

**Entwicklung neuer
Multikomponentenreaktionen
zur Synthese von
Amin- und α -Aminosäurederivaten**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften

von

Tamara Beisel

Frankfurt am Main
2016

**Entwicklung neuer
Multikomponentenreaktionen
zur Synthese von
Amin- und α -Aminosäurederivaten**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften

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

von

Tamara Beisel

aus Eberbach

Frankfurt am Main

2016

(D30)

vom Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie (14)
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
(3) Prof. Dr. O. Trapp

Datum der Disputation: 16.11.2016

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 Februar 2013 bis Mai 2016 angefertigt.

Vorwort

Die vorliegende Arbeit ist kumulativ verfasst. Der größte Teil der hier vorgestellten Ergebnisse ist bereits veröffentlicht. Die Publikationen sind im Anhang abgebildet und werden im Kapitel ‚Ergebnisse und Diskussion‘ durch kurze Synopsen zusammengefasst und verbunden. Des Weiteren werden, entsprechend gekennzeichnet, noch unveröffentlichte Ergebnisse aufgeführt und diskutiert. Folgende Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Kapitel 3.1.1:

“A Lewis Acid Palladium(II)-Catalyzed Three-Component Synthesis of α -Substituted Amides”

Tamara Beisel and Georg Manolikakes*, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6046.

Kapitel 3.1.2:

“Palladium-Catalyzed Enantioselective Three-Component Synthesis of α -Substituted Amines”

Tamara Beisel and Georg Manolikakes*, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3162.

Kapitel 3.1.3:

“A Palladium-Catalyzed Three-Component Synthesis of Arylmethylsulfonamides”

Tamara Beisel and Georg Manolikakes*, *Synthesis* **2016**, *48*, 379.

Kapitel 3.1.4:

“3-Component synthesis of α -substituted sulfonamides via Brønsted acid-catalyzed C(sp³)-H bond functionalization of 2-alkylarenes”

Tamara Beisel, Johannes Kirchner, Tanja Kaehler, Julia Knauer, Yashar Soltani and Georg Manolikakes*, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5525.

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei einigen Menschen bedanken, die mich während meiner Promotion begleitet und somit auf Ihre Art zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle danke ich herzlich meinem Doktorvater Dr. Georg Manolikakes für die gewährten Freiheiten bei der Durchführung dieser Arbeit, das mir entgegengebrachte Vertrauen und die ausgezeichnete Unterstützung.

Des Weiteren bin ich Herrn Prof. Dr. Michael W. Göbel für die Tätigkeit als Zweitgutachter sehr dankbar, sowie für die freundliche Aufnahme in das Labor in mitten seines Arbeitskreises und seine Bereitschaft zur Erstellung von Referenzgutachten.

Der Stiftung Polytechnische Gesellschaft Frankfurt bin ich überaus dankbar für die materielle und immaterielle Unterstützung, sowie für viele tolle Veranstaltungen, die mir das Kennenlernen großartiger Menschen ermöglicht haben und aus denen einige Freundschaften hervorgegangen sind. An dieser Stelle danke ich ganz herzlich Herrn Ekkehardt Sättele für die anregenden und abwechslungsreichen Treffen, sowie sein stets großes Interesse an meiner Arbeit.

Ich bedanke mich bei allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern, sowie Praktikanten, Bachelor- und Master-Studenten des Arbeitskreises Manolikakes für die gute Zusammenarbeit. Ich wünsche ihnen auch weiterhin gutes Gelingen. Ein ganz besonders großer Dank geht dabei an meine Laborpartner Frau Dr. Angelika E. Schneider, Herrn Nai-Wei Liu und Herrn Andreas M. Diehl für die angenehme Laboratmosphäre, die vielen Diskussionen und Anregungen, die Beratung bei all den Kleinigkeiten des täglichen Laboralltags sowie die stets motivierende Unterstützung. Danke Angelika für die tolle Zeit mit gefühltem ‚endlosem Säulen‘, jedoch unterstützt von vielen unterhaltsamen Gesprächen und jeder Menge Fälle der ???.

Darüber hinaus danke ich allen Mitgliedern des Arbeitskreises Göbel für die tolle Zusammenarbeit im 4.OG. Hervorheben möchte ich hierbei Tina Stark für die zeitweise Mitbenutzung ihres Labors durch einen meiner Bachelor-Studenten. Ein großes Dankeschön geht vor allem auch an Timo Weinrich und Mariano Goldberg für die schönen und stets lustigen ‚Fluchtbalkon-Happenings‘, sowie an Plamena Dogandzhiyski für den hilfreichen Austausch, die interessanten Gespräche und den ein oder anderen Cocktail mit Burger nach Feierabend.

Ein herzliches Dankeschön geht an George Gasaya für die freiwillige Unterstützung beim Säulen. Lieber George du bist ein beeindruckender Mensch, bleib so geduldig und überaus gutmütig wie du bist – ich wünsche dir von Herzen weiterhin alles Gute für dein Studium.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Dr. Uwe Hener, Herrn Andreas Münch, Frau Hannelore Pries und Herrn Matthias Brandl für die Aufnahme der Massespektren; der NMR-Serviceabteilung für die Bereitstellung der Infrastruktur zum Messen von NMR-Spektren; Frau Madeleine Anzmann und Herrn Frank Wurster für die gute Zusammenarbeit rund um HPLC-Angelegenheiten; Frau Elisabeth Kalden für das Aushelfen in Bezug auf Labor- und Messgeräte; Frau Margitta Knöß für die stets freundliche und zuvorkommende Unterstützung hinsichtlich administrativer Aufgaben; sowie dem Werkstatt-Team um Herrn Klaus Müller für die Anfertigung und Wartung von Laborgeräten.

Bei Dr. Angelika E. Schneider, Dr. Xenia-Rosemarie Reit und Antonia Morherr möchte ich mich herzlich für das Korrekturlesen dieser Arbeit bedanken.

Ein Dankeschön auch an meine Freunde für viele tolle Momente, einen harmonischen Ausgleich sowie für ihr Verständnis und ihre andauernde Unterstützung im alltäglichen Leben.

Zu guter Letzt geht mein besonderer Dank an meinen Freund Holger Hofmann, meine Eltern Regina und Werner Beisel sowie an meine Schwester Tanja Beisel-Hallstein. Ich bedanke mich bei ihnen für ihre großartige Unterstützung, ihre Ermutigungen, ihr Rückhalt und vor allem für ihr Verständnis sowie ihre Geduld. Danke, dass ihr es mir stets ermöglicht habt meine Ziele zu erreichen und mir helft die bestmögliche Version von mir selbst zu sein.

Kurzfassung / Abstract

„Entwicklung neuer Multikomponentenreaktionen zur Synthese von Amin- und α -Aminosäurederivaten“

Dissertation von Tamara Beisel

angefertigt unter wissenschaftlicher Betreuung von Dr. G. Manolikakes am Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie des Fachbereichs (14) Biochemie, Chemie und Pharmazie der Goethe-Universität Frankfurt am Main

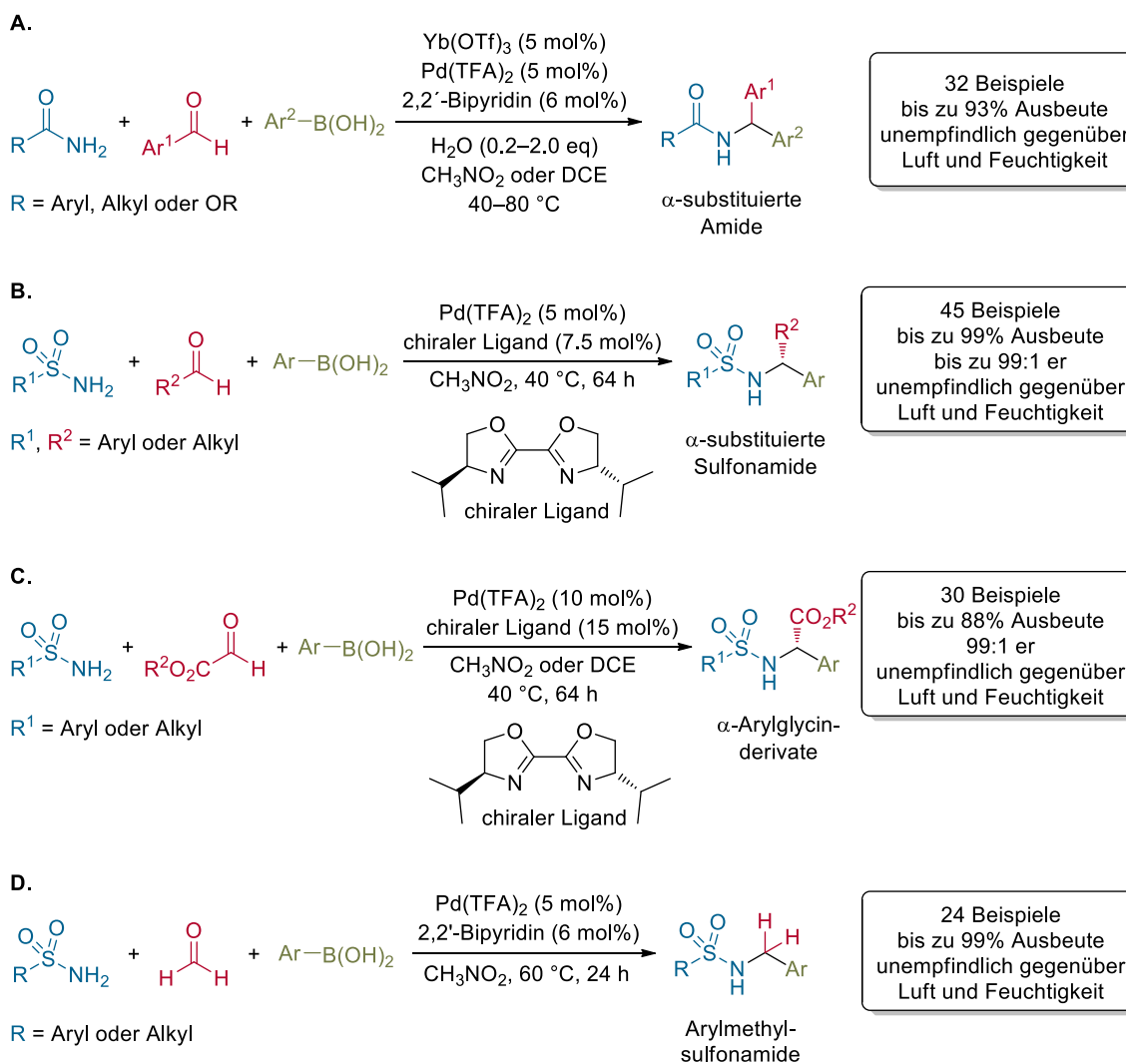
eingereicht Mai 2016

Schlüsselwörter

Multikomponentenreaktion • *N*-Acyl- & *N*-Sulfonylimine • Boronsäuren • Alkylazaarene
• α -substituierte Amine • α -Aminosäuren • Pd(II)-Katalyse • enantioselektive Synthese

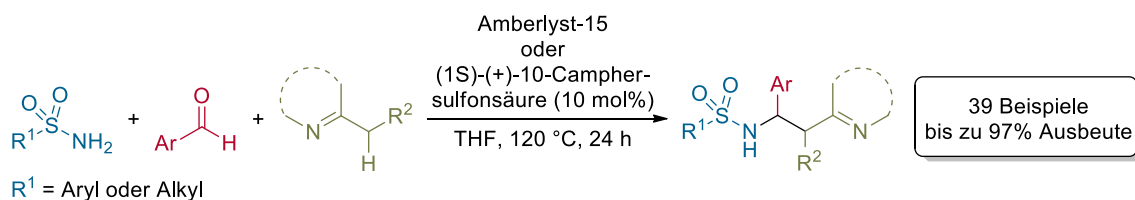
Kurzfassung

Die Entwicklung neuer Synthesemethoden ist von enormer Bedeutung hinsichtlich der Darstellung von neuen Verbindungen mit speziellen, anwendungsorientierten Eigenschaften und in Bezug auf die Suche nach ökologisch verträglicheren und effizienteren Herstellungsmethoden. Multikomponentenreaktionen (MCRs) bieten hierbei eine gute Ansatzmöglichkeit. Gegenüber den klassischen, linear verlaufenden 2-Stufen-Reaktionen weisen MCRs eine hohe Atom-Ökonomie und effiziente Bindungsbildung auf, können zur Minimierung von Zeit-, Energie-, Material- und Kostenaufwand sowie zur geringeren Generierung von Abfallmengen beitragen und ermöglichen einen schnellen Aufbau diverser Molekülstrukturen. Vor diesem Hintergrund gelang im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Entwicklung mehrerer 3-Komponentenreaktionen basierend auf der nukleophilen Addition von Arylboronsäuren an *in situ* gebildete *N*-Acyl- bzw. *N*-Sulfonylimine, womit die Synthese von diversen α -substituierten Amiden, chiralen, α -substituierten Sulfonamiden, chiralen α -Arylglycinen sowie von Arylmethylsulfonamiden erfolgte (Schema I). Der Schlüssel zu einer erfolgreichen Umsetzung hinsichtlich der Methode mit Amiden war die Verwendung eines dualen Katalysatorsystems aus Lewis-Säure und Pd(II) sowie die Anwesenheit von Wasser. Die enantioselektiven Varianten konnten mittels Sulfonamide anstelle der Amide sowie unter Einsatz von Pd(II) und einem chiralen Oxazolin-Liganden erreicht werden. Die neuen Methoden sind einfach in der Durchführung, weisen einen breiten Substratbereich auf und im Falle der asymmetrischen Varianten hohe Enantioselektivitäten.



Schema I: Neue 3-Komponentenreaktionen basierend auf der nukleophilen Addition von Arylboronsäuren an *in situ* gebildete *N*-Acyl- bzw. *N*-Sulfonylimine.

Allerdings besitzt die Reaktionsführung über Organoboronsäuren zwei entscheidende Nachteile: Zum einen bedarf es der Verwendung vorfunktionalisierter Boronsäuren und zum anderen werden stöchiometrische Mengen borhaltiger Abfälle erzeugt. Daher wurden im Rahmen dieser Arbeit auch Prozesse untersucht, bei denen hinsichtlich der Atom-Ökonomie keine unnötig vorfunktionalisierten Startmaterialien eingesetzt werden und bei denen keine oder nur ökologisch vollkommen unbedenkliche Nebenprodukte entstehen. Ein erster Ansatz in diese Richtung gelang dabei mit der Entwicklung einer neuen 3-Komponentenreaktion basierend auf einer Brønsted-Säure-katalysierten, benzylichen C–H-Bindungsfunktionalisierung von 2-Alkylazaarenen.



Schema II: Neue 3-Komponentenreaktion via Brønsted-Säure-katalysierter C(sp³)-H-Bindungsfunktionalisierung von 2-Alkylazaarenen.

“Development of novel Multicomponenten Reactions for the Synthesis of Amine and α -Amino Acid Derivatives”

Dissertation of Tamara Beisel

carried out under the guidance of Dr. G. Manolikakes at the Institute of Organic Chemistry and Chemical Biology, Department (14) of Biochemistry, Chemistry and Pharmacy, Goethe-University Frankfurt am Main (Germany)

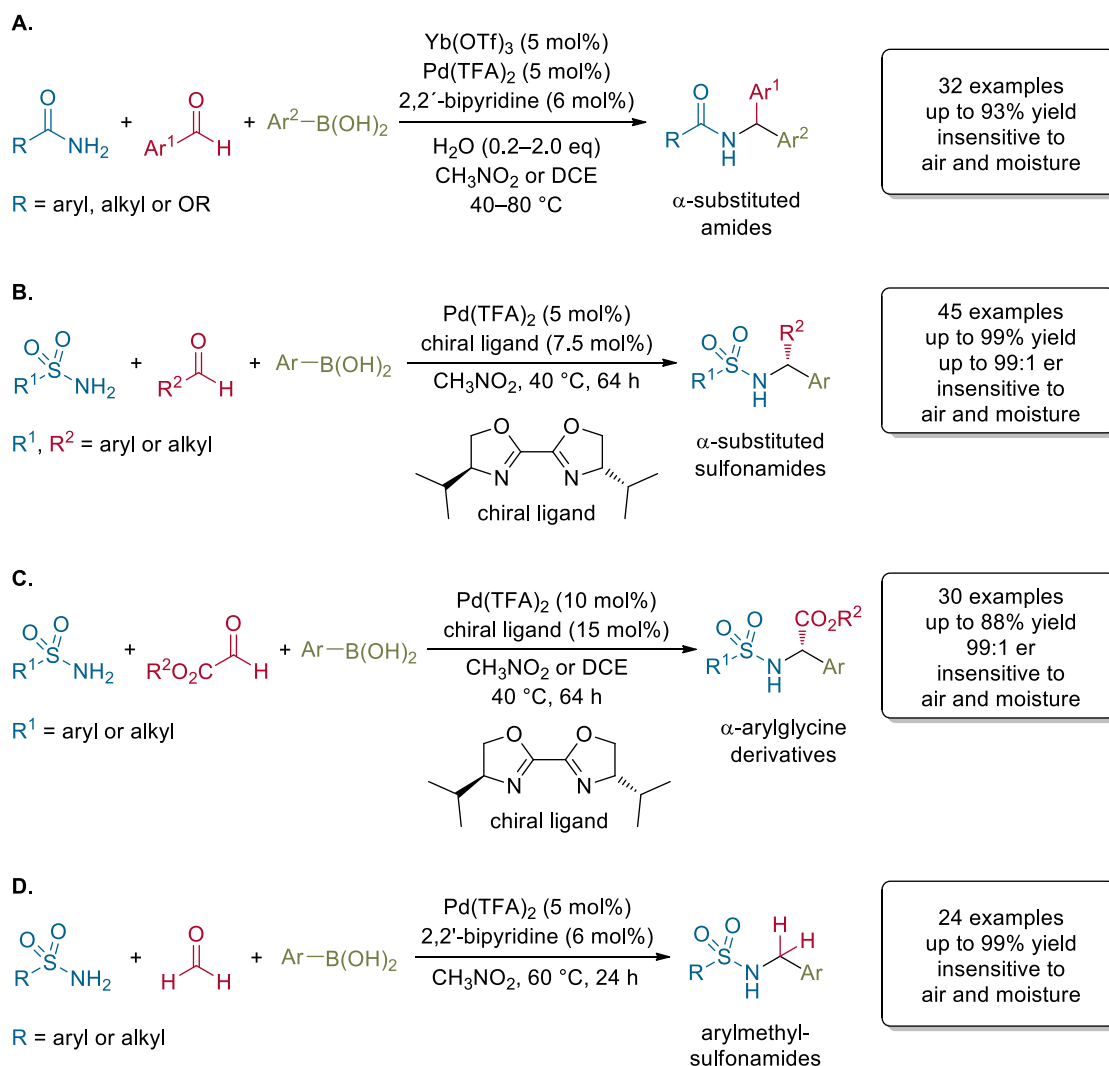
submitted May 2016

Key Words

multicomponent reactions • *N*-acyl- & *N*-sulfonylimines • boronic acids • alkylazaarenes
• α -substituted amines • α -amino acids • Pd(II)-catalysis • enantioselective synthesis

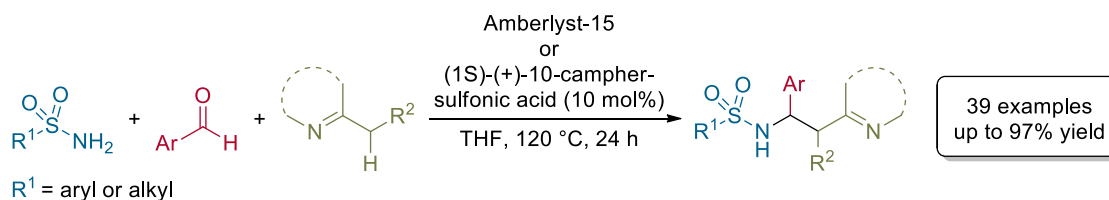
Abstract

The development of new synthetic methods with regard to the preparation of new compounds with specialized, suitable properties and the quest for more ecologically compatible and effective synthetic routes is of great interest. In this context, multicomponent reactions (MCRs) have emerged as desirable and practical approaches. Towards classical linear 2-step syntheses, MCRs are highly atom-economic and efficient bond forming processes and allow the reduction of time, energy, materials, costs and waste. Moreover, they provide rapid access to a variety of compounds with different substitution patterns. In relation to this important scientific issue the present work introduces the development of different 3-component reactions based on the nucleophilic addition of arylboronic acids to *in situ* generated *N*-acyl- or *N*-sulfonylimines. These new methods enabled the synthesis of various α -substituted amides, chiral α -substituted sulfonamides and chiral α -arylglycines as well as arylmethylsulfonamides (Scheme I). With regard to the amide based method, a dual catalyst system, consisting of a Lewis acid and a Pd(II) salt, and the presence of water in the reaction were the key to a successful transformation. An enantioselective version was achieved by using sulfonamides instead of amides as well as the use of a Pd(II) salt in combination with a chiral oxazoline-based ligand. It has to be emphasized that these new reactions are very simple to perform. It is not necessary to exclude air or moisture. Furthermore, these methods exhibit a broad substrate scope and in terms of the asymmetric version high enantioselectivities were obtained.



Scheme I: Novel 3-Component Reactions based on the Nucleophilic Addition of Arylboronic Acids to *in situ* generated *N*-Acyl- or *N*-Sulfonylimines.

However, there are two substantial disadvantages concerning organoboronic acid-based reactions – the use of prefunctionalized boronic acids and the generation of stoichiometric amounts of boron-rich waste. Therefore atom-economical and eco-friendly strategies to reduce the use of unnecessarily prefunctionalized starting materials and resulting side-products were investigated in the course of this work. An initial approach in this direction succeeded with the development of a Brønsted acid-catalyzed addition of 2-alkylazaarenes to *in situ* generated *N*-sulfonylimines through selective C(sp³)-H bond functionalization.



Scheme II: New 3-Component Reaction via Brønsted Acid-catalyzed C(sp³)-H Bond Functionalization of 2-Alkylazaarenes.

Verzeichnisse

| | |
|-------------------------------------|-------|
| Inhaltsverzeichnis | XVII |
| Abbildungs- und Schemataverzeichnis | XIX |
| Tabellenverzeichnis | XXV |
| Abkürzungs- und Akronymverzeichnis | XXVII |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-------|
| Abbildungs- und Schemataverzeichnis | XIX |
| Tabellenverzeichnis | XXV |
| Abkürzungs- und Akronymverzeichnis | XXVII |

1 Einleitung31

1.1 ‚Ideale Synthese‘ und ‚Grüne Chemie‘ 33

1.2 Multikomponentenreaktionen 36

1.2.1 Definition 36

1.2.2 Terminologie – Eintopf-/Domino-/Kaskaden-/Tandem- und Multikomponentenreaktion 37

1.2.3 Vorzüge gegenüber anderen Aufbaureaktionen.....38

1.2.4 Historische Entwicklung 39

1.3 Petasis-(Borono-Mannich-)Reaktion 42

1.3.1 Substratbereich 42

1.3.2 Mechanismus 44

1.3.3 Enantioselektive Varianten 47

1.4 N-Acyl- und N-Sulfonylimine 49

1.4.1 Reaktivität der N-Acyl- und N-Sulfonylimine 49

1.4.2 Nukleophile Addition an N-Acyl- und N-Sulfonylimine.....51

2 Zielsetzung..... 63

3 Ergebnisse und Diskussion 67

3.1 Kumulativer Teil 67

3.1.1 Publikation: “A Lewis Acid Palladium(II)-Catalyzed Three-Component Synthesis of α -Substituted Amides” 67

3.1.2 Publikation: “Palladium-Catalyzed Enantioselective Three-Component Synthesis of α -Substituted Amines” 77

3.1.3 Publikation: “A Palladium-Catalyzed Three-Component Synthesis of Arylmethylsulfonamides” 83

| | | |
|-----------------|---|------------|
| 3.1.4 | Publikation: “3-Component synthesis of α -substituted sulfonamides via Brønsted acid-catalyzed C(sp ³)-H bond functionalization of 2-alkylazaarenes” | 87 |
| 3.2 | Bisher unveröffentlichte Ergebnisse | 92 |
| 3.2.1 | „Palladium-katalysierte, enantioselektive 3-Komponentensynthese von α -Arylglycinen“ | 92 |
| 4 | Zusammenfassung und Ausblick..... | 103 |
| 5 | Literaturverzeichnis | 113 |
| Anhang A | Publikation: “A Lewis Acid Palladium(II)-Catalyzed Three-Component Synthesis of α -Substituted Amides” | 123 |
| Anhang B | Publikation: “Palladium-Catalyzed Enantioselective Three-Component Synthesis of α -Substituted Amines” | 145 |
| Anhang C | Publikation: “A Palladium-Catalyzed Three-Component Synthesis of Arylmethylsulfonamides” | 185 |
| Anhang D | Publikation: “3-Component synthesis of α -substituted sulfonamides via Brønsted acid-catalyzed C(sp ³)-H bond functionalization of 2-alkylazaarenes” | 195 |
| Anhang E | Experimenteller Teil – zu den bisher unveröffentlichten Ergebnissen | 225 |
| Anhang F | Verfasserin – Lebenslauf & Eidesstattliche Erklärung | 321 |

Abbildungs- und Schemataverzeichnis

| | | |
|-----------------------|---|----|
| Abbildung 1-1: | Definition der ‚idealen Synthese‘. ^[15,16] | 34 |
| Abbildung 1-2: | Die 12 Prinzipien ‚grüner Chemie‘. ^[17] | 34 |
| Abbildung 1-3: | Definition einer Multikomponentenreaktion (MCR). ^[13,14] | 36 |
| Abbildung 1-4: | Substratbereich der Petasis-Reaktion..... | 43 |
| Abbildung 1-5: | Beispiele verwendeter Amine (56–59) ^[78–81] und Boronsäureester (60–62) ^[64,82] zur stereoselektiven Induktion. | 48 |
| Abbildung 1-6: | Iminderivate mit <i>N</i> -elektronenziehender Gruppe..... | 50 |
| Abbildung 1-7: | Vergleich der Elektrophilie der C–N-Doppelbindung bei unterschiedlichen Iminderivaten..... | 50 |
| Abbildung 3-1: | Limitierungen der neuen Lewis-Säure/Palladium-katalysierten 3-Komponentenreaktion..... | 77 |
| Abbildung 3-2: | Repräsentative Beispiele biologisch aktiver Substanzen mit einem chiralen α -substituierten Amin-Motiv..... | 77 |
| Abbildung 3-3: | Idee einer enantioselektiven 3-Komponentenreaktion durch Verwendung weniger reaktiver <i>N</i> -Sulfonylimine. | 78 |
| Abbildung 3-4: | Mögliche Syntheserouten für Arylmethylsulfonamide. | 84 |
| Abbildung 3-5: | Biologisch aktive Verbindungen, die α -Arylglycin-Struktur motive enthalten. | 92 |
| Abbildung 3-6: | Ansätze zur asymmetrischen Synthese von α -Arylglycinen. | 93 |
| Schema 1-1: | Die drei grundlegenden MCR-Typen. ^[9] | 37 |
| Schema 1-2: | Vergleichende Darstellung einer linearen 2-Stufen-Reaktion und einer 3-Komponentenreaktion. | 38 |
| Schema 1-3: | Umsetzung von Mandelöl (Mischung aus Benzaldehyd und Cyanwasserstoff) mit Ammoniak..... | 40 |
| Schema 1-4: | Strecker-Reaktion. | 40 |
| Schema 1-5: | Petasis-(Borono-Mannich-)Reaktion. | 42 |

| | | |
|---------------------|---|----|
| Schema 1-6: | Postulierter Mechanismus für die Petasis-Reaktion mit Formaldehyd. ^[12,61,62] | 44 |
| Schema 1-7: | Diskutierte Varianten für den Mechanismus der Petasis-Reaktion mit α -Hydroxyaldehyden (40a), Salicylaldehyden (40b) sowie Glyoxalsäure (40c). ^[61,63] | 45 |
| Schema 1-8: | Modifizierte Varianten für den Mechanismus der Petasis-Reaktion nach <i>Tao et al.</i> ^[75] | 46 |
| Schema 1-9: | Vergleich von Glycoaldehyd, Glyoxalsäure und Salicylaldehyd – berechnete Werte und experimentelle Beobachtungen. | 47 |
| Schema 1-10: | Mögliche Varianten der stereoselektiven Induktion bei der Petasis-Reaktion..... | 48 |
| Schema 1-11: | Enantioselektive Petasis-Reaktion mittels chiralem Biarylphenol-Ligand. ^[83] | 48 |
| Schema 1-12: | Addition von Nukleophilen an Iminiumionen in der Strecker-, Mannich- und Petasis-Reaktion. | 49 |
| Schema 1-13: | Darstellung von <i>N</i> -Acyliminen bzw. -iminiumionen und deren Reaktion mit Nukleophilen (α -Amidoalkylierungsreaktion). ^[90] | 51 |
| Schema 1-14: | TiCl ₄ -vermittelte α -Amidoalkylierung mit Trimethylsilyl-Nukleophilen und elektronenreichen, aromatischen Nukleophilen. ^[84] | 51 |
| Schema 1-15: | TfOH-katalysierte Reaktion von α -Chloramid mit Benzol. ^[93,94] | 52 |
| Schema 1-16: | Pd-katalysierte 3-Komponentenreaktion von Iminen, Säurechloriden und einem Organozinn-Reagenz. ^[95] | 52 |
| Schema 1-17: | Unvermögen von Iminen direkt an Palladium zu addieren. | 52 |
| Schema 1-18: | Postulierter Mechanismus der Pd-katalysierten 3-Komponentenreaktion von <i>Arndtsen et al.</i> ^[95] | 53 |
| Schema 1-19: | MCR mit Aldehyden, Carbamaten und Allyltrimethylsilan in Anwesenheit von Bortrifluorid-Diethylether. ^[97] | 53 |
| Schema 1-20: | Mechanistische Betrachtung der MCR von <i>Veenstra</i> und <i>Schmid</i> . ^[97] | 53 |
| Schema 1-21: | Enantioselektive Additionsreaktionen Carbamat-basierter <i>N</i> -Acylimine mit elektronenreichen Aromaten. ^[99,100] | 54 |
| Schema 1-22: | Iod-katalysierte 3-Komponentenreaktion aus Carbamaten, Aldehyden und elektronenreichen Aromaten. ^[101] | 54 |
| Schema 1-23: | Bi(III)-katalysierte 3-Komponenten-Amidoalkylierung. ^[102,103] | 55 |

| | |
|--|----|
| Schema 1-24: Postulierter Mechanismus der Bi(III)-katalysierten 3-Komponenten-Amidoalkylierung..... | 55 |
| Schema 1-25: Bi(III)-katalysierte 3-Komponenten-Amidoalkylierung mit Ethylglyoxylat als Aldehyd-Komponente. ^[106] | 56 |
| Schema 1-26: Enantioselektive Additionsreaktionen an vorgeformten <i>N</i> -Acyliminen mit chiralen Alkinboronsäureestern – <i>Soderquist et al.</i> ^[108] | 56 |
| Schema 1-27: Enantioselektive Additionsreaktionen an vorgeformten <i>N</i> -Acyliminen mit chiralen Alkinboronsäureestern – <i>Chong et al.</i> ^[109] | 57 |
| Schema 1-28: Enantioselektiven Reaktion zwischen <i>N</i> -Acyliminen und Boronsäureestern unter Verwendung katalytischer Mengen BINOL. ^[110,111] | 57 |
| Schema 1-29: Asymmetrische Reaktion von <i>N,O</i> -Aminalen und Boronsäureestern unter Verwendung von In(I) und chiraalem Ag-BINOL-Phosphat. ^[112] | 57 |
| Schema 1-30: Cu-katalysierte Addition von Organoboronverbindungen an <i>N</i> -Tosylimine und eine asymmetrische Ru-katalysierte Variante. ^[113,114] | 58 |
| Schema 1-31: Rh-katalysierte Additionsreaktionen von Organoboronverbindungen an <i>N</i> -Acyl- und <i>N</i> -Sulfonylimine. ^[115–118] | 58 |
| Schema 1-32: Pd-katalysierte Additionsreaktionen von Organoboronverbindungen an <i>N</i> -Tosylimine und cyclische Sulfonylketimine. ^[119–122] | 59 |
| Schema 2-1: <i>N</i> -Acylimin-basierte Multikomponentenreaktionen zur Synthese von Amin- und α -Aminosäurederivaten..... | 63 |
| Schema 2-2: Zielsetzung der Dissertation. | 64 |
| Schema 3-1: Übergangsmetall-katalysierte Varianten einer Petasis-ähnlichen 3-Komponentenreaktion. ^[123,124] | 68 |
| Schema 3-2: Entwicklung einer <i>N</i> -Acylimin-basierten, Petasis-ähnlichen 3-Komponentenreaktion..... | 69 |
| Schema 3-3: Neue Lewis-Säure-/Palladium-katalysierte 3-Komponentenreaktion..... | 69 |
| Schema 3-4: Postulierter Mechanismus der neuen Lewis-Säure-/Palladium-katalysierten 3-Komponentenreaktion. | 72 |
| Schema 3-5: Substratbereich der neuen Lewis-Säure-/Palladium-katalysierten 3-Komponentenreaktion..... | 73 |
| Schema 3-6: Verwendung chiraler Amide in der neuen Lewis-Säure-/Palladium-katalysierten 3-Komponentenreaktion..... | 74 |
| Schema 3-7: Limitierungen bezüglich der Aldehyd-Komponente. | 75 |

- Schema 3-8:** Erste Untersuchungen unter den ‚Standardbedingungen‘ der zuvor entwickelten Lewis-Säure-/Palladium-katalysierten, *N*-Acylimin-basierten 3-Komponentenreaktion.79
- Schema 3-9:** Pd-katalysierte, enantioselektive 3-Komponentenreaktion – Prüfung verschiedener chiraler *N,N*-Liganden (vollständige Tabelle siehe Anhang B).79
- Schema 3-10:** Substratbereich der neuen Palladium-katalysierten, enantioselektiven 3-Komponentenreaktion. 80
- Schema 3-11:** Entfernung der Amin-Ts-Gruppe.81
- Schema 3-12:** Kontrollexperimente zur Postulierung eines Reaktionsmechanismus für die neu entwickelte Palladium-katalysierte, enantioselektive 3-Komponentenreaktion. 82
- Schema 3-13:** Postulierter Mechanismus der neuen Palladium-katalysierten, enantioselektiven 3-Komponentenreaktion. 83
- Schema 3-14:** Substratbereich der Palladium-katalysierten 3-Komponentensynthese von Arylmethylsulfonamiden. 86
- Schema 3-15:** In der Literatur beschriebene, via C–H-Funktionalisierung verlaufende Additionen an Imine. 88
- Schema 3-16:** Substratbereich der 3-Komponentensynthese von α -substituierten Sulfonamiden via Brønsted-Säure-katalysierter C(sp³)-H-Funktionalisierung von 2-Alkylazaarenen.91
- Schema 3-17:** Neue Palladium-katalysierte, enantioselektive 3-Komponentensynthese von α -Arylglycinen – Variation der Aldehyd-Komponente. 96
- Schema 3-18:** Neue Palladium-katalysierte, enantioselektive 3-Komponentensynthese von α -Arylglycinen – Variation der Sulfonamid-Komponente.^[159]97
- Schema 3-19:** Neue Palladium-katalysierte, enantioselektive 3-Komponentensynthese von α -Arylglycinen – Variation der Boronsäure-Komponente. 98
- Schema 3-20:** Entfernung der Amin-Pbf-Gruppe.^[159] 99
- Schema 4-1:** Neue Lewis-Säure-/Palladium-katalysierte 3-Komponentensynthese von α -substituierten Amiden.104
- Schema 4-2:** Neue Palladium-katalysierte, enantioselektive 3-Komponentensynthese von α -substituierten Aminen.105
- Schema 4-3:** Neue Palladium-katalysierte, enantioselektive 3-Komponentensynthese von α -Arylglycinen.107

- Schema 4-4:** Neue Palladium-katalysierte 3-Komponentensynthese von Aryl-methylsulfonamiden. 108
- Schema 4-5:** Neue 3-Komponentensynthese von α -substituierten Sulfonamiden via Brønsted-Säure-katalysierter C(sp³)-H-Funktionalisierung von 2-Alkylazaarenen. 109

Tabellenverzeichnis

| | | |
|---------------------|--|----|
| Tabelle 1-1: | Geschichtlich bedeutsame MCRs..... | 40 |
| Tabelle 3-1: | Einfluss der Reaktionsparameter in Bezug auf die neue Lewis-Säure/Palladium-katalysierte 3-Komponentensynthese von α -substituierten Amiden..... | 69 |
| Tabelle 3-2: | Mechanistische Betrachtungen hinsichtlich der neuen Lewis-Säure/Palladium-katalysierten 3-Komponentensynthese von α -substituierten Amiden..... | 71 |
| Tabelle 3-3: | Versuche hinsichtlich einer enantioselektiven Variante. | 76 |
| Tabelle 3-4: | Einfluss der Reaktionsparameter in Bezug auf die neue Palladium-katalysierte 3-Komponentenreaktion mit Paraformaldehyd. | 85 |
| Tabelle 3-5: | Einfluss der Reaktionsparameter in Bezug auf die neue 3-Komponentensynthese von Sulfonamiden via Brønsted-Säure-katalysierter C(sp ³)-H-Funktionalisierung von 2-Alkylazaarenen..... | 89 |
| Tabelle 3-6: | Einfluss der Reaktionsparameter in Bezug auf die neue Palladium-katalysierte, enantioselektive 3-Komponentensynthese von α -Arylglycinen..... | 95 |

Abkürzungs- und Akronymverzeichnis

| | |
|---------------|---|
| °C | Grad Celsius (Temperatureinheit) |
| Abk. | Abkürzung |
| Ac | Acetatrest |
| acac | Acetylaceton |
| Ad | Adamantylrest |
| aq. | wässrig(e) |
| Ar | Arylrest |
| ArH | Aromat |
| BINAP | 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl |
| BINOL | 1,1'-Bi-2-naphthol |
| Bn | Benzylrest |
| Boc | <i>tert</i> -Butyloxycarbonylrest |
| bod | Bicyclo[2.2.2]octa-2,5-dion |
| Bu | Butylrest |
| bzgl. | bezüglich |
| bzw. | beziehungsweise |
| Cbz | Benzyloxycarbonyl-Rest |
| cod | 1,5-Cyclooctadien |
| d. | Tag(e) (Zeiteinheit, <i>day(s)</i>) |
| dba | Dibenzylideneaceton |
| DCE | Dichlorethan |
| DG | dirigierende Gruppe |
| d.h. | das heißt |
| DMS | Dimethylsulfid |
| dr | Diastereomerenverhältnis (engl. <i>diastereomeric ratio</i>) |
| dt. | deutsch |
| ee | Enantiomerenüberschuss (engl. <i>enantiomeric excess</i>) |
| engl. | Englisch |
| er | Enantiomerenverhältnis (engl. <i>enantiomeric ratio</i>) |
| Et | Ethylrest |
| et al. | lateinisch für ‚und andere‘ |
| eth | Ethylen |
| eq. | Äquivalent(e) |
| Fmoc | Fluorenylmethoxycarbonyl-Rest |
| h. | Stunde(n) (Zeiteinheit) |

| | |
|-----------------------|--|
| (Het)ArH | (Hetero-)Aromat |
| i.e.S. | im engeren Sinne |
| in situ | lateinisch für „am Ort“, d.h. Erzeugung einer Ausgangsverbindung und deren unmittelbaren Umsetzung erfolgen im selben Reaktionsgefäß |
| iPr | <i>iso</i> -Propylrest |
| kat. | katalytisch |
| Kat. | Katalysator |
| kcal | Kilokalorie (Energieeinheit) |
| Me | Methylrest |
| Mes | Mesitylrest |
| n.b. | nicht bestimmt |
| nBu | <i>n</i> -Butylrest |
| NMR | Kernspinresonanz(-Spektroskopie) (engl. <i>nuclear magnetic resonance</i>) |
| Npht | Naphthalen-Rest |
| Nr. | Nummer |
| Nu | Nukleophil |
| o.Ä. | oder Ähnliches |
| od. | oder |
| Pbf | 2,2,4,6,7-Pentamethyl-dihydrobenzofuran-5-sulfonyl-Rest |
| Ph | Phenylrest |
| PhthN | Phthalimid-Rest |
| pin | Pinakolyrest |
| ppm | „Teile von einer Millionen“ (engl. <i>parts per million</i> = Faktor 10 ⁻⁶) |
| RT | Raumtemperatur |
| SDS | Natriumlaurylsulfat (engl. <i>sodium dodecyl sulfate</i>) |
| SES | 2-(Trimethylsilyl)ethansulfonyl-Rest |
| tBu | <i>tert</i> -Butylrest |
| TFA | Trifluoressigsäure/Trifluoracetat |
| TFE | Trifluorethanol |
| TfO | Trifluormethansulfonat |
| TfOH | Trifluormethansulfonsäure |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TMS | Trimethylsilylrest |
| Tol | Tolyl-Rest |
| Ts | <i>p</i> -Toluolsulfonylrest |
| VAPOL | 2,2'-Diphenyl-(4-biphenanthrol) |
| z.B. | zum Beispiel |

1 Einleitung

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1.1 | „Ideale Synthese“ und „Grüne Chemie“ | 33 |
| 1.2 | Multikomponentenreaktionen | 36 |
| 1.2.1 | Definition | 36 |
| 1.2.2 | Terminologie – Eintopf-/Domino-/Kaskaden-/ Tandem- und Multikomponentenreaktion | 37 |
| 1.2.3 | Vorzüge gegenüber anderen Aufbaureaktionen | 38 |
| 1.2.4 | Historische Entwicklung | 39 |
| 1.3 | Petasis-(Borono-Mannich-)Reaktion | 42 |
| 1.3.1 | Substratbereich | 42 |
| 1.3.2 | Mechanismus | 44 |
| 1.3.3 | Enantioselektive Varianten | 47 |
| 1.4 | <i>N</i>-Acyl- und <i>N</i>-Sulfonylimine | 49 |
| 1.4.1 | Reaktivität der <i>N</i> -Acyl- und <i>N</i> -Sulfonylimine | 49 |
| 1.4.2 | Nukleophile Addition an <i>N</i> -Acyl- und <i>N</i> -Sulfonyl- imine | 51 |

1 Einleitung

Die Entwicklung neuer Synthesemethoden ist von enormer Bedeutung. Zum einen dienen sie der Darstellung von neuen Verbindungen mit speziellen, anwendungsorientierten Eigenschaften für alle Bereiche des täglichen Lebens. Zum anderen ebnen sie den Weg für alternative, ökologisch verträglichere und ökonomisch effizientere Herstellungsmethoden. Beides spielt angesichts der Endlichkeit der Ressourcen und des stetig steigenden Rohstoff- und Energiebedarfs, sowie der zunehmenden Umweltverschmutzung eine erhebliche Rolle. *Herrera* und *Marqués-López* formulierten in diesem Zusammenhang:

“With an increased concern on sustainability, we should agree that many of today’s environmental problems are caused, among others, by pollutants linked to chemical industries, but it is the same perception that makes us more difficult to recognize that the best solutions to many of these and other transcendental problems lie in chemical science.”^[1], dt. Übersetzung: ^[2]

R. P. Herrera & E. Marqués-López

Dramatischer und überspitzter drückte es *Noyori* in seinem Beitrag ‘*Pursuing practical elegance in chemical synthesis*’ aus:

“Our ability to devise straightforward and practical chemical syntheses is indispensable to the survival of our species.”^[3], dt. Übersetzung: ^[4]

R. Noyori

In der vorliegenden Arbeit geht es um die Entwicklung neuer Synthesemethoden – genauer gesagt, um die Entwicklung neuer sogenannter Multikomponentenreaktionen – zur Herstellung von Amin- und α -Aminosäurederivaten.

Aminosäuren sowie Amine und deren Derivate stellen eine der wichtigsten Naturstoffklassen dar.^[5] Ihr Strukturmotiv findet sich in vielen biologisch aktiven Verbindungen wieder.^[6] Zu ihren Anwendungsgebieten zählen Lebensmittel, Futtermittel, Pflanzenschutzmittel, Dispersionshilfen, Kosmetika und vor allem Pharmazeutika.^[7,8–12] Die Entwicklung neuer und effizienter Synthesemethoden zur Darstellung dieser pharmakologisch wirksamen Substanzen ist daher stets von großem Interesse.

Wie zu Beginn erwähnt sollten neue Synthesen insbesondere heutzutage umweltverträglich, rohstoff- und energiesparend sein. Multikomponentenreaktionen sind dabei sehr gut geeignet, nachhaltigere Herstellungsverfahren für die Darstellung der interessanten Amin- und α -Aminosäurederivate zu entwickeln. Die Effizienz und Nachhaltigkeit einer Methode wird durch Aufarbeitungs- und Aufreinigungsprozesse signifikant beeinflusst, welche oft zeitintensiv, kostspielig und abfallintensiv sind. Multikomponentenreaktionen, setzen als Eintopfreaktionen genau an diesem Punkt an. Sie ermöglichen die Darstellung komplexer Zielstrukturen in einem einzigen Syntheseschritt bei meist nur geringer Nebenproduktbildung.^[13,14] Somit kommen sie einer ‚idealen Synthese‘^[15,16] und den Grundprinzipien der ‚grünen Chemie‘ (engl. *‘green chemistry’*)^[17] sehr nahe. Zudem zeichnen sie sich durch ein hohes Maß an Diversität aus – durch systematische Variation lassen sich aus wenigen Eduktklassen über nur eine Stufe viele Produkte aufbauen. Multikomponentenreaktionen eignen sich daher hervorragend, um innerhalb kurzer Zeit große und vielfältige Substanzbibliotheken kleiner organischer Verbindungen (engl. *‘drug like molecules’*) anzulegen.^[14,18] Der Aufbau großer, strukturell diverser Substanzbibliotheken^[19] im Zusammenhang mit Hochdurchsatz-Screening-Methoden^[20] spielt vor allem im Hinblick auf die Suche nach neuen, biologisch aktiven Substanzen, aus denen sich Leitstrukturen für neue Arzneistoffe ableiten lassen, eine entscheidende Rolle.

1.1 ‚Ideale Synthese‘ und ‚Grüne Chemie‘

“Landmark advances and revolutionary strides in the logic of synthesis have put the practicing chemist in the enviable position of being able to create nearly any molecule with enough time and effort. The stage now set for organic chemists to aim for ‘ideality’ in the way molecules are synthesized.”^[21], dt. Übersetzung: ^[22]

T. Gaich & P. S. Baran

Der Beginn der organischen Synthese lässt sich auf 1828 datieren, als *Friedrich Wöhler* durch die Herstellung von Harnstoff aus Ammoniumcyanat zeigte, dass natürlich vorkommende Stoffe über ‚nicht-natürliche Wege‘ hergestellt werden können.^[23] Seitdem hat sich die Synthesechemie enorm weiterentwickelt und etliche komplizierte Naturstoffe konnten – bisweilen über vielstufige Totalsynthesen – hergestellt werden.^[9,24] Des Weiteren entsteht in der heutigen Zeit ein immer größeres Interesse der globalen Gesellschaft an ressourcenschonenden und nachhaltigen Prozessen. Vor diesem Hintergrund äußerten renommierte Chemiker wie *Baran* und *Wender*, dass die große Herausforderung auf dem Gebiet der Synthese nicht länger die ist, ob man eine bestimmte Verbindung herstellen kann, sondern vielmehr diese Verbindung über eine sinnvolle Art und Weise herzustellen.^[21,25] Synthesen sollten heute mehr denn je möglichst nahe an eine ‚ideale Synthese‘^[15,16] und an die Grundprinzipien der ‚grünen Chemie‘^[17] herankommen.

Der Begriff der ‚idealen Synthese‘ wurde in den vergangenen Jahren auf unterschiedliche Weise definiert – meist für verschiedene Zwecke und die in der jeweiligen Zeit aufgetretenen Anreize und Schwerpunkte widerspiegelnd.^[26] Erstmals 1975 durch *Hendrickson* wie folgt beschrieben: „Die ideale Synthese bringt eine komplexe Struktur ausgehend von einfachen Startmaterialien hervor ... Idealerweise ... in einer Sequenz aus sukzessiven Aufbaureaktionen, welche keine intermediären Refunktionalisierungen beinhalten und direkt zur gewünschten Zielstruktur führen...“.^[15] In den 1980ern, in denen die einfache und ökonomische Durchführung sowie der Sicherheitsgedanke geprägt wurden, präsentierten *Wender* und *Ternansky* folgende Definition: „Ideale Synthesen sind solche, in denen das Zielmolekül aus leicht zugänglichen Startmaterialien in einem einzigen, einfachen, sicheren, ökonomischen und effizienten Vorgang aufgebaut wird“.^[27] 1993 formulierte es *Wender* etwas abgeändert im Hinblick auf die wachsende Bedeutung von Zeit und Umwelt: „Die ideale Synthese ist definiert als eine, in der das Zielmolekül aus leicht zugänglichen Startmaterialien in einem einzigen, einfachen, sicheren, umweltverträglichen und ressourcen-effizienten Vorgang, welcher schnell und in quantitativer Ausbeute verläuft, aufgebaut wird“.^[28] Bei dieser Definition bedingt das Wort ‚schnell‘ Stufen- als auch Atom-Ökonomie. Die Bezeichnung Stufen-Ökonomie gibt

an, dass möglichst wenige Reaktionsstufen zur gewünschten Zielstruktur führen sollten. Sie veranlasst dazu, Reaktionen zu entwickeln, bei denen mehrere Bindungen in nur einem Syntheseschritt geknüpft werden. Unter Atom-Ökonomie verbirgt sich die Absicht, dass der Großteil der Atome oder Fragmente der Startmaterialien im Produkt enthalten sind und somit die Bildung an ungewollten Nebenprodukten vermindert wird.^[29] Beide – Stufen- und Atom-Ökonomie – begünstigen die Reduzierung von Abfall. Abbildung 1-1 stellt die Definition der ‚idealen Synthese‘ vom heutigen Blickpunkt aus dar.

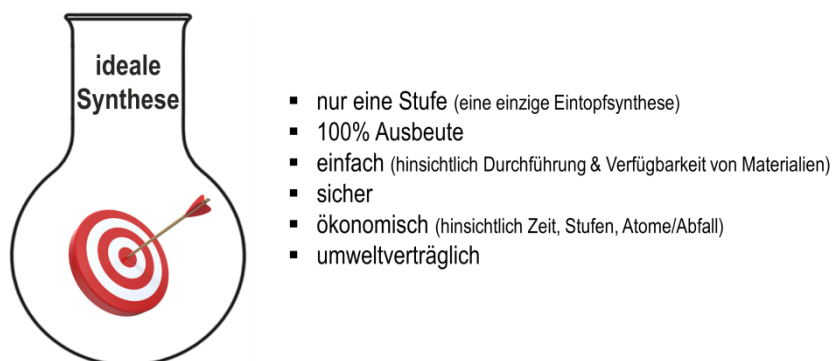


Abbildung 1-1: Definition der ‚idealen Synthese‘.^[15,16]

Der Begriff der ‚grünen Chemie‘ entstand 1991 innerhalb des ‚Green Chemistry Programs‘ der *United States Environmental Protection Agency*.^[17] Anastas et al. formulierten hierbei die folgende grundlegende Definition: „Grüne Chemie ist das Design von chemischen Produkten und Prozessen, welches die Verwendung und Bildung von gefährlichen Substanzen reduziert oder beseitigt.“^[30,31] Der Begriff ‚gefährlich‘ wird dabei in seinem breitesten Kontext, einschließlich der physikalischen (z.B. explosiv, brennbar), toxikologischen (z.B. krebserregend, mutagen) und globalen (z.B. Ozonabbau, Klimaveränderung) Bedeutung, verwendet.

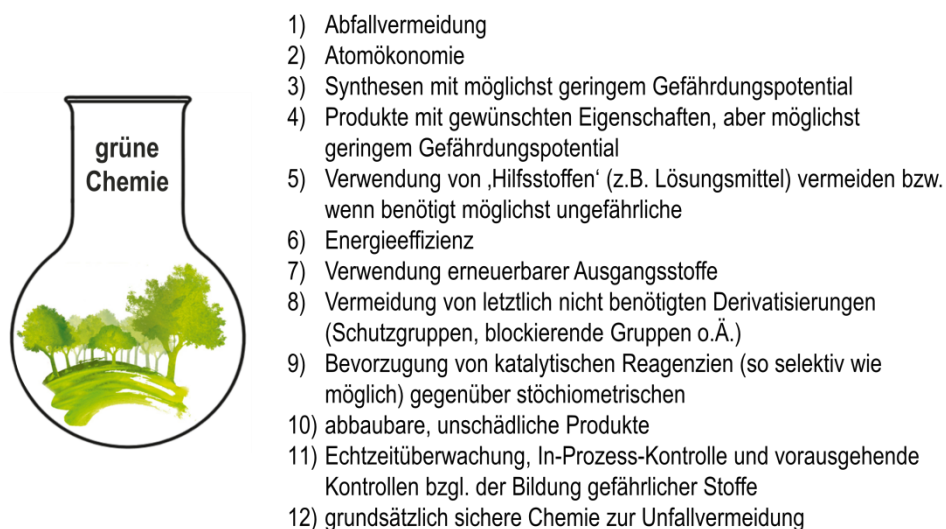


Abbildung 1-2: Die 12 Prinzipien ‚grüner Chemie‘.^[17]

Die ‚12 Prinzipien grüner Chemie‘ sind eine Auflistung der fundamentalen Ansätze zur Erreichung harmloser Produkte und Prozesse, die Ziele ‚grüner Chemie‘ (Abbildung 1-2). Sie dienen als Richtlinien und Entwicklungskriterien für Molekularchemiker.^[30,31]

Das Streben in Richtung ‚idealer Synthese‘ und ‚grüner Chemie‘ bedarf der Optimierung und Erweiterung bisheriger Strategien und Reaktionen, aber vor allem auch der Entwicklung ganz neuer. Verbesserte analytische Methoden und Trennverfahren sowie allgemein erweiterte technologische Hilfsmittel tragen ihrerseits zu effizienteren Syntheseschritten bei.^[9] Die Definition der ‚idealen Synthese‘ erlaubt dabei stets zu beurteilen, wo genau und wie nahe man dem unveränderlichen und ultimativen Ziel ist.^[26]

1.2 Multikomponentenreaktionen

1.2.1 Definition

Multikomponentenreaktionen (engl. *multicomponent reaction*, Abk. MCR) sind Eintopfreaktionen, in denen mindestens drei verschiedene Ausgangsstoffe definierte Produkte bilden – wobei die Umsetzung durch ‚gleichzeitiges‘ Zusammengeben aller Edukte sowie evtl. benötigter Reagenzien bzw. Katalysatoren, ohne Isolierung von Intermediaten, Änderung von Reaktionsbedingungen oder Zugabe von weiteren Reagenzien bzw. Katalysatoren erfolgt (Abbildung 1-3).^[13,14] In einer MCR werden somit mehrere Bindungen in einem einzigen Syntheseschritt gebildet. Das gebildete Produkt enthält dabei den Großteil der Atome eines jeden Edukts. Höhere MCRs wie 4-, 5-, 6- und sogar 8-Komponentenreaktionen wurden bereits beschrieben.^[13,14]

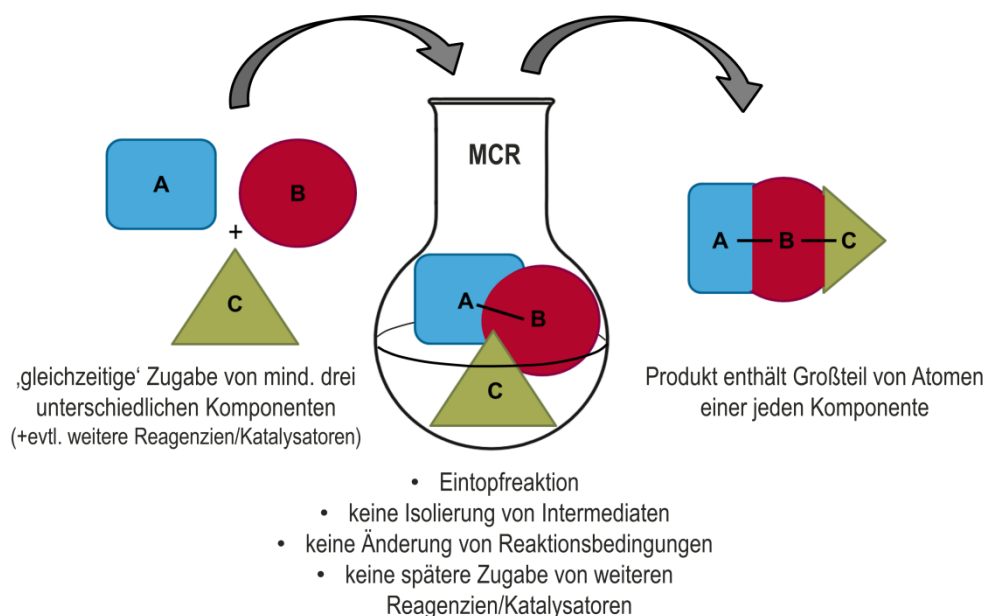


Abbildung 1-3: Definition einer Multikomponentenreaktion (MCR).^[13,14]

Bei diesen Eintopfreaktionen reagieren die Edukte nicht simultan, sondern in einer Verkettung von Einzelschritten, wobei jeder Reaktionsschritt für gewöhnlich Voraussetzung für den darauffolgenden ist.^[9,14] Es handelt sich dabei meist um komplexe Gleichgewichtssysteme. Gemäß *Ivar Ugi*^[9] können – wie in Schema 1-1 dargestellt – drei idealisierte Typen von Multikomponentenreaktionen, entsprechend des Auftretens von irreversiblen Reaktionsschritten, unterschieden werden. Bei MCRs des Typs I verlaufen alle Reaktionsschritte reversibel, womit hierbei die Ausbeuten von der Lage des Reaktionsgleichgewichts abhängen. Als Beispiele können die Strecker- und Mannich-Reaktion genannt werden. Im Falle der Typ II MCRs verläuft der letzte Reaktionsschritt irreversibel, sodass sich die vorgelagerten Gleichgewichte zugunsten der Produktseite

verschieben und Ausbeuten bis zu 100% erreicht werden können. Beispiele hierfür sind die Passerini-^[32] und Ugi-Reaktion^[33,34]. MCRs des Typs III bestehen aus fortlaufend irreversiblen Reaktionsschritten und können daher ebenfalls Ausbeuten bis zu 100% ergeben. Viele biochemische Reaktionen in der Natur gehören zu dieser Kategorie; in der präparativen Chemie kommen sie hingegen eher selten vor.

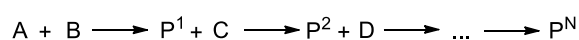
Typ I:



Typ II:



Typ III:



P^1, P^2, \dots = intermediäre Produkte

P^N = definiertes Endprodukt

Schema 1-1: Die drei grundlegenden MCR-Typen.^[9]

1.2.2 Terminologie – Eintopf-/Domino-/Kaskaden-/Tandem- und Multikomponentenreaktion

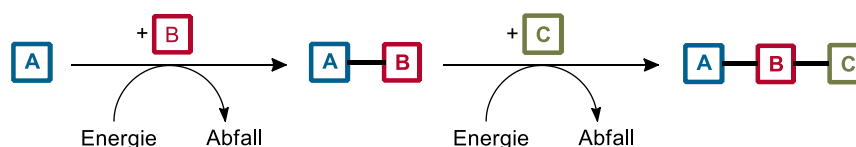
Unter dem Oberbegriff ‚Eintopfreaktion‘ versteht man eine mehrstufige Reaktionssequenz, d.h. eine Umsetzung unter Bildung mehrfacher Bindungen (engl. *multiple bond-forming transformation*), in einem einzigen Reaktionsgefäß ohne Isolierung von Intermediaten.^[35] Sie dient im Allgemeinen der Vermeidung von Aufarbeitungs- und Reinigungsschritten und somit der Minimierung von Zeit, Abfall und Ressourcen.^[35,36] Die Durchführung kann unter konstanten oder sich während des Verlaufs ändernden Reaktionsbedingungen (wie z.B. Temperaturänderung oder Zugabe von weiteren Edukten/Reagenzien/Katalysatoren) erfolgen. Zuweilen ist bei der Bezeichnung auch die Abtrennung flüchtiger Nebenprodukte oder Lösungsmittel beinhaltet.^[35,37] Domino-, Kaskaden-, Tandem- und auch Multikomponentenreaktionen sind alles Untergruppen der Eintopfreaktion.^[38] Somit ist jede MCR eine Eintopfreaktion, aber nicht jede Eintopfreaktion zugleich eine MCR. Die Begriffe Domino-, Kaskaden- und Tandemreaktion werden häufig nicht mit einer einheitlichen, klar abgegrenzten Definition verwendet. Die verbreitetste Definition einer Dominoreaktion (synonym als Kaskadenreaktion bezeichnet) ist die nach *Tietze*. Danach handelt es sich um Eintopfreaktionen mit mehreren nacheinander ablaufenden Transformationen, in denen unter Bindungsknüpfung oder Fragmentierung die jeweils nachfolgende Reaktion an den im vorhergehenden Schritt gebildeten Funktionalitäten erfolgt, i.e.S. unter konstanten Reaktionsbedingungen und ohne Zugabe weiterer Reagenzien und Katalysatoren.^[39,40] Idealerweise haben dabei die individuellen Schritte vergleichbare Reaktionsraten.^[39,40] Damit wird

vermieden, dass sich ein Intermediat anreichern kann und es zu unerwünschten Reaktionen (wie z.B. zur Selbst-Kondensation) kommt. Die Bezeichnung ‚Tandemreaktion‘ wird zum Teil synonym zur Dominoreaktion verwendet oder etwas weiter gefasst. So unterscheidet *Denmark* zwischen ‚Tandem-Kaskaden-Reaktion‘ (diese entspricht einer Dominoreaktion nach *Tietze*), ‚Tandem-Konsequativ-Reaktion‘ (Eintopfreaktion, bei der die erste Reaktion notwendig aber nicht ausreichend ist, um den Tandemprozess fortzuführen; eine Änderung der Reaktionsbedingungen oder die Zugabe anderer Reagenzien ist nötig) und ‚Tandem-Sequentiell-Reaktion‘ (Eintopfreaktion, bei der die zweite Sequenz die Zugabe von Substraten, Startmaterialien oder neuen Reagenzien benötigt).^[41] *Fogg* erweitert die Definition einer Dominoreaktion nach *Tietze* und unterscheidet den Begriff von dem der Tandemreaktion entsprechend den katalytischen Abläufen.^[38] Demnach handelt es sich bei Dominoreaktionen um Transformationen via einen einzigen katalytischen Mechanismus. Wohingegen die sequentiellen Transformationen einer Tandemreaktion via zwei (oder mehrerer) mechanistisch verschiedener Prozesse erfolgen. Multikomponentenreaktionen wiederum können Reaktionsmechanismen enthalten, die sich mit den entsprechenden Domino-, Kaskaden- oder Tandem-Begrifflichkeiten beschreiben lassen und somit eine Untergruppe dieser darstellen.^[1,12]

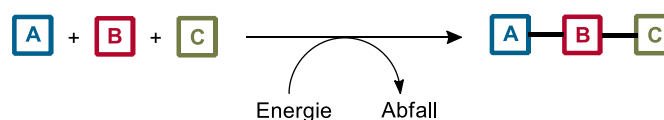
1.2.3 Vorzüge gegenüber anderen Aufbaureaktionen

Im Vergleich zu den klassischen, linear verlaufenden mehrstufigen Reaktionen verfügen Multikomponentenreaktionen über viele Vorzüge (Schema 1-2).

Lineare 2-Stufen-Reaktion:



MCR (i.e.S. 3-Komponentenreaktion):



- * Vermeidung von Aufarbeitungs- und Reinigungsschritten
- * hohe Atom-Ökonomie und effiziente Bindungsbildung
- * Minimierung von Zeit-, Energie-, Material- und Kostenaufwand sowie der Generierung von Abfall
- * Aufbau komplexer Moleküle in nur wenigen Synthesestufen möglich
- * höhere strukturelle Diversität pro Synthesestufe
- * einfache und automatisierbare Durchführung
- * bietet Möglichkeit zum schnellen Aufbau von Substanzbibliotheken

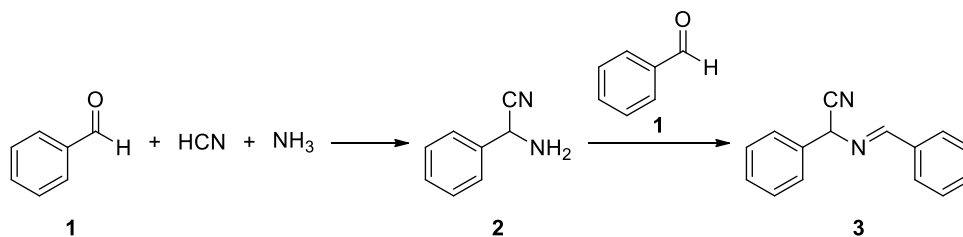
Schema 1-2: Vergleichende Darstellung einer linearen 2-Stufen-Reaktion und einer 3-Komponentenreaktion.

MCRs sind in der Regel einfach durchzuführen – es müssen keine Zwischenprodukte isoliert und gereinigt werden, es findet kein Wechsel der Reaktionsbedingungen statt und es erfolgt keine spätere Zugabe von weiteren Reagenzien oder Katalysatoren. Sie weisen für gewöhnlich eine gute Stereokontrolle und gute Gesamtausbeuten auf. MCRs bieten damit die Möglichkeit zur Automatisierung.^[1,12,42,43] Sie zeichnen sich zudem durch eine hohe Atom-Ökonomie aus und sind hinsichtlich der Bindungsbildung als Umsetzung mit mehrfacher Bindungsknüpfung (engl. *multiple bond-forming transformation*) äußerst effizient. Solche ökonomischen Synthesemethoden, bei denen Aufarbeitungs- und Trennprozesse vermieden werden können, minimieren den Zeit-, Energie-, Material- und Kostenaufwand sowie die Generierung von Abfall. Damit können MCRs einen direkten Beitrag zur Erhaltung unserer Umwelt leisten und enthalten deutliche Charakteristiken einer ‚idealen Synthese‘ oder zum Teil auch der ‚grünen Chemie‘. Da es sich bei den MCR-Intermediaten um instabile Verbindungen handeln kann, können darüber hinaus eventuell auch ganz neue Reaktionspfade eingeschlagen werden, die mit einem stufenweisen Vorgehen nicht verfolgt werden können.

Bei MCRs werden leicht zugängliche Startmaterialien verwendet, um strukturell diverse und komplexe kleine organische Moleküle aufzubauen. Die Struktur des Reaktionsprodukts kann durch systematische Variation der einzelnen Edukte schnell und einfach verändert werden. Dieses hohe Maß an Diversität gepaart mit der simplen, automatisierbaren Reaktionsdurchführung machen MCRs zu einem Eckpfeiler der kombinatorischen Chemie^[44–46] und der diversitätsorientierten Synthese^[47].^[1,8,12,48] Mittels MCRs lassen sich in kurzer Zeit große Substanzbibliotheken von kleinen organischen Verbindungen (*‘drug like molecules’*) anlegen, welche bei allgemeinen Fragestellungen der Wirkstoffforschung und bei der Suche nach neuen, pharmakologisch aktiven Strukturen sehr nützlich sind.^[9,13,43,49] Aufgrund der vielen Anwendungsmöglichkeiten von MCRs, sowohl in der organischen Synthese, der kombinatorischen, medizinischen und prozessorientierten Chemie als auch den Materialwissenschaften,^[1,8–12] ist die Entwicklung sowohl neuer Varianten bekannter MCRs als auch komplett neuer MCRs von großem Interesse.

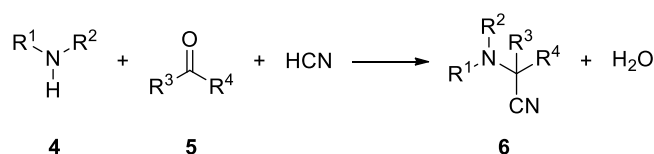
1.2.4 Historische Entwicklung

Historisch betrachtet lässt sich die von *Laurent* und *Gerhardt* 1838 entdeckte Darstellung des „Benzoylazotids“ (**3**) – die Schiff’sche Base des Aminobenzylcyanids (**2**) und Benzaldehyd (**1**) – aus Mandelöl und Ammoniak als erste Multikomponentenreaktion verstehen (Schema 1-3).^[1,50]



Schema 1-3: Umsetzung von Mandelöl (Mischung aus Benzaldehyd und Cyanwasserstoff) mit Ammoniak.

Daraus entwickelte *Strecker* 1850 eine allgemeine MCR zur Darstellung von α -Aminoalkylcyaniden (**6**) aus Aminen (**4**), Carbonylverbindungen (**5**) und Cyanwasserstoff (Schema 1-4).^[51]



Schema 1-4: Strecker-Reaktion.

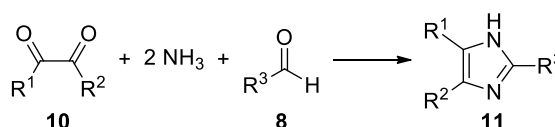
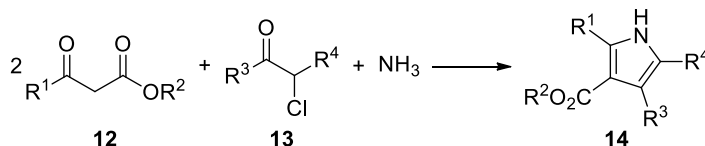
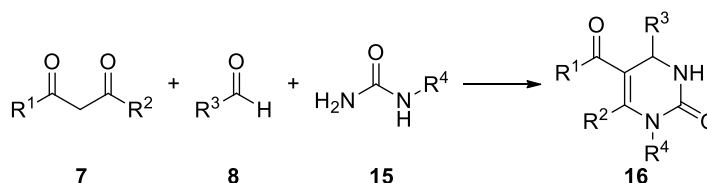
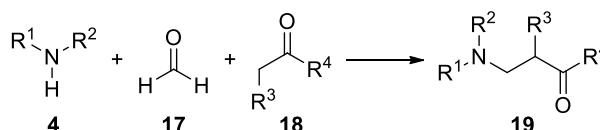
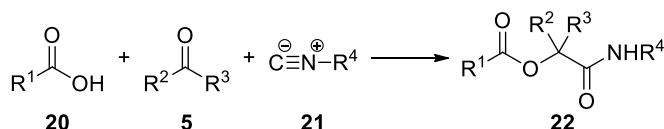
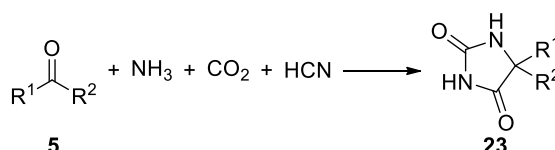
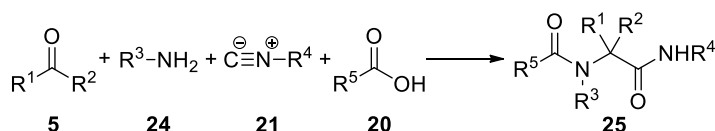
Die Strecker-Reaktion ging als eine der ersten Namensreaktionen in die Literatur ein und gilt gemeinhin als die erste Multikomponentenreaktion.^[9,13] Die bei einer solchen α -Aminoalkylierung erhaltenen Produkte (**6**) werden meist sauer hydrolysiert.^[13] Folglich ist die Strecker-3-Komponentenreaktion eine wichtige indirekte Synthesemethode für α -Aminosäuren.

Viele, darauffolgend publizierte MCRs stellen bedeutende Heterocyclensynthesen dar, wie beispielsweise die Hantzsch-Synthesen (1881, 1890),^[52,53] die Radziszewski- (1882)^[54] und Biginelli-Reaktion (1891)^[55,56]. Zu den prominentesten Vertretern der Isocyanid-basierten MCRs gehören die Passerini- (1921)^[32] und Ugi-Reaktion (1959)^[33,34] (Tabelle 1-1).^[43,57]

Tabelle 1-1: Geschichtlich bedeutsame MCRs.

| Name der Reaktion (Jahr der Entdeckung) | Allgemeines Reaktionsschema |
|---|---|
| Strecker-Reaktion (1850) ^[51] | <p>The general reaction scheme for the Strecker reaction shows an amine (4) with substituents R¹, R², and H reacting with a carbonyl compound (5) with substituents R³ and R⁴, and HCN. The products are an α-amino nitrile (6) and H₂O.</p> |
| Hantzsch-Dihydropyridinsynthese (1881) ^[52] | <p>The general reaction scheme for the Hantzsch dihydropyridin synthesis shows two equivalents of a 1,3-dicarbonyl compound (7) reacting with an aldehyde (8) and NH₃ to form a dihydropyridin (9).</p> |

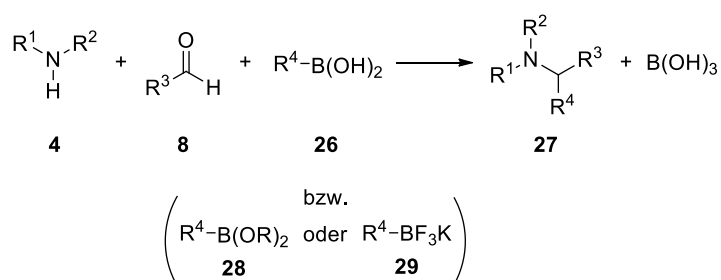
Fortsetzung Tabelle 1-1

Radziszewski-Imidazolsynthese
(1882)^[54]Hantzsch-Pyrrolsynthese
(1890)^[53]Bignelli-Reaktion
(1891)^[55,56]Mannich-Reaktion
(1917)^[58,59]Passerini-Reaktion
(1921)^[32]Bucherer-Bergs-Hydantoin-
synthese
(1934)^[60]Ugi-Reaktion
(1959)^[33,34]

Hunderte von MCRs wurden über die Jahre beschrieben.^[57] Dennoch hat gerade im letzten Jahrzehnt eine Renaissance der MCRs stattgefunden. Dies ist auf den Einsatz von kombinatorischer Chemie^[44-46] und der Hochdurchsatz-Screening-Methoden^[20] in der pharmazeutischen Industrie zurückzuführen.^[9,13] Mit steigender Screening-Kapazität steigt auch die Nachfrage nach neuen Substanzen. Während mit konventionellen Synthesemethoden bestenfalls 200–400 verschiedene Verbindungen jährlich hergestellt werden konnten, ist es heute mit Hilfe von Automatisierungsverfahren möglich, monatlich viele tausende neuer Verbindungen zu synthetisieren und zu testen.^[13] Besonders wegen ihrer Effizienz, leichten Automatisierbarkeit sowie Nutzbarkeit zum schnellen Aufbau großer und strukturell diverser Substanzbibliotheken sind MCRs heute ein wichtiger Bestandteil auf der Suche nach kleinen, bioaktiven Molekülen.

1.3 Petasis-(Borono-Mannich-)Reaktion

Die Petasis- oder auch Borono-Mannich-Reaktion ist eine Multikomponentenreaktion zwischen einem Amin (**4**), einem Aldehyd (**8**) und einer Boronsäure (**26**) (bzw. eines Boronsäureesters, **28** oder eines Trifluoroborats, **29**).^[1,12,61] Entsprechend der klassischen Mannich-Reaktion bildet sich aus dem Amin und dem Aldehyd *in situ* ein Imin bzw. Iminiumion. Durch anschließende nukleophile Addition des Substituenten der Organoboronverbindung an die ungesättigte C–N-Funktionalität erhält man unter C–C-Bindungsbildung je nach verwendeten Substraten, α -substituierte Amine oder auch α -Aminosäuren (Schema 1-5).



Schema 1-5: Petasis-(Borono-Mannich-)Reaktion.

Die Reaktion wurde erstmals 1993 von *Petasis* und *Akritopoulou* beschrieben.^[62] Sie ist einfach durchzuführen – es werden keine wasserfreien und entgasten Lösungsmittel oder die Anwesenheit eines zusätzlichen Reagenz bzw. Katalysators benötigt.^[61] Die verwendeten Organoboronreagenzien zeichnen sich einerseits durch ihre Stabilität gegenüber Luft und Wasser aus, andererseits durch die Tatsache, dass die meisten Boronsäuren – wie ihre Anwendungen in der Medizin bezeugen – keine spezifische Toxizität aufweisen.^[1,12,61,63] Des Weiteren sind Organoboronverbindungen im Allgemeinen leicht zugänglich. Es gibt etliche Methoden zur Synthese einer immensen Vielfalt an Organoboronsäuren und ihren Derivaten – zusätzlich ist eine große Anzahl kommerziell verfügbar.^[61,63] Organoboronreagenzien weisen eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen auf.^[61,63] Aufgrund dieser Vorzüge stellen sie sehr nützliche sowie attraktive metallorganische Reagenzien für die chemische Synthese dar und werden zur Bildung von C–C- sowie C–Heteroatom-Bindungen eingesetzt.^[1,12,61]

1.3.1 Substratbereich

Als Amin-Komponente dienen bei der Petasis-Reaktion primäre und sekundäre Amine (Abbildung 1-4).^[1,12,61,63] Dabei ergeben sekundäre Amine im Allgemeinen bessere Ausbeuten als primäre.^[63,64] Unter klassischen thermischen Bedingungen verlaufen die

Reaktionen mit elektronenarmen Aminen generell schwieriger, benötigen längere Reaktionszeiten und generieren häufig geringere Ausbeuten.^[61] Wenngleich sterisch-kleine primäre Amine (wie z.B. Methylamin) keine Umsetzung ergeben – außer unter forcierenden Bedingungen (wie hoher Temperatur oder Mikrowellenbestrahlung) – gibt es Reaktionen mit flüssigem Ammoniak. Jedoch sind dabei die Ausbeuten eher gering oder es werden sehr große Mengen an Ammoniak für eine chemoselektive und akzeptable Umsetzung benötigt.^[65] Zusätzlich gibt es einige wenige Beispiele unter der Verwendung von Hydrazinderivaten oder 1,2-Aminoalkoholen.^[66,67]

Bei der Carbonyl-Komponente ist die Petasis-Reaktion neben Formaldehyd in der Regel auf Aldehyde mit proximaler Lewis-basischer Gruppe beschränkt. Dabei handelt es sich meist um α -Hydroxyaldehyde, Salicylaldehyde und Glyoxalsäure (Abbildung 1-4).^[1,12,61,63] Darüber hinaus gibt es wenige gut funktionierende Beispiele mit Pyridin-2-carbaldehyden.^[12,63,68] In Kombination mit 1,2-Aminoalkoholen wurde von der Verwendung von Glyoxal und α -Ketoaldehyden berichtet, wobei bei diesen Reaktionen 2-Hydroxymorpholine generiert werden.^[12,67] Vereinzelt existieren mit Dihydroxyaceton und α -Ketosäuren als Carbonylkomponente.^[12,69]

Hinsichtlich der Organoboron-Komponente werden Aryl-, Alkenyl- und Akinylboronsäuren, -ester bzw. -trifluoroborate eingesetzt (Abbildung 1-4).^[1,12,61,63] Anhand der bisherigen Beispiele lässt sich erkennen, dass Vinylboronsäuren in der Petasis-Reaktion reaktiver sind als Arylboronsäuren.^[63,64] Des Weiteren ergeben Reaktionen mit elektronenreichen Aryl- und Vinylboronsäuren die entsprechenden Produkte in moderaten bis guten Ausbeuten, wohingegen bei Reaktionen mit Phenylboronsäure und elektronenarmen Boronsäuren die Produkte in eher mäßigen Ausbeuten resultieren.^[61] Vergleichende Reaktionsführungen zeigten außerdem, dass Boronsäureester im Vergleich zu den jeweiligen freien Boronsäuren in der Regel geringere Ausbeuten an entsprechendem Petasis-Produkt liefern.^[64,70]

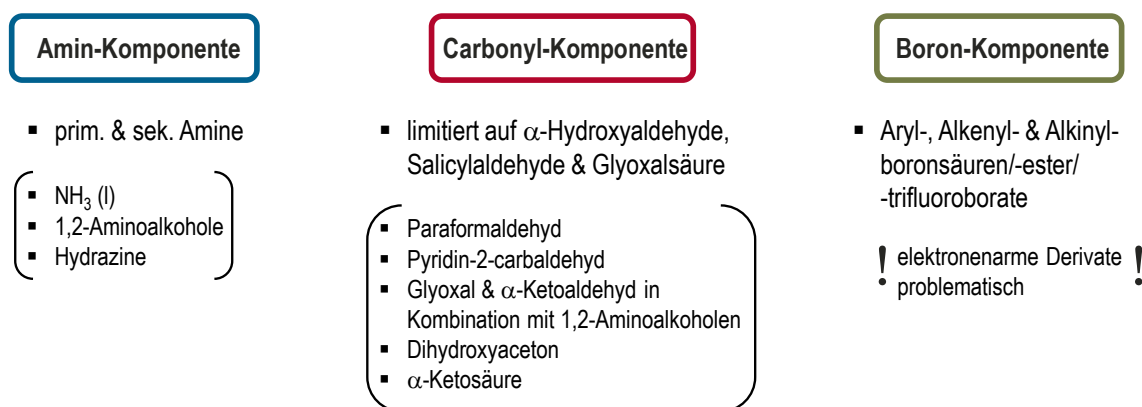
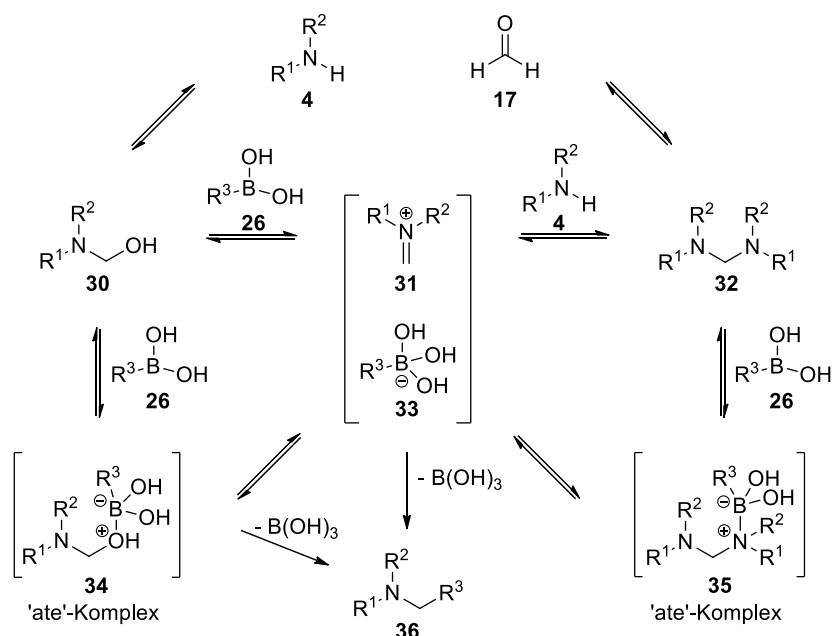


Abbildung 1-4: Substratbereich der Petasis-Reaktion.

1.3.2 Mechanismus

Die Petasis-Reaktion gehört zu den Multikomponentenreaktionen des Typs II, welche aus einer un spezifizierten Anzahl an reversiblen Schritten und einem irreversiblen Schritt bestehen. Der irreversible Schritt stellt bei der Petasis-Reaktion die Bildung der neuen C–C-Bindung in α -Position dar und entsteht durch die Migration des Substituenten der Organoboron-Komponente an den elektrophilen Kohlenstoff, des aus dem Amin und Aldehyd gebildeten Imins oder Iminiumions.^[63] Dies ist gleichfalls der geschwindigkeitsbestimmende Schritt.^[63]

Der genaue Mechanismus der Petasis-Reaktion ist bisher nicht vollständig geklärt.^[61,71] Hinsichtlich der Reaktion mit Formaldehyd lässt sich der in Schema 1-6 dargestellte mechanistische Vorschlag formulieren.^[12,61,62]



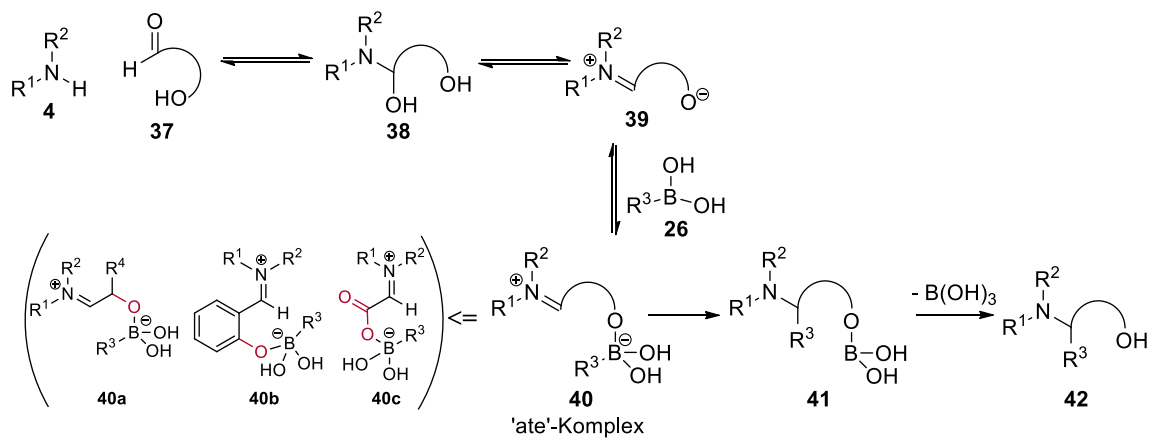
Schema 1-6: Postulierter Mechanismus für die Petasis-Reaktion mit Formaldehyd.^[12,61,62]

Hierbei reagieren zuerst Amin und Aldehyd miteinander, wobei sich drei mögliche Produkte ergeben können – ein α -Hydroxyamin (**30**), ein Iminiumion (**31**) und ein Diamin (**32**). Vorgeformte Iminiumsalze reagieren allerdings nicht mit Boronsäuren, was darauf schließen lässt, dass die Reaktion nicht über dieses Intermediat verläuft.^[71] Es wird im Allgemeinen angenommen, dass die Bildung eines tetrakoordinierten Boronat-Komplexes (auch 'ate'-Komplex) für die Übertragung des Substituenten der Boron-Komponente notwendig ist, auch wenn die genaue Natur dieser Migration noch nicht bestimmt ist.^[61] Am wahrscheinlichsten verläuft die Reaktion somit über das α -Hydroxyamin-Intermediat **30**, wobei die Hydroxygruppe nukleophil an die Boronsäure addiert und den sogenannten 'ate'-Komplex (**34**) bildet.^[71] Die anschließende Migration

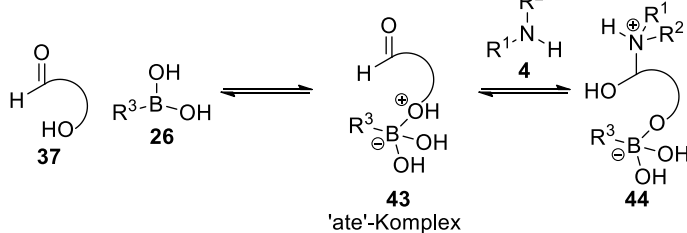
des Substituenten der Boronsäure zum α -Kohlenstoff führt zum finalen Petasis-Produkt **36** und Borsäure als Nebenprodukt.

Im Falle von α -Hydroxyaldehyden, Salicylaldehyden sowie Glyoxalsäure wurden zwei unterschiedliche mechanistische Varianten vorgeschlagen (Schema 1-7).^[61,63] *Petasis et al.* postulierten ähnlich wie beim Mechanismus für die Formaldehydreaktion die Bildung eines 'ate'-Komplexes (**40**; speziell für die einzelnen Aldehyd-Arten **40a–40b**) nach Dehydratisierung und entsprechender Bildung des Iminiums (**39**) (Schema 1-7, Variante A).^[72] *Schlienger et al.* und *Voisin et al.* suggerierten, dass die Bildung eines solchen 'ate'-Komplexes mit dem Aldehyd allein beginnt (**43**) und erst nachfolgend ein Iminium gebildet wird (Schema 1-7, Variante B).^[73,74]

Variante A:



Variante B:



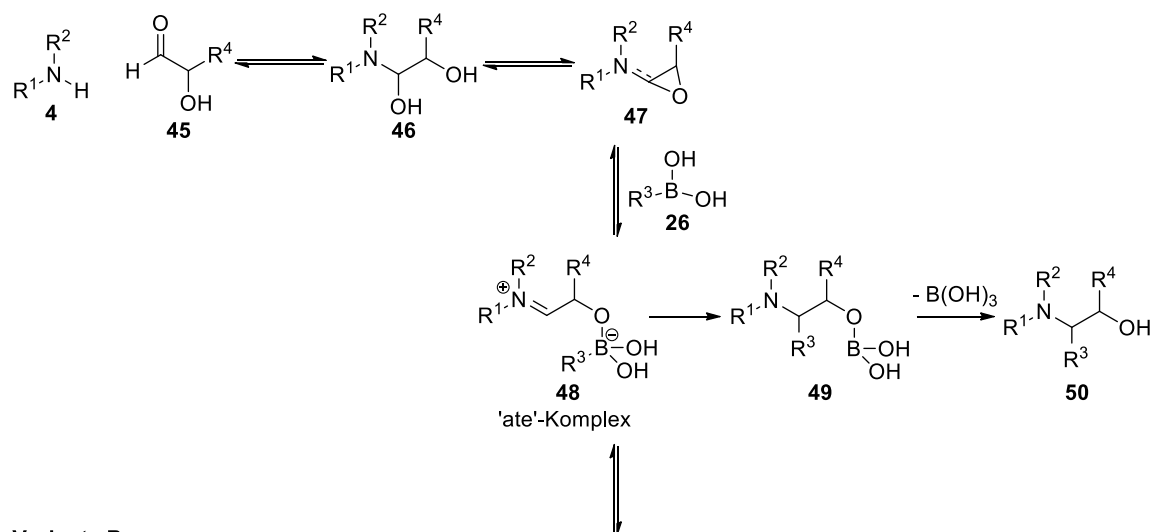
Schema 1-7: Diskutierte Varianten für den Mechanismus der Petasis-Reaktion mit α -Hydroxyaldehyden (**40a**), Salicylaldehyden (**40b**) sowie Glyoxalsäure (**40c**).^[61,63]

Die experimentellen Beobachtungen einer starken Hochfeldverschiebung des ^{11}B -NMR-Spektrums (von 33.5 ppm der Phenylboronsäure hinzu 14.2 ppm) der Boronspezies nach der Zugabe von Glyoxalsäure, jedoch vor dem Hinzufügen desamins, deuten auf einen Mechanismus entsprechend Variante B hin.^[73,74] Allerdings konnte keine Verschiebung im ^{11}B -NMR-Spektrum unter Verwendung von Salicylaldehyd anstelle von Glyoxalsäure beobachtet werden. Erst nach Zugabe der Amin-Komponente konnte hierbei eine

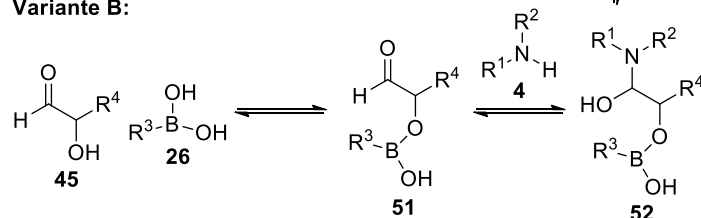
chemische Verschiebung von 7.4 ppm festgestellt werden, die auf die sofortige Bildung einer tetrakoordinierten Spezies hindeutet.^[73]

Tao et al. untersuchten die beiden mechanistischen Varianten A und B mittels Dichtefunktionaltheorie (DFT) am Beispiel von α -Hydroxypropionaldehyd.^[75] Sie stellten fest, dass nach den Potentialhyperflächen (engl. *potential energy surfaces*) einige der in Schema 1-7 angenommenen Strukturen nicht in dieser Form existieren. Somit erhielten sie anhand ihrer Berechnungen zwei modifizierte Varianten, wie in Schema 1-8 dargestellt.

Variante A:



Variante B:

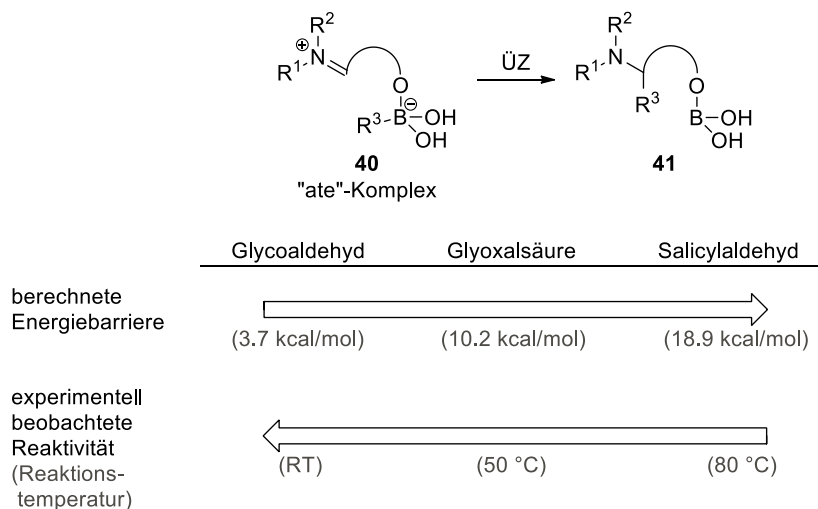


Schema 1-8: Modifizierte Varianten für den Mechanismus der Petasis-Reaktion nach *Tao et al.*^[75]

Demnach lässt sich erkennen, dass die Koordination des Aldehyds an die Boronsäure – wie für Variante B angenommen – nur unter Dehydratisierung möglich wäre. Darüber hinaus zeigt der Vergleich der Energieprofile der beiden Varianten, dass Variante A unter Einbeziehung des Lösungsmittels energetisch günstiger ist als Variante B. Die Bildung des Schlüsselintermediats **48** verläuft daher wahrscheinlich über Variante A.^[75]

DFT-Ergebnisse von *Candeias et al.* bestärken ebenfalls den mechanistischen Verlauf über Variante A.^[76,77] Zudem verglichen *Candeias et al.* die drei Aldehyde – Glycoaldehyd, Glyoxalsäure und Salicylaldehyd – anhand der Energiebarrieren der jeweiligen Übergangszustände hin zum Produkt nach der Migration des Boronsäure-Substituenten (Schema 1-9).^[77] Die berechneten Werte stimmten dabei gut mit den experimentellen

Beobachtungen überein und bestätigen die Reaktivität entsprechend der Reihenfolge Glycoaldehyd > Glyoxalsäure > Salicylaldehyd.



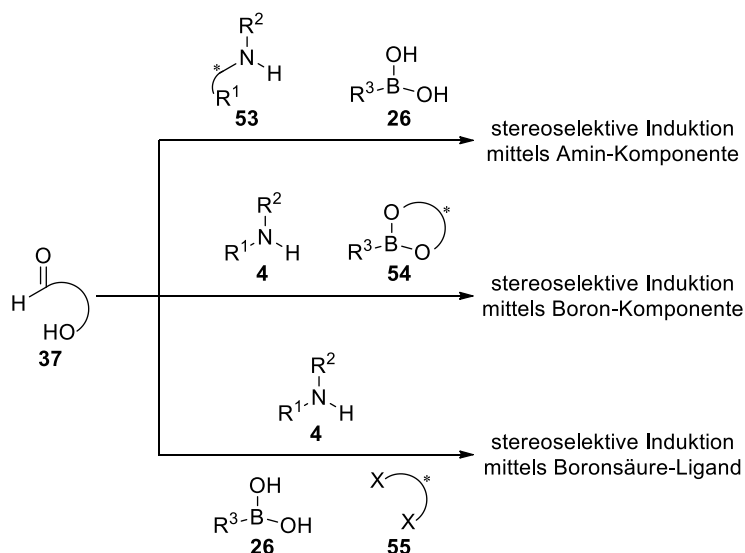
Schema 1-9: Vergleich von Glycoaldehyd, Glyoxalsäure und Salicylaldehyd – berechnete Werte und experimentelle Beobachtungen.

Abschließend kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass abhängig von der Struktur der Komponenten und dem verwendeten Lösungsmittel jeweils unterschiedliche mechanistische Wege vorliegen.

1.3.3 Enantioselektive Varianten

Sehr viele, natürlich vorkommende Verbindungen sind chiral und die meisten in lebenden Organismen kommen darüber hinaus nur in einer enantiomeren Form vor. Des Weiteren besitzen unterschiedliche Enantiomere in vielen Fällen stark unterschiedliche Eigenschaften oder können *in vivo* sogar komplett verschiedene Effekte aufweisen. Aufgründessen ist bei der Entwicklung neuer Reaktionen eine enantioselektive Variante zur selektiven Einführung chiraler Zentren in das entsprechende Produkt stets von großem Interesse.

Demzufolge wurden auch bei der Petasis-Reaktion enantioselektive Varianten entwickelt. Dabei wurden drei unterschiedliche Ansätze verfolgt (Schema 1-10).^[63] Zum einen erfolgt die Verwendung von Aminen mit einem stereogenen Kohlenstoff, welcher eine stereoselektive Induktion bei der Bildung der neuen C–N-Bindung vermitteln kann. In diesem Fall erhält man die enantiomerenreine Verbindung jedoch erst nach der Entschützung des Amins. Zum anderen werden enantiomerenreine bzw. -angereicherte Boron-Komponenten eingesetzt. Darüber hinaus finden auch chirale Liganden, welche an die Boronsäure binden können und somit zur stereoselektiven Induktion führen, Anwendung.



Schema 1-10: Mögliche Varianten der stereoselektiven Induktion bei der Petasis-Reaktion.

Einige entsprechende Beispiele der Amine und Boronsäuren zur stereoselektiven Induktion sind in Abbildung 1-5 dargestellt.^[64,78–82]

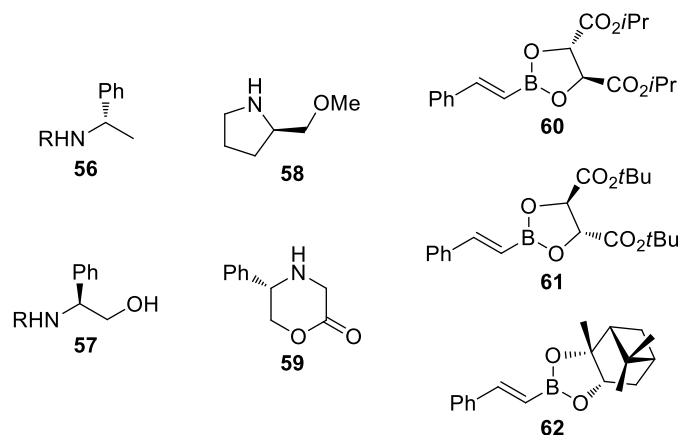
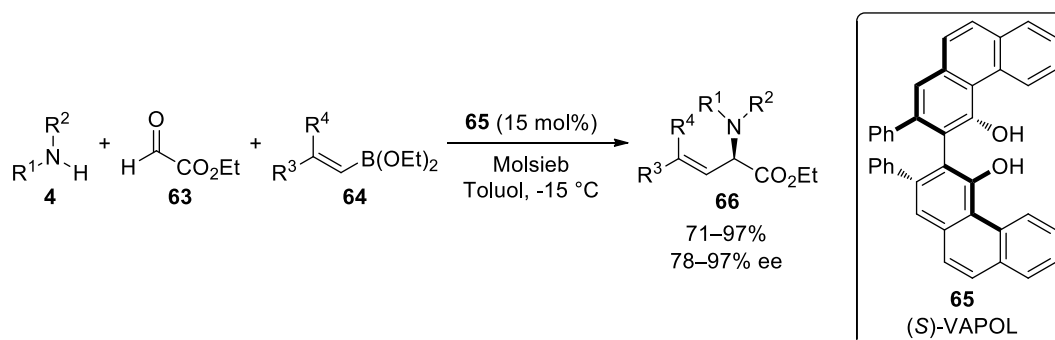


Abbildung 1-5: Beispiele verwendeter Amine (**56–59**)^[78–81] und Boronsäureester (**60–62**)^[64,82] zur stereoselektiven Induktion.

Schaus et al. setzten das chirale Biphenol (*S*)-VAPOL (**65**) als entsprechenden chiralen Liganden für eine asymmetrische Petasis-Reaktion ein (Schema 1-11).^[83]

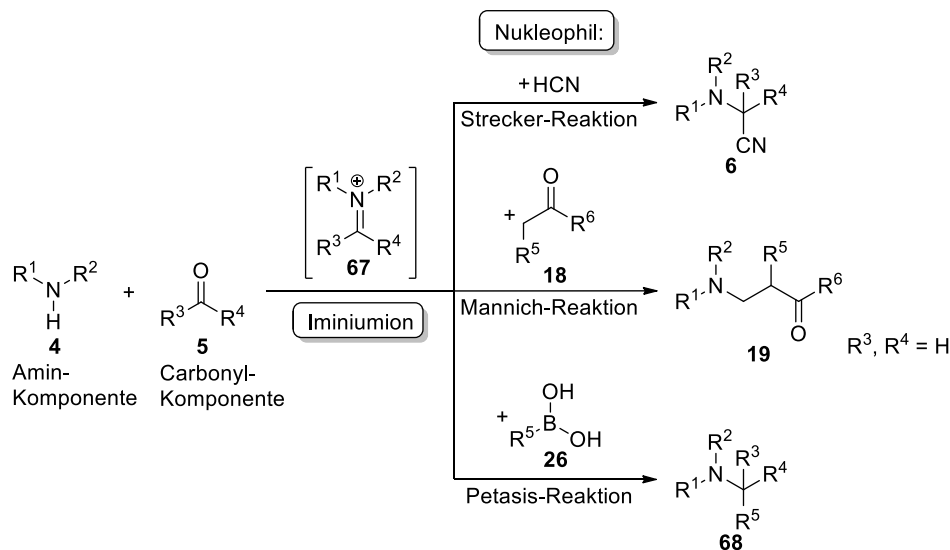


Schema 1-11: Enantioselective Petasis-Reaktion mittels chiraalem Biarylphenol-Ligand.^[83]

1.4 N-Acyl- und N-Sulfonylimine

1.4.1 Reaktivität der N-Acyl- und N-Sulfonylimine

Viele bekannte MCRs, wie die bereits erwähnte Strecker-Reaktion^[51] oder die Mannich-^[58,59] und Petasis-Reaktion^[62], basieren auf der Addition von Nucleophilen an ein, in einem vorgelagerten Gleichgewicht aus Amin- und Carbonyl-Komponente gebildeten Imin bzw. Iminiumion (Schema 1-12).



Schema 1-12: Addition von Nucleophilen an Iminiumionen in der Strecker-, Mannich- und Petasis-Reaktion.

Die Endprodukte dieser Reaktionen sind außergewöhnlich attraktiv. Allerdings ergeben sich bei solchen nucleophilen Additionen an Imine bzw. Iminiumionen etliche Einschränkungen aufgrund der verhältnismäßig geringen Elektrophilie der C–N-Doppelbindung. Versucht man dies durch Verwendung stärkerer Nucleophile auszugleichen, kann zum einen ein Problem mit der Basizität auftreten, was eine effiziente Addition gefährdet und zum anderen können unerwünschte Nebenreaktionen mit anderen funktionellen Gruppen auftreten.^[84,85] Problematisch bei der Verwendung starker Nucleophile ist auch die mögliche irreversible Addition des Nucleophils an die Carbonyl-Komponente bevor diese mit der Amin-Komponente reagiert. Dies führt zu unerwünschten Carbonyladditionsprodukten und beim Einsatz zweier unterschiedlicher Carbonylverbindungen zu Selektivitätsproblemen.^[12,86]

Gleichwohl ist aber eine Erhöhung der Elektrophilie des N-Alkyl- oder N-Arylimins durch die Einführung einer elektronenziehenden Gruppe am Stickstoffatom möglich. Entsprechende Imininderivate mit N-elektronenziehender Gruppe sind in Abbildung 1-6 dargestellt. Die bewusste Wahl einer entsprechenden aktivierenden Gruppe am Stickstoff

erlaubt die zweckmäßige Anpassung der Reaktivität des Iminderivats, jedoch gibt diese auch die Stabilität des Derivats vor.^[85]

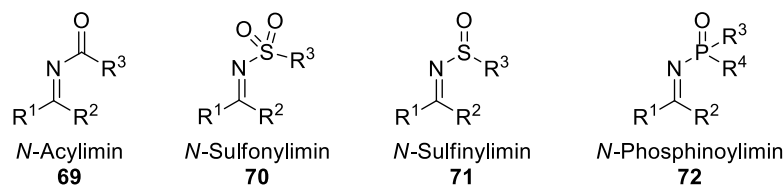


Abbildung 1-6: Iminderivate mit N-elektronenziehender Gruppe.

Zur Quantifizierung des Effekts der N-Substitution auf die Elektrophilie des Iminderivats gibt es sowohl theoretische als auch experimentelle Studien.^[87,88] Demnach ergibt sich eine verallgemeinerte Reihenfolge der Elektrophilie, wie in Abbildung 1-7 gezeigt. Hierbei sind N-Sulfonyl- (**70**) und N-Acylimine (**69**), welche sich durch die Funktionalisierung des Stickstoffatoms mit einer Sulfonyl- bzw. Carbonylgruppe auszeichnen, die elektrophilsten. Übertroffen werden diese nur durch das N-Acyliminiumion (**75**) und seinem kationischen Charakter.^[85,88–90]

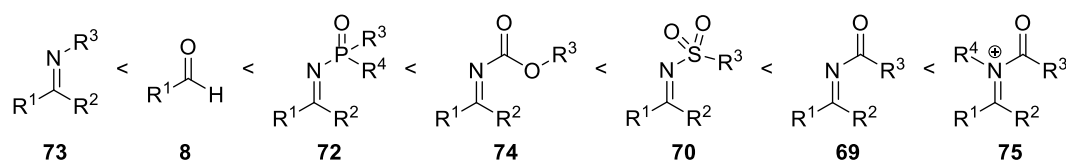
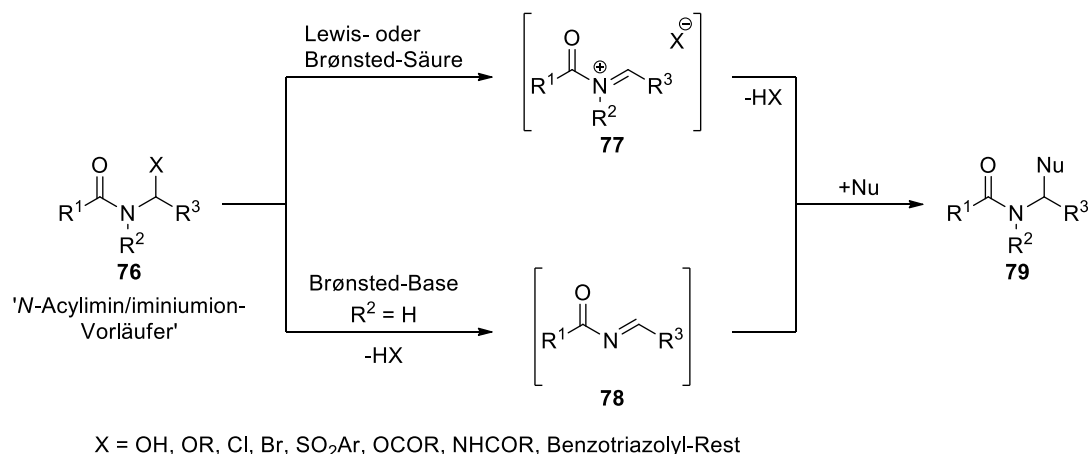


Abbildung 1-7: Vergleich der Elektrophilie der C=N-Doppelbindung bei unterschiedlichen Iminderivaten.

Diese Iminderivate werden in der Regel durch die Kondensation des entsprechenden geschützten Amins und dem Aldehyd oder Keton hergestellt.^[88] Während N-Sulfonylimine in der Regel ausreichend stabil sind und sich isolieren lassen, ist dies bei N-Acyliminen aufgrund der erhöhten Reaktivität nicht immer möglich. Ihre Stabilität hängt von dem zur Herstellung verwendeten Aldehyd ab. Stabilere N-Acyliminderivate erhält man unter Verwendung von aromatischen Aldehyden, wobei in vielen Fällen eine Isolierung unter entsprechenden ‚schützenden‘ Bedingungen möglich ist. Derivate aus aliphatischen Aldehyden müssen hingegen *in situ* generiert und direkt umgesetzt werden, um eine Tautomerisierung zum stabileren Enamin zu verhindern.^[85] Die Darstellung der sehr reaktiven, kurzlebigen N-Acyliminiumionen (**77**) erfolgt meistens *in situ* aus α -substituierten N-Alkylamiden mit nukleofuger Abgangsgruppe X in α -Position (**76**, ‚N-Acylimin/iminiumion-Vorläufer‘) und mit Hilfe eines Lewis- oder Brønsted-säurekatalysierten Austritts der X-Gruppe (Schema 1-13). Durch eine basenkatalysierte β -Eliminierung von HX ergibt sich ein N-Acylimin (**78**). Die damit gebildeten Intermediate können durch Addition eines großen Spektrums an Nucleophilen in sogenannten α -Amidoalkylierungsreaktionen abgefangen werden.^[85,89,91]

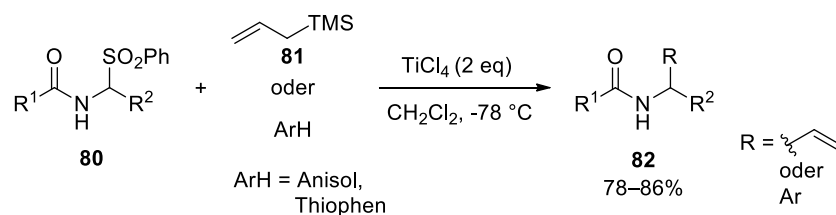


Schema 1-13: Darstellung von *N*-Acyliminen bzw. -iminiumionen und deren Reaktion mit Nucleophilen (α -Amidoalkylierungsreaktion).^[90]

1.4.2 Nucleophile Addition an *N*-Acyl- und *N*-Sulfonylimine

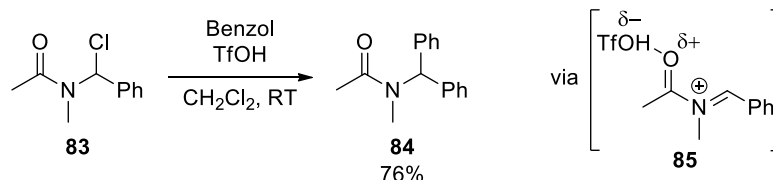
Nucleophile Additionen an C–N-Doppelbindungen gehören zu den häufigsten Routen für die Darstellung stickstoffhaltiger Derivate.^[89,90,92] So wurden in den letzten Jahren aufgrund der zuvor erwähnten größeren Elektrophilie von *N*-Acyl- und *N*-Sulfonyliminen auch nucleophile Additionsreaktionen mit diesen Iminderivaten entwickelt.

Petrini et al. berichteten 2005 über eine α -Amidoalkylierung unter Verwendung von α -Amidosulfonen (**80**) als entsprechende *N*-Acyliminiumion-Vorläufer.^[84] Diese wurden in Anwesenheit stöchiometrischer Mengen TiCl₄ mit Allyltrimethylsilan (**81**) oder den elektronenreichen Aromaten Anisol und Thiophen als Nucleophile zu den entsprechenden α -substituierten Amiden (**82**) umgesetzt (Schema 1-14).



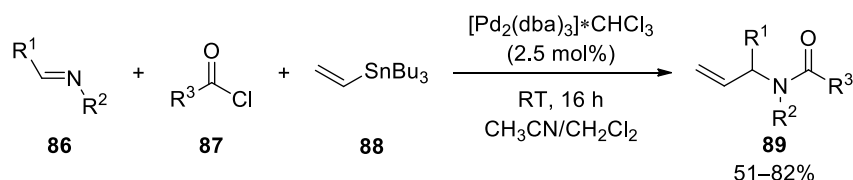
Schema 1-14: TiCl₄-vermittelte α -Amidoalkylierung mit Trimethylsilyl-Nucleophilen und elektronenreichen, aromatischen Nucleophilen.^[84]

Zhang et al. publizierten eine Trifluormethansulfonsäure-vermittelte Reaktion von α -Chloramid (**83**) mit Benzol, welche das α -Amidoalkylierungsprodukt (**84**) in 76% Ausbeute ergab (Schema 1-15).^[93,94] Ihre Untersuchungen liefern Hinweise auf ein protosolvatisiertes Intermediat mit dikationischem Charakter (**85** – ‚superelektrophile‘ Spezies).



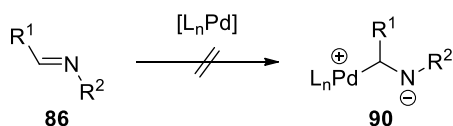
Schema 1-15: TfOH-katalysierte Reaktion von α -Chloramid mit Benzol.^[93,94]

Ähnlich wie die bereits erwähnten α -Aminoalkylierungen (Strecker-, Mannich- und Petasis-Reaktion) können auch α -Amidoalkylierungen als MCRs durchgeführt werden. Dabei ist es z.B. möglich, die *N*-Acyliminium-Spezies aus zwei Komponenten zu bilden und direkt mit einer dritten nukleophilen Komponente abzufangen. *Arndtsen et al.* berichteten über eine Palladium-katalysierte 3-Komponentenreaktion von Iminen (**86**), Säurechloriden (**87**) und einem Organozinn-Reagenz (**88**) (Schema 1-16).^[95]



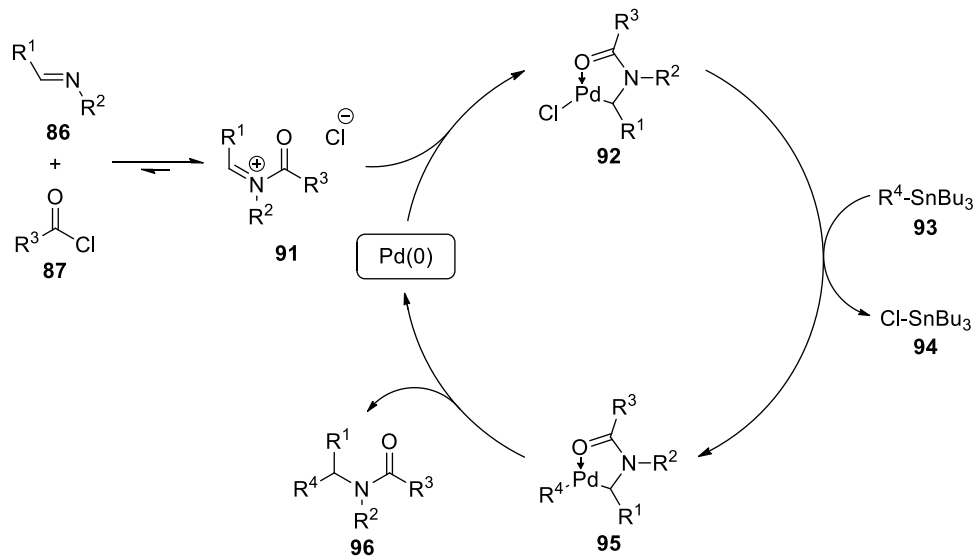
Schema 1-16: Pd-katalysierte 3-Komponentenreaktion von Iminen, Säurechloriden und einem Organozinn-Reagenz.^[95]

Bei einer gewöhnlichen Palladium-katalysierten Stille-Kreuzkupplung^[96] mittels Organozinn-Verbindung sind Substrate mit einer Mehrfachbindung wie in Iminen ($\text{R}_2\text{C}=\text{X}$) nicht einsetzbar. Solche Substrate sind nicht in der Lage direkt an das Palladium zu addieren und eine Pd–C-Bindung zu bilden, was allgemein angenommen der erste Schritt in Kreuzkupplungsreaktionen ist. Es ist anzunehmen, dass die fehlende Stabilisierung in einem entsprechenden Additionskomplex (**90**) dafür verantwortlich ist (Schema 1-17).



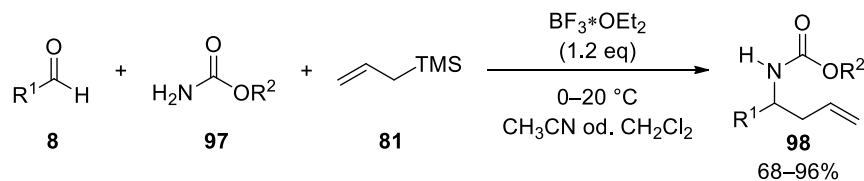
Schema 1-17: Unvermögen von Iminen direkt an Palladium zu addieren.

Das im Falle der MCR von *Arndtsen et al.* aus dem Imin (**86**) und Säurechlorid (**87**) gebildete *N*-Acyliminiumsalz (**91**) ist jedoch in der Lage, selektiv an das Palladium zu addieren und ermöglicht somit eine Kreuzkupplung (Schema 1-18).



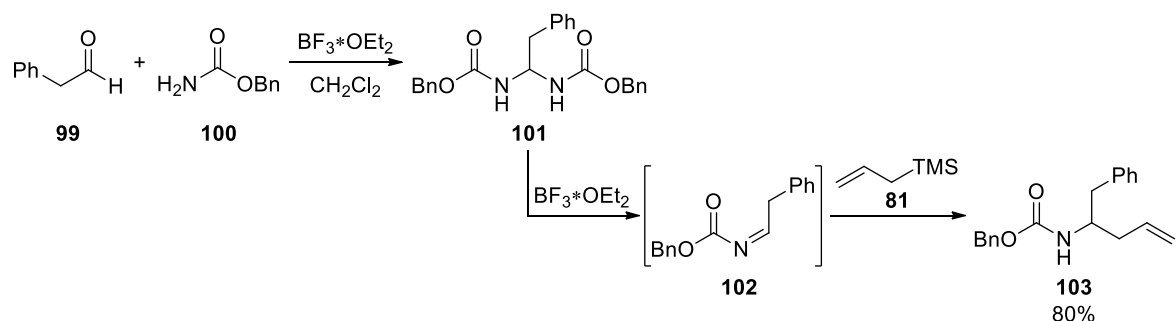
Schema 1-18: Postulierter Mechanismus der Pd-katalysierten 3-Komponentenreaktion von *Arndtsen et al.*^[95]

Eine weitere MCR, basierend auf *N*-Acyliminiumionen bzw. *N*-Acyliminen, stellten *Veenstra* und *Schmid* vor.^[97] Sie setzten in dem Eintopfverfahren Aldehyde (**8**), Carbamate (**97**) und Allyltrimethylsilan (**81**) in Anwesenheit von Bortrifluorid-Diethylether miteinander um und erhielten damit geschützte Homoallylamine (**98**) (Schema 1-19).



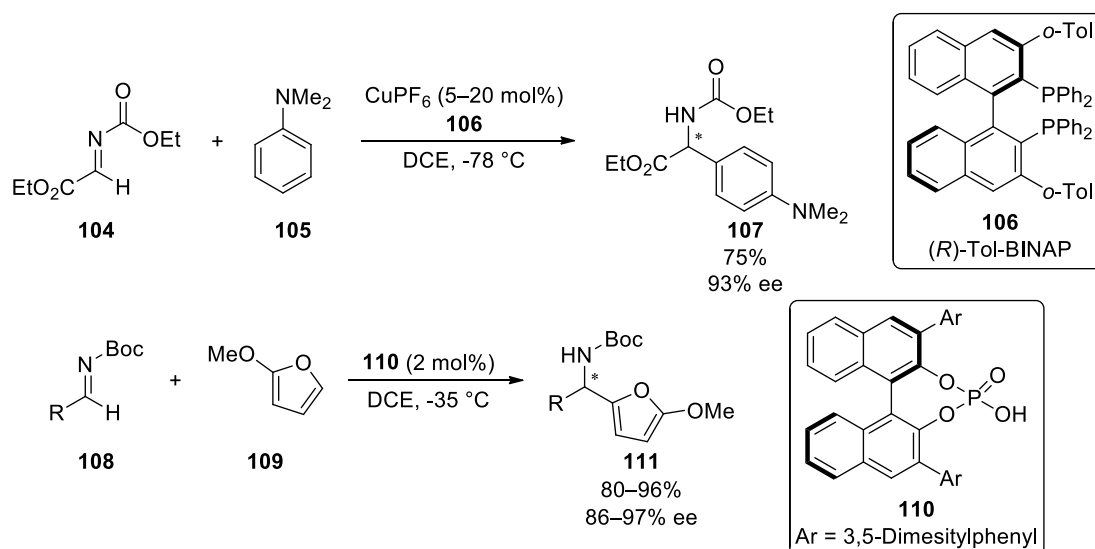
Schema 1-19: MCR mit Aldehyden, Carbamaten und Allyltrimethylsilan in Anwesenheit von Bortrifluorid-Diethylether.^[97]

Veenstra und *Schmid* konnten zeigen, dass kurz nach der Zugabe der Lewis-Säure zur Reaktionsmischung, das entsprechende Bisurethan (**101**) entstand. Die Verwendung von Bisurethanderivaten zur *in situ* Erzeugung von *N*-Acyliminen ist bereits bekannt.^[98] Infolgedessen geht vermutlich das intermediär gebildete *N*-Acylimin (**102**) die nukleophile Addition mit dem Allyltrimethylsilan (**81**) ein (Schema 1-20).



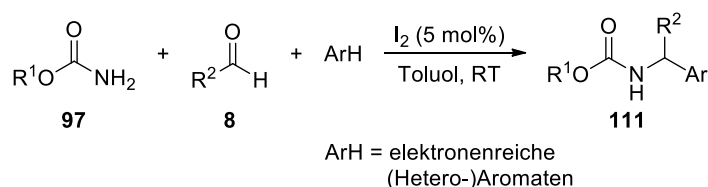
Schema 1-20: Mechanistische Betrachtung der MCR von *Veenstra* und *Schmid*.^[97]

Weitere Reaktionen mit Carbamat-basierten *N*-Acyliminen entwickelten *Jørgensen et al.*^[99] und *Terada et al.*^[100] Allerdings erzeugten sie die entsprechenden Iminderivate nicht *in situ*, sondern setzten diese als vorgeformte, isolierte Substrate (**104**, **108**) ein. Damit gelang ihnen die Umsetzung der *N*-Acyliminderivate mit elektronenreichen Aromaten (**105**, **109**), wobei unter Einsatz chiraler Katalysatoren sogar eine enantioselektive Addition erreicht werden konnte (Schema 1-21).



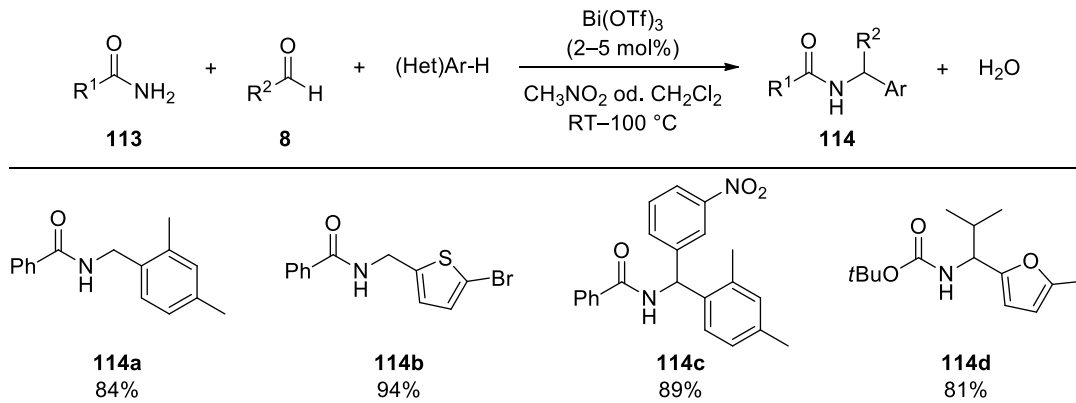
Schema 1-21: Enantioselektive Additionsreaktionen Carbamat-basierter *N*-Acylimine mit elektronenreichen Aromaten.^[99,100]

Jaratjaroonphong et al. beschrieben 2012 eine vergleichbare Iod-katalysierte 3-Komponentenreaktion aus Carbamaten, Aldehyden und elektronenreichen Aromaten (Schema 1-22).^[101]



Schema 1-22: Iod-katalysierte 3-Komponentenreaktion aus Carbamaten, Aldehyden und elektronenreichen Aromaten.^[101]

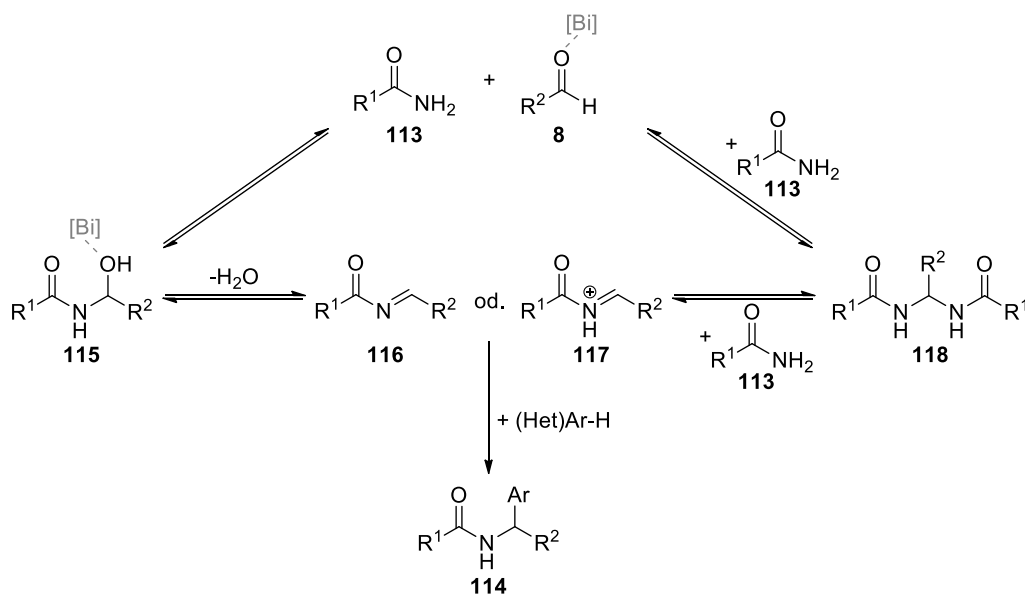
Vor dem Hintergrund der oben genannten Arbeiten entwickelte unsere Gruppe eine Bismuthtriflat-katalysierte 3-Komponenten-Amidoalkylierung.^[102,103] Dabei reagieren verschiedene Amide oder Carbamate (**113**) mit Formaldehyd sowie Alkyl- oder Arylaldehyden (**8**) und elektronenreichen (Hetero-)Aromaten zu den entsprechenden α -substituierten Amiden (**114**) (Schema 1-23).



Schema 1-23: Bi(III)-katalysierte 3-Komponenten-Amidoalkylierung.^[102,103]

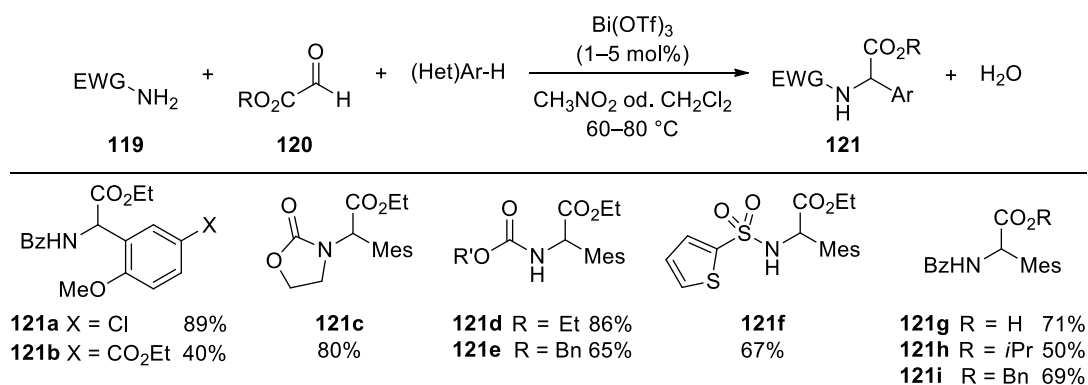
Die Umsetzungen verlaufen bei relativ milden Bedingungen unter dem Einsatz von nur 2–5 mol% des nicht toxischen und nicht kanzerogenen Bi(OTf)_3 ^[104]. Die hochfunktionalisierten Amide werden in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten. Zudem wird als einziges Nebenprodukt lediglich Wasser gebildet. Dies, zusätzlich verbunden mit den allgemeinen, positiven Eigenschaften einer Multikomponentenreaktion hinsichtlich Ökonomie und Ökologie, liefert eine Synthesemethode in Richtung ‚grüner Chemie‘.

Erste mechanistische Untersuchungen ergaben, dass – vergleichbar mit den Arbeiten von *Veenstra* und *Schmid* – eine Bisamid-Spezies (**118**) involviert ist. Diese wurde gezielt aus Amid und Aldehyd hergestellt, isoliert und anschließend mit einem Aromaten umgesetzt. Der Bismuth(III)-Katalysator trägt sehr wahrscheinlich an mehreren Stellen zu einer Erhöhung der Elektrophilie bei und somit lässt sich ein entsprechender Mechanismus, wie in Schema 1-24 dargestellt, postulieren.



Schema 1-24: Postulierter Mechanismus der Bi(III)-katalysierten 3-Komponenten-Amidoalkylierung.

Glyoxylate sind aufgrund ihrer reaktiven Aldehydfunktionalität ebenfalls in der Lage mit Aminen und den weniger nukleophilen Amiden Iminiumionen bzw. *N*-Acyliminiumionen zu bilden.^[105] Daher war es naheliegend auch Glyoxylate und Glyoxalsäure als Aldehyd-Komponente in der beschriebenen Bi(OTf)₃-katalysierten 3-Komponenten-Amidoalkylierung zu testen. Im Rahmen meiner Masterarbeit konnte ich zusammen mit *Schneider* und *Shemet* entsprechende Aminosäurederivate – genauer gesagt α -Arylglycinderivate (**121**) – in guten Ausbeuten und mit breiter Substratvielfalt erhalten (Schema 1-25).^[106]



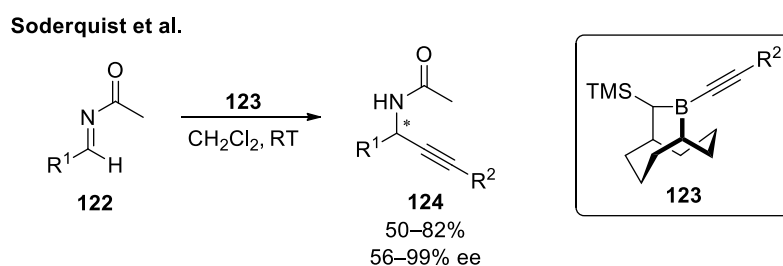
Schema 1-25: Bi(III)-katalysierte 3-Komponenten-Amidoalkylierung mit Ethylglyoxylat als Aldehyd-Komponente.^[106]

Im Arbeitskreis *Manolikakes* konnte in einer späteren Arbeit zudem gezeigt werden, dass bei dieser 3-Komponentenreaktion auch Fe(III) als geeigneter Katalysator eingesetzt werden kann.^[107]

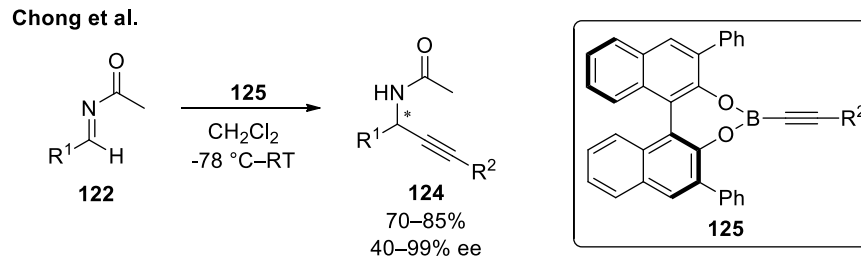
Additionen mit Organoboronverbindungen als Nukleophile

Neben den bereits beschriebenen Beispielen wurden auch Organoboronverbindungen in Additionsreaktionen mit *N*-Acyl- und *N*-Sulfonyliminen eingesetzt.

Die Gruppen von *Soderquist* und *Chong* entwickelten enantioselektive Additionsreaktionen an vorgeformten *N*-Acyliminen (**122**) mit chiralen Alkinboronsäureestern (**123**, **125**) (Schema 1-26 und Schema 1-27).^[108,109]

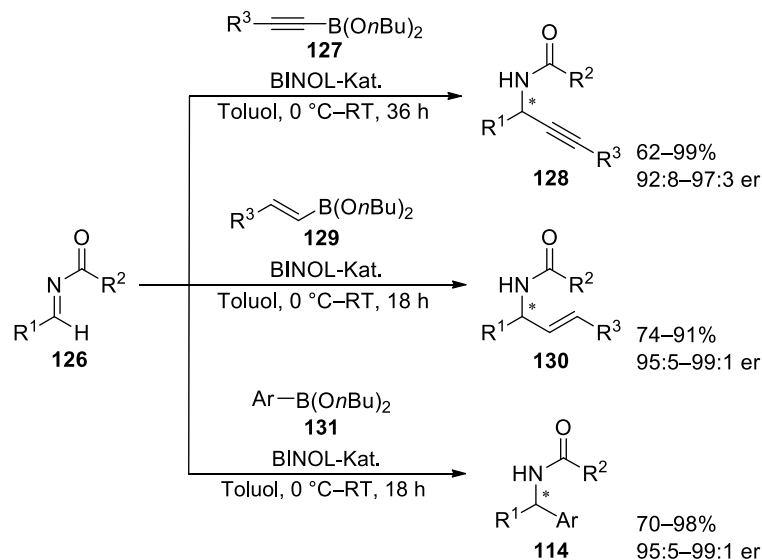


Schema 1-26: Enantioselektive Additionsreaktionen an vorgeformten *N*-Acyliminen mit chiralen Alkinboronsäureestern – *Soderquist et al.*^[108]



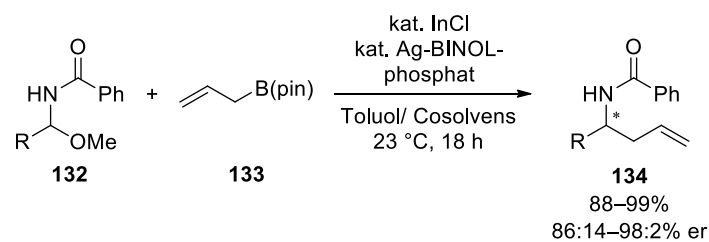
Schema 1-27: Enantioselective Additionsreaktionen an vorgeformten *N*-Acyliminen mit chiralen Alkinboronsäureestern – Chong et al.^[109]

Schaus et al. berichteten, ähnlich zur Reaktion von Chong et al., von einer enantioselectiven Reaktion zwischen *N*-Acyliminen (**126**) und Boronsäureestern (**127**, **129**, **131**) unter Verwendung katalytischer Mengen BINOL (Schema 1-28).^[110,111]



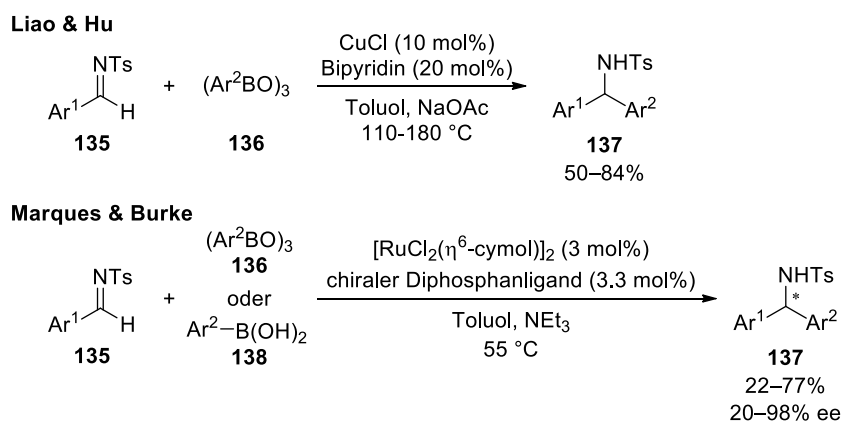
Schema 1-28: Enantioselective Reaktionen zwischen *N*-Acyliminen und Boronsäureestern unter Verwendung katalytischer Mengen BINOL.^[110,111]

Eine andere Variante der katalytischen, nukleophilen Addition von Organoboronen an *N*-Acylimine bzw. *N*-Acyliminiumionen veröffentlichten Kobayashi et al. 2011.^[112] Sie gingen dabei von *N,O*-Aminalen (**132**) als *N*-Acylimin-Vorläufer aus (Schema 1-29).



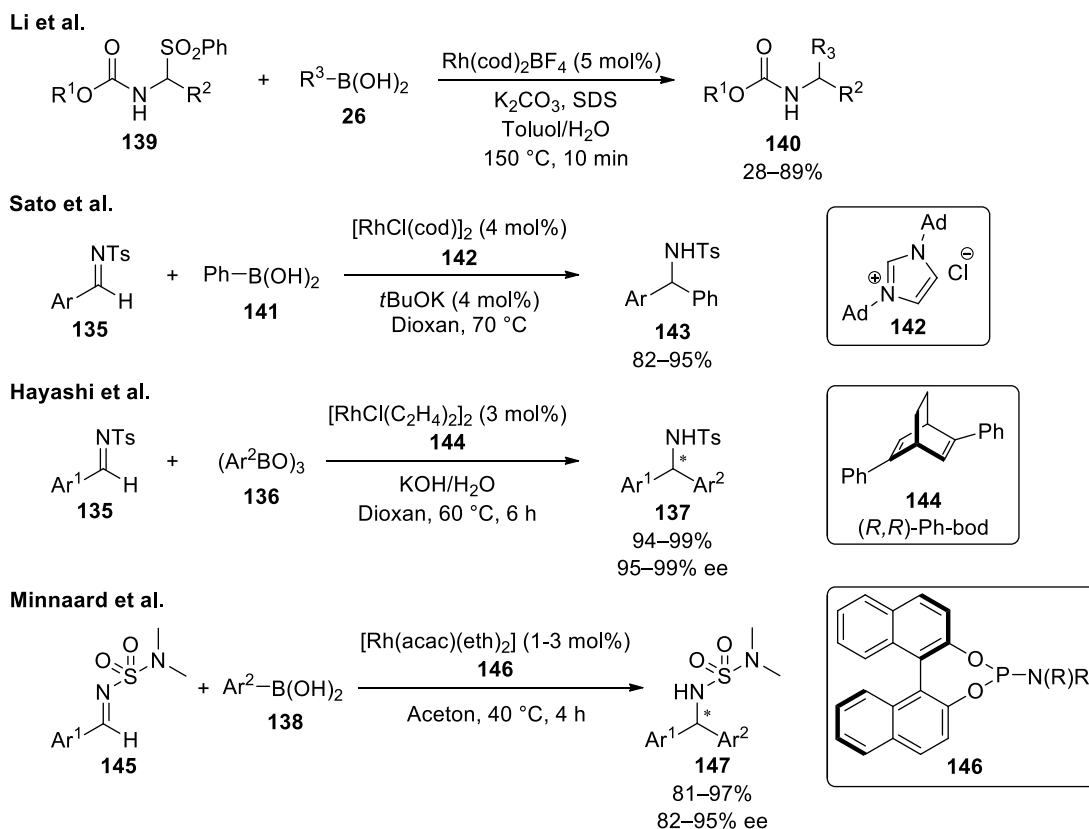
Schema 1-29: Asymmetrische Reaktion von *N,O*-Aminalen und Boronsäureestern unter Verwendung von In(I) und chiralem Ag-BINOL-Phosphat.^[112]

Liao und Hu berichteten von einer Cu-katalysierten Addition von Arylboroxinen (**136**) bzw. Arylboronsäuren (**138**) an N-Tosylarylimine (**135**) und ein Jahr später veröffentlichten Marques und Burke eine vergleichbare asymmetrische Ru-katalysierte Variante (Schema 1-30).^[113,114]



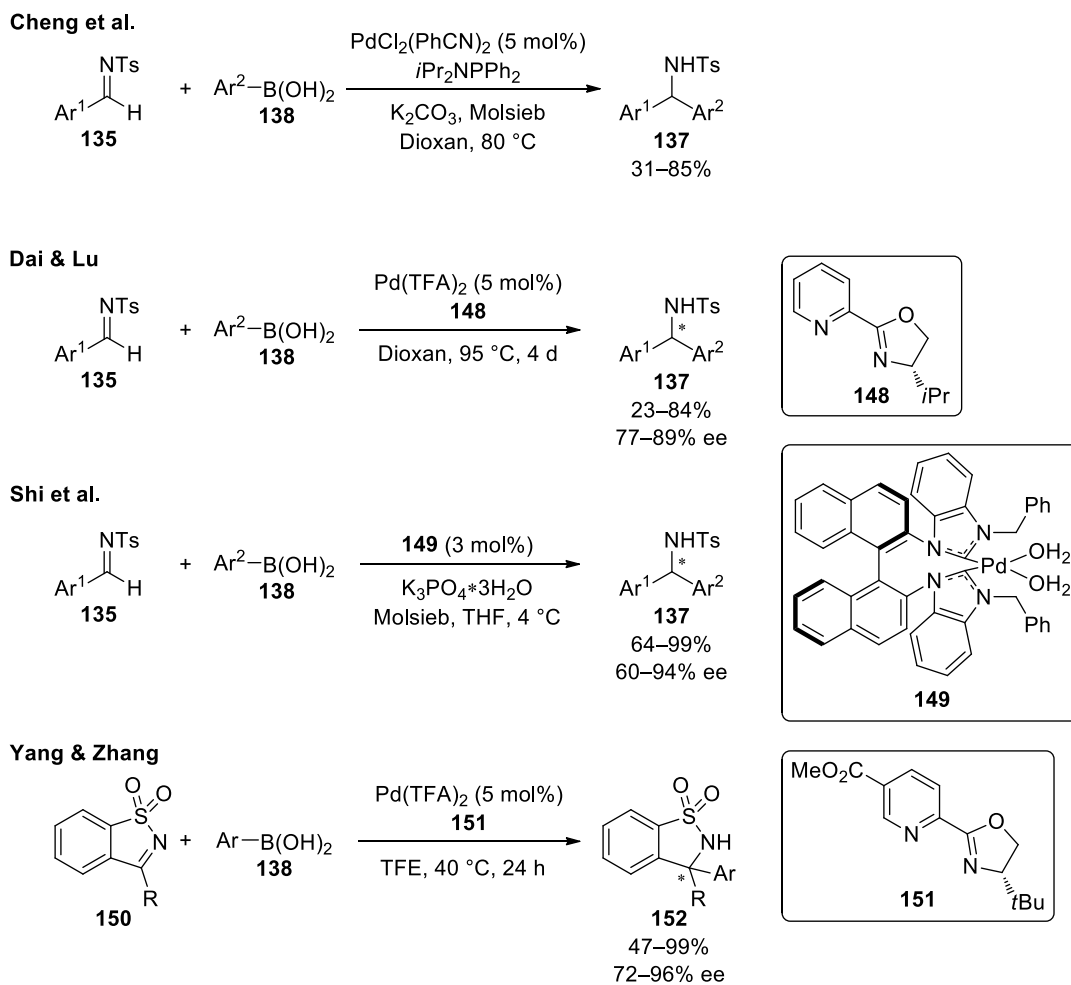
Schema 1-30: Cu-katalysierte Addition von Organoboronverbindungen an N-Tosylimine sowie eine asymmetrische Ru-katalysierte Variante.^[113,114]

Darüber hinaus gibt es Beispiele von Additionsreaktionen an N-Acyl- und N-Sulfonyliminen unter Verwendung von Rh-Katalysatoren, wie in Schema 1-31 gezeigt.^[115–118]



Schema 1-31: Rh-katalysierte Additionsreaktionen von Organoboronverbindungen an N-Acyl- und N-Sulfonylimine.^[115–118]

Pd-katalysierte Additionen von Arylboronsäuren an *N*-Tosylimine wurden ebenfalls beschrieben, sowie eine Variante mit cyclischen Sulfonylketiminen (Schema 1-32).^[119–122]

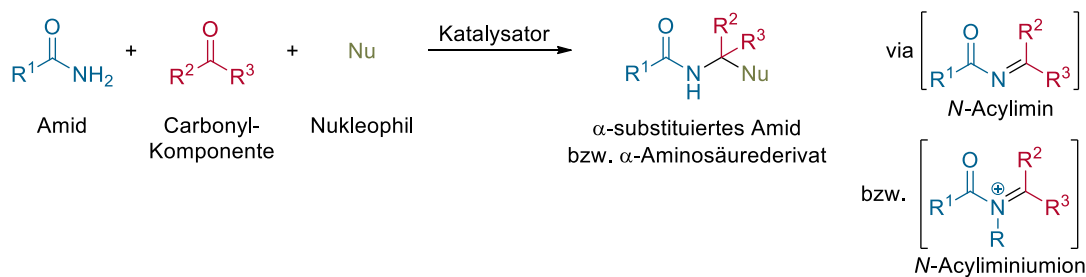


Schema 1-32: Pd-katalysierte Additionsreaktionen von Organoboronverbindungen an *N*-Tosylimine und cyclische Sulfonylketimine.^[119–122]

2 Zielsetzung

2 Zielsetzung

Ziel dieser Dissertation war die Entwicklung neuer *N*-Acylimin-basierter Multi-komponentenreaktionen zur effizienten, nachhaltigen und möglichst auch stereo-selektiven Synthese von strukturell diversen Amin- und α -Aminosäurederivaten (Schema 2-1).



Schema 2-1: *N*-Acylimin-basierte Multikomponentenreaktionen zur Synthese von Amin- und α -Aminosäurederivaten.

Wie in Kapitel 1.3 beschrieben, stellt die Petasis-(Borono-Mannich-)Reaktion eine gute Möglichkeit zur Synthese von α -substituierten Aminen und α -Aminosäurederivaten dar. Allerdings besitzt die klassische Petasis-Reaktion zwei entscheidende Limitierungen. Zum einen ist sie auf aktivierte Aldehyde (wie Glyoxylate) oder auf Aldehyde mit proximaler Lewis-basischer Gruppe zur Aktivierung der Boron-Komponente (meist eine freie Hydroxygruppe, wie bei α -Hydroxyaldehyden und Salicylaldehyden) beschränkt. Zum anderen erfolgt eine gute Umsetzung in der Regel nur mit elektronenreichen Alkynyl-, Vinyl- oder (Hetero-)Arylboronreagenzien. Jedoch sind Organoboronsäuren aufgrund ihrer bereits genannten positiven Eigenschaften (siehe Kapitel 1.3) attraktive Synthesereagenzien und liefern mit ihrem metallorganischen Charakter ein vielseitiges Substratspektrum. Des Weiteren sind mit ihnen Übergangsmetall-katalysierte Additionsreaktionen möglich, was wiederum einen guten Ansatzpunkt zur Einführung stereoselektiver Kontrolle bietet (siehe Kapitel 1.4.2.1). Dementsprechend sollte im Rahmen dieser Doktorarbeit eine neue 3-Komponentenreaktion mit Organoboronsäuren zur Synthese von Amin- und α -Aminosäurederivaten entwickelt werden. Im Gegensatz zur klassischen Petasis-Reaktion sollte diese neue MCR eine möglichst große Substratbreite hinsichtlich der Aldehyd-Komponente aufweisen und im besten Fall auch unter

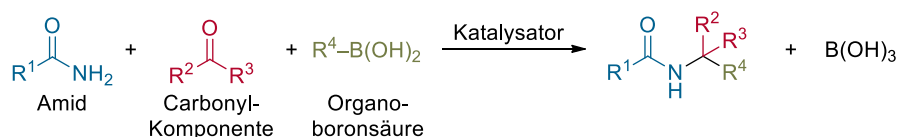
Verwendung elektronenarmer Boronsäuren verlaufen. Aufgrund dessen und der bisherigen Erfahrungen im Arbeitskreis *Manolikakes* mit *N*-Acylimin-basierten Multikomponentenreaktionen sollte bei der Entwicklung der neuen Boronsäure-basierten 3-Komponentenreaktion anstelle von Aminen von Amidien in Kombination mit entsprechender Lewis-Säure-Katalyse ausgegangen werden (Schema 2-2, Punkt 1).

Darüber hinaus sollte in der Petasis-ähnlichen 3-Komponentenreaktion nicht nur der Substratbereich in Bezug auf die Aldehyd- und Organoboron-Komponente erweitert, sondern vor allem auch eine enantioselektive Variante entwickelt werden (Schema 2-2, Punkt 2).

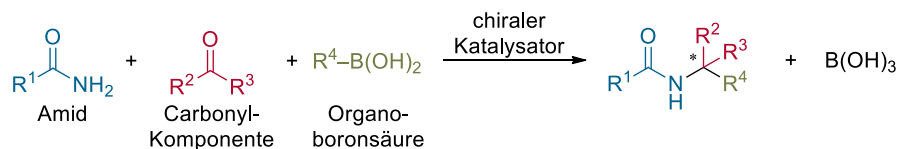
Ökonomisch und ökologisch gesehen hat die Reaktionsführung über Organoboronverbindungen allerdings zwei entscheidende Nachteile: Einerseits ist man auf die Benutzung vorfunktionalisierter Boronsäuren beschränkt, andererseits werden bei der Reaktion borhaltige Abfälle erzeugt. Daher sollten im Rahmen der Dissertation auch Prozesse untersucht werden, bei denen hinsichtlich der Atom-Ökonomie keine unnötig vorfunktionalisierten Startmaterialien eingesetzt werden und bei denen somit keine oder nur ökologisch vollkommen unbedenkliche Nebenprodukte entstehen. Es sollte eine entsprechende 3-Komponentenreaktion auf der Basis Übergangsmetall-katalysierter C–H-Aktivierung entwickelt werden, womit die nukleophilen Organometallkomplexe aus weniger vorfunktionalisierten Edukten generiert werden könnten (Schema 2-2, Punkt 3).

Die angestrebten Ziele lassen sich unter den drei folgenden Punkten in Schema 2-2 zusammenfassen:

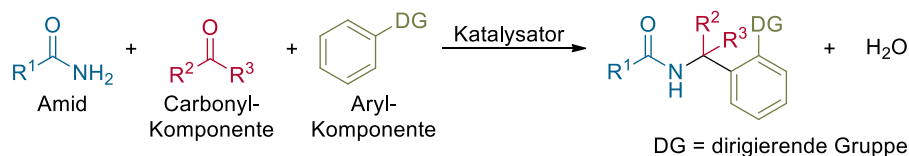
1. *N*-Acylimin-basierte 3-Komponentenreaktion mit Organoboronsäuren als Nucleophil



2. enantioselektive Variante



3. *N*-Acylimin-basierte 3-Komponentenreaktion via C–H-Aktivierung



Schema 2-2: Zielsetzung der Dissertation.

3 Ergebnisse und Diskussion

| | |
|---|-----------|
| 3.1 Kumulativer Teil | 67 |
| 3.1.1 Publikation: "A Lewis Acid Palladium(II)-Catalyzed Three-Component Synthesis of α -Substituted Amides" | 67 |
| 3.1.2 Publikation: "Palladium-Catalyzed Enantioselective Three-Component Synthesis of α -Substituted Amines" | 77 |
| 3.1.3 Publikation: "A Palladium-Catalyzed Three-Component Synthesis of Arylmethylsulfonamides" | 83 |
| 3.1.4 Publikation: "3-Component synthesis of α -substituted sulfonamides via Brønsted acid-catalyzed C(sp ³)-H bond functionalization of 2-alkylazaarenes" | 87 |
| 3.2 Bisher unveröffentlichte Ergebnisse | 92 |
| 3.2.1 „Palladium-katalysierte, enantioselektive 3-Komponentensynthese von α -Arylglycinen“ | 92 |

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Kumulativer Teil

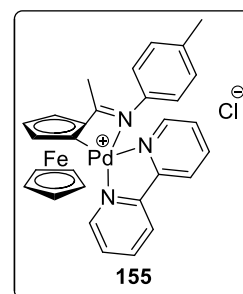
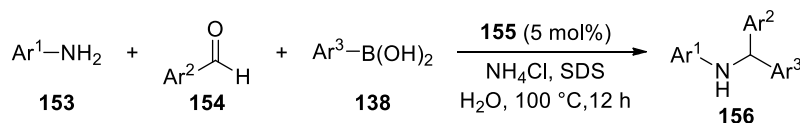
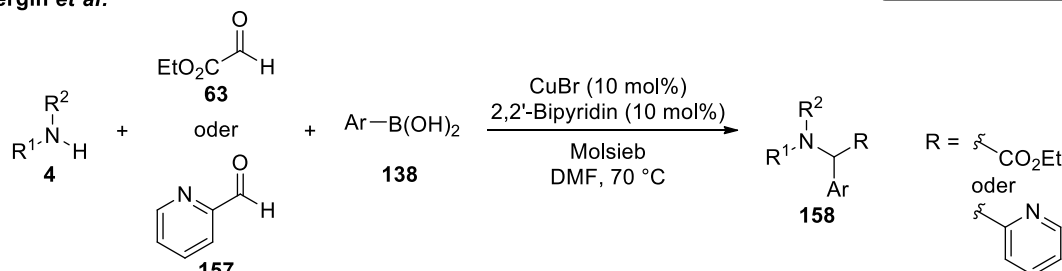
3.1.1 Publikation: “A Lewis Acid Palladium(II)-Catalyzed Three-Component Synthesis of α -Substituted Amides”

Die hier vorgestellten Ergebnisse der „Lewis-Säure/Palladium(II)-katalysierten 3-Komponentensynthese von α -substituierten Amiden“ sind bereits veröffentlicht. Die Publikation (T. B., G. M., *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6046) ist in Anhang A abgebildet und wird in diesem Kapitel im Kontext der gesamten Dissertation zusammengefasst wiedergegeben.

Einführung

Die in Kapitel 1.3 vorgestellte Petasis-Reaktion (auch Borono-Mannich-Reaktion) führt als 3-Komponentenreaktion zwischen Aminen, Aldehyden und Organoboronreagenzien zu vielfältigen, stickstoffhaltigen Produkten. Aufgrund der weiteren synthetischen Verwendbarkeit und häufig auch biologischen Aktivität der erhaltenen Petasis-Produkte, der Stärken einer MCR (wie Atom-Ökonomie, effiziente Bindungsbildung, schneller Zugang zu struktureller Diversität) und aufgrund der Vorzüge von Organoboronverbindungen hinsichtlich Verfügbarkeit, Stabilität und Toxizität wurde die Petasis-Reaktion zu einer wichtigen Methode in der organischen Synthese. Wie bereits erwähnt ist die Petasis-Reaktion jedoch in Bezug auf die Aldehyd-Komponente stark eingeschränkt. Es können in der Regel nur aktivierte Aldehyde (wie Glyoxylate) oder Aldehyde mit proximaler Lewis-basischer Gruppe (meist eine freie Hydroxygruppe wie im Fall von α -Hydroxyaldehyden und Salicylaldehyden) verwendet werden. Darüber hinaus führt im Allgemeinen lediglich die Verwendung von elektronenreichen Alkynyl-, Vinyl- oder (Hetero-)Arylborenreagenzien zum gewünschten Produkt.

Wu et al. sowie *Bergin et al.* versuchten diese Limitierungen mit ihren Übergangsmetall-katalysierten Varianten einer Petasis-Reaktion zu überwinden (Schema 3-1).^[123,124]

Wu *et al.*Bergin *et al.*

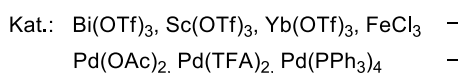
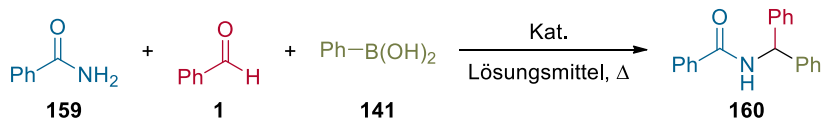
Schema 3-1: Übergangsmetall-katalysierte Varianten einer Petasis-ähnlichen 3-Komponentenreaktion.^[123,124]

Des Weiteren gibt es einige Beispiele Übergangsmetall-katalysierter Additionen von Arylboronsäuren an vorgeformte Imine oder Iminvorläufer.^[125] Die bisher beschriebenen Ansätze der nukleophilen Aktivierung von Organoboronreagenzien mit Übergangsmetall-Katalysatoren führen zu einer etwas größeren Flexibilität hinsichtlich der Wahl der Edukte. Jedoch existieren bei diesen Beispielen weiterhin einige Limitierungen in Bezug auf die exakte Natur des Aldehyds oder der Arylboronsäure.

Basierend auf den bereits im Arbeitskreis *Manolikakes* entwickelten MCRs via *N*-Acyliminen und den bisher in der Literatur beschriebenen Beispielen der nukleophilen Addition von Organoboronreagenzien an vorgeformte *N*-Acyl- bzw. *N*-Sulfonylimine oder an entsprechende Vorläufer-Moleküle (siehe Kapitel 1.3.3) sollte im Rahmen dieser Doktorarbeit eine *N*-Acylimin-basierte Variante der Petasis-Reaktion entwickelt werden. Durch die erhöhte Nukleophilie der *N*-Acylimine und durch den Einsatz eines Säure- oder Übergangsmetall-Katalysators erhoffen wir, eine größere Substratbreite und somit eine vielseitige, Petasis-ähnliche 3-Komponentenreaktion zu erreichen.

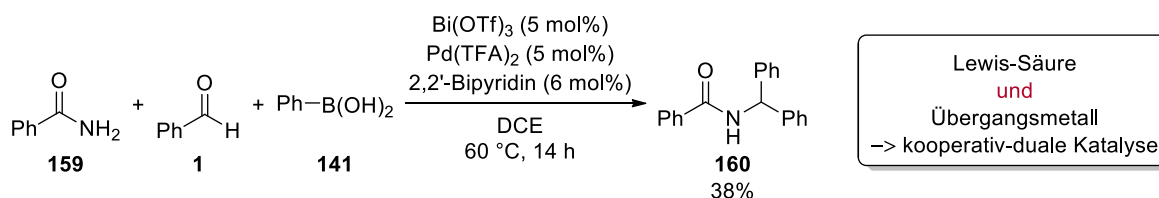
Anfängliche Untersuchungen und Optimierung

Im Laufe meiner Masterarbeit machte ich erste Untersuchungen hinsichtlich einer Petasis-ähnlichen 3-Komponentenreaktion via *N*-Acyliminen. Dabei wurde die Umsetzung zwischen Benzamid (**159**), Benzaldehyd (**1**) und Phenylboronsäure (**141**) als Ausgangsreaktion gewählt. Allerdings konnte keine Produktbildung unter Verwendung unterschiedlicher Brønsted- oder Lewis-Säuren bzw. mittels Übergangmetallkatalysator beobachtet werden (Schema 3-2).



Schema 3-2: Entwicklung einer *N*-Acylimin-basierten, Petasis-ähnlichen 3-Komponentenreaktion.

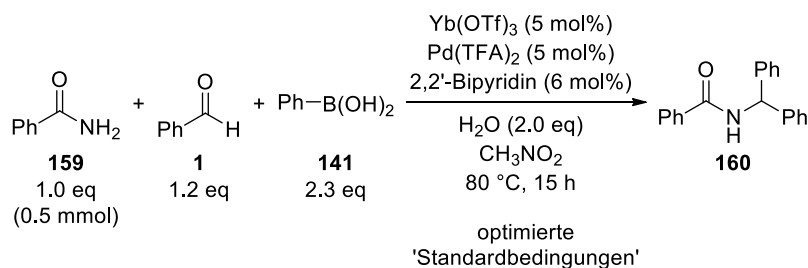
Wir gingen davon aus, dass für die *in situ* Bildung des reaktiven *N*-Acylimins eine Säure benötigt wird. Zusätzlich nahmen wir an, dass ein Palladium-Katalysator für die Addition der Boronsäure an die *in situ* gebildete Imin-Spezies nötig ist. Daher kam die Idee beides zu kombinieren – Säure- und Übergangsmetall-Katalyse. Durch den Einsatz von Bi(OTf)₃ und Pd(II) in Kombination mit 2,2'-Bipyridin konnte sodann tatsächlich das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 38% erhalten werden (Schema 3-3).



Schema 3-3: Neue Lewis-Säure/Palladium-katalysierte 3-Komponentenreaktion.

Aufbauend auf den erhaltenen Resultaten während meiner Masterarbeit erfolgte im Zuge der Doktorarbeit die Optimierung der neuen Lewis-Säure/Palladium-katalysierten 3-Komponentenreaktion (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Einfluss der Reaktionsparameter in Bezug auf die neue Lewis-Säure/Palladium-katalysierte 3-Komponentensynthese von α -substituierten Amiden.



| Nr. | Abweichungen von den ‚Standardbedingungen‘ | Ausbeute [%] ^a |
|-----|--|---------------------------|
| 1 | keine | 86 |
| 2 | andere Lewis-Säure (wie Bi(OTf) ₃ , Sc(OTf) ₃ , Cu(OTf) ₂) | 60–82 |
| 3 | ohne H ₂ O | <10 |
| 4 | ohne H ₂ O und mit Yb(OTf) ₃ -Hydrat anstelle von Yb(OTf) ₃ | 83 |

Fortsetzung Tabelle 3-1

| | | |
|----|--|----|
| 5 | Pd(OAc) ₂ anstelle von Pd(TFA) ₂ | 50 |
| 6 | Pd(PPh ₃) ₄ anstelle von Pd(TFA) ₂ | — |
| 7 | 60 °C anstelle von 80 °C | 76 |
| 8 | 100 °C anstelle von 80 °C | 78 |
| 9 | Dichlorethan anstelle von Nitromethan | 84 |
| 10 | 1.2 eq PhB(OH) ₂ anstelle von 2.3 eq | 55 |
| 11 | PhB(pin) (2.3 eq) anstelle von PhB(OH) ₂ | — |
| 12 | PhBF ₃ K (2.3 eq) anstelle von PhB(OH) ₂ | — |

^a Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung.

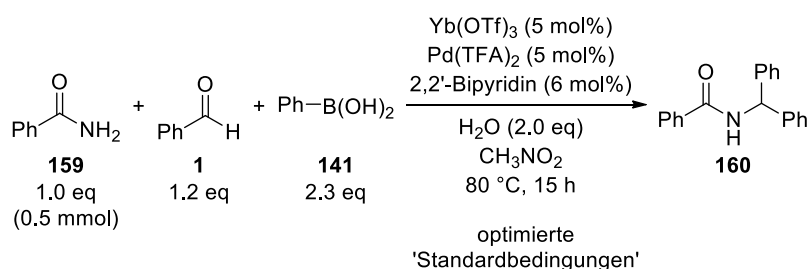
Durch die Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Produkt **160** schließlich mit einer Ausbeute von 86% isoliert werden (Tabelle 3-1, Nr. 1). Dabei wurde Yb(OTf)₃ in Kombination mit Pd(TFA)₂ und 2,2'-Bipyridin verwendet. Auch andere Lewis-Säuren katalysieren diese Reaktion (Tabelle 3-1, Nr. 2), jedoch wurden mit Yb(OTf)₃ die höchsten und am besten reproduzierbaren Resultate erzielt. Interessanterweise sind geringe Mengen an Wasser (0.4–2.0 eq) nötig, um bei der Reaktion hohe Ausbeuten zu erhalten, wobei die Menge in vorhandenem Yb(OTf)₃-Hydrat bereits ausreicht (Tabelle 3-1, Nr. 3 und 4). Pd(OAc)₂ anstelle von Pd(TFA)₂ führte lediglich zu einer moderaten Ausbeute von 50% (Tabelle 3-1, Nr. 5). Die Verwendung einer Pd(0)-Spezies, wie Pd(PPh₃)₄, war generell ineffektiv. Die Variation der Reaktionstemperatur zeigte, dass eine Temperatur von 80 °C benötigt wird, um eine entsprechend hohe Ausbeute zu erzielen (Tabelle 3-1, Nr. 7 und 8). Bei der Variation der Lösungsmittel ergab Dichlorethan eine vergleichbare Ausbeute des α -substituierten Amid-Produkts (Tabelle 3-1, Nr. 9). Hinsichtlich der Menge an Arylboronsäure führte der Einsatz von weniger als 2.3 eq zu einer Verringerung der Ausbeute (Tabelle 3-1, Nr. 10). Andere Arylboronreagenzien, wie Pinakolester und Trifluoroborat, ließen keine Umsetzung beobachten (Tabelle 3-1, Nr. 11 und 12).

Mechanistische Betrachtungen

Eine Reaktionsführung ohne die Lewis-Säure Yb(OTf)₃, das Übergangsmetall-Salz Pd(TFA)₂ oder den Liganden 2,2'-Bipyridin ergab kein Produkt (Tabelle 3-2, Nr. 2–4). Darüber hinaus sinkt die Ausbeute, wie bereits erwähnt, dramatisch bei der Abwesenheit von Wasser (Tabelle 3-2, Nr. 5). Da Wasser somit eine entscheidende Rolle bei der Reaktion spielt und aus der Literatur bekannt ist, dass Metalltriflate zu TfOH hydrolysieren, untersuchten wir eine mögliche Katalyse durch eine *in situ* gebildete

Brønsted-Säure.^[126,127] Ohne Wasser, aber bei direkter Zugabe von TfOH zur Reaktionsmischung konnte das Produkt **160** in vergleichbarer Ausbeute isoliert werden (Tabelle 3-2, Nr. 6). Damit war es denkbar, dass eine reine Brønsted-Säure-Katalyse vorliegt und die Lewis-Säure nicht direkt notwendig ist. Daher wurde die Reaktion mit TfOH anstelle von Yb(OTf)₃ durchgeführt, allerdings erhielten wir dabei nur Benzhydrol (**161**) – das direkte Additionsprodukt von Phenylboronsäure an Benzaldehyd (Tabelle 3-2, Nr. 7). Dieses Resultat belegt, dass die Lewis-Säure entscheidend für eine Umsetzung zum gewünschten Amidprodukt **160** ist. Jedoch ist davon auszugehen, dass die *in situ* erzeugte Brønsted-Säure ebenfalls eine Rolle in dem Katalyse-Mechanismus spielt, da in der Anwesenheit eines sogenannten ‚Protonenfängers‘^[126] keine Umsetzung mehr erfolgte (Tabelle 3-2, Nr. 8).

Tabelle 3-2: Mechanistische Betrachtungen hinsichtlich der neuen Lewis-Säure/Palladium-katalysierten 3-Komponentensynthese von α -substituierten Amiden.

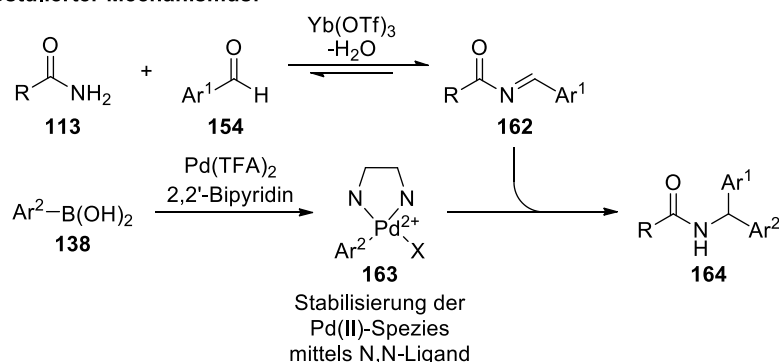


| Nr. | Abweichungen von den ‚Standardbedingungen‘ | Ausbeute [%] ^a |
|-----|---|---------------------------|
| 1 | keine | 86 |
| 2 | ohne Yb(OTf) ₃ | – |
| 3 | ohne Pd(TFA) ₂ | – |
| 4 | ohne 2,2'-Bipyridin | – |
| 5 | ohne H ₂ O | <10 |
| 6 | ohne H ₂ O und mit TfOH (5 mol%) | 86 |
| 7 | TfOH anstelle von Yb(OTf) ₃ | – |
| | | |
| 8 | mit 2,6-Di- <i>tert</i> -butylpyridin (10 mol%) | – |
| | | |

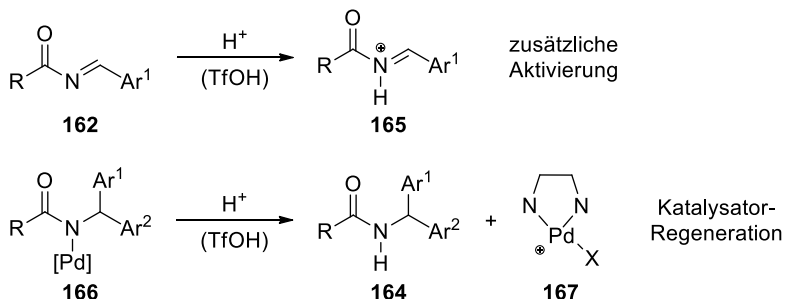
^a Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung.

Auf der Basis dieser Erkenntnisse lässt sich ein Mechanismus wie folgt formulieren: die Lewis-Säure katalysiert die Bildung des *N*-Acylimins (**162**), während der Palladium-katalysator mit der Arylboronsäure einen nukleophilen Arylpalladium-Komplex (**163**) bildet – das *N*-Acylimin und die Arylpalladium-Spezies können darauffolgend miteinander zum entsprechenden Produkt **164** reagieren. Die Rolle des Wassers oder vielmehr der *in situ* generierten Protonen lässt sich zum einen in einer zusätzlichen Aktivierung des *N*-Acylimins vermuten und/oder zum anderen in der Regeneration des Palladium-Katalysators (Schema 3-4). Zur genaueren Aufklärung des Reaktionsmechanismus bedarf es weiterer Untersuchungen.

Postulierter Mechanismus:



Rolle des H₂O bzw. der *in situ* generierten H⁺-Ionen:

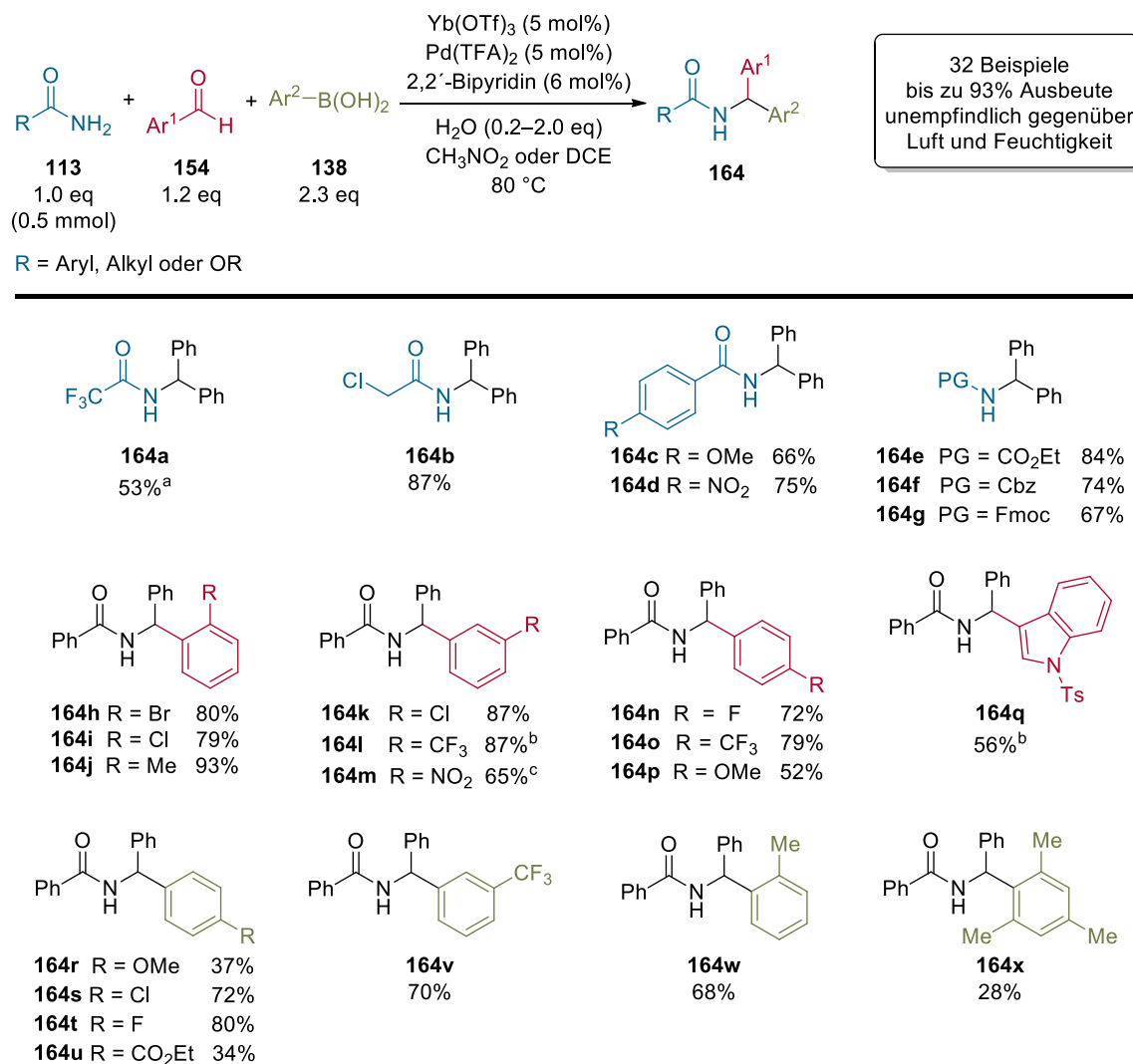


Schema 3-4: Postulierter Mechanismus der neuen Lewis-Säure/Palladium-katalysierten 3-Komponentenreaktion.

Substratbereich und Limitierungen

Basierend auf den optimierten Reaktionsbedingungen wurde der Substratbereich und die Limitierungen der neuen Synthesemethode untersucht (Schema 3-5). Reaktionen mit verschiedenen Alkylamiden funktionierten gut und ergaben die gewünschten Produkte (**164a** und **164b**) in 53–87% Ausbeute. Sowohl elektronenreiche als -arme Arylamide waren mit der Methode kompatibel (**164c** und **164d**). Darüber hinaus konnten auch Carbamate als Amid-Komponente verwendet werden (**164e–164g**). Bei der Aldehyd-Komponente ergaben Arylaldehyde mit Halogen- oder Trifluormethan-Substituenten in

ortho-, *meta*- oder *para*-Position die entsprechenden Produkte (**164h–164l**, **164n** und **164o**) in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten. Ebenso waren elektronenreiche als -arme Arylaldehyde einsetzbar (**164m** und **164p**), allerdings führten elektronenreiche, wie *p*-Methoxybenzaldehyd, nur zu moderaten Ausbeuten. Wichtiger jedoch, *N*-heteroaromatische Aldehyde konnten zum entsprechenden Produkt **164** umgesetzt werden, wobei moderate Ausbeuten erzielt wurden (**164q**). Im Falle der Boronsäure-Komponente erfolgte sowohl mit stark elektronenreichen als auch -armen Arylboronsäuren die Umsetzung zum Amid-Produkt (**164r–164x**). Selbst wenn die Ausbeute gering ist, ist dies nach bestem Wissen das erste Beispiel einer Petasis-ähnlichen Reaktion mit einer elektronenarmen Arylboronsäure (**164u**). Halogenierte oder *ortho*-substituierte Arylboronsäuren führten zu guten bis sehr guten Ausbeuten. Nur im Falle der sterisch stark gehinderten di-*ortho*-substituierten Mesitylboronsäure wurde eine geringere Ausbeute erhalten (**164x**).

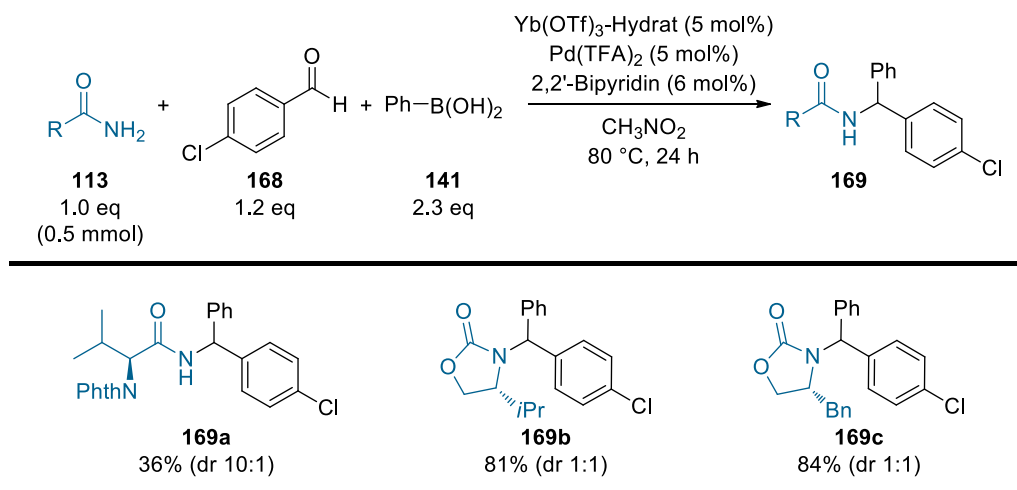


Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung.

^a Mit 2.0 eq Amid und 1.0 eq Aldehyd. ^b Mit 6 mol% 4,4'-Dinitro-2,2'-bipyridin als Ligand. ^c Mit 10 mol% Yb(OTf)₃.

Schema 3-5: Substratbereich der neuen Lewis-Säure/Palladium-katalysierten 3-Komponentenreaktion.

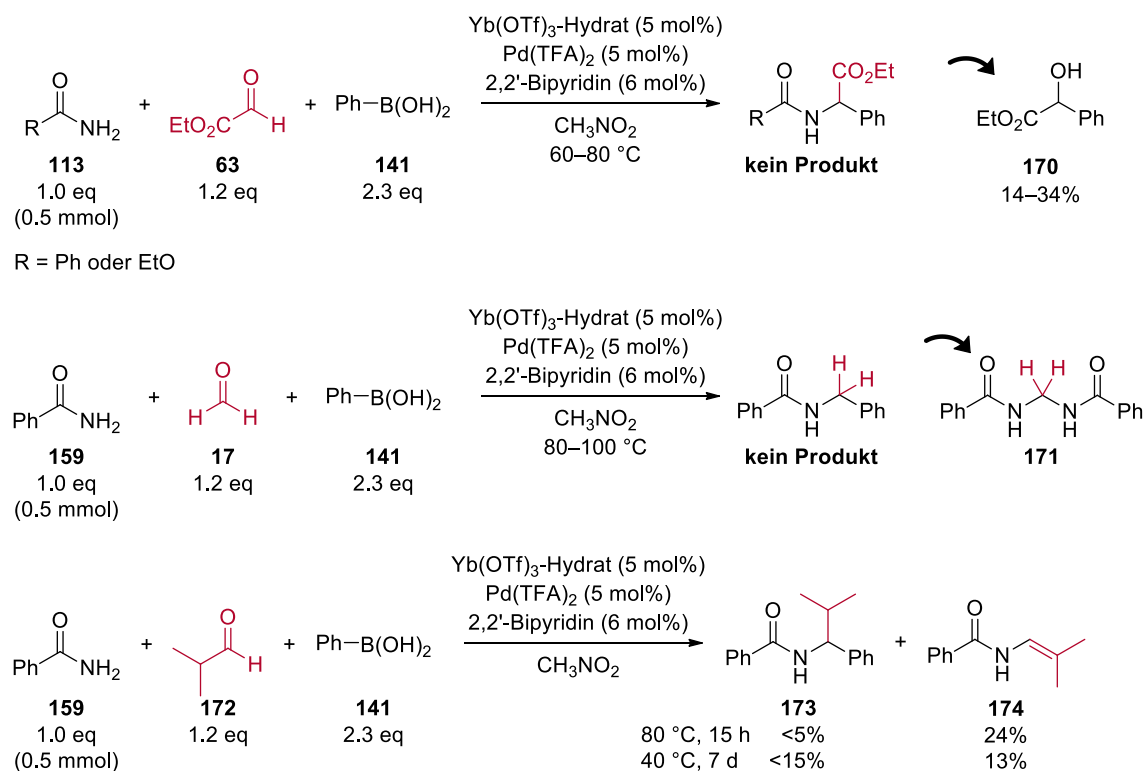
Neben den bereits erwähnten Amiden wurden auch chirale Amide in der neuen Lewis-Säure/Palladium-katalysierten 3-Komponentenreaktion untersucht (Schema 3-6). Die Verwendung von (*S*)-2-(1,3-Dioxisoindolin-2-yl)-3-methylbutanamid ergab zwar das gewünschte Produkt **169a** in einem Diastereomerenverhältnis von 10:1, jedoch nur in geringer Ausbeute. (*R*)-4-Isopropyl- und (*R*)-4-Benzylloxazolidin-2-on lieferten das entsprechende Produkt **169b** bzw. **169c** in guten Ausbeuten, aber ohne Diastereomerenüberschuss.



Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung.

Schema 3-6: Verwendung chiraler Amide in der neuen Lewis-Säure/Palladium-katalysierten 3-Komponentenreaktion.

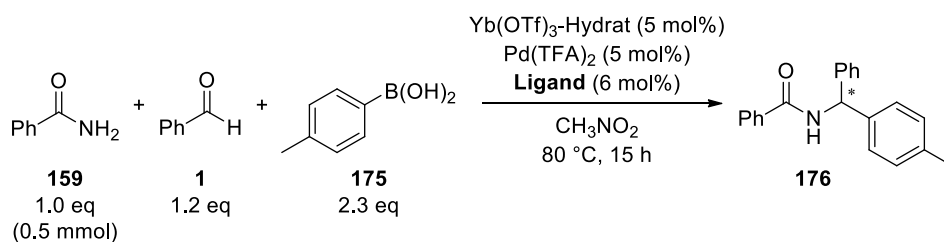
Über die eingesetzten Arylaldehyde hinaus wurden zusätzlich weitere Aldehyde untersucht (Schema 3-7). Im Falle von Ethylglyoxylat (**63**) konnte das entsprechende MCR-Produkt nicht erhalten werden. Stattdessen wurde das einfache Additionsprodukt aus Ethylglyoxylat und der Phenylboronsäure (**170**) mit bis zu 34% Ausbeute isoliert. Bei der Verwendung von Paraformaldehyd (**17**) ließ sich lediglich die Bildung des Bisurethans **171** beobachten, jedoch keine weitere Umsetzung zum gewünschten Produkt. *N*-Acylimine, welche ausgehend von Alkylaldehyden erhalten werden, können zur entsprechenden Enamid-Form tautomerisieren. Diese Tautomerisierung zum stabileren Enamid geschieht immer dann, wenn die *N*-Acylimin-Spezies nicht schnell genug durch die Reaktion mit einer nukleophilen Verbindung abgefangen wird, und hängt von den Reaktionsbedingungen sowie der Substratstruktur ab. Bei unserer neuen kooperativ-dual katalysierten Methode mit Alkylaldehyden, wie Isopropylaldehyd (**172**), wurde leider die beschriebene Enamid-Bildung beobachtet. Eine Verringerung der Reaktionstemperatur auf 40 °C erhöhte zwar den Anteil des gewünschten MCR-Produkts **173**, allerdings ergab sich immer noch ein Produktgemisch aus MCR-Produkt (**173**) und Enamid (**174**) im Verhältnis von ungefähr 1:1. Überdies verlief die Umsetzung generell nur in sehr geringer Ausbeute.



Schema 3-7: Limitierungen bezüglich der Aldehyd-Komponente.

Da bei der Entwicklung neuer Synthesemethoden eine enantioselektive Variante zur selektiven Einführung chiraler Zentren in das entsprechende Produkt stets von großem Interesse ist, untersuchten wir den Einsatz chiraler Liganden (Tabelle 3-3). In Anlehnung an 2,2'-Bipyridin wurden unterschiedliche chirale *N,N*-Liganden eingesetzt. Chirale Pyridin-Dihydrooxazol-Liganden (**177**) lieferten Produkt **176** zwar mit einer Ausbeute von bis zu 77%, allerdings als racemisches Gemisch (Tabelle 3-3, Nr. 1). Reaktionen mit verschiedenen substituierten, chiralen Propandiyl-*bis*-dihydrooxazolen (**178**) führten ebenfalls zum gewünschten Produkt, aber auch hierbei ließ sich kein Enantiomerenüberschuss feststellen (Tabelle 3-3, Nr. 2). Unter Verwendung chiraler Tetrahydrobioxazole (**179**) konnte keine Produktbildung beobachtet werden (Tabelle 3-3, Nr. 3). Aufgrund dessen, dass der Einsatz chiraler *N,N*-Liganden anstelle von 2,2'-Bipyridin nicht zu einer enantioselektiven Umsetzung führte, ergab sich die Idee eine chirale Induktion eventuell über die Lewis-Säure vermittelt zu können. In Anlehnung an die in der Literatur beschriebenen, asymmetrischen Reaktionen mittels trivalenten Lanthanid-Ionen mit chiralen Binaphthylphosphat-Liganden,^[128] wurde zum einen die Umsetzung unter zusätzlicher Zugabe der chiralen Binaphthylphosphorsäure **180** untersucht (Tabelle 3-3, Nr. 4) und zum anderen die Reaktion mit einem chiralen $\text{In}[(R)\text{-BNP}]_3$ -Komplex anstelle von Yb(OTf)_3 -Hydrat durchgeführt (Tabelle 3-3, Nr. 5). In beiden Fälle konnte zwar das MCR-Produkt mit einer Ausbeute von ungefähr 70% erhalten werden, jedoch ohne Enantiomerenüberschuss.

Tabelle 3-3: Versuche hinsichtlich einer enantioselektiven Variante.



| Nr. | Ligand | Ausbeute [%] ^a | ee [%] ^b |
|-----|--|---------------------------|---------------------|
| 1 | 177 R = <i>i</i> Pr, <i>t</i> Bu, Ph | 20–77 | – |
| 2 | 178 R = <i>i</i> Pr, <i>t</i> Bu, Ph, Bn | 24–56 | – |
| 3 | 179 R = <i>i</i> Pr, Ph | – | – |
| 4 | 2,2'-Bipyridin + zusätzlich 5 mol% 180 180 | 71 | – |
| 5 | 2,2'-Bipyridin + 5 mol% In[(<i>R</i>)-BNP] ₃ anstelle von Yb(OTf) ₃ -Hydrat BNP = 4-Cl-(C ₆ H ₄) | 69 | – |

^a Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^b Enantiomerenüberschuss – bestimmt mittels chiraler HPLC-Analyse.

Zusammenfassend besitzt die neue Lewis-Säure/Palladium-katalysierte ‚Amid‘-Version der Petasis-Reaktion eine große Substratbreite und ist einfach durchzuführen – ein Ausschluss von Luft oder Feuchtigkeit ist nicht notwendig. Jedoch sind drei Limitierungen dieser Methode offensichtlich: 1. kann keine Diastereoselektivität unter Verwendung chiraler Amide erzielt werden, 2. ist die Reaktion auf Arylaldehyde beschränkt und 3. konnte keine enantioselektive Version entwickelt werden (Abbildung 3-1).

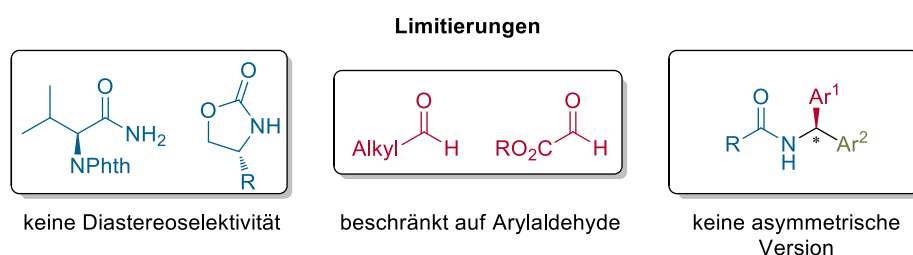


Abbildung 3-1: Limitierungen der neuen Lewis-Säure/Palladium-katalysierten 3-Komponentenreaktion.

3.1.2 Publikation: „Palladium-Catalyzed Enantioselective Three-Component Synthesis of α -Substituted Amines”

Die hier vorgestellten Ergebnisse der „Palladium-katalysierten, enantioselectiven 3-Komponentensynthese von α -substituierten Aminen“ sind bereits veröffentlicht. Die Publikation (T. B., G. M., *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3162) ist in Anhang B abgebildet und wird in diesem Kapitel im Kontext der gesamten Dissertation zusammengefasst wiedergegeben.

Einführung

Chirale, α -substituierte Amine sind weit verbreitete Struktur motive in biologisch aktiven Naturstoffen und Pharmazeutika,^[129] wie bei *Levocetirizin*^[130] und *Repaglinid*^[131] (Abbildung 3-2).

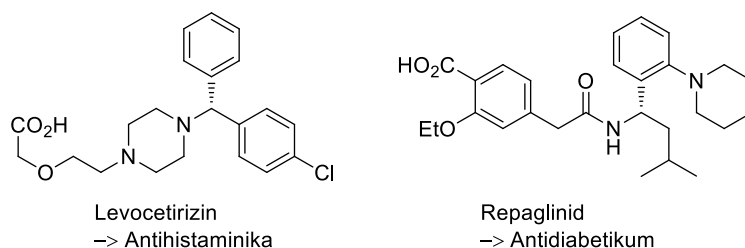


Abbildung 3-2: Repräsentative Beispiele biologisch aktiver Substanzen mit einem chiralen, α -substituierten Amin-Motiv.

Eine nützliche und vielseitige Methode zur enantioselektiven Synthese von chiralen, α -substituierten Aminen und deren Derivate ist, wie in Kapitel 1.4.2 beschrieben, die Übergangsmetall-katalysierte, asymmetrische 1,2-Addition von Organoboronreagenzien an Imine bzw. Iminderivate. Wenngleich sich viele dieser Reaktionen bewährt haben, besitzen sie den Nachteil, dass von vorgeformten Iminen bzw. Iminderivaten ausgegangen werden muss. Trotz der Tatsache, dass eine *in situ* Generierung von Iminen sowie deren Derivate mit einer Übergangsmetall-Katalyse vereinbar ist – wie sich anhand unserer Lewis-Säure/Palladium-katalysierten Pétasis-ähnlichen Reaktion zeigt – wurde bisher in der Literatur noch keine allgemeine 3-Komponentenversion beschrieben. Versuche bezüglich der Entwicklung einer enantioselektiven Variante unserer Lewis-Säure/Palladium-katalysierten, *N*-Acylimin-basierten 3-Komponentenreaktion sind, wie im Kapitel zuvor aufgezeigt, gescheitert. Da Reaktivität und Selektivität einer Reaktion häufig gegenläufig sind (bei höherer Reaktivität geringere Selektivität), kam der Gedanke auf, dass eine enantioselektive Synthese erhalten werden könnte, wenn die Reaktivität der *in situ* gebildeten Imin-Spezies reduziert wird. Es sollten daher Sulfonamide anstelle der Amide verwendet werden, um weniger reaktive *N*-Sulfonylimine zu generieren (Abbildung 3-3).

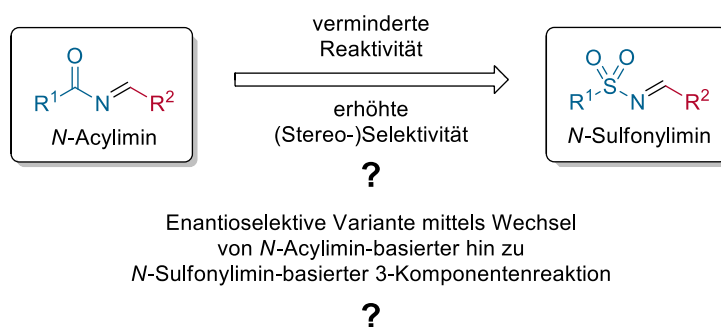


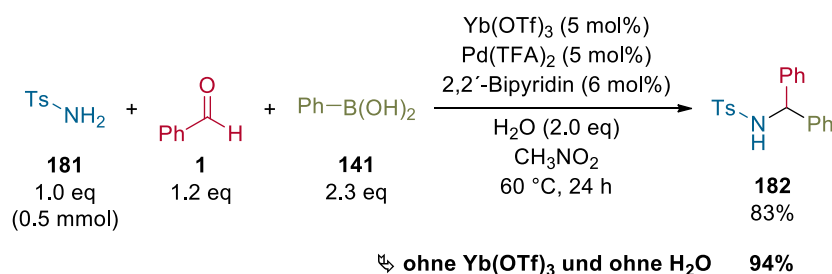
Abbildung 3-3: Idee einer enantioselektiven 3-Komponentenreaktion durch Verwendung weniger reaktiver *N*-Sulfonylimine.

Durch die Verwendung von Sulfonamiden ergibt sich auch eine andere Reaktivität in Bezug auf die Bildung der Imin-Spezies, da sich Sulfonamide und Amide in der elektronenziehenden Gruppe am Stickstoffatom unterscheiden. Daher könnten sich entsprechende Reaktionsbedingungen ergeben (niedrigere Temperatur, andere Lewis-Säure oder Verwendung einer Brønsted-Säure), die eine enantioselektive Reaktion begünstigen.

Anfängliche Untersuchungen und Optimierung

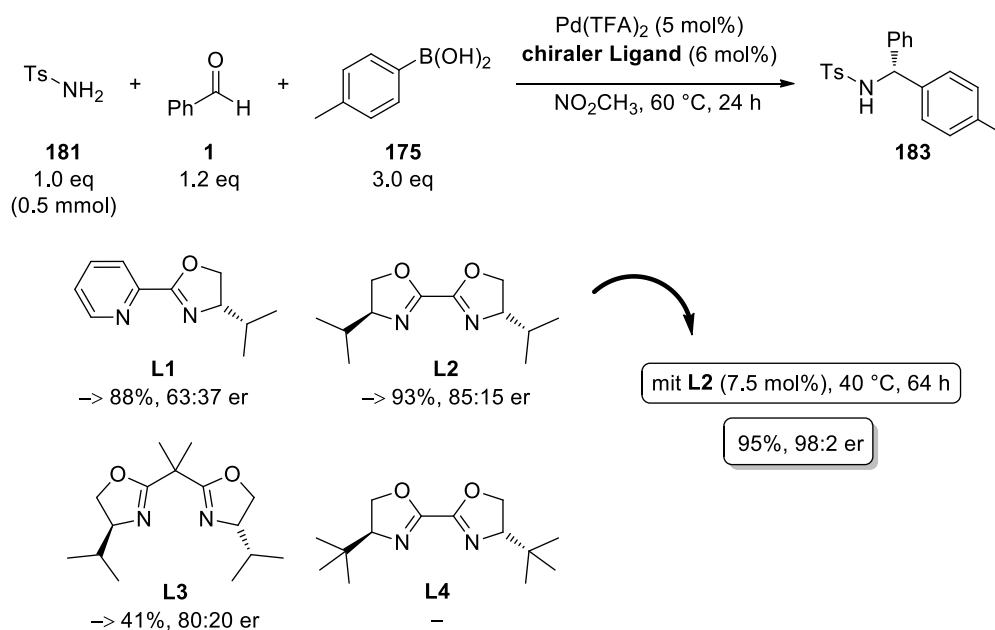
Erste Untersuchungen hinsichtlich einer enantioselektiven, *N*-Sulfonylimin-basierten 3-Komponentenreaktion wurden anhand der Umsetzung von *p*-Toluolsulfonamid (**181**)

mit Benzaldehyd (**1**) und Phenylboronsäure (**141**) durchgeführt. Unter den ‚Standardbedingungen‘ der zuvor entwickelten Lewis-Säure/Palladium-katalysierten, *N*-Acylimin-basierten 3-Komponentenreaktion konnte das gewünschte Produkt **182** mit einer Ausbeute von 83% erhalten werden. Ohne Zugabe der Lewis-Säure und Wasser wurde sogar eine noch bessere Ausbeute erzielt (Schema 3-8).



Schema 3-8: Erste Untersuchungen unter den ‚Standardbedingungen‘ der zuvor entwickelten Lewis-Säure/Palladium-katalysierten, *N*-Acylimin-basierten 3-Komponentenreaktion.

Daraufhin wurde, anhand der Reaktion von *p*-Toluolsulfonamid (**181**), Benzaldehyd (**1**) und *p*-Methylphenylboronsäure (**175**), die Fähigkeit der chiralen Induktion verschiedener enantiomerenreiner *N,N*-Liganden untersucht (Schema 3-9, vollständige Tabelle der untersuchten Liganden siehe Anhang B). Unter Verwendung von Oxazolin-basierten Liganden konnte das Produkt **183** in einem deutlichen Enantiomerenüberschuss erhalten werden. Beste Ergebnisse – mit einer Ausbeute von 95% und einem Enantiomerenverhältnis von 98:2 – wurden mit Ligand **L2** bei 40 °C erzielt.

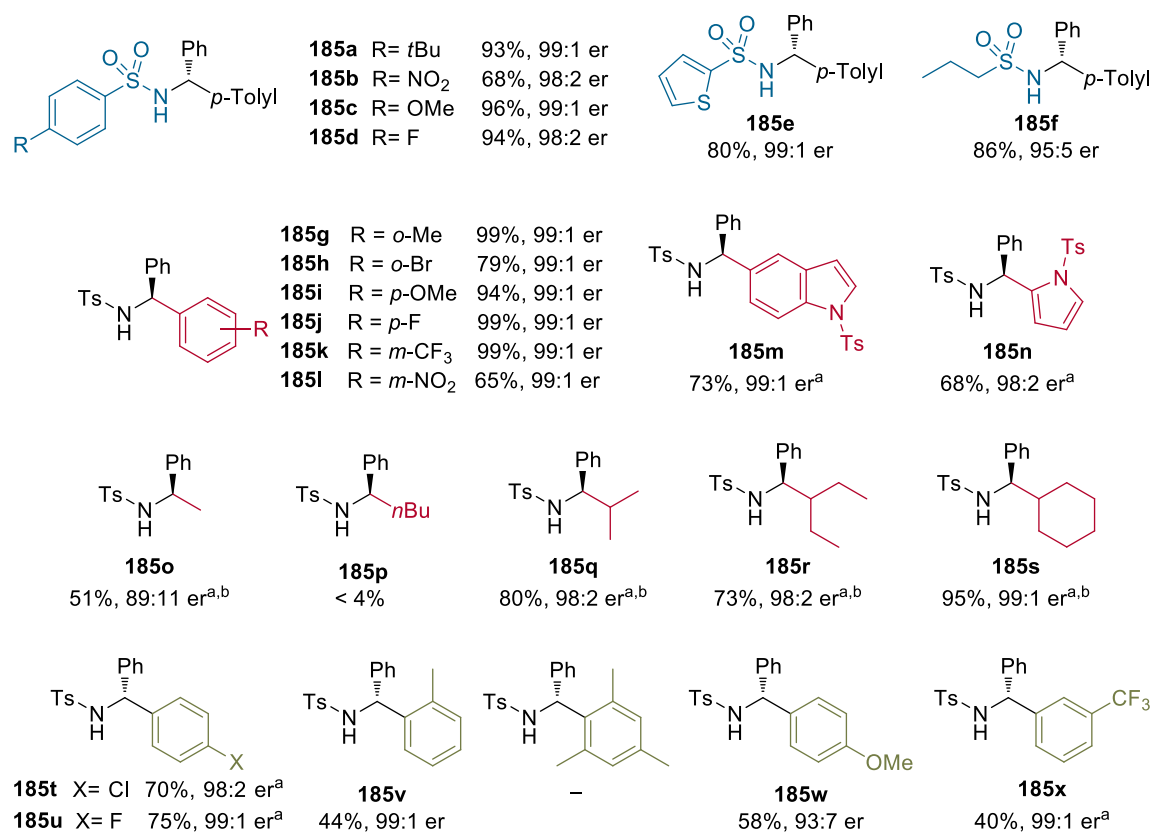
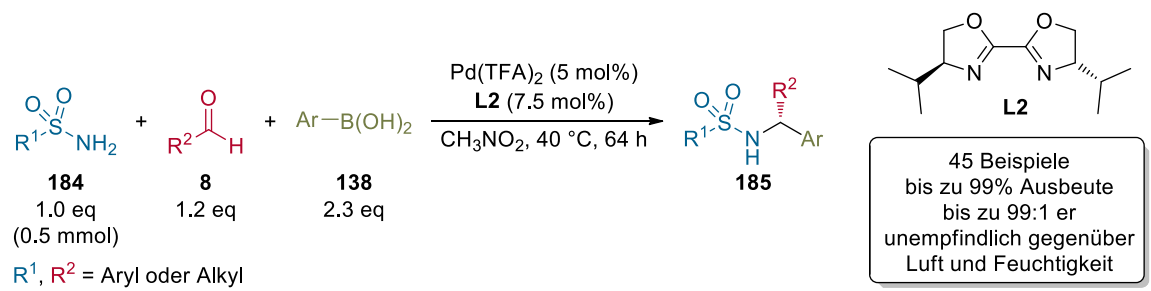


Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung. er = Enantiomerenverhältnis – bestimmt mittels chiraler HPLC-Analyse.

Schema 3-9: Pd-katalysierte, enantioselective 3-Komponentenreaktion – Prüfung verschiedener chiraler *N,N*-Liganden (vollständige Tabelle siehe Anhang B).

Substratbereich

Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde der Substratbereich und die Limitierungen dieser neuen, enantioselektiven 3-Komponentenreaktion untersucht (Schema 3-10). Eine breite Palette an aromatischen und heteroaromatischen sowie aliphatischen Sulfonamiden stellen geeignete Substrate dar. In allen Fällen wurden hohe Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten. Dabei wurden elektronenschiebende oder -ziehende Substituenten sowie Halogensubstituenten sehr gut toleriert (**185a–185f**).



Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung. er = Enantiomerenverhältnis – bestimmt mittels chiraler HPLC-Analyse.

^a Mit 10 mol% Pd(TFA)₂ und 15 mol% **L2**. ^b Mit 3.0 eq Phenol.

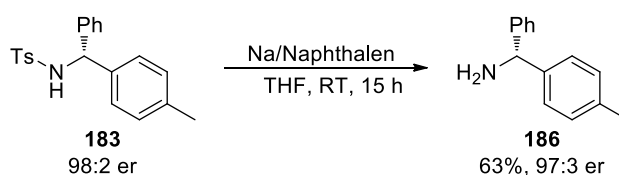
Schema 3-10: Substratbereich der neuen Palladium-katalysierten, enantioselektiven 3-Komponentenreaktion.

Des Weiteren wurde das Substratspektrum hinsichtlich der Aldehyd-Komponente untersucht. Arylaldehyde mit unterschiedlichen Substituenten in *ortho*-, *meta*- oder *para*-

Position waren gut mit der neuen Methode vereinbar und lieferten das entsprechende Produkt (**185g–185l**) in hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten. Lediglich im Falle von stark elektronenziehenden Substituenten, wie bei 3-Nitrobenzaldehyd, wurden geringere Ausbeuten erhalten (**185l**). Es ist hervorzuheben, dass auch heteroaromatische Aldehyde mit der neuen Methode kompatibel waren, wenngleich eine etwas höhere Katalysatormenge nötig war (**185m** und **185n**). Die meisten in der Literatur beschriebenen 1,2-Additionen von Arylboronreagenzien sind auf aromatische Imin-Spezies limitiert. Daher wurden auch Alkylaldehyde in unserer 3-Komponentenreaktion untersucht. Verschiedene Alkylaldehyde stellten geeignete Substrate der neuen Synthesemethode dar (**185o**, **185q–185s**). Zwei Modifikationen – eine höhere Katalysatormenge und der Zusatz von Phenol als ‚externe Protonenquelle‘ – waren hierbei notwendig, um hohe Ausbeuten erzielen zu können. Allerdings ist unsere Methode auf α -substituierte Alkylaldehyde, wie Isobutyraldehyd oder Cyclohexylcarbaldehyd, beschränkt. Im Falle von Alkylaldehyden mit längeren, linearen Seitenketten, wie bei Pentanal, konnte das gewünschte Produkt (**185p**) nur in Spuren isoliert werden. Darüber hinaus sind verschiedene Arylboronsäuren mit der Methode vereinbar (**185t–185x**), wenngleich der Substratbereich im Falle der Boronsäure nicht so breit wie bei der Sulfonamid- und Aldehyd-Komponente ist. Halogenierte oder elektronenarme Arylboronsäuren benötigten eine höhere Katalysatormenge zur Erzielung guter Ausbeuten an entsprechendem Produkt (**185t**, **185u** und **185x**) und die Reaktion mit der sterisch gehinderte *o*-Tolylboronsäure lieferte das gewünschte Produkt (**185v**) lediglich mit einer Ausbeute von 44%. Eine Erhöhung des sterischen Anspruchs in *ortho*-Position oder stärkere elektronenziehende Substituenten (wie Ethylester- oder Nitro-Gruppen) brachte die Reaktion zum Erliegen.

Entfernung der Amin-Ts-Gruppe

Im Rahmen dieser Arbeit konnte zudem gezeigt werden, dass die Tosyl-Gruppe (Ts) der MCR-Produkte unter Verwendung von Natrium/Naphthalen entfernt werden kann, womit das freie α -substituierte Amin **186** unter vollständigem Erhalt der Konfiguration gewonnen wurde (Schema 3-11).



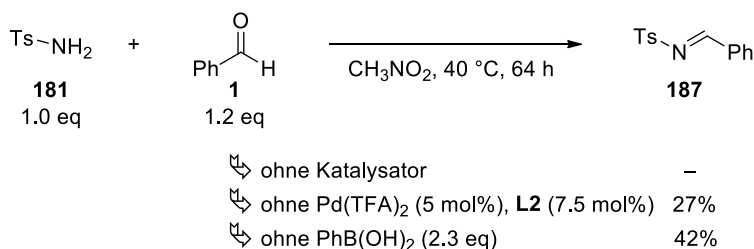
Ausbeute an isoliertem Produkt. er = Enantiomerenverhältnis – bestimmt mittels chiraler HPLC-Analyse.

Schema 3-11: Entfernung der Amin-Ts-Gruppe.

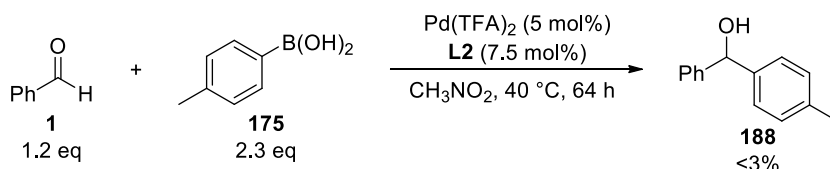
Mechanistische Betrachtungen

Zur Postulierung eines Reaktionsmechanismus für die neu entwickelte Palladium-katalysierte, enantioselektive 3-Komponentenreaktion wurden einige Kontroll-experimente durchgeführt (Schema 3-12).

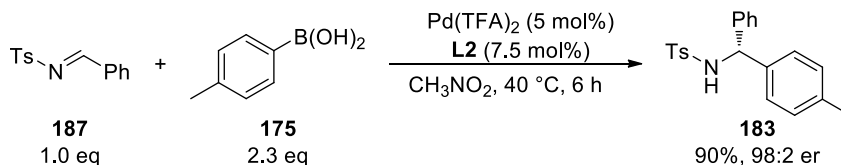
Generierung des *N*-Sulfonylimins:



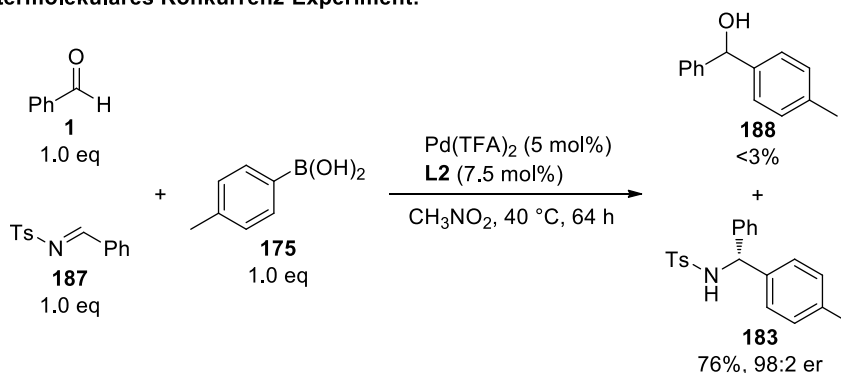
Direkte Addition der Boronsäure an den Aldehyd:



Addition an das vorgeformte *N*-Sulfonylimin:



Intermolekulares Konkurrenz-Experiment:

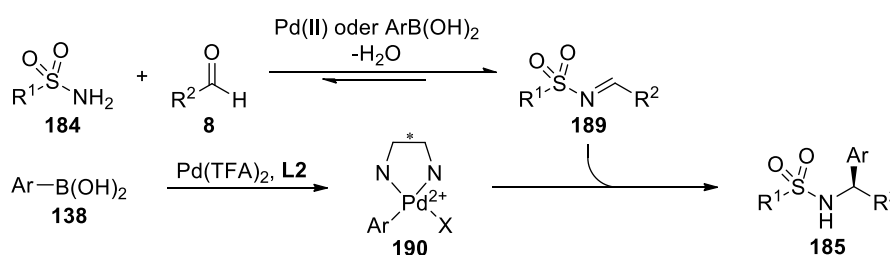


Schema 3-12: Kontrollexperimente zur Postulierung eines Reaktionsmechanismus für die neu entwickelte Palladium-katalysierte, enantioselektive 3-Komponentenreaktion.

Zuerst wurde die *in situ* Bildung des *N*-Sulfonylimins (**187**) untersucht. Hierbei konnte sowohl der Palladium-Katalysator als auch die Phenylboronsäure die Bildung katalysieren. Die Kondensation von *p*-Toluolsulfonamid und Benzaldehyd war hierbei allerdings nicht sehr effizient. Aufgrund der langsamen Bildung der Imin-Spezies könnte man daher eine konkurrierende, direkte Addition der Boronsäure an den Aldehyd erwarten. Unter den ‚Standard-Reaktionsbedingungen‘ wurden jedoch nur Spuren des direkten Additions-

produkts **188** erhalten. Hingegen verlief die Palladium-katalysierte Addition der Boronsäure an das vorgeformte *N*-Sulfonylimin sehr schnell und das gewünschte Produkt **183** wurde nach 6 h mit einer Ausbeute von 90% und einem Enantiomerenverhältnis von 98:2 erhalten. Diese hoch chemoselektive Addition der Boronsäure an die Imin-Spezies wurde durch ein intermolekulares Konkurrenzexperiment zwischen Benzaldehyd und dem entsprechenden vorgeformten *N*-Sulfonylimin bestätigt. Das α -substituierte Sulfonamid **183** wurde als Hauptprodukt erhalten und das direkte Additionsprodukt **188** nur in Spuren isoliert. Diese experimentellen Untersuchungen lassen vermuten, dass die *in situ* Bildung des *N*-Sulfonylimins der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist.

Basierend auf diesen Kontrollexperimenten lässt sich folgender Reaktionsmechanismus postulieren: Kondensation des Sulfonamids und des Aldehyds zur Bildung des *N*-Sulfonylimins (**189**), während die Arylboronsäure mit dem Palladium-Katalysator einen nukleophileren Arylpalladium-Komplex (**190**) bildet – darauffolgend kann der Aryl-Rest auf das *N*-Sulfonylimin übertragen und somit das entsprechende Produkt (**185**) gebildet werden (Schema 3-13).



Schema 3-13: Postulierter Mechanismus der neuen Palladium-katalysierten, enantioselectiven 3-Komponentenreaktion.

3.1.3 Publikation: “A Palladium-Catalyzed Three-Component Synthesis of Arylmethylsulfonamides”

Die hier vorgestellten Ergebnisse der „Palladium-katalysierten 3-Komponentensynthese von Arylmethylsulfonamiden“ sind bereits veröffentlicht. Die Publikation (T. B., G. M., *Synthesis* **2016**, *48*, 379) ist in Anhang C abgebildet und wird in diesem Kapitel im Kontext der gesamten Dissertation zusammengefasst wiedergegeben.

Einführung

Mit der Entwicklung der zuvor beschriebenen Palladium-katalysierten, enantioselectiven 3-Komponentensynthese von α -substituierten Sulfonamiden war es naheliegend auch Paraformaldehyd als Aldehyd-Komponente zu untersuchen. Dadurch wäre die Synthese

von Arylmethylsulfonamiden möglich, welche aufgrund ihrer vielfältigen biologischen Aktivitäten und ihrer Rolle in der Entwicklung neuer Pharmazeutika interessante Zielstrukturen darstellen.^[132] In der Literatur wurden bisher drei mögliche Syntheserouten für Arylmethylsulfonamide beschrieben: a. Sulfonamidierung von Arylmethanaminen mit Sulfonhalogeniden (bzw. mit Sulfonsäuren, Sulfinaten oder aktivierten Sulfonsäureestern),^[133] b. *N*-Alkylierung basierend auf der reduktiven Aminierung von Aldehyden oder *N*-Benzylierung von Sulfonamiden^[134] und c. eine Variante der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung zwischen Sulfonamidomethyltrifluorboraten und (Hetero-) Arylhalogeniden^[135] (Abbildung 3-4). Basierend auf unserer Palladium-katalysierten Sulfonamid-Variante der Petasis-Reaktion könnte unter Verwendung von Paraformaldehyd ein neue, vielseitige und effiziente Synthesemethode zur Herstellung von Arylmethylsulfonamiden entstehen (Abbildung 3-4, Route d).

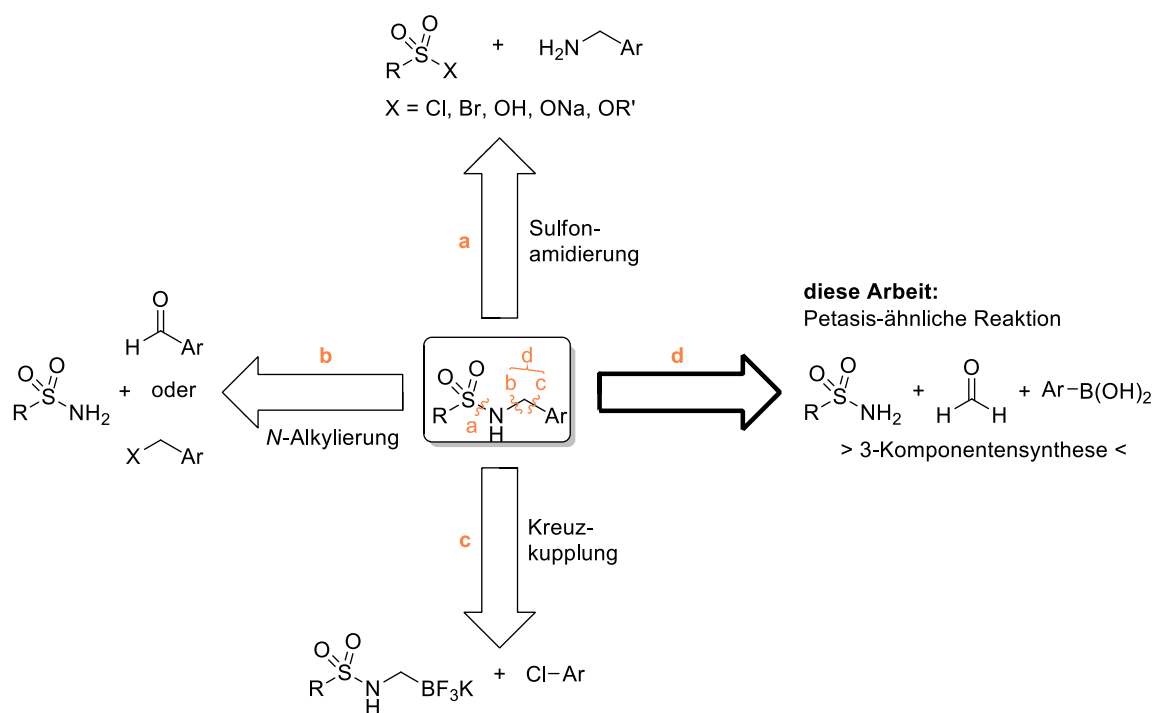


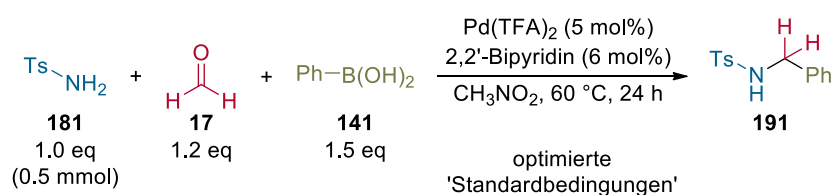
Abbildung 3-4: Mögliche Syntheserouten für Arylmethylsulfonamide.

Anfängliche Untersuchungen und Optimierung

Die Entwicklung einer Petasis-ähnlichen 3-Komponentensynthese von Arylmethylsulfonamiden begann anhand der Reaktion von *p*-Toluolsulfonamid, Paraformaldehyd und Phenylboronsäure unter Zugabe von Pd(II) und 2,2'-Bipyridin (Tabelle 3-4). Nach umfassender Untersuchungen hinsichtlich der Reaktionsbedingungen, wie Temperatur, Reaktionszeit, stöchiometrisches Verhältnis der eingesetzten Startmaterialien und Katalysatorsystem, konnte das gewünschte Arylmethylsulfonamid **186** unter Verwendung

von Pd(TFA)₂ und 2,2'-Bipyridin bei 60 °C für 24 h in hoher Ausbeute (94%) erhalten werden (Tabelle 3-4, Nr. 1). Eine noch höhere Reaktionstemperatur führte zu keiner wesentlichen Steigerung der Ausbeute (Tabelle 3-4, Nr. 2). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von 1.5 eq Arylboronsäure ausreicht, um eine entsprechend hohe Ausbeute zu erzielen (Tabelle 3-4, Nr. 3). Bei der Variation der Lösungsmittel ergab Nitromethan das beste Resultat. Die Verwendung von Dichlorethan oder Ethylacetat lieferten das gewünschte Produkt in moderaten Ausbeuten, während das Produkt bei der Reaktion mit 1,2-Dioxan nur in 38% Ausbeute isoliert wurde (Tabelle 3-4, Nr. 4–6). Pd(OAc)₂ anstelle von Pd(TFA)₂ führte nur zu einer sehr geringen Ausbeute an Produkt und mit PdCl₂ als Pd(II)-Quelle konnte keine Umsetzung beobachtet werden (Tabelle 3-4, Nr. 7 und 8). Der Einsatz der Pd(O)-Spezies Pd₂(dba)₃ ergab unter Argonatmosphäre und mit entgastem Lösungsmittel kein Produkt (Tabelle 3-4, Nr. 9). Jedoch konnte bei der Durchführung ohne Ausschluss von Luft das Produkt mit einer Ausbeute von 82% erhalten werden (Tabelle 3-4, Nr. 10). Diese Beobachtungen lassen darauf schließen, dass eine Pd(II)-Spezies die aktive Katalysator-Spezies ist. Die Reaktion konnte auch mit einer wässrigen Formalin-Lösung anstelle von Paraformaldehyd durchgeführt werden, wobei eine etwas geringere Ausbeute erhalten wurde (Tabelle 3-4, Nr. 11). Die Verwendung von Boronsäureestern anstelle der Boronsäure führte zu keiner Umsetzung (Tabelle 3-4, Nr. 12 und 13). Hingegen konnte mit Kaliumtrifluoroborat das gewünschte Arylmethylsulfonamid isoliert werden, jedoch lediglich mit einer Ausbeute von 24% (Tabelle 3-4, Nr. 14).

Tabelle 3-4: Einfluss der Reaktionsparameter in Bezug auf die neue Palladium-katalysierte 3-Komponentenreaktion mit Paraformaldehyd.



| Nr. | Abweichungen von den ‚Standardbedingungen‘ | Ausbeute [%] ^a |
|-----|---|---------------------------|
| 1 | keine | 94 |
| 2 | 80 °C, 24 h anstelle von 60 °C, 24 h | 95 |
| 3 | 2.3 eq PhB(OH) ₂ anstelle von 1.5 eq | 95 |
| 4 | Dichlorethan anstelle von Nitromethan | 76 |
| 5 | Ethylacetat anstelle von Nitromethan | 71 |

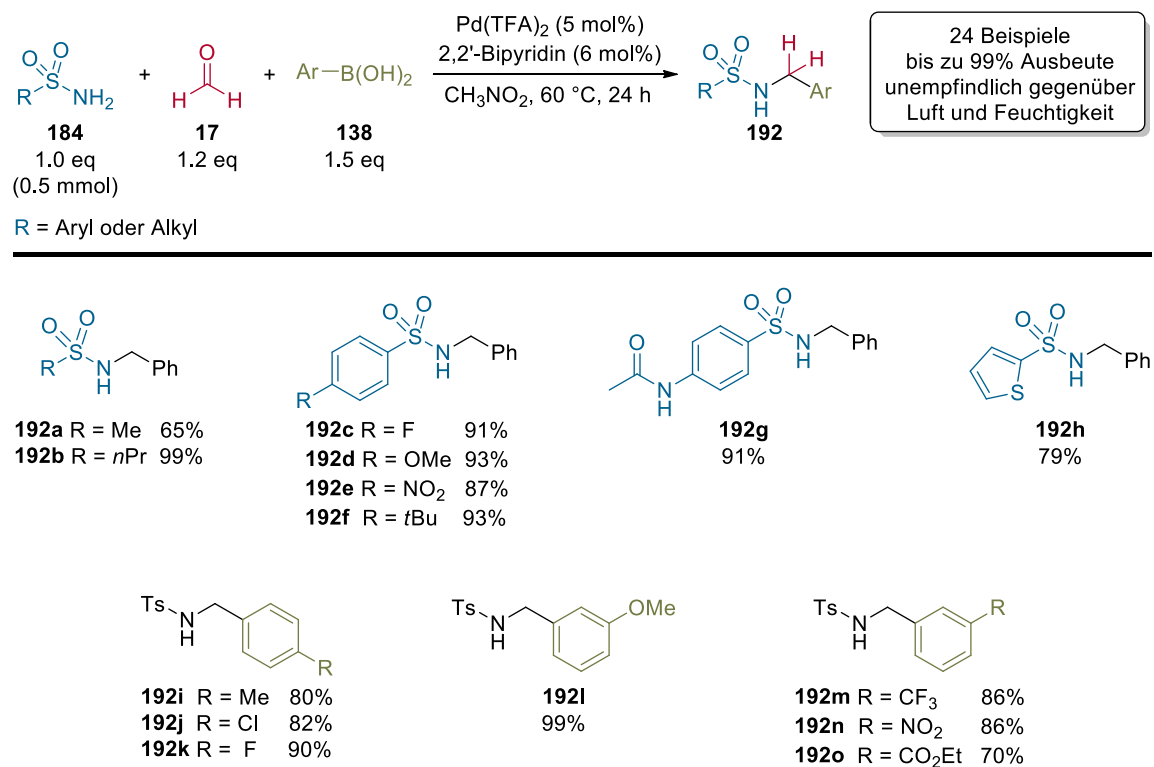
Fortsetzung Tabelle 3-4

| | | |
|----|--|----|
| 6 | 1,4-Dioxan anstelle von Nitromethan | 38 |
| 7 | Pd(OAc) ₂ anstelle von Pd(TFA) ₂ | 18 |
| 8 | PdCl ₂ anstelle von Pd(TFA) ₂ | – |
| 9 | Pd ₂ (dba) ₃ anstelle von Pd(TFA) ₂ | 82 |
| 10 | Pd ₂ (dba) ₃ anstelle von Pd(TFA) ₂ , unter Argonatmosphäre | – |
| 11 | aq. Formalin-Lösung (37%ig) anstelle von Paraformaldehyd | 86 |
| 12 | PhB(pin) anstelle von PhB(OH) ₂ | – |
| 13 | PhB(MIDA) anstelle von PhB(OH) ₂ | – |
| 14 | PhBF ₃ K anstelle von PhB(OH) ₂ | 24 |

^a Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung.

Substratbereich

Mit den optimierten ‚Standard-Reaktionsbedingungen‘ in der Hand, wurde der Substratbereich der neuen Synthesemethode untersucht (Schema 3-14).



Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung.

Schema 3-14: Substratbereich der Palladium-katalysierten 3-Komponentensynthese von Arylmethylsulfonamiden.

Reaktionen mit Alkyl- sowie Aryl- und Heteroarylsulfonamiden ergaben das gewünschte Arylmethylsulfonamid (**192a–192h**) in guten bis hervorragenden Ausbeuten. Es wurden sowohl elektronenziehende als auch elektronenschiebende Substituenten bei den Arylsulfonamiden toleriert (**192d** und **192e**). Darüber hinaus wurden verschiedene Arylboronsäuren als Substrat in der 3-Komponentenreaktion untersucht. Halogenierte und elektronenreiche Arylboronsäuren lieferten das entsprechende Produkt (**192i–192l**) in guten bis exzellenten Ausbeuten. Überraschenderweise war auch die Reaktion unter Verwendung stark elektronenarmer Arylboronsäuren möglich und die entsprechenden Arylmethylsulfonamid-Produkte (**192m–192o**) konnten in hohen Ausbeuten isoliert werden.

3.1.4 Publikation: “3-Component synthesis of α -substituted sulfonamides via Brønsted acid-catalyzed C(sp³)-H bond functionalization of 2-alkylazaarenes”

Die hier vorgestellten Ergebnisse der „3-Komponentensynthese von α -substituierten Sulfonamiden basierend auf einer Brønsted-Säure-katalysierten C(sp³)-H-Bindungs-funktionalisierung von 2-Alkylazaarenen“ sind bereits veröffentlicht. Die Publikation (T. B., J. K., T. K., J. K., Y. S., G. M., *Org. Biomol. Chem.* **2016**, published online – 09 Feb 2016) ist in Anhang D abgebildet und wird in diesem Kapitel im Kontext der gesamten Dissertation zusammengefasst wiedergegeben.

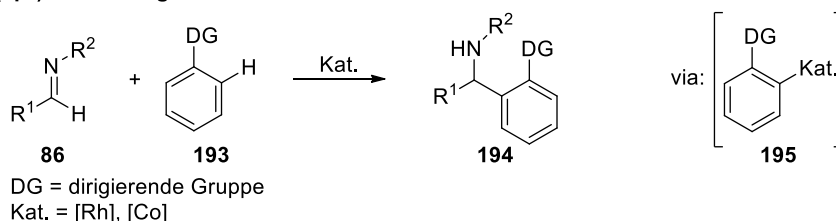
Einführung

Die bisher im Rahmen dieser Arbeit entwickelten 3-Komponentenreaktionen basieren alle auf der Verwendung von Boronsäuren als Nukleophil, wodurch Borsäure als Abfallprodukt anfällt. Ziel der Promotion war es jedoch unter anderem auch, noch ökologisch verträglichere und effizientere Herstellungsmethoden für α -substituierte Amine bzw. deren Derivate zu entwickeln. Daher sollte eine entsprechende 3-Komponentenreaktion auf der Basis einer selektiven C-H-Bindungs-funktionalisierung entwickelt werden, womit von weniger vorfunktionalisierten Edukten ausgegangen werden könnte und lediglich Wasser als Nebenprodukt anfallen würde.

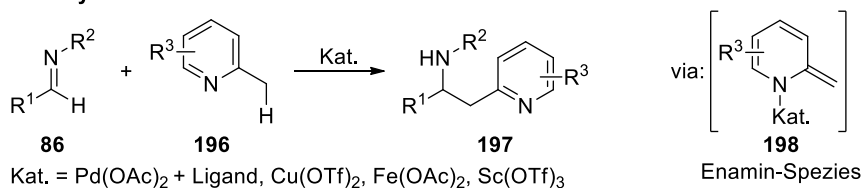
In der Literatur wurden bereits Übergangsmetall-katalysierte Additionen von aromatischen und vinyllischen C(sp²)-H-Bindungen an Imine beschrieben.^[136] Darüber hinaus existieren auch Beispiele von Übergangsmetall- und Lewis-Säure-katalysierten, benzyllischen Additionen von Alkylazaarenen an Imine, wobei diese via C(sp³)-H-

Aktivierung verlaufen^[137,138,139] (Schema 3-15). Diese Reaktionen stellen nützliche und effiziente Methoden zur Darstellung von α -substituierten Aminen dar, besitzen allerdings den Nachteil, dass dabei ein zusätzlicher Syntheseschritt für die Herstellung der Imine benötigt wird. Vor dem Hintergrund der bisher im Arbeitskreis *Manolikakes* entwickelten *N*-Acyl- und *N*-Sulfonylimin-basierten 3-Komponentenreaktionen, kam der Gedanke auf, dass bei den Additionen an Imine via C–H-Funktionalisierung eine *in situ* Bildung der reaktiven Imin-Spezies möglich wäre.

Übergangsmetall-katalysierte Additionen von aromatischen und vinylichen C(sp²)-H-Bindungen an Imine:



Übergangsmetall- und Lewis-Säure-katalysierte, benzyliche Additionen von 2-Alkylazaarenen an Imine:



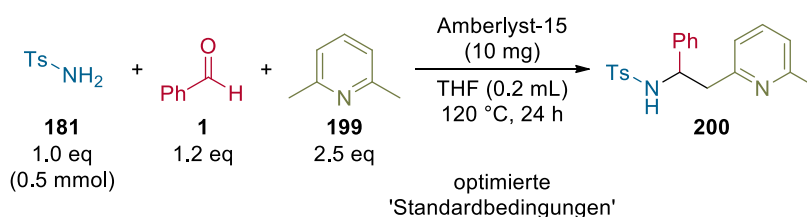
Schema 3-15: In der Literatur beschriebene, via C–H-Funktionalisierung verlaufende Additionen an Imine.

Anfängliche Untersuchungen und Optimierung

In Anlehnung an die bisher veröffentlichten Übergangsmetall- und Lewis-Säure-katalysierten, benzylichen Additionen von Alkylazaarenen an Imine und den zuvor im Rahmen dieser Arbeit entwickelten *N*-Sulfonylimin-basierten 3-Komponentenreaktion, wurde die Reaktion zwischen *p*-Toluolsulfonamid (**181**), Benzaldehyd (**1**) und 2,6-Luditin (**199**) untersucht (Tabelle 3-5). Die Reaktion verlief sowohl Brønsted-Säure- (Tabelle 3-5, Nr. 1–3) als auch Lewis-Säure-katalysiert und führte zum gewünschten Produkt **200** (Tabelle 3-5, Nr. 4–6). Die beste Ausbeute (80%) konnte mit Amberlyst-15, einem kommerziell erhältlichen, heterogenen Sulfonsäure-Katalysator,^[140] erzielt werden. Die anderen getesteten Brønsted-Säuren sowie Metalltriflate ergaben vergleichbare Ausbeuten (68–78%). Dabei ist anzumerken, dass unter Verwendung der enantiomerenreinen (1*S*)-(+)-10-Camphersulfonsäure keine asymmetrische Induktion beobachtet werden konnte. Aufgrund der geringen Kosten von Amberlyst-15, dessen einfacher Abtrennung aus dem Reaktionsansatz durch Filtration sowie der Möglichkeit der Wiederverwendung dieses Katalysators wurde Amberlyst-15 als ‚Standard-Katalysator‘ gewählt. Ohne Katalysator

konnte das Produkt mit Ausbeuten von 20–30% isoliert werden (Tabelle 3-5, Nr. 7). In der Literatur wurde bereits die Bildung der reaktiven Enamin-Spezies (vgl. Schema 3-15, **198**) durch benzyliche C–H-Bindungsspaltung von 2-Alkylazaarenen bei hohen Temperaturen beschrieben.^[139] Demzufolge lässt sich annehmen, dass die Zugabe der Brønsted-Säure vor allem für die *in situ* Bildung des *N*-Sulfonylimins benötigt wird. Die Variation des Lösungsmittels zeigte, dass unter Einsatz von THF die besten Resultate erzielt werden konnten. 1,4-Dioxan und Acetonitril ergaben etwas geringere Ausbeuten (Tabelle 3-5, Nr. 8 und 9). Hinsichtlich des Lösungsmittels ist zu betonen, dass die verwendete Menge sehr entscheidend war, um eine entsprechende Ausbeute von 80% zu erhalten. Reaktionen mit mehr als 0.2 mL THF lieferten das Produkt nur noch mit einer Ausbeute von maximal 66% (Tabelle 3-5, Nr. 10 und 11). Auch die Reaktionstemperatur hat einen deutlichen Einfluss auf die Umsetzung, wobei bei 120 °C die besten und reproduzierbarsten Ausbeuten erhalten wurden (Tabelle 3-5, Nr. 12). Darüber hinaus werden für die hohe Ausbeuten mindestens 2.5 eq der 2-Alkylazaaren-Komponente benötigt (Tabelle 3-5, Nr. 12 und 13).

Tabelle 3-5: Einfluss der Reaktionsparameter in Bezug auf die neue 3-Komponentensynthese von Sulfonamiden via Brønsted-Säure-katalysierter C(sp³)-H-Funktionalisierung von 2-Alkylazaarenen.



| Nr. | Abweichungen von den ‚Standardbedingungen‘ | Ausbeute [%] ^a |
|-----|--|---------------------------|
| 1 | keine | 80 |
| 2 | (1 <i>S</i>)-(+)-10-Camphersulfonsäure (5 mol%) anstelle von Amberlyst-15 | 75 ^b |
| 3 | 2,6-Dinitrobenzolsulfonsäure (5 mol%) anstelle von Amberlyst-15 | 69 |
| 4 | Mg(OTf) ₂ (5 mol%) anstelle von Amberlyst-15 | 68 |
| 5 | Zn(OTf) ₂ (5 mol%) anstelle von Amberlyst-15 | 75 |
| 6 | Yb(OTf) ₃ (5 mol%) anstelle von Amberlyst-15 | 78 |
| 7 | ohne Katalysator | 20–30 |
| 8 | 1,4-Dioxan (0.2 mL) anstelle von THF | 73 |
| 9 | Acetonitril (0.2 mL) anstelle von THF | 70 |
| 10 | 0.3 mL THF anstelle von 0.2 mL | 66 |

Fortsetzung Tabelle 3-5

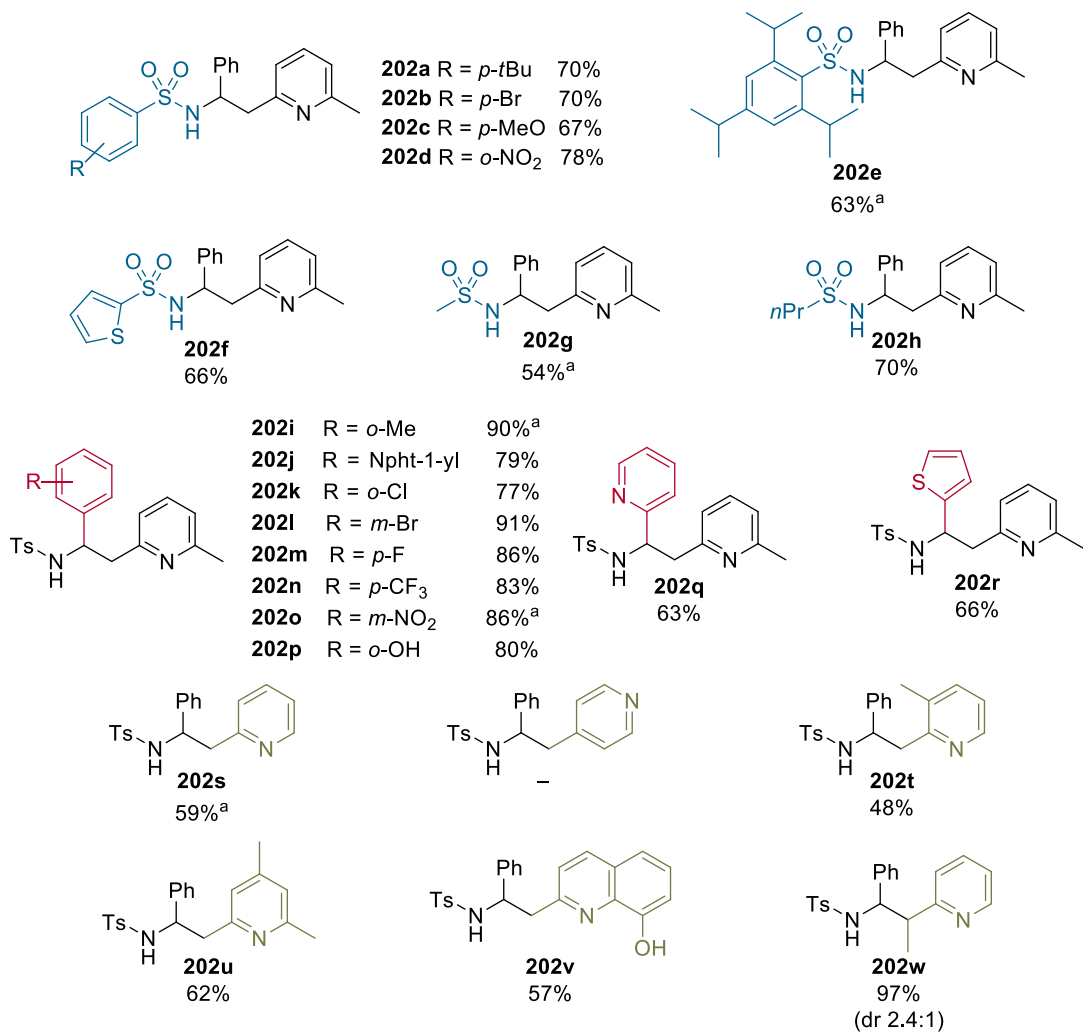
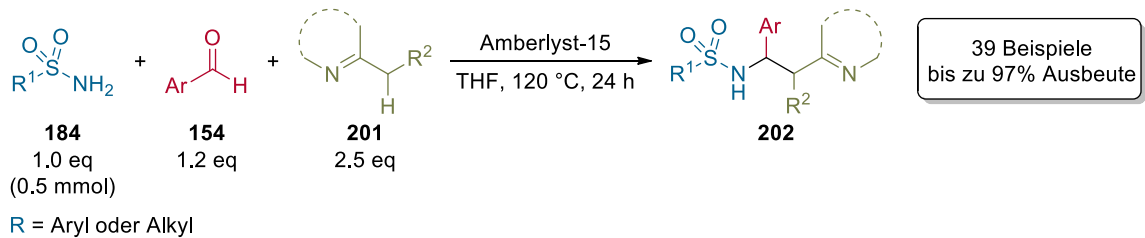
| | | |
|----|--|-------|
| 11 | 0.5 mL THF anstelle von 0.2 mL | 65 |
| 12 | 100 °C anstelle von 120 °C | 42–77 |
| 13 | 1.5 eq 2,6-Lutidin anstelle von 2.5 eq | 39 |
| 14 | 3.5 eq 2,6-Lutidin anstelle von 2.5 eq | 79 |

^a Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^b Keine asymmetrische Induktion beobachtbar.

Substratbereich

Die optimierten Reaktionsbedingungen wurden anschließend verwendet, um den Substratbereich hinsichtlich der Sulfonamid-, Aldehyd- und 2-Alkylazaaren-Komponente zu untersuchen (Schema 3-16). Unterschiedliche aromatische und heteroaromatische sowie aliphatische Sulfonamide ergaben das entsprechende Produkt (**202a–202f** und **202h**) mit Ausbeuten von 63–78%. Lediglich im Falle von Methansulfonamide wurde eine geringere Ausbeute erhalten (**202g**). In Bezug auf die Aldehyd-Komponente ließen sich vielfältig substituierte Arylaldehyde verwenden (**202i–202p**). Arylaldehyde mit Halogen- sowie elektronenziehenden und elektronenschiebenden Substituenten in *ortho*-, *meta*- oder *para*-Position ergaben die gewünschten Produkte mit guten bis sehr guten Ausbeuten. Auch heteroaromatische Aldehyde waren mit der neuen Methode kompatibel und lieferten die entsprechenden α -substituierten Sulfonamide (**202q** und **202r**) in moderaten Ausbeuten. Bei der Verwendung von Ethylglyoxylat als Aldehyd-Komponente konnte das entsprechende Produkt nur mit einer sehr geringen Ausbeute (<25%) isoliert werden. Mit Glyoxalsäure sowie Alkylaldehyden ließ sich keinerlei Umsetzung beobachten. Darüber hinaus wurden unterschiedliche 2-Alkylazaarene als Substrate der neuen 3-Komponentenreaktion untersucht. Hierbei ist, verglichen mit der Vielfalt bei der Sulfonamid- und Aldehyd-Komponente, der Substratbereich stärker begrenzt. Mit dem Einsatz von 2,6-Lutidin konnte die beste Ausbeute (80%) erzielt werden; andere, substituierte Pyridin- oder Quinolinderivate lieferten das gewünschte Produkt (**202s–202v**) lediglich mit moderaten Ausbeuten (vgl. Tabelle 3-5, Nr. 1). Die Verwendung von (1*S*)-(+)-10-Camphersulfonsäure anstelle von Amberlyst-15 erbrachte nur im Falle von 2-Picolin eine Verbesserung hinsichtlich der Ausbeute (**202s**). Interessanterweise erfolgte, im Gegensatz zu der von *Kanai et al.* beschriebenen Methode der Lewis-Säure-katalysierten Addition an vorgeformte *N*-Sulfonylimine,^[138] mit 4-Methylpyridin keine Umsetzung zum entsprechenden γ -funktionalisierten Produkt. 5-Gliedrige, 2-Alkyl-substituierte *N*-Heterocyclen, wie 2-Methylbenzo[d]oxazol, sowie verschiedene Diazine ließen keine Reaktion beobachten. 2-Ethylpyridin ist hingegen hervorzuheben. Es eignete

sich ausgezeichnet als Substrat in der neuen 3-Komponentenreaktion und lieferte das gewünschte α -substituierte Sulfonamid **202w** mit einer Ausbeute von 97% als ein Diastereomergemisch im Verhältnis 2.4:1.



Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung.

^a Mit (1S)-(+)-10-Camphersulfonsäure (5 mol%) anstelle von Amberlyst-15.

Schema 3-16: Substratbereich der 3-Komponentensynthese von α -substituierten Sulfonamiden via Brønsted-Säure-katalysierter C(sp³)-H-Funktionalisierung von 2-Alkylazaarenen.

3.2 Bisher unveröffentlichte Ergebnisse

3.2.1 „Palladium-katalysierte, enantioselektive 3-Komponenten-synthese von α -Arylglycinen“

Einführung

Enantiomerenreine α -Aminosäuren und ihre Derivate sind von immenser Wichtigkeit in Bezug auf die pharmazeutische, biologische und synthetische Chemie. Sie machen den Hauptbestandteil von Proteinen und Peptiden aus und finden sich in vielen Pharmazeutika wieder.^[141] Darüber hinaus finden sie Verwendung als enantiomerenreine Substrate für die Synthese von Auxiliaren, Liganden und Katalysatoren oder dienen als chirale Grundbausteine in der Totalsynthese.^[141] Eine wichtige Klasse von α -Aminosäuren stellen α -Arylglycine dar.^[142] Obwohl es sich bei α -Arylglycinen um nicht-proteinogene Aminosäuren handelt, d.h. nicht während der Translation in Proteine eingebaute α -Aminosäuren, sind sie als Struktur motive in zahlreichen, biologisch aktiven Verbindungen vorzufinden. Hierzu gehören viele Pharmazeutika, wie beispielsweise die β -Lactam-Antibiotika *Amoxicillin*,^[143] *Nocardicin G*^[144] und *Cefprozil*^[145] sowie das kardiovaskuläre Mittel *Plavix*^[146]. Auch die Struktur des Glykopeptid-Antibiotikums *Vancomycin*^[147] beinhaltet drei verschiedene α -Arylglycin-Fragmente.

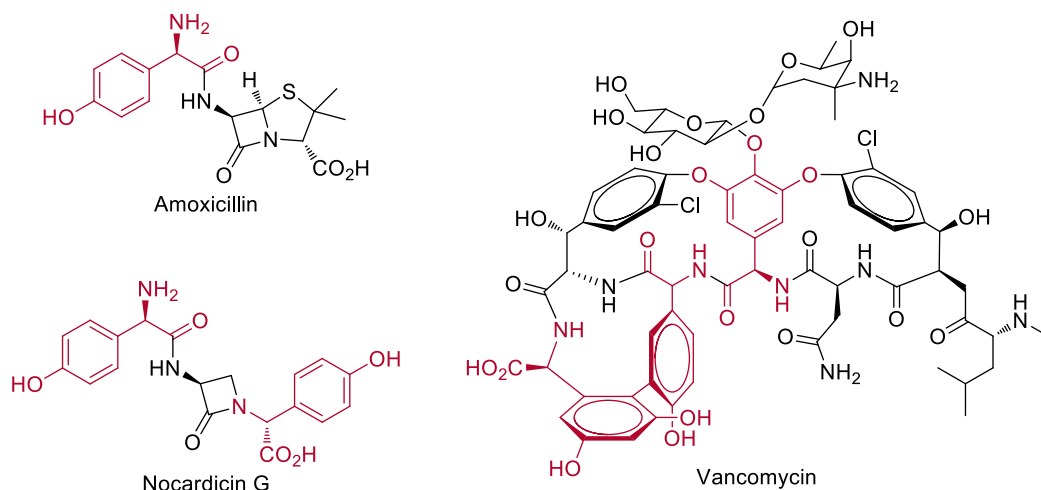


Abbildung 3-5: Biologisch aktive Verbindungen, die α -Arylglycin-Struktur motive enthalten.

Die biologische Bedeutung von enantiomerenreinen α -Arylglycinen treibt die Suche nach immer effizienteren und mit möglichst hoher Enantioselektivität verlaufenden Synthesemethoden für diese Verbindungen voran. Trotz der relativ einfachen Struktur von α -Arylglycinen ist eine wesentliche Herausforderung bei deren enantioselektiven Synthese die leicht ablaufende, basen-katalysierte Racemisierung des benzyliischen α -Stereo-

zentrums. In den letzten zwei Jahrzehnten konnten einige asymmetrische Methoden zur Synthese von α -Arylglycinen entwickelt werden. Die Methoden lassen sich, wie Abbildung 1-1 zeigt, in fünf große Kategorien unterteilen: a. asymmetrische Arylierung von Glycin-Äquivalenten (z.B. enantioselektive Addition von Organometallreagenzien an α -Iminoester oder enantioselektive Friedel-Crafts-Alkylierung von Aromaten mit α -Iminoestern),^[142,148] b. asymmetrische Aminierung geeigneter Vorstufen (z.B. asymmetrische, elektrophile Aminierung von Enolaten; asymmetrische, nukleophile Aminierung von α -substituierten Carbonsäuren oder Insertion von α -Diazocarbonylverbindungen in N–H-Bindungen),^[142,149] c. asymmetrische Carboxylierung geeigneter Vorstufen (z.B. Photolyse von Aminocarben-Cr-Komplexen),^[142,150] d. asymmetrische Hydrierung von α -Aryliminoestern^[151] und e. asymmetrische Multikomponentenreaktionen (z.B. asymmetrische Varianten der Strecker-, Petasis- und Ugi-Reaktion sowie asymmetrische Amidocarbonylierungen)^{[83,142,152,153–157], [158]}

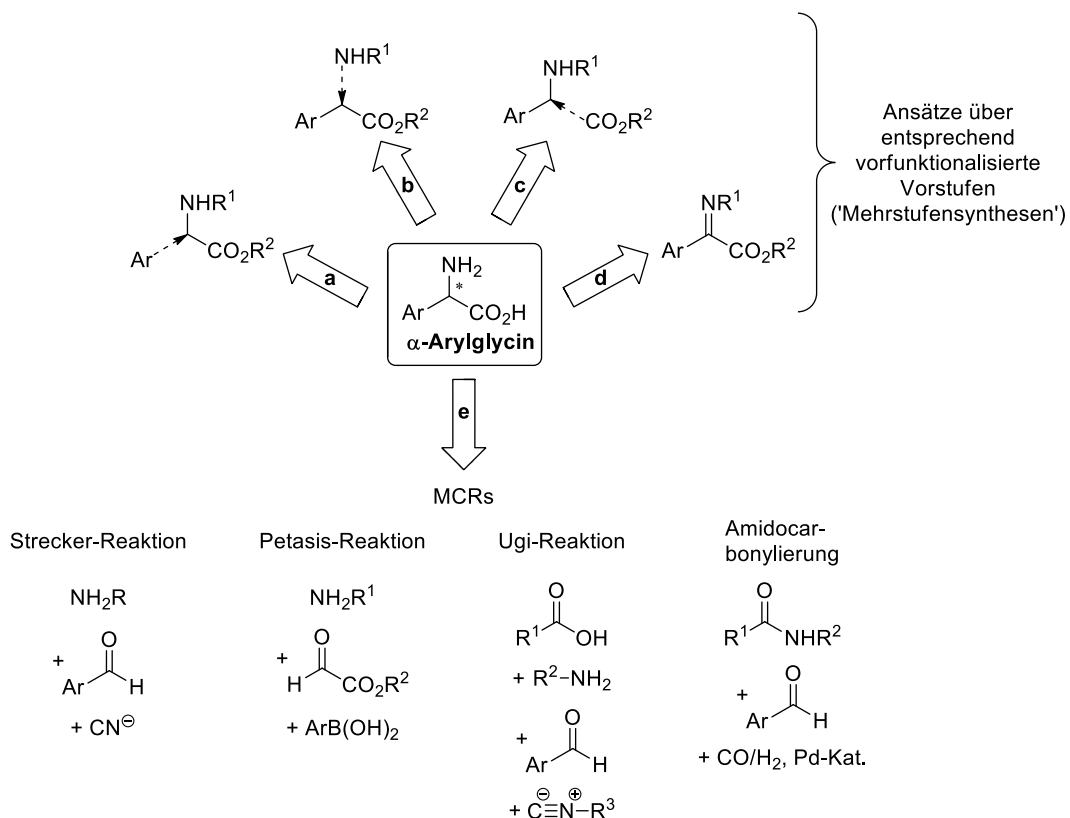


Abbildung 3-6: Ansätze zur asymmetrischen Synthese von α -Arylglycinen.

Wenngleich mehrere nützliche Mehrstufensynthesen für α -Arylglycine verfügbar sind, besitzt die Synthese dieser Verbindungen mittels Multikomponentenreaktion ihren ganz eigenen Reiz. Denn wie bereits zuvor erwähnt, zeichnen sich MCRs durch hohe Atom-Ökonomie sowie effiziente Bindungsbildung aus, und erlauben einen schnellen Aufbau von Substanzbibliotheken, welche für die Wirkstoffforschung verwendet werden können.

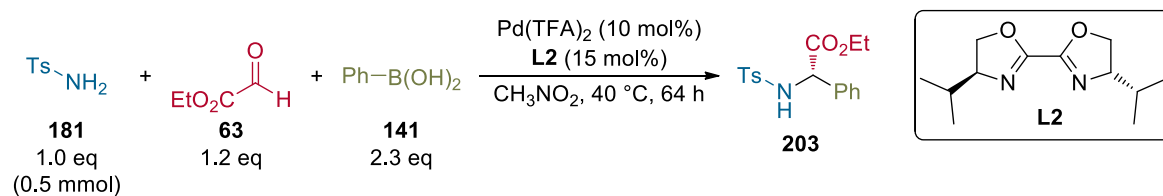
Klassische Beispiele solcher MCRs sind die Strecker-^[51] und die Ugi-Reaktion^[33,34], mit welchen α -Aminosäure-Vorläufer effizient durch die Addition eines nukleophilen Carboxylat-Synthons (Cyanid oder Isocyanid) an ein *in situ* gebildetes Imin aufgebaut werden. Mehrere katalytische, enantioselektive Strecker-Reaktionen zur Darstellung von α -Arylglycinen, entweder unter Verwendung von Metall- oder Organokatalysatoren, wurden in den letzten Jahren beschrieben.^[153–155] Hinsichtlich der Ugi-Reaktion gibt es nur vereinzelte Beispiele zur asymmetrischen Synthese von α -Arylglycinen.^[156] Eine atom-effiziente Synthese von α -Arylglycinen mittels Übergangsmetall-katalysierter Amido-carbonylierung hat sich bisher als schwierig dargestellt, da der klassische Kobalt-Katalysator nicht für die Carbonylierung von Aldehyden ohne α -H-Atom verwendet werden kann. Es wurden Beispiele zur racemischen Synthese unter Verwendung eines Palladium-Katalysators beschrieben, jedoch existiert noch keine zufriedenstellende, allgemeine enantioselektive Variante.^[157] Die Addition von Arylboronsäuren an *in situ* gebildete α -Iminosäuren mittels Petasis-Reaktion^[62] stellt ebenfalls eine wirkungsvolle Methode zur α -Arylglycin-Synthese dar. Die verwendeten Boronsäuren besitzen, im Gegensatz zu den bei der Strecker-Reaktion verwendeten sehr toxischen Cyaniden, keine spezifische Toxizität und sind im Allgemeinen leicht zugänglich. Bei den bisher beschriebenen stereoselektiven Varianten der Petasis-Reaktion (siehe Kapitel 1.3.3) wird entweder von vorfunktionalisierten, chiralen Substraten ausgegangen oder die Methode ist auf bestimmte Substitutionsmuster beschränkt. Die Entwicklung einer allgemeinen, enantioselektiven Variante der Petasis-Reaktion zur Synthese von α -Arylglycinen ist daher aktuell immer noch relevant.

Anfängliche Untersuchungen und Optimierung

Der potenzielle Nutzen von α -Arylglycinen, vor allem für die Entwicklung von Pharmazeutika, sowie der fortwährende Bedarf an effizienten, hoch enantioselektiven Synthesemethoden für diese Verbindungsklasse veranlassten uns dazu, die in Kapitel 3.1.2 vorgestellte Palladium-katalysierte, enantioselektive 3-Komponentenreaktion auch hinsichtlich der Synthese von α -Arylglycinen zu untersuchen. Für erste Untersuchungen und zur Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde *p*-Toluolsulfonamid (**181**), Ethylglyoxylat (**63**) und Phenylboronsäure (**141**) verwendet (Tabelle 3-6). Mit dem bewährten Katalysatorsystem aus Pd(TFA)₂ und dem chiralen Liganden **L2** sowie einer Reaktionstemperatur von 40 °C konnte das gewünschte α -Arylglycin **203** mit einem exzellenten Enantiomerenüberschuss (99:1) erhalten werden. Allerdings wurde zur Erzielung einer entsprechend hohen Ausbeute (>80%) eine größere Katalysatormenge (10 mol% anstelle von 5 mol% Pd(TFA)₂) benötigt (Tabelle 3-6, Nr. 1 und 2). Die

Erhöhung der Reaktionstemperatur unter Beibehaltung der 5 mol%-Katalysatormenge erbrachte zwar immer noch ein hervorragendes Enantiomerenverhältnis und erzielte ebenfalls Ausbeuten im Bereich der Reaktion mittels höherer Katalysatormenge (bis zu 82%), jedoch war die Reaktion bei höherer Temperatur nicht gut reproduzierbar (Tabelle 3-6, Nr. 3). Da bei einer Reaktionstemperatur von 80 °C deutliche Mengen an ‚Palladium-Schwarz‘ zu beobachten waren, ist die schlechte Reproduzierbarkeit vermutlich entweder auf die Instabilität des Katalysatorsystems bei höheren Temperaturen zurückzuführen oder auf vermehrte Nebenreaktionen unter Verbrauch des Katalysators (Homokupplung der Boronsäure ließ sich beobachten). Die Verwendung einer größeren Menge an Phenylboronsäure (3.0 eq anstelle von 2.3 eq) unter Beibehaltung der 5 mol%-Katalysatormenge führte nur zu einer leichten Erhöhung hinsichtlich der Ausbeute (Tabelle 3-6, Nr. 4). Aufgrund dessen, dass bei den Umsetzungen immer wieder das einfache Additionsprodukt aus Glyoxylat und Boronsäure als Nebenprodukt zu beobachten war, wurde die Reaktion unter verändertem Mengenverhältnis der eingesetzten Substrate (1.5 eq Sulfonamid anstelle von 1.0 eq sowie 1.0 eq Glyoxylat anstelle von 1.5 eq) untersucht. Dabei konnte lediglich eine Ausbeute von 80% erreicht werden (Tabelle 3-6, Nr. 5). Somit wurde eine höhere Katalysatormenge von 10 mol% Pd(TFA)₂, ein stöchiometrisches Verhältnis des Sulfonamids zum Glyoxylat von 1.0 eq zu 1.5 eq und eine Reaktionstemperatur von 40 °C für alle weiteren Reaktionen beibehalten. Die Variation des Lösungsmittels zeigte, dass unter Verwendung von Dichlorethan das Produkt mit einer vergleichbaren Ausbeute und einem ebenfalls hohen Enantiomerenverhältnis erhalten wird (Tabelle 3-6, Nr. 6). Die Verwendung von Boronsäureestern anstelle der Boronsäure führte zu keiner Umsetzung (Tabelle 3-6, Nr. 7 und 8). Mit Kalium-Phenyltrifluoroborat konnte das gewünschte α -Arylglycin zwar isoliert werden, jedoch lediglich mit einer Ausbeute von <25% (Tabelle 3-6, Nr. 9).

Tabelle 3-6: Einfluss der Reaktionsparameter in Bezug auf die neue Palladium-katalysierte, enantioselective 3-Komponentensynthese von α -Arylglycinen.



| Nr. | Abweichungen von den ‚Standardbedingungen‘ | Ausbeute [%] ^a | er ^b |
|-----|--|---------------------------|-----------------|
| 1 | keine | 82 | 99:1 |
| 2 | 5 mol% Pd(TFA) ₂ und 7.5 mol% L2 | 64 | 99:1 |

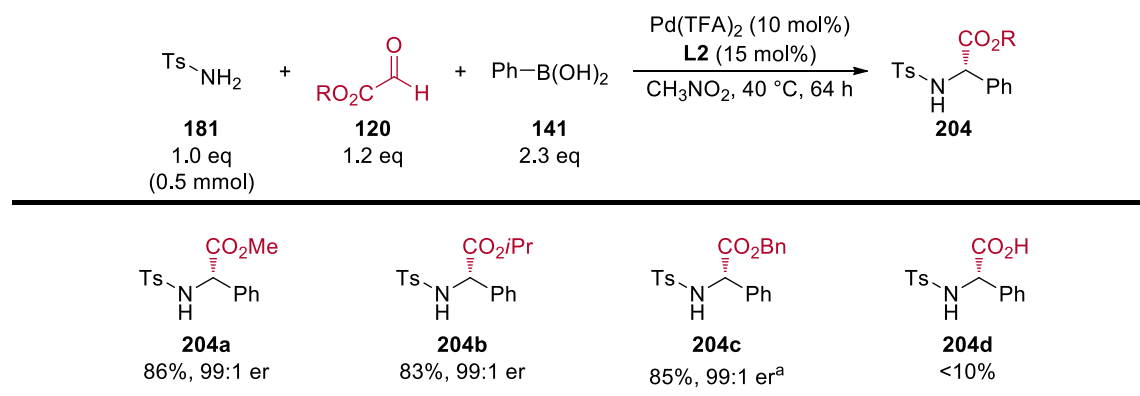
Fortsetzung Tabelle 3-6

| | | | |
|---|--|-------|------|
| 3 | 5 mol% Pd(TFA) ₂ und 7.5 mol% L2 , sowie 80 °C anstelle von 60 °C | 60–82 | 99:1 |
| 4 | 5 mol% Pd(TFA) ₂ und 7.5 mol% L2 , sowie 3.0 eq PhB(OH) ₂ anstelle von 2.3 eq | 76 | 99:1 |
| 5 | 1.5 eq Sulfonamid anstelle von 1.0 eq, sowie 1.0 eq Aldehyd anstelle von 1.5 eq | 80 | 99:1 |
| 6 | Dichlorethan anstelle von Nitromethan | 83 | 99:1 |
| 7 | PhB(pin) (2.3 eq) anstelle von PhB(OH) ₂ | – | – |
| 8 | PhB(MIDA) (2.3 eq) anstelle von PhB(OH) ₂ | – | – |
| 9 | PhBF ₃ K (2.3 eq) anstelle von PhB(OH) ₂ | <25 | n.b. |

^a Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^b Enantiomerenverhältnis – bestimmt mittels chiraler HPLC-Analyse.

Substratbereich

Anhand der optimierten Reaktionsbedingungen wurden, neben dem bereits erfolgreich verwendeten Ethylglyoxylat, weitere Glyoxylate sowie die Verwendung der freien Glyoxalsäure in der neuen 3-Komponentensynthese von α -Arylglycinen untersucht (Schema 3-17). Das entsprechende Methyl-, *iso*-Propyl- und Benzylglyoxylat lieferte das gewünschte Produkt **204a–204c** jeweils mit einer hohen Ausbeute von um die 80% und einem Enantiomerenverhältnis von 99:1. Hingegen konnte bei der freien Glyoxalsäure das gewünschte Produkt (**204d**) nur in Spuren isoliert werden.

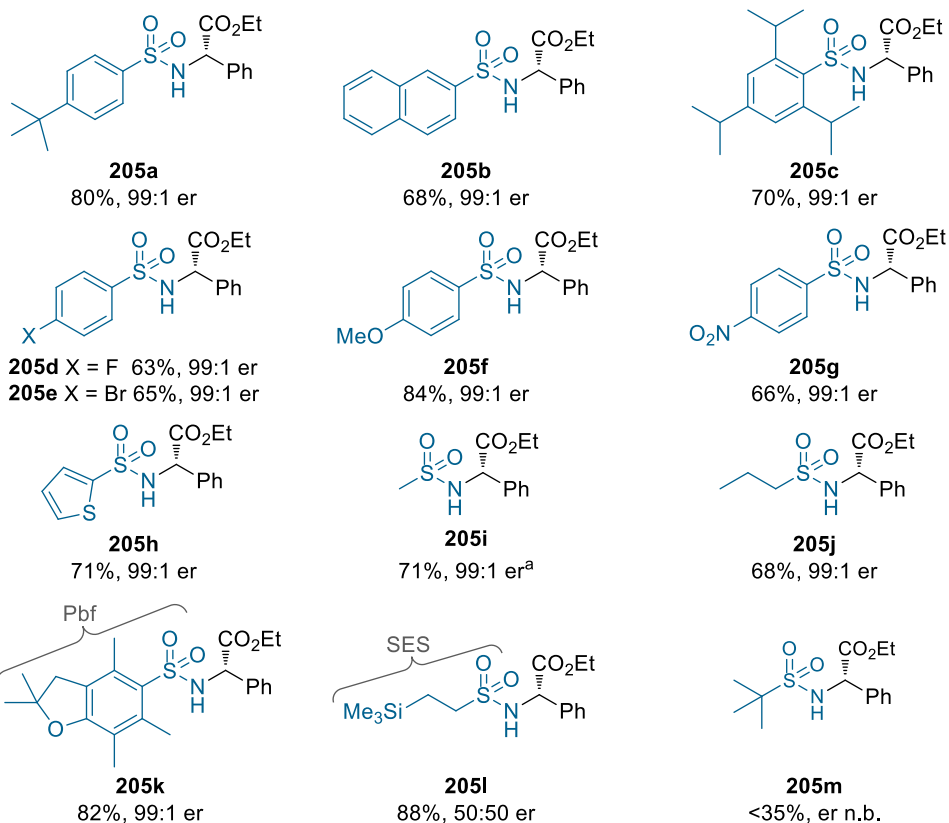
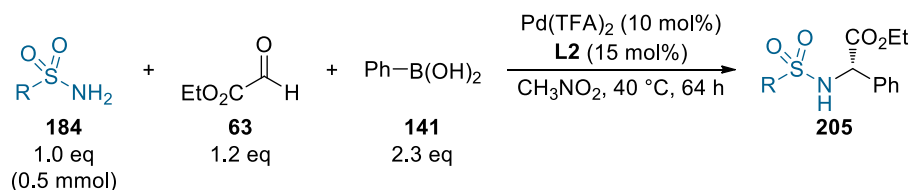


Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung. er = Enantiomerenverhältnis – bestimmt mittels chiraler HPLC-Analyse.

^a Mit Dichlorethan anstelle von Nitromethan.

Schema 3-17: Neue Palladium-katalysierte, enantioselektive 3-Komponentensynthese von α -Arylglycinen – Variation der Aldehyd-Komponente.

Anschließend wurde der Substratbereich hinsichtlich der Sulfonamid-Komponente untersucht (Schema 3-18).^[159]



Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung, er = Enantiomerenverhältnis – bestimmt mittels chiraler HPLC-Analyse.

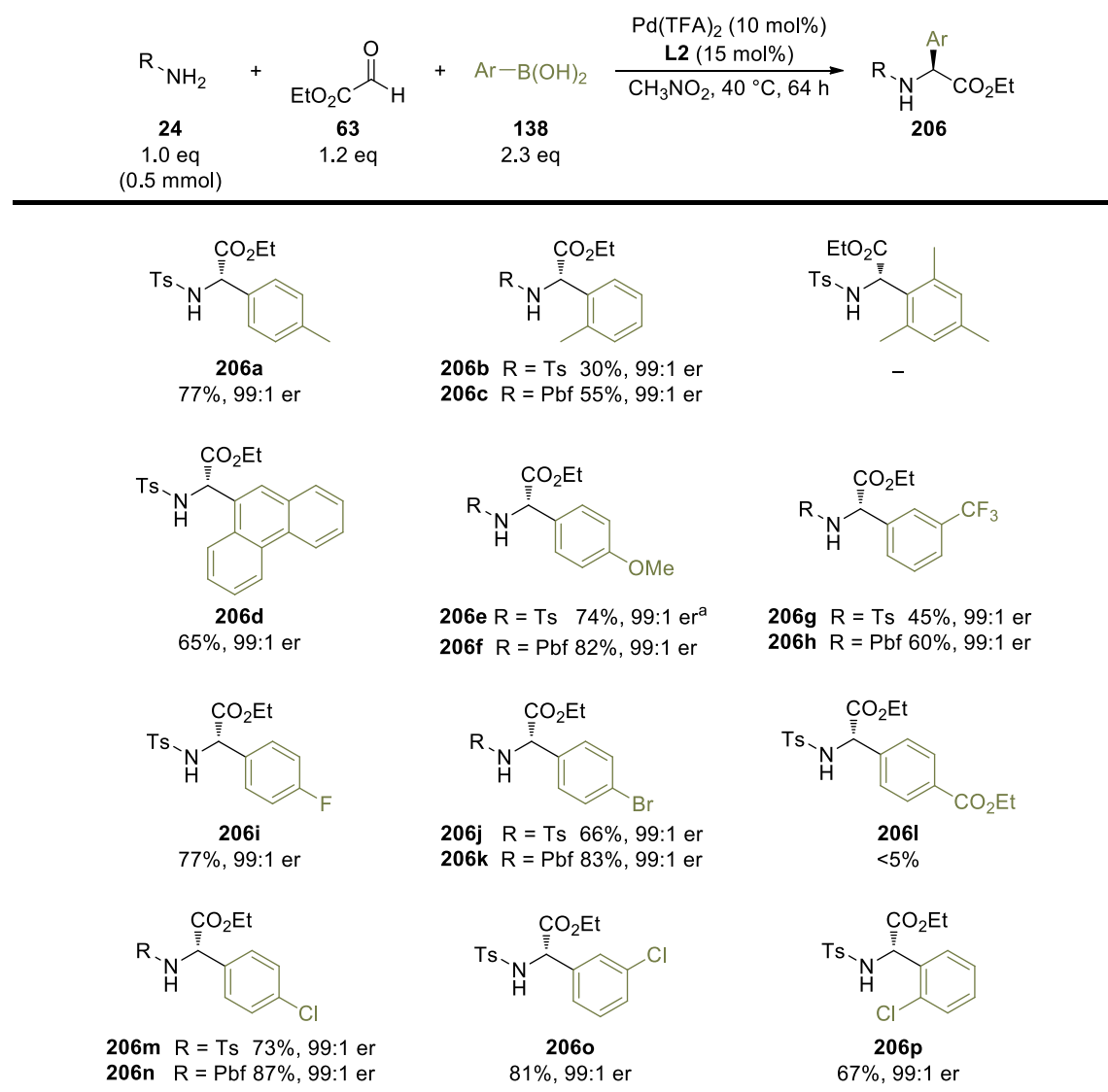
^a Mit 1.5 eq Sulfonamid und 1.0 eq Ethylglyoxylat.

Schema 3-18: Neue Palladium-katalysierte, enantioselective 3-Komponentensynthese von α -Arylglycinen – Variation der Sulfonamid-Komponente.^[159]

Diverse Arylsulfonamide waren mit der neuen Methode vereinbar und lieferten die entsprechenden α -Arylglycinderivate (**205a–205g**) mit Ausbeuten von 63–84% und jeweils einem hervorragenden Enantiomerenverhältnis von 99:1. Es wurden dabei Halogene, elektronenschiebende als auch –ziehende sowie sterisch anspruchsvolle Substituenten toleriert. Darüber hinaus ließen sich auch Heteroaryl- und Alkylsulfonamide einsetzen und lieferten die gewünschten Produkte (**205h–205j**) ebenfalls mit exzellenten Enantiomerenüberschüssen und mit Ausbeuten um die 70%. Neben der Verwendung der Tosylgruppe wurden weitere, effektivere Schutzgruppen des Sulfonyl-Typs^[160] untersucht. Mit der Pbf-Gruppe wurde das Produkt **205k** in hoher

Ausbeute und mit einem Enantiomerenverhältnis von 99:1 erhalten. Die Verwendung der 2-(Trimethylsilyl)ethansulfonyl-Gruppe (SES-Gruppe) ergab das entsprechende Produkt (**205l**) mit einer Ausbeute von 88%, jedoch lediglich als racemisches Gemisch. Unter Einsatz des *tert*-Butylsulfonamids konnte das Produkt **205m** nur mit einer Ausbeute von unter 35% isoliert werden.

Durch eine abschließende Variation der Arylboronsäure-Komponente wurde der Substratbereich der neuen, enantioselektiven 3-Komponentensynthese von α -Arylglycinen hinsichtlich aller drei Komponenten untersucht (Schema 3-19).



Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung. er = Enantiomerenverhältnis – bestimmt mittels chiraler HPLC-Analyse.

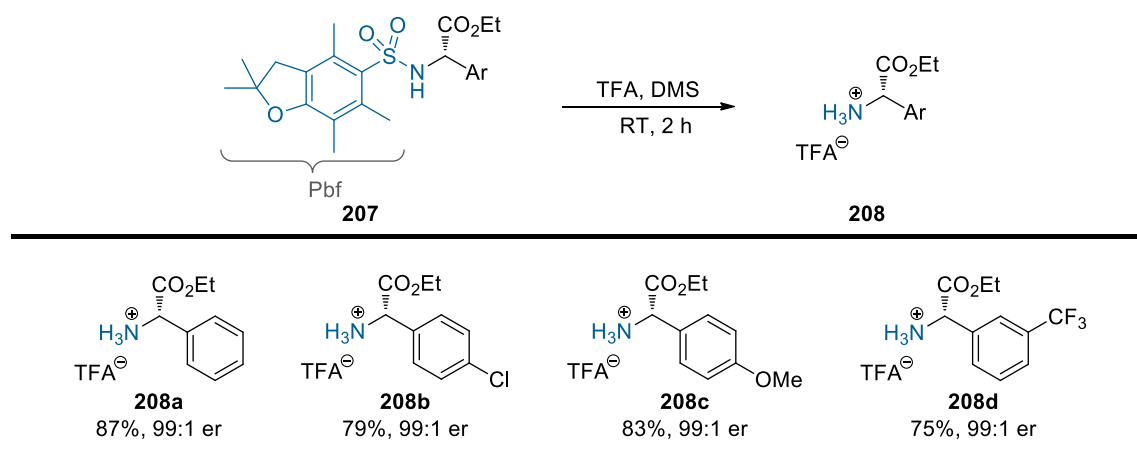
^a Mit Dichlorethan anstelle von Nitromethan.

Schema 3-19: Neue Palladium-katalysierte, enantioselektive 3-Komponentensynthese von α -Arylglycinen – Variation der Boronsäure-Komponente.

Im Falle der Arylboronsäure-Komponente wurde bei allen erfolgreichen Umsetzungen zum entsprechenden Produkt jeweils ein exzellentes Enantiomerenverhältnis von 99:1 erzielt. Sterisch anspruchsvolle Substituenten in *ortho*-Position besitzen einen deutlichen Einfluss auf die Ausbeute – während unter Verwendung von *p*-Tolylboronsäure das gewünschte Produkt (**206a**) mit einer Ausbeute von 77% erhalten wurde, ergab die Reaktion mit *o*-Tolylboronsäure lediglich eine Ausbeute von 30% (**206b**) und im Falle der sterisch noch stärker gehinderten di-*ortho*-substituierten Mesitylboronsäure konnte kein Produkt mehr isoliert werden. Darüber hinaus ist anzumerken, dass unter Verwendung des Pbf-Amids anstelle des Ts-Amids in der Regel höhere Ausbeuten erzielt werden konnten. Am Beispiel der Reaktion mit *o*-Tolylboronsäure, konnte damit die Ausbeute auf immerhin 55% gesteigert werden (**206c**). Halogen-Substituenten in *ortho*-, *meta*- oder *para*-Position lieferten die entsprechenden Produkte (**206i–206k** und **206m–206p**) mit Ausbeuten von 66–87%. Elektronenschiebende Substituenten, wie Methoxy-Gruppen, und elektronenziehende, wie Trifluormethyl-Gruppen, waren mit der Methode kompatibel (**206e–206h**). Stärkere elektronenziehende Substituenten, wie Ethylester- oder Nitro-Gruppen, brachten die Reaktion jedoch zum Erliegen.

Entfernung der Amin-Pbf-Gruppe

Aufgrund dessen, dass sich das Pbf-Amid als äußerst geeignetes Substrat hinsichtlich der Sulfonamid-Komponente der neuen, enantioselektiven 3-Komponentensynthese herausstellte, wurde auch die Entfernung der Pbf-Gruppe untersucht.^[159] Unter Verwendung von Dimethylsulfid in Trifluoressigsäure konnten die entsprechenden MCR-Produkte entschützt und die freien α -Arylglycinester **208a–208d** unter vollständigem Erhalt der Konfiguration mit hohen Ausbeuten von 75–87% isoliert werden.



Isolierte Ausbeuten nach wässriger Aufreinigung. er = Enantiomerenverhältnis – bestimmt mittels chiraler HPLC-Analyse.

Schema 3-20: Entfernung der Amin-Pbf-Gruppe.^[159]

4

Zusammenfassung und Ausblick

4 Zusammenfassung und Ausblick

Vor dem Hintergrund vieler Vorzüge von Multikomponentenreaktionen (MCRs) gegenüber klassischen, linear verlaufenden 2-Stufen-Reaktionen und der Bedeutung von Amin- und α -Aminosäurederivaten als wichtiges Strukturmotiv für Anwendungsgebiete wie Pflanzenschutz und Pharmazie war diese Arbeit auf die Entwicklung neuer MCRs zur Synthese von α -Amin- und α -Aminosäurederivaten ausgelegt.

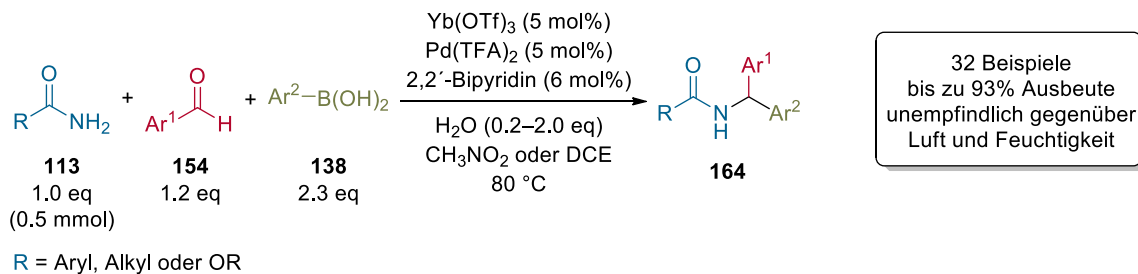
Zum einen konnten mehrere 3-Komponentenreaktionen basierend auf der nukleophilen Addition von Arylboronsäuren an *in situ* gebildete *N*-Acyl- bzw. *N*-Sulfonylimine entwickelt werden. Damit gelang die Synthese von diversen α -substituierten Amidinen, chiralen, α -substituierten Sulfonamiden, chiralen α -Arylglycinen sowie von Arylmethylsulfonamiden. Zum anderen konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Entwicklung einer Brønsted-Säure-katalysierten Addition an *in situ* gebildete *N*-Sulfonylimine mittels C(sp³)-H-Bindungsfunktionalisierung von 2-Alkylazaarenen erreicht werden.

Dual katalysierte 3-Komponentensynthese von α -substituierten Amidinen

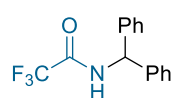
(aus Kapitel 3.1.1)

Die klassische Petasis-Reaktion stellt ein wirkungsvolles Synthesewerkzeug zur Herstellung von α -substituierten Aminen und α -Aminosäurederivaten dar. Allerdings besitzt sie zwei entscheidende Limitierungen. Zum einen ist sie auf aktivierte Aldehyde (wie Glyoxylate) oder auf Aldehyde mit proximaler Lewis-basischer Gruppe (wie bei α -Hydroxyaldehyden und Salicylaldehyden) beschränkt. Zum anderen erfolgt eine gute Umsetzung in der Regel nur mit elektronenreichen Alkynyl-, Vinyl- oder (Hetero-) Arylboronreagenzien. Aufgrund dessen sollte im Rahmen dieser Arbeit eine neue Petasis-ähnliche Variante entwickelt werden, die hinsichtlich der Aldehyd-Komponente eine möglichst große Substratbreite aufweist und im besten Fall auch unter Verwendung elektronenarmer Boronsäuren verläuft.

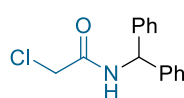
Unter Verwendung von Amiden anstelle von einfachen Aminen und mittels Einsatz einer Lewis-Säure in Kombination mit Pd(II) gelang die Entwicklung einer Petasis-ähnlichen 3-Komponentenreaktion via reaktiverer *N*-Acylimine (Schema 4-1).



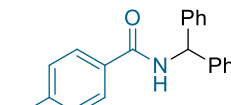
32 Beispiele
bis zu 93% Ausbeute
unempfindlich gegenüber
Luft und Feuchtigkeit



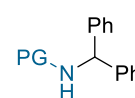
164a
53%^a



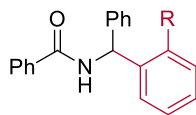
164b
87%



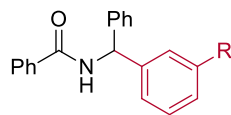
164c R = OMe 66%
164d R = NO₂ 75%



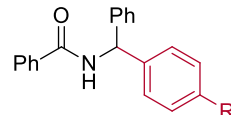
164e PG = CO₂Et 84%
164f PG = Cbz 74%
164g PG = Fmoc 67%



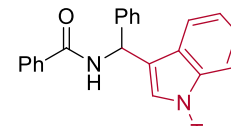
164h R = Br 80%
164i R = Cl 79%
164j R = Me 93%



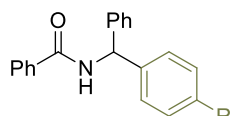
164k R = Cl 87%
164l R = CF₃ 87%^b
164m R = NO₂ 65%^c



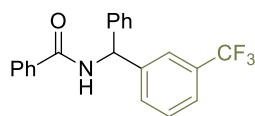
164n R = F 72%
164o R = CF₃ 79%
164p R = OMe 52%



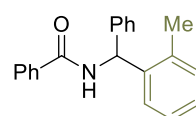
164q
56%^b



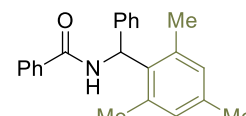
164r R = OMe 37%
164s R = Cl 72%
164t R = F 80%
164u R = CO₂Et 34%



164v
70%



164w
68%



164x
28%

Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung.

^a Mit 2.0 eq Amid und 1.0 eq Aldehyd. ^b Mit 6 mol% 4,4'-Dinitro-2,2'-bipyridin als Ligand. ^c Mit 10 mol% Yb(OTf)₃.

Schema 4-1: Neue Lewis-Säure/Palladium-katalysierte 3-Komponentensynthese von α -substituierten Amiden.

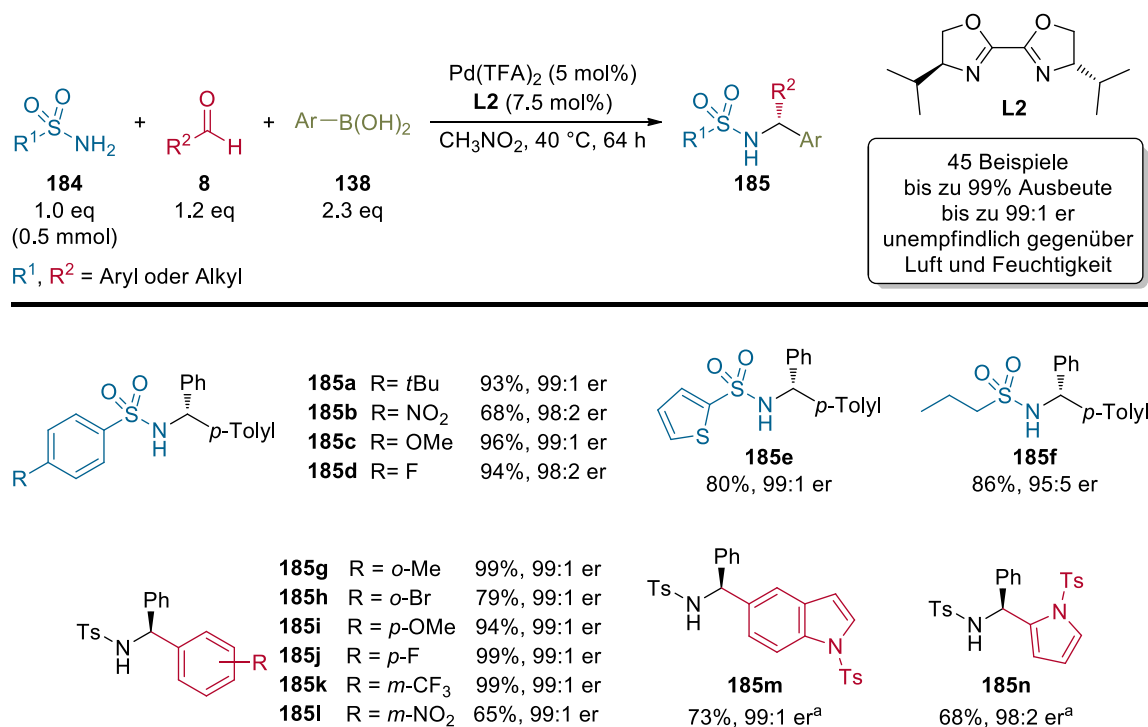
Zusammengefasst konnte ausgehend von einfach zugänglichen Amiden, Arylaldehyden und Arylboronsäuren eine effiziente und praktikable 3-Komponentensynthese für α -substituierte Amide entwickelt werden. Der Schlüssel zu einer erfolgreichen Umsetzung war dabei die Verwendung eines dualen Katalysatorsystems, bestehend aus einer Lewis-Säure und Pd(II), sowie die Anwesenheit von Wasser. Die Methode besitzt eine relativ große Substratbreite und ist einfach durchzuführen – ein Ausschluss von Luft oder Feuchtigkeit ist nicht notwendig. Jedoch ist die Reaktion auf Arylaldehyde beschränkt und eine enantioselektive Variante konnte daraus nicht direkt entwickelt werden.

Enantioselektive 3-Komponentensynthese von α -substituierten Aminen

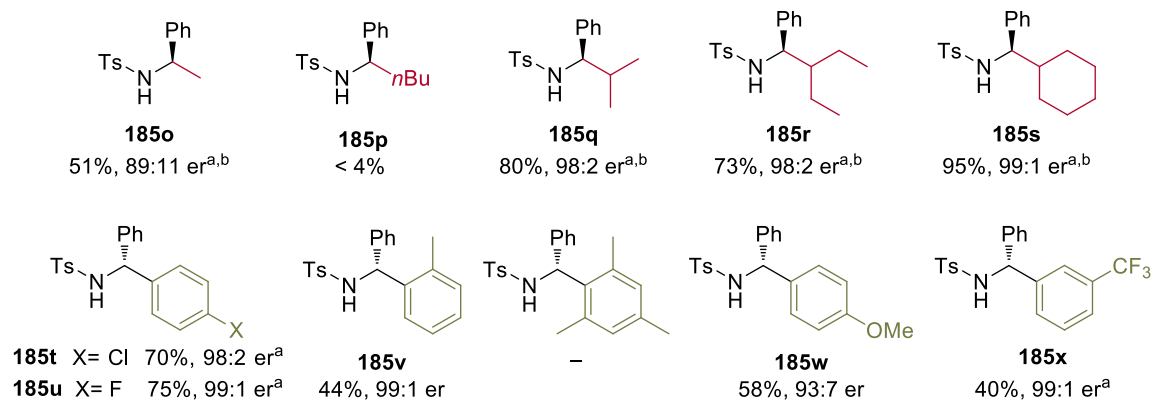
(aus Kapitel 3.1.2)

Sehr viele, natürlich vorkommende Verbindungen sind chiral, wobei unterschiedliche Enantiomere in vielen Fällen stark unterschiedliche Eigenschaften oder *in vivo* sogar komplett verschiedene Effekte aufweisen können. Aufgrund dessen ist bei der Entwicklung neuer Reaktionen eine enantioselektive Variante zur selektiven Einführung chiraler Zentren in das entsprechende Produkt stets von großem Interesse.

Eine enantioselektive Version der zuvor beschriebenen dual katalysierten 3-Komponentensynthese von α -substituierten Amiden konnte nicht erreicht werden. Durch die Verwendung von Sulfonamiden anstelle der Amide, sowie von Pd(II) in Kombination mit einem chiralen Oxazolin-Liganden anstelle des dualen Katalysatorsystems gelang jedoch die Entwicklung einer hoch enantioselektiven 3-Komponentenreaktion (Schema 4-2). Diese neue Methode stellt die erste allgemeine Palladium-katalysierte, enantioselektive 3-Komponentensynthese von α -substituierten Aminen ausgehend von Sulfonamiden, Aldehyden und Arylboronsäuren dar. Die Reaktion erlaubt die Umsetzung einer breiten Vielfalt an einfach zugänglichen Startmaterialien und liefert die entsprechenden Produkte mit durchgehend hohen Ausbeuten und exzellenten Enantioselektivitäten. Es konnte zudem gezeigt werden, dass sich die Tosyl-Gruppe der synthetisierten MCR-Produkte unter vollständigem Erhalt der Stereoinformation entfernen lässt.



Schema 4-2: Neue Palladium-katalysierte, enantioselektive 3-Komponentensynthese von α -substituierten Aminen.



Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung. er = Enantiomerenverhältnis – bestimmt mittels chiraler HPLC-Analyse.

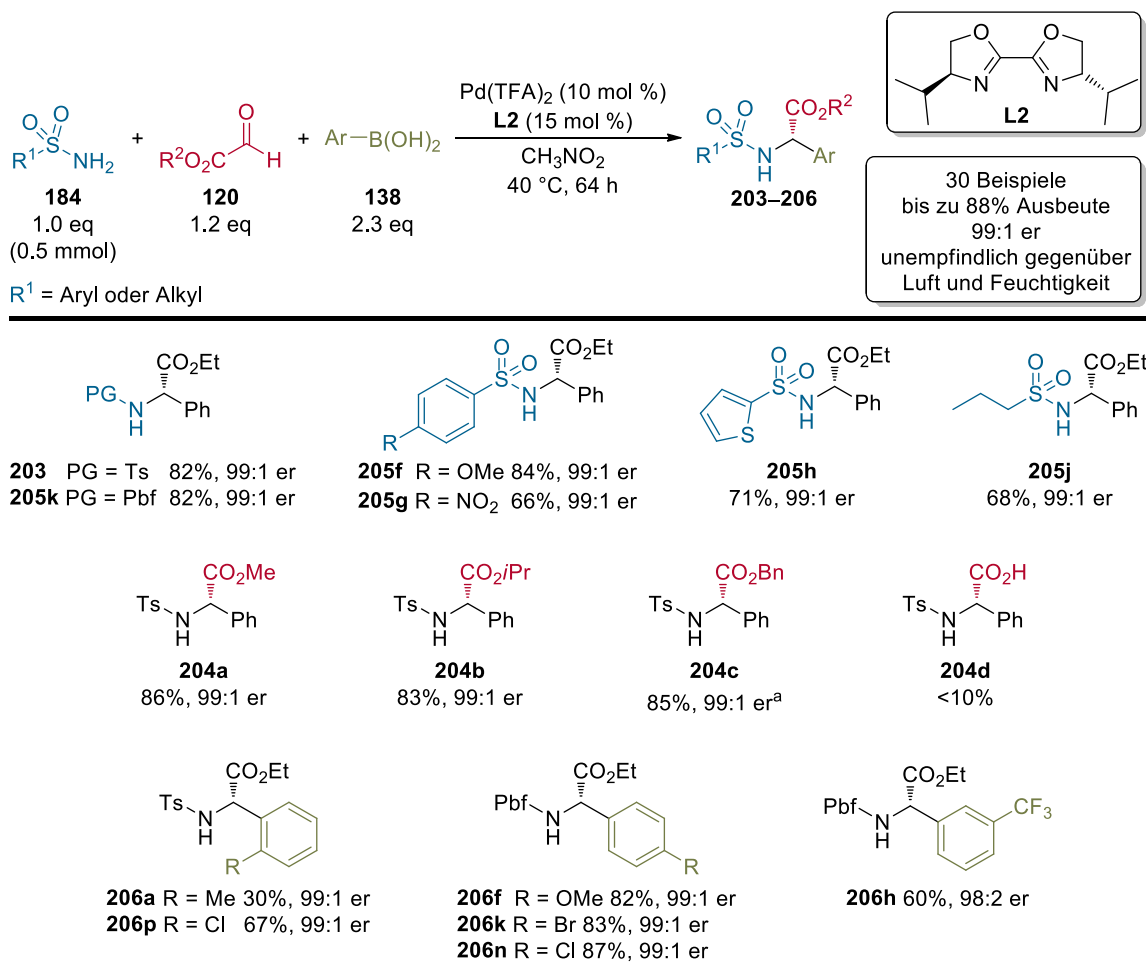
^a Mit 10 mol% Pd(TFA)₂ und 15 mol% L2. ^b Mit 3.0 eq Phenol.

Schema 4-2 Fortsetzung

Enantioselektive 3-Komponentensynthese von α -Arylglycinen

(aus Kapitel 3.2.1)

Eine wichtige Klasse von α -Aminosäuren stellen α -Arylglycine dar, da sie als Struktur motive in zahlreichen, biologisch aktiven Verbindungen vorzufinden sind. Der potenzielle Nutzen von α -Arylglycinen, vor allem für die Entwicklung von Pharmazeutika, sowie der fortwährende Bedarf an effizienten, hoch enantioselektiven Synthesemethoden für diese Verbindungsklasse veranlassten uns dazu, die zuvor vorgestellte Palladium-katalysierte, enantioselektive 3-Komponentenreaktion auch in Bezug auf die Synthese von α -Arylglycinen zu untersuchen. In der Tat zeigte sich die Methode hinsichtlich der Verwendung verschiedener Glyoxylate kompatibel (Schema 4-3). Es konnte eine große Bandbreite an α -Arylglycinderivaten mit durchgehend exzellentem Enantiomerenverhältnis (99:1) hergestellt werden, wobei sich das Pbf-Amid als besonders gut geeignete Sulfonamid-Komponente herausstellte. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass sich die Pbf-Gruppe der entsprechenden MCR-Produkte mit Dimethylsulfid in Trifluoressigsäure entfernen lässt und so die Darstellung von α -Arylglycinestern unter vollständigem Erhalt der Stereoinformation gelingt. Darüber hinaus ist die Methode unempfindlich gegenüber Luft und Feuchtigkeit und lässt sich einfach in einem Reaktionsröhrchen mit Schraubdeckel unter Luft-Atmosphäre durchführen.



Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung. er = Enantiomerenverhältnis – bestimmt mittels chiraler HPLC-Analyse.

^a Mit Dichlorethan anstelle von Nitromethan.

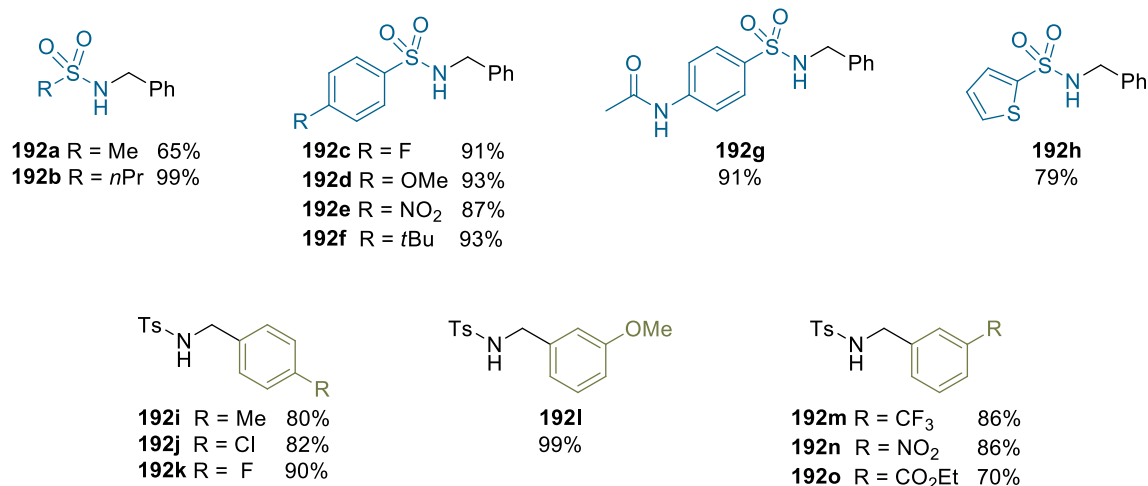
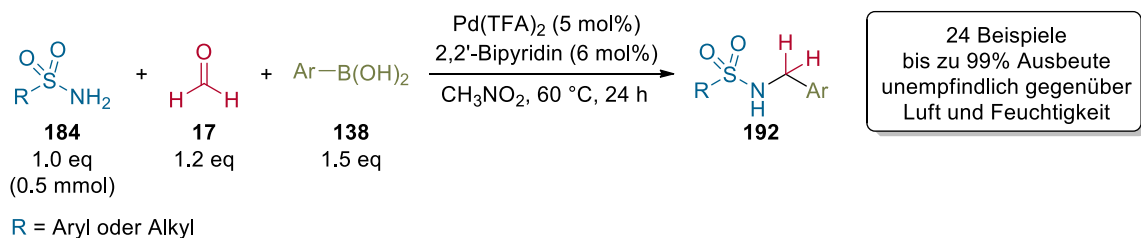
Schema 4-3: Neue Palladium-katalysierte, enantioselective 3-Komponentensynthese von α -Arylglycinen.

3-Komponentensynthese von Arylmethylsulfonamiden

(aus Kapitel 3.1.3)

Mit der Entwicklung der zuvor beschriebenen Palladium-katalysierten, enantioselectiven 3-Komponentenreaktionen unter Verwendung von Sulfonamiden war es naheliegend auch Paraformaldehyd als Aldehyd-Komponente zu untersuchen. Dadurch gelang die Synthese von Arylmethylsulfonamiden, welche aufgrund ihrer vielfältigen biologischen Aktivitäten und ihrer Rolle in der Entwicklung neuer Pharmazeutika interessante Zielstrukturen darstellen (Schema 4-4). Die neue Methode unter Verwendung von Sulfonamiden, Paraformaldehyd und Arylboronsäuren ist einfach in der Durchführung und erlaubt den Einsatz einer großen Vielfalt an kommerziell erhältlichen Startmaterialien. Hervorzuheben ist hierbei, dass sogar stark elektronenarme Arylboronsäuren erfolgreich die gewünschten Arylmethylsulfonamide liefern. Diese 3-Komponentensynthese stellt damit eine

hervorragende Ergänzung zu den bereits existierenden Herstellungsmöglichkeiten für Arylmethylsulfonamide dar.



Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung.

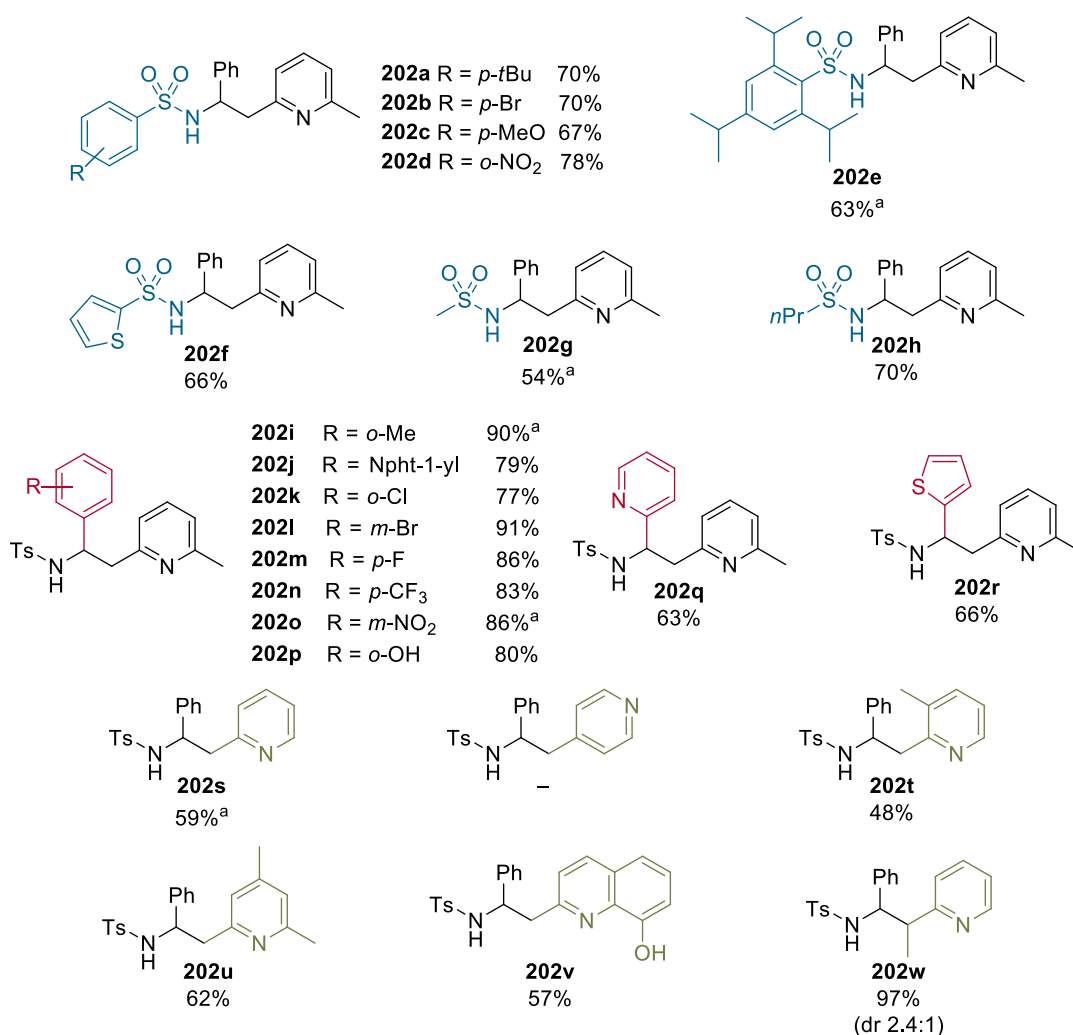
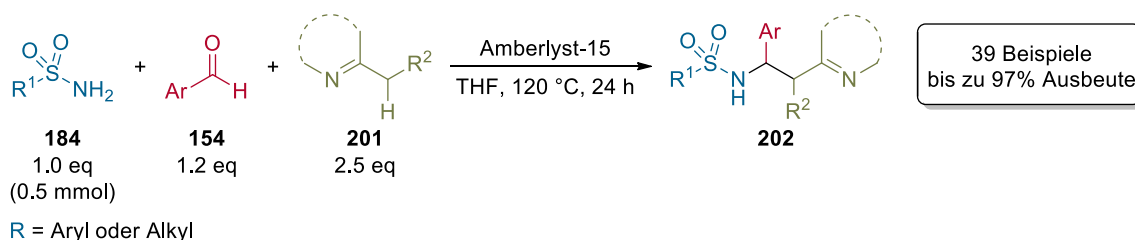
Schema 4-4: Neue Palladium-katalysierte 3-Komponentensynthese von Arylmethylsulfonamiden.

3-Komponentensynthese via Brønsted-Säure-katalysierter C(sp³)-H-Bindungsfunktionalisierung von 2-Alkylazaarenen

(aus Kapitel 3.1.4)

Die verwendeten Organoboronsäuren der zuvor vorgestellten MCRs zeichnen sich durch ihre Stabilität gegenüber Luft und Wasser aus, weisen keine spezifische Toxizität auf und sind im Allgemeinen leicht zugänglich. Dennoch gibt es hinsichtlich der Reaktionsführung mittels Organoboronsäuren zwei entscheidende Nachteile: Zum einen stellen Boronsäuren vorfunktionalisierte Substrate dar und zum anderen werden stöchiometrische Mengen borhaltiger Abfälle erzeugt. Daher wurden im Rahmen dieser Arbeit auch Prozesse untersucht, bei denen hinsichtlich der Atom-Ökonomie keine unnötig vorfunktionalisierten Startmaterialien eingesetzt werden und bei denen keine oder nur ökologisch vollkommen unbedenkliche Nebenprodukte entstehen.

Ein erster Ansatz in diese Richtung gelang dabei mit der Entwicklung einer neuen 3-Komponentenreaktion basierend auf einer Brønsted-Säure-katalysierten benzylicsen C–H-Bindungs-funktionalisierung von 2-Alkylazaarenen (Schema 4-5).



Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung.

^a Mit (1S)-(+)-10-Camphersulfonsäure (5 mol%) anstelle von Amberlyst-15.

Schema 4-5: Neue 3-Komponentensynthese von α -substituierten Sulfonamiden via Brønsted-Säure-katalysierter C(sp³)-H-Funktionalisierung von 2-Alkylazaarenen.

Die Reaktion besitzt eine große Substratbreite und ist einfach in der Durchführung. Mit Wasser als einziges Nebenprodukt stellt diese Methode einen nachhaltigen, atom- und stufen-ökonomischen Ansatz zur Synthese von heterozyklischen, α -substituierten Sulfonamiden dar. Darüber hinaus ist dies eine Methode, welche die erfolgreiche

Vereinigung zweier sehr nützlicher Synthesestrategien – selektive C–H-Bindungs-funktionalisierung und Multikomponentenreaktion – repräsentiert.

Ausblick

Die zuvor vorgestellten Boronsäure-basierten 3-Komponentenreaktionen bieten einen guten Zugang zu α -substituierten Aminen und α -Arylglycinen, jedoch sind diese Methoden auf Aldehyde und Arylboronsäuren beschränkt. Es wäre wünschenswert den Substratbereich der Aldehyd-Komponente auch auf Ketone auszuweiten, um somit einen gezielten Aufbau von quaternären Kohlenstoff-Zentren zu ermöglichen. Die Verwendung von Alkylboronsäuren ist im Gegensatz zu Aryl- und Alkenylboronsäuren bisher in den meisten Anwendungen nicht sehr verbreitet. Dies liegt zum einen an ihrer begrenzten Lagerstabilität und zum anderen daran, dass die Transmetallierung mit Übergangsmetallen, wie Palladium, vermeintlich schwieriger ist als bei den ungesättigten bzw. aromatischen Boronsäurederivaten.^[61] Daher wäre es von großem Interesse auch die Verwendung von Alkylboronsäuren zu etablieren.

Trotz der positiven Merkmale von Organoboronsäuren, wie ihre Stabilität gegenüber Luft und Wasser und ihre nicht-toxischen Eigenschaften, gibt es bei Boronsäure-vermittelten Reaktionen entscheidende Nachteile. Organoboronreagenzien stellen stets vor-funktionalisierte Substrate dar und bei ihrer Verwendung als nukleophile Spezies fallen stöchiometrische Mengen an boron-haltigem Abfall an. Für effizientere und nachhaltigere Synthesemethoden wäre deshalb die Entwicklung neuer MCRs in Richtung der 3-Komponentensynthese via C(sp³)-H-Bindungs-funktionalisierung von 2-Alkylazaarenen von enormer Bedeutung. Die Verbindung von selektiver C–H-Funktionalisierung und Multikomponentenreaktion würde eine Synthesestrategie hervorbringen, welche keine unnötig vorfunktionalisierten Startmaterialien mehr benötigen würde und bei der keine oder nur ökologisch vollkommen unbedenkliche Nebenprodukte entstünden.

5

Literaturverzeichnis

5 Literaturverzeichnis

- [1] R. P. Herrera, E. Marqués-López, Eds, *Multicomponent Reactions: Concepts and Applications for Design and Synthesis*; Wiley, Hoboken, New Jersey, **2015**.
- [2] „Mit einem wachsenden Belang an Nachhaltigkeit, sollten wir uns einig sein, dass viele unserer heutigen Umweltprobleme unter anderem durch Schadstoffe, welche sich auf die chemische Industrie zurückführen lassen, verursacht werden. Aber es ist dieselbe Erkenntnis, die uns schwerer fällt zu erkennen, dass die besten Lösungen für viele dieser und anderer, darüberhinausgehender Probleme in der Wissenschaft der Chemie liegen.“, *Zitat R. P. Herrera & E. Marqués-López*.
- [3] R. Noyori, *Chem. Commun.* **2005**, 1807.
- [4] „Unsere Fähigkeit zur Entwicklung einfacher und praktikabler chemischer Synthesen ist unabdingbar für das Überleben unserer Spezies.“, *Zitat R. Noyori*.
- [5] D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger Biochemie*; Springer, Berlin, **2005**.
- [6] a) S. V. Bhat, B. A. Nagasampagi, M. Sivakumar, *Chemistry of Natural Products*; Springer, Berlin, **2005**; b) L. Wang, P. G. Schultz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 34; c) S. Hirner, O. Panknin, M. Edefuhr, P. Somfai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1907; d) S. Bräse, T. Baumann, S. Dahmen, H. Vogt, *Chem. Commun.* **2007**, 1881; e) J. Drews, *Science* **2000**, 287(5460), 1960; f) R. V. Nirogi, A. V. Daulatabad, G. Parandhama, S. Mohammad, K. R. Sastri, A. K. Shinde, P. K. Dubey, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4440.
- [7] a) M. Beller, M. Eckert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1010; b) G. Dyker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1700; c) Y. S. Tsantrizos, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1252.
- [8] H. Bienaymé, C. Hulme, G. Oddon, P. Schmitt, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321.
- [9] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.
- [10] R. V. A. Orru, M. de Greef, *Synthesis* **2003**, *10*, 1471.
- [11] J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133.
- [12] J. Zhu, H. Bienaymé, Eds, *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [13] I. Ugi, *J. prakt. Chem.* **1997**, *339*, 499.
- [14] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 563.
- [15] J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784.
- [16] P. A. Wender, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1.

- [17] United States Environmental Protection Agency - unabhängige Behörde der Regierung der Vereinigten Staaten von Amerika zum Umweltschutz und zum Schutz der menschlichen Gesundheit, "www.epa.gov/greenchemistry", (zuletzt aufgerufen April 2016).
- [18] M. Colombo, I. Peretto, *Drug Discov. Today* **2008**, *13*, 677.
- [19] F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2288.
- [20] J. R. Broach, J. Thorner, *Nature* **1996**, *384*, 14.
- [21] T. Gaich, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657.
- [22] „Bahnbrechende Entwicklungen und revolutionäre Fortschritte in der Logik der Synthese haben die praktizierenden Chemiker in die beneidenswerte Position gebracht, in der Lage zu sein bei genügend Zeit und Aufwand fast jedes Molekül erschaffen zu können. Es ist nun die Phase für organische Chemiker erreicht, darauf abzuzielen Moleküle auf ‚ideale‘ Art und Weise zu synthetisieren.“, *Zitat T. Gaich & P. S. Baran*.
- [23] F. Wöhler, *Ann. Phys.* **1828**, *88*, 253.
- [24] a) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, N. Winssinger, *J. Chem. Educ.* **1998**, *75*, 1226; b) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44.
- [25] a) P. A. Wender, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 433; b) T. Hudlický, J. W. Reed, *The way of synthesis: Evolution of design and methods for natural products*; Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [26] P. A. Wender, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 433.
- [27] P. A. Wender, R. J. Ternansky, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*(2625).
- [28] P. A. Wender, B. L. Miller in *Organic synthesis. Theory and applications*; (Ed. T. Hudlicky), Jai Press, Greenwich, Conn, **1993**, pp. 27–66.
- [29] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471.
- [30] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green chemistry: Theory and practice*; Oxford Univ. Press, New York, **1998**.
- [31] P. T. Anastas, M. M. Kirchoff, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686.
- [32] M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126.
- [33] I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
- [34] I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 8.
- [35] C. Vaxelaire, P. Winter, M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3605.
- [36] Y. Hayashi, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866.
- [37] a) H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1304; b) H. Ishikawa, M. Honma, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2824.
- [38] D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365.
- [39] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 131.
- [40] L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.

- [41] S. E. Denmark, A. Thorarensen, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 137.
- [42] a) D. G. Powers, D. L. Coffen, *Drug Discov. Today* **1999**, 4, 377; b) A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 650.
- [43] C. de Graaff, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3969.
- [44] J. W. Szostak, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 347.
- [45] D. B. Kassel, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 255.
- [46] R. E. Dolle, *J. Comb. Chem.* **2003**, 5, 693.
- [47] D. S. Tan, *Nature Chemical Biology* **2005**, 1, 74.
- [48] B. Ganem, *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 463.
- [49] M. Colombo, I. Peretto, *Drug Discov. Today* **2008**, 13, 677.
- [50] a) A. Laurent, C. F. Gerhardt, *Ann. Chim. Phys.* **1838**, 181; b) A. Laurent, *Ann. Pharm.* **1838**, 28, 265.
- [51] A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.
- [52] A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14, 1637.
- [53] A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.
- [54] B. Radziszewski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, 15, 2706.
- [55] P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 1317.
- [56] P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962.
- [57] A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17.
- [58] C. Mannich, *Arch. Pharm.* **1917**, 255, 261.
- [59] C. Mannich, *J. Chem. Soc. Abstracts* **1917**, 112, 634.
- [60] a) H. Bergs. Ger. Pat. 1929, DE566094; b) H. T. Bucherer, W. Steiner, *J. prakt. Chem.* **1934**, 140, 291.
- [61] D. G. Hall, Ed, *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*; Wiley, Weinheim, **2012**.
- [62] N. A. Petasis, I. Akritopoulou, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 583.
- [63] N. R. Candeias, F. Montalbano, Cal, Pedro M. S. D, P. M. P. Gois, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 6169.
- [64] T. J. Southwood, M. C. Curry, C. A. Hutton, *Tetrahedron* **2006**, 62, 236.
- [65] a) M. Sugiura, K. Hirano, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7182; b) M. Sugiura, C. Mori, K. Hirano, S. Kobayashi, *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 937.
- [66] a) D. E. Portlock, D. Naskar, L. West, M. Li, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6845; b) N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 445; c) F. Berrée, A. Debache, Y. Marsac, B. Collet, P. Girard-Le Bleiz, B. Carboni, *Tetrahedron* **2006**, 62, 4027; d) T. Régnier, F. Berrée, O. Lavastre, B. Carboni, *Green Chem.* **2007**, 9, 125.
- [67] F. Berrée, A. Debache, Y. Marsac, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3591.
- [68] H. Mandai, S. Suga, K. Murota, *Heterocycles* **2012**, 85, 1655.

- [69] N. A. Petasis, I. A. Zavialov, US Pat. 2001, US 6,232,467 B1.
- [70] a) N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445; b) T. Koolmeister, M. Södergren, M. Scobie, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5965.
- [71] L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier Acad. Press, Amsterdam, **2009**.
- [72] N. A. Petasis, S. Boral, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 539.
- [73] N. Schlienger, M. R. Bryce, T. K. Hansen, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10023.
- [74] A. S. Voisin, A. Bouillon, J.-C. Lancelot, A. Lesnard, H. Oulyadi, S. Rault, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2165.
- [75] J. Tao, S. Li, *Chin. J. Chem.* **2010**, *28*, 41.
- [76] N. R. Candeias, L. F. Veiros, C. A. M. Afonso, P. M. P. Gois, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1859.
- [77] N. R. Candeias, P. M. Cal, V. André, M. T. Duarte, L. F. Veiros, P. M. Gois, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2736.
- [78] L. M. Harwood, G. S. Currie, M. G. B. Drew, R. W. A. Luke, *Chem. Commun.* **1996**, 1953.
- [79] G. S. Currie, M. G. B. Drew, L. M. Harwood, D. J. Hughes, R. W. A. Luke, R. J. Vickers, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2982.
- [80] B. Jiang, C.-G. Yang, X.-H. Gu, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2545.
- [81] K. K. Nanda, B. Wesley Trotter, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2025.
- [82] T. Koolmeister, M. Södergren, M. Scobie, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5969.
- [83] S. Lou, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6922.
- [84] M. Petrini, E. Torregiani, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5999.
- [85] M. Petrini, E. Torregiani, *Synthesis* **2007**, *2*, 159.
- [86] B. B. Touré, D. G. Hall, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439.
- [87] a) A. B. Charette, A. A. Boezio, A. Côté, E. Moreau, J. Pytkowicz, J.-N. Desrosiers, C. Legault, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1259; b) R. Appel, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8240.
- [88] V. G. Lindsay, A. B. Charette in *Comprehensive organic synthesis. II*; (Eds. G. A. Molander, P. Knochel), Elsevier, Amsterdam, **2014**.
- [89] B. E. Maryanoff, H.-C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi, C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431.
- [90] M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3949.
- [91] a) H. E. Zaugg, *Synthesis* **1984**, 85; b) H. E. Zaugg, *Synthesis* **1984**, 181; c) W. N. Speckamp, M. J. Moolenaar, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817; d) A. Yazici, S. Pyne, *Synthesis* **2009**, *3*, 339; e) A. Yazici, S. Pyne, *Synthesis* **2009**, *3*, 513; f) A. Październiak-Holewa, J. Adamek, K. Zielińska, K. Piernikarczyk, R. Mazurkiewicz, *ARKIVOC* **2012**, *iv*, 314.
- [92] a) D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron Asym.* **1997**, *8*, 1895; b) R. Bloch, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407; c) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069.

- [93] Y. Zhang, P. J. Kindelin, D. J. DeSchepper, C. Zheng, D. A. Klumpp, *Synthesis* **2006**, *11*, 1775.
- [94] Y. Zhang, D. J. DeSchepper, T. M. Gilbert, K. K. S. Sai, D. A. Klumpp, *Chem. Commun.* **2007**, 4032.
- [95] J. L. Davis, R. Dhawan, B. A. Arndtsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 590.
- [96] J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 508.
- [97] S. J. Veenstra, P. Schmid, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 997.
- [98] a) Y. Tohyama, K. Tanino, I. Kuwajima, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 518; b) Y. Kodama, M. Okumura, N. Yanabu, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1061.
- [99] S. Saaby, X. Fang, N. Gathergood, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4114.
- [100] D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804.
- [101] J. Jaratjaroonphong, S. Krajangsri, V. Reutrakul, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2476.
- [102] A. E. Schneider, G. Manolikakes, *Synthesis* **2013**, *24*, 2057.
- [103] A. E. Schneider, G. Manolikakes, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6193.
- [104] a) N. M. Leonard, L. C. Wieland, R. S. Mohan, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8373; b) J. M. Bothwell, S. W. Krabbe, R. S. Mohan, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4649.
- [105] W. J. N. Meester, J. H. v. Maarseveen, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, Rutjes, Floris P. J. T., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2519.
- [106] A. E. Schneider, T. Beisel, A. Shemet, G. Manolikakes, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2356.
- [107] J. Halli, G. Manolikakes, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7471.
- [108] A. Z. Gonzalez, E. Canales, J. A. Soderquist, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3331.
- [109] T. R. Wu, J. M. Chong, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 15.
- [110] S. Lou, P. N. Moquist, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15398.
- [111] J. A. Bishop, S. Lou, S. E. Schaus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4337.
- [112] Y.-Y. Huang, A. Chakrabarti, N. Morita, U. Schneider, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11121.
- [113] Y.-X. Liao, Q.-S. Hu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7602.
- [114] C. S. Marques, A. J. Burke, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4232.
- [115] X.-Y. Dou, Q. Shuai, L.-N. He, C.-J. Li, *Inorg. Chim. Acta* **2011**, *369*, 284.
- [116] A. Bakar MD, Y. Suzuki, M. Sato, *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 973.
- [117] N. Tokunaga, Y. Otomaru, K. Okamoto, K. Ueyama, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13584.
- [118] R. B. C. Jagt, P. Y. Toullec, D. Geerdink, J. G. de Vries, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2789.

- [119] Q. Zhang, J. Chen, M. Liu, H. Wu, J. Cheng, C. Qin, W. Su, J. Ding, *Synlett* **2008**, 6, 935.
- [120] H. Dai, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3478.
- [121] G.-N. Ma, T. Zhang, M. Shi, *Org. Lett.* **2009**, 11, 875.
- [122] G. Yang, W. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7540.
- [123] A. Yu, Y. Wu, B. Cheng, K. Wei, J. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 767.
- [124] R. Frauenlob, C. García, G. A. Bradshaw, H. M. Burke, E. Bergin, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4445.
- [125] a) N. Miyaoura, *Synlett* **2009**(13), 2039; b) J. Chen, X. Lu, W. Lou, Y. Ye, H. Jiang, W. Zeng, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8541; c) T. Johnson, M. Lautens, *Org. Lett.* **2013**, 15, 4043.
- [126] T. C. Wabnitz, J.-Q. Yu, J. B. Spencer, *Chem. - Eur. J.* **2004**, 10, 484.
- [127] T. T. Dang, F. Boeck, L. Hintermann, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9353.
- [128] J. Inanaga, H. Furuno, T. Hayano, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2211.
- [129] a) S. Ratti, P. Quarato, C. Casagrande, R. Fumagalli, A. Corsini, *Eur. J. Pharmacol.* **1998**, 355, 77; b) N. Plobeck, D. Delorme, Z.-Y. Wei, H. Yang, F. Zhou, P. Schwarz, L. Gawell, H. Gagnon, B. Pelcman, R. Schmidt, S.-Y. Sue, C. Walpole, W. Brown, E. Zhou, M. Labarre, K. Payza, S. St-Onge, A. Kamassah, P.-E. Morin, D. Projean, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3878; c) N. Hermanns, S. Dahmen, C. Bolm, S. Bräse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3692; d) J. R. Carson, S. J. Coats, E. E. Codd, S. L. Dax, J. Lee, R. P. Martinez, L. A. Neilson, P. M. Pitis, S.-P. Zhang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2109; e) J. A. McIntyre, J. Castaner, *Drugs Future* **2004**, 29, 992; f) F. Schmidt, R. T. Stemmler, J. Rudolph, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 454; g) S. Bräse, T. Baumann, S. Dahmen, H. Vogt, *Chem. Commun.* **2007**, 1881; h) K. J. French, Y. Zhuang, L. W. Maines, P. Gao, W. Wang, V. Beljanski, J. J. Upson, C. L. Green, S. N. Keller, C. D. Smith, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2010**, 133, 129.
- [130] a) R. M. Bloebaum, J. A. Grant, *Expert Opin. Pharmacother.* **2004**, 5, 1581; b) C. Chen, *Curr. Med. Chem.* **2008**, 15, 2173.
- [131] M. Massi-Benedetti, P. Damsbo, *Expert Opin. Invest. Drugs* **2000**, 9, 885.
- [132] a) C. P. Holmes, X. Li, Y. Pan, C. Xu, A. Bhandari, C. M. Moody, J. A. Miguel, S. W. Ferla, M. N. de Francisco, B. T. Frederick, S. Zhou, N. Macher, L. Jang, J. D. Irvine, J. R. Grove, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 4336; b) S. R. Malwal, D. Sriram, P. Yogeewari, V. B. Konkimalla, H. Chakrapani, *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 553; c) A. B. Northrup, M. H. Katcher, M. D. Altman, M. Chenard, M. H. Daniels, S. V. Deshmukh, D. Falcone, D. J. Guerin, H. Hatch, C. Li, W. Lu, B. Lutterbach, T. J. Allison, S. B. Patel, J. F. Reilly, M. Reutershan, K. W. Rickert, C. Rosenstein, S. M. Soisson, A. A. Szewczak, D. Walker, K. Wilson, J. R. Young, B.-S. Pan, C. J. Dinsmore, *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 2294.
- [133] a) W. Wei, C. Liu, D. Yang, J. Wen, J. You, H. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 987; b) X. Pan, J. Gao, J. Liu, J. Lai, H. Jiang, G. Yuan, *Green Chem.* **2015**, 17, 1400; c) J. Zhao, J. Xu, J. Chen, X. Wang, M. He, *RSC Adv.* **2014**, 4, 64698; d) P. Rattanaburi, B. Khumraksa, M. Pattarawarapan, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53,

- 2689; e) L. de Luca, G. Giacomelli, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3967; f) A. Kamal, J. S. Reddy, E. V. Bharathi, D. Dastagiri, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 348; g) J. L. García Ruano, A. Parra, F. Yuste, V. M. Mastranzo, *Synthesis* **2008**, *2*, 311; h) R. Sridhar, B. Srinivas, V. P. Kumar, M. Narender, K. R. Rao, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1873; i) M. Harmata, P. Zheng, C. Huang, M. G. Gomes, W. Ying, K.-O. Rayanil, K.-O. Ranyanil, G. Balan, N. L. Calkins, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 683; j) S. Caddick, J. D. Wilden, D. B. Judd, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1024.
- [134] a) A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849; b) J. M. Blackwell, E. R. Sonmor, T. Scoccitti, W. E. Piers, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3921; c) P. A. Chase, G. C. Welch, T. Jurca, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8050; d) Hamid, M Haniti S A, C. L. Allen, G. W. Lamb, A. C. Maxwell, H. C. Maytum, A. J. A. Watson, J. M. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1766; e) F. Shi, M. K. Tse, S. Zhou, M.-M. Pohl, J. Radnik, S. Hübner, K. Jähnisch, A. Brückner, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1775; f) M. Zhu, K.-i. Fujita, R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1336; g) J. Pan, J.-q. Li, R.-f. Huang, X.-h. Zhang, H. Shen, Y. Xiong, X.-m. Zhu, *Synthesis* **2015**, *47*, 1101.
- [135] G. A. Molander, N. Fleury-Brégeot, M.-A. Hiebel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1694.
- [136] a) K. Parthasarathy, A. R. Azcargorta, Y. Cheng, C. Bolm, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2538; b) A. Wangweerawong, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8520; c) T. Yoshino, H. Ikemoto, S. Matsunaga, M. Kanai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2207; d) T. Yoshino, H. Ikemoto, S. Matsunaga, M. Kanai, *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 9142; e) B. Zhou, Y. Yang, S. Lin, Y. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 360; f) K. Gao, N. Yoshikai, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4305; g) K. D. Hesp, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2304; h) Y. Li, X.-S. Zhang, H. Li, W.-H. Wang, K. Chen, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1634; i) Y. Li, X.-S. Zhang, Q.-L. Zhu, Z.-J. Shi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4498; j) M. E. Tauchert, C. D. Incarvito, A. L. Rheingold, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1482; k) Y. Li, B.-J. Li, W.-H. Wang, W.-P. Huang, X.-S. Zhang, K. Chen, Z.-J. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2115; l) A. S. Tsai, M. E. Tauchert, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1248.
- [137] a) L. S. Rocha, I. P. Beletskaya, *Russ. Chem. Bull, Int. Ed.* **2014**, *63*, 2686; b) D. Best, S. Kujawa, H. W. Lam, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18193; c) B. Qian, P. Xie, Y. Xie, H. Huang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2580; d) M. Rueping, C. Vila, R. M. Koenigs, K. Poschorny, D. C. Fabry, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2360; e) B. Qian, S. Guo, J. Shao, Q. Zhu, L. Yang, C. Xia, H. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3650; f) B. Qian, S. Guo, C. Xia, H. Huang, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3195.
- [138] H. Komai, T. Yoshino, S. Matsunaga, M. Kanai, *Synthesis* **2012**, *44*, 2185.
- [139] Y. Yan, K. Xu, Y. Fang, Z. Wang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6849.
- [140] R. Pal, T. Sarkar, S. Khasnobis, *ARKIVOC* **2012**, *i*, 570.
- [141] C. Najera, J. M. Sansano, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584.
- [142] R. M. Williams, J. A. Hendrix, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 889.
- [143] H. H. H. Handsfield, H. Clark, J. F. Wallace, K. K. Holmes, M. Turck, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1973**, *3*, 262.

- [144] J. Hosoda, T. Konomi, N. Tani, H. Aoki, H. Imanaka, *Agric. Biol. Chem.* **1977**, *41*, 2013.
- [145] L. R. Wiseman, P. Benfield, *Drugs* **1993**, *45*, 295.
- [146] B. Jarvis, K. Simpson, *Drugs* **2000**, *60*, 347.
- [147] a) D. H. Williams, J. P. Waltho, *Biochem. Pharmacol.* **1988**, *37*, 133; b) C. M. Harris, H. Kopecka, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6915; c) M. H. McCormick, W. M. Stark, G. E. Pittenger, R. C. Pittenger, G. M. McGuire, *Antibiot. Annu.* **1955-1956**, 606.
- [148] a) X. H. Wei, G. W. Wang, S. D. Yang, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 832; b) J. Chen, X. Lu, W. Lou, Y. Ye, H. Jiang, W. Zeng, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8541; c) D. Enders, M. Seppelt, T. Beck, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1413; d) S. Hirner, O. Panknin, M. Edefuhr, P. Somfai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1907; e) H. Dai, X. Lu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3077; f) M. A. Beenen, D. J. Weix, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6304; g) S. Tohma, K. Rikimaru, A. Endo, K. Shimamoto, T. Kan, T. Fukuyama, *Synthesis* **2004**, *6*, 909.
- [149] a) E. C. Lee, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12066; b) D. A. Evans, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6452; c) D. L. Boger, R. M. Borzilleri, S. Nukui, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3561.
- [150] J.-M. Vernier, L. S. Hegedus, D. B. Miller, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6914.
- [151] G. Shang, Q. Yang, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6360.
- [152] a) K. K. Nanda, B. Wesley Trotter, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2025; b) N. A. Petasis, A. Goodman, I. A. Zavialov, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16463.
- [153] Y. Perez-Fuertes, J. E. Taylor, D. A. Tickell, M. F. Mahon, S. D. Bull, T. D. James, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6038.
- [154] M. S. Iyer, K. M. Gigstad, N. D. Namdev, M. Lipton, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910.
- [155] H. Kunz, W. Sager, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 557.
- [156] G. Dyker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1700.
- [157] M. Beller, M. Eckert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1010.
- [158] J. A. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4290.
- [159] Die experimentellen Durchführungen hierzu absolvierte Andreas Diehl im Rahmen seiner Masterarbeit im Arbeitskreis Manolikakes.
- [160] V. V. Sureshbabu, N. Narendra in *Protection reactions, medicinal chemistry, combinatorial synthesis, Amino acids, peptides and proteins in organic chemistry, Vol. 4*; (Ed. A. B. Hughes), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, pp. 10–11.

Anhang A

Publikation:

“A Lewis Acid Palladium(II)-Catalyzed Three-Component Synthesis of α -Substituted Amides”

Tamara Beisel and Georg Manolikakes*, *Org. Lett.* 2013, 15, 6046.

A Lewis Acid Palladium(II)-Catalyzed Three-Component Synthesis of α -Substituted Amides

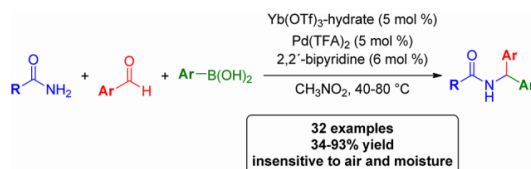
Tamara Beisel and Georg Manolikakes*

Department of Organic Chemistry and Chemical Biology, Goethe-University Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany

g.manolikakes@chemie.uni-frankfurt.de

Received October 12, 2013

ABSTRACT



A Lewis acid palladium-catalyzed reaction of amides, aryl aldehydes, and arylboronic acids is described. This new method allows for a practical and general synthesis of α -substituted amides from simple, readily available building blocks.

The Petasis or Borono-Mannich reaction—a three-component reaction of an amine, an aldehyde, and a boronic acid—allows for a straightforward synthesis of various nitrogen-containing molecules (Scheme 1; classic Petasis reaction).^{1,2} Due to the synthetic utility and biological activity of the resulting products, the accessibility of the starting materials and the rapid access to structural diversity, the Petasis reaction has become a powerful tool in drug discovery.

However, the classical Petasis method has two severe limitations.² In general, the reaction is restricted to activated aldehydes (e.g., glyoxalates) or aldehydes bearing a suitable boron-activating group, typically a free hydroxy group (e.g., α -hydroxyaldehydes or salicylaldehyde). In addition, the reaction usually proceeds well only with electron-rich vinyl- and (hetero)arylboronic acids. Successful

examples with electron-poor, nonactivated boronic acids are rare and require special reagents and substrate combinations.^{3,4}

In recent years, different approaches to overcome these limitations have been developed. Nucleophilic activation of the organoboron reagent with transition metal catalysts leads to a somewhat greater flexibility in the choice of starting materials, but there are still some limitations regarding the exact nature of the aldehyde or arylboronic acid (Scheme 1; transition metal catalyzed three-component reaction).^{5,6} An alternative approach would be a similar electrophilic activation of the in situ formed imine (Scheme 1; addition of ArB(OH)_2 to acyl imines). Several,

(1) (a) Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583. (b) Petasis, N. A.; Zavaliou, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445. (c) Petasis, N. A.; Zavaliou, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11798.

(2) (a) Candeias, N. R.; Montalbano, F.; Cal, P. M. S. D.; Gois, P. M. P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6169. (b) Ramadhar, T. R.; Batey, R. A. *Boronic Acids – Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*, 2nd ed.; Hall, D. G., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2011; Vol. 2, Chapter 9, p 427.

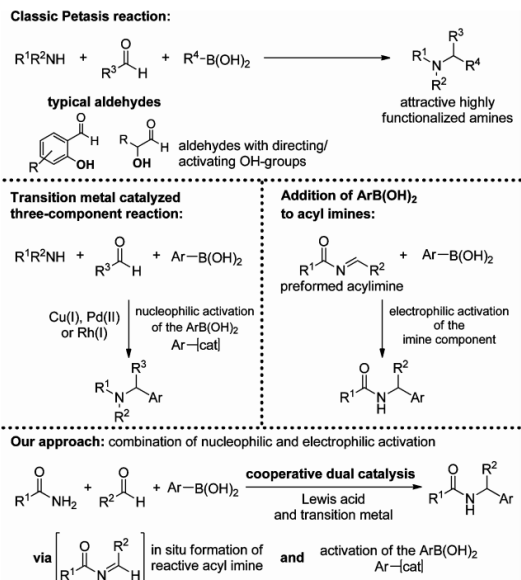
(3) For rare exceptions with heteroarylaldehydes, see: (a) Schlienger, N.; Bryce, M. R.; Hansen, T. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1303. (b) Mandai, H.; Murota, K.; Suga, S. *Heterocycles* **2012**, *85*, 1655.

(4) For rare exceptions with arylboronic acids, see: Tremblay-Morin, J.-P.; Raepffel, S.; Gaudette, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3471 and ref 3b.

(5) (a) Yu, A.; Wu, Y.; Cheng, B.; Wei, K.; Li, J. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 767. (b) Frauenlob, R.; Garcia, C.; Bradshaw, G. A.; Burke, H. M.; Bergin, E. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4445.

(6) For some examples of transition metal catalyzed additions of arylboronic acids to preformed imines or imine precursors, see: (a) Tokunaga, N.; Otomaru, Y.; Okamoto, K.; Ueyama, K.; Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13584. (b) Bolshan, Y.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1481. (c) Jagt, R. B. C.; Toulllec, P. Y.; Geerdink, D.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2789. (d) Beenen, M.; Weix, D. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6304. (e) Bakar, A.; Suzuki, Y.; Sato, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 973. (f) Dai, H.; Lu, X. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3077. (g) Zhang, Q.; Chen, J.; Liu, M.; Wu, H.; Cheng, J.; Qin, C.; Su, W.; Ding, J. *Synlett* **2008**, *6*, 935. (h) Dai, H.; Lu, X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3478. (i) Miyaura, N. *Synlett* **2009**, *13*, 2039. (j) Ma, G.-N.; Zhang, T.; Shi, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 875. (k) Chen, J.; Lu, X.; Lou, W.; Ye, Y.; Jiang, H.; Zeng, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8541. (l) Johnson, T.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4043.

Scheme 1. Classical and Modified Petasis Reactions

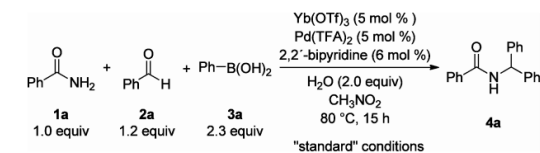


even enantioselective, direct additions of boronates to preformed acyl imines or *N,O*-aminals have been reported.⁷ However, there is only one example of a Petasis-type reaction utilizing such highly electrophilic acyliminium salts,⁸ a copper-catalyzed three-component coupling of imines and acid chlorides with tetraarylboranates.⁹

Herein we want to report a new, more general "amide" version of the Petasis reaction using a cooperative dual catalyst system capable of combining nucleophilic and electrophilic activation.¹⁰ Our initial idea was to generate the reactive acyl imine in situ via an acid-mediated condensation between an amide and an aldehyde¹¹ and to use a

suitable transition metal to activate simple commercial available arylboronic acids for addition to the formed reactive imine derivative. As a starting point for our studies, we chose the reaction between benzamide (**1a**), benzaldehyde (**2a**), and phenylboronic acid (**3a**) (Table 1).

Table 1. Cooperative Dual Catalyzed Three-Component Reaction: Influence of Reaction Parameters^a



| entry | variation from the "standard" conditions | yield (%) ^b |
|-------|--|------------------------|
| 1 | none | 86 |
| 2 | no $Yb(OTf)_3$ | — |
| 3 | no $Pd(TFA)_2$ | — |
| 4 | no 2,2'-bipyridine | — |
| 5 | no H_2O | <10 |
| 6 | no H_2O and $Yb(OTf)_3$ -hydrate, instead of $Yb(OTf)_3$ | 83 |
| 7 | no H_2O , with 5 mol % TfOH | 86 |
| 8 | + 10 mol % 2,6-di- <i>tert</i> -butylpyridine | — |
| 9 | TfOH, instead of $Yb(OTf)_3$ | — ^c |
| 10 | DCE, instead of CH_3NO_2 | 84 |
| 11 | $Pd(OAc)_2$, instead of $Pd(TFA)_2$ | 50 |
| 12 | $Pd(PPh_3)_4$, instead of $Pd(TFA)_2$ | — |
| 13 | 1.2 equiv of $PhB(OH)_2$, instead of 2.3 equiv | 55 |

^a Reactions run at 0.5 mmol scale. ^b Isolated yield of analytical pure product. ^c Benzhydrol was isolated in 67% yield. TFA = trifluoroacetate. DCE = 1,2-dichloroethane.

From a range of tested transition metal complexes (based on Cu, Rh and Pd), palladium(II)-salts proved to be the most active catalysts. While several Lewis acids could catalyze this reaction, the use of $Yb(OTf)_3$ gave the highest and most reproducible yields. Best results were obtained with $Yb(OTf)_3$ in combination with $Pd(TFA)_2$ (TFA = trifluoroacetate) and 2,2'-bipyridine, furnishing the desired product in 86% yield (Table 1, entry 1). In the absence of the Lewis acid $Yb(OTf)_3$, the transition metal $Pd(TFA)_2$, or 2,2'-bipyridine¹² no product is formed (entries 2–4). Interestingly, the presence of small amounts of water (typically 0.4–2.0 equiv) is crucial for obtaining a high yield. In the absence of water the yield drops dramatically (entry 5). The amount of water present in the hydrated form of $Yb(OTf)_3$ is usually sufficient for a high yielding reaction (entry 6).¹³ Since metal triflates are known to hydrolyze to TfOH,^{14a} we also investigated the

(12) We assume that 2,2'-bipyridine stabilizes the palladium(II) species. In the absence of ligand, rapid formation of Pd-black occurs.

(13) For the exact water content of $Yb(OTf)_3$ and $Yb(OTf)_3$ -hydrate, see Supporting Information.

(14) (a) Wabnitz, T. C.; Yu, J.-Q.; Spencer, J. B. *Chem.—Eur. J.* **2004**, *10*, 484. (b) Dang, T. T.; Boeck, F.; Hintermann, L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9353.

(7) (a) Wu, T. R.; Chong, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 15. (b) Lou, S.; Moquist, P. N.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15398. (c) Bishop, J. A.; Lou, S.; Schaus, S. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4337.

(8) For some examples of acyliminium salts as highly electrophilic intermediates, see: (a) Zaugg, H. *Synthesis* **1984**, 85. (b) Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817. (c) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431. (d) Petrini, M.; Torregiani, E. *Synthesis* **2007**, 159. (e) Yazici, A.; Pyne, S. G. *Synthesis* **2009**, 339.

(9) Morin, M. S. T.; Lu, Y.; Black, D. A.; Arndtsen, B. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2013.

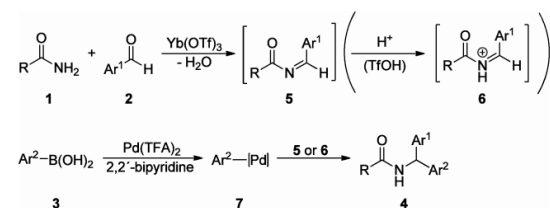
(10) For some examples using two catalysts to separately generate two or more active intermediates, see: (a) Sawamura, M.; Sudoh, M.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3309. (b) Lee, J. M.; Na, Y.; Han, H.; Chang, S. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 302. (c) Shao, Z.; Zhang, H. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745. (d) Ikeda, M.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7289. (e) Raup, D. E. A.; Cardinal-David, B.; Holte, D.; Scheidt, K. A. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 766. (f) Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 633. (g) Nahra, F.; Macé, Y.; Lambin, D.; Riant, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2308.

(11) For recent examples utilizing an acid-catalyzed in situ generation of acylimines, see: (a) Ba, T.; Ollevier, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9003. (b) Gandhi, S.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2573. (c) Schneider, A.; Manolikakes, G. *Synlett* **2013**, *24*, 2057. (d) Halli, J.; Manolikakes, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, published online DOI: 10.1002/ejoc.201301349.

possibility of catalysis by an in situ formed Brønsted acid.^{14b} Indeed, performing the reaction in the absence of water but with 5 mol % TfOH furnished the desired product in comparable yield (entry 7). Moreover, no product was formed, when 2,6-di-*tert*-butylpyridine, a proton scavenger,^{14a} was added to the reaction (entry 8). On the other hand, performing the reaction with TfOH as the Brønsted acid catalyst led to the selective formation of benzhydrol, the direct addition product of phenylboronic acid to benzaldehyde (entry 9). These results indicate that both Yb(OTf)₃ and an in situ generated Brønsted acid are important for the catalytic system.¹⁵ Comparable results were obtained with 1,2-dichloroethane as the solvent (entry 10). While the use of Pd(OAc)₂ as the palladium source led to considerable lower yields (entry 11), Pd(0)-species, such as Pd(PPh₃)₄, were generally ineffective (entry 12). Performing the reaction with less than 2.3 equiv of phenylboronic acid (**3a**) led to decreased yields of the desired amide **4** (entry 13).

Based on the results from Table 1, a plausible mechanism for the three-component reaction is shown in Scheme 2.

Scheme 2. Proposed Mechanism



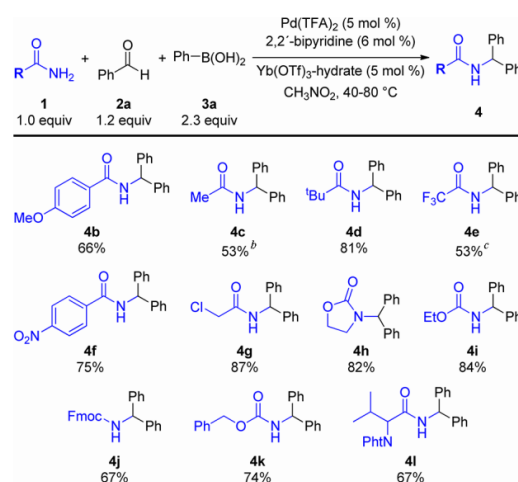
A reactive acyl imine **5** is formed through a Lewis acid catalyzed condensation between the amide and the aldehyde. An in situ released Brønsted acid could then protonate the formed acyl imine to give an even more reactive acyliminium ion **6**. We assume that the Lewis acid can catalyze the acyl imine formation more efficiently.¹⁶ Simultaneously, the dicationic palladium(II) complex reacts with the arylboronic acid to form a more nucleophilic arylpalladium(II) complex **7**. Those two catalytically generated active intermediates, acyl imine **5** (or acyliminium ion **6**) and arylpalladium(II) species **7**, can subsequently react with each other to form the desired product **4**. However, further investigations are necessary to elucidate the reaction mechanism and to confirm the formation of the reactive acyliminium ion.

With the optimized conditions established, the scope and limitations of the method were explored. As shown in Scheme 3, electron-rich and -poor aryl amides afforded the corresponding α -substituted aryl amides in good yields (**4b** and **4f**). Moreover, various alkyl amides, such as trifluoroacetamide, worked well and gave the desired products in

53–87% yield (**4c–4e** and **4g**). Using our standard conditions, secondary amides did not react with the exception of the cyclic carbamate 2-oxazolidone (**4h**). To our delight, carbamates could be used as an amide component, allowing the efficient preparation of various *N*-protected amines (**4i–4k**). As the deprotection of products from typical Petasis reactions is sometimes difficult,² our method could provide a more efficient approach to the often desired free amines. In addition, the reaction with *N*-phthalyl-protected valinamide furnished the product in 67% yield (**4l**).

We next examined reactions with various aryl aldehydes (see Scheme 4). Aryl aldehydes bearing halogen or trifluoromethyl substituents in the *ortho*-, *meta*-, or *para*-position

Scheme 3. Variation of Amides^a



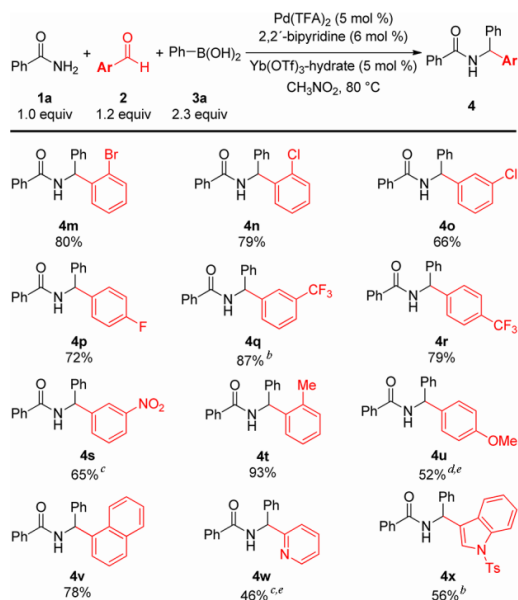
^a Reactions run at 0.5 mmol scale. Isolated yields of analytical pure products. ^b With Yb(OTf)₃ + H₂O (2.0 equiv). ^c With 2.0 equiv of **1** and 1.0 equiv of **2a**. TFA = trifluoroacetate. Fmoc = 9-fluorenylmethylloxycarbonyl-. Pht = *N*-phthalyl-.

afforded the desired product in good to excellent yields (**4m–4r**). In some cases better yields were obtained with 4,4'-dinitro-2,2'-bipyridine as the ligand (**4q** and **4x**). Both electron-poor and -rich aryl aldehydes are compatible with our method, but electron-rich aldehydes, such as 4-methoxybenzaldehyde, just gave moderate yields (**4s–4u**). More importantly, *N*-heterocyclic aldehydes could be employed as an aldehyde component, furnishing the amides **4w** and **4x** in moderate yields.

Finally, an analogous series of reactions were performed with various arylboronic acids (see Scheme 5). *Ortho*-substituted or halogenated arylboronic acids provided the desired products in good to high yields (**4ab**, **4p**, and **4q**). Only in the case of the sterically very hindered di-*ortho*-substituted mesitylboronic acid a lower yield was obtained (**4z**). Reactions with highly electron-rich or -poor arylboronic acids, such as (4-methoxyphenyl)boronic acid and (4-(ethoxycarbonyl)phenyl)boronic acid, were also possible (**4u** and **4aa**). Although the yields are low,

(15) Additional water might also facilitate the transmetalation of the boronic acid to palladium.

(16) Control experiments with preformed acyl imines lead to a rapid hydrolysis of the acyl imine under our standard reaction conditions.

Scheme 4. Variation of Aryl Aldehydes^a

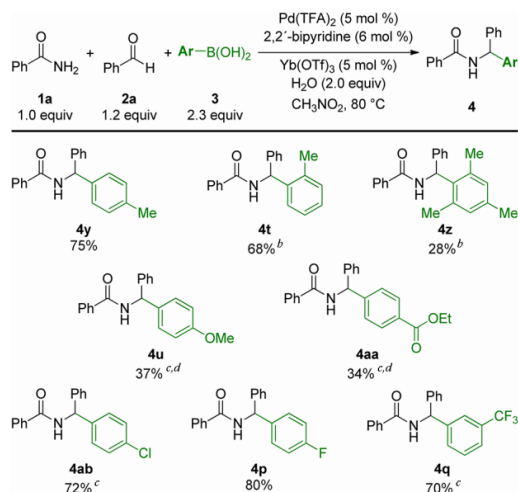
^a Reactions run at 0.5 mmol scale. Isolated yields of analytical pure products. ^b With 6 mol % 4,4'-dinitro-2,2'-bipyridine as ligand. ^c With 10 mol % Yb(OTf)₃-hydrate. ^d With Yb(OTf)₃ + H₂O (2.0 equiv). ^e In 1,2-dichloroethane. TFA = trifluoroacetate.

this is, to the best of our knowledge, the first example of a Petasis-type reaction with an electron-deficient arylboronic acid.¹⁷

It has to be emphasized that this reaction is very simple to perform. It is not necessary to exclude air or moisture. All shown reactions were performed without an inert atmosphere in commercial grade solvents.

In summary, we have developed an efficient and practical three-component synthesis of α -substituted amides from readily available amides, aryl aldehydes, and arylboronic acids. A dual catalyst system, consisting of a Lewis acid (Yb(OTf)₃) and a palladium(II) salt, and the presence of water in the reaction are key to a successful transformation. This new method has a very broad scope and represents

(17) Using our standard conditions, alkenylboronic acids, such as *trans*- β -styreneboronic acid, did not react.

Scheme 5. Variation of Arylboronic Acids^a

^a Reactions run at 0.5 mmol scale. Isolated yields of analytical pure products. ^b With 6 mol % 4,4'-dinitro-2,2'-bipyridine as ligand. ^c With Yb(OTf)₃-hydrate, no additional H₂O. ^d With Pd(OAc)₂, in 1,2-dichloroethane. TFA = trifluoroacetate.

a useful extension of the classical Petasis reaction. Further applications of this concept as well as the development of an enantioselective reaction are currently being investigated in our laboratory.

Acknowledgment. This work was financially supported by the Fonds der Chemischen Industrie (Liebig Fellowship to G.M.), the Stiftung Polytechnische Gesellschaft Frankfurt am Main (PhD-Fellowship to T.B.), and the Goethe-University (Nachwuchs im Fokus-Programm). We would like to thank Prof. Michael Göbel (Goethe-University Frankfurt) for his support and Rockwood Lithium (Frankfurt) as well as Evonik Industries (Darmstadt) for the generous gift of chemicals.

Supporting Information Available. Experimental procedures and characterization data for all compounds. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

The authors declare no competing financial interest.

A Lewis Acid-Palladium(II)-Catalyzed Petasis-Type Reaction: A General Route for the Synthesis of α -substituted Amides

Tamara Beisel and Georg Manolikakes*

Department of Organic Chemistry and Chemical Biology, Goethe-University Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany

g.manolikakes@chemie.uni-frankfurt.de

Supporting Information

Table of Contents

| | | |
|---|---|----|
| 1 | General Information | 2 |
| 2 | General Procedures..... | 2 |
| 3 | Preparation and Analytical Data of the Petasis-type Reaction Products | 3 |
| 4 | ^1H and ^{13}C NMR Spectra..... | 15 |
| 5 | References | 71 |

1 General Information

Experimental methods. All reactions were performed without any precautions to exclude ambient air or moisture. Thin layer chromatography (TLC) was performed on *Merck* precoated aluminium sheets (TLC silica gel 60 F₂₅₄). The spots were visualized by ultraviolet light, iodine or Cerium(IV) ammonium molybdate. Flash column chromatography was performed using Silica 60 (0.04–0.063 mm, 230–400 mesh) from *Merck*. All yields refer to isolated yields of compounds estimated to be > 95% pure as determined by ¹H NMR.

Materials. Unless otherwise indicated, all starting materials were purchased from different commercial sources and used without further purification. Solvents for reactions were obtained from commercial suppliers in p.a. purity and used as received. Solvents for chromatography were technical standard and previously distilled or directly used in p.a. purity. Ytterbium(III) trifluoromethanesulfonate (Yb(OTf)₃) and ytterbium(III) trifluoromethanesulfonate hydrate (Yb(OTf)₃-hydrate) were purchased from *ABCR GmbH & Co. KG*. The exact water content was determined by elemental analysis. According to elemental analysis the molecular formulas are C₃H₄F₉O₁₁S₃Yb (= Yb(OTf)₃·2H₂O) for Yb(OTf)₃ and C₃H₁₆F₉O₁₇S₃Yb (= Yb(OTf)₃·8H₂O) for Yb(OTf)₃-hydrate.

Analytical Data and Instrumentation:

Melting points. Melting Points are uncorrected and were determined on a *Stanford Research* capillary melting point apparatus (*OptiMelt MPA 100*).

NMR spectroscopy. Proton nuclear magnetic resonance spectra (¹H NMR) and carbon spectra (¹³C NMR) were recorded on a *Bruker* 300 MHz spectrometer at a frequency of 300 MHz (¹H) or 75 MHz (¹³C) and on a *Bruker* 500 MHz spectrometer at a frequency of 500 MHz (¹H) or 126 MHz (¹³C). Chemical shifts are expressed as parts per million downfield shift on the δ scale and are referenced to the solvent peak (CDCl₃: δ = 7.26 ppm for ¹H, δ = 77.16 ppm for ¹³C). Coupling constants (*J*) are quoted in Hz and the observed signal multiplicities are reported as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad and combination of these like dd = doublet of doublets, ddd = doublet of doublets of doublets, dtd = doublet of triplets of doublets.

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 on a *VG Plattform II* spectrometer from *Fisons Instruments* in ESI mode (electrospray ionization). High resolution mass spectra (HRMS) were measured on a *MALDI LTQ Orbitrap XL* spectrometer from *Thermo Scientific* using MALDI (Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization) technique.

Infrared spectroscopy. Infrared spectra (IR) were recorded on a *PerkinElmer* FT-IR (Fourier transform infrared spectroscopy) spectrometer (*Spectrum Two*) including a diamond universal ATR sampling technique (attenuated total reflectance) from 4000–400 cm⁻¹. The absorption bands were reported in wave numbers (cm⁻¹).

2 General Procedures

TP 1: Typical Procedure for the Amide Variation

A 10 mL screw cap glass vial was charged with a magnetic stirring bar, amide (1.0 equiv, 0.5 mmol), benzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.06 mL), phenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 140.2 mg), Yb(OTf)₃-hydrate (5 mol %, 0.025 mmol, 15.5 mg), Pd(TFA)₂ (5 mol %, 0.025 mmol, 8.3 mg), 2,2'-bipyridine (6 mol %, 0.03 mmol, 4.7 mg) and nitromethane (0.25 M referring to amide, 2 mL) as solvent. Then the vial was closed with a teflon lined screw cap and the resulting reaction mixture was stirred at 40–80 °C for an appropriate time. After cooling to room temperature the reaction mixture was diluted with dichloromethane and filtered through a short plug of celite and silica gel. The filter pad was rinsed with additional dichloromethane and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification of the crude residue by flash column chromatography afforded the analytically pure product.

TP 2: Typical Procedure for the Aryl Aldehyde Variation

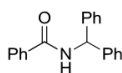
A 10 mL screw cap glass vial was charged with a magnetic stirring bar, benzamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 60.6 mg), aryl aldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol), phenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 140.2 mg), Yb(OTf)₃-hydrate (5 mol %, 0.025 mmol, 15.5 mg), Pd(TFA)₂ (5 mol %, 0.025 mmol, 8.3 mg), 2,2'-bipyridine (6 mol %, 0.03 mmol, 4.7 mg) and nitromethane (0.25 M referring to amide, 2 mL) as solvent. Then the vial was closed with a teflon lined screw cap and the resulting reaction mixture was stirred at 80 °C for an appropriate time. After cooling to room temperature the reaction mixture was diluted with dichloromethane and filtered through a short plug of celite and silica gel. The filter pad was rinsed with additional dichloromethane and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification of the crude residue by flash column chromatography afforded the analytically pure product.

TP 3: Typical Procedure for the Arylboronic Acid Variation

A 10 mL screw cap glass vial was charged with a magnetic stirring bar, benzamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 60.6 mg), benzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.06 mL), arylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol), Yb(OTf)₃ (5 mol %, 0.025 mmol, 15.5 mg), Pd(TFA)₂ (5 mol %, 0.025 mmol, 8.3 mg), 2,2'-bipyridine (6 mol %, 0.03 mmol, 4.7 mg), H₂O (2.0 equiv, 1.0 mmol, 18 μ L) and nitromethane (0.25 M referring to amide, 2 mL) as solvent. Then the vial was closed with a teflon lined screw cap and the resulting reaction mixture was stirred at 80 °C for an appropriate time. After cooling to room temperature the reaction mixture was diluted with dichloromethane and filtered through a short plug of celite and silica gel. The filter pad was rinsed with additional dichloromethane and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification of the crude residue by flash column chromatography afforded the analytically pure product.

3 Preparation and Analytical Data of the Petasis-type Reaction Products

N-Benzhydrylbenzamide (4a).



Prepared from phenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 140.2 mg) according to TP 3 at 80 °C for 15 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (123.9 mg, 86%).

R_f (cyclohexane/EtOAc 4:1): 0.35.

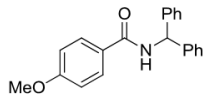
m.p.: 173.2–175.4 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.89–7.77 (m, 2H), 7.57–7.26 (m, 13H), 6.68 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.61, 141.58, 134.38, 131.85, 128.91, 128.79, 127.73, 127.64, 127.18, 57.59.

MS (ESI) m/z : calc. for C₂₀H₁₇NO 287.1, found 287.9 [M]⁺.

Analytical data are consistent with literature.⁽¹⁾

***N*-Benzhydryl-4-methoxybenzamide (4b).**

Prepared from 4-methoxybenzamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 75.6 mg) according to TP 1 at 80 °C for 15 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (105.1 mg, 66%).

R_f (cyclohexane/EtOAc 7:3): 0.53.

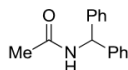
m.p.: 198.5–199.6 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37–7.26 (m, 6H), 7.26–7.16 (m, 4H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.12, 162.48, 141.76, 129.02, 128.86, 127.65, 126.60, 113.93, 57.51, 55.56.

MS (ESI) m/z : calc. for C₂₁H₁₉NO₂ 317.1, found 318.2 [M+H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.⁽¹⁾

***N*-Benzhydrylacetamide (4c).**

Prepared from acetamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 29.5 mg) according to TP 1 – with Yb(OTf)₃ instead of Yb(OTf)₃-hydrate and additional H₂O (2.0 equiv, 1.0 mmol, 18 μ L) – at 80 °C for 5 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 4:1→1:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (60.2 mg, 53%).

R_f (cyclohexane/EtOAc 1:1): 0.30.

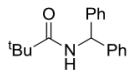
m.p.: 149.8–151.5 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.38–7.26 (m, 6H), 7.25–7.19 (m, 4H), 6.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 169.22, 141.63, 128.80, 127.62, 127.55, 57.14, 23.50.

MS (ESI) m/z : calc. for C₁₅H₁₅NO 225.1, found 248.6 [M+Na]⁺.

Analytical data are consistent with literature.⁽²⁾

***N*-Benzhydrylpivalamide (4d).**

Prepared from 2,2,2-trimethylacetamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 50.6 mg) according to TP 1 at 80 °C for 15 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (108.1 mg, 81%).

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

m.p.: 152.8–154.3 °C.

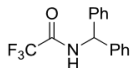
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.32 (ddt, J = 7.4, 5.1, 1.7 Hz, 5H), 7.26–7.17 (m, 5H), 6.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.24 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 177.49, 141.89, 128.83, 127.54, 127.45, 56.90, 38.88, 27.73.

MS (ESI) m/z : calc. for C₁₈H₂₁NO 267.2, found 290.4 [M+Na]⁺.

HRMS: calc. for [M+H]⁺ C₁₈H₂₂NO 268.16959, found 268.17006.

IR (ATR): 3306, 2980, 1635, 1515, 1394, 1202, 1064, 1028, 945, 690.

***N*-Benzhydryl-2,2,2-trifluoroacetamide (4e).**


Prepared from 2,2,2-trifluoroacetamide (2.0 equiv, 1.0 mmol, 113.1 mg) according to TP 1 – with 1.0 equiv benzaldehyde (0.5 mmol, 51 μ L) instead of 1.2 equiv – at 80 °C for 15 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 50:1 \rightarrow 20:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (74.0 mg, 53%).

R_f (cyclohexane/EtOAc 9:1): 0.42.

m.p.: 156.2–157.8 °C.

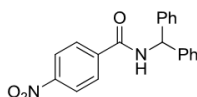
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.40–7.31 (m, 6H), 7.25–7.21 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 6.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 156.45 (q, J = 37.3 Hz), 139.50, 129.17, 128.38, 127.42, 115.98 (q, J = 288.3 Hz), 57.68.

MS (ESI) m/z : calc. for C₁₅H₁₂F₃NO 279.1, found 278.9 [M+H]⁺.

HRMS: calc. for [M+Na]⁺ C₁₅H₁₂F₃NONa 302.07632, found 302.07644.

IR (ATR): 3306, 1697, 1543, 1496, 1174, 1033, 939, 903, 859, 811, 695.

***N*-Benzhydryl-4-nitrobenzamide (4f).**


Prepared from 4-nitrobenzamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 83.1 mg) according to TP 1 at 80 °C for 15 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1 \rightarrow 4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (122.8 mg, 75%).

R_f (cyclohexane/EtOAc 7:3): 0.36.

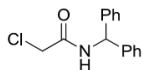
m.p.: 224.2–225.1 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45–7.26 (m, 10H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 164.67, 149.83, 140.92, 139.85, 129.03, 128.43, 128.01, 127.59, 124.00, 58.01.

MS (ESI) m/z : calc. for C₂₀H₁₆N₂O₃ 332.1, found 355.2 [M+Na]⁺.

Analytical data are consistent with literature.⁽³⁾

***N*-Benzhydryl-2-chloroacetamide (4g).**


Prepared from 2-chloroacetamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 46.8 mg) according to TP 1 at 80 °C for 15 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1 \rightarrow 4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (113.2 mg, 87%).

R_f (cyclohexane/EtOAc 4:1): 0.31.

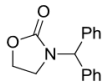
m.p.: 131.6–133.1 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.42–7.28 (m, 6H), 7.26–7.23 (m, 4H), 7.23–7.11 (m, 1H), 6.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 165.14, 140.84, 128.96, 127.90, 127.45, 57.32, 42.82.

MS (ESI) m/z : calc. for C₁₅H₁₄ClNO 259.1, found 282.1 [M+Na]⁺.

Analytical data are consistent with literature.⁽⁴⁾

3-Benzhydryloxazolidin-2-one (4h).

Prepared from 2-oxazolidone (1.0 equiv, 0.5 mmol, 43.5 mg) according to TP 1 at 80 °C for 24 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 4:1→2:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (103.7 mg, 82%).

R_f (cyclohexane/EtOAc 1:1): 0.47.

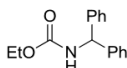
m.p.: 103.5–104.3 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.41–7.30 (m, 6H), 7.25–7.19 (m, 4H), 6.37 (s, 1H), 4.38–4.32 (m, 2H), 3.41–3.35 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 158.44, 138.19, 128.79, 128.51, 128.00, 62.21, 60.79, 41.76.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₆H₁₅NO₂ 253.11, found 276.2 [M+Na]⁺.

Analytical data are consistent with literature.⁽⁵⁾

Ethyl benzhydrylcarbamate (4i).

Prepared from urethane (1.0 equiv, 0.5 mmol, 44.5 mg) according to TP 1 at 80 °C for 15 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (107.2 mg, 84%).

R_f (cyclohexane/EtOAc 4:1): 0.42.

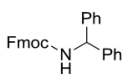
m.p.: 129.0–130.4 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.43–7.26 (m, 6H), 7.26–7.20 (m, 4H), 5.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 155.96, 141.96, 128.78, 127.58, 127.39, 61.26, 58.85, 14.71.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₆H₁₇NO₂ 255.1, found 278.2 [M+Na]⁺.

Analytical data are consistent with literature.⁽⁶⁾

(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl benzhydrylcarbamate (4j).

Prepared from (9*H*-fluoren-9-yl)methyl carbamate (1.0 equiv, 0.5 mmol, 119.6 mg) according to TP 1 at 40 °C for 5 d. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 200:1→20:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (135.8 mg, 67%).

R_f (cyclohexane/EtOAc 4:1): 0.44.

m.p.: 192.7–194.8 °C.

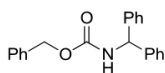
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.65–7.28 (m, 11H), 7.26–7.16 (m, 5H), 5.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.22 (s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 155.71, 144.00, 141.68, 141.47, 128.86, 127.80, 127.71, 127.42, 127.20, 125.15, 120.11, 66.83, 59.00, 47.48.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₈H₂₃NO₂ 405.2, found 428.3 [M+Na]⁺.

HRMS: calc. for $[M+Na]^+$ $C_{28}H_{23}NO_2Na$ 428.16210, found 428.16138.
IR (ATR): 3324, 3060, 1698, 1525, 1446, 1238, 1025, 998, 969, 740.

Benzyl benzhydrylcarbamate (4k).



Prepared from benzyl carbamate (1.0 equiv, 0.5 mmol, 75.6 mg) according to TP 1 at 80 °C for 15 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 20:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (117.6 mg, 74%).

R_f (cyclohexane/EtOAc 4:1): 0.47.

m.p.: 118.6–120.2 °C.

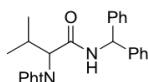
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.48–7.26 (m, 13H), 7.25–7.19 (m, 2H), 6.00 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.13 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 155.70, 141.77, 136.44, 128.82, 128.67, 128.33, 127.66, 127.38, 67.16, 59.02.

MS (ESI) m/z : calc. for $C_{21}H_{19}NO_2$ 317.14, found 340.2 $[M+Na]^+$.

Analytical data are consistent with literature.⁽⁷⁾

N-Benzhydryl-2-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-3-methylbutanamide (4l).



Prepared from 2-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-3-methylbutanamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 123.1 mg) according to TP 1 at 80 °C for 15 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (137.2 mg, 67%).

R_f (cyclohexane/EtOAc 4:1): 0.31.

m.p.: 190.9–191.6 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.93–7.71 (m, 5H), 7.36–7.26 (m, 4H), 7.26–7.14 (m, 6H), 6.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.95–2.78 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

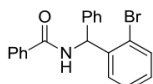
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.71, 167.99, 141.84, 141.50, 134.64, 131.48, 128.83, 128.75, 127.55, 127.45, 127.36, 123.88, 63.65, 57.14, 27.99, 19.82, 19.67.

MS (ESI) m/z : calc. for $C_{26}H_{24}N_2O_3$ 412.2, found 435.3 $[M+Na]^+$.

HRMS: calc. for $[M+Na]^+$ $C_{26}H_{24}N_2O_3Na$ 435.16791, found 435.16768.

IR (ATR): 3356, 3029, 1704, 1671, 1532, 1389, 1076, 1030, 995, 887, 724, 696.

N-(2-Bromophenyl)(phenyl)methylbenzamide (4m).



Prepared from 2-bromobenzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 2 at 80 °C for 15 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (146.9 mg, 80%).

R_f (cyclohexane/EtOAc 4:1): 0.41.

m.p.: 185.8–187.4 °C.

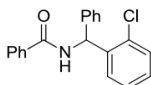
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.88–7.79 (m, 2H), 7.61 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.55–7.27 (m, 9H), 7.26 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.19 (ddd, $J = 7.8, 7.1, 2.1$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.74–6.66 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 166.49, 140.26, 140.07, 134.16, 133.87, 131.93, 129.51, 129.41, 128.90, 128.82, 127.84, 127.68, 127.23, 124.07, 57.69.

MS (ESI) m/z : calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrNO}$ 365.0, found 366.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Analytical data are consistent with literature.⁽⁸⁾

***N*-(2-Chlorophenyl)(phenyl)methylbenzamide (4n).**



Prepared from 2-chlorobenzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 2 at 80 °C for 15 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (127.6 mg, 79%).

R_f (cyclohexane/EtOAc 4:1): 0.33.

m.p.: 186.6–188.7 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.90–7.77 (m, 2H), 7.57–7.26 (m, 11H), 7.26–7.17 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

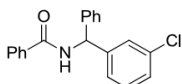
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 166.53, 140.11, 138.64, 134.19, 133.86, 131.92, 130.55, 129.32, 129.17, 128.89, 128.82, 127.82, 127.50, 127.26, 127.22, 55.77.

MS (ESI) m/z : calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClNO}$ 321.1, found 322.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS: calc. for $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClNO}$ 322.09932, found 322.09937.

IR (ATR): 3297, 3057, 1636, 1531, 1356, 1305, 1038, 1027, 947, 929, 691.

***N*-(3-Chlorophenyl)(phenyl)methylbenzamide (4o).**



Prepared from 3-chlorobenzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 2 at 80 °C for 15 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (106.6 mg, 66%).

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

m.p.: 177.1–179.0 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.88–7.77 (m, 2H), 7.57–7.26 (m, 11H), 7.24–7.18 (m, 1H), 6.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

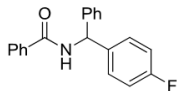
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 166.67, 143.65, 140.92, 134.83, 134.10, 132.01, 130.15, 129.13, 128.85, 128.12, 127.91, 127.73, 127.60, 127.21, 125.79, 57.28.

MS (ESI) m/z : calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClNO}$ 321.1, found 322.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS: calc. for $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClNO}$ 322.09932, found 322.09912.

IR (ATR): 3294, 3056, 1636, 1526, 1304, 1077, 1026, 998, 973, 933, 779, 690.

***N*-(4-Fluorophenyl)(phenyl)methylbenzamide (4p).**



Prepared from 4-fluorobenzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.06 mL) according to TP 2 at 80 °C for 15 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (109.4 mg, 72%).

Prepared from (4-fluorophenyl)boronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 160.9 mg) according to TP 3 at 80 °C for 24 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (122.4 mg, 80%).

R_f (cyclohexane/EtOAc 4:1): 0.38.

m.p.: 171.0–172.5 °C.

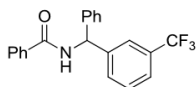
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.85–7.77 (m, 2H), 7.55–7.27 (m, 9H), 7.26–7.23 (m, 1H), 7.08–6.97 (m, 2H), 6.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.64, 162.28 (d, J = 246.2 Hz), 141.36, 137.39 (d, J = 3.3 Hz), 134.22, 131.95, 129.25 (d, J = 8.1 Hz), 129.02, 128.83, 127.93, 127.62, 127.18, 115.74 (d, J = 21.5 Hz), 57.01.

MS (ESI) m/z : calc. for C₂₀H₁₆FNO 305.1, found 306.1 [M+H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.⁽⁹⁾

***N*-(Phenyl(3-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)benzamide (4q).**



Prepared from 3-(trifluoromethyl)benzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.08 mL) according to TP 2 – with 4,4'-dinitro-2,2'-bipyridine (6 mol %, 0.03 mmol, 7.4 mg) instead of 2,2'-bipyridine – at 80 °C for 24 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (154.8 mg, 87%).

Prepared from (3-(trifluoromethyl)phenyl)boronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 218.4 mg) according to TP 3 – with Yb(OTf)₃-hydrate instead of Yb(OTf)₃ and no additional H₂O – at 80 °C for 24 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (123.4 mg, 70%).

R_f (cyclohexane/EtOAc 4:1): 0.37.

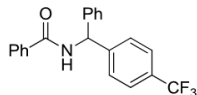
m.p.: 145.8–147.8 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.75–7.69 (m, 2H), 7.51–7.40 (m, 4H), 7.39–7.32 (m, 3H), 7.30–7.21 (m, 3H), 7.18–7.15 (m, 2H), 6.69 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 166.79, 142.57, 140.74, 133.98, 132.03, 131.17 (q, J = 32.3 Hz), 130.93, 129.33, 129.18, 128.83, 128.22, 127.79, 127.21, 124.56 (q, J = 3.7 Hz), 124.13 (q, J = 272.4 Hz), 124.12 (q, J = 3.8 Hz), 57.37.

MS (ESI) m/z : calc. for C₂₁H₁₆F₃NO 355.1, found 356.0 [M+H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.⁽¹⁰⁾

***N*-(Phenyl(4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)benzamide (4r).**

Prepared from 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.08 mL) according to TP 2 at 80 °C for 15 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (139.5 mg, 79%).

R_f (cyclohexane/EtOAc 4:1): 0.41.

m.p.: 155.5–156.7 °C.

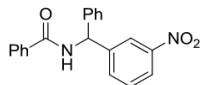
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.74–7.69 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 7.29–7.22 (m, 3H), 7.18–7.16 (m, 2H), 6.66 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 166.77, 145.50, 140.72, 133.94, 132.08, 129.87 (q, J = 32.5 Hz), 129.19, 128.85, 128.25, 127.83, 127.77, 127.20, 125.81 (q, J = 3.5 Hz), 124.19 (q, J = 272.1 Hz), 57.46.

MS (ESI) m/z : calc. for C₂₁H₁₆F₃NO 355.1, found 356.0 [M+H]⁺.

HRMS: calc. for [M+H]⁺ C₂₁H₁₇F₃NO 356.12568, found 356.12526.

IR (ATR): 3253, 3033, 1632, 1536, 1323, 1120, 1065, 1015, 934, 847, 689.

***N*-(3-Nitrophenyl)(phenyl)methylbenzamide (4s).**

Prepared from 3-nitrobenzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 90.7 mg) according to TP 2 – with 10 mol % Yb(OTf)₃·hydrate (0.05 mmol, 31.0 mg) instead of 5 mol % – at 80 °C for 15 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 50:1→9:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (108.4 mg, 65%).

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

m.p.: 176.7–178.3 °C.

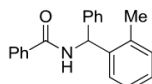
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.24–8.11 (m, 2H), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59–7.27 (m, 9H), 6.72 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 7.1 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.77, 148.61, 143.71, 140.15, 133.62, 133.51, 132.10, 129.68, 129.32, 128.80, 128.47, 127.75, 127.10, 122.59, 121.89, 57.32.

MS (ESI) m/z : calc. for C₂₀H₁₆N₂O₃ 332.1, found 333.1 [M+H]⁺.

HRMS: calc. for [M+H]⁺ C₂₀H₁₇N₂O₃ 333.12337, found 333.12321.

IR (ATR): 3295, 3059, 1635, 1524, 1350, 1319, 1026, 999, 972, 928, 691.

***N*-(Phenyl(*o*-tolyl)methyl)benzamide (4t).**

Prepared from *o*-tolylaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 2 at 80 °C for 15 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (139.6 mg, 93%).

Prepared from *o*-tolylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 156.4 mg) according to TP 3 – with 4,4'-dinitro-2,2'-bipyridine (6 mol %, 0.03 mmol, 7.4 mg) instead of 2,2'-bipyridine – at 80 °C for 24 h. Purification by flash column

chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (103.0 mg, 68%).

R_f (cyclohexane/EtOAc 4:1): 0.51.

m.p.: 153.7–156.5 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.92–7.75 (m, 2H), 7.55–7.41 (m, 3H), 7.37–7.27 (m, 4H), 7.26–7.16 (m, 5H), 6.63 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 2.36 (s, 3H).

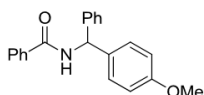
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.42, 141.10, 139.58, 136.63, 134.33, 131.84, 131.06, 128.87, 128.80, 127.78, 127.69, 127.66, 127.17, 126.87, 126.39, 54.66, 19.65.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₁H₁₉NO 301.2, found 302.1 [M+H]⁺.

HRMS: calc. for [M+H]⁺ C₂₁H₂₀NO 302.15394, found 302.15385.

IR (ATR): 3301, 3056, 1634, 1530, 1489, 1304, 1185, 1027, 927, 858, 691.

***N*-(4-Methoxyphenyl)(phenyl)methylbenzamide (4u).**



Prepared from 4-methoxybenzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 2 – with Yb(OTf)₃ instead of Yb(OTf)₃-hydrate, additional H₂O (2.0 equiv, 1.0 mmol, 18 mL) and 1,2-dichloroethane instead of nitromethane – at 80 °C for 24 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (83.3 mg, 52%).

Prepared from (4-methoxyphenyl)boronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 174.8 mg) according to TP 3 – with Yb(OTf)₃-hydrate instead of Yb(OTf)₃, no additional H₂O, Pd(OAc)₂ (5 mol %, 0.025 mmol, 5.6 mg) instead of Pd(TFA)₂ and 1,2-dichloroethane instead of nitromethane – at 80 °C for 15 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (58.8 mg, 37%).

R_f (cyclohexane/EtOAc 7:3): 0.49.

m.p.: 178.4–180.6 °C.

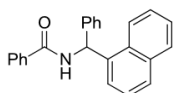
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.85–7.78 (m, 2H), 7.54–7.41 (m, 3H), 7.40–7.27 (m, 5H), 7.24–7.19 (m, 2H), 6.90–6.85 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.57, 159.16, 141.80, 134.46, 133.82, 131.81, 128.89, 128.85, 128.78, 127.62, 127.50, 127.17, 114.29, 57.06, 55.46.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₁H₁₉NO₂ 317.1, found 318.2 [M+H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.⁽⁸⁾

***N*-(Naphthalen-1-yl)(phenyl)methylbenzamide (4v).**



Prepared from 1-naphthaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.08 mL) according to TP 2 at 80 °C for 15 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (132.2 mg, 78%).

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

m.p.: 160.3–162.1 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.11–8.05 (m, 1H), 7.91–7.87 (m, 1H), 7.85–7.79 (m, 3H), 7.52–7.48 (m, 3H), 7.44–7.39 (m, 3H), 7.37–7.33 (m, 4H), 7.33–7.28 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H).

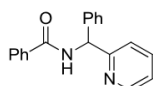
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 166.51, 141.20, 137.19, 134.25, 134.21, 131.88, 131.41, 129.00, 128.90, 128.85, 128.79, 127.72, 127.65, 127.22, 126.89, 126.09, 125.74, 125.36, 123.86, 54.50.

MS (ESI) m/z : calc. for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}$ 337.2, found 338.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS: calc. for $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}$ 338.15394, found 338.15351.

IR (ATR): 3267, 2980, 1627, 1525, 1394, 1158, 1074, 1027, 954, 775.

N-(Phenyl(pyridin-2-yl)methyl)benzamide (4w).



Prepared from 2-pyridinecarboxaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.06 mL) according to TP 2 – with 10 mol % $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ -hydrate (0.05 mmol, 31.0 mg) instead of 5 mol % and 1,2-dichloroethane instead of nitromethane – at 80 °C for 6 d. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 4:1 \rightarrow 1:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (66.7 mg, 46%).

R_f (cyclohexane/EtOAc 1:1): 0.55.

m.p.: 127.7–129.8 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.65–8.59 (m, 1H), 8.52 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.96–7.88 (m, 2H), 7.68 (td, $J = 7.7$, 1.8 Hz, 1H), 7.53–7.40 (m, 5H), 7.35–7.27 (m, 3H), 7.26–7.20 (m, 2H), 6.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H).

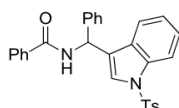
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 166.53, 158.81, 148.70, 141.98, 137.48, 134.53, 131.65, 128.86, 128.65, 127.73, 127.59, 127.37, 123.21, 122.78, 57.73.

MS (ESI) m/z : calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ 288.1, found 289.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS: calc. for $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ 289.13354, found 289.13385.

IR (ATR): 3397, 2925, 1649, 1579, 1510, 1474, 1257, 1045, 1026, 994, 936, 764, 704.

N-(Phenyl(1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)methyl)benzamide (4x).



Prepared from 1-tosyl-1*H*-indole-3-carbaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 179.6 mg) according to TP 2 – with 4,4'-dinitro-2,2'-bipyridine (6 mol %, 0.03 mmol, 7.4 mg) instead of 2,2'-bipyridine – at 80 °C for 24 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 50:1 \rightarrow 9:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (133.6 mg, 56%).

R_f (cyclohexane/EtOAc 7:3): 0.39.

m.p.: 206.4–208.1 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.81–7.77 (m, 2H), 7.74–7.70 (m, 2H), 7.52 (ddd, $J = 6.8$, 3.9, 1.3 Hz, 1H), 7.45–7.42 (m, 2H), 7.40–7.27 (m, 8H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J = 11.2$, 4.0 Hz, 1H), 6.70–6.59 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).

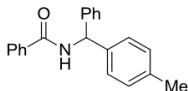
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 166.65, 145.25, 139.87, 135.78, 135.19, 134.15, 131.99, 130.10, 129.32, 129.06, 128.85, 128.20, 127.30, 127.20, 127.03, 125.26, 124.93, 123.71, 123.64, 120.37, 113.94, 50.48, 21.73.

MS (ESI) m/z : calc. for $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 480.2, found 479.1 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

HRMS: calc. for $[\text{M}-\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 479.14239, found 479.14152.

IR (ATR): 3326, 2923, 1631, 1519, 1448, 1376, 1118, 1093, 979, 742.

***N*-(Phenyl(*p*-tolyl)methyl)benzamide (4y).**



Prepared from *p*-tolylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 156.4 mg) according to TP 3 at 80 °C for 24 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (113.0 mg, 75%).

R_f (cyclohexane/EtOAc 4:1): 0.41.

m.p.: 172.9–174.2 °C.

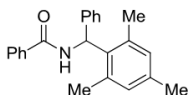
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (dd, J = 5.2, 3.3 Hz, 2H), 7.54–7.40 (m, 3H), 7.38–7.26 (m, 5H), 7.22–7.13 (m, 4H), 6.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.59, 141.76, 138.69, 137.45, 134.46, 131.79, 129.58, 128.84, 128.76, 127.62, 127.59, 127.55, 127.18, 57.36, 21.21.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₁H₁₉NO 301.15, found 302.2 [M+H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.⁽⁶⁾

***N*-(Mesityl(phenyl)methyl)benzamide (4z).**



Prepared from mesitylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 188.6 mg) according to TP 3 – with 4,4'-dinitro-2,2'-bipyridine (6 mol %, 0.03 mmol, 7.4 mg) instead of 2,2'-bipyridine – at 80 °C for 24 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 50:1→20:1) afforded the analytically pure product as colorless, highly viscous oil (45.6 mg, 28%).

R_f (cyclohexane/EtOAc 4:1): 0.54.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.88–7.80 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.29 (s, 3H).

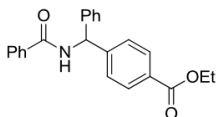
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.86, 141.25, 137.42, 136.90, 134.83, 134.51, 131.80, 130.35, 128.85, 128.75, 127.11, 126.98, 126.13, 52.21, 21.13, 21.00.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₃H₂₃NO 329.2, found 330.4 [M+H]⁺.

HRMS: calc. for [M+Na]⁺ C₂₃H₂₃NONa 352.16719, found 352.16680.

IR (ATR): 3322, 2919, 1640, 1508, 1481, 1304, 1028, 965, 325, 849, 694.

Ethyl 4-(benzamido(phenyl)methyl)benzoate (4aa).



Prepared from (4-(ethoxycarbonyl)phenyl)boronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 223.1 mg) according to TP 3 – with Yb(OTf)₃-hydrate instead of Yb(OTf)₃, no additional H₂O, Pd(OAc)₂ (5 mol %, 0.025 mmol, 5.6 mg) instead of Pd(TFA)₂ and 1,2-dichloroethane instead of nitromethane – at 80 °C for 24 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (60.6 mg, 34%).

R_f (cyclohexane/EtOAc 4:1): 0.28.

m.p.: 136.1–138.7 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.04–8.00 (m, 2H), 7.84–7.80 (m, 2H), 7.54–7.50 (m, 1H), 7.46–7.42 (m, 2H), 7.40–7.26 (m, 7H), 6.72 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

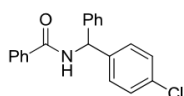
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 166.73, 166.41, 146.46, 140.97, 134.12, 132.01, 130.14, 129.91, 129.12, 128.85, 128.12, 127.81, 127.42, 127.20, 61.13, 57.56, 14.46.

MS (ESI) m/z : calc. for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ 359.2, found 360.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS: calc. for $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ 360.15942, found 360.15959.

IR (ATR): 3263, 2979, 1710, 1631, 1534, 1273, 1106, 1026, 934, 841, 690.

***N*-((4-Chlorophenyl)(phenyl)methyl)benzamide (4ab).**



Prepared from (4-chlorophenyl)boronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 179.8 mg) according to TP 3 – with $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ -hydrate instead of $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ and no additional H_2O – at 80 °C for 24 h. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (116.5 mg, 72%).

R_f (cyclohexane/EtOAc 4:1): 0.38.

m.p.: 169.5–171.2 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.84–7.77 (m, 2H), 7.62–7.26 (m, 10H), 7.26–7.21 (m, 2H), 6.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 166.66, 141.10, 140.11, 134.15, 133.55, 131.99, 129.09, 129.03, 128.92, 128.84, 128.05, 127.70, 127.18, 57.12.

MS (ESI) m/z : calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClNO}$ 321.1, found 322.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Analytical data are consistent with literature.⁽⁶⁾

Anmerkung: Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sind der online verfügbaren ‚Supporting Information‘ zu entnehmen.

5 References

- (1) Ye, Y.-H.; Zhang, J.; Wang, G.; Chen, S.-Y.; Yu, X.Q. *Tetrahedron* **2011**, 4649.
- (2) Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2006**, 1431.
- (3) Fergus, S.; Eustace, S. J.; Hegarty, A. F. *J. Org. Chem.* **2004**, 4663.
- (4) Touti, F.; Maurin, P.; Hasserodt, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1495.
- (5) Han, F.; Yang, L.; Li, Z.; Xia, C. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2012**, 1052.
- (6) Quershi, Z. S.; Deshmukh, K. M.; Tambade, P. J.; Dhake, K. P.; Bhanage, B. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6233.
- (7) Das, B. G.; Nallagonda, R.; Ghorai, P. *J. Org. Chem.* **2012**, 5577.
- (8) Bishop, J. A.; Lou, S.; Schaus, S. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 4337.
- (9) Krasnov, V. A. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal* **1997**, 35.
- (10) Niwa, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2008**, 4689.

Anhang B

Publikation:

**“Palladium-Catalyzed
Enantioselective Three-Component
Synthesis of α -Substituted Amines”**

Tamara Beisel and Georg Manolikakes*, *Org. Lett.*
2015, 17, 3162.

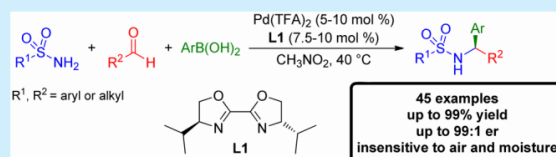
Palladium-Catalyzed Enantioselective Three-Component Synthesis of α -Substituted Amines

Tamara Beisel and Georg Manolikakes*

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

S Supporting Information

ABSTRACT: The first general palladium-catalyzed, enantioselective three-component synthesis of α -arylamines starting from sulfonamides, aldehydes, and arylboronic acids has been developed. These reactions generate a wide array of α -arylamines with high yields and enantioselectivities. Notably, this process is tolerant to air and moisture, providing an operationally simple approach for the synthesis of chiral α -arylamines.



Chiral α -arylamines are a prevalent structural motif in biologically active natural products and drugs,¹ such as levocetirizine² or repaglinide³ (Figure 1).

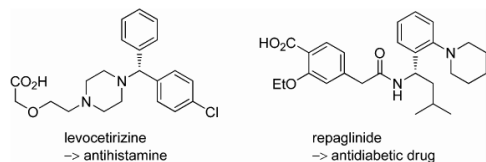
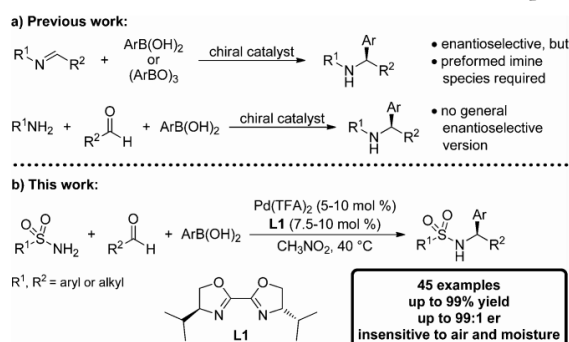


Figure 1. Representative examples of biologically active substances with a chiral α -arylamine motif.

One of the most useful methods for the construction of such molecules is the asymmetric addition of carbon nucleophiles to imines.⁴ In past years, transition-metal-catalyzed enantioselective 1,2-additions of organoboron reagents to imines have emerged as a particularly versatile method for the preparation of chiral α -arylamines (Scheme 1a).^{5–9} Although a powerful synthetic tool for the enantioselective construction of α -substituted amines, these methods suffer from one common drawback: the utilization of preformed imines. The synthesis of the imine starting materials requires additional resources, time, and energy. Despite the fact that in situ generation of the reactive imine is compatible with transition-metal catalysis, no general enantioselective three-component version has been reported so far.¹⁰ To the best of our knowledge, there is only one report of a palladium-catalyzed enantioselective one-pot synthesis of arylglycine derivatives from ethyl glyoxylate, *p*-toluenesulfonyl isocyanate, and arylboronic acids.¹¹ In this sequential procedure, the two single steps, formation of the imino ester and addition of the boronic acid, were accomplished in one pot without isolation of the intermediate imine. However, this method is limited to reactive glyoxylates as the aldehyde component utilizes highly reactive and water-

Scheme 1. General View of Previous Work and This Report



sensitive tosyl isocyanate and the sequential procedure hampers operational simplicity. The development of general, operationally simple asymmetric three-component synthesis of important chiral α -arylamines from simple starting materials would be highly desirable.^{12,13} Herein, we report the first general palladium-catalyzed enantioselective three-component synthesis of α -branched amines starting from sulfonamides, aldehydes, and arylboronic acids.

Based on our previous research on acylimine-based three-component reactions for the preparation of α -substituted amides and amino acids,¹⁴ we expected to perform the more challenging, asymmetric version by using an appropriate chiral catalyst. First, encouraging results were obtained with *p*-toluenesulfonamide as the amide component. After extensive screening (see Supporting Information), we were able to realize a highly enantioselective synthesis of α -substituted amides by using $Pd(TFA)_2$ as catalyst in combination with the easily

Received: May 22, 2015

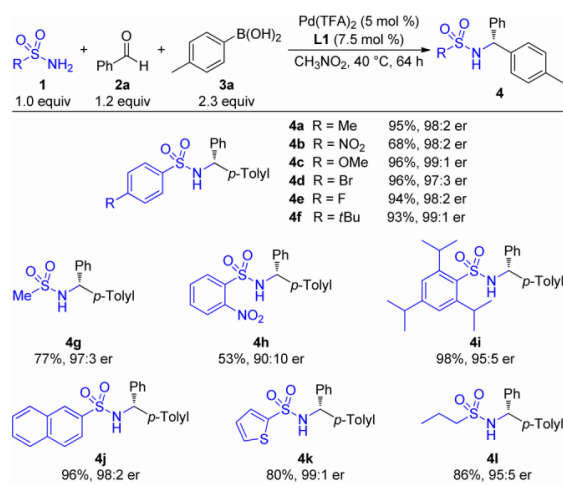
Published: June 8, 2015

Organic Letters

Letter

accessible chiral bis(oxazoline) ligand **L1** (Scheme 1b). Notably, the reaction can be performed without the exclusion of air or moisture.

With the optimized conditions in hand, we explored the scope of this reaction. A broad range of aromatic and heteroaromatic as well as aliphatic sulfonamides are suitable substrates for the three-component reaction. High yields and enantioselectivities were obtained in all cases (Scheme 2).

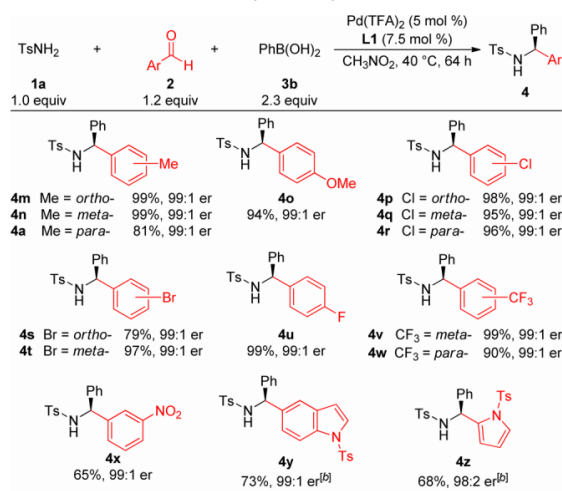
Scheme 2. Variation of Sulfonamides^a

^aYield of isolated products. Enantiomeric ratios determined by chiral HPLC analysis.

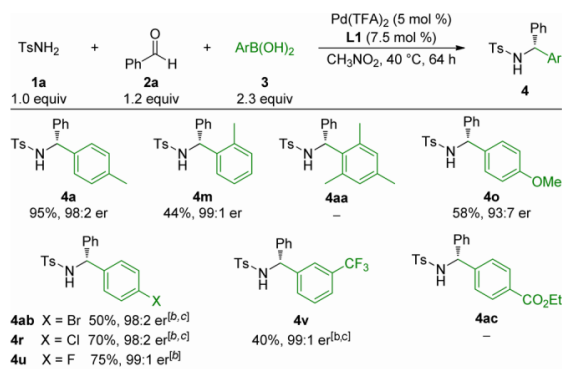
Electron-donating (**4c**) or -withdrawing (**4b**) as well as halogen substituents for further derivatization (**4d**, **4e**) are well-tolerated. The only exception is 2-nitrobenzenesulfonamide, which furnished product **4h** in only 53% yield and 90:10 er. The reaction with the bulky 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonamide afforded the desired amide **4i** in 98% yield and high enantioselectivity (95:5 er).

We further explored the scope in terms of the aldehyde component (Scheme 3). Various aryl aldehydes were found to be efficient starting materials, and the corresponding α -substituted amines were obtained in high yield and enantioselectivity. Aldehydes containing *ortho*-substituents (**4m**), halogens (**4p–4u**), or trifluoromethyl groups (**4v**, **4w**) were well-tolerated. Only in the case of strongly electron-poor substrates such as 3-nitrobenzaldehyde were lower yields obtained. To our delight, heteroaromatic aldehydes are suitable substrates for our multicomponent reaction, although a slightly higher catalyst loading is necessary for an efficient reaction. The corresponding heteroaromatic amines **4y** and **4z** could be isolated in good yields and high enantioselectivities.

Moreover, various arylboronic acids can be used as a substrate in the three-component reaction (Scheme 4). Unfortunately, the substrate scope in terms of the boronic acid component is not as broad as that for the amide and the aldehyde component. Halogenated or electron-poor boronic acids required a higher catalyst loading to achieve good yields (**4ab**, **4r–4v**), and the sterically hindered *ortho*-tolylboronic acid afforded the desired product **4m** in only 44% yield. Introduction of more steric hindrance in the *ortho* positions (**4aa**) or stronger electron-withdrawing groups (**4ac**) shut

Scheme 3. Variation of Aryl Aldehydes^a

^aYield of isolated products. Enantiomeric ratios determined by chiral HPLC analysis. ^bReaction performed with 10 mol % of Pd(TFA)₂ and 15 mol % of **L1**.

Scheme 4. Variation of Arylboronic Acids^a

^aYield of isolated products. Enantiomeric ratios determined by chiral HPLC analysis. ^bReaction performed with 10 mol % of Pd(TFA)₂ and 15 mol % of **L1**. ^cReaction performed with 15 mol % of benzoquinone as additive.

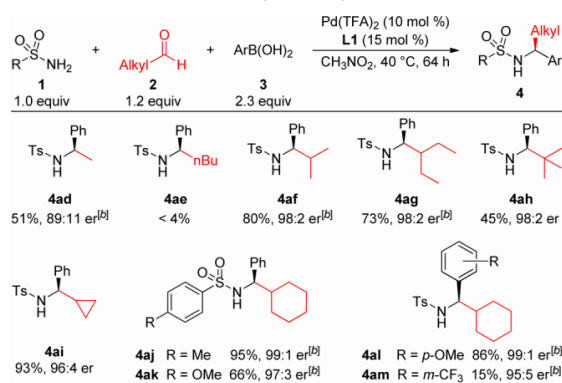
down reactivity. In all successful examples, high enantioselectivities were achieved with the exception of the electron-rich *p*-methoxyphenylboronic acid (**4o**, 93:7 er).¹⁵

Despite the recent advances in enantioselective addition reactions of aryl boron reagents, most reported methods are limited to aromatic imines.¹⁶ Therefore, we investigated reactions with alkyl aldehydes as the aldehyde component. To our delight, different alkyl aldehydes are suitable substrates for our three-component reactions (Scheme 5). Two modifications of our standard reaction conditions are crucial for obtaining high yields of the desired α -aryl alkyl amines. Both a higher catalyst loading of 10 mol % of Pd(TFA)₂ and the addition of phenol as an external proton source⁷ can increase the yield considerably (see Supporting Information for further details). With these modified conditions, various alkyl aldehydes react with different sulfonamides and arylboronic acids to afford the corresponding aryl alkyl amines in high

Organic Letters

Letter

Scheme 5. Variation of Alkyl Aldehydes^a

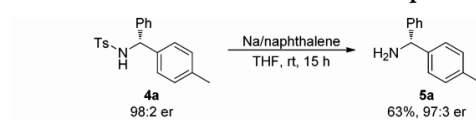


^aYield of isolated products. Enantiomeric ratios determined by chiral HPLC analysis. ^bReaction performed with 3.0 equiv of phenol as additive.

yields and enantioselectivities. With electron-poor boronic acids, low yields are obtained, albeit with high enantioselectivities (**4am**). In general, our method is limited to α -branched alkyl aldehydes, such as isobutyraldehyde or cyclohexylcarbaldehyde (**4af**, **4aj**). Reaction with paraldehyde furnished amine **4ad** in only 51% yield and a lower enantioselectivity (89:11 er). In the case of longer, linear alkyl aldehydes, such as pentanal (**4ae**), no desired product could be isolated.

Removal of the tosyl (Ts) group can be achieved with Na/naphthalene.^{18,19} As shown in Scheme 6, the deprotection of **4a** afforded free amine **5a** with complete retention of configuration.

Scheme 6. Removal of the Amine Ts Group^a



^aYield of isolated product. Enantiomeric ratios determined by chiral HPLC analysis.

In summary, we have reported the first general palladium-catalyzed enantioselective three-component synthesis of α -substituted amines from sulfonamides, aldehydes, and arylboronic acids. A wide variety of commercially available starting materials function well in this transformation, delivering products with uniformly high yields and enantioselectivities. Furthermore, this method displays a remarkable tolerance toward air and moisture, and reactions are typically performed in screw-top vials under an atmosphere of air without prior purification of any commercially obtained materials. Finally, a single catalyst system utilizing easily accessible BOX-ligand **L1** provides excellent results, rendering this transformation a practical and operationally simple method for the enantioselective synthesis of α -arylamines. Studies to extend the scope of this method and to investigate the reaction mechanism are currently underway in our laboratory.

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

Full experimental details and characterization data. The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.orglett.5b01502.

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

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

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 Stiftung Polytechnische Gesellschaft Frankfurt am Main (PhD Fellowship to T.B.). We would like to thank Prof. Michael Göbel (Goethe-University Frankfurt) for his support, and BASF SE, Evonik Industries AG, and Rockwood Lithium GmbH for the generous donation of chemicals.

REFERENCES

- (1) (a) Ratti, S.; Quarato, P.; Casagrande, C.; Fumagalli, R.; Corsini, A. *Eur. J. Pharmacol.* **1998**, *355*, 77. (b) Plobeck, N.; Delorme, D.; Wei, Z.-Y.; Yang, H.; Zhou, F.; Schwarz, P.; Gawell, L.; Gagnon, H.; Pelcman, B.; Schmidt, R.; Sue, S.-Y.; Walpole, C.; Brown, W.; Zhou, E.; Labarre, M.; Payza, K.; St-Onge, S.; Kamassah, A.; Morin, P.-E.; Projean, D. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3878. (c) Hermanns, N.; Dahmen, S.; Bolm, C.; Bräse, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3692. (d) Carson, J. R.; Coats, S. J.; Codd, E. E.; Dax, S. L.; Lee, J.; Martinez, R. P.; Neilson, L. A.; Pitis, P. M.; Zhang, S.-P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2109. (e) McIntyre, J. A.; Castaner, J. *Drugs Future* **2004**, *29*, 992. (f) Schmidt, F.; Stemmler, R. T.; Rudolph, J.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 454. (g) Bräse, S.; Baumann, T.; Dahmen, S.; Vogt, H. *Chem. Commun.* **2007**, 1881. (h) French, K. J.; Zhuang, Y.; Maines, L. W.; Gao, P.; Wang, W.; Beljanski, V.; Upson, J. J.; Green, C. L.; Keller, S. N.; Smith, C. D. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2010**, *323*, 129.
- (2) (a) Bloebaum, R. M.; Grant, J. A. *Expert Opin. Pharmacother.* **2004**, *5*, 1581. (b) Chen, C. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2173.
- (3) Massi-Benedetti, M.; Damsbo, P. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2000**, *9*, 885.
- (4) (a) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069. (b) Petrini, M.; Torregiani, E. *Synthesis* **2007**, *2*, 159. (c) Kobayashi, S.; Mori, Y.; Fossey, J. S.; Salter, M. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626 and references therein.
- (5) For Rh-catalyzed 1,2-additions, see: (a) Kuriyama, M.; Soeta, T.; Hao, X.; Chen, Q.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8128. (b) Tokunaga, N.; Otomaru, Y.; Okamoto, K.; Ueyama, K.; Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13584. (c) Otomaru, Y.; Tokunaga, N.; Shintani, R.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 307. (d) Jagt, R. B. C.; Toullec, P. Y.; Geerdink, D.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2789. (e) Duan, H.-F.; Jia, Y.-X.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2567. (f) Marelli, C.; Monti, C.; Gennari, C.; Piarulli, U. *Synlett* **2007**, *14*, 2213. (g) Trincado, M.; Ellman, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5623. (h) Shintani, R.; Narui, R.; Tsutsumi, Y.; Hayashi, S.; Hayashi, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6123. (i) Cui, Z.; Yu, H.-J.; Yang, R.-F.; Gao, W.-Y.; Feng, C.-G.; Lin, G.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12394. (j) Brönnimann, R.; Chun, S.; Marti, R.; Abele, S. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1809. (k) Hirner, S.; Kolb, A.; Westmeier, J.; Gebhardt, S.; Middel, S.; Harms, K.; von Zezschwitz, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3162. (l) Ye, J.; Limouni, A.; Zaichuk, S.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 3116.

Organic Letters

Letter

(6) For Pd-catalyzed 1,2-additions, see: (a) Ma, G.-N.; Zhang, T.; Shi, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 875. (b) Chen, J.; Lu, X.; Lou, W.; Ye, Y.; Jiang, H.; Zeng, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8541. (c) Yang, G.; Zhang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7540. (d) Johnson, T.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4043.

(7) For Ru-catalyzed 1,2-additions, see: Marques, C. S.; Burke, A. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4232.

(8) For an achiral Cu-catalyzed variation, see: Liao, Y.-X.; Hu, Q.-S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7602.

(9) For a transition-metal-free variation, see: Bishop, J. A.; Lou, S.; Schaus, S. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4337.

(10) For recent developments of achiral three-component reactions, see: (a) Selander, N.; Kipke, A.; Sebelius, S.; Szabó, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13723. (b) Yu, A.; Wu, Y.; Cheng, B.; Wei, K.; Li, J. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 767. (c) Morin, M. S. T.; Lu, Y.; Black, D. A.; Arndtsen, B. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2013. (d) Frauenlob, R.; García, C.; Bradshaw, G. A.; Burke, H. M.; Bergin, E. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4445.

(11) Yu, A.; Wu, Y.; Cheng, B.; Wei, K.; Li, J. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 767.

(12) (a) Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602.

(b) Biggs-Houck, J. E.; Younai, A.; Shaw, J. T. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 371. (c) de Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969. (d) Marson, C. M. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7712. (e) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 237.

(13) The corresponding Petasis reaction and its asymmetric version are limited to specific substrates: (a) Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583. (b) Candeias, N. R.; Montalbano, F.; Cal, P. M. S. D.; Gois, P. M. P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6169. (c) Ramadhar, T. R.; Batey, R. A. Recent Advances in Nucleophilic Addition Reactions of Organoboronic Acids and Their Derivatives to Unsaturated C–N Functionalities. In *Boronic Acids—Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*; Hall, D. G., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2011; Vol. 2, pp 427–477. (d) Koolmeister, T.; Södergren, M.; Scobie, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5969. (e) Grigg, R.; Sridharan, V.; Thayaparan, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9017. (f) Lou, S.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6922. (g) Han, W.-Y.; Wu, Z.-J.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 976.

(14) (a) Beisel, T.; Manolikakes, G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6046.

(b) Halli, J.; Manolikakes, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7471.

(c) Schneider, A. E.; Manolikakes, G. *Synlett* **2013**, *24*, 2057.

(d) Schneider, A. E.; Beisel, T.; Shemet, A.; Manolikakes, G. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2356.

(15) Reactions with electron-rich heteroaromatic or alkenylboronic acids were unsuccessful. In the case of more reactive boronic acids, we observe only direct addition to the aldehyde and decomposition products. Also, reactions with other arylboron derivatives, such as pinacol boronates, trifluoroboronates, or MIDA-boronates, were unsuccessful.

(16) There are only three reports of Rh-catalyzed enantioselective addition reactions of arylboron reagents to alkyl aldimines; see refs 5g, 5h, and 5i.

(17) (a) Miyamura, S.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2255. (b) Yu, A.; Wu, Y.; Cheng, B.; Wei, K.; Li, J. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 767.

(18) (a) Niu, F.-L.; Xin, Y.-C.; Wang, R.-L.; Jiang, F.; Xu, P.-F.; Hui, X.-P. *Synlett* **2010**, *5*, 765. (b) Chen, C.-C.; Gopula, B.; Syu, J.-F.; Pan, J.-H.; Kuo, T.-S.; Wu, P.-Y.; Henschke, J. P.; Wu, H.-L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8077.

(19) The *N*-tosyl group can be easily removed reductively, even in the synthesis of complex molecules. For some recent examples, see: (a) Smith, A. B.; Kim, D.-S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3247. (b) Germary, O.; Kumar, N.; Thomas, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4969.

Palladium-Catalyzed Enantioselective 3-Component Synthesis of α -Substituted Amines

Tamara Beisel and Georg Manolikakes*

Department of Organic Chemistry and Chemical Biology, Goethe-University Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany

g.manolikakes@chemie.uni-frankfurt.de

Supporting Information

Table of Contents

| | | |
|---|---|-----|
| 1 | General Information | 2 |
| 2 | Additional Experimental Results..... | 3 |
| 3 | General Procedures..... | 7 |
| 4 | Preparation and Analytical Data of the 3-Component Reaction Products..... | 8 |
| 5 | Removal of the Amine Ts Group | 32 |
| 6 | ¹ H and ¹³ C NMR Spectra..... | 33 |
| 7 | HPLC Chromatograms | 70 |
| 8 | References | 113 |

1 General Information

Experimental methods. All reactions were performed without any precautions to exclude ambient air or moisture. Thin layer chromatography (TLC) was performed on precoated aluminium sheets (TLC silica gel 60 F₂₅₄). The spots were visualized by ultraviolet light, iodine or Cerium(IV) ammonium molybdate. Flash column chromatography was performed using Silica 60 (0.04–0.063 mm, 230–400 mesh). All yields refer to isolated yields of compounds estimated to be > 95% pure as determined by ¹H NMR.

Materials. Unless otherwise indicated, all starting materials were purchased from different commercial sources and used without further purification. Solvents for reactions and HPLC analysis were obtained from commercial suppliers in p.a. purity and used as received. Solvents for flash column chromatography were technical standard. The chiral ligands were synthesized according to known literature procedures.^[1] 2,4,6-Triisopropylbenzenesulfonamide, 4-nitrobenzenesulfonamide, 4-fluorobenzenesulfonamide, 4-bromobenzenesulfonamide, 4-*tert*-butylbenzenesulfonamide, naphthalene-2-sulfonamide, thiophene-2-sulfonamide, propane-1-benzenesulfonamide, *o*-tolylboronic acid, *p*-tolylboronic acid, mesitylboronic acid, 4-methoxyphenylboronic acid, 4-bromophenylboronic acid, 4-chlorophenylboronic acid, 4-fluorophenylboronic acid and 3-(trifluoro)phenylboronic acid were prepared according to previously reported procedures.^[2,3] Racemic products for chiral HPLC analysis were prepared according to the same typical procedures reported for the enantioselective 3-component reactions by utilizing the corresponding sulfonamide (0.5 mmol), aldehyde (0.6 mmol) and arylboronic acids (2.3 mmol) in the presence of Pd(TFA)₂ (5 mol %) and 2,2'-bipyridine (7.5 mol %) in nitromethane (2.0 mL) at 60 °C for 24 h.

Absolute configuration. The absolute configuration of the chiral 3-component reaction product was determined by comparison of the optical rotation with reported values.^[4]

Analytical Data and Instrumentation:

Melting points. Melting Points are uncorrected.

NMR spectroscopy. Proton nuclear magnetic resonance spectra (¹H NMR) and carbon spectra (¹³C NMR) were recorded at a frequency of 500 MHz (¹H) or 126 MHz (¹³C). Chemical shifts are expressed as parts per million downfield shift on the δ scale and are referenced to the solvent peak (CDCl₃: δ = 7.26 ppm for ¹H, δ = 77.16 ppm for ¹³C). Coupling constants (*J*) are quoted in Hz and the observed signal multiplicities are reported as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad and combination of these like dd = doublet of doublets, ddd = doublet of doublets of doublets, dtd = doublet of triplets of doublets.

Mass spectrometry. Mass spectra (MS) were measured using ESI (electrospray ionization) techniques. High resolution mass spectra (HRMS) were measured using MALDI (matrix-assisted laser desorption/ionization) techniques.

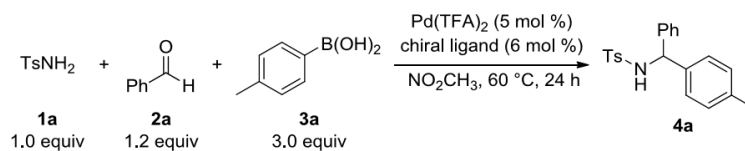
Infrared spectroscopy. Infrared spectra (IR) were recorded on a FT-IR (Fourier transform infrared spectroscopy) spectrometer including a diamond universal ATR sampling technique (attenuated total reflectance) from 4000–400 cm⁻¹. The absorption bands were reported in wave numbers (cm⁻¹).

Optical rotations. Rotation values (α) were measured with a digital polarimeter, equipped with a sodium lamp source (589 nm), at 20 °C in a 10 cm cell and the indicated solvent. The specific rotation values are reported as $[\alpha]_{\lambda}^T$ (mass concentration (*c*) in g*100 mL⁻¹, solvent) and are quoted in deg*mL*dm⁻¹*g⁻¹.

Analytical chiral HPLC. Enantiomeric ratios (er) were determined by normal phase high performance liquid chromatographic (HPLC) analysis with a Waters™ system (Programmable Solvent Delivery Module Model 590 and Absorbance Detector Model 440 → visualization at 254 nm) and the use of a Chiralpak® IA, Chiralcel® OD-H or OJ-H as chiral column (4.6 mm x 25 cm) obtained from Daicel Chemical Industries, Ltd. Elution conditions for specific compounds are reported below.

2 Additional Experimental Results

Initial Screening of Chiral Nitrogen-Containing Ligands

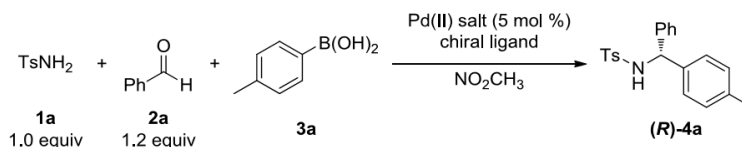


| entry | chiral ligand | yield [%] ^{a,b} | er [%] | entry | chiral ligand | yield [%] ^{a,b} | er [%] |
|-------|---------------|--------------------------|--------|-------|---------------|--------------------------|--------|
| 1 | | 93 | 85:15 | 8 | | 41 | 80:20 |
| 2 | | — | — | 9 | | — | — |
| 3 | | 91 | 31:69 | 10 | | 17 | 16:84 |
| 4 | | 88 | 63:37 | 11 | | 54 | 75:25 |
| 5 | | 95 | 83:17 | 12 | | — | — |
| 6 | | 86 | 37:63 | 13 | | — | — |
| 7 | | — | — | 14 | | — | — |

^a Reactions run at 0.5 mmol scale. ^b Isolated yield of analytical pure product. er = enantiomeric ratio for (*R*)-**4a** : (*S*)-**4a**.

Optimization of Reaction Conditions

– Influence of Temperature, Pd-Source, Amount of Ligand and Boronic Acid

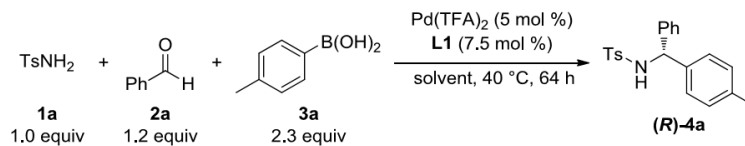


| entry | chiral ligand | Pd(II) salt | amount of ligand [mol %] | amount of boronic acid [equiv] | temperature [°C] | time [h] | yield [%] ^{a,b} | er [%] |
|-------|---------------|----------------------|--------------------------|--------------------------------|------------------|----------|--------------------------|-------------|
| 1 | L5 | Pd(OAc) ₂ | 6.0 | 3.0 | 60 | 24 | 90 | 69:31 |
| 2 | L5 | Pd(TFA) ₂ | 6.0 | 3.0 | 60 | 24 | 95 | 82:18 |
| 3 | L5 | Pd(TFA) ₂ | 7.5 | 3.0 | 60 | 24 | 55 | 92:8 |
| 4 | L5 | Pd(TFA) ₂ | 10.0 | 3.0 | 60 | 24 | 34 | 95:5 |
| 5 | L5 | Pd(TFA) ₂ | 6.0 | 3.0 | 50 | 24 | 35 | 97:3 |
| 6 | L5 | Pd(TFA) ₂ | 6.0 | 3.0 | 40 | 24 | 11 | 99:1 |
| 7 | L1 | Pd(TFA) ₂ | 6.0 | 3.0 | 60 | 24 | 93 | 84:16 |
| 8 | L1 | Pd(TFA) ₂ | 7.5 | 3.0 | 60 | 24 | 92 | 94:6 |
| 9 | L1 | Pd(TFA) ₂ | 10.0 | 3.0 | 60 | 24 | 94 | 85:15 |
| 10 | L1 | Pd(TFA) ₂ | 7.5 | 3.0 | 50 | 24 | 89 | 92:8 |
| 11 | L1 | Pd(TFA) ₂ | 7.5 | 3.0 | 40 | 24 | 79 | 98:2 |
| 12 | L1 | Pd(TFA) ₂ | 7.5 | 3.0 | 50 | 48 | 94 | 91:9 |
| 13 | L1 | Pd(TFA) ₂ | 7.5 | 3.0 | 40 | 48 | 87 | 98:2 |
| 14 | L1 | Pd(TFA) ₂ | 7.5 | 3.0 | 40 | 64 | 95 | 98:2 |
| 15 | L1 | Pd(OAc) ₂ | 7.5 | 3.0 | 40 | 64 | 77 | 92:8 |
| 16 | L1 | Pd(TFA) ₂ | 7.5 | 2.3 | 40 | 64 | 95 | 98:2 |
| 17 | L1 | Pd(TFA) ₂ | 7.5 | 1.5 | 40 | 64 | 83 | 98:2 |

^a Reactions run at 0.5 mmol scale. ^b Isolated yield of analytical pure product. er = enantiomeric ratio.

Bioxazole **L1** was chosen as an optimal chiral nitrogen-containing ligand for this reaction. Best results were obtained with 7.5 mol % **L1** in combination with 5 mol % Pd(TFA)₂, 2.3 equiv arylboronic acid at 40 °C for 64 h.

Optimization of Reaction Conditions with L1 – Influence of the Solvent

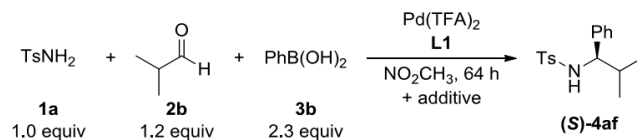


| entry | solvent | yield [%] ^{a,b} | er [%] |
|-------|-----------------|--------------------------|--------|
| 1 | nitromethane | 95 | 98:2 |
| 2 | dichloromethane | 94 | 97:3 |
| 3 | ethyl acetate | 7 | n.d. |
| 4 | methanol | – | – |
| 5 | 1,4-dioxane | – | – |
| 6 | tetrahydrofuran | – | – |
| 7 | chloroform | – | – |

^a Reactions run at 0.5 mmol scale. ^b Isolated yield of analytical pure product. er = enantiomeric ratio. n.d. = not determined.

Nitromethane was chosen as an optimal solvent for this reaction.

Alkyl Aldehyde Version – Influence of Temperature, Catalyst Loading and Additives



| entry | amount of catalyst | additive | temperature [°C] | yield [%] ^{a,b} | er [%] |
|-------|--|-------------------------------|------------------|--------------------------|-------------|
| 1 | Pd(TFA) ₂ 5 mol % L1 7.5 mol % | – | 40 | 28 | 99:1 |
| 2 | Pd(TFA) ₂ 10 mol % L1 15 mol % | – | 40 | 43 | 99:1 |
| 3 | Pd(TFA) ₂ 5 mol % L1 7.5 mol % | PhOH (1.5 mmol) | 40 | 45 | 99:1 |
| 4 | Pd(TFA) ₂ 10 mol % L1 15 mol % | PhOH (1.5 mmol) | 40 | 80 | 99:1 |
| 5 | Pd(TFA) ₂ 5 mol % L1 7.5 mol % | – | 50 | 31 | n.d. |
| 6 | Pd(TFA) ₂ 5 mol % L1 7.5 mol % | TfOH (10 mol %) | 40 | 7 | n.d. |
| 7 | Pd(TFA) ₂ 5 mol % L1 7.5 mol % | acetic acid (1.5 mmol) | 40 | 29 | n.d. |
| 8 | Pd(TFA) ₂ 5 mol % L1 7.5 mol % | NH ₄ Cl (1.5 mmol) | 40 | – | – |

^a Reactions run at 0.5 mmol scale. ^b Isolated yield of analytical pure product. er = enantiomeric ratio. n.d. = not determined.

3 General Procedures

TP 1: Typical Procedure for the Sulfonamide Variation

A 10 mL screw cap glass vial was charged with a magnetic stirring bar, sulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol), benzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.06 mL), *p*-tolylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 156.4 mg), Pd(TFA)₂ (5 mol %, 0.025 mmol, 8.3 mg), **L1** (7.5 mol %, 0.04 mmol, 0.3 M in nitromethane, 130 μ L) and nitromethane (0.25 M referring to sulfonamide, 2 mL) as solvent. Then the vial was closed with a teflon lined screw cap and the resulting reaction mixture was stirred at 40 °C for 64 h. After cooling to room temperature the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and filtered through a short plug of celite and silica gel. The filter pad was rinsed with additional ethyl acetate and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification of the crude residue by flash column chromatography afforded the analytically pure product.

TP 2: Typical Procedure for the Aryl Aldehyde Variation

A 10 mL screw cap glass vial was charged with a magnetic stirring bar, *p*-toluenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 85.6 mg), aryl aldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol), phenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 140.2 mg), Pd(TFA)₂ (5 mol %, 0.025 mmol, 8.3 mg), **L1** (7.5 mol %, 0.04 mmol, 0.3 M in nitromethane, 130 μ L) and nitromethane (0.25 M referring to amide, 2 mL) as solvent. Then the vial was closed with a teflon lined screw cap and the resulting reaction mixture was stirred at 40 °C for 64 h. After cooling to room temperature the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and filtered through a short plug of celite and silica gel. The filter pad was rinsed with additional ethyl acetate and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification of the crude residue by flash column chromatography afforded the analytically pure product.

TP 3: Typical Procedure for the Arylboronic Acid Variation

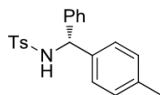
A 10 mL screw cap glass vial was charged with a magnetic stirring bar, *p*-toluenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 85.6 mg), benzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.06 mL), arylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol), Pd(TFA)₂ (5 mol %, 0.025 mmol, 8.3 mg), **L1** (7.5 mol %, 0.04 mmol, 0.3 M in nitromethane, 130 μ L) and nitromethane (0.25 M referring to amide, 2 mL) as solvent. Then the vial was closed with a teflon lined screw cap and the resulting reaction mixture was stirred at 40 °C for 64 h. After cooling to room temperature the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and filtered through a short plug of celite and silica gel. The filter pad was rinsed with additional ethyl acetate and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification of the crude residue by flash column chromatography afforded the analytically pure product.

TP 4: Typical Procedure for the Alkyl Aldehyde Variation

A 10 mL screw cap glass vial was charged with a magnetic stirring bar, *p*-toluenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 85.6 mg), alkyl aldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol), phenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 140.2 mg), Pd(TFA)₂ (10 mol %, 0.05 mmol, 16.6 mg), **L1** (15 mol %, 0.075 mmol, 0.3 M in nitromethane, 250 μ L) and nitromethane (0.25 M referring to amide, 2 mL) as solvent. Then the vial was closed with a teflon lined screw cap and the resulting reaction mixture was stirred at 40 °C for 64 h. After cooling to room temperature the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and filtered through a short plug of celite and silica gel. The filter pad was rinsed with additional ethyl acetate and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification of the crude residue by flash column chromatography afforded the analytically pure product.

4 Preparation and Analytical Data of the 3-Component Reaction Products

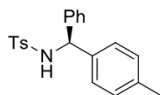
(*R*)- and (*S*)-4-methyl-*N*-(phenyl(*p*-tolyl)methyl)benzenesulfonamide (4a).



Prepared from *p*-toluenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 85.6 mg) according to TP 1. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (167 mg, 95%).

$[\alpha]_D^{20} = +12.7$ (*c* 0.7, CHCl₃).

er = 98:2 [HPLC conditions: Chiralcel® OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 8.2$ min and $t_R(\text{major}) = 10.7$ min].



Prepared from 4-methylbenzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 2. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (142 mg, 81%).

$[\alpha]_D^{20} = -10.7$ (*c* 0.8, CHCl₃).

er = 99:1 [HPLC conditions: Chiralcel® OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{major}) = 8.6$ min and $t_R(\text{minor}) = 11.6$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.39.

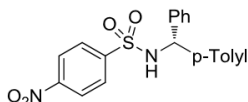
m.p.: 121–122 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.59–7.54 (m, 2H), 7.23–7.17 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.12–7.08 (m, 2H), 6.99 (dd, *J* = 23.3, 8.1 Hz, 4H), 5.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 143.3, 140.8, 137.8, 137.5, 137.5, 129.5, 129.4, 128.6, 127.6, 127.44, 127.41, 127.36, 61.3, 21.6, 21.2.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₁H₂₁NO₂S 351.1, found 350.1 [M-H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[4,5]

(R)-4-nitro-N-(phenyl(*p*-tolyl)methyl)benzenesulfonamide (4b).


Prepared from 4-nitrobenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 101.1 mg) according to TP 1. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (129 mg, 68%).

$[\alpha]_D^{20} = +3.7$ (*c* 0.7, CHCl₃).

er = 98:2 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 4:1, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 21.7$ min and $t_R(\text{major}) = 32.3$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.39.

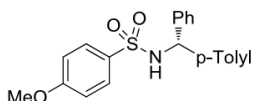
m.p.: 188–189 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 3H), 7.13 – 7.08 (m, 2H), 6.99 (dd, *J* = 19.3, 8.1 Hz, 4H), 5.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 149.7, 146.4, 139.7, 138.1, 136.6, 129.5, 128.8, 128.4, 128.1, 127.47, 127.45, 123.9, 61.6, 21.1.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₀H₁₈N₂O₄S 382.1, found 381.1 [M-H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[4]

(R)-4-methoxy-N-(phenyl(*p*-tolyl)methyl)benzenesulfonamide (4c).


Prepared from 4-methoxybenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 93.6 mg) according to TP 1. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (177 mg, 96%).

$[\alpha]_D^{20} = +13.5$ (*c* 0.7, CHCl₃).

er = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 10.6$ min and $t_R(\text{major}) = 13.4$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.32.

m.p.: 114–115 °C.

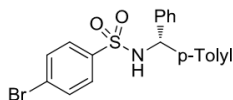
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 3H), 7.14 – 7.08 (m, 2H), 7.00 (dd, *J* = 20.7, 8.1 Hz, 4H), 6.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 162.8, 140.8, 137.8, 137.5, 132.1, 129.5, 129.4, 128.7, 127.6, 127.44, 127.42, 114.0, 61.3, 55.7, 21.2.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₁H₂₁NO₃S 367.1, found 366.1 [M-H]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for [M]⁺ C₂₁H₂₁NO₃S 406.0874, found 406.0878.

IR (ATR): 3252, 2975, 1591, 1493, 1407, 1323, 1152, 1090, 914, 830, 674, 556.

(R)-4-bromo-N-(phenyl(*p*-tolyl)methyl)benzenesulfonamide (4d).

Prepared from 4-bromobenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 118.0 mg) according to TP 1. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (99 mg, 96%).

$[\alpha]_D^{20} = +8.3$ (*c* 0.9, CHCl₃).

er = 97:3 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, $t_{R(\text{minor})} = 11.9$ min and $t_{R(\text{major})} = 17.7$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.46.

m.p.: 186–187 °C.

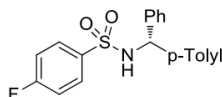
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 3H), 7.10 (dd, *J* = 6.7, 2.7 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.58 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 140.3, 139.6, 137.8, 137.1, 132.0, 129.5, 128.8, 128.8, 127.9, 127.44, 127.42, 127.38, 61.4, 21.2.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₀H₁₈BrNO₂S 415.0, found 415.0 [M-H]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for [M+K]⁺ C₂₀H₁₈BrNO₂SK 453.9873, found 453.9867.

IR (ATR): 3254, 2978, 1574, 1446, 1337, 1154, 1088, 939, 853, 736, 696, 562, 417.

(R)-4-fluoro-N-(phenyl(*p*-tolyl)methyl)benzenesulfonamide (4e).

Prepared from 4-fluorobenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 87.6 mg) according to TP 1. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (167 mg, 94%).

$[\alpha]_D^{20} = +8.0$ (*c* 1.0, CHCl₃).

er = 98:2 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, $t_{R(\text{minor})} = 10.3$ min and $t_{R(\text{major})} = 16.0$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.41.

m.p.: 134–135 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 3H), 7.10 (dd, *J* = 7.1, 2.1 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.00 – 6.95 (m, 4H), 5.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H).

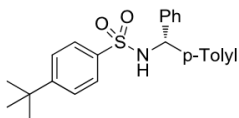
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 165.0 (d, *J* = 254.5 Hz), 140.4, 137.7, 137.3, 136.7 (d, *J* = 3.2 Hz), 130.0 (d, *J* = 9.4 Hz), 129.4, 128.7, 127.8, 127.43, 127.40, 116.0 (d, *J* = 22.6 Hz), 61.4, 21.1.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₀H₁₈FNO₂S 355.1, found 354.1 [M-H]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for [M+K]⁺ C₂₀H₁₈FNO₂SK 394.0674, found 394.0676.

IR (ATR): 3250, 2975, 1590, 1492, 1326, 1230, 1151, 1089, 912, 830, 677, 461.

(R)-4-(tert-butyl)-N-(phenyl(p-tolyl)methyl)benzenesulfonamide (4f).



Prepared from 4-*tert*-butylbenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 106.7 mg) according to TP 1. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (183 mg, 93%).

$[\alpha]_D^{20} = +8.2$ (*c* 0.7, CHCl₃).

er = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 7.1$ min and $t_R(\text{major}) = 8.2$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.53.

m.p.: 166–167 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 3H), 7.11 – 7.06 (m, 2H), 6.96 (q, *J* = 8.2 Hz, 4H), 5.55 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

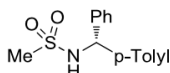
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 156.3, 140.7, 137.6, 137.4, 137.3, 129.3, 128.6, 127.6, 127.5, 127.4, 127.2, 125.8, 61.2, 35.1, 31.2, 21.2.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₄H₂₇NO₂S 393.2, found 392.1 [M-H]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for [M+K]⁺ C₂₄H₂₇NO₂SK 432.1394, found 432.1392.

IR (ATR): 3252, 2974, 1591, 1493, 1443, 1322, 1154, 1052, 935, 830, 701, 541.

(R)-N-(phenyl(p-tolyl)methyl)methanesulfonamide (4g).



Prepared from methanesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 47.6 mg) according to TP 1. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (106 mg, 77%).

$[\alpha]_D^{20} = +5.7$ (*c* 0.8, CHCl₃).

er = 97:3 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 4:1, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 9.9$ min and $t_R(\text{major}) = 10.8$ min].

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

m.p.: 132–133 °C.

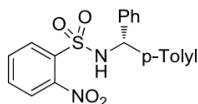
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.37 – 7.27 (m, 5H), 7.18 (dd, *J* = 21.9, 8.1 Hz, 4H), 5.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 140.9, 138.0, 137.8, 129.7, 129.0, 128.1, 127.51, 127.46, 61.2, 42.1, 21.2.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₅H₁₇NO₂S 275.1, found 274.1 [M-H]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for [M+K]⁺ C₂₁H₂₁NO₃SK 314.0612, found 314.0615.

IR (ATR): 3277, 2921, 1434, 1311, 1150, 1049, 979, 847, 781, 628, 567.

(R)-2-nitro-N-(phenyl(*p*-tolyl)methyl)benzenesulfonamide (4h).

Prepared from 2-nitrobenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 101.1 mg) according to TP 1. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (101 mg, 53%).

$[\alpha]_D^{20} = -2.0$ (*c* 0.7, CHCl₃).

er = 90:10 [HPLC conditions: Chiracel® OJ-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{major}) = 35.2$ min and $t_R(\text{minor}) = 44.6$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 2:1): 0.59.

m.p.: 137–138 °C.

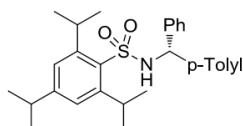
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (ddd, *J* = 16.6, 7.9, 1.3 Hz, 2H), 7.54 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.20–7.14 (m, 5H), 7.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 147.4, 139.6, 137.8, 136.6, 134.6, 132.9, 132.5, 131.0, 129.3, 128.7, 128.0, 127.60, 127.57, 125.0, 62.2, 21.1.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₀H₁₈N₂O₄S 382.1, found 381.1 [M-H]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for [M+K]⁺ C₂₀H₁₈N₂O₄SK 421,0619, found 421,0620.

IR (ATR): 3327, 2922, 1529, 1444, 1341, 1163, 1059, 941, 852, 786, 730, 591.

(R)-2,4,6-triisopropyl-N-(phenyl(*p*-tolyl)methyl)benzenesulfonamide (4i).

Prepared from 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 141.7 mg) according to TP 1. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 100:1→50:1) afforded the analytically pure product as colorless viscous oil (226 mg, 98%).

$[\alpha]_D^{20} = +9.8$ (*c* 0.8, CHCl₃).

er = 95:5 [HPLC conditions: Chiracel® OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 9:1, flow = 0.5 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 8.6$ min and $t_R(\text{major}) = 9.8$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.74.

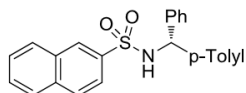
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.21–7.15 (m, 3H), 7.12–7.06 (m, 4H), 6.99 (q, *J* = 8.2 Hz, 4H), 5.57 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.98 (dq, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 2H), 2.90 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.13 (dd, *J* = 6.7, 4.7 Hz, 12H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 152.9, 150.1, 141.3, 138.2, 137.5, 133.6, 129.4, 128.6, 127.7, 127.43, 127.41, 123.7, 61.26, 34.3, 30.0, 24.9, 23.8, 21.2.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₉H₃₇NO₂S 463.3, found 462.2 [M-H]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for [M+K]⁺ C₂₉H₃₇NO₂SK 502.2177, found 502.2172.

IR (ATR): 3254, 2961, 1597, 1446, 1320, 1257, 1152, 1090, 1049, 833, 801, 664, 553.

(R)-N-(phenyl(*p*-tolyl)methyl)naphthalene-2-sulfonamide (4j).


Prepared from naphthalene-2-sulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 103.6 mg) according to TP 1. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (186 mg, 96%).

$[\alpha]_D^{20} = +28.1$ (*c* 0.9, CHCl₃).

er = 98:2 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, *t*_R(minor) = 11.7 min and *t*_R(major) = 13.9 min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.45.

m.p.: 129–130 °C.

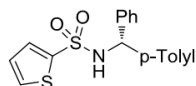
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.67 – 7.55 (m, 3H), 7.16 – 7.09 (m, 5H), 6.93 (dd, *J* = 25.4, 8.1 Hz, 4H), 5.61 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 140.5, 137.6, 137.3, 137.2, 134.7, 132.0, 129.34, 129.30, 129.2, 128.9, 128.8, 128.6, 127.9, 127.7, 127.42, 127.38, 122.4, 61.5, 21.0.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₄H₂₁NO₂S 387.1, found 386.1 [M-H]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for [M+K]⁺ C₂₄H₂₁NO₂SK 426.0925, found 426.0922.

IR (ATR): 3306, 2977, 2923, 1591, 1426, 1324, 1154, 1051, 951, 819, 698, 663, 561.

(R)-N-(phenyl(*p*-tolyl)methyl)thiophene-2-sulfonamide (4k).


Prepared from thiophene-2-sulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 81.6 mg) according to TP 1. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (137 mg, 80%).

$[\alpha]_D^{20} = +10.7$ (*c* 1.0, CHCl₃).

er = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, *t*_R(minor) = 9.0 min and *t*_R(major) = 11.6 min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.45.

m.p.: 122–123 °C.

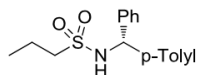
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 3.7, 1.3 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 3H), 7.16 – 7.12 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 22.8, 8.1 Hz, 4H), 6.92 (dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 141.5, 140.6, 137.7, 137.5, 132.7, 132.0, 129.5, 128.7, 127.8, 127.39, 127.36, 127.2, 61.5, 21.2.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₈H₁₇NO₂S₂ 343.1, found 342.1 [M-H]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for [M+K]⁺ C₁₈H₁₇NO₂S₂K 382.0332, found 382.0330.

IR (ATR): 3258, 2923, 2855, 1506, 1432, 1317, 1149, 1016, 921, 844, 701, 587.

(R)-N-(phenyl(*p*-tolyl)methyl)propane-1-sulfonamide (4I).

Prepared from *n*-propanesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 61.6 mg) according to TP 1. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (131 mg, 86%).

$[\alpha]_D^{20} = +6.2$ (*c* 0.8, CHCl₃).

er = 95:5 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, *t*_R(minor) = 6.9 min and *t*_R(major) = 8.1 min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.42.

m.p.: 100–101 °C.

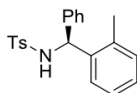
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.37 – 7.27 (m, 5H), 7.18 (dd, *J* = 22.1, 8.1 Hz, 4H), 5.70 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.70 – 2.65 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.70 – 1.62 (m, 2H), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 141.2, 138.1, 137.9, 129.7, 128.9, 128.0, 127.5, 127.5, 61.1, 55.6, 21.2, 17.3, 12.9.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₇H₂₁NO₂S 303.1, found 302.1 [M-H]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for [M+K]⁺ C₁₇H₂₁NO₂SK 342,0925, found 342,0926.

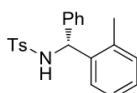
IR (ATR): 3276, 2972, 2926, 1515, 1453, 1308, 1146, 1053, 937, 729, 698, 549.

(S)- and (R)-4-methyl-N-(phenyl(o-tolyl)methyl)benzenesulfonamide (4m).


Prepared from 2-methylbenzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 2. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (175 mg, 99%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.2$ (*c* 1.0, CHCl₃).

er = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 7.3$ min and $t_{\text{R}}(\text{major}) = 8.6$ min].



Prepared from 2-methylphenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 156.4 mg) according to TP 3. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (78 mg, 44%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.5$ (*c* 1.1, CHCl₃).

er = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, $t_{\text{R}}(\text{major}) = 7.0$ min and $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 8.4$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.39.

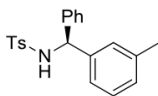
m.p.: 138–139 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.22 – 7.17 (m, 3H), 7.14 – 7.09 (m, 4H), 7.08 – 7.03 (m, 4H), 5.80 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 143.3, 140.1, 138.4, 137.5, 135.6, 130.8, 129.5, 128.7, 127.69, 127.66, 127.33, 127.25, 126.3, 58.2, 21.6, 19.5.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₁H₂₁NO₂S 351.1, found 350.1 [M-H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[4]

(S)-4-methyl-N-(phenyl(*m*-tolyl)methyl)benzenesulfonamide (4n).

Prepared from 3-methylbenzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 2. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (175 mg, 99%).

$[\alpha]_D^{20} = -2.1$ (*c* 0.8, CHCl₃).

er = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 15:1, flow = 1.1 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 14.9$ min and $t_R(\text{major}) = 17.1$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.39.

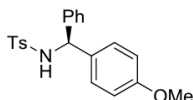
m.p.: 118–119 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 3H), 7.15 – 7.07 (m, 5H), 6.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.89 – 6.83 (m, 2H), 5.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 143.3, 140.7, 140.5, 138.3, 137.5, 129.4, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 127.7, 127.5, 127.4, 124.6, 61.5, 21.6, 21.4.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₁H₂₁NO₂S 351.1, found 350.1 [M-H]⁺.

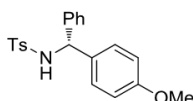
Analytical data are consistent with literature.^[6]

(S)- and (R)-N-((4-methoxyphenyl)(phenyl)methyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4o).


Prepared from 4-methoxybenzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 2. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (173 mg, 94%).

$[\alpha]_D^{20} = -16.4$ (*c* 0.8, CHCl₃).

er = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{major}) = 10.5$ min and $t_R(\text{minor}) = 15.4$ min].



Prepared from 4-methoxyphenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 174.8 mg) according to TP 3. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (107 mg, 58%).

$[\alpha]_D^{20} = +17.7$ (*c* 0.9, CHCl₃).

er = 93:7 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 10.6$ min and $t_R(\text{major}) = 15.4$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.31.

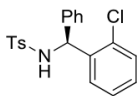
m.p.: 124–125 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 3H), 7.15 – 7.08 (m, 4H), 6.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.75 – 6.71 (m, 2H), 5.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 159.1, 143.3, 140.8, 137.5, 132.9, 129.5, 128.7, 128.6, 127.6, 127.4, 127.4, 114.0, 61.0, 55.4, 21.6.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₁H₂₁NO₃S 367.1, found 366.1 [M-H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[5]

(S)-N-((2-chlorophenyl)(phenyl)methyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4p).

Prepared from 2-chlorobenzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 2. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (183 mg, 98%).

$[\alpha]_D^{20} = +17.6$ (*c* 1.0, CHCl₃).

er = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 9:1, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 17.9$ min and $t_R(\text{major}) = 19.6$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.32.

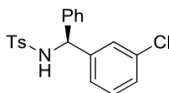
m.p.: 175–176 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.37–7.32 (m, 1H), 7.25–7.20 (m, 4H), 7.18–7.13 (m, 4H), 7.07 (dd, *J* = 7.0, 2.2 Hz, 2H), 5.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 143.5, 139.4, 137.6, 137.1, 132.9, 130.0, 129.6, 129.5, 129.0, 128.8, 128.0, 127.39, 127.36, 127.1, 58.8, 21.6.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₀H₁₈ClNO₂S 371.1, found 370.0 [M-H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[5]

(S)-N-((3-chlorophenyl)(phenyl)methyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4q).

Prepared from 3-chlorobenzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 2. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (176 mg, 95%).

$[\alpha]_D^{20} = +3.0$ (*c* 0.8, CHCl₃).

er = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OJ-H column, *n*-hexane/2-propanol = 9:1, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 25.1$ min and $t_R(\text{major}) = 26.9$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.33.

m.p.: 135–136 °C.

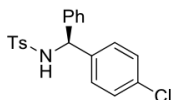
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.24–7.20 (m, 3H), 7.17–7.13 (m, 4H), 7.08–7.01 (m, 4H), 5.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 143.7, 142.5, 140.0, 137.2, 134.6, 129.9, 129.6, 128.9, 128.1, 127.9, 127.7, 127.4, 127.3, 125.7, 61.0, 21.6.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₀H₁₈ClNO₂S 371.1, found 370.0 [M-H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[5]

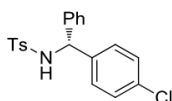
(S)- and (R)-N-((4-chlorophenyl)(phenyl)methyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4r).



Prepared from 4-chlorobenzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 84.3 mg) according to TP 2. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (179 mg, 96%).

$[\alpha]_D^{20} = -6.1$ (*c* 1.0, CHCl₃).

er = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{major}) = 9.2$ min and $t_R(\text{minor}) = 11.8$ min].



Prepared from 4-chlorophenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 179.8 mg) according to TP 3 – with 10 mol % Pd(TFA)₂ instead of 5 mol %, 15 mol % **L1** instead of 7.5 mol % and 15 mol % benzoquinone as additive. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (131 mg, 70%).

$[\alpha]_D^{20} = +5.7$ (*c* 0.8, CHCl₃).

er = 98:2 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 8.9$ min and $t_R(\text{major}) = 11.5$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.32.

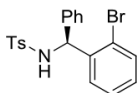
m.p.: 126–127 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.23 – 7.19 (m, 3H), 7.18 – 7.13 (m, 4H), 7.07 – 7.03 (m, 4H), 5.53 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 143.6, 140.2, 139.1, 137.3, 133.6, 129.6, 128.9, 128.9, 128.8, 128.0, 127.4, 127.3, 60.9, 21.6.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₀H₁₈ClNO₂S 371.1, found 370.0 [M-H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[5]

(S)-N-((2-bromophenyl)(phenyl)methyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4s).

Prepared from 2-bromobenzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 2. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (165 mg, 79%).

$[\alpha]_D^{20} = +24.6$ (*c* 0.8, CHCl₃).

er = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel® OJ-H column, *n*-hexane/2-propanol = 9:1, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{major}) = 32.4$ min and $t_R(\text{minor}) = 43.3$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.32.

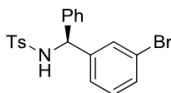
m.p.: 174–175 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.24–7.16 (m, 6H), 7.10–7.05 (m, 3H), 5.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 143.6, 139.4, 139.2, 137.0, 133.3, 129.7, 129.6, 129.2, 128.8, 128.0, 127.7, 127.6, 127.4, 123.2, 60.7, 21.7.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₀H₁₈BrNO₂S 415.0, found 414.0 [M-H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[5]

(S)-N-((3-bromophenyl)(phenyl)methyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4t).

Prepared from 3-bromobenzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 2. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (201 mg, 97%).

$[\alpha]_D^{20} = -2.1$ (*c* 0.8, CHCl₃).

er = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel® OJ-H column, *n*-hexane/2-propanol = 9:1, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 27.9$ min and $t_R(\text{major}) = 29.9$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.36.

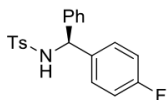
m.p.: 128–129 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33–7.28 (m, 1H), 7.25–7.20 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 7.09–7.02 (m, 4H), 5.53 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 143.7, 142.7, 140.0, 137.2, 130.8, 130.5, 130.2, 129.6, 128.9, 128.1, 127.4, 127.3, 126.2, 122.8, 61.0, 21.7.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₀H₁₈BrNO₂S 415.0, found 414.0 [M-H]⁺.

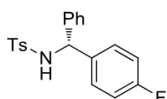
Analytical data are consistent with literature.^[5]

(S)- and (R)-N-((4-fluorophenyl)(phenyl)methyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4u).


Prepared from 4-fluorobenzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.06 mL) according to TP 2. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (178 mg, 99%).

$[\alpha]_D^{20} = +4.5$ (*c* 1.0, CHCl₃).

er = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{major}) = 8.8$ min and $t_R(\text{minor}) = 10.4$ min].



Prepared from 4-fluorophenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 160.9 mg) according to TP 3 – with 10 mol % Pd(TFA)₂ instead of 5 mol % and 15 mol % **L1** instead of 7.5 mol %. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (134 mg, 75%).

$[\alpha]_D^{20} = -3.8$ (*c* 1.0, CHCl₃).

er = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 8.6$ min and $t_R(\text{major}) = 9.9$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.45.

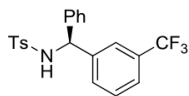
m.p.: 116–117 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.23 – 7.19 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.10 – 7.04 (m, 4H), 6.92 – 6.86 (m, 2H), 5.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 162.2 (d, *J* = 246.7 Hz), 143.5, 140.43, 137.4, 136.4 (d, *J* = 3.2 Hz), 129.5, 129.2 (d, *J* = 8.2 Hz), 128.8, 127.9, 127.4, 127.3, 115.5 (d, *J* = 21.6 Hz), 60.8, 21.6.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₀H₁₈FNO₂S 355.1, found 354.1 [M-H]⁺.

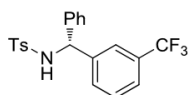
Analytical data are consistent with literature.^[5]

(S)- and (R)-4-methyl-N-(phenyl(3-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)benzenesulfonamide (4v).

Prepared from 3-(trifluoromethyl)benzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.06 mL) according to TP 2. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (177 mg, 99%).

$[\alpha]_D^{20} = +13.6$ (*c* 0.8, CHCl₃).

er = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OJ-H column, *n*-hexane/2-propanol = 9:1, flow = 0.5 mL/min, $t_{R(\text{minor})} = 25.9$ min and $t_{R(\text{major})} = 26.7$ min].



Prepared from 3-(trifluoromethyl)phenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 93.6 mg) according to TP 3. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (82 mg, 40%).

$[\alpha]_D^{20} = -12.8$ (*c* 0.7, CHCl₃).

er = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OJ-H column, *n*-hexane/2-propanol = 9:1, flow = 0.5 mL/min, $t_{R(\text{major})} = 27.7$ min and $t_{R(\text{minor})} = 32.9$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.41.

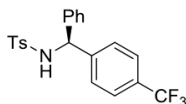
m.p.: 117–118 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.47–7.42 (m, 1H), 7.36–7.32 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.26–7.21 (m, 3H), 7.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.09–7.05 (m, 2H), 5.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 143.8, 141.45, 139.9, 137.1, 131.0, 130.9 (q, *J* = 32.0 Hz), 129.6, 129.2, 129.0, 128.3, 127.5, 127.3, 124.6 (q, *J* = 3.7 Hz), 124.2 (q, *J* = 3.9 Hz), 123.9 (q, *J* = 272.5 Hz), 61.1, 21.6.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₁H₁₈F₃NO₂S 405.1, found 404.1 [M-H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[7]

(S)-4-methyl-N-(phenyl(4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)benzenesulfonamide (4w).


Prepared from 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.08 mL) according to TP 2. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (182 mg, 90%).

$[\alpha]_D^{20} = +9.6$ (*c* 0.9, CHCl₃).

er = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{major}) = 8.8$ min and $t_R(\text{minor}) = 13.0$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.41.

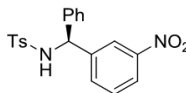
m.p.: 143–144 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.25–7.21 (m, 3H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.07–7.03 (m, 2H), 5.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 144.4, 143.7, 139.9, 137.2, 129.9 (q, *J* = 32.4 Hz), 129.6, 129.0, 128.2, 127.9, 127.4, 127.3, 125.5 (q, *J* = 3.7 Hz), 124.1 (q, *J* = 272.5 Hz), 61.1, 21.6.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₁H₁₈F₃NO₂S 405.1, found 404.1 [M-H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[8]

(S)-4-methyl-N-((3-nitrophenyl)(phenyl)methyl)benzenesulfonamide (4x).


Prepared from 3-nitrobenzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 90.7 mg) according to TP 2. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (124 mg, 65%).

$[\alpha]_D^{20} = -5.9$ (*c* 0.8, CHCl₃).

er = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{major}) = 14.8$ min and $t_R(\text{minor}) = 18.3$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.24.

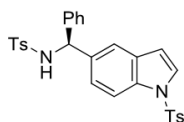
m.p.: 132–133 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (ddd, *J* = 8.2, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.93 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.42 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.26–7.23 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.06–7.02 (m, 2H), 5.64 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 148.3, 144.0, 142.7, 139.4, 137.0, 133.7, 129.72, 129.65, 129.3, 128.6, 127.4, 127.3, 122.7, 122.4, 61.0, 21.6.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₀H₁₈N₂O₄S 382.1, found 381.1 [M-H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[5]

(S)-4-methyl-N-(phenyl(1-tosyl-1H-indol-5-yl)methyl)benzenesulfonamide (4y).

Prepared from 1-Tosyl-1*H*-indole-5-carbaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 179.6 mg) according to TP 2 – with 10 mol % Pd(TFA)₂ instead of 5 mol % and 15 mol % **L1** instead of 7.5 mol %. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (193 mg, 73%).

$[\alpha]_D^{20} = -48.6$ (*c* 0.8, CHCl₃).

er = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 9:1, flow = 0.9 mL/min, $t_{R(\text{minor})} = 77.2$ min and $t_{R(\text{major})} = 90.9$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 7:3): 0.34.

m.p.: 185–186 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.76–7.72 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.50–7.47 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.23–7.21 (m, 2H), 7.21–7.17 (m, 3H), 7.10–7.06 (m, 2H), 7.04 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.48 (dd, *J* = 3.7, 0.6 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

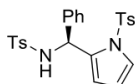
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 145.3, 143.4, 140.7, 137.4, 135.8, 135.4, 134.1, 130.9, 130.1, 129.4, 128.7, 127.8, 127.4, 127.3, 126.99, 126.95, 124.3, 120.5, 113.7, 109.0, 61.5, 21.7, 21.6.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₉H₂₆N₂O₄S₂ 530.1, found 529.1 [M-H]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for [M+K]⁺ C₂₉H₂₆N₂O₄S₂K 569,0966, found 569,0958.

IR (ATR): 3283, 2980, 1596, 1452, 1369, 1327, 1159, 1124, 915, 812, 668, 540.

(S)-4-methyl-N-(phenyl(1-tosyl-1H-pyrrol-2-yl)methyl)benzenesulfonamide (4z).



Prepared from 1-tosyl-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 149.6 mg) according to TP 2 – with 10 mol % Pd(TFA)₂ instead of 5 mol % and 15 mol % **L1** instead of 7.5 mol %. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1 → 9:1 → 4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (163 mg, 68%).

$[\alpha]_D^{20} = -20.7$ (*c* 0.6, CHCl₃).

er = 98:2 [HPLC conditions: Chiralpak® IA column, *n*-hexane/dichloromethane = 1:1, flow = 0.7 mL/min, *t*_R(major) = 14.6 min and *t*_R(minor) = 28.9 min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.25.

m.p.: 160–161 °C.

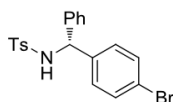
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.19 – 7.13 (m, 6H), 7.10 – 7.03 (m, 4H), 6.93 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.13 (dd, *J* = 3.1, 1.7 Hz, 1H), 6.10 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 144.8, 143.3, 139.0, 137.6, 135.6, 133.3, 129.8, 129.5, 128.6, 127.7, 127.24, 127.23, 126.9, 124.0, 116.3, 111.6, 54.9, 21.69, 21.65.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₅H₂₄N₂O₄S₂ 480.1, found 479.1 [M-H]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for [M+K]⁺ C₂₅H₂₄N₂O₄S₂K 519,0809, found 519,0802.

IR (ATR): 3249, 1596, 1450, 1360, 1323, 1161, 1059, 935, 810, 738, 701, 670, 589.

(R)-N-((4-bromophenyl)(phenyl)methyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4ab).

Prepared from 4-bromophenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 231.0 mg) according to TP 3 – with 10 mol % Pd(TFA)₂ instead of 5 mol %, 15 mol % **L1** instead of 7.5 mol % and 15 mol % benzoquinone as additive. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (105 mg, 50%).

$[\alpha]_D^{20} = +10.7$ (*c* 0.6, CHCl₃).

er = 98:2 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 4:1, flow = 0.7 mL/min, *t*_R(minor) = 12.6 min and *t*_R(major) = 16.6 min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.39.

m.p.: 124–125 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.23 – 7.20 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (dd, *J* = 6.5, 2.9 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.52 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 143.6, 140.1, 139.6, 137.3, 131.7, 129.6, 129.3, 128.9, 128.0, 127.4, 127.3, 121.7, 61.0, 21.7.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₀H₁₈BrNO₂S 415.0, found 414.0 [M-H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[5]

(S)-4-methyl-N-(1-phenylethyl)benzenesulfonamide (4ad).

Prepared from paraldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.03 mL) according to TP 4. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (70 mg, 51%).

$[\alpha]_D^{20} = +52.6$ (*c* 0.8, CHCl₃).

er = 89:11 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 9:1, flow = 0.9 mL/min, *t*_R(major) = 12.3 min and *t*_R(minor) = 15.7 min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.30.

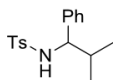
m.p.: 93–94 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 5H), 7.12 – 7.08 (m, 2H), 4.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.46 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 143.3, 142.2, 137.7, 129.6, 128.7, 127.6, 127.2, 126.2, 53.8, 23.7, 21.6.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₅H₁₇NO₂S 275.1, found 274.1 [M-H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[9]

(S)-4-methyl-N-(2-methyl-1-phenylpropyl)benzenesulfonamide (4af).


Prepared from isobutyraldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.05 mL) according to TP 4 – with 1.5 mmol phenol as additive. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (121 mg, 80%).

$[\alpha]_D^{20} = +38.9$ (*c* 0.7, CHCl₃).

er = 98:2 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 4:1, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{major}) = 7.9$ min and $t_R(\text{minor}) = 10.6$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.39.

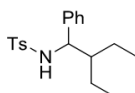
m.p.: 138–139 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.63 – 7.31 (m, 2H), 7.16 – 7.08 (m, 3H), 7.05 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.95 – 6.90 (m, 2H), 5.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.05 – 4.00 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.92 (dq, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.73 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 142.9, 140.1, 137.7, 129.3, 128.2, 127.2, 127.1, 127.0, 64.3, 34.5, 21.5, 19.5, 19.0.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₇H₂₁NO₂S 303.1, found 302.1 [M-H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[10]

(S)-N-(2-ethyl-1-phenylbutyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4ag).


Prepared from 2-ethylbutyraldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 4 – with 1.5 mmol phenol as additive. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (122 mg, 73%).

$[\alpha]_D^{20} = +41.5$ (*c* 0.7, CHCl₃).

er = 98:2 [HPLC conditions: Chiracel[®] OJ-H column, *n*-hexane/2-propanol = 4:1, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 7.4$ min and $t_R(\text{major}) = 9.3$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.48.

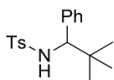
m.p.: 100–101 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.12 – 7.06 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.94 (dd, *J* = 6.3, 2.9 Hz, 2H), 5.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.32 – 4.27 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.51 – 1.44 (m, 2H), 1.35 – 1.29 (m, 1H), 1.20 – 1.07 (m, 2H), 0.82 (td, *J* = 7.2, 2.5 Hz, 3H), 0.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 142.9, 140.4, 137.8, 129.3, 128.2, 127.2, 127.0, 126.9, 59.9, 47.3, 21.8, 21.5, 20.9, 11.1, 11.0.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₉H₂₅NO₂S 331.2, found 330.2 [M-H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[10]

(S)-N-(2,2-dimethyl-1-phenylpropyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4ah).

Prepared from trimethylacetaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 4. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (71 mg, 45%).

$[\alpha]_D^{20} = +23.8$ (*c* 0.6, CHCl₃).

er = 98:2 [HPLC conditions: Chiracel® OJ-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 8.1$ min and $t_R(\text{major}) = 14.2$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.51.

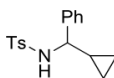
m.p.: 201–202 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.10 – 7.00 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.90 – 6.86 (m, 2H), 5.35 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 0.90 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 142.8, 138.5, 137.4, 129.1, 128.2, 127.6, 127.2, 126.9, 67.1, 35.4, 26.8, 21.5.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₈H₂₃NO₂S 317.1, found 340.2 [M+Na]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[11]

(S)-N-(cyclopropyl(phenyl)methyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4ai).

Prepared from cyclopropanecarboxaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.04 mL) according to TP 4. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (141 mg, 93%).

$[\alpha]_D^{20} = +21.9$ (*c* 0.9, CHCl₃).

er = 96:4 [HPLC conditions: Chiracel® OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{major}) = 7.9$ min and $t_R(\text{minor}) = 9.8$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.41.

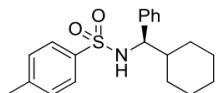
m.p.: 127–128 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.14 – 7.09 (m, 3H), 5.05 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.13 – 1.06 (m, 1H), 0.53 – 0.44 (m, 2H), 0.30 – 0.21 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 143.1, 140.6, 137.9, 129.4, 128.4, 127.5, 127.3, 127.0, 62.6, 21.6, 18.3, 4.6, 3.9.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₇H₁₉NO₂S 301.1, found 324.2 [M+Na]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[12]

(S)-N-(cyclohexyl(phenyl)methyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4aj).


Prepared from cyclohexenecarboxaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 4 – with 1.5 mmol phenol as additive. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (163 mg, 95%).

$[\alpha]_D^{20} = +28.0$ (*c* 1.0, CHCl₃).

er = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{major}) = 5.9$ min and $t_R(\text{minor}) = 9.3$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.43.

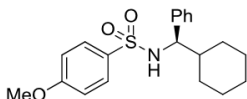
m.p.: 142–143 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.12 – 7.06 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.93 – 6.88 (m, 2H), 5.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.99 – 1.92 (m, 1H), 1.76 – 1.71 (m, 1H), 1.62 – 1.53 (m, 3H), 1.30 – 1.26 (m, 1H), 1.20 – 1.05 (m, 3H), 0.97 – 0.83 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 142.8, 140.1, 137.8, 129.2, 128.2, 127.14, 127.10, 127.05, 63.6, 43.9, 29.9, 29.5, 26.3, 26.1, 21.5.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₀H₂₅NO₂S 343.2, found 342.2 [M-H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[10]

(S)-N-(cyclohexyl(phenyl)methyl)-4-methoxybenzenesulfonamide (4ak).


Prepared from cyclohexenecarboxaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 4 – with 4-methoxybenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 93.6 mg) instead of *p*-toluenesulfonamide and 1.5 mmol phenol as additive. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (119 mg, 66%).

$[\alpha]_D^{20} = +25.3$ (*c* 0.7, CHCl₃).

er = 97:3 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 7.5$ min and $t_R(\text{major}) = 11.8$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.34.

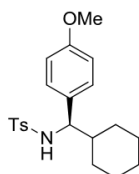
m.p.: 172–173 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.12 – 7.07 (m, 3H), 6.93 – 6.89 (m, 2H), 6.72 – 6.68 (m, 2H), 5.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.01 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.95 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.75 – 1.70 (m, 1H), 1.61 – 1.49 (m, 3H), 1.28 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.11 (dd, *J* = 41.2, 7.9 Hz, 3H), 0.97 – 0.82 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 162.5, 140.1, 132.5, 129.2, 128.2, 127.1, 113.8, 63.6, 55.7, 43.9, 29.9, 29.6, 26.3, 26.1.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₀H₂₅NO₃S 359.2, found 382.2 [M+Na]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[10]

(S)-N-(cyclohexyl(4-methoxyphenyl)methyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4a).

Prepared from cyclohexenecarboxaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 4 – with 4-methoxyphenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 174.8 mg) instead of phenylboronic acid and 1.5 mmol phenol as additive. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (161 mg, 86%).

$[\alpha]_D^{20} = +40.7$ (*c* 0.8, CHCl₃).

er = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, $t_{R(\text{major})} = 7.2$ min and $t_{R(\text{minor})} = 10.6$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.41.

m.p.: 127–128 °C.

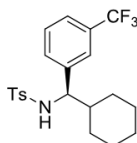
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.83 – 6.80 (m, 2H), 6.65 – 6.60 (m, 2H), 4.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.94 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.76 – 1.70 (m, 1H), 1.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 1.55 – 1.48 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.19 – 1.04 (m, 3H), 0.95 – 0.79 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 158.7, 142.8, 137.9, 132.2, 129.2, 128.2, 127.2, 113.6, 63.1, 55.3, 43.9, 29.8, 29.7, 26.3, 26.1, 21.5.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₁H₂₇NO₃S 373.2, found 396.2 [M+Na]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[13]

(S)-N-(cyclohexyl(3-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4am).



Prepared from cyclohexenecarboxaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 4 – with 3-(trifluoromethyl)phenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 93.6 mg) instead of phenylboronic acid and 1.5 mmol phenol as additive. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless viscous oil (30 mg, 15%).

$[\alpha]_D^{20} = +13.4$ (*c* 0.5, CHCl₃).

er = 95:5 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 7:3, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{major}) = 5.8$ min and $t_R(\text{minor}) = 9.8$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 4:1): 0.49.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 – 6.97 (m, 3H), 5.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.94 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.76 – 1.72 (m, 1H), 1.62 – 1.51 (m, 3H), 1.24 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.18 – 1.05 (m, 3H), 0.99 – 0.92 (m, 1H), 0.88 – 0.83 (m, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 143.3, 141.0, 137.4, 130.6, 130.4 (q, *J* = 32.2 Hz), 129.8, 129.3, 128.8, 127.1, 123.99 (q, *J* = 3.6 Hz), 123.97 (q, *J* = 272.3 Hz), 63.2, 43.7, 29.9, 29.4, 26.2, 25.9, 21.4.

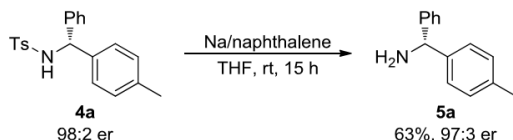
MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₁H₂₄F₃NO₂S 411.2, found 434.2 [M+Na]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for [M]⁺ C₂₁H₂₄F₃NO₂SK 450.1111, found 450.1108.

IR (ATR): 3275, 2926, 2855, 1598, 1450, 1326, 1156, 1123, 933, 810, 703, 667, 544.

5 Removal of the Amine Ts Group

(*R*)-phenyl(*p*-tolyl)methanamine (**5a**)



(*R*)-4-methyl-*N*-(phenyl(*p*-tolyl)methyl)benzenesulfonamide (**4a**) was reduced to (*R*)-phenyl(*p*-tolyl)methanamine (**5a**) using a procedure from Hui *et al.*^[14] To dry THF (5 mL) under argon was added Na metal (5.0 equiv, 1.5 mmol, 34.5 mg) and naphthalene (5.0 equiv, 1.5 mmol, 192.3 mg). The mixture was stirred for 1 h at room temperature. To this solution was added a solution of (*R*)-4-methyl-*N*-(phenyl(*p*-tolyl)methyl)benzenesulfonamide (**4a**, 1.0 equiv, 0.3 mmol, 105.4 mg) in dry THF (6 mL). The reaction was stirred at room temperature for 15 h. The mixture was quenched by addition of H₂O and extracted with ethylacetate. The combined organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude residue by flash column chromatography (DCM/MeOH 100:1 → 50:1) afforded the analytically pure product **5a** as yellow oil (37 mg, 63%).

$[\alpha]_D^{20} = +2.3$ (*c* 0.9, CHCl₃).

er = 97:3 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/2-propanol/diethylamine = 100:1:0.1, flow = 0.7 mL/min, *t*_R(minor) = 16.1 min and *t*_R(major) = 17.6 min].

R_f (DCM/MeOH 10:1): 0.42.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.26 – 7.24 (m, 2H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.18 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.81 (s, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 145.9, 142.8, 136.7, 129.3, 128.6, 127.00, 126.97, 126.9, 59.6, 21.2.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₄H₁₅N 197.12, found 181.21 [M-NH₂]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[15]

Anmerkung: Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sowie HPLC-Chromatogramme sind der online verfügbaren ‚Supporting Information‘ zu entnehmen.

8 References

- [1] For synthesis of the chiral nitrogen-containing ligands, see: a) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, A.-M. Faucher, J. P. Edwards, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3375; b) C. Bolm, K. Weickhardt, M. Zehnder, T. Ranff, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1173; c) K. Kikushima, J. C. Holder, M. Gatti, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6902; d) N. A. Boland, M. Casey, S. J. Hynes, J. W. Matthews, H. Müller-Bunz, P. Wilkes, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1995; e) D. A. Evans, G. S. Peterson, J. S. Johnson, D. M. Barnes, K. R. Campos, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4541; f) M. J. Tottleben, J. Siva Prasad, J. H. Simpson, S. H. Chan, D. J. Vanyo, D. E. Kuehner, R. Deshpande, G. A. Kodersha, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1057; g) M. D. K. N. Towers, P. D. Woodgate, M. A. Brimble, *ARKIVOC* **2003**, *i*, 43; h) M. Redlich, M. M. Hossain, *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 8987; i) G. C. Tsui, D. Chai, M. Lautens, *Org. Synth.* **2010**, *87*, 310; j) H. Nishiyama, S. Yamaguchi, S.-B. Park, K. Itoh, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 143.
- [2] For synthesis of the sulfonamides, see: a) Y. A. Aizina, I. B. Rozentsveig, G. G. Levkovskaya, A. N. Mirskova, *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 1334; b) T. Hayashi, M. Kawai, N. Tokunaga, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6125; c) A. R. Katritzky, S. Hanci, N. K. Meher, *ARKIVOC* **2009**, *iv*, 115.
- [3] For synthesis of the arylboronic acids, see: a) S. Tang, M. Liu, C. Gu, Y. Zhao, P. Lu, D. Lu, L. Liu, F. Shen, B. Yang, Y. Ma, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4212; b) T. Leermann, F. R. Leroux, F. Colobert, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4479.
- [4] C.-C. Chen, B. Gopula, J.-F. Syu, J.-H. Pan, T.-S. Kuo, P.-Y. Wu, J. P. Henschke, H.-L. Wu, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8077.
- [5] G.-N. Ma, T. Zhang, M. Shi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 875.
- [6] M. Kuriyama, T. Soeta, X. Hao, Q. Chen, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8128.
- [7] Q. Zhang, J. Chen, M. Liu, H. Wu, J. Cheng, C. Qin, W. Su, J. Ding, *Synlett* **2008**, *6*, 935.
- [8] N. Tokunaga, Y. Otomaru, K. Okamoto, K. Ueyama, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13584.
- [9] J. K. Laha, K. P. Jethava, N. Dayal, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8010.
- [10] Z. Cui, H.-J. Yu, R.-F. Yang, W.-Y. Gao, C.-G. Feng, G.-Q. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12394.
- [11] M. Ueda, H. Miyabe, O. Miyata, T. Naito, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1321.
- [12] W. Rao, P. W. H. Chan, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10486.
- [13] M. Trincado, J. A. Ellman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5623.
- [14] Li, H.; Zhu, R.-Y.; Shi, W.-J.; He, K.-H.; Shi, Z.-J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4850.
- [15] M. Laurent, J. Marchand-Brynaert, *Synthesis* **2000**, *5*, 667.

Anhang C

Publikation:

“A Palladium-Catalyzed Three-Component Synthesis of Arylmethylsulfonamides”

Tamara Beisel and Georg Manolikakes*, *Synthesis* 2016, 48, 379.

379

Synthesis

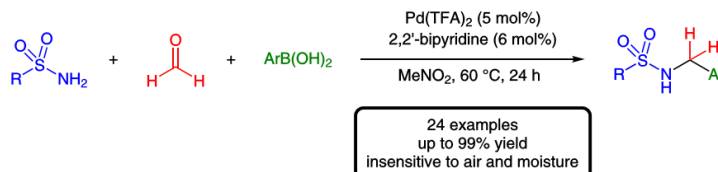
T. Beisel, G. Manolikakes

Paper

A Palladium-Catalyzed Three-Component Synthesis of Arylmethylsulfonamides

Tamara Beisel
Georg Manolikakes*

Department of Organic Chemistry and
Chemical Biology, Goethe-University
Frankfurt, Max-von-Laue-Strasse 7,
60438 Frankfurt am Main, Germany
g.manolikakes@chemie.uni-frankfurt.de



Received: 14.10.2015
Accepted after revision: 16.10.2015
Published online: 20.11.2015
DOI: 10.1055/s-0035-1560910; Art ID: ss-2015-z0607-op

Abstract A palladium-catalyzed three-component synthesis of arylmethylsulfonamide derivatives from sulfonamides, paraformaldehyde, and arylboronic acids has been developed. The method is operationally simple and provides rapid access to a broad range of structurally interesting sulfonamidomethyl compounds.

Key words multicomponent reactions, palladium, sulfonamides, Petasis–Borono–Mannich reactions, paraformaldehyde, arylboronic acids

Because of the wide range of biological activities of sulfonamides and their importance in the development of new drugs,¹ expanding the repertoire of methods for the synthesis of these compounds is an important ongoing issue in organic and medicinal chemistry. This includes the synthesis of arylmethylsulfonamide derivatives, which are frequent structural motifs in biologically active molecules and pharmaceuticals (Figure 1).²

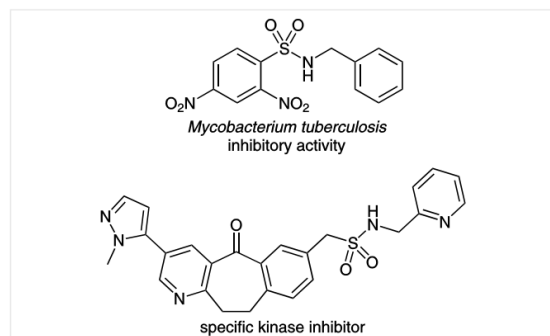


Figure 1 Bioactive arylmethylsulfonamides

Arylmethylsulfonamides are usually synthesized by sulfonamidation of arylmethanamines with sulfonyl halides (Scheme 1, route a).³ Similar reactions of sulfonic acids,⁴ sodium sulfonates,⁵ or activated sulfonate esters⁶ with arylmethanamines have been reported. Alternative synthetic methods are N-alkylation reactions based on the reductive amination of aldehydes,⁷ or the N-benylation of sulfonamides⁸ (Scheme 1, route b). Molander et al. have developed a variant of the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction between sulfonamidomethyltrifluoroborates and (het)aryl halides (Scheme 1, route c).⁹ The classical Petasis–Borono–Mannich reaction,¹⁰ a powerful tool in drug discovery, might provide straightforward access to arylmethylsulfonamides with a high degree of structural flexibility. To date, no variants of this reaction with sulfonamides and paraformaldehyde have been reported. We recently developed a palladium-catalyzed enantioselective three-component synthesis from sulfonamides, aryl/alkyl aldehydes, and arylboronic acids.¹¹ On the basis of these results, we hypothesized that the synthesis of arylmethylsulfonamide derivatives by a similar procedure might be possible (Scheme 1, route d).

Here, we describe a simple and versatile palladium-catalyzed three-component reaction of sulfonamides, paraformaldehyde, and arylboronic acids.

First, we examined the reaction of *p*-toluenesulfonamide, paraformaldehyde, and phenylboronic acid (Table 1).

After extensive screening of the solvent, temperature, reaction time, stoichiometric ratio of starting materials, palladium source, and ligand, the optimal conditions were identified. The best results were obtained with palladium(II) trifluoroacetate in combination with 2,2'-bipyridine and nitromethane as the solvent at 60 °C for 24 hours, which gave the desired product **4a** in 94% yield (Table 1, entry 1). Only a small excess of the phenylboronic acid (**3a**) is necessary to obtain a high yield (entry 2). Replacement of

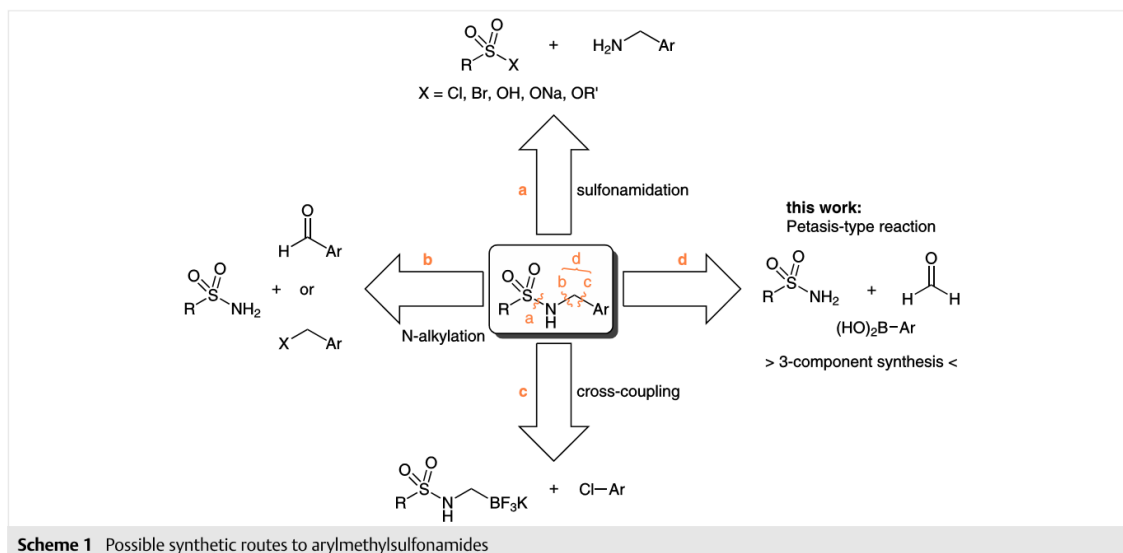
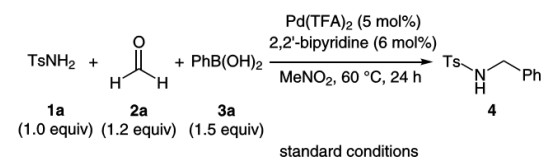


Table 1 Palladium(II)-Catalyzed Three-Component Synthesis of Arylmethylsulfonamides: Influence of Reaction Parameters



| Entry | Variation from the standard conditions ^a | Yield ^b (%) |
|-------|--|------------------------|
| 1 | none | 94 |
| 2 | 2.3 equivalents of PhB(OH) ₂ , instead of 1.5 | 95 |
| 3 | formalin solution instead of paraformaldehyde | 86 |
| 4 | DCE instead of MeNO ₂ | 76 |
| 5 | EtOAc instead of MeNO ₂ | 71 |
| 6 | 1,4-dioxane instead of MeNO ₂ | 38 |
| 7 | Pd(OAc) ₂ instead of Pd(TFA) ₂ | 18 |
| 8 | Pd ₂ (dba) ₃ instead of Pd(TFA) ₂ | 82 |
| 9 | Pd ₂ (dba) ₃ instead of Pd(TFA) ₂ ; under argon | – |
| 10 | PhBpin ^c instead of PhB(OH) ₂ | – |
| 11 | PhBMIDA ^d instead of PhB(OH) ₂ | – |
| 12 | PhBF ₃ K instead of PhB(OH) ₂ | 24 |

^a Reactions were performed on a 0.5 mmol scale. Reactions under standard conditions were carried out without exclusion of air or moisture.

^b Yield of isolated product.

^c PhBpin = phenylboronic acid pinacol ester.

^d PhBMIDA = phenylboronic acid *N*-methyliminodiacetate ester.

paraformaldehyde by an aqueous solution of formalin as the formaldehyde source led to a slight decrease in the yield (entry 3). The use of 1,2-dichloroethane, ethyl acetate, or 1,4-dioxane as the solvent was less effective (entries 4–6). Other catalytic systems tested under our standard conditions, such as palladium(II) acetate, gave markedly lower yields (entry 7). The use of the palladium(0) species tris(dibenzylideneacetone)dipalladium under an argon atmosphere with degassed solvent did not give the desired product (entry 9), whereas the same reaction performed without exclusion of air gave the product in 82% yield (entry 8). This indicates that a palladium(II) species is the active catalyst. It has to be emphasized that this method is experimentally convenient – anhydrous conditions or an inert atmosphere are not required. We also examined reactions with other arylboron compounds such as pinacol or *N*-methyliminodiacetate esters, but no product was obtained (entries 10 and 11). The use of potassium phenyltrifluoroborate instead of phenylboronic acid gave the desired product in only 24% yield (entry 12).

Next, the optimized reaction conditions were applied to various sulfonamides to explore the scope of the three-component reaction. In general, the reactions proceeded smoothly to furnish the desired products in good to excellent yields (Scheme 2).

Various aromatic and heteroaromatic sulfonamides were found to be suitable substrates for the three-component reaction (Scheme 2, **4a–d**, **4j** and **4k**). Substrates with electron-donating or electron-withdrawing groups (Scheme 2, **4g–i**), as well as halo groups (Scheme 2, **4e** and **4f**) worked well, affording the desired arylmethylsulfonamides in 79–93% yield. In particular, the tolerance toward

nitro and halo substituents in the final product permits further derivatization and is highly attractive for the construction of complex molecules. Possible steric hindrance arising from the presence of substituents at the aryl ring of the sulfonamide appeared to have no effect on the reaction efficiency, as illustrated by the successful use of bulky (2,4,6-triisopropylbenzene)sulfonamide (Scheme 2, **4c**). Furthermore, aliphatic sulfonamides were compatible with the applied reaction conditions (Scheme 2, **4l** and **4m**).

Next, we examined the reactions of functionalized arylboronic acids **3** (Scheme 3).

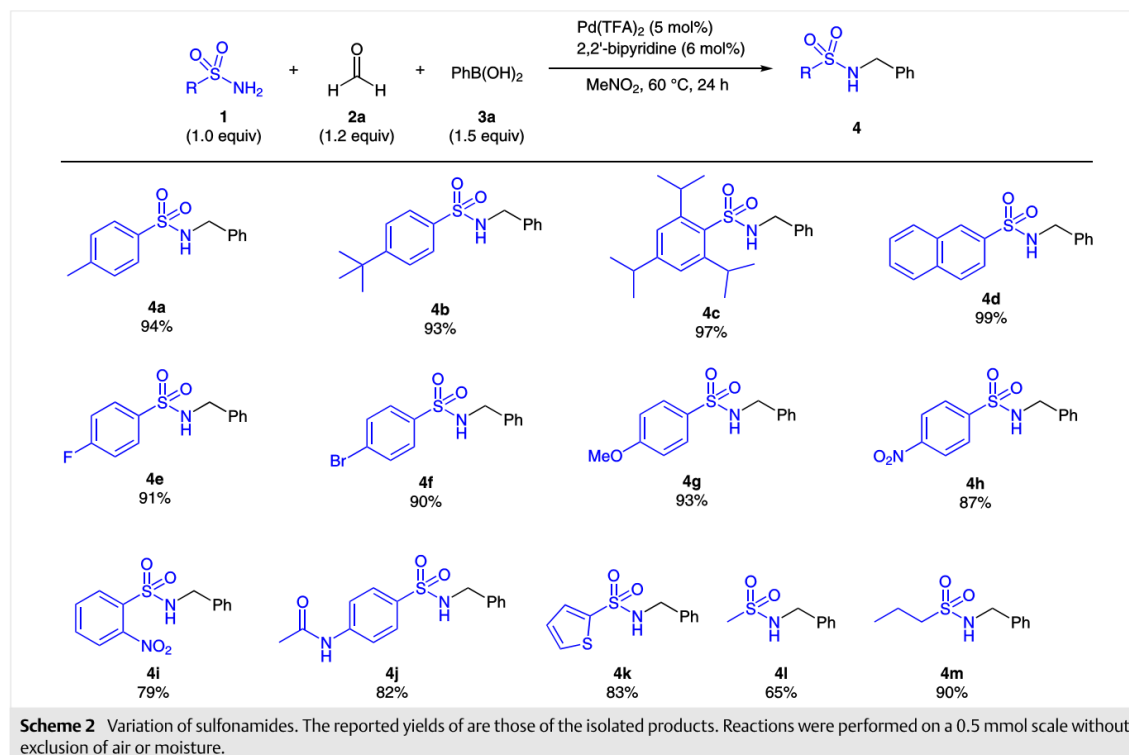
Electron-rich arylboronic acids, such as *p*-tolylboronic acid and (4-methoxyphenyl)boronic acid, were compatible with our method and afforded the desired products (**4n** and **4x**) in good to excellent yields. The sterically hindered *o*-tolylboronic acid gave the arylmethylsulfonamide **4o** in only 31% yield. Introduction of greater steric hindrance at the *ortho* positions shut down reactivity (Scheme 3, **4p**). Arylboronic acids bearing halo or trifluoromethyl substituents in the *ortho*-, *meta*-, or *para*-positions provided the desired products in good yields (Scheme 3, **4q–u**). Much to our delight, electron-deficient arylboronic acids, such as [4-(ethoxycarbonyl)phenyl]boronic acid or (3-nitrophenyl)boronic acid, were well tolerated (Scheme 3, **4v** and **4w**). Ef-

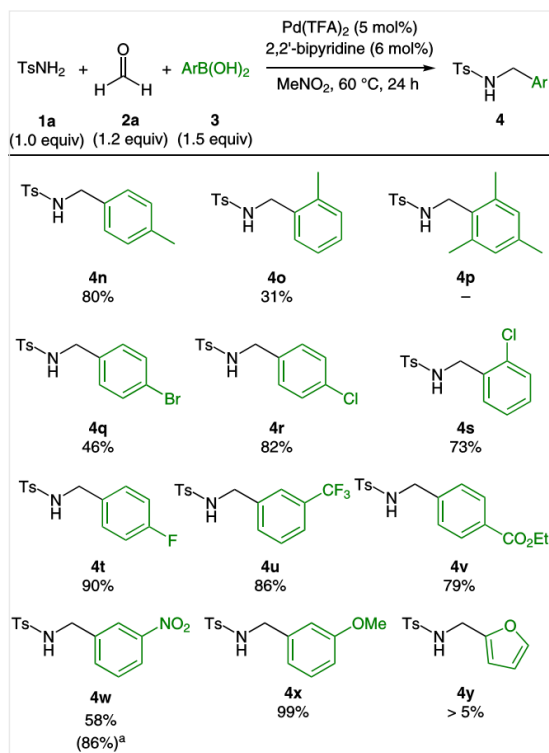
forts to employ hetarylboronic acids as substrates in the three-component reaction were unsuccessful (Scheme 3, **4y**).

In summary, we have developed an efficient and practical three-component synthesis of arylmethylsulfonamide derivatives from sulfonamides, paraformaldehyde, and arylboronic acids. This new method can be performed with a broad range of commercially available starting materials. Remarkably, even electron-deficient arylboronic acids proved to be suitable substrates for the three-component reaction. Therefore, this synthesis represents a useful extension of the existing synthetic routes to arylmethylsulfonamides.

Experimental methods. All reactions were performed without any precautions to exclude ambient air or moisture. TLC was performed on precoated aluminum sheets (silica gel 60 F254). The spots were visualized by using UV radiation, iodine, or cerium(IV) ammonium molybdate. Flash column chromatography was performed by using Silica 60 (0.04–0.063 mm, 230–400 mesh). All yields refer to isolated yields of compounds estimated to be >95% pure, as determined by ¹H NMR spectroscopy.

Materials. Unless otherwise indicated, all starting materials were purchased from commercial sources and used without further purification. Solvents for reactions and HPLC analysis were obtained from





Scheme 3 Variation of arylboronic acids. The reported yields are those of the isolated products. Reactions were performed on a 0.5 mmol scale without exclusion of air or moisture. ^a Reaction performed with 2.3 equivalents of the arylboronic acid.

commercial suppliers in p.a. purity, and used as received. Solvents for flash column chromatography were of technical standard. 2,4,6-Triisopropylbenzenesulfonamide, 4-nitrobenzenesulfonamide, 4-fluorobenzenesulfonamide, 4-bromobenzenesulfonamide, 4-*tert*-butylbenzenesulfonamide, naphthalene-2-sulfonamide, *N*-[4-(aminosulfonyl)phenyl]acetamide, thiophene-2-sulfonamide, propane-1-sulfonamide, *o*-tolylboronic acid, *p*-tolylboronic acid, mesitylboronic acid, (3-methoxyphenyl)boronic acid, (4-bromophenyl)boronic acid, (4-chlorophenyl)boronic acid, (4-fluorophenyl)boronic acid and [3-(trifluoromethyl)phenyl]boronic acid were prepared according to previously reported procedures.^{12,13}

Analytical Data and Instrumentation

Melting points. Melting points are uncorrected.

NMR spectroscopy. Proton nuclear magnetic resonance spectra (¹H NMR) and carbon spectra (¹³C NMR) were recorded at a frequency of 500 MHz (¹H) or 126 MHz (¹³C). Chemical shifts are expressed as parts per million downfield shift on the δ scale and are referenced to the solvent peak (CDCl₃: δ = 7.26 ppm for ¹H, δ = 77.16 ppm for ¹³C; DMSO-*d*₆: δ = 2.50 ppm for ¹H, δ = 39.52 ppm for ¹³C). Coupling constants (*J*) are quoted in Hz and the observed signal multiplicities are

reported as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, and combination of these like dd = doublet of doublets, dt = doublet of triplets, dq = doublet of quartets, ddd = doublet of doublets of doublets, dtd = doublet of triplets of doublets.

Mass spectrometry. Mass spectra (MS) were measured using ESI (electrospray ionization) techniques. High-resolution mass spectra (HRMS) were measured using MALDI (matrix-assisted laser desorption/ionization) techniques.

Infrared spectroscopy. Infrared spectra (IR) were recorded on an FT-IR (Fourier transform infrared spectroscopy) spectrophotometer including a diamond universal ATR sampling technique (attenuated total reflectance) from 4000–400 cm⁻¹. The absorption bands were reported in wave numbers (cm⁻¹).

N-Benzyisulfonamides 4a–m; General Procedure (GP1)

A 10 mL screw-cap glass vial equipped with a magnetic stirring bar was charged with the appropriate sulfonamide **1** (1.0 equiv, 0.5 mmol), paraformaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 18.0 mg), PhB(OH)₂ (**3a**; 1.5 equiv, 0.75 mmol, 91.4 mg), Pd(TFA)₂ (5 mol%, 0.025 mmol, 8.3 mg), 2,2'-bipyridine (6 mol%, 0.03 mmol, 4.7 mg), and MeNO₂ (0.25 M with respect to **1**; 2 mL). The vial was then closed with a Teflon-lined screw cap, and the mixture was stirred at 60 °C for 24 h then cooled to r.t. The mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The filter pad was rinsed with additional EtOAc, and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification of the crude residue by flash column chromatography gave the analytically pure product.

N-Benzyl-4-methylbenzenesulfonamide (4a)

Prepared from TsNH₂ (1.0 equiv, 0.5 mmol, 85.6 mg) according to GP1. Purification by flash column chromatography [silica gel, hexane–EtOAc (9:1 to 4:1)] gave the analytically pure product as a colorless solid; yield: 124 mg (94%); mp 115–116 °C; *R*_f = 0.33 (hexane–EtOAc, 4:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.33–7.26 (m, 4 H), 7.26 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H), 7.22–7.17 (m, 2 H), 4.72 (s, 1 H), 4.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 143.7, 137.0, 136.4, 129.9, 128.8, 128.1, 128.0, 127.3, 47.4, 21.7.

MS (ESI): *m/z* calcd for C₁₄H₁₅NO₂S: 261.08; found: 260.11 [M – H]⁻.

Analytical data are consistent with those reported in the literature.^{5b}

N-Benzyl-4-*tert*-butylbenzenesulfonamide (4b)

Prepared from 4-*tert*-butylbenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 106.7 mg) according to GP1. Purification by flash column chromatography [silica gel, hexane–EtOAc (9:1 to 4:1)] gave the analytically pure product as a colorless solid; yield: 141 mg (93%); mp 125–126 °C; *R*_f = 0.44 (hexane–EtOAc, 4:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.83–7.75 (m, 2 H), 7.53–7.49 (m, 2 H), 7.29–7.27 (m, 1 H), 7.25 (dt, *J* = 7.8, 2.0 Hz, 2 H), 7.22–7.15 (m, 2 H), 4.74 (t, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 4.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 1.36 (s, 9 H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 156.6, 136.9, 136.4, 128.8, 128.02, 128.00, 127.1, 126.25, 47.4, 35.3, 31.2.

MS (ESI): *m/z* calcd for C₁₇H₂₁NO₂S: 303.13; found: 302.17 [M – H]⁻.

Analytical data are consistent with those reported in the literature.¹⁴

N-Benzyl-2,4,6-triisopropylbenzenesulfonamide (4c)

Prepared from 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 141.7 mg) according to GP1. Purification by flash column chromatography [silica gel, hexane–EtOAc (50:1 to 9:1)] gave the analytically pure product as a colorless solid; yield: 181 mg (97%); mp 91–92 °C; R_f = 0.73 (hexane–EtOAc, 4:1).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.30–7.26 (m, 2 H), 7.26–7.23 (m, 1 H), 7.19 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 2 H), 7.18 (s, 2 H), 4.54 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.21–4.13 (m, 4 H), 2.92 (dq, J = 13.8, 6.9 Hz, 1 H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 18 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 153.0, 150.5, 136.6, 132.4, 128.9, 128.2, 128.1, 124.0, 47.2, 34.3, 29.8, 25.0, 23.8.

MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{S}$: 373.21; found: 372.27 [M – H] $^-$.

Analytical data are consistent with those reported in the literature.¹⁵

N-Benzyl-naphthalene-2-sulfonamide (4d)

Prepared from naphthalene-2-sulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 103.6 mg) according to GP1. Purification by flash column chromatography [silica gel, hexane–EtOAc (9:1 to 4:1)] gave the analytically pure product as a colorless solid; yield: 147 mg (99%); mp 104–105 °C; R_f = 0.31 (hexane–EtOAc, 4:1).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.45 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.98–7.90 (m, 3 H), 7.84 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.64 (dtd, J = 16.3, 6.9, 1.3 Hz, 2 H), 7.25–7.17 (m, 5 H), 4.86 (s, 1 H), 4.17 (d, J = 6.0 Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 136.7, 136.2, 135.0, 132.3, 129.7, 129.4, 129.0, 128.83, 128.77, 128.10, 128.05, 128.0, 127.7, 122.4, 47.5.

MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$: 297.08; found: 296.13 [M – H] $^-$.

Analytical data are consistent with those reported in the literature.^{8c}

N-Benzyl-4-fluorobenzenesulfonamide (4e)

Prepared from 4-fluorobenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 87.6 mg) according to GP1. Purification by flash column chromatography [silica gel, hexane–EtOAc (9:1 to 4:1)] gave the analytically pure product as a colorless solid; yield: 121 mg (91%); mp 100–101 °C; R_f = 0.32 (hexane–EtOAc, 4:1).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.93–7.79 (m, 2 H), 7.30–7.26 (m, 2 H), 7.26–7.23 (m, 1 H), 7.21–7.13 (m, 4 H), 4.84 (s, 1 H), 4.15 (d, J = 6.0 Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 165.2 (d, J = 254.9 Hz), 136.2 (d, J = 3.2 Hz), 136.1, 130.0 (d, J = 9.3 Hz), 128.9, 128.2, 128.0, 116.5 (d, J = 22.6 Hz), 47.4.

MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FNO}_2\text{S}$: 265.06; found: 264.12 [M – H] $^-$.

Analytical data are consistent with those reported in the literature.^{8c}

N-Benzyl-4-bromobenzenesulfonamide (4f)

Prepared from 4-bromobenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 118.0 mg) according to GP1. Purification by flash column chromatography [silica gel, hexane–EtOAc (9:1 to 4:1)] gave the analytically pure product as a colorless solid; yield: 146 mg (90%); mp 116–117 °C; R_f = 0.44 (hexane–EtOAc, 4:1).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.75–7.67 (m, 2 H), 7.65–7.61 (m, 2 H), 7.31–7.26 (m, 3 H), 7.21–7.16 (m, 2 H), 4.80 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.15 (d, J = 6.1 Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 139.2, 136.0, 132.5, 128.9, 128.8, 128.2, 128.0, 127.8, 47.5.

MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2\text{S}$: 324.98; found: 324.01 [M – H] $^-$.

Analytical data are consistent with those reported in the literature.^{8c}

N-Benzyl-4-methoxybenzenesulfonamide (4g)

Prepared from 4-methoxybenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 93.6 mg) according to GP1. Purification by flash column chromatography [silica gel, hexane–EtOAc (9:1 to 4:1)] gave the analytically pure product as a colorless solid; yield: 129 mg (93%); mp 103–104 °C; R_f = 0.33 (hexane–EtOAc, 7:3).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.88–7.74 (m, 2 H), 7.32–7.26 (m, 2 H), 7.26–7.23 (m, 1 H), 7.23–7.14 (m, 2 H), 7.01–6.95 (m, 2 H), 4.69 (s, 1 H), 4.11 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 163.1, 136.4, 131.5, 129.5, 128.8, 128.1, 128.0, 114.4, 55.8, 47.4.

MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$: 277.08; found: 276.13 [M – H] $^-$.

Analytical data are consistent with those reported in the literature.^{8c}

N-Benzyl-4-nitrobenzenesulfonamide (4h)

Prepared from 4-nitrobenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 101.1 mg) according to GP1. Purification by flash column chromatography [silica gel, hexane–EtOAc (9:1 to 4:1)] gave the analytically pure product as a colorless solid; yield: 127 mg (87%); mp 128–129 °C; R_f = 0.25 (hexane–EtOAc, 4:1).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.32–8.28 (m, 2 H), 8.00–7.97 (m, 2 H), 7.29–7.26 (m, 2 H), 7.26–7.24 (m, 1 H), 7.19–7.15 (m, 2 H), 5.08–4.95 (m, 1 H), 4.23 (d, J = 6.0 Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 150.1, 146.2, 135.6, 129.0, 128.5, 128.4, 128.0, 124.5, 47.6.

MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 292.05; found: 291.10 [M – H] $^-$.

Analytical data are consistent with those reported in the literature.^{8c}

N-Benzyl-2-nitrobenzenesulfonamide (4i)

Prepared from 2-nitrobenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 101.1 mg) according to GP1. Purification by flash column chromatography [silica gel, hexane–EtOAc (9:1 to 4:1)] gave the analytically pure product as a yellowish oil; yield: 116 mg (79%); R_f = 0.25 (hexane–EtOAc, 4:1).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.00 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.66 (dtd, J = 22.3, 7.6, 1.5 Hz, 2 H), 7.25–7.19 (m, 5 H), 5.72 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.32 (d, J = 6.3 Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 148.0, 135.8, 134.1, 133.6, 132.9, 131.2, 128.8, 128.2, 128.0, 125.4, 48.0.

MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 292.05; found: 291.08 [M – H] $^-$.

Analytical data are consistent with those reported in the literature.¹⁶

N-{4-[(Benzylamino)sulfonyl]phenyl}acetamide (4j)

Prepared from *N*-[4-(aminosulfonyl)phenyl]acetamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 107.1 mg) according to GP1. Purification by flash column chromatography [silica gel, hexane–EtOAc (2:1 to 1:1 to 1:2)] gave the analytically pure product as colorless solid; yield: 125 mg (82%); mp 151–152 °C; R_f = 0.25 (hexane–EtOAc, 1:2)].

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 10.31 (s, 1 H), 8.01 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.77–7.71 (m, 4 H), 7.31–7.21 (m, 5 H), 3.95 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.09 (s, 3 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 169.0, 142.7, 137.7, 134.3, 128.2, 127.7, 127.6, 127.1, 118.6, 46.1, 24.2.

MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 304.09; found: 303.13 [M – H] $^-$.

Analytical data are consistent with those reported in the literature.^{4b}

N-Benzylthiophene-2-sulfonamide (4k)

Prepared from thiophene-2-sulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 81.6 mg) according to GP1. Purification by flash column chromatography [silica gel, hexane–EtOAc (9:1 to 4:1)] gave the analytically pure product as a colorless solid; yield: 106 mg (83%); mp 74–75 °C; R_f = 0.31 (hexane–EtOAc, 4:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.61 (ddd, J = 6.4, 4.4, 1.3 Hz, 2 H), 7.33–7.26 (m, 3 H), 7.24–7.20 (m, 2 H), 7.09 (dd, J = 5.0, 3.7 Hz, 1 H), 4.83 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 4.22 (d, J = 6.1 Hz, 2 H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 141.0, 136.0, 132.5, 132.2, 128.9, 128.2, 128.0, 127.6, 47.7.

MS (ESI): m/z calcd for C₁₁H₁₁NO₂S₂: 253.02; found: 252.07 [M – H][–].

Analytical data are consistent with those reported in the literature.⁶

N-Benzylmethanesulfonamide (4l)

Prepared from MeSO₂NH₂ (1.0 equiv, 0.5 mmol, 47.6 mg) according to GP1. Purification by flash column chromatography [silica gel, hexane–EtOAc (4:1 to 2:1)] gave the analytically pure product as a colorless solid; yield: 60 mg (65%); mp 67–68 °C; R_f = 0.19 (hexane–EtOAc, 2:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.39–7.29 (m, 5 H), 4.81 (s, 1 H), 4.32 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.85 (s, 3 H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 136.8, 129.0, 128.3, 128.0, 47.3, 41.2.

MS (ESI): m/z calcd for C₈H₁₁NO₂S: 185.05; found: 184.10 [M – H][–].

Analytical data are consistent with those reported in the literature.^{8c}

N-Benzylpropane-1-sulfonamide (4m)

Prepared from propane-1-sulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 61.6 mg) according to GP1. Purification by flash column chromatography [silica gel, hexane–EtOAc (9:1 to 4:1)] gave the analytically pure product as a colorless solid; yield: 96 mg (90%); mp 45–46 °C; R_f = 0.27 (hexane–EtOAc, 4:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.39–7.29 (m, 5 H), 4.64 (s, 1 H), 4.29 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.91–2.87 (m, 2 H), 1.82–1.75 (m, 2 H), 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3 H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 137.1, 129.0, 128.2, 128.0, 55.1, 47.3, 17.5, 13.0.

MS (ESI): m/z calcd for C₁₀H₁₅NO₂S: 213.08; found: 212.14 [M – H][–].

Analytical data are consistent with those reported in the literature.¹⁷

Sulfonamides 4n–y; General Procedure (GP2)

A 10 mL screw-cap glass vial equipped with a magnetic stirring bar was charged with TsNH₂ (**1a**; 1.0 equiv, 0.5 mmol, 85.6 mg), paraformaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 18.0 mg), the appropriate arylboronic acid **3** (1.5 equiv, 0.75 mmol), Pd(TFA)₂ (5 mol%, 0.025 mmol, 8.3 mg), 2,2'-bipyridine (6 mol%, 0.03 mmol, 4.7 mg), and MeNO₂ (0.25 M with respect to the sulfonamide; 2 mL). The vial was closed with a Teflon-lined screw cap and the mixture was stirred at 60 °C for 24 h, then cooled to r.t. The mixture was then diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The filter pad was rinsed with additional EtOAc and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification of the crude residue by flash column chromatography gave the analytically pure product.

4-Methyl-N-(4-methylbenzyl)benzenesulfonamide (4n)

Prepared from 4-tolylboronic acid (1.5 equiv, 0.75 mmol, 102.0 mg) according to GP2. Purification by flash column chromatography [silica gel, hexane–EtOAc (9:1 to 4:1)] gave the analytically pure product as a colorless solid; yield: 110 mg (80%); mp 93–94 °C; R_f = 0.32 (hexane–EtOAc, 4:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.11–7.06 (m, 4 H), 4.61 (t, J = 5.3, 4.8 Hz, 1 H), 4.07 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 143.6, 137.9, 137.0, 133.3, 129.9, 129.5, 128.0, 127.3, 47.2, 21.7, 21.2.

MS (ESI): m/z calcd for C₁₅H₁₇NO₂S: 275.10; found: 274.12 [M – H][–].

Analytical data are consistent with those reported in the literature.^{8c}

4-Methyl-N-(2-methylbenzyl)benzenesulfonamide (4o)

Prepared from 2-tolylboronic acid (1.5 equiv, 0.75 mmol, 102.0 mg) according to GP2. Purification by flash column chromatography [silica gel, hexane–EtOAc (9:1 to 4:1)] gave the analytically pure product as a colorless solid; yield: 43 mg (31%); mp 115–116 °C; R_f = 0.38 (hexane–EtOAc, 4:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.20–7.16 (m, 1 H), 7.14–7.09 (m, 3 H), 4.48 (s, 1 H), 4.09 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 143.7, 136.9, 136.7, 134.0, 130.8, 129.9, 129.0, 128.4, 127.4, 126.3, 45.6, 21.7, 18.9.

MS (ESI): m/z calcd for C₁₅H₁₇NO₂S: 275.10; found: 274.12 [M – H][–].

Analytical data are consistent with those reported in the literature.^{8c}

N-(4-Bromobenzyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4q)

Prepared from (4-bromophenyl)boronic acid (1.5 equiv, 0.75 mmol, 150.6 mg) according to GP2. Purification by flash column chromatography [silica gel, hexane–EtOAc (9:1 to 4:1)] gave the analytically pure product as a colorless solid; yield: 79 mg (46%); mp 115–116 °C; R_f = 0.33 (hexane–EtOAc, 4:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.41–7.36 (m, 2 H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.83 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 4.07 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 143.9, 136.9, 135.5, 131.9, 129.9, 129.7, 127.3, 122.0, 46.8, 21.7.

MS (ESI): m/z calcd for C₁₄H₁₄BrNO₂S: 338.99; found: 338.01 [M – H][–].

Analytical data are consistent with those reported in the literature.^{8c}

N-(4-Chlorobenzyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4r)

Prepared from (4-chlorophenyl)boronic acid (1.5 equiv, 0.75 mmol, 117.3 mg) according to GP2. Purification by flash column chromatography [silica gel, hexane–EtOAc (9:1 to 4:1)] gave the analytically pure product as a colorless solid; yield: 121 mg (82%); mp 98–99 °C; R_f = 0.33 (hexane–EtOAc, 4:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.77–7.69 (m, 2 H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.85 (s, 1 H), 4.09 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 143.8, 136.9, 135.0, 133.9, 129.9, 129.4, 128.9, 127.3, 46.7, 21.7.

MS (ESI): m/z calcd for C₁₄H₁₄ClNO₂S: 295.04; found: 294.08 [M – H][–].

Analytical data are consistent with those reported in the literature.^{8c}

N-(2-Chlorobenzyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4s)

Prepared from (2-chlorophenyl)boronic acid (1.5 equiv, 0.75 mmol, 117.3 mg) according to GP2. Purification by flash column chromatography [silica gel, hexane–EtOAc (50:1 to 9:1 to 4:1)] gave the analytically pure product as a colorless solid; yield: 103 mg (73%); mp 69–70 °C; R_f = 0.35 (hexane–EtOAc, 4:1).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.32–7.26 (m, 2 H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.21–7.14 (m, 2 H), 4.96 (s, 1 H), 4.24 (d, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 143.6, 137.1, 134.0, 133.5, 130.5, 129.8, 129.6, 129.5, 127.2 (2C), 45.4, 21.7.

MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S}$: 295.04; found: 294.08 [M – H] $^-$. Analytical data are consistent with those reported in the literature.^{8c}

N-(4-Fluorobenzyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4t)

Prepared from (4-fluorophenyl)boronic acid (1.5 equiv, 0.75 mmol, 104.9 mg) according to GP2. Purification by flash column chromatography [silica gel, hexane–EtOAc (9:1 to 4:1)] gave the analytically pure product as a colorless solid; yield: 126 mg (90%); mp 104–105 °C; R_f = 0.29 (hexane–EtOAc, 4:1).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.19–7.14 (m, 2 H), 6.98–6.92 (m, 2 H), 4.77 (s, 1 H), 4.09 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 162.5 (d, J = 246.6 Hz), 143.8, 136.9, 132.2 (d, J = 3.2 Hz), 129.9, 129.8 (d, J = 8.3 Hz), 127.3, 115.7 (d, J = 21.6 Hz), 46.7, 21.7.

MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FNO}_2\text{S}$: 279.07; found: 278.11 [M – H] $^-$. Analytical data are consistent with those reported in the literature.^{8c}

4-Methyl-N-[3-(trifluoromethyl)benzyl]benzenesulfonamide (4u)

Prepared from [3-(trifluoromethyl)phenyl]boronic acid (1.5 equiv, 0.75 mmol, 142.4 mg) according to GP2. Purification by flash column chromatography [silica gel, hexane–EtOAc (9:1 to 4:1)] gave the analytically pure product as a colorless solid; yield: 141 mg (86%); mp 111–112 °C; R_f = 0.23 (hexane–EtOAc, 4:1).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.45–7.35 (m, 3 H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.92 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.20 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 144.0, 137.5, 136.9, 131.3 (q, J = 0.9 Hz), 131.1 (q, J = 32.4 Hz), 130.0, 129.3, 127.3, 124.8 (q, J = 3.7 Hz), 124.6 (q, J = 3.8 Hz), 124.0 (d, J = 272.4 Hz), 46.9, 21.6.

MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$: 329.07; found: 328.13 [M – H] $^-$. Analytical data are consistent with those reported in the literature.¹⁸

Ethyl 4-[(4-Tosylamino)methyl]benzoate (4v)

Prepared from [4-(ethoxycarbonyl)phenyl]boronic acid (1.5 equiv, 0.75 mmol, 145.5 mg) according to GP2. Purification by flash column chromatography [silica gel, hexane–EtOAc (9:1 to 4:1)] gave the analytically pure product as a colorless solid; yield: 132 mg (79%); mp 130–131 °C; R_f = 0.43 (hexane–EtOAc, 7:3).

IR (ATR): 3232, 1695, 1432, 1330, 1286, 1157, 1058, 904, 853, 813, 761, 682, 544, 494 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.96–7.91 (m, 2 H), 7.77–7.72 (m, 2 H), 7.31–7.26 (m, 4 H), 4.88 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.18 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 166.3, 143.9, 141.5, 136.9, 130.2, 130.0, 129.9, 127.8, 127.3, 61.2, 47.0, 21.7, 14.4.

MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$: 333.10; found: 332.15 [M – H] $^-$.

HRMS (MALDI): m/z [M + Na] $^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4\text{S}$: 356.0927; found: 356.0927.

4-Methyl-N-(3-nitrobenzyl)benzenesulfonamide (4w)

Prepared from (3-nitrophenyl)boronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 192.0 mg) according to GP2. Purification by flash column chromatography [silica gel, hexane–EtOAc (9:1 to 4:1 to 7:3)] gave the analytically pure product as a colorless solid; yield: 132 mg (86%); mp 110–111 °C; R_f = 0.34 (hexane–EtOAc, 7:3).

IR (ATR): 3269, 1522, 1435, 1345, 1319, 1154, 1063, 883, 808, 724, 680, 542 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.08 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.61 (dd, J = 7.7, 0.5 Hz, 1 H), 7.46 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 5.19 (t, J = 6.3 Hz, 1 H), 4.24 (d, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 148.4, 144.1, 138.8, 136.8, 134.0, 130.0, 129.8, 127.2, 122.9, 122.7, 46.5, 21.7.

MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 306.07; found: 305.10 [M – H] $^-$.

HRMS (MALDI): m/z [M + H] $^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 307.0747; found: 307.0747.

N-(3-Methoxybenzyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4x)

Prepared from (4-methoxyphenyl)boronic acid (1.5 equiv, 0.75 mmol, 113.7 mg) according to GP2. Purification by flash column chromatography [silica gel, hexane–EtOAc (9:1 to 4:1)] gave the analytically pure product as a colorless solid; yield: 144 mg (99%); mp 72–73 °C; R_f = 0.23 (hexane–EtOAc, 4:1).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.78–7.74 (m, 2 H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.18 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.80–6.75 (m, 2 H), 6.72 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 4.70 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.10 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 160.0, 143.7, 137.9, 137.0, 129.89, 129.86, 127.3, 120.2, 113.8, 113.3, 55.3, 47.4, 21.7.

MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$: 291.09; found: 290.11 [M – H] $^-$.

Analytical data are consistent with those reported in the literature.^{8c}

Acknowledgment

This work was financially supported by the Fonds der Chemischen Industrie (Liebig fellowship to G.M.) and Stiftung Polytechnische Gesellschaft Frankfurt am Main (Ph.D. fellowship to T.B.). We would like to thank Professor Michael Göbel (Goethe-University Frankfurt) for his support, and BASF SE, Evonik Industries AG, and Rockwood Lithium GmbH for generous donations of chemicals.

Supporting Information

Supporting information for this article is available online at <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1560910>.

References

- (1) (a) Ballatore, C.; Soper, J. H.; Piscitelli, F.; James, M.; Huang, L.; Atasoylu, O.; Huryn, D. M.; Trojanowski, J. Q.; Lee, V. M.-Y.; Brunden, K. R.; Smith, A. B. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6969.

- (b) Cole, D. C.; Lennox, W. J.; Lombardi, S.; Ellingboe, J. W.; Bernotas, R. C.; Tawa, G. J.; Mazandarani, H.; Smith, D. L.; Zhang, G.; Coupet, J.; Schechter, L. E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 353.
- (c) Drews, J. *Science* **2000**, *287*, 1960. (d) Koehler, N. K. U.; Yang, C.-Y.; Varady, J.; Lu, Y.; Wu, X.-W.; Liu, M.; Yin, D.; Bartels, M.; Xu, B.-y.; Roller, P. P.; Long, Y.-q.; Li, P.; Kattah, M.; Cohn, M. L.; Moran, K.; Tilley, E.; Richert, J. R.; Wang, S. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4989. (e) Natarajan, A.; Guo, Y.; Harbinski, F.; Fan, Y.-H.; Chen, H.; Luus, L.; Diercks, J.; Aktas, H.; Chorev, M.; Halperin, J. A. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4979. (f) Nirogi, R. V. S.; Daulatabad, A. V.; Parandhama, G.; Mohammad, S.; Sastri, K. R.; Shinde, A. K.; Dubey, P. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4440.
- (2) (a) Derry, C. J.; Derry, S.; Moore, R. A. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2014**, *5*, CD009108; DOI: 10.1002/14651858.CD009108.pub2. (b) Holmes, C. P.; Li, X.; Pan, Y.; Xu, C.; Bhandari, A.; Moody, C. M.; Miguel, J. A.; Ferla, S. W.; de Francisco, M. N.; Frederick, B. T.; Zhou, S.; Macher, N.; Jang, L.; Irvine, J. D.; Grove, J. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4336. (c) Malwal, S. R.; Sriram, D.; Yogeewari, P.; Konkimalla, V. B.; Chakrapani, H. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 553. (d) Northrup, A. B.; Katcher, M. H.; Altman, M. D.; Chenard, M.; Daniels, M. H.; Deshmukh, S. V.; Falcone, D.; Guerin, D. J.; Hatch, H.; Li, C.; Lu, W.; Lutterbach, B.; Allison, T. J.; Patel, S. B.; Reilly, J. F.; Reutershan, M.; Rickert, K. W.; Rosenstein, C.; Soisson, S. M.; Szewczak, A. A.; Walker, D.; Wilson, K.; Young, J. R.; Pan, B.-S.; Dinsmore, C. J. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2294.
- (3) (a) de Boer, T. J.; Backer, H. J. *Org. Synth., Coll. Vol. IV*; Wiley: London, **1963**, 943. (b) Harmata, M.; Zheng, P.; Huang, C.; Gomes, M. G.; Ying, W.; Rayanil, K.-O.; Ranyanil, K.-O.; Balan, G.; Calkins, N. L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 683. (c) Kamal, A.; Reddy, J. S.; Bharathi, E. V.; Dastagiri, D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 348. (d) Rattanaburi, P.; Khumraksa, B.; Pattarawarapan, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2689. (e) Sridhar, R.; Srinivas, B.; Kumar, V. P.; Narender, M.; Rao, K. R. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1873.
- (4) (a) Caddick, S.; Wilden, J. D.; Judd, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1024. (b) de Luca, L.; Giacomelli, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3967.
- (5) (a) Pan, X.; Gao, J.; Liu, J.; Lai, J.; Jiang, H.; Yuan, G. *Green Chem.* **2015**, *17*, 1400. (b) Wei, W.; Liu, C.; Yang, D.; Wen, J.; You, J.; Wang, H. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 987. (c) Zhao, J.; Xu, J.; Chen, J.; Wang, X.; He, M. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 64698.
- (6) García Ruano, J. L.; Parra, A.; Yuste, F.; Mastranzo, V. M. *Synthesis* **2008**, 311.
- (7) (a) Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849. (b) Blackwell, J. M.; Sonmor, E. R.; Scoccitti, T.; Piers, W. E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3921. (c) Chase, P. A.; Welch, G. C.; Jurca, T.; Stephan, D. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8050.
- (8) (a) Hamid, M.; Haniti, S. A.; Allen, C. L.; Lamb, G. W.; Maxwell, A. C.; Maytum, H. C.; Watson, A. J. A.; Williams, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1766. (b) Pan, J.; Li, J.-q.; Huang, R.-f.; Zhang, X.-h.; Shen, H.; Xiong, Y.; Zhu, X.-m. *Synthesis* **2015**, *47*, 1101. (c) Qu, P.; Sun, C.; Ma, J.; Li, F. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 447. (d) Shi, F.; Tse, M. K.; Zhou, S.; Pohl, M.-M.; Radnik, J.; Hübner, S.; Jähnisch, K.; Brückner, A.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1775. (e) Zhu, M.; Fujita, K.-i.; Yamaguchi, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1336.
- (9) Molander, G. A.; Fleury-Brégeot, N.; Hiebel, M.-A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1694.
- (10) (a) Candeias, N. R.; Montalbano, F.; Cal, P. M. S. D.; Gois, P. M. P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6169. (b) Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583.
- (11) Beisel, T.; Manolikakes, G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3162.
- (12) (a) Aizina, Y. A.; Rozentsveig, I. B.; Levkovskaya, G. G.; Mirskova, A. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 1334. (b) Hayashi, T.; Kawai, M.; Tokunaga, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6125. (c) Katritzky, A. R.; Hanci, S.; Meher, N. K. *ARKIVOC* **2009**, (iv), 115.
- (13) (a) Leermann, T.; Leroux, F. R.; Colobert, F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4479. (b) Tang, S.; Liu, M.; Gu, C.; Zhao, Y.; Lu, P.; Lu, D.; Liu, L.; Shen, F.; Yang, B.; Ma, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4212.
- (14) Bhattacharyya, S.; Gooding, O. W.; Labadie, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6099.
- (15) Chakravarti, R.; Mano, A.; Iwai, H.; Aldeyab, S. S.; Kumar, R. P.; Kantam, M. L.; Vinu, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6673.
- (16) Baslé, E.; Jean, M.; Gouault, N.; Renault, J.; Uriac, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8138.
- (17) Burlingham, B. T.; Widlanski, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2937.
- (18) Laha, J. K.; Dayal, N.; Jain, R.; Patel, K. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10899.

Anmerkung: Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sind der online verfügbaren ‚Supporting Information‘ zu entnehmen.

Anhang D

Publikation:

“3-Component synthesis of α -substituted sulfonamides via Brønsted acid-catalyzed C(sp³)-H bond functionalization of 2-alkylazaarenes”

Tamara Beisel, Johannes Kirchner, Tanja Kaehler, Julia Knauer, Yashar Soltani and Georg Manolikakes*, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5525.

Cite this: *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 5525Received 14th January 2016,
Accepted 9th February 2016

DOI: 10.1039/c6ob00108d

www.rsc.org/obc

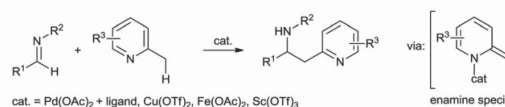
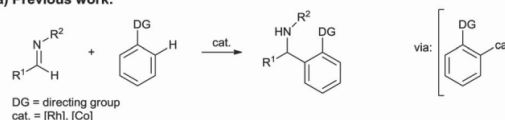
3-Component synthesis of α -substituted sulfonamides via Brønsted acid-catalyzed C(sp³)–H bond functionalization of 2-alkylazaarenes†

T. Beisel, J. Kirchner, T. Kaehler, ‡ J. Knauer, ‡ Y. Soltani ‡ and G. Manolikakes*

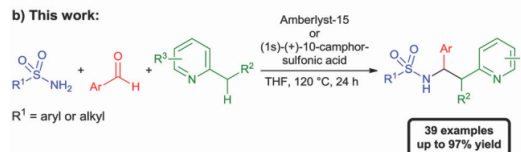
A Brønsted acid-catalyzed addition of 2-alkylazaarenes to *in situ* generated *N*-sulfonylimines through selective C(sp³)–H bond functionalization has been developed. This protocol provides an atom- and step-economic approach to α -substituted sulfonamides.

The selective functionalization of C–H bonds plays a key role in the development of more efficient and sustainable bond forming reactions.¹ In the past two decades metal-catalyzed activations of C–H bonds have emerged as a valuable and efficient tool for the atom-economic² construction of carbon-carbon and carbon-heteroatom bonds.³ In this context, the metal-catalyzed addition of C–H bonds to imines provides a powerful method for the synthesis of α -branched amines, a prevalent structural motif in drugs and natural products. So far transition-metal catalyzed addition reactions of aromatic and vinylic C(sp²)–H bonds to imines^{4,5} as well as transition metal- and Lewis acid-catalyzed benzylic additions of azarenes *via* activation of C(sp³)–H bonds⁶ have been reported (Scheme 1). Although concise and atom-economic, the overall synthetic utility of these methods is hampered by the additional step required for the preparation of the imine. Based on our continued interest in acyl- and sulfonylimine-based multicomponent reactions,⁷ we considered a possible *in situ* generation of the reactive imine in such C–H functionalization reactions.⁸ This approach would combine all the advantages of C–H functionalization reactions and multicomponent synthesis⁹ and would lead to a more atom- as well as step-economic¹⁰ synthesis of α -branched sulfonamides. Herein we report, to our knowledge, the first example of an addition of a C(sp³)–H bond to an *in situ* generated *N*-sulfonylimine *via* Brønsted acid catalyzed C–H functionalization.

a) Previous work:



b) This work:



Scheme 1 Direct C–H bond functionalization: general view of previous work and this report.

As starting point to investigate a possible combination of C–H functionalization and *in situ* imine formation we chose reactions with 2-alkylazaarenes. We envisioned, that the reported Lewis or Brønsted acids¹¹ used for functionalization of the benzylic C(sp³)–H bond could simultaneously catalyze the generation of an reactive imine species *via* condensation of an amide and an aldehyde. To identify an appropriate catalyst and to optimize the reaction conditions, we chose the reaction between *p*-toluenesulfonamide (**1a**), benzaldehyde (**2a**) and 2,6-dimethylpyridine (**3a**) (Table 1).

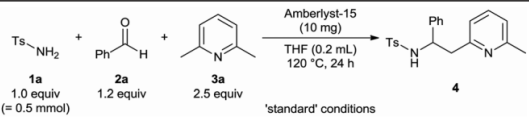
To our delight, several Brønsted as well as Lewis acids could catalyze this reaction and provided the desired product **4a** in 69–80% yield (entries 1–6). Best results were obtained with Amberlyst-15, a commercial available heterogeneous sulfonic acid catalyst¹² (entry 1). Although (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (entry 2) as well as several metal triflates, for example Zn(OTf)₂ or Yb(OTf)₃ (entries 5 and 6), displayed almost identical catalytic activities, we chose Amberlyst-15 due

Department of Organic Chemistry and Chemical Biology, Goethe-University Frankfurt, Max-von-Laue-Strasse 7, 60438 Frankfurt am Main, Germany.
E-mail: g.manolikakes@chemie.uni-frankfurt.de

† Electronic supplementary information (ESI) available: Full experimental procedures and characterization data (including ¹H and ¹³C NMR spectra). See DOI: 10.1039/c6ob00108d

‡ These authors contributed equally.



Table 1 3-Component synthesis of α -substituted sulfonamides via Brønsted acid-catalyzed C(sp³)-H bond functionalization of 2-alkylazaarenes: influence of reaction parameters


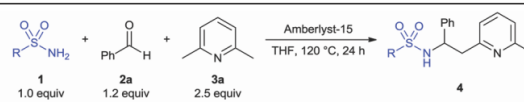
| Entry | Variation from the 'standard' conditions | Yield ^a (%) |
|-------|---|------------------------|
| 1 | None | 80 |
| 2 | (1 <i>S</i>)-(+)-10-Camphorsulfonic acid (5 mol%), instead of Amberlyst-15 | 75 ^b |
| 3 | 2,6-Dinitrobenzenesulfonic acid (5 mol%), instead of Amberlyst-15 | 69 |
| 4 | Mg(OTf) ₂ (5 mol%), instead of Amberlyst-15 | 68 |
| 5 | Zn(OTf) ₂ (5 mol%), instead of Amberlyst-15 | 75 |
| 6 | Yb(OTf) ₃ (5 mol%), instead of Amberlyst-15 | 78 |
| 7 | No catalyst | 20–30 |
| 8 | 0.3 mL THF, instead of 0.2 mL | 66 |
| 9 | 0.5 mL THF, instead of 0.2 mL | 65 |
| 10 | 100 °C, instead of 120 °C | 42–77 |
| 11 | 1.5 equiv. 2,6-lutidine, instead of 2.5 equiv. | 39 |
| 12 | 3.5 equiv. 2,6-lutidine, instead of 2.5 equiv. | 79 |

^a Yields of isolated products. Reactions were performed on a 0.5 mmol scale without exclusion of air or moisture. ^b No asymmetric induction was observed.

to its additional advantages such as low cost, simple catalyst separation by filtration and potential catalyst recycling. Without catalyst product **4a** was obtained in 20–30% yield (entry 7). Generation of the enamine species by C–H cleavage of the benzylic C–H bond of 2-substituted alkylazaarenes at high temperatures is known from literature.^{6c} Hence, it is expected that the Brønsted acid is mainly required for the *in situ* generation of the sulfonylimine. Initial studies revealed that THF constituted the best solvent for this transformation. Performing the reaction at high temperatures (100–120 °C), using high concentrations (2.5 M) and at least 2.5 equivalents of the 2-alkylazaarene proved to be crucial for obtaining high yields (compare entries 1 and 8–12). A reaction temperature of 120 °C provided the highest and most reproducible yields.

With the optimized conditions at hand, we investigated the scope and limitations of our method. The 3-component reaction with various electron-rich and -poor as well as halogenated aryl sulfonamides or the heterocyclic thiophene-2-sulfonamide proceeded smoothly and afforded the corresponding products **4a–4j** in good yields (Table 2). Moreover, alkyl sulfonamides can be used as amide component, furnishing the desired α -branched sulfonamides in 54 and 70% yields (**4k** and **4l**). In some cases (**4c**, **4f**, **4k**) better yields were obtained with (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid as catalyst. This might be due to the fact, that the reaction temperature of 120 °C corresponds to the maximum operating temperature for Amberlyst-15 and catalyst decomposition might occur.^{12,13}

Next we investigated the scope of the reaction in terms of the aldehyde component. As shown in Table 3, a broad range of aryl aldehydes are suitable substrates for the 3-component

Table 2 Variation of sulfonamides^a


| | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 4a 80% | 4b 70% |
| 4c 51% 63% ^b | 4d 79% |
| 4e 70% | 4f 38% 53% ^b |
| 4g 66% | 4h 78% |
| 4i 67% | 4j 66% |
| 4k 49% 54% ^b | 4l 70% |

^a The reported yields are those of the isolated products. Reactions were performed on a 0.5 mmol scale without exclusion of air or moisture. Reaction times were not optimized. ^b (1*S*)-(+)-10-Camphorsulfonic acid (5 mol%), instead of Amberlyst-15.

synthesis. Substituents at various positions on the aryl ring were tolerated. Reactions of electron-donating or -withdrawing as well as halogen substituted aryl aldehydes gave the corresponding products **4m–4ac** in good to high yields. Heterocyclic aldehydes displayed a similar reactivity and the α -substituted sulfonamides **4ad–4af** were isolated in 46–67% yields. As shown before, in some cases the use of 5 mol% (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid as catalyst provided approximately 20% higher yields (**4m**, **4p**, **4z**, **4aa** and **4ae**). Reactions with other aldehyde components, such as alkyl aldehydes or glyoxalates were unsuccessful.

Subsequently, we examined reactions with various 2-alkylazaarenes (Table 4). Unfortunately, the substrate scope in terms of the 2-alkylazaarenes component is not as broad as that for the other two reactants. Compared to 2,6-lutidine (**4a**),

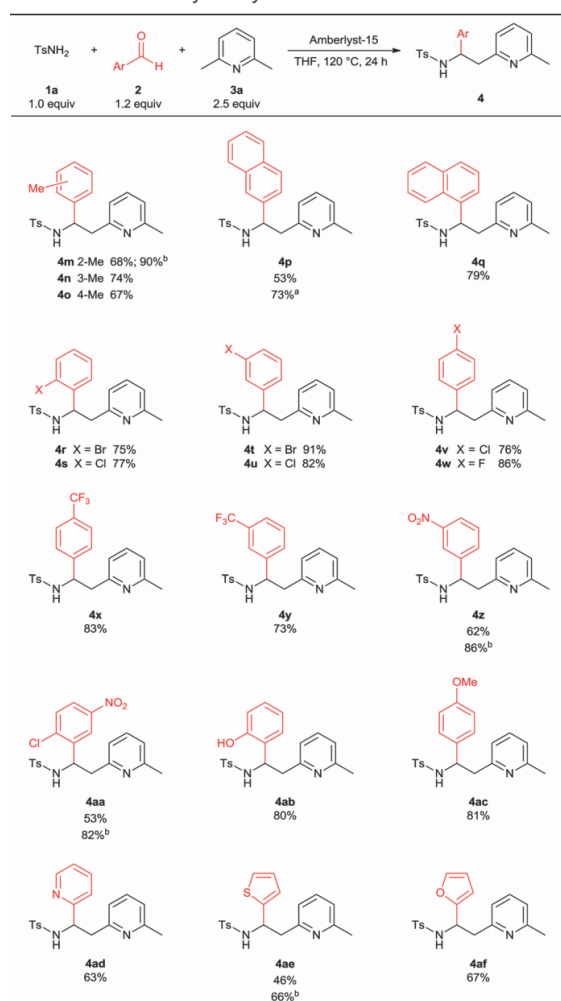


View Article Online

Organic & Biomolecular Chemistry

Communication

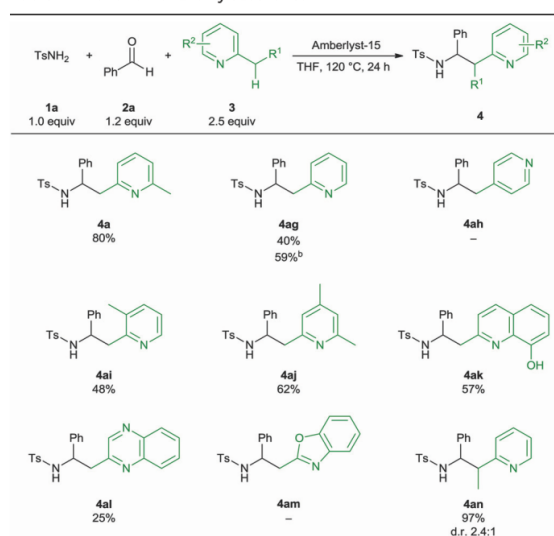
Table 3 Variation of aryl aldehydes^a



^aThe reported yields are those of the isolated products. Reactions were performed on a 0.5 mmol scale without exclusion of air or moisture. Reaction times were not optimized. ^b(1*S*)-(+)-10-Camphorsulfonic acid (5 mol%), instead of Amberlyst-15.

reactions of other substituted pyridine or quinoline derivatives, such as 2,3-lutidine or 8-hydroxyquinoline, gave the desired α -branched sulfonamides in only moderate yields (4ag, 4ai-4al). Only in the case of 2-picoline a substantial increase in yield could be achieved with (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid as catalyst. Interestingly, 4-methylpyridine did not react at all under our reaction conditions. Contrary to literature reports on Lewis acid catalyzed reactions^{6b,c} we did not observe γ -functionalization. 5-Membered 2-alkyl-substituted nitrogen heterocycles, such as 2-methylbenzo[d]oxazole, or various diazines did not react under the standard reaction conditions.

Table 4 Variation of 2-alkylazaarenes^a



^aThe reported yields are those of the isolated products. Reactions were performed on a 0.5 mmol scale without exclusion of air or moisture. Reaction times were not optimized. ^b(1*S*)-(+)-10-Camphorsulfonic acid (5 mol%), instead of Amberlyst-15.

Only in the case of quinoxaline the desired product was isolated in low yield (4al). 2-Ethylpyridine proved to be an excellent substrate for this 3-component synthesis, furnishing the α -substituted amine 4an in 97% yield as a 2.4 : 1 mixture of diastereomers.

Conclusions

In summary, we have developed a Brønsted acid-catalyzed 3-component synthesis of α -substituted sulfonamides from 2-alkylazaarenes, aryl aldehydes and sulfonamides. This method is based on the combination of an *in situ* imine generation and an acid-catalyzed selective C(sp³)-H bond activation. The reaction has a broad scope and is simple to perform. With water as only byproduct this protocol provides an atom- and step-economic, sustainable approach to various heterocyclic α -substituted sulfonamides. In addition, this method represents an example for the successful merger of two synthetically very useful transformations, the selective functionalization of C-H bonds and multicomponent reactions. Further extensions of this concept to various metal-catalyzed C-H activation reactions are currently investigated in our laboratory.

Acknowledgements

This work was financially supported by the Fonds der Chemischen Industrie (Liebig fellowship to G. Manolikakes) and



View Article Online

Communication

Organic & Biomolecular Chemistry

Stiftung Polytechnische Gesellschaft Frankfurt am Main (Ph.D. fellowship to T. Beisel). We would like to thank Professor Michael Göbel (Goethe-University Frankfurt) for his support, and BASF SE, Evonik Industries AG, and Rockwood Lithium GmbH for generous donations of chemicals.

Notes and references

- (a) J. Yamaguchi, K. Itami and A. D. Yamaguchi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 8960; (b) W. R. Gutekunst and P. S. Baran, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 1976; (c) L. Ackermann, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 1315; (d) J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu and F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 4740; (e) R. Jazzar, J. Hitce, A. Renaudat, J. Sofack-Kreutzer and O. Baudoin, *Chem. – Eur. J.*, 2010, **16**, 2654; (f) R. H. Crabtree, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 575; (g) R. G. Bergman, *Nature*, 2007, **446**, 391; (h) K. Godula and D. Sames, *Science*, 2006, **312**, 67; (i) G. Dyker, *Handbook of C-H Transformations*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005; (j) K. I. Goldberga and A. S. Goldman, *Activation and Functionalization of C-H Bonds* (ACS Symposium), Oxford University Press, Oxford, 2004; (k) F. Kakiuchi and N. Chatani, *Adv. Synth. Catal.*, 2003, **345**, 1077; (l) J. A. Labinger and J. E. Bercaw, *Nature*, 2002, **417**, 507; (m) C. Jia, T. Kitamura and Y. Fujiwara, *Acc. Chem. Res.*, 2001, **34**, 633; (n) G. Dyker, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1999, **38**, 1698.
- (a) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.*, 2002, **35**, 695; (b) B. M. Trost, *Science*, 1991, **254**, 1471.
- (a) L. Yang and H. Huang, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 3468; (b) K. Gao and N. Yoshikai, *Acc. Chem. Res.*, 2014, **47**, 1208; (c) G. Yan, X. Wu and M. Yang, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 5558; (d) P. B. Arockiam, C. Bruneau and P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 5879; (e) C.-L. Sun, B.-J. Li and Z.-J. Shi, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 1293; (f) C. S. Yeung and V. M. Dong, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 1215; (g) T. W. Lyons and M. S. Sanford, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 1147; (h) D. A. Colby, R. G. Bergman and J. A. Ellman, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 624; (i) P. Thansandote and M. Lautens, *Chem. – Eur. J.*, 2009, **15**, 5874; (j) D. Alberico, M. S. Scott and M. Lautens, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 174; (k) V. Ritleng, C. Sirlin and M. Pfeffer, *Chem. Rev.*, 2002, **102**, 1731; (l) Y. Guari, S. Sabo-Etienne and B. Chaudret, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1999, 1047.
- For the rhodium-catalyzed intermolecular addition of aromatic and vinylic C(sp²)-H bonds to imines, see: (a) A. Wangweerawong, R. G. Bergman and J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 8520; (b) K. Parthasarathy, A. R. Azcargorta, Y. Cheng and C. Bolm, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 2538; (c) B. Zhou, Y. Yang, S. Lin and Y. Li, *Adv. Synth. Catal.*, 2013, **355**, 360; (d) M. E. Tauchert, C. D. Incarvito, A. L. Rheingold, R. G. Bergman and J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 1482; (e) Y. Li, X.-S. Zhang, H. Li, W.-H. Wang, K. Chen, B.-J. Li and Z.-J. Shi, *Chem. Sci.*, 2012, **3**, 1634; (f) Y. Li, X.-S. Zhang, Q.-L. Zhu and Z.-J. Shi, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 4498; (g) K. D. Hesp, R. G. Bergman and J. A. Ellman, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 2304; (h) Y. Li, B.-J. Li, W.-H. Wang, W.-P. Huang, X.-S. Zhang, K. Chen and Z.-J. Shi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 2115; (i) A. S. Tsai, M. E. Tauchert, R. G. Bergman and J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 1248.
- For cobalt-catalyzed intermolecular addition of aromatic and vinylic C(sp²)-H bonds to imines, see: (a) T. Yoshino, H. Ikemoto, S. Matsunaga and M. Kanai, *Chem. – Eur. J.*, 2013, **19**, 9142; (b) T. Yoshino, H. Ikemoto, S. Matsunaga and M. Kanai, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 2207; (c) K. Gao and N. Yoshikai, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 4305.
- (a) L. S. Rocha and I. P. Beletskaya, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2014, **63**, 2686; (b) D. Best, S. Kujawa and H. Wai Lam, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 18193; (c) H. Komai, T. Yoshino, S. Matsunaga and M. Kanai, *Synthesis*, 2012, 2185; (d) M. Rueping and N. Tolstoluzhsky, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 1095; (e) Y. Yan, K. Xu, Y. Fang and Z. Wang, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 6849; (f) B. Qian, P. Xie, Y. Xie and H. Huang, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 2580; (g) B. Qian, S. Guo, C. Xia and H. Huang, *Adv. Synth. Catal.*, 2010, **352**, 3195; (h) B. Qian, S. Guo, J. Shao, Q. Zhu, L. Yang, C. Xia and H. Huang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 3650.
- (a) T. Beisel and G. Manolikakes, *Synthesis*, 2015, A-H; (b) T. Beisel and G. Manolikakes, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 3162; (c) T. Beisel and G. Manolikakes, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 6046; (d) J. Halli and G. Manolikakes, *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, 7471; (e) A. E. Schneider and G. Manolikakes, *Synlett*, 2013, 2057; (f) A. E. Schneider, T. Beisel, A. Shemet and G. Manolikakes, *Org. Biomol. Chem.*, 2014, **12**, 2356.
- A different approach for the oxidative in situ imine formation from the corresponding amino acid has been reported by Huang, see: Z.-Q. Zhu, P. Bai and Z.-Z. Huang, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 4881.
- (a) J. Zhu and H. Bienaymé, *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005; (b) H. Bienaymé, C. Hulme, G. Oddon and P. Schmidt, *Chem. – Eur. J.*, 2000, **6**, 3321; (c) R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown and T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.*, 1996, **29**, 123.
- P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton and T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.*, 2008, **41**, 40.
- The use of Brønsted acid catalysts for the benzylic addition of 2-azaarenes has been reported for reactions with carbonyl and nitroso compounds but not with imines, see: (a) X. Gao, F. Zhang, G. Deng and L. Yang, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 3664; (b) A. I. Lansakara, D. P. Farrell and F. C. Pigge, *Org. Biomol. Chem.*, 2014, **12**, 1090; (c) J.-J. Jin, D.-C. Wang, H.-Y. Niu, S. Wu, G.-R. Qu, Z.-B. Zhang and H.-M. Guo, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 6579; (d) R. Niu, J. Xiao, T. Liang and X. Li, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 676; (e) F.-F. Wang, C.-P. Luo, Y. Wang, G. Deng and L. Yang, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 8605.
- R. Pal, T. Sarkar and S. Khasnobis, *ARKIVOC*, 2012, **I**, 570.
- Due to this fact all attempts to recycle the Amberlyst-15 catalyst were unsuccessful. A sharp decrease in yield was observed even in the 2nd cycle.



Electronic Supplementary Material (ESI) for Organic & Biomolecular Chemistry.
This journal is © The Royal Society of Chemistry 2016

3-Component Synthesis of α -substituted Sulfonamides via Brønsted Acid-Catalyzed C(sp³)-H Bond Functionalization of 2-Alkylazaarenes

Tamara Beisel, Johannes Kirchner, Tanja Kaehler,[†] Julia Knauer,[†] Yashar Soltani[†] and Georg Manolikakes*

Department of Organic Chemistry and Chemical Biology, Goethe-University Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany

g.manolikakes@chemie.uni-frankfurt.de

Supporting Information

Table of Contents

| | | |
|---|---|----|
| 1 | General Information | 2 |
| 2 | General Procedures..... | 3 |
| 3 | Preparation and Analytical Data of the 3-Component Reaction Products..... | 4 |
| 4 | ¹ H, ¹³ C and ¹⁹ F NMR Spectra | 23 |
| 5 | References | 65 |

1 General Information

Experimental methods. All reactions were performed without any precautions to exclude ambient air or moisture. Thin layer chromatography (TLC) was performed on precoated aluminium sheets (TLC silica gel 60 F₂₅₄). The spots were visualized by ultraviolet light, iodine or Cerium(IV) ammonium molybdate. Flash column chromatography was performed using Silica 60 (0.04–0.063 mm, 230–400 mesh) and the respectively specified solvent mixture. All yields refer to isolated yields of compounds estimated to be >95% pure as determined by ¹H NMR.

Materials. Unless otherwise indicated, all starting materials were purchased from different commercial sources and used without further purification. Solvents for reactions were obtained from commercial suppliers in p.a. purity and used as received. Solvents for flash column chromatography were technical standard. 2,4,6-Triisopropylbenzenesulfonamide, 4-nitrobenzenesulfonamide, 4-fluorobenzenesulfonamide, 4-bromobenzenesulfonamide, 4-*tert*-butylbenzenesulfonamide, naphthalene-2-sulfonamide, thiophene-2-sulfonamide and propane-1-benzenesulfonamide were prepared according to previously reported procedures.^[1]

Analytical Data and Instrumentation:

Melting points. Melting Points are uncorrected.

NMR spectroscopy. Proton nuclear magnetic resonance spectra (¹H NMR) and carbon spectra (¹³C NMR) were recorded at a frequency of 500 MHz (¹H) or 126 MHz (¹³C). Chemical shifts are expressed as parts per million downfield shift on the δ scale and are referenced to the solvent peak (CDCl₃: δ = 7.26 ppm for ¹H, δ = 77.16 ppm for ¹³C). ¹⁹F NMR spectra were recorded proton decoupled at a frequency of 282 MHz. Chemical shifts are quoted in parts per million and are not referenced. Coupling constants (*J*) are quoted in Hz and the observed signal multiplicities are reported as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad and combination of these like dd = doublet of doublets, ddd = doublet of doublets of doublets, dtd = doublet of triplets of doublets.

Mass spectrometry. Mass spectra (MS) were measured using ESI (electrospray ionization) techniques. High resolution mass spectra (HRMS) were measured using MALDI (matrix-assisted laser desorption/ionization) techniques.

Infrared spectroscopy. Infrared spectra (IR) were recorded on a FT-IR (Fourier transform infrared spectroscopy) spectrometer including a diamond universal ATR sampling technique (attenuated total reflectance) from 4000–400 cm⁻¹. The absorption bands were reported in wave numbers (cm⁻¹).

2 General Procedures

TP 1: Typical Procedure for the Sulfonamide Variation

A 10 mL Pyrex[®] culture tube with PTFE lined screw cap was charged with a magnetic stirring bar, sulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol), benzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.06 mL), 2,6-dimethylpyridine (2.5 equiv, 1.25 mmol, 0.15 mL), Amberlyst-15 (10 mg) or (1s)-(+)-10-camphorsulfonic acid (5 mol%, 0.025 mmol, 5.8 mg) and tetrahydrofuran (2.5 M referring to sulfonamide, 0.2 mL) as solvent. Then the tube was closed and the resulting reaction mixture was stirred at 120 °C for 24 h. After cooling to room temperature the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and filtered through a short plug of celite and silica gel. The filter pad was rinsed with additional ethyl acetate and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification of the crude residue by flash column chromatography afforded the analytically pure product.

TP 2: Typical Procedure for the Aryl Aldehyde Variation

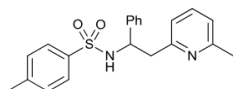
A 10 mL Pyrex[®] culture tube with PTFE lined screw cap was charged with a magnetic stirring bar, *p*-toluenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 85.6 mg), aldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol), 2,6-dimethylpyridine (2.5 equiv, 1.25 mmol, 0.15 mL), Amberlyst-15 (10 mg) or (1s)-(+)-10-camphorsulfonic acid (5 mol%, 0.025 mmol, 5.8 mg) and tetrahydrofuran (2.5 M referring to sulfonamide, 0.2 mL) as solvent. Then the tube was closed and the resulting reaction mixture was stirred at 120 °C for 24 h. After cooling to room temperature the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and filtered through a short plug of celite and silica gel. The filter pad was rinsed with additional ethyl acetate and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification of the crude residue by flash column chromatography afforded the analytically pure product.

TP 3: Typical Procedure for the Alkyl Azaarene Variation

A 10 mL Pyrex[®] culture tube with PTFE lined screw cap was charged with a magnetic stirring bar, *p*-toluenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 85.6 mg), benzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.06 mL), alkyl azaarene (2.5 equiv, 1.25 mmol), Amberlyst-15 (10 mg) or (1s)-(+)-10-camphorsulfonic acid (5 mol%, 0.025 mmol, 5.8 mg) and tetrahydrofuran (2.5 M referring to sulfonamide, 0.2 mL) as solvent. Then the tube was closed and the resulting reaction mixture was stirred at 120 °C for 24 h. After cooling to room temperature the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and filtered through a short plug of celite and silica gel. The filter pad was rinsed with additional ethyl acetate and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification of the crude residue by flash column chromatography afforded the analytically pure product.

3 Preparation and Analytical Data of the 3-Component Reaction Products

4-Methyl-*N*-(2-(6-methylpyridin-2-yl)-1-phenylethyl)benzenesulfonamide (4a).



Prepared from *p*-toluenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 85.6 mg) according to TP 1 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 4:1→7:3→1:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (147 mg, 80%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.7.

m.p.: 99–100 °C.

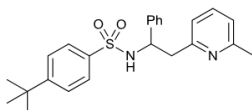
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.54–7.49 (m, 1H), 7.47–7.42 (m, 2H), 7.43–7.36 (m, 1H), 7.21–7.09 (m, 5H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.58 (td, *J* = 6.4, 4.3 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 157.8, 157.1, 142.7, 141.2, 137.7, 137.4, 129.2, 128.33, 127.4, 127.1, 126.9, 121.7, 121.1, 58.2, 43.8, 24.5, 21.6.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₁H₂₂N₂O₂S 366.14; Found 367.12 [M + H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[2]

4-(*tert*-Butyl)-*N*-(2-(6-methylpyridin-2-yl)-1-phenylethyl)benzenesulfonamide (4b).



Prepared from 4-*tert*-butylbenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 106.7 mg) according to TP 1 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 4:1→7:3→1:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (142 mg, 70%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.6.

m.p.: 103–104 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.47–7.43 (m, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25–7.20 (m, 2H), 7.16–7.08 (m, 5H), 7.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.60 (td, *J* = 6.7, 4.0 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.27 (s, 9H).

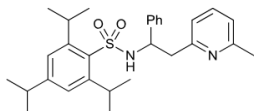
¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 157.82, 157.09, 155.57, 141.07, 137.57, 137.40, 128.28, 127.34, 126.92, 126.90, 125.51, 121.74, 121.00, 58.27, 43.91, 35.05, 31.20, 24.53.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₄H₂₈N₂O₂S 408.19; Found 409.15 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₄H₂₉N₂O₂S 409.1944; Found 409.1943.

IR (ATR): 3256, 1592, 1456, 1316, 1147, 1057, 988, 839, 760, 699, 586, 509.

2,4,6-Triisopropyl-N-(2-(6-methylpyridin-2-yl)-1-phenylethyl)benzenesulfonamide (4c).



Prepared from 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 141.7 mg) according to TP 1 using (1*s*)-(+)-10-camphorsulfonic acid. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 4:1→7:3→1:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (150 mg, 63%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.6.

m.p.: 111–112 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.18–6.93 (m, 8H), 6.70 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.95–4.85 (m, 1H), 4.03 (dt, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 2H), 3.13–2.96 (m, 2H), 2.84 (dt, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H), 1.08 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

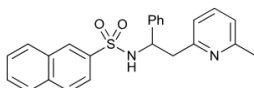
¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 157.8, 157.2, 152.2, 149.8, 141.2, 137.2, 134.6, 128.1, 127.2, 126.8, 123.4, 121.6, 121.2, 57.6, 44.1, 34.3, 29.8, 25.1, 24.9, 24.50, 23.81, 23.77.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₉H₃₈N₂O₂S 478.27; Found 479.25 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₉H₃₉N₂O₂S 479.2727; Found 479.2720.

IR (ATR): 3300, 1592, 1456, 1316, 1232, 1147, 1094, 1058, 988, 839, 760, 699, 525.

N-(2-(6-Methylpyridin-2-yl)-1-phenylethyl)naphthalene-2-sulfonamide (4d).



Prepared from 2-naphthalenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 103.6 mg) according to TP 1 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 4:1→7:3→1:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (159 mg, 79%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.7.

m.p.: 163–164 °C.

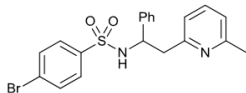
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61–7.51 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.13–7.01 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 157.8, 157.0, 141.0, 137.5, 134.6, 132.1, 129.3, 128.9, 128.5, 128.4, 128.3, 127.8, 127.5, 127.2, 126.9, 122.5, 121.8, 121.1, 58.4, 43.7, 24.5.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₄H₂₂N₂O₂S 402.14; Found 403.06 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₄H₂₃N₂O₂S 403.1475; Found 403.1477.

IR (ATR): 3260, 1593, 1455, 1322, 1150, 1077, 972, 702, 658, 545, 472.

4-Bromo-*N*-(2-(6-methylpyridin-2-yl)-1-phenylethyl)benzenesulfonamide (4e).

Prepared from 4-bromobenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 118.0 mg) according to TP 1 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 4:1→7:3→1:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (151 mg, 70%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.5.

m.p.: 100–101 °C.

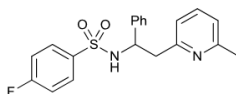
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (s, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.39–7.33 (m, 5H), 7.20–7.09 (m, 6H), 7.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 157.8, 157.0, 140.7, 139.9, 137.6, 131.8, 128.6, 128.4, 127.6, 126.9, 126.8, 121.9, 121.1, 58.4, 43.6, 24.5.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₀H₁₉BrN₂O₂S 430.04; Found 430.99 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₀H₂₀BrN₂O₂S 431.0423; Found 431.0427.

IR (ATR): 3092, 1574, 1458, 1337, 1157, 823, 770, 744, 698, 597, 559, 420.

4-Fluoro-*N*-(2-(6-methylpyridin-2-yl)-1-phenylethyl)benzenesulfonamide (4f).

Prepared from 4-fluorobenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 87.6 mg) according to TP 1 using (1*s*)-(+)-10-camphorsulfonic acid. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 4:1→7:3→1:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (114 mg, 53%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.5.

m.p.: 96–97 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (s, 1H), 7.55–7.49 (m, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.18–7.10 (m, 5H), 7.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.94–6.87 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 164.7 (d, *J* = 253.6 Hz), 157.8, 157.0, 140.7, 137.6, 137.0 (d, *J* = 3.2 Hz), 129.7 (d, *J* = 9.3 Hz), 128.4, 127.6, 127.0, 121.9, 121.1, 115.7 (d, *J* = 22.6 Hz), 58.4, 43.7, 24.5.

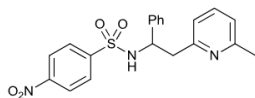
¹⁹F{¹H} NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -106.69 (s).

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₀H₁₉F₂NO₂S 370.12; Found 371.01 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₀H₂₀F₂NO₂S 371.1224; Found 371.1231.

IR (ATR): 3300, 2931, 1592, 1456, 1316, 1146, 1057, 988, 839, 760, 699, 586, 508.

***N*-(2-(6-Methylpyridin-2-yl)-1-phenylethyl)-4-nitrobenzenesulfonamide (4g).**



Prepared from 4-nitrobenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 101.1 mg) according to TP 1 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 4:1→7:3→1:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (131 mg, 66%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.5.

m.p.: 141–142 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (s, 1H), 8.06–8.00 (m, 2H), 7.69–7.60 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.16–7.03 (m, 6H), 6.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H).

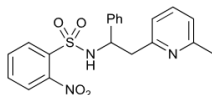
¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 157.8, 156.9, 149.4, 147.0, 140.0, 137.8, 128.4, 128.2, 127.9, 127.1, 123.7, 122.1, 121.2, 58.6, 43.1, 24.5.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₀H₁₉N₃O₄S 397.11; Found 398.04 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₀H₂₀N₃O₄S 398.1169; Found 398.1165.

IR (ATR): 3115, 1526, 1340, 1332, 1164, 856, 740, 701, 683, 602, 560, 530, 464.

***N*-(2-(6-Methylpyridin-2-yl)-1-phenylethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide (4h).**



Prepared from 2-nitrobenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 101.1 mg) according to TP 1 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 4:1→7:3→1:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (155 mg, 78%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.4.

m.p.: 166–167 °C.

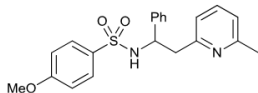
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.50–7.41 (m, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.01–6.85 (m, 6H), 6.62 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 10.7, 5.9 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 14.2, 4.6 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 13.9, 5.9 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 158.4, 156.6, 147.4, 139.9, 137.0, 135.2, 132.5, 132.1, 130.6, 128.0, 127.4, 126.9, 124.6, 121.8, 121.4, 58.7, 43.8, 24.5.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₀H₁₉N₃O₄S 397.11; Found 398.05 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₀H₂₀N₃O₄S 398.1169; Found 398.1165.

IR (ATR): 3018, 1539, 1458, 1366, 1330, 1157, 778, 697, 665, 600, 572, 539.

4-Methoxy-*N*-(2-(6-methylpyridin-2-yl)-1-phenylethyl)benzenesulfonamide (4i).

Prepared from 4-methoxybenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 93.6 mg) according to TP 1 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 4:1→7:3→1:1→1:2) afforded the analytically pure product as colorless solid (129 mg, 67%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.3.

m.p.: 83–84 °C.

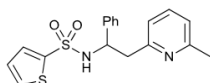
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.52–7.45 (m, 3H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21–7.09 (m, 5H), 7.01 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.74–6.68 (m, 2H), 4.57 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.98 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 162.4, 157.8, 157.0, 141.2, 137.5, 132.4, 129.2, 128.4, 127.4, 126.9, 121.8, 121.1, 113.8, 58.2, 55.6, 43.8, 24.4.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₁H₂₂N₂O₂S 382.14; Found 383.08 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₁H₂₃N₂O₂S 383.1424; Found 383.1420.

IR (ATR): 2928, 1595, 1457, 1331, 1258, 1150, 1093, 1025, 940, 789, 769, 697, 558.

***N*-(2-(6-Methylpyridin-2-yl)-1-phenylethyl)thiophene-2-sulfonamide (4j).**

Prepared from thiophene-2-sulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 81.6 mg) according to TP 1 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 4:1→7:3→1:1) afforded the analytically pure product as yellowish oil (118 mg, 66%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.5.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (s, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.24–7.15 (m, 6H), 7.02 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H).

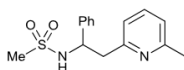
¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 157.8, 157.0, 141.8, 141.0, 137.6, 132.0, 131.4, 128.4, 127.5, 126.9, 126.8, 121.9, 121.1, 58.6, 43.6, 24.5.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₁₈H₁₈N₂O₂S₂ 358.08; Found 359.06 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₉N₂O₂S₂ 359.0883; Found 359.0888.

IR (ATR): 3092, 1595, 1456, 1330, 1225, 1151, 1015, 946, 698, 572, 530.

***N*-(2-(6-Methylpyridin-2-yl)-1-phenylethyl)methanesulfonamide (4k).**



Prepared from methanesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 47.6 mg) according to TP 1 using (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 7:3→1:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (79 mg, 54%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.3.

m.p.: 81–82 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.50 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38–7.32 (m, 4H), 7.30–7.26 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.83 (dd, *J* = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 3.20–3.05 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

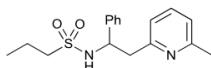
¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 158.0, 157.2, 141.4, 137.6, 128.8, 128.0, 127.1, 122.0, 121.1, 58.3, 43.7, 43.6, 41.9, 24.4.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₁₅H₁₈N₂O₂S 290.11; Found 291.09 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₅H₁₉N₂O₂S 291.1162; Found 291.1165.

IR (ATR): 3299, 2932, 1456, 1304, 1143, 1057, 988, 785, 759, 699, 588, 527, 508.

***N*-(2-(6-Methylpyridin-2-yl)-1-phenylethyl)propane-1-sulfonamide (4l).**



Prepared from *n*-propylsulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 61.6 mg) according to TP 1 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 4:1→7:3→1:1) afforded the analytically pure product as colorless oil (111 mg, 70%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.4.

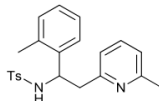
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.36–7.30 (m, 4H), 7.29–7.26 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 3.18–3.04 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.55–2.48 (m, 1H), 2.42–2.32 (m, 1H), 1.69–1.58 (m, 2H), 0.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 158.0, 157.2, 141.6, 137.5, 128.7, 127.9, 127.0, 121.9, 121.1, 58.2, 55.4, 43.9, 24.4, 17.1, 12.9.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₁₇H₂₂N₂O₂S 318.14; Found 319.17 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₇H₂₃N₂O₂S 319.1475; Found 319.1477.

IR (ATR): 3275, 1577, 1456, 1316, 1138, 1061, 953, 763, 700, 562, 511.

4-Methyl-N-(2-(6-methylpyridin-2-yl)-1-(*o*-tolyl)ethyl)benzenesulfonamide (4m).

Prepared from *o*-tolualdehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 2 using (1s)-(+)-10-camphorsulfonic acid. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (172 mg, 90%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.4.

m.p.: 111–112 °C.

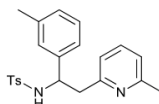
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07–7.00 (m, 5H), 6.98–6.92 (m, 1H), 6.71 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.82 (td, *J* = 6.6, 3.1 Hz, 1H), 2.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.32 (s, 6H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 157.9, 157.2, 142.6, 139.2, 137.6, 137.3, 134.3, 130.3, 129.2, 127.09, 127.06, 127.0, 126.1, 121.7, 120.8, 54.5, 43.0, 24.6, 21.5, 19.2.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₂H₂₄N₂O₂S 380.16; Found 381.16 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₂H₂₅N₂O₂S 381.1631; Found 381.1634.

IR (ATR): 3212, 2965, 2922, 1596, 1460, 1330, 1157, 1089, 1050, 940, 819, 765, 565.

4-Methyl-N-(2-(6-methylpyridin-2-yl)-1-(*m*-tolyl)ethyl)benzenesulfonamide (4n).

Prepared from *m*-tolualdehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 2 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (140 mg, 74%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.4.

m.p.: 89–90 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (dd, *J* = 16.9, 8.0 Hz, 4H), 7.06 (dd, *J* = 14.7, 7.6 Hz, 3H), 7.02–6.92 (m, 4H), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.96–2.91 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

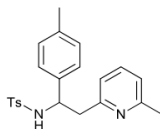
¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 157.9, 157.2, 142.6, 141.0, 137.82, 137.76, 137.3, 129.1, 128.2, 128.1, 127.6, 127.1, 124.0, 121.6, 121.0, 58.2, 44.0, 24.5, 21.5, 21.4.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₂H₂₄N₂O₂S 380.16; Found 381.15 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₂H₂₅N₂O₂S 381.1631; Found 381.1627.

IR (ATR): 3181, 2976, 2921, 1597, 1459, 1329, 1157, 1091, 1054, 942, 698, 546.

4-Methyl-N-(2-(6-methylpyridin-2-yl)-1-(*p*-tolyl)ethyl)benzenesulfonamide (4o).



Prepared from *p*-tolualdehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 2 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (127 mg, 67%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.4.

m.p.: 128–129 °C.

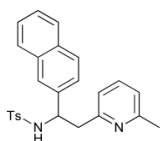
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 4H), 7.03–6.93 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 4.56–4.49 (m, 1H), 3.10–2.91 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 157.8, 157.2, 142.6, 138.3, 137.7, 137.3, 137.0, 129.2, 129.0, 127.2, 126.8, 121.6, 121.0, 58.0, 44.0, 24.6, 21.6, 21.2.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₂H₂₄N₂O₂S 380.16; Found 381.16 [M + H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.³

4-Methyl-N-(2-(6-methylpyridin-2-yl)-1-(naphthalen-2-yl)ethyl)benzenesulfonamide (4p).



Prepared from 2-naphthaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 93.7 mg) according to TP 2 using (1*s*)-(+)-10-camphorsulfonic acid. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (151 mg, 73%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.4.

m.p.: 148–149 °C.

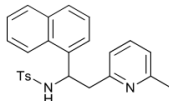
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.69–7.65 (m, 1H), 7.60–7.53 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.39–7.31 (m, 5H), 7.22 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.70 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 3.14–2.95 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 157.8, 156.9, 142.7, 138.3, 137.7, 133.2, 132.9, 129.1, 128.1, 128.0, 127.6, 127.1, 126.0, 125.9, 124.8, 121.9, 121.2, 58.4, 43.6, 24.4, 21.4.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₅H₂₄N₂O₂S 416.16; Found 417.13 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₅H₂₅N₂O₂S 417.1631; Found 417.1630.

IR (ATR): 2989, 1597, 1461, 1330, 1156, 1090, 1043, 939, 807, 700, 545.

4-Methyl-N-(2-(6-methylpyridin-2-yl)-1-(naphthalen-1-yl)ethyl)benzenesulfonamide (4q).

Prepared from 1-naphthaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.08 mL) according to TP 2 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (165 mg, 79%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.5.

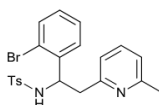
m.p.: 102–103 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84–7.81 (m, 1H), 7.66 (t, *J* = 9.9 Hz, 2H), 7.53–7.38 (m, 6H), 7.26–7.23 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.41 (dd, *J* = 9.5, 5.9 Hz, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 157.8, 157.0, 142.7, 137.5, 137.3, 136.4, 133.9, 130.2, 129.2, 129.1, 127.9, 127.1, 126.3, 125.5, 125.4, 125.2, 122.4, 121.9, 121.0, 54.7, 42.9, 24.4, 21.2.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₅H₂₄N₂O₂S 416.16; Found 417.14 [M + H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.³

N-(1-(2-Bromophenyl)-2-(6-methylpyridin-2-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4r).

Prepared from 2-bromobenzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 2 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (166 mg, 75%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.4.

m.p.: 140–141 °C.

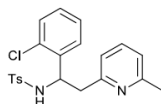
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 3H), 7.42 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.09–7.04 (m, 3H), 7.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.85 (dt, *J* = 7.1, 3.3 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 14.0, 3.6 Hz, 1H), 2.92–2.73 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 157.6, 156.6, 142.9, 140.3, 137.6, 136.7, 132.7, 129.3, 129.1, 128.9, 127.6, 127.2, 122.1, 121.9, 120.9, 57.4, 41.8, 24.4, 21.6.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₁H₂₁BrN₂O₂S 444.05; Found 445.06 [M + H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.³

***N*-(1-(2-Chlorophenyl)-2-(6-methylpyridin-2-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4s).**



Prepared from 2-chlorobenzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 2 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (154 mg, 77%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.4.

m.p.: 132–133 °C.

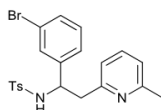
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (dd, *J* = 7.2, 1.9 Hz, 2H), 7.28 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.15–7.09 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.96–4.89 (m, 1H), 3.00 (dd, *J* = 13.9, 3.6 Hz, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 157.6, 156.6, 142.9, 138.8, 137.7, 136.9, 131.8, 129.4, 129.3, 128.9, 128.5, 127.1, 127.0, 122.0, 121.1, 55.0, 41.6, 24.4, 21.6.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₁H₂₁ClN₂O₂S 400.10; Found 401.08 [M + H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.³

***N*-(1-(3-Bromophenyl)-2-(6-methylpyridin-2-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4t).**



Prepared from 3-bromobenzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 2 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (127 mg, 91%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.4.

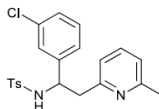
m.p.: 92–93 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 15.2, 7.9 Hz, 3H), 7.26–7.24 (m, 1H), 7.20 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.09–7.00 (m, 4H), 6.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 2.97–2.87 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 158.0, 156.7, 143.4, 143.0, 137.5, 137.4, 130.4, 130.1, 129.9, 129.3, 127.1, 125.7, 122.4, 121.9, 121.0, 57.7, 43.6, 24.6, 21.6.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₁H₂₁BrN₂O₂S 444.05; Found 445.06 [M + H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.³

***N*-(1-(3-Chlorophenyl)-2-(6-methylpyridin-2-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4u).**

Prepared from 3-chlorobenzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 2 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless oil (164 mg, 82%).

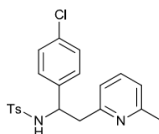
R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.5.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.66 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.47–7.41 (m, 3H), 7.12–7.06 (m, 6H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.56 (td, *J* = 6.4, 4.1 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 157.8, 156.5, 143.1, 143.0, 137.7, 137.5, 134.2, 129.6, 129.3, 127.5, 127.2, 127.1, 125.2, 122.0, 121.2, 57.7, 43.4, 24.4, 21.6.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₁H₂₁ClN₂O₂S 400.10; Found 401.08 [M + H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.³

***N*-(1-(4-Chlorophenyl)-2-(6-methylpyridin-2-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4v).**

Prepared from 4-chlorobenzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 84.3 mg) according to TP 2 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (152 mg, 76%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.5.

m.p.: 149–150 °C.

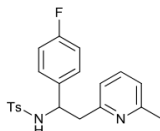
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 7.14–7.06 (m, 6H), 7.06–7.02 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.56 (dt, *J* = 10.2, 4.9 Hz, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 157.8, 156.5, 143.0, 139.7, 137.7, 137.6, 133.2, 129.3, 128.5, 128.3, 127.1, 122.1, 121.3, 57.6, 43.3, 24.3, 21.6.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₁H₂₁ClN₂O₂S 400.10; Found 401.08 [M + H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.³

***N*-(1-(4-Fluorophenyl)-2-(6-methylpyridin-2-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4w).**



Prepared from 4-fluorobenzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.06 mL) according to TP 2 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (166 mg, 86%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.4.

m.p.: 104–105 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.47–7.39 (m, 3H), 7.17–7.11 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.88–6.82 (m, 2H), 6.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 10.5, 6.4 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 162.08 (d, *J* = 245.5 Hz), 157.8, 156.8, 142.89, 137.64, 137.60, 137.0 (d, *J* = 3.0 Hz), 129.3, 128.50 (d, *J* = 8.1 Hz), 127.1, 121.9, 121.1, 115.1 (d, *J* = 21.5 Hz), 57.5, 43.7, 24.4, 21.5.

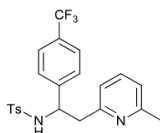
¹⁹F{¹H} NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -115.45 (s).

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₁H₂₁N₂O₂S 384.13; Found 385.12 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₁H₂₂N₂O₂S 385.1309; Found 385.1375.

IR (ATR): 2975, 1596, 1511, 1331, 1223, 1159, 1050, 919, 814, 689, 564.

4-Methyl-*N*-(2-(6-methylpyridin-2-yl)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)benzenesulfonamide (4x).



Prepared from 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.08 mL) according to TP 2 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (180 mg, 83%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.4.

m.p.: 119–120 °C.

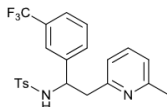
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 11.8, 8.2 Hz, 4H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 6.77 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 10.6, 6.3 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 157.8, 156.4, 145.0, 143.0, 137.9, 137.5, 129.6 (q, *J* = 32.3 Hz), 129.3, 127.4, 127.1, 125.3 (q, *J* = 3.8 Hz), 124.2 (q, *J* = 272.0 Hz), 122.2, 121.2, 57.8, 43.1, 24.3, 21.5.

¹⁹F{¹H} NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -62.52 (s).

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₂H₂₁F₃N₂O₂S 434.13; Found 435.10 [M + H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.³

4-Methyl-N-(2-(6-methylpyridin-2-yl)-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)benzenesulfonamide (4y).

Prepared from 3-(trifluoromethyl)benzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.08 mL) according to TP 2 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (159 mg, 73%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.4.

m.p.: 95–96 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (s, 1H), 7.46–7.37 (m, 5H), 7.33–7.28 (m, 2H), 7.08–7.01 (m, 3H), 6.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.71–4.66 (m, 1H), 3.03–2.90 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

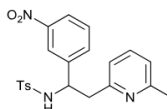
¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 158.0, 156.5, 143.1, 142.1, 137.5, 130.6 (q, $J = 32.2$ Hz), 130.48, 130.47, 129.3, 128.8, 127.0, 124.2 (q, $J = 3.8$ Hz), 124.0 (q, $J = 272.4$ Hz), 123.8 (q, $J = 3.9$ Hz), 121.9, 121.0, 57.8, 43.5, 24.5, 21.5.

¹⁹F{¹H} NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -62.68 (s).

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₂H₂₁F₃N₂O₂S 434.13; Found 435.18 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₂H₂₂F₃N₂O₂S 435.1349; Found 435.1352.

IR (ATR): 3260, 2980, 1592, 1454, 1324, 1157, 1115, 1043, 915, 699, 673, 553.

4-Methyl-N-(2-(6-methylpyridin-2-yl)-1-(3-nitrophenyl)ethyl)benzenesulfonamide (4z).

Prepared from 3-nitrobenzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 90.7 mg) according to TP 2 using (1*s*)-(+)-10-camphorsulfonic acid. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (178 mg, 86%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.3.

m.p.: 117–118 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.02–7.99 (m, 1H), 7.93 (t, $J = 1.9$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.51–7.42 (m, 3H), 7.38 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.70 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

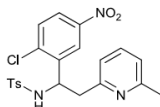
¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 157.9, 156.0, 148.2, 143.3, 143.2, 138.0, 137.4, 133.3, 129.43, 129.41, 127.0, 122.5, 122.3, 122.1, 121.3, 57.5, 42.9, 24.3, 21.5.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₁H₂₁N₃O₄S 411.13; Found 412.10 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₁H₂₂N₃O₄S 412.1326; Found 412.1321.

IR (ATR): 2976, 1596, 1527, 1347, 1304, 1148, 1088, 801, 661, 564.

***N*-(1-(2-Chloro-5-nitrophenyl)-2-(6-methylpyridin-2-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4aa).**



Prepared from 2-chloro-3-nitrobenzaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 111.3 mg) according to TP 2 using (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (183 mg, 82%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.3.

m.p.: 155–156 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 8.3, 3.2 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 14.4, 3.7 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 14.4, 8.5 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

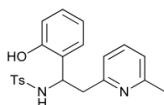
¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 158.1, 156.0, 146.6, 143.4, 140.5, 138.6, 137.6, 137.0, 130.4, 129.5, 127.0, 124.5, 123.1, 122.1, 120.9, 54.5, 40.8, 24.6, 21.5.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₁H₂₀ClN₃O₄S 445.09; Found 446.09 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₁H₂₁ClN₃O₄S 446.0936; Found 446.0932.

IR (ATR): 2977, 1576, 1523, 1347, 1149, 939, 812, 662, 562.

***N*-(1-(2-Hydroxyphenyl)-2-(6-methylpyridin-2-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4ab).**



Prepared from salicylaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.06 mL) according to TP 2 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (152 mg, 80%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.2.

m.p.: 71–72 °C.

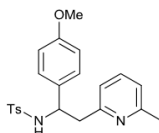
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.89 (td, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 16.3, 7.9 Hz, 2H), 4.69 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 14.3, 8.2 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 14.3, 6.9 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 157.6, 156.8, 154.9, 142.7, 138.2, 137.4, 129.1, 128.7, 128.5, 126.9, 125.7, 122.2, 121.5, 119.1, 116.1, 57.9, 42.7, 23.3, 21.5.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₁H₂₂N₂O₃S 382.14; Found 383.14 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₁H₂₃N₂O₃S 383.1424; Found 383.1418.

IR (ATR): 3299, 2959, 1596, 1458, 1328, 1246, 1152, 1057, 748, 663, 545.

***N*-(1-(4-Methoxyphenyl)-2-(6-methylpyridin-2-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4ac).**

Prepared from *p*-anisaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 2 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (160 mg, 81%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.3.

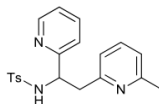
m.p.: 126–127 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.50–7.30 (m, 4H), 7.15–7.02 (m, 4H), 7.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.72–6.67 (m, 2H), 4.56–4.48 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.05–2.87 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 158.9, 157.8, 157.2, 142.6, 137.8, 137.4, 133.4, 129.2, 128.0, 127.1, 121.7, 121.1, 113.7, 57.7, 55.3, 43.9, 24.5, 21.5.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₂H₂₄N₂O₃S 396.15; Found 397.12 [M + H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.³

4-Methyl-*N*-(2-(6-methylpyridin-2-yl)-1-(pyridin-2-yl)ethyl)benzenesulfonamide (4ad).

Prepared from 2-pyridinecarboxaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.06 mL) according to TP 2 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (117 mg, 63%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:2): 0.2.

m.p.: 122–123 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.45 (dd, *J* = 4.8, 0.7 Hz, 1H), 7.54–7.49 (m, 3H), 7.36–7.27 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.10–7.05 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.11–2.99 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

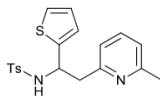
¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 160.2, 157.7, 156.8, 148.9, 142.9, 137.1, 137.0, 136.6, 129.4, 127.2, 122.3, 121.8, 121.5, 121.2, 58.8, 42.9, 24.5, 21.6.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₀H₂₁N₃O₂S 367.14; Found 368.18 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₀H₂₂N₃O₂S 368.1427; Found 368.1433.

IR (ATR): 3088, 2974, 1595, 1450, 1325, 1157, 1064, 952, 789, 661, 545.

4-Methyl-*N*-(2-(6-methylpyridin-2-yl)-1-(thiophen-2-yl)ethyl)benzenesulfonamide (4ae).



Prepared from 2-thiophenecarboxaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.06 mL) according to TP 2 using (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (123 mg, 66%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:2): 0.7.

m.p.: 94–96 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.83–6.75 (m, 3H), 5.02–4.96 (m, 1H), 3.16–3.01 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

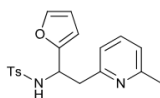
¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 157.8, 156.8, 145.2, 142.8, 138.0, 137.3, 129.3, 127.1, 126.4, 125.1, 124.8, 121.8, 121.4, 53.8, 43.5, 24.5, 21.6.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₁₉H₂₀N₂O₂S₂ 372.10; Found 373.13 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₉H₂₁N₂O₂S₂ 373.1039; Found 373.1045.

IR (ATR): 3261, 2979, 1594, 1456, 1319, 1151, 1052, 958, 809, 664, 544.

***N*-(1-(Furan-2-yl)-2-(6-methylpyridin-2-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4af).**



Prepared from 2-furaldehyde (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.05 mL) according to TP 2 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (121 mg, 67%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:2): 0.7.

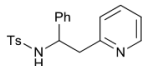
m.p.: 100–101 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.19–7.10 (m, 4H), 6.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.78 (dd, *J* = 7.0, 4.8 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 14.2, 4.6 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 157.8, 156.8, 153.5, 142.9, 141.8, 137.8, 137.2, 129.4, 127.1, 121.6, 121.0, 110.2, 107.4, 51.8, 40.6, 24.5, 21.6.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₁₉H₂₀N₂O₃S 356.12; Found 357.16 [M + H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.²

4-Methyl-*N*-(1-phenyl-2-(pyridin-2-yl)ethyl)benzenesulfonamide (4ag).

Prepared from 2-picoline (2.5 equiv, 1.25 mmol, 0.12 mL) according to TP 3 using (1*s*)-(+)-10-camphorsulfonic acid. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 4:1→7:3→1:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (104 mg, 59%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.4.

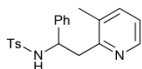
m.p.: 119–120 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.50 (dd, *J* = 4.8, 0.7 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 7.22 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.19–7.10 (m, 6H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.66 (dt, *J* = 7.4, 5.1 Hz, 1H), 3.07–2.99 (m, 2H), 2.34 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 157.7, 148.9, 142.8, 141.0, 137.7, 137.1, 129.3, 128.3, 127.4, 127.2, 126.8, 124.2, 122.1, 57.9, 44.0, 21.6.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₀H₂₀N₂O₂S 352.12; Found 353.12 [M + H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.²

4-Methyl-*N*-(2-(3-methylpyridin-2-yl)-1-phenylethyl)benzenesulfonamide (4ai).

Prepared from 2,3-lutidine (2.5 equiv, 1.25 mmol, 0.14 mL) according to TP 3 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 4:1→7:3→1:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (89 mg, 48%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.5.

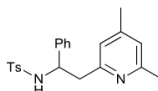
m.p.: 109–110 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.35 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.20–7.12 (m, 5H), 7.10–7.03 (m, 3H), 4.62 (dd, *J* = 11.0, 6.1 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 156.1, 146.3, 142.7, 141.3, 138.4, 137.7, 132.1, 129.3, 128.3, 127.4, 127.1, 126.7, 122.2, 57.0, 40.5, 21.6, 18.6.

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₁H₂₂N₂O₂S 366.14; Found 367.11 [M + H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.³

***N*-(2-(4,6-Dimethylpyridin-2-yl)-1-phenylethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4aj).**

Prepared from 2,4,6-collidine (2.5 equiv, 1.25 mmol, 0.17 mL) according to TP 3 using (1*s*)-(+)-10-camphorsulfonic acid. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 4:1→7:3→1:1) afforded the analytically pure product as yellowish oil (117 mg, 62%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.5.

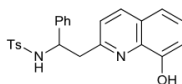
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23–7.15 (m, 5H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.51 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 157.5, 156.8, 148.6, 142.6, 141.4, 137.7, 129.2, 128.3, 127.4, 127.1, 126.9, 122.7, 122.1, 58.4, 43.7, 24.2, 21.6, 21.0.

MS (ESI) m/z : Calcd for C₂₂H₂₄N₂O₂S 380.16; Found 381.11 [M + H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.³

N-(2-(8-Hydroxyquinolin-2-yl)-1-phenylethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (4ak).



Prepared from 8-hydroxyquinoline (2.5 equiv, 1.25 mmol, 198.0 mg) according to TP 3 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 4:1→7:3→1:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (120 mg, 57%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.4.

m.p.: 129–130 °C.

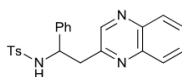
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.26–7.13 (m, 7H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.88 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 155.6, 152.0, 143.0, 141.2, 137.6, 137.0, 129.2, 128.7, 127.8, 127.6, 127.3, 126.8, 126.6, 126.0, 122.7, 117.8, 110.8, 57.8, 45.7, 21.5.

MS (ESI) m/z : Calcd for C₂₄H₂₂N₂O₃S 418.14; Found 419.06 [M + H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.³

4-Methyl-*N*-(1-phenyl-2-(quinoxalin-2-yl)ethyl)benzenesulfonamide (4al).



Prepared from 2-methylquinoxaline (2.5 equiv, 1.25 mmol, 0.16 mL) according to TP 3 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 4:1→7:3→1:1→1:2) afforded the analytically pure product as colorless solid (51 mg, 25%).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.4.

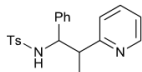
m.p.: 131–132 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.44 (s, 1H), 8.05 (td, J = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.79 (dtd, J = 15.0, 7.0, 1.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26–7.18 (m, 5H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 7.8, 5.5 Hz, 1H), 3.37–3.22 (m, 2H), 2.23 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 152.9, 145.7, 143.0, 141.64, 141.55, 140.7, 137.1, 130.6, 129.9, 129.4, 129.3, 129.1, 128.8, 127.9, 126.9, 126.6, 57.7, 42.5, 21.5.

MS (ESI) m/z : Calcd for C₂₃H₂₁N₃O₂S 403.14; Found 404.06 [M + H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.³

4-Methyl-N-(1-phenyl-2-(pyridin-2-yl)propyl)benzenesulfonamide (4an).

Prepared from 2-ethylpyridine (2.5 equiv, 1.25 mmol, 0.14 mL) according to TP 3 using Amberlyst-15. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 4:1→7:3→1:1) afforded the analytically pure product as colorless oil (177 mg, 97%, mixture of diastereomers, d.r. = 2.4:1).

R_f (*n*-hexane/EtOAc 1:1): 0.6.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.54–8.50 (m, 1.41H), 7.51–7.41 (m, 4.23H), 7.22–6.96 (m, 9.81H), 6.92–6.85 (m, 2.82H), 6.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.41H), 4.59 (t, *J* = 6.0 Hz, 0.41H), 4.51 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.24–3.17 (m, 1H), 3.13–3.07 (m, 0.41H), 2.32 (s, 1.23H), 2.31 (s, 3H), 1.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.23H), 1.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).
(mixture of diastereomers; peaks not assignend to individual diastereomers)

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 162.2, 161.9, 142.7, 142.5, 141.0, 139.0, 138.4, 137.5, 136.9, 136.8, 129.22, 129.18, 128.2, 128.0, 127.8, 127.6, 127.2, 127.1, 127.03, 126.95, 126.8, 126.4, 123.6, 122.6, 122.11, 122.06, 62.7, 62.3, 47.0, 45.8, 21.5, 19.4, 19.0, 15.2.
(mixture of diastereomers; peaks not assignend to individual diastereomers)

MS (ESI) *m/z*: Calcd for C₂₁H₂₂N₂O₂S 366.14; Found 367.10 [M + H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.²

Anmerkung: Die ¹H-, ¹³C- und ¹⁹F-NMR-Spektren sind der online verfügbaren ‚Supporting Information‘ zu entnehmen.

5 References

- [1] For synthesis of the sulfonamides, see: a) Y. A. Aizina, I. B. Rozentsveig, G. G. Levkovskaya, A. N. Mirskova, *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 1334; b) T. Hayashi, M. Kawai, N. Tokunaga, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6125; c) A. R. Katritzky, S. Hanci, N. K. Meher, *ARKIVOC* **2009**, *iv*, 115.
- [2] H. Komai, T. Yoshino, S. Matsunaga, M. Kanai, *Synthesis* **2012**, *44*, 2185.
- [3] B. Qian, S. Guo, J. Shao, Q. Zhu, L. Yang, C. Xia, H. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3650.

Anhang E

Experimenteller Teil

– zu den bisher unveröffentlichten
Ergebnissen

(aus Kapitel 3.2)

Experimental Part
 – of the unpublished results
 (in chapter 3.2)

Table of Contents

| | | |
|---|---|----|
| 1 | General Information | 2 |
| 2 | General Procedures..... | 3 |
| 3 | Preparation and Analytical Data of the 3-Component Reaction Products..... | 4 |
| 4 | Removal of the Amine pbf Group | 19 |
| 5 | ¹ H, ¹³ C{ ¹ H} and ¹⁹ F{ ¹ H} NMR Spectra | 21 |
| 6 | HPLC Chromatograms | 60 |
| 7 | References | 94 |

1 General Information

Experimental methods. All reactions were performed without any precautions to exclude ambient air or moisture. Thin layer chromatography (TLC) was performed on precoated aluminium sheets (TLC silica gel 60 F₂₅₄). The spots were visualized by ultraviolet light, iodine or Cerium(IV) ammonium molybdate. Flash column chromatography was performed using Silica 60 (0.04–0.063 mm, 230–400 mesh) and the respectively specified solvent mixture. All yields refer to isolated yields of compounds estimated to be > 95% pure as determined by ¹H NMR.

Materials. Unless commented, all starting materials were purchased from different commercial sources and used without further purification. Solvents for reactions and HPLC analysis were obtained from commercial suppliers in p.a. purity and used as received. Solvents for flash column chromatography were technical standard. The chiral ligand was synthesized according to known literature procedures.^[1] Methanesulfonamide, propane-1-sulfonamide, 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonamide, 4-nitrobenzenesulfonamide, 4-fluorobenzenesulfonamide, 4-methoxybenzenesulfonamide, 4-bromobenzenesulfonamide, 4-*tert*-butylbenzenesulfonamide, naphthalene-2-sulfonamide, thiophene-2-sulfonamide, 2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonamide, methyl glyoxylate, *iso*-propyl glyoxylate, benzyl glyoxylate, *o*-tolylboronic acid, *p*-tolylboronic acid, mesitylboronic acid, 4-methoxyphenylboronic acid, 4-fluorophenylboronic acid, 4-bromophenylboronic acid, 4-chlorophenylboronic acid, 3-chlorophenylboronic acid, 2-chlorophenylboronic acid and 3-(trifluoro)phenylboronic acid were prepared according to previously reported procedures.^[2–4] Racemic products for chiral HPLC analysis were prepared according to the same typical procedures reported for the enantioselective 3-component reactions by utilizing the corresponding sulfonamide (0.5 mmol), aldehyde (0.6 mmol) and arylboronic acids (2.3 mmol) in the presence of Pd(TFA)₂ (10 mol%) and 2,2'-bipyridine (12 mol%) in nitromethane (2.0 mL) at 60 °C for 24–64 h.

Absolute configuration. The absolute configuration of the chiral 3-component reaction product was determined by comparison of the optical rotation with reported values.^[5]

Analytical Data and Instrumentation:

Melting points. Melting Points are uncorrected.

NMR spectroscopy. Proton nuclear magnetic resonance spectra (¹H NMR) and carbon spectra (¹³C NMR) were recorded at a frequency of 500 MHz (¹H) or 126 MHz (¹³C). Chemical shifts are expressed as parts per million downfield shift on the δ scale and are referenced to the solvent peak (CDCl₃: δ = 7.26 ppm for ¹H, δ = 77.16 ppm for ¹³C). ¹⁹F NMR spectra were recorded proton decoupled at a frequency of 282 MHz. Chemical shifts are quoted in parts per million and are not referenced. Coupling constants (*J*) are quoted in Hz and the observed signal multiplicities are reported as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet and combination of these like dd = doublet of doublets, ddd = doublet of doublets of doublets, dt = doublet of triplets, dq = doublet of quartet.

Mass spectrometry. Mass spectra (MS) were measured using ESI (electrospray ionization) techniques. High resolution mass spectra (HRMS) were measured using MALDI (matrix-assisted laser desorption/ionization) techniques.

Infrared spectroscopy. Infrared spectra (IR) were recorded on a FT-IR (Fourier transform infrared spectroscopy) spectrometer including a diamond universal ATR sampling technique (attenuated total reflectance) from 4000–400 cm⁻¹. The absorption bands were reported in wave numbers (cm⁻¹).

Optical rotations. Rotation values (α) were measured with a digital polarimeter, equipped with a sodium lamp source (589 nm), at 20 °C in a 10 cm cell and the indicated solvent. The specific rotation values are reported as $[\alpha]_D^{20}$ (mass concentration (*c*) in g*100 mL⁻¹, solvent) and are quoted in deg*mL*dm⁻¹*g⁻¹.

Analytical chiral HPLC. Enantiomeric ratios (e.r.) and accordingly enantiomeric excesses (e.e.) were determined by normal phase high performance liquid chromatographic (HPLC) analysis with a Waters™ system (Programmable Solvent Delivery Module Model 590 and Absorbance Detector Model 440 → visualization at 254 nm) and the use of a Chiralpak® IA, Chiralcel® OD-H or OJ-H as chiral column (4.6 mm x 25 cm) obtained from Daicel Chemical Industries, Ltd. Elution conditions for specific compounds are reported below.

2 General Procedures

TP 1: Typical Procedure for the Sulfonamide Variation

A 10 mL screw cap glass vial was charged with a magnetic stirring bar, sulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol), ethylglyoxalate (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.12 mL), phenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 140.2 mg), Pd(TFA)₂ (10 mol%, 0.05 mmol, 16.6 mg), **L1** (15 mol%, 0.075 mmol, 0.3 M in nitromethane, 250 μL) and nitromethane (0.25 M referring to sulfonamide, 2 mL) as solvent. Then the vial was closed with a teflon lined screw cap and the resulting reaction mixture was stirred at 40 °C for 64 h. After cooling to room temperature the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and filtered through a short plug of celite and silica gel. The filter pad was rinsed with additional ethyl acetate and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification of the crude residue by flash column chromatography afforded the analytically pure product.

TP 2: Typical Procedure for the Glyoxalate Variation

A 10 mL screw cap glass vial was charged with a magnetic stirring bar, *p*-toluenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 85.6 mg), glyoxalate (1.2 equiv, 0.6 mmol), phenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 140.2 mg), Pd(TFA)₂ (10 mol%, 0.05 mmol, 16.6 mg), **L1** (15 mol%, 0.075 mmol, 0.3 M in nitromethane, 250 μL) and nitromethane (0.25 M referring to amide, 2 mL) as solvent. Then the vial was closed with a teflon lined screw cap and the resulting reaction mixture was stirred at 40 °C for 64 h. After cooling to room temperature the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and filtered through a short plug of celite and silica gel. The filter pad was rinsed with additional ethyl acetate and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification of the crude residue by flash column chromatography afforded the analytically pure product.

TP 3: Typical Procedure for the Arylboronic Acid Variation

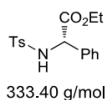
A 10 mL screw cap glass vial was charged with a magnetic stirring bar, *p*-toluenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 85.6 mg), ethyl glyoxalate (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.12 mL), arylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol), Pd(TFA)₂ (10 mol%, 0.05 mmol, 16.6 mg), **L1** (15 mol%, 0.075 mmol, 0.3 M in nitromethane, 250 μL) and nitromethane (0.25 M referring to amide, 2 mL) as solvent. Then the vial was closed with a teflon lined screw cap and the resulting reaction mixture was stirred at 40 °C for 64 h. After cooling to room temperature the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and filtered through a short plug of celite and silica gel. The filter pad was rinsed with additional ethyl acetate and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification of the crude residue by flash column chromatography afforded the analytically pure product.

TP 4: Typical Procedure for the Removal of the Amine pbf Group

2,2,4,6,7-Pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran- (pbf) protected sulfonamide was deprotected to (*S*)-phenylglycine-derivate following a procedure from Carpino *et al.*^[6] Therefore pbf-protected sulfonamide (1.0 equiv) was treated with TFA/DMS-solution (9:1, 245 equiv) and stirred for 2 h at room temperature. The solution was concentrated under an oil-pump vacuum and redissolved in about 5 mL water. The aqueous layer was washed with diethylether (3x 10 mL) and concentrated under reduced pressure using a lyophilizer affording the analytically pure product.

3 Preparation and Analytical Data of the 3-Component Reaction Products

(S)-Ethyl 2-(4-methylphenylsulfonamido)-2-phenylacetate (4a).



Prepared from *p*-toluenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 85.6 mg) according to TP 1. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (136 mg, 82%).

$[\alpha]_D^{20} = +103.2$ (*c* 0.8, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 1:1, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 9.2$ min and $t_R(\text{major}) = 14.3$ min].

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

m.p.: 89–90 °C.

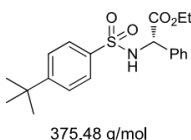
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.65–7.60 (m, 2H), 7.27–7.26 (m, 1H), 7.26–7.19 (m, 6H), 5.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.08–3.94 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.2, 143.7, 137.1, 135.5, 129.6, 129.0, 128.6, 127.3, 127.2, 62.4, 59.5, 21.6, 14.0.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₇H₁₉NO₄S 333.10, found 334.06 [M+H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[7]

(S)-Ethyl 2-(4-(*tert*-butyl)phenylsulfonamido)-2-phenylacetate (4b).



Prepared from 4-*tert*-butylbenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 106.7 mg) according to TP 1. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (150 mg, 80%).

$[\alpha]_D^{20} = +88.8$ (*c* 0.7, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 1:1, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 7.8$ min and $t_R(\text{major}) = 12.2$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 7:3): 0.72.

m.p.: 102–103 °C.

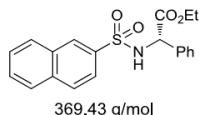
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.75–7.53 (m, 2H), 7.49–7.34 (m, 2H), 7.25–7.17 (m, 5H), 5.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.07–3.90 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.2, 156.6, 136.9, 135.4, 128.9, 128.6, 127.2, 127.2, 126.0, 62.3, 59.5, 35.2, 31.2, 14.0.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₀H₂₅NO₄S 375.15, found 376.16 [M+H]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for C₂₀H₂₅NO₄SNa 398.13965 [M+Na]⁺, found 398.13952.

IR (ATR): 3261, 2967, 1716, 1260, 1169, 632, 595, 556.

(S)-Ethyl 2-(naphthalene-2-sulfonamido)-2-phenylacetate (4c).


Prepared from naphthalene-2-sulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 103.6 mg) according to TP 1. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (125 mg, 68%).

$[\alpha]_D^{20} = +94.1$ (*c* 0.7, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel® OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 1:1, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 11.8$ min and $t_R(\text{major}) = 13.7$ min].

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

m.p.: 158–159 °C.

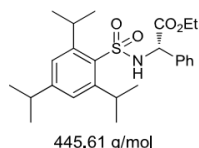
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H), 7.65 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.58–7.48 (m, 2H), 7.18–7.03 (m, 5H), 5.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.87–3.77 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.1, 136.8, 135.3, 134.9, 132.1, 129.43, 129.35, 129.0, 128.84, 128.78, 128.7, 127.9, 127.6, 127.2, 122.4, 62.4, 59.6, 13.8.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₀H₁₉NO₄S 369.10, found 370.11 [M+H]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for C₂₀H₁₉NO₄SNa 392.09270 [M+Na]⁺, found 392.09251.

IR (ATR): 3270, 1738, 1156, 1098, 751, 664, 547, 487.

(S)-Ethyl 2-phenyl-2-(2,4,6-triisopropylphenylsulfonamido)acetate (4d).


Prepared from 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 141.7 mg) according to TP 1. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless viscous oil (157 mg, 70%).

$[\alpha]_D^{20} = +60.5$ (*c* 0.8, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel® IA column, *n*-hexane/ethanol = 9:1, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 7.8$ min and $t_R(\text{major}) = 9.8$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 7:3): 0.88.

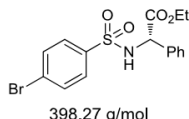
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.24–7.19 (m, 5H), 7.09 (s, 2H), 5.66 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.14–4.01 (m, 4H), 2.87 (dt, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.24–1.20 (m, 18H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.6, 153.1, 150.4, 135.9, 132.8, 128.8, 128.6, 127.3, 123.8, 62.4, 59.1, 34.3, 30.0, 25.0, 24.9, 23.7, 23.7, 14.0.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₅H₃₅NO₄S 445.23, found 444.22 [M-H]⁻.

HRMS (MALDI): calc. for C₂₅H₃₅NO₄SNa 468.2179 [M+Na]⁺, found 468.21702.

IR (ATR): 3299, 2961, 1736, 1326, 1256, 1156, 1101, 696, 659, 535.

(S)-Ethyl 2-(4-bromophenylsulfonamido)-2-phenylacetate (4e).

Prepared from 4-bromobenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 118.0 mg) according to TP 1. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (153 mg, 65%).

$[\alpha]_D^{20} = +78.5$ (*c* 0.8, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel® OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 4:1, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 16.8$ min and $t_R(\text{major}) = 30.9$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 7:3): 0.72.

m.p.: 106–107 °C.

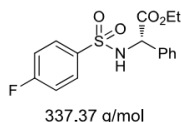
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.57–7.47 (m, 4H), 7.30–7.26 (m, 1H), 7.26–7.23 (m, 2H), 7.21–7.17 (m, 2H), 5.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.13–3.99 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.0, 139.3, 135.1, 132.2, 128.9, 128.83, 128.78, 127.7, 127.3, 62.6, 59.6, 14.0.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₆H₁₆BrNO₄S 396.99, found 397.99 [M+H]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for C₁₆H₁₆BrNO₄SNa 419.98756 [M+Na]⁺, found 419.98615.

IR (ATR): 3270, 2979, 1732, 1341, 1163, 1088, 1067, 741, 695, 616, 537.

(S)-Ethyl 2-(4-fluorophenylsulfonamido)-2-phenylacetate (4f).

Prepared from 4-fluorobenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 87.6 mg) according to TP 1. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (107 mg, 63%).

$[\alpha]_D^{20} = +92.2$ (*c* 0.8, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel® OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 4:1, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 15.3$ min and $t_R(\text{major}) = 37.9$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 7:3): 0.67.

m.p.: 101–102 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.73–7.67 (m, 1H), 7.26–7.22 (m, 3H), 7.22–7.17 (m, 2H), 7.07–6.98 (m, 1H), 5.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.13–3.98 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

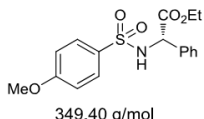
¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.1, 165.1 (d, *J* = 255.0 Hz), 136.3 (d, *J* = 3.3 Hz), 135.2, 130.0 (d, *J* = 9.4 Hz), 129.0, 128.8, 127.3, 116.1 (d, *J* = 22.7 Hz), 62.6, 59.6, 14.0.

¹⁹F{¹H} NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -105.2.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₆H₁₆FNO₄S 337.08, found 336.08 [M-H]⁻.

HRMS (MALDI): calc. for C₁₆H₁₆FNO₄SNa 360.06763 [M+Na]⁺, found 360.06718.

IR (ATR): 3262, 2983, 1734, 1703, 1348, 1166, 1091, 839, 689, 557, 535.

(S)-Ethyl 2-(4-methoxyphenylsulfonamido)-2-phenylacetate (4g).

Prepared from 4-methoxybenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 93.6 mg) according to TP 1. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (154 mg, 84%).

$[\alpha]_D^{20} = +92.5$ (*c* 0.9, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 1:1, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 12.7$ min and $t_R(\text{major}) = 25.2$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 7:3): 0.41.

m.p.: 107–108 °C.

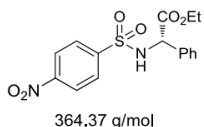
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.71–7.64 (m, 2H), 7.27–7.26 (m, 1H), 7.26–7.21 (m, 4H), 6.88–6.84 (m, 2H), 5.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.08–3.96 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.3, 163.1, 135.5, 131.6, 129.5, 128.9, 128.7, 127.2, 114.2, 62.4, 59.5, 55.7, 14.0.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₇H₁₉NO₅S 349.10, found 348.10 [M-H].

HRMS (MALDI): calc. for C₁₇H₁₉NO₅SNa 372.08761 [M+Na]⁺, found 372.08785.

IR (ATR): 3262, 2971, 1735, 1259, 1157, 1090, 1070, 924, 570, 538.

(S)-Ethyl 2-(4-nitrophenylsulfonamido)-2-phenylacetate (4h).

Prepared from 4-nitrobenzenesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 101.1 mg) according to TP 1. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (120 mg, 66%).

$[\alpha]_D^{20} = +74.9$ (*c* 0.8, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 1:1, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 13.3$ min and $t_R(\text{major}) = 18.6$ min].

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

m.p.: 167–168 °C.

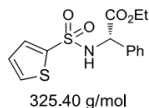
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.26–8.03 (m, 2H), 7.89–7.69 (m, 2H), 7.26–7.12 (m, 5H), 5.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.17–4.02 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 169.8, 149.9, 146.3, 134.8, 129.1, 129.0, 128.4, 127.5, 124.0, 62.8, 59.7, 14.0.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₆H₁₆N₂O₆S 364.07, found 363.08 [M-H].

HRMS (MALDI): calc. for C₁₆H₁₆N₂O₆SNa 387.06213 [M+Na]⁺, found 387.06204.

IR (ATR): 3256, 1730, 1524, 1350, 1172, 857, 742, 640, 624, 532.

(S)-Ethyl 2-phenyl-2-(thiophene-2-sulfonamido)acetate (4i).

Prepared from thiophene-2-sulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 81.6 mg) according to TP 1. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (115 mg, 71%).

$[\alpha]_D^{20} = +101.9$ (*c* 0.8, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 1:1, flow = 0.7 mL/min, t_R (minor) = 9.8 min and t_R (major) = 18.9 min].

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

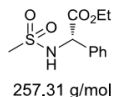
m.p.: 98–99 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 3.8, 1.3 Hz, 1H), 7.30–7.26 (m, 5H), 6.96 (dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.14–4.01 (m, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.0, 141.1, 135.3, 132.7, 132.4, 129.0, 128.8, 127.4, 127.2, 62.6, 59.7, 14.0.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₄H₁₅NO₄S₂ 325.04, found 324.04 [M-H]⁻.

Analytical data are consistent with literature.^[8]

(S)-Ethyl 2-(methylsulfonamido)-2-phenylacetate (4j).

Prepared from methanesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 47.6 mg) according to TP 1. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless viscous oil (91 mg, 71%).

$[\alpha]_D^{20} = +99.0$ (*c* 0.7, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 9:1, flow = 0.7 mL/min, t_R (minor) = 37.5 min and t_R (major) = 38.8 min].

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

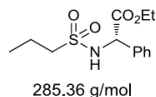
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.40–7.37 (m, 5H), 5.56 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.26–4.15 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.4, 136.0, 129.3, 129.1, 127.5, 62.7, 59.7, 42.3, 14.1.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₁H₁₅NO₄S 257.07, found 256.08 [M-H]⁻.

HRMS (MALDI): calc. for C₁₁H₁₅NO₄SNa 280,06140 [M+Na]⁺, found 280,06140.

IR (ATR): 3280, 2984, 1733, 1322, 1151, 1101, 977, 698, 511.

(S)-Ethyl 2-phenyl-2-(propylsulfonamido)acetate (4k).

Prepared from *n*-propanesulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 61.6 mg) according to TP 1. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (97 mg, 68%).

$[\alpha]_D^{20} = +108.5$ (*c* 0.8, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel® OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 1:1, flow = 0.7 mL/min, t_R (minor) = 7.0 min and t_R (major) = 7.5 min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 7:3): 0.66.

m.p.: 73–74 °C.

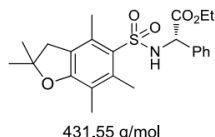
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.41–7.33 (m, 5H), 5.44 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.28–4.12 (m, 2H), 2.80–2.60 (m, 2H), 1.78–1.66 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.5, 136.3, 129.2, 129.1, 127.5, 62.6, 59.6, 56.0, 17.3, 14.1, 12.9.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₃H₁₉NO₄S 285.10, found 284.11 [M-H].

HRMS (MALDI): calc. for C₁₃H₁₉NO₄SNa 308.09270 [M+Na]⁺, found 308.09205.

IR (ATR): 3262, 2924, 1728, 1291, 1138, 1117, 1017, 561, 508.

(S)-Ethyl 2-(2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonamido)-2-phenylacetate (4l).

Prepared from 2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 134.7 mg) according to TP 1. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→20:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless viscous oil (212 mg, 98%).

$[\alpha]_D^{20} = +69.6$ (*c* 0.8, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel® OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 1:1, flow = 0.7 mL/min, t_R (minor) = 7.5 min and t_R (major) = 22.6 min].

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

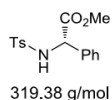
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.22–7.13 (m, 5H), 5.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.15–3.99 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.5, 159.8, 139.6, 135.8, 134.2, 128.5, 128.2, 127.2, 125.1, 118.0, 86.9, 62.3, 59.3, 43.2, 28.70, 28.69, 19.4, 17.8, 14.0, 12.5.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₃H₂₉NO₅S 431.18, found 432.15 [M+H]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for C₂₃H₂₉NO₅SNa 454.16586 [M+Na]⁺, found 454.16414.

IR (ATR): 3318, 2972, 1725, 1336, 1298, 1142, 1087, 695, 516, 506.

(S)-Methyl 2-(4-methylphenylsulfonamido)-2-phenylacetate (4m).

Prepared from methyl glyoxalate (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.05 mL) according to TP 2. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (137 mg, 86%).

$[\alpha]_D^{20} = +113.5$ (*c* 0.8, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 1:1, flow = 0.7 mL/min, t_R (minor) = 11.0 min and t_R (major) = 20.5 min].

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

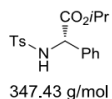
m.p.: 136–137 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.64–7.60 (m, 2H), 7.28–7.26 (m, 1H), 7.26–7.18 (m, 6H), 5.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.7, 143.7, 137.0, 135.4, 129.6, 129.0, 128.7, 127.3, 127.3, 59.4, 53.1, 21.6.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₆H₁₇NO₄S 319.09, found 320.07 [M+H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[5]

(S)-Isopropyl 2-(4-methylphenylsulfonamido)-2-phenylacetate (4n).

Prepared from isopropyl glyoxalate (1.2 equiv, 0.6 mmol, 0.07 mL) according to TP 2. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (144 mg, 83%).

$[\alpha]_D^{20} = +97.0$ (*c* 0.8, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 1:1, flow = 0.7 mL/min, t_R (minor) = 8.0 min and t_R (major) = 10.2 min].

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

m.p.: 128–129 °C.

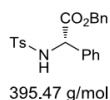
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.66–7.62 (m, 2H), 7.26–7.18 (m, 7H), 5.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.84 (dq, *J* = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 169.7, 143.6, 137.1, 135.7, 129.7, 128.8, 128.5, 127.4, 127.1, 70.3, 59.5, 21.62, 21.58, 21.4.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₈H₂₁NO₄S 347.12, found 348.07 [M+H]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for C₁₈H₂₁NO₄SNa 370.10835 [M+Na]⁺, found 370.10907.

IR (ATR): 3265, 2983, 1718, 1457, 1332, 1292, 1164, 1088, 936, 816, 667, 536.

(S)-Benzyl 2-(4-methylphenylsulfonamido)-2-phenylacetate (4o).

Prepared from benzyl glyoxalate (1.2 equiv, 0.6 mmol, 98.5 mg) according to TP 2. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→20:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (169 mg, 85%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +70.2$ (*c* 0.7, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel® OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 1:1, flow = 0.7 mL/min, t_{R} (minor) = 32.5 min and t_{R} (major) = 40.8 min].

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

m.p.: 132–133 °C.

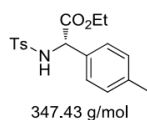
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.64–7.58 (m, 2H), 7.31–7.27 (m, 3H), 7.26–7.19 (m, 5H), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.12–7.07 (m, 2H), 5.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 36.9, 12.3 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.1, 143.6, 137.0, 135.3, 134.8, 129.7, 128.9, 128.72, 128.67, 128.6, 128.1, 127.30, 127.28, 67.8, 59.5, 21.7.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₂H₂₁NO₄S 395.12, found 396.07 [M+H]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for C₂₂H₂₁NO₄SNa 418.10835 [M+Na]⁺, found 418.10779.

IR (ATR): 3278, 1731, 1440, 1329, 1161, 1090, 818, 721, 691, 531.

(S)-Ethyl 2-(4-methylphenylsulfonamido)-2-(*p*-tolyl)acetate (4p).

Prepared from 4-methylphenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 156.4 mg) according to TP 3. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (135 mg, 77%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +107.9$ (*c* 0.8, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel® OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 1:1, flow = 0.7 mL/min, t_{R} (minor) = 8.6 min and t_{R} (major) = 10.7 min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 7:3): 0.52.

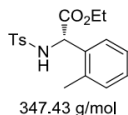
m.p.: 113–114 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.65–7.61 (m, 2H), 7.22–7.18 (m, 2H), 7.12–7.08 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.07–3.92 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.34, 143.6, 138.6, 137.1, 132.6, 129.59, 129.57, 127.4, 127.1, 62.3, 59.2, 21.6, 21.2, 14.0.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₈H₂₁NO₄S 347.12, found 346.06 [M-H].

Analytical data are consistent with literature.^[7]

(S)-Ethyl 2-(4-methylphenylsulfonamido)-2-(*o*-tolyl)acetate (4q).

Prepared from 2-methylphenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 156.4 mg) according to TP 3. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (52 mg, 30%).

$[\alpha]_D^{20} = +99.5$ (*c* 0.8, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 1:1, flow = 0.7 mL/min, t_R (minor) = 7.6 min and t_R (major) = 14.3 min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 7:3): 0.51.

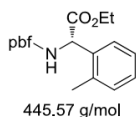
m.p.: 102–103 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.61–7.57 (m, 2H), 7.18–7.13 (m, 3H), 7.11–7.09 (m, 1H), 7.05–7.01 (m, 2H), 5.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.08–3.94 (m, 2H), 2.37 (d, *J* = 2.5 Hz, 6H), 1.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.6, 143.5, 137.1, 136.7, 133.9, 131.0, 129.5, 128.6, 127.3, 126.9, 126.5, 62.3, 56.3, 21.6, 19.4, 14.0.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₈H₂₁NO₄S 347.12, found 348.08 [M+H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[7]

(S)-Ethyl 2-(2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonamido)-2-(*o*-tolyl)acetate (4r).

Prepared from 2-methylphenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 156.4 mg) according to TP 3 – with 2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 134.7 mg) instead of *p*-toluene-sulfonamide. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→20:1→15:1→9:1) afforded the analytically pure product as colorless viscous oil (118 mg, 53%).

$[\alpha]_D^{20} = +73.5$ (*c* 0.8, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 4:1, flow = 0.7 mL/min, t_R (minor) = 9.8 min and t_R (major) = 31.6 min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 7:3): 0.62.

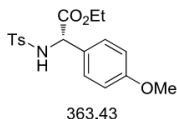
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.12–6.97 (m, 4H), 5.62 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 2.6 Hz, 6H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.9, 159.8, 139.7, 136.6, 134.2, 134.1, 130.7, 128.3, 126.9, 126.1, 125.0, 118.0, 86.8, 62.2, 55.9, 43.2, 28.7, 19.3, 17.8, 14.0, 12.5.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₄H₃₁NO₅S 445.19, found 446.24 [M+H]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for C₂₄H₃₂NO₅S 446.19957 [M+H]⁺, found 446.19743.

IR (ATR): 3306, 2974, 1732, 1575, 1456, 1291, 1141, 1088, 849, 734, 639.

(S)-Ethyl 2-(4-methoxyphenyl)-2-(4-methylphenylsulfonamido)acetate (4s).

Prepared from 4-methoxyphenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 174.8 mg) according to TP 3. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (134 mg, 74%).

$[\alpha]_D^{20} = +110.8$ (*c* 0.8, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 1:1, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 10.8$ min and $t_R(\text{major}) = 12.2$ min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 7:3): 0.36.

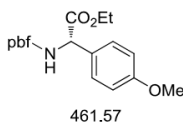
m.p.: 107–108 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.65–7.60 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.15–7.12 (m, 2H), 6.79–6.75 (m, 2H), 5.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.06–3.94 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.4, 159.9, 143.6, 137.2, 129.6, 128.5, 127.6, 127.4, 114.3, 62.3, 59.0, 55.4, 21.6, 14.0.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₈H₂₁NO₅S 363.11, found 362.07 [M-H].

Analytical data are consistent with literature.^[7]

(S)-Ethyl 2-(4-methoxyphenyl)-2-(2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonamido)acetate (4t).

Prepared from 4-methoxyphenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 174.8 mg) according to TP 3 – with 2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 134.7 mg) instead of *p*-toluenesulfonamide. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 20:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless viscous oil (190 mg, 82%).

$[\alpha]_D^{20} = +59.0$ (*c* 0.7, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 4:1, flow = 0.7 mL/min, $t_R(\text{minor}) = 14.2$ min and $t_R(\text{major}) = 26.7$ min].

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

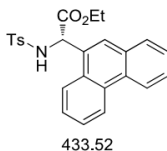
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.08–7.04 (m, 2H), 6.72–6.68 (m, 2H), 5.62 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.11 (dq, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 4.02 (dq, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.7, 159.8, 159.7, 139.5, 134.1, 128.40, 128.37, 127.8, 125.0, 118.0, 113.8, 86.9, 62.2, 58.8, 55.3, 43.2, 28.7, 28.6, 19.4, 17.8, 14.1, 12.5.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₄H₃₁NO₆S 461.19, found 462.17 [M+H]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for C₂₄H₃₁NO₆SNa 484.17643 [M+Na]⁺, found 484.17492.

IR (ATR): 3301, 2974, 1732, 1611, 1512, 1247, 1141, 1088, 1030, 639, 527.

(S)-Ethyl 2-(4-methylphenylsulfonamido)-2-(phenanthren-9-yl)acetate (4u).

Prepared from phenanthren-9-ylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 255.4 mg) according to TP 3. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (142 mg, 65%).

$[\alpha]_D^{20} = +71.0$ (*c* 0.8, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 4:1, flow = 0.7 mL/min, t_R (minor) = 24.3 min and t_R (major) = 31.6 min].

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

m.p.: 172–173 °C.

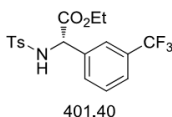
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.68–7.62 (m, 2H), 7.60–7.55 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.74 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.15–4.00 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.7, 143.3, 136.6, 131.0, 130.8, 130.7, 129.3, 129.2, 129.0, 128.6, 127.6, 127.3, 127.2, 127.0, 126.9, 124.1, 123.2, 122.4, 62.6, 58.0, 21.4, 14.0.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₅H₂₃NO₄S 433.13, found 432.10 [M-H]⁻.

HRMS (MALDI): calc. for C₂₅H₂₃NO₄SNa 456.12400 [M+Na]⁺, found 456.12371.

IR (ATR): 3292, 2980, 1738, 1340, 1195, 1162, 1087, 817, 739, 673, 516.

(S)-Ethyl 2-(4-methylphenylsulfonamido)-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)acetate (4w).

Prepared from (3-(trifluoromethyl)phenyl)boronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 218.4 mg) according to TP 3. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (90 mg, 45%).

$[\alpha]_D^{20} = +83.5$ (*c* 0.8, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/ethanol = 50:1, flow = 0.7 mL/min, t_R (major) = 34.1 min and t_R (minor) = 39.5 min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 7:3): 0.52.

m.p.: 100–101 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.60–7.55 (m, 2H), 7.48 (dd, *J* = 14.7, 7.9 Hz, 2H), 7.41–7.37 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.81 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.13–4.00 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

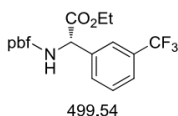
¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 169.5, 144.0, 136.9, 136.5, 131.2 (q, *J* = 32.6 Hz), 130.9, 129.7, 129.4, 127.2, 125.5 (q, *J* = 3.7 Hz), 124.0 (q, *J* = 3.9 Hz), 123.8 (q, *J* = 272.5 Hz), 62.9, 59.1, 21.6, 13.9.

¹⁹F{¹H} NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -62.8.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₈H₁₈F₃NO₄S 401.09, found 402.03 [M+H]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for C₁₈H₁₈F₃NO₄SNa 424.08008 [M+Na]⁺, found 424.07933.

IR (ATR): 3264, 1727, 1428, 1327, 1164, 1113, 907, 817, 699, 535.

(S)-Ethyl 2-(2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonamido)-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)acetate (4x).

Prepared from (3-(trifluoromethyl)phenyl)boronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 218.4 mg) according to TP 3 – with 2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 134.7 mg) instead of *p*-toluenesulfonamide. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→20:1→15:1→9:1) afforded the analytically pure product as colorless viscous oil (149 mg, 60%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +54.8$ (*c* 0.7, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 15:1, flow = 0.7 mL/min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 13.6$ min and $t_{\text{R}}(\text{major}) = 14.7$ min].

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

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.15 (ddd, *J* = 14.3, 9.0, 5.4 Hz, 1H), 4.08 (dq, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 2.84 (q, *J* = 15.3 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.43 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

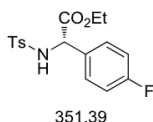
¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 169.6, 159.8, 139.3, 136.7, 133.8, 130.7 (q, *J* = 32.5 Hz), 130.6, 128.8, 127.8, 125.05 (q, *J* = 3.7 Hz), 124.96, 123.9 (q, *J* = 3.9 Hz), 123.7 (q, *J* = 272.4 Hz), 118.0, 86.8, 62.7, 58.9, 43.0, 28.5 (2C), 19.2, 17.7, 13.9, 12.3.

¹⁹F{¹H} NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -62.7.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₄H₂₈F₃NO₅S 499.16, found 522.13 [M+Na]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for C₂₄H₂₈F₃NO₅SNa 538.12719 [M+Na]⁺, found 538.12754.

IR (ATR): 3300, 2976, 1736, 1575, 1452, 1327, 1124, 904, 850, 701, 614.

(S)-Ethyl 2-(4-fluorophenyl)-2-(4-methylphenylsulfonamido)acetate (4y).

Prepared from 4-fluorophenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 160.9 mg) according to TP 3. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (135 mg, 77%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +99.5$ (*c* 0.8, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 1:1, flow = 0.7 mL/min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 8.8$ min and $t_{\text{R}}(\text{major}) = 10.5$ min].

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

m.p.: 96–97 °C.

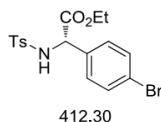
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.63–7.58 (m, 2H), 7.22–7.18 (m, 4H), 6.96–6.90 (m, 2H), 5.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.09–3.96 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.0, 162.8 (d, *J* = 247.8 Hz), 143.80, 137.0, 131.5 (d, *J* = 3.2 Hz), 129.7, 129.1 (d, *J* = 8.4 Hz), 127.3, 115.8 (d, *J* = 21.8 Hz), 62.5, 58.8, 21.6, 14.0.

¹⁹F{¹H} NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -113.2.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₇H₁₈FNO₄S 351.09, found 352.04 [M+H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[7]

(S)-Ethyl 2-(4-bromophenyl)-2-(4-methylphenylsulfonamido)acetate (4z).

Prepared from 4-bromophenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 231.0 mg) according to TP 3. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (136 mg, 66%).

$[\alpha]_D^{20} = +96.4$ (*c* 0.8, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 1:1, flow = 0.7 mL/min, t_R (minor) = 9.2 min and t_R (major) = 10.0 min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 7:3): 0.54.

m.p.: 84–85 °C.

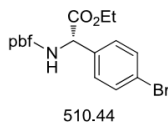
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.09–3.97 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 169.7, 143.9, 136.9, 134.6, 132.0, 129.7, 129.0, 127.3, 122.8, 62.7, 58.9, 21.7, 14.0.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₇H₁₈BrNO₄S 411.01, found 434.00 [M+Na]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for C₁₇H₁₈BrNO₄SNa 434.00321 [M+Na]⁺, found 434.00247.

IR (ATR): 3268, 2971, 1713, 1445, 1259, 1167, 1078, 1012, 819, 764, 538.

(S)-Ethyl 2-(4-bromophenyl)-2-(2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonamido)acetate (4aa).

Prepared from 4-bromophenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 231.0 mg) according to TP 3 – with 2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 134.7 mg) instead of *p*-toluenesulfonamide. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→20:1→15:1→9:1) afforded the analytically pure product as colorless viscous oil (211 mg, 83%).

$[\alpha]_D^{20} = +83.6$ (*c* 0.6, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 1:1, flow = 0.7 mL/min, t_R (minor) = 7.5 min and t_R (major) = 11.8 min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 7:3): 0.62.

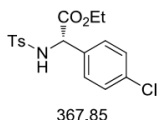
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.32–7.29 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.70 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.16–4.09 (m, 1H), 4.07–4.01 (m, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.47 (d, *J* = 9.8 Hz, 6H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.0, 160.0, 139.5, 134.8, 134.1, 131.6, 128.9, 128.2, 125.1, 122.5, 118.1, 87.0, 62.6, 58.8, 43.2, 28.68, 28.66, 19.4, 17.8, 14.0, 12.5.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₃H₂₈BrNO₅S 509.09, found 511.08 [M+H]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for C₂₃H₂₈BrNO₅SNa 532.07638 [M+Na]⁺, found 532.07451.

IR (ATR): 3306, 2973, 1733, 1575, 1327, 1283, 1088, 1011, 850, 639, 535.

(S)-Ethyl 2-(4-chlorophenyl)-2-(4-methylphenylsulfonamido)acetate (4ab).

Prepared from 4-chlorophenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 179.8 mg) according to TP 3. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (135 mg, 73%).

$[\alpha]_D^{20} = +104.0$ (*c* 0.8, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 1:1, flow = 0.7 mL/min, t_R (minor) = 8.9 min and t_R (major) = 9.9 min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 7:3): 0.51.

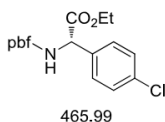
m.p.: 105–106 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.62–7.58 (m, 2H), 7.22–7.18 (m, 4H), 7.17–7.14 (m, 2H), 5.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.09–3.96 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 169.8, 143.9, 136.9, 134.7, 134.1, 129.7, 129.0, 128.7, 127.3, 62.6, 58.9, 21.6, 14.0.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₇H₁₈ClNO₄S 367.06, found 368.01 [M+H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[7]

(S)-Ethyl 2-(4-chlorophenyl)-2-(2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonamido)acetate (4ac).

Prepared from 4-chlorophenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 179.8 mg) according to TP 3 – with 2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonamide (1.0 equiv, 0.5 mmol, 134.7 mg) instead of *p*-toluene-sulfonamide. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→20:1→15:1→9:1) afforded the analytically pure product as colorless viscous oil (204 mg, 87%).

$[\alpha]_D^{20} = +77.9$ (*c* 0.4, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 4:1, flow = 0.7 mL/min, t_R (minor) = 10.2 min and t_R (major) = 21.5 min].

R_f (*n*-hexane/EtOAc 7:3): 0.62.

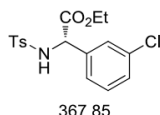
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.05 (dq, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 3.97 (dq, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.1, 159.9, 139.5, 134.4, 134.3, 134.1, 128.6, 128.2, 125.1, 118.1, 87.0, 62.6, 58.7, 43.2, 28.7, 28.6, 19.4, 17.8, 14.0, 12.5.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₂₃H₂₈ClNO₅S 465.14, found 488.14 [M+Na]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for C₂₃H₂₈ClNO₅SNa 488.12689 [M+Na]⁺, found 488.12575.

IR (ATR): 3302, 2976, 1733, 1575, 1327, 1283, 1141, 1088, 1014, 850, 614, 539.

(S)-Ethyl 2-(3-chlorophenyl)-2-(4-methylphenylsulfonamido)acetate (4ad).

Prepared from 3-chlorophenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 179.8 mg) according to TP 3. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (149 mg, 81%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +105.9$ (*c* 0.9, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 1:1, flow = 0.7 mL/min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 14.2$ min and $t_{\text{R}}(\text{major}) = 15.2$ min].

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

m.p.: 97–98 °C.

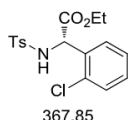
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.23–7.17 (m, 4H), 7.16–7.11 (m, 2H), 5.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.08 (dq, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 4.00 (dq, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 169.6, 143.9, 137.3, 136.9, 134.8, 130.1, 129.7, 128.8, 127.4, 127.3, 125.6, 62.7, 59.0, 21.6, 14.0.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₇H₁₈ClNO₄S 367.06, found 368.10 [M+H]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for C₁₇H₁₉ClNO₄S 368.07178 [M+H]⁺, found 368.07190.

IR (ATR): 3276, 3251, 1728, 1339, 1159, 1069, 894, 817, 686, 662.

(S)-Ethyl 2-(2-chlorophenyl)-2-(4-methylphenylsulfonamido)acetate (4ae).

Prepared from 2-chlorophenylboronic acid (2.3 equiv, 1.15 mmol, 179.8 mg) according to TP 3. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc 50:1→9:1→4:1) afforded the analytically pure product as colorless solid (123 mg, 67%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +110.1$ (*c* 0.9, CHCl₃).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OJ-H column, *n*-hexane/ethanol = 1:1, flow = 0.7 mL/min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 8.0$ min and $t_{\text{R}}(\text{major}) = 17.1$ min].

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

m.p.: 60–62 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.26–7.12 (m, 6H), 5.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.13–4.05 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 169.5, 143.6, 136.9, 133.9, 133.6, 130.1, 130.0, 129.8, 129.5, 127.3, 127.2, 62.8, 57.3, 21.6, 14.0.

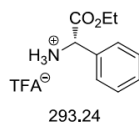
MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₇H₁₈ClNO₄S 367.06, found 368.09 [M+H]⁺.

HRMS (MALDI): calc. for C₁₇H₁₉ClNO₄S 368.07178 [M+H]⁺, found 368.07180.

IR (ATR): 3270, 2983, 1729, 1444, 1155, 1082, 919, 815, 706, 663, 539.

4 Removal of the Amine pbf Group

(S)-2-Ethoxy-2-oxo-1-phenylethanaminium 2,2,2-trifluoroacetate (5a)



Prepared from **4a** (1.0 equiv, 0.37 mmol, 160.0 mg) according to TP 4. Subsequent direct lyophilisation afforded the analytically pure product as colorless solid (94 mg, 87%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22.6$ (*c* 0.6, DMSO).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] IA column, *n*-hexane/ethanol/diethylamine = 9:1:0.01, flow = 0.7 mL/min, t_{R} (major) = 11.9 min and t_{R} (minor) = 14.0 min].

m.p.: 145–146 °C.

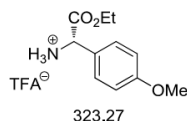
¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ 7.55–7.44 (m, 5H), 5.25 (s, 1H), 4.36–4.24 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, D₂O): δ 169.1, 131.0, 130.4, 129.7, 128.0, 63.9, 56.4, 13.0.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₀H₁₃NO₂ 179.09, found 180.14 [M+H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[9]

(S)-2-Ethoxy-1-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethanaminium 2,2,2-trifluoroacetate (5b)



Prepared from **4t** (1.0 equiv, 0.22 mmol, 101.5 mg) according to TP 4. Subsequent direct lyophilisation afforded the analytically pure product as colorless solid (60 mg, 83%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +32.3$ (*c* 0.6, DMSO).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/ethanol/diethylamine = 9:1:0.01, flow = 0.7 mL/min, t_{R} (major) = 15.2 min and t_{R} (minor) = 17.4 min].

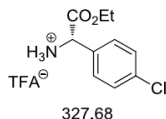
m.p.: 136–137 °C.

¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ 7.40–7.37 (m, 2H), 7.07–7.04 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.33–4.23 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, D₂O): δ 169.3, 160.2, 129.6, 123.4, 115.0, 63.9, 55.9, 55.4, 13.0.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₁H₁₅NO₃ 209.11, found 210.07 [M+H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[10]

(S)-1-(4-Chlorophenyl)-2-ethoxy-2-oxoethanaminium 2,2,2-trifluoroacetate (5c)

Prepared from **4ac** (1.0 equiv, 0.1 mmol, 46.6 mg) according to TP 4. Subsequent direct lyophilisation afforded the analytically pure product as colorless solid (26 mg, 79%).

$[\alpha]_D^{20} = +29.2$ (*c* 0.6, DMSO).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/ethanol/diethylamine = 30:1:0.03, flow = 0.7 mL/min, t_R (major) = 22.3 min and t_R (minor) = 25.1 min].

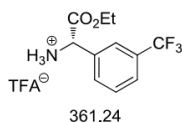
m.p.: 76–78 °C.

¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.25 (s, 1H), 4.33–4.23 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, D₂O): δ 168.8, 135.9, 129.7, 129.63, 129.57, 64.0, 55.7, 13.0.

MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₀H₁₂ClNO₂ 213.06, found 214.05 [M+H]⁺.

Analytical data are consistent with literature.^[11]

(S)-2-Ethoxy-2-oxo-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethanaminium 2,2,2-trifluoroacetate (5d)

Prepared from **4x** (1.0 equiv, 0.15 mmol, 74.9 mg) according to TP 4. Subsequent direct lyophilisation afforded the analytically pure product as colorless solid (41 mg, 75%).

$[\alpha]_D^{20} = +20.5$ (*c* 0.4, DMSO).

e.r. = 99:1 [HPLC conditions: Chiracel[®] OD-H column, *n*-hexane/ethanol/diethylamine = 60:1:0.06, flow = 0.7 mL/min, t_R (major) = 23.7 min and t_R (minor) = 25.6 min].

m.p.: 118–119 °C.

¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ 7.85 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73–7.67 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.34–4.25 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, D₂O): δ 168.5, 131.9, 131.7 (2C), 131.1 (q, *J* = 32.8 Hz), 130.4, 127.2 (q, *J* = 3.6 Hz), 124.9 (q, *J* = 3.9 Hz), 123.6 (q, *J* = 271.7 Hz), 64.1, 55.9, 13.0.

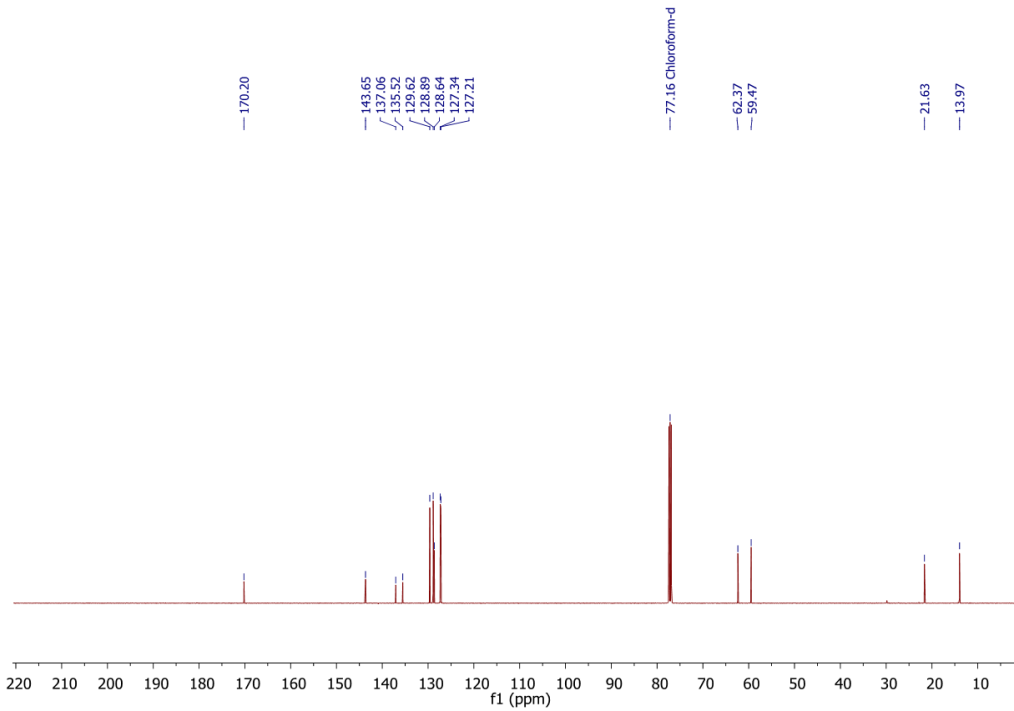
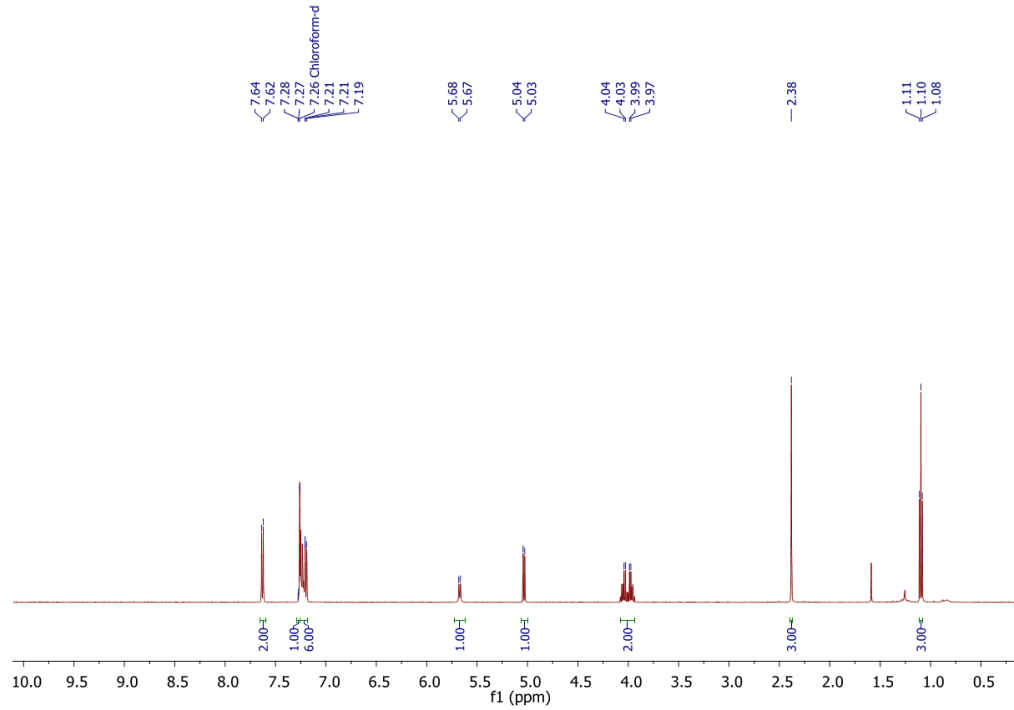
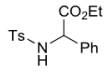
¹⁹F{¹H} NMR (282 MHz, D₂O): δ -62.7.

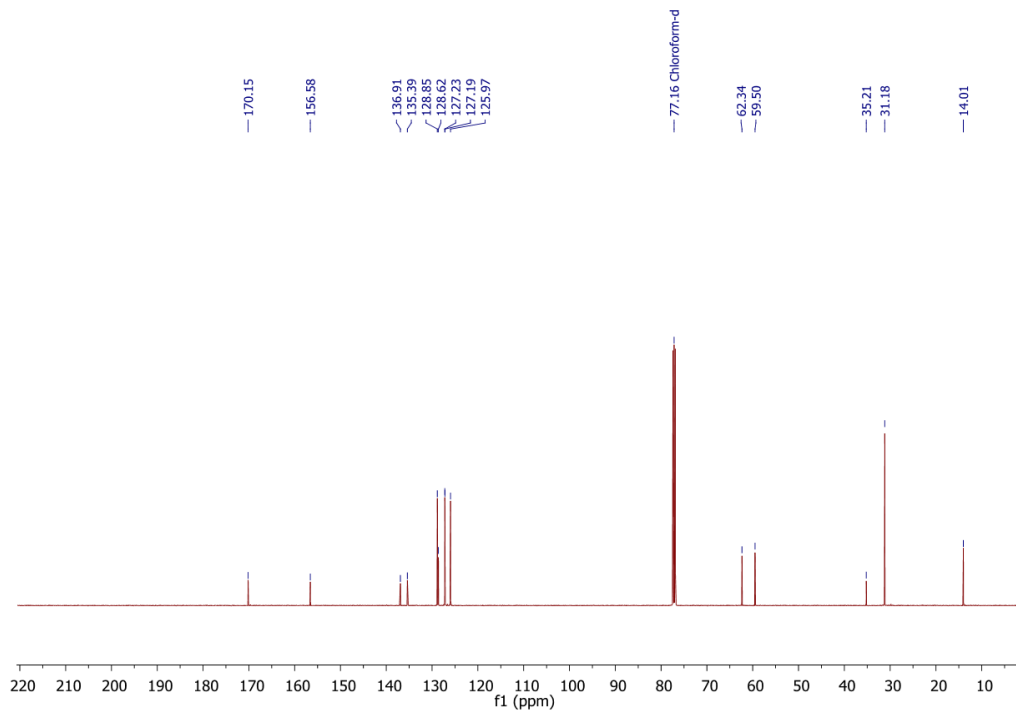
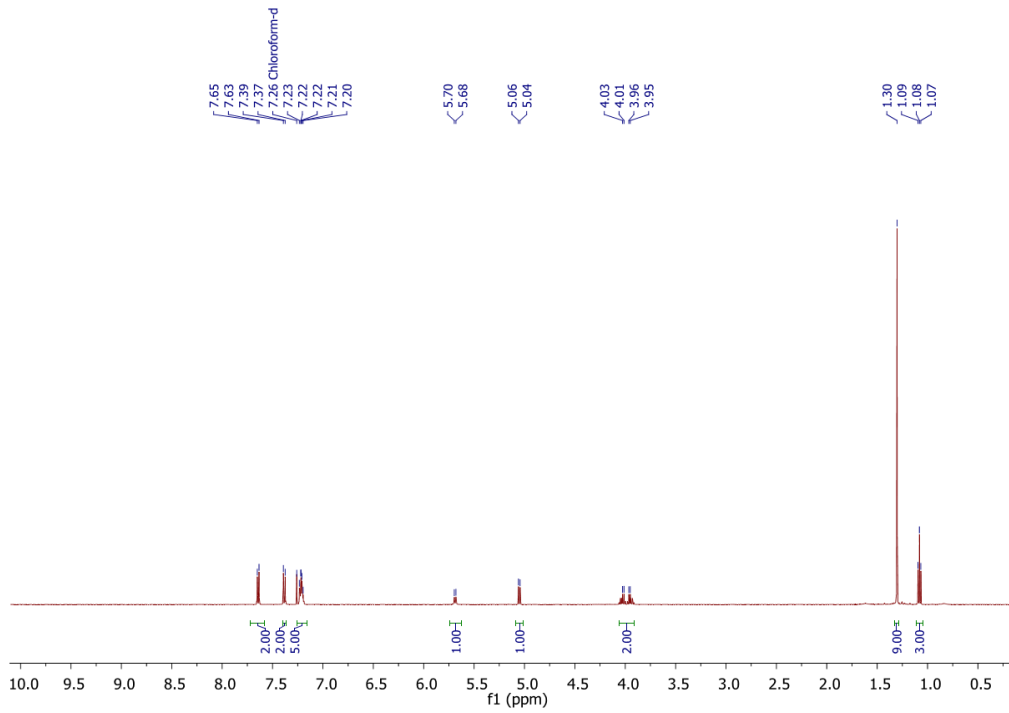
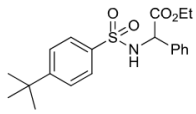
MS (ESI) *m/z*: calc. for C₁₁H₁₂F₃NO₂ 247.08, found 248.18 [M+H]⁺.

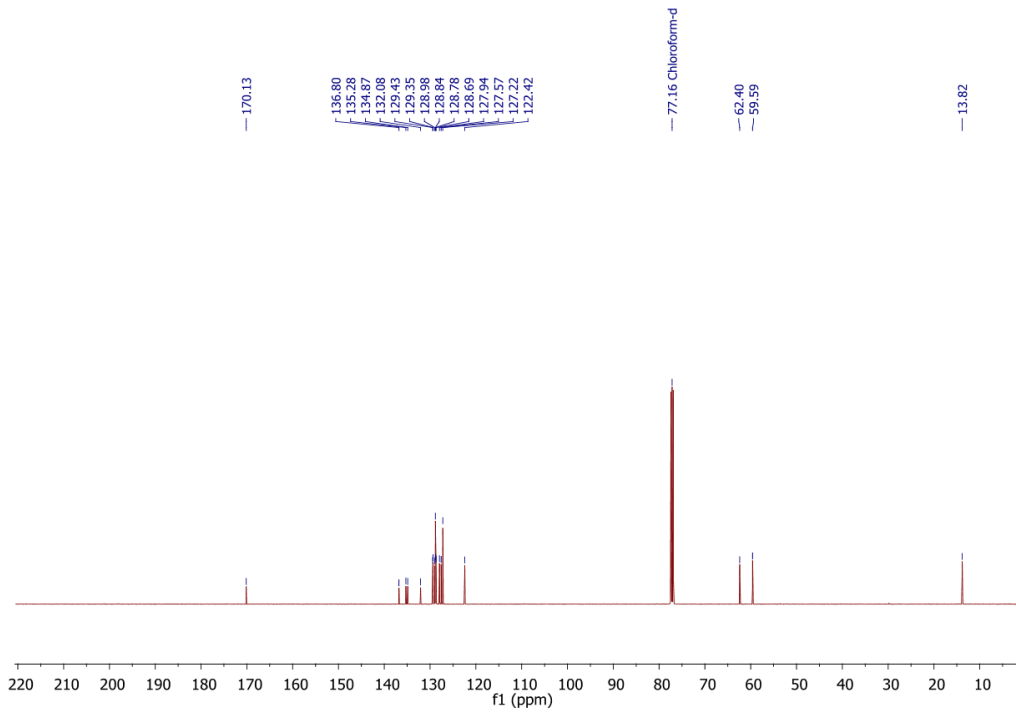
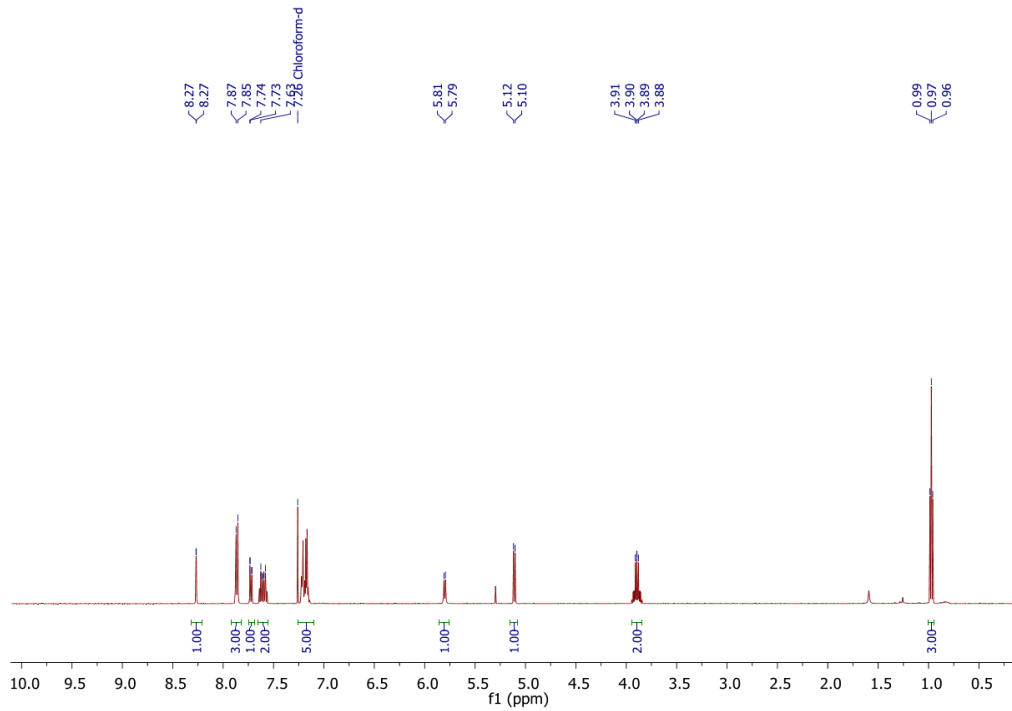
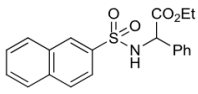
HRMS (MALDI): calc. for C₁₁H₁₃F₃NO₂ 248.08929 [M+H]⁺, found 248.08995.

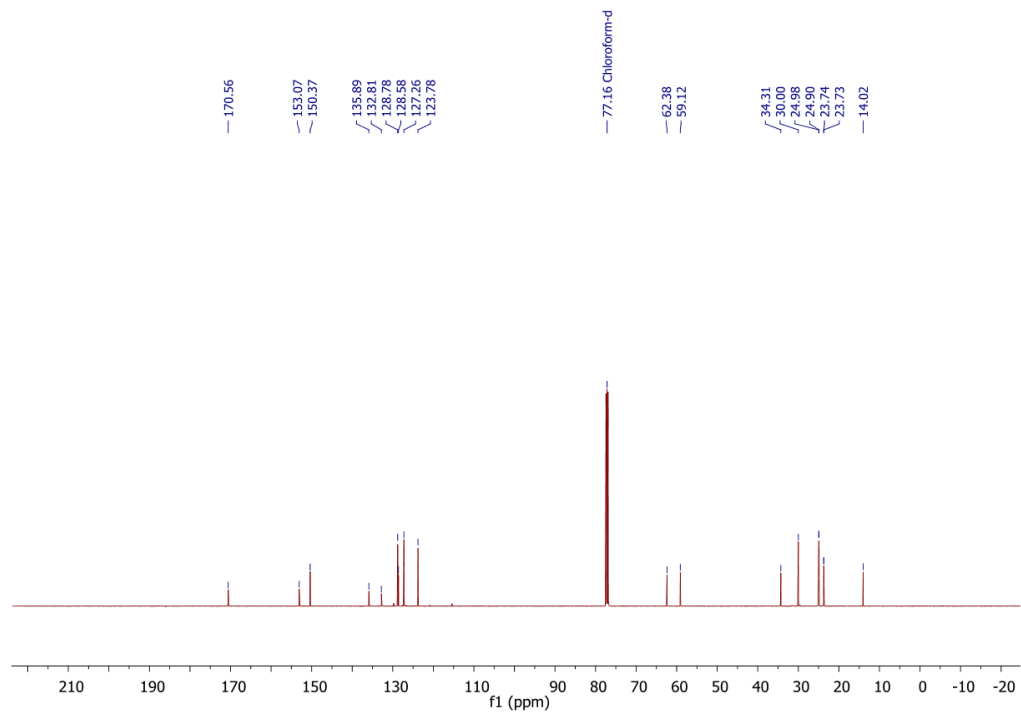
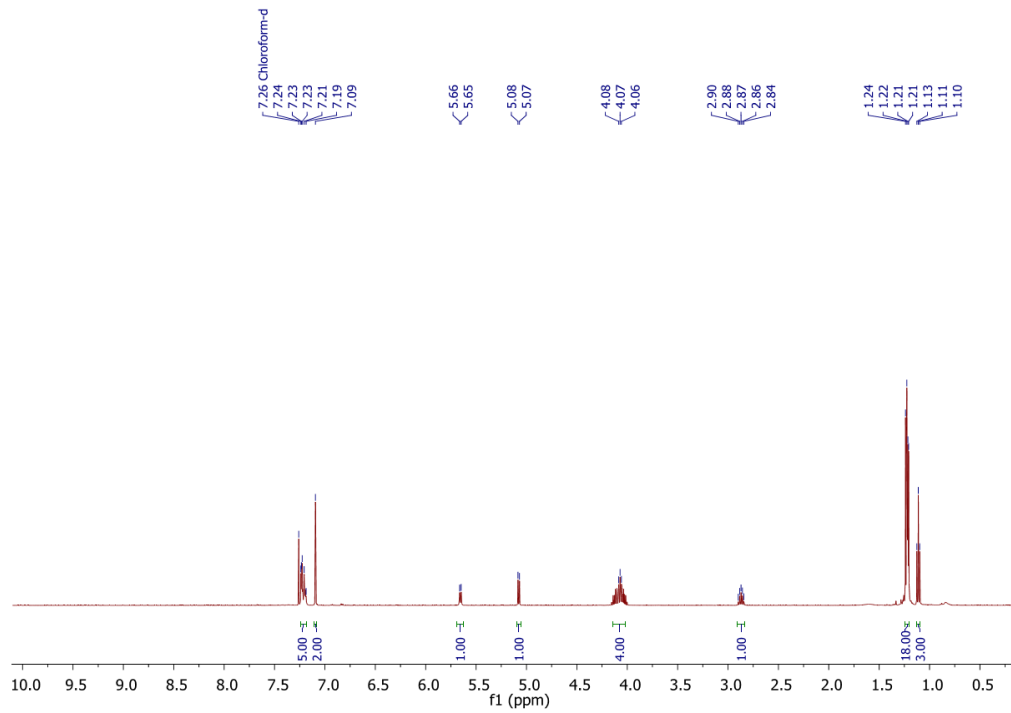
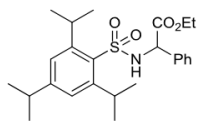
IR (ATR): 2974, 1751, 1520, 1331, 1124, 1035, 852, 699, 575.

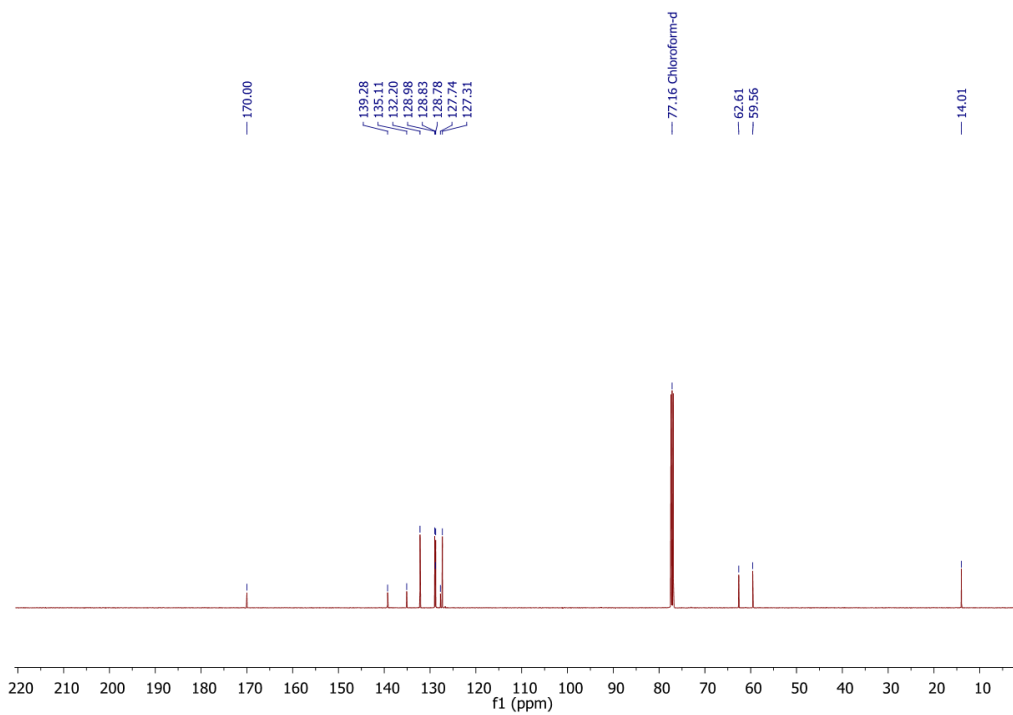
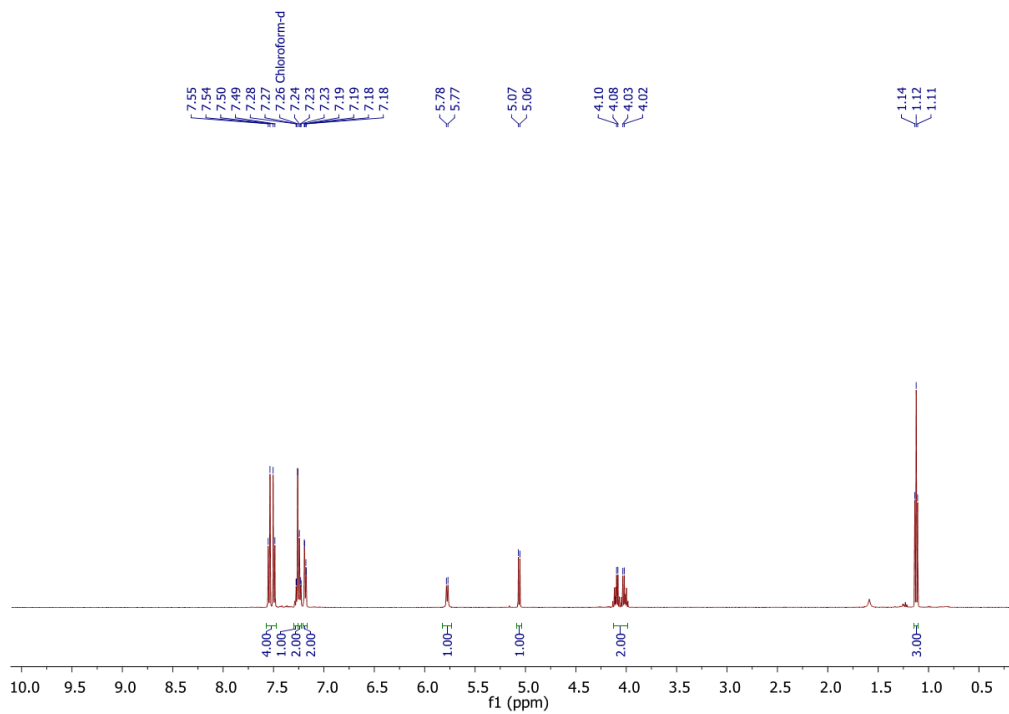
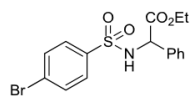
5 ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ and $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR Spectra

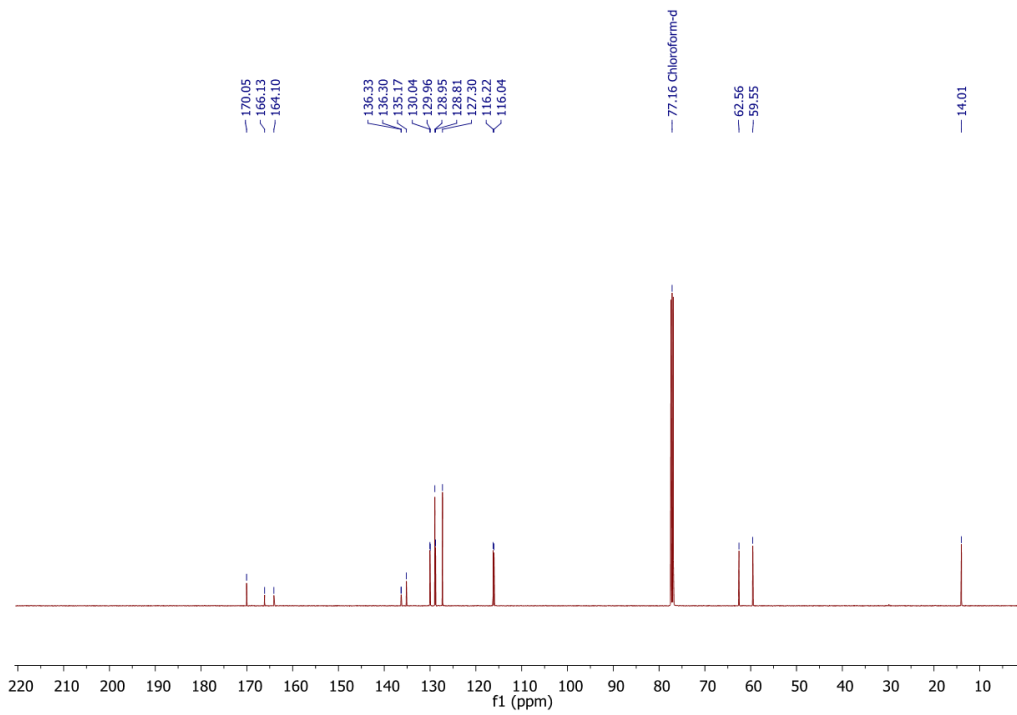
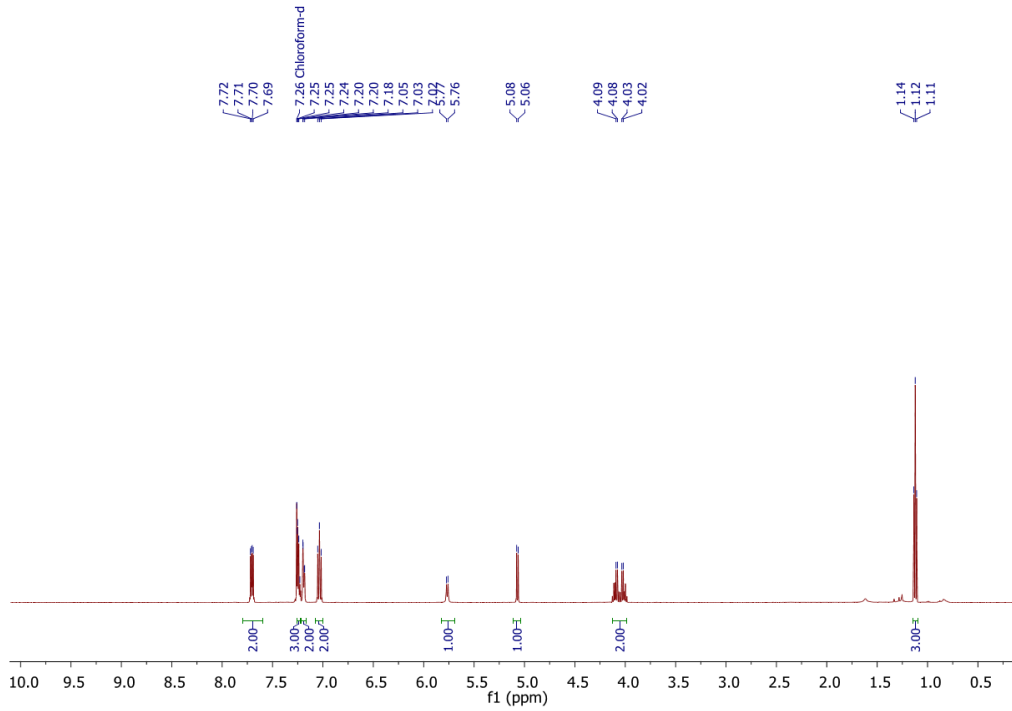
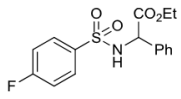


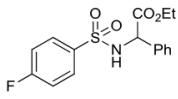




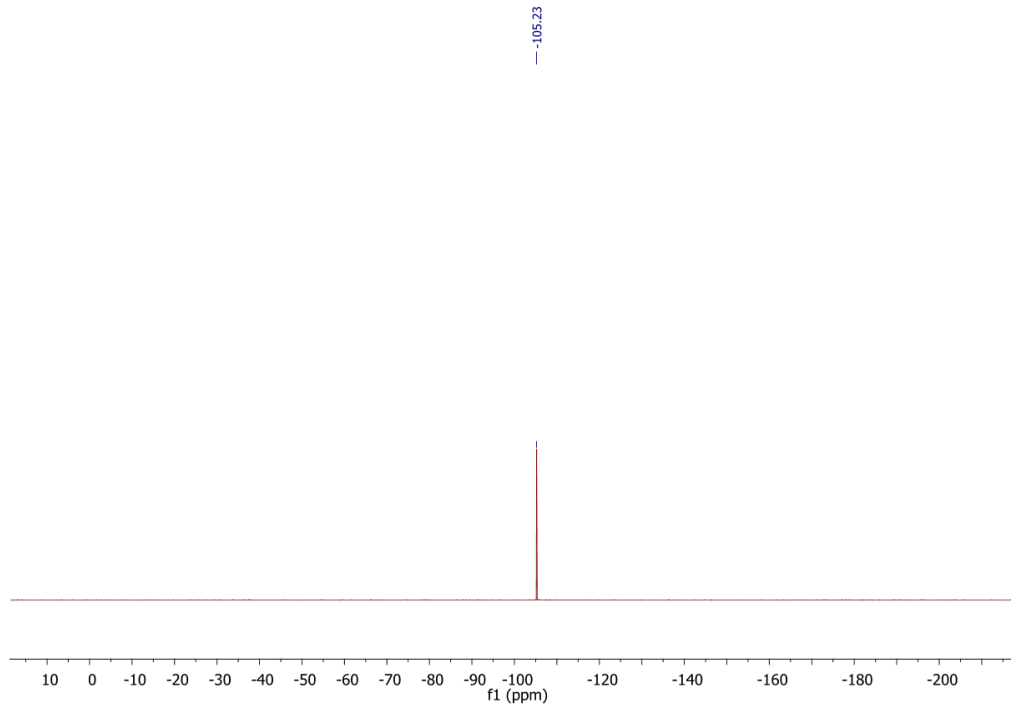


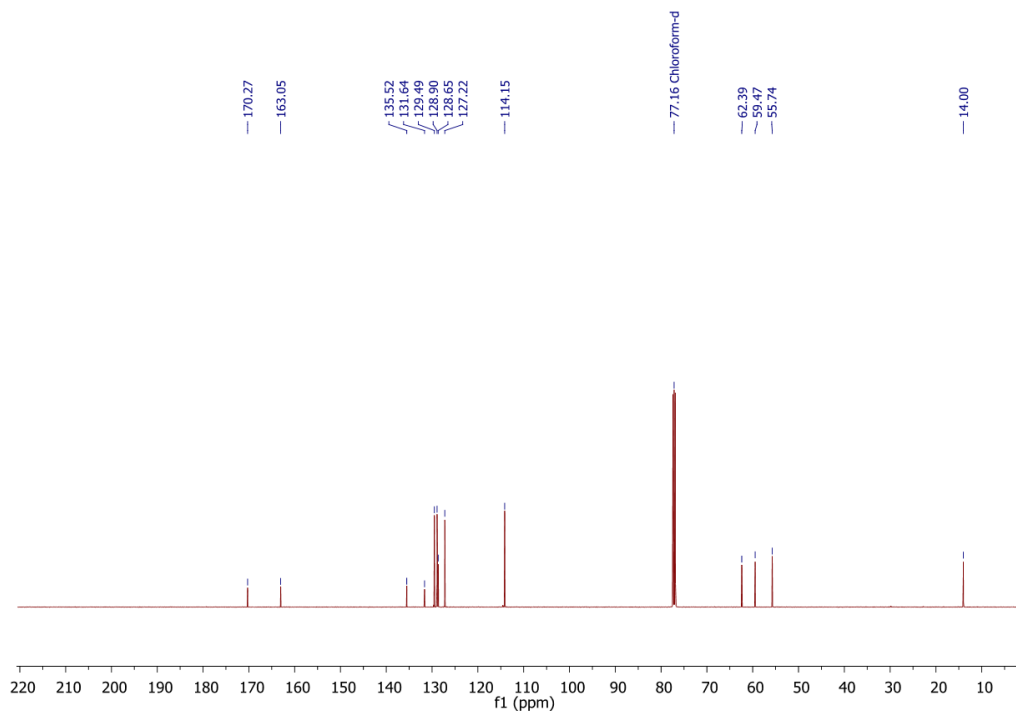
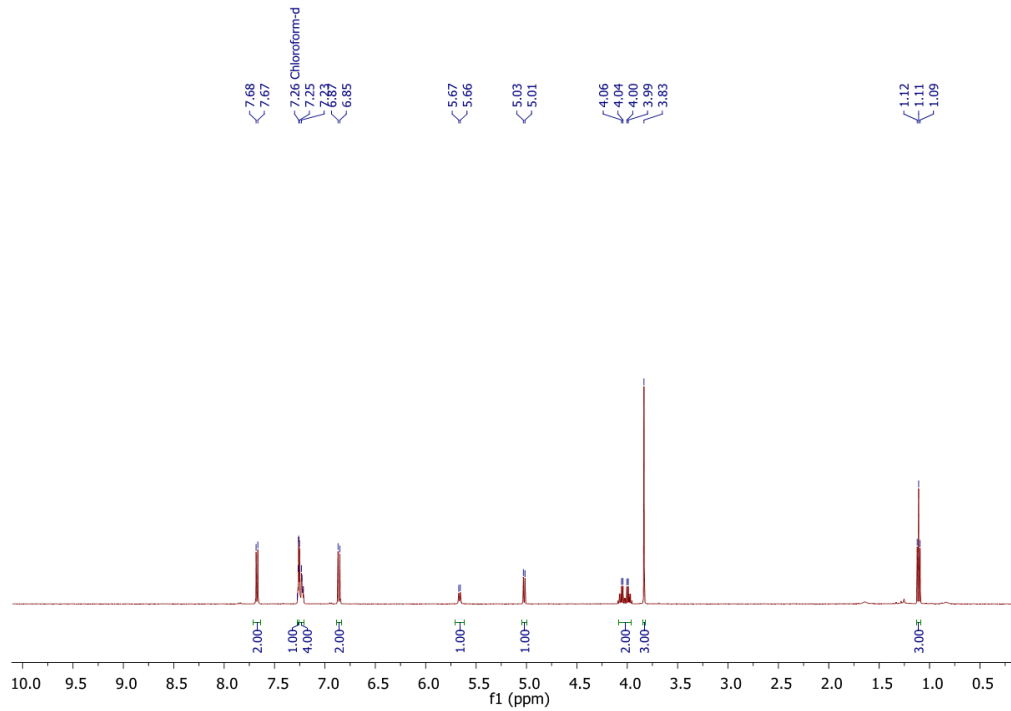
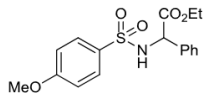


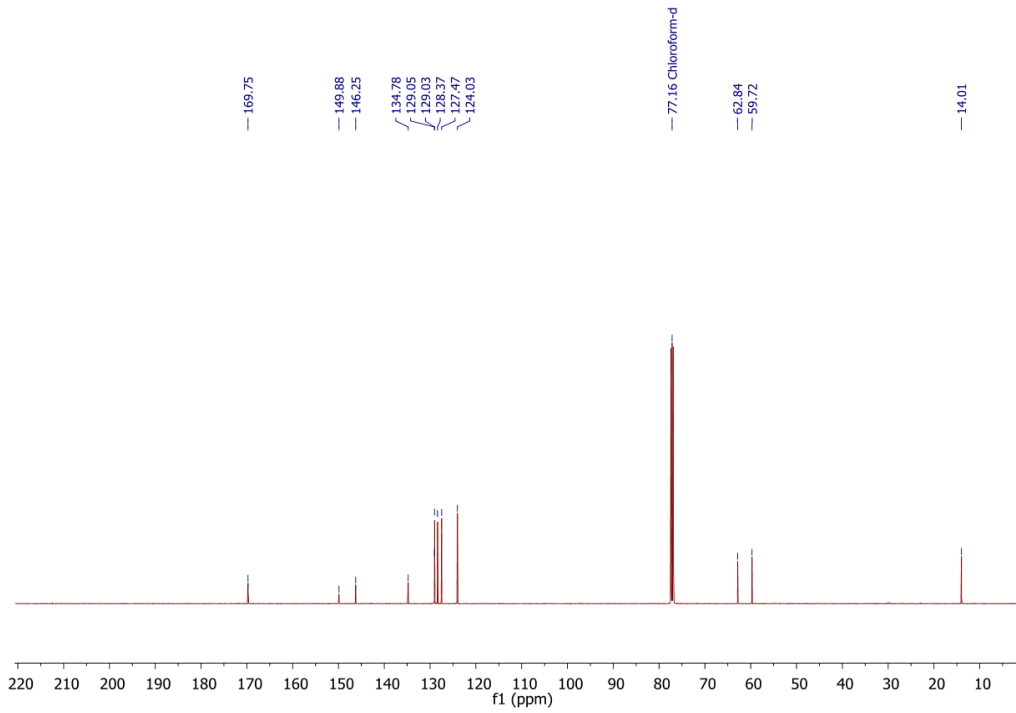
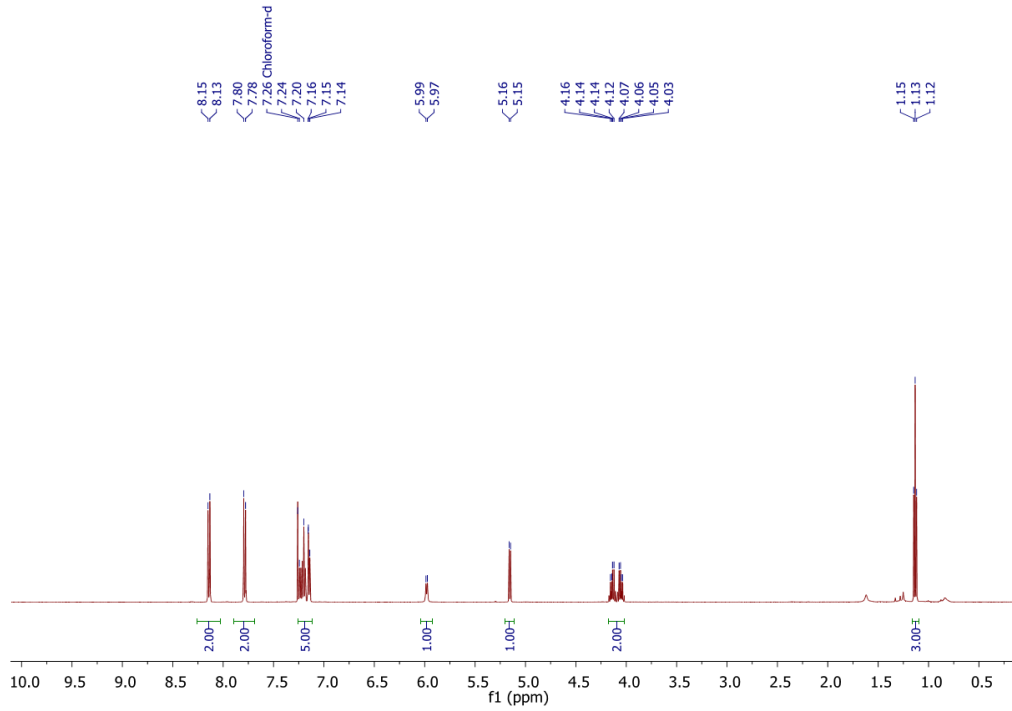
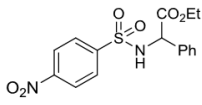


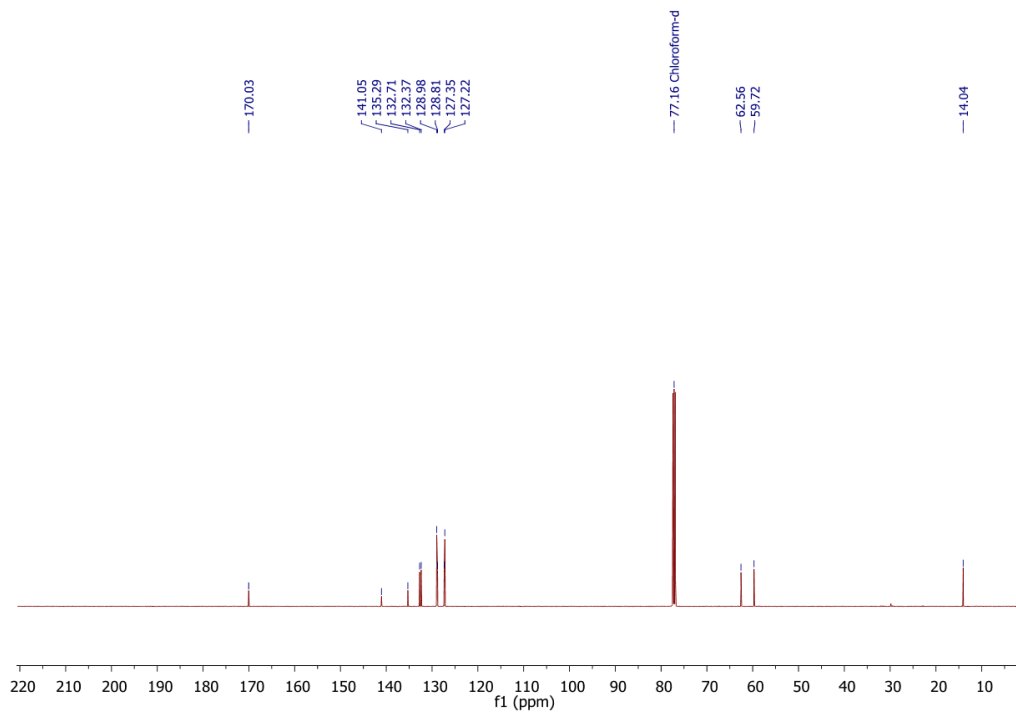
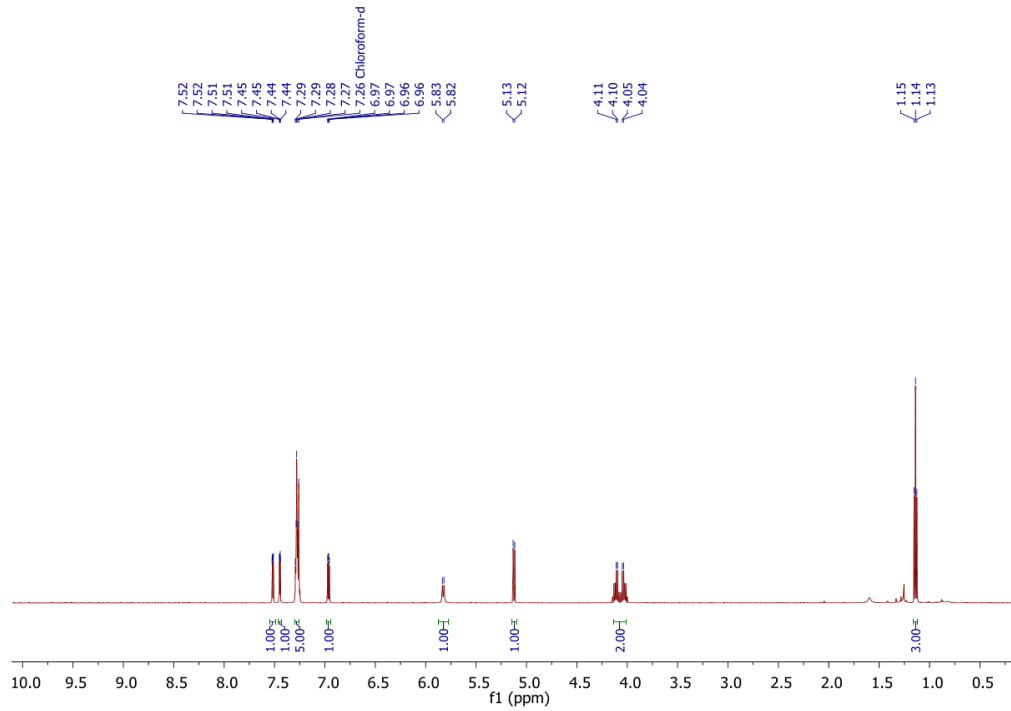
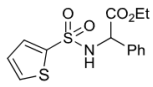


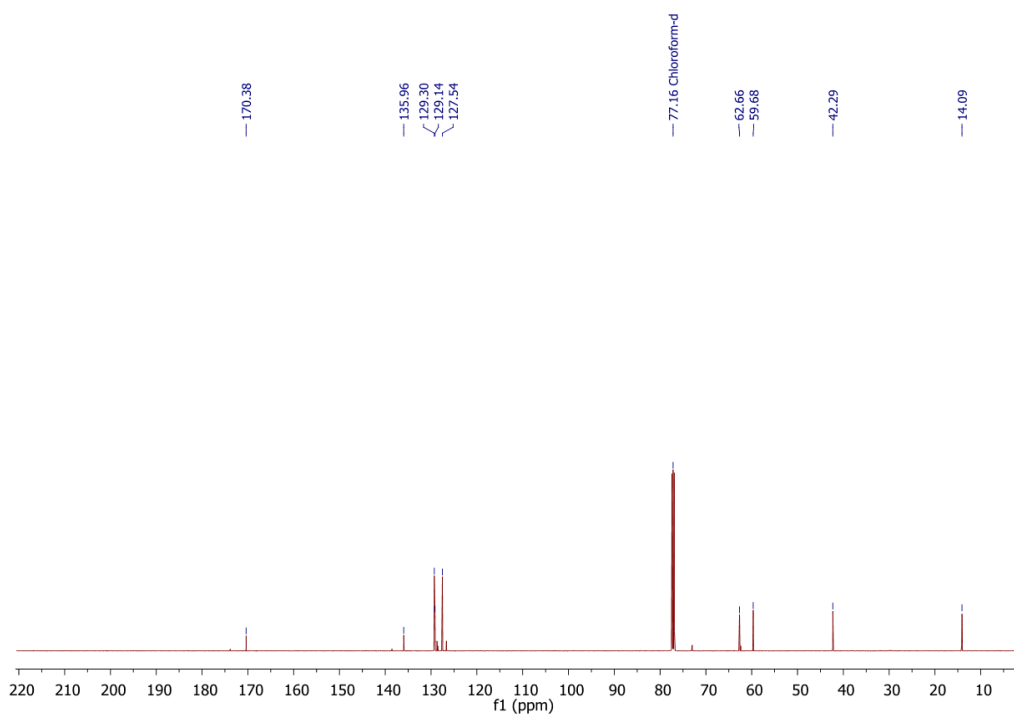
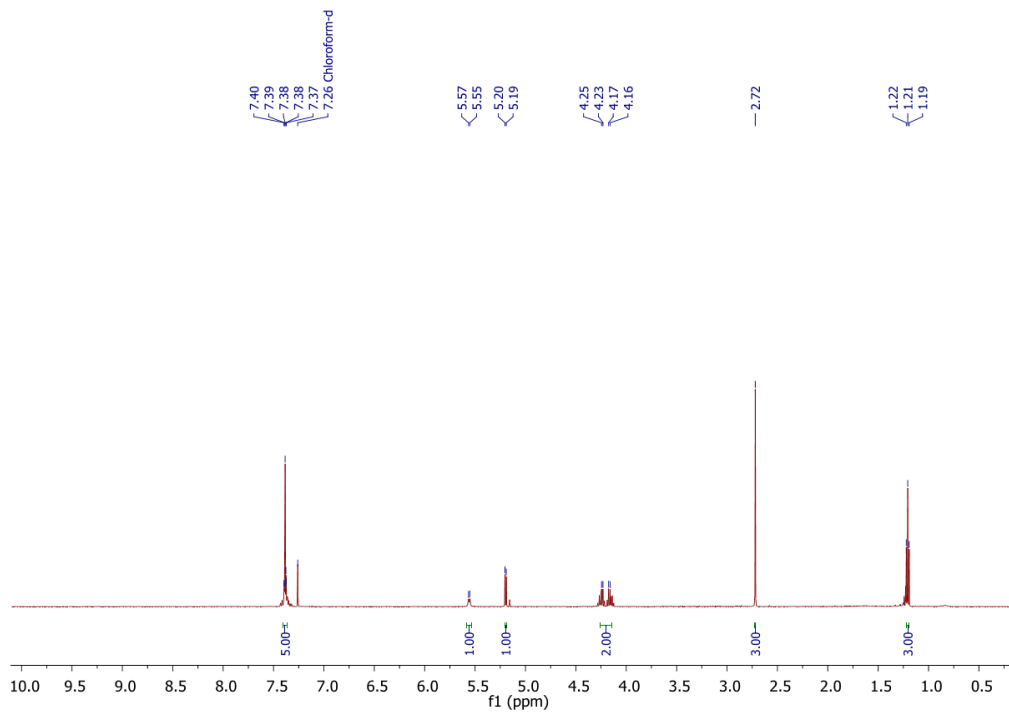
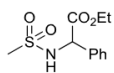
$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282 MHz, CDCl_3)

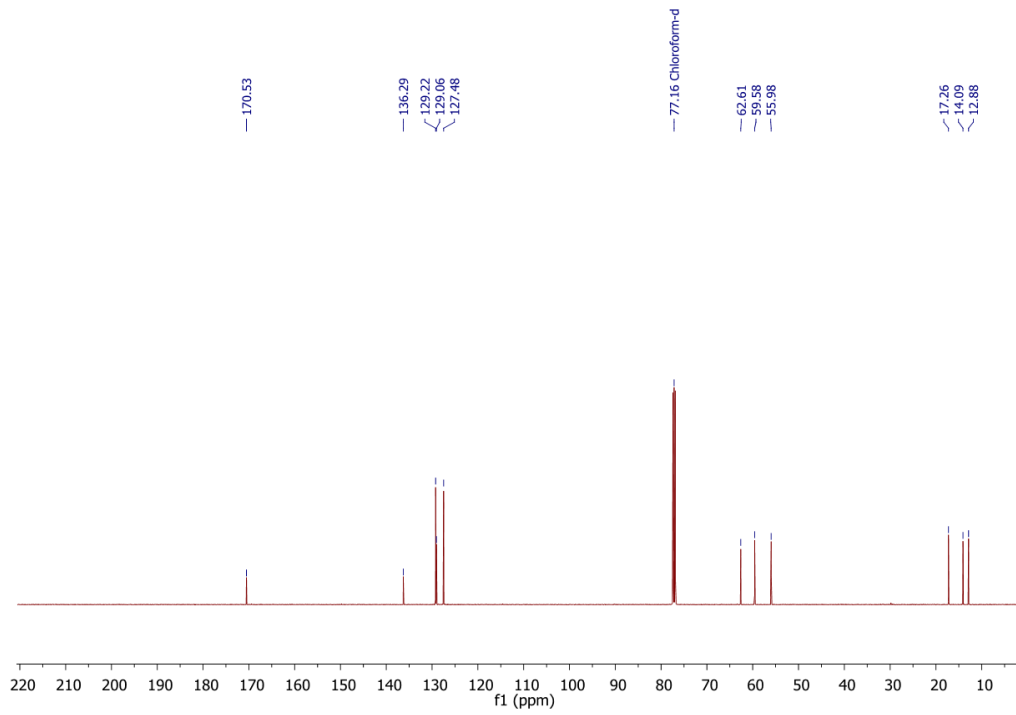
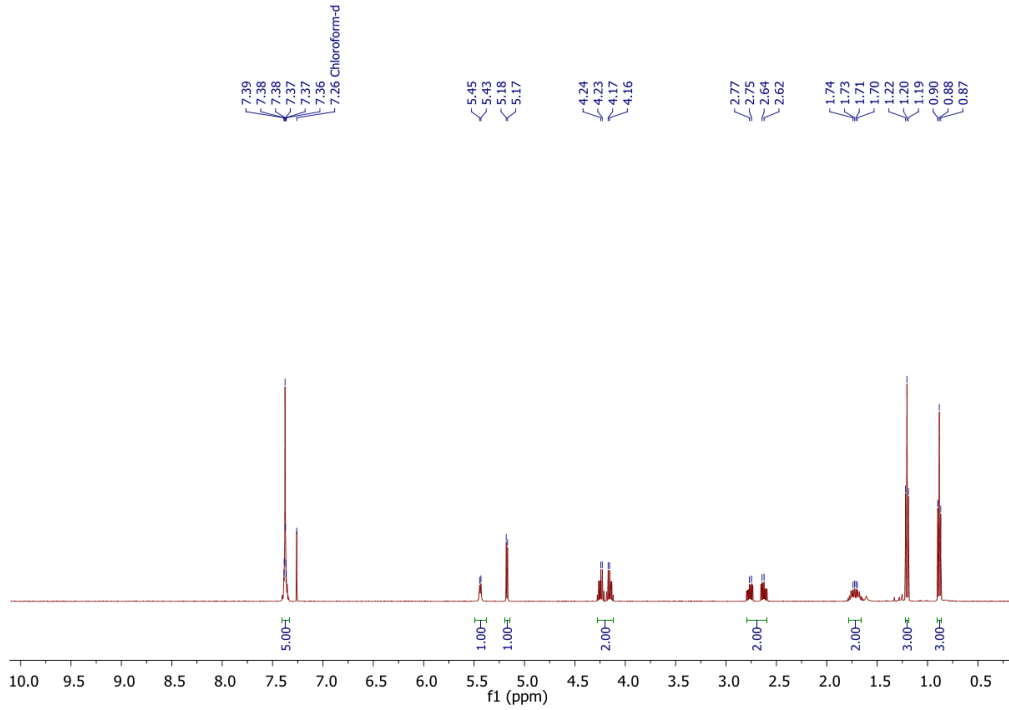
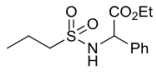


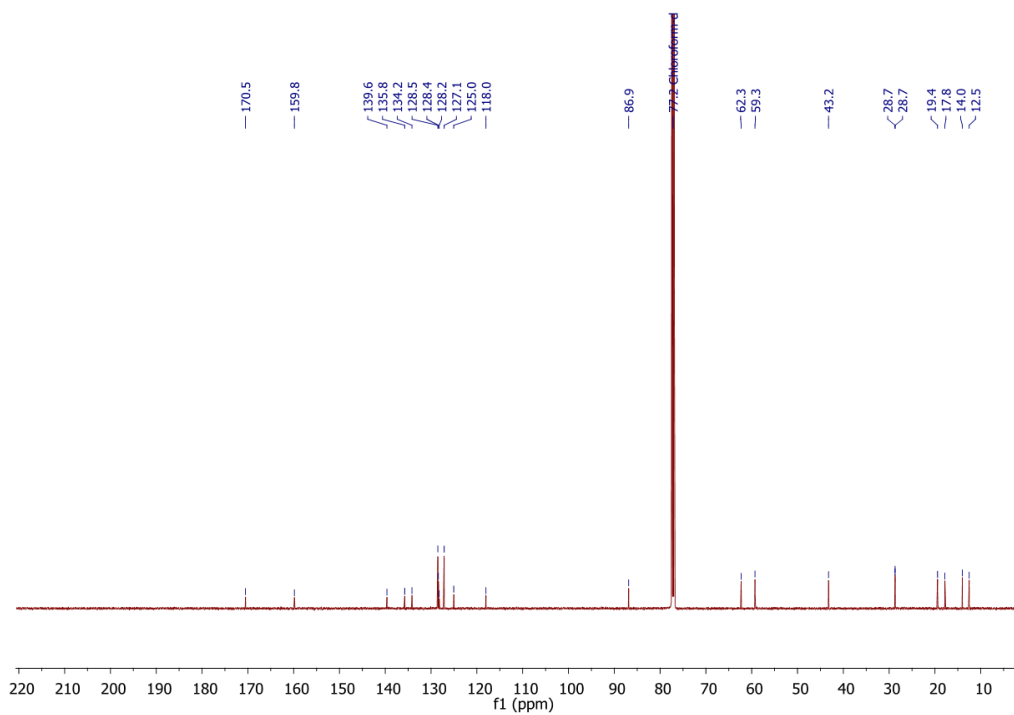
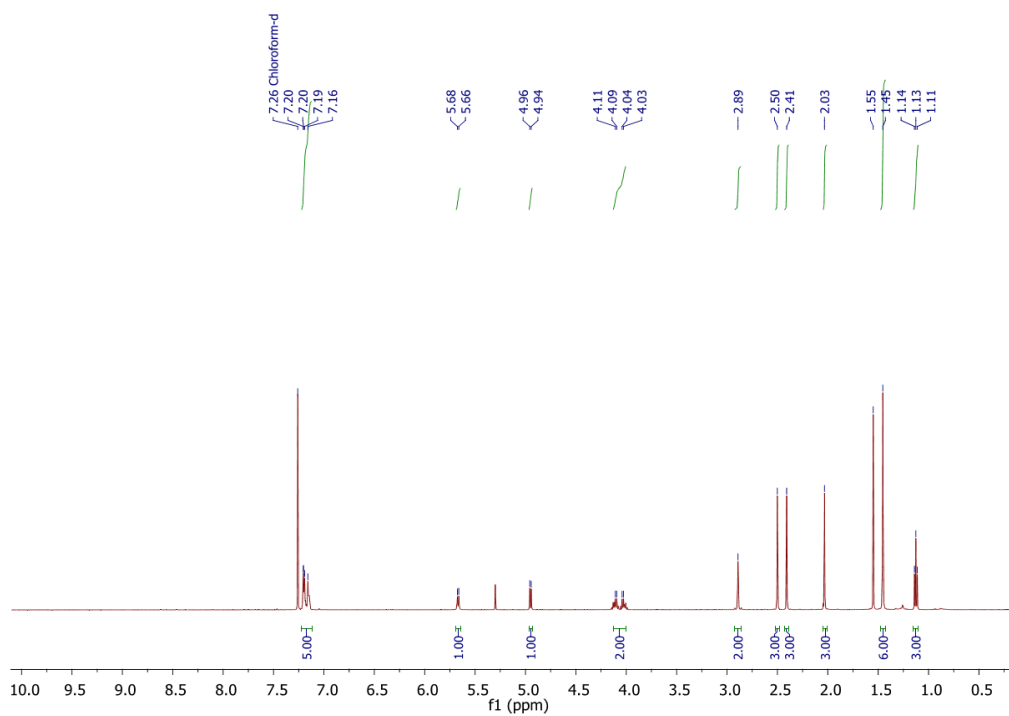
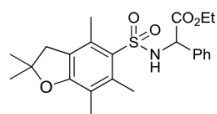


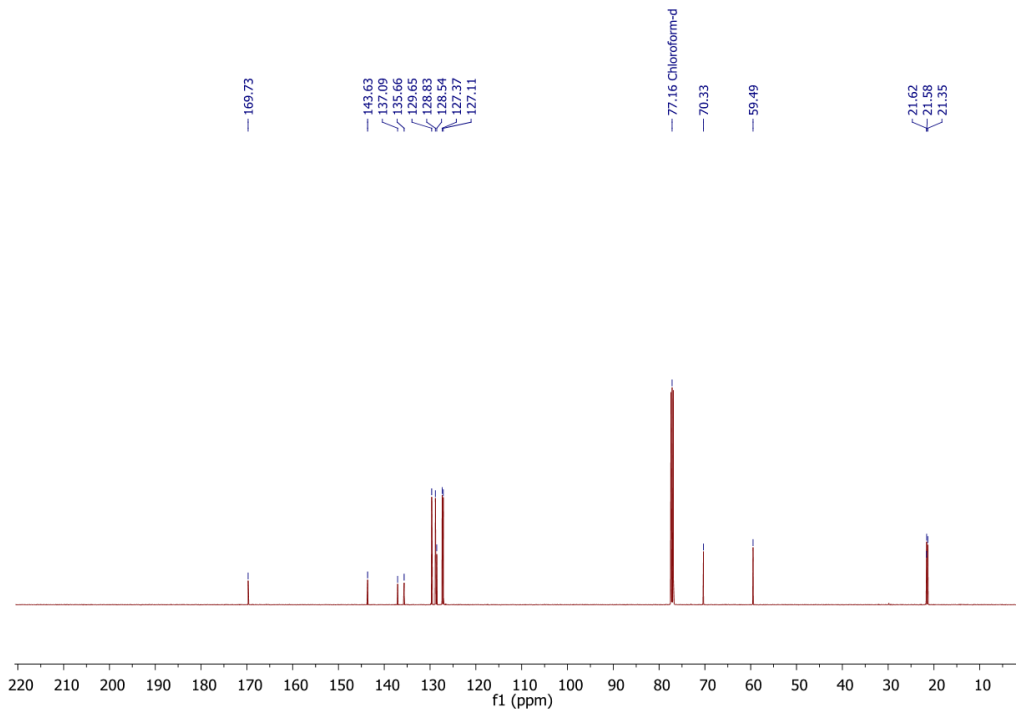
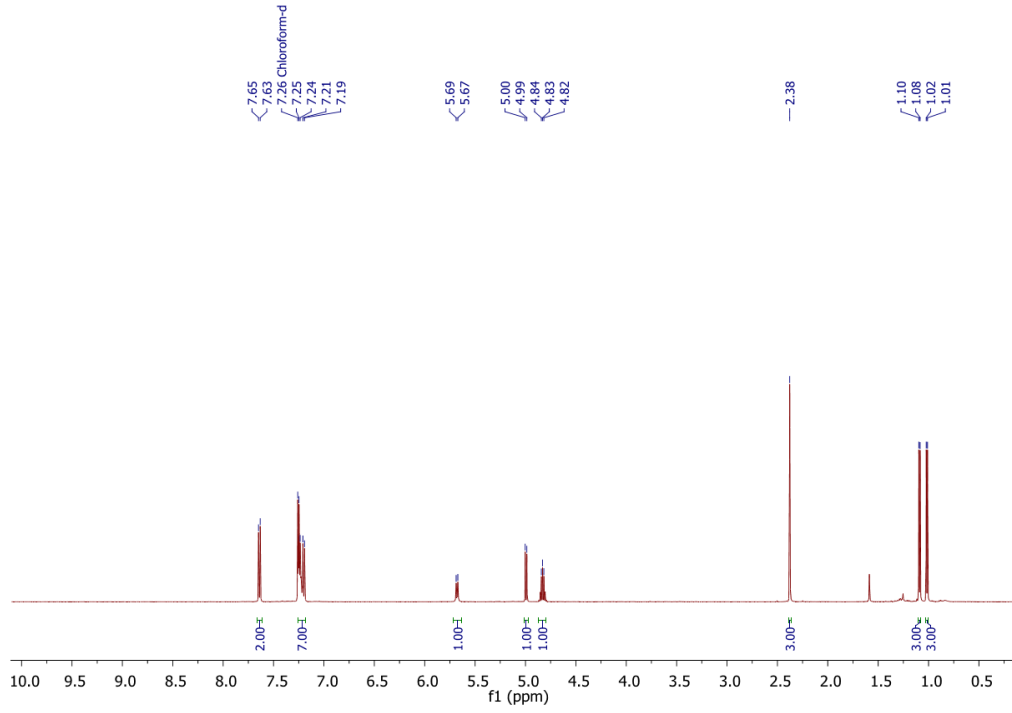
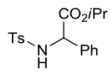


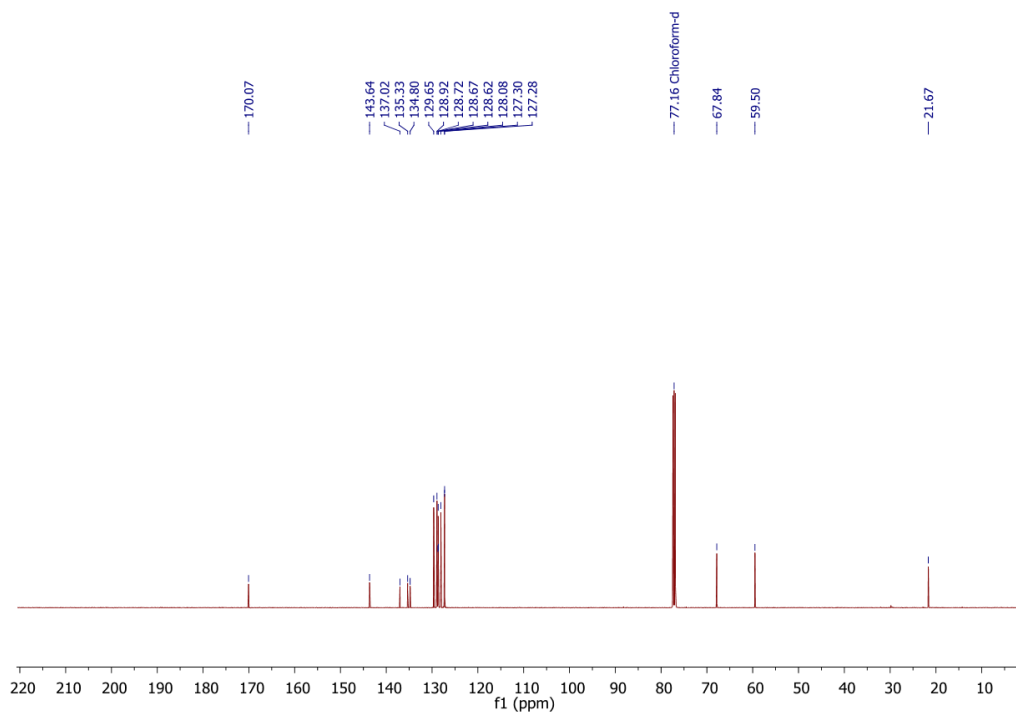
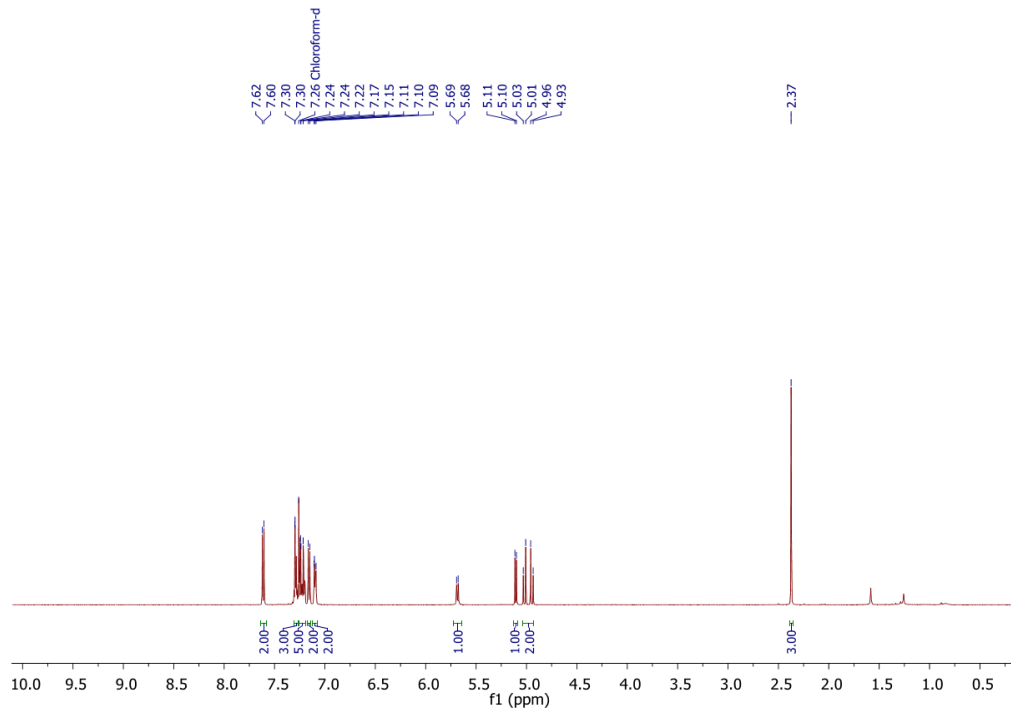
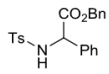


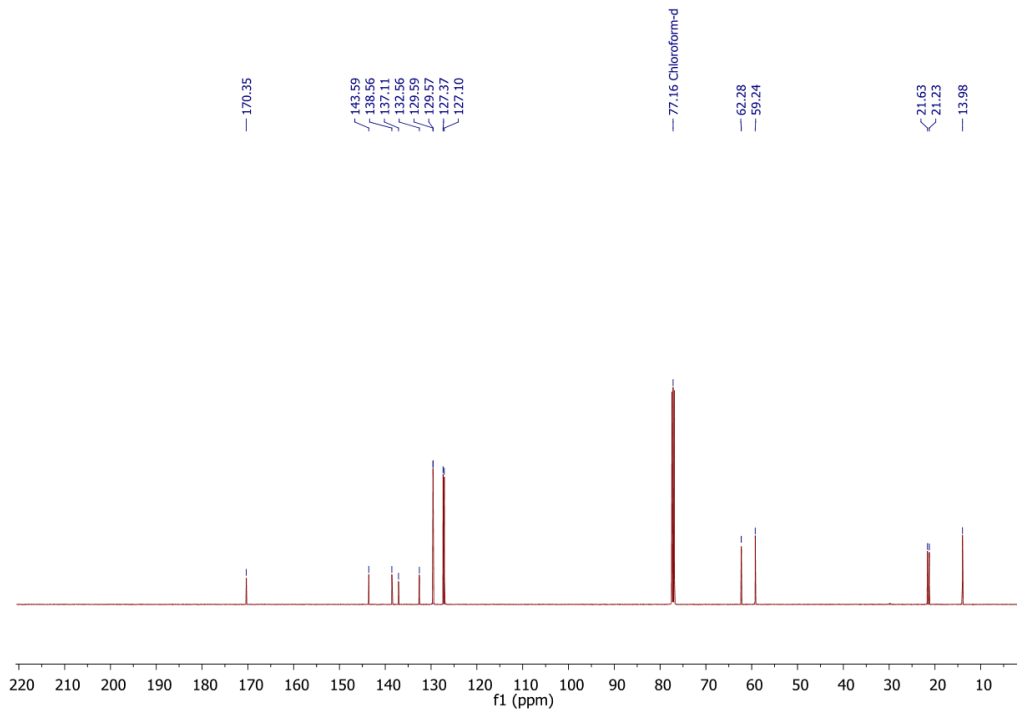
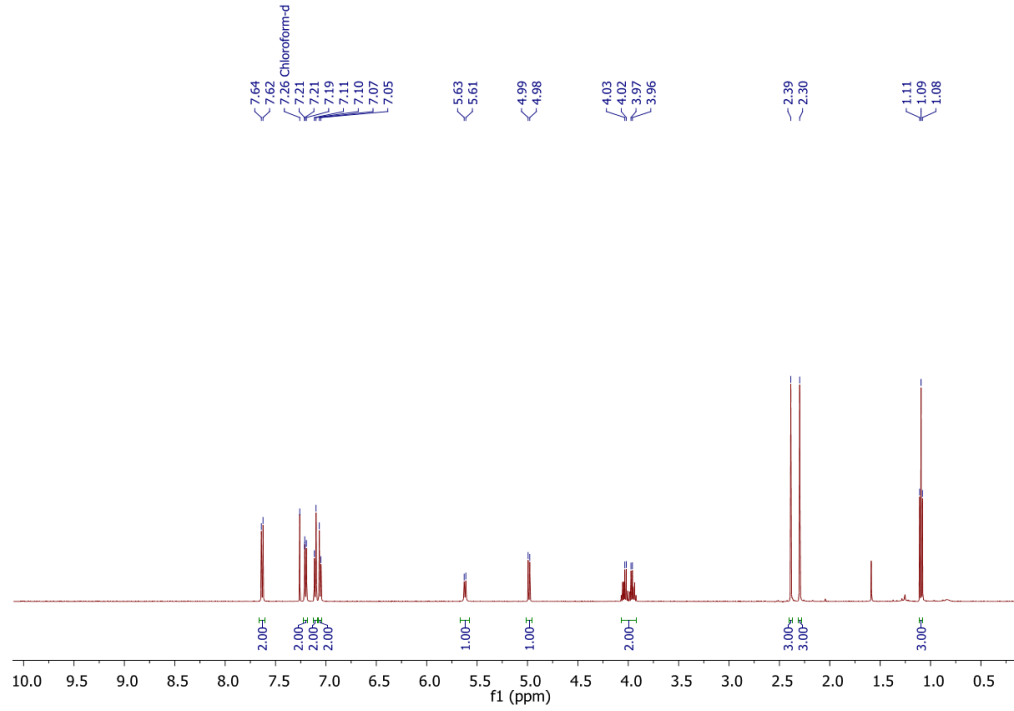
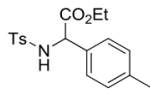


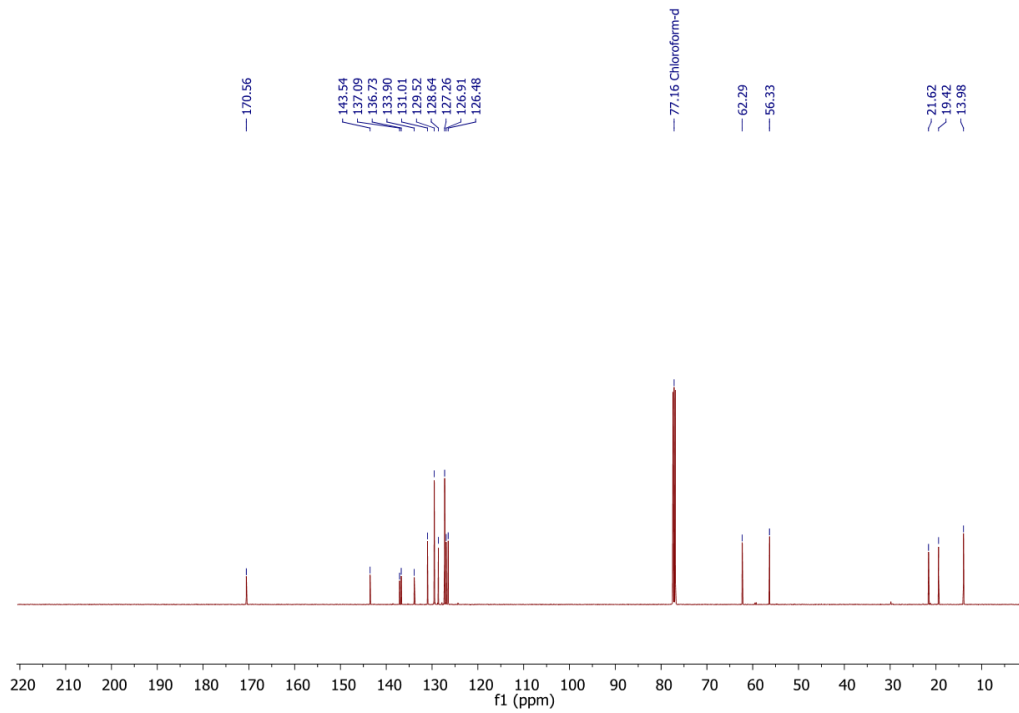
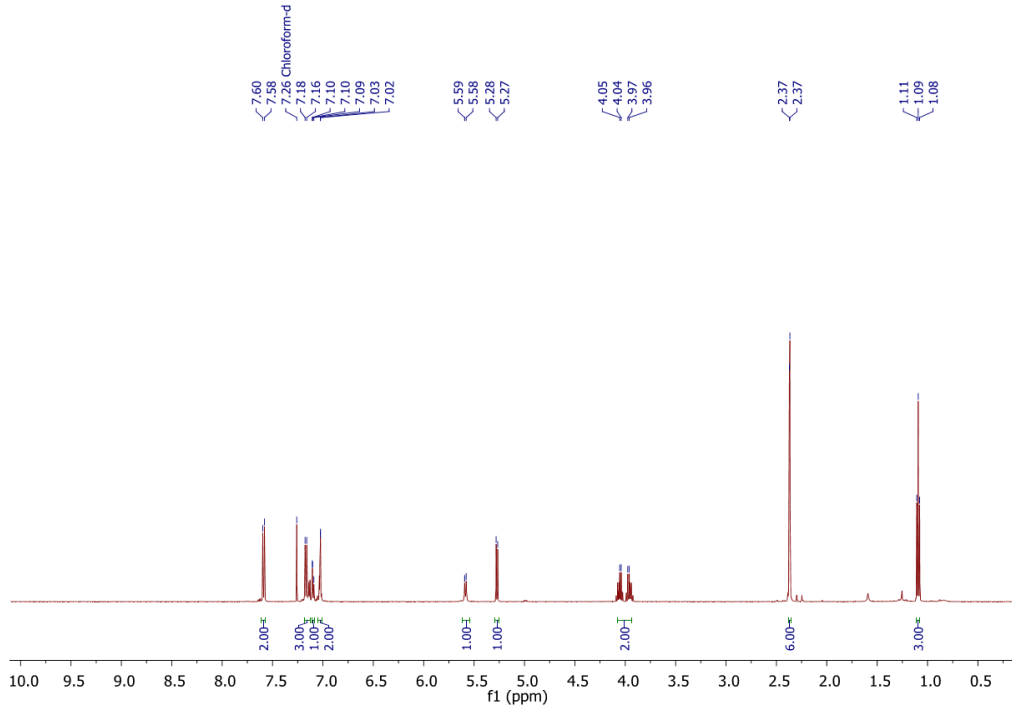
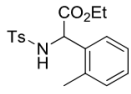


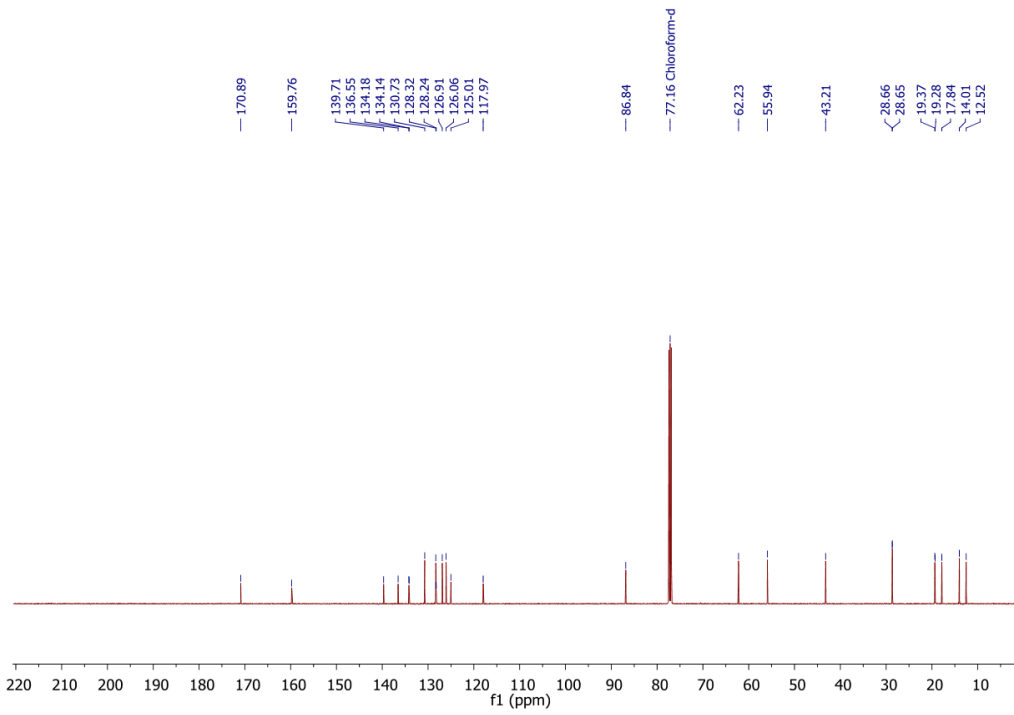
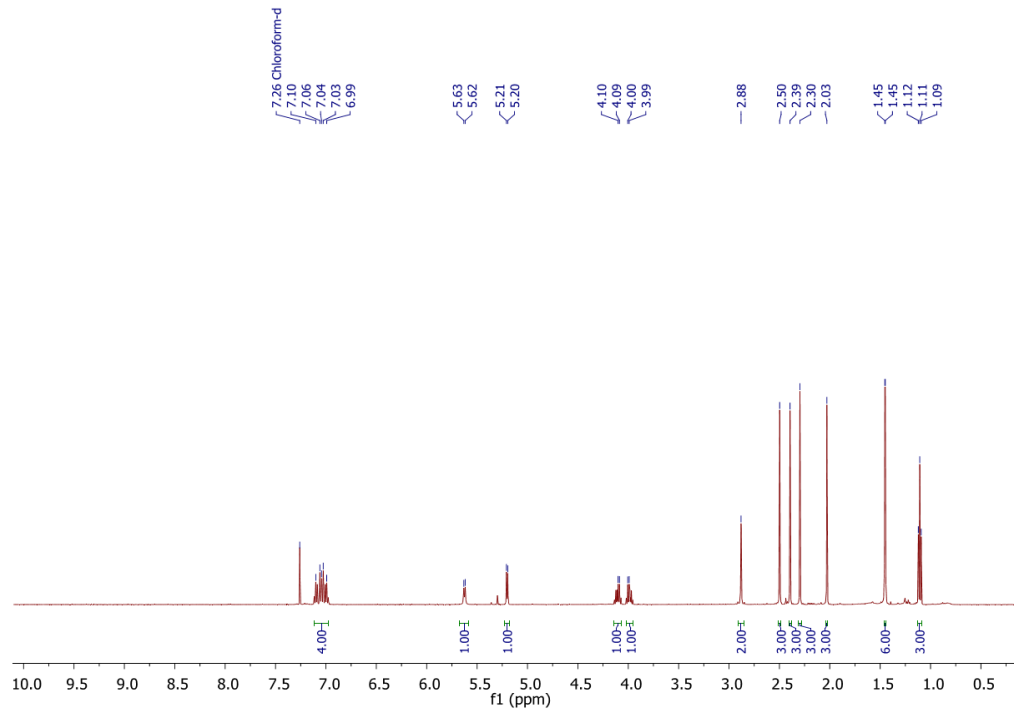
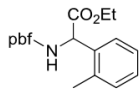


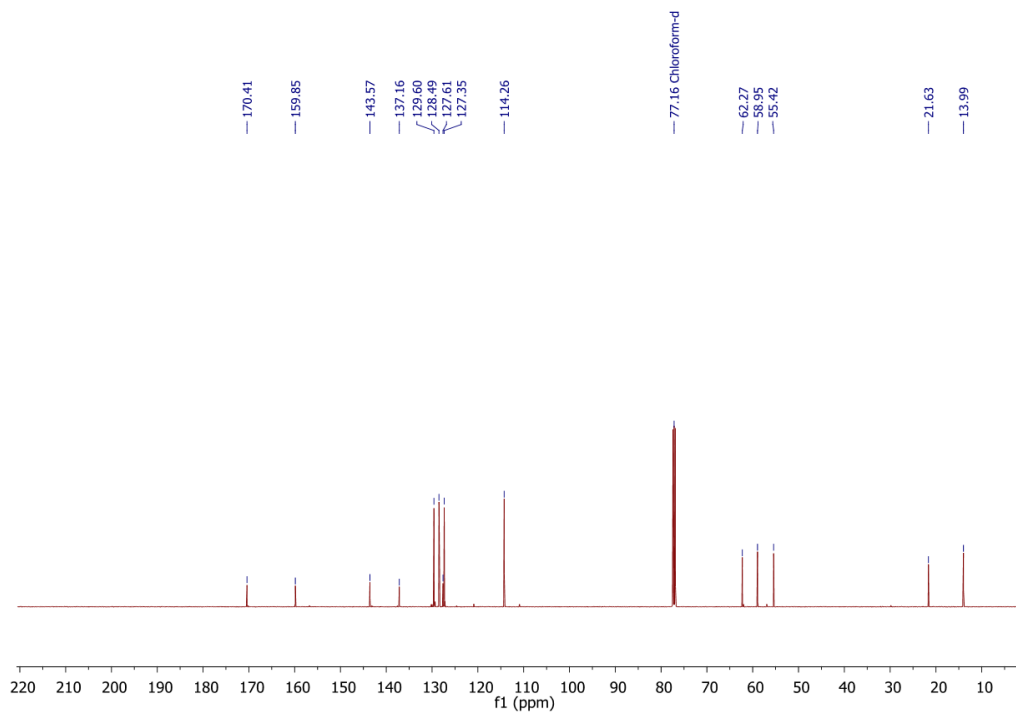
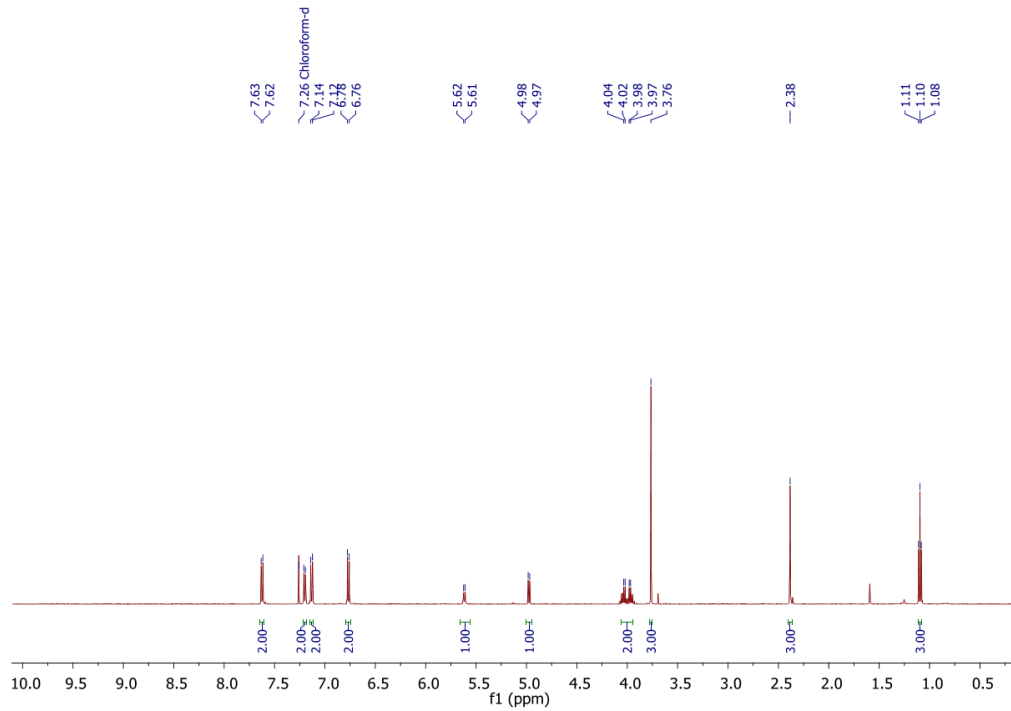
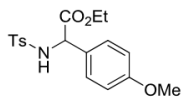


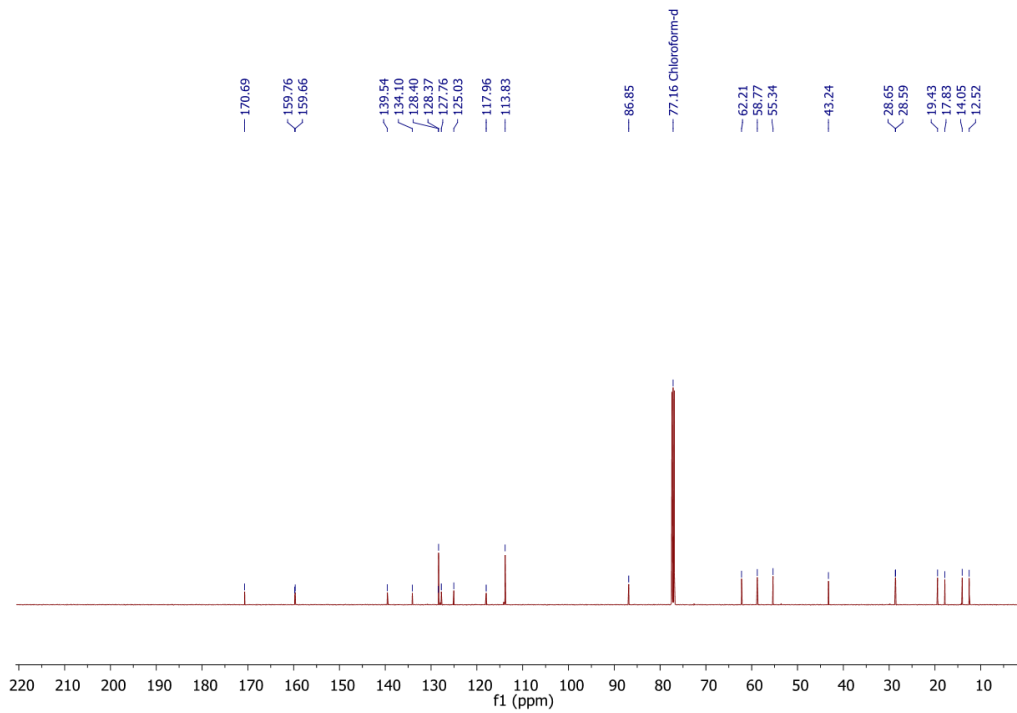
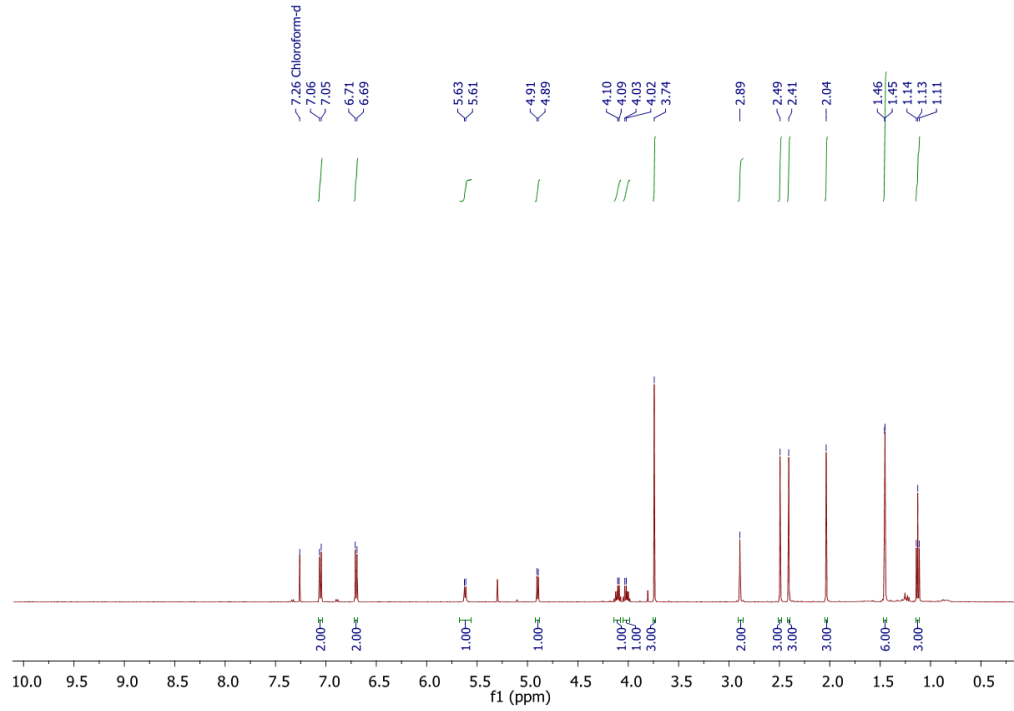
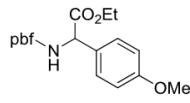


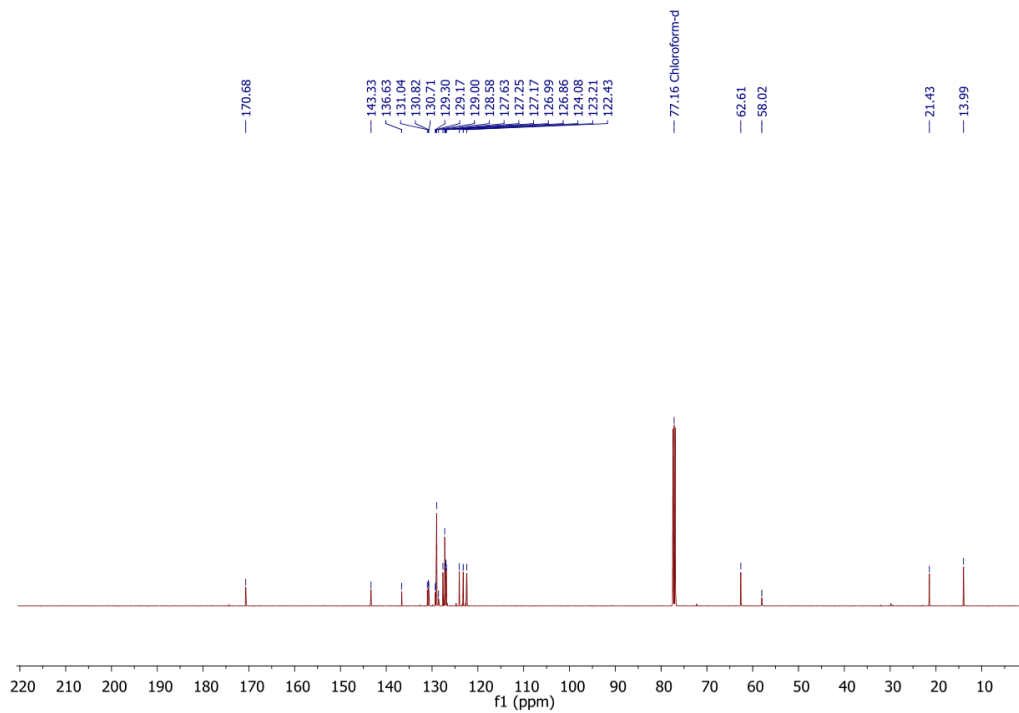
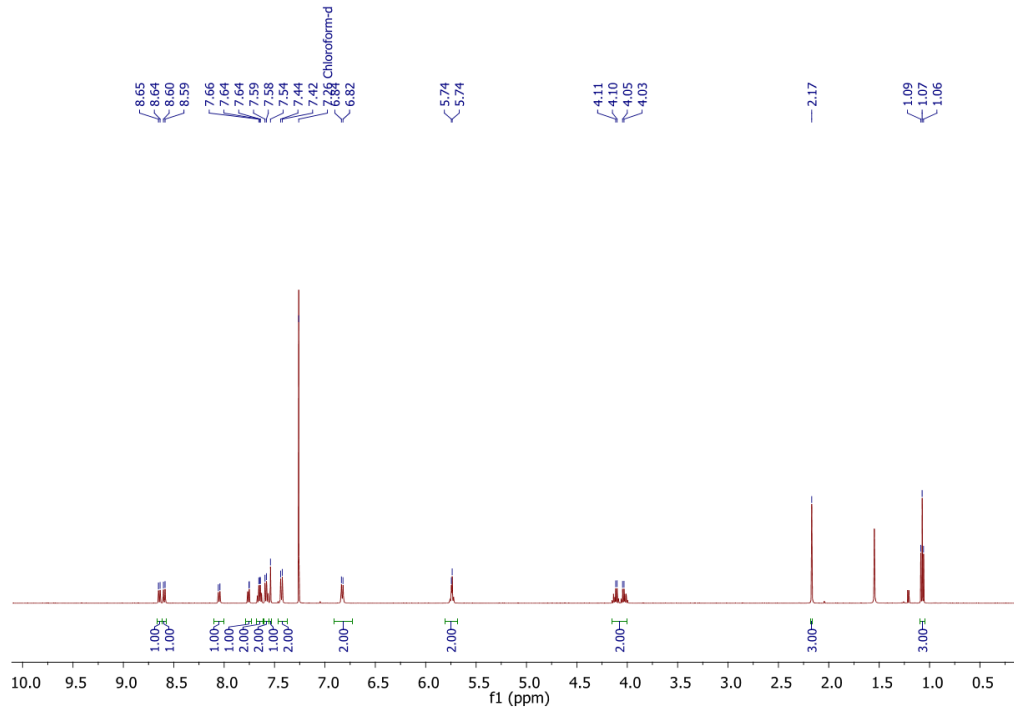
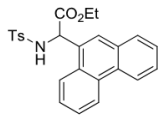


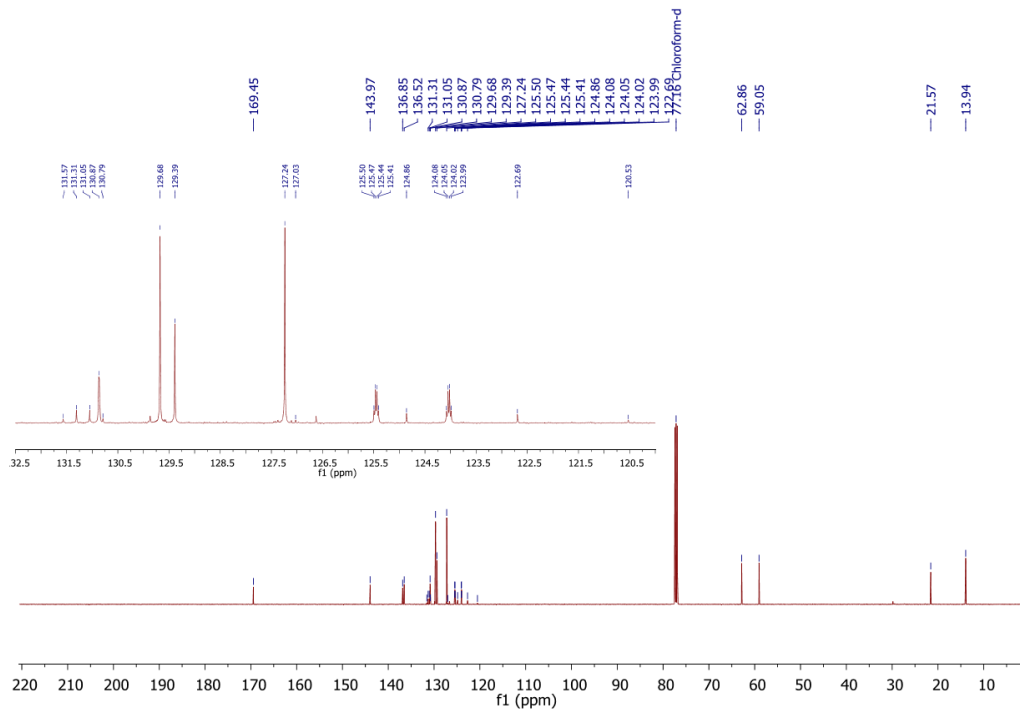
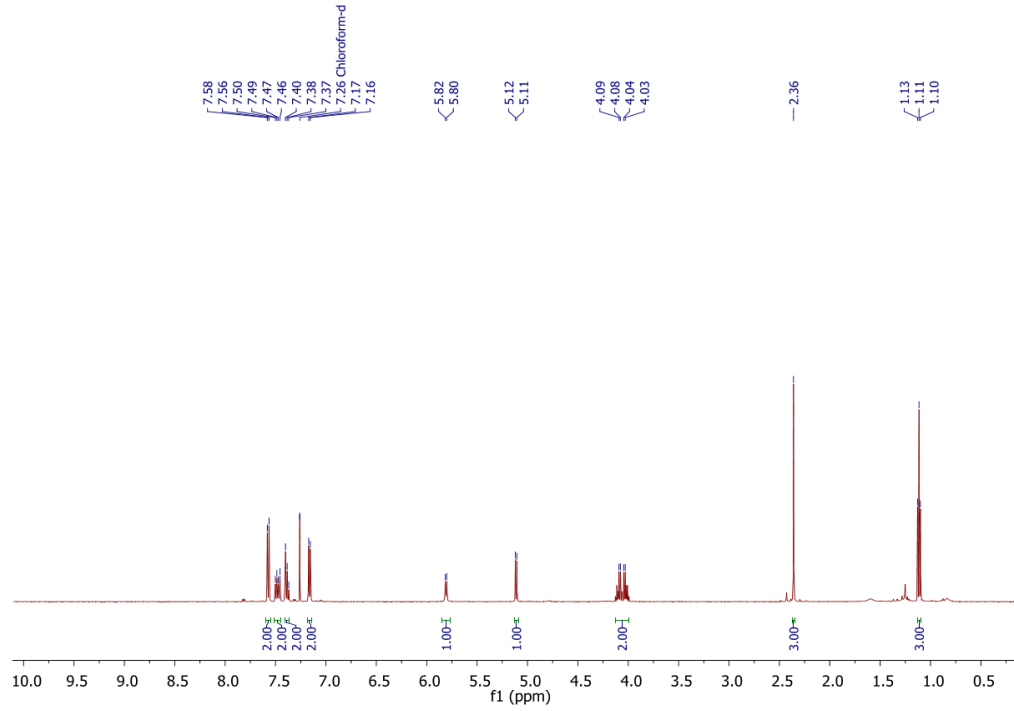
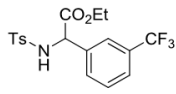


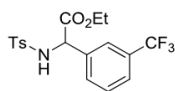




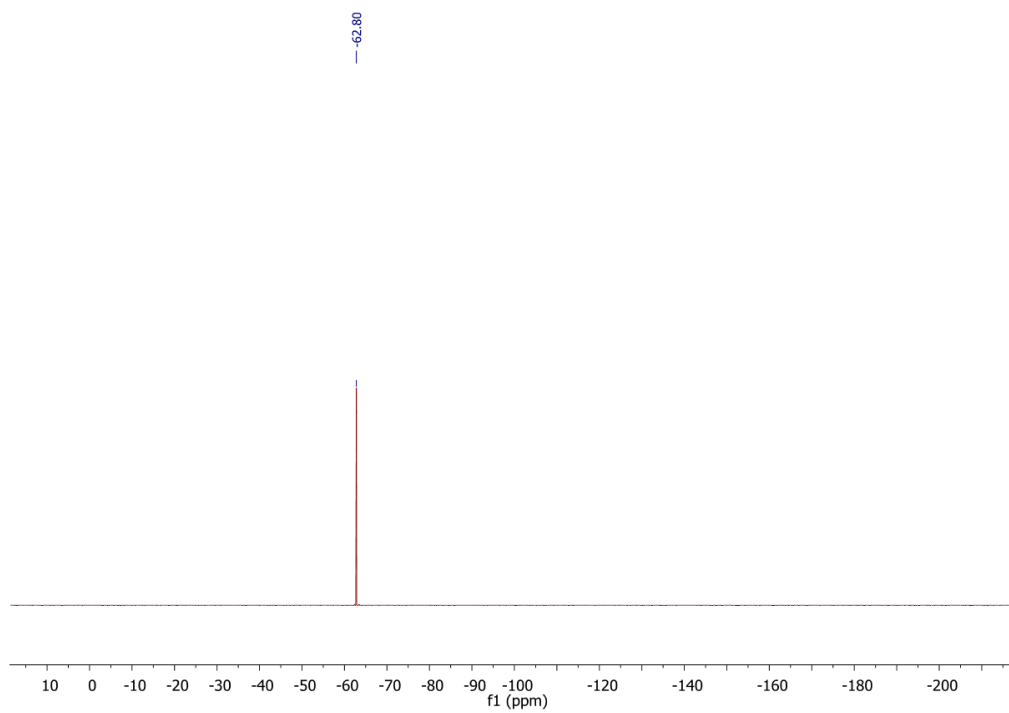


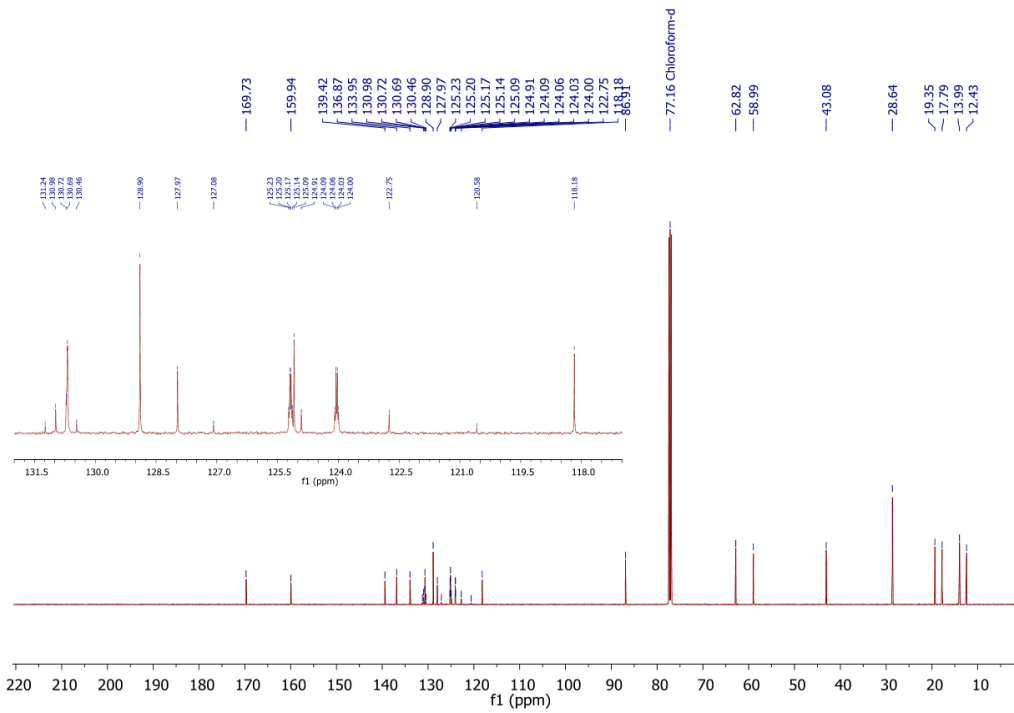
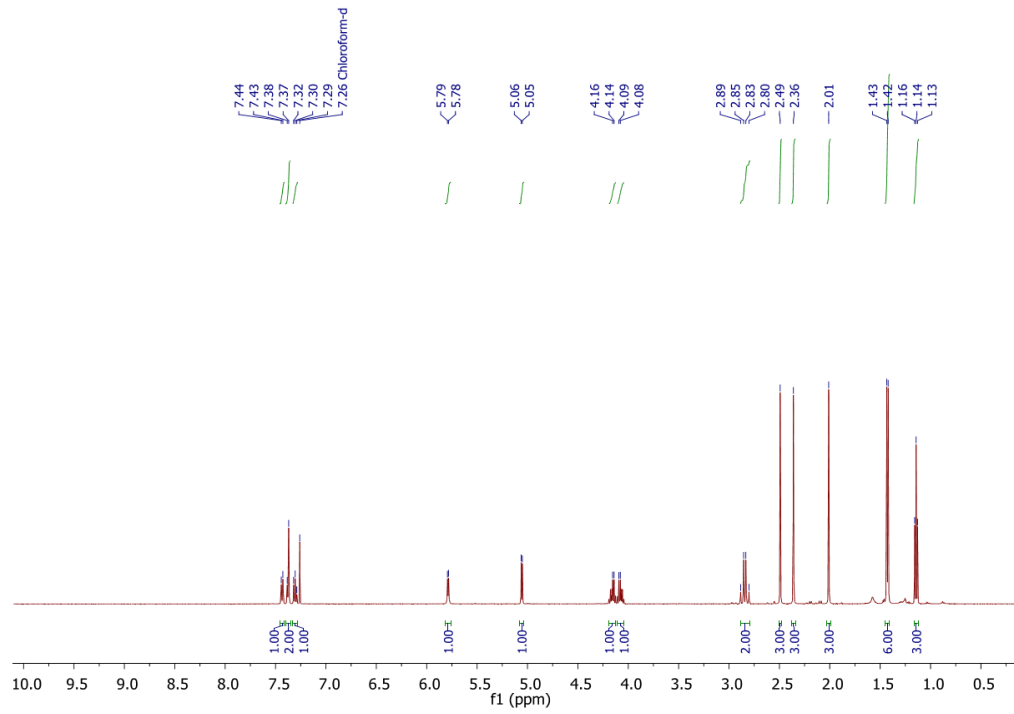
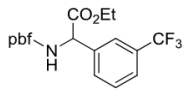


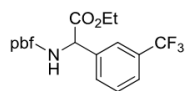




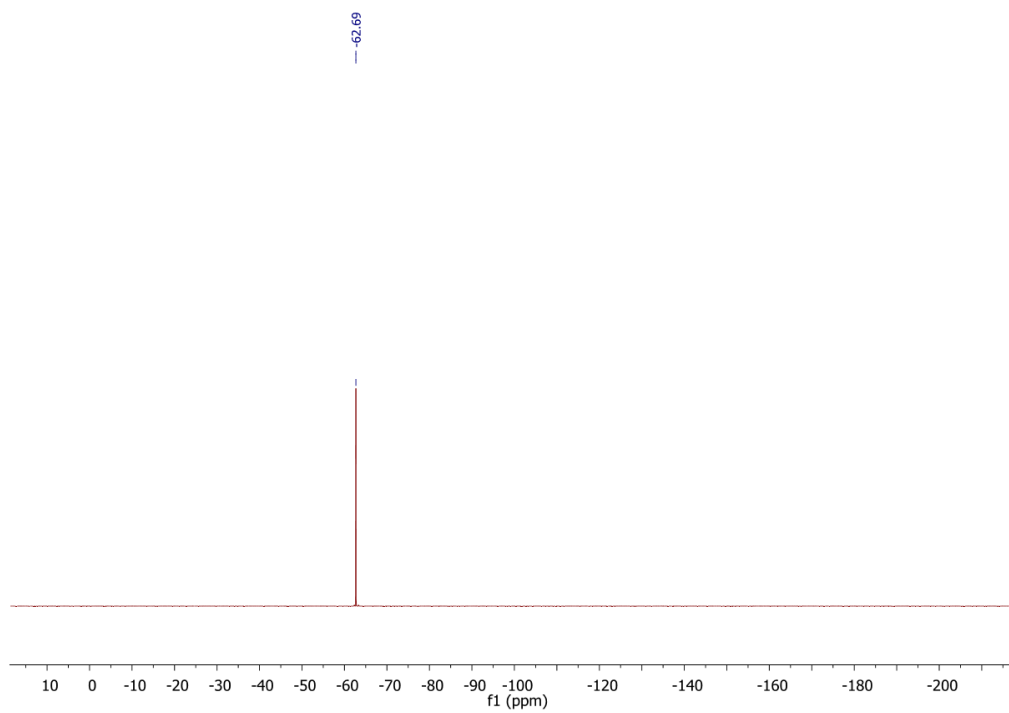
$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282 MHz, CDCl_3)

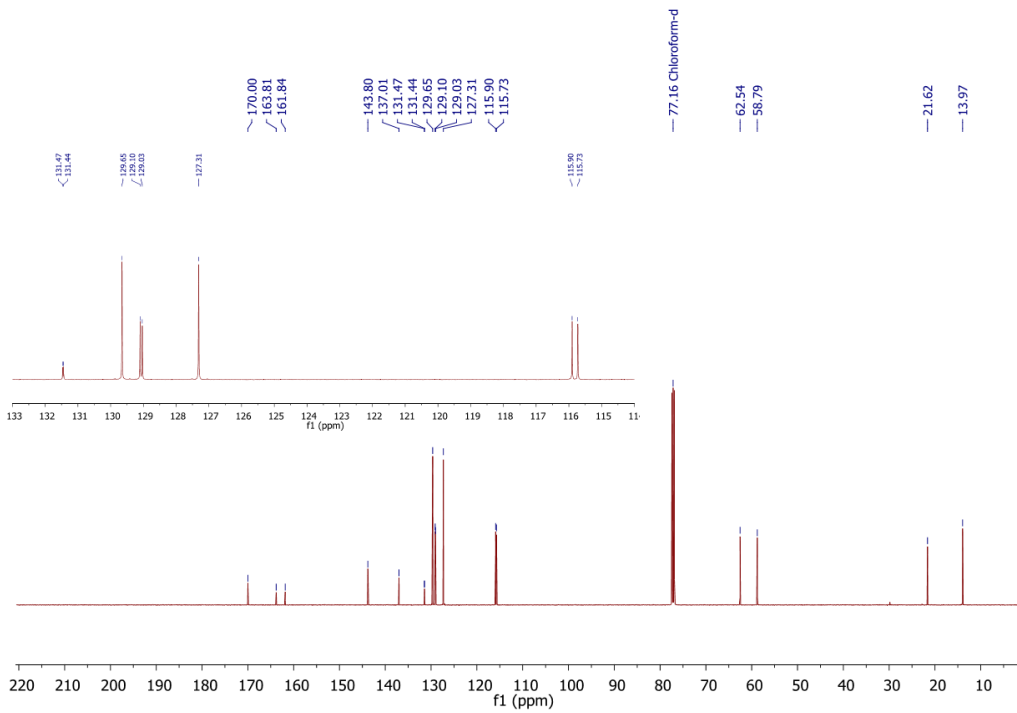
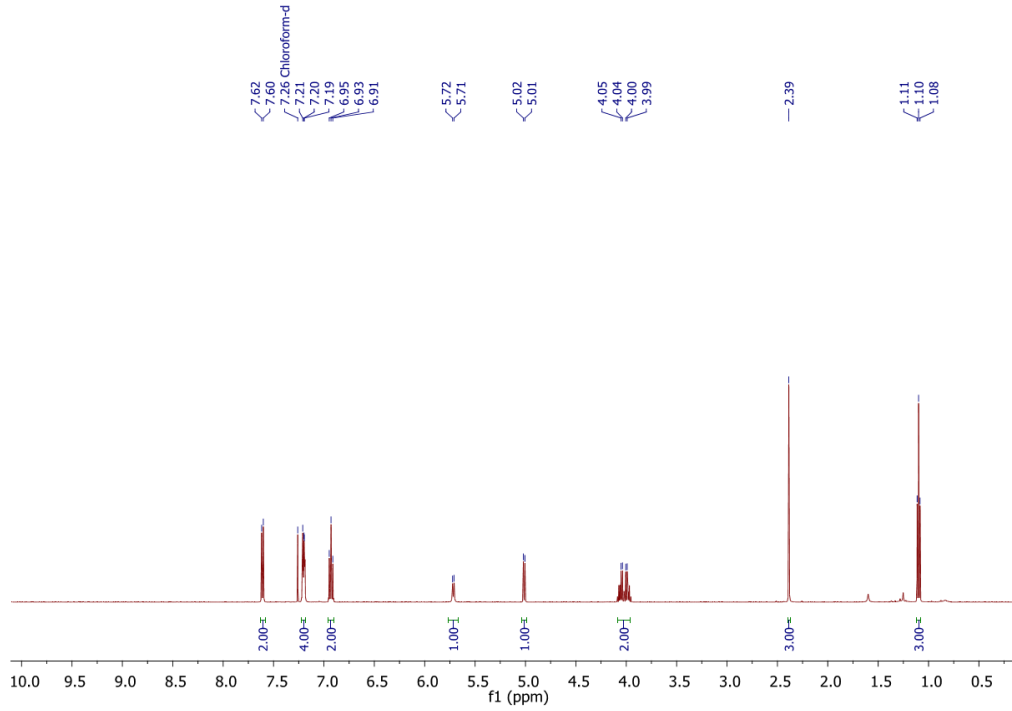
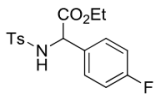


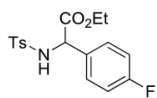




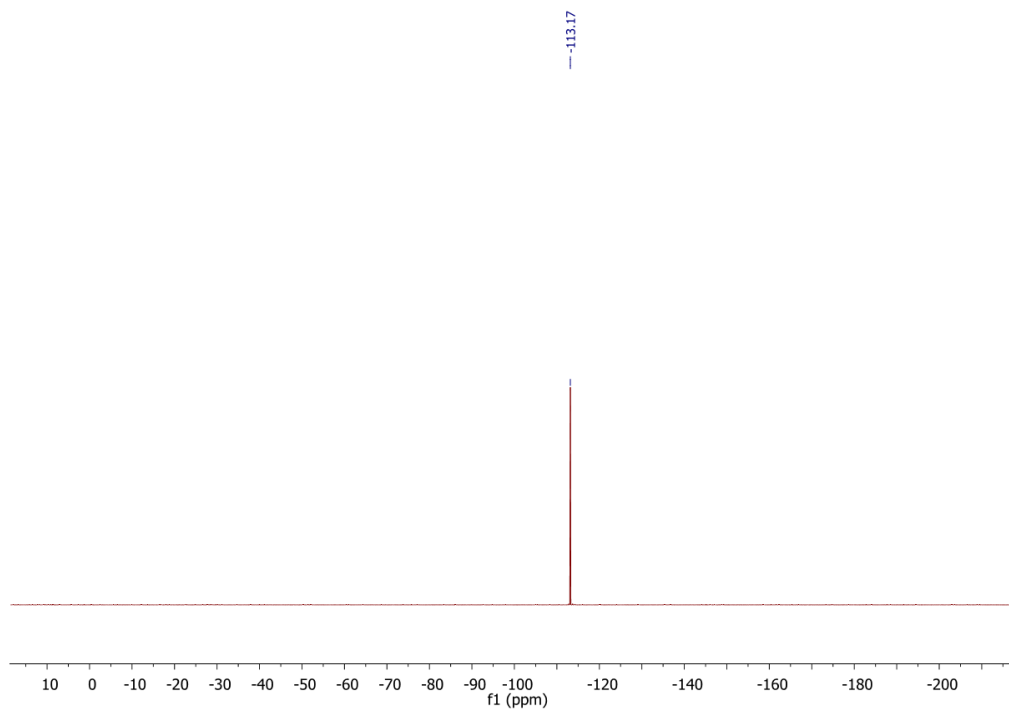
¹⁹F{¹H} NMR (282 MHz, CDCl₃)

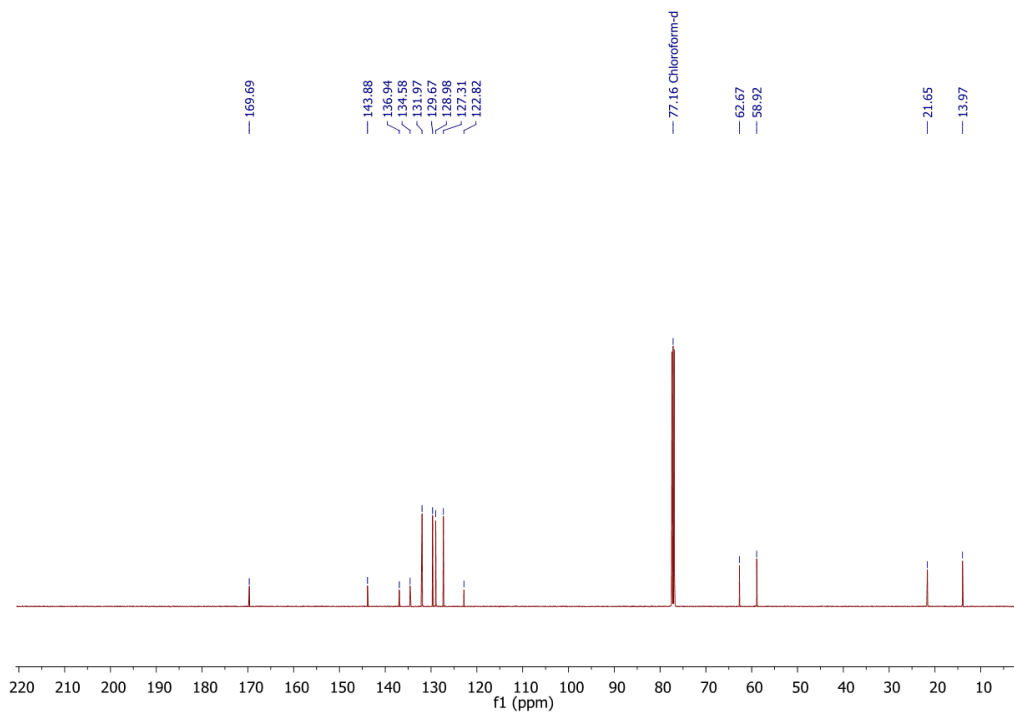
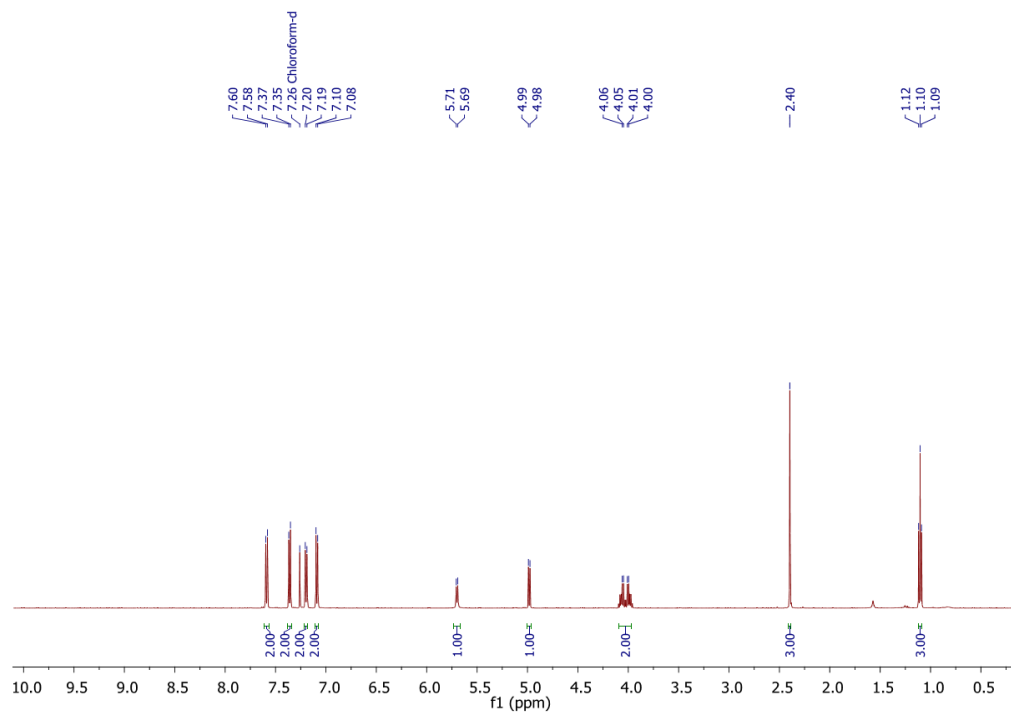
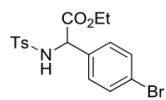


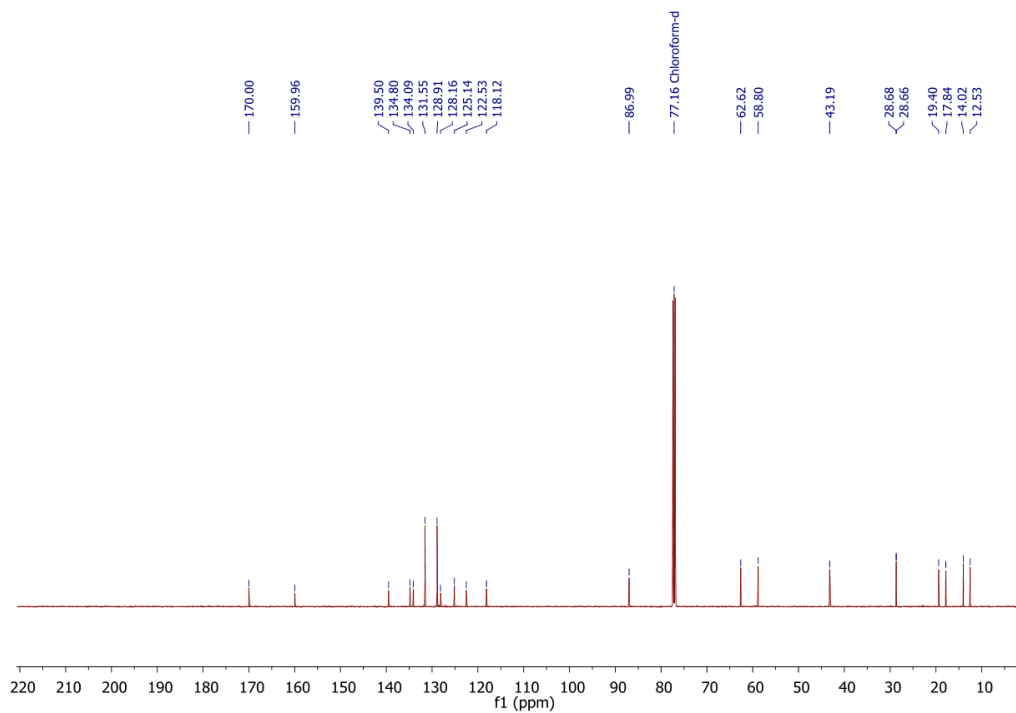
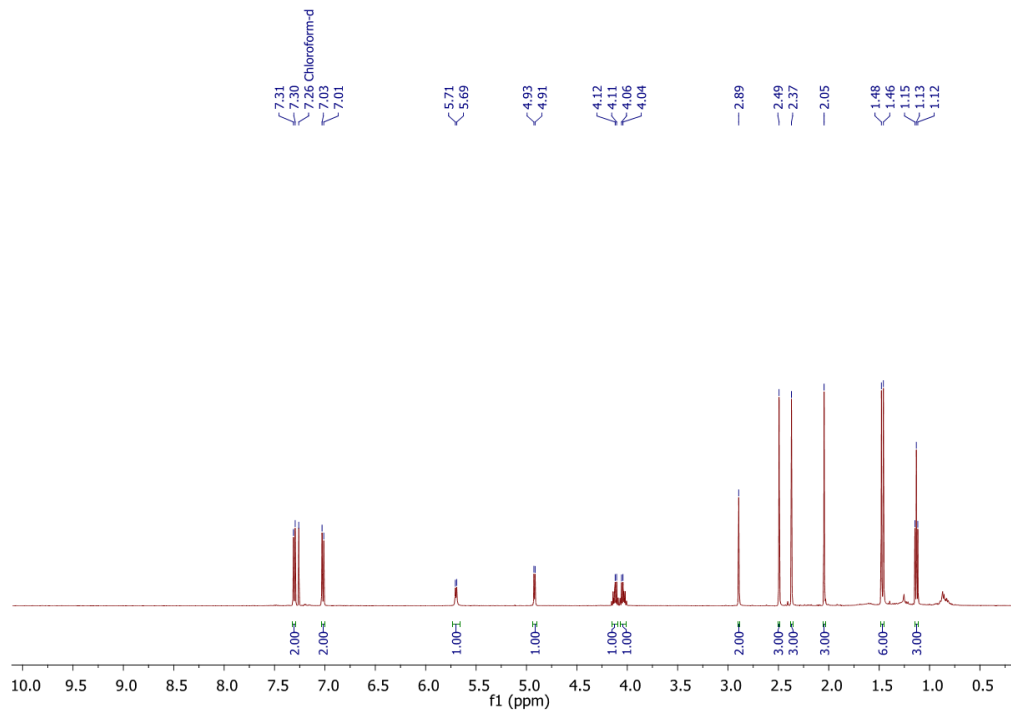
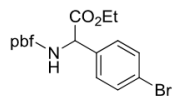


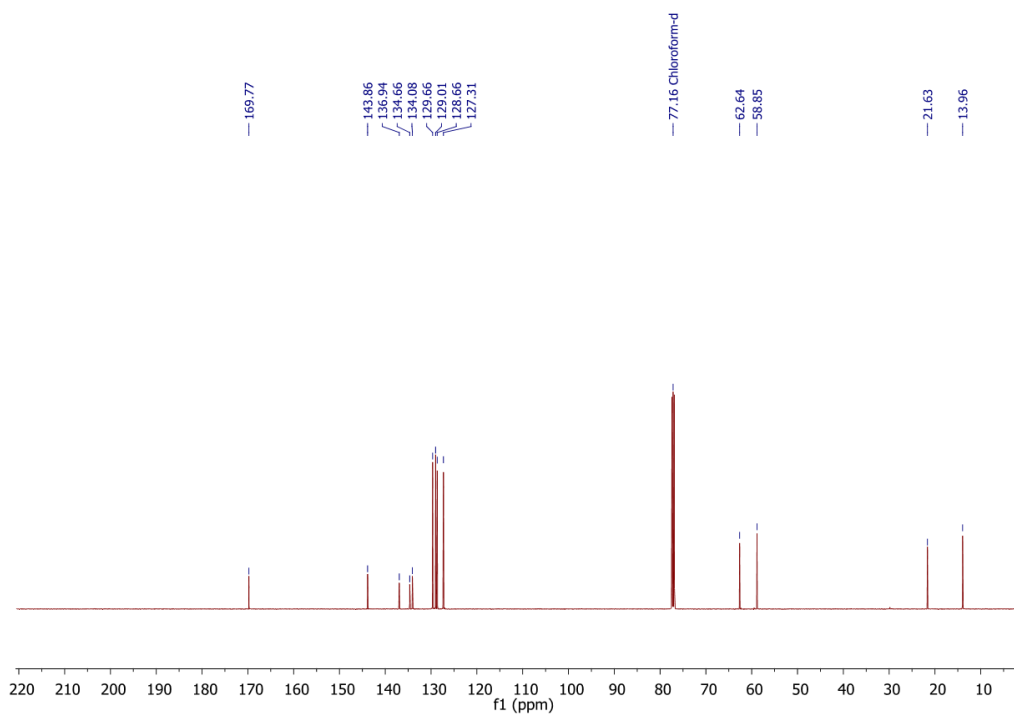
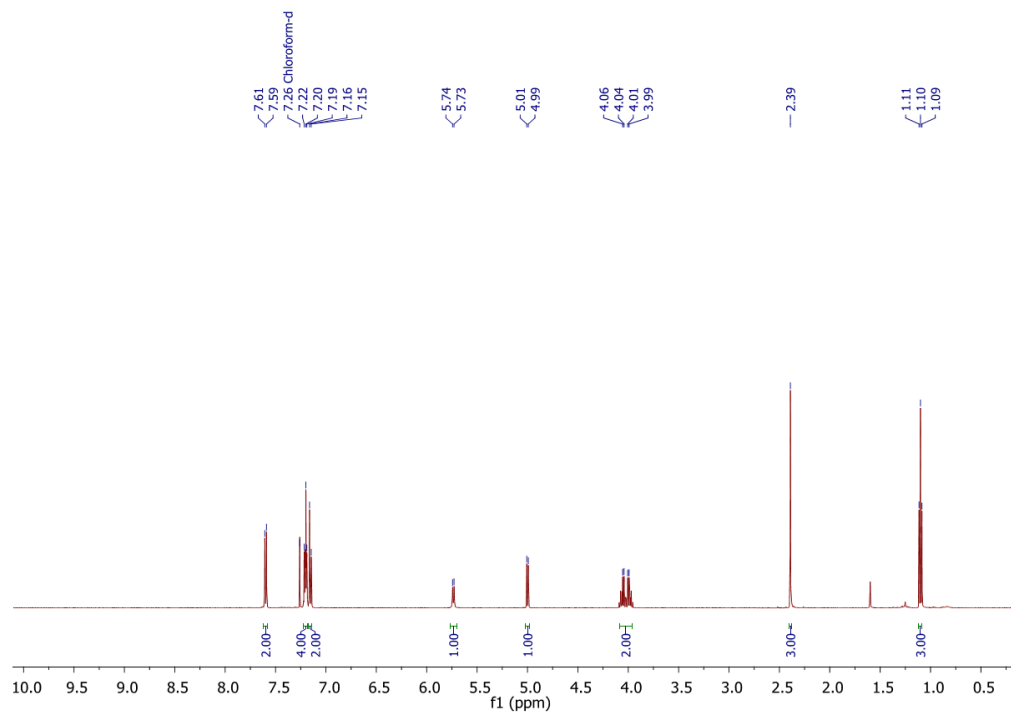
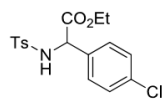


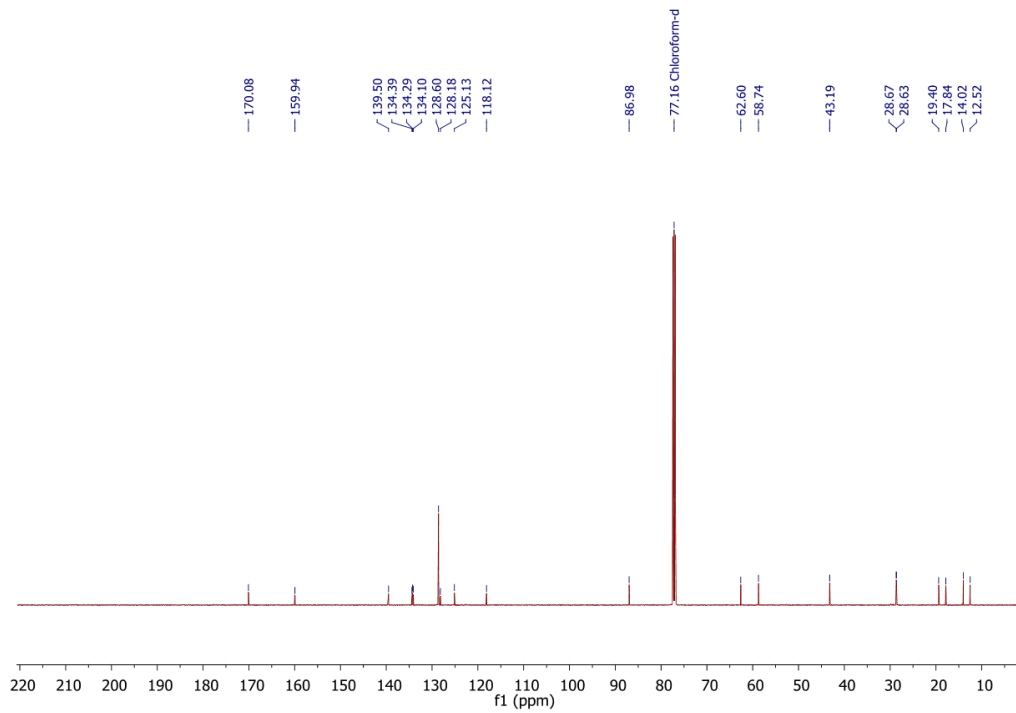
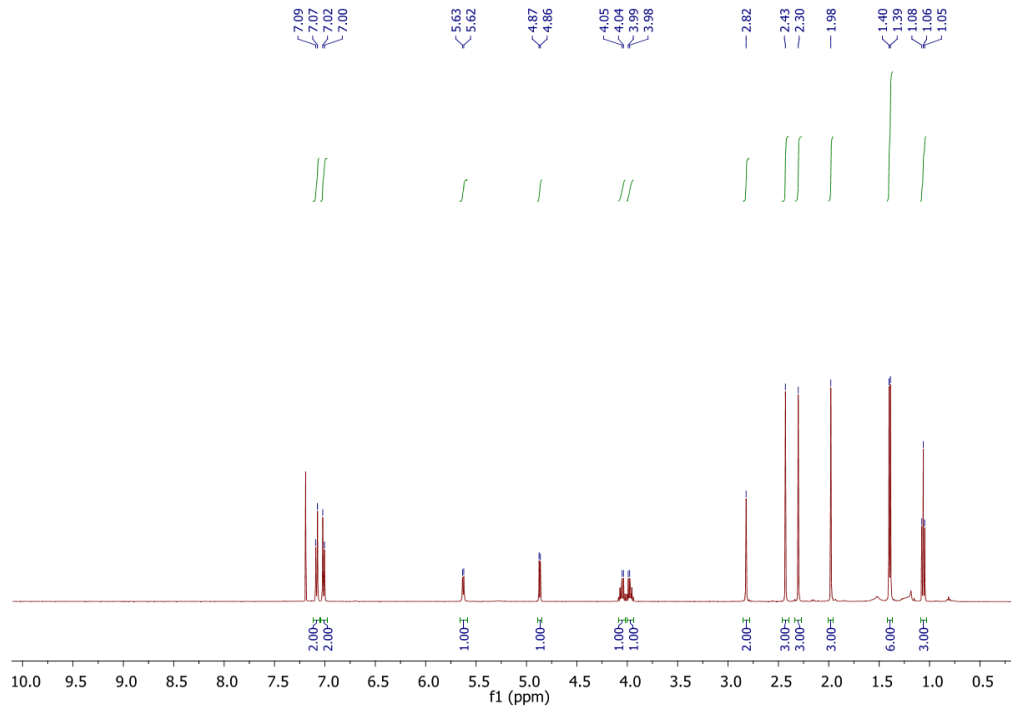
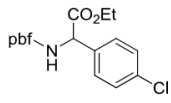
$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282 MHz, CDCl_3)

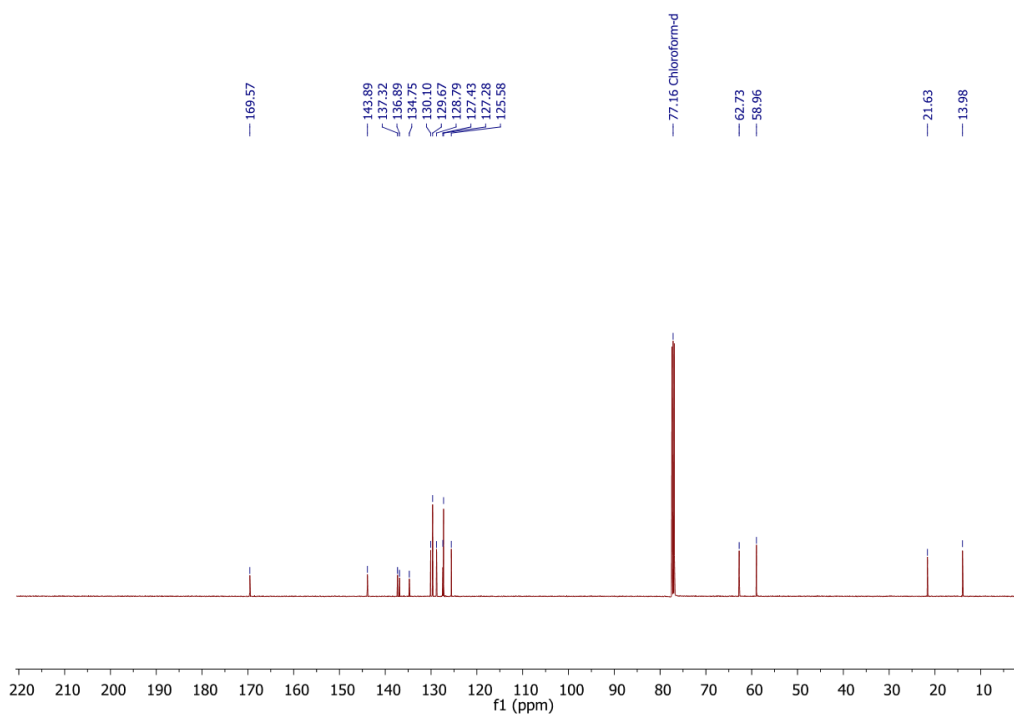
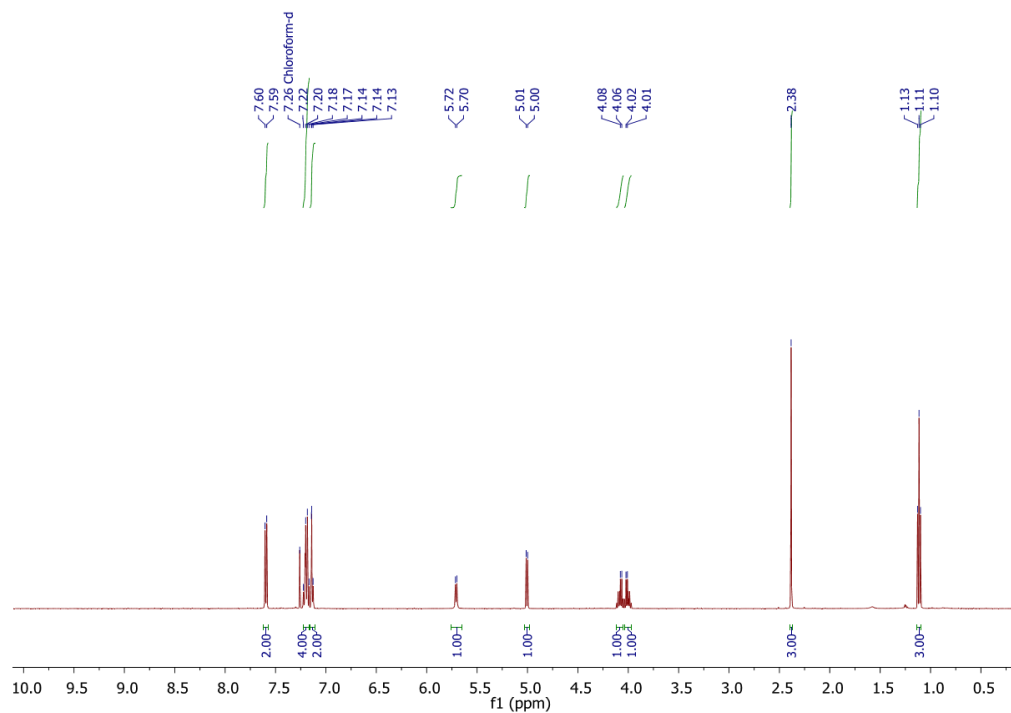
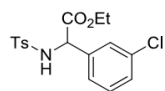


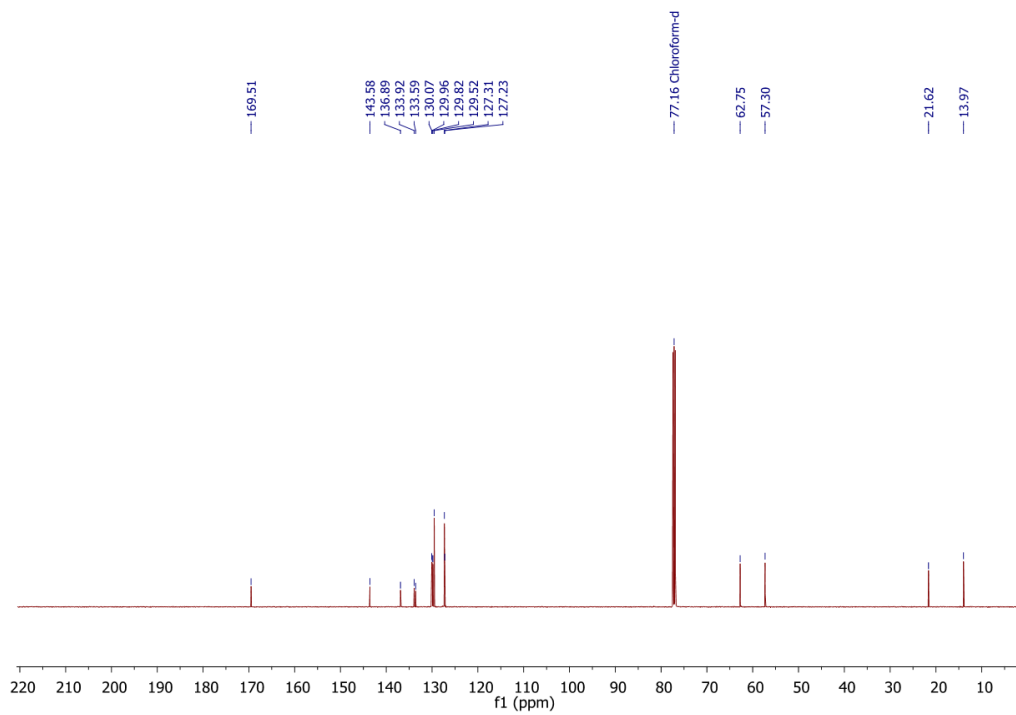
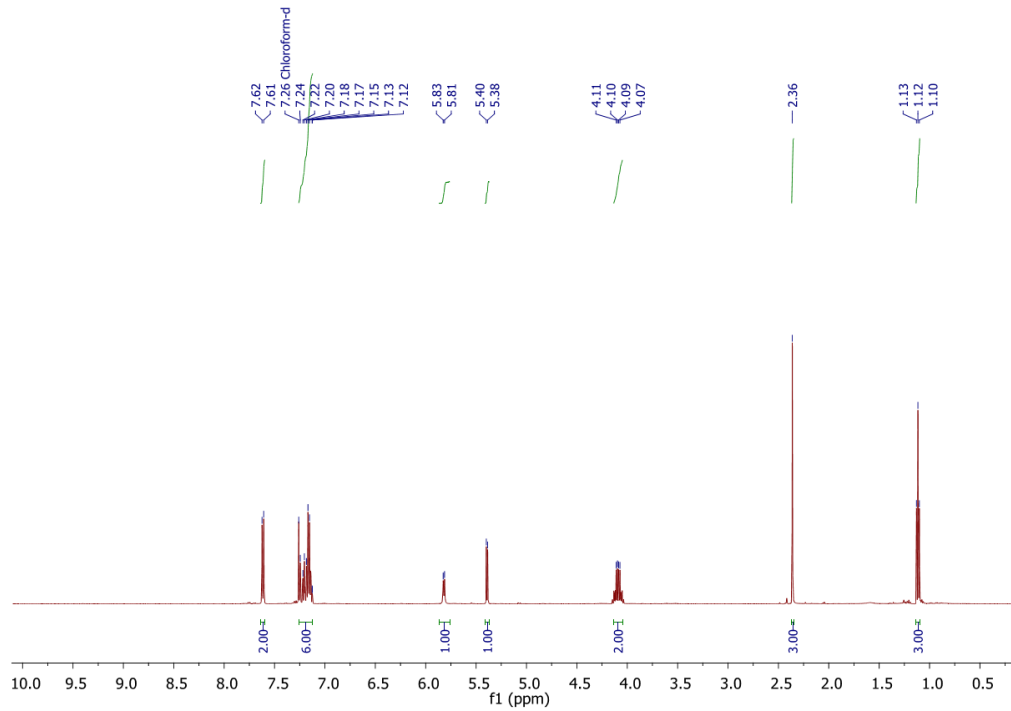
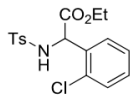


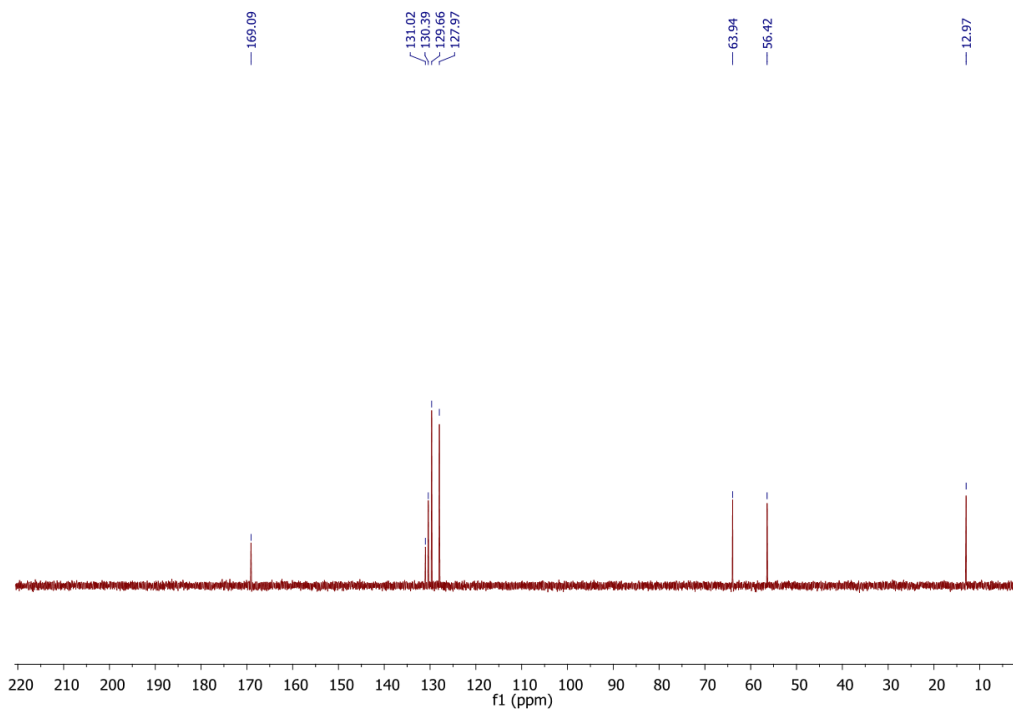
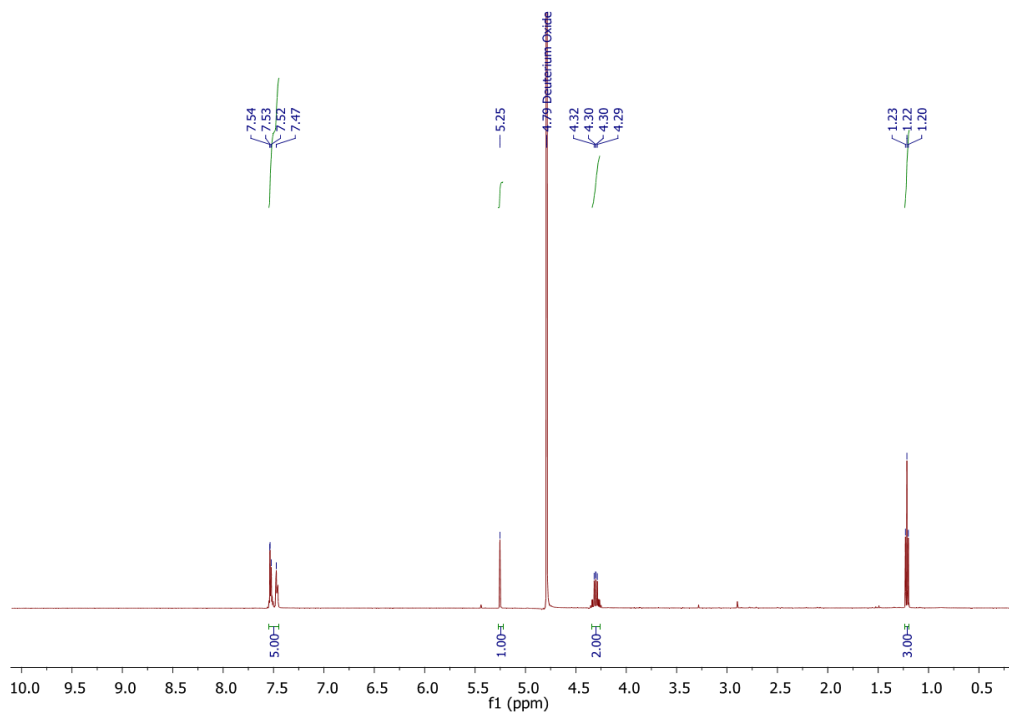
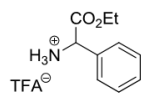


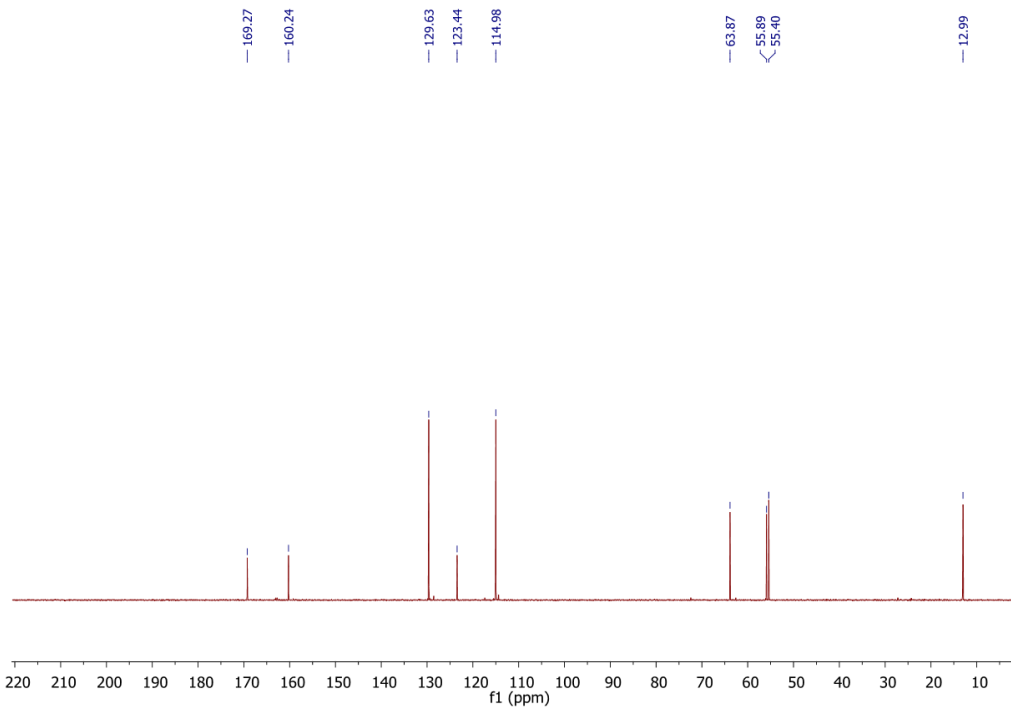
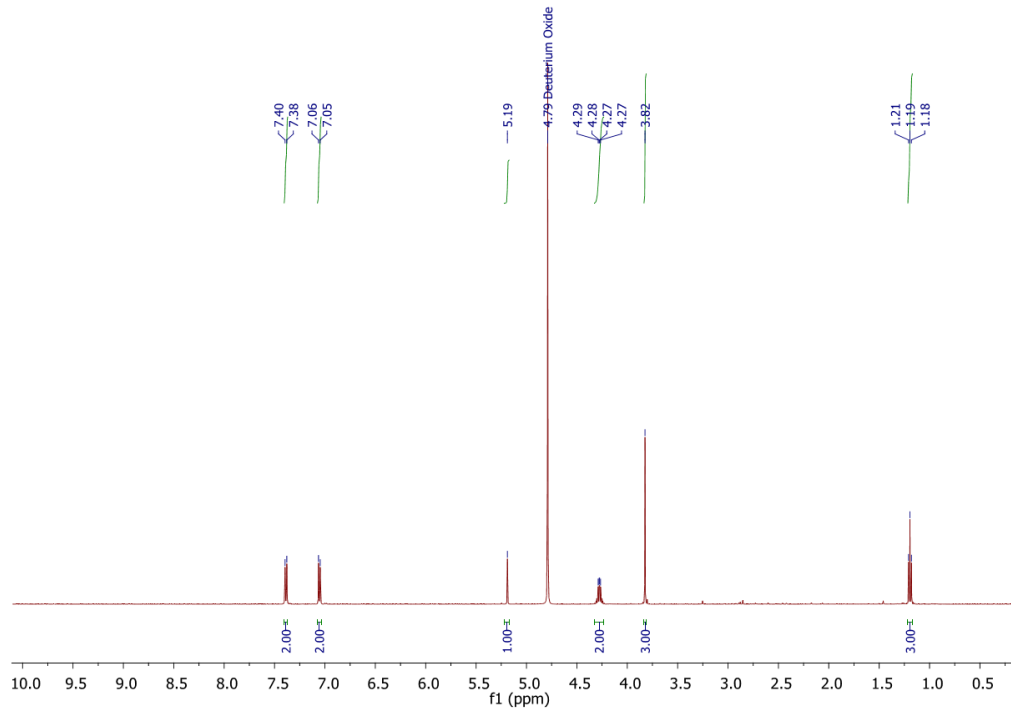
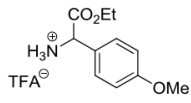


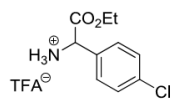




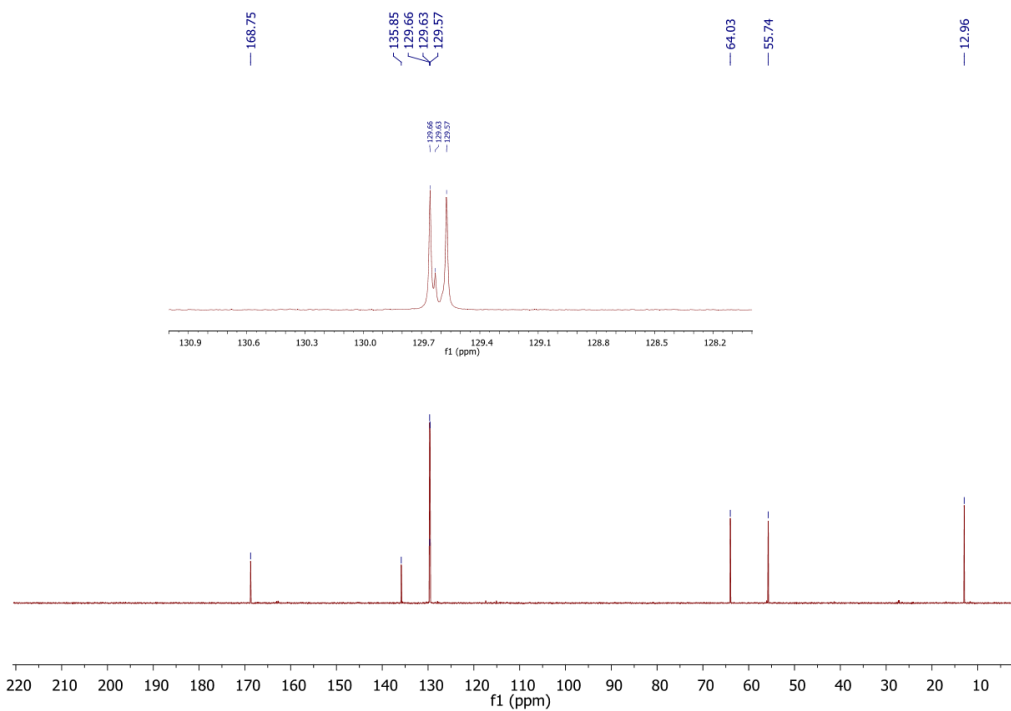
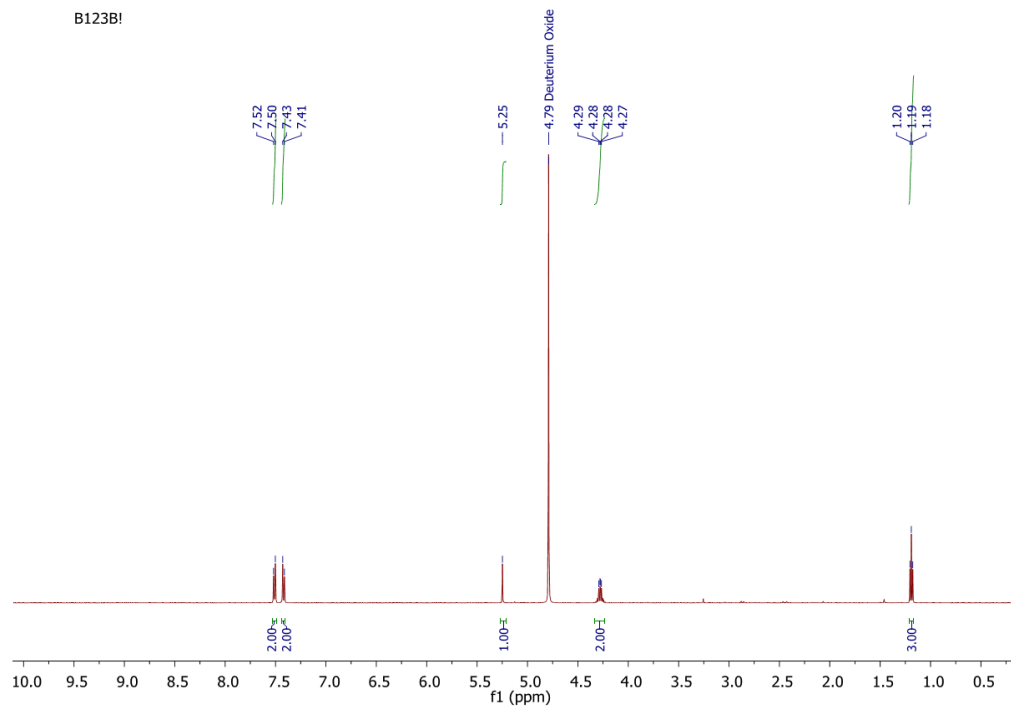


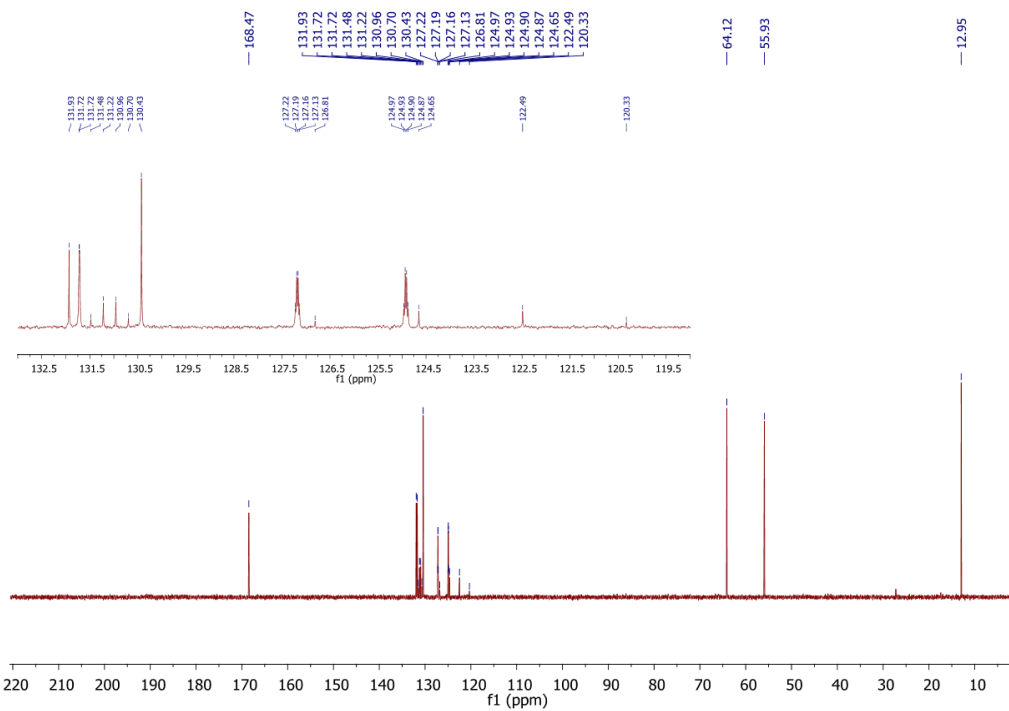
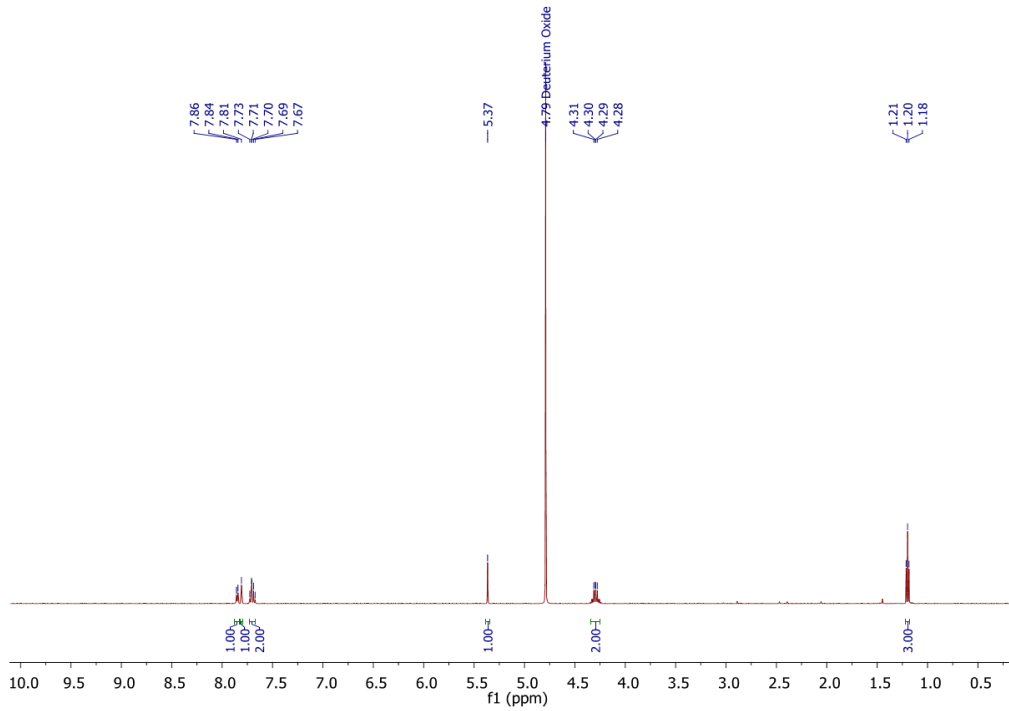
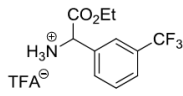


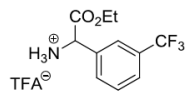




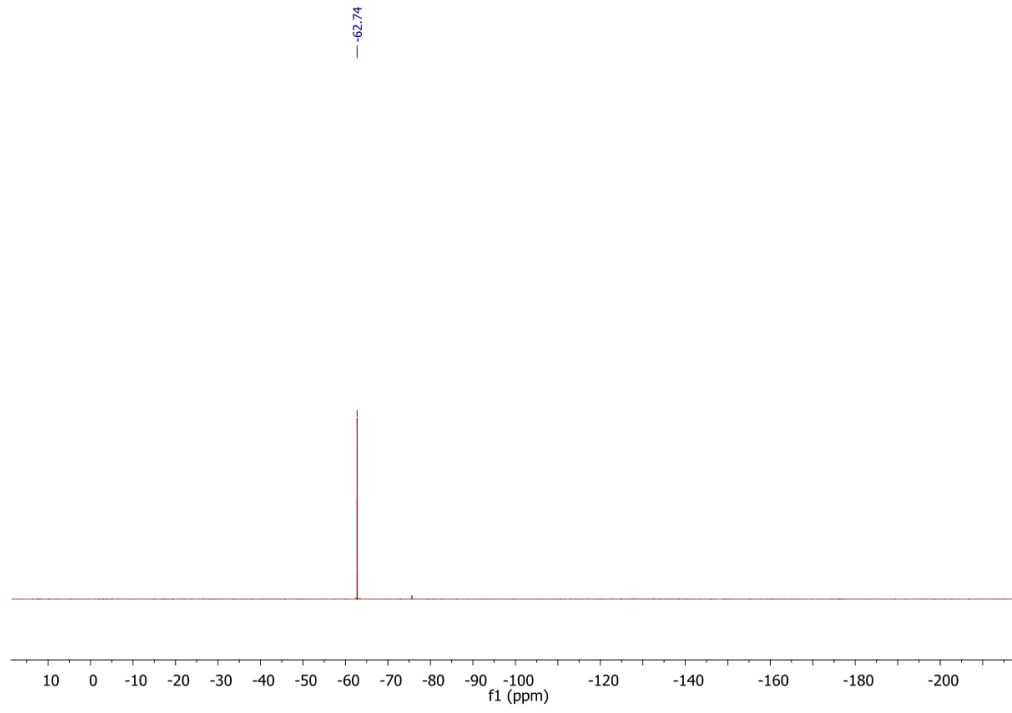
B123B!



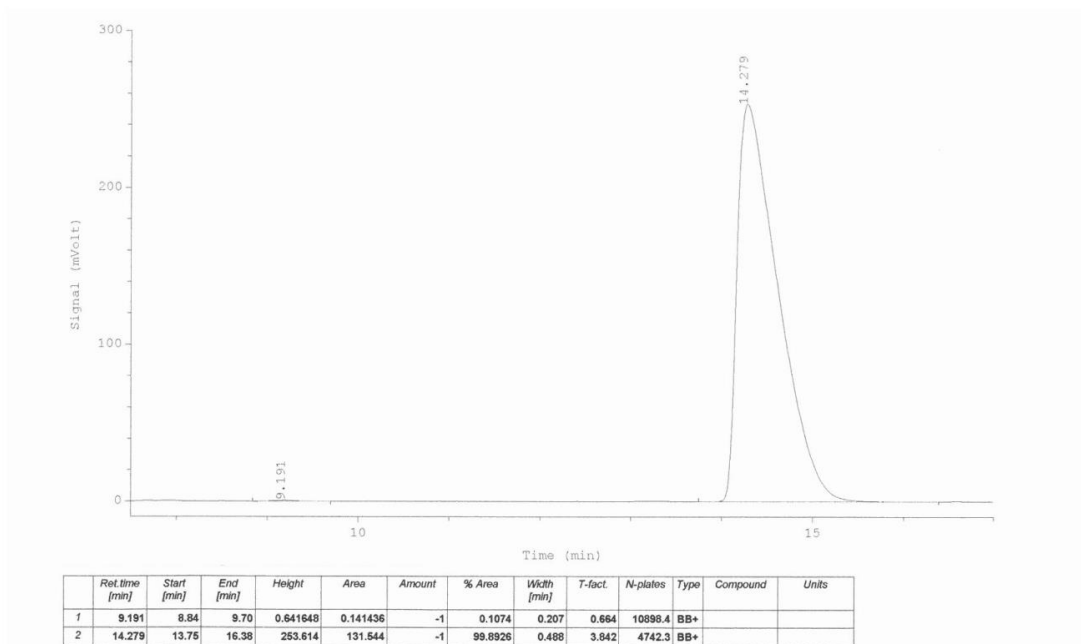
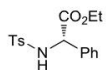
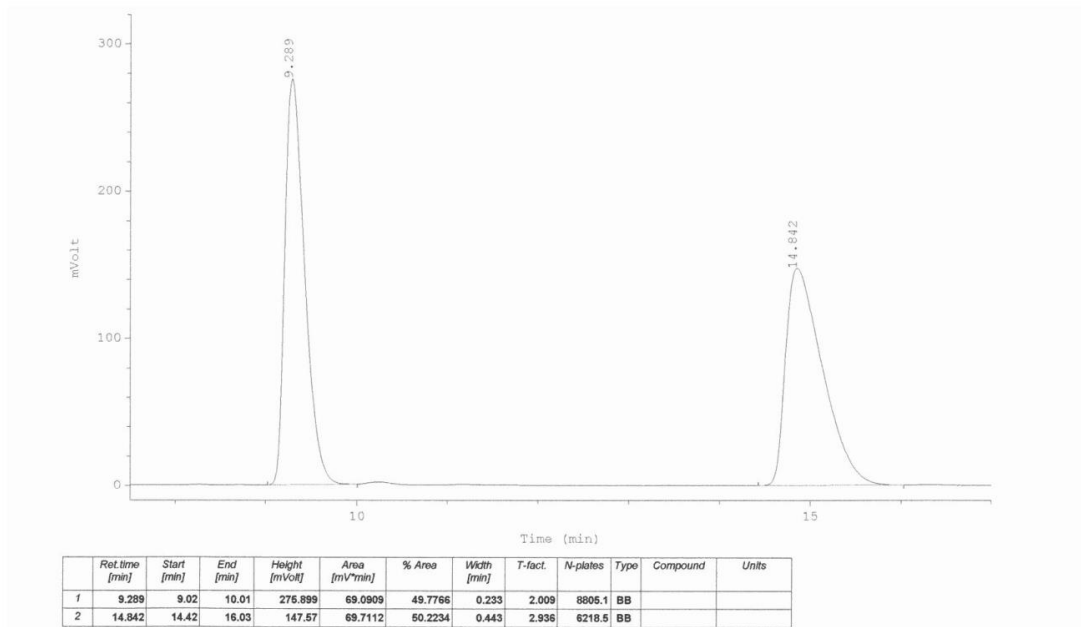
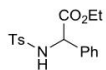


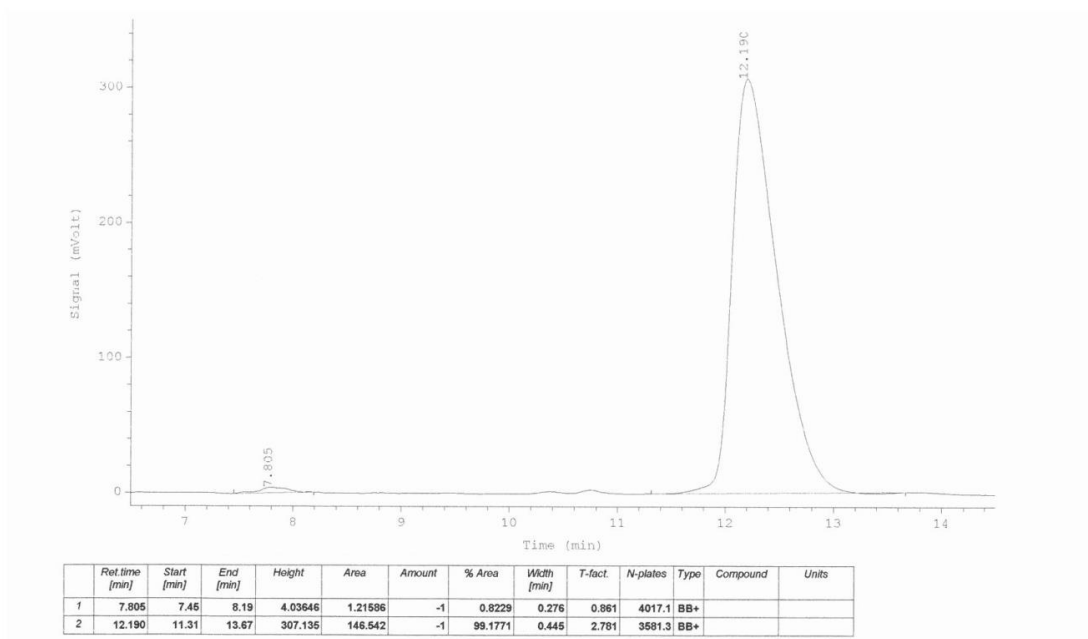
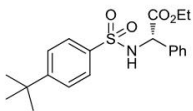
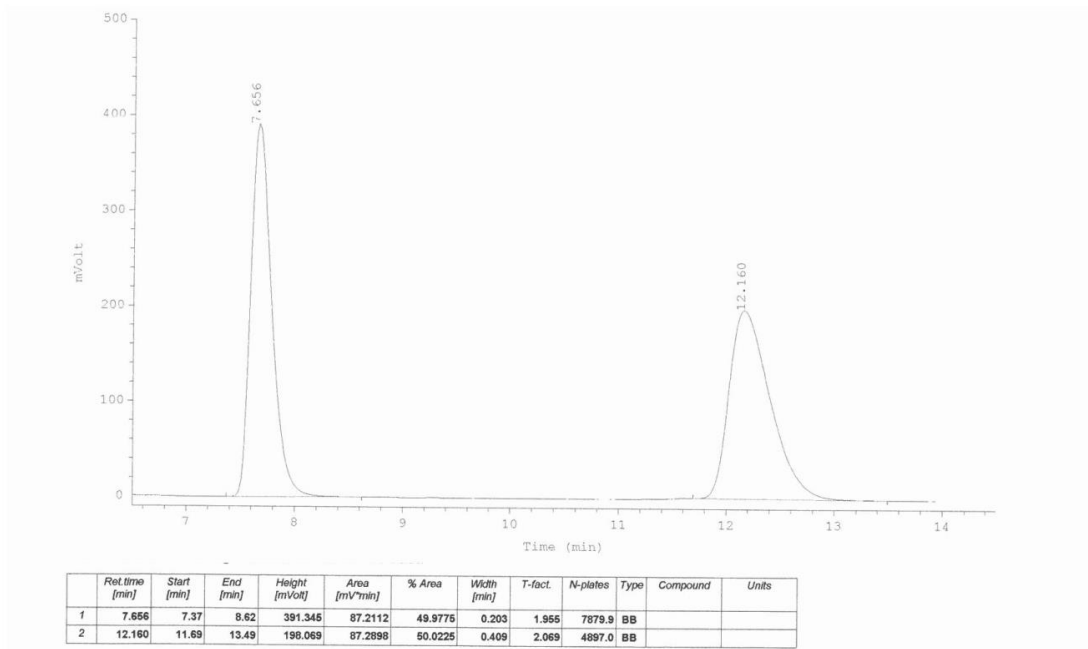
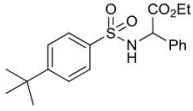


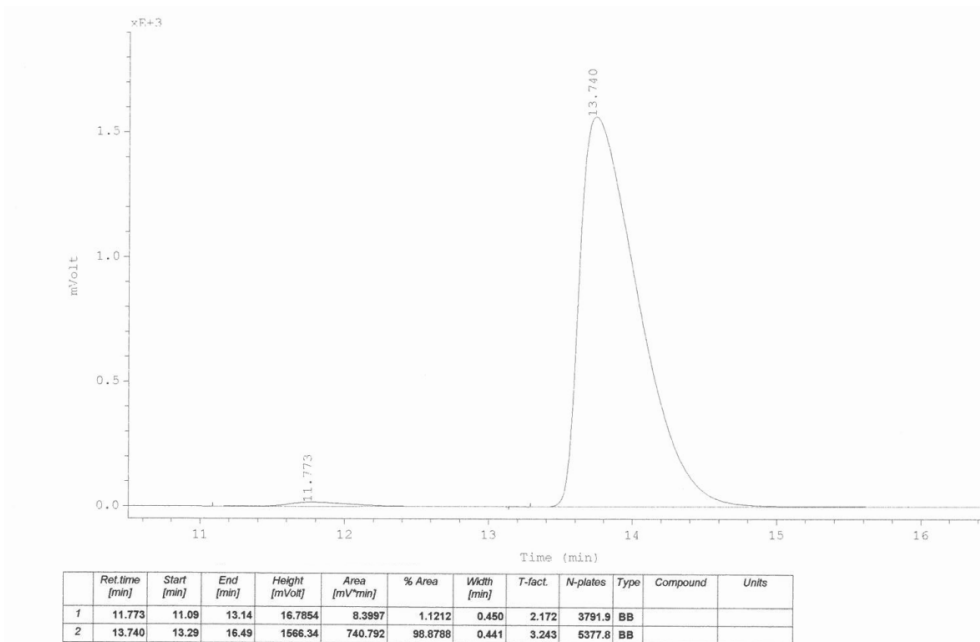
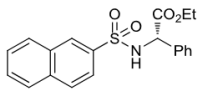
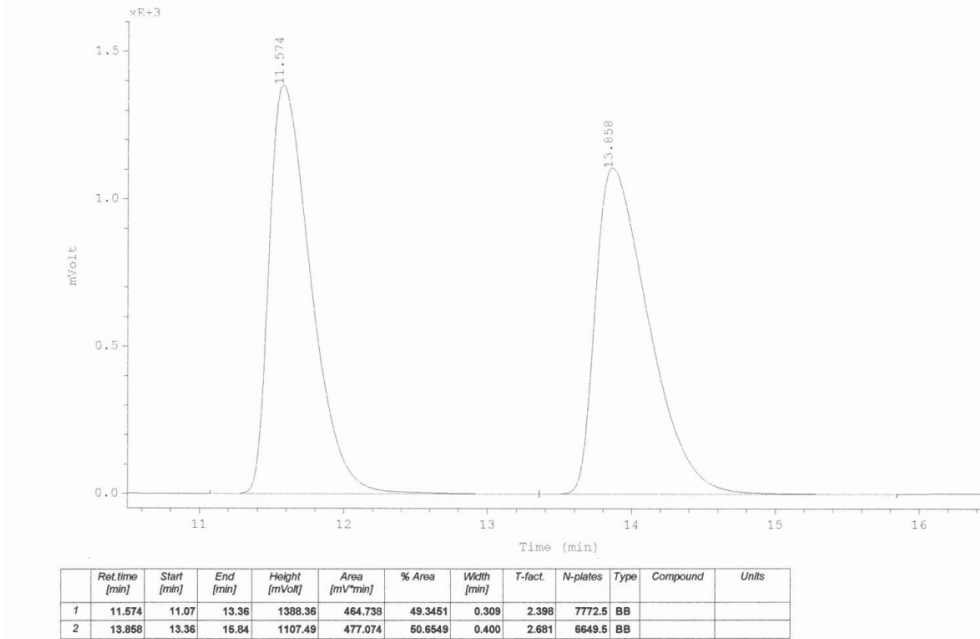
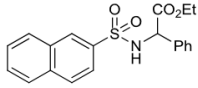
$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282 MHz, D_2O)

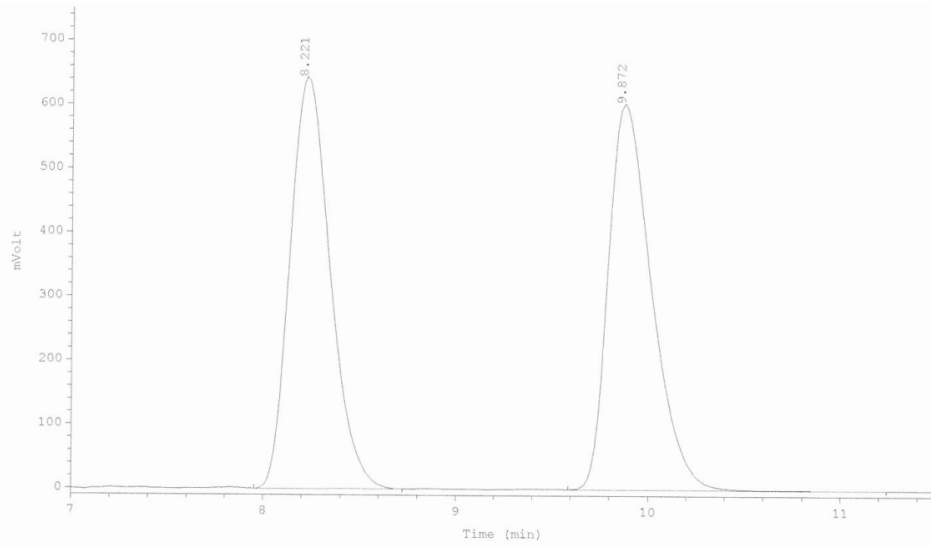
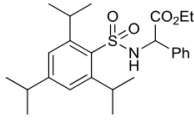


6 HPLC Chromatograms

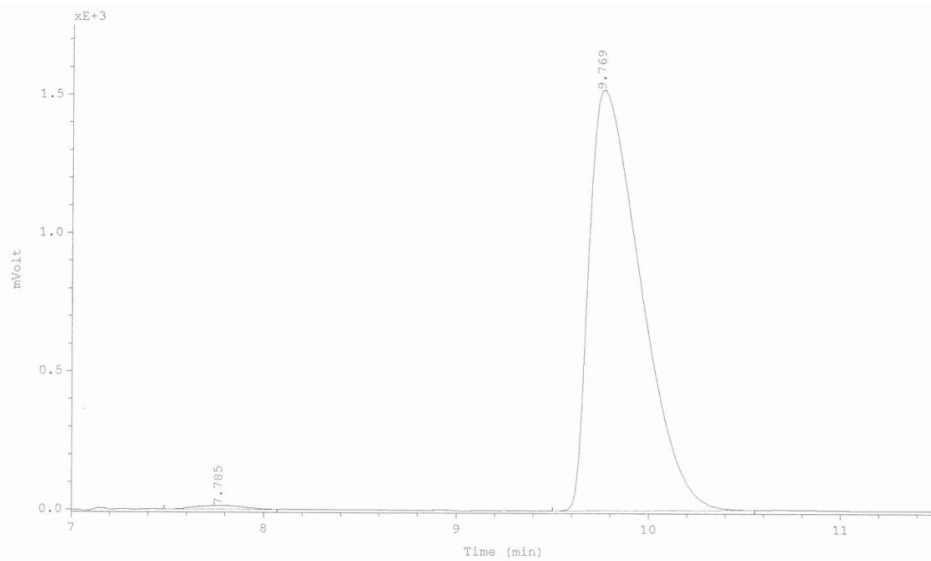
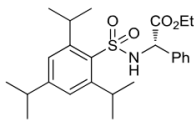




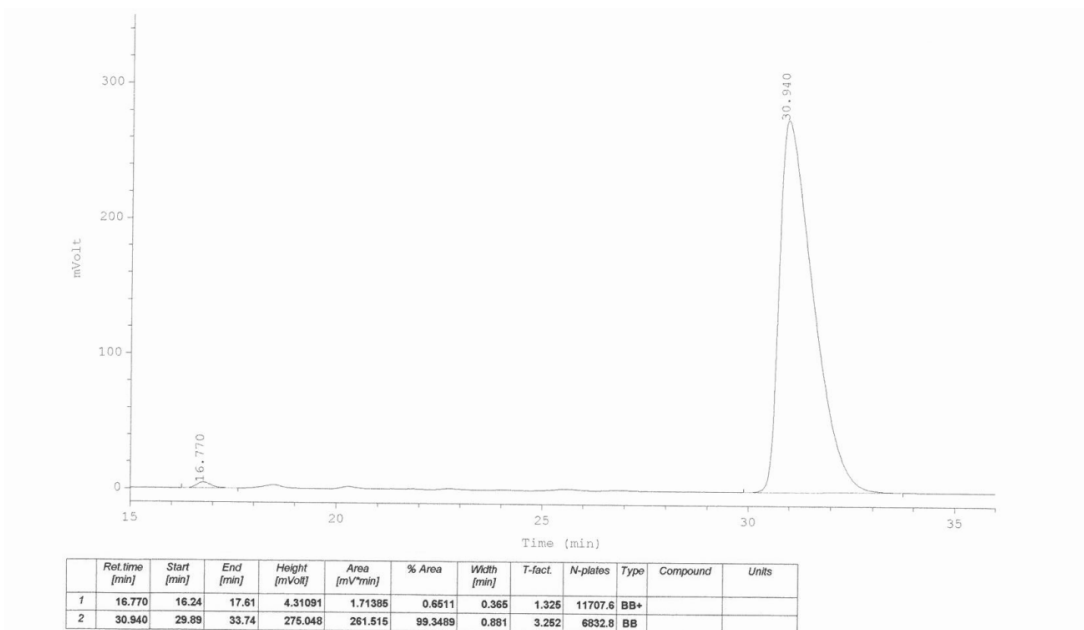
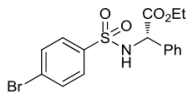
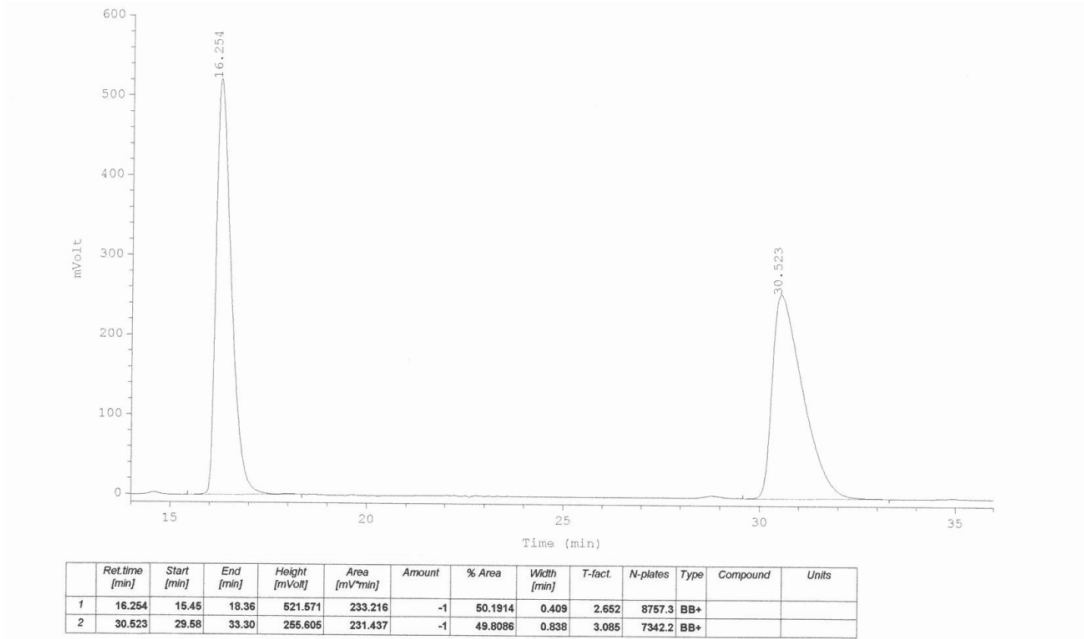
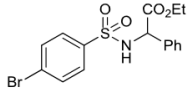


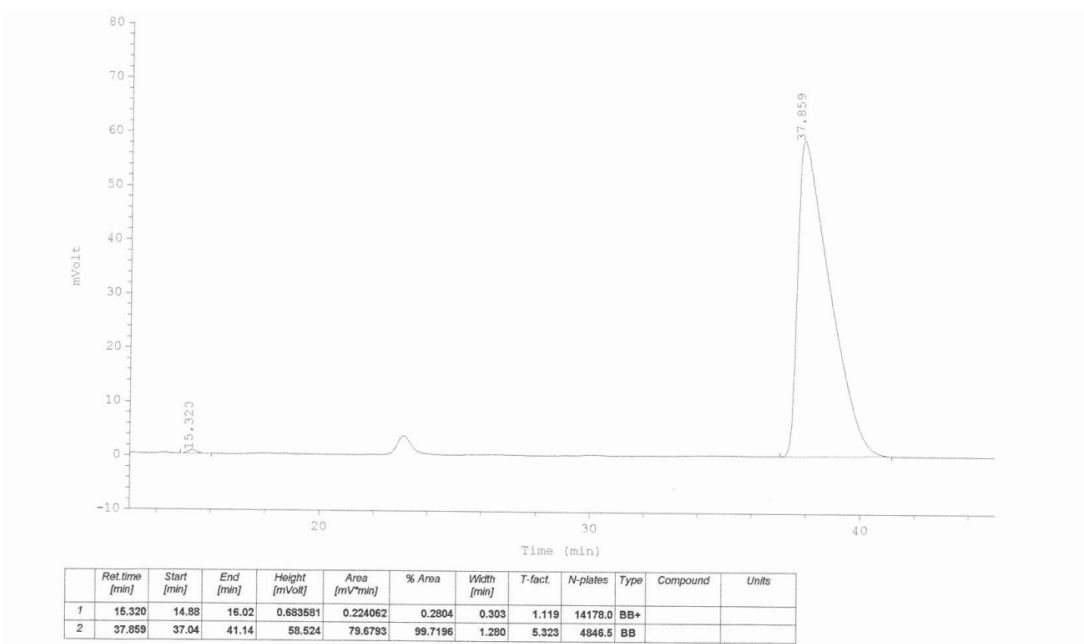
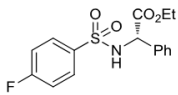
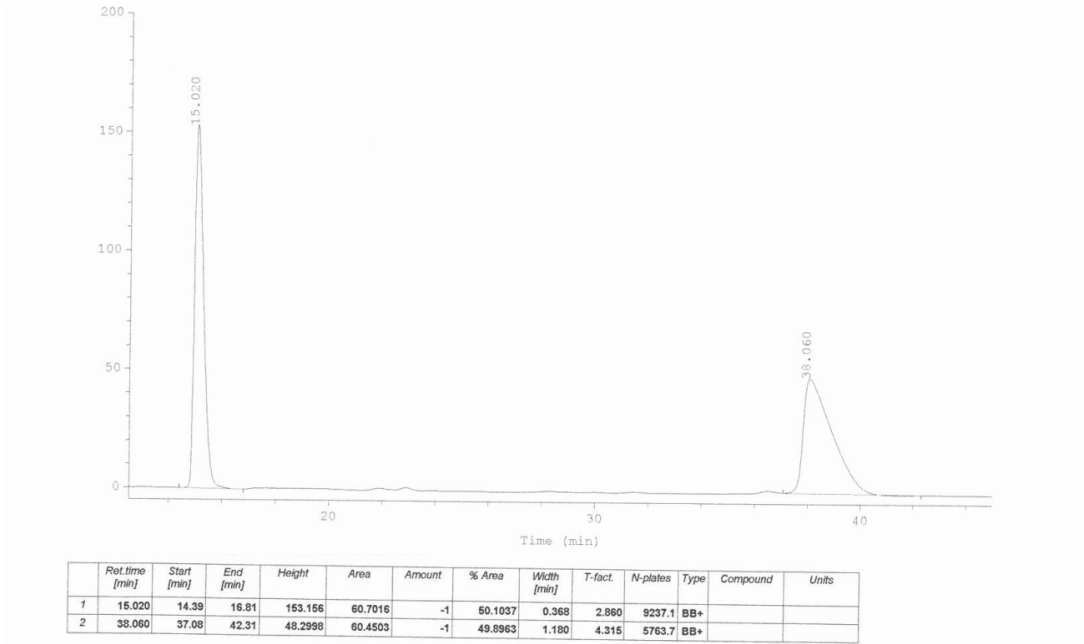
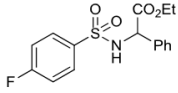


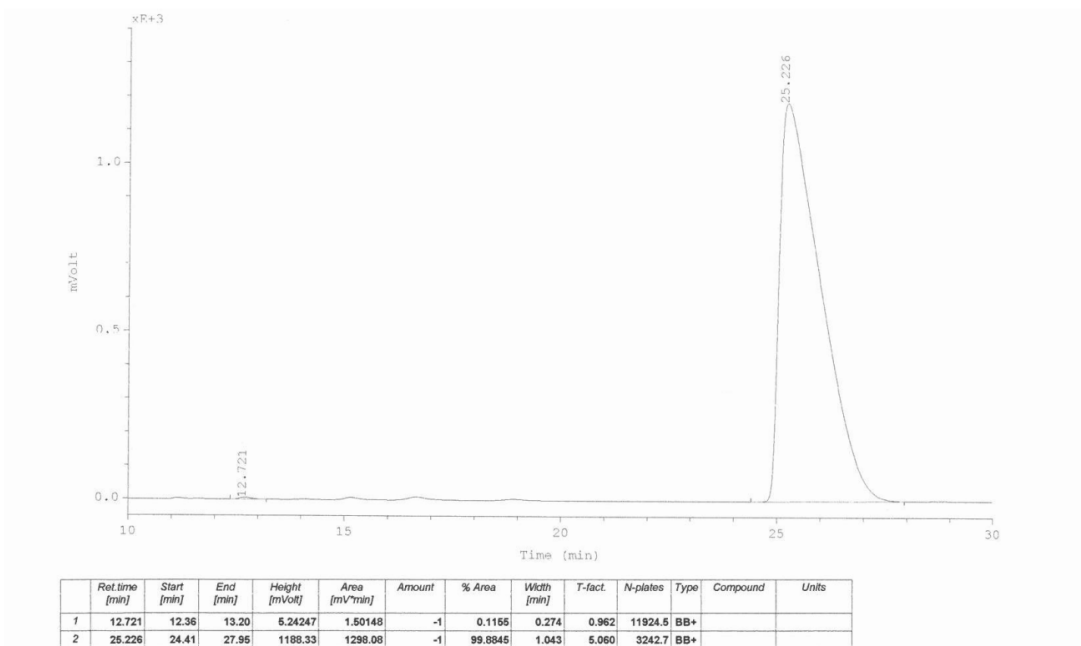
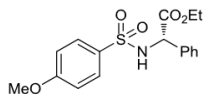
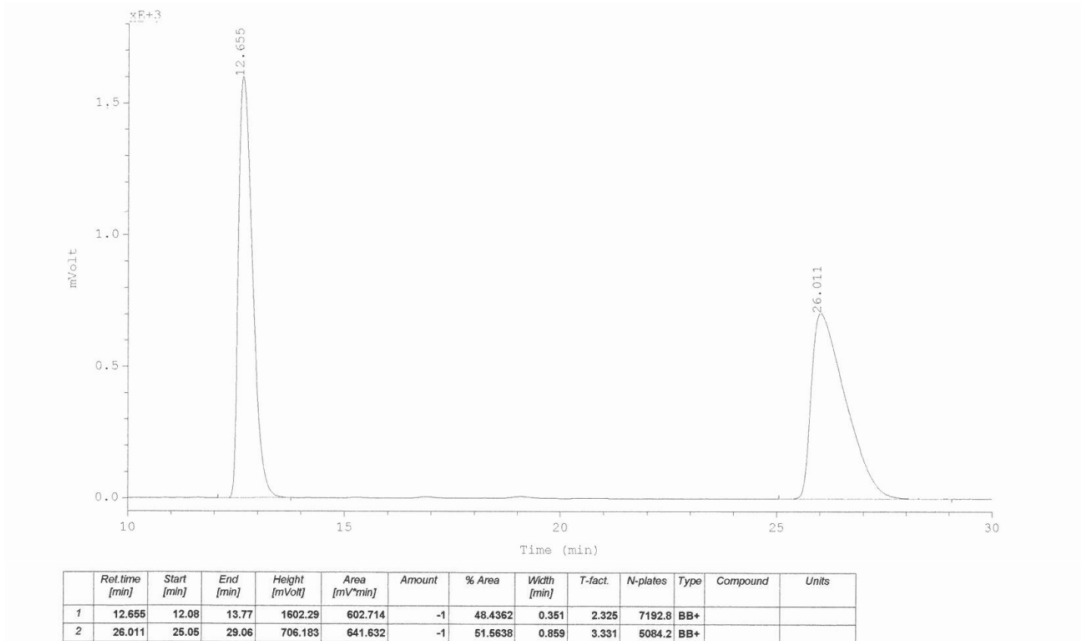
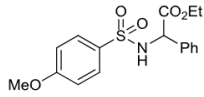
| | Ret time [min] | Start [min] | End [min] | Height [mVOLT] | Area [mV*min] | % Area | Width [min] | T-fact. | N-plates | Type | Compound | Units |
|---|----------------|-------------|-----------|----------------|---------------|---------|-------------|---------|----------|------|----------|-------|
| 1 | 8.221 | 7.95 | 8.72 | 643.914 | 154.666 | 49.6881 | 0.224 | 1.545 | 7462.1 | BB | | |
| 2 | 9.872 | 9.59 | 11.24 | 603.463 | 156.608 | 50.3119 | 0.239 | 1.994 | 9452.0 | BB | | |

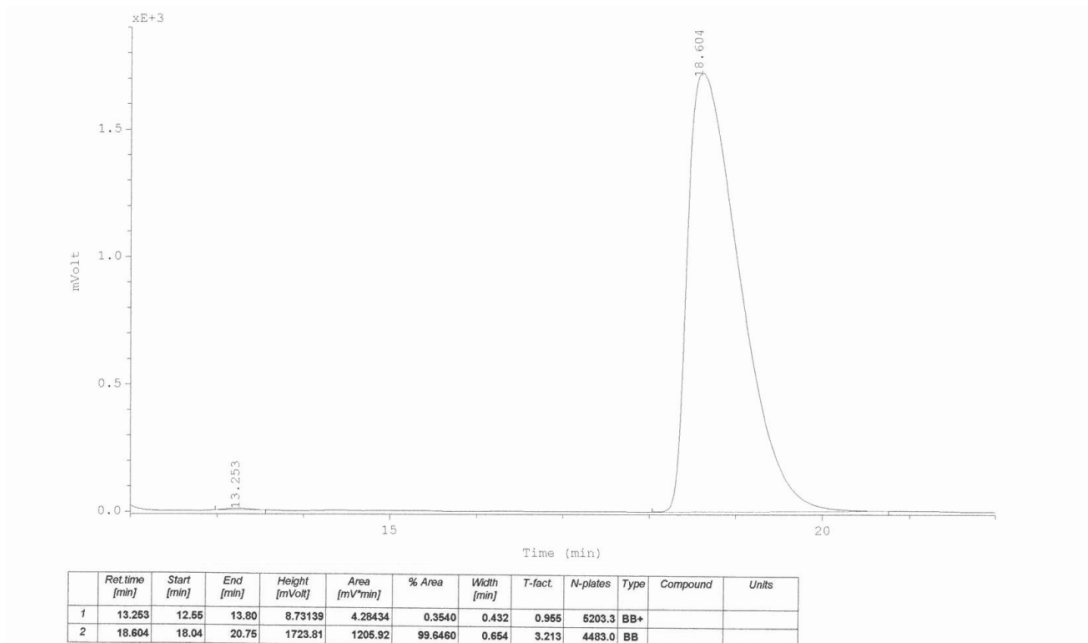
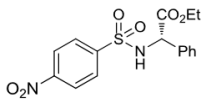
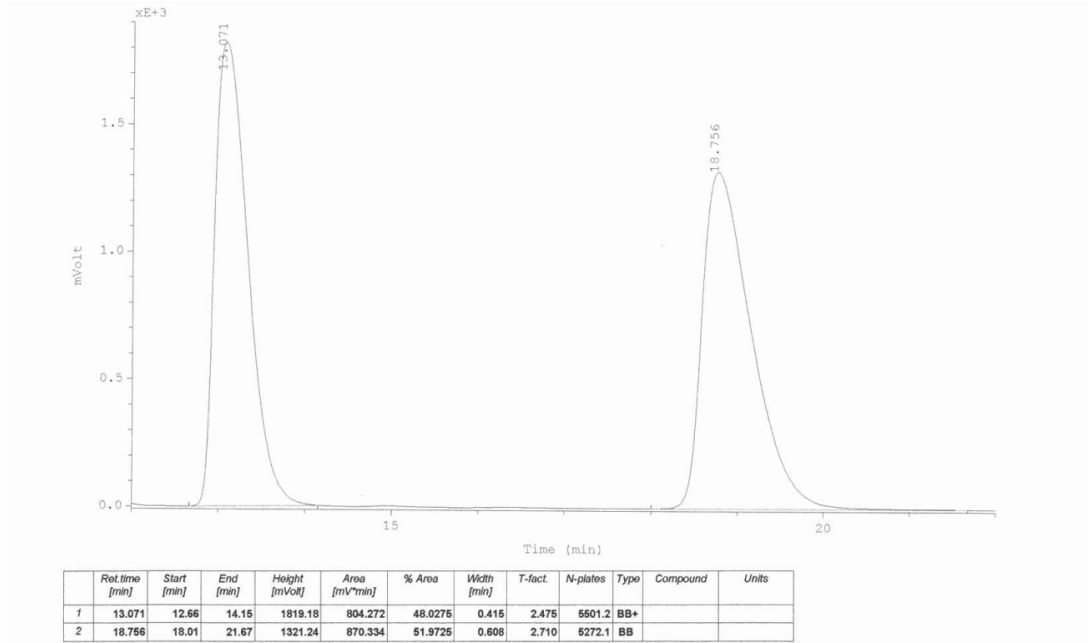
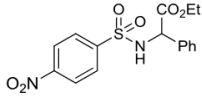


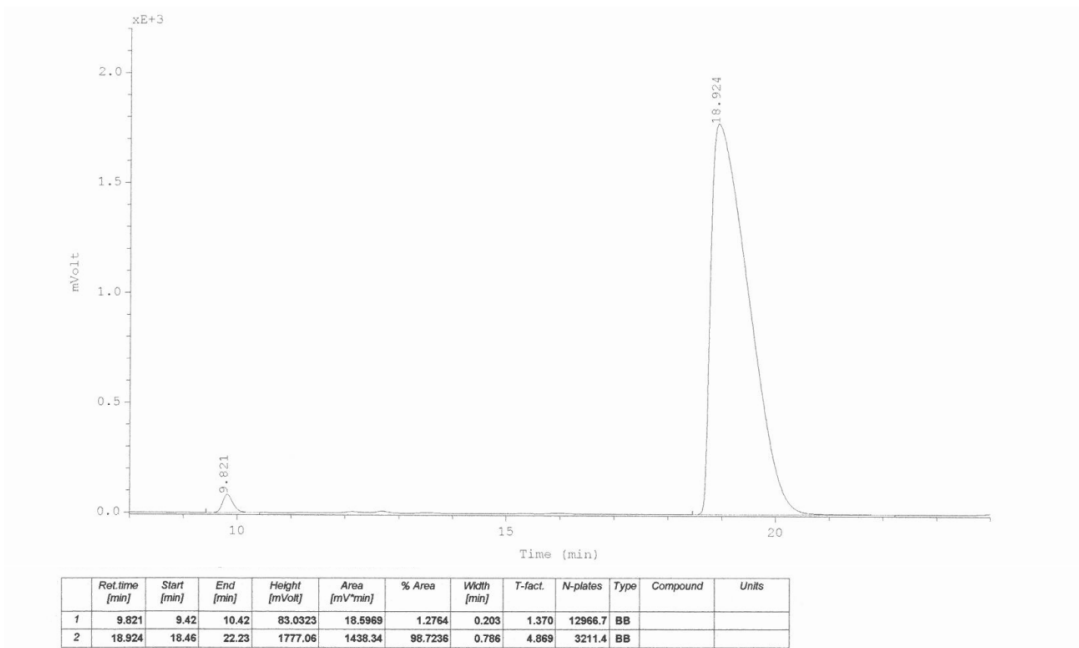
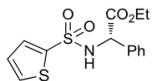
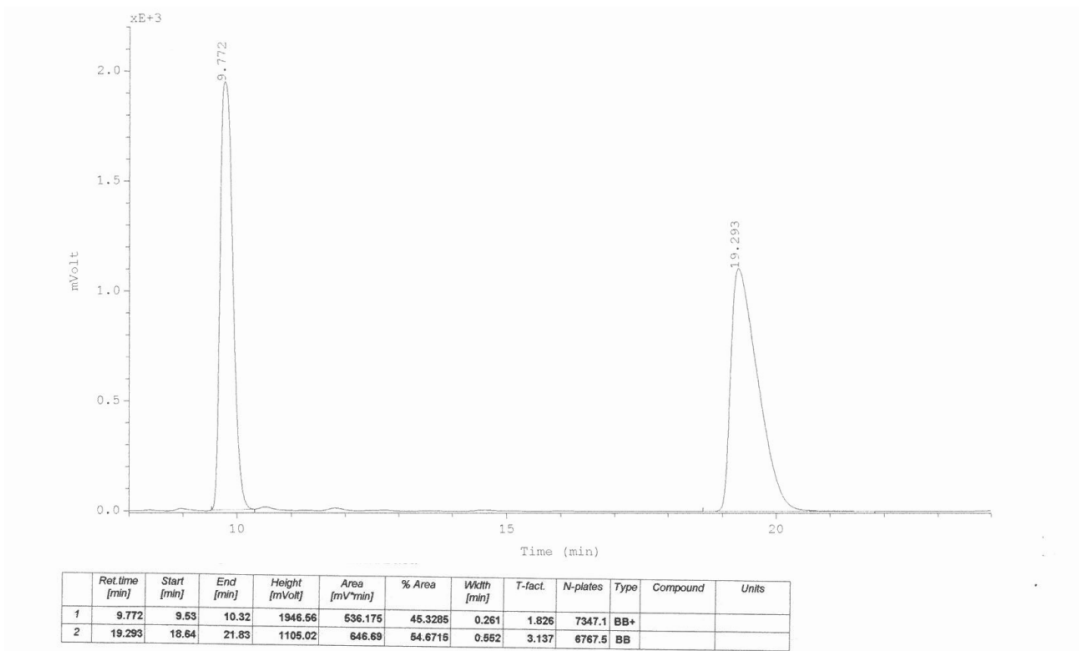
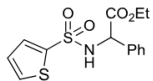
| | Ret time [min] | Start [min] | End [min] | Height [mVOLT] | Area [mV*min] | % Area | Width [min] | T-fact. | N-plates | Type | Compound | Units |
|---|----------------|-------------|-----------|----------------|---------------|---------|-------------|---------|----------|------|----------|-------|
| 1 | 7.785 | 7.49 | 8.07 | 13.1623 | 3.68449 | 0.7746 | 0.285 | 0.889 | 4133.7 | BB | | |
| 2 | 9.769 | 9.50 | 10.55 | 1522.78 | 471.968 | 99.2254 | 0.294 | 2.864 | 6116.7 | BB | | |

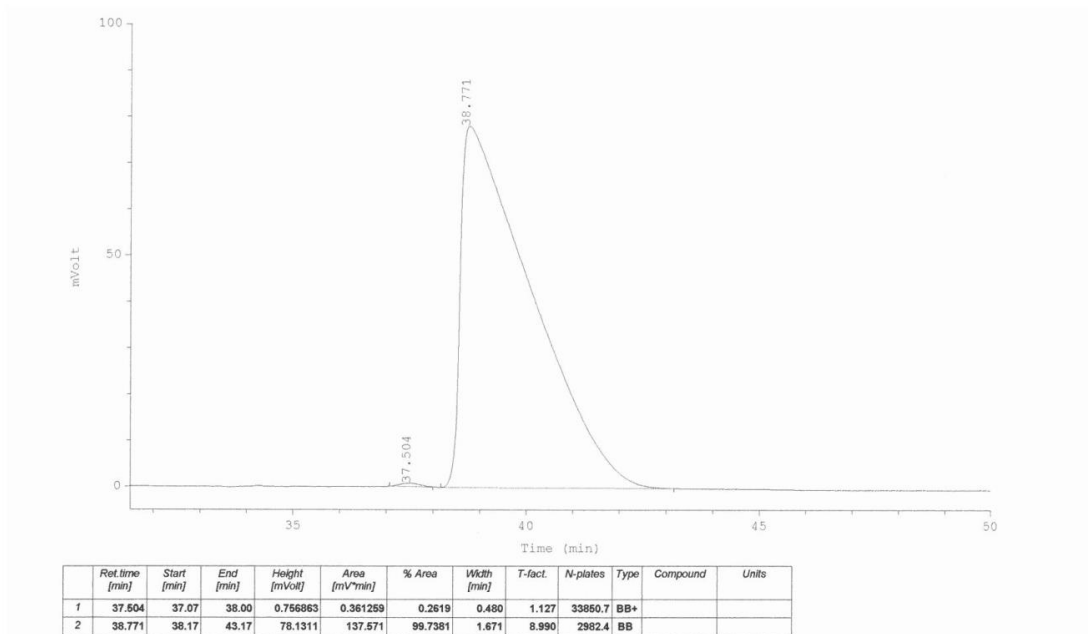
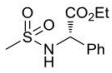
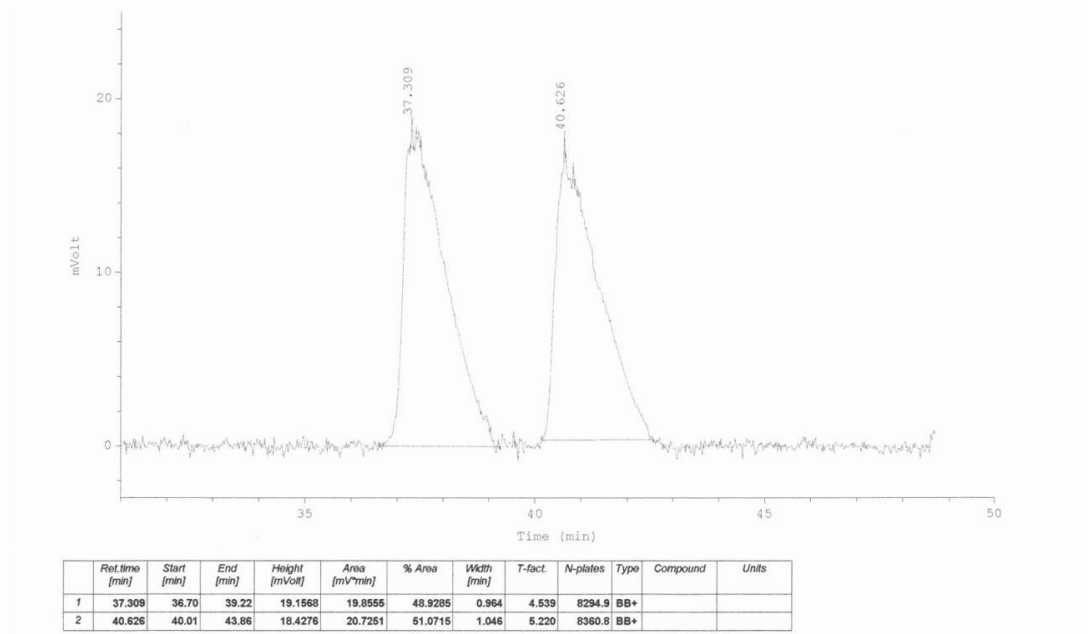
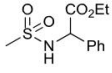


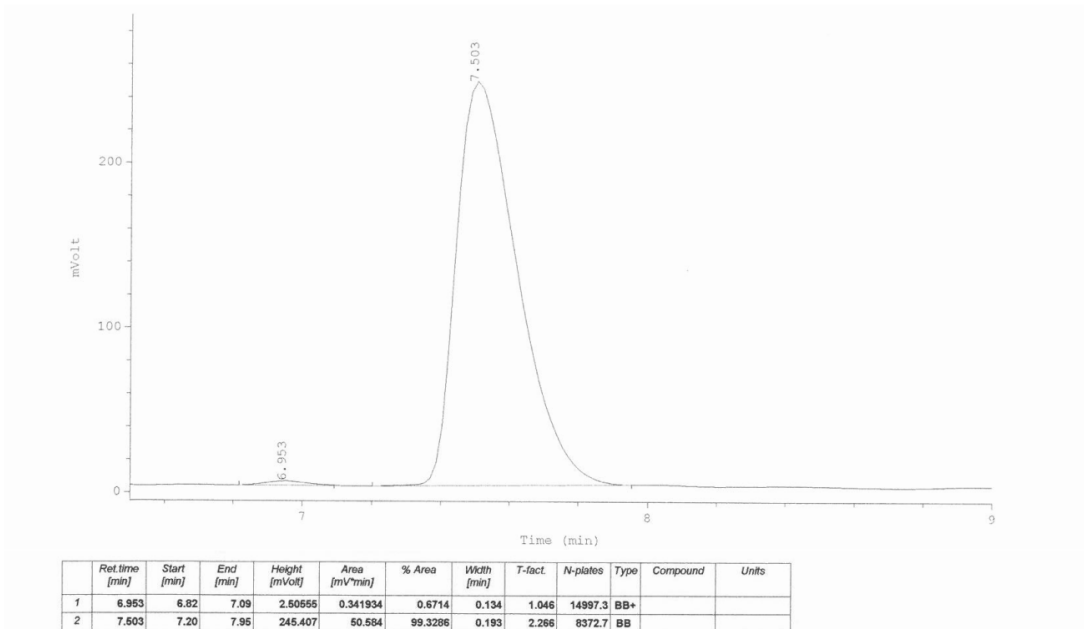
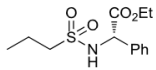
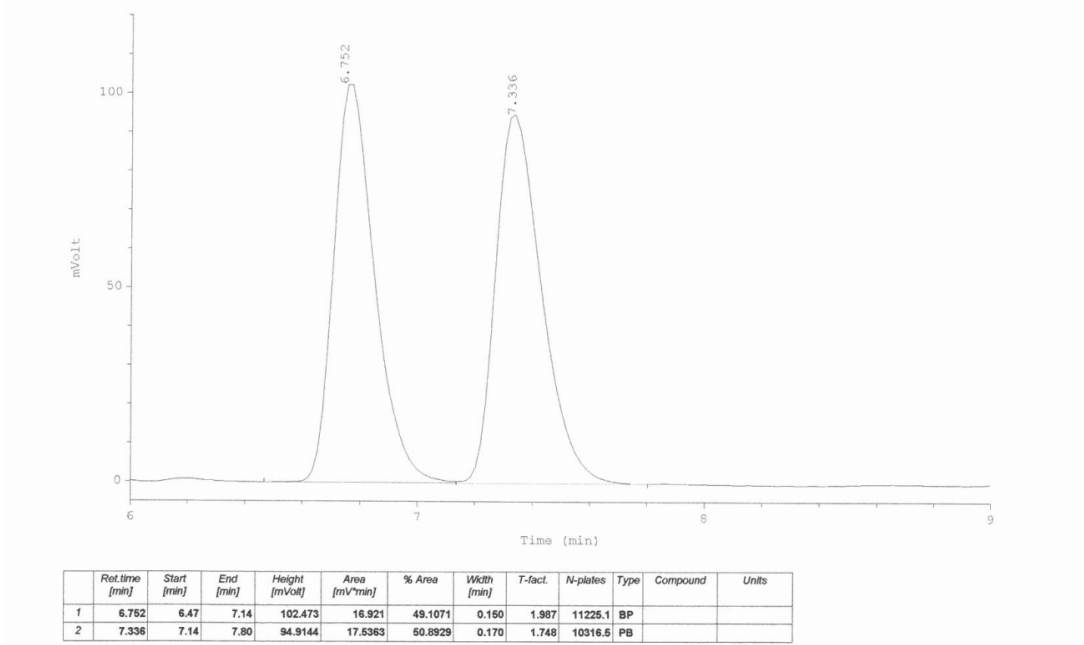
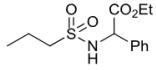


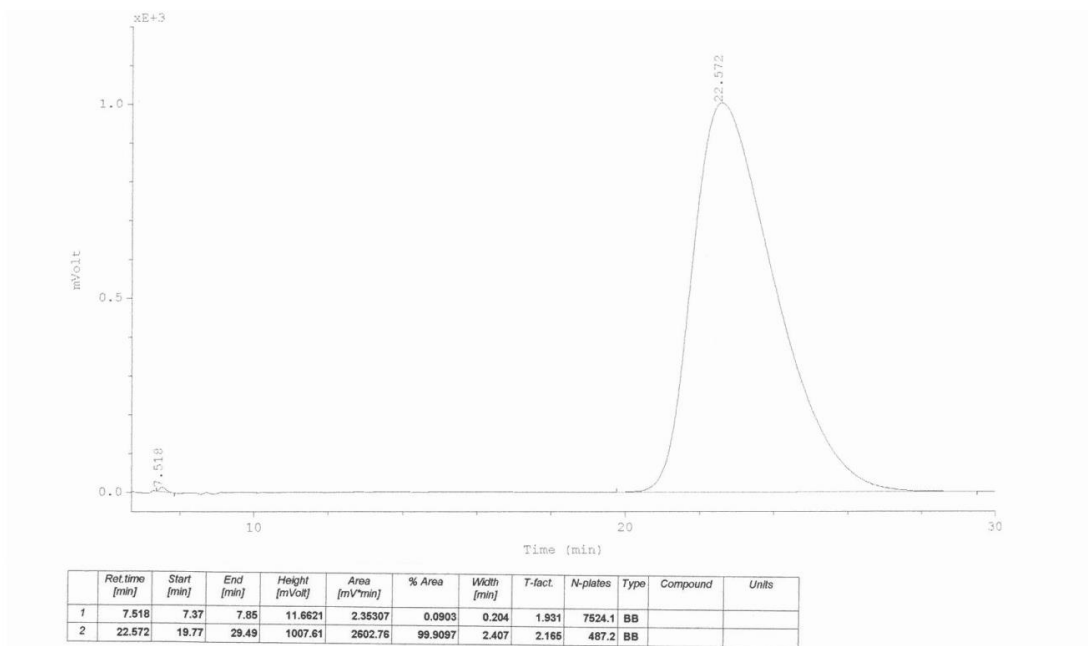
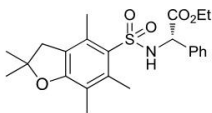
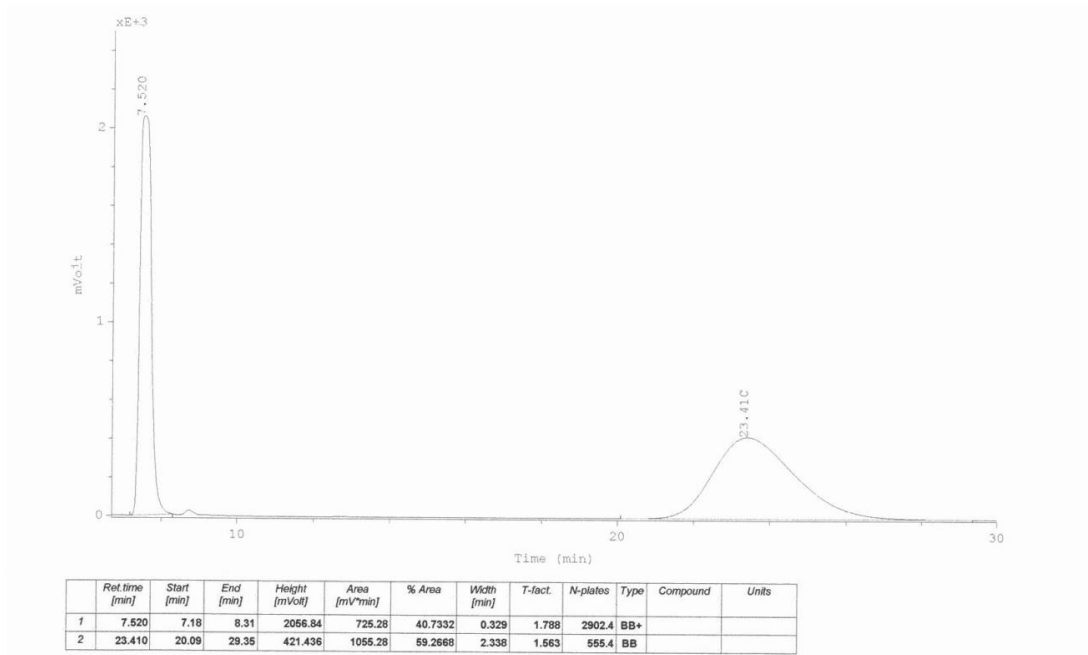
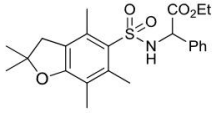


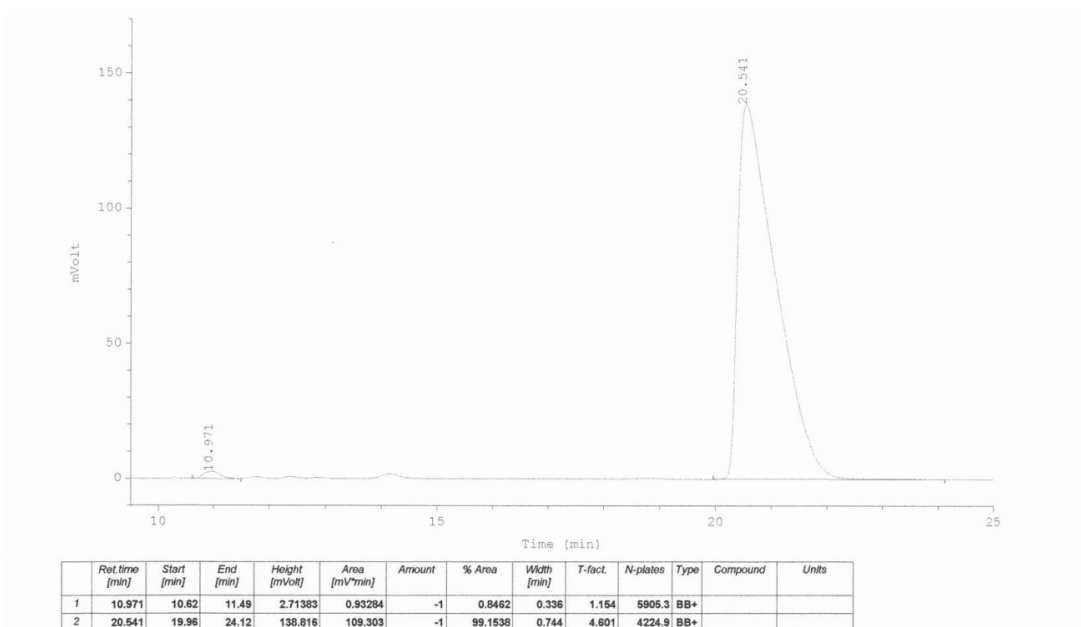
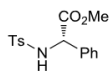
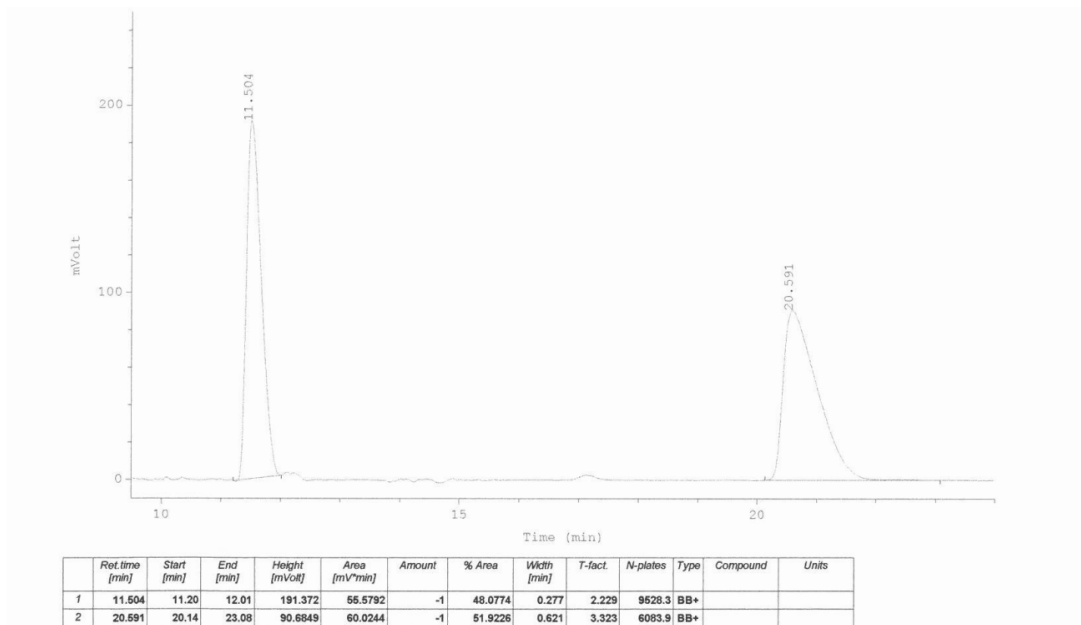
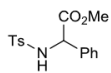


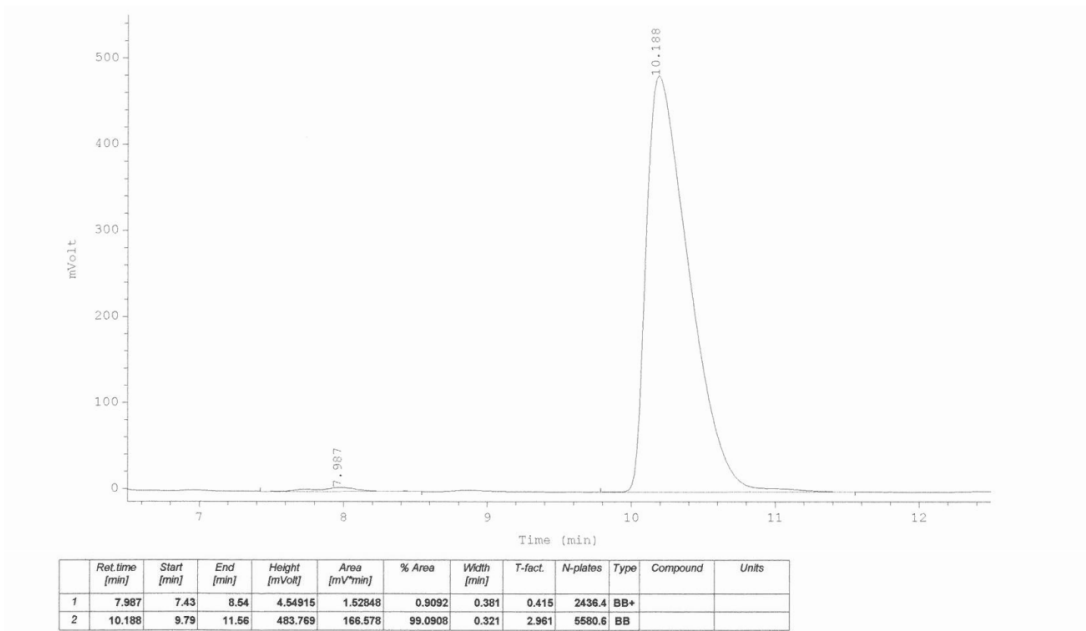
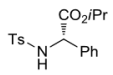
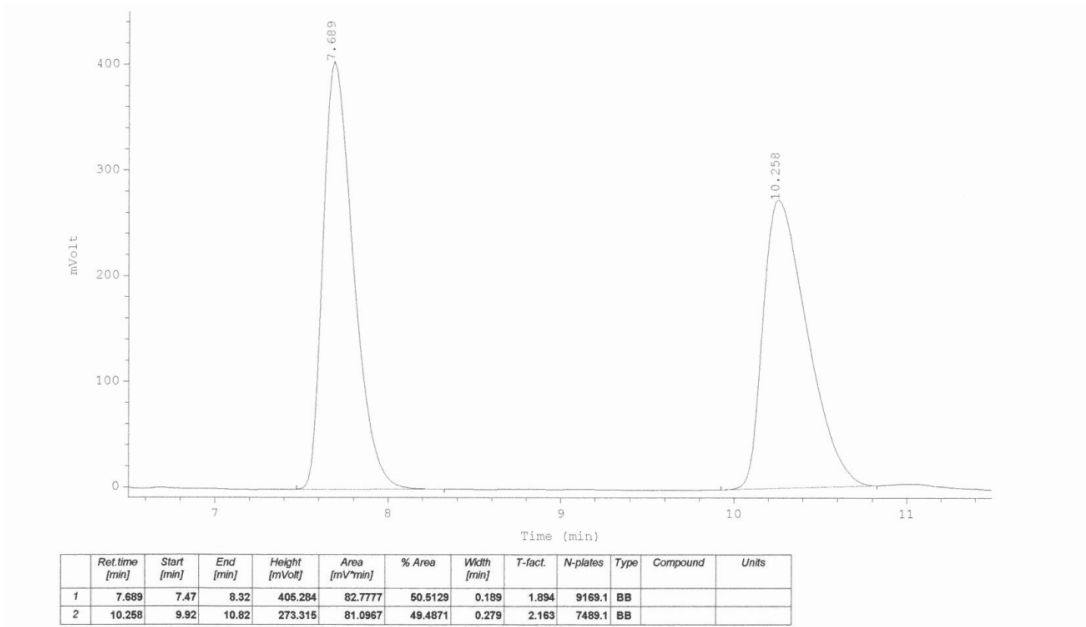
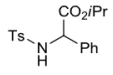


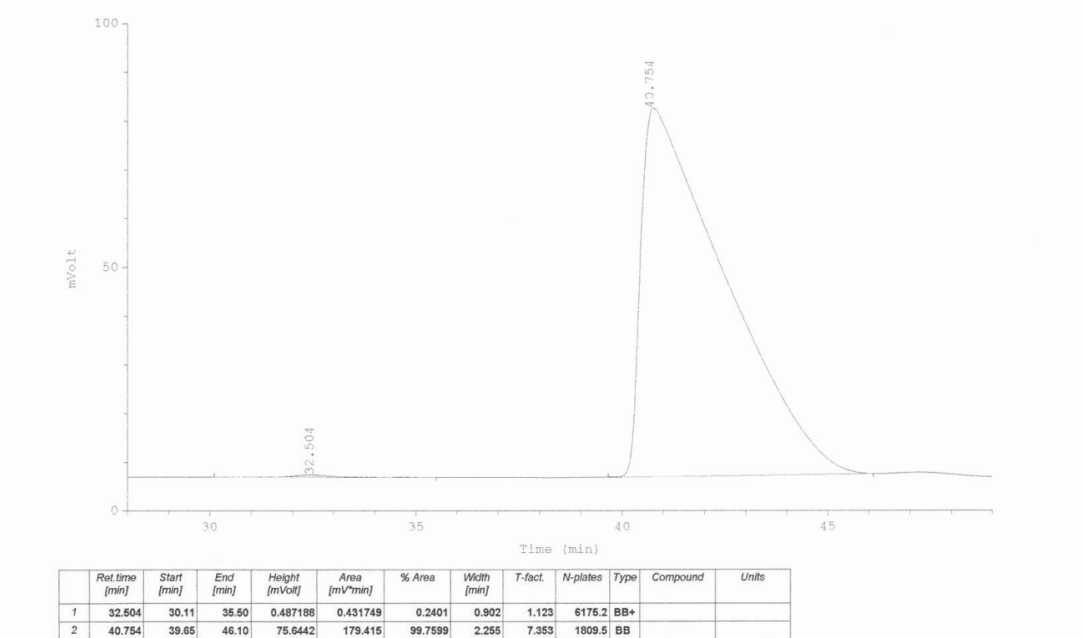
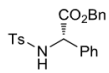
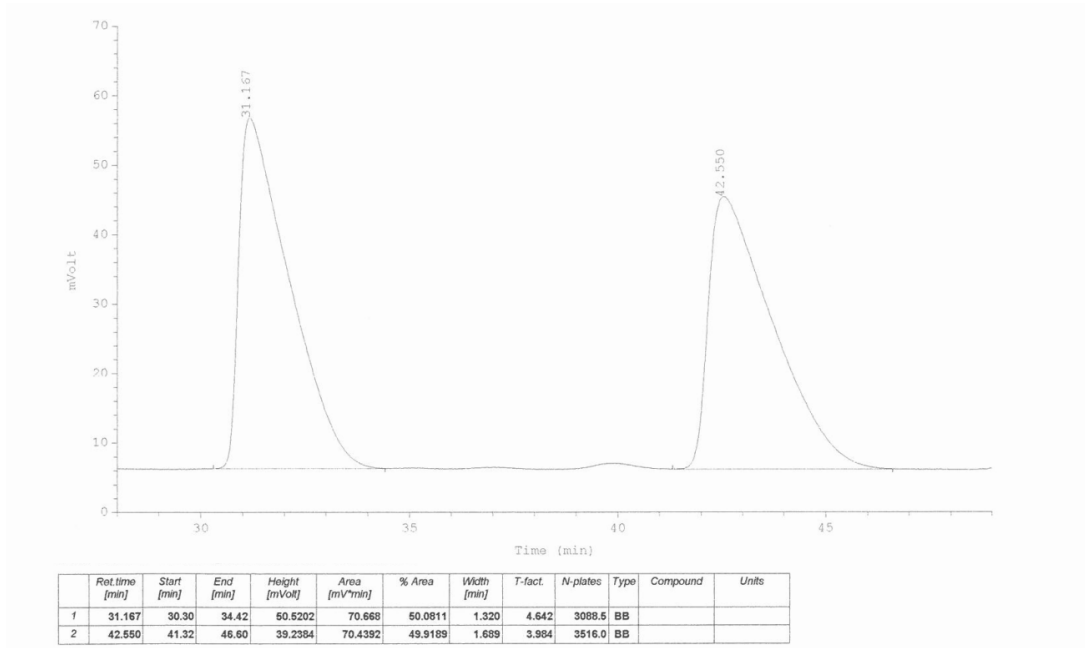
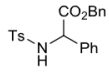


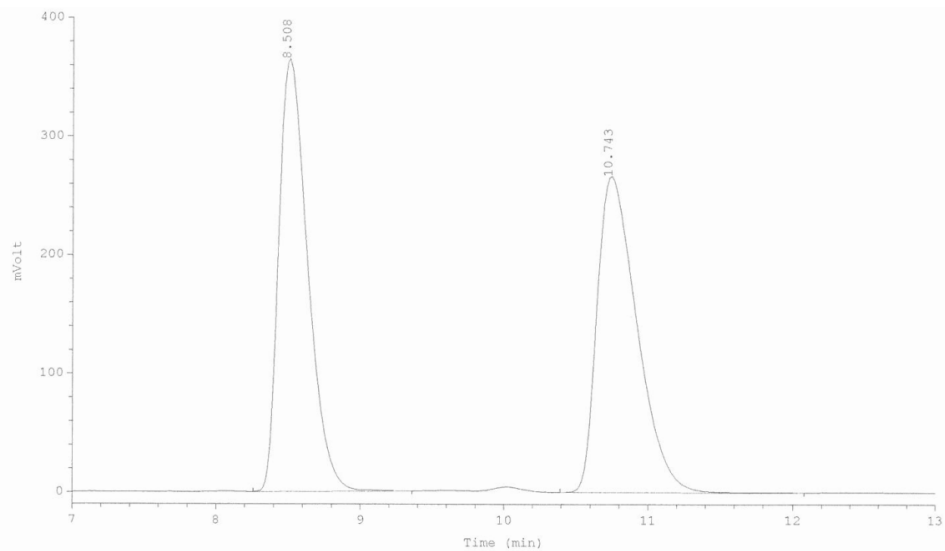
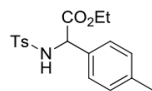




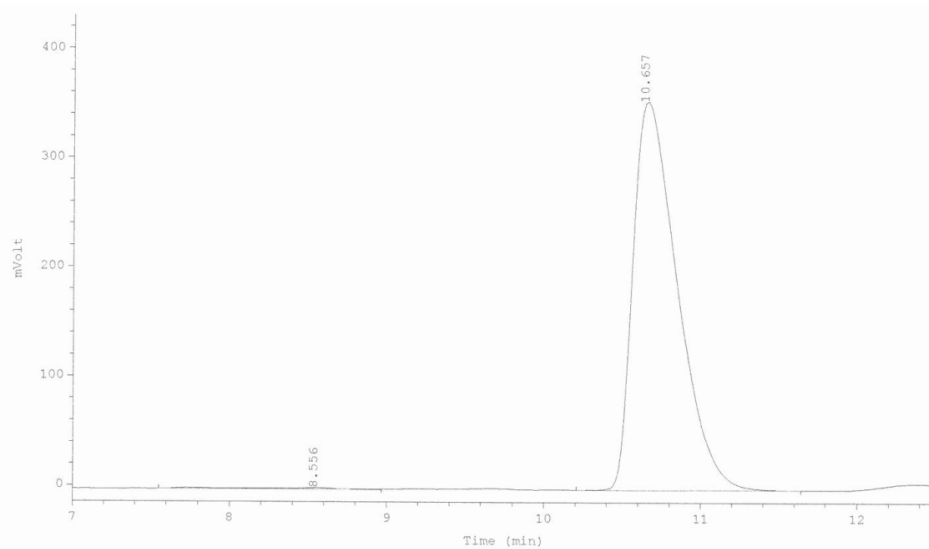
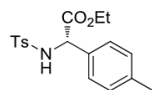




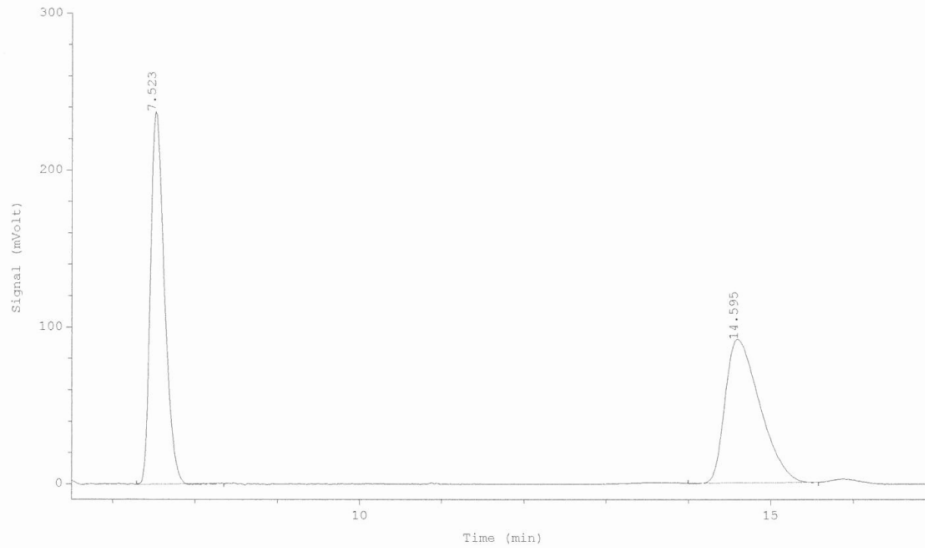
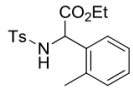




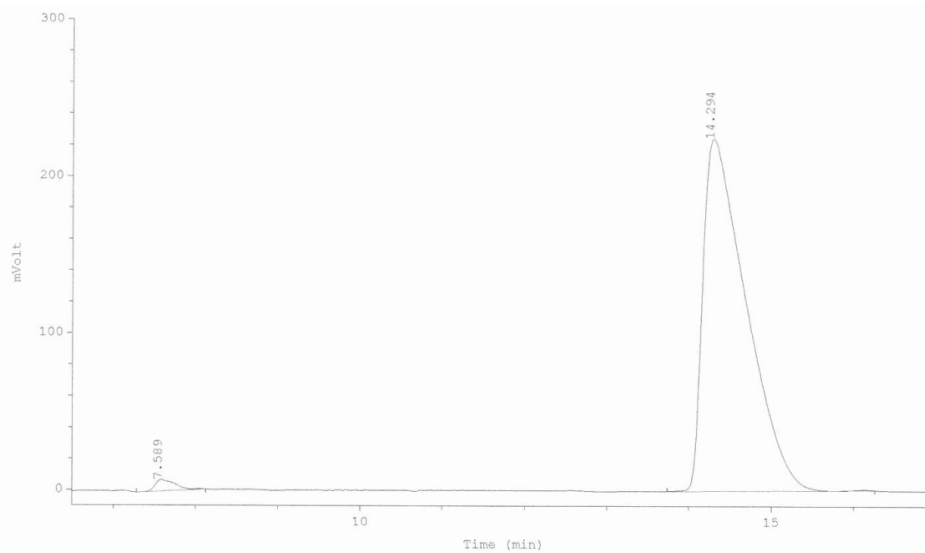
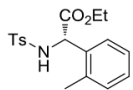
| | Ret time [min] | Start [min] | End [min] | Height [mVolt] | Area [mV*min] | % Area | Width [min] | T-fact. | N-plates | Type | Compound | Units |
|---|----------------|-------------|-----------|----------------|---------------|---------|-------------|---------|----------|------|----------|-------|
| 1 | 8.508 | 8.26 | 9.36 | 364.831 | 84.6344 | 49.8315 | 0.215 | 1.916 | 8675.4 | BB | | |
| 2 | 10.743 | 10.39 | 12.08 | 266.627 | 85.2068 | 50.1685 | 0.298 | 2.160 | 7199.9 | BB | | |



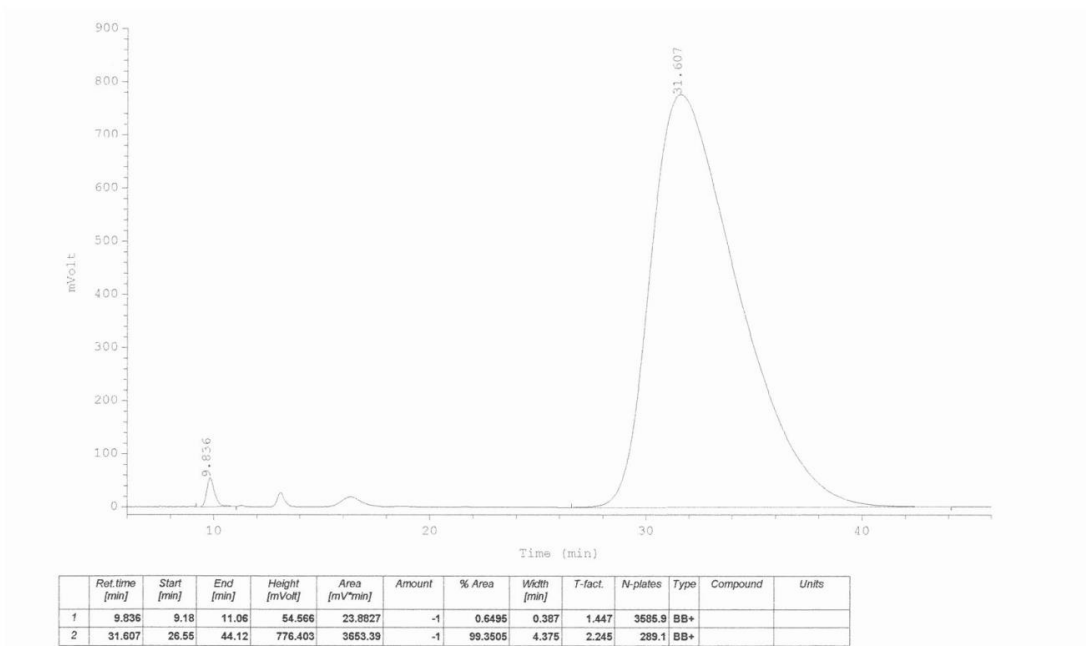
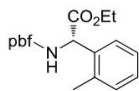
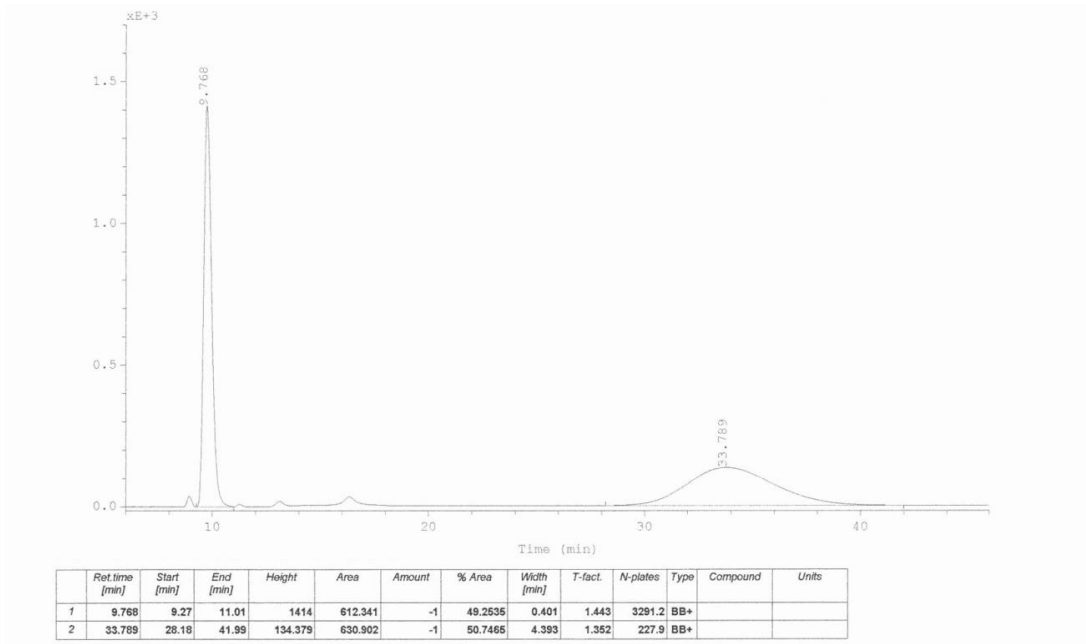
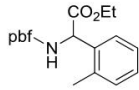
| | Ret time [min] | Start [min] | End [min] | Height [mVolt] | Area [mV*min] | % Area | Width [min] | T-fact. | N-plates | Type | Compound | Units |
|---|----------------|-------------|-----------|----------------|---------------|---------|-------------|---------|----------|------|----------|-------|
| 1 | 8.556 | 7.56 | 8.97 | 1.32431 | 0.709206 | 0.6034 | 0.984 | 0.194 | 418.6 | BB+ | | |
| 2 | 10.657 | 10.21 | 11.64 | 355.67 | 116.821 | 99.3966 | 0.306 | 2.413 | 6719.6 | BB | | |

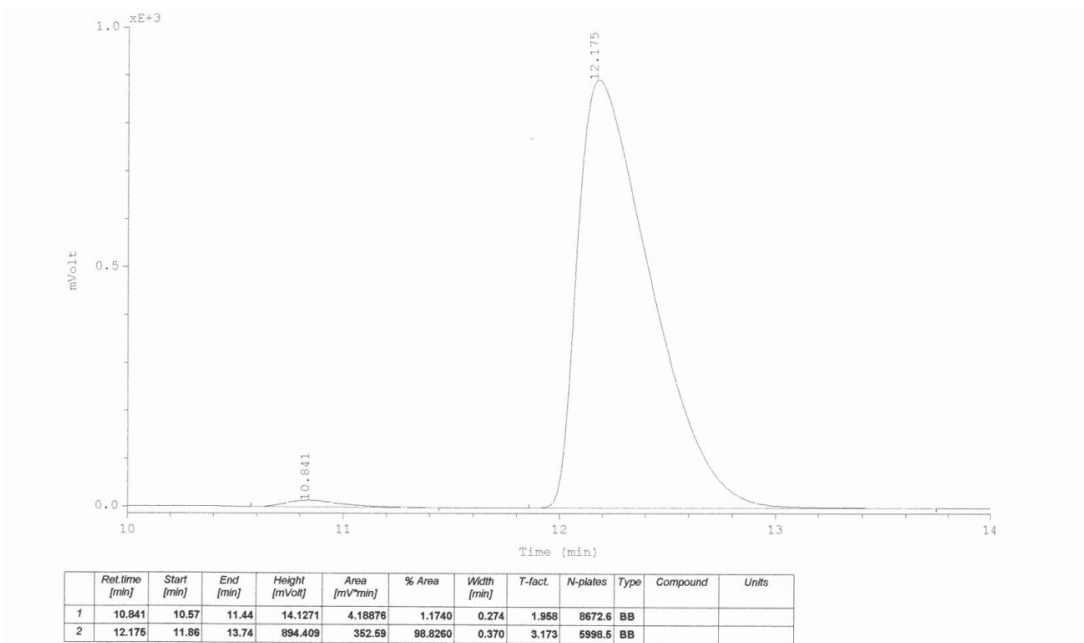
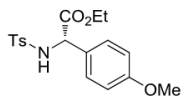
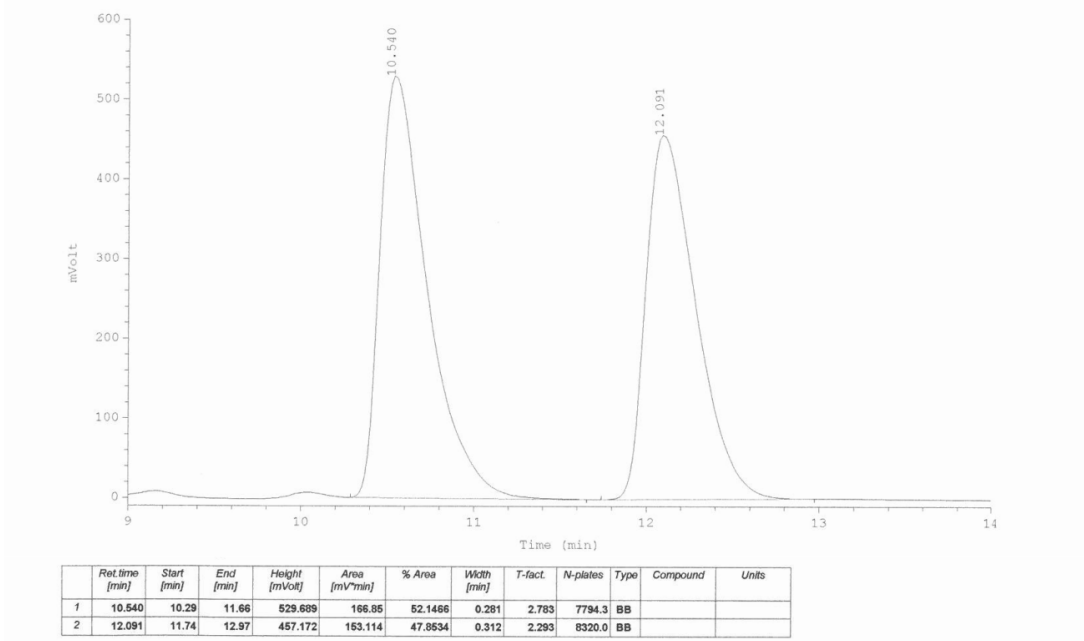
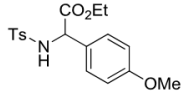


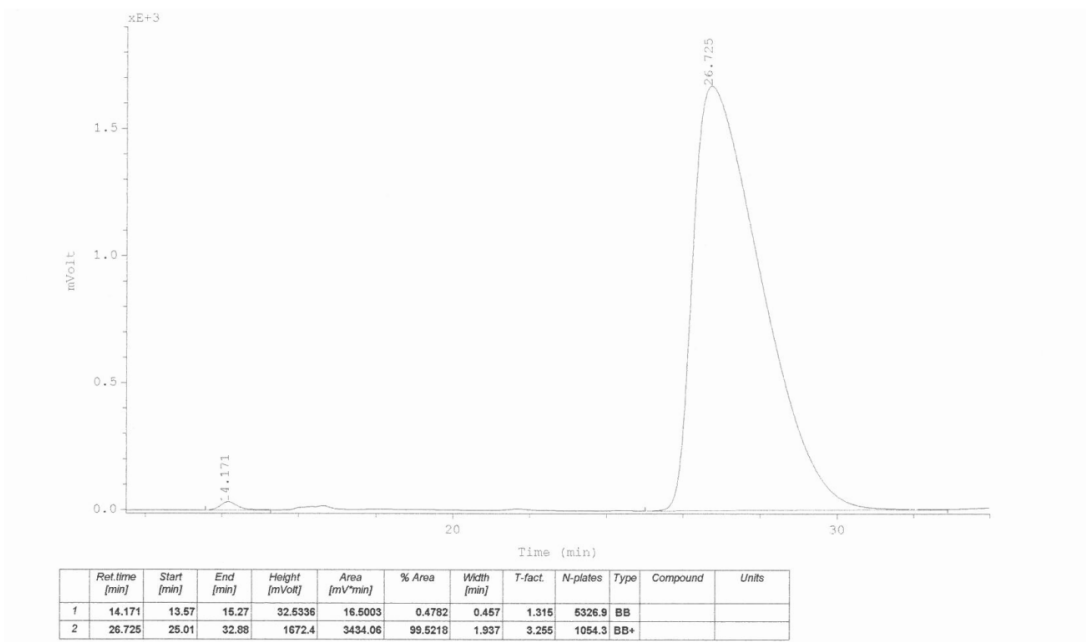
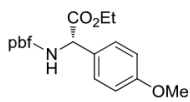
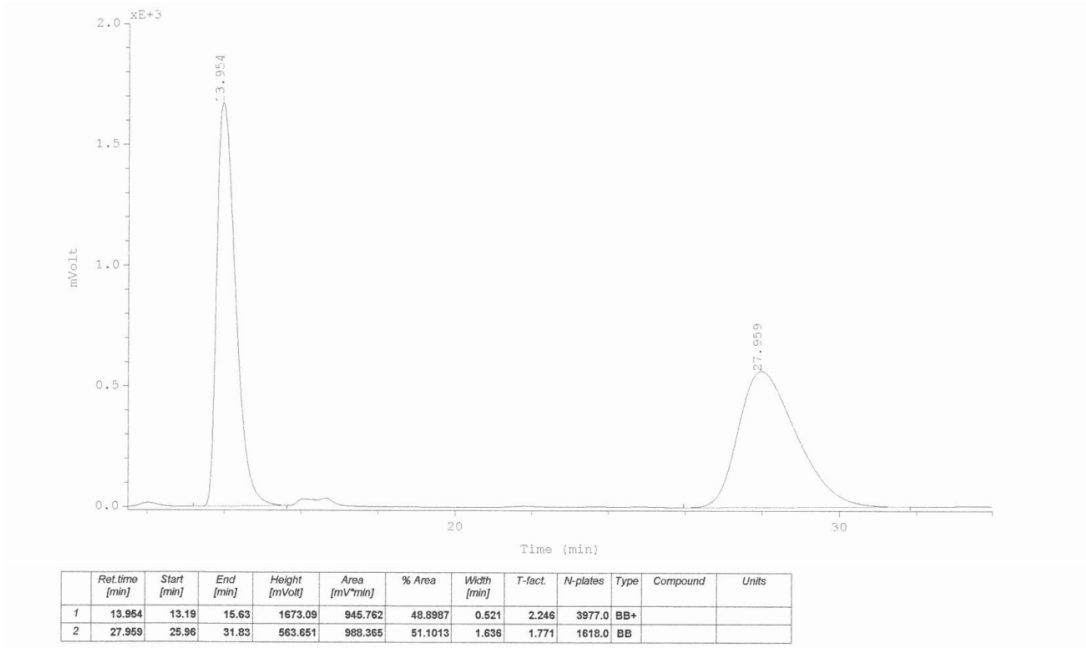
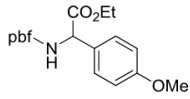
| | Ret.time [min] | Start [min] | End [min] | Height | Area | Amount | % Area | Width [min] | T-fact. | N-plates | Type | Compound | Units |
|---|----------------|-------------|-----------|---------|---------|--------|---------|-------------|---------|----------|------|----------|-------|
| 1 | 7.523 | 7.29 | 8.35 | 237.466 | 46.1936 | -1 | 50.8094 | 0.180 | 1.880 | 9648.7 | BB+ | | |
| 2 | 14.595 | 14.00 | 15.57 | 91.8256 | 44.7217 | -1 | 49.1906 | 0.460 | 2.102 | 5583.8 | BB+ | | |

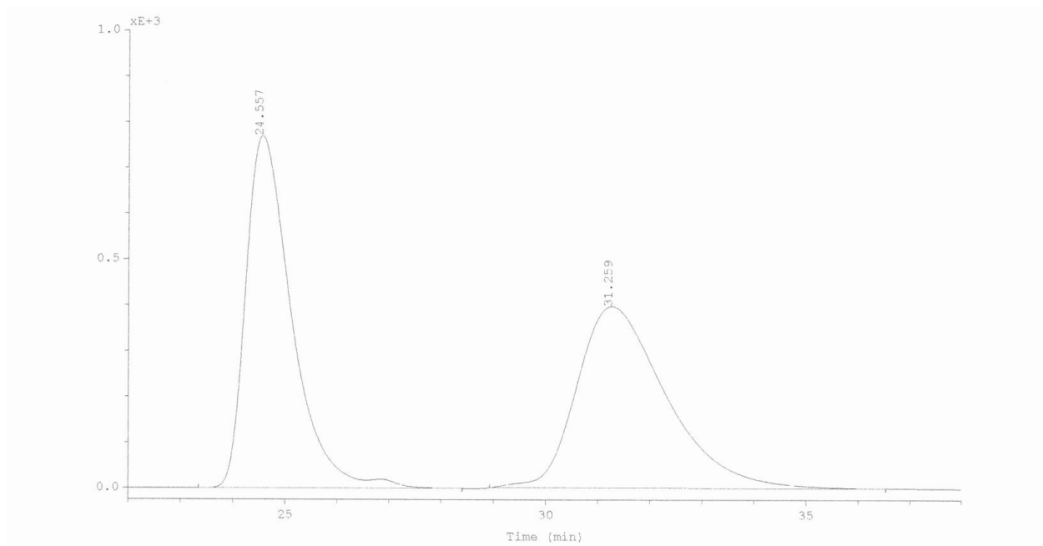
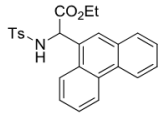


| | Ret.time [min] | Start [min] | End [min] | Height [mV] | Area [mV*min] | Amount | % Area | Width [min] | T-fact. | N-plates | Type | Compound | Units |
|---|----------------|-------------|-----------|-------------|---------------|--------|---------|-------------|---------|----------|------|----------|-------|
| 1 | 7.589 | 7.28 | 8.13 | 7.22225 | 1.97228 | -1 | 1.4350 | 0.260 | 1.880 | 4732.2 | BB+ | | |
| 2 | 14.294 | 13.74 | 16.28 | 224.845 | 135.467 | -1 | 98.5650 | 0.568 | 3.853 | 3514.5 | BB+ | | |

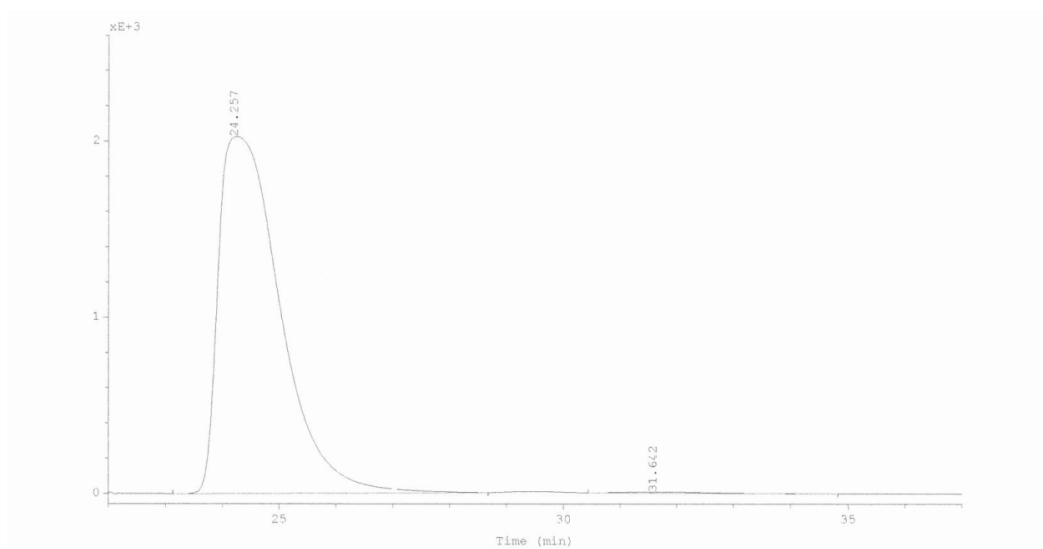
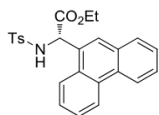




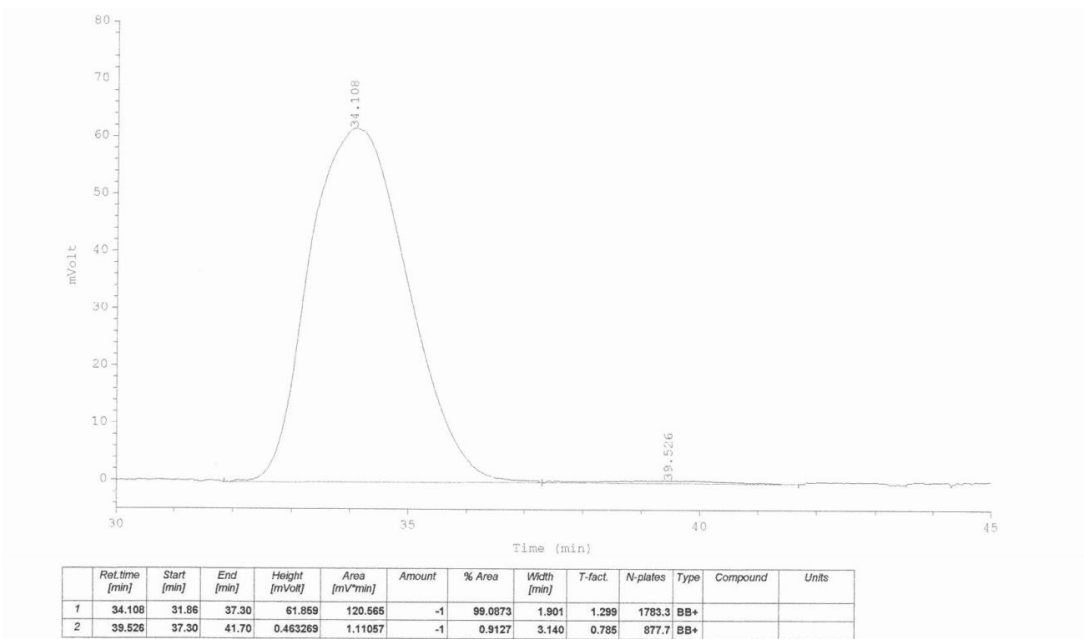
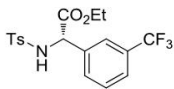
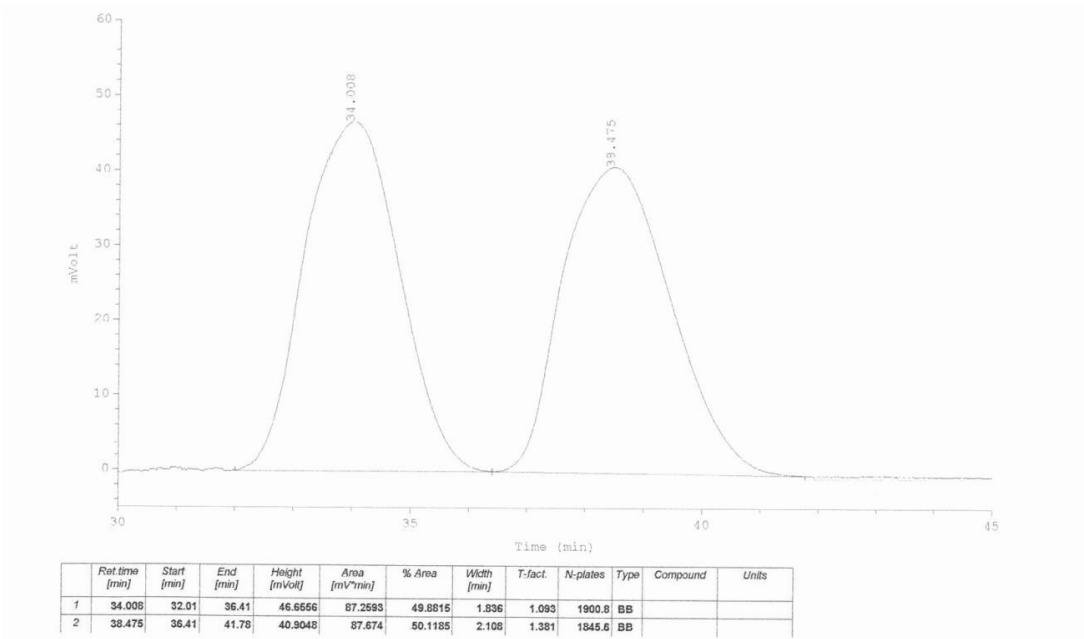
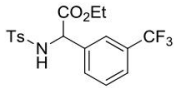


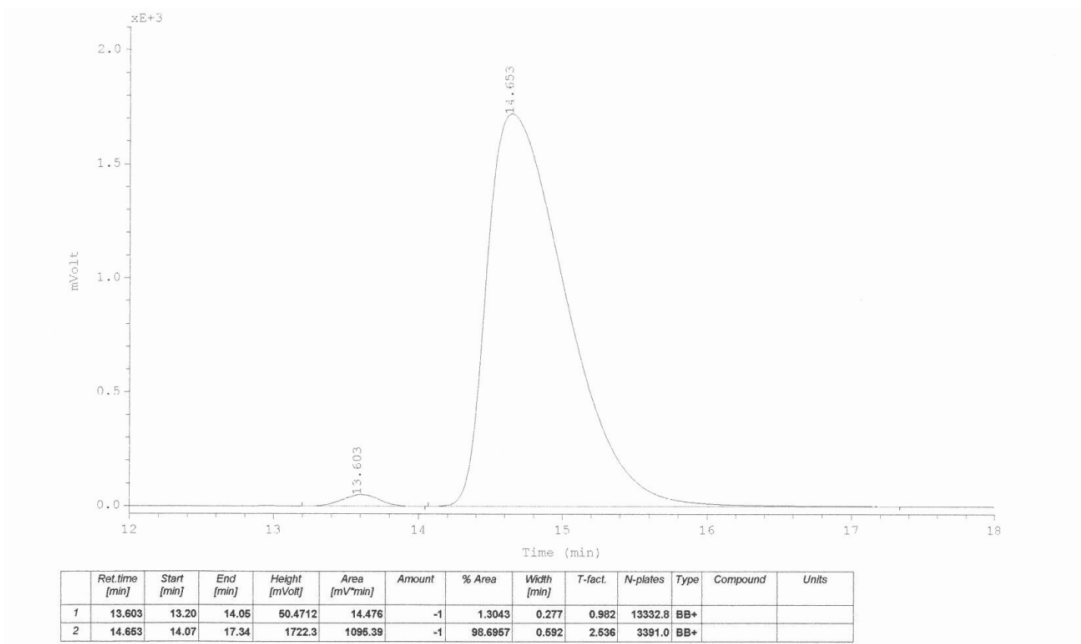
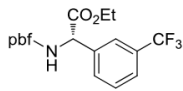
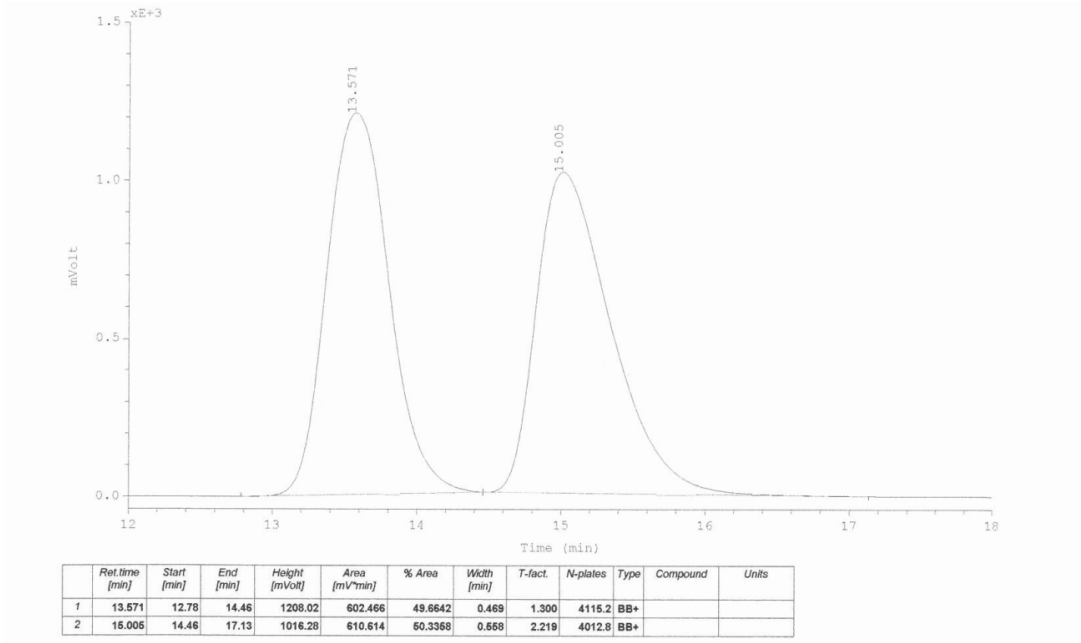
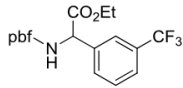


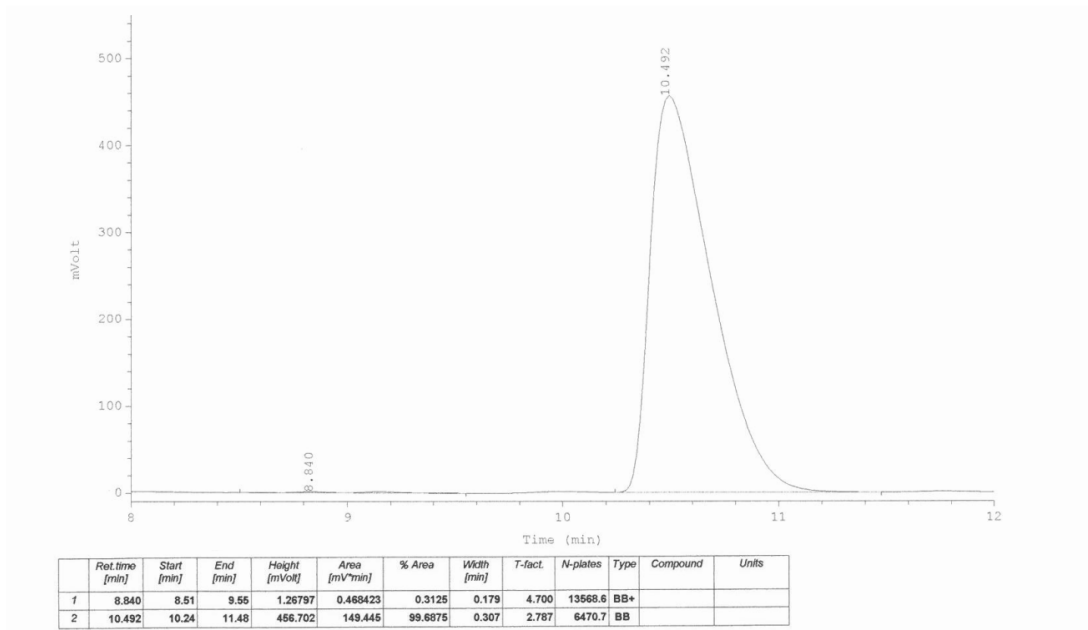
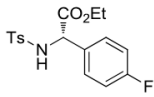
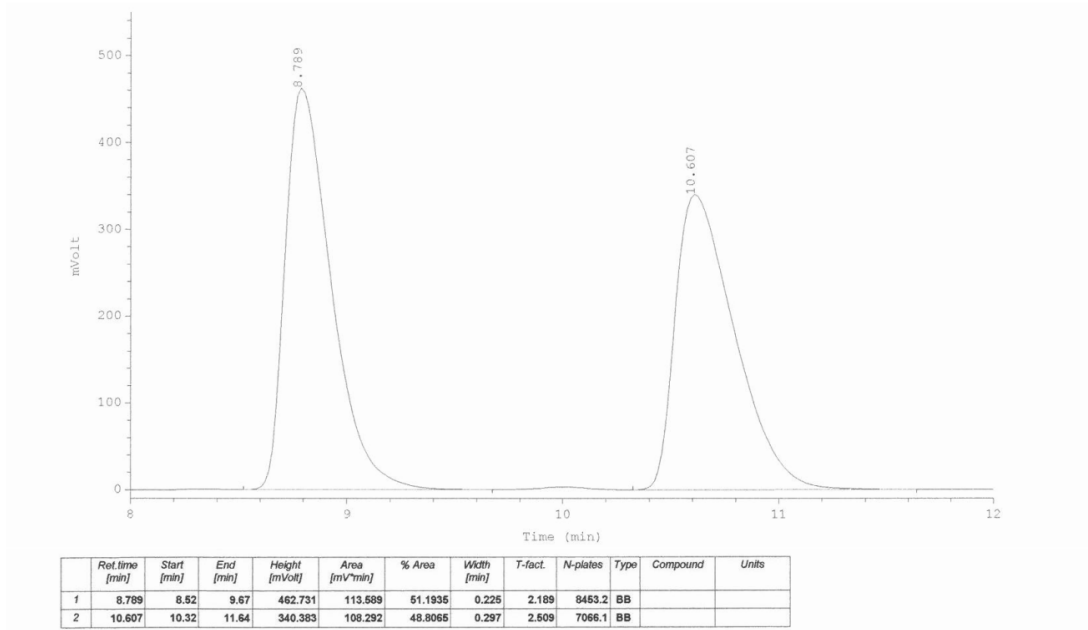
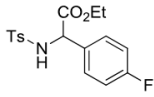
| | Ret time [min] | Start [min] | End [min] | Height | Area | Amount | % Area | Width [min] | T-fact. | N-plates | Type | Compound | Units |
|---|----------------|-------------|-----------|---------|---------|--------|---------|-------------|---------|----------|------|----------|-------|
| 1 | 24.557 | 23.35 | 28.40 | 770.397 | 787.484 | -1 | 49.8412 | 0.904 | 2.094 | 4084.0 | BB+ | | |
| 2 | 31.259 | 28.93 | 36.54 | 397.182 | 792.503 | -1 | 50.1588 | 1.798 | 1.863 | 1674.0 | BB+ | | |

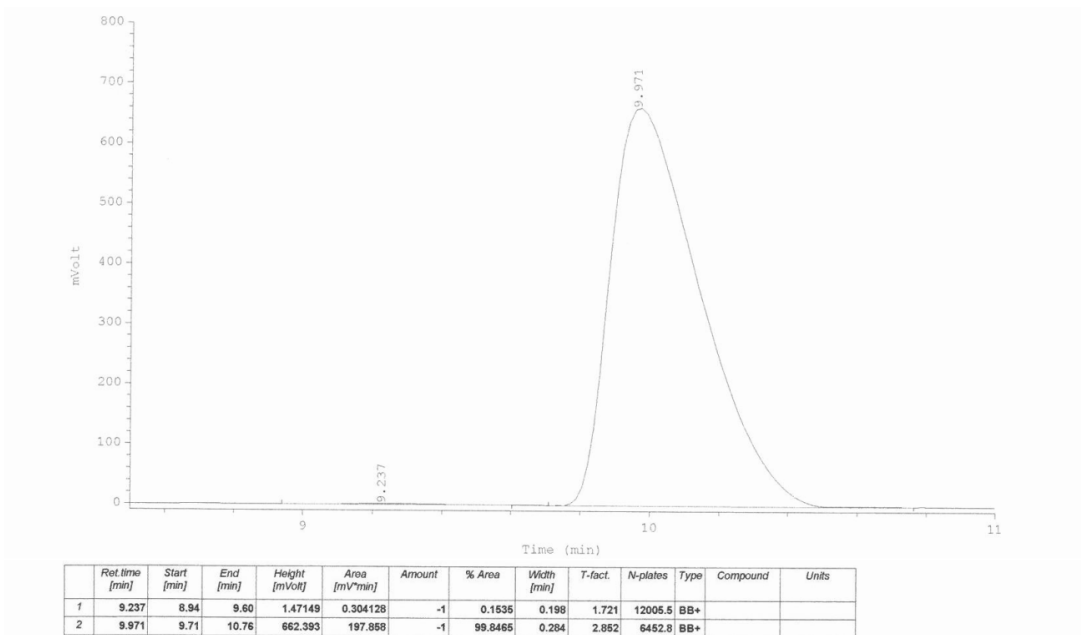
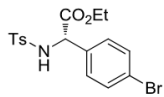
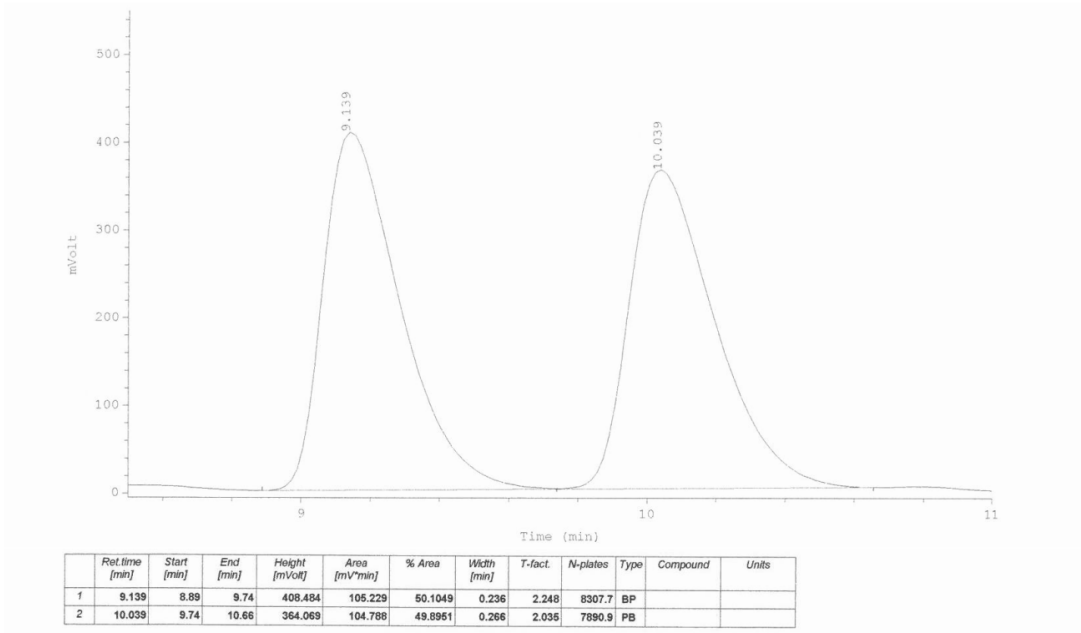
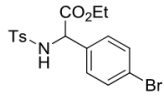


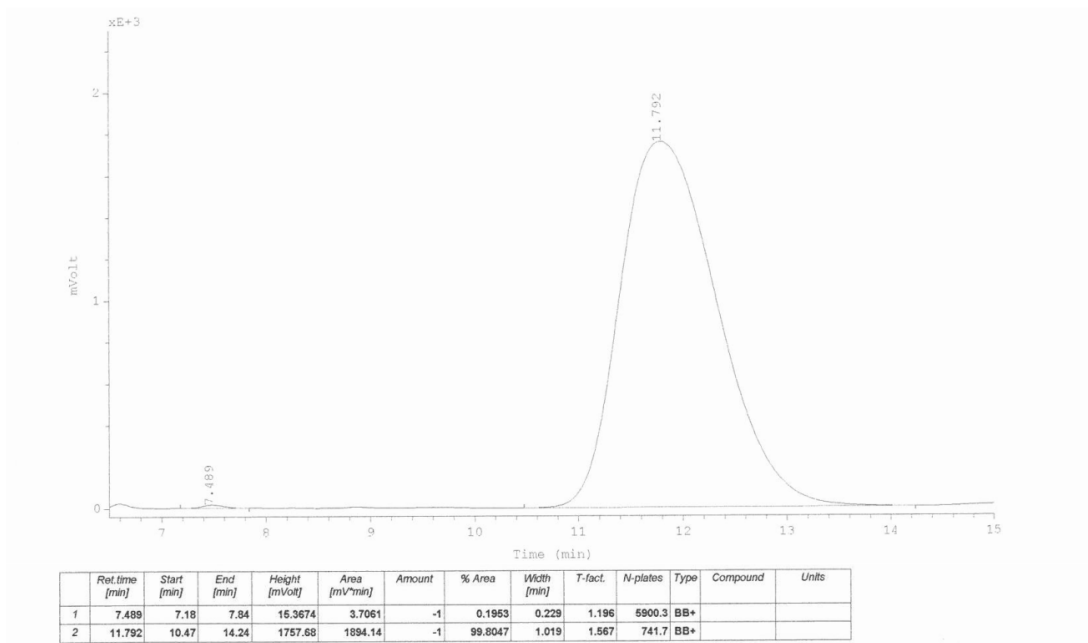
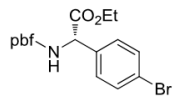
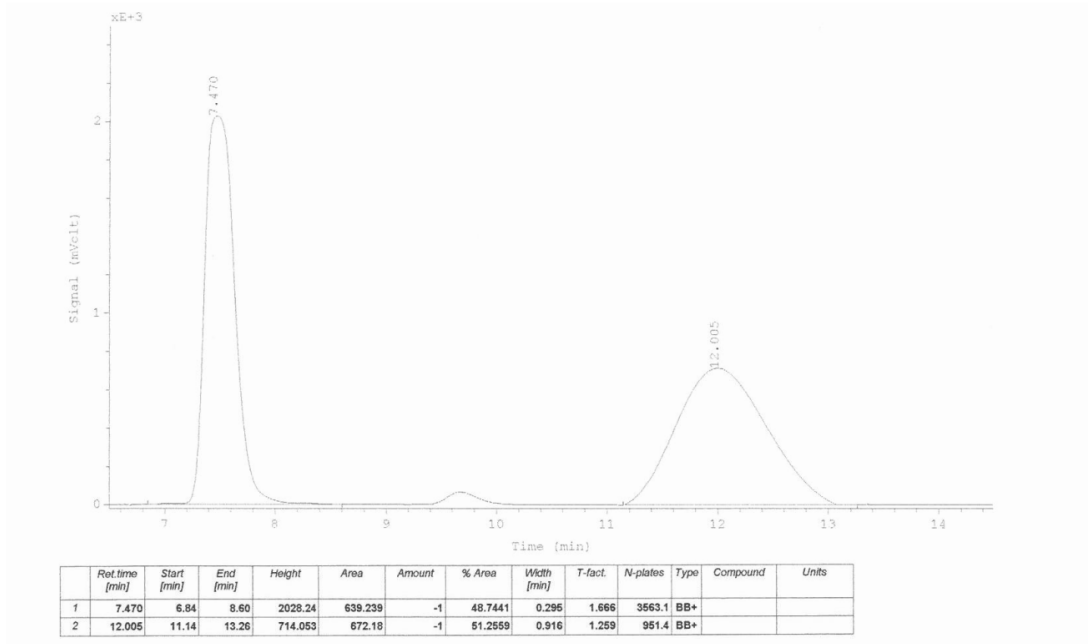
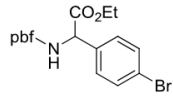
| | Ret time [min] | Start [min] | End [min] | Height | Area | Amount | % Area | Width [min] | T-fact. | N-plates | Type | Compound | Units |
|---|----------------|-------------|-----------|---------|---------|--------|---------|-------------|---------|----------|------|----------|-------|
| 1 | 24.257 | 23.13 | 28.67 | 2024.66 | 2555.3 | -1 | 99.6479 | 1.151 | 2.890 | 2460.6 | BB+ | | |
| 2 | 31.642 | 30.44 | 34.82 | 6.29934 | 9.02897 | -1 | 0.3521 | 1.633 | 2.322 | 2079.0 | BB+ | | |

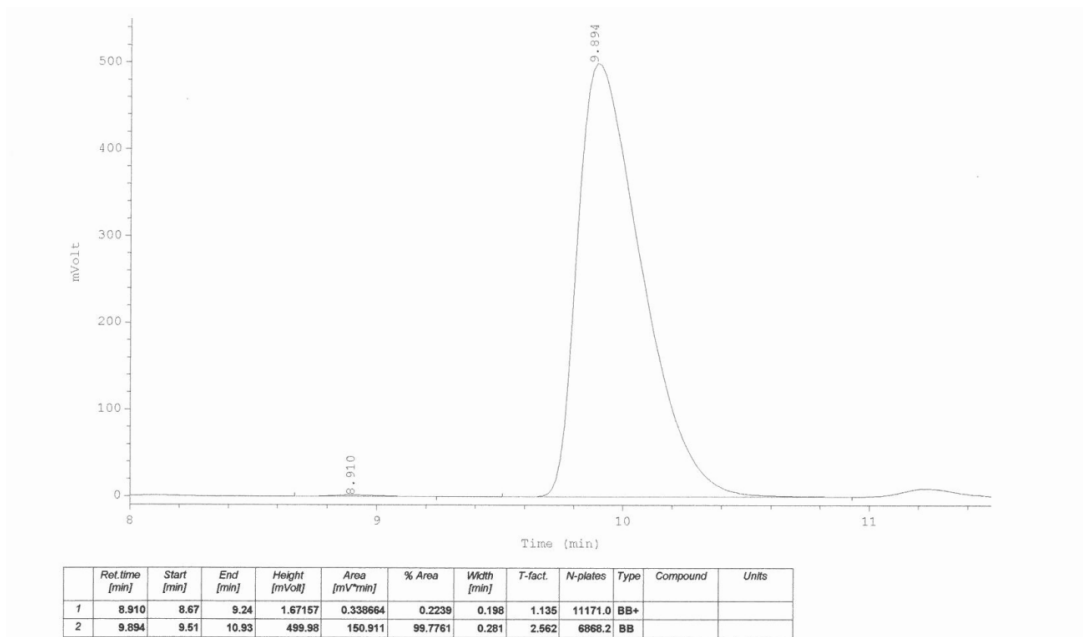
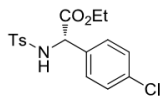
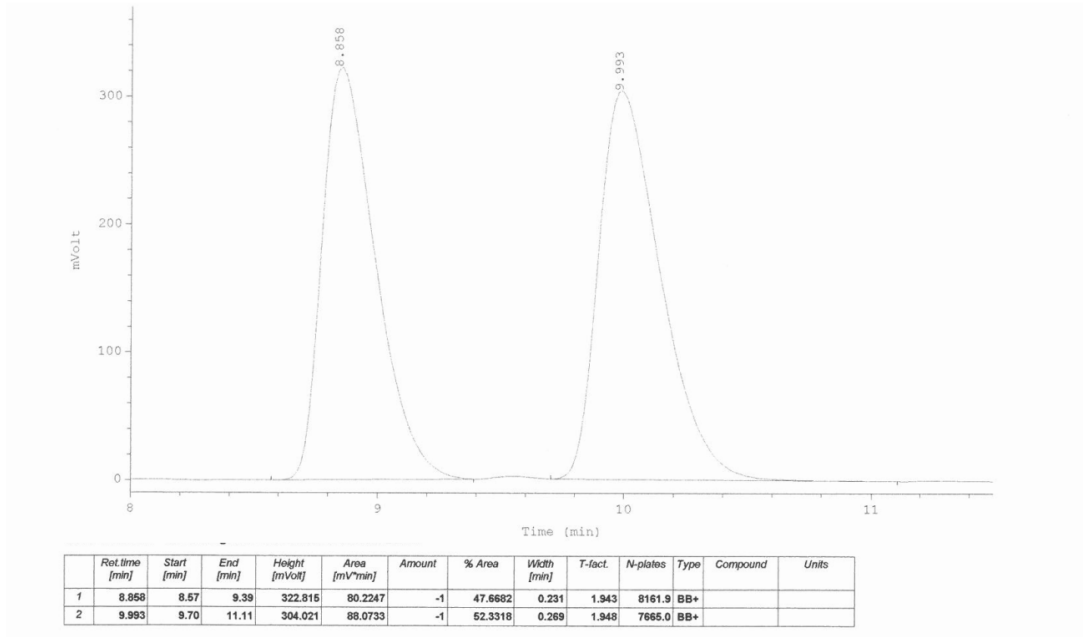
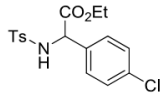


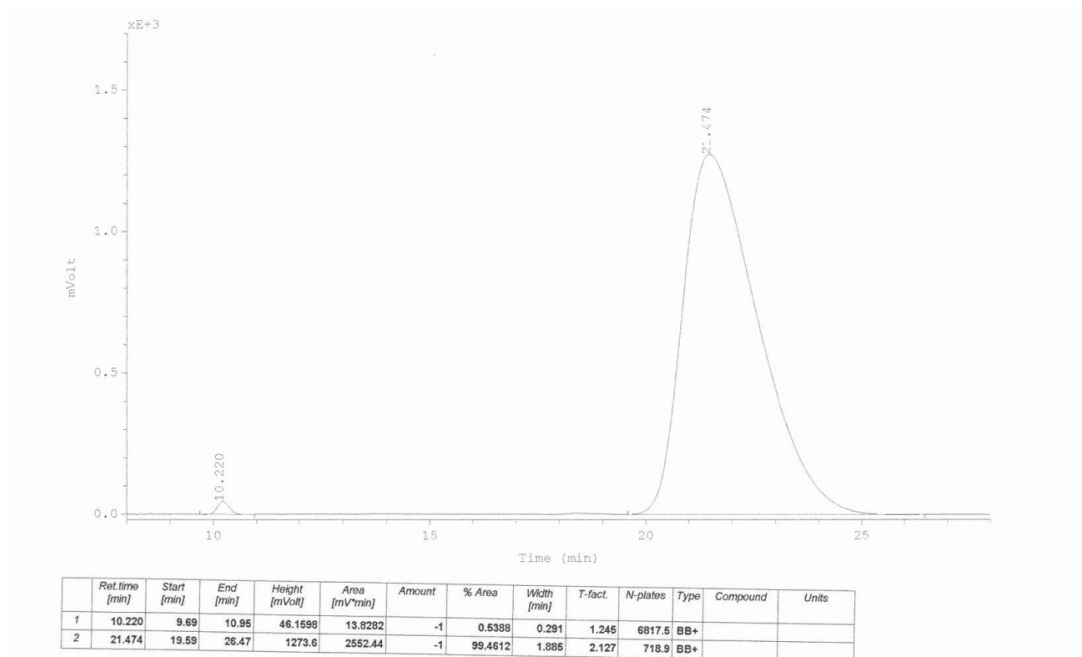
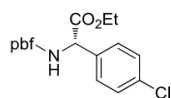
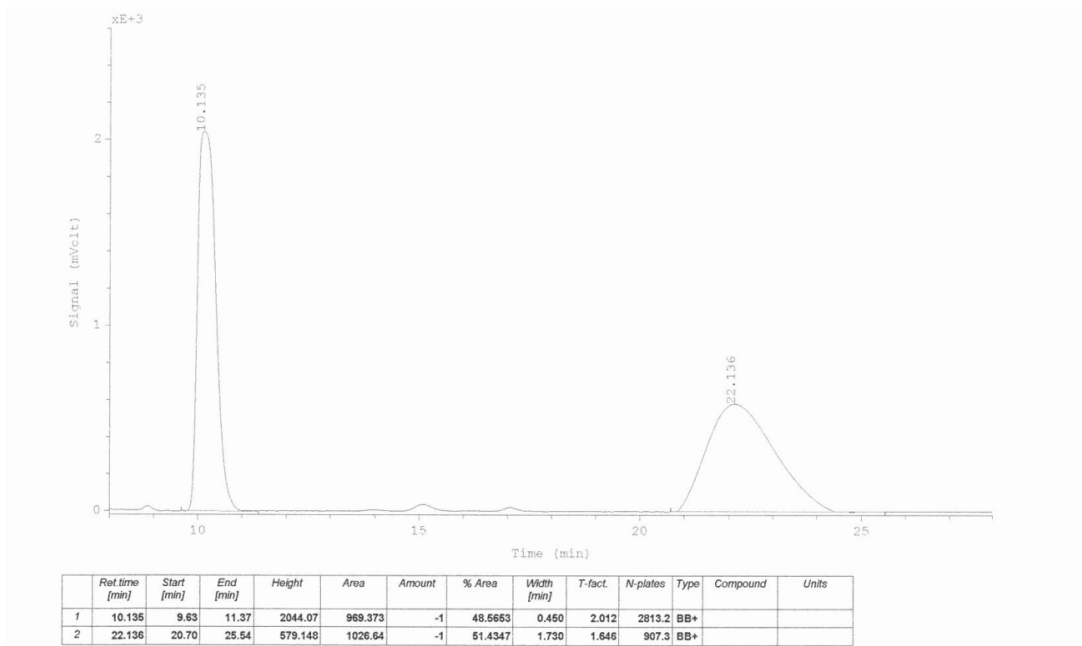
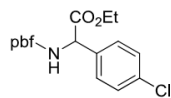


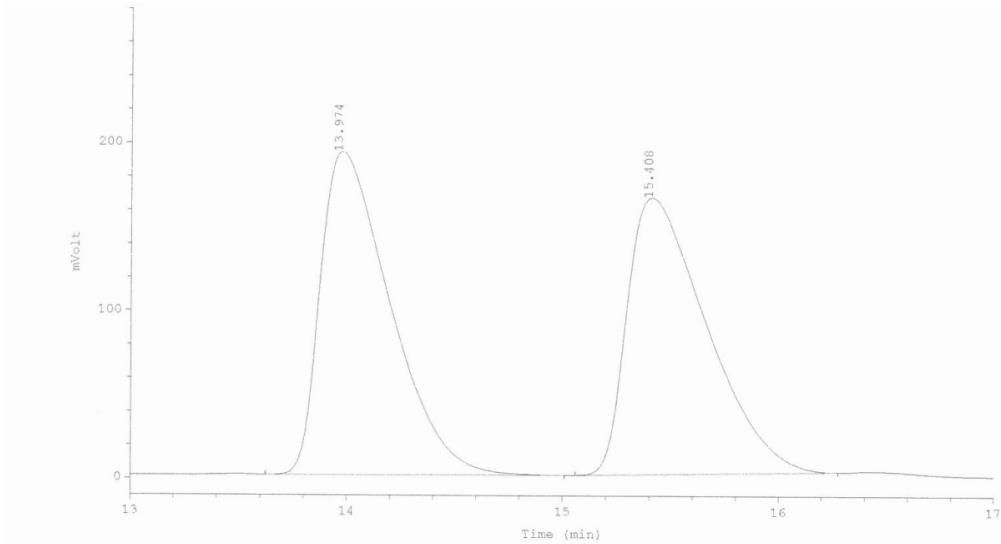
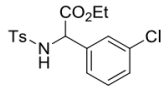




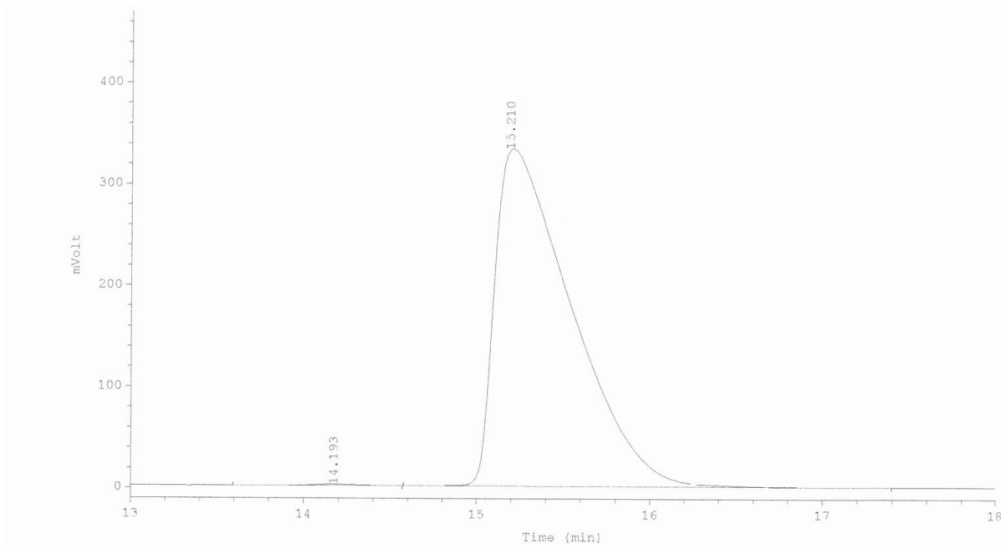
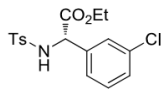




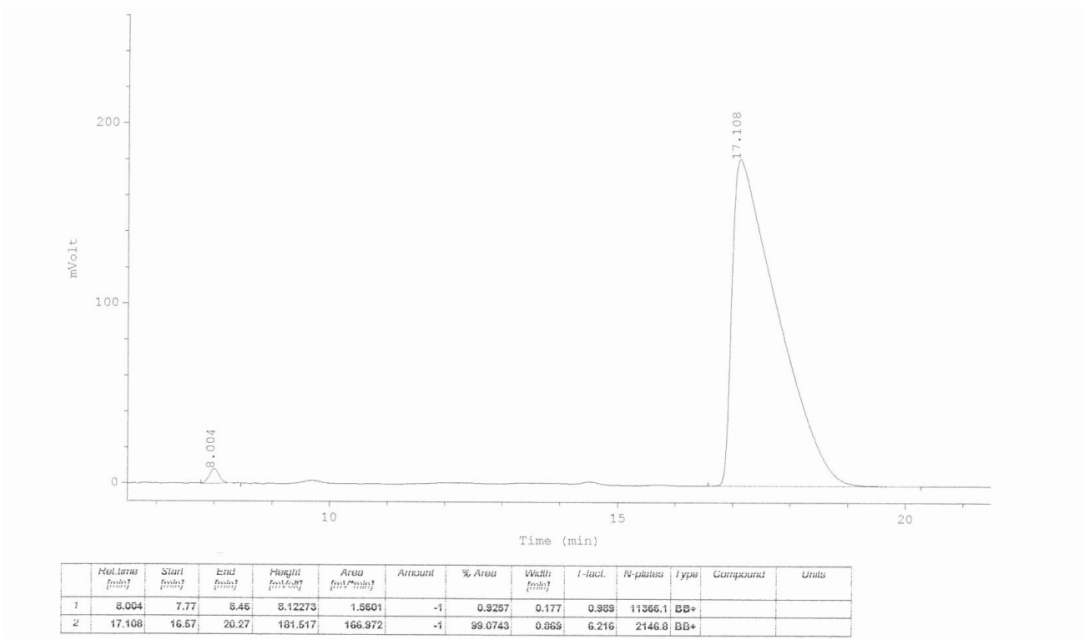
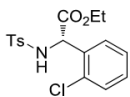
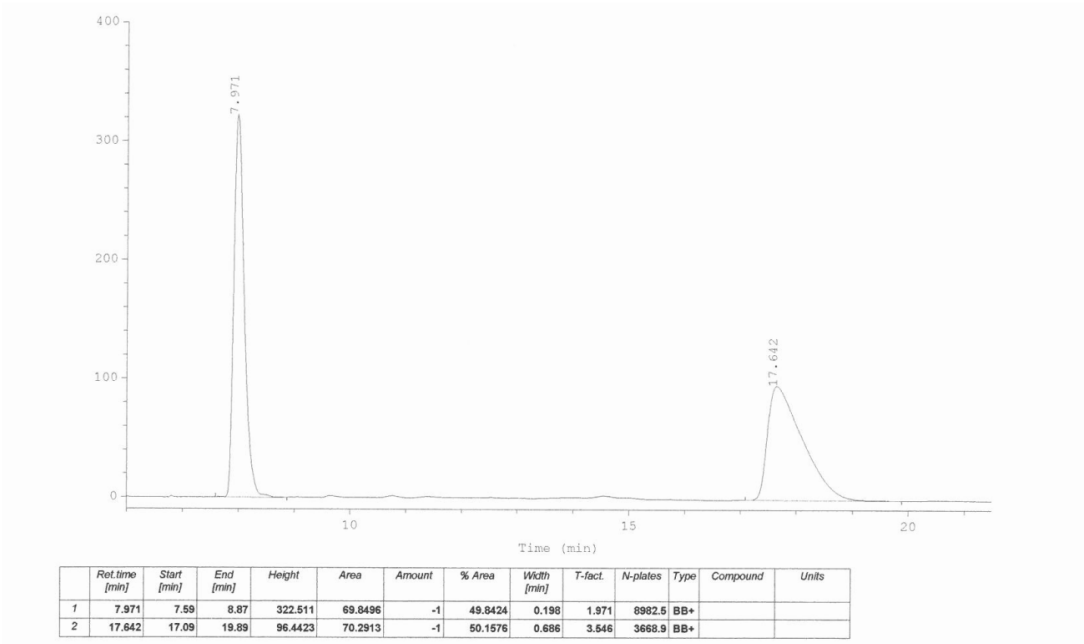
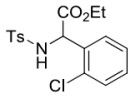


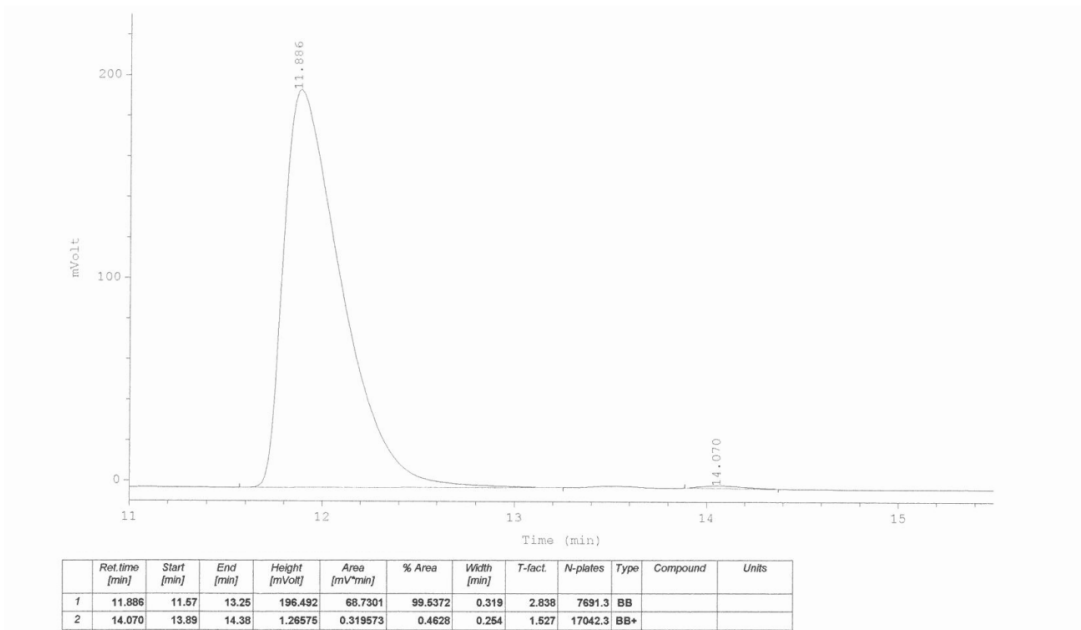
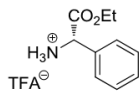
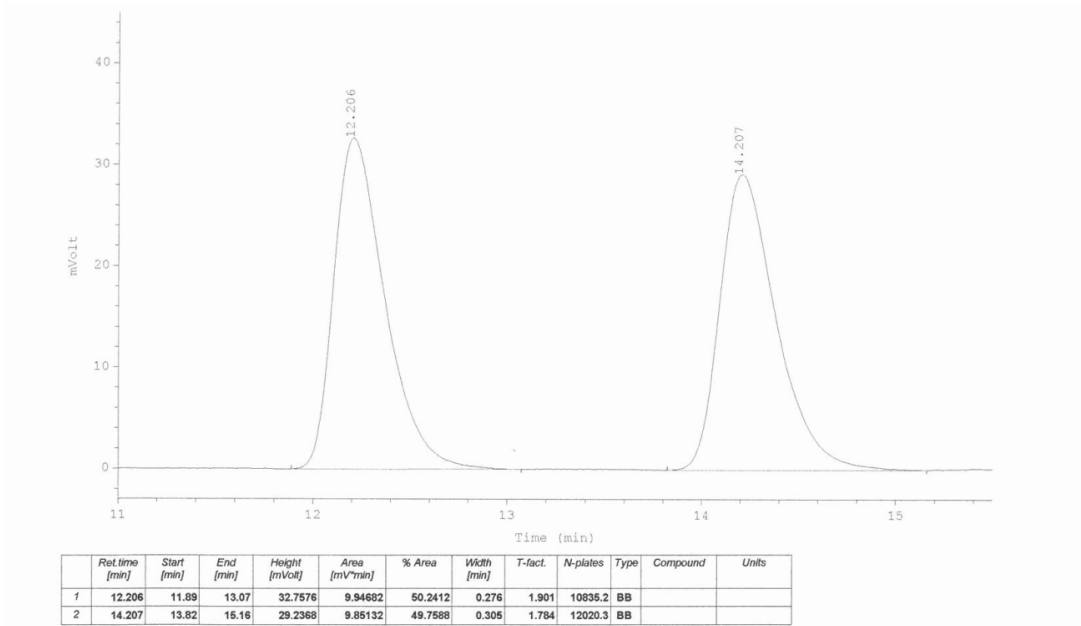
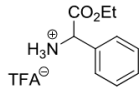


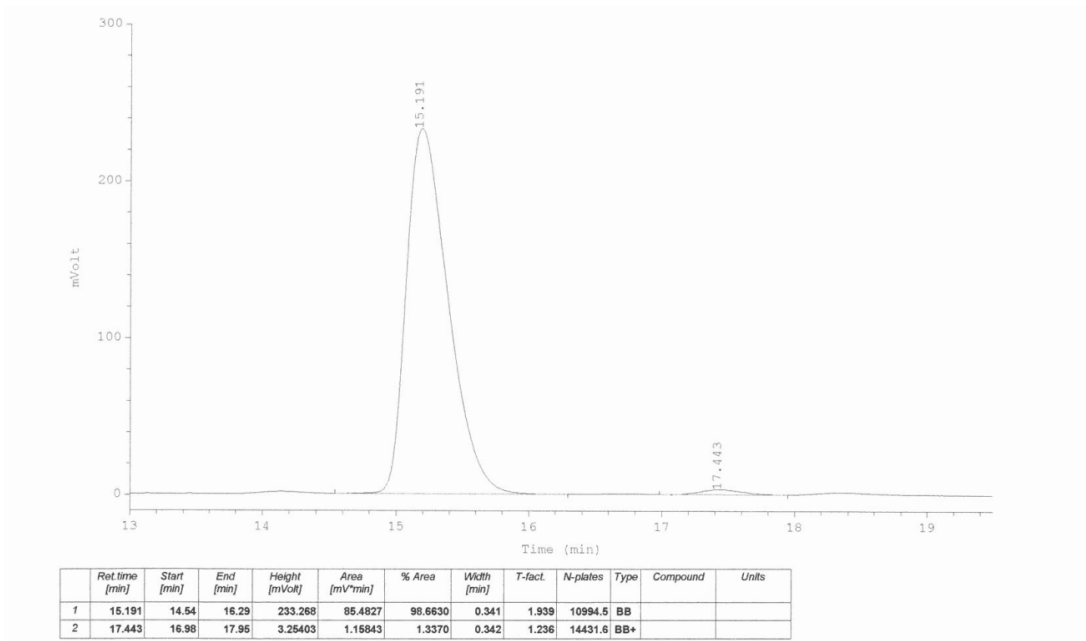
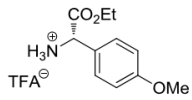
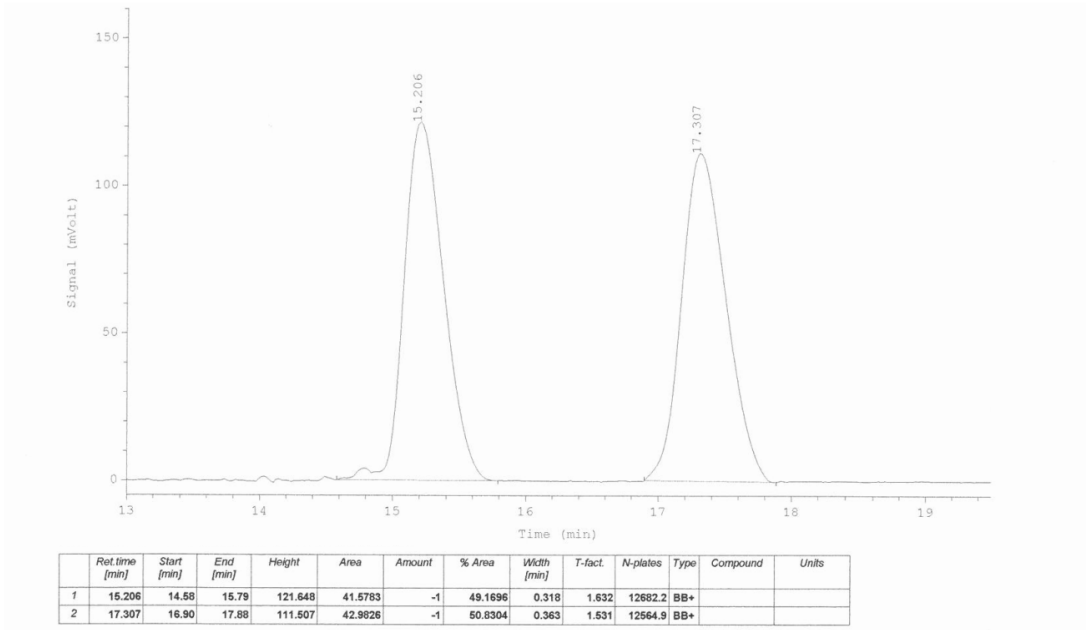
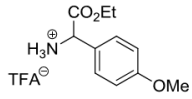
| | Ret.time [min] | Start [min] | End [min] | Height [mVolt] | Area [mV*min] | % Area | Width [min] | T-fact. | N-plates | Type | Compound | Units |
|---|----------------|-------------|-----------|----------------|---------------|---------|-------------|---------|----------|------|----------|-------|
| 1 | 13.974 | 13.62 | 15.01 | 192.791 | 72.2633 | 50.6435 | 0.349 | 2.661 | 8881.8 | BB | | |
| 2 | 15.408 | 15.06 | 16.28 | 165.049 | 70.4269 | 49.3565 | 0.401 | 2.704 | 8179.3 | BB | | |

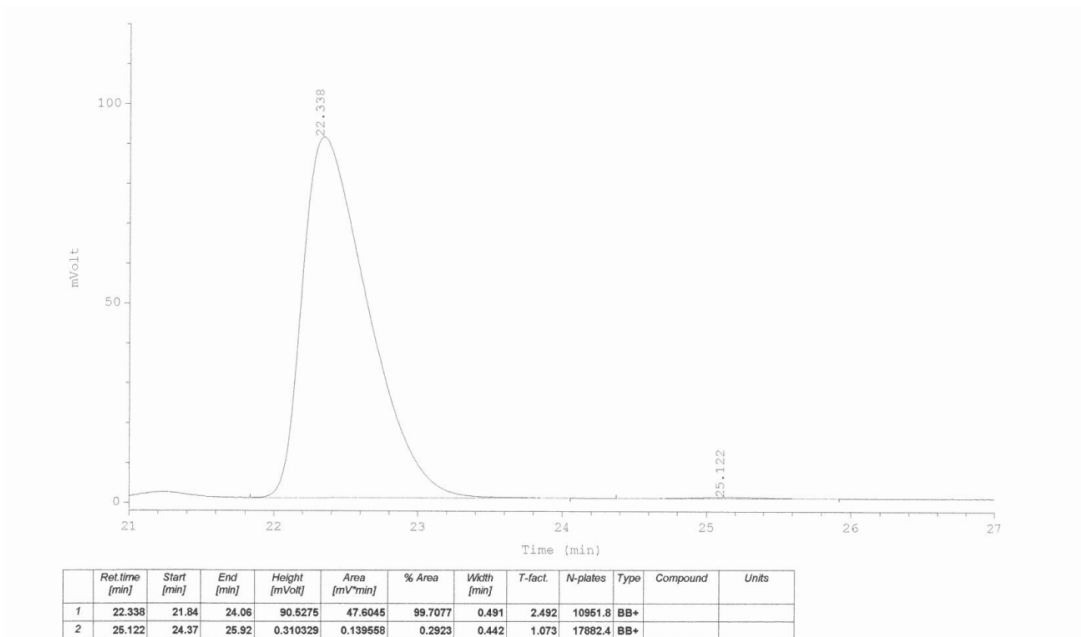
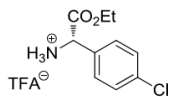
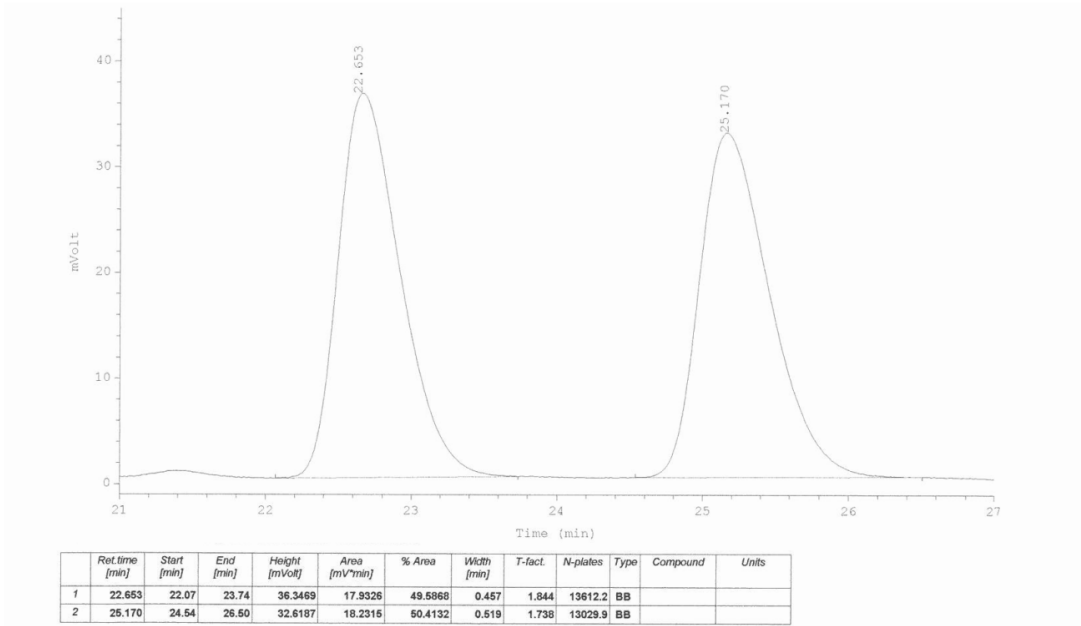
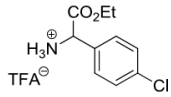


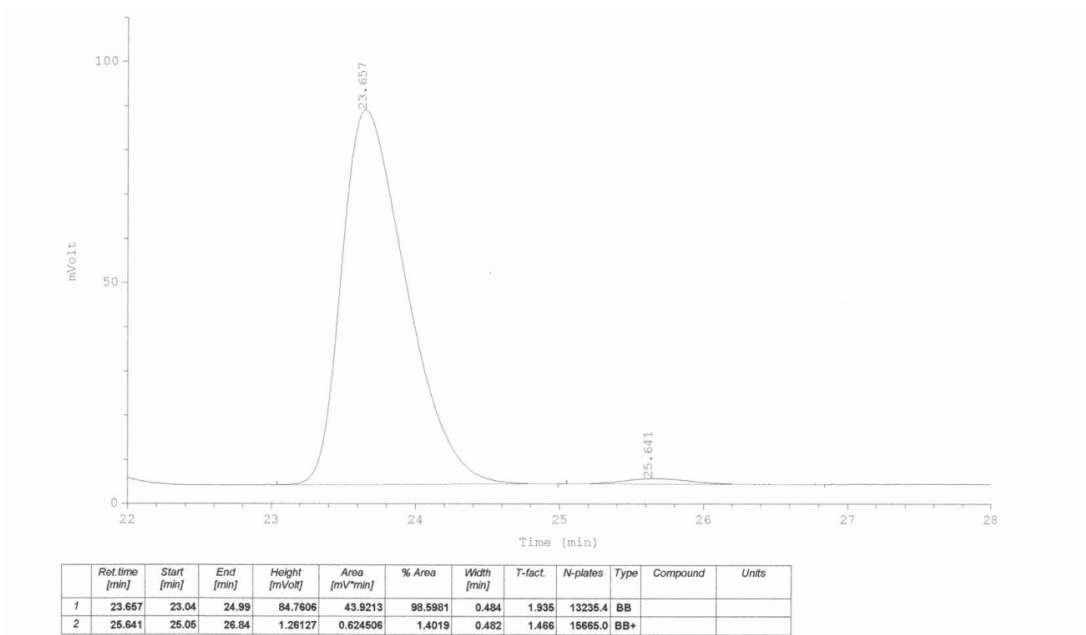
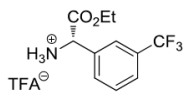
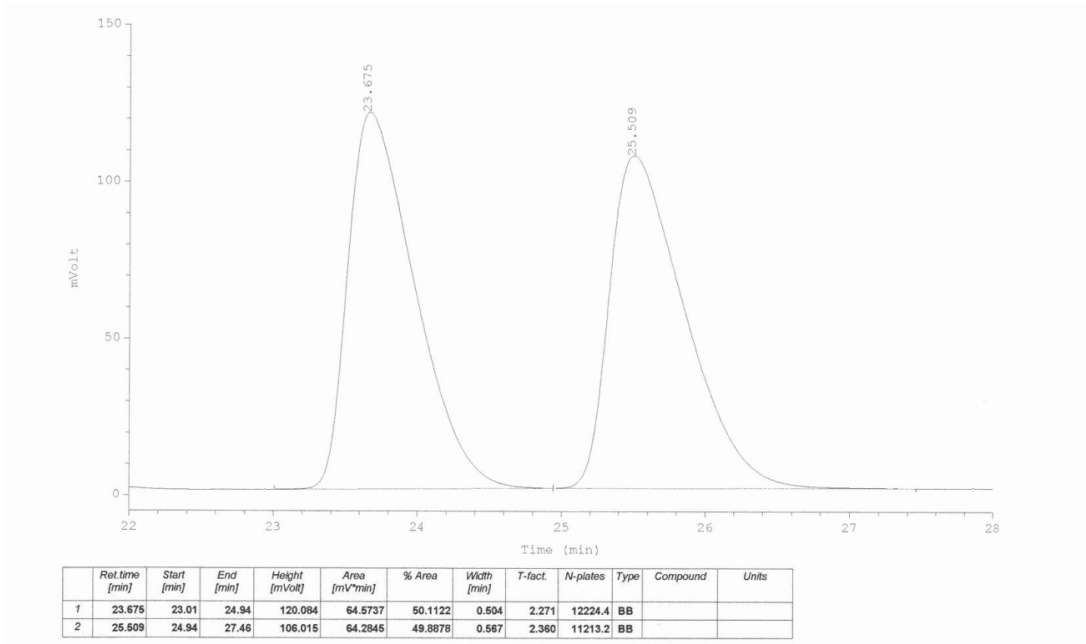
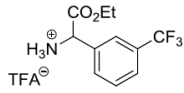
| | Ret.time [min] | Start [min] | End [min] | Height [mVolt] | Area [mV*min] | % Area | Width [min] | T-fact. | N-plates | Type | Compound | Units |
|---|----------------|-------------|-----------|----------------|---------------|---------|-------------|---------|----------|------|----------|-------|
| 1 | 14.193 | 13.59 | 14.57 | 1.18004 | 0.387231 | 0.2160 | 0.296 | 0.683 | 11785.3 | BB+ | | |
| 2 | 15.210 | 14.68 | 17.40 | 332.978 | 169.623 | 99.7840 | 0.476 | 3.987 | 5656.6 | BB | | |











7 References

- [1] For synthesis of the chiral nitrogen-containing ligand, see: S. E. Denmark, R. A. Stavenger, A.-M. Faucher, J. P. Edwards, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3375.
- [2] For synthesis of the sulfonamides, see: a) Y. A. Aizina, I. B. Rozentsveig, G. G. Levkovskaya, A. N. Mirskova, *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 1334; b) T. Hayashi, M. Kawai, N. Tokunaga, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6125; c) A. R. Katritzky, S. Hanci, N. K. Meher, *ARKIVOC* **2009**, *iv*, 115.
- [3] For synthesis of the glyoxylate derivatives, see: a) B. E. Haug, D. H. Rich, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4783; b) X. Zhang, M. Wang, R. Ding, Y.-H. Xu, T.-P. Loh, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2736; c) J. E. Bishop, J. F. O'Connell, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5079.
- [4] For synthesis of the arylboronic acids, see: a) S. Tang, M. Liu, C. Gu, Y. Zhao, P. Lu, D. Lu, L. Liu, F. Shen, B. Yang, Y. Ma, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4212; b) T. Leermann, F. R. Leroux, F. Colobert, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4479.
- [5] S. Kawahara, A. Nakano, T. Esumi, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2003**, *17*, 3103.
- [6] L. A. Carpino, H. Shroff, S. A. Triolo, E. M. E. Mansour, H. Wenschuh, F. Albericio, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7829.
- [7] H. Dai, M. Yang, X. Lu, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 249.
- [8] S.-J. Xue, J.-F. Sheng, Q.-D. Wang, Z.-J. Cai, *Yingyong Huaxue* **2008**, *25*, 152.
- [9] T. L. March, M. R. Johnston, P. J. Duggan, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 182.
- [10] D. Enders, M. Seppelt, T. Beck, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1413.
- [11] A. E. Metz, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 717.

Anhang F

Verfasserin

- Lebenslauf
- Eidesstattliche Erklärung

Tamara Beisel

LEBENS LAUF

PERSÖNLICHE DATEN

| | |
|--------------|----------------------|
| Name | Tamara Beisel |
| Geburtsdatum | 13.05.1985 |
| Geburtsort | Eberbach |
| Nationalität | deutsch |

BILDUNGSWEG

| | |
|---|--|
| Feb. 2013 – Nov. 2016 (3 Jahre, 8 Monate) | Promotion (Dr. phil. nat.), Chemie Schwerpunkt: Organische Synthese ■ Goethe-Universität Frankfurt am Main <i>Dissertation:</i> „Entwicklung neuer Multikomponentenreaktionen zur Synthese von Amin- und α -Aminosäurederivaten“ <i>Betreuer:</i> Dr. Georg Manolikakes |
| Oct. 2010 – Nov. 2012 (2 Jahre, 1 Monat) | Master of Science (M.Sc.), Chemie ■ Goethe-Universität Frankfurt am Main <i>Masterarbeit:</i> „Entwicklung Acylimin- und Acyliminium-basierter Multikomponentenreaktionen“ <i>Betreuer:</i> Dr. Georg Manolikakes |
| Oct. 2007 – Aug. 2010 (2 Jahre, 11 Monate) | Bachelor of Science (B.Sc.), Chemie ■ Ruprecht-Karls-University Heidelberg <i>Bachelorarbeit:</i> „Untersuchungen von mesoporösen Materialien (SBA-15) in der Katalyse mittels on-column Gaschromatographie“ <i>Betreuer:</i> Prof. Dr. Oliver Trapp |
| Sep. 2004 – Jun. 2007 (2 Jahre, 10 Monate) | Ausbildung zur Chemielaborantin ■ BASF SE Ludwigshafen am Rhein und Berufsbildende Schule Naturwissenschaften im Georg-Kerschensteiner-Berufsbildungszentrum Ludwigshafen am Rhein |
| Aug. 2001 – Jun. 2004 (2 Jahre, 11 Monate) | Allgemeine Hochschulreife ■ Berufliches Gymnasium – Berufliche Schulen des Odenwaldkreises, Michelstadt <i>Prüfungsfächer:</i> Chemie, Mathematik, Wirtschaftslehre, Deutsch |

LEBENS LAUF

STIPENDIEN UND AUSZEICHNUNGEN

- 2013-2016 **Promotions-Stipendium** des *MainCampus doctus* Programm
■ Stiftung Polytechnische Gesellschaft Frankfurt am Main.
Die Stiftung fördert junge Menschen mit herausragender wissenschaftlicher oder künstlerischer Begabung und großem Persönlichkeitsprofil sowie der Bereitschaft, sich für das Gemeinwohl zu engagieren.
- 2013 **Auszeichnung zum ‘Spitzenposter’**
“Towards a general unrestricted Petasis Reaction”
■ *GDCh-Wissenschaftsforum Chemie 2013*, Darmstadt
- 2013 **2. Platz „Evonik Call for Research Proposals 2013”**
■ Evonik Industries AG

FORSCHUNGS-PUBLIKATIONEN

- “**Palladium-Catalyzed Enantioselective Three-Component Synthesis of α -Arylglycines**”
Tamara Beisel, Andreas Diehl, and Georg Manolikakes*, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4116.
- “**3-Component synthesis of α -substituted sulfonamides via Brønsted acid-catalyzed C(sp³)-H bond functionalization of 2-alkylazaarenes**”
Tamara Beisel, Johannes Kirchner, Tanja Kaehler, Julia Knauer, Yashar Soltani, and Georg Manolikakes*, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 5525.
- “**A Palladium-Catalyzed Three-Component Synthesis of Arylmethylsulfonamides**”
Tamara Beisel and Georg Manolikakes*, *Synthesis* **2016**, *48*, 379.
- “**Synthesis of *N*-Acyl-*N,O*-acetals from Aldehydes, Amides and Alcohols**”
Juliette Halli, Kamil Hofman, Tamara Beisel, and Georg Manolikakes*, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4624.
- “**Palladium-Catalyzed Enantioselective Three-Component Synthesis of α -Substituted Amines**”
Tamara Beisel and Georg Manolikakes*, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3162.
- “**Bi(OTf)₃-Catalyzed Three-Component Synthesis of α -Amino Acid Derivatives**”
Angelika E. Schneider, Tamara Beisel, Andrej Shemet, and Georg Manolikakes*, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2356.
- “**A Lewis Acid Palladium(II)-Catalyzed Three-Component Synthesis of α -Substituted Amides**”
Tamara Beisel and Georg Manolikakes*, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6046.

Tamara Beisel

LEBENS LAUF

FORSCHUNGS-POSTER UND PRÄSENTATIONEN

“Novel Three-Component Reactions for the Synthesis of α -substituted Amides and unnatural α -Amino Acids” (Präsentation)

Hochschule trifft Industrie 2015, Schloss Beuggen (Rheinfelden).

“Novel Three-Component Reactions for the Synthesis of α -substituted Amides and unnatural α -Amino Acids” (Präsentation)

2nd of two SUMMER SCHOOLS IN CHEMISTRY 2014/2015, Goethe-Universität Frankfurt/ Germany – Ecole Normale Supérieure de Lyon/ France, Frankfurt am Main.

“Pd(II)-Catalyzed, Enantioselective Three-Component Synthesis of α -Substituted Amine Derivatives from Sulfonamides, Aldehydes and Boronic Acids” (Poster)

Tamara Beisel and Georg Manolikakes*, *ORCHEM 2014*, Weimar.

“Towards a general unrestricted Petasis Reaction” (Poster und Präsentation)

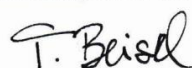
Tamara Beisel and Georg Manolikakes*, *GDCh-Wissenschaftsforum Chemie 2013*, Darmstadt.

Tamara Beisel

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre hiermit, dass ich mich bisher keiner Doktorprüfung im Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Bereich unterzogen habe.

Frankfurt am Main, den 20.05.2016



Tamara Beisel

Des Weiteren verichere ich hiermit, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**„Entwicklung neuer Multikomponentenreaktionen zur Synthese
von Amin- und α -Aminosäurederivaten“**

selbständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Hilfsmittel verwendet habe. Die Stellen der Arbeit, die anderen Werken dem Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, wurden in jedem Fall unter Angaben der Quellen kenntlich gemacht. Dies gilt auch für beigegebene Tabellen, bildliche Darstellungen, Schemata und dergleichen.

Ich versichere, die Grundsätze der guten wissenschaftlichen Praxis beachtet, und nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Frankfurt am Main, den 20.05.2016

Tamara Beisel
