

Paternò-Büchi Reaktion mit Heterocyclen: Reaktivität und Selektivität

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Marco Franke

aus Solingen

Köln, November 2012

Berichterstatter: Prof. Dr. A. G. Griesbeck
(Gutachter) Prof. Dr. H. G. Schmalz

Tag der mündlichen Prüfung: 17.01.2013

„Licht! Ich brauche mehr Licht!“

Johann W. von Goethe

Danksagung

„Keine Schuld ist dringender als die, Dank zu sagen.“

Marcus Tullius Cicero

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Axel Griesbeck für die Möglichkeit zur Promotion und die Betreuung bei dieser Arbeit.

Meinen Arbeitskreiskollegen Elmar Zimmermann, Lars-Oliver Höinck, Miyeon Cho, Yrene Diaz, Angela Brodewolf, Johannes Uhlig, Sarah Sillner, Nestor Nazarov, Alan de Kiff, Sebastian Hanft, Viktor Schlundt, Wolfram Schulze, Agnieszka Burczyk und Björn Porschen danke ich für die freundliche Arbeitsatmosphäre.

Mein herzlicher Dank gilt meinen Laborkollegen Wolfram Schulze und Björn Porschen, die immer ein offenes Ohr und fachliche Anregungen parat hatten. Sebastian Hanft und Alan de Kiff sei für ihre Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der UV-Messungen gedankt.

Dr. Nils Schlörer danke ich für seine stete Hilfsbereitschaft bei kleineren NMR-Problemen und für anregende Gespräche über dieses Thema.

Für die Durchführung der Kristallstrukturanalysen danke ich Dr. Martin Neudörfel.

Ich danke Anke Pyschny, Dietmar Rutsch, Herbert Hartmann und der Belegschaft der Werkstatt für ihre freundliche Unterstützung.

Sarah Sillner und Nestor Nazarov danke ich für die schöne gemeinsame Zeit in Kailua und bei der Pacificchem 2010.

Björn Porschen danke ich für unsere netten Gespräche im Labor, vor allem, wenn es um Filme ging.

Meiner Mutter danke ich für ihre herzliche Unterstützung und ihr Verständnis.

Meiner Verlobten Sabrina danke ich ganz herzlich für ihre moralische Unterstützung und Geduld während langer Photochemie-Problemschilderungen.

Publikationen

„Photocycloaddition of aromatic and aliphatic aldehydes to isoxazoles: cycloaddition reactivity and stability studies“, A.G. Griesbeck, M. Franke, J. Neudörfl, H. Kotaka, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 127-134.

„Mid-Infrared fiber spectrometer“, R. Caspary, S. Schutz, W. Kowalsky, M. Zoheidi, S. Luettjohann, A. Simon, A. Freitag, R. Scholz, T. Dietrich, M. Franke, A.G. Griesbeck, *Transparent Optical Networks (ICTON)*, **2011**, 1-3,
DOI: 10.1109/ICTON.2011.5971095.

„Photochemical Cycloadditions“, A.G. Griesbeck, M. Franke, *Comprehensive Organic Synthesis II*, **2012**, im Druck.

Posterbeiträge

„Photocycloaddition of aromatic aldehydes to substituted isoxazoles: Preparative synthesis of bicyclic oxetanes with photochromic properties“, M. Franke, H. Kotaka, A.G. Griesbeck, *Pacificchem*, Honolulu (USA), Dezember **2010**.

Erläuterungen

Die vorliegende Dissertation wurde in der Zeit von August 2008 bis Oktober 2012 im Arbeitskreis von Prof. Dr. Axel G. Griesbeck am Department für Chemie (Organische Chemie) der Universität zu Köln angefertigt.

Literaturverweise sind durch kleine hochgestellte Zahlen, chemische Verbindungen durch fettgedruckte Zahlen gekennzeichnet. Gleichungen, Tabellen, Abbildungen und Schemata sind mit der Zahl des jeweiligen Kapitels, gefolgt von einer fortlaufenden Nummer gekennzeichnet. Dabei bezieht sich die erste Zahl auf das jeweilige Unterkapitel, während die zweite Zahl eine fortlaufende Nummerierung in diesem Kapitel darstellt.

Folgende Abkürzungen wurden verwendet:

$^1\text{H-NMR}$	Nukleare Magnetische Resonanzspektroskopie (Proton)
$^{13}\text{C-NMR}$	Nukleare Magnetische Resonanzspektroskopie (Kohlenstoff)
Ac	Acetyl
Ar	Aryl
b	breit
cat.	Katalysator/katalytisch
CHCl_3	Chloroform
CDCl_3	deutertes Chloroform
CH_2Cl_2	Dichlormethan
CH_3CN	Acetonitril
CD_3CN	deutertes Acetonitril
CN	Cyanid
CO_2R	Ester
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	dublettirtes Dublett
DMSO	Dimethylsulfoxid
ee	enantiomeric excess
Et	Ethyl

i-Bu	Isobutyl
ISC	intersystem crossing
IR	Infrarot
j	Kopplungskonstante (Hz)
h	Stunde
HOMO	Highest occupied molecular orbital
$h\nu$	Belichtung
konz.	konzentriert
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
Mes	Mesityl
Me	Methyl
MeOH	Methanol
ml	Milliliter
M	molare Konzentration
m	Multipllett
nm	Nanometer (10^{-9} m)
Ph	Phenyl
RT	Raumtemperatur
s	Sekunde; bei NMR: Singulett
t	Triplett
t-Bu	tertiär-Butyl
THF	Tetrahydrofuran
Tol	Toluol
UV	Ultraviolett
λ	Wellenlänge
δ	Chemische Verschiebung (ppm)
μl	Mikroliter (10^{-6} l)
*	angeregter Zustand

Inhalt

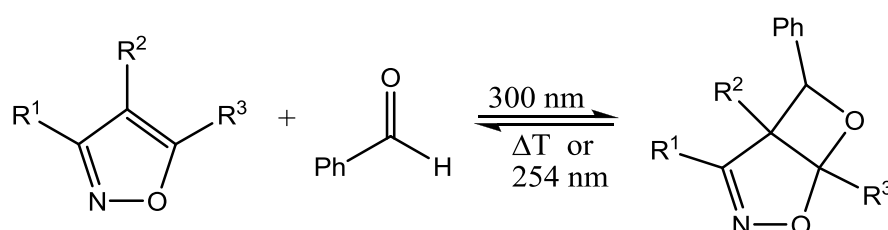
Danksagung.....	I
Publikationen.....	III
Erläuterungen.....	IV
Inhalt.....	VII
Abstract.....	X
Kurzzusammenfassung.....	XI
1. Einleitung.....	1
1.1. Paternò-Büchi Reaktionen.....	1
1.1.1. Historisches.....	1
1.1.2. Reaktionsmechanismus.....	2
1.1.3. Regioselektivität.....	7
1.1.4. Diastereoselektivität.....	10
1.1.5. Anwendungsmöglichkeiten.....	22
1.2. Aromatische Heterocyclen.....	24
1.2.1. Furane.....	24
1.2.2. Isoxazole.....	25
1.2.3. Oxazole.....	27
1.3. Mikrophotochemie.....	28
2. Aufgabenstellung.....	31
3. Ergebnisse und Diskussion.....	33
3.1. Synthese von Isoxazolen.....	33
3.1.1. Synthese von alkylierten Isoxazolen.....	34
3.1.2. Synthese von aromatisch substituierten Isoxazolen.....	37
3.1.3. Synthese von Isoxazolethern und Isoxazololen.....	38
3.2. Photoreaktionen von Isoxazolen.....	43
3.2.1. Photoreaktionen von alkylierten Isoxazolen.....	43
3.2.2. Photoreaktionen von aromatisch substituierten Isoxazolen.....	56
3.2.3. Photoreaktionen von Isoxazolethern und Isoxazololen.....	60
3.3. Reaktionen von bicyclischen Oxetanen auf Isoxazolbasis.....	63
3.4. Synthese von Δ^4 -Isoxazolinen.....	75
3.5. Synthese von Oxazolen.....	81

3.5.1. Synthese von aromatisch substituierten Acyloxazolen.....	82
3.5.2. Synthese von aliphatisch substituierten Acyloxazolen.....	84
3.6. Photoreaktionen von Acyloxazolen.....	87
3.6.1. Photoreaktionen von aromatisch substituierten Acyloxazolen.....	87
3.6.2. Photoreaktionen von aliphatisch substituierten Acyloxazolen.....	89
3.7. Reaktionen von bicyclischen Oxetanen auf Oxazolbasis.....	92
3.8. Synthese von Triazolen.....	96
3.9. Photoreaktionen von Triazolen.....	98
3.10. Belichtungen unter Mikroreaktorbedingungen.....	100
3.10.1. Erste Testbelichtungen unter Mikroreaktorbedingungen.....	100
3.10.2. Reaktionsumsatz und Chemoselektivität im Mikroreaktor.....	103
3.10.3. Reaktionsbeobachtung: Echtzeit-Messungen.....	107
3.11. Enantioselektive Paternò-Büchi Reaktion: Belichtungen in Gegenwart eines asymmetrischen Katalysators.....	110
3.11.1. Enantioselektive Paternò-Büchi Reaktion: Potentiell geeignete Katalysatorsysteme.....	111
3.11.2. Reaktivität von Paternò-Büchi Umsetzungen in Gegenwart eines asymmetrischen Katalysators.....	113
3.11.3. Enantioselektivität der Paternò-Büchi Reaktion in Gegenwart eines asymmetrischen Katalysators.....	117
4. Experimentalteil.....	129
4.1. Allgemeines.....	129
4.2. Synthese von heterocyclischen Komponenten.....	131
4.2.1. Synthese von Isoxazolen.....	131
4.2.2. Synthese von Δ^4 -Isoxazolinen.....	151
4.2.3. Synthese von Oxazolen.....	159
4.2.4. Synthese von Triazolen.....	171
4.3. Belichtungsexperimente.....	174
4.3.1. Belichtungen mit Isoxazolen.....	174
4.3.2. Belichtungen mit Oxazolen.....	193
4.3.3. Belichtungen mit Triazolen.....	196
4.3.4. Belichtungen unter Mikroreaktorbedingungen.....	197
4.3.5. Belichtungen von 2,5-Dimethylfuran mit Benzaldehyd in Gegenwart eines asymmetrischen Katalysators.....	202

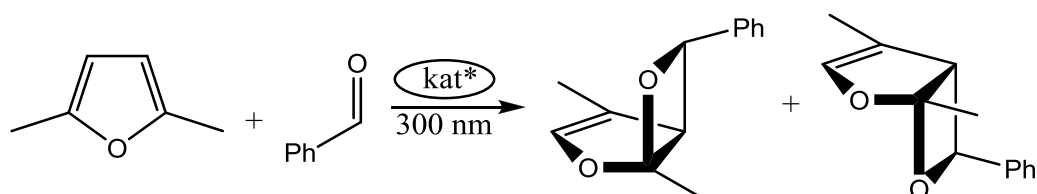
4.4.	Reaktionen von bicyclischen Oxetanen.....	206
4.4.1.	Reaktionen von bicyclischen Oxetanen auf Isoxazolbasis.....	206
4.4.2.	Reaktionen von bicyclischen Oxetanen auf Oxazolbasis.....	215
5.	Anhang	219
6.	Literatur	225

Abstract

In the course of this thesis various isoxazole derivatives were synthesized and evaluated with respect to their use as olefinic components in Paternò-Büchi reactions. It was found that the reaction conversions were highly dependant on the degree of substitution of the isoxazole used, since only highly substituted isoxazoles exhibited sufficiently high reactivity to enable preparative synthesis of the corresponding bicyclic photoadducts. In terms of frontier orbital interactions, the reason is the decreasing energy difference between the HOMO of the isoxazole and the SOMO of the excited aldehyde with increasing degree of substitution. All photoadducts were formed with excellent regio- and diastereoselectivity. The photoadducts also proved to be highly unstable in the presence of acid and decomposed solely to their corresponding photosubstrates. Other attempts to transform the photoadducts also led to decomposition. Thus, isoxazole-carbonyl photocycloaddition products constitute another class of photochromic systems.

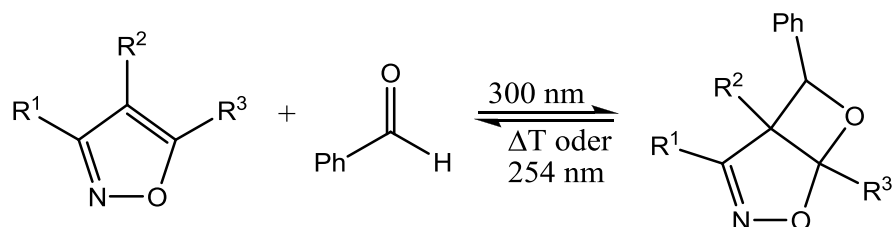


The photocycloaddition of benzaldehyde to dimethylfuran proceeds with high conversion as well as regio- and diastereoselectivity. Therefore, it was examined whether this reaction can also be carried out with an enantiomeric excess. Conducting the photo-cycloaddition in the presence of various TADDOL compounds showed a low to moderate enantioselectivity depending on the solvent and temperature used during the irradiation.

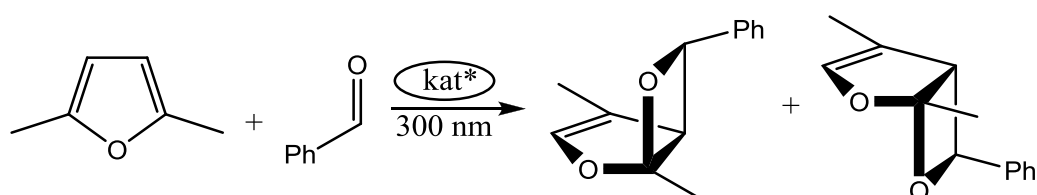


Kurzzusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden diverse Isoxazolderivate synthetisiert und auf ihre Eignung als Olefinkomponenten in Paternò-Büchi Reaktionen untersucht. Es zeigte sich, dass die Reaktionsumsätze in hohem Maß von dem Substitutionsgrad des eingesetzten Isoxazols abhängig waren. Dabei wiesen lediglich hochsubstituierte Isoxazole eine ausreichend hohe Reaktivität auf, um die präparative Synthese der entsprechenden bicyclischen Photoaddukte zu ermöglichen. Der Grund hierfür liegt in den Grenzorbitalwechselwirkungen zwischen dem HOMO des Isoxazols und dem SOMO des angeregten Aldehyds, deren Energiedifferenz mit steigendem Substitutionsgrad zunehmend geringer wird. Alle Photoaddukte wurden mit exzellenter Regio- und Diastereoselektivität gebildet. Des Weiteren erwiesen sich die Photoaddukte als äußerst instabil in Gegenwart von Säure und zersetzten sich ausschließlich in ihre jeweiligen Photosubstrate. Andere Umsetzungsversuche führten ebenfalls zu Zersetzung. Daher bilden Isoxazol-Carbonyl-Photoprodukte eine weitere Klasse photochromischer Systeme.



Die Photocycloaddition von Benzaldehyd an Dimethylfuran verläuft mit hohem Umsatz, hoher Regio- und hoher Diastereoselektivität. Daher wurde untersucht, inwieweit die Reaktion unter Bildung eines enantiomeren Überschusses durchgeführt werden kann. Die Durchführung der Photocycloaddition in Anwesenheit diverser TADDOL-Komponenten zeigte eine niedrige bis moderate Enantioselectivität, die von dem eingesetzten Lösemittel und der angelegten Temperatur abhängig war.

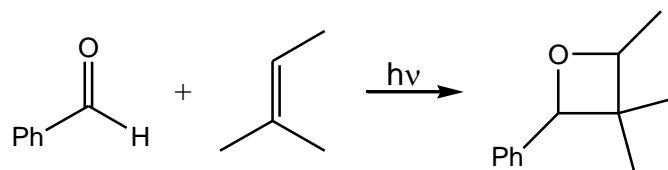


1. Einleitung

1.1. Paternò-Büchi Reaktionen^{1,2}

1.1.1. Historisches

Photochemische [2+2]-Cycloadditionen sind hocheffiziente Photoreaktionen, die in vielfältigen synthetischen Anwendungen eingesetzt werden können. Grund hierfür ist die einfache und schnelle Synthese eines viergliedrigen Ringsystems, das oft hoch reaktiv ist und insofern leicht weiter umgesetzt werden kann. Ein wichtiges Beispiel für solch eine Reaktion ist die Photocycloaddition einer Carbonylverbindung mit einem Alken: Die Paternò-Büchi Reaktion. Beschrieben wurde diese Reaktion zum ersten Mal im Jahr 1909 von E. Paternò und G. Chieffi, die die Addition von Benzaldehyd an 2-Methyl-2-buten untersuchten (Schema 1.1).³



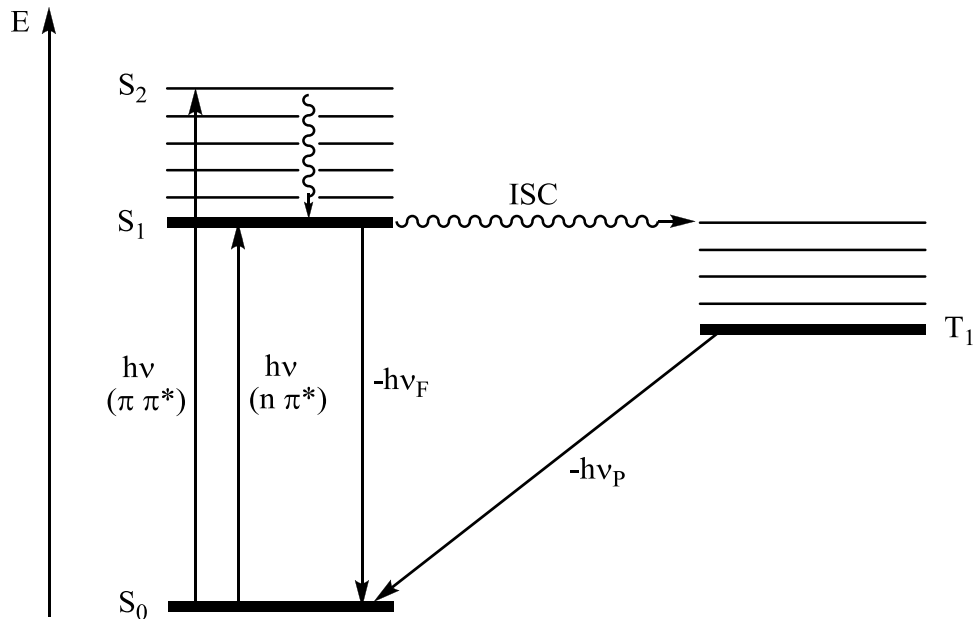
Schema 1.1: Paternò-Büchi Reaktion von Benzaldehyd mit 2-Methyl-2-buten

Diese Reaktion wurde 1954 von Büchi et al. erneut untersucht und dabei das von Paternò postulierte Reaktionsprodukt bestätigt.⁴ Da durch diese Cycloaddition auf einfache Weise Oxetane hergestellt werden können, ist seitdem eine Vielzahl von Paternò-Büchi-Reaktionssystemen untersucht worden.^{5,6}

1.1.2. Reaktionsmechanismus

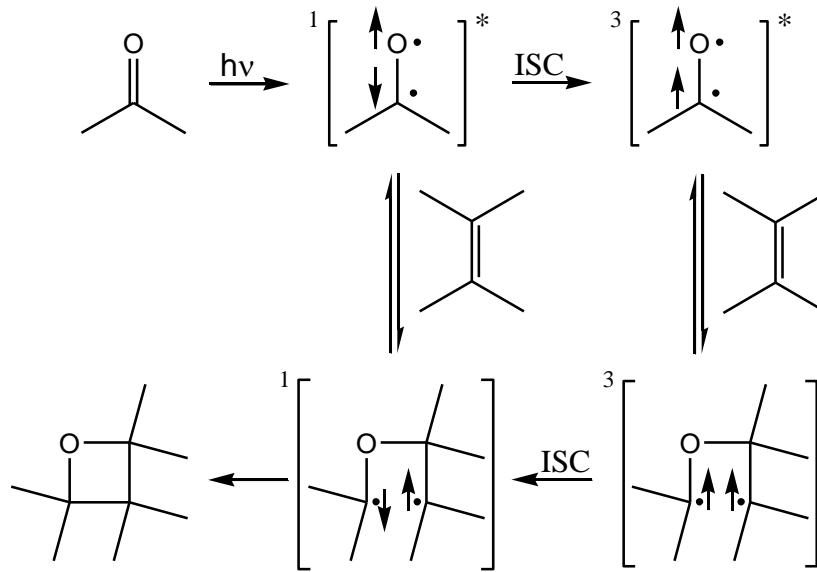
Bei Bestrahlung eines Paternò-Büchi-Reaktionssystems ist es in der Regel die Carbonylkomponente, die elektronisch angeregt wird. Das hierfür nötige Licht sollte dabei bezüglich seiner Wellenlänge möglichst der langwelligen Absorptionsbande entsprechen. Diese Absorptionsbande liegt bei Alkanonen bzw. Alkanalen bei 270-300 nm und entspricht der symmetrieverbotenen Anregung eines nichtbindenden Elektrons am Sauerstoff in ein antibindendes π -Orbital ($n \rightarrow \pi^*$).⁷ Bei aromatisch bzw. mehrfach konjugierten Carbonylen liegt diese Absorptionsbande bei 320-350 nm. Diese Anregung erfolgt so schnell ($\sim 10^{-15}$ s), dass sich die Molekülgeometrie dabei nicht verändert (Franck-Condon-Prinzip).⁸

Eine Anregung in den kurzwelligeren Absorptionsbanden ($\pi \rightarrow \pi^*$) führt zu einem schnellen strahlungslosen Übergang (internal conversion, IC) in den energetisch niedrigsten angeregten Zustand. Dieser Zustand entspricht einem $n \rightarrow \pi^*$ Übergang und wird als Singulett-Zustand (S_1) bezeichnet. Der Spin des angeregten Elektrons bleibt dabei auch im angeregten Zustand erhalten. Eine elektronische Anregung aus einem voll besetzten Molekülorbital heraus generiert daher zwei halb besetzte Orbitale, deren Elektronenspins gepaart sind. Der Spin des angeregten Elektrons kann jedoch auch bezüglich des Elektrons im Grundzustand entkoppelt werden, so dass diese Elektronen im folgenden parallele Spins aufweisen. Hierbei wird auch von einem Übergang von einem Singulettzustand in einen Triplettzustand (T_1) gesprochen, der als Intersystem Crossing (ISC) bezeichnet wird. Dieser Übergang ist zwar spinverboten, wird aber trotzdem beobachtet, wenn S_1 und T_1 die gleiche Kernanordnung aufweisen und die Spin-Bahn-Kopplung groß genug ist. Da im Triplettzustand keine Spinpaarungsenergie aufgewendet werden muss, ist dieser Zustand energieärmer und somit stabiler als der entsprechende Singulettzustand. Aus beiden Zuständen heraus kann Emission (Fluoreszenz, Phosphoreszenz) stattfinden, wobei durch diesen Übergang wieder der elektronische Grundzustand erreicht wird (Schema 1.2). Da der Übergang vom Triplettzustand in den Grundzustand jedoch wieder mit einer verbotenen Spininversion verbunden ist, vollzieht sich dieser Vorgang vergleichsweise langsam. Daraus ergeben sich deutlich unterschiedliche Lebensdauern des Singulett- ($\sim 10^{-9}$ s) und Triplett- (bis 10^{-3} s) Zustandes.

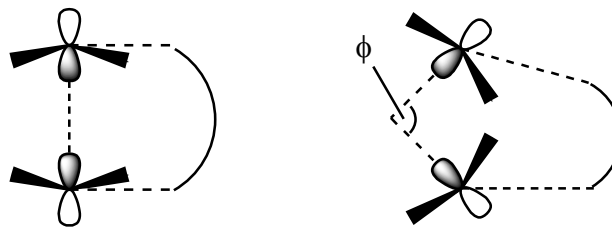


Schema 1.2: Jablonski-Diagramm für Carbonylverbindungen

Die angeregte Carbonylgruppe kann auch als Alkoxybiradikal angesehen werden. In Gegenwart eines Alkens greift dieses 1,2-Biradikal die C-C-Doppelbindung unter Bildung eines 1,4-Diradikals an. Dieser Angriff kann sowohl aus dem Singulett- als auch aus dem Triplettzustand des angeregten Carbonyls erfolgen, obwohl die höhere Lebensdauer des Triplettzustands die Wahrscheinlichkeit einer produktiven Interaktion zwischen den Substraten erhöht. Das so gebildete 1,4-Biradikal kann entweder zu den Substraten zurückreagieren oder sich unter Ringschluss zum entsprechenden Oxetan umsetzen. Hierbei muss im Fall des Triplett-Biradikals erneut ein ISC in den Singulettzustand erfolgen, um die Ausbildung der Elektronenpaarbindung zu gewährleisten (Schema 1.3). Dies ist ein spinverbotener Prozess, der nur stattfinden kann, wenn die Spin-Bahn-Kopplung groß genug ist. Wichtige Kriterien für die Größe der Spin-Bahn-Kopplung dieses Biradikals sind der Abstand der spintragenden Atome zueinander, die Orientierung der p-Orbitale an den Radikalzentren (Schema 1.4) und der ionische Charakter des korrespondierenden Singulett-Biradikals.⁹ Daher ist die Lebensdauer der Triplett-Biradikale stark von ihrer Molekülgeometrie abhängig (0,1 ns – 2000 ns).^{10,11}



Schema 1.3: Mechanismus der Paternò-Büchi Reaktion

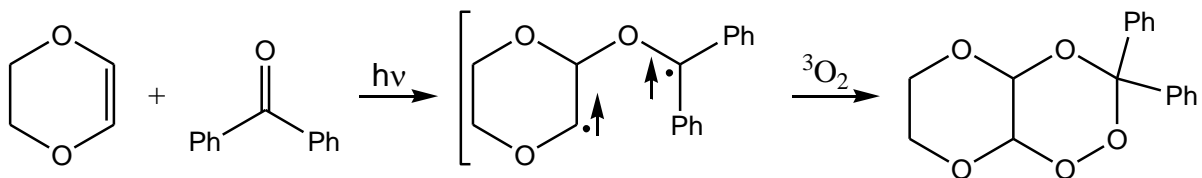


Singulett Annäherung

Triplett Annäherung

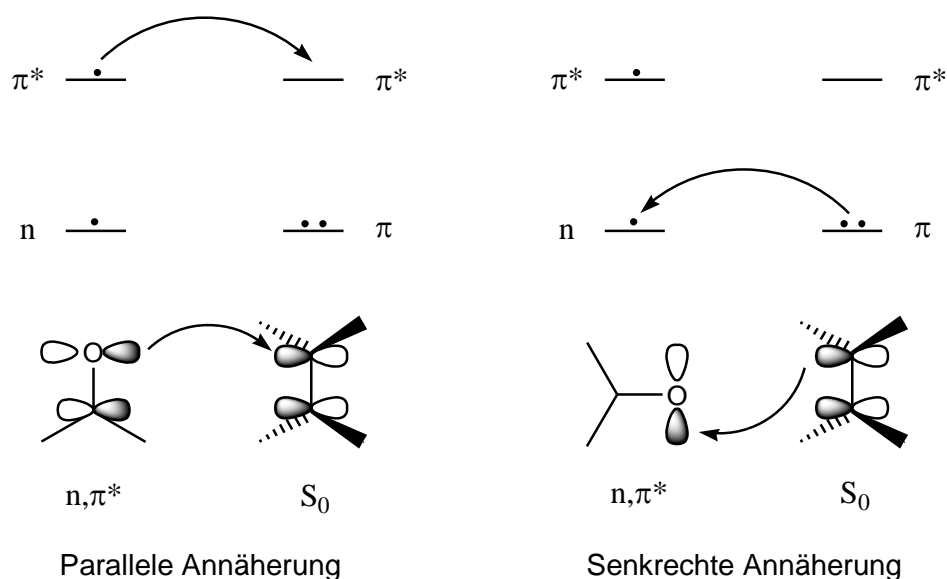
Schema 1.4: Annäherung der p-Orbitale des Biradikals

Die 1,4-Biradikale, die dem Ringschluss vorangehen, wurden sowohl durch chemische Methoden^{12,13} als auch durch Picosekundspektroskopie¹⁴ nachgewiesen. Photolytisch konnten die Biradikale durch eine Abfangreaktion mit Sauerstoff nachgewiesen werden (Schema 1.5).¹⁵



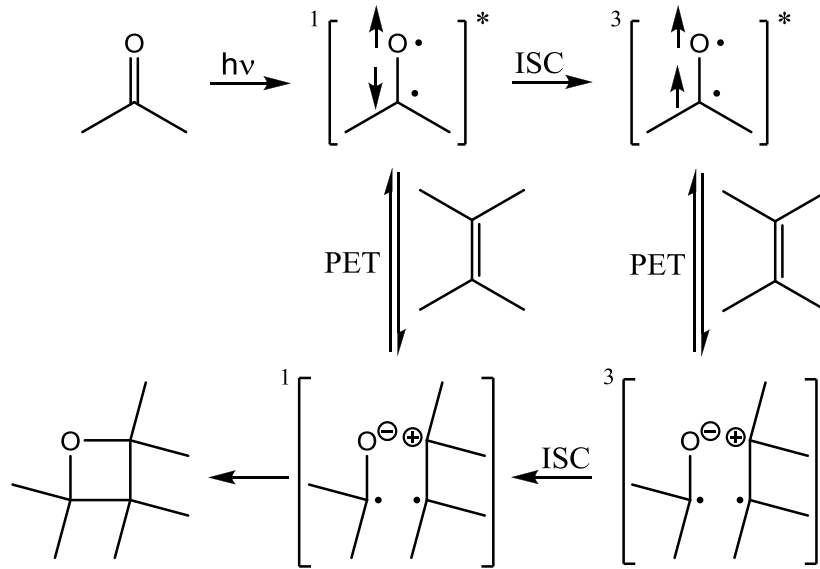
Schema 1.5: Reaktion von 1,4-Biradikalen mit Sauerstoff

Die Bildung dieser Biradikale kann sich durch einen nucleophilen Angriff des halbbesetzten π^* -Orbitals des Carbonylsauerstoffs an das unbesetzte π^* -Orbital eines elektronenarmen Olefins vollziehen. Dieser SOMO-LUMO Angriff erfolgt in der Ebene des Olefinmoleküls und wird daher als „parallele Annäherung“ bezeichnet. Eine andere Möglichkeit ist der elektrophile Angriff durch das halbbesetzte n-Orbital des Carbonylsauerstoffs am vollbesetzten π -Orbital eines elektronenreichen Olefins. Dieser HOMO-SOMO Angriff erfolgt senkrecht zur Molekülebene des Olefins und wird daher als „senkrechte Annäherung“ bezeichnet (Schema 1.6).^{16,17} Welche dieser beiden Annäherungen bevorzugt abläuft, ist abhängig von den relativen Positionen des Olefin-HOMOs und des Carbonyl-LUMOs. So zeigen Reaktionen mit elektronenreichen Olefinen oft eine senkrechte Annäherung, während Reaktionssysteme mit elektronenarmen Olefinen eine parallele Annäherung durchlaufen.¹⁸



Schema 1.6: Orbitale Wechselwirkungen bei der Paternò-Büchi Reaktion

Ein alternativer Mechanismus für die Oxetanbildung bei der Paternò-Büchi Reaktion ist der photoinduzierte Elektronentransfer (PET), der in einem gewissen Widerspruch zu der beschriebenen Biradikalbildung steht. Bei diesem Prozess kommt es zur Übertragung eines Elektrons vom Olefin auf die angeregte Carbonylgruppe. Das dadurch entstehende 1,4-Zwitterion reagiert im Anschluss zum entsprechenden Oxetan. Auch hier kann es sowohl aus dem Singulett- als auch aus dem Triplettzustand heraus zur Reaktion kommen (Schema 1.7).

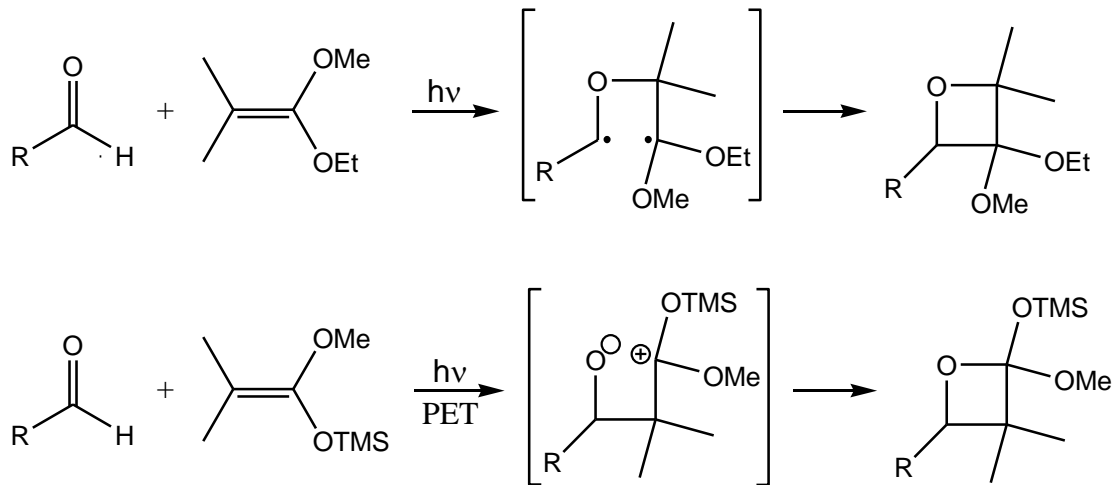


Schema 1.7: PET bei der Paternò-Büchi-Reaktion

Inwieweit es zu diesem PET kommen kann, hängt weniger von der Reaktionsgeometrie als vielmehr von der Redoxaffinität der entsprechenden Substrate ab. So kann davon ausgegangen werden, dass es bei der Reaktion einer Carbonylkomponente mit einem elektronenarmen Olefin nicht zu einem PET kommt und diese Reaktion insofern komplett über den radikalischen Reaktionsweg abläuft. Bei elektronenreichen Olefinen hingegen ist es besonders in Gegenwart polarer Lösungsmittel möglich, dass die Oxetanbildung überwiegend über den PET-Mechanismus abläuft. Die Polarität des eingesetzten Lösungsmittels ist hierbei ein wesentlicher Faktor zur Stabilisierung des entstehenden Zwitterions.

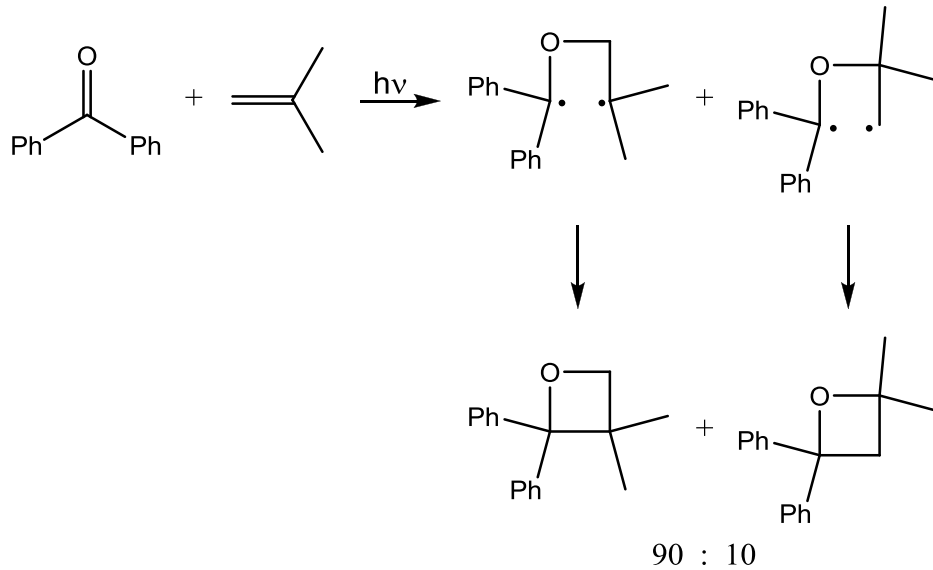
1.1.3. Regioselektivität

Die beiden geschilderten Reaktionsmechanismen für Paternò-Büchi Cycloadditionen (siehe 1.1.2) können zwar prinzipiell zu identischen Produkten führen, jedoch zeigen sich in vielen Fällen Unterschiede sowohl in der Regio- als auch der Diastereoselektivität der Reaktion. So reagieren Enoether mit Carbonylverbindungen zu den entsprechenden 3-Alkoxyoxetanen, während sich elektronenreiche Silylether mit Carbonylen über das entsprechende Zwitterion zu 2-Alkoxyoxetanen umsetzen (Schema 1.8).¹⁹



Schema 1.8: Regiochemie bei Paternò-Büchi Reaktionen

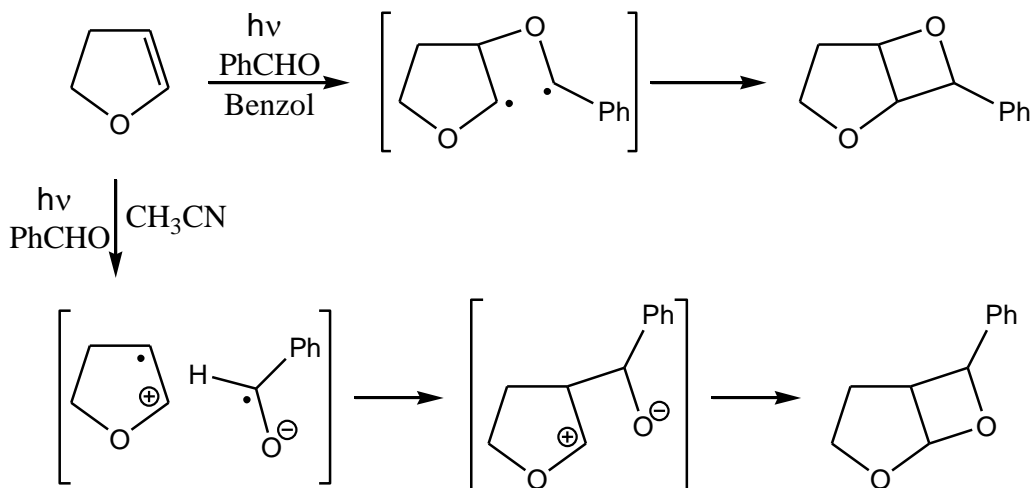
Die Unterschiede in der Regioselektivität der Paterno-Büchi Reaktion können durch die Stabilität der entsprechenden Zwischenstufen erklärt werden. Wenn bei einem Reaktionssystem die Ausbildung energetisch unterschiedlicher Biradikale bzw. Zwitterionen denkbar ist, so wird in der Regel die energetisch günstigere Zwischenstufe gebildet. Ein weiteres Beispiel hierfür ist die Cycloaddition von Benzophenon mit Isobuten, bei der zwei Regioisomere im Verhältnis neun zu eins entstehen (Schema 1.9).²⁰



Schema 1.9: Regioselektivität der Paternò-Büchi Reaktion

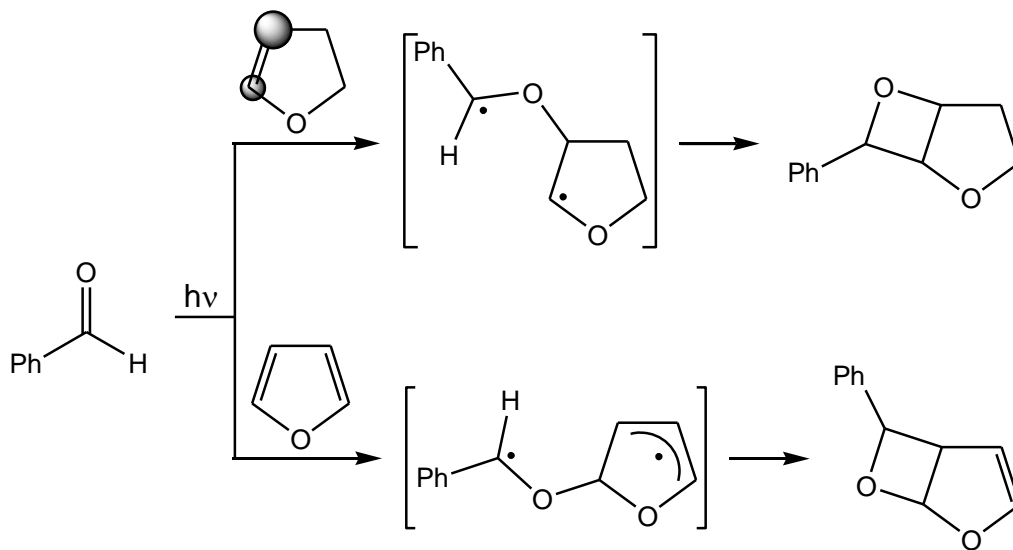
Dabei ist auffällig, dass viele Oxetane, die via PET gebildet wurden, im Vergleich zum biradikalischen Reaktionsweg eine invertierte Regiochemie aufweisen. So führen PET-kontrollierte Reaktionen von Carbonylverbindungen mit asymmetrisch substituierten Olefinen wie Isobuten zu 2,4-substituierten Oxetanen, während biradikalisch gebildete Oxetane ein 2,3-Substitutionsmuster aufweisen.

Bei anderen Reaktionssystemen ist eine Steuerung des bevorzugten Reaktionsmechanismus durch die Wahl des Lösungsmittels möglich. So führt die Reaktion von 2,3-Dihydrofuran mit Benzaldehyd in Benzol bevorzugt zur Bildung des entsprechenden 3-Alkoxyoxetans, während dieselbe Reaktion in Acetonitril zum 2-Alkoxyoxetan führt (Schema 1.10).^{21,22}



Schema 1.10: Lösungsmiteleinfluss bei Paternò-Büchi Reaktionen

Die Reaktion von Benzaldehyd mit 2,3-Dihydrofuran in unpolarem Medium (siehe Schema 1.10) zeigt ebenfalls eine starke Regioselektivität, da der Sauerstoff des angeregten Aldehyds aufgrund seines elektrophilen Charakters bevorzugt den olefinischen Kohlenstoff mit der höheren Elektronendichte angreift.²³ Die Reaktion von Benzaldehyd mit Furan hingegen zeigt eine komplett andere Regioselektivität aufgrund der besseren Stabilisierung des entstehenden Radikals durch allylische Konjugation (Schema 1.11).

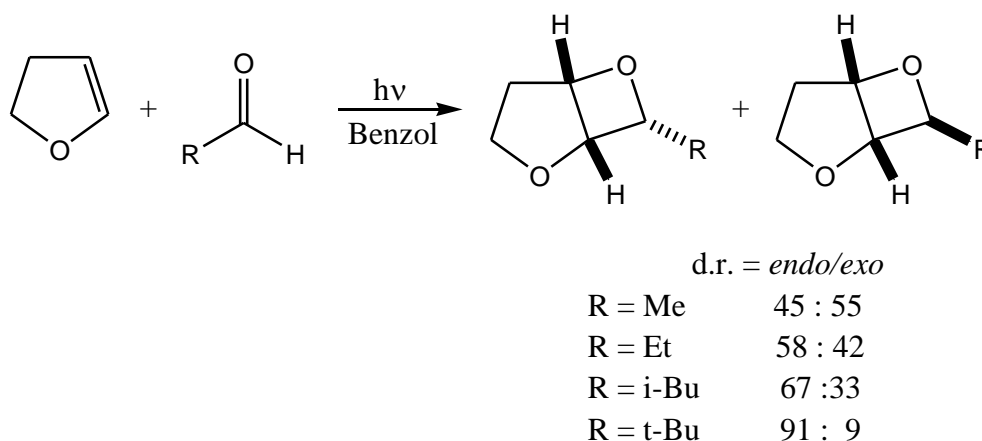


Schema 1.11: Paternò-Büchi Reaktion mit Dihydrofuran und Furan

1.1.4. Diastereoselektivität

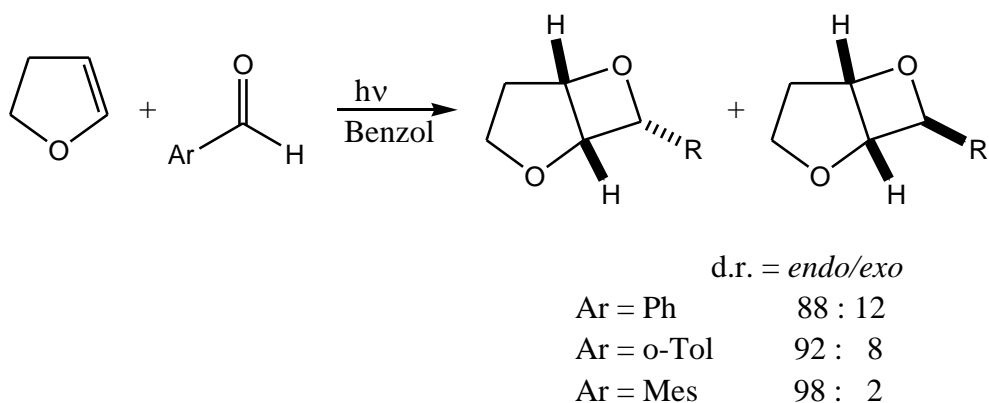
Die Paternò-Büchi Reaktion ist nicht nur ein effizienter Weg zu Oxetansystemen, sondern kann auch als chirogene Reaktion betrachtet werden, da sich bis zu drei neue Stereozentren im Lauf der Reaktion bilden. Die Stereoselektivität der Reaktion wurde insofern an diversen Reaktionssystemen intensiv untersucht.

So zeigt die Addition von 2,3-Dihydrofuran an aliphatischen Aldehyden in unpolarer Umgebung eine Diastereoselektivität, die in hohem Maße vom sterischen Anspruch des Aldehyds substituents abhängig ist (Schema 1.12).²⁴



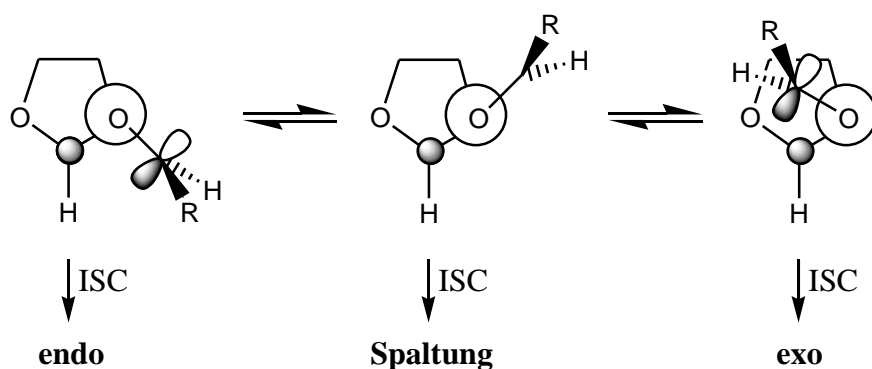
Schema 1.12: Diastereoselektivitäten bei der Reaktion von 2,3-Dihydrofuran mit aliphatischen Aldehyden

Bei der Umsetzung von 2,3-Dihydrofuran mit aromatischen Aldehyden in unpolarer Umgebung zeigt sich ebenfalls eine mit zunehmender Größe des aromatischen Substituenten steigende Diastereoselektivität (Schema 1.13).²⁵



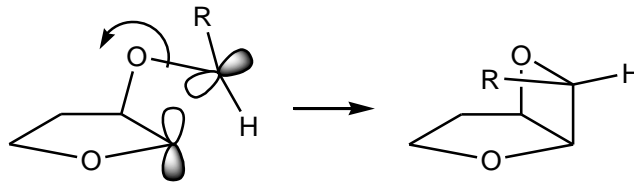
Schema 1.13: Diastereoselektivitäten bei der Reaktion von 2,3-Dihydrofuran mit aromatischen Aldehyden

In beiden Fällen wird das thermodynamisch weniger stabile *endo*-Produkt ($> 1,5$ kcal mol⁻¹, *ab initio* Berechnung)²⁶ mit steigender Größe des Aldehyds substituenten bevorzugt gebildet. Dieses Reaktionsverhalten kann durch die Geometrie des 1,4-Biradikals im Übergangszustand der Reaktion erklärt werden (s.a. 1.1.2).²⁷ Während das Singulett-Biradikal praktisch sofort zum Produkt abreagieren kann, so muss sich im Fall des Triplett-Biradikals erst ISC vollziehen, um eine Kombinierbarkeit der Orbitale zu gewährleisten. Diese Spinumkehr kann jedoch nur bei ausreichend großer Spin-Bahn-Kopplung stattfinden, die wiederum von einer orthogonalen Anordnung der Radikalorbitale zueinander abhängig ist.⁹ Dies vollzieht sich aufgrund sterischer Wechselwirkungen bevorzugt bei dem Biradikalkonformer, das zur Bildung des *endo*-Produktes führt (Schema 1.14).²¹



Schema 1.14: Biradikalkonformere bei der Reaktion von 2,3-Dihydrofuran mit Aldehyden

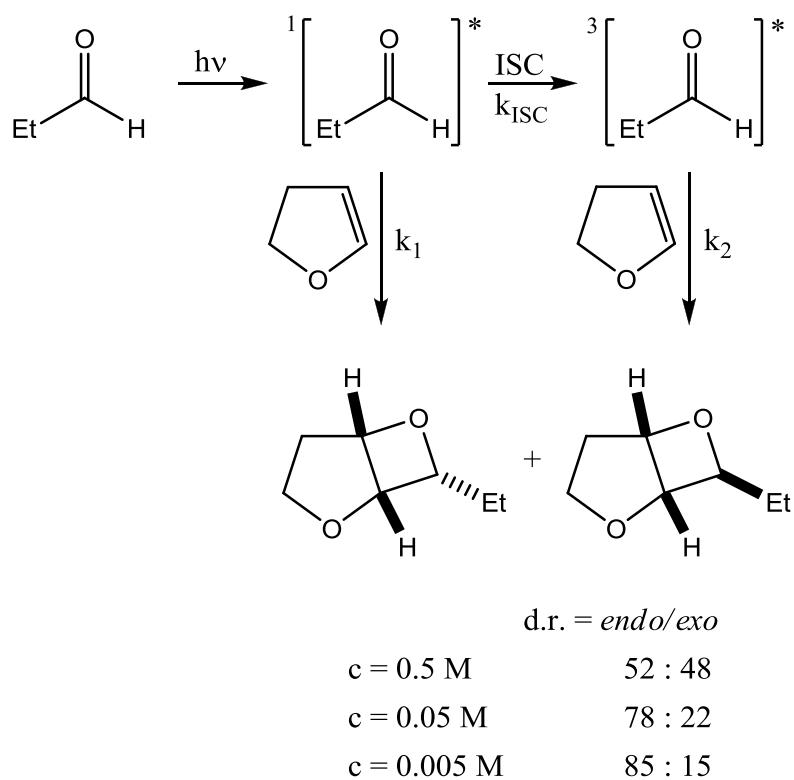
Der nach dem ISC folgende Ringschluss vollzieht sich unmittelbar, so dass der vorherige Aldehydschubstituent über die Molekülebene gedreht wird (Schema 1.15).



Schema 1.15: Ringschluss bei Paternò-Büchi Reaktion mit 2,3-Dihydrofuran

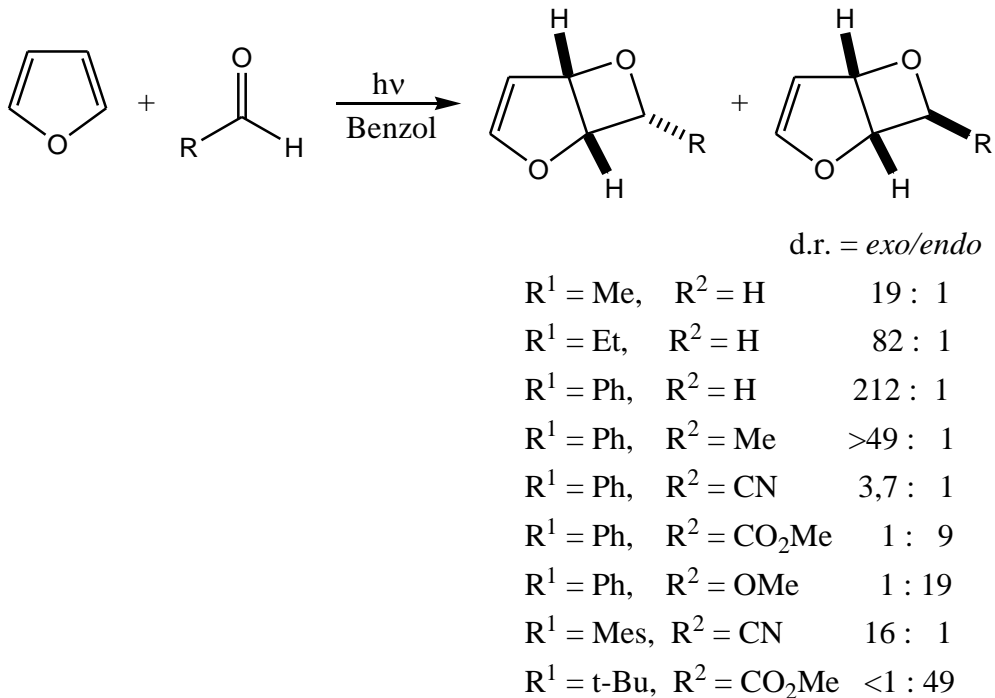
Da sich gerade bei aromatischen Aldehydverbindungen bei elektronischer Anregung ein schneller Übergang aus dem S_1 -Zustand in den T_1 -Zustand vollzieht²⁸, spielen die geschilderten Übergangszustände eine weitaus größere Rolle als bei aliphatischen Aldehydverbindungen, deren ISC deutlich langsamer verläuft²⁹ und die insofern auch aus ihrem S_1 -Zustand heraus reagieren können. Daher verlaufen Umsetzungen von 2,3-Dihydrofuran mit aromatischen Aldehyden in der Regel unter deutlich größeren Diastereoselektivitäten.

Die Reaktionen mit aliphatischen Aldehydverbindungen hingegen weisen auch eine Konzentrationsabhängigkeit bezüglich ihrer Diastereoselektivität auf. Dabei führen geringere Substratkonzentrationen zu einer zunehmenden Bevorzugung des entsprechenden *endo*-Produktes (Schema 1.16).³⁰ Da bei höheren Konzentrationen die angeregte Aldehydgruppe oft noch im Singulettzustand durch das Dihydrofuran gequenchet wird, kommt es zu einer erhöhten Bildung des *exo*-Produktes. Bei geringeren Konzentrationen dagegen ist die statistische Wahrscheinlichkeit einer konstruktiven Interaktion zwischen den Substraten deutlich niedriger, wodurch sich in der Regel bereits ein ISC zum langlebigeren Triplettzustand vollzogen hat, bevor es zur Reaktion kommt. Für diesen gelten die oben bereits geschilderten Reaktionsmechanismen, so dass das *endo*-Produkt verstärkt gebildet wird.



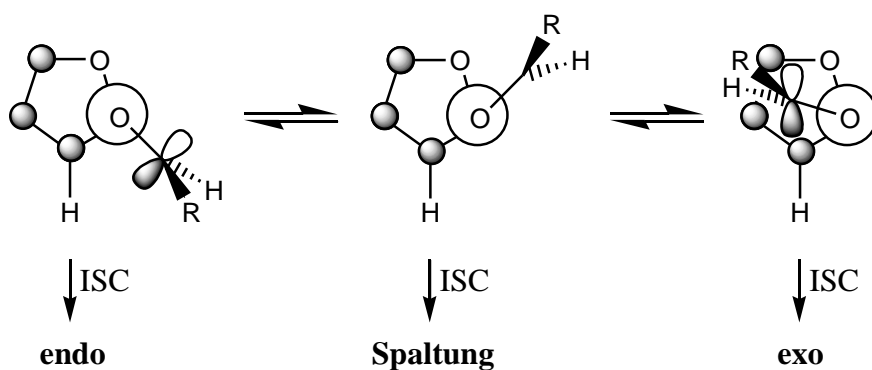
Schema 1.16: Reaktion von Propionaldehyd mit 2,3-Dihydrofuran bei verschiedenen Konzentrationen

Die Umsetzung von Furan mit aliphatischen beziehungsweise aromatischen Aldehydverbindungen hingegen zeigt im Vergleich zu den Umsetzungen mit 2,3-Dihydrofuran sowohl eine invertierte Regio- (s.a. 1.1.3) als auch Diastereoselektivität (Schema 1.17).



Schema 1.17: Diastereoselektivitäten bei der Reaktion von Furan mit unterschiedlichen Carbonylverbindungen

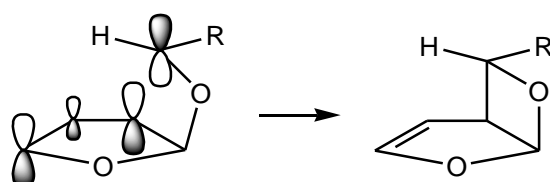
Der Grund hierfür liegt wie im Fall des 2,3-Dihydrofurans in der Orbitalgeometrie des entstehenden Biradikals. Dabei kommt es hier allerdings zu einer Wechselwirkung zwischen dem exocyclischen Radikal und der verbliebenen olefinischen Bindung, was die Entstehung des *exo*-Produktes begünstigt (Schema 1.18).



Schema 1.18: Biradikalkonformere bei der Reaktion von Furan

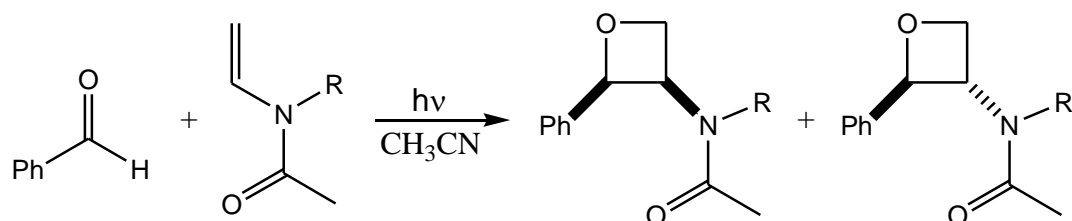
Zusätzlich dazu weist das entsprechende Singulett-Biradikal durch eine doppelte Allyloxystabilisierung eine ausreichend hohe Lebensdauer auf (3-4 ns)⁹, dass durch Bindungsrotation das thermodynamisch günstigere *exo*-Produkt gebildet werden kann.

Da das Wasserstoffatom der Aldehydgruppe bei dieser Übergangsgeometrie über der Molekülebene steht, führt ein Austausch dieses Wasserstoffs zu einer Schwächung der geschilderten Diastereoselektivität (Schema 1.19). Dieser Effekt beruht auf sterischen Wechselwirkungen zwischen dem Substituenten und dem Furanring während des biradikalischen Übergangszustands, so dass der Einsatz sterisch aufwendiger Substituenten zu einer Invertierung der Diastereoselektivität führen kann.²¹



Schema 1.19: Ringschluss bei Paternò-Büchi Reaktion mit Furan

Acyclische Olefine reagieren ebenfalls in vielen Fällen mit exzellenter Regio- und guter Diastereoselektivität. Ein Beispiel hierfür ist die Cycloaddition von Benzaldehyd mit N-Acylenaminen, bei der die Diastereoselektivität vom eingesetzten Substituenten am Stickstoff abhängig ist. (Schema 1.20).³¹

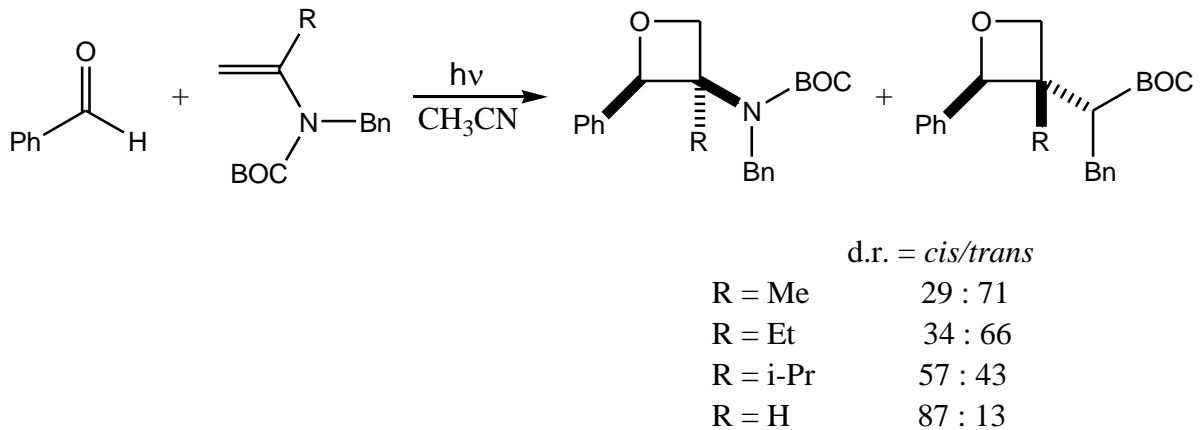


d.r. = *cis/trans*

R = H	79 : 21
R = Bn	89 : 11
R = Pr	>90 : 10

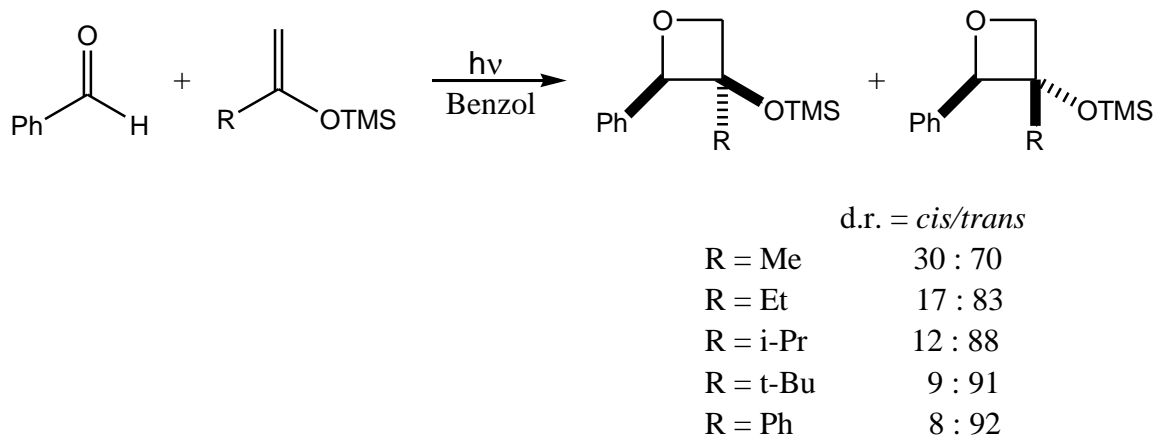
Schema 1.20: Photoreaktion von Benzaldehyd mit N-Acyl-enaminen

Andere stickstoffhaltige Olefine zeigen ein ähnliches Verhalten bei der Umsetzung mit Benzaldehyd. So ist auch die Diastereoselektivität bei der Reaktion von α -alkylsubstituierten Carbamaten abhängig vom sterischen Anspruch des Substituenten (Schema 1.21).³²



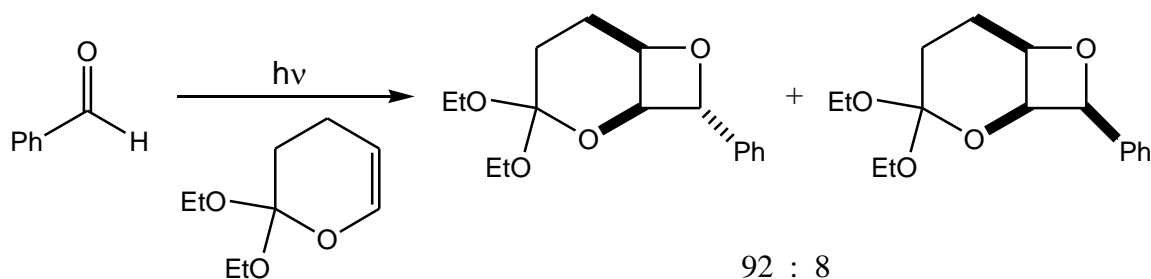
Schema 1.21: Photoreaktion von Benzaldehyd mit α -Alkylsubstituierten Carbamaten

Auch sauerstoffhaltige Olefine wie substituierte Silylenolether zeigen einen deutlichen Trend in ihrer Diastereoselektivität bei der Umsetzung mit Benzaldehyd (Schema 1.22).³³ Im Gegensatz zu den vorherigen Reaktionssystemen wird hier jedoch mit steigender Substituentengröße das thermodynamisch günstigere *trans*-Diastereoisomer bevorzugt gebildet. Der Grund hierfür ist eine zunehmende sterische Hinderung bei der Annäherung der beiden Substrate.



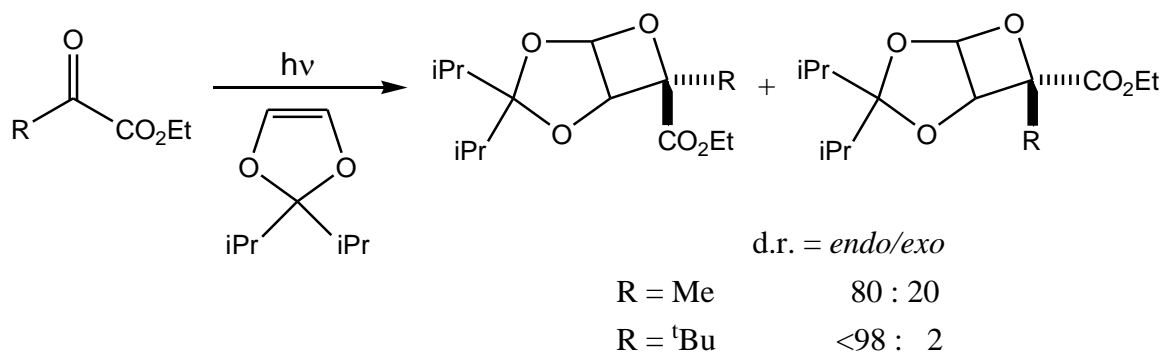
Schema 1.22: Photoreaktion von Benzaldehyd mit substituierten Silylenolethern

Ein weiteres Beispiel für die Reaktionssteuerung durch sterische Wechselwirkungen ist die Addition von Benzaldehyd an Dihydropyranen, bei der ebenfalls das thermodynamisch günstigere *exo*-Produkt gebildet wird (Schema 1.23).³⁴



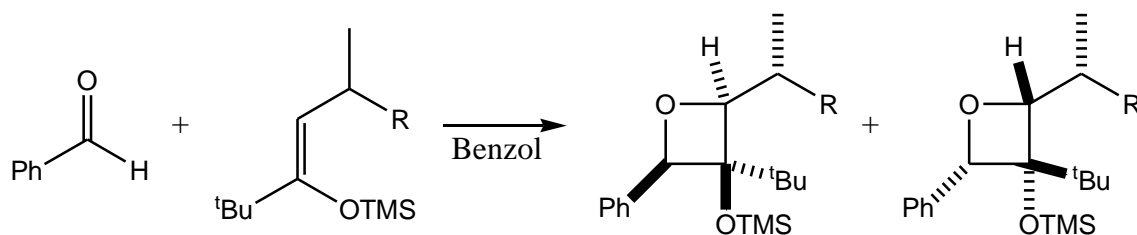
Schema 1.23: Photoreaktion von Benzaldehyd mit Dihydropyran

Die Reaktion von Dioxolen mit Pyruvaten verläuft ebenfalls mit hoher Diastereoselektivität, wobei das thermodynamisch ungünstige *endo*-Produkt bevorzugt gebildet wird (Schema 1.24).³⁵ Da das Reaktionsverhalten von α -Ketoestern in der Paternò-Büchi Reaktion dem von aromatischen Aldehyden ähnelt, kann davon ausgegangen werden, dass auch dieselben Gründe zur Bevorzugung des *endo*-Produktes führen.¹



Schema 1.24: Photoreaktion von Ethylpyruvat mit Dioxol

Die Diastereoselektivität von Paternò-Büchi Reaktionssystemen kann auch durch die Einführung eines stereogenen Zentrums an der Carbonylfunktion oder am Olefin erhöht werden. So zeigt beispielsweise die Cycloaddition von Benzaldehyd mit chiralen Silylenolethern in Übereinstimmung mit dem 1,3-Allylspannungsmodell³⁶ eine hohe Diastereoselektivität mit großen beziehungsweise polaren Substituenten am stereogenen Zentrum (Schema 1.25).³⁷

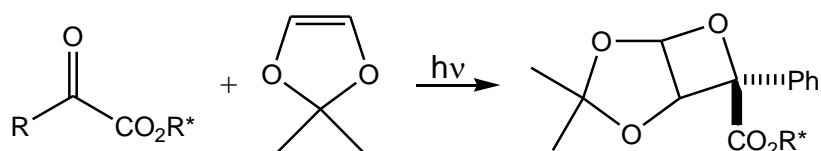


d.r. = *cis/trans*

R = Et	61 : 39
R = iPr	70 : 30
R = Ph	71 : 29
R = tBu	95 : 5

Schema 1.25: Photoreaktion von Benzaldehyd mit chiralen Silylenolethern

Die Reaktion von chiralen Glyoxylestern mit 2,3-Dimethyl-2-buten verläuft ebenfalls mit einer gesteigerten Diastereoselektivität, die allerdings lediglich im moderaten Bereich liegt (37%).³⁸ Bei zusätzlicher phenylicher Substitution des chiralen Zentrums steigt die Diastereoselektivität der Reaktion auf über 96% an (Schema 1.26).

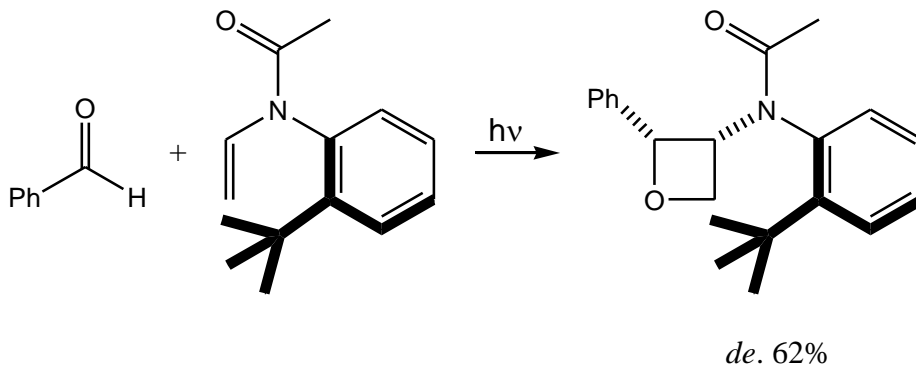
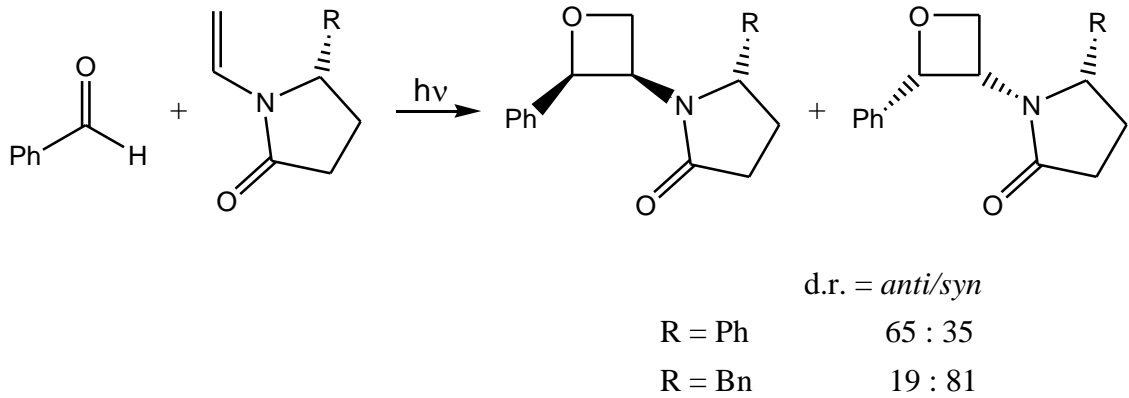


de.

R*OH = Menthol	37%
R*OH = 8-Phenylenthol	96%

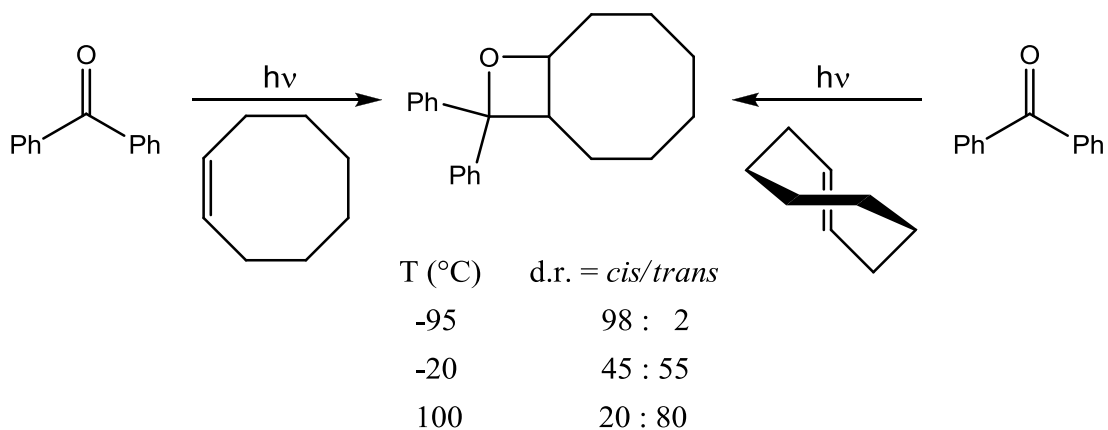
Schema 1.26: Photoreaktion von chiralen Glyoxylestern mit Dioxol

Der Einsatz von stickstoffhaltigen Olefinen mit chiralem Substituenten kann ebenfalls zu einer Erhöhung der Diastereoselektivität führen, was sich in der Reaktion von chiralen N-Acylenaminen mit Benzaldehyd zeigt (Schema 1.27).^{39,40}



Schema 1.27: Reaktion von chiralen N-Acylenaminen mit Benzaldehyd

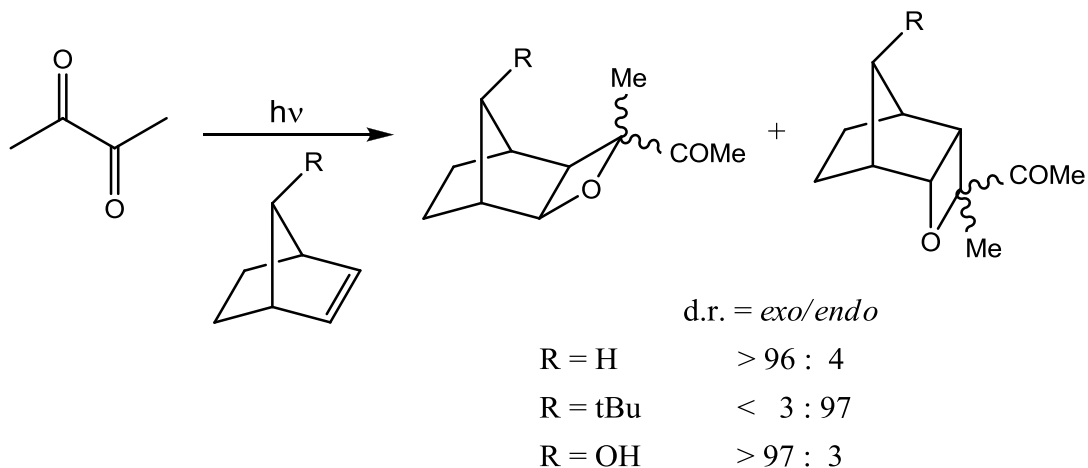
Obwohl die Paternò-Büchi Reaktion nicht thermodynamisch kontrolliert ist, kann die Reaktionstemperatur dennoch einen Einfluss auf die Diastereoselektivität der Reaktion haben. So führt die Addition von Benzophenon an *cis*- beziehungsweise *trans*-Cycloocten mit steigender Temperatur zu einer bevorzugten Bildung des thermodynamisch ungünstigeren Diastereoisomers (*trans*-Cycloocten, Schema 1.28).⁴¹



Schema 1.28: Reaktion von *cis*- und *trans*-Cycloocten mit Benzophenon

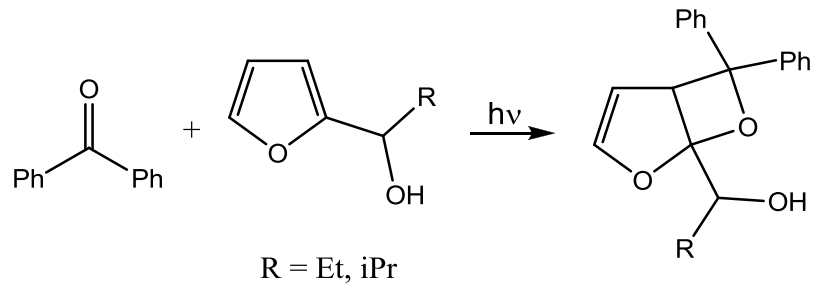
Bei den bereits erwähnten Reaktionen von chiralen Phenylglyoxylaten mit Cycloalkenen (siehe Schema 1.26) ist ebenfalls eine Temperaturabhängigkeit der induzierten Diastereoselektivität zu erkennen. Hierbei ließ sich eine Inversionstemperatur ermitteln, bei der sich die Stereoselektivität der Reaktion umkehrt.⁴² Der Grund hierfür liegt darin, dass die Reaktion sowohl entropisch als auch enthalpisch kontrolliert ablaufen kann. Da sich die Stereoselektivität der Reaktion ändert, wenn sich am Punkt der Inversionstemperatur die Reaktionskontrolle ändert, kann die bevorzugte Entstehung eines der beiden Diastereomere über die Temperatur beeinflusst werden.

Die Diastereoselektivität von Paternò-Büchi Reaktionen kann ebenfalls von einem Hydroxysubstituenten an der Alkenkomponente beeinflusst werden. So verläuft die Reaktion von Norbonen mit Biacetyl unter hoher *exo*-Selektivität, während die Einführung einer tert.-Butylgruppe zu einer Invertierung der Stereoselektivität führt.⁴³ Eine Hydroxygruppe in derselben Position führt hingegen zu einer Reinvertierung der Stereochemie zum *exo*-Produkt (Schema 1.29), da das angeregte Carbonyl durch Wasserstoffbrücken zum Hydroxysubstituenten in *exo*-Orientierung komplexiert wird. Ein analoges Reaktionsverhalten kann bei Norbonadien beobachtet werden.⁴⁴



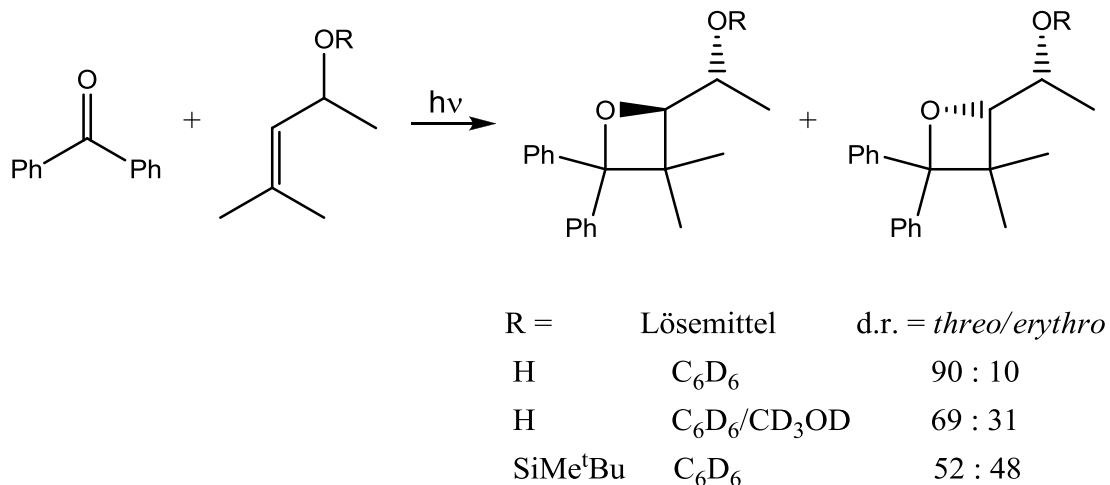
Schema 1.29: Reaktion von substituiertem Norbonen mit Biacetyl

Bei der Reaktion von 2-Furylmethanolderivaten mit Benzophenon zeigt sich ebenfalls eine hohe Diastereoselektivität, da auch hier die Hydroxyfunktion durch Wasserstoffbrücken den Angriff der Carbonylkomponente von einer prochiralen Seite des Furanringes begünstigt (Schema 1.30).⁴⁵



Schema 1.30: Reaktion von 2-Furylmethanolderivaten mit Benzophenon

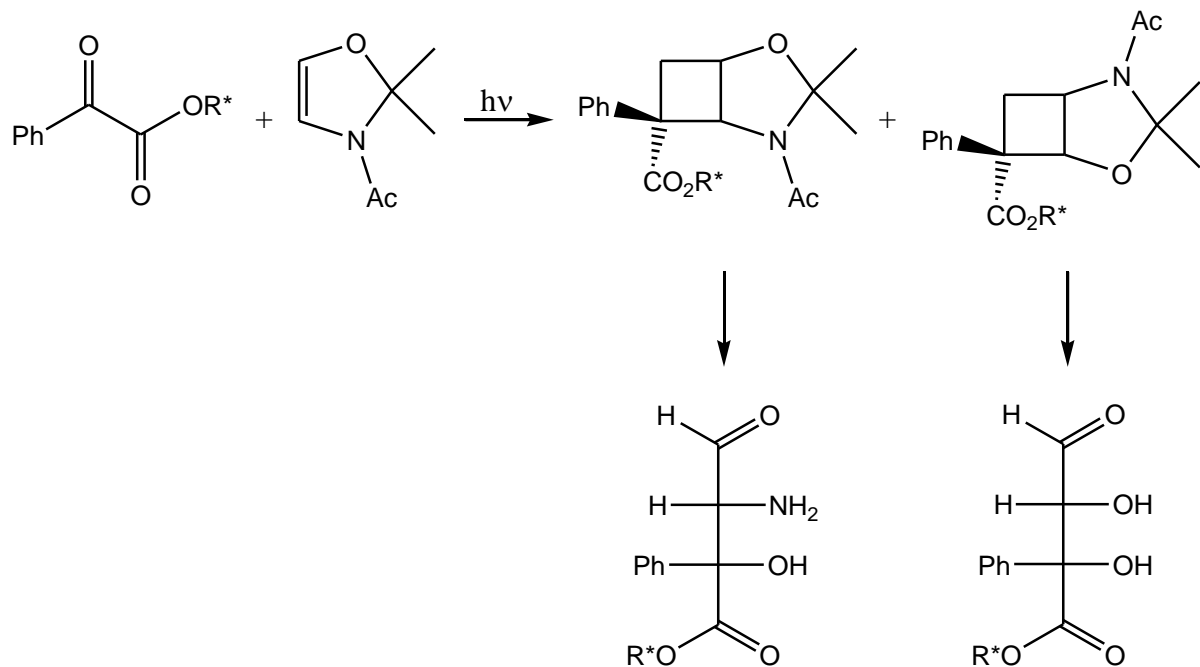
Auch beim Umsatz von acyclischen chiralen Allylenolen mit Benzophenon zeigt sich in unpolaren Lösungsmitteln eine hohe Diastereoselektivität zwischen den möglichen *threo*- und *erythro*-Produkten. Diese Selektivität wurde in Anwesenheit protischer Lösungsmittel durch Ausbildung konkurrierender Wasserstoffbrücken deutlich verringert und verschwand bei Substitution des Hydroxylwasserstoffs mit einem Silylether, der keine Wasserstoffbrücken ausbilden kann (Schema 1.31).⁴⁶



Schema 1.31: Reaktion von chiralen Allylenolen mit Benzophenon

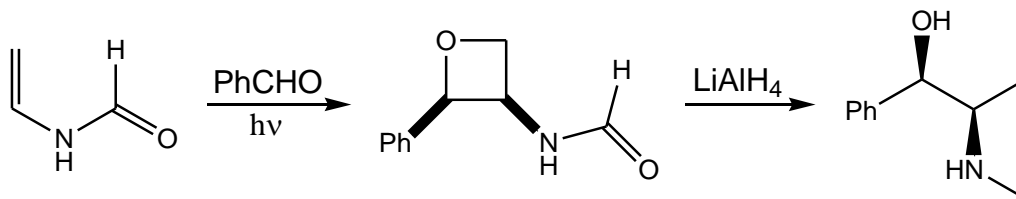
1.1.5. Anwendungsmöglichkeiten

Oxetanringsysteme sind Bestandteil von vielen synthetisch interessanten Verbindungen wie zum Beispiel Taxol⁴⁷, Merrilacton⁴⁸, Bradyoxetin⁴⁹, und Thromboxan⁵⁰. Daher stellt die Paternò-Büchi Reaktion eine einfache und attraktive Synthesemöglichkeit für solche Wirk- bzw. Naturstoffe dar. So führt die Cycloaddition von chiralen α -Ketoestern mit einem Dihydrooxazol nach anschließender Solvolyse zur Bildung von *erythro*-Zuckern und *erythro*- α -Aminokohlenwasserstoffen (Schema 1.32).⁵¹



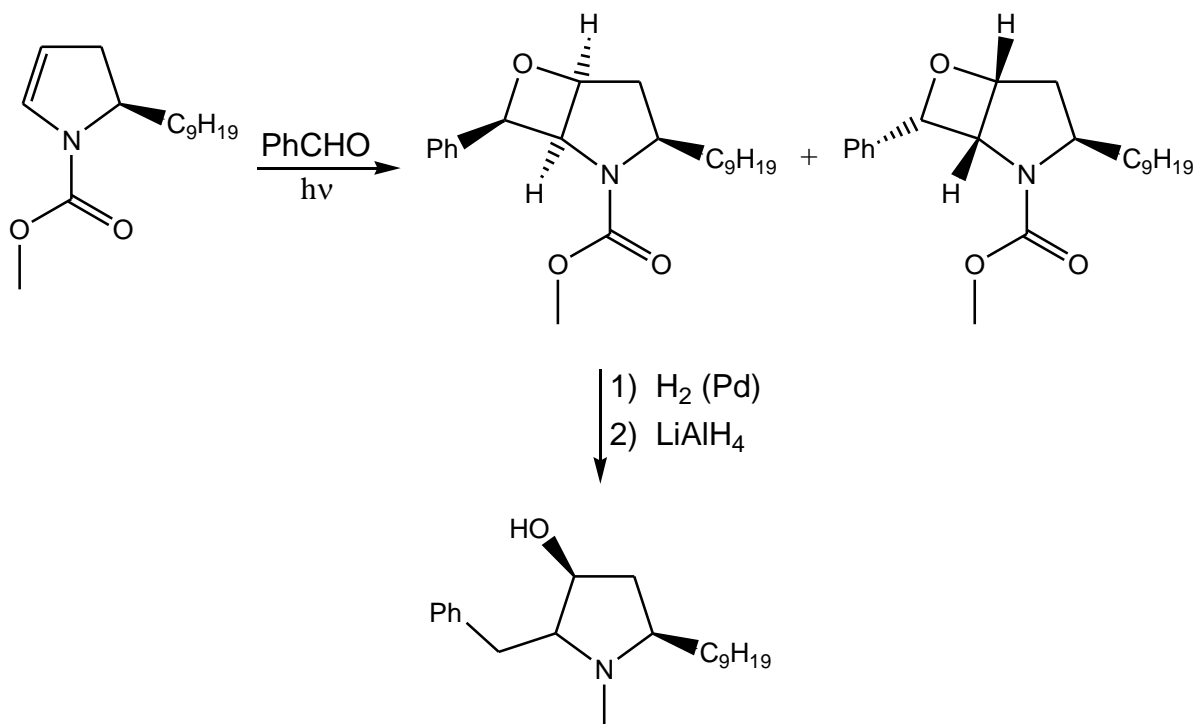
Schema 1.32: Synthese von *erythro*-Zuckern und *erythro*- α -Aminokohlenwasserstoffen

Die Umsetzung von Benzaldehyd mit Enamiden hingegen führt zu Aminooxetanen, die reaktiv zu chiralen Aminoalkoholen bzw. Pseudoephedrinen umgesetzt werden können (Schema 1.33).⁵²



Schema 1.33: Synthese von Pseudoephedrin

Die Totalsynthese des Fungizids Preussin konnte ebenfalls über eine Paternò-Büchi Reaktion von Benzaldehyd mit Dihydropyrrolen realisiert werden (Schema 1.34).⁵³



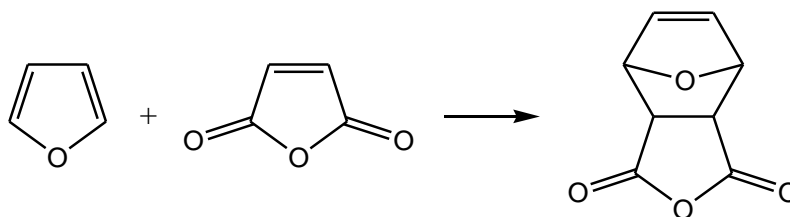
Schema 1.34: Synthese von (+)-Preussin

1.2. Aromatische Heterocyklen

1.2.1. Furane⁵⁴

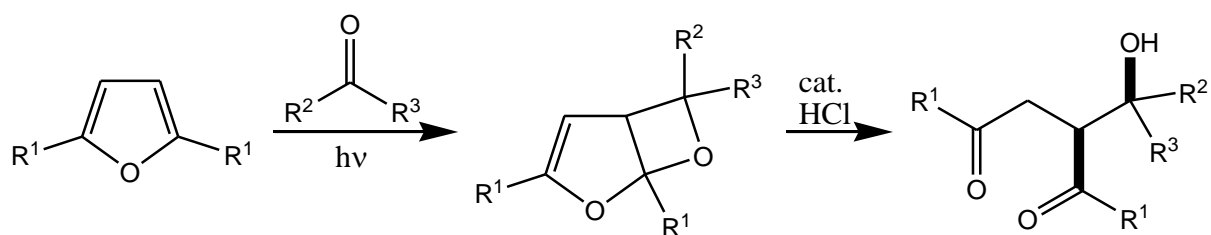
Einer der bekanntesten Vertreter aromatischer Fünfring-Heterocyklen ist das Furan. Dieser fünfgliedrige, sauerstoffhaltige Heterocyclus weist eine deutliche Aromatizität auf, die durch die Beteiligung eines n-Elektronenpaares des Sauerstoffs am π -Ringsystem entsteht. Die so gewonnene Resonanzenergie von circa 80 kJ mol^{-1} ist deutlich geringer als die von Benzol (150 kJ mol^{-1}), so dass Furan im Vergleich deutlich weniger aromatisch ist. Da sich in dem Ringsystem insgesamt 6 Elektronen auf 5 Atome verteilen, kann Furan zu den π -Überschuss-Heterocyclen gezählt werden.

Furane weisen im Allgemeinen ein Reaktionsverhalten auf, das analog zu dem Reaktionsverhalten von anderen Aromaten wie Benzol ist, jedoch reagieren sie bei elektrophilen Substitutions- bzw. Additionsreaktionen aufgrund ihres Elektronenüberschusses deutlich besser und schneller. Diese Tatsache kommt auch bei Reaktionen zum Ausdruck, bei denen Furane nicht als Aromaten, sondern als Butadienäquivalente reagieren. So reagieren Furane mit elektronenarmen Dienophilen wie Maleinsäureanhydrid unter Bildung eines klassischen Diels-Alder-Reaktionsproduktes (Schema 1.35).



Schema 1.35: Reaktion von Furan mit Maleinsäureanhydrid

Bei den photochemischen Reaktionen mit Furan sind vor allem die Paternò-Büchi Reaktionen mit angeregten Carbonylen zu bicyclischen Oxetansystemen bekannt (siehe 1.1.2 u. 1.1.3). Diese Photoaddukte können anschließend unter Hydrolyse zu den entsprechenden β -Hydroxyketonen umgesetzt werden (Photo-Aldolreaktion, Schema 1.36).⁵⁵



Schema 1.36: Synthese von β -Hydroxyketonen mittels Paternò-Büchi Reaktion

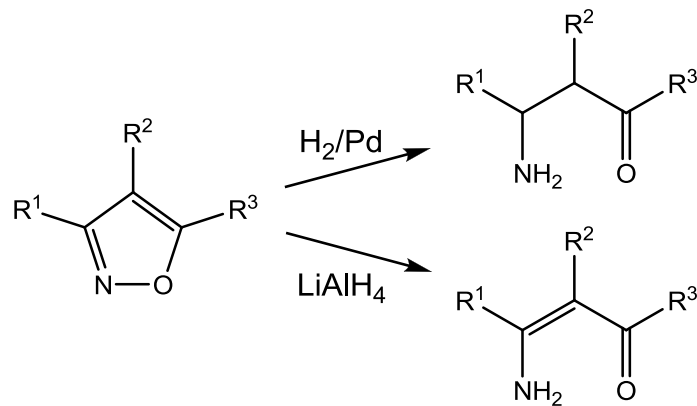
Ringöffnungsreaktionen des Furans sind hauptsächlich unter stark sauren Bedingungen bekannt. In wasserfreier Umgebung kommt es dabei oft zu einer Polymerisierung der entsprechenden Produkte, während es in Gegenwart von Wasser zur anschließenden Hydrolyse unter Bildung der entsprechenden 1,4-Dicarbonylverbindungen kommt.

1.2.2. Isoxazole⁵⁶

Isoxazole gehören wie Furane (siehe 1.2.1) zu der Gruppe der aromatischen Heterocyclen. Allerdings weist dieser fünfgliedrige Heterocyclen zwei Heteroatome (Sauerstoff und Stickstoff) im Ringsystem auf, die direkt miteinander verbunden sind. Die π -Elektronendichte im Ring ist asymmetrisch, da die Delokalisierung der entsprechenden Elektronen durch die unterschiedlichen Heteroatome gestört wird. Dies zeigt sich auch durch unterschiedliche C-C-Bindungslängen im Ringsystem. Dennoch gehören Isoxazole mit 6 π -Elektronen, die sich auf 5 Atome verteilen, ebenfalls zu den π -Überschuss-Heterocyclen.

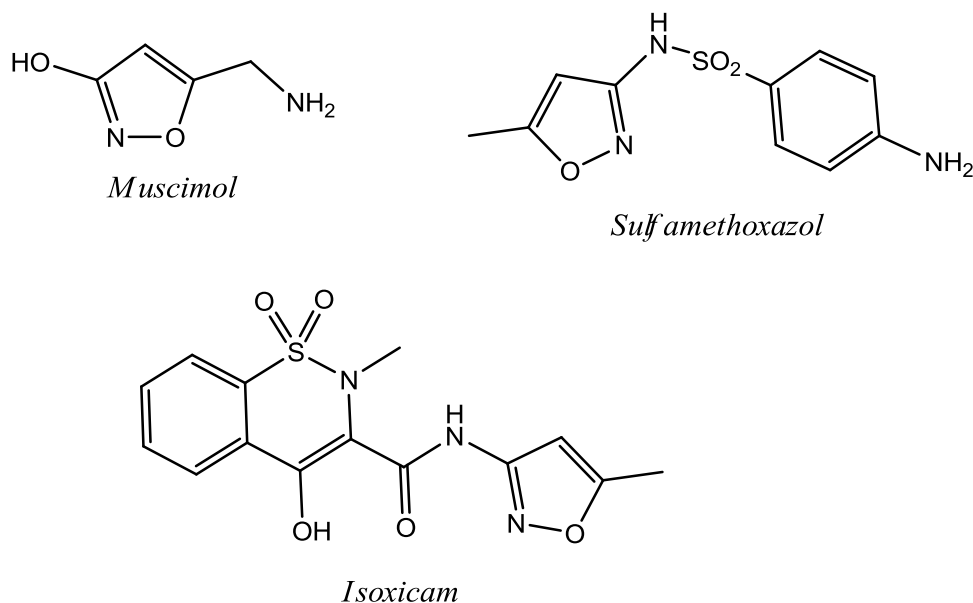
Die für das Isoxazol charakteristische σ -N-O-Bindung ist mit einer Bindungsenergie von 181 kJ mol^{-1} wesentlich weniger stabil als korrespondierende N-C-Bindungen (305 kJ mol^{-1}) oder O-C-Bindungen (358 kJ mol^{-1}).⁵⁷ Dieser Effekt wird durch das aromatische Elektronensystem im Ring allerdings teilweise kompensiert, was sich in einem deutlichem π -Anteil der N-O Bindung niederschlägt. Dennoch zeigen Isoxazole viele Reaktionen, die unter Spaltung der N-O-Bindung verlaufen. So führt die reduktive Umsetzung von Isoxazolen mit Wasserstoff oder Lithiumaluminiumhydrid zur Bildung der entsprechenden Amino- bzw. Enaminoketone (Schema 1.37).⁵⁸ Daher werden Isoxazole auch als maskierte

Aminoketone bezeichnet. Nucleophile oder stark saure Angriffe am Isoxazol führen in der Regel ebenfalls zu einer Ringöffnung.



Schema 1.37: Reduktive Ringöffnung von Isoxazolen

Isoxazolsysteme finden sich in zahlreichen biologisch aktiven Verbindungen, die oft als Neurotransmitterantagonisten agieren. Das bekannteste Beispiel hierfür ist Muscimol, ein psychoaktiver Stoff des Fliegenpilzes. Einige isoxazolhaltige Verbindungen haben auch als Pharmaka oder Biozide Bedeutung erlangt, wie zum Beispiel das Langzeitsulfonamid Sulfamethoxazol, das Antiphlogisticum Isoxicam (Schema 1.38) oder das Fungizid 3-Hydroxy-5-methylisoxazol (deaminiertes Muscimol).



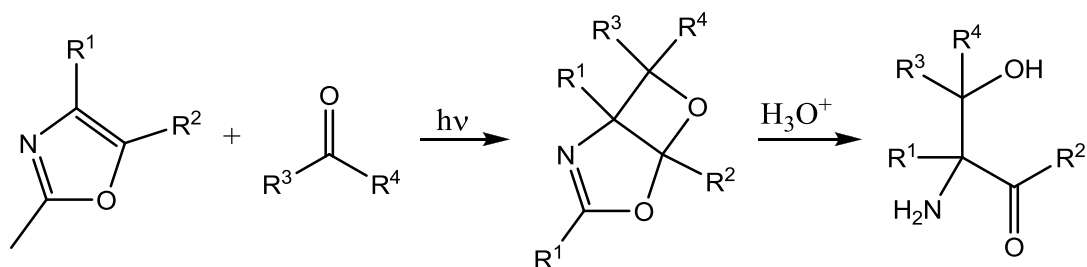
Schema 1.38: Wirkstoffe mit Isoxazolkomponente

1.2.3. Oxazole⁵⁹

Auch Oxazole gehören zu der Gruppe der aromatischen Heterocyclen. Im Gegensatz zu ihren Konstitutionsisomeren, den Isoxazolen (siehe **1.2.2**), sind die beiden Heteroatome Sauerstoff und Stickstoff im Ringsystem nicht direkt miteinander verbunden. Oxazole weisen jedoch ebenfalls eine asymmetrische π -Elektronendichte im Ring auf, da auch hier die Delokalisierung der Elektronen durch die unterschiedlichen Heteroatome gestört wird. Oxazole gehören mit 6 π -Elektronen, die sich auf 5 Atome verteilen, ebenfalls zu den π -Überschuss-Heterocyclen.

Oxazole können aufgrund ihrer asymmetrischen Elektronenverteilung sowohl von nucleophilen als auch von elektrophilen Reagenzien angegriffen werden, wobei ein elektrophiler Angriff meist am Stickstoff erfolgt. Nucleophile Angriffe hingegen vollziehen sich am elektronenarmen C2-Atom, in der Regel gefolgt von einer Ringöffnung zum entsprechenden β -Imidoketon. Oxazole vermögen ebenfalls in Cycloadditionen als 1,3-Diene zu fungieren und reagieren so mit Dienophilen wie Maleinsäureanhydrid zu den entsprechenden Diels-Alder Produkten. Ähnlich verläuft die [4+2]-Photooxygenierung von Oxazolen mit Triplett-Sauerstoff.

Ebenfalls bekannt sind Paternò-Büchi Reaktionen von Oxazolen mit angeregten Carbonylen zu bicyclischen Oxetanen.^{60,61} Die dabei entstehenden Cycloaddukte können anschließend unter saurer Hydrolyse zu den entsprechenden quaternären Aminosäurederivaten umgesetzt werden (Schema 1.39). Diese Verbindungen gehören der Gruppe der nicht-proteinogenen Aminosäuren⁶² an und können als Enzyminhibitoren fungieren.⁶³



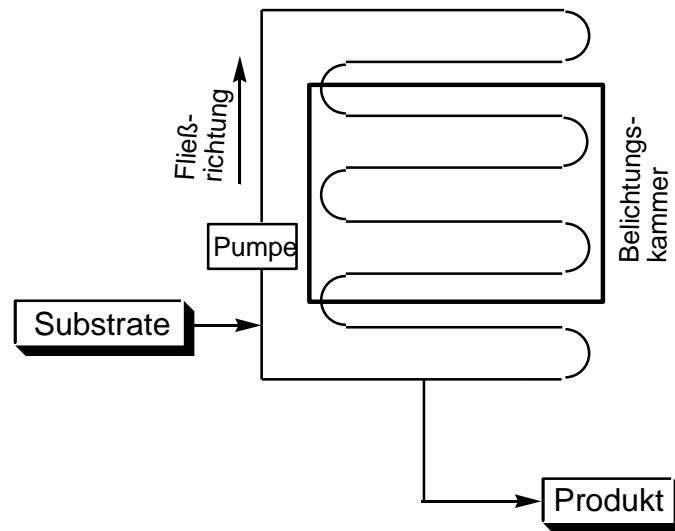
Schema 1.39: Paternò-Büchi Reaktion von Oxazolen mit anschließender Hydrolyse

1.3. Mikrophotochemie

Ein bekanntes Problem in vielen chemischen Synthesen sind die oft unzureichenden Möglichkeiten, die Reaktionsbedingungen (Druck, Temperatur, Konzentration, etc.) effektiv zu kontrollieren. Dies kann zu Nebenproduktbildung, längeren Reaktionszeiten und geringeren Umsätzen führen. Eine Lösung für dieses Problem bietet die Mikroprozessertechnologie, bei der die Reaktionsmischung durch Kanäle mit geringem Durchmesser (ein Millimeter oder geringer) geführt wird.⁶⁴ Dabei wird zwischen Kapillar- und Fallfilmreaktoren unterschieden, wobei Kapillarreaktoren einen langen, gewundenen Reaktionskanal (bis zu über einem Meter) aufweisen. Auf diese Weise wird ein hohes Oberfläche-zu-Volumen Verhältnis erreicht, wodurch sich die gewünschten Reaktionsbedingungen präzise und einfach einstellen lassen können. Fallfilmreaktoren hingegen werden primär bei Gas-Flüssig-Reaktionen eingesetzt, da sie eine hohe Sättigung der Flüssigkeit mit dem Reaktionsgas ermöglichen.⁶⁵

Verglichen mit normalen Reaktionen weisen Mikrokanalreaktoren oft deutlich bessere Umsätze und Chemoselektivitäten auf. Die Miniaturisierung des Reaktionssystems bietet darüber hinaus einige Vorteile für die pharmazeutische und Feinchemikalienindustrie.⁶⁶ Des Weiteren bieten Mikroreaktoren die Möglichkeit, Chemikalien in der benötigten Menge zum gewünschten Zeitpunkt herzustellen, was den Bedarf, gefährliche Materialien zu lagern oder zu transportieren, reduziert. Daher sind Mikroreaktionssysteme auch für den Bereich der *green chemistry* interessant.⁶⁷

Das Konzept der Mikroprozessertechnologie lässt sich ebenfalls auf den Bereich der Photochemie übertragen, was auch hier eine bessere Kontrolle der Reaktionsbedingungen ermöglicht. Da die meisten photochemischen Reaktionen über radikalische Intermediate ablaufen, ist eine präzise Reaktionskontrolle von großer Wichtigkeit, um die Bildung von ungewünschten Nebenprodukten zu minimieren. Des Weiteren finden photochemische Prozesse bei klassischen Belichtungen nur in einer dünnen Schicht nahe der Lichtquelle statt, wodurch sich das effektive Reaktionsvolumen verringert.⁶⁸ Durch eine Belichtung der Reaktionslösung in den dünnen Kanälen eines Mikroreaktors kann insofern das Reaktionsvolumen effektiv vergrößert werden (Schema 1.40). Daher stellt die Kombination von Photochemie und Mikroreaktortechnologie, die Mikrophotochemie, eine attraktive Alternative zur konventionellen Photochemie dar.^{69,70}

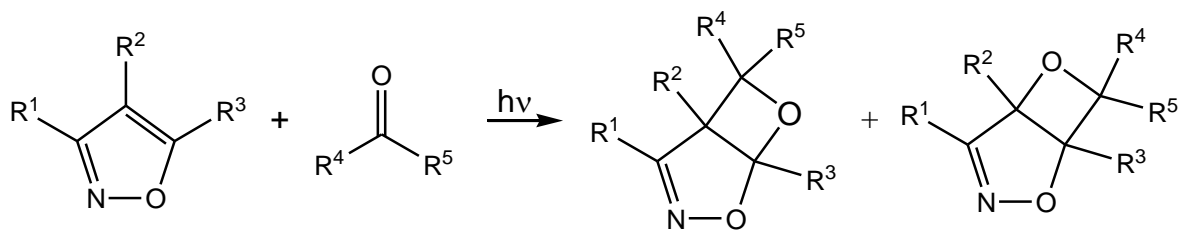


Schema 1.40: Schematisches Photomikroreaktionssystem

Eine der ersten photochemischen Reaktionen, die in einem Mikroreaktor durchgeführt wurde, ist die Photopinakolisierung von Benzophenon, die auch bei hohen Substratkonzentrationen (0.5 M) zu guten Umsätzen führte.⁷¹ Ebenfalls bekannt sind PET-induzierte Photodecarboxylierungen bei Phthalimiden⁷², Photoxygenierungen an α -Terpinen⁷³ und Photocycloadditionen von Cyclohexenonen mit Vinylacetaten.⁷⁴ Von industriellem Interesse sind Steroidsynthesen via Barton-Reaktion⁷⁵, die Darstellung von Vitamin D₃⁷⁶ und die Synthesen von Hydroxycamptothecin.⁷⁷

2. Aufgabenstellung

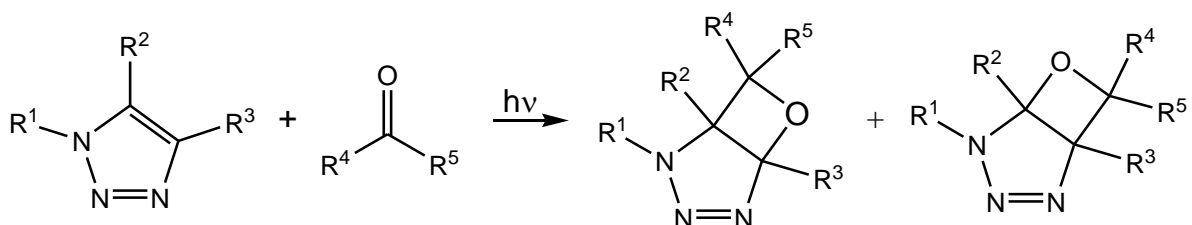
Die Paternò-Büchi Reaktion von Furanen mit aliphatischen und aromatischen Aldehyden wurde bereits intensiv untersucht (siehe 1.1.2 bis 1.1.4).^{23,30,78} Ebenfalls bekannt ist die Photocycloaddition von Oxazolen mit Carbonylverbindungen^{21,79}, aber andere fünfgliedrige Heterocyclen wurden bislang noch nicht auf ihr Reaktionsverhalten unter Paternò-Büchi Bedingungen getestet. Der Fokus dieser Arbeit liegt hierbei auf dem stickstoffhaltigem Isoxazol-Heterocyclus und seinen Derivaten. Dabei sollen die entsprechenden Isoxazole zunächst hergestellt und im Anschluss auf ihre Reaktivität und Reaktionsselektivität in Anwesenheit verschiedener Carbonylverbindungen geprüft werden (Schema 2.1).

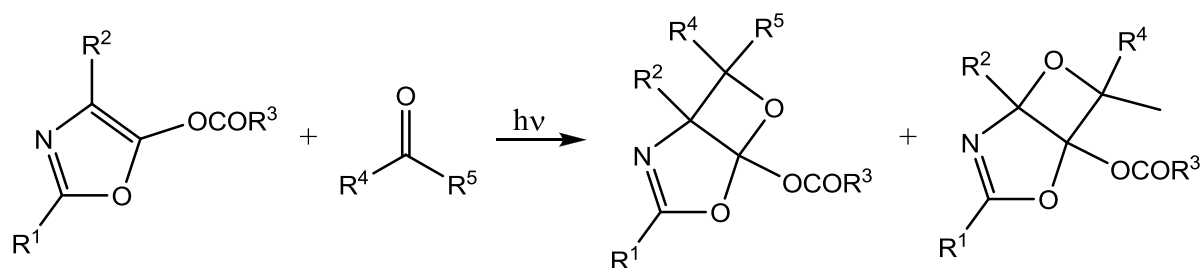


Schema 2.1: Mögliche Paternò-Büchi Reaktion mit Isoxazolen

Des Weiteren soll geklärt werden, inwieweit die bicyclischen Oxetane dieser Cycloadditionen zu einer Folgereaktion zu bringen sind und welche Produkte daraus resultieren.

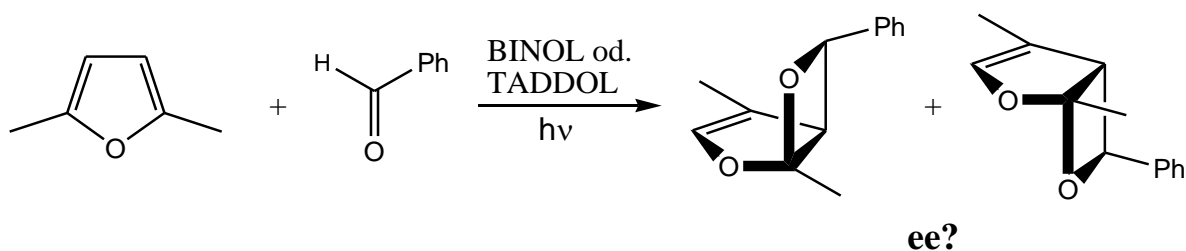
Auch andere stickstoffhaltige Heterocyclenkomponenten wie Triazole oder Oxazolderivate sollen auf ihr Reaktionsverhalten unter Paternò-Büchi Bedingungen getestet werden (Schema 2.2).





Schema 2.2: Mögliche Paternò-Büchi Reaktion mit Triazolen und Acyloxazolen

Da die Paternò-Büchi Reaktion in vielen Fällen mit hoher Regio- und Diastereoselektivität (siehe 1.1.3 und 1.1.4) verläuft, aber unter den üblichen Bedingungen zu Racematen führt, soll untersucht werden, inwieweit die Paternò-Büchi Reaktion enantioselektiv katalysierbar ist. Der Fokus hierbei liegt auf dem Einsatz asymmetrischer Katalysatoren wie TADDOL oder BINOL im Reaktionssystem (siehe Schema 2.3).



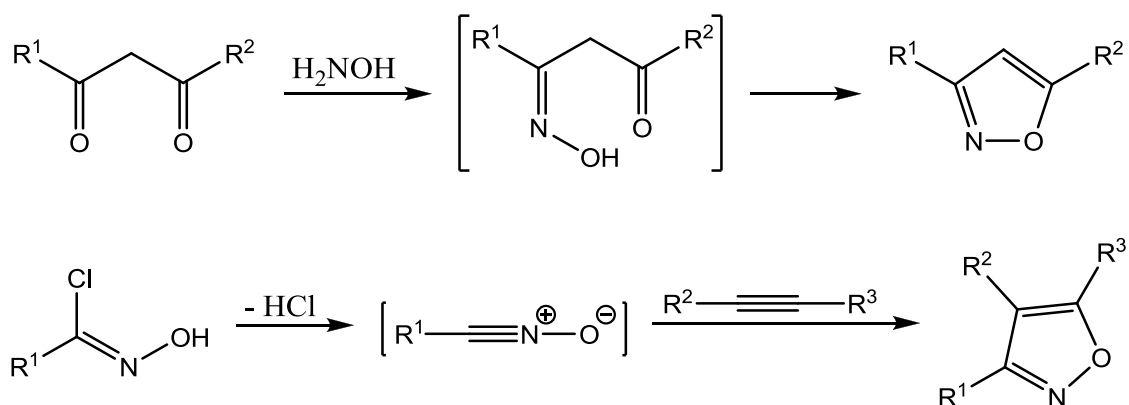
Schema 2.3: Paternò-Büchi Reaktion in Gegenwart eines asymmetrischen Katalysators

Des Weiteren soll geprüft werden, inwieweit bekannte Paternò-Büchi Reaktionssysteme unter Mikroreaktorbedingungen verlaufen. Dabei wird die Chemoselektivität der Mikroreaktorreaktionen mit klassischen Belichtungsexperimenten verglichen.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Synthese von Isoxazolen

Um das Reaktionsverhalten von Isoxazolen unter Paternò-Büchi Bedingungen testen zu können, müssen die entsprechenden Heterocyclen zunächst hergestellt werden. Die gängigste Syntheseroute hierfür ist die Kondensationsreaktion von β -Dicarbonylen mit Hydroxylamin (Claisen-Synthese). Auch die Reaktion von Alkinen mit Nitriloxiden in einer 1,3-dipolaren [3+2]-Cycloaddition (Quilico-Synthese) ist eine erprobte Methode in der Isoxazolsynthese.⁵⁶ Die entsprechenden Nitriloxide werden dabei *in situ* durch Dehydrohalogenierung von Hydroxamsäurehalogeniden hergestellt (Schema 3.1).

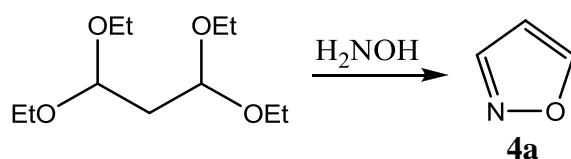


Schema 3.1: Gängige Syntheserouten für Isoxazole

3.1.1. Synthese von alkylierten Isoxazolen

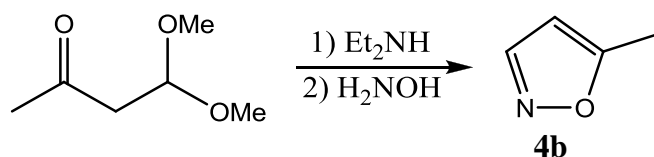
Die Substanzen Isoxazol¹⁴⁷ **4a**, 5-Methylisoxazol **4b**, 3,5-Dimethylisoxazol¹⁵⁰ **4d** und 3,4,5-Trimethylisoxazol¹⁵² **4e** konnten gemäß der Claisen-Synthese durch die Umsetzung der entsprechenden β -Dicarboxyle mit Hydroxylamin dargestellt werden (siehe Schema 3.1).

Der für die Synthese des unsubstituierten Isoxazols **4a** benötigte Malonaldehyd wurde *in situ* aus dem entsprechenden Vollacetal freigesetzt, da der freie Aldehyd sehr reaktiv ist (Schema 3.2). Das Rohprodukt wurde bei dieser Umsetzung durch Komplexierung mit einem Cadmiumsalz erhalten. Diese Reaktion wies eine hohe Empfindlichkeit gegenüber den Reaktionsbedingungen (Temperatur, Konzentration, etc.) auf. So führte zum Beispiel eine Abweichung von 5°C von der optimalen Reaktionstemperatur bereits zu einer stark verringerten Ausbeute (9% statt 43%).



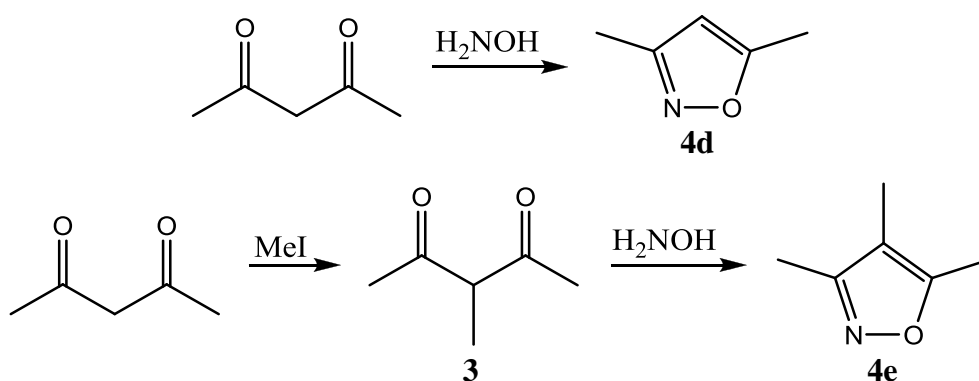
Schema 3.2: Synthese von Isoxazol **4a**

Der für die Synthese von 5-Methylisoxazol **4b** benötigte β -Ketoaldehyd wurde ebenfalls aus seinem Acetal hergestellt, wobei es hier nötig war, das im Hydroxylamin immer enthaltene Hydrochlorid durch Diethylamin zu neutralisieren (Schema 3.3). Der Einsatz anderer Basen (Triethylamin, Natriummethanolat) oder die Durchführung der Umsetzung in anderen pH-Bereichen (sowohl sauer als auch basisch) führte lediglich zu stark verringerter Ausbeute oder keinerlei Produktbildung. Zusätzlich wies auch diese Reaktion eine hohe Empfindlichkeit gegenüber den Reaktionsbedingungen (Temperatur, Konzentration, etc.) auf.



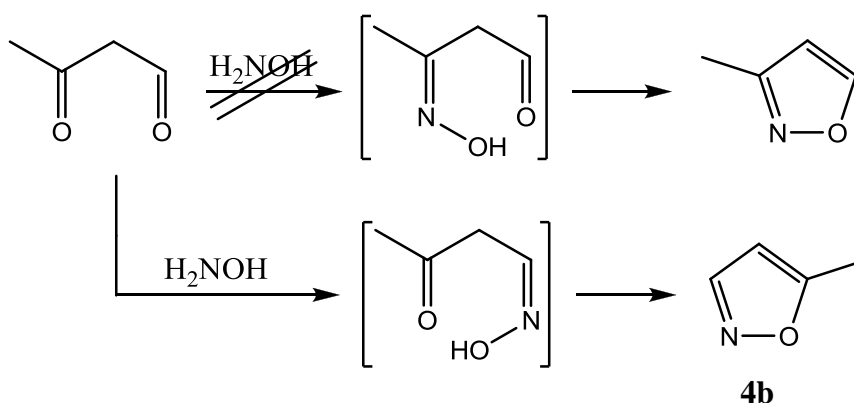
Schema 3.3: Synthese von 5-Methylisoxazol **4b**

Die Isoxazole **4d** und **4e** wurden durch Umsetzung von Acetylaceton mit Hydroxylamin hergestellt, wobei im Fall von 3,4,5-Trimethylisoxazol **4e** das Diketon zuerst mittels Methyljodid methyliert wurde (Schema 3.4).¹⁵¹ Da sich das hierbei eingesetzte Alkyljodid unter Lichteinfall mit der Zeit zersetzt, führte die Reaktion unter Lichtausschluss zu deutlich höheren Ausbeuten (~20%) und weniger Nebenprodukten. Ebenfalls war auf eine vollständige Entfernung des überschüssigen Alkyljodids nach der Reaktion zu achten, da schon die Anwesenheit geringster Mengen zu einer Verunreinigung bei der Folgereaktion zum Isoxazolprodukt führte, die nur durch mehrfache fraktionierte Destillation und säulenchromatographischer Reinigung zu entfernen war.



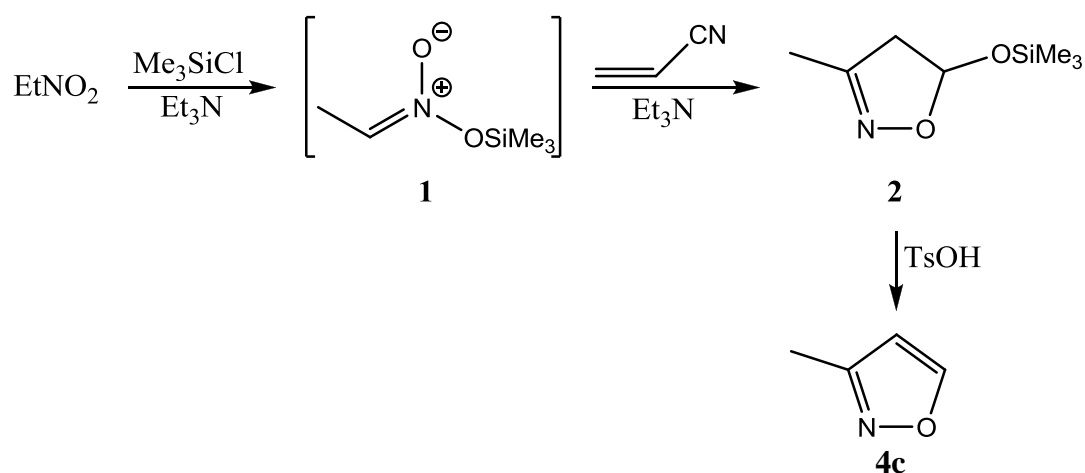
Schema 3.4: Synthese von 3,5-Dimethylisoxazol **4d** und 3,4,5-Trimethylisoxazol **4e**

Die Synthese von 3-Methylisoxazol **4c** konnte hingegen durch die Claisen-Synthese nicht erreicht werden, da der Aldehyd des entsprechenden β -Ketoaldehyds aufgrund seiner höheren Reaktivität bevorzugt vom Hydroxylamin angegriffen wird. Der folgende Ringschluss liefert dann das 5-Methylisoxazol **4b** statt des gewünschten Produktes (Schema 3.5).



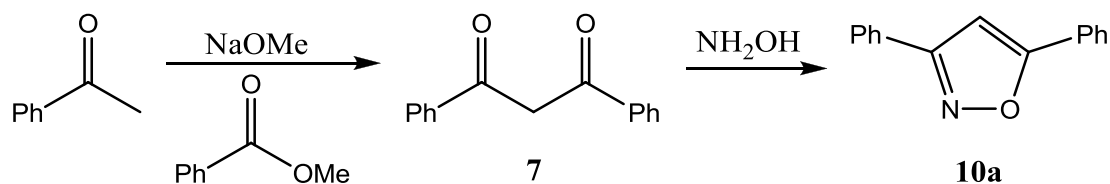
Schema 3.5: Reaktion von Hydroxylamin mit einem β -Ketoaldehyd

Eine Variante der Quilico-Synthese erwies sich als sinnvolle Alternativroute für die Synthese von 3-Methylisoxazol **4c**. Dabei wurde Nitroethan zuerst mit Trimethylsilylchlorid zum entsprechenden Silylester¹⁴⁸ **1** umgesetzt und anschließend in einer [3+2]-Cycloaddition mit Acrylonitril zum entsprechenden Δ^2 -Isoxazolin¹⁴⁸ **2** zur Reaktion gebracht. Dieser heterocyclische Silylether wurde dann im Säuren zum gewünschten Isoxazol kondensiert (Schema 3.6).¹⁴⁹ Bei dieser Reaktionssequenz war zu beachten, dass der gebildete Silylester **1** aufgrund seiner Reaktivität umgehend weiter verwendet werden musste. Dennoch war eine Isolierung dieses Esters unumgänglich, da eine entsprechende *in situ* Erzeugung gefolgt von sofortigem Umsatz mit Acrylonitril nicht zum gewünschten Produkt **2** führte. Diese Cycloaddition wiederum verlief unter Eliminierung von Cyanwasserstoff und wies ebenfalls eine hohe Empfindlichkeit gegenüber den Reaktionsbedingungen (Temperatur, Konzentration, etc.) auf.

Schema 3.6: Synthese von 3-Methylisoxazol **4c**

3.1.2. Synthese von aromatisch substituierten Isoxazolen

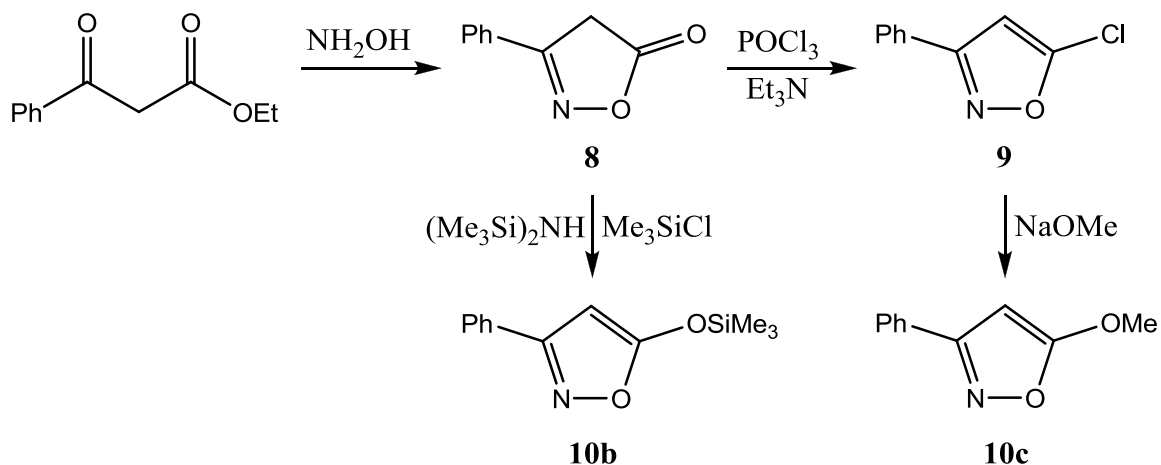
Die Synthese von 3,5-Diphenylisoxazol¹⁵⁰ **10a** erfolgte ebenfalls gemäß der Claisen-Synthese durch die Umsetzung des entsprechenden phenylsubstituierten β -Diketons **7** mit Hydroxylamin. Dieses Diketon wurde wiederum durch die basische Reaktion von Acetophenon mit Methylbenzoat hergestellt (Schema 3.7).



Schema 3.7: Synthese von 3,5-Diphenylisoxazol **10a**

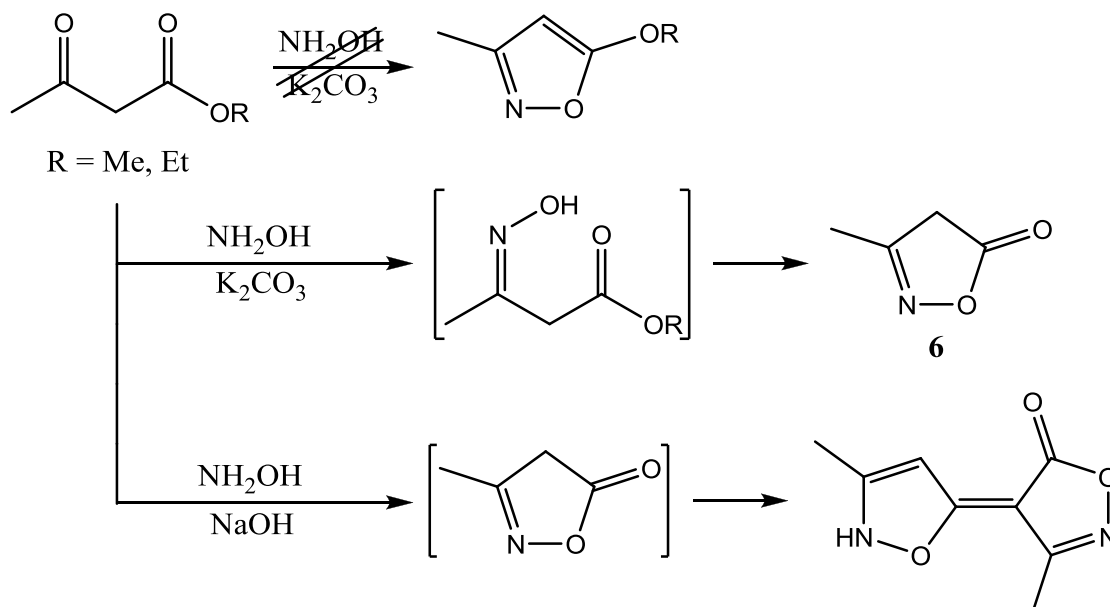
Einfach phenylisch substituierte Isoxazole wie 3-Phenyl-5-(trimethylsilyloxy)isoxazol **10b** und 3-Phenyl-5-methoxyisoxazol **10c** wurden aus 3-Phenylisoxazol-5-on **8** hergestellt, das wiederum mittels der Claisen-Synthese von Ethylbenzoylacetat mit Hydroxylamin synthetisiert wurde.

Im Fall des silyloxysubstituierten Isoxazols **10b** wurde das Produkt aus Isoxazol **8** mit Chlorotrimethylsilan und Hexamethyldisilazan hergestellt.¹⁵⁶ Dabei war zu beachten, dass der entstandene Silylether aufgrund mangelnder Stabilität umgehend eingesetzt werden musste. Das methoxysubstituierte Isoxazol **10c** war hingegen nicht direkt aus dem Isoxazol herstellbar, so dass Letzteres zuerst basisch mit Phosphorylchlorid zum 3-Phenyl-5-chloroisoxazol¹⁵⁷ **9** umgesetzt wurde, bevor im Anschluss durch Substitution mit Natriummethanolat das gewünschte Isoxazolprodukt¹⁵⁷ **10c** dargestellt werden konnte (Schema 3.8). Da sich diese Reaktion nur langsam vollzieht, waren lange Reaktionszeiten essentiell für akzeptable Ausbeuten.

Schema 3.8: Syntheserouten für Isoxazole **10b** und **10c**

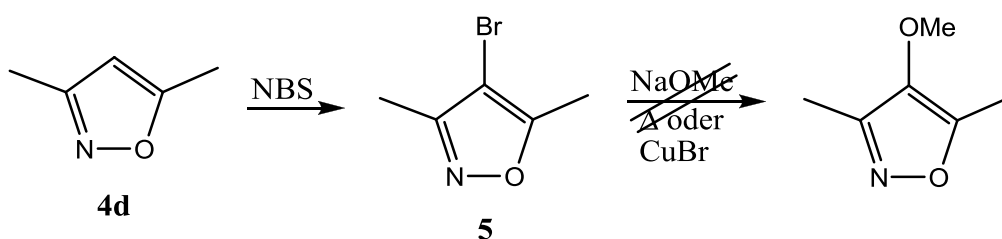
3.1.3. Synthese von Isoxazolethern und Isoxazololen

Die Synthese von aliphatisch substituierten Isoxazolen mit Etherfunktion in 5-Position erwies sich als problematisch, da bei der Darstellung solcher Verbindungen entweder keine Reaktion festgestellt wurde oder die entstehenden Produkte unter den angelegten Reaktionsbedingungen mit sich selbst weiterreagierten. So konnten 3-Alkyl-5-methoxyisoxazole nicht hergestellt werden, da die Reaktion von Methylacetoacetat bzw. Ethylacetoacetat mit Hydroxylamin im sauren oder neutralen pH-Bereich nicht zum gewünschten Produkt, sondern zum korrespondierenden 3-Methyl-5-isoxazolone **6** führte. Die Durchführung dieser Reaktion im Basischen ergab eine Reaktion des entstehenden Isoxazolons mit sich selbst (Schema 3.9).^{80,81} Die versuchte Herstellung des silyloxysubstituierten Isoxazols analog zu Isoxazol **10c** (siehe **3.1.2**) verlief ebenfalls nicht erfolgreich.



Schema 3.9: Reaktion von Alkylacetoacetaten mit Hydroxylamin

4-Alkoxyisoxazole konnten ebenfalls nicht dargestellt werden, da eine Substitution von 4-Bromo-3,5-dimethylisoxazol¹⁵³ **5** mit Natriummethanolat weder bei langen Reaktionszeiten unter Rückfluss noch in Anwesenheit eines Kupfer(I)-katalysators¹⁵⁴ festgestellt werden konnte (Schema 3.10). Eine Einführung von Alkyloxid am entsprechenden β -Diketon mit anschließender Claisen-Synthese zum Isoxazol wurde aufgrund der hohen Reaktivität und Toxizität des dafür benötigten Alkylhypochlorids nicht durchgeführt.



Schema 3.10: Syntheseversuch von 4-Methoxy-3,5-dimethylisoxazol

Isoxazole mit einer Hydroxyfunktion in 5- oder 4-Position sind ebenfalls nicht darstellbar, da die entsprechenden Alkohole zu den korrespondierenden Ketonen tautomerisieren können. Da 5- bzw. 4-Isoxazolone trotz fehlender Aromatizität stabiler als ihre aromatischen Enolautomere sind, liegen diese Heterocyclen primär in ihrer Ketoform vor, was sich auch in den NMR-Spektren von Isoxazolone **6** und **8** zeigt (Abb. 3.1).⁸²

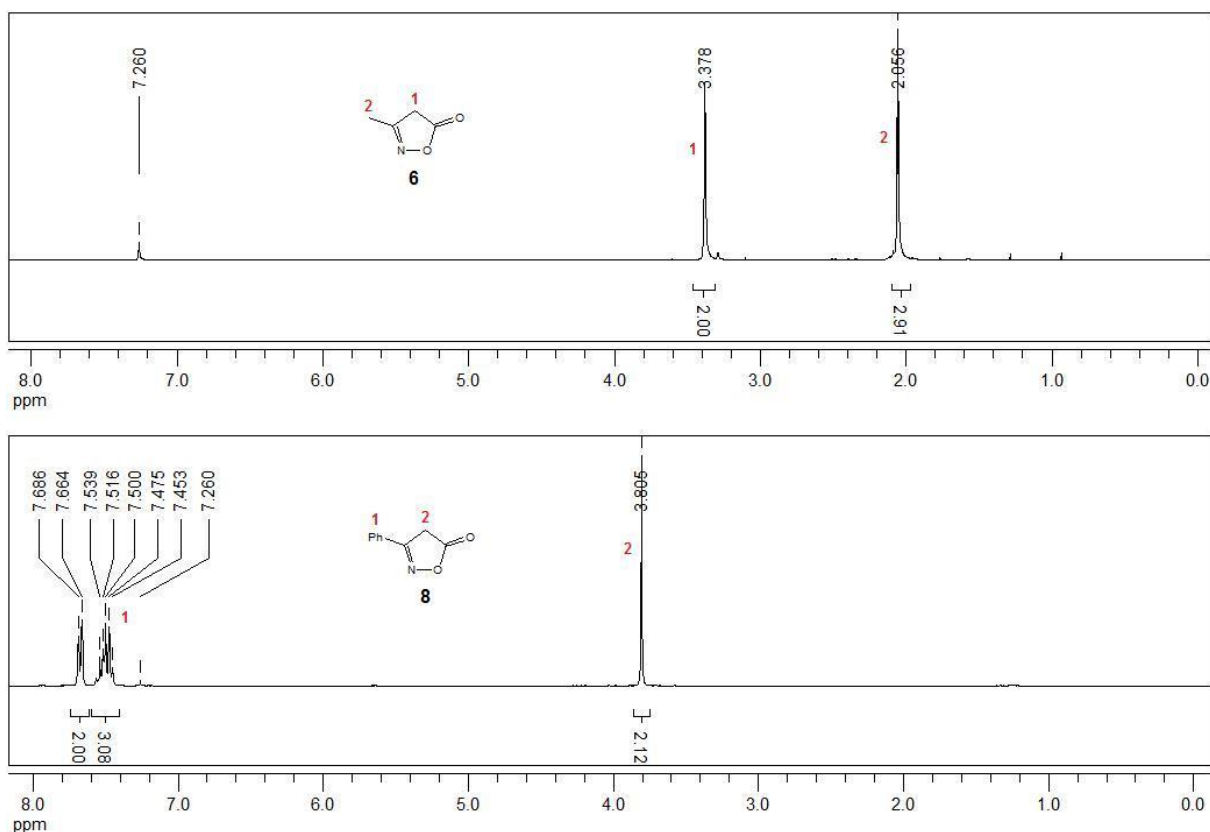
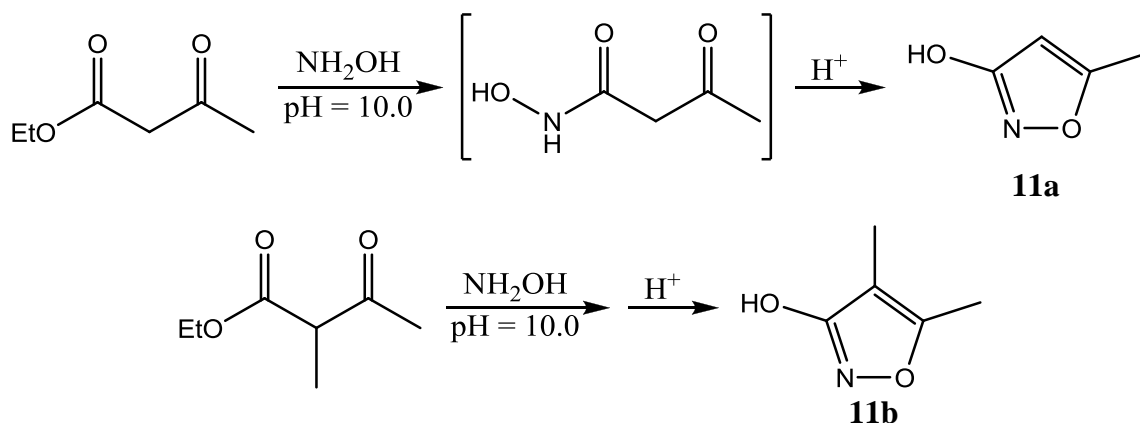


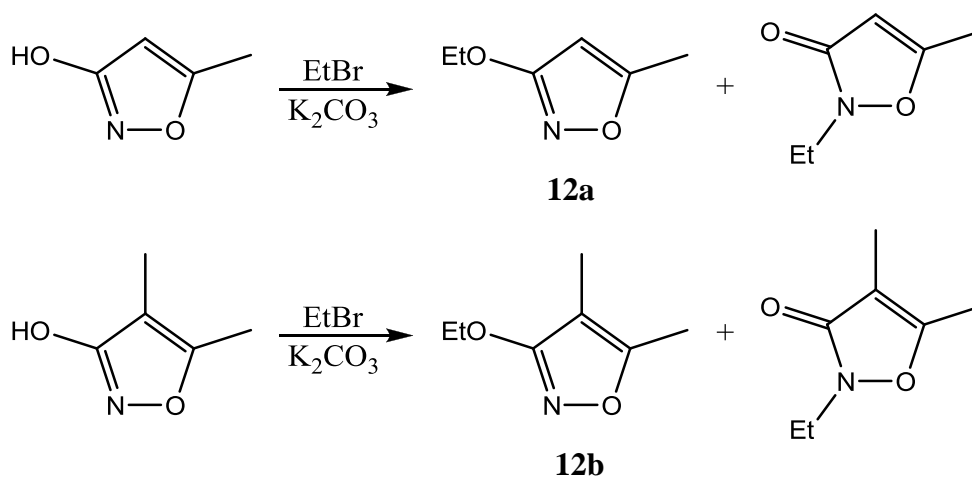
Abb. 3.1: ¹H-Spektren der Isoxazolone **6** und **8**

Bei Isoxazolonen mit einer Hydroxyfunktion in 3-Position hingegen tritt praktisch keine Tautomerisierung zum entsprechenden Allylamid auf. Allerdings ist die Herstellung dieser Isoxazole durch die Claisen-Synthese nicht ohne Probleme, da die Umsetzungen der entsprechenden β -Ketoester mit Hydroxylamin hauptsächlich zu Isoxazol-5-onen führen. Der initiale nukleophile Angriff des Hydroxylamins erfolgt also bevorzugt an der Ketogruppe des β -Ketoesters (siehe Schema 3.9). Der für die Synthese von 3-Isoxazolonen benötigte Angriff des Hydroxylamins an der Esterfunktion zur entsprechenden Hydroxamsäure findet nur unter exakt definierten Reaktionsbedingungen (pH =10.0, 0-5°C) bevorzugt statt (Schema 3.11). Der folgende saure Ringschluss liefert die gewünschten Produkte 5-Methylisoxazol-3-ol **11a** und 4,5-Dimethylisoxazol-3-ol **11b**.¹⁵⁸



Schema 3.11: Synthese von 5-Methylisoxazol-3-ol **11a** und 4,5-Dimethylisoxazol-3-ol **11b**

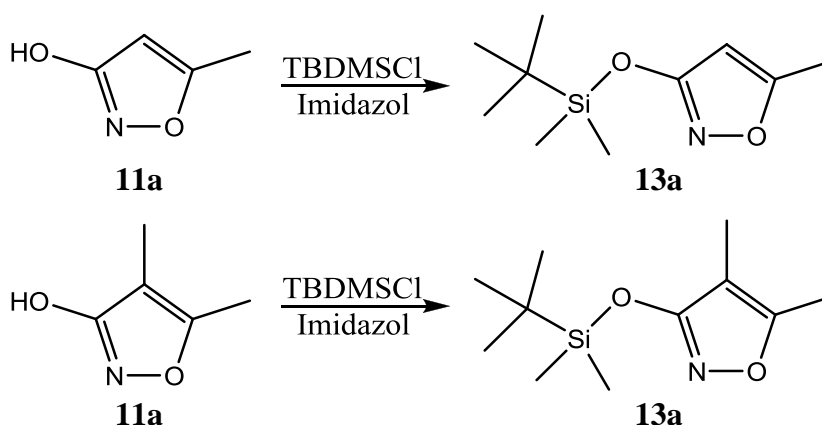
Diese Isoxazolole konnten weiterhin durch basische Umsetzung mit Ethylbromid nach Williamson zu den entsprechenden Isoxazolethern 3-Ethoxy-5-methylisoxazol **12a** und 3-Ethoxy-4,5-dimethylisoxazol **12b** umgesetzt werden.¹⁵⁹ Allerdings entstehen bei diesen Reaktionen neben den gewünschten Isoxazolen auch die entsprechenden N-alkylierten Produkte (Schema 3.12). Diese Nebenreaktion konnte nicht unterdrückt werden, was zu geringeren Ausbeuten führte.



Schema 3.12: Synthese von 3-Ethoxy-5-methylisoxazol **12a** und 3-Ethoxy-4,5-dimethylisoxazol **12b**

Alternativ zu der beschriebenen Alkylierung wurde ebenfalls versucht, die Isoxazolole **11a** und **11b** zu den jeweiligen Silylethern umzusetzen. Als Silylverbindung wurde dabei *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMSCl) gewählt, da die entsprechenden Silylether im Vergleich zu Trimethylsilylethern deutlich weniger solvolyseempfindlich

sind.⁸³ Erste Umsetzungen der Isoxazole mit TBDMSCl in Gegenwart von DMAP führten jedoch zu keiner Reaktion, die Isoxazololsubstrate konnten unverändert wieder zurückgewonnen werden. Längere Reaktionszeiten und höhere Temperaturen erbrachten keine Änderung diesbezüglich. Diese Beobachtungen befinden sich in Übereinstimmung mit bereits bekannten Reaktionssystemen, bei denen TBDMSCl ebenfalls keine oder lediglich sehr langsame Reaktion zeigte.⁸⁴ Dagegen führte die Durchführung der geschilderten Reaktionen in DMF in Gegenwart von Imidazol zu einer vollständigen Umsetzung der jeweiligen Isoxazole zu den entsprechenden Produkten 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylisoxazol **13a** und 3-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-4,5-dimethylisoxazol **13b** in guten Ausbeuten (Schema 3.13). Der Mechanismus dieser Reaktion verläuft wahrscheinlich über ein N-Dimethyl-*tert*-butylsilylimidazol, das als ein äußerst reaktives Silylierungsreagenz angesehen werden kann und bei den hier gezeigten Reaktionen zwingend erforderlich ist.⁸⁵



Schema 3.13: Synthese von 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylisoxazol **13a** und 3-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-4,5-dimethylisoxazol **13b**

3.2. Photoreaktionen von Isoxazolen

3.2.1. Photoreaktionen von alkylierten Isoxazolen

Um eine erste Aussage über das Reaktionsverhalten von Isoxazolen unter Paternò-Büchi Bedingungen treffen zu können, wurden die hergestellten Isoxazole **4a-e** (siehe **3.1.1**) in Anwesenheit einer Carbonylverbindung bei einer Wellenlänge von 300 nm belichtet. Als Carbonylkomponenten wurden primär Benzaldehyd bzw. Propionaldehyd als Modellkomponenten für aromatische bzw. aliphatische Aldehyde eingesetzt. Analog dazu wurden Acetophenon bzw. Aceton als Modellkomponenten für aromatische bzw. aliphatische Ketone verwendet. Als Lösungsmittel wurde deuteriertes Acetonitril gewählt, da es unter Paternò-Büchi Bedingungen inert ist und im Vergleich zu Lösungsmitteln wie Benzol die reaktiven Zwischenstufen bei der Photoreaktion (vgl. **1.1.2**, Schema 1.3) deutlich besser stabilisiert, was sich in der Regel in einem höherem Reaktionsumsatz äußert.¹²² Die Deuterierung des Lösungsmittels hingegen macht einfache ¹H-NMR-Untersuchungen der Reaktionsansätze vor und nach der Belichtung möglich. Auf vorherige Untersuchungen bezüglich der Photostabilität der eingesetzten Isoxazole wurde verzichtet, da aliphatisch substituierte Isoxazole lediglich im kurzwelligen UV-Bereich Absorption zeigen (Diagramm 3.1).⁵⁶ Insofern ist eine Anregung dieser Heterocyclen durch Bestrahlung bei 300 nm nicht möglich.

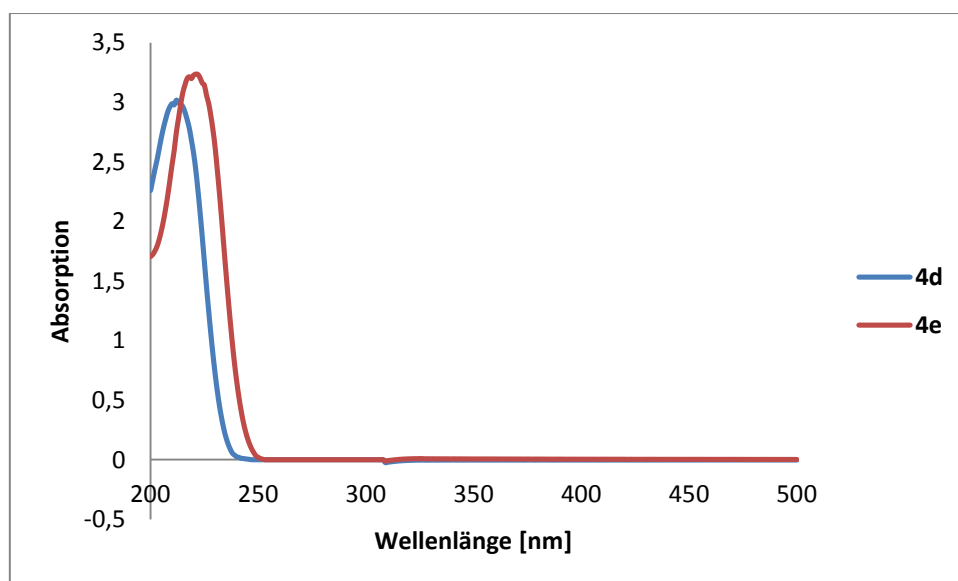
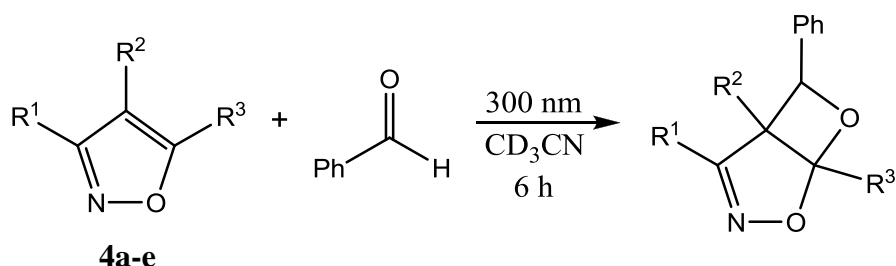


Diagramm 3.1: UV-Spektren der Isoxazole **4d** und **4e**

Bei äquimolaren Substratkonzentrationen zeigten im Fall von Benzaldehyd als eingesetzter Carbonylkomponente die Isoxazole **4d** und **4e** eine Reaktion. Die Belichtungen der Isoxazole **4a-c** hingegen verliefen ohne Veränderung der jeweiligen ¹H-Spektren (Schema 3.14, Tabelle 3.1). Der Einsatz von Propionaldehyd als Carbonylkomponente führte bei keinem Isoxazol zu einer Reaktion. In Gegenwart von Acetophenon zeigte ebenfalls kein Isoxazol eine Reaktion. Auf den Einsatz von Aceton als Carbonylverbindung wurde aufgrund dieser Ergebnisse verzichtet.



Schema 3.14: Reaktion der Isoxazole **4a-e** mit Benzaldehyd

Tabelle 3.1: Belichtung der Isoxazole **4a-e** in Gegenwart von Benzaldehyd

Isoxazol	R ¹	R ²	R ³	Umsatz [%] ¹
4a	H	H	H	0
4b	H	H	CH ₃	0
4c	CH ₃	H	H	0
4d	CH ₃	H	CH ₃	13
4e	CH ₃	CH ₃	CH ₃	41

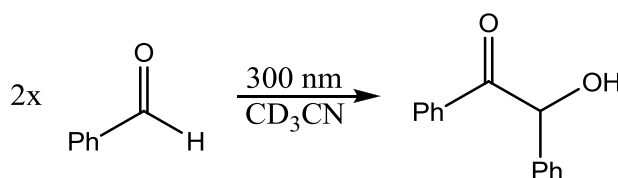
¹Verhältnis (Aldehyd/Isoxazol): 1 : 1,
nach 6h Belichtung bei 300 nm,
bezogen auf die Bildung des Photoproduktes

Der Einsatz eines zehnfachen Überschusses an Carbonylverbindung hatte in keinem Fall einen nennenswerten Einfluss auf das geschilderte Reaktionsverhalten. So zeigten auch unter diesen Bedingungen lediglich die Isoxazole **4d** und **4e** in Gegenwart von Benzaldehyd eine Reaktion zu den Paternò-Büchi Produkten (Tabelle 3.2). Der einzige Unterschied zu den Umsetzungen bei äquimolaren Substratkonzentrationen war eine erhöhte Reaktion der Carbonylverbindung mit sich selbst zu den entsprechenden α -Hydroxyketonen (Photopinakolisierung, Schema 3.15).⁸⁶

Tabelle 3.2: Belichtung der Isoxazole **4a-e** in Gegenwart eines Überschusses an Benzaldehyd

Isoxazol	R ¹	R ²	R ³	Umsatz [%] ¹
4a	H	H	H	0
4b	H	H	CH ₃	0
4c	CH ₃	H	H	0
4d	CH ₃	H	CH ₃	9
4e	CH ₃	CH ₃	CH ₃	44

¹Verhältnis (Aldehyd/Isoxazol): 10 : 1,
nach 6h Belichtung bei 300 nm,
bezogen auf die Bildung des Photoproduktes



Schema 3.15: Photodimerisierung von Benzaldehyd

Der Einsatz eines zehnfachen Überschusses an Isoxazol hingegen führte in der Gegenwart von Benzaldehyd zu einer deutlichen Veränderung der Reaktionsumsätze (Tabelle 3.3, siehe Schema 3.14). Dagegen zeigte in Gegenwart von Propionaldehyd lediglich Isoxazol **4e** Spuren (< 5%) einer Photoreaktion, während der Einsatz von Acetophenon oder Aceton nach wie vor bei keinem der Isoxazole zu einer Reaktion führte.

Tabelle 3.3: Belichtung der Isoxazole **4a-e** in Gegenwart eines Überschusses an Isoxazol

Isoxazol	R ¹	R ²	R ³	Umsatz [%] ¹
4a	H	H	H	< 5
4b	H	H	CH ₃	15
4c	CH ₃	H	H	10
4d	CH ₃	H	CH ₃	40
4e	CH ₃	CH ₃	CH ₃	98

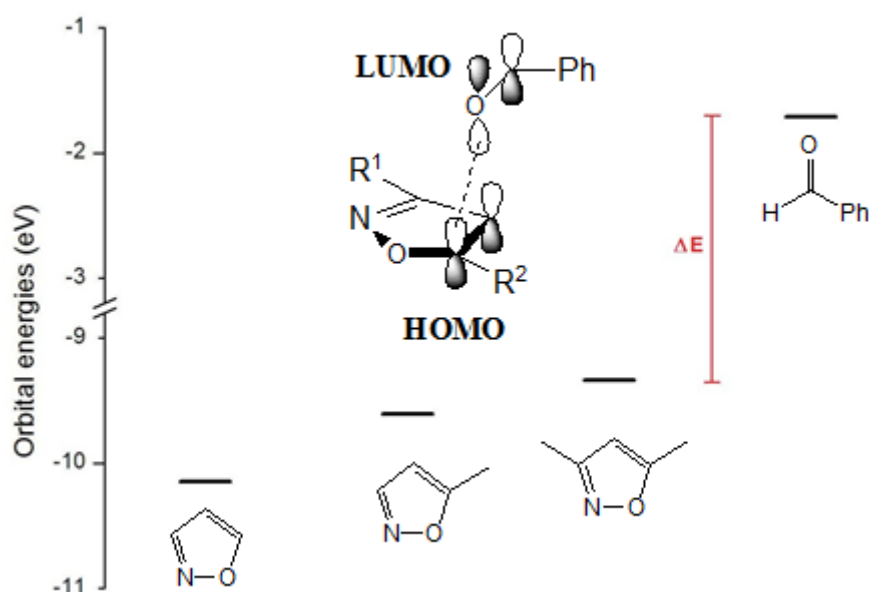
¹Verhältnis (Aldehyd/Isoxazol): 1 : 10,
nach 6h Belichtung bei 300 nm,
bezogen auf die Bildung des Photoproduktes

Der Reaktionsumsatz der Isoxazole mit Benzaldehyd ist offenbar stark abhängig vom Substitutionsmuster und Substitutionsgrad des jeweiligen Isoxazols. Dabei zeigen

insbesondere die höher substituierten Isoxazole **4d** und **4e** eine deutlich höhere Reaktivität bezüglich der Photoreaktion. Der Grund hierfür liegt wahrscheinlich im Energielevel des Isoxazol-HOMO, welches aufgrund der induktiven Effekte durch die Methylsubstituenten mit steigendem Substitutionsgrad ebenfalls ansteigt. Ein indirekter Beweis hierfür sind die Ionisationsenergien der Isoxazole, die mit steigendem Substitutionsgrad geringer werden (Tabelle 3.4).⁸⁷ Da damit die Energiedifferenz zwischen dem Isoxazol-HOMO und den Grenzorbitalen des angeregten Benzaldehyds mit steigendem Substitutionsgrad immer geringer wird, läuft die Photoreaktion zunehmend effektiver ab (Schema 3.16).

Tabelle 3.4: Vertikale Ionisationsenergien (E_{iv}) der Isoxazole **4a**, **4b** und **4d**

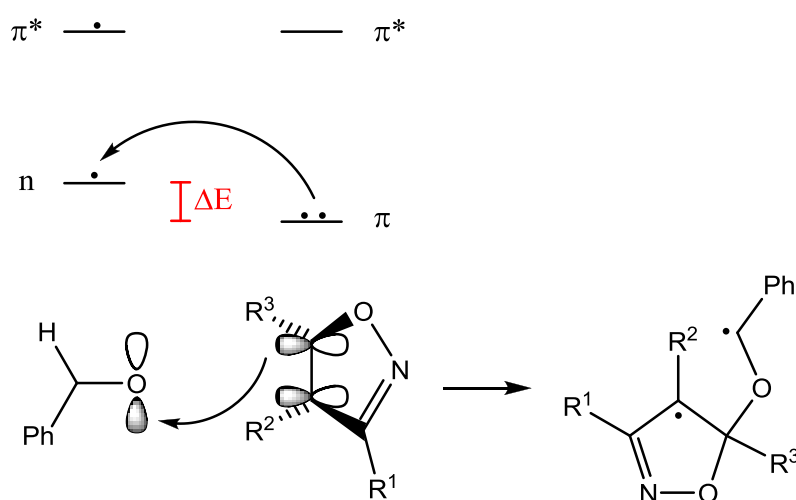
Isoxazol	R ¹	R ²	R ³	E_{iv} [eV]
4a	H	H	H	10.15
4b	H	H	CH ₃	9.61
4d	CH ₃	H	CH ₃	9.34



Schema 3.16: Orbitalenergien bei der Reaktion von Isoxazolen mit Benzaldehyd

Daraus folgt wiederum, dass das Isoxazol-HOMO eine aktive Rolle bei der Bildung des 1,4-Biradikals spielt, das im Übergangszustand bei allen Paternò-Büchi Reaktionen entsteht. Dieses Biradikal kann durch nukleophilen Angriff des halbbesetzten π^* -Orbitals des angeregten Aldehydsauerstoffs an das LUMO des

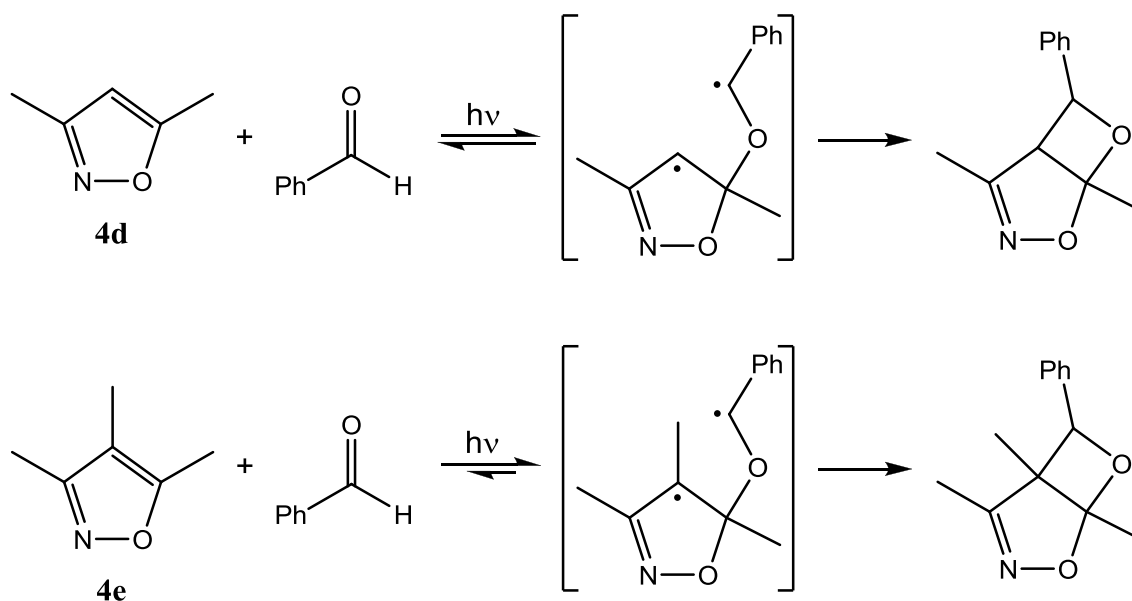
Isoxazols entstehen (vgl. **1.1.2**).¹⁶ Dieser Angriff würde jedoch das HOMO des Isoxazols unberührt lassen, welches dann erst im Folgeschritt unter Oxetanbildung reagiert. Da sich dieser Folgeschritt im Vergleich zur Bildung des 1,4-Biradikals schnell vollzieht, wäre die Effizienz der Photoreaktion von Benzaldehyd mit Isoxazolsystemen unabhängig vom Substitutionsgrad der Isoxazole. Da dies nicht der Fall ist, entsteht das Biradikal des Übergangszustands offenbar durch einen elektrophilen Angriff des halbbesetzten n-Orbitals des angeregten Aldehydsauerstoffs am vollbesetzten HOMO des Isoxazols.¹⁷ Hierbei wäre dementsprechend die Differenz zwischen dem Energielevel des n-Orbitals am Aldehyd und dem HOMO des Isoxazols entscheidend für die Effizienz der Photoreaktion (Schema 3.17).



Schema 3.17: Orbitalwechselwirkungen bei der Photoreaktion von Benzaldehyd mit Isoxazolsystemen

Bei der Paternò-Büchi Reaktion von Benzaldehyd mit Isoxazolen kommt es offenbar zu dem beschriebenen elektrophilen Angriff. Dies deckt sich mit Beobachtungen von Paternò-Büchi Reaktionen an elektronenreichen Olefinen.¹⁸ Dort findet ebenfalls der elektrophile Angriff am olefinischen HOMO bevorzugt statt. Da Isoxazole als Aromaten mit Elektronenüberschuss angesehen werden können (siehe **1.2.2**)⁵⁶, befinden sich die gefundenen Ergebnisse insofern in Übereinstimmung mit der Literatur. Es kann also davon ausgegangen werden, dass es auch bei der Photoreaktion von Benzaldehyd mit Isoxazolen zu einer senkrechten Annäherung der beiden Substrate kommt.

Die Umsatzsteigerung bei der Reaktion von Isoxazol **4e** im Vergleich zu Isoxazol **4d** (~50%) lässt sich allerdings allein durch das höhere Energielevel des entsprechenden HOMO nicht vollständig erklären. Vielmehr kann davon ausgegangen werden, dass der zusätzliche Methylsubstituent des Isoxazols **4e** das während der Reaktion entstehende 1,4-Biradikal (siehe 1.1.2) durch induktive Wechselwirkung besser stabilisiert, so dass die Rückreaktion zu den Reaktionssubstraten weniger wahrscheinlich wird (Schema 3.18). Dies führt wiederum effektiv zu einer Steigerung der Reaktionsumsatzes.

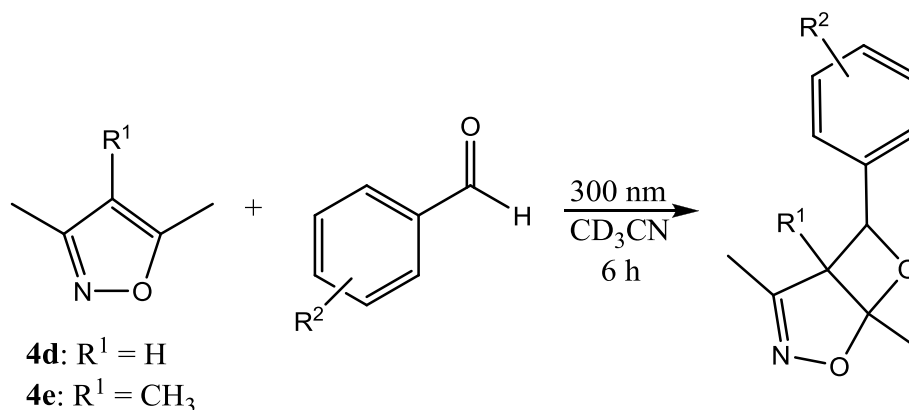


Schema 3.18: Photocycloaddition von **4d** und **4e** mit Benzaldehyd

Da in Gegenwart von Propionaldehyd allerdings auch das Isoxazol **4e** lediglich Spuren eines Reaktionsumsatzes zeigt, kann davon ausgegangen werden, dass die Energiedifferenz zwischen Isoxazol-HOMO und den Grenzorbitalen des Aldehyds zu groß sind, um eine effiziente Reaktion zu ermöglichen. Analoges gilt für die Belichtungen in Gegenwart von Acetophenon und Aceton.

Da die eingesetzten Isoxazole lediglich in Gegenwart von Benzaldehyd effektive Reaktionsumsätze zeigen, werden offenbar aromatisch substituierte Aldehyde für die Paternò-Büchi Reaktion mit Isoxazolen benötigt. Um diese Vermutung zu überprüfen, werden die Isoxazole **4d** und **4e** in Gegenwart verschiedener aromatischer Aldehyde belichtet. Dadurch kann ebenfalls eine Aussage darüber gemacht werden, inwieweit ein Substituent am Phenylring den Umsatz der Photoreaktion beeinflusst (Schema 3.19, Tabelle 3.5). Die Isoxazole **4d** und **4e** wurden für diese Umsätze gewählt, da

diese in Gegenwart von Benzaldehyd die höchste Reaktivität zeigen und insofern eventuelle Unterschiede im Reaktionsumsatz gut erkenntlich werden sollten. Da bei den Belichtungen in Anwesenheit von Benzaldehyd ein zehnfacher Überschuss an Isoxazol nötig war, um effiziente Photoreaktionen zu erhalten (siehe Tabelle 3.3), wurde auch hier die heterocyclische Komponente im zehnfachen Überschuss eingesetzt.



Schema 3.19: Reaktion der Isoxazole **4d** und **4e** mit arylsubstituierten Aldehyden

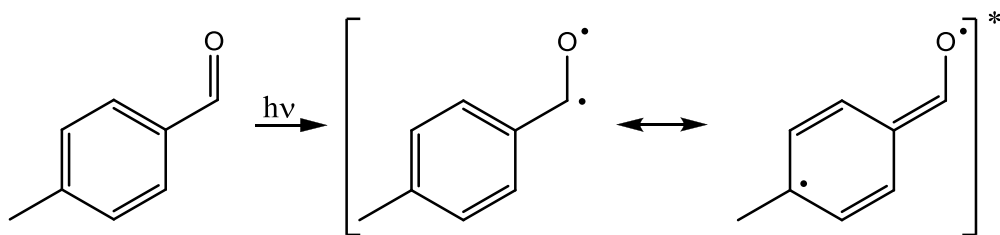
Tabelle 3.5: Belichtung der Isoxazole **4d** und **4e** mit arylsubstituierten Aldehyden

Isoxazol	R ²	Umsatz [%] ¹
4d	<i>p</i> -CH ₃	18
4d	<i>m</i> -CH ₃	18
4d	<i>p</i> -OCH ₃	< 5
4d	<i>m</i> -OCH ₃	0
4e	<i>p</i> -CH ₃	96
4e	<i>m</i> -CH ₃	92
4e	<i>p</i> -OCH ₃	65
4e	<i>m</i> -OCH ₃	19

¹Verhältnis (Aldehyd/Isoxazol): 1 : 10,
nach 6h Belichtung bei 300 nm,
bezogen auf die Bildung des Photoproduktes

Es zeigt sich, dass die Einführung eines Methylsubstituenten in *para*- oder *meta*-Position der arylischen Carbonylverbindung bei der Umsetzung mit Isoxazol **4e** keinen nennenswerten Einfluss auf den Umsatz hat, während die Reaktivität in Gegenwart von Isoxazol **4d** deutlich sinkt (von 40% auf 18%). Der Grund dafür liegt wahrscheinlich in einer besseren Stabilisierung des angeregten Alkoxy-1,2-biradikals

durch den Methylsubstituenten (Schema 3.20), wodurch zwar die Lebensdauer dieses Biradikals erhöht, aber gleichzeitig auch dessen Reaktivität herabgesetzt wird.

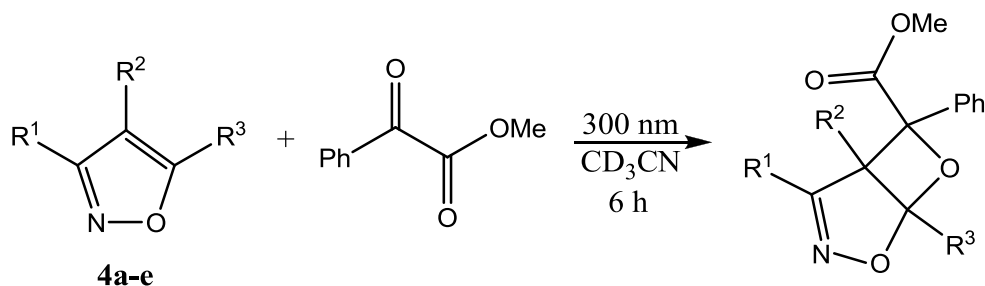


Schema 3.20: Mesomere Strukturen bei angeregtem *p*-Tolualdehyd

Es ist ebenfalls möglich, dass durch den Methylsubstituenten am Phenylring die Energielevel der Grenzorbitale der Carbonylverbindung leicht erhöht werden. Das wiederum führt zu einer etwas größeren Energiedifferenz zwischen diesen Orbitalen und dem HOMO des Isoxazols, so dass die Photoreaktion etwas weniger effektiv abläuft (siehe Schema 3.17). Die Reaktivität des Isoxazols **4e** hingegen ist offenbar hoch genug, um die geschilderten Effekte zu kompensieren.

Die Einführung eines Methoxysubstituenten am Phenylring des Carbonyls zeigt im Gegensatz zum Methylsubstituenten sowohl in *para*- als auch in *meta*-Position bei beiden Isoxazolen eine stark deaktivierende Wirkung bezüglich der Reaktivität.

Aus den gemachten Belichtungsexperimenten geht eindeutig hervor, dass Isoxazole lediglich mit aromatisch substituierten Aldehyden Paternò-Büchi Reaktionen eingehen. Dies entspricht insofern den Erwartungen, als dass diese Aldehyde auch in Gegenwart anderer Heterocyclen wie Furan oder Oxazol eine hohe Reaktivität bezüglich der Paternò-Büchi Reaktion aufweisen.^{88,61} Aliphatisch substituierte Aldehyde und Ketone sind im Vergleich dazu weniger reaktiv. Eine Ausnahme hierzu besteht jedoch in der Gruppe der Alkyl- bzw. Aryl-glyoxyester, die unter Paternò-Büchi Bedingungen ähnlich wie arylsubstituierte Aldehyde eine hohe Reaktivität zeigen.⁸⁹ Daher wurden die Isoxazole **4a-e** ebenfalls in Gegenwart von Phenyl-glyoxylmethylester bzw. Methylglyoxylmethylester belichtet (Schema 3.21, Tabelle 3.6). Da bei den Belichtungen in Anwesenheit von Benzaldehyd ein zehnfacher Überschuss an Isoxazol nötig war, um effiziente Photoreaktionen zu erhalten (siehe Tabelle 3.3), wurde auch hier die heterocyclische Komponente im zehnfachen Überschuss vorgelegt.



Schema 3.21: Reaktion der Isoxazole **4a-e** mit Phenylglyoxylmethylester

Tabelle 3.6: Belichtung der Isoxazole **4a-e** in Gegenwart von Phenylglyoxylmethylester

Isoxazol	R ¹	R ²	R ³	Umsatz [%] ¹
4a	H	H	H	0
4b	H	H	CH ₃	0
4c	CH ₃	H	H	0
4d	CH ₃	H	CH ₃	< 5
4e	CH ₃	CH ₃	CH ₃	22

¹Verhältnis (Carbonyl/Heterocyclus): 1 : 10, nach 6h Belichtung bei 300 nm, bezogen auf die Bildung des Photoproduktes

Bei den durchgeführten Belichtungen in Gegenwart von Phenylglyoxylmethylester zeigten jedoch lediglich die Isoxazole **4d** und **4e** eine Reaktion. Die Belichtungen der Isoxazole **4a-c** hingegen verliefen ohne Veränderung in den jeweiligen ¹H-Spektren. Diese Ergebnisse bestätigen insofern die bereits erwähnte erhöhte Reaktivität von Phenylglyoxylestern im Vergleich zu aliphatisch substituierten Aldehyden oder Ketonen. Jedoch ist die Reaktivität dieser Ester immer noch deutlich geringer als bei den arylsubstituierten Aldehyden. Der Einsatz von Methylglyoxylmethylester führte bei keinem Isoxazol zu einer Reaktion.

Bei allen durchgeführten Belichtungen, die einen Reaktionsumsatz aufwiesen, zeigte sich in den entsprechenden ¹H-NMR-Spektren lediglich die Bildung eines von zwei möglichen Regioisomeren. Selbst bei den hochreaktiven Reaktionen mit Isoxazol **4e** ließ sich keine Spur des zweiten Regioisomers erkennen. Die Photoreaktionen verlaufen also unter sehr hoher (>99%) Regioselektivität. Welches der beiden Regioisomere gebildet wird, konnte aus den ¹H-NMR-Spektren der Umsetzung von Isoxazol **4d** mit Benzaldehyd eindeutig bestimmt werden. Hierbei ist im Photoprodukt

24c besonders das Proton der vormaligen Aldehydgruppe aussagekräftig, genau wie das Proton in der C4-Position des vormaligen Isoxazols (Abb. 3.2). Da beide Protonensignale als Dublett mit gleicher Kopplungskonstante vorliegen, besteht offenbar eine 3J -Kopplung von 3.0 Hz zwischen diesen Protonen, was nur bei einem der beiden Regioisomere möglich ist (Schema 3.22).

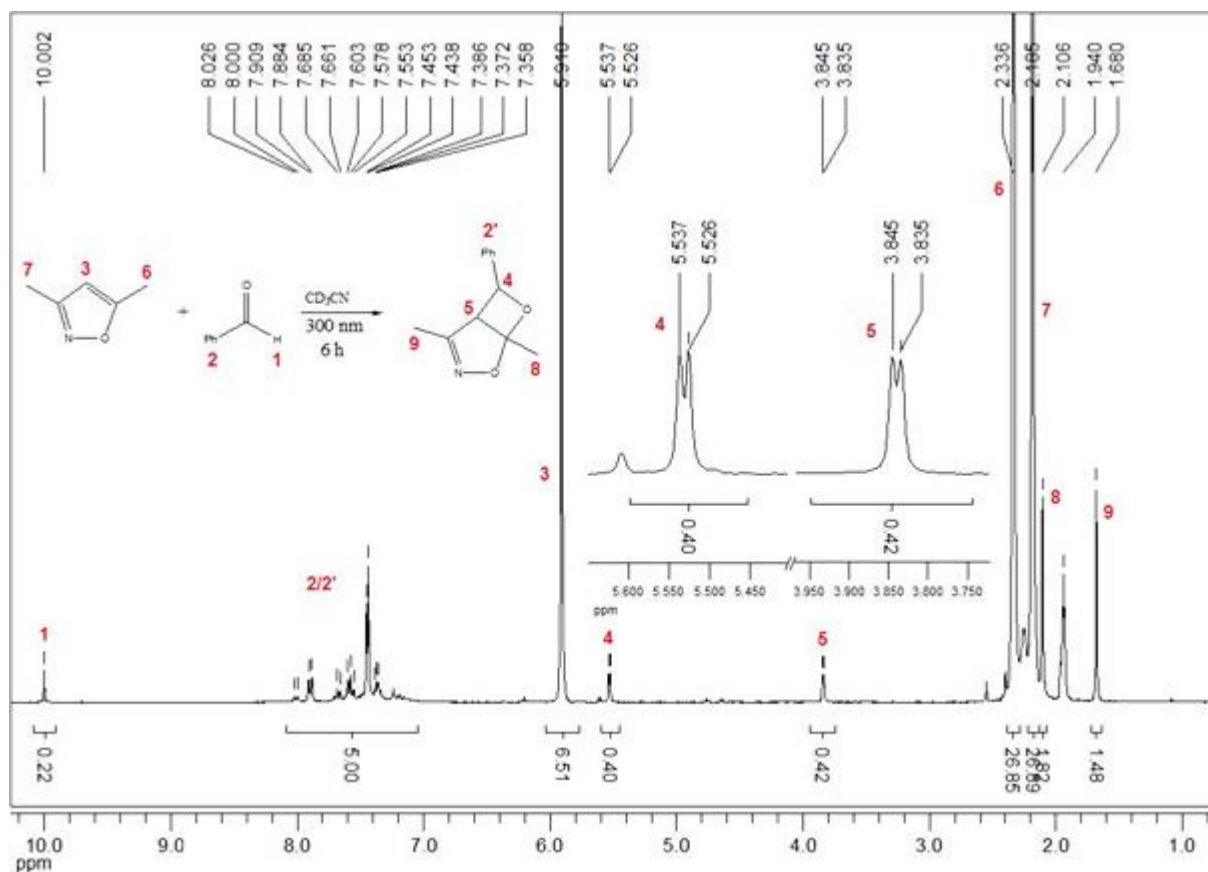
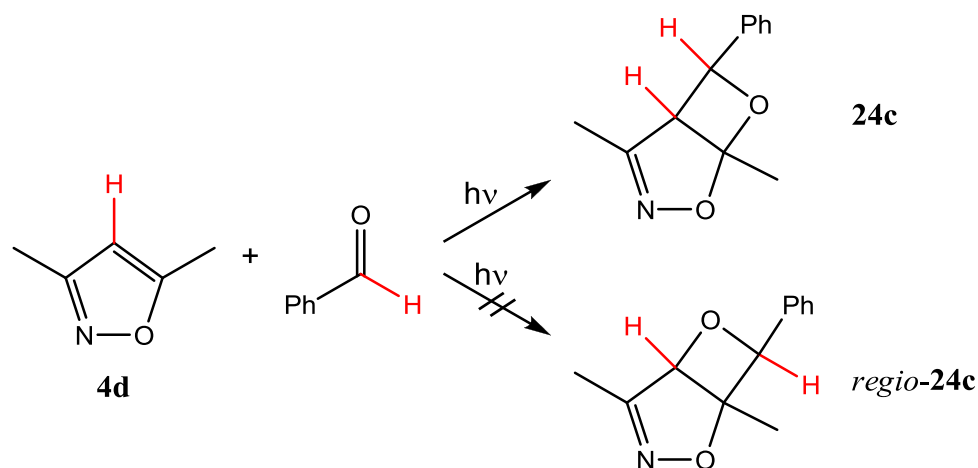
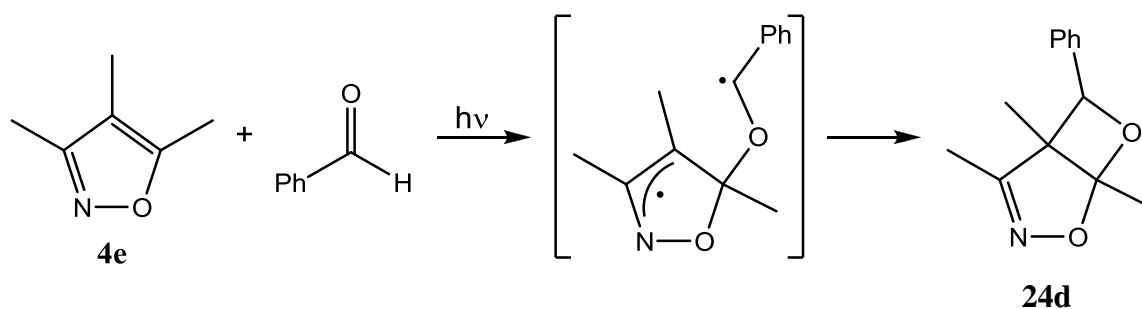


Abb. 3.2: Paternò-Büchi Reaktion von Isoxazol **4d** mit Benzaldehyd



Schema 3.22: Regioselektivität bei der Reaktion von Isoxazol **4d** mit Benzaldehyd

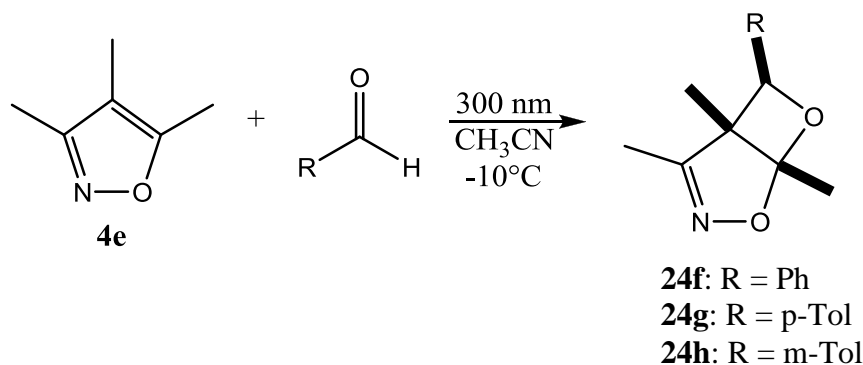
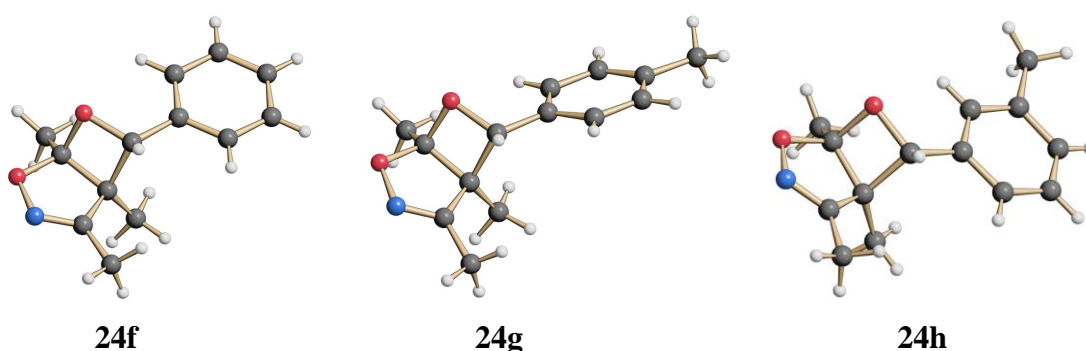
Diese Ergebnisse liegen im Rahmen des Erwarteten, da andere Heterocyclen wie Furan oder Oxazol ebenfalls Paternò-Büchi-Reaktionen mit hoher Regioselektivität zeigen (siehe **1.1.3**).^{23,173} Der Grund für diese Selektivität liegt analog zu diesen Heterocyclen in einer erhöhten Stabilisierung des bei der Reaktion entstehenden 1,4-Biradikals durch allyische Konjugation (Schema 3.23).



Schema 3.23: Reaktionsmechanismus bei der Reaktion von Isoxazol **4e** mit Benzaldehyd

Da die Belichtungen von Isoxazol **4d** und **4e** mit aromatisch substituierten Aldehyden die höchsten Reaktionsumsätze zeigten, wurden diese Reaktionen im preparativen Maßstab wiederholt, um die entsprechenden Photoprodukte als Reinstoffe zu isolieren. Dabei zeigte sich, dass die entsprechenden Belichtungen bei tieferen Temperaturen (-10°C) zwar längere Reaktionszeiten bis zur kompletten Umsetzung benötigten, dafür aber deutlich weniger Nebenprodukte anfielen. Ebenfalls war eine Durchführung der Reaktionen unter Schutzgas zwingend erforderlich, um eine Oxidation des eingesetzten Arylaldehyds durch Luftsauerstoff zur Carbonsäure zu verhindern. Die Durchführung der Reaktionen in wasserfreier Umgebung war hingegen nicht notwendig.

Es zeigte sich, dass es aufgrund der Reaktivität des Isoxazols **4e** nicht nötig war, diesen Heterocyclen im Überschuss zuzugeben, da bereits äquimolare Mengen zu einem kompletten Umsatz führten. Dies machte die Herstellung des Isoxazols in großen Mengen unnötig und erleichterte die Aufarbeitung des Photoprodukts. Nach entsprechender Reinigung fielen die entsprechenden bicyclischen Oxetane **24f-h** in hoher Reinheit bei moderaten Ausbeuten als kristalline Feststoffe an (Schema 3.24, Abb. 3.3).

Schema 3.24: Preparative Darstellung der Oxetane **24f-h**Abb. 3.3: Kristallstrukturen der Oxetane **24f-h**

Die von diesen bicyclischen Oxetanen erhaltenen NMR-Korrelationspektren und Kristallstrukturen bestätigen eindeutig die bereits aus den ^1H -NMR-Spektren ermittelte Struktur der Photoprodukte. Hierbei wird nicht nur die Regioselektivität der Photoreaktion nochmals deutlich, sondern es zeigt sich, dass die Photocycloadition ebenfalls stark diastereoselektiv abläuft. In allen Fällen wird dabei das entsprechende *exo*-Diastereomer mit einer praktisch perfekten ($> 99\%$) Stereoselektivität gebildet. Auch dieses Reaktionsverhalten findet sich bei Paternò-Büchi Reaktionen von Heterocyclen wie Furan oder Oxazol (siehe **1.1.4**). Der Grund für diese Selektivität liegt analog zu diesen Heterocyclen in der Orbitalgeometrie des bei der Reaktion entstehenden 1,4-Biradikals. Da aromatisch substituierete Aldehyde in einem polaren Lösungsmittel wie Acetonitril bei Anregung ausschließlich in ihrem Triplettzustand²⁸ abreagieren ($k_{\text{ISC}} > 10^{10} \text{ s}^{-1}$), muss sich bei dem entstehenden Biradikal erst ein ISC vollziehen, um einen Ringschluss zum Oxetan zu ermöglichen. Dies kann allerdings nur bei einer ausreichend großen Spin-Bahn-Kopplung stattfinden, die wiederum von einer orthogonalen Anordnung der Radikalorbitale zueinander abhängig ist.⁹ Dabei kommt es zu einer Wechselwirkung zwischen dem

exocyclischen Radikal und der verbliebenen olefinischen Bindung, wodurch die Bildung des *exo*-Produktes begünstigt wird (Schema 3.25).

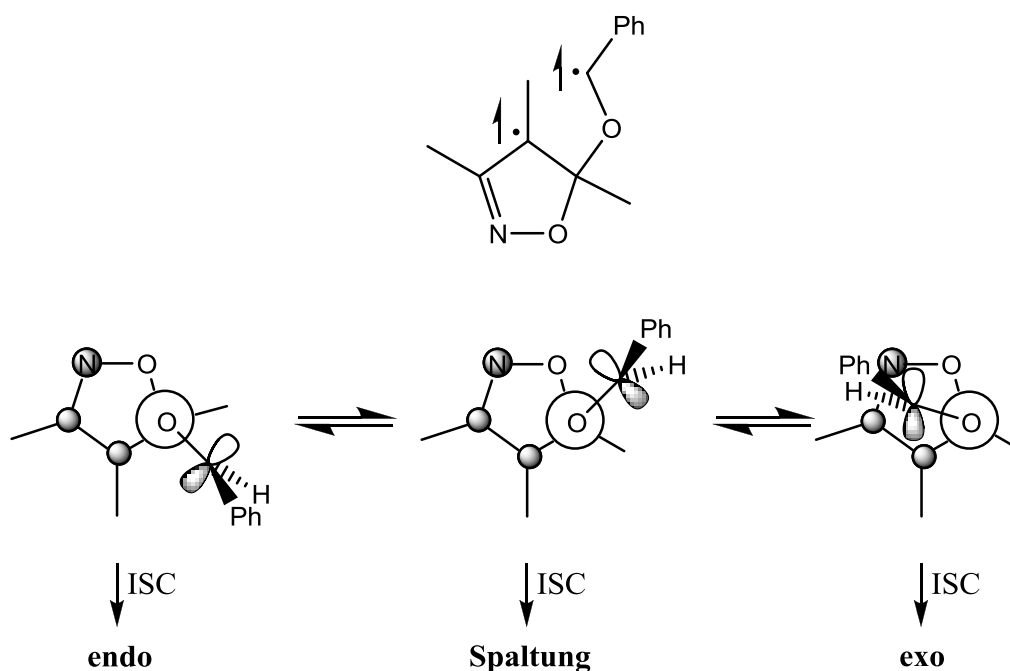


Abb. 3.25: Biradikalkonformere bei der Reaktion von Isoxazol **4e** mit Benzaldehyd

Auf der anderen Seite ist davon auszugehen, dass auch hier das Singulett-1,4-Biradikal durch doppelte Allyloxystabilisierung langlebig genug ist, um eine Bindungsrotation zum thermodynamisch günstigeren *exo*-Produkt zu ermöglichen (Abb. 3.26).

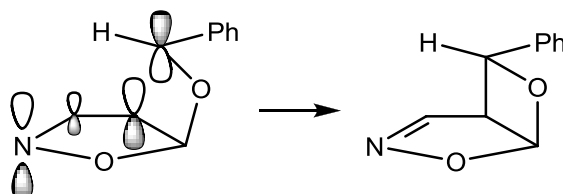
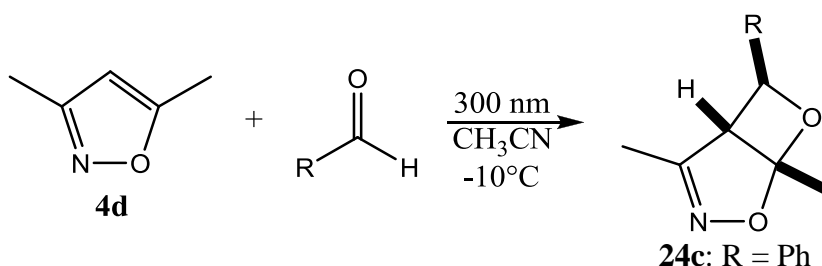


Abb. 3.26: Ringschluss bei der Reaktion von Isoxazol **4e** mit Benzaldehyd

Eine präparative Herstellung des bicyclischen Oxetans **24c** auf Basis von Isoxazol **4d** gelang infolge der deutlich geringeren Reaktivität dieses Isoxazols nur in Gegenwart eines zehnfachen Überschusses an Isoxazolsubstrat (Schema 3.27). Dieses Photoprodukt fiel nach der Belichtung als verunreinigtes gelbes Öl an, das weder durch Säulenchromatographie noch durch Kugelrohrdestillation als Reinstoff gewonnen werden konnte. Auch eine Auskristallisierung des Produktes aus

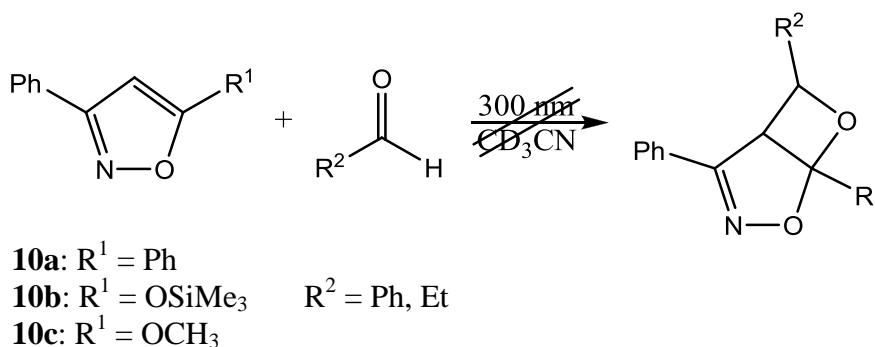
ätherischer Lösung bei tiefen Temperaturen (-78°C) war nicht erfolgreich. Die aus den entsprechenden NMR-Korrelationsspektren gewonnenen Strukturdaten entsprechen bezüglich der Regio- und Diastereoselektivität den Ergebnissen bei den Photoprodukten **24f-h**. Das bicyclische Oxetan **24c** wird also ebenfalls hoch regio- und diastereoselektiv gebildet.



Schema 3.27: Präparative Darstellung des Oxetans **24c**

3.2.2. Photoreaktionen von aromatisch substituierten Isoxazolen

Analog zu den Belichtungen mit aliphatisch substituierten Isoxazolen (siehe **3.2.1**) wurden die hergestellten phenylsubstituierten Isoxazole **10a-c** (siehe **3.1.2**) in Gegenwart einer Carbonylkomponente bei einer Wellenlänge von 300 nm belichtet. Als Carbonylkomponenten wurden Benzaldehyd bzw. Propionaldehyd als Modellverbindungen für aromatisch bzw. aliphatisch substituierte Aldehyde eingesetzt. Als Lösungsmittel wurde auch hier deuteriertes Acetonitril gewählt, um ^1H -NMR-Untersuchungen der Reaktionsansätze vor und nach der Belichtung zu ermöglichen. Bei keinem der eingesetzten Isoxazole konnte jedoch die Bildung des erwarteten Photoproduktes beobachtet werden (Schema 3.28).



Schema 3.28: Belichtungen der Isoxazole **10a-c** in Gegenwart eines Aldehydes

Stattdessen wurde eine Photoreaktion beobachtet, die auch in Gegenwart eines zehnfachen Überschusses an Isoxazol- oder Aldehyds substrat unverändert auftrat. Diese Reaktion konnte in geringerem Maße auch in kompletter Abwesenheit eines Aldehyds beobachtet werden. Es kann also davon ausgegangen werden, dass es bei Belichtung zu einer intra- oder intermolekularen Eigenreaktion der jeweiligen Isoxazole **10a-c** kommt. Dies ist möglich, da diese Isoxazole im Gegensatz zu aliphatisch substituierten Isoxazolen aufgrund ihres Phenylsubstituenten über ein ausgedehntes π -Elektronensystem verfügen, was zu einer Rotverschiebung der entsprechenden UV-Absorptionsbanden führt (Diagramm 3.2). Die Isoxazole können insofern durch Bestrahlung bei 300 nm elektronisch angeregt werden.

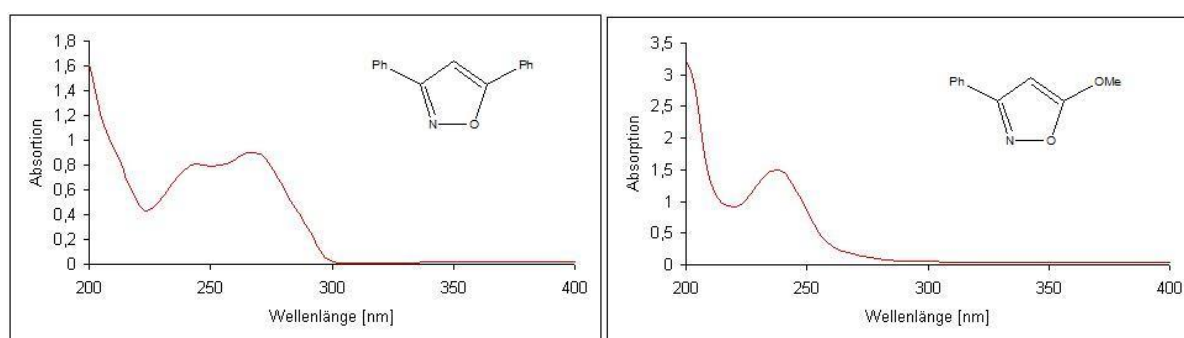
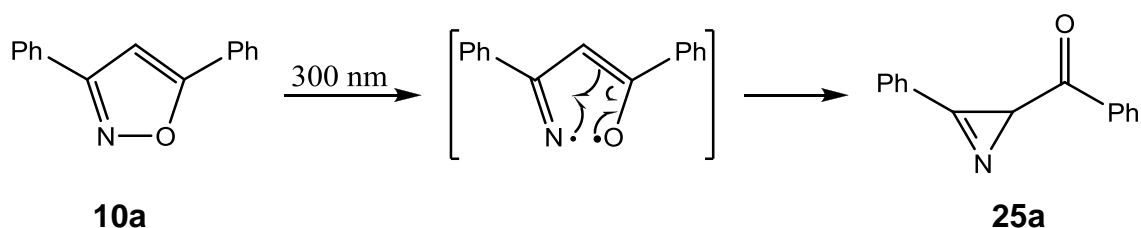


Diagramm 3.2: UV-Spektren von Isoxazol **10a** und **10c**

Bereits bekannt ist die intramolekulare Ringkontraktion von phenylsubstituierten Isoxazolen zu den entsprechenden Azirinen (Schema 3.29).^{90,91} Es war jedoch davon auszugehen, dass diese Photoreaktion in Anwesenheit eines Aldehyds lediglich als Nebenreaktion auftreten würde, da diese Reaktion als nicht besonders effizient beschrieben wird. Diese Vermutung erwies sich jedoch aufgrund der erhaltenen Ergebnisse als unzutreffend.



Schema 3.29: Photoinduzierte Ringkontraktion von Isoxazol **10a** zum Azirin **25a**

Um zu überprüfen, ob sich in den durchgeführten Belichtungen in der Tat die erwähnten Azirine bilden, wurde Isoxazol **10c** sowohl mit als auch ohne Benzaldehyd abermals bei 300 nm belichtet. Die erhaltenen NMR-Spektren wurden sowohl miteinander als auch mit NMR-Literaturdaten⁹² für das erwartete Azirin **25c** verglichen (Abb. 3.4-3.6).

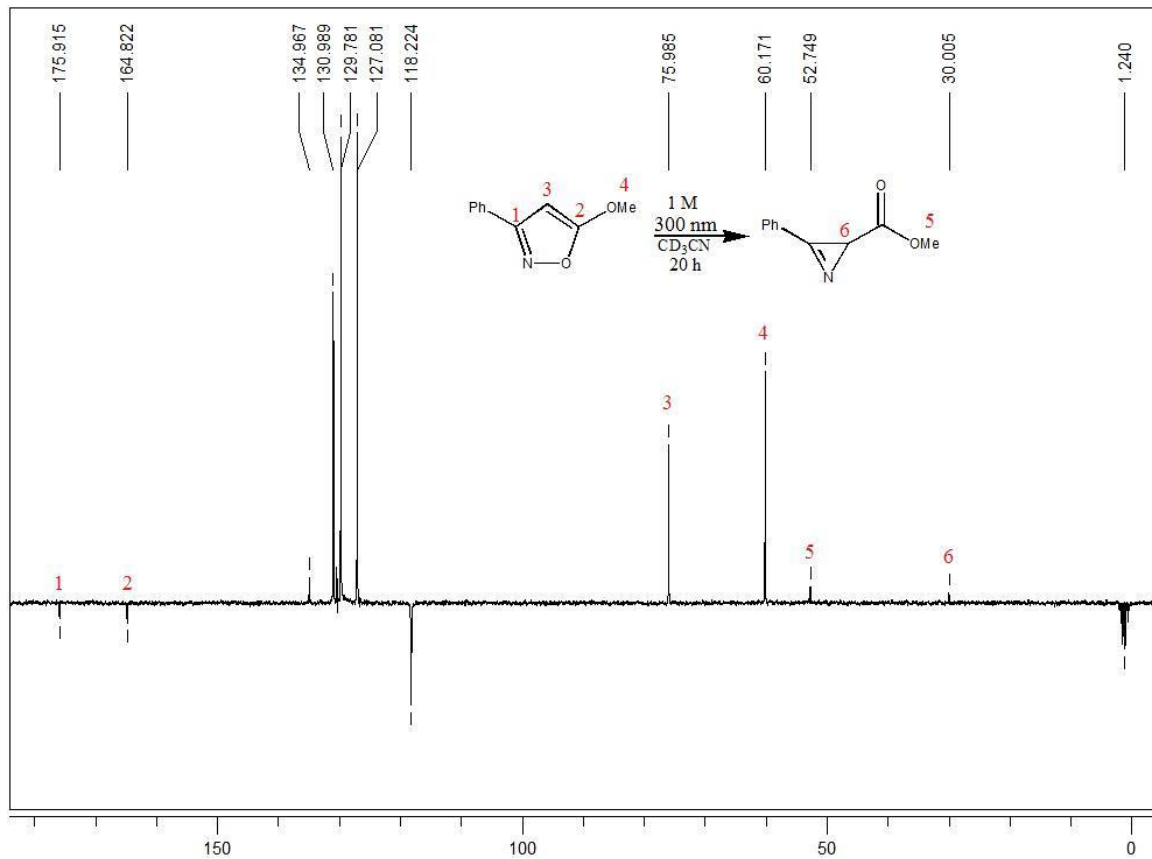


Abb. 3.4: ^{13}C -NMR-Spektrum nach der Belichtung von Isoxazol **25c**

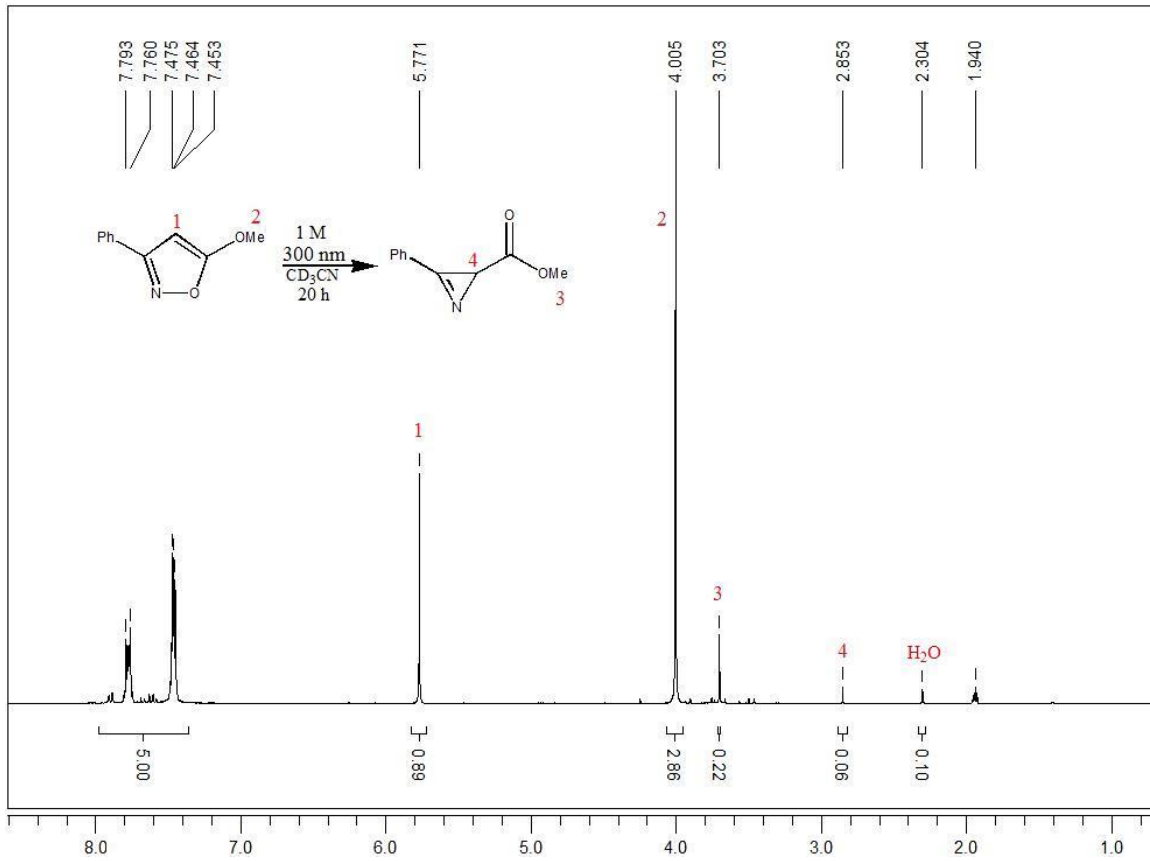


Abb. 3.5: 1H -NMR-Spektrum nach der Belichtung von Isoxazol **25c**

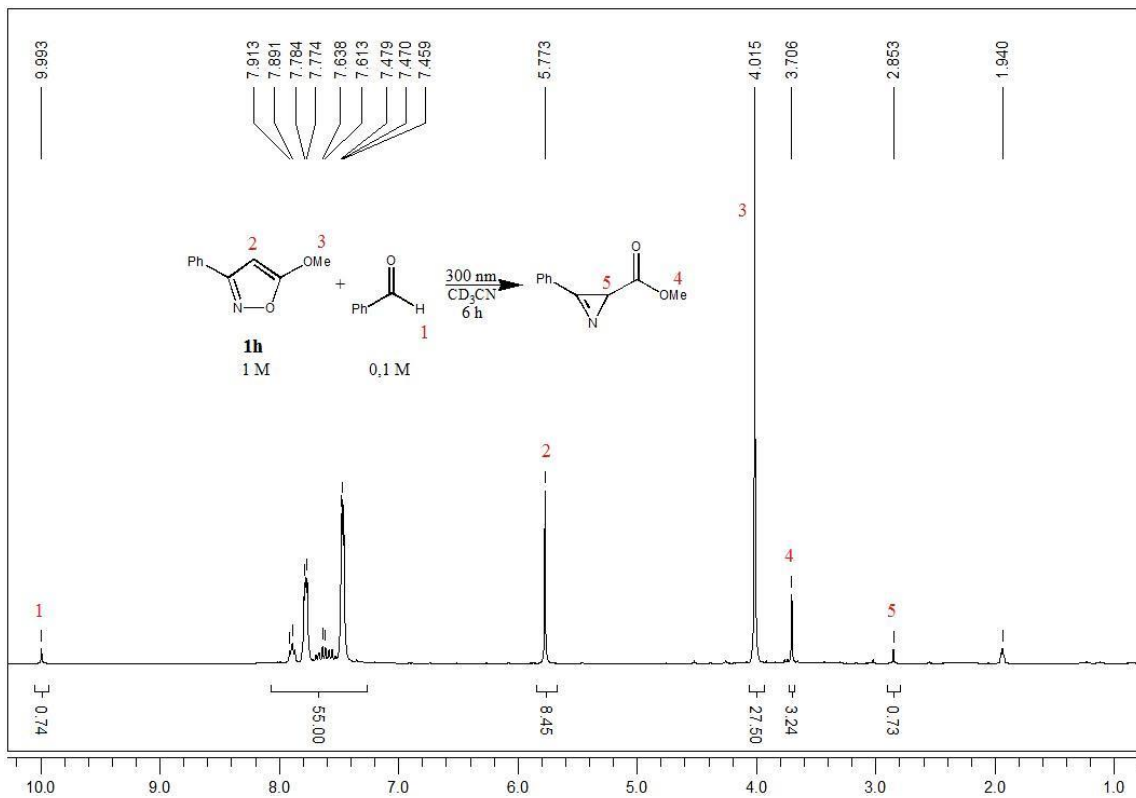
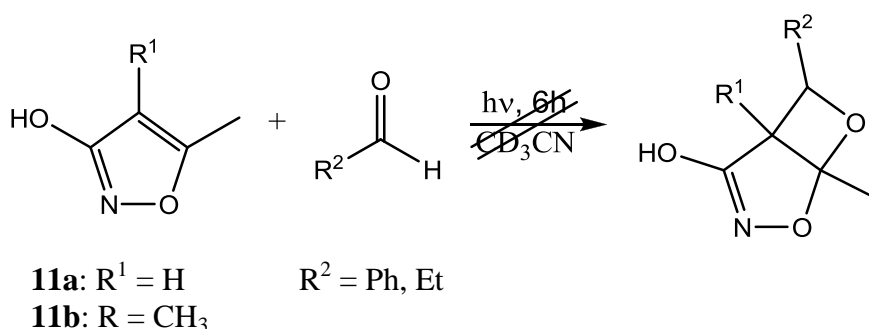


Abb. 3.6: 1H -NMR-Spektrum nach der Belichtung von Isoxazol **25c** in Gegenwart von Benzaldehyd

Die Ergebnisse der Belichtungen sind identisch und stimmen mit den Literaturdaten des Azirins **25c** überein. Insofern konnte gezeigt werden, dass auch in Gegenwart eines Chromophors wie Benzaldehyd die intramolekulare Ringkontraktion zum Azirin bevorzugt abläuft. Allerdings ist auffällig, dass die Reaktionsumsätze bei dieser Ringkontraktion in Anwesenheit von Benzaldehyd wesentlich höher ausfallen (bis zu 60% Differenz) als bei der alleinigen Belichtung der Isoxazole **25a-c**. Insofern kann davon ausgegangen werden, dass es bei den Belichtungen mit Benzaldehyd zu einer Anregung des Aldehyds kam, gefolgt von einem Transfer der Anregungsenergie auf die Isoxazolkomponente. Benzaldehyd kann daher auch als Photosensibilisator für die intramolekulare Ringkontraktion von phenylsubstituierten Isoxazolen zu Azirinen angesehen werden.

3.2.3. Photoreaktionen von Isoxazolethern und Isoxazololen

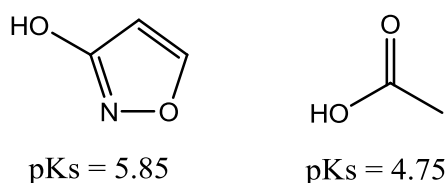
Analog zu den Belichtungen mit aliphatisch substituierten Isoxazolen (siehe **3.2.1**) wurden die hergestellten Isoxazolole **11a** und **11b** (siehe **3.1.3**) in Gegenwart einer Carbonylkomponente bei einer Wellenlänge von 300 nm belichtet. Als Carbonylkomponenten wurden auch hier Benzaldehyd bzw. Propionaldehyd als Modellverbindungen für aromatische bzw. aliphatische Aldehyde eingesetzt. Als Lösungsmittel wurde auch hier deuteriertes Acetonitril gewählt, um $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchungen der Reaktionsansätze vor und nach der Belichtung zu ermöglichen. Bei keinem der eingesetzten Isoxazole konnte jedoch eine Photoreaktion beobachtet werden (Schema 3.30). Der Einsatz eines zehnfachen Überschusses an Isoxazol- oder Aldehyds substrat führte ebenfalls zu keinem Reaktionsumsatz.



Schema 3.30: Belichtungen der Isoxazole **10a-c** in Gegenwart eines Aldehydes

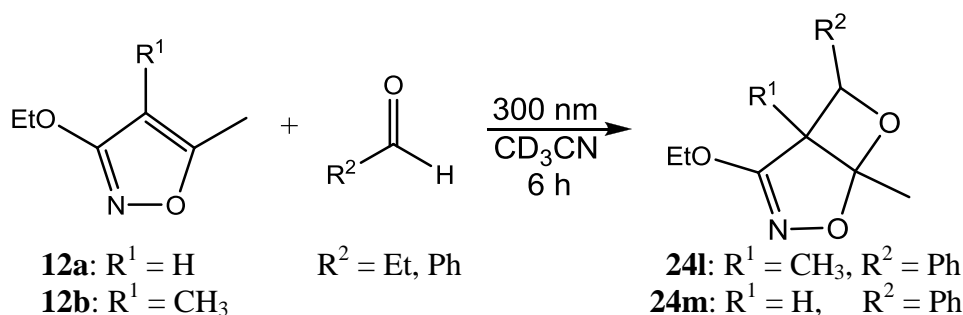
Diese Ergebnisse sind insofern ungewöhnlich, als dass zumindest Isoxazolol **11b** in Gegenwart von Benzaldehyd aufgrund der beiden Methylsubstituenten eine ausreichend hohe Reaktivität aufweisen müsste, um das entsprechende Photoprodukt zu bilden (vgl. Isoxazol **4e**, **3.2.1**). Da dies aber offenbar nicht der Fall ist, muss ein anderer Grund für die mangelnde Reaktivität dieses Isoxazolols verantwortlich sein.

Bicyclische Oxetane wie z.B. **24f-h** sind ausreichend stabil, um isoliert und gelagert werden zu können. Allerdings sind Oxetanringe hochgradig säurelabil und zersetzen sich insofern bereits in Gegenwart von Säurespuren.^{78,79} Insofern liegt die Vermutung nahe, dass die erwarteten Photoprodukte zwar gebildet, aber praktisch sofort wieder von Säurespuren in ihre Substrate zersetzt werden. Insbesondere stellt sich in dieser Hinsicht die Frage nach der Acidität der Hydroxygruppe. Da der pKs-Wert von unsubstituiertem Isoxazolol⁹³ bei 5.85 und damit im Bereich einer Carbonsäure liegt, ist davon auszugehen, dass die Belichtungen der Isoxazolole **11a** und **11b** effektiv in Gegenwart eines vollen Äquivalents an Carbonsäure stattfanden (Schema 3.31).



Schema 3.31: pKs-Werte von Isoxazolol und Essigsäure im Vergleich

Um die Vermutung zu überprüfen, dass die Hydroxygruppe des Isoxazolols die Bildung der gewünschten Produkte effektiv verhindert, wurden die Isoxazolole **11a** und **11b** durch Alkylierung zu den entsprechenden Isoxazolethern **12a** und **12b** umgesetzt. Diese Heterocyclen wurden im Anschluss unter gleichen Bedingungen belichtet wie die Isoxazolole (Schema 3.32, Tabelle 3.7).

Schema 3.32: Reaktion der Isoxazole **12a** und **12b** mit AldehydenTabelle 3.7: Belichtung der Isoxazole **12a** und **12b** in Gegenwart von Aldehyden

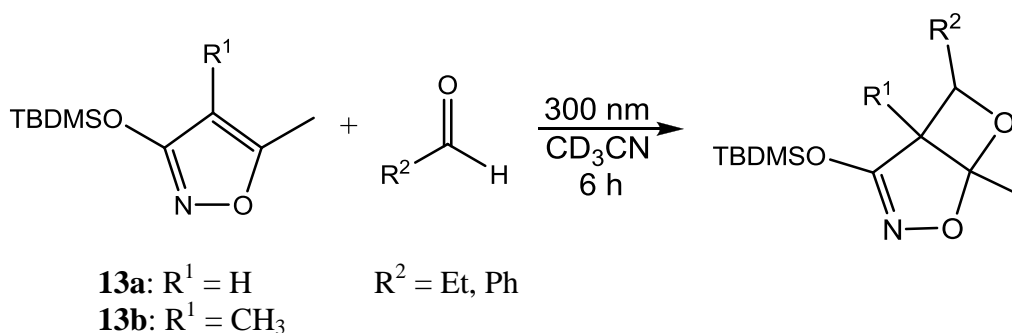
Isoxazol	R^1	R^2	Umsatz [%] ¹
12a	H	Et	0
12b	CH ₃	Et	0
12a	H	Ph	44
12b	CH ₃	Ph	86

¹ Verhältnis (Aldehyd/Heterocyclus): 1 : 10, nach 6h Belichtung bei 300 nm, bezogen auf die Bildung des Photoproduktes

In Gegenwart von Benzaldehyd reagierten die hergestellten Isoxazolether wie erwartet zu den entsprechenden bicyclischen Oxetanen **24l** und **24m**. Die Reaktivität der Photosubstrate verhält sich analog zu den Isoxazolen **4d** und **4e** (siehe 3.2.1) und entspricht insofern den Erwartungen. Auch die Regio- und Diastereoselektivität der jeweiligen Photoreaktion verhält sich analog. In Gegenwart von Propionaldehyd zeigen auch die Isoxazolether keine Reaktion.

Die Ergebnisse dieser Belichtungen belegen eindeutig, dass die freie Hydroxygruppe eine zu hohe Acidität aufweist, um die Bildung von bicyclischen Oxetanen zu ermöglichen.

Obwohl die untersuchten Isoxazolether **12a** und **12b** eine Paternò-Büchi-Reaktion mit Benzaldehyd eingehen, so kann der gebildete Ethylether nicht als Schutzgruppe für die Hydroxygruppe der entsprechenden Isoxazolole **11a** und **11b** angesehen werden, da die Veretherung nicht ohne weiteres wieder rückgängig gemacht werden kann. Daher wurden die Isoxazolole **11a** und **11b** zu den Silylether **13a** und **13b** hergestellt und im Anschluss unter den gleichen Bedingungen belichtet wie die Alkylether **12a** und **12b** (Schema 3.33, Tabelle 3.8).

Schema 3.33: Reaktion der Isoxazole **13a** und **13b** mit AldehydenTabelle 3.8: Belichtung der Isoxazole **12a** und **12b** in Gegenwart von Aldehyden

Isoxazol	R ¹	R ²	Umsatz [%] ¹
13a	H	Et	0
13b	CH ₃	Et	0
13a	H	Ph	39
13b	CH ₃	Ph	82

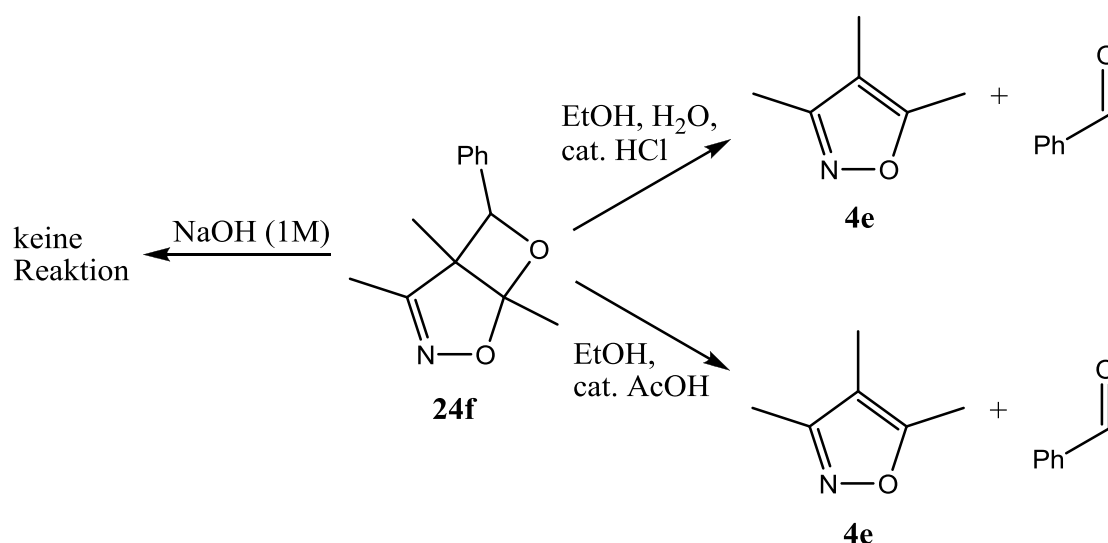
¹ Verhältnis (Aldehyd/Heterocyclus): 1 : 10, nach 6h Belichtung bei 300 nm, bezogen auf die Bildung des Photoproduktes

Auch diese Isoxazole reagierten in Gegenwart von Benzaldehyd zu den entsprechenden bicyclischen Oxetanen **26a** und **26b**. Die Reaktivität der Photosubstrate verhält sich ebenfalls analog zu den Isoxazolen **4d** und **4e** (siehe 3.2.1) und entspricht somit den Erwartungen. Gleiches gilt für die Regio- und Diastereoselektivität der Photoreaktionen.

3.3. Reaktionen von bicyclischen Oxetanen auf Isoxazolbasis

Bicyclische Oxetane auf Furan- oder Oxazolbasis können zu einer Vielzahl von Produkten umgesetzt werden. Dabei führt besonders die säurekatalysierte Hydrolyse dieser bicyclischen Addukte zu synthetisch bzw. biologisch interessanten Produkten. So sind β -Hydroxyketone aus bicyclischen Oxetanen auf Furanbasis darstellbar, während die entsprechenden Oxetane auf Oxazolbasis zu quaternären Aminosäuren umgesetzt werden können (siehe 1.2.1 und 1.2.3).^{55,60} Daher wurde untersucht, inwiefern sich die gewonnenen bicyclischen Oxetane auf Isoxazolbasis **24f-h** zu

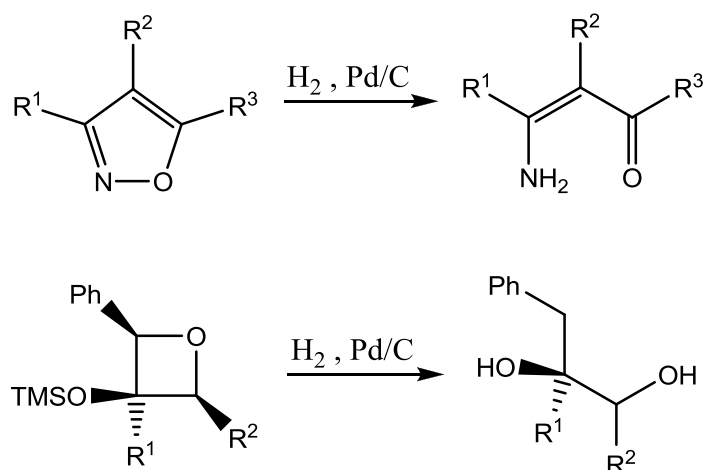
anderen Produkten umsetzen lassen. Dabei werden die durchgeführten Reaktionen am Beispiel von **24f** geschildert, die Oxetane **24g**, **24h** und **24m** reagieren analog. Zunächst wurde versucht, das Oxetan **24f** säurekatalytisch zu öffnen. Diese Umsätze wurde sowohl in An- als auch in Abwesenheit von Wasser durchgeführt, um zu untersuchen, ob es bei einer entsprechenden Ringöffnung auch zu einer Hydrolyse kommt und inwieweit dies Einfluss auf eine eventuelle Produktbildung hat. Ebenfalls untersucht wurde das Reaktionsverhalten des Oxetans in Gegenwart von wässriger Base (Schema 3.34).



Schema 3.34: Reaktion von **24f** in saurer bzw. basischer Umgebung

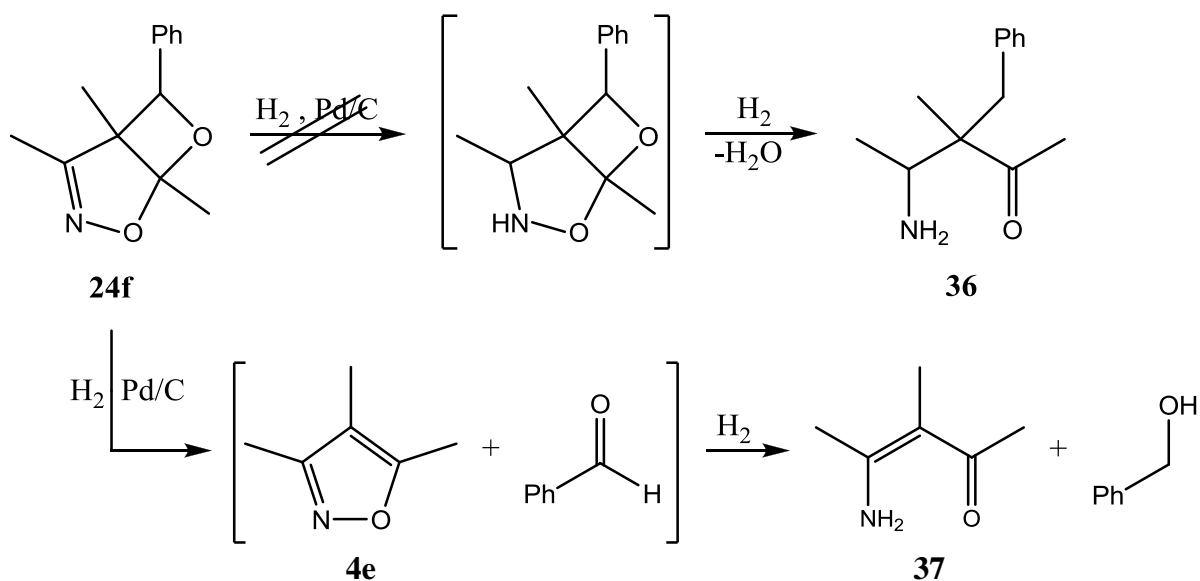
Bei den Reaktionen von **24f** in saurem Medium konnte jedoch sowohl in An- als auch Abwesenheit von Wasser keinerlei Produktbildung beobachtet werden. Stattdessen wurde jeweils ein Gemisch aus Trimethylisoxazol **4e** und Benzaldehyd gewonnen. Das Photoprodukt **24f** zerfällt demnach in Gegenwart katalytischer Mengen an Säure in seine Photosubstrate. Die Anwesenheit von Wasser in der Reaktionslösung ist dabei für diese Zerfallsreaktion offenbar nicht von Relevanz. Dagegen zeigte die Umsetzung von **24f** mit Natronlauge keinerlei Reaktion, das Oxetan konnte unverändert zurück gewonnen werden.

Da sowohl Isoxazole⁵⁸, als auch Oxetane¹⁷⁴ über Palladium/Kohle hydriert werden können (Schema 3.35), wurde analog zu diesen Reaktionen versucht, **24f** mit Wasserstoff zur Reaktion zu bringen.



Schema 3.35: Hydrierung von Isoxazolen und Oxetanen

Die Hydrierung des Oxetans führte jedoch nicht wie erwartet zu dem entsprechenden Dihydroprodukt bzw. dem Aminoketon **36**, sondern zu dem Enaminoketon **37** und Benzylalkohol. Eine Variierung von Reaktionstemperatur, Reaktionszeit und Lösemittel erbrachte die gleichen Ergebnisse. Die Durchführung der Reaktion in Gegenwart einer Base (10 mol-% Kaliumcarbonat) zur Eliminierung eventueller Säurespuren erbrachte ebenfalls dasselbe Resultat. Dabei zeigt insbesondere die Entstehung von Benzylalkohol, dass es bei den durchgeführten Reaktionen offenbar zu einer Zersetzung des Oxetans **24f** in seine Photosubstrate **4e** und Benzaldehyd kam, welche im Anschluss zu den entsprechenden Endprodukten hydriert wurden (Schema 3.36, Abb. 3.7).



Schema 3.36: Reaktion von **24f** mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle

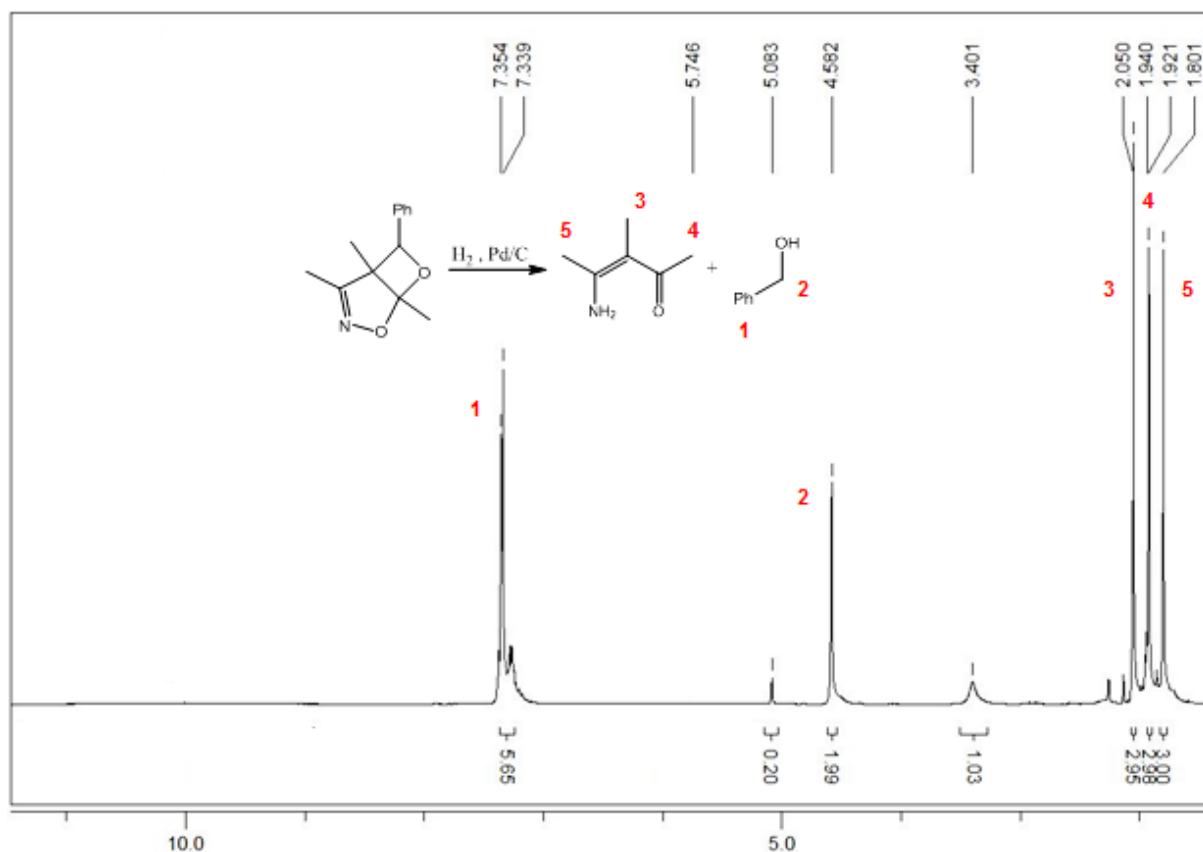
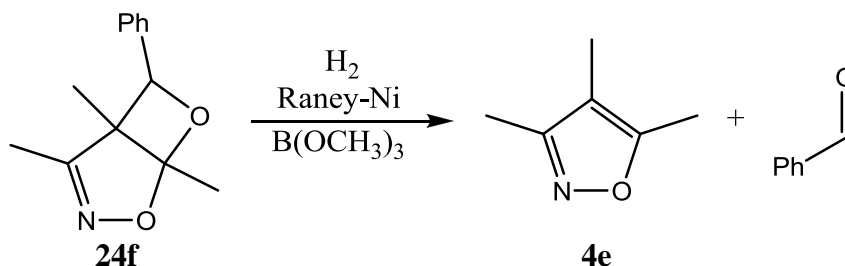


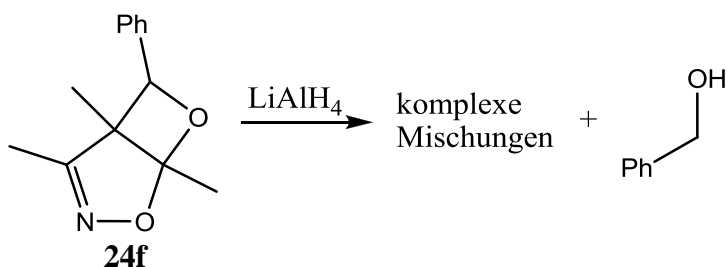
Abb. 3.7: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nach der Umsetzung von **24f** mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle

Das Oxetan **24f** zeigt also ähnlich wie bei den Umsetzungen in saurer Umgebung in Gegenwart des Katalysators ausschließlich eine Zersetzungsreaktion. Eine Kontrollreaktion, bei der kein Wasserstoff eingesetzt wurde, zeigte dementsprechend die Bildung eines Gemisches aus **4e** und Benzaldehyd. Eine Hydrierung dieses Oxetans mittels Palladium/Kohle ist demnach nicht möglich. Daher wurde versucht, **24f** durch den Einsatz von Raney-Nickel in Gegenwart eines Borsäureesters zu hydrieren. Da die Reaktionsbedingungen bei dieser Art von Hydrierung als sehr mild angesehen werden können¹⁷⁵, wurde angenommen, dass die geschilderte Zersetzungsreaktion bei der Umsetzung von **24f** in Gegenwart von Raney-Nickel nicht auftreten würde. Jedoch konnte nach der Reaktion lediglich ein Gemisch aus **24f**, Trimethylisoxazol **4e** und Benzaldehyd gewonnen werden. Die Umsetzung des Oxetans in Gegenwart von Raney-Nickel führte also zu einer partiellen Zersetzung in die Photosubstrate ohne weitere Reaktion (Schema 3.37).



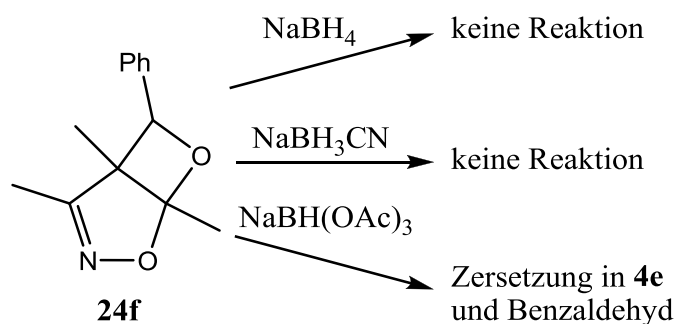
Schema 3.37: Reaktion von **24f** in Gegenwart von Raney-Nickel

Da die durchgeführten Umsetzungen von **24f** mit Wasserstoff zu keinen befriedigenden Ergebnissen führten, wurde versucht, das bicyclische Oxetan durch den Einsatz unterschiedlicher Metallhydride zu hydrieren. Dabei führte die Reaktion von **24f** mit Lithiumaluminiumhydrid zur Bildung komplexer Produktmischungen, bei denen Benzylalkohol als ein Hauptbestandteil identifiziert werden konnte (Schema 3.38). Eine Variierung von Reaktionstemperatur, Reaktionszeit und Lösungsmittel erbrachte die gleichen Ergebnisse. Die Entstehung von Benzylakohol zeigt auch hier, dass es bei den durchgeführten Reaktionen offenbar zu einer Zersetzung des Oxetans **24f** in seine Photosubstrate **4e** und Benzaldehyd kam, wobei der entstehende Aldehyd im Anschluss zum Alkohol reduziert wurde.

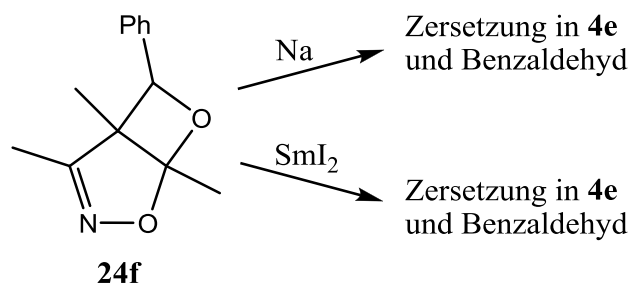


Schema 3.38: Reaktion von **24f** mit Lithiumaluminiumhydrid

Der Einsatz von Natriumborohydrid oder Natriumcyanoborohydrid hingegen führte unabhängig von Reaktionstemperatur, Reaktionszeit und Lösungsmittel zu keiner Reaktion, das Oxetan **24f** konnte unverändert zurückgewonnen werden. Die Verwendung von Natriumtriacetoxaborohydrid als Hydrierungsmittel dagegen führte zu einer Zersetzung des Oxetans in Trimethylisoxazol **4e** und Benzaldehyd, wahrscheinlich aufgrund von Essigsäurespuren im eingesetzten Borhydrid (Schema 3.39). Das bicyclische Oxetan **24f** ist demnach gegenüber Borhydriden stabil und zeigt keine Reaktion.

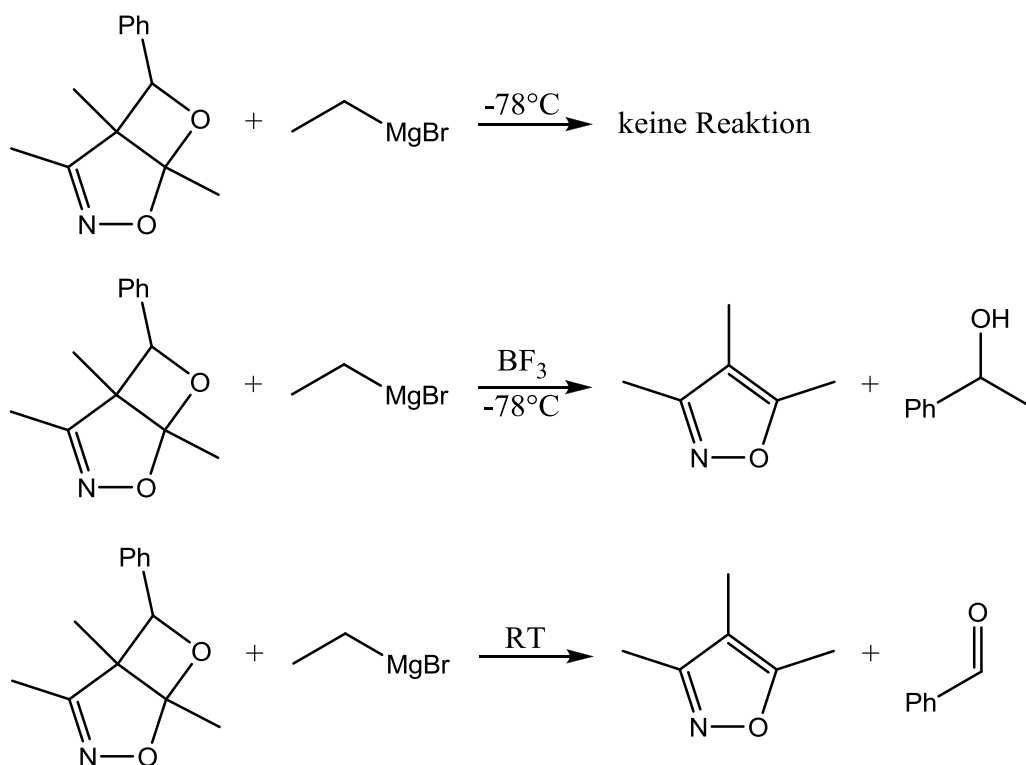
Schema 3.39: Umsetzungen von **24f** mit Borhydriden

Zusätzlich zu den unternommenen Hydrierungsumsätzen wurde versucht, **24f** durch elektronische Reduktion zur Reaktion zu bringen. Dabei wurde das Oxetan mit elementarem Natrium bzw. Samariumdiodid umgesetzt. In beiden Fällen kam es jedoch auch hier zur Zersetzung des Oxetans in seine Photosubstrate **4e** und Benzaldehyd (Schema 3.40).

Schema 3.40: Reaktion von **24f** mit Natrium bzw. Samariumdiodid

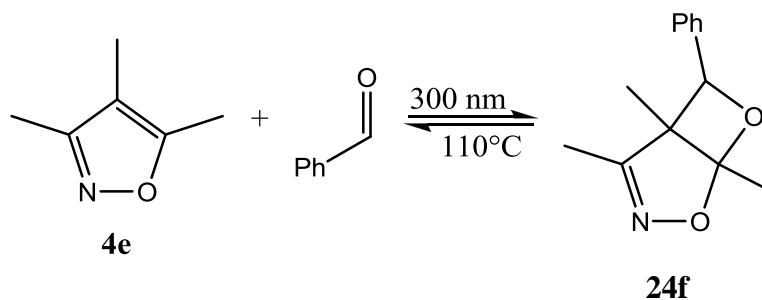
Ebenfalls untersucht wurde das Reaktionsverhalten von **24f** in Anwesenheit eines Grignard-Reagenzes. Ziel dieser Umsetzungen war es, das Oxim des vormaligen Isoxazolrings durch ein entsprechendes Alkyl nucleophil anzugreifen. Jedoch zeigten die ersten Umsätze mit Ethylmagnesiumbromid bei niedriger Temperatur keinerlei Reaktion, das Oxetan konnte unverändert wieder zurückgewonnen werden. In Gegenwart von Bortrifluorid als Katalysator kam es dagegen zur Bildung von Trimethylisoxazol **4e** und Phenylpropanol. Die Entstehung des Isoxazols zeigt dabei klar, dass es auch bei diesen Reaktionen offenbar zu einer Zersetzung des Oxetans **24f** durch das säurekatalysierte Bortrifluorid in seine Photosubstrate **4e** und Benzaldehyd kam. Dabei wurde der entstehende Aldehyd im Anschluss durch nucleophilen Angriff des Grignard-Reagenzes zum entsprechenden Alkohol umgesetzt (Schema 3.41).

Die Umsetzung von **24f** mit Ethylmagnesiumbromid ohne Katalysator bei Raumtemperatur dagegen führte zu einer partiellen Zersetzung des Oxetans in dessen Photosubstrate. Eine Alkylierung von **24f** durch Grignard-Reagenzien ist demnach auch nicht möglich.



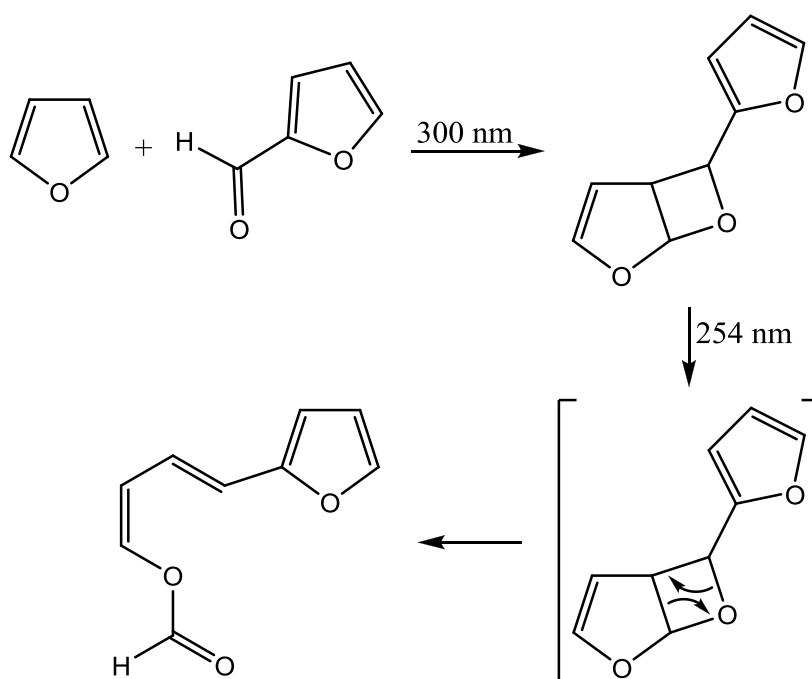
Schema 3.41: Reaktionen von **24f** unter Grignard-Bedingungen

Das hergestellte Oxetan **24f** wurde ebenfalls hinsichtlich der thermischen Stabilität sowohl als Feststoff als auch in Lösung nach 6h bei 50°C , 65°C , 80°C und 100°C untersucht. Jedoch konnte in keinem Fall eine Reaktion festgestellt werden. Auch bei längeren Heizperioden zeigt das Oxetan bei den untersuchten Temperaturen keine Reaktion. Bei Temperaturen über 110°C zersetzt sich **24f** jedoch in kürzester Zeit in die Photosubstrate Trimethylisoxazol **4e** und Benzaldehyd. Das bicyclische Oxetan bildet somit zusammen mit seinen Photosubstraten ein photochromisches System des T-Typs (Schema 3.42).



Schema 3.42: T-Typ Photochromie bei **4e**, Benzaldehyd und **24f**

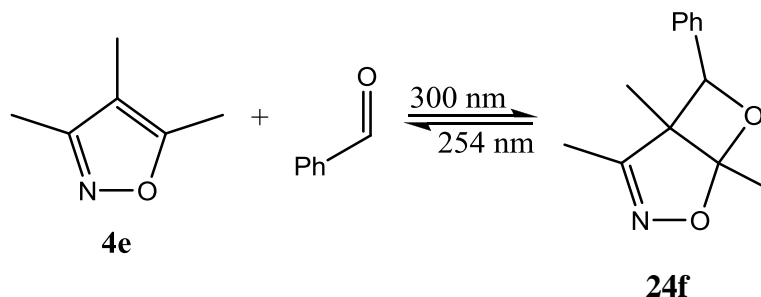
Da bestimmte bicyclische Oxetane auf Furanbasis bei Bestrahlung im kurzwelligen UV-Bereich (254 nm) eine Ringöffnungsmetathese⁹⁴ durchlaufen (Schema 3.43), wurde das Reaktionsverhalten von **24f** bei Bestrahlung mit Licht im gleichen Wellenbereich ebenfalls untersucht.



Schema 3.43: Metathetische Ringöffnung von bicyclischen Oxetanen auf Furanbasis

Auch hier zersetzte sich **24f** in seine Photosubstrate Trimethylisoxazol **4e** und Benzaldehyd. Das bicyclische Oxetan bildet somit zusammen mit seinen Photosubstraten ebenfalls ein photochromisches System des P-Typs (Schema 3.44). Da durch die eingestrahlte Wellenlänge auf einfache Weise gesteuert werden kann, in welchem Zustand das photochromische System vorliegt, werden solche Systeme auch als „molekulare Schalter“ bezeichnet. Solche Schalter sind in der

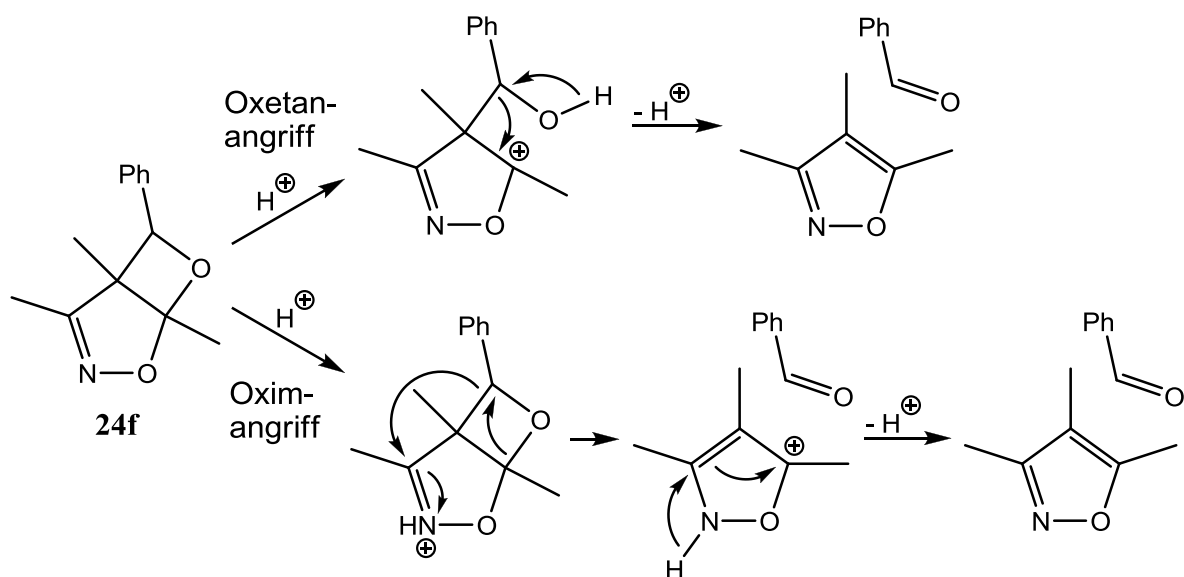
supramolekularen Chemie und dem Bereich der Datenspeicherung bereits vielfältig zur Anwendung gekommen.^{95,96}



Schema 3.44: P-Typ Photochromie bei **4e**, Benzaldehyd und **24f**

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die untersuchten Oxetane **24f-h** eine starke Tendenz aufweisen, sich in ihre jeweiligen Photosubstrate zu zersetzen. Dies ist insofern ungewöhnlich, als dass andere bicyclische Oxetansysteme eine deutlich geringere Zersetzungstendenz aufweisen.⁸⁸ Die Triebkraft für die beobachteten Zersetzungsreaktionen bei **24f-h** ist demnach außergewöhnlich stark. Ein Grund hierfür liegt in der Rearomatisierung des Isoxazolrings, die mit einem hohen Energiegewinn verbunden ist. Dies wäre zwar auch bei bicyclischen Oxetanen auf Furan- oder Oxazolbasis der Fall, jedoch stabilisiert das aromatische System im Fall von Isoxazol auch zusätzlich die schwache N-O-Bindung (siehe **1.2.2**), was die Triebkraft für eine Rearomatisierung entsprechend erhöht.

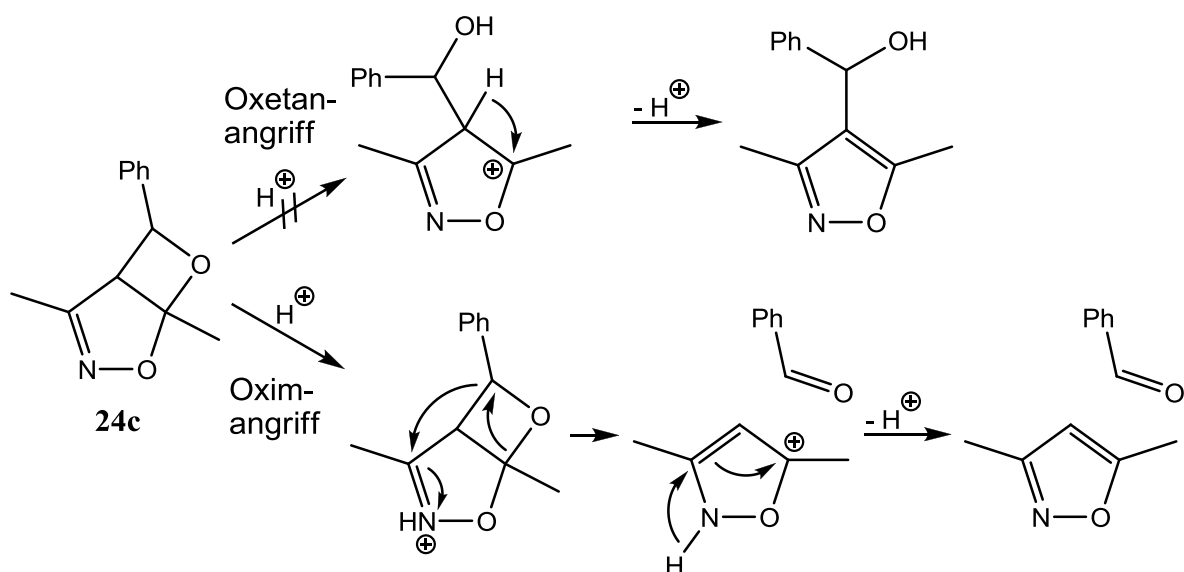
Der genaue Mechanismus der Zerfallsreaktion von bicyclischen Oxetanen wurde bislang noch nicht beschrieben und daher am Beispiel des Zerfalls von **24f** in Gegenwart von Säure näher betrachtet. Dabei ist festzustellen, dass im ersten Schritt entweder das Oxim oder der Oxetansauerstoff der untersuchten Substanz protoniert wird. In beiden Fällen kommt es dann zur Aufspaltung der Verbindung in Isoxazol und Aldehyd (Schema 3.45).



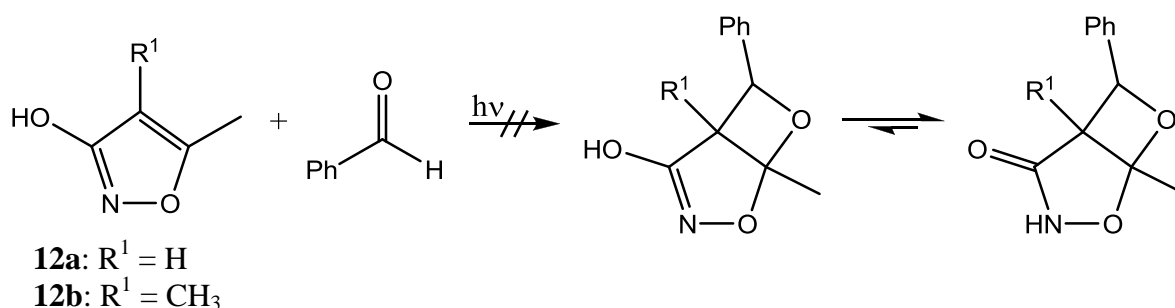
Schema 3.45: Mögliche Mechanismen bei der Zersetzung von **24f**

Da beide Reaktionswege zu denselben Endprodukten führen, ist es nicht ohne weiteres möglich, festzustellen, ob einer der beiden Wege bevorzugt abläuft. Bereits bekannt ist, dass bei der säurekatalysierten Ringöffnung von bicyclischen Oxetanen auf Oxazolbasis der Stickstoff des Oxazolrings bevorzugt angegriffen wird.⁷⁹ Die Annahme, dass es analog dazu bei **24f** ebenfalls zu einem bevorzugten Angriff am Stickstoff kommt, kann jedoch nicht ohne weiteres getroffen werden, da der Stickstoff im Isoxazolring in einer anderen chemischen Umgebung vorliegt.

Um weitere Aussagen über den Mechanismus der Zerfallsreaktion treffen zu können, wurde **24c** ebenfalls in Gegenwart von Säure umgesetzt. Bei dieser Substanz sollte eine Protonierung am Oxetanring zur Bildung des entsprechenden β -Hydroxyisoxazols führen, da das durch den sauren Angriff entstehende Kation durch α -H-Eliminierung weiter umgesetzt werden kann (Schema 3.46). Da die Wahrscheinlichkeit für eine solche Eliminierung deutlich größer ist als die Spaltung der entsprechenden C-C-Bindung unter Rückbildung des Aldehyds, kann davon ausgegangen werden, dass eine Protonierung des Oxetanringes praktisch ausschließlich die Bildung des β -Hydroxyisoxazols zur Folge hätte. Die Umsetzung von **24c** mit verdünnter Salzsäure hatte jedoch ebenfalls lediglich die Bildung von Benzaldehyd und Dimethylisoxazol **4c** zur Folge, das fragliche β -Hydroxyisoxazol konnte nicht nachgewiesen werden. Es ist insofern davon auszugehen, dass bei der Zersetzungsreaktion der bicyclischen Oxetane auf Isoxazolbasis der Stickstoff des Oxims bevorzugt protoniert wird.

Schema 3.46: Zersetzungsmechanismus von **24c**

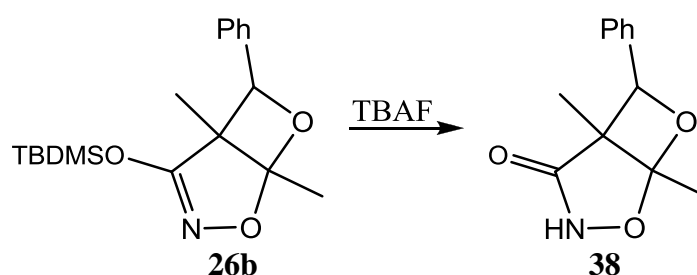
Um die beschriebene Triebkraft für die beobachteten Zersetzungsreaktionen bei bicyclischen Oxetanen auf Isoxazolbasis zu verringern, wurde zunächst versucht, die Isoxazole **12a** und **12b** in einer Paternò-Büchi-Reaktion zu den entsprechenden bicyclischen Oxetanen umzusetzen. Dabei wurde davon ausgegangen, dass die erwarteten Oxetane bevorzugt in der Form des Amidtautomers anfallen würden. Dadurch wäre bei einem Zerfall des bicyclischen Oxetans keine Rearomatisierung mehr gegeben, wodurch wiederum die Triebkraft für diese Zersetzung deutlich geringer werden sollte (Schema 3.47). Da die Hydroxygruppe dieser Isoxazole jedoch eine hohe Acidität aufwies, konnten die entsprechenden Photoproducte nicht dargestellt werden (siehe **3.2.3**).



Schema 3.47: Versuchte Synthese von bicyclischen Oxetanen auf Isoxazolbasis

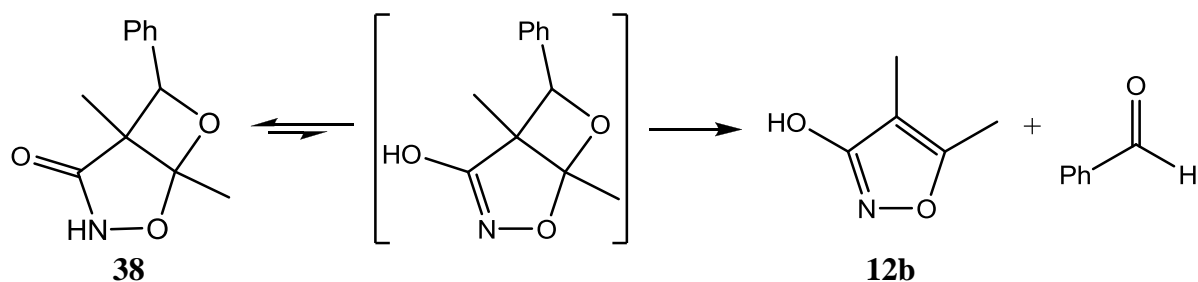
Eine Alkylierung der Hydroxygruppe führte zwar zu den entsprechenden Oxetanen **24l-o**, jedoch konnten diese Alkoxyether nach der Photoreaktion nicht zu dem entsprechenden Amid tautomerisieren. Daher wurden die Silylether **13a** und **13b** der

Isoxazolole hergestellt und mit Benzaldehyd zu den bicyclischen Oxetanen **26a** und **26b** umgesetzt. Anschließend wurde im Fall von **26b** das Photoprodukt mittels Tetra-*n*-butyl-ammoniumfluorid (TBAF) desilyliert und die Hydroxygruppe somit wieder regeneriert. Eine Aufreinigung des entsprechenden Rohproduktes erwies sich dabei als schwierig, da auch nach wiederholten Extraktionen die Ammoniumorganyle nicht vollständig entfernt werden konnten. Auf eine säulenchromatographische Reinigung wurde verzichtet, da sich andere bicyclische Oxetane (**24f-h**) bei einer solchen Aufreinigung zersetzten. Untersuchungen des Rohproduktes zeigten jedoch nichtsdestotrotz die erwartete Bildung des bicyclischen Oxetans **38** (Schema 3.48).



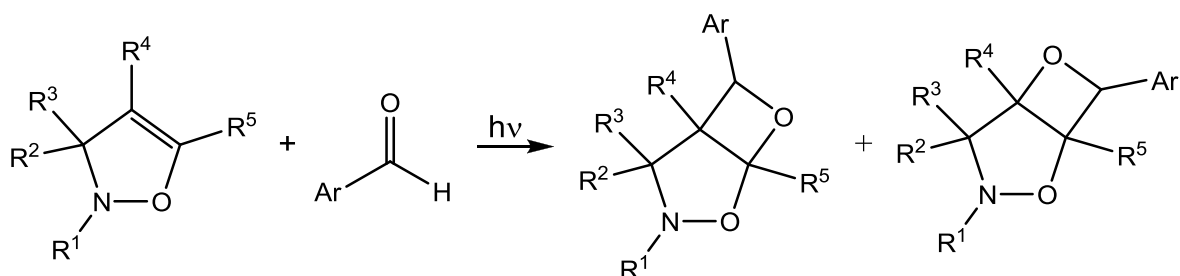
Schema 3.48: Desilylierung von **26b**

Allerdings war auffällig, dass das Rohprodukt in Lösung nach 40 Stunden eine signifikante Bildung an Benzaldehyd und Isoxazolol **12b** zeigte. Daher kam es offenbar auch bei diesem Oxetan zu einer Zersetzung des Photoproduktes. Dies war insofern unerwartet, als dass eventuelle Säurespuren im Rohproduktes aufgrund der basischen Aufarbeitung dieses Produktes ausgeschlossen werden konnten. Bemerkenswert war jedoch, dass sich dieser Zerfall im Vergleich zu den Oxetanen **24f-h** nur langsam vollzog. Eine mögliche Erklärung für dieses Verhalten liegt in der tautomeren Form des Oxetans **38**, bei der die saure Hydroxygruppe zur Zersetzung des Oxetans führen kann (Schema 3.49). Da diese tautomere Form jedoch nicht dominant ist, kommt es lediglich zu einer langsamen Zersetzung des Oxetans. Allerdings werden selbst durch diese geringe Zersetzungstendenz selektive Umsetzungen des Oxetans zu anderen Produkten praktisch unmöglich gemacht.

Schema 3.49: Zersetzungsreaktion von **38**

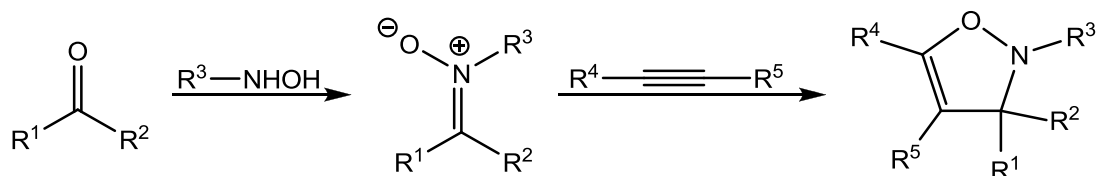
3.4. Synthese von Δ^4 -Isoxazolinen

Isoxazole können mit aromatisch substituierten Aldehyden zu den entsprechenden bicyclischen Oxetanen umgesetzt werden (siehe **3.2**). Da diese Photoaddukte aber eine ausgesprochen starke Tendenz zur Zersetzung in ihre Photosubstrate aufweisen (siehe **3.3**), wurde nach Möglichkeiten gesucht, die Triebkraft für diese Rückreaktion zu verringern. Ein wesentlicher Faktor, der zu dieser Triebkraft beiträgt, ist die Rearomatisierung des Isoxazolrings bei der Zersetzung der Photoaddukte. Dieser Faktor ließe sich aber leicht eliminieren, wenn man keine Isoxazole, sondern Δ^4 -Isoxazoline mit den entsprechenden Aldehyden photochemisch umsetzt (Schema 3.50). Da diese Substanzklasse keine Aromatizität aufweist, kann auch aus den Photoaddukten heraus keine Rearomatisierung erfolgen. Zusätzlich ist davon auszugehen, dass Δ^4 -Isoxazoline unter Paternò-Büchi Bedingungen eine deutlich höhere Reaktivität als Isoxazole zeigen, da hier kein Aromat, sondern ein einfach ungesättigtes Ringsystem photochemisch angegriffen wird.

Schema 3.50: Mögliche Paternò-Büchi Reaktion von Δ^4 -Isoxazolinen

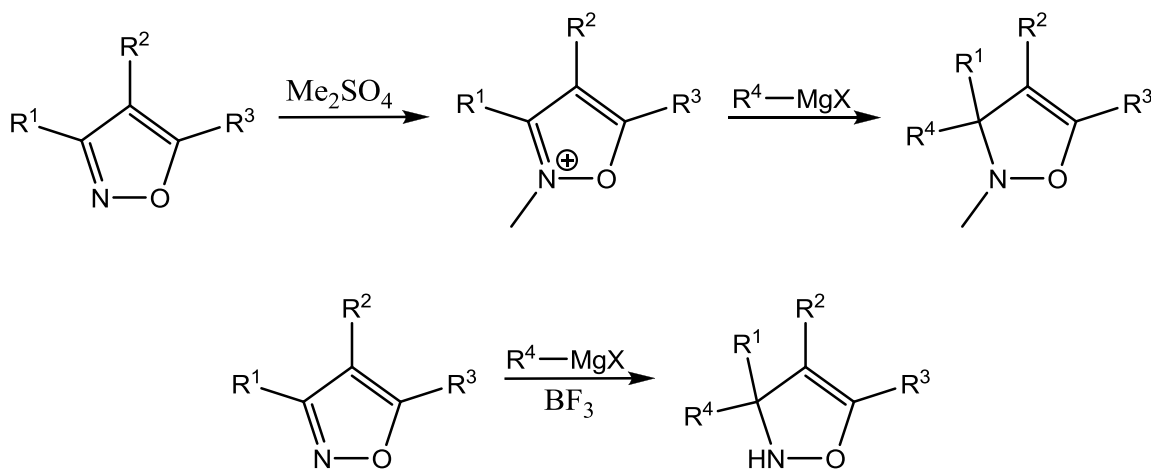
Eine Möglichkeit zur Darstellung von Δ^4 -Isoxazolinen ist die 1,3-dipolare Cycloaddition von Nitronen an Alkine (Huisgen-Reaktion)⁹⁷, wobei die dafür

benötigten Nitrone durch Umsetzung der entsprechenden Carbonyle mit Alkylhydroxylamin dargestellt werden können (Schema 3.51).^{98,99}



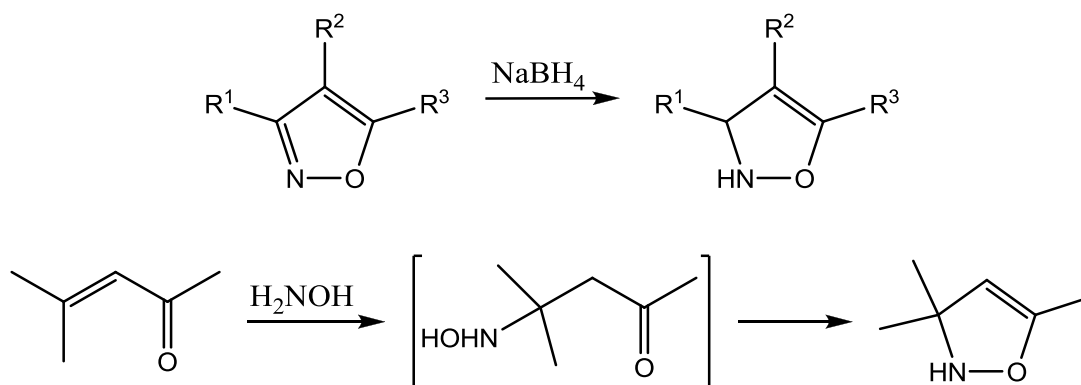
Schema 3.51: Huisgen-Synthese bei Δ^4 -Isoxazolinen

Eine alternative Syntheseroute dazu ist die Alkylierung von Isoxazoliumverbindungen zu den entsprechenden Δ^4 -Isoxazolinen. Die dafür erforderlichen ionischen Isoxazole sind durch die Reaktion von Isoxazolen mit Alkylierungsreagenzien wie Methylsulfat¹⁶⁴ oder Triethoxytetrafluorborat¹⁶⁵ darstellbar (Schema 3.52). Eine Variante hiervon ist die säurekatalysierte Alkylierung von Isoxazolen zu einfach substituierten Δ^4 -Isoxazolinen.¹⁶¹



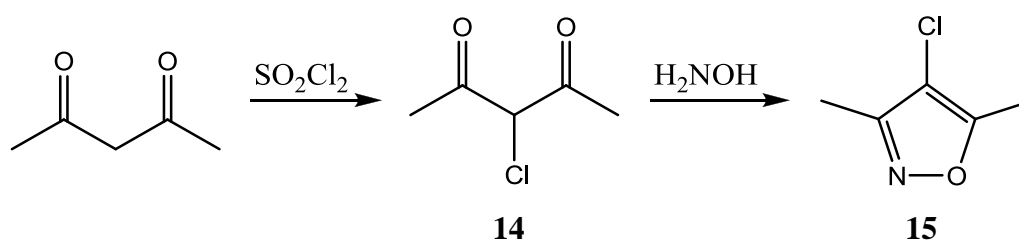
Schema 3.52: Δ^4 -Isoxazolin-Syntheserouten durch Alkylierung von Isoxazolen

Andere Möglichkeiten zur Δ^4 -Isoxazolinsynthese können durch die reduktive Umsetzung von Isoxazolen mit Hydriden¹⁶² oder die Reaktion von Mesityloxid mit Hydroxylamin¹⁶⁶ erschlossen werden (Schema 3.53).

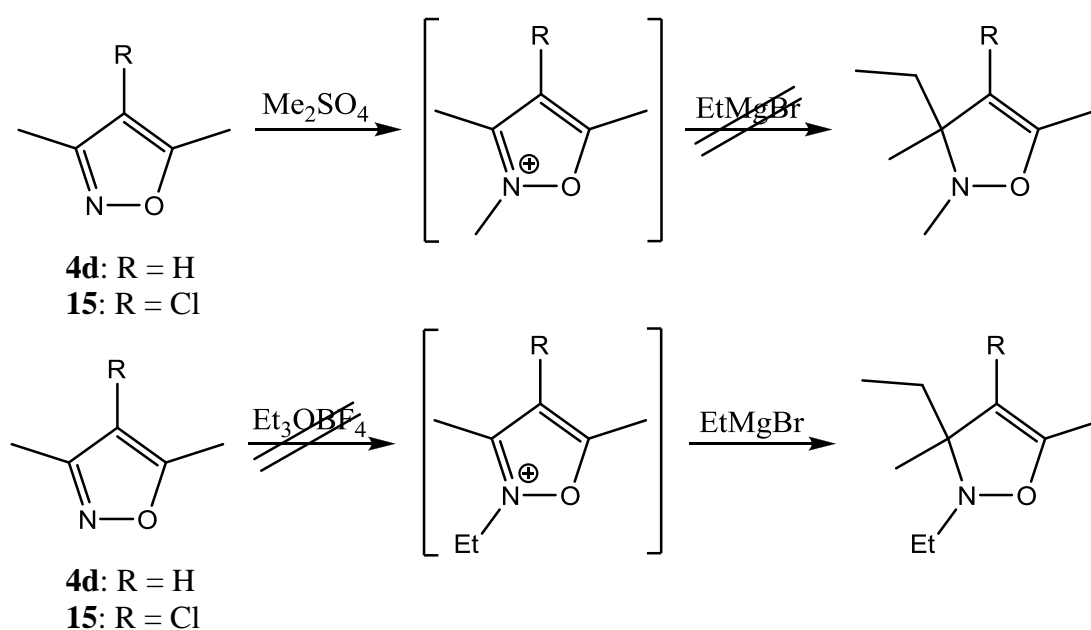
Schema 3.53: Alternative Syntheserouten für Δ^4 -Isoxazoline

Eine reduktive Umsetzung von 3,5-Dimethylisoxazol **4d** mit Natriumborhydrid führte jedoch zu keiner Reaktion, da das Substratisoxazol unverändert zurückgewonnen wurde. Bei der Umsetzung von **4d** mit Ethylmagnesiumbromid in Gegenwart von Bortrifluorid war ebenfalls keine Reaktion festzustellen. Variierungen der gewählten Reaktionsparameter (Temperatur, Lösungsmittel, Reaktionsdauer) erbrachten keine Änderung diesbezüglich. Ebenso wenig führte der Einsatz eines Überschusses an Hydrierungs- bzw. Grignard- Reagenz zu einem Reaktionsumsatz. Isoxazole scheinen daher von einfachen nucleophilen Reagenzien nicht angreifbar zu sein.

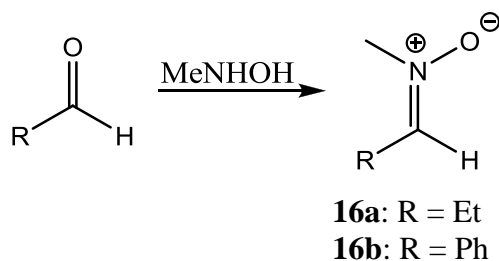
Eine deutlich höhere Elektrophilie ist dagegen von Isoxazoliumverbindungen zu erwarten, wo die positive Ladung des Stickstoffs einen nucleophilen Angriff am α -Kohlenstoff begünstigt. Zusätzlich dazu kann diese Elektrophilie durch einen Halogensubstituenten noch gesteigert werden.¹⁰¹ Daher wurden sowohl das Isoxazol **4d** als auch 4-Chloro-3,5-Dimethylisoxazol **15** mit Methylsulfat umgesetzt. Dabei wurde Isoxazol **15** durch die Reaktion von 3-Chloropentan-2,4-dion **14** mit Hydroxylamin dargestellt. Dieses Diketon wiederum wurde durch die Chlorierung von Acetylaceton mit Sulfurylchlorid synthetisiert (Schema 3.54).¹⁶³

Schema 3.54: Synthese von Isoxazol **15**

Bei der elektrophilen Umsetzung mit Methylsulfat zeigt sich jedoch das Problem, dass die gebildeten Isoxazoliumprodukte als ionische Verbindungen in organischen Lösungsmitteln unlöslich sind und sich im Wässrigen rasch zersetzen. Von daher war eine Aufreinigung der Produkte nicht möglich. Werden die Rohprodukte weiter mit Ethylmagnesiumbromid umgesetzt, kommt es zu einer heftigen Reaktion, die komplexe Produktgemische liefert. Bei dieser Reaktion handelt es sich primär um die Reaktion des Methylsulfat-Anions mit dem Grignard-Reagenz, gefolgt von weiteren Umsetzungen mit den Isoxazoliumverbindungen. Insofern wäre ein Austausch dieses Anions zwingend erforderlich, um eine selektive und kontrollierte Reaktionsführung zu ermöglichen. Aufgrund der beschriebenen Löslichkeitsprobleme der Isoxazoliume war jedoch der Einsatz eines Ionentauschers nicht möglich. Der Einsatz von Methylsulfat als Alkylierungsmittel konnte insofern nicht zu den gewünschten Isoxazolen führen. Insofern wurde im folgenden Triethoxytetrafluorborat als alternatives Alkylierungsmittel eingesetzt, da das hier vorliegende Tetrafluorborat-anion keine Reaktion bezüglich Grignard-Reagenzien zeigt. Jedoch konnte bei den Umsetzungen von Isoxazol **4d** und **15** mit diesem Alkylierungsmittel keine Reaktion festgestellt werden, da die Isoxazolsubstrate unverändert wieder zurückgewonnen wurden. Variationen der gewählten Reaktionsparameter (Temperatur, Lösungsmittel, Reaktionsdauer) erbrachten diesbezüglich keine Änderung. Triethoxytetrafluorborat ist demnach ebenfalls als Alkylierungsmittel ungeeignet (Schema 3.55).

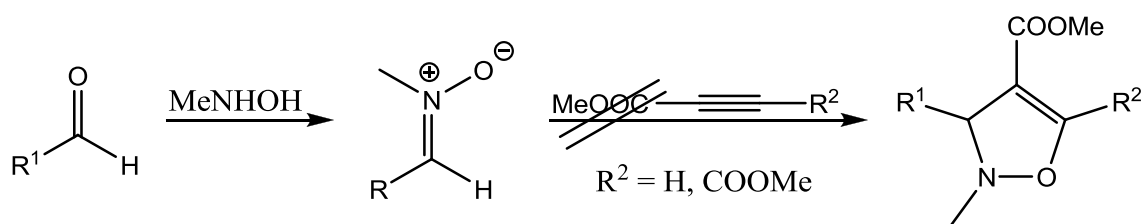
Schema 3.55: Syntheseveruche von Δ^4 -Isoxazolen über Isoxazolium-ionen

Die Umsetzungen mit dem Ziel, Isoxazolsysteme zu reduzieren bzw. zu alkylieren, verliefen nicht erfolgreich. Daher wurde versucht, Δ^4 -Isoxazoline durch die Huisgen-Reaktion von Nitronen mit Alkinen darzustellen. Die dafür benötigten Nitrone wurden aus den entsprechenden Aldehyden durch Umsetzung mit Methylhydroxylamin gewonnen (Schema 3.56). Der Einsatz von Ketonen anstelle der Aldehyde führt dagegen zu keinem Reaktionsumsatz.



Schema 3.56: Darstellung von Nitron **16a** und **16b**

Die so gebildeten Nitrone **16a** und **16b** sind aufgrund ihres zwitterionischen Charakters weitgehend unlöslich in organischen Lösungsmitteln. Auch zeigen die Nitrone in Gegenwart von Wasser eine rasche Umsetzung zu den Reaktionssubstraten, so dass deren Darstellung unter wasserfreien Bedingungen erfolgen muss. Aus diesen Gründen wurden die so gewonnenen Verbindungen ohne weitere Aufreinigung direkt mit den entsprechenden Alkinen umgesetzt. Diese Reaktionen zeigten jedoch in allen Fällen die Bildung komplexer Produktgemische, in denen die gewünschten Δ^4 -Isoxazoline nicht identifiziert werden konnten (Schema 3.57). Variierungen der gewählten Reaktionsparameter (Temperatur, Lösungsmittel, Reaktionsdauer) diesbezüglich erbrachten keine Änderung. Auch eine *in situ* Generierung der Nitrone **16a** und **16b** gefolgt von sofortigem Umsatz mit den jeweiligen Alkinen zeigte unabhängig von den gewählten Reaktionsparametern lediglich die Bildung komplexer Mischungen.



16a: R = H

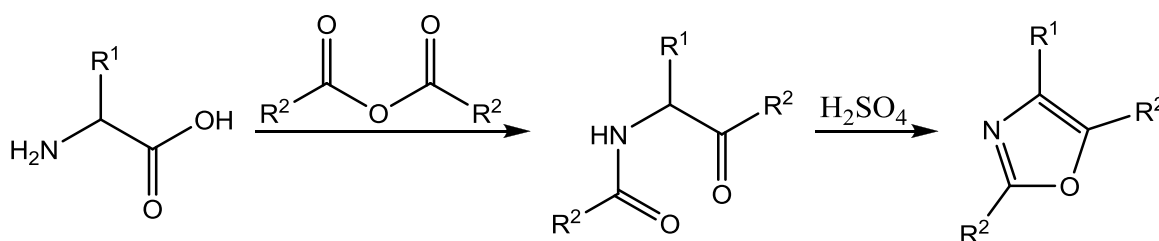
16b: R = Cl

Schema 3.57: Syntheseversuche von Δ^4 -Isoxazolinen nach Huisgen

Eine Erklärung für dieses Verhalten ist die Tatsache, dass Δ^4 -Isoxazoline in der Literatur übereinstimmend als sehr reaktive Substanzen geschildert werden^{97,100}, die in vielen Reaktionen lediglich als instabile Zwischenstufen existieren oder sich bei der Aufarbeitung zersetzen.^{101,102} Da Δ^4 -Isoxazoline in den meisten Fällen unter den Reaktionsbedingungen, unter denen sie gebildet werden, sofort zu diversen Substanzen weiterreagieren, ist eine Darstellung dieser heterocyclischen Komponenten nur im Ausnahmefall möglich.¹⁰³ Die experimentellen Erfahrungen stimmen insofern mit dem in der Literatur geschilderten Reaktionsverhalten der Δ^4 -Isoxazoline überein. Aus diesem Grund wurde von weiteren Versuchen, Δ^4 -Isoxazolinsysteme herzustellen, abgesehen.

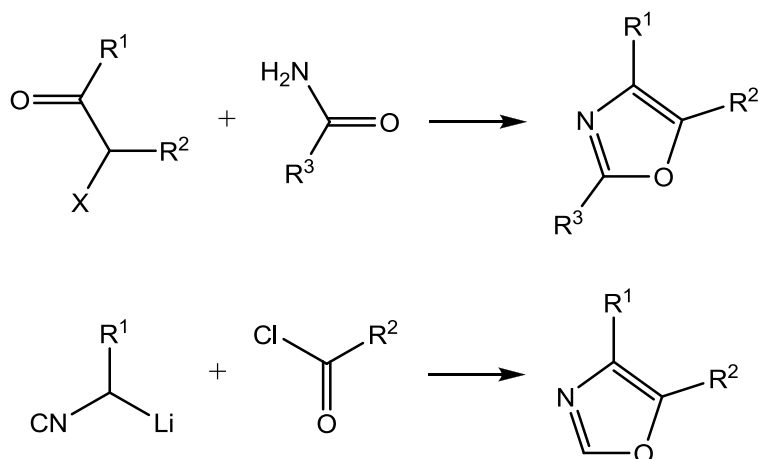
3.5. Synthese von Oxazolen

Oxazolsysteme können auf vielfältige Weise hergestellt werden, wobei Kondensationsreaktionen von entsprechenden Aminocarbonylen zum Oxazol die größte Rolle in der präparativen Synthese spielen. So können α -(Acylamino)ketone, -ester oder -amide mit Schwefelsäure, Polyphosphorsäure oder Phosphor-pentachlorid zu den entsprechenden Oxazolen cyclodehydratisiert werden (Robinson-Gabriel-Synthese, Schema 3.58).^{59,104,105} Diese α -Acylaminocarbonyle können wiederum durch doppelte Acylierung aus ihren Aminosäuren hergestellt werden (Dakin-West-Reaktion).¹⁰⁶



Schema 3.58: Robinson-Gabriel-Synthese von Oxazolen

Eine alternative Syntheseroute *via* Cyclodehydratisierung ist die Blümlein-Lewy-Reaktion, bei der α -Halogen- und α -Hydroxyketone mit Carbonsäureamiden unter primärer O-Alkylierung zu Oxazolen kondensieren.¹⁰⁷ Disubstituierte Oxazole können durch die Reaktion von α -metallierten Isocyaniden mit Carbonsäurechloriden über C-Acylierung und elektrophiler C-O-Verknüpfung dargestellt werden (Schöllkopf-Synthese, Schema 3.59).¹⁰⁸ Die benötigten Metall-Isocyanide werden dabei aus Isocyaniden und *n*-Butyllithium synthetisiert.

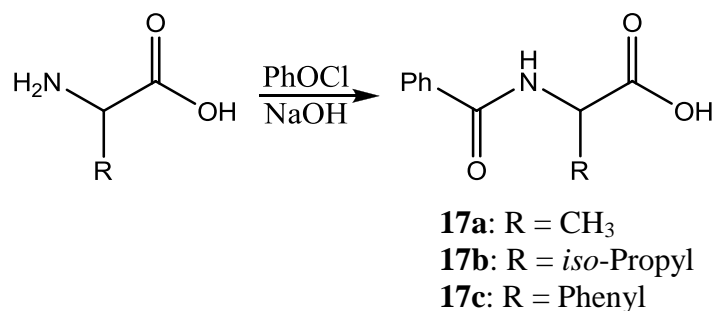


Schema 3.59: Blümlein-Lewy- und Schöllkopf-Synthese von Oxazolen

Bereits bekannt sind die Reaktionen von Oxazolen mit angeregten Carbonylen zu den entsprechenden bicyclischen Paternò-Büchi Addukten. Werden diese hydrolysiert, entstehen biologisch interessante β -Hydroxy- α,α -disubstituierte Aminosäurederivate (siehe 1.2.3). Jedoch verläuft diese Hydrolyse nur unter deutlich sauren Bedingungen effizient (Einsatz von konzentrierter Salzsäure oder Essigsäure), eine Hydrolyse im Neutralen lässt sich dagegen je nach Photoaddukt nur langsam oder überhaupt nicht beobachten. Um die entstandenen Aminosäuren in biologischen Systemen zu verwenden, ist es daher sinnvoll bzw. nötig, die Säure vorher zu neutralisieren. Deutlich attraktiver für diese Art von Anwendung wären insofern Photoaddukte mit erhöhter Hydrophilie, die bereits im Neutralen zu den gewünschten Aminosäuren hydrolysieren. Um dies zu erreichen, wurde versucht, eine Acylgruppe in 5-Position von verschiedenen Oxazolen einzuführen.

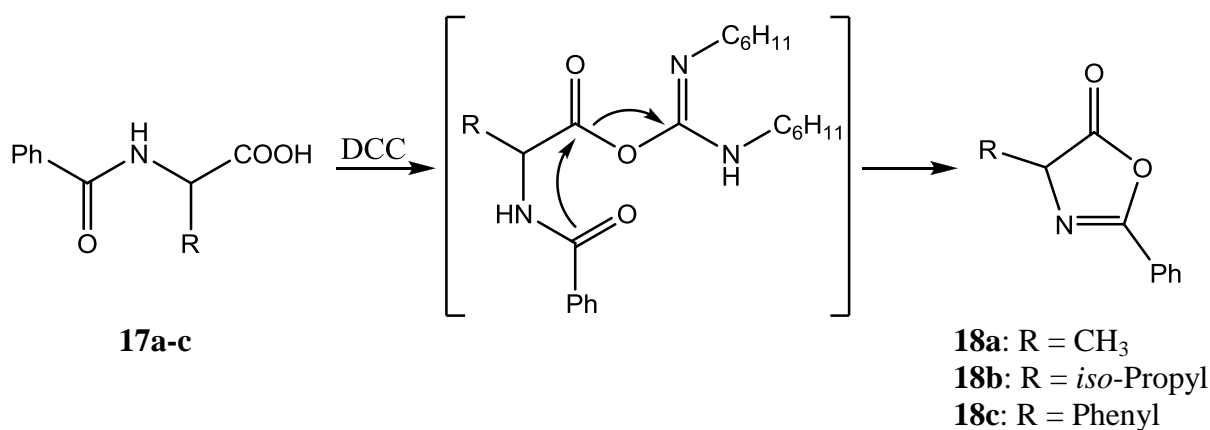
3.5.1. Synthese von aromatisch substituierten Acyloxazolen

Um acylsubstituierte Oxazole darstellen zu können, müssen zunächst die für den Ringschluss benötigten α -Acylaminocarbonsäuren hergestellt werden. Dies wurde durch die basische Umsetzung von verschiedenen Aminosäuren mit Benzoylchlorid erreicht. Die Synthese von N-Benzoylalanin **17a**, N-Benzoylvalin **17b** und N-Benzoylphenylglycin **17c** verlief problemlos bei moderaten Ausbeuten (Schema 3.60).



Schema 3.60: Darstellung von N-Benzoyl-aminosäuren

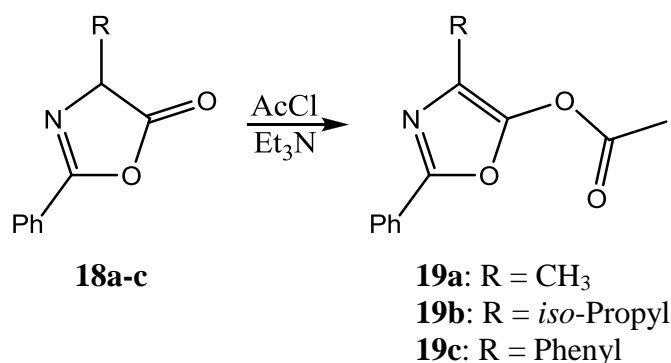
Eine Synthese von Oxazolen nach Robinson-Gabriel oder Blümlein-Lewy (siehe Schema 3.58 und 3.59) wurde nicht durchgeführt, da bei diesen Synthesen eine Einführung des gewünschten Acylsubstituenten am Oxazolring nicht möglich ist. Stattdessen wurden die erhaltenen Benzoylaminosäuren **17a-c** in einer Variante der Steglich-Reaktion mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) zu den entsprechenden Oxazolin-5-onen **18a-c** umgesetzt (Schema 3.61).¹⁰⁹ Hierbei war darauf zu achten, dass die Umsetzung unter komplett wasserfreien Bedingungen stattfand, da sich ansonsten die Reaktion nicht vollzog oder bereits gebildetes Oxazolinon wieder zur benzoylierten Aminosäure zurückreagierte. Da die eingesetzten Aminosäuren **17a-c** im Wässrigen hergestellt wurden und von daher noch Kristallwasser enthalten konnten, war eine sorgfältige Trocknung dieser Reagenzien unumgänglich.



Schema 3.61: Darstellung von phenylsubstituierten Oxazolin-5-onen

Die so hergestellten Oxazolinone **18a-c** wurden dann basisch mit Acetylchlorid zu den gewünschten Acyloxazolen **19a-c** (Schema 3.62) umgesetzt. Auch hier musste darauf geachtet werden, dass die Umsetzung unter wasserfreien Bedingungen ablief, da sowohl die Substrate als auch die entstehenden Produkte hydrolyseempfindlich

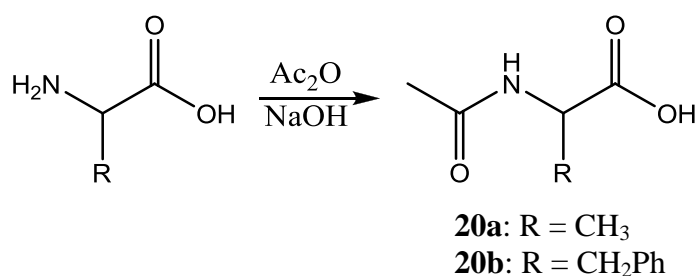
waren und in Gegenwart von Wasser zu den jeweiligen Benzoylaminosäuren **17a-c** zurückreagierten.



Schema 3.62: Darstellung von N-Benzoyl-acyloxazolen

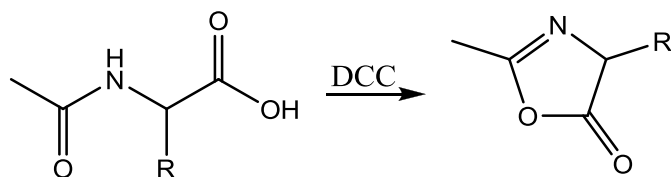
3.5.2. Synthese von aliphatisch substituierten Acyloxazolen

Um aliphatisch substituierte Acyloxazole darstellen zu können, müssen genau wie bei den phenylsubstituierten Acyloxazolen zunächst die für den Ringschluss benötigten α -Acylaminocarbonsäuren hergestellt werden. Dies wurde hier durch die basische Umsetzung von verschiedenen Aminosäuren mit Essigsäureanhydrid erreicht. Die Synthese von N-Acetylalanin **20a** und N-Acetyl-phenylalanin **20b** verlief problemlos bei moderaten Ausbeuten (Schema 3.63).



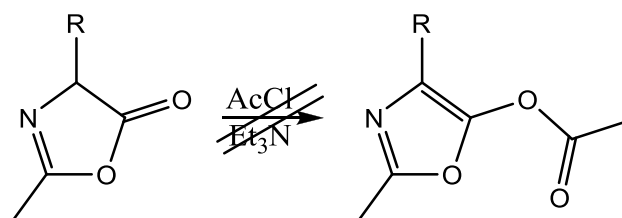
Schema 3.63: Darstellung von N-Benzoyl-aminosäuren

Die so erhaltenen Acetylaminosäuren **20a-c** wurden ebenfalls nach Steglich mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) zu den entsprechenden Oxazolin-5-onen umgesetzt (Schema 3.64).



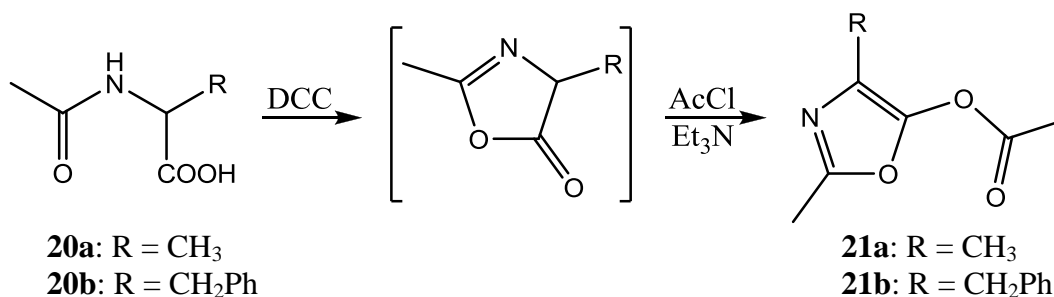
Schema 3.64: Darstellung von acetylsubstituierten Oxazolin-5-onen

Die anschließende Umsetzung dieser Oxazolinone mit Acetylchlorid führte jedoch nicht zu den gewünschten Produkten, sondern zu Stoffgemischen, bei denen die entsprechenden N-Acetylaminosäuren **20a** und **20b** als Hauptbestandteile vorlagen (Schema 3.65).



Schema 3.65: Syntheseversuch von N-Acetyl-acyloxazolen

Der Grund für dieses Reaktionsverhalten lag in der Isolierung der Oxazoline, da diese während der Aufarbeitung entweder durch mehrfache kalte Filtration oder per Säulenchromatographie vom entstandenen Dicyclohexylharnstoff getrennt werden mussten. In beiden Fällen war ein Kontakt des Oxazolinons mit Luftfeuchtigkeit unvermeidlich, was in der Folgereaktion mit Acetylchlorid nicht zu den gewünschten Produkten führte. Die Hydrolyseempfindlichkeit von N-acetylierten Oxazolinonen bzw. N-acetylierten Acyloxazolen ist insofern deutlich größer als bei den entsprechenden N-benzoylierten Produkten (siehe **3.5.1**). Dieses Problem konnte durch eine *in situ* Erzeugung der Oxazolinone mit direkter Umsetzung zum entsprechenden N-Acetyl-acyloxazol **21a** und **21b** gelöst werden (Schema 3.66).



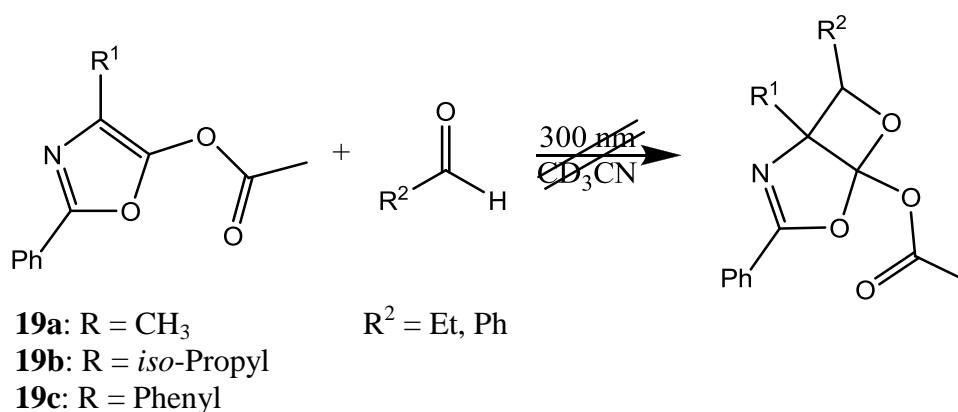
Schema 3.66: Darstellung von N-Acetyl-acyloxazolen unter *in situ*-Bildung von Oxazolin-5-onen

Obwohl bei dieser Reaktion die Oxazolinone nicht isoliert wurden, zeigte die Umsetzung mit Acetylchlorid bessere Ergebnisse, wenn der entstandene Dicyclohexylharnstoff vorher abfiltriert wurde. Um den Kontakt mit Luftfeuchtigkeit zu minimieren, war dabei ein zügiges Vorgehen zwingend notwendig. Allerdings mussten die Acyloxazole **21a** und **21b** nach der finalen Umsetzung mit Acetylchlorid von verbleibendem Harnstoff getrennt werden, was nur durch saure Extraktion mit anschließender Säulenchromatographie komplett möglich war. Bei beiden Schritten kommt es zu einer partiellen Zersetzung der Produkte, wodurch nur geringe Ausbeuten erzielt werden können. Da Harnstoffe aber in vielen Fällen ein photoaktives Verhalten zeigen¹¹⁰, war eine Entfernung dieses Reaktionsproduktes zwingend notwendig, um Nebenreaktionen bei Belichtung zu vermeiden.

3.6. Photoreaktionen von Acyloxazolen

3.6.1. Photoreaktionen von aromatisch substituierten Acyloxazolen

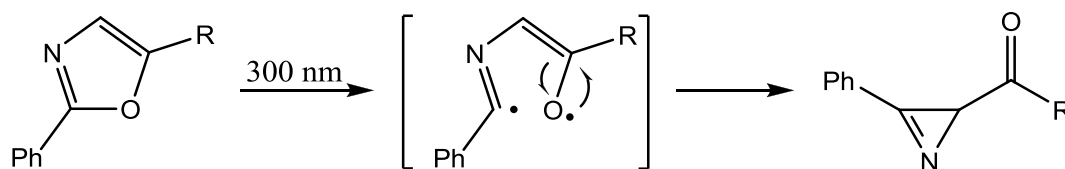
Analog zu den Belichtungen mit Isoxazolen (siehe 3.2) wurden die hergestellten phenylsubstituierten Acyloxazole **19a-c** (siehe 3.5.1) in Gegenwart einer Carbonylkomponente bei einer Wellenlänge von 300 nm belichtet. Als Carbonylkomponenten wurden auch hier Benzaldehyd bzw. Propionaldehyd als Modellverbindungen für aromatisch bzw. aliphatisch substituierte Aldehyde eingesetzt. Als Lösungsmittel wurde ebenfalls deuteriertes Acetonitril gewählt, um $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchungen der Reaktionsansätze vor und nach der Belichtung zu ermöglichen. Bei keinem der eingesetzten Oxazole konnte jedoch die Bildung des erwarteten Photoproduktes beobachtet werden (Schema 3.67).



Schema 3.67: Belichtungen der Isoxazole **19a-c** in Gegenwart eines Aldehydes

Stattdessen wurde eine Photoreaktion beobachtet, die auch in Gegenwart eines zehnfachen Überschusses an Oxazol- oder Aldehyds substrat unverändert auftrat. Diese Reaktion konnte ebenfalls in kompletter Abwesenheit eines Aldehyds beobachtet werden. Es kann also davon ausgegangen werden, dass es bei Belichtung zu einer intra- oder intermolekularen Eigenreaktion der jeweiligen Oxazole **19a-c** kommt. Dies ist möglich, da diese Oxazole analog zu phenylsubstituierten Isoxazolen (siehe 3.2.2) aufgrund ihres Phenylsubstituenten über ein größeres π -Elektronensystem verfügen, was eine elektronische Anregung der Oxazole durch Bestrahlung bei 300 nm ermöglicht.

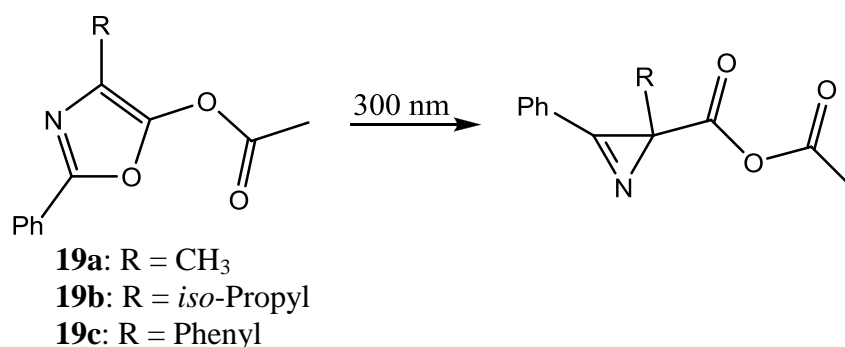
Phenylsubstituierte Oxazole zeigen, ebenfalls analog zu phenylsubstituierten Isoxazolen, eine intramolekulare Ringkontraktion zu den entsprechenden Azirinen (Schema 3.68).^{111,112}



Schema 3.68: Photoinduzierte Ringkontraktion von Aryloxazolen

Auch hier sind die Reaktionsumsätze in Anwesenheit eines Aldehyds deutlich höher als bei den alleinigen Belichtungen der Oxazole **19a-c**. Insofern kann davon ausgegangen werden, dass es bei den Belichtungen mit einem Aldehyd zu einer Anregung des Carbonyls kam, gefolgt von einem Transfer der Anregungsenergie auf die Oxazolkomponente. Die eingesetzten Aldehyde wirken also auch hier als Photosensibilisatoren.

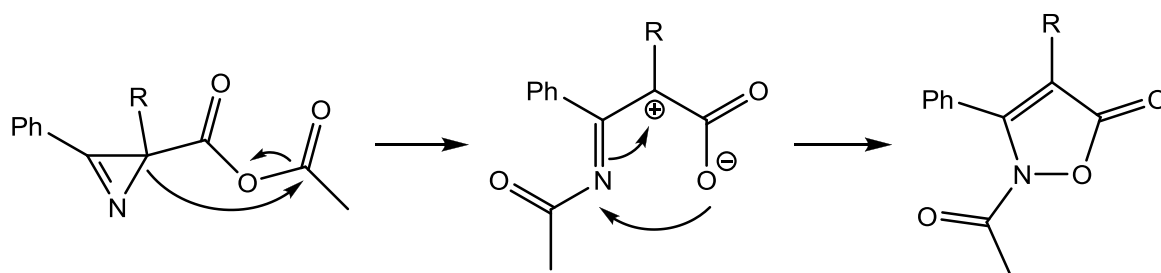
Unklar ist jedoch die genaue Natur der stattfindenden Photoreaktion. Unter der Voraussetzung, dass die phenylsubstituierten Acyloxazole **19a-c** bei Belichtung dasselbe Reaktionsverhalten aufweisen wie phenylsubstituierte Oxazole, sollte die beschriebene Ringkontraktion die Bildung der entsprechenden Azirinanhydride zur Folge haben (Schema 3.69). Dies konnte jedoch anhand der vorliegenden NMR-Daten nicht bestätigt werden.



Schema 3.69: Mögliche Ringkontraktion der Acyloxazole **19a-c**

Da für diese Azirinanhydride keinerlei Literaturdaten gefunden werden konnten, kann davon ausgegangen werden, dass diese Verbindungen lediglich als reaktive Zwischenstufen existieren. Denkbar wäre eine Ringerweiterung dieser Anhydride zu

den entsprechenden Isoxazolinonen, allerdings konnte diese Annahme anhand der vorliegenden NMR-Daten nicht bestätigt werden (Schema 3.70).

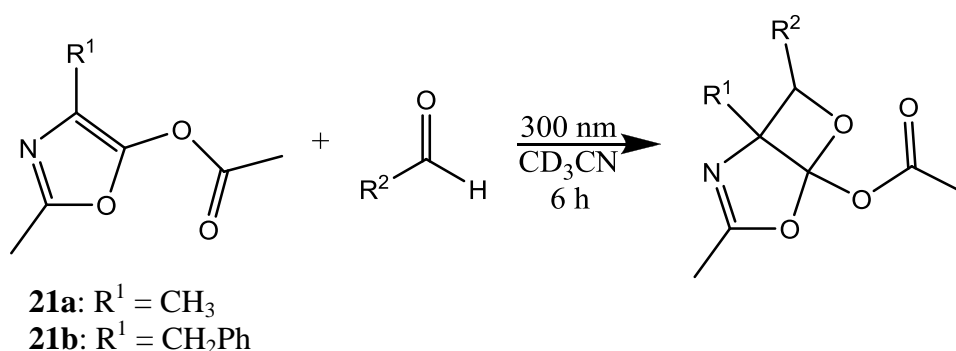


Schema 3.70: Mögliche Ringerweiterung von Azirinanhydriden

3.6.2. Photoreaktionen von aliphatisch substituierten Acyloxazolen

Analog zu den Belichtungen mit phenylsubstituierten Acyloxazolen (siehe 3.6.1) wurden die hergestellten Acyloxazole **21a** und **21b** (siehe 3.5.2) in Gegenwart einer Carbonylkomponente bei einer Wellenlänge von 300 nm belichtet. Als Carbonylkomponenten wurden auch hier Benzaldehyd bzw. Propionaldehyd als Modellverbindungen für aromatisch bzw. aliphatisch substituierte Aldehyde eingesetzt. Als Lösungsmittel wurde hier erneut deuteriertes Acetonitril gewählt, um ¹H-NMR-Untersuchungen der Reaktionsansätze vor und nach der Belichtung zu ermöglichen.

Bei äquimolaren Substratkonzentrationen zeigten im Fall von Benzaldehyd als eingesetzter Carbonylkomponente beide Acyloxazole eine Reaktion (Schema 3.71, Tabelle 3.9, Abb. 3.8). Dagegen zeigte in Gegenwart von Propionaldehyd lediglich Oxazol **21b** Spuren (< 5%) einer Photoreaktion.



Schema 3.71: Reaktionen der Oxazole **21a** und **21b** mit Aldehyden

Tabelle 3.9: Belichtung der Oxazole **21a** und **21b** in Gegenwart von Aldehyden

Oxazol	R ¹	R ²	Umsatz [%] ¹
21a	CH ₃	Et	0
21a	CH ₃	Ph	41
21b	CH ₂ Ph	Et	< 5
21b	CH ₂ Ph	Ph	50

¹ Verhältnis (Aldehyd/Heterocyclus): 1 : 1,
nach 6h Belichtung bei 300 nm,
bezogen auf die Bildung des Photoproduktes

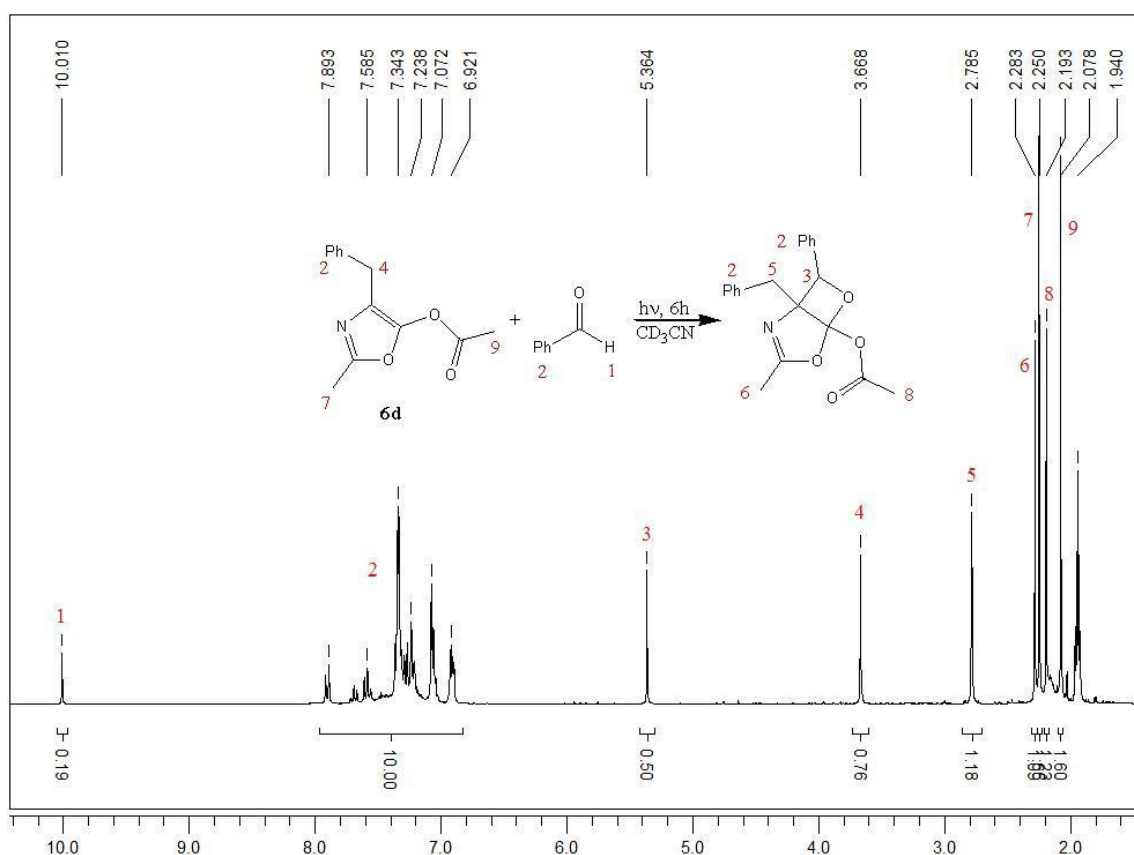
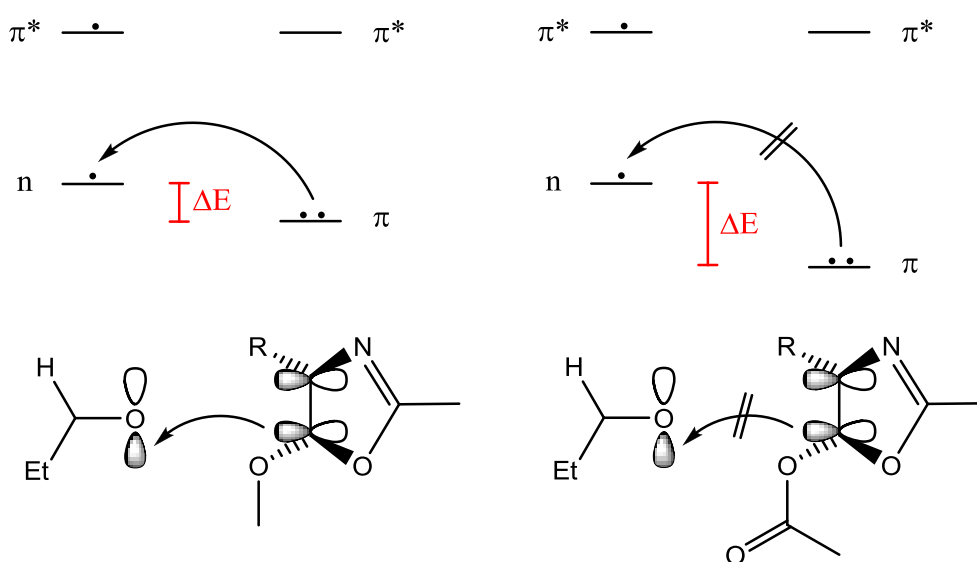


Abb. 3.8: ¹H-NMR-Spektrum nach der Belichtung von Acyloxazol **21b**
in Gegenwart von Benzaldehyd

Analog zu den Belichtungen mit aliphatisch substituierten Isoxazolen (siehe **3.2.1**) zeigten sich auch hier hauptsächlich in Gegenwart von Benzaldehyd Reaktionsumsätze zu den entsprechenden Photoaddukten. Dies ist insofern ungewöhnlich, als dass Paternò-Büchi Reaktionen von Oxazolen mit aliphatisch substituierten Aldehyden bereits erfolgreich durchgeführt werden konnten.⁸⁹ Die Erklärung für die offenbar geringere Reaktivität der Oxazole **21a** und **21b** muss ähnlich wie bei den Isoxazolen im Energielevel des Oxazol-HOMO liegen, das durch

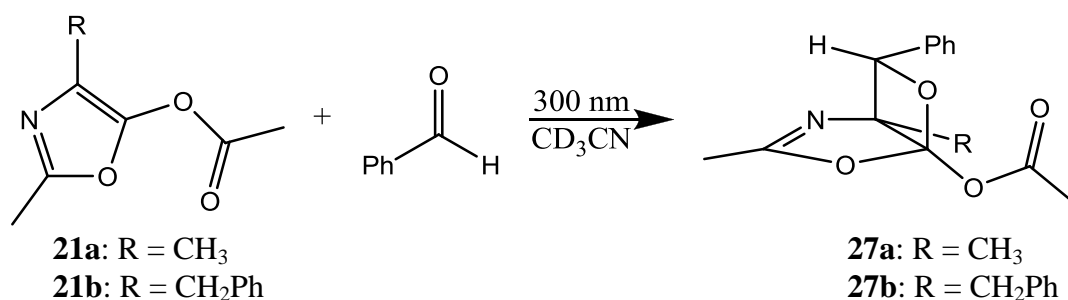
den Acylsubstituenten soweit herabgesetzt wird, dass eine effektive Reaktion mit Propionaldehyd nicht mehr möglich ist (Schema 3.72). Benzaldehyd hingegen ist reaktiv genug, um diesen Effekt zu kompensieren. Ein weiterer Grund für dieses Reaktionsverhalten liegt in der Tatsache, dass aromatisch substituierte Aldehyde bei Anregung aufgrund eines schnellen ISC praktisch ausschließlich in ihrem Triplettzustand²⁸ vorliegen. Aliphatisch substituierte Aldehyde hingegen zeigen eine deutlich geringere Tendenz für ISC und liegen daher sowohl in ihrem Triplett- als auch in ihrem Singulettzustand vor.²⁹ Da der Singulettzustand eine deutlich geringere Lebensdauer aufweist als der Triplettzustand, ist die Wahrscheinlichkeit einer produktiven Interaktion zwischen den Substraten bei aliphatisch substituierten Aldehyden damit deutlich geringer.



Schema 3.72: Orbitale Wechselwirkungen bei der Photoreaktion von Propionaldehyd mit Oxazolen und Acyloxazolen

Bei allen durchgeführten Belichtungen, die einen Reaktionsumsatz aufwiesen, zeigte sich in den entsprechenden NMR-Spektren lediglich die Bildung eines von zwei möglichen Regioisomeren. Die Photoreaktionen verlaufen also unter kompletter Regioselektivität. Dies entspricht insofern den Erwartungen, als dass auch die Reaktion von Isoxazolen mit Benzaldehyd unter kompletter Regioselektivität verlaufen. Andere Oxazole zeigen unter Paternò-Büchi Bedingungen ebenfalls sehr hohe Regioselektivitäten.¹⁷³ Gleiches gilt für die Diastereoselektivität der geschilderten Photoreaktionen, wobei die entsprechenden exo-Produkte **27a** und

27b mit einer praktisch perfekten (> 99%) Stereoselektivität gebildet werden (Schema 3.73).



Schema 3.73: Reaktion von Oxazol **21a** und **21b** mit Benzaldehyd

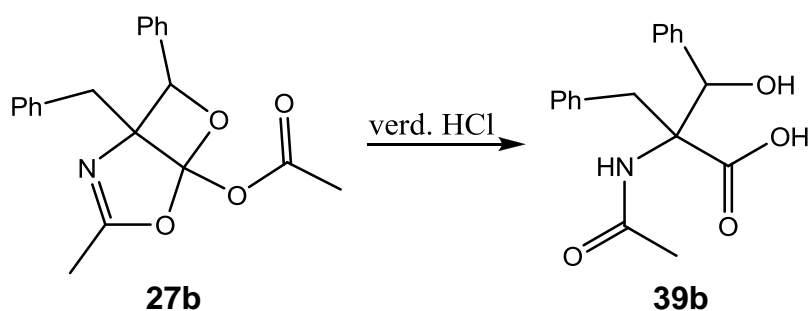
Bei einer preparativen Herstellung der bicyclischen Oxetane **27a** und **27b** fielen diese Produkte nach der Belichtung als verunreinigte gelbe Öle an, die weder durch Kugelrohrdestillation noch durch Auskristallisierung der Produkte aus ätherischer Lösung bei niedriger Temperatur (-78°C) weiter aufgereinigt werden konnten. Dabei fällt auf, dass während der Belichtungen neben den gewünschten Produkten ebenfalls geringe Mengen der acetylierten Aminosäuren **20a** bzw. **20b** gebildet wurden. Dies weist auf eine Hydrolyse des jeweiligen Acyloxazols **21a** und **21b** während der Photoreaktion hin. Diese Problematik konnte jedoch durch die Verwendung von wasserfreiem Acetonitril bei der Photoreaktion auf einfache Weise gelöst werden.

3.7. Reaktionen von bicyclischen Oxetanen auf Oxazolbasis

Bicyclische Oxetane auf Oxazolbasis können durch saure Hydrolyse zu quaternären Aminosäuren umgesetzt werden können (siehe **1.2.3** und **3.5**).⁶⁰ Daher wurde untersucht, inwieweit die Einführung der Acylgruppe bei den erhaltenen Photoaddukten **27a** und **27b** die Hydrophilie dieser Substanzen beeinflusst. Dabei werden die durchgeführten Reaktionen am Beispiel von **27b** geschildert, das Oxetan **27a** reagiert analog.

Zunächst wurde überprüft, ob die Einführung der Acylgruppe am Oxazolring das Reaktionsverhalten des resultierenden Photoproduktes **27b** bei saurer Hydrolyse beeinflusst. Dabei zeigte die Umsetzung des Oxetans mit verdünnter Salzsäure die

Bildung der quarternären Aminosäure **38b** als Hauptprodukt (Schema 3.74, Abb. 3.9 und 3.10). Die Hydrolyse von bicyclischen Oxetanen auf Acyloxazolbasis verläuft also analog zu der Hydrolyse von bicyclischen Oxetanen auf Oxazolbasis.⁷⁹ Es kann insofern davon ausgegangen werden, dass der Mechanismus der Hydrolyse ebenfalls analog verläuft (Schema 3.75).



Schema 3.74: Saure Hydrolyse des Oxetans **27b**

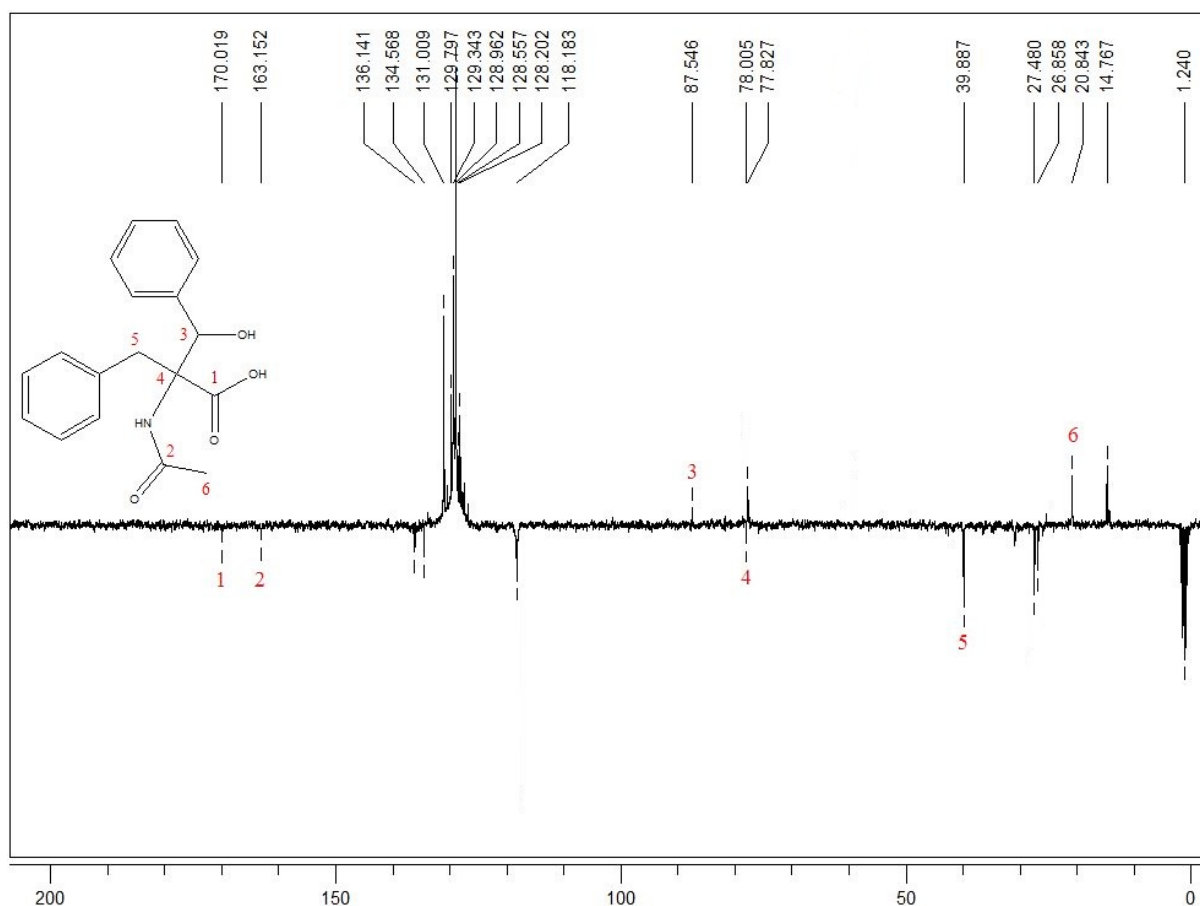


Abb. 3.9: ¹³C-NMR-Spektrum der Hydrolyse von Oxetan **27b**

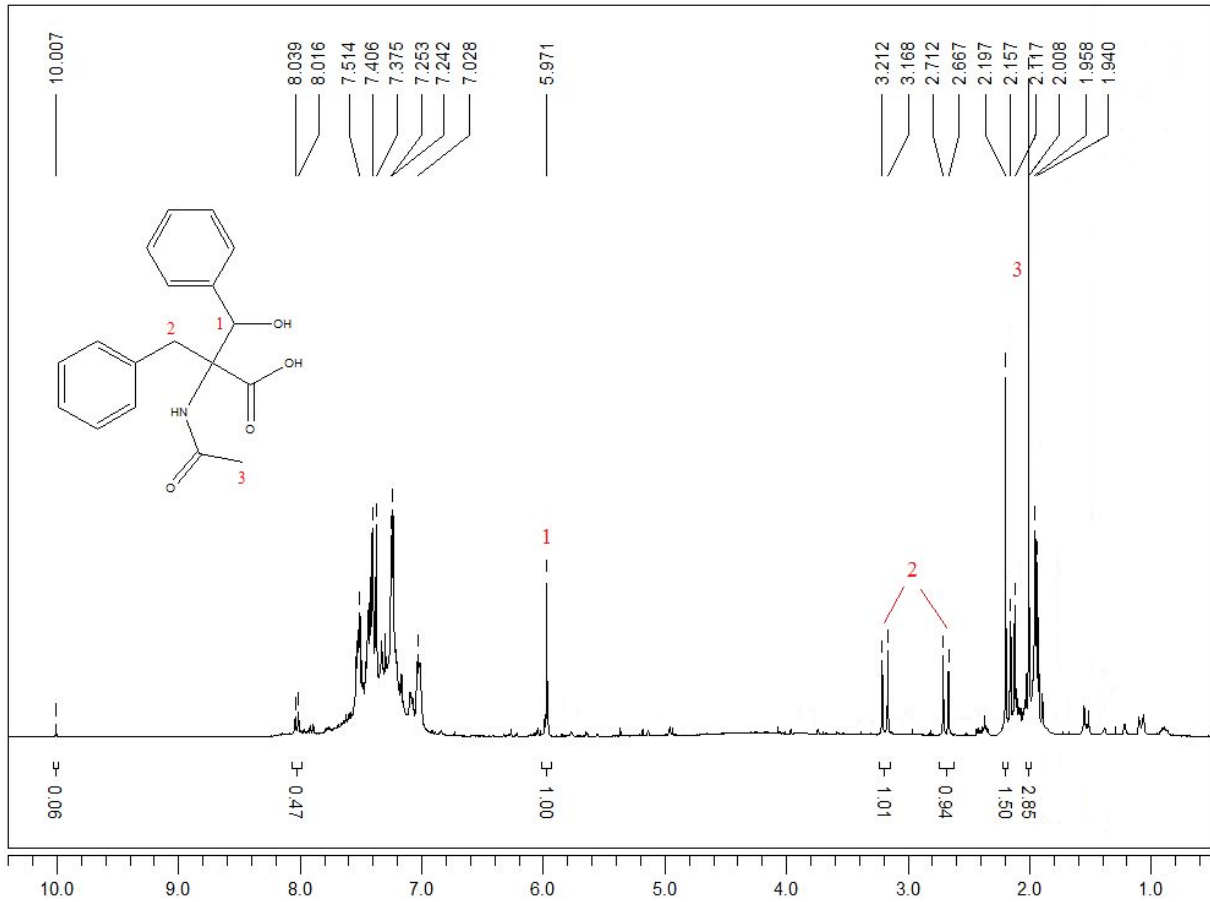
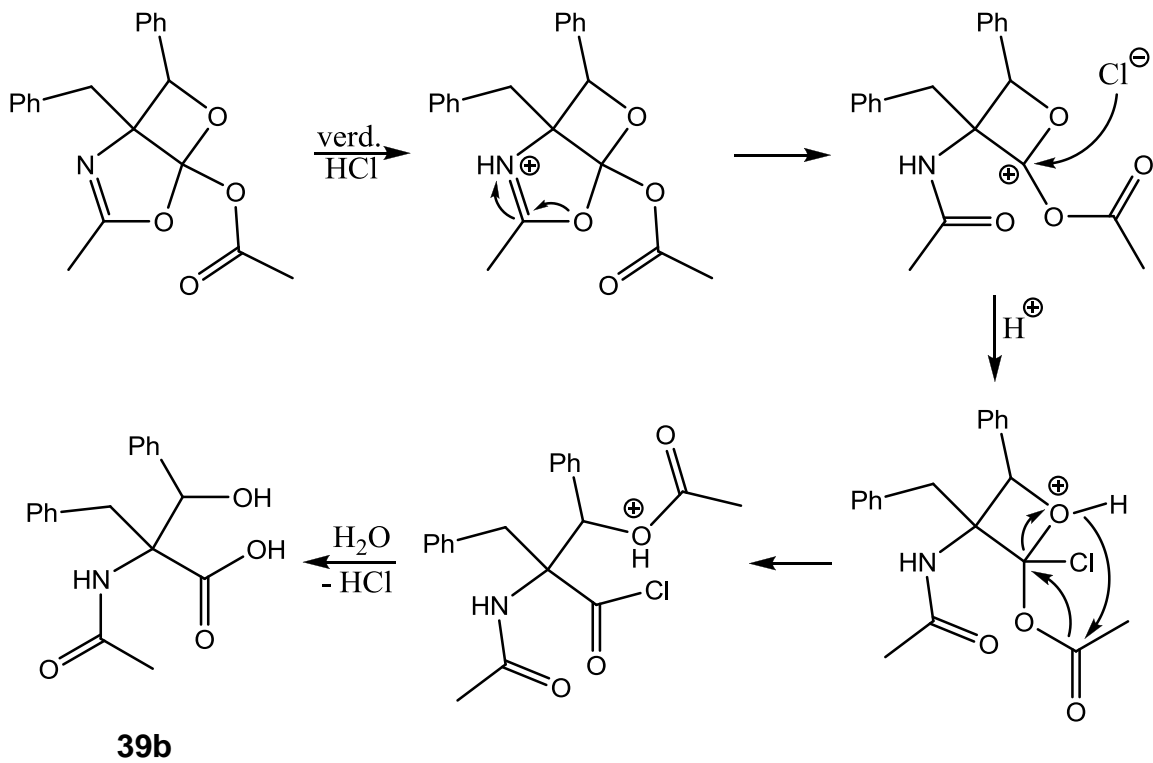


Abb. 3.10: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Hydrolyse von Oxetan **27b**



Schema 3.75: Mechanismus der Hydrolyse von **27b**

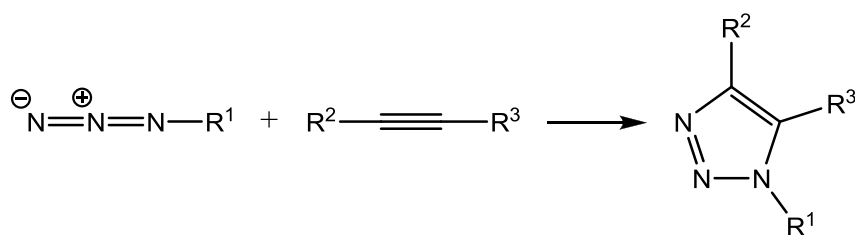
Die Aminosäure **39b** fiel nach der Hydrolyse lediglich als verunreinigter gelblicher Feststoff an, der auch durch mehrmalige Säulenchromatographie nicht als Reinstoff gewonnen werden konnte. Auch eine Auskristallisierung des Produktes aus ätherischer Lösung bei tiefen Temperaturen (-78°C) war nicht erfolgreich.

Eine Hydrolyse des Oxetans **27b** in Wasser ohne Zusatz von Säure zeigte identische Resultate, allerdings bei einer wesentlich langsameren Umsetzung. Der Zusatz einer katalytischen Menge von verdünnter Salzsäure hingegen zeigte wie erwartet eine erhebliche Beschleunigung der Hydrolyse (6h statt 24h). Alternativ dazu wurde versucht, das bicyclische Oxetan in Gegenwart wasserhaltiger Lösemittel mittels einer Säulenchromatographie zu hydrolisieren. Auch diese Umsetzung führte zur Bildung der gezeigten Aminosäure. Das als Säulenmaterial verwendete Kieselgel zeigt demnach einen ausreichend sauren Charakter, um die Hydrolyse zu katalysieren. Auch eine *in situ* Umsetzung des Oxetans zur Aminosäure durch Filtration der Belichtungslösung über Kieselgel führt zum erwarteten Aminosäureprodukt.

Durch Einführung einer Acylgruppe am Oxazolring können die daraus entstehenden bicyclischen Oxetane demnach bereits unter sehr milden bzw. einfachen Bedingungen durch Hydrolyse zu den entsprechenden quarternären Aminosäuren umgesetzt werden.

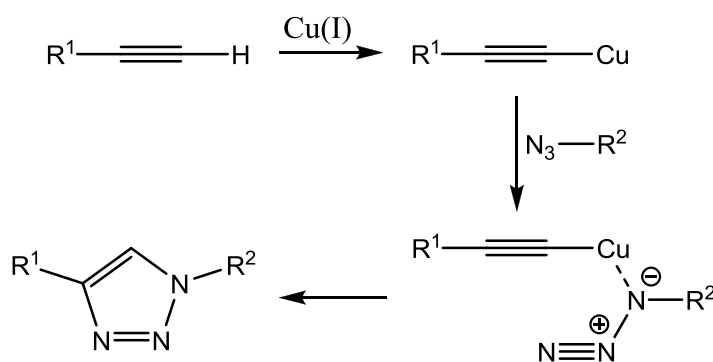
3.8. Synthese von Triazolen

Die charakteristische funktionelle Gruppe in Triazolsystemen ist eine Triazofunktion. Diese Gruppe muss daher bei Triazolsynthesen entweder als Azid eingeführt oder aus geeigneten Substanzen generiert werden. Die gängigste Synthesemethode für Triazole ist dementsprechend die 1,3-dipolare Cycloaddition von Aziden bzw. Stickstoffwasserstoffsäuren (Huisgen-Reaktion, Schema 3.76).¹¹³



Schema 3.76: Huisgen-Reaktion von Aziden mit Alkinen

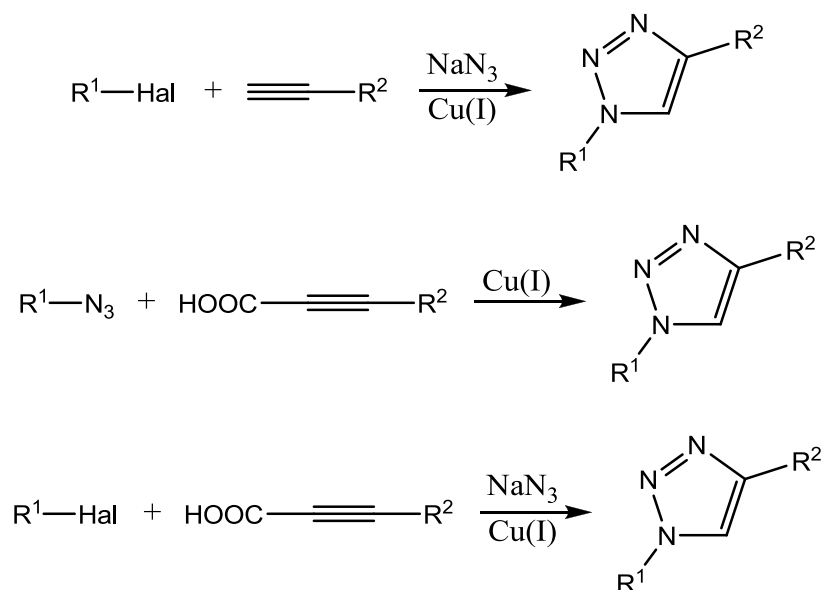
Eine Variante dieser Reaktion verläuft unter Verwendung eines Kupfer(I)-Katalysators bereits bei milden Bedingungen mit sehr hohen Umsätzen (Schema 3.77).¹¹⁴ Diese von Sharpless¹¹⁵ entwickelte „Klick“-Reaktion kann für die Synthese einer Vielzahl an Triazolen verwendet werden. Der hierfür benötigte Kupfer(I)-Katalysator wird entweder in seinen Salzen eingesetzt oder *in situ* aus Kupfer(II)-Verbindungen und einem geeignetem Reduktionsmittel generiert.



Schema 3.77: Triazolsynthese *via* Klick-Reaktion

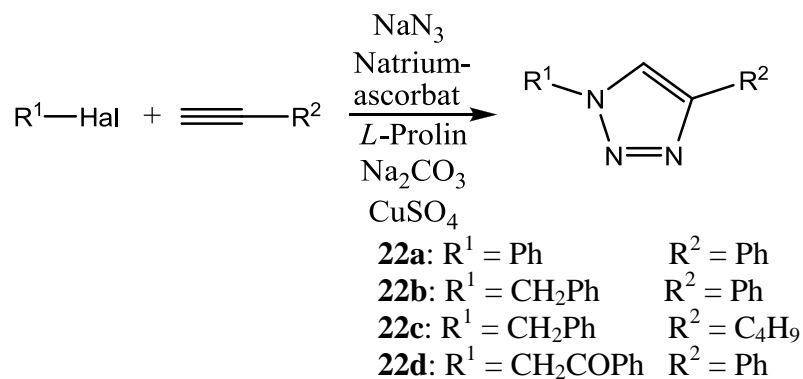
Die vielseitige Anwendbarkeit dieser Reaktion wird noch dadurch erhöht, dass die benötigten Organylazide *in situ* aus dem entsprechenden Organylhalogenid und Natriumazid hergestellt werden können.¹¹⁶ Gleiches gilt für terminale Alkine, die *in situ* aus den jeweiligen Alkincarbonsäuren generiert werden können. Eine

gleichzeitige *in situ* Generierung von Organylazid und Alkin ist ebenfalls möglich (Schema 3.78).¹¹⁷



Schema 3.78: Varianten der „Klick“-Reaktion

Um das Reaktionsverhalten von Triazolen unter Patenò-Büchi Bedingungen zu testen, wurden die Substanzen 1,4-Diphenyl-1*H*-1,2,3-triazol **22a**, 1-Benzyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol **22b**, 1-Benzyl-4-butyl-1*H*-1,2,3-triazol **22c** und 1-Phenyl-2-(4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethanon **22d** durch die Umsetzung der entsprechenden Organylhalogenide mit den jeweiligen Alkinen dargestellt. Dieses Vorgehen entspricht der „Klick“-Reaktion mit *in situ*-Generierung der benötigten Azide (siehe Schema 3.79).

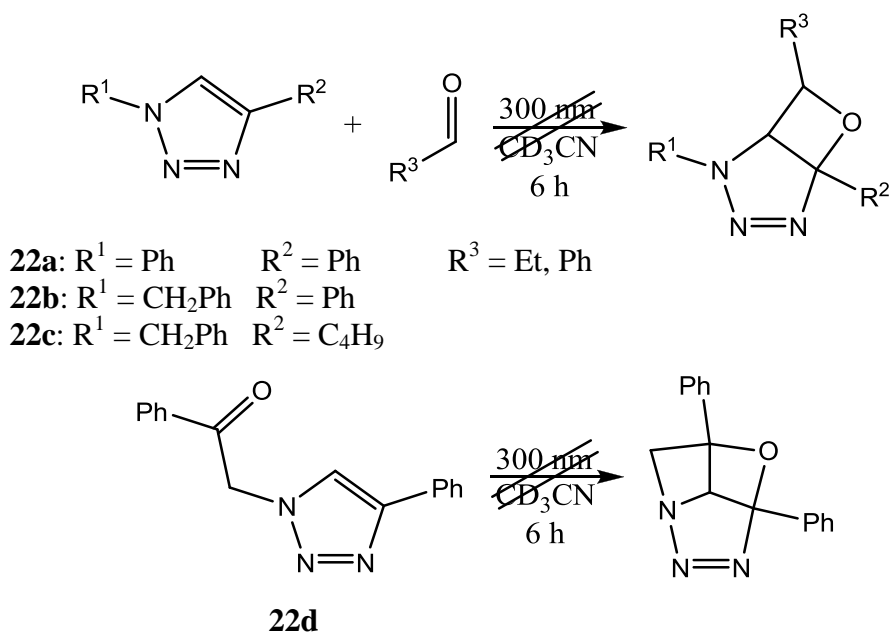


Schema 3.79: Darstellung von Triazolen

Als Katalysator wurde Kupfer(II)sulfat in Gegenwart von Natriumascorbat eingesetzt, wobei das Ascorbat als mildes Reduktionsmittel für die Bildung der katalytisch aktiven Kupfer(I)-spezies eingesetzt wurde. Da sich die Bildung des initialen Kupferacetylids in Gegenwart einer Base besser vollzieht¹¹⁴, werden die Reaktionen in Gegenwart von Kaliumcarbonat durchgeführt. Der Einsatz von *L*-Prolin begünstigt ebenfalls die Reaktion zum jeweiligen Triazol.¹¹⁸ Die Produkte **22a-c** konnten auf diese Weise mit hoher Reinheit bei guten Ausbeuten dargestellt werden, lediglich die Synthese von Triazol **22d** wies eine hohe Empfindlichkeit gegenüber den Reaktionsbedingungen (Temperatur, Konzentration, etc.) auf, was sich auch in einer schlechteren Ausbeute zeigte.

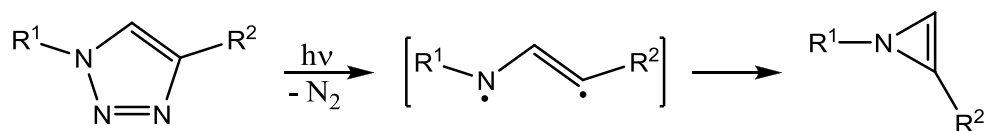
3.9. Photoreaktionen von Triazolen

Analog zu den Belichtungen mit aliphatisch substituierten Isoxazolen (siehe **3.2.1**) wurden die hergestellten Triazole **22a-c** (siehe **3.8**) in Gegenwart einer Carbonylkomponente bei einer Wellenlänge von 300 nm belichtet. Als Carbonylkomponenten wurden Benzaldehyd bzw. Propionaldehyd als Modellverbindungen für aromatisch bzw. aliphatisch substituierte Aldehyde eingesetzt. Triazol **22d** hingegen wurde ohne Carbonylkomponente belichtet, da diese Verbindung bereits ein phenylsubstituiertes Carbonyl aufweist und insofern eine intramolekulare Paternò-Büchi Reaktion möglich ist. Als Lösungsmittel wurde in allen Fällen deuteriertes Acetonitril gewählt, um ¹H-NMR-Untersuchungen der Reaktionsansätze vor und nach der Belichtung zu ermöglichen. Bei keinem der eingesetzten Isoxazole konnte jedoch eine Photoreaktion beobachtet werden (Schema 3.80). Der Einsatz eines zehnfachen Überschusses an Isoxazol- oder Aldehydsupstrat führte ebenfalls zu keinem Reaktionsumsatz.



Schema 3.80: Belichtungen mit Triazolen **22a-d**

Diese Ergebnisse sind insofern unerwartet, als dass davon ausgegangen wurde, dass zumindest das aliphatisch substituierte Triazol **22c** analog zu Isoxazol **4d** (siehe **3.2.1**) in Gegenwart von Benzaldehyd einen partiellen Umsatz zum Photoaddukt zeigen würde. Die aromatisch substituierten Triazole **22a** und **22b** zeigten im Gegensatz zu aromatisch substituierten Isoxazolen (siehe **3.2.2**) ebenfalls keinerlei Reaktion, weder mit der Carbonylkomponente, noch intramolekular. Zwar zeigen arylsubstituierte Triazole bei Belichtung eine intramolekulare Ringkontraktion zu 1H-Azirinen, jedoch konnte auch diese Reaktion bei den Belichtungen nicht beobachtet werden (Schema 3.81).^{119,120}



Schema 3.81: Ringkontraktion von arylsubstituierten Triazolen

Eine Anregung der vorliegenden arylsubstituierten Triazole bei 300 nm ist zwar aufgrund ihrer UV-Absorptionsbanden (Diagramm 3.3) möglich, jedoch führt diese Anregung offenbar zu keiner Reaktion. Da die gezeigte Ringkontraktion in der Literatur jedoch nur durch Bestrahlung bei 254 nm erreicht werden konnte, kann davon ausgegangen werden, dass die hier durchgeführte Bestrahlung bei 300 nm

keine ausreichend hohe Anregungsenergie aufwies, um diese Reaktion zu ermöglichen.

Insgesamt muss daher festgestellt werden, dass Triazole unter Paternò-Büchi Reaktionsbedingungen nicht reaktiv sind.

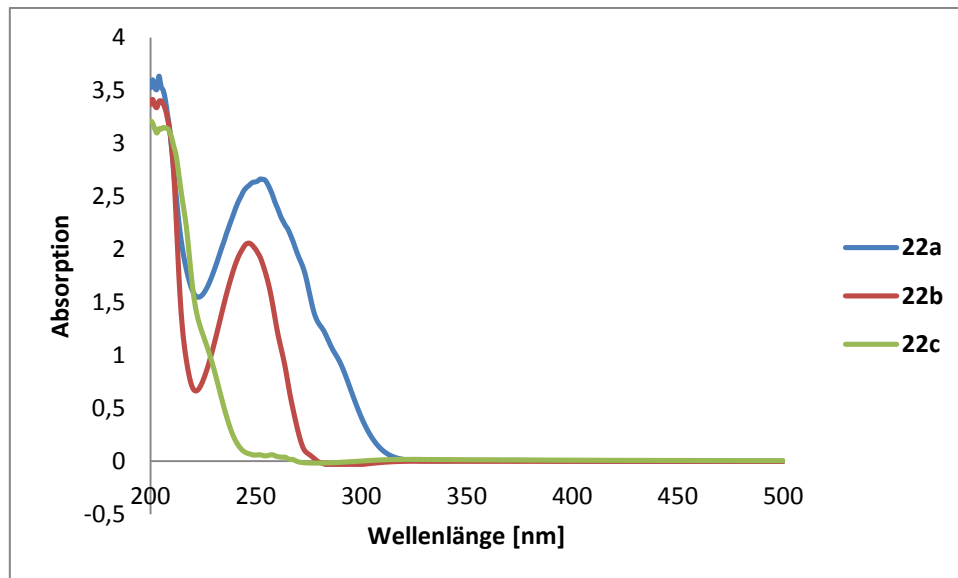
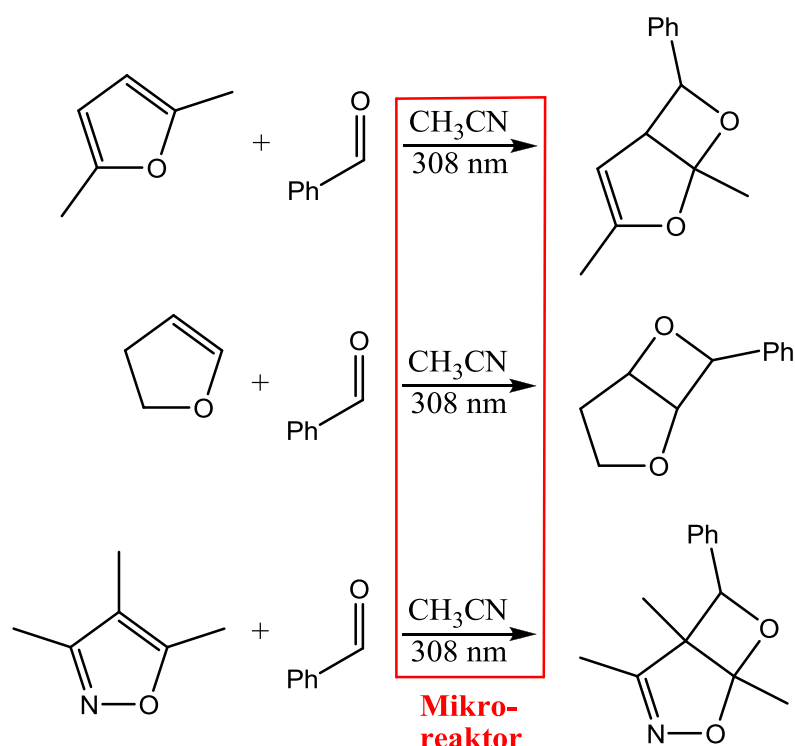


Diagramm 3.3: UV-Spektren der Triazole **22a-c**

3.10. Belichtungen unter Mikroreaktorbedingungen

3.10.1. Erste Testbelichtungen unter Mikroreaktorbedingungen

Das Reaktionsverhalten von 2,5-Dimethylfuran **28**, 2,3-Dihydrofuran **29**, 3,5-Dimethylisoxazol **4d** und 3,4,5 Trimethylisoxazol **4e** mit Benzaldehyd wurde unter Mikroreaktorbedingungen untersucht (Schema 3.82). Auf den Einsatz von 2-Methylfuran wurde aufgrund der Tatsache, dass die Paterno-Büchi-Reaktion mit Benzaldehyd bei dieser Verbindung nicht regioselektiv abläuft, verzichtet.¹²¹ Ebenfalls nicht untersucht wurde das Reaktionsverhalten von Furan, dessen hohe Flüchtigkeit mit großer Wahrscheinlichkeit zur Bildung von Gasblasen im Reaktorsystem geführt hätte. Als Carbonylkomponente wurde Benzaldehyd gewählt, da dieser eine hohe Reaktivität bezüglich Paternò-Büchi Reaktionen aufweist. Für die Belichtungen wurde ein experimentelles Mikroreaktorsystem mit XeCl-Excimerbelichtungszelle (308 nm) verwendet.



Schema 3.82: Belichtungsexperimente im Mikroreaktor

Bei den ersten Belichtungsexperimenten wurden die entsprechenden Heterocyclen in Anwesenheit des Aldehyds bei äquimolaren Konzentrationen für eine Stunde

belichtet. Die Zirkulationsrate wurde bei einigen Experimenten variiert, um eine eventuelle Abhängigkeit des Reaktionsumsatzes von der Strömungsgeschwindigkeit zu untersuchen (Tabelle 3.10).

Tabelle 3.10: Mikroreaktorbelichtungen mit unterschiedlichen Heterocyclen

Heterocyclus ¹	Lösungsmittel	Zirkulation [ml/min]	Umsatz [%] ²
28	CH ₃ CN	25	0
28	CH ₃ CN	2,5	7
28	CH ₃ CN	1.0	9
28	CH ₃ CN	0.1	11
28	C ₆ H ₆	0.1	0
29	CH ₃ CN	0.1	8
4d	CH ₃ CN	0.1	0
4e	CH ₃ CN	0.1	5
4e	C ₆ H ₆	0.1	0

¹ Konzentration: 0.1 M, Verhältnis (Aldehyd/Heterocyclus): 1 : 1

² nach 1h Belichtung bei 308 nm, bezogen auf die Bildung des Photoproduktes, ermittelt durch ¹H-NMR-Untersuchungen

Bei den durchgeführten Belichtungen zeigt 2,5-Dimethylfuran **28** die größten Umsätze. Da Furane unter Paternò-Büchi Reaktionsbedingungen eine hohe Reaktivität aufweisen, liegt dies im Rahmen der Erwartungen. Jedoch zeigen die Belichtungen insgesamt lediglich geringe oder keine Umsätze. Eine Verlängerung der Belichtungszeit auf sechs Stunden zeigte diesbezüglich lediglich geringe oder keine Verbesserungen. Ein möglicher Grund für dieses Verhalten war eine unzureichende Kühlung des Reaktionskreislaufes während der Belichtung, da sich die Ventile des Reaktorsystems mit zunehmender Belichtungsdauer immer stärker aufheizten (~80-100°C). Dies hatte wahrscheinlich eine partielle Zersetzung von bereits gebildetem Photoprodukt in der Reaktionsschleife zur Folge. Ebenfalls förderten die Umwälzpumpen bei heißen Ventilen deutlich weniger Reaktionslösung, so dass die Durchflussgeschwindigkeit bei fortschreitender Belichtungsdauer zunehmend geringer wurde. Wurden die initialen Strömungsgeschwindigkeiten bereits niedrig gewählt, kann davon ausgegangen werden, dass die Flussrate im späteren Belichtungsverlauf praktisch zum Erliegen kam.

Um die geschilderten Temperaturdifferenzen im Reaktionszyklus auszuschließen und eine präzise Temperaturkontrolle zu ermöglichen, wurden die Pumpen neu konfiguriert, ein Thermostat an die Reaktionsschleife angeschlossen und das

vorhandene Kühlsystem mit einer Gegenkühlung erweitert. Mit diesem System wurden die vorgenommenen Belichtungsexperimente wiederholt (Tabelle 3.11).

Tabelle 3.11: Mikroreaktorbelichtungen mit unterschiedlichen Heterocyclen bei 15°C

Heterocyclus ¹	Lösungsmittel	Zirkulation [ml/min]	Umsatz [%] ²
28	CH ₃ CN	25	<5
28	CH ₃ CN	2,5	14
28	CH ₃ CN	1,0	18
28	CH ₃ CN	0,1	30
28	C ₆ H ₆	0,1	7
29	CH ₃ CN	0,1	24
4d	CH ₃ CN	0,1	<5
4e	CH ₃ CN	0,1	13
4e	C ₆ H ₆	0,1	<5

¹ Konzentration: 0.1 M, Verhältnis (Aldehyd/Heterocyclus): 1 : 1

² nach 1h Belichtung bei 308 nm, bezogen auf die Bildung des Photoproduktes, ermittelt durch ¹H-NMR-Untersuchungen

Es zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Reaktionsumsätze, wobei auch hier 3,5-Dimethylfuran die höchste Reaktivität aufweist. Ebenfalls im Rahmen des Erwarteten sind die niedrigeren Umsätze bei Benzol als gewähltes Lösungsmittel. Da Acetonitril im Vergleich zu Benzol das bei der Anregung aus dem Aldehyd entstehende Alkoxybiradikal (siehe **1.1.2**) besser stabilisiert, weist dieses eine höhere Lebensdauer auf.¹²² Dies wiederum erhöht die Wahrscheinlichkeit für eine produktive Interaktion zwischen den Reaktionspartnern, was zu höheren Umsätzen führt. Auffällig hingegen sind die unterschiedlichen Umsätze bei den Reaktionen mit 3,5-Dimethylfuran **28** bei unterschiedlichen Strömungsgeschwindigkeiten.

3.10.2. Reaktionsumsatz und Chemoselektivität im Mikroreaktor

Um die Abhängigkeit des Reaktionsumsatzes von der Zirkulationsrate näher zu untersuchen, wurden weitere Belichtungen bei unterschiedlichen Strömungsgeschwindigkeiten vorgenommen. Dabei wurde 2,5 Dimethylfuran **28** aufgrund seiner hohen Reaktivität bezüglich der Photocycloaddition als heterocyclisches Substrat ausgewählt (Tabelle 3.12).

Tabelle 3.12: Mikroreaktorbelichtungen von Benzaldehyd mit **28** bei unterschiedlichen Zirkulationsraten

Zirkulation [ml/min] ¹	Umsatz [%] ²
0,1	30
0,3	28
0,5	23
0,7	21
0,9	19

¹ Lösungsmittel: Acetonitril, Konzentration: 0.1 M, Verhältnis (Aldehyd/Heterocyclus): 1 : 1
² nach 1h Belichtung bei 308 nm, bezogen auf die Bildung des Photoproduktes, ermittelt durch ¹H-NMR-Untersuchungen

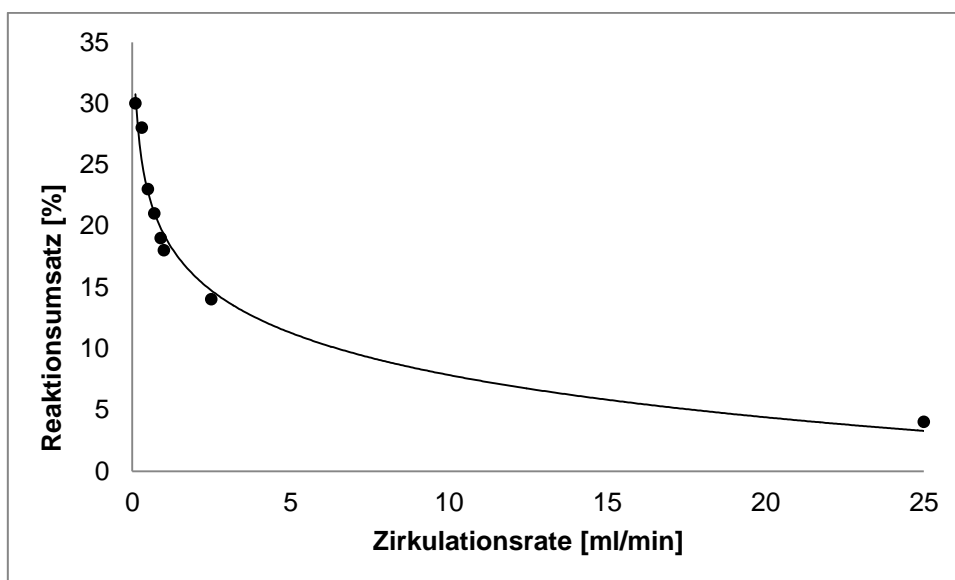


Diagramm 3.4: Mikroreaktorbelichtungen von Benzaldehyd mit **28** bei unterschiedlichen Zirkulationsraten

Dabei ist festzustellen, dass der Reaktionsumsatz bei steigenden Strömungsgeschwindigkeiten zunehmend sinkt (Diagramm 3.4). Diese inverse Proportionalität steht im Gegensatz zu „thermischen“ Mikroreaktorreaktionen, wurde jedoch auch bei anderen photochemischen Reaktionssystemen bereits beobachtet.⁷¹ Ein möglicher Grund für dieses Verhalten liegt in der Verweilzeit der Lösung in der Belichtungskammer. Eine geringere Zirkulationsrate führt somit zu einer längeren Belichtungsdauer eines bestimmten Teilvolumens, was eine Steigerung des Reaktionsumsatzes nach sich ziehen würde. Dieser zunächst logisch erscheinende Gedanke hält einer genaueren Prüfung jedoch nicht stand. Da in diesem Reaktionssystem immer der Aldehyd angeregt wird und dieser im angeregten

Triplettzustand eine maximale Lebensdauer im Mikrosekundenbereich aufweist, kommt es selbst bei hohen Zirkulationsgeschwindigkeiten in der Belichtungszelle zu mehreren tausend Anregungen pro Molekül und Durchgang. Die Zirkulationsgeschwindigkeit sollte von daher keinen nennenswerten Effekt auf den Reaktionsumsatz haben. Da dies dennoch der Fall ist, müssen andere Gründe für diese inverse Abhängigkeit verantwortlich sein. Dabei ist es möglich, dass nicht die Geschwindigkeitskonstante der photolytischen Anregung, sondern die Geschwindigkeitskonstante der nachfolgenden [2+2]-Cycloaddition von der Zirkulationsgeschwindigkeit abhängig ist. Ebenfalls denkbar ist, dass es aufgrund der relativ starken UV-Absorption von Benzaldehyd in der ersten Stunde der Photoreaktion zu einer Totalabsorption des Lichts durch den Aldehyd kommt. Dies würde ebenfalls zu einer Abhängigkeit des Reaktionsumsatzes von der Strömungsgeschwindigkeit führen.

Um die Reaktionsausbeuten weiter zu optimieren, wurden weitere Ansätze dieses Reaktionssystems bei niedriger Strömungsgeschwindigkeit (0.2 ml/min) durchgeführt, wobei die Reaktionszeit und die Konzentration von 2,5-Dimethylfuran **28** variiert wurde (Tabelle 3.13).

Tabelle 3.13: Mikroreaktorbelichtungen von Benzaldehyd mit **28** bei unterschiedlichen Konzentrationen und Belichtungsdauern

Belichtungs- dauer [h] ¹	Konzentration an 28 [mol/l]	Umsatz [%] ²
1	0,1	29
15	0,1	51
15	0,2	65
15	0,4	64
15	1,0	63
24	1,0	71
24	– ³	68
72	– ³	65

¹ Lösungsmittel: Acetonitril, Konzentration des Aldehyds: 0.1 M, Zirkulationsrate: 0.2 ml/min

² bezogen auf die Bildung des Photoproduktes, ermittelt durch ¹H-NMR-Untersuchungen

³ 2,5-Dimethylfuran als Lösungsmittel eingesetzt

Wie erwartet steigt der Reaktionsumsatz mit steigender Belichtungsdauer und 2,5-Dimethylfurankonzentration bis zu einem Maximum von circa 70%. Der Einsatz eines Überschusses an Benzaldehyd in der Reaktionslösung hingegen führte zu keinen höheren Umsätzen bezüglich des Paternò-Büchi Produktes. Lediglich eine

erhöhte Reaktion des Aldehyds mit sich selbst (Photopinakolisierung, siehe 3.2.1, Schema 3.15) konnte festgestellt werden.

Im Vergleich zu dem erhaltenen Reaktionsumsatz nach einer Stunde (siehe Tabelle 3.12) wurde eine NMR-Belichtung desselben Reaktionssystems bei gleichen Bedingungen bezüglich Konzentration, Belichtungsdauer und eingesetztem Lösungsmittel vorgenommen. Diese NMR-Belichtung zeigte nach einer Stunde Reaktionszeit einen Umsatz von 43%. Die Mikroreaktorumsätze sind also im direkten Vergleich um 15% geringer (siehe Abb. 3.11).

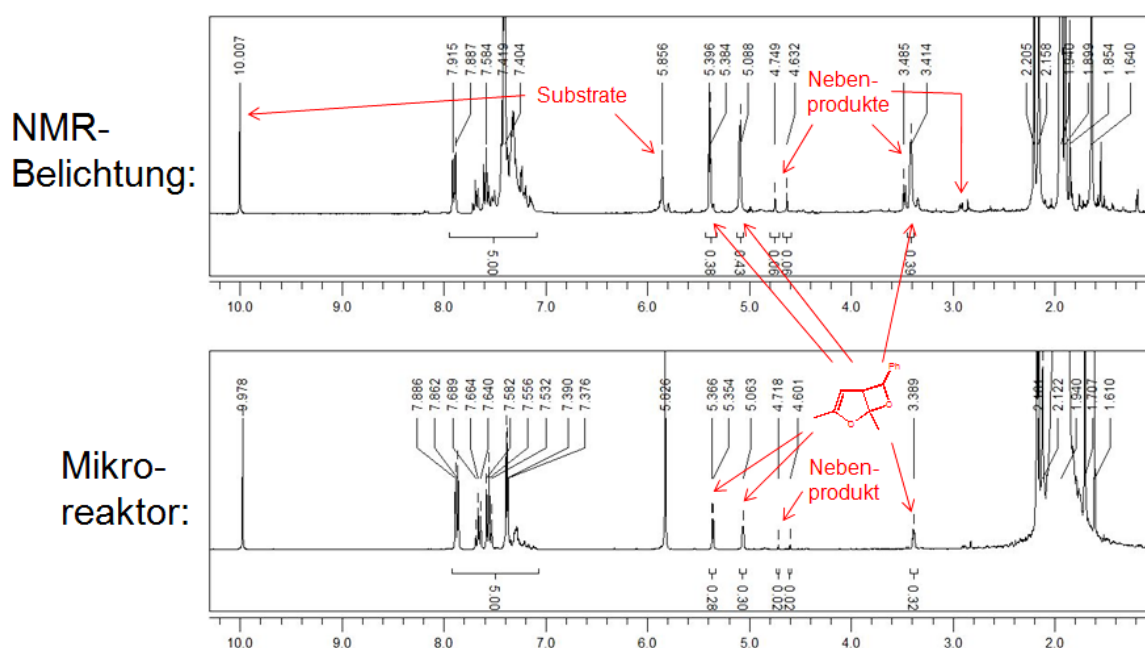


Abb. 3.11: ¹H-NMR-Spektren der Belichtungen von Benzaldehyd mit **28** im NMR-Maßstab und im Mikroreaktor

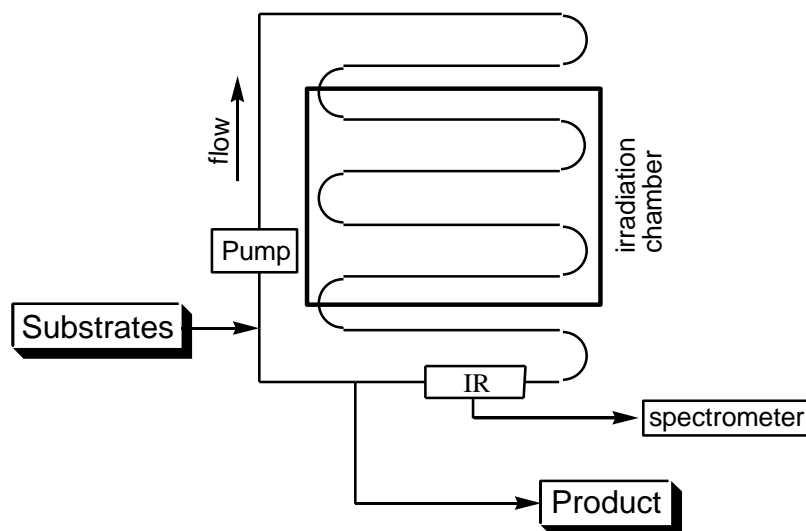
Jedoch ist aufgrund diverser Faktoren der direkte Vergleich dieser Umsätze nicht sinnvoll. So beträgt das Reaktionsvolumen des Mikroreaktors (5 ml) das Zehnfache des Volumens einer NMR-Belichtung (0.5 ml), so dass dieselbe Umsatzmenge in der gleichen Zeit nicht erwartet werden kann. Ebenfalls von Relevanz ist die Tatsache, dass in der Belichtungskammer des Mikroreaktors bei einem Volumen von 1.3 ml lediglich ein Drittel der Gesamtlösung des Reaktorsystems auf einmal belichtet werden kann. Bei der NMR-Belichtung liegt hingegen eine vollständige Belichtung der Gesamtlösung vor, so dass hierbei die Wahrscheinlichkeit für eine Anregung des Aldehyds weitaus höher ist. Die verwendete Lichtquelle und Belichtungsgeometrie ist bei Mikroreaktor und NMR-Belichtung ebenfalls unterschiedlich. Der

Reaktionsumsatz des Mikroreaktorsystems ist bei Berücksichtigung dieser Faktoren insofern als sehr gut zu bezeichnen.

Ein wichtiges Kriterium für eine präparativ interessante Synthese ist neben der Geschwindigkeit und Ausbeute die chemische Selektivität dieser Reaktion. Hohe Selektivitäten führen dabei in der Regel zu geringerem Substratbedarf, weniger chemischem Abfall und geringerem Reinigungsaufwand für das gewünschte Produkt. Daher wurde 2,5-Dimethylfuran **28** mit Benzaldehyd in einer klassischen Tauschschichtbelichtung umgesetzt. Bei zehnfachem Überschuss an **28** kommt es nach 24 Stunden Belichtung dabei zu einem Umsatz von 52%, während die entsprechende Mikroreaktorbelichtung (siehe Tabelle 3.13) einen Umsatz von 71% aufweist. Die Mikroreaktorbelichtungen verlaufen also unter deutlich erhöhter (~20%) Chemoselektivität.

3.10.3. Reaktionsbeobachtung: Echtzeit-IR-Messungen

Obwohl die vorgenommenen Mikroreaktorbelichtungen gute Umsätze mit verbesserter Chemoselektivität zeigten (siehe **3.10.2**), bestand zuerst keine Möglichkeit, den Fortschritt der Reaktionen in Echtzeit zu beobachten. Die einzige Möglichkeit, eine Aussage über den Reaktionsumsatz zu erhalten, war insofern das Beenden der Belichtung und die Ausspeisung der Reaktionslösung. Daher wurde eine IR-Messzelle in den Reaktionskreislauf des Reaktors integriert (Schema 3.83).



Schema 3.83: Schema des Photomikroreaktionssystems mit IR-Messzelle

Die ersten Belichtungen mit angeschlossener IR-Messzelle zeigten zunächst überhaupt keine verwertbaren IR-Ergebnisse, da statt den erwarteten IR-Spektren nur oszillierende Wellenmuster beobachtet werden konnten. Diese entstanden aufgrund von Mehrfachreflektionen des IR-Strahls in der Messzelle, die durch den geringen Durchmesser der Messzelle (20 μm) verursacht wurden. Ebenfalls limitierte der Einsatz dieser speziellen Messzelle die Strömungsgeschwindigkeit im Reaktor auf das Minimum von 0.1 ml/min, da ansonsten der Druck in den Reaktorschläuchen zu groß geworden wäre. Daher nahm das Einspeisen der Reaktionslösung und das Waschen des Reaktors nach der Reaktion erheblich mehr Zeit in Anspruch.

Bei einem Einsatz von Messzellen mit größerem Durchmesser (70 und 90 μm) traten die geschilderten Probleme nicht mehr auf, so dass es möglich war, die laufende Reaktion IR-spektroskopisch zu beobachten und zu analysieren. Da sowohl die eingesetzten Photosubstrate als auch die entstehenden Photoprodukte bei den durchgeführten Belichtungen deutlich unterschiedliche Absorptionsbanden im MIR-Bereich aufweisen (Produkte: 3800-3400 cm^{-1} , Substrate: 3000-2700 cm^{-1}), konnte sowohl Substratumsatz als auch Produktbildung gut verfolgt werden. Wie zu erwarten war, nahm die Signalintensität der Substrate mit fortschreitender Belichtung ab, während die zunehmende Produktbildung durch die verstärkte Intensität der entsprechenden Signale deutlich wurde (Abb. 3.12). Durch Integration der entsprechenden Signalintensitäten kann der Reaktionsfortschritt einfach deutlich gemacht werden (Diagramm 3.5). Dies erlaubt bei Kenntnis der entsprechenden Reaktionskonstanten kinetische Studien über die durchgeführten Photoreaktionen. Ebenfalls möglich sind semi-quantitative Analysen und automatisierte Belichtungsprozesse.

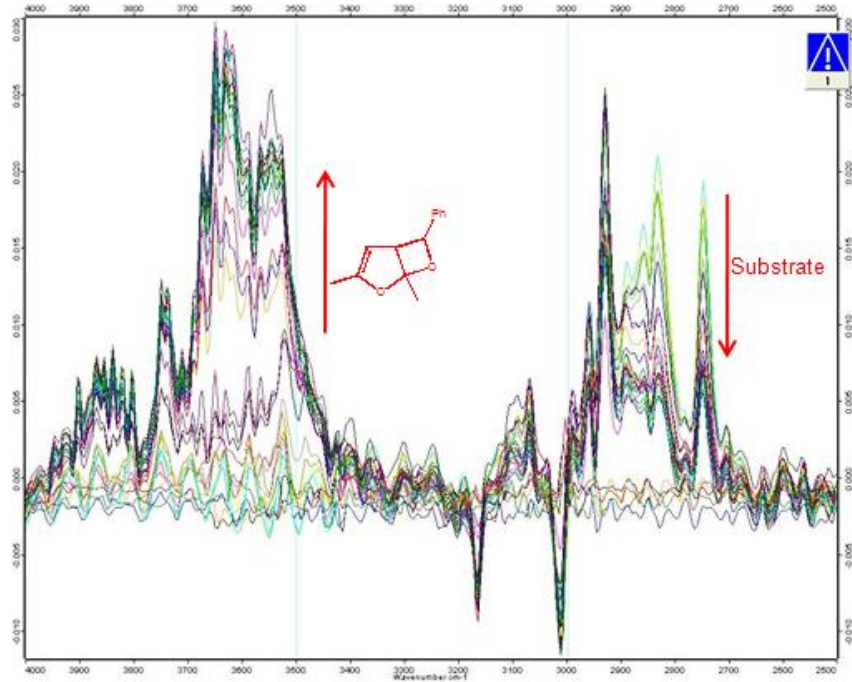


Abb. 3.12: Echtzeit-MIR-Spektren der Reaktion von Benzaldehyd mit **28**

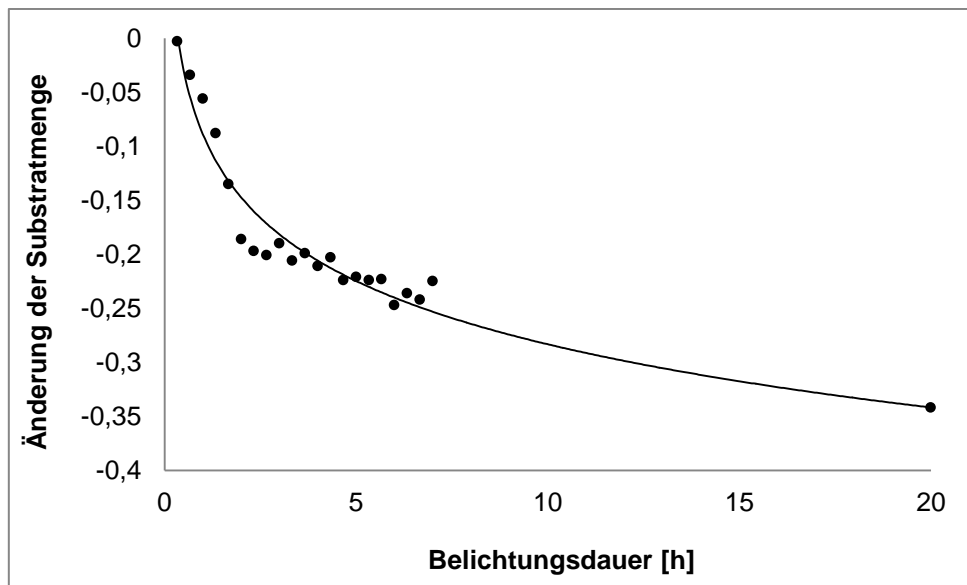


Diagramm 3.5: Änderung der Substratmenge in Abhängigkeit der Belichtungsdauer für die Reaktion von Benzaldehyd mit **28**

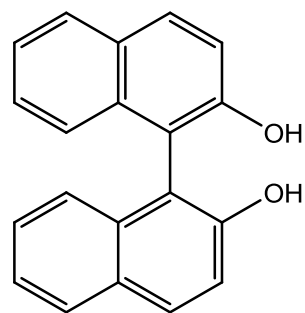
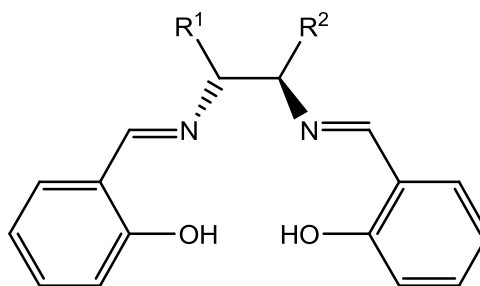
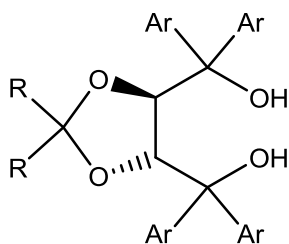
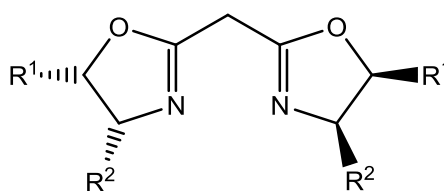
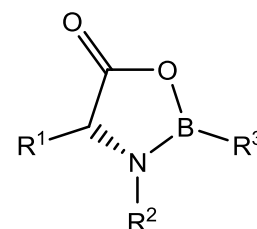
3.11. Enantioselektive Paternò-Büchi Reaktion: Belichtungen in Gegenwart eines asymmetrischen Katalysators

3.11.1. Enantioselektive Paternò-Büchi Reaktion: Potentiell geeignete Katalysatorsysteme

Um eine Paternò-Büchi-Reaktion enantioselektiv führen zu können, muss zuerst eine chirale Substanzklasse gefunden werden, die in der Lage ist, diese Photocycloaddition asymmetrisch zu katalysieren. Daher wurde nach Katalysatoren gesucht, die bereits erfolgreich bei einer Photocycloaddition eingesetzt wurden. Zusätzlich dazu wurden Katalysatoren gesucht, die bei der Oxa-Diels-Alder-Reaktion, dem thermodynamischen Analogon zur Paternò-Büchi Reaktion, erfolgreich eingesetzt wurden.

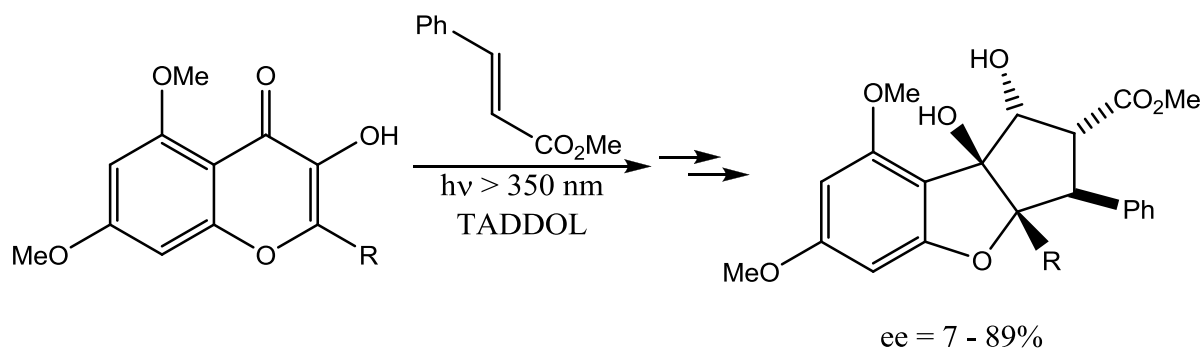
Bei der Oxa-Diels-Alder-Reaktion wurden bislang fünf größere Katalysatorgruppen erfolgreich eingesetzt: BINOLe, Salene, TADDOLe, Bisoxazoline und Oxaborolidine (Schema 3.84).¹²³

Die größte dieser fünf Gruppen ist die Gruppe der BINOL-katalysatoren. Hierbei ist eine Vielzahl an Katalysatoren auf BINOL-basis in der Form von Metallorganylkomplexen erfolgreich bei enantioselektiven Hetero-Diels-Alder Reaktionen zum Einsatz gekommen. Besonders Aluminium^{124,125}-, Titan^{126,127}- und Palladiumorganyle^{128,129} auf BINOL-basis lieferten dabei gute bis exzellente Enantioselektivitäten. Auch Schiffsche Basen auf BINOL-Basis zeigten gute Enantioselektivitäten.^{130,131} Aber auch Salene wurden in der Form von Cobalt¹³²- oder Chromorganyle¹³³ erfolgreich als asymmetrische Katalysatoren verwendet, während Bisoxazoline als Kupfer- bzw. Zinkorganyle¹³⁴ zum Einsatz kamen. TADDOL¹³⁵- und Oxaborolidine^{136,137} hingegen wurden meist nicht als Metallorganyle, sondern als chirale Lewissäuren verwendet.

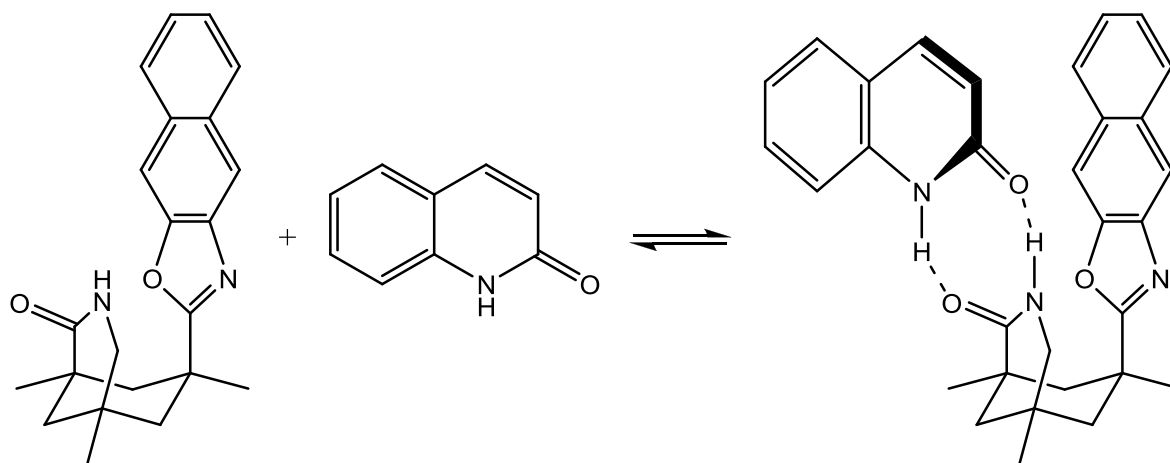
**BINOL****Salen****TADDOL****Bisoxazolin****Oxazaborolidin**

Schema 3.84: Katalysatorsysteme bei der asymmetrischen Oxa-Diels-Alder-Reaktion

Im Vergleich zu thermodynamisch gesteuerten Cycloadditionen sind nur wenige asymmetrisch katalysierte Photocycloadditionen bekannt. So konnte die Synthese von Methylocaglaten durch die Reaktion von 3-Hydroxyflavonen mit Methylcinnamat in Gegenwart unterschiedlicher TADDOLe bei geringen bis guten Enantioselektivitäten durchgeführt werden (Schema 3.85).¹³⁸ Auch an Chinolonen konnten sowohl inter- als intramolekulare Cycloadditionen durch den Einsatz chiraler Lactame enantioselektiv geführt werden.¹³⁹ Allerdings wird der Einsatz dieser Lactame auf die Reaktionen ungesättigter Amide begrenzt, da nur diese vom Katalysatorsystem ausreichend komplexiert werden können (Schema 3.86).



Schema 3.85: Asymmetrische Rocaglatsynthese

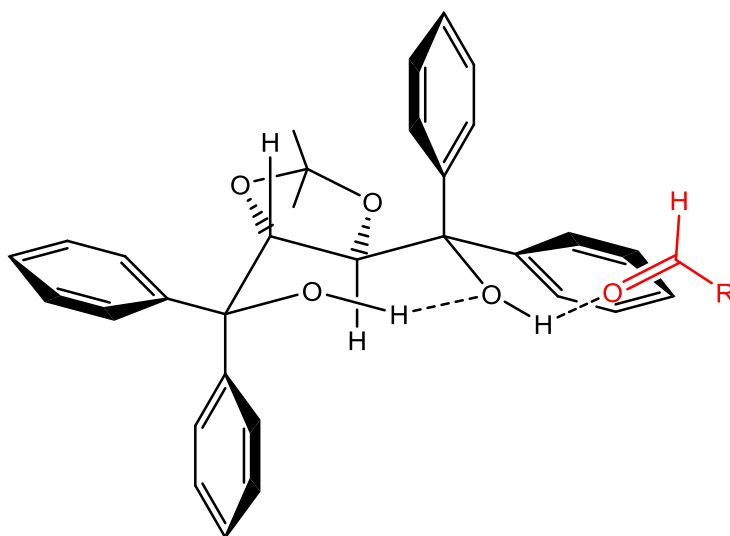


Schema 3.86: Asymmetrische Katalyse bei Photocycloadditionen von Chinolonen

Weitere enantioselektive Cycloadditionen sind zwar bekannt, jedoch handelt es sich bei diesen Reaktionen zumeist um intramolekulare Cyclisierungen von chiralen Substanzen, die aufgrund dieser Chiralität die Reaktion enantioselektiv steuern.^{140,141} Daher sind diese Reaktionen als Modellsysteme für eine enantioselektive Cycloaddition achiraler Reaktionssubstrate ungeeignet.

Um einen Katalysator in einer chemischen Reaktion erfolgreich zum Einsatz zu bringen, muss dieser Katalysator bezüglich der angelegten Reaktionsbedingungen und den eingesetzten Substanzen möglichst inert sein. Im Fall der Paternò-Büchi Reaktion muss daher das Katalysatorsystem im eingesetzten Spektralbereich photostabil sein und möglichst keine Eigenabsorption in dieser Region aufweisen. Zusätzlich dazu darf der Katalysator keine Reaktionen mit den Reaktionssubstraten oder den biradikalischen Zwischenstufen der Paternò-Büchi Reaktion (siehe 1.1.2) eingehen. Da das photophysikalische bzw. photochemische Verhalten bei Übergangsmetallorganen weitestgehend unbekannt ist, wurde auf den Einsatz dieser Katalysatoren im Rahmen dieser Arbeit verzichtet.

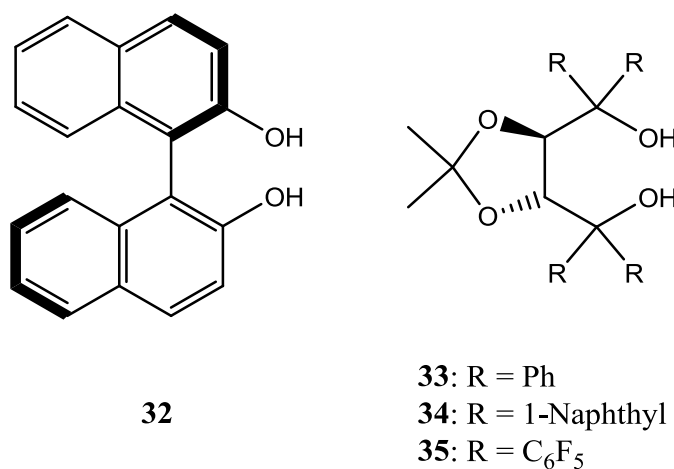
Einige der vorgestellten Katalysatorsysteme sind jedoch nicht nur als Metallorganylkomplex katalytisch aktiv, sondern sind ebenfalls in der Lage, mittels Wasserstoffbrücken bestimmte Reaktionssubstrate so zu komplexieren, dass eine enantioselektive Reaktion möglich wird. Hierbei sind primär BINOL- und TADDOL-Systeme im Rahmen von Oxa-Diels-Alder Reaktionen bereits erfolgreich zum Einsatz gekommen.^{135,142} Dabei wird die eingesetzte Carbonylkomponente vom Katalysator komplexiert und anschließend zur Reaktion gebracht (Schema 3.87)¹⁴³



Schema 3.87: Aldehyd-Katalysatorkomplex im Fall eines TADDOLs

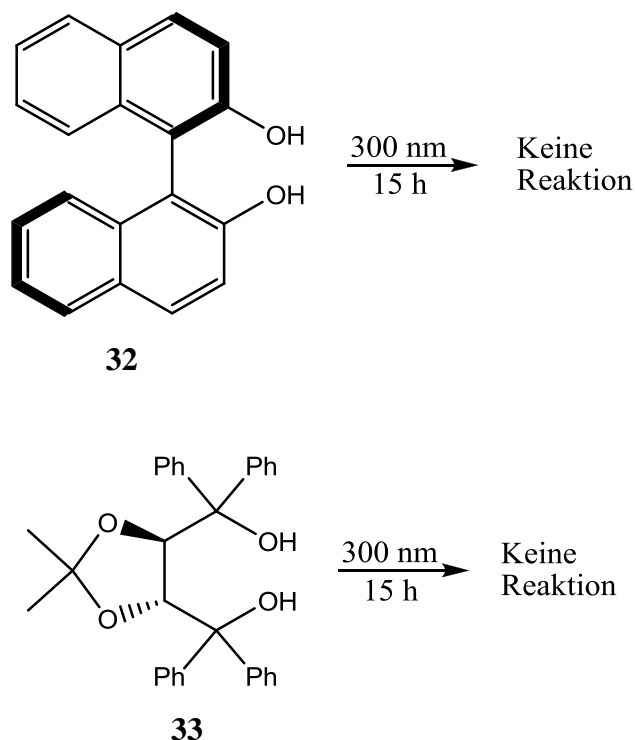
3.11.2. Reaktivität von Paternò-Büchi Umsetzungen in Gegenwart eines asymmetrischen Katalysators

Da vermutet werden kann, dass die beschriebene Art von Katalyse auch bei Paternò-Büchi Reaktionen anwendbar ist, wurde im Folgenden untersucht, inwieweit BINOL- und TADDOL-systeme die Enantiomerenverteilung bei Paternò-Büchi Reaktionen beeinflussen. Dabei wurden BINOL **32** und die TADDOLe **33-35** untersucht (Schema 3.88).



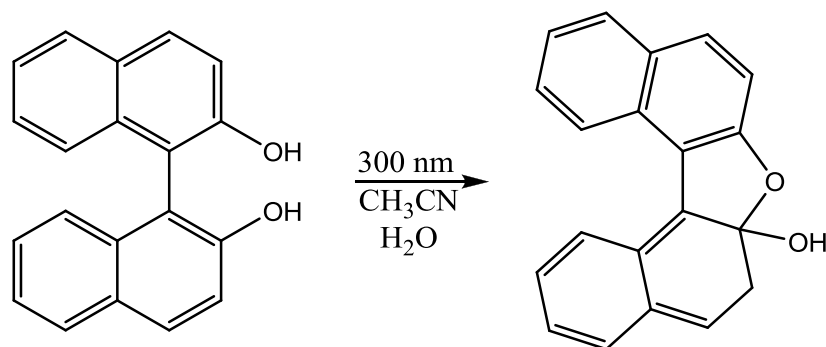
Schema 3.88: Untersuchte Katalysatorsysteme

Um die genannten Katalysatoren einsetzen zu können, muss zuerst geklärt werden, inwieweit BINOL-bzw. TADDOL-systeme unter Paternò-Büchi Reaktionsbedingungen stabil sind. Dazu wurden sowohl BINOL **32** als auch TADDOL **33** bei 300 nm belichtet. Als Lösungsmittel wurde sowohl deuteriertes Acetonitril als auch deuteriertes Benzol verwendet. Dabei konnte weder in polarem, noch in unpolarem eine Reaktion festgestellt werden (Schema 3.89).



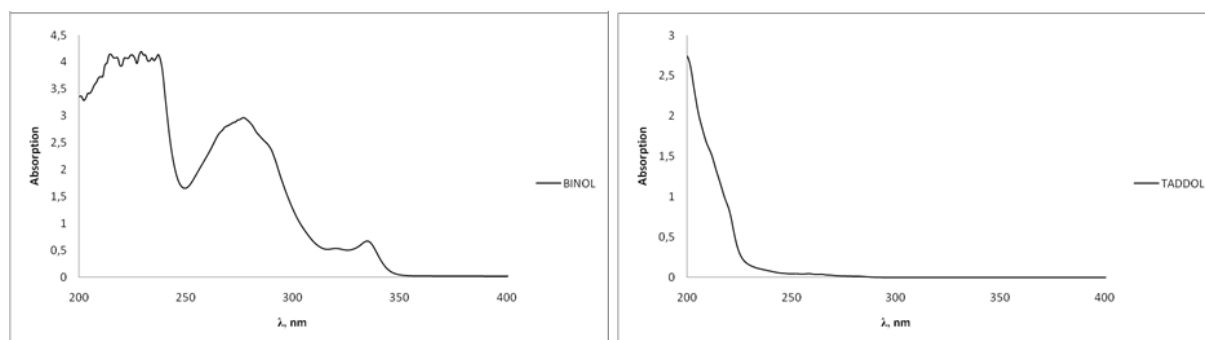
Schema 3.89: Belichtungen von **32** und **33**

Beide Katalysatoren sind also bei 300 nm photostabil. Dies ist im Fall des BINOLs insofern ungewöhnlich, als dass diese Katalysatorsysteme in wässrigem Acetonitril eine intramolekulare Photocyclisierung unterlaufen können (Schema 3.90). Diese Reaktion wurde jedoch auch bei der Belichtung in deuteriertem Acetonitril nicht beobachtet. Daher konnte davon ausgegangen werden, dass diese Reaktion nur in Gegenwart einer ausreichenden Menge Wasser stattfindet.

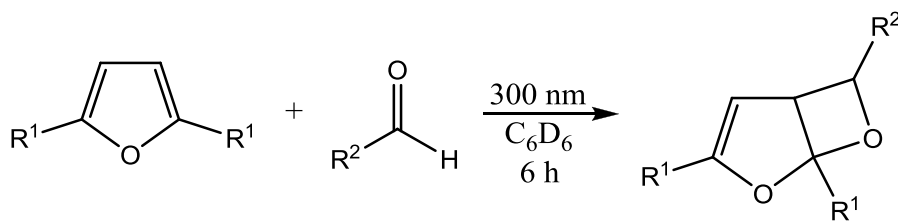


Schema 3.90: Photoreaktion von BINOL in Gegenwart von Wasser

Jedoch zeigt diese Reaktion, dass BINOL **32** im Gegensatz zu TADDOL **33** aufgrund seines größeren π -Elektronensystems bereits bei 300 nm Lichtabsorption zeigt. Dies wird durch die UV-Spektren der beiden Katalysatoren bestätigt (Diagramm 3.6).

Diagramm 3.6: UV-Spektren von BINOL **32** und TADDOL **33**

Obwohl sich BINOL **32** unter den gewählten Bedingungen als photostabil erwies, konnte nicht ausgeschlossen werden, dass die geschilderte Eigenabsorption des Katalysators die Effizienz von Paternò-Büchi Reaktionen negativ beeinflussen würde. Daher wurden verschiedene Paternò-Büchi-Reaktionssysteme sowohl mit als auch ohne BINOL belichtet und miteinander verglichen. Als Modellsysteme für diese Umsetzungen wurden die Reaktionen von Furan bzw. Dimethylfuran **28** mit Benzaldehyd bzw. Propionaldehyd gewählt (Schema 3.91, Tabelle 3.14 und 3.15). Die Reaktionen wurden in deuteriertem Benzol durchgeführt, um die beschriebene Photocyclisierung von BINOL in wässrigem Milieu auszuschließen. Das Reaktionsverhalten der eingesetzten Reaktionssysteme in Gegenwart von TADDOL **33** wurde ebenfalls untersucht.



Schema 3.91: Reaktion von Furanen mit Aldehyden

Tabelle 3.14: Belichtungen von Furan und **28** in Gegenwart von Propionaldehyd ($R^2 = \text{Et}$)

	R^1	33 [mol-%]	32 [mol-%]	Umsatz [%] ¹
Furan	H	0	0	17,9
Furan	H	33	0	15,0
Furan	H	0	33	0
28	Me	0	0	76,3
28	Me	33	0	69,3
28	Me	0	33	< 5

¹Verhältnis (Aldehyd/Heterocyclus): 1 : 1, nach 6h Belichtung bei 300 nm, bezogen auf den Umsatz des Furansystems

Tabelle 3.15: Belichtungen von Furan und **28** in Gegenwart von Benzaldehyd ($R^2 = \text{Ph}$)

	R^1	33 [mol-%]	32 [mol-%]	Umsatz [%] ¹
Furan	H	0	0	89,1
Furan	H	33	0	82,7
Furan	H	0	33	12,1
28	Me	0	0	92,3
28	Me	33	0	91,8
28	Me	0	33	19,5

¹Verhältnis (Aldehyd/Heterocyclus): 1 : 1, nach 6h Belichtung bei 300 nm, bezogen auf den Umsatz des Furansystems

Aus den erhaltenen Ergebnissen ging eindeutig hervor, dass die Anwesenheit von BINOL **32** den Umsatz der entsprechenden Photoreaktionen drastisch (bis zu 70%) reduziert. Die beschriebene Eigenabsorption des Katalysators hatte insofern offenbar einen starken Effekt auf die Effektivität der Reaktion. Darüber hinaus konnten keine

Unterschiede zu den Reaktionen ohne BINOL festgestellt werden. Der Katalysator war insofern zwar inert gegenüber den eingesetzten Substanzen, hatte aber eine stark deaktivierende Wirkung bezüglich des Reaktionsumsatzes. Daher ist BINOL als asymmetrischer Katalysator für die untersuchten Paternò-Büchi Reaktionen ungeeignet.

Der Einsatz von TADDOL **33** hingegen zeigte nur eine schwach deaktivierende Wirkung auf die ermittelten Reaktionsumsätze. Besonders die hochreaktive Cycloaddition von Dimethylfuran **28** an Benzaldehyd zeigte in der Gegenwart des TADDOLs keinerlei Änderung bezüglich des Umsatzes. Ansonsten konnten auch hier keine weiteren Unterschiede zu den Reaktionen ohne TADDOL festgestellt werden. Der eingesetzte Katalysator war insofern inert gegenüber den stattfindenden Photoreaktionen.

3.11.3. Enantioselektivität der Paternò-Büchi Reaktion in Gegenwart eines asymmetrischen Katalysators

Um beurteilen zu können, inwieweit das untersuchte TADDOL **33** die Enantioselektivität bei Paternò-Büchi Reaktionen beeinflussen kann, wurden die UV-Spektren von Benzaldehyd in Gegenwart steigender Mengen an TADDOL untersucht. Dabei wurde vermutet, dass die Bildung eines TADDOL-Aldehyd-komplexes (siehe Schema 3.87) zu anderen UV-Absorptionsbanden oder unterschiedlichen Absorptionsintensitäten führen würde. Die Untersuchungen wurden sowohl in Acetonitril als auch in Cyclohexan durchgeführt, um den Einfluss eines polaren bzw. unpolaren Lösemittels auf die erwähnte Komplexbildung zu untersuchen (Diagramm 3.6 und Diagramm 3.7). Analoge Untersuchungen wurden für Propionaldehyd vorgenommen, wobei hier das UV-aktivere TADDOL in Gegenwart steigender Mengen an Propionaldehyd gemessen wurde (Diagramm 3.8 und 3.9).

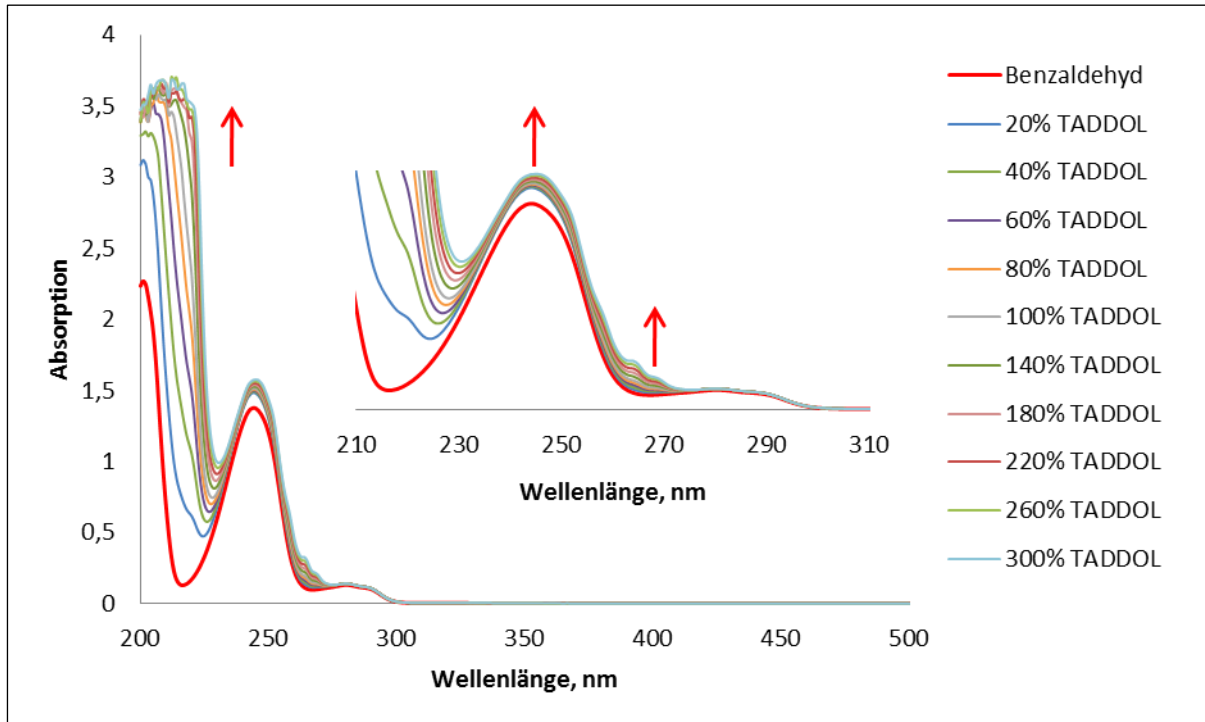


Diagramm 3.6: UV-Spektren von Benzaldehyd in Acetonitril ($c = 1 \cdot 10^{-4}$ M) in Gegenwart steigender Mengen an TADDOL 33

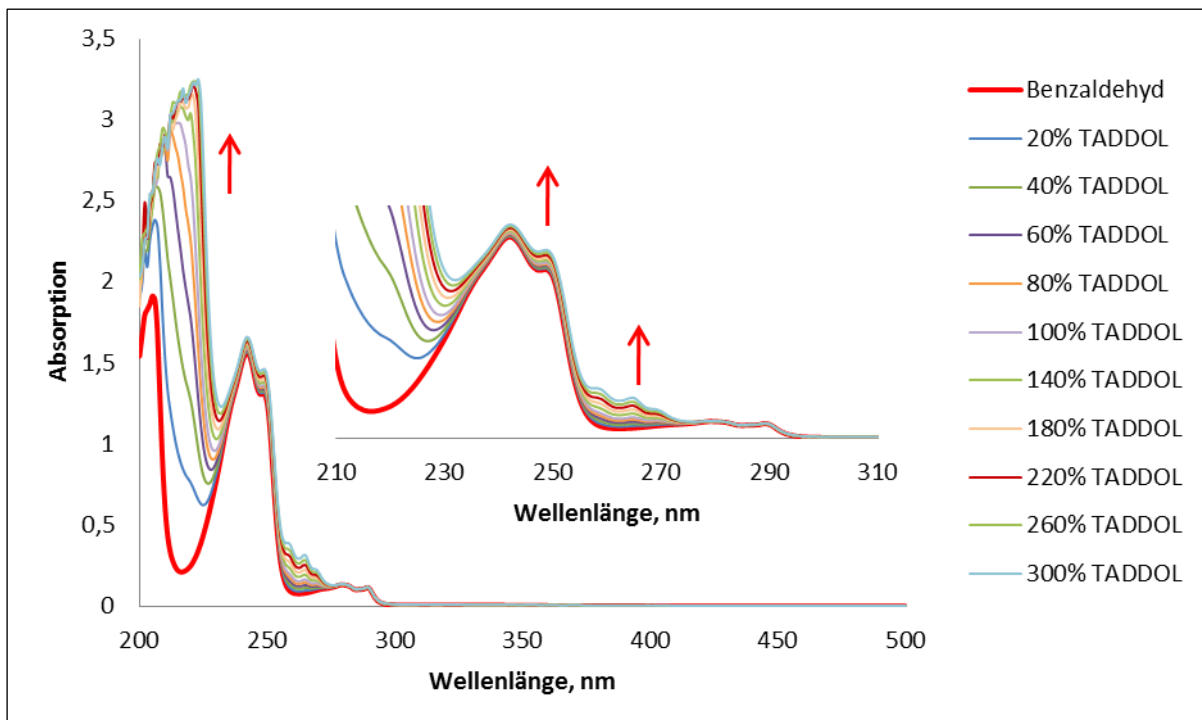


Diagramm 3.7: UV-Spektren von Benzaldehyd in Cyclohexan ($c = 1 \cdot 10^{-4}$ M) in Gegenwart steigender Mengen an TADDOL 33

Ergebnisse und Diskussion

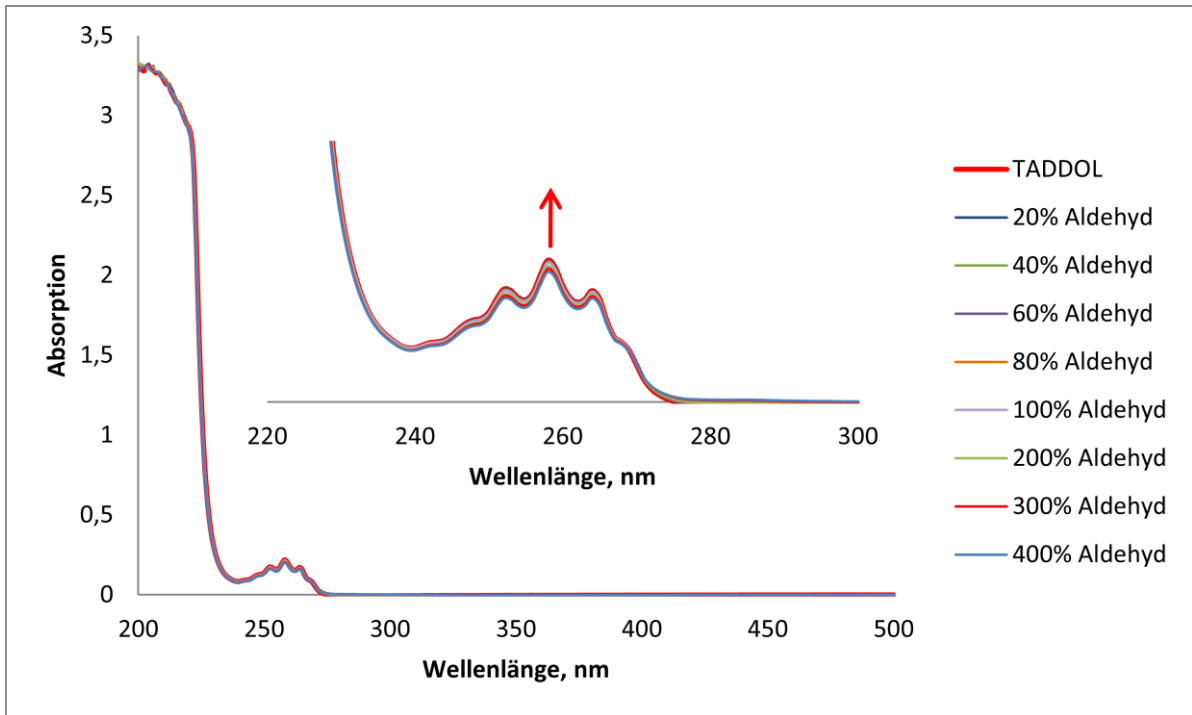


Diagramm 3.8: UV-Spektren von TADDOL 33 in Acetonitril ($c = 1 \cdot 10^{-4}$ M) in Gegenwart steigender Mengen an Propionaldehyd

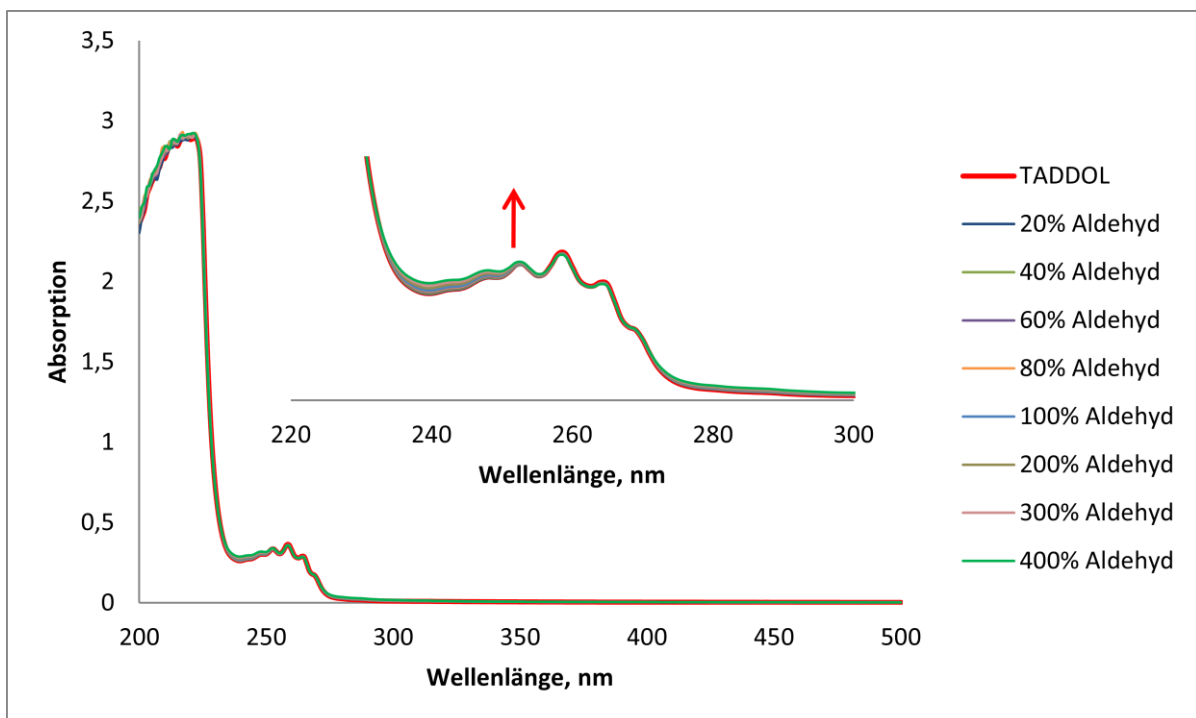


Diagramm 3.9: UV-Spektren von TADDOL 33 in Cyclohexan ($c = 1 \cdot 10^{-4}$ M) in Gegenwart steigender Mengen an Propionaldehyd

Bei allen UV-Messreihen war ersichtlich, dass es sowohl im Bereich von 245 nm und 265 nm mit steigender Menge an TADDOL bzw. Propionaldehyd zu einer leichten Verstärkung der vorhandenen Absorptionsbanden kam. Eine batho- bzw. hypsochrome Verschiebung der Absorptionsbanden ließ sich hingegen nicht feststellen. Die beschriebene Erhöhung der UV-Intensitäten wies zwar auf die Bildung des erwähnten TADDOL-Aldehydkomplexes hin, jedoch konnte nicht ausgeschlossen werden, dass die Eigenabsorption des TADDOLs (Diagramm 3.10) bzw. Propionaldehyds für die beobachtete Intensitätserhöhung verantwortlich war.

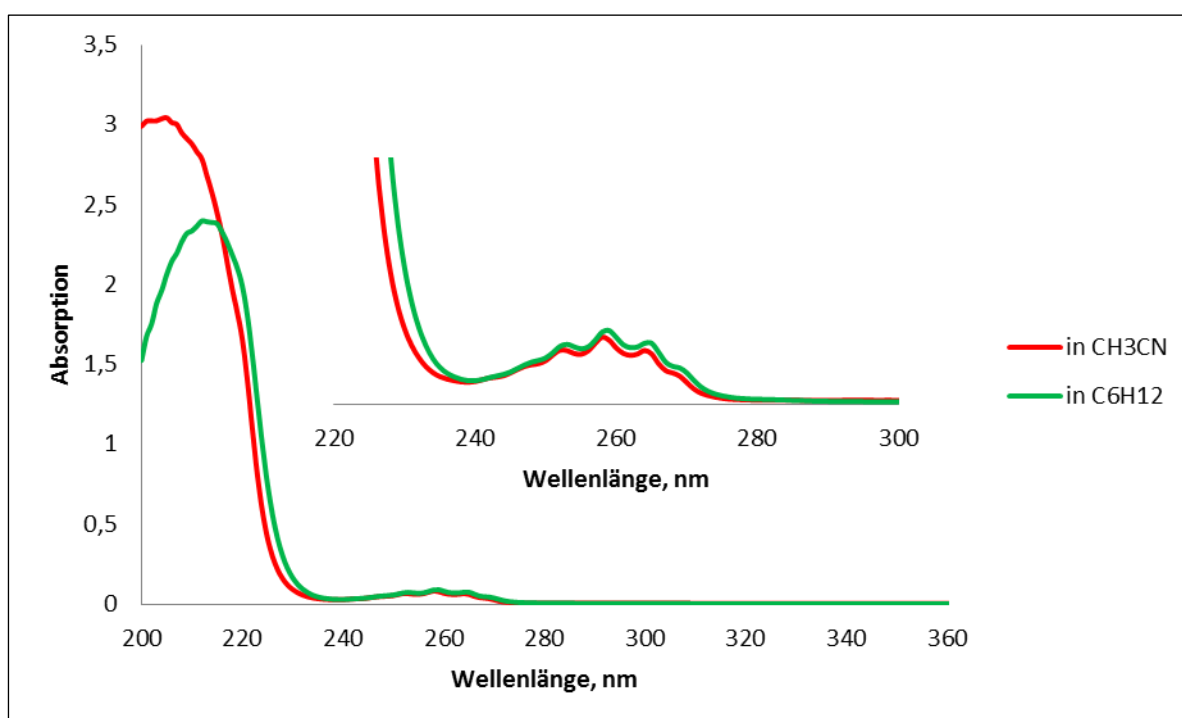
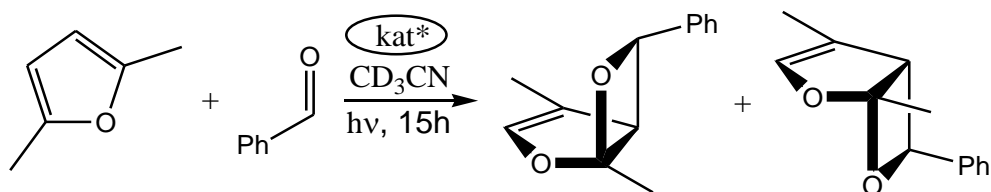


Diagramm 3.10: UV-Spektren von TADDOL **33** in Acetonitril und Cyclohexan ($c = 1 \cdot 10^{-4}$ M)

Es konnte daher aus den UV-Spektren nicht eindeutig festgestellt werden, inwieweit sich der Komplex bildete. Daher wurden weitere Belichtungen von Paternò-Büchi Reaktionssystemen in Gegenwart von TADDOL unternommen und im Anschluss auf die Häufigkeit der Produktisomere untersucht. Als Modellsystem wurde hierbei die Reaktion von Dimethylfuran **28** mit Benzaldehyd gewählt, da diese Umsetzung eine hohe Reaktivität aufwies und auch in Gegenwart von TADDOL unvermindert ablief (Schema 3.92, siehe Tabelle 3.15). Dabei wurde die Furankomponente im dreifachen Überschuss eingesetzt. Um die Fehlergrenze bei diesen Untersuchungen zu

ermitteln, wurde diese Reaktion mehrmals wiederholt und zu Vergleichszwecken auch ohne TADDOL durchgeführt (Tabelle 3.16).



Schema 3.92: Umsetzung von **28** mit Benzaldehyd in Gegenwart von TADDOL **33**

Tabelle 3.15: Belichtungen von Benzaldehyd in Gegenwart von **28** mit und ohne TADDOL **33**¹

	ee [%] ohne 33	ee [%] mit 33 ²
1. Umsetzung	1.8	2.3
2. Umsetzung	0.2	3.2
3. Umsetzung	0.9	1.8
4. Umsetzung	1.1	0.7

¹Verhältnis (Aldehyd/Heterocyclus): 1 : 3

Lösemittel: CH₃CN, nach 15h Belichtung bei 300 nm

²Menge des Katalysators: 25 mol-%

Die Belichtungen in Gegenwart von TADDOL **33** zeigten einen Enantiomerenüberschuss von bis zu 3.2 Prozent. Da die Belichtungen ohne Katalysator Enantiomerenüberschüsse von durchschnittlich 1.0 Prozent zeigten, konnte dieser Wert als Fehler bei der Bestimmung des Enantiomerenüberschusses angenommen werden. Die Belichtungen in Gegenwart des TADDOLs verliefen demnach mit 1 bis 2 Prozent Enantiomerenüberschuss. Diese Ergebnisse wurden durch HPLC-Analytik gewonnen, wobei die Zugehörigkeit der jeweiligen Signale durch einen Vergleich mit der Reaktionslösung vor der Belichtung ermittelt wurde (Abb. 3.13 und 3.14). Die Zugehörigkeit dieser Signale wiederum wurde durch einen Vergleich mit den HPLC-Spektren der jeweiligen Reinstoffe ermittelt.

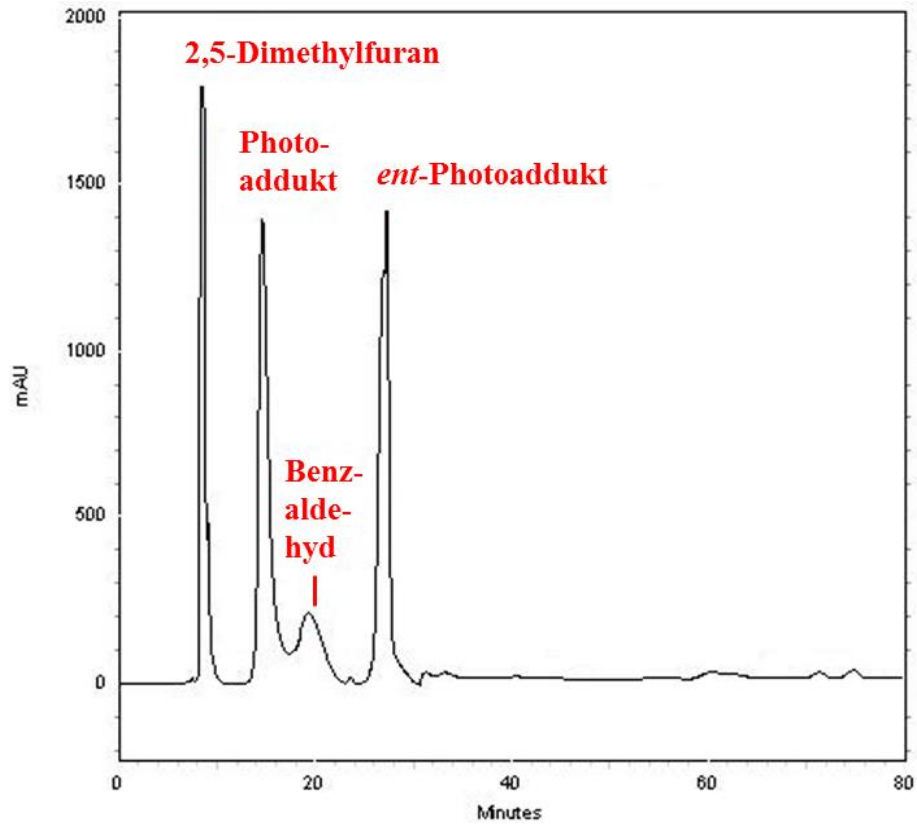


Abb. 3.13: HPLC-Spektrum des Reaktionssystems Benzaldehyd und **28** ohne Katalysator nach 15h Belichtung

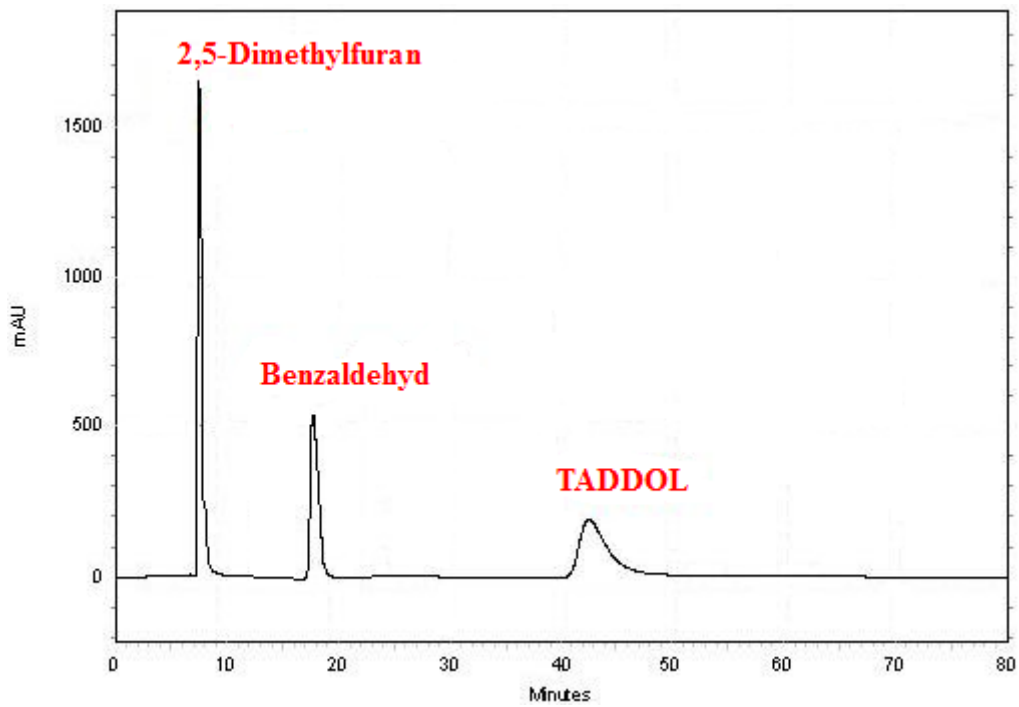


Abb. 3.14: HPLC-Spektrum des Reaktionssystems Benzaldehyd, **28** und **33** vor der Belichtung

Die erhaltenen Enantioselektivitäten waren zwar sehr gering, jedoch musste in Betracht gezogen werden, dass Acetonitril genau wie Benzaldehyd in der Lage ist, Wasserstoffbrücken zum TADDOL auszubilden. Insofern war davon auszugehen, dass das eingesetzte Lösemittel die Bildung des Aldehyd-TADDOL-Komplexes beeinträchtigte.¹⁴⁴ Daher wurden die Belichtungen in Cyclohexan wiederholt.

Tabelle 3.15: Belichtungen von Benzaldehyd und **28** in Cyclohexan mit TADDOL **33**

1	ee [%]
1. Umsetzung	6.1
2. Umsetzung	7.2
3. Umsetzung	6.5

¹ Verhältnis (Aldehyd/Heterocyclus): 1 : 3
nach 15h Belichtung bei 300 nm, Lösemittel: C₆H₁₂
Menge des Katalysators: 25 mol-%

Die so erhaltenen Enantioselektivitäten waren zwar immer noch gering, jedoch im Vergleich zu den bisher erhaltenen Werten bereits deutlich höher. Die Durchführung der Photoreaktion in unpolarem Medium führte also in der Tat zu einer höheren Aktivität des Katalysators.

Ein weiterer Faktor, der bei asymmetrisch katalysierten Reaktionen eine Rolle spielt, ist die Temperatur, da die beschriebenen Substrat-Katalysator-Komplexe bei geringen Temperaturen stabiler als bei Raumtemperatur sind.¹⁴³ Dies spielt bei thermisch kontrollierten Katalysereaktionen eine eher untergeordnete Kontrolle, da die meisten dieser Reaktionen bereits bei niedrigen Temperaturen durchgeführt werden, um zu verhindern, dass sich diese Reaktionen unkatalysiert vollziehen. Bei Photoreaktionen hingegen kann die Reaktionstemperatur einen starken Einfluss auf die Stereoselektivität einer asymmetrisch geführten Reaktion ausüben.¹⁴⁵ Daher wurden die durchgeführten Belichtungen bei verschiedenen Temperaturen wiederholt (Tabelle 3.16, Diagramm 3.11, m Abb. 3.15). Dabei wurde Cyclohexan als Lösemittel aufgrund seiner Gefrieretemperatur durch Methylcyclohexan (Me-CH) ersetzt.

Tabelle 3.16: Belichtungen von Benzaldehyd und **28** mit TADDOL **33**
bei verschiedenen Temperaturen

Temperatur [°C]	ee [%] in CH ₃ CN	ee [%] in Me-CH
25	3.3	7.1
0	4.6	9.5
-20	6.7	10.7
-40	7.0	10.6

¹ Verhältnis (Aldehyd/Heterocyclus): 1 : 3
nach 15h Belichtung bei 300 nm
Menge des Katalysators: 25 mol-%

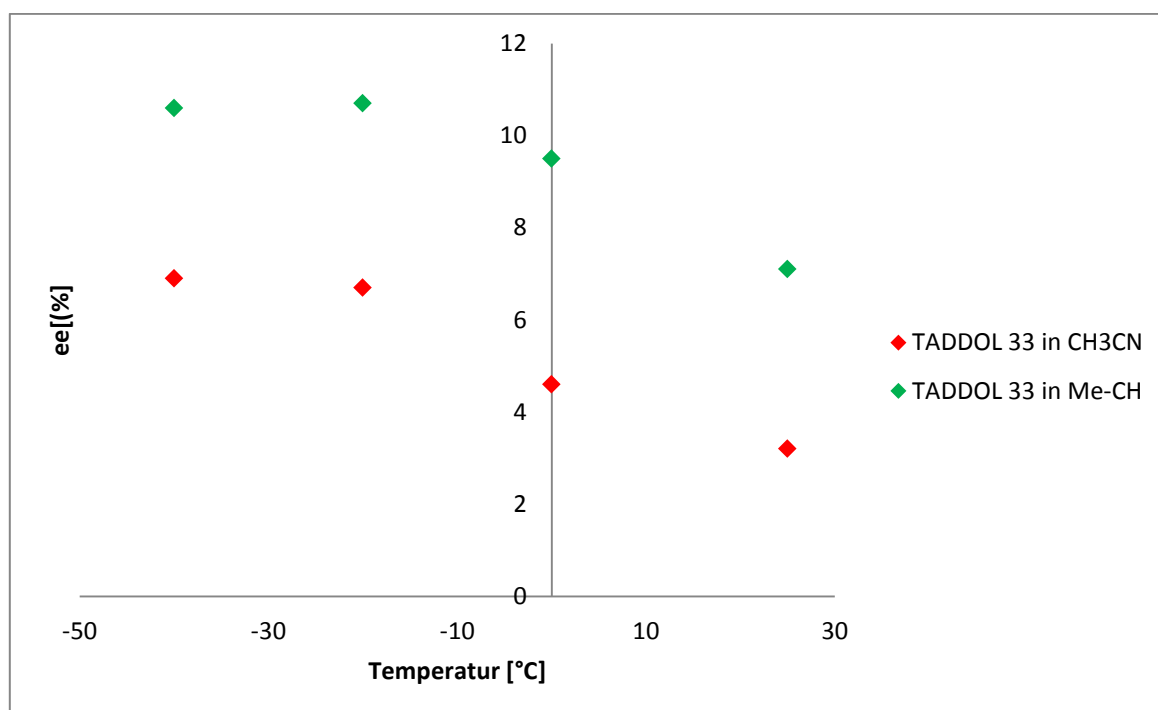


Diagramm 3.11: ee-Werte bei Belichtungen von Benzaldehyd, **28** und **33** bei verschiedenen Temperaturen

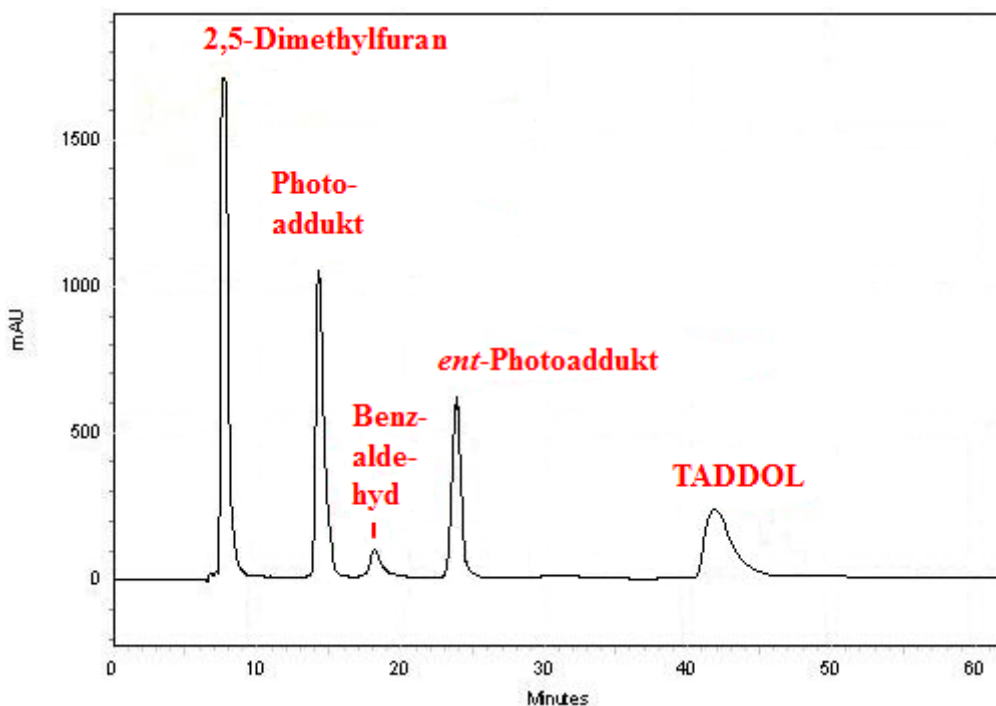


Abb. 3.15: HPLC-Spektrum des Reaktionssystems Benzaldehyd und **28** mit **33** in Methylcyclohexan bei -20°C nach 15h Belichtung

Wie vermutet zeigten die Umsetzungen des untersuchten Paternò-Büchi Systems mit fallender Temperatur eine zunehmend größere Enantioselektivität. Die bei -40°C erhaltenen Werte entsprechen jedoch nicht dieser Tendenz, da die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse praktisch identisch mit den Werten bei -20°C sind. Dies ist dadurch zu erklären, dass TADDOL **33** bei -40°C partiell aus der Lösung ausfror und insofern die effektive Konzentration des Katalysators entsprechend sank.

Zusätzlich zu TADDOL **33** wurden das Tetranaphthyl-TADDOL **34** und das perfluorierte TADDOL **35** (siehe Schema 3.88) auf ihre katalytische Aktivität bei der Paternò-Büchi Reaktion untersucht. Da beide Substanzen in thermodynamisch kontrollierten Reaktionen im Vergleich zu TADDOL **33** eine höhere Aktivität aufweisen^{138,146}, wurde überprüft, inwiefern dies auch auf die betrachtete Photoreaktion zutrifft. Dazu wurden analog zum Vorgehen bei TADDOL **33** die Photosubstrate Benzaldehyd und **28** in Anwesenheit der jeweiligen Katalysatoren bei unterschiedlichen Temperaturen umgesetzt (Tabelle 3.17 und 3.18, Diagramm 3.12). Dabei wurde TADDOL 35 lediglich in Acetonitril umgesetzt, da die Löslichkeit des Katalysators in Methylcyclohexan zu gering war.

Tabelle 3.17: Belichtungen von Benzaldehyd und **28** mit TADDOL **34** ¹

Temperatur [°C]	ee [%] in CH ₃ CN	ee [%] in Me-CH
25	1.4	6.4
0	2.4	5.6
-20	2.0	6.8
-40	2.6	5.2

¹ Verhältnis (Aldehyd/Heterocyclus): 1 : 3
nach 15h Belichtung bei 300 nm
Menge des Katalysators: 25 mol-%

Tabelle 3.18: Belichtungen von Benzaldehyd und **28** in Acetonitril mit TADDOL **35** ¹

Temperatur [°C]	ee [%]
25	12.8
0	13.7
-20	14.8
-40	14.9

¹ Verhältnis (Aldehyd/Heterocyclus): 1 : 3
nach 15h Belichtung bei 300 nm, Lösemittel: C₆H₁₂
Menge des Katalysators: 25 mol-%

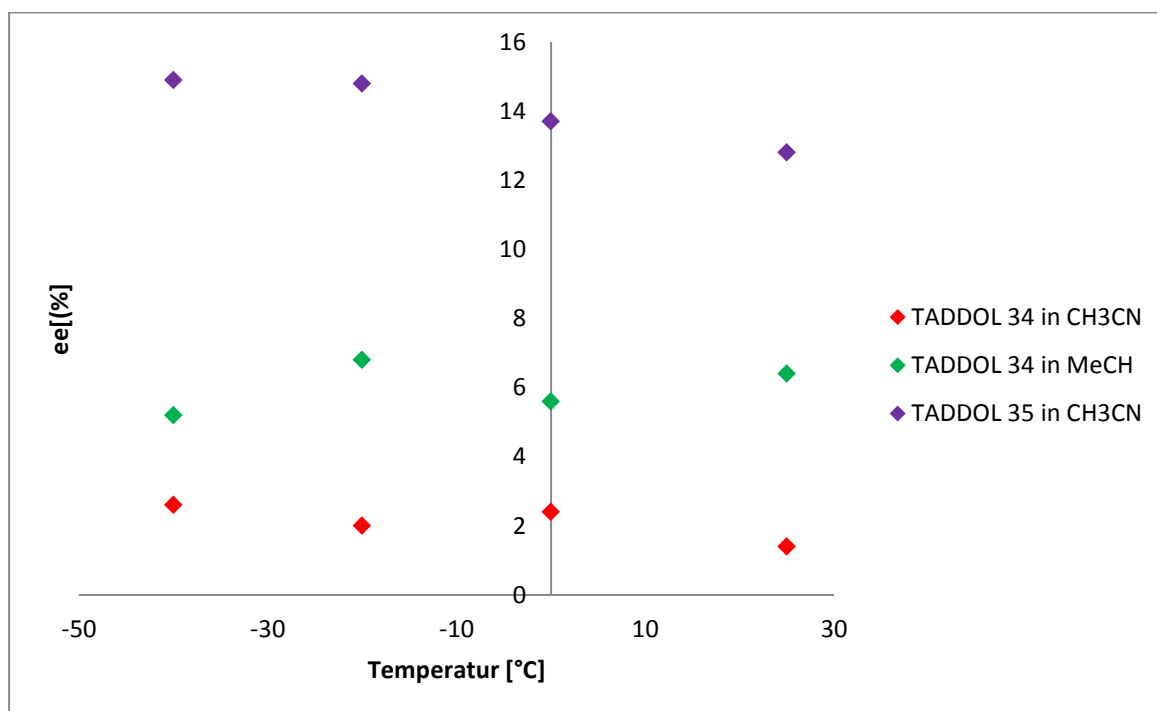


Diagramm 3.12: ee-Werte für Paternò-Büchi Reaktionen in Gegenwart verschiedener TADDOLe und bei verschiedenen Temperaturen

Die durchgeführten Umsetzungen mit TADDOL **34** ließen keine Abhängigkeit von Temperatur und Enantiomerenüberschuss erkennen. Zudem sind die erhaltenen ee-Werte sowohl in Acetonitril als auch in Methylcyclohexan praktisch gleich mit den erhaltenen Werten für TADDOL **33** (siehe Tabelle 3.16), bei tieferen Temperaturen sogar geringer. Dies widerspricht den Erwartungen bezüglich einer höheren katalytischen Aktivität von TADDOL **34**. Ein möglicher Grund hierfür ist die UV-Absorption des TADDOLs, welches aufgrund der größeren aromatischen Systeme im Gegensatz zu TADDOL **33** auch bei 300 nm bereits Absorption zeigt.

Die Reaktionen mit dem perfluorierten TADDOL **35** hingegen zeigten analog zu TADDOL **33** ebenfalls mit fallender Temperatur eine zunehmend größere Enantioselektivität. Zusätzlich dazu zeigten die Umsetzungen deutlich höhere Enantiomerenüberschüsse als bei TADDOL **33**. Das TADDOL **35** entspricht insofern den Erwartungen bezüglich seiner katalytischen Aktivität.

Obwohl der Einsatz der beschriebenen TADDOLe in der untersuchten Paternò-Büchi Reaktion Enantiomerenüberschüsse von bis zu 15% zur Folge hat, so kann bei den geschilderten Reaktion nicht von einer vollständigen Enantioselektivität gesprochen werden. Ein Grund hierfür ist die Tatsache, dass der TADDOL-Aldehyd-Komplex im gleichen UV-Bereich absorbiert wie der freie Aldehyd (siehe Diagramm 3.6 und 3.7). Somit vollzieht sich während der Belichtung sowohl die katalysierte als auch die unkatalysierte Photoreaktion, was die Bildung hoher Enantiomerenüberschüsse verhindert. Eine mögliche Lösung für dieses Problem ist eine Erhöhung der TADDOL-Konzentration in der Reaktionslösung, um so den prozentualen Anteil an freiem Aldehyd zu minimieren. Allerdings ist solch eine Konzentrationssteigerung aufgrund der Löslichkeit des Katalysators in der Reaktionslösung nicht möglich. Daher wurde versucht, die Konzentration des Aldehyds effektiv zu verringern, indem dessen Reaktionsvolumen nicht bereits zu Beginn der Belichtung komplett vorgelegt wurde, sondern gleichmäßig mit fortschreitender Belichtungsdauer zur Reaktionslösung zugegeben wurde. Dadurch sollte effektiv das Verhältnis von TADDOL zu Aldehyd verbessert werden. Die Auswirkungen eines solchen „Verdünnungseffektes“ auf die Enantioselektivität der untersuchten Reaktion wurden in Gegenwart von TADDOL **33** und **35** untersucht. Dabei wurde über einen Belichtungszeitraum von 6 Stunden Benzaldehyd zu einer Lösung von Dimethylfuran **28** und dem jeweiligen TADDOL getropft (Tabelle 3.19).

Tabelle 3.19: Belichtungen von **28** mit verschiedenen TADDOLen bei kontinuierlicher Zugabe von Benzaldehyd ¹

TADDOL	ee [%] in CH ₃ CN	ee [%] in Me-CH
33	4.4	9.8
35	14.1	–

¹ nach 6h Belichtung bei 300 nm, Temperatur: 0°C
Menge des Katalysators: 25 mol-%

Die ermittelten Enantiomerenüberschüsse sind jedoch praktisch identisch mit den Ergebnissen für die Reaktionen, bei denen Benzaldehyd von Beginn der Belichtung an vorgelegt wurde (siehe Tabelle 3.16 und 3.18). Eine kontinuierliche Zugabe von Benzaldehyd während der Belichtung hatte demnach keinen Effekt auf die Enantioselektivität der Photoreaktion. Eine mögliche Erklärung hierfür ist eine Komplexbildung zwischen dem eingesetztem TADDOL und dem entstehenden bicyclischen Photoprodukt, was bei fortschreitender Reaktion zu einer geringeren katalytischen Aktivität des TADDOLs führen würde.

4. Experimentalteil

4.1. Allgemeines

Spektroskopische Methoden

Für spektroskopische NMR-Untersuchungen (^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren) wurden folgende Geräte eingesetzt:

300 MHz: Bruker DPX 300, Bruker AV 300

500 MHz: Bruker DRX 500

600 MHz Bruker AV 600

Als Locksubstanz wurde das Deuteriumsignal des Lösungsmittels verwendet (interner Hetero-Lock). Chemische Verschiebungen wurden in δ (ppm), ^3J -Kopplungen in Hz angegeben. Als Lösungsmittel wurde Deuteriochloroform (δ [^1H] = 7.26 ppm, (δ [^{13}C] = 77.0), Benzol- D_6 (δ [^1H] = 7.15 ppm, (δ [^{13}C] = 128.0), DMSO- D_6 (δ [^1H] = 2.50 ppm, (δ [^{13}C] = 39.4), oder Acetonitril- D_3 (δ [^1H] = 1.94 ppm, (δ [^{13}C] = 1.2) verwendet. Als interner Standard diente das Restprotonensignal des Lösungsmittels. Kohlenstoffmultiplizitäten wurden durch APT-Experimente (attached proton test) bestimmt.

UV-Spektren wurden auf einem Perkin-Elmer Lambda 35 Spektrometer aufgenommen. Die Proben wurden in Quarz-küvetten mit 1 cm Pfadlänge gemessen.

Analytische Methoden

Röntgenstrukturanalysen wurden mit monochromatischer Molybdän- K_α Strahlung (0.7103 Å) auf einem Nonius KappaCCD-Vierkreisdiffraktometer durchgeführt. Als Software wurden SHELXS-97 und SHELXL-97 verwendet.

Elementaranalysen wurden mittels einem Elemental Vario EL Gerät gemessen.

Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi Schmelzpunktbestimmungsgerät Typ 535 bestimmt und sind nicht korrigiert.

Chromatographie

Zur Dünnschichtchromatographie wurden kieselgelbeschichtete DC-Folien der Firma Merck (60 F₂₅₄) oder der Firma Macherey-Nagel (SIL G/UV₂₅₄) verwendet. Zur Identifizierung der Substanzen wurde eine UV-Lampe ($\lambda = 254$ bzw. 366 nm) der Firma Conatex-Didactic oder eine KMnO₄-Lösung eingesetzt.

Die säulenchromatographische Auftrennung der Reaktionsgemische wurde an Kieselgel 60 (0.0063 – 0.200 nm) der Firma Merck oder an Kieselgel 60 (0.040 – 0.063 nm) der Firma Macherey-Nagel durchgeführt.

HPLC-Analysen wurden auf einer Knauer Smartline Apparatur (Knauer Pump 1000, Knauer Autosampler 3800) mit angeschlossenem UV-Detektor (540+, Messbereich: 210 nm und 254 nm) der Firma Bio-Tek Kontron durchgeführt. Die verwendete Säule der Firma Knauer wies als Füllmaterial Eurocel OD (Aminopropylzellulose, derivatisiert mit 3,5-Dimethyl-phenylcarbammat), eine Länge von 270 mm und einen Innendurchmesser von 4.6 mm auf.

Photolysen

Für die Belichtungen bei 300 nm wurde ein Photoreaktor der Firma Luzchem (LZC4) oder der Firma Rayonet (RPR-208) verwendet (3000 \AA , $\lambda = 300 \pm 10$ nm). Alle NMR-Belichtungen wurden in NMR-Röhrchen aus Quarz durchgeführt. Für Mikroreaktorbelichtungen wurde ein experimenteller Photomikroreaktor von Mikroglas mit XeCl-Excimerbelichtungszelle (308 nm) von Heraeus Noblelight verwendet. Präparative Belichtungen wurden in Pyrex- oder Quarztauschschächten durchgeführt.

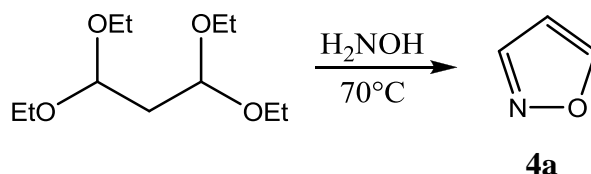
Reagenzien und Lösungsmittel

Alle eingesetzten Reagenzien und Lösungsmittel wurden von den Firmen Acros Organics, Fisher Scientific oder Sigma Aldrich bezogen. Lösungsmittel wurden soweit erforderlich nach gängigen Literaturvorschriften gereinigt und getrocknet. Die eingesetzten Gase Stickstoff, Wasserstoff und Argon wurden von der Firma Linde bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

4.2. Synthese von heterocyclischen Komponenten

4.2.1. Synthese von Isoxazolen

Synthese von Isoxazol (4a)¹⁴⁷



7.64 g (0.11 mol) Hydroxylaminhydrochlorid wird in 50 ml Wasser gelöst und bei 70°C über 30 Minuten hinweg mit 22.03 g (0.1 mol) Malonaldehydtetraethylacetal versetzt. Das Gemisch wird bei gleicher Temperatur drei Stunden gerührt und im Anschluss bei einer Kopf­temperatur von 95°C destilliert. Das Destillat aus Isoxazol, Alkohol und Wasser wird dann in eine wässrige Lösung von Cadmiumchlorid (18.30 g in 15 ml) gegeben. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Der so gewonnene Feststoff wurde mit Wasser versetzt und in der Siedehitze destilliert. Das destillierte Gemisch von Wasser und Isoxazol (zwei Phasen) wird mit Ether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach der Entfernung des Lösungsmittels fällt das Produkt als farblose Flüssigkeit an.

Ausbeute: 2.97 g (43%)

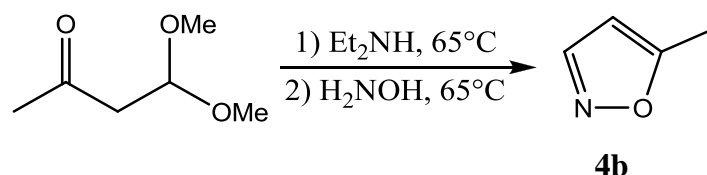
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃)

δ(ppm) = 157.4 (1C, CH), 148.7 (1C, CH), 103.2 (1C, CH).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) = 8.36 (s, 1H, CH), 8.19 (s, 1H, CH), 6.26 (s, 1H, CH).

Synthese von 5-Methylisoxazol (4b)



Eine Mischung aus 30.0 g (0.227 mol) Acetylacetaldehyd und 17.40 g (24.6 ml, 0.238 mol) Diethylamin in 70 ml Methanol wird eine Stunde bei 65°C gerührt. Danach wird eine Lösung von 16.50 g (0.238 mol) Hydroxylaminhydrochlorid in 50 ml Wasser zugetropft und zwei Stunden bei gleicher Temperatur weiter gerührt. Die resultierende Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Ether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand fraktioniert destilliert (78-80°C, 270 mbar). Das Produkt fällt als farblose Flüssigkeit an.

Ausbeute: 4.94 g (26%)

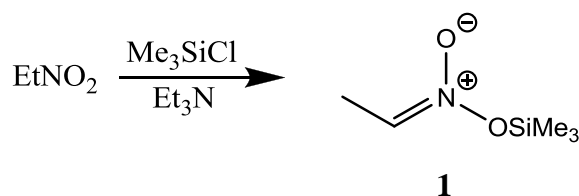
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃)

δ(ppm) = 168.4 (1C, C_q), 150.1 (1C, CH), 100.5 (1C, CH), 11.6 (1C, CH₃).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) = 8.02 (s, 1H, CH), 5.88 (s, 1H, CH), 2.33 (s, 3H, CH₃).

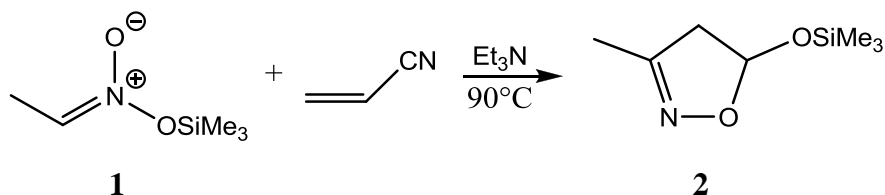
Synthese von [(Ethylidenoxidoamino)oxy]trimethylsilan (**1**)¹⁴⁸



43.20 g (50.5 ml, 0.4 mol) Chlorotrimethylsilan werden zu einer Lösung aus 30.0 g (28.7 ml, 0.4 mol) Nitroethan und 40.40 g (55.6 ml, 0.4 mol) Triethylamin in 200 ml trockenem Benzol gegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur stark gerührt. Die

resultierende Mischung wird gefiltert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt fällt als gelbes Öl an und wird aufgrund seiner Reaktivität ohne weitere Reinigung sofort weiter verwendet.

Synthese von 3-Methyl-5-trimethylsilyloxy-2-isoxalolin (2)¹⁴⁸



Eine Mischung aus 10.61 g (13.2 ml, 0.2 mol) Acrylonitril, 10.12 g (13.9 ml, 0.1 mol) Triethylamin und 28.73 g (0.2 mol) [(Ethyliidenoxidoamino)oxy]trimethylsilan **1** in 90 ml trockenem Toluol wird eine Stunde bei 90°C gerührt (HCN wird freigesetzt). Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand fraktioniert destilliert (105-110°C, 20 mbar). Das Produkt fällt als farbloses Öl an.

Ausbeute: 22.50 g (65%)

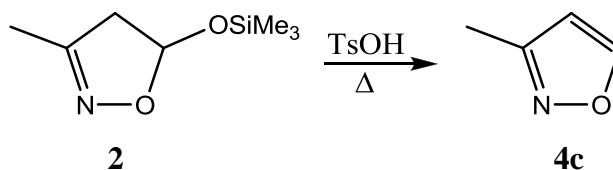
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃)

δ(ppm) = 155.2 (1C, C_q), 97.4 (1C, CH), 47.4 (1C, CH₂), 12.9 (1C, CH₃), 0.0 (3C, 3xCH₃).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) = 5.80-5.77 (dd, 1H, ³J = 5.8 Hz, 0.9 Hz, CH), 3.04-2.96 (dq, 1H, ³J = 5.5 Hz, 0.8 Hz, CH₂), 2.71-2.65 (dq, 1H, ³J = 1.8 Hz, 0.8 Hz, CH₂), 2.01 (s, 3H, CH₃), 0.15 (s, 9H, 3xCH₃).

Synthese von 3-Methylisoxazol (4c)¹⁴⁹



Eine Lösung von 20.80 g (0.12 mol) 3-Methyl-5-trimethylsilyloxy-2-isoxalolin **2** und 2.0 g *p*-Toluolsulfonsäure in 200 ml Chloroform wurde für zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die resultierende Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit wässriger Natriumcarbonatlösung gewaschen und mehrere Male mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mehrere Male mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach der Entfernung des Lösungsmittels fällt das Produkt als farblose Flüssigkeit an.

Ausbeute: 3.89 g (39%)

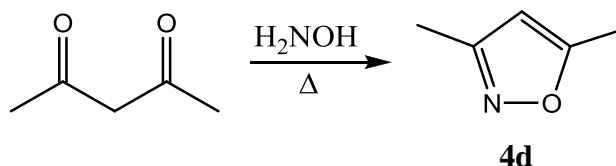
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃)

δ(ppm) = 158.4 (1C, C_q), 157.9 (1C, CH), 104.8 (1C, CH), 10.9 (1C, CH₃).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) = 8.22 (s, 1H, CH), 6.11 – 6.10 (d, 1H, ³J = 0.9 Hz, CH), 2.24 (s, 3H, CH₃).

Synthese von 3,5-Dimethylisoxazol (4d)¹⁵⁰



Eine Lösung von 74.70 g (1.075 mol) Hydroxylaminhydrochlorid und 100.10 g (103.2 ml, 1 mol) 2,4-Pentadion in 150 ml Wasser und 100 ml Ethanol wird 90 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Die resultierende Mischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, in 200 ml Eiswasser gegossen und viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Die so gewonnene dunkle Lösung wird fraktioniert destilliert (141°C). Das Produkt fällt als farblose Flüssigkeit an.

Ausbeute: 77.5 g (80%)

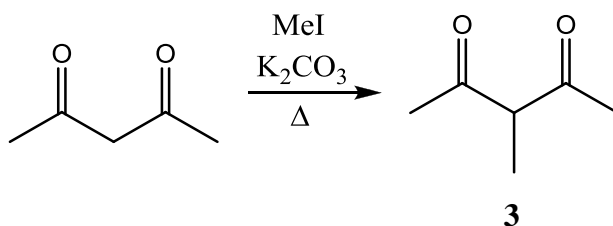
^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3)

$\delta(\text{ppm}) = 168.2$ (1C, C_q), 159.0 (1C, C_q), 101.6 (1C, CH), 11.1 (1C, CH_3), 10.4 (1C, CH_3).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm}) = 5.76$ (s, 1H, CH), 2.317 (s, 3H, CH_3), 2.19 (s, 3H, CH_3).

Synthese von 3-Methylpentan-2,4-dion (**3**)¹⁵¹



Eine Mischung aus 38.70 g (0.28 mol) ausgeheiztem Kaliumcarbonat, 28.03 g (28.8 ml, 0.28 mol) frisch destilliertem 2,4-Pentandion und 49.68 g (21.8 ml, 0.35 mol) Methyljodid in 200 ml getrocknetem Aceton wird unter Ausschluss von Licht 20 Stunden unter Rückfluss stark gerührt. Anschließend wird der Feststoff abfiltriert und gründlich mit Aceton gewaschen. Das Filtrat wird mit der Waschlösung vereinigt, eingengt, zweimal mit Chloroform extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand destilliert (170°C). Das Produkt fällt als farblose Flüssigkeit an.

Ausbeute: 23.01 g (72%)

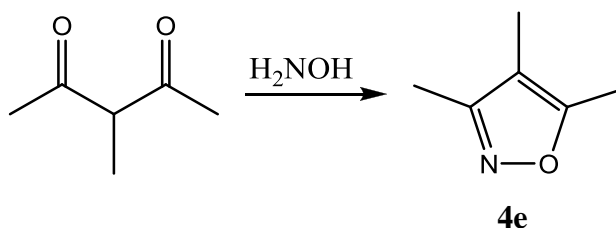
^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3)

$\delta(\text{ppm}) = 204.8$ (2C, C_q), 190.1 (1C, C_q), 104.5 (1C, C_q), 61.4 (1C, CH), 28.4 (2C, CH_3), 23.0 (1C, CH_3), 20.9 (1C, CH_3), 12.2 (1C, CH_3).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm}) = 3.59$ (q, 1H, $^3J = 7.2$ Hz, CH), 2.06 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.97 (s, 3H, CH_3), 1.70 (s, 1.5H, CH_3), $1.19 - 1.16$ (d, 3H, $^3J = 6.9$ Hz CH_3).

Synthese von 3,4,5-Trimethylisoxazol (**4e**)¹⁵²



Eine Mischung aus 12.50 g (0.18 mol) Hydroxylaminhydrochlorid und 20.55 g (0.18 mol) 3-Methylpentan-2,4-dion **3** in 80 ml Wasser wird bei Raumtemperatur 24 Stunden gerührt. Die entstandene Lösung wird dreimal mit Chloroform extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand destilliert (165°C). Das Produkt fällt als farblose Flüssigkeit an.

Ausbeute: 13.0 g (65%)

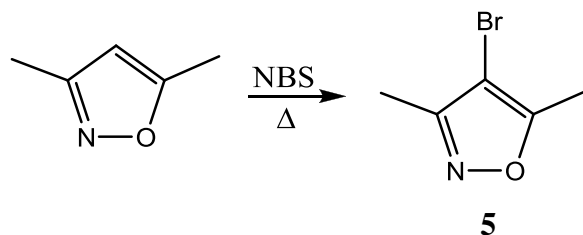
^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3)

$\delta(\text{ppm}) = 163.4$ (1C, C_q), 159.0 (1C, C_q), 108.2 (1C, C_q), 9.9 (1C, CH_3), 9.2 (1C, CH_3), 5.8 (1C, CH_3).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm}) = 2.01$ (s, 3H, CH_3), 1.91 (s, 3H, CH_3), 1.61 (s, 3H, CH_3).

Synthese von 4-Bromo-3,5-Dimethylisoxazol (5**)¹⁵³**



Eine Lösung von 1.94 g (20 mmol) 3,5-Dimethylisoxazol in 50 ml Eisessig wird mit 7,12 g (40 mmol) N-Bromsuccinimid versetzt und 3 Stunden refluxiert. Die resultierende Mischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die erhaltene Flüssigkeit wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Nachdem der Rückstand fraktioniert destilliert wurde (169°C), fällt das Produkt als gelbe Flüssigkeit an.

Ausbeute: 2.36 g (67%)

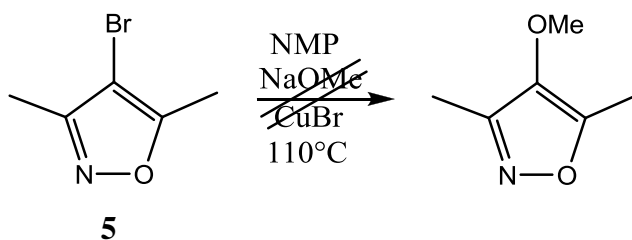
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃)

δ(ppm) = 166.1 (1C, C_q), 159.0 (1C, C_q), 92.5 (1C, CH), 11.2 (1C, CH₃), 10.4 (1C, CH₃).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) = 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.20 (s, 3H, CH₃).

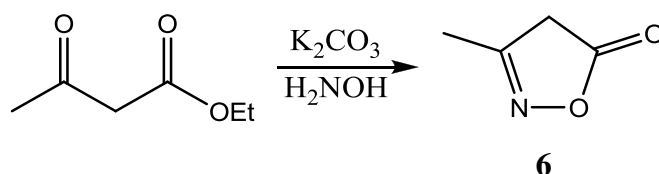
Versuch der Synthese von 4-Methoxy-3,5-Dimethylisoxazol¹⁵⁴



Eine Lösung aus 0.81 g (15 mmol) Natriummethoxid und 2.5 ml NMP in 10 ml Methanol wird mit 1.76 g (10 mmol) 4-Bromo-3,5-Dimethylisoxazol **5** und 0.14 g (1

mmol) Kupfer(I)bromid versetzt und für eine Stunde bei 110°C gerührt. Die Mischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 10 ml Wasser und 0.25 g Kaliumcyanid versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die erhaltene Flüssigkeit wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Es kann keine Produktbildung beobachtet werden.

Synthese von 3-Methylisoxazol-5-on (6)



Eine Mischung aus 32.54 g (31.6 ml, 0.25 mol) Ethylacetoacetat, 17.73 g (0.25 mol) Hydroxylaminhydrochlorid und 17.28 g (0.125 mol) Kaliumcarbonat in 300 ml Ethanol/Wasser (1:1) wird bei Raumtemperatur 15 Stunden gerührt. Nachdem der Feststoff abfiltriert und mit Wasser gewaschen wurde, wird das Filtrat mit der Waschlösung vereinigt und dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und von Lösungsmittel befreit. Das Produkt fällt als farbloses Öl an.

Ausbeute: 12.63% (51%)

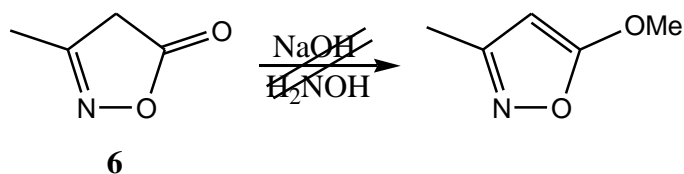
^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3)

$\delta(\text{ppm}) = 175.4$ (1C, C_q), 164.1 (1C, C_q), 44.8 (1C, CH_2), 22.3 (1C, CH_3)

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3):

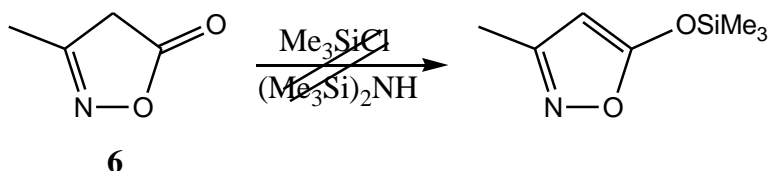
$\delta(\text{ppm}) = 3.37$ (s, 2H, CH_2), 2.07 (s, 3H, CH_3)

Versuch der Synthese von 3-Methyl-5-Methoxyisoxazol



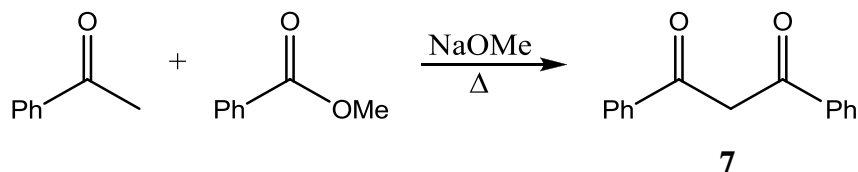
Eine Mischung aus 1.61 g (23 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid, 1.94 g (49 mmol) Natriumhydroxid in 30 ml Wasser wird bei 0°C langsam mit 2.28 g (23 mmol) 3-Methylisoxazol-5-on **6** versetzt und bei gleicher Temperatur 1 Stunde gerührt. Danach werden 10 ml Salzsäure zugetropft und die Lösung wird bei Raumtemperatur 30 Minuten gerührt. Danach wird für weitere 30 Minuten auf 90°C erhitzt. Die Mischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Chloroform extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Es kann keine Produktbildung beobachtet werden.

Versuch der Synthese von 3-Methyl-5-(trimethylsilyloxy)isoxazol¹⁵⁵



Eine Mischung aus 1.0 g (10 mmol) 3-Methylisoxazol-5-on **6** und 2.5 ml (12 mmol) Hexamethyldisilazan in 150 ml Pentan wird bei -20°C mit 1.5 ml (11 mmol) Trimethylsilylchlorid versetzt und 30 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird die Mischung bei Raumtemperatur noch 4 Stunden gerührt, filtriert und mit kalter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Es kann keine Produktbildung beobachtet werden.

Synthese von 1,3-Diphenylpropan-1,3-dion (7)



Eine Mischung von 30.04 g (29.2 ml, 0.25 mol) Acetophenon, 34.04 g (31.5 ml, 0.25 mol) Methylbenzoat und 16.21 g (0.3 mol) Natriummethanolat in 300 ml Toluol wird für drei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die resultierende Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, in 300 ml Salzsäure (6 N) gegossen und solange gerührt, bis der entstandene Feststoff vollständig gelöst ist (ca. 30 Minuten). Die Mischung wird zweimal mit Toluol extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit wässriger Natriumcarbonatlösung gewaschen. Danach wird die organische Lösung zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand zweimal aus Ethanol umkristallisiert. Das Produkt fällt in Form farbloser Kristalle an.

Ausbeute: 6.34 g (41%)

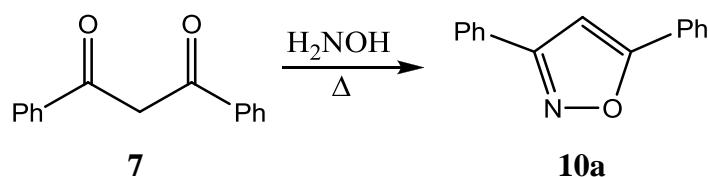
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3)

$\delta(\text{ppm}) = 185.6$ (2C, C_q), 135.4 (2C, C_q), 132.4 (2C, CH), 128.6 (4C, CH), 127.1 (4C, CH), 93.0 (1C, CH).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm}) = 8.03 - 7.99$ (m, 4H, CH), $7.59 - 7.47$ (m, 6H, CH), 6.87 (s, 1H, CH).

Synthese von 3,5-Diphenylisoxazol (10a)¹⁵⁰



Eine Lösung von 1.74 g (20 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 4.49 g (20 mmol) 1,3-Diphenylpropan-1,3-dion **7** in 30 ml Wasser und 20 ml Ethanol wird 90 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Die resultierende Mischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, in 50 ml Eiswasser gegossen und viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand aus Ether umkristallisiert. Das Produkt fällt in Form schwach gelber Kristalle an.

Ausbeute: 4.09 g (92%)

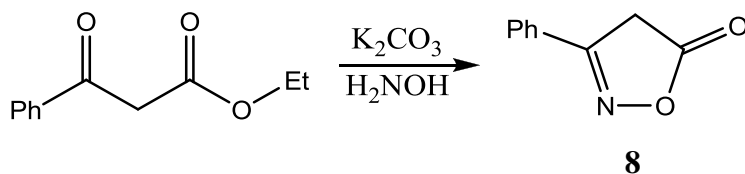
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃)

δ(ppm) = 170.3 (1C, C_q), 162.9 (1C, C_q), 130.1 (1C, CH), 129.9 (1C, CH), 129.0 (1C, C_q), 128.9 (2C, CH), 128.8 (2C, CH), 127.4 (1C, C_q), 126.7 (2C, CH), 125.7 (2C, CH), 97.4 (1C, CH).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) = 7.90 – 7.84 (m, 4H, CH), 7.52 (m, 6H, CH), 6.83 (s, 1H, CH).

Synthese von 3-Phenylisoxazol-5-on (8)



Eine Mischung aus 15.38 g (80 mmol) Ethylbenzoylacetat, 5.56 g (80 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 5.53 g (40 mmol) Kaliumcarbonat in 80 ml

Ethanol/Wasser (1:1) wird bei Raumtemperatur 15 Stunden gerührt. Nachdem der Feststoff abfiltriert und mit Wasser gewaschen wurde, wird das Filtrat mit der Waschlösung vereinigt und dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und von Lösungsmittel befreit. Der resultierende Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert. Das Produkt fällt in Form farbloser Kristalle an.

Ausbeute: 9.21 g (71%)

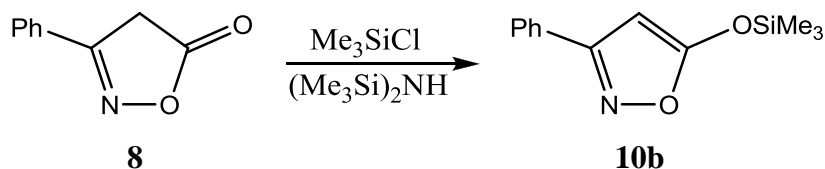
^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm}) = 174.9$ (1C, C_q), 164.0 (1C, C_q), 132.8 (1C, CH), 129.9 (1C, CH), 127.6 (1H, C_q), 126.4 (1C, CH), 44.9 (1C, CH_2).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3):

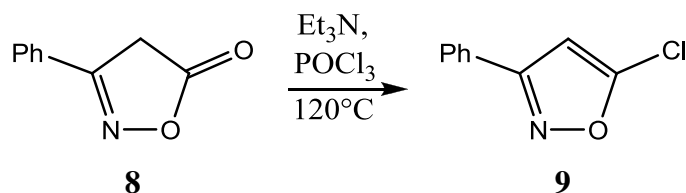
$\delta(\text{ppm}) = 7.69 - 7.67$ (m, 2H, CH), $7.54 - 7.46$ (m, 3H, CH), 3.80 (s, 2H, CH_2).

Synthese von 3-Phenyl-5-(trimethylsilyloxy)isoxazol (**10b**)¹⁵⁶



Eine Mischung aus 3.22 g (20 mmol) 3-Phenylisoxazol-5-on **8** und 2.72 g (3.2 ml, 25 mmol) Chlorotrimethylsilan wird mit 7.26 g (9.5 ml, 45 mmol) Hexamethyldisilazan versetzt, 30 Minuten bei 120°C erhitzt und im Anschluss eingeeengt. Das entstandene Produkt ist instabil und wird daher sofort eingesetzt.

Synthese von 3-Phenyl-5-chlorisoxazol (9)¹⁵⁷



Eine Mischung aus 4.84 g (30 mmol) 3-Phenylisoxazol-5-on **8** und 16.3 ml (175 mmol) Phosphoroxylchlorid wird bei 0°C langsam mit 3.37 g (4.6 ml, 33 mmol) Triethylamin versetzt ($T < 25^\circ\text{C}$) und im Anschluss 2.5 Stunden bei 120°C gerührt. Das überschüssige Phosphoroxylchlorid wird im Vakuum entfernt, der verbleibende dunkle Rückstand mit 100 ml Wasser versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der resultierende Rückstand wird mit Chloroform vermischt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wird erneut entfernt und der letzte Schritt mit Cyclohexan wiederholt. Das Produkt fällt als gelber Feststoff an.

Ausbeute: 3.18 g (59%)

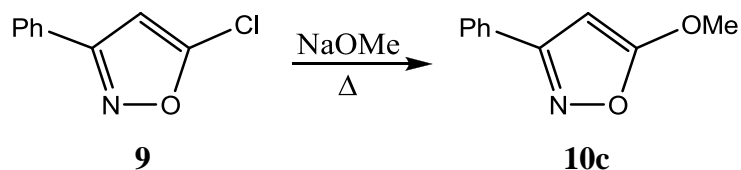
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃)

$\delta(\text{ppm}) = 164.1$ (1C, C_q), 155.0 (1C, C_q), 130.5 (1C, CH), 128.9 (2C, CH), 128.1 (1C, C_q), 126.5 (2C, CH), 99.5 (1C, CH).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta(\text{ppm}) = 7.77 - 7.74$ (m, 2H, CH), $7.47 - 7.45$ (m, 3H, CH), 6.47 (s, 1H, CH).

Synthese von 3-Phenyl-5-Methoxy-isoxazol (10c)¹⁵⁷



Eine Lösung aus 2.88 g (16 mmol) 3-Phenyl-5-chloroisoxazol **9** und 7.78 g (144 mmol) Natriummethoxid in 80 ml Methanol/THF (1: 1) wird 63 Stunden unter Rückfluss gerührt und im Anschluss eingengt. Die verbleibende Mischung wird in 100 ml Eiswasser gegossen, mit Ether extrahiert und zur Entfernung von Salzsäure mit wässriger Kaliumcarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und von Lösungsmittel befreit. Der resultierende Feststoff wird aus warmem Cyclohexan (50°C) umkristallisiert. Das Produkt fällt in Form gelber Kristalle an.

Ausbeute: 1.57 g (56%)

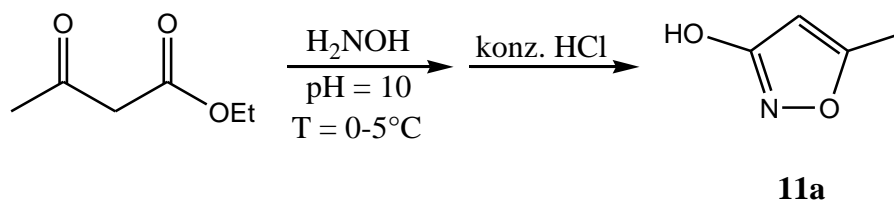
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃)

δ(ppm) = 174.4 (1C, C_q), 163.9 (1C, C_q), 129.8 (1C, CH), 129.3 (1C, C_q), 128.6 (2C, CH), 126.2 (2C, CH), 75.1 (1C, CH), 58.7 (1C, CH₃).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) = 7.75 – 7.72 (m, 2H, CH), 7.42 – 7.39 (m, 3H, CH), 5.51 (s, 1H, CH), 3.96 (s, 3H, CH₃).

Synthese von 5-Methylisoxazol-3-ol (11a)¹⁵⁸



6.95 g (0.1 mol) Hydroxylaminhydrochlorid werden in 50 ml Natronlauge (2N) gelöst und auf 0°C gekühlt. Der pH-Wert dieser Lösung wird im Anschluss mit weiterer Natronlauge auf 10.0 (pH-Meter) eingestellt. Danach werden 13.01 g (12.6 ml, 0.1 mol) Ethylacetoacetat so zugetropft, dass die Temperatur des Reaktionsgemisches 5°C nicht übersteigt. Gleichzeitig wird weitere Natronlauge (ca. 50 ml) so zugetropft, dass der pH-Wert während und nach der Stoffzugabe 10.0 (± 0.2) beträgt. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung 30 Minuten bei 0°C gerührt, in 70 ml kalte konzentrierte Salzsäure gegossen und 15 Stunden stehen gelassen. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und abermals filtriert. Die so gewonnenen Feststoffe werden aus Wasser umkristallisiert. Das Produkt fällt in Form farbloser Kristalle an.

Ausbeute: 3.41 g (41%)

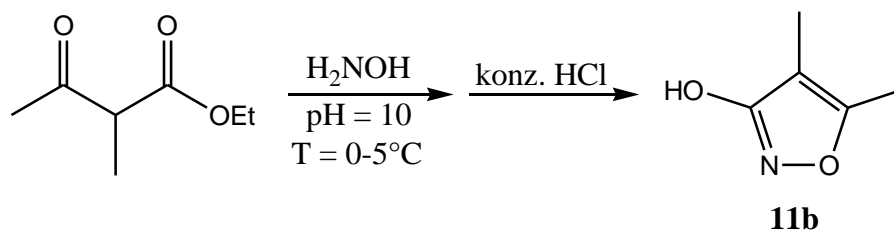
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃)

δ(ppm) = 171.0 (1C, C_q), 170.4 (1C, C_q), 99.6 (1C, CH), 12.6 (1C, CH₃).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) = 10.99 (s, 1H, OH), 5.62 (s, 1H, CH), 2.27 (s, 3H, CH₃).

Synthese von 4,5-Dimethylisoxazol-3-ol (11b)¹⁵⁸



6.95 g (0.1 mol) Hydroxylaminhydrochlorid werden in 50 ml Natronlauge (2N) gelöst und auf 0°C gekühlt. Der pH-Wert dieser Lösung wird im Anschluss mit weiterer Natronlauge auf 10.0 (pH-Meter) eingestellt. Danach werden 14.42 g (14.3 ml, 0.1 mol) 3-Methyl-Ethylacetoacetat so zugetropft, dass die Temperatur des Reaktionsgemisches 5°C nicht übersteigt. Gleichzeitig wird weitere Natronlauge (ca. 50 ml) so zugetropft, dass der pH-Wert während und nach der Stoffzugabe 10.0 (± 0.2) beträgt. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung 30 Minuten bei 0°C gerührt, in 70 ml kalte konzentrierte Salzsäure gegossen und 15 Stunden stehen gelassen. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und abermals filtriert. Die so gewonnenen Feststoffe werden aus Wasser umkristallisiert. Das Produkt fällt in Form farbloser Kristalle an.

Ausbeute: 5.32 g (47%)

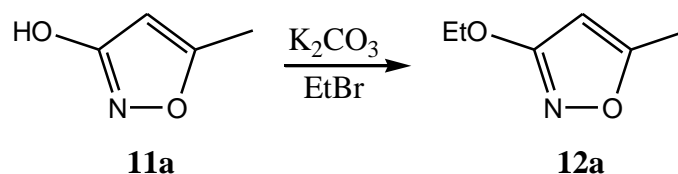
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃)

δ (ppm) = 170.4 (1C, C_q), 165.3 (1C, C_q), 101.0 (1C, C_q), 11.2 (1C, CH₃), 5.1 (1C, CH₃).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 11.94 (s, 1H, OH), 2.21 (s, 3H, CH₃), 1.81 (s, 3H, CH₃).

Synthese von 3-Ethoxy-5-methylisoxazol (12a**)¹⁵⁹**



Eine Lösung aus 2.97 g (30 mmol) 5-Methylisoxazol-3-ol **11a** in 130 ml Aceton wird mit 8.30 g (60 mmol) Kaliumcarbonat versetzt, 30 Minuten bei 50°C gerührt und im Anschluss mit 4.90 g (3.6 ml, 45 mmol) Ethylbromid versetzt. Die Mischung wird 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt, mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Ethylacetat/Cyclohexan, Verhältnis 2 : 1, $R_f = 0.73$). Das Produkt fällt als farbloses Öl an.

Ausbeute: 1.33 g (35%)

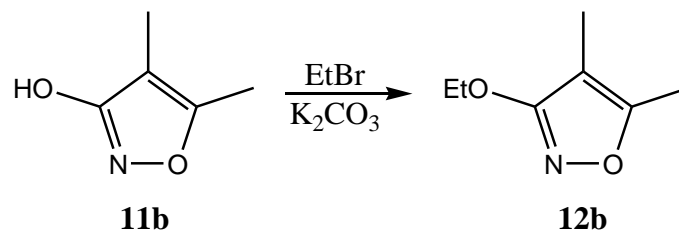
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃)

δ (ppm) = 171.6 (1C, C_q), 169.7 (1C, C_q), 94.8 (1C, CH), 64.5 (1C, CH₂), 14.4 (CH₃), 10.9 (1C, CH₃).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 5.60 (s, 1H, CH), 4.15 – 4.08 (q, 2H, ³J = 7.1 Hz, CH₂), 2.18 (s, 3H, CH₃), 1.26 – 1.22 (t, 3H, ³J = 7.1 Hz, CH₃).

Synthese von 3-Ethoxy-4,5-dimethylisoxazol (12b)¹⁵⁹



Eine Lösung aus 3.40 g (30 mmol) 4,5-Dimethylisoxazol-3-ol **11b** in 130 ml Aceton wird mit 8.30 g (60 mmol) Kaliumcarbonat versetzt, 30 Minuten bei 50°C gerührt und im Anschluss mit 4.90 g (3.6 ml, 45 mmol) Ethylbromid versetzt. Die Mischung wird 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt, mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Ethylacetat/Cyclohexan, Verhältnis 2 : 1, $R_f = 0.71$). Das Produkt fällt als farbloses Öl an.

Ausbeute: 1.57 g (37%)

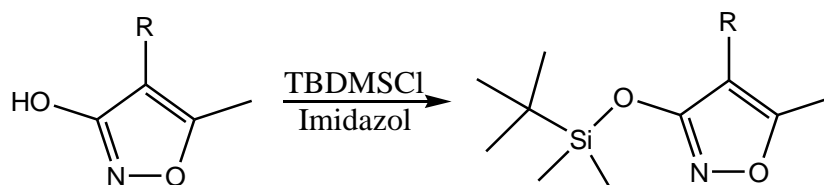
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃)

$\delta(\text{ppm}) = 170.6$ (1C, C_q), 164.7 (1C, C_q), 99.8 (1C, C_q), 64.8 (1C, CH₂), 14.3 (CH₃), 10.8 (1C, CH₃), 4.9 (1C, CH₃).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

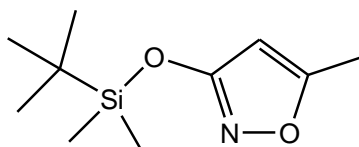
$\delta(\text{ppm}) = 4.16 - 4.09$ (q, 2H, ³J = 7.1 Hz, CH₂), 2.07 (s, 3H, CH₃), 1.65 (s, 3H, CH₃), $1.28 - 1.24$ (t, 3H, ³J = 7.1 Hz, CH₃).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 3-Silyloxy-isoxazolen (AAV 01)¹⁶⁰



Eine Lösung von 20 mmol Isoxazol-3-ol in 50 ml wasserfreiem DMF wird unter Argon mit 4.08 g (60 mmol) Imidazol und 4.52 g (30 mmol) *tert*-Butyl-dimethylsilylchlorid (TBDMSCl) versetzt. Die resultierende Reaktionslösung wird 24 Stunden bei 60°C gerührt und im Anschluss mit einem Gemisch aus n-Hexan und Benzol (50 ml, Verhältnis 1:1) versetzt. Das erhaltene organische Gemisch wird sechsmal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und von Lösungsmittel befreit.

Synthese von 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylisoxazol (13a)



1.98 g 5-Methylisoxazol-3-ol **11a** werden mit Imidazol und TBDMSCl nach **AAV 01** umgesetzt. Das Produkt fällt als gelbliches Öl an.

Ausbeute: 2.73 g (64%)

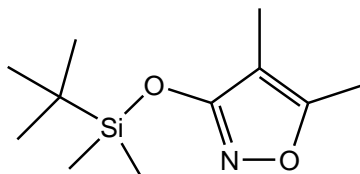
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃)

δ(ppm) = 164.3 (1C, C_q), 145.6 (1C, C_q), 92.7 (1C, CH), 24.5 (3C, 3xsCH₃), 14.4 (CH₃), 10.8 (1C, CH₃), -4.7 (2C, CH₃).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm}) = 5.49$ (s, 1H, CH), 2.08 (s, 3H, CH_3), 0.93 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 0.24 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

Synthese von 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4,5-dimethylisoxazol (13b)



1.98 g 4,5-Dimethylisoxazol-3-ol **11b** werden mit Imidazol und TBDMSCl nach **AAV 01** umgesetzt. Das Produkt fällt als gelbliches Öl an.

Ausbeute: 4.0 g (72%)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3)

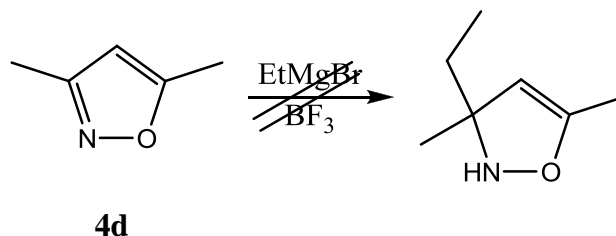
$\delta(\text{ppm}) = 165.0$ (1C, C_q), 147.4 (1C, C_q), 101.8 (1C, C_q), 25.4 (3C, CH_3), 17.9 (1C, C_q), 11.4 (1C, CH_3), 5.3 (1C, CH_3), -4.9 (2C, CH_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm}) = 2.19$ (s, 3H, CH_3), 1.75 (s, 3H, CH_3), 0.96 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 0.28 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

4.2.2. Synthese von Δ^4 -Isoxazolinen

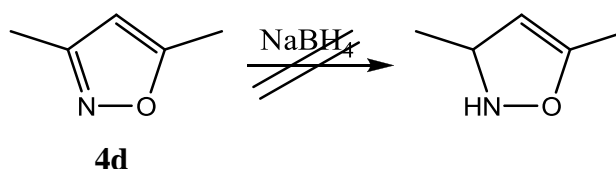
Versuch der Alkylierung von 3,5-Dimethylisoxazol **4d** mit Ethylmagnesiumbromid¹⁶¹



Eine Lösung von 0.58 g (0.6 ml, 6 mmol) 3,5-Dimethylisoxazol **4d** (siehe **4.2.1**) in 20 ml wasserfreiem Toluol wird bei -78°C mit 1.70 g (3.0 ml, 12 mmol) Bortrifluoridetherat versetzt und unter Argon 30 Minuten gerührt. Danach wird 12 ml (12 mmol) Ethylmagnesiumbromid in THF (1M) zugegeben und weitere 2 Stunden bei -78°C gerührt. Das entstandene Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur mit 10 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt und 10 min gerührt. Im Anschluss wird 20 ml Wasser hinzugegeben und die Lösung mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, vom Lösungsmittel befreit und $^1\text{H-NMR}$ -technisch untersucht.

Es konnte keine Reaktion festgestellt werden. Eine Verlängerung der Reaktionszeit (6 Stunden) oder eine Erhöhung der Temperatur (RT) erbrachte ebenfalls keine Reaktion.

Versuch der Reduzierung von 3,5-Dimethylisoxazol **4d** mit Natriumborhydrid¹⁶²

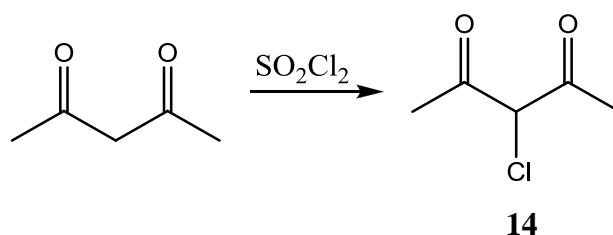


Eine Lösung von 0.97 g (1 ml, 10 mmol) 3,5-Dimethylisoxazol **4d** in 240 ml wasserfreiem Ethanol wird mit 1.13 g (30 mmol) Natriumborhydrid versetzt und unter

Argon 6 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das entstandene Reaktionsgemisch wird filtriert, vom Lösungsmittel befreit und $^1\text{H-NMR}$ -technisch untersucht.

Es konnte keine Reaktion festgestellt werden, das Substrat wurde zurückgewonnen. Variationen des Lösungsmittels (Toluol) oder der Reaktionsdauer (15 Stunden oder 24 Stunden) erbrachten ebenfalls keine Reaktion.

Synthese von 3-Chloropentan-2,4-dion (**14**)¹⁶³



Zu einer Lösung von 4.00 g (4.1 ml, 40 mmol) Acetylaceton in 40 ml wasserfreiem Benzol werden 5.40 g (3.3 ml, 40 mmol), Thionylchlorid in 10 ml wasserfreiem Benzol getropft. Die Reaktionsmischung wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, im Anschluss mit Wasser versetzt und zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 1.80 g (55%)

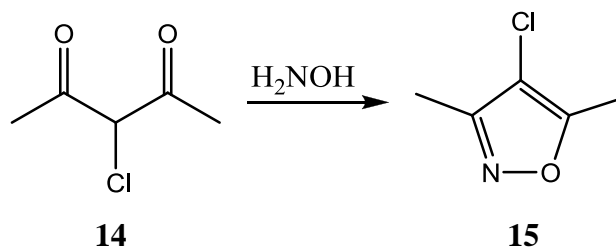
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl₃)

$\delta(\text{ppm}) = 198.7$ (2C, C_q), 196.0 (1C, C_q), 182.4 (1C, C_q), 103.6 (1C, C_q), 90.3 (1C, CH), 25.4 (2C, CH₃), 24.5 (1C, CH₃), 17.8 (1C, CH₃).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl₃):

$\delta(\text{ppm}) = 4.62$ (s, CH), 2.58 (s, CH₃), 2.50 (s, 2xCH₃), 2.34 (s, CH₃).

Synthese von 4-Chloro-3,5-dimethylisoxazol (15)



Eine Mischung aus 1.76 g (24 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 3.40 g (24 mmol) 3-Chloropentan-2,4-dion **14** in 20 ml Wasser wird bei Raumtemperatur 48 Stunden gerührt. Die entstandene Lösung wird dreimal mit Chloroform extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt fällt als gelbliche Flüssigkeit an.

Ausbeute: 1.61 g (51%)

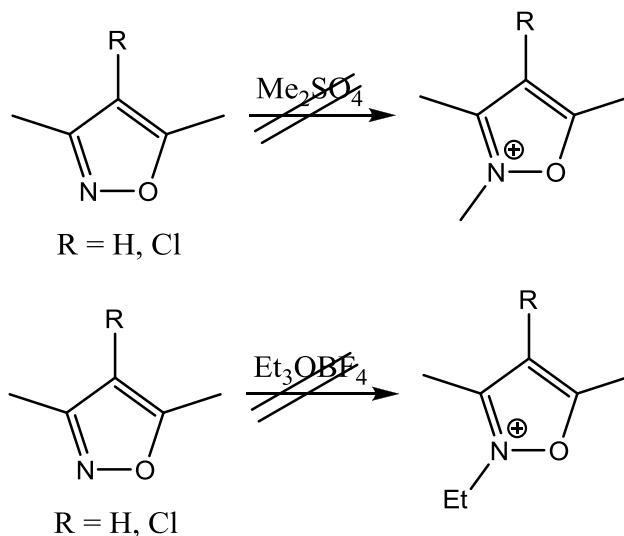
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃)

δ(ppm) = 156.9 (1C, C_q), 156.6 (1C, C_q), 107.0 (1C, C_q), 21.1 (1C, CH₃), 11.3 (1C, CH₃).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) = 2.08 (s, 3H, CH₃), 1.67 (s, 3H, CH₃).

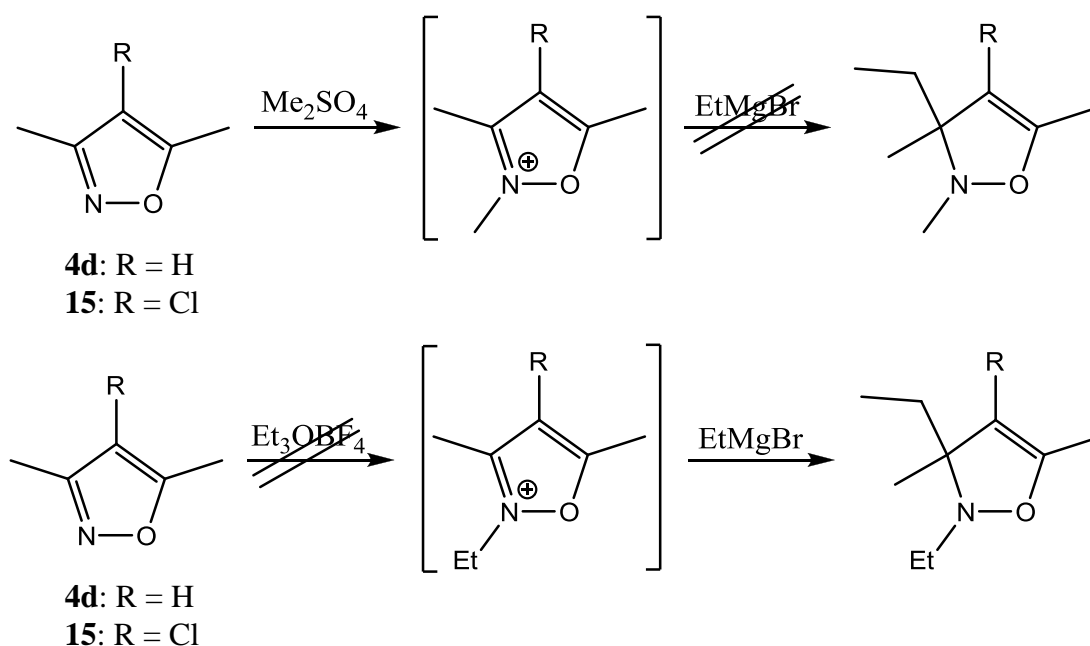
Versuch der Alkylierung von Isoxazolen^{164,165}



Eine Mischung aus 16 mmol Alkylierungsreagenz und 15 mmol Isoxazol wird 3 Stunden bei 90°C gerührt. Das Gemisch wird anschließend mit Wasser versetzt, mit Dichlormethan extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit.

In keinem Fall ließ sich Produktbildung erkennen.

Versuch der Synthese von N-alkylierten Δ^4 -Isoxazolinen



Eine Mischung aus 60 mmol Alkylierungsreagenz und 60 mmol Isoxazol wird 4 Stunden bei 90°C gerührt und im Anschluss bei 0°C mit 60 ml (60 mmol) Ethylmagnesiumbromid in THF (1 M) versetzt. Die Mischung wird 2 Stunden bei 0°C gerührt, im Anschluss mit 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt und 10 min gerührt. Im Anschluss wird 100 ml Wasser hinzugegeben und die Lösung mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, vom Lösungsmittel befreit und ¹H-NMR-technisch untersucht.

Im Fall der Umsetzung mit Methylsulfat wurde ein komplexes Produktgemisch erhalten, in dem das gewünschte Isoxazolin nicht identifiziert werden konnte. Bei der Umsetzung mit Triethoxytetrafluoroborat fand keine Reaktion statt, das Isoxazolsubstrat wurde zurückgewonnen.

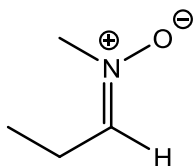
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von N-Methylnitronen (AAV 02)¹⁶⁴



Eine Mischung aus 3.34 g (40 mmol) Methylhydroxylaminhydrochlorid und 40 mmol Aldehyd in 60 ml wasserfreiem Dichlormethan wird mit 10.5 g wasserfreiem Magnesiumsulfat (ausgeheizt) versetzt und unter Wasserausschluss 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird die Reaktionslösung filtriert und vom Lösungsmittel befreit.

Die Umsetzung von Methylhydroxylaminhydrochlorid mit Ketonen (Aceton, Acetophenon, Benzophenon) unter identischen Reaktionsbedingungen führt zu keiner Reaktion.

Synthese von N-Propylidenmethanaminoxid (16a)



2.32 g Propionaldehyd werden mit Methylhydroxylaminhydrochlorid nach **AAV 02** umgesetzt. Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

Ausbeute: 1.32 g (38%)

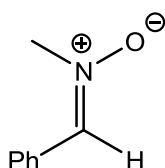
^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3)

$\delta(\text{ppm}) = 173.4$ (1C, CH), 45.0 (1C, CH_3), 26.5 (1C, CH_2), 20.7 (1C, CH_3).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm}) = 8.69$ (s, 1H, CH), 3.77 (s, 3H, CH_3), 2.04 – 2.02 (q, 2H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_2), 1.47 – 1.43 (t, 3H, $^3J = 7.2$ Hz, CH_3).

Synthese von N-Benzylidenmethanaminoxid (16b)



4.24 g Benzaldehyd werden mit Methylhydroxylaminhydrochlorid nach **AAV 02** umgesetzt. Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

Ausbeute: 2.65 g (49%)

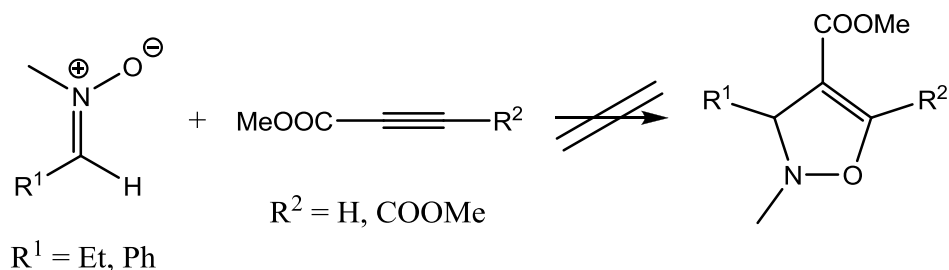
^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3)

$\delta(\text{ppm}) = 192.2$ (1C, CH), 135.5 (1C, CH), 133.6 (2C, CH), 129.0 (2C, CH), 125.6 (1C, C_q), 50.0 (1C, CH_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm}) = 9.05$ (s, 1H, CH), 8.12 – 8.09 (m, 2H, CH), 7.51 – 7.36 (m, 3H, CH), 4.19 (s, 3H, CH_3).

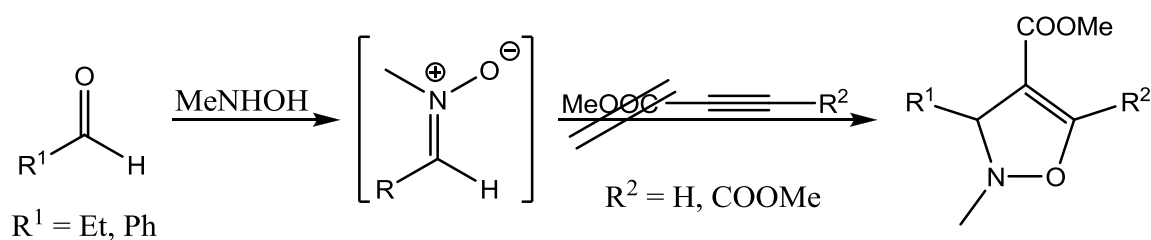
Versuch der Synthese von Δ^4 -Isoxazolin-4-carboxylaten¹⁶⁵



Eine Mischung aus 20 mmol Nitron und 20 mmol Alkin in 40 ml wasserfreiem THF 24 Stunden unter Rückfluss gerührt. Im Anschluss wird die abgekühlte Reaktionslösung mit 40 ml Wasser versetzt, mit Dichlormethan extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit.

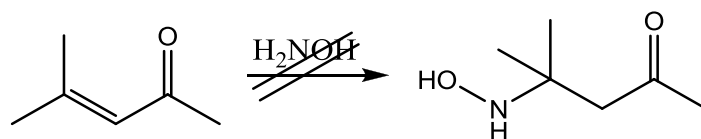
Bei allen Umsetzungen wurden komplexe Produktgemische erhalten, in denen das gewünschte Isoxazolin nicht identifiziert werden konnte. Variierungen des Lösungsmittels (Ethanol, Toluol), der Reaktionstemperatur (50°C , RT) oder der Reaktionsdauer (15 h, 6h) erbrachten keine Änderung im Reaktionsverhalten der Substrate. Die Durchführung der Reaktionen in Gegenwart von Base (Diisopropylethylamin) zeigte ebenfalls analoge Ergebnisse.

Versuch der Synthese von Δ^4 -Isoxazolin-4-carboxylaten mit *in situ* Nitronen¹⁶⁵



Eine Mischung aus 1.67 g (20 mmol) Methylhydroxylaminhydrochlorid und 20 mmol Aldehyd in 30 ml wasserfreiem Ethanol wird unter Wasserausschluss 15 Stunden bei 50°C gerührt. Im Anschluss werden 20 mmol Alkin zugegeben und die Reaktionslösung 24 Stunden unter Rückfluss gerührt. Die abgekühlte Reaktionslösung wird im Anschluss mit 30 ml Wasser versetzt, mit Dichlormethan extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Bei allen Umsetzungen wurden komplexe Produktgemische erhalten, in denen das gewünschte Isoxazolin nicht identifiziert werden konnte. Eine Variierung des Lösungsmittels (Toluol) erbrachte keine Änderung im Reaktionsverhalten der Substrate. Die Durchführung der Reaktionen in Gegenwart von Base (Diisopropylethylamin) zeigte ebenfalls analoge Ergebnisse.

Versuch der Synthese von 4-(Hydroxyamino)-4-methylpentan-2-on¹⁶⁶

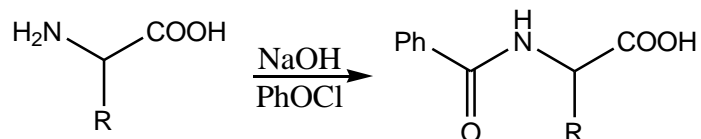


Eine Mischung aus 7.30 g (105 mmol) und 9.81 g (11.5 ml, 100 mmol) Mesityloxid in 50 ml Wasser wird 2 Stunden unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Dichlormethan extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

Es wurde lediglich die Bildung eines komplexen Reaktionsgemisches beobachtet, bei dem das Produkt nicht identifiziert werden konnte. Variierungen des Lösungsmittels (Methanol) oder der Reaktionstemperatur (15 bzw. 48 Stunden RT) erbrachten keine Änderung im Reaktionsverhalten des Substrats.

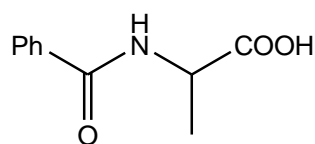
4.2.3. Synthese von Oxazolen

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von N-Benzoyl-aminosäuren (AAV 03)¹⁶⁷



Eine Lösung von 8 g (0.2 mol) Natriumhydroxid und 0.2 mol Aminosäure in 80 ml Wasser wird auf 0°C gekühlt und langsam mit einer Mischung aus 30.93 g (25.6 ml, 0.22 mol) Benzoylchlorid und 8.8 g (0.22 mol) Natriumhydroxid in 40 ml Wasser versetzt. Die resultierende Lösung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss mit konzentrierter Salzsäure auf pH ~ 2 gebracht. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Zur sorgfältigeren Trocknung wird das Produkt danach mehrmals fein zerstoßen und getrocknet.

N-Benzoylalanin (17a)



17.82 g L-Alanin werden mit Natronlauge und Benzoylchlorid nach **AAV 03** umgesetzt. Das Produkt wird bei Bedarf aus Wasser umkristallisiert und fällt als farbloser Feststoff an.

Ausbeute: 18.45 g (48%)

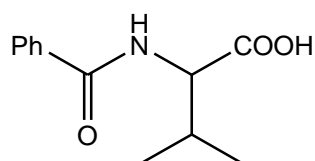
¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆)

δ(ppm) = 174.4 (1C, C_q), 166.4 (1C, C_q), 134.0 (1C, C_q), 131.5 (1C, CH), 128.3 (2C, CH), 127.5 (2C, CH), 48.3 (1C, CH), 17.0 (1C, CH₃).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6):

$\delta(\text{ppm}) = 8.69 - 8.66$ (d, 1H, $^3J = 7.2$ Hz, NH), $7.91 - 7.89$ (m, 2H, CH), $7.55 - 7.43$ (m, 3H, CH), $4.51 - 4.41$ (q, 1H, $^3J = 7.3$ Hz, CH), $1.43 - 1.40$ (d, 3H, $^3J = 7.4$ Hz, CH_3).

N-Benzoylvalin (17b)



23.43 g L-Valin werden mit Natronlauge und Benzoylchlorid nach **AAV 03** umgesetzt. Das Produkt wird bei Bedarf aus Wasser umkristallisiert und fällt als farbloser Feststoff an.

Ausbeute: 17.26 g (39%)

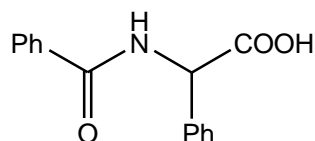
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, DMSO-d_6)

$\delta(\text{ppm}) = 174.2$ (1C, C_q), 167.6 (1C, C_q), 134.3 (1C, C_q), 131.4 (1C, CH), 128.6 (2C, CH), 127.0 (2C, CH), 57.3 (1C, CH), 29.8 (1C, CH), 19.3 (1C, CH_3), 18.0 (1C, CH_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6):

$\delta(\text{ppm}) = 8.40 - 8.37$ (d, 1H, $^3J = 8.4$ Hz, NH), $7.88 - 7.86$ (m, 2H, CH), $7.54 - 7.41$ (m, 3H, CH), $4.21 - 4.10$ (q, 1H, $^3J = 7.9$ Hz, CH), $2.09 - 1.98$ (m, 1H, CH), $0.97 - 0.94$ (d, 6H, $^3J = 7.3$ Hz, $2 \times \text{CH}_3$).

N-Benzoyl-phenylglycin (17c)



30.32 g Phenylglycin werden mit Natronlauge und Benzoylchlorid nach **AAV 03** umgesetzt. Das Produkt wird bei Bedarf aus Wasser umkristallisiert und fällt als farbloser Feststoff an.

Ausbeute: 17.26 g (27%)

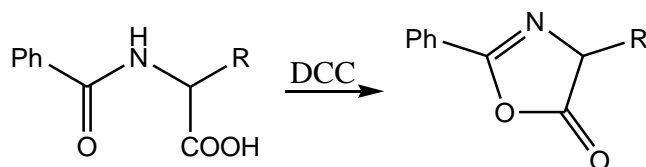
^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6)

$\delta(\text{ppm}) = 172.5$ (1C, C_q), 166.1 (1C, C_q), 137.4 (1C, C_q), 136.2 (1C, C_q), 133.8 (1C, CH), 131.7 (1C, CH), 128.8 (2C, CH), 128.3 (2C, CH), 127.8 (2C, CH), 127.5 (2C, CH), 56.1 (1C, CH).

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6):

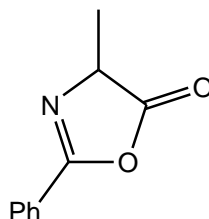
$\delta(\text{ppm}) = 8.91 - 8.88$ (d, 1H, $^3J = 8.1$ Hz, NH), $7.93 - 7.90$ (m, 2H, CH), $7.57 - 7.30$ (m, 8H, CH), $5.58 - 5.55$ (d, 1H, $^3J = 7.8$ Hz, CH).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von phenylsubstituierten Oxazolin-5-onen (AAV 04)^{109,167}



Eine Lösung von 12.38 g (60 mmol) 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in 140 ml trockenem Dichlormethan wird unter Argonatmosphäre bei 0°C zu einer Mischung aus 60 mmol N-Benzoyl-aminosäure **17** in 140 ml trockenem Dichlormethan getropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und vom Lösungsmittel befreit.

4-Methyl-2-phenyloxazol-5(4H)-on (18a)



7.87 g N-Benzoylalanin **17a** werden mit DCC nach **AAV 04** umgesetzt. Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

Ausbeute: 5.99 g (57%)

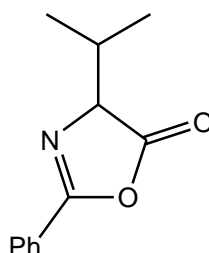
^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3)

$\delta(\text{ppm}) = 178.8$ (1C, Cq), 161.4 (1C, Cq), 132.6 (1C, CH), 128.7 (2C, CH), 127.7 (2C, CH), 125.8 (1C, Cq), 60.9 (1C, CH), 16.8 (1C, CH_3).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm}) = 7.97 - 7.95$ (m, 2H, CH), $7.56 - 7.42$ (3H, CH), $4.45 - 4.37$ (q, 1H, $^3J = 7.6$ Hz, CH), $1.56 - 1.54$ (d, 3H, $^3J = 7.6$ Hz, CH_3).

4-Isopropyl-2-phenyloxazol-5(4H)-on (18b)



9.55 g N-Benzoylvalin **17b** werden mit DCC nach **AAV 04** umgesetzt. Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

Ausbeute: 7.32 g (60%)

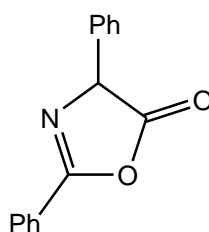
^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3)

$\delta(\text{ppm}) = 178.8$ (1C, Cq), 161.4 (1C, Cq), 132.6 (1C, CH), 128.7 (2C, CH), 127.7 (2C, CH), 125.8 (1C, Cq), 62.1 (1C, CH), 27.9 (1C, CH), 19.0 (1C, CH_3), 17.7 (1C, CH_3).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm}) = 7.99 - 7.96$ (m, 2H, CH), 7.66 – 7.49 (3H, CH), 4.25 – 4.21 (d, 1H, $^3J = 7.1$ Hz, CH), 2.05 – 1.92 (m, 1H, CH), 0.89 – 0.87 (d, 6H, $^3J = 7.0$ Hz, $2 \times \text{CH}_3$).

2,4-Diphenyloxazol-5(4H)-on (18c)



15.31 g N-Benzoyl-phenylglycin **17c** werden mit DCC nach **AAV 04** umgesetzt. Das Produkt fällt als gelber Feststoff an.

Ausbeute: 5.12 g (36%)

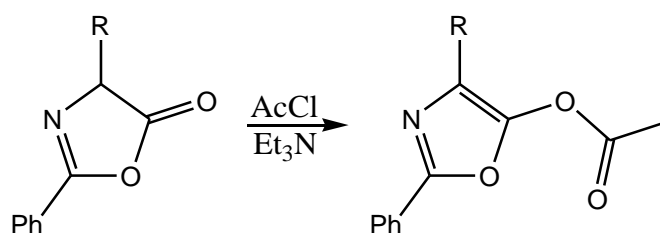
^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3)

$\delta(\text{ppm}) = 178.8$ (1C, Cq), 161.4 (1C, Cq), 135.8 (1C, Cq), 134.2 (1C, Cq), 132.6 (1C, CH), 131.3 (1C, CH), 128.7 (2C, CH), 127.7 (2C, CH), 126.9 (2C, CH), 126.0 (2C, CH), 71.8 (1C, CH).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3):

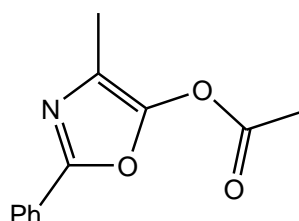
$\delta(\text{ppm}) = 8.12 - 7.24$ (m, 10H, CH), 5.35 (s, 1H, CH).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von phenylsubstituierten Acyloxazolen (AAV 05)^{168,169}



Eine Lösung von 2.43 g (2.2 ml, 31 mmol) Acetylchlorid und 30 mmol phenylsubstituiertes Oxazolin-5-on **18** in 90 ml trockenem THF wird unter Argon bei 0°C mit 3.24 g (4.4 ml, 32 mmol) Triethylamin in 30 ml trockenem THF versetzt. Das Gemisch wird 3 Stunden bei 0°C gerührt, filtriert und mit Salzsäure (1N) extrahiert. Die resultierende etherische Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird entweder aus Ether/Petrolether (1:1) umkristallisiert oder säulenchromatographisch (Laufmittel: Ethylacetat/Cyclohexan, Verhältnis: 1:2) gereinigt.

4-Methyl-2-phenyloxazol-5-yl-acetat (19a)



5.26 g 4-Methyl-2-phenyloxazol-5(4H)-on **18a** werden mit Acetylchlorid nach **AAV 05** umgesetzt. Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

Ausbeute: 4.04 g (62%)

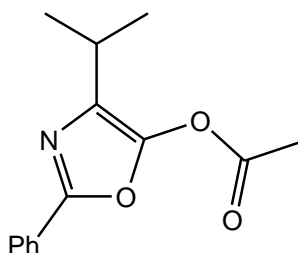
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃)

δ(ppm) = 166.9 (1C, C_q), 154.7 (1C, C_q), 145.5 (1C, C_q), 129.9 (1C, CH), 128.5 (2C, CH), 126.9 (1C, C_q), 125.5 (2C, CH), 120.3 (1C, C_q), 19.8 (1C, CH₃), 10.1 (1C, CH₃).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm}) = 7.91 - 7.88$ (m, 2H, CH), $7.36 - 7.33$ (m, 3H, CH), 2.26 (s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3).

4-Isopropyl-2-phenyloxazol-5-yl-acetat (**19b**)



6.10 g 4-Isopropyl-2-phenyloxazol-5(4H)-on **18b** werden mit Acetylchlorid nach **AAV 05** umgesetzt. Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

Ausbeute: 5.15 (70%)

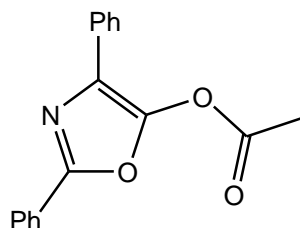
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3)

$\delta(\text{ppm}) = 168.6$ (1C, C_q), 155.9 (1C, C_q), 147.1 (1C, C_q), 131.0 (1C, CH), 129.1 (2C, CH), 127.7 (1C, C_q), 126.0 (2C, CH), 121.7 (1C, C_q), 20.1 (1C, CH_3), 31.4 (1C, CH), 19.4 (1C, CH_3), 18.1 (1C, CH_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm}) = 7.95 - 7.90$ (m, 2H, CH), $7.39 - 7.32$ (m, 3H, CH), 2.28 (s, 3H, CH_3), $2.09 - 1.97$ (t, 1H, $^3J = 7.1$ Hz, CH) $0.90 - 0.88$ (d, 6H, $^3J = 7.0$ Hz, $2 \times \text{CH}_3$).

2,4-Diphenyloxazol-5-yl-acetat (19c)



7.12 g 2,4-Diphenyloxazol-5(4H)-on **18c** werden mit Acetylchlorid nach **AAV 05** umgesetzt. Das Produkt fällt als gelber Feststoff an.

Ausbeute: 4.10 g (49%)

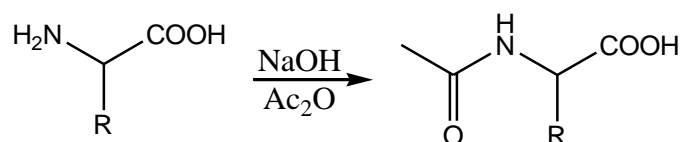
^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3)

$\delta(\text{ppm}) = 168.1$ (1C, C_q), 155.7 (1C, C_q), 150.6 (1C, C_q), 133.6 (1C, C_q), 131.1 (1C, CH), 129.7 (1C, CH), 128.8 (2C, CH), 128.0 (2C, CH), 127.1 (2C, CH), 126.9 (1C, C_q), 125.5 (2C, CH), 120.3 (1C, C_q), 86.3 (1C, C_q), 19.9 (1C, CH_3).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm}) = 7.98 - 7.30$ (m, 10H, CH), 2.29 (s, 3H, CH_3).

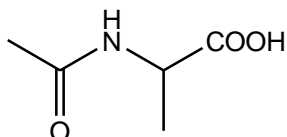
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von N-Acetyl-aminosäuren (AAV 06)¹⁷⁰



Eine Lösung von 0.1 mol Aminosäure in 25 ml (0.1 mol) 4N Natronlauge wird langsam mit 20.42 g (19.0 ml, 0.2 mol) Essigsäureanhydrid versetzt. Die resultierende Lösung wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss mit konzentrierter Salzsäure auf pH ~ 2 gebracht. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Zur

sorgfältigeren Trocknung wird das Produkt danach mehrmals fein zerstoßen und getrocknet.

N-Acetylalanin (20a)



8.91 g L-Alanin werden mit Essigsäureanhydrid nach **AAV 06** umgesetzt. Das Produkt wird bei Bedarf aus Wasser umkristallisiert und fällt als farbloser Feststoff an.

Ausbeute: 7.47 g (57%)

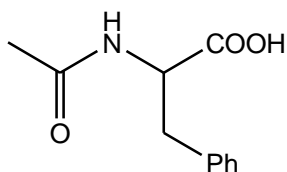
^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6)

$\delta(\text{ppm}) = 174.0$ (1C, C_q), 169.4 (1C, C_q), 50.9 (1C, CH), 23.1 (1C, CH_3), 17.3 (1C, CH_3).

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6):

$\delta(\text{ppm}) = 8.08 - 8.05$ (d, 1H, $^3J = 7.7$ Hz, NH), $4.02 - 3.95$ (m, 1H, CH), 1.85 (s, 3H, CH_3), $1.29 - 1.27$ (d, 3H, $^3J = 7.2$ Hz, CH_3).

N-Acetyl-phenylalanin (20b)



16.52 g Phenylalanin werden mit Essigsäureanhydrid nach **AAV 06** umgesetzt. Das Produkt wird bei Bedarf aus Wasser umkristallisiert und fällt als farbloser Feststoff an.

Ausbeute: 7.51 g (36%)

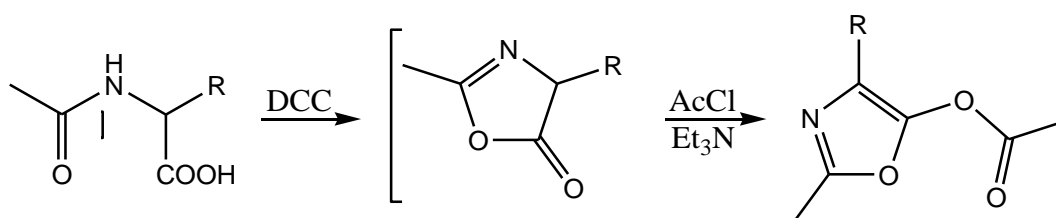
^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6)

$\delta(\text{ppm}) = 173.2$ (1C, C_q), 169.4 (1C, C_q), 137.7 (1C, C_q), 129.1 (2C, CH), 128.2 (2C, CH), 126.4 (1C, CH), 53.5 (1C, CH), 36.8 (1C, CH_2), 22.3 (1C, CH_3).

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6):

$\delta(\text{ppm}) = 8.20 - 8.18$ (d, 1H, $^3J = 8.0$ Hz, NH), $7.28 - 7.19$ (m, 5H, CH), $4.49 - 4.41$ (m, 1H, CH), $3.10 - 3.03$ (m, 1H, CH_2), $2.90 - 2.82$ (m, 1H, CH_2), 1.80 (s, 1C, CH_3).

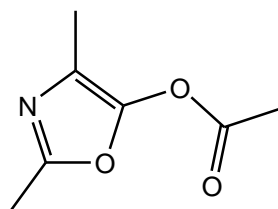
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von methylysubstituierten Oxazolin-5-onen (AAV 07)^{167,168}



Eine Lösung von 12.38 g (60 mmol) 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in 100 ml trockenem THF wird unter Argonatmosphäre bei 0°C zu einer Mischung aus 60 mmol N-Acetyl-aminosäure **20** in 100 ml trockenem THF getropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und zügig filtriert.

Zu dem erhaltenen Filtrat wird bei 0°C unter Argonatmosphäre 6.68 g (9.1 ml, 66 mmol) Triethylamin und 5.18 g (4.7 ml, 66 mmol) Acetylchlorid getropft. Das Gemisch wird 90 Minuten bei 0°C gerührt und im Anschluss eingengt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat mit Ether versetzt. Die Lösung wird zügig mit Salzsäure (1N) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: Ethylacetat/Cyclohexan, Verhältnis: 1:1) gereinigt und unter Wasserausschluss aufbewahrt.

2,4-Dimethyloxazol-5-yl-acetat (**21a**)



7.87 g N-Acetylalanin **20a** werden mit DCC und Acetylchlorid nach **AAV 07** umgesetzt. Das Produkt fällt als farblose Flüssigkeit an.

Ausbeute: 1.30 g (14%)

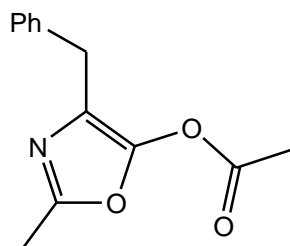
^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6)

$\delta(\text{ppm}) = 166.7$ (1C, C_q), 153.6 (1C, C_q), 136.9 (1C, C_q), 122.7 (1C, C_q), 19.6 (1C, CH_3), 13.5 (1C, CH_3), 9.7 (1C, CH_3).

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6):

$\delta(\text{ppm}) = 2.29$ (s, 3H, CH_3), 2.24 (s, 3H, CH_3), 2.06 (s, 3H, CH_3).

4-Benzyl-2-methyloxazol-5-yl-acetat (**21b**)



12.43 g N-Acetyl-phenylalanin **20b** werden mit DCC und Acetylchlorid nach **AAV 07** umgesetzt. Das Produkt fällt als farblose Flüssigkeit an.

Ausbeute: 3.75 g (27%)

^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6)

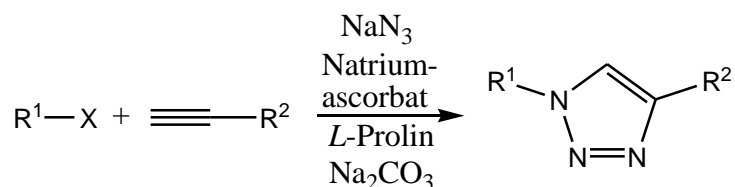
$\delta(\text{ppm}) = 167.8$ (1C, C_q), 154.7 (1C, C_q), 138.1 (1C, C_q), 133.2 (1C, C_q), 128.6 (2C, CH), 128.1 (2C, CH), 126.1 (1C, CH), 121.3 (1C, C_q), 30.2 (1C, CH_2), 19.6 (1C, CH_3), 13.5 (1C, CH_3).

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6):

$\delta(\text{ppm}) = 7.29 - 7.21$ (m, 5H, CH), 3.67 (s, 2H, CH_2), 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.24 (s, 3H, CH_3).

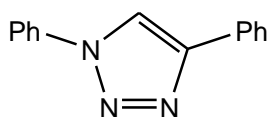
4.2.4. Synthese von Triazolen

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 1,4-substituierten Triazolen (AAV 08)^{115,116}



Eine Mischung von 5 mmol Alkylhalogenid und 5 mmol Alkin wird mit 0.12 g (1 mmol) *L*-Prolin, 0.12 g (1 mmol) Natriumcarbonat, 0.39 g (6 mmol) Natriumazid, 0.10 g (0.5 mmol) Natriumascorbat und und 10 ml DMSO/Wasser (9 : 1) versetzt. Anschließend wird 0.06 g (0.25 mmol) Kupfersulfat zugegeben und die Lösung bei 15 Stunden bei 65°C gerührt. Anschließend wird die resultierende Mischung in 150 ml Eiswasser gegossen. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, gründlich mit verdünntem Ammoniak (~10%, Entfernung von CuN₃-Spuren) und Wasser gewaschen und im Anschluss getrocknet..

1,4-Diphenyl-1H-1,2,3-triazol (22a)



1.02 g (0.56 ml) Iodbenzol und 0.51 g (0.55 ml) Phenylacetylen werden mit *L*-Prolin, Natriumcarbonat, Natriumazid und Natriumascorbat nach **AAV 08** umgesetzt. Das Produkt fällt als gelblicher Feststoff an.

Ausbeute: 0.86 g (78%)

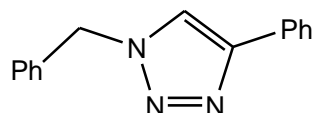
^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6)

$\delta(\text{ppm}) = 147.3$ (1C, C_q), 136.6 (1C, C_q), 130.2 (1C, C_q), 129.9 (2C, CH), 129.0 (2C, CH), 128.7 (1C, CH), 128.2 (1C, CH), 125.3 (2C, CH), 120.0 (2C, CH), 119.6 (1C, CH).

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6):

$\delta(\text{ppm}) = 9.31$ (s, 1H, CH), 7.97 – 7.94 (d, 4H, $^3J = 7.9$ Hz, CH), 7.66 – 7.61 (t, 2H, $^3J = 7.9$ Hz, CH), 7.53 – 7.48 (m, 3H, CH), 7.41 – 7.36 (m, 1H, CH).

1-Benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazol (22b)



0.86 g (0.6 ml) Benzylbromid und 0.51 g (0.55 ml) Phenylacetylen werden mit *L*-Prolin, Natriumcarbonat, Natriumazid und Natriumascorbat nach **AAV 08** umgesetzt. Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

Ausbeute: 0.89 g (76%)

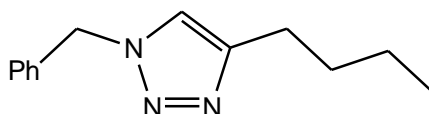
^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6)

$\delta(\text{ppm}) = 146.6$ (1C, C_q), 135.9 (1C, C_q), 130.6 (1C, C_q), 128.8 (2C, CH), 128.7 (2C, CH), 128.1 (1C, CH), 127.8 (2C, CH), 125.1 (2C, CH), 121.5 (1C, CH), 53.0 (1C, CH_2).

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6):

$\delta(\text{ppm}) = 8.65$ (s, 1H, CH), 7.88 – 7.86 (m, 2H, CH), 7.46 – 7.30 (m, 8H, CH), 5.66 (s, 2H, CH_2).

1-Benzyl-4-butyl-1H-1,2,3-triazol (22c)



0.86 g (0.6 ml) Benzylbromid und 0.41 g (0.6 ml) n-Hexin werden mit *L*-Prolin, Natriumcarbonat, Natriumazid und Natriumascorbat nach **AAV 08** umgesetzt. Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

Ausbeute: 0.72 g (67%)

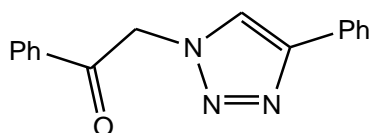
^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6)

$\delta(\text{ppm}) = 144.4$ (1C, C_q), 135.0 (1C, C_q), 128.7 (2C, CH), 128.3 (2C, CH), 126.1 (1C, CH), 120.0 (1C, CH), 52.3 (1C, CH_2), 36.1 (1C, CH_2), 33.3 (1C, CH_2), 21.3 (1C, CH_2), 13.4 (1C, CH_3).

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6):

$\delta(\text{ppm}) = 7.53$ (s, 1H, CH), $7.37 - 7.28$ (m, 5H, CH), 5.49 (s, 2H, CH_2), $2.68 - 2.63$ (t, 2H, $^3\text{J} = 7.6$ Hz, CH_2), $1.65 - 1.55$ (q, 2H, $^3\text{J} = 7.6$ Hz, CH_2), $1.38 - 1.31$ (dt, 2H, $^3\text{J} = 7.5$ Hz, 7.3 Hz, CH_2), $0.94 - 0.89$ (t, 3H, $^3\text{J} = 7.3$ Hz, CH_3).

1-Phenyl-2-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)ethanon (23)¹⁷¹



0.86 g (0.6 ml) Benzylbromid und 0.41 g (0.6 ml) n-Hexin werden mit *L*-Prolin, Natriumcarbonat, Natriumazid und Natriumascorbat nach **AAV 08** umgesetzt. Das Produkt fällt als gelblicher Feststoff an.

Ausbeute: 0.45 g (37%)

^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6)

$\delta(\text{ppm}) = 192.2$ (1C, C_q), 146.5 (1C, C_q), 134.9 (1C, C_q), 134.0 (1C, C_q), 129.8 (2C, CH), 128.8 (2C, CH), 128.1 (1C, CH), 127.5 (2C, CH), 126.1 (2C, CH), 122.0 (1C, CH), 56.1 (1C, CH_2).

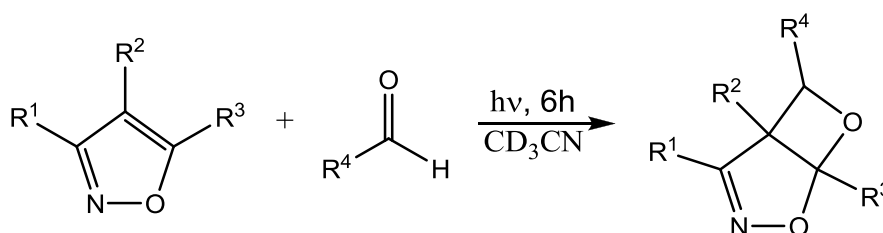
^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6):

$\delta(\text{ppm}) = 8.60$ (s, 1H, CH), 7.85 – 7.82 (m, 2H, CH), 7.76 – 7.31 (m, 8H, CH), 6.26 (s, 2H, CH_2).

4.3. Belichtungsexperimente

4.3.1. Belichtungen mit Isoxazolen

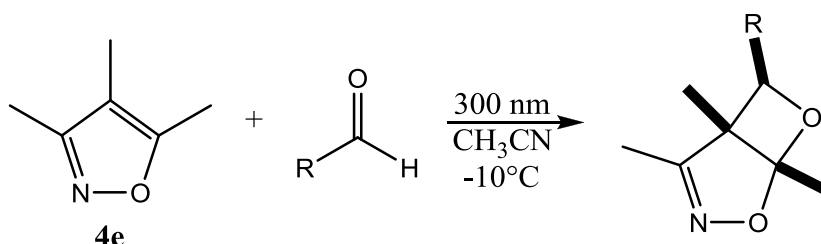
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Belichtung von Aldehyden in Gegenwart von Isoxazolen im NMR-Maßstab (AAV 09)



Eine Lösung von 0.05 mmol Isoxazol (0.1 M, siehe **4.2.1**) und 0.05 mmol Aldehyd (0.1 M) in 0.5 ml deuteriertem Acetonitril wird in einem NMR-Rohr unter Argon 6 Stunden bei 300 nm belichtet. Die Reaktionsmischung wird vor und nach der Belichtung ^1H -NMR-spektroskopisch untersucht.

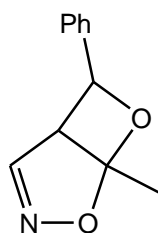
Die Stoffmenge der Photosubstrate wird je nach gewünschtem Verhältnis zueinander modifiziert. Die Stoffmenge der Komponente im Überschuss wird dabei verzehnfacht.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur präparativen Darstellung von Photoprodukten aus der Reaktion von aromatischen Aldehyden mit 4e (AAV 10)



Eine Lösung von 2.22 g (20 mmol) 3,4,5-Trimethylisoxazol **4e** und 20 mmol Aldehyd in 200 ml Acetonitril wird in einem Quarz-Tauchschaft mit 0.28 g (10 mol-%) Kaliumcarbonat versetzt (um eventuelle Säurespuren zu entfernen) und mit Stickstoff entgast. Die Mischung wird bei -10°C für 48-72 Stunden bei 300 nm belichtet und gerührt. Die resultierende gelbe Lösung wird eingeeengt und dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit.

1-Methyl-6-phenyl-2,7-dioxa-3-aza-bicyclo[3.2.0]hept-3-en (24a)



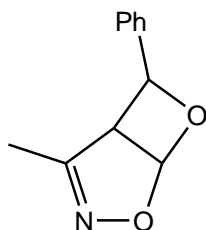
5-Methylisoxazol **4b** wird mit Benzaldehyd nach **AAV 09** umgesetzt.

Umsatz: 15%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN):

$\delta(\text{ppm}) = 8.08 - 7.14$ (m, 5H, Ph-H), $6.91 - 6.90$ (d, 1H, $^3\text{J} = 2.5$ Hz, CHN), $5.57 - 5.55$ (d, 1H, $^3\text{J} = 3.0$ Hz, CHO), $3.89 - 3.88$ (dd, 1H, $^3\text{J} = 3.0$ Hz, 2.5 Hz, CH), 1.65 (s, 3H, CH_3).

4-Methyl-6-phenyl-2,7-dioxa-3-aza-bicyclo[3.2.0]hept-3-en (24b)



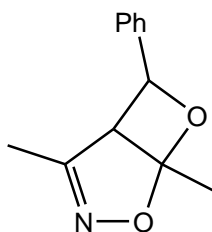
3-Methylisoxazol **4c** wird mit Benzaldehyd nach **AAV 09** umgesetzt.

Umsatz: 10%

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN):

δ (ppm) = 8.12 – 7.14 (m, 5H, Ph-H), 5.56 – 5.54 (d, 1H, ³J = 3.1 Hz, CHO), 4.98 – 4.97 (d, 1H, ³J = 2.7 CH), 3.88 – 3.86 (dd, 1H, ³J = 3.1 Hz, 2.7 Hz, CH), 2.11 (s, 3H, CH₃).

1,4-Dimethyl-6-phenyl-2,7-dioxa-3-aza-bicyclo[3.2.0]hept-3-en (24c)



3,5-Dimethylisoxazol **4d** wird mit Benzaldehyd nach **AAV 09** umgesetzt. Die präparative Darstellung des Produkts erfolgt nach **AAV 10**, wobei die Menge des Isoxazols verzehnfacht wird. Das so erhaltene Öl wird mit Ether versetzt und fünfmal mit konzentrierter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird im Anschluss über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösemittel befreit. Das Produkt fällt als gelbliches Öl an.

Umsatz: 40%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN):

$\delta(\text{ppm}) = 8.02 - 7.19$ (m, 5H, Ph-H), 5.54 – 5.52 (d, 1H, $^3J = 3.0$ Hz, CHO), 3.85 – 3.84 (d, 1H, $^3J = 3.0$ Hz, CH), 2.11 (s, 3H, CH_3), 1.68 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD_3CN)

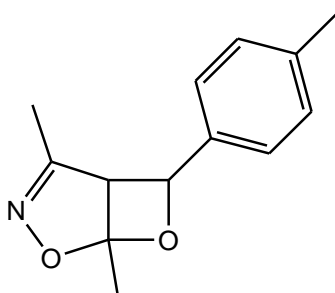
$\delta(\text{ppm}) = 156.7$ (1C, C_q , CN), 139.1 (1C, C_q , Ar-C), 129.1 (2C, CH, Ar-C), 128.5 (1C, CH, Ar-C), 126.1 (2C, CH, Ar-C), 109.4 (1C, C_q , OCO), 93.9 (1C, CH, CO), 61.1 (1C, CH), 19.6 (1C, CH_3), 10.9 (1C, CH_3).

HRMS: ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$), $M = 203.24 \text{ g mol}^{-1}$)

Berechnet: 203.2407

Gefunden: 203.2399

1,4-Dimethyl-6-*p*-tolyl-2,7-dioxa-3-aza-bicyclo[3.2.0]hept-3-en (24d)



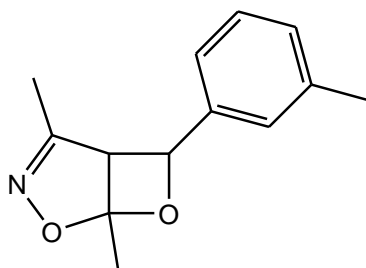
3,5-Dimethylisoxazol **4d** wird mit *p*-Tolualdehyd nach **AAV 09** umgesetzt.

Umsatz: 18%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN):

$\delta(\text{ppm}) = 7.48 - 7.23$ (m, 4H, Ar-CH), 5.57 – 5.55 (d, 1H, $^3J = 2.9$ Hz, CH), 3.80 – 3.78 (d, 1H, $^3J = 2.9$ Hz), 2.36 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.05 (s, 3H, CH_3), 1.60 (s, 3H, CH_3).

1,4-Dimethyl-6-*m*-tolyl-2,7-dioxa-3-aza-bicyclo[3.2.0]hept-3-en (24e)



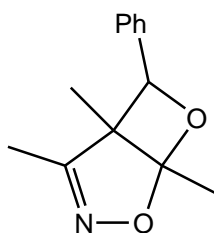
3,5-Dimethylisoxazol **4d** wird mit *m*-Tolualdehyd nach **AAV 09** umgesetzt.

Umsatz: 18%

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN):

δ(ppm) = 7.95 – 7.14 (m, 4H, Ar-CH), 5.56 – 5.54 (d, 1H, ³J = 3.0 Hz, CH), 3.84 – 3.83 (d, 1H, ³J = 3.0 Hz), 2.37 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.04 (s, 3H, CH₃CN), 1.61 (s, 3H, CH₃).

1,4,5-Trimethyl-6-phenyl-2,7-dioxa-3-aza-bicyclo[3.2.0]hept-3-en (24f)



3,4,5-Trimethylisoxazol **4e** wird mit Benzaldehyd im NMR-Maßstab nach **AAV 09** umgesetzt. Die präparative Darstellung des Produkts erfolgt nach **AAV 10**. Der so erhaltene Feststoff wird mit wenig Ethanol vermischt, 30 Minuten gerührt, abfiltriert und bei -10°C aus Ethanol umkristallisiert. Das Produkt fällt in Form farbloser Kristalle an.

Umsatz: 98%

Ausbeute: 50%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN):

$\delta(\text{ppm}) = 8.01 - 7.35$ (m, 5H, $^3J = 7.6$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, Ar-CH), 5.59 (s, 1H, CH), 2.05 (s, 3H, CH_3), 1.60 (s, 3H, CH_3), 0.78 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD_3CN)

$\delta(\text{ppm}) = 163.6$ (1C, C_q , CN), 138.9 (1C, C_q , Ar-C), 129.3 (2C, CH, Ar-C), 128.9 (1C, CH, Ar-C), 126.2 (2C, CH, Ar-C), 115.6 (1C, C_q , OCO), 86.4 (1C, CH, CO), 63.7 (1C, C_q), 19.1 (1C, CH_3), 11.1 (1C, CH_3), 10.2 (1C, CH_3).

Schmelzpunkt: - (Produktzersetzung in Benzaldehyd und Trimethylisoxazol **4e** bei 110°C)

Elementaranalyse:

Berechnet: C 71.87, H 6.96, N 6.45

Gefunden: C 71.67, H 6.98, N 6.40

HRMS: ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$), $M = 217.26$ g mol $^{-1}$)

Berechnet: 217.2648

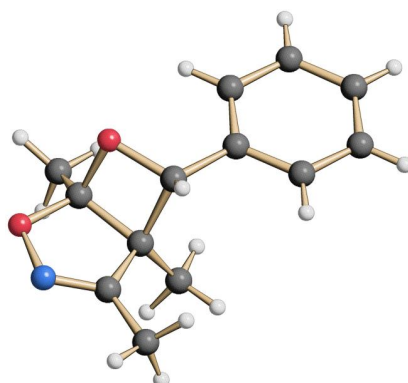
Gefunden: 216.2645

IR (KBr):

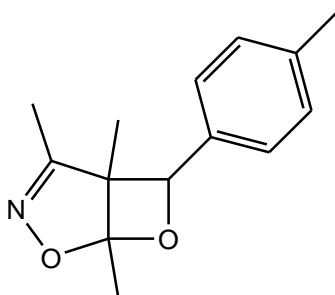
$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3016 (m), 2924 (s), 1618 (m), 1490 (m), 1450 (s), 1380 (s), 1313 (s), 1212 (s), 1122 (s), 1072 (s), 977 (s), 884 (s), 842 (s), 767 (s), 706 (s), 635 (s), 580 (s), 440 (m).

Kristallstruktur (siehe Anhang):

$a = 9.3804(6)$, $b = 14.8345(10)$, $c = 9.080(6)$, $\beta = 116.646(3)$, Raumgruppe P21/c



1,4,5-Trimethyl-6-p-tolyl-2,7-dioxa-3-aza-bicyclo[3.2.0]hept-3-en (24g)



3,4,5-Trimethylisoxazol **4e** wird mit *p*-Tolualdehyd im NMR-Maßstab nach **AAV 09** umgesetzt. Die präparative Darstellung des Produkts erfolgt nach **AAV 10**. Der so erhaltene Feststoff wird mit wenig Ethanol vermischt, 30 Minuten gerührt, abfiltriert und bei -10°C aus Ethanol umkristallisiert. Das Produkt fällt in Form farbloser Kristalle an.

Umsatz: 96%

Ausbeute: 35%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN):

$\delta(\text{ppm}) = 7.46 - 7.24$ (m, 4H, Ar-CH), 5.55 (s, 1H, CH), 2.35 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.03 (s, 3H, CH_3), 1.60 (s, 3H, CH_3), 0.79 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD_3CN)

$\delta(\text{ppm}) = 163.7$ (1C, C_q , CN), 138.8 (1C, C_q , Ar-C), 136.1 (1C, C_q , Ar-C), 130.0 (2C, CH, Ar-C), 126.4 (2C, CH, Ar-C), 115.6 (1C, C_q , OCO), 86.6 (1C, CH, CO), 63.8 (1C, C_q), 21.1 (1C, CH_3), 19.2 (1C, CH_3), 11.1 (1C, CH_3), 10.3 (1C, CH_3).

Schmelzpunkt: - (Produktzersetzung in Benzaldehyd und Trimethylisoxazol **4e** bei 111°C)

Elementaranalyse:

Berechnet: C 72.70, H 7.41, N 6.06

Gefunden: C 72.71, H 7.45, N 6.08

HRMS: (C₁₄H₁₇NO₂), M = 231.29 g mol⁻¹)

Berechnet: 231.2949

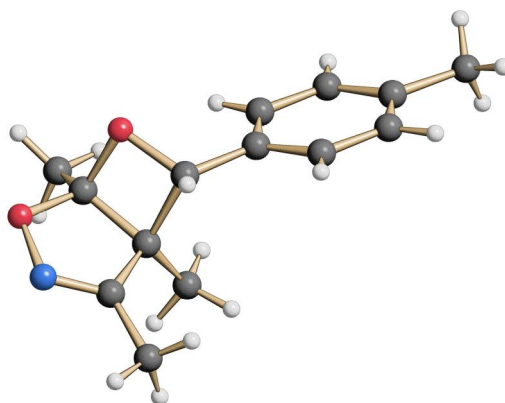
Gefunden: 231.2944

IR (KBr):

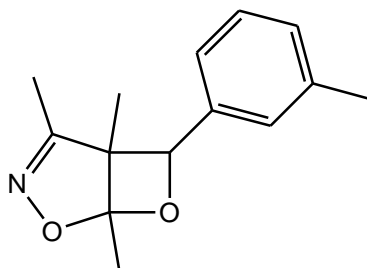
$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3031 (m), 2965 (s), 1621 (m), 1483 (m), 1459 (s), 1370 (s), 1305 (s), 1224 (s), 1109 (s), 1062 (s), 986 (s), 885 (s), 849 (s), 802 (s), 717 (s), 641 (s), 570 (s), 444 (m).

Kristallstruktur (siehe Anhang):

a = 17.196(2), b = 5.9199(4), c = 12.807(2), β = 109.944(4), Raumgruppe P21/c.



1,4,5-trimethyl-6-*m*-tolyl-2,7-dioxa-3-aza-bicyclo[3.2.0]hept-3-en (24h)



3,4,5-Trimethylisoxazol **4e** wird mit *m*-Tolualdehyd im NMR-Maßstab nach **AAV 09** umgesetzt. Die präparative Darstellung des Produkts erfolgt nach **AAV 10**. Der so erhaltene Feststoff wird mit wenig Ethanol vermischt, 30 Minuten gerührt, abfiltriert

und bei -10°C aus Ethanol umkristallisiert. Das Produkt fällt in Form farbloser Kristalle an.

Umsatz: 92%

Ausbeute: 65%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN):

$\delta(\text{ppm}) = 7.91 - 7.13$ (m, 4H, Ar-CH), 5.54 (s, 1H, CH), 2.37 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.04 (s, 3H, CH_3CN), 1.60 (s, 3H, CH_3), 0.79 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD_3CN)

$\delta(\text{ppm}) = 163.7$ (1C, C_q , CN), 139.3 (1C, C_q , Ar-C), 139.0 (1C, C_q , Ar-C), 129.7 (1C, CH, Ar-C), 129.3 (1C, CH, Ar-C), 126.9 (1C, CH, Ar-C), 123.4 (1C, CH, Ar-C), 115.7 (1C, C_q , OCO), 86.6 (1C, CH, CO), 63.8 (1C, C_q), 21.4 (1C, CH_3), 19.2 (1C, CH_3), 11.1 (1C, CH_3), 10.3 (1C, CH_3).

Schmelzpunkt: - (Produktzersetzung in Benzaldehyd und Trimethylisoxazol **4e** bei 108°C)

Elementaranalyse:

Berechnet: C 72.70, H 7.41, N 6.06

Gefunden: C 72.55, H 7.39, N 6.09

HRMS: ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$), $M = 231.29 \text{ g mol}^{-1}$)

Berechnet: 231.2949

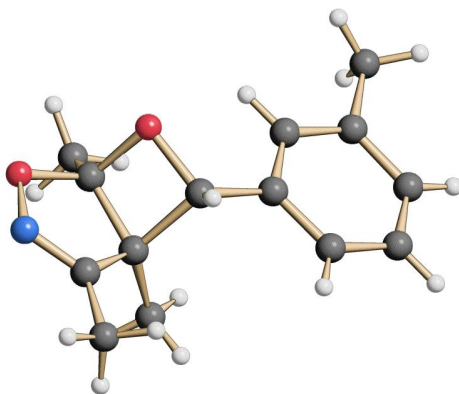
Gefunden: 231.2941

IR (KBr):

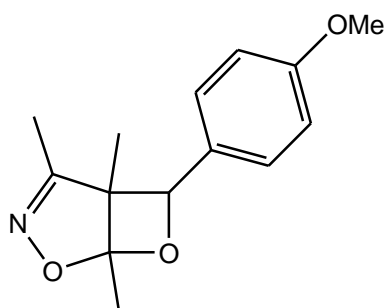
$\tilde{\nu} (\text{cm}^{-1}) = 3031$ (m), 2965 (s), 1621 (m), 1483 (m), 1459 (s), 1370 (s), 1305 (s), 1224 (s), 1109 (s), 1062 (s), 986 (s), 885 (s), 849 (s), 802 (s), 717 (s), 641 (s), 570 (s), 444 (m).

Kristallstruktur (siehe Anhang):

$a = 13.3045(8)$, $b = 6.9356(6)$, $c = 17.5348(10)$, $\beta = 129.284(3)$, space group P21/c.



6-(4-Methoxyphenyl)-1,4,5-trimethyl-2,7-dioxo-3-aza-bicyclo[3.2.0]hept-3-en (24i)



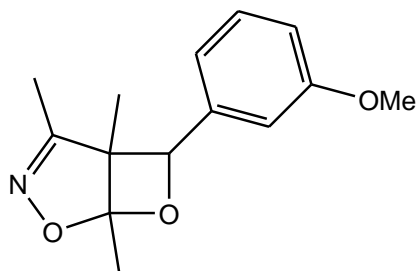
3,4,5-Trimethylisoxazol **4e** wird mit *p*-Anisaldehyd nach **AAV 09** umgesetzt.

Umsatz: 65%

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN):

δ (ppm) = 7.29 – 6.97 (m, 4H, Ar-CH), 5.52 (s, 1H, CH), 2.02 (s, 3H, CH₃), 1.59 (s, 3H, CH₃), 0.79 (s, 3H, CH₃).

6-(3-Methoxyphenyl)-1,4,5-trimethyl-2,7-dioxa-3-aza-bicyclo[3.2.0]hept-3-en (24j)



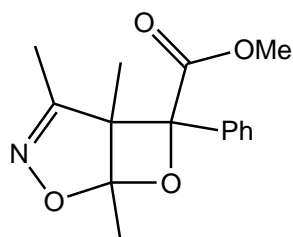
3,4,5-Trimethylisoxazol **4e** wird mit *m*-Anisaldehyd nach **AAV 09** umgesetzt.

Umsatz: 19%

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN):

δ(ppm) = 7.49 – 6.89 (m, 4H, Ar-CH), 5.55 (s, 1H, CH), 2.05 (s, 3H, CH₃), 1.60 (s, 3H, CH₃), 0.81 (s, 3H, CH₃).

Methyl-(1,4,5-trimethyl-6-phenyl-2,7-dioxa-3-aza-bicyclo[3.2.0]hept-3-en)-6-carboxylat (24k)



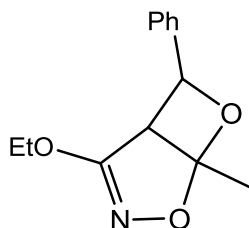
4e wird mit Phenylglyoxylmethylester nach **AAV 09** umgesetzt.

Umsatz: 22%

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN):

δ(ppm) = 8.03 – 7.31 (m, 5H, Ar-CH), 3.82 (s, 3H, CH₃O), 2.03 (s, 3H, CH₃CN), 1.65 (s, 3H, CH₃), 0.80 (s, 3H, CH₃).

4-Ethoxy-1-methyl-6-phenyl-2,7-dioxa-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-en (24I)



12a wird mit Benzaldehyd nach **AAV 09** umgesetzt. Die präparative Darstellung des Produkts erfolgt nach **AAV 10**, wobei die Menge des Isoxazols verzehnfacht wird. Das so erhaltene Öl wird mit Ether versetzt und fünfmal mit konzentrierter NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird im Anschluss über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösemittel befreit. Das Produkt fällt als gelbliches Öl an.

Umsatz: 44%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN):

$\delta(\text{ppm}) = 8.02 - 7.19$ (m, 5H, Ph-H), $5.55 - 5.53$ (d, 1H, $^3J = 3.0$ Hz, CHO), $4.30 - 4.23$ (q, 2H, $^3J = 7.0$ Hz, CH_2), $3.84 - 3.83$ (d, 1H, $^3J = 3.0$ Hz, CH), 1.66 (s, 3H, CH_3), $1.43 - 1.38$ (t, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD_3CN)

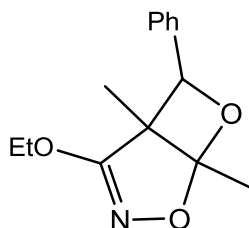
$\delta(\text{ppm}) = 162.0$ (1C, C_q), 137.1 (1C, C_q), 128.6 (2C, CH), 128.1 (1C, CH), 126.0 (2C, CH), 111.4 (1C, C_q), 87.2 (1C, CH), 65.8 (1C, CH_2), 62.5 (1C, CH), 19.7 (1C, CH_3), 4.4 (1C, CH_3).

HRMS: ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$), $M = 233.27 \text{ g mol}^{-1}$)

Berechnet: 233.2667

Gefunden: 233.2652

4-Ethoxy-1,5-dimethyl-6-phenyl-2,7-dioxo-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-en (24m)



12b wird mit Benzaldehyd nach **AAV 09** umgesetzt. Die präparative Darstellung des Produkts erfolgt nach **AAV 10**. Das so erhaltene Öl wird mit Ether versetzt und fünfmal mit konzentrierter NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird im Anschluss über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösemittel befreit. Das Produkt fällt als gelbliches Öl an.

Umsatz: 86%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN):

$\delta(\text{ppm}) = 7.46 - 7.30$ (m, 5H, Ar-CH), 5.57 (s, 1H, CH), 4.33 – 4.25 (q, 2H, $^3J = 7.0$ Hz, CH_2), 1.58 (s, 3H, CH_3), 1.41 – 1.36 (t, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3), 0.80 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD_3CN)

$\delta(\text{ppm}) = 168.6$ (1C, C_q), 137.5 (1C, C_q), 128.8 (2C, CH), 128.0 (1C, CH), 126.6 (2C, CH), 115.9 (1C, C_q), 88.0 (1C, CH), 65.4 (1C, CH_2), 64.6 (1C, C_q), 19.7 (1C, CH_3), 10.5 (1C, CH_3), 4.4 (1C, CH_3).

Elementaranalyse:

Berechnet: C 68.00, H 6.93, N 5.66

Gefunden: C 68.39, H 6.98, N 5.44

HRMS: ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$), $M = 247.29 \text{ g mol}^{-1}$)

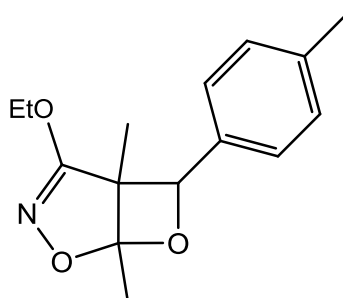
Berechnet: 247.2936

Gefunden: 247.2939

IR:

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3033 (m), 2950 (s), 1641 (m), 1479 (m), 1449 (s), 1362 (s), 1320 (s), 1247 (s), 1222 (s), 1140 (s), 1087 (s), 1026 (s), 979 (s), 879 (s), 836 (s), 760 (s), 717 (s), 628 (s), 566 (s), 448 (m).

4-Ethoxy-1,5-dimethyl-6-*p*-tolyl-2,7-dioxa-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-en (24n)



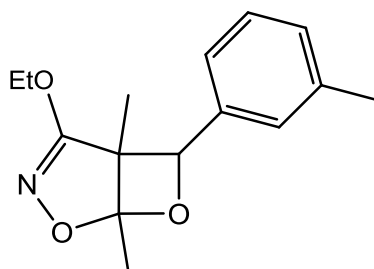
12b wird mit *p*-Tolualdehyd nach **AAV 09** umgesetzt.

Umsatz: 84%

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN):

δ (ppm) = 7.47 – 7.25 (m, 4H, Ar-CH), 5.56 (s, 1H, CH), 4.32 – 4.23 (q, 2H, ³J = 7.1 Hz, CH₂), 2.34 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.56 (s, 3H, CH₃), 1.40 – 1.36 (t, 3H, ³J = 7.1 Hz, CH₃), 0.79 (s, 3H, CH₃).

4-Ethoxy-1,5-dimethyl-6-*m*-tolyl-2,7-dioxa-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-en (24o)



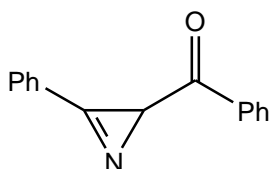
12b wird mit *m*-Tolualdehyd nach **AAV 09** umgesetzt.

Umsatz: 82%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN):

$\delta(\text{ppm}) = 7.68 - 7.21$ (m, 4H, Ar-CH), 5.53 (s, 1H, CH), 4.31 – 4.23 (q, 2H, $^3J = 7.0$ Hz, CH_2), 2.36 (s, 3H, Ar- CH_3), 1.53 (s, 3H, CH_3), 1.39 – 1.36 (t, 3H, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3), 0.78 (s, 3H, CH_3).

Phenyl-(3-phenyl-2H-azirin-2-yl)methanon (25a)



3,5-Diphenylisoxazol **10a** wird mit Benzaldehyd nach **AAV 09** umgesetzt.

Umsatz: 73%

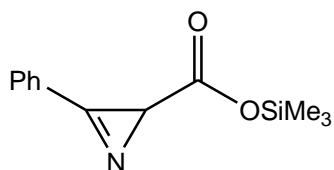
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD_3CN)

$\delta(\text{ppm}) = 194.2$ (1C, Cq), 165.6 (1C, Cq), 139.4 (1C, Cq), 137.5 (1C, Cq), 133.1 (1C, CH), 131.0 (1C, CH), 129.1 (2C, CH), 128.5 (2H, CH), 127.8 (2C, CH), 127.1 (2C, CH), 31.1 (1C, CH).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN):

$\delta(\text{ppm}) = 8.16 - 7.53$ (m, 10H, Ar-CH), 3.95 (s, 1H, CH)

Trimethylsilyl-(3-phenyl-2H-azirin-2-)carboxylat (25b)



3-Phenyl-5-(trimethylsilyloxy)isoxazol **10b** wird mit Benzaldehyd nach **AAV 09** umgesetzt.

Umsatz: 54%

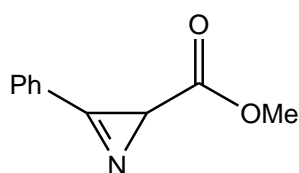
^{13}C -NMR (75.5 MHz, CD_3CN)

$\delta(\text{ppm}) = 196.0$ (1C, Cq), 164.2 (1C, Cq), 137.4 (1C, Cq), 134.6 (1C, CH), 128.3 (2H, CH), 126.7 (2C, CH), 30.4 (1C, CH), 0.51 (3C, $3\times\text{CH}_3$).

^1H -NMR (300 MHz, CD_3CN):

$\delta(\text{ppm}) = 7.94 - 7.41$ (m, 5H, Ar-CH), 2.85 (s, 1H, CH), 0.19 (s, 9H, CH_3Si).

Methyl-(3-phenyl-2H-azirin-2-)carboxylat (25c)



3-Phenyl-5-Methoxy-isoxazol **10c** wird mit Benzaldehyd nach **AAV 09** umgesetzt.

Umsatz: 68%

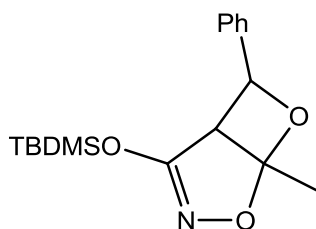
^{13}C -NMR (75.5 MHz, CD_3CN)

$\delta(\text{ppm}) = 195.3$ (1C, Cq), 164.9 (1C, Cq), 138.3 (1C, Cq), 134.4 (1C, CH), 128.8 (2H, CH), 127.4 (2C, CH), 52.8 (1C, CH_3), 30.0 (1C, CH).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN):

$\delta(\text{ppm}) = 7.91 - 7.46$ (m, 5H, Ar-CH), 3.71 (s, 3H, CH_3), 2.85 (s, 1H, CH).

4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-methyl-6-phenyl-2,7-dioxa-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-en (26a)



3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylisoxazol **13a** wird mit Benzaldehyd nach **AAV 09** umgesetzt. Die präparative Darstellung des Produkts erfolgt nach **AAV 10**, wobei die Menge des Isoxazols verfünffacht wird. Das so erhaltene Öl wird mit Ether versetzt und fünfmal mit konzentrierter NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird im Anschluss über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösemittel befreit. Das Produkt fällt als gelbliches Öl an.

Umsatz: 39%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN):

$\delta(\text{ppm}) = 7.48 - 7.26$ (m, 5H, Ar-CH), 5.60 – 5.58 (d, 1H, $^3J = 2.9$ Hz), CH), 3.83 – 3.81 (d, 1H, $^3J = 2.9$ Hz), 1.62 (s, 3H, CH_3), 1.03 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 0.38 (s, 3H, CH_3), 0.33 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD_3CN)

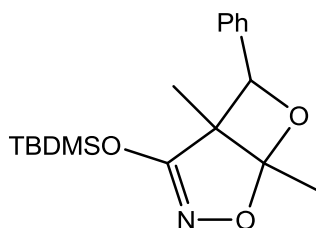
$\delta(\text{ppm}) = 167.9$ (1C, C_q), 138.0 (1C, C_q), 129.0 (2C, CH), 128.4 (1C, CH), 126.3 (2C, CH), 114.9 (1C, C_q), 87.3 (1C, CH), 63.1 (1C, C_q), 30.4 (1C, C_q), 23.3 (3C, $3 \times \text{CH}_3$), 19.4 (1C, CH_3), 9.5 (1C, CH_3), 0.5 (2C, $2 \times \text{CH}_3$).

HRMS: (C₁₇H₂₅NO₃Si), M = 319.47 g mol⁻¹)

Berechnet: 319.4746

Gefunden: 319.4738

4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1,5-dimethyl-6-phenyl-2,7-dioxa-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-en (26b)



13b wird mit Benzaldehyd im NMR-Maßstab nach **AAV 09** umgesetzt. Die präparative Darstellung des Produkts erfolgt nach **AAV 10**. Das so erhaltene Öl wird mit Ether versetzt und fünfmal mit konzentrierter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird im Anschluss über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösemittel befreit. Das Produkt fällt als gelbliches Öl an.

Umsatz: 82%

Ausbeute: 24%

¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃CN)

δ(ppm) = 167.9 (1C, C_q), 138.0 (1C, C_q), 129.0 (2C, CH), 128.4 (1C, CH), 126.3 (2C, CH), 114.9 (1C, C_q), 87.3 (1C, CH), 63.1 (1C, C_q), 30.4 (1C, C_q), 23.3 (3C, 3xCH₃), 19.4 (1C, CH₃), 9.5 (1C, CH₃), 0.5 (2C, 2xCH₃).

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN):

δ(ppm) = 7.46 – 7.28 (m, 5H, Ar-CH), 5.68 (s, 1H, CH), 1.61 (s, 3H, CH₃), 1.01 (s, 9H, 3xCH₃), 0.79 (s, 3H, CH₃), 0.40 (s, 3H, CH₃), 0.34 (s, 3H, CH₃).

Elementaranalyse:

Berechnet: C 64.83, H 8.16, N 4.20

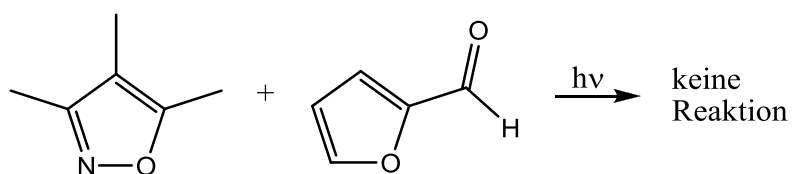
Gefunden: C 64.87, H 8.13, N 4.18

HRMS: (C₁₈H₂₇NO₃Si), M = 333.50 g mol⁻¹)

Berechnet: 333.5028

Gefunden: 333.5019

Belichtung von 2-Furaldehyd in Gegenwart von **4e** im NMR-Maßstab

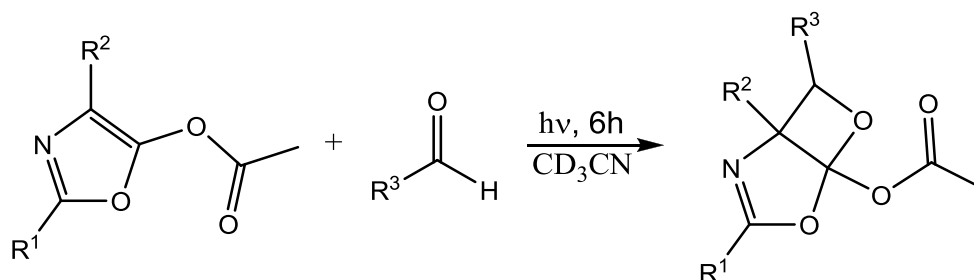


Eine Lösung von 0.11 g (0.11 ml, 1 mmol, 2 M) **4e** und 5 mg 2-Furaldehyd (4 µl, 0.05 mmol, 0.1 M) in 0.5 ml deuteriertem Acetonitril wird in einem NMR-Rohr unter Argon 6 Stunden bei 300 nm oder 254 nm belichtet. Die Reaktionsmischung wird vor und nach der Belichtung ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht.

Sowohl bei 300 nm als auch 254 nm konnte keine Reaktion beobachtet werden.

4.3.2. Belichtungen mit Oxazolen

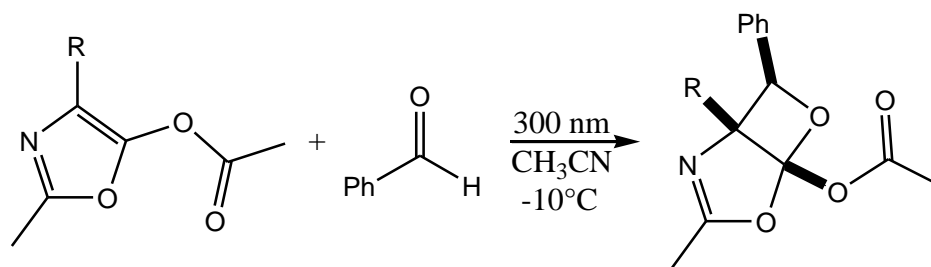
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Belichtung von Aldehyden in Gegenwart von Acyloxazolen im NMR-Maßstab (AAV 11)



Eine Lösung von 0.05 mmol Oxazol (0.1 M) und 0.05 mmol Aldehyd (0.1 M) in 0.5 ml deuteriertem Acetonitril wird in einem NMR-Rohr unter Argon 6 Stunden bei 300 nm belichtet. Die Reaktionsmischung wird vor und nach der Belichtung $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht.

Die Stoffmenge der Photosubstrate wird je nach gewünschtem Verhältnis zueinander modifiziert. Die Stoffmenge der Komponente im Überschuss wird dabei verzehnfacht.

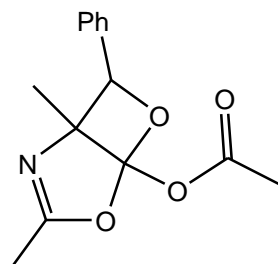
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur präparativen Darstellung von Photoprodukten aus der Reaktion von Benzaldehyd mit Acyloxazolen (AAV 12)



Eine Lösung von 20 mmol Acyloxazol und 20 mmol Benzaldehyd in 200 ml wasserfreiem Acetonitril wird in einem Quarz-Tauchschacht mit 0.28 g (10 mol-%) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt (um eventuelle Säurespuren zu entfernen) und mit Stickstoff entgast. Die Mischung wird bei -10°C für 48 Stunden bei 300 nm

belichtet und gerührt. Die resultierende gelbe Lösung wird filtriert und vom Lösemittel befreit.

1,3-Dimethyl-7-phenyl-4,6-dioxa-2-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-5-yl-acetat (27a)



21a wird mit Benzaldehyd nach **AAV 11** umgesetzt. Die präparative Darstellung des Produkts erfolgt nach **AAV 12**.

Umsatz: 41%

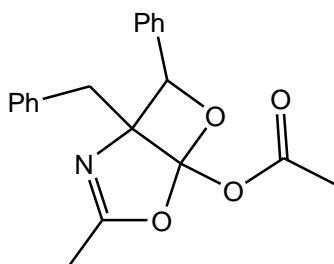
^{13}C -NMR (75.5 MHz, CD_3CN)

$\delta(\text{ppm}) = 171.1$ (1C, C_q), 166.7 (1C, C_q), 134.7 (1C, C_q), 128.0 (2C, CH), 126.4 (2C, CH), 125.1 (1C, CH), 123.8 (1C, C_q), 85.9 (1C, CH), 73.0 (1C, C_q), 21.9 (1C, CH_3), 16.5 (1C, CH_3), 11.0 (1C, CH_3).

^1H -NMR (300 MHz, CD_3CN):

$\delta(\text{ppm}) = 8.02 - 7.34$ (m, 5H, CH), 5.39 (s, 1H, CH), 2.25 (s, 3H, CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3), 0.91 (s, 3H, CH_3).

1-Benzyl-3-methyl-7-phenyl-4,6-dioxo-2-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-5-yl-acetat (27b)



21b wird mit Benzaldehyd nach **AAV 11** umgesetzt. Die präparative Darstellung des Produkts erfolgt nach **AAV 12**.

Umsatz: 50%

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CD_3CN)

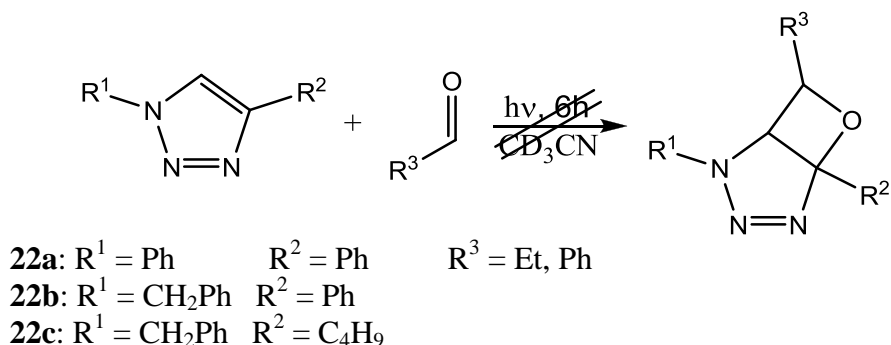
$\delta(\text{ppm}) = 171.5$ (1C, C_q), 166.3 (1C, C_q), 135.6 (1C, C_q), 134.7 (1C, C_q), 128.9 (2C, CH), 128.0 (2C, CH), 127.1 (2C, CH), 126.2 (2C, CH), 125.6 (1C, C_q), 125.1 (1C, CH), 123.1 (1C, C_q), 85.0 (1C, CH), 73.7 (1C, C_q), 35.6 (1C, CH_2), 21.9 (1C, CH_3), 16.5 (1C, CH_3).

^1H -NMR (300 MHz, CD_3CN):

$\delta(\text{ppm}) = 7.89 - 6.92$ (m, 10H, Ar-CH), 5.36 (s, 1H, CH), 2.79 (s, 2H, CH_2), 2.28 (s, 3H, CH_3), 2.19 (s, 3H, CH_3).

4.3.3. Belichtungen mit Triazolen

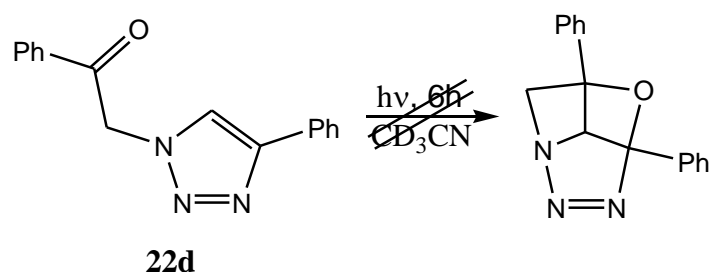
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Belichtung von Aldehyden in Gegenwart von Triazolen im NMR-Maßstab (AAV 13)



Eine Lösung von 0.05 mmol Triazol (0.1 M) und 0.05 mmol Aldehyd (0.1 M) in 0.5 ml deuteriertem Acetonitril wird in einem NMR-Rohr unter Argon 6 Stunden bei 300 nm belichtet. Die Reaktionsmischung wird vor und nach der Belichtung ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht.

Die Stoffmenge der Photosubstrate wird je nach gewünschtem Verhältnis zueinander modifiziert. Die Stoffmenge der Komponente im Überschuss wird dabei verzehnfacht. In keinem Fall konnte die Bildung der gezeigten Photoprodukte beobachtet werden.

Belichtung von 1-Phenyl-2-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)ethanon (**22d**) im NMR-Maßstab



Eine Lösung von 13 mg (0.05 mmol) **22d** (0.1 M) in 0.5 ml deuteriertem Acetonitril wird in einem NMR-Rohr unter Argon 6 Stunden bei 300 nm belichtet. Die

Reaktionsmischung wird vor und nach der Belichtung $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht.

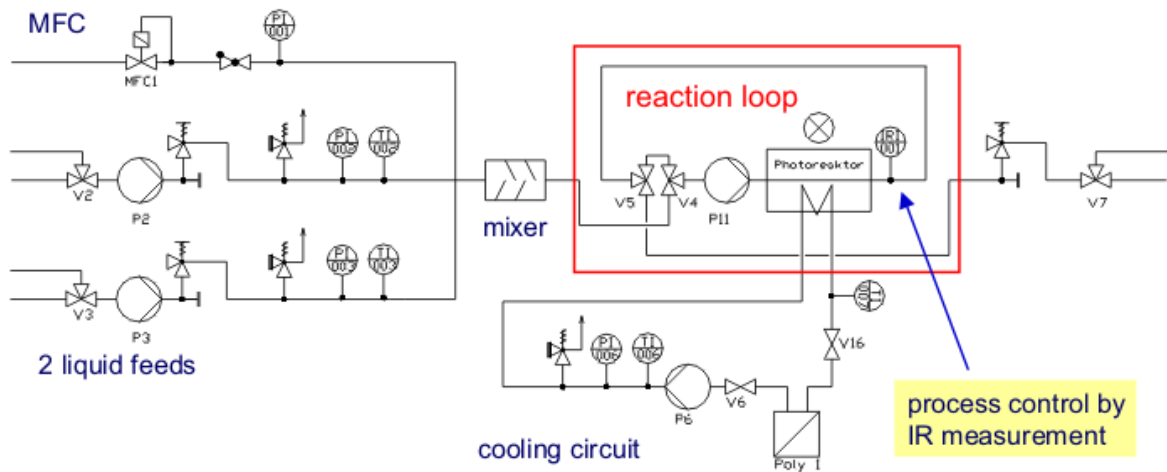
Die Bildung des gezeigten Photoproduktes konnte nicht beobachtet werden

4.3.4. Belichtungen unter Mikroreaktorbedingungen

Apparatives

Alle Mikroreaktionen werden in einem experimentellen Reaktorsystem durchgeführt, das von mikrogas chemtech GmbH entwickelt wurde (Schema 4.1, Abb. 4.1). Die Reaktionssubstrate werden über zwei Kanäle zur Einspeisung von Flüssigkeiten und einen Kanal zur Gaseinleitung (optional) zugeführt. Dabei können die Flussraten in diesen Kanälen durch HPLC-Pumpen exakt kontrolliert werden. Alle Kanäle werden in einem Mikromischer¹⁷² vereinigt, der für die Homogenisierung des entsprechenden Reaktionsgemisches sorgt. Es schließt sich eine Flusszelle aus Foturanglas (Kanallänge: 1.74 m, Kanalbreite: 1.5 mm, Kanalhöhe: 0.5 mm) an, die auf einen XeCl-Excimer-strahler montiert ist. Dieser Strahler wurde von Heraeus Noblelight GmbH hergestellt (BLC 308/60 Z) und weist eine monochromatische Lichtemission (308 nm) mit einer Beleuchtungslänge von 60 mm bei einer Spannung von 200 W auf. Am Ausgang dieses Photoreaktors wird eine weitere Flusszelle aus Foturanglas installiert, die über Glasfaserkabel an ein IR-Spektrometer angeschlossen ist. Auf diese Weise kann die Absorption der Reaktionsmischung im MIR-Bereich in Echtzeit beobachtet werden. Der Durchmesser dieser Flusszelle wird zwischen 20 und 40 μm variiert. Danach kann die Reaktionslösung über eine Dreiwegepumpe entweder der Belichtungskammer erneut zugeführt (cyclisches Reaktionssystem) oder ausgespeist werden. Kontrolliert wird der Mikroreaktor durch ein SIMATIC-system von Siemens, während der Datenaustausch zwischen Reaktor und IR-Spektrometer durch einen OPC-Server hergestellt wird.

Das verwendete IR-Spektrometer wurde von Bruker Optics GmbH hergestellt und auf die eingesetzten Glasfaserkabel optimiert. Diese Kabel wurden von der Technischen Universität Braunschweig entwickelt und bestehen aus ZBLAN ($\text{ZrF}_4\text{-BaF}_2\text{-LaF}_3\text{-AlF}_3\text{-NaF}$, mit einer partiellen Substitution von NaF durch PbF_2), was den optischen Verlust der Kabel minimiert (unter 1dB m^{-1}).



Schema 4.1: Apparatives Schema des Mikroreaktionssystems

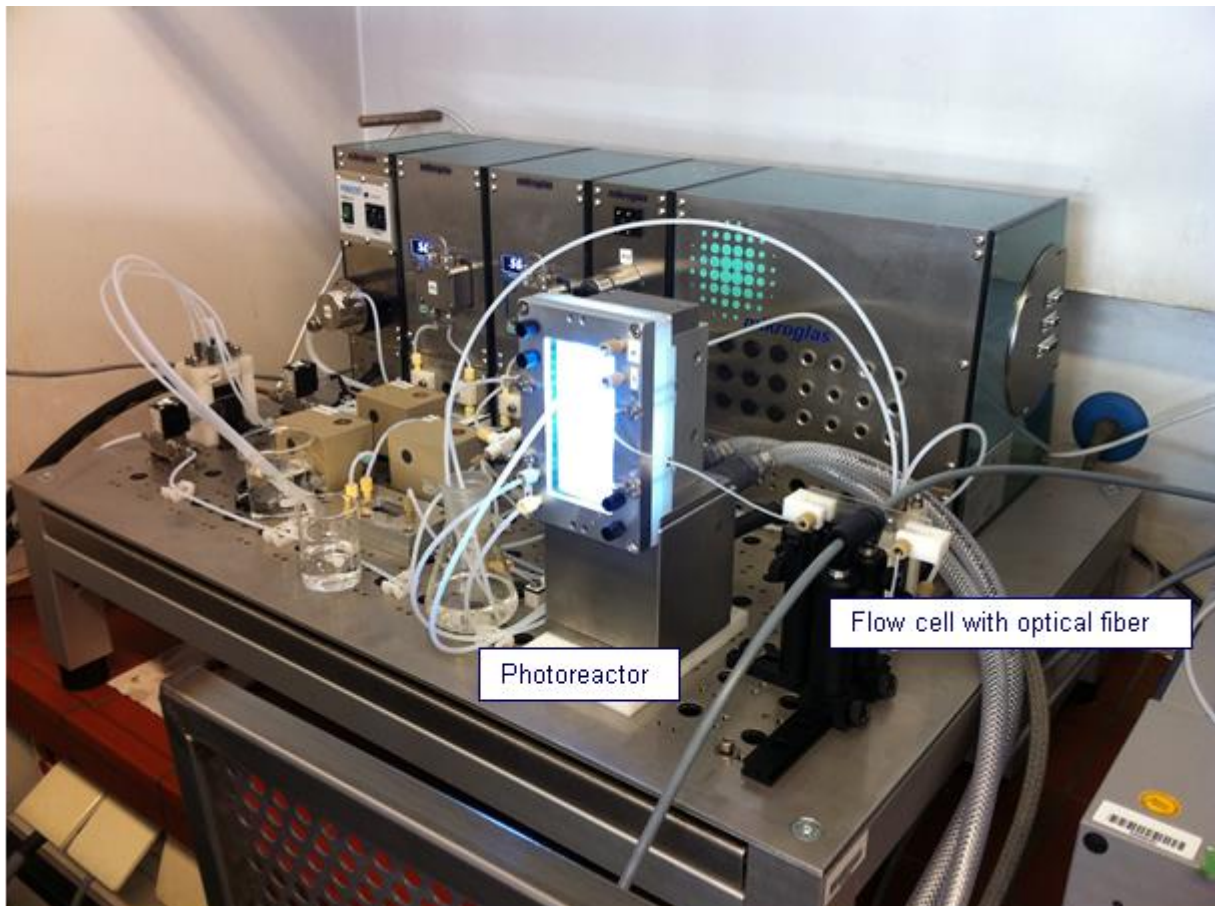
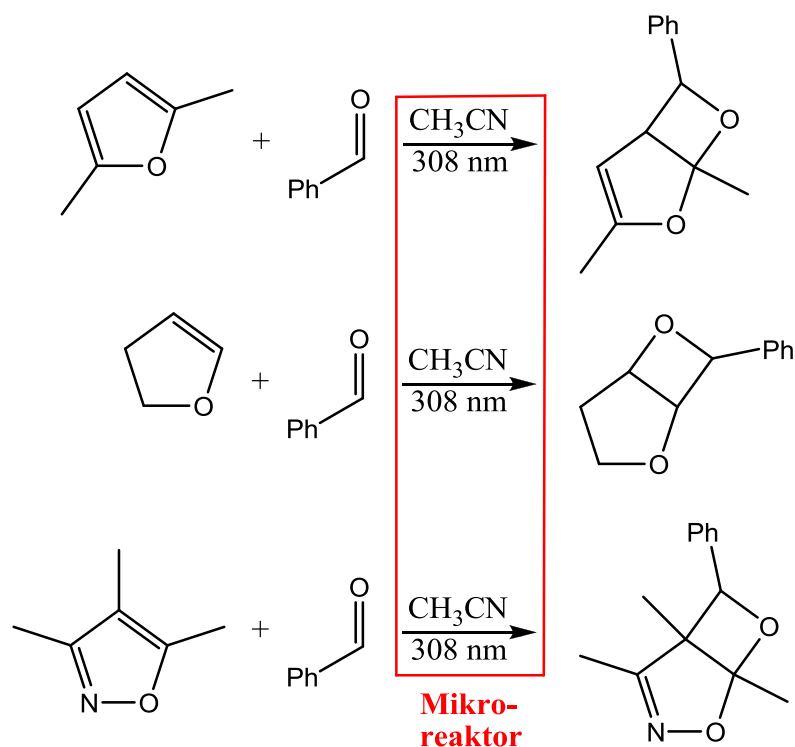


Abb. 4.1: Photomikroreaktor mit IR-Messzelle

Belichtungen mit Heterocyclen unter Mikroreaktorbedingungen

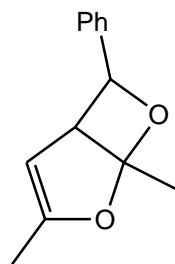
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Belichtung von Benzaldehyd in Gegenwart von Heterocyclischen Komponenten unter Mikroreaktorbedingungen (AAV 14)



Vor der Substrateinspeisung wird das Reaktorsystem 30-60 Minuten mit Acetonitril gespült (Einspeisung: 2 ml min⁻¹), um das System von Luft zu befreien. Im Anschluss wird eine Lösung von Benzaldehyd (0.1 M) und dem gewünschten Heterocyclen in Acetonitril eingespeist (1 ml min⁻¹). Die Konzentration der heterocyclischen Komponente wird dabei je nach gewünschtem Verhältnis zum Aldehyd modifiziert, beträgt aber mindestens 0.1 mol l⁻¹.

Wenn das Reaktorsystem komplett mit der Substratlösung gefüllt ist (Überprüfung durch IR-Spektroskopie oder UV-Absorption der austretenden Lösung), wird der Reaktionszyklus geschlossen und bei der gewünschten Strömungsgeschwindigkeit bei 308 nm belichtet. Nach der anschließenden Ausspeisung der Reaktionsmischung wird das Reaktorsystem erneut mit Acetonitril gespült, um eine Verstopfung der Kapillaren mit den Reaktionssubstanzen zu vermeiden. Die Produktlösung wird sowohl MIR- als auch ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht.

3,5-Dimethyl-7-phenyl-4,6-dioxabicyclo[3.2.0]hept-2-en (30)

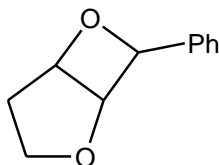


2,5-Dimethylfuran **28** wird mit Benzaldehyd nach AAV **14** umgesetzt.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN):

δ (ppm) = 7.33 (m, Ar-CH), 5.39 (d, ³J = 3.3 Hz, CH-O), 5.08 (d, ³J = 0.1 Hz, CH), 3.40 (m, CH), 1.71 (s, CH₃), 1.64 (s, CH₃).

7-Phenyl-2,6-dioxabicyclo[3.2.0]heptan (31)

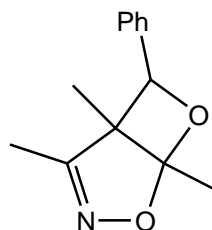


2,3-Dihydrofuran **29** wird mit Benzaldehyd nach AAV **14** umgesetzt.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃CN):

δ (ppm) = 7.51 – 7.13 (m, 5H, Ar-CH), 5.75 – 5.73 (d, 1H, ³J = 4.7 Hz, CH), 5.52 – 5.42 (m, 1H, CH), 5.07 – 5.05 (dd, 1H, 3J = 4.7 Hz, CH), 3.99 – 3.95 (m, 1H, CH₂), 3.77 – 3.74 (m, 1H, CH₂), 2.18 – 2.13 (m, 1H, CH₂), 1.70 – 1.65 (m, 1H, CH₂).

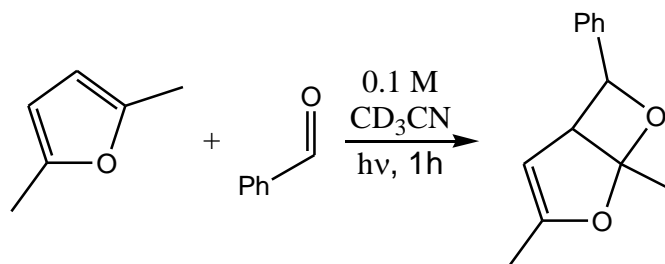
1,4,5-Trimethyl-6-phenyl-2,7-dioxa-3-aza-bicyclo[3.2.0]hept-3-en (24f)



3,4,5-Trimethylisoxazol **4e** wird mit Benzaldehyd nach AAV **14** umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN): siehe **4.3.1**

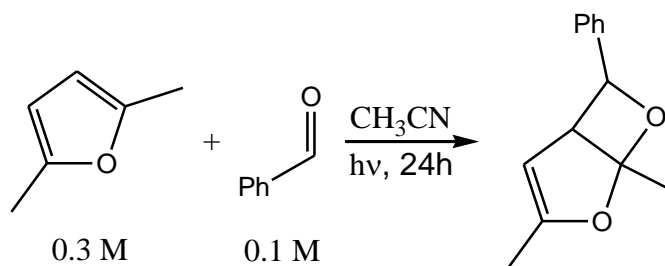
Belichtung von Benzaldehyd in Gegenwart von 2,5-Dimethylfuran im NMR-Maßstab



Eine Lösung von 4.8 mg (5.3 μl , 0.05 mmol) 2,5-Dimethylfuran (0.1 M) und 5.3 mg (5.1 μl , 0.05 mmol) Benzaldehyd (0.1 M) in 0.5 ml deuteriertem Acetonitril wird in einem NMR-Rohr unter Argon 1 Stunde bei 300 nm belichtet. Die Reaktionsmischung wird vor und nach der Belichtung $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht.

Umsatz: 43%

Tauchschachtbelichtung von Benzaldehyd in Gegenwart von 2,5-Dimethylfuran



Eine Lösung von 0.48 g (5.3 ml, 5 mmol) 2,5-Dimethylfuran (0.1 M) und 0.53 g (0.5 ml, 5 mmol) Benzaldehyd (0.1 M) in 50 ml Acetonitril wird in einem Quarz-Tauchschacht mit Stickstoff entgast. Die Mischung wird für 24 Stunden bei 300 nm belichtet und gerührt. Die resultierende Lösung wird $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht.

Umsatz: 52%

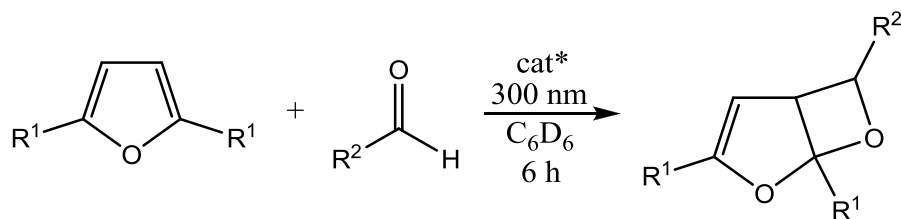
4.3.5. Enantioselektive Paternò-Büchi Reaktion: Belichtungen in Gegenwart eines asymmetrischen Katalysators

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur UV-spektroskopischen Untersuchung von Benzaldehydlösungen in Gegenwart unterschiedlicher Mengen TADDOL 33 (AAV 15)

Eine Lösung von Aldehyd (10^{-4} M) wird mit 2.5 μl einer Lösung von TADDOL **32** ($2 \cdot 10^{-2}$ M, entspricht 20 mol-%) versetzt und im Anschluss UV-spektroskopisch untersucht. Dieses Verfahren wird solange wiederholt, bis das TADDOL im deutlichen Überschuss vorliegt (300 mol-%).

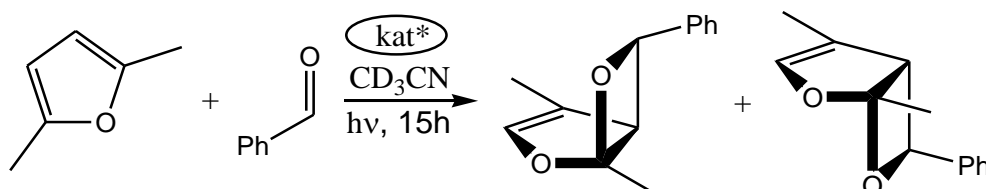
Als Aldehydkomponente wurde Benzaldehyd bzw. Propionaldehyd verwendet. Als Lösungsmittel wurden jeweils Acetonitril, Cyclohexan und Methanol eingesetzt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Belichtung von Aldehyden in Gegenwart von Furanen und asymmetrischem Katalysator im NMR-Maßstab (AAV 16)



Eine Lösung von 0.05 mmol Aldehyd (0.1 M), 0.05 mmol Furankomponente (0.1 M) und asymmetrischem Katalysator (33 mol-%) in 0.5 ml deuteriertem Benzol wird in einem NMR-Rohr unter Argon 6 Stunden bei 300 nm belichtet. Die Reaktionsmischung wird vor und nach der Belichtung $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht.

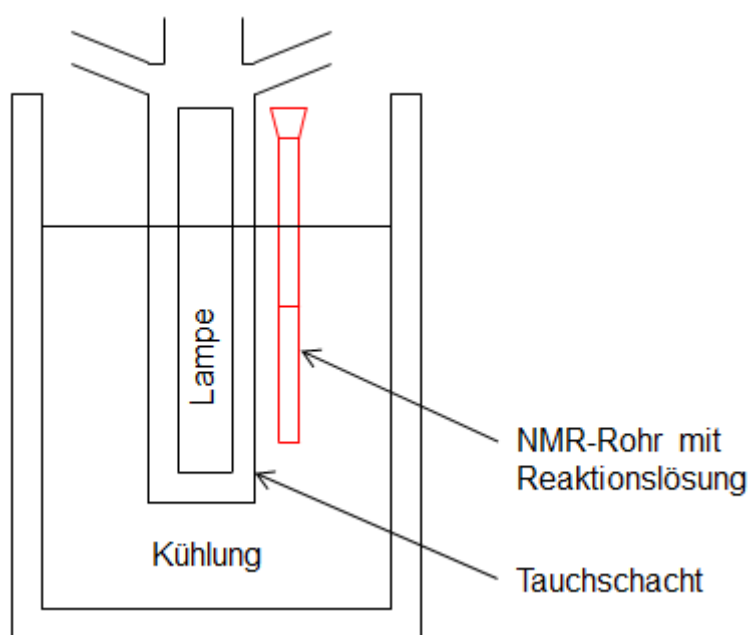
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Belichtung von Benzaldehyd in Gegenwart von 2,5-Dimethylfuran **28 und asymmetrischem Katalysator im NMR-Maßstab (AAV 17)**



Eine Lösung von 4.8 mg (5.1 μl , 0.05 mmol) Benzaldehyd (0.1 M), 14.4 g (15.3 μl , 0.15 mmol) 2,5-Dimethylfuran **28** (0.3 M, 3 Äquivalente) und asymmetrischem Katalysator (25 mol-%, bezogen auf Benzaldehyd) in 0.5 ml deuteriertem Lösungsmittel (CD_3CN oder Cyclohexan- D_{12}) wird in einem NMR-Rohr unter Argon 15 Stunden bei 300 nm belichtet. Das erhaltene Gemisch wird $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch überprüft und im Anschluss HPLC-technisch untersucht (Apparatives: Siehe 4.1, Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol, Verhältnis: 98:2). Die entsprechenden Retentionssignale werden bei einer Wellenlänge von 210 nm detektiert und zur Ermittlung von enantiomeren Überschüssen integriert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Belichtung von Benzaldehyd in Gegenwart von 2,5-Dimethylfuran 28 und asymmetrischem Katalysator im NMR-Maßstab bei tiefen Temperaturen (AAV 18)

Eine NMR-Belichtungsprobe mit 2,5-Dimethylfuran, Benzaldehyd und TADDOL wird nach AAV 14 hergestellt. Diese Probe wird im Anschluss in unmittelbarer Umgebung eines Quarztauschschachtes befestigt, der mit einer UV-Lampe (300 nm) versehen ist. Beide Glasgefäße werden in eine Isopropanollösung abgesenkt, die im Anschluss auf die gewünschte Temperatur gekühlt wird (Schema 4.2). Die Probe wird 15 Stunden belichtet, ^1H -NMR-spektroskopisch überprüft und im Anschluss HPLC-technisch untersucht (Apparatives: Siehe 4.1, Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol, Verhältnis: 98:2). Die entsprechenden Retentionssignale werden bei einer Wellenlänge von 210 nm detektiert und zur Ermittlung von enantiomeren Überschüssen integriert.



Schema 4.2: Aufbau zur NMR-Belichtung bei tiefen Temperaturen

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Belichtung von 2,5-Dimethylfuran **28 und asymmetrischem Katalysator bei steigendem Gehalt an Benzaldehyd (Verdünnungseffekt) (AAV 19)**

Eine Lösung von 0.144 g (1.5 ml, 1.5 mmol) 2,5-Dimethylfuran **28** (0.15 M, 3 Äquivalente) und asymmetrischem Katalysator (25 mol-%, bezogen auf die Gesamtmenge an Benzaldehyd) in 10 ml Lösungsmittel (CH₃CN oder Methylcyclohexan) wird in einem Pyrex-Rohr bei 0°C unter Argon 6 Stunden bei 300 nm belichtet. Dabei wird insgesamt 53 mg (51 µl, 0.05 mmol) Benzaldehyd kontinuierlich zugetropft. Das erhaltene Gemisch wird ¹H-NMR-spektroskopisch überprüft und im Anschluss HPLC-technisch untersucht (Apparatives: Siehe **4.1**, Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol, Verhältnis: 98:2). Die entsprechenden Retentionssignale werden bei einer Wellenlänge von 210 nm detektiert und zur Ermittlung von enantiomeren Überschüssen integriert.

Belichtung von Benzaldehyd in Gegenwart von 2,5-Dimethylfuran **28 und asymmetrischem Katalysator unter Mikroreaktorbedingungen**

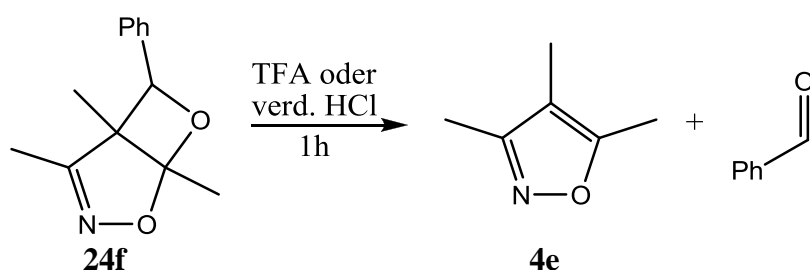
Eine Lösung von Benzaldehyd (0.1 M), 2,5-Dimethylfuran (0.3 M, 3 Äquivalente) und TADDOL **33** (25 mol-%, bezogen auf Benzaldehyd) in Acetonitril werden bei einer Flussgeschwindigkeit von 0.2 ml min⁻¹ bei 15°C für 24 Stunden belichtet. Das apparative Vorgehen ist analog zu AAV **14** (siehe **(4.3.4)**). Das erhaltene Gemisch wird ¹H-NMR-spektroskopisch überprüft und im Anschluss HPLC-technisch untersucht (Apparatives: Siehe **4.1**, Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol, Verhältnis: 98:2). Die entsprechenden Retentionssignale werden bei einer Wellenlänge von 210 nm detektiert und zur Ermittlung von enantiomeren Überschüssen integriert.

4.4. Reaktionen von bicyclischen Oxetanen

4.4.1. Reaktionsverhalten von bicyclischen Oxetanen auf Isoxazolbasis

Im Folgenden werden die Reaktionen des bicyclischen Oxetans **24f** beschrieben. Die Oxetane **24g**, **24h** und **24m** reagieren analog.

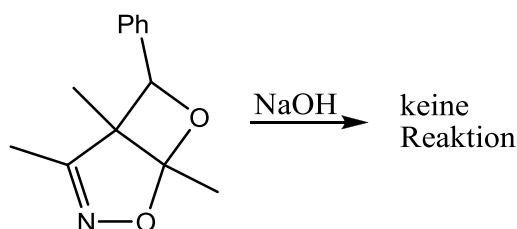
Reaktion von **24f** unter sauren Bedingungen¹⁷³



Eine Lösung von 0.11 g (0.5 mmol) **24f** in 10 ml Ethanol wird mit 1 ml Trifluoressigsäure oder verdünnter Salzsäure versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, vom Lösungsmittel befreit und ¹H-NMR-technisch untersucht.

Es konnte lediglich die Bildung von Benzaldehyd und Isoxazol **4e** (siehe 4.2.1) beobachtet werden.

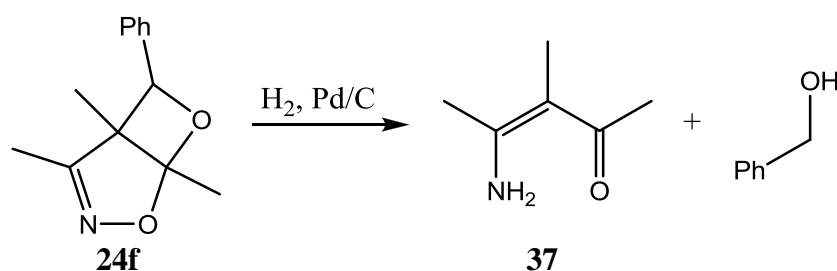
Reaktion von **24f** unter basischen Bedingungen



Eine Lösung von 0.11 g (0.5 mmol) **24f** in 10 ml THF wird mit 0.5 ml Natronlauge (1M, 0.5 mmol) versetzt und 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, vom Lösungsmittel befreit und ¹H-NMR-technisch untersucht.

Es konnte keine Reaktion festgestellt werden, das Substrat wurde zurückgewonnen. Variierungen der Reaktionsdauer (15 Stunden oder 24 Stunden) oder der Reaktionstemperatur (50°C oder 70°C), erbrachten ebenfalls keine Reaktion.

Reaktion von **24f** in Gegenwart von Wasserstoff/Palladium^{58,174}

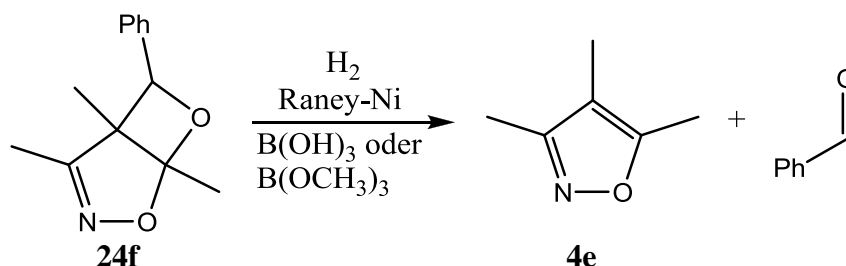


Eine Lösung von 0.11 g (0.5 mmol) **24f** in 20 ml Ethylacetat wird mit Palladium auf Kohle (10%) versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene Reaktionsgemisch wird filtriert, vom Lösungsmittel befreit und ¹H-NMR-technisch untersucht.

Es konnte lediglich die Bildung von Benzylalkohol und des gezeigten Enaminoketons **37** beobachtet werden. Variierungen des Lösungsmittels (Methanol oder THF), der Reaktionsdauer (6 Stunden oder 2 Stunden), der Reaktionstemperatur (0°C oder

-20°C) oder des Reaktionskatalysators (Palladium auf Kohle, 5%) erbrachten keine Änderung im Reaktionsverhalten des Substrats.

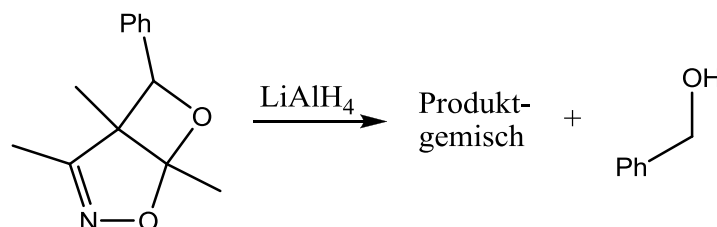
Reaktion von **24f** in Gegenwart von Wasserstoff/Raney-Nickel¹⁷⁵



Eine Lösung von 0.46 g (2 mmol) **24f** in 10 ml Methanol/Wasser (Verhältnis 5 : 1) wird mit 0.42 g (0.45 ml, 4 mmol) Borsäuretrimethylester und Raney-Nickel versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene Reaktionsgemisch wird filtriert, mit Dichlormethan versetzt und extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, vom Lösungsmittel befreit und ¹H-NMR-technisch untersucht.

Es konnte lediglich die partielle Bildung von Benzaldehyd und Isoxazol **4e** (siehe 4.2.1) beobachtet werden.

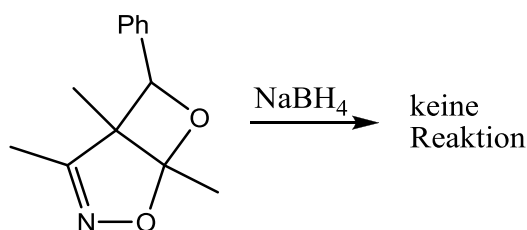
Reaktion von **24f** in Gegenwart von Lithiumaluminiumhydrid⁵⁸



Eine Lösung von 0.11 g (0.5 mmol) **24f** in 20 ml wasserfreiem THF wird mit 19 mg (0.5 mmol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt und unter Argon 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene Reaktionsgemisch wird filtriert, vom Lösungsmittel befreit und ¹H-NMR-technisch untersucht.

Es wurde lediglich die Bildung eines komplexen Reaktionsgemisches beobachtet, bei dem Benzylalkohol als ein Hauptprodukt identifiziert werden konnte. Variierungen des Lösungsmittels (Ethanol oder Cyclohexan) oder der Reaktionsdauer (24 Stunden oder 15 Stunden), erbrachten keine Änderung im Reaktionsverhalten des Substrats.

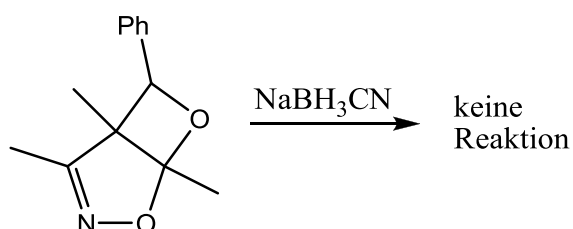
Reaktion von **24f** in Gegenwart von Natriumborhydrid¹⁷⁶



Eine Lösung von 0.11 g (0.5 mmol) **24f** in 20 ml wasserfreiem THF wird mit 19 mg (0.5 mmol) Natriumborhydrid versetzt und unter Argon 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene Reaktionsgemisch wird filtriert, vom Lösungsmittel befreit und ¹H-NMR-technisch untersucht.

Es konnte keine Reaktion festgestellt werden, das Substrat wurde zurückgewonnen. Variierungen des Lösungsmittels (Ethanol oder Cyclohexan) oder der Reaktionsdauer (24 Stunden oder 15 Stunden), erbrachten ebenfalls keine Reaktion.

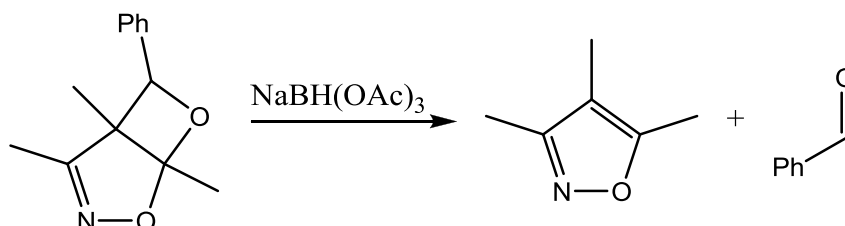
Reaktion von **24f** in Gegenwart von Natriumcyanoborohydrid¹⁷⁷



Eine Lösung von 0.11 g (0.5 mmol) **24f** in 20 ml wasserfreiem THF wird mit 31 mg (0.5 mmol) Natriumcyanoborohydrid versetzt und unter Argon 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene Reaktionsgemisch wird filtriert, vom Lösungsmittel befreit und ¹H-NMR-technisch untersucht.

Es konnte keine Reaktion festgestellt werden, das Substrat wurde zurückgewonnen. Variierungen des Lösungsmittels (Ethanol oder Cyclohexan) oder der Reaktionsdauer (24 Stunden oder 15 Stunden), erbrachten ebenfalls keine Reaktion.

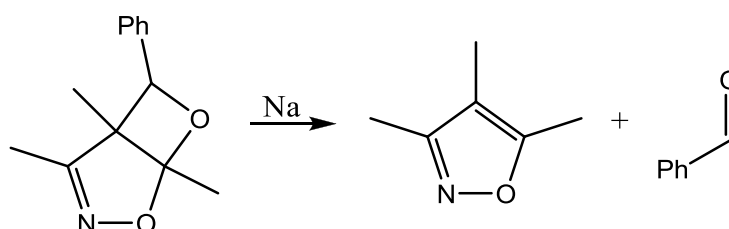
Reaktion von **24f** in Gegenwart von Natriumtriacetoborohydrid¹⁷⁸



Eine Lösung von 0.11 g (0.5 mmol) **24f** in 20 ml wasserfreiem THF wird mit 0.11 g (0.5 mmol) Natriumtriacetoborohydrid versetzt und unter Argon 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene Reaktionsgemisch wird filtriert, vom Lösungsmittel befreit und ¹H-NMR-technisch untersucht.

Es konnte lediglich die Bildung von Benzaldehyd und Isoxazol **4e** (siehe 4.2.1) beobachtet werden. Variierungen des Lösungsmittels (Ethanol oder Cyclohexan) oder der Reaktionsdauer (24 Stunden oder 15 Stunden), erbrachten keine Änderung im Reaktionsverhalten des Substrats.

Reaktion von **24f** in Gegenwart von Natrium

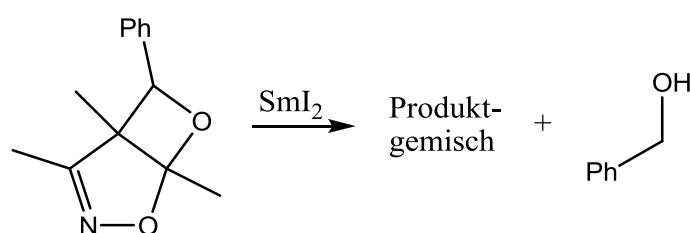


Eine Lösung von 0.11 g (0.5 mmol) **24f** in 20 ml wasserfreiem Ethanol wird mit Natrium versetzt und unter Argon 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan extrahiert, über

Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, vom Lösungsmittel befreit und $^1\text{H-NMR}$ -technisch untersucht.

Es konnte lediglich die Bildung von Benzaldehyd und Isoxazol **4e** (siehe **4.2.1**) beobachtet werden. Variierungen des Lösungsmittels (THF oder Cyclohexan) oder der Reaktionsdauer (15 Stunden oder 24 Stunden), erbrachten keine Änderung im Reaktionsverhalten des Substrats.

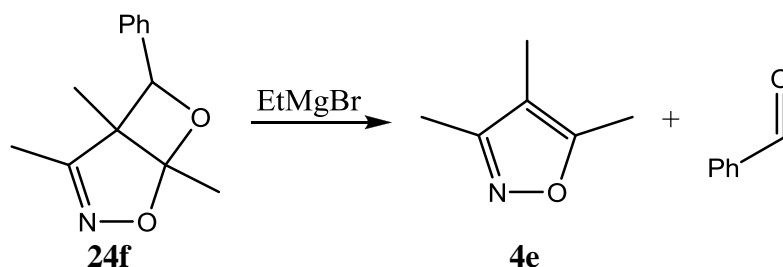
Reaktion von **24f** in Gegenwart von Samariumdiiodid¹⁷⁹



Eine Lösung von 0.11 g (0.5 mmol) **24f** in 20 ml wasserfreiem THF wird bei 0°C mit 15 ml (1.5 mmol, 3 eq.) Samariumdiiodid in THF (0.1M) versetzt und unter Argon 1 Stunde gerührt. Das entstandene blaue Reaktionsgemisch wird mit Sauerstoff gesättigt, auf Raumtemperatur erwärmt, mit 10 Wasser und 0.20 g (0.2 ml, 2 mmol) Borsäuretrimethylester versetzt und 30 min gerührt. Im Anschluss wird abermals 10 ml Wasser hinzugegeben und die Lösung mit dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, vom Lösungsmittel befreit und $^1\text{H-NMR}$ -technisch untersucht.

Es wurde lediglich die Bildung eines komplexen Reaktionsgemisches beobachtet, bei dem Benzylalkohol als ein Hauptprodukt identifiziert werden konnte.

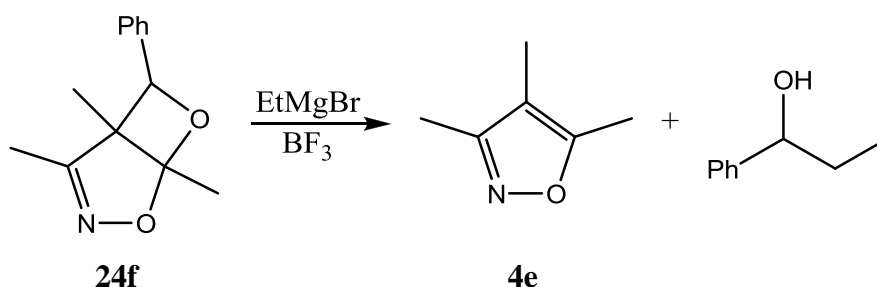
Reaktion von **24f** in Gegenwart von Ethylmagnesiumbromid^{161,180}



Eine Lösung von 0.11 g (0.5 mmol) **24f** in 20 ml wasserfreiem THF wird mit 0.5 ml (0.5 mmol) Ethylmagnesiumbromid in THF (1M) versetzt und unter Argon 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene Reaktionsgemisch wird mit 10 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt und 10 min gerührt. Im Anschluss wird 20 ml Wasser hinzugegeben und die Lösung mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, vom Lösungsmittel befreit und ¹H-NMR-technisch untersucht.

Es konnte lediglich die partielle Bildung von Benzaldehyd und Isoxazol **4e** (siehe 4.2.1) beobachtet werden. Eine Variierung des Lösungsmittels (Cyclohexan oder Toluol) erbrachte keine Änderung im Reaktionsverhalten. Bei tieferen Temperaturen (-78°C) konnte keinerlei Reaktion beobachtet werden, das Substrat wurde zurückgewonnen.

Reaktion von **24f** in Gegenwart von Ethylmagnesiumbromid und Bortrifluorid¹⁸⁰

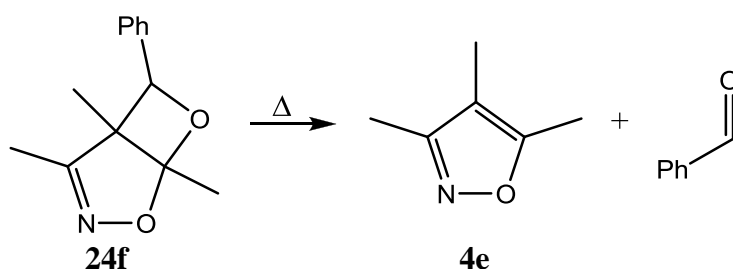


Eine Lösung von 0.11 g (0.5 mmol) **24f** in 20 ml wasserfreiem Toluol wird bei -78°C mit 71 mg (63 µl, 0.5 mmol) Bortrifluoridetherat versetzt und unter Argon 30 Minuten

gerührt. Danach wird 0.5 ml (0.5 mmol) Ethylmagnesiumbromid in THF (1M) zugegeben und weitere 2 Stunden bei -78°C gerührt. Das entstandene Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur mit 10 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt und 10 min gerührt. Im Anschluss wird 20 ml Wasser hinzugegeben und die Lösung mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, vom Lösungsmittel befreit und $^1\text{H-NMR}$ -technisch untersucht.

Es konnte lediglich die Bildung von Isoxazol **4e** (siehe **4.2.1**) und des gezeigten Alkohols beobachtet werden. Eine Variierung des Lösungsmittels (THF) erbrachte keine Änderung im Reaktionsverhalten.

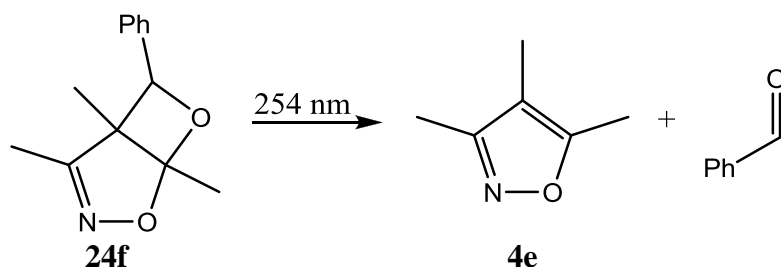
Reaktionsverhalten von **24f** bei erhöhten Temperaturen



44 mg (0.2 mmol) **24f** werden in einem Schmelzpunktröhrchen über einem Ölbad bei 110°C für 6 Stunden erhitzt. Der resultierende Rückstand wird $^1\text{H-NMR}$ -technisch untersucht.

Bei der angegebenen Temperatur konnte nach der Heizperiode ein Zerfall des Produkts in Benzaldehyd und Isoxazol **4e** (siehe **4.2.1**) beobachtet werden. Gleiches wurde bei höheren Temperaturen (130°C und 150°C) festgestellt, während bei geringeren Temperaturen (90°C , 70°C und 50°C) keinerlei Reaktion auftrat.

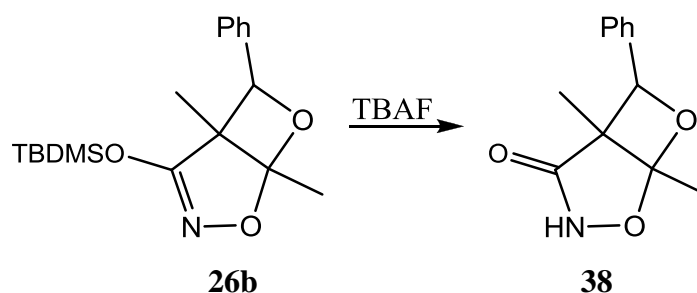
Reaktionsverhalten von **24f** bei Belichtung



Eine Lösung von 11 mg **24f** (0.5 mmol, 0.1 M) in 0.5 ml deuteriertem Acetonitril wird in einem NMR-Rohr unter Argon 6 Stunden bei 254 nm belichtet. Die Reaktionsmischung wird vor und nach der Belichtung $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht.

Es konnte die Bildung von Benzaldehyd und Isoxazol **4e** (siehe 4.2.1) beobachtet werden.

Reaktion von **26b** mit Tetra-n-butylammoniumfluorid (TBAF)



Eine Lösung von 0.17 g (0.5 mmol) **26b** in 20 ml wasserfreiem THF wird bei 0°C mit 10 ml (1.0 mmol) Tetra-n-butylammoniumfluorid (0.1 M in THF) versetzt und unter Argon bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt. Das entstandene Reaktionsgemisch wird mit 20 ml Wasser versetzt, 10 Minuten gerührt und die Lösung dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit verdünnter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, vom Lösungsmittel befreit und NMR-technisch untersucht.

Das entstandene Amid **38** war nach 40 Stunden nur noch partiell nachweisbar.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN):

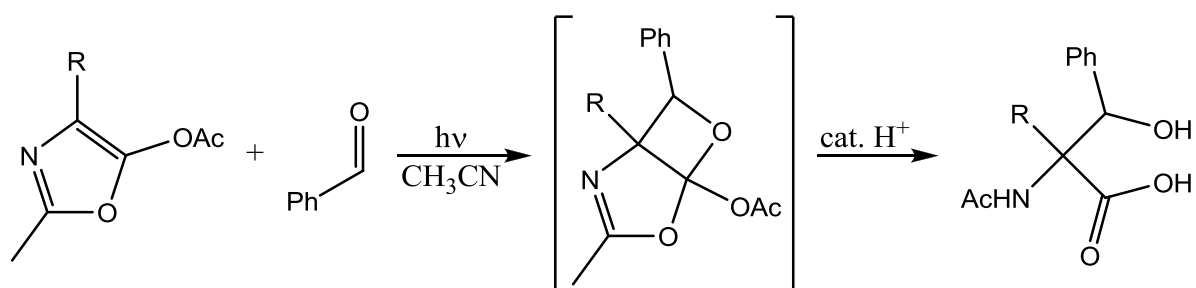
$\delta(\text{ppm}) = 7.65 - 7.29$ (m, 5H, Ar-CH), 5.70 (s, 1H, CH), 1.55 (s, 3H, CH_3), 0.89 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD_3CN)

$\delta(\text{ppm}) = 180.5$ (1C, C_q), 137.9 (1C, C_q), 127.1 (2C, CH), 126.6 (1C, CH), 126.0 (2C, CH), 117.3 (1C, C_q), 88.8 (1C, CH), 66.9 (1C, C_q), 20.6 (1C, CH_3), 11.4 (1C, CH_3).

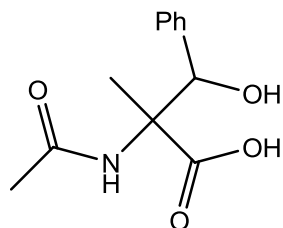
4.4.2. Reaktionsverhalten von bicyclischen Oxetanen auf Oxazolbasis

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von quarternären Aminosäuren aus der Reaktion von Benzaldehyd mit Acyloxazolen (AAV 20)



Eine Lösung von 20 mmol Acyloxazol und 2.12 g (2.0 ml, 20 mmol) Benzaldehyd in 200 ml wasserfreiem Acetonitril wird in einem Quarz-Tauchschaft mit 0.14 g (5 mol-%) Kaliumcarbonat versetzt (um eventuelle Säurespuren zu entfernen) und mit Stickstoff entgast. Die Mischung wird bei 0°C für 48 Stunden bei 300 nm belichtet und gerührt. Die resultierende Lösung wird filtriert, eingengt und mit Wasser/THF (1:1) versetzt. Ebenfalls wird ein Tropfen verdünnte Salzsäure zugegeben. Die Mischung wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der zurückbleibende Feststoff wird mit wenig Ethanol vermischt, 30 Minuten gerührt und abfiltriert.

2-Acetamido-3-hydroxy-2-methyl-3-phenylpropansäure (39a)



21a wird mit Benzaldehyd nach **AAV 20** umgesetzt.

Ausbeute: 15%

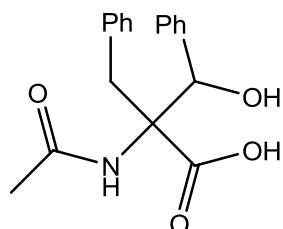
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-D_6):

$\delta(\text{ppm}) = 8.17$ (s, 1H, NH), 7.53 – 7.17 (m, 5H, CH), 5.93 (s, 1H, CH), 2.29 (s, 3H, CH_3), 1.93 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, DMSO-D_6)

$\delta(\text{ppm}) = 170.4$ (1C, C_q), 163.5 (1C, C_q), 135.4 (1C, C_q), 131.5 (2C, CH), 128.0 (2C, CH), 126.9 (1C, CH), 88.1 (1C, CH), 80.1 (1C, C_q), 21.7 (1C, CH_3), 17.3 (1C, CH_3).

2-Acetamido-2-benzyl-3-hydroxy-3-phenylpropansäure (39b)



21b wird mit Benzaldehyd nach **AAV 20** umgesetzt.

Ausbeute: 23%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN):

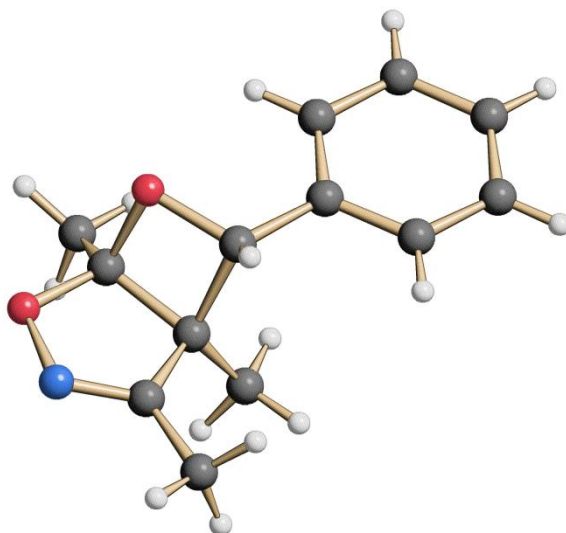
$\delta(\text{ppm}) = 8.03$ (s, 1H, NH), 7.51 – 7.03 (m, 10H, CH), 5.97 (s, 1H, CH), 3.21 – 3.16 (d, $^3J = 1\text{H}$, CH_2), 2.71 – 2.66 (d, $^3J = 1\text{H}$, CH_2), 2.20 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD_3CN)

$\delta(\text{ppm}) = 170.0$ (1C, C_q), 163.1 (1C, C_q), 136.1 (1C, C_q), 134.6 (1C, C_q), 131.0 (2C, CH), 129.8 (2C, CH), 129.3 (4C, CH), 128.9 (2C, CH), 87.5 (1C, CH), 78.0 (1C, C_q), 39.9 (1C, CH_2), 20.8 (1C, CH_3).

5. Anhang

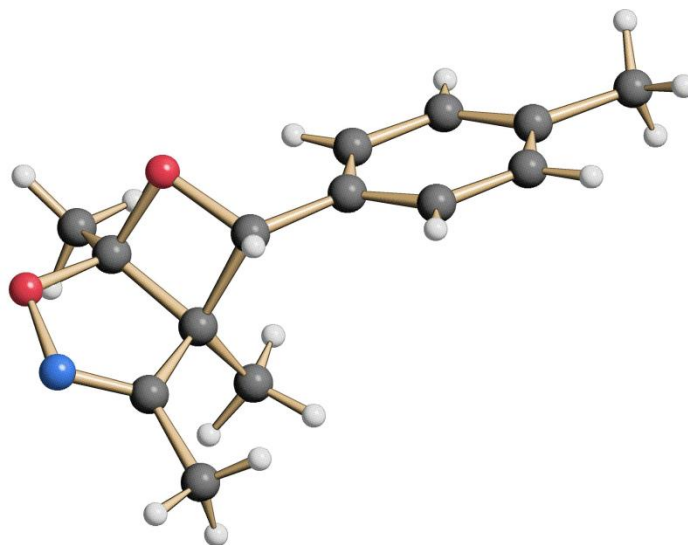
Trimethyl-6-phenyl-2,7-dioxa-3-aza-bicyclo[3.2.0]hept-3-en (24f)



Empirical formula	C ₁₃ H ₁₅ N O ₂	
Formula weight	217.26	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	monoclinic	
Space group	P21/c	
Unit cell dimensions	a = 9.3804(6) Å	α = 90°
	b = 14.8345(10) Å	β = 116.646(3)°
	c = 9.080(6) Å	γ = 90°
Volume	1129.3(8) Å ³	
Z	4	
Calculated density	1.278 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.086 mm ⁻¹	
F(000)	464	
Crystal size	0.3 x 0.2 x 0.2 mm	
Theta range for data collection	2.43 to 27.00 deg.	
Limiting indices	-11 ≤ h ≤ 11, -18 ≤ k ≤ 17, -7 ≤ l ≤ 11	

Anhang

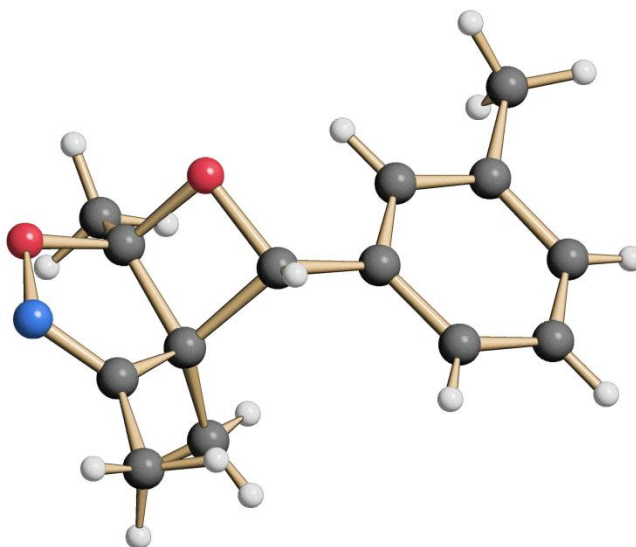
Reflections collected / unique	4771 / 2430 [R(int) = 0.0269]
Reflection observed [$I > 2\sigma(I)$]	1905
Completeness to $\theta = 27.00$	98.6 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2430 / 0 / 148
Goodness-of-fit on F^2	1.097
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0371, wR2 = 0.0945
R indices (all data)	R1 = 0.0519, wR2 = 0.0990
Largest diff. peak and hole	0.239 and -0.211 e.Å ⁻³

1,4,5-Trimethyl-6-p-tolyl-2,7-dioxa-3-aza-bicyclo[3.2.0]hept-3-en (24g)


Empirical formula	C ₁₄ H ₁₇ N O ₂	
Formula weight	231.29	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁ /c	
Unit cell dimensions	a = 17.196(2) Å	α = 90°
	b = 5.9199(4) Å	β = 109.944(4)°
	c = 12.807(2) Å	γ = 90°
Volume	1225.5(3) Å ³	
Z	4	
Calculated density	1.254 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.084 mm ⁻¹	
F(000)	496	
Crystal size	0.3 x 0.15 x 0.05 mm	
Theta range for data collection	2.52 to 27.00 deg.	
Limiting indices	-21 ≤ h ≤ 15, -7 ≤ k ≤ 5, -16 ≤ l ≤ 16	
Reflections collected / unique	5385 / 2653 [R(int) = 0.0413]	
Reflection observed [I > 2σ (I)]	1489	

Anhang

Completeness to $\theta = 27.00$	99.1 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2653 / 0 / 158
Goodness-of-fit on F^2	0.903
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0422, wR2 = 0.0839
R indices (all data)	R1 = 0.0971, wR2 = 0.0959
Largest diff. peak and hole	0.216 and -0.207 e. \AA^{-3}

1,4,5-trimethyl-6-m-tolyl-2,7-dioxa-3-aza-bicyclo[3.2.0]hept-3-en (24h)

Empirical formula	C ₁₄ H ₁₇ N O ₂	
Formula weight	231.29	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁ /c	
Unit cell dimensions	a = 13.3045(8) Å	α = 90°
	b = 6.9356(6) Å	β = 129.284(3)°
	c = 17.5348(10) Å	γ = 90°
Volume	1252.37(16) Å ³	
Z	4	
Calculated density	1.227 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.082 mm ⁻¹	
F(000)	496	
Crystal size	0.4 x 0.4 x 0.3 mm	
Theta range for data collection	2.32 to 26.99 deg.	
Limiting indices	-13 ≤ h ≤ 16, -8 ≤ k ≤ 8, -22 ≤ l ≤ 16	
Reflections collected / unique	6141 / 2688 [R(int) = 0.0284]	
Reflection observed [I > 2σ (I)]	2006	

Anhang

Completeness to $\theta = 26.99$	98.3 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2688 / 0 / 158
Goodness-of-fit on F^2	1.064
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0391, wR2 = 0.0960
R indices (all data)	R1 = 0.0576, wR2 = 0.1016
Largest diff. peak and hole	0.213 and -0.267 e. \AA^{-3}

6. Literatur

-
- ¹ A.G. Griesbeck in *Molecular and Supramolecular Photochemistry, Synthetic Organic Chemistry*, A.G. Griesbeck, J. Mattay, Eds., Marcel Dekker, New York, **2005**, 89 ff.
- ² A.G. Griesbeck in *Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, W.M. Horspool, P.-S. Song, Eds., CRC Press, Boca Raton, FL, **1995**, 550 ff und 755 ff.
- ³ E. Paternò, G. Chieffi, *Gazz. Chim. Ital.* **1909**, 39, 431-436.
- ⁴ G. Büchi, C.G. Inman, E.S. Lipinski, *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 4327-4331.
- ⁵ D.R. Arnold, in *Advances in Photochemistry*, W.A. Noyes, G.S. Hammond, J.N. Pitts, Eds., Wiley Interscience, New York, **1968**, 6, 301 ff.
- ⁶ G. Jones, in *Organic Photochemistry*, A. Padwa, Ed., Marcel Dekker, New York, **1981**, 5, 1 ff.
- ⁷ M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, in *Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie*, Thieme, Stuttgart, **2002**, 6. Auflage, 1 ff.
- ⁸ a) J. Franck, E.G. Dymont, *Trans. Faraday Soc.* **1926**, 21, 536–542.
b) E. U. Condon, *Phys. Rev.* **1926**, 28, 1182–1201.
- ⁹ L. Salem, C. Rowland, *Angew. Chem.*, **1972**, 84, 86-106.
- ¹⁰ W. Adam, P. Hössel, W. Hümmer, H. Platsch, R.M. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5323-5329.
- ¹¹ R.A. Caldwell in *Kinetics and Spectroscopy of Biradicals and Carbenes*, M.S. Platz, Ed., Plenum press, New York, **1989**, 77-116.
- ¹² H.A.J. Carless, in *Photochemistry in Organic Synthesis*, J.D. Coyle, Ed., The Royal Society of Chemistry, London **1986**, 96 ff.
- ¹³ N. Shimizu, M. Ishikawa, K. Ishikura, S. Nishida, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6456-6462.
- ¹⁴ S.C. Freilich, K.S. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3819-3822.
- ¹⁵ W. Adam, U. Kliem, V. Lucchini, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2953-2956.
- ¹⁶ J. Kopecky, in *Organic Photochemistry: A Visual Approach*, VCH Publishers, New York **1992**, 126 ff.
- ¹⁷ N.J. Turro, *Modern Molecular Photochemistry*, Benjamin-Cummings, Menlo Park, **1978**.
- ¹⁸ B. Bigot, A. Devaquet, N.J. Turro, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6-12.

-
- ¹⁹ M. Abe, Y. Shirodai, M. Nojima, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3253-3260.
- ²⁰ R.A. Caldwell, G.W. Sovocool, R.P. Gajewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2549-2557.
- ²¹ A.G. Griesbeck, S. Buhr, M. Fiege, H. Schmickler, J. Lex, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3847-3854.
- ²² G. Eckert, M. Goez, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 140-154.
- ²³ A.G. Griesbeck, M. Abe, S. Bondock, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 919-928.
- ²⁴ A.G. Griesbeck, S. Stadtmüller, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1281-1283.
- ²⁵ A.G. Griesbeck, S. Stadtmüller, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 357-362.
- ²⁶ A.G. Kutateladze, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9279-9282.
- ²⁷ A.G. Griesbeck, H. Mauder, S. Stadtmüller, *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 70-75.
- ²⁸ N.C. Yang, R. Loeschen, D. Mitchell, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5465-5466.
- ²⁹ D.A. Hansen, E.K.C. Lee, *J. Chem. Phys.* **1975**, *62*, 183.
- ³⁰ a) A.G. Griesbeck, M. Fiege, S. Bondock, M.S. Gudipati, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3623-3625
- b) A.G. Griesbeck, S. Bondock, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, *1*, 81-83.
- ³¹ T. Bach, J. Schröder, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1265-1273.
- ³² T. Bach, J. Schröder, *Synthesis* **2001**, *8*, 1117-1124.
- ³³ T. Bach, *Liebigs Ann.* **1997**, *8*, 1627-1634.
- ³⁴ S.K. Park, S.J. Lee, K. Baek, C.M. Yu, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, *19*, 35.
- ³⁵ S. Buhr, A.G. Griesbeck, J. Lex, J. Mattay, J. Schroer, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1195-1196.
- ³⁶ R.W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841-1860.
- ³⁷ T. Bach, K. Jödicke, K. Kather, R. Fröhlich, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2437-2445.
- ³⁸ H. Gotthardt, W. Lenz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 868.
- ³⁹ T. Bach, J. Schröder, T. Brandl, J. Hecht, K. Harms, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4507-4520.
- ⁴⁰ T. Bach, J. Schröder, K. Harms, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *40*, 9004-9005.
- ⁴¹ a) W. Adam, V.R. Stegmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3600-3607.
- b) W. Adam, V.R. Stegmann, S. Weinkoetz, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2452-2453.

-
- ⁴² H. Buschmann, H.-D. Scharf N. Hoffmann, M.W. Plath, J. Runsink, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5367-5373.
- ⁴³ R.R. Sauers, P.C. Valenti, E. Tavss, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3129.
- ⁴⁴ T. Kubota, K. Shima, H. Sakurai, *Chem. Lett.* **1972**, 343.
- ⁴⁵ M. D'Auria, L. Emanuele, G. Poggi, R. Racioppi, G. Romaniello, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5054-5051.
- ⁴⁶ W. Adam, -K. Peters, E.M. Peters, V.R. Stegmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2958-2959.
- ⁴⁷ H. Zhang, Y. Tadedo, H. Sun, *Phytochemistry* **1995**, *39*, 1147.
- ⁴⁸ J.M. Huang, R. Yokoyama, C.S. Yang, Y. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6111.
- ⁴⁹ J. Loh, R.W. Carlson, W.S. York, G. Stacey, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2002**, *99*, 14446.
- ⁵⁰ H.A.J. Carless, G.K. Fekarurhobo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 667.
- ⁵¹ M. Weuthen, H.-D. Scharf, J. Runsink, R. Vassen, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 971-976.
- ⁵² T. Bach, J. Schröder, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3707-3708.
- ⁵³ T. Bach, H. Brummerhop, K. Harms, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3838-3848.
- ⁵⁴ T. Eicher, S. Hauptmann, *Chemie der Heterocyclen*, Thieme, Stuttgart, **1994**, 52-62.
- ⁵⁵ T. Bach, *Synthesis* **1998**, 683-703.
- ⁵⁶ T. Eicher, S. Hauptmann, *Chemie der Heterocyclen*, Thieme, Stuttgart, **1994**, 138-144.
- ⁵⁷ E. Riedel, *Anorganische Chemie*, 4. Auflage, De Gruyter, Berlin, **1999**, 119.
- ⁵⁸ J.A. Fuentes, A. Maestro, A.M Testera, J.M. Báñez, *Tetrahedron: Asym.* **2000**, *11*, 2565-2577.
- ⁵⁹ T. Eicher, S. Hauptmann, *Chemie der Heterocyclen*, Thieme, Stuttgart, **1994**, 122-144-131.
- ⁶⁰ A.G. Griesbeck, S. Bondock, J. Lex, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9899-9906.
- ⁶¹ S. Bondock, A.G. Griesbeck, *Chem. Monthly* **2006**, *137*, 765-777.
- ⁶² H. Heimgartner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1991**, *30*, 238-264.
- ⁶³ R.R. Rando, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 281-288.
- ⁶⁴ a) P.D.I. Fletcher, S.J. Haswell, E. Pombo-Villar, B.H. Warrington, P. Watts, S.Y.F. Wong, X. Zhang, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4735-4757.

-
- b) K. Meyer, J.D.C. Codée, P.H. Seeberger, *Chem.-Eur. J.* **2006**, *12*, 8435-8442.
- ⁶⁵ K. Jänisch, M. Baerns, V. Hessel, W. Ehrfeld, V. Haverkamp, H. Löwe, Ch. Wille, A. Huber, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *105*, 117-128.
- ⁶⁶ a) A.E. Rubin, S. Tummala, D.A. Roth, C.C. Wang, E.J. Delaney, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2794-2810.
- b) A. de Mello, R. Wootton, *Lab Chip*, **2002**, *2*, 7N-13N.
- ⁶⁷ a) B.P. Mason, K.E. Price, J.L. Steinbacher, A.R. Bogdan, D.T. McQuade, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2300-2318.
- b) J.J. Lerou, A.L. Tonkovich, L.Silva, S. Perry, J. McDaniel, *Chem. Eng. Sci.* **2010**, *65*, 380-385.
- ⁶⁸ M. Oelgemöller, *Chem. Eng. Technol.* **2012**, *35*, 1-10.
- ⁶⁹ E.E. Coyle, M. Oelgemöller, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2008**, *7*, 1313-1322.
- ⁷⁰ M. Oelgemöller, O. Shvydkiv, *Molecules* **2011**, *16*, 7522-7550.
- ⁷¹ H. Lu, M.A. Schmidt, K.F. Jensen, *Lab Chip* **2001**, *1*, 22-38.
- ⁷² O. Shvydkiv, S. Gallagher, K. Nolan, M. Oelgemöller, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5170-5173.
- ⁷³ R.C.R. Wootton, R. Fortt, A.J. de Mello, *Org. Proc. Res. Devel.* **2002**, *6*, 187-189.
- ⁷⁴ T. Fukuyama, Y. Hino, N. Kamata, I. Ryu, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1430-1431.
- ⁷⁵ A. Sugimoto, T. Fukuyama, Y. Sumino, M. Takagi, I. Ryu, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1593-1598.
- ⁷⁶ S. Fuse, N. Tanabe, M. Yoshida, T. Doi, T. Takahashi, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8722-8724.
- ⁷⁷ S. Werner, R. Seliger, H.Rauter, F. Wissmann, *EP-2065387A2* **2009**.
- ⁷⁸ S. Bondock, *Dissertation*, Universität zu Köln, **2003**.
- ⁷⁹ M. Fiege, *Dissertation*, Universität zu Köln, **2000**.
- ⁸⁰ T. Nishiwaki, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 363-365.
- ⁸¹ N. Jacobsen, H. Kolind-Andersen, J. Christensen, *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1940-1944.
- ⁸² A.R. Katritzky, S. Øksne, A.J. Boulton, *Tetrahedron* **1962**, *18*, 777-790.
- ⁸³ L.H. Sommer, *Stereochemistry, Mechanism and Silicon*, McGraw-Hill, New York, **1965**, 132-138.
- ⁸⁴ a) A.E. Pierce, *Silylation of Organic Compounds*, Pierce Chemical Co., Rockford, **1968**.

-
- b) C.C. Sweeley, R. Bentley, M. Matika, W.W. Wells, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2497-2507.
- ⁸⁵ E.J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.
- ⁸⁶ K.C. Hwang, N.J. Turro, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1102-1107.
- ⁸⁷ T. Kobayashi, T. Kubota, K. Ezumi, C. Utsunomiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 3915-3919.
- ⁸⁸ S.L. Schreiber, A.H. Hoveyda, H.-J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 660-661.
- ⁸⁹ A.G. Griesbeck, S. Bondock, J. Lex, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1113-1115.
- ⁹⁰ B. Singh, E.F. Ullman, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6911-6916.
- ⁹¹ H. Sakurai, H. Yoshizumi, A. Tatematsu, *Org. Mass Spectrom.* **1968**, *1*, 199.
- ⁹² F.A. Davis, H. Liu, C.-H. Liang, G. V. Reddy, Y. Zhang, T. Fang, and D.D. Titus, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8929-8935.
- ⁹³ K. Frydenvang, L. Matzen, P.-O. Norrby, F.A. Sløk, T. Liljefors, P. Krosgaard-Larsen, J.W. Jaroszewski, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 1783-1792.
- ⁹⁴ M. D'Auria, R. Racioppi, L. Viggiani, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2010**, *9*, 1134-1138.
- ⁹⁵ M. Irie, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1683-1684.
- ⁹⁶ H. Durr, H. Bouas-Laurent, *Photochromism: Molecules and Systems*, Elsevier B.V., Amsterdam, **2003**.
- ⁹⁷ T. Eicher, S. Hauptmann, *Chemie der Heterocyclen*, Thieme, Stuttgart, **1994**, 147-148.
- ⁹⁸ A. Padwa, W.H. Bullock, D.N. Kline, J. Perumattan, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2862-2869.
- ⁹⁹ A. Dhainaut, A. Tizot, E. Raimbaud, B. Lockhart, P. Lestage, S. Goldstein, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2165-2175.
- ¹⁰⁰ U. Chiacchio, A. Liguori, A. Rescifina, G. Romeo, F. Rossano, G. Sindona, N. Uccella, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 123-132.
- ¹⁰¹ H.G. Aurich, M. Franzke, H.P. Kesselheim, M. Rohr, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 669-682.
- ¹⁰² S.M.M. Lopes, C.M. Nunes, T.M.V.D. Pinho e Melo, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 6078-6084.
- ¹⁰³ J.P. Freeman, *Chem. Rev.*, **1983**, *83*, 241-261.
- ¹⁰⁴ R. Robinson, *J. Chem. Soc. Trans.* **1909**, *95*, 2167-2174.

-
- ¹⁰⁵ a) S. Gabriel, *Chem. Ber.* **1910**, *43*, 134-138.
b) S. Gabriel, *Chem. Ber.* **1910**, *43*, 1283-1287.
- ¹⁰⁶ a) H.D. Dakin, R. West, *J. Biol. Chem.* **1928**, *78*, 91-104.
b) H.D. Dakin, R. West, *J. Biol. Chem.* **1928**, *78*, 745-756.
c) H.D. Dakin, R. West, *J. Biol. Chem.* **1928**, *78*, 757-764.
- ¹⁰⁷ E. Riego, D. Hernández, F. Albericio, M. Álvarez, *Synthesis* **2005**, *12*, 1907-1922.
- ¹⁰⁸ U. Schöllkopf, R. Schröder, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 358-359.
- ¹⁰⁹ G. Schulz, P. Gruber, W. Steglich, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 3221-3236.
- ¹¹⁰ M. Oelgemöller in *Molecular and Supramolecular Photochemistry, Synthetic Organic Chemistry*, A.G. Griesbeck, J. Mattay, Eds., Marcel Dekker, New York, **2005**, 269 ff.
- ¹¹¹ M. Maeda, M. Kojima, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1973**, 539-540.
- ¹¹² M. Maeda, M. Kojima, *J. Chem. Soc., Perkin I* **1977**, 239-247.
- ¹¹³ T. Eicher, S. Hauptmann, *Chemie der Heterocyclen*, Thieme, Stuttgart, **1994**, 200-205.
- ¹¹⁴ W.H. Binder, C. Kluger; *Curr. Org. Chem.*, **2006**, *10*, 1791-1815.
- ¹¹⁵ V.V. Rostovtev, L.G. Green, V. Fokin, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
- ¹¹⁶ A.K. Feldman, B. Colasson, V.V. Fokin; *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3897-3899.
- ¹¹⁷ A. Kolarovic, M. Schnürch, M.D. Mihovilovic; *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 2613
- ¹¹⁸ W. Zhu, D. Ma, *Chem. Commun.* **2004**, *7*, 888-889.
- ¹¹⁹ E.M. Burgess, R. Carithers, L. McCullagh, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1923-1924.
- ¹²⁰ G. Mitchell, C.W. Rees, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 399-401.
- ¹²¹ M. Abe, T. Kawakami, S. Ohata, K. Nozaki, M. Nojima, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2838-2846.
- ¹²² O. Sneh, O. Cheshnovski, *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 7154-7164.
- ¹²³ H. Du, K. Ding in *Handbook of Cyclisation Reactions*, S. Ma, Ed., Wiley VCH, Weinheim, **2010**, 21-58.
- ¹²⁴ K. Maruoka, T. Itoh, T. Shirasaka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 310-312.
- ¹²⁵ M. Johannsen, K.A. Jørgensen, X.-F. Zheng, Q.-S. Hu, L. Pu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 299-301.

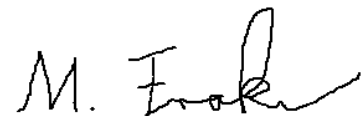
- ¹²⁶ M. Terada, K. Mikami, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 935-938.
- ¹²⁷ Y. Huang, X. Feng, B. Wang, G. Zhang, Y. Jiang, *Synlett* **2002**, 2122-2124.
- ¹²⁸ S. Oi, E. Terada, K. Ohuchi, T. Kato, Y. Tachibana, Y. Inoue, *J. Org. Chem* **1999**, *64*, 8660-8667.
- ¹²⁹ K. Mikami, K. Aikawa, Y. Yusa, M. Hatano, *Org. Lett.* **2002**, 4, 91-94.
- ¹³⁰ X. Li, X. Meng, H. Su, X. Wu, D. Xu, *Synlett* **2008**, 857-860.
- ¹³¹ Y. Yuan, J. Long, J. Sun, K. Ding, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 5033-5042.
- ¹³² a) E.N. Jacobsen, S.E. Schaus, J. Branalt, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 403-405.
b) M. Kosior, P. Kwiatkowski, M. Asztemborska, J. Jurczak, *Tetrahedron: Asym.* **2005**, 16, 2897-2900.
- ¹³³ A. Berkessel, N. Vogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5029.
- ¹³⁴ K.A. Jorgensen, M. Johannsen, S. Yao, *Chem. Commun.* **1997**, 2169-2170.
- ¹³⁵ a) Y. Huang, A.K. Unni, A.N. Thadani, V.H. Rawal, *Nature* **2003**, 424, 146.
b) K. Ding, H. Du, D. Zhao, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5964-5970.
- ¹³⁶ Q. Gao, T. Maruyama, M. Mouri, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1951-1952.
- ¹³⁷ E.J. Corey, C.L. Cywin, T.D. Roper, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6907-6910.
- ¹³⁸ B. Gerard, S. Sangji, D.J. O'Leary, J.A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7754-7755.
- ¹³⁹ a) T. Bach, H. Bergmann, B. Grosch, K. Harms, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7982-7990.
b) P. Selig, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5662-5673.
c) D. Albrecht, B. Basler, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2345-2356.
- ¹⁴⁰ M.S. Shepard, E.M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2597-2605.
- ¹⁴¹ N. Shaddad, I. Rukhman, Z. Abramovich, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7629-7636.
- ¹⁴² a) N. Rawal, N. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1336-1337.
b) M.S. Taylor, E.N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520-1543.
c) B.N. Nugent, R.A. Yoder, J.N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3418-3419.
- ¹⁴³ a) K. Etzenbach-Effers, A. Berkessel, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291, 1-27.
b) P. Wessig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2168-2171.
c) B. Grosch, C.N. Orlebar, E. Hertdweck, W. Massa, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3693-3696.

-
- ¹⁴⁴ a) P. Quadrelli, V. Fassardi, A. Cardarelli, P. Caramella, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *13*, 2058-2065.
- b) G. Adembri, M.L. Paoli, A. Segà, *J. Chem. Res.* **2003**, *3*, 126-127.
- ¹⁴⁵ K. Matsumura, T. Mori, Y. Inoue, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5461-5469.
- ¹⁴⁶ A. Berkessel, S.S. Vormittag, N.E. Schlörer, J.-M. Neudörfl, *J. Org. Chem.*, im Druck.
- ¹⁴⁷ P.J. Tarsio, L.J. Nicholl, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 192-193.
- ¹⁴⁸ K. Torssell, O. Zeuthen, *Acta Chem. Scand.* **1978**, *32B*, 118-124.
- ¹⁴⁹ S.C. Sharma, K. Torssell, *Acta Chem. Scand.* **1979**, *33B*, 379-383.
- ¹⁵⁰ A.O. Fitton, R.K. Smalley, *Practical Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, London, **1968**, 28-29.
- ¹⁵¹ A.W. Johnson, E. Markham, R. Price, *Org. Synth.* **1962**, *42*, 75-76.
- ¹⁵² R.G. Micetich, C.C. Shaw, T.W. Hall, P. Spevak, R.A. Fortier, P. Wolfert, B.C. Foster, B.K. Bains, *Heterocycles* **1985**, *23*, 571-583.
- ¹⁵³ R.A. Day, J.A. Blake, C.E. Stephens, *Synthesis* **2003**, *10*, 1586-1590.
- ¹⁵⁴ M.A. Keegstra, T.H.A. Peters, L. Brandsma, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3633-3652.
- ¹⁵⁵ R.D. Miller, D.R. Mckean, *Synthesis*, **1979**, *9*, 730-732.
- ¹⁵⁶ Y. Ohba, T. Hishiwaki, H. Akagi, M. Nori, *J. Chem. Res., Miniprint* **1984**, 2254-2262.
- ¹⁵⁷ R.G. Micetich, C.G. Chin, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1371-1376.
- ¹⁵⁸ N. Jacobsen, H. Kolind-Andersen, J. Christensen, *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1940-1944.
- ¹⁵⁹ U. Madsen, B. Ebert, P. Kroogsgaard-Larsen, E.H.F. Wong, *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 479-484.
- ¹⁶⁰ T.P. Mawhinney, M.A. Madson, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3336-3339.
- ¹⁶¹ D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895-1946.
- ¹⁶² R. Neidlein, A. Fischer, A. Kramer, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 2147-2156.
- ¹⁶³ C. Cativiela, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3074-3083.
- ¹⁶⁴ R.B. Woodward, R.A. Olofson, *Tetrahedron Suppl.* **1966**, *7*, 415.
- ¹⁶⁵ R.B. Woodward, R.A. Olofson, *Tetrahedron Suppl.* **1966**, *8*, 321.
- ¹⁶⁶ C. Harris, L. Jablonski, *Chem. Ber.* **1898**, *83*, 241.
- ¹⁶⁷ J. Liang, J.C. Ruble, G.C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3154-3155.
- ¹⁶⁸ W. Steglich, G. Höfle, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 883-898.

- ¹⁶⁹ M. Kolb, B. Neises, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4437-4440.
- ¹⁷⁰ H. Heckroth, *Dissertation*, Universität zu Köln, **1999**.
- ¹⁷¹ D.E. Mendes, A.M. Schoffstall, *J. Chem. Educ.* **2011**, 88, 1582-1585.
- ¹⁷² A. Freitag, T.R. Dietrich, R. Scholz, *Energy Efficient Photochemistry in Automated Microreaction Plants*, in Proc. IMRET 11, Kyoto, Japan, 8.-10. März, **2010**.
- ¹⁷³ A.G. Griesbeck, M. Fiege, J. Lex, *Chem. Commun.* **2000**, 589-590.
- ¹⁷⁴ T. Bach, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1045-1053.
- ¹⁷⁵ D.P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5826-5833.
- ¹⁷⁶ V. Jäger, V. Buß, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 101-121.
- ¹⁷⁷ J.K. Gallos, V.C. Sarli, A.C. Varvogli, C.Z. Padadoyanni, S.D. Papaspyrou, N.G. Argyropoulos, *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, 3905-3909.
- ¹⁷⁸ G.W. Gribble, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 395-404.
- ¹⁷⁹ J.W. Bode, E.M. Carreira, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6410-6424.
- ¹⁸⁰ C.J. Moody, *Chem. Commun.* **2004**, 1341-1351.

Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbstständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit – einschließlich Karten, Tabellen und Abbildungen –, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie – abgesehen von vorne angegebenen Teilpublikationen – noch nicht veröffentlicht worden ist, sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen der geltenden Promotionsordnung sind mir bekannt.

Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Prof. Dr. Axel G. Griesbeck betreut worden.



Marco Franke

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Marco Franke
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Geburtsdatum	31.05.1978
Geburtsort	Solingen
Familienstand	Ledig
Eltern	Herbert Franke Elke Ilona Franke geb. Deus

Schulbildung

1984 – 1988	Grundschule Uhlandstraße, Solingen
1988 – 1997	Humboldt-Gymnasium, Solingen
Juni 1997	allgemeine Hochschulreife

Grundwehrdienst

01.09.97 – 01.07.98, Fliegerhorst Köln Wahn

Studium

Oktober 1998 – Oktober 2007	Chemiestudium an der Universität zu Köln
Dezember 2007 – Juni 2008	Diplomarbeit in Organischer Chemie an der Universität zu Köln unter Anleitung von Prof. Dr. Axel G. Griesbeck
Juli 2008 – Dezember 2012	Promotion in Organischer Chemie an der Universität zu Köln unter Anleitung von Prof. Dr. Axel G. Griesbeck

Ehrenamtliche Tätigkeiten

2000 – 2004	Fachschaftsarbeit, Studentischer Vertreter in Fachgruppe und Strukturkommission
-------------	---