

Methodenentwicklung zur Synthese von Aminosäurederivaten

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der

Naturwissenschaften

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

von Juliette Halli

geb. am 20. August 1987 in Eberbach

Frankfurt am Main 2017

D30

vom Fachbereich (14) Biochemie, Chemie und Pharmazie
der Goethe-Universität Frankfurt am Main als Dissertation angenommen.

Dekan: Prof. Dr. M. Karas

Gutachter: (1) Dr. G. Manolikakes

(2) Prof. Dr. M. W. Göbel

Die vorliegende Arbeit wurde unter wissenschaftlicher Betreuung von Herrn Dr. Georg Manolikakes, Habilitand bei Herrn Prof. Dr. Michael W. Göbel, 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 November 2013 bis Juli 2017 angefertigt.

Datum der Disputation: 11. Februar 2019

Vorwort

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

Folgende Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Kapitel 3.1.1:

Synthesis of *N*-Acyl-*N,O*-acetals from Aldehydes, Amides and Alcohols

Juliette Halli, Kamil Hofmann, Tamara Beisel, Georg Manolikakes*, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4624–4627.

Kapitel 3.1.2:

Nickel-Catalyzed Synthesis of Enamides and Enecarbamates *via* Isomerization of Allylamides and Allylcarbamates

Juliette Halli, Philipp Kramer, Maren Bechthold, Georg Manolikakes*, *Adv. Syn. Catal.* **2015**, 357, 3321 – 3324.

Kapitel 3.1.3:

Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

Juliette Halli, Michael Bolte, Jan Bats, Georg, Manolikakes*, *Org. Lett.* 2017, 19, 674–677.

Das Manuskript folgender Teil der Arbeit befindet sich noch im Bearbeitungsverfahren:

Kapitel 3.2

Bi(OTf)₃-Catalyzed Diastereoselective One-Pot Synthesis of 1,3-Diamines With Three Continuous Stereogenic Centers

Juliette Halli, Philipp Kramer, Jennifer Grimmer, Kamil Hofman, Georg Manolikakes*,

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.

Des Weiteren 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, 1. August 2017

I. Abbildungsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis.....	XI
II.	Abbildungsverzeichnis.....	XIII
III.	Schemataverzeichnis.....	XIV
IV.	Tabellenverzeichnis.....	XVIII
V.	Abkürzungsverzeichnis.....	XIX
VI.	Abstract.....	XX
VII.	Kurzfassung.....	XXII
1	Einleitung.....	27
1.1	<i>N-Acylimine und N-Alkoxy-carbonylimine.....</i>	30
1.1.1	Eigenschaften und Reaktivität.....	30
1.1.2	Verwendung und Einsatz von <i>N</i> -Acyliminen.....	32
1.1.3	<i>N</i> -Acyl- <i>N,O</i> -Acetale.....	37
1.2	<i>Enamide und Encarbamate.....</i>	40
1.2.1	Eigenschaften und Reaktivität.....	40
1.2.2	Verwendung und Einsatz von Enamiden und Encarbamaten.....	41
1.2.3	Synthese von Enamiden und Encarbamaten.....	44
1.3	<i>1,3-Diamine.....</i>	46
1.3.1	Vorkommen und Bedeutung.....	46
1.3.2	Synthese von 1,3-Diaminen.....	46
2	Zielsetzung und Aufgabenstellung.....	59
3	Ergebnisse und Diskussion.....	63
3.1	<i>Kumulativer Teil.....</i>	63
3.1.1	Synthese von <i>N</i> -Acyl- <i>N,O</i> -Acetalen ausgehend von Amiden, Aldehyden und Alkoholen.....	63
3.1.2	Nickel-katalysierte Herstellung von Enamiden und Encarbamaten.....	69
3.1.3	Modulare, Zweistufiger Ansatz zur Stereodivergenten Synthese von 1,3-Diaminen mit drei Fortlaufenden Stereozentren.....	73
3.2	<i>Unveröffentlichte Ergebnisse.....</i>	82

Abbildungsverzeichnis

3.2.1	Bismut-katalysierte, diastereoselektive Ein-Topf-Reaktion zur Synthese von 1,3-Diaminen mit drei fortlaufenden Stereozentren.....	82
4	Zusammenfassung und Ausblick	93
5	Anhang	99
5.1	<i>Anhang A</i>	99
5.1.1	Publikation: Synthesis of <i>N</i> -Acyl- <i>N,O</i> -acetals from Aldehydes, Amides and Alcohols.....	99
5.2	<i>Anhang B</i>	129
5.2.1	Publikation: Nickel-Catalyzed Synthesis of Enamides and Enecarbamates <i>via</i> Isomerization of Allylamides and Allylcarbamates	129
5.3	<i>Anhang C</i>	159
5.3.1	Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters.....	159
5.4	<i>Anhang D</i>	209
5.4.1	Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen	209
5.5	<i>Anhang F</i>	285
5.5.1	Lebenslauf der Verfasserin	285
6	Literaturangaben	289

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1 Links: Chirale Moleküle lassen sich durch bestimmte Symmetrieeoperationen nicht zur Deckung bringen. Rechts: (S)- und (R)-Carvon unterscheiden sich an ihrem chiralen Zentrum und an ihrem Geruch.....	27
Abbildung 1-2 Enantiomerenpaare von Arzneistoffen, die unterschiedliche pharmakologische Wirkungen besitzen.....	28
Abbildung 1-3 Naturstoffe, die das <i>N,O</i> -Hemiaminal- (Zampanolid) bzw. das <i>N,O</i> -Acetal-Motiv (Psymberin und Pederin) aufweisen.....	37
Abbildung 1-4 Enolether, Enamine und die weniger reaktiven, dafür stabileren, Enamide und Encarbamate.....	40
Abbildung 1-5 Ausgewählte Beispiele für die 1,3-Diamin-Einheit in biologisch aktiven Natur- und Arzneistoffen.....	46
Abbildung 3-1 Chelatisierende Wirkung des Mg^{2+} Gegenions führt zur Produktbildung. Postuliert wird hierbei ein zyklischer Übergangszustand.....	64
Abbildung 3-2 Luftstabile und lagerbare Ni(II)- σ -Arylkomplexe, die in der Lage sind, in situ eine Ni(0)-Spezies zu generieren.....	69

III. Schemataverzeichnis

Scheme V-1 New diastereoselective method for the preparation of 1,3-diamines with three continuous stereogenic centers.	XX
Scheme V-2 New synthesis for the starting materials <i>N</i> -acyl- <i>N,O</i> -acetals 10 and enamides 12	XXI
Schema VI-1 Neue modulare Sequenz zum stereodivergenten Aufbau aller möglicher Diastereomere einer 1,3-Diamin-Einheit mit drei fortlaufenden Stereozentren.	XXII
Schema VI-2 Neue Synthesewege für <i>N,O</i> -Acetale 9 und Enamide 11	XXIII
Schema 1-1 Stereodivergente Synthese aller möglichen Isomere eines 1,3-Aminoalkohol-Strukturmotivs.	29
Schema 1-2 Imin-Bildung durch Kondensation einer Carbonyl- 21 mit einer Amin-Komponente 22 . Das elektrophile Iminiumion 25 kann durch verschiedene Nucleophile (Nu) abgefangen werden.	30
Schema 1-3 Reaktivitätsvergleich verschiedener Imin Spezies mit elektronenziehenden Gruppen an der Stickstofffunktion.	30
Schema 1-4 Generierung von <i>N</i> -Acyliminen und -ionen via Kondensation von Amiden und Carbonylfunktionen oder durch die Eliminierung einer geeigneten Abgangsgruppe aus einem Vorläufermoleküls (engl. precursor).....	31
Schema 1-5 Lewis-Säure-vermittelte Hetero-Diels-Alder-Reaktion eines <i>N</i> -Acylimins mit Vinylacetat zum Dihydrooxazin mit anschließender Ringöffnung zum Aminosäurederivat.	32
Schema 1-6 Yb(fod) ₃ -katalysierte Hetero-Diels-Alder eines isolierten <i>N</i> -Acylimins mit einem Enolether. ...	32
Schema 1-7 Enantioselektive Umsetzung eines <i>N</i> -Acylimin mit dem Enolether Dihydropyran. Entgegen der Erwartung reagieren zyklische Enolether hierbei nicht in einer [4+2]-Cycloaddition.	33
Schema 1-8 α -Amidoalkylierung eines Sulfonylimins durch einen Silylenolether katalysiert durch einen chiralen Kupferkomplex.....	33
Schema 1-9 Enantioselektive Aza-Friedel-Crafts Reaktion und nachfolgende Derivatisierung/Umsetzung zum Lacton 58	34
Schema 1-10 Enantioselektive Friedel-Crafts-Reaktion mit verschiedenen Indol-Derivaten katalysiert durch eine chirale Phosphorsäure.	34
Schema 1-11 Photoredox-katalysierte Erzeugung eines <i>N</i> -Acyliminiumions 67 mit anschließendem Abfangen durch geeignete Nucleophile. Unter anderem konnte eine Aza-Friedel-Crafts-Reaktion durchgeführt werden.	35
Schema 1-12 Im Arbeitskreis Manolikakes entwickelte Aza-Friedel-Crafts-Multikomponentenreaktion zur Herstellung von α -Arylglycinen, ihrerseits nicht-natürliche Aminosäurederivate.	35
Schema 1-13 Synthese von Allyl- und Propargylcarbamaten ausgehend von α -Amidosulfonen.	36
Schema 1-14 Asymmetrische Variante der Hosomi-Sakurai-Reaktion.	37

Schema 1-15 Ausgewählte Herstellungsverfahren für <i>N,O</i> -Acetale mit vergleichsweise breitem Substratspektrum.	38
Schema 1-16 Unerwünschte Nebenreaktion bei der Behandlung α -alkylsubstituierter α -Amidosulfone mit einer Base. Hierbei kommt es zur Eliminierung und zur Bildung des korrespondierenden Enamides.....	38
Schema 1-17 Synthesewege für <i>N,O</i> -Acetale, die in ihrer Substratbreite stark eingeschränkt sind.	39
Schema 1-18 Ambiphiles Reaktionsverhalten der Enamide.....	40
Schema 1-19 Asymmetrische Hydrierungsreaktionen von Enamiden zu den korrespondierenden chiralen Aminen.....	41
Schema 1-20 Hetero-Diels-Alder mit inversem Elektronenbedarf mit dem Enamid in der Rolle des Dienophils.	42
Schema 1-21 Die Povarov-Reaktion, formell den Aza-Diels-Alder-Reaktionen zuzuordnen handelt es sich eher um eine Abfolge von Additions- und Eliminierungsreaktionen.....	42
Schema 1-22 [2+2]-Cycloadditionen an Encarbamate.	43
Schema 1-23 Nukleophile diastereo- und enantioselektive Addition von Encarbamaten an Ethylglyoxylat.	44
Schema 1-24 Überblick über die gängigsten Syntheserouten für Enamide.	45
Schema 1-25 Rh-katalysierte oxidative Zyklisierung von Sulfamateestern mit anschließender Ringöffnungsreaktion zum azyklischen, einfach Boc-geschützten 1,3-Diamin.....	47
Schema 1-26 Pd-katalysierte stereodivergente, diastereoselektive Synthese von 1,3- <i>syn</i> - und 1,3- <i>anti</i> -Tetrahydropyrimidinonen und anschließender Ringöffnung zu den freien 1,3-Diaminen.	48
Schema 1-27 Synthese einer zyklischen 1,3-Diamin-Einheit über die Ringöffnung eines Azetidiniumions.	48
Schema 1-28 Synthese von 1,3-Diaminen über die regioselektive Ringöffnung von Aziridinen.....	49
Schema 1-29 Synthese von 1,3-Diaminen über die reduktive Ringöffnung von Pyrimidinen.....	49
Schema 1-30 Diastereoselektive Synthese von 1,3-Diaminen durch die nukleophile Addition von Organocer-Reagenzien an Dihydropyrazole und anschließender reduktiver Ringöffnung zur 1,3-Diamin-Einheit.	49
Schema 1-31 Diastereoselektive Synthese von β -Hydroxyaminen ausgehend von Enaminen und Iminiumionen.....	50
Schema 1-32 Diastereoselektive Synthese von 1,3-Diaminen ausgehend von Enaminen und Iminiumsalzen.	50
Schema 1-33 Erste asymmetrische Addition von Enamiden an Imine.	51
Schema 1-34 Enantioselektive Addition von Enamiden an Iminen katalysiert durch chirale Phosphorsäure-Derivate.....	52
Schema 1-35 Aza-En-Reaktion-basierter Mechanismus zur Bildung des β -Iminoimins.	52
Schema 1-36 Enantioselektive Umsetzung von Enamiden mit <i>N,O</i> -Acetalen katalysiert durch chirale Phosphorsäurederivate.....	53
Schema 1-37 Ein-Topf-Reaktion zur Bildung eines 1,3- <i>syn</i> -1,3-Diamins.	53

Schemataverzeichnis

Schema 1-38 Ein-Topf-Reaktion zur Herstellung chiraler 1,2- <i>anti</i> -1,3-Diamine katalysiert durch chirale Phosphorsäurederivate.	54
Schema 1-39 Addition cyclischer Imine an Sulfonylimine mit anschließender Reduktion zum 1,3-Diamin mit drei fortlaufenden Stereozentren.	55
Schema 2-1 Zielsetzung und zentrale Aufgabenstellung der im Rahmen der Doktorarbeit zu bearbeitenden Projekte.	59
Schema 2-2 Ein-Topf-Reaktion zur diastereoselektiven Synthese von 1,2- <i>anti</i> -2,3- <i>anti</i> -1,3-Diaminen.	60
Schema 2-3 Im Kontext der Dissertation zu entwickelnde Synthesen der Startmaterialien zur Herstellung der 1,3-Diamine.	60
Schema 3-1 Allgemeines Reaktionsschema zur Synthese von <i>N,O</i> -Acetalen aus Amidien, Aldehyden und Alkoholen.	63
Schema 3-2 Substratbereich verschiedener Aldehyde.	66
Schema 3-3 Ausgewählte Kombinationen aus verschiedenen Amidien mit unterschiedlichen Aldehyden.	67
Schema 3-4 Substratbereich verschiedener Alkohole bei der Herstellung von <i>N,O</i> -Acetalen.	68
Schema 3-5 Isomerisierung von <i>N</i> -Allylamiden zu den korrespondierenden Enamiden.	69
Schema 3-6 Substratbereich verschiedener <i>N</i> -Allylamide, -carbamate und -harnstoffe.	71
Schema 3-7 Ni-katalysierte "long-distance"-Isomerisierung über mehr als eine Bindung.	72
Schema 3-8 Vorangegangene Arbeiten im Vergleich zur vorliegenden Arbeit.	73
Schema 3-9 Diastereoselektive Ein-Topf-Reduktion zur Synthese von 249a und 249b.	74
Schema 3-10 Relative 1,2-Kontrolle: Zweistufige Synthese von 249a und 249b.	75
Schema 3-11 Kontrolle der 2,3-Konfiguration: Diastereoselektive Darstellung aller vier möglichen Diastereomere der 1,3,5-Trimethoxy-substituierten 1,3-Diamine 252a-d mit drei fortlaufenden Stereozentren.	76
Schema 3-12 Kontrolle der 2,3-Konfiguration: Diastereoselektive Darstellung aller vier möglichen Diastereomere der 2-Methoxythiophen-substituierten 1,3-Diamine 255a-d mit drei fortlaufenden Stereozentren.	77
Schema 3-13 Kontrolle der 2,3-Konfiguration: Diastereoselektive Darstellung aller vier möglichen Diastereomere der 2-Methylfuran-substituierten 1,3-Diamine 257a-d mit drei fortlaufenden Stereozentren.	78
Schema 3-14 Herstellung der <i>iPr</i> -substituierten <i>N,O</i> -Acetale 258a und 258b mit anschließender diastereoselektiver Umsetzung zu den Furan-Derivaten 258a-d.	79
Schema 3-15 Synthese von Intermediaten 262 und 263, die ein achirales Zentrum an der C2-Position besitzen.	80
Schema 3-16 Zusammenfassung der Reagenz- und Substratkontrolle.	81
Schema 3-17 Vorangegangener Arbeit zur diastereoselektiven Synthese von 1,3-Diaminen und die daraus folgende Weiterentwicklung zur Ein-Topf-Reaktion.	82
Schema 3-18 Ein-Topf-Umsetzung des entsprechenden (<i>Z</i>)-Enamides zum 1,3-Diamin.	85

Schemataverzeichnis

Schema 3-19 Substratbereich verschiedener Enamide bezüglich der Ein-Topf-Synthese von 1,3-Diaminen.	86
Schema 3-20 Substratbereich der <i>N,O</i> -Acetale bezüglich der Ein-Topf-Synthese von 1,3-Diaminen.....	87
Schema 3-21 Substratbereich verschiedener Nukleophile bezüglich der Ein-Topf-Synthese von 1,3-Diaminen.....	88
Schema 4-1 Neue Synthese von <i>N,O</i> -Acetalen ausgehend von Amiden, Aldehyden und Alkoholen. Die ausgewählten Produktbeispiele zeigen die hohe Modularität dieser Methode.	93
Schema 4-2 Nickel-katalysierte Isomerisierung von <i>N</i> -Allylamiden und -carbamaten zu den entsprechenden Enamiden und -carbamaten.	94
Schema 4-3 Bi(OTf) ₃ -katalysierte Ein-Topf-Reaktion zur selektiven Synthese von 1,2- <i>anti</i> -2,3- <i>anti</i> -1,3-Diaminen.....	96

IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1 Optimierung der Base für die erste Teilreaktion zum <i>N,O</i> -Hemiaminal	64
Tabelle 3-2 Optimierung der Säure für die zweite Teilreaktion (Transacetalisierung)	65
Tabelle 3-3 Reaktionsoptimierung für die Isomerisierung <i>N</i> -Allylbenzamid zum korrespondierenden Enamid	70
Tabelle 3-4 Optimierungsreaktion zur Identifikation eines geeigneten Katalysatorsystems.	84

V. Abkürzungsverzeichnis

[Rh ₂ (esp) ₂]	Dirhodium($\alpha,\alpha',\alpha',\alpha'$ -tetramethyl-1,3-benzoldipropionat) ₂
°C	Grad Celsius (Temperatureinheit)
Ar	Aryl-Rest
Ar-H	Aromat
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonylrest
bspw.	beispielsweise
Bz	Benzoyl-Rest
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CBz	Benzyloxycarbonylrest
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis (engl. <i>diastereomeric ratio</i>)
E	Elektrophil
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss (engl. <i>enantiomeric excess</i>)
Et	Ethylrest
<i>et al.</i>	lateinisch für „und andere“
fod	(3 <i>Z</i>)-6,6,7,7,8,8,8-Heptafluor-2,2-dimethyl-5-oxo-3-octen-3-olat
h	Stunde(n) (Zeiteinheit, engl. (<i>hour</i>))
HetAr	Heteroaryl-Rest
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
<i>in situ</i>	lateinisch für „am Ort“
<i>iPr</i>	<i>iso</i> -Propylrest
LDA	Lithiumdiisopropylamid
L-DOPA	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
LG	Abgangsgruppe (engl. <i>leaving group</i>)
Me	Methylrest
min	Minute(n) (Zeiteinheit, engl. <i>minute(s)</i>)
<i>nBu</i>	<i>n</i> -Butylrest
<i>n-BuLi</i>	<i>n</i> -Butyllithium
NMR	Kernspinresonanz(-Spektroskopie) (engl. <i>nuclear magnetic resonance</i>)
Nr.	Nummer
Nu	Nukleophil
Ph	Phenylrest
Phth	Phthaloyl-Rest
pin	Pinakol-Rest
ppm	Teile von einer Million (engl. <i>parts per million</i> = Faktor 10 ⁻⁶)
RT	Raumtemperatur
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl-Rest
Troc	Trichlorethanol-Rest
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonylrest
u. a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel

VI. Abstract

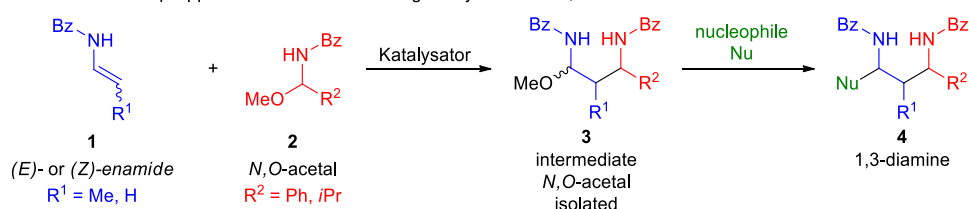
Development of New Methods for the Synthesis of Amino Acid Derivatives

Dissertation of Juliette Halli

submitted August 2017 and carried out under the guidance of Dr. Georg Manolikakes at the Institute of Organic Chemistry and Chemical Biology, Department of Biochemistry, Chemistry and Pharmacy, Goethe-University Frankfurt am Main (Germany)

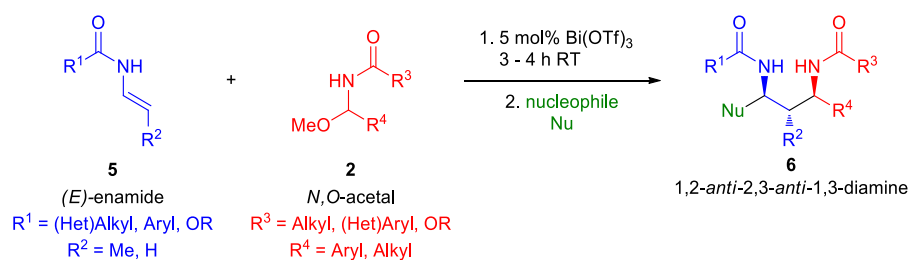
In general, the selective yet efficient construction of a complete set of all possible stereoisomers of any given structure represents a formidable challenge and an important synthetic problem. Access to all stereoisomers is mandatory for the evaluation of new active pharmaceutical ingredients. The 1,3-diamine motif **4** (see Scheme V-1) is an important structural feature in natural products, biologically active compounds, or chiral ligands. This scaffold can be found as backbone of the manzacidins, the phytotoxin ascaulitoxin, and a whole class of HIV-protease inhibitors. Some interesting synthetic approaches are based on the reaction of an enamine with an imine species followed by a subsequent trapping of the newly formed imine with a suitable nucleophile, e.g. reduction with a hydride source. Although these methods enable an efficient and stereoselective synthesis of 1,3-diamines, they only provide access to 1,3-diamines with one or two stereogenic centers and more importantly to only one stereoisomer. However, efficient and predictable methods to prepare all stereoisomers of a given target molecule bearing multiple stereogenic centers from readily available precursors are rare but would be highly desirable. The construction of the individual stereocenters can be controlled by the enamide configuration for the second stereocenter and a variation of the reaction conditions for the third stereocenter.

1 Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters



- | | |
|---|---|
| (i) 1,2-configuration is controlled via the enamide geometry
(E)-enamide --> 1,2- <i>anti</i> -control
(Z)-enamide --> 1,2- <i>syn</i> -control | (ii) 2,3-configuration is controlled via the reaction conditions
(Lewis)acidic conditions --> 2,3- <i>anti</i> -control
basic conditions --> 2,3- <i>syn</i> -control |
|---|---|

2 Bi(OTf)₃-catalyzed modular One-Pot Sequence for the Diastereoselective Synthesis of 1,2-*anti*-2,3-*anti*-1,3-Diamines

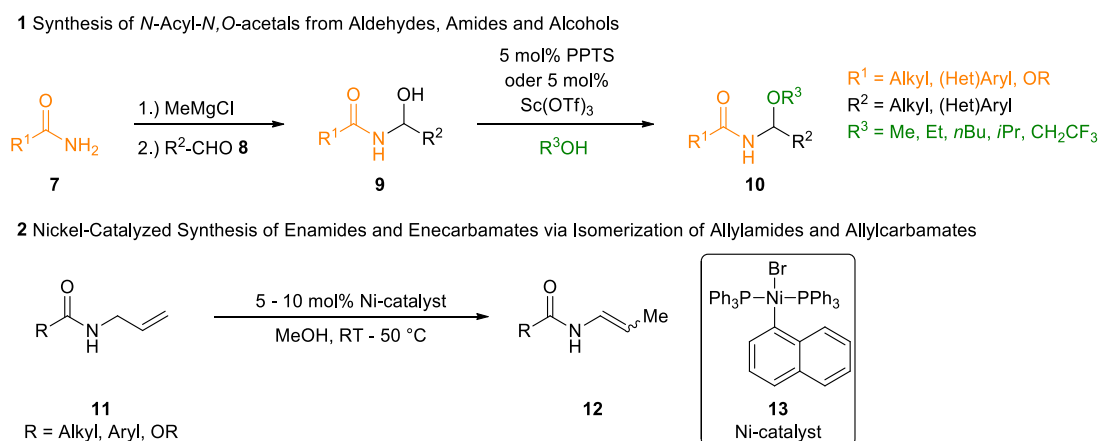


Scheme VI-1 New diastereoselective method for the preparation of 1,3-diamines with three continuous stereogenic centers.

Hence, our procedure provides a versatile platform for a unified and stereoconvergent preparation of synthetically challenging 1,3-diamines. In summary, we have developed a highly modular, stereoconvergent

two step enamide/acylimine-based approach for the synthesis of 1,3-diamines **4** with three continuous stereocenters (see Scheme V-1). Our procedure provides simple access to the complete tetrad of stereoisomers of a 1,3-diamine structure **4** from a small set of readily available starting materials.

Next, we were able to develop a Bismuth catalyzed one-pot reaction for the diastereoselective synthesis of 1,2-*anti*-2,3-*anti*-1,3-diamines **6**. This method is insensitive to air and moisture, highly modular and provides rapid access to a large number of different substituted 1,3-diamines (Scheme 1, 2nd equation). Additionally, this synthesis is scaleable and therefore the 1,3-diamines are accessible in multigram amounts. New methods for the synthesis of the starting materials were also investigated in the course of this work (Scheme V-2, 1st equation). To date the methods for the efficient preparation of *N,O*-acetals **10** have decisive drawbacks. Especially reactions performed on a multigram-scale the yield of the desired product dropped dramatically or proved to be unreliable and irreproducible. The new method for the efficient and modular synthesis of *N,O*-acetals **10** consists of two single steps. (i) magnesium-mediated addition of an amide or carbamate (**7**) to an aldehyde **8** and (ii) acid-catalyzed transacetalization of the obtained *N,O*-hemiaminals **9** to the corresponding *N*-acyl-*N,O*-acetals **10**. This new protocol has a very broad scope, provides an efficient and rapid access to various *N*-acyl-*N,O*-acetals **10** and is amendable to multigram-scale (>10 g) synthesis. For the synthesis of 1,3-diamines, we were looking for a scaleable, operationally simple yet efficient synthesis of enamides and -carbamates **12**. With these requirements in mind the Nickel(0)-catalyzed isomerization of *N*-allylamides and -carbamates **11** reported by Lei *et al.* looked very promising at first glance. However, the employed Ni(0) catalyst, Ni(PPh₃)₄, is very air sensitive and necessitates the application of a glovebox or specialized equipment for safe handling. In the last years, easily accessible, air-stable Ni(II)- σ -aryl complexes like compound **13** have been used as efficient precatalysts for various cross-coupling reactions (Scheme V-2, 2nd equation). These complexes can catalyze the isomerization of *N*-allylamides, respectively -carbamates, for the synthesis of enamides **12**. The scope of the reaction encompasses various substituted *N*-allylamides and -carbamates as well as homoallylamides. The reaction can be performed on a multigram-scale without specialized glove-box equipment or Schlenk techniques.



Scheme VI-2 New synthesis for the starting materials *N*-acyl-*N,O*-acetals **10** and enamides **12**.

VII. Kurzfassung

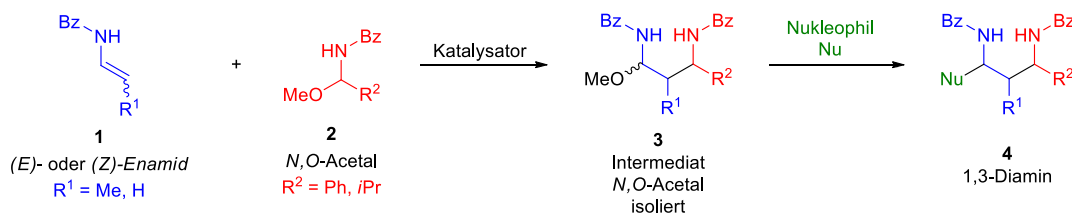
Methodenentwicklung zur Synthese von Aminosäurederivaten

Dissertation von Juliette Halli

Eingereicht im August 2017 und angefertigt unter der wissenschaftlichen Betreuung von Dr. Georg Manolikakes am Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie des Fachbereichs (14) Biochemie, Chemie und Pharmazie der Goethe-Universität Frankfurt am Main.

Der gezielte, effiziente Aufbau komplexer Struktureinheiten, die mehrere Stereozentren besitzen, ist bis heute eine der größten Herausforderungen in der organischen Synthese. Gerade hinsichtlich der Wirkstoffentwicklung ist es von großer Bedeutung alle möglichen Stereoisomere einer Verbindung zugänglich zu machen. Die 1,3-Diamin-Struktureinheit **4** (siehe Schema VI-1) ist Bestandteil interessanter Naturstoffe, biologisch aktiver Substanzen oder chiraler Liganden. Dieses Motiv ist bspw. im Rückgrat der Manzacidine, einer Familie mariner Alkaloide, im Phytotoxin Ascaulitoxin oder in verschiedenen HIV-Protease-Inhibitoren zu finden. Ein wesentlicher Teil der Synthesemethoden zum Aufbau dieses interessanten Motives basieren auf der Umsetzung eines Enamins mit einer Iminspezies und anschließendem Abfangen durch ein geeignetes Nucleophil. Über diese bestehenden Methoden können jedoch meistens nur ein oder zwei neue Stereozentren aufgebaut werden oder es ist nur ein einzelnes Isomer zugänglich. Vorhersagbare, einheitliche und effiziente Syntheserouten, die den Zugang zu allen möglichen Isomeren einer Zielstruktur mit mehreren fortlaufenden Stereozentren garantieren, sind deshalb von großem Interesse.

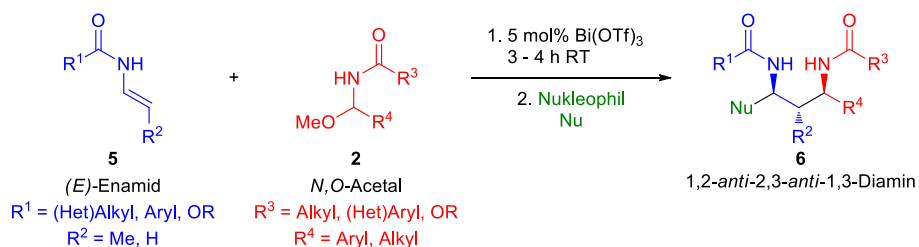
1 Modulare zweistufige stereodivergente Synthese aller möglichen Diastereomere einer 1,3-Diamin-Einheit



(i) 1,2-Konfiguration über Enamid Geometrie
(E)-Enamid --> 1,2-*anti*-Kontrolle
(Z)-Enamid --> 1,2-*syn*-Kontrolle

(ii) 2,3-Konfiguration über Reaktionsbedingungen
(Lewis)saurer Bedingungen --> 2,3-*anti*-Kontrolle
basische Bedingungen --> 2,3-*syn*-Kontrolle

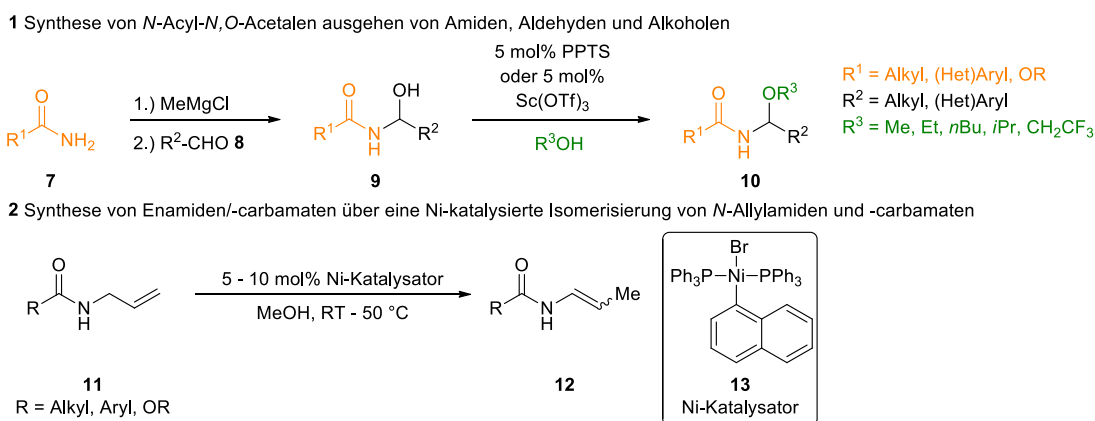
2 Bi(OTf)₃-katalysierte Ein-Topf-Sequenz zur diastereoselektiven Synthese von 1,2-*anti*-2,3-*anti*-1,3-Diaminen



Schema VII-1 Neue modulare Sequenz zum stereodivergenten Aufbau aller möglicher Diastereomere einer 1,3-Diamin-Einheit mit drei fortlaufenden Stereozentren.

Zusammenfassend konnte erfolgreich eine neue hoch modulare, stereokonvergente, Enamid/Acylimin-basierte Methode zur Synthese von 1,3-Diaminen mit drei fortlaufenden Stereozentren entwickelt werden

(siehe Schema VI-1, erste Reaktionsgleichung). Diese Route bietet Zugang zur kompletten Tetrade möglicher Diastereomere, ausgehend von einfach zugänglichen Startmaterialien. Die Konfiguration der beiden zuerst gebildeten Stereozentren kann durch die Enamid-Geometrie kontrolliert werden ((*E*) → 1,2-*anti*, (*Z*) → 1,2-*syn*-Konfiguration). Die 2,3-Konfiguration kann hingegen über die geschickte Wahl der Reagenzien und den damit assoziierten Reaktionsbedingungen gesteuert werden. Somit garantiert diese neue Synthesemethode die einheitliche und stereokonvergente Herstellung der synthetisch herausfordernden 1,3-Diamine. Weiterhin konnte eine Bi(OTf)₃-katalysierte Ein-Topf-Sequenz zur diastereoselektiven Synthese von 1,2-*anti*-2,3-*anti*-1,3-Diaminen **6** etabliert werden (siehe Schema VI-1, zweite Reaktionsgleichung). Diese Reaktion ist unempfindlich gegenüber Luft- und Feuchtigkeit, gewährt modularen Zugang zu einer Vielzahl verschiedener 1,3-Diamine und ist skalierbar, wodurch die 1,3-Diamine im Multigramm-Maßstab verfügbar sind. Darüber hinaus konnten neue, effizientere Synthesemethoden für die benötigten Startmaterialien entwickelt werden (siehe Schema VI-2, erste Reaktionsgleichung).

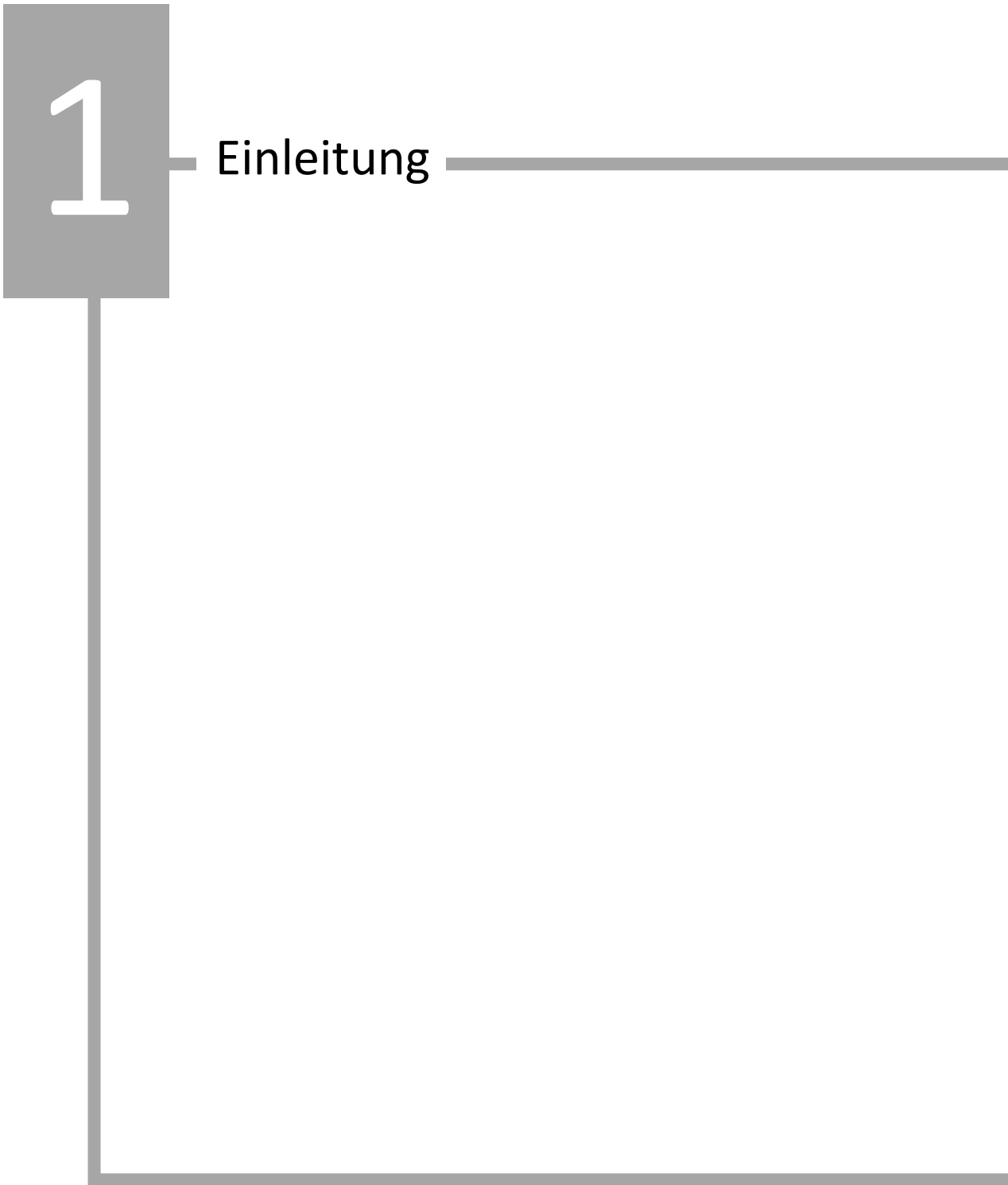


Schema VII-2 Neue Synthesewege für *N*,*O*-Acetale **9** und Enamide **11**.

Bekannte Synthesemethoden zur Herstellung der *N*,*O*-Acetale **10** sind meist in ihrem Substratbereich eingeschränkt oder weisen Probleme hinsichtlich der Skalierbarkeit auf. Die neue Synthesemethode besteht aus zwei unabhängigen Schritten. (i) Magnesium-vermittelte Addition von Amiden und Carbamaten (**7**) an die entsprechenden Aldehyde **8** und (ii) Säure-katalysierte Transacetalisierung der im ersten Schritt erhaltenen *N*,*O*-Hemiaminale **9** zu den gewünschten *N*,*O*-Acetalen **10**. Diese Synthese zeichnet sich durch einen breiten Substratbereich aus und ermöglicht den effizienten und schnellen Zugang einer Vielzahl an *N*,*O*-Acetalen **10**, auch in größeren Mengen im Multigrammaußmaßstab (>10 g). Auch die Synthese der Enamide **12** sollte möglichst skalierbar, einfach durchzuführen sein und effizienten Zugang bieten. Unter diesen Gesichtspunkten sah die Ni(PPh₃)₄-katalysierte Isomerisierung von *N*-Allylamiden **11** zunächst vielversprechend aus. Dieser Katalysator setzt allerdings den Einsatz einer Glovebox voraus. In den letzten Jahren kamen vermehrt stabile und lagerbare Ni(II)-Arylkomplexe **13** in Kreuzkupplungsreaktionen zum Einsatz da diese Verbindungen als Ni(0)-Vorläufermoleküle betrachtet werden können (siehe Schema VI-2, zweite Reaktionsgleichung). Diese Komplexe waren ebenfalls in der Lage die Isomerisierung verschiedenster *N*-Allylamide und -carbamate (**11**) zu katalysieren, ohne Zuhilfenahme komplizierter Inertgastechiken und in bester Skalierbarkeit bis in den Multigrammbereich.

1

Einleitung



1 Einleitung

Die Errungenschaften der synthetischen (organischen) Chemie haben innerhalb des letzten Jahrhunderts maßgeblich dazu beigetragen, unseren Lebensstandard zu erhöhen und die damit einhergehende Lebensqualität stetig zu verbessern. So viel wie die Chemie zu unserer Lebensweise im Hier und Jetzt beiträgt, stehen vor allem auch die organischen Synthetiker in der Pflicht, nicht nur bestehende Herstellungsrouten effizienter, wirtschaftlicher und ökologisch nachhaltiger zu gestalten, sondern auch neue Synthesewege zu ergründen.^[1] Gerade im Kampf gegen allgegenwärtige und andauernde Krankheiten der Menschheit oder hinsichtlich der Nahrungsmittelversorgung der stetig wachsenden Weltbevölkerung ist die organische Synthese von zentraler Bedeutung.^[2,3] So ist die Nachfrage nach immer neuen Strukturmotiven und neuen Substanzen gerade in der Pharma- und Agrochemie-Branche seit Jahren ununterbrochen gewachsen.^[1] Auf der anderen Seite ist in Zeiten immer knapper werdender Ressourcen vor allem die Fragestellung nach nachhaltigen, aber gleichzeitig wirtschaftlich vertretbaren, Synthesewegen von größerer Bedeutung denn je. So ist es mittlerweile nicht mehr die Frage, ob ein Strukturmotiv synthetisiert werden kann, sondern auf welche Art und Weise.^[3,4,5,6] Vor allem Fragestellungen hinsichtlich Ökonomie als auch Ökologie sind entscheidend („Green Chemistry“).^[1,3,5-7] Hierbei müssen vor allem die verwendeten Startmaterialien und Katalysatoren betrachtet werden. Auch die Anzahl der Reaktionsschritte bis hin zum gewünschten Endprodukt ist, vor allem im Hinblick auf die Aufreinigungsschritte, nicht zu vernachlässigen.^[6] Sowohl neue Substanzklassen zugänglich zu machen, dies aber gleichzeitig effizient zu gestalten, ist eine zentrale Aufgabenstellung der synthetisch tätigen Chemiker.

Insbesondere bei der Suche nach immer neuen Substanz- und Wirkstoffklassen lässt es sich heutzutage nicht vermeiden, sogenannte chirale Zentren in die Moleküle einzubauen.^[8] Der stereochemische Begriff der „Chiralität“ (auch „Händigkeit“ genannt) beschreibt die räumliche Anordnung von Atomen in einem Molekül.^[9] Chirale Moleküle können durch keine Symmetrieoperation mit ihrem Spiegelbild zur Deckung gebracht werden (siehe Abbildung 1, linke Seite). Chiralität ist in der Natur und in unserem Alltag allgegenwärtig. So sind rechte und linke Hand, rechts- und linksdrehende Schneckenhäuser oder Spielwürfel chirale Beispiele unseres Alltags.

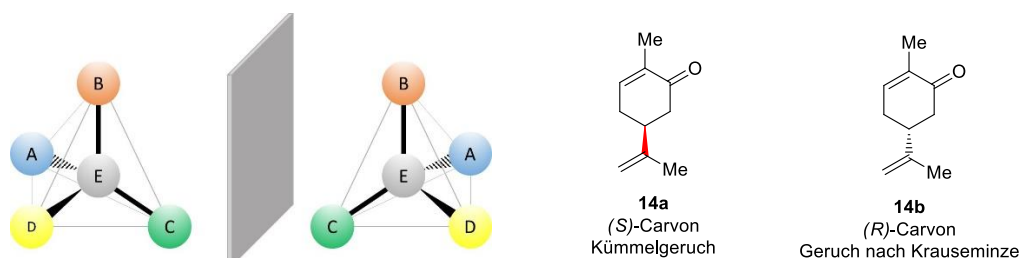


Abbildung 1-1 Links: Chirale Moleküle lassen sich durch bestimmte Symmetrieoperationen nicht zur Deckung bringen. Rechts: (S)- und (R)-Carvon unterscheiden sich an ihrem chiralen Zentrum und an ihrem Geruch.

Bild und Spiegelbild, ein Enantiomerenpaar, unterscheidet sich in der Konfiguration, also der räumlichen Anordnung, der chiralen Zentren. Meist sind diese Zentren Kohlenstoffatome, welche vier verschiedene

Einleitung

Substituenten besitzen. Enantiomere besitzen zwar eine Reihe gleicher physikalischer Eigenschaften, jedoch können bezüglich der biologischen Wirkung gravierende Unterschiede auftreten. Ein Beispiel hierfür liefert die Substanzklasse der Carvone (siehe Abbildung 1, rechte Seite).^[10] Während (*S*)-Carvon **14a** für den Menschen nach Kümmel riecht, besitzt (*R*)-Carvon **14b** einen charakteristischen Duft nach Krauseminze. Faszinierender Weise unterscheiden sich die beiden Moleküle in ihrem räumlichen Aufbau an lediglich einem Kohlenstoffatom, dem chiralen Zentrum.

Unterschiedliche Enantiomere können jedoch nicht nur den Geruchssinn unterschiedlich reizen, sie können auch unterschiedliche therapeutische oder pharmakologische Effekte mit sich bringen (siehe Abbildung 1-2).^[8] Der Grund hierfür liegt in der Chiralität unserer Natur. Sowohl die Bestandteile der DNA, als auch die der Proteine liegen in der Natur in enantiomerenreiner Form vor.^[11] So kommen die Bausteine der Proteine, die natürlich vorkommenden Aminosäuren, enantiomerenrein vor. Diese Eigenschaft ist die Grundvoraussetzung, dass sich komplexere Proteinstrukturen, wie bspw. Enzyme oder Rezeptoren, überhaupt erst bilden können. Deren chirale Umgebung macht es möglich ein Enantiomer selektiv binden zu können. In diesem Zusammenhang erlangte der Wirkstoff Thalidomid **15** (Contergan) in den 1950er Jahren traurige Berühmtheit (siehe Abbildung 1-2).^[12] Während das (*R*)-Enantiomer **15a** den erwünschten sedativen Effekt hervorruft, ist das entsprechende (*S*)-Enantiomer **15b** für die schwere fruchtschädigende Wirkung verantwortlich.

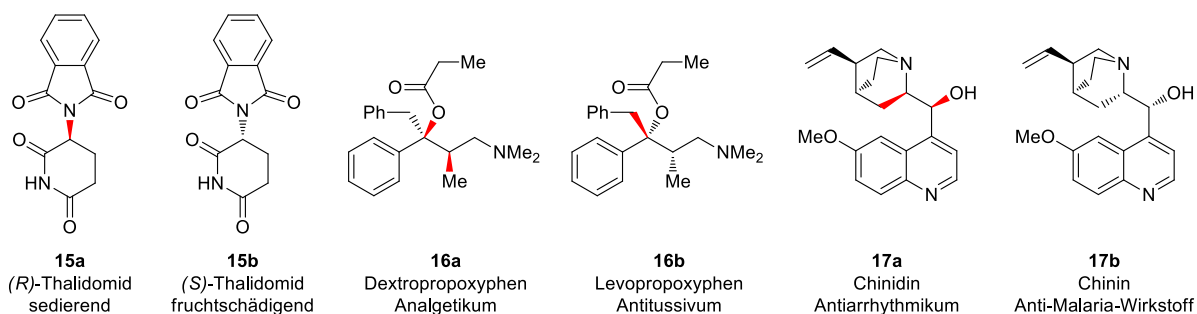


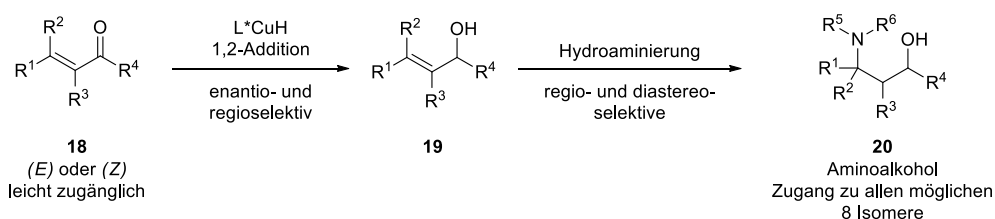
Abbildung 1-2 Enantiomerenpaare von Arzneistoffen, die unterschiedliche pharmakologische Wirkungen besitzen.

Unterschiedliche Isomere eines Arzneistoffes können außerdem unterschiedliche Indikationen besitzen. Dextropropoxyphen **16a** wird als Analgetikum eingesetzt, während das korrespondierende Enantiomer, Levopropoxyphen **16b**, als Antitussivum, also zur Stillung von Husten, Verwendung findet.^[13] Ähnlich verhält es sich bei Chinidin **17a**, einem Antiarrhythmikum, und dessen Enantiomer Chinin **17b**, das zur Bekämpfung von Malaria-Infektionen dient.^[14]

Diese Beispiele machen deutlich, warum es in der Wirkstoffforschung heutzutage unabdingbar ist, alle Isomere einer Substanz zugänglich zu machen und diese auch auf ihre pharmakologischen Potentiale hin zu untersuchen und zu charakterisieren. Einige Behörden setzten solche Untersuchungen bereits voraus, um einem neuen Wirkstoff die Zulassung zu gewähren.^[15] Daher ist es von großem Interesse, synthetische Methoden zu entwickeln, die den selektiven Zugang zu allen denkbaren Isomeren einer Verbindung ermöglichen.

Vor allem mit dem Aufkommen der asymmetrischen Organokatalyse Ende des letzten und Anfang des aktuellen Jahrtausends explodierten förmlich die Entwicklungen auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse.^[16] Der Aufbau eines Stereozentrums kann heute mit einer Vielzahl an Möglichkeiten kontrolliert durchgeführt werden.^[17] Hierzu zählen u.a. die Verwendung von chiralen Liganden und Metallkomplexen, chiralen Brønsted-Säuren oder die Nutzung der Harnstoff-Katalyse.^[16,18] Soll kontrolliert ein zweites Stereozentrum aufgebaut werden, beläuft sich die Zahl der möglichen Isomere schon auf ein Enantiomerenpaar und ein Diastereomerenpaar (Anzahl möglicher Isomere = 2^n , n = Anzahl der stereogenen Zentren).^[9] Bei der Synthese von Stereozentren, die in Nachbarschaft zueinander liegen, werden sie sich wechselseitig so beeinflussen, dass in manchen Fällen der Zugang zu bestimmten, weil z.B. energetisch ungünstigen, Isomeren verwehrt bleibt. Die gezielte stereoselektive Synthese azyklischer Struktureinheiten, die drei fortlaufende Stereozentren besitzen, ist bis heute eine große Herausforderung für jeden organischen Chemiker.^[19] Bei einer solchen Struktureinheit können acht verschiedene Isomere auftreten, wobei vier davon als Diastereomere vorliegen. So existieren bis dato im Vergleich wenige, einheitliche, stereodivergente Methoden, die den Zugang zu allen denkbaren Isomeren einer Struktureinheit mit mehreren fortlaufenden Stereozentren ermöglichen.

Buchwald *et al.* publizierten 2016 eine elegante Syntheseroute um alle möglichen Isomere einer 1,3-Aminoalkohol-Einheit mit bis zu drei benachbarten stereogenen Zentren zugänglich machen (siehe Schema 1-1).^[19] Durch die sequentielle Kupferhydrid-katalysierte Hydrosilylierung mit anschließender Hydroaminierung einfach zugänglicher Enale und Enone, konnten alle Enantiomere als auch alle Diastereomere gezielt hergestellt werden. Dieser stereodivergente Ansatz zeichnet sich durch einen hohen Grad an Chemo-, Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität aus.



Schema 1-1 Stereodivergente Synthese aller möglichen Isomere eines 1,3-Aminoalkohol-Strukturmotivs.

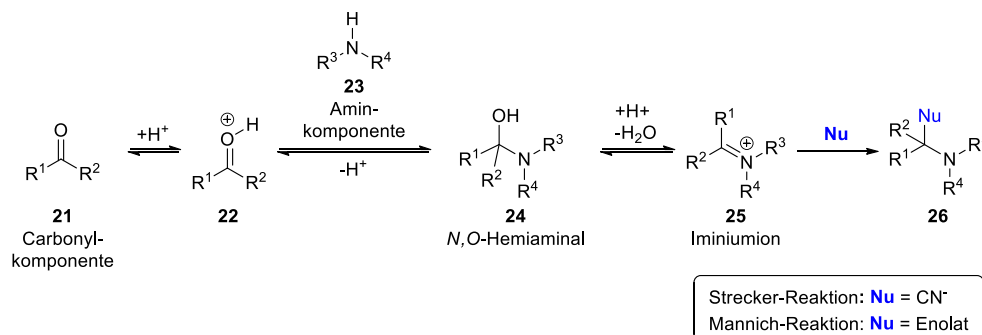
Einleitung

N-Acylimine und N-Alkoxy-carbonylimine

1.1 N-Acylimine und N-Alkoxy-carbonylimine

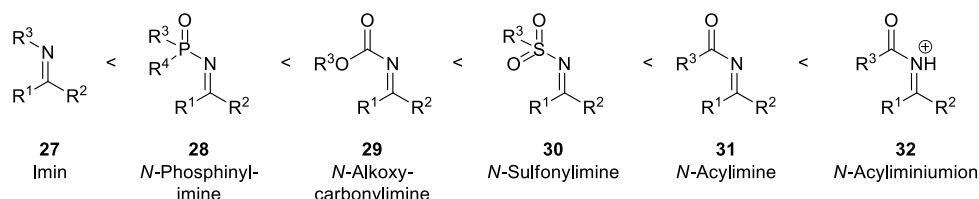
1.1.1 Eigenschaften und Reaktivität

Imine und Iminiumionen sind in der organischen Synthese von hoher Bedeutung.^[20–30] Sie sind wichtige Intermediate zur Knüpfung neuer C-C-Bindungen. Iminiumionen werden durch Kondensationsreaktionen aus den entsprechenden Aminen **23** und Carbonylfunktionen **21** durch Wasserabspaltung generiert (siehe Schema 1-2).^[20–30] Diese elektrophilen Spezies **25** können nachfolgend mit einer Vielzahl unterschiedlicher Nucleophile (**Nu**) zur Reaktion gebracht werden. Sie sind bspw. in der Mannich-^[31], oder der Strecker-Reaktion^[32] zu finden.



Schema 1-2: Imin-Bildung durch Kondensation einer Carbonyl- **21** mit einer Amin-Komponente **22**. Das elektrophile Iminiumion **25** kann durch verschiedene Nucleophile (**Nu**) abgefangen werden.

Die Verwendung von Iminen bzw. Iminiumionen ist oftmals aufgrund der relativ geringen Elektrophilie stark eingeschränkt. Sobald stärkere Nucleophile eingesetzt werden um diese geringere Reaktivität zu kompensieren, tritt das Problem etwaiger Nebenreaktionen auf. Mit einer erhöhten Nucleophilie geht eine erhöhte Basizität einher, was zu einer Deprotonierung gefolgt von einer Tautomerisierung des Imins zum korrespondierenden Enamin führen kann. Wird das Imin *in situ* aus Amin- und Keto-Funktionalität erzeugt, so kann das starke Nucleophil anstelle desamins an die Carbonylgruppe addieren, bevor es zur gewünschten Kondensation kommt.^[33] Um die Elektrophilie des Imins zu steigern, können verschiedene elektronenziehende Gruppen am Stickstoff angebracht werden (siehe Schema 1-3).^[33–40] Somit erhält man *N*-Phosphorylimine **28**, *N*-Alkoxy-carbonylimine **29**, *N*-Sulfonylimine **30** oder *N*-Acylimine **31**, (siehe Schema 1-3). Hierbei gelten die *N*-Acylimine **31** als die reaktivsten Derivate, deren Reaktivität nur noch durch den kationischen Charakter der *N*-Acyliminiumionen **32** übertroffen wird (siehe Schema 1-3).^[33–40] Diese elektrophileren Abkömmlinge einfacher Imine besitzen ein breites Anwendungsspektrum.^[33–40]

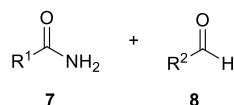


Schema 1-3: Reaktivitätsvergleich verschiedener Imin Spezies mit elektronenziehenden Gruppen an der Stickstofffunktion.

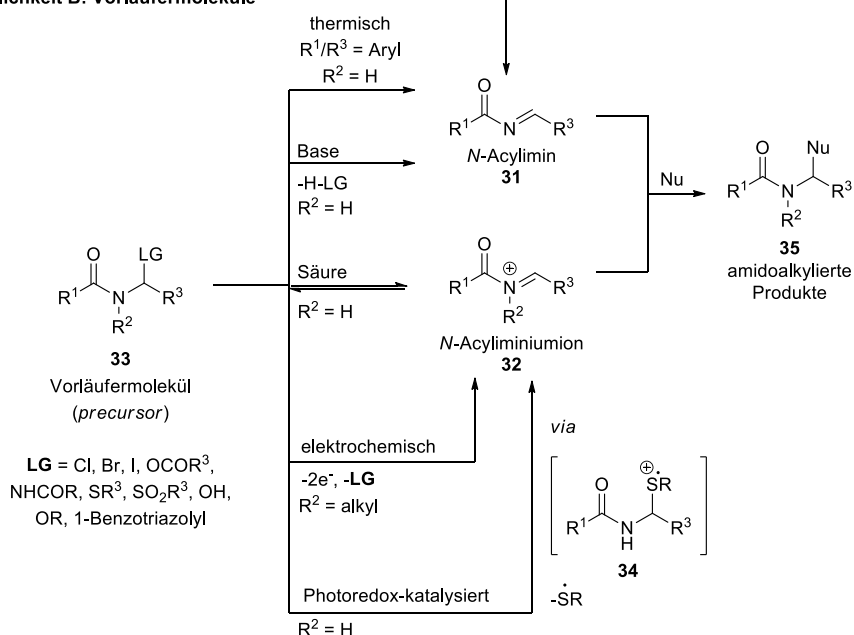
Mit einer erhöhten Reaktivität geht auch stets eine verminderte Stabilität einher. Je nach Substitutionsmuster können *N*-Acyl- und *N*-Alkoxy-carbonylimine (**31** bzw. **29**) auch isoliert werden, wie

bspw. α -Aryl-substituierte Derivate. In den Fällen, wo eine Isolierung nicht möglich wäre, müssen die *N*-Acylimine **31** bzw. *N*-Acyliminiumionen **32** *in situ* dargestellt werden (siehe Schema 1-4).^[33–40] Dies ist bspw. bei Derivaten mit einer Alkyl-Funktion in α -Position der Fall, um eine Tautomerisierung zum korrespondierenden Enamid zu verhindern.^[33] Zum einen können *N*-Acylimine **31** durch eine Kondensationsreaktion aus der entsprechenden Amid-Komponente **7** mit einer geeigneten Carbonylkomponente **8** *in situ*, entweder Säure-katalysiert oder thermisch, generiert werden (siehe Schema 1-4, Möglichkeit A).^[38,40]

Möglichkeit A: Kondensationsreaktion



Möglichkeit B: Vorläufermoleküle



Schema 1-4: Generierung von *N*-Acyliminen und -ionen via Kondensation von Amid- und Carbonylfunktionen oder durch die Eliminierung einer geeigneten Abgangsgruppe aus einem Vorläufermoleküls (engl. precursor).

Eine andere Möglichkeit bietet der Einsatz sogenannter Vorläufermoleküle (engl. precursor) **33**, welche durch den Verlust einer geeigneten Abgangsgruppe LG (engl. leaving group) ein *N*-Acylimin **31** oder ein *N*-Acyliminiumion **32** bilden können (siehe Schema 1-4, Möglichkeit B). Als Abgangsgruppe können verschiedene Funktionalitäten fungieren: Halogenide^[41], Ester-^[42] und Amidfunktionen^[43], Thiole^[44] und Sulfone^[35], sowie Alkohol-^[45] oder Benzotriazol-Rest^[46–50]. Abhängig von den Reaktionsbedingungen während der Eliminierung kann entweder ein *N*-Acylimin **31** durch Base oder ein *N*-Acyliminiumion **32** durch Säureeinfluss erzeugt werden.^[33–40] Unter Säureeinwirkung besteht meist ein Gleichgewicht zwischen *N*-Acyliminiumion **32** und precursor.^[33–40] Weiterhin können elektrochemische Verfahren^[51] oder Photoredox-katalysierte^[44] Prozesse dazu eingesetzt werden, die reaktiven Intermediate zu generieren. Durch Umsetzung mit einer großen Bandbreite verschiedenster Nucleophile (Nu) können anschließend α -amidoalkylierte Struktur motive **35** zugänglich gemacht werden.^[38,40] Hierzu können als Nucleophil u.a. neben elektronenreichen Aromaten (Aza-Friedel-Crafts-Reaktion), auch diverse Organometall-Reagenzien

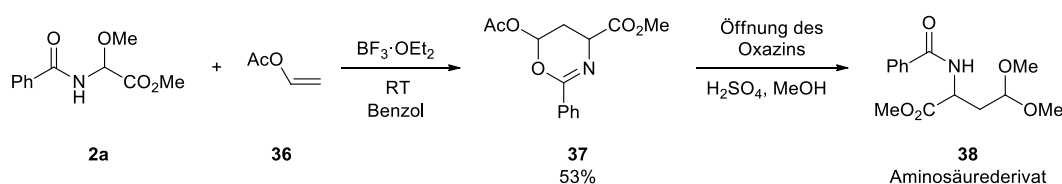
Einleitung

N-Acylimine und N-Alkoxy-carbonylimine

eingesetzt werden.^[33–40] Grignard-Reagenzien^[52,53] können ebenso umgesetzt werden wie Lithium-^[52,53], Silyl-^[54], Zink-^[49] oder sogar Tellurorganyle^[55] und Boronsäurederivate^[56].^[29,30]

1.1.2 Verwendung und Einsatz von N-Acyliminen**1.1.2.1 Cycloadditionen**

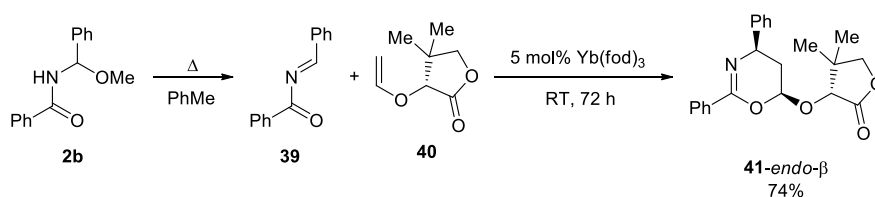
N-Acylimine **31** sind in der Lage bei einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf die Rolle des elektronenarmen Diens einzunehmen. Bereits 1975 konnte das aus Vorläufer **2a** *in situ* erzeugte N-Acylimin mit Vinylacetat **36** erfolgreich zum Dihydrooxazin **37** umgesetzt werden (siehe Schema 1-5).^[57] Hierbei wurde das reaktive N-Acylimin *in situ* durch die Verwendung der starken Lewis-Säure BF₃·OEt₂ generiert.



Schema 1-5 Lewis-Säure-vermittelte Hetero-Diels-Alder-Reaktion eines N-Acylimins mit Vinylacetat zum Dihydrooxazin mit anschließender Ringöffnung zum Aminosäurederivat.

Interessant ist diese Reaktion vor allem hinsichtlich weiterer Derivatisierung der Endprodukte. So kann Dihydrooxazin **37** in schwefelsaurem Methanol zu Acetal **38** umgesetzt werden, das seinerseits wiederum ein α -Aminosäurederivat darstellt.

Enolether wie Verbindung **40** können ebenfalls eine solche [4+2]-Cycloaddition mit entsprechenden α -Aryl-substituierten N-Acyliminen **39** eingehen (siehe Schema 1-6).^[58] In diesem Falle wurde das reaktive Intermediat **39** nicht durch Säure- oder Base-Einwirkung erzeugt, sondern thermisch. Hierzu wurde N,O-Acetal **2b** ohne Zugabe eines Katalysators in Toluol erhitzt. Das N-Acylimin **39** ist hierbei durch die aromatischen Reste so gut stabilisiert, dass es isoliert werden konnte. Die Hetero-Diels-Alder-Reaktion wurde durch nur 5 mol% der Lewis-Säure Yb(fod)₃ katalysiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung und Umkristallisation wurde das gewünschte Produkt **41** in 74% Ausbeute erhalten.

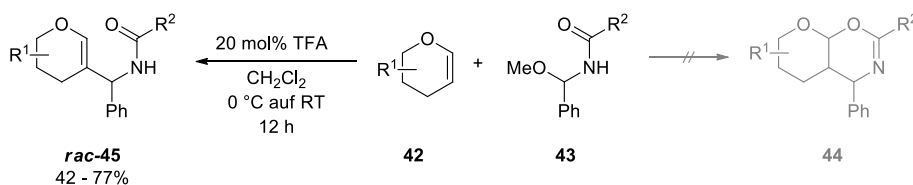


Schema 1-6 Yb(fod)₃-katalysierte Hetero-Diels-Alder eines isolierten N-Acylimins mit einem Enolether.

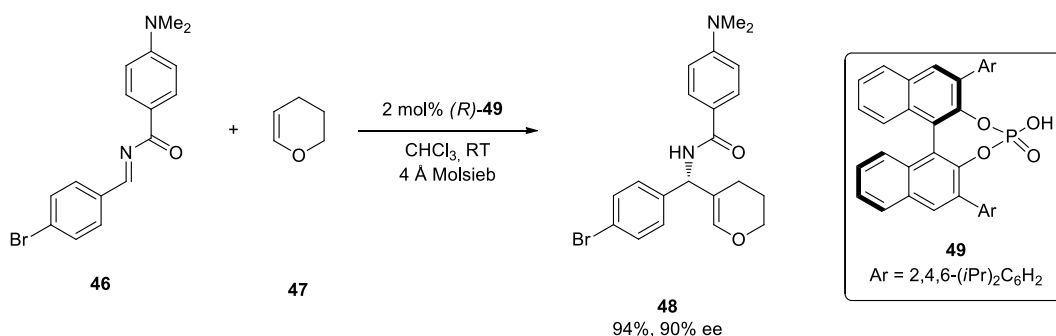
1.1.2.2 Enole und Enolether als Nukleophile

Mead *et al.* konnten zeigen, dass Derivate des zyklischen Vinylothers Dihydropyran (DHP, **42**) entgegen der Erwartung nicht mit *N*-Acyliminen in einer [4+2]-Cycloaddition reagiert um das zyklische Dihydrooxazin **44** zu bilden (siehe Schema 1-7, erste Reaktionsgleichung).^[59] Vielmehr konnte das Additionsprodukt **45** des Enolethers beobachtet werden, welches als racemisches Gemisch isoliert werden konnte.

Mead *et al.* 2008: Achirale Variante



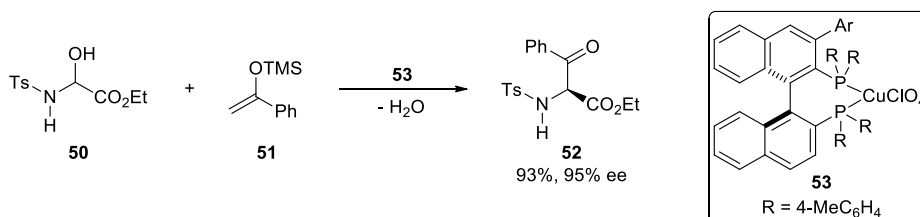
Antilla *et al.* 2010: Enantioselective Variante durch Katalyse mittels chiraler Phosphorsäure



Schema 1-7: Enantioselective Umsetzung eines *N*-Acylimin mit dem Enolether Dihydropyran. Entgegen der Erwartung reagieren zyklische Enolether hierbei nicht in einer [4+2]-Cycloaddition.

Antilla und Mitarbeiter konnten zwei Jahre später aus der achiralen Variante (siehe Schema 1-7, erste Reaktionsgleichung), eine enantioselective Methode (siehe Schema 1-7, zweite Reaktionsgleichung) entwickeln.^[60] Hierbei wurde die Stereochemie durch katalytische Mengen einer chiralen Phosphorsäure **49** induziert. Diese Methode ist allerdings limitiert auf α -Aryl-substituierte *N*-Acylimine. Am Dihydropyranring können in α -Position zum Sauerstoff auf Seiten der Doppelbindung verschiedene Alkylreste eingesetzt werden.

Weiterhin sind auch Silylenolether geeignete Nukleophile um ein *in situ* aus Verbindung **50** erzeugtes Sulfonylimin nukleophil anzugreifen. Lectka und Mitarbeiter publizierten bereits 1999 die Kupfer-katalysierte Addition verschiedener Allylsilane und Silylenolether an Sulfonylimine (siehe Schema 1-8).^[61] Die chirale Induktion wurde hierbei durch einen chiralen Liganden **53** am aktiven Kupferzentrum realisiert.



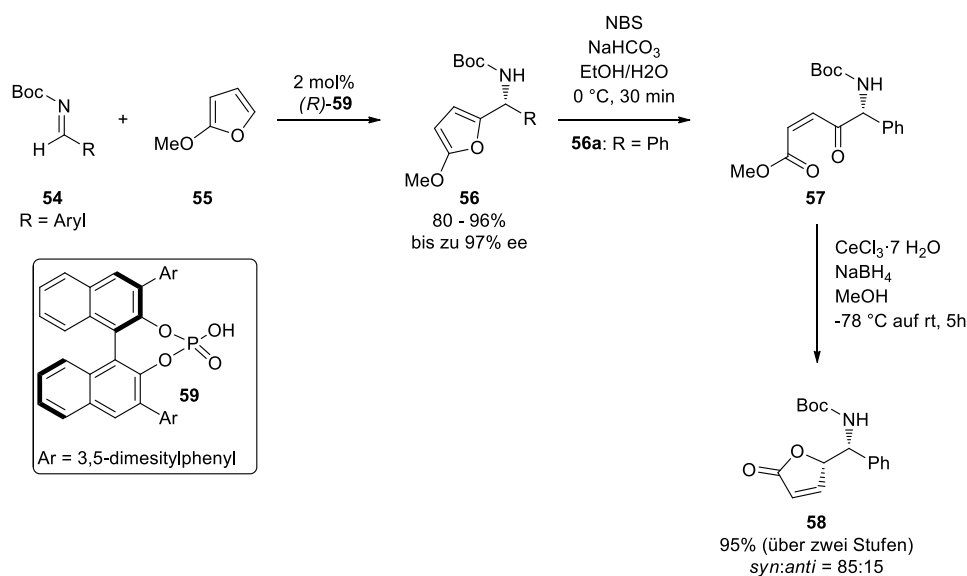
Schema 1-8 α -Amidoalkylierung eines Sulfonylimins durch einen Silylenolether katalysiert durch einen chiralen Kupferkomplex.

Einleitung

N-Acylimine und N-Alkoxy-carbonylimine

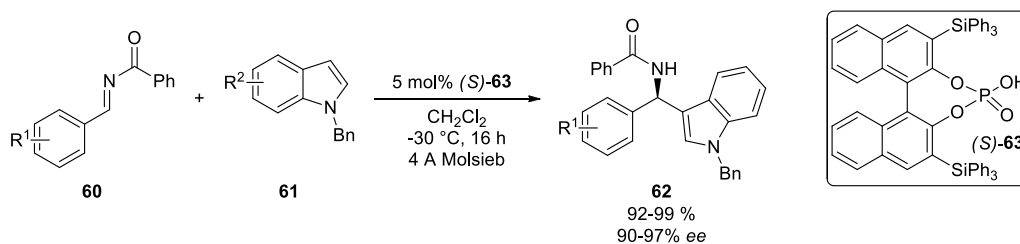
1.1.2.3 Aza-Friedel-Crafts-Reaktionen

Die Addition von sp^2 -C-H-Bindungen an N-Acylimine, die sogenannte 1,2-Aza-Friedel-Crafts-Reaktion, ist eine atomökonomische Möglichkeit α -Aryl-substituierte Amine herzustellen. Terada und Mitarbeiter konnten zeigen, dass chirale Phosphorsäurederivate, in der Lage sind, die Addition des elektronenreichen 2-Methoxyfurans (**55**) an isolierte Aldimine **54** enantioselektiv zu katalysieren (siehe Schema 1-9).^[62] Hierbei wurden mit lediglich 2 mol% der Brønsted-Säure **59** Ausbeuten bis zu 96% und *ee*-Werte von 97% der α -amidoalkylierten Amine erzielt. Die Endprodukte **56** sind ihrerseits interessante Bausteine für weitere Derivatisierungen und so konnte das Furan-Derivat **56a** oxidativ zum Diketon **57** gespalten und nachfolgend in Lacton **58** überführt werden. Ob auch andere (Hetero)Aromaten oder alkyli-substituierte Aldimine in ähnlicher Form in die optisch aktiven Derivate überführt werden können, bleibt offen. Die Schutzgruppe beschränkt sich außerdem auf das N-Boc-geschützte Aldimin.



Schema 1-9 Enantioselektive Aza-Friedel-Crafts Reaktion und nachfolgende Derivatisierung/Umsetzung zum Lacton **58**

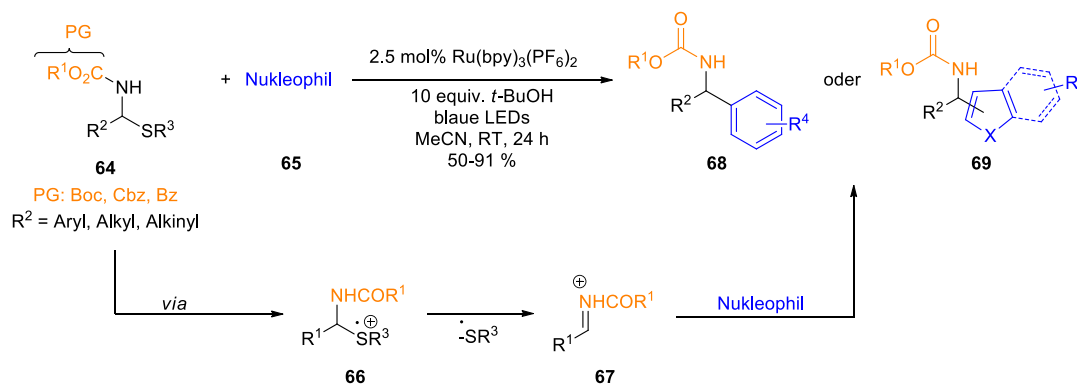
Antilla *et al.* beschrieben 2009 die Umsetzung von α -Aryl-substituierten N-Acyliminen **60** mit verschiedenen substituierten Indolen **61** (siehe Schema 1-10).^[63] Hierbei wurde ebenfalls eine chirale Phosphorsäure (**63**) als Katalysator eingesetzt und so konnten die optisch aktiven Amide **62** in hervorragenden Ausbeuten und Enantioselektivitäten isoliert werden. Auch hier wurden die isolierte N-Acylimine **60** verwendet, sodass sich der Substratbereich auf α -Aryl-Derivate beschränkt.



Schema 1-10: Enantioselektive Friedel-Crafts-Reaktion mit verschiedenen Indol-Derivaten katalysiert durch eine chirale Phosphorsäure.

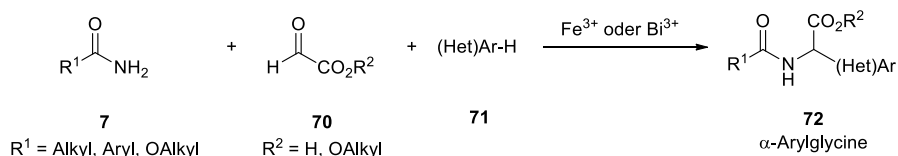
Weiterhin ist diese Methode auf *N*-Benzoyl-geschützte Amine beschränkt. Unter Verwendung des *N*-Boc-geschützten Aldimins fiel der beobachtete *ee*-Wert auf nur noch 60%, während die Ausbeute mit 96% vergleichsweise hoch blieb. Weiterhin können mit dieser Methode lediglich substituierte Indol-Derivate eingesetzt werden. Ob und wie auch andere elektronenreiche Aromaten dienliche Substrate sind, bleibt offen.

Eine weitere Möglichkeit die Vorläufer in die reaktiven *N*-Acylimine zu transformieren ist der Einsatz von Photoredox-Katalyse (siehe Schema 1-11). Erst kürzlich konnte von Masson und Mitarbeitern gezeigt werden, dass es durch Photoredox-Katalyse möglich ist, aus α -Amidosulfiden **64** die reaktive *N*-Acyliminiumion-Spezies **67** zu generieren und sie, neben elektronenreichen Aromaten, mit diversen Nucleophilen abzufangen.^[44] Hierbei wurde postuliert, dass die Abgangsgruppe zunächst durch die Photoredox-katalysierte Ein-Elektronen-Oxidation in ein kationisches Radikal **66** überführt wird. Das gebildete Schwefel-zentrierte Radialkation **66** unterliegt im Folgenden einer C-S-Bindungsspaltung, die in der Bildung des *N*-Acyliminiumions **67** resultiert.



Schema 1-11: Photoredox-katalysierte Erzeugung eines *N*-Acyliminiumions **67** mit anschließendem Abfangen durch geeignete Nucleophile. Unter anderem konnte eine Aza-Friedel-Crafts-Reaktion durchgeführt werden.

Statt isolierter Imine oder Vorläufer-Moleküle zu verwenden, können *N*-Acylimine außerdem *in situ* durch Kondensation aus Amid- und Carbonylkomponenten zugänglich gemacht werden (siehe **Kapitel 1.2.1**).^[38,40] So konnte unsere Arbeitsgruppe erfolgreich eine Eisen- und Bismut-katalysierte Multikomponentenreaktion zur Synthese von α -Arylglycinen **72** entwickeln (siehe Schema 1-12).^[64]



Schema 1-12: Im Arbeitskreis Manolikakes entwickelte Aza-Friedel-Crafts-Multikomponentenreaktion zur Herstellung von α -Arylglycinen, ihrerseits nicht-natürliche Aminosäurederivate.

Hierbei konnten sowohl aromatische als auch alkyl-substituierte Amide **7** mit verschiedenen Glyoxalsäurederivaten **70** zur jeweiligen *N*-Acyliminspezies umgesetzt werden, welche dann mit einer breiten Masse an verschiedenen (Hetero)Aromaten abgefangen werden konnte. So konnten innerhalb kürzester Zeit ohne Luft- oder Feuchtigkeitsausschluss eine große Vielzahl unterschiedlicher

Einleitung

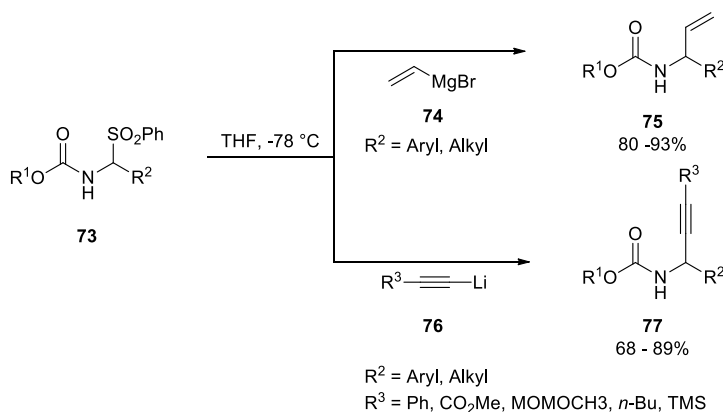
N-Acylimine und N-Alkoxy-carbonylimine

Aminosäurederivate, sogenannte α -Arylglycine **72**, in guten bis sehr guten Ausbeuten zugänglich gemacht werden. Ein Großteil der durchgeführten Reaktionen war u.a. Teil meiner Masterarbeit, die sich mit der Entwicklung einer neuen, Eisen-katalysierten Multikomponentenreaktion zur Synthese von α -Arylglycinen **72** beschäftigte.

1.1.2.4 Organometall-Reagenzien als Nukleophile

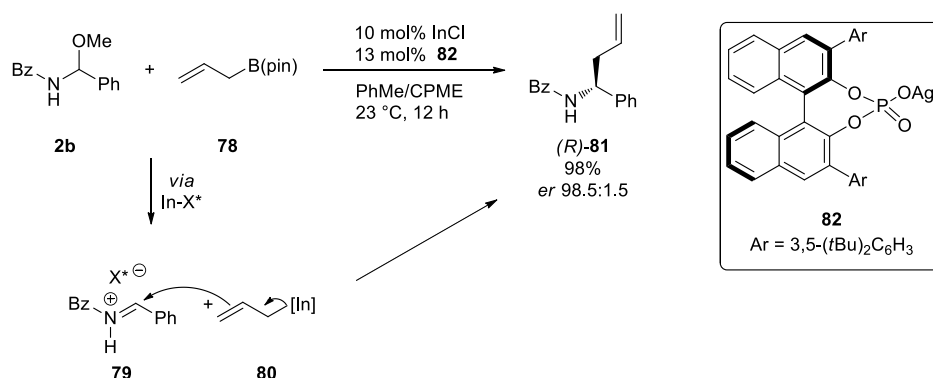
Sollen N-Alkylimine mittels basischer Organometall-Reagenzien funktionalisiert werden, stellt sich häufig das Problem der Selektivität, da die α -Deprotonierung des Imins oftmals in Konkurrenz zur Additionsreaktion steht. Unterdrückt werden kann diese unerwünschte Nebenreaktion durch die Verwendung weniger basischer Organometall-Reagenzien.^[33,35] Allerdings führen solche Reagenzien meist zu anderen, unerwarteten Nebenreaktionen. Anstatt die Nukleophilie (und damit die Basizität) der Reagenzien zu erhöhen, kann alternativ die Elektrophilie des Imins durch Einführung elektronenziehender Reste gesteigert werden. N-Acylimine und N-Acylimin-Vorläufer sind daher sehr gut geeignet, mit einer größeren Bandbreite an Organometall-Reagenzien selektiv zu reagieren.

Petrini *et al.* publizierten 1999 die Darstellung von Allyl- oder Propargylcarbamaten (**75** und **77**) aus α -Amidosulfonen **73**, welche mit Vinylmagnesiumchlorid **74**, respektive deprotonierten Acetylen-Derivaten **76**, umgesetzt werden konnten (siehe Schema 1-13).^[52] Die α -Amidosulfone **73** wurden unter den basischen Bedingungen in die reaktive N-Alkoxy-carbonyliminin-Spezies überführt, die dann durch das Grignard- bzw. Lithium-Reagenz nukleophil abgefangen werden konnten.



Schema 1-13: Synthese von Allyl- und Propargylcarbamaten ausgehend von α -Amidosulfonen.

Kobayashi *et al.* berichteten 2011 von einer asymmetrischen Borono-Variante der Hosomi-Sakurai-Reaktion (siehe Schema 1-14).^[56] Katalysiert wurde diese Reaktion durch eine Kombination aus Indiumchlorid und dem chiralen Silber-BINOL-Phosphat **82**. Hierbei wurde eine duale Katalyse postuliert, wobei zunächst das N-Acyliminiumion **79** erzeugt wird. Gleichzeitig wird eine Allyl-Indium-Spezies **80** gebildet, die reaktiv genug ist, um an das Imin **79** zu addieren. Für die chirale Umgebung am N-Acyliminiumion **79** ist das Phosphat verantwortlich, da es im offenen Übergangszustand die Imin-Spezies koordiniert und so einen chiralen Komplex bildet. Dies steht im Gegensatz zu den meisten asymmetrischen Allylierungsreaktionen, bei welchen die chirale Umgebung meist über die nukleophile Allyl-Spezies im geschlossenen Übergangszustand erzeugt wird.



Schema 1-14 Asymmetrische Variante der Hosomi-Sakurai-Reaktion. CPME = Cyclopentylmethylether. X^* = chiraler Ligand.

Bei der konventionellen Hosomi-Sakurai-Allylierung werden statt Boronsäureestern die entsprechenden Allyl-Silane verwendet. Allyltrimethylsilan konnte zwar in dem von Kobayashi *et al.* beschriebenen Katalysatorsystem eingesetzt werden, allerdings mit geringeren Selektivitäten und Ausbeuten. Es wird davon ausgegangen, dass der Vorteil des Boronsäureesters in der größeren Neigung zur Transmetallierung zur korrespondierenden Indium-Spezies liegt. Durch Mechanismusexperimente konnte außerdem der postulierte S_N1 -Mechanismus bestätigt werden, in dem zunächst die Abgangsgruppe eliminiert wird um das intermediäre *N*-Acylimin zu bilden, das im nächsten Schritt nukleophil angegriffen wird. Hierzu wurde das *N,O*-Acetal **2b** in seiner optisch reinen Form unter Katalyse eines achiralen Liganden und InCl mit dem Boronsäureester umgesetzt. Hierbei war das Allylierungsprodukt stets racemisch, während das verbleibende *N,O*-Acetal nur langsam unter Lewis-Säure-Katalyse über die Reaktionsdauer epimerisierte.

1.1.3 N-Acyl-N,O-Acetale

1.1.3.1 Vorkommen und Bedeutung

N,O-Acetale und *N,O*-Hemiaminale sind nicht nur prominente Bausteine in der organischen Synthese (siehe **Kapitel 1.2.1** und **1.2.2**), sie sind ebenso Bestandteil zahlreicher biologisch aktiver Naturstoffe, wie bspw. Zampanolid **83**^[65], Psymberin **84**^[66,67] oder Pederin **85**^[67] (siehe Abbildung 1-4).

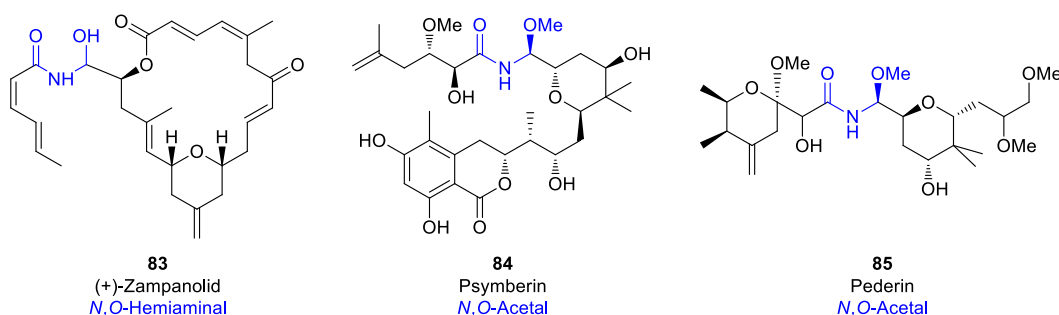


Abbildung 1-3: Naturstoffe, die das *N,O*-Hemiaminal- (Zampanolid) bzw. das *N,O*-Acetal-Motiv (Psymberin und Pederin) aufweisen.

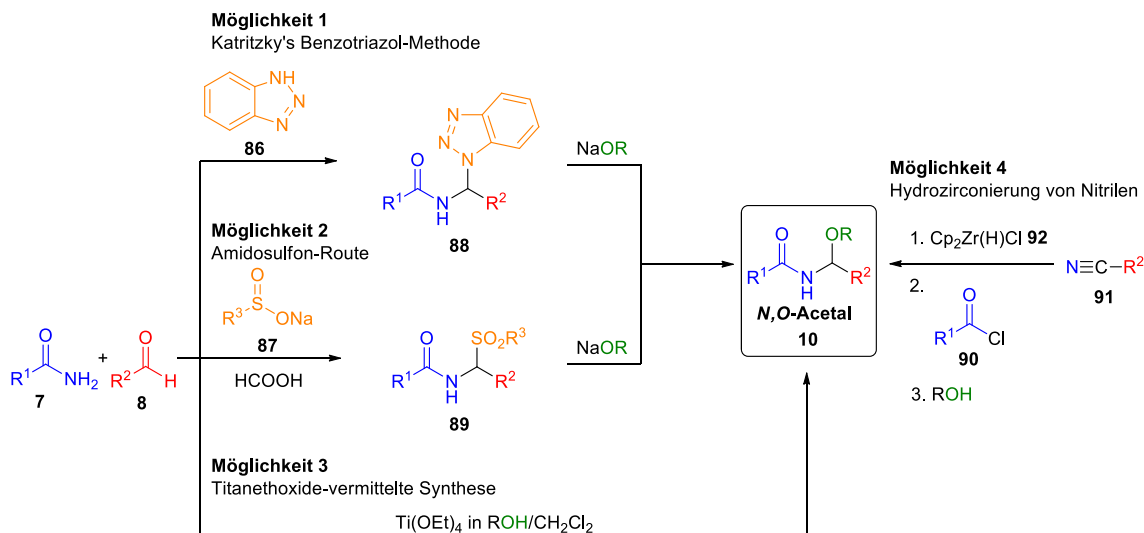
N,O-Acetale und *N,O*-Hemiaminale lassen sich zwar recht einfach thermisch oder durch geeignete Lewis- und Brønsted-Säuren in die reaktiven *N*-Acylimine überführen (Vorläufermoleküle, *precursor*).^[68–74] Sie sind jedoch im Gegensatz zu den stark elektrophilen *N*-Acyliminen und *N*-Acyliminiumionen unempfindlich gegenüber Luft und können ohne weiteres über einen längeren Zeitraum ohne spezielle Vorkehrungen treffen zu müssen gelagert werden.

Einleitung

N-Acylimine und N-Alkoxy-carbonylimine

1.1.3.2 Synthese der N-Acyl-N,O-Acetale

Aufgrund der hohen Bedeutung der N-Acyl-N,O-Acetale **10** als Vorläufermoleküle für N-Acylimine und wiederum deren zentrale Rolle als Baustein in der organischen Synthese (siehe **Kapitel 1.2.2**), wurden bisher verschiedene Methoden entwickelt, um dieses Strukturmotiv einfach zugänglich zu machen (siehe Schema 1-15).



Schema 1-15 Ausgewählte Herstellungswege für N,O-Acetale mit vergleichsweise breitem Substratspektrum.

Die bisher bekannten Synthesemethoden für N,O-Acetale **10** basieren u. a. auf der Umsetzung eines Vorläufermoleküls mit Natriumalkoholaten.^[70,71] Hierzu muss eine geeignete Abgangsgruppe vorhanden sein, die unter den basischen Bedingungen zunächst abgespalten wird und das N-Acylimin freisetzt, das dann durch das Alkoholat nukleophil angegriffen wird um schlussendlich das gewünschte N,O-Acetal **10** zu bilden. Katritzky's Methode basiert hierbei auf Benzotriazol als nukleofuge Gruppe (Möglichkeit 1, Schema 1-15).^[46–50] Alternativ wurden auch bereits α -Amidosulfone in die entsprechenden N,O-Acetale überführt (Möglichkeit 2, Schema 1-15).^[69–71] Problematisch bei diesen Methoden ist jedoch der Einsatz α -Alkyl-substituierter Derivate ($\text{R}^2 \neq \text{Alkyl}$, Schema 1-15), die unter den basischen Reaktionsbedingungen zur Eliminierung und damit in vielen Fällen zur Bildung des korrespondierenden Enamides **94** tendieren (siehe Schema 1-16).^[75]

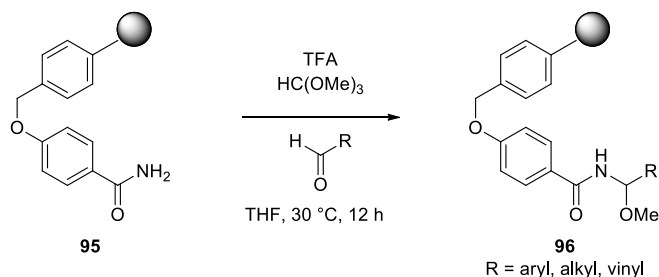


Schema 1-16 Unerwünschte Nebenreaktion bei der Behandlung α -alkylsubstituierter α -Amidosulfone mit einer Base. Hierbei kommt es zur Eliminierung und zur Bildung des korrespondierenden Enamides.

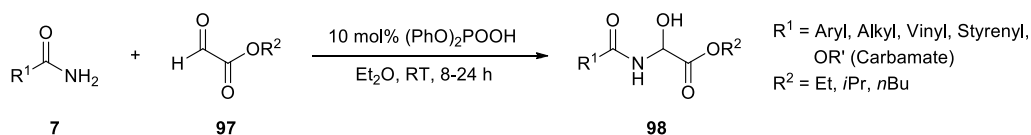
Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung von N,O-Acetalen **10** bietet die Hydrozirkonierung von Nitrilen mit anschließender Acylierung und Abfangen des entstandenen N-Acylimins durch einen Alkohol (Möglichkeit 4, Schema 1-15).^[76] Diese Multikomponentenreaktionen bietet einen Zugang zum N,O-Acetal-Strukturmotiv **10** ohne Umwege bzw. Zwischenstufen. 2014 publizierten Wen *et al.* ebenfalls eine direkte Route über eine Titanethoxid-vermittelte Multikomponentensynthese, ausgehend von verschiedenen, einfach

zugänglichen Amiden **7** und Aldehyden **8**.^[72] Diese beiden Methoden sind im Vergleich atomökonomischer, da nicht nur auf einen Aufreinigungsschritt, sondern auch auf die Abspaltung einer Abgangsgruppe verzichtet wurde. Weitere Synthesemethoden sind entweder stark in ihrer Substratbreite eingeschränkt (siehe Schema 1-17) und sind auf Trägermaterial-fixierte Substrate^[73], Glyoxylate^[45] oder Chlorale^[74] limitiert, oder wurden speziell für die Totalsynthese von Naturstoffen^[77] entwickelt.

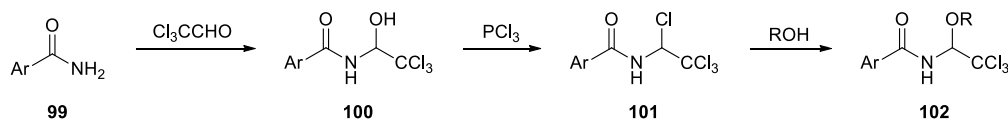
1 Limitiert auf Trägermaterial-fixierte Substrate:



2 Limitiert auf Glyoxylate:



3 Limitiert auf Chlorale:



Schema 1-17 Synthesewege für N,O-Acetale, die in ihrer Substratbreite stark eingeschränkt sind.

Einleitung

Enamide und Encarbamate

1.2 Enamide und Encarbamate

1.2.1 Eigenschaften und Reaktivität

Enolether **103**, und deren Stickstoffpendants die Enamine **104**, sind höchst interessante, weit verbreitete und daher wichtige Bausteine in der organischen Synthese (siehe Abbildung 1-5).^[78-82] Oftmals überdauern vor allem Enamine **104** aufgrund ihrer hohen Nucleophilie nur bedingt lange Lagerzeiten und müssen kurz vor der Verwendung frisch hergestellt werden.^[78-82] Durch die Einführung einer elektronen-ziehenden Acyl- oder Alkoxy-carbonyl-Gruppe kann diese Reaktivität herabgestuft werden. Daher sind Enamide **105** und Encarbamate **106** nicht nur stabile und lagerbare Substanzen, sondern können auch, im Gegensatz zu den Enaminen, mittels Säulenchromatographie aufgereinigt werden.^[78-82]

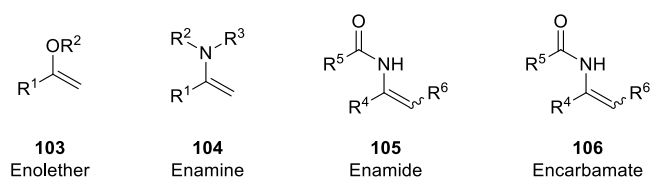
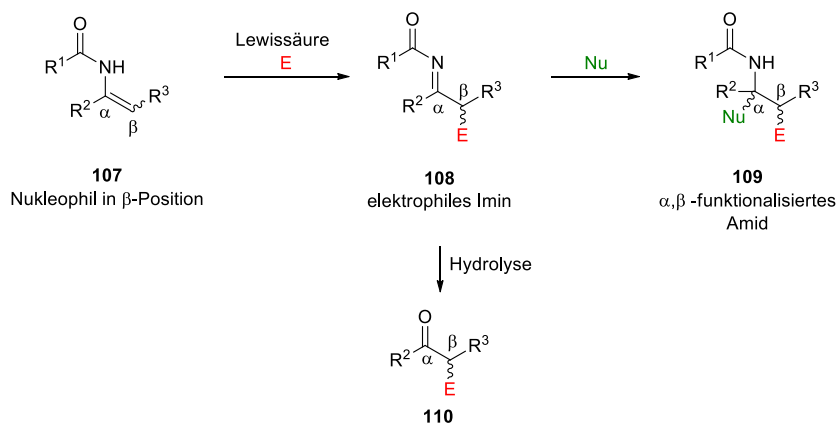


Abbildung 1-4 Enolether, Enamine und die weniger reaktiven, dafür stabileren, Enamide und Encarbamate.

Enamide **105** und Encarbamate **106** weisen ein höchst interessantes, ambiphiles Reaktionsverhalten auf (siehe Schema 1-18).^[82] So können sie unter Lewis-Säure-Katalyse als Nucleophile fungieren und die entsprechenden β -funktionalisierten Imine **108** generieren, welche im Nachfolgenden mit einem Nucleophil abgefangen und in die entsprechenden α,β -funktionalisierten Amide **109** überführt werden können.^[82] Alternativ können diese Imine **108** zum entsprechenden β -funktionalisierten Keton **110** überführt hydrolysiert werden.



Schema 1-18 Ambiphiles Reaktionsverhalten der Enamide.

Auf der anderen Seite können Enamide **105** oder Encarbamate **106** unter dem Einfluss von Brønsted-Säure ($E = H^+$, siehe Schema 1-18) zu dem korrespondierenden elektrophilen *N*-Acylimin isomerisieren, das dann wiederum durch ein geeignetes Nucleophil (Nu) abgefangen werden kann, um ein α -substituiertes Amid zu generieren.^[82]

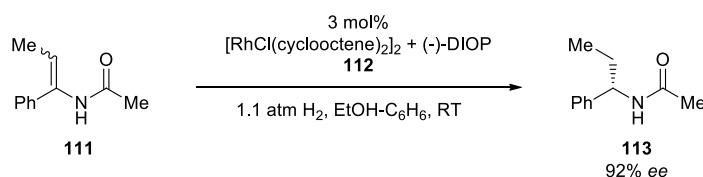
1.2.2 Verwendung und Einsatz von Enamiden und Encarbamaten

Enamide **105** sind überaus interessante Bausteine in der organischen Synthese und in der Lage, an einer Vielzahl chemischer Reaktionen teilzunehmen.^[78–81] Hierzu gehören unter anderem Hydrierungsreaktionen^[83,84], die Mannich-Reaktion^[85] oder Michael-Addition^[86], Zyklisierungs- und Zyклоadditionsreaktionen^[87,88–92], die Povarov-^[89–92], sowie die Hetero-Diels-Alder-Reaktion^[88]. Weiterhin sind Enamide geeignete Substrate für die Heck-Reaktion^[93], für Hydroborierungs-^[94] und Hydroaminierungsreaktionen^[95]. Sie können epoxidiert^[96] werden, genauso wie sie durch die Addition von Carbenoiden in Zyklopropane^[97] überführt werden können.

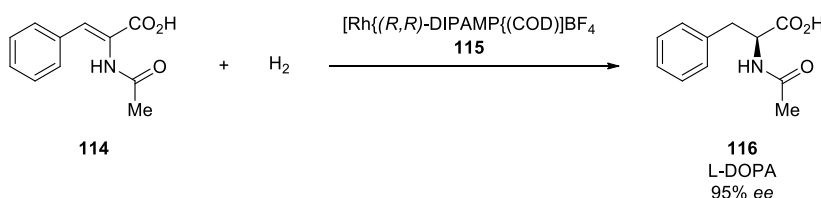
1.2.2.1 Asymmetrische Hydrierung: Darstellung chiraler Amine

Obwohl Enamide interessante ambiphile Eigenschaften^[82] besitzen (siehe **Kapitel 1.3.1**), werden sie bis heute immer noch zum Großteil in asymmetrischen Hydrierungsreaktionen zur Synthese chiraler Amine eingesetzt.^[80] Den Grundstein hierfür legten Knowles und Horner in den späten 1960er Jahren mit ihren Entwicklungen zur homogenen Katalyse asymmetrischer Hydrierungsreaktionen unter Zuhilfenahme des Wilkinson Katalysators.^[98] Kagan und Mitarbeiter konnten daraufhin die erste enantioselektive Hydrierung von *N*-Acetyl-Enamiden **111** publizieren, die ebenfalls durch einen Rhodium-Komplex **112** katalysiert wurde (siehe Schema 1-19, erste Reaktionsgleichung).^[83]

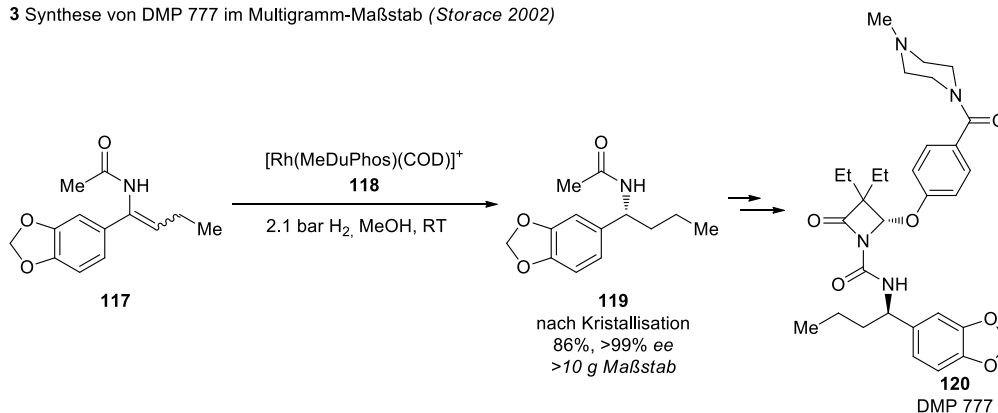
1 Erste enantioselektive Hydrierung von Enamiden (Kagan 1976)



2 Synthese von L-DOPA (Knowles 1977)



3 Synthese von DMP 777 im Multigramm-Maßstab (Storace 2002)



Schema 1-19 Asymmetrische Hydrierungsreaktionen von Enamiden zu den korrespondierenden chiralen Aminen.

Bis heute werden diese Reaktionen in der Synthese vieler Wirkstoffe eingesetzt, vor allem wegen der einfachen Skalier- und Durchführbarkeit der Methode. So kann bspw. aus Enamid **114** unter Zuhilfenahme

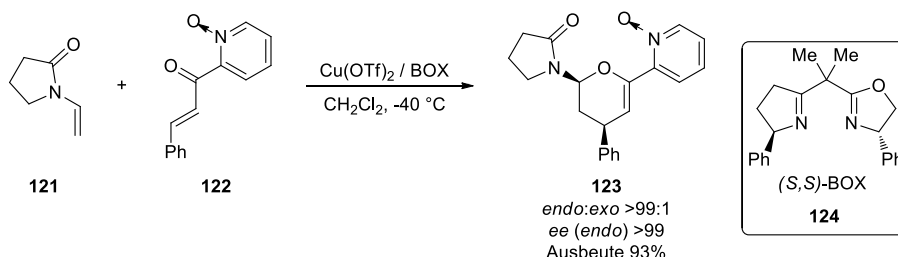
Einleitung

Enamide und Encarbamate

eines chiralen Rhodium-Katalysators **115** L-DOPA (**116**), ein wichtiges Mittel in der Behandlung von Parkinson, mit einer Selektivität von 95% *ee* hergestellt werden (siehe Schema 1-19, zweite Reaktionsgleichung).^[84] 2001 wurden daher R. Noyori und W. S. Knowles für ihre Verdienste rund um die asymmetrischen Hydrierungsreaktionen mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. Seither wurde diese Methode weiterentwickelt und in vielen Synthesen chiraler Wirkstoffe eingesetzt, wie bspw. zur Herstellung von DMP 777 (**120**) (siehe Schema 1-19, dritte Reaktionsgleichung).^[99] Die zentrale Einheit, das chirale Amin, konnte u.a. durch asymmetrische Hydrierung im Multigrammaßstab mit einem *ee* von 97% und nach einmaliger Kristallisation in 86% Ausbeute und einem *ee* von >99% erhalten werden. Hierbei sind vor allem die recht milden Reaktionsbedingungen während der Hydrierung hervorzuheben.

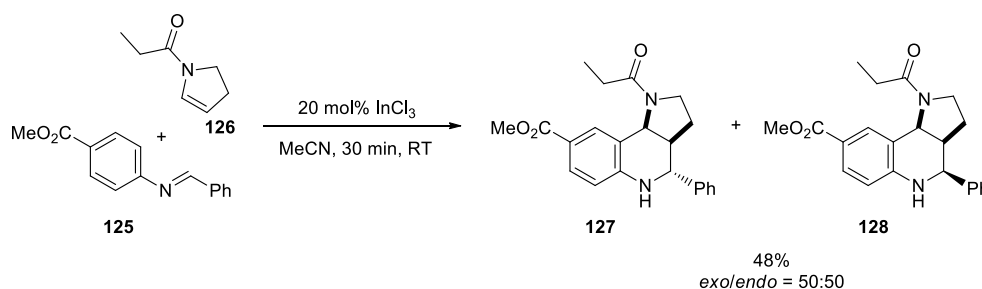
1.2.2.2 Cycloadditionsreaktionen

Enamide sind, wie *N*-Acylimine, ebenfalls geeignete Substrate für eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion, wobei sie die Rolle des elektronenreichen Dienophils übernehmen. Pedro und Mitarbeiter konnten 2009 zeigen, dass mit Enamid **121** und 2-Alkenoylpyridin-*N*-Oxid **122** eine Hetero-Diels-Alder Reaktion mit inversem Elektronenbedarf möglich ist (siehe Schema 1-20).^[88] Mit dem verwendeten Cu(II)-BOX-Katalysatorsystem **124** konnte die Reaktion enantioselektiv realisiert werden. Das gewünschte Cycloadditionsprodukt, Dihydropyran **123**, wurde hierbei in sehr guter Ausbeute und hervorragenden Selektivitäten isoliert.



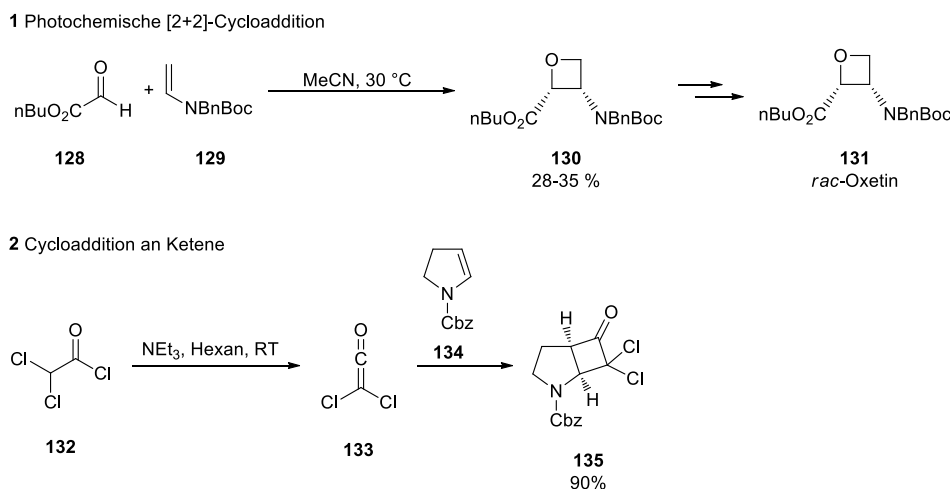
Schema 1-20 Hetero-Diels-Alder mit inversem Elektronenbedarf mit dem Enamid in der Rolle des Dienophils.

Die Povarov-Reaktion wird zwar ebenfalls unter den Aza-Diels-Alder-Reaktionen klassifiziert, allerdings zeigt die äquimolare Verteilung über *endo*- und *exo*-Isomer des Endproduktes, dass der Reaktionsmechanismus eher eine Abfolge von Additions- und Eliminierungsreaktionen darstellt, als eine konzertierte Reaktion.^[89–92] Stevenson und Mitarbeiter nutzten die Povarov-Reaktion zur Synthese von Pyrrolochinolinen **127/128** (siehe Schema 1-21).^[91,92]



Schema 1-21: Die Povarov-Reaktion, formell den Aza-Diels-Alder-Reaktionen zuzuordnen handelt es sich eher um eine Abfolge von Additions- und Eliminierungsreaktionen.

Interessanterweise können Enamide neben [4+2]-Cycloadditionen auch [2+2]-Cycloadditionen mit geeigneten Reaktionspartnern eingehen. Teil der Totalsynthese von *rac*-Oxetin **131** ist die photochemische [2+2]-Cycloaddition (Paternò-Büchi-Reaktion) von Glyoxylat **128** mit Encarbamat **129** unter Bildung des Oxetans **130** (siehe Schema 1-22, erste Reaktionsgleichung).^[100]



Schema 1-22 [2+2]-Cycloadditionen an Encarbamate.

Das *in situ* durch Eliminierung aus dem entsprechenden Säurechlorid **132** hergestellte Keten **133** ist ebenfalls in der Lage mit dem cyclischen Encarbamat **134** in einer [2+2]-Cycloaddition das Ringsystem **135** bilden (siehe Schema 1-22, zweite Reaktionsgleichung). Das gewünschte Produkt **135** konnte in sehr guter Ausbeute und Selektivität isoliert werden.^[101]

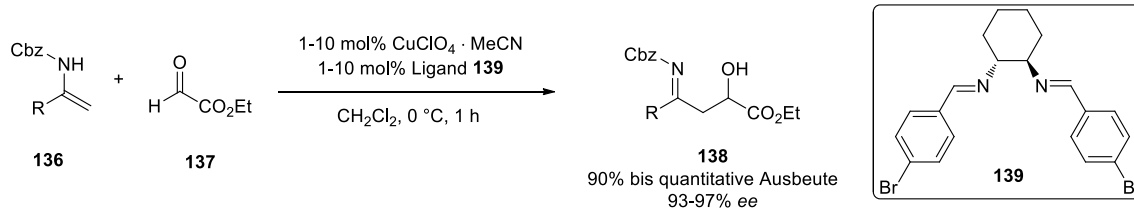
1.2.2.3 Nukleophile Addition von Enamiden und Encarbamaten an Aldehyde

Kobayashi und Mitarbeiter publizierten 2004 erstmals eine Kupfer-katalysierte enantioselektive nukleophile Addition von Encarbamaten **136** an Ethylglyoxylat (**137**) (siehe Schema 1-23, erste Reaktionsgleichung).^[102] Durch die Nutzung des chiralen Diiminliganden **139** konnten die jeweiligen β -Hydroxyimine **138** in den meisten Fällen mit exzellenten Enantioselektivitäten und Ausbeuten isoliert werden. In einer weiteren Publikation aus dem gleichen Jahr konnten Kobayashi *et al.* weiterhin zeigen, dass β -substituierte Encarbamate **140** nicht nur enantioselektiv sondern auch diastereoselektiv unter Verwendung des gleichen Katalysatorsystems an Ethylglyoxylat (**137**) addieren können (siehe Schema 1-23, zweite Reaktionsgleichung). Hierbei führten die (*E*)-konfigurierten Encarbamate zum *anti*-Addukt, während die (*Z*)-Encarbamate die entsprechenden *syn*-Derivate zur Folge hatten.^[103] Die Ausbeuten und Selektivitäten (*dr* und *ee*) wurden nach Hydrolyse der β -Hydroxyimine **141** zu den jeweiligen β -Hydroxyketonen **142** bestimmt.

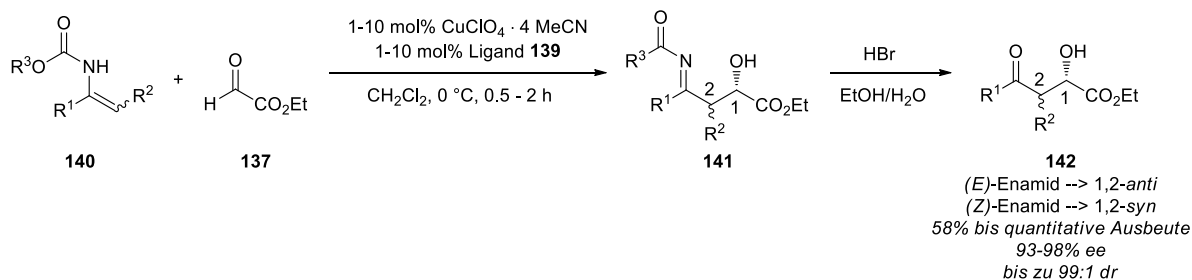
Einleitung

Enamide und Encarbamate

Tetrahedron 2004



Angew. Chem. Int. Ed. 2004

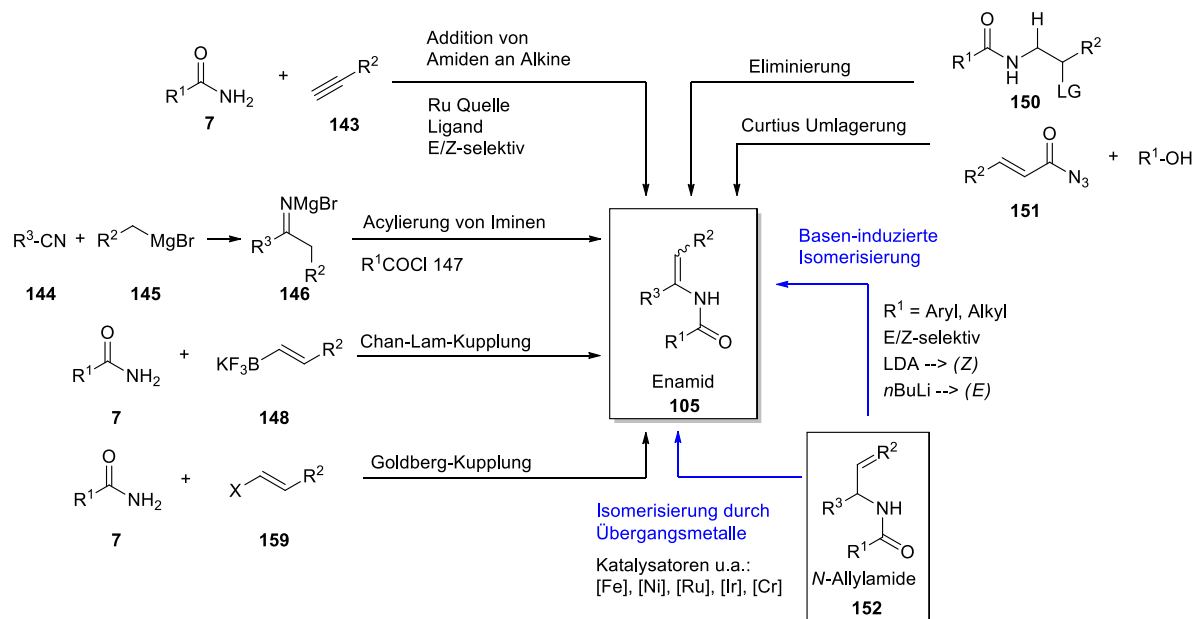


Schema 1-23 Nukleophile diastereo- und enantioselektive Addition von Encarbamaten an Ethylglyoxylat.

Encarbamate sind nicht nur in der Lage effizient an Aldehyde zu addieren, sie können ebenfalls die strukturell ähnlichen Imine nukleophil angreifen.^[102] Diese Reaktionen führen dann u.a. zu 1,3-Diaminen, deren Synthesen in **Kapitel 1.4.2** beschrieben sind.

1.2.3 Synthese von Enamiden und Encarbamaten

Zur Herstellung von Enamiden, respektive Encarbamaten, existieren bis dato verschiedenste Synthesemethoden. Schema 1-24 ist eine Übersicht der gängigsten Routen zur Synthese α - und/oder β -substituierter Enamide zu entnehmen.^[79] Eine Möglichkeit bietet die von Gooßen *et al.* entwickelte (*E*)- und (*Z*)-selektive Ruthenium-katalysierte Additionen primärer Amide **7** an endständige Alkine **143**.^[104] Diese Hydroamidierung ergab, je nach verwendetem Ru-basiertem Katalysatorsystem, entweder das (*E*)- oder das (*Z*)-Isomer. Durch die Eliminierung einer geeigneten Abgangsgruppe (LG, engl. *leaving group*) in α -Position zur Amid-Funktion kann ebenfalls eine Enamid-Funktion generiert werden.^[75] Diese Reaktion ist oftmals eine unerwünschte Nebenreaktion von *N*-Acyliminvorläufern, die im basischen Milieu bei vorhandenem α -Proton zum entsprechenden Enamid eliminieren können. (siehe Schema 1-16, **Kapitel 1.1.3**). Unter Zuhilfenahme der Curtius Umlagerung entsprechender Azide **151** konnten bisher verschiedenste β -substituierte Enamide zugänglich gemacht werden.^[105] Auch die *N*-Acylierung von Iminen **146**, die durch die Addition eines Grignards **145** an ein Nitril **144** entstehen, ist eine praktikable Lösung um Enamide effizient darzustellen.^[106] Eine weitere Möglichkeit stellen Kupplungsreaktionen dar, wie bspw. die Kupfer-katalysierten Chan-Lam-artige Kupplung von Amiden **7** mit Vinyltetrafluoroboraten **148**.^[107]



Schema 1-24 Überblick über die gängigsten Syntheserouten für Enamide.

Mit der Goldberg-Kupplung können primäre Amide **7** mit dem entsprechenden Vinylhalogenid **159** unter Kupferkatalyse in das entsprechende Enamid überführt werden.^[108] Zur Synthese von β -Methylsubstituierten Enamiden und Encarbamaten bietet sich vor allem die Isomerisierung der entsprechenden *N*-Allylamide und -carbamate (**152**) an. Zur selektiven Isomerisierung von *N*-Allylamiden **152** können die starken Lithiumbasen *n*-BuLi bzw. LDA verwendet werden.^[109] Vorteil dieser Methode ist sicherlich die Isomeren-reine Darstellung der Enamide. So kann unter Zuhilfenahme von *n*-BuLi das (*Z*)-Enamid gezielt dargestellt werden, während LDA bevorzugt zur Bildung des (*E*)-Enamides führt. Nachteil dieser Methode ist allerdings auch hier der vergleichsweise kleine Substratbereich und so können Encarbamate oder α -Alkylamidderivate über diese Route nicht zugänglich gemacht werden. Übergangsmetallkatalysierte Isomerisierungen bieten eine hervorragende Möglichkeit, die entsprechenden Enamide und Encarbamate (**152**) unter meist recht milden Reaktionsbedingungen herzustellen. So sind bis heute mehrere Katalysatorsysteme bekannt, die diese Umsetzung effizient katalysieren. Hierzu gehören u. a. Chrom-^[110], Ruthenium-^[111], Iridium-^[112] oder Eisenkatalysatoren^[113]. Vor allem die von Lei *et al.* 2013 vorgestellte Methode zur Isomerisierung von *N*-Allylamiden, -carbamaten und Harnstoffderivaten ist eine elegante Route um die korrespondierenden Enamide und -carbamate zu generieren.^[114] Ein großer Nachteil dieser Methode liegt jedoch in der experimentellen Durchführung. Der verwendete Katalysator Ni(PPh₃)₄ ist derart luft- und feuchtigkeitsempfindlich, dass die Experimente in einer Glovebox unter strengen Schutzgastechniken durchgeführt werden müssen. Dies macht die Methode, vor allem hinsichtlich der Herstellung größerer Substanzmengen, recht unattraktiv. Des Weiteren ist der verwendete Katalysator nur unter Inertbedingungen und nicht über einen längeren Zeitraum lagerbar.

Einleitung

1,3-Diamine

1.3 1,3-Diamine**1.3.1 Vorkommen und Bedeutung**

1,3-Diamine sind nicht nur Bestandteil biologisch aktiver Naturstoffe, sie sind außerdem als Struktur motive in modernen Arzneistoffen zu finden (siehe Abbildung 1-16).^[115–121] Manzacidine **153**^[122], eine Substanzfamilie aus der Klasse mariner Alkaloide, das Phytotoxin Ascaulitoxin **154**^[123] oder eine ganze Reihe modernder HIV-Protease-Inhibitoren^[124], wie Nelfinavir **155**, Saquinavir oder Amprenavir, weisen als zentrales Strukturmotiv eine 1,3-Diamineinheit auf. Diese Substanzklassen besitzen durchweg mehrere stereogene Zentren, im Falle der Manzacidine **153** sogar drei fortlaufende Stereozentren. Weiterhin finden 1,3-Diamine Verwendung als Liganden in der organischen Synthese.^[125]

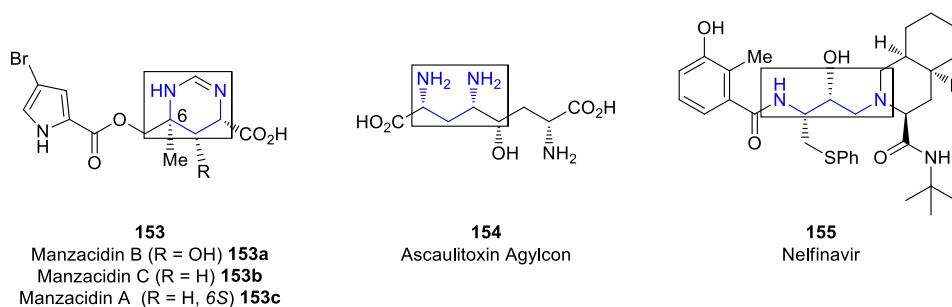


Abbildung 1-5 Ausgewählte Beispiele für die 1,3-Diamin-Einheit in biologisch aktiven Natur- und Arzneistoffen.

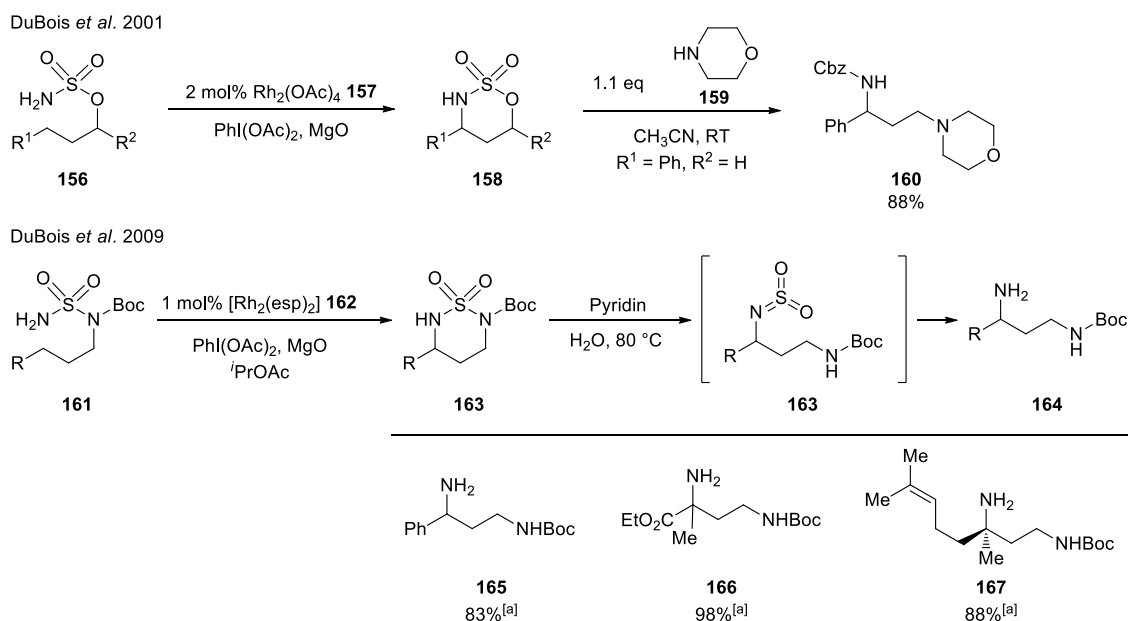
Die stereoselektive und effiziente Synthese solcher komplexen Struktureinheiten mit mehreren fortlaufenden Stereozentren ist daher von großer Bedeutung und gleichzeitig eine exzellente Herausforderung für den organischen Synthetiker.

1.3.2 Synthese von 1,3-Diaminen

Aufgrund der Komplexität und der oftmals hohen Anzahl möglicher Stereoisomere des 1,3-Diamin-Motives gibt es eine Vielzahl unterschiedlichster Herangehensweisen um diese Struktureinheit effizient und selektiv zugänglich zu machen.^[126] Verglichen mit 1,2-Diaminen, existieren für 1,3-Diamine relativ wenige, einheitliche, modulare und einfache Synthesewege.^[127–136] Unter anderem wurden bereits Aza-Mannich-Reaktionen von Tosyliminen^[137], Aminomethylaminierungsreaktionen,^[138] Hydrocyanierung von Nitroalkanen^[139], Additionsreaktionen an α,β -ungesättigte Aldehyde^[140] und Substitutionsreaktionen^[141] erfolgreich in der Synthese von 1,3-Diaminen eingesetzt. Eine weitere Möglichkeit das 1,3-Diaminstrukturmotiv herzustellen sind Sequenzen aus Ringschluss- und Ringöffnungs-Reaktionen.

1.3.2.1 Ringschluss und Ringöffnungs-Sequenzen

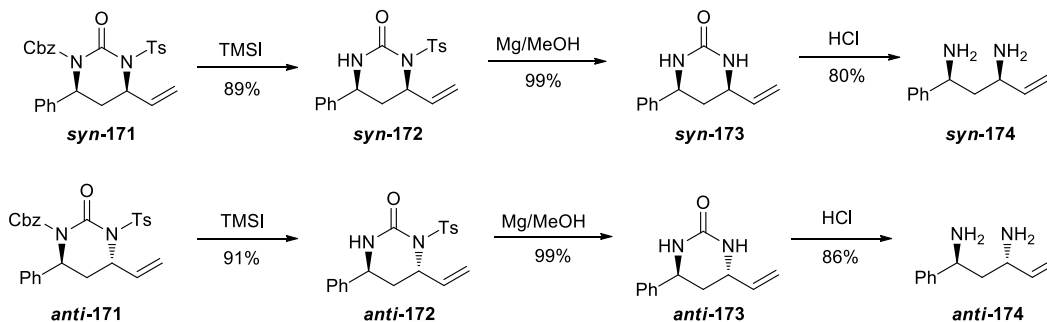
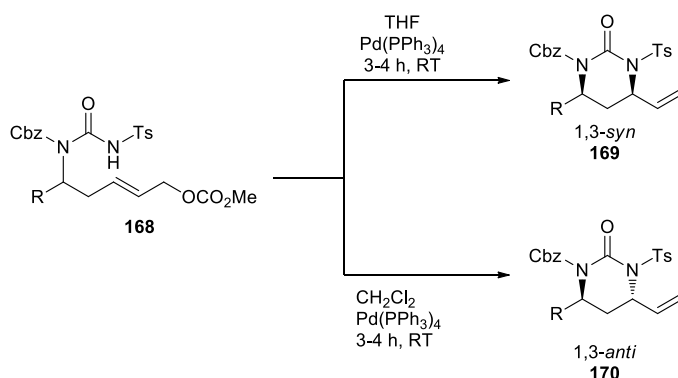
Eine elegante Variante um ein 1,3-Diamin-Gerüst aufzubauen ist die von DuBois *et al.* entwickelte Rhodium-katalysierte oxidative Zyklisierung von Sulfamateestern **156** (siehe Schema 1-25, DuBois 2001, erste Reaktionsgleichung).^[142] Hierbei wurde der vergleichsweise einfach aufgebaute, zweikerniger Rhodium-Komplex $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (**157**) verwendet. Die selektive Aminierung der γ -ständigen C-H-Bindung ergab die zyklischen Derivate **158**, die wiederum durch geeignete Nucleophile in 1,3-difunktionalisierte Verbindungen überführt werden konnten. Die Öffnung mit Morpholin ergab dadurch das 1,3-Diamin **160**.



Schema 1-25: Rh-katalysierte oxidative Zyklisierung von Sulfamateestern mit anschließender Ringöffnungsreaktion zum azyklischen, einfach Boc-geschützten 1,3-Diamin. [a] = Ausbeute des Ringöffnungsschrittes.

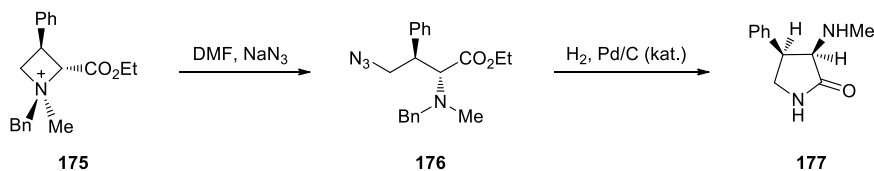
DuBois und Mitarbeiter konnten diese Methode noch weiterentwickeln und so konnte 2009 gezeigt werden, dass die entsprechenden Sulfamide **161** ebenfalls geeignete Substrate darstellen. Dadurch konnte bereits im Zyklisierungsschritt das 1,3-Diamin-Motiv **163** erzeugt werden.^[143] Nach Ringöffnung durch Pyridin in Wasser und unter leicht erhöhter Temperatur konnte das einfach Boc-geschützte 1,3-Diamin **164** erhalten werden. Bemerkenswerterweise war es hierbei möglich, die Amine orthogonal zu entschützen, d.h. gezielt nur eine Funktion frei zu setzen, während das zweite Amin Boc-geschützt im Molekül verblieb. Mithilfe der Zyklisierung von Sulfamateestern (Schema 1-25, erste Reaktionsgleichung) ist es DuBois und Mitarbeitern sogar gelungen, das Bromalkaloid Manzacidin A (siehe Abbildung 1-6, Verbindung **153**) enantioselektiv darzustellen.^[142,144]

Menche *et al.* berichteten 2010 von einer Palladium-katalysierten, intramolekularen allylischen Substitution an Harnstoffderivaten **168** zu den zyklischen Derivaten **169** bzw. **170** (siehe Schema 1-26).^[145] Die relative Stereokontrolle (1,3-*syn* oder 1,3-*anti*) konnte lediglich durch die Wahl des Lösungsmittels gesteuert werden. Hierbei führte Dichlormethan zur 1,3-*anti*-Konfiguration (**170**), während die in THF durchgeführte Reaktion das entsprechende 1,3-*syn*-Produkt **169** zur Folge hatte. Die Stereokontrolle dieser Reaktion erfolgte vermutlich durch die Differenzierung der Nucleophile in „hart“ und „weich“ während einer allylischen Substitution. Die zyklischen Produkte *syn*-**171** und *anti*-**170** konnten nach Entschützung- und Ringöffnungsreaktionen zu den entsprechenden freien 1,3-Diaminen *syn*-**174** bzw. *anti*-**174** umgesetzt werden. Bemerkenswerterweise konnten alle Derivatisierungsschritte ohne Verluste der stereochemischen Information und in recht guten Ausbeuten durchgeführt werden.

Einleitung
 1,3-Diamine


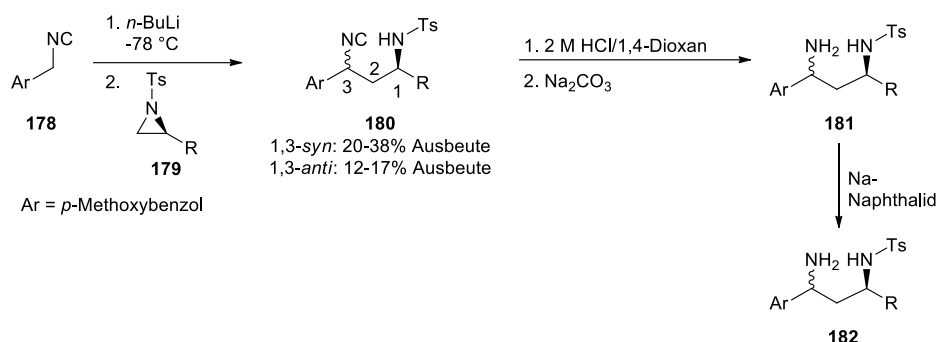
Schema 1-26 Pd-katalysierte stereodivergente, diastereoselektive Synthese von 1,3-syn- und 1,3-anti-Tetrahydropyrimidinonen und anschließender Ringöffnung zu den freien 1,3-Diaminen.

Sogenannte Azetidiniumionen **175** können durch Natriumazid nukleophil in α -Position zum kationischen Zentrum geöffnet werden.^[146] Durch die Reduktion mit H₂ und Palladium auf Aktivkohle ist es Couty *et al.* gelungen, die Azid-Funktion in Verbindung **176** in ein primäres Amin **177** zu überführen, welches sofort in einer Ringschlussreaktion durch nukleophile Substitution an der Esterfunktion zu Lactam **177** führte.



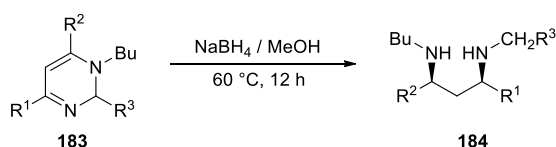
Schema 1-27 Synthese einer zyklischen 1,3-Diamin-Einheit über die Ringöffnung eines Azetidiniumions.

Aziridine vom Typ **179** können ebenfalls durch einen nukleophilen Angriff geöffnet werden, um die 1,3-Diamin-Funktion zu erhalten (siehe Schema 1-28). Hierfür wurde zunächst das Nitril **178** in benzylicher Position mittels *n*-BuLi deprotoniert, welches dann im Anschluss in der Lage war, das Aziridin **179** nukleophil zu öffnen.^[147] Die Synthesen der so gebildeten 1-Cyano-3-amin-Derivate **180** zeichneten sich durch insgesamt schlechte Selektivitäten und Ausbeuten aus. Durch saure Hydrolyse mit anschließender basischer Aufarbeitung ließ sich die Nitril-Funktion leicht in das entsprechende Amin **181** überführen. Entschützung des Sulfonamids **181** mittels Na-Naphthalid führte schließlich zur 1,3-Diamin-Verbindung **182**.



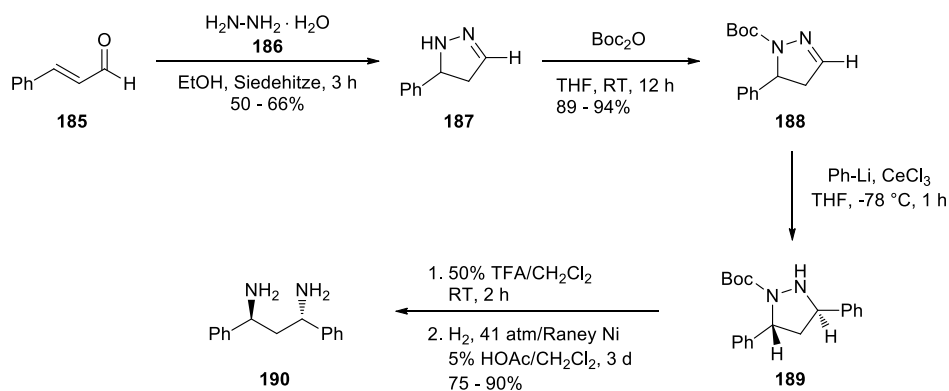
Schema 1-28 Synthese von 1,3-Diaminen über die regioselektive Ringöffnung von Aziridinen.

Barluenga *et al.* publizierten 1991 die Reduktive Ringöffnung zur Synthese von 1,3-Diaminen (siehe Schema 1-29).^[148] Hierbei wurde ein hoch-substituiertes Pyrimidin **183** durch NaBH₄ in Methanol diastereo- und regioselektiv zur 1,3-Diamin-Sturktureinheit **184** geöffnet.



Schema 1-29 Synthese von 1,3-Diaminen über die reduktive Ringöffnung von Pyrimidinen

Eine 5-stufige diastereoselektive Synthese einer 1,3-*anti*-1,3-Diamin-Einheit **190** publizierten Denmark *et al.* 1992 (siehe Schema 1-30).^[149]



Schema 1-30 Diastereoselektive Synthese von 1,3-Diaminen durch die nukleophile Addition von Organocer-Reagenzien an Dihydropyrazole und anschließender reduktiver Ringöffnung zur 1,3-Diamin-Einheit.

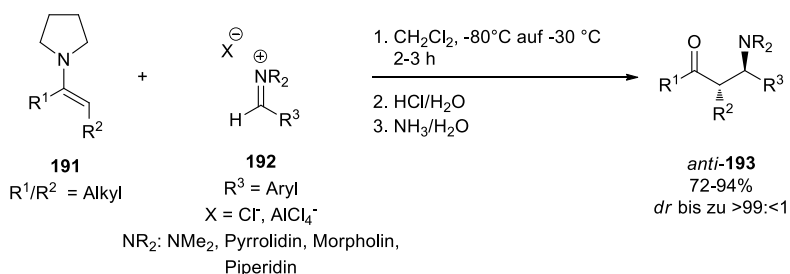
Ausgehend von Cinnamaldehyd **185** und Hydrazinmonohydrat (**186**) wurde Dihydropyrazol **187** hergestellt, dessen freie NH-Funktionalität im nächsten Schritt mit einer Boc-Schutzgruppe versehen wurde. Die Addition eines Organocer-Reagenzes, welches *in situ* aus Phenyllithium und CeCl₃ erzeugt wurde, an Dihydropyrazol **188** ergab das diastereomerenreine Produkt **189**. Bevor im letzten Schritt die N-N-Einfachbindung gespalten werden konnte, musste zunächst die Boc-Schutzgruppe durch TFA entfernt werden. Die Überführung des Zyklus in das offenkettige 1,3-Diamin **190** erfolgte dann unter hohem Wasserstoffdruck mit Raney-Nickel.

Einleitung

1,3-Diamine

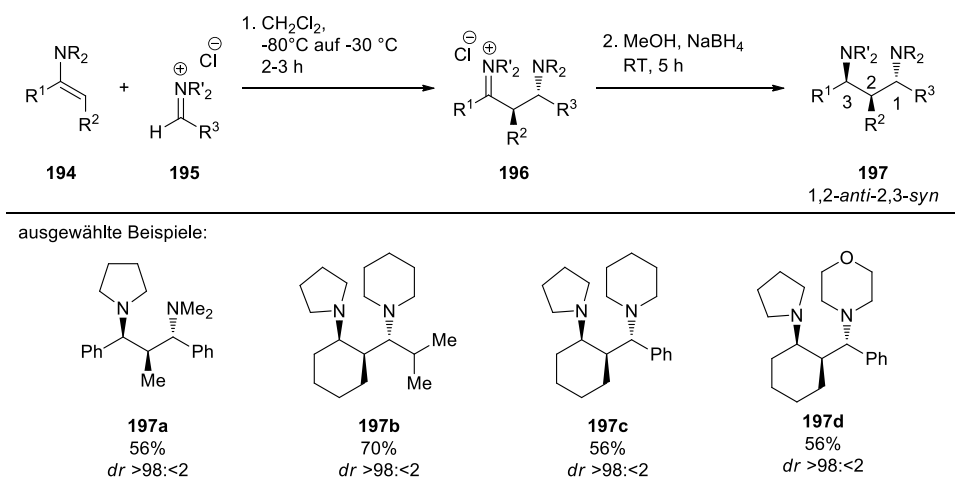
1.3.2.2 Imin/Enamin-basierte Reaktionen

Erste Reaktionen von Steglich und Enders konnten bereits in der Mitte der 1980er Jahre zeigen, dass es prinzipiell möglich ist, durch die Addition von Enaminen an Iminen β -Aminoketone darzustellen.^[150] 1994 publizierten Risch und Mitarbeiter die Addition von Enaminen **191** an Iminiumionen **192** (siehe Schema 1-31).^[151] Hierbei wurde zunächst das aus der Addition hervorgehende Imin zur Ketofunktionalität hydrolysiert und die gewünschten Produkte **193** in hoher Selektivität erhalten.



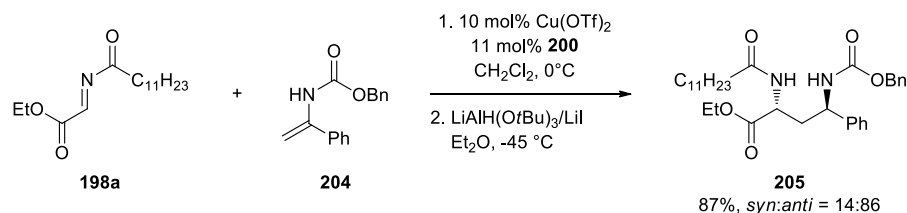
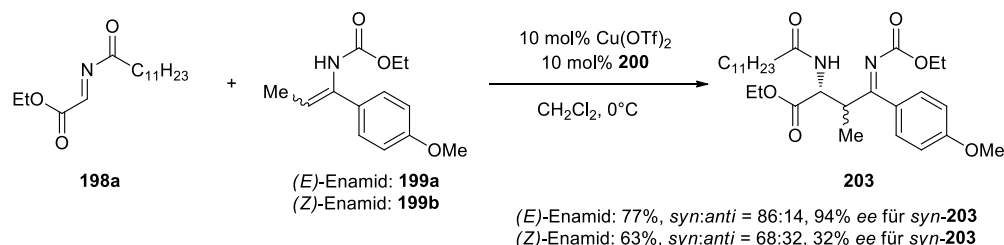
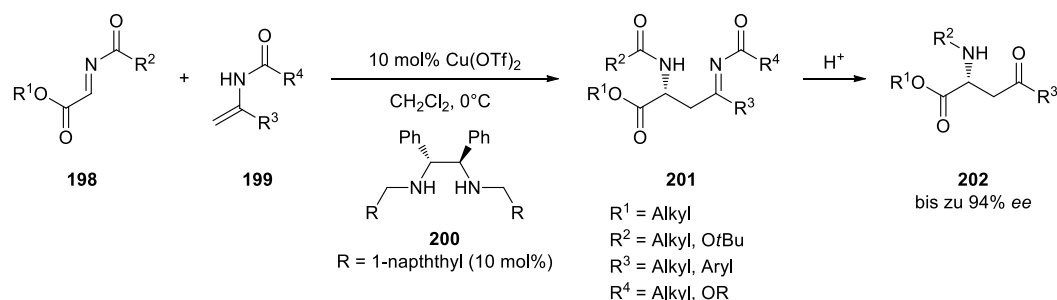
Schema 1-31: Diastereoselektive Synthese von β -Hydroxyaminen ausgehend von Enaminen und Iminiumionen.

Kurze Zeit später konnte die gleiche Arbeitsgruppe diese Methode zur diastereoselektiven Synthese von 1,3-Diaminen mit drei benachbarten Stereozentren weiterentwickeln (siehe Schema 1-32).^[152] Hierbei wurden ebenfalls Enamine **194** an Iminiumsalze **195** addiert, nur dieses Mal wurde das intermediär neu entstandene Iminiumsalz **196** zur Diamin-Einheit **197** reduziert, statt es zu hydrolysieren. Alle erhaltenen 1,3-Diamine wurden racemisch in der 1,2-*anti*-2,3-*syn*-Konfiguration als einziges Diastereomer erhalten.



Schema 1-32 Diastereoselektive Synthese von 1,3-Diaminen ausgehend von Enaminen und Iminiumsalzen.

Im Jahre 2004 konnten Kobayashi und Mitarbeiter als erste erfolgreich zeigen, dass auch Enamide den Part des Nucleophils in einer asymmetrischen Addition an Glyoxylat-basierte Iminen einnehmen können (siehe Schema 1-33).^[81,102,153] Die Stereoinformation wurde hierbei durch die Nutzung eines chiralen Kupferkatalysators induziert.^[153] Die durch die Addition des Enamides **199** an das Imin **198** entstandenen β -Aminoimine **201** konnten durch Hydrolyse in die entsprechenden β -Aminoketone **202** überführt werden.



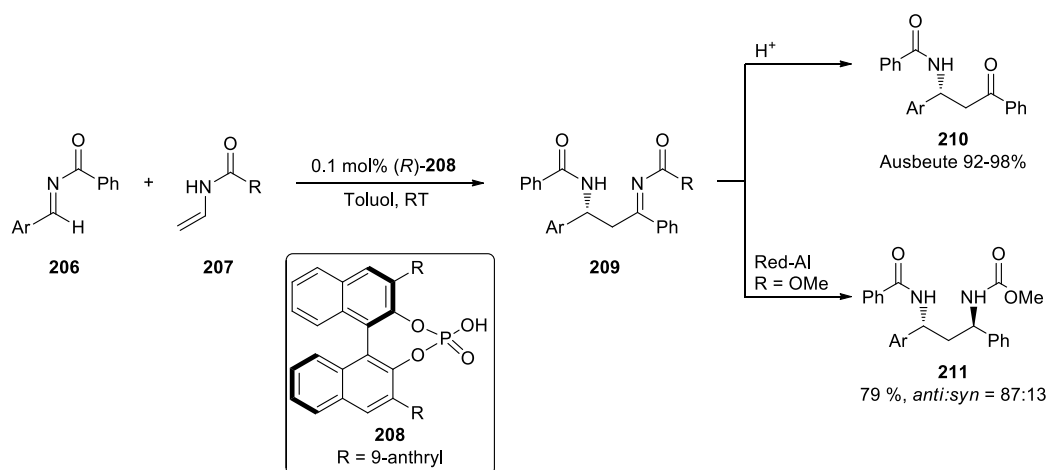
Schema 1-33 Erste asymmetrische Addition von Enamiden an Imine.

Die Reaktion wurde unter vergleichsweise milden Bedingungen durchgeführt und so konnte eine Vielzahl verschiedener Enamide eingesetzt werden. Die Imin-Komponente war hingegen auf Glyoxylat-Derivate beschränkt. Unter Verwendung α -Methyl-substituierter Enamide **199** konnte das stabile Imin-Intermediat **203** isoliert werden. Hierbei ist zu erwähnen, dass sowohl mit (*E*)- als auch mit dem (*Z*)-konfigurierten Enamid das 1,2-*syn*-Derivat im Überschuss erhalten wurde. Im Falle des (*Z*)-Enamides fiel der vormals sehr gute *ee* Wert von 94% auf nur noch 32%. Diese Ergebnisse deuten auf einen offenen Übergangszustand hin. Schlussendlich konnten Kobayashi außerdem zeigen, dass durch eine Ein-Topf-Reduktion das 1,3-Diamin **205** erhalten werden kann. Hierbei in sehr guter Ausbeute und Diastereoselektivität bezüglich des *anti*-Derivates *anti*-**205**.

Terada *et al.* konnten 2006 zeigen, dass es außerdem möglich ist, die enantioselektive Addition von Enamiden **207** an isolierte α -Arylimine **206** ebenfalls durch eine chirale Phosphorsäure **208** katalysiert werden kann (siehe Schema 1-34).^[154] Die intermediär erhaltenen β -Aminoimine **209** können auch hier durch Hydrolyse in die entsprechenden β -Aminoketone **210** überführt werden. Alternativ kann durch Zugabe eines Reduktionsmittels die entsprechende 1,3-*anti*-1,3-Diamin-Einheit **211** in guter Ausbeute und Diastereoselektivität erhalten werden.

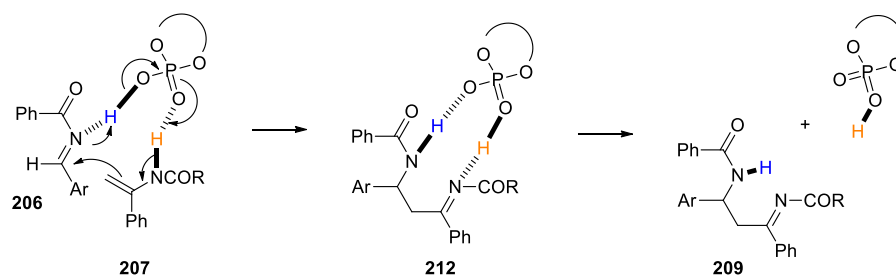
Einleitung

1,3-Diamine



Schema 1-34 Enantioselektive Addition von Enamiden an Iminen katalysiert durch chirale Phosphorsäure-Derivate. Red-Al = Natrium(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid

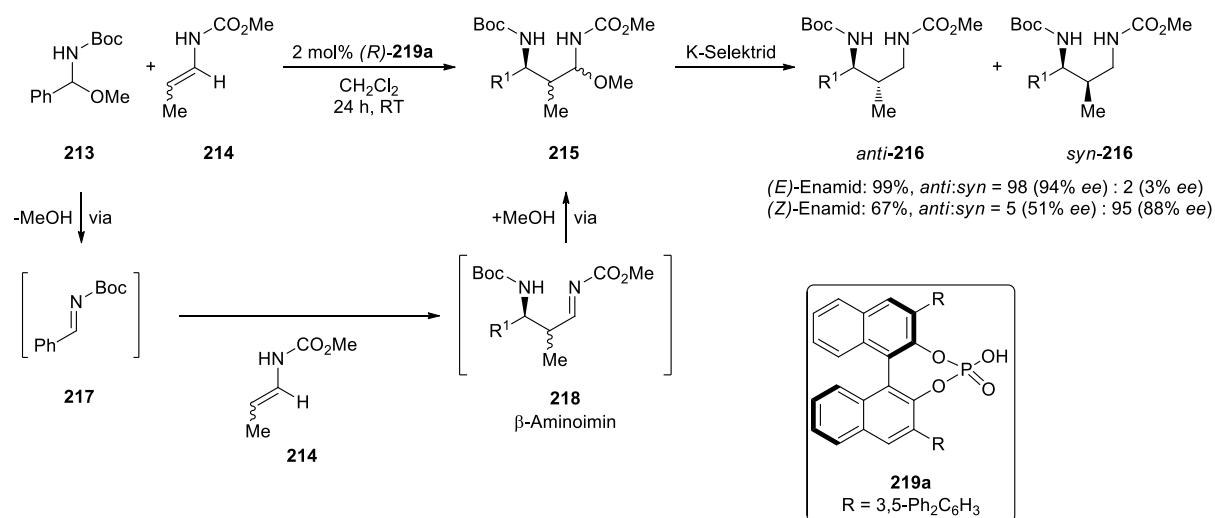
Hinsichtlich des Mechanismus postulieren Terada und Mitarbeiter ebenfalls, wie schon Kobayashi *et al.*, eine Reaktion vom Aza-En-Typ.^[153] Hierbei handelt es sich um einen azyklischen Übergangszustand, bei dem beide Substrate durch die Phosphorsäure mittels Wasserstoffbrückenbildung in räumlicher Nähe zueinander koordiniert und aktiviert werden (siehe Schema 1-35, Struktur **212**). Die Geometrie der Reste am zentralen Phosphoratom bestimmen über die Enantioselektivität.



Schema 1-35 Aza-En-Reaktion-basierter Mechanismus zur Bildung des β -Iminoamins.

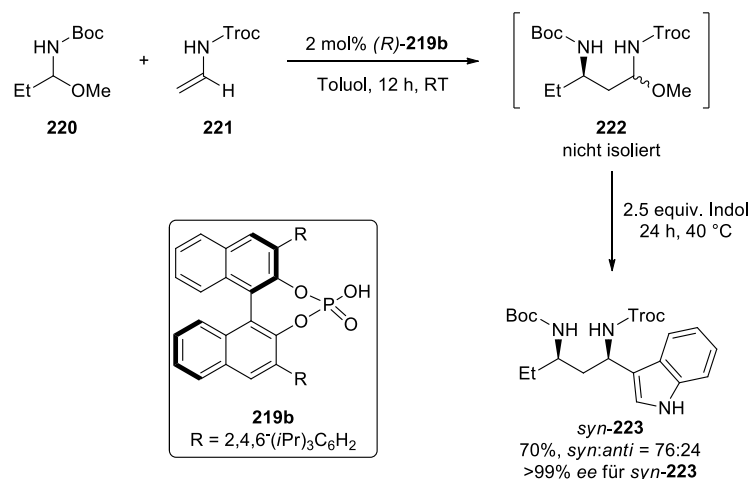
Sollen statt Enamide die nukleophileren Encarbamate **214** an Aldimine vom Typ **217** addiert werden, so ist häufig die mehrfache Addition des Encarbamates zu beobachten.^[155] Hierbei addiert ein weiteres Encarbamat nukleophil an das vergleichsweise reaktiv intermediär gebildeten β -Aminoimine **218**. Um dies zu umgehen, konnten Terada *et al.* zeigen, dass statt der isolierten Aldimine *N,O*-Acetale vom Typ **213** als *N*-Alkoxy-carbonyliminvorläufer eingesetzt werden können.^[155] Diese *precursor* (engl. für „Vorläufer“) setzten *in situ* durch Abspaltung von Methanol das gewünschte Imin **217** frei, welches durch Encarbamat **214** nukleophil angegriffen wurde (siehe Schema 1-36). Das dadurch gebildete β -Aminoimin **218** konnte durch das frei gewordene Methanol nukleophil abgefangen werden und zu *N,O*-Acetal **215** reagieren. Dieses Intermediat **215** war nun nicht mehr reaktiv genug um mit einem weiteren Äquivalent des Encarbamates **214** unter Phosphorsäurekatalyse zu reagieren. Stattdessen konnte **215** durch K-Selektрид zum gewünschten 1,3-Diamin **216** reduziert werden. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die relative 1,2-Konfiguration des 1,3-Diamins **216** durch die Geometrie des Enamides **214** beeinflusst werden kann. So führte das (*E*)-Enamid zur 1,2-*anti*-Verbindung *anti*-**216**, während das (*Z*)-Enamid zu dem entsprechenden

1,2-*syn*-Derivat *syn*-**216** reagierte. In beiden Fällen ist nicht nur die Diastereo-, sondern auch die Enantioselektivität, als auch die Ausbeute sehr hoch.



Schema 1-36 Enantioselektive Umsetzung von Enamiden mit *N,O*-Acetalen katalysiert durch chirale Phosphorsäurederivate.

Intermediate vom Typ **215** konnten jedoch nicht nur durch nukleophile Hydrid-Spezies abgefangen werden, sie können auch *in situ* generiert und dann in einer Aza-Friedel-Crafts-Reaktion mit Indol zum 1,3-*syn*-Diamin *syn*-**223** reagieren (siehe Schema 1-37). Hierbei wurden perfekte Enantio- und sehr gute Diastereoselektivitäten beobachtet. Ob und wie jedoch auch das andere Diastereomer (*anti*-**224**) zugänglich gemacht werden kann, bleibt weiterhin offen.

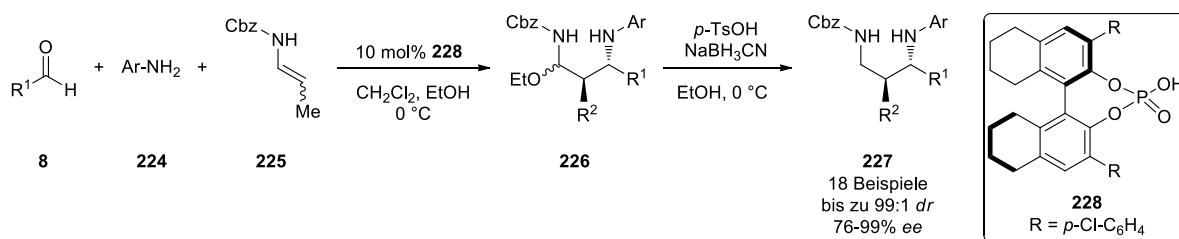


Schema 1-37 Ein-Topf-Reaktion zur Bildung eines 1,3-*syn*-1,3-Diamins.

Anstatt isolierte Imine oder *precursor* zu verwenden, ist es Masson *et al.* 2009 gelungen 1,3-Diamine **227** in einer enantioselektiven Mannichreaktion aus Aldehyden **8**, Anilinen **224** und Encarbamaten **225** darzustellen.^[156]

Einleitung

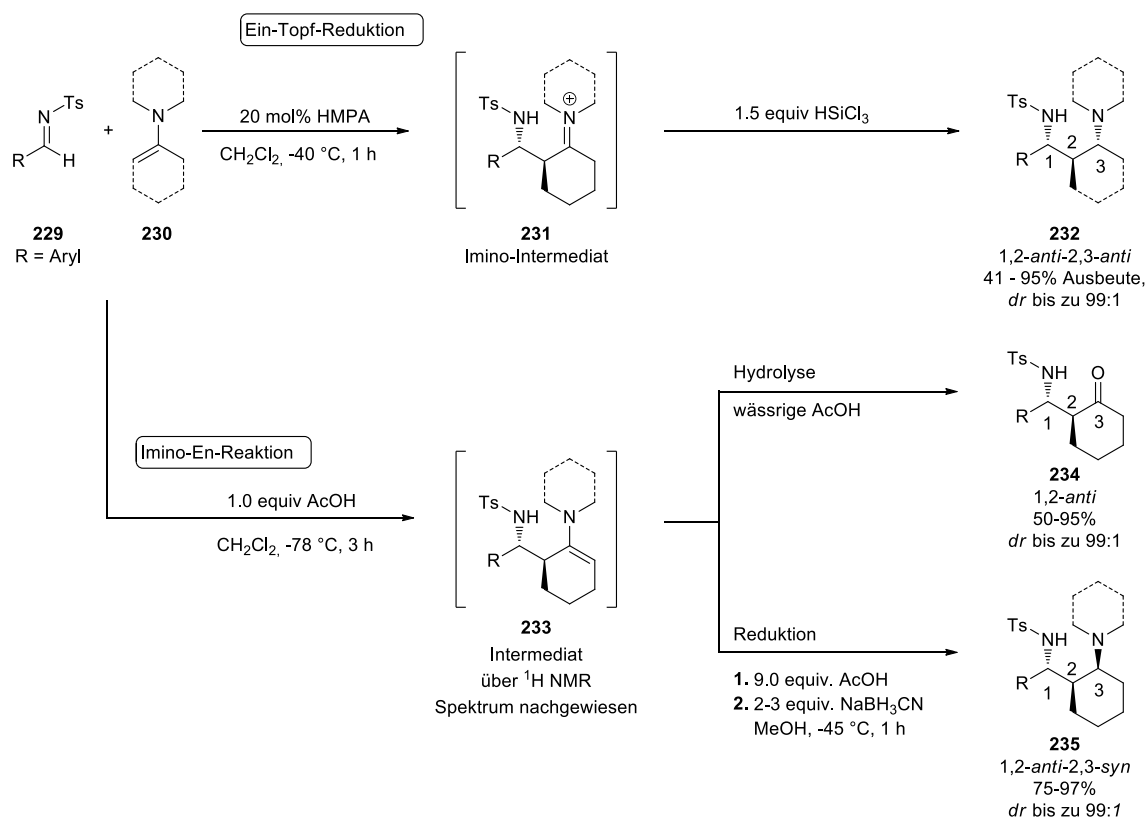
1,3-Diamine



Schema 1-38 Ein-Topf-Reaktion zur Herstellung chiraler 1,2-anti-1,3-Diamine katalysiert durch chirale Phosphorsäurederivate.

Diese Multikomponentenreaktion wird ebenfalls durch eine chirale Phosphorsäure **228** katalysiert und das benötigte Imin wird durch Kondensation aus Amin- und Aldehydkomponenten *in situ* erzeugt. Die Addition des Encarbamates **225** führt schließlich zur 1,2-anti-1,3-Diamin-Einheit **227**. Wie auch schon bei Teradas Umsetzung von *N,O*-Acetalen mit Encarbamaten (siehe Schemata 1-36 und 1-37) wird auch hier ein Alkohol zur Stabilisierung des Additionsproduktes **226** aus Imin und Encarbamat verwendet. Laviolla und Mitarbeiter konnten dies im Zuge von Untersuchungen zur Povarov Reaktion bereits 2005 beobachten. Dabei konnte festgestellt werden, dass auch hier die Reaktionsabfolge der Povarov-Reaktion durch die Zugabe eines externen Nucleophils unterbrochen werden kann.^[157] Im Kontrast zu Teradas 1,3-Diamin-Synthese (siehe Schemata 1-36 und 1-37) hat in diesem Fall die Geometrie des Enamides keinerlei Auswirkungen auf die relative 1,2-Konfiguration der 1,3-Diamine und so kommt es immer zur Bildung des 1,2-anti-1,3-Diamins. Masson *et al.* begründen dies durch eine Isomerisierung des Encarbamates, ausgelöst durch Säureeinwirkung.

2014 konnten Sugiura *et al.* zeigen, dass cyclische Enamine **230** in der Lage sind an Tosylimine **229** zu addieren um nach Reduktion des entstandenen Imino-Intermediates **231** mit Trichlorosilan 1,2-anti-2,3-anti-1,3-Diamin **232** selektiv zu bilden.^[158] Zur Bildung des *in situ* erzeugten Intermediates wurden 20 mol% der stark kanzerogenen Lewis-Base HPMA benötigt. Hierbei konnten eine Reihe verschiedener cyclischer Enamine und verschiedene aromatische, Cyclohexyl- als auch Cinnamyl-Reste erfolgreich mit hoher Selektivität umgesetzt werden. Azyklische aliphatische Reste am Imin konnten nicht eingesetzt werden. Weiterhin konnte die Gruppe um Sugiura im gleichen Jahr zeigen, dass es möglich ist, ebenfalls das 1,2-anti-2,3-syn-Diamin **235** zugänglich zu machen und somit gelang es, das Stereozentrum an der C3-Position zu steuern.^[159] In einer Imino-En-Reaktion wurde unter Brønsted-Säure-Einwirkung zunächst *in situ* Intermediat **233** erzeugt, welches sich von dem zuvor postulierten β -Imino-Intermediat **231** unterscheidet, welches aus der Basen-katalysierten Umsetzung hervorging. Intermediat **233** wurde mittels ^1H NMR Spektrum charakterisiert und identifiziert. Nach Hydrolyse von **233** wurde das entsprechenden β -Amino-Keton **234** erhalten, während die Reduktion mit NaBH_3CN das 1,2-anti-2,3-syn-1,3-Diamin **235** mit hohen Diastereoselektivitäten und sehr guten Ausbeuten ergab.



Schema 1-39 Addition cyclischer Imine an Sulfonylimine mit anschließender Reduktion zum 1,3-Diamin mit drei fortlaufenden Stereozentren.

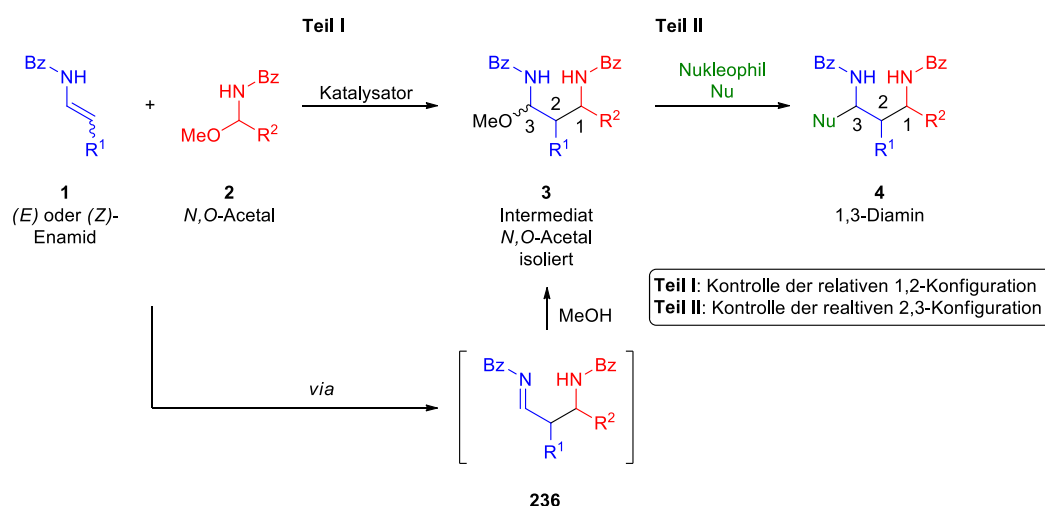
Zwar können mit den hier in **Kapitel 1.3.2** vorgestellten Synthesemethoden 1,3-Diamine dargestellt werden, allerdings sind die Methoden teils mit sehr vielen Reaktionsschritten verbunden oder es kann nur ein mögliches Isomer gezielt hergestellt werden. Weiterhin besitzen die meisten 1,3-Diamine, die mit aktuellen Methoden hergestellt werden können, lediglich ein oder zwei Stereozentren. Komplexere 1,3-Diamine mit mehreren, benachbarten Stereozentren diastereoselektiv einfach zugänglich zu machen ist daher von großer Bedeutung und würde eine Lücke im Werkzeugkasten der Synthesemethoden für 1,3-Diamine schließen.

2

Zielsetzung & Aufgabenstellung

2 Zielsetzung und Aufgabenstellung

Zentrale Aufgabenstellung der vorliegenden Dissertation war die Entwicklung einer neuen Enamid/Acylimin-basierten Methode zur modularen, stereodivergenten und diastereoselektiven Herstellung von Benzoyl (Bz)-geschützten 1,3-Diaminen **4** mit drei aufeinander folgenden Stereozentren (siehe Schema 2-1).

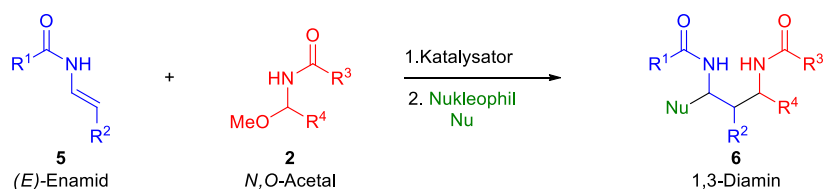


Schema 2-1 Zielsetzung und zentrale Aufgabenstellung der im Rahmen der Doktorarbeit zu bearbeitenden Projekte.

Wie bereits in **Kapitel 1.3.2** aufgeführt, kann das 1,3-Diamin-Strukturmotiv durch die Reaktion von nukleophilen Enamiden mit elektrophilen *N*-Acyliminen hergestellt werden. Allerdings können über diese Methoden bis dato lediglich ein oder maximal zwei Stereozentren selektiv aufgebaut werden. Außerdem wurde meistens nur eines der möglichen Isomere zugänglich gemacht. Dementsprechend sollte im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit eine diastereoselektive und stereodivergente Synthese aller möglichen Diastereomere der 1,3-Diamin-Einheit **4** entwickelt werden (siehe Schema 2-1). Hierzu sollten zunächst Bedingungen gefunden werden, die eine Kontrolle der relativen 1,2-Konfiguration zulassen (siehe Schema 2-1, Teil I). Im zweiten Teil sollten dann verschiedene Nucleophile zum Aufbau des dritten Stereozentrums getestet werden. Weiterhin bestand die Aufgabenstellung darin, mechanistische Experimente durchzuführen. Dadurch sollten erste Eindrücke zur Kontrolle der Stereoinformation postuliert werden.

Da mit jedem Reaktionsschritt die Effizienz einer Synthese abnimmt, sollte aus der zweistufigen Syntheseroute im Anschluss eine Ein-Topf-Sequenz entwickelt werden (siehe Schema 2-2). Hierzu sollten Bedingungen und ein geeignetes Katalysatorsystem gefunden werden um das intermediäre *N,O*-Acetal **3** nicht isolieren, sondern direkt mit einem Nucleophil zum gewünschten 1,3-Diamin **6** abfangen zu können (siehe Schema 2-2).

Zielsetzung und Aufgabenstellung

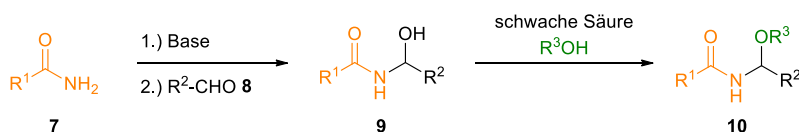


Schema 2-2 Ein-Topf-Reaktion zur diastereoselektiven Synthese von 1,2-anti-2,3-anti-1,3-Diaminen.

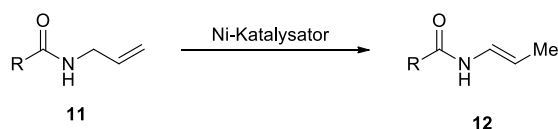
Dabei sollten nicht nur unterschiedliche Nucleophile, sondern auch erstmals verschiedene Enamide **5**, respektive Encarbamate, und *N*-Acyliminvorläufer **2** getestet werden.

Des Weiteren sollten, neue Herstellungswege zur Synthese der Startmaterialien entwickelt, optimiert und etabliert werden (siehe Schema 2-3).

1. Synthese von *N*-Acyl-*N*,*O*-Acetalen ausgehen von Amiden, Aldehyden und Alkoholen



2. Synthese von Enamiden/-carbmaten über eine Ni-katalysierte Isomerisierung von *N*-Allylamiden und -carbmaten



Schema 2-3 Im Kontext der Dissertation zu entwickelnde Synthesen der Startmaterialien zur Herstellung der 1,3-Diamine.

Zwar existieren, wie in **Kapitel 1.1.3** und **1.3.2** beschrieben, sowohl für *N*,*O*-Acetale **10**, als auch für Enamide **12** bereits vielseitige Synthesemethoden, allerdings weisen die literaturbekannten Verfahren nicht zu unterschätzende Mängel auf. Vor allem hinsichtlich der zeitlichen und wirtschaftlichen Effizienz zur Herstellung größerer Substanzmengen sind die bis dato bekannten Routen nicht optimal. Die Synthesen für *N*,*O*-Acetale **10** sind vor allem bezüglich der Skalierbarkeit problematisch. Die Methoden zur Isomerisierung von Allylamiden und/oder -carbmaten zu den entsprechenden Enamiden, respektive Encarbmaten, weisen entweder einen sehr beschränkten Substratbereich auf oder können nur unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt werden.

3

Ergebnisse & Diskussion

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Kumulativer Teil

3.1.1 Synthese von *N*-Acyl-*N,O*-Acetalen ausgehend von Amiden, Aldehyden und Alkoholen

Dieser Teil der vorliegenden Arbeit wurde veröffentlicht unter dem Titel

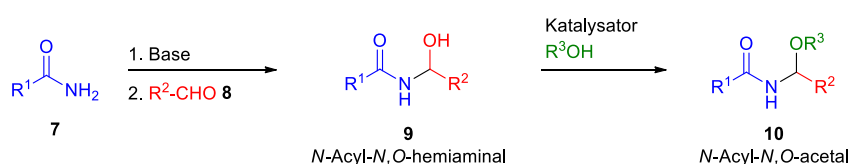
Synthesis of *N*-Acyl-*N,O*-acetals from Aldehydes, Amides and Alcohols

J. Halli, K. Hofman, T. Beisel, G. Manolikakes *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4624–4627.

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

Einleitung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte eine einfach durchzuführende, skalierbare, jedoch gleichzeitig modulare Methode zur Darstellung von *N,O*-Acetalen entwickelt werden. Eine Übersicht zur Synthese von *N*-Acyliminvorläufermoleküle, darunter auch *N,O*-Acetale, ist in den **Kapiteln 1.1.1** und **1.1.3** zu finden. In ersten Versuchen zur Darstellung der *N,O*-Acetale wurde versucht, die Titanethoxid-vermittelte Multikomponentenreaktion von Wen *et al.* zu reproduzieren.^[72] Entgegen der Erwartungen, konnten die publizierten Ergebnisse in dieser Form nicht bestätigt werden und so konnte das gewünschte *N,O*-Acetal geringen, nicht zu reproduzierenden Ausbeuten zwischen 15 und 50% isoliert werden. Vor allem bei den hoch skalierten Reaktionen (5-50 mmol) sank die Ausbeute drastisch. Zum jetzigen Zeitpunkt wird davon ausgegangen, dass vor allem bei den größeren Ansätzen, die Aufarbeitung den entscheidenden Schritt darstellt. Die während der wässrigen Aufarbeitung entstehenden Titanoxide und –hydroxide verhindern eine effiziente Phasentrennung und auch die Abtrennung mittels Filtration gestaltete sich schwierig. Unglücklicherweise sind *N,O*-Acetale in Lösung relativ instabil und so führt die erhöhte Dauer der Phasentrennung, respektive der Filtration, vermutlich zur Zersetzung des *N,O*-Acetals und damit zu einer geringen Ausbeute. Weiterhin war es ein zentrales Problem α -alkyl-substituierte *N*-Acyl-*N,O*-Acetale effizient zugänglich zu machen. Dies war bisher vor allem unter Verwendung der Amidosulfon-Route problematisch.^[70,71] Die im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit entwickelte Synthese von *N*-Acyl-*N,O*-acetalen **10** basiert auf der direkten Addition von deprotonierten Amiden, sogenannte Carboxoimidoate, an Aldehyde **8** zum entsprechenden *N,O*-Hemiaminal **9**, das dann im Folgenden Säure-katalysiert mit dem jeweiligen Alkohol (R^3 -OH) zum gewünschten *N*-Acyl-*N,O*-acetal **10** umgesetzt wird (siehe Schema 3-1).



Schema 3-1 Allgemeines Reaktionsschema zur Synthese von *N,O*-Acetalen aus Amiden, Aldehyden und Alkoholen.

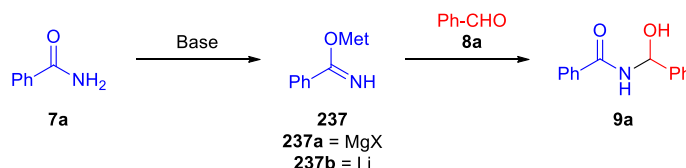
Ergebnisse und Diskussion

Kumulativer Teil

Ähnliche Reaktionen zur direkten Addition von Amid- oder Amid-Anionen existieren bereits, wurden allerdings nur für spezielle Substrate im Rahmen einer Totalsynthese entwickelt.^[160]

Erste Experimente und Optimierung

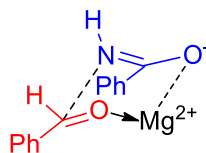
Im ersten Reaktionsschritt sollte die Deprotonierung des Amides **7** mit anschließender Addition zum *N,O*-Hemiaminal **9** untersucht werden. Hierzu wurde als Modellsystem die Umsetzung von Benzamid **7a** mit einer geeigneten Base zu Carboxoimidoat **237** gefolgt von dessen Addition an Benzaldehyd **8a** unter Bildung des entsprechenden *N,O*-Hemiaminals **9a** untersucht (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1 Optimierung der Base für die erste Teilreaktion zum *N,O*-Hemiaminal

Eintrag	Base (equiv.)	Ausbeute [%] ^[a]
1	MeMgCl (1.05)	>95
2	<i>i</i> -PrMgCl·LiCl	>95
3	<i>n</i> -BuLi	>5
4	MeMgCl (0.20)	15

[a] Ausbeute wurde mittels NMR-Spektroskopie bestimmt.

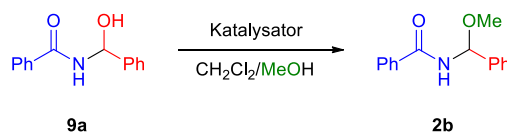
Es konnte gezeigt werden, dass das Magnesium-Carboxoimidoat **237a**, das mit Hilfe der Grignard-Reagenzien MeMgCl oder *i*PrMgCl·LiCl erzeugt wurde, in nahezu quantitativer Ausbeute zum gewünschten *N,O*-Hemiaminal **9a** reagiert (siehe Tabelle 3-1, Einträge 1 und 2). Wohingegen das Lithium-Carboxoimidoat **237b**, das aus der Deprotonierung mittels *n*-BuLi hervorgeht, nur Spuren des gewünschten Produkts **9a** generieren konnte (siehe Tabelle 3-1, Eintrag 3). Dies liegt vermutlich an der chelatisierenden Eigenschaft des Magnesium-Gegenions, welches in der Lage sein sollte, das Imidoat **237** und den Aldehyd **8a** in geeigneter Weise zu koordinieren, um somit die Produktbildung zu begünstigen (siehe Abbildung 3-1).

Abbildung 3-1: Chelatisierende Wirkung des Mg^{2+} Gegenions führt zur Produktbildung. Postuliert wird hierbei ein zyklischer Übergangszustand.

Weiterhin stellt sich heraus, dass stöchiometrischen Mengen Base nötig sind, und so konnte mit 20 mol% MeMgCl eine Ausbeute von lediglich 15% festgestellt werden (Tabelle 3-1, Eintrag 4). Da sich *N,O*-Hemiaminal **9a** als vergleichsweise instabil erwies, sowohl gegenüber der Aufreinigung durch Säulenchromatographie als auch während längerer Lagerzeit, wurde das Rohprodukt **9a** direkt weiter verwendet. Daher beziehen sich alle im Folgenden erwähnten Ausbeuten des *N,O*-Acetals auf die isolierten

Mengen über zwei Stufen. Für die Transacetalisierung des *N,O*-Hemiaminals **9a** zum *N,O*-Acetal **2b** wurden verschiedene Brønsted- und Lewis-Säuren getestet (siehe Tabelle 3-2). Hierzu wurde **9a** als Rohprodukt unter Säureeinwirkung in einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol unter Zuhilfenahme verschiedener Katalysatoren umgesetzt.

Tabelle 3-2 Optimierung der Säure für die zweite Teilreaktion (Transacetalisierung)



Eintrag	Säure (equiv.)	Ausbeute [%] ^[a]
1	Amberlyst-15 (0.05)	52
2	Sc(OTf) ₃ (0.05)	72
3	TsOH·H ₂ O (0.05)	66
4	PPTS (0.05)	76, 52 ^[b]

[a] Ausbeute des isolierten Produkts über zwei Stufen basierend auf **7a** als limitierende Komponente. [b] Reaktion wurde mit 100 mmol Benzamid durchgeführt.

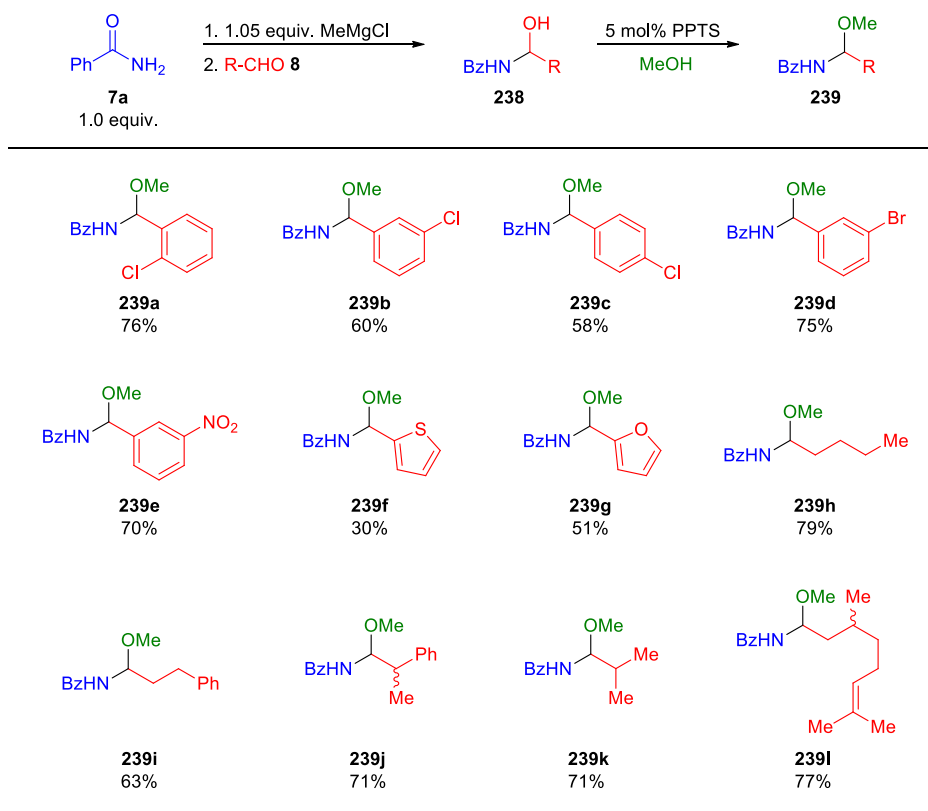
Wie Tabelle 3-2 zu entnehmen, katalysierten sowohl die Lewis-Säure Sc(OTf)₃ (Eintrag 1) als auch die Brønsted-Säure PPTS (Pyridinium-*p*-toluolsulfonate, Eintrag 4) die Reaktion in 72% bzw. 76% Ausbeute über zwei Stufen. Die Verwendung von Amberlyst 15 (siehe Tabelle 3-2, Eintrag 1), ein polymerbasierten Kationentauscher mit Sulfonsäure-Gruppen, als auch der Einsatz von *p*-Toluolsulfonsäure (siehe Tabelle 3-2, Eintrag 3) führte zu geringeren Ausbeuten von 52% bzw. 66%. *N,O*-Acetal **2b** ist im Gegensatz zum *N,O*-Hemiaminal **9a** stabil gegenüber Aufreinigung mittels Säulenchromatographie und kann problemlos über einen längeren Zeitraum bei Raumtemperatur gelagert werden. Die Hochskalierung der Reaktion von 5 mmol auf 100 mmol ergab zwar eine geringere Ausbeute von nur 52%, jedoch konnten dadurch innerhalb von einem Arbeitstag mehrere Gramm des *N,O*-Acetals **2b** hergestellt werden (siehe Tabelle 3-2, Eintrag 4).

Substratbereich

Um den Substratbereich der Aldehyde zu untersuchen, wurde die Deprotonierung von Benzamid (**7a**) mit MeMgCl durchgeführt (siehe Schema 3-2). Im zweiten Schritt wurden die verschiedenen *N,O*-Hemiaminale unter Katalyse von 5 mol% PPTS mit Methanol zu den entsprechenden *N,O*-Acetalen umgesetzt. Es konnten verschiedene Aryl- und Heteroaryl-Aldehyde in die gewünschten Produkte **239a-g** mit moderaten bis sehr guten Ausbeuten überführt werden. Alle angegebenen Ausbeuten sind hierbei als Ausbeuten über zwei Stufen zu verstehen, da die *N,O*-Hemiaminale **238** zu instabil waren, um sie mittels Säulenchromatographie aufzureinigen zu können. α -Alkyl-substituierte *N,O*-Acetale **239h-k** konnten mit dieser Methode ebenfalls erfolgreich in guten bis sehr guten Ausbeuten (63-79%) zugänglich gemacht werden, ohne dass eine unerwünschte Eliminierung zum Enamid beobachtet wurde. Die Umsetzung von Citronellal mit anschließender Transacetalisierung des entstandenen *N,O*-Hemiaminals **238l** führte mit 77% zum gewünschten Produkt **239l**. Intramolekulare Nebenreaktionen wurden hierbei nicht beobachtet.

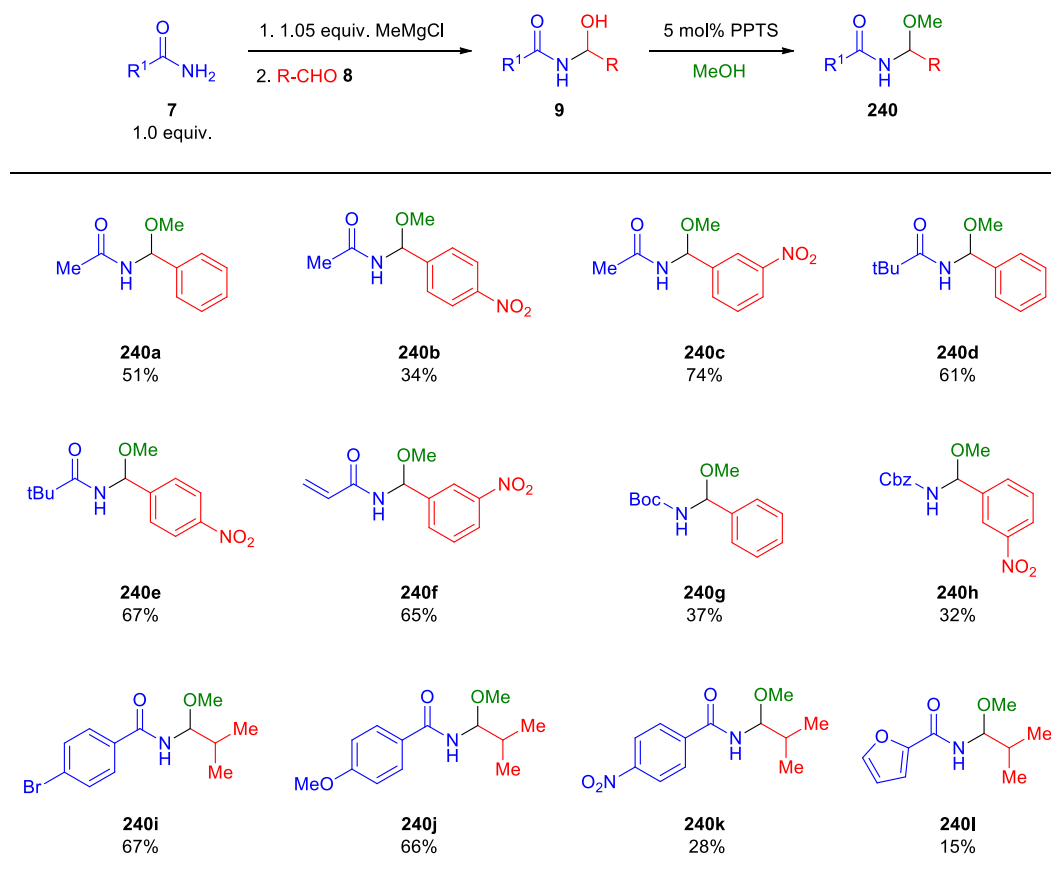
Ergebnisse und Diskussion

Kumulativer Teil



Schema 3-2 Substratbereich verschiedener Aldehyde.

Bei der Erkundung des Substratbereichs verschiedener Amide stellte sich heraus, dass die Ausbeuten der *N,O*-Acetale **240** stark von der jeweiligen Kombination aus Amid **7** und Aldehyd **8** abhängig sind. Schema 3-3 stellt ausgewählte Kombinationen aus Amid- und Aldehydkomponenten zusammenfassend dar. Die Verwendung von Acetamid (**7b**) und Benzaldehyd (**8a**) führte zwar zum gewünschten *N,O*-Acetal **240a**, jedoch in lediglich 51% Ausbeute. In Kombination mit 4-Nitrobenzaldehyd (**8b**) konnte Acetamid (**7b**) dann nur noch mit einer Ausbeute von lediglich 34% in das gewünschte *N,O*-Acetal **240b** transformiert werden. Erst die Verwendung von 3-Nitrobenzaldehyd (**8c**) führte zu einer recht guten Ausbeute von 74% (Verbindung **240c**). Bemerkenswerterweise war dieses Phänomen bei der Verwendung von Trimethylacetamid (**7c**) nicht zu beobachten und so konnten sowohl mit Benzaldehyd (**8a**) als auch mit 4-Nitrobenzaldehyd (**8b**) die gewünschten *N,O*-Acetale (**240d** und **240e**) in ähnlich guten Ausbeuten von 61% bzw. 67% isoliert werden. Trotz der Michael-Akzeptor-Funktion konnte Acrylamid (**7d**) ebenfalls in das gewünschte Produkt **240f** in guter Ausbeute (65%) überführt werden. Weiterhin konnten ebenso Carbamate als Amidkomponente eingesetzt werden.



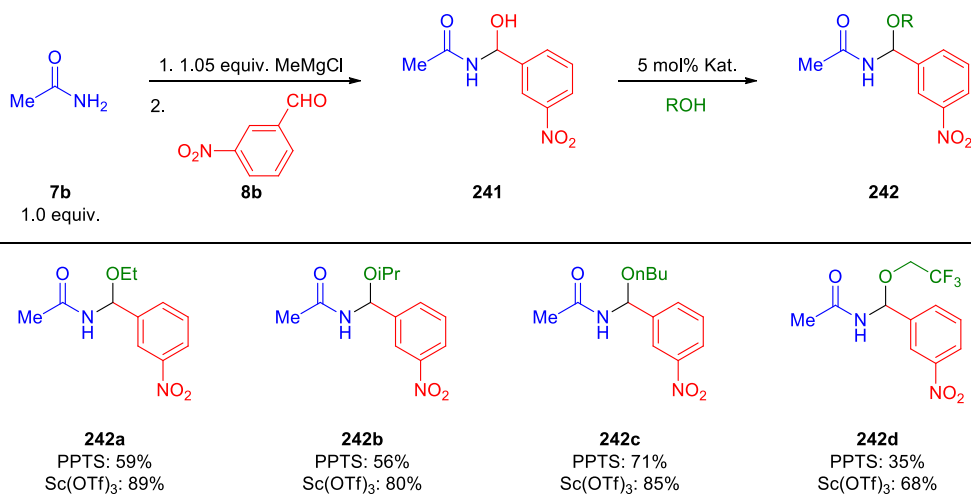
Schema 3-3 Ausgewählte Kombinationen aus verschiedenen Amiden mit unterschiedlichen Aldehyden.

Die Ausbeuten beliefen sich allerdings auf lediglich 37% (**240g**) mit *tert*-Butylcarbamate (**7e**), respektive 32% (Verbindung **240h**) unter Verwendung von Benzylcarbamate (**7f**). Dennoch sind diese Substrate sehr interessant, da Carbamate einfach abzuspaltende Schutzgruppen für die Aminfunktion darstellen. Aromatische Amide, wie 4-Brombenzamid (**7g**) und 4-Methoxybenzamid (**7h**), konnten in vergleichsweise guten Ausbeuten (67% und 66%) in die entsprechenden *N,O*-Acetale **240i** und **240j** überführt werden. Die *N,O*-Acetale **240k** und **240l** aus dem elektronenarmen 4-Nitrobenzamid (**7i**) und dem heteroaromatischen Furanamid (**7j**) wurden in niedrigen Ausbeuten von 28%, respektive 15% isoliert.

Im letzten Schritt wurde außerdem der Einsatz verschiedener Alkohole während der Transacetalisierung untersucht (siehe Schema 3-4). Neben Methanol, konnten auch Ethanol, *iso*-Propanol, *n*-Butanol und Trifluorethanol erfolgreich in die jeweiligen *O*-alkylierten *N,O*-Acetale **242a-d** überführt werden. Da die Ausbeuten mit PPTS als Katalysator vergleichsweise geringer waren, wurde neben PPTS auch die Lewis-Säure Sc(OTf)₃ getestet. Es stellte sich heraus, dass mit Sc(OTf)₃ ausnahmslos bessere Ausbeuten erzielt werden konnten. Im Falle von Trifluorethanol konnte die Ausbeute des *N,O*-Acetals **242d** von 35% mit PPTS auf 68% mit Sc(OTf)₃ bei gleicher Katalysatorbeladung nahezu verdoppelt werden.

Ergebnisse und Diskussion

Kumulativer Teil



Schema 3-4 Substratbereich verschiedener Alkohole bei der Herstellung von *N,O*-Acetalen.

Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend ist es uns gelungen, eine neue hoch modulare, skalierbare Methode zur Synthese verschiedenster *N,O*-Acetale zu entwickeln. Diese Route basiert auf der Umsetzung von Amiden, Aldehyden und Alkoholen. Alle Komponenten können beliebig ausgetauscht werden, jedoch ist die Ausbeute teilweise abhängig von der Kombination der Substrate. Ein großer Vorteil dieser Methode gegenüber anderer ist die Herstellung der gewünschten *N,O*-Acetale im Multigrammaßstab (>10g) innerhalb eines Arbeitstages.

3.1.2 Nickel-katalysierte Herstellung von Enamiden und Encarbamaten

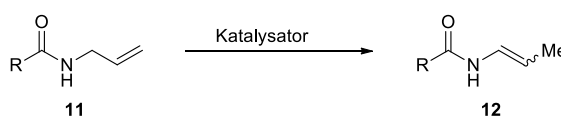
Dieser Teil der vorliegenden Arbeit wurde veröffentlicht unter dem Titel
Nickel-Catalyzed Synthesis of Enamides and Encarbamates via Isomerization of Allylamides and Allylcarbamates

J. Halli, P. Kramer, M. Bechthold, G. Manolikakes *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3321–3324.

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

Einleitung

Im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit wurde nach Möglichkeiten zur effizienten Herstellung von Enamiden gesucht. Hierbei sollten nicht nur die beiden Konfigurationen der Enamide ((*E*)- und (*Z*)-Isomer) zugänglich sein. Weiterhin kommt das Enamid ebenso in Naturstoffen vor.^[161] Die Synthese sollte die gewünschten Enamiden auch in möglichst kurzer Zeit, mit geringem experimentellen Aufwand und in großen Mengen bereitstellen. Hierzu erschien die Isomerisierung von *N*-Allylamiden **11** zu den korrespondierenden Enamiden **12** als eine attraktive Möglichkeit (siehe Schema 3-5).



Schema 3-5 Isomerisierung von *N*-Allylamiden zu den korrespondierenden Enamiden.

Eine Auswahl an Beispielen zur Isomerisierung von *N*-Allylamiden **11** und alternative Herstellungswege für Enamide sind **Kapitel 1.3.2** zu entnehmen. Bspw. konnte die Ni(0)-katalysierte Isomerisierung von *N*-Allylamiden und -carbamaten 2013 von Lei *et al.* realisiert werden.^[114] Hierbei wurde Ni(0)(PPh₃)₄ eingesetzt, welches allerdings sehr empfindlich gegenüber Luft- und Feuchtigkeitseinwirkung ist und den Einsatz sehr speziellen Equipments voraussetzt, wie bspw. den einer Glovebox. Deshalb sah die Ni-katalysierte Isomerisierung hinsichtlich unserer Anforderungen zunächst nicht sehr vielversprechend aus. Daher begaben wir uns auf die Suche nach stabileren Alternativen zu Ni(0)(PPh₃)₄, die ohne aufwändige Vorbereitungen in kürzerer Zeit verwendet werden können und die Isomerisierung effizient katalysieren können. Im Laufe der letzten Jahre kamen vor allem auf dem Gebiet der Kreuzkupplungen vermehrt einfach zugängliche, luftstabile und über eine längere Zeit lagerbare Ni(II)-σ-Arylkomplexe zum Einsatz (siehe Abbildung 3-2).^[162]

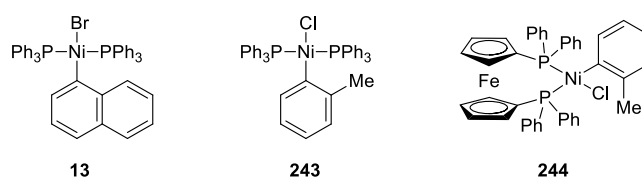


Abbildung 3-2: Luftstabile und lagerbare Ni(II)-σ-Arylkomplexe, die in der Lage sind, in situ eine Ni(0)-Spezies zu generieren.

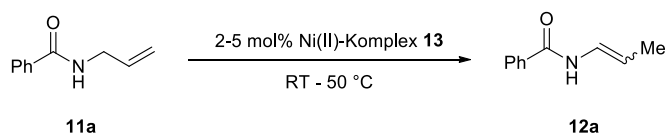
Ergebnisse und Diskussion

Kumulativer Teil

Diese Komplexe sind in der Lage, *in situ* eine aktive Ni(0)-Spezies zu generieren und können über ein bis zwei Reaktionsschritte auch in größerem Maßstab aus einfachen Startmaterialien hergestellt werden. Es galt nun herauszufinden unter welchen Bedingungen diese Katalysatoren ebenfalls zur Isomerisierung von *N*-Allylamiden und -carbamaten effizient eingesetzt werden können.

Erste Experimente und Optimierung

Erste Untersuchungen zur Anwendung dieser Komplexe zur Isomerisierung von *N*-Allylamiden waren zu unserer Zufriedenheit auf Anhieb erfolgreich. Es wurden verschiedene literaturbekannte Ni(II)- σ -Arylkomplexe unter diversen Reaktionsbedingungen getestet (siehe Tabelle 3-3). Hierbei wurde auf den Einsatz einer Glovebox oder die Verwendung gängiger Schlenk-Techniken in Gänze verzichtet. Stattdessen wurde die Suspension aus Katalysator und Lösemittel für 15 min im Ultraschallbad mit Argon entgast, indem das Schutzgas mittels Spritzenkanüle durch die Suspension geleitet wurde. Anschließend wurde *N*-Allylamid **11a** rasch zugegeben. Ohne diesen Schritt sinkt die Ausbeute des entsprechenden Enamides **12a** signifikant, vor allem bei der Isomerisierung größerer Substanzmengen (>50 mmol).

Tabelle 3-3 Reaktionsoptimierung für die Isomerisierung *N*-Allylbenzamid zum korrespondierenden Enamid

Eintrag	Lösemittel	Bedingungen	Katalysator	Ausbeute 12a ((<i>E</i>):(<i>Z</i>)) ^[a]
1	MeOH	RT/24 h	5 mol% 13	95% (77:23)
2	MeOH	RT/24 h	5 mol% 243	95% (76:24)
3	MeOH	RT/5 d	5 mol% 244	28% (46:54)
4	MeOH	RT/24 h	2 mol% 13	95% (75:25)
5	MeOH	50 °C/24 h	2 mol% 13	95% (76:24)
6	THF	RT/24 h	2 mol% 13	81% (76:33)
7	CH ₂ Cl ₂	RT/24 h	2 mol% 13	87% (67:33)
8	MeOH	RT/24 h	5 mol% NiCl ₂ (PPh) ₃	0%

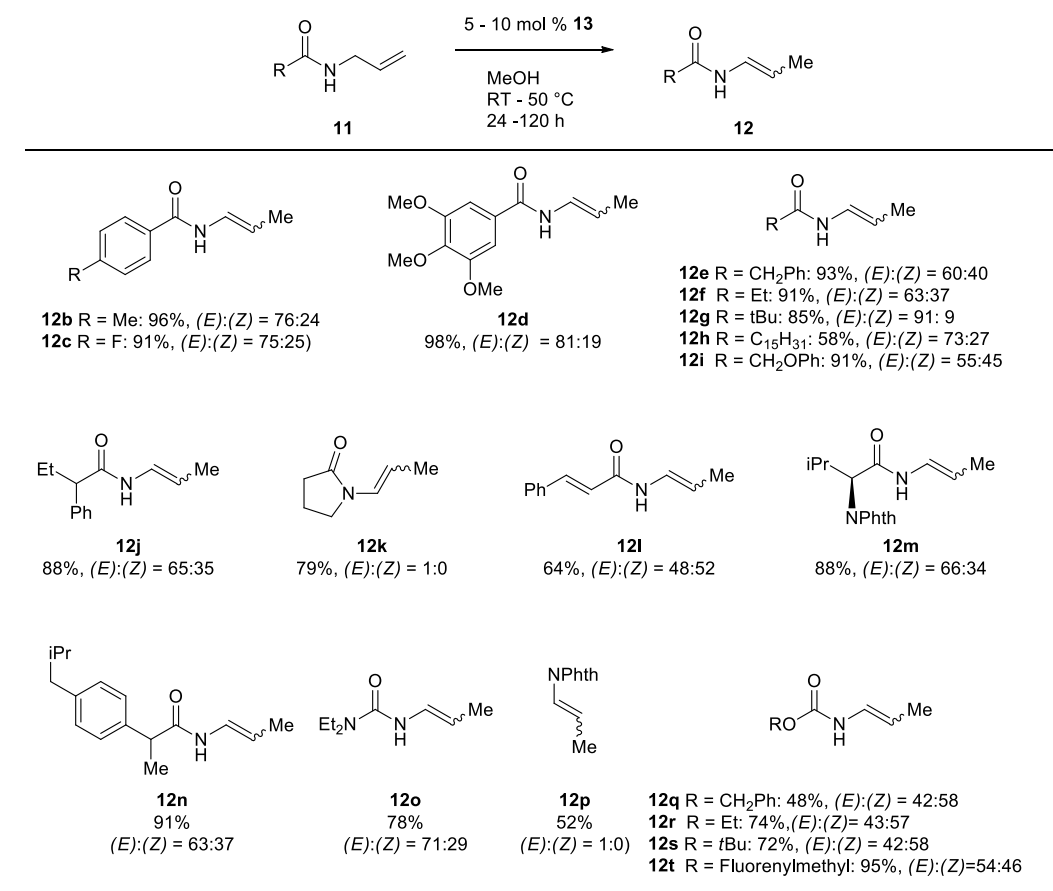
[a] Ausbeute des isolierten Produkts **246**, das (*E*):(*Z*)-Verhältnis wurde mittels ¹H NMR Spektroskopie des Rohproduktes bestimmt.

Es stellte sich heraus, dass 5 mol% der Komplexe **13** und **243** bei Raumtemperatur in Methanol über 24 h die besten Ausbeuten lieferten (siehe Tabelle 3-3, Einträge 1 & 2). Das gewünschte Produkt **12a** wurde jeweils in 95% und einem nahezu identischen (*E*):(*Z*)-Verhältnis isoliert. Hierbei war es unerheblich, ob ein *o*-Toluy- oder ein Naphthyl-Rest eingesetzt wurde. Sobald jedoch der bidentate Komplex **244** verwendet wurde, konnte das Enamid **12a**, auch nach einer deutlich längeren Reaktionsdauer von fünf Tagen, mit lediglich 28% und einem (*E*):(*Z*)-Verhältnis von 46:54 isoliert werden (siehe Tabelle 3-3, Eintrag 3). Dieser drastische Einbruch der Ausbeute kann darüber erklärt werden, dass im ersten Schritt der Reaktion vermutlich ein Ligand das aktive Ni-Zentrum durch Diffusion verlassen muss, um dem Substrat eine freie

Koordinationsstelle zu bieten. Dies ist naturgemäß bei bidentaten Liganden durch den Chelateffekt statistisch weniger begünstigt. Der Naphthyl-substituierte Komplex **13** lieferte in der Modellreaktion auch mit 2 mol% über 24 h bei Raumtemperatur die gleiche Ausbeute wie unter Verwendung von 5 mol% (siehe Tabelle 3-3, Eintrag 4). Die Erhöhung der Reaktionstemperatur hatte ebenfalls keinerlei signifikanten Einfluss, weder auf die Ausbeute, noch auf das (*E*):(*Z*)-Verhältnis (siehe Tabelle 3-3, Eintrag 5). Die Verwendung von THF oder Dichlormethan als Lösungsmittel ergab hingegen geringfügig niedrigere Ausbeuten, allerdings bei gleichbleibendem Isomerenverhältnis (siehe Tabelle 3-3, Einträge 6 & 7). Ni(II)-Salze zeigten keinerlei Aktivität hinsichtlich der Isomerisierung des Modellsubstrates **11a** und so konnte unter Verwendung von 5 mol% NiCl₂(PPh)₂ keine Produktbildung beobachtet werden. Bis dato konnte leider keine Methode gefunden werden, welche die gezielte Herstellung eines einzelnen Isomers des Enamides **12a** zulässt.

Substratbereich

Da der Naphthyl-Komplex **13** vergleichsweise einfacher und in größeren Mengen zugänglich ist als Katalysator **243**, wurde **13** für alle weiteren Umsetzungen zur Erkundung des Substratbereiches verwendet. In Schema 3-6 ist der Substratbereich für die Ni-katalysierte Isomerisierung von *N*-Allylamiden, *N*-Allylcarbamaten und *N*-Allylharnstoffen (**11**) zusammenfassend dargestellt.



Schema 3-6 Substratbereich verschiedener *N*-Allylamide, -carbamate und -harnstoffe.

Es stellte sich heraus, dass eine große Bandbreite sowohl aromatischer als auch aliphatischer *N*-Allylamide in hervorragenden Ausbeuten problemlos zu den entsprechenden Enamiden isomerisiert werden konnten

Ergebnisse und Diskussion

Kumulativer Teil

(siehe Schema 3-6, **12b-j**). Hierbei wurde das (*E*)-Enamid ausnahmslos als Hauptisomer erhalten. Die Isomerisierung zyklischer tertiärer *N*-Allylamide zu den korrespondierenden Enamiden **12k** und **12p** führte ausschließlich zum (*E*)-konfigurierten Enamid. Komplexere Enamide, wie das Aminosäure- oder das Ibuprofenderivat (**12m** und **12n**), konnten ebenfalls erfolgreich unter Zuhilfenahme des Ni(II)-Arylkomplexes **13** isomerisiert werden. Interessanterweise waren Harnstoffe und Carbamate (**12o** und **12q-t**) ebenso geeignete Substrate zur Isomerisierung. Allerdings waren hierbei erhöhte Temperaturen und verlängerte Reaktionszeiten nötig. Vor allem die Encarbamate sind sehr interessant, da diese leicht abzusplattende Schutzgruppen für die Aminfunktion darstellen.

Unter Zuhilfenahme einer erhöhten Katalysatorbeladung von 10 mol% **13** und einer längeren Reaktionszeit von 7 Tagen konnte ebenfalls eine sogenannte „*long-distance*“-Isomerisierung realisiert werden (siehe Schema 3-7). Hierbei konnte die Doppelbindung formal über mehr als eine Bindung isomerisiert werden.



Schema 3-7 Ni-katalysierte "long-distance"-Isomerisierung über mehr als eine Bindung.

Außerdem konnte hierbei gezeigt werden, dass Keton-basierte Enamide **247** und **248** ebenfalls über die von uns entwickelte Ni-katalysierte Isomerisierung der entsprechenden *N*-Allylamide **245** bzw. **246** zugänglich sind. So konnte **247** in 91% Ausbeute und einem (*E*):(*Z*)-Verhältnis von 89:11 und **248** in 69% Ausbeute als (*E*)-Isomer isoliert werden.

Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend bietet die Ni-katalysierte Isomerisierung von *N*-Allylamiden und -carbamaten effizienten Zugang zu verschiedensten (*E*)- und (*Z*)-Enamiden, -carbamaten und Harnstoffderivaten. Diese Methode besticht durch ihre einfache Durchführbarkeit und ihre sehr gute Skalierbarkeit. Darüber hinaus wäre es wünschenswert, eine Variante dieser Methode zu entwickeln, die den gezielten, stereoselektiven Aufbau der Enamide möglich macht. Bis dato konnte jedoch keine Route gefunden werden, um mit den Ni(O)-precursor Komplexen selektiv entweder das (*E*)- oder das (*Z*)-konfigurierte Enamid zugänglich zu machen.

3.1.3 Modulare, Zweistufiger Ansatz zur Stereodivergenten Synthese von 1,3-Diaminen mit drei Fortlaufenden Stereozentren

Der folgende Teil der vorliegenden Arbeit wurde veröffentlicht unter dem Titel
Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

J. Halli, M. Bolte, J. Bats, G. Manolikakes *Org. Lett.* **2017**, *19*, 674 – 677.

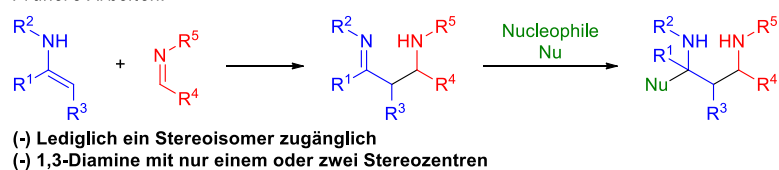
Die Publikation ist in Anhang A zu finden, das folgende Kapitel widmet sich der Zusammenfassung und Diskussion dieser Veröffentlichung im Kontext der Dissertation.

Einleitung

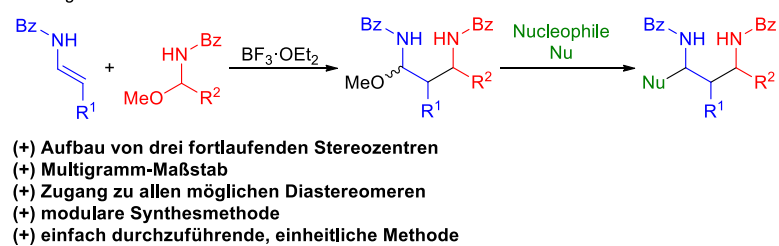
Die gezielte, selektive und effiziente Synthese komplexer 1,3-Diamine mit drei fortlaufenden Stereozentren ist bis heute eine der großen Herausforderungen in der organischen Chemie. Im Gegensatz zu 1,2-Diaminen^[127–136] existieren bis dato vergleichsweise wenige Synthesemethoden zur Herstellung der 1,3-Diamine^[126].

Da 1,3-Diamine wichtiges Strukturmotiv diverser biologisch aktiver Substanzen oder chiraler Liganden darstellt (siehe **Kapitel 1.3**), ist es von großem Interesse neue, effiziente Synthesemethoden zur gezielten Herstellung einzelner Isomere zu entwickeln.^[115–121] Der von uns gewählte zweistufige Ansatz zum Aufbau dieser Struktureinheit basiert im ersten Schritt auf der Umsetzung eines *N*-Acylimins mit einem nukleophilen Enamid. Das daraus entstandene Additionsprodukt sollte im zweiten Teil durch ein geeignetes Nukleophil abgefangen werden (siehe Schema 3-8). Die bislang bekannten Imin/Enamin-basierten Syntheserouten zur Darstellung der 1,3-Diamin-Einheit sind häufig auf ein oder zwei Stereozentren beschränkt oder es ist nur ein Isomer selektiv zugänglich (siehe Schema 3-8er **Kapitel 1.4.2** zu entnehmen).^[81,151–156,158,159] Daher wäre die Entwicklung einer modularen Synthesemethode wünschenswert, die den Zugang zu allen denkbaren Diastereomeren in möglichst einfach auszuführenden Reaktionsschritten garantiert.

Frühere Arbeiten:



Vorliegende Arbeit:

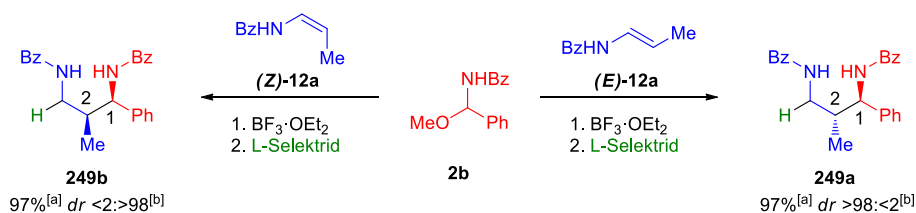


Schema 3-8 Vorangegangene Arbeiten im Vergleich zur vorliegenden Arbeit.

Erste Experimente und Kontrolle der relativen 1,2-Konfiguration

Alle nachfolgenden relativen Konfigurationen der 1,3-Diamine wurden zweifelsfrei mittels Einkristallstrukturanalyse bestätigt. Die Diastereomerenverhältnisse (*dr*) wurden, sofern nicht anderweitig gekennzeichnet, über das ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) des Rohproduktes nach wässriger Aufarbeitung bestimmt. In allen Fällen konnten ähnliche *dr* Werte für die Rohprodukte, als auch für die isolierten Substanzen bestimmt werden. Bei einem Diastereomerenverhältnis von *dr* >98:<2:0:0 konnte das gewünschte Produkt als einziges Isomer beobachtet und/oder isoliert werden.

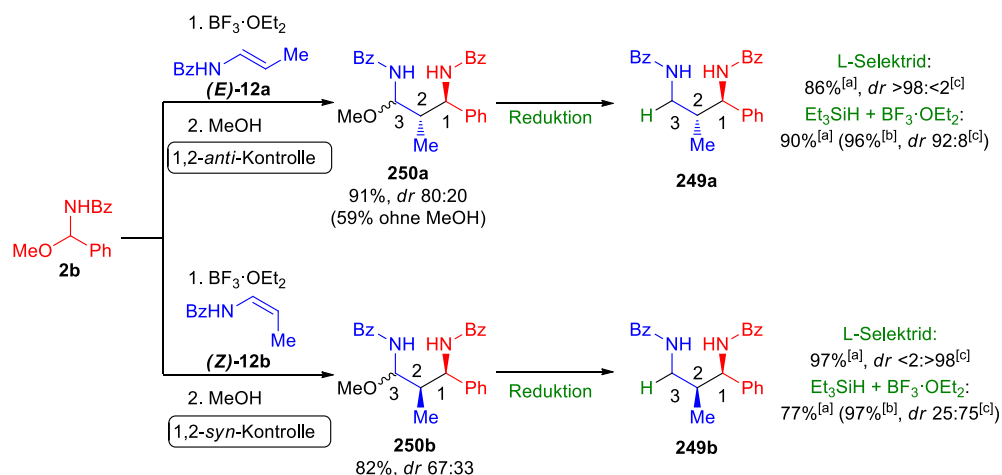
Zur stereodivergenten und diastereoselektiven Synthese von 1,3-Diaminen mit drei fortlaufenden Stereozentren wurde zunächst der stereoselektive Aufbau der relativen 1,2-Konfiguration näher betrachtet. Hierzu wurde in einer Ein-Topf-Sequenz *N*-Acylimin-Vorläufer **2a** mit (*E*)-Enamid (**E**-12a und stöchiometrischen Mengen der Lewis-Säure BF₃·OEt₂ umgesetzt (siehe Schema 3-9). Sobald das Enamid als limitierende Komponente vollständig umgesetzt war, wurde das Reduktionsmittel L-Selektрид hinzugegeben und das 1,2-*anti* Diamin **249a** konnte in exzellenter Ausbeute und hervorragender Selektivität als ein einzelnes Isomer erhalten werden. Gleiches wurde für das entsprechende (*Z*)-Enamid (**Z**-12a durchgeführt und so konnte 1,2-*syn*-Diamin **249b** in ebenfalls sehr guter Ausbeute und Selektivität isoliert.



Schema 3-9 Diastereoselektive Ein-Topf-Reduktion zur Synthese von **249a** und **249b**. [a] Isolierte Ausbeute des Hauptdiastereomers. [b] Verhältnis **249a**:**249b**.

Hierbei wurde ersichtlich, dass die relative 1,2-Konfiguration über die Geometrie der Enamid-Doppelbindung gesteuert werden kann. Damit führt das (*E*)-konfigurierte Enamid selektiv zum 1,2-*anti*-Produkt, während das (*Z*)-Enamid die Bildung der 1,2-*syn*-Konfiguration begünstigt.

Im nächsten Schritt wurde die Ein-Topf-Sequenz in ihren Teilschritten analysiert (siehe Schema 3-10). Hierzu wurde nach Umsetzung des (*E*)-Enamides (**E**-12a mit **2b** das entstandene *N,O*-Acetal **250a** isoliert. Zuerst konnte das 1,2-*anti*-Intermediat **250a** in lediglich 59% erhalten werden. Wurde jedoch kurz vor der wässrigen Aufarbeitung ein Überschuss Methanol zugegeben, konnte das gewünschte Produkt **250a** mit über 90% Ausbeute isoliert werden. In beiden Fällen wurde **250a** als Diastereomeregemisch erhalten (*dr* 80:20). In gleicher Weise wurde mit dem korrespondierenden (*Z*)-Enamid (**Z**-12a) verfahren. In diesem Fall wurden zwei weitere Diastereomere **250b** erhalten, bei denen es sich um die entsprechenden 1,2-*syn*-Derivate handelte. Bemerkenswerter Weise konnten **250a** und **250b** im Grammmaßstab innerhalb relativ kurzer Zeit erhalten werden.



Schema 3-10 Relative 1,2-Kontrolle: Zweistufige Synthese von **249a** und **249b**. [a] Isolierte Ausbeute des Hauptdiastereomers. [b] Kombinierte Ausbeuten aller Isomere [c] Verhältnis **249a:249b**.

Im zweiten Schritt wurden dann die *N,O*-Acetale **250a** und **250b** unter verschiedenen Bedingungen reduziert. Die Reaktion von **250a** mit L-Selektid lieferte das 1,2-*anti*-Diamin **249a**, wie schon zuvor in der Ein-Topf-Reaktion beobachtet, in sehr guter Ausbeute und exzellenter Diastereoselektivität. Ähnlich verhielt es sich bei der Reduktion von Intermediat **250b** mit L-Selektid und so konnte das 1,2-*syn*-Derivat **249b** in sehr guter Ausbeute und Selektivität isoliert werden. Dies untermauert die Vermutung, dass **250a** und **250b** als Intermediate der Ein-Topf-Reaktion eine wichtige Rolle spielen. Unter Verwendung des schwächeren Reduktionsmittels Triethylsilan war eine Aktivierung des *N,O*-Acetals **250a**, respektive **250b**, mit stöchiometrischen Mengen der Lewis-Säure BF_3OEt_2 notwendig. Die Reduktion des 1,2-*anti*-Intermediates **250a** führte zur Bildung des 1,2-*anti*-Diamins **249a**, es konnten jedoch zusätzlich geringen Mengen (8%) des 1,2-*syn*-Derivates **249b** beobachtet werden. Die analog durchgeführte Umsetzung von **250b** lieferte jedoch ein signifikant schlechteres Verhältnis von 25:75 (1,2-*syn*/1,2-*anti*). Dieses Resultat ist über einen Isomerisierungsschritt zum vermutlich thermodynamisch günstigeren 1,2-*anti*-Derivat **249a** zu erklären. Aus diesen ersten Experimenten konnten bereits erste Regeln zur stereoselektiven Synthese der 1,3-Diamin-Einheit aufgestellt werden:

- (i) (*E*)-Enamid führt zur 1,2-*anti*-Konfiguration
- (ii) (*Z*)-Enamid führt zur 1,2-*syn*-Konfiguration

Kontrolle der 2,3-Konfiguration

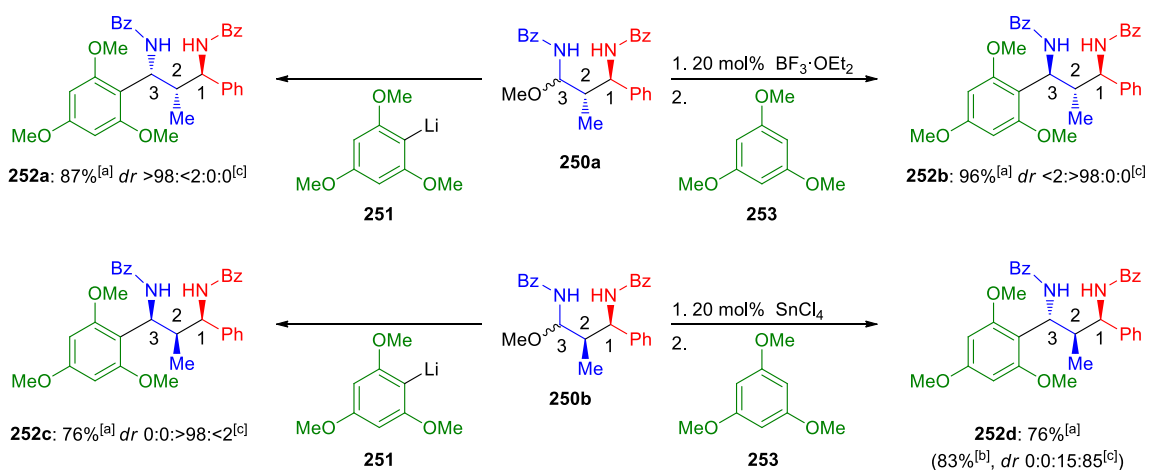
Im nächsten Arbeitsschritt wurde die Kontrolle über das dritte Stereozentrum untersucht. Der Grundgedanke hierbei war, die relative 2,3-Konfiguration durch den Charakter des Nucleophils und die damit einhergehenden Reaktionsbedingungen steuern zu können. Da *N,O*-Acetale **250a** und **250b** innerhalb kurzer Zeit im Gramm-Maßstab zugänglich sind, wurden **250a** und **250b** als Modellssubstrate für alle weiteren Umsetzungen verwendet. Anfängliche Experimente wurden mit den elektronenreichen Aromaten 1,3,5-Trimethoxybenzol und 2-Methoxythiophen durchgeführt (siehe Schemata 3-11 und 3-12). Nach intensivem Screening verschiedener Reaktionsbedingungen, konnten wir feststellen, dass sich die relative

Ergebnisse und Diskussion

Kumulativer Teil

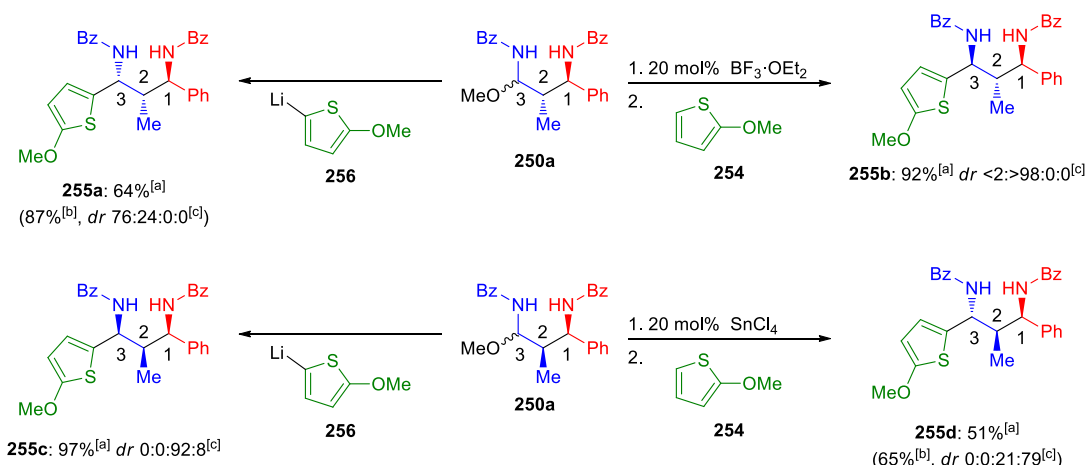
2,3-Konfiguration in der Tat durch die Wahl der Reagenzien und der damit assoziierten Reaktionsbedingungen kontrollieren lässt.

Zunächst wurden **250a** und **250b** mit dem korrespondierenden Lithium-Reagenz von 1,3,5-Trimethoxybenzol **253** unter basischen Bedingungen umgesetzt. In beiden Fällen konnten die entsprechenden 2,3-*syn*-1,3-Diamine **252a** und **252c** in guten bzw. sehr guten Ausbeuten (87% bzw. 76%) und in hervorragenden Selektivitäten als ein einzelnes Isomer isoliert werden (*dr* >98:<2:0:0). Im nächsten Schritt wurden die Umsetzungen der Intermediate **250a** und **250b** unter sauren Reaktionsbedingungen betrachtet. Dazu wurde das 1,2-*anti*-Intermediat **250a** unter Lewis-sauren Bedingungen (20 mol% BF₃·OEt₂) in einer Aza-Friedel-Crafts-Reaktion mit dem elektronenreichen Aromaten 1,3,5-Trimethoxybenzol zur Umsetzung gebracht (siehe Schema 3-11). Hierbei konnte das 1,2-*anti*-2,3-*anti*-Derivat **252b** in sehr guter Ausbeute und als einziges Diastereomer (*dr* <2:>98:0:0) isoliert werden. Für die Umsetzung des 1,2-*syn*-*N,O*-Acetals **250b** mit 1,3,5-Trimethoxybenzol (**253**) wurden die besten Selektivitäten unter Zuhilfenahme von 20 mol% der Lewis-Säure SnCl₄ erzielt. So ergab diese Umsetzung 76% des gewünschten 1,2-*syn*-2,3-*anti*-Derivates **252d** und 7% des all-*syn*-Isomers **252c**.



Schema 3-11 Kontrolle der 2,3-Konfiguration: Diastereoselektive Darstellung aller vier möglichen Diastereomere der 1,3,5-Trimethoxy-substituierten 1,3-Diamine **252a-d** mit drei fortlaufenden Stereozentren. [a] Isolierte Ausbeute des Hauptdiastereomers. [b] Kombinierte Ausbeuten aller Isomere [c] Verhältnis **252a:252b:252c:252d**.

Nahezu identische Ergebnisse erbrachten die analogen Umsetzungen mit 2-Methoxythiophen (**254**), respektive mit den entsprechenden Organolithiumverbindung **256** (siehe Schema 3-12). Die Umsetzung von 1,2-*anti*-Intermediat **250a** unter basischen Bedingungen führte in beiden Fällen zu den erwarteten 2,3-*syn*-Verbindungen. So konnte das 1,2-*anti*-2,3-*syn*-1,3-Diamin **255a** in 64% isoliert werden, als Nebenprodukt wurden hierbei 23% des 2,3-*anti*-Derivates **255b** isoliert, sodass sich eine kombinierte Ausbeute von 87% und ein *dr*-Wert von 76:24:0:0 ergab. **255c** hingegen konnte in einer exzellenten Ausbeute von 97% und einem sehr guten Isomerenverhältnis (*dr* 0:0:92:8) synthetisiert werden.



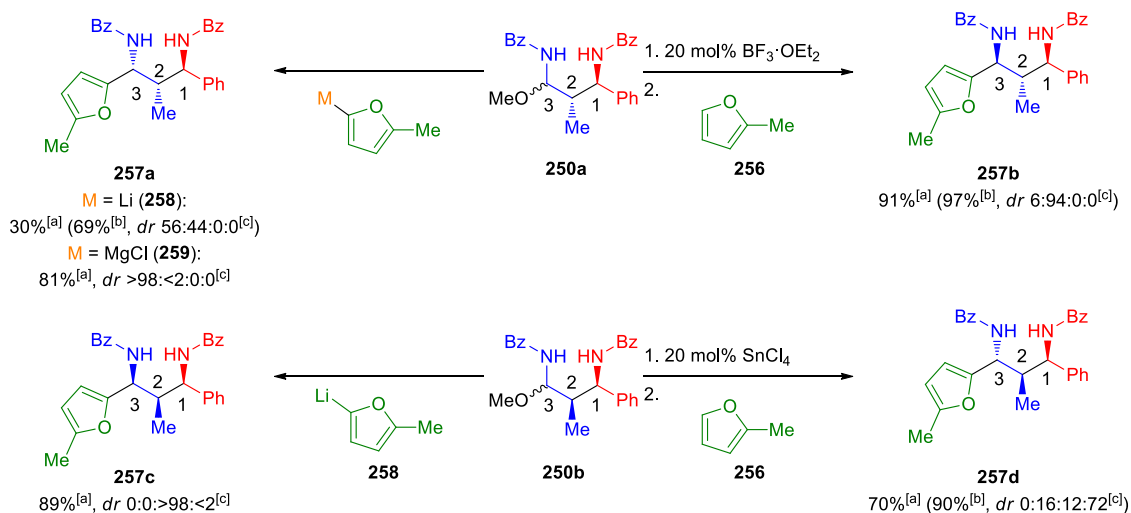
Schema 3-12 Kontrolle der 2,3-Konfiguration: Diastereoselektive Darstellung aller vier möglichen Diastereomere der 2-Methoxythiophen-substituierten 1,3-Diamine **255a-d** mit drei fortlaufenden Stereozentren. [a] Isolierte Ausbeute des Hauptdiastereomers. [b] Kombinierte Ausbeuten aller Isomere [c] Verhältnis **255a:255b:255c:255d**.

Unter Aza-Friedel-Crafts-Bedingungen konnte 1,2-*anti*-Intermediat **250a** in hervorragender Ausbeute (92%) selektiv (*dr* <2:>98:0:0) in das gewünschte 1,2-*anti*-2,3-*anti*-Derivat **255b** überführt werden. Die Umsetzung des 1,2-*syn*-Intermediates **250b** mit 2-Methoxythiophen (**254**) unter sauren Bedingungen führte zu vergleichbaren Selektivitäten wie schon zuvor bei der Verwendung von 1,3,5-Trimethoxybenzol (**251**). So konnte das gewünschte 2,3-*anti*-Produkt **255d** in 51% zusammen mit 14% des all-*syn*-Isomers **255c** isoliert werden.

Furane stellen hinsichtlich weiterer Derivatisierungen hoch interessante funktionelle Gruppen dar, da sie z.B. zu den entsprechenden Carbonsäuren oxidiert werden können.^[163] Daher war es naheliegend den Einsatz dieses Heteroaromaten als Nukleophil zu testen. Die Umsetzung von 1,2-*anti*-*N,O*-Acetal **250a** unter Lewis-Säure-Katalyse mit 20 mol% und 2-Methylfuran ergab eine ähnlich gute Ausbeute und Selektivität, wie schon zuvor mit 1,3,5-Trimethoxybenzol (**251**) und 2-Methoxythiophen (**254**) beobachtet werden konnte. Die Reaktion von 2-Furyllithium **258** mit 1,2-*syn*-Intermediat **250b** war ebenfalls hoch selektiv und lieferte das gewünschte 1,3-Diamin **257c** in einer Ausbeute von 89% als einzelnes Isomer. Im Kontrast dazu lieferte die Umsetzung des Lithium-Reagenzes **258** mit 1,2-*anti*-*N,O*-Acetal **250a** überraschenderweise eine äquimolare Verteilung zwischen dem 2,3-*anti*- und dem 2,3-*syn* Derivat. Erst unter Verwendung des korrespondierenden Grignard-Reagenzes **259** konnte das gewünschte 1,2-*anti*-2,3-*syn*-Derivat **257a** wieder in gewohnt hoher Ausbeute und exzellenter Selektivität isoliert werden (81%, *dr* >98:<2:0:0). Die vergleichsweise geringsten Selektivitäten wurden bei der Umsetzung des 1,2-*syn*-Intermediates **250b** mit 2-Methylfuran (**256**) und 20 mol% SnCl₄ beobachtet. Zwar war die Gesamtausbeute der sauren Umsetzung von **250b** mit 90% sehr hoch, allerdings konnte die Bildung von drei der vier möglichen Diastereomere beobachtet werden. Hierbei wurde nicht nur das gewünschte 1,2-*syn*-2,3-*anti*-Derivat **257d** erhalten, sondern auch das all-*syn*-Isomer und zusätzlich das 1,2-*anti*-2,3-*anti*-Derivat **257b**.

Ergebnisse und Diskussion

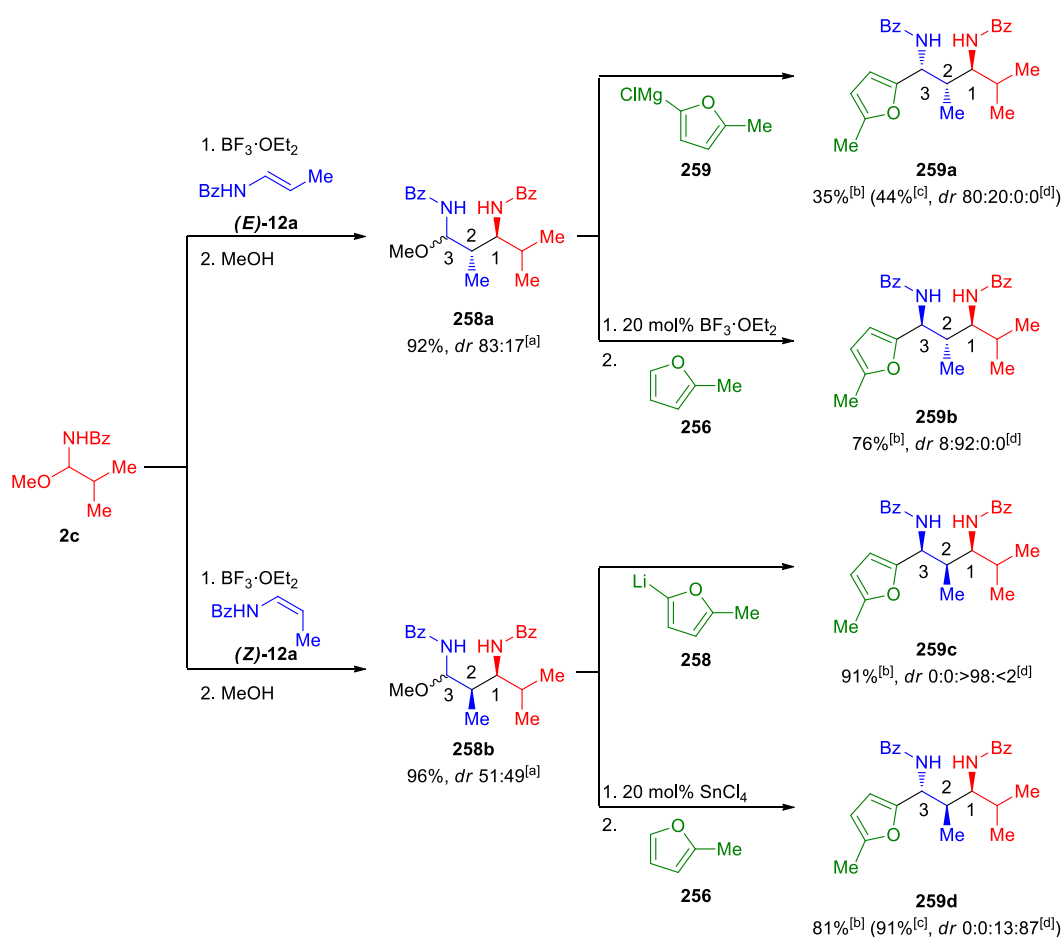
Kumulativer Teil



Schema 3-13 Kontrolle der 2,3-Konfiguration: Diastereoselektive Darstellung aller vier möglichen Diastereomere der 2-Methylfuran-substituierten 1,3-Diamine **257a-d** mit drei fortlaufenden Stereozentren. [a] Isolierte Ausbeute des Hauptdiastereomers. [b] Kombinierte Ausbeuten aller Isomere [c] Verhältnis **257a:257b:257c:257d**.

Vor allem das Vorkommen des 1,2-*anti*-2,3-*anti*-Isomers **257b** deutet auf einen Isomerisierungsschritt hin, ähnlich wie es schon bei der zweistufigen Reduktion mit dem schwachen Reduktionsmittel Triethylsilan beobachtet werden konnte. Ob es letztendlich zur Isomerisierung des *N,O*-Acetals **250b** oder des 2-Methylfuran-substituierten 1,3-Diamins **257d** kommt, ist bis dato noch ungeklärt.

Im nächsten Schritt sollte untersucht werden, ob α -alkylierte *N,O*-Acetale ebenfalls selektiv zu den gewünschten 1,3-Diaminen umgesetzt werden können. Hierzu wurden zunächst die Zwischenprodukte **258a** und **258b** aus *N,O*-Acetal **2c** generiert (siehe Schema 3-14). Sowohl das 1,2-*anti* als auch das 1,2-*syn*-Produkt konnten in sehr guten Ausbeuten von über 90% isoliert werden. Beide Intermediate wurden wie zuvor schon als Diastereomerenmischung isoliert. Hierbei lag das 1,2-*anti*-Derivat **258a** als eine 83:17 Mischung vor, während im 1,2-*syn*-Intermediat **258b** 2,3-*syn*- und 2,3-*anti*-Isomer gleichermaßen vorliegen (*dr* 51:49). An dieser Stelle ist anzumerken, dass die im 1,3-Diamin beobachteten Selektivitäten in keinerlei Beziehung zu den Selektivitäten der isolierten *N,O*-Acetale stehen. So wurden unter Verwendung der diastereomerenreinen Intermediate ähnliche Ausbeuten und Selektivitäten im Endprodukt erzielt wie bei der Verwendung der Diastereomerenmische. Die Ergebnisse der Umsetzungen der *iso*-Propyl-substituierten Zwischenprodukte **258a** und **258b** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen stehen im Einklang mit den zuvor durchgeführten Experimenten und Beobachtungen. Auch in diesem Beispiel war es möglich, alle vier Diastereomere des Furan-Derivates **259** gezielt herzustellen.



Schema 3-14 Herstellung der *iPr*-substituierten *N,O*-Acetale **258a** und **258b** mit anschließender diastereoselektiver Umsetzung zu den Furan-Derivaten **259a-d**. [a] Isoliertes Diastereomerenverhältnis. [b] Ausbeute des Hauptdiastereomers. [c] Kombinierte Ausbeute aller Diastereomere. [d] Verhältnis **258a:258b:259c:259d**.

Basierend auf den sauren bzw. basischen Umsetzungen der Intermediate **250a**, **250b**, **258a** und **258b** lassen sich weitere Regeln zur diastereoselektiven Synthese der 1,3-Diamine aufstellen:

- (iii) saure Reaktionsbedingungen führen zur 2,3-*anti*-Konfiguration
- (iv) basische Reaktionsbedingungen führen zur 2,3-*syn*-Konfiguration

Mechanistische Betrachtungen zur Stereokontrolle der 2,3-Konfiguration

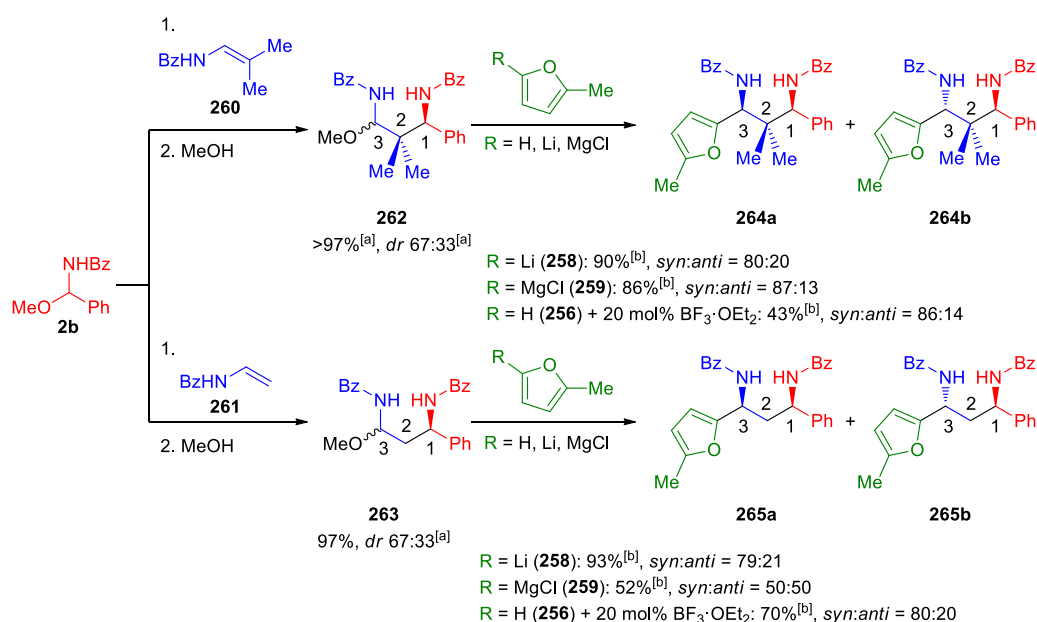
Die vorangegangenen Experimente belegen, dass das dritte Stereozentrum in Abhängigkeit des Stereozentrums an der C2-Position divergent aufgebaut werden kann (1,2-Stereoinduktion). Die Stereokontrolle kann durch die geeignete Wahl der Reagenzien und der damit assoziierten Reaktionsbedingungen gesteuert werden. Reaktionen unter (Lewis-) sauren Bedingungen ergeben die 2,3-*anti*-Konfiguration, während die Umsetzungen mit basischen Organometall-Reagenzien (basische Bedingungen) das 2,3-*syn*-Produkt generieren. Auf den ersten Blick war also zunächst kein Einfluss des ersten Stereozentrums am Kohlenstoff C1 zu beobachten (1,3-Stereoinduktion) und so konnten die meisten Isomere in nahezu diastereomerenreiner Form isoliert werden. Allerdings wurde in einigen Beispielen die Bildung unerwünschter Isomere beobachtet werden. Dies deutete darauf hin, dass es womöglich doch zu einer 1,3-Induktion, d.h. zu einem Einfluss des ersten Stereozentrums kommen kann. Um dies zu untersuchen wurden daher die *N,O*-Acetale **262** und **263** aus den Enamiden **260** bzw. **261** dargestellt, die

Ergebnisse und Diskussion

Kumulativer Teil

ihrerseits ein achirales Zentrum an der C2-Position besitzen (siehe Schema 3-15). Interessanterweise konnte bei der Umsetzung des Intermediates **262** trotz verschiedener Reaktionsbedingungen (sauer und basisch) stets das gleiche 1,3-*syn*-Isomer **264a** als Hauptprodukt beobachtet werden. Dies bestätigt die Annahme einer 1,3-*syn*-Induktion seitens des Substrates, ungeachtet der verwendeten Reaktionsbedingungen und der verwendeten Reagenzien. Auch die Umsetzung von Intermediat **263** ergab sowohl unter Lewis-Säure-Katalyse als auch unter Verwendung des Organolithium-Reagenzes **258** bevorzugt das 1,3-*syn*-Derivat **265a**. Überraschenderweise konnte bei analoger Reaktion von **263** mit dem entsprechenden Grignard-Reagenz **259** eine äquimolare Mischung aus 1,3-*syn*- (**265a**) und 1,3-*anti*-Derivat (**265b**) beobachtet werden.

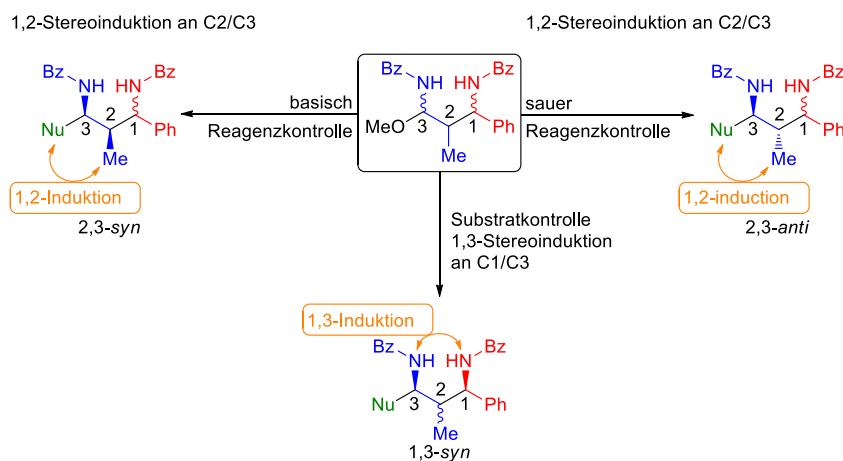
Daraus lässt sich schlussfolgern, dass es möglich sein sollte, die Substrat-induziert 1,3-*syn*-Kontrolle zu beeinflussen und teilweise auch aufzuheben. Dies wäre eine Erklärung dafür, warum in speziellen Fällen das Grignard-Reagenz **259** zu höheren Selektivitäten führt als das Lithium-Pendant **258**.



Schema 3-15 Synthese von Intermediaten **262** und **263**, die ein achirales Zentrum an der C2-Position besitzen. [a] Isoliertes Diastereomerenverhältnis. [b] Kombinierte Ausbeute aller Isomere.

Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend lassen sich bisher grobe Richtlinien zu den beobachteten Stereoselektivitäten aufstellen (siehe Schema 3-16). Reaktionen unter (Lewis-)sauren Bedingungen führen bevorzugt zur 2,3-*anti*-Konfiguration, während basische Reaktionsbedingungen die entsprechenden 2,3-*syn*-Verbindungen begünstigen. Gleichzeitig kommt es seitens des *N,O*-Acetals zu einer 1,3-*syn*-Stereoinduktion, ungeachtet der vorherrschenden Reaktionsbedingungen. In allen Fällen scheint zunächst die 1,2-Induktion im Vergleich zur Bildung des letzten Stereozentrums dominant. Bei detaillierterer Betrachtung wird jedoch ersichtlich, dass vor allem die Reaktionen, in denen sowohl Substrat- als auch Reagenzkontrolle zu ein und demselben Isomer führen, zu den besten Ausbeuten und Selektivitäten tendieren („*matched case*“).



Schema 3-16 Zusammenfassung der Reagenz- und Substratkontrolle.

Sobald jedoch Substrat- und Reagenzkontrolle gegenläufige Effekte besitzen, kommt es neben dem gewünschten Produkt meist zur Bildung von zwei oder mehr Isomeren („*mismatched case*“). Weiterhin scheint es möglich zu sein, den Einfluss der Substratkontrolle (1,3-*syn*-Induktion) bis zu einem gewissen Grad auszuschalten bzw. herabzusetzen, indem die Reaktionsbedingungen dementsprechend moduliert werden. Dies ist, wie die oben besprochenen Beispiele zeigen, z.B. durch den Einsatz von Grignard-Reagenzien möglich. Für die Mehrzahl der hier gezeigten Beispiele dominiert die 1,2-induktion zur Bildung der relativen 2,3-Konfiguration und die gewünschten Diastereomere konnten in hohen Selektivitäten ($dr \geq 75:25$) isoliert werden.

Bisher konnte jedoch kein endgültiger, alles umfassender und erklärender Mechanismusansatz gefunden werden. Es ist jedoch offensichtlich, dass es zwei unterschiedliche Reaktionswege sein müssen, die zum einen unter aziden Bedingungen und zum anderen unter basischen Bedingungen vorliegen.

Unter Beachtung einer Hand voll Regeln ist es dem Chemiker nun möglich, die Synthese einzelner Diastereomere einer 1,3-Diamin-Einheit zu planen und selektiv durchzuführen:

- (i) (*E*)-Enamid für die 1,2-*anti*-Konfiguration
- (ii) (*Z*)-Enamid für die 1,2-*syn*-Konfiguration
- (iii) saure Reaktionsbedingungen (Aza-Friedel-Crafts) für die 2,3-*anti*-Konfiguration
- (iv) basische Reaktionsbedingungen (Organometall-Reagenzien) für die 2,3-*syn*-Konfiguration
- (v) Substratkontrolle führt bevorzugt zu 1,3-*syn*-Verbindung

3.2 Unveröffentlichte Ergebnisse

3.2.1 Bismut-katalysierte, diastereoselektive Ein-Topf-Reaktion zur Synthese von 1,3-Diaminen mit drei fortlaufenden Stereozentren

Der folgende Teil der vorliegenden Arbeit soll unter folgendem Titel veröffentlicht werden:

Bi(OTf)₃-Catalyzed Diastereoselective One-Pot Synthesis of 1,3-Diamines With Three Continuous Stereogenic Centers

J. Halli, J. Grimmer, P. Kramer, K. Hofman M. Bolte, G. Manolikakes

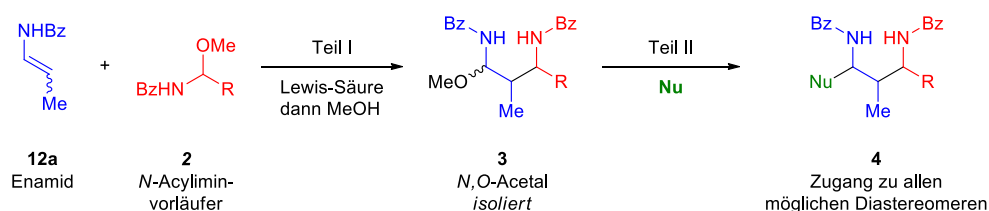
Die experimentellen Daten zur Publikation sind in Anhang E zu finden, das folgende Kapitel widmet sich der Zusammenfassung und Diskussion dieser Veröffentlichung im Kontext der Dissertation.

Einleitung

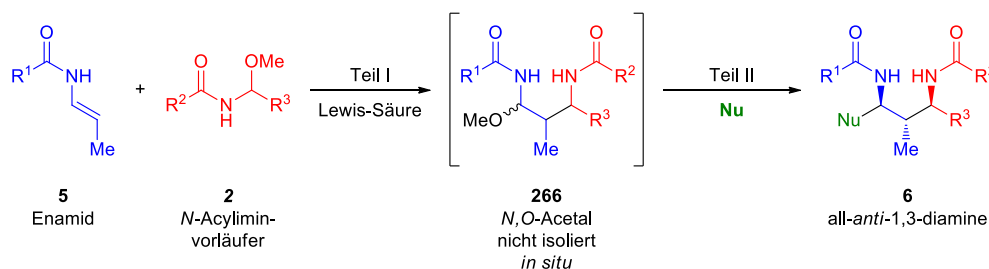
Statt die Intermediate einer Syntheseroute zu isolieren, können sie in manchen Fällen *in situ* generiert und ohne weitere Aufreinigungsschritte mit einem weiteren Reaktionspartner umgesetzt werden. Bei sogenannten Ein-Topf-Reaktionen mit sequentiellen Reaktionsschritten werden reaktive Intermediate erzeugt, die im nächsten Schritt durch die Zugabe eines weiteren Reagenzes abgefangen werden können. Durch die Vermeidung von Aufreinigungsschritten können Abfälle, Energie und Zeit eingespart werden. Somit bietet diese Art der Reaktionsführung eine Möglichkeit, ökonomisch wie ökologisch sinnvoller zu arbeiten. Voraussetzung hierzu sind die selektive Bildung und eine ausreichende Stabilität der Zwischenstufen um unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden.

In vorangegangener Arbeit konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, alle möglichen Diastereomere einer komplexen 1,3-Diamin-Einheit **4** diastereoselektiv in einem zweistufigen Verfahren aufzubauen (siehe Schema 3-17).^[164]

Vorangegangene Arbeit: Zweistufige, stereodivergente Synthese von 1,3-Diaminen



Diese Arbeit: Diastereoselektive Ein-Topf-Reaktion zur Synthese von 1,2-*anti*-2,3-*anti*-1,3-Diaminen



Schema 3-17 Vorangegangener Arbeit zur diastereoselektiven Synthese von 1,3-Diaminen und die daraus folgende Weiterentwicklung zur Ein-Topf-Reaktion.

Hierbei wurde die 1,2-Konfiguration durch die Enamid-Geometrie bestimmt, während die 2,3-Konfiguration durch die Wahl der Reagenzien und die damit einhergehenden Reaktionsbedingungen gesteuert werden konnte. Unserer Arbeitsgruppe ist es gelungen, aus diesem zweistufigen Verfahren eine Ein-Topf-Sequenz zu entwickeln (siehe Schema 3-17, zweite Reaktionsgleichung). Hierbei wurde das Additionsprodukt **266** aus Enamid **5** und *N,O*-Acetal **2** nicht mehr isoliert, sondern nach vollständiger Umsetzung des Enamides als limitierende Komponente mit einem Nukleophil abgefangen.

Erste Experimente und Optimierungen

*Die Diastereomerenverhältnisse (*dr*) wurden, sofern nicht anderweitig gekennzeichnet, über das ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) des Rohproduktes nach wässriger Aufarbeitung bestimmt. In allen Fällen konnten ähnliche *dr* Werte für die Rohprodukte, als auch für die isolierten Substanzen bestimmt werden. Alle *dr* Werte sind als Verhältnisse des Hauptproduktes zur Summe aller anderen Isomere zu verstehen. Bei einem Diastereomerenverhältnis von *dr* >98:<2 konnte das gewünschte Produkt als einziges Isomer beobachtet und/oder isoliert werden.*

Zunächst wurde eine geeignete Lewis-Säure gesucht, die in der Lage ist, sowohl die erste als auch die zweite Stufe der Reaktion effizient katalysieren. Als Testsystem wurde die Reaktion von (*E*)-Enamid (**E**-**12a**) und *N,O*-Acetal **2b** gewählt (siehe Tabelle 3-4). Das Abfangen des Intermediates geschah mit 2-Methylfuran (**256**). Eingesetzt wurden diverse Brønsted- und Lewis-Säuren, wobei sich schnell herauskristallisierte, dass Bi(OTf)₃ der am besten geeignete Katalysator ist.^[165] Das gewünschte 1,2-*anti*-2,3-*anti*-1,3-Diamin **257b** konnte mit 5 mol% Bi(OTf)₃ in 92% und als einziges Isomer isoliert werden (siehe Tabelle 3-4, Eintrag 1). Mit 2.5 mol% und 1 mol% Bi(OTf)₃ konnte **257b** in einer etwas geringfügigeren Ausbeute von 81% bzw. 80% isoliert werden (siehe Tabelle 3-4, Einträge 2 & 3). 2.5 mol% In(OTf)₃ lieferten eine nahezu identische Ausbeute wie 2.5 mol% Bi(OTf)₃ (78%, Tabelle 3-4, Eintrag 4). Wurde jedoch die Katalysatorbeladung auf nur noch 1 mol% In(OTf)₃ herabgesetzt, so konnte **257b** in nur noch 55% Ausbeute, aber immer noch als einziges Isomer, isoliert werden. Andere Metalltriflate, wie Yb(OTf)₃, Zn(OTf)₂, Mg(OTf)₂ oder Cu(OTf)₂, erzielten durchweg geringere Ausbeuten als Bi(OTf)₃ (siehe Tabelle 3-4, Einträge 6-9). Weiterhin konnte festgestellt werden, dass auch ein Phosphorsäurederivat nicht dazu in der Lage ist, die Ein-Topf-Reaktion in gewünschter Effizienz zu katalysieren und so konnte das gewünschte Produkt **257b** in einer Ausbeute von lediglich 7% isoliert werden. Der Einsatz von wasserfreiem FeCl₃ oder anderen Bismutsalzen, wie BiCl₃ oder BiBr₃, führte ebenfalls zur Produktbildung in sehr schlechten Ausbeuten (siehe Tabelle 3-4, Einträge 11-13). Da bei der Verwendung von Bi(OTf)₃ nicht auszuschließen ist, dass durch Hydrolyse nicht zu vernachlässigende Mengen HOTf entstehen können, wurde weiterhin untersucht, ob HOTf als Katalysator geeignet ist.^[165-167] Hierbei konnte zwar das gewünschte Produkt in moderaten Ausbeuten erhalten werden (bis zu 60%), jedoch waren die Ausbeuten nicht reproduzierbar und schwankten in einem Bereich von 30-60% (siehe Tabelle 3-4, Eintrag 14). Um herauszufinden, ob tatsächlich eine Brønsted-Säure-Katalyse vorliegt, wurde die Reaktion mit 5 mol% Bi(OTf)₃ in Gegenwart von 5 mol% des Protonenfängers Di-*tert*butylpyridin (dpby) durchgeführt (siehe Tabelle 3-4, Eintrag 15). In diesem Fall konnte das gewünschte

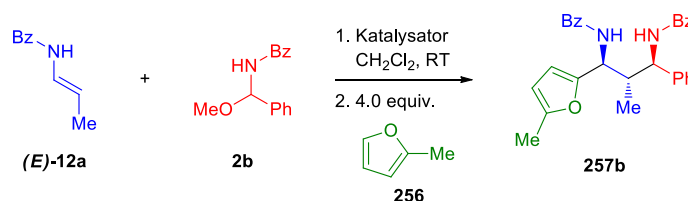
Ergebnisse und Diskussion

Unveröffentlichte Ergebnisse

Produkt mit nur noch 48% isoliert werden. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass es sich in der Tat bis zu einem gewissen Grad um Brønsted-Säure-Katalyse handeln muss. Die schlecht zu reproduzierenden Ergebnisse unter der Verwendung von HOTf können mit der schlechten Löslichkeit dieser Säure in organischen Lösemitteln erklärt werden. Bi(OTf)₃ kann weiterhin als in organischen Lösemitteln löslicher *precursor* für HOTf betrachtet werden.^[165–167]

Abschließend wurde außerdem untersucht, ob auch die vergleichsweise stärkere Lewis-Säure BF₃·OEt₂ in der Lage ist, die Reaktion sauber zu katalysieren oder ob es unter Umständen zu Isomerisierungsschritten kommt (siehe Tabelle 3-4, Eintrag 16).

Tabelle 3-4 Optimierungreaktion zur Identifikation eines geeigneten Katalysatorsystems.

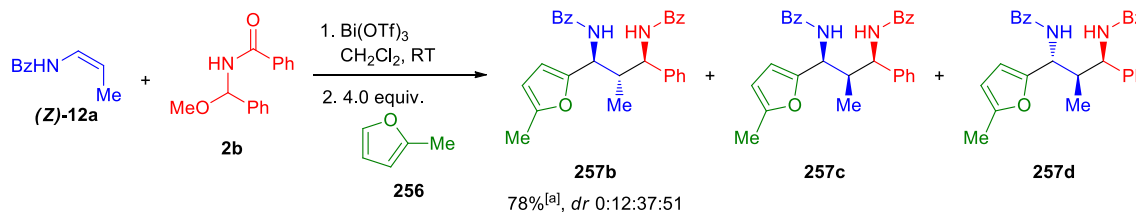


Eintrag	Katalysator (mol%)	Ausbeute (%) ^[a]
1	Bi(OTf) ₃ (5)	92
2	Bi(OTf) ₃ (2.5)	81
3	Bi(OTf) ₃ (1)	80
4	In(OTf) ₃ (2.5)	78
5	In(OTf) ₃ (1)	55
6	Yb(OTf) ₃ (2.5)	26
7	Zn(OTf) ₂ (2.5)	31
8	Mg(OTf) ₂ (2.5)	< 5
9	Cu(OTf) ₂ (2.5)	58
10	(PhO) ₂ P(O)OH (2.5)	7
11	FeCl ₃ (2.5)	18
12	BiCl ₃ (2.5)	17
13	BiBr ₃ (2.5)	< 5
14	HOTf (2.5)	30-60
15	Bi(OTf) ₃ (2.5) + dbpy (5)	48
16	BF ₃ ·OEt ₂ (20)	94%

[a] Isolierte Ausbeute, **257b** wurde als einziges Isomer (*dr* >98:<2) erhalten.

Hierbei konnte festgestellt werden, dass mit 20 mol% BF₃·OEt₂ das gewünschte 1,3-Diamin **257b** in einer hervorragenden Ausbeute von 94% isoliert werden kann. Jedoch mussten hierbei gängige Schlenk-Techniken eingesetzt werden. Da die Verwendung von Bi(OTf)₃ weder Luft- noch Feuchtigkeitsausschluss voraussetzt, wurden alle weiteren Experimente mit 5 mol% Bi(OTf)₃ durchgeführt.

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen aus der Umsetzung des (*E*)-Enamides wurde die Ein-Topf-Reaktion des korrespondierenden (*Z*)-Enamides (**Z**-12a mit *N,O*-Acetal **2b** und 2-Methylfuran (**256**) untersucht (siehe Schema 3-18).



Schema 3-18 Ein-Topf-Umsetzung des entsprechenden (*Z*)-Enamides zum 1,3-Diamin. [a] Kombinierte, isolierte Ausbeute aller Isomere.

Leider konnte hierbei keine vergleichbare Diastereoselektivität erzielt werden. So konnte nicht nur das gewünschte 1,2-*syn*-2,3-*anti*-Isomer **257d** generiert werden, sondern es wurden auch signifikante Mengen des all-*syn*-1,3-Diamins **257c** erhalten. Darüber hinaus konnte ebenfalls die Bildung des 1,2-*anti*-2,3-*anti*-Derivates **257b** beobachtet werden, was auf einen Isomerisierungsschritt unter den gegebenen Reaktionsbedingungen hinweist. Gründe für die schlechten Selektivitäten bei der Synthese des 1,2-*syn*-2,3-*anti*-1,3-Diamins **257b** lieferten bereits die zuvor durchgeführten Arbeiten. So liegt hier der Fall eines „mismatched pairs“ aus Substrat- und Reagenzkontrolle vor. Dies führte zu der beobachteten schlechten Selektivität. Daher wurde für alle weiteren Untersuchungen bezüglich der Substratbereiche der Enamide, *N,O*-Acetale und Nukleophile auf den Einsatz der jeweiligen (*Z*)-Enamide verzichtet.

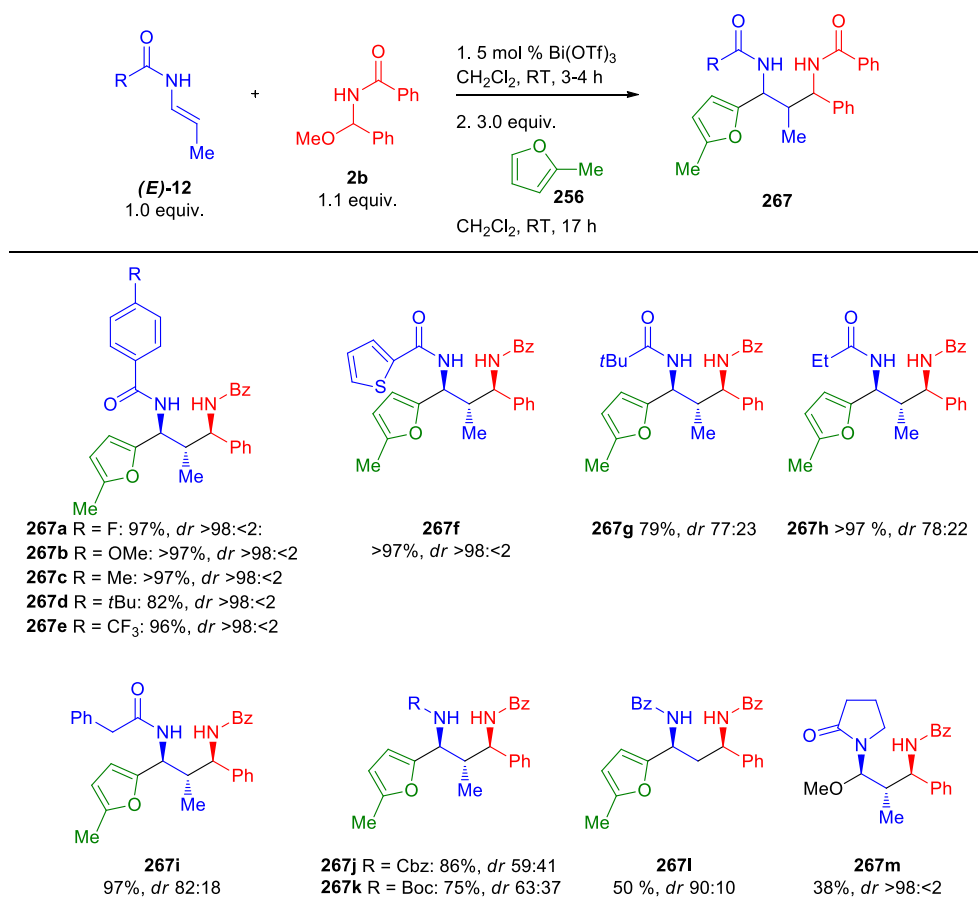
Substratbereich

Um den Substratbereich und die Modularität der Ein-Topf-Reaktion zu untersuchen wurden sowohl Enamid- und Imin-Komponente variiert, als auch der Einsatz verschiedener Nukleophile getestet. Zuerst kamen verschiedene β -Methyl-substituierte Enamide zum Einsatz (siehe Schema 3-19).^[168] Es stellte sich heraus, dass diverse *para*-substituierte Benzamid-Derivate in hervorragenden Ausbeuten und Selektivitäten zu den gewünschten 1,2-*anti*-2,3-*anti*-1,3-Diaminen **267a-267d** umgesetzt werden können. Hierbei wurden die Produkte diastereomerenrein ($dr > 98: < 2$) isoliert. Sowohl elektronenziehende als auch -schiebende Substituenten wurden hierbei toleriert. Ebenso konnte das Thiophen-substituierte 1,3-Diamin **267f** in fast quantitativer Ausbeute von über 97% als einziges Isomer isoliert werden ($dr > 98: < 2$).

Weiterhin konnten nicht nur aromatisch sondern auch Alkyl-substituierte Enamide erfolgreich in die gewünschten Diamine umgewandelt werden. Die Selektivitäten waren jedoch im Vergleich zu den aromatischen Enamiden etwas herabgesenkt. So konnte **267g** in 79% Ausbeute mit einer Selektivität von 77:23, **267h** in >97% und mit einer Selektivität von 78:22 und schlussendlich **267i** mit 97% und einem dr -Wert von 82:18 isoliert werden. Da Carbamate attraktive und einfach abzuspaltende Schutzgruppen für Amine darstellen, wurden ebenfalls die entsprechenden Cbz- und Boc-substituierten Encarbamate getestet. In beiden Fällen konnte das 1,3-Diamin zwar in guter Ausbeute isoliert werden. Jedoch war die Selektivität im Vergleich deutlich geringer als bei der Verwendung der Enamide.

Ergebnisse und Diskussion

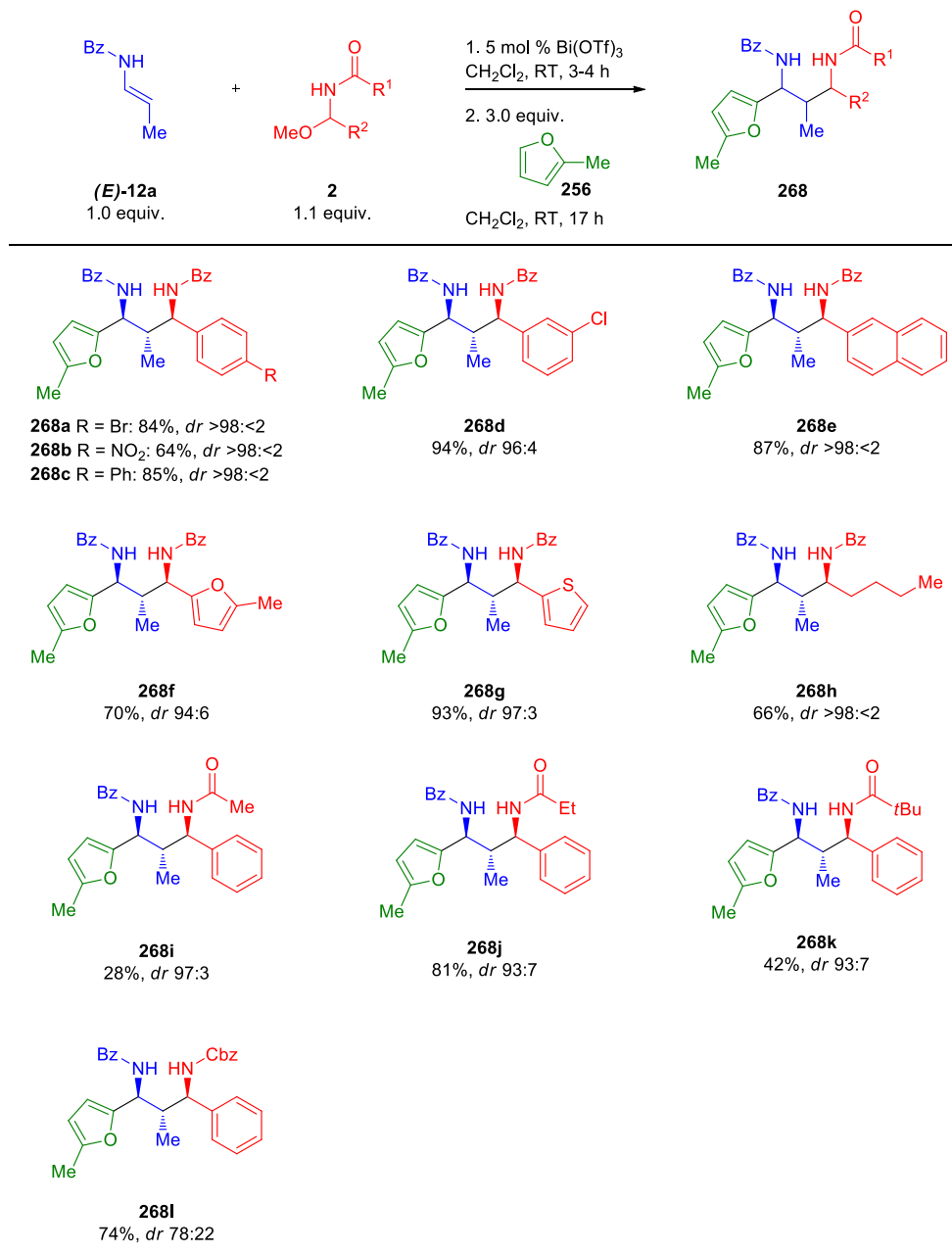
Unveröffentlichte Ergebnisse

Schema 3-19 Substratbereich verschiedener Enamide bezüglich der Ein-Topf-Synthese von 1,3-Diaminen.^[168]

So konnte das Cbz-Derivat **267j** in 86% und einer Selektivität von 59:41 und das entsprechende Boc-substituierte 1,3-Diamin **267k** in 75% und einem Verhältnis von 63:37 erhalten werden. Weiterhin konnte ebenso *N*-Vinylbenzamid in das 1,3-syn-1,3-Diamin umgesetzt werden. Dabei wurde eine Ausbeute von 50% und eine Selektivität von 90:10 erzielt. Die geringe Ausbeute ist auf die Instabilität des *N*-Vinylbenzamides unter den gegebenen Reaktionsbedingungen zurückzuführen. Die Umsetzung tertiärer, zyklischer Enamide führte hingegen nicht zum gewünschten Furan-substituierten Diamin. Vielmehr blieb die Reaktion auf der Stufe des Intermediates **267m** stehen, welches in 38% (*dr* >98:<2) isoliert werden konnte. Dies kann über die hohe Reaktivität des aus *N,O*-Acetal **267m** entstehenden *N*-Acyliminiumions erklärt werden. Je reaktiver dieses Iminiumion ist, desto schwieriger gestaltet sich die Aktivierung des korrespondierenden *N,O*-Acetals.

Weiterhin wurde die Reaktion verschiedener *N*-Acyl- und *N*-Alkoxy-carbonylimine untersucht. Hierzu wurden die entsprechenden *N,O*-Acetale mit (*E*)-Enamid (**E**-12a) und 2-Methylfuran (**256**) untersucht.^[169] Die Ergebnisse sind in Schema 3-20 zusammenfassend dargestellt. Zunächst wurde der Einsatz verschiedener Substituenten in α -Position zur Amid-Funktion getestet. Hierbei stellte sich heraus, dass diverse para-substituierte Aryl-Reste zu den gewünschten 1,3-Diaminen **268a-268c** in hervorragender Selektivitäten führen (*dr* >98:<2). Lediglich der Einsatz der elektronenziehenden NO₂-Gruppe resultierte in einer geringeren Ausbeute von 64% im Vergleich zu **268a** und **268c**, die in fast identischen Ausbeuten von

84%, respektive 85%, isoliert werden konnten. Des Weiteren konnten *m*-Chlorbenzyl- und Naphthyl-substituierte 1,3-Diamine in ebenfalls hervorragenden Ausbeuten von 94% und 87% isoliert werden. **268d** wurde hierbei mit einer Selektivität von 96:4 und **268e** als einziges Isomer (*dr* >98:<2) erhalten.



Schema 3-20 Substratbereich der *N,O*-Acetale bezüglich der Ein-Topf-Synthese von 1,3-Diaminen.^[169]

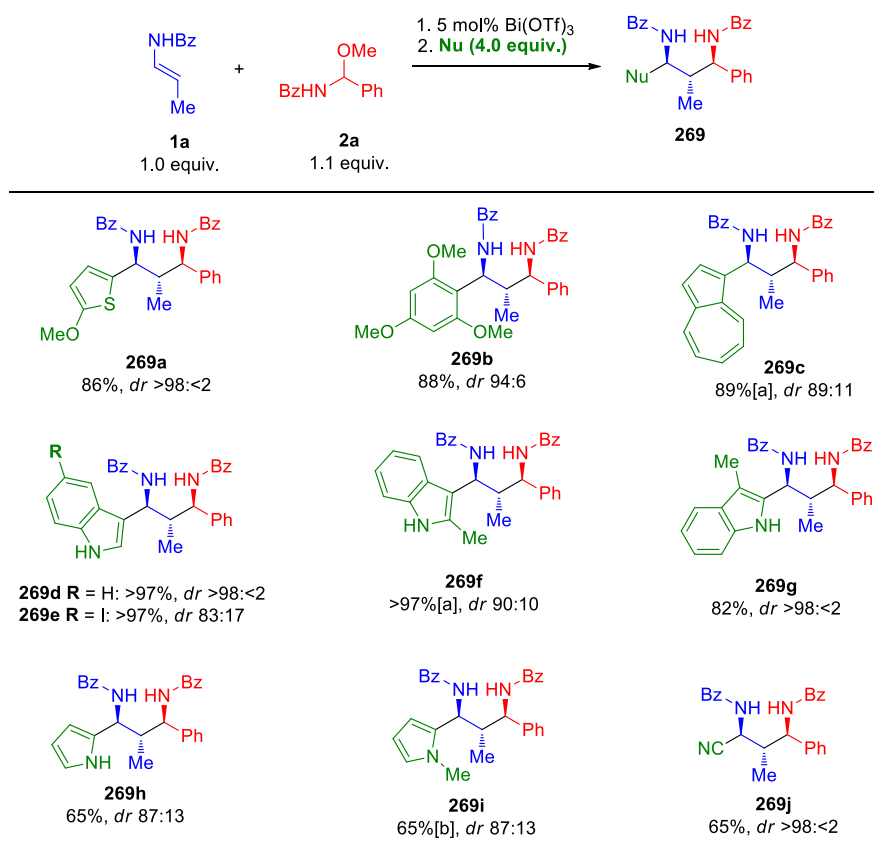
Weiterhin konnten auch heteroaromatisch substituierte *N,O*-Acetale erfolgreich in die jeweiligen 1,3-Diamine **268f** und **268g** transformiert werden und so lieferte das 2-Methylfuran-substituierte *N,O*-Acetal die Mesoverbindung **268f** in 70% Ausbeute und mit einer Selektivität von *dr* 94:6. Thiophen-Derivat **268g** wurde in exzellenter Ausbeute und Selektivität erhalten (93%, *dr* 97:3). Darüber hinaus können ebenso α -alkylsubstituierte *N,O*-Acetale in die gewünschten 1,3-Diaminen überführt werden, ohne dass hierbei eine Isomerisierung des *N*-Acyliminvorläufers zum korrespondierenden Enamid beobachtet werden kann. Somit konnte Verbindung **268h** mit einer Ausbeute von 74% diastereoselektiv synthetisiert

Ergebnisse und Diskussion

Unveröffentlichte Ergebnisse

werden. Nicht nur Benzoyl-geschützte 1,3-Diamine können mittels der hier vorgestellten Ein-Topf-Reaktion zugänglich gemacht werden. Das Acetyl-geschützte Derivat **268i** konnte zwar nur mit 28% Ausbeute, dafür mit hervorragender Diastereoselektivität (*dr* 97:3) isoliert werden. Das hierzu ähnliche Ethyl-Derivat **268j** konnte in einer besseren Ausbeute von 81% und einem Diastereomerenverhältnis von 93:7 erhalten werden. Das entsprechenden *t*-Butyl-Derivat **268k** resultierte abermals in einer vergleichsweise niedrigen Ausbeute von 42% in sehr guter Selektivität (*dr* 93:7). Schutzgruppen für Amine sollten idealer Weise orthogonal und unter vergleichsweise milden Bedingungen abgespalten werden. Daher wurde ein Cbz-basierter *N*-Alkoxy-carbonyl-vorläufer eingesetzt. 1,3-Diamin **268l** konnte in guter Ausbeute (74%) und zufriedenstellender Selektivität isoliert werden.

Zuletzt wurden die Reaktionen verschiedener Nucleophile untersucht. Hierzu wurde (*E*)-Enamid (**E**)-**12a** mit *N,O*-Acetal **2c** unter Verwendung von 5 mol% Bi(OTf)₃ in Dichlormethan *in situ* zu Intermediat **250a** umgesetzt, welches dann durch verschiedene Nucleophile abgefangen wurde (siehe Schema 321).



Schema 3-21: Substratbereich verschiedener Nucleophile bezüglich der Ein-Topf-Synthese von 1,3-Diaminen.

Anhand dieser Testreaktion konnte das 2-Methoxythiophen-Derivat **269a** in sehr guter Ausbeute von 86% als einzelnes Isomer isoliert werden. 1,3,5-Trimethoxybenzol in der Rolle des Nucleophils führte mit 88% und sehr guter Selektivität (*dr* 94:6) zum gewünschten 1,2-*anti*-2,3-*anti*-1,3-Diamin **269b**. Die Umsetzung des sehr elektronenreichen Azulens machte eine geringere Katalysatorbeladung von 1 mol% und eine niedrigere Temperatur (-50°C auf RT) im zweiten Schritt notwendig. So konnte **269c** in 89% Ausbeute und einer Selektivität von 89:11 isoliert werden. Unter Standardbedingungen wurde sowohl eine niedrigere Ausbeute als auch eine geringere Selektivität beobachtet. Das 5-substituierte Indol **269e** konnte ebenfalls in

quantitativer Ausbeute und sehr guter Selektivität in das gewünschte 1,3-Diamine umgesetzt werden. Da 2-Methylindol an der 3-Position durch die benachbarte Methylgruppe zusätzlich aktiviert ist, war auch in diesem Fall eine geringere Katalysatorbeladung und eine niedrigere Temperatur (-50 °C auf RT) im zweiten Reaktionsschritt notwendig. **269f** konnte dadurch mit quantitativer Ausbeute und in 90:10 Selektivität erhalten werden. 3-Methylindol hingegen konnte wiederum unter Standardbedingungen selektiv (*dr* >98:<2) in das gewünschte 1,2-*anti*-2,3-*anti*-1,3-Diamin **269g** in 82% Ausbeute übergeführt werden. Pyrrol und *N*-Methylpyrrol konnten in gleicher Ausbeute (65%, **269h** und **269i**) und Selektivität (*dr* 87:2) eingesetzt werden, jedoch war bei der Umsetzung des reaktiveren *N*-Methylpyrrols abermals eine geringere Katalysatorbeladung und Reaktionstemperatur (-50°C auf RT) notwendig. Bemerkenswerterweise war TMS-CN ebenfalls ein geeignetes Nukleophil und so konnte das entsprechende Diamin **269j** in 65% und hervorragender Selektivität (*dr* >98:<2) isoliert werden. Diese funktionelle Gruppe ist vor allem hinsichtlich weiterer möglicher Derivatisierungen von Interesse.

Zusammenfassung und Ausblick

Im Arbeitskreis Manolikakes konnte erfolgreich eine modulare, effiziente und selektive Synthese von 1,2-*anti*-2,3-*anti*-1,3-Diaminen entwickelt werden. Es kamen nicht nur diverse Enamide^[170] und *N*-Acyl- bzw. *N*-Alkoxy-carbonylimine^[169] zum Einsatz, auch diverse Nukleophile konnten in guten bis exzellenten Ausbeuten in die gewünschten Diamine umgesetzt werden. Allerdings mussten leichte Modifikationen der Reaktionsbedingungen bei sehr elektronenreichen Aromaten durchgeführt werden. Die 1,2-*anti*-2,3-*anti*-Diamine konnten in hervorragenden Ausbeuten und Selektivitäten isoliert werden, da es sich hierbei um ein „*matched pair*“ aus Substrat- und Reagenzkontrolle handelt. Wie in vorangegangenen Arbeiten bereits gezeigt, liegt eine 1,3-*syn*-Substratkontrolle vor, während unter Lewis-sauren Bedingungen die 2,3-*anti*-Konfiguration begünstigt wird. Das synergistische Zusammenspielen dieser beiden Effekte führte zu den beobachteten hohen Selektivitäten und Ausbeuten. Die vergleichsweise niedrigen Ausbeuten einzelner Substrate ist meist auf die Instabilität entweder der Enamid- oder Imin-Komponente zurückzuführen.

4

Zusammenfassung und
Ausblick

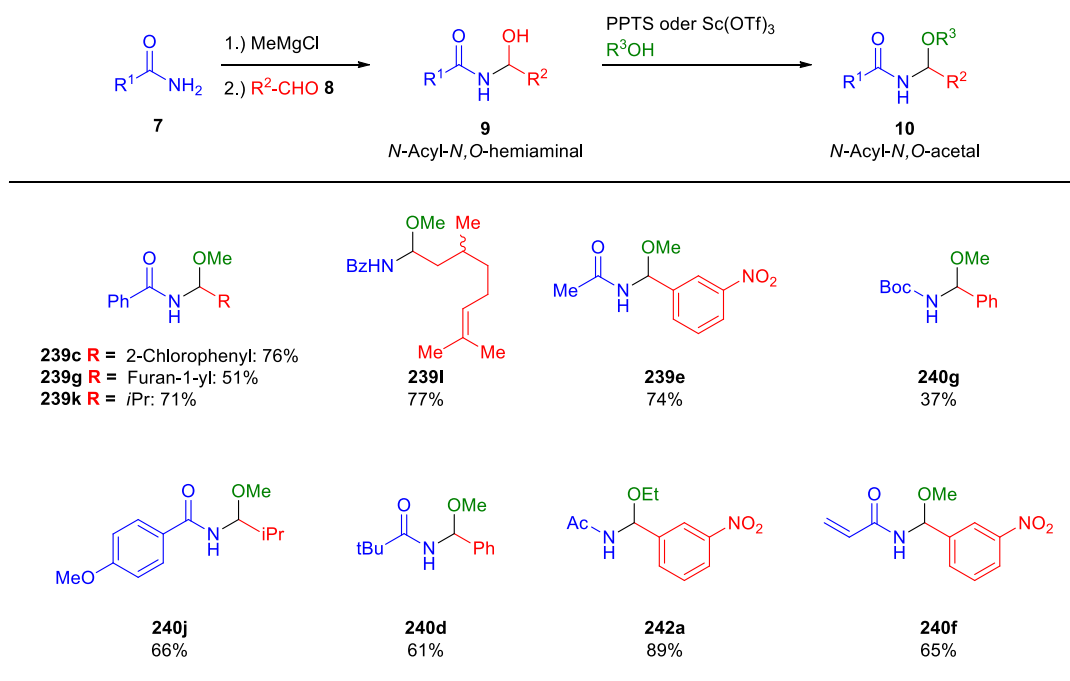


4 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte erfolgreich eine modulare stereodivergente zweistufige Synthese von 1,3-Diaminen, basierend auf der Reaktion von Enamiden mit *N*-Acyliminen, entwickelt werden. Diese zweistufige Synthese konnte außerdem zu einer Eintopf-Sequenz weiterentwickelt werden. Weiterhin ist es gelungen, die Herstellungsrouten der Startmaterialien weiter zu entwickeln und zu optimieren und so konnten erfolgreich neue Synthesewege für Enamide und *N,O*-Acetale etabliert werden.

Synthese von *N*-Acyl-*N,O*-Acetalen ausgehend von Amiden, Aldehyden und Alkoholen

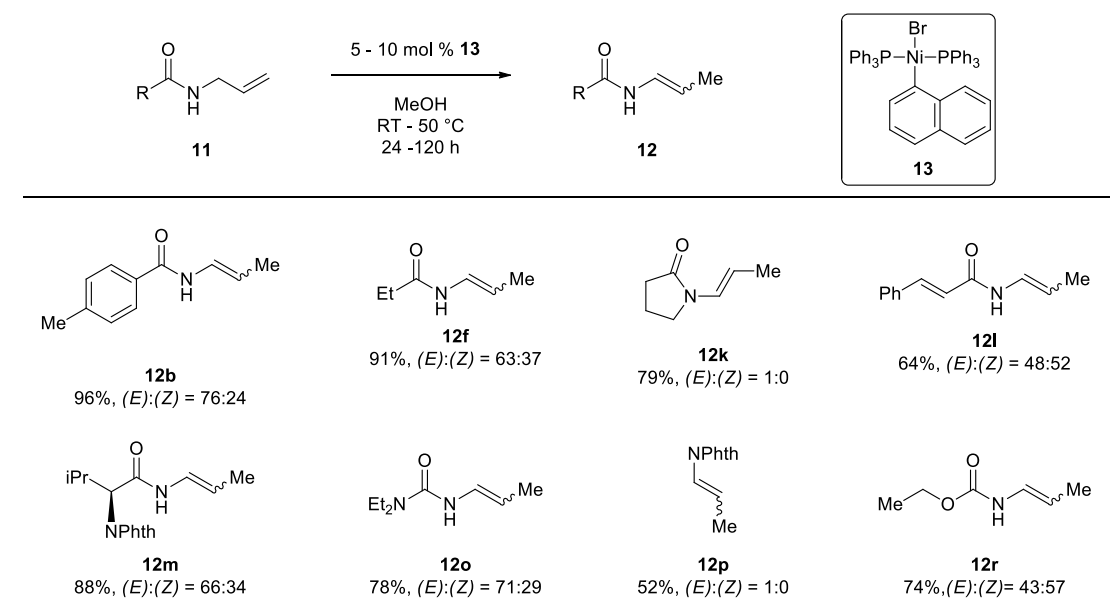
N-Acyl-*N,O*-Acetale stellen wichtige Vorläufermoleküle für die hoch reaktiven und daher oftmals *in situ* dargestellten *N*-Acylimine und *N*-Alkoxy-carbonylimine dar. Die bisher bekannten Synthesemethoden sind entweder auf *N*-Alkoxy-carbonylimine oder auf α -Aryl-substituierte *N,O*-Acetale beschränkt oder lassen keine Reaktionen im Multigrammmaßstab zu. Daher wurde eine allgemeingültige, modulare und effiziente Methode zur Synthese von *N,O*-Acetalen, ausgehend von einfach zugänglichen Amiden, Aldehyden und Alkoholen.



Schema 4-1 Neue Synthese von *N,O*-Acetalen ausgehend von Amiden, Aldehyden und Alkoholen. Die ausgewählten Produktbeispiele zeigen die hohe Modularität dieser Methode.

Nickel-katalysierte Isomerisierung von Allylamiden und -carbamaten zur Synthese von Enamiden und -carbamaten

Die Isomerisierung stellt ein wichtiges Synthesewerkzeug zur Herstellung von Enamiden und -carbamaten aus den entsprechenden *N*-Allylamiden und -carbamaten dar. Als Katalysator können z.B. starke Lithiumbasen oder verschiedene Übergangsmetalle dienen, u.a. auch der Ni(0)-Komplex Ni(PPh₃)₄. Ein großer Nachteil bei der Benutzung dieses Komplexes ist die Notwendigkeit aufwändiger Schutzgastechiken, die u.a. den Einsatz einer Glovebox voraussetzen. Um die Praktikabilität dieser Methode zu verbessern, konnte im Rahmen dieser Arbeit ein neues Katalysatorsystem gefunden werden, das es erlaubt luftstabile und lagerbare Ni(II)-Arylkomplexe zur Isomerisierung von *N*-Allylamiden und -carbamaten einzusetzen.



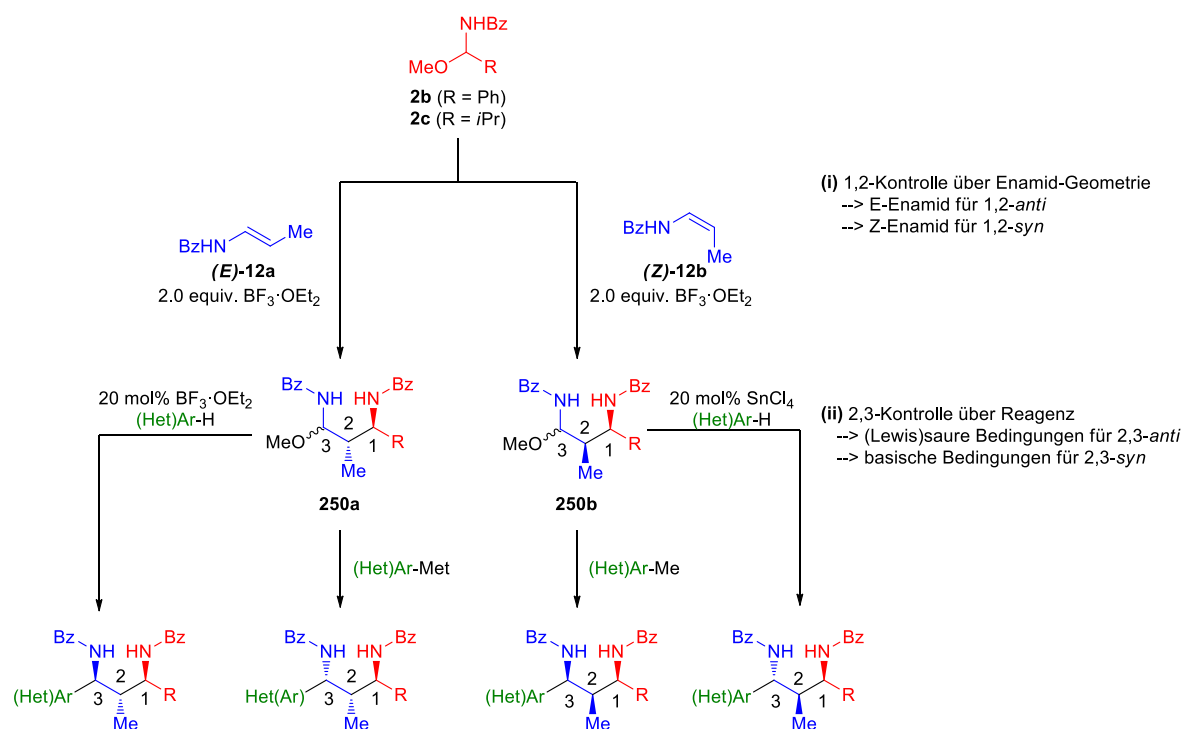
Schema 4-2 Nickel-katalysierte Isomerisierung von *N*-Allylamiden und -carbamaten zu den entsprechenden Enamiden und -carbamaten.

Zusammenfassend zeichnet sich die Reaktion durch ihren großen Substratbereich und die einfache Durchführbarkeit, auch im großen Maßstab, aus. So können nicht nur verschiedene Alkyl- und Aryl-substituierte Enamide hergestellt werden, sondern auch Encarbamate und die entsprechenden Harnstoff-Derivate sind zugänglich.

Modulare zweistufige stereodivergente Synthese von 1,3-Diaminen mit drei fortlaufenden Stereozentren

Zusammenfassend ist es im Rahmen der vorliegenden Arbeit gelungen, eine zweistufige, modulare und stereodivergente Methode zur Synthese von 1,3,-Diaminen mit drei fortlaufenden Stereozentren zu entwickeln. Diese Enamid/Acylimin-basierten Route ermöglicht den einfachen Zugang zur kompletten Tetrade der Stereoisomere, ausgehend von einem einfachen Set an leicht zugänglichen Startmaterialien.

Der Aufbau der Stereozentren kann zum einen durch die Enamid-Geometrie gesteuert werden, zum anderen kann die Konfiguration des zuletzt aufgebauten Zentrums durch die Variation der Reagenzien und der damit verbundenen Reaktionsbedingungen kontrolliert werden.



Möchte ein organischer Synthetiker eine 1,3-Diamin-Einheit mit drei benachbarten Stereozentren aufbauen, so kann er sich an zwei Faustregeln halten und die Synthese danach planen:

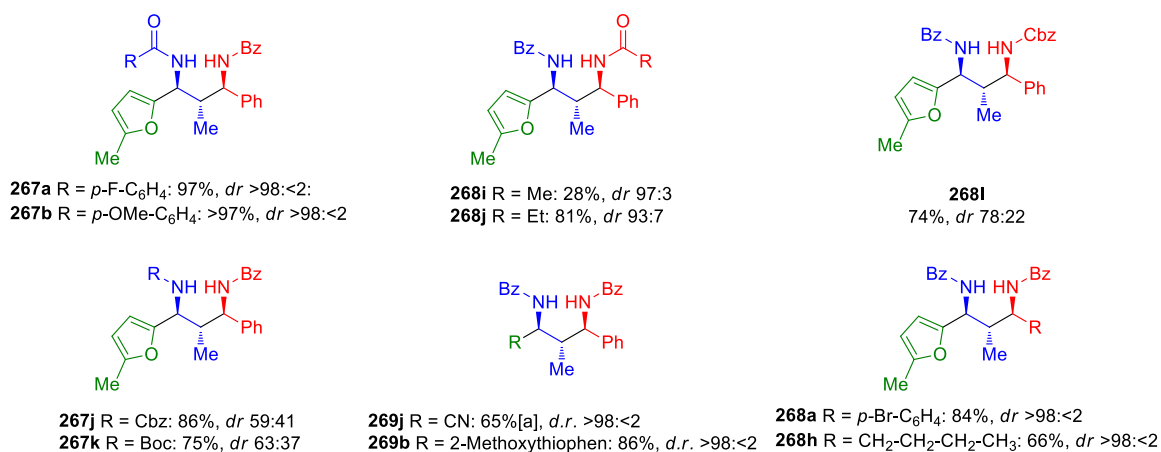
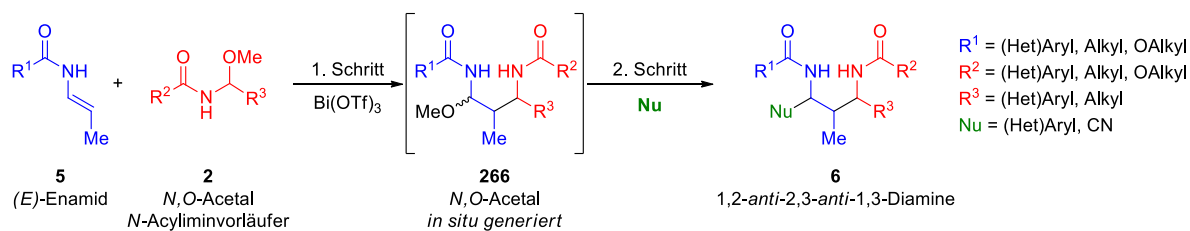
- (i) (*E*)-Enamid für die 1,2-*anti*-Konfiguration, das (*Z*)-Enamid für die 1,2-*syn*-Konfiguration
- (ii) saure Reaktionsbedingungen für die 2,3-*anti*- und basische Reaktionsbedingungen für die 2,3-*syn*-Konfiguration

Durch diese einfachen Grundregeln ist es gelungen anhand mehrerer Beispiele jeweils die komplette Tetrade aller möglichen Diastereomere gezielt herzustellen. Außerdem ist es gelungen, erste Einblicke in den Mechanismus und die zugrundeliegenden Stereoinduktionen zu erlangen.

Weitere Untersuchungen hinsichtlich detaillierterer Einblicke in die Mechanismen, chiraler Katalysatoren, anderen Nucleophilen, oder auch die Anwendungen in der Naturstoffsynthese ist Gegenstand weiterer Forschung.

Bi(OTf)₃-katalysierte Ein-Topf-Synthese von 1,3-Diaminen mit drei fortlaufenden Stereozentren

Durch den Einsatz katalytischer Mengen Bi(OTf)₃ ist es gelungen aus dem zweistufigen Verfahren zur diastereoselektiven Synthese von 1,3-Diaminen eine Ein-Topf-Synthese zu entwickeln. Zwar sind über diesen Ansatz lediglich 1,2-*anti*-2,3-*anti*-1,3-Diamine zugänglich, die Methode besticht jedoch durch ihre hohe Modularität und einfache Durchführbarkeit. Weiterhin musste nicht unter Luft- oder Feuchtigkeitsausschluss gearbeitet werden und die entsprechenden 1,3-Diamine können im Multigrammaßstab zugänglich gemacht werden. Es konnten eine Reihe aryl- als auch alkyl-substituierte Enamide in guten bis sehr guten Ausbeuten und Selektivitäten in die gewünschten 1,2-*anti*-2,3-*anti*-1,3-Diamine transformiert werden.^[170] Darüber hinaus konnte eine Vielzahl unterschiedlicher *N,O*-Acetale zu den jeweiligen 1,3-Diaminen umgesetzt werden.^[169] Nicht zu Letzt konnte außerdem die Bandbreite passender Nukleophile aufgezeigt werden, wobei hauptsächlich elektronenreiche Aromaten erfolgreich in die jeweiligen 1,3-Diamine überführt werden konnten. Im Rahmen dieses Forschungsprojektes konnte nicht nur die Substratbreite der einzelnen Komponenten realisiert, es konnten auch die Limitierungen der Methode deutlich gemacht werden. Enantioselektive Varianten als auch mechanistische Betrachtungen sind weiterhin Gegenstand aktueller Forschung im Arbeitskreis Manolikakes.



Schema 4-3: Bi(OTf)₃-katalysierte Ein-Topf-Reaktion zur selektiven Synthese von 1,2-*anti*-2,3-*anti*-1,3-Diaminen.

5

Anhang



5 Anhang

5.1 Anhang A

5.1.1 Publikation: Synthesis of *N*-Acyl-*N,O*-acetals from Aldehydes, Amides and Alcohols

Juliette Halli, Kamil Hofmann, Tamara Beisel, Georg Manolikakes*, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4624–4627.

Anmerkung: Die ^1H , ^{13}C und ^{19}F NMR-Spektren können online auf der Website des Journals "European Journal of Organic Chemistry" (Wiley Online Library) abgerufen werden.

SHORT COMMUNICATION



DOI: 10.1002/ejoc.201500655

Synthesis of *N*-Acyl-*N,O*-acetals from Aldehydes, Amides and AlcoholsJuliette Halli,^[a] Kamil Hofman,^[a] Tamara Beisel,^[a] and Georg Manolikakes^{*[a]}Keywords: *N,O*-Acetals / Hemiaminals / *N*-Acylimines / Synthetic methods / Aldehydes

A general synthesis of *N*-acyl-*N,O*-acetals from aldehydes, amides and alcohols is reported. This new method consists of two single steps: (a) magnesium-mediated addition of an amide or carbamate to an aldehyde and (b) acid-catalyzed

conversion of the *N*-acylhemiaminal to the *N*-acyl-*N,O*-acetal. This two-step protocol allows the multigram synthesis of various *N*-acyl-*O*-alkyl-*N,O*-acetals.

Introduction

The *N*-acyl-*N,O*-acetal motif is an important substructure in organic chemistry. Such *N,O*-acetals are useful building blocks for organic synthesis and synthetic equivalents of unstable *N*-acylimines.^[1] On the one hand *N*-acyl-*N,O*-acetals are stable towards air and water and have an extended shelf-life. On the other hand they can be activated with suitable Lewis or Brønsted acids to generate reactive *N*-acylimines. In addition the *N*-acyl-*N,O*-acetal and the analogous *N*-acylhemiaminal motifs are found in a number of natural products with interesting biological activities, such as zampanolide (**1**),^[2] psymberin (**2**),^[3] or pederin (**3**)^[4] (Figure 1).

Due to their importance several synthetic routes to *N*-acyl-*N,O*-acetals have been developed. Two of the most commonly employed syntheses are Katritzky's benzotriazole method^[5] and the preparation via amido-sulfones.^[6] In both methods, a suitable precursor, either an *N*-[α -(benzotriazol-1-yl)alkyl]amide or an α -amido-sulfone, is treated with sodium alkoxides. However, for alkyl-aldehyde-derived substrates, these reactions lead to the formation of the corresponding enamides.^[7] Another approach is based on the hydrozirconation of nitriles followed by acylation and trapping of the acylimine with an alcohol.^[8] Recently, the group of Antilla developed an asymmetric synthesis of *N*-acyl-*N,O*-acetals starting from unstable *N*-acylimines.^[9] Other methods are limited to certain substrate types, such as chloral,^[10] glyoxalates^[11] or resin-supported amides^[12] or were developed for the synthesis of specific natural products, e.g. a Curtius rearrangement in the synthesis of zampanolide (**1**), dactylolide or psymberin (**2**)^[13] or by oxidative decarboxylations from suitable *N*-acylamino acids.^[14] Dur-

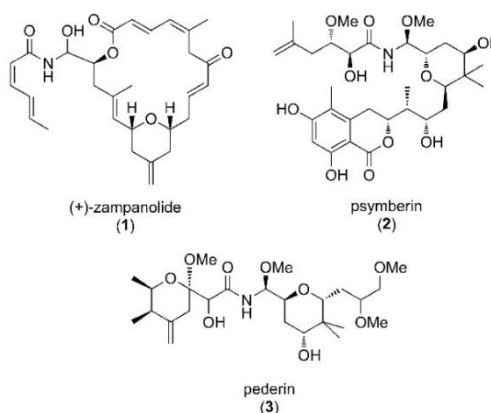


Figure 1. Natural compounds containing the *N*-acyl-*N,O*-acetal and the analogous *N*-acylhemiaminal motifs.

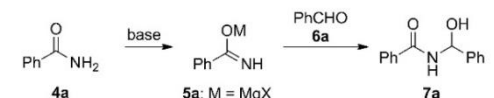
ing our research on *N*-acylimine-based multicomponent reactions^[15] we became interested in *N*-acyl-*N,O*-acetals as stable *N*-acylimine precursors. Therefore, we were looking for an operational simple, scalable and efficient synthesis of *N*-acyl-*N,O*-acetals. From this point of view the titanium ethoxide mediated 3-component synthesis reported by Huang and Wen looked particularly well suited.^[16] However, in our hands this method proved to be unreliable, and we obtained irreproducible yields between 15 and 50% of the desired *N*-acyl-*N,O*-acetal **8a**. Especially for reactions performed on a larger scale (5–50 mmol) the yield dropped dramatically. We assume, these low yields are associated with decomposition of the product during the difficult and slow filtration of TiO_2 formed during the aqueous workup.^[17] Herein we describe a new method for the preparation of *N*-acyl-*N,O*-acetals from aldehydes, amides and alcohols.

[a] Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie, Goethe-Universität Frankfurt
Max-von-Laue-Straße 9, 60438 Frankfurt am Main, Germany
E-mail: g.manolikakes@chemie.uni-frankfurt.de
<https://www.uni-frankfurt.de/53469467/Manolikakes>
Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201500655>.

Results and Discussion

Our strategy for the *N*-acyl-*N*,*O*-acetal synthesis was based on the direct addition of an amide to an aldehyde to give an *N*,*O*-hemiaminal followed by acid-catalyzed reaction with an alcohol. Such direct additions of an amide or amide anion have been reported as a suitable method for the preparation of *N*,*O*-hemiaminals.^[7,18] Indeed, the direct addition of the magnesium carboxoimidoate **5a**, generated from benzamide **4a** and MeMgCl or *i*PrMgCl-LiCl, to benzaldehyde **6a** furnished the desired hemiaminal **7a** in almost quantitative yields (Table 1, Entries 1 and 2). Interestingly, the corresponding lithium carboxoimidoate **5b** did not add to benzaldehyde (Entry 3). Stoichiometric amounts of base were necessary for an efficient addition (Entry 4). In our hands, hemiaminal **7a** proved to be unstable towards column chromatography or upon prolonged storage. Therefore, the crude product mixture was directly used for the second step.^[19]

Table 1. Influence of the base on the direct addition.

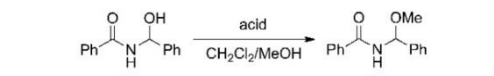


Entry	Base (equiv.)	Yield [%] ^[a]
1	MeMgCl (1.05)	> 95
2	<i>i</i> PrMgCl-LiCl (1.05)	> 95
3	<i>n</i> BuLi (1.05)	> 5
4	MeMgCl (0.20)	15

[a] Yield determined by NMR spectroscopy.

To our delight, treatment of the crude hemiaminal **7a** with MeOH in the presence of a suitable acidic catalysts furnished the corresponding *N*-acyl-*N*,*O*-acetal **8a** in 52–76% yield over two steps (Table 2). Best yields were obtained with Sc(OTf)₃ and pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS) (Entries 2 and 4). *N*-Acyl-*N*,*O*-acetal **8a** proved to be stable during column chromatography and upon prolonged storage at room temperature. It is worth mentioning,

Table 2. Influence of the acid on the transacetalization.

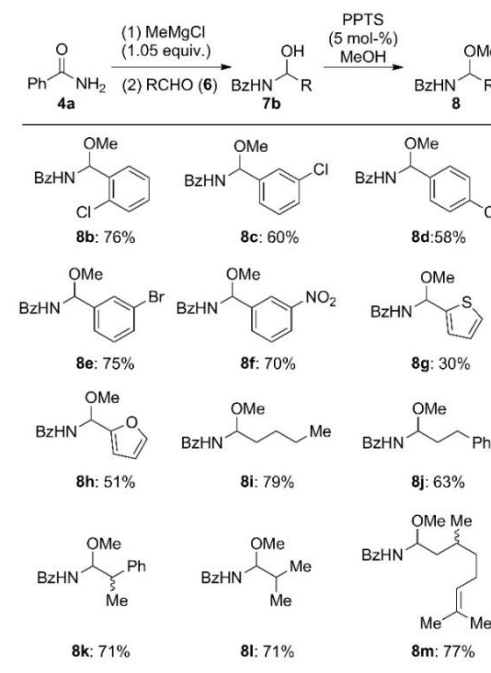


Entry	Acid (equiv.)	Yield [%] ^[a]
1	Amberlyst-15 (0.05)	52
2	Sc(OTf) ₃ (0.05)	72
3	TsOH-H ₂ O (0.05)	66
4	PPTS (0.05)	76, 52 ^[b]

[a] Yield of isolated product; yield over two steps based on **4a** as limiting reagent. [b] Reaction performed on a 100 mmol scale.

that this reaction sequence can be easily performed on a multigram scale with a slightly reduced yield.^[20] We routinely run this two-step protocol on a 100 mmol scale, thereby obtaining 12.5 g (52% yield) of the *N*-acyl-*N*,*O*-acetal **8a** within 1 d.

With the reaction conditions in hand we investigated the scope of our method. Various aryl- and heteroarylaldehydes **6b–6h** can be transformed into the desired *N*-acyl-*N*,*O*-acetals **8b–8h** in 30–76% yield over two steps (Scheme 1). Also alkylaldehydes proved to be suitable substrates, and the *N*-acylimine precursors **8i–8l** were obtained in 63–79% yield. Interestingly, reaction of citronellal with benzamide followed by transacetalization furnished the *N*-acyl-*N*,*O*-acetal **8m** in 77% yield. No intramolecular reactions were observed in this case.



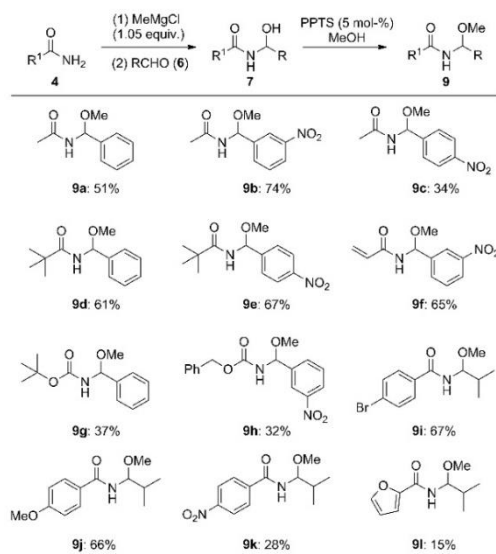
Scheme 1. Reactions with different (hetero)aryl- and alkylaldehydes.

As shown in Scheme 2, various aryl- and alkylamides are suitable substrates for our two-step protocol and furnished the desired *N*-acyl-*N*,*O*-acetals **9a–f** in 34–67% yield. The reaction of acetamide with different arylaldehydes shows, that the overall yield is dependent on the exact combination of amide and aldehyde. Thus, the *N*-acyl-*N*,*O*-acetals **9a–c** were obtained in 34%, 51% and 74% yield, respectively.

Carbamates can be used as amide component in our reaction, albeit with lower yields. Thus, reaction of benzyl carbamate or *tert*-butyl carbamate provided the *N*-carbamoyl-*N*,*O*-acetals **9g** and **9h** in 37 and 32% yield, respec-

SHORT COMMUNICATION

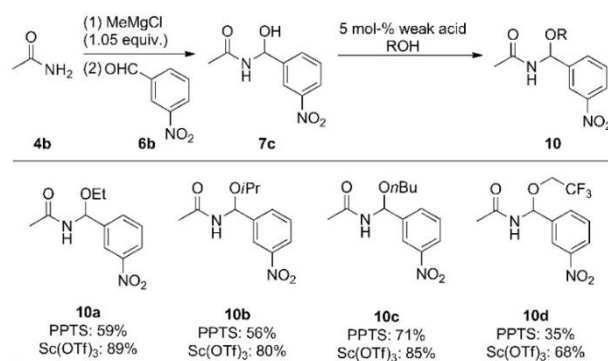
J. Halli, K. Hofman, T. Beisel, G. Manolikakes



Scheme 2. Selected combinations of aldehydes and amides.

tively. Aromatic amides could be converted into the corresponding *N*-acyl-*N,O*-acetals **9i** and **9j** in satisfactory yields of 67% and 66%. Only in the case of electron-poor or heteroaromatic amides were the corresponding *N*-acylimine precursors **9k** and **9l** isolated in low yields.

Our two-step protocol is especially suitable for the synthesis of various *N*-acyl-*O*-alkyl-*N,O*-acetals. Replacement of MeOH by other alcohols in the transacetalization step delivers the expected *O*-alkyl-*N,O*-acetals in moderate to good yields. In all cases higher yields were obtained with Sc(OTf)₃ as catalyst (Scheme 3).



Scheme 3. Reactions with different alcohols.

Conclusions

We have developed a new two-step protocol for the synthesis of *N*-acyl-*N,O*-acetals from aldehydes, amides and alcohols. This method is based on the magnesium-mediated addition of amides to aldehydes followed by an acid-catalyzed transacetalization of the obtained hemiaminal to the desired *N*-acyl-*N,O*-acetals. This method has a very broad scope, provides an efficient and rapid access to various *N*-acyl-*N,O*-acetals and is amenable to multigram-scale synthesis.

Experimental Section

General Two-Step Procedure for the Synthesis of *N,O*-Acetals

Step 1. Synthesis of Hemiaminal: A flame-dried and argon-filled Schlenk flask connected to a Schlenk line was charged with amide **4** (1.0–1.2 equiv., 5.00–6.00 mmol), dry THF (2 mL/mmol amide) and a suitable stirring bar. The resulting solution was cooled to –40 to –50 °C, and MeMgCl (1.05 equiv., 2.55 M in THF) was added slowly through a syringe under vigorous stirring. (**Caution!** During the addition a rapid evolution of methane takes place; the reactions should not be performed in a closed system!) During the addition a white solid may precipitate, and stirring can become difficult. The resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for 15 min. Then the reaction mixture was cooled to 0 °C, and aldehyde **6** (1.0 equiv. to 1.1 equiv., 5.0–5.5 mmol) was added rapidly. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred until TLC analysis showed complete consumption (1 h 25 min to 5 h) of the limiting reagent (amide or aldehyde). After completion, saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) was added to the reaction mixture. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted three times with dichloromethane (20 mL). The combined organic layers were dried with Na₂SO₄. (**Note!** The crude hemiaminals are unstable towards prolonged contact with water; therefore, a rapid workup is recommended!) After evaporation of the solvents, the crude product is dried at room temperature under oil-pump vacuum (10^{–2} mbar) for 2–3 h.

Step 2. Transacetalization: The crude hemiaminal **7** was dissolved in methanol (3 mL/mmol), and 5 mol-% pyridinium *p*-toluenesulf-

onate or 5 mol-% Sc(OTf)₃ was added. In case of insoluble hemiaminals a mixture of methanol and dichloromethane (1:1, v/v) was used. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred until TLC analysis showed complete consumption of the hemiaminal (45 min to 24 h). Then saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) and dichloromethane (20 mL) were added. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted three times with dichloromethane (20 mL). The combined organic layers were dried with Na₂SO₄. After evaporation of the solvents, the crude product was purified by flash chromatography with *n*-hexane/EtOAc (or cyclohexane) + 0.2 vol.-% NEt₃.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): Detailed experimental procedures, analytical, and spectroscopic data (¹H, ¹³C NMR) for all new compounds.

Acknowledgments

This work was financially supported by the Fonds der Chemischen Industrie (Liebig fellowship to G.M.), the Evonik Foundation (Ph.D. fellowship to J.H.), and the Polytechnische Gesellschaft Frankfurt am Main (Ph.D. fellowship to T.B.). We would like to thank Rockwood Lithium (Frankfurt), BASF (Ludwigshafen) and Evonik Industries (Darmstadt) for the generous gift of chemicals.

- [1] For recent reviews, see: a) M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3949–3977; b) M. Petrini, E. Torregiani, *Synthesis* **2007**, 159–186; c) B. E. Maryanoff, H.-C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi, C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431–1628; d) A. Yazici, S. Pyne, *Synthesis* **2009**, 339–368; e) A. Yazici, S. Pyne, *Synthesis* **2009**, 513–541; f) W. Speckamp, M. J. Moolenaar, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817–3856. For recent examples using N,O-acetals, see: g) P. Gizecki, R. Dhal, C. Poulard, P. Gosselin, G. Dujardin, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4338–4344; h) M. Michalska, O. Songis, C. Taillier, S. P. Bew, V. Dalla, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2040–2050; i) K. Komeyama, T. Yamada, R. Igawa, K. Takaki, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6372–6374; j) Y.-Y. Huang, A. Chakrabarti, N. Morita, U. Schneider, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11121–11124; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11317; k) M. Hamon, N. Dickinson, A. Devineau, D. Bolien, M.-J. Tranchant, C. Taillier, I. Jabin, D. C. Harrowen, R. J. Whitby, A. Ganesan, V. Dalla, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1900–1912; l) M. Sugiura, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 477–480; m) N. C. Boaz, N. C. Bair, T. T. Le, T. J. Peelen, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2464–2467; n) Z.-R. Li, Y.-X. Zhang, W.-P. Tu, B.-L. Yin, *Synlett* **2011**, 2977–2980; P. O'Connor, K. Körber, M. Brimble, *Synlett* **2008**, 1036–1038.
- [2] J.-I. Tanaka, T. Higa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5535–5538.
- [3] G. R. Pettit, J.-P. Xu, J.-C. Chapuis, R. K. Pettit, L. P. Tackett, D. L. Doubek, J. N. A. Hooper, J. M. Schmidt, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1149–1152.
- [4] M. Pavan, G. Bo, *Physiol. Comp. Oecol.* **1953**, *3*, 307.
- [5] a) A. R. Katritzky, J. Pernak, W.-Q. Fan, F. Saczewski, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4439; b) A. R. Katritzky, W.-Q. Fan, M. Black, J. Pernak, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 547.
- [6] P. Gizecki, R. Ait Youcef, C. Poulard, R. Dhal, G. Dujardin, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9589–9592.
- [7] A. Bayer, M. E. Maier, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6665.
- [8] S. Wan, M. E. Green, J.-H. Park, P. E. Floreancig, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5385–5388.
- [9] G. Li, M. J. Kaplan, L. Wojtas, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1960–1963.
- [10] A. Guirado, R. Andreu, B. Martiz, S. Pérez-Ballester, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9688–9693.
- [11] Y. Zhang, Y. Dai, G. Li, X. Cheng, *Synlett* **2014**, *25*, 2644–2648; J. Zhang, E. A. Polishchuk, J. Chen, M. A. Ciufolini, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9140–9151.
- [12] C. Vanier, A. Wagner, C. Mioskowski, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2318–2323.
- [13] a) A. B. Smith, I. G. Safonov, R. M. Corbett, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11102–11113; b) C. An, J. A. Jurica, S. P. Walsh, A. T. Hoye, A. B. Smith, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4278–4296.
- [14] D. M. Troast, J. A. Porco, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 991–994.
- [15] a) J. Halli, G. Manolikakes, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7471–7475; b) A. Schneider, G. Manolikakes, *Synlett* **2013**, *24*, 2057–2060; c) A. E. Schneider, T. Beisel, A. Shemet, G. Manolikakes, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2356–2359; d) T. Beisel, G. Manolikakes, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6046–6049.
- [16] M. Li, B. Luo, Q. Liu, Y. Hu, A. Ganesan, P. Huang, S. Wen, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 10–13.
- [17] The recently introduced workup by Reeves et al. with edte is not compatible with N-acyl-N,O-acetals: J. T. Reeves, Z. Tan, Z. S. Han, G. Li, Y. Zhang, Y. Xu, D. C. Reeves, N. C. Gonella, S. Ma, H. Lee, B. C. Lu, C. H. Senanayake, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1400–1404; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1429–1433.
- [18] a) S. Kiren, N. Shangguan, L. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7456–7459; b) T. R. Hoye, M. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9576–9577.
- [19] Analytically pure samples of the hemiaminal can be obtained by recrystallization (*n*-hexane/dichloromethane, 9:1).
- [20] The reduced yield is associated with partial decomposition of hemiaminal **7a** during the prolonged aqueous workup for the reaction performed on a >10 mmol scale.

Received: May 20, 2015

Published Online: June 24, 2015

Anhang A

Publikation: Synthesis of N-Acyl-N,O-acetals from Aldehydes, Amides and Alcohols

Eur. J. Org. Chem. **2015** • ISSN 1099-0682

SUPPORTING INFORMATION

DOI: 10.1002/ejoc.201500655

Title: Synthesis of N-Acyl-N,O-acetals from Aldehydes, Amides and Alcohols

Author(s): Juliette Halli, Kamil Hofman, Tamara Beisel, Georg Manolikakes*

Table of Contents

1 General Information	S2
2 Typical Procedure	S3
3 Preparation and Analytical Data for <i>N</i>-Acyl-<i>N,O</i>-Acetals	S4 - S22
4 NMR Spectra	S23 - S51
5 References	S52

1 General Information

N-acyl-*N,O*-acetals are sensitive towards acids. Therefore, we recommend deactivation/neutralization of SiO₂ for column chromatography with 0.2 vol% NEt₃ and CDCl₃ for spectroscopy with basic aluminum oxide (50-200 μm, 60 Å).

Solvents All anhydrous solvents were purchased from commercial suppliers and stored over MS4A under an atmosphere of argon. Solvents for reactions and column chromatography were obtained from different commercial suppliers in >97% purity and used as received.

Reagents All starting materials were purchased from different commercial sources and used without further purification.

Chromatography Column chromatography was performed with Silica 0.04-0.063 mm/ 230-400 mesh. Thin layer chromatography was done using aluminum plates coated with SiO₂. The spots were visualized by ultraviolet light, CAM or iodine.

NMR spectroscopy ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded at 300, 400 or 500 MHz and 75, 101 or 126 MHz, respectively. Chemical shifts are reported as δ - values relative to the residual CDCl₃-peak (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; sp = septet; m = multiplet; dd = doublet of doublets and dt = doublet of triplets.

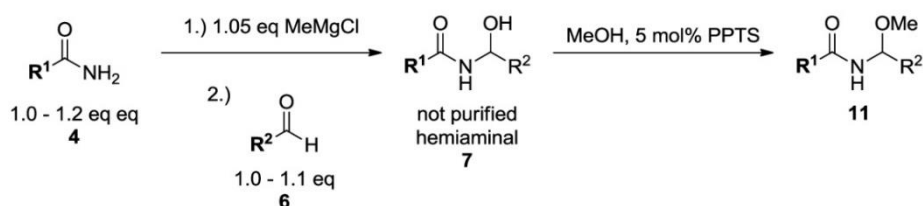
Mass Spectrometry Both, low and high resolution mass spectra were performed by the Department of Chemistry at Goethe-University Frankfurt. Mass spectra (MS) were recorded in ESI mode (electrospray ionization). High resolution mass spectra (HRMS) were measured using MALDI (Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization) technique.

Melting points. Melting Points are uncorrected and were determined on a capillary melting point apparatus.

Infrared spectroscopy. Infrared spectra (IR) were recorded on a diamond universal ATR sampling technique (attenuated total reflectance) from 4000-450 cm⁻¹. The absorption bands were reported in wave numbers (cm⁻¹).

Reactions Reactions to synthesize hemiaminals were carried out under an inert atmosphere in dried glassware unless otherwise noted. All yields refer to isolated yields of compounds estimated to be >95% pure as determined by ¹H NMR.

2 Typical Procedure



Step 1: Synthesis of hemiaminal

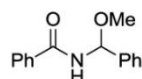
A flame-dried and argon-filled Schlenk-flask connected to a Schlenk-line was charged with the amide **4** (1.0 – 1.2 eq, 5.00 – 6.00 mmol), dry THF (2 mL/mmol amide) and a suitable stirring bar. The resulting solution was cooled to –40 to –50 °C and MeMgCl (1.05 eq, 2.55 M in THF) was added slowly via a syringe under vigorous stirring. (**Caution!** During the addition a rapid evolution of methane takes place. The reactions should not be performed in a closed system). During the addition a white solid can precipitate and stirring can become difficult. The resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for 15 min. Then the reaction mixture was cooled to 0 °C and the aldehyde **6** (1.0 eq – 1.1 eq, 5.0 – 5.5 mmol) was added rapidly. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred until TLC analysis showed complete consumption (1 h 25 min – 5 h) of the limiting reagent (amide or aldehyde). After completion saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) was added to the reaction. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted three times with dichloromethane (20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. (**Note!** The crude hemiaminals are unstable towards prolonged contact with water. Therefore a rapid workup is recommended). After evaporation of the solvents the crude product is dried at room temperature over 2-3 h under oil pump vacuum (10⁻² mbar).

Step 2: Transacetalization

The crude hemiaminal **7** was dissolved in methanol (3 mL/mmol) and 5 mol% pyridinium *p*-toluenesulfonate or 5 mol% Sc(OTf)₃ was added. In case of insoluble hemiaminals a mixture of methanol and dichloromethane (v/v = 1/1) was used. The reaction was warmed to room temperature and stirred until TLC analysis showed complete consumption of the hemiaminal (45 min – 24 h). Then saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) and dichloromethane (20 mL) were added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted three times with dichloromethane (20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. After evaporation of the solvents, the crude product was purified via flash chromatography with *n*-hexane (or cyclohexane)/EtOAc + 0,2 Vol% NEt₃.

3 Preparation and Analytical Data for N-Acyl-N,O-Acetals

N-(Methoxy(phenyl)methyl)benzamide **8a**



$C_{15}H_{15}NO_2$, 241.29 g/mol

N-(Methoxy(phenyl)methyl)benzamide^[1] **8a** was synthesized according to TP from benzamide (1.00 eq, 5.0 mmol, 605 mg), MeMgCl (1.05 eq, 5.25 mmol, 2.06 mL, 2.55 M in THF) and benzaldehyde (1.10 eq, 5.5 mmol, 0.56 mL). TLC indicated completion of the first reaction after 2 h. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in methanol and PPTS (5 mol%, 63 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 1 h. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (cyclohexane:EtOAc = 9:1 → 4:1) afforded the analytical pure product as a colorless solid in 76% yield (917 mg) over 2 steps.

m.p. 102.1 °C

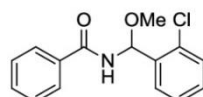
R_f(cyclohexane:EtOAc) 0.4.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 – 7.78 (m, 1H), 7.44 (d, J = 71.1 Hz, 4H), 6.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.5, 139.5, 133.9, 132.2, 128.8, 128.8, 128.7, 127.2, 126.1, 82.0, 56.4.

MS (ESI) calcd for $C_{15}H_{15}NNaO_2$ 264.10 [M+Na]⁺; found 264.19 [M+Na]⁺.

N-((2-Chlorophenyl)(methoxy)methyl)benzamide **8b**



$C_{15}H_{14}ClNO_2$, 275.73 g/mol

N-((2-Chlorophenyl)(methoxy)methyl)benzamide^[2] **8b** was synthesized according to TP from benzamide (1.00 eq, 5.0 mmol, 605 mg), MeMgCl (1.05 eq, 5.25 mmol, 2.06 mL, 2.55 M in THF) and 2-chlorobenzaldehyde (1.10 eq, 5.5 mmol, 0.62 mL). TLC indicated completion of the first reaction after 1 h 50 min. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in methanol and PPTS (5 mol%, 63 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 1 h. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (cyclohexane:EtOAc = 9:1 → 4:1) afforded the analytical pure product as a colorless solid in 76% yield (1.048 g) over 2 steps.

m.p. 134 °C.

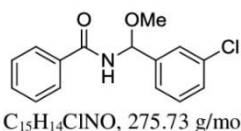
R_f (cyclohexane/EtOAc = 7/3) 0.41

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84 – 7.74 (m, 2H), 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.58 – 7.26 (m, 6H), 6.61 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 136.7, 133.9, 133.1, 132.1, 130.3, 1230.0, 128.8, 127.7, 127.3, 127.2, 80.1, 56.5.

MS (ESI): *m/z* calcd for C₁₅H₁₄ClNO₂Na 298.06 [M+Na]⁺, found 298.39 [M+Na]⁺.

N*-((3-Chlorophenyl)(methoxy)methyl)benzamide **8c*



N-((3-Chlorophenyl)(methoxy)methyl)benzamide **8c** was synthesized according to TP from benzamide (1.00 eq, 5 mmol, 605 mg), MeMgCl (1.05 eq, 5.25 mmol, 2.06 mL, 2.55 M in THF) and 3-chlorobenzaldehyde (1.10 eq, 5.5 mmol, 0.63 mL). TLC indicated completion of the reaction after 1h 25 min. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in methanol and PPTS (5 mol%, 63 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 1 h. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (cyclohexane:EtOAc = 4:1) afforded the analytical pure product as a colorless solid in 60% yield (831 mg) over 2 steps.

m.p. 106 °C.

R_f (cyclohexane:EtOAc = 4/1) 0.72.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 – 7.78 (m, 1H), 7.59 – 7.27 (m, 3H), 6.55 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.5, 141.6, 134.8, 133.6, 132.3, 130.1, 128.9, 128.9, 127.3, 126.4, 124.4, 81.3, 56.5.

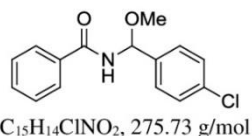
MS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₁₄ClNO₂Na 298.06 [M+Na]⁺, found 298.42 [M+Na]⁺.

EA calcd for C₁₅H₁₄ClNO₂ 65.34% C, 5.12% H, 5.08% N; found: 65.15% C, 5.04% H, 4.98% N.

IR (ν in cm⁻¹) 3284.65 (w), 3061.93 (w), 2831.21 (w), 1640.83 (s), 1600.81 (w), 1516.14 (s), 1472.07 (m), 1419.18 (w), 1343.94 (m), 1276.14 (m), 1202.42 (m), 1098.77 (s), 1046.80 (s), 975.25 (w), 839.11 (m), 787.76 (s), 726.39 (s).

Anhang A

Publikation: Synthesis of N-Acyl-N,O-acetals from Aldehydes, Amides and Alcohols

N-((4-Chlorophenyl)(methoxy)methyl)benzamide 8d

N-((4-Chlorophenyl)(methoxy)methyl)benzamide^[2,3] **8d** was synthesized according to TP from benzamide (1.00 eq, 5 mmol, 605 mg), MeMgCl (1.05 eq, 5.25 mmol, 2.06 mL, 2.55 M in THF) and 4-chlorobenzaldehyde (1.10 eq, 5.5 mmol, 773 mg). TLC indicated completion of the reaction after 1h 25 min. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in methanol and PPTS (5 mol%, 63 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 45 min. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (cyclohexane:EtOAc = 4:1) afforded the analytical pure product as a colorless solid in 58% yield (804 mg) over 2 steps.

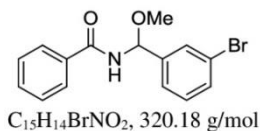
m.p. 130.3 °C.

R_f (cyclohexane/EtOAc = 4/1) 0.62.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 – 7.72 (m, 2H), 7.59 – 7.28 (m, 7H), 6.50 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.5, 138.1, 134.6, 133.7, 132.3, 129.0, 128.9, 127.5, 127.2, 81.4, 56.4.

MS (ESI): m/z calcd for $C_{15}H_{14}ClNO_2Na$ 298.06 [M+Na]⁺, found 298.43 [M+Na]⁺.

N-((3-Bromophenyl)(methoxy)methyl)benzamide 8e

N-((3-Bromophenyl)(methoxy)methyl)benzamide **8e** was synthesized according to TP from benzamide (1.00 eq, 5 mmol, 605 mg), MeMgCl (1.05 eq, 5.25 mmol, 2.06 mL, 2.55 M in THF) and 3-bromobenzaldehyde (1.10 eq, 5.5 mmol, 0.64 mL). TLC indicated completion of the reaction after 2h 20 min. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in methanol and PPTS (5 mol%, 63 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 1 h 45 min. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (cyclohexane:EtOAc = 9:1 → 4:1) afforded the analytical pure product as a colorless solid in 75% yield (1.206 g) over 2 steps.

m.p.: 128 °C.

R_f (cyclohexane:EtOAc = 4:1) 0.43.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 – 7.77 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.57 – 7.40 (m, 5H), 7.25 (dd, J = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H).

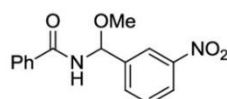
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 141.8, 133.6, 132.3, 131.8, 130.4, 129.3, 128.9, 127.3, 124.9, 122.9, 81.2, 56.5.

MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{Na}$ 342.01 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; found 342.46 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (MALDI): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrKNO}_2^+$ 357,98395 $[\text{M}+\text{K}]^+$; found 357.98337 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

IR (ν in cm^{-1}) 3283.07 (s), 1640.20 (s), 1601.14 (s), 1577.65 (s), 1514.56 (w), 1486.03 (m), 1447.71 (s), 1414.19 (s), 1363.68 (m), 1198.26 (w), 1141.07 (s), 1096.95 (w), 1073.04 (m), 927.99 (s), 882.78 (s), 784.76 (w), 694.05 (w), 527.71 (s), 416.21 (s).

N-(Methoxy(3-nitrophenyl)methyl)benzamide **8f**



$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$, 286.28 g/mol

N-(Methoxy(3-nitrophenyl)methyl)benzamide^[2,3] **8f** was synthesized according to TP from benzamide (1.00 eq, 5 mmol, 605 mg), MeMgCl (1.05 eq, 5.25 mmol, 2.06 mL, 2.55 M in THF) and 3-nitrobenzaldehyde (1.10 eq, 5.5 mmol, 831 mg). TLC indicated completion of the reaction after 2h 20 min. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in methanol and PPTS (5 mol%, 63 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 24 h. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (cyclohexane:EtOAc = 9:1 \rightarrow 4:1) afforded the analytical pure product as a colorless solid in 70% yield (1.001 g) over 2 steps.

m.p. 122 °C.

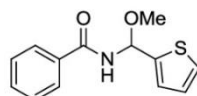
R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.64.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.45 – 8.35 (m, 1H), 8.18 (dd, J = 5.2, 4.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 3H), 7.66 – 7.39 (m, 4H), 6.63 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 148.6, 141.9, 133.3, 132.5, 132.5, 129.7, 129.0, 127.3, 123.6, 121.3, 80.9, 56.6.

MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{Na}$ 309.09 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 309.49 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

N-(Methoxy(thiophen-2-yl)methyl)benzamide **8g**



$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$, 247.31 g/mol

N-(Methoxy(thiophen-2-yl)methyl)benzamide^[1] **8g** was synthesized according to TP from benzamide (1.00 eq, 5 mmol, 605 mg), MeMgCl (1.05 eq, 5.25 mmol, 2.06 mL, 2.55 M in THF) and thiophene-2-carbaldehyde (1.10 eq, 5.5 mmol, 0.51 mL). TLC indicated completion of the reaction after 2h. The

Anhang A

Publikation: Synthesis of N-Acyl-N,O-acetals from Aldehydes, Amides and Alcohols

crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in methanol and PPTS (5 mol%, 63 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 1 h. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (*n*-hexane:EtOAc = 9:1) afforded the analytical pure product as a yellowish solid in 30% yield (371 mg) over 2 steps.

m.p. 99.3 °C.

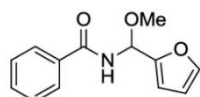
R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.63.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 – 7.80 (m, 2H), 7.58 – 7.44 (m, 3H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 143.0, 133.7, 132.3, 128.9, 127.3, 127.2, 125.8, 125.0, 79.3, 56.5.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₁₃H₁₂NO₂S 246.10 [M-H]⁻; found 246.03 [M-H]⁻.

N-(Furan-2-yl(methoxy)methyl)benzamide **8h**



C₁₃H₁₃NO₃, 231.25 g/mol

N-(Furan-2-yl(methoxy)methyl)benzamide **8h** was synthesized according to TP from benzamide (1.00 eq, 5.0 mmol, 605 mg), MeMgCl (1.05 eq, 5.25 mmol, 2.06 mL, 2.55 M in THF) and furan-2-carbaldehyde (1.10 eq, 5.5 mmol, 0.46 mL). TLC indicated completion of the reaction after 2 h. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in methanol/dichloromethane (*v/v* = 1/1) and PPTS (5 mol%, 63 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 1 h. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (*n*-hexane:EtOAc = 9:1 → 4:1) afforded the analytical pure product as a yellow solid in 51% yield (580 mg) over 2 steps.

m.p. 85.0 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.53.

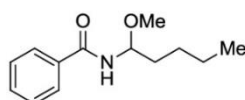
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.80 (m, 2H), 7.56 – 7.40 (m, 4H), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.41 – 6.35 (m, 2H), 3.51 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 151.0, 142.9, 133.7, 132.3, 128.9, 127.3, 110.6, 108.0, 76.6, 56.1.

MS (ESI) calcd for C₁₃H₁₃NNaO₃ 254.08 [M+Na]⁺; found 254.16 [M+Na]⁺.

EA calcd for C₁₃H₁₃NO₃ 67.52% C, 5.67% H, 6.06% N; found 67.61% C, 5.57% H, 6.06% N.

IR (*v* in cm⁻¹) 3257.38 (m), 1648.41 (s), 1515.66 (m), 1341.85 (m), 1276.25 (m), 1219.72 (m), 1189.25 (m), 1145.29 (m), 1093.15 (m), 1047.44 (m), 974.99 (m), 952.69 (m), 881.4 (m), 809.8 (m), 784.16 (m), 726.81 (s), 691.19 (s) 647.72 (s), 594.94 (m), 570.88 (m), 429.52 (m).

N-(1-Methoxypentyl)benzamide 8i

$C_{13}H_{19}NO_2$, 221.30 g/mol

N-(1-Methoxypentyl)benzamide **8i** was synthesized according to TP from benzamide (1.00 eq, 5 mmol, 605 mg), MeMgCl (1.05 eq, 5.25 mmol, 2.06 mL, 2.55 M in THF) and pentanal (1.10 eq, 5.5 mmol, 0.58 mL). TLC indicated completion of the reaction after 1 h 50 min. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in methanol and PPTS (5 mol%, 63 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 45 min. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (cyclohexane:EtOAc = 4:1) afforded the analytical pure product as a colorless low melting solid in 79% yield (870 mg) over 2 steps.

R_f (cyclohexane:EtOAc = 7:3) 0.41.

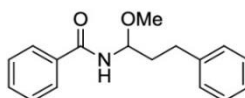
¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.57 – 7.42 (m, 3H), 6.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.34 (dt, J = 9.7, 6.2 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.87 – 1.72 (m, 1H), 1.71 – 1.57 (m, 1H), 1.46 – 1.31 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.6, 134.2, 132.0, 128.8, 127.1, 81.9, 56.2, 35.7, 27.1, 22.6, 14.1.

MS (ESI) m/z calcd for $C_{15}H_{14}ClNO_2Na$ 244.13 $[M+Na]^+$, found 244.41 $[M+Na]^+$.

EA calcd for $C_{15}H_{14}ClNO_2$ 70.56% C, 8.65% H, 6.33% N; found 70.53% C, 8.66% H, 6.24% N.

IR (ν in cm^{-1}) 3287.24 (m), 2944.10 (m), 2829.45 (w), 1642.19 (s), 1602.69 (m), 1579.64(m), 1524.75 (s), 1467.62 (m), 1295.82 (m), 1148, 49 (s), 1072.57 (s), 1055.93 (s), 1029.42 (m), 961.39 (m), 906.51 (w), 803.91 (m), 693.71 (s), 666.89 (s).

N-(1-Methoxy-3-phenylpropyl)benzamide 8j

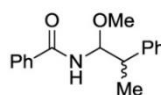
$C_{17}H_{19}NO_2$, 269.34 g/mol

N-(1-Methoxy-3-phenylpropyl)benzamide **8j** was synthesized according to TP from benzamide (1.00 eq, 5.0 mmol, 605 mg), MeMgCl (1.05 eq, 5.25 mmol, 2.06 mL, 2.55 M in THF) and 3-phenylpropanal (1.10 eq, 5.5 mmol, 0.73 mL). TLC indicated completion of the reaction after 1 h 25 min. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in methanol and PPTS (5 mol%, 63 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 45 min. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (cyclohexane:EtOAc = 4:1) afforded the analytical pure product as a yellow solid in 63% yield (843 mg) over 2 steps.

m.p. 95 °C.

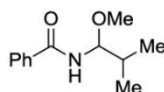
Anhang A

Publikation: Synthesis of N-Acyl-N,O-acetals from Aldehydes, Amides and Alcohols

R_r (cyclohexane/EtOAc = 4/1) 0.76**¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77 – 7.64 (m, 2H), 7.56 – 7.39 (m, 3H), 7.31 – 7.19 (m, 5H), 6.24 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.46 – 5.32 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.89 – 2.70 (m, 2H), 2.17 – 1.97 (m, 2H).**¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 167.5, 141.4, 134.0, 132.0, 128.78, 128.7, 128.6, 127.1, 126.2, 81.4, 56.2, 37.3, 31.2.**MS (ESI)** *m/z* calcd for C₁₅H₁₄ClNO₂Na 292.13 [M+Na]⁺, found 292.84 [M+Na]⁺.**EA** calcd for C₁₅H₁₄ClNO₂ 75.81% C, 7.11% H, 5.20%N; found 75.44% C, 7.01% H, 5.02% N.**IR** (ν in cm⁻¹) 3286.89 (w), 2994.62 (w), 2831.45 (w), 1640.20 (s), 1601.59 (w), 1518.27 (w), 1486.59 (m), 1419.54 (w), 1365.35 (m), 1342.36 (m), 1099.42 (m), 1047.89 (m), 1028.64 (m), 787.6 (m), 726.36 (m), 692.65 (s).**N-(1-Methoxy-2-phenylpropyl)benzamide 8k**C₁₇H₁₉NO₂, 269.34 g/mol

N-(1-Methoxy-2-phenylpropyl)benzamide **8k** was synthesized according to TP from benzamide (1.00 eq, 5 mmol, 605 mg), MeMgCl (1.05 eq, 5.25 mmol, 2.06 mL, 2.55 M in THF) and 2-phenylpropanal (1.10 eq, 5.5 mmol, 741 mg). TLC indicated completion of the reaction after 1 h 50 min. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in methanol and PPTS (5 mol%, 63 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 2 h. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (cyclohexane:EtOAc = 4:1) afforded the analytical pure product as a colorless solid in 71% yield (956 mg) over 2 steps. **8k** was isolated as a 1/1 mixture of diastereomers.

m.p. 107-111 °C.**R_r** (cyclohexane:EtOAc = 7:3) 0.58.**¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.54 – 7.27 (m, 8H), 6.18 – 6.00 (m, 1H), 5.55 – 5.41 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 13.3 Hz, 3H), 3.22 – 3.11 (m, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 1.47 – 1.35 (m, 3H).**¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 167.7, 167.4, 141.5, 141.4, 134.2, 134.1, 132.0, 131.9, 128.8, 128.8, 128.8, 128.6, 128.6, 128.3, 127.2, 127.1, 127.0, 127.0, 84.8, 84.5, 56.7, 56.4, 45.2, 44.8, 17.8, 17.3.**MS (ESI)** *m/z* calcd for C₁₅H₁₄ClNO₂Na 292.13 [M+Na]⁺, found 292.16 [M+Na]⁺.**HRMS (MALDI)** calcd for C₁₇H₁₉NNaO₂⁺ 292.13080 [M+Na]⁺; found 292.13094 [M+Na]⁺.

N-(1-Methoxy-2-methylpropyl)benzamide 8l

$C_{12}H_{17}NO_2$, 207.27 g/mol

N-(1-Methoxy-2-methylpropyl)benzamide^[4] **8l** was synthesized according to TP from benzamide (1.00 eq, 5.0 mmol, 605 mg), MeMgCl (1.05 eq, 5.25 mmol, 2.06 mL, 2.55 M in THF) and isobutyraldehyde (1.10 eq, 5.5 mmol, 0.50 mL). TLC indicated completion of the reaction after 1 h 50 min. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in methanol and PPTS (5 mol%, 63 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 45 min. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (cyclohexane:EtOAc = 4:1) afforded the analytical pure product as a colorless solid in 71% yield (739 mg) over 2 steps.

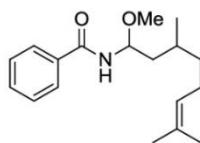
m.p. 92 °C.

R_f (cyclohexane/EtOAc = 7/3) 0.41.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 – 7.76 (m, 2H), 7.63 – 7.42 (m, 3H), 6.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.15 – 5.07 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 1.99 – 1.85 (m, 1H), 1.00 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.8, 134.3, 132.0, 128.8, 127.1, 86.0, 56.4, 33.5, 17.9, 17.5.

MS (ESI) m/z calcd for $C_{15}H_{14}ClNO_2Na$ 230.17 [M+Na]⁺, found 230.12 [M+Na]⁺.

N-(1-methoxy-3,7-dimethyloct-6-en-1-yl)benzamide 8m

$C_{18}H_{27}NO_2$, 289.41 g/mol

N-(1-methoxy-3,7-dimethyloct-6-en-1-yl)benzamide **8m** was synthesized according to TP from benzamide (1.00 eq, 5.00 mmol, 605 mg), MeMgCl (1.05 eq, 5.25 mmol, 2.06 mL, 2.55 M in THF) and 3,7-dimethyloct-6-enal (1.1 eq, 5.50 mmol, 1.00 mL). TLC indicated completion of the reaction after 2 h 50 min. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in methanol and PPTS (5 mol%, 63 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 1 h. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (*n*-hexane:EtOAc = 20:1 → 9:1) afforded the analytical pure product as a yellow oil in 77% yield (1.11 g) over 2 steps. **8m** was obtained as a 1: 1.2 mixture of diastereomers

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.74.

Anhang A

Publikation: Synthesis of N-Acyl-N,O-acetals from Aldehydes, Amides and Alcohols

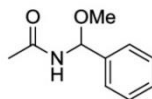
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.58 – 7.38 (m, 3H), 6.32 – 6.17 (m, 1H), 5.50 – 5.40 (m, 1H), 5.17 – 5.03 (m, 1H), 3.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.06 – 1.91 (m, 2H), 1.82 – 1.56 (m, 8H), 1.48 – 1.30 (m, 2H), 1.28 – 1.16 (m, 1H), 1.00 – 0.91 (m, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 167.4, 134.2, 134.2, 132.0, 132.0, 131.6, 131.5, 128.8, 128.8, 127.1, 124.7, 124.6, 80.5, 80.3, 56.2, 56.0, 43.2, 44.0, 37.3, 37.2, 29.2, 29.2, 25.8, 25.8, 25.5, 25.4, 19.9, 19.4, 17.8, 17.8.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₁₈H₂₆NO⁺ 288.20 [M-H]⁺; found 288.17 [M-H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C₁₈H₂₇NNaO₂⁺ 312.1934 [M+Na]⁺; found 312.19308[M+Na]⁺.

IR (ν in cm⁻¹) 2927.22 (m), 1643.78 (s), 1524.72 (s), 1489.23 (m), 1291.78 (m), 1063.66 (m), 802.35 (w), 694.39 (s).

N-(Methoxy(phenyl)methyl)acetamide 9a

C₁₀H₁₃NO₂, 179.22 g/mol

N-(Methoxy(phenyl)methyl)acetamide^[5,6] **9a** was synthesized according to TP from acetamide (1.00 eq, 5.0 mmol, 295 mg), MeMgCl (1.05 eq, 5.25 mmol, 2.06 mL, 2.55 M in THF) and benzaldehyde (1.10 eq, 5.5 mmol, 0.56 mL). TLC indicated completion of the reaction after 2 h. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in methanol and PPTS (5 mol%, 63 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 1 h. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (*n*-hexane:EtOAc = 20:1 → 9:1) afforded the analytical pure product as a colorless solid in 51% yield (454 mg) over 2 steps.

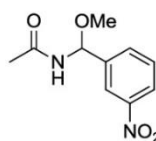
m.p.: 91.1 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.82.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.29 (m, 5H), 6.11 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 139.4, 128.8, 128.7, 126.0, 81.5, 56.2, 23.6.

MS (ESI): *m/z* calcd for C₁₀H₁₃NNaO₂⁺ 202.08 [M+Na]⁺, found 202.07 [M+Na]⁺.

N-(Methoxy(3-nitrophenyl)methyl)acetamide 9bC₁₀H₁₂N₂O₄, 224.21 g/mol

N-(Methoxy(3-nitrophenyl)methyl)acetamide **9b** was synthesized according to TP from acetamide (1.20 eq, 6.0 mmol, 354 mg), MeMgCl (1.05 eq, 5.25 mmol, 2.06 mL, 2.55 M in THF) and 3-nitrobenzaldehyde (1.10 eq, 5.0 mmol, 756 mg). TLC indicated completion of the reaction after 1 h. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in methanol and PPTS (5 mol%, 63 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 3 h. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (*n*-hexane:EtOAc = 9:1 → 4:1 → 7:3) afforded the analytical pure product as a yellowish solid in 74% yield (825 mg) over 2 steps.

m.p. 112.1 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.13.

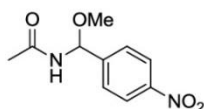
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 8.15 (dt, *J* = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 148.5, 141.7, 132.5, 129.7, 123.5, 121.2, 80.4, 56.4, 23.5.

MS (ESI): *m/z* calcd for C₁₀H₁₁N₂O₄ 223.07 [M-H]⁻; found 223.01 [M-H]⁻.

HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C₁₀H₁₂KN₂O₄⁺ 263.04287 [M+K]⁺; found 263.04292 [M+K]⁺.

IR (*v* in cm⁻¹): 3242.9 (m), 3209.5 (m), 3038.05 (w), 1658.69 (m), 1526.31 (s), 1344.07 (s), 1272.82 (s), 1071.62 (s), 956.54 (m), 773.67 (m), 735.69 (s), 702.3 (m), 672.4 (m), 614.55 (m), 554.45 (m).

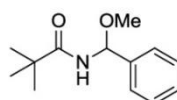
N-(Methoxy(4-nitrophenyl)methyl)acetamide 9cC₁₀H₁₂N₂O₄, 224.21 g/mol

N-(Methoxy(4-nitrophenyl)methyl)acetamide **9c** was synthesized according to TPI from acetamide (1.20 eq, 6.0 mmol, 354 mg), MeMgCl (1.05 eq, 5.25 mmol, 2.06 mL, 2.55 M in THF) and 4-nitrobenzaldehyde (1.10 eq, 5.0 mmol, 756 mg). TLC indicated completion of the reaction after 1 h 30 min. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in methanol and PPTS (5 mol%, 63 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 3 h. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (*n*-hexane:EtOAc = 9:1 → 4:1 → 7:3) afforded the analytical pure product as a yellowish solid in 30% yield (347 mg) over 2 steps.

m.p. 139.6 °C.

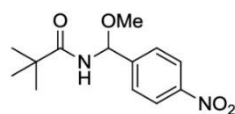
Anhang A

Publikation: Synthesis of N-Acyl-N,O-acetals from Aldehydes, Amides and Alcohols

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.13.**¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.23 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).**¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 148.0, 146.5, 127.1, 123.9, 80.5, 56.4, 23.5.**MS (ESI)** *m/z* calcd for C₁₀H₁₂N₂NaO₄⁺ 247.07 [M+Na]⁺; found 247.07 [M+Na]⁺.**EA** calcd for C₁₀H₁₂N₂O 53.57% C, 5.39% H, 12.49% N; found 53.63% C, 5.36% H, 12.41% N.**IR** (ν in cm⁻¹): 3272.8 (m), 1658.19 (s), 1604.36 (w), 1517.65 (s), 1347.63 (s), 1273.46 (m), 1189.75 (w), 1078.16 (s), 1014.74 (w), 958.07 (m), 875.85 (w), 852.89 (m), 831.31 (m), 744.16 (m), 702.08 (m), 682.39 (w), 621.49 (m), 561.36 (m), 487.32 (w), 461.45 (w).**N-(Methoxy(phenyl)methyl)pivalamide 9d**C₁₃H₁₉NO₂, 221.30 g/mol

N-(Methoxy(phenyl)methyl)pivalamide **9d** was synthesized according to TP from 2,2,2-trimethylacetamide (1.00 eq, 5.0 mmol, 506 mg), MeMgCl (1.05 eq, 5.25 mmol, 2.06 mL, 2.55 M in THF) and benzaldehyde (1.10 eq, 5.50 mmol, 0.56 mL). TLC indicated completion of the reaction after 2 h. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in methanol and PPTS (5 mol%, 63 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 2 h. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (*n*-hexane:EtOAc = 9:1 → 7:3) afforded the analytical pure product as a colorless solid in 61% yield (670 mg) over 2 steps.

m.p. 57.2 °C.**R_f** (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.71.**¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.29 (m, 5H), 6.16 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J* = 31.2, 8.8 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.24 (s, 9H).**¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 178.6, 139.4, 128.5, 128.3, 125.7, 81.1, 55.9, 38.9, 27.4.**MS (ESI)** *m/z* calcd for C₁₃H₁₉NNaO₂⁺ 244.13 [M+Na]⁺; found 244.14 [M+Na]⁺.**EA** calcd for C₁₃H₁₉NO₂ 70.56% C, 8.65 % H, 6.33 % N; found 70.76% C, 8.57% H, 6.09% N.**IR** (ν in cm⁻¹): 3347.91 (m), 2953.40 (m), 1649.10 (s), 1509.38 (s), 1451.98 (m), 1367.68 (m), 1180.23 (s), 1091.54 (s), 1047.97 (m), 973.27 (m), 853.78 (m), 751.91 (m), 694.98 (s), 652.25 (m), 591.41 (s).

N-(Methoxy(4-nitrophenyl)methyl)pivalamide 9e

$C_{13}H_{18}N_2O_4$, 266.29 g/mol

N-(Methoxy(4-nitrophenyl)methyl)pivalamide **9e** was synthesized according to TP from 2,2,2-trimethylacetamide (1.0 eq, 5.0 mmol, 506 mg), MeMgCl (1.05 eq, 5.25 mmol, 2.06 mL, 2.55 in THF) and 4-nitrobenzaldehyde (1.1 eq, 5.5 mmol, 831 mg). TLC indicated completion of the reaction after 1 h 30 min. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in methanol/dichloromethane (v/v = 1/1) and PPTS (5 mol%, 63 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 6 h. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (*n*-hexane:EtOAc = 20:1 → 9:1) afforded the analytical pure product as a yellow solid in 67% yield (892 mg) over 2 steps.

m.p. 99.4 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.58.

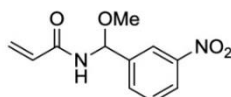
¹H NMR (500 MHz, *CDCl*₃) δ 8.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.27 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 1.25 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, *CDCl*₃) δ 178.8, 147.7, 146.6, 126.8, 123.6, 80.2, 56.1, 39.0 27.4.

MS (ESI) calcd for $C_{13}H_{18}N_2NaO_4$ 289.12 [M+Na]⁺; found 289.20 [M+Na]⁺.

HRMS (MALDI) calcd for $C_{13}H_{18}KN_2O_4$ [M+K]⁺ 305.08982; found 305.08978 [M+K]⁺.

IR (ν in cm⁻¹) 3289.42 (w), 1650.08 (m), 1520.91 (s), 1347.10 (m), 1188.51 (m), 1098.35 (m), 1064.38 (m), 934.59 (w), 855.58 (m), 788.32 (w), 748.29 (m), 698.81 (m), 584.52 (m).

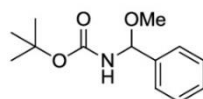
N-(Methoxy(3-nitrophenyl)methyl)acrylamide 9f

$C_{11}H_{12}N_2O_4$, 236.22 g/mol

N-(Methoxy(3-nitrophenyl)methyl)acrylamide **9f** was synthesized according to TP from acrylamide (1.2 eq, 6.0 mmol, 426 mg), MeMgCl (1.05 eq, 5.25 mmol, 2.06 mL, 2.55 M in THF) and 3-nitrobenzaldehyde (1.00 eq, 5.0 mmol, 756 mg). TLC indicated completion of the reaction after 1 h 30 min. TLC indicated completion of the reaction after 1.5 h. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in methanol/dichloromethane (v/v = 1/1) and PPTS (5 mol%, 63 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 6 h. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (*n*-hexane:EtOAc = = 9:1 → 4:1 → 7:3) afforded the analytical pure product as a yellow solid in 65% yield (768 mg) over 2 steps.

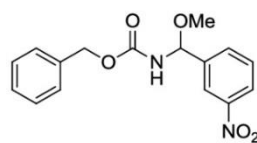
Anhang A

Publikation: Synthesis of N-Acyl-N,O-acetals from Aldehydes, Amides and Alcohols

m.p. 104.9 °C.**R_f** (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.26.**¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.46 – 6.39 (m, 1H), 6.36 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.19 – 6.12 (m, 1H), 5.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.83 – 5.77 (m, 1H), 3.54 (s, 3H).**¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 165.7, 148.6, 141.7, 132.5, 130.1, 129.7, 128.9, 123.6, 121.3, 80.5, 56.6.**MS (ESI)** calcd for C₁₁H₁₂N₂NaO₄ 259.07 [M+Na]⁺; found 259.15 [M+Na]⁺.**HRMS (MALDI)** *m/z* calcd for C₁₁H₁₂KN₂O₄⁺ 275.04287 [M+K]⁺; found 275.04271 [M+K]⁺.**IR** (ν in cm⁻¹): 3261.11 (m), 1658.23 (m), 1629.04 (m), 1523.01 (s), 1407.36 (m), 1348.08 (s), 1231.65 (m), 1191.77 (m), 1102.07 (m), 1056.35 (m), 974.45 (m), 958.69 (m), 902.81 (m), 832.43 (w), 807.82 (m), 735.99 (m), 709.63 (m), 675.36 (m), 634.09 (m), 593.96 (m).***tert*-Butyl (methoxy(phenyl)methyl)carbamate 9g**C₁₃H₁₉NO₃, 237.29 g/mol

tert-Butyl (methoxy(phenyl)methyl)carbamate^[2,3] **9g** was synthesized according to TP from *tert*-butyl carbamate (1.00 eq, 5.0 mmol, 586 mg), MeMgCl (1.05 eq, 5.25 mmol, 2.06 mL, 2.55 M in THF) and benzaldehyde (1.10 eq, 5.5 mmol, 0.56 mL). TLC indicated completion of the reaction after 2 h. TLC indicated completion of the reaction after 1.5 h. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in methanol and PPTS (5 mol%, 63 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 2 h. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (*n*-hexane:EtOAc = 20:1 → 9:1) afforded the analytical pure product as a yellow solid in 37% yield (439 mg) over 2 steps.

m.p. 68.7 °C.**R_f** (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.82.**¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.27 (m, 5H), 5.82 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).**¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 155.4, 139.6, 128.7, 128.6, 126.0, 83.6, 80.3, 55.7, 28.5.**MS (ESI)** *m/z* calcd for C₁₃H₁₉NNaO₃⁺ 260.13 [M+Na]⁺; found 260.14 [M+Na]⁺.

Benzyl (methoxy(3-nitrophenyl)methyl)carbamate 9h

$C_{16}H_{16}N_2O_5$, 316.31 g/mol

Benzyl (methoxy(3-nitrophenyl)methyl)carbamate **9h** was synthesized according to TP from benzyl carbamate (1.20 eq, 6.0 mmol, 907 mg), MeMgCl (1.05 eq, 5.25 mmol, 2.06 mL, 2.55 M in THF) and 3-nitrobenzaldehyde (1.0 eq, 5.0 mmol, 756 mg). TLC indicated completion of the reaction after 2 h. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in methanol and PPTS (5 mol%, 63 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 2 h. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (*n*-hexane:EtOAc = 20:1 → 9:1) afforded the analytical pure product as a yellowish solid in 32% yield (506 mg) over 2 steps.

m.p. 98.7 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.58.

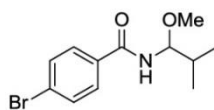
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 5H), 6.01 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.52 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.1, 148.5, 141.6, 136.0, 132.4, 129.7, 128.8, 128.6, 128.3, 123.6, 121.4, 83.0, 67.6, 56.2.

MS (ESI) calcd for C₁₆H₁₆N₂NaO₅ 339.10 [M+Na]⁺; found 339.05 [M+Na]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C₁₆H₁₆N₂NaO₅⁺ 339.09514 [M+Na]⁺; found 339.09520 [M+Na]⁺.

IR (*v* in cm⁻¹) 3283.64 (m), 2957.21 (w), 1693.9 (m), 1521.89 (s), 1344.45 (m), 1248.66 (m), 1189.82 (m), 1096.37 (m), 1076.42 (m), 1053.54 (m), 973.63 (m), 901.36 (w), 849.81 (w), 827.45 (w), 805.57 (w), 759.05 (m), 729.8 (m), 697.24 (s), 674.85 (s), 615.62 (m), 519.28 (m).

4-Bromo-N-(1-methoxy-2-methylpropyl)benzamide 9i

$C_{12}H_{16}BrNO_2$, 286.16 g/mol

4-Bromo-*N*-(1-methoxy-2-methylpropyl)benzamide **9i** was synthesized according TP from 4-bromobenzamide (1.20 eq, 6.0 mmol, 907 mg), MeMgCl (1.05 eq, 5.25 mmol, 2.06 mL, 2.55 M in THF) and isobutyraldehyde (1.0 eq, 5.0 mmol, 0.46 mL). TLC indicated completion of the reaction after 5 h. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in methanol/dichloromethane (*v/v* = 1/1) and PPTS (5 mol%, 63 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 3 h. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (*n*-hexane:EtOAc

Anhang A

Publikation: Synthesis of N-Acyl-N,O-acetals from Aldehydes, Amides and Alcohols

= 9:1 → 4:1) afforded the analytical pure product as a colorless solid in 67% yield (866 mg) over 2 steps.

m.p. 122.5 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.71.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 – 7.65 (m, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 6.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 0.99 (m, 6H).

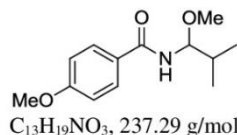
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.9, 133.1, 132.1, 128.7, 126.7, 86.1, 56.5, 33.4, 17.9, 17.5.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₁₂H₁₅BrNO₂ 284.03 [M-H]⁻; found 284.03[M-H]⁻.

EA calcd for C₁₂H₁₆BrNO₂ 50.37% C, 5.64% H, 4.89% N; found 50.68% C, 5.67% H, 4.60% N.

IR (ν in cm⁻¹): 3346.99 (m), 2936.06 (w), 1641.56 (s), 1591.69 (m), 1521.90 (s), 1483.90 (s), 1377.05 (m), 1326.61 (m), 1269.18 (m), 1201.64 (w), 1144.05 (m), 1078.23 (m), 1009.17 (m), 965.68 (m), 945.73 (m), 850.59 (m), 819.92 (m), 757.18 (m), 635.11 (s), 541.65 (m), 504.09 (m), 458.19 (w).

4-Methoxy-*N*-(1-methoxy-2-methylpropyl)benzamide **9j**



4-Methoxy-*N*-(1-methoxy-2-methylpropyl)benzamide **9j** was synthesized according to TP from 4-methoxybenzamide (1.20 eq, 6.0 mmol, 907 mg), MeMgCl (1.05 eq, 5.25 mmol, 2.06 mL, 2.55 M in THF) and isobutyraldehyde (1.0 eq, 5.0 mmol, 0.46 mL). TLC indicated completion of the reaction after 5 h. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in methanol/dichloromethane (v/v = 1/1) and PPTS (5 mol%, 63 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 3 h. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (*n*-hexane:EtOAc = 9:1 → 4:1) afforded the analytical pure product as a yellow solid in 66% yield (783 mg) over 2 steps.

m.p. 141.7 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.58.

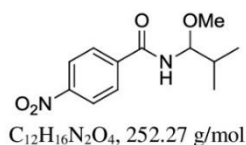
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84 – 7.71 (m, 2H), 6.99 – 6.88 (m, 2H), 6.16 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 9.8, 6.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.98 – 1.84 (m, 1H), 0.99 (dd, *J* = 9.4, 6.8 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 162.6, 128.9, 126.5, 114.0, 85.9, 56.3, 55.6, 33.5, 18.0, 17.5.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₁₃H₁₉NNaO₃ 260.13 [M+Na]⁺, found 260.16 [M+Na]⁺.

EA calcd for C₁₃H₁₉NO₃ 65% C, 8.07% H, 5.90% N; found 65.78% C, 7.85% H, 5.95% N.

IR (ν in cm⁻¹): 3333.83 (w), 2938.99 (w), 1649.44 (s), 1601.29 (m), 1520.59 (s), 1491.10 (m), 1345.50 (m), 1145.32 (m), 1081.96 (s), 1044.32 (m), 947.58 (m), 872.81 (m), 818.07 (m), 719.96 (m), 646.23 (m) 588.27 (m), 549.07 (m).

N-(1-methoxy-2-methylpropyl)-4-nitrobenzamide 9k

N-(1-methoxy-2-methylpropyl)-4-nitrobenzamide^[7] **9k** was synthesized according to TP from 4-nitrobenzamide (1.20 eq, 6.0 mmol, 997 mg), MeMgCl (1.05 eq, 5.25 mmol, 2.06 mL, 2.55 M in THF) and isobutyraldehyde (1.0 eq, 5.0 mmol, 0.46 mL). TLC indicated completion of the reaction after 5 h. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in methanol/dichloromethane (v/v = 1/1) and PPTS (5 mol%, 63 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 24 h. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (*n*-hexane:EtOAc = 9:1 → 4:1) afforded the analytical pure product as a colorless solid in 28% yield (353 mg) over 2 steps.

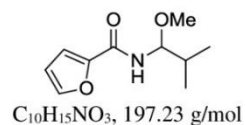
m.p. 93.3 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.47.

¹H NMR (300 MHz, *CDCl*₃) δ 8.36 – 8.26 (d, 2H), 8.00 – 7.90 (d, 2H), 6.30 (bs, 1H), 5.09 (dd, *J* = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.93 (dt, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.01 (dd, *J* = 9.2, 6.8 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, *CDCl*₃) δ 165.9, 150.0, 139.9, 128.3, 124.1, 86.5, 56.7, 33.4, 17.8, 17.5.

MS (ESI) *m/z* calcd for $C_{12}H_{17}N_2O_4^+$ 253.12 [M+H]⁺, found 253.13 [M+H]⁺.

N-(1-Methoxy-2-methylpropyl)furan-2-carboxamide 9l

N-(1-Methoxy-2-methylpropyl)furan-2-carboxamide **9l** was synthesized according to TP from furan-2-carboxamide (1.2 eq, 6.0 mmol, 667 mg), MeMgCl (1.05 eq, 5.25 mmol, 2.06 mL, 2.55 M in THF) and isobutyraldehyde (1.0 eq, 5.0 mmol, 0.46 mL). TLC indicated completion of the reaction after 5 h.

The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in methanol/dichloromethane (v/v = 1/1) and PPTS (5 mol%, 63 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 24 h. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (*n*-hexane:EtOAc = 9:1 → 4:1) afforded the analytical pure product as a yellowish solid in 15% yield (148 mg) over 2 steps.

m.p. 78 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.50.

¹H NMR (300 MHz, *CDCl*₃) δ 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.15 (dt, *J* = 7.1, 3.5 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.51 – 6.38 (m, 1H), 5.07 – 5.00 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 1.90 (dt, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 0.98 (dd, *J* = 8.2, 6.9 Hz, 6H).

Anhang A

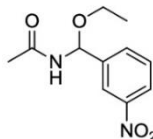
Publikation: Synthesis of N-Acyl-N,O-acetals from Aldehydes, Amides and Alcohols

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.8, 147.6, 144.3, 115.1, 112.5, 85.2, 56.3, 33.4 17.9, 17.4.

MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3$ 220.09 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; found 220.04 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

EA calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ 60.90% C, 7.67% H, 7.10% N; found 60.81% C, 7.59% H, 6.71% N.

IR (ν in cm^{-1}): 3249.24 (m), 2930.09 (m), 1648.97 (s), 1570.20 (m), 1529.50 (s), 1471.31 (m), 1385.08 (m), 1354.05 (m), 1320.17 (m), 1271.92 (m), 1247.09 (m), 1191.05 (m), 1144.31 (m), 1089.53 (s), 1047.38 (s), 1028.93 (m), 977.62 (m), 953.36 (m), 924.05 (m), 885.63 (m), 837.82 (w), 802.07 (m), 757.34 (s), 715.80 (m), 612.17 (m), 589.09 (m).

N-(Ethoxy(3-nitrophenyl)methyl)acetamide 10a

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$, 238.24 g/mol

N-(Ethoxy(3-nitrophenyl)methyl)acetamide **10a** was synthesized according to TP from acetamide (1.2 eq, 0.98 mmol, 58 mg), MeMgCl (1.05 eq, 0.86 mmol, 0.34 mL, 2.55 M in THF) and 3-nitrobenzaldehyde (1.0 eq, 0.82 mmol, 124 mg). TLC indicated completion of the reaction after 5 h. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in ethanol/dichloromethane ($v/v = 2/1$) and $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (5 mol%, 19 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 2 h. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (*n*-hexane:EtOAc = 9:1 \rightarrow 4:1) afforded the analytical pure product as a colorless solid in 89% yield (163 mg) over 2 steps.

m.p. 105.9 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.16.

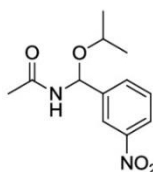
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.19 – 8.09 (m, 1H), 7.79 – 7.70 (m, 1H), 7.52 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.21 – 6.03 (m, 1H), 3.86 – 3.72 (m, 1H), 3.70 – 3.56 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 1485, 142.1, 132.5, 129.6, 123.4, 121.2, 78.9, 64.4, 23.5, 15.2.

MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_4$ 261.08458 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; found 261.10 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (MALDI) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{KN}_2\text{O}$ 277.05852 $[\text{M}+\text{K}]^+$; found 277.05879 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

IR (ν in cm^{-1}): 3275.18 (m), 2977.79 (w), 1656.46 (s), 1524.76 (s), 1373.06 (m), 1344.39 (s), 1264.63 (m), 1201.27 (w), 1104.68 (s), 1069.92 (s), 993.95 (m), 927.51 (m), 903.22 (w), 831.22 (m), 805.57 (m), 736.37 (s), 699.36 (s), 676.64 (m), 641.77 (w), 621.21 (m), 571.53 (m).

N-(Isopropoxy(3-nitrophenyl)methyl)acetamide 10b

$C_{12}H_{16}N_2O_4$, 252.27 g/mol

N-(Isopropoxy(3-nitrophenyl)methyl)acetamide **10b** was synthesized according to TP from acetamide (1.2 eq, 0.98 mmol, 58 mg), MeMgCl (1.05 eq, 0.86 mmol, 0.34 mL, 2.55 M in THF) and 3-nitrobenzaldehyde (1.0 eq, 0.82 mmol, 124 mg). TLC indicated completion of the reaction after 5 h. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in *iso*-propanol/dichloromethane (*v/v* = 2/1) and Sc(OTf)₃ (5 mol%, 19 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 2 h. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (*n*-hexane:EtOAc = 9:1 → 4:1) afforded the analytical pure product as a colorless solid in 80% yield (156 mg) over 2 steps.

m.p. 97.5 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.11.

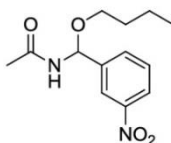
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 8.20 – 8.11 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.04 – 3.89 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.26 (dd, *J* = 6.1, 3.8 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 148.5, 142.7, 132.6, 129.6, 123.4, 121.3, 76.9, 70.2, 23.7, 23.3, 21.80.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₁₂H₁₆N₂NaO₄⁺ 275.10 [M+Na]⁺; found 275.12 [M+Na]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C₁₂H₁₆N₂NaO₄⁺ 275.10023 [M+Na]⁺; found 275.10028 [M+Na]⁺.

IR (*v* in cm⁻¹) 3267.19 (m), 2981.03 (w), 1650.07 (s), 1525.06 (s), 1374.32 (m), 1336.55 (s), 1267.5 (m), 1177.76 (m), 1101.59 (s), 1062.01 (s), 998.77 (s), 927.77 (m), 852.09 (w), 805.11 (m), 754.5 (s), 735.82 (s), 699.79 (m), 673.60 (s), 640.15 (w), 617.83 (m), 575.34 (w), 546.21 (m), 515.56 (w), 480.64 (w).

N-(Butoxy(3-nitrophenyl)methyl)acetamide 10c

$C_{13}H_{18}N_2O_4$, 266.29 g/mol

N-(Butoxy(3-nitrophenyl)methyl)acetamide **10c** was synthesized according to TP from acetamide (1.2 eq, 0.98 mmol, 58 mg), MeMgCl (1.05 eq, 0.86 mmol, 0.34 mL, 2.55 M in THF) and 3-nitrobenzaldehyde (1.0 eq, 0.82 mmol, 124 mg). TLC indicated completion of the reaction after 5 h. The

S21

Anhang A

Publikation: Synthesis of N-Acyl-N,O-acetals from Aldehydes, Amides and Alcohols

crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in 3 mL *n*-butanol/dichloromethane (*v/v* = 2/1) and Sc(OTf)₃ (5 mol%, 19 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 2 h. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (*n*-hexane:EtOAc = 9:1 → 4:1) afforded the analytical pure product as a colorless solid in 85% yield (174 mg) over 2 steps.

m.p. 81.8 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.16.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 8.20 – 8.13 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 6.32 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.80 – 3.68 (m, 1H), 3.65 – 3.52 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.48 – 1.34 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

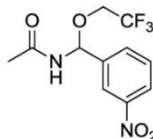
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 148.5, 142.2, 132.5, 129.6, 123.4, 121.2, 79.1, 68.8, 31.8, 23.6, 19.5, 14.0.

MS (ESI): *m/z* calcd for C₁₃H₁₇N₂O₄⁻ 265.11938 [M-H]⁻; found 265.11 [M-H]⁻.

EA calcd for C₁₃H₁₈N₂O₄ 58.63% C, 6.81% H, 10.52% N; found 58.29% C, 6.89% H, 10.19% N.

IR (*v* in cm⁻¹): 3275.89 (m), 2957.47 (w), 1655.2 (s), 1524.01 (s), 1344.83 (s), 1266.42 (m), 1202.12 (w), 1104.67 (m), 1073.23 (s), 1001.72 (w), 956.08 (w), 925.47 (w), 903.88 (w), 829.24 (w), 806.37 (w), 735.23 (m), 699.48 (m), 676.2 (m), 626.88 (w), 578.4 (w), 519.17 (w).

***N*-((3-nitrophenyl)(2,2,2-trifluoroethoxy)methyl)acetamide 10d**



C₁₁H₁₁F₃N₂O₄, 292.21 g/mol

N-((3-nitrophenyl)(2,2,2-trifluoroethoxy)methyl)acetamide **10d** was synthesized according to TP from acetamide (1.2 eq, 0.74 mmol, 44 mg), MeMgCl (1.05 eq, 0.65 mmol, 0.25 mL, 2.55 M in THF) and 3-nitrobenzaldehyde (1.0 eq, 0.62 mmol, 94 mg). TLC indicated completion of the reaction after 5 h. The crude hemiaminal obtained after aqueous workup was dissolved in 3 mL 2,2,2-trifluoroethanol/dichloromethane (*v/v* = 2/1) and Sc(OTf)₃ (5 mol%, 19 mg) was added. TLC indicated completion of the second reaction after 2 h. Column chromatography of the crude residue obtained after aqueous workup (*n*-hexane:EtOAc = 9:1 → 1:1) afforded the analytical pure product as a colorless solid in 68% yield (123 mg) over 2 steps.

m.p. 110.9 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.13.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.39 – 8.27 (m, 1H), 8.27 – 8.16 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.24 – 4.09 (m, 2H), 2.14 (s, 3H).

S22

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 148.6, 140.2, 132.3, 130.0, 124.0, 123.7 (q, $J = 278.2$ Hz), 121.2, 80.0, 66.5 (q, $J = 34.9$ Hz), 23.5.

MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4^-$ 291.06 [M-H] $^-$; found 290.97 [M-H] $^-$.

EA calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ 45.21 % C, 3.79 % H, 9.59 % N; found 45.82 % C, 4.40% H, 9.59% N.

IR (ν in cm^{-1}): 3274.8 (m), 2977.87 (w), 1656.77 (s), 1524.62 (s), 1373.29 (m), 1344.8 (s), 1264.96 (m), 1201.36 (w), 1104.52 (s), 1070.17 (s), 993.75 (m), 927.52 (w), 903.2 (w), 830.76 (w), 805.76 (m), 736.02 (s), 699.46 (m), 676.41 (m), 621.57 (m), 571.02 (m).

Anhang A

Publikation: Synthesis of N-Acyl-N,O-acetals from Aldehydes, Amides and Alcohols

5 References

- [1] Y.-Y. Huang, A. Chakrabarti, N. Morita, U. Schneider, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11121–11124.
- [2] Z.-R. Li, Y.-X. Zhang, W.-P. Tu, B.-L. Yin, *Synlett* **2011**, *2011*, 2977–2980.
- [3] B.-L. Yin, Z.-R. Zhang, L.-W. Xu, H. Jiang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5088–5091.
- [4] K. Izawa, S. Nishi, S. Asada, *Journal of Molecular Catalysis* **1987**, *41*, 135–146.
- [5] J. P. Lokensgard, J. W. Fischer, W. J. Bartz, J. Meinwald, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5609–5611.
- [6] S. Cakir, K. Mead, *Synthesis* **2008**, *2008*, 871–874.
- [7] U. Heß, T. Gross, R. Thiele, *Z. Chem.* **1979**, *19*, 195–196.

5.2 Anhang B

5.2.1 Publikation: Nickel-Catalyzed Synthesis of Enamides and Enecarbamates *via* Isomerization of Allylamides and Allylcarbamates

Juliette Halli, Philipp Kramer, Maren Bechthold, Georg Manolikakes*, *Adv. Syn. Catal.* **2015**, *357*, 3321 – 3324.

Anmerkung: Die ^1H , ^{13}C und ^{19}F NMR-Spektren können online auf der Website des Journals "Advanced Synthesis and Catalysis" (Wiley Online Library) abgerufen werden.

Nickel-Catalyzed Synthesis of Enamides and Encarbamates via Isomerization of Allylamides and Allylcarbamates

Juliette Halli,^a Philipp Kramer,^a Maren Bechthold,^a and Georg Manolikakes^{a,*}

^a Department of Biochemistry, Chemistry and Pharmacy, Institute for Organic Chemistry and Chemical Biology, Goethe-University, Max-von-Laue Str. 7, 60438 Frankfurt am Main, Germany
E-mail: g.manolikakes@chemie.uni-frankfurt.de

Received: May 10, 2015; Revised: July 15, 2015; Published online: September 25, 2015

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.201500461>.

Abstract: A single-component, air-stable nickel pre-catalyst can catalyze the isomerization of allylamides for the synthesis of enamides. The scope of the reaction encompasses various substituted allylamides and allylcarbamates as well as homoallylamides. The reaction can be performed on a multi-gram-scale without specialized glove-box equipment or Schlenk techniques.

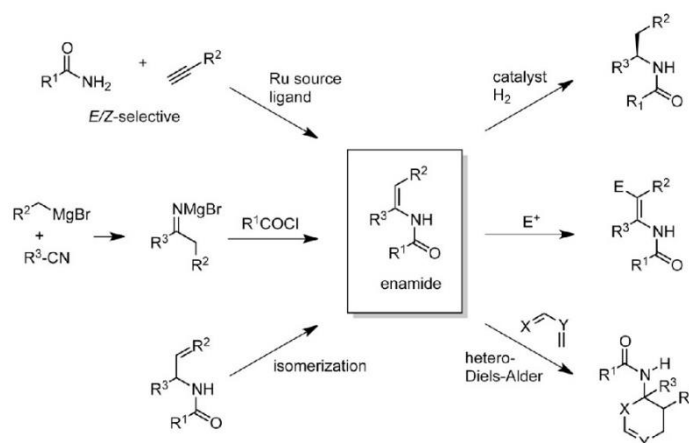
Keywords: enamides; encarbamates; homogeneous catalysis; isomerization; nickel catalysis

Furthermore, enamides and encarbamates are valuable substrates for asymmetric hydrogenation reactions.^[3,4] Besides these applications, the enamide motif is often found in natural products, for example, aspergillamides^[5] and salicylhalamides^[6].

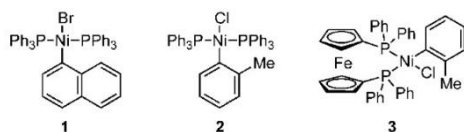
Due to importance of these classes of compounds, several protocols for their preparation have been reported.^[1–4] Classical procedures, such as the acylation of imines or the condensation of amides and carbonyl compounds require harsh reaction conditions and lead to the formation of considerable amounts of by-products.^[7] An attractive alternative is the transition metal-catalyzed^[8–11] or base-mediated^[12] isomerization of readily available *N*-allylamides. Recently, Gooßen and co-workers developed a stereoselective synthesis of enamides based on a ruthenium-catalyzed direct addition of amides to terminal alkynes^[13–15].

For one of our current research projects, we were looking for an operationally simple, scalable and effi-

Enamides and encarbamates are very useful synthetic intermediates for various transformations, such as cycloadditions, cross-coupling reactions or asymmetric C–C bond formations (Scheme 1).^[1–4]



Scheme 1. Synthesis and applications of enamides.

Scheme 2. Air-stable Ni(II)-aryl complexes.^[18]

cient synthesis of aldehyde- and ketone-derived enamides and enecarbamates. From this point of view, the nickel(0)-catalyzed isomerization of *N*-allylamides reported by Lei^[16] looked very promising. However, the employed Ni(0) catalyst, Ni(PPh₃)₄, is very air sensitive and necessitates the use of specialized equipment for safe handling.^[17] In the last years, easily accessible, air-stable Ni(II)- σ -aryl complexes have been used as efficient precatalysts for various cross-coupling reactions (Scheme 2).^[18]

We envisioned, that these easy-to-handle Ni(II) complexes could be useful precatalysts for the nickel(0)-catalyzed isomerization of *N*-allylamides.

To our delight, readily available Ni(II)- σ -aryl complexes **1** and **2** catalyze the isomerization of allylamide **4a** very efficiently even at room temperature (Table 1, entries 1 and 2).

The desired enamide could be obtained in 95% isolated yield and an *E:Z*-ratio of 77:23 and, respectively, 76:24. The Ni(II) precatalyst **3**, bearing a bidentate phosphine ligand, displayed a significantly reduced activity (entry 3). Lowering the catalyst loading to 2 mol% did not affect the yield or *E:Z*-ratio (entry 4). Strikingly, the use of specialized glove-box equipment or Schlenk techniques is not required for this nickel-catalyzed isomerization. The reaction can be carried out in commercially available MeOH without any

Table 1. Optimization of the reaction conditions.

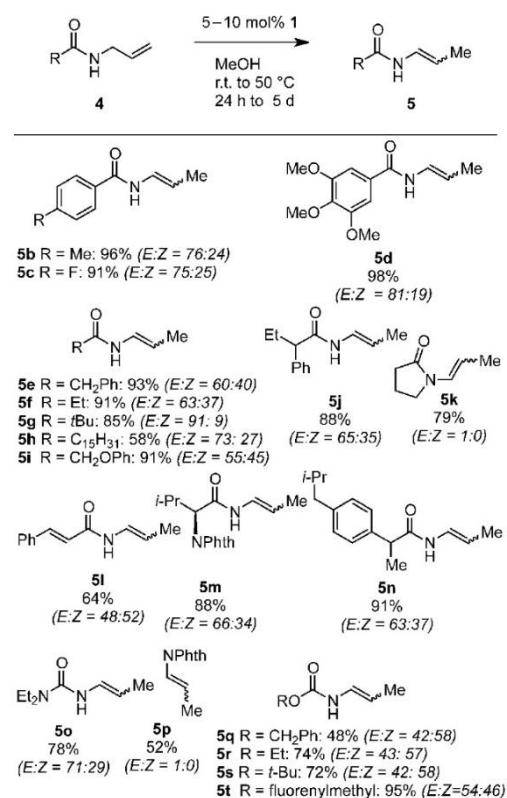
No.	Solvent	Conditions	Catalyst	Yield of 5a ^[a] (<i>E:Z</i>)
1	MeOH	r.t./24 h	5 mol% 1	95% (77:23)
2	MeOH	r.t./24 h	5 mol% 2	95% (76:24)
3	MeOH	r.t./5 d	5 mol% 3	28% (46:56)
4	MeOH	r.t./24 h	2 mol% 1	95% (75:25)
5	MeOH	50 °C/24 h	2 mol% 1	95% (76:24)
6	THF	r.t./24 h	2 mol% 1	81% (76:33)
7	CH ₂ Cl ₂	r.t./24 h	2 mol% 1	87% (67:33)
8	MeOH	r.t./24 h	5 mol% NiCl ₂ (PPh ₃) ₃	0%

^[a] Isolated yield after column chromatography, *E:Z* ratio determined by NMR.

pretreatment. Simple “argon sparging” of the catalyst-solvent mixture before addition of the starting material is sufficient for an effective isomerization. Performing the reaction at higher or lower temperatures did not affect the obtained *E:Z*-ratio (entry 5). Performing the reaction in other, less polar aprotic solvents, such as THF or CH₂Cl₂ afforded the enamide in slightly lower yields (entries 6 and 7). When NiCl₂(PPh₃)₂, a stable nickel(II) complex, was used as catalyst precursor, the allylamide **4a** was recovered almost quantitatively (entry 8).

With the optimized reaction conditions in hand, we explored the scope of our method. As shown in Scheme 3 various *N*-aryl and *N*-alkyl allylamides as well as cyclic allylamides are suitable substrates and the desired enamides **5b–k** could be obtained in moderate to excellent yields.

The reaction of cinnamoylallylamide **4l** proceeded smoothly to afford enamide **5l** in 64% yield. Moreover, highly functionalized allylamides, such as valine



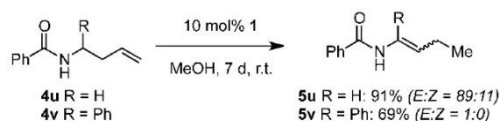
Scheme 3. Reaction scope for the Ni-catalyzed isomerization. Phth = phthaloyl.

Anhang B

Publikation: Nickel-Catalyzed Synthesis of Enamides and Enecarbamates via Isomerization of Allylamides and Allylcarbamates

UPDATES

Nickel-Catalyzed Synthesis of Enamides and Enecarbamates



Scheme 4. Reaction scope for the Ni-catalyzed isomerization. Phth = phthaloyl.

allylamide **4m** or the ibuprofen-derived allylamide **4n**, were converted to the corresponding isomerization products **5m** and **5n** in 88% and 91% yields. Urea, imide and carbamate derivatives could be transformed efficiently into the *N*-protected enamines **5o–t** in 48–95% yields. However, a higher catalyst loading, higher temperatures and prolonged reaction times were required for these substrates. It is worth mentioning that the isomerization of allylamide **4a** was performed routinely on a 15-g scale. Although a slight decrease in the yield was observed, the desired enamide **5a** was isolated in satisfactory yield of 82%.

This nickel-catalyzed isomerization is not limited to allylamides. Also homoallylamides **4u** and **4v** underwent the isomerization to the corresponding enamides **5u** and **5v** in 91% and 69% yield via a “long-distance” migration of the double bond (Scheme 4). However, prolonged reaction times are necessary for these “long-distance” isomerizations.

In summary, we have developed a practical synthesis of enamides starting from the corresponding, readily accessible *N*-allylamides. We have shown that single-component, air-stable Ni(II)- σ -aryl complexes can catalyze this isomerization very efficiently. The scope of the reaction is broad and encompasses various substituted allylamides, -ureas, -imides and -carbamates as well as homoallylic substrates. The reaction can be performed on a multigram-scale in commercially available MeOH without specialized glove-box equipment or Schlenk techniques.

Experimental Section

Typical Procedure for the Ni-Catalyzed Isomerization of Allylamides

A 10-mL reaction tube was charged with [Ni(PPh₃)₂(1-naphthyl)Br] (5–10 mol%) and methanol (0.4 mL mmol⁻¹ allylamide/-carbamate) and capped with a rubber septum. The resulting suspension was degassed by slowly bubbling argon through the mixture for 15 min with simultaneous sonication in an ultrasound bath. The *N*-allylamide or, respectively, -carbamate was added at room temperature under vigorous stirring. The reaction mixture was stirred at the specified temperature for the specified time, afterwards diluted with EtOAc + 0.2 vol% NEt₃ and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under re-

duced pressure. Purification of the crude residue by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc + 0.2 vol% NEt₃) afforded the analytically pure product. For most enamides and enecarbamates the *E*- and *Z*-isomers could be readily separated by column chromatography. In some cases partial purification of one isomer was possible. In other cases *E*- and *Z*-isomers could not be separated with simple column chromatography.

Detailed experimental procedures, NMR spectra, HR-MS data and IR analyses are available in the Supporting Information.

Acknowledgements

This work was financially supported by the Fonds der Chemischen Industrie (Liebig Fellowship to G. M.) and the Evonik Foundation (Ph.D. Fellowship to J. H.). We would like to thank Rockwood Lithium (Frankfurt), BASF (Ludwigshafen) and Evonik Industries (Darmstadt) for the generous gifts of chemicals.

References

- [1] R. Matsubara, S. Kobayashi, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292.
- [2] G. Bernadat, G. Masson, *Synlett* **2014**, *25*, 2842.
- [3] D. R. Carbery, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3455.
- [4] K. Gopalaiah, H. B. Kagan, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4599.
- [5] S. G. Toske, P. R. Jensen, C. A. Kauffman, W. Fenical, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13459.
- [6] L. Yet, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4283.
- [7] a) Y. H. Suen, A. Horeau, H. B. Kagan, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 1454–1457; b) J. T. Reeves, Z. Tan, Z. S. Han, G. Li, Y. Zhang, Y. Xu, D. C. Reeves, N. C. Gonella, S. Ma, H. Lee, B. Z. Lu, C. H. Senanayake, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1429; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1400.
- [8] H. Yamada, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4569.
- [9] K. Sorimachi, M. J. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14452.
- [10] B. Neugnot, J. C. Cintrat, B. Rousseau, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3575.
- [11] S. Sergeev, M. Hesse, *Synlett* **2002**, 1313.
- [12] R. Ribéreau, M. Delamare, S. Célanière, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3571.
- [13] L. J. Gooßen, J. E. Rauhaus, G. Deng, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4110; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4042.
- [14] A. E. Buba, M. Arndt, L. J. Gooßen, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 170.
- [15] L. J. Gooßen, K. S. M. Salih, M. Blanchot, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8626; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8620.
- [16] L. Wang, C. Liu, R. Bai, Y. Pan, A. Lei, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7923.
- [17] Handling of the sensitive nickel(0) complex inside a glove-box is necessary.
- [18] a) X.-H. Fan, L.-M. Yang, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1467; b) N. H. Park, G. Teverovskiy, S. L. Buchwald,

Org. Lett. **2014**, *16*, 220; c) C.-H. Xing, J.-R. Lee, Z.-Y. Tang, J. R. Zheng, Q.-S. Hu, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2051; d) J. D. Shields, E. E. Gray, A. G. Doyle, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2166; e) C. Chen, L.-M. Yang, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6324; f) C.-Y. Gao, L.-M. Yang, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1624; g) C.-Y. Gao, X. Cao, L.-M. Yang, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3922; h) S. G. Rull,

J. F. Blandez, M. R. Fructos, T. R. Belderrain, M. C. Nicasio, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 907; i) E. A. Standley, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1585; j) A. Borzenko, N. L. Rotta-Loria, P. M. MacQueen, C. M. Lavoie, R. McDonald, M. Stradiotto, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 3844; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3773.

Anhang B

Publikation: Nickel-Catalyzed Synthesis of Enamides and Enecarbamates via Isomerization of Allylamides and Allylcarbamates



Advanced
Synthesis &
Catalysis

Supporting Information

Nickel-catalyzed Synthesis of Enamides and Enecarbamates via Isomerization of Allylamides and Allylcarbamates

Juliette Halli, Philipp Kramer, Maren Bechthold, Georg Manolikakes*

Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie

Goethe-Universität Frankfurt am Main

Max-von-Laue-Straße 7, D-60438 Frankfurt am Main, Germany

g.manolikakes@chemie.uni-frankfurt.de

Supporting Information

Table of contents

General Information	S2
Typical Procedure	S3
Preparation and Analytical Data	S4-S23
NMR-Spectra of compounds 5a-v	S24-S62
References	S63

Anhang B

Publikation: Nickel-Catalyzed Synthesis of Enamides and Encarbamates via Isomerization of Allylamides and Allylcarbamates

1. General Information

Enamides and encarbamates are sensitive towards acids. Therefore, we recommend deactivation/neutralization of SiO₂ for column chromatography with 0.2 vol% NEt₃ and CDCl₃ for spectroscopy with basic aluminum oxide (50-200 μm, 60 Å).

Solvents Solvents for reactions and column chromatography were obtained from different commercial suppliers in >97% purity and used as received. *N*-Allylamides, -carbamates and the Ni(II)-complexes were synthesized according to the literature.^[2-4]

Chromatography Column chromatography was performed with Silica 0.04-0.063 mm/ 230-400 mesh. Thin layer chromatography was performed on aluminum plates coated with SiO₂. The spots were visualized by ultraviolet light, iodine or cerium ammonium molybdate (CAM) stain.

NMR spectroscopy ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded at 300, 400 or 500 MHz and 75, 101 or 126 MHz, respectively. Chemical shifts are reported as δ - values relative to the residual CDCl₃- or DMSO-d₆- peak (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; sp = septet; m = multiplet; dd = doublet of doublets and dt = doublet of triplets.

Mass spectra (MS) were measured using ESI (electrospray ionization) techniques. High resolution mass spectra (MALDI-HRMS) were measured using MALDI (Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization) techniques.

Infrared spectra (IR) of neat substances were recorded on a FT-IR spectrometer equipped with an ATR probe (diamond).

Reactions All yields refer to isolated yields of compounds estimated to be > 95% pure as determined by ¹H-NMR.

2. Typical procedure for the Ni-catalyzed isomerization

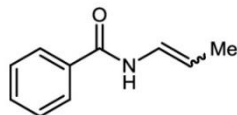
A 10 mL reaction tube was charged with $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2(1\text{-naphthyl})\text{Br}]$ (5-10 mol%) and methanol (0.4 mL/mmol allylamide/-carbamate) and capped with a rubber septum. The resulting suspension was degassed by slowly bubbling argon through the mixture for 15 min with simultaneous sonication in an ultrasound bath. The *N*-allylamide, -carbamate respectively, was added at room temperature under vigorous stirring. The reaction mixture was stirred at specified temperature for the specified time, afterwards diluted with EtOAc + 0.2 vol% NEt_3 and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification of the crude residue by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc + 0.2 vol% NEt_3) afforded the analytically pure product. For most enamides and enecarbamates *E*- and *Z*-isomer could be readily separated by column chromatography. In some cases partial purification of one isomer was possible. In other cases *E*- and *Z*-isomer could not be separated with simple column chromatography.

Anhang B

Publikation: Nickel-Catalyzed Synthesis of Enamides and Enecarbamates via Isomerization of Allylamides and Allylcarbamates

3. Preparation and Analytical Data

N-(Prop-1-en-1-yl)benzamide^[1] **5a**



C₁₀H₁₁NO, 161.20 g/mol

N-(Prop-1-en-1-yl)benzamide^[1] **5a** was synthesized according to TP from *N*-allylbenzamide (5.0 mmol, 806 mg) with 5 mol% [Ni(PPh₃)₂(1-naphthyl)Br] (0.25 mmol, 198 mg) in 2 mL MeOH. The reaction mixture was stirred over 24 h at room temperature. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc + 0.2 vol% NEt₃ = 9:1 → 4:1 → 7:3) yielded the product as a colorless solid (94%, 759 mg). **5a** was obtained as a mixture of isomers (*E*:*Z* = 76:24). Separation of both isomers by column chromatography was possible.

E-Isomer:

m.p. 111.6 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.48.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.66 (bs, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 3H), 7.03 – 6.90 (m, 1H), 5.31 (dq, *J* = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 1.74 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.4, 134.0, 131.9, 128.8, 127.1, 123.8, 109.0, 15.1.

Z-Isomer:

m.p. 76.4 °C.

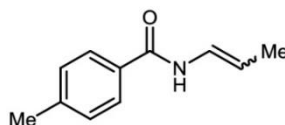
R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.59.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86 – 7.75 (m, 2H), 7.73 – 7.38 (m, 4H), 7.04 – 6.88 (m, 1H), 4.94 (dq, *J* = 14.3, 7.2 Hz, 1H), 1.71 (dd, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.4, 134.2, 132.0, 128.9, 127.2, 122.4, 106.2, 11.1.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₁₀H₁₂NO⁺ 162.1[M+H]⁺, found 162.0 [M+H]⁺.

4-Methyl-*N*-(prop-1-en-1-yl)benzamide^[1] **5b**



C₁₁H₁₃NO, 175.23 g/mol

4-Methyl-*N*-(prop-1-en-1-yl)benzamide^[1] **5b** was synthesized according to TP from *N*-allyl-4-methylbenzamide (2.5 mmol, 438 mg) with 5 mol% [Ni(PPh₃)₂(1-naphthyl)Br] (0.125 mmol, 99 mg) in 1 mL MeOH. The reaction mixture was stirred over 24 h at room temperature. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc + 0.2 vol% NEt₃ = 20:1 → 9:1 → 4:1) yielded the product **5b** as a colorless solid (96%, 421 mg). **2a** was obtained as a mixture of isomers (*E*:*Z* = 71:29). Separation of both isomers by column chromatography was possible.

E-Isomer:

m.p. 128.8 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.56.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.64 – 7.44 (m, 1H), 7.03 – 6.89 (m, 1H), 5.28 (dq, *J* = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.74 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 164.3, 142.4, 131.1, 129.5, 127.1, 123.8, 108.6, 21.6, 15.1.

Z-Isomer:

m.p. 70.0 °C.

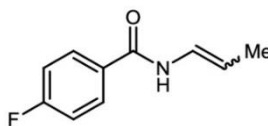
R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.65.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.54 (bs, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 5H), 7.01 – 6.88 (m, 2H), 4.92 (dq, *J* = 14.3, 7.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 6H), 1.70 (dd, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 164.4, 142.6, 131.3, 129.6, 127.2, 122.5, 105.8, 21.6, 11.1.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₁₁H₁₄NO⁺ 176.1 [M+H]⁺, found 176.0 [M+H]⁺.

4-Fluoro-*N*-(prop-1-en-1-yl)benzamide **5c**



C₁₀H₁₀FNO, 179.19 g/mol

4-Fluoro-*N*-(prop-1-en-1-yl)benzamide **5c** was synthesized according to TP from *N*-allyl-4-fluorobenzamide (5.0 mmol, 896 mg) with 5 mol% [Ni(PPh₃)₂(1-naphthyl)Br] (0.25 mmol, 198 mg) in 2 mL MeOH. The reaction mixture was stirred over 24 h at room temperature. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc + 0.2 vol% NEt₃ = 9:1 → 4:1 → 7:3) yielded the product **5c** as a low melting solid (91%, 817 mg). Chromatographic separation of the *E*- and *Z*-isomers was not possible and **5c** was obtained as a mixture of isomers (*E*:*Z* = 75:25).

Anhang B

Publikation: Nickel-Catalyzed Synthesis of Enamides and Enecarbamates via Isomerization of Allylamides and Allylcarbamates

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.68.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.92 – 7.40 (m, 3H), 7.22 – 7.00 (m, 2H), 7.00 – 6.77 (m, 1H), 5.32 (m, 0.75 H, *E*-isomer), 5.06 – 4.86 (m, 0.25 H, *Z*-isomer), 1.76 – 1.66 (m, 3H).

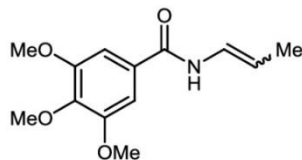
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.70 (s), 163.4, 163.3, 130.2, 129.6, 123.7, 122.3, 116.2, 116.1, 115.9, 115.8, 109.2, 106.5, 15.1, 11.1.

IR (ν in cm⁻¹) 3284.85 (m), 3073.14 (w), 2920.25 (w), 1681.73 (m) 1634.85 (s), 1599.02 (s), 1530.51(s), 1500.13 (s), 1453.34 (m), 1381.28 (w), 1320.70 (m), 1303.81 (m), 1290.19 (m), 1262.7 (m), 1222.27 (s), 1190.61 (m), 1156.26 (s), 1134.91 (m), 1096.81 (m), 1015.49 (m), 959.56 (m), 946.88 (m), 867.44 (m), 853.69 (s), 842.58 (s), 806.68 (s), 794.22 (m), 763.77 (s), 712.25 (s), 628.67(m), 619.95 (m), 593.9 (s), 573.87 (m), 523.6 (m), 499.1 (s), 457.56 (w).

MS (ESI) m/z calcd for C₁₀H₁₁FNO⁺ 180.1 [M+H]⁺, found 180.0 [M+H]⁺.

MALDI-HRMS m/z calcd for C₁₀H₁₁FNO⁺ 180.0819 [M+H]⁺, found 180.0819 [M+H]⁺.

3,4,5-Trimethoxy-*N*-(prop-1-en-1-yl)benzamide **5d**



C₁₃H₁₇NO₄, 251.28 g/mol

3,4,5-Trimethoxy-*N*-(prop-1-en-1-yl)benzamide **5d** was synthesized according to TP from *N*-allyl-3,4,5-trimethoxybenzamide (5.0 mmol, 1.26 g) with 5 mol% [Ni(PPh₃)₂(1-naphthyl)Br] (0.25 mmol, 198 mg) in 2 mL MeOH and 2 mL dichloromethane. The reaction mixture was stirred over 24 h at room temperature. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc + 0.2 vol% NEt₃ = 7:3) yielded the product as a colorless solid (98%, 1.23 g). **5d** was obtained as a mixture of isomers (*E*:*Z* = 81:19). Separation of both isomers by column chromatography was possible.

E-Isomer:

m.p. 115.6 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.56.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.07 – 6.74 (m, 3H), 5.40 – 5.25 (m, 1H), 3.87 (s, 9H), 1.72 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 164.1, 153.4, 141.4, 129.5, 123.8, 109.0, 104.6, 61.0, 56.5, 15.1.

IR (ν in cm⁻¹) 3241.72 (w), 2960.35 (w), 1678.48 (m), 1630.21 (m), 1581.41 (m), 1525.84

(m), 1495.99 (m), 1463.57 (m), 1454.93 (m), 1431.12 (w), 1412.6 (m), 1379.98 (w), 1336.38 (m), 1263.64 (w), 1231.96 (m), 1178.25 (w), 1121.82 (s), 993.34 (m), 963.91 (w), 941.87 (m), 852.47 (w), 833.37 (w), 796.84 (w), 762.39 (w) 737.76 (m), 715.91 (m), 673.32 (m), 548.24 (w), 513.39 (w), 467.55 (w).

Z-Isomer:

m.p. 124.7 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.65.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.97 – 6.84 (m, 1H), 4.94 (d, *J* = 30.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 1.70 (dd, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 3H).

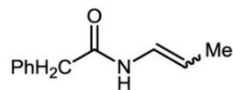
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 164.3, 153.5, 141.6, 129.7, 122.5, 106.3, 104.8, 61.1, 56.6, 11.2.

IR (ν in cm⁻¹) 2940.2 (w), 1675.18 (w), 1635.66 (m), 1583.22 (m), 1513.03 (m), 1488.94 (m), 1414.59 (m), 1368.74 (w), 1329.95 (m), 1273.99 (w), 1229.36 (m), 1178.8 (m), 1126.52 (s), 1025.1 (m), 1004.24 (w), 992.08 (w), 852.08 (m), 805.43 (m), 762.27 (w), 725.18 (m), 663.36 (w), 611.66 (w), 582.72 (w), 534.59 (w).

MS (ESI) *m/z* calcd for C₁₃H₁₈NO₄⁺ 252.1 [M+H]⁺, found 252.6 [M+H]⁺.

MALDI-HRMS *m/z* calcd for C₁₃H₁₈NO₄⁺ 252.1236 [M+H]⁺, found 252.1233 [M+H]⁺.

2-Phenyl-*N*-(prop-1-en-1-yl)acetamide^[1] 5e



C₁₁H₁₃NO, 175.23 g/mol

2-Phenyl-*N*-(prop-1-en-1-yl)acetamide^[1] **5e** was synthesized according to TP from *N*-allyl-2-phenylacetamide (5.0 mmol, 876 mg) with 5 mol% [Ni(PPh₃)₂(1-naphthyl)Br] (0.25 mmol, 198 mg) in 2 mL MeOH. The reaction mixture was stirred over 48 h at room temperature. Purification by column chromatography (*n*-hexane: EtOAc + 0.2 vol% NEt₃ = 9:1 → 4:1 → 7:3) yielded the product **5e** as a colorless solid (93%, 812 mg). **5e** was obtained as a mixture of isomers (*E*:*Z* = 60:40). Separation of both isomers by column chromatography was possible.

E-Isomer

m.p. 119.1 °C.

R_f (*n*-Hex:EtOAc = 7:3): 0.32.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.22 (m, 11H), 6.92 – 6.60 (m, 4H), 5.01 (dq, *J* = 13.5,

Anhang B

Publikation: Nickel-Catalyzed Synthesis of Enamides and Enecarbamates via Isomerization of Allylamides and Allylcarbamates

6.7 Hz, 2H), 3.60 (s, 4H), 1.64 – 1.60 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 167.9, 134.4, 129.6, 129.3, 127.7, 123.2, 108.5, 43.8, 14.9.

Z-Isomer:

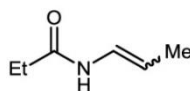
m.p. 111.5 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.40.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.45 – 7.26 (m, 20H), 6.81 (bs, 3H), 6.75 – 6.64 (m, 4H), 4.84 – 4.67 (m, 4H), 3.67 (s, 8H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 12H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 168.0, 134.4, 129.6, 129.3, 127.8, 121.8, 105.8, 43.9, 10.6.

MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}^+$ 176.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 176.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N*-(Prop-1-en-1-yl)propionamide **5f*

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}$, 113.16 g/mol

N-(Prop-1-en-1-yl)propionamide **5f** was synthesized according to TP from *N*-allylpropionamide (5.0 mmol, 566 mg) with 5 mol% $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2(1\text{-naphthyl})\text{Br}]$ (0.25 mmol, 198 mg) in 2 mL MeOH. The reaction mixture was stirred over 24 h at room temperature. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc + 0.2 vol% NEt_3 = 9:1 \rightarrow 4:1 \rightarrow 7:3) yielded the product **5f** as a colorless oil (91%, 514 mg). **5f** was obtained as a mixture of isomers (*E*:*Z* = 63:37). Careful chromatographic separation afforded analytically pure *Z*-isomer whereas the *E*-isomer was obtained in 86% purity (with 14% *Z*-isomer).

E-Isomer:

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.58.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , peaks only given for *E*-isomer) δ 7.13 (bs, 1H), 6.74 (dd, J = 24.6, 1.7 Hz, 1H), 5.22 – 5.02 (m, 1H), 2.23 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.65 (dd, J = 6.7, 1.6 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , peaks only given for *E*-isomer) δ 170.9, 123.4, 107.5, 29.7, 14.9, 9.7.

Z-Isomer:

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.64.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.08 – 6.57 (m, 2H), 4.88 – 4.70 (m, 1H), 2.30 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.61 (dd, J = 7.0, 1.2 Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

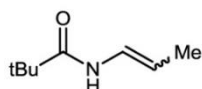
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 122.1, 104.8, 29.8, 10.9, 9.7.

IR (ν in cm^{-1} , mixture of both isomers): 3262.28 (m), 3196.71 (m), 3059.19 (w), 2976.09 (w), 2937.62 (m), 2918.14 (m), 2881.73 (w), 2857.31 (w), 1681.72 (s), 1647.25 (s), 1525.30 (s), 1452.42 (s), 1421.95 (m), 1372.95 (s), 1284.11 (s), 1241.72 (s), 1168.62 (m), 1149.89 (m), 1061.37 (m), 1012.06 (m), 946.61 (s), 894.36 (m), 751.73 (m), 731.19 (m), 569.03 (w), 552.53 (m).

MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}^+$ 114.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 114.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

MALDI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}^+$ 114.0913 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 114.0910 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

***N*-(Prop-1-en-1-yl)pivalamide^[1] 5g**



$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}$, 141.21 g/mol

N-(Prop-1-en-1-yl)pivalamide^[1] **5g** was synthesized according to TP from *N*-allylpivalamide (5.0 mmol, 706 mg) with 5 mol% $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2(1\text{-naphthyl})\text{Br}]$ (0.25 mmol, 198 mg) in 2 mL MeOH. The reaction mixture was stirred over 24 h at room temperature. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc + 0.2 vol% NEt_3 = 20:1 \rightarrow 9:1 \rightarrow 4:1) yielded the product **5g** as a colorless oil (85%, 597 mg). **5g** was obtained as a mixture of isomers (*E*:*Z* = 91:9). Separation of both isomers by column chromatography was possible.

E-Isomer:

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.55.

¹H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.09 (s, 1H), 6.83 – 6.67 (m, 1H), 5.26 – 5.01 (m, 1H), 1.67 (dd, J = 6.7, 1.6 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 175.4, 123.8, 107.7, 38.7, 27.6, 15.0.

Z-Isomer:

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.63

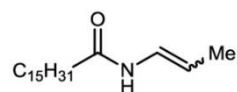
¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (bs, 1H), 6.77 – 6.69 (m, 1H), 4.84 – 4.77 (m, 1H), 1.61 (dd, J = 7.0, 1.8 Hz, 3H), 1.24 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 175.5, 122.4, 105.0, 39.1, 27.6, 10.9.

MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}^+$ 142.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 142.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Anhang B

Publikation: Nickel-Catalyzed Synthesis of Enamides and Enecarbamates via Isomerization of Allylamides and Allylcarbamates

***N*-(Prop-1-en-1-yl)palmitamide 5h**

$C_{19}H_{37}NO$, 295.50 g/mol

N-(Prop-1-en-1-yl)palmitamide **5h** was synthesized according to TP from *N*-allylpalmitamide (5.0 mmol, 1.48 g) with 5 mol% $[Ni(PPh_3)_2(1\text{-naphthyl})Br]$ (0.25 mmol, 198 mg) in 2 mL MeOH and 2 mL dichloromethane. The reaction mixture was stirred over 24 h at room temperature. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc + 0.2 vol% NEt_3 = 20:1) yielded the product **5h** as a colorless solid (54%, 0.80 g). **5h** was obtained as a mixture of isomers (*E*:*Z* = 73:27). Separation of both isomers by column chromatography was possible.

E-Isomer:

m.p. 97.3 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.68.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.89 (bs, 1H), 6.82 – 6.70 (m, 1H), 5.19 – 5.04 (m, 1H), 2.23 – 2.14 (m, 2H), 1.68 – 1.60 (m, 5H), 1.31 – 1.23 (m, 24H), 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 170.2, 123.4, 107.4, 36.9, 32.1, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 25.7, 22.8, 14.9, 14.3.

IR (ν in cm^{-1}) 3282.22 (w), 2915.92 (s), 2848.76 (s), 1682.82 (m), 1646.78 (s), 1528.12 (m), 1469.61 (m), 1412.16 (w), 1291.54 (w), 1247.18 (m), 1228.28 (m), 1211.09 (w), 942.29 (s), 718.96 (s).

Z-Isomer:

m.p. 68.0 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.73.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (bs, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 2H), 7.09 – 7.01 (m, 1H), 6.99 – 6.89 (m, 2H), 6.83 – 6.70 (m, 1H), 5.03 – 4.86 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 1.64 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 3H).

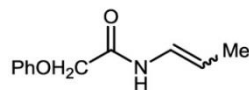
¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.4, 122.1, 104.7, 37.0, 32.1, 29.8, 29.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.4, 25.7, 22.8, 14.3, 11.0.

IR (ν in cm^{-1}) 3307.58 (m), 2915.48 (s), 2847.83 (m), 1676.91 (w), 1652.54 (s), 1516.33 (s), 1468.93 (m), 1408.69 (m), 1308.13 (w), 1287.45 (w), 1267.82 (m), 1255.30 (m), 1224.18 (m), 1203.58 (m), 1186.98 (m), 1148.42 (w), 965.06 (w), 948.60 (w), 927.24 (w), 719.89 (s), 708.96 (m), 597.76 (w), 576.67 (w).

MS (ESI) m/z calcd for $C_{19}H_{38}NO^+$ 296.3 $[M+H]^+$, found 296.2 $[M+H]^+$.

MALDI-HRMS m/z calcd for $C_{19}H_{38}NO^+$ 296.2948 $[M+H]^+$, found 296.2948 $[M+H]^+$.

2-Phenoxy-*N*-(prop-1-en-1-yl)acetamide **5i**



$C_{11}H_{13}NO_2$, 191.23 g/mol

2-Phenoxy-*N*-(prop-1-en-1-yl)acetamide **5i** was synthesized according to TP from *N*-allyl-2-phenoxyacetamide (5.0 mmol, 956 mg) with 5 mol% $[Ni(PPh_3)_2(1\text{-naphthyl})Br]$ (0.25 mmol, 198 mg) in 2 mL MeOH. The reaction mixture was stirred over 24 h at room temperature. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc + 0.2 vol% NEt_3 = 20:1 \rightarrow 9:1) yielded the product **5i** as a colorless low melting solid (91%, 868 mg). **5i** was obtained as a mixture of isomers (*E*:*Z* = 55:45). Careful chromatographic separation afforded analytically pure *Z*-isomer whereas the *E*-isomer was obtained in 75% purity (with 25% *Z*-isomer).

E-Isomer:

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.56.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, peaks only given for *E*-isomer) δ 7.95 (bs, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.08 – 7.00 (m, 1H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 6.86 – 6.73 (m, 1H), 5.39 – 5.24 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 1.71 (dd, J = 6.7, 1.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, peaks only given for *E*-isomer) δ = 165.3, 157.2, 130.0, 122.5, 122.0, 114.9, 110.1, 67.2, 15.0.

IR (ν in cm^{-1}) 3264.46 (m), 3205.09 (m), 3061.99 (m), 2922.07 (m), 2856.93 (m), 2081.49 (w), 1660.67 (s), 1599.19 (s), 1586.85 (s), 1548.35 (m), 1493.94 (s), 1439.87 (s), 1380.22 (m), 1340.85 (w), 1323.4 (w), 1304.99 (m), 1293.01 (m), 1265.31 (m), 1235.63 (s), 1214.94 (s), 1169.92 (s), 1119.57 (m), 1080.38 (m), 1059.71 (m), 948.06 (s), 881.87 (s), 842.55 (m), 787.43 (m), 744.6 (s), 725.4 (s), 601.94 (m), 568.16 (s), 538.77 (m), 512.18 (m).

Z-Isomer:

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.64.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (bs, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 2H), 7.09 – 7.01 (m, 1H), 6.99 – 6.89 (m, 2H), 6.83 – 6.70 (m, 1H), 5.03 – 4.86 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 1.64 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 165.5, 157.1, 130.0, 122.6, 120.8, 114.9, 107.3, 67.4, 10.9.

IR (ν in cm^{-1}) 3266.79 (m), 3034.60 (w), 1658.15 (s), 1590.76 (m), 1524.75 (m), 1488.12 (m), 1459.48 (m), 1428.2 (m), 1393.94 (m), 1312.90 (m), 1263.27 (s), 1234.51 (m), 1212.94

Anhang B

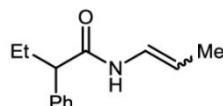
Publikation: Nickel-Catalyzed Synthesis of Enamides and Enecarbamates via Isomerization of Allylamides and Allylcarbamates

(s), 1177.15 (s), 1142.05 (m), 1085.99 (m), 1028.80 (w), 965.77 (m), 944.06 (w), 915.32 (m), 889.73 (m), 821.23 (w), 787.39 (m), 758.67 (s), 734.85 (s), 710.96 (m), 692.01 (s), 615.29 (w), 585.52 (m), 510.69 (m).

MS (ESI) m/z calcd for $C_{11}H_{14}NO_2^+$ 192.1 $[M+H]^+$, found 192.0 $[M+H]^+$.

MALDI-HRMS m/z calcd for $C_{11}H_{14}NO_2^+$ 192.1019 $[M+H]^+$, found 192.1017 $[M+H]^+$.

2-Phenyl-*N*-(prop-1-en-1-yl)butanamide **5j**



$C_{13}H_{17}NO$, 203.28 g/mol

2-Phenyl-*N*-(prop-1-en-1-yl)butanamide **5j** was synthesized according to TP *N*-allyl-2-phenylbutanamide (5.0 mmol, 1.02 g) with 5 mol% $[Ni(PPH_3)_2(1-naphthyl)Br]$ (0.25 mmol, 198 mg) in 2 mL MeOH. The reaction mixture was stirred over 24 h at room temperature. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc + 0.2 vol% $NEt_3 = 20:1 \rightarrow 9:1$) yielded the product **5j** as a colorless low melting solid (88%, 0.90 g). **5j** was obtained as a mixture of isomers (*E*:*Z* = 65:35). Careful chromatographic separation afforded analytically pure *Z*-isomer whereas the *E*-isomer was obtained in 82% purity (with 18% *Z*-isomer).

E-Isomer:

R_f (*n*-Hex:EtOAc = 9:1): 0.24.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, peaks only given for *E*-isomer) δ 7.40 – 7.24 (m, 5H), 6.86 (bs, 1H), 6.75 – 6.67 (m, 1H), 5.07 – 4.96 (m, 1H), 3.26 – 3.20 (m, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 1.87 – 1.75 (m, 1H), 1.61 (dd, $J = 6.7, 1.6$ Hz, 3H), 0.92 – 0.85 (s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, peaks only given for the *E*-isomer) δ 170.5, 139.6, 129.1, 128.2, 127.5, 123.4, 107.9, 55.3, 26.5, 14.9, 12.4.

Z-Isomer:

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 9:1): 0.36.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.26 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 6.73 – 6.64 (m, 1H), 4.73 (dq, $J = 14.1, 7.1$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 8.4, 6.8$ Hz, 1H), 2.32 – 2.17 (m, 1H), 1.91 – 1.77 (m, 1H), 1.41 (dd, $J = 7.0, 1.7$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

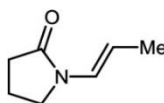
¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.67, 139.4, 129.1, 128.3, 127.7, 122.1, 105.3, 55.5, 26.3, 12.5, 10.7.

IR (v in cm^{-1} mixture of both isomers): 3286.72 (m), 2963.33 (m), 2929.89 (w), 1674.34 (w), 1639.15 (s), 1516.13 (m), 1496.00 (s), 1451.09 (m), 1370.60 (m), 1348.93 (w), 1256.65 (m), 1213.83 (s), 1185.94 (m), 1142.53 (m), 1089.08 (w), 1035.57 (w), 1003.85 (w), 965.58 (w), 907.99 (w), 851.00 (w), 816.92 (w), 773.28 (m), 741.33 (m), 725.55 (m), 694.15 (s), 589.2 (m), 493.45 (m), 462.80 (m).

MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}^+$ 204.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 204.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

MALDI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}^+$ 204.1383 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 204.1384 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(E)-1-(Prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one^[5] 5k



$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}$, 125.17 g/mol

(E)-1-(Prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one^[5] **5k** was synthesized according to TP from 1-allylpyrrolidin-2-one (5.0 mmol, 625 mg) with 5 mol% $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2(1\text{-naphthyl})\text{Br}]$ (0.25 mmol, 198 mg) in 2 mL MeOH. The reaction mixture was stirred over 48 h at room temperature. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc + 0.2 vol% NEt_3 = 7:3 \rightarrow 1:1) yielded the product **5k** as a colorless oil (79%, 495 mg). **5k** was obtained as the single *E*-isomer.

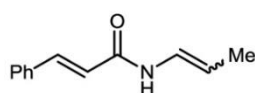
Rf (*n*-hexane:EtOAc = 1:1): 0.47.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ = 6.83 – 6.81 (m, 1H), 5.01 – 4.86 (m, 1H), 3.48 (t, 2H), 2.46 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.14 – 2.00 (m, 2H), 1.76 – 1.66 (m, 3H)-

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 172.7, 124.5, 106.9, 45.4, 31.4, 17.6, 15.3.

MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}^+$ 126.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 126.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

***N*-(Prop-1-en-1-yl)cinnamamide 5l**



$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$, 187.24 g/mol

N-(Prop-1-en-1-yl)cinnamamide **5l** was synthesized according to TP from *N*-allylcinnamamide (5.0 mmol, 936 mg) with 5 mol% $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2(1\text{-naphthyl})\text{Br}]$ (0.25 mmol, 198 mg) in 2 mL MeOH. The reaction mixture was stirred over 5 d at room temperature. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc + 0.2 vol% NEt_3 = 20:1 \rightarrow 9:1) yielded the product **5l** as a colorless oil (64%, 596 mg). **5l** was obtained as a mixture of isomers (*E*:*Z* = 48:52). Careful

Anhang B

Publikation: Nickel-Catalyzed Synthesis of Enamides and Enecarbamates via Isomerization of Allylamides and Allylcarbamates

chromatographic separation afforded analytically pure *Z*-isomer whereas the *E*-isomer was obtained in 70% purity (with 30% *Z*-isomer).

E-Isomer:

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.43.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, peaks only given for the *E*-isomer) δ 7.69 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.36 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H), 7.24 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 24.8, 1.7 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.26 (dq, *J* = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 1.71 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, peaks only given for *E*-isomer) δ 162.8, 142.3, 130.0, 129.0, 128.0, 123.6, 120.1, 108.8, 106.1, 15.1.

Z-Isomer:

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.49.

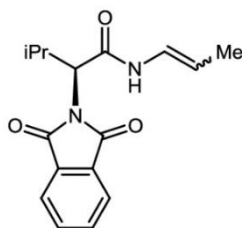
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 6.7, 2.8 Hz, 2H), 7.42 – 7.28 (m, 3H), 7.22 (bs, 1H), 6.98 – 6.83 (m, 1H), 6.49 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.89 (dd, *J* = 8.6, 7.2 Hz, 1H), 1.69 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.0, 142.7, 134.8, 130.1, 129.0, 128.1, 122.3, 120.0, 106.0, 11.2.

IR (ν in cm⁻¹, mixture of both isomers) 3244.74 (w), 1671.76 (w), 1648.45 (m), 1614.00 (m), 1577.11 (w), 1520.34 (m), 1449.49 (m), 1365.76 (w), 1334.52 (m), 1282.91 (w), 1257.75 (m), 1209.86 (m), 1143.74 (m), 990.48 (m), 980.99 (m), 927.47 (w), 869.34 (w), 731.8 (s), 676.04 (s), 619.49 (w), 609.17 (m), 569.52 (m), 499.90 (m), 485.57 (m).

MS (ESI) *m/z* calcd for C₁₂H₁₄NO⁺ 188.1 [M+H]⁺, found 188.0 [M+H]⁺.

MALDI-HRMS *m/z* calcd for C₁₂H₁₄NO⁺ 188.1070 [M+H]⁺, found 188.1070 [M+H]⁺.

(S)-2-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-3-methyl-N-(prop-1-en-1-yl)butanamide 5m

C₁₆H₁₈N₂O₃, 286,33 g/mol

(*S*)-2-(1,3-Dioxisoindolin-2-yl)-3-methyl-*N*-(prop-1-en-1-yl)butanamide **5m** was synthesized according to TP from (*S*)-*N*-allyl-2-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-3-methylbutanamide (2.75 mmol, 789 mg) with 5 mol% [Ni(PPh₃)₂(1-naphthyl)Br] (0.138 mmol, 109 mg) in 1.1 mL MeOH. The reaction mixture was stirred over 24 h at room temperature. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc + 0.2 vol% NEt₃ = 20:1 → 9:1 → 4:1 → 7:3) yielded the product **5m** as a yellow solid (88%, 693 mg). **5m** was obtained as a mixture of isomers (*E*:*Z* = 66:34). Separation of both isomers by column chromatography was possible.

E-Isomer:

m.p. 160.8 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.49

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.90 – 7.72 (m, 4H), 6.78 – 6.60 (m, 1H), 5.33 – 5.13 (m, 1H), 4.42 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.89 – 2.73 (m, 1H), 1.65 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 165.8, 134.7, 131.4, 123.9, 123.1, 109.4, 63.6, 27.7, 19.8, 19.6, 15.0.

IR (ν in cm⁻¹) 3306.85 (w), 2917.12 (w), 1708.57 (s), 1680.02 (m), 1649.70 (m), 1526.01 (m), 1466.99 (w), 1373.33 (m), 1356.11 (m), 1299.34 (w), 1224.30 (m), 1195.83 (w), 1071.02 (m), 1013.87 (w), 985.15 (w), 945.88 (m), 904.79 (w), 886.04 (m), 786.17 (w), 746.50 (w), 715.21 (s), 682.32 (m), 625.18 (m), 559.34 (w), 534.46 (m), 521.83 (m).

Z-Isomer:

m.p. 139.0 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.59.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 8.00 – 7.65 (m, 4H), 6.70 (ddd, *J* = 10.6, 8.9, 1.8 Hz, 1H), 4.92 – 4.76 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.91 – 2.74 (m, 1H), 1.68 (dd, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 168.8, 166.2, 134.8, 131.4, 124.0, 121.9, 106.8, 64.0, 28.0, 19.7, 19.6, 11.3.

IR (ν in cm⁻¹) 3307.86 (w), 2964.44 (w), 1761.82 (w), 1706.36 (s), 1683.24 (m), 1664.52 (s), 1512.97 (m), 1466.22 (m), 1385.05 (s), 1357.15 (m), 1332.15 (m), 1262.49 (m), 1152.78 (w), 1065.92 (m), 942.22 (w), 908.16 (m), 885.56 (w), 798.41 (m), 765.40 (w), 727.39 (s), 678.37 (s), 637.12 (s), 599.65 (m), 564.96 (m), 530.80 (m), 460.12 (w).

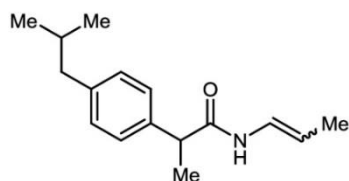
MS (ESI) *m/z* calcd for C₁₆H₁₉N₂O₃⁺ 287.3 [M+H]⁺, found 287.6 [M+H]⁺.

MALDI-HRMS *m/z* calcd for C₁₆H₁₉N₂O₃⁺ 287.1390 [M+H]⁺, found 287.1393 [M+H]⁺.

Anhang B

Publikation: Nickel-Catalyzed Synthesis of Enamides and Enecarbamates via Isomerization of Allylamides and Allylcarbamates

2-(4-Isobutylphenyl)-*N*-(prop-1-en-1-yl)propanamide **5n**



C₁₆H₂₃NO, 245.36 g/mol

2-(4-Isobutylphenyl)-*N*-(prop-1-en-1-yl)propanamide **5n** was synthesized according to TP from *N*-allyl-2-(4-isobutylphenyl)propanamide (2.5 mmol, 613 mg) with 5 mol% [Ni(PPh₃)₂(1-naphthyl)Br] (0.125 mmol, 99 mg) in 1 mL MeOH. The reaction mixture was stirred over 24 h at room temperature. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc + 0.2 vol% NEt₃ = 20:1 → 9:1) yielded the product **5n** as a yellow solid (91%, 557 mg). **5n** was obtained as a mixture of isomers (*E*:*Z* = 63:37). Separation of both isomers by column chromatography was possible.

***E*-Isomer:**

m.p. 91.3 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.44.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (q, *J* = 8.2 Hz, 4H), 6.96 – 6.56 (m, 2H), 5.09 – 4.86 (m, 1H), 3.54 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.93 – 1.78 (m, 1H), 1.65 – 1.58 (m, 3H), 1.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 141.1, 138.1, 129.9, 127.6, 123.4, 107.9, 46.8, 45.2, 30.3, 22.5, 18.6, 14.9.

IR (ν in cm⁻¹) 3278.35 (m), 3023.96 (w), 2955.95 (m), 2917.05 (m), 2868.50 (w), 1685.37 (m), 1645.85 (s), 1525.39 (s), 1509.35 (s), 1453.06 (m), 1379.10 (m), 1346.97 (m), 1282.43 (m), 1255.72 (w), 1231.88 (s), 1188.50 (m), 1167.10 (m), 1119.43 (w), 1071.85 (m), 1023.10 (m), 999.09 (w), 958.70 (s), 900.53 (m), 845.99 (m), 797.74 (m), 780.80 (m), 726.94 (m), 706.90 (m), 634.76 (w), 592.61 (m), 502.48 (m), 459.12 (m).

***Z*-Isomer:**

m.p. 94.6 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.55.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 – 7.08 (m, 4H), 6.76 (bs, 1H), 6.71 – 6.62 (m, 1H), 4.81 – 4.64 (m, 1H), 3.62 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.93 – 1.79 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.6, 141.3, 137.9, 130.0, 127.7, 122.1, 105.2, 47.0, 45.1,

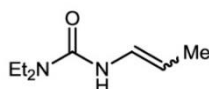
30.4, 22.4, 18.2, 10.5.

IR (ν in cm⁻¹) 3300.59 (m), 2954.57 (m), 2867.7 (w), 1675.47 (m), 1661.64 (m), 1646.51 (s), 1508.42 (s), 1463.72 (m), 1371.68 (w), 1348.42 (w), 1258.16 (m), 1216.11 (m), 1186.35 (m), 1146.42 (m), 1071.40 (w), 1022.82 (w), 1002.66 (w), 945.44 (w), 904.67 (m), 851.02 (w), 795.97 (w), 738.95 (m), 705.32 (m), 683.84 (m), 600.82 (w), 573.04 (w), 536.71 (m), 463.18 (w).

MS (ESI) m/z calcd for C₁₆H₂₄NO⁺ 246.2 [M+H]⁺, found 246.3 [M+H]⁺.

MALDI-HRMS m/z calcd for C₁₆H₂₄NO⁺ 246.1852 [M+H]⁺, found 246.1854 [M+H]⁺.

1,1-Diethyl-3-(prop-1-en-1-yl)urea **5o**



C₈H₁₆N₂O, 156.23 g/mol

1,1-Diethyl-3-(prop-1-en-1-yl)urea **5o** was synthesized according to TP from 3-allyl-1,1-diethylurea (5.0 mmol, 781 mg) with 5 mol% [Ni(PPh₃)₂(1-naphthyl)Br] (0.25 mmol, 198 mg) in 2 mL MeOH. The reaction mixture was stirred over 24 h at room temperature. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc + 0.2 vol% NEt₃ = 9:1 → 4:1 → 7:3) yielded the product **5o** as a colorless oil (78%, 610 mg). **5o** was obtained as a mixture of isomers (*E*:*Z* = 71:29). Careful chromatographic separation afforded analytically pure *E*-isomer whereas the *Z*-isomer was obtained in 30% purity (with 70% *E*-isomer).

E-Isomer:

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.27.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 6.80 – 6.61 (m, 1H), 6.12 – 5.93 (m, 1H), 4.99 – 4.84 (m, 1H), 3.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.64 (dd, *J* = 6.6, 1.6 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.1, 125.7, 103.1, 41.4, 14.9, 14.0.

Z-Isomer:

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.35.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, peaks only given for *Z*-isomer) δ 6.75 – 6.60 (m, 1H), 6.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.66 – 4.49 (m, 1H), 3.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 5H), 1.55 (dd, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 7H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, peaks only given for *Z*-isomer) δ 154.1, 125.7, 103.1, 41.4, 14.9, 14.0.

Anhang B

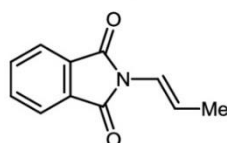
Publikation: Nickel-Catalyzed Synthesis of Enamides and Enecarbamates via Isomerization of Allylamides and Allylcarbamates

IR (ν in cm^{-1} , mixture of both isomers): 3292.75 (m), 3061.07 (w), 2973.36 (m), 2931.55 (m), 1681.79 (s), 1621.65 (s), 1516.58 (s), 1488.40 (s), 1455.75 (m), 1409.30 (m), 1378.12 (m), 1361.89 (m), 1308.80 (m), 1290.41 (s), 1255.77 (s), 1209.51 (s), 1152.85 (m), 1098.10 (m), 1076.28 (m), 1040.83 (m), 972.57 (w), 954.26 (s), 829.80 (w), 779.90 (m), 760.61 (m), 632.76 (m), 612.2 (m), 587.92 (m), 498.56 (w).

MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}^+$ 157.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 157.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

MALDI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}^+$ 157.1335 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 157.1334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(E)-2-(Prop-1-en-1-yl)isoindoline-1,3-dione¹ 5p



$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2$, 187.19 g/mol

(E)-2-(Prop-1-en-1-yl)isoindoline-1,3-dione^[1] **5p** was synthesized according to TP from 2-allylisoindoline-1,3-dione (5.0 mmol, 936 mg) with 10 mol% $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2(1\text{-naphthyl})\text{Br}]$ (0.5 mmol, 395 mg) in 2 mL MeOH. The reaction mixture was stirred over 5 d at 50 °C. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc + 0.2 vol% NEt_3 = 20:1 \rightarrow 9:1 \rightarrow 4:1 \rightarrow 7:3) yielded the product **5p** as a yellow solid (52%, 486 mg). **5p** was obtained as the single *E*-isomer. **m.p.** 149.2 °C.

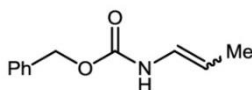
R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.78.

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 – 7.79 (m, 2H), 7.76 – 7.68 (m, 2H), 6.65 – 6.50 (m, 2H), 1.84 (d, J = 5.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 134.4, 131.9, 123.6, 118.5, 118.2, 16.4.

MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2^+$ 188.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 188.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Benzyl prop-1-en-1-ylcarbamate^[6] 5q



$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, 191.23 g/mol

Benzyl prop-1-en-1-ylcarbamate^[6] **5q** was synthesized according to TP from benzyl allylcarbamate (5.0 mmol, 956 mg) with 10 mol% $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2(1\text{-naphthyl})\text{Br}]$ (0.5 mmol, 395 mg) in 2 mL MeOH. The reaction mixture was stirred over 5 d at 50 °C. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc + 0.2 vol% NEt_3 = 20:1 \rightarrow 9:1) yielded the product **5q** as a

yellow oil (48%, 459 mg). **5q** was obtained as a mixture of isomers (*E*:*Z* = 42:58). Careful chromatographic separation afforded analytically pure *Z*-isomer whereas the *E*-isomer was obtained in 83% purity (with 17% *Z*-isomer).

E-Isomer:

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.81.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, peaks only given for *E*-isomer) δ 7.43 – 7.28 (m, 5H), 6.56 – 6.22 (m, 2H), 5.22 – 5.09 (m, 2H), 5.07 – 4.92 (m, 1H), 1.71 – 1.58 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, peaks only given for *E*-isomer) δ 153.6, 136.3, 128.7, 128.4, 128.3, 124.2, 105.9, 67.1, 14.8.

Z-Isomer:

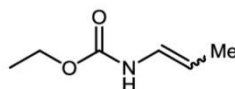
R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.82.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.30 (m, 5H), 6.48 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.24 – 5.12 (m, 2H), 4.77 – 4.66 (m, 1H), 1.55 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 153.7, 136.1, 128.8, 128.6, 128.5, 123.1, 103.4, 67.4, 10.7.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₁₁H₁₄NO₂⁺ 192.1 [M+H]⁺, found 192.1 [M+H]⁺.

Ethyl prop-1-en-1-ylcarbamate^[6] **5r**



C₆H₁₁NO₂, 129.16 g/mol

Ethyl prop-1-en-1-ylcarbamate^[6] **5r** was synthesized according to TP from ethyl allylcarbamate (5.0 mmol, 646 mg) with 10 mol% [Ni(PPh₃)₂(1-naphthyl)Br] (0.5 mmol, 395 mg) in 2 mL MeOH. The reaction mixture was stirred over 5 d at 50 °C. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc + 0.2 vol% NEt₃ = 20:1 → 9:1 → 4:1 → 7:3) yielded the product **5r** as a colorless oil (74%, 478 mg). **5r** was obtained as a mixture of isomers (*E*:*Z* = 43:57). Careful chromatographic separation afforded analytically pure *Z*-isomer whereas the *E*-isomer was obtained in 88% purity (with 12% *Z*-isomer).

E-Isomer:

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.78.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, peaks only given for *E*-isomer) δ 6.53 – 6.10 (m, 2H), 5.10 – 4.85 (m, 1H), 4.30 – 3.97 (m, 2H), 1.64 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, peaks only given for *E*-isomer) δ 153.8, 124.3, 105.4, 61.3, 14.8, 14.7.

Anhang B

Publikation: Nickel-Catalyzed Synthesis of Enamides and Enecarbamates via Isomerization of Allylamides and Allylcarbamates

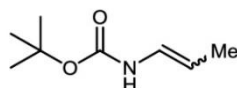
Z-Isomer:

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.84.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.50 – 6.36 (m, 1H), 6.23 (bs, 1H), 4.74 – 4.57 (m, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 2H), 1.56 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.9, 123.3, 102.8, 61.4, 14.7, 10.6.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₆H₁₂NO₂⁺ 130.1 [M+H]⁺, found 130.0 [M+H]⁺.

tert-Butyl prop-1-en-1-ylcarbamate^[1] 5s

C₈H₁₅NO₂, 157.21 g/mol

tert-Butyl prop-1-en-1-ylcarbamate^[1] **5s** was synthesized according to TP from *tert*-butyl allylcarbamate (5.0 mmol, 786 mg) with 5 mol% [Ni(PPh₃)₂(1-naphthyl)Br] (0.25 mmol, 198 mg) in 2 mL MeOH. The reaction mixture was stirred over 5 d at 50 °C. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc + 0.2 vol% NEt₃ = 20:1) yielded the product **5s** as a colorless solid (72%, 566 mg). **5s** was obtained as a mixture of isomers (*E*:*Z* = 42:58). Separation of both isomers by column chromatography was possible.

E-Isomer:

m.p. 63.8 °C; **R_f** (*n*-hexane:EtOAc = 9:1): 0.42.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.56 – 6.28 (m, 1H), 6.10 (bs, 1H), 5.02 – 4.83 (m, 1H), 1.62 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 152.9, 124.4, 104.5, 80.2, 28.4, 14.84.

Z-Isomer:

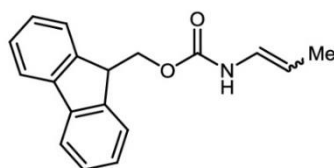
m.p. 74.9 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 9:1): 0.48.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.56 – 6.32 (m, 1H), 6.11 (bs, 1H), 4.71 – 4.53 (m, 1H), 1.55 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 152.9, 123.3, 102.0, 80.5, 28.4, 10.7.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₈H₁₆NO₂⁺ 158.1 [M+H]⁺, found 158.0 [M+H]⁺.

(9H-Fluoren-9-yl)methyl prop-1-en-1-ylcarbamate^[6] 5tC₁₈H₁₇NO₂, 279.33 g/mol

(9H-Fluoren-9-yl)methyl prop-1-en-1-ylcarbamate^[6] **5t** was synthesized according to TP from (9H-fluoren-9-yl)methyl allylcarbamate (5.0 mmol, 1.40 g) with 5 mol% [Ni(PPh₃)₂(1-naphthyl)Br] (0.25 mmol, 198 mg) in 3.5 mL MeOH. The reaction was stirred over 2 d at room temperature. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc + 0.2 vol% NEt₃ = 9:1 → 4:1) yielded the product **5t** as a colorless solid (95%, 1.33 g). Chromatographic separation of the *E*- and *Z*-isomers was not possible and **5t** was obtained as a mixture of isomers (*E*:*Z* = 54:46).

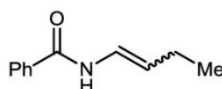
R_f(*n*-hexane/EtOAc, same *R_f*-value for both isomers):0.73.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.83 – 7.71 (m, 2H), 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.47 – 7.27 (m, 4H), 6.52 – 6.37 (m, 1H), 6.30 (bs, 1H), 5.12 – 4.89 (m, 0.54 H, *E*-isomer), 4.81 – 4.64 (m, 0.46H, *Z*-isomer), 4.53 – 4.39 (m, 2H), 4.37 – 4.16 (m, 1H), 1.73 – 1.56 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.6, 143.9, 143.9, 141.5, 127.9, 127.9, 127.3, 127.2, 125.1, 124.1, 123.1, 120.2, 120.2, 106.0, 103.6, 67.2, 67.0, 47.3, 14.8, 10.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₁₈H₁₇NNaO₂⁺ 302.1 [M+Na]⁺, found 302.2 [M+Na]⁺.

MALDI-HRMS *m/z* calcd for C₁₈H₁₇NNaO₂ 302.1151 [M+K]⁺, found 302.1152 [M+K]⁺.

***N*-(But-1-en-1-yl)benzamide^[1] 5u**C₁₁H₁₃NO, 175.23 g/mol

N-(But-1-en-1-yl)benzamide^[1] **5u** was synthesized according to TP from *N*-(But-3-enyl)-benzamide (2.5 mmol, 438 mg) with 5 mol% [Ni(PPh₃)₂(1-naphthyl)Br] (0.13 mmol, 99 mg) in 1 mL MeOH. The reaction was stirred over 7 d at room temperature. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc + 0.2 vol% NEt₃ = 9:1 → 4:1) yielded the product **5u** as a colorless low melting solid (91%, 390 mg). **5u** was obtained as a mixture of isomers (*E*:*Z* = 89:11). Careful chromatographic separation afforded analytically pure *E*-isomer whereas the *Z*-isomer was obtained in 38% purity (with 62% *E*-isomer).

Anhang B

Publikation: Nickel-Catalyzed Synthesis of Enamides and Enecarbamates via Isomerization of Allylamides and Allylcarbamates

E-Isomer:

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.68.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 – 7.78 (m, 2H), 7.53 – 7.40 (m, 3H), 7.03 – 6.88 (m, 1H), 5.46 – 5.26 (m, 1H), 2.17 – 2.01 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.5, 134.1, 131.9, 128.8, 127.1, 122.4, 116.1, 23.2, 14.4.

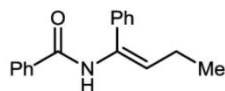
Z-Isomer:

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.74.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, peaks given for both isomers) δ 7.88 – 7.71 (m, 2H), 7.68 – 7.39 (m, 3H), 7.04 – 6.83 (m, 1H), 5.41 – 5.27 (m, 0.62 H, *E*-isomer), 4.87 (dd, *J* = 16.1, 7.4 Hz, 0.38 H, *Z*-isomer), 2.22 – 2.00 (m, 2H), 1.14 – 0.94 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, peaks given for both isomers) δ = 164.5, 134.1, 134.1, 132.1, 131.9, 128.9, 128.8, 127.1, 122.4, 120.8, 116.1, 114.1, 23.2, 19.4, 14.4, 14.1.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₁₁H₁₄NO⁺ 176.1 [M+H]⁺, found 176.0 [M+H]⁺.

(*E*)-*N*-(1-Phenylbut-1-en-1-yl)benzamide **5v**

C₁₇H₁₇NO, 251.32 g/mol

(*E*)-*N*-(1-Phenylbut-1-en-1-yl)benzamide **5v** was synthesized according to TP from *N*-(1-phenylbut-3-en-1-yl)benzamide (2.5 mmol, 628 mg) with 10 mol% [Ni(PPh₃)₂(1-naphthyl)Br] (0.25 mmol, 198 mg) in 2 mL MeOH : dichloromethane = 1 : 1. The reaction was stirred over 7 d at room temperature. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc + 0.2 vol% NEt₃ = 9:1 → 4:1) yielded the product **5v** as a colorless solid (69%, 431 mg). **5s** was obtained as the single *E*-isomer.

m.p. 158.3 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.79.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.65 – 7.21 (m, 10H), 5.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.31 – 2.19 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.7, 138.2, 134.5, 132.7, 132.0, 128.9, 128.6, 128.4, 128.0, 127.4, 125.8, 22.1, 13.7.

IR (ν in cm⁻¹) 3314.96 (s), 1645.59 (m), 1516.37 (m), 1485.00 (m), 1274.41 (s), 925.79 (s), 800.16 (s), 759.4 (m), 694.16 (m), 625.45(s), 544.59 (s).

MS (ESI) m/z calcd for $C_{17}H_{17}NNaO^+$ 274.1 $[M+Na]^+$, found 274.2 $[M+H]^+$.

MALDI-HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{18}NO^+$ 252.1383 $[M+H]^+$, found 252.1382 $[M+H]^+$.

Anhang B

Publikation: Nickel-Catalyzed Synthesis of Enamides and Enecarbamates via Isomerization of Allylamides and Allylcarbamates

5. References

- [1] L. Wang, C. Liu, R. Bai, Y. Pan, A. Lei, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7923.
- [2] X.-H. Fan, L.-M. Yang, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1467-1471.
- [3] N. H. Park, G. Teverovskiy, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2014**, 16, 220.
- [4] P. Prediger, L. F. Barbosa, Y. Génisson, C. R. D. Correia, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7737.
- [5] M. J. Zacuto, F. Xu, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6298.
- [6] L. He, G. Laurent, P. Retailleau, B. Folléas, J.-L. Brayer, G. Masson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11088.

5.3 Anhang C

5.3.1 Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

Juliette Halli, Michael Bolte, Jan Bats, Georg, Manolikakes*, *Org. Lett.* 2017, 19, 674–677.

Anmerkung: Die ^1H und ^{13}C NMR-Spektren können online auf der Website des Journals "Organic Letters" (ACS Publications) abgerufen werden. Die CCDC Dateien 1507284-1507300 beinhalten die entsprechenden kristallographischen Daten und können kostenlos beim „Cambridge Crystallographic Data Centre“ eingesehen werden (www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

Juliette Halli, Michael Bolte, Jan Bats, and Georg Manolikakes*[✉]

Department of Biochemistry, Chemistry and Pharmacy, Goethe-University, Max-von-Laue-Strasse 7, 60438 Frankfurt, Germany

Supporting Information



ABSTRACT: A two-step reaction sequence for the highly stereodivergent construction of 1,3-diamines with three continuous stereocenters is reported. This novel method enables the controlled synthesis of any given diastereomer of the 1,3-diamine scaffold from a simple set of starting materials in a highly modular manner. The disclosed approach is based on the reaction of an enamide with an in situ generated *N*-acylimine followed by a subsequent trapping of the generated intermediate with a suitable nucleophile. By careful choice of starting materials, reagents, and reaction conditions, each stereocenter can be constructed in a highly selective fashion.

The 1,3-diamine scaffold is an important structural feature in natural products, biologically active compounds, or chiral ligands. This motif can be found as backbone of the manzacidins,¹ a family of marine alkaloids, the phytotoxin ascaulitoxin,² and a whole class of HIV-protease inhibitors,³ such as nelfinavir, saquinavir, or amprevavir.

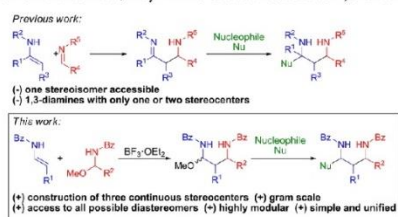
The synthesis of such molecules, containing multiple, continuous stereocenters, represents a formidable challenge for synthetic organic chemists.⁴ Contrary to the synthesis of 1,2-diamines,⁵ only a few direct approaches for the stereoselective synthesis of 1,3-diamines⁶ have been reported so far. Risch and co-workers developed a reaction sequence based on the aminoalkylation of enamines with iminium salts followed by reduction of the newly formed imine (Scheme 1).⁷ Later, several groups reported similar transformations based on this imine–enamine–imine sequence.⁸ Although these methods enable an efficient and stereoselective synthesis of 1,3-diamines, they only provide access to 1,3-diamines with one or two stereogenic centers and more importantly to only one stereoisomer. In general, the construction of a complete set of all possible

stereoisomers of any given structure represents a formidable challenge and an important synthetic problem. Access to all stereoisomers is mandatory for the evaluation of new active pharmaceutical ingredients.⁹ However, efficient and predictable methods to prepare all stereoisomers of a given target molecule bearing multiple stereogenic centers from readily available precursors are rare but would be highly desirable.¹⁰ Herein, we disclose a two-step reaction sequence that enables the controlled and highly selective synthesis of all four possible diastereomers of 1,3-diamines with three continuous stereocenters from a simple set of starting materials.

Our approach is based on the reaction of an enamide^{11a} with an in situ formed *N*-acylimine followed by trapping of the formed intermediate imine species with a terminal nucleophile (Scheme 1, this work). *N*-Acyl-*N*,*O*-acetals (**1**)^{11b,12} were chosen as readily available and stable precursors for highly electrophilic *N*-acylimines. We began our studies by examining the controlled construction of the second stereocenter. We speculated that the relative configuration of the first two stereocenters C1 and C2 can be controlled by the configuration of the enamide.⁸ Indeed, reaction of *N*-acylimine precursor **1a** with (*E*)-enamide **2a** in the presence of stoichiometric amounts of BF₃·OEt₂ as Lewis acid and subsequent trapping with L-Selectride (LiBH(sBu)₃) furnished 1,2-*anti*-diamine **3a** in 97% yield as a single diastereomer (Scheme 2).¹³

The same reaction sequence with the (*Z*)-enamide **2b** delivered the corresponding 1,2-*syn*-diastereomer **3b** in similar high yield and excellent stereoselectivity. Reaction of (*E*)-enamide **2a** and *N*-acylimine precursor **1a** in the presence of BF₃·OEt₂ without subsequent reduction delivered *N*,*O*-acetal **4a** as a

Scheme 1. Enamide/Acylimine-Based Routes to 1,3-Diamines



Received: December 23, 2016

Published: January 18, 2017

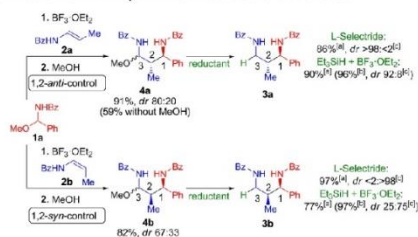
Organic Letters

Letter

Scheme 2. Stereoselective One-Pot Synthesis of 1,3-Diamines 3a and 3b^{a†}

^aIsolated yield of major diastereomer. ^bRatio of 3a:3b. The diastereomeric ratio (dr) was determined by ¹H NMR of the crude reaction mixture. In all cases, diastereomeric ratios in the same range were found in the isolated products. Bz = benzoyl.

stable solid in 59% yield and a diastereomeric ratio (dr) of 80:20 (Scheme 3). Addition of excess MeOH before workup led to an

Scheme 3. Two-Step Synthesis of 1,3-Diamines 3a and 3b with Formation of *N*-Acylimine Precursors 4a and 4b^{a†}

^aIsolated yield of major diastereomer. ^bValues in parentheses represent the overall isolated yield of all diastereomers. ^cRatio of 3a:3b. The diastereomeric ratio (dr) was determined by ¹H NMR of the crude reaction mixture. In all cases, diastereomeric ratios in the same range were found in the isolated products. Bz = benzoyl.

increased yield of 91%. After treatment of the newly formed *N*-acylimine precursor 4a with *L*-Selectride, 1,2-*anti*-diamine 3a was obtained in 86% yield as single stereoisomer.¹⁴ These results indicate that an *N,O*-acetal of type 4 might serve as resting state for a more reactive *N*-acylimine species. In a similar manner, the reaction of 1a with (*Z*)-enamide 2b furnished 4b in 82% yield and with a diastereomeric ratio (dr) of 67:33.

Reduction of 4b with *L*-Selectride led to the formation of 1,2-*syn*-diamine 3b in 97% yield and excellent stereoselectivity. Interestingly, reactions with weak nucleophiles in the presence of stoichiometric amounts of Lewis acids, for example, Et₃SiH with 2.0 equiv of BF₃·OEt₂, furnished the desired 1,3-diamines with lower stereoselectivities. For the reduction of 4a, the selectivity was still very high (dr 92:8, 3a/3b), but in the case of 4b the selectivity dropped to 25:75 (3a/3b). These results show that the relative configuration of C1 and C2 can indeed be controlled by the enamide configuration. An (*E*)-configuration leads to the formation of the 1,2-*anti*-product, whereas the (*Z*)-enamide delivers the 1,2-*syn*-product. However, in the case of strong Lewis acids and weak nucleophiles, a subsequent isomerization can take place.¹² Since the products of type 4 proved to be stable and storable solids and are accessible in gram quantities, they were used for all further investigations. With ample amounts of 4a and 4b in hand, we embarked on the major challenge, the controlled synthesis of the last stereocenter at C3. As nucleophiles for our initial studies we chose electron-rich (hetero)arenes, such as 1,3,5-trimethoxybenzene (6a) or 2-methoxythiophene (6b) (Scheme 4).

Scheme 4. Stereoselective Synthesis of 1,3-Diamines 7 and 8^{a†}

^aIsolated yield of major diastereomer. ^bValues in parentheses represent the overall isolated yield of all diastereomers. ^cRatio of 7a:7b:7c:7d, respectively 8a:8b:8c:8d. The diastereomeric ratio (dr) was determined by ¹H NMR of the crude reaction mixture. In all cases, diastereomeric ratios in the same range were found in the isolated products. Bz = benzoyl.

After extensive experimentation, we found that by careful choice of reagent and reaction conditions a controlled construction of the last stereocenter is indeed possible. Reaction of the 1,2-*anti*-intermediate 4a with 1,3,5-trimethoxybenzene (6a) in the presence of 20 mol % of BF₃·OEt₂ furnished the 1,2-*anti*-2,3-*anti*-diamine 7b in 96% as a single diastereomer. Treatment of 4a with (2,4,6-trimethoxyphenyl)lithium (5a) delivered 1,2-*anti*-2,3-*syn*-diamine 7a in 87% yield and excellent diastereoselectivity. In a similar manner, reaction of the 1,2-*syn*-intermediate 4b with 5a afforded the 1,2-*syn*-2,3-*syn*-diamine 7c in 76% yield as single diastereomer. In the presence of catalytic amounts of SnCl₄ as Lewis acid, 4b reacted with 1,3,5-trimethoxybenzene (6a) to give 1,2-*syn*-2,3-*anti*-diamine 7d in 76% yield together with minor amounts of 7c as side product. The reactions of 4a and 4b with 2-methoxythiophene-based nucleophiles proceed with comparable efficiency and stereoselectivities.¹⁵ Treatment of the *N,O*-acetals 4a and 4b with (5-methoxythiophene-2-yl)lithium (5b) afforded the 2,3-*syn*-products 8a and 8c, whereas the reactions with 2-methoxythiophene (6b) in the presence of Lewis acids led to the formation of the 2,3-*anti*-products 8b and 8d. In all cases, high yields and stereoselectivities were obtained. These results show that the third stereocenter can be constructed in a divergent manner. A high degree of stereocontrol can be achieved by the appropriate choice of reagents and conditions. Reactions under (Lewis) acidic conditions deliver the 2,3-*anti*-product, while reactions with basic organometallic nucleophiles (basic conditions) furnish the 2,3-*syn*-products.

Next, we investigated the reactions of *N,O*-acetals 4a and 4b with 2-methylfuran-based nucleophiles (Scheme 5). Treatment of 4a with 2-methylfuran (10c) in the presence of a Lewis acid and the reaction of 4b with (5-methylfuran-2-yl)lithium (10a) proceeded as expected and furnished the desired 2,3-*anti*- and 2,3-*syn*-diamines 11b and 11c in high yields and essentially diastereomerically pure form. In the case of the Lewis acid catalyzed reaction of 4b with 2-methylfuran (10c), the 2,3-*anti* product 11d was isolated in 70% yield together with minor amounts of the 2,3-*syn*-product 11c and the 1,2-*anti*-2,3-*anti*-diamine 11b, presumably formed via the above-mentioned Lewis acid induced isomerization of intermediate 4b (see Scheme 3). Interestingly, the reaction of 4a with (5-methylfuran-2-yl)lithium (10a) proved to be completely unselective, furnishing an almost equimolar mixture of the 2,3-*syn*- and the 2,3-*anti*-1,3-diamines

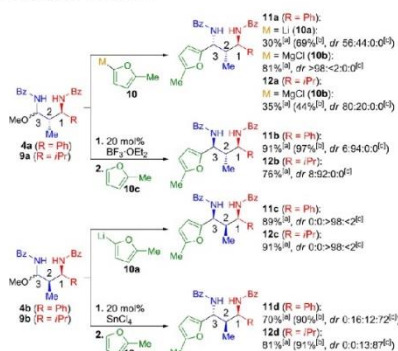
Anhang C

Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

Organic Letters

Letter

Scheme 5. Controlled Synthesis of All Four Diastereomers of 1,3-Diamines **11** and **12**^a



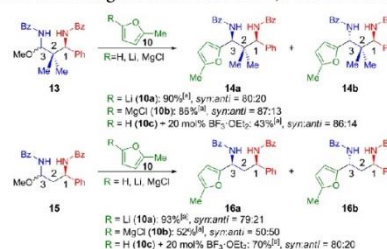
^aIsolated yield of major diastereomer. ^bValues in parentheses represent the overall isolated yield of all diastereomers. ^cRatio of **11a**:**11b**:**11c**:**11d**, respectively **12a**:**12b**:**12c**:**12d**. The diastereomeric ratio (dr) was determined by ¹H NMR of the crude reaction mixture. In all cases, diastereomeric ratios in the same range were found in the isolated products. For the synthesis of *N,O*-acetals **9a** and **9b**, see the Supporting Information. Bz = benzoyl.

11a and **11b**. However, if the corresponding magnesium reagent **10b** was used, the desired 2,3-*syn*-1,3-diamine **11a** was obtained in 81% yield and excellent diastereoselectivity. All transformations with the isobutyraldehyde-derived intermediates **9a** and **9b** proceeded as expected.¹⁵ Reaction of 1,2-*anti*-intermediate **9a** with (5-methylfuran-2-yl)magnesium chloride (**10b**) afforded selectively the 1,2-*anti*-2,3-*syn*-1,3-diamine **12a**, albeit in a low yield of 35%. In the presence of a Lewis acid and 2-methylfuran (**10c**), the corresponding 2,3-*anti* derivative **12b** was obtained in 76% yield. In a similar manner 1,2-*syn*-intermediate **9b** could be transformed with high selectivity to either the 2,3-*syn* product **12c** using the organolithium-based nucleophile **10a** or the 2,3-*anti*-product **12d** under Lewis acidic reaction conditions.

As shown, our new method provides a modular route toward the complete tetrad of the 1,3-diamine scaffold. In all examples, the formation of the third stereocenter was controlled only by the second stereocenter (1,2-stereoreduction) and the combination of reagent and reaction conditions. No influence of the first stereocenter C1 (1,3-stereoreduction) was observed, at least at first glance. In most cases, the desired diastereomers were formed almost stereochemically pure, but in some cases, considerable amounts of undesired isomers were formed. In order to investigate any potential 1,3-stereoreduction and the influence on the outcome of the reactions, the two *N,O*-acetals **13** and **15**, bearing an achiral center at carbon C2, were synthesized (Scheme 6).¹⁵ Interestingly, the reaction of intermediate **13** with 2-methylfuran-based nucleophiles furnished the 1,3-*syn*-diastereomer **14a** as a major product under acidic as well as basic reaction conditions.

These results indicate a substrate-specific 1,3-*syn*-induction, irrespective of the applied reagents and conditions. In addition, the treatment of *N,O*-acetal **15** with 2-methylfuran (**10c**) and a Lewis acid or with 2-methylfuryllithium (**10a**) afforded the 1,3-*syn*-diastereomer **16a** as the major product. However, reaction of **15** with the corresponding magnesium 2-methylfuran (**10b**) led

Scheme 6. Investigations on Potential 1,3-Stereoreductions^a

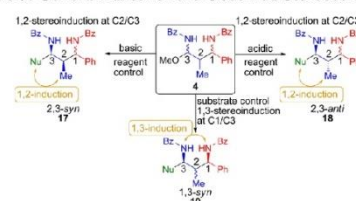


^aIsolated yield of both diastereomers. The diastereomeric ratio (dr) was determined by ¹H NMR of the crude reaction mixture. In all cases, diastereomeric ratios in the same range were found in the isolated products. For the synthesis of *N,O*-acetals **13** and **15**, see the Supporting Information. Bz = benzoyl.

to the formation of an equimolar mixture of the 1,3-*syn*- and the 1,3-*anti*-products **16a** and **16b**. These results show that it is possible to modulate the substrate-induced 1,3-*syn*-control and might offer an explanation why reactions with organomagnesium reagents can lead to higher selectivities.

Based on these findings, we can deduce some general rules for the observed stereoselectivities (Scheme 7).¹⁶ Reactions under

Scheme 7. General Rules for the Observed Stereoselectivities



(Lewis) acidic conditions lead to the selective formation of the 2,3-*anti*-product, whereas under basic conditions the 2,3-*syn*-product is formed preferentially. At the same time, the *N,O*-acetal **4** itself exhibits a substrate specific 1,3-*syn*-stereoreduction, unaffected by the reagent and the reaction conditions. In all cases, the 1,2-induction seems to be dominant. A closer look at the shown examples (Schemes 4–6) reveals an interesting fact.

In all transformations where reagent and substrate control will lead to the same stereoisomer (stereoreinforcing or “matched” case), excellent selectivities are observed. On the other hand, when 1,2- and 1,3-induction should lead to two different stereoisomers (nonstereoreinforcing or “mismatched” case), lower selectivities are obtained. For most examples, the 1,2-induction predominates and the desired diastereomers are formed with high selectivity (dr ≥ 75:25). In addition, it seems to be possible to decrease the influence of the 1,3-*syn*-induction by modulation of the reaction conditions. So far, we do not have a conclusive mechanistic rationale which could explain all these facts.¹⁶ It is obvious that two distinct reaction pathways should be operative under acidic or basic reaction conditions. However, by following these two simple set of rules, (i) (*E*)-enamide for 1,2-*anti* and (*Z*)-enamide for 1,2-*syn* and (ii) acidic conditions for 2,3-*anti* and basic conditions for 2,3-*syn*, an organic chemist can

Organic Letters

Letter

now plan and conduct the synthesis of any desired diastereomer of a 1,3-diamine.

In summary, we have developed a highly modular, stereoconvergent two-step enamide/acylimine-based approach for the synthesis of 1,3-diamines with three continuous stereocenters. Our procedure provides simple access to the complete tetrad of stereoisomers of a 1,3-diamine structure from a small set of readily available starting materials. The construction of the individual stereocenters can be controlled by the enamide configuration for the second stereocenter and a variation of the reaction conditions for the third stereocenter. Hence, our procedure provides a versatile platform for a unified and stereoconvergent preparation of synthetically challenging 1,3-diamines. Further investigations on the reaction mechanism, the use of chiral catalysts and other nucleophiles, as well as application in the synthesis of natural products are currently ongoing in our laboratory.

■ ASSOCIATED CONTENT

S Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.orglett.6b03841.

Syntheses, NMR spectra, and X-ray crystal structures (PDF)

X-ray data for compounds **3b**, **7a**, **b,d**, **8a**, **c,d**, **11a–d**, **12a–d**, **14a**, and **16b** (ZIP)

■ 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

This work was financially supported by the Fonds der Chemischen Industrie (Liebig fellowship to G.M.) and the Evonik Stiftung (Ph.D. fellowship to J.H.). We thank Prof. Michael Göbel (Frankfurt) for his support and Prof. Günter Helmchen (Heidelberg) for helpful discussions. We also thank Rockwood Lithium GmbH, Evonik Industries AG, and BASF SE for the generous donation of chemicals.

■ REFERENCES

- (1) (a) Kobayashi, J.; Kanda, F.; Ishibashi, M.; Shigemori, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4574–4576. (b) Jahn, T.; König, G. M.; Wright, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3883–3884.
- (2) (a) Evidente, A.; Capasso, R.; Cutignano, A.; Tagliatalata-Scafati, O.; Vurro, M.; Zonno, M. C.; Motta, A. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1131–1137. (b) Duke, S. O.; Evidente, A.; Fiore, M.; Rimando, A. M.; Dayan, F. E.; Vurro, M.; Christiansen, N.; Looser, R.; Hutzler, J.; Grossmann, K. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2011**, *100*, 41–50.
- (3) (a) de Clercq, E. *Biochem. Pharmacol.* **2013**, *85*, 727–744. (b) Menendez-Arias, L. *Antiviral Res.* **2013**, *98*, 93–120.
- (4) Christmann, M.; Bräse, S. In *Asymmetric Synthesis. The Essentials*; Wiley-VCH: Weinheim, 2007. (b) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Springer: Berlin, 2011.
- (5) For selected examples, see: (a) Westermann, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 151–153. (b) Kison, C.; Meyer, N.; Opatz, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5662–5664. (c) Roben, C.; Souto, J. A.;

Gonzalez, Y.; Lishchynskyi, A.; Muniz, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9478–9482 and references cited therein.

(6) For selected examples, see: (a) Kurokawa, T.; Kim, M.; Du Bois, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2777–2779. (b) Trost, B. M.; Malhotra, S.; Olson, D. E.; Maruniak, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4190–4191. (c) Morgen, M.; Bretzke, S.; Li, P.; Menche, D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4494–4497. (d) Hu, J.; Xie, Y.; Huang, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 7272–7276. (e) Jiang, H.; Lang, K.; Lu, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 11604–11608 and references cited therein.

(7) (a) Merla, B.; Arend, M.; Risch, N. *Synlett* **1997**, 1997, 177–178. (b) Merla, B.; Risch, N. *Synthesis* **2002**, 10, 1365–1372.

(8) (a) Hou, X.-L.; Luo, Y.-M.; Yuan, K.; Dai, L.-X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 12, 1487–1490. (b) Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11279–11282. (c) Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1679–1681. (d) Lanter, J. C.; Chen, H.; Zhang, X.; Sui, Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5905–5907. (e) Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254–2257. (f) Zhao, C.-H.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 2977–2986. (g) Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10336–10337. (h) Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292–301. (i) Carbery, D. R. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3455–3460. (j) Wu, P.; Lin, D.; Lu, X.; Zhou, L.; Sun, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7249–7251. (k) Dagousset, G.; Drouet, F.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5546–5549. (l) Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2553–2556. (m) Gopalaiiah, K.; Kagan, H. B. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4599–4657. (n) Laclef, S.; Taillier, C.; Penloup, C.; Viger, A.; Brière, J.-F.; Hardouin, C.; Levacher, V. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 39817. (o) Kashiwagi, T.; Kotani, S.; Nakajima, M.; Sugiura, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1924–1926. (p) Ito, M.; Kashiwagi, T.; Kotani, S.; Nakajima, M.; Sugiura, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4082–4085. (q) Courant, T.; Dagousset, G.; Masson, G. *Synthesis* **2015**, *47*, 1799–1826. Ji, X.; Huang, H. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10557–10566.

(9) (a) Jozwiak, K.; Lough, W. J.; Wainer, I. W. *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology*; Informa Healthcare: New York, 2012. (b) Wermuth, C. G. In *The Practice of Medicinal Chemistry*; Elsevier: Oxford, 2015; Vol. 4.

(10) For recent examples, see: (a) Krautwald, S.; Sarlah, D.; Schafroth, M. A.; Carreira, E. M. *Science* **2013**, *340*, 1065–1068. (b) Shi, S.-L.; Wong, Z. L.; Buchwald, S. L. *Nature* **2016**, *532*, 353–356.

(11) For the synthesis of starting materials, see: (a) Halli, J.; Kramer, P.; Bechthold, M.; Manolikakes, G. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3321–3324. (b) Halli, J.; Hofman, K.; Beisel, T.; Manolikakes, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 4624–4627.

(12) (a) Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817–3856. (b) Petrini, M.; Torregiani, E. *Synthesis* **2007**, 2007, 159–186. (c) Kataja, A. O.; Masson, G. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8783–8815. (d) Huang, Y.-Y.; Cai, C.; Yang, X.; Lv, Z.-C.; Schneider, U. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5747–5763.

(13) Relative configurations of all reported stereoisomers were unambiguously assigned via single-crystal X-ray-diffraction. CCDC files 1507284–1507300 contain the supplementary crystallographic data for this paper and can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

(14) The dr of **3a** is not dependent on the dr of **4a**.

(15) See the Supporting Information for experimental details.

(16) Models for merged 1,2- and 1,3-asymmetric inductions are very rare, e.g.: Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322 and fail in our case.

Anhang C

Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous StereocentersJuliette Halli^[a], Michael Bolte^[b], Jan Bats^[a], Georg Manolikakes^{[a]*}

[a] Institute for Organic Chemistry and Chemical Biology
Goethe-University Frankfurt am Main
Max-von-Laue-Strasse 7, 60438 Frankfurt am Main, Germany
g.manolikakes@chemie.uni-frankfurt.de

[b] Institute for Inorganic and Analytical Chemistry
Goethe-University Frankfurt am Main
Max-von-Laue-Strasse 7, 60438 Frankfurt am Main, Germany
bolte@chemie.uni-frankfurt.de

Supporting Information

1	General Information.....	S2
2	Preparation and Analytical Data	S4
2.1	One-pot reductions	S4
2.2	Preparation of <i>N,O</i> -acetals 4a , 4b , 9a , 9b , 13 and 15	S6
2.3	Two-pot reductions.....	S10
2.4	1,3,5-Trimethoxybenzene substituted 1,3-diamines 7a-d	S12
2.5	2-Methoxythiophen substituted 1,3-diamines 8a-8d	S17
2.6	2-Methylfuran substituted 1,3-diamines 11a-d , 12a-12d , 14 and 16	S21
3	NMR Data.....	S38
4	X-ray Data.....	S63
5	References.....	S70

General Information

1 General Information

Experimental methods

Reactions. 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.

Chromatography 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, iodine, cerium ammonium molybdate (CAM) or vanillin.

Solvents 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 MS4Å under an atmosphere of argon. Solvents for column chromatography were technical standard.

Materials. All starting materials, which were obtained from commercial sources, were used without further purification. (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamide¹, (*Z*)-*N*-(prop-1-en-1-yl)benzamide¹, *N*-vinylbenzamide², *N*-(2-methylprop-1-en-1-yl)benzamide³, *N*-(methoxy(phenyl)methyl)benzamide⁴, *N*-(1-methoxy-2-methylpropyl)benzamide⁴, (5-methylfuran-2-yl)magnesium chloride⁵, (5-methylfuran-2-yl)lithium⁶, (5-methoxythiophen-2-yl)lithium⁷ and (2,4,6-trimethoxyphenyl)lithium⁸ were synthesized according to the literature. Anhydrous BF₃·OEt₂ was obtained from different providers and used directly. SnCl₄ was purchased as a 1 M solution in dichloromethane and used directly. Prolonged storage times were avoided.

Analytical Data and Instrumentation

NMR spectroscopy Proton nuclear magnetic resonance spectra (¹H NMR) and carbon spectra (¹³C NMR) were recorded at 300, 400 or 500 MHz (¹H) and 75, 101 or 126 MHz (¹³C), respectively. Chemical shifts are reported as δ - values relative to the residual CDCl₃- or DMSO-d₆- peak (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; sp = septet; m = multiplet; dd = doublet of doublets and dt = doublet of triplets.

Melting points. Melting points are reported uncorrected.

Anhang C

Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

General Information

Mass spectrometry. 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.

Infrared spectroscopy. 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}).

Diastereomeric ratio. The diastereomeric ratios (*d.r.*) were determined via $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) analysis of the unpurified product after aqueous workup and after isolation via column chromatography. A diastereomeric ratio of *d.r.* > 98:2:0 indicates that no other isomer was observed in the spectra.

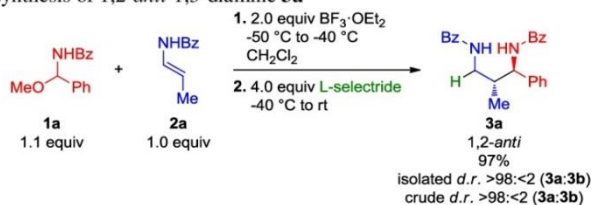
Crystal structure determination. Data for **3b** were collected on a Siemens SMART CCD three-circle diffractometer using MoK_α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) and were scaled using the *SADABS* program. Data for **8a** were collected on a Bruker APEX CCD three-circle diffractometer using MoK_α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) and were scaled using the *SADABS* program. Data for all remaining structures were collected on a STOE IPDS II two-circle diffractometer with a Genix Microfocus tube with mirror optics using MoK_α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) 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*.

Preparation and Analytical Data

2 Preparation and Analytical Data

2.1 One-pot reductions

2.1.1 One-pot synthesis of 1,2-*anti*-1,3-diamine **3a**

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N*-acylimine precursor **1a** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv), (*E*)-enamide **2a** (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) and dichloromethane (5.0 mL). The solution was cooled to $-50\text{ }^\circ\text{C}$ and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.13 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv) was added. The reaction was allowed to warm to $-30\text{ }^\circ\text{C}$ within 1 h. After TLC showed complete consumption of the (*E*)-enamide **2a**, L-Selectride (1 M in THF, 2.0 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added slowly. The mixture was allowed to slowly warm to room temperature overnight and then quenched with saturated aqueous NH_4Cl (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 7:3→1:1) afforded the desired 1,2-*anti*-product **3a** as a colorless solid (181 mg, 97%, isolated *d.r.* >98:<2 (**3a:3b**), crude *d.r.* >98:<2 (**3a:3b**) as determined by ^1H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. $175\text{ }^\circ\text{C}$.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.20.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96 – 7.79 (m, 4H), 7.68 – 7.56 (m, 1H), 7.55 – 7.23 (m, 11H), 6.96 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 5.09 (t, $J = 9.3\text{ Hz}$, 1H), 4.24 – 4.07 (m, 1H), 3.25 – 3.07 (m, 1H), 2.44 – 2.29 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.0, 168.0, 140.9, 134.5, 134.1, 132.0, 131.5, 129.2, 128.8, 128.7, 127.9, 127.2, 127.0, 57.1, 41.7, 39.8, 16.0.

MS (ESI) *m/z* calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_2$ 395.17 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 395.02 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

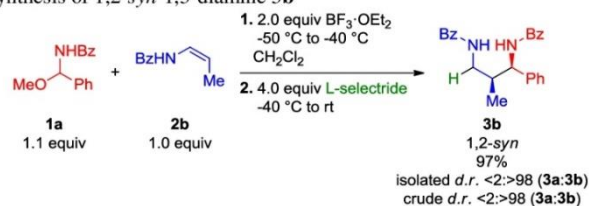
HRMS (MALDI) *m/z* calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ 373.1911 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 373.1912 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (ATR, ν in cm^{-1}) 3658 (w), 3337 (w), 2980 (s), 2888 (m), 1631 (m), 1578 (w), 1517 (m), 1488 (m), 1383 (m), 1318 (m), 1252 (m), 1151 (m), 1074 (m), 954 (m), 800 (w), 756 (w), 694 (m), 587.19 (m).

Anhang C

Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

Preparation and Analytical Data

2.1.2 One-pot synthesis of 1,2-*syn*-1,3-diamine **3b**

A flame dried and argon filled Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N*-acylimine precursor **2a** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv), (*Z*)-enamamide **1b** (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), and dichloromethane (5.0 mL). The solution was cooled to $-50\text{ }^\circ\text{C}$ and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.13 mL, 1.0 mmol, 2.0 equiv) was added. The reaction was allowed to warm to $-40\text{ }^\circ\text{C}$ within 1 h. After TLC showed complete consumption of the (*Z*)-enamamide **2b**, L-Selectride (1 M in THF, 2.0 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added slowly. The mixture was allowed to slowly warm to room temperature overnight and then quenched with saturated aqueous NH_4Cl (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 7:3 → 1:1) afforded the desired 1,2-*syn*-product **3b** as a colorless solid (181 mg, 97%, isolated *d.r.* <2:>98 (**3a:3b**), crude *d.r.* <2:>98 (**3a:3b**) as determined by ^1H NMR analysis (500 MHz) analysis of the unpurified product after aqueous workup).

The relative 1,2-configuration of **3b** was unambiguously assigned via single crystal X-ray analysis.

m.p. 141 $^\circ\text{C}$.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.27.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06 – 7.78 (m, 5H), 7.64 – 7.27 (m, 11H), 6.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 9.7, 3.2 Hz, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 1H), 2.90 – 2.76 (m, 1H), 2.64 – 2.52 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

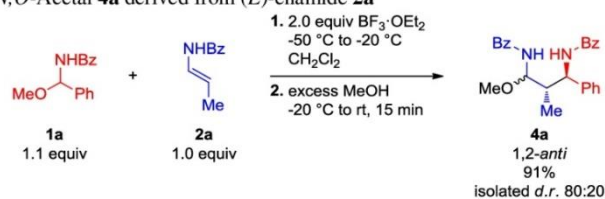
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.6, 167.3, 139.9, 134.5, 134.3, 132.2, 131.5, 129.0, 128.9, 128.7, 127.5, 127.3, 127.2, 126.5, 53.4, 43.0, 38.4, 12.3.

MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_2$ 395.17 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 395.02 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (MALDI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ 373.1911 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found 373.1915 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

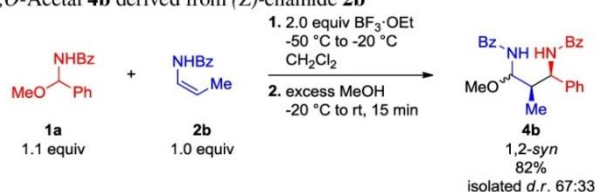
IR (ATR, ν in cm^{-1}) 3658 (w), 3287 (w), 2980 (s), 2888 (m), 1634 (m), 1578 (w), 1528 (m), 1488 (m), 1383 (m), 1252 (m), 1153 (m), 1074 (m), 954 (m), 802 (w), 693 (s).

Preparation and Analytical Data

2.2 Preparation of *N,O*-acetals **4a**, **4b**, **9a**, **9b**, **13** and **15**2.2.1 1,2-*anti*-*N,O*-Acetal **4a** derived from (*E*)-enamide **2a**

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with precursor **1a** (2.30 g, 9.54 mmol, 1.1 equiv), (*E*)-enamide **2a** (1.40 g, 8.67 mmol, 1.0 equiv), and dichloromethane (100 mL). The solution was cooled to -50 °C and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.20 mL, 17.34 mmol, 2.0 equiv) was added slowly. The resulting mixture was slowly warmed to -20 °C. (After addition of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ and warming to -20 °C a colorless participate formed). After TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the (*E*)-enamide **2a**, methanol (30 mL) was added at -20 °C. The resulting solution was warmed to room temperature and stirred for 5 min. Saturated aqueous NH_4Cl (100 mL) was added and the organic layer was separated. The aqueous phase was extracted three times with dichloromethane (3x 100 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvents were evaporated under reduced pressure. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **4a** as a colorless solid (3.48 g, 91%, isolated *d.r.* 80:20).

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, 0.20H), 7.97 – 7.78 (m, 4H), 7.66 – 7.12 (m, 14H), 6.06 (d, $J = 9.9$ Hz, 0.20 H), 5.53 – 5.39 (m, 1.20H), 5.26 (t, $J = 9.0$ Hz, 0.80H), 3.45 (s, 0.60H), 3.30 (s, 2.30H), 2.70 – 2.48 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 0.60H), 0.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 2.40H). (peaks not assigned to single stereoisomers)

2.2.2 1,2-*syn*-*N,O*-Acetal **4b** derived from (*Z*)-enamide **2b**

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N*-acylimine precursor **1a** (2.30 g, 9.54 mmol, 1.1 equiv), (*Z*)-enamide **2b** (1.40 g, 8.67 mmol, 1.0 equiv) and dichloromethane (100 mL). The solution was cooled to -50 °C and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.20 mL, 17.34 mmol, 2.0 equiv) was added slowly. The resulting mixture was slowly warmed to -20 °C. After TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the (*Z*)-enamide **2b**, methanol (30 mL) was added

Anhang C

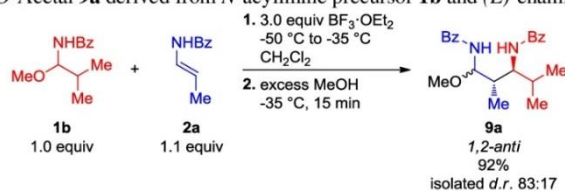
Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

Preparation and Analytical Data

at -20 °C. The resulting solution was warmed to room temperature and stirred for 5 min. Saturated aqueous NH₄Cl (100 mL) was added and the organic layer was separated. The aqueous phase was extracted three times with dichloromethane (3x 100 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvents were evaporated under reduced pressure. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product as a colorless solid (3.13 g, 82%, isolated *d.r.* 67:33).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (m, 3H), 7.66 – 7.26 (m, 13H), 6.96 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.57 (m, 0.3H), 5.50 – 5.41 (m, 1.3H), 5.31 – 5.22 (m, 0.4H), 3.44 (s, 2H), 3.40 (s, 1H), 2.75 – 2.58 (m, 0.6H), 2.52 – 2.28 (m, 0.4H), 1.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H). (*peaks not assigned to single stereoisomers*)

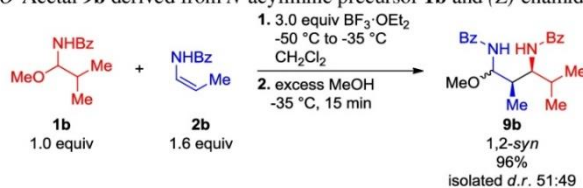
2.2.3 1,2-*anti*-*N,O*-Acetal **9a** derived from *N*-acylimine precursor **1b** and (*E*)-enamide **1a**



A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N*-acylimine precursor **1b** (207 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), (*E*)-enamide **2a** (177 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL). The solution was cooled to -50 °C and BF₃·OEt₂ (0.38 mL, 3.0 mmol, 3.0 equiv) was added slowly. The resulting mixture was slowly warmed to -35 °C and stirred for additionally 17 h at -35 °C. After TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, methanol (10 mL) was added slowly at -35 °C. The resulting solution was stirred for 15 min at -35 °C. Saturated aqueous NH₄Cl (30 mL) was added and the organic layer was separated. The aqueous phase was extracted three times with dichloromethane (3x 30 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvents were evaporated under reduced pressure. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **9a** as a colorless foam (340 mg, 92%, isolated *d.r.* 83:17).

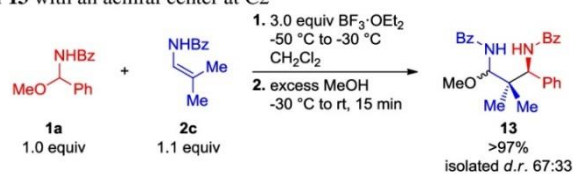
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.10 – 7.28 (m, 11H), 6.46 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 9.9, 2.3 Hz, 0.82H), 5.44 (dd, *J* = 9.4, 3.0 Hz, 0.18H), 4.15 – 4.00 (m, 1H), 3.41 (s, 40H), 3.23 (s, 2.60H), 2.40 – 1.91 (m, 2H), 1.12 – 0.92 (m, 9H). (*peaks not assigned to single stereoisomers*)

Preparation and Analytical Data

2.2.4 1,2-*syn*-*N,O*-Acetal **9b** derived from *N*-acylimine precursor **1b** and (*Z*)-enamide **2b**

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N*-acylimine precursor **1b** (207 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), (*Z*)-enamide **2b** (258 mg, 1.6 mmol, 1.6 equiv) and dichloromethane (10 mL). The solution was cooled to -50 °C and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.38 mL, 3.0 mmol, 3.0 equiv) was added slowly. The resulting mixture was slowly warmed to -35 °C and stirred for additionally 17 h at -35 °C. After TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, methanol (10 mL) was added slowly at -35 °C. The resulting solution was stirred for 15 min at -35 °C. Saturated aqueous NH_4Cl (30 mL) was added and the organic layer was separated. The aqueous phase was extracted three times with dichloromethane (3x 30 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvents were evaporated under reduced pressure. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **9b** as a colorless foam (352 mg, 96%, isolated *d.r.* 51:49).

¹H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.31 – 7.34 (m, 11H), 6.04 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 5.57 – 5.27 (m, 1H), 4.52 – 3.97 (m, 1H), 3.51 – 3.00 (m, 3H), 2.46 – 2.08 (m, 1H), 1.99 – 1.66 (m, 1H), 1.14 – 0.82 (m, 9H). (peaks not assigned to single stereoisomers)

2.2.5 *N,O*-Acetal **13** with an achiral center at C2

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N*-acylimine precursor **1a** (1.11 g, 4.6 mmol, 1.0 equiv), enamide **2c** (0.89 g, 5.1 mmol, 1.1 equiv), and dichloromethane (50 mL). The solution was cooled to -50 °C and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.2 mL, 9.2 mmol, 2.0 equiv) was added slowly. The resulting mixture was slowly warmed to -30 °C. After TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, methanol (30 mL) was added at -30 °C. The resulting solution was warmed to room temperature and stirred for 15 min. Saturated aqueous NH_4Cl (100 mL) was added and

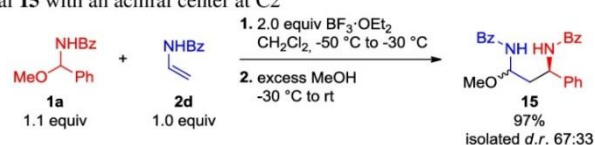
Anhang C

Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

Preparation and Analytical Data

the organic layer was separated. The aqueous phase was extracted three times with dichloromethane (3x 100 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvents were evaporated under reduced pressure. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **13** as a colorless solid (1.94 g, >97%, isolated *d.r.* 67:33).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.41H), 7.93 – 7.68 (m, 4H), 7.63 – 7.27 (m, 10.60H), 7.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (m, 0.60H), 6.13 (d, *J* = 10.6 Hz, 0.40H), 5.28 – 5.20 (m, 1.60H), 5.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.40H), 3.47 (m, 3 H), 1.42 (s, 1H), 1.19 – 1.00 (m, 5H). (*peaks not assigned to single stereoisomers*)

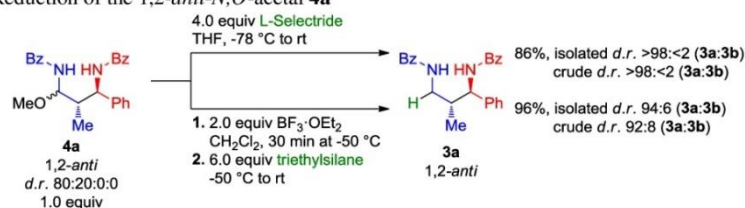
2.2.6 *N,O*-Acetal **15** with an achiral center at C2

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N*-acylimine precursor **1a** (265 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv), enamide **1d** (147 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), and dichloromethane (10.0 mL). The solution was cooled to -50 °C and BF₃·OEt₂ (0.26 mL, 2.0 mmol, 2.0 equiv) was added slowly. The resulting mixture was slowly warmed to -30 °C. After TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, methanol (30 mL) was added at -30 °C after 60 min. The resulting solution was warmed to room temperature and stirred for 15 min. Saturated aqueous NH₄Cl (30 mL) was added and the organic layer was separated. The aqueous phase was extracted three times with dichloromethane (3x 30 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvents were evaporated under reduced pressure. Purification by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3 → 1:1) afforded the desired product **15** as a colorless solid (377 mg, 97%, isolated *d.r.* 67:33).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.88 – 7.21 (m, 15.4H), 7.13 – 6.99 (m, 1.3H), 6.51 (d, *J* = 9.8 Hz, 0.3H), 5.44 (m, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.28 (s, 2H), 2.28 (m, 2H). (*peaks not assigned to single stereoisomers*)

Preparation and Analytical Data

2.3 Two-pot reductions

2.3.1 Reduction of the 1,2-*anti*-*N,O*-acetal **4a**

a.) Lewis catalyzed Reduction with triethylsilane

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N,O*-acetal **4a** (101 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and dichloromethane (3.0 mL) and cooled to -50 °C. After dropwise addition of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.07 mL, 0.50 mmol, 2.0 equiv) the reaction mixture was stirred for 30 min at -50 °C. Triethylsilane (0.24 mL, 1.50 mmol, 6.0 equiv) was added at -50 °C. The solution was allowed to slowly warm to room temperature and stirred for additionally 24 h at room temperature. After TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the starting material, the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (20 mL) and diluted with dichloromethane (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **3a** as a colorless solid (84 mg, 90%). **3a** was isolated with minor amounts of **3b** (5 mg, 6%). The combined yield of **3a** and **3b** was 89 mg, 96% (isolated *d.r.* 94:6 (**3a:3b**), crude *d.r.* 92:8 (**3a:3b**) as determined by ^1H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

The analytical data are consistent with those of the one-pot procedure.

b.) Reduction with L-Selectride without Lewis acid

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with intermediate **4a** (101 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and dichloromethane (3.0 mL) and cooled to -50 °C. L-Selectride (2.0 mL, 2.00 mmol, 4.0 equiv, 1 M solution in THF) was added at -50 °C. The solution was allowed to slowly warm to room temperature. After TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the starting material, the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (20 mL) and diluted with dichloromethane (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the

Anhang C

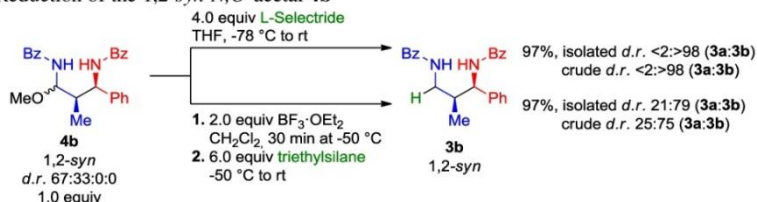
Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

Preparation and Analytical Data

desired product **3a** as a colorless solid (80 mg, 86%, isolated *d.r.* >98:<2 (**3a:3b**), crude *d.r.* >98:<2 (**3a:3b**))

as determined by ¹H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

The analytical data are consistent with those of the one-pot procedure.

2.3.2 Reduction of the 1,2-*syn*-*N,O*-acetal **4b**

a.) Lewis catalyzed reduction with triethylsilane

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N,O*-acetal **4b** (101 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and dichloromethane (3.0 mL) and cooled to -50 °C. After dropwise addition of BF₃·OEt₂ (0.07 mL, 0.50 mmol, 2.0 equiv) the reaction mixture was stirred for 30 min at -50 °C. Triethylsilane (0.24 mL, 1.50 mmol, 6.0 equiv) was added at -50 °C. The solution was allowed to slowly warm to room temperature and stirred for additionally 24 h at room temperature. After TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the starting material, the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) and diluted with dichloromethane (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **3b** as a colorless solid (71 mg, 77%). **3b** was isolated with minor amounts of **3a** (19 mg, 20%). The combined yield of **3a** and **3b** was 90 mg, 97% (isolated *d.r.* 21:79 (**3a:3b**), crude *d.r.* 25:75 (**3a:3b**)) as determined by ¹H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

The analytical data are consistent with those of the one-pot procedure.

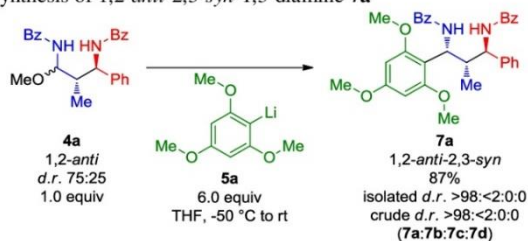
b.) Reduction with L-Selectride without Lewis acid

A flame dried and argon filled Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with intermediate **4b** (101 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and dichloromethane (3.0 mL) and cooled to -50 °C. L-Selectride (2.0 mL, 2.00 mmol, 4.0 equiv, 1 M solution in THF) was added at -50 °C. The solution was allowed to slowly warm to room temperature. After TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the starting material, the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) and

Preparation and Analytical Data

diluted with dichloromethane (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **3b** as a colorless solid (93 mg, >97%, isolated *d.r.* <2:>98 (**3a:3b**), crude *d.r.* <2:>98 (**3a:3b**) as determined by ¹H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

The analytical data are consistent with those of the one-pot procedure.

2.4 1,3,5-Trimethoxybenzene substituted 1,3-diamines **7a-d**2.4.1 Metal-based synthesis of 1,2-*anti*-2,3-*syn*-1,3-diamine **7a****Preparation of the reagent (2,4,6-trimethoxyphenyl)lithium:**^[8]

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with 1,3,5-trimethoxybenzene (252 mg, 1.50 mmol, 6.0 equiv) and THF (1.0 mL). The solution was cooled to 0 °C and *n*-butyllithium (0.64 mL, 1.50 mmol, 6.0 equiv, 2.34 M in *n*-hexane) was added dropwise. The mixture was stirred for 1 h at room temperature.

Preparation of the 1,3-diamine **7a:**

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N,O*-acetal **4a** (101 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and THF (3.0 mL). The solution was cooled to -50 °C and freshly prepared (2,4,6-trimethoxyphenyl)lithium (1.50 mmol, 6.0 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to slowly warm to room temperature overnight, then quenched with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) and diluted with dichloromethane (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3 → 1:1) afforded the desired product **7a** as a colorless solid (117 mg, 87%, isolated *d.r.* <2:>98:0:0 (**7a:7b:7c:7d**), crude *d.r.* <2:>98:0:0 (**7a:7b:7c:7d**) as determined by ¹H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

The relative configuration of **7a** was unambiguously assigned via single crystal X-ray analysis.

Anhang C

Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

Preparation and Analytical Data

m.p. 175 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 1:1) 0.46.

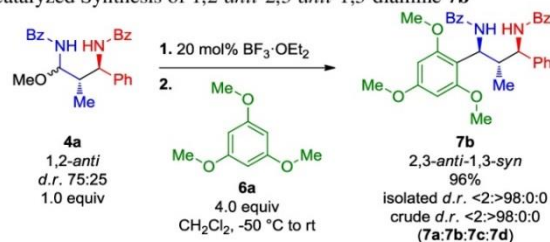
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.01 – 7.90 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 2H), 7.55 – 7.02 (m, 11H), 6.04 – 5.74 (m, 3H), 5.46 (dd, *J* = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.64 (bs, 3H), 2.88 – 2.69 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.9, 166.8, 160.6, 141.9, 135.2, 134.8, 131.5, 131.3, 128.7, 128.5, 127.7, 127.5, 127.0, 126.3, 126.0, 110.5, 91.6, 57.0, 56.0, 55.5, 46.1, 44.6, 16.4.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₃₃H₃₄N₂NaO₅ 561.2 [M+Na]⁺; found 561.2 [M+Na]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C₃₃H₃₄N₂NaO₅ 561.2360 (M+Na)⁺; found 561.2351 [M+Na]⁺.

IR (ATR, *v* in cm⁻¹) 2930 (w), 1658 (m), 1611 (m), 1602 (m), 1591 (m), 1580 (m), 1524 (m), 1521 (m), 1516 (m), 1507 (s), 1485 (s), 1456 (m), 1419 (m), 1314 (m), 1296 (m), 1153 (s), 1122 (s), 1074 (m), 1058 (m), 1002 (w), 950 (w), 814 (m), 799 (m), 770 (m), 721 (m), 706 (s), 694 (s), 630 (m), 583 (s), 571 (m), 530 (m).

2.4.2 Lewis acid-catalyzed Synthesis of 1,2-*anti*-2,3-*anti*-1,3-diamine **7b**

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N,O*-acetal **4a** (101 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and dichloromethane (2.0 mL) and cooled to -50 °C. After dropwise addition of BF₃·OEt₂ (0.05 mL, 0.05 mmol, 20 mol%; freshly prepared 1 M solution in dichloromethane) the reaction mixture was stirred for 30 min at -50 °C. 1,3,5-Trimethoxybenzene (168 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) was added as a solution in 1.0 mL dichloromethane at -50 °C. The solution was allowed to slowly warm to room temperature and stirred for additionally 6 h at room temperature. After TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the starting material, the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) and diluted with dichloromethane (15 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3 → 1:1) afforded the desired product **7b** as a colorless solid (129 mg, 96%),

Preparation and Analytical Data

isolated *d.r.* <2>:98:0:0 (**7a:7b:7c:7d**), crude *d.r.* <2>:98:0:0 (**7a:7b:7c:7d**) as determined by ¹H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

The relative configuration of **7a** was unambiguously assigned via single crystal X-ray analysis.

m.p. 177 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 1:1) 0.63.

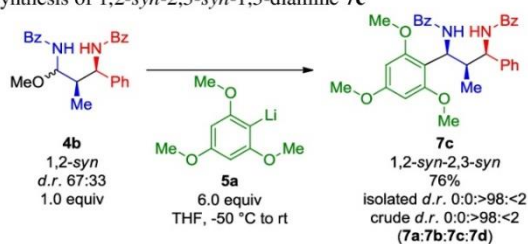
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.43 – 8.25 (m, 2H), 7.68 – 7.48 (m, 3H), 7.39 – 6.85 (m, 11H), 6.14 (s, 2H), 5.86 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.34 – 3.18 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.7, 167.0, 160.8, 158.5, 143.0, 134.6, 134.2, 131.4, 131.2, 128.7, 128.2, 128.1, 127.9, 126.6, 125.7, 125.3, 109.3, 91.1, 55.9, 55.5, 46.8, 41.7, 17.3.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₃₃H₃₄N₂NaO₅ 561.2 [M+Na]⁺; found 561.2 [M+Na]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C₃₃H₃₄N₂NaO₅ 561.2360 [M+Na]⁺; found 561.2354 [M+Na]⁺.

IR (*v* in cm⁻¹) 3335 (w), 2964 (w), 1662 (s), 1636 (s), 1615 (m), 1603 (m), 1591 (m), 1579 (m), 1525 (s), 1521 (s), 1490 (s), 1464 (m), 1418 (m), 1334 (m), 1280 (m), 1269 (w), 1221 (s), 1185 (m), 1152 (s), 1124 (s), 1028 (m), 954 (m), 906 (m), 884 (m), 811(s), 792 (m), 754 (m), 715 (s), 689 (m), 614 (m), 595 (s).

2.4.3 Metal-based synthesis of 1,2-*syn*-2,3-*syn*-1,3-diamine **7c****Preparation of the reagent (2,4,6-trimethoxyphenyl)lithium:^[8]**

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with 1,3,5-trimethoxybenzene (252 mg, 1.50 mmol, 6.0 equiv) and THF (1.0 mL). The solution was cooled to 0 °C and *n*-butyllithium (0.64 mL, 1.50 mmol, 6.0 equiv, 2.34 M in *n*-hexane) was added dropwise. The mixture was stirred for 1 h at room temperature.

Preparation of the 1,3-diamine **7c:**

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N,O*-acetal **4a** (101 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and THF (2.0 mL). The solution was cooled to -50 °C

Anhang C

Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

Preparation and Analytical Data

and (2,4,6-trimethoxyphenyl)lithium (1.50 mmol, 6.0 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to slowly warm to room temperature overnight, then quenched with saturated aqueous NH_4Cl (20 mL) and diluted with dichloromethane (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3 → 1:1) afforded the desired product **7c** as a colorless highly viscous oil (102 mg, 76%, isolated *d.r.* 0:0:>98:<2 (**7a**:**7b**:**7c**:**7d**), crude *d.r.* 0:0:>98:<2 (**7a**:**7b**:**7c**:**7d**) as determined by ^1H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 1:1) 0.46.

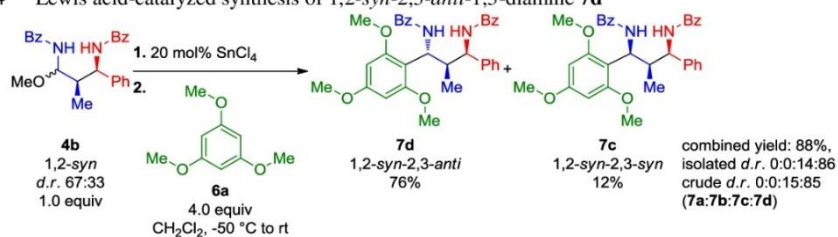
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.06 – 7.90 (m, 2H), 7.81 – 7.66 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 11.8$ Hz, 7H), 7.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.18 – 7.14 (m, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.31 – 5.99 (m, 3H), 4.96 (dd, $J = 7.1, 2.5$ Hz, 1H), 3.98 (bs, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.43 (bs, 3H), 2.77 – 2.66 (m, 1H), 1.02 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 167.1, 166.6, 160.9, 158.9, 142.2, 135.0, 131.5, 131.3, 128.7, 128.6, 128.3, 128.3, 127.3, 126.9, 126.5, 126.0, 108.4, 91.5, 55.9, 55.4, 54.7, 47.4, 44.3, 10.5.

MS (ESI) *m/z* calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_5$ 561.2 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; found 561.2 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

HRMS (MALDI) *m/z* calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_5$ 561.2360; found 561.2364 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

IR (ATR, ν in cm^{-1}) 3440 (w), 3028 (w), 1735 (w), 1653 (s), 1647 (s), 1607 (s), 1603 (s), 1591 (s), 1579 (m), 1560 (m), 1544 (m), 1540 (m), 1524 (s), 1485 (s), 1464 (s), 1453 (s), 1419 (m), 1349 (m), 1242 (m), 1223 (s), 1204 (s), 1188 (m), 1150 (s), 1097 (s), 1029 (m), 1001 (m), 885 (m), 711 (s), 693 (s), 603 (m), 559 (s).

2.4.4 Lewis acid-catalyzed synthesis of 1,2-*syn*-2,3-*anti*-1,3-diamine **7d**

A flame dried and argon filled Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N,O*-acetal **4b** (101 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and dichloromethane (2.0 mL) and cooled to -50 °C. After dropwise addition of SnCl_4 (0.05 mL, 0.05 mmol, 20 mol%; 1 M solution in dichloromethane) the

Preparation and Analytical Data

reaction mixture was stirred for 30 min at -50 °C. 1,3,5-Trimethoxybenzene (168 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) was added as a solution in 1.0 mL dichloromethane at -50 °C. The solution was allowed to slowly warm to room temperature overnight. After TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the starting material, the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (15 mL) and diluted with dichloromethane (15 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3 → 1:1) afforded the desired product **7d** as a colorless solid (102 mg, 76%). **7d** was isolated with minor amounts of **7c** (17 mg, 12%). The combined yield of **7c** and **7d** was 119 mg, 88% (isolated *d.r.* 0:0:14:86 (**7a:7b:7c:7d**), crude *d.r.* 0:0:15:85 (**7a:7b:7c:7d**) as determined by ¹H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

The relative configuration of **7d** was unambiguously assigned via single crystal X-ray analysis.

m.p. 199 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 1:1) 0.36.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.01 – 7.90 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 2H), 7.55 – 7.02 (m, 11H), 6.04 – 5.74 (m, 3H), 5.46 (dd, *J* = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.64 (bs, 3H), 2.88 – 2.69 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.9, 166.8, 160.6, 141.9, 135.2, 134.8, 131.5, 131.3, 128.7, 128.5, 127.7, 127.5, 127.0, 126.3, 126.0, 110.5, 91.6, 57.0, 56.03, 55.5, 46.1, 44.6, 16.4.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₃₃H₃₄N₂NaO₅ 561.2 [M+Na]⁺; found 561.2 [M+Na]⁺.

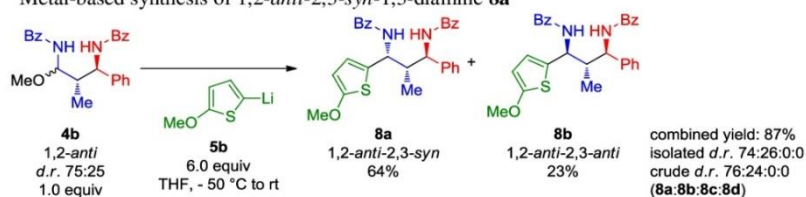
HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C₃₃H₃₄N₂NaO₅ 561.2360 (M+Na)⁺; found 561.2353 [M+Na]⁺.

IR (ATR, ν in cm⁻¹) 3453 (w), 3319 (w), 2981 (w), 1645 (s), 1599(m), 1579 (m), 1529 (m), 1485 (m), 1465 (m), 1454 (m), 1418 (w), 1366 (w), 1202 (m), 1190 (m), 1153 (m), 1139 (m), 1123 (s), 1074 (m), 1057 (m), 1037 (m), 1001 (w), 952 (w), 799 (m), 766 (w), 723 (w), 709 (s), 699 (s), 671 (m), 634 (m), 584 (m).

Anhang C

Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

Preparation and Analytical Data

2.5 2-Methoxythiophen substituted 1,3-diamines **8a-8d**2.5.1 Metal-based synthesis of 1,2-*anti*-2,3-*syn*-1,3-diamine **8a****Preparation of the reagent (5-methoxythiophen-2-yl)lithium:**⁷

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with 2-methoxythiophen (0.30 mL, 3.00 mmol, 6.0 equiv) and THF (1.0 mL). The solution was cooled to 0 °C and freshly titrated *n*-butyllithium (1.28 mL, 3.00 mmol, 6.0 equiv, 2.34 M in *n*-hexane) was added dropwise. The mixture was stirred for 1 h at 0 °C.

Preparation of the 1,3-diamine **8a:**

A flame dried and argon filled Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N,O*-acetal **4a** (201 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) and THF (3.0 mL). The solution was cooled to -50 °C and (5-methoxythiophen-2-yl)lithium (3.00 mmol, 6.0 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to slowly warm to room temperature overnight, then quenched with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) and diluted with dichloromethane (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **8a** as a colorless solid (155 mg, 64%). **8a** was isolated with minor amounts of **8b** (55 mg, 23%). The combined yield of **8a** and **8b** was 210 mg, 87% (isolated *d.r.* 74:26:0:0 (**8a:8b:8c:8d**), crude *d.r.* 76:24:0:0 (**8a:8b:8c:8d**) as determined by ¹H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

The relative configuration of **8a** was unambiguously assigned via single crystal X-ray analysis.

m.p. 72 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.30.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.55 – 7.32 (m, 10H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 6.49 – 6.38 (m, *J* = 14.4, 6.3 Hz, 2H), 5.98 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 9.5, 4.2 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.95 – 2.81 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Preparation and Analytical Data

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 167.5, 165.6, 140.8, 134.5, 133.6, 132.2, 131.42, 131.2, 128.9, 128.9, 128.5, 127.5, 127.4, 127.1, 127.0, 121.9, 103.4, 60.4, 56.3, 49.6, 43.8, 13.8.

MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$ 507.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; found 507.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (MALDI) m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 485.1893 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found 485.1894 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (ATR, ν in cm^{-1}) 3281 (w), 2970 (w), 1656 (m), 1653 (m), 1639 (s), 1635 (s), 1559 (w), 1544 (w), 1537 (m), 1533 (s), 1525 (s), 1521 (s), 1516 (s), 1506 (s), 1489 (s), 1485 (s), 1463 (m), 1456 (m), 1431 (m), 1315 (m), 1205 (s), 1028 (w), 763 (m), 69 (s), 667 (s), 617 (m), 586 (m).

2.5.2 Lewis acid-catalyzed synthesis of 1,2-*anti*-2,3-*anti*-1,3-diamine **8b**

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N,O*-acetal **4a** (201 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and dichloromethane (5.0 mL) and cooled to -50°C . After dropwise addition of $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0.10 mL, 0.10 mmol, 20 mol%; freshly prepared 1 M solution in dichloromethane) the reaction mixture was stirred for 30 min at -50°C . 2-Methoxythiophene (0.30 mL, 3.0 mmol, 6.0 equiv) was added at -50°C . The solution was allowed to slowly warm to room temperature overnight. After TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the starting material, the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (20 mL) and diluted with dichloromethane (15 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 \rightarrow 7:3) afforded the desired product **8b** as an orange low melting foam (222 mg, 92%, isolated d.r. <2:98:0:0 (**8a:8b:8c:8d**), crude d.r. <2:98:0:0 (**8a:8b:8c:8d**) as determined by ^1H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.38.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.72 – 7.63 (m, 3H), 7.55 – 7.27 (m, 10H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.63 (dd, $J = 9.3, 4.5$ Hz, 1H), 5.32 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.88 (dd, $J = 13.1, 6.7$ Hz, 1H), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

Anhang C

Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

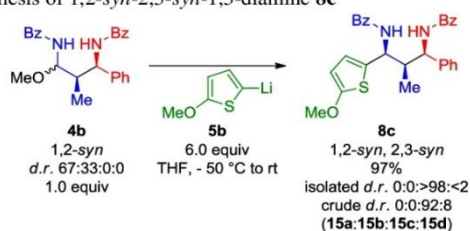
Preparation and Analytical Data

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 167.4, 165.0, 141.1, 134.0, 133.9, 131.8, 131.7, 131.7, 129.2, 128.7, 128.5, 127.7, 127.5, 127.1, 126.6, 121.0, 103.5, 60.3, 56.1, 52.6, 44.3, 17.4.

MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$ 507.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; found 507.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (MALDI) m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$ 507.1713 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; found 507.1712 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (ATR, ν in cm^{-1}) 3279 (w), 2961 (w), 3279,25 (m), 1635 (s), 1601 (m), 1578 (m), 1521 (s), 1486 (s), 1431 (m), 1314 (m), 1204 (s), 1074 (m), 1029 (m), 1001 (m), 764 (m), 693 (s), 592 (s).

2.5.3 Metal-based synthesis of 1,2-*syn*-2,3-*syn*-1,3-diamine **8c**Preparation of the reagent (5-methoxythiophen-2-yl)lithium:⁷

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with 2-methoxythiophene (0.30 mL, 3.0 mmol, 6.0 equiv) and THF (3.0 mL). The solution was cooled to 0 °C and freshly titrated *n*-butyllithium (1.28 mL, 3.0 mmol, 6.0 equiv, 2.34 M in *n*-hexane) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C.

Preparation of the 1,3-diamine **8c**:

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N,O*-acetal **4b** (201 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and THF (3.0 mL). The solution was cooled to -50 °C and freshly prepared (5-methoxythiophen-2-yl)lithium (3.0 mmol, 6.0 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to slowly warm to room temperature overnight. After TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the starting material, the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (20 mL) and diluted with dichloromethane (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **8c** as a brown solid (235 mg, >97%, isolated *d.r.* 0:0:>98:<2 (**8a**:**8b**:**8c**:**8d**), crude *d.r.* 0:0:92:8 (**8a**:**8b**:**8c**:**8d**) as determined by ^1H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

Preparation and Analytical Data

The relative configuration of **8c** was unambiguously assigned via single crystal X-ray analysis.

m.p. 117 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.23.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.89 – 7.72 (m, 4H), 7.58 – 7.26 (m, 11H), 6.67 – 6.56 (m, 2H), 6.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.49 – 5.33 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.80 – 2.40 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.2, 166.9, 165.6, 140.9, 134.6, 134.4, 131.9, 131.8, 129.8, 128.9, 128.9, 128.8, 127.6, 127.2, 127.1, 126.6, 123.6, 103.4, 60.3, 54.8, 52.2, 45.6, 11.3.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₂₉H₂₈N₂NaO₃S 507.2 [M+Na]⁺; found 507.2 [M+Na]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C₂₉H₂₈N₂NaO₃S 507.1713 [M+Na]⁺; found 507.1708 [M+Na]⁺.

IR (ATR, ν in cm⁻¹) 2981 (w), 2971 (w), 1638 (s), 1603 (w), 1576 (m), 1557 (w), 1544 (w), 1540 (m), 1525 (s), 1521 (s), 1506 (m), 1490 (s), 1471 (w), 1451 (m), 1418 (w), 1357 (m), 1323 (m), 1303 (m), 1214 (m), 1191 (w), 1025 (m), 996 (w), 789 (m), 712 (s), 691 (s), 680 (m), 667 (m), 579 (m), 555 (m), 506 (w).

2.5.4 Lewis acid-catalyzed synthesis of 1,2-*syn*-2,3-*anti*-1,3-diamine **8d**

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N,O*-acetal **4b** (101 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and dichloromethane (2.0 mL) and cooled to -50 °C. After dropwise addition of SnCl₄ (0.05 mL, 0.05 mmol, 20 mol%; 1 M solution in dichloromethane) the reaction mixture was stirred for 30 min at -50 °C. 2-Methoxythiophene (0.15 mL, 1.5 mmol, 6.0 equiv) was added at -50 °C. The solution was allowed to slowly warm to room temperature overnight. After TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the starting material, the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) and diluted with dichloromethane (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **8d** as a yellowish solid (61 mg, 51%). **8d** was isolated with minor amounts of **8c** (17 mg, 14%). The combined yield of **8c** and **8d** was 78 mg, 65% (isolated

Anhang C

Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

Preparation and Analytical Data

d.r. 0:0:22:78 (**8a:8b:8c:8d**), crude *d.r.* 0:0:21:79 (**8a:8b:8c:8d**) as determined by ^1H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

The relative configuration of **8d** was unambiguously assigned via single crystal X-ray analysis.

m.p. decomposition above 80 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.21.

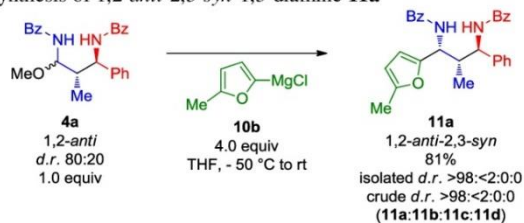
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 – 7.83 (m, 2H), 7.73 – 7.64 (m, 3H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 6H), 7.31 – 7.26 (m, 3H), 6.67 (dd, J = 3.8, 0.9 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 9.1, 4.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.87 – 2.81 (m, 1H), 1.17 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 167.3, 165.6, 141.8, 134.3, 134.0, 132.0, 131.5, 129.9, 129.1, 128.8, 128.5, 127.7, 127.4, 127.1, 126.5, 122.7, 103.5, 60.4, 53.7, 53.1, 43.9, 12.7.

MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$ 507.2 [M+Na]⁺; found 507.2 [M+Na]⁺.

HRMS (MALDI) m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$ 507.1713 [M+Na]⁺; found 507.1708 [M+Na]⁺.

IR (ATR, ν in cm^{-1}) 3328 (w), 2923 (w) 1655 (m), 1635 (s), 1579 (w), 1544 (m), 1540 (m), 1537 (m), 1533 (m), 1525 (s), 1520 (s), 1516 (m), 1509 (m), 1506 (s), 1489 (s), 1486 (s), 1452 (m), 1432 (w), 1287 (w), 1205 (m), 1150 (m), 1028 (m), 1001 (w), 692 (s), 667 (m), 616 (m), 544 (m).

2.6 2-Methylfuran substituted 1,3-diamines **11a-d**, **12a-12d**, **14** and **16**2.6.1 Metal-based synthesis of 1,2-*anti*-2,3-*syn*-1,3-diamine **11a****Preparation of the reagent 5-Methylfuran-2-yl)magnesium chloride:**⁵

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with freshly titrated TMP-MgCl-LiCl (2.47 mL, 2.20 mmol, 4.4 equiv, 0.81 M in THF/PhMe) and THF (1.50 mL). 2-Methylfuran (0.18 mL, 2.00 mmol, 4.0 equiv) was added dropwise at room temperature. The solution was stirred for 24 h at room temperature.

Preparation and Analytical Data

Preparation of the 1,3-diamine 11a:

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N,O*-acetal **4a** (201 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) and THF (3.0 mL). The solution was cooled to -78 °C and freshly prepared (5-methylfuran-2-yl)magnesium chloride was added dropwise. The reaction mixture was allowed to slowly warm to room temperature overnight, then quenched with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) and diluted with dichloromethane (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **11a** as a colorless solid (183 mg, 81%, isolated *d.r.* >98:<2:0:0 (**11a:11b:11c:11d**), crude *d.r.* >98:<2:0:0 (**11a:11b:11c:11d**) as determined by ¹H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

The relative configuration of **11a** was unambiguously assigned via single crystal X-ray analysis.

m.p. 217 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.28.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 2H), 7.73 – 7.67 (m, 2H), 7.56 – 7.26 (m, 11H), 6.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.52 (dd, *J* = 9.7, 4.4 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 2.91 – 2.84 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.7, 167.4, 152.2, 152.0, 141.1, 134.6, 133.8, 132.2, 131.4, 128.8, 128.8, 128.5, 127.5, 127.3, 127.2, 127.0, 107.1, 106.5, 56.2, 47.9, 42.8, 14.2, 13.7.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₂₉H₂₉N₂O₃ 453.2 [M+H]⁺, found 453.2 [M+H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C₂₉H₂₉N₂O₃ 453.2173 [M+H]⁺, found 453.2172 [M+H]⁺.

IR (ATR, ν in cm⁻¹): 3658 (w), 2980 (s), 2888 (w), 1659 (m), 1641 (m), 1519 (s), 1486 (s), 1455 (w), 1384 (m), 1321 (m), 1270 (m), 1150 (m), 1075 (m), 1023 (w), 1001 (w), 957 (m), 803 (w), 766 (w), 708 (s), 604 (w), 501 (m).

Anhang C

Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

Preparation and Analytical Data

2.6.2 Lewis acid-catalyzed synthesis of 1,2-*anti*-2,3-*anti*-1,3-diamine **11b**

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N,O*-acetal **4a** (101 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and dichloromethane (3.0 mL) and cooled to -50 °C. After dropwise addition of BF₃·OEt₂ (0.05 mL, 0.05 mmol, 20 mol%; freshly prepared 1 M solution of 0.13 mL BF₃·OEt₂ in 1.0 mL dichloromethane) the reaction mixture was stirred for 30 min at -50 °C. 2-Methylfuran (0.09 mL, 1.0 mmol, 4.0 equiv) was added at -50 °C. The solution was allowed to slowly warm to room temperature and stirred for additionally 4 h at room temperature. After TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the starting material, the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) and diluted with dichloromethane (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **11b** as a colorless solid (105 mg, 93%). **11b** was isolated with minor amounts of **11a** (5 mg, 4%). The combined yield of **11a** and **11b** was 110 mg, 97% (isolated *d.r.* 5:95:0:0 (**11a**:**11b**:**11c**:**11d**), crude *d.r.* 6:94:0:0 (**11a**:**11b**:**11c**:**11d**) as determined by ¹H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

The relative configuration of **11b** was unambiguously assigned via single crystal X-ray analysis.

m.p. 186 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.56.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.59 – 7.10 (m, 13H), 6.02 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.49 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 5.41 – 5.31 (m, 1H), 3.12 – 2.99 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

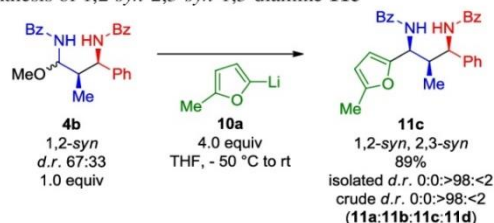
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.5, 167.5, 151.5, 151.4, 141.6, 134.1, 134.0, 131.8, 131.7, 129.0, 128.6, 127.4, 127.3, 126.5, 107.5, 106.7, 55.8, 50.7, 41.7, 16.7, 13.7.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₂₉H₂₉N₂O₃ 453.2 [M+H]⁺, found 453.1 [M+H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C₂₉H₂₈KN₂O₃ 491.1732 [M+K]⁺, found 491.1726 [M+K]⁺.

Preparation and Analytical Data

IR (ATR, ν in cm^{-1}): 3323 (w), 2980 (w), 1639 (s), 1604 (w), 1580 (w), 1535 (s), 1490 (m), 1457 (w), 1383 (w), 1321 (m), 1269 (w), 1220 (w), 1151 (w), 1116 (w), 1075 (w), 1025 (w), 999 (w), 952 (w), 858 (w), 797 (m), 764 (m), 699 (w), 667 (m), 631 (m), 589 (w), 479 (s).

2.6.3 Metal-based synthesis of 1,2-*syn*-2,3-*syn*-1,3-diamine **11c****Preparation of the reagent (5-methylfuran-2-yl)lithium:**⁶

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with 2-methylfuran (0.18 mL, 2.00 mmol, 4.0 equiv) and 3.0 mL abs. THF. The solution was cooled to -78 °C and *n*-butyllithium (1.10 mL, 2.10 mmol, 4.2 equiv, 1.99 M in *n*-hexane) was added dropwise. After stirring for 1 h at -78 °C, the reaction mixture was additionally stirred for 3 h at room temperature. The colorless solution turned black during deprotonation.

Preparation of the 1,3-diamine 11c:

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N,O*-acetal **4b** (201 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) and THF (3.0 mL). The solution was cooled to -78 °C and (5-methylfuran-2-yl)lithium (2.00 mmol, 4.0 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to slowly warm to room temperature overnight, then quenched with saturated aqueous NH_4Cl (20 mL) and diluted with dichloromethane (25 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **11c** as a colorless solid (201 mg, 89%, isolated *d.r.* 0:0:>98:<2 (**11a**:**11b**:**11c**:**11d**), crude *d.r.* 0:0:>98:<2 (**11a**:**11b**:**11c**:**11d**) as determined by ^1H NMR analysis (500 MHz) of the crude product after aqueous workup).

The relative configuration of **11c** was unambiguously assigned via single crystal X-ray analysis.

m.p. 217 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.28.

Anhang C

Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

Preparation and Analytical Data

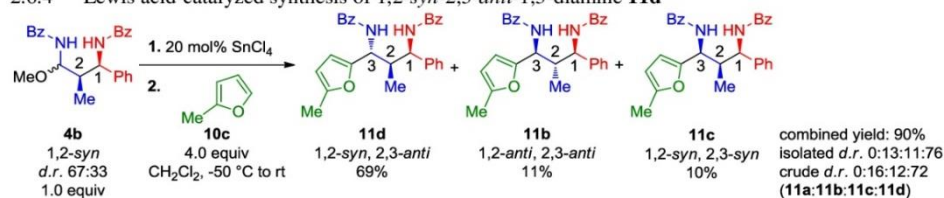
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 – 7.70 (m, 4H), 7.57 – 7.40 (m, 6H), 7.36 – 7.23 (m, 5H), 6.71 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.92 – 5.80 (m, 1H), 5.45 – 5.31 (m, 2H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 166.8, 152.0, 150.4, 141.1, 134.6, 131.8, 131.8, 128.8, 128.8, 127.5, 127.2, 127.2, 126.7, 108.9, 106.6, 54.3, 50.3, 43.0, 13.6, 11.8.

MS (ESI): *m/z* calcd for C₂₉H₂₈N₂NaO₃ 475.2 [M+Na]⁺, found 475.2 [M+Na]⁺.

HRMS (MALDI): *m/z* calcd for C₂₉H₂₈KN₂O₃ 491.1732 [M+K]⁺, found 491.1728 [M+K]⁺.

IR (ATR, ν in cm⁻¹): 3658 (w), 3324 (w), 2980 (s), 2888 (m), 1682 (m), 1633 (w), 1602 (w), 1578 (m), 1544 (s), 1507 (m), 1480 (s), 1379 (m), 1334 (m), 1312 (m), 1284 (m), 1244 (m), 1214 (m), 1152 (m), 1074 (m), 1026 (m), 949 (m), 873 (w), 789 (m), 759 (w), 700 (s), 659 (m), 568 (s), 492 (m), 423 (w).

2.6.4 Lewis acid-catalyzed synthesis of 1,2-*syn*-2,3-*anti*-1,3-diamine **11d**

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N,O*-acetal **4b** (101 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and dichloromethane (5.0 mL) and cooled to -50 °C. After dropwise addition of SnCl₄ (0.05 mL, 0.05 mmol, 20 mol%, 1 M solution of SnCl₄ in dichloromethane) the reaction mixture was stirred for 30 min at -50 °C. 2-Methylfuran (0.09 mL, 1.0 mmol, 4.0 equiv) was added at -50 °C. The solution was allowed to slowly warm to room temperature and stirred for additionally 4 h at room temperature. After TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the starting material, the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) and diluted with dichloromethane (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **11d** as a colorless solid (69%, 78 mg). **11d** was isolated with minor amounts of **11b** (13 mg, 11%) and **11c** (11 mg, 10%). The combined yield of **11b**, **10c** and **11d** was 102 mg, 90% (isolated *d.r.* 0:13:11:76 (**11a:11b:11c:11d**), crude *d.r.* 0:16:12:72 (**11a:11b:11c:11d**) as determined by ¹H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

Preparation and Analytical Data

The relative configuration of **11d** was unambiguously assigned via single crystal X-ray analysis.

m.p. 206 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.36.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 3H), 7.42 – 7.35 (m, 6H), 7.32 – 7.27 (m, 3H), 6.62 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.40 – 5.32 (m, 2H), 2.96 – 2.90 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 167.3, 167.2, 151.7, 151.1, 141.6, 134.3, 134.2, 131.9, 131.6, 129.1, 128.8, 128.6, 127.7, 127.4, 127.1, 126.7, 108.4, 106.5, 54.1, 51.3, 42.2, 13.7, 12.7.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₂₉H₂₉N₂O₃⁺ 453.2 [M+H]⁺, found 453.1 [M+H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C₂₉H₂₈N₂NaO₃ 475.1992 [M+Na]⁺, found 475.1983 [M+Na]⁺.

IR (ATR, ν in cm⁻¹): 3311 (w), 2980 (m), 1657 (m), 1638 (m), 1579 (w), 1513 (m), 1486 (m), 1453 (w), 1384 (w), 1312 (w), 1259 (w), 1143 (w), 1075 (w), 1021 (w), 953 (w), 847 (w), 792 (s), 756 (w), 712 (s), 700 (s), 586 (m), 546 (m), 506 (m).

2.6.5 Metal-based synthesis of 1,2-*anti*-2,3-*syn*-1,3-diamine **12a****Preparation of the reagent (5-methylfuran-2-yl)magnesium chloride:⁵**

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with freshly titrated TMP-MgCl·LiCl (2.47 mL, 2.2 mmol, 4.4 equiv, 0.81 M in THF/PhMe) and THF (1.50 mL). 2-Methylfuran (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added dropwise at room temperature. The solution was stirred for 24 h at room temperature.

Preparation of the 1,3-diamine **12a:**

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N,O*-acetal **9a** (184 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) and THF (3.0 mL). The solution was cooled to -78 °C and freshly prepared (5-methylfuran-2-yl)magnesium chloride was added dropwise. The reaction mixture was allowed to slowly warm to room temperature overnight, then quenched with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) and diluted with dichloromethane (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase

Anhang C

Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

Preparation and Analytical Data

was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **12a** as a colorless solid (74 mg, 35%). **12a** was isolated with minor amounts of **12b** (17 mg, 9%). The combined yield of **12a** and **12b** was 91 mg, 44% (isolated *d.r.* 80:20:0:0 (**12a**:**12b**:**12c**:**12d**), crude *d.r.* 80:20:0:0 (**12a**:**12b**:**12c**:**12d**) as determined by ¹H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

The relative configuration of **12a** was unambiguously assigned via single crystal X-ray analysis.

m.p. 105 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.41.

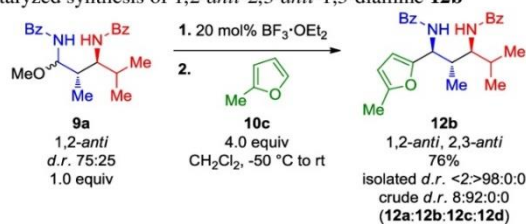
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77 – 7.60 (m, 4H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 3H), 7.26 – 7.19 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 3.1, 1.0 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.97 (td, *J* = 10.1, 3.5 Hz, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.37 – 2.15 (m, 4H), 1.15 – 0.99 (m, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.8, 167.6, 152.6, 152.1, 134.6, 133.8, 132.1, 131.0, 128.8, 128.3, 127.2, 106.8, 106.4, 58.7, 47.1, 37.6, 30.9, 20.5, 20.2, 13.7, 13.4.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₂₆H₃₁N₂O₃ 419.2 [M+H]⁺; found 419.2 [M+H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C₂₆H₃₀N₂NaO₃ 441.2149 [M+Na]⁺; found 441.2143 [M+Na]⁺.

IR (ATR, ν in cm⁻¹): 3300 (w), 2965 (w), 1635 (s), 1578 (m), 1544 (s), 1540 (s), 1506 (m), 1489 (s), 1447 (m), 1386 (m), 1338 (m), 1183 (w), 1151 (w), 1115 (w), 1027 (m), 1001 (w), 846 (m), 787 (m), 692 (s), 667 (s), 616 (m).

2.6.6 Lewis acid-catalyzed synthesis of 1,2-*anti*-2,3-*anti*-1,3-diamine **12b**

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N,O*-acetal **9a** (184 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) and dichloromethane (5.0 mL) and cooled to -50 °C. After dropwise addition of BF₃·OEt₂ (0.05 mL, 0.05 mmol, 20 mol%; freshly prepared 1 M solution of 0.13 mL BF₃·OEt₂ in 1.0 mL dichloromethane) the reaction mixture was stirred for 30 min at -50 °C.

Preparation and Analytical Data

2-Methylfuran (0.18 mL, 2.00 mmol, 4.0 equiv) was added at -50 °C. The solution was allowed to slowly warm to room temperature and stirred for additionally 5 h at room temperature. After TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the starting material, the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) and diluted with dichloromethane (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **12b** as a colorless solid (156 mg, 76%, isolated *d.r.* <2:>98:0:0 (**12a:12b:12c:12d**), crude *d.r.* 9:92:0:0:0 (**12a:12b:12c:12d**) as determined by ¹H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

The relative configuration of **12b** was unambiguously assigned via single crystal xray analysis.

m.p. 122 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.50.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11 – 7.97 (m, 2H), 7.72 – 7.36 (m, 9H), 6.33 – 6.18 (m, 1H), 5.91 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.48 (dd, *J* = 9.3, 3.8 Hz, 1H), 4.12 – 4.02 (m, 1H), 2.70 – 2.59 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.09 – 1.98 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.3, 167.4, 152.2, 151.0, 134.4, 134.2, 131.8, 131.6, 128.8, 128.5, 127.5, 127.0, 106.7, 106.7, 56.2, 51.2, 38.4, 29.2, 20.6, 16.5, 16.5, 13.5.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₂₆H₃₁N₂O₃ 419.2 [M+H]⁺; found 419.3 [M+H]⁺.

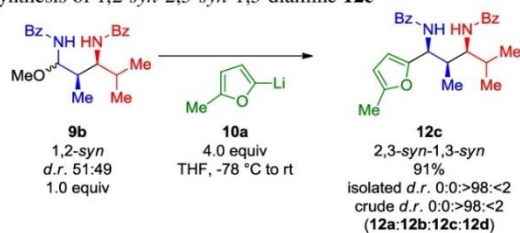
HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C₂₆H₃₁N₂O₃⁺ 419.2329 [M+H]⁺; found 419.2329 [M+H]⁺.

IR (ATR, ν in cm⁻¹): 2961 (w), 1657 (m), 1630 (s), 1533 (s), 1493 (m), 1355 (w), 1319 (s), 1078 (w), 1022 (w), 854 (w), 798 (w), 784 (m), 773 (m), 726 (m), 694 (s), 663 (m), 616 (m), 550 (w).

Anhang C

Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

Preparation and Analytical Data

2.6.7 Metal-based synthesis of 1,2-*syn*-2,3-*syn*-1,3-diamine **12c****Preparation of the reagent (5-methylfuran-2-yl)lithium:⁶**

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with 2-methylfuran (0.18 mL, 2.00 mmol, 4.0 equiv) and THF (3.0 mL). The solution was cooled to -78 °C and *n*-butyllithium (1.06 mL, 2.10 mmol, 4.2 equiv, 1.99 M in *n*-hexane) was added dropwise. After stirring for 1 h at -78 °C, the reaction mixture was additionally stirred for 3 h at room temperature. The colorless solution turned black during deprotonation.

Preparation of the 1,3-diamine **12c:**

A flame dried and argon filled Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N,O*-acetal **9b** (184 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) and THF (3.0 mL). The solution was cooled to -78 °C and (5-methylfuran-2-yl)lithium (2.00 mmol, 4.0 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to slowly warm to room temperature overnight, then quenched with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) and diluted with dichloromethane (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **12c** as a colorless solid (190 mg, 91%, isolated *d.r.* 0:0:>98:<2 (**12a**:**12b**:**12c**:**12d**), crude *d.r.* 0:0:>98:<2 (**12a**:**12b**:**12c**:**12d**) as determined by ¹H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

The relative configuration of **12c** was unambiguously assigned via single crystal X-ray analysis.

m.p. 162 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.30.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 2H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.57 – 7.27 (m, 7H), 6.08 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 3.0, 0.9 Hz, 1H), 5.46 (dd, *J* = 9.3, 7.1 Hz, 1H), 4.21 – 3.95 (m, 1H), 2.62 – 2.42 (m, 1H), 2.04 – 1.81 (m, 4H), 1.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (dd, *J* = 6.7, 2.0 Hz, 6H).

Preparation and Analytical Data

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 168.0, 166.8, 151.4, 150.9, 135.0, 134.5, 131.7, 128.8, 128.7, 127.4, 127.0, 108.6, 106.4, 55.0, 50.0, 38.2, 30.9, 20.2, 19.1, 13.4, 11.4

MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_3$ 441.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; found 441.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (MALDI) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$ 419.2329 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found 419.2334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (ATR ν in cm^{-1}) 3386 (w), 3064 (w), 2970 (m), 2925 (m), 1719 (w), 1637 (s), 1603 (m), 1576 (m), 1544 (m), 1529 (s), 1521 (s), 1506 (m), 1490 (s), 1451 (m), 1418 (m), 1323 (s), 1191 (m), 1168 (m), 1159 (m), 1076 (m), 1026 (m), 977 (m), 932 (m), 802 (m), 781 (m), 691 (s), 680 (s), 667 (s), 629 (s), 555 (m).

2.6.8 Lewis acid-catalyzed synthesis of 1,2-*syn*-2,3-*anti*-1,3-diamine **12d**

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N,O*-acetal **9b** (92 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and dichloromethane (3.0 mL) and cooled to $-50\text{ }^\circ\text{C}$. After dropwise addition of SnCl_4 (0.05 mL, 0.05 mmol, 20 mol%, 1 M solution in dichloromethane) the reaction mixture was stirred for 30 min at $-50\text{ }^\circ\text{C}$. 2-Methylfuran (0.09 mL, 1.0 mmol, 4.0 equiv) was added at $-50\text{ }^\circ\text{C}$. The solution was allowed to slowly warm to room temperature overnight and stirred for additionally 4 h at room temperature. After TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the starting material, the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (20 mL) and diluted with dichloromethane (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 \rightarrow 7:3) afforded the desired product **12d** as a colorless solid (85 mg, 81%). **12d** was isolated with minor amounts of **12c** (10 mg, 10%). The combined yield of **12d** and **12c** was 95 mg, 91% (isolated *d.r.* 0:0:11:89 (**12a**:**12b**:**12c**:**12d**), crude *d.r.* 0:0:13:87 (**12a**:**12b**:**12c**:**12d**) as determined by ^1H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

The relative configuration of **12d** was unambiguously assigned via single crystal X-ray analysis.

m.p. 147 $^\circ\text{C}$.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.52.

Anhang C

Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

Preparation and Analytical Data

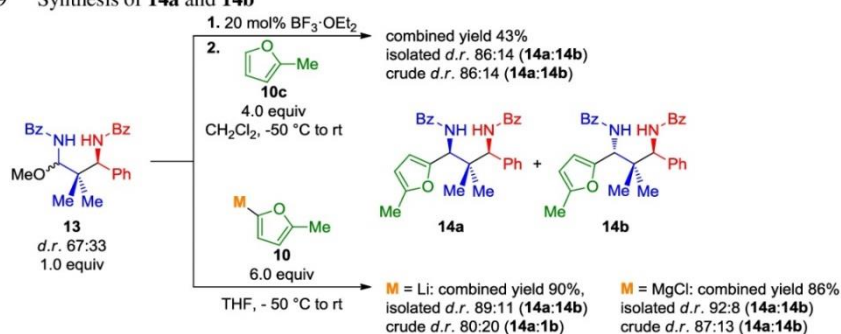
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 2H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.52 – 7.31 (m, 6H), 6.25 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.95 – 5.86 (m, 1H), 5.42 (dd, *J* = 9.5, 3.5 Hz, 1H), 4.10 – 3.91 (m, 1H), 2.64 – 2.56 (m, *J* = 6.8, 3.7, 2.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.80 – 1.72 (m, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (dd, *J* = 12.2, 6.7 Hz, 6H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 168.0, 167.6, 152.2, 151.2, 134.4, 134.2, 131.9, 131.4, 128.8, 128.4, 127.6, 126.9, 107.6, 106.4, 53.8, 52.2, 38.0, 32.6, 19.9, 18.4, 13.7, 13.2.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₂₆H₃₀N₂NaO₃ 441.2 [M+Na]⁺; found 441.2 [M+Na]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C₂₆H₃₁N₂O₃ 419.2329 [M+H]⁺; found 419.2334 [M+H]⁺.

IR (ATR, ν in cm⁻¹) 3277 (w), 2960 (w), 1634,45 (s), 1564 (w), 1558 (w), 1538 (m), 1533 (m), 1521 (m), 1516 (m), 1507 (w), 1490 (m), 1472 (w), 1456 (w), 1447 (w), 1384 (w), 1339 (w), 1324 (m), 1296 (w), 1217 (w), 1081 (w), 1021 (m), 800 (w), 791 (m), 705 (s), 696 (s), 669 (m), 643 (w).

2.6.9 Synthesis of **14a** and **14b**

a.) Lewis acidic conditions

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N,O*-acetal **13** (104 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) and dichloromethane (6.0 mL) and cooled to -50 °C. After dropwise addition of BF₃·OEt₂ (0.10 mL, 0.25 mmol, 20 mol%), freshly prepared 1 M solution in dichloromethane the reaction mixture was stirred for 30 min at -50 °C. 2-Methylfuran (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at -50 °C. The solution was allowed to slowly warm to room temperature overnight and stirred for additionally 4 h at room temperature. After TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the starting material, the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) and diluted with dichloromethane (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvents were

Preparation and Analytical Data

evaporated under reduced pressure. Column chromatography afforded the desired product **14** as a colorless solid (100 mg, 43%, isolated *d.r.* 86:14 (**14a:14b**, 1,3-*syn*:1,3-*anti*), crude *d.r.* 86:14 (**14a:14b**, 1,3-*syn*:1,3-*anti*) as determined by ¹H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

b.) Basic conditions: Lithium-based nucleophile

Preparation of the reagent (5-methylfuran-2-yl)lithium⁶

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with 2-methylfuran (0.13 mL, 1.50 mmol, 6.0 equiv) and THF (1.0 mL). The solution was cooled to -78 °C and freshly titrated *n*-butyllithium (0.64 mL, 1.50 mmol, 6.0 equiv, 2.34 M in *n*-hexane) was added dropwise. After stirring for 1 h at -78 °C, the reaction mixture was additionally stirred for 3 h at room temperature. The colorless solution turned black during deprotonation.

Preparation of the 1,3-diamine 14:

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N,O*-acetal **13** (104 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and THF (2.0 mL). The solution was cooled to -50 °C and freshly prepared (5-methylfuran-2-yl)lithium (6.0 equiv, was added dropwise. The reaction mixture was allowed to slowly warm to room temperature overnight, then quenched with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) and diluted with dichloromethane (15 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **14** as a colorless solid (105 mg, 90%, isolated *d.r.* 89:11 (**14a:14b**, 1,3-*syn*:1,3-*anti*), crude *d.r.* 80:20 (**14a:14b**, 1,3-*syn*:1,3-*anti*) as determined by ¹H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

c.) Basic conditions: Magnesium-based nucleophile

Preparation of the reagent 5-methylfuran-2-yl)magnesium chloride:⁵

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with freshly titrated TMP-MgCl·LiCl (1.99 mL, 1.65 mmol, 6.6 equiv, 0.83 M in THF/PhMe). 2-Methylfuran (0.13 mL, 1.50 mmol, 6.0 equiv) was added dropwise at room temperature. The solution was stirred for 24 h at room temperature.

Anhang C

Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

 Preparation and Analytical Data

Preparation of the 1,3-diamine 14:

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N,O*-acetal **13** (104 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and THF (2.0 mL). The solution was cooled to -50 °C and freshly prepared (5-methylfuran-2-yl)magnesium chloride was added dropwise (1.50 mmol, 6.0 equiv). The reaction mixture was allowed to slowly warm to room temperature overnight, then quenched with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) and diluted with dichloromethane (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **14** as a colorless solid (100 mg, 86%, isolated *d.r.* 92:8 (**14a:14b**, 1,3-*syn*:1,3-*anti*), crude *d.r.* 87:13 (**14a:14b**, 1,3-*syn*:1,3-*anti*) as determined by ¹H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

1,3-*syn*-1,3-diamine 14a

The relative configuration of **14a** was unambiguously assigned via single crystal X-ray analysis.

m.p. 178 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.48.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 – 7.76 (m, 4H), 7.59 – 7.38 (m, 6H), 7.29 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 6.94 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.1, 167.0, 151.6, 150.3, 139.5, 134.6, 134.4, 131.8, 128.8, 128.8, 128.6, 128.3, 127.6, 127.4, 127.2, 109.6, 106.5, 58.4, 53.9, 43.4, 24.4, 21.1, 13.5.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₃₀H₃₁N₂O₃ 467.2 [M+H]⁺; found 467.2 [M+H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C₃₀H₃₀N₂NaO₃ 489.2149 [M+Na]⁺; found 489.2142 [M+Na]⁺.

IR (ATR, ν in cm⁻¹) 3267 (w), 1602 (m), 1654 (m), 1632 (s), 1579 (w), 1522 (s) 1486 (m), 1370 (w), 1327 (m), 1142 (w), 1027 (w), 1002 (w), 882 (w), 772 (m), 747 (w), 693 (s), 617 (m), 583 (m), 533 (w).

Preparation and Analytical Data

1,3-anti-1,3-diamine 14b

m.p. Product **14b** was isolated as a colorless low melting foam.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.40.

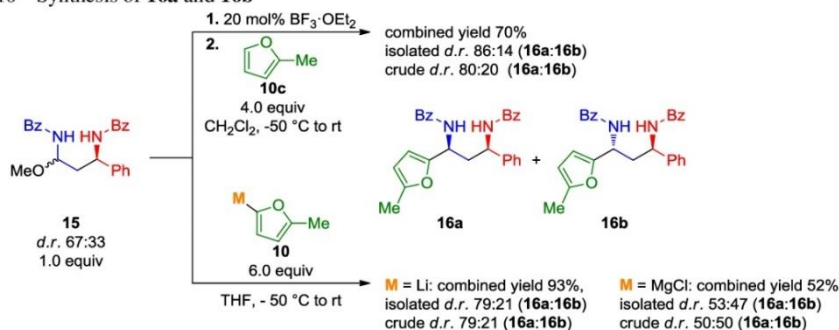
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.64 – 7.27 (m, 14H), 6.85 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 3.0, 0.9 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.06 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.1, 167.0, 151.6, 150.3, 139.5, 134.6, 134.4, 131.8, 131.8, 128.8, 128.8, 128.6, 128.3, 127.6, 127.4, 127.2, 109.6, 106.5, 58.4, 53.9, 43.4, 24.4, 21.1, 13.5.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₃₀H₃₁N₂O₃ 467.2 [M+H]⁺; found 467.2 [M+H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C₃₀H₃₀N₂NaO₃ 489.2149 [M+Na]⁺; found 489.2145 [M+Na]⁺.

IR (ATR, ν in cm⁻¹) 3314 (w), 2918 (w), 1639 (s), 1602 (w), 1579 (m), 1540 (m), 1524 (s), 1521 (s), 1516 (s), 1506 (m), 1486 (s), 1456 (m), 1362 (w), 1326 (w), 1271 (m), 1215 (w), 1138 (w), 1074 (m), 1027 (m), 787 (w), 745 (w), 704 (s), 692 (s), 667 (m), 618 (m), 591 (m), 497 (w).

2.6.10 Synthesis of **16a** and **16b**

a.) Lewis acidic conditions

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N,O*-acetal **15** (389 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and dichloromethane (10 mL) and cooled to -50 °C. After dropwise addition of BF₃·OEt₂ (0.20 mL, 0.20 mmol, 20 mol%); freshly prepared 1 M solution of BF₃·OEt₂ in dichloromethane) the reaction mixture was stirred for 30 min at -50 °C. 2-Methylfuran (0.36 mL, 4.0 mmol,

Anhang C

Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

Preparation and Analytical Data

4.0 equiv) was added at -50 °C. The solution was allowed to slowly warm to room temperature and stirred for additionally 4 h at room temperature. After TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the starting material, the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (30 mL) and diluted with dichloromethane (30 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 30 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3 → 1:1) afforded the desired product **16** as a colorless solid (309 mg, 70%, isolated *d.r.* 86:14 (**16a:16b**, 1,3-*syn*:1,3-*anti*), crude *d.r.* 80:20 (**16a:16b**, 1,3-*syn*:1,3-*anti*) as determined by ¹H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

b.) Basic conditions: Lithium-based nucleophile

Preparation of the reagent (5-methylfuran-2-yl)lithium⁶

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with 2-methylfuran (0.13 mL, 1.50 mmol, 6.0 equiv) and THF (1.0 mL). The solution was cooled to -78 °C and freshly titrated *n*-butyllithium (0.64 mL, 1.50 mmol, 6.0 equiv, 2.34 M in *n*-hexane) was added dropwise. After stirring for 1 h at -78 °C, the reaction mixture was additionally stirred for 3 h at room temperature. The colorless solution turned black during deprotonation.

Preparation of the 1,3-diamine 16:

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N,O*-acetal **15** (97 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and THF (3.0 mL). The solution was cooled to -50 °C and freshly prepared (5-methylfuran-2-yl)lithium (1.50 mmol, 6.0 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to slowly warm to room temperature overnight, then quenched with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) and diluted with dichloromethane (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3 → 1:1) afforded the desired product **16** as a colorless solid (102 mg, 93%, isolated *d.r.* 79:21 (**16a:16b**, 1,3-*syn*:1,3-*anti*), crude *d.r.* 79:21 (**16a:16b**, 1,3-*syn*:1,3-*anti*) as determined by ¹H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

Preparation and Analytical Data

c.) *Basic conditions: Magnesium-based nucleophile*

Preparation of the reagent (5-methylfuran-2-yl)magnesium chloride:⁵

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with freshly titrated TMP-MgCl·LiCl (1.99 mL, 1.65 mmol, 6.6 equiv, 0.83 M in THF/PhMe). 2-Methylfuran (0.13 mL, 1.50 mmol, 6.0 equiv) was added dropwise at room temperature. The solution was stirred for 24 h at room temperature.

Preparation of the 1,3-diamine **16:**

A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N,O*-acetal **15** (97 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and THF (3.0 mL). The solution was cooled to -50 °C and (5-methylfuran-2-yl)magnesium chloride (1.50 mmol, 6.0 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to slowly warm to room temperature overnight, then quenched with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) and diluted with dichloromethane (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 → 7:3 → 1:1) afforded the desired product **16** as a colorless solid (57 mg, 52%, isolated *d.r.* 53:47 (**16a**:**16b**), 1,3-*syn*:1,3-*anti*), crude *d.r.* 50:50 (**16a**:**16b**, 1,3-*syn*:1,3-*anti*) as determined by ¹H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

1,3-*syn*-1,3-diamine **16a**

m.p. 156 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.49.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 – 7.87 (m, 2H), 7.83 – 7.73 (m, 2H), 7.53 – 7.28 (m, 11H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.91 – 5.81 (m, 1H), 5.43 – 5.28 (m, 2H), 2.71 – 2.61 (m, 1H), 2.56 – 2.45 (m, 1H), 2.24 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 152.2, 151.1, 141.9, 134.3, 134.1, 131.9, 131.7, 128.9, 128.7, 128.7, 127.5, 127.3, 127.2, 126.4, 108.1, 106.6, 51.2, 46.1, 40.1, 13.7.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₂₈H₂₇N₂O₃ 439.2 [M+H]⁺; found 439.2 [M+H]⁺.

Anhang C

Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

Preparation and Analytical Data

HRMS (MALDI) m/z calcd for $C_{28}H_{26}N_2NaO_3$ 461.1836 $[M+Na]^+$; found 461.1829 $[M+Na]^+$.

IR (ATR, ν in cm^{-1}) 3292 (w), 1637 (m), 1603 (m), 1580 (m), 1541 (s), 1533 (s), 1506 (s), 1490 (m), 1447 (w), 1432 (m), 1383 (w), 1331 (m), 1283 (m), 1218 (m), 1156 (m), 1107 (m), 1075 (w), 1023 (m), 1002 (w), 951 (w), 924 (w), 867 (w), 785 (m), 764 (m), 690 (s), 662 (s), 616 (m), 550 (m).

1,3-anti-1,3-diamine 16b

The relative configuration of **16b** was unambiguously assigned via single crystal X-ray analysis.

m.p. 56 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.28.

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.50 – 7.26 (m, 11H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.90 – 5.81 (m, 1H), 5.31 – 5.18 (m, 2H), 2.75 – 2.57 (m, 2H), 2.23 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 166.9, 152.1, 151.3, 141.1, 134.4, 134.2, 131.7, 131.6, 129.0, 128.6, 128.6, 127.8, 127.2, 127.2, 127.0, 108.1, 106.5, 51.8, 46.2, 39.5, 13.7.

MS (ESI) m/z calcd for $C_{28}H_{27}N_2O_3$ 439.2 $[M+H]^+$; found 439.2 $[M+H]^+$.

HRMS (MALDI) m/z calcd for $C_{28}H_{26}N_2NaO_3$ 461.1836 $[M+Na]^+$; found 461.1829 $[M+Na]^+$.

IR (ATR, ν in cm^{-1}) 3309 (w), 2984 (w), 2923 (w), 650 (m), 1635 (s), 1602 (w), 1578 (w), 1544 (m), 1540 (m), 1537 (m), 1533 (m), 1525 (s), 1521 (s), 1516 (m), 1506 (w), 1489,02 (m), 1295 (w), 1259 (w), 1095 (w), 1074 (w), 1027 (m), 801 (w), 689 (s), 667 (s), 614 (m), 555 (m), 461 (w), 457 (w).

X-ray Data

4 X-ray Data

CCDC files 1507284-1507300 contain the supplementary crystallographic data for this paper and can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

The H atoms bonded to N in **11b** were refined using a riding model. In all other structures, the H atoms bonded to N were isotropically refined.

In **8a**, the N-H distances were restrained to 0.89(1)Å .

In **8c**, the 5-methoxy-2-thienyl-residue and one of the phenyl rings are mutually disordered with a site occupation factor of 0.565(7) for the major occupied site. The residual density in a cavity was suppressed using the *SQUEEZE* option in *PLATON*. The N-H distances were restrained to 0.88(1)Å .

In **8d**, one of the 5-methoxy-2-thienyl-residues is disordered over two positions with a site occupation factor of 0.661(3) for the major occupied site.

11b was a non-merohedral twin with a fractional contribution of the major domain of 0.718(7). The C-C distances in one of the phenyl rings were restrained to 1.40(1)Å and the bond angles in this ring were restrained to be equal. Furthermore, all six C atoms were restrained to lie in a common plane. The ADP's of all atoms were restrained to an isotropic behavior and the ADP components of bonded atoms were restrained to be similar.

In **14a**, two phenyl rings are disordered over two positions with a site occupation factor of 0.77(2) and 0.53(1), respectively, for the major occupied sites. The disordered atoms were restrained to an isotropic behaviour. Bond lengths and angles involving the disordered atoms were restrained to be equal. The residual density in a cavity was suppressed using the *SQUEEZE* option in *PLATON*.

In **16b**, the N-H distances were restrained to 0.90(1)Å and their isotropic displacement parameters were set to 1.2(U_{eq}) of the parent atom. The residual density in a cavity was suppressed using the *SQUEEZE* option in *PLATON*.

Anhang C

Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

X-ray Data

Table 1: Crystallographic data for **3b**, **7a** and **7b**.

	3b (manolikakes3) 1,2- <i>syn</i>	7a (ma 45) 1,2- <i>anti</i> -2,3- <i>syn</i>	7b (ma 48) 1,2- <i>anti</i> -2,3- <i>anti</i>
formula	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₂	C ₃₃ H ₃₄ N ₂ O ₅	C ₃₃ H ₃₄ N ₂ O ₅
M_r	372.45	538.62	538.62
color, shape	colorless, block	colorless, block	
crystal system	monoclinic	monoclinic	monoclinic
space group	P 2 ₁ /c	P 2 ₁ /c	P 2 ₁ /c
a [Å]	10.9969(10)	16.2583(8)	13.9135(7)
b [Å]	11.8906(11)	8.9359(3)	11.8443(5)
c [Å]	15.8497(14)	19.5450(10)	18.4125(10)
α [°]	90	90	90
β [°]	106.7960(10)	95.231(4)	108.518(4)
γ [°]	90.00	90	90
V [Å ³]	1984.1(3)	2827.7(2)	2877.2(3)
Z	4	4	4
D_{calcd} [g·cm ⁻³]	1.247	1.265	1.243
F(000)	792	1144	1144
μ [mm ⁻¹]	0.080	0.085	0.084
crystal size [mm ³]	0.50 x 0.54 x 0.20	0.370 x 0.360 x 0.260	0.230 x 0.210 x 0.210
rfIns collected	22416	30733	33804
Independent rfIns (R_{int})	4462 (0.0448)	6213 (0.0482)	6618 (0.0373)
data/restraints/parameters	4462 / 0 / 263	6213 / 0 / 373	6618 / 0 / 372
GOF on F^2	1.097	1.070	1.101
R_I , wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0592, 0.0988	0.0499, 0.1230	0.0471, 0.1108
R_I , wR_2 (all data)	0.0856, 0.1082	0.0625, 0.1294	0.0600, 0.1166
largest diff peak and hole [e Å ⁻³]	0.227 and -0.199	0.264 and -0.185	0.267 and -0.194

X-ray Data

Table 2: Crystallographic data for **7d**, **8a** and **8c**.

	7d (ma 47) 1,2- <i>syn</i> -2,3- <i>anti</i>	8a (ma 68) 1,2- <i>anti</i> -2,3- <i>syn</i>	8c (ma71) 1,2- <i>syn</i> -2,3- <i>syn</i>
formula	C ₃₃ H ₃₄ N ₂ O ₅ · CH ₂ Cl ₂	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₃ S	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₃ S · 1/2 CH ₂ Cl ₂
<i>M_r</i>	623.55	484.59	527.06
color, shape			
crystal system	monoclinic	monoclinic	trigonal
space group	P 2 ₁ /c	P 2 ₁ /c	P 3 ₂ 2 1
<i>a</i> [Å]	10.3241(10)	8.6571(3)	18.4813(6)
<i>b</i> [Å]	23.365(2)	29.4500(7)	18.4813(6)
<i>c</i> [Å]	13.7004(14)	10.2183(3)	16.4257(5)
<i>α</i> [°]	90	90	90
<i>β</i> [°]	99.642(8)	98.7924(9)	90
<i>γ</i> [°]	90	90	120
<i>V</i> [Å ³]	3258.2(5)	2574.56(13)	4858.7(3)
<i>Z</i>	4	4	6
<i>D_{calcd}</i> [g·cm ⁻³]	1.271	1.250	1.081
F(000)	1312	1024	1662
<i>μ</i> [mm ⁻¹]	0.242	1.376	0.210
crystal size [mm ³]	0.390 x 0.060 x 0.060	0.220 x 0.190 x 0.180	0.300 x 0.270 x 0.220
rflns collected	41413	36765	38699
Independent rflns (<i>R_{int}</i>)	6378 (0.1824)	4702 (0.0366)	6316 (0.0578)
data/restraints/parameters	6378 / 0 / 399	4702 / 2 / 325	6316 / 17 / 411
GOF on <i>F</i> ²	1.060	1.065	1.088
<i>R_i</i> , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> >2σ(<i>I</i>)]	0.1213, 0.2611	0.0490, 0.1449	0.0655, 0.1751
<i>R_i</i> , <i>wR</i> ₂ (all data)	0.2291, 0.3204	0.0513, 0.1471	0.0703, 0.1788
largest diff peak and hole [e Å ⁻³]	0.649 and -0.569	0.259 and -0.243	0.256 and -0.552

Anhang C

Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

X-ray Data

Table 3: Crystallographic data for **8d**, **11a** and **11b**.

	8d (ma77) 1,2- <i>syn</i> -2,3- <i>anti</i>	11a (ma5) 1,2- <i>anti</i> -2,3- <i>syn</i>	11b (ma8) 1,2- <i>anti</i> -2,3- <i>anti</i>
formula	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₃ S	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₃	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₃
<i>M_r</i>	484.59	452.53	452.53
color, shape	colorless, block	colorless, block	colorless, needle
crystal system	monoclinic	monoclinic	monoclinic
space group	P 2 ₁ /n	P2 ₁ /c	C2
<i>a</i> [Å]	19.7344(13)	8.0880(9)	22.490(7)
<i>b</i> [Å]	12.7882(6)	29.039(2)	5.1816(10)
<i>c</i> [Å]	20.2790(15)	10.3957(12)	20.190(7)
<i>α</i> [°]	90°	90	90
<i>β</i> [°]	97.031(6)°	98.253(9)	90.78(3)
<i>γ</i> [°]	90°	90	90
<i>V</i> [Å ³]	5079.3(6)	2416.3(4)	2352.6(12)
<i>Z</i>	8	4	4
<i>D_{calcd}</i> [g·cm ⁻³]	1.267	1.244	1.278
F(000)	2048	960	960
<i>μ</i> [mm ⁻¹]	0.161	0.081	0.083
crystal size [mm ³]	0.250 x 0.230 x 0.230	0.210 x 0.160 x 0.120	0.120 x 0.030 x 0.030
rfIns collected	27184	16293	11469
Independent rfIns (<i>R_{int}</i>)	9508 (0.0399)	4441 (0.1222)	4036 (0.1754)
data/restraints/parameters	9508 / 0 / 676	4441/0/317	4036/451/309
GOF on <i>F</i> ²	1.016	0.801	0.911
<i>R_I</i> , <i>wR₂</i> [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0575, 0.1276	0.0505, 0.0941	0.1175, 0.2733
<i>R_I</i> , <i>wR₂</i> (all data)	0.0983, 0.1431	0.1285, 0.1131	0.2285, 0.3480
largest diff peak and hole [e Å ⁻³]	0.348 and -0.340	0.185 and -0.207	0.471 and -0.328

X-ray Data

Table 4: Crystallographic data for **11c**, **11d** and **12a**.

	11c (ma7) 1,2- <i>syn</i> -2,3- <i>syn</i>	11d (ma6) 1,2- <i>syn</i> -2,3- <i>anti</i>	12a (ma37) 1,2- <i>anti</i> -2,3- <i>syn</i>
formula	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₃	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₃	C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₃
M_r	452.53	452.53	418.52
color, shape	colorless, needle	colorless, needle	colorless, block
crystal system	monoclinic	monoclinic	monoclinic
space group	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c	P2 ₁ /n
a [Å]	12.7136(13)	7.8226(8)	9.5688(6)
b [Å]	19.6481(16)	30.639(2)	10.3956(4)
c [Å]	10.0368(13)	10.1141(11)	23.8948(15)
α [°]	90	90	90
β [°]	104.806(9)	98.682(8)	96.847(5)
γ [°]	90	90	90
V [Å ³]	2423.9(5)	2396.3(4)	2359.9(2)
Z	4	4	4
D_{calc} [g·cm ⁻³]	1.240	1.254	1.178
F(000)	960	960	896
μ [mm ⁻¹]	0.080	0.081	0.077
crystal size [mm ³]	0.240 x 0.110 x 0.030	0.170 x 0.030 x 0.030	0.290 x 0.270 x 0.190
rflns collected	19881	12524	23426
Independent rflns (R_{int})	4554 (0.1296)	4204 (0.0983)	4712 (0.0398)
data/restraints/parameters	4554 / 0 / 317	4204 / 0 / 317	4712 / 0 / 290
GOF on F^2	1.037	0.824	1.032
R_1, wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0630, 0.1608	0.0536, 0.1089	0.0476, 0.1111
R_1, wR_2 (all data)	0.0837, 0.1724	0.1216, 0.1274	0.0651, 0.1187
largest diff peak and hole [e Å ⁻³]	0.555 and -0.251	0.194 and -0.196	0.362 and -0.304

Anhang C

Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

X-ray Data

Table 5: Crystallographic data for **12b**, **12c** and **12d**.

	12b (ma19) 1,2- <i>anti</i> -2,3- <i>anti</i>	12c (ma74) 1,2- <i>syn</i> -2,3- <i>syn</i>	12d (ma78) 1,2- <i>syn</i> -2,3- <i>anti</i>
formula	C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₃	C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₃	C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₃
<i>M_r</i>	418.52	418.52	418.52
color, shape	colorless, block	colorless, block	colorless, block
crystal system	monoclinic	monoclinic	monoclinic
space group	P2 ₁ /c	C 2/c	P 2 ₁ /c
<i>a</i> [Å]	15.2433(13)	17.3068(6)	11.5919(7)
<i>b</i> [Å]	10.1136(6)	12.0144(4)	14.5845(7)
<i>c</i> [Å]	14.9430(12)	22.5999(7)	13.8674(9)
<i>α</i> [°]	90	90	90
<i>β</i> [°]	94.937(7)	96.044(3)	97.872(5)
<i>γ</i> [°]	90	90	90
<i>V</i> [Å ³]	2295.1(3)	4673.1(3)	2322.4(2)
<i>Z</i>	4	8	4
<i>D_{calcd}</i> [g·cm ⁻³]	1.211	1.190	1.197
F(000)	896	1792	896
<i>μ</i> [mm ⁻¹]	0.079	0.078	0.078
crystal size [mm ³]	0.210 x 0.160 x 0.150	0.250 x 0.230 x 0.190	0.190 x 0.180 x 0.160
rfIns collected	20956	26559	27899
Independent rfIns (<i>R_{int}</i>)	4030 (0.1021)	5029 (0.0387)	5334 (0.0308)
data/restraints/parameters	4030 / 0 / 289	5029 / 0 / 290	5334 / 0 / 289
GOF on <i>F</i> ²	1.036	1.069	1.090
<i>R_I</i> , <i>wR₂</i> [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0509, 0.1070	0.0525, 0.1341	0.0455, 0.1094
<i>R_I</i> , <i>wR₂</i> (all data)	0.0781, 0.1169	0.0611, 0.1396	0.0586, 0.1152
largest diff peak and hole [e Å ⁻³]	0.201 and -0.178	0.292 and -0.209	0.206 and -0.201

X-ray Data

Table 6: Crystallographic data for **14a** and **16b**.

	14a (ma26) 1,3- <i>syn</i>	16b (ma51) 1,3- <i>anti</i>
formula	C ₃₀ H ₃₀ N ₂ O ₃	C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₃
M_r	466.56	438.51
color, shape	yellow, block	colorless, block
crystal system	trigonal	triclinic
space group	R -3 :H	P -1
a [Å]	26.495(2)	9.7150(18)
b [Å]	26.495(2)	11.622(2)
c [Å]	25.840(2)	13.280(2)
α [°]	90	64.317(12)
β [°]	90	86.248(15)
γ [°]	120	74.246(13)
V [Å ³]	15709(3)	1298.2(4)
Z	18	2
D_{calcd} [g·cm ⁻³]	0.888	1.122
F(000)	4464	464
μ [mm ⁻¹]	0.057	0.073
crystal size [mm ³]	0.210 x 0.170 x 0.130	0.210 x 0.130 x 0.100
rflns collected	27244	9617
Independent rflns (R_{int})	6164 (0.1084)	4563 (0.0909)
data/restraints/parameters	6164 / 240 / 399	4563 / 2 / 305
GOF on F^2	0.973	0.901
R_I , wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.1185, 0.2862	0.0770, 0.1536
R_I , wR_2 (all data)	0.2316, 0.3575	0.1683, 0.1859
largest diff peak and hole [e Å ⁻³]	0.246 and -0.184	0.424 and -0.220

Anhang C

Publikation: Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters

References

5 References

- (1) For synthesis of (*E*)-*N*-(prop-1-en-1-yl)benzamide and (*Z*)-*N*-(prop-1-en-1-yl)benzamide see: Halli, J.; Kramer, P.; Bechthold, M.; Manolikakes, G. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3321-3324.
- (2) For synthesis of *N*-vinylbenzamide, see: Tu, S.; Zhang, C. *Org. Process Res. Dev.*, **2015**, *19*, 2045-2049.
- (3) For the synthesis of *N*-(2-methylprop-1-en-1-yl)benzamide, see: Couture, A.; Dubiez, R.; Lablache-Combier, A. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 714-717.
- (4) For synthesis of *N*-acyl-*N,O*-acetals as *N*-acylimine precursors, see: Halli, J.; Hofman, K.; Beisel, T.; Manolikakes, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4624-4627.
- (5) Krasovskiy, A.; Krasovskaya, V.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 2958-2961.
- (6) For deprotonation of 2-methylfuran, see: Sasabe, M.; Houda, Y.; Takagi, H.; Sugane, T.; Bo, X.; Yamamura, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3786-3790.
- (7) For deprotonation of 2-methoxythiophen, see: a.) Yoshimatsu, M.; Sakai, M.; Moriura, E. *Eur. J. Org. Chem.*, *2007*, 498-507; b.) Do, C. V.; Faouzi, A.; Barette, C.; Farce, A.; Fauvarque, M.-O.; Colomb, E.; Catry, L.; Berthier-Vergnes, O.; Haftek, M.; Barret, R.; Lomberget, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 174-180.
- (8) Neuwald, B.; Falivene, L.; Caporaso, L.; Cavallo, L.; Mecking, S. *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 17773-17788.

5.4 Anhang D

5.4.1 Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Bi(OTf)₃-Catalyzed Diastereoselective One-Pot Synthesis of 1,3-Diamines With Three Continuous Stereogenic Centers

Juliette Halli, Philipp Kramer, Jennifer Grimmer, Kamil Hofman, Georg Manolikakes*,

5.4.1.1 General Information

5.4.1.1.1 Experimental methods

Reactions All reactions were performed without any precautions to exclude ambient air or moisture. All yields refer to isolated yields of compounds estimated to be > 95% pure as determined by ¹H-NMR.

Chromatography 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, iodine, cerium ammonium molybdate (CAM) or vanillin.

Solvents 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 MS4Å under an atmosphere of argon. Solvents for column chromatography were technical standard.

Materials All starting materials, which were obtained from commercial sources, were used without further purification. All enamides, respectively -carbamates and *N,O*-acetals were synthesized according to literature (*Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4624. and *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 3321.). Anhydrous Bi(OTf)₃ was obtained from different providers and used directly. No special precautions were taken to avoid exposure of Bi(OTf)₃ to moisture. Therefore, we cannot rule out the formation of Bi(OTf)₃·xH₂O during storage. Indeed, depending on the provider and storage time (or even the time for weighting out a defined amount for elemental analysis) Bi(OTf)₃ contained up to six molecules of water. However, no changes in catalytic activity and yield even upon prolonged storage (>1 year) were observed. Therefore, the amount of Bi(OTf)₃ used is always calculated on anhydrous Bi(OTf)₃. The actual catalyst loading for particular reactions might be slightly lower, depending on the batch quality and storage time.

5.4.1.1.2 Analytical Data and Instrumentation

NMR spectroscopy Proton nuclear magnetic resonance spectra (¹H NMR) and carbon spectra (¹³C NMR) were recorded at 300, 400 or 500 MHz (¹H) and 75, 101 or 126 MHz (¹³C), respectively. Chemical shifts are reported as δ - values relative to the residual CDCl₃- or DMSO-d₆ - peak (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

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

follows: s = singlet; d = doublet; t = triplet; q = quartet; sp = septet; m = multiplet; dd = doublet of doublets and dt = doublet of triplets.

Melting points. Melting points are reported uncorrected.

Mass spectrometry. 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.

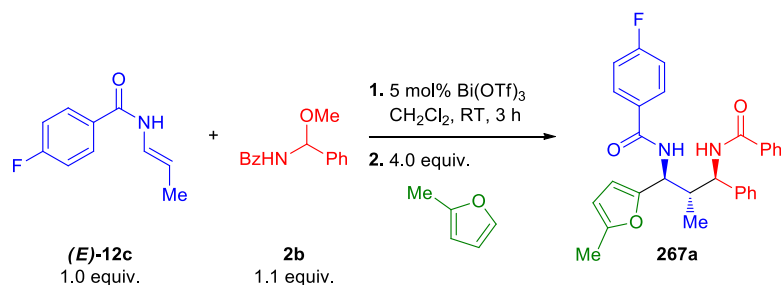
Infrared spectroscopy. Infrared spectra (IR) of neat substances were recorded on a FT-IR (Fourier transform infrared spectroscopy) spectrometer equipped with a diamond universal ATR sampling technique (attenuated total reflectance). The absorption bands are reported in wave numbers (ν in cm^{-1}).

Diastereomeric ratio. The diastereomeric ratios (dr) were determined via ^1H NMR (500 MHz and 600 MHz) analysis of the unpurified product after aqueous workup and after isolation via column chromatography. A diastereomeric ratio of $dr > 98:2$ indicates that no other isomer was observed in the spectra.

5.4.1.2 Preparation and Analytical Data

5.4.1.2.1 Substrate scope of different enamides

Synthesis of 1,3-diamine **267a**



A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)₃ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-12b** (90 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2b** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**256**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9:1 → 4:1 → 7:3) afforded the desired product **267a** as a colorless solid (229 mg, 97%, isolated *dr* >98:<2, crude *dr* >98:<2 as determined by ¹H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. 202 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.45.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.73 (m, 4H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.42 (dd, *J* = 10.3, 4.7 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 3H), 5.99 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.82 – 5.66 (m, 1H), 5.48 (dd, *J* = 9.4, 5.5 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J* = 14.7, 5.4 Hz, 1H), 3.21 – 2.90 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 166.4, 165.0 (d, *J* = 252.0 Hz), 151.5, 151.4, 141.4, 134.0, 131.8, 130.2 (d, *J* = 3.1 Hz), 129.7 (d, *J* = 9.0 Hz), 129.1, 128.6, 127.5, 127.3, 126.5, 115.7, 115.5, 107.2, 106.8, 55.8, 50.8, 41.6, 16.8, 13.7.

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -108.09 (tt, *J* = 8.5, 5.3 Hz).

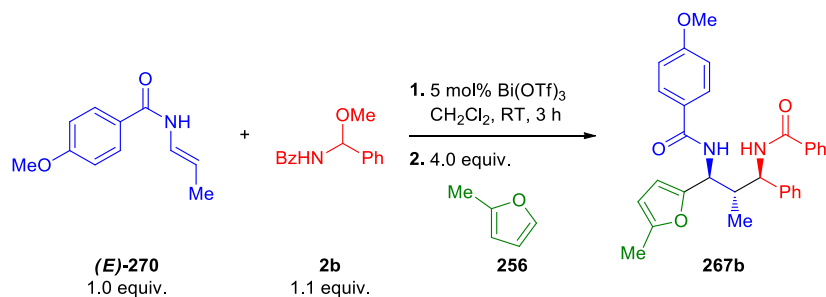
MS (ESI) *m/z* calcd for C₂₉H₂₆FN₂O₃ 469.2 [M-H]⁻; found 469.3 [M-H]⁻.

HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C₂₉H₂₇FN₂KO₃ 509.1637 [M+K]⁺; found 509.1626 [M+K]⁺.

IR (ATR): 3306 (m), 1640 (s), 1604 (m), 1579 (w), 1560 (w), 1542 (s), 1456 (w), 1355 (w), 1327 (m), 1293 (w), 1228 (m), 1160 (m), 1118 (m), 1027 (w), 845 (m), 798 (m), 762 (m), 702 (s), 646 (m), 626 (m).

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Synthesis of 1,3-diamine **267b**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-270** (96 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2b** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**256**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9:1 → 4:1 → 7:3) afforded the desired product **267b** as a colorless solid (241 mg, 99%, isolated *dr* >98:<2, crude *dr* 97:3 determined by ^1H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. 87 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.37.

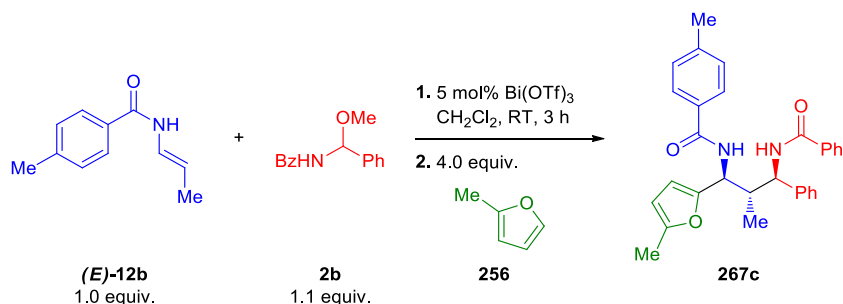
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.88 – 7.83 (m, 2H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.55 – 7.40 (m, 3H), 7.34 (dd, $J = 14.8, 8.5$ Hz, 3H), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.19 – 7.08 (m, 2H), 6.96 – 6.86 (m, 2H), 6.01 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.77 – 5.71 (m, 1H), 5.47 (dd, $J = 9.3, 5.9$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J = 9.3, 7.6$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.13 – 2.96 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 167.0, 162.5, 151.5, 151.4, 141.6, 134.1, 131.7, 129.1, 129.0, 128.6, 127.4, 127.2, 126.4, 126.3, 113.8, 107.4, 106.7, 55.8, 55.6, 50.5, 41.8, 16.7, 13.7).

MS (ESI) *m/z* calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ 481.2 [M-H]⁻; found 481.2 [M-H]⁻.

HRMS (MALDI) *m/z* calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{NaN}_2\text{O}_4$ 505.2098 [M+Na]⁺; found 505.2096 [M+Na]⁺.

IR (ATR): 3284 (m), 2947 (w), 1637 (s), 1605 (s), 1531 (s), 1495 (s), 1455 (m), 1310 (m), 1252 (s), 1178 (m), 1110 (w), 1074 (w), 1026 (m), 944 (w), 896 (w), 844 (m), 787 (m), 767 (m), 698 (s), 630 (m), 607 (w), 583 (m), 534 (w).

Synthesis of 1,3-diamine **267c**

A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)₃ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)**-**12b** (88 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2b** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**256**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9:1 → 4:1 → 7:3) afforded the desired product **267c** as a colorless foam (233 mg, 99%, isolated *dr* >98:<2, crude *dr* >98:<2 as determined by ¹H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. 86 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.39.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.94 – 7.83 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 – 7.48 (m, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 4H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 6.02 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.80 – 5.71 (m, 1H), 5.47 (dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J* = 9.2, 7.6 Hz, 1H), 3.10 – 2.96 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.5, 167.5, 151.5, 151.4, 142.2, 141.6, 134.1, 131.7, 131.2, 129.2, 129.0, 128.6, 127.4, 127.3, 127.3, 126.4, 107.5, 106.7, 55.8, 50.5, 41.8, 21.6, 16.6, 13.7.

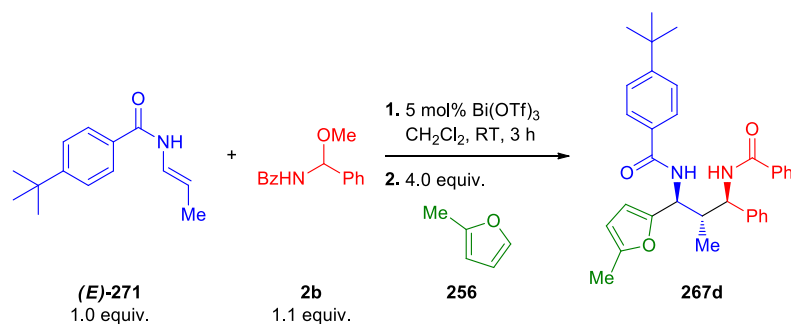
MS (ESI) *m/z* calcd for C₃₀H₂₉N₂O₃ 465.2 [M-H]⁻; found 465.3 [M-H]⁻.

HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C₃₀H₃₀N₂NaO₃ 489.2149 [M+Na]⁺; found 489.2149 [M+Na]⁺.

IR (ATR): 3281 (w), 2949 (m), 1638 (s), 1530 (s), 1490 (s), 1454 (m), 1381 (w), 1314 (m), 1187 (w), 1143 (w), 1074 (m), 1046 (m), 1023 (m), 895 (w), 837 (w), 786 (m), 756 (m), 699 (s), 634 (w), 582 (m).

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Synthesis of 1,3-diamine **267d**

A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)₃ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide (*E*-**271**) (109 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2b** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**256**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9:1 → 4:1 → 7:3) afforded the desired product **267d** as a colorless foam (208 mg, 82%, isolated *dr* >98:<2, crude *dr* >98:<2 as determined by ¹H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

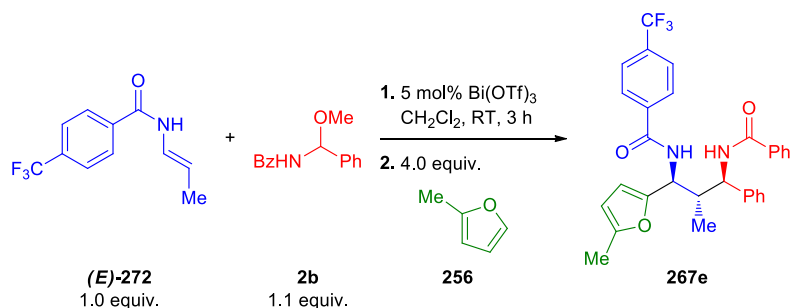
m.p. 96 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.38.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.88 – 7.80 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 4H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 6.00 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.76 – 5.67 (m, 1H), 5.50 (dd, *J* = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 5.37 – 5.26 (m, 1H), 3.09 – 2.97 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.5, 167., 155.3, 151.5, 151.4, 141.5, 134.1, 131.7, 131.2, 129.0, 128.5, 127.3, 127.3, 127.1, 126.5, 125.6, 107.3, 106.7, 55.9, 50.6, 41.7, 35.1, 31.32, 16.6, 13.7.

IR (ATR): 3285 (w), 2960 (w), 1652 (s), 1636 (s), 1538 (s), 1531 (s), 1505 (s), 1489 (s), 1456 (m), 1362 (m), 1319 (m), 1270 (m), 1147 (w), 1073 (w), 1022 (m), 1000 (w), 950 (w), 851 (m), 777 (m), 698 (s), 633 (s), 581 (s).

Synthesis of 1,3-diamine **267e**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-272** (115 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2b** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**256**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9:1 \rightarrow 4:1) afforded the desired product **267e** as a colorless solid (251 mg, 96%, isolated *dr* >98:<2, crude *dr* >98:<2 determined by ^1H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. 81 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.55.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.78 – 7.69 (m, 5H), 7.53 – 7.27 (m, 7H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 6.96 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 3.1, 0.6 Hz, 1H), 5.74 – 5.67 (m, 1H), 5.53 (dd, J = 9.4, 4.9 Hz, 1H), 5.34 – 5.24 (m, 1H), 3.17 – 3.03 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

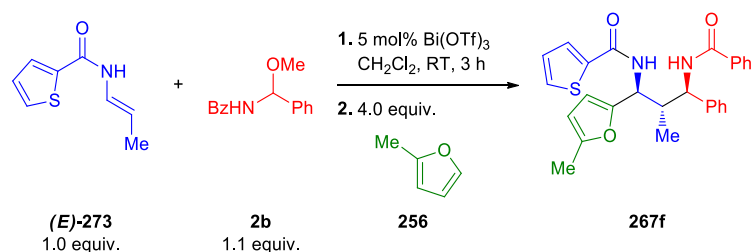
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 167.7, 166.2, 151.5, 151.4, 141.2, 137.3, 133.9, 133.4 (q, J = 32.6 Hz), 131.9, 127.9, 127.9 (dd, J = 246.8, 77.5 Hz), 127.7, 125.7 (q, J = 3.7 Hz), 125.0, 122.8, 107.0, 106.8, 55.9, 51.0, 41.4, 16.8, 13.7.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -62.92 – -62.96 (m).

IR (ATR): 3288 (w), 3064 (w), 2971 (w), 1641 (m), 1603 (w), 1579 (w), 1534 (s), 1507 (m), 1490 (m), 1454 (w), 1408 (w), 1321 (s), 1217 (w), 1167 (m), 1127 (s), 1066 (s), 1048 (m), 1017 (m), 1002 (w), 965 (w), 881 (w), 858 (m), 788 (m), 767 (m), 741 (w), 698 (s), 633 (m), 583 (m).

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Synthesis of 1,3-diamine **267f**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (8 mg, 0.0125 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-273** (42 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**256**) (0.09 mL, 1.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9:1 → 4:1 → 7:3) afforded the desired product **267f** as a colorless solid (125 mg, 99%, isolated *dr* >98:<2, crude *dr* >98:<2 determined by ^1H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. 71 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.43.

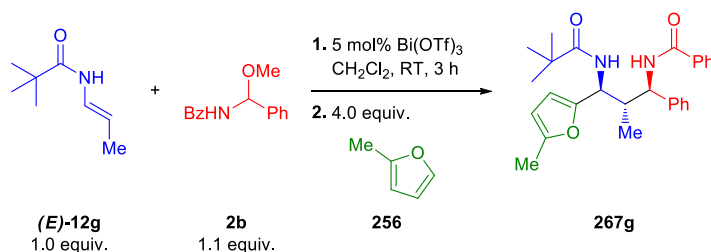
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.77 – 7.72 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 3.7, 0.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 3H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 13.2, 5.4 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 4.9, 3.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.73 – 5.66 (m, 1H), 5.47 (dd, J = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.13 – 2.99 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 162.1, 151.5, 151.3, 141.2, 139.1, 134.0, 131.7, 130.6, 129.0, 128.5, 128.4, 127.8, 127.5, 127.2, 126.7, 107.1, 106.8, 56.0, 50.6, 41.6, 16.6, 13.6.

MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 457.2 [M-H]⁻; found 457.3 [M-H]⁻.

HRMS (MALDI) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 481.1555 [M+Na]⁺; found 481.1556 [M+Na]⁺.

IR (ATR): 3285 (m), 3069 (w), 2941 (m), 1633 (s), 1602 (m), 1532 (s), 1489 (m), 1455 (w), 1419 (w), 1356 (m), 1307 (m), 1246 (w), 1216 (m), 1130 (m), 1075 (w), 1023 (m), 1002 (m), 964 (w), 942 (w), 847 (w), 786 (m), 765 (m), 700 (s), 669 (m), 584 (m), 529 (w), 497 (m).

Synthesis of 1,3-diamine **267g**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-12g** (71 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2b** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**256**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9:1 \rightarrow 4:1 \rightarrow 7:3) afforded the desired product **267g** as a colorless solid (170 mg, 79%, isolated *dr* 91:7:2:0, crude *dr* 77:18:5:0 as determined by ^1H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. 136 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.45.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.83 – 7.78 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.25 – 7.23 (m, 2H), 6.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.23 (ddd, J = 17.3, 9.1, 6.8 Hz, 2H), 2.92 (dq, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.14 (s, J = 56.3 Hz, 9H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 178.7, 167.3, 141.7, 134.2, 131.6, 129.0, 128.5, 127.4, 127.3, 126.7, 107.2, 106.7, 55.7, 50.2, 41.0, 39.0, 27.5, 16.3, 13.7.

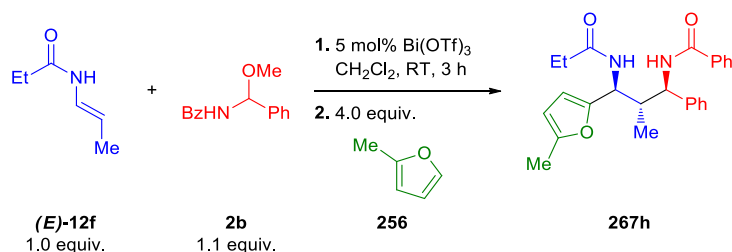
MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ 433.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found 433.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (MALDI) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{NaO}_3$ 455.2305 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; found 455.2299 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (ATR): 3259 (m), 3065 (w), 2959 (m), 2924 (m), 2872 (w), 1652 (s), 1635 (s), 1604 (w), 1538 (s), 1533 (s), 1521 (m), 1507 (m), 1491 (m), 1456 (m), 1399 (w), 1379 (w), 1368 (m), 1350 (w), 1324 (m), 1271 (w), 1239 (m), 1211 (m), 1146 (w), 1074 (w), 1049 (w), 1021 (m), 948(m), 915(m), 802 (m), 786 (m), 767 (m), 700 (s), 670 (s), 587 (m), 566 (m), 528 (m), 503 (w), 455 (w).

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Synthesis of 1,3-diamine **267h**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-12f** (57 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2b** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**256**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9:1 \rightarrow 4:1 \rightarrow 7:3 \rightarrow 1:1) afforded the desired product **267h** as a colorless solid (151 mg, 75%, isolated *dr* 71:29, crude *dr* 78:22 as determined by ^1H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. 143 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.22.

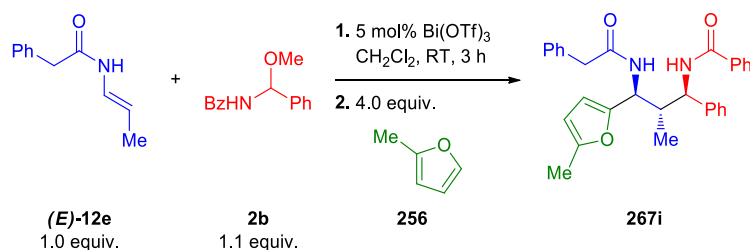
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 4H), 7.22 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.40 (dd, J = 9.4, 6.0 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.92 (h, J = 6.8 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.05 – 1.85 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.95 – 0.85 (m, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 173.9, 167.4, 151.7, 151.1, 142.0, 134.2, 131.7, 128.8, 128.7, 127.4, 127.1, 126.2, 107.8, 106.6, 55.4, 49.9, 41.7, 29.7, 16.7, 13.7, 9.4.

MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ 405.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found 405.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (MALDI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_3$ 427.1989 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; found 427.1992 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (ATR): 3253 (m), 3061 (w), 2973(w), 2937 (w), 2879 (w), 1663 (s), 1653(s), 1635 (m), 1626 (s), 1603 (m), 1579 (m), 1564 (s), 1559 (s), 1541 (s), 1538 (s), 1533 (s), 1515 (m), 1507(m), 1495(s), 1489 (s), 1471 (m), 1463 (m), 1377 (m), 1345 (m), 1319 (m), 1283 (m), 1248 (m), 1187 (m), 1161 (w), 1103 (m), 1071 (m), 1051(w), 1024 (s), 1000 (m), 939 (m), 919 (m), 891(m), 871 (w), 797 (s), 743 (s), 694 (s), 667 (s), 626 (m), 539 (m), 475 (m), 456 (w).

Synthesis of 1,3-diamine **267i**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-12e** (88 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2b** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**256**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9:1 \rightarrow 4:1 \rightarrow 7:3) afforded the desired product **267i** as a colorless solid (226 mg, 97%, isolated *dr* 71:29, crude *dr* 82:18 as determined by ^1H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. 184 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.38.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 3H), 7.38 - 7.23 (m, 9H), 7.05 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.32 (dd, J = 9.2, 6.6 Hz, 1H), 5.19 – 5.03 (m, 1H), 3.42 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.82 (h, J = 6.8 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 167.3, 151.6, 150.7, 141.9, 134.6, 134.2, 131.7, 129.6, 129.0, 128.9, 128.6, 127.4, 127.4, 127.2, 126.3, 107.6, 106.5, 55.4, 50.3, 43.7, 41.8, 16.5, 13.6.

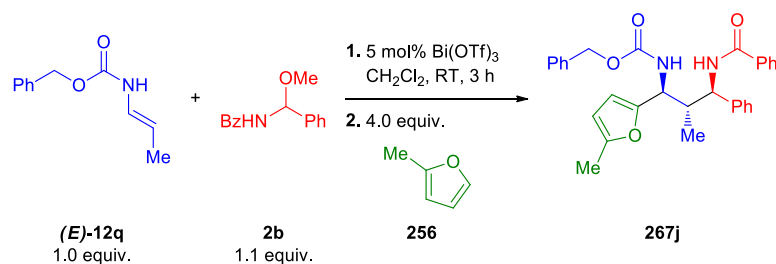
MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$ 467.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found 467.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (MALDI) m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_3$ 488.2149 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; found 489.2139 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (ATR): 3370 (w), 3243 (w), 1661 (m), 1634 (s), 1562 (w), 1534 (s), 1491 (m), 1456 (m), 1419 (w), 1380 (w), 1325 (m), 1244 (m), 1216 (w), 1172 (m), 1121 (w), 1074 (w), 1024 (m), 996 (m), 972 (w), 953 (m), 799 (m), 784 (m), 767 (s), 704 (s), 693 (s), 642 (m), 587 (m), 558 (m), 517 (m).

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Synthesis of 1,3-diamine **267j**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enecarbamate **(E)-12q** (96 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2b** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**256**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9:1 → 4:1 → 7:3) afforded the desired product **267j** as a colorless solid (207 mg, 86%, isolated *dr* 65:35, crude *dr* 59:41 as determined by ^1H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. 64 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.53.

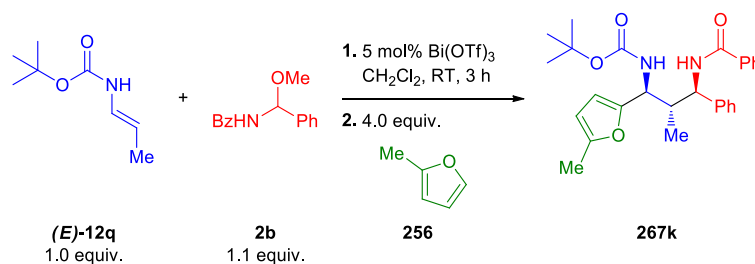
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90 – 7.79 (m, 2H), 7.47 (dq, $J = 14.3, 7.1$ Hz, 3H), 7.38 – 7.29 (m, 10H), 7.23 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.85 – 5.73 (m, 1H), 5.58 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 9.1, 7.6$ Hz, 1H), 5.07 (q, $J = 12.1$ Hz, 2H), 4.94 (dd, $J = 9.2, 6.2$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 13.4, 6.8$ Hz, 1H), 2.22 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 0.92 – 0.85 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 156.4, 151.7, 150.8, 141.6, 136.3, 134.3, 131.7, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.4, 127.3, 127.3, 126.5, 107.8, 106.6, 67.3, 55.6, 52.0, 42.3, 15.8, 13.6.

MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ 481.2 [M-H] $^-$; found 481.3 [M-H] $^-$.

HRMS (MALDI) m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{KN}_2\text{O}_4$ 521.1837 [M+K] $^+$; found 521.1830 [M+K] $^+$.

IR (ATR) 3293, 2946, 2033, 2017, 2000, 1984, 1968, 1952, 1701, 1641, 1524, 1490, 1453, 1308, 1233, 1139, 1065, 1023, 747, 696, 581, 482.

Synthesis of 1,3-diamine **267k**

A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)₃ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enecarbamate **(E)-12s** (79 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2b** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**256**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1 → 4:1) afforded the desired product **267k** as a colorless foam (168 mg, 75%, isolated *dr* 63:37, crude *dr* 68:32 as determined by ¹H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. 71 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 4:1) 0.55.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.39 – 7.29 (m, 5H), 7.23 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.28 – 5.21 (m, 2H), 4.88 (dd, *J* = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 2.85 – 2.77 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 167.1, 155.9, 151.5, 151.2, 141.9, 134.4, 131.6, 128.8, 128.5, 127.4, 127.1, 126.6, 107.7, 106.5, 80.1, 55.8, 51.5, 42.1, 28.6, 15.8, 13.7.

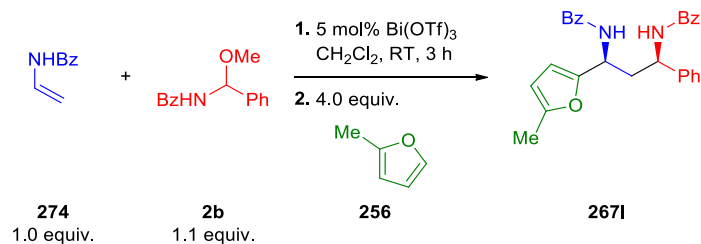
MS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₂₇H₃₃N₂O₄: 449.24; found: 449.29.

HRMS (MALDI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₇H₃₂N₂NaO₄: 471.2260; found: 471.2250.

IR (ATR) 3301 (m), 2973 (m), 1703 (m), 1688 (m), 1653 (m), 1642 (s), 1603 (w), 1575 (m), 1562 (m), 1525 (m), 1521 (m), 1506 (m), 1490 (s), 1455 (w), 1391 (m), 1366 (m), 1312 (m), 1248 (s), 1165 (s), 1063 (s), 1044 (w), 1020 (s), 964 (m), 941 (m), 863 (w), 785 (w), 765 (m), 700 (s), 667 (w), 581 (w), 539 (w), 522 (w), 516 (s), 457 (w).

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Synthesis of 1,3-diamine **267I**

A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)₃ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **274** (74 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2b** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9:1 → 4:1 → 7:3) afforded the desired product **267I** as a colorless foam (110 mg, 50%, isolated *dr* 91:9, crude *dr* 90:10 as determined by ¹H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. 160 °C.

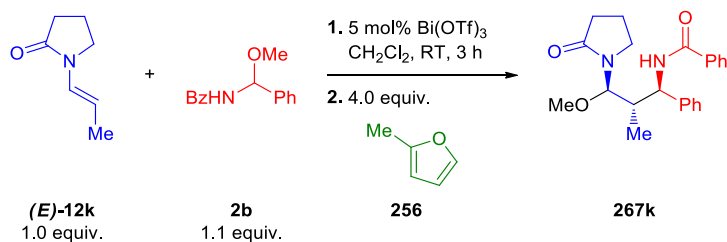
R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.33.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 – 7.88 (m, 2H), 7.86 – 7.74 (m, 2H), 7.55 – 7.28 (m, 11H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.89 – 5.83 (m, 1H), 5.43 – 5.25 (m, 2H), 2.66 (ddd, *J* = 14.3, 8.9, 5.4 Hz, 1H), 2.51 (ddd, *J* = 14.2, 7.3, 5.0 Hz, 1H), 2.24 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 167.3, 152.2, 151.1, 141.92, 134.3, 134.1, 131.9, 131.7, 128.9, 128.7, 128.7, 127.6, 127.4, 127.2, 126.4, 108.1, 106.7, 51.2, 46.1, 40.2, 13.7.

MS (ESI) *m/z* calcd for C₂₈H₂₅N₂O₃ 437.2 [M-H]⁻; found 437.2 [M-H]⁻.

Analytical data are consistent with literature.

Synthesis of 1,3-diamine **267k**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-12k** (63 mg, 0.50 mmol (0.5 M in CH_2Cl_2 , 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2b** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**256**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9:1 → 4:1 → 7:3) afforded the desired product **267k** as a colorless solid (64 mg, 38%, isolated *dr* >98:<2:0:0).

m.p. 158 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.15.

¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 8.20 – 8.15 (m, 2H), 7.60 – 7.46 (m, 3H), 7.26 (s, 4H), 7.23 – 7.12 (m, 1H), 5.64 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.08 – 2.98 (m, 1H), 2.61 (dq, *J* = 13.5, 6.7, 1.8 Hz, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 2.26 (ddd, *J* = 17.0, 9.8, 7.1 Hz, 1H), 1.88 (ddd, *J* = 17.0, 9.8, 5.8 Hz, 1H), 1.67 – 1.50 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.91 – 0.76 (m, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 177.6, 167.4, 141.5, 134.0, 131.7, 128.7, 128.5, 127.6, 126.7, 125.2, 86.0, 56.2, 54.6, 41.9, 41.4, 31.6, 17.3, 16.6.

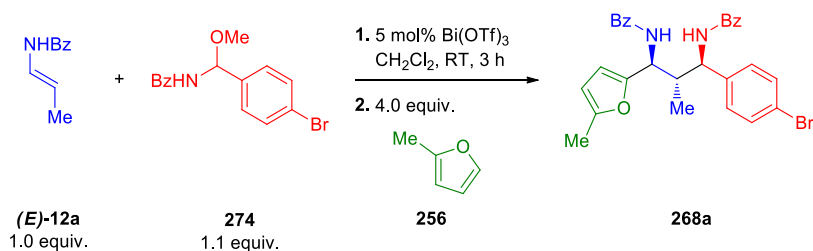
MS (ESI) *m/z* calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ 481.2 [M-H]⁻; found 481.3 [M-H]⁻.

HRMS (MALDI) *m/z* calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{KN}_2\text{O}_4$ 521.1837 [M+K]⁺; found 521.1830 [M+K]⁺.

IR (ATR): 3298 (w), 2923 (w), 1748 (w), 1662 (s), 1603 (w), 1578 (w), 1547 (m), 1491 (m), 1459 (m), 1424 (m), 1369 (m), 1344 (m), 1287 (m), 1202 (m), 1162 (m), 1111 (m), 1087 (s), 1029 (m), 971 (m), 918 (m), 889 (w), 852 (w), 802 (w), 779 (m), 744 (m), 695 (s), 641 (m), 615 (m), 577 (m), 542 (m), 501 (w), 466 (w).

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

5.4.1.2.2 Substrate scope of different *N,O*-acetalsSynthesis of 1,3-diamine **268a**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-12a** (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **274** (176 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**256**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1 \rightarrow 4:1) afforded the desired product **268a** as a colorless foam (223 mg, 84%, isolated *dr* >98:<2, crude *dr* >98:<2 as determined by ^1H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. 93 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 4:1) 0.29.

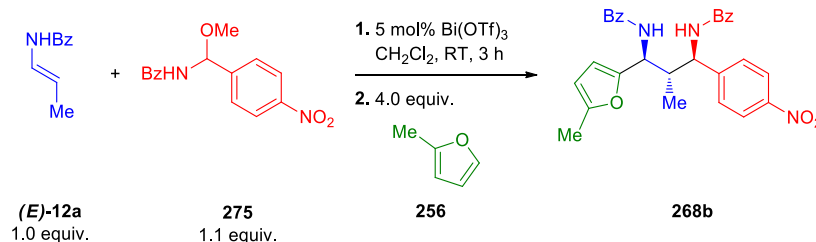
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.00 – 7.96 (m, 2H), 7.72 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.61 – 7.58 (m, 2H), 7.55 – 7.46 (m, 4H), 7.41 (dd, J = 10.6, 4.7 Hz, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.82 – 5.80 (m, 1H), 5.39 (ddd, J = 13.0, 9.2, 6.7 Hz, 2H), 2.98 (sext, J = 6.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 167.4, 167.4, 151.9, 150.6, 140.9, 133.9, 133.7, 132.0, 132.0, 131.8, 128.7, 128.6, 128.0, 127.5, 127.1, 120.9, 108.1, 106.7, 55.2, 50.5, 42.0, 16.6, 13.7.

MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{BrN}_2\text{O}_3$ 531.1; found 531.2.

HRMS (MALDI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{NaO}_3$ 553.1103; found 553.1091.

IR (ATR) 3282 (m), 3060 (m), 1639 (s), 1602 (m), 1579 (w), 1564 (s), 1537 (s), 1525 (w), 1520 (m), 1516 (m), 1486 (s), 1383 (w), 1311 (s), 1216 (m), 1143 (w), 1074 (m), 1023 (m), 1010 (s), 940 (w), 902 (m), 825 (m), 788 (s), 697 (s), 666 (m), 616 (w), 581 (s), 506 (m).

Synthesis of 1,3-diamine 268b

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-12a** (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **275** (157 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**256**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1 \rightarrow 4:1) afforded the desired product **268b** as a colorless foam (160 mg, 64%, isolated *dr* >98:<2, crude *dr* >98:<2 as determined by ^1H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. 91 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 4:1) 0.24.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 3H), 7.43 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 7.37 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 6.86 bs, 1H), 6.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.46 – 5.40 (m, 1H), 5.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.02 – 2.94 (m, 1H), 2.19 (d, J = 9.7 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 167.4, 167.2, 152.0, 149.6, 149.3, 146.6, 133.5, 133.0, 132.0, 131.8, 128.6, 128.3, 127.4, 127.1, 126.8, 123.6, 108.6, 106.5, 55.4, 50.2, 42.0, 16.0, 13.5.

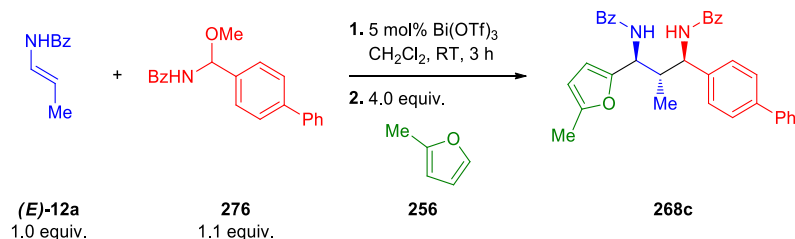
MS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{H}$]⁺ calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5$ 489.2; found: 489.3.

HRMS (MALDI) m/z [$\text{M} + \text{K}$]⁺ calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{KN}_3\text{O}_5$ 536.1588; found: 536.1577.

IR (ATR) 3283 (m), 2938 (m), 1640 (s), 1603 (m), 1579 (w), 1561 (m), 1520 (s), 1516 (s), 1487 (s), 1343 (s), 1184 (w), 1142 (w), 1108 (w), 1077 (w), 1023 (m), 1001 (w), 950 (m), 903 (w), 853 (m), 793 (m), 755 (w), 744 (w), 698 (s), 582 (m), 545 (w), 506 (m).

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Synthesis of 1,3-diamine **268c**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-12a** (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **276** (175 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**256**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1 \rightarrow 4:1) afforded the desired product **268c** as a colorless foam (224 mg, 85%, isolated *dr* >98:<2, crude *dr* >98:<2 as determined by ^1H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. 95 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 4:1) 0.25.

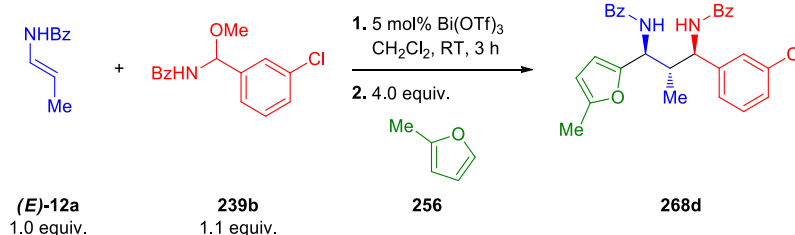
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 7.52 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 10H), 7.37 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.53 – 5.46 (m, 2H), 3.13 (sext, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 167.4, 151.5, 151.1, 140.7, 140.6, 140.0, 134.1, 133.9, 131.7, 131.6, 128.8, 128.5, 128.5, 127.6, 127.4, 127.3, 127.1, 127.0, 126.7, 107.7, 106.6, 60.4, 55.4, 50.6, 41.7, 16.7, 14.3, 13.6.

MS (ESI): *m/z* [*M* + *H*]⁺ calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ 529.3; found: 529.3.

HRMS (MALDI) *m/z* [*M* + *Na*]⁺ calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{NaO}_3$: 551.2311; found: 551.2322.

IR (ATR) 3286 (m), 3059 (w), 2926 (w), 1652 (m), 1602 (s), 1579 (w), 1560 (w), 1537 (w), 1516 (s), 1486 (s), 1448 (s), 1412 (w), 1382 (w), 1313 (s), 1217 (w), 1186 (w), 1146 (w), 1076 (m), 1024 (m), 1008 (w), 1001 (m), 941 (w), 901 (w), 840 (m), 787 (m), 764 (s), 735 (w), 695 (s), 666 (s), 617 (w), 590 (m), 531 (w).

Synthesis of 1,3-diamine **268d**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-12a** (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **239b** (152 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**256**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1 \rightarrow 4:1) afforded the desired product **268d** as a colorless foam (195 mg, 94%, isolated *dr* >98:<2, crude *dr* >98:<2 as determined by ^1H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. 75 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 4:1) 0.30.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.01 – 7.99 (m, 2H), 7.78 – 7.76 (m, 2H), 7.68 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.57 – 7.54 (m, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 4H), 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.32 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 3.0, 0.9 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 9.2, 3.8 Hz, 1H), 5.55 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.25 – 3.18 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 167.3, 151.4, 151.2, 138.5, 134.1, 133.9, 133.2, 131.9, 131.8, 130.6, 128.9, 128.8, 128.5, 127.5, 127.3, 127.3, 107.0, 106.8, 54.8, 50.9, 40.4, 16.2, 13.6.

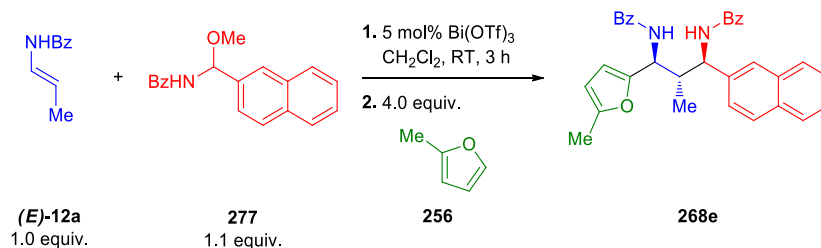
MS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{H}$]⁺ calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_3$: 487.2; found: 487.2.

HRMS (MALDI) m/z [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{NaO}_3$: 509.1608; found: 509.1595.

IR (ATR) 3282 (m), 3062 (w), 2970 (w), 1651 (w), 1639 (w), 1602 (s), 1562 (w), 1557 (m), 1516 (s), 1507 (w), 1486 (s), 1446 (s), 1383 (w), 1310 (s), 1215 (m), 1148 (w), 1098 (w), 1076 (w), 1001 (s), 943 (w), 901 (w), 865 (w), 757 (s), 732 (m), 698 (s), 667 (m), 616 (w), 517 (w), 500 (m).

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Synthesis of 1,3-diamine **268e**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (16 mg, 0.03 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-12a** (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **277** (160 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**256**) (0.09 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added. After stirring over 19 h at room temperature the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1 \rightarrow 4:1) afforded the desired product **268e** as a colorless foam (178 mg, 74%, isolated *dr* >98:<2, crude *dr* >98:<2 as determined by ^1H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. 182 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 4:1) 0.25.

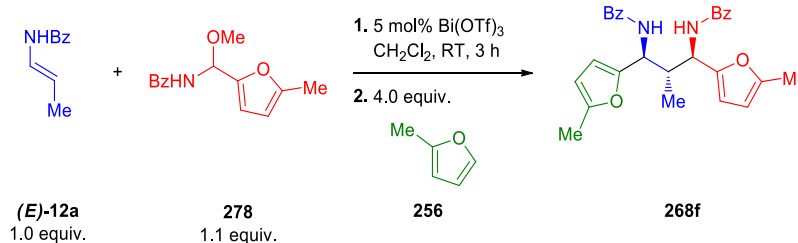
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.64 – 7.54 (m, 4H), 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 3H), 7.24 (dd, *J* = 12.4, 4.7 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.55 – 5.50 (m, 2H), 3.15 (sext, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 167.4, 151.5, 151.1, 138.8, 134.1, 133.7, 133.6, 132.6, 131.7, 131.7, 128.8, 128.6, 128.4, 128.0, 127.5, 127.4, 127.1, 126.3, 125.9, 125.3, 124.5, 107.6, 106.7, 56.0, 50.6, 41.7., 16.6, 13.7.

MS (ESI): *m/z* [$\text{M} + \text{H}$]⁺ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$: 503.2; found: 503.3.

HRMS (MALDI) *m/z* [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_3$: 525.2154; found: 525.2138.

IR (ATR) 3255 (m), 1647 (m), 1634 (s), 1603 (m), 1533 (s), 1490 (s), 1381 (w), 1361 (m), 1296 (s), 1212 (m), 1158 (w), 1099 (w), 1027 (w), 998 (m), 942 (m), 900 (m), 863 (m), 821 (w), 810 (m), 788 (s), 754 (m), 697 (s), 660 (s), 624 (w), 618 (w), 576 (w), 548 (w), 522 (m), 516 (w), 506 (m), 480 (s).

Synthesis of 1,3-diamine **268f**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-12a** (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **278** (135 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**256**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1 \rightarrow 4:1) afforded the desired product **268f** as a colorless solid (160 mg, 70%, isolated *dr* >98:<2, crude *dr* >98:<2 as determined by ^1H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. 61 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 4:1) 0.25.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.89 – 7.83 (m, 4H), 7.50 (ddd, J = 6.6, 3.8, 1.1 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 10.4, 4.6 Hz, 4H), 7.32 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 6.02 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 5.73 (dd, J = 3.0, 0.9 Hz, 2H), 5.42 (dd, J = 9.4, 6.7 Hz, 2H), 3.03 (sext, J = 6.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 6H), 0.96 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 167.4, 151.4, 134.0, 131.7, 128.5, 127.4, 107.4, 106.6, 50.3, 40.2, 16.1, 13.6.

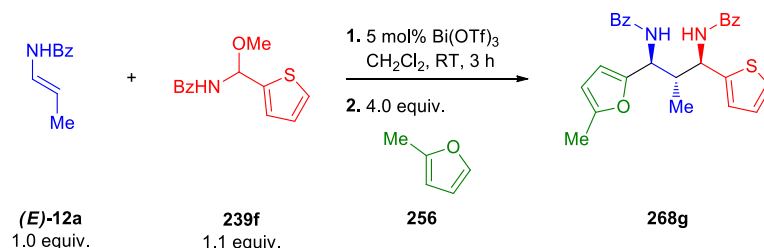
MS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{H}$]⁺ calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$: 457.21; found: 457.27.

HRMS (MALDI) m/z [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_4$: 479.1947; found: 479.1934.

IR (ATR) 3284 (m), 3061 (w), 2938 (w), 1652 (m), 1635 (m), 1603 (s), 1579 (m), 1563 (w), 1525 (s), 1521 (s), 1487 (s), 1448 (w), 1383 (w), 1321 (s), 1291 (w), 1217 (m), 1187 (m), 1142 (w), 1099 (w), 1077 (w), 1022 (s), 999 (s), 964 (m), 939 (m), 881 (m), 851 (w), 784 (s), 696 (s), 666 (m), 616 (w), 506 (m).

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Synthesis of 1,3-diamine **268g**

A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)_3 (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-12a** (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **239f** (136 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**256**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1 \rightarrow 4:1) afforded the desired product **268g** as a colorless foam (213 mg, 92%, isolated *dr* 97:3, crude *dr* 97:3 as determined by ^1H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. 73 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 4:1) 0.28.

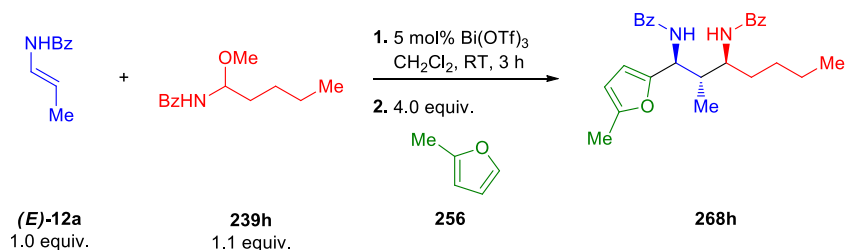
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.01 – 7.98 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.61 – 7.58 (m, 2H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 3H), 7.37 (dd, $J = 10.6, 4.8$ Hz, 2H), 7.07 (dd, $J = 5.1, 1.0$ Hz, 1H), 6.89 (dt, $J = 3.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 5.0, 3.5$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.81 – 5.80 (m, 1H), 5.75 (dd, $J = 9.2, 5.1$ Hz, 1H), 5.40 – 5.36 (m, 1H), 3.05 – 2.98 (m, 1H), 2.26 (d, $J = 0.4$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 167.4, 151.9, 151.0, 146.5, 133.9, 133.9, 131.8, 131.8, 128.7, 128.5, 127.6, 127.3, 127.1, 124.0, 123.7, 108.0, 106.6, 52.2, 50.4, 43.1, 17.0, 13.7.

MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 459.17; found: 459.20.

HRMS (MALDI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$: 481.1562; found: 481.1549.

IR (ATR) 3276 (m). 1654 (w), 1638 (w), 1602 (s), 1578 (m), 1561 (m), 1525 (m), 1487 (s), 1314 (s), 1143 (w), 1076 (m), 1023 (w), 1000 (m), 939 (w), 883 (w), 839 (s), 789 (w), 693 (s), 666 (m), 615 (w), 560 (m).

Synthesis of 1,3-Diamine **268h**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-12a** (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **239h** (122 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**256**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1 \rightarrow 4:1) afforded the desired product **268h** as a colorless foam (142 mg, 86%, isolated *dr* >98:<2, crude *dr* >98:<2 as determined by ^1H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. 54 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 4:1) 0.34.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 4H), 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.36 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 9.0, 6.2 Hz, 1H), 4.15 (qd, *J* = 9.9, 3.2 Hz, 1H), 2.43 (h, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.69 (ddd, *J* = 18.3, 9.3, 4.3 Hz, 1H), 1.41 – 1.34 (m, 1H), 1.31 – 1.13 (m, 4H), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.75 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 167.9, 167.3, 152.1, 151.1, 134.3, 134.3, 131.7, 131.5, 128.7, 128.4, 127.4, 127.1, 107.0, 106.5, 51.7, 50.9, 41.0, 32.3, 28.5, 22.6, 15.5, 14.0, 13.5.

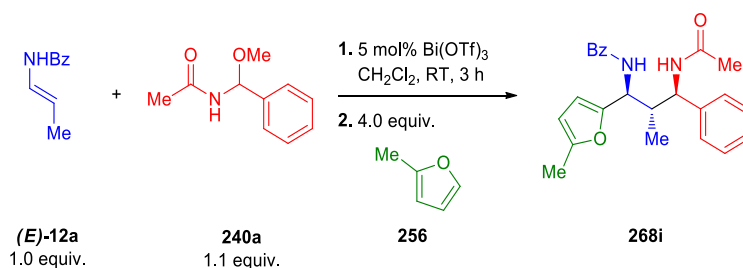
MS (ESI) *m/z* [$\text{M} + \text{H}$]⁺ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$: 433.25; found: 433.27.

HRMS (MALDI) *m/z* [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{NaO}_3$: 455.2311; found: 455.2301.

IR (ATR) 3289 (m), 3063 (w), 2956 (m), 2864 (w), 1634 (s), 1578 (w), 1557 (w), 1531 (s), 1521 (s), 1488 (s), 1453 (w), 1382 (w), 1310 (m), 1217 (m), 1187 (w), 1146 (m), 1075 (m), 1023 (m), 1000 (s), 965 (m), 943 (w), 866 (m), 783 (s), 696 (s), 667 (s), 551 (m).

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Synthesis of 1,3-diamine **268i**

A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)₃ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-12a** (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **240a** (99 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**256**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1 → 4:1) afforded the desired product **268i** as a colorless foam (54 mg, 28%, isolated *dr* >98:<2, crude *dr* 97:3 as determined by ¹H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. 65 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.14.

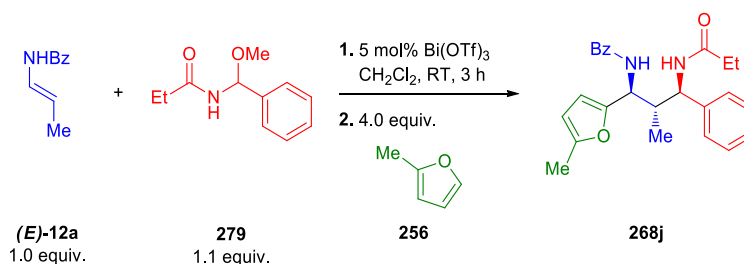
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.32 – 7.22 (m, 5H), 6.15 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 4.97 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.98 – 2.92 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 167.4, 152.3, 151.2, 141.2, 134.1, 131.8, 129.1, 128.7, 127.7, 127.4, 126.9, 106.7, 106.3, 55.7, 50.8, 41.1, 23.5, 16.5, 13.8.

MS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₂₄H₂₇N₂O₃: 391.2; found: 391.2.

HRMS (MALDI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₄H₂₆N₂NaO₃: 413.1841; found: 413.1833.

IR (ATR) 3278 (m), 2944 (w), 1656 (w), 1642 (s), 1602 (w), 1563 (w), 1538 (m), 1532 (s), 1520 (w), 1507 (s), 1489 (w), 1450 (m), 1371 (m), 1306 (m), 1215 (w), 1073 (m), 1023 (m), 1000 (w), 965 (w), 897 (w), 852 (w), 786 (m), 761 (m), 698 (s), 667 (w), 596 (m), 553 (m).

Synthesis of 1,3-diamine **268j**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-12a** (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **279** (106 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**256**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1 \rightarrow 4:1) afforded the desired product **268j** as a colorless solid (164 mg, 81%, isolated *dr* >98:<2, crude *dr* >98:<2 as determined by ^1H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. 169 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.29.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 4H), 7.20 (dt, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.49 (dd, *J* = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 4.99 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.99 – 2.89 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.99 (pt, *J* = 15.5, 7.7 Hz, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 174.0, 167.3, 152.2, 151.1, 141.2, 134.0, 131.6, 129.0, 128.5, 127.5, 127.3, 126.8, 106.5, 106.3, 55.4, 50.7, 41.0, 29.6, 16.4, 13.6, 9.4.

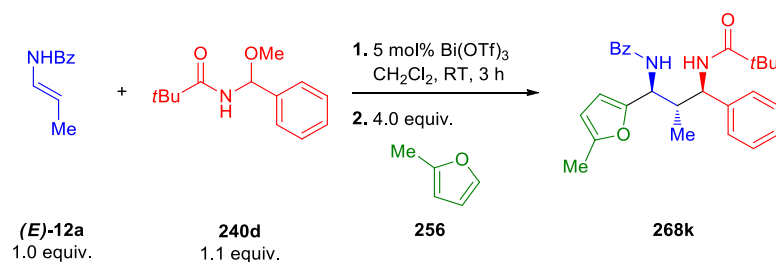
MS (ESI): *m/z* [*M* + *H*]⁺ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$: 405.22; found: 405.23.

HRMS (MALDI) *m/z* [*M* + *Na*]⁺ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_3$: 427.1998; found: 427.1988.

IR (ATR) 3348 (m), 3240 (w), 3065 (w), 1644 (s), 1602 (w), 1564 (m), 1558 (w), 1538 (s), 1495 (m), 1458 (w), 1378 (w), 1353 (w), 1335 (m), 1316 (m), 1301 (m), 1228 (w), 1194 (w), 1161 (w), 1095 (m), 1076 (w), 1053 (w), 1024 (m), 999 (w), 952 (w), 941 (m), 890 (m), 858 (m), 806 (m), 787 (m), 759 (m), 707 (s), 681 (w), 669 (w), 654 (m), 589 (w), 561 (s), 522 (w), 503 (m).

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Synthesis of 1,3-diamine **268k**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-12a** (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **240d** (122 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**256**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1 \rightarrow 4:1) afforded the desired product **268k** as a colorless solid (90 mg, 42%, isolated *dr* >98:<2, crude *dr* >98:<2 as determined by ^1H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. 51 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 4:1) 0.34.

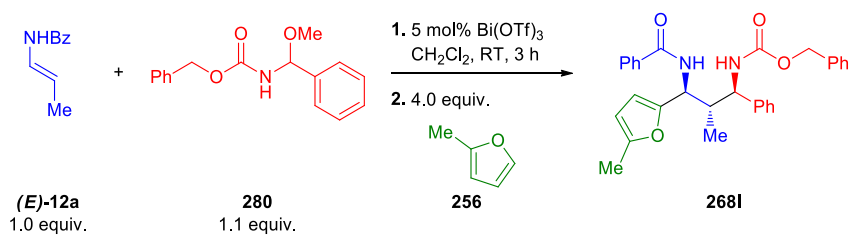
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.77 – 7.74 (m, 2H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 4H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.94 – 5.85 (m, 1H), 5.41 (dd, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 9.2, 8.0 Hz, 1H), 3.00 – 2.94 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.17 (s, 9H), 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 178.7, 167.3, 151.7, 151.4, 141.8, 134.1, 131.7, 129.0, 128.6, 127.3, 127.2, 126.4, 107.3, 106.8, 55.4, 50.5, 41.1, 39.0, 27.5, 16.5, 13.8.

MS (ESI): *m/z* [*M* + *H*]⁺ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$: 433.3; found: 433.3.

HRMS (MALDI) *m/z* [*M* + *Na*]⁺ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{NaO}_3$: 455.2311; found: 455.2302.

IR (ATR) 3296 (m), 2951 (w), 1642 (s), 1603 (s), 1564 (w), 1518 (s), 1487 (s), 1455 (m), 1364 (w), 1314 (m), 1205 (m), 1024 (m), 938 (w), 786 (m), 762 (w), 698 (s), 566 (w), 535 (w), 506 (m).

Synthesis of 1,3-diamine **268I**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-12a** (96 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **280** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**256**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9:1 → 4:1 → 7:3) afforded the desired product **268I** as a colorless solid (241 mg, 99%, isolated *dr* >98:<2, crude *dr* 97:3 determined by ^1H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. 70 °C.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.67.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.53 – 7.34 (m, 3H), 7.32 – 7.26 (m, 3H), 7.24 – 7.11 (m, 8H), 5.88 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J* = 9.4, 4.8 Hz, 1H), 4.99 (s, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.66 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.82 (dq, *J* = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 0.79 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.1, 156.5, 151.5, 151.4, 141.2, 136.4, 134.1, 131.7, 129.0, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 127.6, 127.3, 126.8, 106.9, 106.5, 67.1, 57.8, 50.5, 41.7, 15.9, 13.8.

MS (ESI) *m/z* calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$ 483.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found 483.3 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

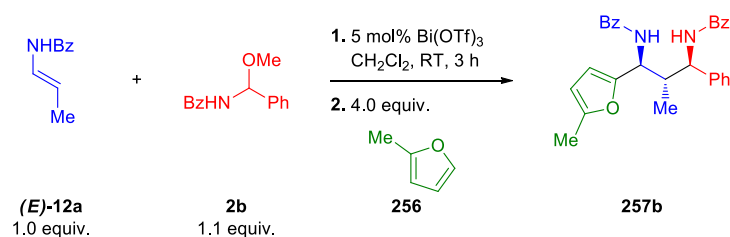
HRMS (MALDI) *m/z* calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{NaN}_2\text{O}_4$ 505.2098 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; found 505.2092 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (ATR): 3300 (w), 1651 (m), 1560 (m), 1521 (m), 1454 (m), 1241 (m), 1025 (m), 694 (s), 581 (m), 533 (m), 517 (m), 509 (m), 501 (m), 485 (m), 481 (m), 473 (m), 469 (m), 465 (m), 461 (m), 457 (m).

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

5.4.1.2.3 Substrate Scope of Different Nucleophiles

Synthesis of 1,3-diamine **257b**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (33 mg, 0.05 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-12a** (161 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2b** (265 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**256**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added. After stirring over 17 h at room temperature the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **257b** as a colorless solid (417 mg, 92%, isolated *dr* >98:<2, crude *dr* >98:<2 as determined by ^1H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. 186 °C.

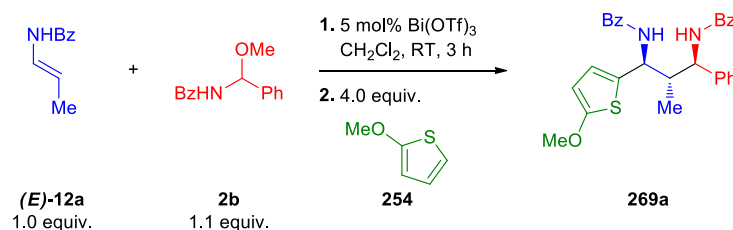
R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3). 0.56.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 – 7.83 (m, 2H), 7.76 – 7.70 (m, 2H), 7.53 – 7.38 (m, 6H), 7.34 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 7.26 (dd, J = 8.8, 6.5 Hz, 3H), 7.17 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 3.0, 0.9 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 9.2, 7.7 Hz, 1H), 3.10 – 3.01 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 167.5, 151.5, 151.3, 141.5, 134.1, 134.0, 131.8, 131.7, 129.0, 128.6, 127.3, 127.3, 126.4, 107.5, 106.7, 55.8, 50.6, 41.7, 16.7, 13.7.

MS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ 453.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 453.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Analytical Data are consistent with literature.

Synthesis of 1,3-diamine **269a**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-12a** (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2b** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methoxythiophene (**254**) (0.20 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added. After stirring over 17 h at room temperature the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4:1 \rightarrow 7:3) afforded the desired product **269a** as a colorless low melting foam (207 mg, 86%, isolated *dr* >98:<2, crude *dr* >98:<2 as determined by ^1H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.38.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.58 – 7.19 (m, 12H), 6.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.88 (dq, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

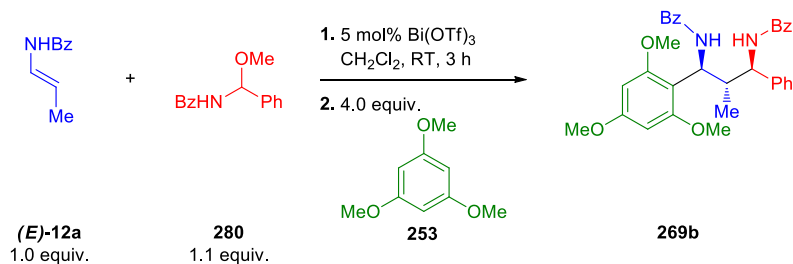
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) 167.5, 167.4, 165.0, 141.1, 134.0, 133.9, 131.8, 131.7, 131.7, 129.2, 128.7, 128.5, 127.7, 127.5, 127.1, 126.6, 121.0, 103.5, 60.3, 56.1, 52.6, 44.3, 17.4.

MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$ 507.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; found 507.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Analytical Data are consistent with literature.

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Synthesis of 1,3-diamine **269b**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-12a** (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2b** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 1,3,5-trimethoxybenzene (**253**) (336 mg, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added. After stirring over 17 h at room temperature the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4:1 \rightarrow 7:3) afforded the desired product **269b** as a colorless solid (237 mg, 88%, isolated *dr* 98:2, crude *dr* 94:6 as determined by ^1H NMR analysis (400 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. 178 °C.

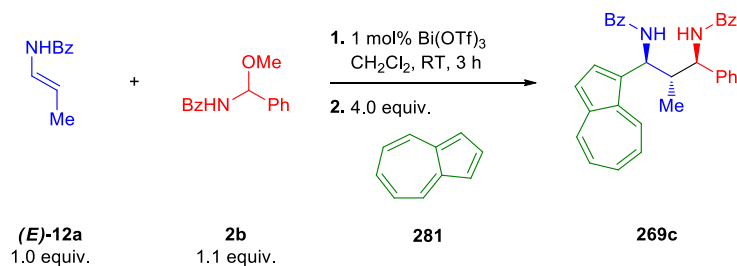
R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.63.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.44 – 8.28 (m, 2H), 7.67 – 7.54 (m, 3H), 7.39 – 7.27 (m, 4H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.15 – 7.11 (m, 2H), 7.04 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.93 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 5.87 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.31 – 3.21 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 167.8, 167.1, 160.8, 158.6, 143.0, 134.7, 134.3, 131.5, 131.2, 128.7, 128.6, 128.1, 127.9, 126.6, 125.8, 125.3, 109.3, 91.2, 55.9, 55.5, 55.5, 46.8, 41.8, 17.4.

MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_5$ 561.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; found 561.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Analytical data are consistent with literature.

Synthesis of 1,3-diamine **269c**

A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)₃ (3 mg, 0.005 mmol, 1 mol%), enamide **(E)-12a** (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2b** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, azulene (**281**) (256 mg, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at -50 °C. After warming up to room temperature over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **269c** as a dark blue foam (223 mg, 89%, isolated *dr* 95:5, crude *dr* 89:11 as determined by ¹H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. decomposition before melting.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.40.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 8.18 – 8.12 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.22 – 7.02 (m, 3H), 6.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.93 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 3.39 – 3.29 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 167.4, 142.4, 141.2, 138.5, 137.6, 136.3, 134.3, 133.9, 133.8, 133.7, 131.7, 131.6, 128.8, 128.7, 128.3, 128.2, 127.7, 126.9, 126.4, 125.5, 123.7, 123.5, 117.4, 55.5, 49.0, 43.4, 17.8.

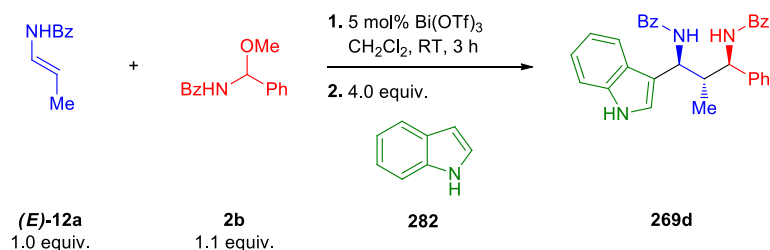
MS (ESI) *m/z* calcd for C₃₄H₃₁N₂O₂ [M+H]⁺ 499.2; found 499.3 [M+H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C₃₄H₃₀KN₂O₂ [M+K]⁺ 537.1939; found 537.9300 [M+K]⁺.

IR (ATR) 3279 (w), 2981 (w), 1656 (w), 1635 (m), 1602 (w), 1578 (w), 1533 (s), 1521 (s), 1506 (m), 1489 (m), 1456 (m), 1395 (w), 1338 (w), 1315 (m), 1158 (w), 1074 (w), 1029 (w), 1002 (w), 950 (w), 846 (w), 802 (w), 741 (m), 693 (s), 667 (m), 582 (m).

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Synthesis of 1,3-diamine **269d**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-12a** (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2b** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, indole (**282**) (234 mg, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added. After stirring over 17 h at room temperature the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **269d** as a colorless low melting foam (255 mg, >97%, isolated *dr* >98:<2, crude *dr* >98:<2 as determined by ^1H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.20.

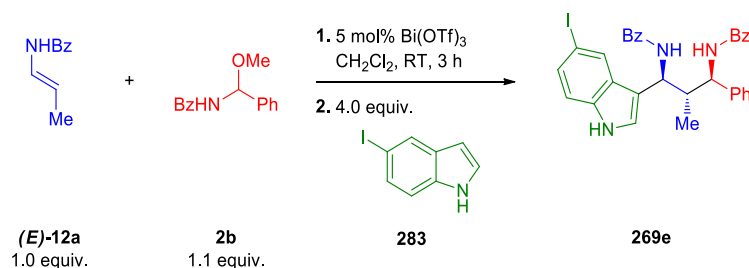
^1H NMR (250 MHz, DMSO) δ 10.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.82 – 7.74 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 – 7.14 (m, 13H), 7.04 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.23 – 5.12 (m, 1H), 2.90 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 0.72 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 166.1, 166.0, 141.7, 136.0, 134.9, 134.9, 131.1, 131.0, 128.2, 128.1, 127.9, 127.9, 127.5, 127.4, 126.6, 126.6, 123.8, 120.8, 119.0, 118.4, 114.1, 111.4, 55.6, 48.4, 41.6, 14.7.

MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ 488.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found 488.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (MALDI) m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{NaO}_2$ 510.2152 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; found 510.2142 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (ATR) 3264 (w), 1656 (w), 1635 (m), 1602 (w), 1578 (w), 1525 (m), 1521 (s), 1516 (s), 1506 (m), 1485 (s), 1456 (m), 1311 (m), 1075 (w), 1029 (w), 801 (w), 740 (s), 693 (s), 667 (s), 583 (m).

Synthesis of 1,3-diamine **269e**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-12a** (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2b** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 5-iodoindole (**283**) (486 mg, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added. After stirring over 17 h at room temperature the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4:1 \rightarrow 7:3) afforded the desired product **269e** as a colorless low melting foam (298 mg, >97%, isolated *dr* 88:12, crude *dr* 86:14) as determined by ^1H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. decomposition before melting.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.21.

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.89 (dd, $J = 11.0, 8.5$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 2H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.58 – 7.41 (m, 6H), 7.40 – 7.26 (m, 6H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 5.40 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J = 7.7, 6.9$ Hz, 1H), 2.89 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 0.70 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 166.0, 141.4, 135.0, 134.9, 134.8, 131.1, 131.1, 129.1, 128.8, 128.2, 128.1, 127.9, 127.6, 127.5, 127.5, 127.4, 126.6, 125.1, 113.9, 113.6, 82.5, 55.4, 48.3, 41.0, 14.3.

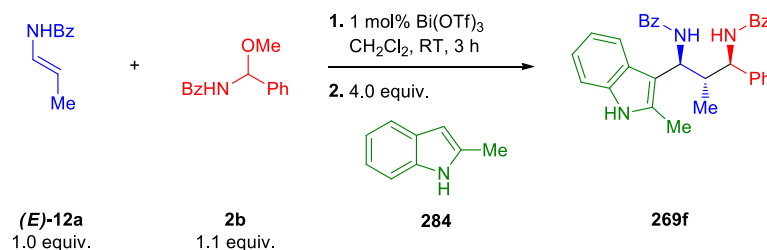
MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{IN}_3\text{O}_2$ 614.1 [M+H]⁺; found 614.2 [M+H]⁺.

HRMS (MALDI) $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{IN}_3\text{O}_2$ 614.1299 [M+H]⁺; found 614.1301 [M+H]⁺.

IR (ATR) 3280 (w), 3060 (w), 2969 (w), 1687 (w), 1656 (m), 1640 (s), 1635 (s), 1602 (m), 1578 (m), 1537 (s), 1533 (s), 1525 (s), 1521 (s), 1516 (s), 1506 (s), 1486 (s), 1456 (m), 1311 (m), 1102 (m), 1075 (m), 1029 (w), 1001 (w), 950 (w), 887 (w), 801 (w), 740 (s), 693 (s), 667 (s), 616 (m), 583 (s).

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Synthesis of 1,3-diamine **269f**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (3 mg, 0.005 mmol, 1 mol%), enamide **(E)-12a** (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2b** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylindole (**284**) (262 mg, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added. After stirring over 17 h at room temperature the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **269f** as a yellowish foam (267 mg, >97%, isolated *dr* 91:9, crude *dr* 90:10 as determined by ^1H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. decomposition before melting.

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.35.

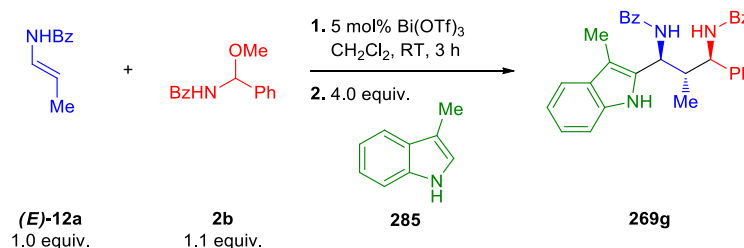
^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 8.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.88 – 7.84 (m, 2H), 7.82 – 7.77 (m, 2H), 7.56 – 7.18 (m, 12H), 6.98 – 6.88 (m, 2H), 5.31 (dd, J = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 9.9, 8.3 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.14 – 3.01 (m, 1H), 0.52 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 166.2, 165.8, 141.0, 135.3, 135.1, 134.9, 133.1 (s), 131.0, 130.9, 128.1, 128.1, 127.8, 127.6, 127.5, 127.4, 126.6, 119.8, 118.1, 110.4, 110.4, 55.6, 49.0, 14.10, 14.0, 11.5.

MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ 502.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found 502.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (MALDI) m/z calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{KN}_3\text{O}_2$ 540.2048 $[\text{M}+\text{K}]^+$; found 540.20380 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

IR (ATR) 3273 (w), 3060 (w), 1639 (m), 1601 (w), 1540 (m), 1517 (s), 1485 (s), 1460 (s), 1329 (m), 1302 (s), 1141 (w), 1001 (w), 849 (w), 801 (w), 741 (s), 693 (s), 669 (s), 617 (m), 585 (m), 569 (s), 529 (m), 498 (m), 472 (m).

Synthesis of 1,3-diamine **269g**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-12a** (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2b** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 3-methylindole (**285**) (262 mg, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added. After stirring over 17 h at room temperature the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4:1 \rightarrow 7:3) afforded the desired product **269g** as a colorless low melting foam (206 mg, 82%, isolated *dr* >98:<2, crude *dr* >98:<2 as determined by ^1H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.23.

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 8.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 – 7.88 (m, 2H), 7.88 – 7.80 (m, 2H), 7.59 – 7.44 (m, 6H), 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.35 – 7.26 (m, 3H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 1H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.50 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 2.86 – 2.77 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 0.66 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 165.9, 140.8, 135.5, 134.8, 134.4, 133.7, 131.4, 131.2, 128.3, 128.3, 128.0, 128.0, 127.5, 127.5, 127.3, 126.7, 121.0, 118.3, 118.2 (s), 110.9, 107.1, 55.2, 47.5, 42.1, 13.9, 8.4.

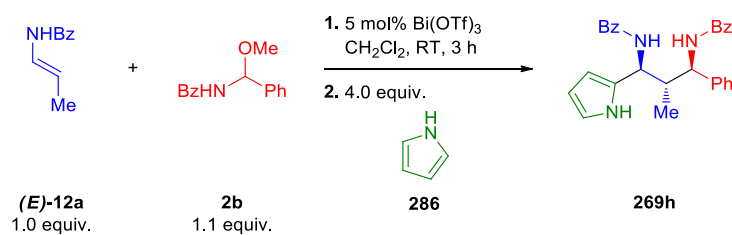
MS *m/z* calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{NaO}_2$ 542.2 [M+Na] $^+$; found 542.1 [M+Na] $^+$.

HRMS (MALDI) *m/z* calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{NaO}_2$ 524.2308 [M+Na] $^+$; found 524.2312 [M+Na] $^+$.

IR (ATR) 3284 (w), 2981 (w), 1637 (s), 1602 (w), 1577 (m), 1560 (w), 1541 (s), 1533 (s), 1507 (m), 1489 (s), 1460 (m), 1380 (w), 1339 (m), 1318 (m), 1284 (m), 1242 (w), 1160 (w), 1095 (w), 1074 (w), 1032 (w), 1002 (w), 922 (w), 802 (w), 759 (w), 741 (s), 698 (s), 665 (m).

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Synthesis of 1,3-diamine **269h**

A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)_3 (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-12a** (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2b** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, pyrrole (**286**) (0.14 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added. After stirring over 17 h at room temperature the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4:1 \rightarrow 7:3) afforded the desired product **269h** as a colorless low melting foam (143 mg, 65%, isolated *dr* 90:10, crude *dr* 87:13 as determined by ^1H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3): 0.46.

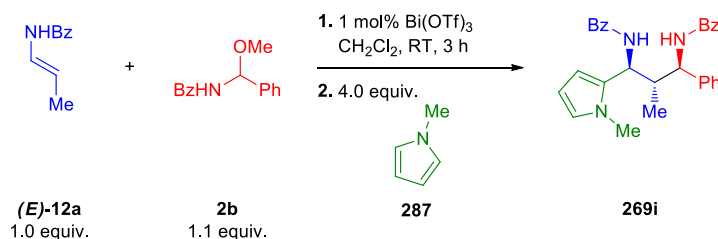
^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.58 (s, 1H), 8.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.92 – 7.86 (m, 2H), 7.85 – 7.80 (m, 2H), 7.57 – 7.44 (m, 6H), 7.36 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.70 – 6.61 (m, 1H), 5.99 – 5.94 (m, 1H), 5.95 – 5.92 (m, 1H), 5.31 (dd, J = 9.0, 6.8 Hz, 1H), 5.17 – 5.07 (m, 1H), 2.60 – 2.54 (m, 1H), 0.59 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 166.2, 165.8, 141.3, 134.7, 134.7, 131.2, 130.1, 128.2, 128.2, 128.0, 127.5, 127.5, 127.4, 127.4, 126.7, 116.7, 107.1, 105.9, 55.3, 49.2, 42.8, 14.0.

MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_2$ 460.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; found 460.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (MALDI) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_2$ 460.1995 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; found 460.1992 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (ATR) 2926 (w), 1735 (w), 1719 (w), 1700 (w), 1692 (w), 1656 (w), 1634 (s), 1602 (m), 1579 (m), 1562 (w), 1557 (m), 1538 (s), 1533 (s), 1521 (s), 1516 (m), 1506 (m), 1489 (m), 1471 (m), 1456 (m), 1447 (w), 1327 (m), 1271 (m), 1154 (w), 1117 (w), 1087 (w), 1029 (m), 1002 (w), 967 (w), 7643 (m), 703 (s), 688 (s), 667 (m), 631 (m), 590 (s).

Synthesis of 1,3-diamine **269i**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (3 mg, 0.005 mmol, 1 mol%), enamide **(E)-12a** (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2b** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, *N*-methylpyrrol (**287**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added at $-50\text{ }^\circ\text{C}$. After warming up to room temperature over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4:1 \rightarrow 7:3) afforded the desired product **269i** as a yellowish low foam (226 mg, >97%, isolated *dr* 87:13, crude *dr* 87:13 as determined by ^1H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. decomposition before melting

R_f (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.42.

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 – 7.87 (m, 2H), 7.80 – 7.75 (m, 2H), 7.56 – 7.16 (m, 12H), 6.57 – 6.52 (m, 1H), 6.13 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 5.94 – 5.89 (m, 1H), 5.25 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.75 (dd, J = 14.7, 6.8 Hz, 1H), 0.71 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 166.2, 165.9, 141.3, 134.7, 134.5, 132.4, 131.2, 131.2, 128.2, 128.1, 128.0, 127.5, 127.5, 127.3, 126.6, 121.3, 106.6, 106.5, 55.3, 47.0, 41.9, 33.4, 14.2.

MS m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ 452.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found 452.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ 452.2333 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found 452.2338 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (ATR) 3281 (w), 1654 (m), 1637 (m), 1602 (w), 1578 (m), 1560 (m), 1541 (s), 1522 (s), 1486 (s), 1302 (m), 1075 (w), 1030 (w), 802 (m), 693 (s), 611 (m).

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Synthesis of 1,3-diamine **269j**

A 10 mL screw cap vial was charged with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), enamide **(E)-12a** (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2b** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, trimethylsilyl cyanide (**288**) (0.25 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) was added. After stirring over 17 h at room temperature the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **269j** as a colorless solid (128 mg, 65%, isolated *dr* >98:<2, crude *dr* >98:<2 as determined by ^1H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup).

m.p. decomposition before melting.

R_f (*n*-hexane/EtOAc = 4/1) 0.19.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.14 – 8.01 (m, 2H), 7.87 – 7.77 (m, 2H), 7.61 – 7.31 (m, 11H), 6.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 5.14 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 167.1, 139.4, 133.9, 132.7, 132.5, 132.3, 129.7, 128.9, 128.9, 128.8, 127.8, 127.5, 127.1, 119.5, 56.6, 42.7, 42.1, 16.4.

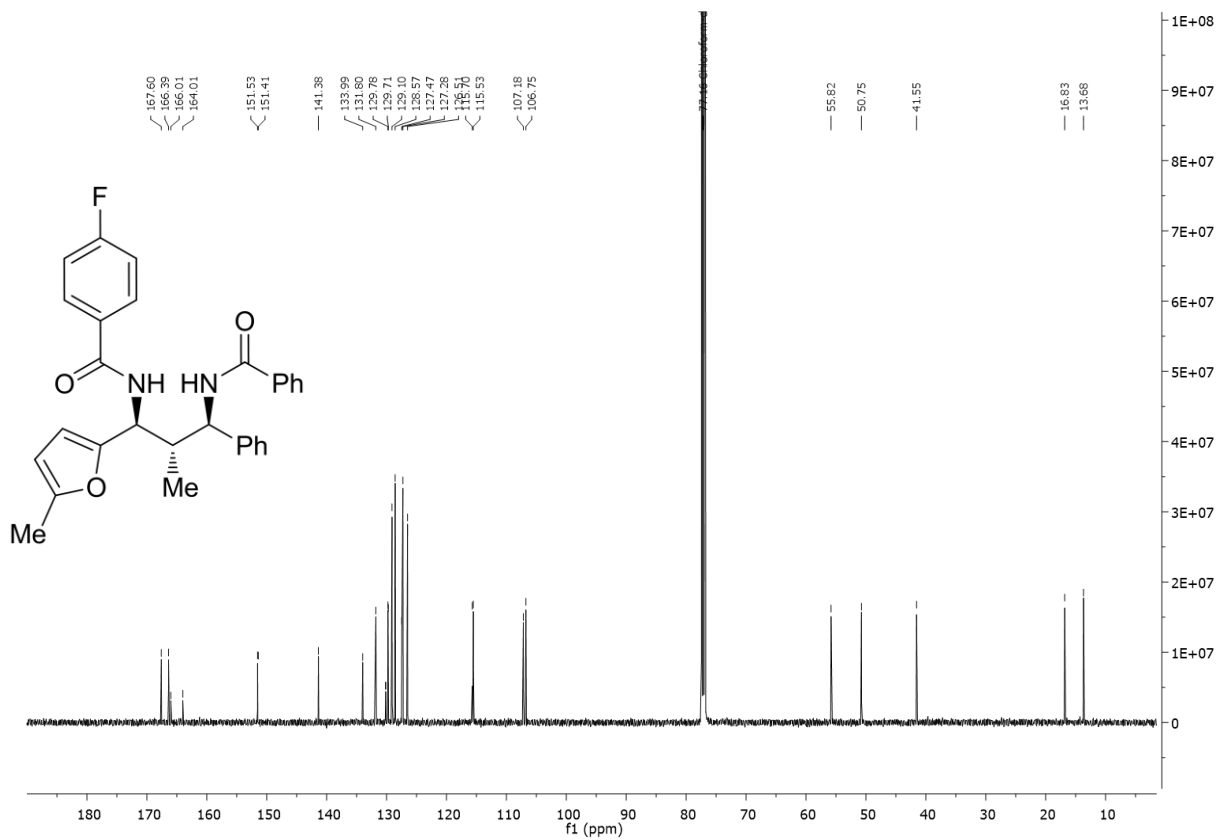
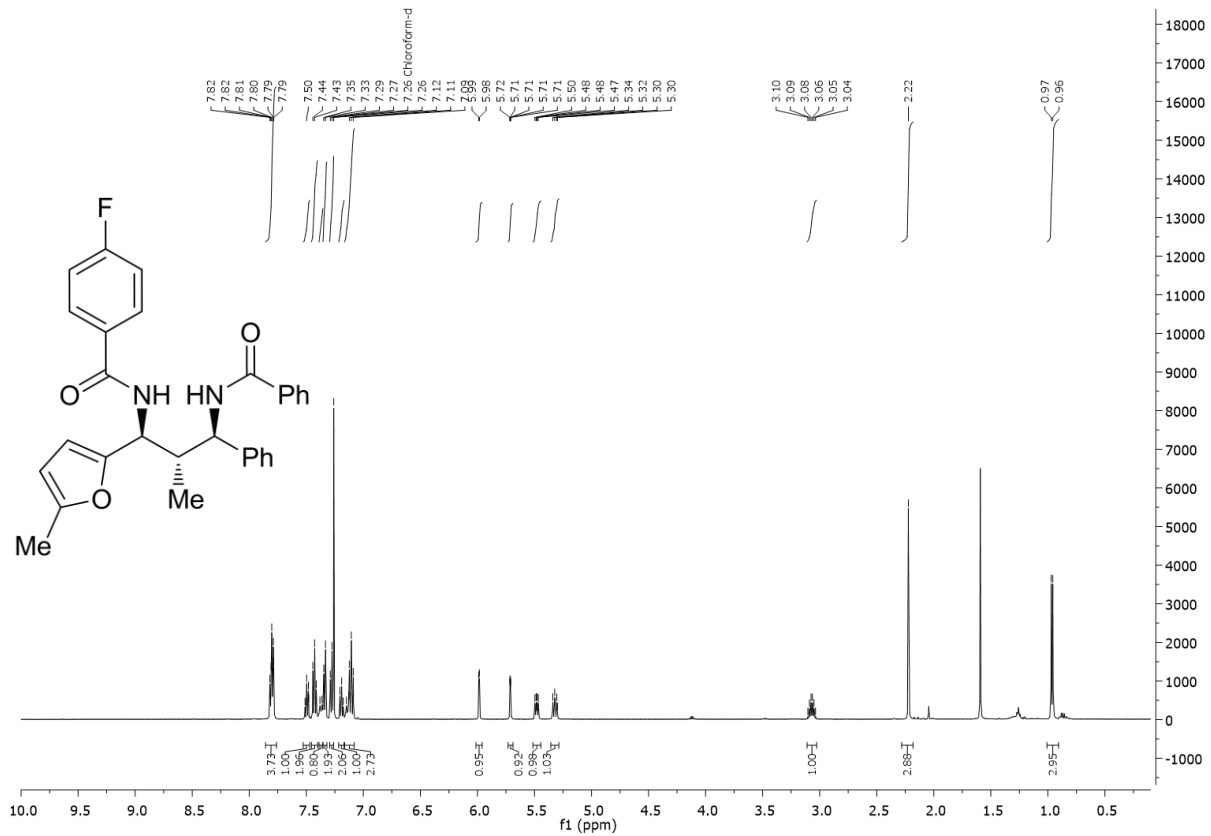
MS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ 398.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found 398.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (MALDI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}$ 398.1863 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found 398.1858 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (ATR) 3286 (s), 2004 (s), 1639 (w), 1592 (s), 1579 (m), 1568 (s), 1524 (w), 1500 (m), 1487 (w), 1400 (s), 1300 (m), 1126 (s), 1074 (s), 1056 (s), 1027 (s), 858 (s), 800 (s), 780 (s), 761 (m), 740 (s), 695 (w), 618 (m), 593 (w).

5.4.1.3 NMR-Spectra

5.4.1.3.1 Scope of different enamides



Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

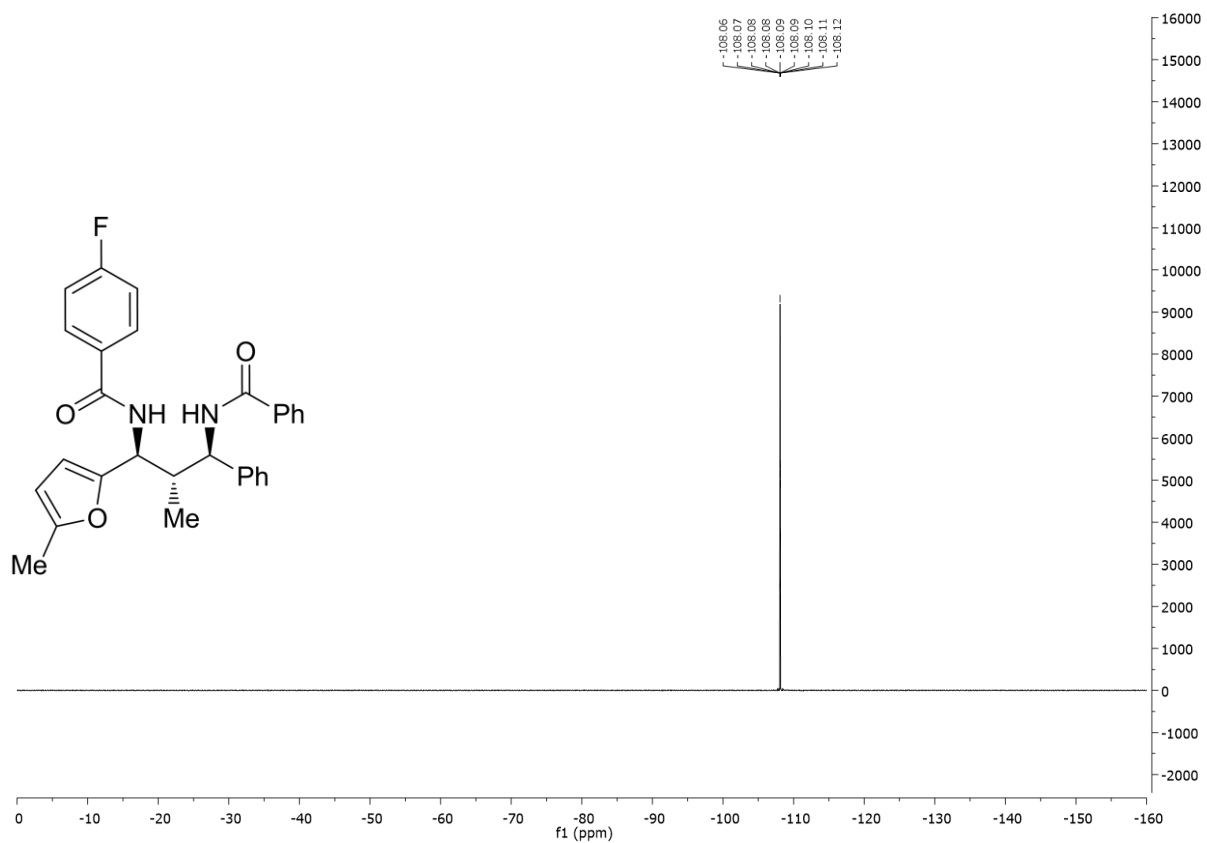


Figure 1 ^1H (500 MHz), ^{13}C (126 MHz), and ^{19}F (471 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **267a** in CDCl_3 .

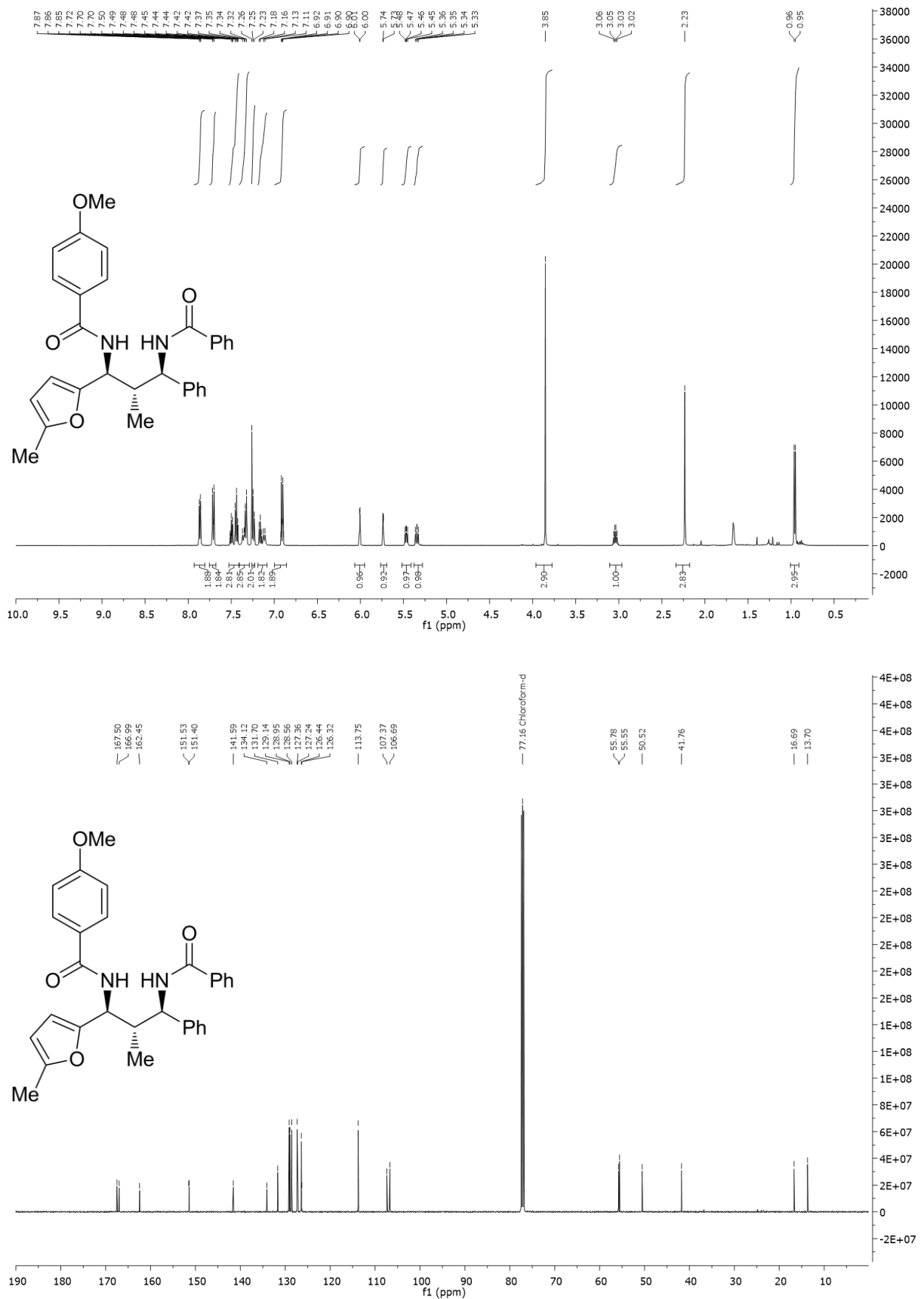
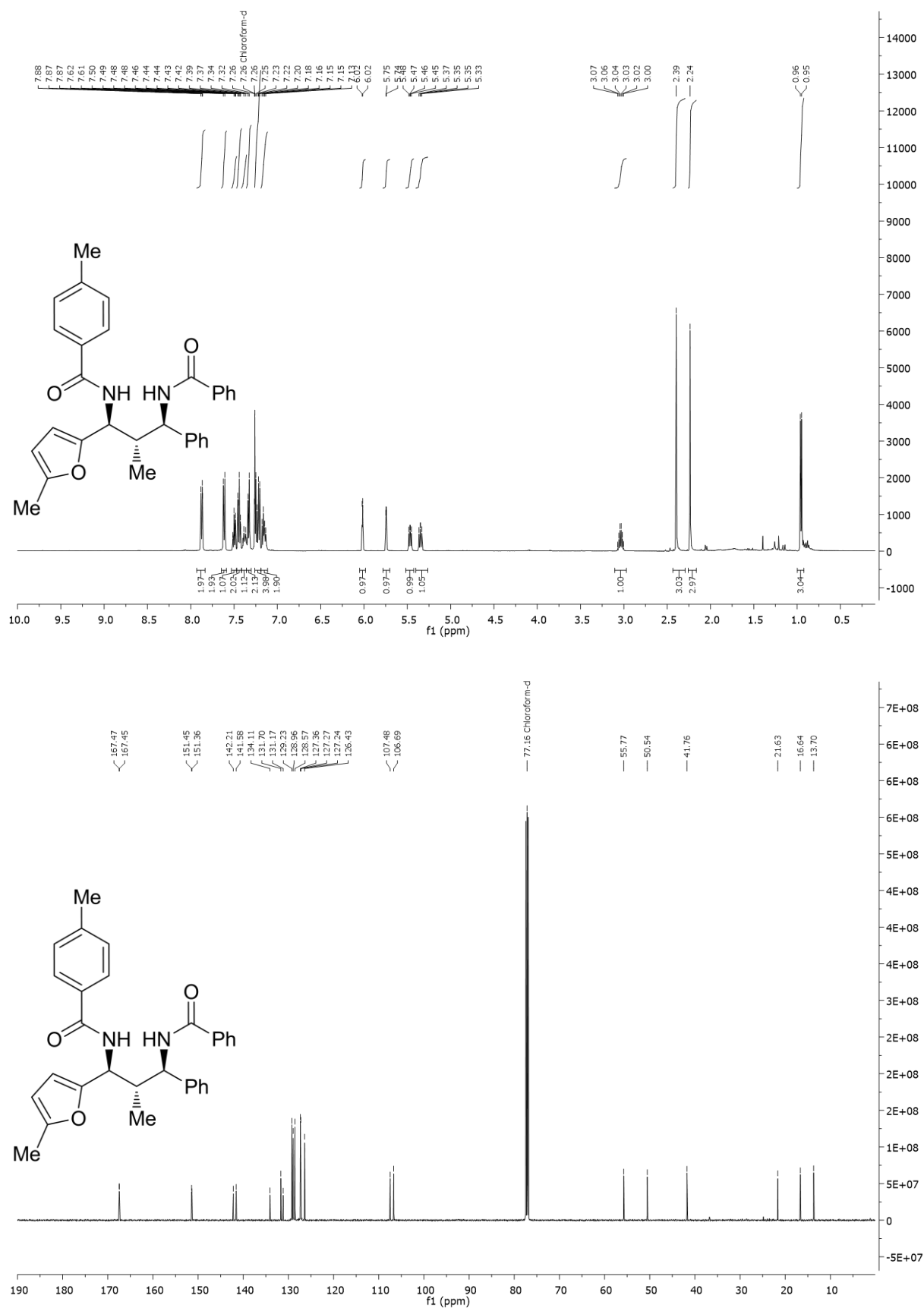


Figure 2: ¹H (500 MHz) and ¹³C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **267b** in CDCl₃.

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Figure 3 ¹H (500 MHz) and ¹³C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **267c** in CDCl₃.

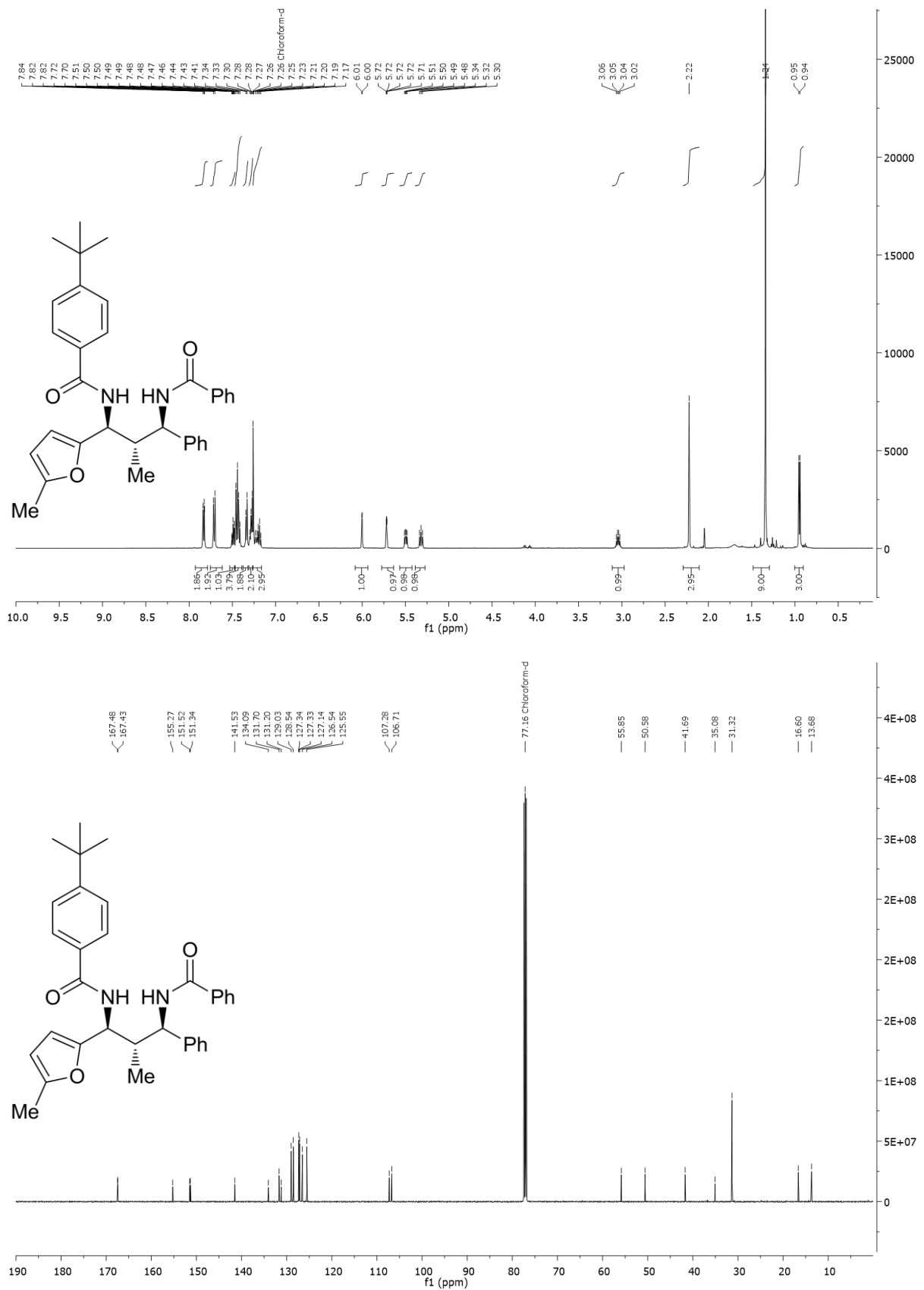
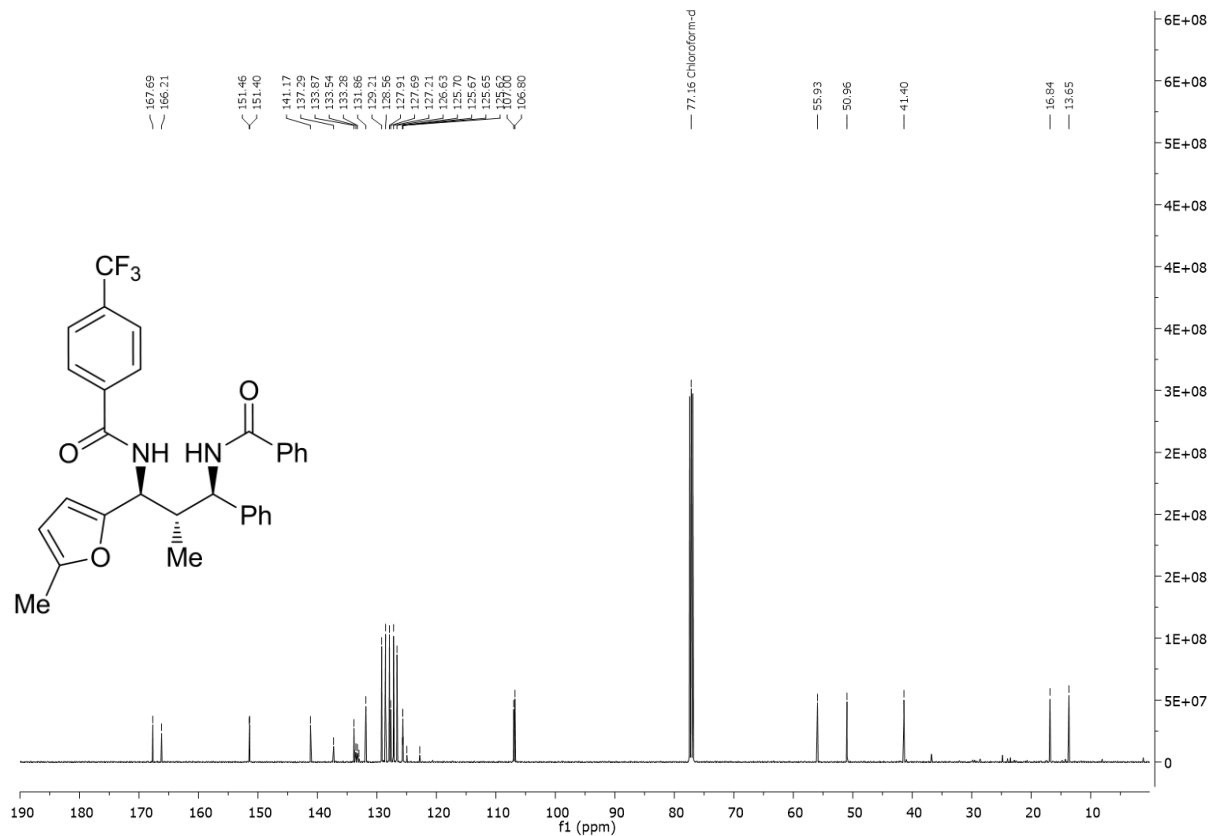
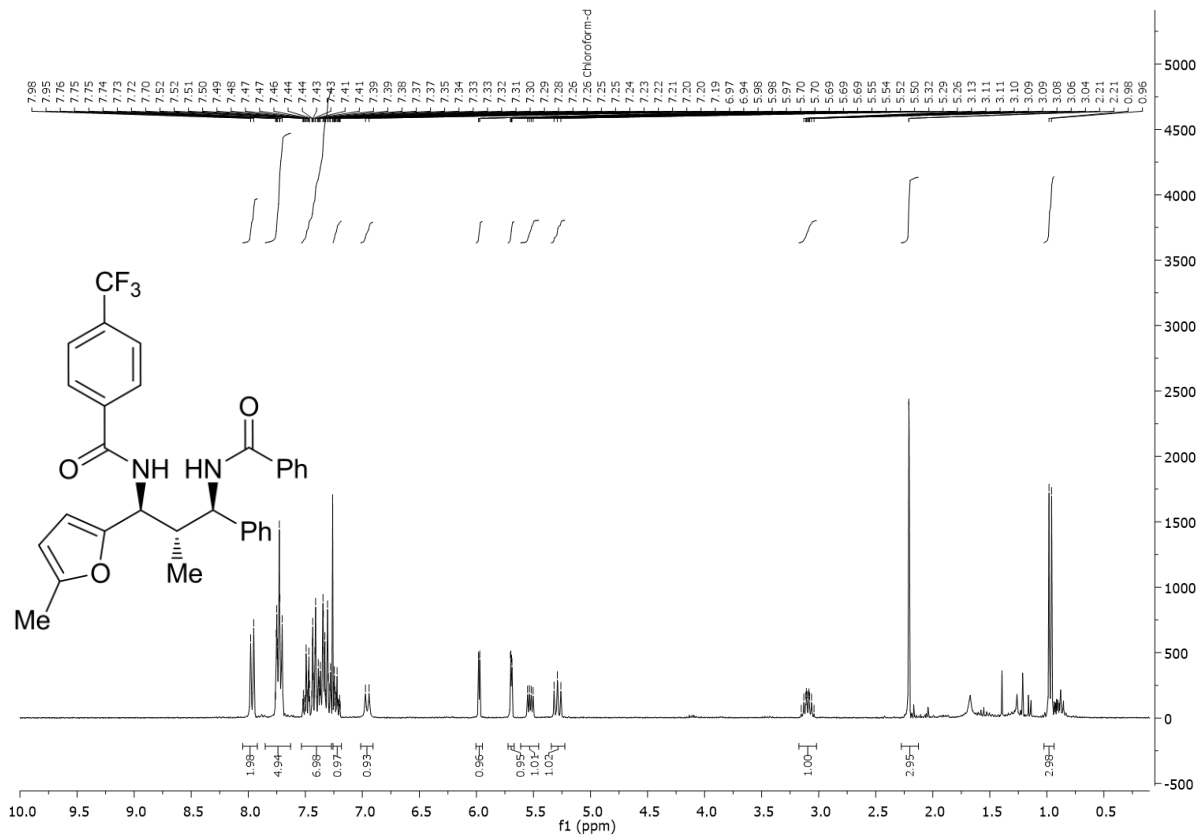


Figure 4 ¹H (500 MHz) and ¹³C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **267d** in CDCl₃.

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen



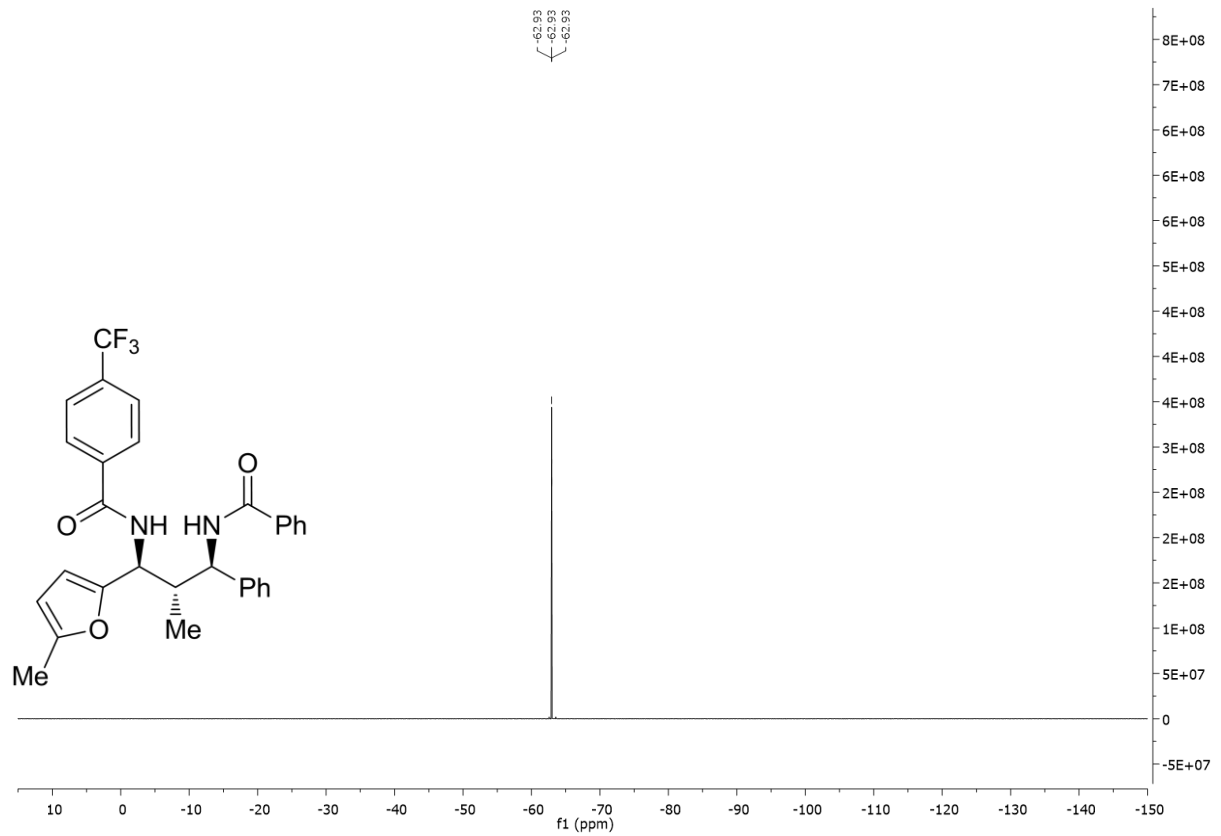
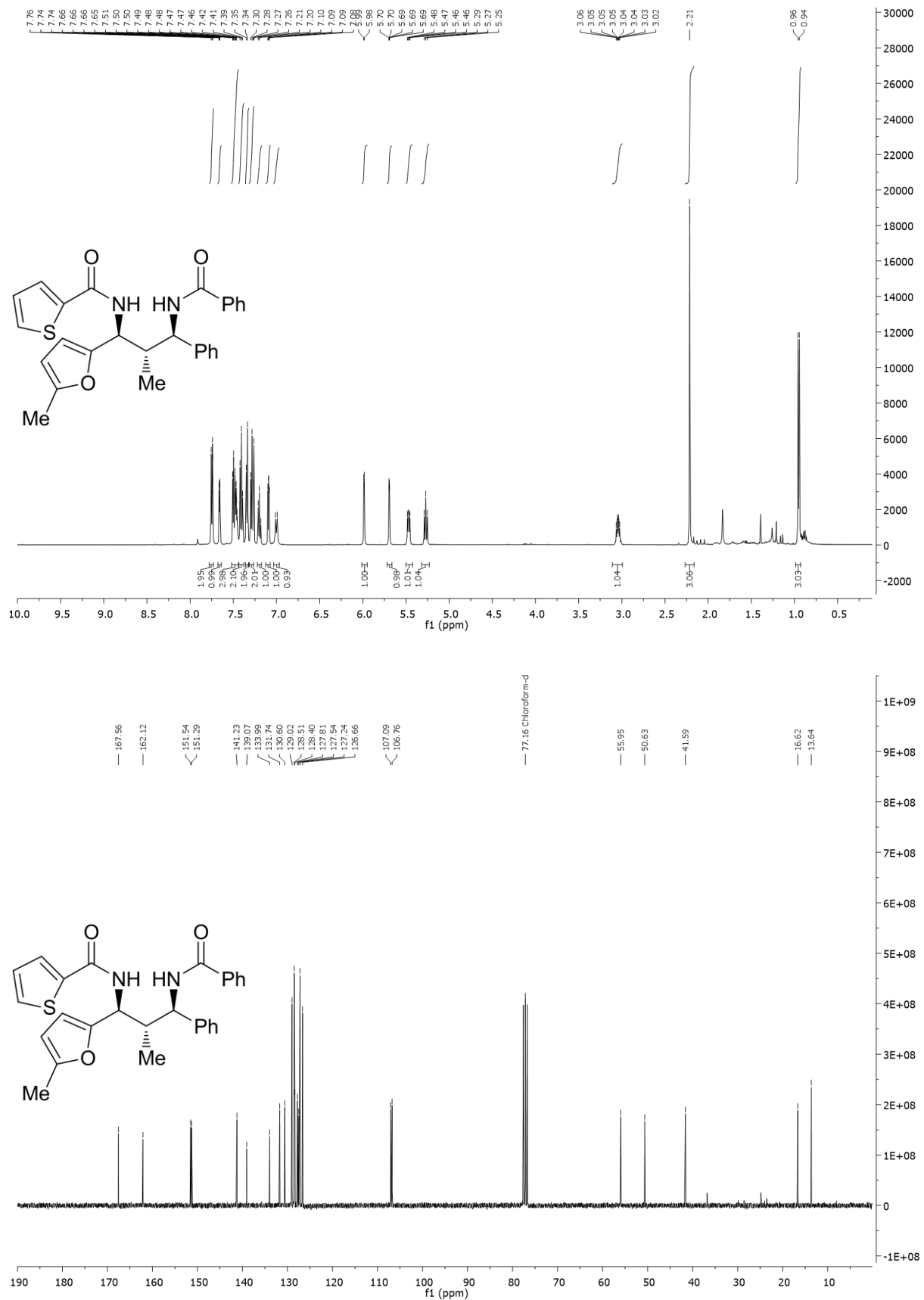


Figure 5 ^1H (300 MHz), ^{13}C (75MHz) and ^{19}F (282 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **267e** in CDCl_3 .

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Figure 6 ^1H (500 MHz) and ^{13}C (75 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **267f** in CDCl_3 .

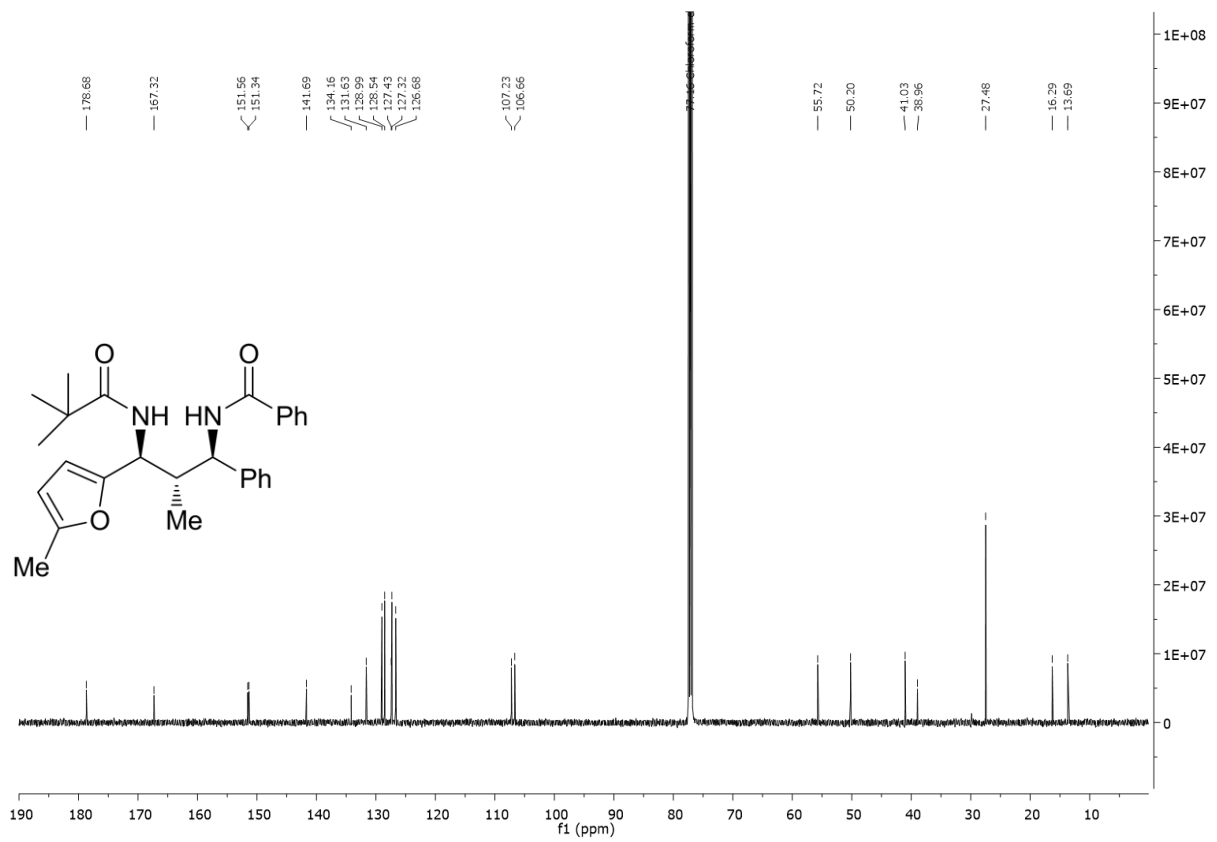
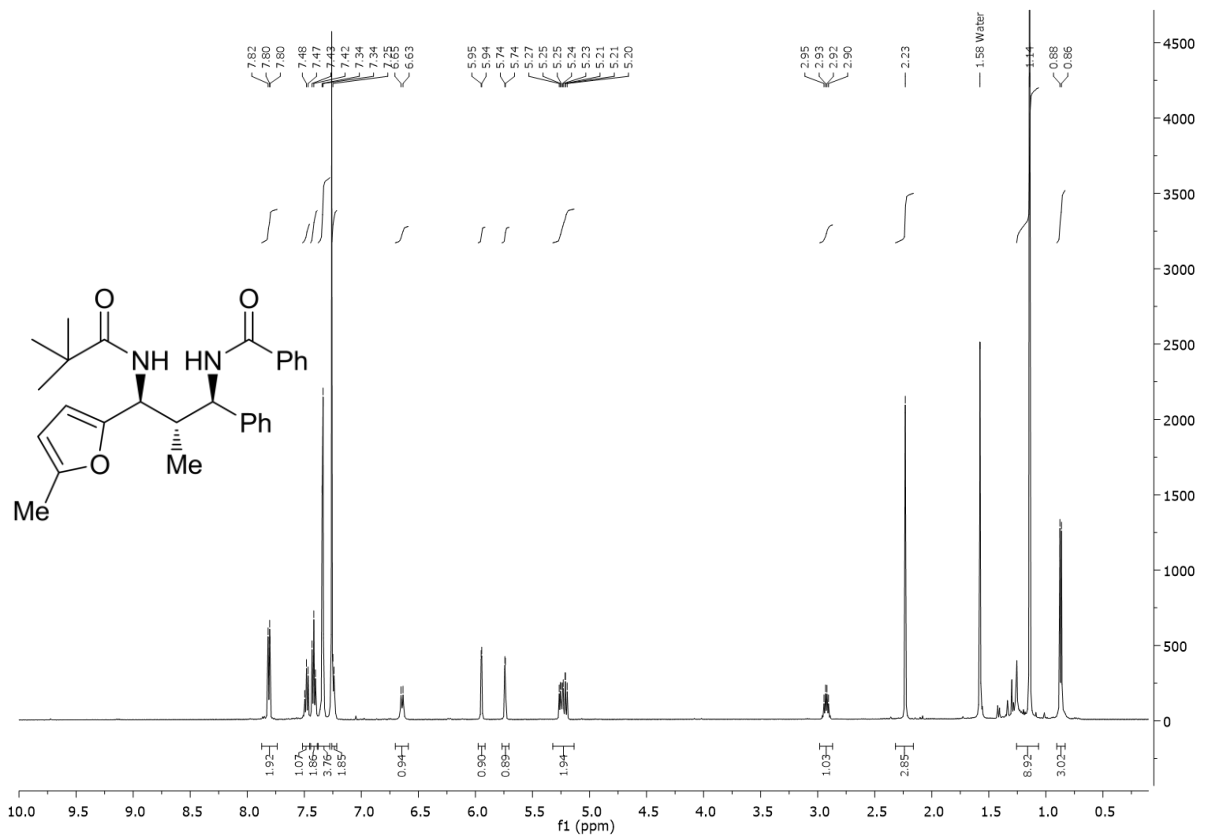
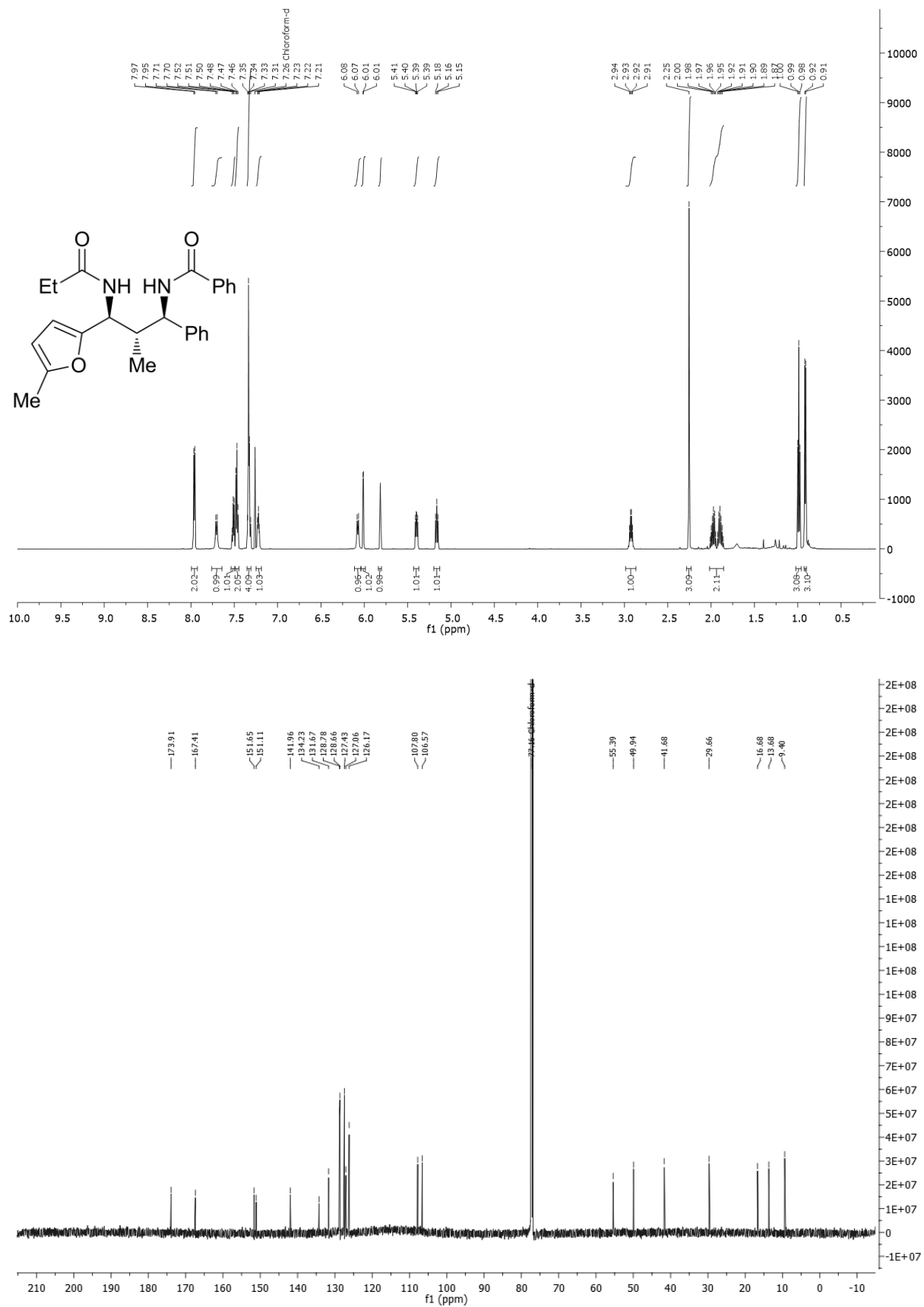


Figure 7 ¹H (500 MHz) and ¹³C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **267g** in CDCl₃.

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Figure 8 ^1H (600 MHz) and ^{13}C (151 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **267h** in CDCl_3 .

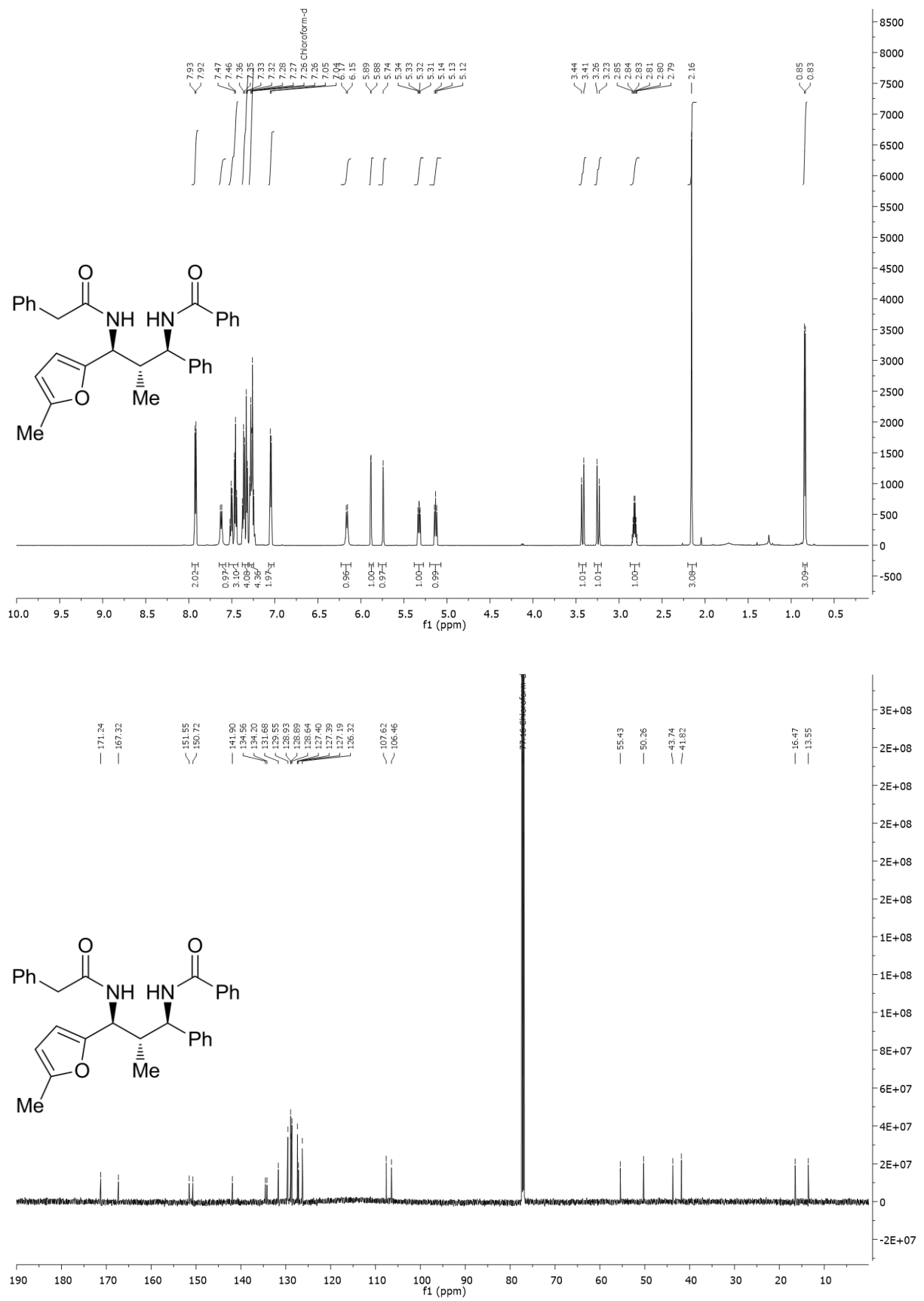
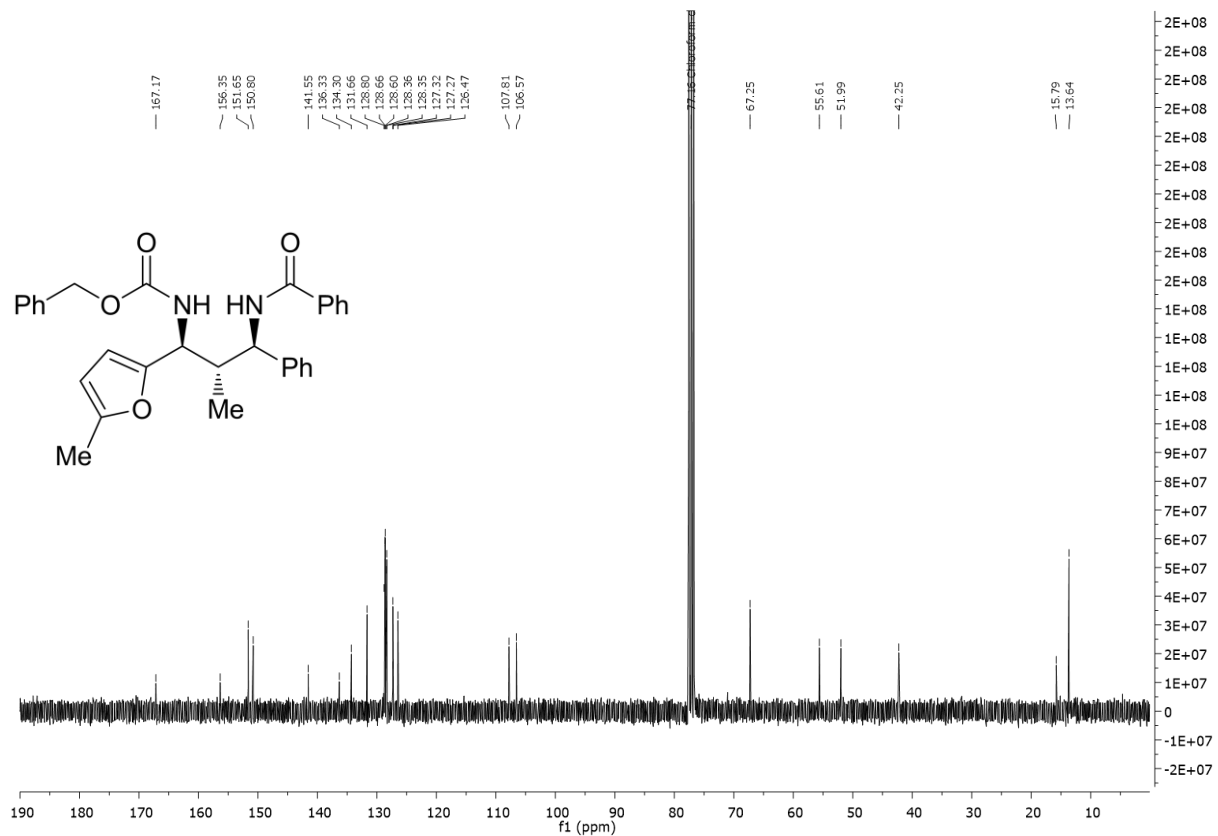
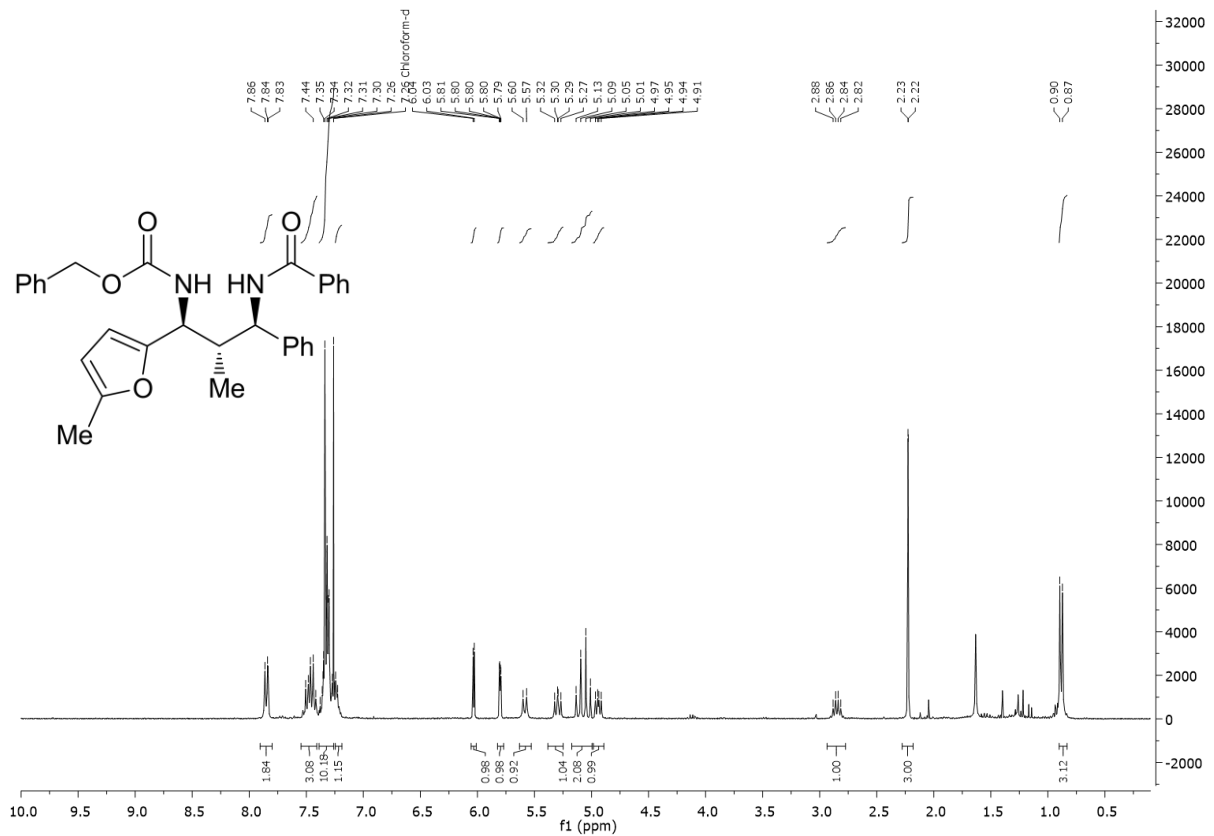


Figure 9 ¹H (600 MHz) and ¹³C (151 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **267i** in CDCl₃.

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Figure 10 ¹H (300 MHz) and ¹³C (75 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **267j** in CDCl₃.

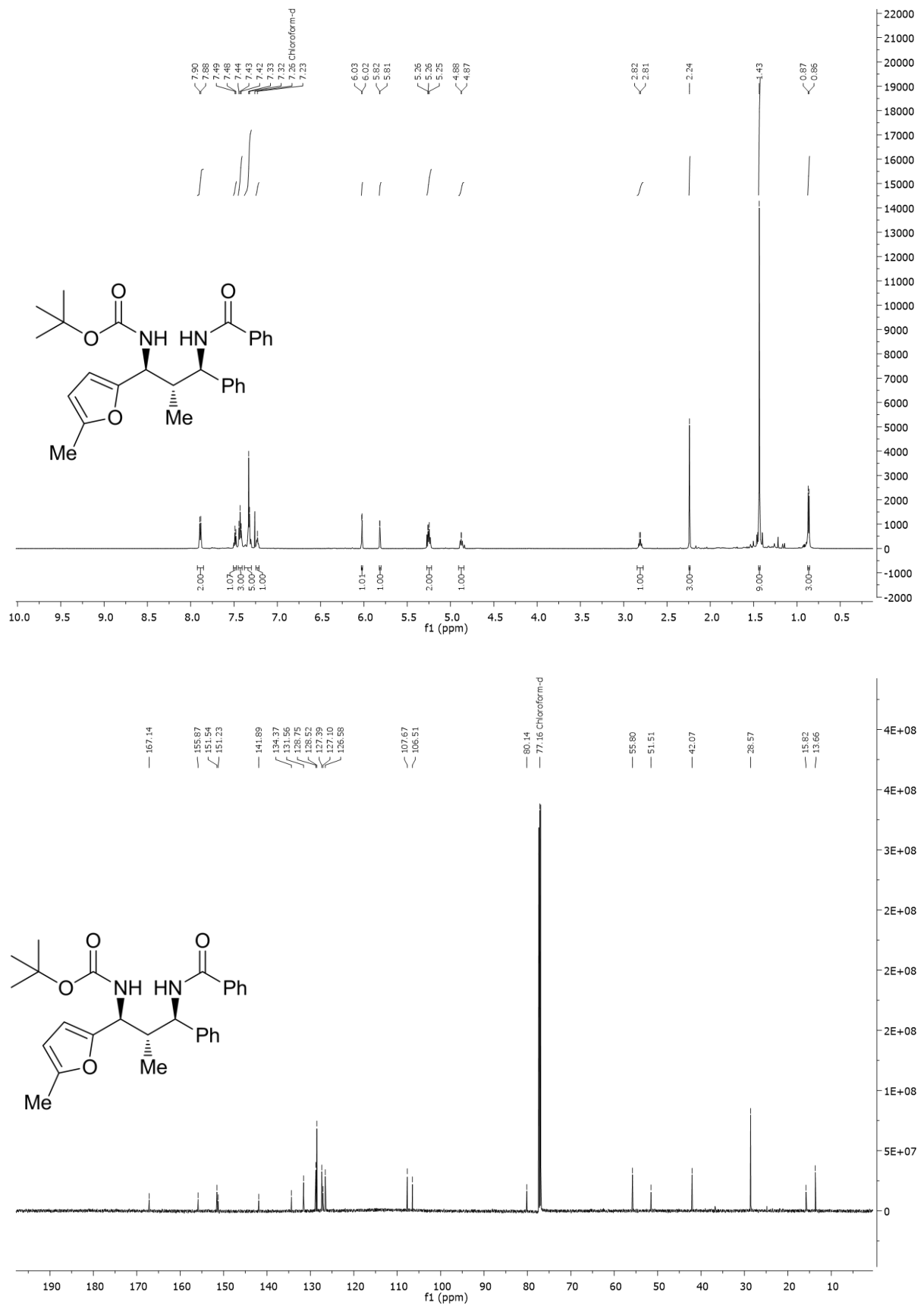
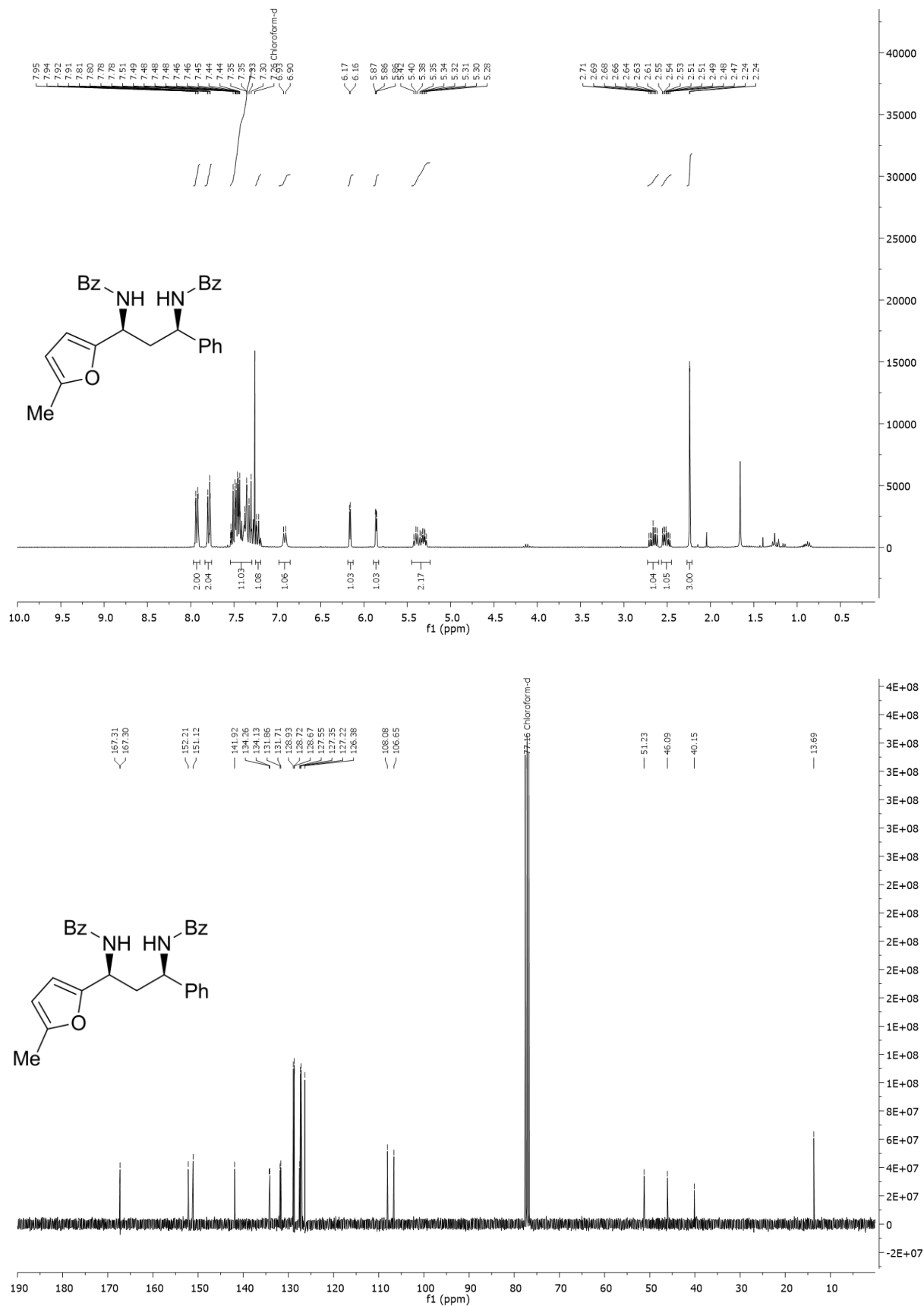
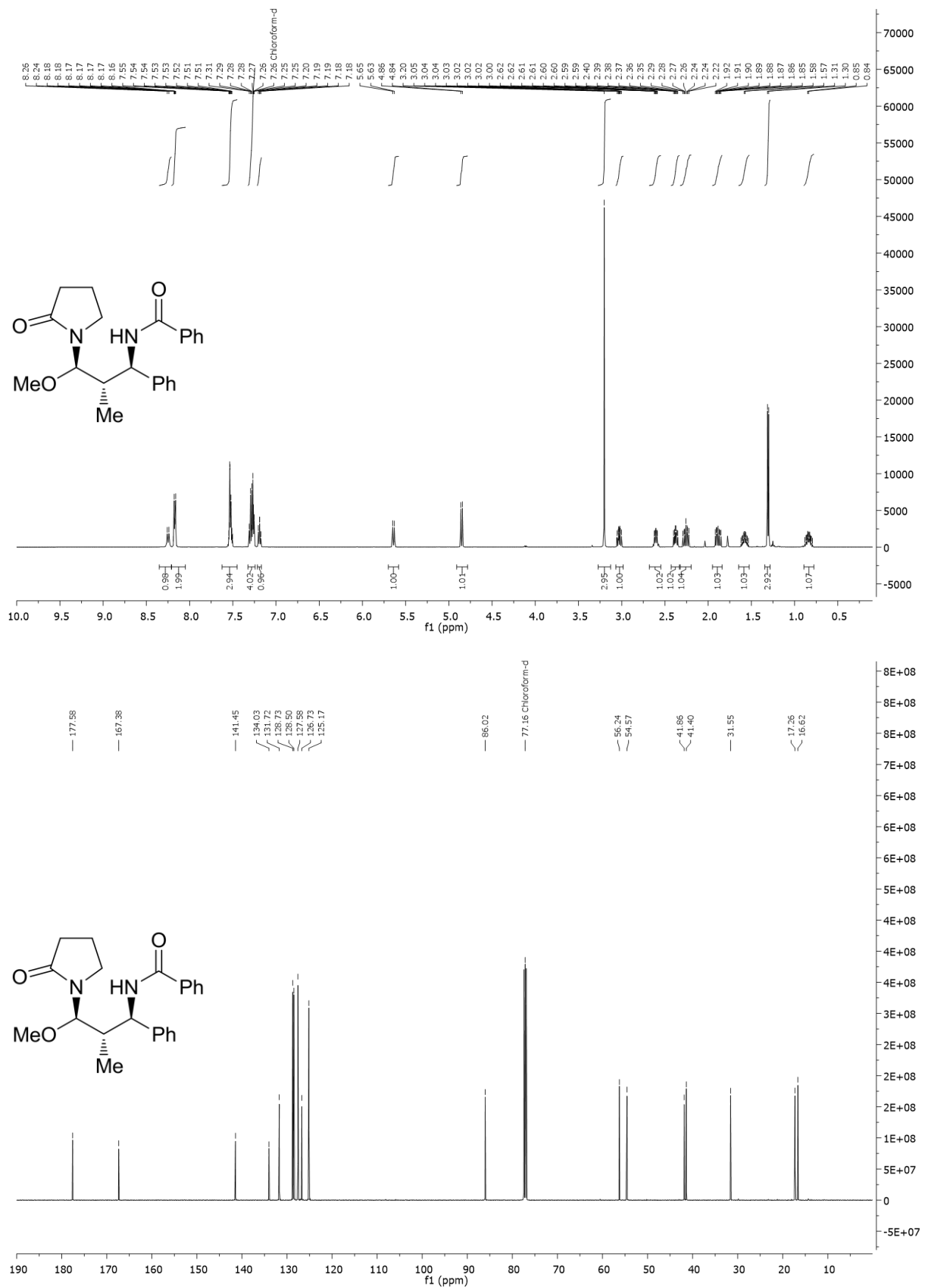


Figure 11 ¹H (300 MHz) and ¹³C (75 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **267k** in CDCl₃.

Anhang D

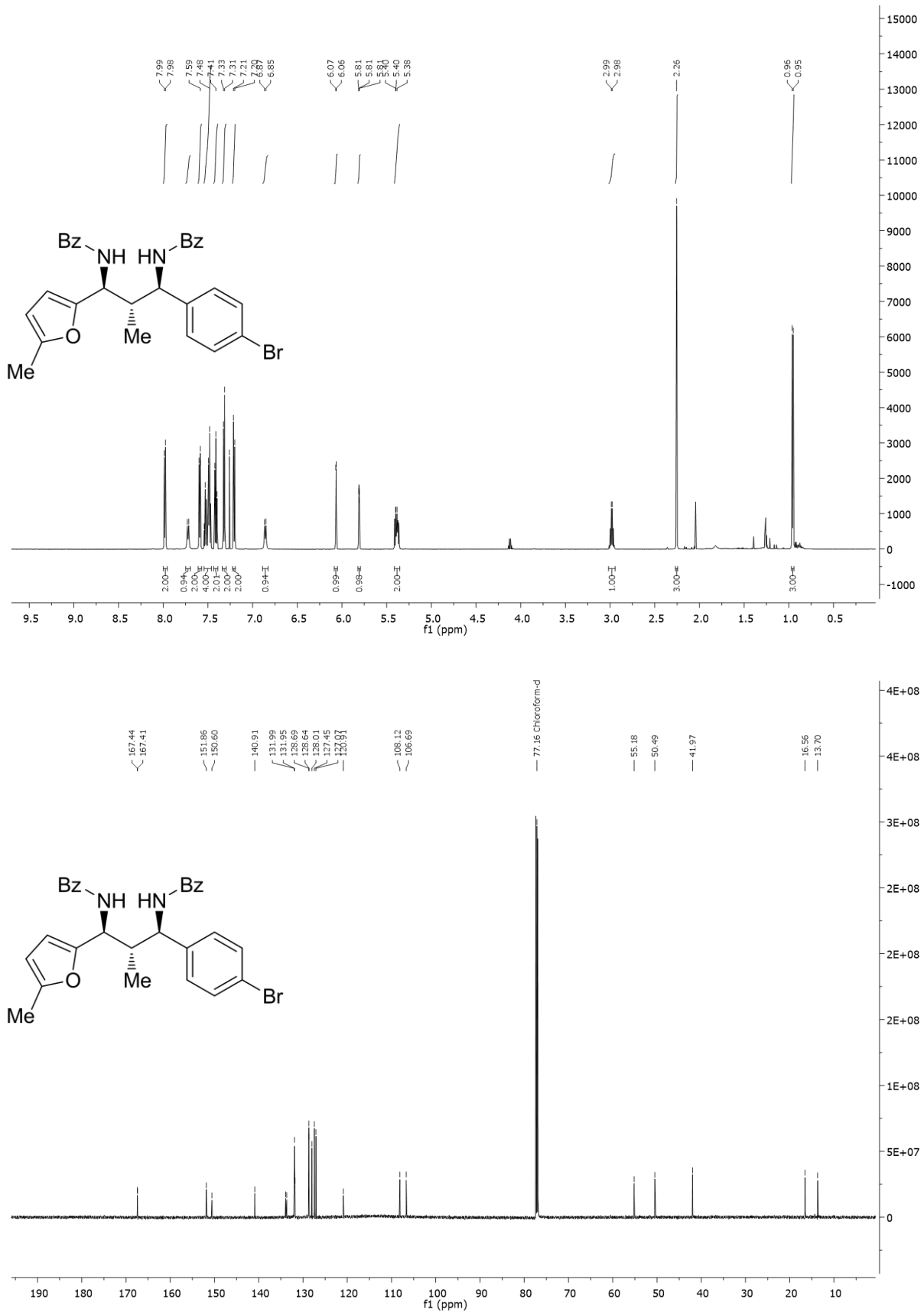
Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

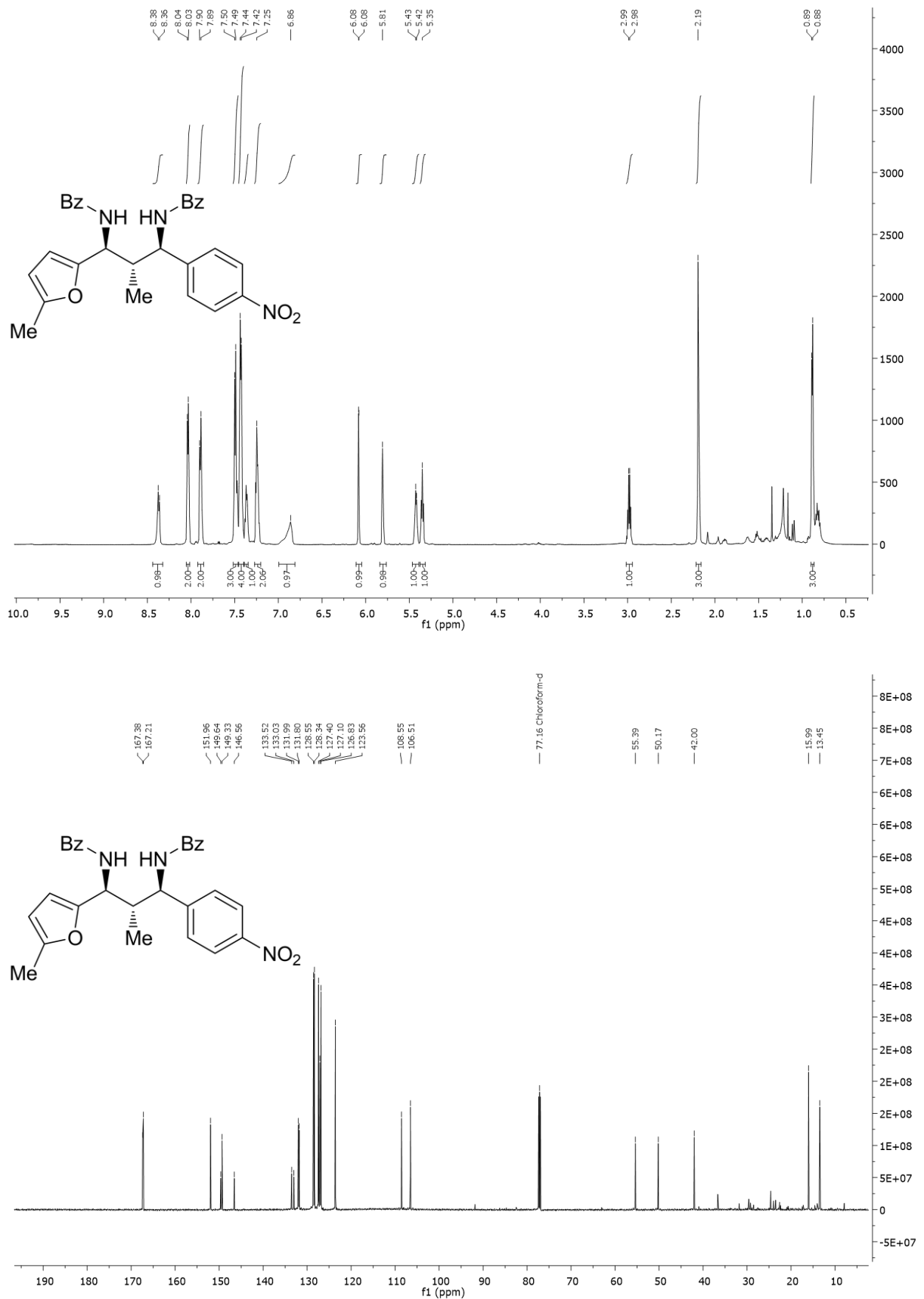
Figure 12 ^1H (300 MHz) and ^{13}C (75 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **267i** in CDCl_3 .

Figure 13 ¹H (500 MHz) and ¹³C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **267m** in CDCl₃.

Anhang D

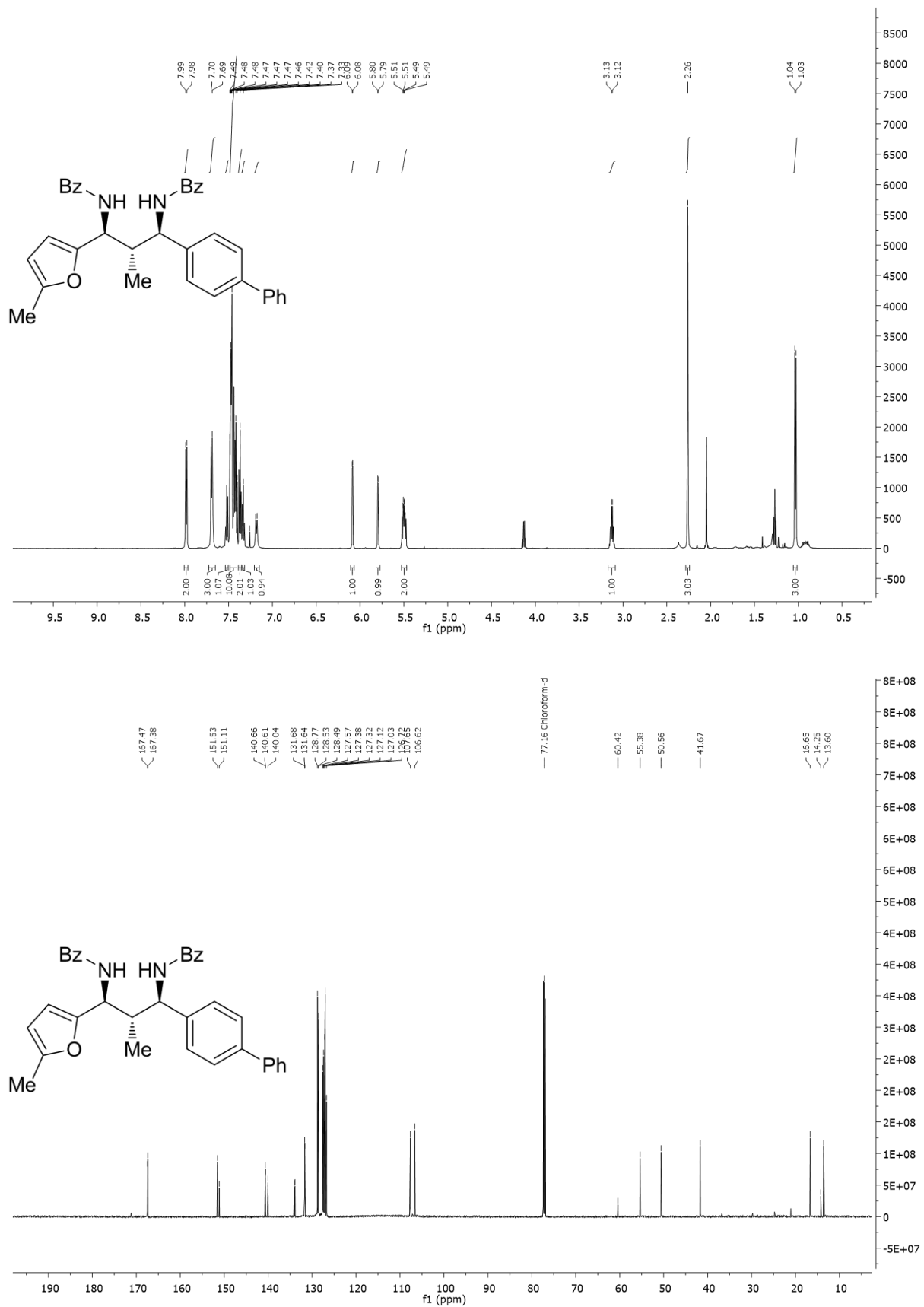
Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

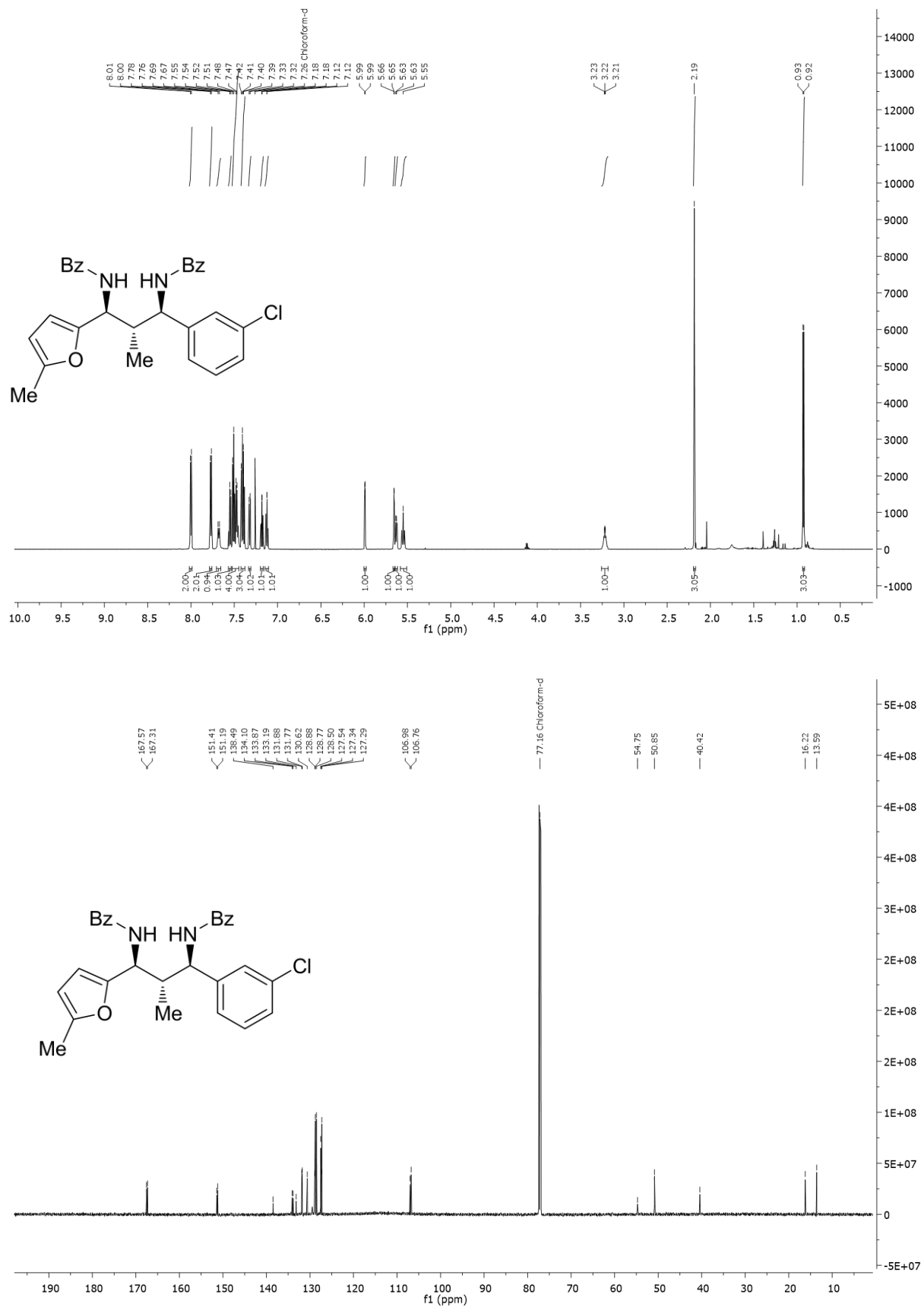
5.4.1.3.2 Scope of different *N,O*-acetalsFigure 14 ^1H (500 MHz) and ^{13}C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **268a** in CDCl_3 .

Anhang D
 Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

 Figure 15 ¹H (500 MHz) and ¹³C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **268b** in CDCl₃.

Anhang D

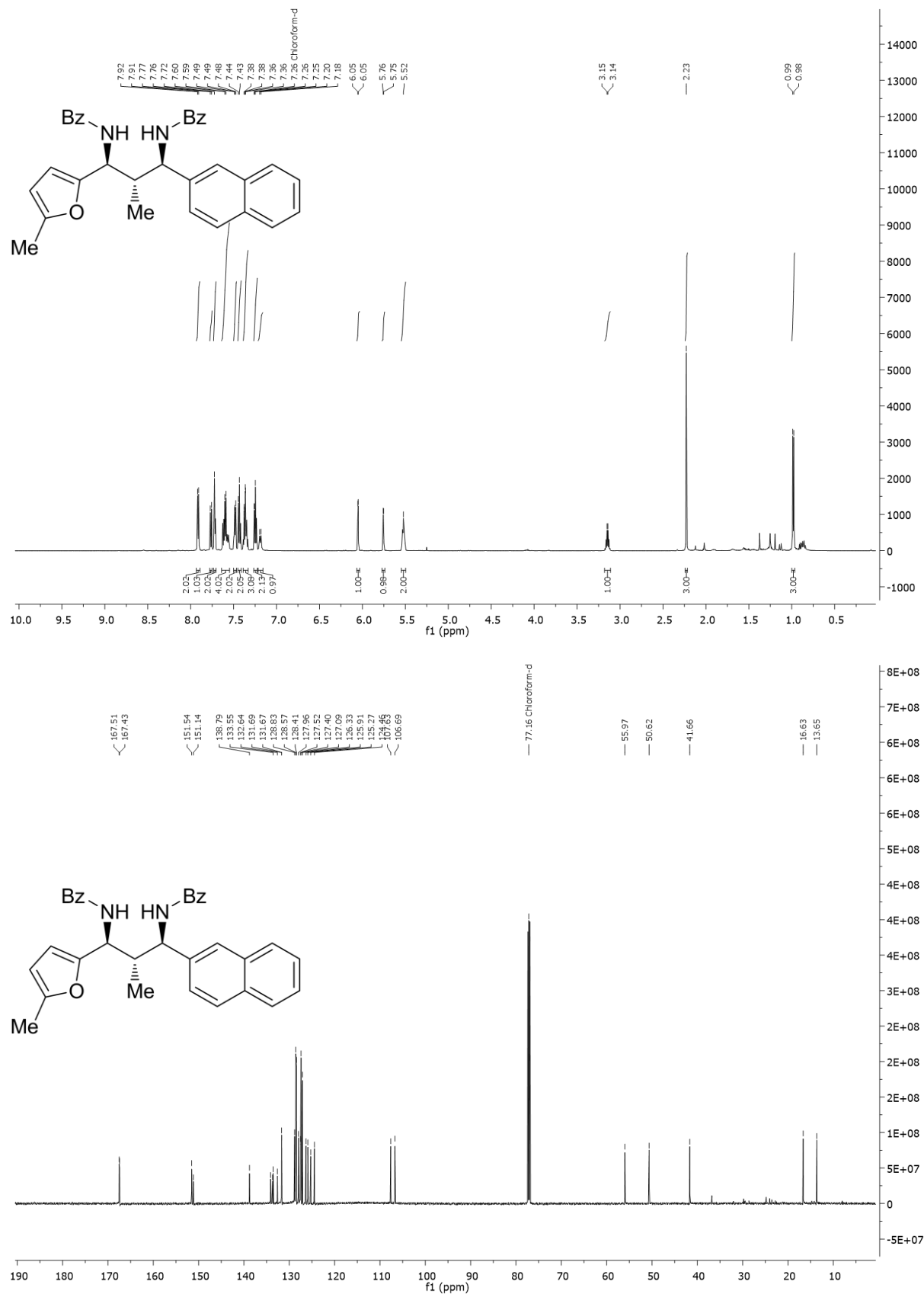
Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Figure 16 ¹H (500 MHz) and ¹³C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **268c** in CDCl₃.

Figure 17 ¹H (500 MHz) and ¹³C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **268d** in CDCl₃.

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Figure 18 ^1H (500 MHz) and ^{13}C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **268e** in CDCl_3 .

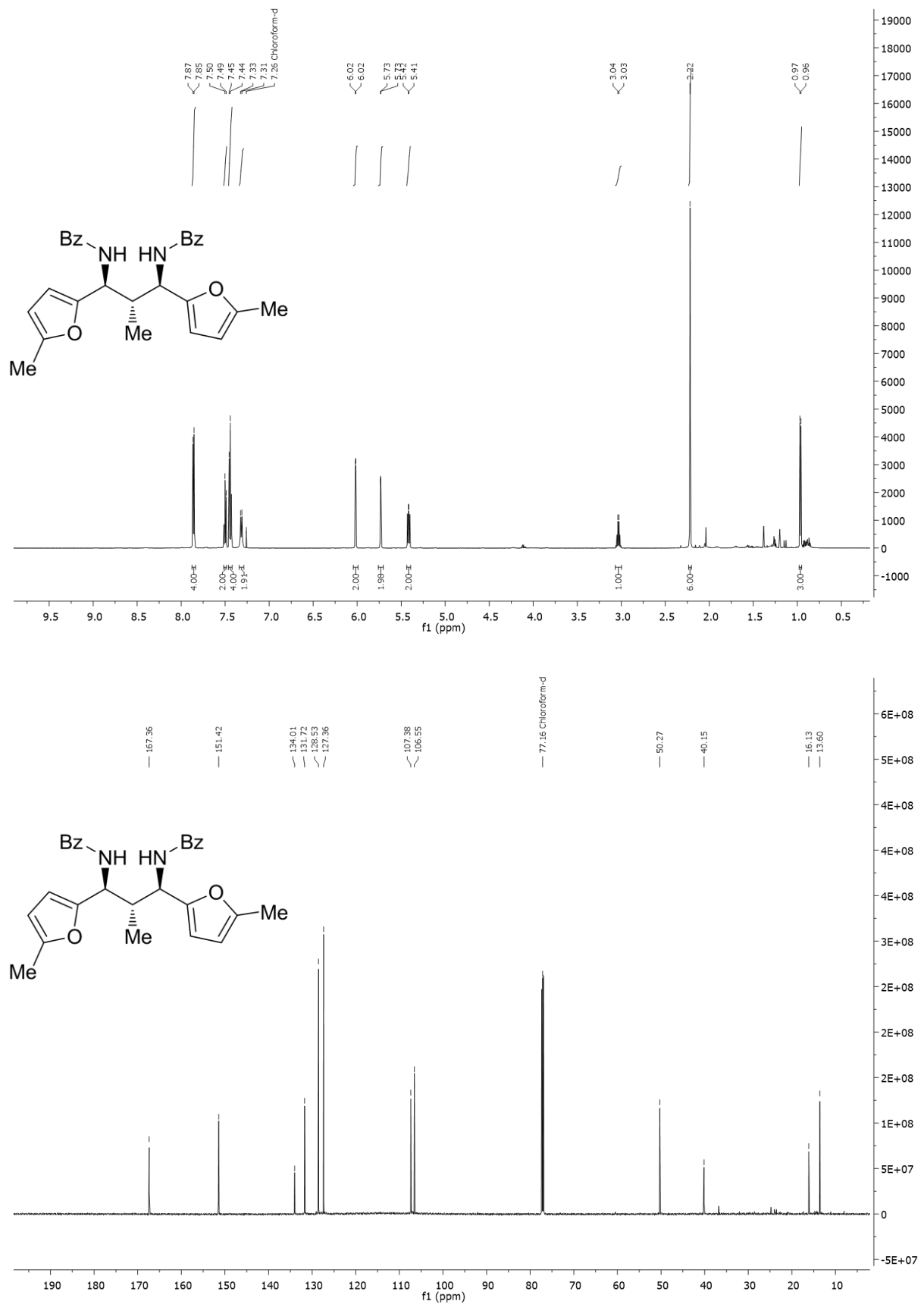
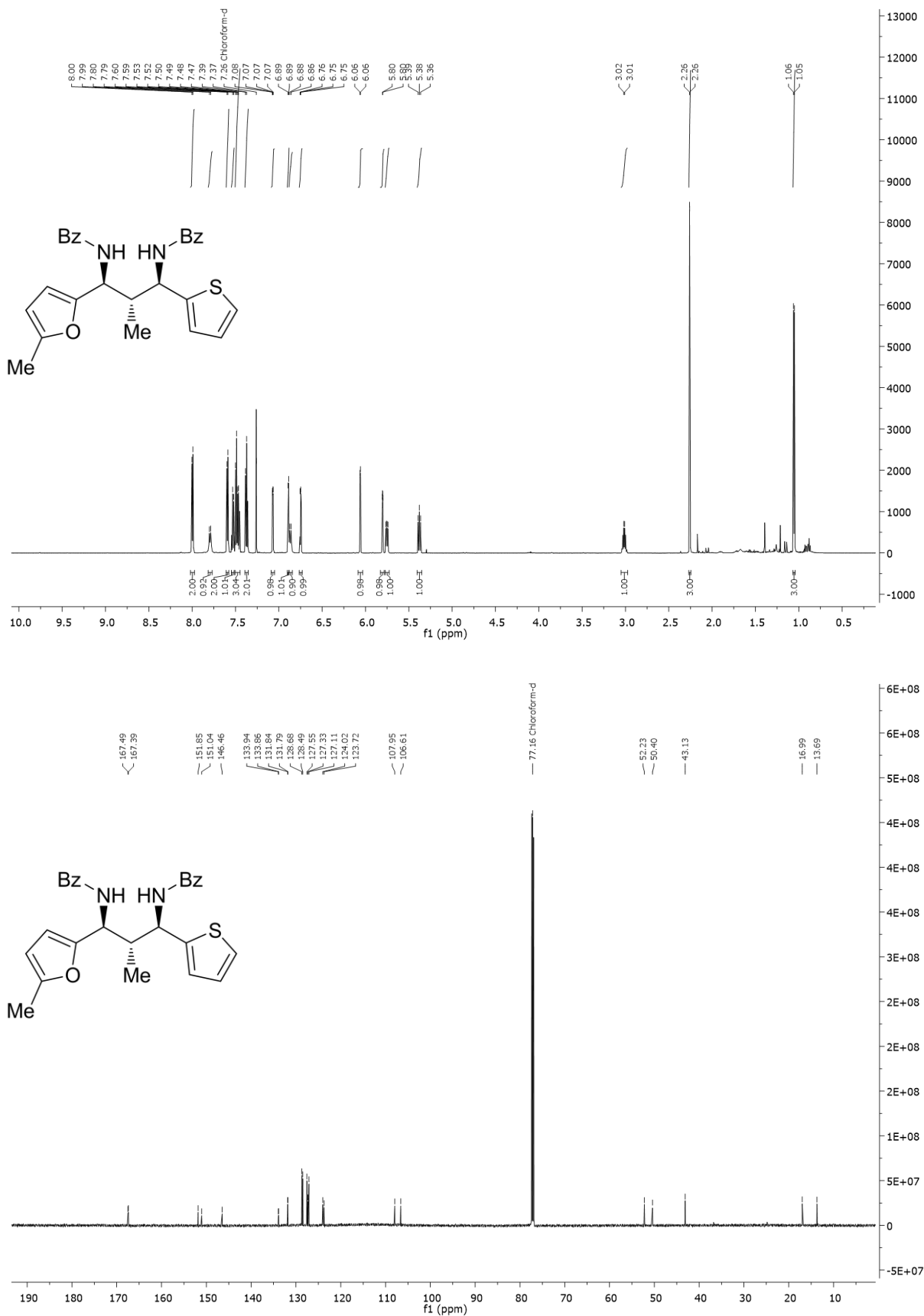


Figure 19 ^1H (500 MHz) and ^{13}C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **268f** in CDCl_3 .

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Figure 20 ¹H (500 MHz) and ¹³C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **268g** in CDCl₃.

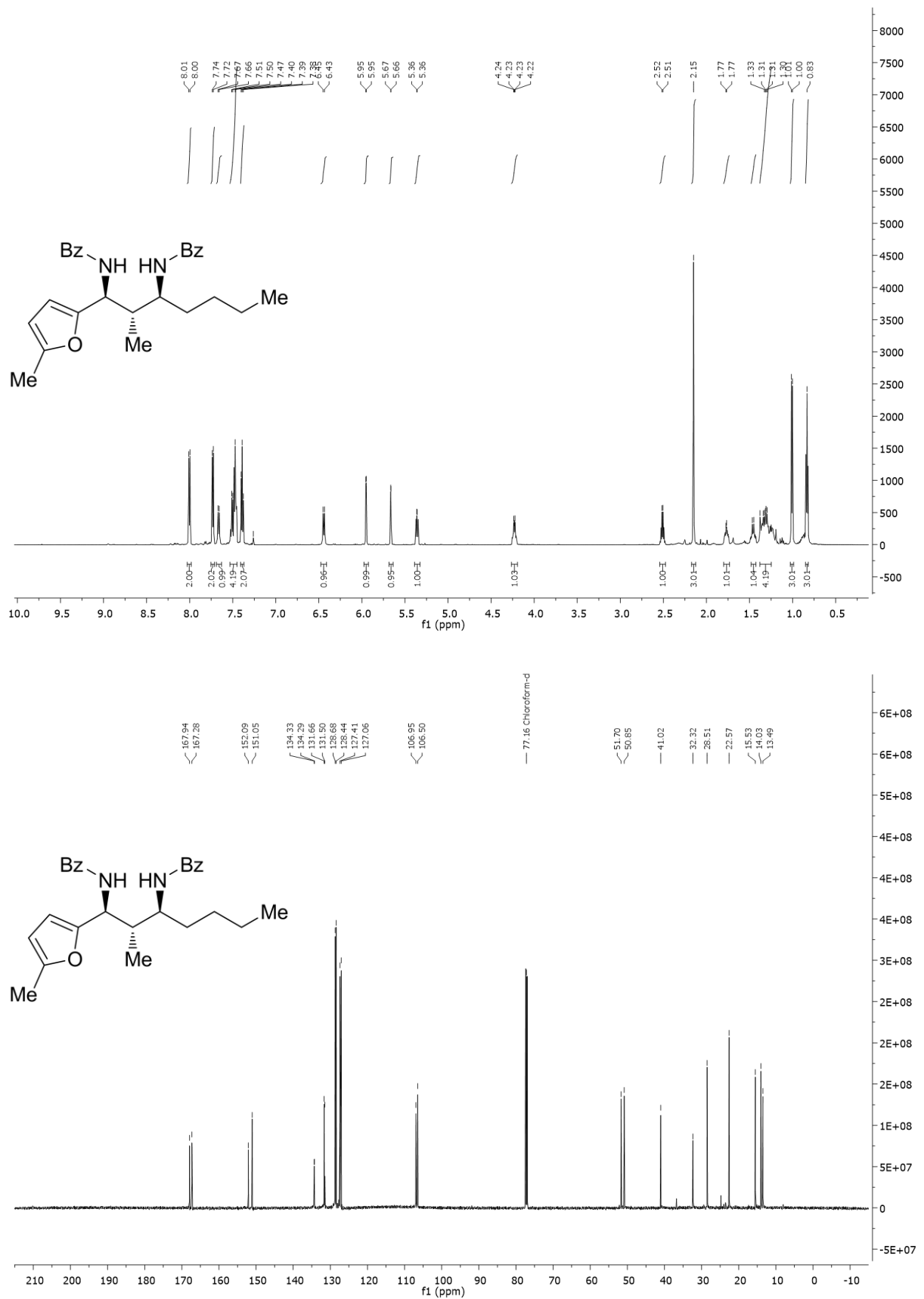
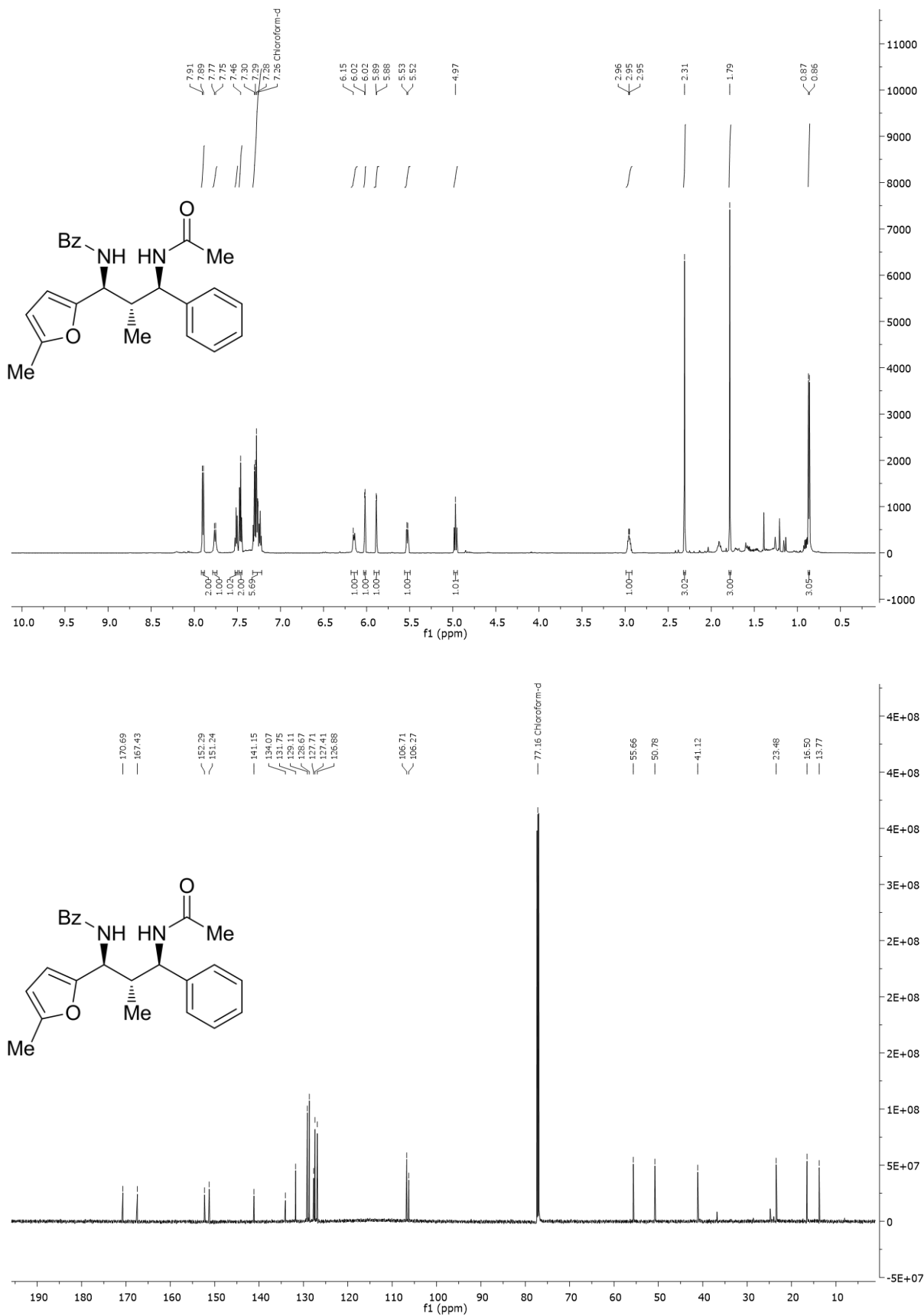
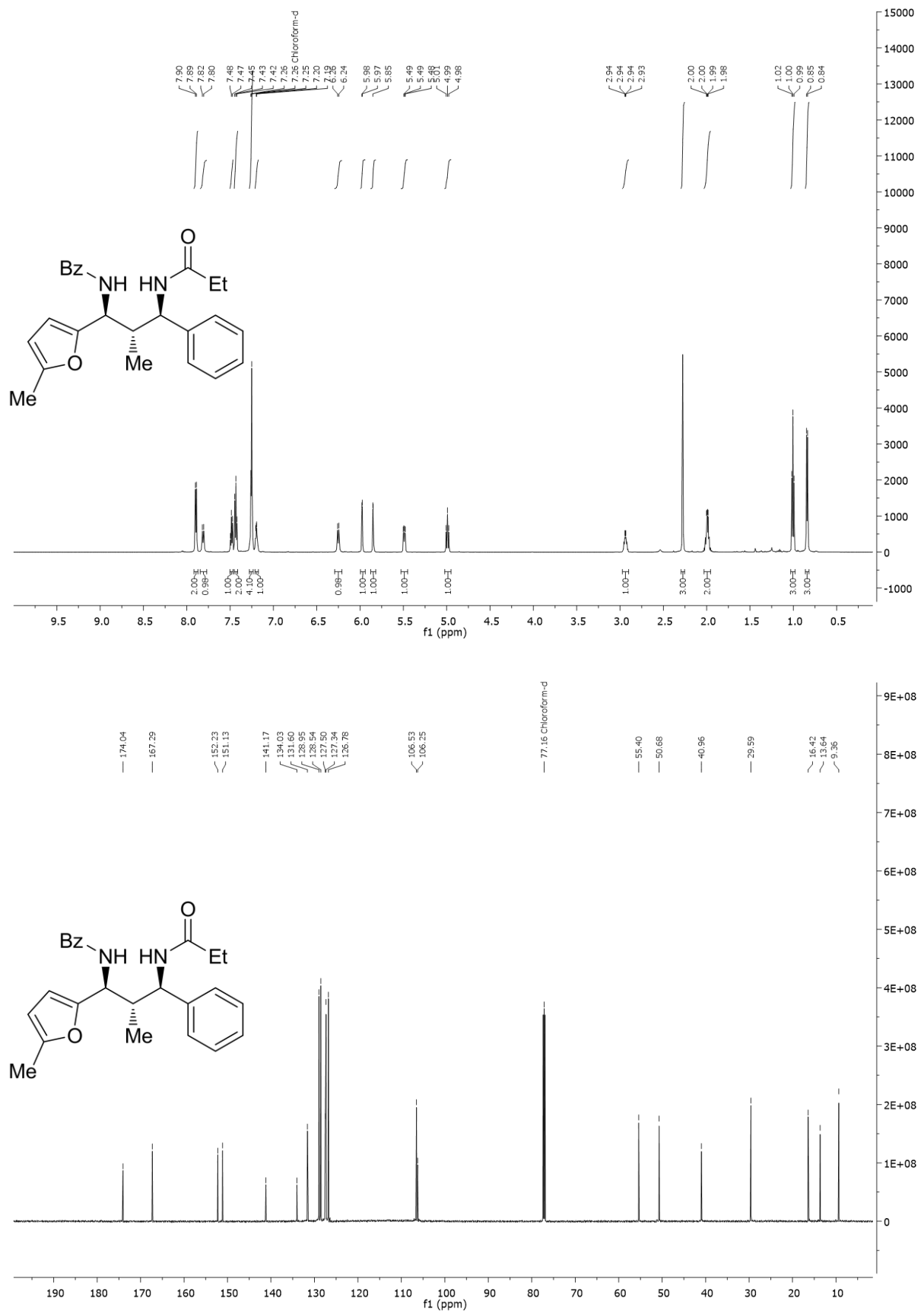


Figure 21 ¹H (500 MHz) and ¹³C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **268h** in CDCl₃.

Anhang D

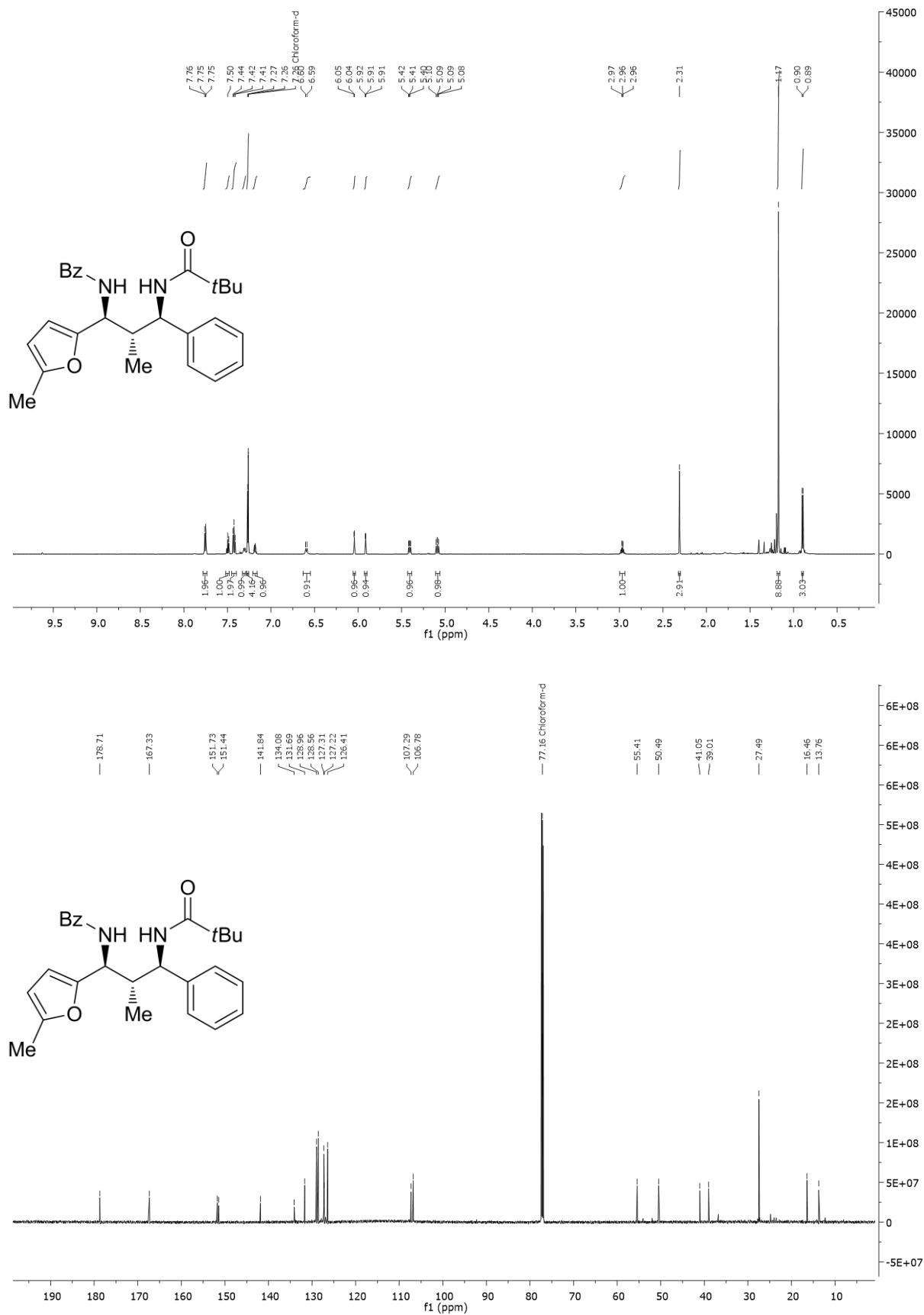
Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Figure 22 ¹H (500 MHz) and ¹³C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **268i** in CDCl₃.

Figure 23 ¹H (500 MHz) and ¹³C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **268j** in CDCl₃.

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Figure 24 ¹H (500 MHz) and ¹³C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **268k** in CDCl₃.

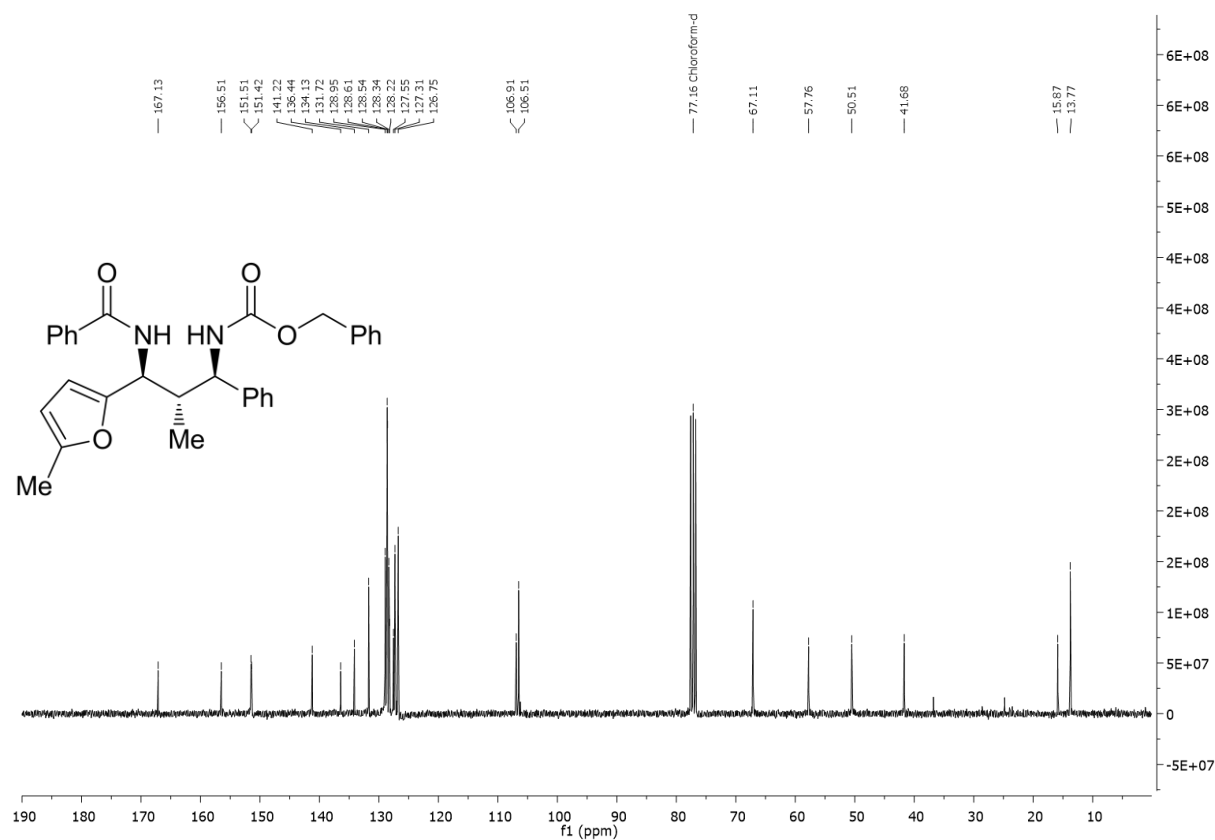
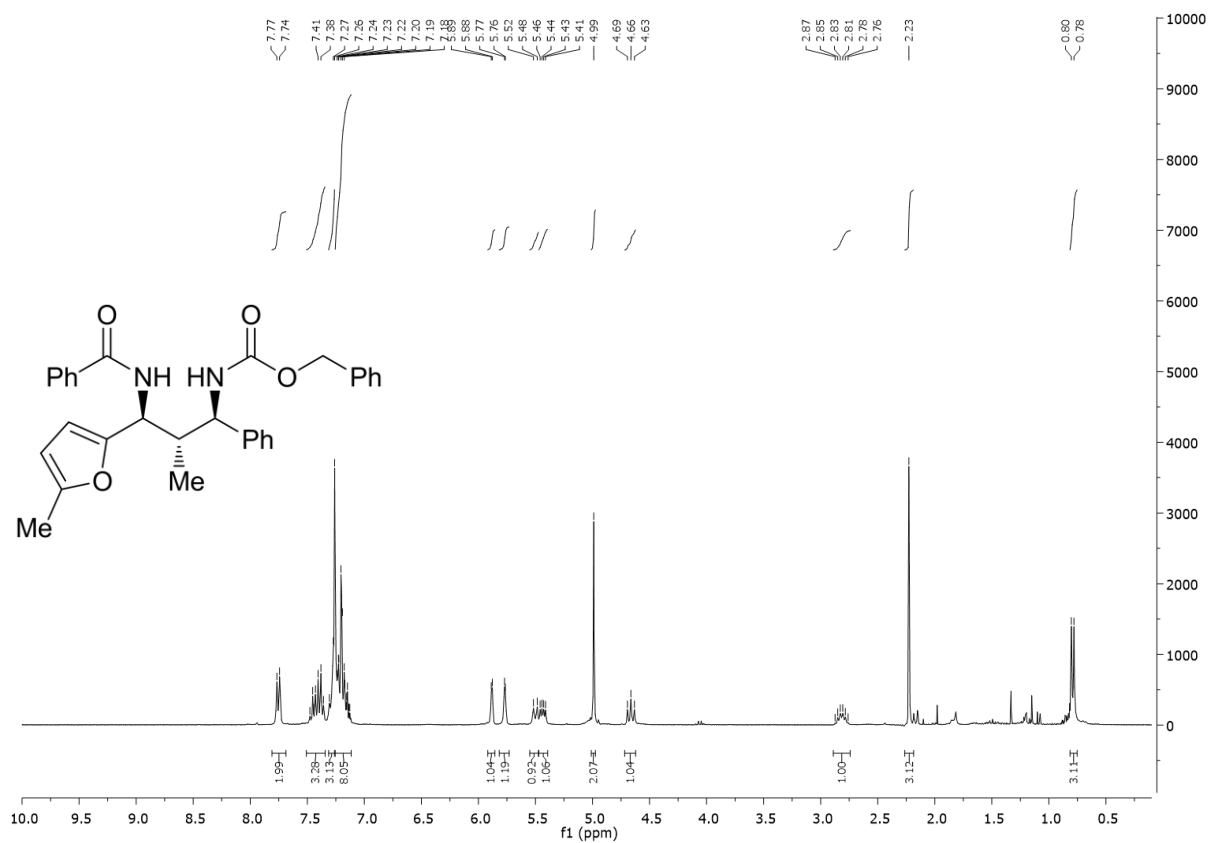
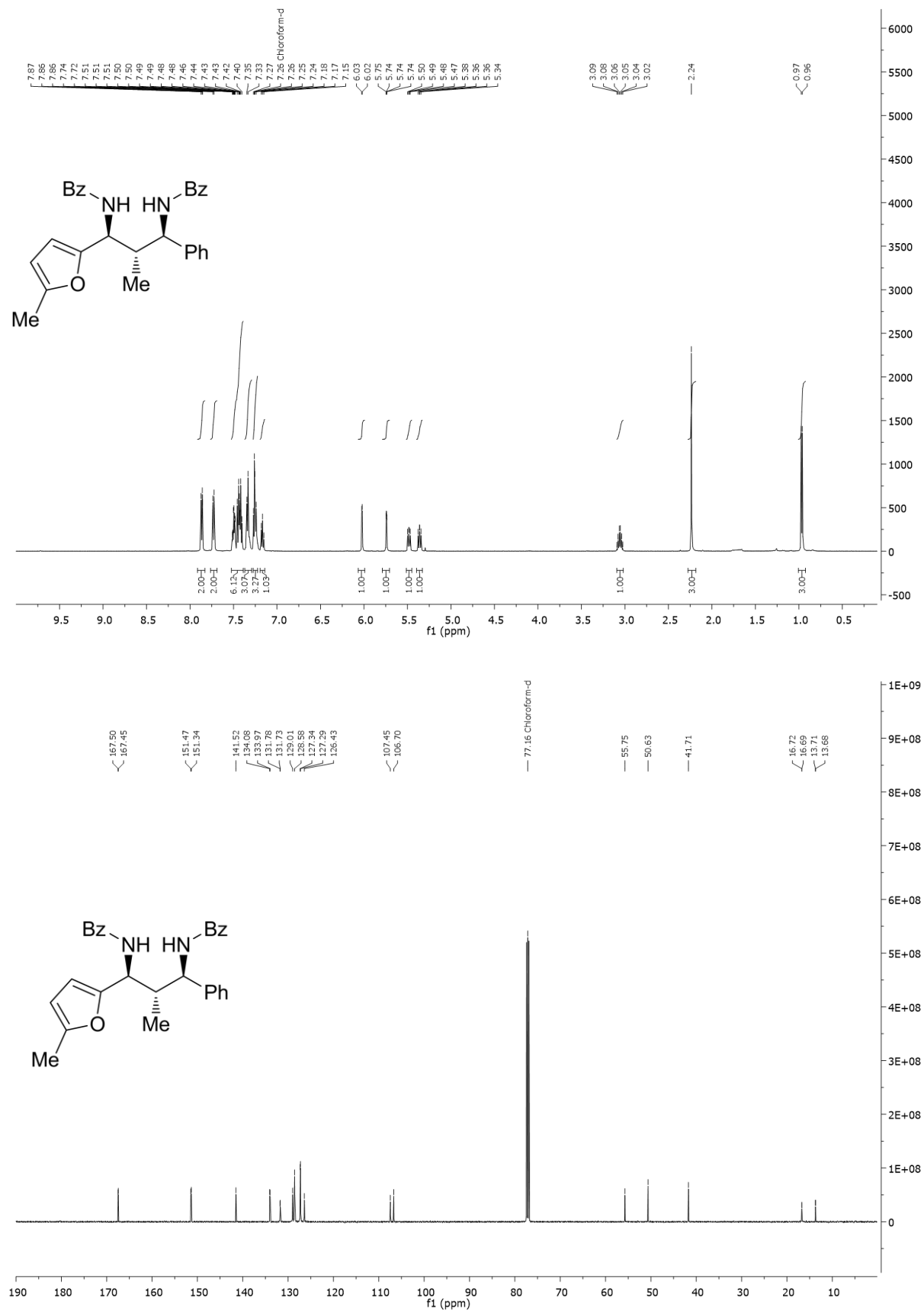


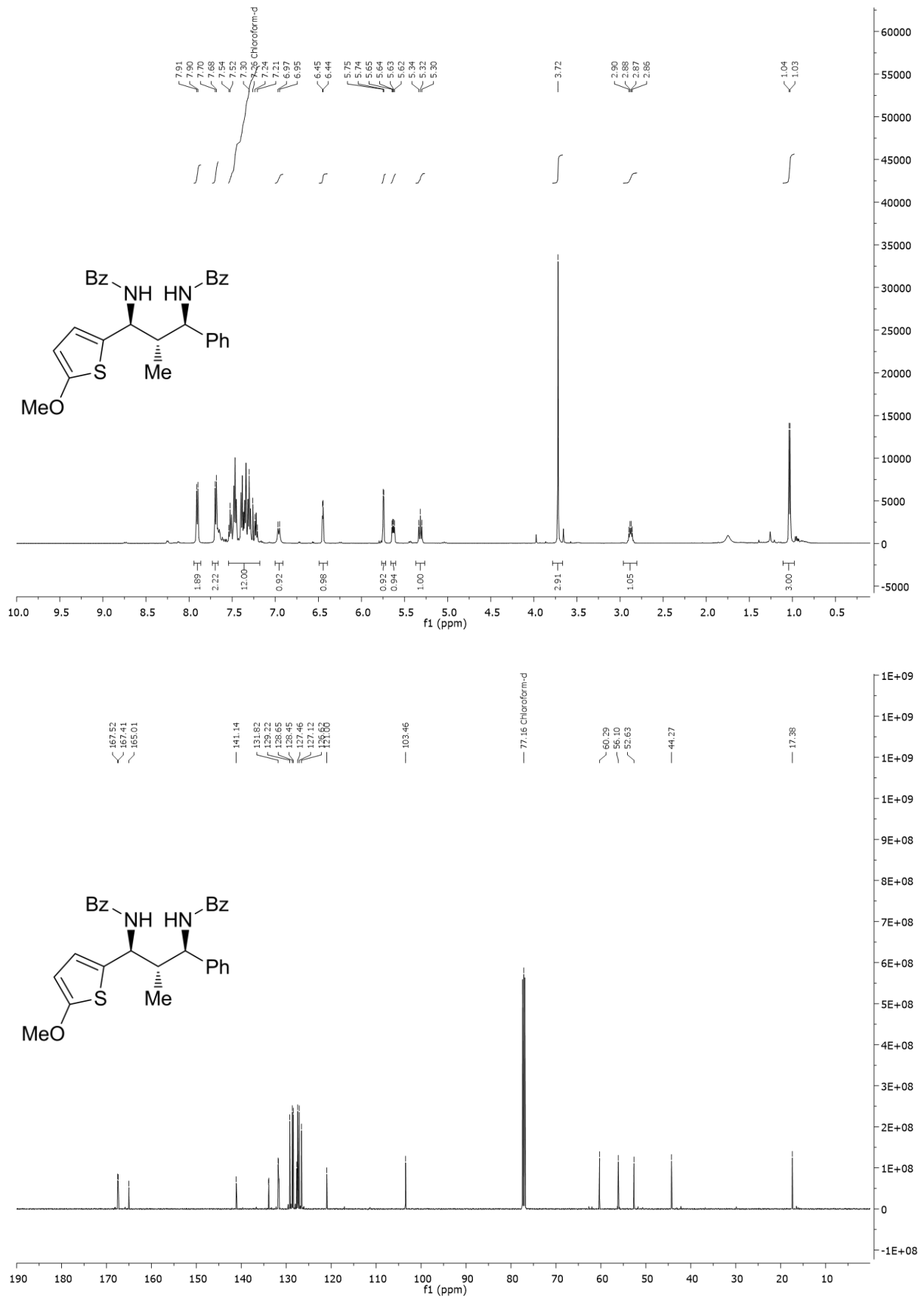
Figure 25 ¹H (300 MHz) and ¹³C (75 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **268i** in CDCl₃.

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

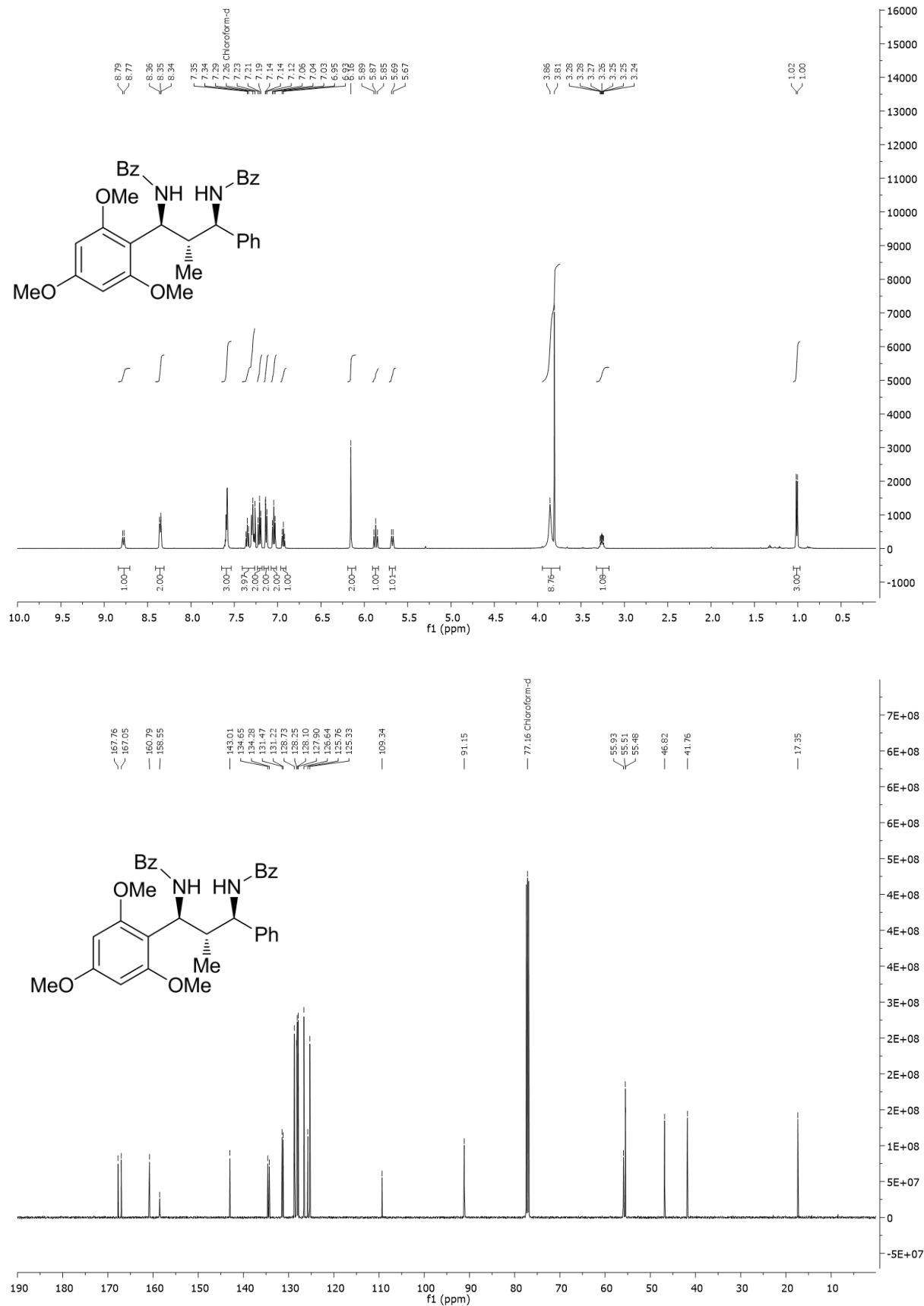
5.4.1.3.3 Scope of different nucleophiles

Figure 26 ^1H (500 MHz) and ^{13}C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **257b** in CDCl_3 .

Figure 27 ^1H (500 MHz) and ^{13}C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **269a** in CDCl_3 .

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Figure 28 ^1H (500 MHz) and ^{13}C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **268b** in CDCl_3 .

Anhang D
 Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

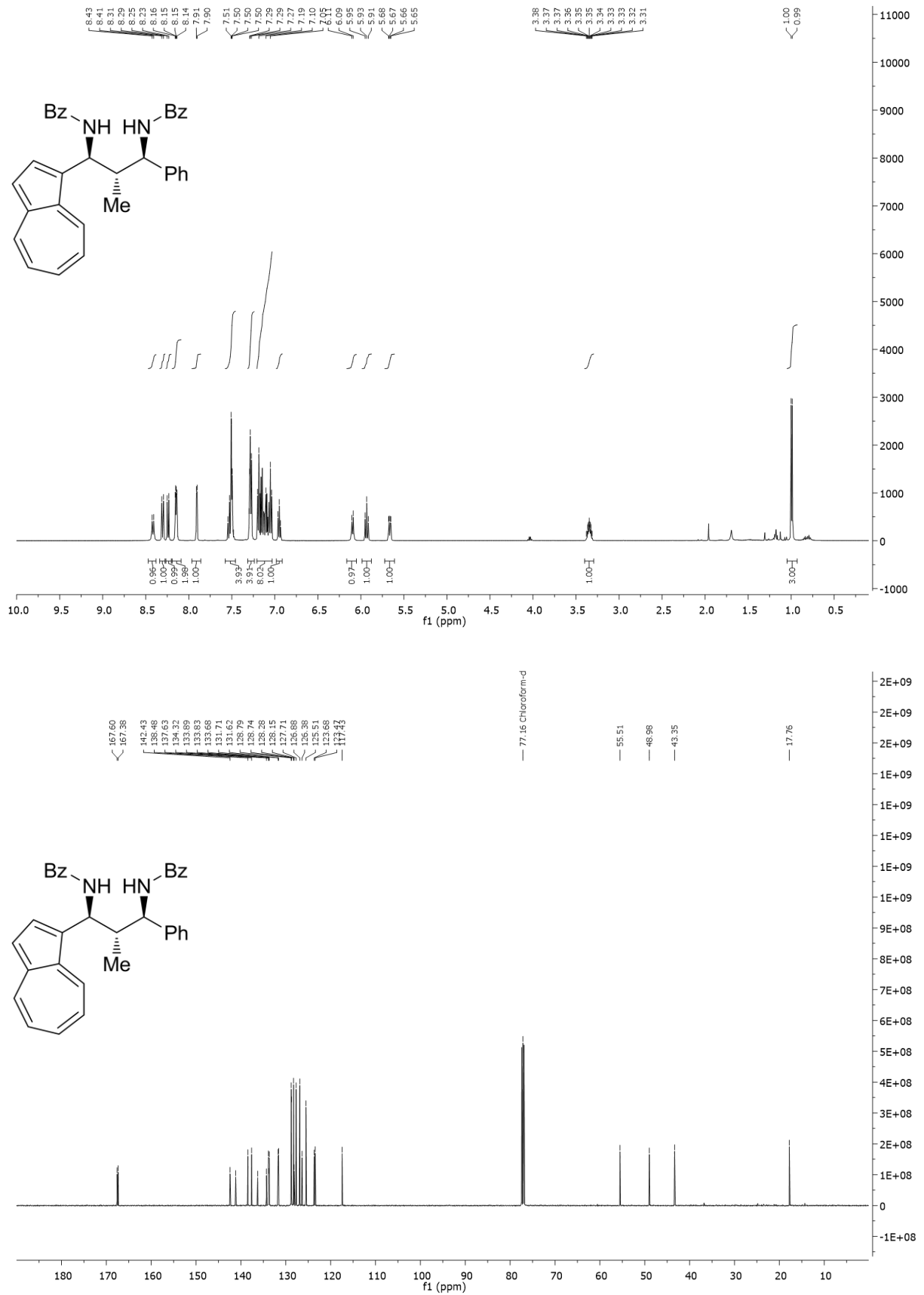
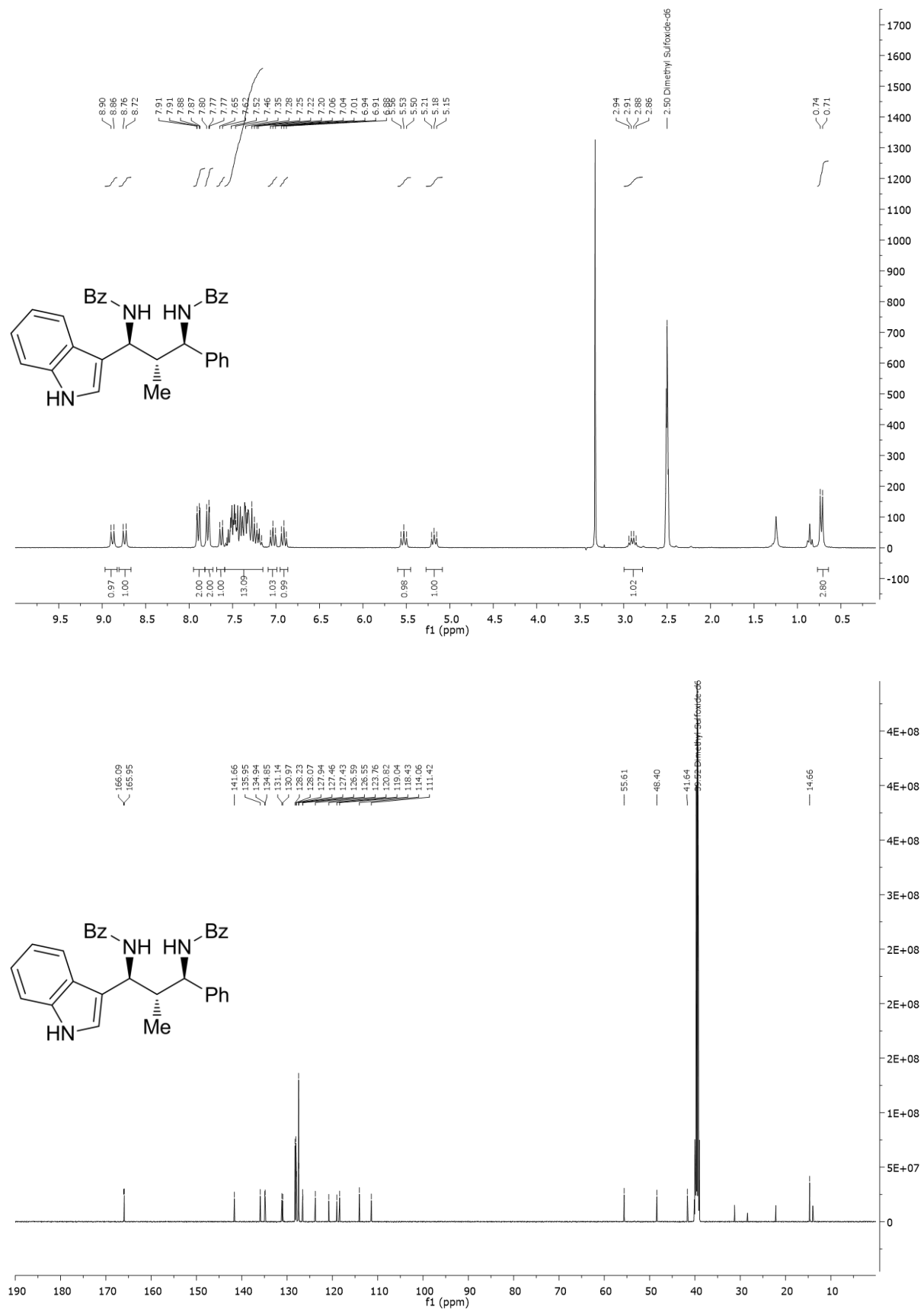


Figure 29 ^1H (500 MHz) and ^{13}C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **268c** in CDCl_3 .

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Figure 30 ¹H (250 MHz) and ¹³C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **268d** in CDCl₃.

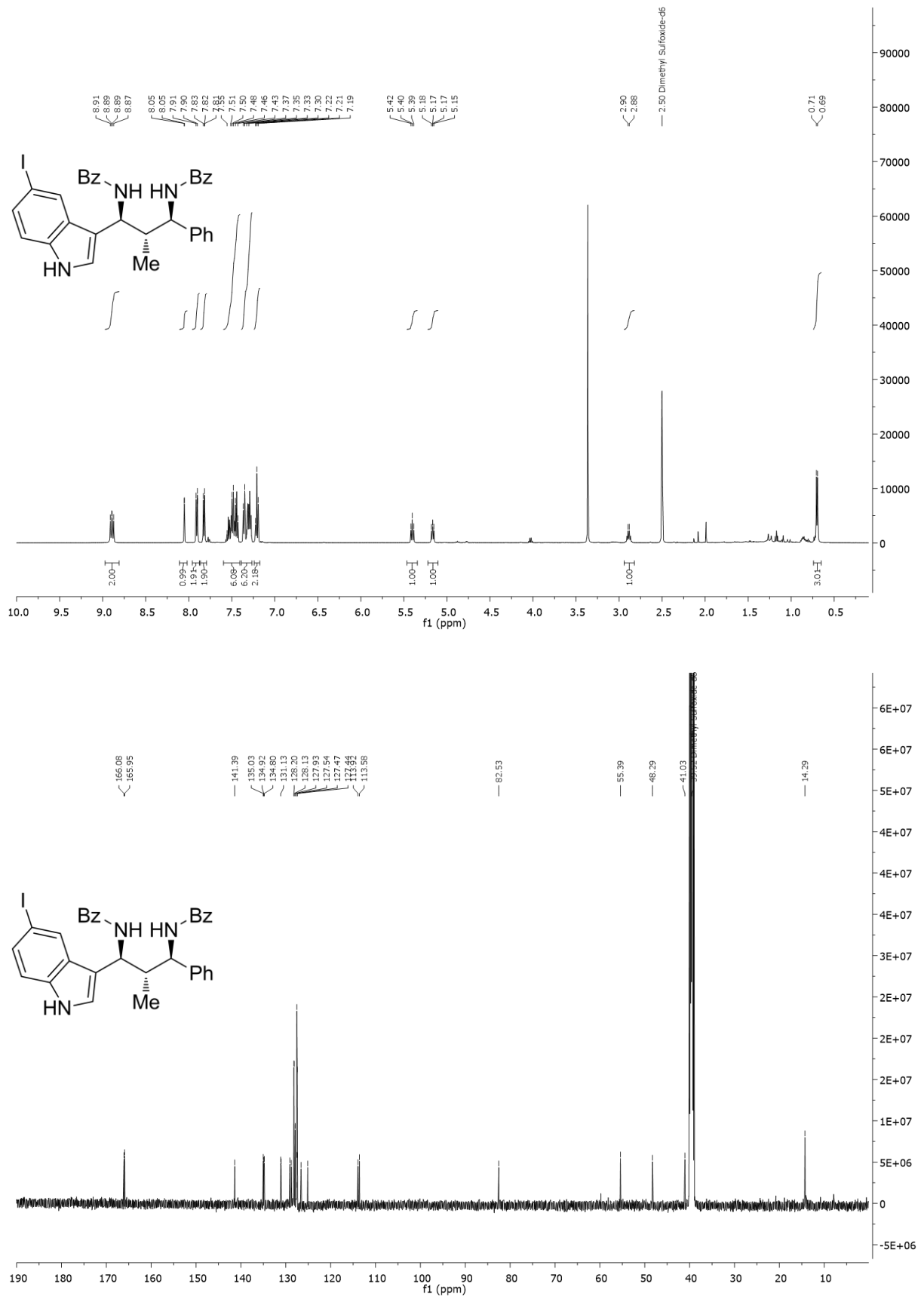
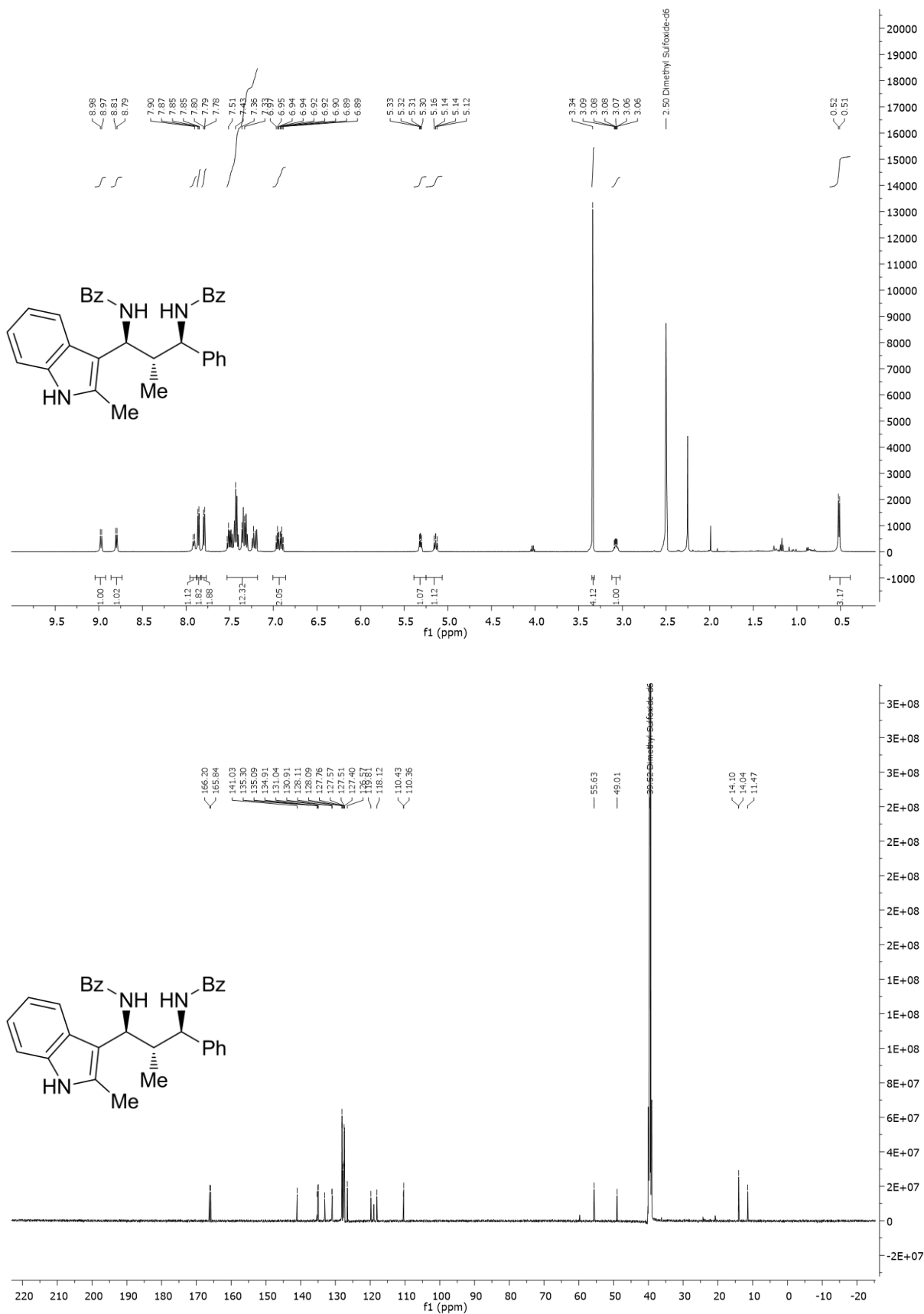


Figure 31 ^1H (500 MHz) and ^{13}C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **268e** in DMSO-d_6 .

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Figure 32 ¹H (500 MHz) and ¹³C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **268f** in DMSO-d₆.

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

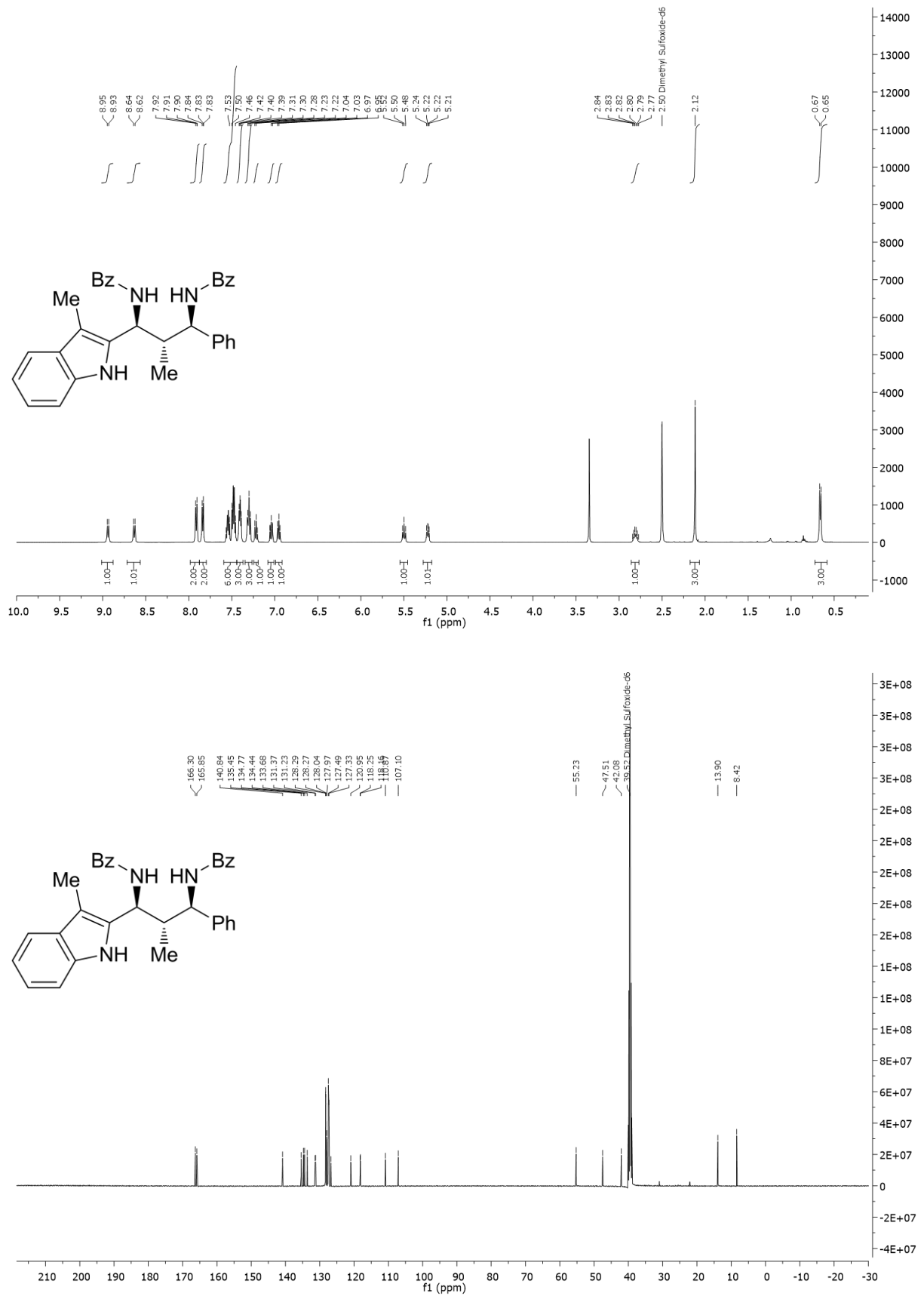
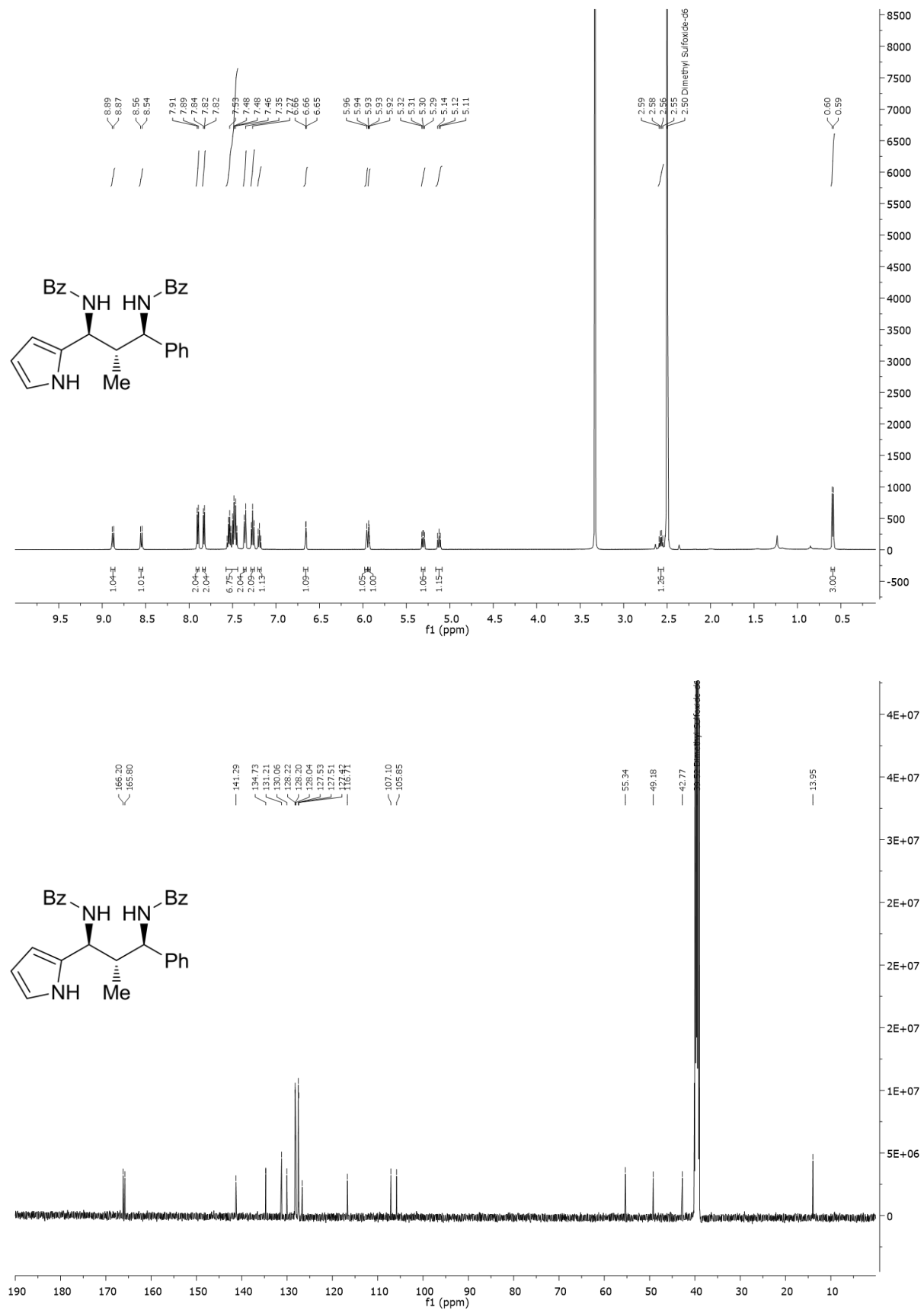


Figure 33 ^1H (500 MHz) and ^{13}C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **268g** in DMSO-d_6 .

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Figure 34 ¹H (500 MHz) and ¹³C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **268h** in CDCl₃.

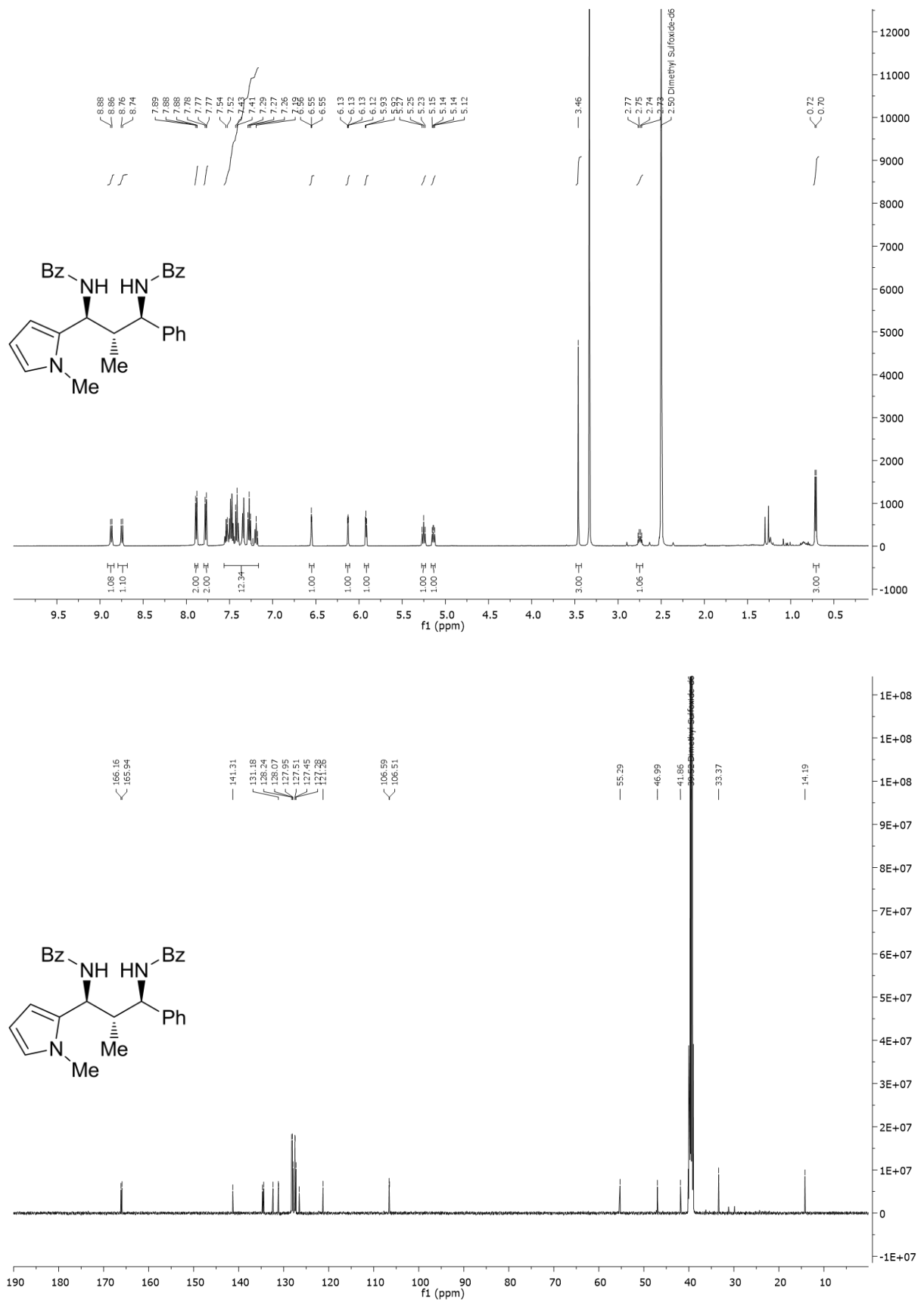
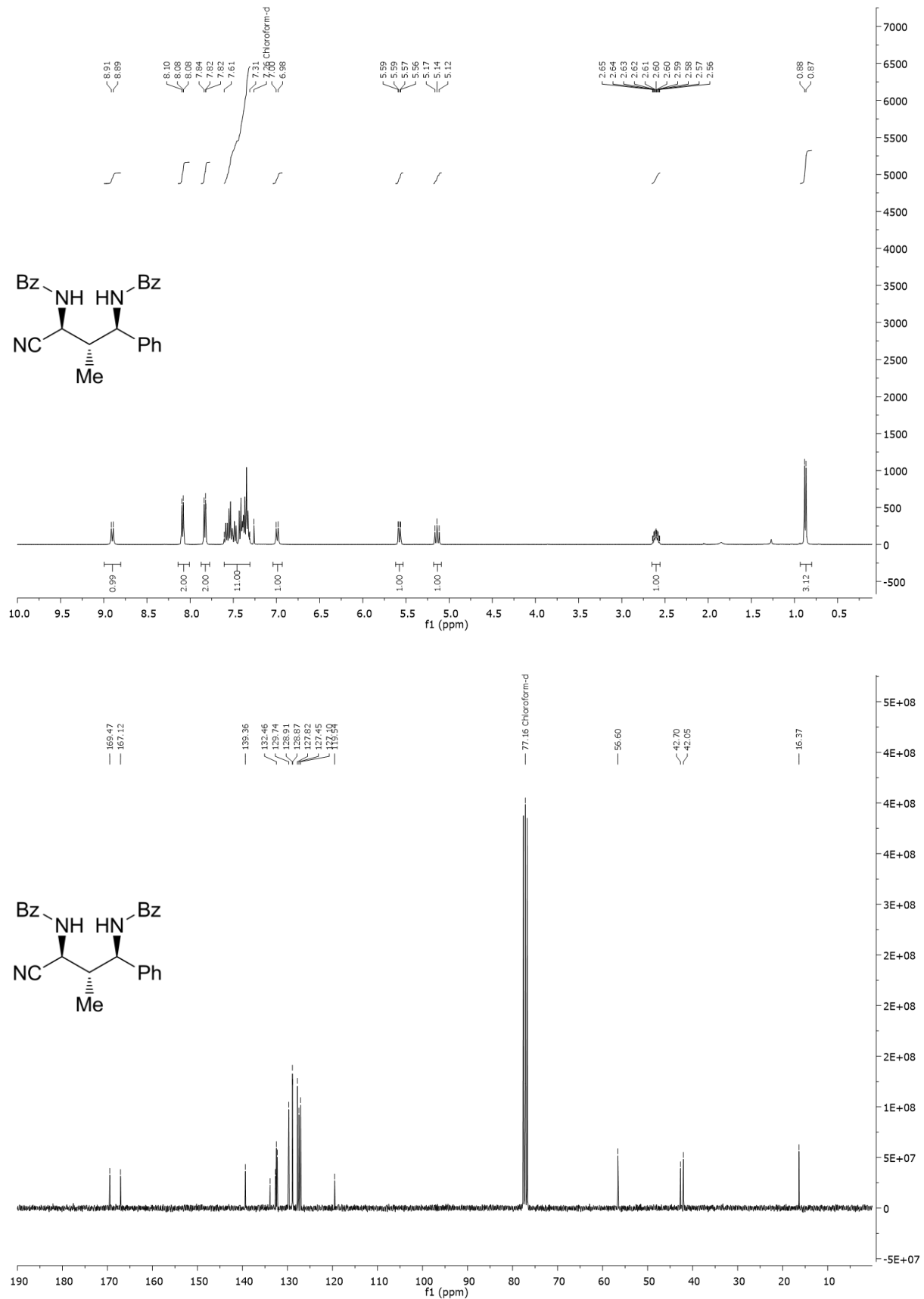


Figure 35 ^1H (500 MHz) and ^{13}C (126 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **268i** in CDCl_3 .

Anhang D

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen

Figure 36 ^1H (400 MHz) and ^{13}C (75 MHz) NMR spectra of 1,3-diamine **268j** in CDCl_3 .

5.5 Anhang F

5.5.1 Lebenslauf der Verfasserin

Kupferhammer 11 • 60439 Frankfurt am Main

+49 (0) 176 / 63 16 96 70

juliette.halli@gmail.com



Schule und Studium

- 11/2013 – 07/2017 **Promotion** (Dr. phil nat.)
Goethe-Universität Frankfurt am Main
Dissertation: Methodenentwicklung zur Synthese von Aminosäurederivaten
Betreuer: Dr. Georg Manolikakes
Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie
- 10/2007 – 09/2013 **Studium der Chemie**
Goethe-Universität Frankfurt am Main
■ *Master of Science*, Note: mit Auszeichnung (1,0)
Masterarbeit: Entwicklung neuer Eisen-katalysierter Multikomponentenreaktionen
Betreuer: Prof. Dr. Göbel, unter der Leitung von Dr. Georg Manolikakes
Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie
■ *Bachelor of Science*, Note: sehr gut (1,4)
Bachelorarbeit: Synthese polyfluorierter, annelierter Aromaten
Betreuer: Prof. Dr. Andreas Terfort
Institut für Analytische und Anorganische Chemie
- 09/1998 – 06/2007 Hohenstaufen-Gymnasium Eberbach, Abschluss: Abitur (Note: 1,7)
- 09/1994 – 07/1998 Winterhauch-Grundschule Waldbrunn

Anhang F

Lebenslauf der Verfasserin

Auszeichnungen und Stipendien

- Seit 09/2014 **Promotionsstipendium der Evonik Stiftung**
Für die Promotion im Bereich der Methodenentwicklung in der organischen Synthese
- 08/2015 **Reisestipendium** der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh)
250th ACS Meeting in Boston/MA, USA
- 06/2014 **Procter & Gamble Nachhaltigkeitspreis (Förderpreis) 2014**
Für die beste im Jahresablauf an der Goethe-Universität auf dem Gebiet der Nachhaltigkeit entstandene wissenschaftliche Arbeit
Entwicklung einer neuen Eisen-katalysierten Multikomponentenreaktion
- 03/2014 **Carl-Roth-Förderpreis** der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh)
Für ressourcenschonende Synthesewege und innovative Anwendungen von Chemikalien
Entwicklung einer neuen Eisen-katalysierten Multikomponentenreaktion
- 12/2013 **2. Platz „Evonik Call for Research Proposals“**
Neue, HCN-freie Synthese von D,L-Methionin
- 11/2013 **Merz Förderpreis**
Für die besten Studienabschlüsse in den Studiengängen Biochemie, Chemie und Pharmazie an der Goethe-Universität Frankfurt am Main
- 12/2012 **Hessischer Hochschulpreis für Exzellenz in der Lehre (Sonderpreis) 2012**
Für die Leitung des Organisationskomitees der „Night of Science“

Publikationsliste

7. J. Halli, P. Kramer, J. Grimmer, K. Hofman, G. Manolikakes
Bi(OTf)₃-Catalyzed Diastereoselective One-pot Synthesis of 1,3-Diamines With Three Continuous Stereocenters
Manuskript in Vorbereitung

6. J. Halli, M. Bolte, J. Bats, G. Manolikakes
Modular Two-step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters
Organic Letters **2017**, *19*, 674–677

5. J. Halli, A. E. Schneider, T. Beisel, P. Kramer, A. Shemet, G. Manolikakes
Bismuth- and Iron-Catalyzed Three-Component Synthesis of α -Amino Acid Derivatives: A Simple and Convenient Route to α -Arylglycines
Synthesis **2017**, *49*, 849–879
(Highlighted in *Thieme Chemistry News*)

4. J. Halli, G. Manolikakes
Blickpunkt Synthese: “Wenn Löcher Bindungen stärken: die Halogenbrücken”
Nachrichten der Chemie **2015**, *64*, 131-134

3. J. Halli, P. Kramer, M. Bechthold, G. Manolikakes
Nickel-Catalyzed Synthesis of Enamides and Encarbamates via Isomerization of Allyl-amides and Allylcarbarnates
Advanced Synthesis and Catalysis **2015**, *357*, 3321-3324

2. J. Halli, K. Hofman, T. Beisel, G. Manolikakes
Synthesis of *N*-Acyl-*N,O*-acetals from Aldehydes, Amides and Alcohols
European Journal of Organic Chemistry **2015**, 4624-4627

1. J. Halli, G. Manolikakes
Iron-Catalyzed Three-Component Synthesis of α -Amino Acid Derivatives
European Journal of Organic Chemistry **2013**, 7471-7475
(Highlighted in *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1464)

Anhang F

Lebenslauf der Verfasserin

Konferenzbeiträge

- 07/2017 **Poster**, *Stereoselective Synthesis of 1,3-Diamines*
ESOC 2017, Köln
- 09/2016 **Poster**, *Stereoselective Synthesis of 1,3-Diamines*
ORCHEM 2016, Weimar
- 10/2015 **Poster**, *Stereoselective Synthesis of 1,3-Diamines*
Symposium „Hochschule trifft Industrie“ 2015, Rheinfelden
- 09/2014 **Poster**, *Iron-Catalyzed 3-Component Synthesis of α -Amino Acid Derivatives*
ORCHEM 2014, Weimar
- 03/2014 **Präsentation & Poster**, *Iron-Catalyzed 3-Component Synthesis of α -Amino Acid Derivatives*
JCF Frühjahrssymposium 2014, Jena
- 09/2013 **Poster**, *Iron-Catalyzed 3-Component Synthesis of α -Amino Acid Derivatives*
Wissenschaftsforum Chemie 2013, Darmstadt

Sprachen

Deutsch (Muttersprache)

Englisch (fließend in Wort und Schrift)

Französisch (Grundkenntnisse)

6 Literaturangaben

- [1] T. J. J. Müller, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 960–961.
- [2] R. Noyori, *Chem. Commun.* **2005**, 1807–1811.
- [3] T. Gaich, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657–4673.
- [4] a) P. A. Wender, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 433–440; b) K. C. Nicolau, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44–122.
- [5] T. Hudlicky, J. W. Reed, *The way of synthesis. Evolution of design and methods for natural products*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [6] R. V. A. Orru, M. de Greef, *Synthesis* **2003**, *34*, 1471–1499.
- [7] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green chemistry. Theory and practice*, Oxford University Press, Oxford, **2000**.
- [8] E. Francotte, W. Lindner, *Chirality in drug research*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [9] J. Clayden, N. Greeves, S. G. Warren, *Organic chemistry*, Oxford University Press, Oxford, **2012**.
- [10] C. C. C. R. de Carvalho, M. M. R. da Fonseca, *Food Chem.* **2006**, *95*, 413–422.
- [11] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, G. J. Gatto jr., L. Stryer, *Stryer Biochemie*, Springer Spektrum, Berlin, **2017**.
- [12] K. Roth, *Chem. Unserer Zeit* **2005**, *39*, 212–217.
- [13] a) H. H. Waldvogel, *Analgetika, Antinozizeptiva, Adjuvanzien. Handbuch für die Schmerzpraxis*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio, **2001**; b) K. Kurz-Müller, M. Zenz, *Der Schmerz* **1991**, *5*, 233–242.
- [14] a) D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavec, H. J. Roth, *Medizinische Chemie*, Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart, **2010**; b) W.-D. Müller-Jahncke, C. Friedrich, U. Meyer, *Arzneimittelgeschichte*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **2005**.
- [15] a) K. Jozwiak, W. J. Lough, I. W. Wainer, *Drug stereochemistry. Analytical methods and pharmacology*, Informa Healthcare, New York, **2012**; b) C. G. Wermuth, D. J. Aldous, P. Raboisson, D. Rognan, *The practice of medicinal chemistry*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, **2015**.
- [16] L. Hong, W. Sun, D. Yang, G. Li, R. Wang, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 4006–4123.
- [17] a) M. Christmann, S. Bräse, *Asymmetric synthesis. The essentials*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; b) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive asymmetric catalysis*, Springer, Berlin, London, **2011**.
- [18] a) J. Escorihuela, M. I. Burguete, S. V. Luis, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5595–5617; b) E. M. Vogl, H. Gröger, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1570–1577.
- [19] S.-L. Shi, Z. L. Wong, S. L. Buchwald, *Nature* **2016**, *532*, 353–356.
- [20] N. R. Candeias, F. Montalbano, P. M. S. D. Cal, P. M. P. Gois, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6169–6193.
- [21] H. Gröger, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2795–2828.
- [22] J. R. Hummel, J. A. Boerth, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9163–9227.

Literaturangaben

- [23] S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069–1094.
- [24] S. Kobayashi, Y. Mori, J. S. Fossey, M. M. Salter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626–2704.
- [25] R. W. Layer, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 489–510.
- [26] A. Noble, J. C. Anderson, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2887–2939.
- [27] J.-H. Xie, S.-F. Zhu, Q.-L. Zhou, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713–1760.
- [28] K.-i. Yamada, K. Tomioka, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2874–2886.
- [29] M. Yus, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774–7854.
- [30] M. Yus, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5595–5698.
- [31] C. Mannich, W. Krösche, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1912**, *250*, 647–667.
- [32] A. Strecker, *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, *75*, 27–45.
- [33] M. Petrini, E. Torregiani, *Synthesis* **2007**, *2*, 159–186.
- [34] B. E. Maryanoff, H.-C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi, C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431–1628.
- [35] M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3949–3977.
- [36] W. Speckamp, M. J. Moolenaar, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817–3856.
- [37] A. Yazici, S. Pyne, *Synthesis* **2009**, *2009*, 339–368.
- [38] H. E. Zaugg, *Synthesis* **1984**, *3*, 181–212.
- [39] S. M. Weinreb, P. M. Scola, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1525–1534.
- [40] H. E. Zaugg, *Synthesis* **1984**, *3*, 85–110.
- [41] a) J. Chau, J. Zhang, M. A. Ciufolini, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6163–6165; b) J. Zhang, E. A. Polishchuk, J. Chen, M. A. Ciufolini, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9140–9151.
- [42] a) R. N. Enright, J. L. Grinde, L. I. Wurtz, M. S. Paeth, T. R. Wittman, E. R. Cliff, Y. T. Sankari, L. T. Henningsen, C. Tan, J. D. Scanlon, P. H. Willoughby, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6397–6408; b) R. Fan, W. Li, B. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4615–4621.
- [43] a) S. W. Breuer, T. Bernath, D. Ben-Ishai, *Tetrahedron Lett.*, *38*, 4569–4572; b) Claudio Giordano, *Synthesis* **1973**, *1*, 40–42; c) G. Deak, K. Gall-Istok, L. Hazai, L. Sterk, *Synthesis* **1975**, *6*, 393–395.
- [44] C. Lebee, M. Languet, C. Allain, G. Masson, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1478–1481.
- [45] Y. Zhang, Y. Dai, Li, Guigen, X. Cheng, *Synlett* **2014**, *25*, 2644–2648.
- [46] W. Li, Y. Ye, J. Zhang, R. Fan, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5536–5538.
- [47] A. R. Katritzky, W. Q. Fan, M. Black, J. Pernak, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 547–549.
- [48] İ. Çelik, N. Kanişkan, Ş. Kökten, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 328–335.
- [49] A. R. Katritzky, P. A. Harris, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 437–442.
- [50] A. R. Katritzky, J. Pernak, W. Q. Fan, F. Saczewski, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4439–4443.
- [51] S. Suga, T. Nishida, D. Yamada, A. Nagaki, J.-I. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14338–14339.
- [52] T. Mecozzi, M. Petrini, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970–8972.
- [53] B. H. Lipshutz, B. Huff, W. Vaccaro, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4241–4244.
- [54] Z.-R. Li, Y.-X. Zhang, W.-P. Tu, B.-L. Yin, *Synlett* **2011**, *2011*, 2977–2980.
- [55] W.-W. Liao, X.-M. Deng, Y. Tang, *Chem. Commun.* **2004**, 1516–1517.

- [56] Y.-Y. Huang, A. Chakrabarti, N. Morita, U. Schneider, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11121–11124.
- [57] J. Altman, R. Moshberg, D. Ben-Ishai, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *43*, 3737–3740.
- [58] P. Gizecki, R. Dhal, C. Poulard, P. Gosselin, G. Dujardin, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4338–4344.
- [59] S. Cakir, K. Mead, *Synthesis* **2008**, *2008*, 871–874.
- [60] G. Li, M. J. Kaplan, L. Wojtas, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1960–1963.
- [61] D. Ferraris, T. Dudding, B. Young, W. J. Drury, T. Lectka, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2168–2169.
- [62] D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804–11805.
- [63] G. B. Rowland, E. B. Rowland, Y. Liang, J. A. Perman, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2609–2611.
- [64] a) J. Halli, G. Manolikakes, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7471–7475; b) J. Halli, A. E. Schneider, T. Beisel, P. Kramer, A. Shemet, G. Manolikakes, *Synthesis* **2017**, *49*, 849–879; c) A. E. Schneider, T. Beisel, A. Shemet, G. Manolikakes, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2356–2359.
- [65] a) Q.-H. Chen, D. G. I. Kingston, *Natural product reports* **2014**, *31*, 1202–1226; b) J.-i. Tanaka, T. Higa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5535–5538.
- [66] M. Bielitzka, J. Pietruszka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10960–10985.
- [67] W. J. Buffham, N. A. Swain, S. L. Kostiuk, T. P. Gonçalves, D. C. Harrowven, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1217–1222.
- [68] V. K. Aggarwal, J.-L. Vasse, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3987–3990.
- [69] A. Krebs, C. Bolm, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4055–4060.
- [70] P. Gizecki, R. Dhal, C. Poulard, P. Gosselin, G. Dujardin, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4338–4344.
- [71] P. Gizecki, R. Ait Youcef, C. Poulard, R. Dhal, G. Dujardin, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9589–9592.
- [72] M. Li, B. Luo, Q. Liu, Y. Hu, A. Ganesan, P. Huang, S. Wen, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 10–13.
- [73] C. Vanier, A. Wagner, C. Mioskowski, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2318–2323.
- [74] A. Guirado, R. Andreu, B. Martiz, S. Pérez-Ballester, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9688–9693.
- [75] A. Bayer, M. E. Maier, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6665–6677.
- [76] S. Wan, M. E. Green, J.-H. Park, P. E. Floreancig, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5385–5388.
- [77] a) C. An, J. A. Jurica, S. P. Walsh, A. T. Hoye, A. B. 3. Smith, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4278–4296; b) A. B. Smith, I. G. Safonov, R. M. Corbett, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11102–11113; c) D. M. Troast, J. A. Porco, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 991–994.
- [78] D. R. Carbery, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3455–3460.
- [79] T. Courant, G. Dagousset, G. Masson, *Synthesis* **2015**, *47*, 1799–1826.
- [80] K. Gopalaiah, H. B. Kagan, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4599–4657.
- [81] R. Matsubara, S. Kobayashi, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292–301.
- [82] G. Bernadat, G. Masson, *Synlett* **2014**, *25*, 2842–2867.
- [83] D. Sinou, H. B. Kagan, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *114*, 325–337.
- [84] B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946–5952.
- [85] M. Terada, H. Tanaka, K. Sorimachi, *Synlett* **2008**, *11*, 1661–1664.

Literaturangaben

- [86] F. Berthiol, R. Matsubara, N. Kawai, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7803–7805.
- [87] a) T. Bach, J. Schröder, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1265–1273; b) L. Zu, H. Xie, H. Li, J. Wang, X. Yu, W. Wang, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6333–6335.
- [88] S. Barroso, G. Blay, M. C. Muñoz, J. R. Pedro, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 107–111.
- [89] M. Hadden, M. Nieuwenhuyzen, D. Osborne, P. J. Stevenson, N. Thompson, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6417–6419.
- [90] M. Hadden, M. Nieuwenhuyzen, D. Osborne, P. J. Stevenson, N. Thompson, A. D. Walker, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3977–3984.
- [91] M. Hadden, M. Nieuwenhuyzen, D. Potts, P. J. Stevenson, N. Thompson, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5615–5624.
- [92] M. Hadden, P. J. Stevenson, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1215–1218.
- [93] Y. Liu, D. Li, C.-M. Park, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7333–7336.
- [94] Y. Matsumura, T. Ohishi, C. Sonoda, T. Maki, M. Watanabe, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4579–4592.
- [95] J. Guin, R. Fröhlich, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 779–782.
- [96] a) W. Adam, D. Reinhardt, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12257–12262; b) H. Xiong, R. P. Hsung, L. Shen, J. M. Hahn, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4449–4453.
- [97] Z. Song, T. Lu, R. P. Hsung, Z. F. Al-Rashid, C. Ko, Y. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4069–4072.
- [98] a) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* **1968**, 1445; b) L. Horner, H. Siegel, H. Bütthe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 942.
- [99] L. Storace, L. Anzalone, P. N. Confalone, W. P. Davis, J. M. Fortunak, M. Giangiordano, J. J. Haley, K. Kamholz, H.-Y. Li, P. Ma et al., *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 54–63.
- [100] T. Bach, J. Schröder, *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, *1997*, 2265–2267.
- [101] J. C. L. Ambrósio, R. H. d. A. Santos, C. R. D. Correia, *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*.
- [102] R. Matsubara, P. Vital, Y. Nakamura, H. Kiyohara, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9769–9784.
- [103] R. Matsubara, Y. Nakamura, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3258–3260.
- [104] a) M. Arndt, K. S. M. Salih, A. Fromm, L. J. Gooßen, F. Menges, G. Niedner-Schatteburg, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7428–7449; b) A. E. Buba, M. Arndt, L. J. Gooßen, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 170–178; c) L. Gooßen, M. Blanchot, M. Arndt, K. Salih, *Synlett* **2010**, *2010*, 1685–1687; d) L. J. Gooßen, J. E. Rauhaus, G. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4042–4045; e) L. J. Gooßen, K. S. M. Salih, M. Blanchot, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8492–8495; f) L. J. Gooßen, M. Blanchot, K. S. M. Salih, K. Gooßen, *Synthesis* **2009**, 2283–2288.
- [105] A. Carboni, G. Dagousset, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1240–1243.
- [106] a) H. B. Kagan, A. Horeau, Y. H. Suen, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 1454–1457; b) J. T. Reeves, Z. Tan, Z. S. Han, G. Li, Y. Zhang, Y. Xu, D. C. Reeves, N. C. Gonnella, S. Ma, H. Lee, S. Ma, H. Lee, B. Z. Lu, C. H. Senanayake, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1400–1404.
- [107] a) Y. Bolshan, R. A. Batey, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5283–5294; b) Y. Bolshan, R. A. Batey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2109–2112.

- [108] a) X. Pan, Q. Cai, D. Ma, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1809–1812; b) L. Jiang, G. E. Job, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667–3669; c) C. W. Cheung, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7526–7537.
- [109] P. Ribéreau, M. Delamare, S. Célanire, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3571–3573.
- [110] H. Yamada, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4569–4574.
- [111] a) S. Krompiec, M. Pigulla, M. Krompiec, S. Baj, J. Mrowiec-Białoń, J. Kasperczyk, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5257–5261; b) K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14452–14453.
- [112] B. Neugnot, J.-C. Cintrat, B. Rousseau, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3575–3579.
- [113] S. Sergeev, M. Hesse, *Synlett* **2002**, 1313–1317.
- [114] L. Wang, C. Liu, R. Bai, Y. Pan, A. Lei, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7923–7925.
- [115] S. Yeh, P. J. Smith, K. Chibale, *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *72*, 156–165.
- [116] O. Vazquez, M. I. Sanchez, J. Martinez-Costas, M. E. Vazquez, J. L. Mascarenas, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 216–219.
- [117] W. Lee, J.-H. Youn, S. H. Kang, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5231–5233.
- [118] P. Chand, S. Bantia, P. L. Kotian, Y. El-Kattan, T.-H. Lin, Y. S. Babu, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4071–4077.
- [119] G. F. Busscher, Rutjes, Floris P. J. T., F. L. van Delft, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 775–791.
- [120] R. J. Bergeron, Y. Feng, W. R. Weimar, J. S. McManis, H. Dimova, C. Porter, B. Raisler, O. Phanstiel, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1475–1494.
- [121] S. Bantia, C. S. Arnold, C. D. Parker, R. Upshaw, P. Chand, *Antiviral Res.* **2006**, *69*, 39–45.
- [122] a) J. Kobayashi, F. Kanda, M. Ishibashi, H. Shigemori, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4574–4576; b) T. Jahn, G. M. König, A. D. Wright, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3883–3884.
- [123] a) S. O. Duke, A. Evidente, M. Fiore, A. M. Rimando, F. E. Dayan, M. Vurro, N. Christiansen, R. Looser, J. Hutzler, K. Grossmann, *Pestic. Biochem. Physiol.* **2011**, *100*, 41–50; b) A. Evidente, R. Capasso, A. Cutignano, O. Tagliatalata-Scafati, M. Vurro, M. C. Zonno, A. Motta, *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1131–1137.
- [124] a) E. de Clercq, *Biochemical pharmacology* **2013**, *85*, 727–744; b) L. Menendez-Arias, *Antiviral research* **2013**, *98*, 93–120.
- [125] a) L. M. Broomfield, Y. Wu, E. Martin, A. Shafir, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3538–3548; b) G. Facchetti, R. Gandolfi, M. Fusè, D. Zerla, E. Cesarotti, M. Pellizzoni, I. Rimoldi, *New J. Chem.* **2015**, *39*, 3792–3800; c) W. P. Hems, M. Groarke, A. Zanotti-Gerosa, G. A. Grasa, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1340–1347; d) J.-C. Kizirian, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 140–205; e) Y. Sohtome, N. Horitsugi, R. Takagi, K. Nagasawa, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2631–2636; f) Y. Sohtome, B. Shin, N. Horitsugi, R. Takagi, K. Noguchi, K. Nagasawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7299–7303; g) Q. J. Yao, Z. M. Judeh, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4086–4092.
- [126] X. Ji, H. Huang, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10557–10566.
- [127] Y. Cui, Z. Jiao, J. Gong, Q. Yu, X. Zheng, J. Quan, M. Luo, Z. Yang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4–7.
- [128] A. R. Ickes, S. C. Ensign, A. K. Gupta, K. L. Hull, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11256–11259.

Literaturangaben

- [129] C. Izquierdo, F. Esteban, J. L. G. Ruano, A. Fraile, J. Aleman, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 92–95.
- [130] T. Kano, R. Sakamoto, M. Akakura, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7516–7520.
- [131] C. Kison, N. Meyer, T. Opatz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5662–5664.
- [132] L. Kiss, S. Mangelinckx, R. Sillanpaa, F. Fulop, N. de Kimpe, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7199–7206.
- [133] D. E. Olson, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11248–11249.
- [134] C. Roben, J. A. Souto, Y. Gonzalez, A. Lishchynskyi, K. Muniz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9478–9482.
- [135] C. Rondot, J. Zhu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1641–1644.
- [136] B. Westermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 151–153.
- [137] a) X.-L. Hou, Y.-M. Luo, K. Yuan, L.-X. Dai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, *12*, 1487–1490; b) J. C. Lanter, H. Chen, X. Zhang, Z. Sui, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5905–5907; c) P. Wu, D. Lin, X. Lu, L. Zhou, J. Sun, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7249–7251; d) C.-H. Zhao, L. Liu, D. Wang, Y.-J. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 2977–2986.
- [138] a) J. Hu, Y. Xie, H. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7272–7276; b) Y. Liu, Y. Xie, H. Wang, H. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4314–4317.
- [139] J. C. Anderson, A. J. Blake, M. Mills, P. D. Ratcliffe, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4141–4143.
- [140] a) D. Pini, Mastantuono, A., Uccello-Barretta G., A. Iuliano, P. Salvadori, *Tetrahedron* **1993**, *42*, 9613–9624; b) J. Vesely, I. Ibrahim, R. Rios, G.-L. Zhao, Y. Xu, A. Córdoba, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2193–2198.
- [141] a) V. Constantinou-Kokotou, G. Kokotos, *Org. Prep. Proced. Int.* **1994**, *26*, 599–602; b) D. Enders, U. Jegelka, B. Dücker, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 423–425; c) D. Enders, M. Meiers, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2261–2263; d) G. H. Roos, A. Donovan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 991–1000.
- [142] C. G. Espino, P. M. Wehn, J. Chow, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935–6936.
- [143] T. Kurokawa, M. Kim, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2777–2779.
- [144] P. M. Wehn, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12950–12951.
- [145] M. Morgen, S. Bretzke, P. Li, D. Menche, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4494–4497.
- [146] F. Couty, O. David, F. Durrat, G. Evano, S. Lakhdar, J. Marrot, M. Vargas-Sanchez, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 3479–3490.
- [147] A. Kaiser, M. Balbi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1001–1014.
- [148] J. Barluenga, M. Tomas, V. Kouznetsow, J. Jardon, E. Rubio, *Synlett* **1991**, *11*, 821–823.
- [149] S. E. Denmark, J.-H. Kim, *Synthesis* **1992**, *½*, 229–234.
- [150] a) R. Kober, K. Papadopoulos, W. Miltz, D. Enders, W. Steglich, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1693–1701; b) T. Schrader, R. Kober, W. Steglich, *Synthesis* **1986**, *5*, 372–375.
- [151] N. Risch, M. Arend, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2422–2423.
- [152] B. Merla, M. Arend, N. Risch, *Synlett* **1997**, *2*, 177–178.
- [153] R. Matsubara, Y. Nakamura, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1679–1681.
- [154] M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254–2257.

- [155] M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2553–2556.
- [156] G. Dagousset, F. Drouet, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5546–5549.
- [157] a) O. Jimenez, G. de La Rosa, R. Lavilla, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6521–6525; b) N. Isambert, M. Cruz, M. J. Arevalo, E. Gomez, R. Lavilla, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4199–4202.
- [158] T. Kashiwagi, S. Kotani, M. Nakajima, M. Sugiura, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1924–1926.
- [159] M. Ito, T. Kashiwagi, S. Kotani, M. Nakajima, M. Sugiura, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4082–4085.
- [160] a) S. Kiren, N. Shangguan, L. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7456–7459; b) T. R. Hoye, M. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9576–9577.
- [161] a) J. Kohno, Y. Koguchi, M. Nishio, K. Nakao, M. Kuroda, R. Shimizu, T. Ohnuki, S. Komatsubara, *J. Org. Chem.*, *65*, 990–995; b) L. Yet, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4283–4306.
- [162] a) A. Borzenko, N. L. Rotta-Loria, P. M. MacQueen, C. M. Lavoie, R. McDonald, M. Stradiotto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3773–3777; b) C. Chen, L.-M. Yang, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6324–6327; c) X.-H. Fan, L.-M. Yang, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 1467–1471; d) C.-Y. Gao, X. Cao, L.-M. Yang, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3922–3925; e) C.-Y. Gao, L.-M. Yang, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1624–1627; f) N. H. Park, G. Teverovskiy, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 220–223; g) S. G. Rull, J. F. Blandez, M. R. Fructos, T. R. Belderrain, M. C. Nicasio, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 907–911; h) J. D. Shields, E. E. Gray, A. G. Doyle, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2166–2169; i) E. A. Standley, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1585–1592; j) C.-H. Xing, J.-R. Lee, Z.-Y. Tang, J. R. Zheng, Q.-S. Hu, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2051–2059.
- [163] a) P. Merino, T. Tejero, J. I. Delso, R. Matute, *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1076–1091; b) B. Plietker, *Synthesis* **2005**, *2005*, 2453–2472; c) X.-L. Sun, T. Kai, H. Takayanagi, K. Furuhashi, *Synlett* **1999**, *1999*, 1399–1400; d) S. J. Danishefsky, M. P. DeNinno, S.-h. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3929–3940; e) S. Jaroch, P. Hölscher, H. Rehwinkel, D. Sülzle, G. Burton, M. Hillmann, F. M. McDonald, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *13*, 1981–1984; f) P. Merino, S. Franco, F. L. Merchan, T. Tejero, *Molecules* **1998**, *3*, 26–30.
- [164] J. Halli, M. Bolte, J. Bats, G. Manolikakes, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 674–677.
- [165] T. Ollevier, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2740–2755.
- [166] F. Mathia, P. Szolcsányi, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2830–2839.
- [167] J. Chen, S. K. Goforth, B. A. McKeown, T. B. Gunnoe, *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 2884–2891.
- [168] Die experimentellen Durchführungen wurden von Philipp Kramer im Rahmen seiner Bachelorarbeit im Arbeitskreis Manolikakes absolviert.
- [169] Die experimentellen Durchführungen wurden von Jennifer Grimmer im Rahmen ihrer Doktorarbeit im Arbeitskreis Manolikakes absolviert.
- [170] Die experimentellen Durchführungen wurden von Philipp Kramer im Rahmen seiner Doktorarbeit im Arbeitskreis Manolikakes absolviert.