

Entwicklung von neuartigen Methoden zur Synthese von Sulfonen und Sulfonamiden

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der

Naturwissenschaften

vorgelegt beim

Fachbereich (14) Biochemie, Chemie und Pharmazie
der Goethe-Universität Frankfurt am Main

von Nai-Wei Liu

geb. am 22. Dezember 1987 in Taipeh

Frankfurt am Main 2019

(D 30)

vom Fachbereich (14) Biochemie, Chemie und Pharmazie

der Goethe-Universität Frankfurt am Main als Dissertation angenommen.

Dekan: Prof. Dr. C. Glaubitz

Gutachter: (1) Prof. Dr. G. Manolikakes

(2) Prof. Dr. M. W. Göbel

Datum der Disputation: 18.02.2019

Die vorliegende Arbeit wurde unter wissenschaftlicher Betreuung von Herrn Prof. Dr. Georg Manolikakes, damals Habilitand bei Herrn Prof. Dr. Michael W. Göbel, jetzt Professor an der Technischen Universität Kaiserslautern, im Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie am Fachbereich (14) Biochemie, Chemie und Pharmazie der Goethe-Universität Frankfurt am Main in der Zeit vom August 2014 bis Dezember 2017 angefertigt.

Vorwort

Die vorliegende Arbeit ist kumulativ verfasst und somit ist der größte Teil der Ergebnisse bereits veröffentlicht worden. Die daraus resultierenden Publikationen sind in den Anhängen zu finden und werden im Kapitel „Ergebnisse und Diskussion“ zusammengeführt.

Folgende Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Kapitel 3.1

Nickel-Catalyzed Synthesis of Diaryl Sulfones from Aryl Halides and Sodium Sulfinates

N.-W. Liu, S. Liang, N. Margraf, S. Shaaban, V. Luciano, M. Drost, G. Manolikakes *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 1208–1210.

Kapitel 3.2

Visible-Light Photoredox/Nickel Dual Catalysis for the Cross-Coupling of Sulfinic Acid Salts with Aryl Iodides

N.-W. Liu, K. Hofman, A. Herbert, G. Manolikakes *Org. Lett.* **2018**, 20, 760–763.

Kapitel 3.3

Visible-Light Photoredox-Catalyzed Aminosulfonylation of Diaryliodonium Salts with Sulfur Dioxide and Hydrazines

N.-W. Liu, S. Liang, G. Manolikakes *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1308–1319.

Kapitel 3.4

Visible-Light mediated 3-Component Synthesis of Sulfonylated Coumarins from Sulfur Dioxide

Z. Chen,† N.-W. Liu,† M. Bolte, H. Ren, G. Manolikakes, *Green Chem.* **2018**, 20, 3059–3070.

Kapitel 3.5

Visible-light-induced 3-component synthesis of sulfonylated oxindoles via fixation of sulfur dioxide

N.-W. Liu, Z. Chen, A. Herbert, H. Ren, G. Manolikakes, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 5725–5734.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Doktorarbeit selbstständig verfasst und keine sonstigen als die von mir angegebenen Hilfsmittel und Quellen verwendet habe. Die Stellen, die anderen Werken dem Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, wurden unter Angabe der Quellen kenntlich gemacht.

Desweiteren erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit in dieser oder anderer Form nicht bereits anderweitig als Prüfungsarbeit verwendet oder an einer anderen Fakultät eingereicht habe

Frankfurt am Main, Oktober 2018

Danksagung

In den folgenden zwei Seiten möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die maßgeblich an dieser vorliegenden Arbeit beteiligt sind.

Als allererstes gebührt meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. Georg Manolikakes mein Dank für die überragende Unterstützung, Betreuung und Diskussion sowie das entgegengebrachte Vertrauen.

Desweiteren danke ich Herrn Prof. Dr. Michael Göbel für seine Tätigkeiten als Zweitgutachter sowie für die Nutzung der Räumlichkeiten seines Arbeitskreises. Zudem bedanke ich mich beim Herrn Prof. Dr. Andreas Terfort für Bereitstellung eines seiner Labor im letztem Jahr meiner praktischen Tätigkeit.

Als viertes gilt meinem Dank Herrn Prof. Dr. Alexander Heckel für die Nutzung der Rotlichträume, der Spektrometer und der Eppendorfpipetten.

Zusätzlich möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Dr. Tomas Slanina sowie Herrn Dr. Christian Grünwald für die Unterstützung bezüglich Fluoreszenzspektroskopie bedanken.

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinen Masterpraktikanten Henrik Schöfer, Carsten Esselun, Vanessa Luciano, Alexander Kaiser, Ibrahim-Ethem Celik, Alexander Bodach, Timo Trageser, Rene Meyer, Cheng-Kang Pau, Chia-Yi Liu, André Herbert und Mario Markic bedanken. Ohne eure Hilfe bei der Darstellung von Liganden, Startmaterialien, Katalysatoren sowie Analytikreferenzen wären einige Projekt erst viel später beendet worden. Hervorzuheben sind vor allem Vanessa Luciano und André Herbert für ihre Unterstützung bei den publizierten Arbeiten.

Vielen Dank hier an meine zwei Bachelor-Studenten George Gichogo T. Gasaya und André Herbert. George Gichogo T. Gasaya und die nitrierten Fettsäure-Derivate sowie André Herbert und die Untersuchung von „festen Zink-Organyle“ im Zusammenhang mit Sulfon-Synthese sowie Darstellung von Sulfonylfluoriden ausgehend von Lithium-Organyle.

Allen ehemaligen sowie aktuellen Mitgliedern des AK Manolikakes möchte ich für die Zusammenarbeit danken. Meine ehemaligen Laborpartner Dr. Tamara Beisel, Andreas Diehl, Kamil Hofman und Juliette Halli vielen Dank für die lustige Zeit beim Schaffen. Desweiteren

danke ich Jennifer Grimmer für ihre Behandlung von akuter Unterhopfung sowie Unterzuckerung durch ihre selbst hergestellten Biere und Kuchen. Philipp Kramer danke ich sehr für die Mitwartung des Gaschromatographen sowie unsere gemeinsame Zeit im JungChemikerForum Frankfurts. Dr. Shuai Liang danke ich für die Mitarbeit an einigen Projekten sowie regen Diskussionen, die über den Rahmen von organischer Chemie hinausgingen. Zu guter Letzt danke ich dem Gastwissenschaftler Dr. Zhengkai Chen für seine Unterstützung während seines Besuches.

Großer Dank gilt weiterhin: Herrn Dr. Uwe Hener, Herrn Andreas Münch, Herrn Simon Zenglein sowie Herrn Matthias Brandl für die Aufnahme von Massenspektren; Herrn Dr. Christian Richter (Ric), Frau Dr. Julia Wirmer-Bartoschek und Herrn Reinhard Olbrich für die Bereitstellung der Infrastruktur zum Messen von NMR-Spektren; Frau Madeleine Anzmann sowie Frau Elisabeth Kalden für das Messen von Elementaranalysen; dem Werkstatt-Team für die Wartung von Laborgeräten sowie die Herstellung der in dieser Arbeit verwendeten Photoreaktoren; Herrn Wilhelm Lohbeck sowie Herrn Keve Bitto für die Entsorgung meiner chemischen Abfälle; der Chemikalienausgabe für ihre schnelle Bearbeitung meiner Bestellungen; Herrn Jochen Feldhaar für seine technische Expertise bei dem Bau des Photoreaktors sowie Frau Margitta Knöß für ihre großartige Unterstützung bezüglich administrativer Aufgaben.

Weiterhin bedanke ich mich bei meinen Freunden aus der Studienzeit: Dr. Sven Warhaut, Dr. Valentin Hertz, Andreas Diehl, Elia Heid, Alix Tröster, Erhan Can Cetiner, Sara Keyhani, Dr. Christina Helmling, Dr. Andreas Jacob, Marina Budanow, Moritz Förster, Julia I. Schweizer, Dr. Thomas Goldau, Dr. Kamil Samigullin, Dr. Alexander Kuhn sowie Gerd Hanspach. Ohne euch hätte es nicht mal halb so viel Spass gemacht.

Zudem danke ich den Arbeitskreisen Göbel, Schwalbe, Terfort sowie Holthausen für die Einladung zu ihren Weihnachtsfeiern während meiner Promotionszeit.

Zu guter Letzt möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Familie bedanken. Ohne eure finanzielle als auch emotionale Unterstützung während meiner Promotionszeit wäre eine Doktorarbeit gar nicht erst möglich gewesen.

I. Inhaltsverzeichnis

Vorwort	I
Eidesstattliche Erklärung.....	III
Danksagung	IV
I. Inhaltsverzeichnis.....	VI
II. Abbildungsverzeichnis.....	X
III. Schemataverzeichnis.....	XII
IV. Abkürzungsverzeichnis.....	XVII
V. Abstract	I
VI. Kurzfassung	III
1. Einleitung.....	1
1.1 Schwefeldioxid	4
1.1.1 Physikalische und Strukturelle Daten.....	4
1.1.2 Vorkommen, Darstellung und Verwendung	5
1.1.3 SO ₂ -Surrogate in der Organischen Chemie	5
1.1.4 SO ₂ -Insertionsreaktionen in der Organischen Chemie	8
1.2 Sulfone.....	9
1.2.1 Eigenschaften und Verwendung von Sulfonen	9
1.2.2 Klassische Syntheserouten	12
1.2.3 Übergangsmetall-katalysierte Darstellung von Sulfonen	13
1.2.4 Darstellung von Sulfonen durch Addition von Sulfonylradikalen an Doppel- und Dreifachbindungen.....	21
1.3 Sulfonamide	25
1.3.1 Eigenschaften und Verwendung von Sulfonamiden	25
1.3.2 Synthese von Sulfonamiden	27

1.3.3	Sulfonamid-Synthese über SO ₂ -Fixierung	29
1.4	Organische Reaktionen durch sichtbares Licht	34
1.4.1	Mechanistische Aspekte in der Photoredox-Katalyse.....	37
1.4.2	Kombination von Photoredox-Katalyse und Nickel-Katalyse.....	43
2.	Zielsetzung und Aufgabenstellung	46
3.	Ergebnisse und Diskussion	48
3.1	Darstellung von Sulfonen über thermische homogene Nickel-Katalyse mit Sulfinaten und Arylbromiden	48
3.1.1	Nicht publizierte Vorarbeiten.....	48
3.1.2	Optimierung der Reaktionsbedingung	50
3.1.3	Substratbereich	53
3.2	Darstellung von Sulfonen mit einem dualen Nickel/Photoredox Katalysesystem über sichtbares Licht.....	55
3.2.1	Einleitung.....	55
3.2.2	Optimierung	56
3.2.3	Substratbereich	58
3.2.4	Mechanistische Studien und postulierter Mechanismus.....	62
3.3	Darstellung von <i>N</i> -Aminosulfonamiden durch Photoredox-Katalyse mit sichtbarem Licht	67
3.3.1	Einleitung.....	67
3.3.2	Optimierung	69
3.3.3	Substratbereich	72
3.3.4	Chemoselektivität von unsymmetrischen Diaryliodoniumsalzen.....	73
3.3.5	Mechanistische Untersuchungen.....	76
3.4	Darstellung von sulfonylierten Cumarinen über sichtbares Licht.....	82
3.4.1	Einleitung.....	82

3.4.2	Optimierung	84
3.4.3	Substratbereich, Chemoselektivitäten und Regioisomerproblematik.....	88
3.4.4	Mechanistische Untersuchungen.....	94
3.5	Darstellung von sulfonylierten Oxindolen mittels sichtbarem Licht.....	98
3.5.1	Einleitung.....	98
3.5.2	Optimierung	100
3.5.3	Substratbereich und Chemoselektivität.....	104
3.5.4	Mechanistische Untersuchungen.....	108
4.	Zusammenfassung und Ausblick	112
4.1	Darstellung von Sulfonen über thermische homogene Nickel-Katalyse mit Sulfinaten und Arylbromiden	112
4.2	Darstellung von Sulfonen mit einem dualen Nickel/Photoredox Katalysesystem über sichtbares Licht.....	113
4.3	Darstellung von <i>N</i> -Aminosulfonamiden durch Photoredox-Katalyse mit sichtbarem Licht	115
4.4	Addition von Sulfonylradikalen an ungesättigte Kohlenstoffbindungen	117
4.4.1	Darstellung von sulfonylierten Cumarinen über sichtbares Licht.....	117
4.4.2	Darstellung von sulfonylierten Oxindolen über sichtbares Licht.....	119
4.4.3	Ausblick	121
5.	Anhang	123
5.2	Anhang A	123
5.3	Anhang B	127
5.4	Anhang C	132
5.5	Anhang D.....	145
5.6	Anhang E.....	158
5.7	Anhang F.....	169

5.8	Anhang G	170
6	Literaturangaben	174

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mesomere Grenzstrukturen und graphische Darstellung der Grenzorbitalkoeffizienten von SO ₂	4
Abbildung 2: Einige Eigenschaften von Sulfonen und ihre Umsetzung in Namensreaktionen.	10
Abbildung 3: Beispiele von biologisch aktiven Sulfonen.....	10
Abbildung 4: Kommerziell erhältliche Polysulfone.	11
Abbildung 5: Biologisch aktive, kommerziell erhältliche Sulfonamide.	26
Abbildung 6: Darstellung von Sulfonamide ausgehend von Sulfonylchlorid und dessen Derivaten.	28
Abbildung 7: Sulfonamid-Darstellung über <i>N</i> -Tosylhydrazon 132.....	34
Abbildung 8: Intensität der Sonnenstrahlung in unterschiedlichen Luftmassen. ^[161,162]	34
Abbildung 9: Einige kommerziell erhältliche Photoredox-Katalysatoren basierend auf Ruthenium und Iridium.	36
Abbildung 10: Organische Photoredox-Katalysatoren.....	37
Abbildung 11: Vereinfachtes Jablonski-Diagramm für Änderung der elektronischen Zustände in photochemischen Prozessen.....	38
Abbildung 12: a) Allgemeine idealisierte, geschlossene Darstellung eines photoinduzierten Einelektronentransfers über Photoredox-Katalyse . b) Eine 2-Niveau-Modell-Darstellung eines angeregten Singulett-Zustandes. c) Eine qualitative Darstellung von Ru(bpy) ₃ ²⁺ bei einem photoinduzierten Übergang von Metall zu Ligand.	39
Abbildung 13: Mechanistischer Förster- und Dexter-Energietransfer.....	42
Abbildung 14: Reaktionsweisen aus der Synergie von Photoredox- und Nickel-Katalyse.	44
Abbildung 15: Bestimmung der chemischen Quantenausbeute.	62
Abbildung 16: Stern-Volmer Quenching Experimente.....	63
Abbildung 17: UV/Vis-Spektren von Ph ₂ IPF ₆ (262), SO ₂ und 4-Aminomorpholin (228).	78
Abbildung 18: Stern-Volmer Plots.....	79
Abbildung 19: UV/Vis-Spektren der einzelnen Komponenten Ph ₂ IOTf (227), DABSO und Propiolat (277).....	95

Abbildung 20: UV/Vis-Spektren der 1:1-Mischungen von Ph ₂ IOTf (227), DABSO und Propiolat (277).	95
Abbildung 21: UV/Vis-Spektren von Ph ₂ IOTf (227), DABSO und ihre 1:1-Mischung.	96
Abbildung 22: Postulierter Mechanismus.	96
Abbildung 23: UV/Vis-Spektren der einzelnen Komponenten.	109
Abbildung 24: UV/Vis-Spektren von 1:1-Mischungen.	109
Abbildung 25: UV/Vis-Spektren von DABSO, Ph ₂ IOTf (227) und ihre 1:1-Mischung.	110
Abbildung 26: Auswahl von möglichen Redox-aktiven Alkylradikalpräkursoren.	122
Abbildung 27: Bilder des individuell angefertigten Photoreaktors. Reproduziert mit Erlaubnis von <i>Adv. Synth. Catal.</i> 2017, 359, 1308-1319. Copyright 2017 Wiley-VCH.	169

III. Schemataverzeichnis

Schema 1: Novel methods for the synthesis of sulfones and sulfonamides.	II
Schema 2: Neue Methoden zur Darstellung von Sulfonen und Sulfonamiden.	IV
Schema 3: SO ₂ -Surrogate in der organischen Chemie.	6
Schema 4: Erste Anwendung von DABSO als SO ₂ -Surrogat.	7
Schema 5: Literaturbekannte Darstellungen von DABSO.	7
Schema 6: Beispiele für SO ₂ -Prodrugs aus der neuesten Literatur.	8
Schema 7: Klassifizierung von SO ₂ -Insertionsreaktionen.	8
Schema 8: Traditionelle Methoden zur Darstellung von Sulfonen.	12
Schema 9: Auswahl Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen zwischen Sulfinaten und Aryl(pseudo)halogeniden.	14
Schema 10: Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Sulfonylchloriden und Boronsäuren zur Darstellung von Diarylsulfonen.	15
Schema 11: Sulfone-Darstellung unter Kupfer-Katalyse.	16
Schema 12: Darstellung von Sulfonen mit Aryldiazoniumsalzen als Kupplungsreagenz.	16
Schema 13: Kupfer-katalysierte oxidative Kreuzkupplungen zwischen Sulfinaten und Boronsäuren, Trifluoroboraten sowie Arylsilanen.	17
Schema 14: Kupfer-katalysierte Darstellung von Sulfonen über Sulfonylchloride.	18
Schema 15: Darstellung von Sulfonen über eine duale Nickel/Photoredox Katalyse.	18
Schema 16: Aktuelle Konzepte zur SO ₂ -fixierenden Darstellung von Sulfinaten und ihrer abschließenden Umsetzung zum Sulfon.	19
Schema 17: Aktuelles Beispiel aus dem Arbeitskreis Willis zur Darstellung von Sulfonen.	19
Schema 18: Sulfonylierende Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung nach Willis.	20
Schema 19: Übersicht zur Erzeugung von Sulfonylradikalen.	21
Schema 20: Literaturbekannte Kohlenstoff-zentrierte Radikalquellen zur Generierung von Sulfonylradikalen mit SO ₂	22
Schema 21: Traditionelle radikalische Addition von Sulfonylradikalen an terminale Alkine. .	22
Schema 22: Beispiel eines Markovnikov Produktes nach Lei et al.	22
Schema 23: Elektrochemische Erzeugung von Sulfonylradikalen und ihre anschließende Addition an aktivierte Dreifachbindung.	23

Schema 24: Radikalische 6- <i>endo-trig</i> Zyklisierung zur Darstellung von Diarylsulfonen.	24
Schema 25: Radikalischer Tandem-Prozess zur Darstellung von sulfonylierten 3,4-Dihydro-2H-pyrrole.	24
Schema 26: Radikalische Multikomponenten-Tandem Zyklisierungs-Reaktion zur Fixierung von SO ₂	25
Schema 27: Beispiel eines auf Sulfonamid basierenden Polymers.	27
Schema 28: Konventionelle Darstellung von Sulfonamid.	28
Schema 29: Auswahl von Sulfonamid-Synthesen mit SO ₂ -Surrogaten über unterschiedliche Reaktionspfade.	30
Schema 30: Vereinfachter postulierter Mechanismus für die Darstellung von N-Aminosulfonamiden (124) aus Diazoniumsalzen (111), DABSO und Hydrazinen (2).	31
Schema 31: Erste Übergangsmetall-katalysierte Darstellung von zyklischen Sulfonamiden. .	32
Schema 32: Direkte Kupfer-katalysierte 3-Komponenten Reaktion zur Darstellung von Sulfonamiden.	32
Schema 33: 3-Komponentendarstellung von Sulfonamiden über Sulfonatestern.	33
Schema 34: 3-Komponenten-Reaktion zur Darstellung von Sulfonamiden mit elektrophilen Aminem.	33
Schema 35: Kombination von Organo- und Photoredox-Katalyse zur enantioselektiven α -Alkylierung.	35
Schema 36: Reduktiver Quenchingpfad mit Kettenreaktion und ihr Zusammenhang mit chemischer Quantenausbeute.	40
Schema 37: Konsekutiver photoinduzierter Elektronentransfer.	41
Schema 38: Vereinfachte Darstellung eines photoinduzierten Einelektronentransfers mit EDA-Komplexen.	42
Schema 39: Kreuzkupplungen durch die Kombination von Photoredox- und Nickel-Katalyse.	45
Schema 40: Zielsetzung zur Nickel-katalysierten Darstellung von Sulfonen.	46
Schema 41: Zielsetzung zur photoinduzierten SO ₂ -Fixierung.	47
Schema 42: Anfängliches Konzept zur Nickel-katalysierten Darstellung von Diarylsulfonen.	48
Schema 43: Substratbreite der Arylhalogeniden. ^a 2-Chlorpyrazin wurde hier verwendet.	53
Schema 44: Substratbereich der Natriumsulfinatsalze vom Typ 30.	54

Schema 45: Substratbereich des elektrophilen Kupplungspartners. ^a Mit 4-MeOC ₆ H ₄ Br (147) als Substrat. ^b 2 mmol Ansatz.	59
Schema 46: Substratbereich des nukleophilen Kupplungspartners.	60
Schema 47: Endstufenmodifizierung an wirkstoffartigen Molekülen.	61
Schema 48: Synthese und Kupplung von Lithiumsulfonaten.	61
Schema 49: Radikalfängerreaktion mit 1,1-Diphenylethylen (216).	62
Schema 50: Vereinfachter postulierte Katalysezyklus.	64
Schema 51: Thioetherbildung in Abwesenheit von NBU ₃	64
Schema 52: Reduktion von Sulfonaten und ihre anschließende Kreuzkupplung zum Thioether.	65
Schema 53: Disproportionierung von Sulfonylradikalen ohne geeigneten Radikalfänger.	65
Schema 54: Katalysezyklus mit Amin als Elektronen-Transfer Mediator.	66
Schema 55: Literaturbekannte analoge Methoden zur Darstellung von <i>N</i> -Aminosulfonamiden.	68
Schema 56: Variation von symmetrischen Diaryliodoniumsalzen. ^a Mit dem korrespondierenden Monohydrat des Benziodoxolons 238. ^b Mit dem entsprechenden Iodoniumchloridsalz.	72
Schema 57: Variation des Hydrazines.	73
Schema 58: Chemoselektivität von Diaryliodoniumsalzen mit elektronisch-verschiedenen Aryl-Gruppen.	75
Schema 59: Chemoselektivität von Diaryliodoniumsalzen mit sterischen-verschiedenen Arylfragmenten.	75
Schema 60: Chemoselektivität von Diaryliodoniumsalzen mit sterisch- und elektronisch-unterschiedlichen Aryl-Resten.	76
Schema 61: Chemische Quantenausbeutebestimmung.	78
Schema 62: Radikaluhr-Experimente.	79
Schema 63: Postulierter Mechanismus.	81
Schema 64: Ausgewählte Additionen von Sulfonylradikalen an Arylpropiolaten 273.	83
Schema 65: Reaktionen mit symmetrischen Diaryliodoniumsalzen. ^a Das korrespondierende Iodoniumtoslyat wurde benutzt.	89

Schema 66: Reaktionen mit sterisch- und elektronisch-unterschiedlichen unsymmetrischen Iodoniumsalzen.	89
Schema 67: Reaktionen mit Priopiolat-Derivaten.....	90
Schema 68: Inkonsistenzen in der Literatur bezüglich der Regioisomerie des entstehenden Cumarins.....	91
Schema 69: Reaktionen mit <i>para</i> -substituierten Arylpropiolaten 303.....	92
Schema 70: Reaktionen mit <i>meta</i> -substituierten und disubstituierten Arylpropiolaten 309.	93
Schema 71: Kontrollexperimente.	94
Schema 72: Auswahl von literaturbekannten Darstellungsmöglichkeiten von sulfonylierten Oxindolen (319) ausgehend von <i>N</i> -Acrylamiden (143).....	99
Schema 73: Variation von symmetrischen Iodoniumsalzen. ^a Das entsprechende Iodoniumtosylat wurde benutzt.	105
Schema 74: Chemoselektivitäten von sterisch- und elektronisch-verschiedenen, unsymmetrischen Diaryliodoniumsalzen.....	106
Schema 75: Variation des <i>N</i> -Acrylamids 143.	107
Schema 76: Kontrollexperimente.	108
Schema 77: Postulierter Mechanismus.....	110
Schema 78: Nickel-katalysierte Darstellung von Diarylsulfonen mit ausgewählten Substratbeispielen.....	113
Schema 79: Photoredox/Nickel-Katalyse zur Darstellung von Diarylsulfonen und ausgewählte Beispiele.	114
Schema 80: Photoredox-katalysierte Darstellung von <i>N</i> -Aminosulfonamiden und ausgewählte Beispiele.	116
Schema 81: Ausgewählte Beispiel zur Verdeutlichung der Chemoselektivität mit unsymmetrischen Diaryliodoniumsalzen.....	116
Schema 82: Darstellung von sulfonylierten Cumarinen durch sichtbares Licht und ausgewählte Beispiele.	118
Schema 83: Eindeutige Zuordnung der Regioisomere durch Einkristallröntgenstrukturanalyse.	118
Schema 84: Ausgewählte Beispiele zur Verdeutlichung der Chemoselektivität mit dissymmetrischen Diaryliodoniumsalzen.	119

Schema 85: Darstellung von sulfonylierten 3,3'-disubstituierten Oxindolen mit ausgewählten Beispielen.	120
Schema 86: Ausgewählte Beispiele zur Veranschaulichung der Chemoselektivitäten.	120
Schema 87: Potentielle Sulfonylradikalquencher.	121

IV. Abkürzungsverzeichnis

ΔG_{PET}	freie Gibbsenergie eines photoinduzierten Elektronentransfer
°C	Grad Celsius
A	Akzeptor
Å	Ångström
abs	absolut
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
AM	Luftmasse
Ar	Argon
Ar	Aryl
ATRA	radikalische Atom-Transfer-Additionsreaktion
Bed.	Bedingungen
BHT	Butylhydroxytoluol
bmim	Butylmethylimidazolium
bpy	2,2'-Bipyridin
bpz	2,2'-Bipyrazin
Bt	Benzotriazol
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
c	Lichtgeschwindigkeit
COD	1,5-Cyclooctadien
CT	Charge-Transfer

CV	Zyklische Voltammetrie
Cy	Cyclohexyl
D	Donor
d.h.	Das heißt
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DABSO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan-bis(Schwefeldioxid)-Addukt
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCE	Dichlorethan
DHBT	3-Hydroxy-1,2,3-Benzotrazin-4-(3 <i>H</i>)-one
DMA	Dimethylacetamid
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMEDA	Dimethylethylendiamin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dpp	2,9-Diphenyl-1,10-phenanthrolin
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
dtbbpy	4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridyl
DTBP	Di- <i>tert</i> -butylperoxid
E	Europa
E	Energie
EDA	Elektron-Donor-Akzeptor
ee	Enantiomerenüberschuss

em	Emission
Eosin Y	Eosin Yellowish
E_{ox}	Standardoxidationspotential
eq	Äquivalente
E_{red}	Standardreduktionspotential
Et	Ethyl
ET	Elektronentransfer
eV	Elektronenvolt
ex situ	"außerhalb des ursprünglichen Ortes"
exp	Exponentialfunktion
F	Faraday-Konstante
<i>fac</i>	facial
FID	Flammenionisationsdetektor
FRA	freie radikalische Addition
GC	Gaschromatograph
h	Stunde(n)
h	Planck'sche Wirkungsquantum
HAT	Wasserstoffatomtransfer
Het	Hetero
HMNPC	((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-Hydroxy- <i>N</i> -(2-methylnaphth-1-yl)pyrrolidin-2-carboxamid
HOBt	<i>N</i> -Hydroxybenzotriazol
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
I	Intensität in Anwesenheit des Quenchers
I_0	Intensität in Abwesenheit des Quenchers
IC	Interne Umwandlung

IMes·HCl	1,3-Dimesitylimidazoliumchlorid
in situ	"am Ort"
<i>i</i> Pr	Isopropyl
IPr·HCl	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid
IR	Infrarot
ISC	Interkombination
J	Joule
K	Kelvin
Kat	Katalysator
kJ	Kilojoule
k _q	bimolekulare Quenchingkonstante
L	Ligand
LCD	Flüssigkristallanzeige, Liquid Crystal Display
LED	Licht-emittierende Leuchtdiodiden
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
m	Meter
m	Milli
mA	Milliampere
MAK-Wert	Maximale Arbeitsplatz-Konzentration
max	maximal
Me	Methyl
Mes	Mesityl
Met	Metall
mg	Milligramm
min	Minute

mL	Milliliter
MLCT	Metall zu Ligand Landungstransfer
mm	Millimeter
MO	Molekülorbitale
mol	Stoffmenge
MS	Molekularsieb
n.d.	nicht detektiert
NHPI	<i>N</i> -Hydroxyphthalimid
nm	Nanometer
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Kernspinresonanz
Np	Naphthyl
<i>n</i> Pr	Propyl
Nuk	Nukleophil
PC	Photo(redox)katalysator
PDE	Phosphodiesterase
PDI	Perylendiimid
PET	Photoinduzierter Elektronentransfer
Ph	Phenyl
phen	1,10-Phenanthrolin
PI	Phthalimid
pK_a	Säurekonstante
PMHS	Polymethoxysiloxan
ppm	Millionstel
ppy	2-Phenylpyridine

<i>p</i> Tol	<i>para</i> -Tolyl
Py	Pyridin
R	Rest
Rh-6G	Rhodamin-6G
RockPhos	Di- <i>tert</i> -butyl(2',4',6'-triisopropyl-3-methoxy-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin
RT	Raumtemperatur
S	Singulett
SCE	Kalomelelektroden
SET	Ein-Elektron-Transfer
sm	Seemeile
T	Triplett
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
tbppy	2-(4- <i>tert</i> -Butylphenyl)pyridin
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
TDA	Tris(3,6-dioxaheptyl)amin
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy
Tf	Triflyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
Ts	Tosyl
ÜM	Übergangsmetall
UV	Ultraviolett
ν	Frequenz
V	Volt
Vis	Visuelles Spektrum

VSEPR	Valenzschalen-Elektronenpaar-Abstoßung
W	Watt
Xantphos	4,5-Bis(diphenylphosphin)-9,9-dimethylxanthen
λ	Wellenlänge
λ	Reorganisationsenergie
τ_0	Lebensdauer des angeregten Zustandes in Abwesenheit eines Quenchers
Φ	(Chemische) Quantenausbeute

V. Abstract

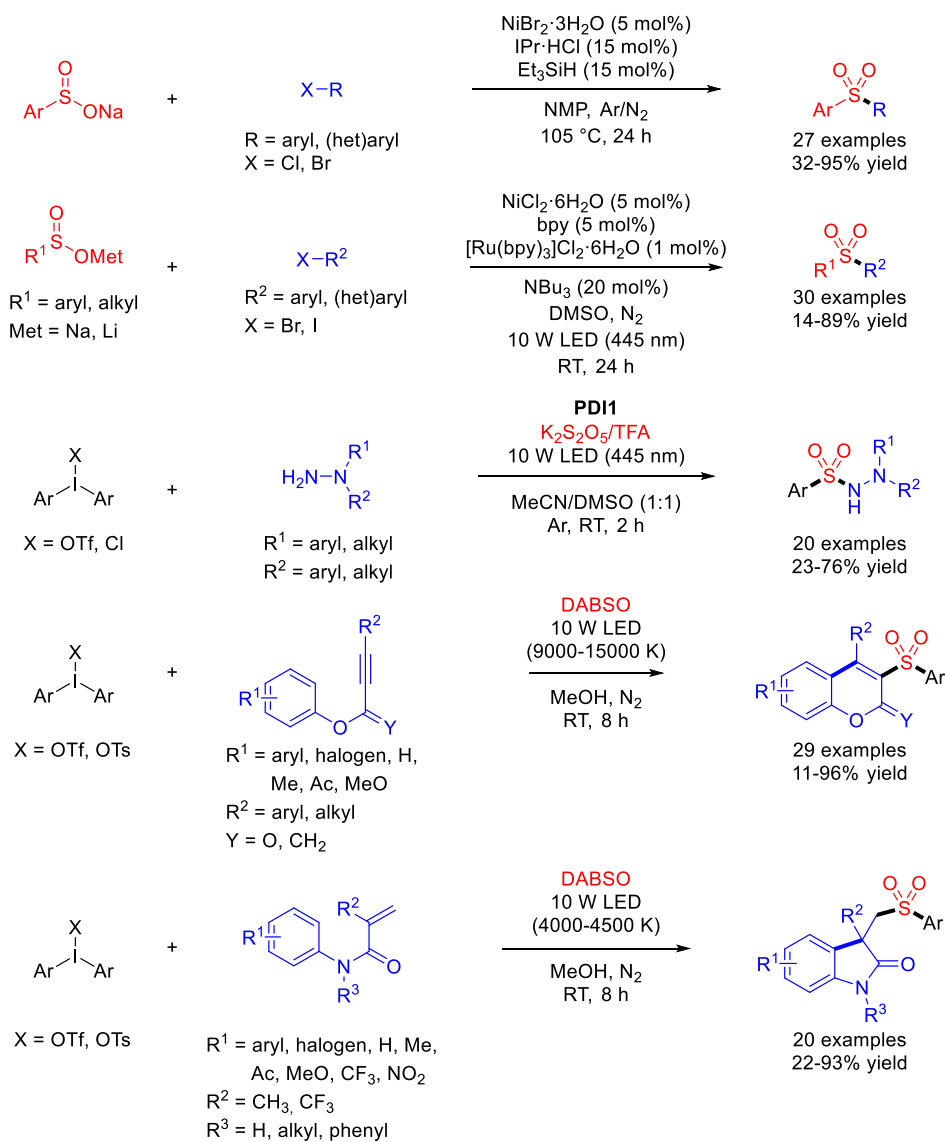
Development of novel methods for the synthesis of sulfones and sulfonamides

Dissertation of Nai-Wei Liu

Submitted October 2018 and carried out under the guidance of Prof. Dr. Georg Manolikakes at the Institute of Organic Chemistry and Chemical Biology, Department of Biochemistry, Chemistry and Pharmacy, Goethe-University Frankfurt am Main (Germany).

Sulfones and sulfonamides play a prominent role in organic chemistry and have a broad application in various fields ranging from pharmaceutical chemistry to material science. Due to their importance an expansion of the synthesis repertoire is of utmost importance. Traditionally, sulfones are the products of Friedel-Crafts-type reactions, oxidation of sulfides or sulfonyl radical additions. On the other hand, the most general method for the synthesis of sulfonamide is the reaction between sulfonyl chloride and an amine. Novel developments are based on transition-metal catalysis or use the concept of multicomponent reactions with the incorporation of sulfur dioxide.

In this regard two novel methods for the synthesis of sulfones based on Nickel-catalysed cross-coupling (heat- or visible-light-induced) and two visible-light-promoted new protocols for the fixation of SO₂ through sulfonyl radical chemistry were developed. Furthermore, in the field of photoredox catalysis a new synthetic protocol for the synthesis of *N*-aminosulfonamide via a radical SO₂ insertion reaction is discussed.



Schema 1: Novel methods for the synthesis of sulfones and sulfonamides.

VI. Kurzfassung

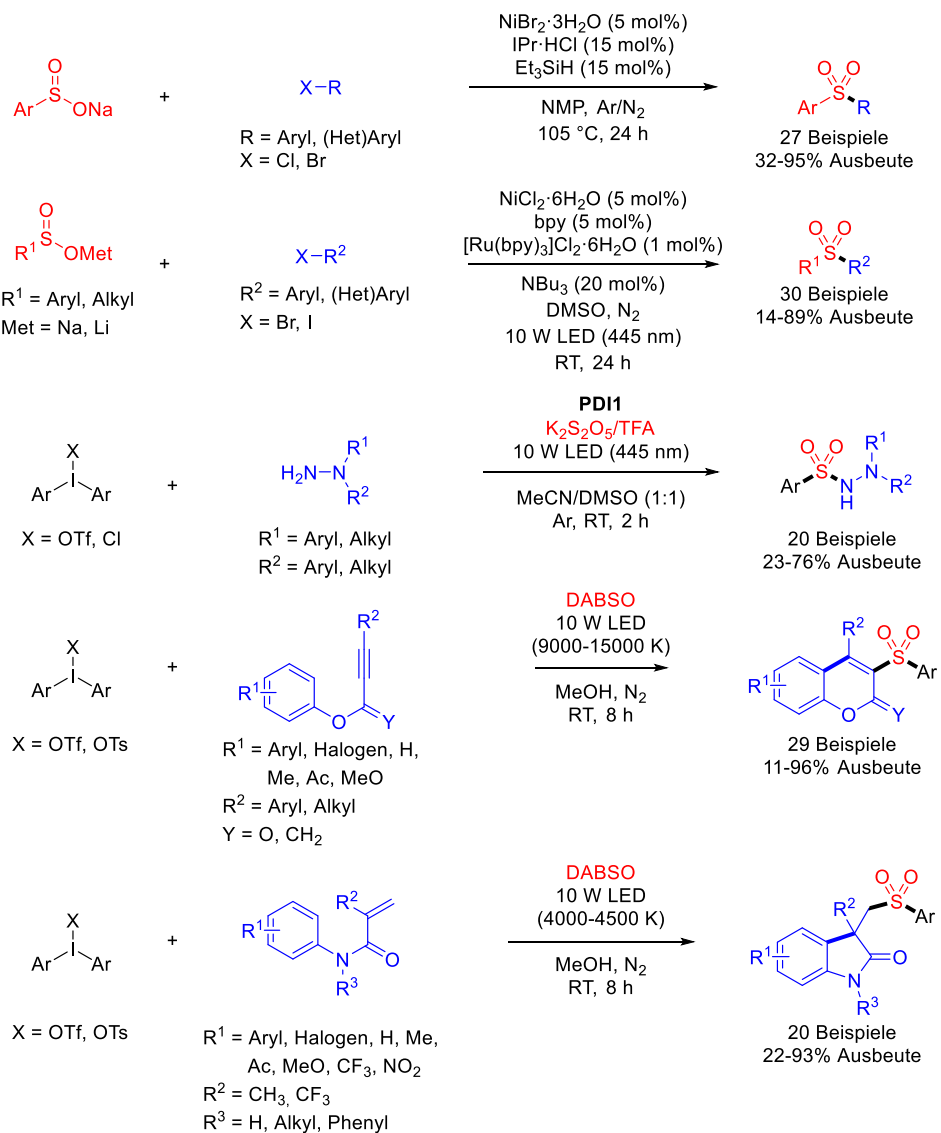
Methodenentwicklung zur Darstellung von Sulfonen und Sulfonamiden

Dissertation von Nai-Wei Liu

Eingereicht Oktober 2018 und angefertigt unter der wissenschaftlichen Betreuung von Prof. Dr. Georg Manolikakes am Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie des Fachbereichs (14) Biochemie, Chemie und Pharmazie der Goethe-Universität Frankfurt am Main

Sulfone und Sulfonamide sind wichtige Verbindungen in der organischen Chemie und finden eine breite Anwendung in der pharmazeutischen Chemie und den Materialwissenschaften. Daher ist eine ständige Erweiterung der Darstellungsmöglichkeiten von besonderem Interesse. Sulfone werden klassisch durch die Oxidation von Sulfiden, Friedel-Crafts-artigen Reaktionen sowie über die Addition von Sulfonylradikalen hergestellt. Die Darstellung von Sulfonamiden erfolgt allgemein aus der Umsetzung eines Sulfonylchlorids mit einem Amin. Neuere Methoden verwenden Übergangsmetall-Katalyse oder konzentrieren sich auf Multikomponenten-Reaktionen zur Fixierung von SO_2 .

In diesem Zusammenhang wurden zwei neuartige Nickel-katalysierte Kreuzkupplungen (thermisch und licht-vermittelt) und zwei lichtinduzierte Methoden zur Fixierung von SO_2 über Sulfonylradikale entwickelt, um Sulfone herzustellen. Eine Photoredox-Katalyse zur Darstellung von *N*-Aminosulfonamiden über eine radikalische SO_2 -Insertion konnte ebenfalls entwickelt werden.



Schema 2: Neue Methoden zur Darstellung von Sulfonen und Sulfonamiden.

1. Einleitung

Obwohl die Chemie den Lebensstil unserer modernen Gesellschaft (z.B. Haber-Bosch-Verfahren für künstlichen Dünger,^{[1][2]} Penicilline als Antibiotika,^[3] Ziegler-Natta-Verfahren für Polyethylen,^[4] die Antibabypille,^[5] Flüssigkristalle für LCD-Bildschirme,^[6] etc.) erst möglich macht, hat sie in der Öffentlichkeit nicht den besten Ruf.^[7] Vor allem durch große Chemieunfälle wie in Seveso (1976, Italien),^[8] Bhopal (1984, Indien)^[9] und Tianjin (2015, China)^[10] verbindet man Chemie gleich mit giftig oder gefährlich.^[11] Aus einer Umfrage der Royal Society of Chemistry aus dem Jahre 2015 geht jedoch hervor, dass die Öffentlichkeit Chemikern gegenüber eher neutral eingestellt ist.^[12,12,13] Das Problem ist dementsprechend nicht das negative Image, stattdessen muss die Öffentlichkeit von der Relevanz der Chemie überzeugt werden. Viele wissen nicht wie sehr die Chemie in ihren Endverbrauchsprodukten eine Rolle spielt. Um dieser gesellschaftlichen Unwissenheit entgegenzuwirken, muss die Chemie sich weiterentwickeln und die aus heutiger Sicht wichtigen Herausforderungen lösen (Energie, Rohstoffe, Wasser, Lebensmittel, Gesundheit und Luft).^[14]

Einen Beitrag hierzu wird in der organischen Synthese realisiert.^[15] Abgesehen von der Synthese sind die Aufgaben in der organischen Synthese die Entdeckung und Entwicklung neuer Synthesestrategien sowie die Reagenzienentwicklung für beispielsweise Medikamente und Materialien. Methodenentwicklung führt zu breiterem Wissen über Reaktivitäten sowie chemischen Eigenschaften der erzielten Produkte. Ist das Zielmolekül wichtig, ermöglicht die Entwicklung neuer Methoden eventuell einen nachhaltigeren und kostengünstigeren Zugang.^[16] Neue Methoden werden vor allem in der Totalsynthese erprobt.^[17,18] Die Gesellschaft kann und wird jedoch aus ökonomischer Sicht, sowie durch Unwissen über die Relevanz, auf Dauer diese Ambitionen nicht mehr tragen. Eine geringere Anerkennung könnte zu geringeren öffentlichen Fördermitteln führen. Daher sollte man mit weniger Ressourcen nachhaltiger verfahren.^[15,18]

Die Einführung von Konzepten wie „Ideale Synthese“^[19], Ökonomien („Stufen-“, „Atom-“, „Redox-“, „Reaktionsgefäßökonomie“, etc.)^[18–20] sowie den Prinzipien der nachhaltigen „Grünen Chemie“^[11] bieten dabei gute Richtlinien um Synthesen zu beurteilen. All diese Konzepte sind miteinander verzahnt. So beschreibt die „Stufenökonomie“, dass man die

Anzahl der unnötigen Syntheseschritte auf ein Minimum reduzieren soll. Somit spart man sich Ressourcen, chemische Abfallprodukte sowie Zeit und Energie. Dies kann man auch durch die „Reaktionsgefäßökonomie“ erreichen, bei der die Anzahl der verwendeten Reaktionsgefäße (idealerweise Eintopf-Reaktionen) minimiert wird. So gesehen wird ebenfalls die „Atomökonomie“ berücksichtigt, die die prozentuelle Massenüberführung der Edukte in die Produkte betrachtet.^[21]

$$\text{Atomökonomie} = \frac{\text{Molekulare Masse vom Zielprodukt}}{\text{Molekulare Masse aller Produkte}} \times 100 \%$$

Je größer der Wert der „Atomökonomie“ desto effizienter ist diese Reaktion. Je weniger Reaktionsschritte (Stufen) vorliegen, desto weniger Abfall entsteht. Die „Atomökonomie“ findet sich daher als das zweite Prinzip der „Grünen Chemie“ wieder. Die „Redoxökonomie“ fordert die Minimierung von nicht-strategischen Redox-Reaktion. Diese Vorgehensweise führt meistens zu einer atom- und stufenökonomischen Syntheseführung. Welche Reaktionsschritte essentiell sind oder nicht wird in der „Idealen Synthese“ erläutert. Die wurde erstmals von Hendrickson beschrieben und später von Wender um den Aspekt der Sicherheit erweitert. Sie schildert im Kern, dass eine „Ideale Synthese“ eines Zielmoleküls ausgehend von einfach zugänglichen Startmaterialien in einem Schritt, sicher, ökonomisch und effizient erreicht werden soll. Genauer betrachtet soll dabei jede Stufe möglichst zum Aufbau eines Strukturgerüsts (z.B. durch C-C- oder C-X-Bindungsknüpfung) mit einer richtig platzierten Funktionalität oder dem Aufbau eines stereogenen Zentrums dienen. Hierbei sollen von zwischengeschalteten, unnötigen Umfunktionalisierungen (Schutzgruppen, Redox-Manipulationen etc.) abgesehen werden. Selbst nach über 40 Jahren seit Einführung der idealen Synthese sind Synthetiker heutzutage immernoch weit entfernt von diesem Ideal. Dies liegt vor allem daran, dass die ausgefeilten Methoden für gerüstbildende Reaktionen noch nicht entwickelt bzw. entdeckt worden sind. Neue Reaktionen bzw. Reaktivitäten ermöglichen neue und grüne Synthesestrategien sowie Ansichten über Bindungsknüpfungen und erweitern somit die Reaktionsauswahl.^[18,19]

Die Gruppe um Phil Baran beschrieb im Jahr 2010 auf welche Kriterien sie Wert legen, um mehrschrittige Synthesen zu vergleichen.^[22] Dabei werden drei spezifische Faktoren berücksichtigt: Gesamtausbeute, Anzahl der Stufen sowie „Idealität“ in Prozent. Sie definierten „Idealität“ folgendermaßen:

$$Idealität = \frac{[(\text{Anz. an Konstruktionreak.}) + (\text{Anz. an strateg. Redox – Reak.})]}{\text{Anz. an Stufen}} \times 100 \%$$

Dabei warnen die Autoren, dass diese Idealität in Prozent hierbei lediglich ein einfaches sowie schnelles Hilfsmittel ist als ein allumfassendes Maß für Effizienz.

In den 1990er wurden die Prinzipien der „Grüne Chemie“ und der „Grünen Technik“ formuliert. Sie gelten als die Antworten auf gesellschaftliche und wissenschaftliche Bedenken über Umweltprobleme, die im Zusammenhang mit potentiell giftigen und gefährlichen Chemikalien entstehen.^[11,23] Ihre Philosophie findet sich in den zwölf Prinzipien der Grünen Chemie sowie der Grünen Technik oder in Poliakoffs Gedächtnisstütze PRODUCTIVELY und IMPROVEMENTS (Tabelle 1):^[24]

Tabelle 1: Poliakoffs Gedächtnisstütze: 24 Prinzipien für Grüne Chemie sowie Grüne Technik.

P	Prevent wastes	I	Inherently nonhazardous and safe
R	Renewable materials	M	Minimize material diversity
O	Omit derivatization	P	Prevention instad of treatment
D	Degradable chemical products inputs	R	Renewable materials and energy
U	Use of safe synthetic methods	O	Output-led design
C	Catalytic reagents	V	Very simple
T	Temperature, pressure ambient	E	Efficient use of mass, energy, space, and time
I	In-process monitoring	M	Meet the need
V	Very few auxiliary substances	E	Easy to separate by design
E	E Factor, maximize feed in product	N	Networks for exchange local mass and energy
L	Low toxicity of chemical products	T	Test the life cycle oft he design
Y	Yes, it is safe	S	Sustainability throughout product life cycle

Durch diese Designregeln für Nachhaltigkeit können wissenschaftliche oder industrielle Prozesse in Bezug auf ihre Nachhaltigkeit evaluiert und konstruiert werden.

Kurz gesagt müssen heutzutage viele Kriterien berücksichtigt werden um einen signifikanten Fortschritt in der synthetischen Methodenentwicklung zu erzielen.

1.1 Schwefeldioxid

1.1.1 Physikalische und Strukturelle Daten

Schwefeldioxid ist ein stechend riechendes, korrodierendes, farbloses, giftiges Gas (MAK-Wert 5 mg/m^3), welches Brände nicht unterhält und auch selbst nicht brennt. Es hat einen Schmelzpunkt bei ca. $-75 \text{ }^\circ\text{C}$ und siedet bei $-10 \text{ }^\circ\text{C}$.^[25] Aufgrund der sehr hohen Verdampfungsenthalpie (25 kJ/mol) lässt sich flüssiges SO_2 im Laboralltag leicht über Spritzen und Kanülen handhaben, messen und umfüllen.^[26] Zudem ist SO_2 in Wasser und polaren organischen Lösungsmitteln löslich und kann in kondensierter Form als wasserfreies Lösungsmittel für anorganische und organische Stoffe dienen.^[25,27]

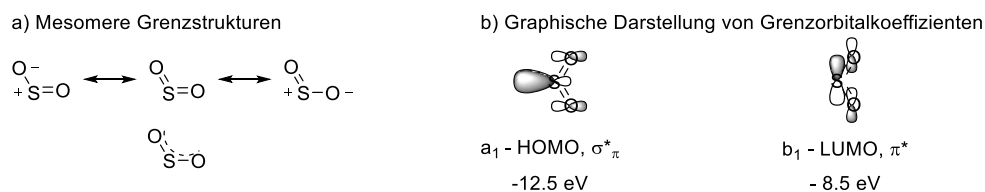


Abbildung 1: Mesomere Grenzstrukturen und graphische Darstellung der Grenzorbitalkoeffizienten von SO_2 .

Im Sinne des VSEPR-Modells ist SO_2 gewinkelt gebaut und besitzt eine C_{2v} -Symmetrie. Der Sauerstoff-Schwefel-Sauerstoff-Winkel (119.5°) entspricht dem eines sp^2 -hybridisierten S-Atoms (Abbildung 1a). Die Schwefel-Sauerstoff-Bindung von 1.432 \AA und die Dissoziationsenergie von 552 kJ/mol entsprechen denen einer Doppelbindung. Laut einer MO-Studie resultiert dieser kurze Abstand aus den kovalenten sowie ionischen Bindungsanteil (Bindungsordnung 1.5).^[25] Der amphotere Reaktivitätscharakter von SO_2 lässt sich anhand des strukturellen Aufbaus erklären (Abbildung 1): Die Nukleophilie kommt von einem freien Elektronenpaar in einem hochliegenden σ -basierenden HOMO (z.B. als guter Ligand für weichere Übergangsmetalle, siehe Abbildung 1b) und die elektrophilen Eigenschaften lassen sich durch ein tief liegendes, symmetrisches LUMO erklären (Abbildung 1b). Hierbei ist das Grenzorbital mit dem größten Koeffizienten am Schwefel lokalisiert, was beispielsweise die nukleophile Addition von Organometallreagenzien am Schwefel erklärt.^[28,29]

1.1.2 Vorkommen, Darstellung und Verwendung

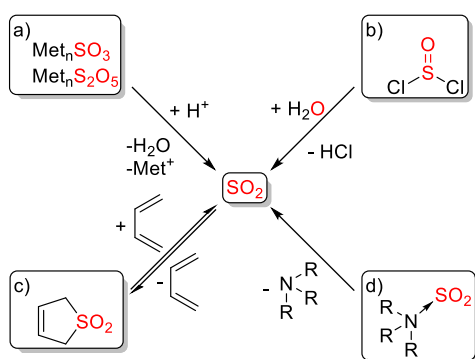
Auf natürlichem Wege gelangt SO_2 beispielsweise durch Vulkanausbrüche in die Erdatmosphäre ($\approx 1 \text{ ppm}$), während anthropogen es durch industrielle Prozesse ausgestoßen wird. Einer dieser industriellen Prozesse ist die Verbrennung von schwefelhaltiger Kohle; hierbei wird Schwefeldioxid freigesetzt. Aus ökologischer Sicht ist das katastrophal, da SO_2 sowohl als Treibhausgas gilt als auch für sauren Regen verantwortlich ist. Gemeinsam mit seinen Oxidations- und Hydrolyseprodukten hat SO_2 dadurch negative Auswirkungen auf die Natur, Gewässer und Bauwerke.^[30,31]

Technisch wird Schwefeldioxid im Multimillionentonnenmaßstab durch das Verbrennen von Schwefel, Schwefelwasserstoff oder durch das Erhitzen von schwefelhaltigem Erz produziert. Das Schwefeldioxid wird überwiegend im Kontaktverfahren zu Schwefelsäure weiterverarbeitet. Sulfite, Thiosulfate, Dithionite, Hydroxyalkansulfinate und Alkylsulfinate reihen sich ebenfalls in der Erzeugniskette ein. Darüber hinaus verwendet man das Gas SO_2 als Antioxidants- und Konservierungsmitteln (E220), als Bleichmittel für Paper- oder in der Textilindustrie.^[25,32]

1.1.3 SO_2 -Surrogate in der Organischen Chemie

Aufgrund von chemischer Umweltverschmutzung und Ressourcenknappheit sind „grüne“ sowie nachhaltige Synthesemethoden heutzutage gefragt und erfreuen sich immer größerer Aufmerksamkeit. Daher liegt der Fokus darin Methoden zu realisieren, die sowohl praktisch als auch effizient sind und im Idealfall aus einfach zugänglichen Startmaterialien komplexere Struktur motive generieren.^[21] Die Fixierung von leicht verfügbarem SO_2 scheint folglich eine attraktive sowie vielversprechende Strategie zu sein, vor allem in Bezug auf die Bedeutung von Sulfonyl-haltigen Molekülen (Sulfone, Sulfonamid). Diese finden Anwendung in der Agrochemie, der Pharmaindustrie sowie den Materialwissenschaften. Verglichen mit den klassischen Methoden zur Darstellung von Sulfon-tragenden Komponenten scheint die direkte Fixierung von SO_2 erstrebenswert.^[30,33–37]

Obwohl die Moleküle CO und SO₂ ähnliche Bindungsmodi gegenüber Übergangsmetallen aufweisen, ist die SO₂-Fixierung gegenüber der CO-einführenden Chemie unterentwickelt.^[29,35,38,39] Dies könnte an der allgemein aufwendigen Handhabung von giftigen Gasen im Labormaßstab liegen. Eine Möglichkeit diese Probleme zu umgehen ist der Einsatz von Gas-Surrogaten (auch Gas-Äquivalente genannt).^[28] Solche Surrogate sollten idealerweise stabil und einfach zu handhaben sein. Nur bei Bedarf sollen Gase freigesetzt werden, um sowohl Überdruck zu vermeiden, als auch um ein Entweichen aus dem benutzten Medium zu verhindern. Der Trägerteil eines Surrogats sollte chemisch inert sein, sodass keine unerwünschten Nebenreaktionen mit Reaktanten oder Zielprodukten auftreten. Durch den Einsatz von Surrogaten lassen sich die Stöchiometrien einer Reaktion im Vergleich zum Einsatz eines Gases genauer kontrollieren. So können Nebenreaktionen unterdrückt werden, die bei einem SO₂-Überschuss auftreten würden. Literaturbekannte SO₂-Surrogate sind in Schema 3 aufgezeigt.



Schema 3: SO₂-Surrogate in der organischen Chemie.

Kommerziell günstige Ersatzstoffe enthalten Sulfit- und Disulfitsalze, welche sich recht zügig im sauren Milieu zu Wasser und SO₂ zersetzen (Schema 3a). Thionylchlorid beispielsweise hydrolysiert schnell und exotherm zu Schwefeldioxid und Salzsäure (Schema 3b). 3-Sulfolene entstehen bei einer [4+1] chelotropen Reaktion zwischen Butadien sowie Schwefeldioxid und lassen sich als SO₂-Surrogat verwenden (Schema 3c). Diese reversible Reaktion ist eher für die Schützung von Butadien bekannt (>100 °C). Seit über 100 Jahren sind Lewis-Säure-Basen-Addukte zwischen SO₂ und Stickstoff-Liganden (Ammoniak, Anilinen, Hydrazinen und tertiären Aminen) bekannt (Schema 3d). Sie wurden überwiegend wegen ihrer strukturellen Eigenschaften untersucht und weniger in SO₂-Fixierungsreaktionen.^[28,35] Trimethylamin- und

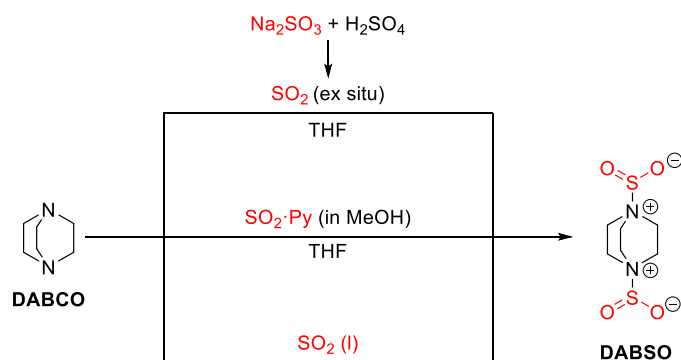
Triethylamin-SO₂-Komplexe sind relativ instabil und hygroskopisch, weshalb diese möglicherweise nicht mehr weiter untersucht worden sind.

Im Jahr 2010 verwendeten Willis *et al.* zum ersten Mal das 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan-bis(Schwefeldioxid)-Addukt (DABSO) als SO₂-Surrogat für den Einbau von Schwefeldioxid in ein C-SO₂-N-Motiv (Schema 4).^[38]



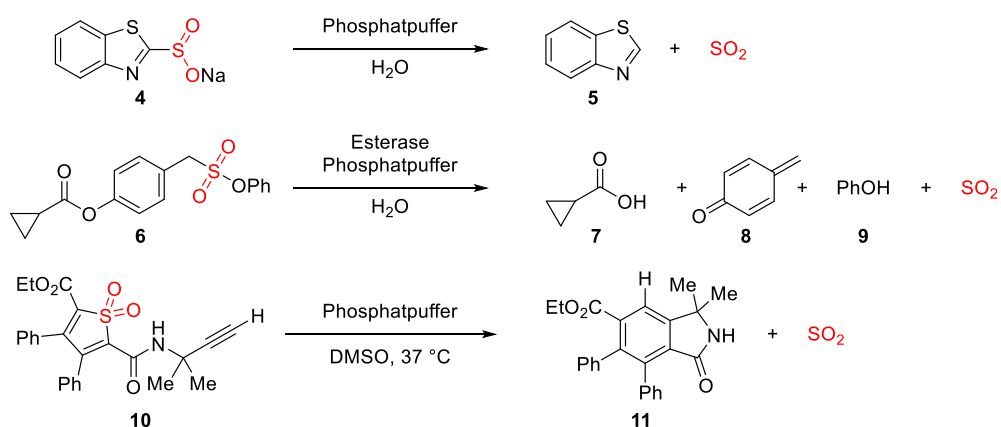
Schema 4: Erste Anwendung von DABSO als SO₂-Surrogat.

Dieses farblose Pulver zeigt eine ausgezeichnete Vakuumstabilität, kann ohne zusätzliche Sicherheitsvorkehrungen an Luft bei Raumtemperatur gelagert und gehandhabt werden. Seit dieser Entdeckung wird DABSO als die Standard-SO₂-Quelle verwendet.^[28,33] Die Darstellung erfolgt aus 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) mit SO₂. Dabei spielt es keine Rolle ob SO₂ als Lösungsmittel verwendet oder gelöst verwendet wird (z.B. Karl-Fischer reagent solution A). Durch Unlöslichkeit in den gängigsten Lösungsmitteln beschränkt sich DABSOs einfache Aufreinigung einzig auf die Vakuumtrocknung eines Präzipitats.^[38,40] Erst kürzlich wurde berichtet, dass DABSO über ein Zweikammer-Setup hergestellt werden kann. In der einen Kammer wird SO₂ *ex situ* erzeugt, diese diffundiert anschließend in das Lösungsmittel der anderen verbundenen Kammer und es kommt zu einer Adduktbildung mit 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) (Schema 5).^[41]



Schema 5: Literaturbekannte Darstellungen von DABSO.

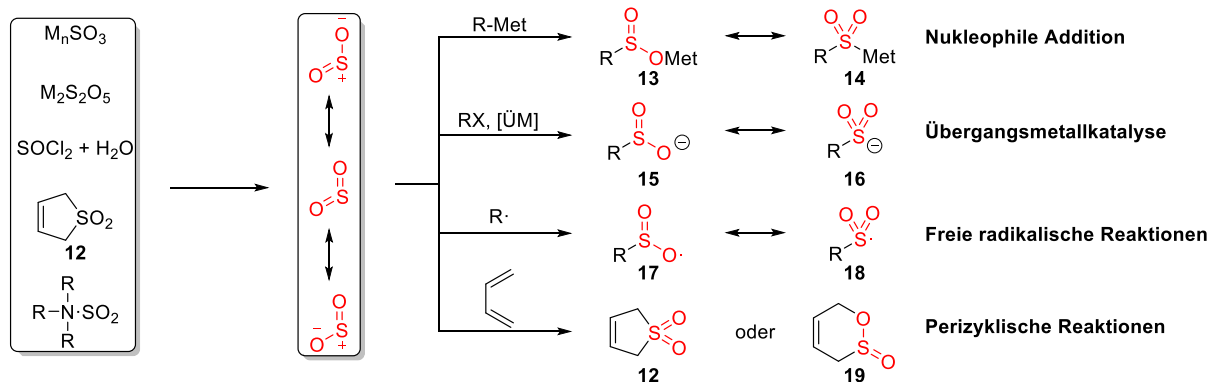
Darüber hinaus werden SO_2 -Surrogate auch in der Biologie angewendet. Erst kürzlich wurde Schwefeldioxid als vierter Gasotransmitter im Menschen identifiziert, aber der genaue Wirkungsmechanismus ist noch umstritten.^[42] Nichtsdestotrotz werden SO_2 -Surrogate, die kontrolliert Gas freisetzen können, auch in biologischen Systemen erforscht.^[28,35,43,44-46] Potentielle Prodrugs für SO_2 werden unter anderem von den Arbeitsgruppen von Xian,^[44] Wang^[45] und Chakrapani^[46] untersucht, die auf jeweils unterschiedlichen Prinzipien beruhen (Schema 6).



Schema 6: Beispiele für SO_2 -Prodrugs aus der neuesten Literatur.

1.1.4 SO_2 -Insertionsreaktionen in der Organischen Chemie

Schwefeldioxid-Insertionen können in vier Kategorien eingeteilt werden (Schema 7): Nukleophile Addition, Übergangsmetallkatalyse, freie radikalische Reaktionen und perizyklische Reaktionen.



Schema 7: Klassifizierung von SO_2 -Insertionsreaktionen.

Durch die nukleophile Addition eines Organometallreagenzes an das elektrophile S-Atom entstehen sogenannte Sulfinat (**13** und **14**).^[47] Diese sind ausgezeichnete Vorstufen für die Darstellung von Sulfonen und Sulfonamiden. Durch Übergangsmetall-katalysierte Insertion von SO₂ entstehen ebenfalls Sulfinat oder Sulfinsäuren, die für die Darstellung von Sulfonen und Sulfonamiden eingesetzt werden können. Durch die Addition eines C-Radikals an SO₂ entstehen sogenannte Sulfonylradikale, die wiederum zur Darstellung von Sulfinaten, Sulfonen oder Sulfonamiden eingesetzt werden können. Bei den perizyklische Reaktionen von SO₂ handelt es sich um [4+1] chelotrope Additionen, [4+2] hetero-Diels-Alder Reaktion und Alder-en-Reaktionen.^[30,33,35] Genauere Beispiele befinden sich in den späteren Kapiteln (siehe Kapitel 1.2.3, 1.2.4 und 1.3.3).

1.2 Sulfone

1.2.1 Eigenschaften und Verwendung von Sulfonen

Sulfone (R-SO₂-R) sind nicht nur äußerst vielfältig einsetzbare Zwischen- und Endprodukte in der organischen Chemie, sondern auch von entscheidender Bedeutung für die Agro-,^[48] die Medizinal-^[49] und die Polymerchemie.^[50–52] Aufgrund ihrer vielseitigen Reaktivitäten (Carbanion-Stabilisierung, Brønsted-Säure, schwache Lewis-Base, Stabilität gegenüber elektrophile aromatische Substitutionen, reduktive Abspaltbarkeit, 1,1-Dipolsynthron etc.) wurden diese Organoschwefelverbindungen von Trost als chemische Chamäleons bezeichnet (Abbildung 2).^[33,53,54] Sulfone fungieren als aktivierende, elektronenziehende Gruppen in Michael-Additionen (Abbildung 2b) oder sind gute Abgangsgruppen (Abbildung 2c), wobei ein Sulfinat-Anion entsteht. Diese Reaktivität erleichtert das Entfernen der Sulfonyl-Gruppe nach einer gewünschten Umsetzung.

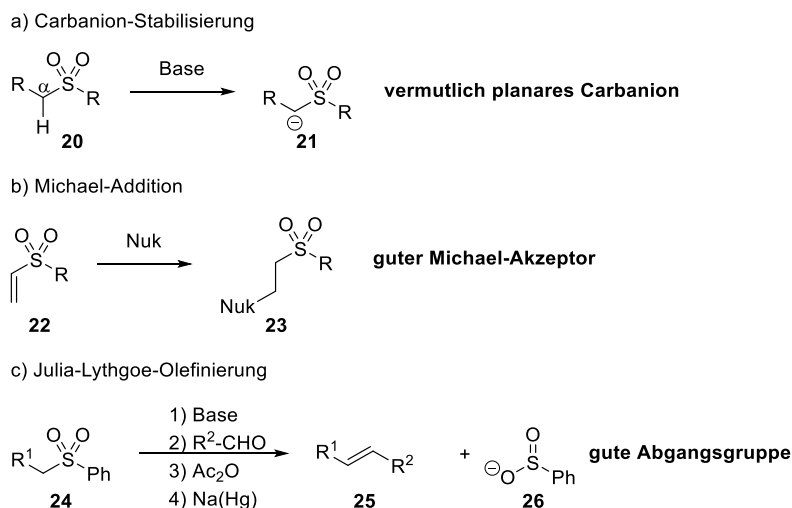


Abbildung 2: Einige Eigenschaften von Sulfonen und ihre Umsetzung in Namensreaktionen.

Zudem sind Sulfone Bestandteile klassischer Namensreaktionen wie der Ramberg-Bäcklund Reaktion mit α -Halosulfonen,^[55] der Julia-Lythgoe- sowie der modifizierten Julia-Olefinierung (Abbildung 2c).^[56] Darüber hinaus werden Sulfone auch als Ausgangsmaterial für die Synthese von Heterozyklen verwendet.^[57]

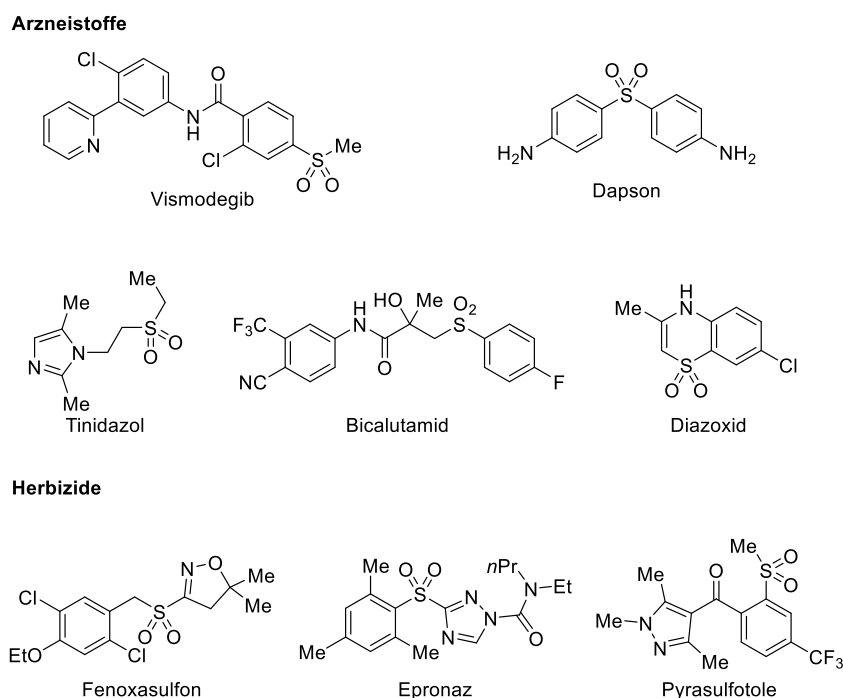


Abbildung 3: Beispiele von biologisch aktiven Sulfonen.

Viele Sulfone zeigen biologische Aktivität. Dies liegt daran, dass die molekulare Größe der Sulfonyl-Funktionalität sowie die Ladungsverteilung vergleichbar sind mit Carbonyl-, Carboxyl-, Tetrazolium- oder Phosphat-Gruppen. Dadurch kann die SO_2 -Funktionalität als

bioisostersischer Ersatz verwendet werden, welches entweder zum Aktivitätserhalt oder Aktivitätsverbesserung beitragen könnte. Zudem kann die strukturell stabile Sulfonyl-Gruppe bis zu zwei Wasserstoffbrückenbindungen eingehen. Diese zuvor aufgezählten Eigenschaften könnten unter anderem die metabolische Stabilität sowie die Löslichkeit beeinflussen.^[58] Folglich sind einige Sulfone zugelassene Arzneistoffe oder sind potentielle Medikamente.^[49] Vismodegib (Behandlung von Basalzellenkrebs),^[59] Dapson (Antibiotikum),^[60] Tinidazol (Antibiotikum),^[61] Diazoxid (Hyperglykämikum)^[62] und Bicalutamid (Behandlung von Prostatakrebs)^[63] sind nur einige Beispiele mit der Sulfonyl-Einheit (Abbildung 3). Desweiteren kommen Sulfone auch in der Landwirtschaft als Pflanzenschutzmittel zum Einsatz:^[48] Fenoxasulfon^[64], Epronaz^[65] oder Pyrasulfotole^[66] können als Herbizide eingesetzt werden (Abbildung 3). Trotz dieser Vielzahl an biologisch aktive Substanzen sind bislang nur drei Beispiele Sulfonyl-haltige Naturstoffe bekannt.^[67]

Unter den Hochleistungspolymeren finden sich auch aromatische Sulfon-haltige Polymere wieder. In der Literatur wird diese Polymerklasse als Polysulfone, Polyethersulfone, Poly(arylether)sulfone oder Polyarylsulfone gleichermaßen bezeichnet. Aufgrund ihrer exzellenten chemischen sowie thermischen Stabilität, ihrer hohen Glasübergangstemperatur und ihre guten filmbildenden Eigenschaften bilden Polysulfone in der Materialwissenschaft, in der Biologie und in der Polymerwissenschaft die Grundlage zahlreicher Anwendungen (Abbildung 4). Meistens werden sie aus den entsprechenden Sulfonylchloriden über Friedel-Crafts-artige Reaktionen hergestellt.^[50–52]

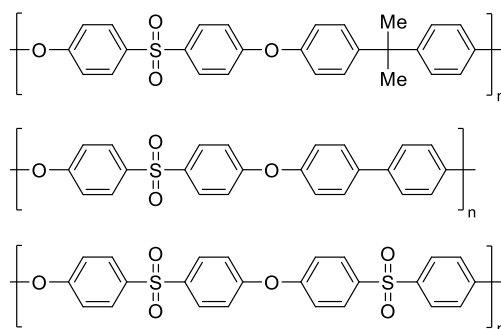
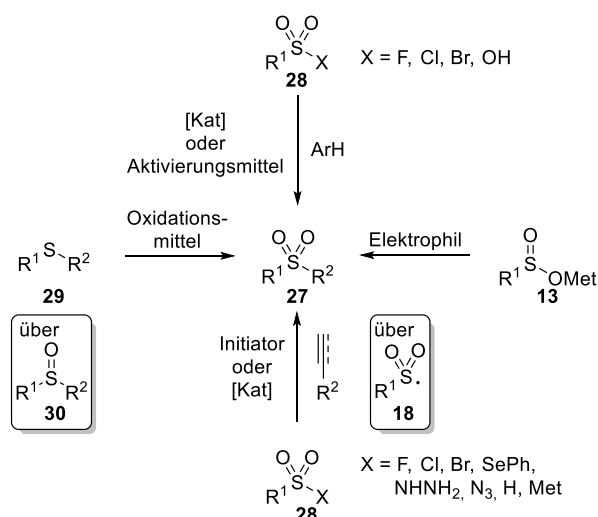


Abbildung 4: Kommerziell erhältliche Polysulfone.

Darüber hinaus gibt es drei Berichte in denen Sulfone auch als dirigierende Gruppe für C-H-Funktionalisierungen verwendet werden.^[68,69]

1.2.2 Klassische Syntheserouten

Klassisch werden Sulfone (**27**) über die Oxidation von Sulfiden (**29**) bzw. Sulfoxiden (**30**), elektrophilen Sulfonylierungen von Aromaten mit Sulfonylhalogeniden, Addition von Sulfonylradikalen (**18**) an ungesättigte Doppel- oder Dreifachbindungen und die Alkylierung bzw. Arylierung von Sulfinaten (**13**) dargestellt (Schema 8).^[70,71] Leider gehören der Einsatz von übelriechenden Thiolen (**29**) sowie starken Oxidationsmitteln oder harschen sauren Bedingungen bzw. hohen Temperaturen zu den Nachteilen dieser konventionellen Methoden. Dies führt zu einer Intoleranz gegenüber funktionellen Gruppen und einem Verlust der Regioselektivität. Zusätzlich müssen häufig stöchiometrische Mengen an Katalysator verwendet werden.



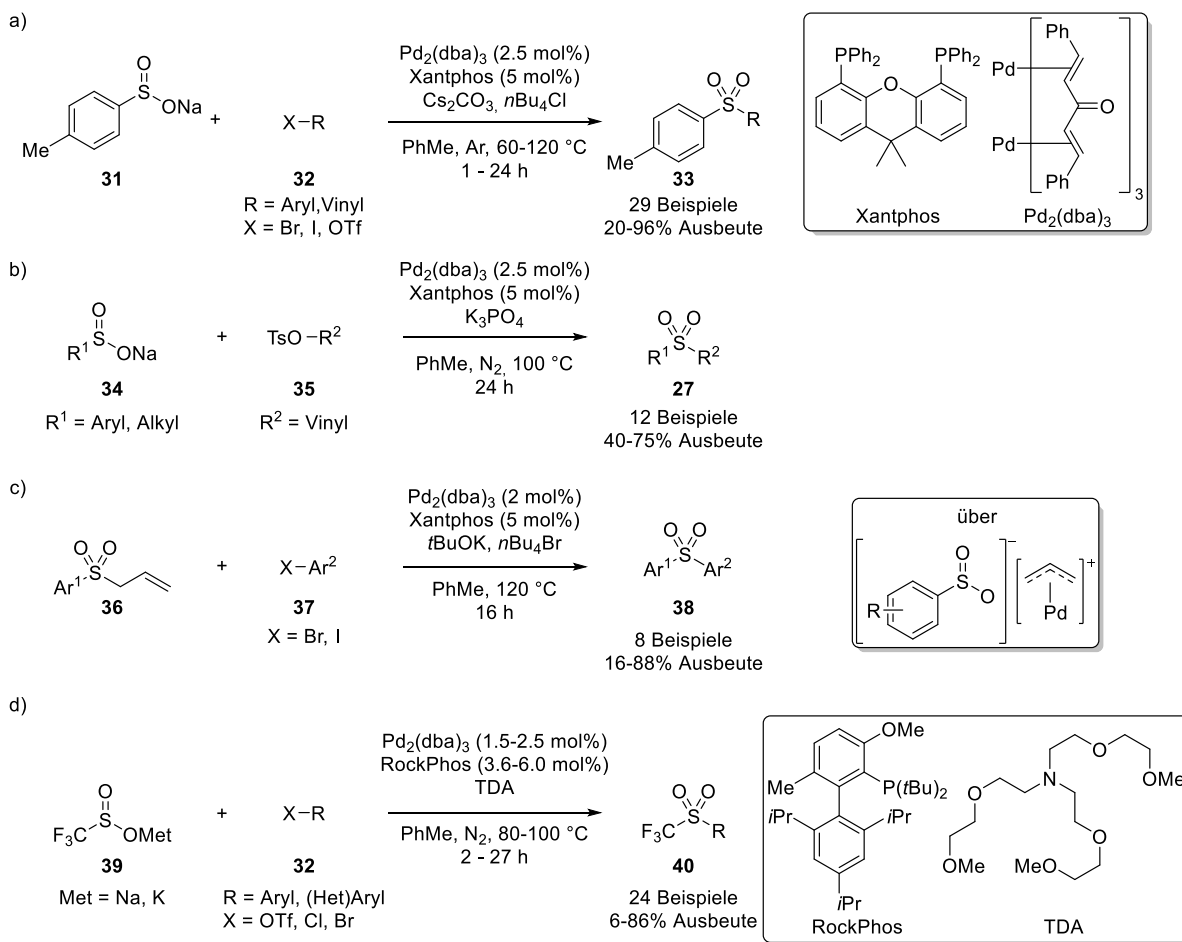
Schema 8: Traditionelle Methoden zur Darstellung von Sulfonen.

In den letzten Jahren wurden Sulfonylsynthesen entwickelt, die auf Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungen, auf Übergangsmetall-freien Synthesen, C-H-Funktionalisierungen oder auf SO_2 -Fixierung basieren.^[33,36,37,54,72] Im weiteren Verlauf wird auf Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungen sowie Addition von Sulfonylradikalen an Doppel- und Dreifachbindung zur Darstellung von Sulfonen näher eingegangen (siehe Kapitel 1.2.3 und 1.2.4).

1.2.3 Übergangsmetall-katalysierte Darstellung von Sulfonen

In den letzten zwei Jahrzehnten entwickelte sich die Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplung von nukleophilen Sulfinaten bzw. elektrophilen Sulfonylchloriden als attraktive Alternative zu den traditionellen Methoden. Im Vergleich zu der Oxidation von Thiolen oder elektrophilen aromatischen Sulfonylierung können über Kreuzkupplungsreaktionen die Regioselektivität besser kontrolliert sowie mildere Reaktionsbedingungen erzielt werden. Dadurch werden mehr funktionelle Gruppen toleriert. Palladium- und Kupfer-katalysierte Verknüpfung von Arylsulfinatsalzen ermöglichten hierbei einen effizienten sowie regioselektiven Zugang zu Arylsulfonen.^[54]

In der Palladium-Katalyse ist bisher nur ein effizientes Katalysatorsystem bekannt (Schema 9). Unter Verwendung von Pd₂(dba)₃ wurde die Einsatzmöglichkeit auf Seiten des Nukleophils von Arylsulfinaten (**31** und **34**)^[73–75] um Alkylsulfinat (**34** und **39**)^[76,77] sowie Allylsulfone (**36**) (über eine *in situ* Bildung einer η³-Allylpalladiumkomplex-Sulfinat-Spezies)^[78] stetig erweitert. Auf Seiten des Elektrophils (**32**, **35** und **37**) sind Aryliodide, Arylbromide sowie Pseudohalogenide, wie Tosylate und Triflate, bei erhöhten Temperaturen möglich.^[73–77] Mit diesem Katalysatorsystem können bisher unsymmetrische Sulfone mit elektronenarmen sowie elektronenreichen Resten dargestellt werden. Jedoch können sterisch-überfrachtete Beispiele selten realisiert werden. Die Verwendung der Phosphor-Liganden Xantphos oder RockPhos sind entscheidend für eine erhöhte Ausbeute. Bei elektronenarmen elektrophilen Kupplungspartner (Bromide, Triflate) ergab der Verzicht auf ein Ammoniumsalz-Additiv eine erhöhte Ausbeute. In einigen Fällen kann das entsprechende Sulfinat-ester als Nebenprodukt beobachtet werden. Die Bildung des Sulfinat-ester scheint von der Wahl des Substrats (bei elektronenarmen Arylbromiden), Liganden (dppf statt Xantphos) und Lösungsmittels (DMF statt Toluol) abhängig zu sein.

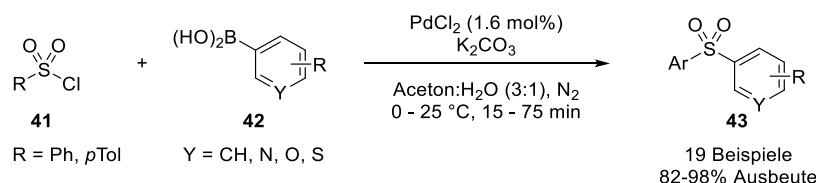


Schema 9: Auswahl Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen zwischen Sulfinaten und Aryl(pseudo)halogeniden.

2016 konnten Mitarbeiter des Biotechnologie- bzw. Pharmaunternehmens AbbVie die Kreuzkupplung zwischen Trifluormethylsulfinaten (**39**), Heteroaryltriflaten, Aryltriflaten, Arylbromiden sowie Arylchloriden als Kupplungspartner (**32**) realisieren (Schema 9d). Sie verwendeten ein verwandtes Katalysatorsystem bestehend aus $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, RockPhos und dem Phasentransferkatalysator Tris(3,6-dioxaheptyl)amin (TDA). In Toluol konnten elektronenarme Nucleophile, wie NaSO_2CF_3 (auch Langlois-Reagenz genannt) oder KSO_2CF_3 , mit einigen Aryl(pseudo)halogeniden verknüpft werden. Dabei nimmt die Reaktivität in der Reihenfolge $\text{ArOTf} \geq \text{ArCl} \geq \text{ArBr}$ ab, welche bei Transmetallierung als ratenbestimmender Schritt üblich ist. Abgesehen von einem sterisch-überfrachteten Beispiel ist diese Methode auf elektronenreiche Elektrophile limitiert.^[77]

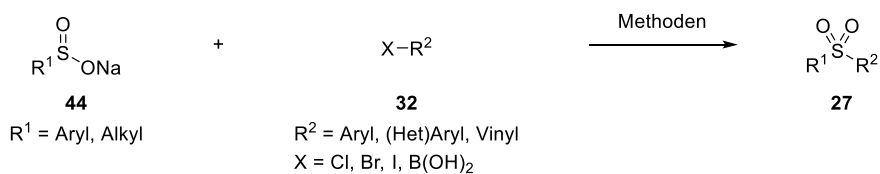
Durch die Verwendung von elektrophilen Sulfonylchlorid (**41**) als Sulfonyl-einführende Komponente, konnte Bandgar im Vergleich zu den bisher genannten Beispielen ein milderes Reaktionsprotokoll entwickeln. In einem Lösungsmittelgemisch aus Wasser und Aceton

konnten somit 19 Beispiele mit guten bis exzellenten Ausbeuten ohne Additive oder zusätzliche Liganden realisiert werden. Abgesehen von einer Breite an verwendbaren (Hetero)arylboronsäuren **42** wurden nur zwei Arylsulfonylchloride **41** verwendet (Schema 10).^[79]



Schema 10: Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Sulfonylchloriden und Boronsäuren zur Darstellung von Diarylsulfonen.

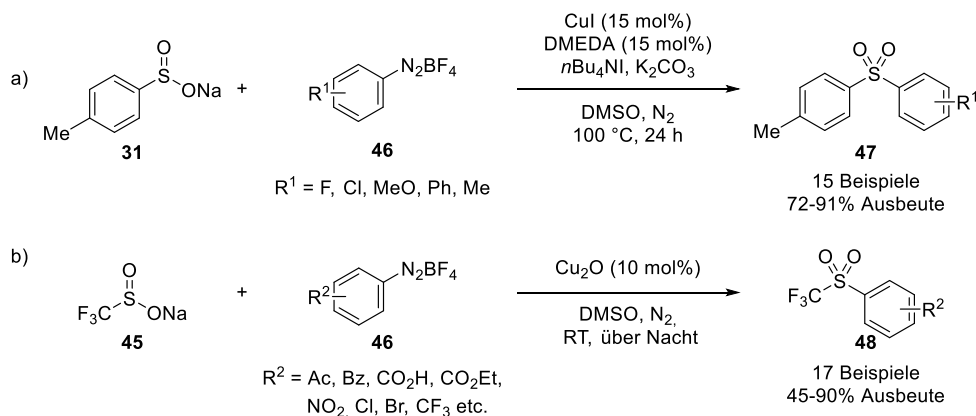
Im Vergleich zu Palladium sind deutlich mehr Beispiele über eine Kupfer-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Natriumsulfinaten (**44**) und Aryl-, Heteroaryl-, Alkenylhalogeniden sowie Boronsäuren (**32**) zur Darstellung von Sulfonen unter höheren Reaktionstemperaturen bekannt (Schema 11). Seit dem ersten Bericht von Suzuki und Abe mit stöchiometrischen Mengen an CuI konnten einige Fortschritte erzielt werden (Schema 11a).^[80] Der Einsatz von Liganden wie *N,N*-Dimethylethylendiamin (DMEDA) (Schema 11b),^[81] L-Prolin-Natriumsalzen (Schema 11c),^[82] ((2*S*,4*R*)-4-Hydroxy-*N*-(2-methylnaphth-1-yl)pyrrolidin-2-carboxamid (HMNPC) (Schema 11i),^[83] 1,10-Phenanthrolin (phen) (Schema 11f),^[84] D-Glucosamin (Schema 11g),^[84] ionischer Flüssigkeiten (Schema 11d)^[85] oder Aminbasen wie Pyridine (Schema 11h)^[86] und Chinolin (Schema 11e)^[87] ermöglicht Kupplungen zwischen Sulfinaten (**44**) und Arylhalogeniden (**32**) sowie Alkenylbromiden unter substöchiometrischen Mengen an Kupferkatalysator. Im Gegensatz zu den Palladium-katalysierten Reaktionen sind sterisch-anspruchsvolle Arylhalogenide als Kupplungspartner geeignet. Zurzeit existieren zwei Beispiele, wo sogar Arylchloride verwendet werden können. Allerdings ist die eine Methode Mikrowellen-unterstützt und limitiert auf aktivierte, elektronenarme (Hetero)arylchloride. Diese (Hetero)arylchloride können ohne einen Katalysator über den Mechanismus einer nukleophilen aromatischen Substitution reagieren (Schema 11e).^[87] Die andere Methode zur Aktivierung von Arylchloriden ist beschränkt auf MeSO₂Na (Schema 11i).^[83]



Methoden	Beispiele	Ausbeute
a) CuI (1.5 eq), DMF, N ₂ , 110 °C, 6 h	12	6-94%
b) Cu(OTf) ₂ ·PhH (5 mol%), DMEDA (10 mol%), DMSO, N ₂ , 110 °C, 20-64 h	17	24-96%
c) CuI (10 mol%), L-Prolin-Natriumsalz (20 mol%), DMSO, Ar, 80-90 °C, 24-48 h	29	46-93%
d) CuI (10 mol%), [emim][Val], DMSO, 80-100 °C, 24-48 h	19	48-98%
e) CuCl (10 mol%), Chinolin (10 mol%), NMP, Ar, 140 °C, MW, 5-30 min	39	50-92%
f) CuFe ₂ O ₄ (10 mol%), phen (10 mol%), DMF, 110 °C, 12 h	19	67-91%
g) CuI (10 mol%), KOAc, D-Glucosamin (20 mol%), DMSO, 100-120 °C, 24-48 h	13	65-97%
h) CuBr (10 mol%), Pyridin (15 mol%), DMI, 80 °C, 12 h	18	83-96%
i) CuI (10 mol%), HMNPC (10 mol%), K ₃ PO ₄ , DMSO, 120 °C, 24-36 h	20	72-96%

Schema 11: Sulfone-Darstellung unter Kupfer-Katalyse.

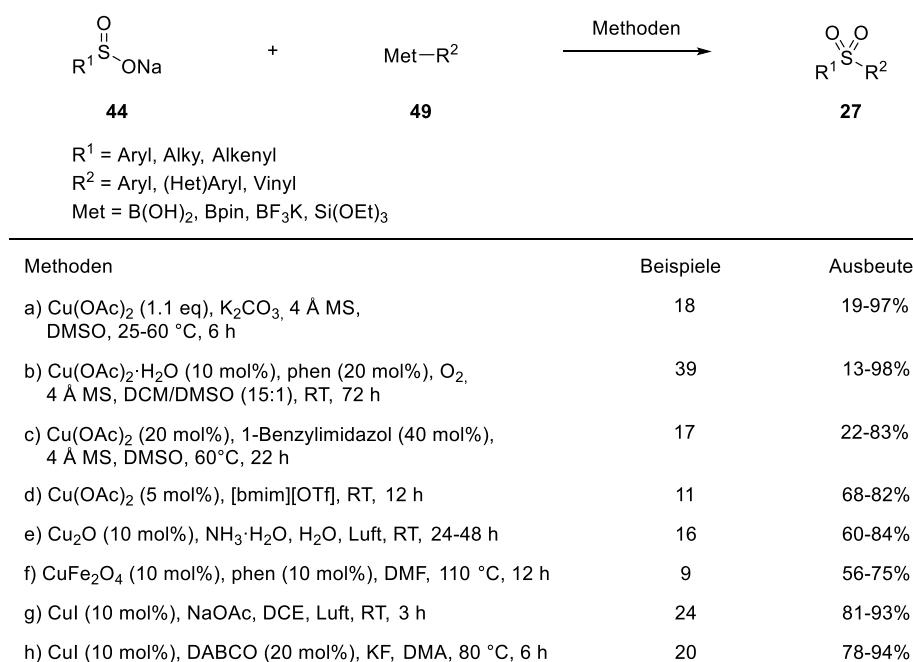
Unter Kupfer-Katalyse können selbst Aryldiazoniumsalze (**46**) für Sulfinat (**31** und **45**) als Kupplungspartner in Betracht gezogen werden. Die Gruppe um Nagarkar postuliert ein *in situ* generiertes Aryliodid als eigentliches Elektrophil. Dieses soll durch die Zugabe von *n*Bu₄NI über eine Sandmeyer-artige Reaktion aus dem Aryldiazoniumsalz entstehen (Schema 12a).^[88] Die Gruppe von Xu und Qing entwickelten eine milde Methode um das Langlois-Reagenz (**45**) mit Aryldiazoniumsalzen (**46**) zu verknüpfen (Schema 12b).^[89] Mechanistische Untersuchungen stehen noch aus.



Schema 12: Darstellung von Sulfonen mit Aryldiazoniumsalzen als Kupplungsreagenz.

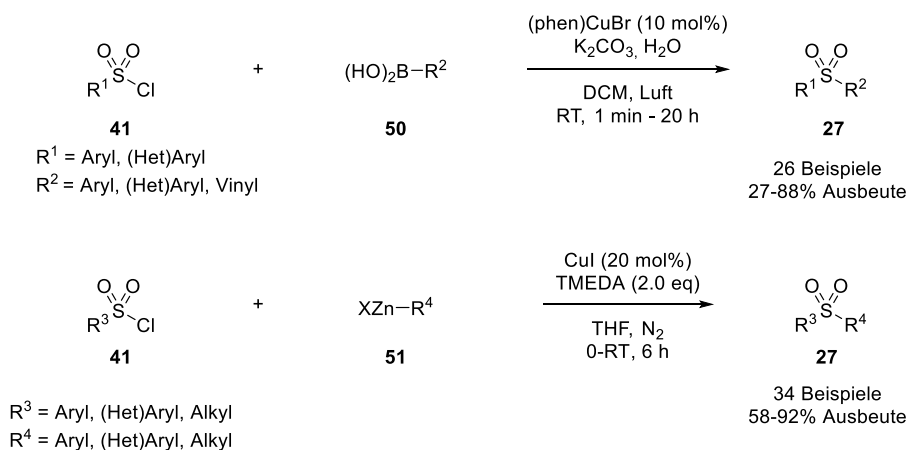
Sulfinat (**44**) können zudem auch mit Organometallreagenzien (**49**) unter milder Kupfer-Katalyse oxidativ gekuppelt werden (Schema 13). In der Literatur wurden bisher Boronsäuren

(Schema 13a-e und g), Boronsäureester (Schema 13a und c), Trifluorborate (Schema 13b und g) sowie Aryltriethoxysilane (Schema 13h) als Kupplungspartner in dieser Chan-Lam-artigen Kreuzkupplung ohne Schutzgas verwendet.^[90–96] Mehrere Varianten dieser Reaktion wurden entwickelt, darunter Methoden mit Imidazol (Schema 13c),^[93] 1,10-Phenanthrolin (Schema 13b und f)^[96] oder DABCO (Schema 13h)^[90] als Liganden. Darüber hinaus sind auch Reaktionen ohne Ligand (Schema 13a und g),^[92] in ionischen Flüssigkeiten (Schema 13d)^[94], in Wasser (Schema 13e)^[91] oder unter Verwendung von magnetisch abtrennbaren Kupfer-Eisen-Nanopartikeln bekannt (Schema 13f).^[97]



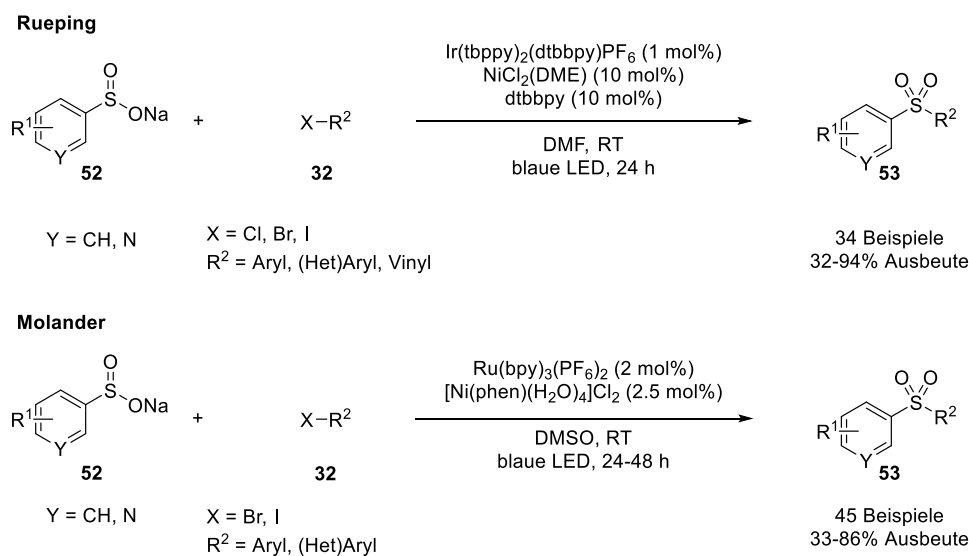
Schema 13: Kupfer-katalysierte oxidative Kreuzkupplungen zwischen Sulfinaten und Boronsäuren, Trifluorboraten sowie Arylsilanen.

Unter anderem können auch Sulfonylchloride in Gegenwart von Kupfersalzen mit Organometallreagenzien wie Boronsäuren (**50**)^[98] oder Zinkorganyle (**51**)^[99] gekuppelt werden (Schema 14). Die Verwendung von Boronsäuren ist gegenüber den Zinkorganyle vorzuziehen. Die Umsetzung mit Boronsäuren toleriert sterisch-anspruchsvolle, elektronenarme und elektronenreiche Startmaterialien. Zudem wird keine Inertgasatmosphäre benötigt.



Schema 14: Kupfer-katalysierte Darstellung von Sulfonen über Sulfonylchloride.

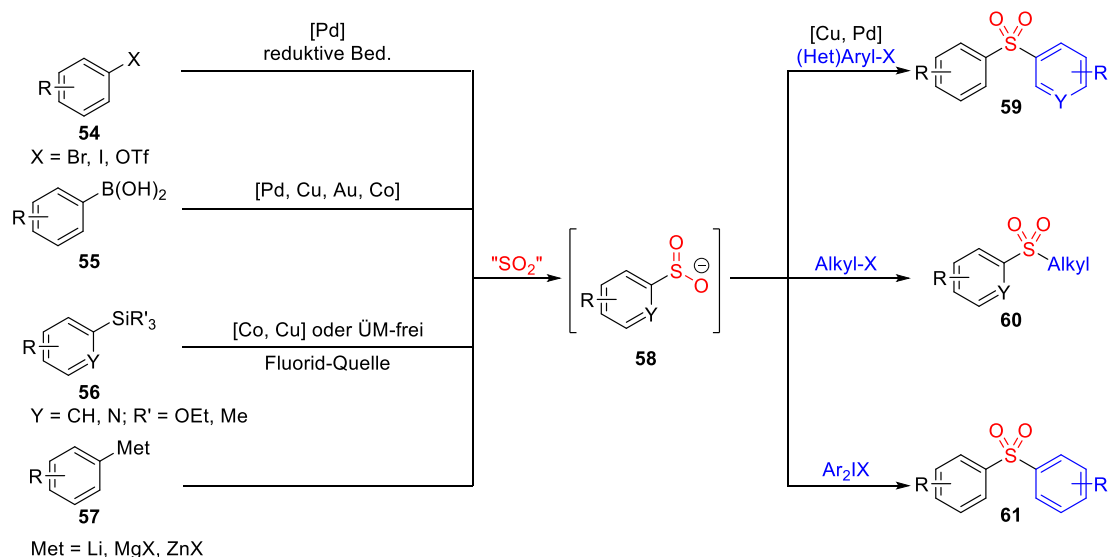
Kürzlich veröffentlichten die Gruppen von Rueping^[100] und Molander^[101] unabhängig voneinander sehr verwandte Kreuzkupplungen zwischen Sulfinaten (**52**) und Arylhalogeniden sowie Vinylbromiden (**32**) bei Zimmertemperatur (Schema 15). Unter blauer Lichtinduzierung kann die Synergie von Nickel- sowie Photoredox-Katalyse jeweils über 30 Beispiele mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen in moderaten bis sehr guten Ausbeuten erzielen. Bemerkenswerterweise kann Ruepings Methode sogar Arylchloride umgesetzt werden, wenn auch limitiert auf elektronenarme Beispiele.



Schema 15: Darstellung von Sulfonen über eine duale Nickel/Photoredox Katalyse.

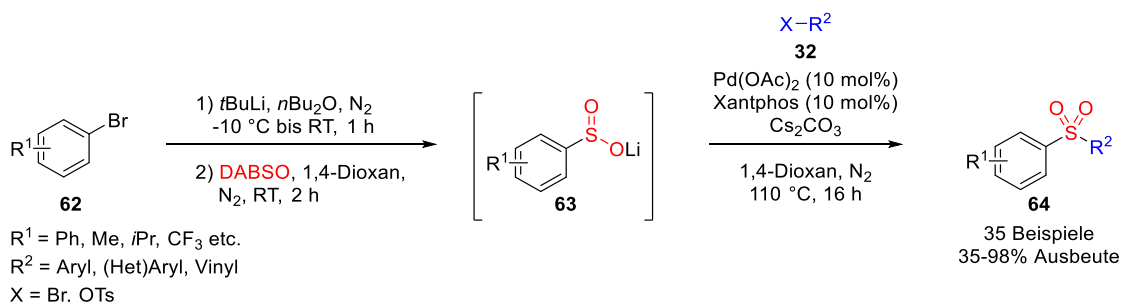
Alle bisher genannten Routen verwenden vorfunktionalisierte Startmaterialien wie Natriumsulfinate oder Sulfonylchloride, in denen die Sulfonyl-Gruppe bereits integriert ist. Jedoch ist die kommerzielle Zugänglichkeit von Sulfinaten limitiert. Üblicherweise lassen sich Sulfinat durch Reduktion von Sulfonylchloriden erzeugen, jedoch geht dessen Darstellung mit

harschen Bedingungen einher, die nicht jede funktionelle Gruppe toleriert.^[47] In diesem Zusammenhang hat die Übergangsmetall-katalysierte bzw. nukleophile Addition zur Fixierung von SO₂ zur Darstellung von Sulfinaten **58** in den letzten Jahren für viel Aufmerksamkeit gesorgt (Schema 16).^[26,102,103,104]



Schema 16: Aktuelle Konzepte zur SO₂-fixierenden Darstellung von Sulfinaten und ihrer abschließenden Umsetzung zum Sulfon.

Besondere Beispiele stammen aus dem Arbeitskreis Willis. In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2013 werden durch Li/Br-Austausch erzeugte Lithiumorganyle mit dem SO₂-Surrogat DABSO zum entsprechenden Lithiumsulfinat (**63**) abreagiert. Im Anschluss findet eine Palladium-katalysierte Reaktion mit Aryl(pseudo)halogeniden bzw. Alkenyltosylaten zum Sulfon (**64**) statt (Schema 17).^[104]

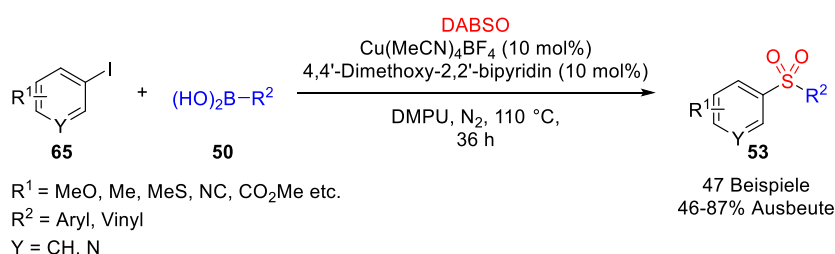


Schema 17: Aktuelles Beispiel aus dem Arbeitskreis Willis zur Darstellung von Sulfonen.

Durch diese Synthesevorschrift wurde die Zugänglichkeit zu Sulfinaten und Sulfonen drastisch erhöht. Allerdings, in Analogie zu den bisherigen Palladium-katalysierten 2-Komponenten Kreuzkupplungen führt hier ebenfalls ein *ortho*-Substituent am Arylbromid bzw. am

Arylsulfinat nicht zum gewünschten Produkt. Ob das an dem Lithium-Halogen austausch, der Stabilität des entstehenden Lithiumorganyls, der SO₂-Insertion oder letztlich an der Palladium-katalysierten Kreuzkupplung liegt, vermögen die Autoren nicht zu sagen. Werden α -Heteroarylsulfinate verwendet, beobachtet man eine desulfonylative Kreuzkupplung zum entsprechenden Biaryl. Ein zusätzlicher Nachteil liegt in der Verwendung von pyrophorem *tert*-Butyl- sowie *sec*-Butyllithium, dessen Sicherheitsrisiko niemals unterschätzt werden sollte.^[105]

Eine deutliche Verbesserung nicht nur im Hinblick auf die Sicherheit, sondern auch unter dem Aspekt der einfachen Handhabbarkeit lieferte dieselbe Gruppe einige Jahre später (Schema 18).^[103]

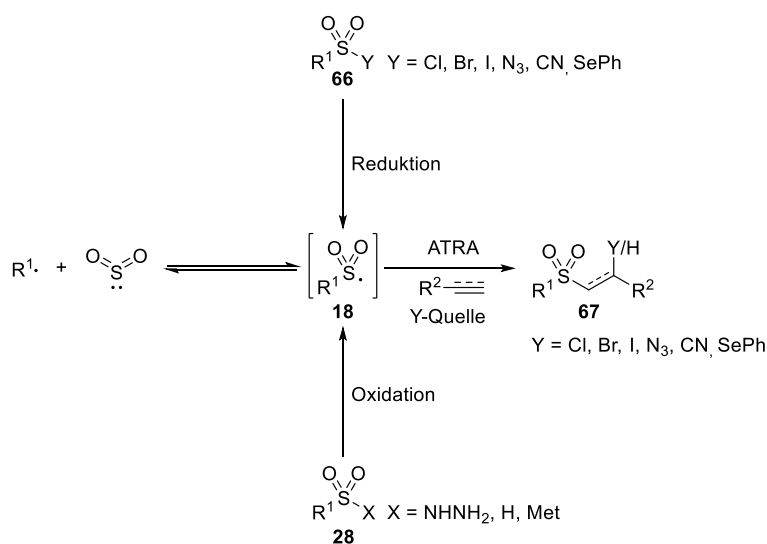


Schema 18: Sulfonylierende Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung nach Willis.

Willis *et al.* entwickelten eine Kupfer-katalysierte Eintopf-3-Komponentenreaktion zur Synthese von Sulfonen (**53**) ausgehend von Aryl- oder Alkenylboronsäuren (**50**), DABSO und Arylhalogeniden sowie Alkenyliodiden (**65**), welche Autoren als sulfonylierende Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung bezeichnen. Interessanterweise können *ortho*-substituierte oder Keton-haltige Aryliodide als Startmaterialien erfolgreich umgesetzt werden. Ob aus der Boronsäure oder dem Aryliodid das entsprechende Kupfersulfinat bei dieser Reaktionsdurchführung *in situ* entsteht, wird nicht weiter erörtert. Die Autoren konnten zeigen, dass die Reaktionen auf der Stufe des Sulfinates durch den Zusatz an stöchiometrischen Mengen an NaBF₄ Sulfinates stehen bleibt. Durch anschließende Alkylierung zum Alkylarylsulfon oder Umsetzung zum Sulfonamid bzw. Sulfonylfluorid bekräftigen die Autoren die Einsatzfähigkeit ihrer Methode.

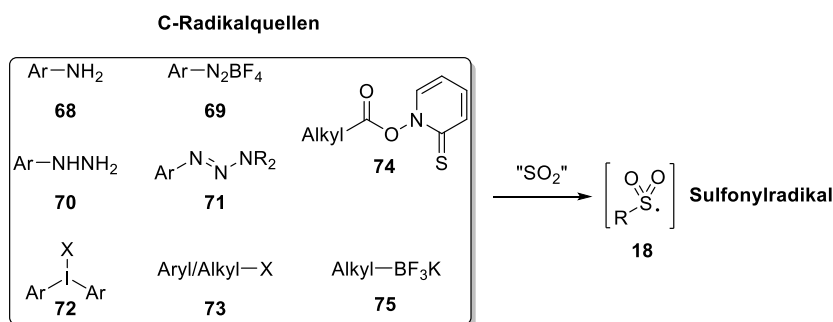
1.2.4 Darstellung von Sulfonen durch Addition von Sulfonylradikalen an Doppel- und Dreifachbindungen

Die radikalische Atom-Transfer-Additionsreaktion (ATRA) von Sulfonylradikalen (**18**) an ungesättigte Kohlenstoffdoppel- oder Kohlenstoffdreifachbindungen zur Darstellung von Sulfonen (**67**) ist eine der am häufigsten angewendeten Methoden.^[36,37,54,71,106,107] Abgesehen von der reversiblen Addition eines Aryl/Alkylkohlenstoffradikals an Schwefeldioxid lassen sich Sulfonylradikale aus Sulfonyl(pseudo)halogeniden und Sulfonylseleniden (**66**) reduktiv oder oxidativ über Sulfonylhydrazine, Sulfinat bzw. Sulfinsäure (**28**) erzeugen. Über Radikalinitiatoren, Übergangsmetall-Katalysatoren, Licht, über Elektrolyse oder eine Kombination aus den jeweiligen Verfahren lassen sich diese radikalischen Atom-Transfer-Additionsreaktionen steuern (Schema 19).



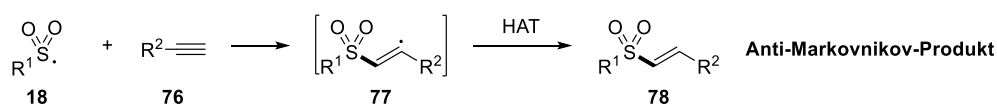
Schema 19: Übersicht zur Erzeugung von Sulfonylradikalen.

In Zusammenhang mit der SO₂-Fixierung wurden in der Literatur einige Radikalpräkursoren wie Arylaminen (**68**), Aryldiazoniumsalze (**69**), Arylhydrazine (**70**), Aryltriazene (**71**), Diaryliodoniumsalze (**72**), Alkyl/Arylhalogenide (**73**), Bartonester (**74**) sowie Alkyltrifluorborate (**75**) verwendet (Schema 20).^[36,37,108]



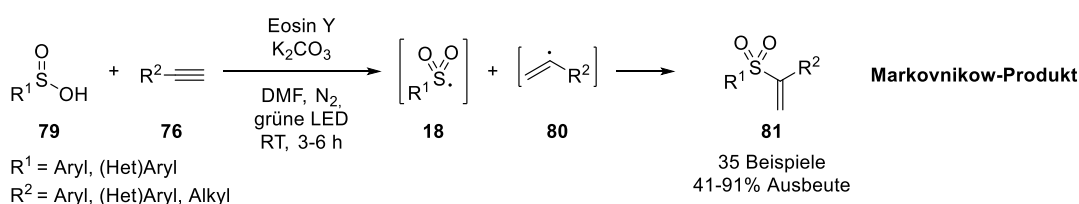
Schema 20: Literaturbekannte Kohlenstoff-zentrierte Radikalquellen zur Generierung von Sulfonylradikalen mit SO₂.

In der Regel entsteht das Anti-Markovnikow-Produkt (**78**) bei einer Addition von Radikalen (**18**) an terminale Dreifachbindungen (**76**) und einem anschließenden Wasserstoffatomtransfer (HAT) (Schema 21).^[109]



Schema 21: Traditionelle radikalische Addition von Sulfonylradikalen an terminale Alkine.

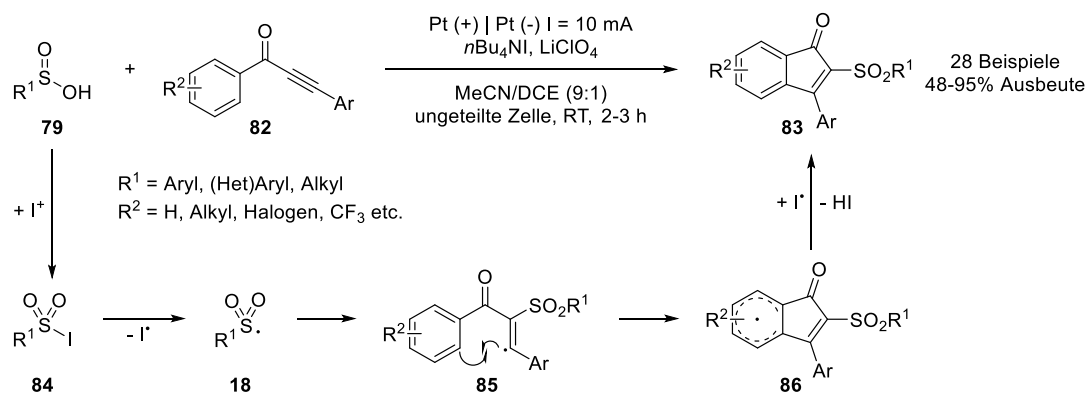
Die Gruppe von Lei konnte mithilfe von organischer Photoredox-Katalyse regioselektiv nur das Markovnikow-Produkt (**81**) realisieren (Schema 22).^[110] Der Hauptgrund dieser Regioselektivität liegt nicht wie üblich an einer radikalischen Addition an einem ungesättigten System sondern an einem Radikal/Radikal Kreuzkupplungsreaktionspfad. Der verwendete Photoredoxkatalysator Eosin Y generiert nicht nur das Sulfonylradikal (**18**) aus der Sulfinsäure (**79**), sondern auch das entsprechende α -Vinylradikal (**80**) aus dem Alkin (**76**). Nach der anschließenden Rekombination entsteht das Markovnikow-Produkt **81**.



Schema 22: Beispiel eines Markovnikow Produktes nach Lei et al..

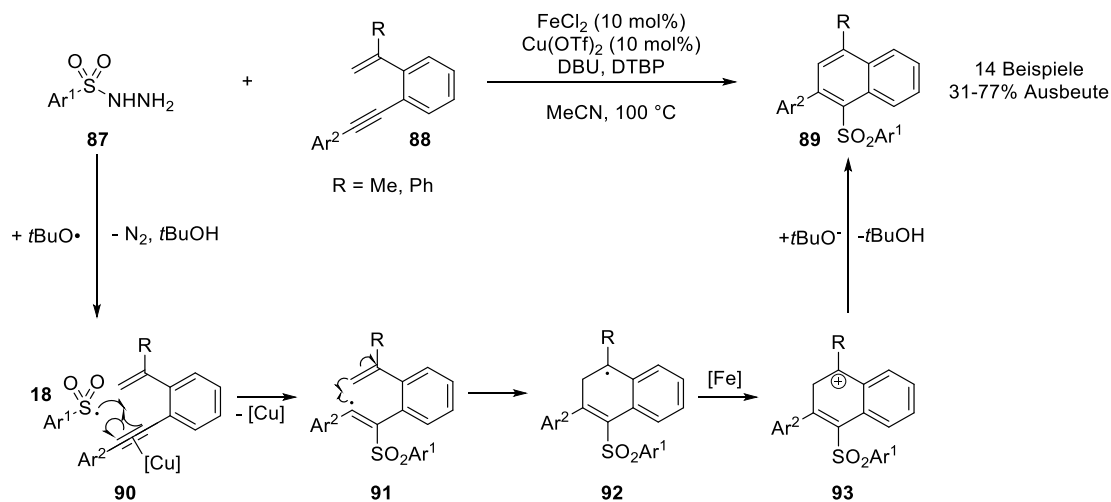
Dieselbe Gruppe konnte über eine elektroorganische Reaktionsführung Sulfonylradikal (**18**) aus den entsprechenden Sulfinsäuren **79** erzeugen. Diese wurden in einer radikalischen Tandem-Zyklisierung zur Darstellung von sulfonylierten Indenonen **83** angewendet (Schema 23).^[111] Aufgrund von Kontrollexperimenten postulieren die Autoren, dass das benötigte Sulfonylradikal nicht direkt aus Sulfinsäure (**79**) sondern durch den Zerfall von Sulfonyliodid

(**84**) erzeugt wird. Dieses entsteht durch die Oxidation von Iodid von $n\text{Bu}_4\text{NI}$ an der Anode zu I^+ , welches anschließend mit der Sulfinsäure (**79**) zum entsprechenden Sulfonyliodid **84** reagiert. Nach der Addition von **18** an das Inon **82** erfolgt eine intramolekulare Zyklisierung. Durch die letztliche Oxidation erhält man das sulfonylierte Indenon **83**.



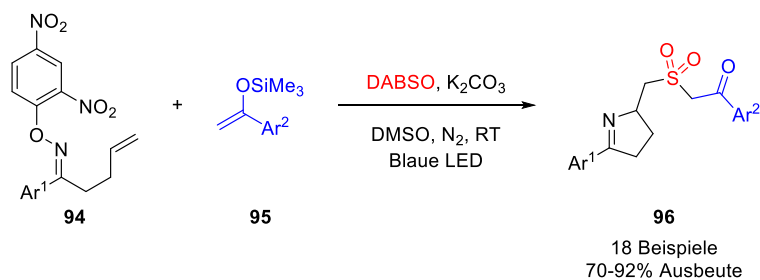
Schema 23: Elektrochemische Erzeugung von Sulfonylradikalen und ihre anschließende Addition an aktivierte Dreifachbindung.

Ein weiteres Beispiel für eine radikalische Tandem-Zyklisierung liefern Tu und Jiang mit ihrer formalen 6-*endo-trig* Zyklisierung zur Darstellung von unsymmetrischen Diarylsulfonen (**89**) (Schema 24).^[112] Sie benutzen ein bimetallisches Cu/Fe-System mit Di-*tert*-butylperoxid (DTBP) als Initiator. Als Sulfonyl-Quelle verwenden die Autoren Sulfonylhydrazine (**87**). Der Mechanismus beginnt mit dem Eisen-vermittelten Zerfall des Peroxids zum *tert*-Butyloxyradikal, welches anschließend ein Sulfonylradikal (**18**) aus dem Sulfonylhydrazin (**87**) generiert. Das S-Radikal addiert daraufhin an die Dreifachbindung (**88**). Der Kupferkatalysator dient hier als π -Säure. Nach einer anschließenden intramolekularen Zyklisierung und Oxidation durch Eisen erfolgt eine Deprotonierung zum Zielprodukt (**89**).



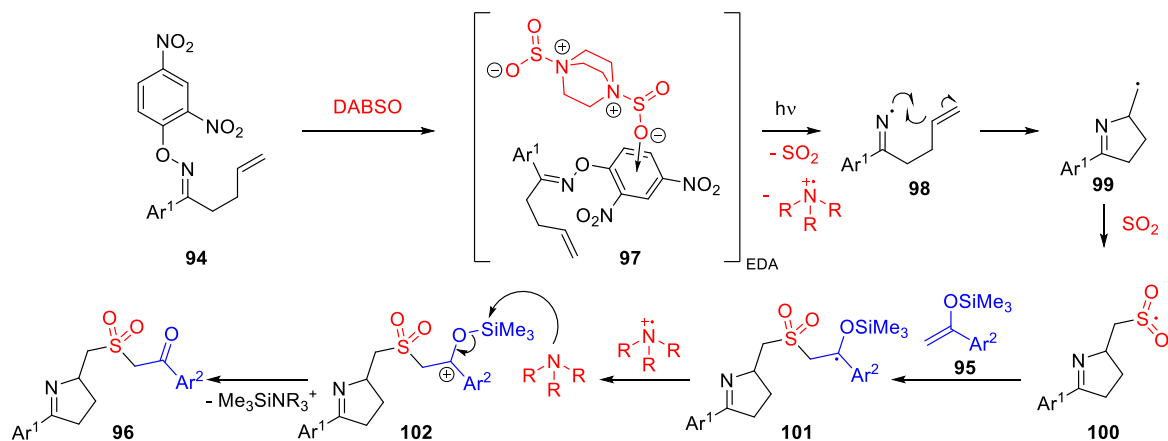
Schema 24: Radikalische 6-endo-trig Zyklisierung zur Darstellung von Diarylsulfonen.

In Zusammenhang mit der Thematik der SO_2 -Fixierung wurden unter anderem Multikomponenten-Reaktionen von der Arbeitsgruppe um Jie Wu entwickelt, die unter einem radikalischen Reaktionspfad ablaufen.^[36,37] Im Folgenden wird ein Beispiel mit Alkyl-Radikalen vorgestellt (Schema 25).^[113]



Schema 25: Radikalischer Tandem-Prozess zur Darstellung von sulfonylierten 3,4-Dihydro-2H-pyrrole.

In dieser katalysatorfreien Reaktion bildet sich zunächst ein Elektron-Donor-Akzeptor Komplex (EDA) **97**, auch Charge-Transfer-Komplex (CT) genannt, zwischen **94** und DABSO. Nur **97** kann im sichtbaren Bereich Photonen absorbieren. Der Komplex **97** zerfällt homolytisch an der labilen N-O-Bindung zu einem N-Radikal **98** und einem Aminylradikalkation. Durch intramolekulare radikalische Zyklisierung entsteht das Alkylradikal **99**, welches an SO_2 addiert, um das thermodynamisch stabilere Sulfonylradikal (**100**) zu bilden. Dieses addiert anschließend an das Silylenolether **95** und wird von dem zuvor gebildeten Aminylkation oxidiert. In Gegenwart von DABCO verliert das dabei entstehende Kation (**102**) anschließend die Silylschutzgruppe, um das Zielprodukt **96** zu bilden (Schema 26).



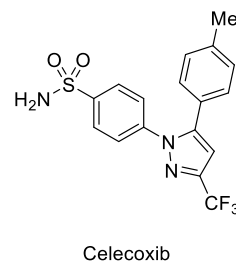
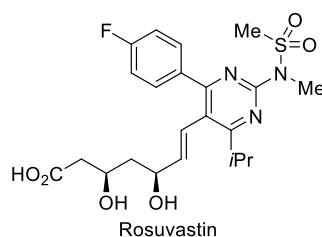
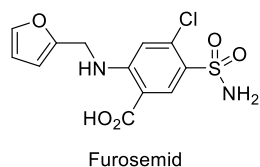
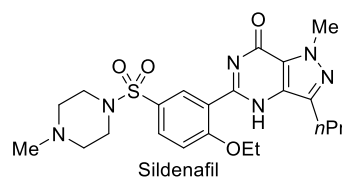
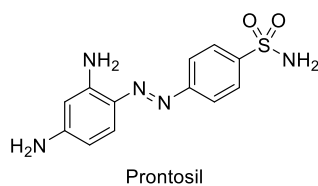
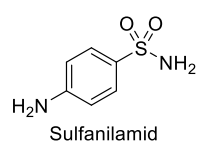
Schema 26: Radikalische Multikomponenten-Tandem Zyklisierungs-Reaktion zur Fixierung von SO_2 .

1.3 Sulfonamide

1.3.1 Eigenschaften und Verwendung von Sulfonamiden

Sulfonamide ($\text{R-SO}_2\text{-NR}_2$, $\text{R-SO}_2\text{-NHR}$, $\text{RSO}_2\text{-NH}_2$) gehören ebenfalls zu den Sulfonyl-haltigen Verbindungen und besitzen vergleichbare Eigenschaften.^[49,58] Sie sind am Schwefel hexakoordiniert und haben die Oxidationsstufe +IV.^[114] Ihre biologische Wirkung beruht oftmals auf der Bioisosterie der Sulfonamide zu Carboxylaten oder Amiden. Dies liegt in erster Näherung an einem ähnlichen Abstand zwischen den zwei Sauerstoffatomen bei Substrukturmotiven.^[115,116,117] Dadurch werden vergleichbare Wasserstoff-Brückenbindungsstrukturen ermöglicht. Verglichen mit Amiden zeigen Sulfonamide eine erhöhte Wasserlöslichkeit, Bioverfügbarkeit und sind resistenter gegenüber Hydrolyse.^[118] Solche Eigenschaften mögen dazu beigetragen haben, dass die $\text{R-SO}_2\text{-NHR}$ -Struktur zu den privilegierten Strukturmotiven in der Wirkstoffentdeckung zählen, da diese häufig in Molekülen mit pharmazeutischer Wirkung vorkommen (Abbildung 5).^[119]

Arzneimitteln



Pestizide

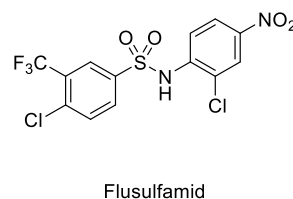
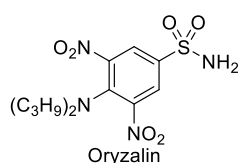
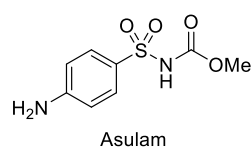
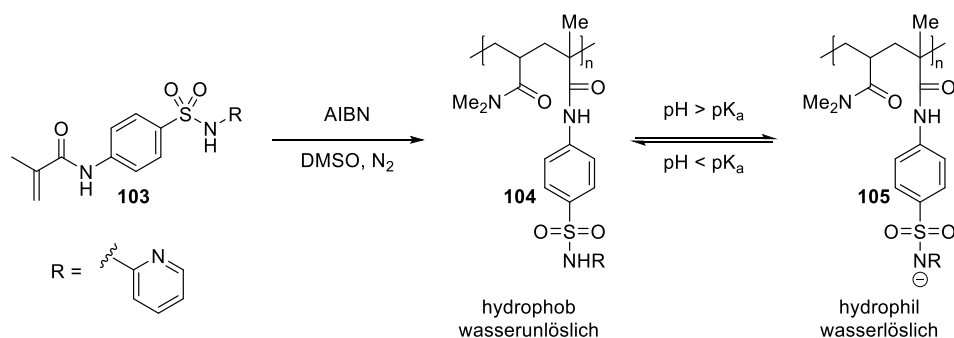


Abbildung 5: Biologisch aktive, kommerziell erhältliche Sulfonamide.

Historisch betrachtet beginnt mit der Darstellung des Antibiotika Sulfanilamids,^[120] die aktive Form von Prontosil,^[121] die sogenannte antibiotische Revolution vor über 100 Jahren.^[122] Auch wenn heutzutage die Verwendung von Sulfonamiden als Antibiotikum aufgrund von damals zeitnahe gestiegenen Resistenzen an Bedeutung verloren haben,^[116] reihen sich dennoch Sulfonamid-haltige Medikamente in den Toplisten der meist verkauften Arzneimitteln.^[123] Der PDE5-Inhibitor Sildenafil,^[124] das harntreibende Mittel Furosemid,^[125] der Cholesterin-Senker Rosuvastatin^[126] sowie der Entzündungshemmer Celecoxib^[127] sind nur vier Beispiele zugelassener Arzneistoffe (Abbildung 5). Desweiteren werden Sulfonamide in der Agrochemie als Pestizide verwendet.^[48] Asulam^[128] und Oryzalin^[129] sind Herbizide und Flusulfamid^[130] wird als Fungizid eingesetzt (Abbildung 5). Trotz der Bandbreite an biologischer Aktivität sind zurzeit nur acht natürlich vorkommende Sulfonamide bekannt.^[114] Viele weitere nicht natürliche Sulfonamide sind weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschung.^[131]

Abgesehen von der Verwendung von Sulfonamiden in Medikamenten werden diese auch bei der Seitenkettenderivatisierung von Polymeren eingebaut (Schema 27).^[132]



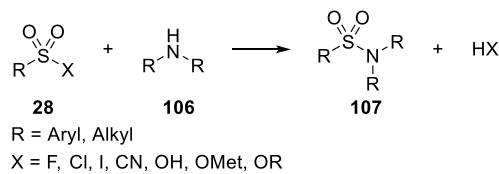
Schema 27: Beispiel eines auf Sulfonamid basierenden Polymers.

Beispielsweise können Polymere mit Sulfonamidgerüst hergestellt werden, deren Eigenschaften durch eine Änderung des pH-Wertes variiert werden können. Desweiteren lässt sich der pK_a -Wert dieser sekundären Sulfonamide durch geeignete *N*-Substituenten gezielt manipulieren.^[115] Hier wird die Tatsache ausgenutzt, dass das Sulfonamidproton signifikant azider ist als Protonen des entsprechenden Amids. Das Polymer ist, deprotoniert, erst wasserlöslich, protoniert wird dieses wasserunlöslich (vgl. **104** und **105**). Die bisherigen genannten Eigenschaften sowie die Biokompatibilität von Sulfonamiden machen Sulfonamid-basierende Polymere zu idealen Kandidaten für pH-responsive makromolekulare Systeme für den Wirkstofftransport.^[133]

In der organischen Chemie werden Sulfonamide auch als dirigierende Gruppen für C-H-Funktionalisierung eingesetzt.^[69,134]

1.3.2 Synthese von Sulfonamiden

Soll ein Sulfonamid durch eine S-N-Bindungsknüpfung dargestellt werden, wird traditionell die sehr effiziente und einfach durchzuführende Reaktion zwischen Sulfonylchloriden und primären oder sekundären Aminen (**106**) gewählt. Heutzutage wird diese Reaktion immer noch in der Pharmaindustrie angewendet. Andere Sulfonyl-einführende Verbindungen sind Sulfonyl(pseudo)halogenide, Sulfinsäure-Derivate bzw. Sulfonsäure-Derivate (**28**) (Schema 28).^[49,135]



Schema 28: Konventionelle Darstellung von Sulfonamid.

Jedoch bedarf diese Vorgehensweise weiterer Verbesserung, da die Darstellung der häufigsten Sulfonylquelle, den Sulfonylchloriden (**108**), ein limitierender Faktor ist. Zudem können nicht alle Sulfonylchloride langfristig stabil gelagert werden. Konventionelle Darstellungsmöglichkeiten von Sulfonylchloriden beinhalten die elektrophile aromatische Substitution mit Chlorsulfonsäure über die Zwischenstufe einer entsprechenden Sulfonsäure **109** oder über die oxidative Chlorierung von Thiolen **29** (Abbildung 6). Diese Methoden sind aufgrund ihrer harschen Bedingungen und schlechten Regioselektivität nicht anwendbar auf Edukten mit hochfunktionellen Gruppen. Werden mildere Oxidationsmittel bei der oxidativen Chlorierung von Thiolen **29** verwendet können auch Sulfonylchloride (**108**) mit säureempfindlichen funktionellen Gruppen dargestellt werden. Jedoch ist dieser Ansatz eingeschränkt auf die Verfügbarkeit von übelriechenden Thiolen bzw. Thiol-Derivaten **29**.^[47,136]

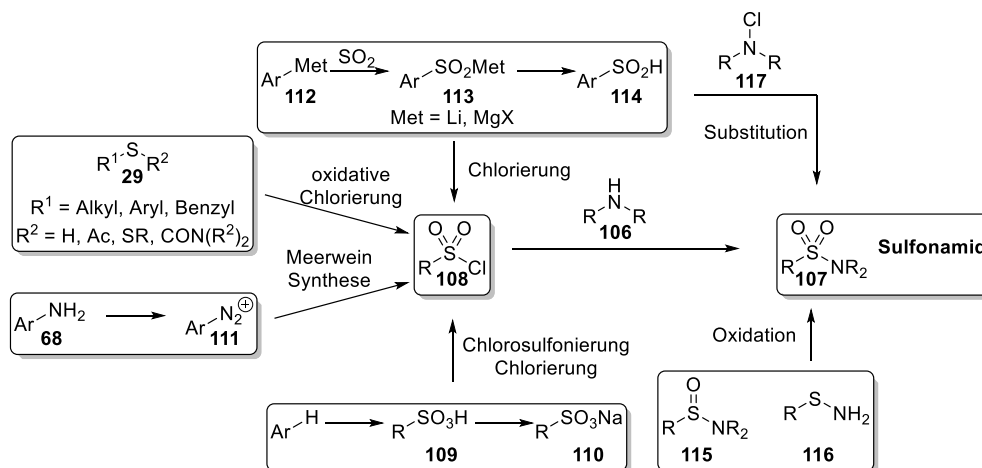


Abbildung 6: Darstellung von Sulfonamide ausgehend von Sulfonylchlorid und dessen Derivaten.

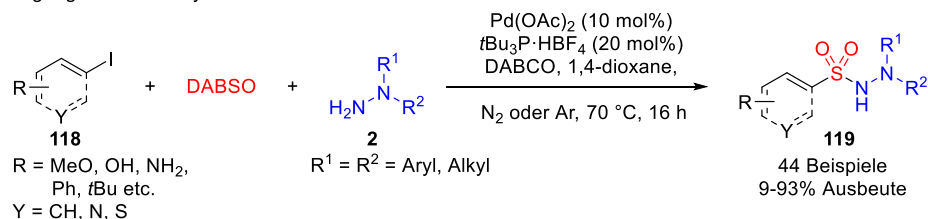
Eine andere Route, die in der medizinischen Chemie heutzutage immernoch eine Rolle spielt, ist die Sandmeyer-artige Reaktion zwischen Diazoniumsalzen (**111**), SO_2 und CuCl_2 (Abbildung 6).^[36,37] Allerdings benötigt die Verwendung dieser Variante einen sicheren Umgang mit Diazoniumsalzen und SO_2 . Eine weitere Methode ist die nukleophile Addition und

anschließende Chlorierung von feuchtigkeitsempfindlichen Organometallreagenzien **112** über die Zwischenstufe des Sulfinatsalzes **113**, oder die direkte Addition an Sulfurylchlorid.^[47,49,137] Selten hingegen wird die Oxidation von Sulfenamiden **116** zum Sulfonamid **107** verwendet, da diese Methode bislang nur auf einzelne primäre Heteroarylsulfenamide angewendet wurde.^[135] Eine breitere Anwendbarkeit liefert die Oxidation von Sulfinamiden **115**.^[138] Ebenfalls kaum verwendet ist die nukleophile Substitution von Sulfinsäure-Derivaten (**113** und **114**) und einem elektrophil-aktivierten Amin **117**.^[139] Desweiteren können primäre Sulfonamide am Stickstoff weiter funktionalisiert werden.^[140]

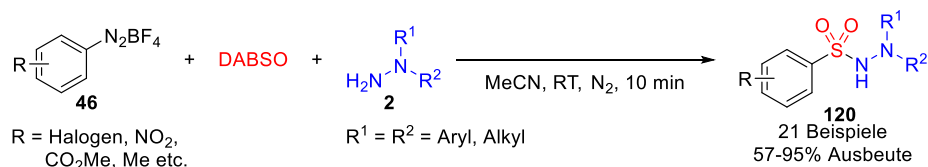
1.3.3 Sulfonamid-Synthese über SO₂-Fixierung

Seit der Einführung von DABSO und Bisulfit-Salzen als einfach zu handhabende SO₂-Surrogate, konzentriert sich die aktuelle Forschung zur Darstellung von Sulfonamiden auf die SO₂-Fixierung.^[30,33–37] Eine fundamental neue Reaktion zur Darstellung von Sulfonamiden liefern Willis und Mitarbeiter (Schema 4 und Schema 29a). Mit ihrer Palladium-katalysierten 3-Komponenten-Reaktion zwischen Aryl-, Heteroaryl- sowie Alkenyliodiden (**118**), den SO₂-Surrogaten DABSO bzw. einem SO₂-Hydrazine-Komplex und Hydrazinen **2** erzielten sie *N*-Aminosulfonamide (**119**) in guter bis exzellenter Ausbeute. Die kontrollierbare Menge an SO₂ könnte hier der Schlüssel sein, warum der Katalysator nicht durch SO₂ vergiftet worden ist.^[38,141] Weitere Varianten davon benutzen eine *ex situ* SO₂-Quelle^[142] oder andere Arylquellen wie Arylbromide,^[143] Boronsäuren^[144] und Silane^[145] oder elektronenreiche Aromaten in Kombination mit Gold-Katalyse.^[146]

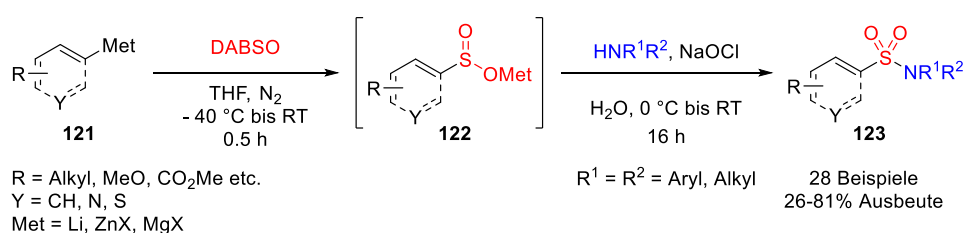
a) Übergangsmetall-Katalyse



b) Freie Radikalische Reaktionen

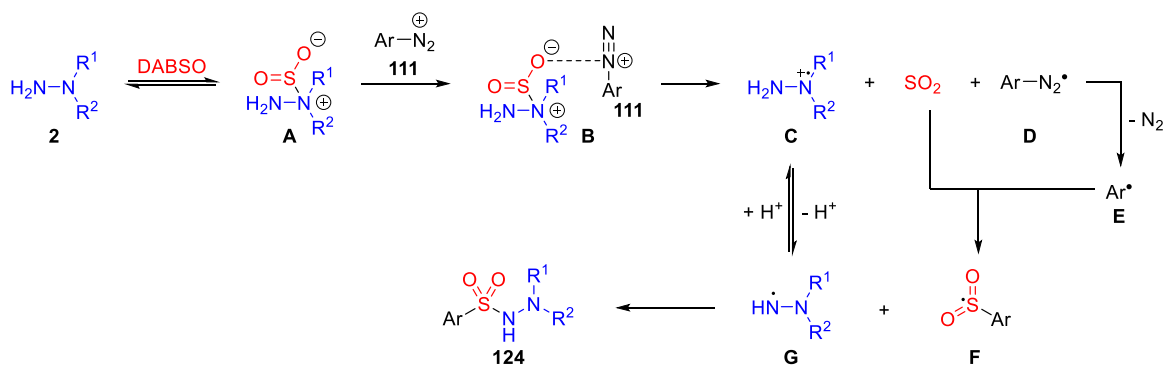


c) Nukleophile Addition von Organometallreagenzien



Schema 29: Auswahl von Sulfonamid-Synthesen mit SO₂-Surrogaten über unterschiedliche Reaktionspfade.

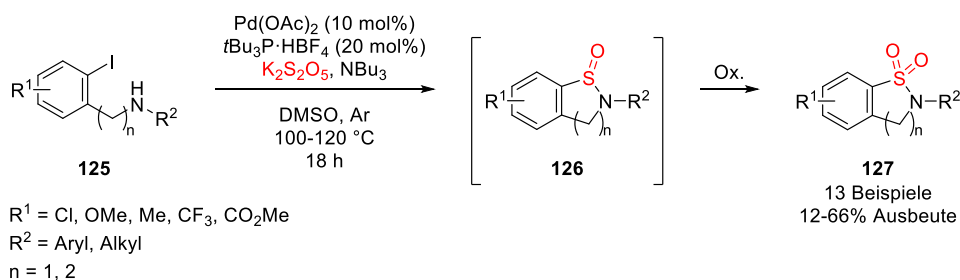
Die Gruppe von Jie Wu zeigte 2014 eine Übergangsmetall-freie, radikalische Synthese von *N*-Aminosulfonamiden **120**.^[147] In dieser schnellen Eintopfsynthese wurden Aryldiazoniumsalze **46** zu einer Lösung von DABSO und unterschiedlichen Hydrazinen (**2**) in MeCN hinzuge tropft (Schema 29b). Mechanistisch betrachtet bildet sich zunächst aus DABSO und Hydrazin (**2**) ein Hydrazin-SO₂-Komplex **A**, welcher durch elektrostatische Wechselwirkungen eine Adduktbildung mit dem Aryldiazoniumkation (**111**) eingeht (siehe **B**). Nach einem Enelektronentransfer und der Freisetzung von N₂ entstehen ein Arylradikal **E**, SO₂ und ein Hydrazinradikalkation **C**. Als nächstes bildet sich durch die radikalische Addition von **E** und SO₂ das thermodynamisch stabilere Sulfonylradikal **F** und durch Deprotonierung von **C** entsteht ein Hydrazinradikal **G**. Letztlich rekombinieren beide Radikale **F** und **G** zum *N*-Aminosulfonamid **124** (Schema 30). Weitere Varianten unterscheiden sich grundsätzlich in den verwendeten Radikalquellen.^[148–150]



Schema 30: Vereinfachter postulierter Mechanismus für die Darstellung von *N*-Aminosulfonamiden (**124**) aus Diazoniumsalzen (**111**), DABSO und Hydrazinen (**2**).

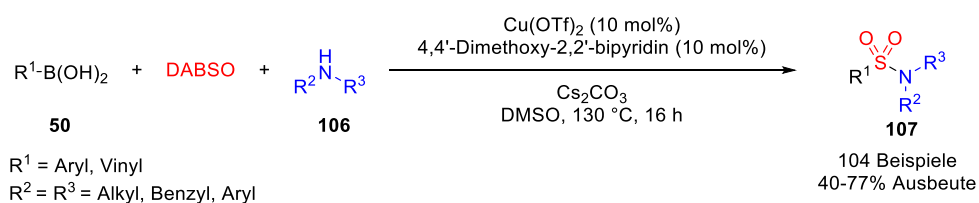
Bedauerlicherweise sind die bisher genannten intermolekularen Synthesen von Sulfonamiden einzig auf die Verwendung von Hydrazin (**2**) als Nukleophil beschränkt. Ein Beispiel diese Limitierung zu umgehen zeigte die Gruppe von Willis. Ausgehend von einem Metallorganyl **121**, welches an SO₂ addiert, entsteht *in situ* das entsprechende Sulfinat-Salz **122**. Dieses reagiert im zweiten Schritt mit einem *in situ* erzeugten *N*-Chloramin zum Sulfonamid **123** ab (Schema 29c). Der Vorteil hier ist die Verwendung von Natriumhypochlorid als mildem Chlorierungsmittel, statt wie üblich mit Sulfurylchlorid.^[151]

Zurzeit ist nur ein Beispiel literaturbekannt, in dem unter Palladium-Katalyse direkt aus **125**, einer aromatischen Verbindung, die sowohl ein sekundäres Amin wie auch ein Iod-Atom trägt und einem SO₂-Surrogat ein zyklisches Sulfonamid **127** entsteht. Mit Hilfe eines Katalysatorsystems bestehend aus Pd(OAc)₂, *t*Bu₃P·HBF₄ und dem basischen Additiv NBu₃ konnten 13 Sulfonamide des Typ **127** in schlechten bis moderaten Ausbeuten erzeugt werden (Schema 31).^[152] Wird PCy₃ als Ligand oder DMF als Lösungsmittel eingesetzt so erhält man selektiv nur das Sulfinamid **126**. Laut den Autoren deuten mechanistische Untersuchungen bislang darauf hin, dass Sulfonamid **127** über ein Sulfinamid **126** gebildet wird. Die Autoren postulieren eine potentielle Reduktion von SO₂ zu dem instabilen SO. Zusätzlich wird die Bildung von übelriechendem Dimethylsulfid aus dem Lösungsmittel DMSO beobachtet. Fest steht, dass die Iodid-Anionen und DMSO für eine weitere Oxidation zum Sulfonamid (**127**) von entscheidender Bedeutung sind. Abgesehen von der geringen Ausbeute ist diese Methode beschränkt auf intramolekulare Reaktionen. Es wurde ebenfalls ein heteroaromatisches Startmaterial getestet, jedoch führte dieses Azaren zu einer komplexen Mischung.



Schema 31: Erste Übergangsmetall-katalysierte Darstellung von zyklischen Sulfonamiden.

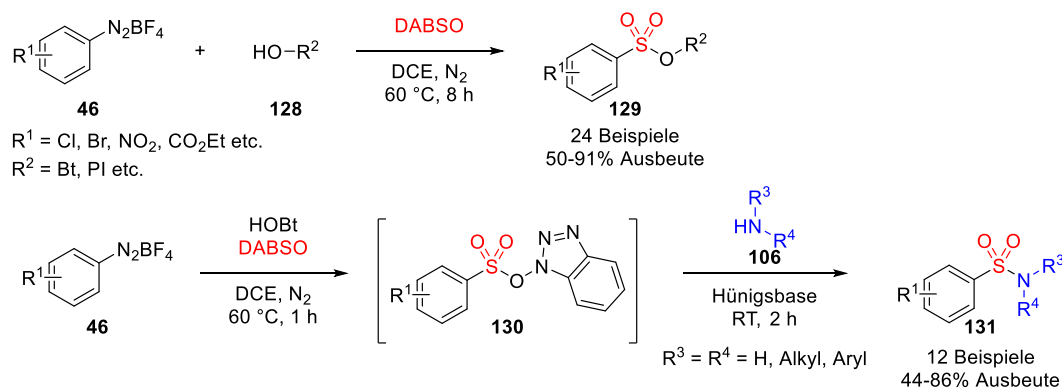
Erst kürzlich veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Willis eine direkte Darstellung von Sulfonamiden (**107**) ausgehend von Boronsäuren (**50**), DABSO und primären sowie sekundären Aminen (**106**).^[153] Da eine allgemeine einstufige Sulfonamid-Synthese über Palladium-Katalyse laut den Autoren nicht möglich ist, wechselten die Autoren zu einer Cham-Lam-Kupplung-inspirierten Kupfer(II)-Katalyse. So konnten über 100 Sulfonamide mit sogar biologisch-relevanten heterozyklischen Beispielen hergestellt werden (Schema 32). Vorläufige mechanistische Untersuchungen können einen radikalischen Reaktionspfad sowie potentielle Intermediate wie Sulfinat^[154] oder Sulfinamide^[152] ausschließen. Wie bei der Darstellung von 5-gliedrigen Sulfonamiden **127** (Schema 31),^[152] wurde bei dieser Reaktion ebenfalls das Entstehen von Methylsulfid festgestellt.



Schema 32: Direkte Kupfer-katalysierte 3-Komponenten Reaktion zur Darstellung von Sulfonamiden.

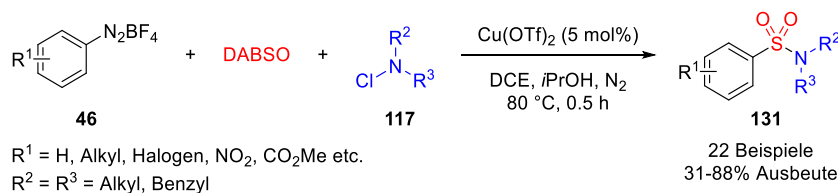
Ein intrinsischer Nachteil bei der Darstellung von Sulfonamiden ausgehend von Sulfonylchloriden ist die Freisetzung von HCl. Eine Alternative bietet die Umsetzung von Sulfonateestern oder ihrer Derivate mit Aminen zum Sulfonamiden (vgl. Schema 28).^[155] Bei dieser Reaktion entstehen statt Cl^- , wie bei Sulfonylchloriden, *O*-Abgangsgruppen (NHPI: *N*-Hydroxyphthalimid, DHBT: 3-Hydroxy-1,2,3-Benzotrazin-4-(3*H*)-one etc.), diese kommen überwiegend als Peptid-Kupplungsreagenzien zum Einsatz.^[156] Eine 3-Komponentendarstellung von *O*-Aminosulfonaten **129** und ihre anschließende Umsetzung zum Sulfonamid (**131**) konnte die Gruppe von Jie Wu 2017 realisieren. Hierdurch konnten sie ihre Reaktionsmethode aus dem Jahre 2014 (siehe Schema 29)^[147] um *O*-Nukleophile wie

N-Hydroxybenzotriazol (HOBt) erweitern. So konnten 24 *O*-Aminosulfonate von Typ **129** erzeugt werden. Abschließend gelang es aus der Verbindung **130** 12 Sulfonamiden (**131**) in moderater bis guter Ausbeute darzustellen (Schema 33).^[157]



Schema 33: 3-Komponentendarstellung von Sulfonamiden über Sulfonateestern.

Kurze Zeit später lieferte dieselbe Forschungsgruppe eine weitere Darstellungsmöglichkeit von Sulfonamiden (**131**). In ihrer Kupfer-katalysierten Darstellung von Sulfonamiden (**131**) mit Aryldiazoniumsalzen (**46**), DABSO und *N*-Chloraminen (**117**) mit Isopropanol als Koreduktant konnten 22 Sulfonamide (**85**) über einen radikalischen Prozess zugänglich gemacht werden (Schema 34).^[158]



Schema 34: 3-Komponenten-Reaktion zur Darstellung von Sulfonamiden mit elektrophilen Aminen.

Forscher von der Firma Pfizer konnten unter Einsatz von *N*-Tosylhydrazon **132**, welches als vielseitiges Kupplungsreagenz in Übergangsmetall-katalysierten und metallfreien Kreuzkupplungen eingesetzt wird,^[159] DABSO und primären sowie sekundären Aminen **106** Sulfonamide vom Typ **133** darstellen (Abbildung 7).^[160] Dabei ist der genaue Mechanismus noch umstritten. Da mechanistische Kontrollexperimente wie die Umsetzung mit einem Radikalfänger auf keine radikalischen Intermediate hinweisen, verläuft diese Reaktion eher über einen ionischen Reaktionspfad.

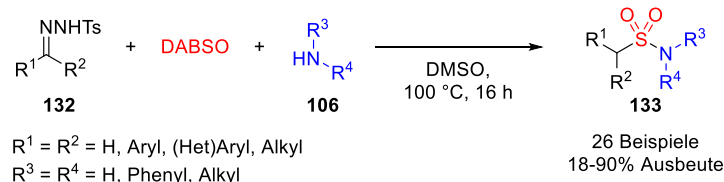


Abbildung 7: Sulfonamid-Darstellung über *N*-Tosylhydrazon 132.

1.4 Organische Reaktionen durch sichtbares Licht

Solare Photonen werden als ideales grünes Reagenz betrachtet, weil sie keine Kosten verursachen, keine Rückstände in der Reaktionslösung hinterlassen und auf der ganzen Erde verfügbar sind. Die Sonne produziert Licht mit einer ungefähren Verteilung eines idealen Schwarzen Körpers. Etwa die Hälfte davon liegt im optischen Fenster (Abbildung 8).^[161]

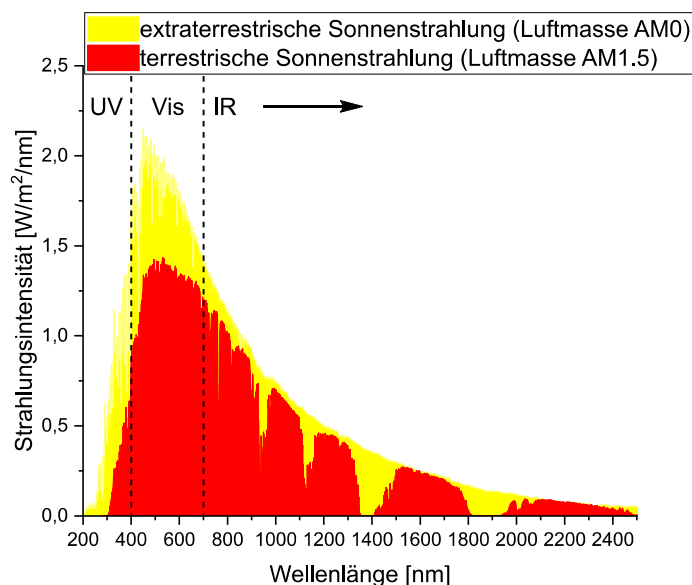
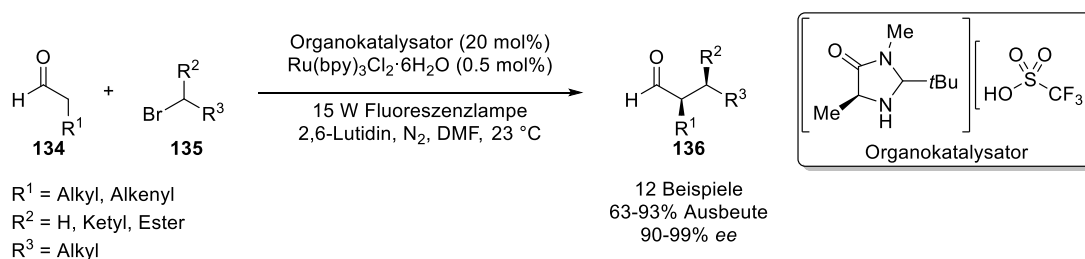


Abbildung 8: Intensität der Sonnenstrahlung in unterschiedlichen Luftmassen.^[161,162]

Die totale Sonneneinstrahlung auf die Erde lässt sich messen und ihre Solarkonstante beträgt 1366.1 J/(sm²). Der Weltenergiebedarf in Jahre 2015 ($\approx 3.9 \times 10^{20}$ J)^[163] wird interessanterweise noch von der Energie in Form von Sonnenstrahlung, die pro Stunde auf die Erde trifft ($\approx 4.3 \times 10^{20}$ J), übertroffen.^[164] Jedoch ist der tatsächliche lokale Lichtfluss nur tagsüber zugänglich und ist zudem abhängig von den Wetterbedingungen. Das bedeutet wiederum, dass die Bestrahlungszeiten und -intensitäten für chemische Reaktion nicht leicht

reproduzierbar sind. Ein großer Nachteil für eine industrielle Anwendung. Aber dennoch ausreichend zur Betreibung von Photosynthese (endotherme Reduktion von CO₂ zu Kohlenhydraten). Die meisten Photoreaktionen besitzen leider aufgrund von photophysikalisch deaktivierenden Reaktionspfaden eine schlechte chemische Quantenausbeute. Diese ist allerdings tolerierbar, wenn die Reaktion mit kostenlosem Sonnenlicht betrieben wird.^[161,165]

Die erste literaturbekannte Anwendung von sichtbarem (Sonnen-)Licht zur Synthese von organischen Molekülen und ihr Potential sind schon seit über 100 Jahren durch Ciamician bekannt.^[166] Erst seit 2008 ist das Forschungsgebiet der Photokatalyse mit sichtbarem Licht durch eine Arbeit von der Gruppe um MacMillan wieder aufgegriffen worden. Hierbei handelt es sich um Arbeiten rund um das Thema der homogenen Photoredox-Katalyse (Schema 35).^[167]



Schema 35: Kombination von Organo- und Photoredox-Katalyse zur enantioselektiven α -Alkylierung.

Warum lichtvermittelte Reaktionen erst in den letzten 10 Jahren stetig an Beliebtheit dazugewonnen haben, liegt an folgenden zwei Hauptpunkten: Einerseits durch den technologischen Fortschritt im Bereich der licht-emittierenden Leuchtdioden (LED), die stetig erschwinglicher, kommerziell verfügbarer sowie effizienter werden. Andererseits durch den gesellschaftlichen Wandel seit der Einführung der „Grünen Chemie“.^[168,169] Da der Energieaufwand für eine chemische Transformation auch in der universitären Forschung heutzutage eine immer wichtigere Rolle spielt, ist sichtbares Licht ein ideales Reagenz. Die meisten organischen Moleküle absorbieren nur im UV-Bereich. Mit Hilfe von Photoredox-Katalysatoren können unter milden Reaktionsbedingungen selektiv gewisse chemische Umwandlungen erzielt (chromatische Orthogonalität)^[170] und so unerwünschte Nebenprodukte, die sonst bei thermischen Prozessen entstehen, vermieden werden.^[168,171]

Unter praktischen Gesichtspunkten benötigt man auf den ersten Blick zudem keine speziellen Glasgeräte und der Versuchsaufbau ähnelt, bis auf die Lichtquelle, denen der Thermischen.^[168,172] Aber wie zu erwarten besitzt die homogene Photoredox-Katalyse auch einige Nachteile. Die Effizienz der Photoreaktion hängt stark von der Reaktionsführung ab (Reaktoraufbau, Art der Lichtquelle, Distanz zwischen Lichtquelle und Reaktionsgefäß, Abwärme der Lichtquelle, Lichtverschmutzung, Reproduzierbarkeit, Lösungsmittel, etc.). Weshalb eine Standardisierung der Photoreaktoren einen erheblichen Vorteil erbringen würde. Zusätzlich sinkt laut dem Lambert-Beerschen Gesetz der Photonfluss exponentiell. Wenn die Reaktion also als Charge (Batch) durchgeführt wird, bedeutet dies, dass ungefähr ab der Glasswand in den ersten 2 mm Photonen absorbiert werden können und die Bestrahlung inhomogen ist.^[173] Daraus erschließt sich, dass eine Maßstabsvergrößerung (Scale-up) in einer Batch-Durchführung sinnfrei ist. Ein Lösungsansatz bietet der Einsatz von Strömungsmaschinerien (Flow).^[174] Die meisten Photoredox-Katalysatoren basieren auf Ruthenium oder Iridium (Abbildung 9).^[171,172]

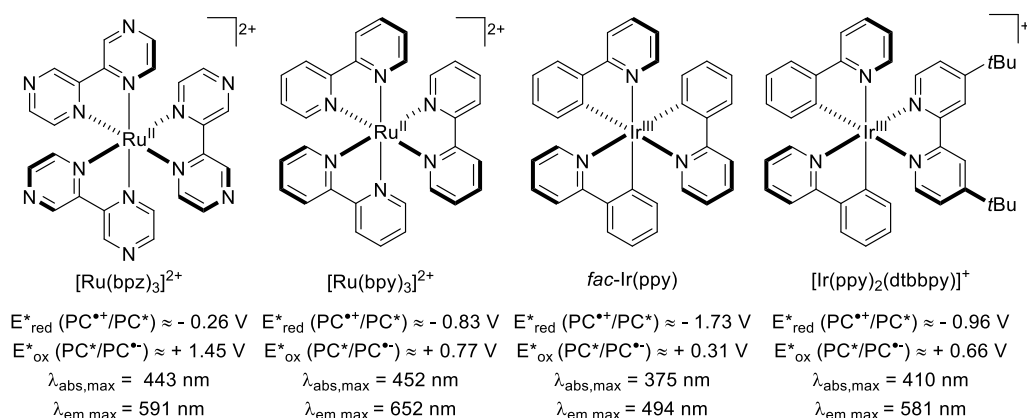


Abbildung 9: Einige kommerziell erhältliche Photoredox-Katalysatoren basierend auf Ruthenium und Iridium.

Ein wesentlicher Nachteil von Übergangsmetall-basierenden Katalysatoren ist ihr hoher Preis. Übergangsmetalle sind in der Regel teuer, die verwendeten Liganden sind noch teurer bzw. schwierig darzustellen.^[175] Lösungsansätze bieten die Entwicklung von Photoredox-Katalysatoren basierend auf in der Erdkruste häufiger vorkommenden Metallen^[176] (Cu, Fe, Cr) oder die Verwendung von organischen Photoredox-Katalysatoren wie Eosin Y oder auf Perylenediimid-Basis (PDI) um die Kosten zu senken (Abbildung 10).^[168,177,178]

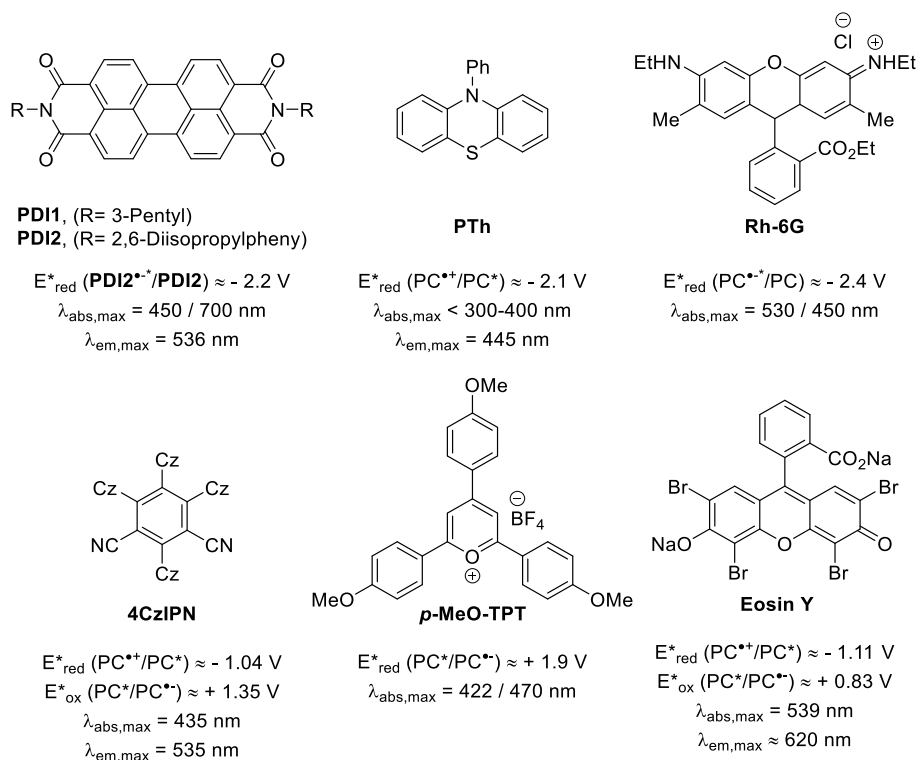


Abbildung 10: Organische Photoredox-Katalysatoren.

Eine weitere Möglichkeit sind heterogene Photokatalysatoren. Basierend auf der Halbleitertechnik können diese als Pulver in die Reaktionslösung gegeben und leicht durch Filtration entfernt werden.^[179]

Darüber hinaus ist die generelle Verwendung eines Katalysators, egal ob in einer sehr geringen Menge von ca. 1 mol%, immer ein Zusatz. Deshalb bieten sogenannte Elektronen-Donor-Akzeptor-Komplexe (EDA-Komplexe, auch Charge-Transfer-Komplex genannt) von organischen Substraten, die nur zusammen manchmal im sichtbaren Bereich absorbieren und folglich eine Reaktion eingehen, eine elegante Alternative.^[180]

1.4.1 Mechanistische Aspekte in der Photoredox-Katalyse

Um den Mechanismus eines photochemischen Prozesses zu postulieren muss folgendes beachtet werden: Valenzelektronen eines Moleküls im Grundzustand besitzen die Eigenschaft in einen angeregten Zustand überzutreten, wenn von außen Energie zugeführt wird. In einem photochemischen Prozess bedeutet dies, dass die verwendete Energie in Form von Licht eingesetzt wird. Licht jeglicher Wellenlänge hat einen Energiebetrag, den man in erster

Nährungen mit $E = h * \nu = h * \frac{c}{\lambda}$ berechnen kann (h = Planck'sche Wirkungsquantum, ν = Frequenz, c = Lichtgeschwindigkeit, λ = Wellenlänge). Die Energieniveaus eines Moleküls ist quantisiert, sprich die Energiemenge um ein Elektron von einem Niveau in einem höheren zu befördern hat einen festgelegten Betrag. D.h. nur Licht mit dieser bestimmten Menge an Energie kann absorbiert werden. Dies bedeutet auch, dass Photonen mit zu wenig bzw. zuviel Energie nicht absorbiert werden, sondern vielmehr unverändert durchdringen. Wird Licht mit der korrekten Wellenlänge verwendet, wird dieses absorbiert und das austretende Licht hat entweder an Intensität verloren oder wird vollständig aufgenommen. Die dabei überschüssige Energie muss wieder abgegeben werden.^[181] Die typischen Prozesse, die bei der Energieabgabe ablaufen, werden im Jablonski-Diagramm zusammengefasst (Abbildung 11).^[182]

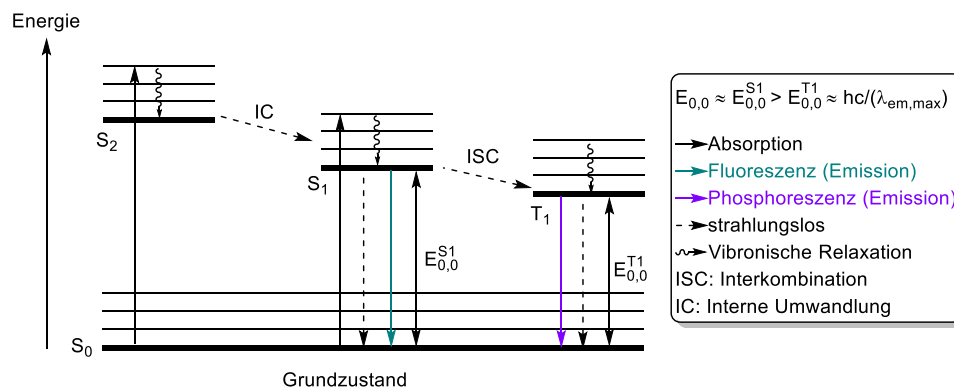


Abbildung 11: Vereinfachtes Jablonski-Diagramm für Änderung der elektronischen Zustände in photochemischen Prozessen.

Im Falle einer Lichtabsorption eines Photoredoxkatalysators (PC) passiert folgendes (Abbildung 11): Ein Elektron aus dem Singulett-Grundzustand wird in einen energetisch höheren Zustand angeregt. Dieser relaxiert strahlungslos zum energetisch tiefsten angeregten Singulett-Zustand (S_1) und geht strahlungslos durch Interkombination/Relaxation zum energetisch tiefsten Triplettzustand (T_1) über. Da solch ein Übergang normalerweise spinverboten ist, hat der angeregte Triplett-Zustand deshalb eine viel höhere Lebensdauer (τ_0) als der entsprechende Singulett-Zustand. Mit Lebensdauern τ_0 im Bereich von Millisekunden bis Nanosekunden sind S_1 - und T_1 -Zustände die wahrscheinlichsten angeregten Zustände um in einer diffusionskontrollierten, bimolekularen Reaktion aus kinetischer Sicht teilzunehmen. Das bedeutet nur die Energie $E_{0,0}$, die normalerweise als strahlende Desaktivierung (Fluoreszenz und Phosphoreszenz) abgegeben wird, steht für eine chemische Transformation

zur Verfügung und nicht die komplette Energie des absorbierten Photons. Ein vereinfachter Mechanismus einer Photoredox-Katalyse befindet sich in der Abbildung 12a.

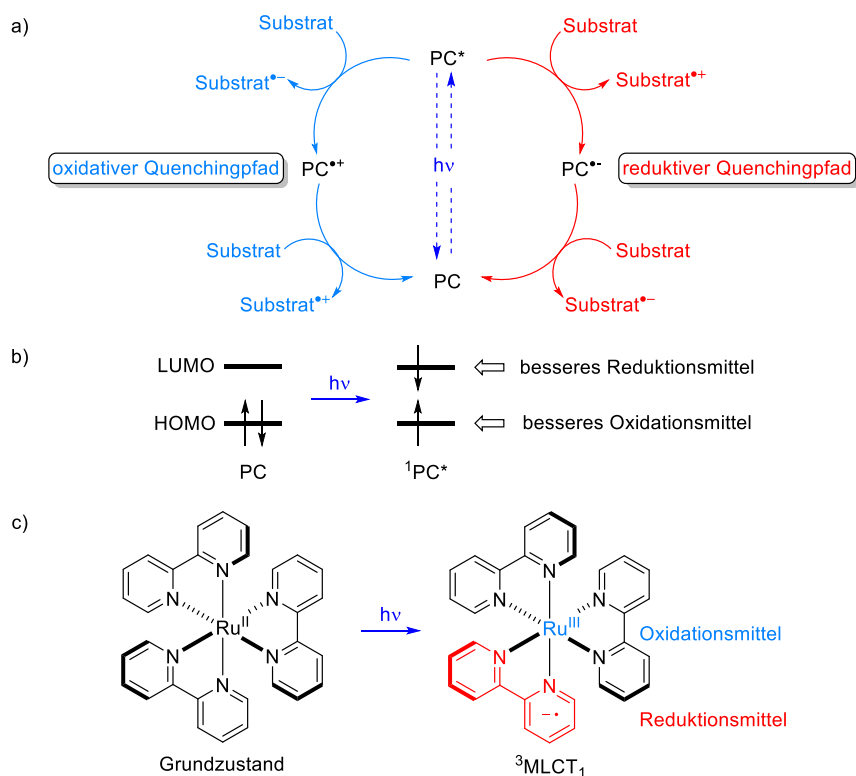


Abbildung 12: a) Allgemeine idealisierte, geschlossene Darstellung eines photoinduzierten Einelektronentransfers über Photoredox-Katalyse. b) Eine 2-Niveau-Modell-Darstellung eines angeregten Singulett-Zustandes. c) Eine qualitative Darstellung von $Ru(bpy)_3^{2+}$ bei einem photoinduzierten Übergang von Metall zu Ligand.

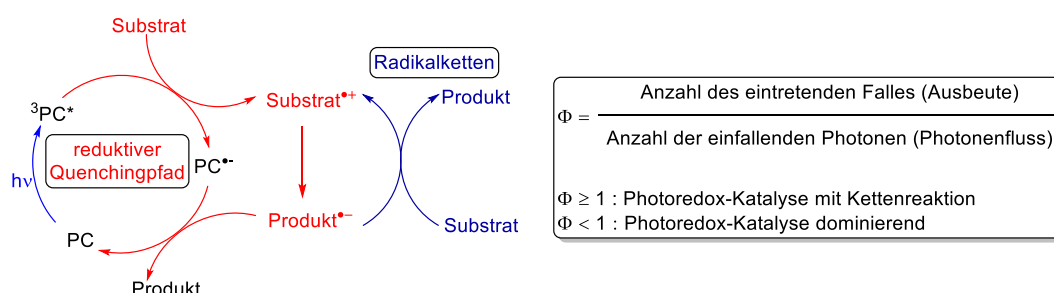
Prinzipiell ist der Photoredox-Katalysator im angeregten Zustand im Vergleich mit seinem Grundzustand sowohl ein besseres Oxidations- als auch Reduktionsmittel (Abbildung 12b).^[177] Im Falle von Übergangskomplexen wie $Ru(bpy)_3^{2+}$ führt eine Photonabsorption zu einer räumlichen Ladungstrennung. Dieser Übergang von Metall zu Ligand (3MLCT_1) ist die zugrundeliegende Ursache für die Redox-Aktivität im angeregten Zustand (Abbildung 12c).^[183,184]

Nach der elektronischen Anregung wird ein sogenannter photoinduzierter Elektronentransfer (PET) zu oder von einem Substrat unter der Bildung von Radikalanionen bzw. -kationen (oder zu neutralen Radikalen ausgehend von ionischen Vorstufen) eingeleitet. Es folgt die Abspaltung einer Abgangsgruppe, um ein neutrales Radikal zu generieren. Dieses neutrale Radikal ist dann in der Lage chemische Transformationen einzugehen. Ein zweiter Elektronentransfer ermöglicht die Regenerierung des Photokatalysators. Dieser Prozess wird Photoredox-Katalyse genannt (vgl. Abbildung 12a). Die Triebkraft solcher Katalysen ist in der

Regel die erhöhte Stabilität der Produkte in Vergleich zu den Startmaterialien (exotherm).^[165] Photoredox-katalysierte Reaktionen können in drei Kategorien eingeteilt werden: Entweder sind es in der Summe oxidative, reduktive oder redox-neutrale Reaktionen. Ob ein Zyklus oxidativ oder reduktiv abläuft, kann man entweder mithilfe von Redoxpotentialen des Photoredox-Katalysator sowie der Substrate oder über Fluoreszenzauslöschungsexperimente untersuchen. Häufig werden solche Auslöschungsexperimente über die Stern-Volmer-Gleichung dargestellt (siehe Gleichung (1)).^[185,186]

$$\frac{I_0}{I} - 1 = k_q \tau_0 [\text{Quencher}] \quad (1)$$

Dabei beziehen sich die Begriffe reduktiv oder oxidativ jeweils auf den Elektronentransfer von und zum Photoredox-Katalysator. Häufig verlaufen solche Elektronentransferprozesse über einen outer-sphere Mechanismus ab. Zusätzlich ist es häufig unklar, ob ein verwendeter Photoredox-Katalysator eine wahre photokatalytische Transformation einleitet oder zusätzlich die Rolle eines photoinduzierten Radikalinitiators einnimmt („smarte“ Photoinitiation) (Schema 36).^[165,171,177,185,186]

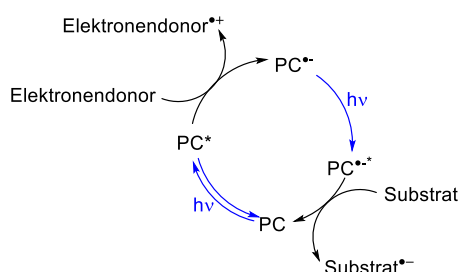


Schema 36: Reduktiver Quenchingpfad mit Kettenreaktion und ihr Zusammenhang mit chemischer Quantenausbeute.

Die vorhin genannten reaktiven offenschaligen Intermediate können von sich aus eine weitere Radikalkette beginnen. Deshalb ist die Bestimmung von chemischen Quantenausbeuten besonders wichtig, um festzustellen, ob Radikalketten-Reaktionen eine untergeordnete Rolle spielen oder nicht.^[183,185,186] Wird die Reaktion mit monochromatischem Licht induziert, wird der Photonenfluss über chemische Aktinometer, meistens mit Kaliumferrioxalat (<500 nm, $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{C}_2\text{O}_4)_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) oder Kalium-Reinecke-Salz (>500 nm, $\text{K}[\text{Cr}(\text{SCN})_4(\text{NH}_3)] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) auf indirektem Wege bestimmt.^[186–189] Aufgrund der hohen Empfindlichkeit von Ferrioxalat^[190] oder Reinecke-Salz auf Photonen sollten die dadurch erhaltenen Quantenausbeuten nicht als

absolute Werte sondern vielmehr als Indiz für den postulierten Mechanismus in Betracht gezogen werden.^[187]

Der oben diskutierte Mechanismus beruht auf der licht-vermittelten Reaktion durch ein einziges Photon (Abbildung 12). Somit steht den meisten Photoredox-Katalysatoren nur höchstens die Energie von einem Photon für eine chemische Transformation zur Verfügung. Die Arbeitsgruppe von Burkhard König konnte mit Perylendiimiden (**PDI1** und **PDI2**)^[191] oder Rhodamin-6G (**Rh-6G**)^[192] über einen konsekutiven photoinduzierten Elektronentransfermechanismus eine zwei Photonenabsorption realisieren, um die stark reduzierende Katalysatorspezies $PC^{\bullet-}$ herzustellen (Schema 37).



Schema 37: Konsekutiver photoinduzierter Elektronentransfer.

Ein weiterer, aber seltener Reaktionsmodus eines elektronisch angeregten Photoredox-Katalysators ist der strahlungslose (Förster- bzw. Dexter-)Energietransfer auf ein Substrat, auch bekannt als Photosensibilisierung (Abbildung 13). Beide Prozesse führen zu einem elektronisch angeregten Substrat und einem regenerierten Photoredox-Katalysator im Grundzustand. Damit ein Förster-Energietransfer („durch den Raum“) erfolgen kann, muss das Emissionsspektrum des Donors mit dem Absorptionsspektrum des Akzeptors übereinstimmen. Da die meisten organischen Moleküle im sichtbaren Bereich nicht absorbieren, kommt der Dexter-Energietransfer („durch die Bindung“) im Vergleich häufiger vor. Diesen Prozess kann man sich als einen gegenseitigen Elektronentransfer vorstellen. Dabei wird simultan ein angeregtes Substrat und ein regenerierter Photoredox-Katalysator erzeugt. Jedoch ist die Lebensdauer dieser angeregten Substrate im Vergleich zum angeregten Zustand des Photoredox-Katalysators kürzer, was eine gezielte Anwendung erschwert. Über zeitaufgelöste Absorptionsspektren lassen sich Energietransfer und Elektronentransfer voneinander unterscheiden.^[177,183]

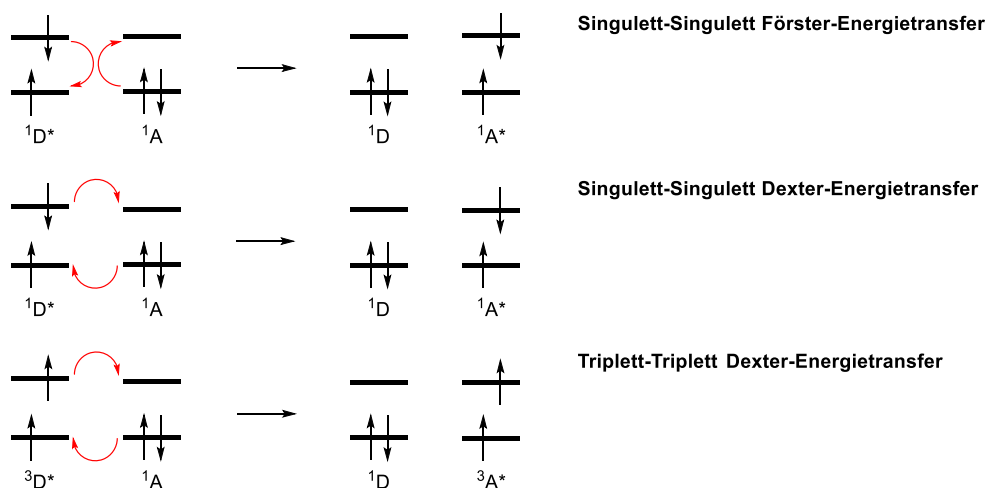
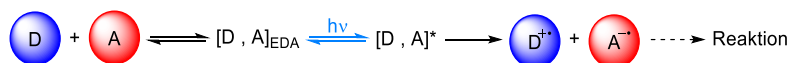


Abbildung 13: Mechanistischer Förster- und Dexter-Energietransfer.

In der Literatur findet man auch licht-induzierte Reaktionen, in denen gar kein Photoredox-Katalysator gebraucht wird. Hierbei bilden sich *in situ* sogenannte Elektronen-Donor-Akzeptor-Komplexe (EDA-Komplexe). Diese besitzen häufig eine längerwelligere Absorptionsbande im Vergleich zu den einzelnen Komponenten, bilden nach Lichtabsorption sogenannte Exciplexe und initiieren im Anschluss einen Elektronentransfer. Häufig laufen solche Elektronentransfers über einen inner-sphere Mechanismus ab (Schema 38).^[180]



Schema 38: Vereinfachte Darstellung eines photoinduzierten Einelektronentransfers mit EDA-Komplexen.

Ob allgemein ein PET stattfindet, lässt sich in erster Linie über die Thermodynamik der Reaktion, mithilfe einer vereinfachten Berechnung der freien Gibbsenergie ΔG_{PET} , vorhersagen. Hat die Gibbsenergie ein negatives Vorzeichen, bedeutet dies eine thermodynamisch günstige Reaktion. Hierzu benötigt man Redoxpotentiale des Elektronendonors, des Elektronenakzeptors und die Energie des angeregten Photoredox-Katalysators. Zyklische Voltammetrie (CV) ist die Methode der Wahl zur Erfassung von Standardredoxpotentialen (E_{red} und E_{ox}).^[177,180,183,184,193] Mit den gemessenen Redoxpotentialen vom Photoredox-Katalysator sowie den Substraten kann man über eine einfache Gleichung die freie Gibbsenergie ΔG_{PET} in erster Näherung (unter Vernachlässigung von elektrostatischer Arbeit) berechnen und somit eine Vorhersage über den Reaktionsverlauf erschließen (F = Faraday-Konstante, Gleichung (2) für reduktive Quenchingzyklen und Gleichung (4) für oxidative Quenchingzyklen). Jedoch können Redoxpotentiale des angeregten Photoredox-Katalysators

nicht direkt gemessen, sondern nur abgeschätzt werden (siehe Gleichung (3) und (5)). Nach Umrechnung dient das Emissionsmaximum $\lambda_{em,max}$ des Photoredox-Katalysators hierbei in erster Näherung als ihre angeregte Zustandsenergie $E_{0,0}$ (siehe Gleichung 6).

$$\Delta G_{PET} \approx -F [E_{red}^*(PC^*/PC^{\cdot-}) - E_{ox}(Substrat^{\cdot+}/Substrat)] \quad (2)$$

$$E_{red}^*(PC^*/PC^{\cdot-}) \approx E_{red}(PC/PC^{\cdot-}) + E_{0,0} \quad (3)$$

$$\Delta G_{PET} \approx -F [E_{red}(Substrat/Substrat^{\cdot-}) - E_{ox}^*(PC^{\cdot+}/PC^*)] \quad (4)$$

$$E_{ox}^*(PC^{\cdot+}/PC^*) \approx E_{ox}(PC^{\cdot+}/PC) - E_{0,0} \quad (5)$$

$$E_{0,0} \approx E_{0,0}^{S_1} > E_{0,0}^{T_1} \approx h \left(\frac{c}{\lambda_{em,max}} \right) \quad (6)$$

Jedoch reicht die thermodynamische Triebkraft als alleinige Facette nicht aus, um Reaktivitäten zu erklären. Die Geschwindigkeitskonstante k_{ET} für einen outer-sphere Elektronentransfer kann man mithilfe der Marcus Theorie beschreiben (siehe Gleichung (7)). Hierbei wird zusätzlich zu thermodynamischen Triebkraft ΔG_{PET} auch insbesondere die Reorganisationsenergie λ des Reaktionspartners und des Lösungsmittelkäfigs berücksichtigt. Erst wenn diese Aktivierungsbarriere überwunden werden kann, ist der Elektrontransfer auch kinetisch günstig.^[180,183,184]

$$k_{ET} = \frac{2\pi}{\hbar} |H_{AB}|^2 \exp \left[\frac{(-\Delta G_{PET} + \lambda)^2}{4\lambda k_B T} \right] \quad (7)$$

1.4.2 Kombination von Photoredox-Katalyse und Nickel-Katalyse

Photoredox-Katalyse kann auch in Kombination mit Übergangsmetall-Katalyse oder Organokatalyse eingesetzt werden.^[194] Seit den Pionierarbeiten von Molander,^[195] MacMillan und Doyle^[196] aus dem Jahr 2014 bekam die Synergie aus Photoredox- mit Nickel-Katalyse besonderer Aufmerksamkeit.

Prinzipiell gibt es zwei generelle Reaktionsweisen für solche dualen Katalysen.^[194,197] Nach der Lichtabsorption des Photoredox-Katalysators wird entweder die Änderung der Oxidationsstufe am Nickel eingeleitet, um so schwierige organometallische Schritte zu

erleichtern (Katalyse über Redoxschritte, Abbildung 14a) oder der Photoredox-Katalysator erzeugt ein radikalisches Intermediat, welches von dem Übergangsmetall-Komplex abgefangen wird (Katalyse über nachgeschaltete Schritten, Abbildung 14b).^[194,198]

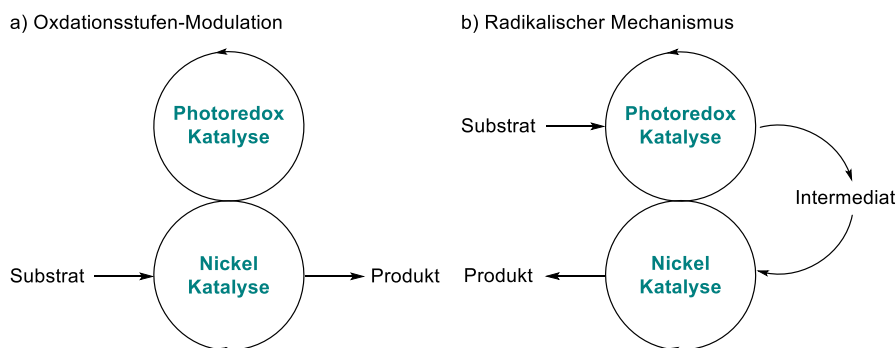
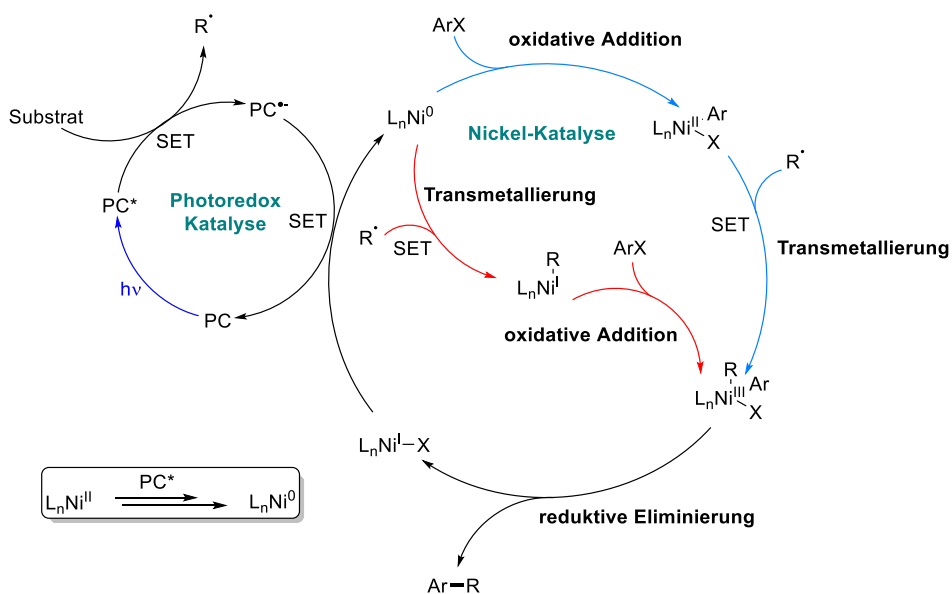


Abbildung 14: Reaktionsweisen aus der Synergie von Photoredox- und Nickel-Katalyse.

Die Redoxbilanz wird meistens durch den Rückelektronentransfer zwischen dem Übergangsmetall und dem Photoredox-Katalysator erhalten. Für eine Unterscheidung beider Reaktionsweisen verwendete die Gruppe von MacMillan 2015 Fluoreszenzauslöschungsexperimente bei ihre C-O-Bindungsknüpfungen. Unter anderem konnte mit einem isolierbarem intermediär entstehendem Ni(II)-Alkoholat-Komplex der elektronisch angeregte Ir-Komplex gequencht werden. Unter weiterer Berücksichtigung von Redoxpotentialen des Ni(II)-Alkoholat-Komplexes postulierten die Autoren einen Katalyzyklus über Redoxschritte.^[199]

Unter Anwendung von Ni(0)-Katalysatoren oder stabileren Ni(II)-Präkatalysatoren können schwerdurchführbare Kohlenstoff-Kohlenstoff-^[200] und sogar Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungsknüpfungen^[199,201,202–205] unter sehr milden Bedingungen geformt werden (überwiegend Raumtemperatur). Meistens wird ein Mechanismus über nachgelagerte Schritte postuliert (Schema 39).



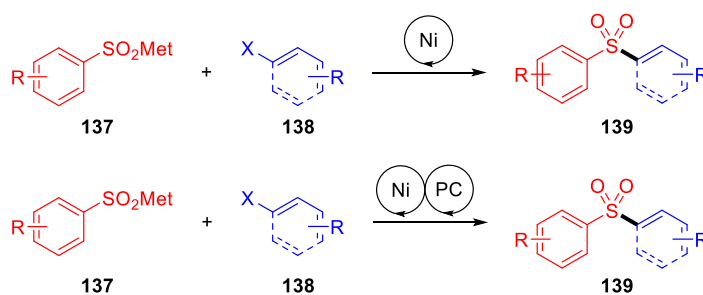
Schema 39: Kreuzkupplungen durch die Kombination von Photoredox- und Nickel-Katalyse.

Ein reaktives Radikal wird vom Photoredox-Katalysator erzeugt und dann vom Nickel-Katalysator abgefangen. Der genaue Katalysezyklus ist noch umstritten. Ausführliche mechanistische Experimente unterstützen eine Addition des entstehenden Radikals an einen Ni(0)-Komplex, um eine Ni(I)-Spezies zu generieren. Der Zyklus wird mit einer oxidativen Addition des Arylhalogenids und anschließender reduktiver Eliminierung zum Kreuzkupplungsprodukt sowie letztendlich einer Einzelelektronenreduktion (SET) am Nickel-Katalysator geschlossen, um den Ni(0)-Komplex zu regenerieren.^[206] Demgegenüber konnten über DFT-Rechnungen festgestellt werden, dass die Addition von einem offenschaligen Intermediat sowohl an einem Ni(0)- oder Ni(II)-Komplex (gleichzeitig) möglich ist. Beide Reaktionspfade führen zu einem Redox-neutralen Zyklus (Schema 39).^[207] Feststeht, dass sowohl die Transmetallierung als auch die reduktive Eliminierung durch die SET-Prozesse erleichtert werden.

2. Zielsetzung und Aufgabenstellung

Das grundlegende Ziel dieser vorliegenden Dissertation war die Entwicklung neuer Synthesemethoden zur Darstellung von Sulfonen bzw. Sulfonamiden, ausgehend von lagerfähigen Sulfinaten (2-Komponenten) sowie über SO₂-Fixierung (3-Komponenten-Reaktion). Dabei sollten mit möglichst luft- und feuchtigkeitsstabilen Startmaterialien gezielt einfache, sicher durchführbare sowie kostengünstige Synthesemethoden entwickelt werden, die über die Prinzipien der „grünen“ sowie nachhaltigen Chemie beurteilt werden sollen. So soll der Zugang zu dem gewünschten Sulfonyl-Strukturmotiv erweitert werden.

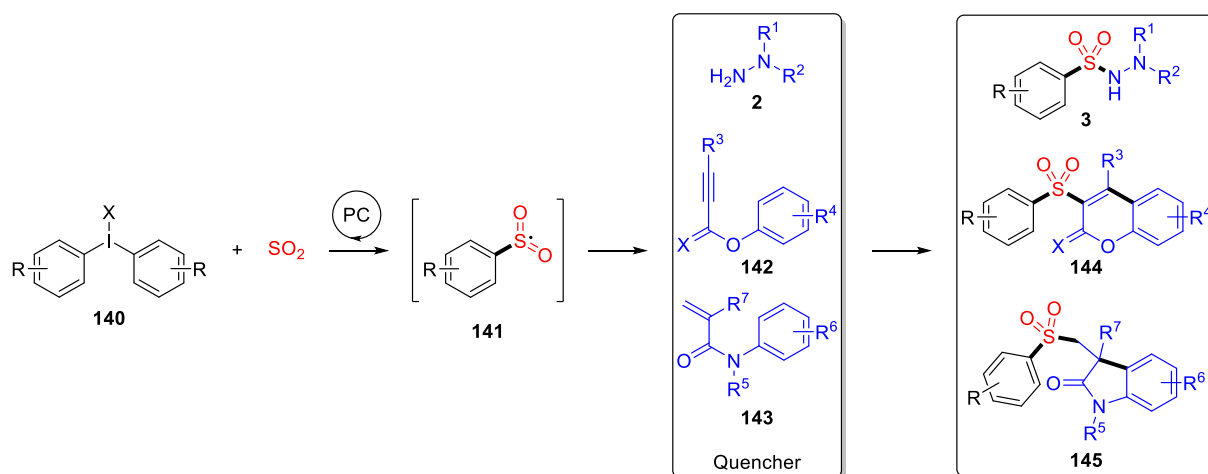
Zu Beginn der Doktorarbeit war zwar bereits eine Nickel-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Sulfinat-Salzen und Arylhalogeniden aus Vorarbeiten aus unserem Arbeitskreis bekannt, jedoch nie in der Literatur etabliert worden.^[208] Dies ist sehr überraschend, da Kosteneffizienz und Nachhaltigkeit, verglichen mit Palladium, die massive Triebkraft auf diesem populären Forschungsgebiet der Kohlenstoff-Kohlenstoff sowie Kohlenstoff-Heteroatom-Kreuzkupplung rechtfertigen.^[209] Aus diesem Grund wurde dieses Projekt hiermit publikationsreif abgeschlossen. Desweiteren soll eine Erweiterung über duale Katalyse mit Photoredox-Katalyse etabliert werden (Schema 40).



Schema 40: Zielsetzung zur Nickel-katalysierten Darstellung von Sulfonen.

Die Fixierung von Schwefeldioxid ist eine attraktive Route zur Darstellung von Sulfonylhaltigen Molekülen wie Sulfonen und Sulfonamiden. In diesem Zusammenhang soll die Verwendung von Diaryliodoniumsalzen, die auch als Arylradikalpräkursor eingesetzt werden,^[210] über Photoredox-Katalyse unter milden Bedingungen erforscht werden.^[172] In Analogie mit Wu's Arbeiten, in der Aryldiazoniumsalze als Arylradikalquelle dienen (siehe Schema 29),^[36,37] sollen ebenfalls Arylsulfonylradikale erzeugt werden und mit einem geeigneten Sulfonylradikalfänger zum Sulfon bzw. Sulfonamid umgesetzt werden (siehe

Schema 41). Hierbei sollen Aryliodoniumsalze **140** als nicht-explosive Alternative zu Aryldiazoniumsalzen getestet werden.^[211]



Schema 41: Zielsetzung zur photoinduzierten SO_2 -Fixierung.

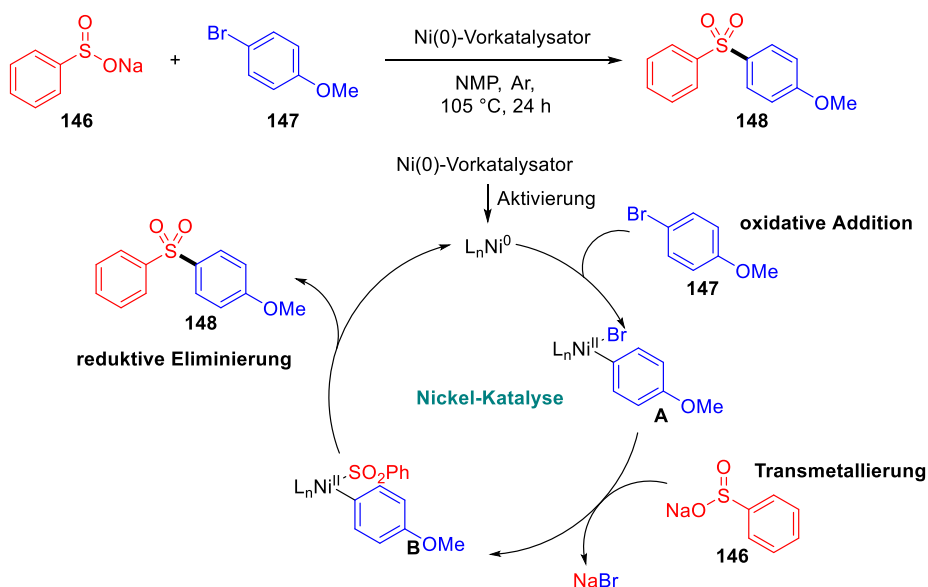
Um lichtinduzierte Reaktion durchführen zu können, sollen zudem eigens konstruierte und mit LEDs bestückte Photoreaktoren entwickelt, in Auftrag gegeben und auf ihre Reproduzierbarkeit hin getestet werden. Der fertige Photoreaktor wird in dem Anhang F kurz beschrieben.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 Darstellung von Sulfonylen über thermische homogene Nickel-Katalyse mit Sulfinaten und Arylbromiden

3.1.1 Nicht publizierte Vorarbeiten

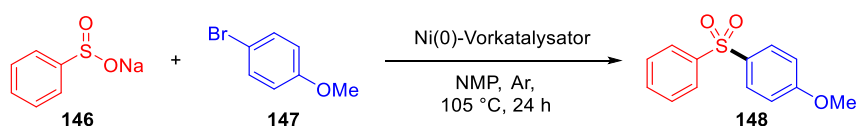
Unter der Prämisse, dass eine Nickel-katalysierte Kreuzkupplung zwischen einem Sulfinat und einem Arylhalogenid unter einem klassischen $\text{Ni}^0/\text{Ni}^{2+}$ -Katalysezyklus abläuft, beruhte das anfängliche Konzept auf dem Einsatz von an Luft stabilen $\text{Ni}(0)$ -Vorkatalysatoren (Schema 42).^[212]



Schema 42: Anfängliches Konzept zur Nickel-katalysierten Darstellung von Diarylsulfonylen.

Als Modellsystem wurde kommerziell erhältliches Natriumphenylsulfonat **146**, 4-Methoxyphenylbromid **147** und der einfach zugängliche Naphthyl-Komplex **149**^[213] ausgewählt. Ein elektronereiches Arylbromid wurde verwendet, da angenommen wurde, dass die reduktive Eliminierung der ratenbestimmende Schritt sein könnte. Anfängliche Optimierungsversuche ergaben, dass die beste Ausbeute von 79% mit dem Lösungsmittel NMP und mit der Reaktionstemperatur von 105 °C nach 24 Stunden erzielt werden konnte. Als letztes wurden zusätzlich einige literaturbekannte $\text{Ni}(\text{II})$ -Komplexe dargestellt und in der Modellreaktion getestet (Tabelle 2).^[214]

Tabelle 2: Auswahl der verwendeten Ni(0)-Vorläufer.^a



Eintrag	Ni(0)-Vorkatalysator	Ausbeute[%] ^b
1	 149	79
2	 150	71
3	 151	71
4	 152	73
5	 153	86
6	 154	9
7 ^c	 155	36

^a Reaktionsbedingungen: Sulfinat (**146**, 0.55 mmol, 1.1 eq), 4-Methoxyphenylbromid (**147**, 0.5 mmol, 1.0 eq), Ni(0)-Präkatalysator (5 mol%), in 2 mL NMP, unter Argonatmosphäre für 24 Stunden. ^b Isolierte Ausbeute vom Sulfon **148**. ^c mit 10 mol% PPh₃.

Diese letzten Optimierungsversuche zeigten, dass sich die besten Ausbeuten auf Ni(0)-Präkatalysatoren mit monodentanten P-Liganden beschränken und nur minimal voneinander unterscheiden (Tabelle 2, Eintrag 1-5). Bidentante Phosphin-Liganden führten zu einem signifikanten Ausbeuteverlust (Tabelle 2, Eintrag 6). In Gegenwart von Stickstoff-Liganden

wird die katalytische Aktivität ebenfalls minimiert (Tabelle 2, Eintrag 7). Weitere Erkundungen wurden mit **149** vollzogen, da dieser Katalysator relativ einfach im Großmaßstab herzustellen ist. Allerdings führten die Untersuchungen der Substratbreite auf Seiten des Nucleophils sowie Elektrophils zu nicht reproduzierbaren Ausbeuten und somit widersprüchlichen Ergebnissen. Zusätzlich hatte sich die Reaktion von Phenylsulfinat **146** und 4-Methoxyphenylbromid **147** als die effizienteste sowie reproduzierbarste Reaktion herausgestellt. Aus diesen genannten Gründen musste das Katalysatorsystem komplett überarbeitet werden.

3.1.2 Optimierung der Reaktionsbedingung

Dieser Teil der vorliegenden Dissertation wurde veröffentlicht unter dem Titel

Nickel-Catalyzed Synthesis of Diaryl Sulfones from Aryl Halides and Sodium Sulfinates

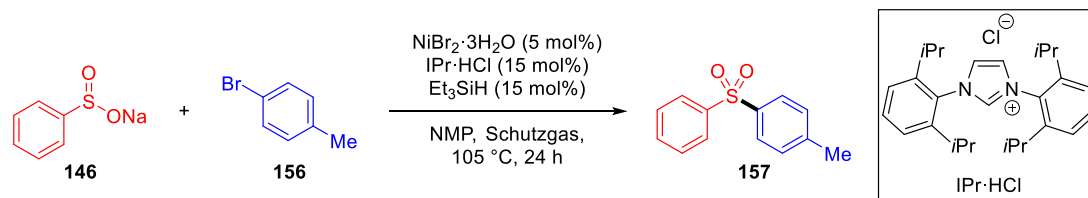
N.-W. Liu, S. Liang, N. Margraf, S. Shaaban, V. Luciano, M. Drost, G. Manolikakes *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 1208–1210.

Die Publikation ist in Anhang A zu finden, das folgende Kapitel widmet sich der Zusammenfassung und Diskussion dieser Veröffentlichung im Kontext der Dissertation.

Unter der Voraussetzung, dass unser anfangs ausgewähltes Katalysatorensystem nicht stabil genug ist und wir trotzdem den Kostenfaktor berücksichtigen wollen, wurde der Fokus auf die *in situ* Generierung eines aktiven, niedervalenten Nickel-Katalysators gelegt. Bei dieser Herangehensweise musste man mit einer aufwändigeren Reaktionsoptimierung rechnen, da die hierbei verwendeten Salze nicht direkt in den Katalysezyklus eingreifen, sondern vorher chemisch reduziert werden müssen. Es wird angenommen, dass dabei ein „Cocktail“ an unterschiedlichen Metallspezies entsteht, was möglicherweise zu einem Selektivitätsverlust führt. Die dynamische Natur dieses katalytischen Systems könnte empfindlich auf Änderung auf Seiten der Edukte reagieren.^[215] Vorteilhaft hingegen ist, dass mehr Liganden im Vergleich zu den Ni(0)-Präkatalysatoren getestet werden können. Basierend auf den Vorarbeiten wurden Natriumphenylsulfinat **146** und 4-Tolylbromid **156** als Modellsystem ausgewählt. Der Umstieg von 4-Methoxyphenylbromid **147** auf 4-Tolylbromid **156** ist mit der Annahme begründet, dass 4-Methoxyphenylbromid **147** eines der besten Elektrophile für diese Reaktion

ist. Die Optimierungsversuche wurden beschränkt auf die Nickel-Quelle, das Reduktionsmittel, den Liganden sowie das Lösungsmittel (Tabelle 3).

Tabelle 3: Ausgewählte Optimierungsversuche für die Darstellung von Sulfon 157 über eine Nickel-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Sulfinat 146 und Arylbromid 156.^a



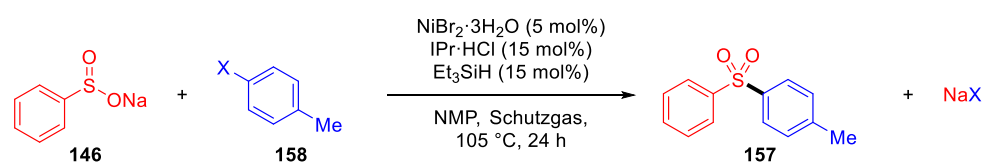
Eintrag	Änderung an der optimierten Bedingung	GC-Ausbeute [%] ^b
1	keine	89 (77) ^c
2	Ni(COD) ₂ statt NiBr ₂ ·3H ₂ O, ohne Et ₃ SiH	8
3	NiCl ₂ ·6H ₂ O statt NiBr ₂ ·3H ₂ O	34
4	NiCl ₂ (DME) statt NiBr ₂ ·3H ₂ O	38
5	NiBr ₂ (DME) statt NiBr ₂ ·3H ₂ O	89
6	Ni(acac) ₂ statt NiBr ₂ ·3H ₂ O	50
7	Ohne Et ₃ SiH	41 (38) ^c
8	Zn statt Et ₃ SiH	65
9	Mn statt Et ₃ SiH	6
10	PMHS statt Et ₃ SiH	2
11	L-Selektrid statt Et ₃ SiH	0
12	NaH statt Et ₃ SiH	0
13	PPh ₃ statt IPr·HCl	88
14	dppf statt IPr·HCl	19
15	<i>t</i> Bu ₃ P·HBF ₄ statt IPr·HCl	30
16	Mit 10 mol% IPr·HCl	55
17	DMSO	64
18	DMF	20
19	1,4-Dioxan	<5
20	PhMe	<5

^a Reaktionsbedingung: **146** (0.6 mmol, 1.2 eq), **156** (0.5 mmol, 1.0 eq), NiBr₂·3H₂O (5 mol%), IPr·HCl (15 mol%), Et₃SiH (15 mol%) in 2 mL NMP, 105 °C, 24 Stunden unter Schutzgas. ^b GC-Ausbeuten wurden über GC-FID mit *n*Hexadekan als internem Standard bestimmt. ^c Isolierte Ausbeuten sind in Klammern angegeben.

Nach intensiven Optimierungsversuchen lieferte ein Katalysatorsystem aus 5 mol% NiBr₂·3H₂O, 15 mol% Et₃SiH und 15 mol% 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid

(IPr·HCl) in NMP die beste GC-Ausbeute von 89% (Tabelle 3, Eintrag 1). Ni(COD)₂ als Ni(0)-Präkatalysator ohne Et₃SiH führte zu einer sehr schlechten Ausbeute (Tabelle 3, Eintrag 3). Abgesehen von NiBr₂(DME) schnitten die restlichen Nickelsalze schlechter ab (Tabelle 3, Eintrag 3-6). Diese Ergebnisse verdeutlichten, dass auch eine geringe Wassermenge sowie O-Liganden toleriert werden. Ohne Reduktionsmittel oder mit anderen Reduktionsmitteln wie Zn, Mn, Polymethoxysiloxan (PMHS), L-Selektrid und NaH konnten GC-Ausbeuten von bis zu 65% erreicht werden (Tabelle 3, Eintrag 7-12). Unter den verwendeten monodentaten oder bidentaten Liganden lieferte IPr·HCl die beste Ausbeute (Tabelle 3, Eintrag 1 und Eintrag 12-15). Der Überschuss an IPr·HCl war nötig, um einen höheren Umsatz und somit eine höhere Ausbeute zu erzielen (Tabelle 3, Eintrag 16). Wechselt man das Lösungsmittel steigerte dies nicht die Ausbeute (Tabelle 3, Eintrag 17-20).

Tabelle 4: Einfluss des Nucleofugs auf die Darstellung von Sulfon 157.^a



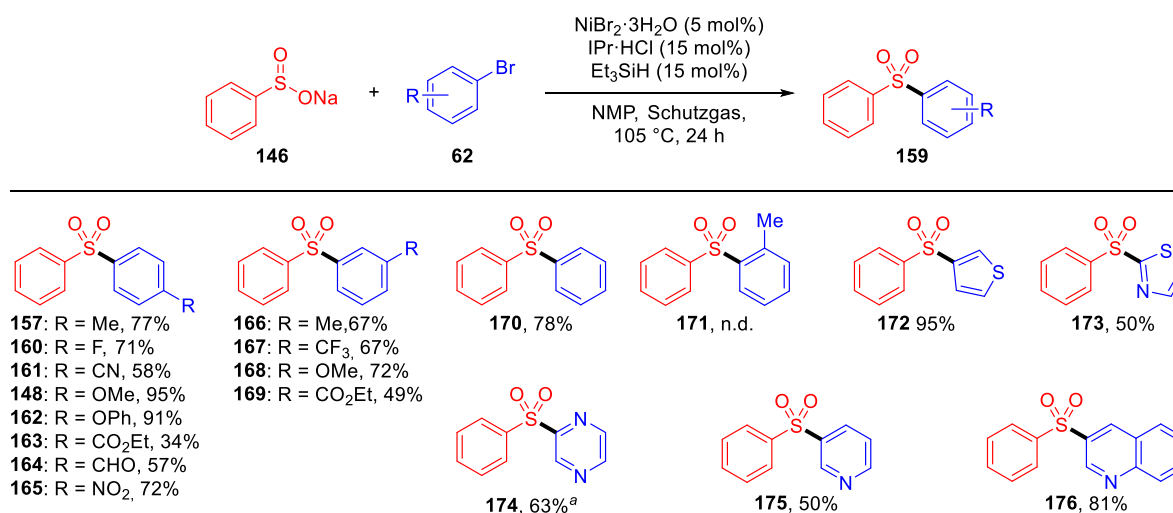
Eintrag	X	Ausbeute[%] ^b
1	Cl	-
2	Br	77
3	I	82
4	OTf	-

^a Reaktionsbedingung: **146** (0.6 mmol, 1.2 eq), **158** (0.5 mmol, 1.0 eq), NiBr₂·3H₂O (5 mol%), IPr·HCl (15 mol%), Et₃SiH (15 mol%) in 2 mL NMP, 105 °C, 24 Stunden unter Schutzgas. ^b Isolierte Ausbeute.

Als nächstes wurde der Einfluss der Abgangsgruppe untersucht (Tabelle 4). Allerdings führten unaktivierte Arylchloride bzw. Aryltriflate nicht zum Produkt (Tabelle 4, Eintrag 1 und 4). Aryliodide hingegen konnten erwartungsgemäß verwendet werden (Tabelle 4, Eintrag 2-3).

3.1.3 Substratbereich

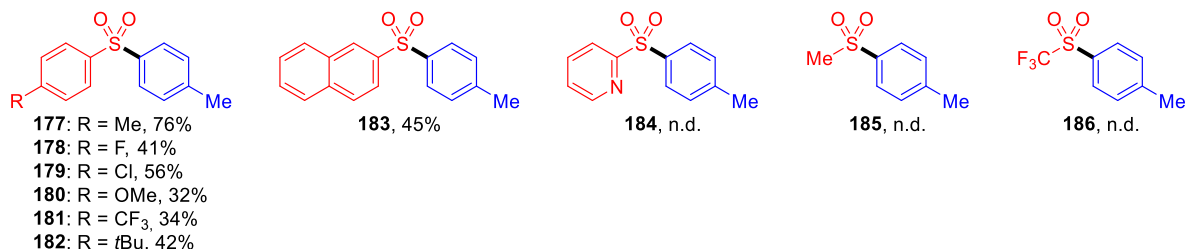
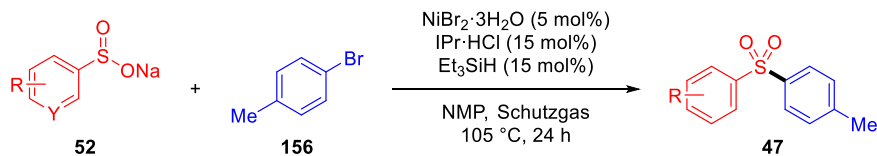
Nach der Etablierung der optimierten Bedingung wurden die Untersuchungen bezüglich der Limitierung auf Seiten des elektrophilen Kupplungspartners auf Arylbromide und auf aktivierte Arylchloride beschränkt. Die Kreuzkupplung mit Natriumphenylsulfonat **146** sind in dem Schema 43 aufgeführt.



Schema 43: Substratbreite der Arylhalogeniden.^a 2-Chlorpyrazin wurde hier verwendet.

Insgesamt konnten gute bis exzellente Ausbeuten erzielt werden. Allgemein lässt sich ableiten, dass elektronenreiche Substrate, wie 4-Phenoxyphenylbromide, höhere Ausbeuten erzielen als elektronenarme, wie 4-Brombenzoatethylester (vgl. **162** und **163**). Zusätzlich wurden unterschiedliche funktionelle Gruppe wie Aldehyde, Cyanide oder Nitro-Gruppen toleriert (siehe **164**, **161** und **165**). Darüber hinaus führten heteroaromatische Arylbromide sowie ein aktiviertes Arylchlorid als Kupplungspartner zu den Heteroarylsulfonen **172-176** mit Ausbeuten zwischen 50-95%. Allerdings war diese Nickel-katalysierte Kreuzkupplung unwirksam sobald *ortho*-substituierte Arylbromide eingesetzt wurden. Beim Einsatz von 2-Tolylbromid ließ sich das entsprechende Sulfon **171** nicht beobachten. Diese sterische Limitierung lässt sich auch bei den verwandten Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen von Sulfonaten und Arylhalogeniden beobachten.^[75]

Wird der nukleophile Kupplungspartner variiert, lieferte die Reaktion lediglich moderate bis gute Ausbeuten (Schema 44).



Schema 44: Substratbereich der Natriumsulfonatsalze vom Typ 30.

Arylsulfinate **52** mit elektronendonierenden und elektronenziehenden Gruppen oder Halogenen am Kern können unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen eingesetzt werden. So ließen sich Diarylsulfone **177-183** mit Ausbeuten im Bereich von 32-76% darstellen. Darüber hinaus führte bei den Beispielen mit schlechten Ausbeuten die Variation der Temperatur, der Katalysatormenge oder der Sulfinatäquivalente nicht zu einer signifikanten Ausbeutesteigerung. Zudem konnte gezeigt werden, dass durch die Variation des Nukleophils kein Zugang zu Alkylarylsulfonen (**185** und **186**) bzw. Heteroarylsulfonen (**184**) möglich ist.

3.2 Darstellung von Sulfonen mit einem dualen Nickel/Photoredox Katalysesystem über sichtbares Licht

Dieser Teil der vorliegenden Dissertation wurde veröffentlicht unter dem Titel

Visible-Light Photoredox/Nickel Dual Catalysis for the Cross-Coupling of Sulfinic Acid Salts with Aryl Iodides

N.-W. Liu, K. Hofman, A. Herbert, G. Manolikakes *Org. Lett.* **2018**, *20*, 760–763.

Die Publikation ist in Anhang B zu finden, das folgende Kapitel widmet sich der Zusammenfassung und Diskussion dieser Veröffentlichung im Kontext der Dissertation.

3.2.1 Einleitung

Auch wenn die in Kapitel 3.1 diskutierte Nickel-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Sulfinaten und Arylhalogeniden die erste Methode ihrer Art ist, besitzt dieses Beispiel folgende Nachteile:

- 1) die harsche Reaktionstemperatur von 105 °C
- 2) die dreifache Menge an teuren NHC-Liganden (15 mol%) im Vergleich zum Nickel-Salz (5 mol%)
- 3) einen zusätzlichen Hydriddonor (Et₃SiH) als Aktivator
- 4) die Verwendung des reproduktionstoxischen Lösungsmittel NMP^[216]
- 5) eine eingeschränkte Substratbreite auf Seiten beider Kupplungspartner

Signifikante Vorteile gegenüber ähnlichen Transformationen basierend auf Palladium^{-[73–79]} oder Kupfer-Katalyse^[80–82,84–89,97] lassen sich daher nicht aufweisen.

Unter der Annahme, dass die thermische Nickel-katalysierte Darstellung von Diarylsulfonen über einen traditionellen Ni⁰/Ni²⁺-Katalysezyklus abläuft (vgl. Schema 42), könnte entweder die Transmetallierung mit dem Sulfinat oder die darauffolgende reduktive Eliminierung eines elektronenarmen Ni(II)-Sulfinatkomplexes der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sein. Wie bereits im Kapitel 1.4.2 erwähnt, erleichtert die Kombination von Nickel- und Photoredox-Katalyse die herausfordernde C-S-Bindungsknüpfung. Im Folgenden wird der erfolgreiche Einsatz einer Photoredox-/Nickel-Katalyse für den Zugang zu Sulfonen ausgehend von

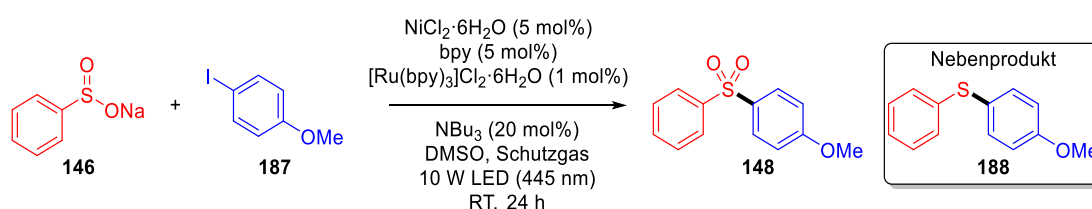
Natrium- und Lithiumsulfonaten mit Aryliodiden diskutiert. Darüber hinaus ermöglichen sowohl spektroskopische als auch experimentelle Untersuchungen einen Einblick in den Reaktionsmechanismus.

Vor und nach der Veröffentlichung dieses Teils der vorliegenden Dissertation publizierten die Arbeitskreise von Magnus Rueping^[100] und Gary A. Molander^[101] unabhängig voneinander ebenfalls verwandte Sulfonyl-Darstellungsmethoden basierend auf einer dualen Ni/Photoredox-Katalyse.

3.2.2 Optimierung

Für die Ausgangsreaktion wurden 4-Iodanisol **186** und Natriumphenylsulfonat **146** ausgewählt. Typisch für Photoredox-Katalyse wurde die Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur beschränkt. Als Optimierungsparameter wurden das Lösungsmittel, die Nickel-Quelle, der Ligand, die Photoredox-Katalysatoren und zum Schluss Additive untersucht. Das beste Ergebnis konnte mit folgendem Katalysatorensystem erreicht werden: NiCl₂·6H₂O (5 mol%) als die günstigste Nickel-Quelle, 2,2'-Bipyridin (bpy, 5 mol%) als Ligand, Ru(bpy)₃Cl₂·6H₂O (1 mol%) als Photoredox-Katalysator und NBU₃ (20 mol%) als Additiv in dem gering toxischen Lösungsmittel DMSO^[217]. In Tabelle 5 sind folgende Abänderung von der optimierten Bedingung und ihre Auswirkungen auf die Ausbeute aufgeführt.

Tabelle 5: Ausgewählte Optimierungsversuche für die Darstellung von Sulfone 148 über ein Nickel-/Photoredox-Katalysesystem ausgehend von Sulfonat 146 und Aryliodid 187.^a



Eintrag	Änderung an der optimierten Bedingung	GC-Ausbeute [%] ^b
1	Keine	87 (85) ^c
2	Mit Ru(bpz) ₃ (PF ₆) ₂ statt Ru(bpy) ₃ Cl ₂ ·6H ₂ O	<5
3 ^d	Mit Eosin Y statt Ru(bpy) ₃ Cl ₂ ·6H ₂ O	12
4	Mit Ir(ppy) ₃ statt Ru(bpy) ₃ Cl ₂ ·6H ₂ O	32

5	Mit Cu(dpp) ₂ PF ₆ statt Ru(bpy) ₃ Cl ₂ ·6H ₂ O	<5
6	Mit Ir(dtbbpy)(ppy) ₂ PF ₆ statt Ru(bpy) ₃ Cl ₂ ·6H ₂ O	60
7	NiBr ₂ ·3H ₂ O statt NiCl ₂ ·6H ₂ O	84
8	NiBr ₂ (DME) statt NiCl ₂ ·6H ₂ O	85
9	NiCl ₂ (DME) statt NiCl ₂ ·6H ₂ O	86
10	Mit [Ni(PPh ₃) ₂ (1-Np)Br] (149) statt NiCl ₂ ·6H ₂ O	17
11	Mit dtbbpy statt bpy	75
12	Mit phen statt bpy	40
13	Mit PPh ₃ statt bpy	56
14	Mit tBu ₃ P·HBF ₄ statt bpy	31
15	Mit dppe statt bpy	5
16	Mit IMes·HCl statt bpy	22
17	Mit DMF statt DMSO	40
18	Mit NMP statt DMSO	31
19	Mit MeOH oder MeCN statt DMSO	-
20	Nicht entgastes DMSO	38
21	Ohne Additiv NBU ₃	58
22	Mit NEt ₃ statt NBU ₃	67
23	Mit DABCO statt NBU ₃	73
24	Mit 1.5 eq PhSO ₂ Na	64
25	Ohne bpy	58
26	Ohne NiCl ₂ ·6H ₂ O	<5
27	Ohne Ru(bpy) ₃ Cl ₂ ·6H ₂ O	11
28	Ohne Bestrahlung	-

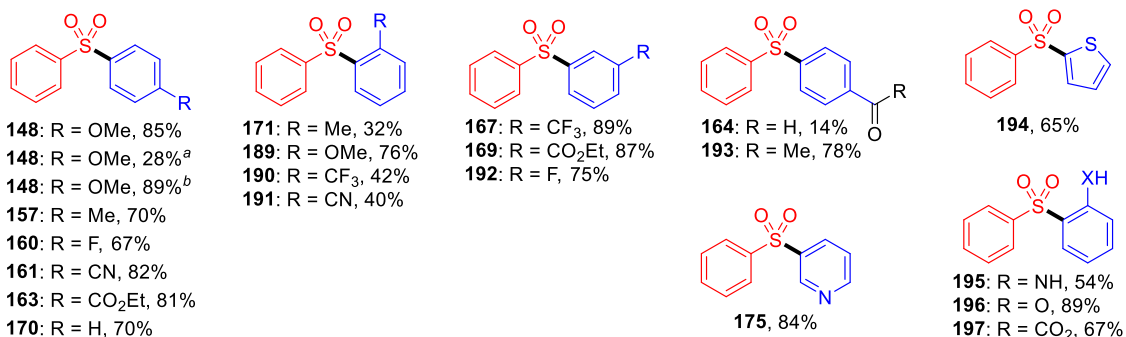
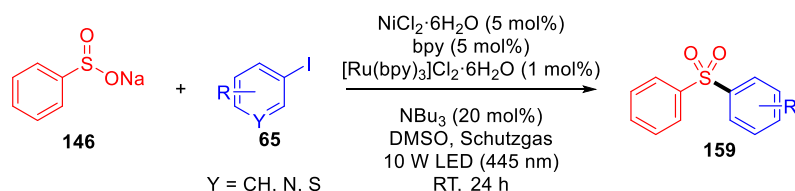
^a Reaktionsbedingung: **146** (1.0 mmol, 2.0 eq), **187** (0.5 mmol, 1.0 eq), NiCl₂·6H₂O (5 mol%), bpy (5 mol%), Ru(bpy)₃Cl₂·6H₂O (1 mol%) in 2 mL entgastem DMSO, RT, 24 Stunden unter blauer Bestrahlung (10 W, 445 nm). ^bGC-Ausbeuten wurden über GC-FID mit Biphenyl als interner Standard bestimmt. ^c Isolierte Ausbeute sind in Klammern angegeben. ^d Mit grüner LED (10 W, 520 nm) bestrahlt.

Bei Raumtemperatur und einer blauen Beleuchtung von 24 Stunden konnte das Zielprodukt **148** in 85% Ausbeute (87% GC-Ausbeute) isoliert werden (Tabelle 5, Eintrag 1). Mit anderen Photoredox-Katalysatoren basierend auf Übergangsmetallen (Ru, Ir und Cu) oder einem organischen Farbstoff (Eosin Y) konnten nur geringere Ausbeuten erzielt werden (Tabelle 5, Eintrag 2-6). Die Wahl der Ni(II)-Quelle hatte keinen Einfluss auf die Effizienz dieser Reaktion (Tabelle 5, Eintrag 7-9). Wird jedoch ein Nickel(0)-Vorläufer verwendet wie

[Ni(PPh₃)₂(1-Np)Br] (**149**) erreicht man eine geringere Ausbeute (Tabelle 5, Eintrag 10). Durch eine Reihe von mono- und bidentaten Liganden konnte festgestellt werden, dass bidentate Stickstoff-Liganden am geeignetsten sind (Tabelle 5, Eintrag 11-16). Andere polare, aprotische Lösungsmittel wie DMF oder NMP können auch eingesetzt werden. Dabei wurde jedoch eine signifikante Ausbeuteeinbuße beobachtet (Tabelle 5, Eintrag 17-18). In Methanol oder Acetonitril erfolgte allerdings keine Produktbildung (Tabelle 5, Eintrag 19). Da Ni- und Ru-Komplexe mit Hydratwasser eingesetzt werden können, scheint diese Reaktion zumindest kleine Mengen an Wasser zu tolerieren. Wohingegen eine Sauerstoffempfindlichkeit festgestellt werden konnte, da nicht entgastes DMSO zu einer geringeren GC-Ausbeute von lediglich 38% führt (Tabelle 5, Eintrag 20). Die Zugabe des Additiv NBu₃ war essentiell für eine höhere Ausbeute. Beim Weglassen verringerte sich die GC-Ausbeute auf 58% und die Entstehung des entsprechenden Thioethers **188** als Nebenprodukt wird nicht unterdrückt (Tabelle 5, Eintrag 21, Schema 51). Zwei Äquivalente an Sulfinat **146** sind nötig für eine höhere Umsetzung von Aryliodid **187**. Eine Verringerung der Sulfinat-Menge bewirkt eine schlechtere Ausbeute von nunmehr 64% (Tabelle 5, Eintrag 24). Wird der Ligand oder der Photoredox-Katalysator weggelassen, beobachtete man trotzdem eine Produktbildung (Tabelle 5, Eintrag 25 und 27). Wohingegen in Abwesenheit von Licht oder einer Nickel-Quelle gar kein Produkt bzw. lediglich Spuren festgestellt werden konnten (Tabelle 5, Eintrag 26 und 28).

3.2.3 Substratbereich

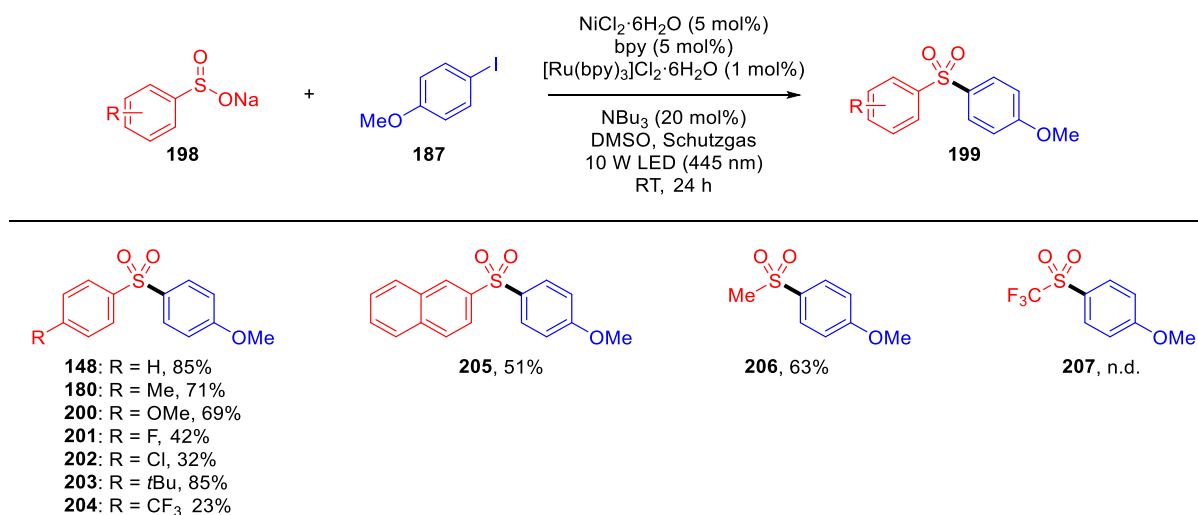
Nach den Optimierungsversuchen wurde als erstes die Reaktion zwischen Natriumphenylsulfinat **146** und einer Vielzahl von Aryl- und Heteroaryliodiden des Typs **65** sowie einem Arylbromid untersucht (Schema 45).



Schema 45: Substratbereich des elektrophilen Kupplungspartners.^a Mit 4-MeOC₆H₄Br (**147**) als Substrat.^b 2 mmol Ansatz.

Unter optimierten Reaktionsbedingungen kann eine Vielzahl von Diarylsulfonen (**159**) mit elektronenziehenden sowie elektronenschiebenden Substituenten in einem Ausbeutebereich von 14-89% dargestellt werden. Substituenten an der *para*- oder *meta*-Position sind unproblematisch (**148**, **157**, **160**, **161**, **163**, **167**, **169**, **129** und **192**). *Ortho*-substituierte Aryliodide führen allerdings zu schlechten Ausbeuten (**171**, **189-191**). Die geringere Reaktivität solcher sterisch-überfrachteter Arylhalogenide ist nichts Ungewöhnliches in der Nickel-Katalyse.^[218] Einige sensitive Funktionalitäten wie Ester- (**163** und **169**), Trifluormethyl- (**167** und **190**), Cyano- (**161** und **191**) sowie Keto-Gruppen (**164** und **193**) werden toleriert. Interessanterweise werden auch Substrate mit aziden Protonen wie N-H oder O-H-Bindungen bei dieser Reaktion umgesetzt. Somit können auch ungeschützte Anilin- (**195**), Phenol- (**196**) und Benzoesäure-Derivate (**197**) in Ausbeuten von 54-89% dargestellt werden. Erwähnenswerterweise können Heteroaryliodide als Kupplungspartner eingesetzt werden (siehe anhand Sulfone **175** und **194**), da Heteroaromaten neben polaren, ungeschützten Gruppen in der Medizinalchemie von besonderer Bedeutung sind.^[219,220] Lediglich die Aldehyd-Funktionalität (siehe **164**) führt zu einer schlechten Ausbeute von lediglich 14%, da vermutlich die Aldehyd-Gruppe redox-empfindlich ist. Kupplungspartner wie das elektronreiche Arylbromid **147** führen mit unserem Katalysesystem zu einer geringeren Ausbeute von 28% des Sulfons **148**, weshalb von weiteren Untersuchungen mit Arylbromiden abgesehen wurde. Die Reaktion kann auch in einer Ansatzgröße von 2 mmol bezogen auf das Aryliodid durchgeführt werden und erzielte Sulfon **148** in einer Ausbeute von 89%.

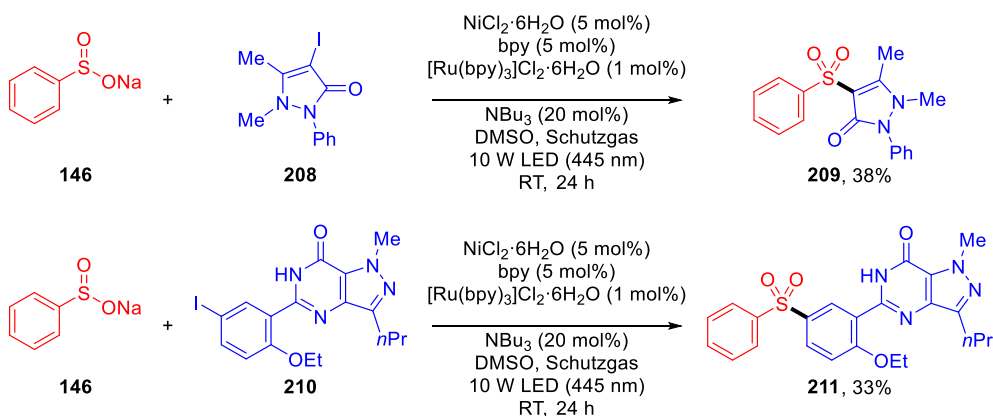
Als nächstes wurden diverse Sulfinat des Typs **198** unter der besten Reaktionsbedingung durchgeführt. Unterschiedliche funktionelle Gruppen haben sich als geeignet herausgestellt (Schema 46).



Schema 46: Substratbereich des nukleophilen Kupplungspartners.

Reaktionen mit *para*-substituierten aromatischen Sulfinaten mit Alkyl-, Methoxy-, Fluor-, Chlor- oder Trifluormethyl-Resten ergeben Sulfone (**180**, **200-204**) mit Ausbeuten in Bereich von 23-85%. Im Gegensatz zu den thermischen Nickel-Katalysen aus Kapitel 3.1 können hier sogar Alkylsulfinat verwendet werden (siehe Sulfon **206**). Allerdings führt das elektronenärmere Langois-Reagenz (**45**) nicht zum Zielprodukt **207**. Eine desulfonylierende Trifluormethylierung kann als Nebenreaktion ausgeschlossen werden.

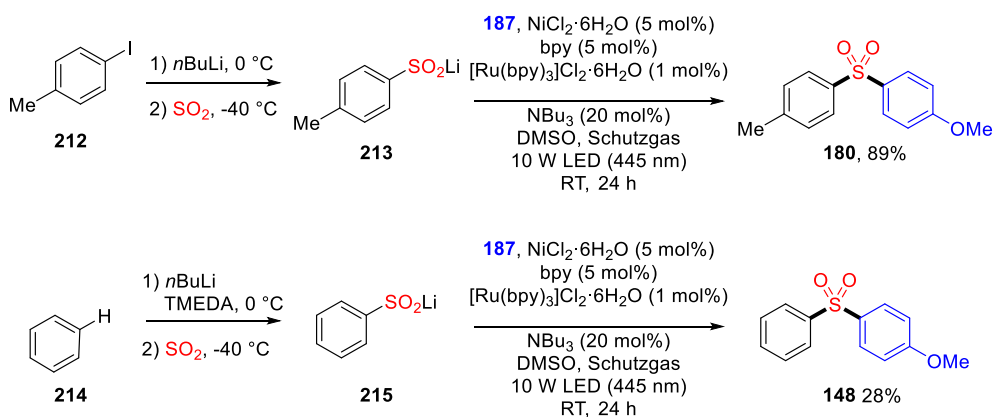
Als nächstes wurde das entwickelte Katalysatorensystem zur Funktionalisierung von komplexeren wirkstoffartigen Elektrophilen angewendet, da eine Endstufenmodifizierung ein wichtiges Kriterium in der Medizinalchemie ist.^[221] Hierzu wurden das Iodid **208**, basierend auf den nichtsteroidalen Entzündungshemmer Phenazon^[222], sowie das Aryliodid **210** mit der Kernstruktur von dem PDE-5-Hemmer Sildenafil^[223] getestet (Schema 47).



Schema 47: Endstufenmodifizierung an wirkstoffartigen Molekülen.

Zu unserer Freude waren beide Substrate (**208** und **210**) für diese Kreuzkupplungsreaktionen geeignet und führten zu den sulfonylierten Produkten (**209** und **211**). Auch wenn die Ausbeuten (38 % und 33%) noch ausbaufähig sind, verdeutlichten diese zwei Beispiele das Potential für eine Late-Stage-Funktionalisierung von hochfunktionalisierten Molekülen.

Um die Substratbreite auf Seiten des Nucleophils zu erweitern und um die limitierte, kommerzielle Verfügbarkeit von Natriumsulfonaten zu umgehen, wurden Lithiumsulfonate (**213** und **215**) angewendet (Schema 48).



Schema 48: Synthese und Kupplung von Lithiumsulfonaten.

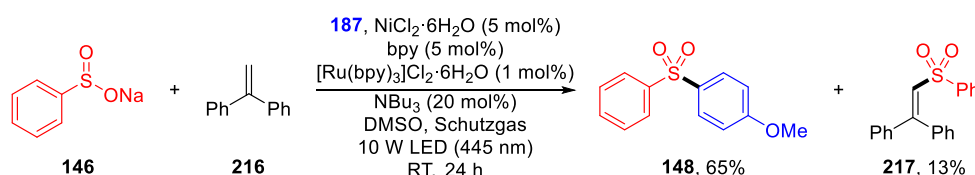
Allgemein kann man Lithiumsulfonate einfach durch nukleophile Addition von Lithiumorganylanen an SO_2 gewinnen (vgl. Schema 16). Die Lithiumorganyle hierfür wurden über Li/I-Austausch von **212** oder einer TMEDA-unterstützte Deprotonierung von Benzol **214** hergestellt und mit SO_2 zu den entsprechenden Lithiumsulfonaten (**213** und **215**) umgesetzt. Im Anschluss wurden diese zwei Rohprodukte mit 4-Iodanisol (**187**) gekuppelt. Man erhielt die entsprechenden Sulfone **180** und **148** in einer Ausbeute von 89% und 28%. Somit konnte

gezeigt werden, dass Organolithiumchemie und diese duale Katalyse kombinierbar sind. Dies bedeutet auch, dass die anfangs erwähnte begrenzte kommerzielle Vielfalt von (Natrium-)Sulfinaten jetzt nur noch auf die Zugänglichkeit von Lithiumverbindungen limitiert ist.

3.2.4 Mechanistische Studien und postulierter Mechanismus

Um einen Einblick in den Mechanismus dieser Reaktion zu erhalten, wurden einige spektroskopische Untersuchungen sowie Kontrollexperimente durchgeführt.

Wird unter Standardbedingungen noch 1,1-Diphenylethylen **216** als Radikalfänger hinzugegeben erhält man das Zielprodukt **148** und das entsprechende Sulfonylradikalabfangprodukt **217** in Ausbeuten von 65% bzw. 13%. Der Erhalt des Vinylsulfones **217** ist ein klares Indiz für die Anwesenheit von offenschaligen Intermediaten (Schema 49).



Schema 49: Radikalfängerreaktion mit 1,1-Diphenylethylen (**216**).

Nach Bestimmung des Photonenflusses mit dem chemischen Aktinometer Ferrioxalat wurde dadurch die chemische Quantenausbeute mit einem Wert weit unter 1 ($\Phi = 0.015$) festgestellt (Abbildung 15). Dies spricht für einen photoinduzierten Prozess, wo Radikalketten entweder keine oder eine untergeordnete Rolle spielen.

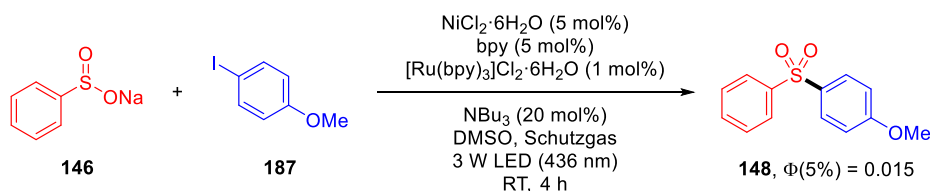


Abbildung 15: Bestimmung der chemischen Quantenausbeute.

Stationäre Fluoreszenzauslöschungsexperimente dargestellt mit der Stern-Volmer Gleichung (siehe Gleichung 1) deuten an, dass einzig das Sulfinat **146** in der Lage war den elektronisch-

angeregten Photoredox-Katalysator $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ zu quenchen (Abbildung 16). Mit 4-Iodanisol (**187**) und NBu_3 lässt sich keine Reaktion beobachten. Da die Löslichkeit von NBu_3 in DMSO gering ist,^[224] sollte dieses Ergebnis für das Amin nur mit Vorsicht interpretiert werden.

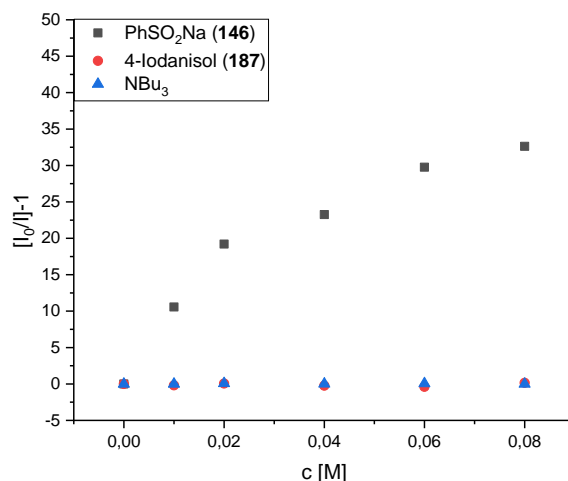
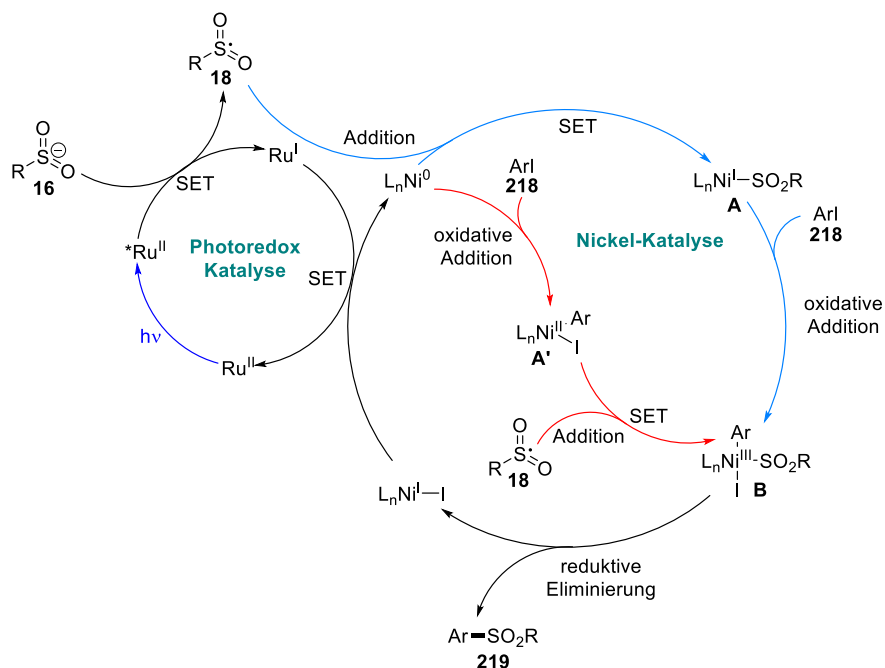


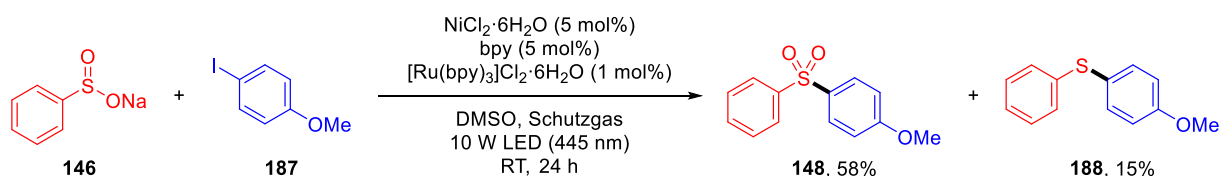
Abbildung 16: Stern-Volmer Quenching Experimente.

Basierend auf den erhaltenen Ergebnissen und den bisherigen Veröffentlichungen^[194] wurde der Reaktionsmechanismus folgendermaßen postuliert (Schema 50): Durch Lichtabsorption wird der Ru^{II} Photoredoxkatalysator in einen langlebigen elektronisch angeregten Zustand angehoben. Dieser geht mit dem Sulfinat **16** eine Einelektronenoxidation ein und erzeugt ein Sulfonylradikal **18** und einen Ru^{I} -Komplex. Die anschließende radikalische Addition von **18** an L_nNi^0 erzeugt eine Ni^{I} -Spezies **A**, welche nach einer oxidativen Addition mit Aryliodid **218** einen Ni^{III} -Komplex **B** bildet. Durch reduktive Eliminierung wird das Sulfonylradikal **18** und $\text{L}_n\text{Ni}^{\text{I}}$ dargestellt. Durch einen Einelektronenrücktransfer zwischen Ru^{I} und $\text{L}_n\text{Ni}^{\text{I}}$ werden Ru^{II} sowie L_nNi^0 regeneriert. Damit schließt sich dieser Katalysezyklus. Alternativ kann die Addition des Sulfonylradikals **18** und folgende oxidative Addition von **218** in umgekehrter Reihenfolge ablaufen. Dies führt ebenfalls zu einem geschlossenen Zyklus. Die Generierung von Sulfonylradikalen aus Sulfinaten würde auch erklären, warum das Langois-Reagenz (**45**) als Nukleophil nicht geeignet ist. Entweder ist die Oxidation eines elektronenarmen Sulfinates schwierig oder das entsprechende Sulfonyl-Radikal ist nicht stabil genug für die anschließende Addition am Nickel.^[225]



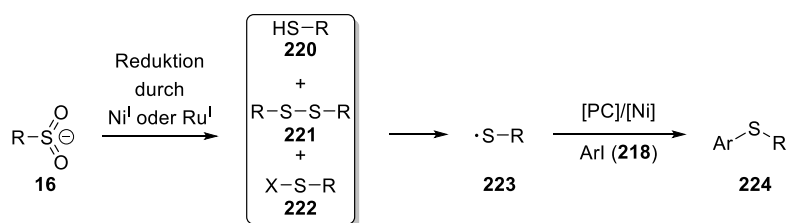
Schema 50: Vereinfachter postulierte Katalysezyklus.

Jedoch wird mit diesem postulierten Mechanismus nicht auf die Bildung von Nebenprodukten sowie die vorteilhafte Wirkung von Aminen eingegangen. Wird NBu_3 bei der Ausgangsreaktion weggelassen so beobachtet man eine signifikante Bildung des entsprechenden Thioethers **188** (Schema 51).



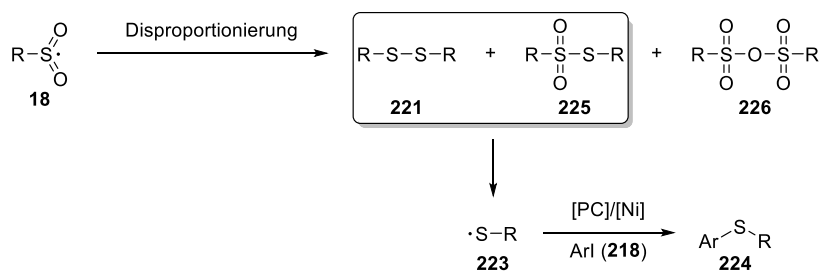
Schema 51: Thioetherbildung in Abwesenheit von NBu_3 .

Interessanterweise reichten dabei katalytische Mengen von 20 mol% von NBu_3 aus, da eine Erhöhung auf 150 mol% zu keiner signifikanten Ausbeuteerhöhung von **148** führt. Die Bildung von Thioether **188** kann man über zwei Hypothesen erklären: Auf der einen Seite können Sulfinate (**16**) durch eine Ni^I -Spezies oder einen Ru^I -Komplex zu einem Thiol (**220**), einem Disulfid (**221**) oder einem Sulfenylhalogenid (**222**) reduziert werden (Schema 52).^[226]



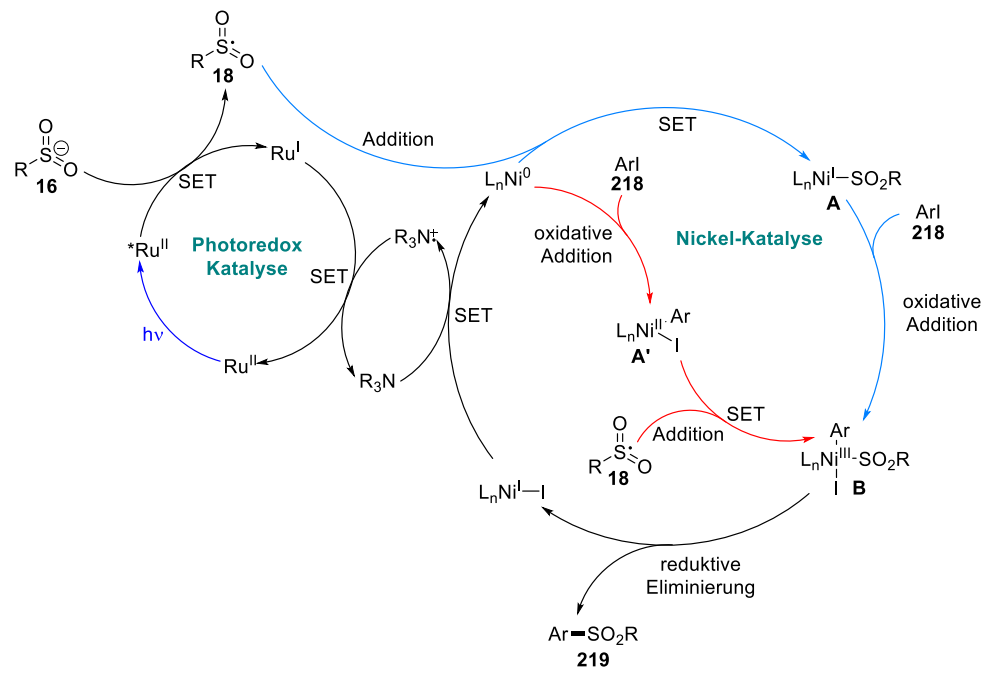
Schema 52: Reduktion von Sulfinaten und ihre anschließende Kreuzkupplung zum Thioether.

Diese Zwischenprodukte **220-222** dienen als Vorstufen von Thiyl-Radikalen (**223**), welche ebenfalls in einer Nickel-/Photoredox-Katalyse mit Aryliodiden (**218**) kreuzkuppeln können (siehe Thioether **224**).^[202–205] Auf der anderen Seite sind Sulfonylradikale ebenfalls für Disproportionierungsreaktionen in Abwesenheit von geeigneten Radikalquenchern bekannt.^[227] Dabei entstehen unter anderem Disulfide **221** oder Thiosulfonate **225**, die ebenfalls Thiyl-Radikal-Präkursoren sind (Schema 53).



Schema 53: Disproportionierung von Sulfonylradikalen ohne geeigneten Radikalfänger.

NBu₃ könnte als Mediator für einen noch effizienteren bzw. schnelleren Elektronentransfer zwischen dem Ni- und dem Ru-Zyklus dienen (Schema 54). Einelektronentransferoxidation von dem R₃N durch L_nNi^I-I generiert ein Radikalkation R₃N⁺. Dieses Aminium oxidiert Ru^I und regeneriert somit Ru^{II} und R₃N. Dieser Reaktionspfad könnte insgesamt zu einem schnelleren Reaktionsablauf im Vergleich zur Disproportionierung führen und somit die Bildung von Nebenprodukten wie dem Thioether (**224**) unterdrücken.



Schema 54: Katalysezyklus mit Amin als Elektronen-Transfer Mediator.

3.3 Darstellung von *N*-Aminosulfonamiden durch Photoredox-Katalyse mit sichtbarem Licht

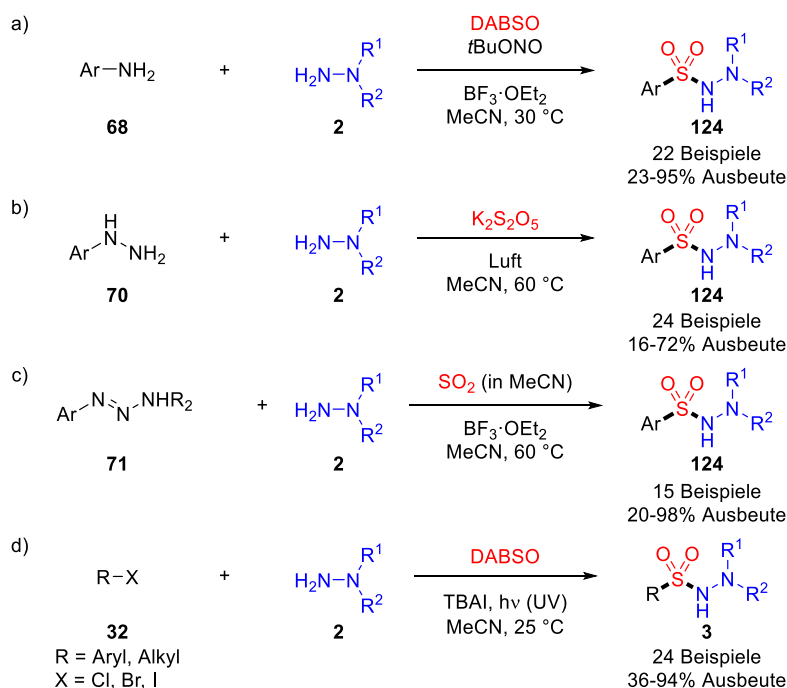
Dieser Teil der vorliegenden Dissertation wurde veröffentlicht unter dem Titel
Visible-Light Photoredox-Catalyzed Aminosulfonylation of Diaryliodonium Salts with Sulfur Dioxide and Hydrazines

N.-W. Liu, S. Liang, G. Manolikakes *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1308–1319.

Die Publikation ist in Anhang C zu finden, das folgende Kapitel widmet sich der Zusammenfassung und Diskussion dieser Veröffentlichung im Kontext der Dissertation.

3.3.1 Einleitung

In Rahmen der SO₂-Fixierung zur Darstellung von Sulfonamiden konnte die Gruppe um Wu 2014 eine freie radikalische Reaktion zur Darstellung von *N*-Aminosulfonamiden in guten bis sehr guten Ausbeuten etablieren (siehe Kapitel 1.3.3 und Schema 29). Dabei wurden die *in situ* generierten Kohlenstoff-zentrierten Radikale über Diazoniumsalze (**69**) erzeugt. Darauf folgend erschienen mehrere Publikationen mit analogen Reaktionen zur Darstellung von *N*-Aminosulfonamiden mit unterschiedlichen Radikalpräkursoren. Über Aryl- und Alkylhalogeniden (**32**) durch Photolyse mit UV-Licht,^[149] über eine *in situ* Generierung von Diazoniumsalzen (**69**) aus Aminen (**68**),^[228] Triazenen (**71**)^[148] oder aromatische Hydrazinen (**70**)^[150] konnten offenschalige Spezies generiert und letztlich zum *N*-Aminosulfonamid (**124** und **3**) umgesetzt werden (Schema 55).



Schema 55: Literaturbekannte analoge Methoden zur Darstellung von *N*-Aminosulfonamiden.

Jedoch besitzen diese Methoden Nachteile: Erstens die Sulfonylradikale werden über *in situ* generierte Diazoniumsalze erzeugt (Schema 55a bis Schema 55c). Zweitens durch den Einsatz von UV-Strahlung müssen sowohl spezielle Gerätschaften verwendet werden als auch potentielle Nebenreaktionen in Betracht gezogen werden (Schema 55d). Auch wenn es sich bei den gezeigten Beispielen um eine sichere Verwendung von Diazoniumsalzen handelt, die *in situ* dargestellt und verbraucht werden,^[211] sollte das Potential einer heftigen Zersetzung sowie einer Explosion nicht unterschätzt werden.^[229]

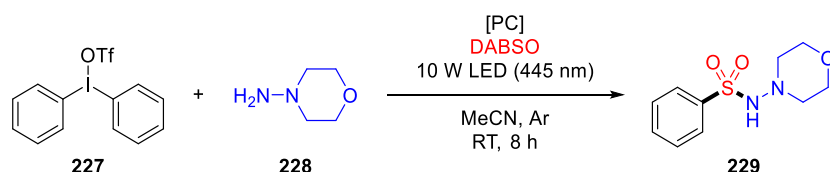
Diaryliodoniumsalze hingegen sind luft- und wasserstabile Verbindungen, die einfach darstellbar sind und eine breite Anwendung als ionisches bzw. radikalisches Arylierungsmittel haben. In einigen Fällen erzielen diese Aryltransferreagenzien bessere Ergebnisse als die entsprechenden Diazoniumsalze.^[211,230] Die Photoredox-katalysierte Reduktion von Diaryliodoniumsalzen mit sichtbarem Licht ist eine Möglichkeit um unter milden Bedingungen Arylradikale kontrolliert zu erzeugen.^[231,232–234]

Im Folgenden werden die Ergebnisse für eine Aminosulfonylierungsreaktion basierend auf der Verwendung von Diaryliodoniumsalzen als Arylradikalquelle diskutiert.

3.3.2 Optimierung

Als Modellsystem wurde Diphenyliodoniumtriflat **227**, DABSO und 4-Aminomorpholin **228** in MeCN ausgewählt. Anfangs wurde die Effizienz der unterschiedlichen Photoredox-Katalysatoren evaluiert (Tabelle 6).

Tabelle 6: Anfängliche Photoredox-Katalysatorscreening.^a



Eintrag	[PC]	Ausbeute [%]
1	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ ·6H ₂ O	50
2	Ir(ppy) ₃	67
3	[Ir(ppy) ₂ (dtbbpy)]PF ₆	56
4 ^b	Eosin Y	53
5 ^c	PDI1	63
6 ^c	PDI2	62
7 ^d	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ ·6H ₂ O	29

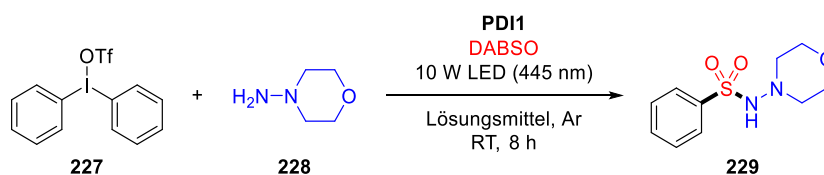
^aReaktionsbedingung: Ph₂IOTf (**227**, 0.3 mmol, 1.0 eq), 4-Aminomorpholin (**228**, 0.36 mmol, 1.2 eq), DABSO (0.18 mmol, 0.6 eq), 10 W LED (445 nm), Photoredox-Katalysator (1 mol%), Lösungsmittel (2 mL), Argon, Raumtemperatur.^b Bestrahlung mit 10 W LED (530 nm).^c Mit 2 mol% Photoredox-Katalysator.^d Bestrahlung mit 35 W Halogenlampe.

Einige Übergangsmetall-basierende Komplexe wie Ru(bpy)₃Cl₂·6H₂O, Ir(ppy)₃ und [Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ führen zu dem erwünschten Produkt **229** in einem Ausbeutenbereich von 50-67% (Tabelle 6, Eintrag 1-3). Erfreulicherweise stellten sich die kostengünstigeren, rein organischen Photoredox-Katalysatoren wie Eosin Y und auf Perylendiimide-basierenden **PDI1** sowie **PDI2** als geeignet heraus und konnten Aminosulfonamid **229** in Ausbeuten von 53-66% darstellen (Tabelle 6, Eintrag 4-6). Die effizientesten Photoredox-Katalysatoren sind Ir(ppy)₃, **PDI1** und **PDI2** (Tabelle 6, Eintrag 2,4 und 5). Leider ist die Reaktion auf monochromatisches Licht beschränkt. Bei der Verwendung von günstigeren, handelsüblichen Halogenlampen wird nur eine Ausbeute von 29% erzielt (Tabelle 6, Eintrag 7). Da **PDI1** kommerziell erhältlich und

kostengünstiger als Übergangsmetall-basierende Photoredox-Katalysatoren ist, wurden die restlichen Optimierungsversuche mit diesem Farbstoff ausgeführt.

Als nächstes wurden unterschiedliche Lösungsmittel variiert (Tabelle 7). Das beste Ergebnis lieferte eine 1:1-Mischung aus Acetonitril und DMSO (Tabelle 7, Eintrag 2). Vermutlich spielt die bessere Löslichkeit von **PDI1** in DMSO hierbei eine wichtige Rolle. In reinen DMSO oder DMF verläuft die Reaktion weniger effizient (Tabelle 7, Eintrag 3 und 4). Auch geeignet war eine 1:1-Mischung aus Acetonitril und Dichlorethan (DCE) (Tabelle 7, Eintrag 5).

Tabelle 7: Lösungsmittelscreening.^a

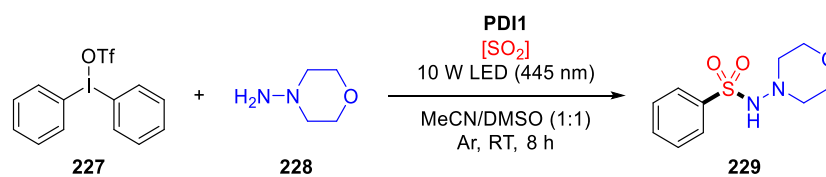


Eintrag	Lösungsmittel	Ausbeute [%]
1	MeCN	63
2	MeCN/DMSO (1:1)	72
3	DMSO	66
4	DMF	56
5	MeCN/DCE (1:1)	72

^aReaktionsbedingung: Ph₂IOTf (**227**, 0.3 mmol, 1.0 eq), 4-Aminomorpholin (**228**, 0.36 mmol, 1.2 eq), DABSO (0.18 mmol, 0.6 eq), 10 W LED (445 nm), Photoredox-Katalysator (1 mol%), Lösungsmittel (2 mL), Argon, Raumtemperatur.

Als nächstes wurden unterschiedliche SO₂-Surrogate getestet (Tabelle 8). Wird DABSO durch 2.0 eq K₂S₂O₅ ersetzt, verringerte sich die Ausbeute auf 20% (Tabelle 8, Eintrag 2). Mit einer stöchiometrischen Zugabe von Trifluoressigsäure (TFA) als Säure lässt sich hingegen die Ausbeute auf 74% erhöhen (Tabelle 8, Eintrag 3). Analog dazu kann Aminosulfonamid **229** mit Na₂S₂O₅ in einer Ausbeute von 70% dargestellt werden (Tabelle 8, Eintrag 4). Dieses Ergebnis demonstriert, dass man SO₂ aus Disulfiten kontrolliert *in situ* generieren und verwenden kann. Ein anderes SO₂-Surrogat wie DMAP·SO₂^[235] erwies sich hingegen als ineffizienter (Tabelle 8, Eintrag 5). Zu unserer Freude konnte die Menge von dem Disulfit auf 0.6 eq reduziert werden (Tabelle 8, Eintrag 6). Aufgrund der einfachen Handhabbarkeit und des günstigeren Preises im Vergleich zu DABSO wurden in den folgenden Untersuchungen Kaliumdisulfit/TFA als SO₂-Quelle festgelegt.

Tabelle 8: SO₂-Surrogatescreening und SO₂-Äquivalenten.^a

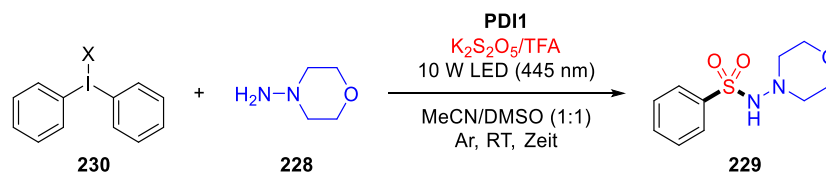


Eintrag	[SO ₂]	Ausbeute [%]
1	DABSO	72
2 ^b	K ₂ S ₂ O ₅	20
3 ^{b,c}	K ₂ S ₂ O ₅ /TFA	74
4 ^{b,c}	Na ₂ S ₂ O ₅ /TFA	70
5 ^e	DMAP·SO ₂	57
6 ^{c,d}	K ₂ S ₂ O ₅ /TFA	71

^aReaktionsbedingung: Ph₂IOTf (**227**, 0.3 mmol, 1.0 eq), 4-Aminomorpholin (**228**, 0.36 mmol, 1.2 eq), SO₂-Quelle (0.18 mmol, 0.6 eq), 10 W LED (445 nm), Photoredox-Katalysator (1 mol%), Lösungsmittel (2 mL), Argon, Raumtemperatur. ^b Mit 2 eq K₂S₂O₅ oder Na₂S₂O₅. ^c Mit 1 eq TFA. ^d Mit 0.6 eq K₂S₂O₅. ^e Mit 1.2 eq DMAP·SO₂.

Als nächstes wurde der Einfluss des Gegenanions am Diaryliodoniumsalz und letztlich die Reaktionszeit untersucht (Tabelle 9).

Tabelle 9: Untersuchungen zu Gegenanion und Reaktionszeit.^a



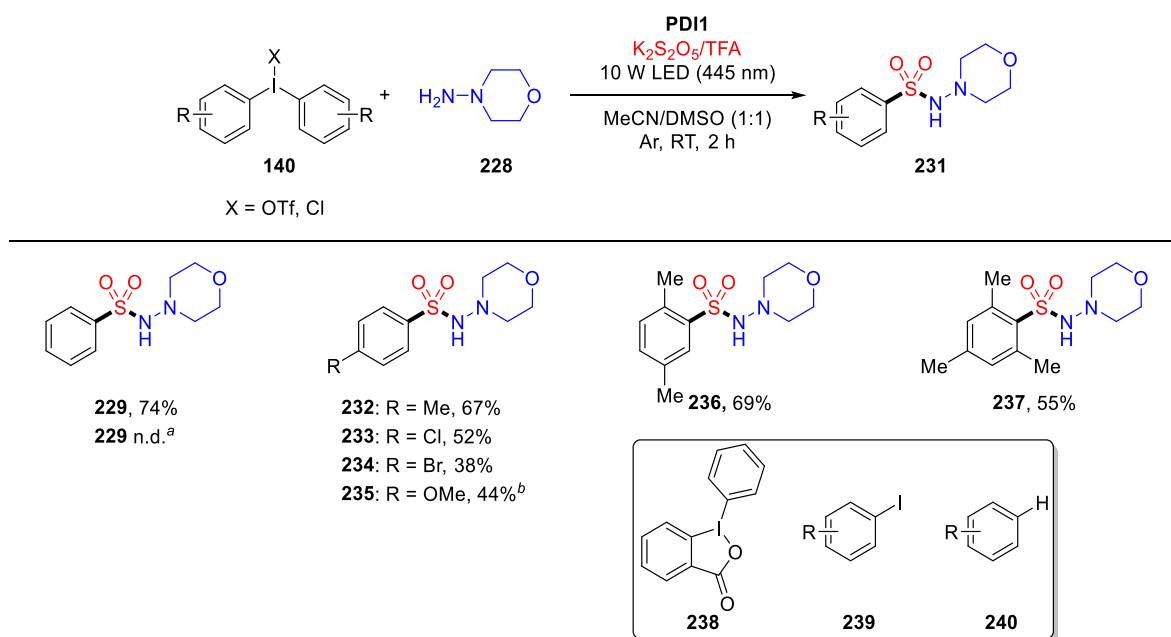
Eintrag	X	Zeit [h]	Ausbeute [%]
1	OTf	8	74
2	Cl	8	76
3	PF ₆	8	75
4	BF ₄	8	76
5	OTs	8	65
6	OTf	4	71
7	OTf	1	75

^aReaktionsbedingung: Ph₂I·X (**230**, 0.3 mmol, 1.0 eq), 4-Aminomorpholin (**228**, 0.36 mmol, 1.2 eq), K₂S₂O₅ (0.18 mmol, 0.6 eq), TFA (0.3 mmol, 1.0 eq), 10 W LED (445 nm), Photoredox-Katalysator (1 mol%), MeCN/DMSO (1:1, 2 mL), Argon, Raumtemperatur.

Generell haben Gegenanionen einen starken Einfluss auf das Reaktionsergebnis. Beispielsweise sind Triflate oder Tetrafluorborate besser löslich in organischen Lösungsmitteln als die entsprechenden Halogenide und führen aufgrund ihrer schwachen Nukleophilie zur Vermeidung von unerwünschten Nebenreaktionen.^[236] Letztlich konnten in diesem Fall keine signifikanten Einflüsse festgestellt werden (Tabelle 9, Eintrag 1-5). Die Reaktion verläuft sehr schnell, da sogar eine Stunde Beleuchtungszeit ausreicht (Tabelle 9, Eintrag 6 und 7). Vorsichtshalber wurde eine Beleuchtungszeit von zwei Stunden für weitere Untersuchungen durchgeführt.

3.3.3 Substratbereich

Mit den optimierten Bedingungen wurde als nächstes die Substratbreite dieser Photoredox-katalysierten Transformation untersucht. Einige symmetrische Diaryliodoniumsalze (**140**) wurden mit $K_2S_2O_5$ /TFA und 4-Aminomorpholin (**228**) umgesetzt (Schema 56).

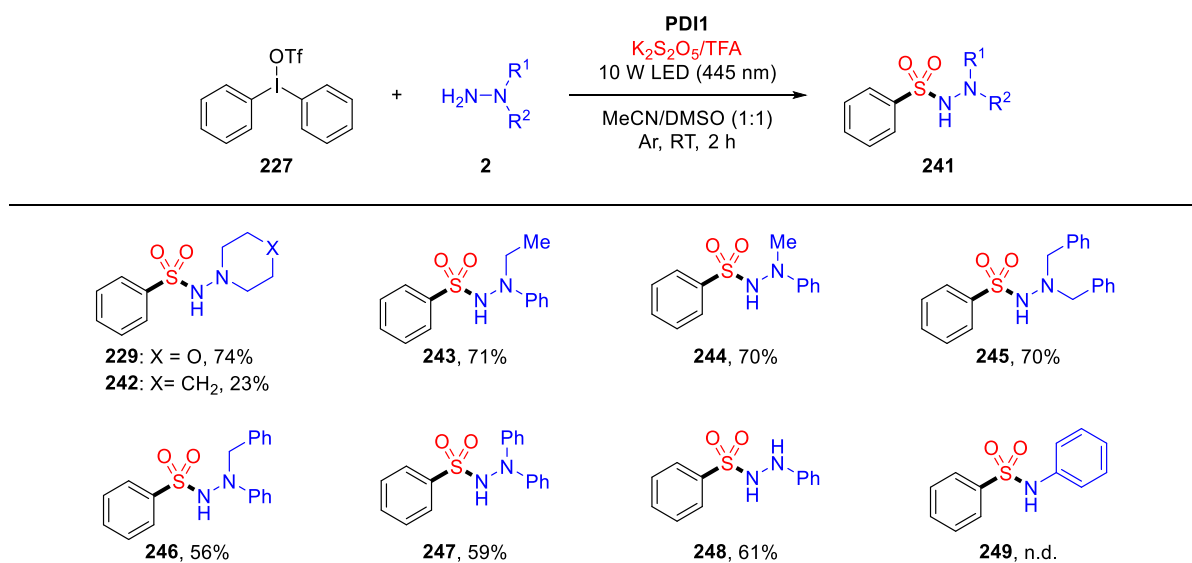


Schema 56: Variation von symmetrischen Diaryliodoniumsalzen. ^aMit dem korrespondierenden Monohydrat des Benzoylodioxolons **238**. ^bMit dem entsprechenden Iodoniumchloridsalz.

N-Aminosulfonamide **229** und **232-237** wurden in moderaten bis guten Ausbeuten isoliert. In einigen Fällen wurde neben den erwarteten Aryliodiden des Typs **239** Aromaten des Typs **240** mittels ¹H-NMR-Spektroskopie beobachtet, was zu verminderten Ausbeuten führte. Entweder

entstand **240** aus Aryliodid **239** nach einer Arylierung oder direkt aus dem Iodoniumsalzen **140**. Reaktionen mit anderen hypervalenten Iodoniumsalzen wie dem Benziodoxolon **238** waren nicht erfolgreich.

Als nächstes wurden verschiedene Hydrazine getestet. In den meisten Fällen konnten die Aminosulfonamide **229** und **242-248** in moderaten bis guten Ausbeuten erreicht werden. Wird *N*-Aminopiperidin verwendet verminderte sich die Ausbeute des entsprechenden Sulfons **242** auf 23%. Alle Anstrengungen wie Nachreinigung des Hydrazins, Änderung der Reaktionsstöchiometrien oder eine langsamere Addition einer Komponente führte zu keiner Verbesserung. NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigen eine signifikante Bildung des reduzierten Nebenproduktes vom Typ **240**. Somit haben bei dieser Reaktion kleine strukturelle Änderungen einen großen Einfluss auf das Verhältnis zwischen Haupt- und Nebenprodukt. Leider führten Reaktionen mit primären Aminen, wie Anilin, nicht zum gewünschten Sulfonamid-Produkt (**249**) und somit ist diese Reaktion limitiert auf Hydrazine.



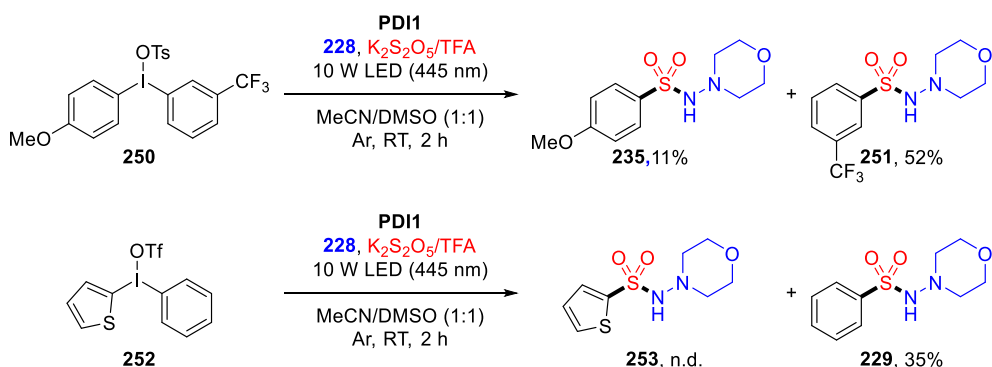
Schema 57: Variation des Hydrazines.

3.3.4 Chemoselektivität von unsymmetrischen Diaryliodoniumsalzen

Ein allgemeiner intrinsischer Nachteil von symmetrischen Diaryliodoniumsalzen ist die Generierung von einem Äquivalenten Aryliodid, welches oftmals schwer rückgewinnbar ist.^[237] Ein weniger verschwenderischer Ansatz ist die Verwendung von unsymmetrischen

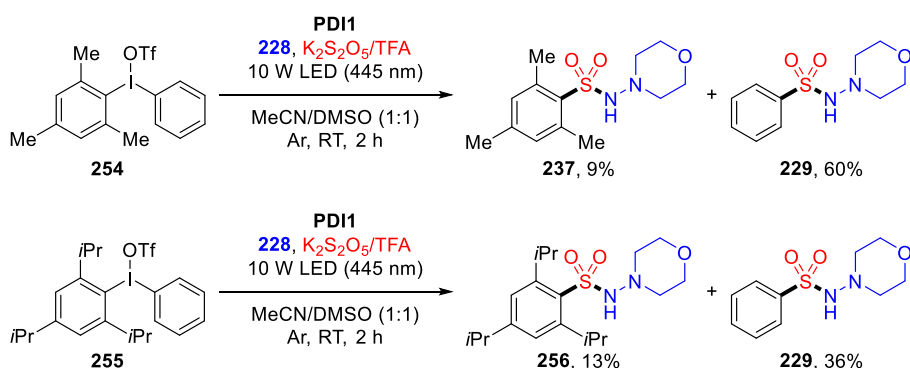
Diaryliodoniumsalzen ($Ar^1 \neq Ar^2$). Umsymmetrische Iodoniumsalze können eine der zwei Aryl-Gruppen mit einem hohen Grad an Selektivität übertragen. Allgemein, kann man davon ausgehen, dass die Chemoselektivität eines ionischen Aryltransfers durch sowohl sterische als auch elektronische Eigenschaften des Oniums Salzes sowie den Reaktionsbedingungen (Übergangsmetall-frei oder Übergangsmetall-katalysiert) beeinflusst wird. In einer Übergangsmetall-freien Reaktion wird bevorzugt der elektronenärmere Rest oder der Aromat mit einem *ortho*-Substituent übertragen (*ortho*-Effekt), auch wenn der übertragende Arylrest elektronenreich ist. Bei Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen hingegen dient der sterisch-anspruchsvollere Rest als Dummy-Ligand.^[210,238,239] Darüber hinaus sind unsymmetrische Iodoniumsalze einfacher und in einer größeren strukturellen Vielfalt zugänglich. Der selektive Transfer von einem bestimmten Arylfragment statt des Dummy-Liganden erlaubt einen kontrollierten Aufbau eines Wunschproduktes und vermeidet die Verschwendung eines teuren Aryliodids. Zudem kann die Verwendung einer Dummy-Gruppe mit einer hohen Molekularenmasse die Wiederaufbereitung sowie -verwendung erleichtern und führt zu einem nachhaltigen Konzept. Im Gegensatz zu den ionischen Reaktionen sind die selektiven Arylübertragungen in einem radikalischen Reaktionsmechanismus mäßig und weniger klar verstanden.^[210]

Aufgrund der oben genannten Aspekte wurde im Folgenden eine Reihe von sterisch anspruchsvollen, sowie elektronenarmen und -reichen, unsymmetrischen Diaryliodoniumsalzen auf das Potential eines chemoselektiven Aryltransfers untersucht. Als erstes wurden elektronisch-unterschiedliche Systeme getestet (Schema 58). Im Falle von Diaryliodoniumsalz **250**, wurde ein bevorzugter Transfer des elektronenarmen Trifluormethylphenyl-Restes gegenüber dem elektronenreicheren Anisyl-Rest beobachtet. Auf die gleiche Weise konnte bei der Reaktion von Phenylthienyliodoniumtriflat **252** ein selektiver Transfer der Phenyl-Gruppe gegenüber dem Thienyl-Rest festgestellt werden. Allerdings wurde eine niedrige Ausbeute von lediglich 35% erreicht.



Schema 58: Chemoselektivität von Diaryliodoniumsalzen mit elektronisch-verschiedenen Aryl-Gruppen.

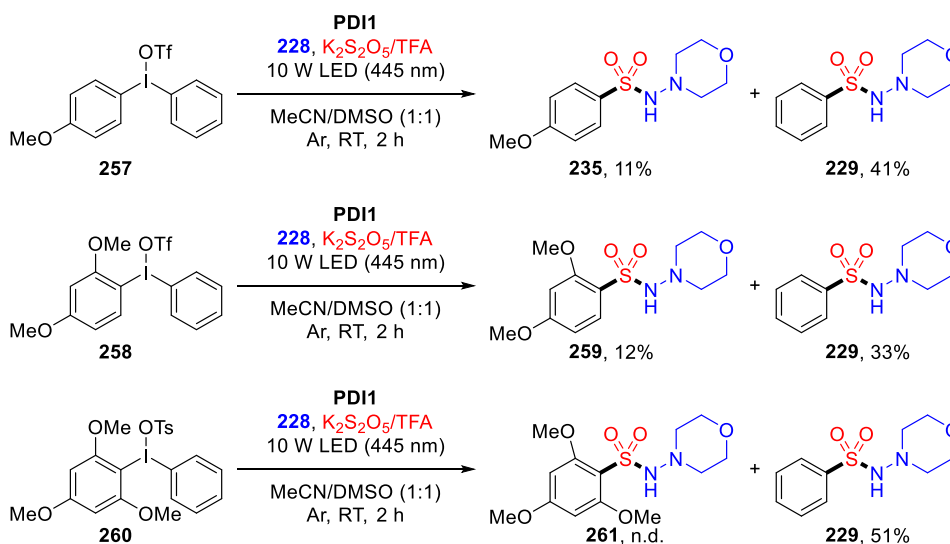
Als nächstes wurden Aryl-Gruppen mit sterisch-anspruchsvollen Resten getestet (Schema 59). Die Reaktion mit dem Mesitylphenyliodoniumtriflat **254** führt zu einem selektiven Transfer des sterisch weniger abgeschirmten Phenyl-Restes hin zum Produkt **229**. Interessanterweise führte die Reaktion mit dem sterisch-überfrachteteren Tri-*iso*-propylphenyl-Gruppe-tragenden Iodoniumsalz **255** zu einer geringeren Umsetzung und zu einem geringeren Maß an Selektivität.



Schema 59: Chemoselektivität von Diaryliodoniumsalzen mit sterischen-verschiedenen Arylfragmenten.

Die Gruppe von Berit Olofsson konnte zeigen, dass Di- oder Trimethoxyphenyl-Gruppen geeignete Dummy-Liganden für einen chemoselektiven, Übergangsmetall-freien Aryltransfer mit einer Bandbreite an unterschiedlichen Nucleophilen sind.^[238] Bisherige Untersuchungen haben gezeigt, dass sterisch-gehinderte sowie elektronenreiche Arylgruppen weniger bevorzugt übertragen werden, weshalb als nächstes Mono-, Di- und Trimethoxyphenyl-Derivate **257**, **258** und **260** auf ihr Verhalten getestet wurden. Erwartungsgemäß wurde eine geringere Selektivität für die Umsetzung von **257** festgestellt. Eine Einführung eines zweiten Methoxy-Substituenten brachte keine signifikante Selektivitätserhöhung. Einzig durch die Verwendung von Trimethoxyphenylphenyliodoniumtosylat **260** konnte ein komplett

chemoselektiver Phenyltransfer erreicht werden. Dabei wurde Sulfonamid **229** mit einer Ausbeute von 51% isoliert. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass auch unter Photoredox-Katalyse und geeigneten unsymmetrischen Diaryliodoniumsalsen Chemoselektivität erreicht werden kann. Hierbei beeinflussen sterische und elektronische Effekte beider Arylfragmente den Ausgang der Chemoselektivität.



Schema 60: Chemoselektivität von Diaryliodoniumsalsen mit sterisch- und elektronisch-unterschiedlichen Aryl-Resten.

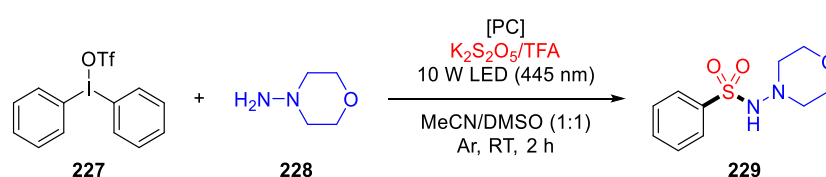
Eine vollständige Selektivität konnte nur mit dem Trimethoxybenzol-Derivat **260** (Schema 60) oder dem Thiophen-Derivat **252** (Schema 58) beobachtet werden. Eine Erhöhung der sterischen Überfrachtung an der *ortho*-Position führt zu einer verminderten Gesamtausbeute.

3.3.5 Mechanistische Untersuchungen

Zwecks eines zusätzlichen Einblicks in den Reaktionsmechanismus wurde eine Reihe von Kontrollexperimenten durchgeführt (Tabelle 10). In Abwesenheit von Licht konnte das Zielprodukt **229** nicht erhalten werden (Tabelle 10, Eintrag 1). Durch die Zugabe von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (TEMPO) kam die komplette Reaktion zum Erliegen (Tabelle 10, Eintrag 2). Interessanterweise kann **229** durch Beleuchtung und in Abwesenheit des Farbstoffes **PDI1** in einer sehr geringen Ausbeute von 18% isoliert werden (Tabelle 10, Eintrag 3). In einem ähnlichen Fall kann durch Heizen auf 60 °C mit oder ohne den Perylen-Derivat **PDI1** Aminosulfonamid **229** in 11% oder 35% Ausbeute nach 2 Stunden isoliert werden. Einen

kompletten Umsatz des Iodoniumsalzes konnte nach zwei Stunden über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie festgestellt werden. Längere Reaktionszeiten führen zu keiner Steigerung der Ausbeute. Diese Ergebnisse widersprechen nicht der Literatur, da Iodoniumsalze sowohl in thermischen^[239,240] als auch unter sichtbarem Licht über EDA-Komplexe^[233,234,241] reagieren können. Letztlich führt die Kombination aus Photoredox-Katalysator und Bestrahlung zu einer synthetisch nützlicheren Ausbeute (Tabelle 10, Eintrag 6). Die Zugabe von Benzophenon als organischer Photoinitiator treibt die Reaktion nicht nennenswert voran (Tabelle 10, Eintrag 7).

Tabelle 10: Kontrollexperimente.^a



Eintrag	[PC]	Variation	Ausbeute [%]
1	PDI1	Im Dunkeln	-
2	PDI1	TEMPO (1.0 eq)	-
3	-	-	18
4	PDI1	Im Dunkeln, 60 °C	11
5	-	Im Dunkeln, 60 °C	35
6	PDI1	-	74
7	-	Benzophenon	15

^aReaktionsbedingung: Ph_2IOTf (**227**, 0.3 mmol, 1.0 eq), 4-Aminomorpholin (**228**, 0.36 mmol, 1.2 eq), $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (0.18 mmol, 0.6 eq), TFA (0.3 mmol, 1.0), 10 W LED (445 nm), Photoredox-Katalysator (2 mol%), MeCN/DMSO (1:1, 2 mL), Argon, Raumtemperatur.

Als nächstes wurden UV/Vis-Spektren von allen drei Komponenten Iodoniumsalz **227**, SO_2 und Hydrazin **228** einzeln, von ihren äquivalenten 2-Komponenten-Mischungen (1:1) sowie der äquivalenten 3-Komponenten Mischung (1:1:1) aufgenommen (Abbildung 17). Das Hexafluorphosphat-Derivat (**262**) wurde aufgrund der höheren Reinheit für alle spektroskopischen Untersuchungen verwendet.

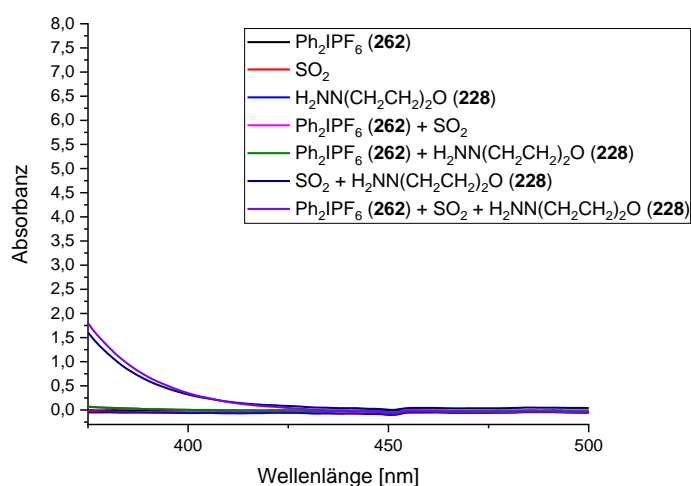
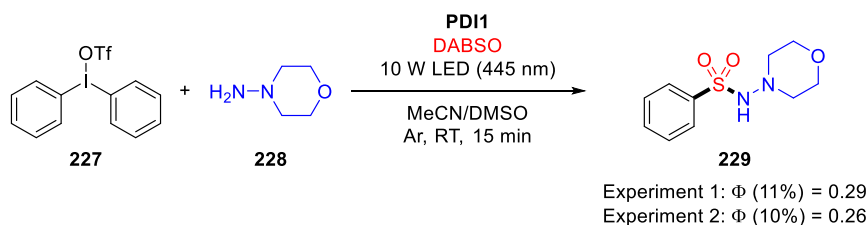


Abbildung 17: UV/Vis-Spektren von Ph₂IPF₆ (262), SO₂ und 4-Aminomorpholin (228).

Hydrazin **228**, SO₂ und das Diphenyliodoniumhexafluorphosphat (**262**) zeigen keine Absorption zwischen 400 und 500 nm. Im Falle von 1:1-Mischungen von Hydrazin **228** mit entweder SO₂ oder Iodoniumsalz **262** kann eine kleine aber vernachlässigbare Absorbanz zwischen 400 und 450 nm gemessen werden. Eine Mischung aus allen drei Komponenten zeigt eine insignifikant höhere Absorption als ihre entsprechenden 2-Komponentenmischungen. Gegensätzlich zu den Arbeiten aus der Gruppe von Chatani konnte hier kein (langlebiger) Charge-Transfer-Komplex zwischen dem Iodoniumsalz und einer zweiten Komponente beobachtet werden.^[233]

Anschließend wurde die chemische Quantenausbeute Φ mit Hilfe des etablierten Aktinometer Kaliumferrioxalat^[185,187–189] bestimmt. Bei der Modellreaktion wurde eine Quantenausbeute Φ mit den Werten 0.26 und 0.29 ermittelt. Dies spricht für einen photokatalytischen Reaktionspfad mit einer untergeordneten Radikalkettenreaktion (Schema 61).



Schema 61: Chemische Quantenausbeutebestimmung.

Stern-Volmer Fluoreszenzauslöschungsexperimente ergaben, dass nur Auslöschung in Anwesenheit von Hydrazin **228** zu beobachten ist (Abbildung 18). Gegen unsere Erwartungen

veränderte sich die Emission nicht in Gegenwart von SO₂ oder dem Iodoniumsalz **227**. Ein reduktiver Quenchingzyklus lässt sich damit ableiten, worin Hydrazin **228** eine Einelektronentransferoxidation durch den elektronisch angeregten Übergangszustand von **PDI1** erfährt.

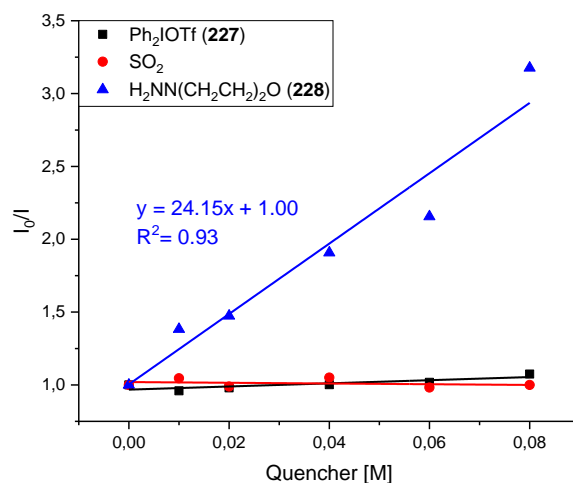
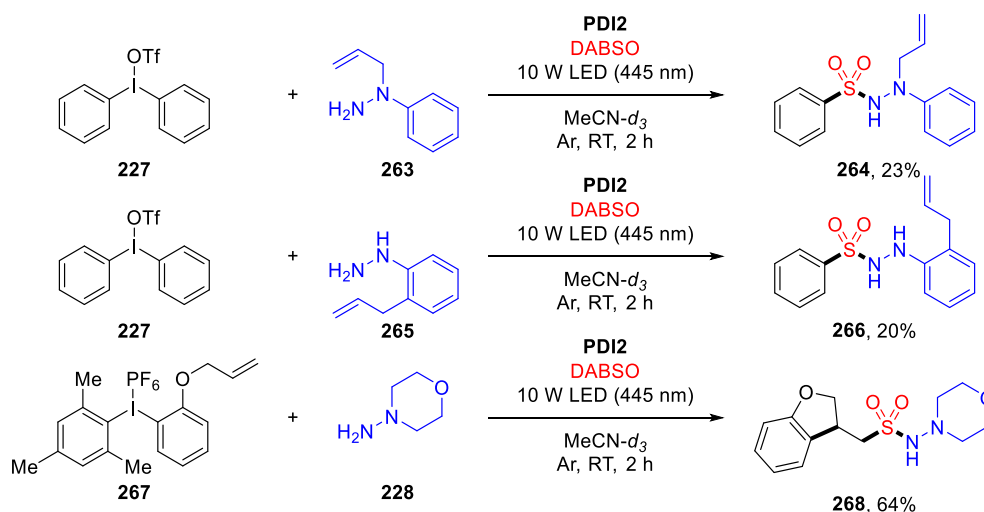


Abbildung 18: Stern-Volmer Plots.

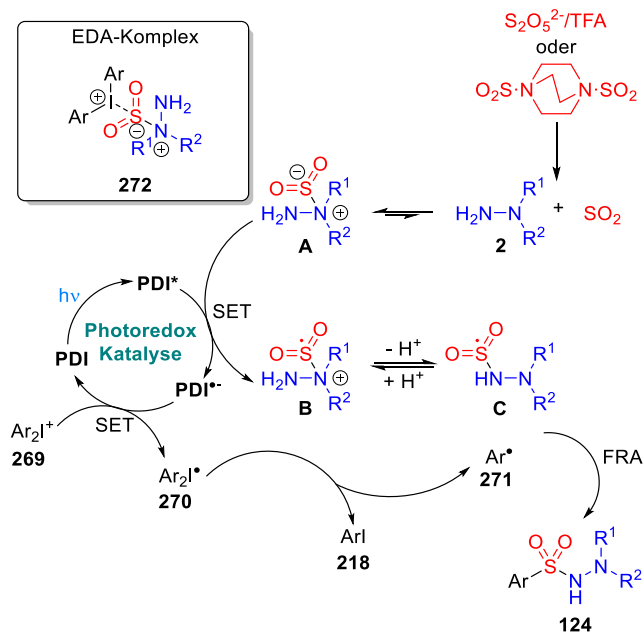
Schlussendlich wurde eine Reihe von Radikaluhr-Reaktionen mit **263**, **265** und **267** durchgeführt. Da diese Reaktionen auch direkt NMR-spektroskopisch untersucht werden sollten, wurden die Reaktionen mit DABSO statt K₂S₂O₅/TFA und statt **PDI1** dem löslicheren **PDI2** durchgeführt (Schema 62).



Schema 62: Radikaluhr-Experimente.

Die Bildung eines zyklisierten Produkts konnte lediglich mit der Diaryliodoniumsalz-basierenden Radikaluhr **267** beobachtet werden. Bei Reaktionen mit den zwei Allylhydrazinen **263** und **265** ließen sich nur lineare Produkte feststellen. In allen Beispielen konnten über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie nicht abreagiertes Startmaterial oder Reduktionsnebenprodukte des Typs **240** beobachtet werden. Im Falle von Iodoniumsalz **267** konnte das mesitylierte Sulfonamid **237** in dem rohen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum beobachtet, jedoch nicht isoliert werden. All diese Erkenntnisse suggerieren, wie anfangs vorgestellt, dass das Iodoniumsalz als Arylradikal-Präkursor dient. Wie durch die Fluoreszenzauslöschungsexperimente aufgezeigt sollte der erste Elektronentransfer am Hydrazin stattfinden. Allerdings konnten keine zyklisierten Produkte für die Allylhydrazine **263** und **265** beobachtet werden. Dies lässt sich durch zwei mögliche Ursachen erklären: Entweder ist das entstehende Stickstoff-Radikal sehr instabil und reagiert ohne zu zyklisieren weiter oder ein stabiles offenschaliges Intermediat entsteht, welches nicht an eine Doppelbindung addiert.

Basierend auf diesen Ergebnissen wird folgender Mechanismus postuliert (Schema 63). SO_2 welches entweder *in situ* durch einen Säure-vermittelten Zerfall von Disulfit entsteht oder aus DABSO entammt, bildet ein stabiles Addukt **A** mit Hydrazin **2**.^[141,147,148,242] Durch Beleuchtung des Photoredox-Katalysators **PDI** erreicht dieser den elektronisch angeregten Zustand **PDI***. Reduktives Quenching von **PDI*** mit dem Hydrazin-Schwefeldioxid-Komplex **A** liefert das Radikalkation **B** und einen reduzierten Katalysator **PDI $^{\cdot-}$** . Deprotonierung des Intermediates **B** erzeugt das radikalische Addukt **C**. Alternativ kann man sich einen ähnlichen Elektronen- und Protonentransfer nur mit dem Hydrazin **2** alleine oder durch Dissoziation der Addukte **A** oder **B** zu einem Hydrazin-basierenden Radikal und freiem Schwefeldioxid vorstellen. Die Bildung von stabileren Sulfonylradikalen^[107,243] könnte den Mangel an Zyklisierung im Falle der Hydrazine **265** und **266** erklären. Ein Elektronentransfer von **PDI $^{\cdot-}$** auf Diaryliodoniumsalz **269** ergibt das Radikal **270** und der Katalysator **PDI** kehrt in seinen Grundzustand zurück. Die Fragmentierung von **270** führt zu einem Arylradikal **271**, welches eine radikalische Zyklisierung im Falle des Substrats **267** eingehen kann. Gleichzeitig wird Aryliodid **218** als Nebenprodukt gebildet. Eine freie radikalische Addition (FRA) von **271** mit dem Schwefeldioxid-Hydrazin-Addukt **C** ergibt das finale Produkt **124**.



Schema 63: Postulierter Mechanismus.

Prinzipiell könnte sich ebenfalls auch ein (kurzlebiger) CT-Komplex **272** zwischen dem Iodoniumsalz **269**, SO₂ und dem Hydrazin **2** bilden. Dieser EDA-Komplex könnte thermisch oder lichtinduziert zum Zielprodukt reagieren. Jedoch konnten wir ein solches mögliches Intermediat **272** nicht beobachten.

3.4 Darstellung von sulfonylierten Cumarinen über sichtbares Licht

Dieser Teil der vorliegenden Dissertation wurde veröffentlicht unter dem Titel

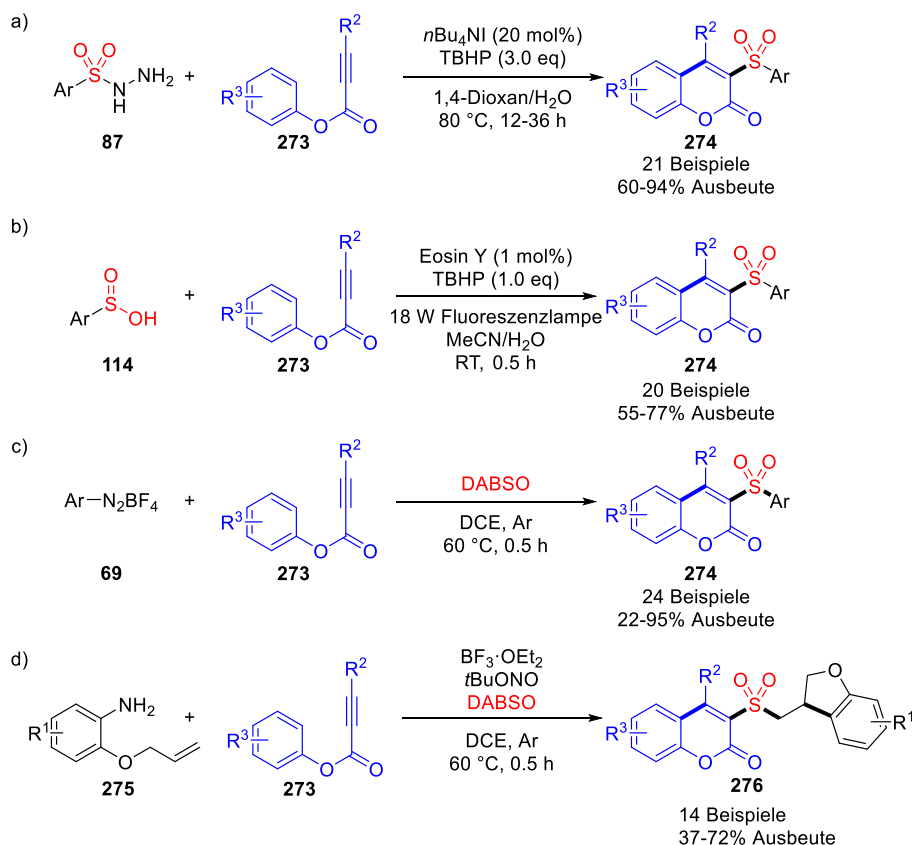
Visible-Light mediated 3-Component Synthesis of Sulfonated Coumarins from Sulfur Dioxide

Z. Chen,† N.-W. Liu,† M. Bolte, H. Ren, G. Manolikakes, *Green Chem.* **2018**, *20*, 3059–3070.

Die Publikation ist in Anhang D zu finden, das folgende Kapitel widmet sich der Zusammenfassung und Diskussion dieser Veröffentlichung im Kontext der Dissertation.

3.4.1 Einleitung

Im Rahmen der SO₂-Fixierung zur Sulfon-Darstellung gehört die Addition eines Sulfonyl-Radikals an eine Doppel- und Dreifachbindung zu den am häufigsten vorkommenden Methoden. Arylpropiolate **273** stellten sich in dieser Hinsicht als ein sehr effizienter Sulfonylradikalfänger heraus. Zurzeit sind vier Methoden bekannt, worin Alkyl- oder Arylsulfonylradikale an Arylpropiolate **273** addieren und anschließend zu einem sulfonylierten Cumarin-Gerüst zyklisieren (Schema 64).^[244–247]



Schema 64: Ausgewählte Additionen von Sulfonylradikalen an Arylpropiolaten 273.

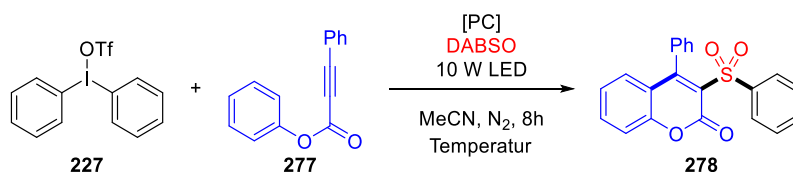
Entweder werden die Sulfonylradikale durch SO_2 -vorfunktionalierte Startmaterialien generiert (Schema 64a und b) oder ein Kohlenstoff-zentriertes Radikal addiert an SO_2 (Schema 64c und d). Bezüglich der 3-Komponenten-Reaktionen werden hier Diazoniumsalze direkt eingesetzt oder *in situ* erzeugt (Schema 64c und d). Wie schon im Kapitel 3.3.1 erwähnt müssen bei Verwendung dieser reaktiven Spezies besondere Sicherheitsaspekte bezüglich ihrer Darstellung, Isolierung und Lagerung berücksichtigt werden.^[229]

Als eine „grünere“ Alternative zu diesen explosionsgefährlichen Diazonium-Salzen wird im Folgenden die erste Photoredox-Katalysator-freie und durch sichtbares Licht-vermittelte Verwendung von Diaryliodoniumsalzen als Arylradikalpräkursoren für die SO_2 -Fixierung diskutiert. Zusätzlich werden die Inkonsistenzen in der Literatur bezüglich der Regioisomerie der entstehenden Coumarine näher untersucht.

3.4.2 Optimierung

Als Modellsystem für die anfänglichen Untersuchungen wurden Diphenyliodoniumtriflat (**227**), DABSO und Phenyl-3-phenylpropiolat (**277**) mit ähnlichen Äquivalenten in Analogie zu Jie Wus Arbeit^[247] verwendet (Tabelle 11).

Tabelle 11: Anfängliche Entwicklung dieser 3-Komponenten-Reaktion.^a



Eintrag	[PC]	LED [nm]	Temperatur [°C]	Ausbeute [%] ^b
1	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ ·6H ₂ O	445	RT	56
2	-	445	RT	74
3	-	-	RT	-
4	-	-	60	35

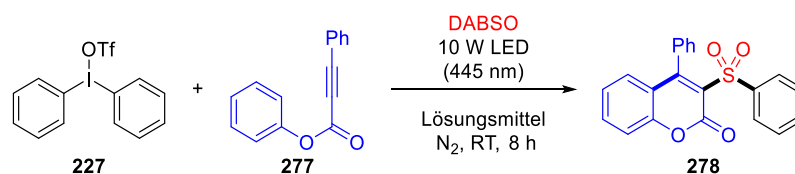
^aReaktionsbedingung: Ph₂IOTf (**227**, 0.36 mmol, 1.2 eq), DABSO (0.6 mmol, 2.0 eq), Propiolat (**277**, 0.3 mmol, 1.0 eq), Photoredox-Katalysator (1 mol%), entgastes MeCN (2 mL), Temperatur, Bestrahlung mit 10 W LED für 8 Stunden.^b Isolierte Ausbeute.

Als erstes wurde die Reaktion in Anwesenheit von unterschiedlichen Photoredox-Katalysatoren durchgeführt. Wie zu erwarten erhält man bei der Verwendung von Ru(bpy)₃Cl₂·6H₂O das erwünschte sulfonylierte Coumarin **278** in 56%-iger Ausbeute (Tabelle 11, Eintrag 1). Unerwartet hingegen erbrachte die Abwesenheit eines Photoredox-Katalysators sogar eine signifikante Ausbeutesteigerung auf 74% (Tabelle 11, Eintrag 2). Kontrollexperimente bestätigen die Vermutung, dass die Reaktion rein durch sichtbares Licht vermittelt wird. Bei Raumtemperatur und im Dunkeln konnte das Zielprodukt **278** nicht beobachtet werden (Tabelle 11, Eintrag 3). Da die Iodoniumsalze auch durch thermische Energiezufuhr reagieren könnten, wurde die Reaktion bei erhöhter Temperatur durchgeführt. Auch wenn das Coumarin **278** bei einer Temperatur von 60 °C oder höher festgestellt werden konnte, wurde eine Ausbeute von 35% niemals übertroffen (Tabelle 11, Eintrag 4).

Im Anschluss an die ersten Befunde wurden die Effekte von unterschiedlichen Lösungsmitteln untersucht (Tabelle 12). Reaktionen in polaren, aprotischen Lösungsmitteln, wie DMF oder DMSO oder anderen organischen Lösungsmitteln (z.B. THF oder DCM) erzielten lediglich

geringere Ausbeuten (Tabelle 12, Eintrag 2-5). Acetonitril war durch MeOH ersetzbar und Sulfon **278** konnte in einer Ausbeute von 76% isoliert werden. Dies ist sehr erfreulich, da MeOH zu den empfohlenen Lösungsmitteln nach dem CHEM21 Konsortium gehört.^[248] Leider hatte sich Wasser als ungeeignet herausgestellt (Tabelle 12, Eintrag 7).

Tabelle 12: Optimierung Lösungsmittel.^a



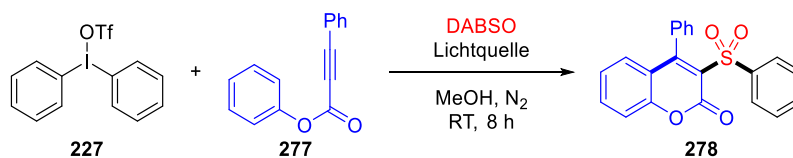
Eintrag	Lösungsmittel	Ausbeute [%] ^b
1	MeCN	74
2	DMF	26
3	DMSO	47
4	THF	0
5	DCM	46
6	MeOH	76
7	H ₂ O	-

^aReaktionsbedingung: Ph₂IOTf (**227**, 0.36 mmol, 1.2 eq), DABSO (0.6 mmol, 2.0 eq), Propiolat (**277**, 0.3 mmol, 1.0 eq), entgastes Lösungsmittel (2 mL), Raumtemperatur, Bestrahlung mit 10 W LED (445 nm) für 8 Stunden.^b Isolierte Ausbeute.

Durch das Testen unterschiedlicher Lichtquellen konnte festgestellt werden, dass mehrere monochromatische Lichtquellen geeignet sind (Tabelle 13). Nach Beleuchtung mit blauem (436, 445 oder 465 nm) oder grünem Licht (520 nm) wurde das Sulfon **278** in einem Ausbeutenbereich von 73-83% isoliert (Tabelle 13, Eintrag 1-4). Demgegenüber konnte bei der Bestrahlung mit kürzerwelligen Wellenlängen aus dem violetten Bereich (385, 400 oder 405 nm) nur die Zersetzung des Iodoniumsalzes festgestellt werden (Tabelle 13, Eintrag 5-7). Das Produkt alleine war stabil unter den Reaktionsbedingungen, da bei Bestrahlung mit 385 nm für 8 Stunden keine Zersetzung beobachtet wurde. Als nächstes wurden zwei weiß-emittierende LEDs mit unterschiedlicher Farbtemperatur getestet (Tabelle 13, Eintrag 8 und 9). Das beste Ergebnis von 87% Ausbeute lieferte eine Bestrahlung mit einer LED der Farbtemperatur von 9000-15000 K (Tabelle 13, Eintrag 9). In Anwesenheit von Luftsauerstoff beobachtet man eine moderate Ausbeute von 55% (Tabelle 13, Eintrag 10). Für die Entwicklung einer nachhaltigeren Methode ist die Verwendung von Sonnenlicht als einzige

Energiequelle ein attraktives Konzept.^[161] Eine Sonnenbestrahlung von circa 6 Stunden in einem Freiluftlabor lieferte in unserem Fall eine Ausbeute von 87% (Tabelle 13, Eintrag 11).

Tabelle 13: Optimierung Lichtquelle.^a

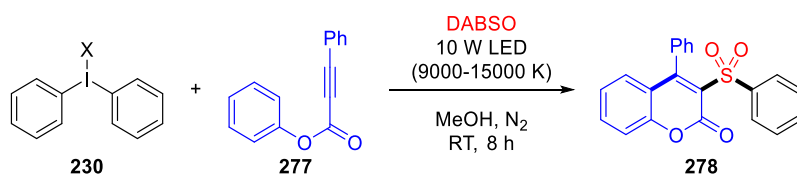


Eintrag	Lichtquelle	Ausbeute [%] ^b
1	445 nm	76
2 ^c	436 nm	82
3	465 nm	73
4	520 nm	83
5	385 nm	-
6	400 nm	-
7	405 nm	-
8	4000-4500K	79
9	9000-15000K	87
10 ^d	9000-15000K	55
11 ^e	Sonnenlicht	87

^aReaktionsbedingung: Ph₂IOTf (**227**, 0.36 mmol, 1.2 eq), DABSO (0.6 mmol, 2.0 eq), Propiolat (**277**, 0.3 mmol, 1.0 eq), entgastes MeOH (2 mL), Raumtemperatur, Bestrahlung für 8 Stunden. ^b Isolierte Ausbeute. ^c Eine 3 W LED wurde verwendet. ^d Nicht entgastes MeOH wurde verwendet. ^e Sonnenlichtbestrahlung von 6 Stunden.

Unterschiedliche Gegenanionen des Iodoniumsalzes zeigten einen ausgeprägten Effekt auf das Reaktionsergebnis. Triflate und Tosylate führten zu 84-87% Ausbeute (Tabelle 14, Eintrag 1-2). Werden Tetrafluorborat, Hexafluorphosphat (**262**) oder Chlorid als Gegenanion eingesetzt, verringert sich die Ausbeute signifikant auf 20-44% (Tabelle 14, Eintrag 3, 5 und 6). Der genaue Grund für diesen Effekt ist noch nicht ganz geklärt. Erste Vermutung liegt in der geringeren Löslichkeit. Die Reaktion des Tetrafluorborat-Derivats in einer 1:1-Mischung von Aceonitril und Methanol lieferte das Coumarin-Derivat **278** in einer im Vergleich zu einer Reaktionsführung in reinem Methanol höheren Ausbeute von 72% (Tabelle 14, Eintrag 3 und 4).

Tabelle 14: Optimierung Iodoniumanion.^a

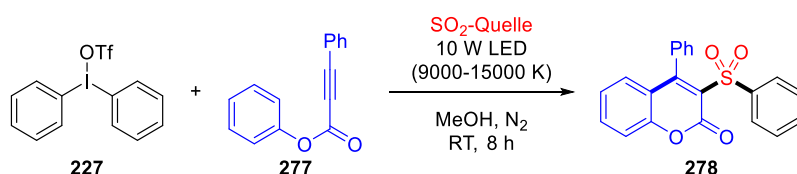


Eintrag	X	Ausbeute [%] ^b
1	OTf	87
2	OTs	84
3	BF ₄	44
4 ^c	BF ₄	72
5	PF ₆	21
6	Cl	20

^aReaktionsbedingung: Ph₂I-X (**230**, 0.36 mmol, 1.2 eq), DABSO (0.6 mmol, 2.0 eq), Propiolat (**277**, 0.3 mmol, 1.0 eq), entgastes MeOH (2 mL), Raumtemperatur, Bestrahlung mit 10 W LED (9000-15000 K) für 8 Stunden.^b Isolierte Ausbeute.^c Eine 1:1 Mischung aus MeOH/MeCN wurde verwendet.

Auch wenn DABSO als einfach handhabbares und stabiles SO₂-Surrogat gilt,^[249] könnte DABSOs hoher Preis eine Hürde für eine breitgefächerte Anwendung auf industriellen Maßstab sein. Aktuelle Preise für DABSO liegen zwischen 3.3-4.4 € pro mmol SO₂, wohingegen SO₂ in Gasflaschen zwischen 0.01-0.08 € pro mmol SO₂ gehandelt wird.^[250]

Tabelle 15: Einfluss von unterschiedlichen SO₂-Quellen.^a



Eintrag	SO ₂ -Quelle	Ausbeute [%] ^b
1	DABSO	87
2	K ₂ S ₂ O ₅	16
3 ^c	K ₂ S ₂ O ₅ /TFA	67
4 ^{c,d}	K ₂ S ₂ O ₅ /TFA/Py	76
5 ^{c,d}	K ₂ S ₂ O ₅ /TFA/DABCO	85
6 ^e	Karl Fischer reagent solution A	81

^aReaktionsbedingung: Ph₂IOTf (**227**, 0.36 mmol, 1.2 eq), SO₂-Quelle (4.0 eq bezogen auf SO₂), Propiolat (**277**, 0.3 mmol, 1.0 eq), entgastes MeOH (2 mL), Raumtemperatur, Bestrahlung mit 10 W LED (9000-15000 K) für

8 Stunden.^b Isolierte Ausbeute.^c Mit 2.0 eq von TFA.^d Mit 2.0 eq Amin.^e Eine geschätzte Konzentration von 15% SO₂ wurde verwendet.

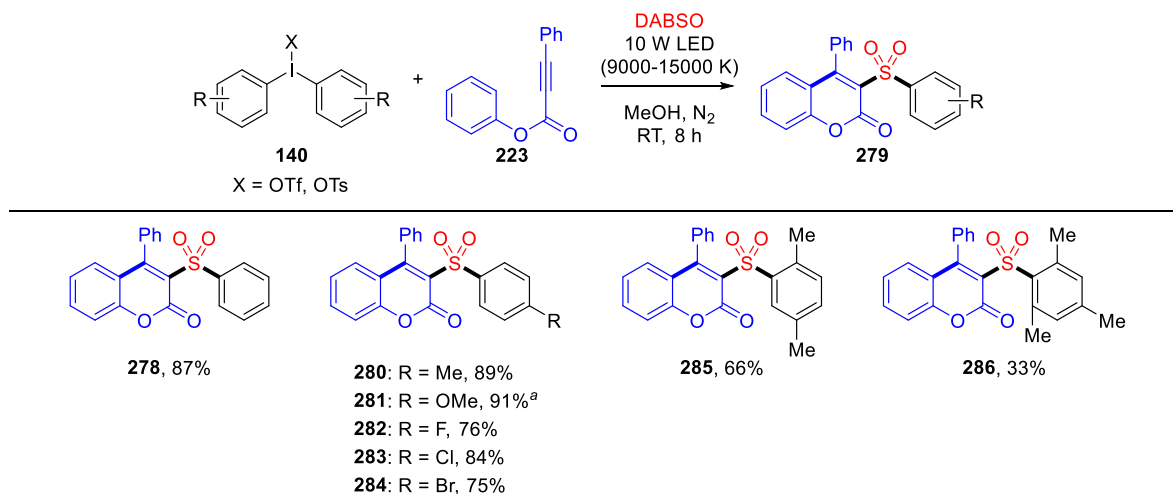
Aus diesem Grund wurden im Folgenden verschiedene leicht verfügbare SO₂-Surrogate getestet (Tabelle 15). Die Reaktion mit Kaliummetabisulfit führte lediglich zu einer schlechten Ausbeute von 16% (Tabelle 15, Eintrag 2). Wie in Tabelle 8 aufgelistet, erbrachte die Zufuhr von Säure in Zusammenhang mit Bisulfit eine signifikante Ausbeutesteigerung auf 67% (Tabelle 15, Eintrag 3). Arbeiten aus der Gruppe um Wu konnten zeigen, dass DABSO ebenfalls als Photokatalysator verwendet werden kann.^[251] DABSO könnte in unserer Reaktion die gleiche Rolle übernehmen. Dies würde erklären, warum bei der *in situ* Generierung von SO₂ aus Bisulfiten eine geringere Ausbeute beobachtet werden konnte. Als nächstes wurden daher zusätzlich Amine wie Pyridin (Py) oder DABCO als Elektronen-Donor in der Reaktion mit K₂S₂O₅/TFA getestet. So konnten höhere Ausbeuten von 76% und 85% erreicht werden (Tabelle 15, Eintrag 4 und 5). Da protische Lösungsmittel verwendet werden können, wurde die Reaktion mit Karl Fischer reagent solution A durchgeführt.^[40] Diese kommerziell-erhältliche Lösung beinhaltet sowohl SO₂ als auch Pyridin gelöst in MeOH und erzielte bei ihrer Anwendung eine Ausbeute von 81% (Tabelle 15, Eintrag 6).

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass prinzipiell SO₂-Gas in Kombination mit einem Amin vollkommen ausreicht, welches die Attraktivität für eine industrielle Anwendung stärkt. Für weitere Untersuchungen wurde DABSO aufgrund der einfachen Handhabbarkeit sowie kontrollierbaren Menge an SO₂ ausgewählt.

3.4.3 Substratbereich, Chemoselektivitäten und Regioisomerproblematik

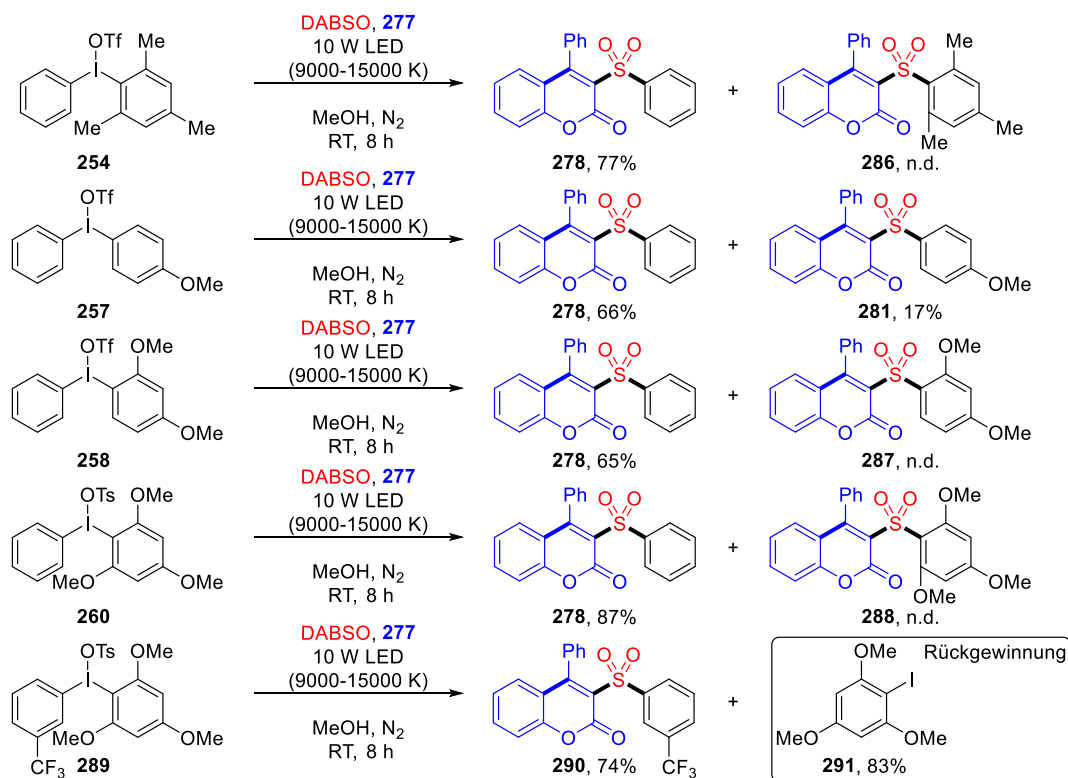
Nach der Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde als nächstes der Umfang dieser 3-Komponenten-Reaktion untersucht. Als erstes wurden symmetrische Diaryliodoniumsalze eingesetzt (Schema 65). Diverse *para*-substituierte Aryl-Reste auf Seiten des Onium-Salzes wurden toleriert und lieferten Sulfone **280-286** in 75-91%-igen Ausbeuten. Zudem werden Halogen-Substituenten vertragen. Fluorierte, chlorierte sowie bromierte Produkte **282-284** könnten in einer Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplung weiter funktionalisiert werden. Die Reaktion ist sensitiv gegenüber sterischer Hinderung. Reaktionen mit *para*-Xylol-

und Mesityl-ableitenden Iodoniumsalzen erzielten Cumarine **285** und **286** in nur 66% und 33% Ausbeute.



Schema 65: Reaktionen mit symmetrischen Diaryliodoniumsalzen.^a Das korrespondierende Iodoniumtoslyat wurde benutzt.

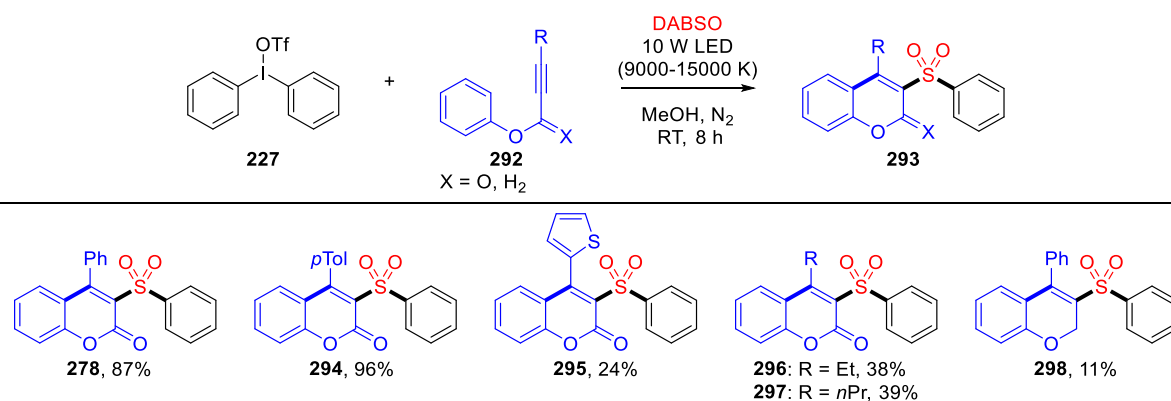
Wie schon in Kapitel 3.3.4 ist ein selektiver Aryl-Transfer aufgrund der Abfallverwertung von besonderem Interesse. Darum wurde als nächstes der Einsatz von unsymmetrischen Diaryliodoniumsalzen untersucht (Schema 66).



Schema 66: Reaktionen mit sterisch- und elektronisch-unterschiedlichen unsymmetrischen Iodoniumsalzen.

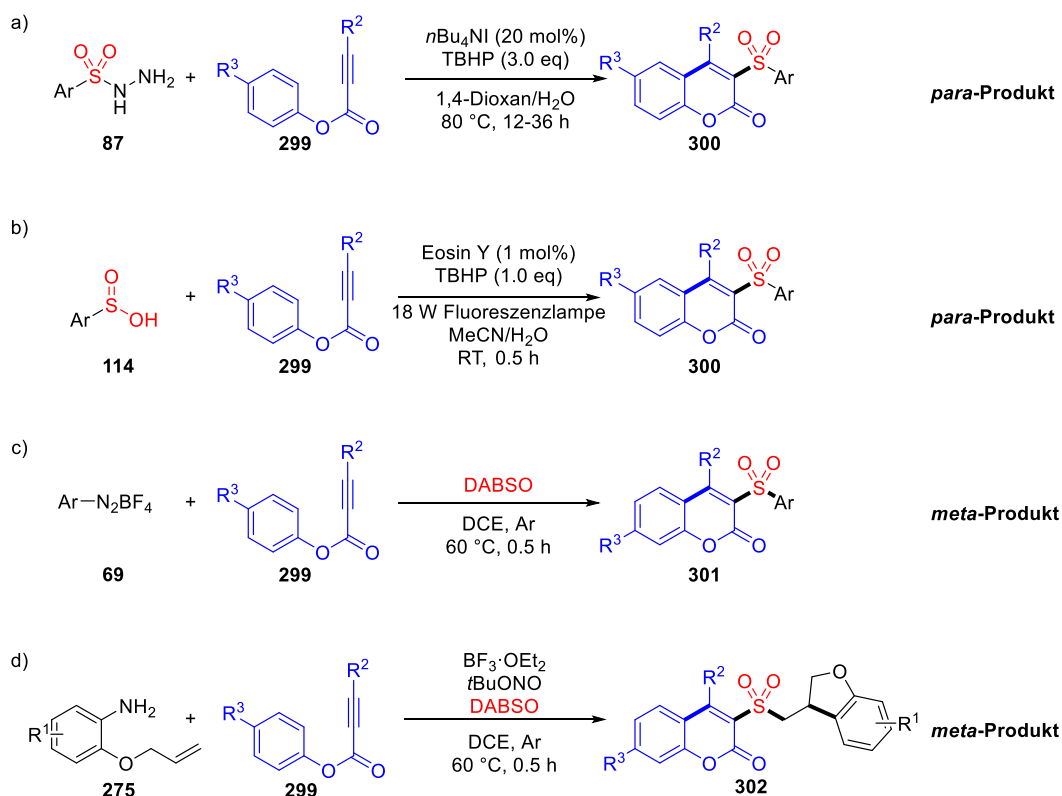
Das sterisch-differenzierende Mesitylphenyliodoniumtriflat **254** überträgt die Phenyl-Gruppe mit kompletter Selektivität und generiert das Cumarin **278** in einer Ausbeute von 77%. Im Falle des elektronisch-differenzierenden Salzes **257**, kann ein bevorzugter Transfer der Phenylgruppe gegenüber dem elektronenreicheren Anisyl-Rest (Chemoselektivität 4.2 : 1) beobachtet werden. Elektronenreichere Iodoniumsalze (**258** und **260**) mit zwei oder drei Methoxy-Gruppen übertragen selektiv nur den Phenyl-Rest. Besonders das Trimethoxyphenylphenyliodoniumtosylat **260** erreicht eine sehr hohe Ausbeute von 87%. Bei Aryl(2,4,6-trimethoxyphenyl)iodoniumsalzen handelt es sich um eine vielversprechende Substanzklasse der unsymmetrischen Iodoniumsalzen.^[252] Um den größeren Nutzen von unsymmetrischen Iodoniumsalzen zu untermauern, wurde ein Trifluormethyl-substituiertes Cumarin **290** in einer Ausbeute von 74% dargestellt. Zusätzlich konnten 82% des Auxiliars 2,4,6-Trimethoxyphenyliodid **291** zurückgewonnen werden, was eine potentielle Wiederverwendung in Aussicht stellt.

Daraufhin wurden die am Kern unsubstituierte Propiolat-Derivate **292** variiert. Die besten Ergebnisse erhält man mit Aryl-substituierten Alkinen. Sulfonylierte Cumarine **278** und **294** erreichen Ausbeuten von 87% und 96%. Im Gegensatz zu bisherigen Veröffentlichungen führen Heteroaryl- und Alkyl-substituierte Startmaterialien zu den entsprechenden Zielprodukten **295-297**, allerdings in geringen Ausbeuten von 24-39%. Über das entsprechende Propargylether-Derivat erhält man das Sulfon **298** mit einer sehr geringen Ausbeute von 11%. Die niedrigeren Ausbeuten könnten an einer unvollständigen Umsetzung der Reaktanden liegen. Längere Beleuchtungszeiten konnten aus Zeitgründen nicht mehr näher untersucht werden.



Schema 67: Reaktionen mit Propiolat-Derivaten.

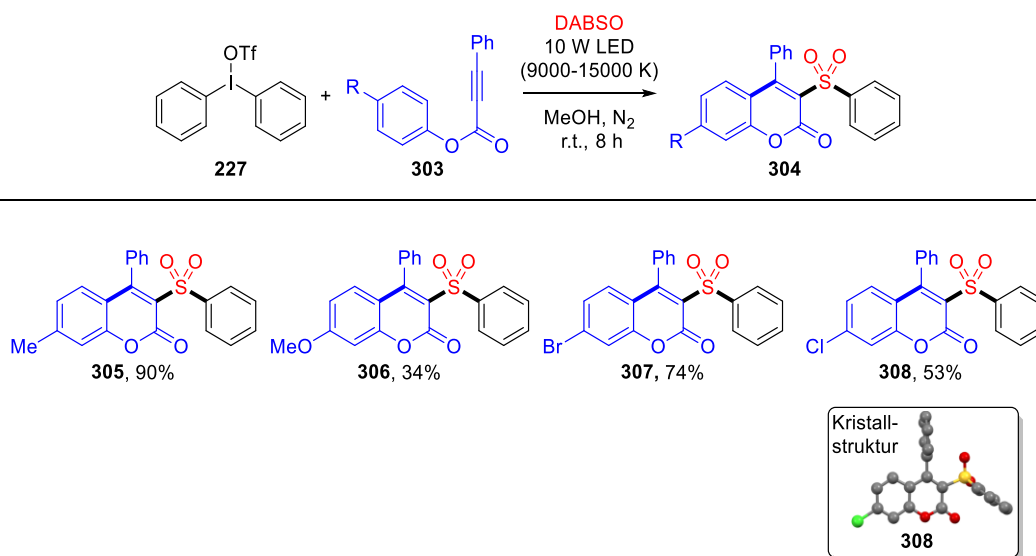
Im Zuge weiterer Untersuchungen wurden Unstimmigkeiten im Vergleich mit bisherigen Veröffentlichungen über Sulfonylradikal-induzierte Zyclisierungen von Phenyl-3-arylpropiolaten **103** festgestellt (vergleiche Schema 64).



Schema 68: Inkonsistenzen in der Literatur bezüglich der Regioisomerie des entstehenden Cumarins.

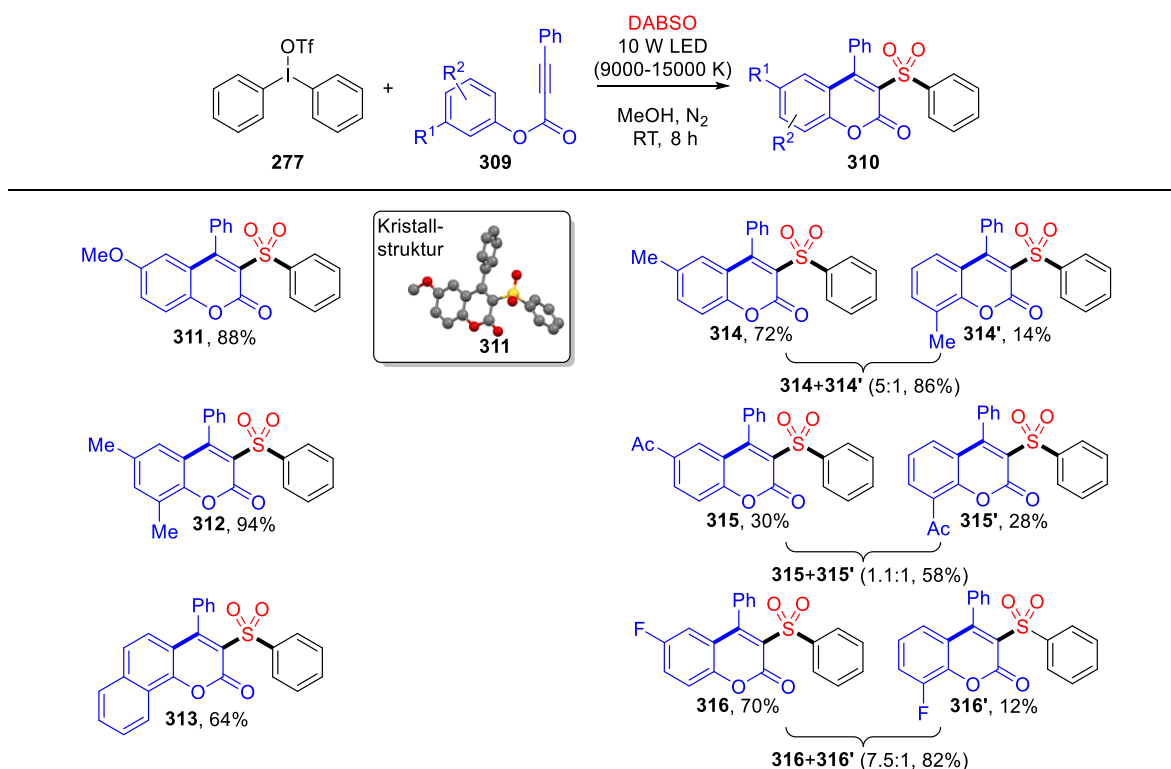
Die Forschungsgruppen von Hua Wang (Schema 68a)^[245] und Lei Wang (Schema 68b)^[246] beschreiben eine Bildung von C6-substituierten Cumarin ausgehend von *para*-substituierten Arylpropionaten. Demgegenüber berichtet die Gruppe von Jie Wu von einem zusätzlichen Umlagerungsschritt im Reaktionsmechanismus, der zu einem C7-substituiertem Produkt führt (Schema 68c und Schema 68d).^[244,247] Da alle vier Beispiele über dieselben radikalischen Zwischenstufen ablaufen, ist eine Bildung von zwei unterschiedlichen Regioisomeren eher unwahrscheinlich. Daraus lässt sich schließen, dass mindestens in einem Fall eine falsche strukturelle Zuordnung publiziert worden ist. Nähere Betrachtungen der unterstützenden Informationen offenbarten, dass die mitgelieferten NMR-spektroskopischen Daten der C6- sowie C7-Regioisomere identisch sind. Leider beinhalten diese vier Berichte keine weitere ausreichende Analytik. Röntgenstrukturanalyse oder 2D-NMR-Studien fehlen. Darum wurden die Ergebnisse von vier *para*-substituierten Propiolate in unserem Fall näher betrachtet (Schema 69). Cumarine **305-308** wurden in einem Ausbeutenbereich von 34-90% erhalten. Die

Regiochemie konnte anhand von Einkristallröntgenstrukturanalyse von Cumarin **308** unumstritten aufgeklärt werden.



Schema 69: Reaktionen mit *para*-substituierten Arylpropiolaten **303**.

Auch im Falle von *meta*-Substitution an Arylpropiolaten widersprechen sich die Regioselektivitäten in den Arbeiten von H. Wang^[245] und L. Wang^[246] mit denen von J. Wu's Arbeitskreis.^[244,247] Anhand von vier *meta*-substituierten Startmaterialien offenbaren unsere Studien wiederum einen ähnlichen Umlagerungsprozess (Schema 70).



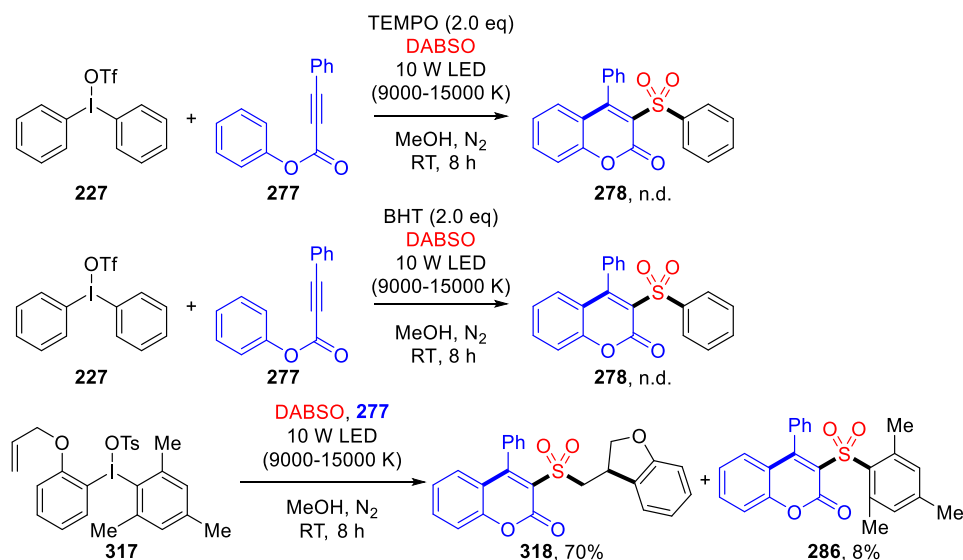
Schema 70: Reaktionen mit *meta*-substituierten und disubstituierten Arylpropiolaten **309**.

Die Reaktion mit 3-Methoxyphenyl-3-phenylpropiolat erbrachte exklusiv das C6-substituierte Sulfon **311** in einer Ausbeute von 88%. Erneut konnte die Struktur über Einkristallröntgenstrukturanalyse zweifelsfrei zugeordnet werden. Andere *meta*-substituierte Arylpropiolate ergaben eine Mischung aus C6- und C8-Regioisomeren **314-316** und **314'-316'** in 58% bis 86% Gesamtausbeute. Mit 3,5-Dimethylphenyl- sowie 2-Naphthylpropiolat konnten die entsprechenden Sulfone **312** und **313** in 69% und 94% Ausbeute ohne weitere Regioisomere isoliert werden.

Abschließend zu der Regiochemie dieser Sulfonylradikal-induzierten Zyklisierung unterstützen unsere Untersuchungen die Bildung von umgelagerten Produkten wie von Jie Wu berichtet.^[244,247] Wahrscheinlich wurden die Strukturen von den Arbeitskreisen H. Wang^[245] und L. Wang^[246] falsch zugeordnet.

3.4.4 Mechanistische Untersuchungen

Um einen tieferen Einblick in den Reaktionsmechanismus zu erhalten wurden Radikalfänger und Radikaluhrreaktionen durchgeführt (Schema 71).



Schema 71: Kontrollexperimente.

In Gegenwart von TEMPO oder Butylhydroxytoluol (BHT) konnte das Zielprodukt und entsprechende Abfangprodukte nicht beobachtet werden. Bei der Verwendung von Diaryliodoniumsalz **317** konnte das zyklisierte Produkt **318** in 70% Ausbeute gegenüber 8% dem Mesityl-Derivat **286** isoliert werden. Diese Befunde sprechen für einen radikalischen Mechanismus. Die Zyklisierung bei der Verwendung vom Radikaluhrsubstrat **317** spricht für eine anfängliche Generierung eines Arylradikals. Die Isolierung des Endproduktes wie **318** untermauert die Bildung von Sulfonylradikalen. Darum wurden keine weiteren Radikalfängerexperimente durchgeführt.

Als nächstes wurden UV/Vis-Spektren von allen drei Komponenten unseres Modellsystems einzeln aufgenommen (Abbildung 19).

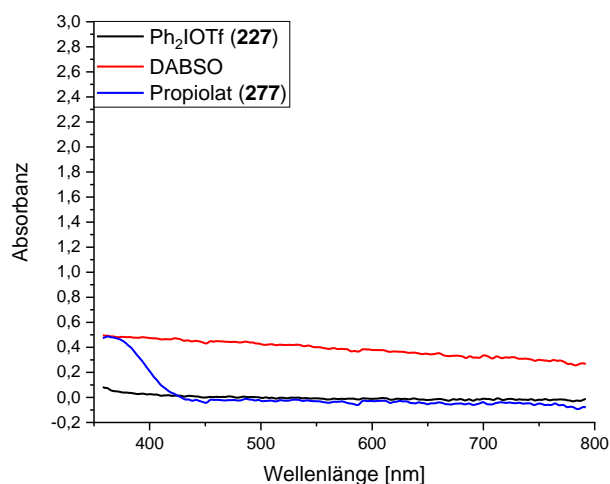


Abbildung 19: UV/Vis-Spektren der einzelnen Komponenten Ph₂IOTf (227), DABSO und Propiolat (277).

Wie zu erwarten zeigte das Iodoniumsalz **227** keine Absorption im sichtbaren Bereich. Das Propiolat **277** absorbierte Licht unterhalb von 400 nm, oberhalb davon zeigte diese eine vernachlässigbare kleine Absorbanz. Nur DABSO absorbierte leicht im Verlauf des sichtbaren Bereiches.

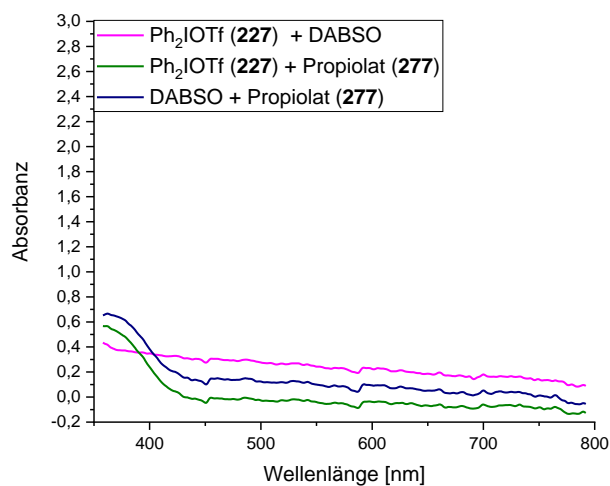


Abbildung 20: UV/Vis-Spektren der 1:1-Mischungen von Ph₂IOTf (227), DABSO und Propiolat (277).

Schaut man sich die Absorptionsspektren der 1:1-Mischungen an, erkennt man kaum eine signifikante Änderung.

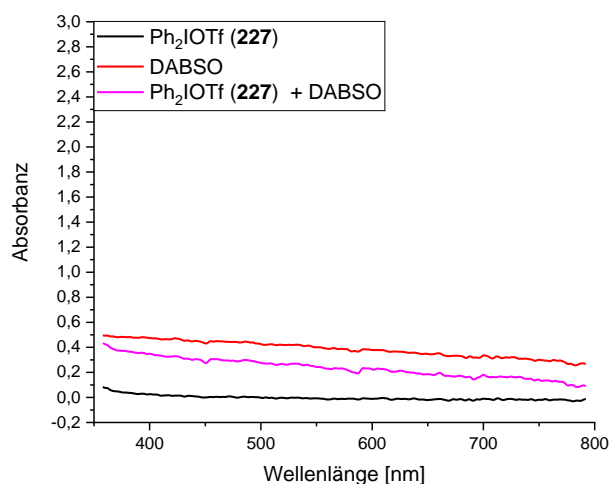


Abbildung 21: UV/Vis-Spektren von Ph₂IOTf (**227**), DABSO und ihre 1:1-Mischung.

Im Falle einer 1:1-Mischung von DABSO und Ph₂IOTf (**227**) wurde ein leichter Abfall der Absorption detektiert, was für eine Interaktion zwischen diesen beiden Komponenten spricht. Im Gegensatz zu den Befunden aus der Arbeitsgruppe Chatani,^[233] konnte kein (langlebiger) CT-Komplex beobachtet werden.

Basierend auf unseren Befunden und bisher publizierten Ergebnissen wurde folgender Mechanismus postuliert (Abbildung 22).

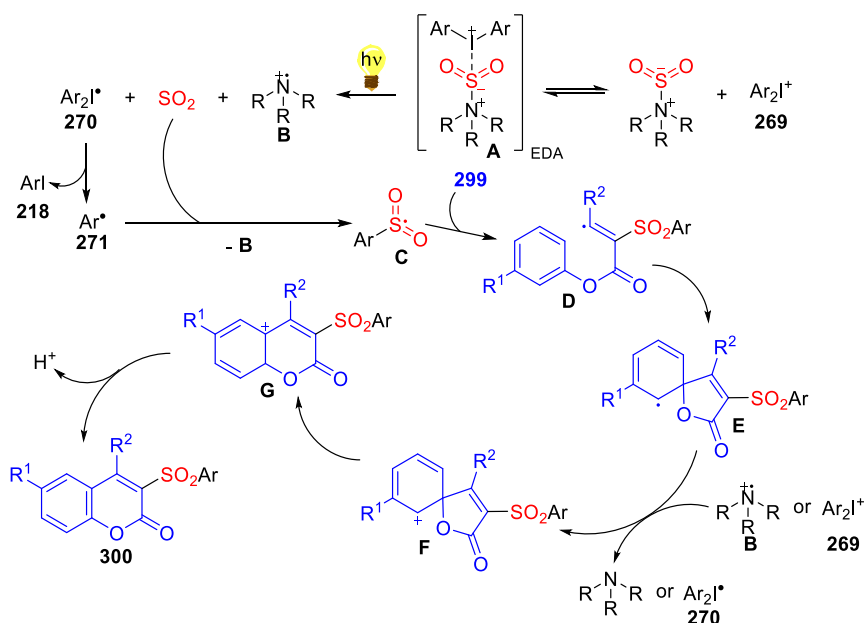


Abbildung 22: Postulierter Mechanismus.

Die Kombination von DABSO und Iodoniumsalz resultiert in der Bildung eines Elektronen-Donor-Akzeptor-Komplexes **A**. Sichtbares Licht induziert eine homolytische Spaltung der N-S-Bindung und einer folgenden Trennung der S-I-Bindung. Dies führt zu einer Bildung von SO₂, dem Radikalkation **B** und dem Radikal **270**. Radikal **270** fragmentiert zu einem Aryliodid **218** und einem Arylradikal **271**. Dieses Arylradikal reagiert mit SO₂ zu einem Sulfonylradikal **C**, welches nach seiner Addition an die Dreifachbindung die Zwischenstufe **D** bildet. Über eine Spirozyklisierung reagiert Intermediat **D** zu **E** weiter. Die Oxidation von dem offenschaligen **E** mit dem Aminylradikalkation **B** produziert einen kationischen Spirozyklus **F**. Die 1,2-Estermigration von **F** und abschließende Rearomatisierung führen zu dem finalen Cumarin-Produkt **300**. Vorstellbar wäre auch eine Oxidation von Intermediat **E** durch das Iodoniumsalz **269**, was für einem durch sichtbares Licht initiierten Mechanismuspfad sprechen würde. Jedoch konnten unsere Studien nicht eindeutig zwischen diesen beiden Reaktionspfaden unterscheiden (licht-induziert oder licht-initiiert).

3.5 Darstellung von sulfonylierten Oxindolen mittels sichtbarem Licht

Dieser Teil der vorliegenden Disseration soll unter dem Titel veröffentlicht werden:

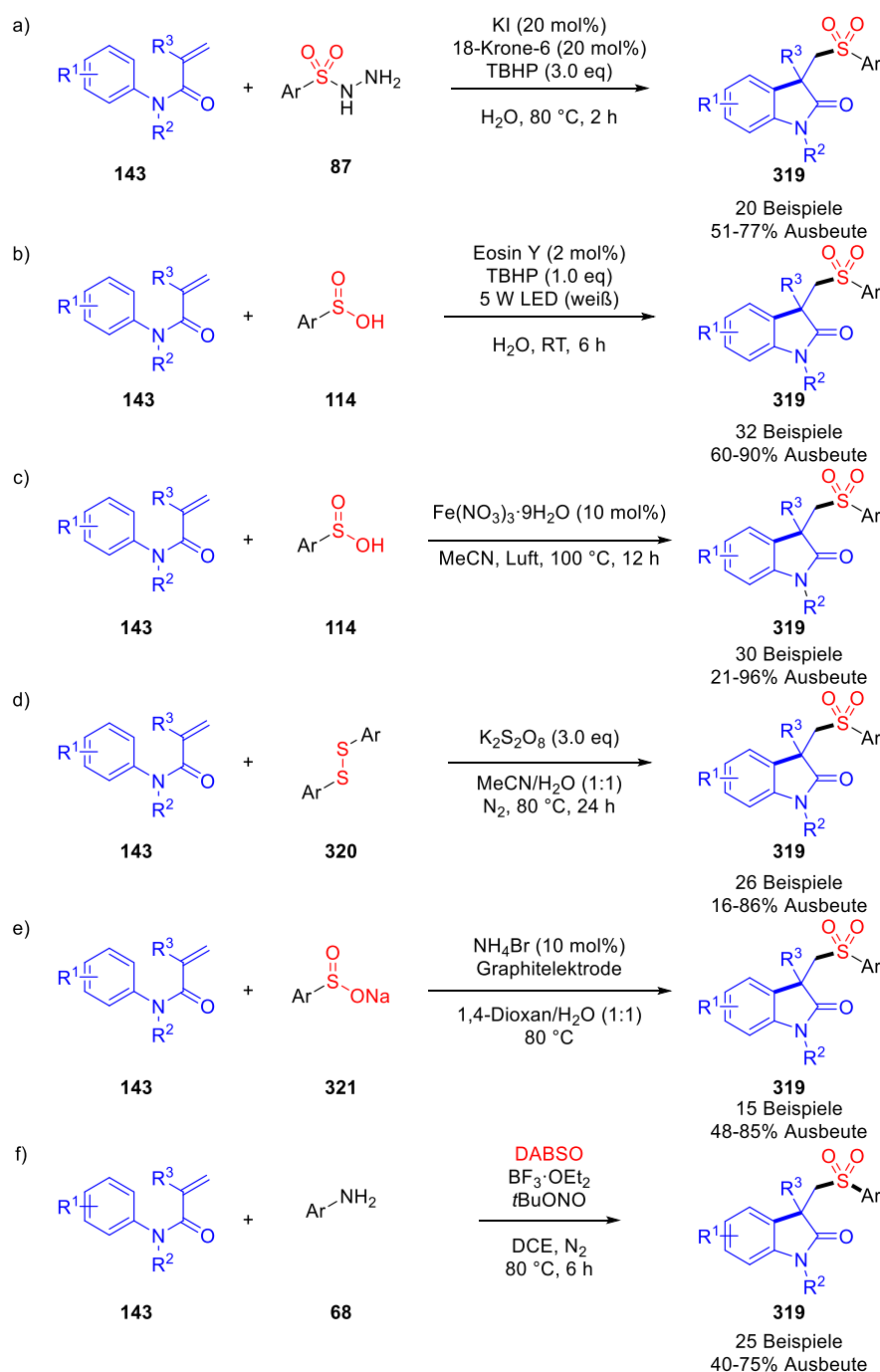
Visible-light mediated three-component synthesis of sulfonlated oxindoles from sulfur dioxide, diaryliodonium salts and N-acrylamides

N.-W. Liu, Z. Chen, A. Herbert, H. Ren, G. Manolikakes, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 5725–5734.

Die experimentellen Daten sind im Anhang E zu finden, das folgende Kapitel widmet sich der Zusammenfassung und Diskussion dieser Veröffentlichung im Kontext der Dissertation

3.5.1 Einleitung

Wie schon im Kapitel 3.4.1 erwähnt sind Additionen eines Sulfonylradikals an ungesättigte C-C Bindungen eine effiziente Methode zur Darstellung von Sulfonen. In diesem Zusammenhang wurden *N*-Acrylamide vom Typ **143** als geeignete Radikalfänger für offenschalige Intermediate zur Darstellung von Oxindolen (**145**) beobachtet.^[253–262,263] Oxindole zählen zu den „privilegierten“ heterozyklischen Strukturmotiven und sind häufig in biologisch-aktiven Naturstoffen und Pharmazeutika zu finden.^[264] Bislang wurden einige Methoden zur Darstellung von sulfonylierten Oxindolen veröffentlicht (Schema 72).



Schema 72: Auswahl von literaturbekannten Darstellungsmöglichkeiten von sulfonierten Oxindolen (319) ausgehend von *N*-Acrylamiden (143).

Häufig werden vorfunktionalisierte schwefelhaltige Startmaterialien wie Sulfonylhydrazide (**87**),^[255,256] Sulfinsäure-Derivate (**114** und **321**)^[253,257–261] oder Disulfide (**320**)^[262] als Sulfonyl-Quelle eingesetzt. Jedoch sind diese relativ ähnlichen Methoden beschränkt auf (über-)stöchiometrische Mengen an Oxidationsmitteln und benötigen harschere Reaktionsbedingungen. Beide Einschränkungen limitieren die Substratbreite. Zusätzlich müssen die Sulfonylhydrazine bzw. Sulfinsäure-Derivat über mehrstufige Synthesen aus

Sulfonylchloriden hergestellt werden. Einen Ansatz um zumindest den Oxidationsmittelabfall zu vermeiden lieferten Zeng und Sun (Schema 72e).^[257] Mit Natriumsulfinat **321** als Sulfonylradikalquelle konnten sie durch eine elektrochemische Halogen-vermittelte Reaktionsführung auf stöchiometrische Mengen an Oxidationsmittel verzichten. Jedoch wurden hier ebenfalls keine oxidationsempfindlichen Beispiele aufgeführt. Die Gruppe von Jie Wu zeigte eine 3-Komponenten-Variante (Schema 72f).^[254] Mit ihrer etablierten Methode zur Erzeugung von Sulfonylradikalen kann eine Vielzahl an 3,3-difunktionalisierten Oxindolen **319** dargestellt werden. Allerdings wird in dieser Methode das nach CHEM21 nicht empfohlene sehr giftige DCE als Lösungsmittel^[248] und explosionsgefährliche *in situ* generierte Diazoniumsalze^[229] bei höheren Temperaturen eingesetzt. Dies spricht nicht für eine umweltfreundlichere Methode. Ebenfalls konnte kein oxidationsempfindliches Beispiel aufgezeigt werden.

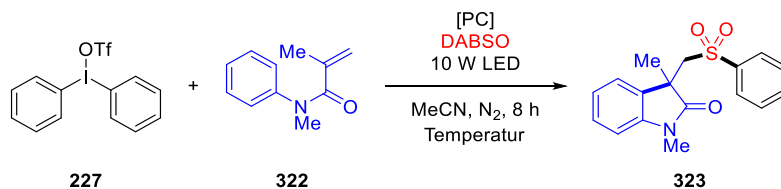
Unser „grüneres“ System zur Erzeugung von Sulfonylradikalen aus Iodoniumsalzen könnte hierbei eine geeignete Alternative bieten (siehe Kapitel 3.4). Im Folgenden werden die Untersuchungen einer 3-Komponenten-Reaktion zur Darstellung von sulfonylierten 3,3-disubstituierten Oxindolen (**319**) aus Iodoniumsalzen (**140**), SO₂ und *N*-Acrylamid (**143**) als Edukte diskutiert. Somit soll die Allgemeingültigkeit dieser durch sichtbares Licht vermittelten Reaktion überprüft werden.

3.5.2 Optimierung

In Analogie zu dem Testsystem wie bei den Darstellungen von sulfonylierten Cumarinen (siehe Kapitel 3.4), wurden Ph₂IOTf (**227**), DABSO und *N*-Methyl-*N*-phenylmethacrylamid (**322**) als Modellsystem ausgewählt (Tabelle 16). Wie zu erwarten kann in Gegenwart eines Photoredox-Katalysators Ru(bpy)₃Cl₂·6H₂O das Zielprodukt **323** in einer Ausbeute von 52% isoliert werden (Tabelle 16, Eintrag 1). Erfreulicherweise zeigten anfängliche Kontrollexperimente sogar eine signifikante Ausbeutesteigerung auf 68% in Abwesenheit eines Photoredoxkatalysators (Tabelle 16, Eintrag 2). Da Iodoniumsalze auch unter thermischer Energiezufuhr reagieren können, wurde die Testreaktion im Dunkeln sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 60 °C

ausgeführt (Tabelle 16, Eintrag 3 und 4). Die Ergebnisse bestätigen den Verdacht, dass diese Reaktion rein durch sichtbares Licht vermittelt wird.

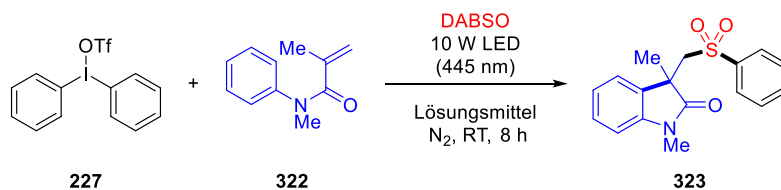
Tabelle 16: Anfängliche Untersuchung dieser 3-Komponenten-Reaktion durch sichtbares Licht.^a



Eintrag	[PC]	LED [nm]	Temperatur [°C]	Ausbeute [%] ^b
1	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ ·6H ₂ O	445	RT	52
2	-	445	RT	68
3	-	-	RT	3
4	-	-	60	3

^aReaktionsbedingung: Ph₂IOTf (**227**, 0.36 mmol, 1.2 eq), DABSO (0.6 mmol, 2.0 eq), *N*-Acrylamid (**322**, 0.3 mmol, 1.0 eq), Photoredox-Katalysator (1 mol%), entgastes MeCN (2 mL), Temperatur, Bestrahlung mit 10 W LED für 8 Stunden.^b Isolierte Ausbeute.

Tabelle 17: Optimierung Lösungsmittel.^a



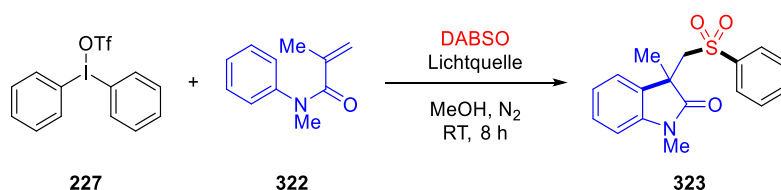
Eintrag	Lösungsmittel [°C]	Ausbeute [%] ^b
1	MeCN	68
2	DMF	38
3	DMSO	40
4	THF	6
5	DCM	32
6	MeOH	74
7	H ₂ O	64

^aReaktionsbedingung: Ph₂IOTf (**227**, 0.36 mmol, 1.2 eq), DABSO (0.6 mmol, 2.0 eq), *N*-Acrylamid (**322**, 0.3 mmol, 1.0 eq), entgastes Lösungsmittel (2 mL), Raumtemperatur, Bestrahlung mit 10 W LED (445 nm) für 8 Stunden.^b Isolierte Ausbeute.

Als nächstes wurden verschiedene Lösungsmittel getestet (Tabelle 17). Weitere aprotisch-polare Lösungsmittel wie DMF oder DMSO zeigten eine verminderte Effizienz (Tabelle 17, Eintrag 2 und 3). Mit aprotisch-unpolaren Lösungsmitteln wie THF oder DCM ließ sich nur eine

sehr geringe Ausbeute beobachten (Tabelle 17, Eintrag 4 und 5). Wie schon bei der Reaktion mit Propiolaten konnte hier ebenfalls mit dem Tausch zu dem laut CHEM21 Konsortium^[248] empfohlenem Lösungsmittel MeOH eine bedeutende Ausbeutesteigerung auf 74% generiert werden (Tabelle 17, Eintrag 6). Erfreuerlicherweise konnte hier auch Wasser als „grüneres“ Lösungsmittel verwendet werden, aber in einer signifikant geringeren Ausbeute von 64% (Tabelle 17, Eintrag 7).

Tabelle 18: Optimierung Lichtquelle.^a



Eintrag	Lichtquelle	Ausbeute [%] ^b
1	445 nm	74
2 ^c	436 nm	77
3	465 nm	76
4	520 nm	62
5	385 nm	-
6	400 nm	-
7	405 nm	-
8	4000-4500 K	78
9 ^d	4000-4500 K	67
10	5500-6000 K	72
11	9000-15000 K	72
12 ^e	Sonnenlicht	63

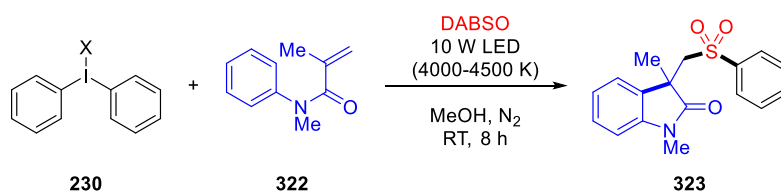
^aReaktionsbedingung: Ph₂IOTf (**227**, 0.36 mmol, 1.2 eq), DABSO (0.6 mmol, 2.0 eq), *N*-Acrylamid (**322**, 0.3 mmol, 1.0 eq), entgastes MeOH (2 mL), Raumtemperatur, Bestrahlung für 8 Stunden.^b Isolierte Ausbeute.^c Eine 3 W LED wurde verwendet.^d Nicht entgastes MeOH wurde verwendet.^e Sonnenlichtbestrahlung von 6 Stunden.

Genau wie bei den Reaktionen aus Kapitel 3.4 kann eine Bandbreite an Licht des sichtbaren Bereiches genutzt werden (Tabelle 18). Blaues (436, 445, 465 nm) und grünes Licht (520 nm) erzielten Ausbeuten zwischen 62% und 77% (Tabelle 18, Eintrag 1-4). Einzig energiereichere Wellenlängen (405, 400 und 385 nm) führen lediglich zur Zersetzung der Startmaterialien und nicht zum Oxindol **323** (Tabelle 18, Eintrag 5-7). Das Lösungsmittel muss zudem entgast

werden, da die Anwesenheit von Luftsauerstoff sonst zu geringeren Ausbeuten führt (Tabelle 18, Eintrag 9). Ein Kontrollexperiment mit dem Sulfon **323** alleine unter Lichtbestrahlung von 385 nm führte zu keiner Zersetzung, welches für die Stabilität des Zielproduktes **323** unter diesen Reaktionsbedingungen spricht. Da kein monochromatisches Licht vonnöten ist, wurde die Modellreaktion als nächstes mit weißem Licht und im Anschluss mit Sonnenlicht bestrahlt. Das beste Ergebnis mit Weißlicht-emittierenden LEDs lieferten LEDs mit der Farbtemperatur von 4000-4500 K (Tabelle 18, Eintrag 8). Sonnenlicht hingegen erbrachte eine Ausbeute vergleichbar mit grüner Lichtbestrahlung von 63% (Tabelle 18, Eintrag 4 und 11).

Als nächstes wurden verschiedene Gegenanionen dieses Oniumsalzes variiert (Tabelle 19). Triflate und Tosylate konnten ohne Probleme verwendet werden (Tabelle 19, Eintrag 1 und 2). Tetrafluorborat, Hexafluorphosphat (**262**) und Chlorid hingegen führten zu signifikant verminderter oder gar keine Ausbeute (Tabelle 19, Eintrag 3, 5 und 6). Der genaue Grund hierfür ist noch nicht geklärt. Die Löslichkeit alleine kann nicht der einzige Faktor sein, da eine Reaktionsführung in einer 1:1-Mischung von MeOH und MeCN zwar mit dem BF₄-Derivat zu einer Ausbeutesteigerung führte, aber gar keine Auswirkung auf das PF₆-Derivat hatte (Tabelle 19, Eintrag 4 und 6).

Tabelle 19: Einfluss des Gegenanions.^a

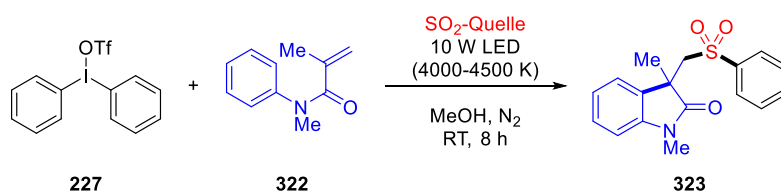


Eintrag	X	Ausbeute [%] ^b
1	OTf	78
2	OTs	79
3	BF ₄	23
4 ^c	BF ₄	61
5	PF ₆	Spuren
6 ^c	PF ₆	Spuren
7	Cl	67

^aReaktionsbedingung: Ph₂I_X (**230**, 0.36 mmol, 1.2 eq), DABSO (0.6 mmol, 2.0 eq), *N*-Acrylamid (**322**, 0.3 mmol, 1.0 eq), entgastes MeOH (2 mL), Raumtemperatur, Bestrahlung mit 10 W LED (4000-4500 K) für 8 Stunden.^b Isolierte Ausbeute.^c Eine 1:1 Mischung aus MeOH/MeCN wurde verwendet.

Als letzte Variable wurde die SO₂-Quelle variiert (Tabelle 20). Kaliummetabisulfit alleine lieferte wie zu erwarten eine geringe Ausbeute von 28% (Tabelle 20, Eintrag 2). Durch die Addition von TFA konnte die Ausbeute auf 71% gesteigert werden (Tabelle 20, Eintrag 3). Erfreulicherweise konnte eine hohe Ausbeute von 79% mit der kommerziell erhältlichen Karl Fischer reagent solution A erzielt werden (Tabelle 20, Eintrag 4). Aus den Ergebnissen von Tabelle 20 lässt sich nun ableiten, dass hierfür gelöstes SO₂-Gas als Reaktant eingesetzt werden kann. Dies ist für eine potentielle industrielle Anwendung von großem Interesse.

Tabelle 20: Optimierung SO₂-Quelle.



Eintrag	SO ₂ -Quelle	Ausbeute [%] ^b
1	DABSO	78
2	K ₂ S ₂ O ₅	28
3 ^c	K ₂ S ₂ O ₅ /TFA	71
4 ^d	Karl Fischer reagent solution A	79

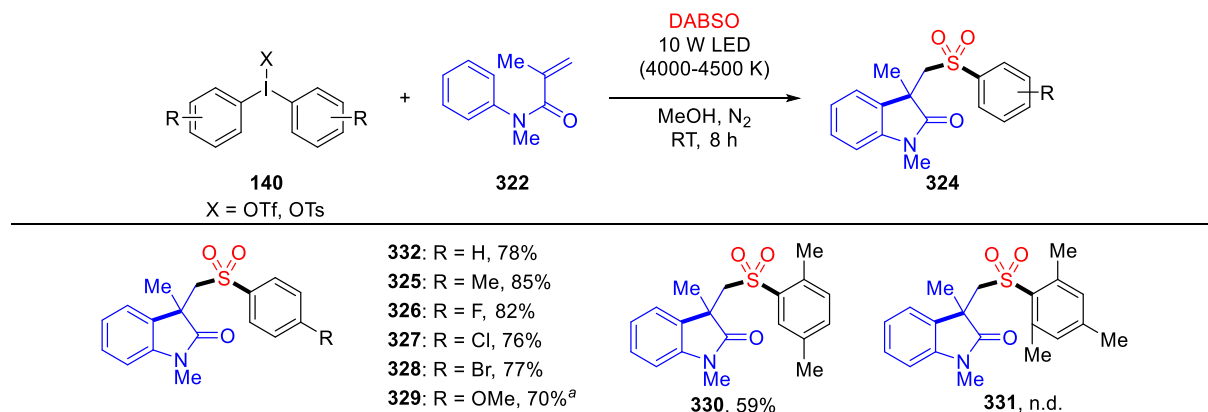
^aReaktionsbedingung: Ph₂IOTf (**227**, 0.36 mmol, 1.2 eq), SO₂-Quelle (4.0 eq bezogen auf SO₂), *N*-Acrylamid (**323**, 0.3 mmol, 1.0 eq), entgastes MeOH (2 mL), Raumtemperatur, Bestrahlung mit 10 W LED (4000-4500 K) für 8 Stunden. ^b Isolierte Ausbeute. ^c Mit 2.0 eq von TFA. ^d Eine geschätzte Konzentration von 15% SO₂ wurde verwendet.

Aufgrund der einfachen Handhabbarkeit sowie kontrollierbaren Menge an SO₂ wurden im Folgenden alle Reaktionen mit DABSO ausgeführt.

3.5.3 Substratbereich und Chemoselektivität

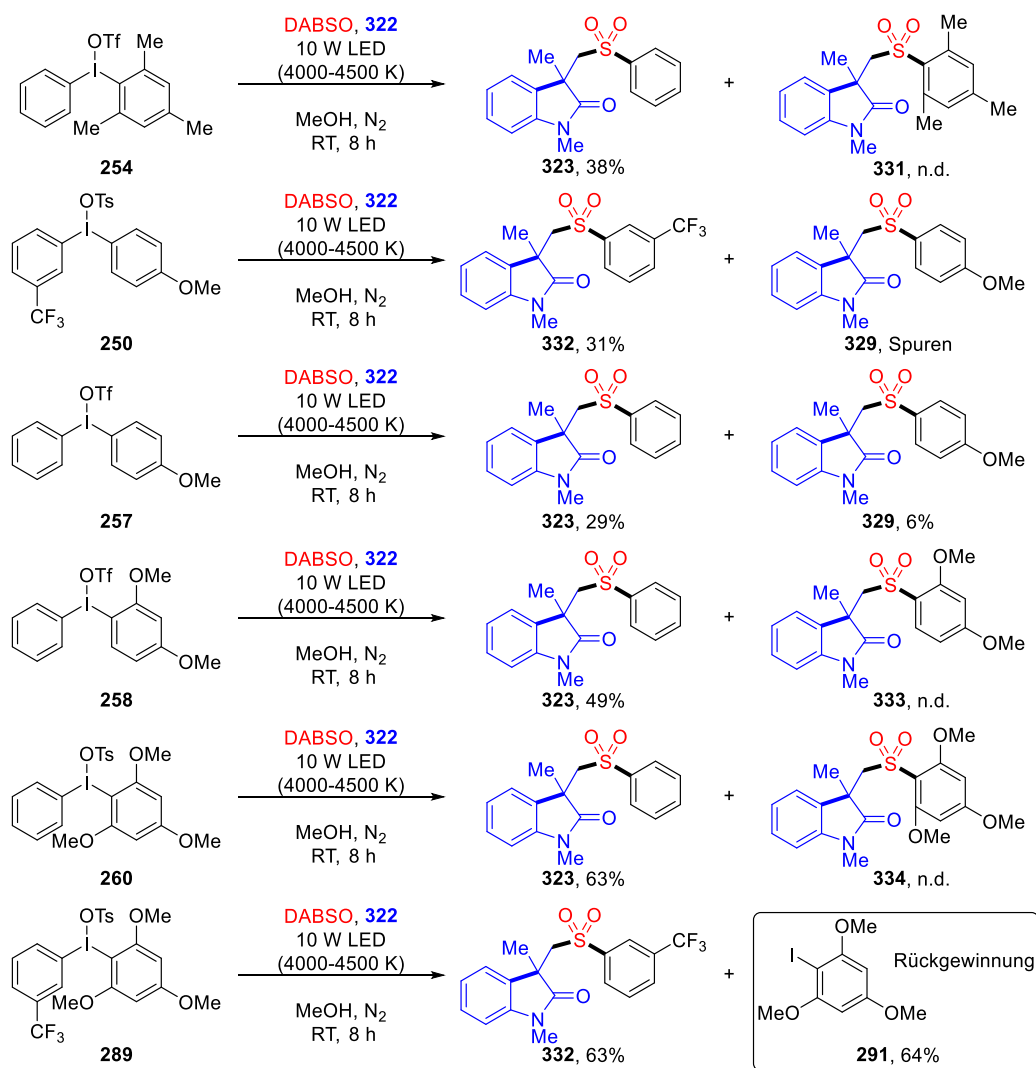
Als nächstes wird die Substratbreite unter optimierten Bedingungen mit symmetrischen Diaryliodoniumsalzen (**140**) untersucht (Schema 73). Arylfragmente mit *para*-Substitution können ohne Probleme übertragen werden. So wurden Oxindole **325-329** mit Methyl-, Methoxy- oder Halogen-Resten in Ausbeute zwischen 70-82% realisiert. Die Limitierung hierbei ist die sterische Überfrachtung auf Seiten des Iodoniumsalzes. Ein *ortho*-Substituent am Aromaten führte zu einer geringeren Ausbeute von 59% am Beispiel von **330**. Zweifache

ortho-Substitution, anhand eines Mesityl-Fragments demonstriert, legte die Reaktion komplett still, da Sulfon **331** nicht beobachtet werden konnte.



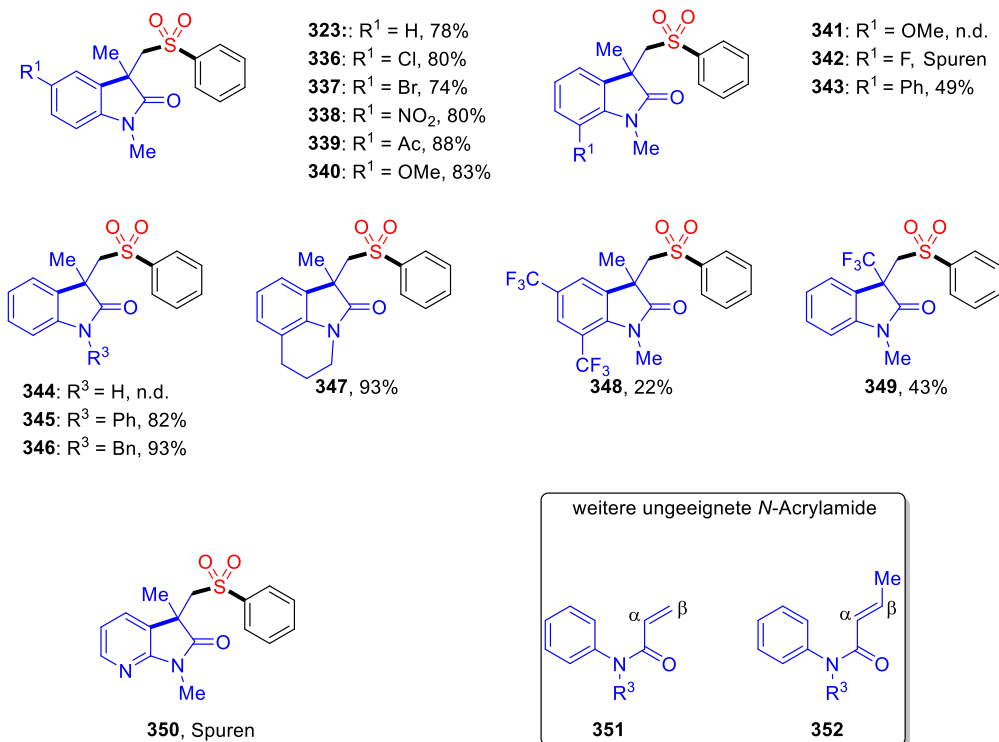
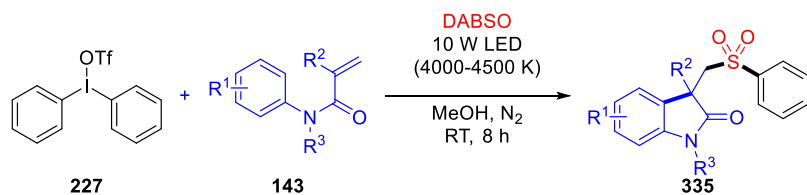
Schema 73: Variation von symmetrischen Iodoniumsalzen.^a Das entsprechende Iodoniumtosylat wurde benutzt.

Wie schon in Kapitel 3.3.4 diskutiert, ist ein selektiver Aryl-Transfer aufgrund der Nachhaltigkeit von besonderer Bedeutung. Darum wird als nächstes der Gebrauch von unsymmetrischen Diaryliodoniumsalze untersucht (Schema 74). Die Ergebnisse hierbei sprechen für den folgenden Trend: Je sterisch überfrachteter und elektronenreicher ein Dummy-Ligand desto bevorzugter wird das andere Arylfragment übertragen. Wird Mesitylphenyliodoniumtriflat (**254**) verwendet, beobachtete man ausschließlich das Sulfon **323** in einer geringeren Ausbeute von 38%. (3-Trifluormethylphenyl)(4-methoxyphenyl)iodoniumtosylat (**250**) und 4-Methoxyphenylphenyliodoniumtriflat (**257**) übertragen bevorzugt die elektronenärmere Gruppe. Im Falle von Dimethoxyphenyl- (**258**) oder Trimethoxyphenyl-Derivaten (**260**) konnte mit absoluter Chemo-selektivität das elektronenärmere Arylfragment übertragen werden. Einzig in den Fällen, in denen 2,4,6-Trimethoxyphenyl als Dummy-Ligand verwendet worden ist, wurde eine synthetisch sinnvolle Ausbeute des entsprechenden Sulfons **323** mit einer Ausbeute von 63% isoliert. Im Vergleich allerdings ist die Ausbeute mit dem unsymmetrischen Ph₂IOTf **227** mit 78% deutlich höher. Zudem lag die Rückgewinnung von 2,4,6-Trimethoxyphenyliodid **291** bei 64%.



Schema 74: Chemoselektivitäten von sterisch- und elektronisch-verschiedenen, unsymmetrischen Diaryliodoniumsalzen.

Abschließend wurden unterschiedliche *N*-Acrylamide (**143**) getestet. Im Gegensatz zu den guten Ausbeuten mit symmetrischen Diaryliodoniumsalzen (**140**), variieren die Ausbeuten bei Veränderung des *N*-Acrylamids stark (Schema 75). Beispielsweise hat Substitution an der *para*-Position am Kern keinen negativen Einfluss auf das Resultat. So konnten Oxindole **336-340** mit elektronenarmen Resten in guten Ausbeuten zwischen 80-88% dargestellt werden. Chlor- und Brom-Substitution am Startmaterial lieferten die entsprechenden Sulfone **336** und **337** mit Ausbeuten zwischen 74-80%. Auch ein elektronenreiches Beispiel wie Sulfon **340** konnte mit einer hohen Ausbeute von 83% isoliert werden. Wie zu erwarten werden *ortho*-Substituenten wegen der sterischen Überfrachtung weniger gut toleriert. Die entsprechenden Oxindole **341-343** konnten gar nicht, in Spuren oder in einer geringeren Ausbeute von 49% beobachtet werden.



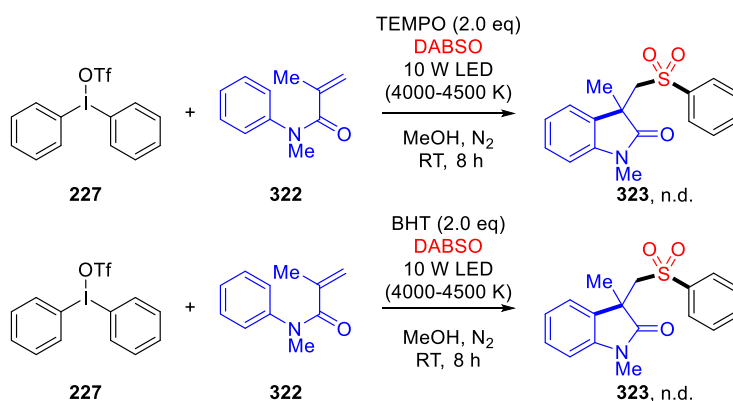
Schema 75: Variation des *N*-Acrylamids 143.

Der Stickstoff des Startmaterials muss geschützt sein. Wird ein sekundäres Amin-Derivat verwendet, erzielt man kein Zielprodukt **344**. Trägt der Stickstoff hingegen Phenyl, Benzyl oder einen anderen aliphatischen Rest am R³-Rest so wurden Sulfone **345-347** mit Ausbeuten von 82-93% isoliert. Trifluormethyl-Gruppen gehören zu einer der häufigsten funktionellen Gruppen in der Medizinalchemie.^[265] *N*-Acrylamide mit zwei CF₃-Gruppen am Kern oder einem CF₃-Substituenten am R²-Rest hingegen führten zu Sulfonen **348** und **349** in einer geringeren Ausbeute zwischen 22-43%. Wahrscheinlich führen hierbei elektronische und sterische Effekte zu der verminderten Effizienz. Im Falle von Beispiel **348** könnte die Substitution mit CF₃-Gruppen in den *ortho*- und *para*-Positionen die Elektronendichte des Aromaten verringern und aufgrund der sterischen Überfrachtung die Zyklisierung erschweren. Die elektronenarme CF₃-Gruppe am R² hingegen könnte die Addition eines elektrophilen Sulfonylradikals erschweren (siehe Sulfon **349**). Zusätzlich verdeutlichen die ungeeigneten *N*-Acrylamide **351**

und **352**, dass die α -Position (R^2) einen Substituenten tragen muss, da die entsprechenden Oxindol-Produkte nicht beobachtet werden konnte. Azarene haben sich als ungeeignet herausgestellt, da Oxindol **350** nur in Spuren zu beobachten war. Eventuell handelt es sich hierbei um eine Konkurrenz um die SO_2 -Adduktbildung zwischen dem Lewis-basischen Stickstoff am Kern und von DABCO, welches die Bildung von Sulfonylradikalen erschwert.

3.5.4 Mechanistische Untersuchungen

Es wurden einige Kontrollexperimente durchgeführt, um einen detaillierten Reaktionsmechanismus aufzuklären und eventuelle Unterschiede zu der Cumarin-Darstellung zu beobachten (Schema 76). Um die Anwesenheit von offenschaligen Intermediaten nachzuweisen wurde Radikalfänger-Experimente mit TEMPO und BHT durchgeführt. In beiden Reaktionen konnte die Bildung des Zielproduktes **323** nicht nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis spricht für einen radikalischen Reaktionspfad.



Schema 76: Kontrollexperimente.

Als nächstes wurden UV/Vis-Spektren der einzelnen Komponenten und ihre 1:1-Mischungen aufgenommen. Ein (langlebiger) CT-Komplex konnte nicht beobachtet werden. Wie zu erwarten kann nur DABSO als einzige Komponente allein, wenn auch nicht viel, im sichtbaren Bereich absorbieren. Das Iodoniumsalz **227** und *N*-Acrylamid **322** hingegen zeigten gar keine Absorbanz im sichtbarem Bereich (Abbildung 23).

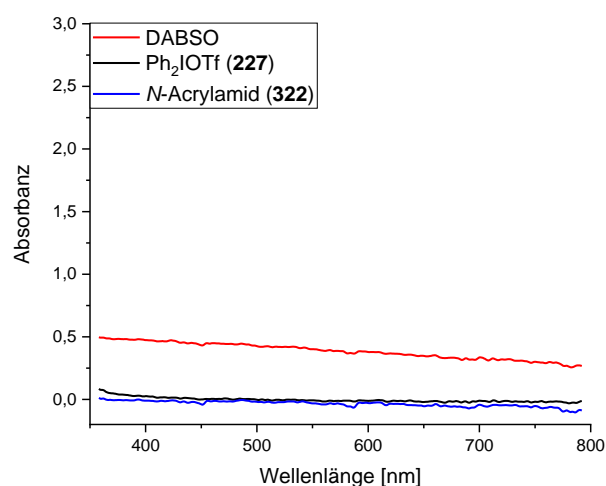


Abbildung 23: UV/Vis-Spektren der einzelnen Komponenten.

Bei den 1:1-Mischungen zeigten einzig die Spektren mit DABSO eine geringere Absorption, wobei die 1:1-Mischung von dem Iodoniumsalz **227** und DABSO die höchste Absorbanz der drei Mischungen aufweist (Abbildung 24).

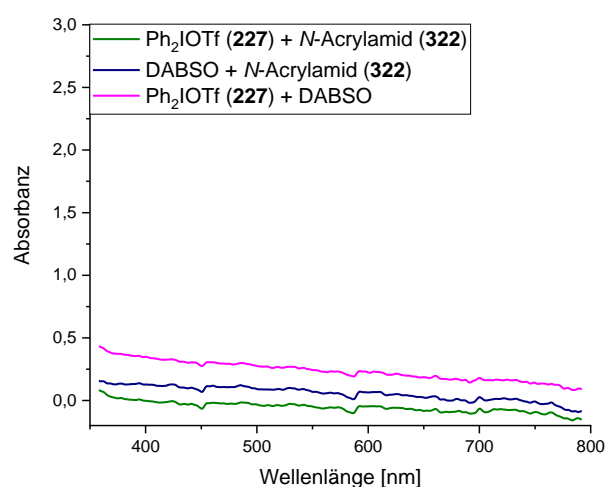


Abbildung 24: UV/Vis-Spektren von 1:1-Mischungen.

Vergleicht man die Absorption zwischen DABSO und Ph₂IOTf (**227**) als Einzelkomponente mit ihrer 1:1-Mischung so erkennt man einen leichten Abfall der Absorbanz, was für eine Interaktion zwischen DABSO und Ph₂IOTf (**227**) spricht (Abbildung 25).

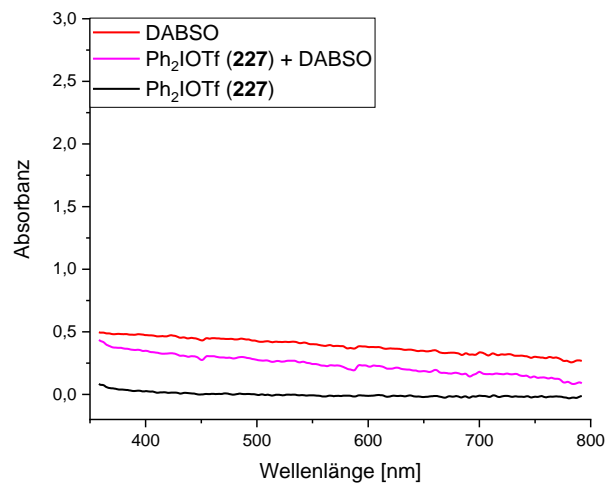
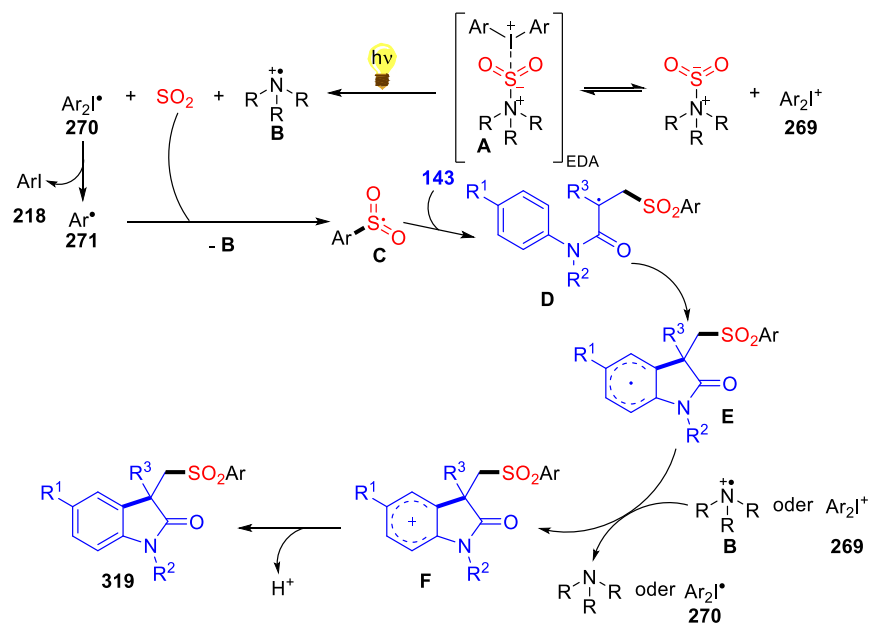


Abbildung 25: UV/Vis-Spektren von DABSO, Ph₂IOTf (**227**) und ihre 1:1-Mischung.

Schlussendlich wird der folgende Mechanismus, basierend auf den obigen und bisher veröffentlichten Ergebnissen, postuliert (Schema 77):



Schema 77: Postulierter Mechanismus.

Aus der Anlagerung von DABSO und dem Iodoniumsalz resultiert die Bildung eines EDA-Komplexes **A**. Sichtbares Licht vermittelt eine homolytische Spaltung der N-S-Bindung und einer Trennung der S-I-Bindung. Dies führt zu einer Bildung von SO₂, dem Aminiumradikal **B** und dem Radikal **270**. Im Anschluss fragmentiert Radikal **270** zu einem Aryliodid (**218**) und einem Arylradikal **271**. Dieses Arylradikal **271** reagiert mit SO₂ zu einem thermodynamisch-

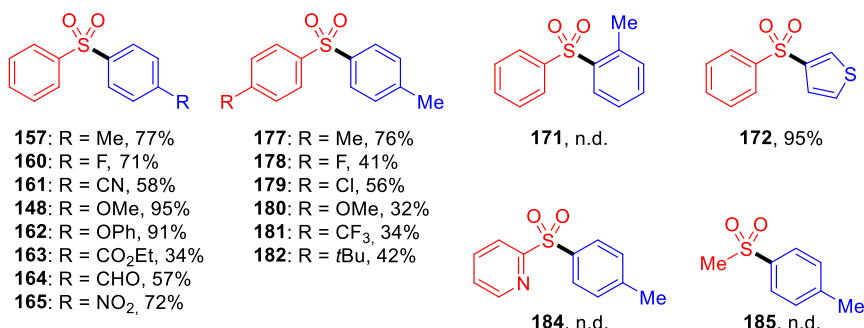
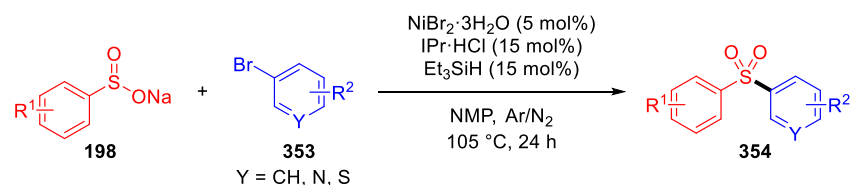
stabileren Sulfonylradikal **C**, welches nach dessen Addition an die Doppelbindung (**143**) die Zwischenstufe **D** bildet. Eine Substitution an der α -Position des Acrylamid-Restes sorgt vermutlich für ein stabileres Radikal **D**. Über eine Zyklisierung reagiert Intermediat **D** zu **E**. Die Oxidation des offenschaligen Intermediats **E** mit dem Radikalkation **B** führt zu einem kationischen Heterozyklus **F**. Die Deprotonierung/Rearomatisierung von **F** führt zu dem finalen Oxindol-Produkt **319**. Vorstellbar wäre auch eine Oxidation von Intermediat **E** durch das Iodoniumsalz (**269**), was für einen durch sichtbares Licht initiierten Mechanismuspfad sprechen würde. Jedoch konnten unsere Studien nicht eindeutig zwischen einem von sichtbarem Licht initiierten oder vermittelten Prozess unterscheiden.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Der Fokus der vorliegenden Arbeit liegt in der erfolgreichen Entwicklung von vier neuen Methoden zur Darstellung von Sulfonen und von einer neuen Methode zur Synthese von *N*-Aminosulfonamiden. Dabei sollen die Struktur motive von Sulfonen und Sulfonamiden aus stabilen Startmaterialien in einer einfachen Durchführung, vorzugsweise in einer Eintopf-Synthese oder Multikomponenten-Reaktion, aufgebaut und der Reaktionsmechanismus weitestgehend experimentell aufgeklärt werden. In diesem Rahmen konnte die Lücke einer Nickel-katalysierten Darstellung von Diarylsulfonen sowohl unter thermischen als auch unter photochemischen Bedingungen gefüllt werden. Zusätzlich konnten im Bereich der SO₂-Fixierung Sulfonylradikale mittels Diaryliodoniumsalzen und sichtbaren Licht erzeugt werden, die mit dem entsprechenden Quencher zum Sulfonamid oder Sulfon weiter reagieren konnten.

4.1 Darstellung von Sulfonen über thermische homogene Nickel-Katalyse mit Sulfinaten und Arylbromiden

Diarylsulfone sind nützliche Bauelemente in der organischen Synthese und finden breite Anwendung als Agrochemikalien, Pharmazeutika oder funktionellen Polymeren. Eine Möglichkeit dieses Strukturmotiv aufzubauen ist eine Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Arylsulfinaten und Aryl(pseudo)halogeniden. Solche homogenen Methoden sind im Falle von Palladium- und Kupfer-Katalyse bekannt. In der Literatur allerdings existierte zu Beginn der vorliegenden Arbeit kein Beispiel unter homogener Nickel-Katalyse. Daher wurde eine neuartige Nickel-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Natriumsulfinaten und Arylhalogeniden entwickelt. Es konnten Sulfone in moderaten bis exzellenten Ausbeuten zugänglich gemacht werden. Eine große Auswahl an funktionellen Gruppen und heterozyklische Verbindungen wurden toleriert (Schema 78).



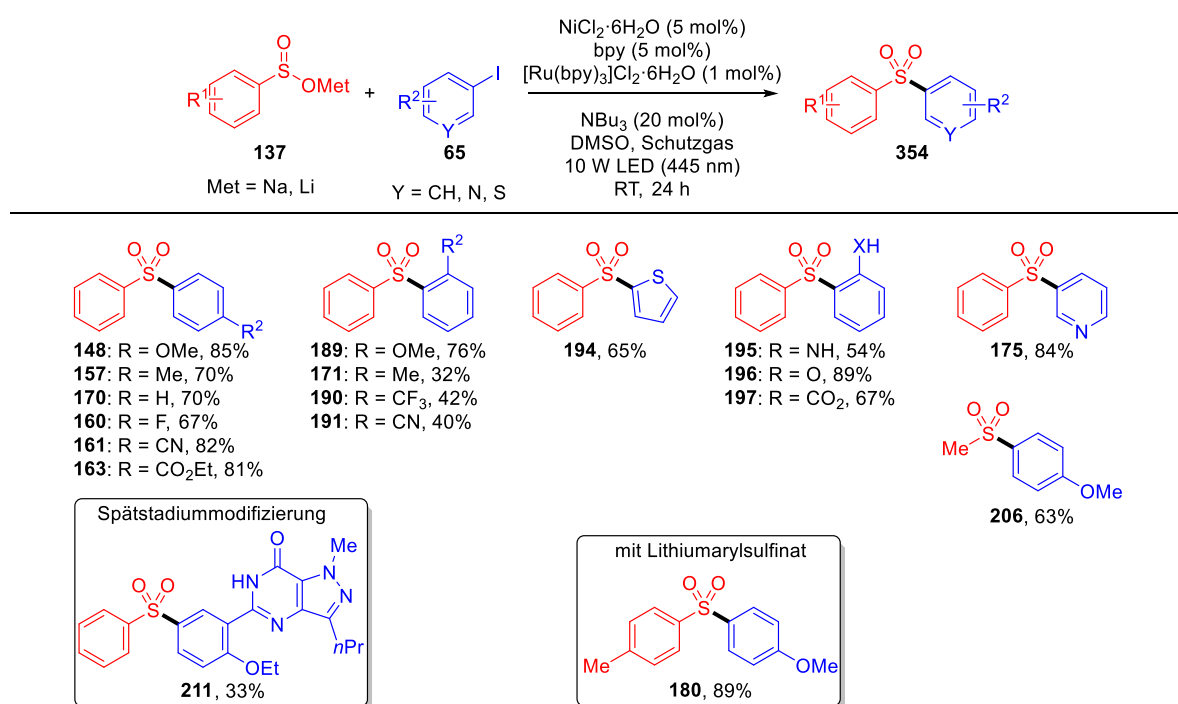
Schema 78: Nickel-katalysierte Darstellung von Diarylsulfonen mit ausgewählten Substratbeispielen.

Betrachtet man die Reaktionsbedingungen und die Substratbreite der gezeigten Nickel-Katalyse, so fallen folgende Nachteile auf: Diese Reaktion benötigt harsche Reaktionsbedingungen, eine große Menge an teuren Liganden, ein zusätzliches Reduktionsmittel sowie reproduktionstoxisches Lösungsmittel. Dabei ist die Reaktion beschränkt auf Arylsulfinate und Arylbromide. Heteroarylsulfinate, Alkylsulfinate, nicht-aktivierte Arylchloride oder *ortho*-substituierte Arylbromide vermag das Katalysatorsystem nicht umzusetzen. Daher bietet diese Methode keinen nennenswerten Vorteil gegenüber den Palladium- oder den Kupfer-katalysierten Methoden.

4.2 Darstellung von Sulfonen mit einem dualen Nickel/Photoredox Katalysesystem über sichtbares Licht

Unter der Annahme, dass die obengenannten Reaktionen unter einem typischen Ni⁰/Ni²⁺-Katalysezyklus ablaufen und der Ligandenaustausch oder die reduktive Eliminierung eines elektronenarmen Ni(II)-Sulfinat-Komplexes der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, könnte die Zugabe eines Photoredox-Katalysators innerhalb dieser Nickel-Katalyse durch einen photoinduzierten Eielektronentransfer die Transmetallierung sowie reduktive Eliminierung beschleunigen. Nach intensiver Optimierung konnten Sulfone unter sehr milden Bedingungen (Zimmertemperatur), mit einem weniger toxischen Lösungsmittel (DMSO) und

mit billigeren Liganden (bpy) zugänglich gemacht werden. Auffällig ist auch die erhöhte Substratbreite. Sterisch-anspruchsvolle, azide Protonen-tragende und heterozyklische Aryliodide waren geeignet für diese Transformation. Interessanterweise können Natriumalkylsulfinate ebenfalls verwendet werden. Zwei Lithiumarylsulfinate erweiterten die Substratbreite. Zusätzlich wurde die potentielle Nützlichkeit dieser Methode für eine Late-Stage-Funktionalisierung anhand von zwei wirtstoffabgeleiteten Iodiden demonstriert (Schema 79). Auf Basis von Fluoreszenzauslöschungs- und Radikalfängerexperimenten sowie durch die Bestimmung der chemischen Quantenausbeute konnte ein radikalischer dualer Nickel/-Photoredox-katalysierter Mechanismus postuliert werden.



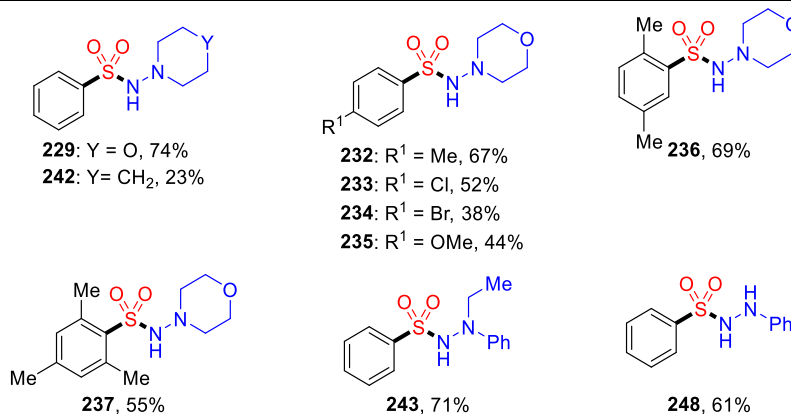
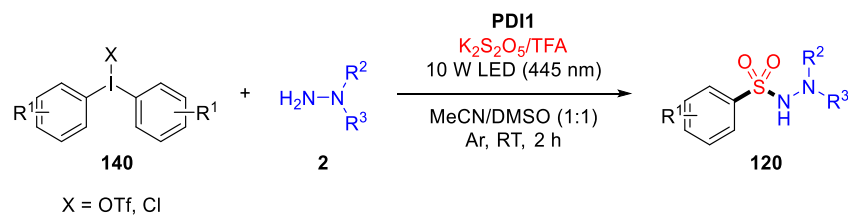
Schema 79: Photoredox/Nickel-Katalyse zur Darstellung von Diarylsulfonen und ausgewählte Beispiele.

Die Nachteile dieser Methode liegen in der Verwendung von teureren Aryliodiden im Vergleich zu den entsprechenden Arylbromiden. Zusätzlich müssen zwei Übergangsmetalle verwendet werden. Zudem werden hierbei zwei Äquivalenten vom Sulfinat und ein Additiv (NBu₃) benötigt, um synthetisch sinnvolle Ausbeuten zu erzielen. Die genaue Rolle von NBu₃ ist noch nicht ganz geklärt. Vermutlich übernimmt NBu₃ hierbei die Rolle eines Elektronenshuttles für den effektiveren Elektronentransfer zwischen Nickel und Ruthium. Zudem wäre es interessant zu untersuchen, ob diese Reaktion mit weiteren Lithiumsulfonaten, Kaliumsulfonaten oder weiteren Alkylsulfonaten funktioniert. Da die Ausbeuten von

elektronendonierenden und elektronenziehenden Gruppen am Aryliodid vergleichbar sind müsste noch eine Abschätzung elektronischer Effekte mithilfe einer Konkurrenzreaktion durchgeführt werden.

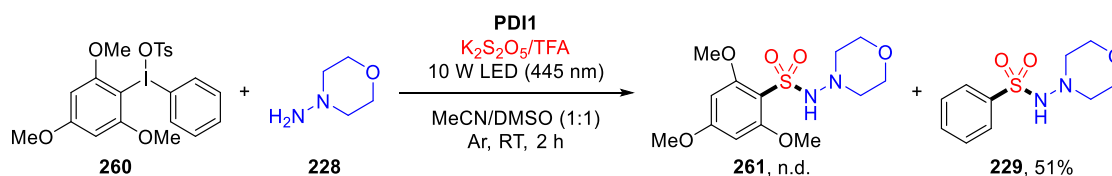
4.3 Darstellung von *N*-Aminosulfonamiden durch Photoredox-Katalyse mit sichtbarem Licht

Die Sulfonamid-Gruppe ist ein häufig vorkommendes Strukturmotiv in biologisch aktiven Molekülen. Die einfach durchführbare Vorgehensweise zur Darstellung von Sulfonamiden ist die Reaktion zwischen Sulfonylchloriden und Aminen. Jedoch ist der Zugang zu Sulfonylchloriden limitiert. Klassische Darstellungen von Sulfonylchloriden sind elektrophile aromatische Substitutionen mit Chlorsulfonsäure oder eine oxidative Chlorierung von übelriechenden Thiolen. Solche harschen Reaktionsbedingungen tolerieren hochfunktionelle Gruppen nicht und haben zudem Probleme mit der Regioselektivität. Ein Konzept diese Einschränkungen zu umgehen, bietet eventuell eine SO₂-Fixierung zur Darstellung von Sulfonamiden. Bekannt sind unter anderen Methoden über einen radikalischen Mechanismus. Hierbei wird eine Radikalquelle, ein SO₂-Surrogat und ein Hydrazin-Nukleophil verwendet. Die Radikalvorstufen wurden entweder aus *in situ* erzeugten Aryldiazoniumsalzen oder Aryl/Alkylhalogeniden, die durch UV-Strahlung generiert wurden, verwendet. Allerdings konnte dieser Ansatz laut der Literatur bislang nicht auf Amine sondern nur Hydrazine **2** angewendet werden. In diesem Zusammenhang konnte die Substitution von explosionsgefährlichen Diazoniumsalzen mit Iodoniumsalzen **140** als Arylradikalquelle in der vorliegenden Arbeit erfolgreich demonstriert werden. In dieser Photoredox-katalysierten Eintopf-Reaktion konnten *N*-Aminosulfonamide **120** mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen dargestellt werden (Schema 80).



Schema 80: Photoredox-katalysierte Darstellung von *N*-Aminosulfonamiden und ausgewählte Beispiele.

Ein inhärenter Nachteil der Verwendung von symmetrischen Diaryliodoniumsalzen ist das Entstehen von einem Äquivalenten von oftmals flüchtigem Aryliodid. Ein nachhaltigerer Ansatz ist die Verwendung von unsymmetrischen Diaryliodoniumsalzen mit einer idealerweise 100%-igen Chemoselektivität des Aryltransfers. Die zurückbleibende Dummygruppe sollte leicht zurückgewinnbar und somit wiederverwendbar sein. Es konnte ein selektiver Transfer des elektronenärmeren Arylrestes festgestellt werden. Die beste Selektivität in unserem Beispiel konnte mit dem 2,4,6-Trimethoxybenzol-basierenden Diaryliodoniumsalz **260** erreicht werden. Jedoch rechtfertigte die signifikant deutlich niedrigere Ausbeute im Vergleich zu der symmetrischen Diaryliodonium-Spezies keine weitere Verfolgung dieses Konzeptes (Schema 81).



Schema 81: Ausgewählte Beispiel zur Verdeutlichung der Chemoselektivität mit unsymmetrischen Diaryliodoniumsalzen.

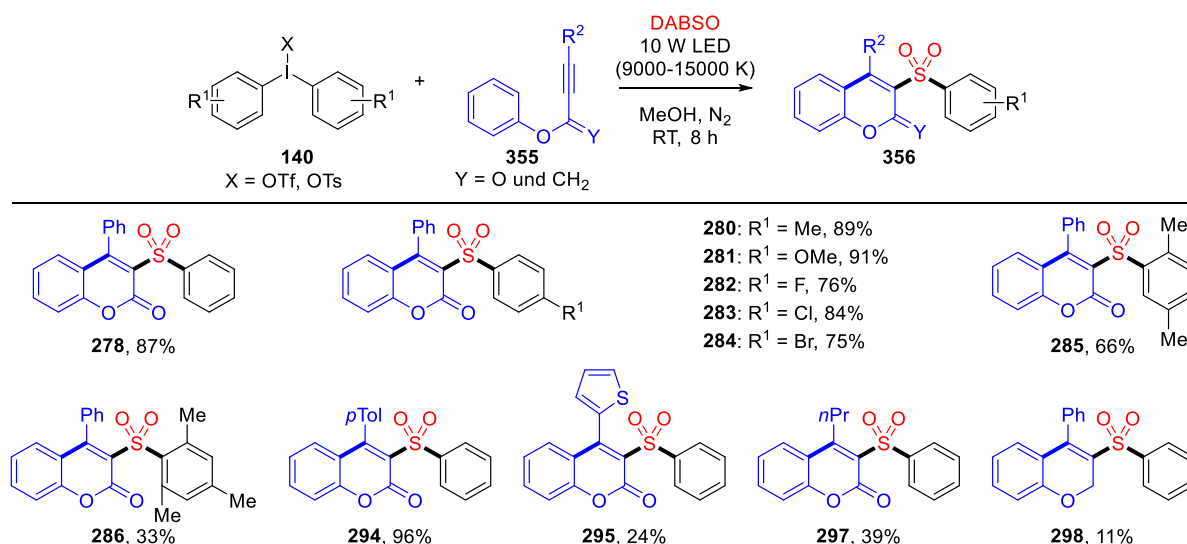
Auf Basis von UV/Vis-Spektren, Fluoreszenzauslöschungs-, Radikalfänger- und Radikaluhrexperimenten sowie der Bestimmung der chemischen Quantenausbeute wurde ein Photoredox-katalysierter Mechanismus postuliert.

Der größte Nachteil dieser Reaktion liegt in ihrer Limitierung auf Hydrazinen statt optimalerweise Amininen. Verglichen mit Sulfonamiden spielen die dabei entstehenden *N*-Aminosulfonamide **120** eine untergeordnete Rolle in der Medizinalchemie.^[153] Erste Untersuchungen durch einen Austausch von dem Hydrazin mit Pyrrolidin zeigten vielversprechende Ausbeute. Diese Reaktivitäten müssten in folgenden Projekten weiterverfolgt werden. Zudem ist die Substratbreite auf nur 20 Beispiele beschränkt, was durch die Verfügbarkeit von symmetrischen Diaryliodoniumsalzen sowie teilweise instabilen Hydrazinen bedingt ist. In Bezug auf die Darstellung von *N*-Aminosulfonamiden steht die eingeschränkte Substratbreite nicht in Konkurrenz mit bekannten auf Palladium-Katalyse-basierenden oder Diazoniumsalzen-basierenden Methoden. Hierbei könnte die Verwendung von dissymmetrischen Diaryliodoniumsalzen auf Basis von 2,4,6-Trimethoxybenzol-Dummy-Liganden zumindest Abhilfe schaffen, da diese unsymmetrischen Iodoniumsalze, verglichen mit symmetrischen Iodoniumsalzen, in einer größeren Vielfalt an Derivaten verfügbar sind.

4.4 Addition von Sulfonylradikalen an ungesättigte Kohlenstoffbindungen

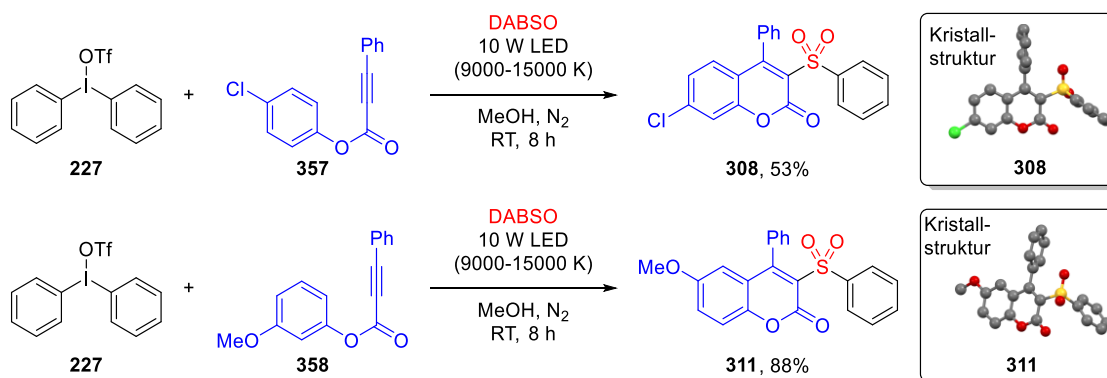
4.4.1 Darstellung von sulfonylierten Cumarinen über sichtbares Licht

Eine weitere literaturbekannte Möglichkeit Sulfone über Sulfonylradikale darzustellen ist dessen Addition an einer ungesättigten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung. Hierfür hat sich Arylpropiolate **355** als ein passender Sulfonylradikal-Fänger herausgestellt. Als Sulfonylradikalquelle werden wiederum Diaryliodoniumsalze (**140**) und der SO₂-Surrogat DABSO verwendet. Hierbei konnte erfolgreich eine Eintopf-3-Komponenten-Reaktion ohne Photokatalysator entwickelt werden, die alleine durch sichtbares Licht induziert wird. Interessanterweise hemmte der Einsatz eines Photoredox-Katalysators die Effizienz der Reaktion. Die Substratebreite verdeutlicht, dass hierbei sterische Faktoren auf Seiten der Diaryliodoniumsalze die Reaktion behindert. Handelt es sich bei R² um heterozyklische (**237**) oder alkylische Reste (**239**) können diese zwar eingesetzt werden, die entsprechenden Cumarine (**356**) lassen sich jedoch nur in geringen Ausbeuten isolieren. Bei dem Ether **240** ist ebenfalls die Ausbeute sehr gering (Schema 82).



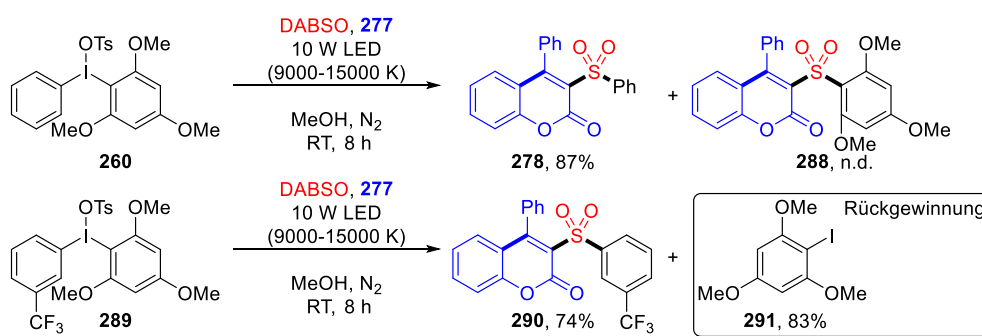
Schema 82: Darstellung von sulfonierten Coumarinen durch sichtbares Licht und ausgewählte Beispiele.

Werden am Kern *para*- oder *meta*-substituierte Arylpropiolate eingesetzt, so beschreibt die Literatur die Bildung von unterschiedlichen Regioisomeren trotz ähnlichen radikalischen Transformationen der gleichen Propiolate. Hier fehlte leider zusätzliche Analytik für eine einwandfreie Aufklärung der Struktur. Im Rahmen dieses Projektes konnte mit Erfolg die Regiochemie der entsprechenden Produkte **308** und **311** durch Einkristallröntgenstrukturanalyse erzielt werden. Unsere Studien unterstützen die Bildung eines umgelagerten Produktes (Schema 83).



Schema 83: Eindeutige Zuordnung der Regioisomere durch Einkristallröntgenstrukturanalyse.

Chemoselektivitätsstudien mit unsymmetrischen Diaryliodoniumsalzen konnten unter anderem zeigen, dass 2,4,6-Trimethoxybenzol-basierende Dummy-Liganden nicht übertragen werden und somit eine vollständige Selektivität vorliegt. Ebenfalls wurden synthetisch sinnvolle Ausbeuten erzielt, die mit denen der symmetrischen Diaryliodoniumsalzen vergleichbar sind (Schema 84).

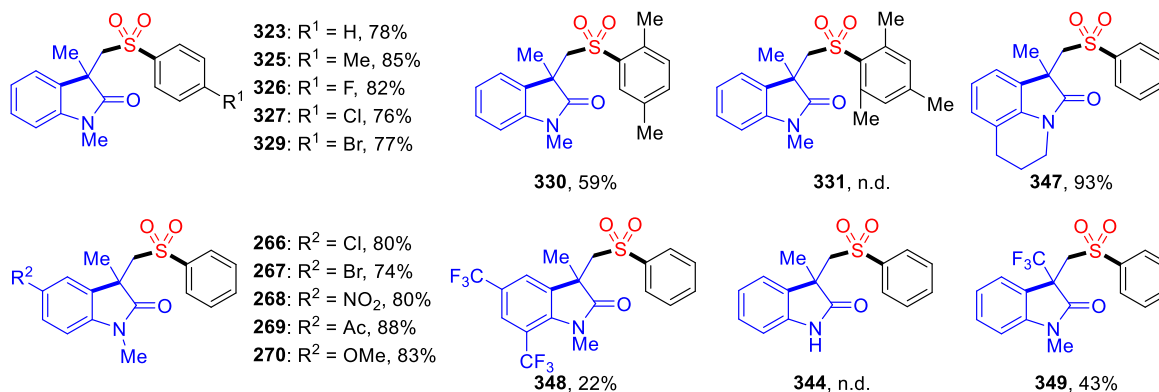
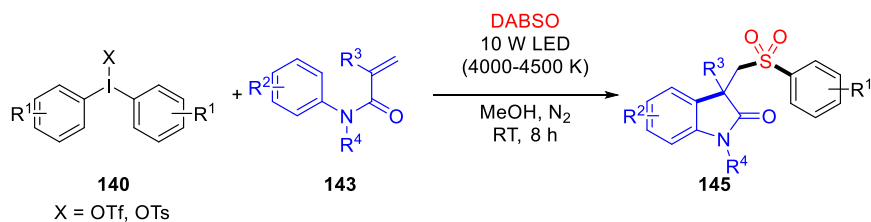


Schema 84: Ausgewählte Beispiele zur Verdeutlichung der Chemo Selektivität mit dissymmetrischen Diaryliodoniumsalzen.

Auf Basis von UV/Vis-Spektren, Radikalfänger- und Radikaluhr-Experimenten wurde ein radikalischer Mechanismus über einen (kurzlebigen) EDA-Komplex postuliert.

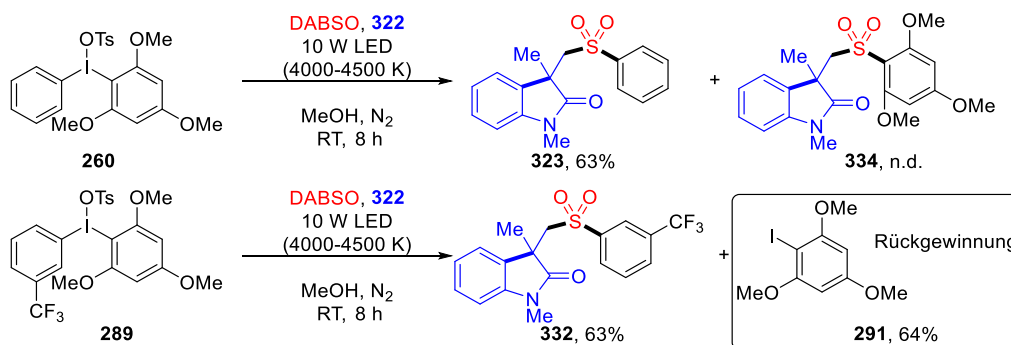
4.4.2 Darstellung von sulfonierten Oxindolen über sichtbares Licht

Eine Erweiterung dieser oben genannten Verwendung von Sulfonylradikalen aus Diaryliodoniumsalzen und SO₂ bietet die Addition an der Doppelbindung von *N*-Acrylamiden (**143**). Im Prinzip handelt es sich um eine vergleichbare Reaktion wie mit den Propiolaten, allerdings mit einem anderen Sulfonylradikalquencher und einer anderweitigen Lichtquelle. Für diese Reaktion ist eine Weißlicht-emittierende LED mit einer geringeren Farbtemperatur ausreichend (4000-4500 K). Die zyklisierten Endprodukte sind 3,3'-disubstituierte sulfoniertere Oxindole (**145**), ein häufig vorkommendes Strukturmotiv in biologisch aktiven Naturstoffen sowie Medikamenten. Dies ist das zweite Beispiel einer 3-Komponenten-Reaktion zur Darstellung von sulfonierten Oxindolen, aber unter der Implementierung von gesteigerten Sicherheitsaspekten (Iodonium statt Diazoniumsalzen) und nachhaltiger Chemie (MeOH statt DCE) sowie milderer Reaktionsbedingungen (Raumtemperatur statt 80 °C). Durch die Substratbreite erkennt man eine Einschränkung der Reaktion durch sterische Überfrachtung auf Seiten des Diaryliodoniumsalzes, da Dimethyl-substituiertes Produkt (**330**) mit einer geringeren und ein Trimethyl-Beispiel (**331**) gar keine Ausbeute erbrachten. Die Reaktion ist auf tertiäre Amine beschränkt. Sekundäre ungeschützte *N*-Acrylamide führten zu keinem Produkt. Heterozyklische Beispiele führten ebenfalls nicht zu dem entsprechenden Zielprodukt (Schema 85).



Schema 85: Darstellung von sulfonylierten 3,3'-disubstituierten Oxindolen mit ausgewählten Beispielen.

Die Chemoselektivität war ebenfalls vergleichbar mit denen der oben genannten Reaktion zur Darstellung von Cumarinen. 2,4,6-Trimethoxybenzol-basierende Iodoniumsalze (**260** und **289**) übertrugen selektiv den elektronenärmeren Aromaten. Jedoch konnten hier nur moderate Ausbeuten erzielt, sowie moderate Wiederaufbereitung von 2,4,6-Trimethoxyphenyliodid (**291**) erreicht werden (Schema 86).

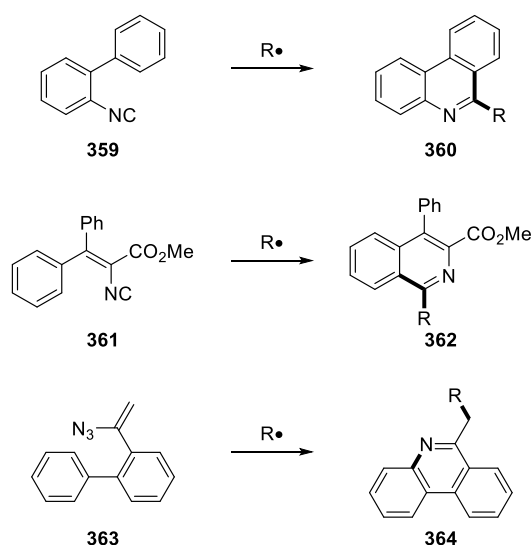


Schema 86: Ausgewählte Beispiele zur Veranschaulichung der Chemoselektivitäten.

Auf Basis von UV/Vis-Spektren, Radikalfänger-Reaktionen und den Ergebnissen aus dem Cumarin-Projekt wurde ein radikalischer Mechanismus über einen (kurzlebigen) CT-Komplex postuliert.

4.4.3 Ausblick

Um die Generierung von Sulfonylradikalen mit anschließender Addition eines geeigneten Quenchers noch nachhaltiger zu gestalten, könnte die Verwendung von längerkettigen Alkoholen oder Acetaten nach den Vorschlägen des CHEM21 Konsortiums Abhilfe schaffen. In diesem Zusammenhang sollte die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel im Falle der Oxindol-Synthese näher untersucht werden. Da SO_2 mit vierfachem Überschuss im Vergleich zum Quencher eingesetzt worden ist, sollten weitere Stöchiometrieuntersuchungen die Verwendung von DABSO verringern. Darüber hinaus sollte die Wahl des Sulfonyl-Quenchers erweitert werden, um im Vergleich mit der Diazonium-basierenden SO_2 -Fixierung eine komplementäre Methode und/oder eine größere Innovation zu erzielen. Hierfür sind weitere literaturbekannte Radikalabfänger wie Isonitrile (**359** und **361**)^[232,266] oder Vinylazide (**363**)^[267] vielversprechend und würden so für die Pharmaindustrie relevantere Stickstoffhaltige Heteroaromaten erzeugen.^[220]



Schema 87: Potentielle Sulfonylradikalquencher.

Die bisher diskutierten eigenen Ergebnisse und die meisten Literaturbeispiele basieren überwiegend auf der Anwendung von Arylradikalen und deren Umsetzung mit SO_2 . Die Nutzung von Alkylradikalpräkursoren wäre ein interessanter Ansatz zur Erweiterung des Wissensspektrums um Sulfonylradikale. Hierfür könnten Redox-aktive Alkylradikalpräkursoren (**365-370**) als Quelle von Kohlenstoff-zentrierten Alkylradikalen dienen. Es ist natürlich nicht vorherzusehen, ob die Reaktion nur durch sichtbares Licht allein

vermittelt wird oder ob der Einsatz von Photoredox-Katalysatoren von Nöten ist. Eine potentielle Auswahl von Redox-aktiven Verbindungen könnten *N*-(Acyloxy)phthalimide **365** (aus Alkylcarbonsäuren),^[268] Pyridiniumsalze **366** (aus Alkylaminen),^[269] Alkyldihydropyridine **369** (aus Alkylaldehyden),^[270] 1-Alkyloxypyridiniumchloride **367** (aus Alkylcarbonsäurechloriden),^[271] Alkylsilikaten **368** (aus entsprechenden Alkylsilanen)^[272] oder Phenyltetrazolsulfone **370** (aus Alkylhalogeniden oder Alkylalkoholen)^[273] eine geeignete Alkylradikalquelle darstellen.

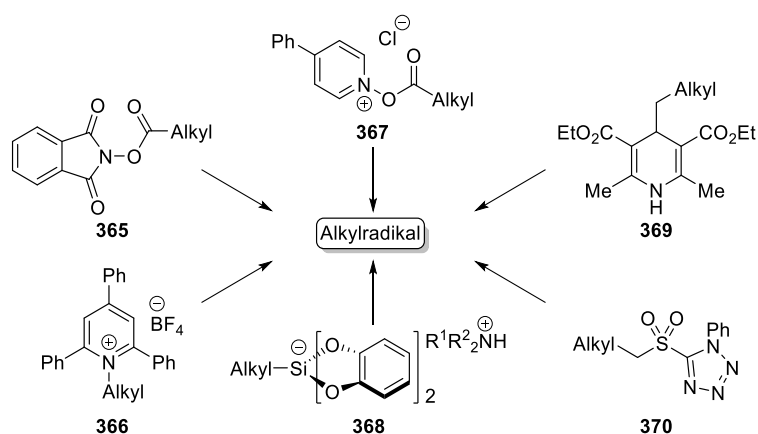


Abbildung 26: Auswahl von möglichen Redox-aktiven Alkylradikalpräkursoren.

Darüber hinaus könnte die Erzeugung von Sulfonylradikalen weg von der Photochemie hin zur elektroorganischen Chemie noch eine weitere „grünere“ Alternative bieten. Die Verwendung von elektrischem Strom als terminalem Reduktions- bzw. Oxidationsmittel sorgt in der Regel nicht nur für eine Verminderung von unerwünschtem chemischem Abfall, sondern erleichtert eine sichere Skalierbarkeit.^[274] Ein Nachteil in der von sichtbarem Licht-vermittelten Photoredox-Katalyse ist das begrenzte Redoxpotential der Photoredox-Katalysatoren bei Einzelphotonanregungen. Durch das applizierte Potential in der Elektroorganik lässt sich diese Limitierung umgehen. Somit könnte eine Bandbreite an unterschiedlichen Substraten verwertbar gemacht werden, die mit sichtbarem Licht alleine nicht aktiviert werden können.

5. Anhang

5.2 Anhang A

Nickel-Catalyzed Synthesis of Diaryl Sulfones from Aryl Halides and Sodium Sulfinates

N.-W. Liu, S. Liang, N. Margraf, S. Shaaban, V. Luciano, M. Drost, G. Manolikakes *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 1208–1210.

Anmerkung: Die unterstützenden Informationen mit ^1H , ^{13}C und ^{19}F NMR-Spektren können jeweils online auf der Website des entsprechenden Journals abgerufen werden.



C–S Coupling

Nickel-Catalyzed Synthesis of Diaryl Sulfones from Aryl Halides and Sodium Sulfinates

Nai-Wei Liu,^[a] Shuai Liang,^[a] Natalie Margraf,^[a] Saad Shaaban,^[a,b] Vanessa Luciano,^[a] Marcella Drost,^[a] and Georg Manolikakes*^[a]

Abstract: A novel nickel-catalyzed cross-coupling of sulfinic acid salts with aryl halides is described. The reaction provides access to various diaryl sulfones in moderate to excellent yields.

A broad range of functional groups and heteroaromatic compounds is tolerated under the reaction conditions.

Introduction

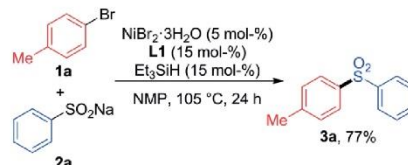
Diaryl sulfones are useful building blocks in organic chemistry and have found various applications as agrochemicals, active pharmaceutical ingredients or functional materials.^[1–3] They have been shown to exhibit interesting biological properties, such as antibacterial or antitumor activity or inhibition of the HIV-1 reverse transcriptase.^[4] Common methods for the synthesis of diaryl sulfones include oxidation of sulfides and electrophilic sulfonylation of arenes with sulfonyl halides.^[1,2,5] In the last years, sulfinic acid salts have emerged as useful building blocks for the synthesis of diaryl sulfones.^[6] Palladium- or copper-catalyzed cross-coupling of sulfinates with suitable coupling partners provides a mild and regioselective access to diaryl sulfones.^[7] Although there are two reports by Kambe and Song on the nickel-catalyzed synthesis of sulfones via C(sp²)-H-activation,^[8] there has been, to the best of our knowledge, no example on a nickel-catalyzed cross-coupling of sulfinic acid salts with aryl or vinyl halides. This is quite surprising, considering the tremendous advances in the field of homogeneous nickel catalysis and nickel-catalyzed carbon–heteroatom bond formation.^[9] The unique properties of nickel-catalyst can offer an attractive alternative to palladium- or copper-catalyzed reactions. Herein, we wish to report the first nickel-catalyzed cross-coupling of sodium sulfinates with aryl halides.

Results and Discussion

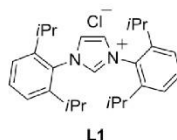
Initially the reaction of 4-bromotoluene (**1a**) with benzene-sulfinic acid sodium salt (**2a**) was chosen as model system

(Table 1) and a number of nickel sources, ligands and solvents were screened. Best results were achieved with 5 mol-% NiBr₂·3H₂O and 15 mol-% of the N-heterocyclic carbene (NHC) ligand **L1** together with 15 mol-% Et₃SiH in NMP at 105 °C (entry 1). The addition of Et₃SiH is crucial for obtaining a high yield (entry 2). We assume, that Et₃SiH serves as reducing agent for the generation of the active low-valent nickel catalyst.^[10]

Table 1. Selected optimization data for the formation of sulfone **3a** from the cross-coupling of aryl bromide **1a** and sulfinite **2a**.^[a]



Entry	Variation from standard condition	Yield ^[b]
1	none	89 % (77 %) ^[c]
2	no Et ₃ SiH	41 % (38 %) ^[c]
3	Ni(COD) ₂ instead of NiBr ₂ , no Et ₃ SiH	8 %
4	NiCl ₂ , NiCl ₂ (DME), Ni(acac) ₂ instead of NiBr ₂	34–50 %
5	Zn, Mn, PHMS instead of Et ₃ SiH	2–65 %
6	PPh ₃ , dppf, tBu ₃ P-HBF ₄ instead of L1	19–88 %
7	with 10 mol-% of L1	55 %
8	DMSO instead of NMP	64 %
9	DMF, 1,4-dioxane, PhMe instead of NMP	5–20 %



[a] Standard reaction conditions: **1a** (0.5 mmol, 1.0 equiv.), **2a** (0.6 mmol, 1.2 equiv.), NiBr₂·3H₂O (5 mol-%), **L1** (15 mol-%), Et₃SiH (15 mol-%), NMP, 105 °C, 24 h under inert gas atmosphere. [b] GC yields were determined by GC using *n*-hexadecane as internal standard. [c] Isolated Yields are given in brackets.

[a] Institute of Organic Chemistry and Chemical Biology, Goethe-University Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 7, 60438 Frankfurt am Main, Germany
E-mail: g.manolikakes@chemie.uni-frankfurt.de
https://www.uni-frankfurt.de/53469467/Manolikakes

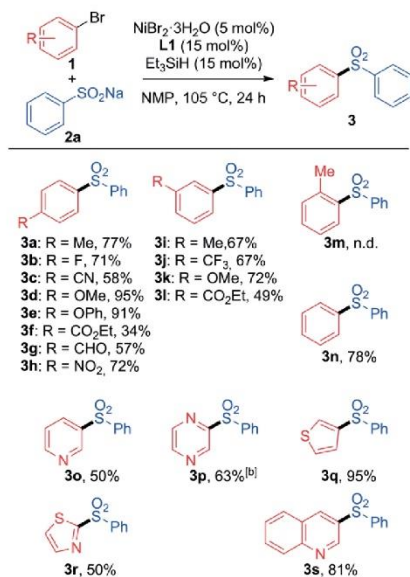
[b] Organic Chemistry Division, Department of Chemistry, Faculty of Science, Mansoura University, El-Gomhorya Street, 35516 Mansoura, Egypt

Supporting information and ORCID(s) from the author(s) for this article are available on the WWW under https://doi.org/10.1002/ejoc.201701478.

The direct use of Ni(COD)₂ as nickel(0)-precursor led to a very low yield (entry 3). Other common reducing agents in nickel-catalyzed cross-coupling reactions, such as Zn, Mn or polymethoxysiloxane (PMHS), afforded the desired sulfone in **3a** up to 65 % yield (entry 5). Among different phosphine or NHC-ligands evaluated, NHC-ligand **L1** gave the best result (entries 1 and 6). An excess of the NHC-ligand was necessary in order to achieve high turnovers and yields (entries 1 and 7). Other solvents proved to be less efficient. A yield of 64 % was obtained in DMSO (entry 8), whereas in DMF or less polar solvents, such as toluene, the isolated yields were very low (entry 9).

With the optimized reaction conditions established, the scope and limitations of the nickel-catalyzed reaction were investigated. As shown in Table 2, a variety of electron-rich and electron-poor aryl bromides and one activated aryl chloride^[11] could be coupled with benzenesulfinic acid sodium salt (**2a**) in good to excellent yields. In general, electron-rich aryl bromides, such as 4-bromoanisole **1d** afforded the desired sulfones (**3d**) in better yields than electron-poor aryl bromides, e.g. ethyl 4-bromobenzoate **1f**. The reaction tolerates various sensitive functional groups (**3f–h**), such as an aldehyde or nitro functionality. More importantly, different heterocyclic aryl bromides could be employed as coupling partners, affording the heteroarylsulfones **3o–s** in 50–95 % yield. The reaction is sensitive to steric hindrance on the aryl bromide. A substituent in the *ortho*-position of the aryl bromide shuts down the reactivity completely (**3m**).

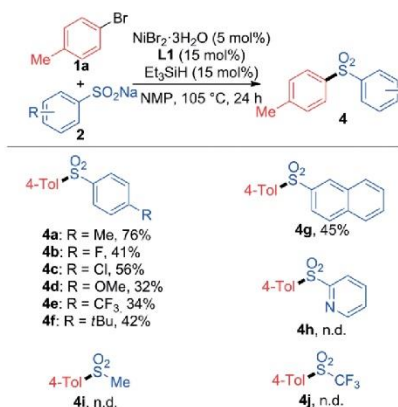
Table 2. Variation of the aryl bromide **1**.^[a]



[a] Standard reaction conditions: **1** (0.5 mmol, 1.0 equiv.), **2a** (0.6 mmol, 1.2 equiv.), NiBr₂·3H₂O (5 mol-%), **L1** (15 mol-%), Et₃SiH (15 mol-%), NMP, 105 °C, 24 h under shielding gas atmosphere. Isolated yields, n.d. for not detected. [b] With 2-chloropyrazine as substrate.

Reactions with different aryl sulfinates did not proceed as efficiently (Table 3). Aryl sulfinates bearing electron-donating, electron-withdrawing or halide substituents were suitable coupling partners. In most cases the yields were obtained in 30–50 %. However, heterocyclic as well as aliphatic sulfinates did not afford the desired sulfones **4h–j** at all.

Table 3. Variation of the aryl bromide **1**.^[a]



[a] Standard reaction conditions: **1** (0.5 mmol, 1.0 equiv.), **2a** (0.6 mmol, 1.2 equiv.), NiBr₂·3H₂O (5 mol-%), **L1** (15 mol-%), Et₃SiH (15 mol-%), NMP, 105 °C, 24 h under inert gas atmosphere. Isolated yields, n.d. for not detected.

Conclusions

In summary, we have reported a nickel-catalyzed cross-coupling of aryl halides with sodium sulfinates. The reaction affords diaryl sulfones as well as heteroarylsulfones in moderate to excellent yields. A variety of functional groups are tolerated under the mild reaction conditions. Although the nickel-based catalyst system does not offer any significant advantages compared reported palladium- and copper-catalyzed reactions, this report represents the first example of a nickel-catalyzed cross-coupling reaction between sulfinic acid salts and aryl halides and might open new opportunities in nickel catalysis. Studies to extend the scope of this method and to increase the catalytic activity are currently underway in our laboratory.

Experimental Section

Typical Procedure: A 10 mL Schlenk tube was charged with a stirring bar, NiBr₂·3H₂O (6.8 mg, 0.025 mmol, 5.0 mol-%), *i*Pr-HCl (**L1**, 32 mg, 0.075 mmol, 15 mol-%), RSO₂Na (**2**, 0.60 mmol, 1.2 equiv.) and 1 mL of dry NMP. Next Et₃SiH (12 μL, 8.7 mg, 15 mol-%) was added dropwise to reaction mixture at ambient temperatures. The resulting reaction mixture was stirred for 15 min. Then the aryl halide (**1**, 0.5 mmol, 1.0 equiv.) and another 1 mL of dry NMP were added. The tube was placed into a preheated 105 °C oil bath and heated for 24 h. After cooling to room temperature the mixture was filtered through a short plug of silica gel and washed with EtOAc to remove any insoluble solids. To the resulting organic solution

15 mL of H₂O and 15 mL of sat. aq. NaCl were added. The biphasic mixture was extracted three times with 25 mL of EtOAc. The combined organic phases were washed three times with 25 mL of sat. aq. NaCl, dried with Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude residue by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc) afforded the analytically pure product.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): Experimental procedures, characterization data, and copies of the ¹H NMR, ¹³C NMR and ¹⁹F NMR spectra.

Acknowledgments

We thank Prof. Michael Göbel for his support. Funding by the Fonds der Chemischen Industrie (Liebig Fellowship to G. M.), the Boehringer Ingelheim Foundation (Exploration Grant to G. M.), the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), and the program of China Scholarships Council (PhD fellowship to S. L., no. 201406240029) is gratefully acknowledged.

Keywords: Earth-abundant metals · Nickel · Homogeneous catalysis · Sulfones · Cross-coupling

- [1] M. Feng, B. Tang, S. H. Liang, X. Jiang, *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 1200.
 [2] H. Liu, X. Jiang, *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2546.
 [3] N. S. Simpkins, *Sulphones in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford [England], New York, **1993**.
 [4] a) T. R. Jones, S. E. Webber, M. D. Varney, M. R. Reddy, K. K. Lewis, V. Kathardekar, H. Mazdiyasi, J. Deal, D. Nguyen, K. M. Welsh, S. Webber, A. Johnston, D. A. Matthews, W. W. Smith, C. A. Janson, R. J. Bacquet, E. F. Howland, C. L. J. Booth, S. M. Herrmann, R. W. Ward, J. White, C. A. Bartlett, C. A. Morse, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 677; b) C. J. Dinsmore, T. M. Williams, T. J. O'Neill, D. Liu, E. Rands, J. Culbertson, R. B. Lobell, K. S. Koblan, N. E. Kohl, J. B. Gibbs, A. I. Oliff, S. L. Graham, G. D. Hartman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3301; c) N. Neamati, A. Mazumder, H.

- Zhao, S. Sunder, T. R. Burke, R. J. Schultz, Y. Pommier, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 385.
 [5] a) S. Patai, Z. Rappoport, C. Stirling, *Sulphones and Sulphoxides (1988)*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **1988**; b) N.-W. Liu, S. Liang, G. Manolikakes, *Synthesis* **2016**, *48*, 1939.
 [6] For a recent review on sulfonates, see: J. Aziz, S. Messaoudi, M. Alami, A. Hamze, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9743; For recent examples, see: a) N. Margraf, G. Manolikakes, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2582; b) N. Umierski, G. Manolikakes, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 188; c) N. Umierski, G. Manolikakes, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4972; d) V. G. Pandya, S. B. Mhaske, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3836; e) A. S. Deeming, C. J. Russell, A. J. Hennessy, M. C. Willis, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 150; f) X. Liu, W. Li, D. Zheng, X. Fan, J. Wu, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3359; g) D. Zheng, M. Chen, L. Yao, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 985; h) G. C. Nandi, *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 319; i) S. Liang, R.-Y. Zhang, L.-Y. Xi, S.-Y. Chen, X.-Q. Yu, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11874; j) Y. Chen, M. C. Willis, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 3249; k) M. Wang, S. Chen, X. Jiang, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4916.
 [7] a) F. Huang, R. A. Batey, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7667; b) J. M. Baskin, Z. Wang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4423; c) M. Yang, H. Shen, Y. Li, C. Shen, P. Zhang, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 26295; d) W. Zhu, D. Ma, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2696; e) G. Le Duc, E. Bernoud, G. Prestat, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Iazzetti, D. Madec, G. Poli, *Synlett* **2011**, *2011*, 2943; f) S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, L. M. Parisi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4719; g) S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, L. M. Parisi, R. Bernini, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5608.
 [8] a) V. P. Reddy, R. Qui, T. Iwasaki, N. Kambe, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6803; b) S.-L. Liu, X.-H. Li, S.-S. Zhang, S.-K. Hou, G.-C. Yang, J.-F. Gong, M.-P. Song, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2241.
 [9] a) V. P. Ananikov, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1964; b) V. Ritleng, M. Henrion, M. J. Chetcuti, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 890; c) S. Z. Tasker, E. A. Standley, T. F. Jamison, *Nature* **2014**, *509*, 299.
 [10] a) V. P. Ananikov, K. A. Gayduk, Z. A. Starikova, I. P. Beletskaya, *Organometallics* **2010**, *29*, 5098; b) C. Desmarest, S. Kuhl, R. Schneider, Y. Fort, *Organometallics* **2002**, *21*, 1554; c) J. Hashim, C. O. Kappe, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2353; d) X. Li, Z. Feng, Z.-X. Jiang, X. Zhang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5570; e) G. Manolikakes, A. Gavryushin, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1429.
 [11] Reactions with nonactivated aryl chlorides were unsuccessful.

Received: October 23, 2017

5.3 Anhang B

**Visible-Light Photoredox/Nickel Dual Catalysis for the Cross-Coupling of Sulfinic Acid Salts
with Aryl Iodides**

N.-W. Liu, K. Hofman, A. Herbert, G. Manolikakes *Org. Lett.* **2018**, *20*, 760–763.

Anmerkung: Die unterstützenden Informationen mit ^1H , ^{13}C und ^{19}F NMR-Spektren können jeweils online auf der Website des entsprechenden Journals abgerufen werden.

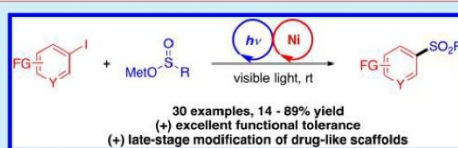
Visible-Light Photoredox/Nickel Dual Catalysis for the Cross-Coupling of Sulfinic Acid Salts with Aryl Iodides

Nai-Wei Liu, Kamil Hofman, André Herbert, and Georg Manolikakes*[✉]

Institute of Organic Chemistry and Chemical Biology, Goethe-University Frankfurt, Max-von-Laue-Strasse 7, D-60438 Frankfurt am Main, Germany

S Supporting Information

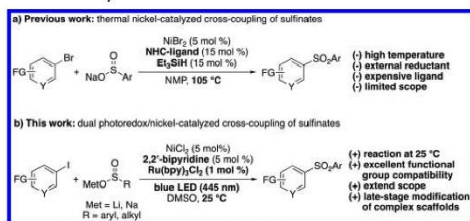
ABSTRACT: An efficient cross-coupling of sodium or lithium sulfinates with aryl iodides, using a combination of nickel and photoredox catalysis, is described. The dual catalyst system enables a versatile synthesis of aryl sulfones at room temperature in good yields and displays a broad functional group compatibility. The potential utility of this method in the late-stage diversification of complex molecules and in the conversion of organolithium reagents and sulfur dioxide into sulfones is demonstrated.



Sulfones play an important role in organic chemistry. They are versatile building blocks in organic synthesis and frequently present in agrochemicals, functional materials, and especially pharmaceuticals.^{1,2} Aryl sulfones are of particular interest due to their promising biological activities, e.g., against bacteria, tumors, or HIV.³ Common approaches for the preparation of this important functional group are the oxidation of sulfides, the sulfonylation of arenes with sulfonyl halides, and addition reactions of sulfonyl radicals to double or triple bonds.^{1,4} In the past few years, copper- and palladium-catalyzed cross-coupling reactions of sulfinic acid salts with aryl halides have emerged as an efficient, regioselective approach for the synthesis of aryl sulfones.⁵ In this context, the generation of the required sulfinates via the fixation of sulfur dioxide has gained increasing attention.⁶

Recently, we have reported the first nickel-catalyzed cross-coupling of sodium sulfinates with aryl halides, which provides access to diaryl sulfones in good yields (Scheme 1a).⁷ However, this reaction requires high temperatures, a large amount of an expensive *N*-heterocyclic carbene (NHC) ligand, and an additional reducing agent (Et₃SiH) for the generation of the active nickel catalyst and displays a rather limited substrate scope.

Scheme 1. Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of Sulfinic Acid Salts with Aryl Halides



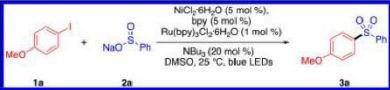
Based on the assumption that this transformation proceeds through a classical Ni⁰/Ni²⁺-catalytic cycle, we hypothesized that either the ligand exchange with the sulfinate or the subsequent reductive elimination from electron-poor nickel(II) sulfinate complex might be the rate-limiting step. Pioneering work from Molander, MacMillan, and Doyle demonstrated that the combination of a nickel-based cross-coupling catalyst with visible-light photoredox catalysis facilitates both transmetalation and reductive elimination through single-electron transfer steps.⁸ Since then, photoredox/nickel dual catalysis has rapidly emerged as powerful new tool for the construction of otherwise difficult-to-form carbon–carbon bonds.⁹ Moreover, this synergistic combination can be applied to the synthesis of carbon-heteroatom bonds in general¹⁰ and, in particular, to formation of thioethers.¹¹

We envisioned that a single-electron-transfer-facilitated ligand exchange might also provide a solution to the challenging cross-coupling of sulfonates. Herein, we disclose our results on the successful implementation of a photoredox/nickel-catalyzed synthesis of sulfones from sodium or lithium sulfonates and aryl iodides (Scheme 1b).¹² This method offers a versatile approach to a broad variety of aryl sulfones at room temperature and is applicable to the late-stage functionalization of druglike scaffolds.

As a starting point for our studies, we chose the reaction between 4-iodoanisole (**1a**) and sodium benzenesulfinate (**2a**) as model substrates (Table 1).¹³ Best results were obtained with NiCl₂·6H₂O as nickel source, 2,2'-bipyridine (bpy) as ligand, Ru(bpy)₃·3·6H₂O as photoredox catalyst, and 20 mol % of NBu₃ as additive in DMSO as solvent (entry 1). Upon irradiation with blue LEDs (10 W, 445 nm) at ambient temperature for 24 h the desired sulfone **3a** was obtained in 85% isolated yield. Other commonly used photocatalysts, including Ir complexes or organic dyes, did afford the product **3a** in lower yields (entry

Received: December 14, 2017

Published: January 16, 2018

Table 1. Influence of the Reaction Parameters.^{a,c}


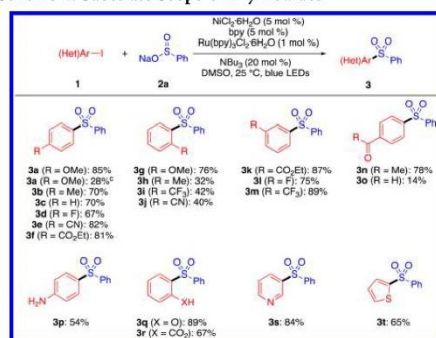
entry	variation from the "standard" conditions	yield ^b (%)
1	none	87 (85) ^c
2	with Ru(bpz) ₃ (PF ₆) ₃ , Eosin Y, ^d Ir(ppy) ₃ , Cu(dpp) ₂ PF ₆ or Ir(dtbbpy)(ppy) ₂ PF ₆ instead of Ru(bpy) ₃ Cl ₂ ·6H ₂ O	12–60
3	with NiBr ₂ ·3H ₂ O, NiBr ₂ ·dme, NiCl ₂ ·dme instead of NiCl ₂ ·6H ₂ O	84–86
4	with dtbbpy, phen, PR ₃ instead of bpy	5–75
5	with DMF or NMP instead of DMSO	31–40
6	not degassed	38
7	without NBu ₃	58
8	with NEt ₃ or DABCO instead of NBu ₃	67–73
9	with 1.5 equiv of 2a	64
10	without bpy	58
11	without NiCl ₂ ·6H ₂ O	trace
12	without of Ru(bpy) ₃ ·6H ₂ O	11
13	without irradiation	–

^aReaction conditions: **1a** (0.5 mmol), **2a** (1 mmol), NiCl₂·6H₂O (0.025 mmol), bpy (0.025 mmol), Ru(bpy)₃Cl₂·6H₂O (0.005 mmol), degassed DMSO (2 mL), room temperature, irradiation with blue LED (10 W, 445 nm). ^bYield determined by GC using biphenyl as internal standard. ^cIsolated yield. ^dIrradiation with green light.

2). The choice of the nickel source did not affect the reaction outcome. NiCl₂ or NiBr₂, either in their hydrated form or as anhydrous ether complexes, catalyzed the reaction very efficiently (entry 3). In the end NiCl₂·6H₂O was chosen as the cheapest nickel source. A series of ligands for the nickel catalyst were examined. Best results were obtained with readily available 2,2'-bipyridine (entry 4). DMSO was found to be the best solvent for this transformation. Whereas the reaction in other polar aprotic solvents, such as NMP and DMF, still proceeds, albeit with a significant decrease in yield (entry 5), no product was obtained in other common solvents (e.g., MeCN or MeOH). As the hydrated nickel and ruthenium complexes afford the products in similar yields as the anhydrous catalyst, the reaction seems surprisingly insensitive to minor amounts of water. Performing the reaction without degassing did lead to sulfone **3a** in only 38% (entry 6), indicating a detrimental effect of oxygen.

The addition of 0.2 equiv of NBu₃ to the reaction is crucial for achieving an efficient and clean transformation. Without NBu₃ the sulfone is obtained in lower yield together the corresponding thioether as side product¹³ (entry 7). Other alkyl amines, e.g., NEt₃ or DABCO, display a similar, albeit not as pronounced effect (entry 8). Two equivalents of the sulfinate (**2a**) is necessary for a complete conversion of the aryl iodide (**1a**). Lowering the amount of the sulfinate leads to a decreased yield (entry 9). Even in the absence of a ligand, the reaction still proceeds to a certain extent (entry 10). In the absence of either the nickel- or the photoredox-catalyst only minor amounts of the product are formed (entries 11 and 12). Without irradiation, no reaction takes place at all (entry 13).

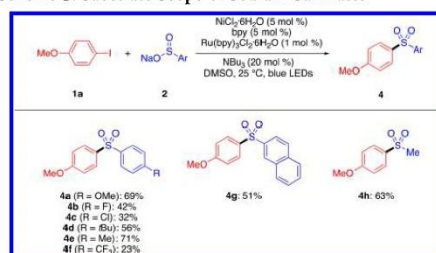
With the optimized conditions in hand, the substrate scope of this reaction was investigated. At first, reactions of sodium benzene sulfinate (**2a**) with various aryl and heteroaryl iodides (**1**) were studied (Scheme 2). A wide variety of aryl iodides bearing electron-withdrawing or -donating groups afforded the desired products **3a–t** in 14–89% yield. Substrates bearing substituents in the *para*- or *meta*-position proved to be

Scheme 2. Substrate Scope of Aryl Iodides^{a,b}

^aReaction conditions: **1** (0.5 mmol), **2a** (1 mmol), NiCl₂·6H₂O (0.025 mmol), bpy (0.025 mmol), Ru(bpy)₃Cl₂·6H₂O (0.005 mmol), degassed DMSO (2 mL), room temperature, irradiation with blue LED (10 W, 445 nm). ^bIsolated yields. ^cWith 4-MeOC₆H₄Br.

unproblematic, whereas bulky substituents in the *ortho*-position, such as a methyl or trifluoromethyl group (**3h** and **3i**), lead to diminished yields. Several sensitive functionalities, including ester (**3f** and **3k**), trifluoromethyl (**3i** and **3m**), cyano (**3e** and **3j**), or keto groups (**3n**), were well tolerated. In the case of an aldehyde functionality, the arylsulfone (**3o**) was obtained in only 14% yield. Surprisingly, functional groups containing a reactive N–H or O–H bond are compatible with our method. An unprotected aniline, a phenol and even a benzoic acid afforded the sulfones **3p–r** in 54–89% yield. Noteworthy, heterocyclic aryl iodides, of particular interest for medicinal chemistry, could be employed as coupling partners (**3s** and **3t**). Unfortunately, aryl bromides proved to be unsuitable starting materials for this transformation (**3a**).

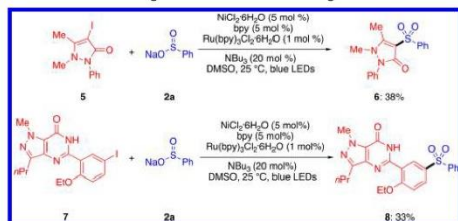
Next, we investigated the reaction of 4-iodoanisole (**1a**) with different sodium sulfonates (**2**). As shown in Scheme 3, a variety of sulfinic acid salts were suitable substrates for this cross-coupling. Reactions with aromatic sulfonates bearing a methoxy, fluoro, chloro, or trifluoromethyl substituent afforded the desired diarylsulfones **4a–f** in 23–71% yield. In contrast to the thermal nickel-catalyzed reaction,⁷ dual catalysis enables the cross-coupling of an alkyl sulfinate (**4h**).

Scheme 3. Substrate Scope of Sodium Sulfonates^{a,b}

^aReaction conditions: **1a** (0.5 mmol), **2** (1 mmol), NiCl₂·6H₂O (0.025 mmol), bpy (0.025 mmol), Ru(bpy)₃Cl₂·6H₂O (0.005 mmol), degassed DMSO (2 mL), room temperature, irradiation with blue LED (10 W, 445 nm). ^bIsolated yields.

Since the sulfone group is an important motif in the development of new drugs, we explored the applicability of our dual-catalyst system for the late-stage modification of druglike scaffolds. Therefore, the cross-coupling of sulfinate **2a** with heteroaryl iodide **5**, derived from the nonsteroidal anti-inflammatory drug phenazone,¹⁴ and aryl iodide **7**, resembling the core structure of sildenafil,¹⁵ were investigated (Scheme 4).

Scheme 4. Late-Stage Modification of Druglike Scaffolds^{a,b}

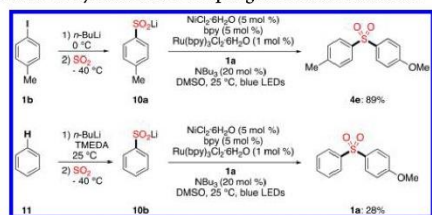


^aReaction conditions: **5** or **7** (0.5 mmol), **2a** (1 mmol), NiCl₂·6H₂O (0.025 mmol), bpy (0.025 mmol), Ru(bpy)₃Cl₂·6H₂O (0.005 mmol), degassed DMSO (2 mL), room temperature, irradiation with blue LED (10 W, 445 nm). ^bIsolated yields.

To our delight, both substrates could undergo a coupling reaction, furnishing the sulfonated compounds **6** and **8** in 38% and 33%. Although the obtained yields are quite low, these results still prove the potential utility of our method for late-stage modification of complex molecules, which will be extremely useful in medicinal chemistry.

In order to extend the scope of our method, reactions with lithium sulfonates, easily available from the corresponding organolithium reagents and sulfur dioxide,^{6,16} were examined (Scheme 5). To this end, crude lithium 4-toluenesulfinate (**10a**),

Scheme 5. Synthesis and Coupling of Lithium Sulfonates^{a,b}

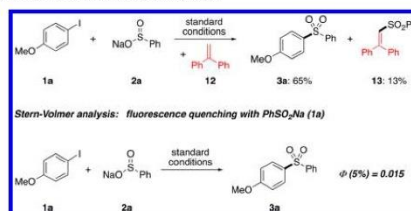


^aFor reactions conditions, see the SI. ^bIsolated yields are given.

prepared from 4-iodotoluene (**1b**) via halogen–lithium exchange and subsequent trapping with sulfur dioxide, was employed as starting material in the coupling reaction with 4-iodoanisole (**1a**). Pleasingly, the desired sulfone **4e** was obtained in 89% yield. In a similar manner, crude lithium benzenesulfinate (**10b**), synthesized directly from benzene (**11**) by deprotonation and reaction with sulfur dioxide, underwent a cross-coupling with **1a**, leading to sulfone **3a** in 28% yield. These two examples demonstrate that by merging traditional organolithium chemistry with our dual catalyst system the important arylsulfone motif can be accessed from two readily available organic starting materials with sulfur dioxide as key building block for the sulfonyl functionality.

In order to gain some insight into the reaction mechanism, several control experiments and spectroscopic studies were performed (Scheme 6). Conducting the reaction in the presence

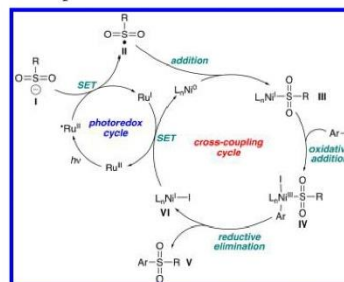
Scheme 6. Mechanistic Studies



of the radical trap 1,1-diphenylethylene (**12**) furnished vinyl sulfone **13**, indicating the formation of sulfonyl radicals. In a series of Stern–Volmer quenching studies of Ru(bpy)₃Cl₂ with individual components of the reaction system, significant quenching was observed solely in the presence of the sulfinate (**2a**),¹³ suggesting an initial single-electron-transfer from the excited photocatalyst to the sulfinate. A quantum yield Φ of 0.015 was determined using potassium ferrioxalate as chemical actinometer,^{13,17} supporting a photocatalytic pathway and no radical chain propagation.

Based on these results as well as previous studies,^{10,11} the following reaction mechanism is proposed (Scheme 7).

Scheme 7. Proposed Mechanism



Irradiation of the Ru^{II} photocatalyst generates a long-lived excited state *Ru^{II}. Single-electron-transfer (SET) oxidation of the sulfinate **I** leads to a sulfonyl radical **II** and a Ru^I complex. Facile addition of the sulfonyl radical **II** to the Ni catalyst¹⁸ furnishes a Ni^I intermediate **III**, which can undergo an oxidative addition into the aryl iodide. The formed Ni^{III} complex **IV** is prone to reductive elimination, affording the sulfone product **V** and a Ni^I–I species **VI**. Single-electron-transfer reduction of the **VI** by the Ru^I produces the Ni⁰ catalyst along with the ground-state Ru^{II} complex, closing both the photocatalytic and the cross-coupling cycle.¹⁹ The beneficial role of the amine additive remains so far unclear. However, we assume, that NBu₃ might be able to mediate the electron-transfer between the two cycles, thereby avoiding potential degradation of the sulfinate.¹³

In summary, we have reported a cross-coupling of sodium and lithium sulfonates with (hetero)aryl iodides promoted by a photoredox/nickel dual catalyst system. This method enables an efficient and mild synthesis of a wide range of aryl sulfones in

good yields. The reaction displays an excellent functional group tolerance and is applicable to the late-stage diversification of druglike scaffolds. In combination with classical organolithium chemistry, aryl sulfones can be accessed rapidly from two organic building blocks and sulfur dioxide. The reaction proceeds through the formation of sulfonyl radicals, which circumvent issues associated with the analogous thermal nickel-catalyzed cross-coupling of sulfinates, enabling an efficient transformation at room temperature. Detailed mechanistic investigations and application of this method in medicinal chemistry are currently underway in our laboratory.

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.orglett.7b03896.

Experimental details for all reactions and mechanistic investigations and analytical details for all products (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: g.manolikakes@chemie.uni-frankfurt.de.

ORCID

Georg Manolikakes: 0000-0002-4013-5757

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

Financial support by the Fonds der Chemischen Industrie (Liebig-Fellowship to G.M.) and the German Research Foundation (DFG) is gratefully acknowledged. We thank Prof. M. Göbel and Prof. A.Heckel (Goethe-University Frankfurt) for their support.

■ REFERENCES

- (1) (a) Simpkins, N. S. *Sulphones in Organic Synthesis*, 1st ed.; Pergamon: Oxford, 1993. (b) Patai, S.; Rappoport, Z.; Stirling, C. *Sulphones and Sulfoxides*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, 1988.
- (2) Feng, M.; Tang, B.; Liang, S. H.; Jiang, X. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 1200.
- (3) (a) Neamati, N.; Mazumder, A.; Zhao, H.; Sunder, S.; Burke, T. R.; Schultz, R. J.; Pommier, Y. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 385. (b) Dinsmore, C. J.; Williams, T. M.; O'Neill, T. J.; Liu, D.; Rands, E.; Culbertson, J.; Lobell, R. B.; Koblan, K. S.; Kohl, N. E.; Gibbs, J. B.; Oliff, A. I.; Graham, S. L.; Hartman, G. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3301. (c) Jones, T. R.; Webber, S. E.; Varney, M. D.; Reddy, M. R.; Lewis, K. K.; Kathardekar, V.; Mazdiyasn, H.; Deal, J.; Nguyen, D.; Welsh, K. M.; Webber, S.; Johnston, A.; Matthews, D. A.; Smith, W. W.; Janson, C. A.; Bacquet, R. J.; Howland, E. F.; Booth, C. L.; Herrmann, S. M.; Ward, R. W.; White, J.; Bartlett, C. A.; Morse, C. A. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 677.
- (4) (a) Liu, N.-W.; Liang, S.; Manolikakes, G. *Synthesis* **2016**, *48*, 1939. (b) Shaaban, S.; Liang, S.; Liu, N.-W.; Manolikakes, G. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1947.
- (5) (a) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiani, A.; Parisi, L. M.; Bernini, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, S608. (b) Le Duc, G.; Bernoud, E.; Prestat, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Iazzetti, A.; Madec, D.; Poli, G. *Synlett* **2011**, 2943. (c) Zhu, W.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2696. (d) Baskin, J. M.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4423. (e) Reeves, D. C.; Rodriguez, S.; Heewon, L.; Haddad, N.; Krishnamurthy, D.; Senayake, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2870. (f) Smyth, L. A.; Phillips, E. M.; Chan, V. S.; Napolitano, J. G.; Henry, R.; Shekhar, S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1285. (g) Wang, M.; Chen, S.; Jiang, X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4916.
- (6) (a) Emmett, E. J.; Willis, M. C. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 602. (b) Liu, G.; Fan, C.; Wu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1592. (c) Deeming, A. S.; Emmett, E. J.; Richards-Taylor, C. S.; Willis, M. C. *Synthesis* **2014**, *46*, 2701.
- (7) Liu, N.-W.; Liang, S.; Margraf, N.; Shaaban, S.; Luciano, V.; Drost, M.; Manolikakes, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, DOI: 10.1002/ejoc.201701478.
- (8) (a) Tellis, J. C.; Primer, D. N.; Molander, G. A. *Science* **2014**, *345*, 433. (b) Zuo, Z.; Ahneman, D. T.; Chu, L.; Terrett, J. A.; Doyle, A. G.; MacMillan, D. W. *Science* **2014**, *345*, 437.
- (9) (a) Skubi, K. L.; Blum, T. R.; Yoon, T. P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10035. (b) Tellis, J. C.; Kelly, C. B.; Primer, D. N.; Jouffroy, M.; Patel, N. R.; Molander, G. A. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1429. (c) Gui, Y.-Y.; Sun, L.; Lu, Z.-P.; Yu, D.-G. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, S22. (d) Fabry, D. C.; Rueping, M. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1969. (e) Hopkinson, M. N.; Sahoo, B.; Li, J.-L.; Glorius, F. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 3874. (f) Jahn, E.; Jahn, U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13326.
- (10) (a) Terrett, J. A.; Cuthbertson, J. D.; Shurtleff, V. W.; MacMillan, D. W. *Nature* **2015**, *524*, 330. (b) Welin, E. R.; Arias-Rotondo, D. M.; McCusker, J. K.; MacMillan, D. W. *Science* **2017**, *355*, 380. (c) Corcoran, E. B.; Pirnot, M. T.; Dreher, S. D.; DiRocco, D. A.; Davies, I. W.; Buchwald, S. L.; MacMillan, D. W. *Science* **2016**, *353*, 279. (d) Oderinde, M. S.; Jones, N. H.; Juneau, A.; Frenette, M.; Aquila, B.; Tentarelli, S.; Robbins, D. W.; Johannes, J. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 13219.
- (11) (a) Oderinde, M. S.; Frenette, M.; Robbins, D. W.; Aquila, B.; Johannes, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1760. (b) Jouffroy, M.; Kelly, C. B.; Molander, G. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 876.
- (12) Very shortly before the submission of this manuscript, Rueping et al. published a similar sulfone synthesis: Yue, H.; Zhu, C.; Rueping, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, DOI: 10.1002/anie.201711104.
- (13) See the Supporting Information for full details.
- (14) Brune, K. *Acute Pain* **1997**, *1*, 33.
- (15) Boolell, M.; Allen, M. J.; Ballard, S. A.; Gepi-Attee, S.; Muirhead, G. J.; Naylor, A. M.; Osterloh, I. H.; Gingell, C. *Int. J. Impot. Res.* **1996**, *8*, 47.
- (16) (a) Liang, S.; Bolte, M.; Manolikakes, G. *Chem. - Eur. J.* **2017**, *23*, 96. (b) Margraf, N.; Manolikakes, G. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2582. (c) Umierski, N.; Manolikakes, G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4972. (d) Emmett, E. J.; Hayter, B. R.; Willis, M. C. *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12911.
- (17) Cismesia, M. A.; Yoon, T. P. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5426.
- (18) The active Ni⁰ catalyst can be generated by a preceding reduction of the Ni^{II} precatalyst with the photoredox catalyst.
- (19) Oxidative addition and addition of the sulfonyl radical might proceed in the reverse order. This would still lead to a closed catalytic cycle. For a detailed analysis, see: Gutierrez, O.; Tellis, J. C.; Primer, D. N.; Molander, G. A.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4896.

5.4 Anhang C

Visible-Light Photoredox-Catalyzed Aminosulfonylation of Diaryliodonium Salts with Sulfur Dioxide and Hydrazines

N.-W. Liu, S. Liang, G. Manolikakes *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1308–1319.

Anmerkung: Die unterstützenden Informationen mit ^1H , ^{13}C und ^{19}F NMR-Spektren können jeweils online auf der Website des entsprechenden Journals abgerufen werden.

Very Important Publication

Visible-Light Photoredox-Catalyzed Aminosulfonylation of Diaryliodonium Salts with Sulfur Dioxide and Hydrazines

Nai-Wei Liu,^a Shuai Liang,^a and Georg Manolikakes^{a,*}

^a Institute of Organic Chemistry and Chemical Biology, Goethe-University Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 7, 60438 Frankfurt/Main, Germany
E-mail: g.manolikakes@chemie.uni-frankfurt.de (homepage: <https://www.uni-frankfurt.de/53469467/Manolikakes>)

Received: December 6, 2016; Revised: January 27, 2017; Published online: February 23, 2017

Supporting information for this article can be found under <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.201601341>.

Abstract: A photoredox-catalyzed three-component synthesis of *N*-aminosulfonamides starting from diaryliodonium salts, hydrazines and sulfur dioxide is reported. This reaction proceeds under mild conditions at room temperature and is driven by visible light. A simple bisulfite salt can be used as a readily available and easy-to-handle sulfur dioxide source.

Mechanistic studies support a catalytic photoredox pathway with the diaryliodonium salt as convenient source for aryl radicals.

Keywords: aminosulfonylation; diaryliodonium salts; organic photoredox catalysis; sulfur dioxide; three-component reaction

Introduction

The sulfonamide group is a frequent motif in biologically active molecules,^[1] including top selling drugs such as Rosuvastatin,^[2] Sildenafil^[3] and Celecoxib^[4] (Figure 1). Indeed, the history of sulfonamide-based drugs dates back over 100 years to the synthesis of the antibacterial Sulfanilamide^[5] (Figure 1), which marked the beginning of the so-called antibiotic revolution.^[6]

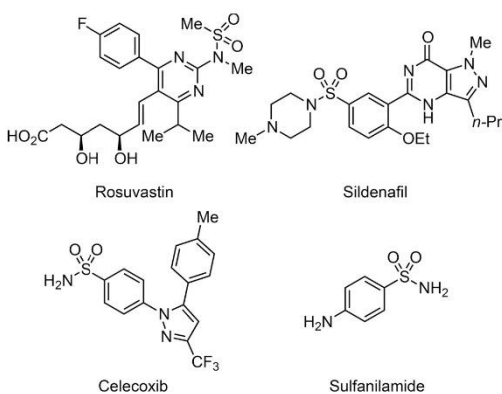
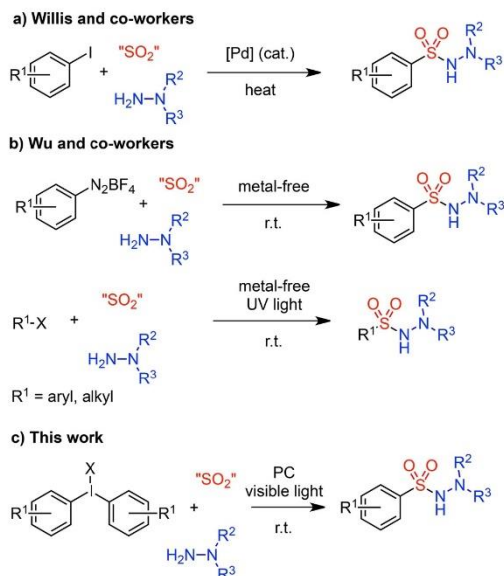


Figure 1. Drugs containing a sulfonamide moiety.

The most common approach for the synthesis of this important compound class is the reaction of a sulfonyl chloride with an amine.^[7,8] In general, this is a very efficient and also easy to perform reaction. However, access to the sulfonyl chloride starting materials can be limited. Traditional methods for the preparation of sulfonyl chlorides, such as electrophilic aromatic substitution with chlorosulfonic acid^[7,9] or oxidative chlorination of thiols,^[10] are limited due to the harsh reaction conditions and regioselectivity issues.

In 2010 Willis and co-workers reported a conceptually different approach for the synthesis of the C-SO₂-N motif. The palladium-catalyzed three-component coupling of aryl iodides with hydrazines and the 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane-bis(sulfur dioxide) adduct [DABCO-(SO₂)₂] as convenient sulfur dioxide source directly furnishes *N*-aminosulfonamides (Scheme 1a).^[11] Since this pioneering study, various methods for the incorporation of sulfur dioxide into small organic molecules have been reported using bench-stable sulfur dioxide surrogates.^[12-16] Recently the group of Wu described two metal-free three-component reactions for the synthesis of *N*-aminosulfonamides based on DABCO-(SO₂)₂ as sulfur dioxide source and *in situ* generated carbon-centered radicals.^[14,16] The radicals were either generated directly from aryldiazonium salts or through the photolysis of aryl or alkyl halides with UV light (Scheme 1b). Although these methods allow the synthesis of *N*-amino-



Scheme 1. Three-component synthesis of *N*-aminosulfonamides with sulfur dioxide surrogates.

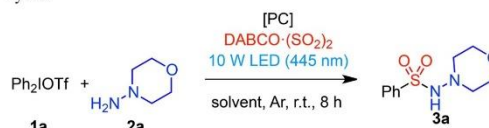
sulfonamides without the use of an expensive catalyst, they are limited either by safety issues associated with unstable diazonium salts or by the need of special equipment and potential side reactions connected with the use of high-energy ultraviolet light. In the last years visible light-mediated photoredox catalysis has emerged as a powerful tool in organic synthesis.^[17] Numerous examples have shown that it is possible to generate aryl or alkyl radicals from various starting materials under very mild conditions with visible light in the presence of a suitable catalyst. Amongst these different radical precursors, diaryliodonium salts play a prominent role, due to an intriguing combination of availability, stability and reactivity.^[18–20] In our ongoing research program on the synthesis of sulfones and sulfonamides,^[21] we could show that diaryliodonium salts are versatile building blocks for the synthesis of sulfones. Inspired by the reports on radical-based aminosulfonamide synthesis, we envisioned that diaryliodonium salts could be employed as radical precursors in aminosulfonylation reactions.

Herein we wish to report our studies towards a visible-light photoredox-catalyzed, three-component synthesis of *N*-aminosulfonamides starting from diaryliodonium salts, hydrazines and different sulfur dioxide sources (Scheme 1c).

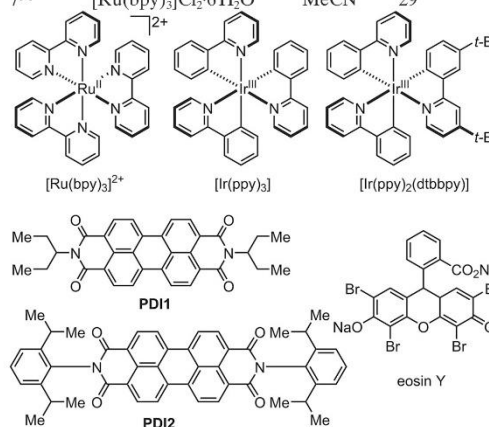
Results and Discussion

We started our investigations with the reaction of diphenyliodonium triflate (**1a**) with 4-aminomorpholine (**2a**) and DABCO·(SO₂)₂ as sulfur dioxide source in acetonitrile (Table 1). Initially, the efficiency of different photoredox catalysts (PC) was evaluated. Several common metal complexes, such as Ru(bpy)₃Cl₂·6H₂O, Ir(ppy)₃ and [Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ could catalyze the desired transformation upon irradiation with visible light (10 W LED) and aminosulfonamide **3a** was isolated in 50–67% yield (entries 1–3). To our delight, also the readily available organic dyes eosin Y and perylene-3,4,9,10-tetracarboxylic diimides **PDI1** and **PDI2**, were suitable photoredox catalysts, furnishing aminosulfonamide **3a** in

Table 1. Initial catalyst screening of the photoredox catalysts.^[a]



Entry	[PC]	Solvent	Yield [%]
1	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂ ·6H ₂ O	MeCN	50
2	[Ir(ppy) ₃]	MeCN	67
3	[Ir(ppy) ₂ (dtbbpy)]PF ₆	MeCN	56
4 ^[b]	eosin Y	MeCN	53
5 ^[c]	PDI1	MeCN	63
6 ^[c]	PDI2	MeCN	62
7 ^[d]	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂ ·6H ₂ O	MeCN	29



^[a] Reaction conditions: Ph₂IOTf (**1a**, 0.3 mmol), 4-aminomorpholine (**2a**, 0.36 mmol), DABCO·(SO₂)₂ (0.18 mmol), 10 W LED (445 nm), photocatalyst (1 mol%), solvent (2 mL), argon, room temperature.

^[b] Irradiation at 530 nm was used.

^[c] With 2 mol% of the photocatalyst.

^[d] A 35 W halogen lamp was used.

53–66% yield. Best results were obtained either with the very expensive iridium complex Ir(ppy)₃ or with the perylene dyes **PDII** and **PDI2** (entries 4–6). Unfortunately, use of cheaper household halogen lamps furnished only a 29% yield (entry 7). Since only **PDII** is commercially available for a reasonable price,^[22] this organic dye was selected as photoredox catalyst for further studies.

Screening of solvents showed that the reaction proceeds more efficiently in a 1:1 mixture of acetonitrile and dimethyl sulfoxide, presumably due to the low solubility of the catalyst **PDII** in acetonitrile (Table 2, entry 1). Dimethyl sulfoxide alone or dimethylformamide^[23] proved to be less efficient solvents (entries 2 and 3). Good yields were also obtained in an acetonitrile-dichloroethane mixture (entry 4). Substitution of DABCO·(SO₂)₂ with DMAP·SO₂, another solid SO₂-amine adduct, afforded product **3a** in only 57% yield (entry 5). It has been shown that simple sulfite salts, such as potassium metabisulfite, can be used as the sulfur dioxide source in aminosulfonylation reactions.^[13,24,25] Replacing DABCO·(SO₂)₂ with

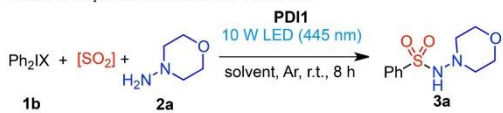
2 equivalents of K₂S₂O₅ in our photoredox-catalyzed transformation led to a decreased yield of 20% (entry 6). However, this yield could be improved to 74% by the simple addition of stoichiometric amounts of an acid, such as trifluoroacetic acid (TFA) (entry 6). In a similar manner aminosulfonamide **3a** could be synthesized in 70% yield using Na₂S₂O₅ together with TFA as sulfur dioxide source (entry 7). These results show that it is possible to generate a controlled amount of sulfur dioxide *in situ* by the acid-mediated decomposition of metabisulfite salts.^[26] Due to the ease of this process and the availability and price of metabisulfite salts, the combination of K₂S₂O₅ and TFA was chosen as sulfur dioxide source for all further transformations. No influence of the diphenyliodonium counterion on the reaction was observed (entries 10–14). The entire transformation proceeds very rapidly and full conversion was observed after only 1 h (entries 15 and 16).

With the optimized conditions at hand, we examined the scope of this three-component process (Table 3). Various symmetrical diaryliodonium salts **1** were reacted with 4-aminomorpholine **2a** and sulfur dioxide generated from K₂S₂O₅ in the presence of 2 mol% **PDII** upon irradiation with blue light (445 nm). Aminosulfonamides **3a–3g** were isolated in moderate to good yields. In the case of low yields, considerable amounts of arenes of type **4**, presumably formed *via* reduction of the iodonium salts, could be detected in the crude reaction by NMR.^[27] Reactions with other hypervalent iodine species, such as benziodoxolone **1c** were unsuccessful.

Next, reactions with different hydrazines were explored (Table 4). Whereas most hydrazines afforded the aminosulfonylated products **3a** and **3h–3n** in moderate to good yields, in one case very low yield were obtained. Most strikingly the reaction of *N*-aminopiperidine **2b** furnished the product **3h** in only 23% yield. All attempts to improve the yield, such as vigorous repurification of the hydrazine, changes in the reaction stoichiometry or slow addition of one component, did not affect the yield significantly. Examination of the reaction mixture revealed the formation of considerable amounts of reduced side products of type **4**.^[27] This indicates that a small change in the structure of the hydrazine component can affect the ratio of the side product formation tremendously. Unfortunately, reaction with simple amines, such as aniline did not afford the desired sulfonamide (**3o**).

Unsymmetrical iodonium salts (Ar¹ ≠ Ar²) can transfer one of the two aryl moieties with a high degree of selectivity. In general, the chemoselectivity of the aryl transfer reaction is influenced by the electronic and steric properties of the diaryliodonium salt and the reaction conditions (metal-free *vs.* metal-catalyzed).^[28] The use of unsymmetrical salts has several advantages. Such iodonium salts are readily accessible

Table 2. Optimization of the reaction.^[a]



Entry	X	[SO ₂]	Solvent	Yield [%]
1	OTf	DABCO·(SO ₂) ₂	MeCN	63
2	OTf	DABCO·(SO ₂) ₂	MeCN/DMSO (1:1)	72
3	OTf	DABCO·(SO ₂) ₂	DMSO	66
4	OTf	DABCO·(SO ₂) ₂	DMF	56
5	OTf	DABCO·(SO ₂) ₂	MeCN/DCE (1:1)	72
6 ^[b]	OTf	K ₂ S ₂ O ₅	MeCN/DMSO (1:1)	20
7 ^[b,c]	OTf	K ₂ S ₂ O ₅ /TFA	MeCN/DMSO (1:1)	74
8 ^[b,c]	OTf	Na ₂ S ₂ O ₅ /TFA	MeCN/DMSO (1:1)	70
9 ^[e]	OTf	DMAP·(SO ₂) ₂	MeCN/DMSO (1:1)	57
10 ^[c,d]	OTf	K ₂ S ₂ O ₅ /TFA	MeCN/DMSO (1:1)	71
11 ^[c,d]	Cl	K ₂ S ₂ O ₅ /TFA	MeCN/DMSO (1:1)	76
12 ^[c,d]	PF ₆	K ₂ S ₂ O ₅ /TFA	MeCN/DMSO (1:1)	75
13 ^[c,d]	BF ₄	K ₂ S ₂ O ₅ /TFA	MeCN/DMSO (1:1)	76
14 ^[c,d]	OTs	K ₂ S ₂ O ₅ /TFA	MeCN/DMSO (1:1)	65
15 ^[c,d,f]	OTf	K ₂ S ₂ O ₅ /TFA	MeCN/DMSO (1:1)	71
16 ^[c,d,g]	OTf	K ₂ S ₂ O ₅ /TFA	MeCN/DMSO (1:1)	75

^[a] Reaction conditions: Ph₂IX (**1b**, 0.3 mmol), SO₂ source (0.18 mmol), 4-aminomorpholine (**2a**, 0.36 mmol), **PDII** (2 mol%), 10 W LED (445 nm), solvent (2 mL), argon, room temperature.

^[b] With 2 equiv. of K₂S₂O₅ or Na₂S₂O₅.

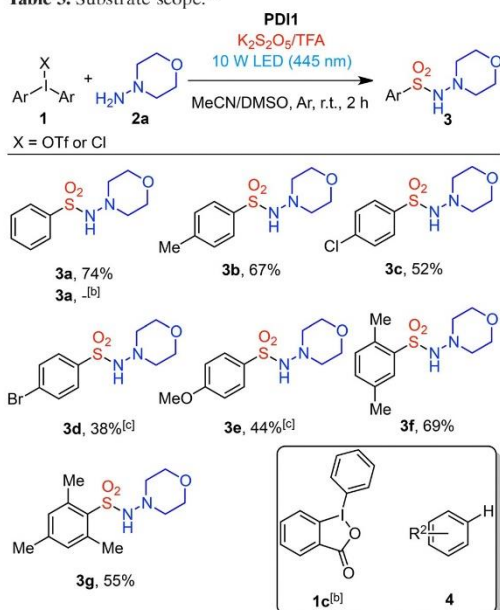
^[c] With 1 equiv. of TFA.

^[d] With 0.6 equiv. of K₂S₂O₅.

^[e] With 1.2 equiv. of DMAP·SO₂.

^[f] With 4 h of irradiation.

^[g] With 1 h of irradiation.

Table 3. Substrate scope.^[a]

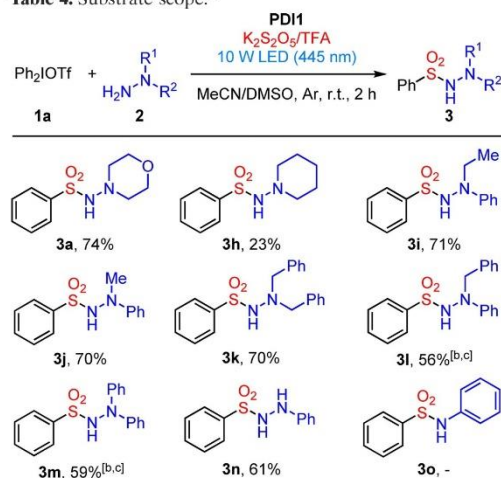
^[a] Reaction conditions: Ar₂IOTf (**1**, 0.3 mmol), K₂S₂O₈ (0.18 mmol), TFA (0.3 mmol), 4-aminomorpholine (**2a**, 0.36 mmol), **PDI1** (2 mol%), 10 W LED (445 nm), DMSO/MeCN (1:1, 2 mL), argon, room temperature, 2 h.

^[b] The corresponding mono hydrate of benzoiodooxolone **1c** was used.

^[c] The corresponding iodonium chloride salt was used.

with a greater structural variety and the selective transfer of the desired aryl moiety over a “dummy ligand” avoids the waste of an expensive aryl iodides. Therefore, we performed a series of experiments in order to investigate a potential chemoselective aryl transfer in photoredox-catalyzed transformations. Firstly, reactions with electronically-differentiated systems were carried out. In the case of diaryliodonium salt **1d**, a selective transfer of the electron-poor trifluoromethylphenyl group over the electron-rich methoxybenzene moiety was observed (Scheme 2). In a similar manner, the reaction of phenylthienyliodonium triflate **1e** led to a selective transfer of the phenyl group over the electron-rich thiophene moiety albeit with a low overall yield of 35%.

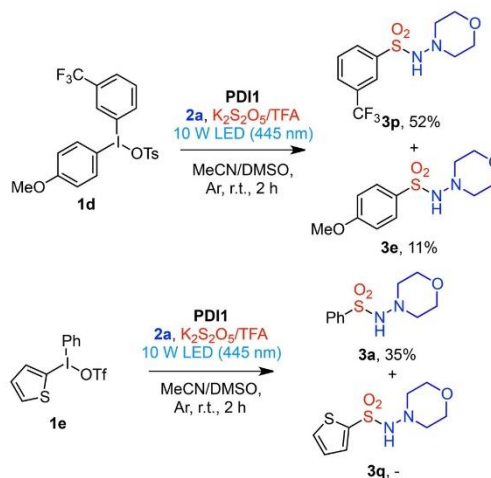
Next, experiments with sterically-differentiated iodonium salts were performed (Scheme 3). The reaction of mesitylphenyliodonium triflate **1f** led to a selective transfer of the sterically less shielded phenyl moiety. Interestingly, the reaction of **1g**, bearing the sterically more demanding trisopropylphenyl group,

Table 4. Substrate scope.^[a]

^[a] Reaction conditions: Ph₂IOTf (**1a**, 0.3 mmol), K₂S₂O₈ (0.18 mmol), TFA (0.3 mmol), hydrazine (**2**, 0.36 mmol), **PDI1** (2 mol%), 10 W LED (445 nm), DMSO/MeCN (1:1, 2 mL), argon, room temperature, 2 h.

^[b] The corresponding hydrochloride hydrazine adduct was used.

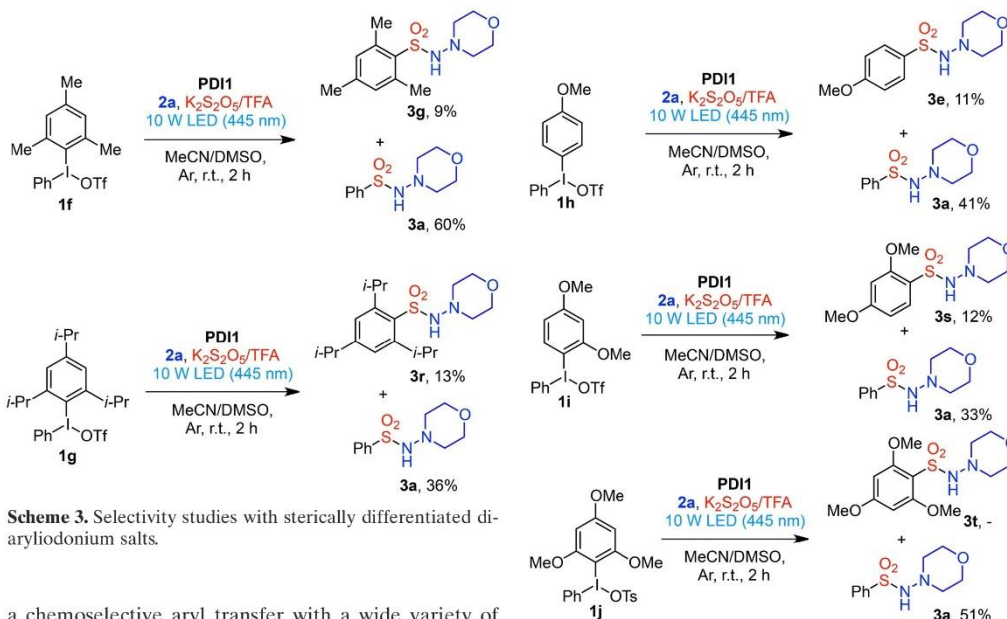
^[c] Without TFA addition.



Scheme 2. Selectivity studies with electronically differentiated diaryliodonium salts.

did proceed less efficiently and with a lower degree of selectivity.

The group of Olofsson has shown that di- or trimethoxyaryl groups are convenient dummy ligands for



Scheme 3. Selectivity studies with sterically differentiated diaryliodonium salts.

a chemoselective aryl transfer with a wide variety of different nucleophiles.^[28] Therefore, we examined the behavior the three mono, di- and trimethoxybenzene-derived iodonium salts **1h–1j** under our reaction conditions (Scheme 4). As expected a very low selectivity of 2.7:1 was observed in the case of monomethoxybenzene derivative **1h**. Introduction of a second methoxy substituent did not lead to a significant improvement of the selectivity. However, the reaction with trimethoxybenzene-derived iodonium salt **1j** afforded *N*-morpholinobenzenesulfonamide **3a** in 51% yield with a completely chemoselective transfer of the phenyl group. These results show that a selective transfer of one aryl moiety from unsymmetrical diaryliodonium salts is possible under photoredox catalysis. The selectivity of this transformation is affected by electronic and steric properties of both aryl residues. In general, selectivities are not as high as from other reported reactions with unsymmetrical substituted salts. Only in the cases of trimethoxybenzene derivative **1j** and the thiophene-based salt **1e**, complete chemoselectivity was observed. Our preliminary investigations also show that the overall efficiency of the photoredox catalyzed three-component reaction is affected by the steric properties of the iodonium salt. Steric shielding in the *ortho*-positions leads to a decrease in yield. Reaction with styryl(phenyl)iodonium tetrafluoroborate resulted in a complex mixture.

In order to gain further insights into the reaction mechanism a series of control experiments was performed. Reaction in the absence of light did not afford the desired product at all (Table 5, entry 1).

Scheme 4. Selectivity studies with sterically differentiated diaryliodonium salts.

Table 5. Control experiments.^[a]

Entry	[PC]	Variation	Yield [%]
1	PDII	dark	–
2	PDII	TEMPO (1.0 equiv.)	–
3	–	–	18
4	PDII	dark, 60 °C	11
5	–	dark, 60 °C	35
6	PDII	–	72
7	–	benzophenone	15

^[a] Reaction conditions: Ph₂IOTf (**1a**, 0.3 mmol), K₂S₂O₈ (0.18 mmol), TFA (0.3 mmol), 4-aminomorpholine (**2a**, 0.36 mmol), photocatalyst (2 mol%), 10 W LED (445 nm), DMSO/MeCN (1:1, 2 mL), argon, room temperature, 2 h.

Addition of radical scavengers, such as (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl (TEMPO), shut down the reaction completely (entry 2). Interestingly, irradiation with blue LEDs in the absence of a photoredox catalyst delivered the expected product, albeit in

a very low yield (entry 3). In a similar manner, heating the reaction mixture in the dark to 60 °C either in the presence or the absence of **PDII** furnished the expected product in 11 or 35% yield after 2 h (entries 4 and 5). Full conversion of the iodonium salts was observed after 2 h by $^1\text{H NMR}$ and prolonged heating did not improve the yield. Indeed iodonium salts are known to react either under thermal conditions^[29] or under irradiation with visible light through the formation of a charge-transfer complex.^[19,30] However, only the use of a photoredox catalyst in combination with irradiation delivered the *N*-aminosulfonamide **3a** in a synthetically useful yield (entry 6). Addition of organic photoinitiators, such as benzophenone, did not promote the reaction (entry 7).

Next the UV/Vis-spectra of all three components as well as UV/Vis-spectra of 1:1 mixtures of two components were recorded (Figure 2). Hydrazine **2a**, sulfur dioxide and diphenyliodonium hexafluorophosphate **1k**^[31] show no absorbance between 400 and 500 nm. In the case of the 1:1 mixtures of hydrazine **2a** with either sulfur dioxide or the iodonium salt **1k**, a small, but presumably negligible increase of the absorbance between 400 and 450 nm was observed. The mixture of all three components showed an insignificantly higher absorbance than the corresponding two component mixtures. Contrary to the work of Chatani, no charge-transfer complex between the iodonium salt and a second component could be observed.^[19]

Subsequently, determination of the quantum yield Φ using the well-established chemical actinometer potassium ferrioxalate^[32] afforded a Φ value of 0.26–0.29 (Scheme 5). This suggests that a photocatalytic pathway is operative and radical chain propagation can be neglected as a dominant pathway.

Stern–Volmer fluorescence quenching studies with **PDII** revealed a significant quenching in the presence of the hydrazine (Figure 3). Interestingly, no change

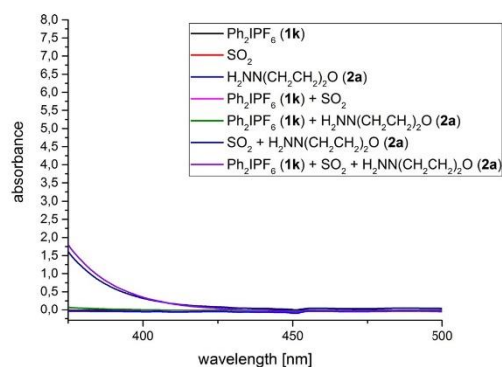


Figure 2. UV/Vis-spectra of Ph_2IPF_6 (**1k**), SO_2 and 4-aminomorpholine (**2a**).



Scheme 5. Quantum yield determination.

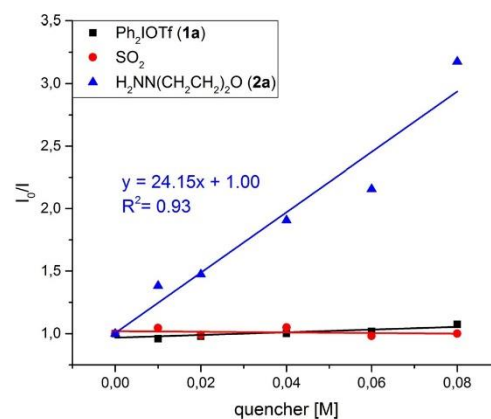
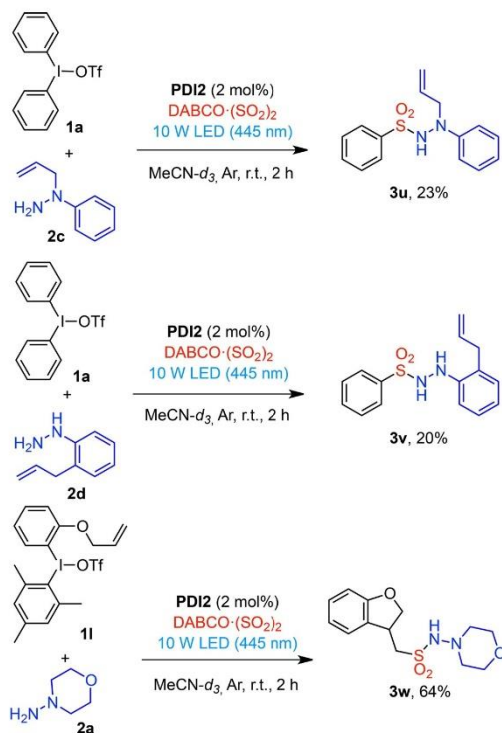


Figure 3. Stern–Volmer plots.

in emission was observed in the presence of the iodonium salt or sulfur dioxide. These results indicate that the catalytic cycle starts with a reductive quenching cycle, wherein the excited state of the photoredox catalysts oxidizes the hydrazine.

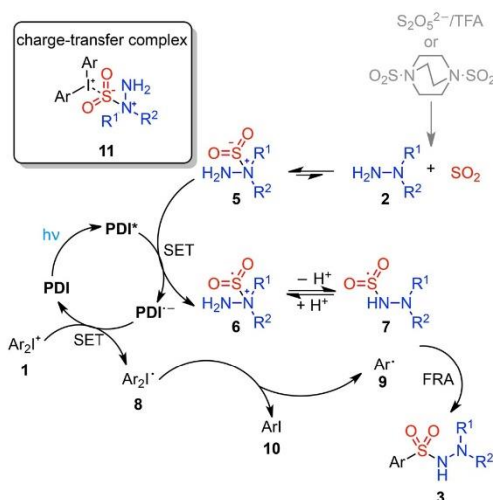
Finally, a series of control experiments with the radical clocks **2c**, **2d** and **1l** was performed (Scheme 6). Formation of the cyclized product **3w** was observed only in the case of the iodonium-based radical clock **1l**. Reaction of the allylhydrazines **2c** and **2d** furnished the linear products **3u** and **3v** in 23 and 20% yields. In all cases only unreacted starting materials or reduction products of type **4** and no other side-products were observed in the crude reaction mixture by $^1\text{H NMR}$.^[33] These findings suggest that, as originally envisioned, aryl-based radicals are formed from the iodonium salt. Although, as shown above, an initial electron-transfer to the hydrazine should take place, no cyclization occurs on the hydrazines **2c** and **2d**. There are two possible reasons for this observation. Either the formed radical is very unstable and reacts rapidly without cyclization or a stable intermediate is formed, which is not prone to undergo an addition to the double bond.



Scheme 6. Radical clock experiments.

Based on these results, we propose the following mechanism (Scheme 7). The hydrazine and sulfur dioxide, either generated *in situ* from the acid-mediated decomposition of a bisulfite salt or delivered in the form of the sulfur dioxide surrogate DABCO·(SO₂)₂, from a stable hydrazine-sulfur dioxide adduct **5**^[14,15,24,34] Irradiation of the photoredox catalyst **PDI** affords the photoexcited **PDI***. Reductive quenching of **PDI*** with the hydrazine-sulfur dioxide complex **5** furnishes the radical cation **6** and the reduced catalyst **PDI**⁻. Deprotonation of intermediate **6** affords radical adduct **7**. One could also envision similar electron and proton-transfer processes solely with the hydrazine **2** or a dissociation of the adducts **5** or **6** into hydrazine-based radicals and free sulfur dioxide.

However, such a formation of the stable, sulfonyl-type radicals^[35] could explain the lack of cyclization in the case of hydrazines **2c** and **2d**. Electron-transfer from **PDI**⁻ onto diaryliodonium salt **1** gives the reduced species **8** and the regenerated catalyst **PDI** in its ground state. Fragmentation of **8** affords an aryl radical **9**, which can undergo a radical cyclization in the case of substrate **1l**, and form aryl iodide **10** as by-



Scheme 7. Proposed mechanism.

product. Free-radical addition (FRA) of **9** with the sulfur dioxide-hydrazine adduct **7** furnishes the final product **3**.

In principle, one could speculate on the formation of a distinct charge-transfer complex **11** between the iodonium salt **1**, sulfur dioxide and the hydrazine **2**. Such a complex might be able to absorb visible light directly^[36] or undergo a thermal reaction.^[37] However, we were unable to detect such an intermediate.

Conclusions

In summary, we have reported a visible-light photoredox-catalyzed three-component aminosulfonylation reaction of diaryliodonium salts with sulfur dioxide and hydrazines. This novel method enables the synthesis of *N*-aminosulfonamides in moderate to good yields under mild conditions using visible light as driving source of the reaction. Commercially available perylene dyes serve as efficient organic photoredox catalysts. Sulfur dioxide can be either employed as the solid amine complex DABCO·(SO₂)₂ or generated *in situ* via acid-mediated decomposition of bisulfite salts. Reactions with unsymmetrical diaryliodonium salts can lead to a highly selective transfer of one aryl moiety. Selectivity studies revealed that for reported three-component reaction best selectivities can be obtained with trimethoxybenzene as dummy ligands. A plausible photocatalytic reaction mechanism, based on a series of control experiments, is proposed.

Experimental Section

Typical Procedure for the Synthesis of Aryl *N*-amino-sulfonamides with $K_2S_2O_5$ /TFA

A 10-mL tube was charged with a stirring bar, diaryliodonium salt (1 equiv., 0.3 mmol), $K_2S_2O_5$ (40 mg, 0.60 equiv., 0.18 mmol), hydrazine (1.2 equiv., 0.36 mmol), photocatalyst (1–2 mol%) and a 1:1 mixture of MeCN and DMSO (0.15 M referring to diaryliodonium salt, 2 mL, 1:1) (if a hydrazine hydrochloride adduct was used, TFA could be omitted and the reaction was not cooled to 0 °C). The tube was closed with a rubber septum, cooled to 0 °C, TFA (23 μ L, 34 mg, 1.0 equiv., 0.3 mmol) was added slowly and the resulting reaction mixture was warmed up to room temperature. After 5 min of argon sparging, the resulting reaction mixture was irradiated (445 nm, 10 W) for 2 h at ambient temperature. After the completion of the reaction, the mixture was diluted with H_2O (15 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 \times 20 mL). The combined organic phases were washed with saturated aqueous NaCl (25 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude residue by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc) afforded the analytically pure product.

***N*-Morpholinobenzenesulfonamide (3a):** Prepared from Ph_2IOTf (**1a**, 129 mg), 4-aminomorpholine (**2a**, 35 μ L, 37 mg) and **PDII** (3 mg, 2 mol%) according to the typical procedure. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1 \rightarrow 7:3) afforded **3a** as an off-white solid; yield: 54 mg (74%). Analytical data are consistent with the literature values.^[14] $R_f=0.34$ (*n*-hexane/EtOAc 7:3); mp 23.9 °C (decomp., DCM); 1H NMR (500.18 MHz, $CDCl_3$): $\delta=8.01$ –7.93 (m, 2H), 7.65–7.59 (m, 1H), 7.56–7.50 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 3.60 (t, $J=5.0$ Hz, 4H), 2.61 (t, $J=5.0$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (125.77 MHz, $CDCl_3$): $\delta=138.7$, 133.3, 129.0, 128.3, 66.8, 56.9; MS (ESI): $m/z=243.07$, calcd. for $C_{10}H_{15}N_2O_3S$ [$M+H$] $^+$: 243.08.

4-Methyl-*N*-morpholinobenzenesulfonamide (3b): Prepared from (*p*-Tol) $_2$ IOTf (**1m**, 137 mg), 4-aminomorpholine (**2a**, 35 μ L, 37 mg), **PDII** (3 mg, 2 mol%) according to the typical procedure. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1 \rightarrow 7:3) afforded **3b** as an off-white solid; yield: 52 mg (68%). Analytical data are consistent with the literature values.^[14] $R_f=0.34$ (*n*-hexane/EtOAc 7:3); mp 151.1 °C (decomp., DCM); 1H NMR (500.18 MHz, $CDCl_3$): $\delta=7.84$ (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 3.60 (t, $J=5.0$ Hz, 4H), 2.62 (t, $J=5.0$ Hz, 4H), 2.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (125.77 MHz, $CDCl_3$): $\delta=144.2$, 135.8, 129.6, 128.3, 66.8, 56.9, 21.8; MS (ESI): $m/z=257.11$, calcd. for $C_{11}H_{17}N_2O_3S$ [$M+H$] $^+$: 257.10.

4-Chloro-*N*-morpholinobenzenesulfonamide (3c): Prepared from (*p*-ClC $_6$ H $_4$) $_2$ IOTf (149 mg), 4-aminomorpholine (**2a**, 35 μ L, 37 mg) and **PDII** (3 mg, 2 mol%) according to the typical procedure. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1 \rightarrow 7:3) afforded **3c** as an off-white solid; yield: 43 mg (52%). Analytical data are consistent with the literature values.^[14] $R_f=0.34$ (*n*-hexane/EtOAc 7:3); mp 163.7 °C (decomp., DCM); 1H NMR (500.18 MHz, $CDCl_3$): $\delta=7.96$ –7.81 (m, 2H), 7.60–7.48 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 3.62 (t, $J=5.0$ Hz, 4H), 2.64 (t, $J=5.0$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (125.77 MHz, $CDCl_3$): $\delta=139.9$, 137.2, 129.7,

129.3, 66.8, 56.9; MS (ESI): $m/z=274.96$, calcd. for $C_{10}H_{12}ClN_2O_3S$ [$M-H$] $^-$: 275.03.

4-Bromo-*N*-morpholinobenzenesulfonamide (3d): Prepared from (4-bromophenyl) $_2$ ICI (142 mg), 4-aminomorpholine (**2a**, 35 μ L, 37 mg), **PDII** (3 mg, 2 mol%) according to the typical procedure. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1 \rightarrow 7:3) afforded **3d** as an off-white solid; yield: 36 mg (38%). Analytical data are consistent with the literature values.^[14] $R_f=0.36$ (*n*-hexane/EtOAc 7:3); mp 159.1 °C (decomp., DCM); 1H NMR (500.18 MHz, $CDCl_3$): $\delta=7.86$ –7.81 (m, 2H), 7.69–7.64 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 3.62 (t, $J=5.0$ Hz, 4H), 2.64 (t, $J=5.0$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (125.77 MHz, $CDCl_3$): $\delta=137.8$, 132.3, 129.8, 128.5, 66.8, 57.0; MS (ESI): $m/z=320.98$, calcd. for $C_{10}H_{14}BrN_2O_3S$ [$M+H$] $^+$: 320.99.

4-Methoxy-*N*-morpholinobenzenesulfonamide (3e): Prepared from (4-methoxyphenyl) $_2$ ICI (112.99 mg), 4-aminomorpholine (**2a**, 35 μ L, 37 mg) and **PDII** (3 mg, 2 mol%) according to the typical procedure. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1 \rightarrow 7:3) afforded **3e** as an off-white solid; yield: 36 mg (44%). Analytical data are consistent with the literature values.^[14] $R_f=0.33$ (*n*-hexane/EtOAc 7:3); mp 163.9 °C (decomp., DCM); 1H NMR (500.18 MHz, $CDCl_3$): $\delta=7.91$ –7.86 (m, 2H), 7.01–6.95 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.64–3.56 (t, $J=5.0$ Hz, 4H), 2.62 (t, $J=5.0$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (125.77 MHz, $CDCl_3$): $\delta=163.4$, 130.5, 130.2, 114.1, 66.8, 56.9, 55.8; MS (ESI): $m/z=273.11$, calcd. for $C_{11}H_{17}N_2O_4S$ [$M+H$] $^+$: 273.09.

2,5-Dimethyl-*N*-morpholinobenzenesulfonamide (3f): Prepared from (2,5-dimethylphenyl) $_2$ IOTf (146 mg), 4-aminomorpholine (**2a**, 35 μ L, 37 mg) and **PDII** (3 mg, 2 mol%) according to the typical procedure. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1 \rightarrow 7:3) afforded **3f** as an off-white solid; yield: 57 mg (70%). $R_f=0.14$ (*n*-hexane/EtOAc 4:1); mp 128.8 °C (decomp., DCM); 1H NMR (500.18 MHz, $CDCl_3$): $\delta=7.88$ –7.97 (m, 1H), 7.29–7.26 (m, 1H), 7.18 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.59 (t, $J=5.0$ Hz, 4H), 2.65 (t, $J=5.0$ Hz, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (125.77 MHz, $CDCl_3$): $\delta=136.3$, 136.2, 134.9, 134.1, 132.4, 131.4, 66.7, 57.0, 20.9, 20.4; MS (ESI): $m/z=269.09$, calcd. for $C_{12}H_{17}N_2O_3S$ [$M-H$] $^-$: 269.10; HR-MS: $m/z=271.1115$, calcd. for $C_{12}H_{19}N_2O_3S$ [$M+H$] $^+$: 271.1111; IR: $\nu=3217$ (m), 2924 (m), 2862 (m), 1727 (w), 1507 (w), 1493 (m), 1472 (m), 1428 (m), 1392 (m), 1368 (w), 1327 (s), 1156 (s), 1109 (s), 1063 (m), 867 (s), 828 (m), 849 (m), 828 (s), 816 (s), 706 (m), 698 (s), 603 (s), 583 (s), 499 (s), 491 cm^{-1} (s).

2,4,6-Trimethyl-*N*-morpholinobenzenesulfonamide (3g): Prepared from Mes $_3$ IOTf (154 mg), 4-aminomorpholine (**2a**, 35 μ L, 37 mg) and **PDII** (3 mg, 2 mol%) according to the typical procedure. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1 \rightarrow 7:3) afforded **3g** as an off-white solid; yield: 47 mg (55%). Analytical data are consistent with the literature values.^[14] $R_f=0.17$ (*n*-hexane/EtOAc 4:1); mp 163.4 °C (decomp., DCM); 1H NMR (500.18 MHz, $CDCl_3$): $\delta=6.95$ (s, 2H), 5.42 (s, 1H), 3.57 (t, $J=5.0$ Hz, 4H), 2.68 (s, 6H), 2.65 (t, $J=5.0$ Hz, 4H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (125.77 MHz, $CDCl_3$): $\delta=142.9$, 140.6, 132.6, 131.8, 67.0, 56.8, 23.3, 21.2; MS (ESI): $m/z=285.12$, calcd. for $C_{13}H_{21}N_2O_3S$ [$M+H$] $^+$: 285.13.

***N*-(Piperidin-1-yl)benzenesulfonamide (3h):** Prepared from Ph_2IOTf (**1a**, 129 mg), 1-aminopiperidine (**2b**, 39 μ L,

36 mg) and **PDII** (3 mg, 2 mol%) according to the typical procedure. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→7:3) afforded **3h** as an off-white solid; yield: 17 mg (23%). Analytical data are consistent with the literature values.^[16] $R_f=0.4$ (*n*-hexane/EtOAc 4:1); mp 100.7°C (decomp., DCM); ¹H NMR (500.18 MHz, CDCl₃): δ=8.02–7.92 (m, 2H), 7.61–7.57 (m, 1H), 7.53–7.49 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 2.58–2.48 (m, 4H), 1.50 (quint., *J*=5.8 Hz, 4H), 1.33–1.26 (m, 2H); ¹³C NMR (125.77 MHz, CDCl₃): δ=138.9, 133.0, 128.8, 128.3, 58.0, 25.8, 23.2; MS (ESI): *m/z*=241.07, calcd. for C₁₁H₁₇N₂O₂S₁ [M+H]⁺: 241.10.

N'-Ethyl-N'-phenylbenzenesulfonohydrazide (3i): Prepared from Ph₂IOTf (**1a**, 129.05 mg), 1-ethyl-1-phenylhydrazine (48 μL, 49 mg) and **PDII** (3 mg, 2 mol%) according to the typical procedure. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 20:1→7:3) afforded **3i** as an off-white solid; yield: 58 mg (71%). Analytical data are consistent with the literature values.^[14] $R_f=0.63$ (*n*-hexane/EtOAc 7:3); mp 95.7°C (decomp., DCM); ¹H NMR (500.18 MHz, CDCl₃): δ=7.94–7.90 (m, 2H), 7.58–7.52 (m, 1H), 7.47–7.43 (m, 2H), 7.15–7.09 (m, 2H), 6.84–6.80 (m, 1H), 6.78–6.74 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 1.02 (t, *J*=7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125.77 MHz, CDCl₃): δ=147.7, 138.8, 133.4, 129.1, 129.1, 128.2, 121.0, 115.1, 49.3, 9.5; MS (ESI): *m/z*=299.11, calcd. for C₁₄H₁₆N₂NaO₂S₁ [M+Na]⁺: 299.08.

N'-Methyl-N'-phenylbenzenesulfonohydrazide (3j): Prepared from Ph₂IOTf (**1a**, 129 mg), 1-methyl-1-phenylhydrazine (42 μL, 44 mg) and **PDII** (3 mg, 2 mol%) according to the typical procedure. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 20:1→7:3) afforded **3j** as an off-white solid; yield: 51 mg (70%). Analytical data are consistent with the literature values.^[14] $R_f=0.50$ (*n*-hexane/EtOAc 7:3); mp 127.7°C (decomp., DCM); ¹H NMR (500.18 MHz, CDCl₃): δ=7.98–7.93 (m, 2H), 7.62–7.57 (m, 1H), 7.53–7.48 (m, 2H), 7.18–7.12 (m, 2H), 6.88–6.84 (m, 1H), 6.83–6.80 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.00 (s, 3H); ¹³C NMR (125.77 MHz, CDCl₃): δ=149.7, 138.7, 133.5, 129.3, 129.1, 128.3, 121.2, 114.4, 43.0; MS (ESI): *m/z*=285.09, calcd. for C₁₃H₁₄N₂NaO₂S₁ [M+Na]⁺: 285.07.

N',N'-Dibenzylbenzenesulfonohydrazide (3k): Prepared from Ph₂IOTf (**1a**, 129 mg), 1-benzyl-1-phenylhydrazine hydrochloride (76 mg) and **PDII** (3 mg, 2 mol%) according to the typical procedure. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→1:1) afforded **3k** as an off-white solid; yield: 74 mg (70%). Analytical data are consistent with the literature values.^[8b] $R_f=0.38$ (*n*-hexane/EtOAc 4:1); mp 133.3°C (decomp., DCM); ¹H NMR (500.18 MHz, CDCl₃): δ=7.87–7.81 (m, 2H), 7.53–7.49 (m, 1H), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.29–7.24 (m, 6H), 7.19–7.15 (m, 4H), 5.55 (s, 1H), 3.72 (s, 4H); ¹³C NMR (125.77 MHz, CDCl₃): δ=138.6, 134.9, 133.0, 129.9, 128.9, 128.6, 128.3, 127.9, 59.9; MS (ESI): *m/z*=353.09, calcd. for C₂₀H₂₁N₂O₂S₁ [M+H]⁺: 353.13.

2-Benzyl-2-phenyl-1-(phenylsulfonyl)hydrazine-1-ide (3l): Prepared from Ph₂IOTf (**1a**, 129 mg), 1-benzyl-1-phenylhydrazine hydrochloride (85 mg) and **PDII** (3 mg, 2 mol%) according to the typical procedure. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→7:3) afforded **3l** as an off-white solid; yield: 57 mg (59%). Analytical data are consistent with the literature values.^[14] $R_f=0.68$ (*n*-hexane/EtOAc 7:3); mp 118.7°C (decomp., DCM); ¹H NMR (500.18 MHz, CDCl₃): δ=7.94–7.90 (m, 2H), 7.58–7.54 (m,

1H), 7.48–7.44 (m, 2H), 7.27–7.24 (m, 3H), 7.16–7.12 (m, 2H), 7.04–7.01 (m, 2H), 6.91–6.88 (m, 2H), 6.87–6.83 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.55 (s, 2H); ¹³C NMR (125.77 MHz, CDCl₃): δ=148.8, 139.0, 134.4, 133.4, 129.2, 129.1, 129.0, 128.5, 128.2, 128.2, 121.2, 115.5, 58.2; MS (ESI): *m/z*=339.10, calcd. for C₁₉H₁₉N₂O₂S₁ [M+H]⁺: 339.12.

N',N'-Diphenylbenzenesulfonohydrazide (3m): Prepared from Ph₂IOTf (**1a**, 129 mg), 1,2-diphenylhydrazine hydrochloride (79 mg) and **PDII** (3 mg, 2 mol%) according to the typical procedure. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 20:1→4:1) afforded **3m** as an off-white solid; yield: 57 mg (59%). Analytical data are consistent with the literature values.^[14] $R_f=0.3$ (*n*-hexane/EtOAc 9:1); mp 159.8°C (decomp., DCM); ¹H NMR (500.18 MHz, CDCl₃): δ=7.79–7.75 (m, 2H), 7.48–7.43 (m, 1H), 7.34–7.30 (m, 2H), 7.19–7.13 (m, 4H), 7.02–6.98 (m, 1H), 6.97–6.94 (m, 4H), 6.81 (s, 1H); ¹³C NMR (125.77 MHz, CDCl₃): δ=146.9, 138.7, 133.2, 129.2, 128.9, 128.4, 124.2, 120.8; MS (ESI): *m/z*=325.10, calcd. for C₁₈H₁₇N₂O₂S₁ [M+H]⁺: 325.10.

N'-Phenylbenzenesulfonohydrazide (3n): Prepared from Ph₂IOTf (**1a**, 129 mg), phenylhydrazine (35 μL, 39 mg) and **PDII** (3 mg, 2 mol%) according to the typical procedure. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 20:1→7:3) afforded **3n** as an off-white solid; yield: 57 mg (59%). Analytical data are consistent with the literature values.^[29] $R_f=0.12$ (*n*-hexane/EtOAc 9:1); mp =137.9°C (decomp., DCM); ¹H NMR (500.18 MHz, CDCl₃): δ=7.92–7.86 (m, 2H), 7.57 (tt, *J*=7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.46–7.44 (m, 2H), 7.12–7.07 (m, 2H), 6.85–6.77 (m, 1H), 6.74–6.66 (m, 2H), 6.26 (s, 1H); ¹³C NMR (125.77 MHz, CDCl₃): δ=146.1, 138.1, 133.6, 129.2, 129.2, 128.3, 121.5, 113.6; MS (ESI): *m/z*=249.14, calcd. for C₁₂H₁₃N₂O₂S₁ [M+H]⁺: 249.07; IR: ν=3661 (w), 3328 (w), 3262 (m), 2981 (m), 2889 (w), 1603 (m), 1496 (m), 1445 (m), 1328 (s), 1312 (m), 1254 (m), 1178 (m), 1155 (s), 1087 (m), 1073 (m), 1023 (m), 998 (w), 887 (m), 754 (s), 729 (s), 686 (s), 617 (m), 563 (s), 498 cm⁻¹ (s).

N-Morpholino-3-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide (3p): Prepared from (4-methoxyphenyl)-(3-trifluoromethylphenyl)iodonium tosylate (**1d**, 165 mg), 4-aminomorpholine (**2a**, 35 μL, 37 mg) and **PDII** (3 mg, 2 mol%) according to the typical procedure. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 20:1→7:3) afforded **3p** as an off-white solid; yield: 48 mg (52%). $R_f=0.50$ (*n*-hexane/EtOAc 1:1); mp 110.8°C (decomp., DCM); ¹H NMR (500.18 MHz, CDCl₃): δ=8.27 (s, 1H), 8.17 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.69 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.62 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 2.64 (t, *J*=4.8 Hz, 4H); ¹³C NMR (125.77 MHz, CDCl₃): δ=139.9, 131.8 (q, *J*=34.0 Hz), 131.3, 129.9 (q, *J*=3.1 Hz), 129.8, 125.5 (q, *J*=3.8 Hz), 122.2, 66.7, 57.0; ¹⁹F NMR (470.64 MHz, CDCl₃): δ=-62.8; MS (ESI): *m/z*=309.02, calcd. for C₁₁H₁₂F₃N₂O₃S₁ [M-H]⁻:309.05; HR-MS: *m/z*=311.06816, calcd. for C₁₁H₁₄F₃N₂O₃S₁ [M+H]⁺: 311.06717; IR: ν=3217 (m), 2981 (s), 2971 (s), 2925 (m), 2865 (w), 1607 (w), 1507 (w), 1461 (w), 1324 (m), 1309 (w), 1282 (m), 1264 (m), 1164 (s), 1112 (s), 1088 (s), 1067 (s), 1031 (w), 940 (w), 868 (m), 724 (s), 662 (s), 653 (s), 635 (s), 486 cm⁻¹ (s).

2,4,6-Triisopropyl-N-morpholinobenzenesulfonamide (3r): Prepared from triisopropylphenyliodonium triflate (**1g**, 167 mg), 4-aminomorpholine (**2a**, 35 μL, 37 mg) and **PDII**

(3 mg, 2 mol%) according to the typical procedure. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 20:1→1:1) afforded **3p** as an off-white solid; yield: 14 mg (13%). $R_f=0.04$ (*n*-hexane/EtOAc 9:1); mp 139.9°C (decomp., DCM); $^1\text{H NMR}$ (500.18 MHz, CDCl_3): $\delta=7.15$ (s, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.20 (hept, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J=4.5$ Hz, 4H), 2.90 (hept, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.79–2.73 (m, 4H), 1.28 (d, $J=6.5$ Hz, 12H), 1.26 (d, $J=7.0$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.77 MHz, CDCl_3): $\delta=153.3, 151.8, 131.5, 123.8, 66.9, 57.1, 34.3, 30.0, 25.1, 23.7$; MS (ESI): $m/z=369.18$, calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 369.22; HR-MS: $m/z=369.22068$, calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 369.22064; IR: $\nu=3660$ (w), 3132 (w), 2971 (s), 2981 (s), 2893 (m), 1600 (w), 1457 (m), 1425 (w), 1383 (m), 1323 (m), 1268 (m), 1193 (w), 1164 (s), 1155 (s), 1105 (s), 941 (m), 906 (w), 881 (m), 811 (s), 759 (w), 659 (s) 650 (m), 584 (m), 563 (s), 527 cm^{-1} (m).

2,4-Dimethoxy-*N*-morpholinobenzenesulfonamide (3s): Prepared from (2,4-dimethoxyphenyl)phenyliodonium triflate (**1i**, 147 mg), 4-aminomorpholine (**2a**, 35 μL , 37 mg) and **PD11** (3 mg, 2 mol%) according to the typical procedure. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→1:1) afforded **3s** as an off-white solid; yield: 14 mg (13%). $R_f=0.1$ (*n*-hexane/EtOAc 1:1); mp 141.3°C (decomp., DCM); $^1\text{H NMR}$ (500.18 MHz, CDCl_3): $\delta=7.92$ (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, $J=4.5$ Hz, 3H), 3.58 (t, $J=4.5$ Hz, 3H), 2.67 (t, $J=4.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.77 MHz, CDCl_3): $\delta=165.3, 157.8, 133.7, 119.2, 104.7, 99.7, 66.7, 56.7, 56.5, 55.9$; MS (ESI): $m/z=303.15$, calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 303.10; HR-MS: $m/z=341.05746$, calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1\text{K}_1$ $[\text{M}+\text{K}]^+$: 341.05680; IR: $\nu=2955$ (w), 2920 (s), 2851 (m), 1595 (w), 1578 (w), 1457 (m), 1314 (w), 1289 (w), 1261 (w), 1211 (s), 1159 (s), 1094 (m), 1075 (s), 1015 (s), 921 (w), 866 (w), 837 (w), 810 (w), 732 (w), 682 (m), 643 (w), 558 (s), 519 (m), 503 (m), 464 cm^{-1} (w).

***N*-Allyl-*N*'-phenylbenzenesulfonohydrazide (3u):** Prepared from Ph_2IOTf (**1a**, 129.05 mg), DABCO(SO_2)₂ (43 mg), *N*-(2-allylphenyl)hydrazine (**2c**, 53.35 mg) and **PD12** (4.27 mg, 2 mol%) in 2 mL MeCN-*d*₃ according to the typical procedure. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→7:3) afforded **3u** as an off-white oil; yield: 17 mg (20%). $R_f=0.1$ (*n*-hexane/EtOAc 4:1); $^1\text{H NMR}$ (500.18 MHz, CDCl_3): $\delta=7.95$ (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.84 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.65 (ddt, $J=16.8, 10.5, 6.3$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 3.90 (br s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.77 MHz, CDCl_3): $\delta=148.4, 138.8, 133.5, 129.9, 129.2, 129.1, 128.3, 121.3, 121.3, 115.3, 56.7$; MS (ESI): $m/z=289.12$, calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 289.10; HR-MS: $m/z=289.10075$, calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 289.10053; IR: $\nu=3234$ (w), 3064 (w), 1643 (w), 1598 (m), 1497 (m), 1448 (m), 1419 (w), 1328 (s), 1309 (m), 1216 (w), 1156 (s), 1091 (s), 1072 (w), 1036 (w), 1024 (w), 990 (m), 924 (m), 879 (m), 749 (s), 718 (s), 686 (s), 583 (s), 543 (s), 479 (m), 463 cm^{-1} (m).

***N*'-(2-Allylphenyl)benzenesulfonohydrazide (3v):** Prepared from Ph_2IOTf (**1a**, 129.05 mg), DABCO(SO_2)₂ (43 mg), *N*-allyl-*N*-phenylhydrazine (**2d**, 53.35 mg) and **PD12** (4.27 mg, 2 mol%) in 2 mL MeCN-*d*₃ according to the typical procedure. Purification by column chromatography

(*n*-hexane/EtOAc 50:1→7:3) afforded **3v** as an off-white oil; yield: 20 mg (23%). $R_f=0.46$ (*n*-hexane/EtOAc 7:3); $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz, CD_3CN): $\delta=7.95$ –7.81 (m, 2H), 7.72–7.65 (m, 1H), 7.64–7.52 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.15–6.97 (m, 3H), 6.83–6.75 (m, 1H), 5.92–5.75 (m, 2H), 4.98 (dq, $J=10.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.86 (dq, $J=17.3, 1.8$ Hz, 1H), 3.20–3.14 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.77 MHz, CDCl_3): $\delta=144.2, 138.0, 135.7, 133.6, 130.2, 129.2, 128.3, 127.6, 123.6, 121.2, 116.8, 36.3$; MS (ESI): $m/z=311.11$, calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 311.08; HR-MS: $m/z=271.10062$, calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 271.10053; IR: $\nu=3246$ (w), 2922 (w), 1603 (w), 1588 (w), 1521 (w), 1476 (w), 1458 (m), 1447 (m), 1328 (m), 1293 (w), 1261 (w), 1159 (s), 1124 (m), 1091 (m), 1071 (w), 1016 (w), 997 (w), 907 (w), 744 (s), 722 (s), 683 (s), 611 (m), 583 (s), 546 (s), 463 cm^{-1} (s).

1-(2,3-Dihydrobenzofuran-3-yl)-*N*-morpholinomethanesulfonamide (3w): Prepared from (2-allyloxyphenyl)(Mes)IPF₆ (**1i**, 157.27 mg), DABCO(SO_2)₂ (43 mg), 4-aminomorpholine (**2a**, 34.69 μL , 36.77 mg) **PD12** (4.27 mg, 2 mol%) in 2 mL MeCN-*d*₃ according to the typical procedure. After 2 h of irradiation 0.1 mL of the reaction mixture was diluted with 0.4 mL of MeCN-*d*₃ for the crude $^1\text{H NMR}$. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→1:1) afforded **3w** as an off-white solid; yield: 58 mg (68%). Analytical data are consistent with the literature values.^[14] $R_f=0.1$ (*n*-hexane/EtOAc 7:3); mp 145.0°C (decomp., DCM); $^1\text{H NMR}$ (500.18 MHz, CDCl_3): $\delta=7.21$ –7.17 (m, 2H), 6.91 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.75 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J=9.5, 6.0$ Hz, 1H), 4.08–3.99 (m, 1H), 3.77 (t, $J=5.0$ Hz, 4H), 3.60 (dd, $J=14.3, 3.3$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J=14.5, 10.8$ Hz, 1H), 2.96–2.83 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.77 MHz, CDCl_3): $\delta=159.9, 129.6, 127.1, 124.3, 121.1, 110.3, 76.1, 66.7, 57.7, 54.4, 37.6$; MS (ESI): $m/z=299.08$, calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 299.11.

Additional experimental details and data can be found in the Supporting Information along with copies of NMR spectra and UV-vis spectra.

Acknowledgements

Financial support by the German Science Foundation (DFG), (MA 6093/3-1), the Fonds der Chemischen Industrie (Liebig Fellowship to G.M.), the Boehringer Ingelheim Foundation (Exploration Grant to G. M.) and China Scholarships Council (PhD fellowship to S. L.) is gratefully acknowledged. We would like to thank Prof. Michael Göbel and Prof. Alexander Heckel (Goethe-University Frankfurt) for their support, and Rockwood Lithium GmbH (Frankfurt) for the generous donation of chemicals.

References

- [1] a) D. Lednicer, *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Vol. 7, 1st edn., Wiley-Interscience, Hoboken, N.J., 2007; b) A. Kleemann, *Pharmaceutical substances. Syntheses, patents, and applications of the most relevant AIPs*, 5th edn., Thieme, Stuttgart, New York, 2009.

- [2] S. E. Nissen, S. J. Nicholls, I. Sipahi, P. Libby, J. S. Raichlen, C. M. Ballantyne, J. Davignon, R. Erbel, J. C. Fruchart, J.-C. Tardif, P. Schoenhagen, T. Crowe, V. Cain, K. Wolski, M. Goormastic, E. M. Tuzcu, *JAMA* **2006**, *295*, 1556–1565.
- [3] D. J. Webb, S. Freestone, M. J. Allen, G. J. Muirhead, *Am. J. Cardiol.* **1999**, *83*, 21–28.
- [4] P. L. McCormack, *Drugs* **2011**, *71*, 2457–2489.
- [5] a) P. Gelmo, *J. Prakt. Chem.* **1908**, *77*, 369–382; b) G. Domagk, *Angew. Chem.* **1935**, *48*, 657–667.
- [6] J. T. Macfarlane, M. Worboys, *Med. Hist.* **2008**, *52*, 47–72.
- [7] K. K. Anderson, in: *Comprehensive Organic Chemistry*, (Eds.: D. H. R. Barton, W. D. Ollis, D. N. Jones), Pergamon Press, Oxford, **1979**, pp 331–350.
- [8] S. Patai, Z. Rappoport, *Sulphonic Acids, Esters and their Derivatives*, John Wiley & Sons, Chichester, U.K., **1991**.
- [9] a) R. J. Cremllyn, T. Cronje, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1979**, *6*, 413–419; b) K. Heumann, P. Köchlin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, *15*, 1114–1119.
- [10] a) S. O. Alapafuja, S. P. Nikas, V. G. Shukla, I. Papanastasiou, A. Makriyannis, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7028–7031; b) K. Bahrami, M. M. Khodaei, M. Soheilizad, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9287–9291; c) K. Bahrami, M. M. Khodaei, D. Khaledian, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 354–358; d) J. D. Bonk, D. T. Amos, S. J. Olson, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2039–2050; e) D. K. Ho, L. Chan, A. Hooper, P. E. Brennan, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 820–823; f) L. G. Monovich, R. A. Tommasi, R. A. Fujimoto, V. Blancuzzi, K. Clark, W. D. Cornell, R. Doti, J. Doughty, J. Fang, D. Farley, J. Fitt, V. Ganu, R. Goldberg, R. Goldstein, S. Lavoie, R. Kulathila, W. Macchia, D. T. Parker, R. Melton, E. O'Byrne, G. Pastor, T. Pellias, E. Quadros, N. Reel, D. M. Roland, Y. Sakane, H. Singh, J. Skiles, J. Somers, K. Toscano, A. Wigg, S. Zhou, L. Zhu, W.-C. Shieh, S. Xue, L. W. McQuire, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3523–3538; g) R. Pandya, T. Murashima, L. Tedeschi, A. G. M. Barrett, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8274–8276; h) V. Percec, T. K. Bera, B. B. De, Y. Sanai, J. Smith, M. N. Holerca, B. Barboiu, R. B. Grubbs, J. M. J. Fréchet, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2104–2117; i) G. K. S. Prakash, T. Mathew, C. Panja, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5847–5850; j) R. J. Watson, D. Batty, A. D. Baxter, D. R. Hannah, D. A. Owen, J. G. Montana, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 683–685; k) S. W. Wright, K. N. Hallstrom, *J. Org. Chem.* **2006**, *37*, 1080–1084.
- [11] B. Nguyen, E. J. Emmett, M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16372–16373.
- [12] a) H. Woolven, C. Gonzalez-Rodriguez, I. Marco, A. L. Thompson, M. C. Willis, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4876–4878; b) Y. Xiang, Y. Li, Y. Kuang, J. Wu, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 1032–1035; c) S. Ye, H. Wang, Q. Xiao, Q. Ding, J. Wu, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3225–3230; d) X. Wang, L. Xue, Z. Wang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4056–4058; e) B. Skillinghaug, J. Rydfjord, L. R. Odell, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 533–536; f) A. S. Tsai, J. M. Curto, B. N. Rocke, A.-M. R. Dechert-Schmitt, G. K. Ingle, V. Mascitti, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 508–511; g) C. Waldmann, O. Schober, G. Haufe, K. Kopka, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2954–2957; h) D. Zheng, Y. Li, Y. An, J. Wu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8886–8888; i) D. Zheng, J. Yu, J. Wu, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 12104–12108; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11925–11929; j) K. Zhou, H. Xia, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 865–869; k) D. Zheng, Y. Kuang, J. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10370–10375; l) D. Zheng, M. Chen, L. Yao, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 985–988; m) C. S. Richards-Taylor, D. C. Blakemore, M. C. Willis, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 222–228; n) W. Fan, J. Su, D. Shi, B. Feng, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6740–6743; o) E. Flegeau, J. Harrison, M. Willis, *Synlett* **2015**, *27*, 101–105; p) E. J. Emmett, B. R. Hayter, M. C. Willis, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10368–10372; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10204–10208; q) C. C. Chen, J. Waser, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 736–739; r) A. S. Deeming, C. J. Russell, M. C. Willis, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 1184–1187; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1168–1171; s) A. S. Deeming, C. J. Russell, M. C. Willis, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 757–780; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 747–750; t) R. Mao, Z. Yuan, R. Zhang, Y. Ding, X. Fan, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1498–1502; u) R. Mao, D. Zheng, H. Xia, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 693–696; v) L. Martial, L. Bischoff, *Synlett* **2015**, *26*, 1225–1229; w) Y. Luo, X. Pan, C. Chen, L. Yao, J. Wu, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 180–182; x) D. C. Lenstra, V. Vedovato, E. Ferrer Flegeau, J. Maydom, M. C. Willis, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2086–2089; y) X. Liu, W. Li, D. Zheng, X. Fan, J. Wu, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3359–3362.
- [13] S. Ye, J. Wu, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10037–10039.
- [14] D. Zheng, Y. An, Z. Li, J. Wu, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 2483–2486; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2451–2454.
- [15] E. J. Emmett, C. S. Richards-Taylor, B. Nguyen, A. Garcia-Rubia, B. R. Hayter, M. C. Willis, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4007–4014.
- [16] Y. Li, D. Zheng, Z. Li, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 574–578.
- [17] a) N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166; b) C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363; c) T. P. Yoon, M. A. Ischay, J. Du, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 527–532; d) J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1617–1622; e) S. P. Pitre, C. D. McTiernan, J. C. Scaiano, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1320–1330; f) T. Koike, M. Akita, *Inorg. Chem. Front.* **2014**, *1*, 562–576; g) I. Ghosh, L. Marzo, A. Das, R. Shaikh, B. König, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1566–1577; h) M. Majek, A. Jacobi von Wangelin, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2316–2327; i) M. Majek, F. Filace, A. Jacobi von Wangelin, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4518–4522.
- [18] a) L. Noël-Duchesneau, E. Lagadic, F. Morlet-Savary, J.-F. Lohier, I. Chataigner, M. Breugst, J. Lalevée, A.-C. Gaumont, S. Lakhdar, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5900–5903; b) S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3517–3522; c) V. Quint, F. Morlet-Savary, J.-F. Lohier, J. Lalevée, A.-C. Gaumont, S. Lakhdar, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7436–7441; d) J. Yang, Q.-Y. Han, C.-L. Zhao, T. Dong, Z.-Y. Hou, H.-L. Qin, C.-P. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7654–7658; e) M. Miura, K. Hirano, A. Najib, S. Tabuchi, *Heterocycles* **2016**, *92*, 1187–1203; f) G. Fumagalli, S. Boyd, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4398–4401;

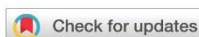
- g) A. Baralle, L. Fensterbank, J.-P. Goddard, C. Ollivier, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10809–10813; h) M. N. Hopkinson, B. Sahoo, F. Glorius, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2794–2800; i) Y.-X. Liu, D. Xue, J.-D. Wang, C.-J. Zhao, Q.-Z. Zou, C. Wang, J. Xiao, *Synlett* **2013**, *24*, 507–513; j) Y. Li, T. Koike, M. Akita, *Synlett* **2016**, *27*, 736–740. k) A comparison between iodonium and diazonium salts can be found here: H. Bonin, E. Fouquet, F. X. Felphin, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3063–3084.
- [19] M. Tobisu, T. Furukawa, N. Chatani, *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 1203–1205.
- [20] For recent examples of diazonium salts in photoredox catalysis please see: a) D. Xue, Z.-H. Jia, C.-J. Zhao, Y.-Y. Zhang, C. Wang, J. Xiao, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2960–2965; b) A. Tlahuext-Aca, M. N. Hopkinson, B. Sahoo, F. Glorius, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 89–93; c) A. Tlahuext-Aca, M. N. Hopkinson, R. A. Garza-Sanchez, F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5909–5913; d) D. Zhao, Z. Xie, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 3218–3222; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3166–3170; e) X.-L. Yu, J.-R. Chen, D.-Z. Chen, W.-J. Xiao, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8275–8278; f) C.-J. Yao, Q. Sun, N. Rastogi, B. König, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2935–2938; g) L. Huang, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 4888–4893; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4808–4813; h) Y. He, H. Wu, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1194–1198; i) B. Alcaide, P. Almendros, E. Busto, A. Luna, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1526–1533; j) M. M. D. Pramanik, N. Rastogi, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8557–8560; k) H. Peng, R. Cai, C. Xu, H. Chen, X. Shi, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6190–6196; l) Y. Li, W. Xie, X. Jiang, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16059–16065.
- [21] a) T. Beisel, G. Manolikakes, *Synthesis* **2016**, *48*, 379–386; b) S. Liang, G. Manolikakes, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2371–2378; c) T. Beisel, G. Manolikakes, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3162–3165; d) T. Beisel, J. Kirchner, T. Kaehler, J. Knauer, Y. Soltani, G. Manolikakes, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5525–5528; e) T. Beisel, A. M. Diehl, G. Manolikakes, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4116–4119; f) N. Umierski, G. Manolikakes, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4972–4975; g) N. Margraf, G. Manolikakes, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2582–2600; h) N. Umierski, G. Manolikakes, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 188–191; i) S. Liang, N.-W. Liu, G. Manolikakes, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 159–163; j) S. Liang, M. Bolte, G. Manolikakes, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 96–100.
- [22] Costs of the different photoredox catalysts: Ru(bpy)₃Cl₂·6H₂O [88.7 €/mmol], Ir(ppy)₃ [692.8 €/mmol], [Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ [1179 €/mmol], **PD11** [50.5 €/mmol] from Sigma-Aldrich Co, <http://www.sigmaaldrich.com>; accessed: November 2016 (prices depend on many factors; the numbers given should be considered as an estimate only).
- [23] DMF has been reported to be a good hydrogen donor in photoredox-catalyzed reductions, see: M. Majek, F. Filace, A. Jacobi von Wangelin, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4518–4522.
- [24] W. Li, M. Beller, X.-F. Wu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9513–9516.
- [25] W. Li, H. Li, P. Langer, M. Beller, X.-F. Wu, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 3101–3103.
- [26] Stoichiometric amounts of acid are needed for complete decomposition of the bisulfite salt to sulfur dioxide: S₂O₅²⁻ + 2H⁺ → 2SO₂ + H₂O. For literature, see: a) C. E. Housecroft, A. G. Sharpe, *Inorganic Chemistry*, 3rd edn., Prentice Hall, Harlow, **2008**. For a recent comprehensive review about inorganic sulfur sources, please see: b) H. Liu, X. Jiang, *Chem. Asian. J.* **2013**, *8*, 2546–2563.
- [27] All attempts to isolate or quantify the amount of the side product were unsuccessful due to the high volatility of these compounds; for further details see the Supporting Information.
- [28] J. Malmgren, S. Santoro, N. Jalalian, F. Himoto, B. Olofsson, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10334–10342.
- [29] a) K. Aradi, B. Tóth, G. Tolnai, Z. Novák, *Synlett* **2016**, *27*, 1456–1485; b) B. Olofsson, in: *Hypervalent Iodine Chemistry*, (Ed.: T. Wirth), Springer International Publishing, Cham, **2016**, pp 135–166.
- [30] a) A. F. Fearnley, J. An, M. Jackson, P. Lindovska, R. M. Denton, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 4987–4990; b) Y. Cheng, S. Yu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2962–2965; c) H. Hennig, O. Brede, R. Billing, J. Schönewerk, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2114–2121.
- [31] The hexafluorophosphate salt was chosen for all spectroscopic studies due to its higher purity.
- [32] a) C. G. Hatchard, C. A. Parker, *Proc. R. Soc. A* **1956**, *235*, 518–536; b) H. J. Kuhn, S. E. Braslavsky, R. Schmidt, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 2105–2146; c) M. Montalti, S. L. Murov, *Handbook of Photochemistry*, 3rd edn., CRC/Taylor & Francis, Boca Raton, **2006**; d) M. A. Cismesia, T. P. Yoon, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5426–5434.
- [33] In the case of iodonium salt **11**, mesitylated product **3g** was observed in the crude ¹H NMR spectrum but could not be isolated, see the Supporting Information for further details.
- [34] J. M. Kanamuel, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1971**, *33*, 4051–4055.
- [35] a) C. Chatgililoglu, in: *Sulphones and Sulphoxides*, (Eds.: S. Patai, Z. Rappoport, C. Stirling), John Wiley & Sons, Chichester, U.K., **1988**, pp 1089–1113; b) M. P. Bertrand, *Org. Prep. Proc. Int.* **1994**, *26*, 257–290.
- [36] C. G. S. Lima, T. de M. Lima, M. Duarte, I. D. Jurberg, M. W. Paixão, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1389–1407.
- [37] Compare with a similar reaction of diazonium salts.^[12b,14,25]
- [38] L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4427–4431.
- [39] J. Safaei-Ghomi, *J. Chin. Chem. Soc.* **2007**, *54*, 1561–1563.

5.5 Anhang D

**Visible-Light mediated 3-Component Synthesis of Sulfonylated Coumarins from Sulfur
Dioxide**

Z. Chen, N.-W. Liu, M. Bolte, H. Ren, G. Manolikakes, *Green Chem.* **2018**, 20, 3059–3070.

Anmerkung: Die unterstützenden Informationen mit ^1H , ^{13}C und ^{19}F NMR-Spektren können jeweils online auf der Website des entsprechenden Journals abgerufen werden.



Visible-light mediated 3-component synthesis of sulfonylated coumarins from sulfur dioxide†

Cite this: *Green Chem.*, 2018, **20**, 3059

Zhengkai Chen,^a Nai-Wei Liu,^{†b} Michael Bolte,^c Hongjun Ren^a and Georg Manolikakes^{†*d}

Received 14th March 2018,
Accepted 2nd June 2018
DOI: 10.1039/c8gc00838h
rsc.li/greenchem

A novel 3-component synthesis of sulfonylated coumarins from diaryliodonium salts, arylpropynoates and sulfur dioxide is reported. The reaction proceeds under mild conditions at room temperature in the absence of any catalysts. This transformation is solely driven by visible light and opens a new opportunity for the sustainable synthesis of sulfones via the direct incorporation of sulfur dioxide.

Introduction

Sulfones are important synthetic intermediates in organic chemistry and have found widespread applications in agrochemicals, pharmaceuticals or functional materials.¹ Selected examples of biologically active sulfones, including the antibacterial dapsone,² eletriptan, used for the treatment of migraine,³ the anticancer agent bicalutamide⁴ or the herbicide mesotrione,⁵ are shown in Fig. 1. Due to the importance of this functional group, a plethora of methods to synthesize

sulfones have been reported.⁶ Common methods include the oxidation of sulfides,⁷ the alkylation or arylation of sulfonates,⁸ or the addition of sulfonyl radicals to double and triple bonds.⁹ More recently, 3-component approaches utilizing sulfur dioxide as a key building block have received increasing attention.¹⁰ Such reactions allow the direct transformation of sulfur dioxide, a major air pollutant, into value-added chemicals. These processes are often based on ionic transformations,¹¹ but methods employing *in situ* generated sulfonyl radicals are also becoming increasingly popular.¹² In a series of publications, the Wu group reported the *in situ* formation of sulfonyl radicals from aryldiazonium salts and sulfur dioxide, followed by trapping of these radicals with a suitable functionality.^{13–15} These methods enable an efficient and rapid assembly of sulfones and sulfonamides from three or more starting materials with sulfur dioxide as a key building block for the central sulfonyl functionality.

However, diazonium salts are highly reactive compounds, associated with various hazards connected to their preparation, isolation and storage.¹⁶ Recently, we were able to demonstrate that diaryliodonium salts in combination with visible-light mediated photoredox-catalysis can be used as a replacement for diazonium salts in a three-component synthesis of aminosulfonamides.¹⁷ Diaryliodonium salts have gained increasing popularity as versatile, non-toxic and environmentally benign arylating reagents, which often display superior results when compared to diazonium salts.¹⁸ Therefore, these reagents offer a greener alternative for the development of radical-based reaction with sulfur dioxide. Recently, the group of Zhang was able to utilize diaryliodonium salts in a Eosin Y-catalyzed multicomponent synthesis of sulfonylated quinolines.¹⁹ Herein, we report a first example for the utilization of diaryliodonium salts as radical precursors for the fixation of sulfur dioxide mediated solely by visible-light in the absence of any catalysts.

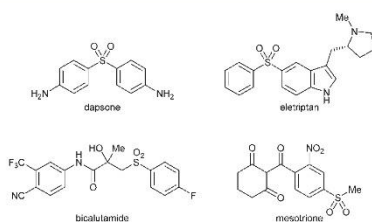


Fig. 1 Biologically active sulfones.

^aDepartment of Chemistry, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, People's Republic of China

^bInstitute of Organic Chemistry and Chemical Biology, Goethe-University Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 7, D-60438 Frankfurt am Main, Germany

^cInstitute of Inorganic and Analytical Chemistry, Goethe-University Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 7, D-60438 Frankfurt am Main, Germany

^dDepartment of Chemistry, TU Kaiserslautern, Erwin-Schrödinger-Str. Geb. 54, D-67663 Kaiserslautern, Germany. E-mail: manolikakes@chemie.uni-kl.de

†Electronic supplementary information (ESI) available. CCDC 1578048 and 1578047. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c8gc00838h

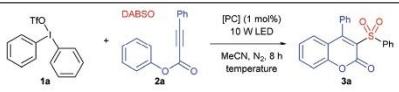
‡These authors contributed equally.

Results and discussion

We commenced our investigation with the reaction of diphenyliodonium triflate (**1a**) and the sulfur dioxide surrogate 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane bis(sulfur dioxide) (DABSO)²⁰ in the presence of arylpropynoate **2a**, which has been reported as a suitable trap for sulfonyl radicals (Table 1).^{14,15,21,22} Initially, we examined reactions in the presence of different photoredox catalysts. As expected, the reaction of iodonium salt **1a** in the presence of Ru(bpy)₃Cl₂·6H₂O afforded the desired sulfonylated coumarin **3a** in 56% yield upon irradiation with blue LEDs (10 W, 445 nm) (Table 1, entry 1). Surprisingly, the sulfone **3a** was obtained in an even higher yield of 74% in the absence of any photoredox-catalysts (entry 2). Control experiments confirmed that this transformation is efficiently mediated by visible-light. No product is formed without irradiation at room temperature (entry 3). As iodonium salts are known to react under thermal conditions,²³ we did also perform control reactions at elevated temperatures. Although product formation could be observed at 60 °C or higher, the obtained yields did not exceed 35% (entry 4).

After our initial discovery, we examined the effect of different solvents and light sources as well as iodonium salt counterions (Table 2). Reactions in polar aprotic solvents, such as DMF or DMSO, and other common organic solvents (e.g. THF and DCM) afforded the product in lower yields (entries 2–5). Gratifyingly, acetonitrile can be replaced with MeOH, a solvent recommended by the CHEM21 consortium,²⁴ leading to the formation of the sulfonylated coumarin **3a** in 76% yield (entry 7). On the other hand, in water the reaction did not take place at all (entry 6). Different light sources can mediate the 3-component reaction quite efficiently. After irradiation with blue (436, 445 or 465 nm) or green (520 nm) LEDs, the sulfone **3a** was obtained in 73–83% yield (entries 8–10). On the other hand, exposure to UV- or short-wavelength visible-light (385, 400 or 405 nm) did not lead to the formation of the desired product (entries 11–13). Only decomposition of the starting materials was observed in these cases.²⁵ Surprisingly, a light source with a defined wavelength is not necessary for this

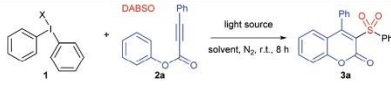
Table 1 Initial discovery of the visible-light mediated 3-component reaction^a



Entry	[PC]	LED [nm]	Temperature [°C]	Yield ^b [%]
1	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂ ·6H ₂ O	445	r.t.	56
2	—	445	r.t.	74
3	—	—	r.t.	—
4	—	—	60	35

^a Reaction conditions: **1a** (0.36 mmol, 1.2 equiv.), DABSO (0.6 mmol, 2.0 equiv.), **2a** (0.3 mmol, 1.0 equiv.), photocatalyst (1 mol%), degassed MeCN (2 mL), temperature, irradiation with blue LED (10 W, 445 nm) for 8 h. ^b Isolated yields.

Table 2 Optimization of the reaction conditions^a



Entry	X	Light source	Solvent	Yield ^b [%]
1	OTf	445 nm	MeCN	74
2	OTf	445 nm	DMF	26
3	OTf	445 nm	DMSO	47
4	OTf	445 nm	THF	10
5	OTf	445 nm	DCM	46
6	OTf	445 nm	H ₂ O	—
7	OTf	445 nm	MeOH	76
8 ^c	OTf	436 nm	MeOH	82
9	OTf	465 nm	MeOH	73
10	OTf	520 nm	MeOH	83
11	OTf	385 nm	MeOH	—
12	OTf	400 nm	MeOH	—
13	OTf	405 nm	MeOH	—
14	OTf	4000–4500 K	MeOH	79
15	OTf	9000–15 000 K	MeOH	87
16 ^d	OTf	9000–15 000 K	MeOH	55
17 ^e	OTf	Sunlight	MeOH	87
18	OTs	9000–15 000 K	MeOH	84
19	BF ₄	9000–15 000 K	MeOH	44
20	BF ₄	9000–15 000 K	MeOH/MeCN (1 : 1)	72
21	PF ₆	9000–15 000 K	MeOH	21
22	Cl	9000–15 000 K	MeOH	20

^a Reaction conditions: **1** (0.36 mmol, 1.2 equiv.), DABSO (0.6 mmol, 2.0 equiv.), **2a** (0.3 mmol, 1.0 equiv.), degassed solvent (2 mL), room temperature, irradiation with LED (10 W) for 8 h. ^b Isolated yields. ^c 3 W LED was used. ^d Without N₂ sparging. ^e Irradiation with sunlight for 6 h.

transformation. Irradiation with broadband light sources is sufficient (entries 14 and 15). A yield of 87% was obtained with a white LED (10 W, 9000–15 000 K) (entry 15). Anhydrous conditions are not necessary. However, oxygen has a detrimental effect on the reaction outcome (entry 16). Therefore, removal of oxygen by nitrogen sparging is crucial for obtaining high yields. For the development of more sustainable chemical transformations, the direct use of sunlight as a sole energy source is highly attractive.²⁶

To our delight, sulfone **3a** was formed in a similar efficiency (87% yield after 6 h) under ambient sunlight on a laboratory balcony as sole illumination (entry 17). The nature of the iodonium salt counterion has a pronounced effect on the reaction outcome. The triflate and the tosylate salt afforded sulfone **3a** in 84–87% yield (entries 15 and 18). In the presence of other counterions, such as tetrafluoroborate, hexafluorophosphate or chloride, a significantly decreased yield was obtained (entries 19–22). The exact cause of this effect remains unclear so far. As the reaction of the tetrafluoroborate salt in a methanol-acetonitrile mixture affords the sulfone **3a** in 72% yield (entry 20), we suspect that the solubility of the iodonium salt might be crucial for an efficient transformation. Although DABSO is an easy-to-handle, and shelf stable sulfur dioxide surrogate,²⁰ its high price and low atom-economy might be a barrier for widespread utilization or large-scale

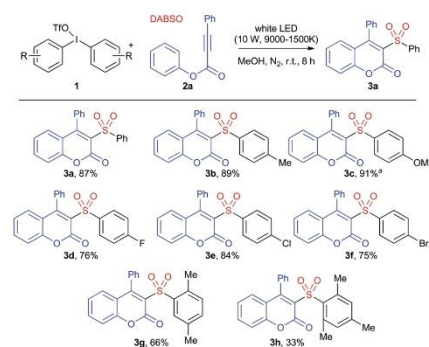
Table 3 Influence of different SO₂-sources^a

Entry	Sulfur dioxide source	Yield ^b [%]
1	DABSO	87
2	K ₂ S ₂ O ₅	16
3	K ₂ S ₂ O ₅ /TFA (2.0 equiv.)	67
4	K ₂ S ₂ O ₅ /TFA (2.0 equiv.), py (2.0 equiv.)	76
5	K ₂ S ₂ O ₅ /TFA (1.0 equiv.), DABCO (2.0 equiv.)	85
6 ^c	Karl Fischer reagent solution A	81

^a Reaction conditions: **1a** (0.36 mmol, 1.2 equiv.), sulfur dioxide source (4.0 equiv. of SO₂), **2a** (0.3 mmol, 1.0 equiv.), degassed MeOH (2 mL), room temperature, irradiation with white LED (10 W, 9000–15000 K) for 8 h. ^b Isolated yields. ^c An approximate SO₂ concentration of 15% was used.

applications.²⁷ Therefore, we investigated the effect of several other easy-to-handle sulfur dioxide surrogates (Table 3). The reaction with potassium metabisulfite, a common source of sulfur dioxide in different transformations,²⁸ afforded the product **3a** in only 16% yield (entry 2). In our previous studies we could show that the acid-mediated decomposition of bisulfite salts, and *in situ* formation of sulfur dioxide, can facilitate reaction with such salts considerably.¹⁷ Indeed, the addition of stoichiometric amounts of trifluoroacetic acid (TFA) did lead to a significantly improved yield of 67% (entry 3). Wu and co-workers have demonstrated that sulfur-dioxide amine adducts, such as DABSO, can also serve as efficient photocatalysts.²⁹ Based on the lower yield obtained with *in situ* generated sulfur dioxide in the case of our visible-light mediated reaction, we assumed that DABSO might play a role similar to both a sulfur dioxide source and a photocatalyst. As expected, the addition of different amines, such as pyridine or DABCO, resulted in higher yields of 76 and 85% (entries 4 and 5). As protic solvents are compatible with this transformation, we did perform the reaction with another readily accessible sulfur dioxide source, Karl Fischer reagent solution A.³⁰ This solution contains pyridine and sulfur dioxide in methanol and is commercially available from different providers. To our delight, the reaction afforded sulfone **3a** in a comparable yield of 81% yield (entry 6). These results show that one could in principle use sulfur dioxide gas itself in combination with a suitable amine, thereby making this transformation amendable to large-scale sulfur-dioxide scrubbing processes. For all further studies, DABSO was selected as a sulfur dioxide source, since it allows simple and safe handling at small laboratory scales.

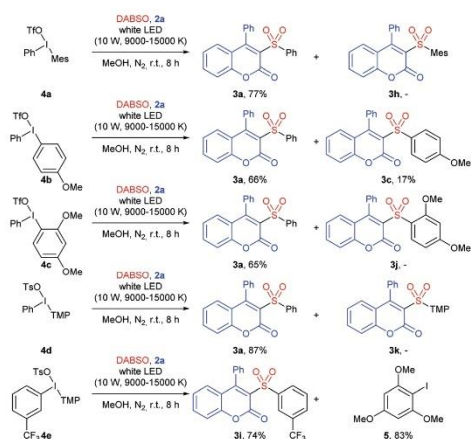
With the optimized conditions at hand, we investigated the scope of the visible-light mediated 3-component coumarin synthesis. First, reactions with different symmetrical diaryliodonium salts **1** were explored (Scheme 1). Various substituents in the *para*-position were well tolerated, affording the sulfonated coumarins **3a–3f** in 75–91% yield. This metal-free transformation is compatible with halogenated iodonium salts giving access to fluorinated, chlorinated or brominated pro-



Scheme 1 Reactions with symmetrical iodonium salts. Reaction conditions: **1a** (0.36 mmol, 1.2 equiv.), DABSO (0.6 mmol, 2.0 equiv.), **2a** (0.3 mmol, 1.0 equiv.), degassed MeOH (2 mL), room temperature, irradiation with LED (10 W, 9000–15 000 K) for 8 h. Isolated yields. ^aThe corresponding diaryliodonium tosylate salt was used.

ducts **3d–3f**, amendable to further modification in transition metal-catalyzed cross-couplings. The reaction is sensitive to sterical hindrance. Reaction with the *para*-xylyl and mesityl-derived salts furnished the coumarins **3g** and **3h** in only 66% and 33% yield, respectively. An inherent limitation of transformations with symmetrical iodonium salts is the generation of one equivalent aryl iodide waste, which is often difficult to recover. A potential more atom-economy approach is the use of unsymmetrical diaryliodonium salts.³¹

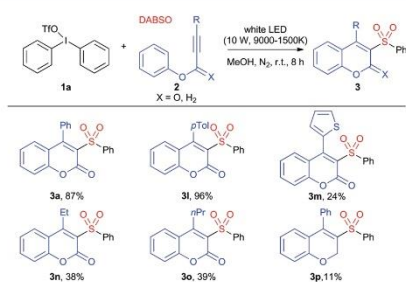
Unsymmetrical salts are simpler to access in a greater structural variety. The selective transfer of one aryl moiety over a dummy ligand allows the controlled construction of the desired product and avoids the waste of an expensive aryl iodide. In addition, the use of dummy ligands of higher molecular weight permits the recovery and reuse of the auxiliary, thereby rendering the whole approach more sustainable. Therefore, we investigated reactions with different unsymmetrical diaryliodonium salts **4a–4e** (Scheme 2). The reaction of the sterically-differentiated mesitylphenyliodonium triflate **4a** afforded coumarin **3a** in 77% yield with a complete selective transfer of the phenyl group. In the case of the electronically-differentiated salt **4b**, a preferred transfer of the phenyl group over the more electron-rich anisyl moiety (selectivity 4.2:1) was observed. In the case of iodonium salts bearing more electron-rich di- or trimethoxybenzene-derived dummy ligands, a chemo-selective transfer of the phenyl group occurred. In particular, the transformation with the trimethoxyphenyl salt **4d** afforded the desired product in a very high yield. Such unsymmetrical aryl(2,4,5-trimethoxyphenyl)iodonium salts have emerged as a promising class of unsymmetrical diaryliodonium salts.^{32,33} To showcase the utility of such salts in our 3-component reaction, the trifluoromethyl-substituted coumarin **3i** was synthesized in 74% yield starting from **4e**. In addition, 82% of the aryl iodide auxiliary **5** could be recovered from this reaction, facilitating a potential recycling of the dummy ligand.



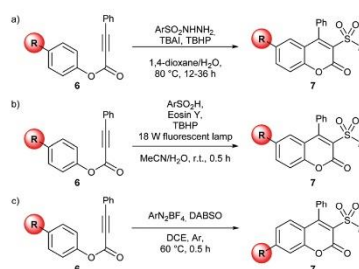
Scheme 2 Reactions with unsymmetrical iodonium salts. Reaction conditions: **4** (0.36 mmol, 1.2 equiv.), DABSO (0.6 mmol, 2.0 equiv.), **2a** (0.3 mmol, 1.0 equiv.), degassed MeOH (2 mL), room temperature, irradiation with LED (10 W, 9000–15 000 K) for 8 h. Isolated yields. TMP = 2,4,6-trimethoxyphenyl.

Next, reactions with different phenylpropynoates were investigated. Best results were obtained with aryl-substituted alkynes, which furnished the sulfonylated coumarins **3a** and **3l** in 87% and 96% yield (Scheme 3). In contrast to the previous reports,^{14,21,22} reactions with heteroaryl- or alkyl-substituted starting materials delivered the desired products **3m–3o**, albeit in only 24–39% yield. In the case of the corresponding propargylic ether, sulfone **3p** was obtained in a very low yield.

In the course of our work, we became aware of some inconsistencies in previous reports on sulfonyl radical-induced cyclizations of phenyl 3-arylpropynoates (Scheme 4). The groups of H. Wang²¹ (Scheme 4a) and L. Wang²² (Scheme 4b) described the formation of C6-substituted coumarins starting from *para*-

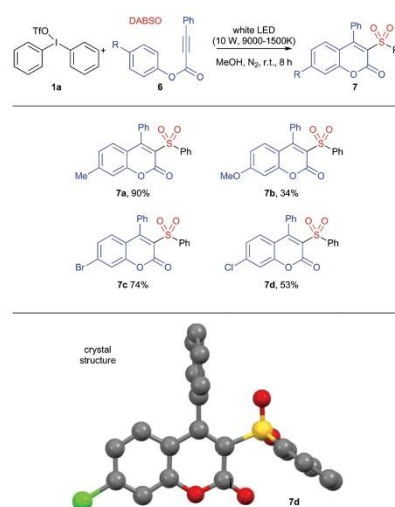


Scheme 3 Reactions with different phenylpropynoates. Reaction conditions: **1a** (0.36 mmol, 1.2 equiv.), DABSO (0.6 mmol, 2.0 equiv.), **2** (0.3 mmol, 1.0 equiv.), degassed MeOH (2 mL), room temperature, irradiation with LED (10 W, 9000–15 000 K) for 8 h. Yields were determined by isolation.



Scheme 4 Inconsistent reports on the formation of regioisomers.

substituted arylpropynoates. In contrast, Wu and coworkers reported a rearrangement leading to C7-substituted products (Scheme 4c).¹⁴ As all three processes should proceed through the same radical intermediates, the formation of two different regioisomers seems very unlikely. Indeed, close examination of the accompanying supporting information revealed that the reported spectral data for proposed C6- and C7-regioisomers are identical. Therefore, we assumed that at least in one case, structures were misassigned. However, none of these three reports provide further analytical evidence for the proposed structures, such as 2D NMR studies or crystal structure analysis. Therefore, we took a closer look on the reaction of four different *para*-substituted arylpropynoates **6a–6d** (Scheme 5). The sulfonylated coumarins **7a–7d** were obtained in 34–90%

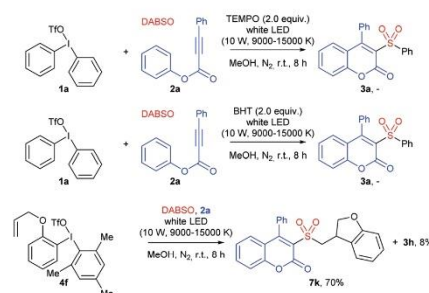


Scheme 5 Reactions with *para*-substituted arylpropynoates and the crystal structure of **7d**. Reaction conditions: **1a** (0.36 mmol, 1.2 equiv.), DABSO (0.6 mmol, 2.0 equiv.), **2** (0.3 mmol, 1.0 equiv.), degassed MeOH (2 mL), room temperature, irradiation with LED (10 W, 9000–15 000 K) for 8 h. Isolated yields.

yield. The regiochemistry of the products could be unambiguously assigned by single X-ray crystallography of coumarin **7d**.³⁴ Also in the case of *meta*-substituted arylpropynoates, the groups of H. Wang²¹ and L. Wang²² on the one hand and J. Wu¹⁴ on the other hand reported the formation of different regioisomers. Our studies confirmed that substrates bearing a substituent in the *meta*-position undergo a similar rearrangement process (Scheme 6). The reaction of 3-methoxyphenyl-3-phenylpropynoates afforded exclusively the C6-substituted coumarin **7e** in 88% yield. Again the regiochemistry was unambiguously assigned by single X-ray analysis.³⁴ Other *meta*-substituted arylpropynoates afforded a mixture of regioisomeric coumarins **7f–7g** in 58–86% yield. Reactions of 3,5-dimethylphenyl and 2-naphthylpropynoates furnished the sulfonalyted coumarins **7i** and **7j** in 69 and 94% yield as a single regioisomer.

In conclusion, our studies confirm the formation of rearranged products, as proposed by Jie Wu.¹⁴ Most likely, the structures in the two previous reports by H. Wang²¹ and L. Wang²² were misassigned.

To gain a detailed understanding of the reaction mechanism, control experiments in the presence of radical inhibitors were performed. No product was obtained in the presence of (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl (TEMPO) or butylated

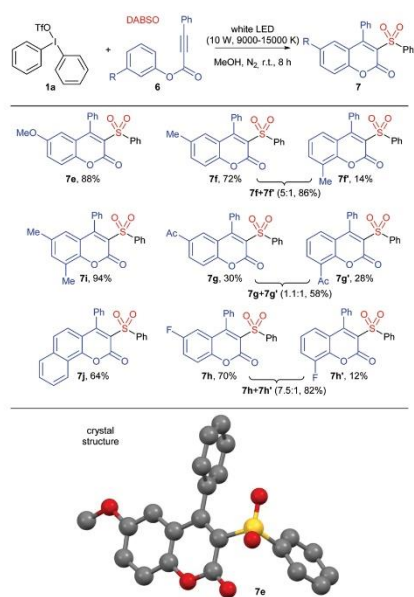


Scheme 7 Control experiments.

hydroxytoluene (BHT) (Scheme 7). The reaction of diaryliodonium salt **4f** afforded the cyclized product **7k** in 70% yield. These results indicate that indeed a radical process is operational. Cyclization of the radical clock substrate **4f** corroborates the initial generation of an aryl radical. The formation of the final products of type **7k** already proves the formation of sulfonyl radicals. Therefore, no additional trapping experiments were performed.

In the next step, we obtained UV/Vis spectra of all three components of our model reaction (Fig. 2). The iodonium salt **1a** shows almost no absorbance in the visible region. The propynoate **2a** absorbs light below 400 nm, but displays a negligible absorbance in the spectral region of the used LEDs. Only DABSO displays a low absorbance of visible-light throughout the whole visible region. Mixing of two components did not lead to significant changes in the UV/VIS spectra (Fig. 3). In the case of a 1 : 1 mixture of DABSO and Ph₂IOTf (**1a**), a slight decrease in the absorbance was detected (Fig. 4), which could indicate some kind of interaction between these two components. Contrary to a previous report by Chatani,³⁵ no (long-lived) charge-transfer complex could be observed.³⁶

Based on these experimental results and previous reports, the following reaction mechanism is proposed (Scheme 8). A combination of DABSO and the iodonium salt results in the formation of a charge-transfer complex **A**. Visible-light induces homolytic cleavage of the N–S bond and subsequent fission of



Scheme 6 Reactions with *meta*- and disubstituted arylpropynoates and the crystal structure of **7e**. Reaction conditions: **1a** (0.36 mmol, 1.2 equiv.), DABSO (0.6 mmol, 2.0 equiv.), **2** (0.3 mmol, 1.0 equiv.), degassed MeOH (2 mL), room temperature, irradiation with LED (10 W, 9000–15 000 K) for 8 h. Isolated yields.

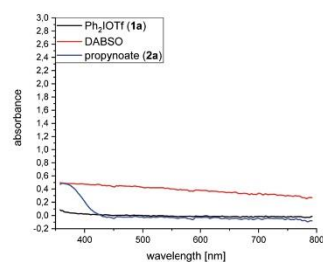


Fig. 2 UV-VIS-spectra of the individual components.

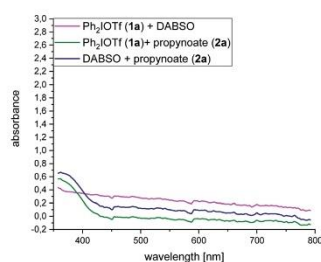
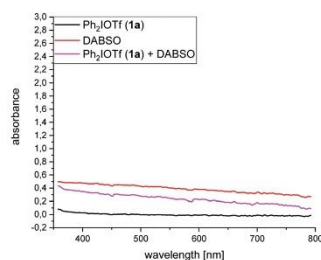
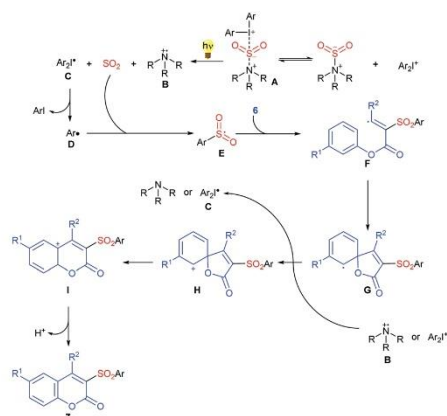


Fig. 3 UV-VIS spectra of 1 : 1 mixtures.

Fig. 4 UV-VIS spectra of DABSO, Ph₂IOTf (1a) and their 1 : 1 mixture.

Scheme 8 Proposed mechanism.

the S–I bond lead to the formation of sulfur dioxide, the radical cation **B** and **C**, which undergoes fragmentation to an aryl radical **D**.³⁷ Interestingly, for unsymmetrical iodonium salts, the observed chemoselectivities are higher than one would expect for reactions involving radical intermediates.³¹ So far we cannot rationalize this unusual high selectivities. One possible explanation could be a (semi)concerted pathway

from **A** directly to the sulfonyl radical **E**. However, factors controlling the selectivities of transformations involving iodonium salt derived aryl radicals are still not well understood.³¹ Reaction of the aryl radical with sulfur dioxide furnishes a sulfonyl radical **E**. Addition of the sulfonyl radical to the alkyne affords intermediate **F**, which undergoes a subsequent spirocyclization to **G**. Oxidation of **G** with the radical cation **B** produces the cationic spirocycle **H**. 1,2-Ester migration of **H** followed by rearomatization leads to the final coumarin product **7**. One could also envision a direct oxidation of intermediate **G** with the iodonium salt, which would lead to a radical chain pathway initiated by visible-light. However, in our mechanistic studies we were not able to distinguish between these two pathways.

Conclusions

In summary, we have reported a visible-light mediated three-component synthesis of sulfonated coumarins using sulfur dioxide as a key building block. This novel method enables the preparation of biologically important sulfone-containing coumarins under very mild reaction conditions in moderate to good yields with a high tolerance towards functional groups. This process is based on the *in situ* generation of sulfonyl radicals from aryl radicals and a sulfur dioxide source. Non-toxic and environmentally benign diaryliodonium salts can be used as highly chemoselective aryl transfer reagents. This catalyst-free transformation is solely driven by visible light, thereby opening a new opportunity for the sustainable synthesis of sulfones. Indeed, ambient sunlight is sufficient for an efficient fixation of sulfur dioxide. Based on a series of control experiments, a plausible mechanistic pathway is proposed. In the course of this project, inconsistencies regarding the regioselectivity of similar transformations could be clarified by X-ray structure analysis. Further studies towards the development of new visible-light-driven processes for the fixation of sulfur dioxide are currently underway in our laboratory.

Experimental

General information

Unless otherwise mentioned, all reactions were carried out under an argon atmosphere in flame dried glassware applying standard Schlenk techniques. All yields refer to isolated yields of compounds estimated to be >95% pure as determined by ¹H-NMR. Irradiation experiments were performed using a commercially available High Power 10 W LED (white 9000–15 000 K). For each irradiation reaction the light source was placed ≈1–2 cm away from the reaction vessels. A custom-made photoreactor box with an incorporated magnetic stirrer was used with 3 interchangeable heat sinks with mounted LEDs arranged around the reactions vessels. The temperature inside the box was maintained below 30 °C (internal reaction

temperature ≤ 30 °C) with an integrated fan. Experiments under sunlight were performed in an open-air lab. Column chromatography was performed with silica 60 (0.04–0.063 mm, 230–400 mesh) and the specified solvent mixture. Thin layer chromatography was performed on aluminum sheets coated with SiO₂ (TLC silica gel 60 F254). The spots were visualized by ultraviolet light. Solvents for reactions and column chromatography were obtained from different commercial suppliers in >97% purity and used as received. All anhydrous solvents were purchased from commercial suppliers and stored over MS 4 Å under an atmosphere of argon. Solvents for column chromatography were of technical standard.

All starting materials, which were obtained from commercial sources, were used without further purification. SO₂ (sulfur dioxide 3.8) was used directly without further purification. **SO₂ is a toxic and corrosive gas! It should be handled with care only in a well-ventilated fume-hood with the necessary precaution!** DABSO was synthesized according to literature reports either from 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane and sulfur dioxide gas³⁸ or from 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane and Karl Fisher solution A.³⁰ Commercially available diphenyliodonium salts were purchased. The following diaryliodonium salts were synthesized according to the literature: diphenyliodonium tetrafluoroborate,³⁹ bis(*p*-chlorophenyl)iodonium triflate,⁴⁰ bis(2,5-dimethylphenyl)iodonium triflate,⁴⁰ dimesityliodonium triflate,⁴⁰ diphenyliodonium triflate (**1a**),⁴⁰ mesitylphenyliodonium triflate (**4a**),⁴⁰ (4-methoxyphenyl)phenyliodonium triflate (**4b**),⁴¹ (2,4,6-trimethoxyphenyl)phenyliodonium tosylate (**4d**),³² bis(*p*-methoxyphenyl)tosylate⁴² and bis(*p*-tolyl)iodonium triflate.⁴⁰

Diphenyliodonium tosylate was prepared from salt exchange with a sat. aq. solution of NaOTs from diphenyliodonium triflate (**3a**).⁴⁰ For the synthesis of (2-(2-propenyloxy)phenyl)(2,4,6-trimethylphenyl)iodonium tosylate (**4f**) instead of a sat. aq. solution of NaBF₄ a sat. aq. solution of NaOTs was used.⁴³ (3-Trifluoromethylphenyl)(2,4,6-trimethoxyphenyl)iodonium triflate (**4e**) was synthesized by adapting the literature procedure of Stuart *et al.*³² (2,4-Dimethoxyphenyl) phenyliodonium triflate (**4c**) was synthesized by adapting the literature protocols.⁴¹ Propynoates were synthesized by adapting a literature procedure.⁴⁴ (3-Phenoxy-1-propyn-1-yl)benzene was synthesized using a reported procedure.⁴⁵ Proton nuclear magnetic resonance spectra (¹H NMR), carbon spectra (¹³C NMR) and fluorine spectra (¹⁹F) were recorded at 250.13, 500.18 and 600.31 MHz (¹H), 75.44, 125.77 and 150.95 MHz (¹³C), and 282.31 and 470.64 (¹⁹F), respectively. Chemical shifts are reported as δ -values relative to the residual CDCl₃ (δ = 7.26 ppm for ¹H and δ = 77.16 ppm for ¹³C). Coupling constants (*J*) are given in Hz and multiplicities of the signals are abbreviated as follows: s = singlet; d = doublet; t = triplet; q = quartet; sextet = sextet; m = multiplet; dd = doublet of doublets; td = triplets of doublets; ddd = doublets of doublets of doublets; and ddt = doublet of doublets of triplets. Melting points are reported uncorrected. The solvent given in brackets after the melting points is the last solvent the compound was treated with (e.g. for transfer the compound into a smaller

flask). Mass spectra (MS) were measured using electrospray ionization (ESI) techniques. High resolution mass spectra (HRMS) were measured using matrix-assisted laser desorption/ionization (MALDI) techniques. UV-Vis Spectra were recorded at 20 °C. Infrared spectra (IR) of neat substances were recorded on a FT-IR (Fourier transform infrared spectroscopy) spectrometer equipped with a diamond universal ATR sampling technique (attenuated total reflectance). The absorption bands are reported in wave numbers (cm⁻¹) and classified into weak (w), medium (m) and strong (s). Data for the crystal structure determination were collected on a STOE IPDS II two-circle diffractometer with a Genix Microfocus tube with mirror optics using MoK α radiation (λ = 0.71073 Å) and were scaled using the frame scaling procedure in the X-AREA program system. The structures were solved by direct methods using the program SHELXS and refined against *F*² with full-matrix least-squares techniques using the program SHELXL. The absolute structure for both structures was determined by refinement of the Flack parameter, 0.08(6) for ma108 (**7e**) and -0.05(14) for ma109 (**7d**).

Typical procedure for the synthesis of sulfonated coumarins

A 10 mL tube was charged with a magnetic stirring bar, propynoate (0.3 mmol, 1 equiv.), DABSO (144 mg, 0.600 mmol, 2.00 equiv.), diaryliodonium salt (0.36 mmol, 1.2 equiv.) and MeOH (2 mL). The tube was closed with a rubber septum. After 5 min of nitrogen sparging, the resulting reaction mixture was irradiated (9000–15 000 K, white light) for 8 h at ambient temperature. After the completion of the reaction, the solvent was removed *in vacuo* to provide a crude product, which was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/EtOAc) to afford the analytically pure product.

4-Phenyl-3-(phenylsulfonyl)-2H-chromen-2-one (3a). Prepared from diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.360 mmol, 1.2 equiv.) and phenyl 3-phenylpropynoate (**2a**, 67 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and isolated as a white solid (94 mg, 87%). Analytical data are consistent with the literature.²¹ *R*_f = 0.6 (*n*-hexane/EtOAc 7:3); m.p. = 189–191 °C (DCM); ¹H NMR (250.13 MHz, CDCl₃) δ 8.05–7.98 (m, 2H), 7.68–7.56 (m, 3H), 7.55–7.46 (m, 1H), 7.40–7.31 (m, 2H), 7.23–7.15 (m, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (75.44 MHz, CDCl₃) δ 159.7, 155.7, 154.0, 140.4, 134.8, 133.8, 132.7, 130.1, 129.4, 129.3, 128.8, 128.3, 127.6, 126.1, 125.0, 120.4, 116.9; MS (ESI): *m/z* calcd for C₂₁H₁₅O₄S₁ [M + H]⁺ = 363.07; found: 363.07.

4-Phenyl-3-tosyl-2H-chromen-2-one (3b). Prepared from di(*p*-tolyl)iodonium triflate (166 mg, 0.360 mmol, 1.2 equiv.) and phenyl 3-phenylpropynoate (**2a**, 67 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and isolated as a light white solid (100 mg, 89%). Analytical data are consistent with the literature.²¹ *R*_f = 0.6 (*n*-hexane/EtOAc 7:3); m.p. = 162–165 °C (decomp., DCM); ¹H NMR (250.13 MHz, CDCl₃) δ 7.93–7.84 (m, 2H), 7.65–7.53 (m, 4H), 7.39–7.27 (m, 5H), 7.22–7.14 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H); ¹³C NMR (75.44 MHz, CDCl₃) δ 159.3, 155.7, 154.0, 144.9, 137.4, 134.7, 132.8, 130.1, 129.4, 129.4, 129.4, 128.3, 127.6, 126.4, 124.9, 120.4, 116.9, 21.8; MS (ESI): *m/z* calcd for C₂₂H₁₇O₄S₁ [M + H]⁺ = 377.08; found: 377.02.

3-((4-Methoxyphenyl)sulfonyl)-4-phenyl-2H-chromen-2-one (3c). Prepared from di(*p*-methoxyphenyl)iodonium triflate (184 mg, 0.360 mmol, 1.2 equiv.) and phenyl 3-phenylpropynoate (2a, 67 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and isolated as a light white solid (107 mg, 91%). $R_f = 0.4$ (*n*-hexane/EtOAc 7:3); m.p. = 197–198 °C (decomp., DCM); $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz, CDCl_3) δ 8.00–7.89 (m, 2H), 7.67–7.53 (m, 4H), 7.40–7.30 (m, 3H), 7.24–7.13 (m, 2H), 7.04–6.89 (m, 3H), 3.86 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.44 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 158.8, 155.8, 153.9, 134.6, 132.9, 131.8, 131.8, 130.0, 129.3, 128.3, 127.6, 126.6, 124.9, 120.5, 116.9, 114.0, 55.8; MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{S}_1$ [M + H]⁺ = 393.08; found: 393.01; HRMS: m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{S}_1$ [M + H]⁺ = 393.07912; found: 393.07877; IR (cm^{-1}) 1744 (s), 1602 (w), 1322 (s), 1260 (s), 1019 (m), 830 (s), 802 (s), 701 (s), 556 (s), 542 (s).

3-((4-Fluorophenyl)sulfonyl)-4-phenyl-2H-chromen-2-one (3d). Prepared from di(*p*-fluorophenyl)iodonium triflate (168 mg, 0.360 mmol, 1.2 equiv.) and phenyl 3-phenylpropynoate (2a, 67 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and isolated as a white solid (86 mg, 76%). Analytical data are consistent with the literature.²¹ $R_f = 0.5$ (*n*-hexane/EtOAc 7:3); m.p. = 164–165 °C (DCM); $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz, CDCl_3) δ 8.09–7.96 (m, 2H), 7.69–7.53 (m, 4H), 7.40–7.29 (m, 3H), 7.24–7.11 (m, 3H), 7.03 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.77 MHz, CDCl_3) δ 166.0 (d, $J = 256.5$ Hz), 164.3, 159.8, 155.7, 154.0, 136.3 (d, $J = 3.1$ Hz), 135.0, 132.6, 132.4 (d, $J = 9.7$ Hz), 130.1, 129.5, 128.4, 127.6, 126.0, 125.1, 120.3, 117.0, 116.2, 115.9; $^{19}\text{F NMR}$ (282.31 MHz, CDCl_3) δ -103.4; MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_1\text{O}_4\text{S}_1$ [M + H]⁺ = 381.06; found: 380.84.

3-((4-Chlorophenyl)sulfonyl)-4-phenyl-2H-chromen-2-one (3e). Prepared from di(*p*-chlorophenyl)iodonium triflate (180 mg, 0.360 mmol, 1.2 equiv.) and phenyl 3-phenylpropynoate (2a, 67 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and isolated as a white solid (100 mg, 84%). Analytical data are consistent with the literature.²¹ $R_f = 0.6$ (*n*-hexane/EtOAc 7:3); m.p. = 195–196 °C (DCM); $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz, CDCl_3) δ 7.98–7.90 (m, 2H), 7.67–7.55 (m, 4H), 7.50–7.43 (m, 2H), 7.38–7.30 (m, 2H), 7.24–7.17 (m, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.44 MHz, CDCl_3) δ 160.0, 155.7, 154.1, 140.6, 138.8, 135.0, 132.5, 130.9, 130.2, 129.6, 129.1, 128.4, 127.6, 125.8, 125.1, 120.3, 117.0; MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{Cl}_1\text{O}_4\text{S}_1$ [M + H]⁺ = 397.03; found: 396.94.

3-((4-Bromophenyl)sulfonyl)-4-phenyl-2H-chromen-2-one (3f). Prepared from di(*p*-bromophenyl)iodonium triflate (212 mg, 0.360 mmol, 1.2 equiv.) and phenyl 3-phenylpropynoate (2a, 67 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and isolated as a white solid (98 mg, 75%). Analytical data are consistent with the literature.²¹ $R_f = 0.5$ (*n*-hexane/EtOAc 7:3); m.p. = 188–190 °C (DCM); $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz, CDCl_3) δ 7.92–7.80 (m, 2H), 7.69–7.53 (m, 6H), 7.39–7.31 (m, 3H), 7.24–7.16 (m, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.44 MHz, CDCl_3) δ 160.0, 155.7, 154.1, 139.3, 135.1, 132.5, 132.1, 131.9, 130.1, 129.6, 129.3, 128.4, 127.6, 125.7, 125.1, 120.3, 117.0; MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{Br}_1\text{O}_4\text{S}_1$ [M + H]⁺ = 442.98; found: 442.77.

3-((2,5-Dimethylphenyl)sulfonyl)-4-phenyl-2H-chromen-2-one (3g). Prepared from di(2,4-dimethylphenyl)iodonium triflate

(166 mg, 0.360 mmol, 1.2 equiv.) and phenyl 3-phenylpropynoate (2a, 67 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and isolated as a white solid (77 mg, 66%). $R_f = 0.5$ (*n*-hexane/EtOAc 7:3); m.p. = 209–210 °C (DCM); $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.68–7.58 (m, 1H), 7.57–7.49 (m, 3H), 7.42–7.32 (m, 3H), 7.25–7.17 (m, 2H), 7.10 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.44 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 155.5, 154.1, 138.5, 136.1, 134.6, 134.3, 134.2, 132.1, 131.2, 129.8, 129.6, 128.3, 128.3, 126.2, 125.0, 120.2, 117.1, 21.0, 19.7; MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{S}_1$ [M + H]⁺ = 391.10; found: 390.90; HRMS: m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{S}_1$ [M + H]⁺ = 391.09986; found: 391.09945; IR (cm^{-1}) 2911 (w), 1723 (m), 1603 (m), 1313 (m), 1155 (m), 757 (s), 697 (s), 596 (s), 572 (s), 519 (s).

3-(Mesitylsulfonyl)-4-phenyl-2H-chromen-2-one (3h). Prepared from dimesityliodonium triflate (171 mg, 0.360 mmol, 1.2 equiv.) and phenyl 3-phenylpropynoate (2a, 67 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and isolated as a white solid (40 mg, 33%). $R_f = 0.5$ (*n*-hexane/EtOAc 7:3); m.p. = 234–235 °C (DCM); $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz, CDCl_3) δ 7.67–7.52 (m, 4H), 7.42–7.32 (m, 3H), 7.26–7.12 (m, 2H), 6.88 (s, 2H), 2.59 (s, 6H), 2.26 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.44 MHz, CDCl_3) δ 157.6, 157.1, 155.9, 154.0, 143.1, 140.0, 135.0, 134.3, 132.1, 132.0, 129.7, 129.7, 128.4, 128.3, 127.9, 125.0, 120.1, 117.1, 22.3, 21.2; MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{S}_1$ [M + H]⁺ = 405.12; found: 404.90; HRMS: m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{S}_1$ [M + H]⁺ = 405.11551; found: 405.11504; IR (cm^{-1}) 2982 (w), 1729 (s), 1321 (s), 1151 (s), 991 (m), 757 (s), 669 (s), 640 (s), 597 (s), 513 (s).

4-Phenyl-3-((3-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)-2H-chromen-2-one (3i). Prepared from (2,4,6-trimethoxyphenyl)(3-trifluoromethylphenyl)iodonium triflate (4e, 183 mg, 0.300 mmol, 1.20 equiv.) and (3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)benzene (2a, 62 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and isolated as a white solid (95 mg, 74%). $R_f = 0.3$ (*n*-hexane/EtOAc 7:3); m.p. = 202–203 °C (DCM); $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.72–7.57 (m, 5H), 7.40–7.31 (m, 3H), 7.22 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.77 MHz, CDCl_3) δ 160.6, 155.7, 154.1, 141.5, 135.3, 132.9, 132.3, 131.5 (q, $J = 33.5$ Hz), 130.5 (q, $J = 3.5$ Hz), 130.2, 129.7, 129.6, 128.5, 127.5, 125.4, 125.2, 123.3 (q, $J = 272.9$ Hz), 120.2, 117.1; $^{19}\text{F NMR}$ (282.31 MHz, CDCl_3) δ -62.8; MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}_1$ [M + H]⁺ = 431.06; found: 430.84; HRMS: m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}_1$ [M + H]⁺ = 431.05594; found: 431.05549; IR (cm^{-1}) 1731 (s), 1345 (s), 1324 (s), 1163 (s), 1130 (s), 762 (s), 692 (s), 647 (s), 569 (s), 538 (s).

3-(Phenylsulfonyl)-4-*p*-tolyl-2H-chromen-2-one (3l). Prepared from diphenyliodonium triflate (1a, 155 mg, 0.360 mmol, 1.2 equiv.) and phenyl 3-(*p*-tolyl)propynoate (71 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and isolated as a white solid (108 mg, 96%). Analytical data are inconsistent with the literature.¹⁴ $R_f = 0.4$ (*n*-hexane/EtOAc 7:3); m.p. = 202–203 °C (DCM); $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz, CDCl_3) δ 8.05–7.97 (m, 2H), 7.65–7.56 (m, 2H), 7.54–7.45 (m, 2H), 7.42–7.30 (m, 3H), 7.26–7.15 (m, 3H), 7.08 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.44 MHz, CDCl_3) δ 160.1, 155.8, 154.0, 140.5, 139.5, 134.7, 133.8, 130.2,

129.7, 129.3, 129.1, 128.7, 127.6, 126.1, 124.9, 120.5, 116.9, 21.7; MS (ESI): m/z calcd for $C_{22}H_{17}O_4S_1 [M + H]^+$ = 377.08; found: 376.86.

3-(Phenylsulfonyl)-4-(thiophen-2-yl)-2H-chromen-2-one (3m). Prepared from diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.360 mmol, 1.2 equiv.) and phenyl 3-(thiophen-2-yl)propynoate (69 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and isolated as a white solid (26 mg, 24%). R_f = 0.4 (*n*-hexane/EtOAc 7:3); m.p. = 186–188 °C (DCM); 1H NMR (600.31 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.65–7.58 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29–7.21 (m, 3H); ^{13}C NMR (150.95 MHz, $CDCl_3$) δ 155.4, 153.7, 153.4, 140.3, 135.0, 133.9, 130.9, 129.8, 129.7, 129.4, 128.8, 128.4, 127.4, 125.2, 120.7, 116.9; MS (ESI): m/z calcd for $C_{19}H_{12}O_4S_2 [M + H]^+$ = 369.03; found: 368.81; HRMS: m/z calcd for $C_{19}H_{12}O_4S_2 [M + H]^+$ = 369.02498; found: 369.02515; IR (cm^{-1}) 2982 (w), 1739 (s), 1307 (m), 1159 (s), 738 (m), 708 (s), 682 (s), 634 (s), 608 (s), 562 (s).

4-Ethyl-3-(phenylsulfonyl)-2H-chromen-2-one (3n). Prepared from diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.360 mmol, 1.2 equiv.) and phenyl pent-2-ynoate (52 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and isolated as a white solid (36 mg, 38%). R_f = 0.5 (*n*-hexane/EtOAc 7:3); m.p. = 151–152 °C (DCM); 1H NMR (250.13 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14–8.05 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.67–7.57 (m, 1H), 7.56–7.47 (m, 1H), 7.43–7.35 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 3.69 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.53 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75.44 MHz, $CDCl_3$) δ 163.9, 155.6, 154.0, 141.0, 134.6, 133.7, 128.8, 128.8, 126.7, 125.5, 125.2, 118.5, 117.6, 21.6, 15.6; MS (ESI): m/z calcd for $C_{17}H_{15}O_3S_1 [M + H]^+$ = 315.07; found: 315.08; HRMS: m/z calcd for $C_{17}H_{15}O_3S_1 [M + H]^+$ = 315.06856; found: 315.06848; IR (cm^{-1}) 2979 (w), 1733 (m), 1598 (m), 1544 (m), 1308 (m), 1151 (m), 759 (s), 631 (s), 563 (s), 541 (s).

4-Propyl-3-(phenylsulfonyl)-2H-chromen-2-one (3o). Prepared from diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.360 mmol, 1.2 equiv.) and phenyl hexyl-2-ynoate (56 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and isolated as a white solid (38 mg, 39%). R_f = 0.5 (*n*-hexane/EtOAc 7:3); m.p. = 118–120 °C (DCM); 1H NMR (250.13 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13–8.03 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70–7.46 (m, 4H), 7.42–7.34 (m, 1H), 7.32–7.22 (m, 1H), 3.75–3.41 (m, 2H), 1.89 (sextet, J = 7.3 Hz, 1H), 1.23 (t, J = 7.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75.44 MHz, $CDCl_3$) δ 162.6, 155.6, 153.9, 141.1, 134.6, 133.7, 128.8, 126.7, 125.6, 125.2, 118.9, 117.6, 30.0, 25.2, 14.9; MS (ESI): m/z calcd for $C_{18}H_{17}O_2S_1 [M + H]^+$ = 329.08; found: 329.09; HRMS: m/z calcd for $C_{18}H_{17}O_2S_1 [M + H]^+$ = 329.08421; found: 329.08428; IR (cm^{-1}) 2965 (w), 1718 (s), 1534 (s), 1319 (m), 1157 (s), 716 (s), 628 (s), 567 (s), 550 (s), 539 (s).

4-Phenyl-3-(phenylsulfonyl)-2H-chromene (3p). Prepared from diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.360 mmol, 1.2 equiv.) and (3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)benzene (62 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and isolated as a colourless oil (12 mg, 11%). Analytical data are inconsistent with the literature.¹⁴ R_f = 0.7 (*n*-hexane/EtOAc 7:3); 1H NMR (250.13 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53–7.44 (m, 3H), 7.42–7.29 (m, 5H), 7.28–7.20 (m, 2H), 7.06–6.97 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 6.80 (td, J =

7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H); ^{13}C NMR (75.44 MHz, $CDCl_3$) δ 155.0, 145.5, 141.5, 133.4, 133.2, 132.6, 129.8, 129.1, 128.9, 128.8, 128.6, 128.5, 128.0, 127.6, 124.3, 122.1, 116.4, 64.4; MS (ESI): m/z calcd for $C_{21}H_{17}O_3S_1 [M + Na]^+$ = 371.07; found: 371.02.

7-Methyl-4-phenyl-3-(phenylsulfonyl)-2H-chromen-2-one (7a). Prepared from diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.360 mmol, 1.2 equiv.) and 4-tolyl 3-phenylpropynoate (71 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and was isolated as a white solid (101 mg, 90%). Analytical data are inconsistent with the literature.¹⁴ R_f = 0.4 (*n*-hexane/EtOAc 7:3); m.p. = 219–220 °C (DCM); 1H NMR (250.13 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05–7.96 (m, 2H), 7.64–7.54 (m, 4H), 7.49 (ddd, J = 8.5, 2.6, 1.1 Hz, 2H), 7.38–7.29 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.99 (ddd, J = 8.4, 1.6, 0.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.44 MHz, $CDCl_3$) δ 159.8, 156.0, 154.2, 147.0, 140.6, 133.7, 132.1, 129.8, 129.3, 129.3, 128.7, 128.3, 127.6, 126.3, 124.8, 118.0, 117.0, 22.0; MS (ESI): m/z calcd for $C_{22}H_{17}O_3S_1 [M + H]^+$ = 377.08; found: 376.88.

7-Methoxy-4-phenyl-3-(phenylsulfonyl)-2H-chromen-2-one (7b). Prepared from diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.360 mmol, 1.2 equiv.) and 4-anisyl 3-phenylpropynoate (76 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and isolated as a white solid (40 mg, 34%). Analytical data are inconsistent with the literature.¹⁴ R_f = 0.3 (*n*-hexane/EtOAc 7:3); m.p. = 210–212 °C (DCM); 1H NMR (250.13 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05–7.96 (m, 2H), 7.63–7.53 (m, 4H), 7.53–7.44 (m, 2H), 7.37–7.28 (m, 2H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 1H); ^{13}C NMR (75.44 MHz, $CDCl_3$) δ 165.4, 159.9, 156.3, 156.2, 140.8, 133.6, 133.1, 131.4, 129.3, 129.2, 128.7, 128.2, 127.6, 122.5, 113.8, 113.7, 100.4, 56.2; MS (ESI): m/z calcd for $C_{22}H_{17}O_5S_1 [M + H]^+$ = 393.08; found: 392.87.

7-Bromo-4-phenyl-3-(phenylsulfonyl)-2H-chromen-2-one (7c). Prepared from diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.360 mmol, 1.2 equiv.) and 4-bromophenyl 3-phenylpropynoate (90 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and isolated as a white solid (97 mg, 74%). R_f = 0.7 (*n*-hexane/EtOAc 7:3); m.p. = 239–240 °C (DCM); 1H NMR (250.13 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03–7.94 (m, 2H), 7.65–7.56 (m, 4H), 7.55–7.47 (m, 3H), 7.37–7.28 (m, 3H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75.44 MHz, $CDCl_3$) δ 159.0, 155.1, 154.0, 140.1, 134.0, 132.3, 131.0, 129.7, 129.5, 129.3, 128.8, 128.6, 128.5, 127.5, 126.2, 120.2, 119.4; MS (ESI): m/z calcd for $C_{21}H_{14}BrO_3S_1 [M + H]^+$ = 442.98; found: 442.78; HRMS: m/z calcd for $C_{21}H_{14}BrO_3S_1 [M + H]^+$ = 440.97907; found: 440.97877; IR (cm^{-1}) 1735 (w), 1583 (w), 1170 (w), 1152 (m), 988 (w), 777 (m), 761 (m), 688 (s), 607 (s), 556 (s).

7-Chloro-4-phenyl-3-(phenylsulfonyl)-2H-chromen-2-one (7d). Prepared from diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.360 mmol, 1.2 equiv.) and 4-chlorophenyl 3-phenylpropynoate (77 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and isolated as a white solid (63 mg, 53%). R_f = 0.7 (*n*-hexane/EtOAc 7:3); m.p. = 235–236 °C (DCM); 1H NMR (250.13 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03–7.95 (m, 2H), 7.66–7.56 (m, 4H), 7.55–7.45 (m, 2H), 7.38–7.29 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75.44 MHz, $CDCl_3$) δ 158.9, 155.2, 154.2, 141.2, 140.2, 133.9, 132.3, 131.0, 129.7, 129.4, 128.8, 128.4, 127.5,

126.0, 125.7, 119.0, 117.2; MS (ESI): m/z calcd for $C_{21}H_{14}Cl_1O_4S_1$ $[M + H]^+$ = 397.03; found: 396.81; HRMS: m/z calcd for $C_{21}H_{14}Cl_1O_4S_1$ $[M + H]^+$ = 397.02958; found: 397.02918; IR (cm^{-1}) 2982 (w), 1731 (m), 1320 (m), 1156 (m), 1088 (w), 1005 (m), 683 (s), 575 (s), 551 (s), 512 (s).

6-Methoxy-4-phenyl-3-(phenylsulfonyl)-2H-chromen-2-one (7e). Prepared from diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.360 mmol, 1.2 equiv.) and 3-anisyl 3-phenylpropynoate (76 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and isolated as a white solid (103 mg, 88%). R_f = 0.3 (*n*-hexane/EtOAc 7:3); m.p. = 217–218 °C (DCM); 1H NMR (250.13 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01–7.93 (m, 2H), 7.60–7.50 (m, 4H), 7.50–7.41 (m, 2H), 7.35–7.28 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H); ^{13}C NMR (75.44 MHz, $CDCl_3$) δ 159.4, 156.3, 155.9, 148.6, 140.4, 133.8, 132.8, 129.5, 129.3, 128.8, 128.4, 127.5, 126.3, 122.4, 120.8, 118.0, 112.2, 55.8; MS (ESI): m/z calcd for $C_{22}H_{17}O_5S_1$ $[M + H]^+$ = 393.08; found: 392.88; HRMS: m/z calcd for $C_{22}H_{17}O_5S_1$ $[M + H]^+$ = 393.07912; found: 393.07859; IR (cm^{-1}) 2982 (w), 1723 (m), 1156 (m), 1026 (m), 818 (m), 778 (s), 687 (s), 579 (s), 556 (s), 548 (s).

6-Methyl-4-phenyl-3-(phenylsulfonyl)-2H-chromen-2-one (7f) and 8-methyl-4-phenyl-3-(phenylsulfonyl)-2H-chromen-2-one (7f'). Prepared from diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.360 mmol, 1.2 equiv.) and 3-tolyl 3-phenylpropynoate (71 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and isolated as an inseparable waxy, low-melting white solid in a 5:1 ratio (96 mg, 86%). Analytical data are inconsistent with the literature.¹⁴ R_f = 0.5 (*n*-hexane/EtOAc 7:3); 1H NMR (250.13 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04–7.97 (m), 7.65–7.53 (m), 7.54–7.46 (m), 7.42 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.36–7.31 (m), 7.24 (d, J = 8.5 Hz), 7.08 (t, J = 7.8 Hz), 6.85 (d, J = 8.0 Hz), 6.77 (d, J = 1.3 Hz), 2.43 (s), 2.26 (s); ^{13}C NMR (75.44 MHz, $CDCl_3$) δ 159.7, 155.9, 152.3, 140.5, 136.1, 136.0, 134.9, 133.7, 133.0, 132.8, 129.5, 129.4, 129.3, 129.3, 128.7, 128.7, 128.3, 128.2, 127.8, 127.7, 127.6, 125.9, 124.4, 120.1, 116.7, 21.1, 15.5; MS (ESI): m/z calcd for $C_{22}H_{17}O_4S_1$ $[M + H]^+$ = 377.08; found: 376.85.

6-Acetyl-4-phenyl-3-(phenylsulfonyl)-2H-chromen-2-one (7g) and 8-acetyl-4-phenyl-3-(phenylsulfonyl)-2H-chromen-2-one (7g'). Prepared from diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.360 mmol, 1.2 equiv.) and 3-acetylphenyl 3-phenylpropynoate (79 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.). **7g** (43 mg, 30%) and **7g'** (39 mg, 28%) were isolated as white solids. Analytical data of **7g**: R_f = 0.3 (*n*-hexane/EtOAc 7:3); m.p. = 260–263 °C (DCM); 1H NMR (250.13 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 8.01–7.96 (m, 2H), 7.65–7.44 (m, 6H), 7.36–7.29 (m, 2H), 7.25–7.13 (m, 2H), 2.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.44 MHz, $CDCl_3$) δ 196.5, 159.4, 154.5, 152.4, 140.1, 135.7, 134.3, 134.1, 132.4, 129.7, 129.4, 128.9, 128.5, 127.6, 127.5, 126.3, 124.7, 121.1, 32.2; MS (ESI): m/z calcd for $C_{23}H_{16}O_5S_1$ $[M + H]^+$ = 405.08; found: 404.86; HRMS: m/z calcd for $C_{23}H_{16}O_5S_1$ $[M + H]^+$ = 405.07912; found: 405.07913; IR (cm^{-1}) 2923 (w), 1735 (s), 1315 (s), 1271 (s), 1153 (s), 717 (s), 689 (s), 634 (s), 561 (s), 552 (s). Analytical data of **7g'**: R_f = 0.2 (*n*-hexane/EtOAc 7:3); m.p. = 277–280 °C (DCM); 1H NMR (250.13 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.05–7.97 (m, 2H), 7.66–7.58 (m, 5H), 7.56–7.48 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39–7.33 (m, 2H),

2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.44 MHz, $CDCl_3$) δ 195.5, 159.3, 156.6, 155.0, 140.0, 134.1, 134.0, 133.9, 131.9, 130.8, 129.9, 129.4, 128.9, 128.6, 127.6, 127.0, 120.3, 117.5, 26.4; MS (ESI): m/z calcd for $C_{23}H_{16}O_5S_1$ $[M + H]^+$ = 405.08; found: 404.89; HRMS: m/z calcd for $C_{23}H_{16}O_5S_1$ $[M + H]^+$ = 405.07912; found: 405.07930; IR (cm^{-1}) 1730 (w), 1685 (w), 1151 (m), 782 (w), 714 (w), 690 (w), 593 (m), 566 (s), 549 (s), 453 (w).

8-Fluoro-4-phenyl-3-(phenylsulfonyl)-2H-chromen-2-one (7h) and 6-fluoro-4-phenyl-3-(phenylsulfonyl)-2H-chromen-2-one (7h'). Prepared from diphenyliodonium triflate (155 mg, 0.360 mmol, 1.2 equiv.) and 3-fluorophenyl 3-phenylpropynoate (72 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and isolated as an inseparable waxy, low-melting solid in a 7.5:1 ratio (93 mg, 82%). R_f = 0.4 (*n*-hexane/EtOAc 7:3); 1H NMR (250.13 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07–7.96 (m), 7.68–7.56 (m), 7.56–7.45 (m), 7.43–7.30 (m), 7.12 (td, J = 8.2, 4.7 Hz), 6.81 (dt, J = 8.3, 1.4 Hz), 6.69 (dt, J = 8.8, 1.7 Hz); ^{13}C NMR (75.44 MHz, $CDCl_3$) δ 160.5, 158.7, 158.7, 157.2, 155.4, 150.2, 150.2, 140.1, 134.0, 132.4, 132.2, 129.8, 129.6, 129.4, 128.8, 128.6, 128.4, 127.6, 127.5, 127.1, 125.2, 124.5, 122.6, 122.3, 121.4, 121.3, 118.7, 118.6, 115.5, 115.1; ^{19}F NMR (470.64 MHz, $CDCl_3$) δ -115.1, 132.7; MS (ESI): m/z calcd for $C_{21}H_{14}F_1O_4S_1$ $[M + H]^+$ = 381.06; found: 380.85; HRMS: m/z calcd for $C_{21}H_{14}F_1O_4S_1$ $[M + H]^+$ = 381.05913; found: 381.05850; IR (cm^{-1}) 3074 (w), 1734 (m), 1311 (m), 1155 (m), 1082 (m), 839 (m), 716 (s), 682 (s), 555 (s), 539 (s).

6,8-Dimethyl-4-phenyl-3-(phenylsulfonyl)-2H-chromen-2-one (7i). Prepared from diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.360 mmol, 1.2 equiv.) and 3,5-dimethylphenyl 3-phenylpropynoate (75 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and isolated as a white solid (110 mg, 94%). R_f = 0.5 (*n*-hexane/EtOAc 7:3); m.p. = 204–205 °C (DCM); 1H NMR (250.13 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04–7.97 (m, 2H), 7.64–7.45 (m, 6H), 7.38–7.27 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.44 MHz, $CDCl_3$) δ 160.0, 156.0, 150.7, 140.6, 137.4, 134.2, 133.7, 133.0, 129.3, 129.3, 128.7, 128.2, 127.7, 127.3, 126.2, 125.5, 124.8, 119.9, 21.0, 15.5; MS (ESI): m/z calcd for $C_{23}H_{19}O_4S_1$ $[M + H]^+$ = 391.10; found: 390.99; HRMS: m/z calcd for $C_{23}H_{19}O_4S_1$ $[M + H]^+$ = 391.09986; found: 391.09961; IR (cm^{-1}) 3066 (w), 1727 (m), 1323 (m), 1152 (m), 779 (s), 701 (m), 646 (m), 599 (m), 571 (s), 552 (s).

4-Phenyl-3-(phenylsulfonyl)-2H-benzo[h]chromen-2-one (7j). Prepared from diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.360 mmol, 1.2 equiv.) and naphthalen-2-yl 3-phenylpropynoate (82 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and isolated as a white solid (85 mg, 69%). R_f = 0.5 (*n*-hexane/EtOAc 7:3); m.p. = 259–260 °C (DCM); 1H NMR (250.13 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92–7.80 (m, 2H), 7.69–7.53 (m, 6H), 7.38–7.31 (m, 3H), 7.24–7.17 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 8.0, 1.05 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75.44 MHz, $CDCl_3$) δ 160.5, 155.8, 152.4, 140.5, 136.1, 133.8, 133.2, 130.6, 129.4, 129.3, 128.8, 128.4, 127.9, 127.9, 127.6, 125.1, 124.8, 123.7, 123.4, 122.5, 115.5; MS (ESI): m/z calcd for $C_{25}H_{17}O_4S_1$ $[M + H]^+$ = 413.08; found: 412.88; HRMS: m/z calcd for $C_{25}H_{17}O_4S_1$ $[M + H]^+$ = 413.08421; found: 413.08404; IR (cm^{-1}) 2982 (w), 1735 (m), 1537 (m), 1155 (m), 1142 (m), 766 (s), 689 (m), 592 (s), 560 (s), 518 (s).

3-(((2,3-Dihydrobenzofuran-3-yl)methyl)sulfonyl)-4-phenyl-2H-chromen-2-one (7k). Prepared from (2-allyloxyphenyl)(2,4,6-

trimethylphenyl)iodonium tosylat (**4f**, 198 mg, 0.360 mmol, 1.2 equiv.) and phenyl 3-phenylpropynoate (**2a**, 67 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and isolated as a white solid (88 mg, 70%). $R_f = 0.5$ (*n*-hexane/EtOAc 7:3); m.p. = 174–175 °C (DCM); $^1\text{H NMR}$ (600.31 MHz, CDCl_3) δ 7.73–7.64 (m, 1H), 7.61–7.51 (m, 3H), 7.44 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.36–7.13 (m, 5H), 7.09 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 6.86 (td, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.65 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.53–4.40 (m, 1H), 4.17–3.96 (m, 2H), 3.75–3.61 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.44 MHz, CDCl_3) δ 160.9, 159.9, 157.3, 153.9, 135.3, 131.9, 130.1, 129.7, 129.4, 128.4, 128.3, 128.0, 127.4, 126.9, 125.4, 124.6, 121.0, 120.1, 117.2, 110.1, 76.1, 59.6, 36.7; MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{S}_1$ $[\text{M} + \text{H}]^+ = 419.10$; found: 418.99; HRMS: m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{S}_1$ $[\text{M} + \text{H}]^+ = 419.09477$; found: 419.09455; IR (cm^{-1}) 1743 (m), 1482 (m), 1318 (m), 1233 (m), 1130 (m), 750 (s), 738 (m), 725 (m), 590 (m), 508 (s).

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Acknowledgements

Financial support from the Fonds der Chemischen Industrie (Liebig-Fellowship to G. M.), the German Research Foundation (DFG, MA 6093/3-1), the Natural Science Foundation of China (Grant No. 21602202) and the Science Foundation of Zhejiang Sci-Tech University (Grant No. 15062092-Y and 1206821-Y) is gratefully acknowledged. We thank Prof. Michael Göbel and Prof. Alexander Heckel (Goethe-University Frankfurt) for their support.

Notes and references

- (a) S. Patai, Z. Rappoport and C. Stirling, *Sulphones and Sulphoxides* (1988), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 1988; (b) J. Chen, X. Lu, W. Lou, Y. Ye, H. Jiang and W. Zeng, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 8541–8548; (c) J. K. Fink, *High Performance Polymers*, Elsevier Science, 2008.
- G. Wozel and C. Blasum, *Arch. Dermatol. Res.*, 2014, **306**, 103–124.
- P. J. Goadsby, M. D. Ferrari, J. Olesen, L. J. Stovner, J. M. Senard, N. C. Jackson, P. H. Poole and Committee, for the Eletriptan Steering, *Neurology*, 2000, **54**, 156–163.
- P. Iversen, C. J. Tyrrell, A. V. Kaisary, J. B. Anderson, H. van Poppel, T. L. J. Tammela, M. Chamberlain, K. Carroll and I. Melezinek, *J. Urol.*, 2000, **164**, 1579–1582.
- G. Mitchell, D. W. Bartlett, T. E. M. Fraser, T. R. Hawkes, D. C. Holt, J. K. Townson and R. A. Wichert, *Pest Manage. Sci.*, 2001, **57**, 120–128.
- (a) N.-W. Liu, S. Liang and G. Manolikakes, *Synthesis*, 2016, **48**, 1939–1973; (b) S. Shaaban, S. Liang, N.-W. Liu and G. Manolikakes, *Org. Biomol. Chem.*, 2017, **15**, 1947–1955; (c) J. Aziz, S. Messaoudi, M. Alami and A. Hamze, *Org. Biomol. Chem.*, 2014, **12**, 9743–9759; (d) H. Liu and X. Jiang, *Chem. – Asian J.*, 2013, **8**, 2546–2563.
- (a) J. J. Boruah, S. P. Das, S. R. Ankireddy, S. R. Gogoi and N. S. Islam, *Green Chem.*, 2013, **15**, 2944–2959; (b) M. Jereb, *Green Chem.*, 2012, **14**, 3047; (c) R. D. Chakravarthy, V. Ramkumar and D. K. Chand, *Green Chem.*, 2014, **16**, 2190–2196; (d) W. Zhao, C. Yang, Z. Cheng and Z. Zhang, *Green Chem.*, 2016, **18**, 995–998; (e) E. Voutyritsa, I. Triandafillidi and C. G. Kokotos, *Synthesis*, 2017, **49**, 917–924.
- (a) Y. Xu, X. Tang, W. Hu, W. Wu and H. Jiang, *Green Chem.*, 2014, **16**, 3720–3723; (b) C. Shen, J. Xu, W. Yu and P. Zhang, *Green Chem.*, 2014, **16**, 3007–3012; (c) J.-P. Wu, J. Emeigh and X.-P. Su, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 1223–1225; (d) S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, L. M. Parisi and R. Bernini, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 5608–5614; (e) A. Kar, I. A. Sayyed, W. F. Lo, H. M. Kaiser, M. Beller and M. K. Tse, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 3405–3408; (f) N. Umierski and G. Manolikakes, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 188–191.
- (a) X.-Q. Pan, J.-P. Zou, W.-B. Yi and W. Zhang, *Tetrahedron*, 2015, **71**, 7481–7529; (b) Y. Yang, L. Tang, S. Zhang, X. Guo, Z. Zha and Z. Wang, *Green Chem.*, 2014, **16**, 4106.
- (a) G. Liu, C. Fan and J. Wu, *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**, 1592–1599; (b) D. Zheng and J. Wu, *Sulfur Dioxide Insertion Reactions for Organic Synthesis*, Springer Singapore Imprint: Springer, Singapore, 2017; (c) P. Bissereet and N. Blanchard, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 5393–5398; (d) A. Deeming, E. Emmett, C. Richards-Taylor and M. Willis, *Synthesis*, 2014, **46**, 2701–2710; (e) E. J. Emmett and M. C. Willis, *Asian J. Org. Chem.*, 2015, **4**, 602–611; (f) P. Vogel, M. Turks, L. Bouchez, D. Marković, A. Varela-Álvarez and J. Á. Sordo, *Acc. Chem. Res.*, 2007, **40**, 931–942.
- (a) N. Umierski and G. Manolikakes, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 4972–4975; (b) N. Margraf and G. Manolikakes, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 2582–2600; (c) Y. Chen and M. C. Willis, *Chem. Sci.*, 2017, **8**, 3249–3253; (d) A. S. Deeming, C. J. Russell and M. C. Willis, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, **55**, 747–750.
- (a) G. Qiu, K. Zhou, L. Gao and J. Wu, *Org. Chem. Front.*, 2018, **5**, 691–705; (b) K. Hofman, N.-W. Liu and G. Manolikakes, *Chem. – Eur. J.*, 2018, DOI: 10.1002/chem.201705470.
- (a) D. Zheng, Y. An, Z. Li and J. Wu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2014, **53**, 2451–2454; (b) H. Xia, Y. An, X. Zeng and J. Wu, *Org. Chem. Front.*, 2018, **5**, 366–370; (c) R. Mao, Z. Yuan, R. Zhang, Y. Ding, X. Fan and J. Wu, *Org. Chem. Front.*, 2016, **3**, 1498–1502; (d) Y. Li, Y. Xiang, Z. Li and J. Wu, *Org. Chem. Front.*, 2016, **3**, 1493–1497; (e) K. Zhou, H. Xia and J. Wu, *Org. Chem. Front.*, 2016, **3**, 865–869; (f) K. Zhou, H. Xia and J. Wu, *Org. Chem. Front.*, 2017, **4**, 1121–1124; (g) Y. Xiang, Y. Kuang and J. Wu, *Chem. – Eur. J.*, 2017, **23**, 6996–6999; (h) T. Liu, D. Zheng, Z. Li and J. Wu, *Adv. Synth. Catal.*, 2017, **359**, 2653–2659; (i) T. Liu, D. Zheng and J. Wu, *Org. Chem. Front.*, 2017, **4**, 1079–1083; (j) K. Zhou, M. Chen, L. Yao and J. Wu, *Org. Chem. Front.*, 2018, **5**, 371–375; (k) X. Liu, W. Li, D. Zheng, X. Fan and J. Wu, *Tetrahedron*, 2015, **71**, 3359–3362.

- 14 D. Zheng, J. Yu and J. Wu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, **55**, 11925–11929.
- 15 X. Wang, T. Liu, D. Zheng, Q. Zhong and J. Wu, *Org. Chem. Front.*, 2017, **4**, 2455–2458.
- 16 M. Sheng, D. Frurip and D. Gorman, *J. Loss Prev. Process Ind.*, 2015, **38**, 114–118.
- 17 N.-W. Liu, S. Liang and G. Manolikakes, *Adv. Synth. Catal.*, 2017, **359**, 1308–1319.
- 18 (a) H. Bonin, E. Fouquet and F.-X. Felpin, *Adv. Synth. Catal.*, 2011, **353**, 3063–3084; (b) E. A. Merritt and B. Olofsson, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 9052–9070; (c) V. V. Grushin, *Chem. Soc. Rev.*, 2000, **29**, 315–324; (d) V. V. Zhdankin and P. J. Stang, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 5299–5358.
- 19 D. Sun, K. Yin and R. Zhang, *Chem. Commun.*, 2018, **54**, 1335–1338.
- 20 H. Woolven, C. González-Rodríguez, I. Marco, A. L. Thompson and M. C. Willis, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 4876–4878.
- 21 W. Wei, J. Wen, D. Yang, M. Guo, Y. Wang, J. You and H. Wang, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 768–771.
- 22 W. Yang, S. Yang, P. Li and L. Wang, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 7520–7523.
- 23 K. Aradi, B. L. Tóth, G. L. Tolnai and Z. Novák, *Synlett*, 2016, **27**, 1456–1485.
- 24 D. Prat, A. Wells, J. Hayler, H. Sneddon, C. R. McElroy, S. Abou-Shehada and P. J. Dunn, *Green Chem.*, 2016, **18**, 288–296.
- 25 Irradiation of sulfone **3a** with a 385 nm LED did not lead to any detectable decomposition after 8 h. This results shows that the product itself is stable under the reaction conditions.
- 26 S. Protti and M. Fagnoni, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2009, **8**, 1499–1516.
- 27 Current prices for DABSO ranges from 3.3–4.4 € per mmol SO₂ and SO₂ alone ranges from 0.01–0.08 € per mmol SO₂. Information taken from Sigma-Aldrich Co, <http://www.sigmaaldrich.com>; accessed: February 2018 (prices depend on many factors; the numbers given should be considered as an estimate only).
- 28 (a) Y. Wang, B. Du, W. Sha, H. Mei, J. Han and Y. Pan, *Org. Chem. Front.*, 2017, **4**, 1313–1317; (b) S. Ye and J. Wu, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 10037–10039; (c) W. Li, M. Beller and X.-F. Wu, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 9513–9516.
- 29 Y. Li, Y. Lu, R. Mao, Z. Li and J. Wu, *Org. Chem. Front.*, 2017, **4**, 1745–1750.
- 30 For the use of this reagent in the preparation of DABSO, see: L. Martial and L. Bischoff, *Org. Synth.*, 2013, **90**, 301–305.
- 31 (a) D. R. Stuart, *Chem. – Eur. J.*, 2017, **23**, 15852–15863; (b) J. Malmgren, S. Santoro, N. Jalalian, F. Himmo and B. Olofsson, *Chem. – Eur. J.*, 2013, **19**, 10334–10342.
- 32 T. L. Seidl, S. K. Sundalam, B. McCullough and D. R. Stuart, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 1998–2009.
- 33 (a) V. Carreras, A. H. Sandtorv and D. R. Stuart, *J. Org. Chem.*, 2017, **82**, 1279–1284; (b) E. Lindstedt, M. Reitti and B. Olofsson, *J. Org. Chem.*, 2017, **82**, 11909–11914.
- 34 CCDC 1578048 (**7d**) and 1578047 (**7e**)† contain the supplementary crystallographic data for this paper.
- 35 M. Tobisu, T. Furukawa and N. Chatani, *Chem. Lett.*, 2013, **42**, 1203–1205.
- 36 For a recent review about photocatalyst-free organic synthesis, see: C. G. S. Lima, T. de M. Lima, M. Duarte, I. D. Jurberg and M. W. Paixão, *ACS Catal.*, 2016, **6**, 1389–1407.
- 37 For the formation of aryl radicals from amine-diarlyliodonium salt charge-transfer complexes, see: L. Noël-Duchesneau, E. Lagadic, F. Morlet-Savary, J.-F. Lohier, I. Chataigner, M. Breugst, J. Lalevée, A.-C. Gaumont and S. Lakhdar, *Org. Lett.*, 2016, **18**, 5900–5903.
- 38 B. Nguyen, E. J. Emmett and M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 16372–16373.
- 39 M. Bielawski, D. Aili and B. Olofsson, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 4602–4607.
- 40 M. Bielawski, M. Zhu and B. Olofsson, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 2610–2618.
- 41 T. Kitamura, J.-i. Matsuyuki, K. Nagata, R. Furuki and H. Taniguchi, *Synthesis*, 1992, 945–946.
- 42 M. Zhu, N. Jalalian and B. Olofsson, *Synlett*, 2008, 592–596.
- 43 D.-W. Chen and M. Ochiai, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 6804–6814.
- 44 J. H. Do, H. N. Kim, J. Yoon, J. S. Kim and H.-J. Kim, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 932–934.
- 45 S. A. Worlikar, T. Kesharwani, T. Yao and R. C. Larock, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 1347–1353.

5.6 Anhang E

Visible-light-induced 3-component synthesis of sulfonylated oxindoles via fixation of sulfur dioxide

N.-W. Liu, Z. Chen, A. Herbert, H. Ren, G. Manolikakes, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 5725–5734.

Anmerkung: Die unterstützenden Informationen mit ^1H , ^{13}C und ^{19}F NMR-Spektren können jeweils online auf der Website des entsprechenden Journals abgerufen werden.

Photochemistry

Visible-Light-Induced 3-Component Synthesis of Sulfonylated Oxindoles by Fixation of Sulfur Dioxide

Nai-Wei Liu,^[a] Zhengkai Chen,^[b] André Herbert,^[a] Hongjun Ren,^[b] and Georg Manolikakes*^[a,c]

Abstract: A novel, visible-light-induced 3-component synthesis of sulfonylated oxindoles from *N*-arylacrylamides, diaryliodonium salts and sulfur dioxide is described. The reaction provides simple access to a wide variety of 3-[(arylsulfonyl)methyl]-

indolin-2-ones in moderate to excellent yields under mild conditions at room temperature. The transformation proceeds in the absence of any external photosensitizer and enables an efficient, solely visible-light-driven fixation of sulfur dioxide.

Introduction

The sulfonyl (-SO₂-) functional group is a widespread motif in organic chemistry and bioactive compounds. Sulfonyl-containing compounds, such as sulfones (R-SO₂-R) or sulfonyl chlorides (R-SO₂-Cl) are important building blocks in organic synthesis.^[1] Sulfones and especially sulfonamides (R-SO₂-NR₂) are frequently found in active pharmaceutical ingredients.^[2,3] Selected examples are shown in Figure 1: the sulfone eletriptan is used for the treatment of migraine;^[4] bicalutamide, a sulfone, is primarily used to treat prostate cancer;^[5] the sulfonamide prontosil is the first systematically employed antibiotic;^[6] the sulfon-

amide rosuvastatin is a HMG-CoA reductase inhibitor for the treatment of high cholesterol levels.^[7]

In general, sulfonyl-containing molecules are synthesized from starting materials already containing a sulfur-functionality (Scheme 1a).^[2,8] In the last decade new methods for the direct incorporation of the central sulfonyl group using different sulfur dioxide sources have emerged as an attractive and efficient alternative.^[9] Triggered by Willis' introduction of the bench-stable and easy-to-handle sulfur dioxide surrogate DABSO [1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane bis(sulfur dioxide) adduct],^[10,11] a plethora of novel methods for the synthesis of sulfones and sulfonamides, mainly based on ionic or metal-catalyzed transformations, were introduced.^[12] More recently, initiated by pioneering work from the Wu group,^[13] radical-based transformations for the direct incorporation of sulfur dioxide into small organic mo-

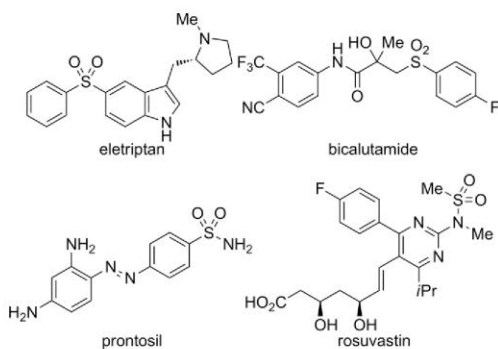


Figure 1. Selected examples of biologically active sulfones and sulfonamides.

[a] Institute of Organic Chemistry and Chemical Biology, Goethe University Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 7, -60438 Frankfurt am Main, Germany

[b] Department of Chemistry, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, People's Republic of China

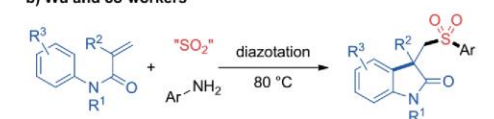
[c] Department of Chemistry, TU Kaiserslautern, Erwin-Schrödinger-Str. Geb. 54, 67663 Kaiserslautern, Germany, Phone: +49-(0)631-205-2046, E-mail: manolikakes@chemie.uni-kl.de https://www.chemie.uni-kl.de/manolikakes/

Supporting information and ORCID(s) from the author(s) for this article are available on the WWW under https://doi.org/10.1002/ejoc.201801128.

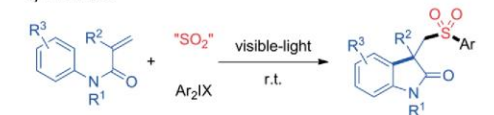
a) Previous 2-component work



b) Wu and co-workers



c) This work



Scheme 1. Selected examples for the synthesis of sulfonylated oxindoles and our work.

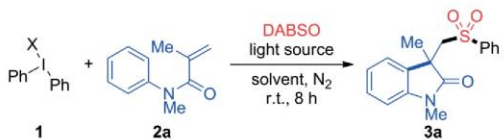
lecules are attracting increasing attention (Scheme 1b).^[14] Most of these processes either use aryldiazonium salt, potentially hazardous compounds,^[15] as radical precursors^[13,16,17] or rely on transition-metal catalysts for the generation of the required radicals.^[18] In this context, diaryliodonium salts, in combination with visible-light-mediated photoredox-catalysis, offer an attractive alternative as non-toxic and environmentally benign aryl radical precursors^[19] in multicomponent reactions with sulfur dioxide.^[20–23] Recently, we were able to show a first example of a radical-based incorporation of sulfur dioxide with diaryliodonium salts using visible-light as the sole driving force, thereby opening a new avenue for the sustainable synthesis of sulfones.^[20] So far, the generality for a solely visible-light-driven sulfur dioxide fixation has not been proven yet. Herein, we want report a further step towards a more sustainable sulfone synthesis, the direct preparation of biologically relevant, sulfonylated oxindoles via a visible-light-mediated incorporation of sulfur dioxide (Scheme 1c).

Results and Discussion

We started our investigations with a combination of diphenyliodonium triflate **1a** and the sulfur dioxide surrogate DABSO. *N*-methyl-*N*-phenylmethacrylamide **2a** was selected as third

component, since *N*-arylacrylamides **2** are known as efficient traps for sulfonyl radicals.^[17,24–31] To our delight, irradiation of all three components in acetonitrile with blue LEDs (445 nm, 10 W) afforded the desired sulfonylated oxindole product **3a** in 68 % yield after 8 hours at room temperature (Table 1, entry 1). No product formation was observed in the absence of light, even at elevated temperature (entries 2 and 3). A survey of solvents revealed that best yields could be achieved in methanol (entry 4). Lower yields were obtained in other common organic solvents, such as CH₂Cl₂, THF, DMF or DMSO (entries 5–8). Interestingly, performing the reaction in water lead to the oxindole **3a** in a synthetically still useful yield of 64 % (entry 9). The use of water as “green” solvent could be beneficial in terms of more sustainable large-scale, processes. For all further studies, methanol, a solvent recommend by the CHEM21 solvent selection guide, was employed.^[32] Next, the influence of the light source was investigated. Irradiation with blue (436, 445, 465 nm) or green (520 nm) LEDs afforded the sulfonylated oxindole **3a** in 62–77 % yield (entries 4 and 10–12). LEDs with a narrow emission spectrum are not necessary for an efficient transformation. Comparable yields of 72–78 % could be obtained with broadband light sources (entries 13–14). Irradiation with a white LED (4000–4500 K, 10 W) afforded the product **3a** in the highest yield of 78 % (entry 13). Exposure to UV-light or short-wavelength visible-light (385 or 400 nm) only led to

Table 1. Optimization of the reaction conditions.

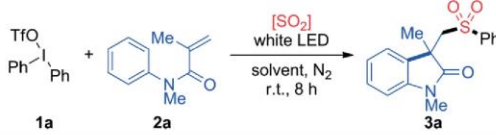


Entry ^[a]	Light source	Solvent	X	Yield [%] ^[b]
1	445 nm	MeCN	OTf	68
2	–	MeCN	OTf	–
3 ^[c]	–	MeCN	OTf	–
4	445 nm	MeOH	OTf	74
5	445 nm	CH ₂ Cl ₂	OTf	32
6	445 nm	THF	OTf	6
7	445 nm	DMF	OTf	38
8	445 nm	DMSO	OTf	40
9	445 nm	H ₂ O	OTf	64
10 ^[d]	436 nm	MeOH	OTf	77
11	465 nm	MeOH	OTf	76
12	520 nm	MeOH	OTf	62
13	4000–4500 K	MeOH	OTf	78
14	9000–15000 K	MeOH	OTf	72
15	385 nm	MeOH	OTf	–
16	400 nm	MeOH	OTf	–
17 ^[e]	4000–4500 K	MeOH	OTf	67
18 ^[f]	sunlight	MeOH	OTf	63
19	4000–4500 K	MeOH	OTs	79
20	4000–4500 K	MeOH	BF ₄	23
21	4000–4500 K	MeOH/MeCN (1:1)	BF ₄	61
22	4000–4500 K	MeOH	Cl	67
23	4000–4500 K	MeOH	PF ₆	trace

[a] Reaction conditions: Ph₂I-X (**1**, 0.36 mmol), DABSO (0.6 mmol), *N*-arylacrylamide (**2a**, 0.3 mmol), irradiation with LED (10 W) for 8 h, nitrogen-sparged solvent (2 mL), room temperature. [b] Isolated yields. [c] Reactions temperature 60 °C. [d] A 3 W LED was used. [e] Without N₂ sparging. [f] Irradiation with sunlight for 6 h.

decomposition of the starting materials (entries 15 and 16). The reaction is somewhat sensitive to oxygen. If oxygen was not removed by nitrogen-sparging prior to the irradiation, a slight drop in yield was observed (entry 17). Direct irradiation with sunlight is sufficient to drive the reaction. The sulfonylated oxindole **3a** was formed in an unoptimized yield of 63 % after illumination of the reaction mixture with ambient sunlight for 6 hours (entry 18). For the development of more sustainable routes to sulfones, the direct use of sunlight as sole driving force would be highly attractive.^[33] The iodonium salt counterion plays a critical role in the reaction. Whereas reactions with the triflate, tosylate or chloride salts afforded the desired oxindole in 67–79 % (entries 19–23), a yield of only 23 % was obtained with the corresponding tetrafluoroborate salt (entry 20). Interestingly, no product formation was observed with diphenyliodonium hexafluorophosphate (entry 23). So far, we have no explanation for this effect. However, the reaction of the tetrafluoroborate salt in a methanol/acetonitrile mixture furnished the sulfonylated oxindole in an improved yield of 61 % (entry 21). These results indicate, that the solubility of the iodonium salt could be crucial for a successful transformation.

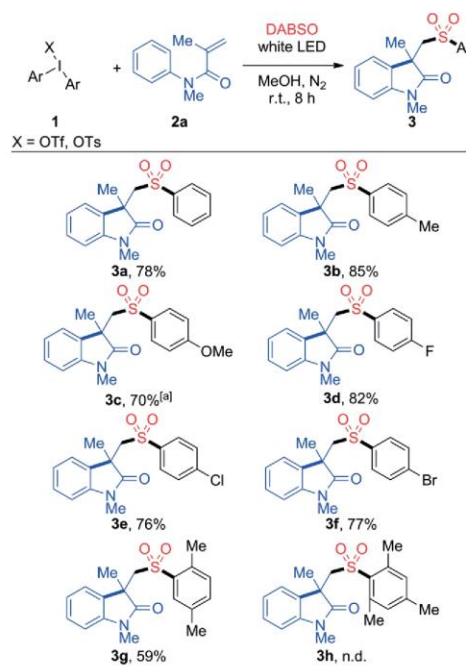
As DABSO is a quite expensive and atom-inefficient sulfur dioxide surrogate, alternative sources for the controlled and safe introduction of sulfur dioxide were investigated (Table 2). Metabisulfite and sulfite salts has been reported as suitable sulfur dioxide sources in various transformations.^[22,34] However, the 3-component reaction of diphenyliodonium triflate **1a** with acrylamide **2a** and $K_2S_2O_5$ afforded the sulfonylated oxindole **3a** in only 28 % yield (entry 2). Addition of stoichiometric amounts of a Brønsted acid, e.g. TFA, for the in situ generation of sulfur dioxide gas led to a significantly improved yield of 71 % (entry 3). No additional amine base, such as DABCO is necessary in this case.^[35] The reaction with Karl Fisher reagent solution A, another readily accessible and easy-to-handle sulfur dioxide source,^[36] furnished the oxindole product **3a** in comparable 79 % yield (entry 4). One can envision that on a large scale, this transformation should be amendable for a direct light-driven sulfur dioxide scrubbing process. For all further studies the solid sulfur dioxide amine adduct DABSO was selected, since it can be handled safely and conveniently on small laboratory scales.

Table 2. Screening of SO_2 -source.


Entry ^[a]	SO_2 - source	Yield [%] ^[b]
1	DABSO	68
2	$K_2S_2O_5$	–
3	$K_2S_2O_5$ /TFA (2.0 equiv.)	–
4 ^[c]	Karl Fisher reagent solution A	74

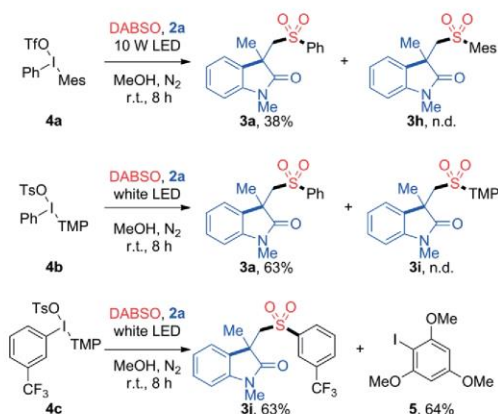
[a] Reaction conditions: Ph_2IOTf (**1a**, 0.36 mmol), sulfur dioxide source (4.0 equiv. of SO_2), *N*-acrylamide (**2a**, 0.3 mmol), irradiation with white LED (10 W, 4000–4500 K) for 8 h, nitrogen-sparged MeOH (2 mL), room temperature. [b] Isolated yields. [c] An estimated SO_2 concentration of 15 % was used.

With the optimized conditions at hand, scope and limitations of this method were explored. In the beginning, reactions with different symmetrical diaryliodonium salts **1** were investigated. Different electron-withdrawing or -donating substituents in the *para*-position were well tolerated and the desired oxindoles **3b–3f** were obtained in 70–85 % yield (Scheme 2). The visible-light-mediated transformation is compatible with halogenated iodonium salts. The formed fluoro-, chloro- or bromo-substituted oxindoles **3d–3f** contain useful handles for further modifi-

Scheme 2. Scope of symmetrical iodonium salts.^[a] The corresponding diaryliodonium tosylate was used.

cations, such as classical transition-metal-catalyzed cross-coupling reactions. The reaction is sensitive to steric hindrance on the iodonium part. *ortho*-Substituted bis(2,5-dimethylphenyl)iodonium triflate furnished the sulfonlated oxindole **3g** in a lower yield of 59%. In the case of the more bulky, mesityl-derived iodonium salt, no product formation (**3h**) was observed at all.

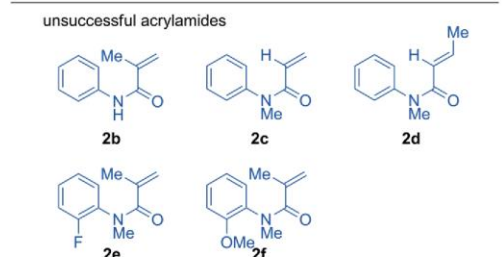
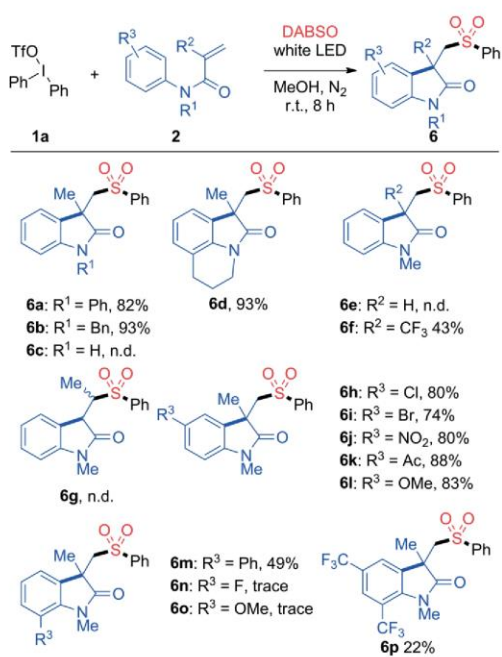
A major limitation of diaryliodonium salts is the transfer of only one aryl moiety and the concomitant generation of one equivalent of an aryl iodide by-product. In addition, the synthesis of more complex symmetrical iodonium salts can be quite cumbersome. An attractive approach to overcome these limitations is the use of unsymmetrical diaryliodonium salts.^[37,38] Tailor-made iodonium salts allow an efficient and selective transfer of the desired aryl moiety over a dummy ligand. Such unsymmetrical diaryliodonium salts can be accessed more easily in a greater structural diversity. The use of dummy ligands allows the recovery and reuse of the auxiliary aryl iodide, thereby providing a more atom-efficient approach. Thus, reactions with two selected unsymmetrical diaryliodonium salts, which have been reported as efficient and selective aryl transfer reagents,^[37,39–42] were performed (Scheme 3). In the case of the unsymmetrical salt **4a**, bearing a phenyl and a bulky mesityl group, a chemoselective transfer of the phenyl moiety was observed. However, the oxindole product **3a** was obtained in a low yield of 38%. The reaction of phenyl(2,4,6-trimethoxyphenyl)iodonium tosylate **4b** afforded the sulfonlated oxindole **3a** in 63% yield with a selective transfer of the phenyl group over the electron-rich 2,4,6-trimethoxyphenyl moiety (TMP). Aryl(2,4,6-trimethoxyphenyl)iodonium salts have been recently introduced as an attractive new class of chemoselective, iodonium salt-derived aryl transfer reagents.^[39,41,42] In order to demonstrate the utility of such unsymmetrical salts in our 3-component transformation, an additional reaction with the iodonium salt **4c** was performed. Also in this case a selective transfer of



Scheme 3. Reactions with unsymmetrical iodonium salts.

the desired aryl moiety was observed. The trifluoromethylated oxindole **3j** could be isolated in 63% yield. Furthermore 64% of the auxiliary aryl iodide were recovered from this reaction, showing the potential for recycling the dummy ligand.

Next, reactions of diphenyliodonium triflate **1a** and DABSO with different *N*-arylacrylamides **2** were investigated. As shown in Scheme 4, *N*-phenylmethacrylamides (**2**) bearing different substituents on the nitrogen were suitable substrates, furnishing oxindoles **6a**, **6b** and **6d** in 82–93% yield. Even in the case of the dihydroquinoline derivative, the corresponding tricyclic product **6d** was obtained in excellent yield. However, a substituent on the nitrogen is necessary for an efficient transformation. No product formation (**6c**) was observed in the case of a secondary acrylamide (**2b**), bearing a N–H bond. The structure of the double bond has a significant impact on the reaction outcome. A methyl-substituent in the α -position is required. Reac-

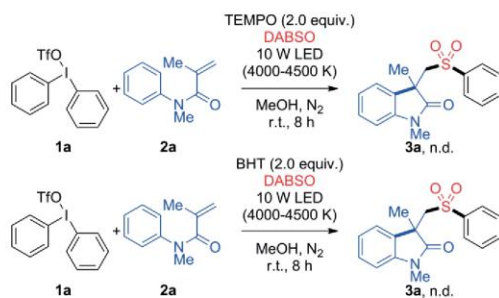


Scheme 4. Scope of *N*-arylacrylamides.

tions with unsubstituted or β -substituted acrylamide derivatives **2c** and **2d** did not afford any desired product (**6e** and **6g**). However, in the case of a α -trifluoromethyl-substituted acrylamide derivative, the desired oxindole **6f** could be isolated in 43%. Reactions with *para*-substituted *N*-arylacrylamides afforded the corresponding 5-substituted oxindole products **6h–6l** in 74–88% yield. Various functional groups, including halogens, nitro groups or even a sensitive keto functionality, were well tolerated. Uniformly high yields were obtained for electron-donating or electron-withdrawing groups. Substituents in the *ortho*-position of the aryl moiety hamper the reaction.

Whereas a yield of only 49% was obtained for the phenyl-substituted oxindole **6m**, only trace amounts of products were observed for the corresponding fluoro-**6n** or methoxy-derivative **6o**. In case of an *ortho*-, *para*-disubstituted acrylamide the desired product **6q** could be obtained only in a very low yield of 22%.

In order to gain more insight into the reaction mechanism, a series of experiments were performed. No product formation was observed in the presence of the radical inhibitors 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl (TEMPO) and butylated hydroxytoluene (BHT) (Scheme 5).



Scheme 5. Control experiments with radical inhibitors.

In addition, UV/Vis-spectra for all three components of the model reaction were obtained. Neither Ph₂IOTf (**1a**) nor *N*-phenylmethacrylamide (**2a**) display any absorbance in the visible region. Only DABSO shows a low absorbance throughout the whole visible region. Mixtures of two or all three components did not display any significant changes in the respective UV/Vis spectra (Figure 2). No (long-lived) charge-transfer complexes could be observed.^[43]

Based on these results and findings from previous studies,^[17,20–31] the following reaction pathway is proposed (Scheme 6). DABSO and the iodonium salt form a charge transfer complex **A**.^[44] Irradiation with visible-light induces a homolytic cleavage of the N–S and the S–I bond, which leads to the formation of sulfur dioxide, the aminyl radical cation **B** and radical **C**. Fragmentation of **C** furnishes an aryl radical **D** and an aryl iodide. Trapping of the aryl radical **D** with sulfur dioxide gives a sulfonyl radical **E**. Interestingly, this fragmentation seems to be highly chemoselective for unsymmetrical diaryliodonium

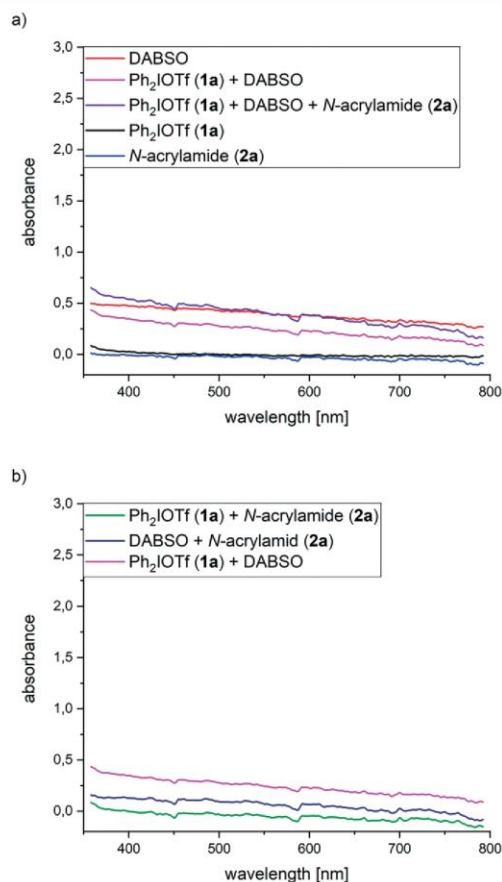


Figure 2. UV/Vis-spectra of the individual components and their mixtures.

salts, which is rather unexpected for radical transformations with diaryliodonium salts.^[37,38] It might be possible, that the formation of the sulfonyl radical **E** does not proceed stepwise but follows a (semi)concerted pathway. Further studies to clarify the pathway from **1** to **E** and the observed selectivities are necessary. Addition of the sulfonyl radical **E** to the acrylamide double bonds leads to the formation of radical **F**. An additional methyl-substituent at the α -carbon of the acrylamide moiety might be necessary for stabilization of this radical. Cyclization of **F** affords aryl radical **G**. Oxidation of **G** with the radical cation **B** and subsequent loss of a proton leads to the final oxindole product **3**. Alternatively a single-electron-transfer from **G** to the diaryliodonium salt is possible, which would give rise to a visible-light-initiated chain mechanism. In our studies, we were not able to distinguish between a visible-light-initiated and a visible-light-mediated process.

uated total reflectance). The absorption bands are reported in wave numbers (cm^{-1}) and classified in weak (w), medium (m) and strong (s).

Typical Procedure for the Light-induced Synthesis of Oxindoles 2 from Diaryliodonium Salts, DABSO and Acrylamides: A 10 mL tube was charged with a stirring bar, *N*-acrylamide (1.0 equiv., 0.3 mmol), DABSO (2.0 equiv., 0.6 mmol), diaryliodonium salt (1.2 equiv., 0.36 mmol) and MeOH (2 mL). The tube was closed with a rubber septum. After 5 min of nitrogen sparging, the resulting reaction mixture was irradiated (4000–4500 K, white light) for 8 h at ambient temperature. After the completion of the reaction, the solvent was removed in vacuo to provide a crude product, which was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/EtOAc) to afford the analytically pure product.

Preparation of 1,3-Dimethyl-3-[(phenylsulfonyl)methyl]indolin-2-one (3a): Prepared from *N*-methyl-*N*-phenylmethacrylamide (**2a**, 53 mg, 0.30 mmol), DABSO (144 mg, 0.600 mmol) and diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.360 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20:1→1:1) afforded **3a** as an off-white solid (73 mg, 77 %). Analytical data are consistent with the literature.^[17] $R_f = 0.14$ (*n*-hexane/EtOAc, 7:3); m.p. 155.4 °C (DCM). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.58\text{--}7.49$ (m, 3 H), 7.43–7.27 (m, 3 H), 7.10–7.04 (m, 1 H), 6.91 (td, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 3.88 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 3.68 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 3.17 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.7, 143.4, 140.1, 133.5, 129.6, 129.0, 128.8, 127.9, 124.2, 122.7, 108.5, 62.0, 45.7, 26.6, 25$ ppm. MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+ = 316.1$, found 316.0.

Preparation of 1,3-Dimethyl-3-(tosylmethyl)indolin-2-one (3b): Prepared from *N*-methyl-*N*-phenylmethacrylamide (**2a**, 53 mg, 0.3 mmol), DABSO (144 mg, 0.600 mmol) and bis(*p*-tolyl)iodonium triflate (165 mg, 0.360 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20:1→1:1) afforded **3b** as an off-white solid (84 mg, 85 %). Analytical data are consistent with the literature.^[17] $R_f = 0.15$ (*n*-hexane/EtOAc, 7:3); m.p. 132.9 °C (DCM, decomposed). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41\text{--}7.34$ (m, 2 H), 7.28 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1 H), 7.20–7.13 (m, 2 H), 7.09 (ddd, $J = 7.4, 1.2, 0.5$ Hz, 1 H), 6.92 (dt, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1 H), 6.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 3.84 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 3.65 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.8, 144.5, 143.4, 137.2, 129.8, 129.6, 128.7, 128.0, 124.3, 122.6, 108.5, 62.0, 45.8, 26.6, 25.6, 21.7$ ppm. MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+ = 330.1$, found 330.1.

Preparation of 3-[[4-Methoxyphenyl]sulfonyl]methyl-1,3-dimethylindolin-2-one (3c): Prepared from *N*-methyl-*N*-phenylmethacrylamide (**2a**, 53 mg, 0.30 mmol), DABSO (144 mg, 0.600 mmol) and bis(*p*-methoxyphenyl)iodonium tosylate (185 mg, 0.360 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20:1→1:1) afforded **3c** as an off-white solid (73 mg, 70 %). Analytical data are consistent with the literature.^[17] $R_f = 0.07$ (*n*-hexane/EtOAc, 7:3); m.p. 119.7 °C (DCM, decomposed). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.45\text{--}7.37$ (m, 2 H), 7.32–7.26 (m, 1 H), 7.15–7.08 (m, 1 H), 6.95 (td, $J = 7.5, 0.6$ Hz, 1 H), 6.87–6.78 (m, 3 H), 3.86 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.64 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.7, 163.5, 143.3, 131.6, 130.1, 129.7, 128.6, 124.2, 122.5, 114.1, 108.4, 62.1, 55.7, 45.7, 26.6, 25.6$ ppm. MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+ = 346.1$, found 345.9.

Preparation of 3-[[4-Fluorophenyl]sulfonyl]methyl-1,3-dimethylindolin-2-one (3d): Prepared from *N*-methyl-*N*-phenylmethacrylamide (**2a**, 53 mg, 0.30 mmol), DABSO (144 mg, 0.600 mmol)

and bis(*p*-fluorophenyl)iodonium triflate (168 mg, 0.360 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20:1→1:1) afforded **3d** as an off-white solid (79 mg, 79 %). Analytical data are consistent with the literature.^[17] $R_f = 0.20$ (*n*-hexane/EtOAc, 7:3); m.p. 120.0 °C (DCM, decomposed). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.51\text{--}7.42$ (m, 2 H), 7.28 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1 H), 7.07–6.96 (m, 3 H), 6.94–6.82 (m, 2 H), 3.90 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H), 3.68 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H), 3.17 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.6, 165.6$ (d, $J = 256.3$ Hz), 143.4, 136.0 (d, $J = 3.1$ Hz), 130.8 (d, $J = 9.7$ Hz), 129.4, 128.9, 124.1, 122.7, 116.2 (d, $J = 22.7$ Hz), 108.6, 62.1, 45.7, 26.7, 25.6 ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -103.8$ ppm. MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FNO}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+ = 334.1$, found 334.1.

Preparation of 3-[[4-Chlorophenyl]sulfonyl]methyl-1,3-dimethylindolin-2-one (3e): Prepared from *N*-methyl-*N*-phenylmethacrylamide (**2a**, 53 mg, 0.30 mmol), DABSO (144 mg, 0.600 mmol) and bis(*p*-chlorophenyl)iodonium triflate (180 mg, 0.360 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20:1→1:1) afforded **3e** as a colorless oil (80 mg, 76 %). Analytical data are consistent with the literature.^[17] $R_f = 0.22$ (*n*-hexane/EtOAc, 7:3). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41\text{--}7.25$ (m, 5 H), 7.03–6.82 (m, 3 H), 3.90 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H), 3.68 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H), 3.17 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.6, 143.4, 140.3, 138.4, 129.5, 129.4, 129.3, 128.9, 124.1, 122.7, 108.6, 62.1, 45.7, 26.7, 25.7$ ppm. MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClNO}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+ = 350.0$, found 349.9.

Preparation of 3-[[4-Bromophenyl]sulfonyl]methyl-1,3-dimethylindolin-2-one (3f): Prepared from *N*-methyl-*N*-phenylmethacrylamide (**2a**, 53 mg, 0.30 mmol), DABSO (144 mg, 0.600 mmol) and bis(*p*-bromophenyl)iodonium triflate (212 mg, 0.360 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20:1→1:1) afforded **3f** as a colorless oil (91 mg, 77 %). Analytical data are consistent with the literature.^[17] $R_f = 0.20$ (*n*-hexane/EtOAc, 7:3). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.53\text{--}7.44$ (m, 2 H), 7.35–7.24 (m, 3 H), 7.00 (dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1 H), 6.89 (ddd, $J = 12.4, 9.7, 4.2$ Hz, 2 H), 3.90 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H), 3.68 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.5, 143.4, 138.8, 132.2, 129.5, 129.3, 128.9, 128.9, 124.1, 122.7, 108.6, 62.0, 45.7, 26.7, 25.7$ ppm. MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrNO}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+ = 396.0$, found 395.9.

Preparation of 3-[[2,5-Dimethylphenyl]sulfonyl]methyl-1,3-dimethylindolin-2-one (3g): Prepared from *N*-methyl-*N*-phenylmethacrylamide (**2a**, 53 mg, 0.3 mmol), DABSO (144 mg, 0.600 mmol) and bis(2,5-dimethylphenyl)iodonium triflate (175 mg, 0.360 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20:1→1:1) afforded **3g** as an off-white solid (61 mg, 59 %). $R_f = 0.21$ (*n*-hexane/EtOAc, 7:3); m.p. 181.4 °C (DCM). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.26$ (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1 H), 7.21–7.04 (m, 3 H), 7.00 (s, 1 H), 6.88 (td, $J = 7.5, 0.8$ Hz, 1 H), 6.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 3.90 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 3.66 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 3.08 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.7, 143.4, 137.2, 136.1, 135.0, 134.4, 132.4, 130.4, 129.5, 128.6, 124.4, 122.4, 108.2, 60.8, 45.6, 26.6, 25.9, 20.8, 20.0$ ppm. MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+ = 344.1$, found 344.0. MS (HRMS): m/z calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+ = 344.1315$, found 344.1316. IR: $\tilde{\nu} = 2925$ (s), 1700 (m), 1377 (s), 1146 (m), 1024 (s), 741 (s), 698 (m), 583 (m), 543 (m), 536 (m) cm^{-1} .

(R)-1,3-Dimethyl-3-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl]methyl]indolin-2-one (3j): Prepared from *N*-methyl-*N*-phenylmethacrylamide (**2a**, 53 mg, 0.30 mmol), DABSO (144 mg, 0.600 mmol) and (2,4,6-trimethoxyphenyl)(3-trifluoromethylphenyl)iodonium triflate (**4c**, 220 mg, 0.36 mmol). Purification by column chromatogra-

phy (*n*-hexane/EtOAc, 20:1→1:1) afforded **3j** as an off-white solid (73 mg, 63 %). Analytical data of **3j** are consistent with the literature.^[50] $R_f = 0.14$ (*n*-hexane/EtOAc, 7:3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.78$ (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.26 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1 H), 6.91 (dd, $J = 7.4, 0.7$ Hz, 1 H), 6.87–6.79 (m, 2 H), 3.95 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 3.74 (d, $J = 14.8$ Hz, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.4, 143.4, 141.2, 131.7$ (q, $J = 33.6$ Hz), 131.3 (d, $J = 1.1$ Hz), 130.3 (q, $J = 3.5$ Hz), 129.9, 129.1, 129.1, 125.0 (q, $J = 3.9$ Hz), 123.9, 122.6, 121.3, 108.7, 62.0, 45.6, 26.7, 25.6 ppm. MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+ = 384.1$, found 384.0.

Preparation of 3-Methyl-1-phenyl-3-[(phenylsulfonyl)methyl]indolin-2-one (6a): Prepared from *N,N*-diphenylmethacrylamide (71 mg, 0.30 mmol), DABSO (144 mg, 0.600 mmol) and diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.36 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20:1→1:1) afforded **6a** as an off-white solid (93 mg, 82 %). Analytical data are consistent with the literature.^[17] $R_f = 0.14$ (*n*-hexane/EtOAc, 7:3); m.p. 207.7 °C (DCM). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.60$ –7.47 (m, 7 H), 7.47–7.32 (m, 3 H), 7.18 (td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1 H), 7.02–6.95 (m, 1 H), 6.90–6.78 (m, 2 H), 4.00 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 3.78 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 1.51 (s, 3 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.5, 143.8, 140.5, 134.7, 133.4, 129.8, 129.3, 129.2, 128.6, 128.4, 127.7, 127.0, 124.0, 123.0, 109.9, 62.5, 45.9, 25.8$ ppm. MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+ = 378.1$, found 377.9.

Preparation of 1-Benzyl-3-methyl-3-[(phenylsulfonyl)methyl]indolin-2-one (6b): Prepared from *N*-benzyl-*N*-phenylmethacrylamide (75 mg, 0.30 mmol), DABSO (144 mg, 0.600 mmol) and diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.360 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20:1→1:1) afforded **6b** as an off-white solid (109 mg, 93 %). Analytical data are consistent with the literature.^[24] $R_f = 0.20$ (*n*-hexane/EtOAc, 7:3); m.p. 146.8 °C (DCM); $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.59$ –7.49 (m, 3 H), 7.43–7.21 (m, 7 H), 7.12 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1 H), 7.02 (dd, $J = 7.5, 0.8$ Hz, 1 H), 6.84 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1 H), 6.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 5.00 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 4.79 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 3.93 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 3.74 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 1.45 (s, 3 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.9, 142.5, 140.2, 135.9, 133.5, 129.6, 129.1, 128.9, 128.6, 127.9, 127.7, 127.5, 124.1, 122.7, 109.7, 61.7, 45.9, 44.4, 26.1$ ppm. MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+ = 392.1$, found 391.9.

Preparation of 1-Methyl-1-[(phenylsulfonyl)methyl]-5,6-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2(4*H*)-one (6d): Prepared from 1-[3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-yl]-2-methylprop-2-en-1-one (60 mg, 0.30 mmol), DABSO (144 mg, 0.600 mmol) and diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.360 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20:1→1:1) afforded **6d** as an off-white solid (95.0 mg, 93 %). Analytical data are consistent with the literature.^[17] $R_f = 0.09$ (*n*-hexane/EtOAc, 7:3); m.p. 148.5 °C (DCM, decomposed). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.60$ –7.49 (m, 3 H), 7.45–7.33 (m, 2 H), 7.02 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 6.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 3.84 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 3.75–3.55 (m, 3 H), 2.78 (dd, $J = 6.6, 5.3$ Hz, 2 H), 2.11–1.89 (m, 2 H), 1.41 (s, 3 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.6, 140.2, 139.2, 133.5, 129.0, 128.3, 127.9, 127.5, 122.1, 122.1, 120.6, 61.9, 46.9, 39.2, 25.2, 24.7, 21.1$ ppm. MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+ = 342.1$, found 341.9.

Preparation of 1-Methyl-3-[(phenylsulfonyl)methyl]-3-(trifluoromethyl)indolin-2-one (6f): Prepared from *N*-methyl-*N*-phenyl-2-(trifluoromethyl)acrylamide (69 mg, 0.30 mmol), DABSO (144 mg, 0.600 mmol) and diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.360 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/

EtOAc, 20:1→1:1) afforded **6f** as an off-white solid (48 mg, 43 %). $R_f = 0.33$ (*n*-hexane/EtOAc, 7:3); m.p. 141.6 °C (DCM). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.67$ –7.34 (m, 6 H), 7.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.03–6.85 (m, 2 H), 4.21 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 3.97 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H) 3.24 (s, 3 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.4, 145.2, 139.7, 134.0, 131.0$ (d, $J = 7.7$ Hz), 129.3 (d, $J = 6.3$ Hz), 127.9, 126.5 (d, $J = 8.0$ Hz), 123.65 (q, $J = 283.8$ Hz), 123.09 (d, $J = 2.3$ Hz), 120.0, 109.1 (d, $J = 2.7$ Hz), 55.8, 53.4 (q, $J = 27.3$ Hz), 27.3 (d, $J = 2.5$ Hz) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3): $\delta = -73.3$ ppm. MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+ = 370.1$, found 369.9. MS (HRMS): m/z calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+ = 370.0719$, found 370.0720. IR: $\tilde{\nu} = 2927$ (s), 1700 (s), 1401 (s), 1374 (m), 1310 (m), 1294 (m), 1271 (s), 1025 (s), 808 (s), 802 (s) cm^{-1} .

Preparation of 5-Chloro-1,3-dimethyl-3-[(phenylsulfonyl)methyl]indolin-2-one (6h): Prepared from *N*-(4-chlorophenyl)-*N*-methylmethacrylamide (63 mg, 0.3 mmol), DABSO (144 mg, 0.600 mmol) and diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.360 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20:1→1:1) afforded **6h** as an off-white solid (84 mg, 80 %). Analytical data are consistent with the literature.^[17] $R_f = 0.20$ (*n*-hexane/EtOAc, 7:3); m.p. 142.0 °C (DCM, decomposed). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.60$ –7.52 (m, 1 H), 7.49–7.34 (m, 4 H), 7.21 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1 H), 6.81–6.74 (dd, $J = 7.2, 5.2$ Hz, 2 H), 3.88 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 3.66 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.3, 142.2, 139.9, 133.8, 131.2, 129.1, 128.9, 128.0, 127.8, 124.6, 109.5, 61.9, 45.9, 26.9, 25.4$ ppm. MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClNO}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+ = 351.1$, found 349.9.

Preparation of 5-Bromo-1,3-dimethyl-3-[(phenylsulfonyl)methyl]indolin-2-one (6i): Prepared from *N*-(4-bromophenyl)-*N*-methylmethacrylamide (76 mg, 0.30 mmol), DABSO (144 mg, 0.600 mmol) and diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.360 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20:1→1:1) afforded **6i** as an off-white solid (87 mg, 74 %). Analytical data are consistent with the literature.^[24] $R_f = 0.16$ (*n*-hexane/EtOAc, 7:3); m.p. 158.5 °C (DCM). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.61$ –7.51 (m, 1 H), 7.46–7.31 (m, 5 H), 6.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 6.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 3.88 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 3.67 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.2, 142.7, 139.8, 133.9, 131.7, 131.5, 129.1, 127.7, 127.3, 115.3, 110.0, 61.9, 45.8, 26.9, 25.4$ ppm. MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrNO}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+ = 394.0$, found 393.8.

Preparation of 1,3-Dimethyl-5-nitro-3-[(phenylsulfonyl)methyl]indolin-2-one (6j): Prepared from *N*-methyl-*N*-(4-nitrophenyl)methacrylamide (66 mg, 0.30 mmol), DABSO (144 mg, 0.600 mmol) and diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.360 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20:1→1:1) afforded **6j** as a yellow solid (86 mg, 80 %). Analytical data are consistent with the literature.^[17] $R_f = 0.17$ (*n*-hexane/EtOAc, 7:3); m.p. 195.9 °C (DCM). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.23$ (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.56–7.45 (m, 3 H), 7.42–7.31 (m, 2 H), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 3.95 (d, $J = 14.7$ Hz, 2 H), 3.7 (d, $J = 14.7$ Hz, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 178.0, 149.3, 143.4, 139.8, 133.8, 130.2, 129.3, 127.5, 126.1, 119.9, 108.2, 61.8, 45.5, 27.3, 25.2$ ppm. MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+ = 361.1$, found 360.9.

Preparation of 5-Acetyl-1,3-dimethyl-3-[(phenylsulfonyl)methyl]indolin-2-one (6k): Prepared from *N*-(4-acetylphenyl)-*N*-methylmethacrylamide (65 mg, 0.30 mmol), DABSO (144 mg, 0.600 mmol) and diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.360 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20:1→1:1) afforded **6k** as an off-white solid (94 mg, 88 %).

Analytical data are consistent with the literature.^[17] $R_f = 0.06$ (*n*-hexane/EtOAc, 7:3); m.p. 183.2 °C (DCM, decomposed). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.82$ (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1 H), 7.46–7.30 (m, 4 H), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 6.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 3.83 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 3.65 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 177.4, 155.9, 140.2, 136.9, 133.4, 130.8, 129.0, 128.0, 113.5, 111.3, 111.2, 108.9, 62.0, 55.7, 55.7, 46.2, 26.8, 25.5$ ppm. MS (ESI): m/z calcd. for C₁₉H₂₀NO₅ [M + H]⁺ = 358.1, found 357.9.

Preparation of 5-Methoxy-1,3-dimethyl-3-[(phenylsulfonyl)methyl]indolin-2-one (6l): Prepared from *N*-(4-methoxyphenyl)-*N*-methylmethacrylamide (62 mg, 0.30 mmol), DABSO (144 mg, 0.600 mmol) and diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.360 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20:1→1:1) afforded **6l** as an off-white solid (85 mg, 82 %). Analytical data are consistent with the literature.^[17] $R_f = 0.05$ (*n*-hexane/EtOAc, 7:3); m.p. 142.2 °C (DCM). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.57$ –7.46 (m, 3 H), 7.44–7.32 (m, 2 H), 6.83–6.70 (m, 2 H), 6.58 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 3.88 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.65 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H), 3.16 (s, 1 H), 1.38 (s, 1 H) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 177.4, 155.9, 140.2, 136.9, 133.4, 130.8, 129.0, 128.0, 113.4, 111.3, 111.2, 108.9, 62.0, 55.7, 46.2, 26.8, 25.5$ ppm. MS (ESI): m/z calcd. for C₁₈H₂₀NO₄S [M + H]⁺ = 346.1, found 345.9.

Preparation of 1,3-Dimethyl-7-phenyl-3-[(phenylsulfonyl)methyl]indolin-2-one (6m): Prepared from *N*-([1,1'-biphenyl]-2-yl)-*N*-methylmethacrylamide (75 mg, 0.30 mmol), DABSO (144 mg, 0.600 mmol) and diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.360 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20:1→1:1) afforded **6m** as an off-white solid (57 mg, 49 %). Analytical data are consistent with the literature.^[24] $R_f = 0.21$ (*n*-hexane/EtOAc, 7:3); m.p. 179.3 °C (DCM). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.55$ –7.49 (m, 3 H), 7.46–7.33 (m, 2 H), 7.10 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1 H), 7.03 (dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1 H), 6.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 3.92 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 3.72 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 2.70 (s, 1 H), 1.44 (s, 1 H) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 178.8, 140.4, 140.2, 138.9, 133.5, 131.7, 130.5, 130.1, 129.1, 129.1, 128.0, 127.9, 125.9, 123.1, 122.0, 62.3, 45.2, 30.8, 26.0$ ppm. MS (ESI): m/z calcd. for C₂₃H₂₂NO₅S [M + H]⁺ = 392.1, found 391.9.

Preparation of 1,3-Dimethyl-3-[(phenylsulfonyl)methyl]-4,6-bis-(trifluoromethyl)indolin-2-one (6p): Prepared from *N*-[3,5-bis-(trifluoromethyl)phenyl]-*N*-methylmethacrylamide (93 mg, 0.30 mmol), DABSO (144 mg, 0.600 mmol) and diphenyliodonium triflate (**1a**, 155 mg, 0.360 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20:1→1:1) afforded **6p** as a colorless oil (25 mg, 19 %). $R_f = 0.35$ (*n*-hexane/EtOAc, 7:3). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.63$ –7.50 (m, 3 H), 7.47–7.37 (m, 3 H), 7.30 (s, 1 H), 3.91 (s, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 1.49 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 177.2, 146.3, 139.5, 134.0, 132.4$ (q, $J = 33.7$ Hz), 130.6, 129.3, 128.4 (q, $J = 34.0$ Hz), 127.9, 123.2 (q, $J = 273.2$ Hz), 117.5 (dt, $J = 9.1, 4.5$ Hz), 108.6 (d, $J = 3.4$ Hz), 62.05 (q, $J = 3.9$ Hz), 46.6, 29.8, 27.4, 23.6 (d, $J = 2.3$ Hz) ppm. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃): $\delta = -58.3, -63.0$ ppm. MS (ESI): m/z calcd. for C₁₉H₁₆F₆NO₅ [M + H]⁺ = 452.1, found 452.0. MS (HRMS): m/z calcd. for C₁₉H₁₆F₆NO₅ [M + H]⁺ = 452.0749, found 452.0743. IR: $\tilde{\nu} = 2925$ (s), 1663 (s), 1056 (w), 782 (w), 770 (s), 750 (w), 696 (m), 650 (m), 603 (s), 511 (w) cm⁻¹.

Acknowledgments

Financial support by the Fonds der Chemischen Industrie (Liebig-Fellowship to G. M.), the German Research Foundation (DFG, MA 6093/3-1), the National Natural Science Foundation of China and the Science Foundation of Zhejiang Sci-Tech Uni-

versity (Grant-Nrs. 15062092-Y and 1206821-Y) is gratefully acknowledged. We thank Prof. Michael Göbel and Prof. Alexander Heckel (Goethe-University Frankfurt) for their support.

Keywords: Sulfur dioxide · Sulfones · Photochemistry · Nitrogen heterocycles · Hypervalent compounds

- [1] a) S. Patai, Z. Rappoport, C. Stirling, *Sulphones and Sulphoxides* (1988), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **1988**; b) J. K. Fink, *High Performance Polymers*, Elsevier Science **2008**; c) J. Chen, X. Lu, W. Lou, Y. Ye, H. Jiang, W. Zeng, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8541.
- [2] M. Feng, B. Tang, S. H. Liang, X. Jiang, *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 1200.
- [3] K. A. Scott, J. T. Njardarson, *Top. Curr. Chem.* **2018**, *376*, 5
- [4] P. J. Goadsby, M. D. Ferrari, J. Olesen, L. J. Stovner, J. M. Senard, N. C. Jackson, P. H. Poole, *Neurology* **2000**, *54*, 156.
- [5] P. Iversen, C. J. Tyrrell, A. V. Kaisary, J. B. Anderson, H. van Poppel, T. L. J. Tammela, M. Chamberlain, K. Carroll, I. Melezinek, *J. Urol.* **2000**, *164*, 1579.
- [6] G. Domagk, *Dtsch. Med. Wochenschr.* **1935**, *61*, 829.
- [7] S. E. Nissen, S. J. Nicholls, I. Sipahi, P. Libby, J. S. Raichlen, C. M. Ballantyne, J. Davignon, R. Erbel, J. C. Fruchart, J.-C. Tardif et al., *J. Am. Med. Assoc.* **2006**, *295*, 1556.
- [8] a) N.-W. Liu, S. Liang, G. Manolikakes, *Synthesis* **2016**, *48*, 1939; b) S. Liang, S. Shaaban, N.-W. Liu, K. Hofman, G. Manolikakes in *Adv. Organomet. Chem., Volume 69* **2018**, 135–207; c) S. Shaaban, S. Liang, N.-W. Liu, G. Manolikakes, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1947; d) P. Devendar, G.-F. Yang, *Top. Curr. Chem.* **2017**, *375*, 82; e) J. Aziz, S. Messaoudi, M. Alami, A. Hamze, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9743; f) H. Liu, X. Jiang, *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2546; g) F.-L. Yang, S.-K. Tian, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 487.
- [9] a) P. Bisseret, N. Blanchard, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5393; b) G. Liu, C. Fan, J. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1592; c) D. Zheng, J. Wu, *Sulfur Dioxide Insertion Reactions for Organic Synthesis*, Springer Singapore Imprint: Springer, Singapore, **2017**; d) A. Deeming, E. Emmett, C. Richards-Taylor, M. Willis, *Synthesis* **2014**, *46*, 2701; e) E. J. Emmett, M. C. Willis, *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 602.
- [10] B. Nguyen, E. J. Emmett, M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16372.
- [11] H. Woolven, C. González-Rodríguez, I. Marco, A. L. Thompson, M. C. Willis, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4876.
- [12] a) N. Umierski, G. Manolikakes, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4972; b) N. Umierski, G. Manolikakes, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 188; c) N. Margraf, G. Manolikakes, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2582; d) Y. Chen, M. C. Willis, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 3249; e) A. S. Deeming, C. J. Russell, M. C. Willis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 747; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 757; f) Y. Chen, P. R. D. Murray, A. T. Davies, M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10121; *JACS* **2018**, *140*, 804533; g) S. Ye, H. Wang, Q. Xiao, Q. Ding, J. Wu, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3225; h) D. Zheng, M. Chen, L. Yao, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 985; i) D. Zheng, R. Mao, Z. Li, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 359; j) Y. Li, R. Mao, J. Wu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4472; k) Y. Xiang, Y. Li, Y. Kuang, J. Wu, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 1032; l) K. Zhou, H. Xia, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 865; m) A. S. Deeming, C. J. Russell, A. J. Hennessy, M. C. Willis, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 150; n) A. S. Deeming, C. J. Russell, M. C. Willis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1168; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 1184; o) E. J. Emmett, B. R. Hayter, M. C. Willis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12679; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12911; p) E. J. Emmett, B. R. Hayter, M. C. Willis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10204; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10368; q) E. J. Emmett, C. S. Richards-Taylor, B. Nguyen, A. Garcia-Rubia, B. R. Hayter, M. C. Willis, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4007; r) E. Flegeau, J. Harrison, M. Willis, *Synlett* **2015**, *26*, 27, 101; s) H. Konishi, H. Tanaka, K. Manabe, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1578; t) C. S. Richards-Taylor, D. C. Blake-more, M. C. Willis, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 222; u) B. N. Rocke, K. B. Bahnck, M. Herr, S. Lavergne, V. Mascitti, C. Perreault, J. Polivkova, A. Shavnya, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 154; v) A. S. Tsai, J. M. Curto, B. N. Rocke, A.-M. R. Dechert-Schmitt, G. K. Ingle, V. Mascitti, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 508; w) X. Wang, L. Xue, Z. Wang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4056; x) M. C. Willis, E. J. Emmett, *Org. Synth.* **2014**, *91*, 125; y) N. von Wolff, J. Char, X. Frogneux, T. Cantat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5616; *Angew. Chem.* **2017**, *129*,

- 5708; z) S. Ye, J. Wu, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7753a) M. Balkenhohl, B. Salgues, T. Hirai, K. Karaghiosoff, P. Knochel, *Org. Lett.* **2018**, 20, 3114; ab) S. Liang, M. Bolte, G. Manolikakes, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 96.
- [13] D. Zheng, Y. An, Z. Li, J. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2451; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 2483.
- [14] a) K. Hofman, N.-W. Liu, G. Manolikakes, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 11852; b) G. Qiu, K. Zhou, L. Gao, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 691–705; c) R. Mao, Z. Yuan, Y. Li, J. Wu, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 8176; d) J. Zhang, F. Zhang, L. Lai, J. Cheng, J. Sun, J. Wu, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 3891; e) J. Zhang, K. Zhou, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 813; f) Y. Li, D. Zheng, Z. Li, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 574; g) T. Liu, Y. Li, L. Lai, J. Cheng, J. Sun, J. Wu, *Org. Lett.* **2018**, 20, 3605; h) F.-S. He, X. Cen, S. Yang, J. Zhang, H. Xia, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 2437.
- [15] M. Sheng, D. Frurip, D. Gorman, *J. Loss Prev. Process Ind.* **2015**, 38, 114.
- [16] a) D. Zheng, J. Yu, J. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 11925; *Angew. Chem.* **2016**, 128, 12104; b) X. Wang, T. Liu, D. Zheng, Q. Zhong, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 2455; c) X. Liu, W. Li, D. Zheng, X. Fan, J. Wu, *Tetrahedron* **2015**, 71, 3359; d) T. Liu, D. Zheng, Z. Li, J. Wu, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 2653; e) K. Zhou, H. Xia, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 1121; f) K. Zhou, J. Zhang, L. Lai, J. Cheng, J. Sun, J. Wu, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 7459; g) Y. An, J. Wu, *Org. Lett.* **2017**, 19, 6028; h) F. Liu, J.-Y. Wang, P. Zhou, G. Li, W.-J. Hao, S.-J. Tu, B. Jiang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 15570; *Angew. Chem.* **2017**, 129, 15776; i) Z.-J. Shen, Y.-N. Wu, C.-L. He, L. He, W.-J. Hao, A.-F. Wang, S.-J. Tu, B. Jiang, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 445; j) A.-F. Wang, W.-J. Hao, Y.-L. Zhu, G. Li, P. Zhou, S.-J. Tu, B. Jiang, *ACS Omega* **2018**, 3, 1482.
- [17] T. Liu, D. Zheng, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 1079.
- [18] a) T. Liu, W. Zhou, J. Wu, *Org. Lett.* **2017**, 19, 6638; b) K. Zhou, M. Chen, L. Yao, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 371; c) F. Zhang, D. Zheng, L. Lai, J. Cheng, J. Sun, J. Wu, *Org. Lett.* **2018**, 20, 1167; d) J. Yu, R. Mao, Q. Wang, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 617; e) Y. Xiang, Y. Kuang, J. Wu, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 6996; f) H. Xia, Y. An, X. Zeng, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 366–370; g) R. Mao, Z. Yuan, R. Zhang, Y. Ding, X. Fan, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 1498; h) H. Wang, S. Sun, J. Cheng, *Org. Lett.* **2017**, 19, 5844; i) Y. Wang, L. Deng, J. Zhou, X. Wang, H. Mei, J. Han, Y. Pan, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 1060; j) H. Xia, Y. An, X. Zeng, J. Wu, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 12548; k) Y. An, J. Zhang, H. Xia, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 1318; l) B. Du, Y. Wang, W. Sha, P. Qian, H. Mei, J. Han, Y. Pan, *Asian J. Org. Chem.* **2017**, 6, 153.
- [19] X. Wang, A. Studer, *Acc. Chem. Res.* **2017**, 50, 1712.
- [20] Z. Chen, N.-W. Liu, M. Bolte, H. Ren, G. Manolikakes, *Green Chem.* **2018**, 20, 3059.
- [21] X. Gong, J. Chen, J. Liu, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 2221.
- [22] N.-W. Liu, S. Liang, G. Manolikakes, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1308.
- [23] D. Sun, K. Yin, R. Zhang, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 1335.
- [24] M.-Z. Zhang, P.-Y. Ji, Y.-F. Liu, J.-W. Xu, C.-C. Guo, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 2976.
- [25] D. Xia, T. Miao, P. Li, L. Wang, *Chem. Asian J.* **2015**, 10, 1919.
- [26] W. Wei, J. Wen, D. Yang, J. Du, J. You, H. Wang, *Green Chem.* **2014**, 16, 2988.
- [27] T. Shen, Y. Yuan, S. Song, N. Jiao, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 4115.
- [28] J. Liu, S. Zhuang, Q. Gui, X. Chen, Z. Yang, Z. Tan, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3196.
- [29] X. Li, X. Xu, P. Hu, X. Xiao, C. Zhou, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 7343.
- [30] Y.-Y. Jiang, S. Liang, C.-C. Zeng, L.-M. Hu, B.-G. Sun, *Green Chem.* **2016**, 18, 6311.
- [31] P.-Y. Ji, M.-Z. Zhang, J.-W. Xu, Y.-F. Liu, C.-C. Guo, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 5181.
- [32] D. Prat, A. Wells, J. Hayler, H. Sneddon, C. R. McElroy, S. Abou-Shehadeh, P. J. Dunn, *Green Chem.* **2016**, 18, 288.
- [33] a) M. Oelgemöller, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 9664; b) S. Protti, M. Fagnoni, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, 8, 1499.
- [34] a) W. Li, H. Li, P. Langer, M. Beller, X.-F. Wu, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3101; b) M. Wang, S. Chen, X. Jiang, *Org. Lett.* **2017**, 19, 4916; c) Y. Wang, B. Du, W. Sha, H. Mei, J. Han, Y. Pan, *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 1313; d) S. Ye, J. Wu, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10037; e) M. W. Johnson, S. W. Bagley, N. P. Mankad, R. G. Bergman, V. Mascitti, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 4404; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 4493; f) A. Shavnya, K. D. Hesp, V. Mascitti, A. C. Smith, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 13571; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 13775; g) A. Shavnya, S. B. Coffey, A. C. Smith, V. Mascitti, *Org. Lett.* **2013**, 15, 6226.
- [35] In our previous report amine base was necessary for an efficient transformation, presumably for the formation of a charge-transfer complex with SO₂ which serves a photocatalyst; see also: Y. Li, Y. Lu, R. Mao, Z. Li, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 1745.
- [36] L. Martial, L. Bischoff, *Org. Synth.* **2013**, 90, 301.
- [37] J. Malmgren, S. Santoro, N. Jalalian, F. Himo, B. Olofsson, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 10334.
- [38] D. R. Stuart, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 15852.
- [39] V. Carreras, A. H. Sandtorv, D. R. Stuart, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 1279.
- [40] G. Laudadio, H. P. L. Gemoets, V. Hessel, T. Noël, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 11735.
- [41] E. Lindstedt, M. Reitti, B. Olofsson, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 11909.
- [42] T. L. Seidl, S. K. Sundaram, B. McCullough, D. R. Stuart, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 1998.
- [43] a) M. Tobisu, T. Furukawa, N. Chatani, *Chem. Lett.* **2013**, 42, 1203; b) W. Lecroq, P. Bazille, F. Morlet-Savary, M. Breugst, J. Lalevée, A.-C. Gaumont, S. Lakhdar, *Org. Lett.* **2018**, 14, 4164–4167; c) C. G. S. Lima, T. de M. Lima, M. Duarte, I. D. Jurberg, M. W. Paixão, *ACS Catal.* **2016**, 6, 1389.
- [44] For the formation of aryl radicals from amine-diaryliodonium salt charge-transfer complexes, see: L. Noël-Duchesneau, E. Lagadic, F. Morlet-Savary, J.-F. Lohier, I. Chataigner, M. Breugst, J. Lalevée, A.-C. Gaumont, S. Lakhdar, *Org. Lett.* **2016**, 18, 5900.
- [45] M. Bielawski, D. Aili, B. Olofsson, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4602.
- [46] M. Bielawski, M. Zhu, B. Olofsson, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2610.
- [47] M. Zhu, N. Jalalian, B. Olofsson, *Synlett* **2008**, 592.
- [48] D. C. Fabry, M. Stodulski, S. Hoerner, T. Gulder, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 10834.
- [49] Z. Gonda, F. Béke, O. Tischler, M. Petró, Z. Novák, B. L. Tóth, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2112.
- [50] Q. Tian, P. He, C. Kuang, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 6349.

Received: July 18, 2018

5.7 Anhang F

Jedes bestrahlte Reaktionsgefäß wurde in einem Abstand von ca. 1-2 cm weg zu der Lichtquelle platziert. Der speziell angefertigte Photoreaktor wurde auf einem Magnetrührer gebaut. Um die Reaktionsgefäße wurden drei austauschbare Kühlkörper mit montierten LEDs angebracht (Abbildung 27). Die Innentemperatur der Box wurde mithilfe eines integrierten Ventilators unter 30 °C gehalten.



Abbildung 27: Bilder des individuell angefertigten Photoreaktors. Reproduziert mit Erlaubnis von *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1308-1319. Copyright 2017 Wiley-VCH.

6 Literaturangaben

- [1] V. Smil, *Nature* **1999**, *400*, 415.
- [2] T.E. Crews, M.B. Peoples, *Agric. Ecosyst. Environ.* **2004**, *102*, 279.
- [3] M. Wainwright, *Med. Hist.* **1987**, *31*, 41.
- [4] a) L. L. Böhm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5010; b) H. Namazi, *Bioimpacts* **2017**, *7*, 73.
- [5] B. Stevenson, J. Wolfers, *J. Econ. Perspect.* **2007**, *21*, 27.
- [6] T. Geelhaar, K. Griesar, B. Reckmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8798.
- [7] M.-D. Weitze, J. Schummer, T. Geelhaar, *Zwischen Faszination und Verteufelung*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2017**.
- [8] P. A. Bertazzi, I. Bernucci, G. Brambilla, D. Consonni, A. C. Pesatori, *Environ. Health Perspect.* **1998**, *106*, 625.
- [9] R. Varma, D. R. Varma, *Bull. Sci. Technol. Soc.* **2016**, *25*, 37.
- [10] P. Huang, J. Zhang, *Proc. Safety Prog.* **2015**, *34*, 313.
- [11] P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301.
- [12] C. Ceci, *Nature* **2015**, *522*, 7.
- [13] "Public attitudes to chemistry", aufgerufen unter: <http://www.rsc.org/campaigning-outreach/campaigning/public-attitudes-chemistry>, **2018**.
- [14] E. Keinan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2667.
- [15] R. Shenvi, *Chem* **2016**, *1*, 334.
- [16] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44.
- [17] P. G. Nantermet, *Chem* **2016**, *1*, 335.
- [18] T. Newhouse, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010.
- [19] P. A. Wender, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 433.
- [20] Y. Hayashi, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866.
- [21] C.-J. Li, B. M. Trost, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 13197.
- [22] T. Gaich, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657.
- [23] a) R. A. Sheldon, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437; b) F. G. Calvo-Flores, *ChemSusChem* **2009**, *2*, 905.

- [24]S. Y. Tang, R. A. Bourne, R. L. Smith, M. Poliakoff, *Green Chem.* **2008**, *10*, 268.
- [25]A. F. Holleman, E. Wiberg, N. Wiberg, *Lehrbuch der anorganischen Chemie*, de Gruyter, Berlin, **2007**.
- [26]N. Umierski, G. Manolikakes, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4972.
- [27]H. Li, X. Jiao, W. Chen, *Phys. Chem. Liquids* **2013**, *52*, 349.
- [28]E. J. Emmett, M. C. Willis, *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 602.
- [29]W. A. Schenk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 98.
- [30]A. Deeming, E. Emmett, C. Richards-Taylor, M. Willis, *Synthesis* **2014**, *46*, 2701.
- [31]S. Bestgen, P. W. Roesky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1148.
- [32]P. Vogel, M. Turks, L. Bouchez, D. Marković, A. Varela-Alvarez, J. A. Sordo, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 931.
- [33]D. Zheng, J. Wu, *Sulfur Dioxide Insertion Reactions for Organic Synthesis*, Springer Singapore, Singapore, s.l., **2017**.
- [34]G. Liu, C. Fan, J. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1592.
- [35]P. Bissret, N. Blanchard, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5393.
- [36]K. Hofman, N.-W. Liu, G. Manolikakes, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 11852.
- [37]G. Qiu, K. Zhou, L. Gao, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2018**, *287*, 1960.
- [38]B. Nguyen, E. J. Emmett, M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16372.
- [39]G. Pelzer, J. Herwig, W. Keim, R. Goddard, *Russ. Chem. Bull.* **1998**, *47*, 904.
- [40]L. Martial, L. Bischoff, *Org. Synth.* **2013**, *90*, 301.
- [41]S. van Mileghem, W. M. de Borggraeve, *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 785.
- [42]N. D. Mathew, D. I. Schlipalius, P. R. Ebert, *J. Toxicol.* **2011**, *2011*, 394970.
- [43]a) W. Wang, B. Wang, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10124; b) J. A. de Frias, H. Feng, *Green Chem.* **2013**, *15*, 1067; c) S. R. Malwal, H. Chakrapani, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2399; d) S. R. Malwal, M. Gudem, A. Hazra, H. Chakrapani, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1116; e) S. R. Malwal, D. Sriram, P. Yogeewari, V. B. Konkimalla, H. Chakrapani, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 553; f) N. D. Mathew, D. I. Schlipalius, P. R. Ebert, *J. Toxicol.* **2011**, *2011*, 394970; g) W. Wang, X. Ji, Z. Du, B. Wang, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 1370.
- [44]J. J. Day, Z. Yang, W. Chen, A. Pacheco, M. Xian, *ACS Chem. Biol.* **2016**, *11*, 1647.
- [45]X. Ji, E. M. El-Labbad, K. Ji, D. S. Lasheen, R. A. T. Serya, K. A. Abouzid, B. Wang, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 818.

- [46]K. A. Pardeshi, G. Ravikumar, H. Chakrapani, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4.
- [47]J. Aziz, S. Messaoudi, M. Alami, A. Hamze, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9743.
- [48]P. Devendar, G.-F. Yang, *Top. Curr. Chem.* **2017**, *375*, 82.
- [49]M. Feng, B. Tang, S. H. Liang, X. Jiang, *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 1200.
- [50]C. Dizman, M. A. Tasdelen, Y. Yagci, *Polym. Int.* **2013**, *62*, 991.
- [51]J. ROSE, *Polymer* **1974**, *15*, 456.
- [52]M. J. El-Hibri, S. A. Weinberg in *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ, USA, **2002**, p. 448.
- [53]a) J. Clayden, N. Greeves, S. G. Warren, *Organic chemistry*, Oxford University Press, Oxford, New York, **2012**; b) B. M. Trost, M. R. Chadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7260; c) A. El-Awa, M. N. Noshi, X. M. Du Jourdin, P. L. Fuchs, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2315.
- [54]N.-W. Liu, S. Liang, G. Manolikakes, *Synthesis* **2016**, *48*, 1939.
- [55]R. J. K. Taylor, *Chem. Commun.* **1999**, 217.
- [56]a) C. Aïssa, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 360; b) M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833; c) P. R. Blakemore, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563; d) P. J. Kocienski, B. Lythgoe, S. Ruston, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 829.
- [57]a) J.-J. Li, E. J. Corey, *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ, USA, **2004**; b) R. E. Swenson, T. J. Sowin, H. Q. Zhang, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9182; c) A. M. van Leusen, J. Wildeman, O. H. Oldenziel, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153; d) A. M. van Leusen, B. E. Hoogenboom, H. Siderius, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2369.
- [58]F. Zhao, J. Wang, X. Ding, S. Shu, H. Liu, *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 490.
- [59]A. Sekulic, M. R. Migden, A. E. Oro, L. Dirix, K. D. Lewis, J. D. Hainsworth, J. A. Solomon, S. Yoo, S. T. Arron, P. A. Friedlander et al., *N. Engl. J. Med.* **2012**, *366*, 2171.
- [60]Y. I. Zhu, M. J. Stiller, *J. Am. Acad. Dermatol.* **2001**, *45*, 420.
- [61]R. S. Packard, *J. Antimicrob. Chemother.* **1982**, *10*, 65.
- [62]H. W. van Hamersvelt, H. J. Kloke, D. J. de Jong, R. A. Koene, F. T. Huysmans, *J. Hypertens* **1996**, *14*, 1041.
- [63]K. Wellington, S. J. Keam, *Drugs* **2006**, *66*, 837.
- [64]Y. Tanetani, T. Fujioka, J. Horita, K. Kaku, T. Shimizu, *J. Pestic. Sci.* **2011**, *36*, 357.
- [65]R. F. Brookes, L. G. Copping, *Pestic. Sci.* **1975**, *6*, 665.

- [66]T. L. Grey, A. Diera, J. M. Moore, K. S. Rucker, C. L. Butts, *Weed Technol.* **2017**, *31*, 651.
- [67]a) M. Baunach, L. Ding, K. Willing, C. Hertweck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13279;
b) S. P. B. Ovenden, R. J. Capon, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1246.
- [68]a) J. K. Laha, S. Sharma, *ACS Omega* **2018**, *3*, 4860; b) K. Nobushige, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6506.
- [69]A. Wilsily, F. Tramutola, N. A. Owston, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5794.
- [70]a) S. Oae (Ed.) *Organic Chemistry of Sulfur*, Springer US, Boston, MA, **1977**; b) C. J. M. Stirling (Ed.) *Organic sulphur chemistry. Structure, mechanism and synthesis ; [proceedings of the VIth International Conference on Organic Sulphur Chemistry, held at Bangor, North Wales, U. K. in July 1974]*, Butterworth, London, **1975**; c) C. J. M. Stirling, S. Patai, Z. Rappoport (Eds.) *The chemistry of functional groups*, Wiley, Chichester England, New York, **1988**; d) G. H. Whitham, *Organosulfur chemistry*, Oxford Univ. Press, Oxford, **1995**.
- [71]X.-Q. Pan, J.-P. Zou, W.-B. Yi, W. Zhang, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7481.
- [72]S. Shaaban, S. Liang, N.-W. Liu, G. Manolikakes, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1947.
- [73]S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, L. M. Parisi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4719.
- [74]S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, L. M. Parisi, *Synlett* **2003**, 361.
- [75]S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, L. M. Parisi, R. Bernini, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5608.
- [76]D. C. Reeves, S. Rodriguez, H. Lee, N. Haddad, D. Krishnamurthy, C. H. Senanayake, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2870.
- [77]L. A. Smyth, E. M. Phillips, V. S. Chan, J. G. Napolitano, R. Henry, S. Shekhar, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1285.
- [78]G. Le Duc, E. Bernoud, G. Prestat, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Iazzetti, D. Madec, G. Poli, *Synlett* **2011**, *2011*, 2943.
- [79]B. P. Bandgar, S. V. Bettigeri, J. Phopase, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2105.
- [80]H. Suzuki, H. Abe, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6239.
- [81]J. M. Baskin, Z. Wang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4423.
- [82]W. Zhu, D. Ma, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2696.
- [83]D. Ma, S. Niu, J. Zhao, X. Jiang, Y. Jiang, X. Zhang, T. Sun, *Chin. J. Chem.* **2017**, *35*, 1661.
- [84]M. Yang, H. Shen, Y. Li, C. Shen, P. Zhang, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 26295.
- [85]M. Bian, F. Xu, C. Ma, *Synthesis* **2007**, *2007*, 2951.

- [86]Y. Peng, *J. Chem. Res. (S)* **2014**, 38, 447.
- [87]Y.-Q. Yuan, S.-R. Guo, *Synlett* **2011**, 2011, 2750.
- [88]S. H. Gund, R. S. Shelkar, J. M. Nagarkar, *RSC Adv.* **2015**, 5, 62926.
- [89]K. Zhang, X.-H. Xu, F.-L. Qing, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 7658.
- [90]X. Yang, Y. Cao, E. Li, P. Zhang, Z. Hou, *Appl. Organometal. Chem.* **2014**, 28, 785.
- [91]H. Yang, Y. Li, M. Jiang, J. Wang, H. Fu, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 5652.
- [92]W. Zhang, K. Li, B. Zhao, *J. Chem. Res. (S)* **2014**, 38, 269.
- [93]A. Kar, I. A. Sayyed, W. F. Lo, H. M. Kaiser, M. Beller, M. K. Tse, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3405.
- [94]M. Kantam, B. Neelima, B. Sreedhar, R. Chakravarti, *Synlett* **2008**, 2008, 1455.
- [95]C. Beaulieu, D. Guay, Z. Wang, D. A. Evans, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3233.
- [96]F. Huang, R. A. Batey, *Tetrahedron* **2007**, 63, 7667.
- [97]B. T. V. Srinivas, V. S. Rawat, K. Konda, B. Sreedhar, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 805.
- [98]F. Hu, X. Lei, *ChemCatChem* **2015**, 7, 1539.
- [99]Y. Fu, W. Zhu, X. Zhao, H. Hugel, Z. Wu, Y. Su, Z. Du, D. Huang, Y. Hu, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 4295.
- [100] H. Yue, C. Zhu, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 1371.
- [101] M. J. Cabrera-Afonso, Z.-P. Lu, C. B. Kelly, S. B. Lang, R. Dykstra, O. Gutierrez, G. A. Molander, *Chem. Sci.* **2018**, 9, 3186.
- [102] a) A. Shavnya, S. B. Coffey, A. C. Smith, V. Mascitti, *Org. Lett.* **2013**, 15, 6226; b) E. J. Emmett, B. R. Hayter, M. C. Willis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 10204; c) C. S. Richards-Taylor, D. C. Blakemore, M. C. Willis, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 222; d) A. Shavnya, K. D. Hesp, V. Mascitti, A. C. Smith, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 13571; e) A. S. Deeming, C. J. Russell, M. C. Willis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 747; f) M. W. Johnson, S. W. Bagley, N. P. Mankad, R. G. Bergman, V. Mascitti, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 4404; g) R. Mao, D. Zheng, H. Xia, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 693; h) H. Zhu, Y. Shen, Q. Deng, J. Chen, T. Tu, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 12473; i) N. von Wolff, J. Char, X. Frogneux, T. Cantat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 5616; j) D. Zheng, M. Chen, L. Yao, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 985; k) D. Zheng, R. Mao, Z. Li, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 359; l) A. S. Deeming, C. J. Russell, A. J. Hennessy, M. C. Willis, *Org. Lett.* **2014**, 16, 150; m) N. Margraf, G. Manolikakes, *J. Org. Chem.* **2015**, 80,

- 2582; n) B. N. Roche, K. B. Bahnck, M. Herr, S. Lavergne, V. Mascitti, C. Perreault, J. Polivkova, A. Shavnya, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 154.
- [103] Y. Chen, M. C. Willis, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 3249.
- [104] E. J. Emmett, B. R. Hayter, M. C. Willis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12679.
- [105] R. M. BAUM, *Chem. Eng. News* **2009**, *87*, 3.
- [106] Y. Fang, Z. Luo, X. Xu, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 59661.
- [107] M. P. Bertrand, *Org. Prep. Proc. Int.* **1994**, *26*, 257.
- [108] T. Liu, Y. Li, L. Lai, J. Cheng, J. Sun, J. Wu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3605.
- [109] a) M. S. Kharasch, F. R. Mayo, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2468; b) R. A. Gossage, L. A. van de Kuil, G. van Koten, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 423.
- [110] H. Wang, Q. Lu, C.-W. Chiang, Y. Luo, J. Zhou, G. Wang, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 595.
- [111] J. Wen, W. Shi, F. Zhang, D. Liu, S. Tang, H. Wang, X.-M. Lin, A. Lei, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3131.
- [112] R. Fu, W.-J. Hao, Y.-N. Wu, N.-N. Wang, S.-J. Tu, G. Li, B. Jiang, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1452.
- [113] R. Mao, Z. Yuan, Y. Li, J. Wu, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 8176.
- [114] J. J. Petkowski, W. Bains, S. Seager, *J. Nat. Prod.* **2018**, *81*, 423.
- [115] C. Ballatore, D. M. Huryn, A. B. Smith, *ChemMedChem* **2013**, *8*, 385.
- [116] O. Sköld, *Drug Resist. Update* **2000**, *3*, 155.
- [117] a) A. B. Reitz, G. R. Smith, M. H. Parker, *Expert opinion on therapeutic patents* **2009**, *19*, 1449; b) J. D. Wilden, *J. Chem. Res. (S)* **2010**, *34*, 541.
- [118] M. J. Tozer, E. A. Harper, S.B. Kalindjian, M. J. Pether, N. P. Shankley, G. F. Watt, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1825.
- [119] a) A. Kleemann, *Pharmaceutical Substances. Syntheses, patents and applications of the most relevant APIs*, Thieme, Stuttgart, **2009**; b) K. A. Scott, J. T. Njardarson, *Topics in Current Chemistry* **2018**, *376*, 5.
- [120] a) G. Domagk, *Angew. Chem.* **1935**, *48*, 657; b) P. Gelmo, *J. Prakt. Chem.* **1908**, *77*, 369.
- [121] a) D. D. Woods, *Br. J. Exp. Pathol.* **1940**, *21*, 74; b) D. D. Woods, P. Fildes, *Chem. Ind.* **1940**, *59*, 133; c) G. Domagk, *Dtsch. med. Wochenschr.* **1935**, *61*, 829.

- [122] J. T. Macfarlane, M. Worboys, *Med. Hist.* **2008**, *52*, 47.
- [123] a) F. Weber, G. Sedelmeier, *Nachr. Chem.* **2013**, *61*, 528; b) F. Weber, G. Sedelmeier, *Nachr. Chem.* **2014**, *62*, 997.
- [124] D. J. Webb, S. Freestone, M. J. Allen, G. J. Muirhead, *Am. J. Cardiol.* **1999**, *83*, 21.
- [125] K. E. Kim, G. Onesti, J. H. Moyer, C. Swartz, *Am. J. Cardiol.* **1971**, *27*, 407.
- [126] S. E. Nissen, S. J. Nicholls, I. Sipahi, P. Libby, J. S. Raichlen, C. M. Ballantyne, J. Davignon, R. Erbel, J. C. Fruchart, J.-C. Tardif et al., *JAMA* **2006**, *295*, 1556.
- [127] P. L. McCormack, *Drugs* **2011**, *71*, 2457.
- [128] G. B. Stewart, A. S. Pullin, C. Tyler, *Environ. Manage.* **2007**, *40*, 747.
- [129] L. C. Morejohn, T. E. Bureau, J. Molè-Bajer, A. S. Bajer, D. E. Fosket, *Planta* **1987**, *172*, 252.
- [130] M. Yoshinari, Y. Kubota, S. Inami, T. Fujita, *J. Pestic. Sci.* **1997**, *22*, 176.
- [131] a) J. M. Law, S. C. Stark, K. Liu, N. E. Liang, M. M. Hussain, M. Leiendecker, D. Ito, O. Verho, A. M. Stern, S. E. Johnston et al., *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 944; b) C. J. Bungard, P. D. Williams, J. Schulz, C. M. Wiscount, M. K. Holloway, H. M. Loughran, J. J. Manikowski, H.-P. Su, D. J. Bennett, L. Chang et al., *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 1292; c) P. Liu, T. J. Lanza, M. Chioda, C. Jones, H. R. Chobanian, Y. Guo, L. Chang, T. M. Kelly, Y. Kan, O. Palyha et al., *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 933; d) B. Blass, *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 12.
- [132] S. I. Kang, Y. H. Bae, *J. Control. Release* **2002**, *80*, 145.
- [133] S. Bazban-Shotorbani, M. M. Hasani-Sadrabadi, A. Karkhaneh, V. Serpooshan, K. I. Jacob, A. Moshaverinia, M. Mahmoudi, *J. Control. Release* **2017**, *253*, 46.
- [134] a) A. Burhop, R. Weck, J. Atzrodt, V. Derdau, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 1418; b) G. Cheng, P. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 8183.
- [135] M. Ashfaq, S. S. A. Shah, T. Najjam, S. Shaheen, G. Rivera, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2013**, *10*, 160.
- [136] a) M. Májek, M. Neumeier, A. Jacobi von Wangelin, *ChemSusChem* **2017**, *10*, 151; b) J. R. DeBergh, N. Niljianskul, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10638; c) M. Zhu, W. Wei, D. Yang, H. Cui, L. Wang, G. Meng, H. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4789.
- [137] E. Gilbert, *Synthesis* **1969**, *1969*, 3.

- [138] a) J. L. García Ruano, A. Parra, L. Marzo, F. Yuste, V. M. Mastranzo, *Tetrahedron* **2011**, 67, 2905; b) Q. Wang, X.-Y. Tang, M. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 10811.
- [139] F. E. Scully, K. Bowdring, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5077.
- [140] Y. Chen, *Synthesis* **2016**, 48, 2483.
- [141] E. J. Emmett, C. S. Richards-Taylor, B. Nguyen, A. Garcia-Rubia, B. R. Hayter, M. C. Willis, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 4007.
- [142] W. Li, H. Li, P. Langer, M. Beller, X.-F. Wu, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 3101.
- [143] S. Ye, J. Wu, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10037.
- [144] S. Ye, J. Wu, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7753.
- [145] X. Wang, L. Xue, Z. Wang, *Org. Lett.* **2014**, 16, 4056.
- [146] S. Ye, H. Wang, Q. Xiao, Q. Ding, J. Wu, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 3225.
- [147] D. Zheng, Y. An, Z. Li, J. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2451.
- [148] W. Li, M. Beller, X.-F. Wu, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 9513.
- [149] Y. Li, D. Zheng, Z. Li, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 574.
- [150] Y. Wang, B. Du, W. Sha, H. Mei, J. Han, Y. Pan, *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 1313.
- [151] A. S. Deeming, C. J. Russell, M. C. Willis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1168.
- [152] H. Konishi, H. Tanaka, K. Manabe, *Org. Lett.* **2017**, 19, 1578.
- [153] Y. Chen, P. R. D. Murray, A. T. Davies, M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 8781.
- [154] X. Tang, L. Huang, C. Qi, X. Wu, W. Wu, H. Jiang, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 6102.
- [155] a) A. R. Katritzky, V. Rodriguez-Garcia, S. K. Nair, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1849; b) J. F. O'Connell, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4775; c) N. B. Palakurthy, D. Dev, S. Rana, K. C. Nadimpally, B. Mandal, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 2627; d) N. B. Palakurthy, B. Mandal, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 7132.
- [156] T. I. Al-Warhi, H. M.A. Al-Hazimi, A. El-Faham, *J. Saudi Chem. Soc.* **2012**, 16, 97.
- [157] T. Liu, D. Zheng, Z. Li, J. Wu, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 2653.
- [158] F. Zhang, D. Zheng, L. Lai, J. Cheng, J. Sun, J. Wu, *Org. Lett.* **2018**, 20, 1167.
- [159] Z. Shao, H. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 560.
- [160] A. S. Tsai, J. M. Curto, B. N. Rocke, A.-M. R. Dechert-Schmitt, G. K. Ingle, V. Mascitti, *Org. Lett.* **2016**, 18, 508.
- [161] S. Protti, M. Fagnoni, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, 8, 1499.

- [162] a) M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, S. Bienz, L. Bigler, T. Fox, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **2016**; b) "Reference Solar Spectral Irradiance. Air Mass 1.5", aufgerufen unter: <http://rredc.nrel.gov/solar/spectra/am1.5/>, **2018**.
- [163] "Key World Energy Statistics 2017", aufgerufen unter: <https://www.iea.org/publications/freepublications/publication/KeyWorld2017.pdf>, **2017**.
- [164] R. M. Navarro, M. C. Sánchez-Sánchez, M. C. Alvarez-Galvan, F. d. Valle, J. L. G. Fierro, *Energy Environ. Sci.* **2009**, *2*, 35.
- [165] A. Studer, D. P. Curran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 58.
- [166] G. Ciamician, *Science* **1912**, *36*, 385.
- [167] D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77.
- [168] B. König, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 1979.
- [169] A. Albin, M. Fagnoni, *Green Chem.* **2004**, *6*, 1.
- [170] C. G. Bochet, *Synlett* **2004**, 2268.
- [171] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.
- [172] T. Koike, M. Akita, *Inorg. Chem. Front.* **2014**, *1*, 562.
- [173] C. C. Le, M. K. Wismer, Z.-C. Shi, R. Zhang, D. V. Conway, G. Li, P. Vachal, I. W. Davies, D. W. C. MacMillan, *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 647.
- [174] Z. J. Garlets, J. D. Nguyen, C. R. J. Stephenson, *Isr. J. Chem.* **2014**, *54*, 351.
- [175] C.-L. Sun, Z.-J. Shi, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9219.
- [176] C. B. Larsen, O. S. Wenger, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 2039.
- [177] N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075.
- [178] a) J. Luo, J. Zhang, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 873; b) E. H. Discekici, N. J. Treat, S. O. Poelma, K. M. Mattson, Z. M. Hudson, Y. Luo, C. J. Hawker, J. Read de Alaniz, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11705; c) C. Ramanan, A. L. Smeigh, J. E. Anthony, T. J. Marks, M. R. Wasielewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 386; d) A. Yari, M. Saidikhah, *J. Fluoresc.* **2012**, *22*, 993.
- [179] H. Kisch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 812.
- [180] C. G. S. Lima, T. de M. Lima, M. Duarte, I. D. Jurberg, M. W. Paixão, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1389.

- [181] M. Smith, *March's advanced organic chemistry. Reactions, mechanisms, and structure*, Wiley, Hoboken, **2013**.
- [182] D. Frackowiak, *J. Photochem. Photobiol. B, Biol.* **1988**, *2*, 399.
- [183] D. M. Arias-Rotondo, J. K. McCusker, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5803.
- [184] J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1617.
- [185] M. A. Cismesia, T. P. Yoon, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5426.
- [186] M. Majek, F. Filace, A. J. von Wangelin, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 981.
- [187] H. J. Kuhn, S. E. Braslavsky, R. Schmidt, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 2105.
- [188] C. G. Hatchard, C. A. Parker, *Proc. Royal Soc. A* **1956**, *235*, 518.
- [189] M. Montalti, *Handbook of Photochemistry*, CRC Press, Hoboken, **2006**.
- [190] A. D. Kirk, C. Namasivayam, *Anal. Chem.* **1983**, *55*, 2428.
- [191] I. Ghosh, T. Ghosh, J. I. Bardagi, B. König, *Science* **2014**, *346*, 725.
- [192] a) I. Ghosh, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7676; b) A. Graml, I. Ghosh, B. König, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3552.
- [193] H. Roth, N. Romero, D. Nicewicz, *Synlett* **2016**, *27*, 714.
- [194] K. L. Skubi, T. R. Blum, T. P. Yoon, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10035.
- [195] J. C. Tellis, D. N. Primer, G. A. Molander, *Science* **2014**, *345*, 433.
- [196] Z. Zuo, D. T. Ahneman, L. Chu, J. A. Terrett, A. G. Doyle, D. W. C. MacMillan, *Science* **2014**, *345*, 437.
- [197] a) J. Twilton, C. Le, P. Zhang, M. H. Shaw, R. W. Evans, D. W. C. MacMillan, *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 52; b) C. Vila, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 1790.
- [198] B. Zhu, L.-K. Yan, Y. Geng, H. Ren, W. Guan, Z.-M. Su, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 5968.
- [199] J. A. Terrett, J. D. Cuthbertson, V. W. Shurtleff, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2015**, *524*, 330.
- [200] a) J. C. Tellis, C. B. Kelly, D. N. Primer, M. Jouffroy, N. R. Patel, G. A. Molander, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1429; b) Y.-Y. Gui, L. Sun, Z.-P. Lu, D.-G. Yu, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 522; c) D. C. Fabry, M. Rueping, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1969; d) E. Jahn, U. Jahn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13326.
- [201] a) E. B. Corcoran, M. T. Pirnot, S. Lin, S. D. Dreher, D. A. DiRocco, I. W. Davies, S. L. Buchwald, D. W. C. MacMillan, *Science* **2016**, *353*, 279; b) E. R. Welin, C. Le, D. M. Arias-Rotondo, J. K. McCusker, D. W. C. MacMillan, *Science* **2017**, *355*, 380; c) T. Kim, S. J.

- McCarver, C. Lee, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3488; d) M. S. Oderinde, N. H. Jones, A. Juneau, M. Frenette, B. Aquila, S. Tentarelli, D. W. Robbins, J. W. Johannes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13219; e) R. J. Key, A. K. Vannucci, *Organometallics* **2018**, *37*, 1468.
- [202] M. Jouffroy, C. B. Kelly, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 876.
- [203] J. Santandrea, C. Minozzi, C. Cruché, S. K. Collins, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12255.
- [204] B. A. Vara, X. Li, S. Berritt, C. R. Walters, E. J. Petersson, G. A. Molander, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 336.
- [205] M. S. Oderinde, M. Frenette, D. W. Robbins, B. Aquila, J. W. Johannes, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1760.
- [206] M. S. Oderinde, A. Varela-Alvarez, B. Aquila, D. W. Robbins, J. W. Johannes, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7642.
- [207] a) O. Gutierrez, J. C. Tellis, D. N. Primer, G. A. Molander, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4896; b) M. D. Levin, S. Kim, F. D. Toste, *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 293.
- [208] a) M. Drost, *Bachelorarbeit*, Goethe-Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, **2014**; b) V. Luciano, *Bachelorarbeit*, Goethe-Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, **2014**; c) N. Margraf, *Dissertation*, Goethe-Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, **2015**.
- [209] a) V. P. Ananikov, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1964; b) V. Ritleng, M. Henrion, M. J. Chetcuti, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 890; c) S. Z. Tasker, E. A. Standley, T. F. Jamison, *Nature* **2014**, *509*, 299.
- [210] D. R. Stuart, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 15852.
- [211] H. Bonin, E. Fouquet, F.-X. Felpin, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3063.
- [212] N. Hazari, P. R. Melvin, M. M. Beromi, *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 25.
- [213] X.-H. Fan, L.-M. Yang, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 1467.
- [214] a) C. Biewer, C. Hamacher, A. Kaiser, N. Vogt, A. Sandleben, M. T. Chin, S. Yu, D. A. Vicic, A. Klein, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 12716; b) J. Magano, S. Monfette, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3120; c) J. D. Shields, E. E. Gray, A. G. Doyle, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2166; d) E. A.

- Standley, S. J. Smith, P. Müller, T. F. Jamison, *Organometallics* **2014**, *33*, 2012; e) M. Wada, K. Nishiwaki, Y. Kawasaki, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1982**, 1443.
- [215] A. S. Kashin, V. P. Ananikov, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11117.
- [216] A. Jouyban, M. A. A. Fakhree, A. Shayanfar, *J. Pharm. Pharm. Sci.* **2010**, *13*, 524.
- [217] X.-F. Wu, K. Natte, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 336.
- [218] B. M. Rosen, K. W. Quasdorf, D. A. Wilson, N. Zhang, A.-M. Resmerita, N. K. Garg, V. Percec, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1346.
- [219] P. Arora, V. Arora, H. S. Lamba, D. Wadhwa, *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2012**, *3*, 2947.
- [220] D. C. Blakemore, L. Castro, I. Churcher, D. C. Rees, A. W. Thomas, D. M. Wilson, A. Wood, *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 383.
- [221] T. Cernak, K. D. Dykstra, S. Tyagarajan, P. Vachal, S. W. Krska, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 546.
- [222] K. Brune, *Acute Pain* **1997**, *1*, 33.
- [223] M. Boolell, M. J. Allen, S. A. Ballard, S. Gepi-Attee, G. J. Muirhead, A. M. Naylor, I. H. Osterloh, C. Gingell, *Int. J. Impot. Res.* **1996**, *8*, 47.
- [224] I. Ghosh, R. S. Shaikh, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 8544.
- [225] X.-L. Yu, J.-R. Chen, D.-Z. Chen, W.-J. Xiao, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8275.
- [226] a) M. Chen, Z.-T. Huang, Q.-Y. Zheng, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11686; b) X. Li, C. Zhou, P. Diao, Y. Ge, C. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1296; c) A. Tranquilino, S. R.C.P. Andrade, A. P. M. da Silva, P. H. Menezes, R. A. Oliveira, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1265; d) X. Zhao, T.-X. Liu, G. Zhang, *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 677; e) Y. Zheng, F.-L. Qing, Y. Huang, X.-H. Xu, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3477.
- [227] a) C. M. M. da Silva Corrêa, M. A. B. C. S. Oliveira, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 711; b) J. L. Kice, G. Guaraldi, C. G. Venier, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3561; c) P. Koch, E. Ciuffarin, A. Fava, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5971.
- [228] D. Zheng, Y. Li, Y. An, J. Wu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8886.
- [229] M. Sheng, D. Frurip, D. Gorman, *J. Loss Prev. Process Ind.* **2015**, *38*, 114.
- [230] a) V. V. Grushin, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 315; b) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299.
- [231] a) A. Baralle, L. Fensterbank, J.-P. Goddard, C. Ollivier, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10809; b) Y. Chen, C. Shu, F. Luo, X. Xiao, G. Zhu, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 5373; c) G.

- Fumagalli, S. Boyd, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4398; d) X. Gong, J. Chen, J. Liu, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 2221; e) M. N. Hopkinson, B. Sahoo, F. Glorius, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2794; f) Y. Li, T. Koike, M. Akita, *Synlett* **2016**, *27*, 736; g) S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3517; h) D. Sun, K. Yin, R. Zhang, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 1335.
- [232] H. Jiang, Y. Cheng, R. Wang, Y. Zhang, S. Yu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6164.
- [233] M. Tobisu, T. Furukawa, N. Chatani, *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 1203.
- [234] A. F. Fearnley, J. An, M. Jackson, P. Lindovska, R. M. Denton, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 4987.
- [235] S. Laclef, M. Turks, P. Vogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8525.
- [236] E. A. Merritt, B. Olofsson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052.
- [237] A. Boelke, P. Finkbeiner, B. J. Nachtsheim, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1263.
- [238] J. Malmgren, S. Santoro, N. Jalalian, F. Himo, B. Olofsson, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10334.
- [239] B. Olofsson in *Hypervalent Iodine Chemistry* (Ed.: T. Wirth), Springer International Publishing, Cham, **2016**, pp. 135–166.
- [240] K. Aradi, B. Tóth, G. Tolnai, Z. Novák, *Synlett* **2016**, *27*, 1456.
- [241] a) Y. Cheng, S. Yu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2962; b) H. Hennig, O. Brede, R. Billing, J. Schönewerk, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2114.
- [242] J. M. Kanamueller, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1971**, *33*, 4051.
- [243] C. Chatgililoglu in *Sulphones and Sulphoxides (1988)* (Eds.: S. Patai, Z. Rappoport, C. Stirling), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **1988**, pp. 1089–1113.
- [244] X. Wang, T. Liu, D. Zheng, Q. Zhong, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 2455.
- [245] W. Wei, J. Wen, D. Yang, M. Guo, Y. Wang, J. You, H. Wang, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 768.
- [246] W. Yang, S. Yang, P. Li, L. Wang, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7520.
- [247] D. Zheng, J. Yu, J. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11925.
- [248] D. Prat, A. Wells, J. Hayler, H. Sneddon, C. R. McElroy, S. Abou-Shehada, P. J. Dunn, *Green Chem.* **2016**, *18*, 288.
- [249] H. Woolven, C. González-Rodríguez, I. Marco, A. L. Thompson, M. C. Willis, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4876.

- [250] "Preise von DABSO und Schwefeldioxid in Gasflaschen", aufgerufen unter:
<https://www.sigmaaldrich.com/germany.html>, **2018**.
- [251] Y. Li, Y. Lu, R. Mao, Z. Li, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1745.
- [252] a) V. Carreras, A. H. Sandtorv, D. R. Stuart, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1279; b) E. Lindstedt, M. Reitti, B. Olofsson, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11909; c) T. L. Seidl, S. K. Sundalam, B. McCullough, D. R. Stuart, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1998.
- [253] L. Shi, H. Wang, H. Yang, H. Fu, *Synlett* **2015**, *26*, 688.
- [254] T. Liu, D. Zheng, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1079.
- [255] P.-Y. Ji, M.-Z. Zhang, J.-W. Xu, Y.-F. Liu, C.-C. Guo, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5181.
- [256] X. Li, X. Xu, P. Hu, X. Xiao, C. Zhou, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7343.
- [257] Y.-Y. Jiang, S. Liang, C.-C. Zeng, L.-M. Hu, B.-G. Sun, *Green Chem.* **2016**, *18*, 6311.
- [258] W. Wei, J. Wen, D. Yang, J. Du, J. You, H. Wang, *Green Chem.* **2014**, *16*, 2988.
- [259] J. Liu, S. Zhuang, Q. Gui, X. Chen, Z. Yang, Z. Tan, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 3196.
- [260] T. Shen, Y. Yuan, S. Song, N. Jiao, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4115.
- [261] D. Xia, T. Miao, P. Li, L. Wang, *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 1919.
- [262] M.-Z. Zhang, P.-Y. Ji, Y.-F. Liu, J.-W. Xu, C.-C. Guo, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2976.
- [263] a) J.-R. Chen, X.-Y. Yu, W.-J. Xiao, *Synthesis* **2015**, *47*, 604; b) R.-J. Song, Y. Liu, Y.-X. Xie, J.-H. Li, *Synthesis* **2015**, *47*, 1195.
- [264] a) N. R. Ball-Jones, J. J. Badillo, A. K. Franz, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5165; b) C. V. Galliford, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748; c) J. E. M. N. Klein, R. J. K. Taylor, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 6821; d) C. Marti, E. M. Carreira, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 2209; e) A. Millemaggi, R. J. K. Taylor, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 4527; f) G. S. Singh, Z. Y. Desta, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104; g) B. Trost, M. Brennan, *Synthesis* **2009**, *2009*, 3003; h) F. Zhou, Y.-L. Liu, J. Zhou, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1381.
- [265] a) P. Chen, G. Liu, *Synthesis* **2013**, *45*, 2919; b) T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214; c) B. E. Smart, *J. Fluor. Chem.* **2001**, *109*, 3; d) O. A. Tomashenko, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475; e) H. L. Yale, *J. Med. Chem.* **1959**, *1*, 121.
- [266] a) Y. Li, T. Miao, P. Li, L. Wang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1735; b) M. Singh, A. K. Yadav, L. D. S. Yadav, R. K. P. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3198.

- [267] a) L.-L. Mao, D.-G. Zheng, X.-H. Zhu, A.-X. Zhou, S.-D. Yang, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 232; b) J. Tang, P. Sivaguru, Y. Ning, G. Zanoni, X. Bi, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4026.
- [268] S. Murarka, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1735-1753.
- [269] F. J. R. Klauck, M. J. James, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12336.
- [270] Á. Gutiérrez-Bonet, J. C. Tellis, J. K. Matsui, B. A. Vara, G. A. Molander, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 8004.
- [271] A. C. Sun, E. J. McClain, J. W. Beatty, C. R. J. Stephenson, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3487.
- [272] K. Lin, C. B. Kelly, M. Jouffroy, G. A. Molander, *Org. Synth.* **2017**, *94*, 16.
- [273] R. R. Merchant, J. T. Edwards, T. Qin, M. M. Kruszyk, C. Bi, G. Che, D.-H. Bao, W. Qiao, L. Sun, M. R. Collins et al., *Science* **2018**, *360*, 75.
- [274] a) E. J. Horn, B. R. Rosen, P. S. Baran, *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 302; b) A. I. Ilovaisky, V. M. Merkulova, M. N. Elinson, G. I. Nikishin, *Russ. Chem. Rev.* **2012**, *81*, 381; c) S. Möhle, M. Zirbes, E. Rodrigo, T. Gieshoff, A. Wiebe, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6018; d) A. Wiebe, T. Gieshoff, S. Möhle, E. Rodrigo, M. Zirbes, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5594; e) M. Yan, Y. Kawamata, P. S. Baran, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230; f) M. Yan, Y. Kawamata, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4149; g) J.-i. Yoshida, K. Kataoka, R. Horcajada, A. Nagaki, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2265.