-Verbindungen (E_{ox} von **136a** oder **199a** $\approx +1.32$ V vs. SCE)^[216] ausgeschlossen werden. Die geringe relative Konzentration der freien Radikale **196** im Vergleich zum

olefinischen Kupplungspartner macht weiterhin die Rekombination mit einem daraus generierten zweiten α -Carbonylradikal äußerst unwahrscheinlich. Des Weiteren konnten keine Produkte einer Homodimerisierung der Alkene beobachtet werden. Bei der Reaktion mit dem Silylketenacetal **199a** wurde keine Bildung des Bernsteinsäuredimethylesters festgestellt, während die Reaktion mit den Silylenolethern **136a** lediglich Spuren des 1,4-Diphenyl-1,4-butadiens erzeugte (<2%).

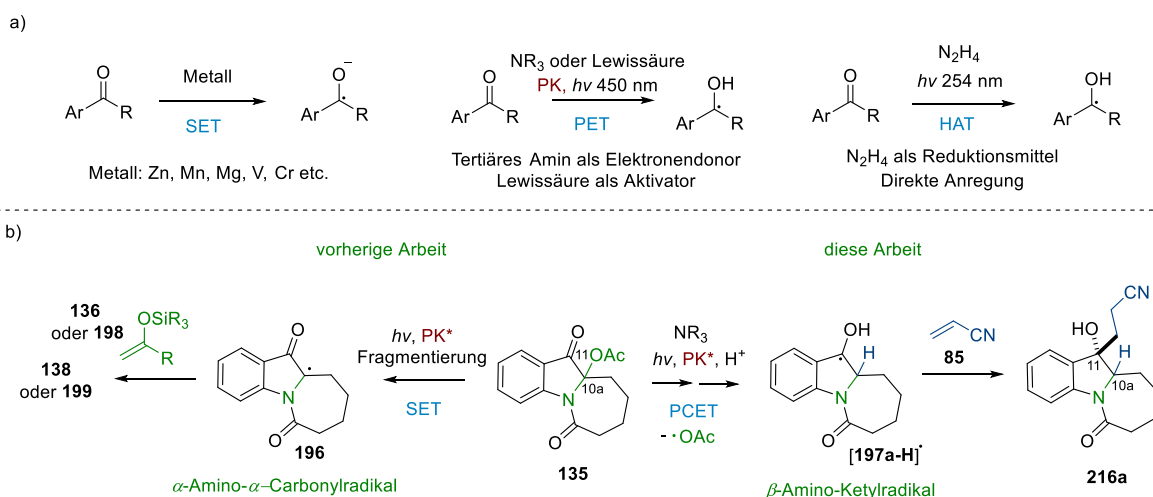


Schema 47: Postulierter Mechanismus der photoredox-katalysierten Radikaladdition zwischen dem Acetat **135a** und den Alkenen **136** bzw. **199**.

Zusammenfassend wurde eine photokatalytische reduktive C-O-Bindungsspaltung von α -Keto-*N,O*-Acetalen zur Generierung von α -Amino- α -Carbonyl-Radikalen **196** demonstriert. Diese Radikale konnten erfolgreich in Radikaladditionsreaktionen mit elektronenreichen Silylenolethern **136** und Silylketenacetalen **198** eingesetzt werden. Die entwickelte Methode ist weiterhin organokatalytisch und erfordert keine Zugabe von Additiven. Aufgrund der strukturellen Komplexität der Radikalvorläufer **135** ermöglicht die entwickelte Methode den Zugang zu funktionalisierten Azepino[1,2-*a*]indolen **138** und **199** sowie Azepino[1,2-*a*]furo[3,2-*b*]indolen **206** und **207** in guten bis sehr guten Ausbeuten.

3.3 Photoinduzierte Tandem C-O Bindungsreduktion / Ketylradikal-Addition von α -Keto-*N,O*-Acetalen induziert durch Protonen-gekoppelte Elektronentransfer

Nucleophile Ketylradikale können in einer Vielzahl von nutzbringenden C,C-Bindungsknüpfungsreaktionen eingesetzt werden, um funktionalisierte Produkte aus Carbonylverbindungen zu erzeugen.^[232,233] Aufgrund der stark negativen Reduktionspotentiale von Carbonylverbindungen werden typischerweise starke Einelektronenreduktionsmittel wie Alkali-, Erdalkali- und Übergangsmetalle zur Erzeugung von Ketylradikalen aus Carbonylverbindungen eingesetzt. In jüngster Zeit wurde ebenfalls die Photoredoxkatalyse zur SET-Reduktion von Aldehyden und Ketonen entwickelt. Typischerweise kommen dabei metallbasierte und organische Photokatalysatoren zum Einsatz, welche die Erzeugung von Ketylradikalen über einen zweischrittigen Elektronentransfer (SET) von einem Elektronendonator wie z.B. einem tertiären Amin ermöglichen.^[171,234,235] Weiterhin wurden photochemische Methoden entwickelt, die die Bildung von Ketylradikalen ohne den Einsatz eines externen Photokatalysators erlauben.^[236,237] In Schema 48a sind einige Methoden zur Erzeugung von Ketylradikalen dargestellt.



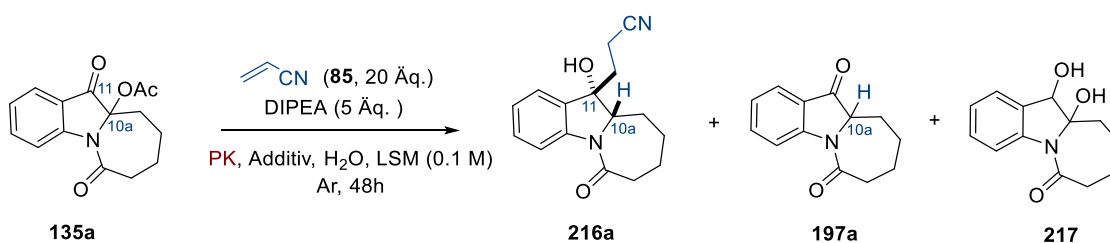
Schema 48: a) Methoden zur Erzeugung von Ketylradikalen b) Photoredox-katalysierte Bildung von α -Keto- α -Amino-Radikalen sowie deren Funktionalisierung (links); photoredox-katalysierte reduktive Funktionalisierung von α -Keto-*N,O*-Acetalen (rechts).

In den dieser Arbeit vorangegangenen Untersuchungen wurde die Erzeugung von α -Amino- α -Carbonyl-Radikalen aus α -Keto-*N,O*-Acetalen zur C,C-Bindungsknüpfung mit elektronenreichen Alkenen demonstriert (siehe Kapitel 3.2). Hierbei dienten die tricyclischen Acetate **135** mit dem Azepino[1,2-*a*]indol-Grundgerüst als Radikalvorläufer. Im Anschluss an diese vorherige Arbeit wurde nun das Verhalten der Azepinoindole **135** unter reduktiven photokatalytischen Bedingungen in protischem Medium untersucht, wobei der Protonen-gekoppelter Elektronentransfer (PCET) zum Tragen kam (Schema 48b). In Gegenwart eines organischen Photokatalysators, einem tertiären Amin, H_2O und Acrylnitril (**85**) als Radikalakzeptor wurde eine Tandem-C-O-Bindungsreduktion/Ketylradikal-Addition der Acetale **135** beobachtet und die C10a-reduzierten und C11-Cyanoethyl-substituierten Azepinoindole **216** wurden hoch diastereoselektiv und in hohen Ausbeuten erhalten. Die mechanistische Untersuchung der Reaktion lässt den Schluss zu, dass diese durch eine PCET-Reduktion initiiert wird, gefolgt von einer radikalischen Fragmentierung sowie einer zweiten Carbonylreduktion, welche β -Amino-Ketylradikale als Schlüsselintermediate generieren. Neben der photoinduzierten Reduktion konnte die reduktive

Reaktionssequenz auch mittels kathodischer Elektroreduktion eingeleitet und anhand cyclischer Voltammetrie im Detail untersucht werden.

Anfänglich wurde beobachtet, dass das C-10a acetylierte Azepinoindol **135** unter reduktiven photokatalytischen Bedingungen und in der Gegenwart von verschiedenen Photokatalysatoren, Acrylnitril (**85**, 20 Äq.) sowie DIPEA (5 Äq.) unter Bestrahlung mittels sichtbaren Lichts eine reduktive Spaltung der C10a C-O Bindung eingehen und sich das C-10a reduzierte und C-11 Keton **197a** in kleinen Mengen bildete. Als Hauptprodukt der Reaktion bildete sich jedoch der C10a-reduzierte/C-11-Cyanoethyl-substituierte benzylische Alkohol **216a** als reines Diastereoisomer (*d.r.* > 19:1). Ein weiteres Nebenprodukt der Reaktion stellt das Diol **217** dar, dessen relative Konformation mittels NMR nicht eindeutig bestimmt werden könnte.

Tabelle 6: Optimierung der Tandem-C-O-Bindungsreduktion/Ketylradikal-Addition und Variation des Lösungsmittels, des Photokatalysators sowie des Additivs.



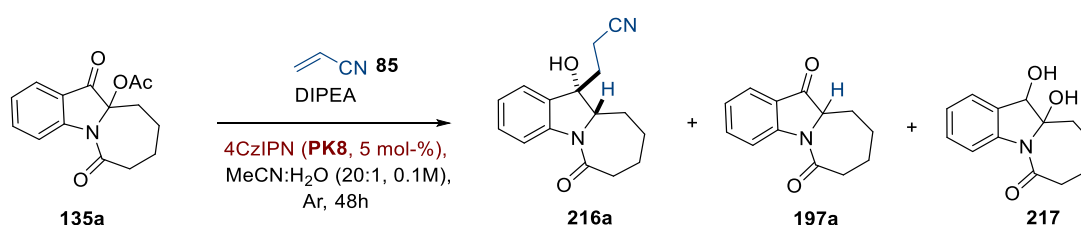
Eintrag	PK (mol-%)	LSM	Additiv ^[a]	Äq. H ₂ O	Selektivität 216a:197a:217 ^[b]	Ausbeute 216a ^[b]	
1	Ir(ppy) ₃	2	MeCN	Yb(OTf) ₃	-	71:9:20	45
2	Ir(ppy) ₃	2	MeCN	-	-	82:4:14	22
3	Ir(ppy) ₃	2	DMSO	Yb(OTf) ₃	-	61:22:17	25
4	Ir(ppy) ₃	2	DMF	Yb(OTf) ₃	-	61:28:11	33
5	Ir(ppy) ₃	2	Aceton	Yb(OTf) ₃	-	76:4:20	19
6	Ir(ppy) ₃	2	EtOAc	Yb(OTf) ₃	-	84:16:0	16
7	Ir(ppy) ₃	2	MeOH	Yb(OTf) ₃	-	100:0:0	4
8	PPTH	10	MeCN	Yb(OTf) ₃	-	70:15:15	27
9	PPTH	10	MeCN	-	-	76:20:14	19
10	Ir(dtppy)(ppy) ₂ PF ₆	2	MeCN	Yb(OTf) ₃	-	76:24:0	22
11	Ir(dtppy)(ppy) ₂ PF ₆	2	MeCN	-	-	51:49:0	19
12	4CzIPN	5	MeCN	Yb(OTf) ₃	-	58:30:12	42
13	4CzIPN	5	MeCN	-	-	56:33:11	45
14	4CzIPN	5	MeCN	Yb(OTf) ₃	60	72:13:15	54
15	Ir(ppy) ₃	2	MeCN	Yb(OTf) ₃	60	100:0:0	44
16	4CzIPN	5	MeCN	Yb(OTf) ₃	30	78:8:14	57
17	4CzIPN	5	MeCN	Yb(OTf) ₃	120	54:35:11	38
18	4CzIPN	5	MeCN	-	30	68:18:14	65 (64)^[c]

[a] 10 mol-% wurden verwendet [b] Bestimmt mittels ¹H-NMR mit CH₂Br₂ als internen Standard [c] isolierte Ausbeute.

Die Reaktion wurde daraufhin weiter optimiert (siehe Tabelle 6). Dabei wurde der Einfluss des Lösungsmittels (Eintrag 3-7) sowie der Einsatz verschiedener Photokatalysatoren, jeweils allein oder unter Zusatz von 10 mol-% der Lewisäure Yb(OTf₃), untersucht (Einträge 8-13). Jedoch konnte das gewünschte Acrylnitril-Addukt **216a** mit den Photokatalysatoren *fac*-Ir(ppy)₃ (**PK2**) oder 4CzIPN (**PK8**) nur in Ausbeuten bis zu 45% erhalten werden. Erst der Austausch der Lewisäure durch Wasser als zusätzliches Lösungsmittel erbrachte eine signifikante Verbesserung der Ausbeute (Eintrag 18). Im Folgenden wurde der Einfluss der Menge an Acrylnitril (**85**) und dem tertiären Amin untersucht (Tabelle 7).

Dabei zeigte sich, dass ein hoher Überschuss an Acrylnitril (**85**) von 20 Äquivalenten benötigt wird (Einträge 1-6). Die Erhöhung des Überschusses an DIPEA auf 10 Äquivalente erbrachte das gewünschte Produkt **216a** schließlich in einer isolierten Ausbeute von 68% (Eintrag 10).

Tabelle 7: Variation der Äquivalente des Acrylnitrils (**85**), DIPEA sowie der Katalysatorbeladung.



Eintrag	Äq. DIPEA	Äq. 85	Selektivität 216a:197a:217 ^[c]	Ausbeute 216a ^[c]
1	5	25	62:28:10	58
2	5	15	63:25:12	45
3	5	10	83:0:17	34
4	5	5	86:0:14	25
5	5	3	83:0:17	24
6	5	1	77:0:23	17
7	4	20	54:30:16	41
8	3	20	12:83:5	5
9	2	20	13:78:9	6
10	10	20	84:0:16	70 (68)^[d]
11 ^[a]	10	20	88:0:12	70
12 ^[b]	10	20	78:10:12	63

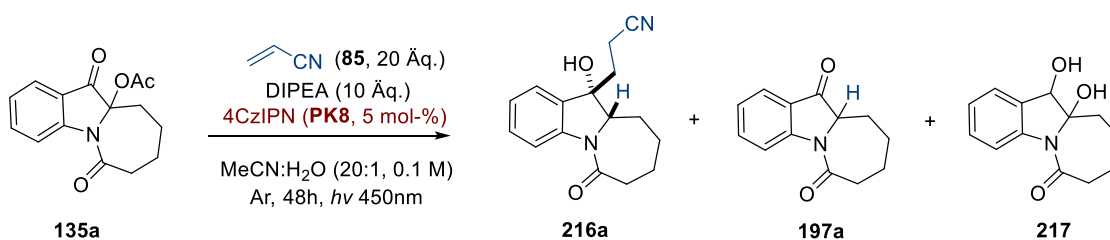
[a] 7.5 mol-% 4CzIPN wurden verwendet [b] 2.5 mol-% 4CzIPN wurden verwendet [c] Bestimmt mittels ¹H-NMR mit CH₂Br₂ als internen Standard [d] isolierte Ausbeute.

Nachdem die optimierten Bedingungen ermittelt wurden, erfolgten Kontrollexperimente zur weiteren Untersuchung der Reaktion (Tabelle 8). Dabei zeigte sich, dass die Reaktion ohne Zusatz des tertiärenamins sowie ohne Bestrahlung nicht stattfindet (Einträge 3-4). Die Reaktion ohne Acrylnitril (**85**) lieferte als einziges Produkt das Diol **217** in einer Ausbeute von 26% (*d.r.* = 10:1). Der Zusatz von 3 Äquivalenten TEMPO **48** unterdrückt die Reaktion

größtenteils und das Acrylnitril-Addukt **216a** bildete sich nur in einer Ausbeute von 22% (Eintrag 10), was auf einen radikalischen Mechanismus schließen lässt.

Auch der Zusatz der Base K_3PO_4 (2 Äq.) beeinträchtigt die Reaktion deutlich (Eintrag 8), während der Zusatz von HOAc (2 Äq.) als Säure keinen merklichen Effekt auf die Reaktion ausübt (Eintrag 9). Eine katalysatorfreie Reaktion tritt zu einem gewissen Maße auf, dabei bildet sich das Reduktionsprodukt **197a** in einer Ausbeute von 64% nach 48 h (Eintrag 1). Ohne Katalysatorzusatz wird nur nach einer deutlich längeren Reaktionszeit von 96 h das Produkt **216a** in einer Ausbeute von 19%, begleitet von 40% des Reduktionsproduktes **197a** gebildet (Eintrag 2).

Tabelle 8: Kontrollexperimente.

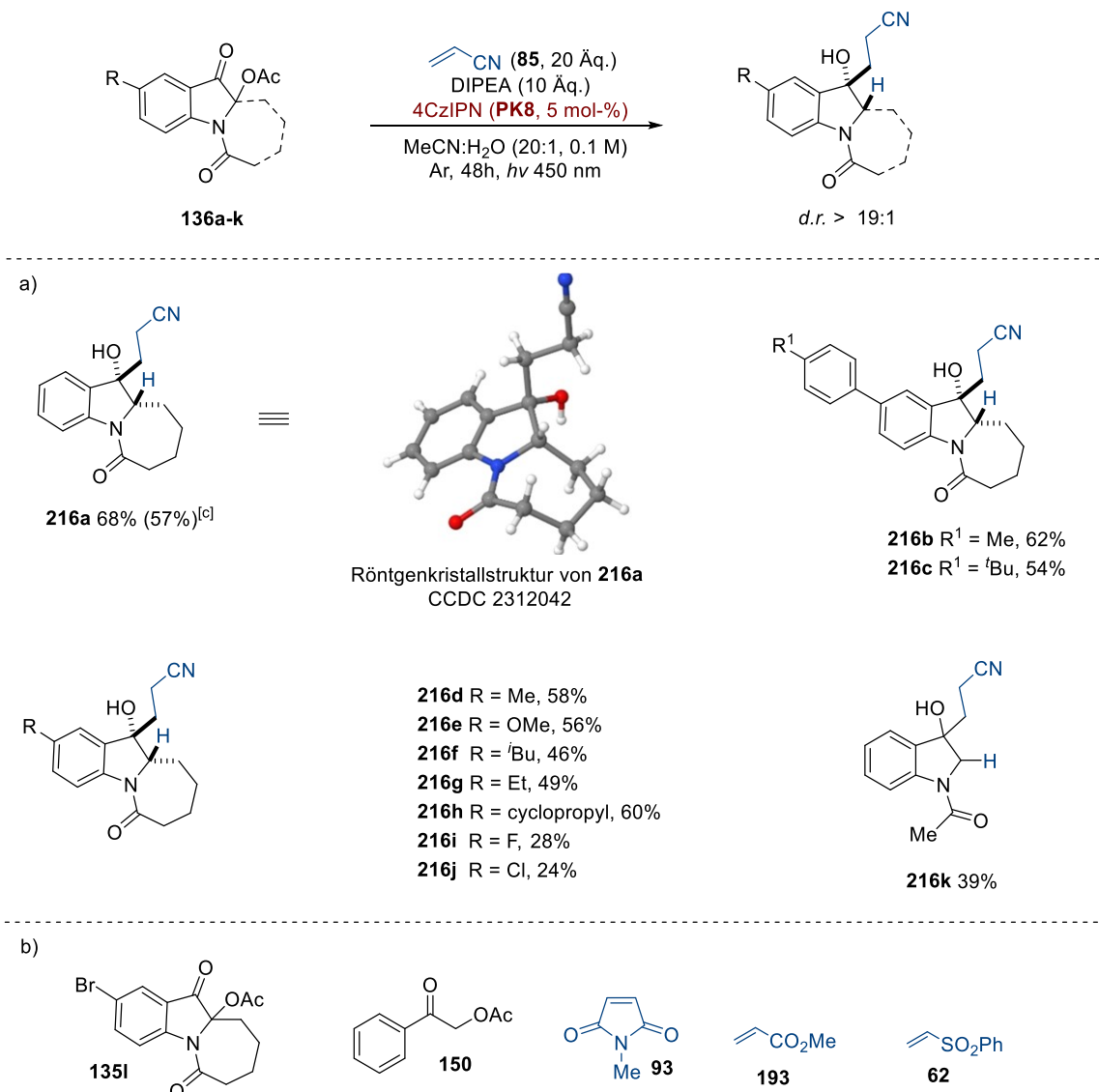


Eingang	Abweichungen von obigen Bedingungen	Umsatz 135a [%] ^[a]	Ausbeute [%] ^[a]		
			216a	197a	217
1	ohne 4CzIPN	92	0	64	0
2	ohne 4CzIPN, 96 h	100	19	40	1
3	ohne Bestrahlung	0	0	0	0
4	ohne DIPEA	0	0	0	0
5	ohne 85	100	0	0	26 (<i>d.r.</i> 10:1) ^[b]
6	24 h Reaktionszeit	100	35	28	5
7	ohne H ₂ O	100	38	19	0
8	2 Äq. K ₃ PO ₄	91	23	17	0
9	2 Äq. HOAc	100	70	0	0
10	3 Äq. TEMPO 48	100	0	22	0
11	<i>iso</i> -Propanol statt DIPEA	5	0	0	0
12	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃ statt 4CzIPN	100	32	0	0

[a] Bestimmt mittels ¹H-NMR mit CH₂Br₂ als internen Standard [b] isolierte Ausbeute.

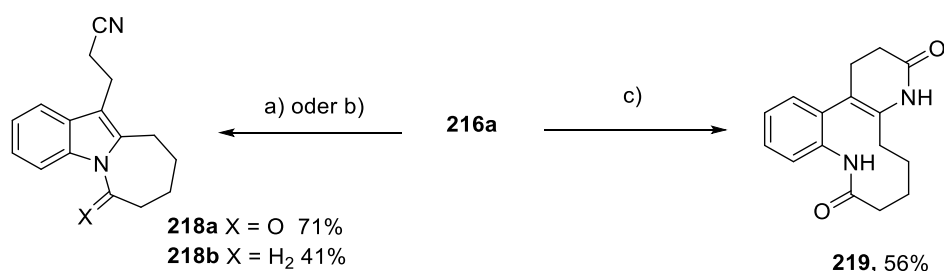
Die optimierten Reaktionsbedingungen erlaubten die stereoselektive Synthese von diversen tricyclischen Cyanoethyl-substituierten benzylichen Alkoholen **216a-j** in guten Ausbeuten von 46-68% (Schema 49a). Die Fluor- und Chlor-substituierten Verbindungen **216i** und **216j** wurden jedoch nur in moderaten Ausbeuten von 28% bzw. 24% erhalten. Auch das α -Acetoxyindolinon **200** konnte erfolgreich in der Reaktion eingesetzt werden und lieferte das Produkt **216k** in einer Ausbeute von 39%. Weiterhin war es problemlos möglich, die Tandem C-O Bindungsreduktion/Ketylradikal-Addition im 1 mmol Maßstab durchzuführen. Das Produkt **216a** konnte dabei mit einer Ausbeute von 57% isoliert werden. Die Limitationen der Reaktion sind in Schema 49b gezeigt. Das an C-2 bromierte Acetat **136i** erleidet unter den Reaktionsbedingungen hauptsächlich Dehalogenierung. Auch die

Verwendung des α -Acetoxyacetophenons (**150**) erwies sich als erfolglos, wobei dieses hauptsächlich in Acetophenon (**2**) überführt wurde. Des Weiteren waren Methylacrylat (**183**), *N*-Methylmaleimid (**93**) sowie das Vinylsulfon **62** ungeeignete Reaktionpartner.



Schema 49: a) Produktspektrum der Tandem C-O Bindungsreduktion/Ketylradikal Addition der Acetaten **135a-k** mit Acrylnitril (**85**) b) Limitationen der Reaktion. [c] 1 mmol Maßstab. Isolierte Ausbeuten sind angegeben.

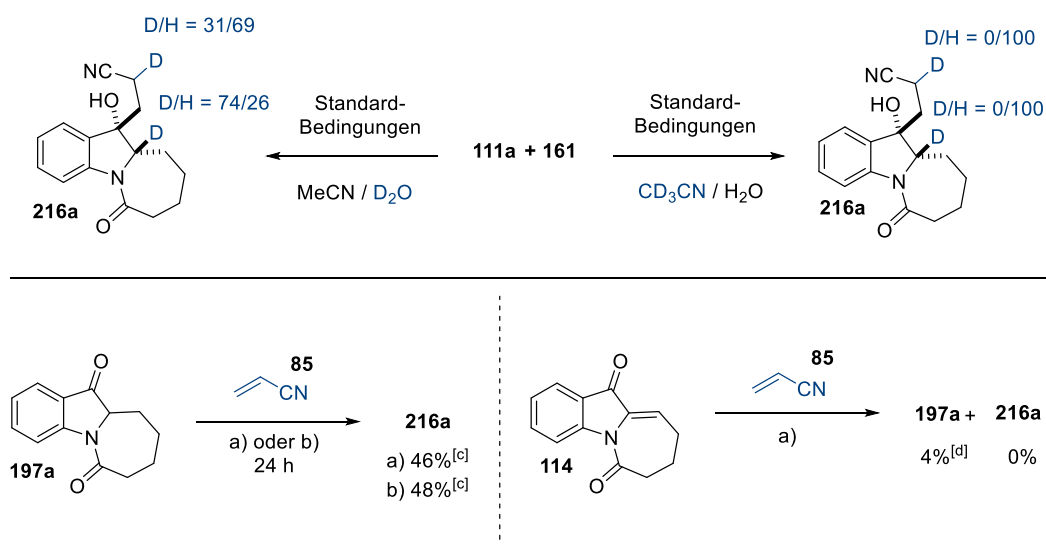
In Schema 50 sind Folgetransformationen des Produktes **216a** gezeigt. Die Behandlung der Verbindung **216a** mit Mesylchlorid, Triethylamin und DMAP in DCM bei -5 °C für 30 min lieferte das aromatische tricyclische Azepino[1,2]indol **218a** in einer Ausbeute von 71%. Die Verwendung von DIBAL-H als Reduktionsmittel induzierte ebenfalls die Dehydrierung des Produktes **216a**, jedoch wurde zusätzlich die C-O Amidbindung reduziert. Das daraus resultierende Indolderivat **218b** konnte in einer Ausbeute von 41% isoliert werden. Der Versuch, das Produkt durch Verwendung von substöchiometrischen Mengen Dihydotetrakis(triphenylphosphin)ruthenium (0.3 Äq. in DME bei 100 °C), in ein spirocyclisches γ -Lacton^[238] zu überführen, war erfolglos. Stattdessen bildete sich das ringgeöffnete und umgelagerte Dihydropyridion **219** in einer Ausbeute von 56%.



Schema 50: Folgetransformationen des Produktes **216a** a) MsCl, DMAP (10 mol-%), Et₃N, CH₂Cl₂, 5 °C, 30 min. b) DIBAL-H (1.2 Äq.), THF, -78 °C, 3 h. c) RuH₂(PPh₃)₄ (0.3 Äq.), H₂O, DME, 100 °C, 48 h. Isolierte Ausbeuten sind angegeben.

Zusätzliche Experimente wurden durchgeführt, um weitere Einblicke in den Mechanismus der C-O Bindungsreduktion/Ketylradikal-Addition zu erlangen (Schema 51). Deuterierungsversuche zeigten, dass bei Verwendung von deuterierten Acetonitril anstelle von MeCN keine Deuterierung des Produkt **216a** auftritt. Wird jedoch Wasser durch D₂O ersetzt, erfolgt die Deuterierung zu 74% an der C10a-Position sowie zu 31% in alpha-Position zur Cyanogruppe.

Der Einsatz des Reduktionsproduktes **197a** in Gegenwart von Acrylnitril (**85**) unter den üblichen Reaktionsbedingungen für 24 h erbrachte das Produkt **216a** in 46% isolierter Ausbeute. Damit konnte bestätigt werden, dass es sich bei dem Reduktionsprodukt **197a** um ein Zwischenprodukt der Reaktion handelt. Weiterhin wurde das Enon **114**, welches hypothetisch gebildet werden könnte während der Reaktion, unter den typischen Reaktionsbedingungen eingesetzt. Dieses war jedoch unreaktiv und kann somit als Intermediat der Reaktion ausgeschlossen werden.



Schema 51: Deuterierungsversuche (oben) und Überprüfung auf Reaktionsintermediate (unten) a) Standardbedingungen mit 4CzIPN b) Standardbedingungen ohne 4CzIPN c) isolierte Ausbeute d) Bestimmt mittels ¹H-NMR mit CH₂Br₂ als internen Standard.

Weiterhin wurde eine UV-Vis Untersuchung unternommen (Abbildung 5), welche zeigte, dass sowohl das α -Acetoxkyeton **135a** als auch das Keton **197a** charakteristische Absorptionsspektren für Arylketone mit langwelleigen Absorptionsbanden bis zu 370 nm aufweisen. Bei einer typischen Konzentration von 0.1 M in MeCN zeigt das Acetat **135a** jedoch auch eine geringfügige Absorption die sich bis in den Bereich von > 400 nm ausdehnt. Somit kann dieses auch in Abwesenheit des Photokatalysators durch das blaue LED-Licht direkt angeregt werden. Bei zusätzlicher Zugabe von DIPEA oder H₂O zur selben Lösung ist deren Absorptivität im Bereich von 375 nm bis 450 nm leicht erhöht. Die Zugabe von 4CzIPN in einer typischen Konzentration von $5 \cdot 10^{-3}$ M zeigt, dass der Photokatalysator den Hauptteil des einfallenden Lichts absorbiert. Der Vergleich zwischen der Standardreaktion mit als auch ohne 4CzIPN zeigt, dass der Photokatalysator die Reaktion deutlich beschleunigt (siehe auch Tabelle 8). Die Reaktion **197a** + **85** → **216a** führt unabhängig von der Anwesenheit von 4CzIPN zu identischen Ausbeuten. Dies lässt darauf schließen, dass der Photokatalysator keinen signifikanten Einfluss auf die Geschwindigkeit des zweiten Schrittes der Tandemreaktion ausübt.

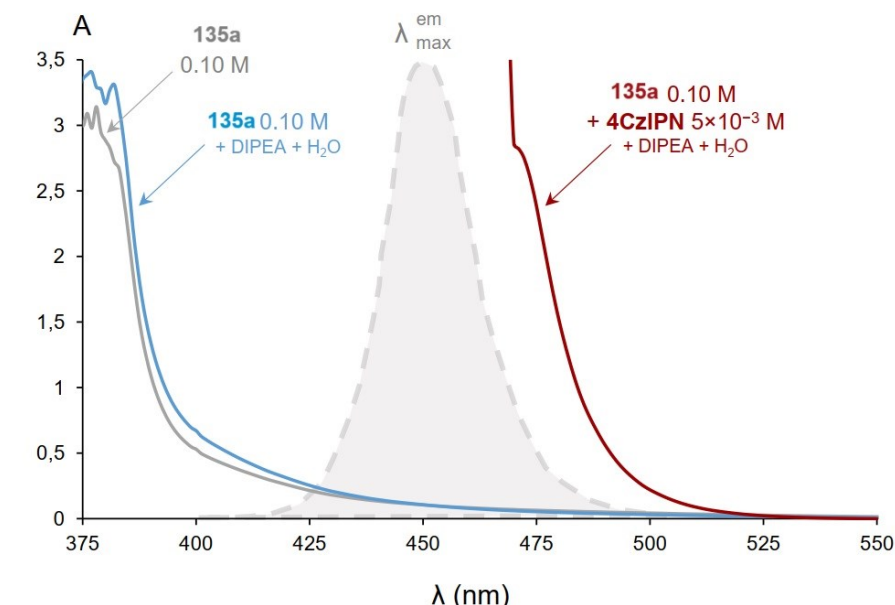


Abbildung 5: Überlagerung der Absorptionsspektren von Proben mit 0.10 M Konzentration von **135a** mit und ohne Zusätze in MeCN im Vergleich zum Emissionsspektrum von blauem LED-Licht (graue Fläche) .

Die Cyclovoltammetrie wurde ebenfalls zur Untersuchung des Reaktionsmechanismus herangezogen. Die kathodische Reduktion des α -Acetoxkyetons **135a** sowie des Ketons **197a** unter aprotischen Bedingungen wurden verglichen mit den analogen Reaktionen in Gegenwart von H₂O und H₂O + DIPEA (siehe Abbildung 6, die Messungen erfolgten in MeCN unter Verwendung einer Ag/AgNO₃ Referenzelektrode). In wasserfreiem MeCN zeigt das α -Acetoxkyeton **135a** eine irreversible Einelektronenreduktion bei einem Halbstufenpotential ($E_{p/2}$) von -1.73 V (-1.43 V vs. SCE), welche auf die Bildung des Radikalanions [**135a**]^{•-} zurückzuführen ist (Abbildung 6a).

In Gegenwart von Wasser wird jedoch eine zweistufige Reduktion des Acetats **135a** beobachtet, die bereits bei einem deutlich erhöhtem Potential von -1.64 V einsetzt. Die erste Reduktion bei -1.64 V (-1.34 V vs. SCE) kann

einer durch Proton-gekoppelten Elektronentransfer (PCET)-vermittelten Reduktion zugeordnet werden, die zur Generierung des Ketylradikals **[135a-H]**[•] führt. Diese Verbindung unterliegt daraufhin β -Fragmentierung und setzt so ein Acetoxy-Radikal und das Hydroxyindol **220** frei, welches zu dem Keton **197a** tautomerisiert. Die darauffolgende PCET-Reduktion des Ketons **197a** zum Ketylradikal **[197a-H]**[•] erfolgt bei -1.91 V (-1.61 V vs. SCE). Der vorgeschlagene Reaktionsweg zur kathodischen Reduktion des Acetats **135a** in protischen Lösungsmitteln kann durch zwei zusätzliche Beobachtungen bestätigt werden. Eine Änderung im Verhältnis zwischen den beiden Peak-Strömen wird beobachtet, wenn die Scangeschwindigkeit verändert wird. Dies deutet darauf hin, dass ein chemischer Zwischenschritt zwischen den beiden Elektronenübertragungen auftritt. Weiterhin wurde die Reduktion, wie in Schema 52 zu sehen ist, des elektrochemisch erzeugten **197a** durch Isolation des Produktes bestätigt.

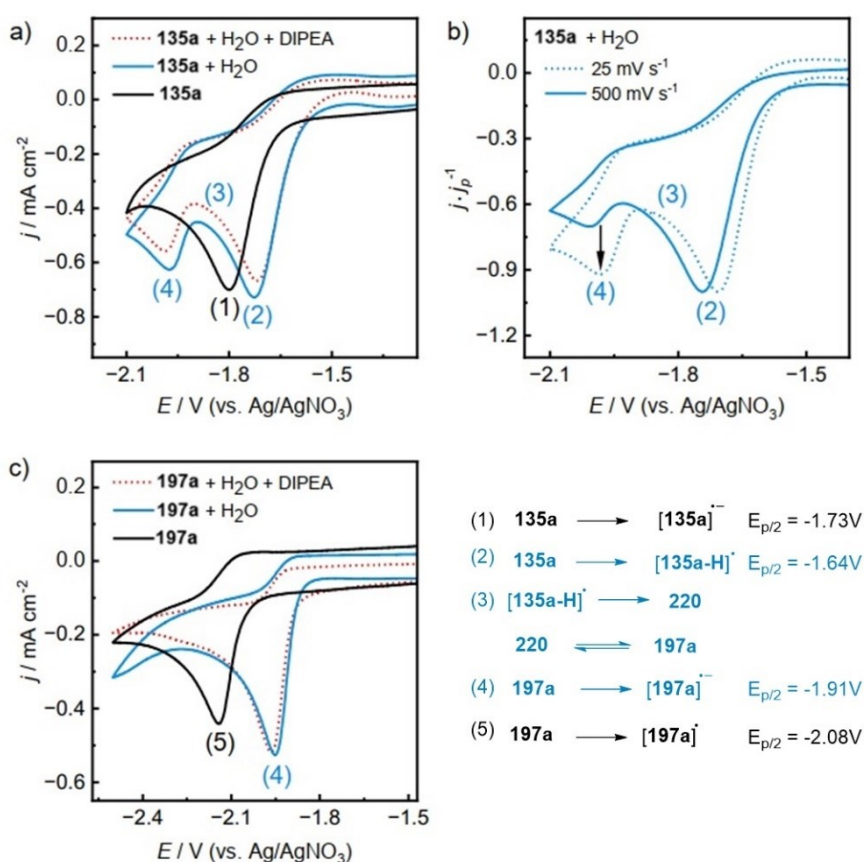
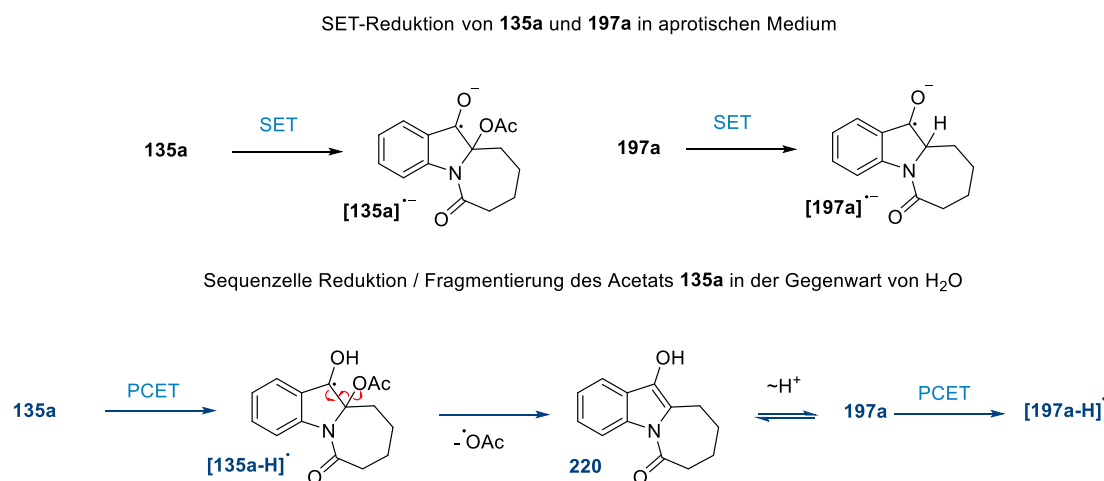


Abbildung 6: Cyclovoltametrische Untersuchungen und Bestimmung der Redoxpotentiale der Verbindungen **135a** und **197a** unter verschiedenen Bedingungen in 0.1 M $\text{NBu}_4\text{BF}_4/\text{MeCN}$ unter Verwendung einer $\text{Ag}/0.01 \text{ M AgNO}_3$ -Referenzelektrode (Analytkonzentration: 1 mM, Sweep-Rate: 100 mV s^{-1} , sofern nicht anders angegeben).

Die kathodische Reduktion des Ketons **197a** in Gegenwart von H_2O (-1.91 V, -1.61 V vs. SCE) verläuft bereitwilliger als jene Reduktion des Ketons **197a** in purem MeCN (-2.08 V, -1.78 V vs. SCE), was auf eine PCET-vermittelte Reduktion des Ketons **197a** zum Ketylradikal **[197a-H]**[•] unter protischen Bedingungen nahelegt (Abbildung 6c).

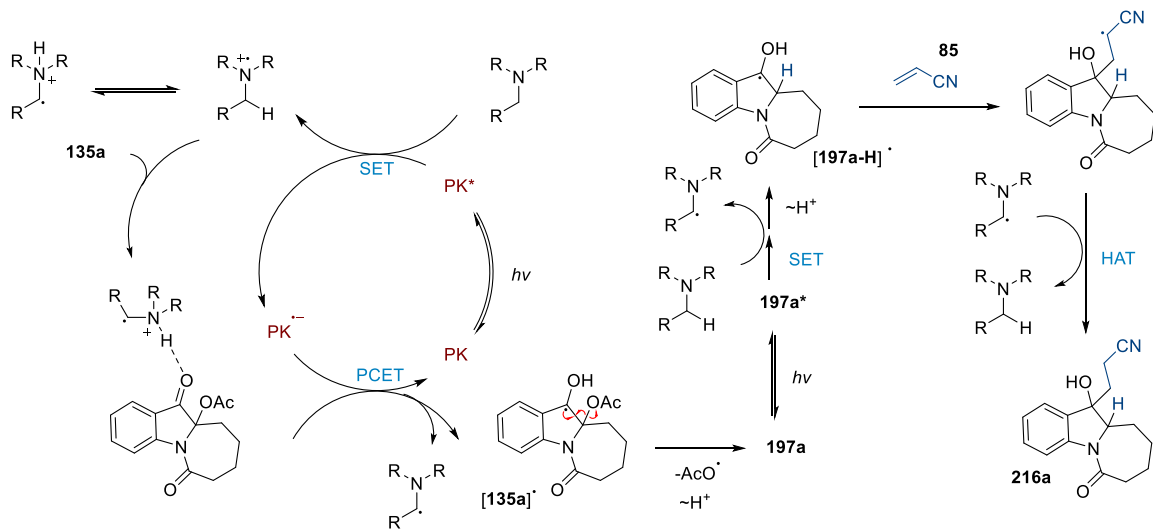
Ein Vergleich der Cyclovoltammogramme des Reduktionsproduktes **197a** sowie des α -Acetoxkyketons **135a** aufgenommen in $\text{MeCN} + \text{H}_2\text{O}$ sowie in $\text{MeCN} + \text{H}_2\text{O} + \text{DIPEA}$ (Abbildung 6a und c) zeigt, dass die Gegenwart von

DIPEA keinen Einfluss auf das voltametrische Profil ausübt. Daraus lässt sich schließen, dass die Amin-Base im elektrochemischen Experiment nicht an dem PCET-Schritt oder anderen chemischen Schritten beteiligt ist.



Schema 52: mechanistische Rationalisierung der cyclovoltametrischen Untersuchungen.

Anhand der gesammelten Beobachtungen kann ein Mechanismus der photokatalytischen Tandem-Reaktion vorgeschlagen werden, der in der Schema 53 dargestellt ist. Der angeregte Zustand von 4CzIPN ($E_{1/2}(\text{PK}^+ / \text{PK}^-) = +1.43 \text{ V vs. SCE}$)^[239] wird durch den überschüssigen Elektronendonator DIPEA ($E_{\text{ox}} = +0.68 \text{ V vs. SCE}$)^[240] reaktiv gequenchet. Das dabei generierte Amin-Radikalkation steht im Gleichgewicht mit einem α -Ammoniumradikal. Diese Spezies, welche im Gegensatz zu den elektrochemischen Experimenten nur unter photokatalytischen Bedingungen vorliegt, stellt einen stärkeren Wasserstoffbrücken-Donor dar als H₂O und aktiviert somit bevorzugt die Carbonylgruppe des α -Acetoxyketon **135a**. Der wichtige Beitrag der Wasserstoffbrücken Aktivierung des Substrats **135a** wird zusätzlich unterstrichen durch die Beobachtung, dass der Zusatz von Base die Reaktion zum Erliegen bringt (siehe Tabelle 8), während der Zusatz von Säure keinen Einfluss auf die Reaktion ausübt.^[186] Das aktivierte Substrat geht mit dem Radikalanion des Photokatalysators $[\text{PK}]^{\bullet-}$ einen PCET ein, wobei das Ketylradikal $[\mathbf{135-H}]^{\bullet}$ generiert wird. Trotz des leicht weniger negativen Redoxpotentials von $[\mathbf{4CzIPN}]^{\bullet-}$ ($E_{1/2}(\text{PK} / \text{PK}^-) = -1.24 \text{ V vs. SCE}$ in trockenem MeCN) im Vergleich zum Redoxpotential des α -Acetoxyketon **135a** ($E_{\text{red}} = -1.34 \text{ V vs. SCE}$ in MeCN+H₂O+DIPEA) tritt der PCET ein, was mit früheren Beobachtungen in Übereinstimmung ist.^[241–243] Weiterhin wird davon ausgegangen, dass das Reduktionspotential des Ketons **135a** durch die Aktivierung mittels des Ammoniumradikals, welches nur unter photokatalytischen Bedingungen anwesend ist, zusätzlich steigt. Das Ketylradikal $[\mathbf{135a-H}]^{\bullet}$ erleidet daraufhin β -Fragmentierung und erzeugt so das Acetoxyradikal und Hydroxyindol **200**, welches zum Keton **197a** tautomerisiert. Der Teilschritt wird zusätzlich durch den hohen Deuterierungsgrad in der C10a Position in Anwesenheit von D₂O untermauert. Nach der Spaltung der C-O-Bindung wird das Keton **197a** durch die Absorption von 450 nm LED-Licht in den Triplettzustand angeregt. Das angeregte **197a*** wird daraufhin durch die Aminbase photoreduziert.^[236,244–247] Das so erzeugte nucleophile Ketylradikal $[\mathbf{197a-H}]^{\bullet}$ geht eine konjugierte Addition mit Acrylnitril (**85**) ein. Das resultierende α -Cyanoradikal abstrahiert ein Wasserstoffatom von der Aminbase und liefert so das Produkt **216a**. Der vorherrschende terminierende HAT-Mechanismus wird unterstützt durch die relativ geringe Deuterium-Inkorporation in der α -Cyano-Position in der Anwesenheit von D₂O (Schema 48).

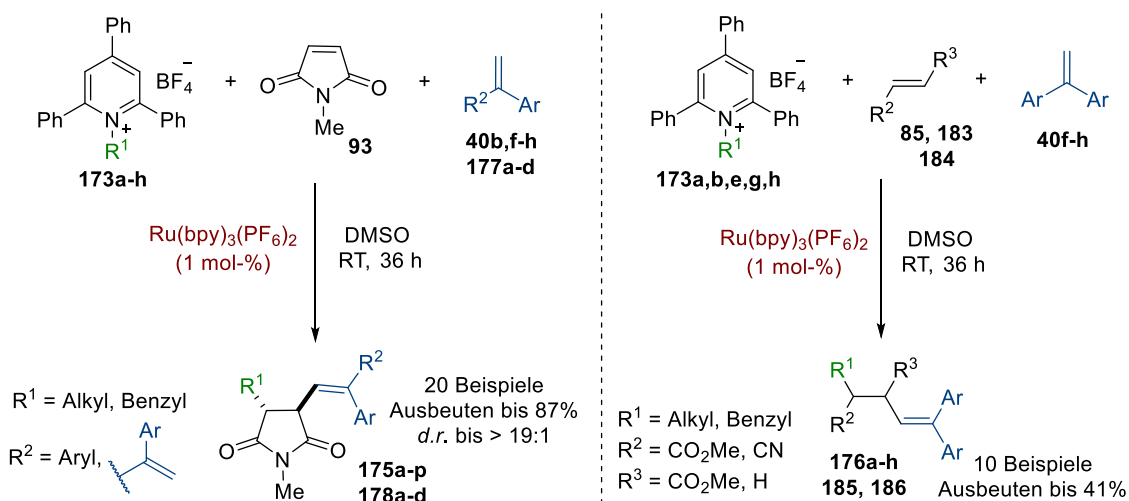


Schema 53: postulierter Mechanismus der Tandem-Reaktion.

Zusammenfassend gehen die C10a-acetylierten Azepino[1,2-a]indole **135** in Gegenwart von 4CzIPN als Photokatalysator sowie DIPEA und H₂O eine photoinduzierte, hoch diastereoselektive Tandem C-O Reduktion/Ketylradikal-Addition mit Acrylnitril (**85**) ein, welche zu C11-Cyanoethyl-substituierten tricyclischen Azepino[1,2-a]indolen **216a-k** führt. Der Photokatalysator 4CzIPN mediert dabei eine PCET-vermittelte Carbonylreduktion und Fragmentierung des Substrates **135** zum benzyliischen Keton **197a**. Durch dessen direkte Anregung und Photoreduktion durch die Aminbase, wird dieses nucleophile α -Amino-Ketylradikal generiert, welches in einer konjugierten Addition mit Acrylnitril (**85**) abgefangen werden kann. Die der photokatalytischen Tandem-Reaktion zugrundeliegende PCET-Reduktion sowie C-O Bindungsspaltung der O-Acyl-N,O-Acetals **135** kann auch durch Elektoreduktion vorgenommen werden, wie cyclovoltametrische Messungen in protischen Medium zeigten.

4. Zusammenfassung

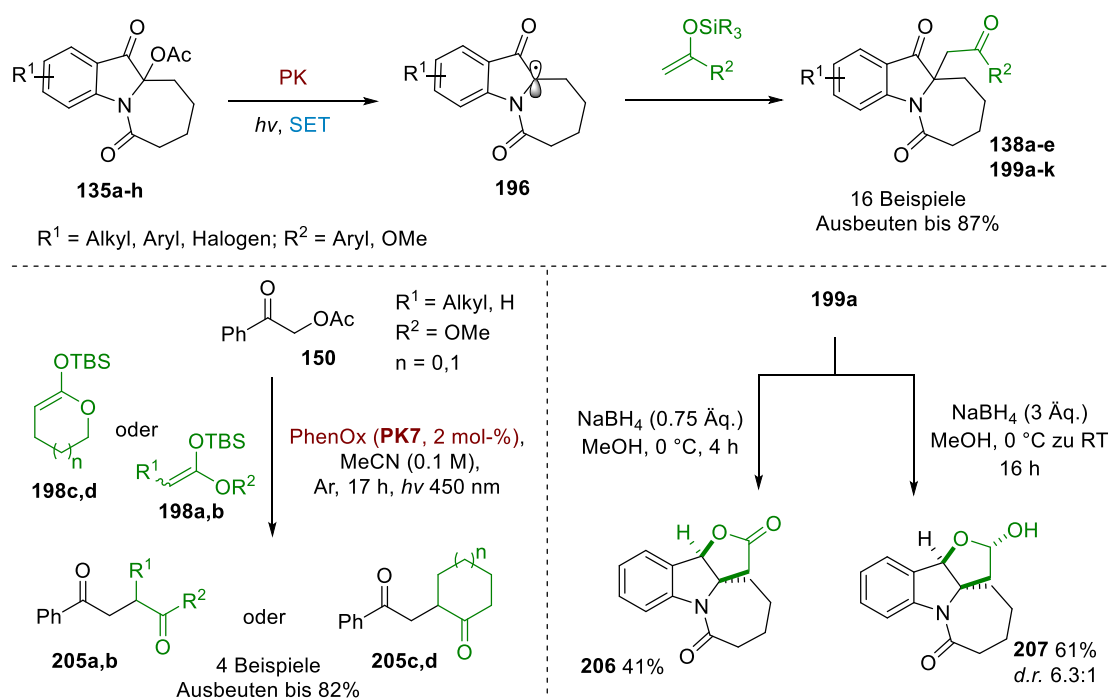
Im ersten Teil dieser Arbeit erfolgte auf Grundlage einer bereits beschriebenen photoredox-katalysierten Dreikomponentenkupplung die Weiterentwicklung und Optimierung dieses Reaktionstyps.^[194] Der Schwerpunkt lag auf der Evaluierung verschiedener Akzeptor- und Donoralkene. Die Optimierung der Reaktion erfolgte mit dem *N*-Alkylpyridiniumsalz **173a** als Radikalvorläufer, *N*-Methylmaleimid (**93**) als Akzeptoralken und 1,1-Diethylethen (**40b**) als Donoralken und erbrachte das korrespondierende 3,4-disubstituierte Succinimid **175a** in einer isolierten Ausbeute von 82%. Anhand der optimierten Bedingungen sowie unter Verwendung von *N*-Methylmaleimid (**93**), den *N*-Alkylpyridiniumsalzen **173a-h** und den 1,1-Diarylethenen **40b, f-n** konnte eine hoch diastereoselektive Methode zur Darstellung von 16 verschiedenen difunktionalisierten Succinimiden **175a-p** in Ausbeuten von 20-87% entwickelt werden. Weiterhin wurden Versuche zur Variation der Donoralkene unternommen, wobei sich zeigte, dass die 1,1-Diarylethene durch 2,3-Diaryl-1,3-butadiene **177a-d** ersetzt werden konnten. Die entsprechenden 1,2,3-trisubstituierten 1,3-Diene **178a-d** wurden in moderaten Ausbeuten von 24-37% als *E*-konfigurierte Diene erhalten. Weitere Versuche zur Variation der Donoralkene waren nicht erfolgreich. Die weitere Evaluierung geeigneter Akzeptoralkene zeigte, dass unter Verwendung von Acrylnitril (**85**), Dimethylfumarat (**184**) und Methylacrylat (**183**) nur geringe bis moderate Ausbeuten erzielt werden konnten. Andere Akzeptoralkene, wie zum Beispiel Cumarin (**187**) oder Dimethylacrylamid (**190**), blieben unter den optimierten Bedingungen unreaktiv. Da unter Verwendung von Acrylnitril (**85**) als Akzeptoralken das entsprechende Produkt der Dreikomponentenkupplung **176a** in einer moderaten Ausbeute von 34% erhalten wurde, wurde zusätzlich die Produktbreite unter Verwendung der *N*-Alkylpyridiniumsalze **173a,b,e,g,h** und der 1,1-Diarylethene **40f-h** untersucht. Dabei konnten die Produkte **176a-h** in moderaten Ausbeuten von 25-41% erhalten werden. In Schema 54 sind die Ergebnisse der photoredox-katalysierten Dreikomponentenkupplung zusammenfassend dargestellt.



Schema 54: Zusammenfassung der Ergebnisse der photoredox-katalysierten Dreikomponentenkupplung.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde eine photoredox-katalysierte radikalische Funktionalisierung von α -Keto-*N,O*-Acetalen entwickelt. Dabei konnte eine organokatalytische C-O-Bindungsreduktion zur Erzeugung von α -Keto- α -

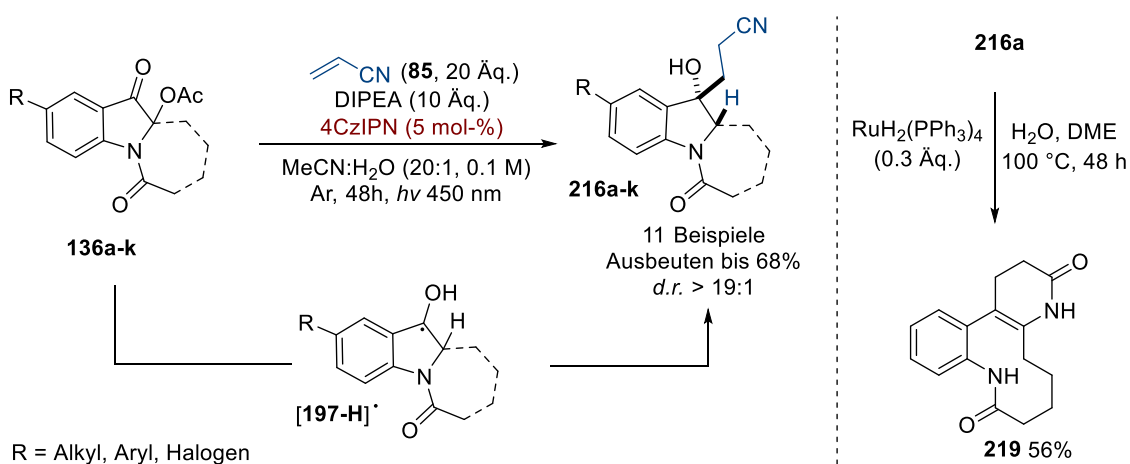
Amino-Radikale **196** sowie deren Abfangreaktion mit elektronenreichen Alkenen etabliert werden. Als Modellsubstrate dienten die durch Kaskaden-Photooxygenierung erzeugten tricyclischen Azepino[1,2-a]indol-Acetate **135a-h**. Durch Variation der Reaktionsbedingungen konnte die Reaktion zwischen dem *N,O*-Acetal **135a** und dem Silylenolether **136a** auf eine isolierte Ausbeute von 40% des β -Aminoketons **138a** optimiert werden. Anschließend wurden mit diesen Bedingungen die β -Aminoketone **138a-e** in Ausbeuten von 34-43% dargestellt. Die Optimierung der Reaktion zwischen dem Acetat **135a** und dem Silylketenacetal **198a** führte zur Bildung des β -Aminoesters **199a** in einer isolierten Ausbeute von 87%. Anschließend wurde die Substratbreite der Reaktion zwischen den Acetaten **135a-h** und den Silylketenacetalen **198a-d** überprüft, wobei 11 verschiedene β -Aminoester **199a-k** in Ausbeuten von 23-87 % dargestellt werden konnten. Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass die entwickelte Methode auch zur Aktivierung von einfachem α -Acetoxy-Acetophenon (**150**) geeignet ist. Die 1,4-Dicarbonylverbindungen **205a-d** konnten dabei in Ausbeuten von 33-82% erhalten werden. Im Anschluss wurde entdeckt, dass der β -Aminoester **199a** unter Hydridreduktion eine stereoselektive Ringschlussreaktion entweder zum Lacton **206** oder Lactol **207** eingeht. Durch Variation der Reaktionsbedingungen konnte der selektive Zugang entweder zum Lacton **206** in einer isolierten Ausbeute von 41% oder zum Lactol **207** in einer Ausbeute von 61% erzielt werden. Auf Grundlage von Radikalabfang- sowie Fluoreszenzlöschungs-Experimenten konnte auf einen redoxneutralen, oxidativen Quenching-Mechanismus der Reaktion geschlossen werden. Schema 55 zeigt zusammenfassend die Ergebnisse der photoredox-katalysierten radikalischen Funktionalisierung von α -Keto-*N,O*-Acetalen.



Schema 55: Zusammenfassung der Ergebnisse der photoredox-katalysierten radikalischen Funktionalisierung von α -Keto-*N,O*-Acetalen.

Des Weiteren wurde beobachtet, dass das Azepino[1,2-a]indol-Acetat **135a** in protischen Medium sowie in Anwesenheit eines tertiären Amins, eines Photokatalysators und Acrylnitril (**85**) eine stereoselektive Tandem-C-O-Bindungsreduktion/Ketylradikal-Additionsreaktion eingeht. Die Reaktion wurde daraufhin weiter

untersucht und optimiert. Die Optimierung der Reaktionsbedingungen zeigte, dass unter Verwendung von hohen Überschüssen an Acrylnitril (**85**, 20 Äq.) und des tertiären Amins (DIPEA, 10 Äq.) in Anwesenheit von 4CzIPN (5 mol-%) das C10a-reduzierte und C11-Cyanoethyl-substituierte Azepinoindol **216a** in einer isolierten Ausbeute von 68% erhalten wird. Anhand der optimierten Bedingungen wurde die Substratbreite der Tandemreaktion untersucht, wobei 11 Cyanoethyl-substituierten Azepinoindole **216a-k** in Ausbeuten von 24-68% dargestellt werden konnten. Zudem zeigte sich, dass die Reaktion problemlos im größeren Maßstab durchgeführt werden konnte. Nützliche Folgetransformationen des Cyanoethyl-substituierten Azepinoindol **216a** wurden ebenfalls demonstriert, wie beispielsweise die durch $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ katalysierte Ringöffnung und Umlagerung zum Dihydropyridon **219**. Zur Untersuchung des Reaktionsmechanismus wurden sowohl cyclovoltammetrische Messung als auch spektroskopische Methoden herangezogen. Die mechanistischen Untersuchungen deuteten darauf hin, dass die Tandemreaktion durch eine PCET-Reduktion eingeleitet wird, gefolgt von einer radikalischen Fragmentierung sowie einer zweiten Reduktion zum β -Amino-Ketylradikal. Das β -Amino-Ketylradikal reagiert schließlich mit Acrylnitril (**85**) zum Cyanoethyl-substituierten Azepinoindol **216a**. In Schema 56 sind die Ergebnisse der Tandem-C-O-Bindungsreduktion/Ketylradikal-Additionsreaktion zusammenfassend dargestellt.



Schema 56: Zusammenfassung der Ergebnisse der Tandem-C-O-Bindungsreduktion/Ketylradikal-Additionsreaktion.

5. Literaturverzeichnis

- [1] D. Wöhrle, M. W. Tausch, W.-D. Stohrer, *Photochemie: Konzepte, Methoden, Experimente*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [2] A. Albini, M. Fagnoni, *Green Chem.* **2004**, 6, 1.
- [3] D. Ravelli, D. Dondi, M. Fagnoni, A. Albini, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1999.
- [4] D. H. Wright, *Ambio* **1990**, 19, 189–194.
- [5] V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, *ChemSusChem* **2008**, 1, 26–58.
- [6] N. Armaroli, V. Balzani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 52–66.
- [7] G. Ciamician, *Science* **1912**, 36, 385–394.
- [8] G. Ciamician, P. Silber, *Chem. Ber.* **1908**, 41, 1928–1935.
- [9] P. Melchiorre, *Chem. Rev.* **2022**, 122, 1483–1484.
- [10] P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 301–312.
- [11] R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2017**, 19, 18–43.
- [12] R. A. Sheldon, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, 6, 32–48.
- [13] M. Poliakoff, J. M. Fitzpatrick, T. R. Farren, P. T. Anastas, *Science* **2002**, 297, 807–810.
- [14] N. J. Turro, J. C. Scaiano, V. Ramamurthy, *Principles of Molecular Photochemistry: An Introduction*, University Science Books, Sausalito, California, **2008**.
- [15] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, Springer, New York, **2007**.
- [16] M. Kasha, *Discuss. Faraday Soc.* **1950**, 9, 14.
- [17] A. P. Demchenko, V. I. Tomin, P.-T. Chou, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 13353–13381.
- [18] M. Klessinger, J. Michl, *Excited States and Photochemistry of Organic Molecules*, VCH, New York, **1995**.
- [19] L. Buzzetti, G. E. M. Crisenza, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 3730.
- [20] J. D. Bell, J. A. Murphy, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 9540–9685.
- [21] N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10075–10166.
- [22] S. Farid, J. P. Dinnocenzo, P. B. Merkel, R. H. Young, D. Shukla, G. Guirado, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 11580–11587.
- [23] D. Rehm, A. Weller, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1969**, 73, 834–839.
- [24] D. Rehm, A. Weller, *Isr. J. Chem.* **1970**, 8, 259–271.
- [25] D. M. Arias-Rotondo, J. K. McCusker, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 5803–5820.
- [26] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322–5363.
- [27] M. Gratzel, *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 12, 376–384.
- [28] T. J. Meyer, *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 5, 163–170.
- [29] H. Takeda, O. Ishitani, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, 254, 346–354.
- [30] K. A. King, P. J. Spellane, R. J. Watts, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1431–1432.
- [31] W. J. Finkenzeller, H. Yersin, *Chem. Phys. Lett.* **2003**, 377, 299–305.
- [32] T. Bortolato, S. Cuadros, G. Simionato, L. Dell'Amico, *Chem. Commun.* **2022**, 58, 1263–1283.
- [33] J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1617–1622.
- [34] *Nat. Catal.* **2019**, 2, 735.
- [35] V. Brabec, O. Nováková, *Drug Resist. Updat.* **2006**, 9, 111–122.
- [36] J. Wang, Z. Zhao, S. Zhou, X. Zhang, H. Bo, *Inorg. Chem. Commun.* **2018**, 87, 49–52.
- [37] A. D'Amato, A. Mariconda, D. Iacopetta, J. Ceramella, A. Catalano, M. S. Sinicropi, P. Longo, *Pharmaceuticals* **2023**, 16, 1729.
- [38] C. Caporale, M. Massi, *Coord. Chem. Rev.* **2018**, 363, 71–91.
- [39] I. Iavicoli, V. Leso, in *Handbook of Toxicology of Metals. Vol. II: Specific Metals* (Ed.: G.F. Nordberg, B.A. Fowler, M. Nordberg), Academic Press, San Diego, **2015**, 855–878.
- [40] S. Fukuzumi, K. Ohkubo, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 6059–6071.
- [41] M. A. Bryden, E. Zysman-Colman, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 7587–7680.
- [42] A. Vega-Peñaloza, J. Mateos, X. Companyó, M. Escudero-Casao, L. Dell'Amico, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 1082–1097.
- [43] A. Tlili, S. Lakhdar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 19526–19549.
- [44] B. G. McCarthy, R. M. Pearson, C.-H. Lim, S. M. Sartor, N. H. Damrauer, G. M. Miyake, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 5088–5101.

- [45] V. Balzani, S. Campagna, Eds., *Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds II*, Springer, Berlin, Heidelberg, **2007**.
- [46] J. D. Slinker, A. A. Gorodetsky, M. S. Lowry, J. Wang, S. Parker, R. Rohl, S. Bernhard, G. G. Malliaras, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2763–2767.
- [47] M. S. Lowry, J. I. Goldsmith, J. D. Slinker, R. Rohl, R. A. Pascal, G. G. Malliaras, S. Bernhard, *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 5712–5719.
- [48] N. J. Treat, H. Sprafke, J. W. Kramer, P. G. Clark, B. E. Barton, J. Read De Alaniz, B. P. Fors, C. J. Hawker, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16096–16101.
- [49] E. H. Discekici, N. J. Treat, S. O. Poelma, K. M. Mattson, Z. M. Hudson, Y. Luo, C. J. Hawker, J. R. De Alaniz, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11705–11708.
- [50] T. Shen, Z.-G. Zhao, Q. Yu, H.-J. Xu, *J. Photochem. Photobiol., A* **1989**, *47*, 203–212.
- [51] Y. Du, R. M. Pearson, C.-H. Lim, S. M. Sartor, M. D. Ryan, H. Yang, N. H. Damrauer, G. M. Miyake, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 10962–10968.
- [52] E. Speckmeier, T. G. Fischer, K. Zeitler, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15353–15365.
- [53] A. C. Benniston, A. Harriman, P. Li, J. P. Rostron, H. J. Van Ramesdonk, M. M. Groeneveld, H. Zhang, J. W. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16054–16064.
- [54] A. C. Benniston, A. Harriman, P. Li, J. P. Rostron, J. W. Verhoeven, *Chem. Commun.* **2005**, 2701.
- [55] H.-J. Timpe, S. Neuenfeld, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1992**, *88*, 2329.
- [56] S. P. Pitre, C. D. McTiernan, H. Ismaili, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13286–13289.
- [57] H. Uoyama, K. Goushi, K. Shizu, H. Nomura, C. Adachi, *Nature* **2012**, *492*, 234–238.
- [58] M. Brasholz, in *Science of Synthesis, "Photocatalysis in Organic Synthesis"*, (Ed.: B. König), Thieme, Stuttgart, **2019**
- [59] D. M. Hedstrand, W. H. Kruizinga, R. M. Kellogg, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1255–1258.
- [60] H. Cano-Yelo, A. Deronzier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1984**, 1093–1098
- [61] K. Okada, K. Okamoto, N. Morita, K. Okubo, M. Oda, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9401–9402.
- [62] K. Okada, K. Okamoto, M. Oda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1636.
- [63] Keiji. Okada, Kazushige. Okamoto, Masaji. Oda, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8736–8738.
- [64] M. A. Ischay, M. E. Anzovino, J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886–12887.
- [65] D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77–80.
- [66] F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4009–4092.
- [67] J. M. R. Narayanam, J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756–8757.
- [68] M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898–6926.
- [69] X. Lan, N. Wang, Y. Xing, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 5821–5851.
- [70] T. Koike, M. Akita, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1345–1349.
- [71] S. Sharma, J. Singh, A. Sharma, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 3146–3169.
- [72] R. J. Wiles, G. A. Molander, *Isr. J. Chem.* **2020**, *60*, 281–293.
- [73] T. Courant, G. Masson, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6945–6952.
- [74] T. Courant, G. Masson, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 423–427.
- [75] J.-H. Ye, L. Song, W.-J. Zhou, T. Ju, Z.-B. Yin, S.-S. Yan, Z. Zhang, J. Li, D.-G. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10022.
- [76] S.-Y. Guo, Y.-P. Liu, J.-S. Huang, L.-B. He, G.-C. He, D.-W. Ji, B. Wan, Q.-A. Chen, *Nat. Commun.* **2024**, *15*, 6102
- [77] Z. Zhu, Y. Zhang, Z. Li, C. Shu, *Chem Catal.* **2024**, *4*, 100945.
- [78] M. Liu, X. Ouyang, C. Xuan, C. Shu, *Org. Chem. Front.* **2024**, *11*, 895–915.
- [79] F. Minisci, E. Vismara, F. Fontana, M. Claudia Nogueira Barbosa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4569–4572.
- [80] R. S. J. Proctor, R. J. Phipps, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 13666.
- [81] J.-R. Chen, X.-Q. Hu, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 9, 1911–1923
- [82] C. Leriche, X. He, C. T. Chang, H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6348–6349.
- [83] N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529–2591.
- [84] S. B. Lang, R. J. Wiles, C. B. Kelly, G. A. Molander, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15073–15077.
- [85] C. Shu, R. S. Mega, B. J. Andreassen, A. Noble, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15430–15434.
- [86] V. R. Yatham, Y. Shen, R. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10915–10919.
- [87] M. Gomberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757–771.
- [88] M. Yan, J. C. Lo, J. T. Edwards, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12692–12714.

- [89] M. S. Galliher, B. J. Roldan, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 10044–10057.
- [90] K. J. Romero, M. S. Galliher, D. A. Pratt, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7851–7866.
- [91] F. Parsaee, M. C. Senarathna, P. B. Kannangara, S. N. Alexander, P. D. E. Arche, E. R. Welin, *Nat. Rev. Chem.* **2021**, *5*, 486–499.
- [92] A. Khamrai, V. Ganesh, *J. Chem. Sci.* **2021**, *133*, 5.
- [93] H. Tōgō, *Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis*, Elsevier, Amsterdam London, **2004**.
- [94] D. Griller, K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 13–19.
- [95] D. Leifert, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 74..
- [96] H. Fischer, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3581–3610.
- [97] L. Tebben, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5034–5068.
- [98] S. Crespi, M. Fagnoni, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 9790–9833.
- [99] Y. Kita, M. Matsugi in *Radicals in Organic Synthesis* (Eds: P. Renaud, M.P. Sibi), Wiley, Weinheim, **2001**, 1-10.
- [100] F. Juliá, T. Constantin, D. Leonori, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2292–2352.
- [101] H. G. Kuivila, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 299–305.
- [102] S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 672–685.
- [103] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1975**, 1574.
- [104] D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 939.
- [105] D. P. Curran, T. R. McFadden, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7741–7752.
- [106] J. K. Kochi, *Science* **1967**, *155*, 415–424.
- [107] N. V. Tsarevsky, W. A. Braunecker, K. Matyjaszewski, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 3212–3222.
- [108] V. Nair, A. Deepthi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1862–1891.
- [109] M. H. Kaylor, B. S. Matsuura, M. Griesser, J.-P. R. Chauvin, R. A. Harding, M. S. Kirillova, X. Zhu, O. J. Fischer, D. A. Pratt, C. R. J. Stephenson, *Science* **2016**, *354*, 1260-1265.
- [110] B. B. Snider, R. Mohan, S. A. Kates, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3659–3661.
- [111] Majid. M. Heravi, A. Nazari, *RSC Adv.* **2022**, *12*, 9944–9994.
- [112] J. A. Milligan, J. P. Phelan, S. O. Badir, G. A. Molander, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6152–6163.
- [113] I. Kalsoom, M. Bilal, A. Kanwal, N. Rasool, U. Nazeer, C. Ciurea, A. Elena Neculau, C. Constantina Martinescu, *J. Saudi Chem. Soc.* **2024**, *28*, 101848.
- [114] B.-Q. He, X.-Y. Yu, P.-Z. Wang, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12262–12265.
- [115] S. K. Parida, T. Mandal, S. Das, S. K. Hota, S. De Sarkar, S. Murarka, *ACS Catal.* **2021**, *11*, 1640–1683.
- [116] R. Lekkala, R. Lekkala, B. Moku, K. P. Rakesh, H. Qin, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 2769–2806.
- [117] S. Ye, T. Xiang, X. Li, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2183–2199.
- [118] C. C. Nawrat, C. R. Jamison, Y. Slutskyy, D. W. C. MacMillan, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11270–11273.
- [119] J. Y. Su, D. C. Grünenfelder, K. Takeuchi, S. E. Reisman, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4912–4916.
- [120] T. Chinzei, K. Miyazawa, Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 21297–21300.
- [121] L. Chu, C. Ohta, Z. Zuo, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10886–10889.
- [122] D. M. Kitcatt, S. Nicolle, A.-L. Lee, *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 1415–1453.
- [123] G. Sorin, R. Martinez Mallorquin, Y. Contie, A. Baralle, M. Malacria, J. Goddard, L. Fensterbank, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8721–8723.
- [124] S. B. Yeldell, B. K. Ruble, I. J. Dmochowski, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 10001–10009.
- [125] Á. Gutiérrez-Bonet, J. C. Tellis, J. K. Matsui, B. A. Vara, G. A. Molander, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 8004–8008.
- [126] A. Bhunia, A. Studer, *Chem* **2021**, *7*, 2060–2100.
- [127] V. Corcé, L. Chamoreau, E. Derat, J. Goddard, C. Ollivier, L. Fensterbank, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11414–11418.
- [128] M.-A. Wiethoff, M. Abdellaoui, T. Deis, V. Corcé, G. Lemièrre, C. Ollivier, L. Fensterbank, *Synlett* **2023**, *34*, 1467–1471.
- [129] S. E. John, S. Gulati, N. Shankaraiah, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 4237–4287.
- [130] M. O. Rodrigues, M. N. Eberlin, B. A. D. Neto, *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 2762–2781.
- [131] R. C. Cioc, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958–2975.
- [132] H. A. Younus, M. Al-Rashida, A. Hameed, M. Uroos, U. Salar, S. Rana, K. M. Khan, *Expert Opin. Ther. Pat.* **2021**, *31*, 267–289.
- [133] A. Dömling, W. Wang, K. Wang, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083–3135.
- [134] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.

- [135] E. Godineau, Y. Landais, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3044–3055.
- [136] Y. Landais, in *Multi-component Reactions in Molecular Diversity* (Eds.: J. Goddard, M. Malacria, C. Ollivier), Wiley, Weinheim, **2019**, 121–182.
- [137] A. P. Schaffner, K. Sarkunam, P. Renaud, *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 2450–2461.
- [138] L. Chabaud, Y. Landais, P. Renaud, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2587–2590.
- [139] S. Hashimoto, S. Katoh, T. Kato, D. Urabe, M. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 16420–16429.
- [140] K. Tsuchii, M. Doi, I. Ogawa, Y. Einaga, A. Ogawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 1534–1548.
- [141] S. Cuadros, M. A. Horwitz, B. Schweitzer-Chaput, P. Melchiorre, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 5484–5488.
- [142] M. C. Maust, S. B. Blakey, *ACS Catal.* **2024**, *14*, 2582–2587.
- [143] A. G. Brook, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 3, 77–84.
- [144] C. S. Foote, *Photochem. Photobiol.* **1991**, *54*, 659–659.
- [145] B. König, Ed., *Photocatalysis in Organic Synthesis*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2019**.
- [146] E. L. Clennan, A. Pace, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 28, 6665–6691.
- [147] A. A. Ghogare, A. Greer, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9994–10034.
- [148] M. Prein, W. Adam, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 477–494.
- [149] J. Fischer, P. Nun, V. Coeffard, *Synthesis* **2020**, *52*, 1617–1624
- [150] M. S. Baptista, J. Cadet, P. Di Mascio, A. A. Ghogare, A. Greer, M. R. Hamblin, C. Lorente, S. C. Nunez, M. S. Ribeiro, A. H. Thomas, M. Vignoni, T. M. Yoshimura, *Photochem. Photobiol.* **2017**, *93*, 912–919.
- [151] H. H. Wasserman, J. L. Ives, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1825–1852.
- [152] Q. Zhou, Y. Zou, L. Lu, W. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1586–1604.
- [153] E. Salamci, H. Seçen, Y. Sütbeyaz, M. Balci, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2453–2457.
- [154] D. Kalaitzakis, D. Noutsias, G. Vassilikogiannakis, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3596–3599.
- [155] A. K. Yadav, L. D. S. Yadav, *Green Chem.* **2015**, *17*, 3515–3520.
- [156] C. Zhang, S. Li, F. Bureš, R. Lee, X. Ye, Z. Jiang, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6853–6860.
- [157] S. Yamashita, A. Naruko, Y. Nakazawa, L. Zhao, Y. Hayashi, M. Hiram, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8538–8541.
- [158] M. Frahm, T. Von Drathen, L. M. Gronbach, A. Voss, F. Lorenz, J. Bresien, A. Villinger, F. Hoffmann, M. Brasholz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12450–12454.
- [159] M. Frahm, A. Voss, M. Brasholz, *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 5467–5469.
- [160] L. M. Gronbach, A. Voss, M. Frahm, A. Villinger, J. Bresien, D. Michalik, M. Brasholz, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7834–7838.
- [161] S. Banda, A. Villinger, M. Brasholz, *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 4379–4381.
- [162] S. Saito, H. Yamamoto, in *Modern Carbonyl Chemistry*, Wiley, Weinheim, **2000**, 33–67.
- [163] S. Z. Zard, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1722–1733.
- [164] G. V. A. Lenardon, L. Nicchio, M. Fagnoni, *J. Photochem. Photobiol. C Photochem. Rev.* **2021**, *46*, 100387.
- [165] K. N. Lee, M.-Y. Ngai, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 13093–13112.
- [166] S. Fukuzumi, S. Mochizuki, T. Tanaka, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 722–726.
- [167] N. S. Dange, A. Hussain Jatoi, F. Robert, Y. Landais, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3652–3655.
- [168] N. Esumi, K. Suzuki, Y. Nishimoto, M. Yasuda, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5704–5707.
- [169] E. Speckmeier, P. J. W. Fuchs, K. Zeitler, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 7096–7103.
- [170] E. Hasegawa, S. Takizawa, T. Seida, A. Yamaguchi, N. Yamaguchi, N. Chiba, T. Takahashi, H. Ikeda, K. Akiyama, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6581–6588.
- [171] M. Larraufie, R. Pellet, L. Fensterbank, J. Goddard, E. Lacôte, M. Malacria, C. Ollivier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4463–4466.
- [172] J. D. Nguyen, B. S. Matsuura, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1218–1221.
- [173] J. W. Darcy, B. Koronkiewicz, G. A. Parada, J. M. Mayer, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 2391–2399.
- [174] E. C. Gentry, R. R. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1546–1556.
- [175] P. R. D. Murray, J. H. Cox, N. D. Chiappini, C. B. Roos, E. A. McLoughlin, B. G. Hejna, S. T. Nguyen, H. H. Ripberger, J. M. Ganley, E. Tsui, N. Y. Shin, B. Koronkiewicz, G. Qiu, R. R. Knowles, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2017–2291.
- [176] R. Tyburski, T. Liu, S. D. Glover, L. Hammarström, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 560–576.
- [177] J. J. Warren, T. A. Tronic, J. M. Mayer, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6961–7001.
- [178] T. H. Yosca, J. Rittle, C. M. Krest, E. L. Onderko, A. Silakov, J. C. Calixto, R. K. Behan, M. T. Green, *Science* **2013**, *342*, 825–829.
- [179] E. C. Minnihan, D. G. Nocera, J. Stubbe, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2524–2535.

- [180] J. D. Megiatto Jr, D. D. Méndez-Hernández, M. E. Tejeda-Ferrari, A.-L. Teillout, M. J. Llansola-Portolés, G. Kodis, O. G. Poluektov, T. Rajh, V. Mujica, T. L. Groy, D. Gust, T. A. Moore, A. L. Moore, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 423–428.
- [181] J. J. Warren, J. M. Mayer, *Biochemistry* **2015**, *54*, 1863–1878.
- [182] H. G. Yayla, R. R. Knowles, *Synlett* **2014**, *25*, 2819–2826
- [183] D. C. Miller, K. T. Tarantino, R. R. Knowles, *Top. Curr. Chem.* **2016**, *374*, 30.
- [184] K. T. Tarantino, P. Liu, R. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10022–10025.
- [185] G. J. Choi, R. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9226–9229.
- [186] M. Nakajima, E. Fava, S. Loescher, Z. Jiang, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8828–8832.
- [187] P. Wu, T. E. Nielsen, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7811–7856.
- [188] Y.-Y. Huang, C. Cai, X. Yang, Z.-C. Lv, U. Schneider, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5747–5763.
- [189] M. A. Ganie, F. Fayaz, M.-S. Bhat, M. A. Rizvi, S. Raheem, B. A. Shah, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 8234–8239.
- [190] C. He, H. Chu, T. P. Stratton, D. Kossler, K. J. Eberle, D. T. Flood, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 13683–13688.
- [191] J. Piel, D. Butzke, N. Fusetani, D. Hui, M. Platzler, G. Wen, S. Matsunaga, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 472–479.
- [192] A. R. Katritzky, J. Pernak, W. Q. Fan, F. Saczewski, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4439–4443.
- [193] A. R. Katritzky, W. Q. Fan, M. Black, J. Pernak, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 547–549.
- [194] Z. Yang, N. Xu, C. Wang, M. Uchiyama, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 5433–5439.
- [195] V. Liautard, Y. Landais, *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis* (Eds.: J. Zhu, Q. Wang, M. Wang), Wiley, Weinheim, **2014**, 401–438.
- [196] A. Ruffoni, R. C. Mykura, M. Bietti, D. Leonori, *Nat. Synth.* **2022**, *1*, 682–695.
- [197] H. Fischer, L. Radom, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1340–1371.
- [198] J.-F. Lutz, B. Kirci, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2003**, *36*, 3136–3145.
- [199] F.-D. Lu, G.-F. He, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Green Chem.* **2021**, *23*, 5379–5393.
- [200] S. Garbarino, D. Ravelli, S. Protti, A. Basso, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15476–15484.
- [201] C. H. Basch, J. Liao, J. Xu, J. J. Piane, M. P. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5313–5316.
- [202] Y. Wang, Y. Bao, M. Tang, Z. Ye, Z. Yuan, G. Zhu, *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 3847–3864.
- [203] A. R. Katritzky, C. M. Marson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 420–429.
- [204] N. F. Eweiss, A. R. Katritzky, P.-L. Nie, C.A. Ramsden, *Synthesis* **1977**, *9*, 634–635.
- [205] J. Grimshaw, S. Moore, J. T. Grimshaw, *Acta Chem. Scand. B* **1983**, 485–489.
- [206] F. J. R. Klauck, H. Yoon, M. J. James, M. Lautens, F. Glorius, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 236–241.
- [207] J. He, Q. Liu, *Synthesis* **2022**, *54*, 925–942.
- [208] P. Lundberg, Y. Tsuchiya, E. M. Lindh, S. Tang, C. Adachi, L. Edman, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 5307.
- [209] F. Strieth-Kalthoff, M. J. James, M. Teders, L. Pitzer, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7190–7202.
- [210] T. Ni, R. A. Caldwell, L.A. Melton, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 457–464
- [211] S. Ha, Y. Lee, Y. Kwak, A. Mishra, E. Yu, B. Ryou, C.-M. Park, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 2509.
- [212] A. A. Vlcek, E. S. Dodsworth, W. J. Pietro, A. B. P. Lever, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 1906–1913.
- [213] C.-K. Sha, T.-S. Jean, N.-T. Yau, S.-J. Huang, R.-T. Chiou, J.-F. Young, S.-H. Lih, W.-H. Tseng, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 687–689.
- [214] X.-H. Ouyang, R.-J. Song, J.-H. Li, *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2316–2332.
- [215] F. Juliá, T. Constantin, D. Leonori, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2292–2352.
- [216] S. Fukuzumi, M. Fujita, J. Otera, Y. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10271–10278.
- [217] W. Zhang, D. Wang, Q. Xie, C. Xu, G. Kuang, J. Tang, C. Pan, G. Yu, *Macromolecules* **2023**, *56*, 4022–4029.
- [218] M. Neumann, S. Földner, B. König, K. Zeitler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 951–954.
- [219] J. Luo, X. Zhang, J. Zhang, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2250–2254.
- [220] S. Ghosh, Z. Qu, S. Roy, S. Grimme, I. Chatterjee, *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202203428.
- [221] S. Ghosh, Z.-W. Qu, S. Pradhan, A. Ghosh, S. Grimme, I. Chatterjee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202115272.
- [222] D. Fregoso-López, L. D. Miranda, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8615–8620.
- [223] C. Aduama, R. Keyrouz, G. Pilet, C. Monnereau, D. Gueyrard, T. Noël, M. Médebielle, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5653–5656.
- [224] M. Nakajima, Q. Lefebvre, M. Rueping, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3619.
- [225] C. Yang, M. D. Kärkäs, G. Magallanes, K. Chan, C. R. J. Stephenson, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8082–8085.
- [226] E. Speckmeier, C. Padié, K. Zeitler, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4818–4821.

- [227] L. Flamigni, A. Barbieri, C. Sabatini, B. Ventura, F. Barigelletti, in *Photochem. Photophysics Coord. Compd. II* (Eds.: V. Balzani, S. Campagna), Springer, Berlin, Heidelberg, **2007**, 143–203.
- [228] E. H. Discekici, N. J. Treat, S. O. Poelma, K. M. Mattson, Z. M. Hudson, Y. Luo, C. J. Hawker, J. R. De Alaniz, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 11705–11708.
- [229] Y. Du, R. M. Pearson, C.-H. Lim, S. M. Sartor, M. D. Ryan, H. Yang, N. H. Damrauer, G. M. Miyake, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 10962–10968.
- [230] Y.-L. Zhao, Y.-Q. Tang, X.-H. Fei, F.-F. Yang, Z.-X. Cao, D.-Z. Duan, Q.-J. Zhao, Y.-Y. Yang, M. Zhou, B. He, *Green Chem.* **2020**, 22, 2354–2358.
- [231] B. Wang, H.-X. Sun, Z.-H. Sun, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1781–1784.
- [232] Á. Péter, S. Agasti, O. Knowles, E. Pye, D. J. Procter, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 5349–5365.
- [233] Q. Xia, J. Dong, H. Song, Q. Wang, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 2949–2961.
- [234] C.-X. Ye, Y. Y. Melcamu, H.-H. Li, J.-T. Cheng, T.-T. Zhang, Y.-P. Ruan, X. Zheng, X. Lu, P.-Q. Huang, *Nat. Commun.* **2018**, 9, 410.
- [235] P. R. D. Murray, I. N.-M. Leibler, S. M. Hell, E. Villalona, A. G. Doyle, R. R. Knowles, *ACS Catal.* **2022**, 12, 13732–13740.
- [236] Y. Yan, G. Li, J. Ma, C. Wang, J. Xiao, D. Xue, *Green Chem.* **2023**, 25, 4129–4136.
- [237] Z. Qiu, H. D. M. Pham, J. Li, C.-C. Li, D. J. Castillo-Pazos, R. Z. Khaliullin, C.-J. Li, *Chem. Sci.* **2019**, 10, 10937–10943.
- [238] T. Naota, Y. Shichijo, S.-I. Murahashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1359.
- [239] E. Speckmeier, T. G. Fischer, K. Zeitler, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 15353–15365.
- [240] U. Pischel, X. Zhang, B. Hellrung, E. Haselbach, P.-A. Muller, W. M. Nau, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2027–2034.
- [241] Y. Liu, X.-L. Chen, X.-Y. Li, S.-S. Zhu, S.-J. Li, Y. Song, L.-B. Qu, B. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 964–972.
- [242] P. Franceschi, E. Rossin, G. Goti, A. Scopano, A. Vega-Peñaloza, M. Natali, D. Singh, A. Sartorel, L. Dell'Amico, *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 6454–6464.
- [243] F. Mohamadpour, *RSC Adv.* **2023**, 13, 2514–2522.
- [244] S. G. Cohen, A. Parola, G. H. Parsons, *Chem. Rev.* **1973**, 73, 141–161.
- [245] S. Inbar, H. Linschitz, S. G. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1048–1054.
- [246] J. Cossy, D. Belotti, *Tetrahedron* **2006**, 62, 6459–6470.
- [247] K. S. Peters, S. C. Freilich, C. G. Schaeffer, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5701–5702.

6. Publikationen dieser Arbeit

Die im Rahmen meines Promotionsvorhabens entstandenen Publikationen bilden die Grundlage dieser kumulativen Dissertation. Mein persönlicher Beitrag zu den jeweiligen Arbeiten ist jeweils detailliert beschrieben und eindeutig gekennzeichnet.

1. P. Seefeldt, R. Dasi, A. Villinger, M. Brasholz, *ChemPhotoChem* **2021**, 5, 979-983. „Photoredox-Induced Deaminative Radical-Cationic Three-Component Couplings with *N*-Alkylpyridinium Salts and Alkenes“ (inkl. Titelseite)

DOI: doi.org/10.1002/cptc.20210022

2. P. Seefeldt, A. Villinger, M. Brasholz, *Adv. Synth. Catal.* **2024**, 366, 24-30. „Photoredox-Catalyzed Carbon Radical Generation from α -Keto-*N,O*-acetals: Synthesis of Functionalized Azepino[1,2-*a*]indoles and Azepino[1,2-*a*]furo[3,2-*b*]indoles“

DOI: doi.org/10.1002/adsc.202300967

3. P. Seefeldt, L. Edelmann, A. Prudlik, A. Villinger, R. Francke, M. Brasholz, *ChemPhotoChem* **2024**, 8, e202400067. „Photoinduced Tandem C–O Bond Reduction/Ketyl Radical Addition Reactions of α -Keto-*N,O*-Acetals Enabled by Proton-Coupled Electron Transfer“

DOI: doi.org/10.1002/cptc.202400067

6.1 Publikation 1

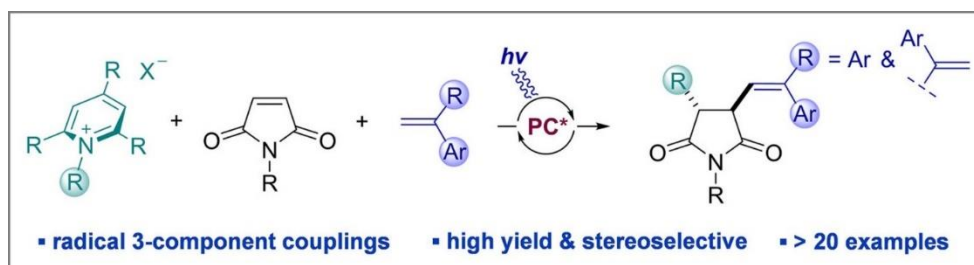
ChemPhotoChem **2021**, 5, 979-983 (Hauptautorenschaft)

DOI: doi.org/10.1002/cptc.20210022

Photoredox-Induced Deaminative Radical-Cationic Three Component Couplings with *N*-Alkylpyridinium Salts and Alkenes

Paul Seefeldt (70%), Rajesh Dasi (15%), Alexander Villinger (5%) und Malte Brasholz (10%).

Abstract: *N*-Benzyl- and *N*-2°-alkylpyridinium salts were engaged invisible-light-driven, photoredox-induced radical-cationic three component couplings with *N*-methylmaleimide and acrylonitrile as radical acceptors, in combination with 1,1-diarylethylenes as donor alkenes. These multicomponent coupling reactions could be achieved under mild conditions, with high efficiency, and to furnish diverse 3,4-disubstituted pyrrolidin-2,5-dione products with high stereoselectivity. In addition, 2,3-diaryl-1,3-butadienes could be utilized as alternative donor alkene components, to furnish diastereomerically pure 1,2,3-trisubstituted 1,3-butadienes as the coupling products.

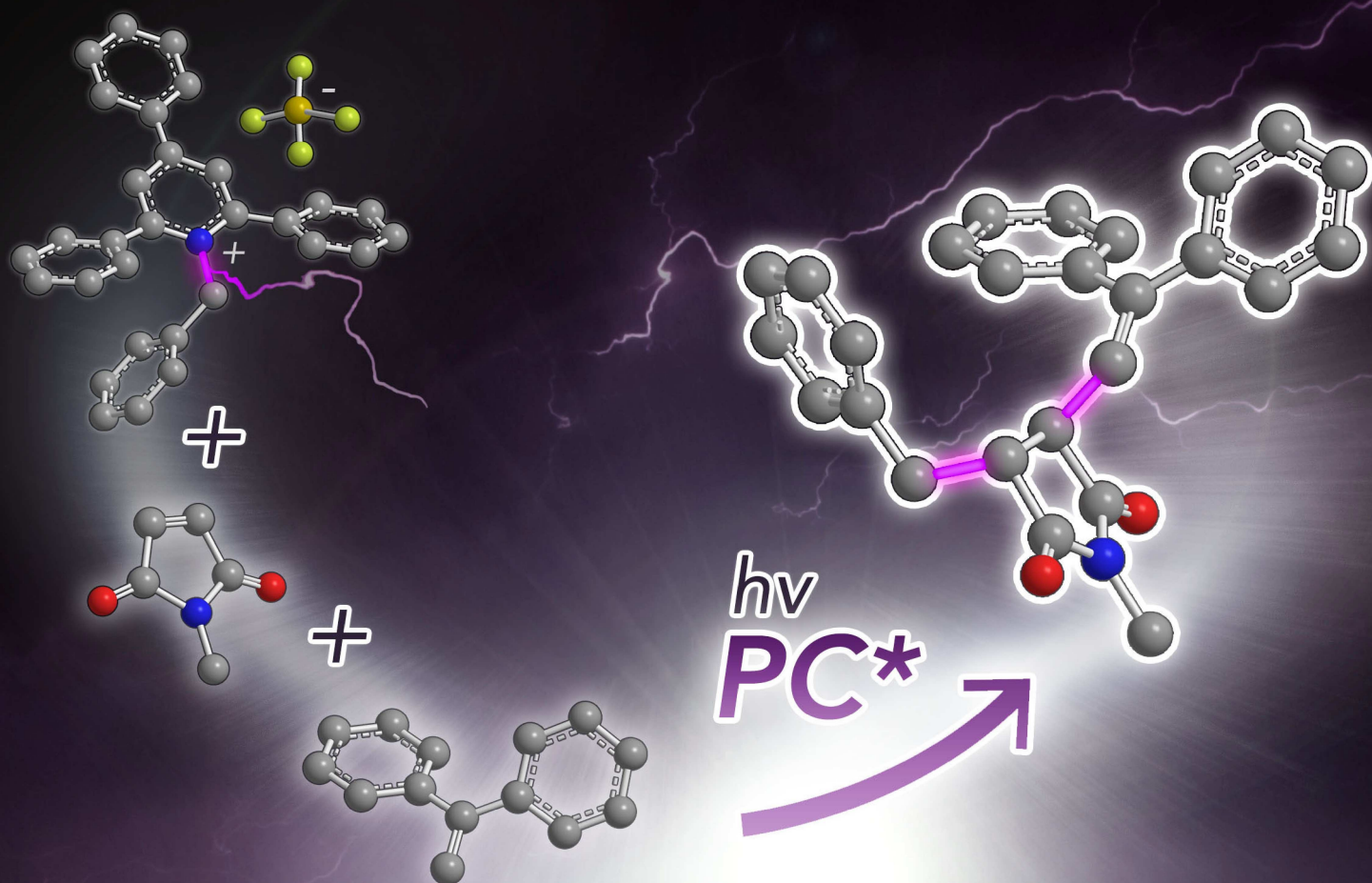


Eigenanteil der Arbeit (70%): Die Voruntersuchungen, die Optimierung sowie der Großteil der präparativen Arbeiten wurden von mir durchgeführt. Des Weiteren wurden alle Verbindungen von mir charakterisiert und ich verfasste die Supporting Information. **Rajesh Dasi (15%)** hat das Produktspektrum der Acrylnitril-Derivate erarbeitet. **Alexander Villinger (5%)** hat die Röntgenkristallstrukturanalyse einer Substanz durchgeführt. **Malte Brasholz (10%)** hat das Projekt betreut und das Manuskript verfasst

Cover Feature:

Malte Brasholz and co-workers

Photoredox-Induced Deaminative Radical-Cationic Three-Component Couplings with *N*-Alkylpyridinium Salts and Alkenes



3-component coupling

Photoredox-Induced Deaminative Radical-Cationic Three-Component Couplings with *N*-Alkylpyridinium Salts and Alkenes

Paul Seefeldt,^[a] Rajesh Dasi,^[a] Alexander Villinger,^[a] and Malte Brasholz*^[a, b]

In memory of Professor Klaus Hafner

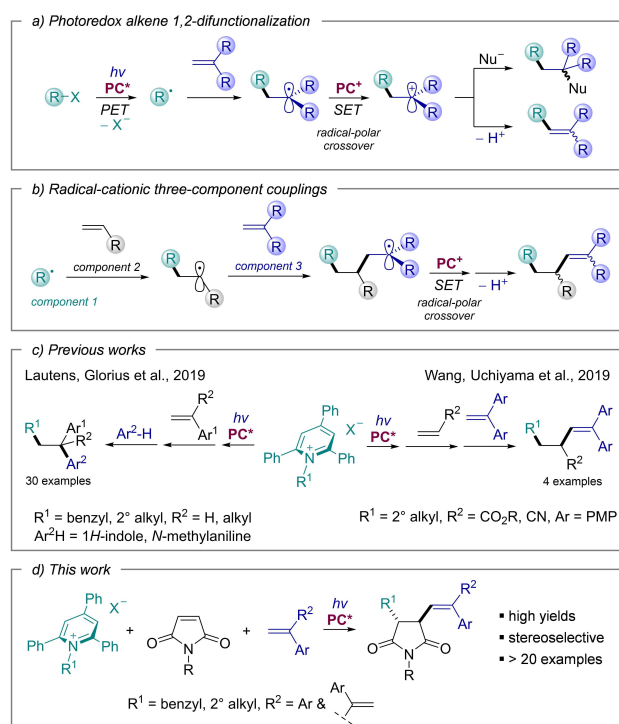
N-Benzyl- and *N*-2°-alkylpyridinium salts were engaged in visible-light-driven, photoredox-induced radical-cationic three-component couplings with *N*-methylmaleimide and acrylonitrile as radical acceptors, in combination with 1,1-diarylethylenes as donor alkenes. These multicomponent coupling reactions could be achieved under mild conditions, with high efficiency, and to furnish diverse 3,4-disubstituted pyrrolidin-2,5-dione products with high stereoselectivity. In addition, 2,3-diaryl-1,3-butadienes could be utilized as alternative donor alkene components, to furnish diastereomerically pure 1,2,3-trisubstituted 1,3-butadienes as the coupling products.

Radical and radical-ionic multicomponent reactions constitute an efficient and flexible approach to rapidly generate molecular complexity from simple and readily available building blocks.^[1] The choice of suitable reactants for a desired radical coupling reaction is usually guided by considering their electronic properties, that is, radical philicity,^[2] and the adjuvant contribution of polar effects.^[3] The reactivity of alkenes in radical multicomponent reactions is generally governed by their relative reactivity and polarizability, and in polymer synthesis, this is reflected by the *Q-e* classification, where *Q* expresses an alkene monomer's scaled reactivity and *e* its polarization.^[4]

The advent of photoredox catalysis has led to a renewal of interest in the development of radical multicomponent reactions, as with its instruments, many of these protocols can now be performed under exceptionally mild and environmentally benign conditions.^[5] The 1,2-difunctionalization of alkenes by

photoredox catalysis^[6] has emerged as a particularly prominent method for radical-cationic couplings. It involves the generation of a C-centered radical from a given precursor, its addition to an electron-rich alkene followed by SET oxidation. After radical-polar cross-over ('RPCO'),^[7] the resulting carbenium ion may be trapped by a nucleophile Nu⁻ or eliminate H⁺ (Scheme 1a). More recently, such reactions have also been demonstrated engaging a C-centered radical ('component 1') with two alkene building blocks, 'components 2 and 3' to result in radical-cationic three-component couplings (Scheme 1b).

Meanwhile, the toolbox of photoredox catalysis has been further expanded by the introduction of *N*-alkyl- and *N*-alkoxy-pyridinium salts as radical precursors.^[8] Due to their ease of preparation, bench stability and favorable redox properties, deaminative radical coupling reactions with *N*-alkylpyridinium species are highly attractive, and they have also been extended into the area of multicomponent coupling reactions. In 2019,



Scheme 1. Methods for photoredox radical-ionic multicomponent couplings.

[a] P. Seefeldt, R. Dasi, Dr. A. Villinger, Prof. Dr. M. Brasholz
Institute of Chemistry
University of Rostock
Albert-Einstein-Str. 3a
18059 Rostock (Germany)
E-mail: malte.brasholz@uni-rostock.de

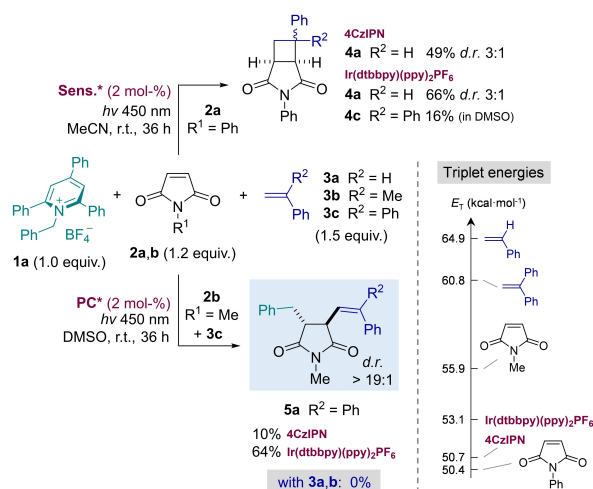
[b] Prof. Dr. M. Brasholz
Leibniz-Institut für Katalyse e.V.
Albert-Einstein-Str. 29a
18059 Rostock (Germany)

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/cptc.202100226>

© 2021 The Authors. ChemPhotoChem published by Wiley-VCH GmbH. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

Lautens, Glorius and co-workers developed a photoredox-induced 1,2-difunctionalization of styrenes with *N*-benzyl and *N*-alkylpyridinium salts, and arenes as nucleophiles (Scheme 1c, left).^[9] In the same year, Wang and Uchiyama et al. reported photoredox radical-cationic three-component couplings of *N*-alkylpyridinium salts with acrylates and 1,1-diarylethylenes as the third component.^[10]

Our interest in this area led us to investigate further potential variants of photoredox-induced radical-ionic three-component couplings, and we report here donor-acceptor-donor (DAD) couplings between *N*-alkylpyridinium salts, with maleimides and acrylonitrile as acceptors, in combination with styrene derivatives as well as 1,3-dienes as donors (Scheme 1d). The new coupling products were obtained in attractive yields,



Scheme 2. Preliminary results: Photosensitized [2+2]-cycloaddition vs. photoredox-induced radical coupling pathways in the reaction between radical precursor **1a**, *N*-substituted maleimides **2a,b** and styrenes **3a–c**. Reported yields were determined by ¹H NMR spectroscopic analysis.

and with high stereoselectivity in case of the maleimide-derived 3,4-disubstituted pyrrolidin-2,5-diones.

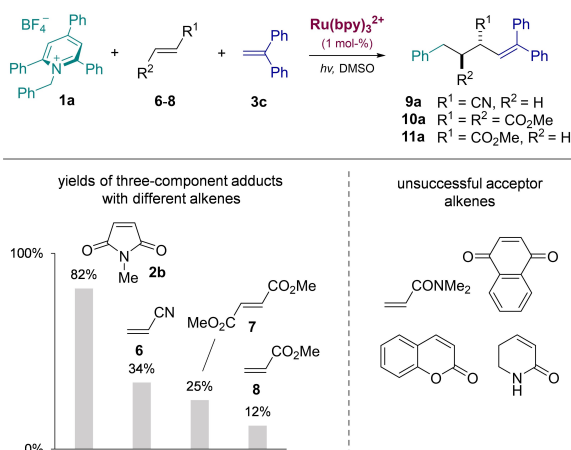
As an initial model reaction, we chose to combine pyridinium salt **1a**, precursor to the nucleophilic benzyl radical ('component 1'), with *N*-substituted maleimides **2a,b** as the electrophilic acceptor alkenes ('component 2'), along with styrenes **3a–c** as the donor alkenes ('component 3'). In the preliminary experiments shown in Scheme 2, it was soon established that when utilizing *N*-phenylmaleimide **2a**, no photoelectron transfer (PET) process occurred in the presence of the blue light-absorbing photocatalysts [Ir(dtbbpy)(ppy)₂PF₆] or 4CzIPN. Instead, salt **1a** was left unreacted, and the [2+2]-cycloadducts **4a** and **4c** formed exclusively in yields between 16–66% (determined by ¹H-NMR analysis) as a result of energy transfer (EnT) catalysis.^[11] The triplet energies E_T of [Ir(dtbbpy)(ppy)₂]⁺ and 4CzIPN amount to 53.1 kcal·mol⁻¹ and 50.7 kcal·mol⁻¹ respectively,^{[12][13]} and while those of styrene (**3a**, E_T =64.9 kcal·mol⁻¹)^[14] and 1,1-diphenylethylene (**3c**, E_T =60.8 kcal·mol⁻¹)^[14] are too high for them to act as energy acceptors, *N*-phenylmaleimide (**2a**, E_T =50.4 kcal·mol⁻¹)^[15] is readily triplet-sensitized by both catalysts. Conversely, employing *N*-methylmaleimide **2b** in the reaction (E_T =55.9 kcal·mol⁻¹)^[15] the unwanted [2+2]-cycloaddition pathway could be suppressed, and the desired three-component radical coupling was achieved, with 1,1-diphenylethylene (**3c**) as the donor olefin, to give the 3,4-disubstituted pyrrolidin-2,5-dione **5a** in 64% yield and as a single *trans*-diastereomer. The same reaction using styrene (**3a**) or α -methylstyrene (**3b**) in place of **3c** was not feasible.

The three-component coupling **1a**+**2b**+**3c**→**5a** was subsequently further optimized as summarized in Table 1 (see also Table S1). A photocatalyst screening (entries 1–4, each used in 2 mol-% quantity) revealed that Ru(bpy)₃²⁺ is even superior to [Ir(dtbbpy)(ppy)₂]⁺ and it produced product **5a** in 81% isolated yield after 36 h reaction time. With a triplet

Table 1. Summary of the optimization of reaction conditions for the three-component coupling reaction **1a**+**2b**+**3c**→**5a**.

#	PC [mol-%]	solvent	equiv. (1a/2b/3c)	conv. 1a [%] ^[a]	Yield 5a [%] ^[b]
1	4CzIPN (2)	DMSO	(1/1.2/1.5)	68	10
2	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂]PF ₆ (2)	DMSO	(1/1.2/1.5)	100	64
3	Ir(ppy) ₃ (2)	DMSO	(1/1.2/1.5)	50	45
4	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ (2)	DMSO	(1/1.2/1.5)	100	82 (81) ^[c]
5	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ (2)	MeCN	(1/1.2/1.5)	17	15
6	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ (2)	DMF	(1/1.2/1.5)	100	78
7	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ (2)	acetone	(1/1.2/1.5)	37	30
8	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ (1)	DMSO	(1/1.2/1.5)	100	86 (82) ^[c]
9	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ (1)	DMSO	(1/1.5/2)	77	71
10	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ (1)	DMSO	(1/1.7/2.2)	77	69
11	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ (1)	DMSO	(1/2/2.5)	70	66
12	none	DMSO	(1/1.2/1.5)	0	0
13	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ (1) ^[d]	DMSO	(1/1.2/1.5)	0	0

[a] Determined by ¹H NMR spectroscopic analysis. [b] Determined by ¹H NMR spectroscopy vs internal standard. [c] Yields after chromatography. [d] Reaction run without irradiation.



Scheme 3. Variation of 'component 2' acceptor alkenes under the optimized reaction conditions.

energy of $E_T = 48.9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$,^[16] $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ likewise cannot sensitize the [2 + 2]-photocycloaddition between **2b** and **3a–c**, which was again verified by control experiments under the reaction conditions. Comparison of solvents (entries 4–7) showed that DMSO is the optimal choice, and the catalyst loading could be lowered to 1 mol-% without any loss in overall yield (entry 8). The optimum ratio of the coupling partners **1a/2b/3c** was determined to be 1/1.2/1.5 (entries 8–11). As expected, no reaction occurred in the absence of photocatalyst nor in the dark (entries 12 and 13).

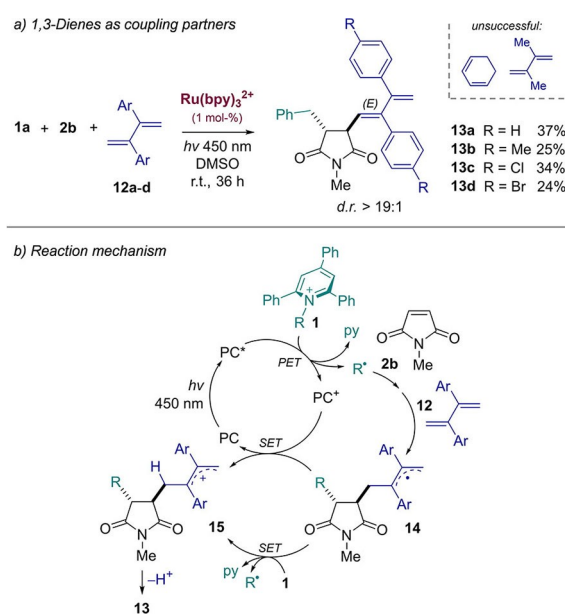
After we had identified the optimal reaction conditions for the reactant trio **1a** + **2b** + **3c**, we attempted variations of the 'component 2' acceptor alkene. As shown in Scheme 3, replacing *N*-methylmaleimide (**2b**) by acrylonitrile (**6**),^[10] dimethyl fumarate (**7**) and methyl acrylate (**8**) under identical reaction conditions allowed for the isolation of the corresponding three-component adducts **9a**, *anti*-**10a** (*d.r.* > 19:1) and **11a** in moderate to fairly low yields of 34%, 25% and 12% respectively. Other acceptor alkenes like 1,4-naphthoquinone, *N,N*-dimethylacrylamide, coumarin and dihydropyridine-2-one failed to give any detectable amounts of the corresponding products.

Figure 1 depicts a broader reaction scope utilizing *N*-methylmaleimide (**2b**) as well as acrylonitrile (**6**) as the electrophilic alkenes, each under the optimized reaction conditions (Table 1, entry 8), and with variation of the alkyl radical precursor as well as the 1,1-diarylethylene coupling partner. As shown in Figure 1a, various 4-substituted arylmethylpyridinium salts gave rise to the functionalized pyrrolidin-2,5-diones **5a–5f** in 29–82% yield, generally with a high *trans*-diastereoselectivity, with the exception of compound **5c** which was obtained with a *d.r.* of 6.7:1. In contrast to the reactions involving benzyl radicals, utilization of *N*-2°-alkylpyridinium salts led to a significant decrease in yield, to produce the cyclopentyl- and isopropyl-substituted derivatives **5g** and **5h** in 20% and 27% yield respectively (in these cases, $[\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2]^+$ was more efficient as the photocatalyst compared to $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$). Figure 1b depicts a scope of the 1,1-diarylethylene component, and upon its variation with electron-donating and -withdrawing

substituents in the *para*-position of the two aromatic rings, the corresponding pyrrolidine-2,5-diones **5i–p** could be accessed in 42–87% yield. The three-component couplings involving acrylonitrile (**6**) generally provided moderate yields, both upon variation of the alkyl radical and the 1,1-diarylethylene coupling partner, to give products **9a–h** in 25–41% (Figures 1c and 1d). In all of the aforementioned experiments, *N*-2°-alkyl-substituted pyridinium salts **1** generally gave lower yields than their *N*-benzylated congeners, and their addition reactions were slightly more efficient when promoted by $[\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2]\text{PF}_6$ as the photocatalyst; yields increased by about 5–10% in these cases compared to $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$.

Further attempts were made to identify alternative 'component 3' donor alkenes, and it was found that the 1,1-diarylethylenes **3** could be replaced by a selection 1,3-dienes. As shown in Scheme 4a, utilizing the 2,3-diaryl-1,3-butadienes **12a–d** furnished the 1,2,3-trisubstituted 1,3-dienes **13a–d** in 24–37% yield, stereoselectively, with 3,4-*trans*-configuration on the pyrrolidine ring, and with (*E*)-configured diene double bond. Other 1,3-dienes such as 1,3-cyclohexadiene and 2,3-dimethyl-1,3-butadiene did not lead to the corresponding coupling products.

The proposed reaction mechanism shown in Scheme 4b involves photoelectron transfer (PET) reduction of *N*-alkylpyridinium salt **1** by the excited state PC^* of the photocatalyst, followed by its fragmentation to triphenylpyridine and the nucleophilic alkyl radical R^\cdot . Conjugate addition of the alkyl radical to maleimide **2b** and subsequent trapping of the resulting α -carbonyl radical by the electron-rich 1,3-diene gives allyl radical **14**. Single electron transfer (SET) between radical **14** and the oxidized photocatalyst PC^+ leads to allyl cation **15** and regenerates PC. In addition, cation **15** can be produced by SET between allyl radical **14** and pyridinium salt **1** in a chain



Scheme 4. a) Three-component coupling utilizing 1,3-dienes **12a–d**. b) Proposed reaction mechanism.

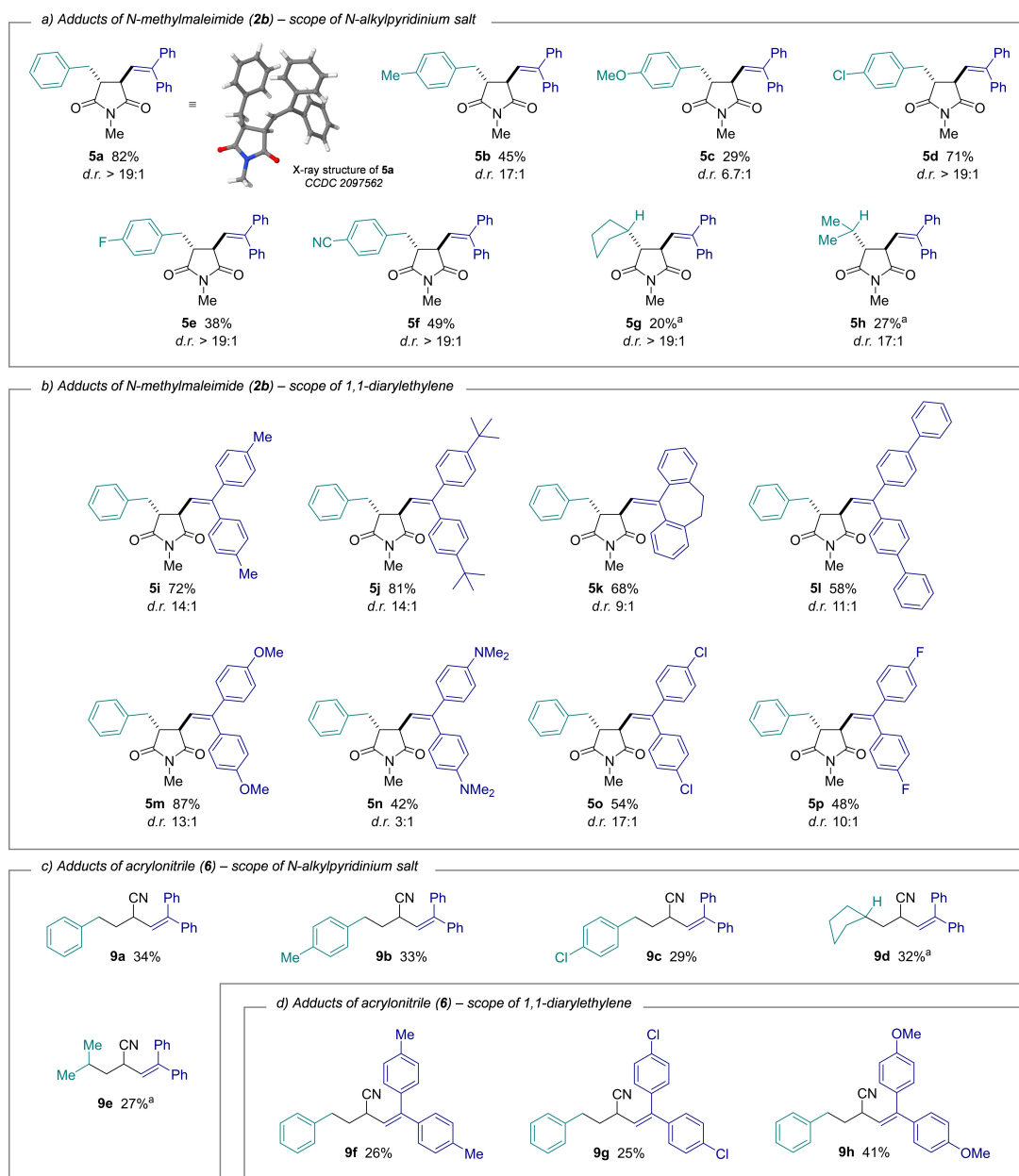


Figure 1. Scope of three component radical coupling products. Reaction conditions: Ru(bpy)₃(PF₆)₂ (1 mol-%), *hν* 450 nm, DMSO, r.t. 36 h, ratio of reactants 1/2/3 or 1/6/3 = (1/1.2/1.5). [a] [Ir(dtbbpy)(ppy)₂](PF₆) (1 mol-%) used.

propagation step. Loss of H⁺ eventually converts cation **15** into the product **13**.

In conclusion, diverse *N*-benzyl and *N*-2°-alkylpyridinium salts were successfully engaged in photoredox-induced radical-cationic three-component couplings with *N*-methylmaleimide and acrylonitrile as radical acceptors, and 1,1-diarylethylenes as well as 2,3-diaryl-1,3-butadienes as donor alkenes. These new multicomponent reactions could be achieved under mild conditions, with high efficiency and high levels of stereo-selectivity. Further extensions of this methodology are currently being investigated.

Acknowledgements

M.B. acknowledges financial support of this research by the University of Rostock. R.D. thanks the strategic network funding programme of the Leibniz association, "Leibniz-Wissenschafts-Campus-ComBioCat-Rostock" for a Ph.D. fellowship. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: photoredox catalysis · radicals · pyridinium salts · multicomponent reactions

- [1] a) E. Godineau, Y. Landais, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3044–3055; b) V. Liautard, Y. Landais, in *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*; Zhu, J.; Wang, Q.; Wang, M.-X.; Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, **2015**; pp. 401–438.
- [2] F. Parsaee, M. C. Senarathna, P. B. Kannangara, S. N. Alexander, P. D. E. Arche, E. R. Welin, *Nat. Chem. Rev.* **2021**, *5*, 486–499.
- [3] H. Fischer, L. Radom, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1340–1371; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1380–1414.
- [4] a) J.-F. Lutz, B. Kirci, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2003**, *36*, 3136–3145; b) J. Brandrup, E. H. Immergut, Eds., *Polymer Handbook*, 4th ed.; Wiley-Interscience: New York, **1998**.
- [5] a) F.-D. Lu, G.-F. He, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Green Chem.* **2021**, *23*, 5379–5393; b) S. Garbarino, D. Ravelli, S. Protti, A. Basso, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15476–15484; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 15702–15711.
- [6] a) M.-Y. Cao, X. Ren, Z. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3732–3742; b) T. Corant, G. Masson, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6945–6952.
- [7] S. Sharma, J. Singh, A. Sharma, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 3146–3169.
- [8] Reviews: a) F.-S. He, S. Ye, J. Wu, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 8943–8960; b) Y.-N. Li, F. Xiao, Y.-F. Zeng, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 1215–1228. Selected research articles: ; c) S. Tcyrulnikov, Q. Cai, J. C. Twitty, J. Xu, A. Atifi, O. P. Bercher, G. P. A. Yap, J. Rosenthal, M. P. Watson, M. C. Kozlowski, *ACS Catal.* **2021**, *11*, 8456–8466; d) F. J. R. Klauck, M. J. James, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12336–12339; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 12505–12509; e) J. Wu, P. S. Grant, X. Li, A. Noble, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5697–5701; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 5753–5757.
- [9] F. J. R. Klauck, H. Yoon, M. J. James, M. Lautens, F. Glorius, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 236–241.
- [10] Z.-K. Yang, N.-X. Xu, C. Wang, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 5433–5439.
- [11] J. He, Q. Liu, *Synthesis* **2021**, *53*, DOI: 10.1055/a-1480–3215.
- [12] P. Lundberg, Y. Tsuchiya, E. M. Lindh, S. Tang, C. Adachi, L. Edman, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 5307.
- [13] F. Strieth-Kalthoff, M. J. James, M. Teders, L. Pitzer, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7190–7202.
- [14] T. Ni, R. A. Caldwell, L. A. Melton, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 457–464.
- [15] S. Ha, Y. Lee, Y. Kwak, A. Mishra, E. Yu, B. Ryou, C.-M. Park, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 2509.
- [16] A. A. Vlcek, E. S. Dodsworth, W. J. Pietro, A. B. P. Lever, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 1906–1913.

Manuscript received: September 27, 2021
Accepted manuscript online: September 27, 2021
Version of record online: October 14, 2021

6.2 Publikation 2

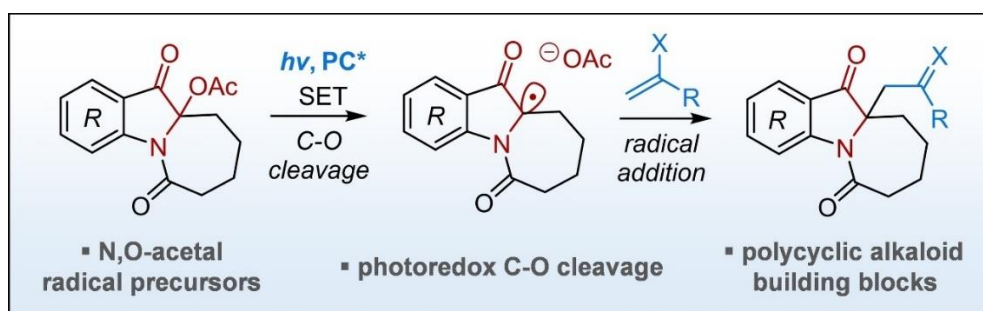
Adv. Synth. Catal. **2024**, 366, 24-30 (Hauptautorenschaft)

DOI: doi.org/10.1002/adsc.202300967

Photoredox-Catalyzed Carbon Radical Generation from α -Keto-*N,O*-acetals: Synthesis of Functionalized Azepino[1,2-*a*]indoles and Azepino[1,2-*a*]furo[3,2-*b*]indoles

Paul Seefeldt (80%), Alexander Villinger (5%), Malte Brasholz (15%).

Abstract: C10a-Acetylated perhydroazepino[1,2-*a*]-indoles, accessible via visible light-mediated sensitized photooxygenation of cyclohepta[*b*]indoles, are precursors to structurally elaborate carbon-centered radicals. Their photoredox-catalyzed SET reduction by phenothiazine or phenoxazine photocatalysts, followed by fragmentation and C-O bond cleavage, liberates tricyclic α -amino- α -carbonyl radicals that readily engage in radical addition reactions with silyl enol ethers and silyl ketene acetals. The C-C functionalized azepinoindole[1,2-*a*]indoles are useful building blocks for the synthesis of polycyclic indole derivatives as shown by the controlled borohydride reduction of a C10a-methylenecarboxylate derivative, which leads stereoselectively to tetracyclic azepino[1,2-*a*]furo[3,2-*b*]indoles. The photocatalytic method developed herein is also suitable for the radical functionalization of simple α -acetoxy acetophenone.



Eigenanteil der Arbeit (80%): Die Optimierungen, alle präparativen Arbeiten sowie die Untersuchungen des Reaktionsmechanismus wurden von mir durchgeführt. Außerdem wurden alle Verbindungen von mir charakterisiert und ich verfasste die Supporting Information. **Alexander Villinger (5%)** hat die Röntgenkristallstrukturanalyse von drei Substanzen durchgeführt. **Malte Brasholz (15%)** hat das Projekt betreut und das Manuskript verfasst.

Photoredox-Catalyzed Carbon Radical Generation from α -Keto-*N,O*-acetals: Synthesis of Functionalized Azepino[1,2-*a*]indoles and Azepino[1,2-*a*]furo[3,2-*b*]indoles

Paul Seefeldt,^a Alexander Villinger,^a and Malte Brasholz^{a, b,*}

^a University of Rostock, Institute of Chemistry, Organic Chemistry, Albert-Einstein-Str. 3a, 18059 Rostock, Germany
E-mail: malte.brasholz@uni-rostock.de

^b Leibniz Institute for Catalysis e.V., Albert-Einstein-Str. 29a, 18059 Rostock, Germany

Manuscript received: August 30, 2023; Revised manuscript received: November 13, 2023;

Version of record online: November 28, 2023



Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/adsc.202300967>

© 2023 The Authors. *Advanced Synthesis & Catalysis* published by Wiley-VCH GmbH. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

Abstract: C10a-Acetoxyated perhydroazepino[1,2-*a*]indoles, accessible via visible light-mediated sensitized photooxygenation of cyclohepta[*b*]indoles, are precursors to structurally elaborate carbon-centered radicals. Their photoredox-catalyzed SET reduction by phenothiazine or phenoxazine photocatalysts, followed by fragmentation and C–O bond cleavage, liberates tricyclic α -amino- α -carbonyl radicals that readily engage in radical addition reactions with silyl enol ethers and silyl ketene acetals. The C–C functionalized azepinoindole[1,2-*a*]indoles are useful building blocks for the synthesis of polycyclic indole derivatives as shown by the controlled borohydride reduction of a C10a-methylenecarboxylate derivative, which leads stereoselectively to tetracyclic azepino[1,2-*a*]furo[3,2-*b*]indoles. The photocatalytic method developed herein is also suitable for the radical functionalization of simple α -acetoxy acetophenones.

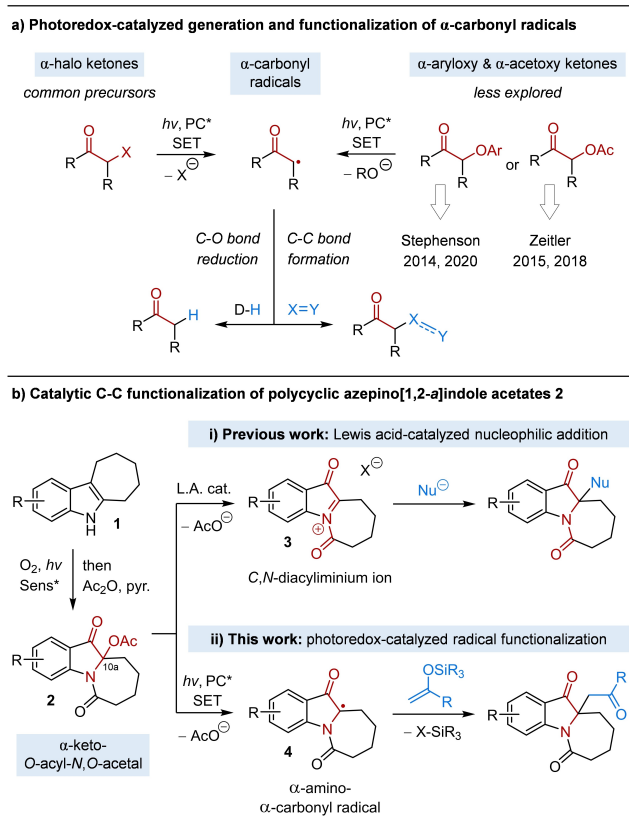
Keywords: Photoredox catalysis; C–O activation; Radical addition; Polycyclic indoles; *N*-Heterocycles

α -Carbonyl radicals are synthetically highly useful reactive intermediates in the synthesis of functionalized carbonyl compounds.^[1] Their generation by photoredox-catalyzed SET reduction of α -halo carbonyl precursors is a mild and convenient method that complements more traditional protocols based on

halogen atom abstraction reactions (Scheme 1a, left). Among the first examples, Fukuzumi *et al.* in 1990 and Stephenson *et al.* in 2009 reported the photoredox-catalyzed reductive dehalogenation of α -bromo ketones^[2] and α -halo carboxylates.^[3] Subsequent developments encompassed the introduction of new photocatalytic systems,^[4] the notable activation of α -fluoro ketones and carboxylates,^[5] and the utilization of the photocatalytically generated electrophilic α -carbonyl radicals in a multitude of new radical additions and cyclizations that led to diverse acyclic and (hetero)cyclic molecular architectures.^[6] The generation of α -carbonyl radicals by SET reduction of α -oxygenated carbonyl compounds is comparably more challenging owing to their more negative reduction potentials. However, α -hydroxy carbonyl compounds are abundant, making such reductive C–O cleavage reactions highly attractive (Scheme 1a, right).

The photoredox-catalyzed reductive cleavage of α -aryloxy ketones was reported by Stephenson *et al.* who developed this reaction for the valorization of lignin model compounds.^[7,8] Zeitler *et al.* utilized α -acyloxy ketones as radical precursors in the photoredox-catalytic deoxygenation of *O*-acetoxy acylins,^[9] as well as in radical C–C bond forming reactions of α -acetoxy acetophenone derivatives.^[10]

Our laboratory previously reported a visible light-mediated sensitized photooxygenation reaction that converts cyclohepta[*b*]indoles **1** into tricyclic 10a-hydroxytetrahydroazepino[1,2-*a*]indole diones^[11] in a single step, and after *O*-acetylation, the C10a-*O*-acetates **2** are obtained (Scheme 1b).^[12,13] Acetates **2** previously served us as precursors to *C,N*-diacylamini-



Scheme 1. a) SET reduction of α -halo and α -oxygenated carbonyl compounds by photoredox catalysis and utilization of α -carbonyl radicals in subsequent functionalization reactions. b) Photooxygenation of cyclohepta[*b*]indoles **1** to azepino[1,2-*a*]indole acetates **2**, i) their utilization in Lewis acid-catalyzed nucleophilic additions and ii) their photoredox-catalyzed SET reduction to α -amino- α -carbonyl radicals **4**.

nium ions **3**, and we demonstrated their Lewis acid-catalyzed nucleophilic addition reactions with several types of nucleophiles.^[11,12] On the other hand, one may perceive that the C10a-O single bond in compounds **2** is sufficiently labile and thus susceptible to activation by photoredox catalysis. Specifically, azepinoindoles **2** possess an α -keto- O -acyl- N,O -acetal substructure that upon SET reduction and mesolytic fragmentation would liberate an α -amino- α -carbonyl radical **4**. We wish to report here the successful implementation of this idea, and first radical addition reactions of the polycyclic radicals **4** (which would in fact turn out to be predominantly electrophilic in character), leading to functionalized azepino[1,2-*a*]indoles and further polycyclic indole derivatives.^[14]

As we began our study, we considered not only acetates **2** as possible radical precursors, but also the related C10a- O -sulfonates and C10a-halides; these could however not be isolated as a consequence of their high reactivity. We thus utilized acetate **2a** along with 1-phenyl-1-(trimethylsilyloxy)ethene (**5a**) as a

prototypical silyl enol ether in a first model reaction (Table 1a). In order to achieve the desired SET reduction of acetate **2a** ($E_{\text{red}} = -1.42$ V vs. SCE in MeCN), the strongly reducing photocatalysts Ir(ppy)₃ ($E_{1/2}(\text{PC}^+/\text{PC}^*) = -1.73$ V vs. SCE),^[15] *N*-phenylphenothiazine (PPTH, $E_{1/2}(\text{PC}^+/\text{PC}^*) = -2.10$ V vs. SCE)^[16] and 3,7-di-(4-biphenyl)-1-naphthalene-10-phenoxazine (Phenox O-PC, $E_{1/2}(\text{PC}^+/\text{PC}^*) = -1.80$ V vs. SCE)^[17] were selected initially (Figure 1).

The reaction between acetate **2a** and silyl enol ether **5a** (2 equiv.) catalyzed by Ir(ppy)₃ (2 mol-%) under 450 nm LED irradiation (18 W) for 24 h led to near-full conversion of substrate **2a**, but produced only a 13% yield of the desired C–C coupled product **7aa** (Table 1a, entry 1). Unexpectedly, *O*-deacetylation was predominant in this case, to give the parent 10a-hydroxyazepino[1,2-*a*]indole in 63% yield (**16**, vide infra). The Ir(ppy)₃-catalyzed reaction in the presence of Yb(OTf)₃ (10 mol-%) as a Lewis acid showed the same unwanted product selectivity (see Table S1a, Supporting Information).

On the other hand, using 10 mol-% of PPTH with 380 nm LED light (18 W), full conversion of acetate **2a** was achieved after 24 h, and β -amino ketone **7aa** formed in 36% yield, accompanied by 6% of the reduction product **8a**. A solvent screening was performed (see Table S1a) followed by variation of catalyst loading, the molar excess of silyl enol ether **5a** as well as reaction time (entries 3–5, 7 and Table S1a). With 10 mol-% of PPTH and 5 equiv. of alkene **5a**, product **7aa** was then obtained in 41% isolated yield after 6 h (entry 5). Phenox O-PC (10 mol-%) under 450 nm LED irradiation gave a slightly inferior result after 17 h reaction time (entry 7). The PPTH-catalyzed reaction did not proceed in the dark (entry 8). When the reaction mixture was irradiated without the photocatalyst that absorbed the incident UVA light, acetate **2a**, whose absorption spectrum slightly tails out into this spectral region, was converted by 60% after 6 h, to give products **7aa** and **8a** in 17% and 12% yield, respectively (entry 9).

Next we studied the reaction between acetate **2a** and 1-methoxy-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethene

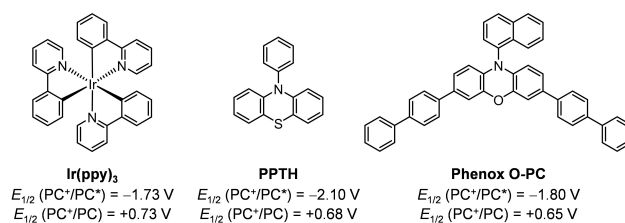
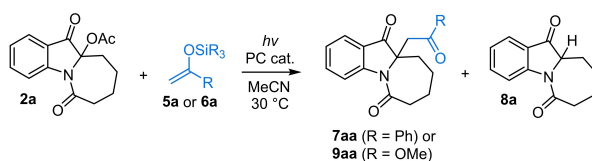




Figure 1. Structures and redox potentials of Ir(ppy)₃, *N*-phenylphenothiazine (PPTH) and 3,7-di-(4-biphenyl)-1-naphthalene-10-phenoxazine (Phenox O-PC). Redox potentials in V vs. SCE.

Table 1. Summary of reaction development for the photoredox-catalyzed reaction between acetate **2a** and a) silyl enol ether **5a** and b) silyl ketene acetal **6a**.



#	PC (mol-%)	light source ^[a]	a) Reaction with  5a				yield of 7aa (%) ^[b]	yield of 8a (%) ^[b]
			equiv. of 5a	t [h]	conv. of 2a (%) ^[b]	yield of 7aa (%) ^[b]		
1	Ir(ppy) ₃ (2)	450 nm	2	24	93	13	0	
2	PPTH (10)	380 nm	2	24	100	36	6	
3	PPTH (10)	380 nm	5	24	100	44	15	
4	PPTH (10)	380 nm	10	24	100	41	8	
5	PPTH (10)	380 nm	5	6	95	45 (41)^[c]	9	
6	PPTH (5)	380 nm	5	6	87	41	8	
7	Phenox O-PC (10)	450 nm	5	17	100	37	15	
8	PPTH (10)	—/—	5	6	0	0	0	
9	—/—	380 nm	5	6	60	16	12	
#	PC (mol-%)	light source ^[a]	b) Reaction with  6a				yield of 9aa (%) ^[b]	yield of 8a (%) ^[b]
			equiv. of 6a	t [h]	conv. of 2a (%) ^[b]	yield of 9aa (%) ^[b]		
10	PPTH (10)	380 nm	5	6	100	50	5	
11	Phenox O-PC (10)	450 nm	5	17	100	62	0	
12	Phenox O-PC (2)	450 nm	5	17	100	62	0	
13	Phenox O-PC (2)	450 nm	3	17	100	88 (87)^[c]	0	
14	Phenox O-PC (2)	—/—	3	17	0	0	0	
15	—/—	450 nm	3	17	0	0	0	

Reactions performed on 0.10 mmol scale.

^[a] Light sources used: 450 ± 25 nm LED (18 W) or 380 ± 20 nm LED (18 W).

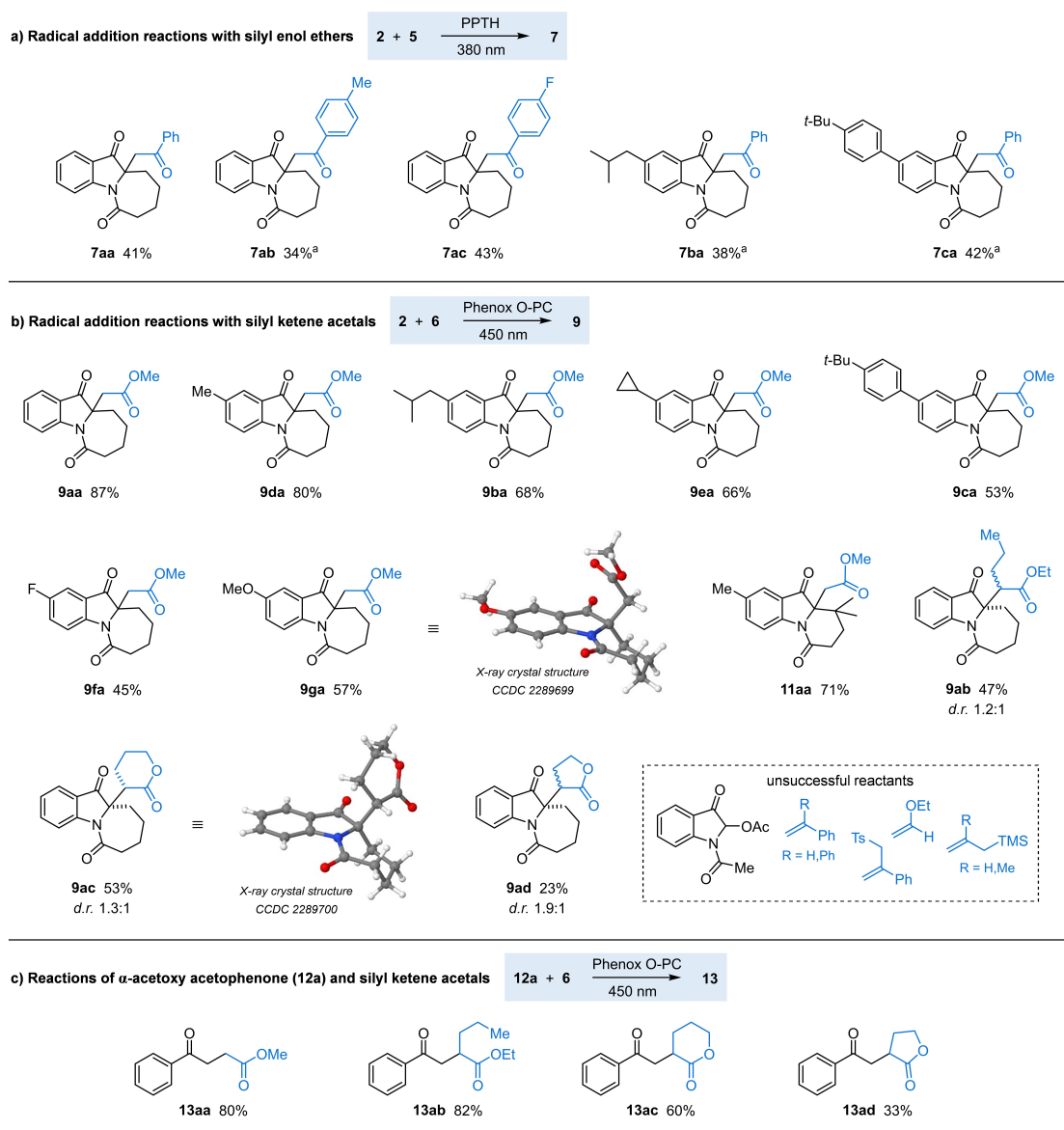
^[b] Determined by ¹H NMR analysis with CH₂Br₂ standard.

^[c] Yield after chromatographic isolation.

(**6a**). When catalyzed by 10 mol-% of PPTH under conditions identical to those for silyl enol ether **5a**, the C–C coupling product of the silyl ketene acetal, β-amino ester **9aa**, was generated in 50% yield along with 5% of reduction product **8a** (Table 1b, entry 1). Using Phenox O-PC under blue LED irradiation, and reducing the catalyst quantity from 10 mol-% to 2 mol-% and the excess of alkene **6a** from 5 to 3 equiv. (Table 1b, entries 10–13 and Table S1b), finally gave the desired product **9aa** in 87% isolated yield, and without any of by-product **8a** formed. Neither the control reaction in the dark nor the catalyst-free reaction showed any conversion of acetate **2a** (entries 14 and 15).

As depicted in Scheme 2a, the PPTH-photocatalyzed radical addition of several tetrahydroazepino[1,2-*a*]indole acetates **2a–c**, all made from the parent functionalized cyclohepta[*b*]indoles **1** by catalytic photooxygenation, and silyl enol ethers **5a–c** under 380 nm LED irradiation, gave β-amino ketone products **7aa–7ca** in moderate yields between

34–43%; in several cases, full conversion was only observed after 12 h reaction time. By comparison, the radical addition reactions between acetates **2a–g** and silyl ketene acetal **6a** catalyzed by Phenox O-PC under 450 nm LED light consistently gave higher yields of the β-amino esters **9aa–9ga**, which were isolated in 45–87% yield (Scheme 2b).^[18] Further, also a tetrahydropyrido[1,2-*a*]indole acetate **10a**,^[11] bearing geminal dimethyl-substitution adjacent to the reaction center, cleanly reacted, to give product **11aa** in 71% yield. The reactions between acetate **2a** and cyclic or α-substituted silyl ketene acetals **6b–d** led to products **9ab–9ad** with moderate yields of 23–53%, and only minor diastereoselectivity was observed in these cases. Of note, *N*-acetyl-3-oxoindolin-2-yl acetate,^[19] precursor to a secondary α-amino-α-carbonyl radical, failed to couple with silyl ketene acetal **6a** and largely decomposed under the standard reaction conditions. Further, styrene derivatives, 1,1-diphenylethene, ethyl vinyl ether as well as allylsilanes were found to be unsuitable alkenes in the photocatalyzed reaction with

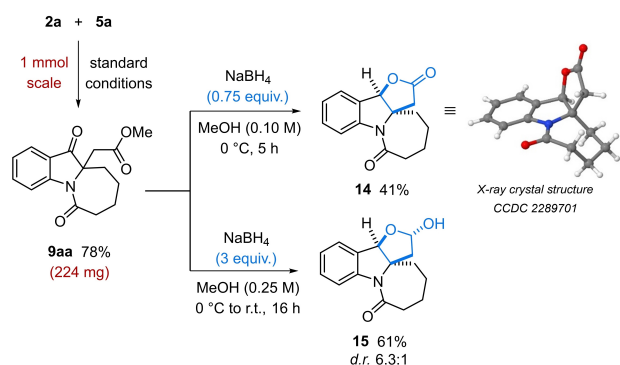


Scheme 2. a) Radical additions of azepino[1,2-*a*]indole acetates **2** with silyl enol ethers **5**. Reaction conditions: 1 equiv. of **2**, 5 equiv. of **5**, 10 mol-% PPTH, 380 nm LED (18 W), MeCN, r.t., 6 h. ^[a] 12 h reaction time. b) Radical additions of azepino[1,2-*a*]indole acetates **2** with silyl ketene acetals **6**. Reaction conditions: 1 equiv. of **2**, 3 equiv. of **6**, 2 mol-% Phenox O-PC, 450 nm LED (18 W), MeCN, r.t., 17 h. c) Radical additions of α -acetoxy acetophenone (**12a**) with silyl ketene acetals **6**. Reaction conditions: 1 equiv. of **12a**, 3 equiv. of **6**, 2 mol-% Phenox O-PC, 450 nm LED (18 W), MeCN, r.t., 17 h.

acetate **2a**. Finally, the standard Phenox O-PC-catalyzed reaction conditions were also suitable to activate simple α -acetoxy acetophenone (**12a**), which could readily be converted into its radical adducts **13aa–13ad** with silyl ketene acetals **6a–d** as reaction partners, in 33–82% yield (Scheme 2c).

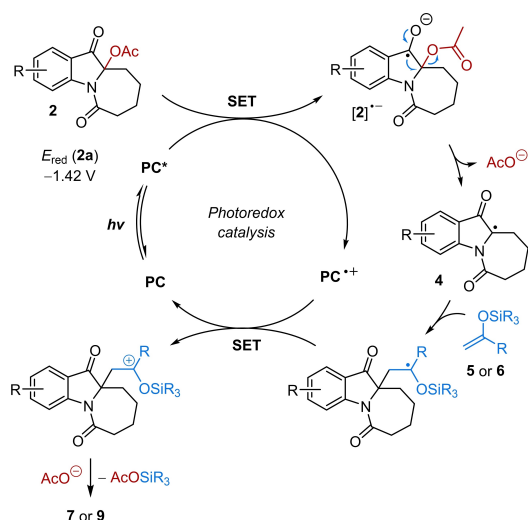
The Phenox O-PC-photocatalyzed synthesis of β -amino ester **9aa** could well be performed on a 1 mmol scale in 78% yield, as shown in Scheme 3. In addition, we were very pleased to find that its reduction with sodium borohydride was entirely diastereoselective,

and that the hydridic nucleophile exclusively attacked the benzylic ketone *trans* to the C10a-methylenecarboxy substituent, allowing for an intramolecular ring closure. Balancing the reaction conditions was crucial for product selectivity (see Table S2, supporting information). Utilizing 0.75 equiv. of NaBH_4 in methanol at 0°C for 5 h selectively led to azepino[1,2-*a*]furo[3,2-*b*]indole **14** with an intact γ -lactone moiety in 41% yield. With 3 equiv. hydride of reductant, the tetracyclic γ -lactol **15** was obtained in 61% yield after 16 h at r.t. (*d.r.* 6.3:1 at the anomeric center).



Scheme 3. Synthesis of β -amino ester **9aa** on a 1 mmol scale and NaBH_4 -mediated reductive cyclizations to azepino[1,2-*a*]furo[3,2-*b*]indoles **14** and **15**.

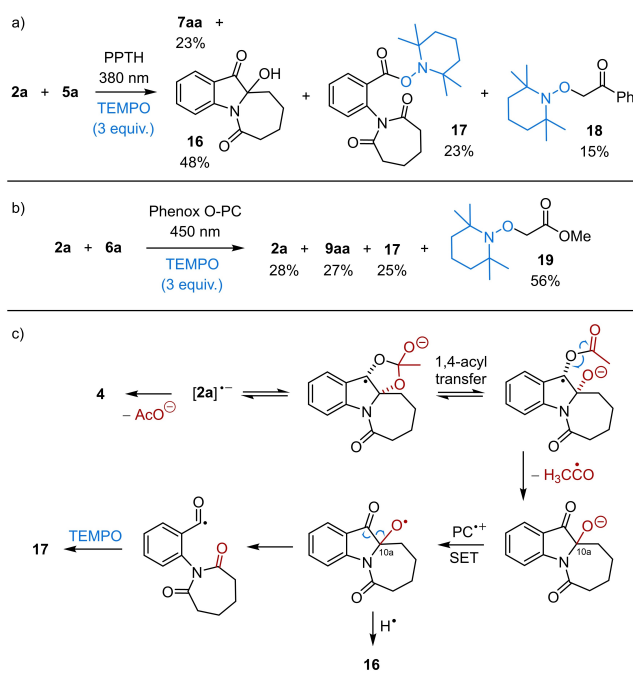
Based upon luminescence quenching experiments and the redox potentials of acetate **2a** ($E_{\text{red}} = -1.42$ V vs. SCE) as well as photocatalysts PPTH and Phenox O-PC, redox-neutral photoredox catalytic cycles are proposed for both transformations **2** + **5** \rightarrow **7** and **2** + **6** \rightarrow **9** (Scheme 4). Oxidative quenching of excited-state PPTH ($E_{1/2}(\text{PC}^+/\text{PC}^*) = -2.10$ V vs. SCE)^[16] or Phenox-O PC ($E_{1/2}(\text{PC}^+/\text{PC}^*) = -1.80$ V vs. SCE)^[17] by acetate **2** gives the radical anion $[2]^{*\cdot-}$. Intermediate $[2]^{*\cdot-}$ undergoes mesolytic fragmentation to acetate anion and radical **4**, that reacts with alkene **5** or **6** followed by SET oxidation of the respective adduct by PC^+ (PPTH: $E_{1/2}(\text{PC}^+/\text{PC}) = +0.68$ V vs. SCE;^[16] Phenox-O PC: $E_{1/2}(\text{PC}^+/\text{PC}) = +0.65$ V vs. SCE)^[17]. The resulting *O*-silyl oxonium ion eventually undergoes desilylation to product **7** or **9** assisted by acetate anion.



Scheme 4. Proposed reaction mechanism for the photoredox-catalyzed radical functionalization of acetates **2** with alkenes **5** or **6** catalyzed by PPTH and Phenox O-PC.

As the excited states of both photocatalysts are highly reducing, strong fluorescence quenching by acetate **2a** is observed compared to only marginal quenching by silyl enol ether **5a** or silyl ketene acetal **6a**, respectively (see SI file). In addition, the relatively high oxidation potentials of both silyl species (E_{ox} of **5a** and **6a** $\approx +1.32$ V vs. SCE)^[20] preclude an alternative mechanism involving one-electron oxidation to their radical cations $[5]^{*\cdot+}$ or $[6]^{*\cdot+}$ by PC^+ followed by recombination with radical **4**.

Radical trapping experiments were performed and in the presence of 3 equiv. of TEMPO, both the reactions of acetate **2a** leading to products **7aa** and **9aa** were largely inhibited, to give only 23% of compound **7aa** and 27% of compound **9aa** (Schemes 5a and 5b). In both cases, a TEMPO-trapped compound **17** could be isolated in 23% and 25% yield respectively, and in case of the PPTH-catalyzed reaction, it was accompanied by a large quantity of the hemiaminal **16**. The isolation of TEMPO adduct **17** clearly evidenced the presence of radical intermediates during the reactions, and its formation can be rationalized as proposed in Scheme 5c. Radical anion $[2]^{*\cdot-}$ predominantly fragments to acetate anion and radical **4**, however, when the ketyl radical anion C–O bond and the neighboring C10a-acetoxy group are *cis*-oriented, 1,4-acyl migration may occur through a five-membered cyclic intermediate. β -Scission to cleave the acyl group from the ketyl radical oxygen and SET oxidation of the C10a-alkoxide by PC^+ lead to a



Scheme 5. Radical trapping experiments and rationale for the formation of compound **17**. Yields after chromatography.

C10a-alkoxy radical. Its fragmentation gives a 2-adipimidoyl benzoic acyl radical that reacts with TEMPO to furnish compound **17**.

Lastly, both TEMPO-probed reactions produced considerable amounts of the α -oxaminated by-products **18** and **19** (yields of 15% and 56% refer to the amount of alkenes **5a** and **6a**). While SET oxidation of silyl enol ether **5a** and silyl ketene acetal **6a** cannot occur under the reaction conditions (vide supra), their slow *O*-desilylation catalyzed by acetate anion^[21] gives the enolate anions which are oxidized to their corresponding α -carbonyl radicals by PC⁺, followed by TEMPO trapping as adducts **18** and **19**. In the reference reactions **2a** + **5a** → **7aa** and **2a** + **6a** → **9aa** under standard conditions, involvement of α -carbonyl radicals derived from silyl compounds **5a** and **6a** in the key C–C bond forming step with radical **4** can be excluded, not only based on the relative concentrations of the free radicals versus the alkene coupling partners, but further, since no substantial amounts of alkene homocoupling products are observed. In the reactions involving silyl ketene acetal **6a** no dimethyl succinate could be detected, and reactions with silyl enol ether **5a** as the alkene produced only trace amounts (<2%) of 1,4-diphenyl-1,4-butanedione.

To conclude, the photocatalytic reductive C–O bond cleavage of α -keto *N,O*-acetals was demonstrated, to produce α -keto- α -amino radicals that were successfully engaged in radical addition reactions with electron-rich silyl enol ethers and silyl ketene acetals. Applied to structurally complex radical precursors, the method allows for the synthesis of functionalized azepino[1,2-*a*]indoles and azepino[1,2-*a*]furo[3,2-*b*]indoles with good to high yields. Further applications towards natural products synthesis are currently being explored by us.

Experimental Section

Synthesis of compound 9aa: In an oven-dried 10 mL crimp-cap vial, azepinoindole acetate **2a** (27.3 mg, 0.10 mmol), silyl ketene acetal **6a** (66.5 μ L, 56.5 mg, 0.30 mmol) and Phenox O-PC (1.22 mg, 2 μ mol) were dissolved in dry MeCN (1.00 mL). The vial was sealed, the mixture was degassed by three consecutive freeze-pump-thaw cycles, and the headspace was backfilled with argon. The reaction mixture was then irradiated for 17 h at 30 °C (blue LED, $h\nu$ = 450 nm, 18 W, EvoluChem™ PhotoRedOx Box). The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product mixture was purified by column chromatography (SiO₂, Et₂O/heptane 2:1) to afford the β -amino ester **9aa** as a colorless solid (25.0 mg, 87%).

Acknowledgements

The authors thank the University of Rostock for financial support of this research. We further thank Mr. Niels Hildebrandt

for a contribution to exploratory works. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

References

- [1] a) X.-H. Ouyang, R.-J. Song, J.-H. Li, *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2316–2332; b) C.-K. Sha, T.-S. Jean, N.-T. Yau, S.-J. Huang, R.-T. Chiou, J.-F. Young, S.-H. Lih, W.-H. Tseng, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 687–689.
- [2] S. Fukuzumi, S. Mochizuki, T. Tanakal, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 722–726.
- [3] J. M. R. Narayanam, J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756–8757.
- [4] a) M. Neumann, S. Földner, B. König, K. Zeitler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 951–954; b) J. Luo, X. Zhang, J. Zhang, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2250–2254; c) W. Zhang, D. Wang, Q. Xie, C. Xu, G. Kuang, J. Tang, C. Pan, G. Yu, *Macromolecules* **2023**, *56*, 4022–4029.
- [5] a) S. Ghosh, Z.-W. Qu, S. Roy, S. Grimme, I. Chatterjee, *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202203428; b) S. Ghosh, Z.-W. Qu, S. Pradhan, A. Ghosh, S. Grimme, I. Chatterjee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202115272; For a boryl radical-mediated approach, see: c) Y.-J. Yu, F.-L. Zhang, T.-Y. Peng, C.-L. Wang, J. Cheng, C. Chen, K. N. Houk, Y.-F. Wang, *Science* **2021**, *371*, 1232–1240.
- [6] a) M. Nakajima, Q. Lefebvre, M. Rueping, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3619–3622; b) Y. Li, B. Liu, X.-H. Ouyang, R.-J. Song, J.-H. Li, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1457–1467; c) C. Adouama, R. Keyrouz, G. Pilet, C. Monnereau, D. Gueyraud, T. Noël, M. Médebielle, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5653–5656; d) D. Fregoso-López, L. D. Miranda, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8615–8620.
- [7] J. D. Nguyen, B. S. Matsuura, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1218–1221.
- [8] C. Yang, M. D. Kärkäs, G. Magallanes, K. Chan, C. R. J. Stephenson, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8082–8085.
- [9] E. Speckmeier, C. Padié, K. Zeitler, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4818–4821.
- [10] E. Speckmeier, P. J. W. Fuchs, K. Zeitler, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 7096–7103.
- [11] M. Frahm, T. von Drathen, L. M. Gronbach, A. Voss, F. Lorenz, J. Bresien, A. Villinger, F. Hoffmann, M. Brasholz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12450–12454.
- [12] L. M. Gronbach, A. Voss, M. Frahm, A. Villinger, J. Bresien, D. Michalik, M. Brasholz, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7834–7838.
- [13] S. Banda, A. Villinger, M. Brasholz, *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 4379–4381.
- [14] For a boryl radical-mediated approach to deoxygenative radical reactions of 3-hydroxy-2-oxindoles, see: T. T. Simur, T.-Y. Peng, Y.-F. Wang, X.-W. Wu, F.-L. Zhang, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 2270–2274.
- [15] L. Flamigni, A. Barbieri, C. Sabatini, B. Ventura, F. Barigelletti, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *281*, 143–203.
- [16] E. H. Discekici, N. J. Treat, S. O. Poelma, K. M. Mattson, Z. M. Hudson, Y. Luo, C. J. Hawker, J. R. de Alaniz, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11705–11708.

- [17] Y. Du, R. M. Pearson, C.-H. Lim, S. M. Sartor, M. D. Ryan, H. Yang, N. H. Damrauer, G. M. Miyake, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 10962–10968.
- [18] CCDC-2289699, CCDC-2289700 and CCDC-2289701 contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/structures.
- [19] Y.-L. Zhao, Y.-Q. Tang, X.-H. Fei, F.-F. Yang, Z.-X. Cao, D.-Z. Duan, Q.-J. Zhao, Y.-Y. Yang, M. Zhou, B. He, *Green Chem.* **2020**, *22*, 2354–2358.
- [20] S. Fukuzumi, M. Fujita, J. Otera, Y. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10271–10278.
- [21] B. Wang, H.-X. Sun, Z.-H. Sun, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1781–1784.
-

6.3 Publikation 3

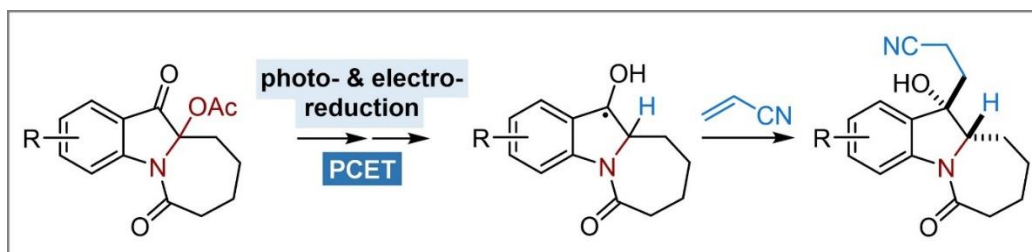
ChemPhotoChem **2024**, *8*, e202400067 (Hauptautorenschaft)

DOI: doi.org/10.1002/cptc.202400067

Photoinduced Tandem C-O Bond Reduction/Ketyl Radical Addition Reactions of α -Keto-*N,O*-Acetals Enabled by Proton-Coupled Electron Transfer

Paul Seefeldt (70%), Luisa Edelmann (10%), Adrian Prudlik (5%), Alexander Villinger (5%), Robert Francke (5%) und Malte Brasholz (5%).

Abstract: The C10a-acetoxyated tetrahydroazepino[1,2-*a*]indole-6,11-diones are a class of tricyclic oxindoles that feature an α -keto-*N,O*-acetal substructure, rendering them highly susceptible to SET reduction followed by fragmentation. In protic medium, they undergo a PCET-assisted two-step reduction including an interposed C-O bond cleavage that can be initiated photocatalytically as well as by cathodic reduction, and which generates nucleophilic ketyl radicals. In the presence of acrylonitrile and DIPEA as additional reactants, the photoinduced reaction unfolds as a tandem C-O bond reduction/ ketyl radical conjugate addition, to furnish C10a-reduced, C11-cyanoethyl-substituted tricyclic azepino-[1,2-*a*]indole derivatives with high stereoselectivity.



Eigenanteil der Arbeit (70%): Die Optimierungen sowie der Großteil der präparativen Arbeiten und mechanistischen Untersuchungen wurden von mir durchgeführt. Zudem wurden alle Verbindungen von mir charakterisiert und ich verfasste die Supporting Information. **Luisa Edelmann (10%)** hat im Rahmen ihrer Bachelorarbeit präparative Arbeiten am Produktspektrum durchgeführt sowie an den mechanistischen Untersuchungen teilgenommen. **Adrian Prudlik (5%)** hat bei den cyclovoltammetrischen Messungen mitgearbeitet und bei der Auswertung geholfen. **Alexander Villinger (5%)** hat die Röntgenkristallstrukturanalyse einer Substanz durchgeführt. **Robert Francke (5%)** hat bei der Interpretation der cyclovoltammetrischen Messungen mitgeholfen und den betreffenden Abschnitt im Manuskript verfasst. **Malte Brasholz (5%)** hat das Projekt betreut und das Manuskript verfasst.

Photoinduced Tandem C–O Bond Reduction/Ketyl Radical Addition Reactions of α -Keto-*N,O*-Acetals Enabled by Proton-Coupled Electron Transfer

Paul Seefeldt,^[a] Luisa Edelmann,^[a] Adrian Prudlik,^[b] Alexander Villinger,^[a] Robert Francke,^[b] and Malte Brasholz*^[a, b]

Dedicated to Professor Hans-Ulrich Reißig on the occasion of his 75th birthday

The C10a-acetoxyated tetrahydroazepino[1,2-*a*]indole-6,11-diones are a class of tricyclic oxindoles that feature an α -keto-*N,O*-acetal substructure, rendering them highly susceptible to SET reduction followed by fragmentation. In protic medium, they undergo a PCET-assisted two-step reduction including an interposed C–O bond cleavage that can be initiated photocatalytically as well as by cathodic reduction, and which

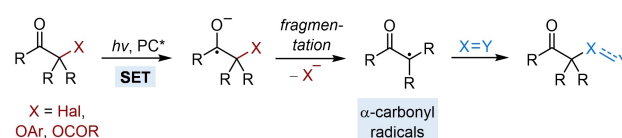
generates nucleophilic ketyl radicals. In the presence of acrylonitrile and DIPEA as additional reactants, the photoinduced reaction unfolds as a tandem C–O bond reduction/ketyl radical conjugate addition, to furnish C10a-reduced, C11-cyanoethyl-substituted tricyclic azepino-[1,2-*a*]indole derivatives with high stereoselectivity.

Introduction

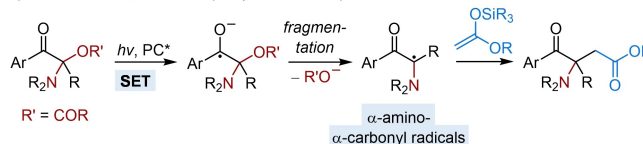
Among the methods for the generation of reactive carbon radicals, photoredox catalysis today is often superior to traditional protocols owing to its effectiveness, versatility with regard to radical precursors, high functional group tolerance and frequently improved environmental impact.^[1] As one example, electrophilic α -carbonyl radicals are conveniently accessed by photoredox catalysis from α -halogenated carboxylates and ketones,^[2] as well as α -aryloxy^[3] and α -acyloxy^[4] carbonyl compounds. Their initial SET reduction produces radical anions that liberate the α -carbonyl radicals after mesolytic fragmentation, and which can be engaged in coupling reactions with diverse agents (Scheme 1a, top). As an alternative to α -oxygenated carbonyl compounds, α -keto-*N,O*-acetals can be utilized in an analogous manner, to deliver α -amino- α -carbonyl radicals which can subsequently be coupled with electron-rich alkenes (Scheme 1a, bottom). In previous work, we developed this type of transformation for the C–C functionalization of structurally elaborate tricyclic oxindole-type

a) Photoredox-catalyzed generation of α -carbonyl radicals

i) from α -functionalized carbonyls

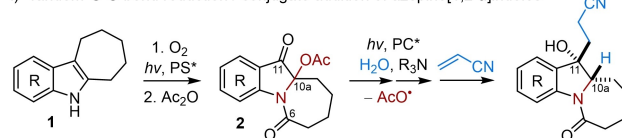


ii) from α -keto-*N,O*-acetals (our previous work)

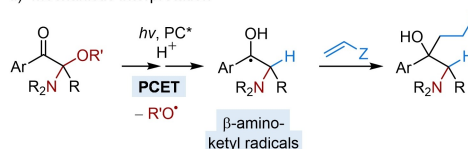


b) Photoredox-catalyzed reductive functionalization of α -keto-*N,O*-acetals (this work)

i) Tandem C–O bond reduction / conjugate addition of azepino[1,2-*a*]indoles



ii) Mechanistic interpretation



Scheme 1. a) Photoredox-catalyzed generation of α -carbonyl radicals by SET reduction/fragmentation. b) Reductive tandem C–O bond reduction/conjugate addition reactions of acetoxyated azepino[1,2-*a*]indoles **2** and mechanistic interpretation.

radical precursors, the acetoxy-substituted tetrahydroazepino-[1,2-*a*]indoles **2**.^[5] These *N*-heterocyclic building blocks are

[a] M.Sc. P. Seefeldt, B.Sc. L. Edelmann, Dr. A. Villinger, Prof. Dr. M. Brasholz
Institute of Chemistry, University of Rostock
Albert-Einstein-Str. 3a, 18059 Rostock, Germany
E-mail: malte.brasholz@uni-rostock.de

[b] M.Sc. A. Prudlik, Prof. Dr. R. Francke, Prof. Dr. M. Brasholz
Leibniz Institute for Catalysis e.V.
Albert-Einstein-Str. 29a, 18059 Rostock, Germany

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/cptc.202400067>

© 2024 The Authors. ChemPhotoChem published by Wiley-VCH GmbH. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

readily available from the sensitized photooxygenation of cyclohepta[b]indoles **1** and they are of high synthetic value in diverse subsequent catalytic functionalizations.^[5,7]

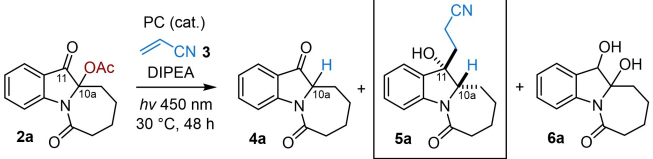
More recently, we studied the behavior of azepinoindoles **2** under reducing photocatalytic conditions in protic medium, thus taking advantage of the special reducing power of proton-coupled electron transfer (PCET).^[6] In the presence of an organic photocatalyst, H₂O, a tertiary amine and acrylonitrile as a radical coupling partner, a high yielding and stereoselective tandem C–O bond reduction/ketyl radical conjugate addition reaction was realized, to furnish C10a-reduced C11-cyanoethyl-substituted azepinoindole scaffolds (Scheme 1b, top). The mechanistic analysis of the reaction suggested that it is initiated by PCET reduction, followed by radical fragmentation as well as a second carbonyl reduction, to generate β -amino ketyl radicals as the key intermediates (Scheme 1b, bottom). In addition to the photo-induced reaction, the reductive reaction sequence could as well be initiated by electroreduction and studied in detail by cyclic voltammetry.

Results and Discussion

We observed initially that when C10a-acetoxyated azepinoindole **2a** was subjected to reducing photocatalytic conditions in the presence of diverse photocatalysts, acrylonitrile (**3**, 20 equiv.) and Hünig's base (DIPEA, 5 equiv.) under visible light

irradiation, it underwent reductive cleavage of the C10a C–O bond to give the C10a-reduced C11-ketone **4a** in small amounts, while the main product of the reaction was the valuable C10a-reduced/C-11 cyanoethyl-substituted benzylic alcohol **5a** which formed as a pure diastereomer (*d.r.* > 19:1). A further side product was identified to be the diol **6a** (whose relative configuration could not be assigned with final certainty by NMR spectroscopy). As shown in Table 1, a number of different photocatalyst were evaluated in the reaction such as Ir(ppy)₃,^[8] Ir(dtbbpy)(ppy)₂PF₆,^[9] N-phenylphenothiazine (PPTH)^[10] as well as 2,4,5,6-tetrakis(9H-carbazol-9-yl)isophthalonitrile (4CzIPN),^[11] each of which was employed alone and in combination with 10 mol-% of Yb(OTf)₃ as a Lewis acid (entries 1–8; full conversion of **2a** in all cases, for further details see Table SI-1). Whereas these attempts furnished the desired acrylonitrile adduct **5a** in up to 45% yield with Ir(ppy)₃ and 4CzIPN as the photocatalysts, a significant further improvement was observed when the Lewis acid was replaced by water as a co-solvent, while the excess of DIPEA was increased to 10 equiv. (entries 9–11). Finally, using 5 mol-% of 4CzIPN, 20 equiv. of acrylonitrile (**3**) and 10 equiv. of DIPEA in MeCN, with H₂O co-solvent under 450 nm LED irradiation for 48 h, gave product **5a** in 68% isolated yield (entry 11). While no reaction occurred in the dark (entry 14), a catalyst-free reaction did proceed to some extent within 48 h, to give the C10a-reduction product **4a** as the only product in 64% yield (at 92% conversion of **2a**, entry 13).

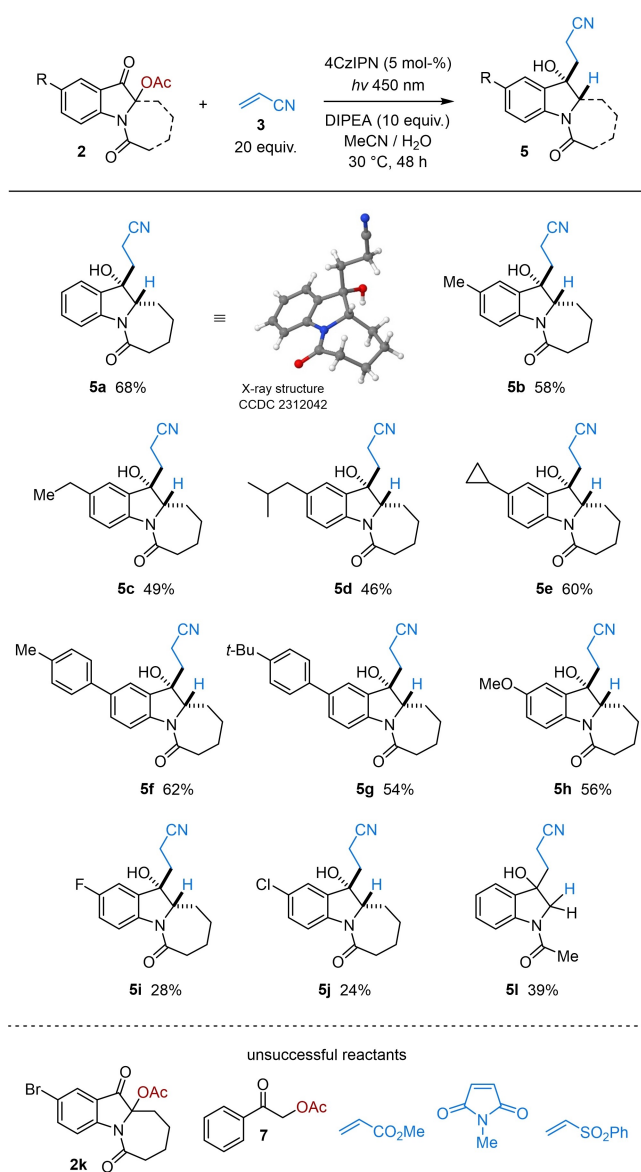
Table 1. Summary of reaction development.



Entry	PC (mol-%)	Additive (equiv.)	Ratio ^[a] 4a/5a/6a	Yield ^[b] of 5a
1	Ir(ppy) ₃ (2)	–	4:82:14	22
2	Ir(ppy) ₃ (2)	Yb(OTf) ₃ (0.10)	9:71:21	45
3	Ir(dtppy)(ppy) ₂ PF ₆ (2)	–	49:51:0	19
4	Ir(dtppy)(ppy) ₂ PF ₆ (2)	Yb(OTf) ₃ (0.10)	24:76:0	22
5	PPTH (10) ^[c]	–	16:76:14	19
6	PPTH (10) ^[c]	Yb(OTf) ₃ (0.10)	15:70:15	27
7	4CzIPN (5)	–	33:56:11	45
8	4CzIPN (5)	Yb(OTf) ₃ (0.10)	30:58:12	42
9	4CzIPN (5)	H ₂ O (30)	18:68:14	65
10	4CzIPN (5) ^[d]	H ₂ O (30)	0:83:17	34
11	4CzIPN (5)^[e]	H₂O (30)	0:84:16	70 (68)^[f]
12	4CzIPN (2.5) ^[e]	H ₂ O (30)	10:78:12	63
13	–	H ₂ O (30) ^[e]	100:0:0	(64 of 4a)
14	4CzIPN (5) ^{[e],[g]}	H ₂ O (30)	0:0:0	0

Conditions: **2a** (0.10 mmol), **3** (20 equiv.), DIPEA (5 equiv.), MeCN, c = 0.10 M, 450 nm LED (18 W), 30 °C, 48 h. [a] Determined by ¹H NMR analysis. [b] Determined by ¹H NMR analysis against CH₂Br₂ standard. [c] 380 nm LED (18 W) used. [d] 10 equiv. of **3** used. [e] 10 equiv. of DIPEA used. [f] Isolated yield after chromatography. [g] Reaction without irradiation.

The optimized reaction conditions allowed for the stereoselective synthesis of a number of tricyclic cyanoethyl-substituted benzylic alcohols **5a–5h** with good yields ranging between 46–68% (Scheme 2).^[12] The fluoro- and chloro-substituted analogs **5i** and **5j** were however obtained in moderate yields of 28% and 24% and accompanied by a number of unidentified side products. Further, a compound **5l**, made from acrylonitrile and *N*-acetyl-3-oxoindolin-2-yl acetate (**2l**),^[13] could be accessed in 39% yield. Limitations of the method encompassed the C2-brominated acetate **2k** that largely underwent dehalogenation under the reaction conditions and α -acetoxy acetophenone (**7**) which was converted into the parent acetophenone only. Of further note, methyl acrylate, *N*-methyl maleimide and vinylsulfone as alternative alkenes failed to participate in the reaction.

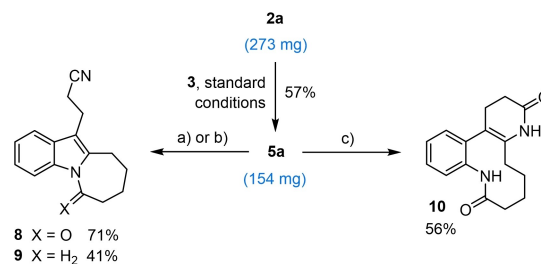


Scheme 2. Reaction scope. Conditions: acetate **2** (0.10 mmol), alkene **3** (2.00 mmol), DIPEA (1.00 mmol), 4CzIPN (5 mol-%), MeCN/H₂O 20:1, c = 0.10 M, 450 nm LED (18 W), 30 °C, 48 h. Yields after chromatography.

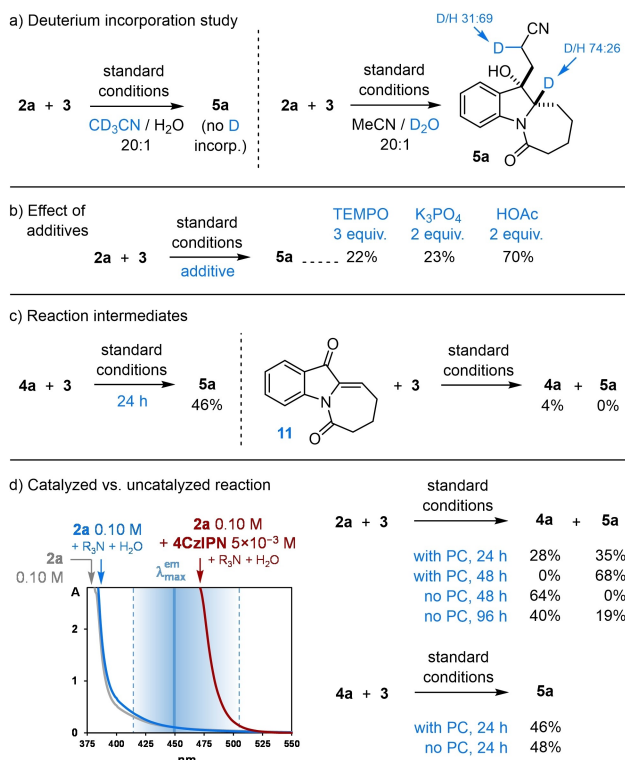
As shown in Scheme 3, the tandem C–O bond reduction/ketyl radical addition reaction between azepinoindole acetate **2a** and acrylonitrile (**3**) could well be performed on a 1 mmol scale, using a slightly modified irradiation setup, to provide cyanoethyl-substituted benzyl alcohol **5a** in 57% yield. Treatment of compound **5a** with mesyl chloride and triethylamine, in methylene chloride at –5 °C, cleanly led to the aromatic tricyclic azepino[1,2-*a*]indole derivative **8** in 71% yield. DIBAL–H as a reagent (1.2 equiv. in THF at –78 °C) similarly promoted the dehydration of **5a** but additionally reduced the amide C–O bond to a methylene carbon, to give indole product **9** in 41% yield. Utilizing a substoichiometric quantity of dihydrotetrakis(triphenylphosphine)ruthenium (0.3 equiv. in DME at 100 °C) failed to convert compound **5a** into a desired spirocyclic γ -lactone,^[14] but the ring-opened and rearranged dihydropyridone **10** was generated in 56% yield.

Additional experiments aimed at gaining insight into the mechanism of the tandem C–O bond reduction/ketyl radical conjugate addition reaction of azepinoindole acetates **2** with acrylonitrile (**3**) are summarized in Scheme 4. A deuteration study showed that when the MeCN solvent is replaced by CD₃CN, no deuteration incorporation into product **5a** is observed. However, upon replacing H₂O by D₂O, 74% of deuteration occurs at the C10a-bridgehead of compound **5a**, and a further 31% in the α -position of the cyano group (Scheme 4a). Consistent with a radical mechanism, the reaction under standard conditions is largely inhibited by the addition of TEMPO (3 equiv.), however, also K₃PO₄ (2 equiv.) as a base strongly obstructs the reaction, whereas it is not affected by the presence of HOAc (2 equiv.) as an acid additive (Scheme 4b). Further, reduction product **4a** was confirmed to be a reaction intermediate as it is converted into acrylonitrile adduct **5a** under the typical reaction conditions, in 46% yield within 24 h. Enone **11**,^[15] that could form during the reaction hypothetically, is however unreactive under the usual conditions (Scheme 4c).

A UV-Vis analysis showed that both, α -acetoxy ketone **2a** as well as ketone **4a**, possess absorption spectra characteristic for aryl ketones with long-wave absorption bands extending up to 370 nm (see SI file). However, at the concentration of 0.10 M in MeCN typical for the synthetic experiments, compound **2a** does exhibit some minor absorption stretching into the > 400 nm region and thus it can undergo direct excitation by the 450 nm-centered blue LED light source in the absence of a photocatalyst. The absorptivity of the same solution is only slightly



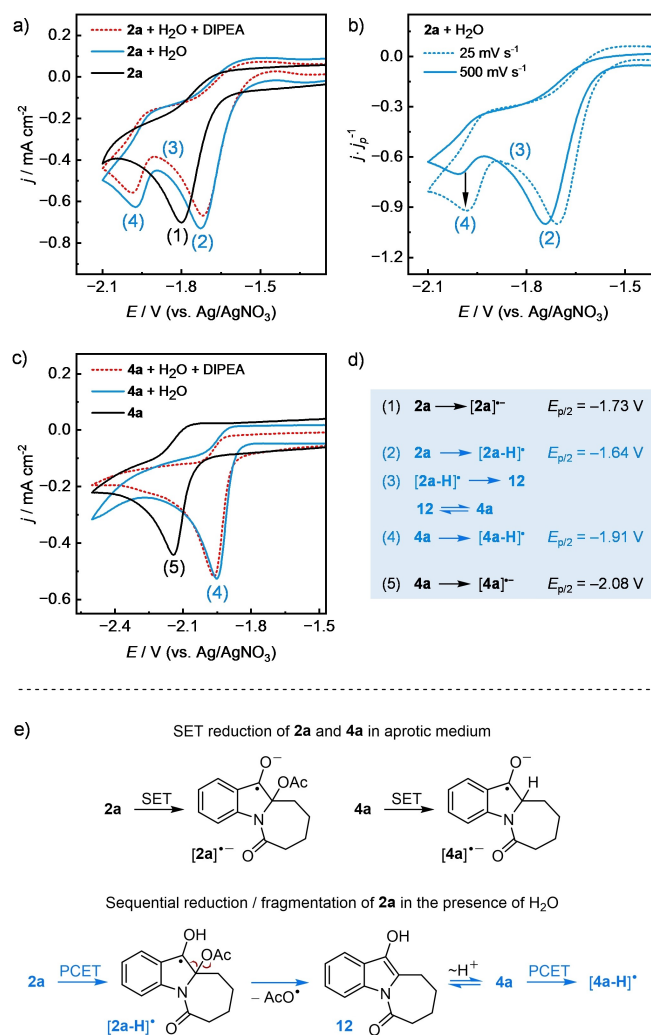
Scheme 3. Scaled synthesis and further transformations of compound **5a**. a) MsCl, DMAP (10 mol-%), Et₃N, CH₂Cl₂, –5 °C, 30 min. b) DIBAL–H (1.2 equiv.), THF, –78 °C, 3 h. c) RuH₂(PPh₃)₄ (0.3 equiv.), H₂O, DME, 100 °C, 48 h.



Scheme 4. Summary of additional experiments and UV-Vis absorption characteristics.

increased upon addition of DIPEA and H_2O . When 4CzIPN is additionally present in the usual concentration of 5×10^{-3} M, the photocatalyst absorbs the principal fraction of the incident light (Scheme 4d). Comparing the reference reaction $2a + 3 \rightarrow 5a$ in the presence and absence of 4CzIPN proved that the photocatalyst accelerates the reaction substantially. The reaction under standard conditions after 48 h gives acrylonitrile adduct **5a** in 68% yield (see also Table 1, entry 11), while the same reaction in the absence of the photocatalyst for 48 h gives reduction product **4a** only, in 64% yield (see also Table 1, entry 13). Only after a prolonged duration of 96 h compound **5a** is generated under photocatalyst-free conditions in 19% yield, along with 40% of intermediate **4a**. Conversely, the reaction $4a + 3 \rightarrow 5a$ after 24 h duration gives identical yields of product **5a** with or without 4CzIPN, indicating that the photocatalyst has no detectable effect on the rate of the second step of the tandem reaction.

A cyclic voltammetry study was conducted using MeCN as the solvent and an Ag/AgNO₃ electrode as the reference. The cathodic reduction of α -acetoxy ketone **2a** as well as ketone **4a** under aprotic conditions in MeCN was compared to the analogous reactions in the presence of H_2O and $\text{H}_2\text{O} + \text{DIPEA}$ (Scheme 5). In MeCN alone, α -acetoxy ketone **2a** showed a single irreversible SET reduction that occurred at a half-peak potential ($E_{p/2}$) of -1.73 V (-1.43 V vs. SCE)^[16] and which generated the radical anion $[2a]^{*-}$ (Scheme 5a, solid black line and Scheme 5e, top). In the presence of water however, a two-step reduction of compound **2a** was observed. The first reduction at -1.64 V (-1.34 V vs. SCE) is assigned as PCET



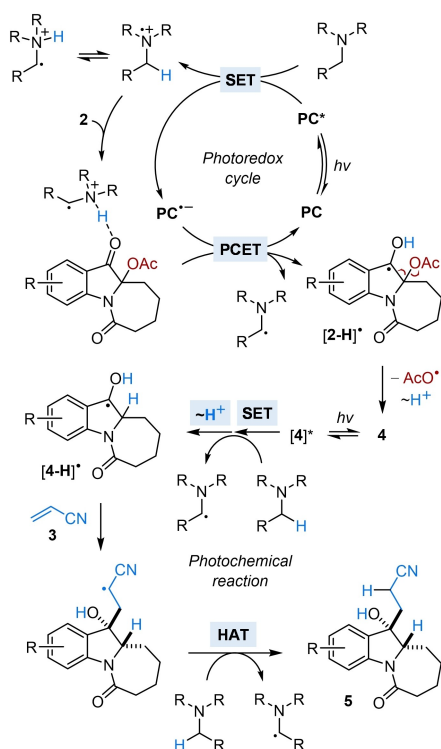
Scheme 5. Cyclic voltammetry study carried out in 0.1 M NBu₄BF₄/MeCN using a Ag/0.01 M AgNO₃ reference electrode (analyte concentration: 1 mM, sweep rate: 100 mV s⁻¹ unless stated otherwise).

reduction to generate the ketyl radical $[2a-H]^{*-}$ (Scheme 5a, solid blue line and Scheme 5e, bottom). This species undergoes β -scission to liberate an acetoxy radical and the hydroxyindole **12**, which tautomerizes to ketone **4a**. The subsequent PCET reduction of ketone **4a** to ketyl radical $[4a-H]^{*-}$ then occurs at -1.91 V (-1.61 V vs. SCE).

The proposed sequence initiated by reduction of **2a** in protic medium is corroborated by two additional observations. Firstly, a change in the sweep rate shows a change in the ratio between the two peak currents (Scheme 5b), clearly indicating that a chemical step is interposed between the two electron transfers. Secondly, reduction of electro-generated **4a** was confirmed by analysis of the isolated compound (Scheme 5c). Again, reduction in the presence of H_2O proceeds more readily (-1.91 V, 1.61 V vs. SCE, solid blue line) than in pure MeCN (-2.08 V, -1.78 V vs. SCE, solid black line), supporting formation of $[4a-H]^{*-}$ in a PCET step under protic conditions. Compared to the CVs recorded in MeCN + H_2O , the presence of DIPEA does not alter the voltammetric profiles significantly (Schemes 5a

and 5d, red dashed lines), indicating that the amine base does not interfere with PCET and chemical steps.

With regard to the photocatalytically induced reaction $2 \rightarrow 3 \rightarrow 5$, the collected observations suggest a reaction mechanism as proposed in Scheme 6. Excited-state 4CzIPN ($E_{1/2}(\text{PC}^*/\text{PC}^-) = +1.43 \text{ V vs. SCE}$)^[17] is reductively quenched by the excessive DIPEA ($E_{\text{ox}} = +0.68 \text{ V vs. SCE}$)^[18]. The amine radical cation thus generated is in equilibrium with an α -ammonium radical, and as this species is a stronger hydrogen bond donor than H_2O , it activates the carbonyl group of α -acetoxy ketone **2** preferentially. The key contribution of this hydrogen-bonding interaction is additionally supported by the strong inhibition of the reaction by the addition of base, while added acid shows no effect^[19] (Scheme 4b). PCET between the ground-state catalyst radical anion $[4\text{CzIPN}]^{\bullet-}$ and the activated substrate concludes the photoredox catalytic cycle and gives ketyl radical $[2\text{-H}]^{\bullet}$. Despite the redox potential of $[4\text{CzIPN}]^{\bullet-}$ ($E_{1/2}(\text{PC}/\text{PC}^{\bullet-}) = -1.24 \text{ V vs. SCE}$ in anhydrous MeCN)^[17] being slightly less negative compared to the reduction potential of α -acetoxy ketone **2** (E_{red} of **2a** = -1.34 V vs. SCE in MeCN + H_2O + DIPEA in cyclic voltammetry), PCET occurs effectively.^[20] The actual E_{red} of ketone **2** is expected to rise additionally through the activation by the α -ammonium radical, which is present under the photocatalytic conditions only. Once formed, ketyl radical $[2\text{-H}]^{\bullet}$ suffers β -scission to give the acetoxy radical and hydroxyindole **12** that tautomerizes to ketone **4** (Scheme 5e), which is additionally strongly supported by the high degree of deuterium incorporation in the C10a position when D_2O is present (Scheme 4a).



Scheme 6. Proposed reaction mechanism.

Following the C10a C–O bond cleavage, ketone **4** is excited to its triplet state through the absorption of a fraction of the incident 450 nm LED light. Excited state $[4]^*$ is then photo-reduced by the amine base^[21] leading to nucleophilic ketyl radical $[4\text{-H}]^{\bullet}$ which undergoes conjugate radical addition with acrylonitrile (**3**). The resulting α -cyano radical finally abstracts a hydrogen atom from the amine base to deliver product **5**, and the predominance of this terminating HAT pathway is supported by the relatively low level of deuterium labelling in the α -cyano position in the presence of D_2O (Scheme 4a).

Conclusions

C10a-Acetoxyated azepino[1,2-*a*]indoles **2** undergo a photo-induced, highly stereoselective tandem C–O bond reduction/ketyl radical conjugate addition with acrylonitrile (**3**) in the presence of H_2O and DIPEA, to deliver the valuable C10a-reduced, C11-cyanoethyl-substituted tricyclic azepino[1,2-*a*]indole derivatives **5**. In the proposed reaction mechanism, 4CzIPN as a photocatalyst efficiently promotes an initial PCET-enabled carbonyl reduction and fragmentation of substrates **2** to furnish intermediate ketones **4**. These are subsequently converted into nucleophilic β -amino ketyl radicals via direct excitation and photoreduction by the amine base, followed by trapping by the electron-deficient alkene partner. The underlying PCET-reduction of azepinoindoles **2** including intermediate C–O bond scission can also be induced by electroreduction as indicated by cyclic voltammetry in protic medium.

Acknowledgements

The authors thank the University of Rostock for funding this research. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Conflict of Interests

The authors declare no conflict of interest.

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available in the supplementary material of this article.

Keywords: Photoreduction · Ketyl radicals · Indoles · Photocatalysis · Electroreduction

- [1] a) Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry, C. R. J. Stephenson, T. P. Yoon, D. W. C. MacMillan, Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, **2018**;
b) Chemical Photocatalysis, 2nd edition, B. König, Ed.; De Gruyter, Berlin **2020**.
[2] a) S. Fukuzumi, S. Mochizuki, T. Tanaka, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 722–726; b) J. M. R. Narayanan, J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Am.*

- Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756–8757; c) S. Ghosh, Z.-W. Qu, S. Pradhan, A. Ghosh, S. Grimme, I. Chatterjee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202115272; d) S. Ghosh, Z.-W. Qu, S. Roy, S. Grimme, I. Chatterjee, *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202203428.
- [3] a) J. D. Nguyen, B. S. Matsuura, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1218–1221; b) C. Yang, M. D. Kärkäs, G. Magallanes, K. Chan, C. R. J. Stephenson, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8082–8085.
- [4] a) E. Speckmeier, C. Padié, K. Zeitler, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4818–4821; b) E. Speckmeier, P. J. W. Fuchs, K. Zeitler, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 7096–7103.
- [5] P. Seefeldt, A. Villinger, M. Brasholz, *Adv. Synth. Catal.* **2024**, *366*, 24–30.
- [6] Selected reviews: a) N. Hoffmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1982–1992; b) R. Tyburski, T. Liu, S. D. Glover, L. Hammarström, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 560–576; c) P. R. D. Murray, J. H. Cox, N. D. Chiappini, C. B. Roos, E. A. McLoughlin, B. G. Hejna, S. T. Nguyen, H. H. Ripberger, J. M. Ganley, E. Tsui, N. Y. Shin, B. Koronkiewicz, G. Qiu, R. R. Knowles, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2017–2291.
- [7] a) M. Frahm, T. von Drathen, L. M. Gronbach, A. Voss, F. Lorenz, J. Bresien, A. Villinger, F. Hoffmann, M. Brasholz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12450–12454; b) L. M. Gronbach, A. Voss, M. Frahm, A. Villinger, J. Bresien, D. Michalik, M. Brasholz, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7834–7838.
- [8] L. Flamigni, A. Barbieri, C. Sabatini, B. Ventura, F. Barigelletti, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *281*, 143–203.
- [9] J. D. Slinker, A. A. Gorodetsky, M. S. Lowry, J. Wang, S. Parker, R. Rohl, S. Bernhard, G. G. Malliaras, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2763–2767.
- [10] E. H. Discekici, N. J. Treat, S. O. Poelma, K. M. Mattson, Z. M. Hudson, Y. Luo, C. J. Hawker, J. R. de Alaniz, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11705–11708.
- [11] a) H. Uoyama, K. Goushi, K. Shizu, H. Nomura, C. Adachi, *Nature* **2012**, *492*, 234–238; b) T.-Y. Shang, L.-H. Lu, Z. Cao, Y. Liu, W.-M. He, B. Yu, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5408–5419.
- [12] Deposition number 2312042 (for 5a) contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data are provided free of charge by the joint Cambridge Crystallographic Data Centre and Fachinformationszentrum Karlsruhe Access Structures service.
- [13] Y.-L. Zhao, Y.-Q. Tang, X.-H. Fei, F.-F. Yang, Z.-X. Cao, D.-Z. Duan, Q.-J. Zhao, Y.-Y. Yang, M. Zhou, B. He, *Green Chem.* **2020**, *22*, 2354–2358.
- [14] T. Naota, Y. Shichijo, S.-I. Murahashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1359–1360.
- [15] S. Banda, A. Villinger, M. Brasholz, *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 4379–4381.
- [16] V. V. Pavlishchuk, A. W. Addison, *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *298*, 97–102.
- [17] E. Speckmeier, T. G. Fischer, K. Zeitler, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15353–15365.
- [18] U. Pischel, X. Zhang, B. Hellrung, E. Haselbach, P.-A. Müller, W. M. Nau, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2027–2034.
- [19] M. Nakajima, E. Fava, S. Loescher, Z. Jiang, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8828–8832.
- [20] Examples of photocatalytic PCET reactions with 4CzIPN: a) Y. Liu, X.-L. Chen, X.-Y. Li, S.-S. Zhu, S.-J. Li, Y. Song, L.-B. Qu, B. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 964–972; b) P. Franceschi, E. Rossin, G. Goti, A. Scopano, A. Vega-Peñaloza, M. Natali, D. Singh, A. Sartorel, L. Dell'Amico, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 6454–6464; c) F. Mohamadpur, *RSC Adv.* **2023**, *13*, 2514–2522.
- [21] a) S. G. Cohen, A. Parola, G. H. Parsons Jr., *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 141–161; b) S. Inbar, H. Linschitz, S. G. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1048–1054; c) K. S. Peters, S. C. Freilich, C. G. Schaeffer, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5701–5702; d) J. Cossy, D. Belotti, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6459–6470; e) Y. Yan, G. Li, J. Ma, C. Wang, J. Xiao, D. Xue, *Green Chem.* **2023**, *25*, 4129–4139.

Manuscript received: February 29, 2024

Accepted manuscript online: March 12, 2024

Version of record online: June 27, 2024