

# Enamide als Bausteine für den Aufbau molekularer Komplexität

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der

Naturwissenschaften

vorgelegt beim

Fachbereich (14) Biochemie, Chemie und Pharmazie

der Goethe-Universität Frankfurt am Main

von Philipp Kramer

Geb. am 10. März 1992 in Frankfurt am Main

Frankfurt am Main 2020

(D30)



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

Dekan: Prof. Dr. C. Glaubitz

Gutachter: (1) Prof. Dr. M. Göbel

(2) Prof. Dr. G. Manolikakes

Tag der Disputation: 31. August 2020



Die vorliegende Arbeit wurde unter wissenschaftlicher Betreuung von Herrn Prof. Dr. Georg Manolikakes, von November 2016 bis Januar 2020 angefertigt. Dabei wurden die experimentellen Arbeiten von November 2016 bis Dezember 2017 im Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie am Fachbereich (14) Biochemie, Chemie und Pharmazie der Goethe-Universität Frankfurt am Main begonnen und ab Januar 2018 im Institut für Organische Chemie am Fachbereich Chemie der Technischen Universität Kaiserslautern fortgeführt.



## Vorwort

Die vorliegende Arbeit ist kumulativ verfasst. Der größte Teil der Ergebnisse ist bereits veröffentlicht worden. Die daraus entstandenen Publikationen sind im Anhang dargestellt und werden im Kapitel „Ergebnisse und Diskussionen“ zusammenfassend beschrieben. Folgende Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

### Kapitel 3.1.1:

*“Manganese(III) acetate-mediated direct C(sp<sup>2</sup>)-H-sulfonylation of enamides with sodium and lithium sulfinates”*

**Kramer, P.**; Krieg, S.-C.; Kelm, H.; Manolikakes, G., *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 5538-44.

### Kapitel 3.2.1

*“Iron(III)-mediated Oxy-sulfonylation of enamides with sodium and lithium sulfinates”*

**Kramer, P.**; Hałaczkiwicz M. C.; Sun, Y.; Kelm, H.; Manolikakes, G., *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3617-3637 (Preprint hinterlegt bei *ChemRxiv.*, **2019**, 1-47).

### Kapitel 3.3.1:

*“Bi(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed Diastereoselective One-Pot Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereogenic Centers”*

Halli, J.\*; **Kramer, P.\***; Grimmer, J.; Bolte, M.; Manolikakes, G., *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12007-12022.

### Kapitel 3.3.2:

*“Stereoselective One-Pot Synthesis of Dihydropyrimido [2,1-a]isoindole-6(2H)-ones”*

**Kramer, P.**; Schönfeld, J.; Bolte, M.; Manolikakes, G., *Org. Lett.* **2018**, *20*, 178-181.

### Kapitel 3.4.1

*“An Enamide-based Domino Reaction for a Highly Stereoselective Synthesis of Tetrahydropyrans”*

**Kramer, P.**; Grimmer, J.; Bolte, M.; Manolikakes, G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 13056-13059.





## Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Doktorarbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Hilfsmittel und Quellen verwendet habe. Die Stellen, die anderen Werken wörtlich oder sinngemäß entnommen wurden, wurden als solche kenntlich gemacht.

Die vorliegende Arbeit ist in gleicher oder ähnlicher Form noch bei keiner anderen Prüfungsbehörde oder einer anderen Fakultät eingereicht.

Frankfurt am Main, den 26. September 2020

## Danksagung

*Die Danksagung wurde aus der elektronischen Version entfernt.*



# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b>	<b>XI</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>XII</b>
<b>I. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>XIV</b>
<b>II. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>XVI</b>
<b>III. Schemataverzeichnis</b>	<b>XVII</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>22</b>
1.1 Molekulare Komplexität	22
1.2 Enamide und Encarbamate	27
1.2.1 Eigenschaften und Reaktivität	27
1.2.2 Darstellungsmöglichkeiten von Enamiden	29
1.3 Einsatz von Enamiden für den Aufbau molekularer Komplexität	32
1.3.1 Asymmetrische Hydrierung von Enamiden	32
1.3.2 Monofunktionalisierung von Enamiden	34
1.3.3 Difunktionalisierung von Enamiden – Aufbau von zwei stereogenen Einheiten	35
1.3.4 Aufbau von drei stereogenen Einheiten	38
1.3.5 Enamide für den Aufbau von vier und mehr stereogenen Zentren	42
<b>2. Zielsetzung</b>	<b>45</b>
<b>3. Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>47</b>
3.1 Aufbau einer stereogenen Einheit	47
3.1.1 Mangan(III) Acetat vermittelte C(sp <sup>2</sup> )-H-Sulfonierung von Enamiden mit Natrium- und Lithiumsulfonatsalzen	47
3.2 Aufbau von zwei stereogenen Einheiten	57
3.2.1 Eisen(III) vermittelte regio- und diastereoselektive Oxysulfonierung von Enamiden	57
3.3 Aufbau von drei stereogenen Einheiten	71
3.3.1 Diastereoselektive Synthese von 1,3-Diaminen mit 3 fortlaufenden Stereozentren	71
3.3.2 Stereoselektive Synthese von Dihydropyrimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-onen	79
3.4 Aufbau von fünf stereogenen Einheiten	88

3.4.1	Enamid-basierte Domino-Reaktion für die stereoselektive Darstellung pentasubstituierter Tetrahydropyrane	88
<b>4.</b>	<b>Ausblick</b>	<b>96</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>100</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturangaben</b>	<b>105</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang</b>	<b>116</b>
7.1	<i>Anhang A Manganese(III) acetate-mediated direct C(sp<sup>2</sup>)-H-sulfonylation of enamides with sodium and lithium sulfinates</i>	116
7.2	<i>Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides [Manuskript eingereicht]</i>	123
7.3	<i>Anhang C Bi(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed Diastereoselective One-Pot Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereogenic Centers</i>	169
7.4	<i>Anhang D Stereoselective One-Pot Synthesis of Dihydropyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-ones</i>	185
7.5	<i>Anhang E An Enamide-Based Domino Reaction for a Highly Stereoselective Synthesis of Tetrahydropyran</i>	189
7.6	<i>Anhang F Experimentelle Daten zum Ausblick</i>	193
7.7	<i>Anhang G CV</i>	209

## Abkürzungsverzeichnis

### I. Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
Ac	Acetyl
Ar-	Aryl
ATRA	Engl. <i>atom transfer radical addition</i>
BHT	Butylhydroxytoluol
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-Gruppe
Bz	Benzoyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl-Gruppe
COD	1,5-Cyclooctadien
CPA	Chiral Phosphoric acid
DABSO	1,4-Diazabicyclo(2.2.2)octan- bis(Schwefeldioxid) Addukt
DBU	Diazabicycloundecen
DCE	Dichlorethan
DIOP	(-)-2,3-O-Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4- bis(diphenylphosphino)butan
DPE	Diphenylethen
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis
dtbbpy	4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridin
E	Elektrophil
Equiv.	Äquivalente
<i>er</i>	Enantiomerenverhältnis
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
<i>h</i>	Planck'sches Wirkungsquantum
Hetar-	Heteroaryl
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol
<i>i</i> -Pr	Isopropyl-Rest
L. A.	Lewis-Säure (engl. <i>Lewis acid</i> )
LDA	Lithiumdiisopropylamid
L-Selektrid	Lithium-tri- <i>sec</i> -butyl-borhydrid
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
Nu	Nukleophil
OTf	Triflat
Phth	Phthaloyl
Piv	Pivaloyl

## Abkürzungsverzeichnis

Py	Pyridin
rac	racemisch
RT	Raumtemperatur
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
TFA	Trifluoressigsäure
TIPS	Triisopropylsilyl-Rest
TMS	Trimethylsilyl-Rest
Ts	Tosyl
v	Frequenz

### II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1 Zunahme der Komplexität in der Medizinalchemie gemessen am MCE-18 Wert in Korrelation zum Jahr der Patentierung.....	22
Abbildung 1-2 Konzept der „current complexity“ und Faktoren der inhärenten und äußerlichen Komplexität.....	23
Abbildung 1-3 Definition der „Idealen Synthese“: die 12 Prinzipien der Grünen Chemie und die Umsetzung beider in modernen Eintopf-Reaktionen.....	24
Abbildung 1-4 Enantiomere, die eine unterschiedliche biologische Aktivität aufweisen.	25
Abbildung 1-5 Allgemeine Struktur des Methylphenidats und die Darstellung aller möglichen Stereoisomere.....	25
Abbildung 1-6 Allgemeine Darstellung einer Verbindung mit zwei benachbarten Stereozentren. ....	26
Abbildung 1-7 Enoether <b>13</b> und deren Aza-Analoga <b>14 – 17</b> .....	27
Abbildung 1-8 a) Hypothetisches Herstellungsverfahren für Enamide <b>29</b> ausgehend von Carbonsäuren <b>28</b> und Enaminen <b>27</b> sowie deren Hydrolyse b) zu Aldehyden <b>31</b> und Ammoniak als Konkurrenzreaktion.....	29
Abbildung 3-1 Postulierter Reaktionsmechanismus.....	56
Abbildung 3-2 1,3-Diamineinheit in biologisch aktiven Verbindungen.....	72
Abbildung 3-3 Diastereoselektive Synthese von 1,3-Diaminen über Aza-Mannich-artige Reaktion.....	73
Abbildung 3-4 Reaktion des (Z)-Enamids <b>106</b> zum 1,3-Diamin. ....	76
Abbildung 3-5 Struktur und schematische Benennung der Dihydropyrimido[2,1-a]- isoindole <b>212</b> .....	80
Abbildung 3-6 Strukturen von <b>216a &amp; 217</b> im Kristall. ....	81
Abbildung 4-1 Bisher getestete chirale Katalysatorsysteme. ....	96
Abbildung 4-2 Weitere, vielversprechende Reaktionspartner für Enamide. ....	97
Abbildung 7-1 <sup>1</sup> H (400 MHz) und <sup>13</sup> C (101MHz) NMR Spektrum von <b>302</b> .....	196
Abbildung 7-2 <sup>1</sup> H (400 MHz) und <sup>13</sup> C (101MHz) NMR Spektrum von <b>303</b> .....	200
Abbildung 7-3 <sup>1</sup> H (400 MHz) und <sup>13</sup> C (101MHz) NMR Spektrum von <b>306a</b> .....	202
Abbildung 7-4 <sup>1</sup> H (400 MHz) und <sup>13</sup> C (101MHz) NMR Spektrum von <b>306b</b> .....	204
Abbildung 7-5 <sup>1</sup> H (400 MHz) und <sup>13</sup> C (101MHz) NMR Spektrum von <b>307</b> .....	207



### III. Schemataverzeichnis

Schema 1-1 Reaktivität von Enamiden <b>15</b> und deren Ausnutzung zur Entwicklung neuer Reaktivitäten. ....	27
Schema 1-2 Reaktivität unterschiedlicher Imin-Derivate.....	28
Schema 1-3 Säure-katalysierte Dimerisierung von Encarbamaten <b>24</b> . ....	28
Schema 1-4 In situ Erzeugung von Iminen <b>35</b> und deren Acylierung zur Synthese von Enamiden <b>37</b> . ....	29
Schema 1-5 Stereoselektiver Zugang zu (Z)-konfiguriertem Encarbamat <b>39</b> über eine Eliminierung des Amidosulfons <b>38</b> oder zum (E)-Encarbamat <b>39</b> über eine Curtius Umlagerung.....	30
Schema 1-6 Übergangsmetall-katalysierte Kupplungsreaktionen zum Aufbau von Enamiden <b>29</b> . ....	31
Schema 1-7 Ni(II)- $\sigma$ -Arylkomplexe <b>45</b> zur Isomerisierung von Allylaminen <b>44</b> . ....	31
Schema 1-8 (E/Z)-selektive Isomerisierung von Allylaminen <b>50</b> durch Lithium-Basen. ...	32
Schema 1-9 Erste asymmetrische Hydrierung von Enamiden <b>54</b> nach Kagan et al. <sup>[73]</sup> ..	33
Schema 1-10 Synthese von L-DOPA <b>59</b> von Knowles et al. ....	33
Schema 1-11 $\alpha$ Funktionalisierung zum Aufbau quaternärer Kohlenstoffe.....	34
Schema 1-12 Regioselektive Hydroalkynylierung von Enamiden <b>63</b> . ....	35
Schema 1-13 Regioselektive Metall-katalysierte Funktionalisierung von Enamiden in $\beta$ -Position. ....	35
Schema 1-14 Mögliche Nebenreaktionen bei der Difunktionalisierung von Enamiden <b>73</b> . ....	36
Schema 1-15 Intramolekulare Difunktionalisierung des Enamids <b>78</b> zum Aufbau tricyclischer Systeme <b>80</b> . ....	36
Schema 1-16 Metallfreie Difunktionalisierung von Encarbamaten <b>81</b> nach Masson et al. ....	37
Schema 1-17 Lichtinduzierte Amino-Alkylierung von Enamid <b>85</b> . ....	38
Schema 1-18 Synthese von disubstituierten Oxetanen <b>92</b> über eine [2+2] Cycloaddition von Enamiden und Aldehyden.....	38
Schema 1-19 Darstellung von 3,4-Dihydro-2H-pyranaminen <b>94</b> über eine Nickel-katalysierte [4+2]-Cycloaddition.....	39
Schema 1-20 Addition des Enamids <b>95</b> an Indolylmethide <b>96</b> und o-Quinonmethide <b>98</b> . ....	39
Schema 1-21 Stereoselektive Synthese von 1,3-Diaminen nach Terada et al. ....	40
Schema 1-22 Stereodivergente Synthese von 1,3-Diaminen.....	41

## Schemataverzeichnis

Schema 1-23 Photokatalysierte Dimerisierung von Enamiden im Festkörper vs. Isomerisierung in Lösung. ....	42
Schema 1-24 Postulierte Isomerisierung von Enamiden <b>114</b> via Dispirocyclobutan <b>115</b> . .....	42
Schema 1-25: Biomimetische Cyclisierung des Enamids <b>116</b> . ....	43
Schema 1-26 Enamid-induzierte Domino-S <sub>N</sub> Ar-Allylierungskaskade zum Aufbau verbrückter Polycyclen. ....	44
Schema 2-1 Zielsetzung: Enamide als zentrale Startmaterialien in der diversitätsorientierten Synthese zum Aufbau von Verbindungen mit mehreren benachbarten Stereozentren. ....	45
Schema 2-2 Eintopf-Reaktion zur diastereoselektiven Synthese von all-anti-1,3-Diaminen durch Umsetzung von Enamiden <b>29</b> mit N,O-Acetalen <b>131</b> . ....	45
Schema 2-3 Entwicklung einer stereoselective Eintopf-Reaktion zur Darstellung von Dihydropyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-onen <b>129</b> . ....	46
Schema 2-4 Im Rahmen der Dissertation geplante Syntheserouten zum Aufbau von Sulfon-Derivaten mit Hilfe der bereits etablierten Enamidchemie. ....	46
Schema 3-1 Überblick über die Darstellung von Sulfonen <b>134</b> . ....	48
Schema 3-2 a) Wichtige Arzneistoffe mit $\beta$ -Amidosulfon-Einheit b) Synthetischer Zugang ausgehend von Enamiden. ....	48
Schema 3-3 Synthese von $\beta$ -Amidovinylsulfonen via C(sp <sup>2</sup> )-H Sulfonierung von Enamiden. ....	49
Schema 3-4 Substratbreite der C(sp <sup>2</sup> )-H Sulfonierung von (E)-Enamiden. ....	52
Schema 3-5 Einfluss der Enamid-Geometrie. ....	53
Schema 3-6 Substratbreite für verschiedene Natriumsulfinate. ....	53
Schema 3-7 Herstellung von Li-Sulfinen und deren Umsetzung. ....	54
Schema 3-8 Eintopf-Herstellung der $\beta$ -Amidovinylsulfone und eine anschließende Hydrierung. ....	54
Schema 3-9 Kontrollexperimente mit Radikalfängern. ....	55
Schema 3-10 Darstellung von $\beta$ -Amidovinylsulfonen ausgehend von Enamiden und die Difunktionalisierung von Enamiden durch die anschließende Reaktion mit Nucleophilen und Elektrophilen. ....	58
Schema 3-11 Chemoselektive Darstellung von $\beta$ -Amidovinylsulfonen <b>154</b> und $\beta$ -Amidosulfonen <b>172</b> ausgehend von (E)-Enamid <b>106</b> und Natrium-p-toluolsulfonat <b>154</b> . ....	58
Schema 3-12 Einfluss der Enamidgeometrie auf die Oxysulfonylierung. ....	61
Schema 3-13 Variation der Alkoholkomponente. <sup>[137]</sup> ....	62
Schema 3-14 Substratbreite der Oxosulfonylierung mit Enamiden und Encarbamaten. <sup>[137]</sup> .....	63

Schema 3-15 Untersuchung der Substratbreite verschiedener Natriumsulfinate. <sup>[137]</sup> .....	64
Schema 3-16 Herstellung von Lithiumsulfonaten und deren Einsatz in der Oxysulfonylierung. <sup>[137]</sup> .....	65
Schema 3-17 Synthese von Verbindung <b>172a</b> a) im Gramm-Maßstab und b) über ein Eintopf-Isomerisierungs-Oxysulfonylierungs Protokoll. ....	66
Schema 3-18 Reduktion und thermische Eliminierung des N,O-Acetal <b>172a</b> .....	67
Schema 3-19 Reaktivität des N-Acyliminvorläufers <b>172a</b> mit Bi(OTf) <sub>3</sub> . ....	67
Schema 3-20 Oxidative Spaltung des Methylfurans <b>177</b> zur Darstellung von Aminosäurederivaten. ....	68
Schema 3-21 Mechanistische Experimente.....	69
Schema 3-22 Postulierter Reaktionsmechanismus über einen radikalischen oder kationischen Reaktionsweg. ....	70
Schema 3-23 Allgemeines Reaktionsschema einer Eintopf-Reaktion zur Bildung von 1,3-Diaminsynthese mit drei fortlaufenden Stereozentren. ....	74
Schema 3-24 Substratbereich der Eintopf-Synthese von 1,3-Diaminen.....	77
Schema 3-25 Erwartete Addition des Phth-Enimids <b>48</b> an den N-Acyliminvorläufer <b>105</b> . ....	80
Schema 3-26 Variation des N-Acyliminvorläufers <b>131</b> zur Bildung der Dihydropyrimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-one <b>219</b> . <sup>[167]</sup> .....	83
Schema 3-27 Substratbereich verschiedener N-Vinylphthalimide, sowie des Enimids <b>244</b> und Bisenamids <b>245</b> . <sup>[167]</sup> .....	84
Schema 3-28 Bildung von <b>217</b> über eine Brønsted-Säure-katalysierte Umlagerung des Oxazins <b>216</b> . ....	85
Schema 3-29 [4+2] Cycloaddition zur Bildung der beiden Diastereomere <b>216a</b> & <b>216b</b> .85	
Schema 3-30 Bildung des Dihydropyrimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-ons <b>217</b> über eine säurekatalysierte Transformation ausgehend vom Oxazin <b>216a</b> sowie Säure-katalysierte Hydrolyse des Oxazin <b>216b</b> . ....	86
Schema 3-31: Addition von Encarbamaten an Glyoxylsäure-Derivate und aktivierte Ketone, geplante Reaktion mit nicht aktivierten Aldehyden und beobachtete Reaktivität zum Tetrahydropyran <b>262</b> . ....	89
Schema 3-32: Variation <sup>[167]</sup> der Aldehydkomponente.....	91
Schema 3-33 Variation der Enamidkomponente. ....	93
Schema 3-34 Einfluss der Enamid-Konfiguration – Reaktivität des (Z)-Enamids <b>106</b> . ...	94
Schema 3-35: Postulierter Reaktionsmechanismus: Lewis-Säure katalysierte Domino-Carbonyl-En-Aza-En-Reaktion mit anschließender Cyclisierung. ....	95
Schema 4-1 TiCl <sub>4</sub> katalysierte Einfachaddition von Enamiden <b>106</b> an Aldehyde. ....	97

## Schemataverzeichnis

Schema 4-2 Potentielle duale-Lewis-Säure-Katalyse für eine sequentielle zweifach-Addition für einen hochmodularen Zugang zu Tetrahydropyranen. ....	98
Schema 4-3: Öffnung von Tetrahydropyranen zu acyclischen 1,3,5-Diaminoalkoholen <b>302 - 305</b> . ....	98
Schema 4-4 Eintopf-Transformation zur Bildung acyclischer Diaminoalkoholle mit 4 und 5 fortlaufenden Stereozentren.....	99
Schema 4-5 Herstellung des überbrückten Tetrahydropyrans <b>307</b> über ein Epoxidierung-Cyclisierungsprotokoll ausgehend vom THP <b>274</b> . ....	99
Schema 5-1 Überblick der im Rahmen der Promotion entwickelten Reaktionen. ....	100
Schema 5-2 a.) Neue, Mangan-vermittelte, C-(sp <sup>2</sup> )-H Funktionalisierung von Enamiden <b>29</b> mit Sulfinatsalzen <b>133</b> zu (E)- $\beta$ -Amidovinylsulfonen <b>126</b> und b.) Eisen-vermittelte Oxysulfonylierung zu $\beta$ -Amidosulfonen <b>127</b> . ....	101
Schema 5-3 Eintopf- Verfahren ausgehend von N-Acyliminen <b>131</b> mit c.) Enamiden <b>29</b> zum Aufbau von 1,3-Diamiden <b>128</b> und d.) Enimiden <b>125</b> zur stereoselektiven Darstellung von Dihydropyrimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-onen <b>129</b> .....	102
Schema 5-4 Stereoselektive Dominoreaktion zur Darstellung pentasubstituierter Tetrahydropyrane.....	104



## Einleitung

### Molekulare Komplexität

## 1. Einleitung

### 1.1 Molekulare Komplexität

Das breite Feld der „Organischen Synthese“ lässt sich stark vereinfacht als

*„synthesis of complicated molecules with pharmaceutical activity“<sup>[1]</sup>.*

*[G. M. Whitesides].*

beschrieben. In diesem Zusammenhang stellt die Komplexität eines Moleküls die Ansprüche und Herausforderungen an dessen Struktur dar.<sup>[2]</sup> Sie lässt sich nur schwer quantifizieren<sup>[3]</sup>, wobei der Grad der Komplexität intuitiv mit einigen Faktoren wie z.B. Größe, Instabilität, Reaktivität, Stereochemie, molekulare Geometrie, sowie der Anzahl an funktionellen Gruppen und deren Anordnung, zusammenhängt.<sup>[4]</sup> Interessanterweise entwickelt sich die „Molekulare Komplexität“<sup>[2]</sup> vor allem im Bereich der Medizinalchemie zu einem wegweisenden Konzept. Dabei wird im Allgemeinen eine Zunahme der Komplexität neuentwickelter, potentieller Wirkstoffe beobachtet.<sup>[5]</sup> So nimmt der MCE-18 Wert, ein Index zur Beschreibung der Komplexität, bei patentierten Wirkstoffen unterschiedlicher Firmen über die Jahre zu (siehe Abbildung 1-1).<sup>[6]</sup>

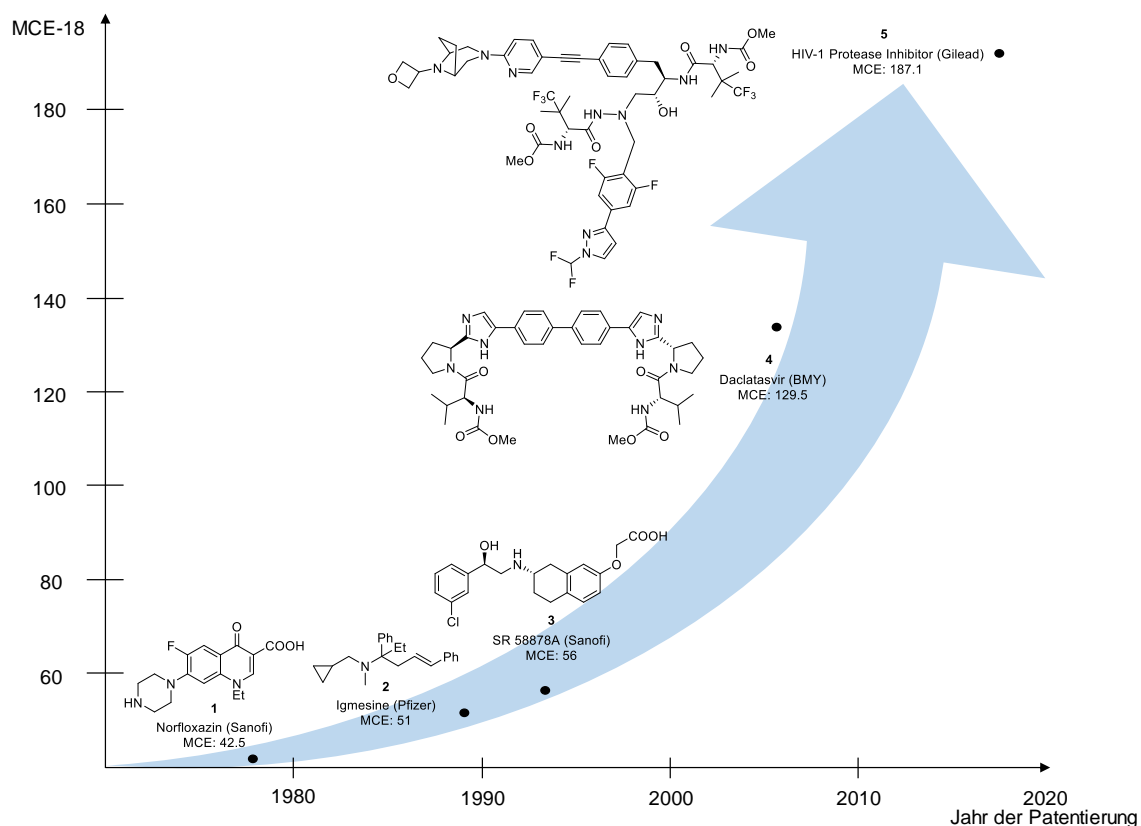


Abbildung 1-1 Zunahme der Komplexität in der Medizinalchemie gemessen am MCE-18 Wert in Korrelation zum Jahr der Patentierung.

Allgemein ist mit zunehmender Komplexität eine höhere Erfolgsrate bei der Entdeckung und Entwicklung eines Wirkstoffes<sup>[7]</sup>, eine Zunahme der Löslichkeit<sup>[8]</sup> und verbesserte Bindungsselektivität an Proteine<sup>[9]</sup> zu beobachten. Dementsprechend ist der Bedarf an neuen Syntheseverfahren und Reaktivitäten, die einen schnellen Anstieg der Komplexität aus einfachen Edukten ermöglichen, weiterhin groß.

Zusätzlich zur intrinsischen Komplexität eines jeden Moleküls muss für eine genaue Betrachtung auch der Syntheseweg berücksichtigt werden. Vergleicht man zwei Moleküle mit ähnlichen Komplexitätsindices, wird trotzdem eines einfacher synthetisiert werden können.<sup>[2]</sup> Daher führte Eastgate 2015 den Begriff der „current complexity“ ein, der neben strukturellen Eigenschaften auch die Anzahl der Reaktionsstufen sowie die Idealität der Synthese als „äußerliche Komplexität“ mit einbezieht (siehe Abbildung 1-2).<sup>[10]</sup> Auf diese Weise haben auch verbesserte Synthesestrategien und neue chemische Reaktionen einen direkten Einfluss und sorgen im besten Fall für eine Abnahme der externen Komplexität.

$$\text{current complexity} \propto \int \text{intrinsic complexity} + \int \text{extrinsic complexity}$$

→ Strukturelle Eigenschaften	→ Syntheseroute
⊕ Anzahl & Art der Atome	⊕ Anzahl der Reaktionsschritte
⊗ Konnektivität	⊗ Idealität der Synthese
* Anzahl Stereozentren	
⊕ Symmetrie	
Ⓐ [...]	

Abbildung 1-2 Konzept der „current complexity“ und Faktoren der inhärenten und äußerlichen Komplexität.

Dies spiegelt sich auch im Bereich der Prozesschemie wider, in der heutzutage die Frage nach einer nachhaltigen und trotzdem wirtschaftlichen Synthese im Vordergrund steht. So sollte der Reaktionsweg den Vorgaben einer „Idealen Synthese“ nachkommen, bei der ein komplexes Molekül direkt und ohne weitere Anpassungen der funktionellen Gruppen aus einfachen Bausteinen aufgebaut wird.<sup>[11]</sup> Neben der Atom<sup>[12]</sup>-, Stufen<sup>[13]</sup>-, und Redoxökonomie<sup>[14]</sup> werden in modernen Betrachtungen auch ökologische Faktoren<sup>[15]</sup> für eine Beurteilung herangezogen. Diese Maßgaben aus dem Bereich der „Green Chemistry“ beschreiben „das Design von chemischen Produkten und Prozessen, welche Einsatz und Bildung gefährlicher Substanzen reduzieren oder beseitigen“.<sup>[16]</sup>

Um möglichst vielen Anforderungen gerecht zu werden, ist in den letzten Jahrzehnten die Entwicklung neuer Eintopf-Reaktionen immer bedeutender geworden. Dabei beschreibt dieser Term eine Sequenz unterschiedlicher Reaktionen, die ohne Isolierung von Intermediaten in einem Reaktionsgefäß durchgeführt wird.<sup>[17]</sup>

## Einleitung

### Molekulare Komplexität

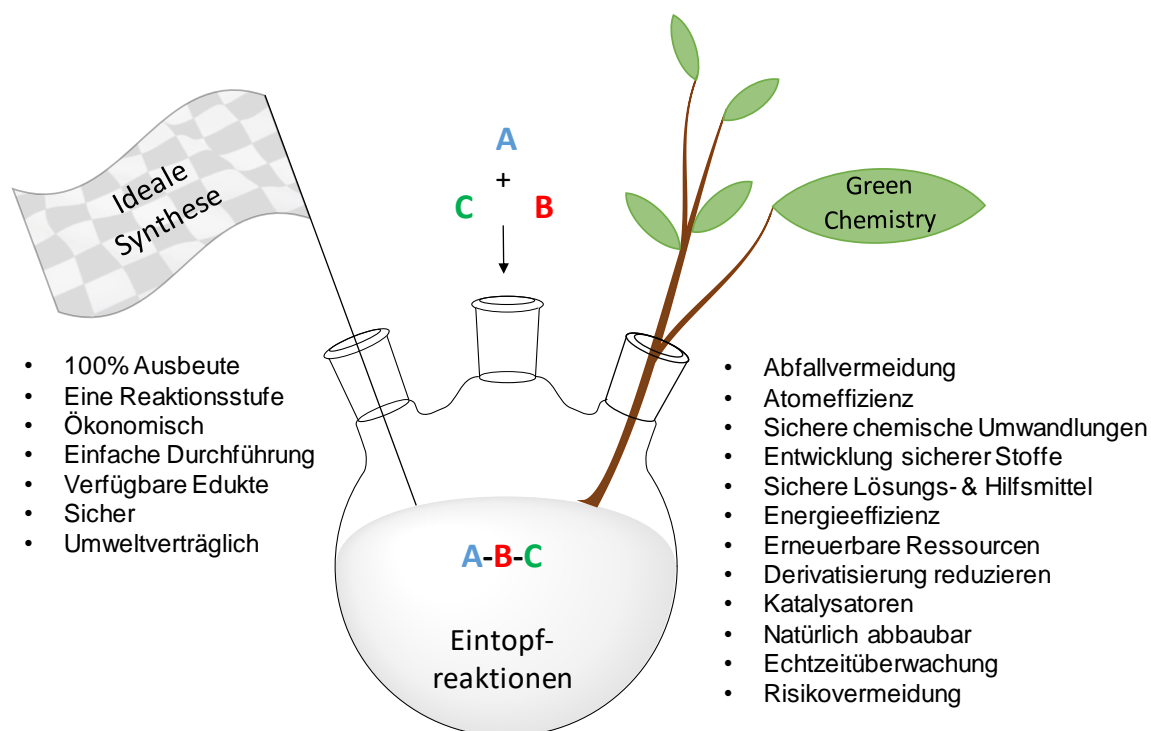


Abbildung 1-3 Definition der „Idealen Synthese“: die 12 Prinzipien der Grünen Chemie und die Umsetzung beider in modernen Eintopf-Reaktionen.

Dadurch können Aufarbeitungsschritte vermieden und der dabei erzeugte Abfall, sowie Zeit-, Energie- und Materialkosten minimiert werden.<sup>[18]</sup> Die Ansprüche in Bezug auf Ausbeute, Stereokontrolle und Reinheit sind hierbei für jede Teilreaktion sehr hoch, da sich Verunreinigungen und Nebenprodukte im Verlauf der Reaktion akkumulieren. Oft werden in Eintopf-Reaktionen leicht zugängliche Edukte eingesetzt. Durch die Variation einer Komponente kann dabei schnell eine kleine Substanzbibliothek aufgebaut werden, die vor allem bei der Wirkstoffentwicklung notwendig ist. Mittlerweile können sogar komplexe Substrate wie das Grippemedikament Tamiflu ausgehend von einfachen Edukten über fünf Stufen in einem Reaktionsgefäß dargestellt werden.<sup>[19]</sup>

Trotz vieler Publikationen im Bereich der organischen Synthese gibt es immer noch Struktur motive, deren Herstellung nur unter großem Aufwand möglich sind.<sup>[20]</sup> Hierzu gehört, neben der Synthese einiger Heterocyclen, vor allem der gezielte Aufbau eines Stereozentrums. Dies beschreibt ein asymmetrisch substituiertes Atom, welches bei gleicher Verknüpfung (Konstitution) der Substituenten eine unterschiedliche räumliche Anordnung (Konfiguration) aufzeigt. Verbindungen mit einer unterschiedlichen Konfiguration werden allgemein als Stereoisomere bezeichnet. Weiterhin differenziert man zwischen Enantiomeren, Verbindungen, die sich wie Bild- und Spiegelbild verhalten und Diastereomeren, alle weiteren Arten von Konfigurationsisomeren, die dieses Verhalten nicht aufweisen. Liegen bei einer organischen Verbindung  $n$  Stereoelemente



vor, kann dies maximal zur Bildung von  $2^n$  Stereoisomeren führen. Diese Isomere unterscheiden sich in einigen Fällen erheblich in ihren physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften. So stellte Piutti bei der Isolierung von D-Asparagin **6a** dessen süßen Geschmack fest, wohingegen L-Asparagin **6b** geschmacklos ist.<sup>[21]</sup> Ein weiteres Beispiel ist die Verbindungsklasse der Carvone, bei denen das (R)-Carvon **7a** nach Krauseminze und sein Enantiomer **7b** nach Kümmel riecht.<sup>[22]</sup> Der Grund für diesen unterschiedlichen Effekt basiert auf dem Aufbau unserer Biomoleküle. So sind bspw. die Proteine, aus denen die Rezeptoren für Geruchs- und Geschmackssinn aufgebaut sind, aus enantiomerenreinen Aminosäuren aufgebaut und daher ebenfalls enantiomerenrein. In dieser chiralen Umgebung können Stereoisomere differenziert und selektiv gebunden werden. Daher können auch Arzneistoffe mit einer Stereoinformation unterschiedliche pharmakologische Wirkungen aufweisen. Das prominenteste Beispiel in diesem Zusammenhang ist der Wirkstoff Thalidomid **8**.<sup>[23]</sup> Dieser besitzt ein Stereozentrum, wodurch es zur Bildung von zwei Enantiomeren kommt. Während das (R)-Enantiomer **8a** eine sedierende Wirkung aufzeigt, besitzt das spiegelbildliche (S)-Enantiomer **8b** eine teratogene Wirkung.

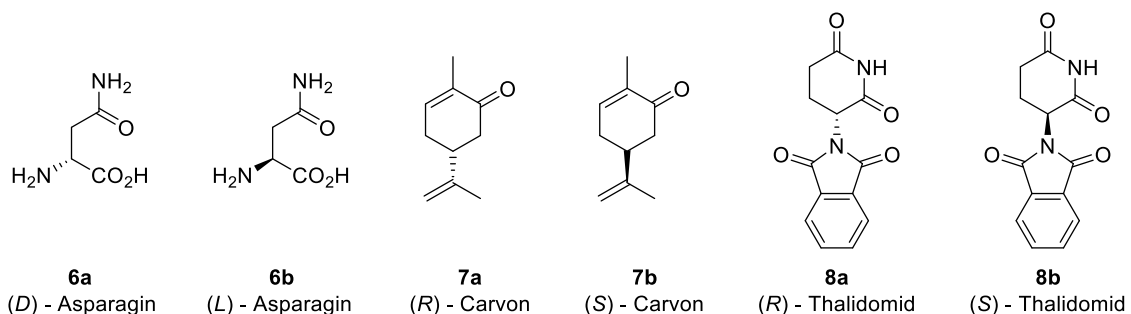


Abbildung 1-4 Enantiomere, die eine unterschiedliche biologische Aktivität aufweisen.

Ein weiteres Beispiel stellt der Wirkstoff Methylphenidat **9** dar, der zwei Stereozentren enthält.<sup>[24]</sup> Dies führt zur Bildung von vier möglichen Stereoisomeren, wobei nur die beiden Enantiomere **9a** und **9b** für die Behandlung von ADHS eingesetzt werden. Dabei ist das (2R, 2'R)-Isomer **9a** aktiver und besser bioverfügbar als das (2S, 2'S)-Isomer **9b**.

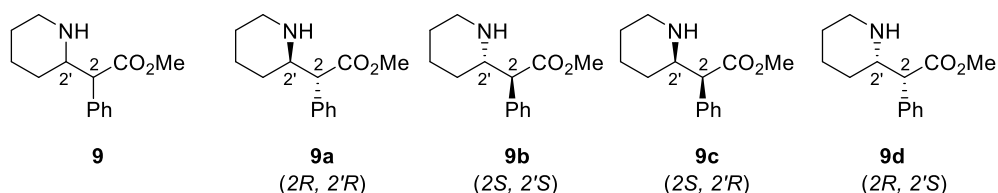


Abbildung 1-5 Allgemeine Struktur des Methylphenidats und die Darstellung aller möglichen Stereoisomere.

Daher müssen bei der Entwicklung eines Wirkstoffes alle möglichen Stereoisomere hergestellt und auf biologische Aktivität hin untersucht werden.<sup>[25]</sup> Für eine Untersuchung

## Einleitung

### Molekulare Komplexität

der Struktur-Aktivitäts-Beziehung ist deshalb ein gezielter Zugang zu allen Stereoisomeren notwendig.

Eine fundamentale Strategie ist dabei die Entwicklung stereodivergener Reaktionen, bei denen ausgehend von einem prochiralen Substrat **10** verschiedene Stereoisomere durch Variationen des Katalysators, der Reagenzien oder der Reaktionsbedingungen hergestellt werden können.<sup>[26]</sup> Sollen nun weitere Stereozentren aufgebaut werden (vgl. Verbindung **12**), nimmt die Herausforderung mit der Anzahl der Chiralitätszentren weiter zu (siehe Abbildung 1-6).

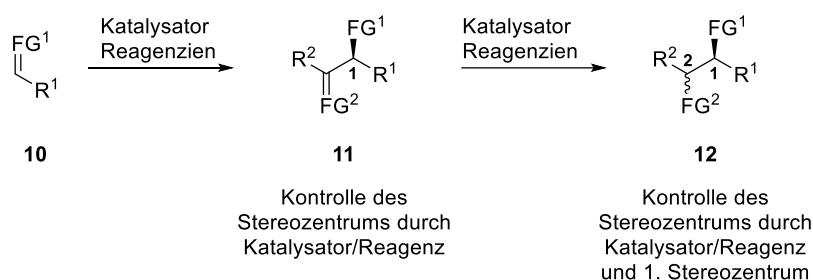


Abbildung 1-6 Allgemeine Darstellung einer Verbindung mit zwei benachbarten Stereozentren.

Durch die räumliche Nähe eines Stereozentrums kommt es zu einer asymmetrischen Induktion, wodurch ein Stereoisomer bevorzugt gebildet wird. Vor allem benachbarte Stereozentren können dabei den Einfluss eines chiralen Katalysators oder Reagenzes überschreiben und die Konfiguration am neu gebildeten Stereozentrum steuern.<sup>[27]</sup> Dadurch lässt sich zwar ein ausgewähltes Stereoisomer selektiv darstellen, alle weiteren theoretischen Stereoisomere sind allerdings nicht zugänglich.

## 1.2 Enamide und Encarbamate

### 1.2.1 Eigenschaften und Reaktivität

Der Aufbau einer Kohlenstoff-Kohlenstoff Bindung bildet die Grundlage der modernen Organischen Chemie und ist eine Grundvoraussetzung für die Zunahme der molekularen Komplexität.<sup>[28]</sup> Eine Möglichkeit zur C-C Bindungsknüpfung basiert auf dem nukleophilen Angriff von Enaminen **14**, den Aza-Analoga der Enoether **13**, an ein C-Elektrophil (siehe Abbildung 1-7). Daher erlangten sie als synthetisches Werkzeug eine immer größere Bedeutung.<sup>[29]</sup>

Auf Grund ihrer hohen Reaktivität sind Enamine **14** jedoch nicht lagerstabil und müssen vor Gebrauch frisch hergestellt werden.<sup>[29,30]</sup> Durch die Einführung von elektronenziehenden Acyl- oder Alkoxyacetyl-Gruppen lässt sich die Reaktivität herabsetzen. Die daraus resultierenden Enamide **15**, Encarbamate **16** und Enimide **17** verfügen über eine elektronenärmere und daher weniger nukleophile C-C Doppelbindung. Damit weisen sie im Vergleich zu Enaminen eine erhöhte Stabilität auf. So lassen sie sich über einen längeren Zeitraum lagern und können mittels Säulenchromatographie aufgereinigt werden.<sup>[31-34]</sup>

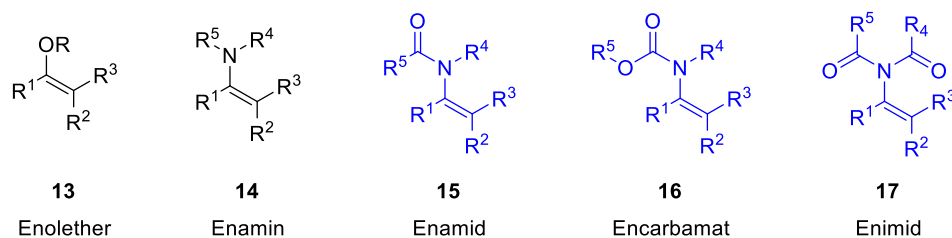
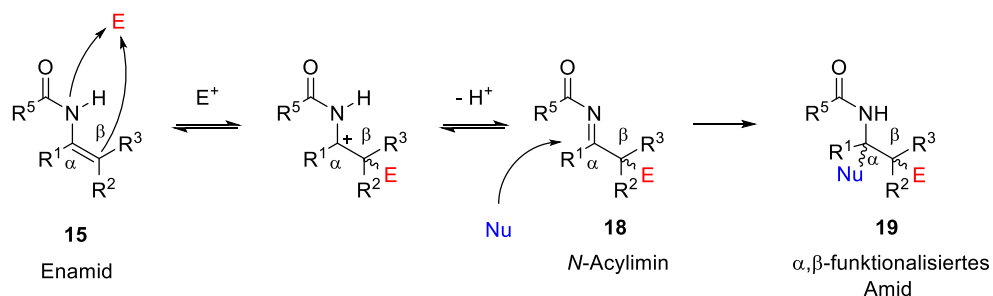


Abbildung 1-7 Enoether **13** und deren Aza-Analoga **14** – **17**.

Durch die Wahl des Substitutionsmusters kann die Reaktivität weiter moduliert werden, wobei die Reaktivität mit zunehmenden Substitutionsgrad abnimmt. Enamide **15** werden daher oft als „einstellbare Enamine“ bezeichnet. Weiterhin weisen Enamide **15** und Encarbamate **16** auf Grund der polarisierten Doppelbindung eine ambivalente Reaktivität auf (siehe Schema 1-1).<sup>[31]</sup>

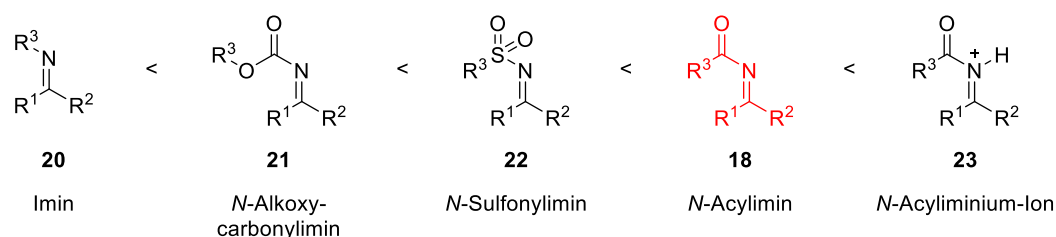


Schema 1-1 Reaktivität von Enamiden **15** und deren Ausnutzung zur Entwicklung neuer Reaktivitäten.

## Einleitung

### Enamide und Encarbamate

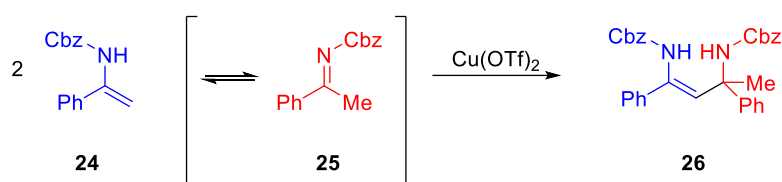
Zusätzlich zum Stickstoff-Atom sind Enamide **15** auch am  $\beta$ -Kohlenstoff der C-C Doppelbindung nukleophil. Durch die Reaktion mit einem Elektrophil entsteht ein *N*-Acylimin **18**, welches nun selbst am  $\alpha$ -C-Atom elektrophil ist. So kann im einfachsten Fall ein Brønsted-Säure-katalysierte Tautomerie ( $E^+ = H^+$ ) zwischen Enamiden **15** und *N*-Acyliminen **18** beobachtet werden. Die Reaktivität der gebildeten Imine wird im Gegensatz zu der Reaktivität der Enamide durch die elektronenziehende Acylgruppe stark erhöht. Dadurch gehören sie zu den elektrophilsten Imin-Derivaten und werden nur noch von den kationischen *N*-Acyliminiumionen **23** übertroffen.<sup>[35]</sup>



Schema 1-2 Reaktivität unterschiedlicher Imin-Derivate.

Insgesamt eröffnet dieses Reaktivitätsmuster den Raum für eine Vielzahl an Transformationen und macht die Verbindungsklasse der Enamide für die Entwicklung neuer Reaktionen ausgesprochen interessant.

Eine direkte Folge der ambiphilen Reaktivität ist die Säure-katalysierte Dimerisierung von Enamiden. Liegen sowohl *N*-Acylimin **18** als auch Enamid **15** im Gleichgewicht vor, findet eine Reaktion beider Komponenten statt. So beobachteten Matsubara *et al.* bei einer Kupfer-katalysierten Addition von Encarbamaten **24** an aktivierte Aldehyde die Bildung von **26** als Nebenprodukt.<sup>[36]</sup>

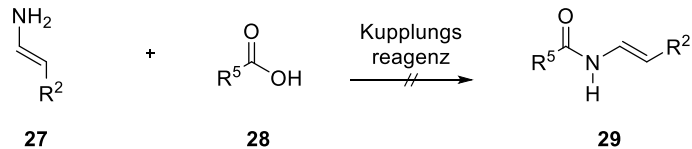


Schema 1-3 Säure-katalysierte Dimerisierung von Encarbamaten **24**.

## 1.2.2 Darstellungsmöglichkeiten von Enamiden

Mit der zunehmenden Bedeutung von Enamiden als Synthesebausteine in der organischen Chemie hat auch das Interesse an der Entwicklung neuer Enamidsynthesen immer weiter zugenommen. So ist mittlerweile fast jedes Substitutionsmuster der Enamid-Einheit zugänglich. Generell lassen sich Amide aus der Kondensation einer Carbonsäure **28** (oder einem Syntheseäquivalent) und einem Amin darstellen.<sup>[37]</sup>

a) Hypothetische Enamidsynthese über Kondensation



b) Konkurrenzreaktion: Hydrolyse von Enaminen

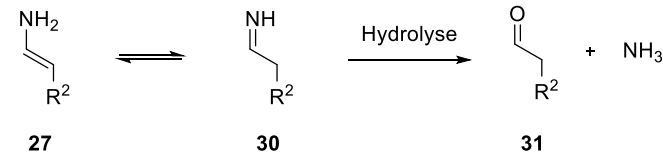
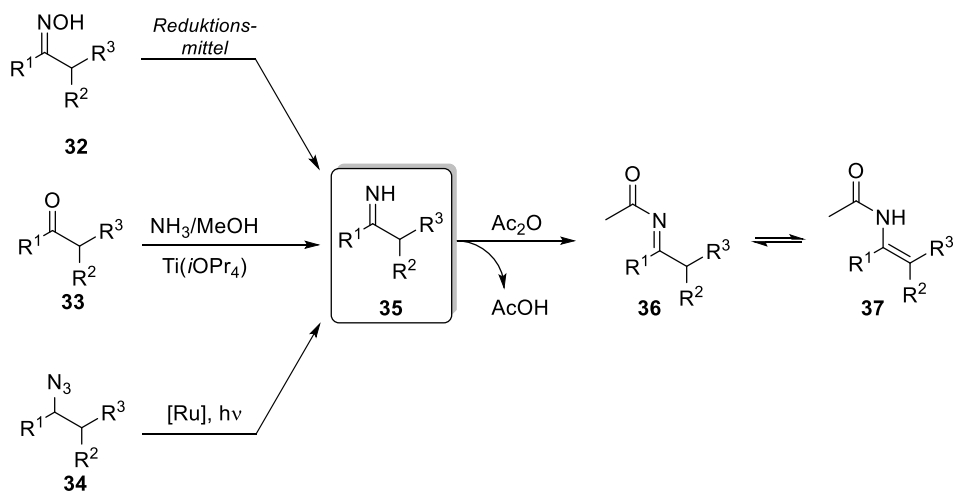


Abbildung 1-8 a) Hypothetisches Herstellungsverfahren für Enamide **29** ausgehend von Carbonsäuren **28** und Enaminen **27** sowie deren Hydrolyse b) zu Aldehyden **31** und Ammoniak als Konkurrenzreaktion.

Im Falle der Enamide lässt sich eine klassische Kondensation auf Grund der hohen Reaktivität der Enamine **27** nur schwer realisieren. Da die freien Amine **27** im Gleichgewicht mit den entsprechenden Iminen **30** stehen, werden sie zu Aldehyden **31** und Ammoniak hydrolysiert (siehe Abbildung 1-8b). Trotzdem finden sich einige Verfahren zur Herstellung von Enamiden, die auf der Acylierung von (*in situ*) erzeugten Iminen **35** basieren.<sup>[38]</sup>



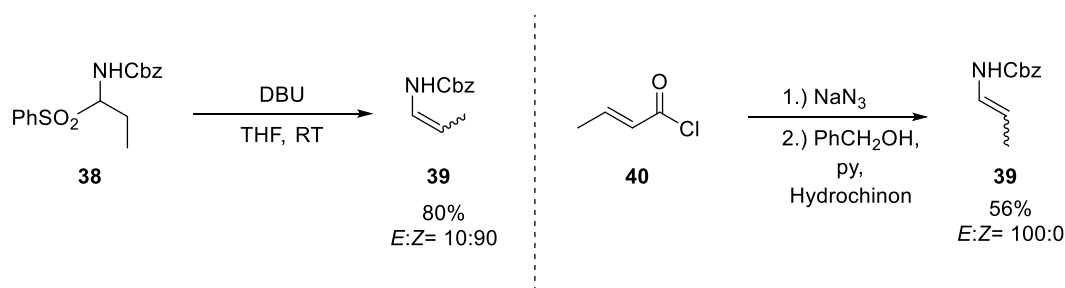
Schema 1-4 In situ Erzeugung von Iminen **35** und deren Acylierung zur Synthese von Enamiden **37**.

## Einleitung

### Enamide und Encarbamate

Hierzu zählen unter anderem die reduktive Acylierungen von Oximen<sup>[39]</sup> **32**, eine Titan-vermittelte Reaktion zwischen Ketonen **33**, Ammoniak und  $\text{Ac}_2\text{O}$ <sup>[40]</sup> sowie eine Ruthenium-katalysierte Acylierung von Alkylaziden<sup>[41]</sup> **34**.

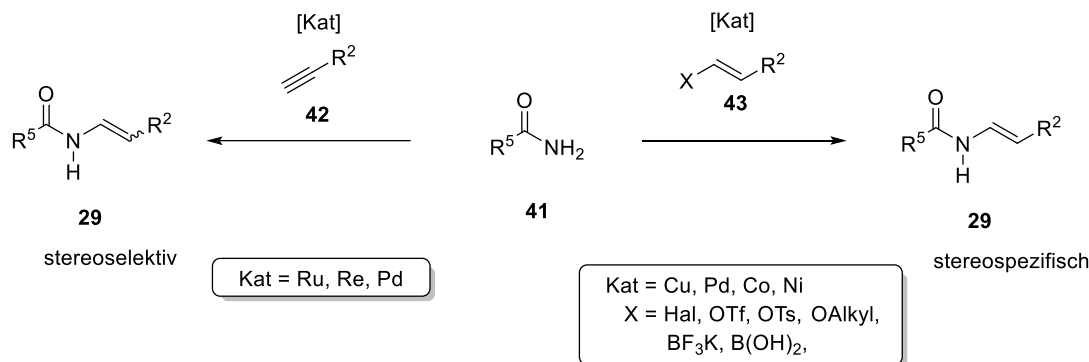
Um Limitierungen im Substratbereich zu umgehen, wurden einige klassische Olefinierungsreaktion für die Synthese von Enamiden modifiziert. Diese basieren auf der Eliminierung einer geeigneten Abgangsgruppe in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Position zur Amid-Funktion. Hierzu gehört, neben der Wittig-Reaktion<sup>[42]</sup> und der Peterson-Olefinierung<sup>[43]</sup>, die Eliminierung von Sulfonen<sup>[44]</sup> mit DBU. Oft führen diese Reaktionen zu (*E/Z*)-Mischungen, die für die meisten Anwendungen getrennt werden müssen. So kann über die Eliminierung des Amidosulfons **38** das (*Z*)-Diastereomer **39** in einer (*E/Z*)-Mischung aus 10:90 gebildet werden (siehe Schema 1-5). Alternativ liefert die Curtius Umlagerung<sup>[45]</sup> ausgehend vom Säurechlorid **40** selektiv das (*E*)-Isomer **39** in einer Ausbeute von 56%.



Schema 1-5 Stereoselektiver Zugang zu (*Z*)-konfiguriertem Encarbamat **39** über eine Eliminierung des Amidosulfons **38** oder zum (*E*)-Encarbamat **39** über eine Curtius Umlagerung.

Oft hat die Konfiguration der Enamid-Doppelbindungen einen erheblichen Einfluss auf die im Produkt beobachtete relative Konfiguration.<sup>[46,20]</sup> Dadurch wird die Entwicklung weiterer, stereoselektiver Verfahren für die Herstellung von Enamiden interessant. Als allseits verlässliche Syntheseroute haben sich dabei Übergangsmetallkatalysierte C-N Kupplungsreaktionen entwickelt. So ist es nicht verwunderlich, dass im Bereich der Totalsynthese vor allem Kupfer-katalysierte Kupplungen zwischen Amidn und Vinylhalogeniden zu finden sind.<sup>[47]</sup> Weiterhin sind auch Reaktion mit Enoltriflaten<sup>[48]</sup>, Enoltosylaten<sup>[49]</sup> Vinyltrifluorboraten<sup>[50]</sup> oder Vinylethern<sup>[51]</sup> unter Palladium-<sup>[52,49,48]</sup>, Rhodium-<sup>[53]</sup>, Cobalt-<sup>[54]</sup> und Nickel-<sup>[55]</sup> Katalyse bzw.- Mischungen derer bekannt. In den meisten Fällen bleibt die Konfiguration der Doppelbindung erhalten und es findet keine nachträgliche Isomerisierung statt.

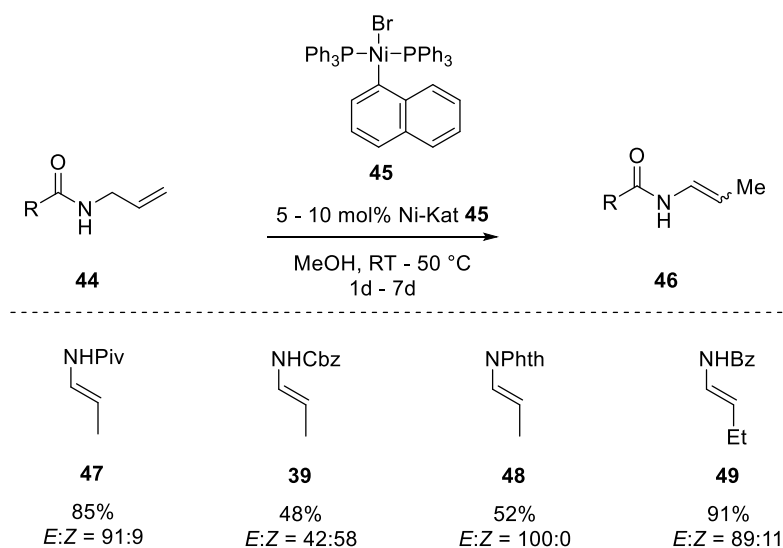
## Einleitung Enamide und Encarbamate



Schema 1-6 Übergangsmetall-katalysierte Kupplungsreaktionen zum Aufbau von Enamiden **29**.

Aus Sicht der Atomökonomie stellt die direkte Hydroamidierung von Alkynen **42** einen bedeutsameren Zugang dar. So kann mit Palladium<sup>[56]</sup>- oder Rhenium<sup>[57]</sup>-basierten Reaktionen selektiv die Bildung des *anti*-Markovnikoff Produktes beobachtet werden. Ein prominentes Beispiel ist das Ru-basierte Katalysatorsystem von Gooßen *et al.*, welches einen nahezu stereoselektiven Zugang zum (*E*)- oder (*Z*)-Isomer liefert.<sup>[58]</sup>

Zu den effizientesten Reaktionen im Sinne der „Green Chemistry“ gehören Isomerisierungen, die sich vor allem für die Synthese von  $\beta$ -Alkyl-substituierten Enamiden **46** eignen. So können Übergangsmetalle wie Eisen<sup>[59]</sup>-, Nickel<sup>[60]</sup>-, Chrom<sup>[61]</sup>-, Ruthenium<sup>[62,63]</sup>-, Osmium<sup>[64]</sup>- und Iridium-Katalysatoren die Umsetzung von Allylaminen **44** effizient katalysieren. 2013 entwickelten Lei *et al.* ein einfaches, Ni(0) basiertes Isomerisierungsprotokoll, welches auf Grund des eingesetzten Katalysators äußerst empfindlich gegenüber Luft- und Feuchtigkeit ist.<sup>[65]</sup> Darauf aufbauend verwendeten Halli *et al.* luftstabile und lagerbare Ni(II)- $\sigma$ -Arylkomplexe **45** als Katalysator für die Isomerisierung von *N*-Allylaminen **44**.<sup>[66]</sup>



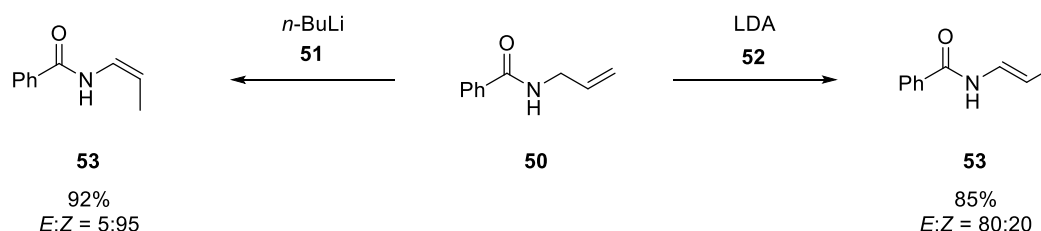
Schema 1-7 Ni(II)- $\sigma$ -Arylkomplexe **45** zur Isomerisierung von Allylaminen **44**.

## Einleitung

Einsatz von Enamiden für den Aufbau molekularer Komplexität

Dieser stabile Komplex zerfällt in Lösung zur aktiven Ni(0)-Spezies und ist daher deutlich einfacher zu handhaben. Die Reaktion eignet sich neben verschiedenen aromatischen Substraten auch zur Darstellung von Alkylamid-abgeleiteten Enamiden **47**. Auch können durch diese Isomerisierung im größeren Maßstab Encarbamate **39** oder Enimide **48** effizient hergestellt werden. Selbst Isomerisierungen über mehr als eine Bindung können mit diesem Katalysatorsystem realisiert werden (vergleiche Verbindung **49**).

Ein großer Nachteil aller Isomerisierung ist jedoch die Bildung von Diastereomergemischen. Bis auf eine Ausnahme<sup>[63]</sup>, wird dabei das (*E*)-Isomer als Hauptprodukt erhalten. Erst durch die Verwendung starker Lithiumbasen kann ein Diastereomer selektiv gebildet werden. Durch den Einsatz von LDA **52** kann so das (*E*)-Isomer und durch die Verwendung von *n*-BuLi **51** das (*Z*)-Isomer erhalten werden.<sup>[67]</sup>



Schema 1-8 (*E/Z*)-selektive Isomerisierung von Allylaminen **50** durch Lithium-Basen.

## 1.3 Einsatz von Enamiden für den Aufbau molekularer Komplexität

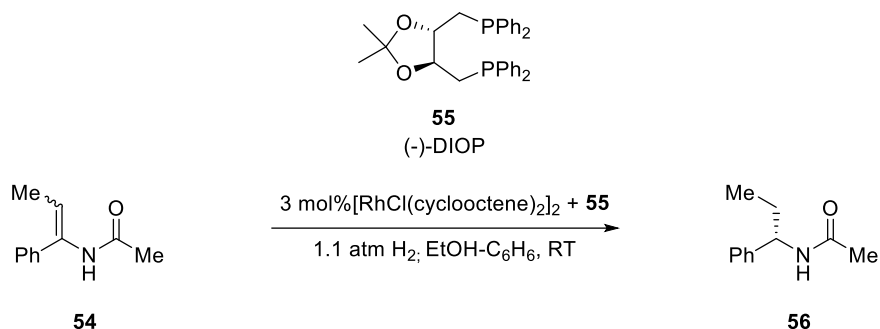
Ein Merkmal von Enamiden ist ihre breite Anwendungsvielfalt. Dabei ist neben einfachen Transformationen, wie der Friedel-Crafts Alkylierung<sup>[68]</sup>, auch der Aufbau komplexer Substitutionsmuster möglich<sup>[69]</sup>. Insgesamt besteht die wichtigste Anwendung auch heute noch in der Darstellung chiraler Amine.<sup>[32]</sup> Zusätzlich eignen sich Enamide **15** auf Grund ihrer ambiphilen Reaktivität zum Aufbau von bis zu vier Stereozentren in einem Reaktionsschritt.

### 1.3.1 Asymmetrische Hydrierung von Enamiden

Die Basis für die Entwicklung einer asymmetrischen Hydrierung von Enamiden waren, neben dem Aufkommen effizienter, homogener Katalysatoren<sup>[70]</sup>, die Darstellung chiraler Phosphane<sup>[71]</sup>. Die Kombination beider Entdeckungen, der Austausch von Triphenylphosphane durch einen chiralen Liganden, ermöglichte Knowles *et al.* die erste Hydrierung eines Olefins, die einen Enantiomerenüberschuss erzeugte.<sup>[72]</sup> Kurze Zeit später verwendete Kagan *et al.* DIOP/Rh(I) als Katalysatorsystem für die erste asymmetrische Hydrierung von Enamiden **48** (siehe Schema 1-9).<sup>[73]</sup>

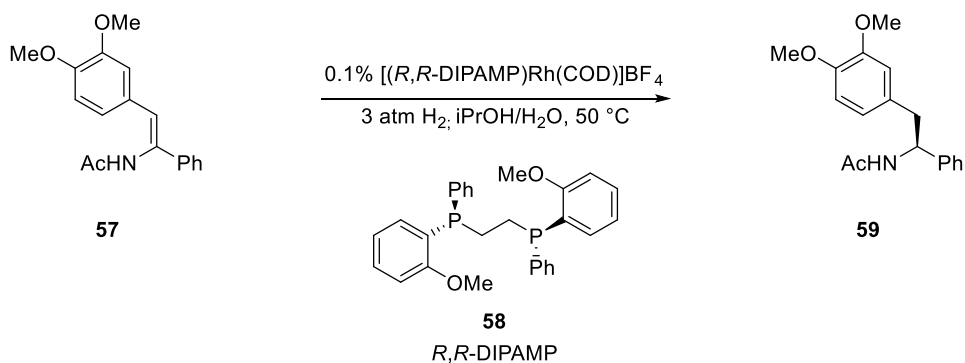


Einsatz von Enamiden für den Aufbau molekularer Komplexität



Schema 1-9 Erste asymmetrische Hydrierung von Enamiden **54** nach Kagan et al.<sup>[73]</sup>

Dabei zeigte sich, dass die Amidgruppe durch die Chelatisierung des chiralen Katalysators für die hohe Enantioselektivität verantwortlich ist. Interessant wurde dieses Verfahren vor allem für die Herstellung von L-DOPA **59**, dem wirksamsten Medikament für die Behandlung von Parkinson (siehe Schema 1-10).<sup>[74]</sup>



Schema 1-10 Synthese von L-DOPA **59** von Knowles et al.

Mittlerweile wurden neben Rhodium<sup>[75]</sup> auch Katalysatorsysteme basierend auf Ruthenium<sup>[76]</sup>, Iridium<sup>[77]</sup>, Cobalt<sup>[78]</sup>, Nickel<sup>[79]</sup> oder Organokatalysatoren<sup>[80]</sup> beschrieben. Diese Verbesserungen, sowie die stetige Anwendung in der Wirkstoffsynthese<sup>[81]</sup>, machen die asymmetrische Hydrierung zu einer der wichtigsten Reaktion der Enamide.

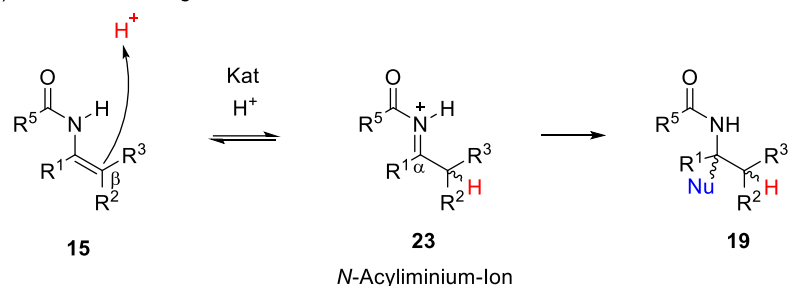
## Einleitung

Einsatz von Enamiden für den Aufbau molekularer Komplexität

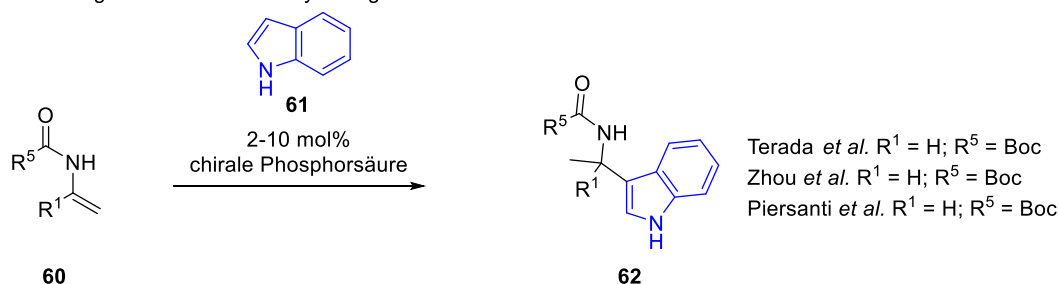
### 1.3.2 Monofunktionalisierung von Enamiden

Grundsätzlich können Enamide **15** in der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Position zur Amidgruppe, seltener auch am Stickstoff<sup>[82]</sup> selbst, funktionalisiert werden. Dabei werden Enamide **15** häufig in Gegenwart von Brønsted-Säuren als stabile Vorläufer zu Erzeugung von *N*-Acyliminium-Ionen **23** eingesetzt (siehe Schema 1-11-a).<sup>[83]</sup>

a) Funktionalisierung von Enamiden in  $\alpha$ -Position

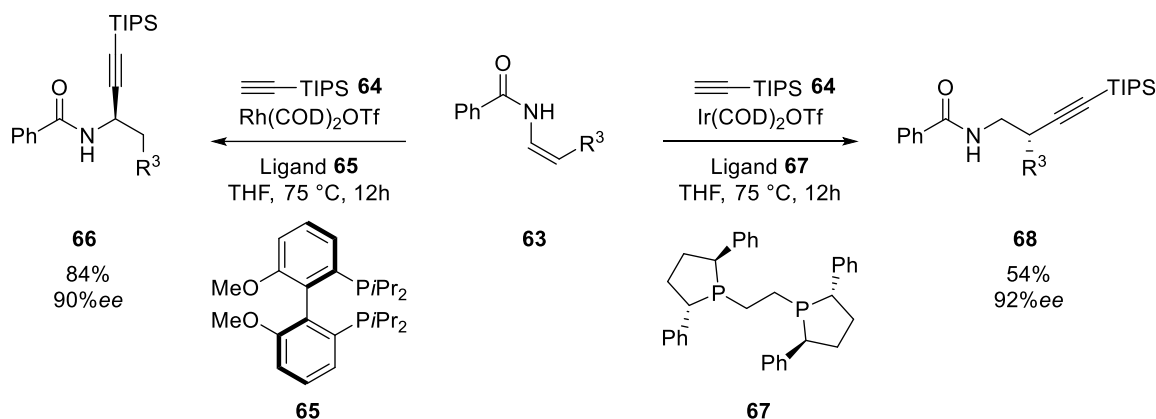


b) Anwendung in Friedel Crafts-Alkylierungen



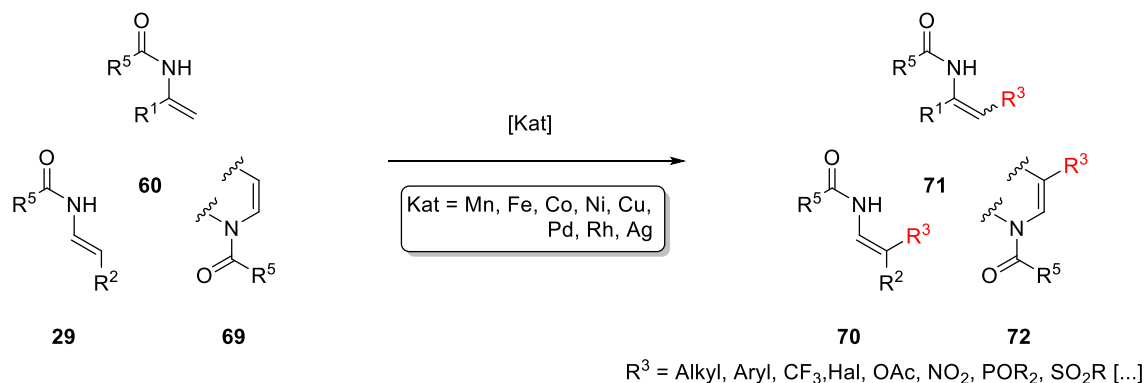
Schema 1-11 a Funktionalisierung zum Aufbau quaternärer Kohlenstoffe.

So können z.B. unter Verwendung chiraler Phosphorsäuren die Amide **62** über eine Aza-Friedel-Crafts Alkylierung dargestellt werden.<sup>[84]</sup> Auch Lewis-Säuren eignen sich in diesem Fall als Katalysator.<sup>[85]</sup> Nach einem analogen Prinzip lässt sich auch die Rhodium-katalysierte Hydroalkynylierung von Enamiden **15** verstehen.<sup>[86]</sup> Dabei findet eine Migration des Enamids in eine Rh-H Bindung statt, gefolgt von einer C-C-reduktiven Eliminierung. Dadurch entspricht die Regioselektivität der einer Lewis/Brønsted-Säure-katalysierten Reaktion. Wird die analoge Reaktion mit einem Iridiumkatalysator durchgeführt, erhält man die Substitution nun in der  $\beta$ -Position des Enamids **15**.<sup>[87]</sup> Dies erklärt sich durch die Migration des Enamides in die Ir-C-Bindung, welches bei der anschließenden reduktiven Eliminierung zur Knüpfung einer C-H Bindung führt.



Schema 1-12 Regioselektive Hydroalkynylierung von Enamiden **63**.

Ein beständiges Thema ist die C(sp<sup>2</sup>)-H Funktionalisierung<sup>[88]</sup> von Enamiden am β-C Atom. Zusätzlich zu Arylierungen<sup>[89]</sup> und Alkylierung<sup>[90]</sup> wird dadurch auch eine Halogenierung<sup>[91]</sup>, Phosphorylierung<sup>[92]</sup> oder Sulfonylierung<sup>[93]</sup> unter Erhalt der Doppelbindung ermöglicht. Interessant für weitere Folgetransformation sind hierbei die Methoden, bei denen stereoselektiv das (*E*)- oder (*Z*)-Isomer erhalten werden kann.



Schema 1-13 Regioselektive Metall-katalysierte Funktionalisierung von Enamiden in β-Position.

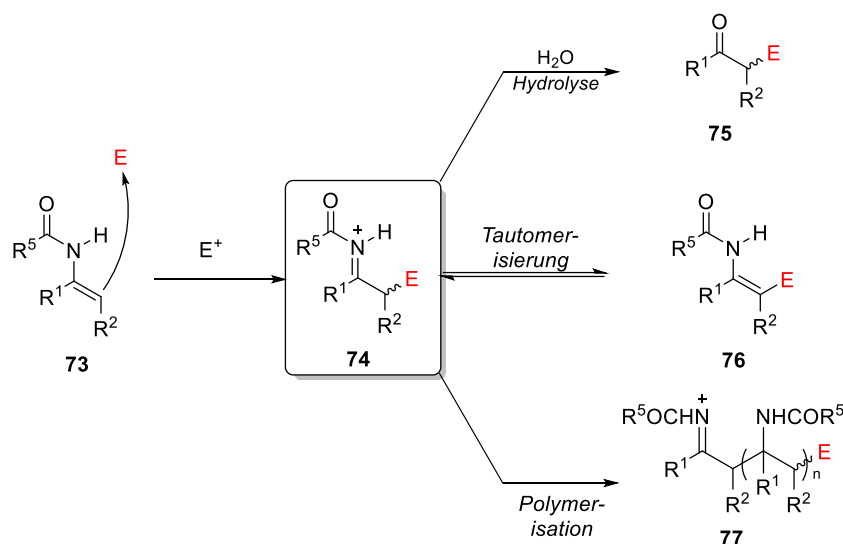
### 1.3.3 Difunktionalisierung von Enamiden – Aufbau von zwei stereogenen Einheiten

Ihr volles Potential entfalten Enamide **15** durch die Ausnutzung der polarisierten Doppelbindung (vgl. Schema 1-1). Hierbei reagiert zuerst der nukleophilere β-Kohlenstoff mit einem Elektrophil, woraufhin das entstehenden *N*-Acyliminium-Ion **23** mit einem Nukleophil abgefangen werden kann. Ist an dieser Stelle die Reaktion mit einem Nukleophil zu langsam, können mehrere Nebenreaktionen auftreten. So kann das *N*-Acyliminium-Ion **74** zum Enamid **76** (β-Funktionalisierung siehe Schema 1-13) tautomerisieren.

## Einleitung

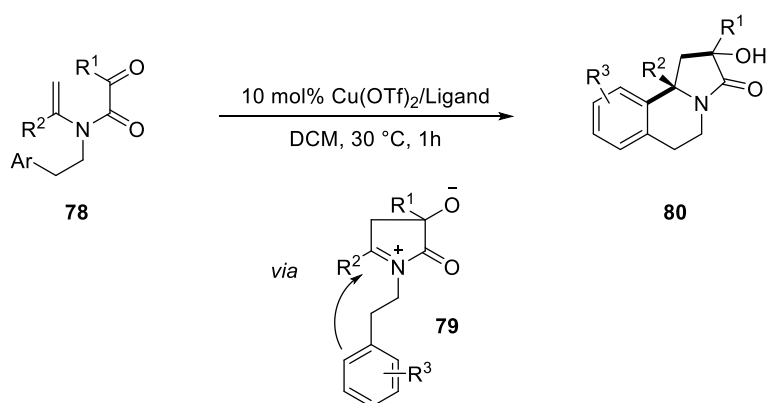
Einsatz von Enamiden für den Aufbau molekularer Komplexität

Auch kann die Hydrolyse des Iminium-Ions zur entsprechenden Carbonylverbindung **75** auftreten. Diese Reaktivität wird sich zum Teil auch gezielt für die Synthese dieser Moleküle zunutze gemacht.<sup>[94]</sup> Eine weitere Nebenreaktion ist die Addition eines weiteren nukleophilen Enamids, wodurch es zur Bildung von Polymeren kommt.<sup>[95]</sup> Daher muss bei einer geplanten Difunktionalisierung sowohl die Reaktivität des Elektrophils als auch die des Nucleophil perfekt aufeinander abgestimmt werden.



Schema 1-14 Mögliche Nebenreaktionen bei der Difunktionalisierung von Enamiden **73**.

Um eine Difunktionalisierung ohne Polymerisation zu gewährleisten, findet das Abfangen oft als intramolekularer Prozess statt, wodurch sich schnell größere Ringsysteme aufbauen lassen. So konnten Wang *et al.* ausgehend von einem acyclischen tertiären Enamid **78** in einem Schritt ein Pyrrolo[2,1-a]isoquinolin **80** aufbauen.<sup>[96]</sup>

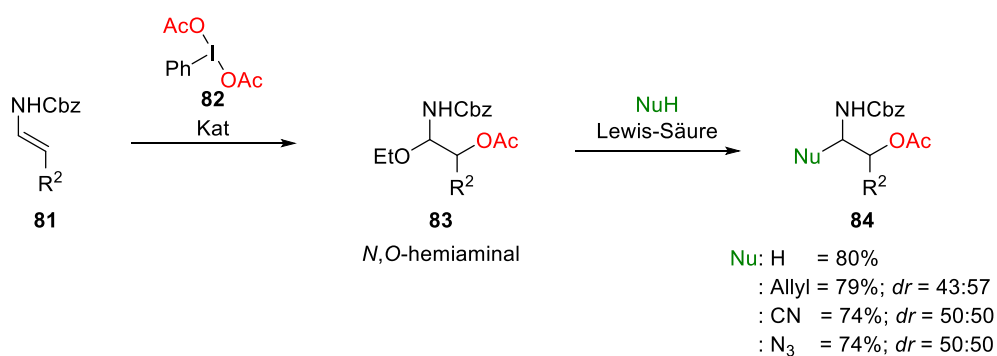


Schema 1-15 Intramolekulare Difunktionalisierung des Enamids **78** zum Aufbau tricyclischer Systeme **80**.

Im ersten Schritt findet eine Kupfer-katalysierte Addition des Enamids an die aktivierte Carbonylfunktion statt. Dabei entsteht ein N-Acyliminium-Ion **79**, das durch einen

elektronenreichen Aromaten in einer intramolekularen Friedel-Crafts Alkylierung abgefangen wird.

Weiterhin ist auch eine Reihe von Reaktionen bekannt, bei denen Elektrophil und Nukleophil nicht miteinander verbunden sein müssen. Als zusätzliche Nebenreaktion tritt hier eine direkte Reaktion beider Komponenten ohne Beteiligung des Enamids auf. Um dies zu vermeiden können beide Reaktanden in einer sequentiellen Eintopf-Reaktion (siehe Kapitel 3.3.1.) nacheinander zugegeben werden. Alternativ kann das *N*-Acylimin mit einem schwachem Nukleophil abgefangen und isoliert werden. Auf diese Weise lassen sich zum Beispiel *N,O*-Acetale darstellen, die in einem zweiten Reaktionsschritt reaktiviert werden können (siehe Kapitel 3.2). Beide Ansätze finden sich häufiger in den Arbeiten von Masson *et al.*, einer Hauptakteurin auf dem Gebiet.<sup>[97]</sup> Ein neueres Beispiel beschreibt die Dioxygenierung von Encarbamaten mit hypervalenten Iodreagenzien (siehe Schema 1-16).<sup>[98]</sup>

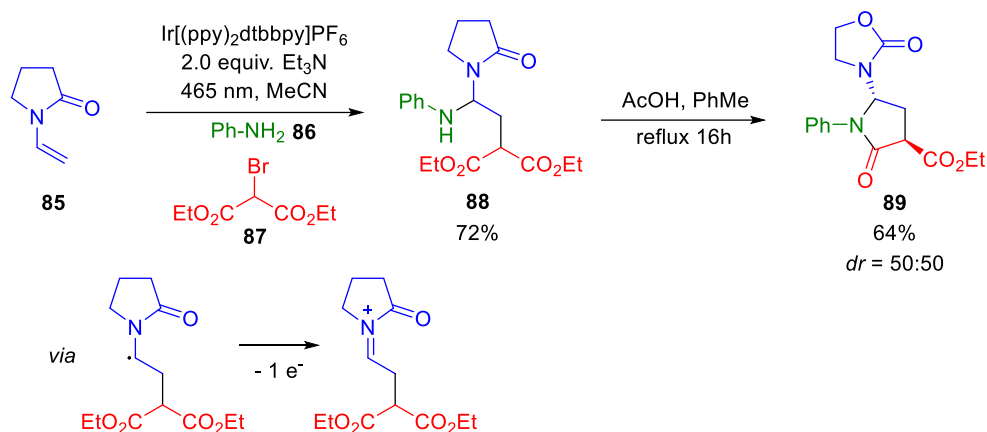


Schema 1-16 Metallfreie Difunktionalisierung von Encarbamaten **81** nach Masson *et al.*.

Die im ersten Schritt erhaltenen *N,O*-Acetale **83** können unter Lewis-Säure Katalyse erneut ein *N*-Acyliminium-Ion bilden. Dieses kann mit verschiedenen Nukleophilen zu den  $\beta$ -Acetoxyamiden **84** umgesetzt werden. Allerdings kann bei dieser Transformation keine Stereoselektivität beobachtet werden. In der Anwendbarkeit ist dieses Reaktionsprinzip vor allem durch den Einsatz starker Elektrophile begrenzt. Um die Substratbreite zu erweitern kann daher mit Hilfe der Photoredoxchemie unter milden Reaktionsbedingungen ein Radikal erzeugt werden, das an die Doppelbindung addiert. Ein Beispiel dafür ist die zweistufige Synthese von  $\gamma$ -Lactamen aus dem Pyrrolidinonenamid **85**<sup>[99]</sup>.

## Einleitung

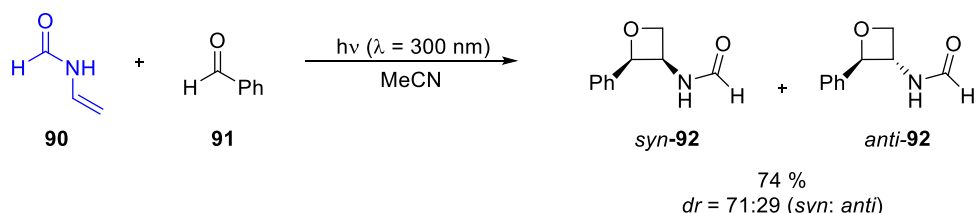
### Einsatz von Enamiden für den Aufbau molekularer Komplexität



Schema 1-17 Lichtinduzierte Amino-Alkylierung von Enamid **85**.

Zu Beginn der Reaktion wird dabei aus Diethylbromomalonat **87** ein C-Radikal gebildet, welches an die Doppelbindung addiert. Das in einer weiteren Oxidation gebildete Carbokation kann durch Anilin **86** abgefangen werden. Abschließend wird durch eine Cyclisierung das  $\gamma$ -Lactam **89** gebildet, wobei keine Diastereoselektivität beobachtet werden konnte.

Nicht zuletzt sind Enamide eine nützliche Quelle für die Darstellung verschiedener Heterocyclen. Dabei können sie als Substrat in unterschiedlichsten pericyclischen Reaktionen eingesetzt werden.<sup>[100]</sup> So können zum Beispiel in einer Paterno-Büchi-Reaktion regioselektiv die Oxetane **92** dargestellt werden.<sup>[101]</sup> Es wird dabei bevorzugt die *syn*-konfigurierte Verbindung erhalten.

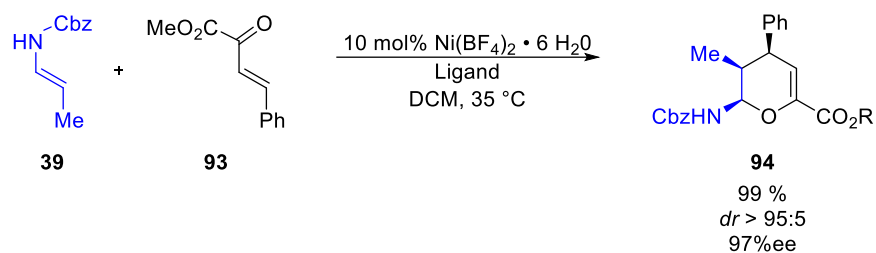


Schema 1-18 Synthese von disubstituierten Oxetanen **92** über eine [2+2] Cycloaddition von Enamiden und Aldehyden.

### 1.3.4 Aufbau von drei stereogenen Einheiten

Die zuvor beschriebenen Reaktionen eignen sich ebenso für die Bildung eines dritten Stereozentrums. Allerdings wird hierbei sowohl von einem di-funktionalisierten Enamid als auch von einem Substrat mit prochiralem Zentrum ausgegangen. Mit zunehmenden Grad der Komplexität werden außerdem vermehrt Cycloadditionen eingesetzt.

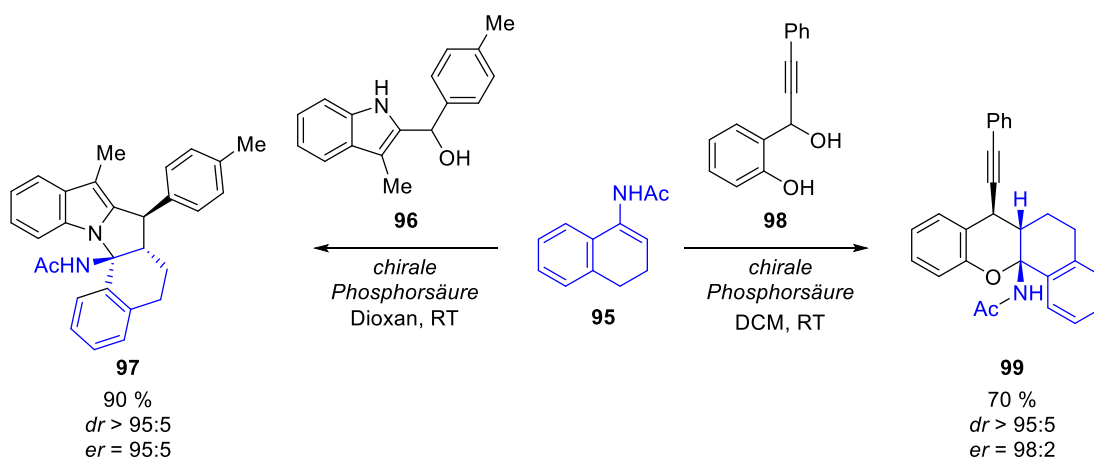
Einsatz von Enamiden für den Aufbau molekularer Komplexität



Schema 1-19 Darstellung von 3,4-Dihydro-2H-pyranaminen **94** über eine Nickel-katalysierte [4+2]-Cycloaddition.

So kann durch eine Lewis-Säure-katalysierte Hetero-Diels-Alder Reaktion ausgehend von Encarbamat **39** das 3,4-Dihydro-2H-pyranamin **94** in exzellenter Ausbeute, Diastereoselektivität und Enantioselektivität dargestellt werden.<sup>[102]</sup>

Ein alternativer Ansatz ist die Erzeugung eines starken Elektrophils aus einem stabilen Vorläufer. Schneider *et al.* konnten zeigen, dass durch die Addition des Enamids **95** an die *in situ* aus den Alkoholen **96** und **98** erzeugten Methide, tetra- und pentacyclische Systeme aufgebaut werden können.<sup>[103]</sup> In beiden Reaktionen wird eine chirale Phosphorsäure als Katalysator verwendet.

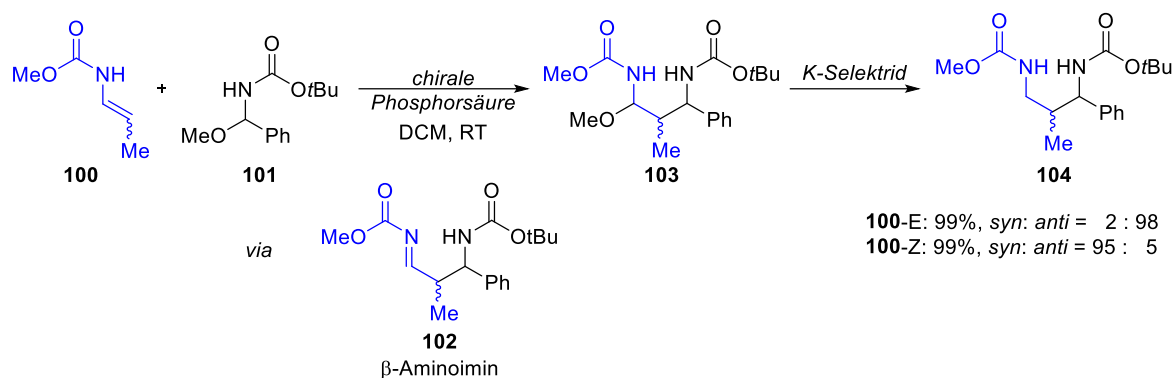


Schema 1-20 Addition des Enamids **95** an Indolymethide **96** und *o*-Quinonmethide **98**.

Seltener können auch acyclische Systeme mit drei Stereozentren ausgehend von Enamiden aufgebaut werden. 2008 verwendeten Terada *et al.* *N,O*-Acetale **101** als *N*-Acylimin-Vorläufer für eine Umsetzung mit Encarbamaten. Dabei konnten nach Bildung eines  $\beta$ -Aminoimins das Diamin **103** mit drei fortlaufenden Stereozentren gebildet werden, welches in einem weiteren Schritt zu **104** reduziert wurde (siehe Schema 1-21).

## Einleitung

Einsatz von Enamiden für den Aufbau molekularer Komplexität

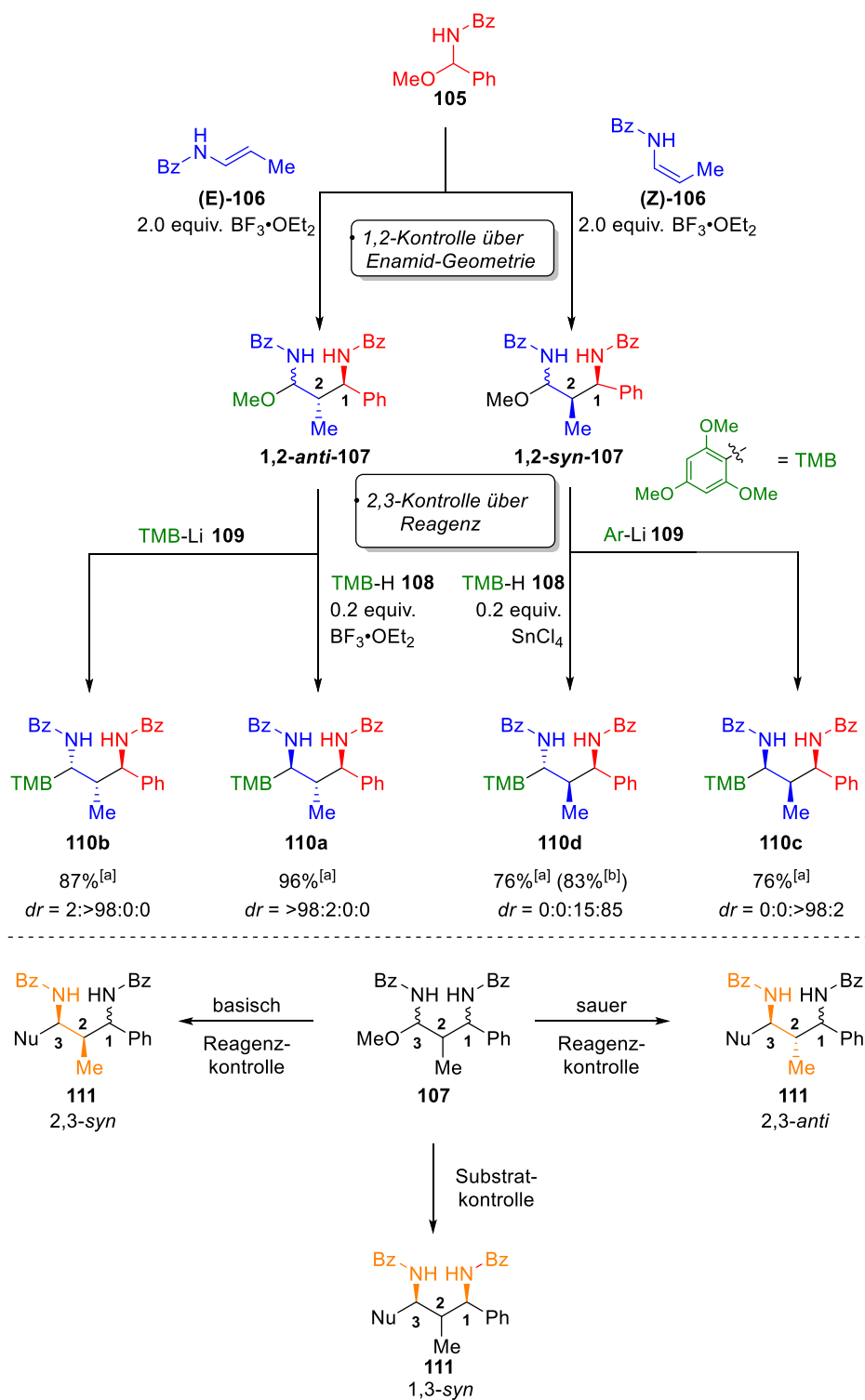


Schema 1-21 Stereoselektive Synthese von 1,3-Diaminen nach Terada et al.

Interessanterweise kann hier ein Einfluss der Geometrie des Encarbamats **100** auf die relative Konfiguration beobachtet werden. So führt der Einsatz des (*E*)-Encarbamats zu einer 1,2-*anti*-Konfiguration. Eine 1,2-*syn* Konfiguration kann durch das (*Z*)-Encarbamat erzielt werden. Weiterhin lassen sich Intermediate des Typs **103**, die ein *N*-Acyl-*N,O*-Acetal aufweisen, *in situ* in ein reaktives Elektrophil überführen und mit weiteren Nucleophilen umsetzen. Dies ermöglichte Halli *et al.* die Entwicklung einer stereodivergenten Synthese von 1,3-Diaminen mit drei fortlaufenden Stereozentren. Ausgehend vom *N*-Acyl-*N,O*-Acetal **105** kann unter Lewis-Säure-Katalyse über die Addition eines Enamids **106** das 1,3-Diamin-Gerüst aufgebaut werden. Hierbei war die Kontrolle der relativen Konfiguration der neu gebildeten Stereozentren an C1 und C2 über die Geometrie des eingesetzten Enamids möglich. So führt das (*E*)-Enamid zur 1,2-*anti* Konfiguration, die 1,2-*syn* Konfiguration kann unter Verwendung des (*Z*)-Enamids erhalten werden. Die beiden erhaltenen Intermediate **107** können in einem zweiten Schritt reaktiviert und mit einem Nucleophil umgesetzt werden. Interessanterweise konnte die relative Konfiguration auch bei der Bildung des dritten Stereozentrums durch die Wahl der Reaktionsbedingungen gesteuert werden. So können die beiden 2,3-*syn* Diamine **110b** & **110c** diastereoselektiv unter basischen Reaktionsbedingungen dargestellt werden. Hierfür wurde lithiiertes Trimethoxybenzol **109** als Nucleophil eingesetzt. Unter sauren Reaktionsbedingungen (20 mol% Lewis-Säure) kann so eine 2,3-*anti*-Konfiguration erhalten werden. Dabei fällt auf, dass bei der Umsetzung des 1,2-*syn*-Intermediates **107** neben der Bildung des 2,3-*anti*-Isomers **110d** auch das 2,3-*syn* Isomer **110c** gebildet wird. Daher wurde durch die Verwendung von Intermediaten mit achiralen Zentren an der C2-Position eine mögliche Substratkontrolle untersucht. Auf diese Weise konnte eine 1,3-*syn*-Induktion aufgedeckt werden.<sup>[46]</sup> Steuern nun Substrat- und Reagenzkontrolle in eine unterschiedliche Richtung, führt dies zu einer geringeren Diastereoselektivität.



Einsatz von Enamiden für den Aufbau molekularer Komplexität



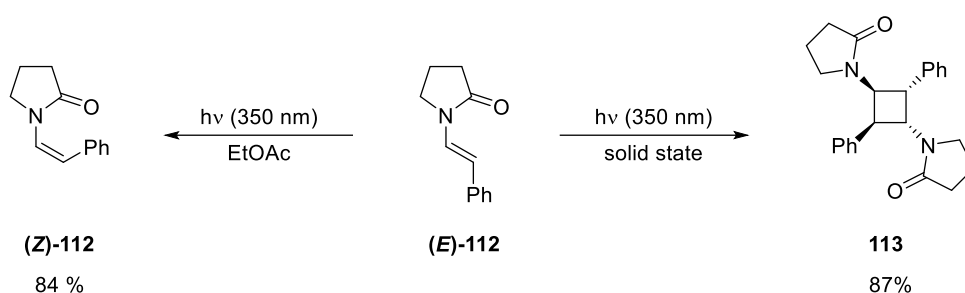
Schema 1-22 Stereodivergente Synthese von 1,3-Diaminen [a] isolierte Ausbeute des Hauptisomers [b] Isolierte Ausbeute aller Isomer [c] Verhältnis **110a**: **110b**: **110c**: **110d**; bestimmt über roh-NMR. TMB = 1,3,5-Trimethoxybenzen.

## Einleitung

Einsatz von Enamiden für den Aufbau molekularer Komplexität

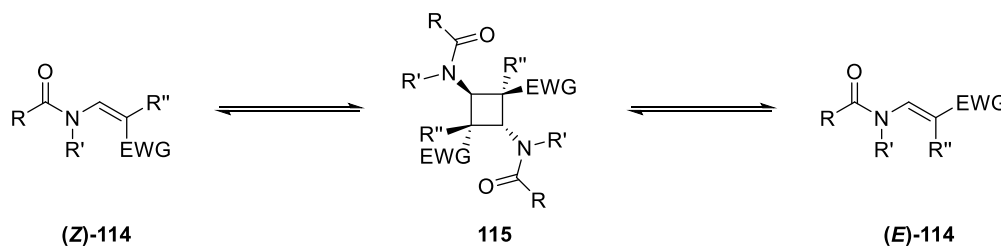
### 1.3.5 Enamide für den Aufbau von vier und mehr stereogenen Zentren

Auf Grund ihrer besonderen Reaktivität sollten ausgehend von Enamiden auch mehr als drei Stereozentren in einem Schritt aufgebaut werden können. Bisher gibt es jedoch nur wenige Methoden, die über den Aufbau von drei Stereozentren hinausgehen. Unter diesen finden sich vermehrt [2+2] Photoreaktionen, bei denen die Enamide zu den tetrasubstituierten Diaminocyclobutanen **113** dimerisieren (siehe Schema 1-23).<sup>[104]</sup> Dabei bilden sich bei Bestrahlung des Enamids **112** im Festkörper in 87% das Cyclobutan **113**. Findet die Bestrahlung hingegen in Lösung statt, ist der Abstand zwischen zwei Enamiden **112** größer, wodurch es zu einer Isomerisierung zum (*Z*)-Enamid kommt.



Schema 1-23 Photokatalysierte Dimerisierung von Enamiden im Festkörper vs. Isomerisierung in Lösung.

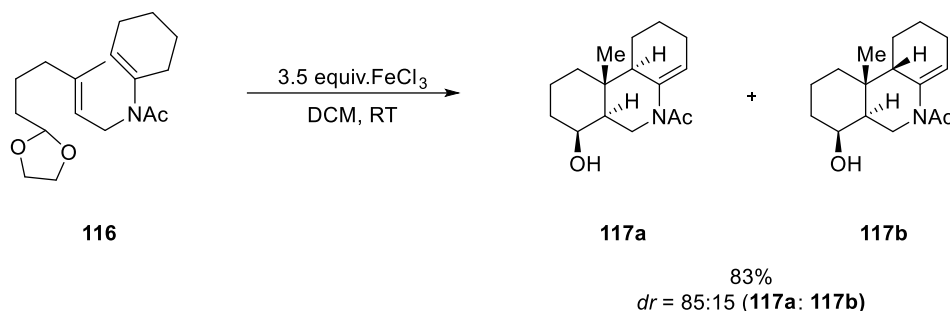
Interessanterweise konnten Bonifazi *et al.* bei der Entwicklung einer Palladium-katalysierten Alkenylierung von Amiden zur Synthese von Enamiden auch ohne Bestrahlung die Entstehung von Dispirocyclobutanen beobachten.<sup>[105]</sup> Diese sind in Lösung nicht stabil und zerfallen erneut zu den (*E/Z*)-Enamiden **114**. Daher wurde das Dispirocyclobutan als Intermediat einer in Lösung stattfindenden Isomerisierung postuliert.<sup>[105]</sup>



Schema 1-24 Postulierte Isomerisierung von Enamiden **114** via Dispirocyclobutan **115**.

Weiterhin lassen sich auch unterschiedliche Aza-Steroide ausgehend von Enamiden aufbauen. Ein Beispiel dafür ist eine biomimetische Cyclisierung des Enamids **116**.<sup>[106]</sup> Dabei kann unter Verwendung von  $\text{FeCl}_3$  als Katalysator die beiden Dodecahydrophenanthridine **117a** & **117b** in mit einem Verhältnis von 85:15 bei einer Gesamtausbeute von 83 % dargestellt werden. Als ersten Schritt in der Reaktionskaskade

konnte die Hydrolyse des Acetals **116** identifiziert werden. Kurze Zeit später konnten Pattenden *et al.* eine ähnliche Strategie für die Synthese von Tetracyclen etablieren, wobei die Cyclisierungskaskade über einen radikalischen Mechanismus ablief.<sup>[107]</sup>



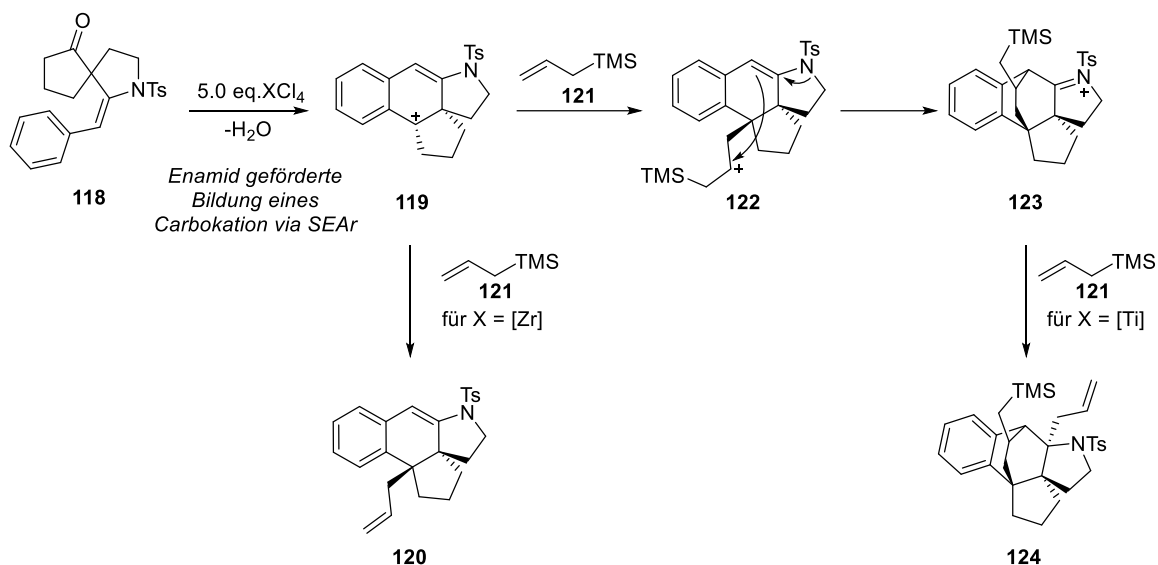
Schema 1-25: Biomimetische Cyclisierung des Enamids **116**.

Ein Beispiel für den schnellen Aufbau molekularer Komplexität stellt eine intramolekulare elektrophile aromatische Substitution mit nachfolgender Allylierung dar (siehe Schema 1-26).<sup>[108]</sup> So kann in Abhängigkeit der eingesetzter Lewis-Säure entweder der Tetracyclus **120** oder nach zweifacher Allylierung Verbindung **124** isoliert werden.

Im ersten Reaktionsschritt wird die Carbonylgruppe durch eine Lewis-Säure aktiviert und intramolekular durch den Arylrest angegriffen. Es bildet sich das Benzylkation **119** an das Allyltrimethylsilan **121** addiert. Im Falle von  $\text{ZrCl}_4$  als eingesetzte Lewis-Säure kommt es durch eine Chlorid-induzierte  $\beta$ -Eliminierung der Silylgruppe zur Bildung der Verbindung **120**. Wird die Reaktion stattdessen mit  $\text{TiCl}_4$  durchgeführt, ist auf Grund der stärkeren Ti-Cl – Bindung auch die  $\beta$ -Eliminierung langsamer. Somit kommt es intramolekular zu einer nukleophilen Addition des Enamids an das Carbokation **122**. Das entstehende Tosylimin **123** wird im Überschuss von Trimethylallylsilan **121** abgefangen, wobei nach der  $\beta$ -Eliminierung der Pentacyclus **124** isoliert werden kann. Dabei findet die Allylierung an der sterisch weniger gehinderten, konkaven Seite statt.

## Einleitung

Einsatz von Enamiden für den Aufbau molekularer Komplexität

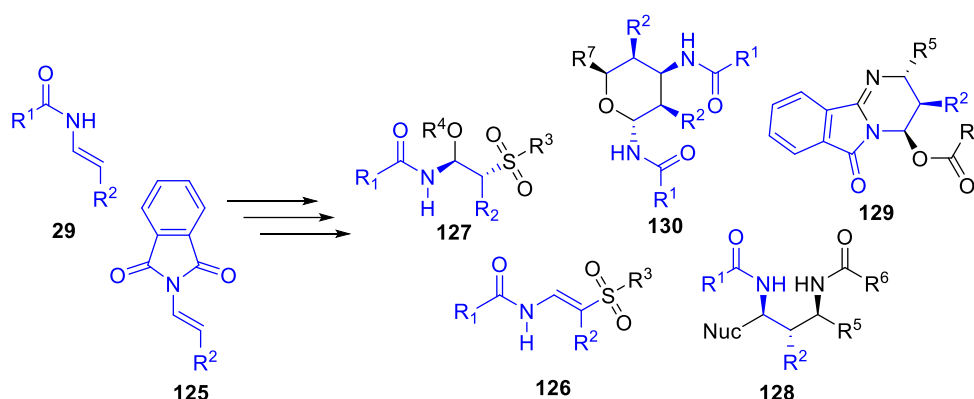


Schema 1-26 Enamid-induzierte Domino-S<sub>N</sub>Ar-Allylierungskaskade zum Aufbau verbrückter Polycyclen.

Diese Reaktionskaskade verdeutlicht, wie sich die Enamid-Einheit geschickt für den Aufbau komplexer Moleküle ausnutzen lässt. Die Vielseitigkeit der Reaktivität ermöglicht weiterhin die Entwicklung neuer Anwendungen, bei denen vor allem die Difunktionalisierung von Enamiden für den gezielten Aufbau von Stereozentren ausgenutzt wird. Im besten Fall können dadurch neuartige Heterocyclen oder nur schwer zugängliche Struktur motive einfach und damit ressourcenschonend aufgebaut werden.

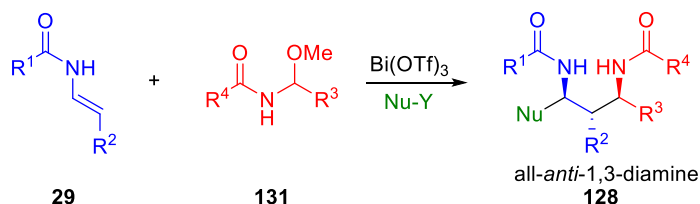
## 2. Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung neuer Syntheseverfahren zum Aufbau molekularer Komplexität unter der Verwendung von Enamiden und Enimiden als zentrales Startmaterial. Dabei sollte ganz im Sinne der „Green Chemistry“ ein diversitäts-orientierter Ansatz<sup>[109]</sup> gewählt werden um bis zu fünf stereogene Einheiten in einem Schritt aufzubauen (siehe Kapitel 1.1). Die zu entwickelnden Reaktionen sollten dabei einfach durchführbar sein und einen schnellen, hoch modularen Zugang zu biologisch relevanten Motiven mit mehreren benachbarten Stereozentren bieten, die bis dato nicht oder nur schwer zugänglich sind.



Schema 2-1 Zielsetzung: Enamide als zentrale Startmaterialien in der diversitäts-orientierten Synthese zum Aufbau von Verbindungen mit mehreren benachbarten Stereozentren.

Ausgangspunkt stellte die in Kapitel 1.3.4 beschriebene Synthese von 1,3-Diaminen **128** mittels einer Enamid/Acylimin-basierten Methode dar (siehe Schema 1-22). Das in Vorarbeiten von Juliette Halli etablierte, zweistufige Verfahren<sup>[46]</sup> sollte dabei zu einer effizienten Eintopf-Reaktion weiterentwickelt werden (siehe Kapitel 3.3.1).



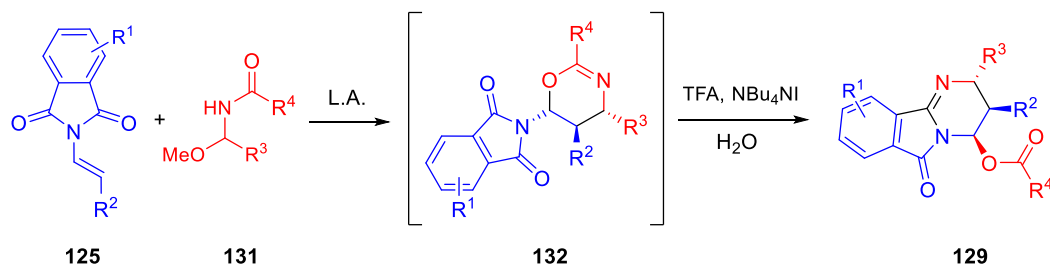
Schema 2-2 Eintopf-Reaktion zur diastereoselektiven Synthese von all-anti-1,3-Diaminen durch Umsetzung von Enamiden **29** mit N,O-Acetalen **131**.

Basierend auf den Versuchen eine orthogonale Schutzgruppenstrategie für den stereoselektiven Aufbau von 1,3-Diaminen zu ermöglichen, wurde die Reaktivität des Phthaloyl-geschützten Enimids **125** untersucht. In ersten Vorversuchen konnte dabei statt eines acyclischen 1,3-Diamins das Dihydropyrimido[2,1-*a*]isoindole-6(2H)-on **129** isoliert

## Zielsetzung

Einsatz von Enamiden für den Aufbau molekularer Komplexität

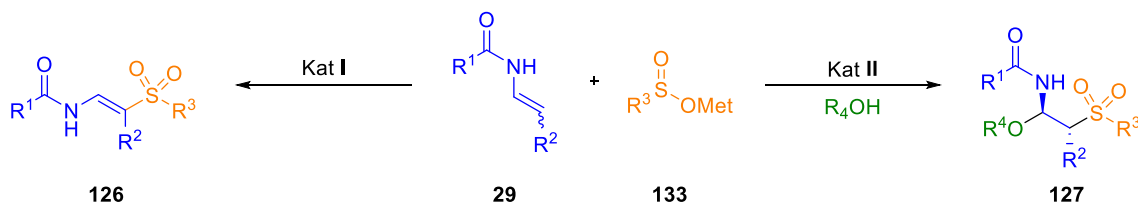
werden. Daher sollte in dieser Dissertation auch die besondere Reaktivität von **125** untersucht werden (siehe Kapitel 3.3.2).



Schema 2-3 Entwicklung einer stereoselective Eintopf-Reaktion zur Darstellung von Dihydropyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-onen **129**.

Im zweiten Teil der Arbeit sollten weitere elektrophile Startmaterialien untersucht werden, die für Reaktionen mit Enamiden geeignet sind. Im Fokus stand hier die Addition von Enamiden an nicht aktivierte Aldehyde, um eine möglichst modulare Darstellung von 1,3-Aminoalkoholen zu etablieren (siehe Kapitel 3.4).

Abschließend sollte versucht werden, Enamide für die gezielte Herstellung von Sulfonen zu verwenden. Dabei sollte zu Beginn die SO<sub>2</sub>-Inkorporation über die Verwendung von Sulfonat-salzen erfolgen, wobei sowohl eine Mono- als auch Difunktionalisierung der Enamid-Einheit möglich ist. Daher sollte geeignete Katalysatorsysteme für beide Transformationen gesucht werden.

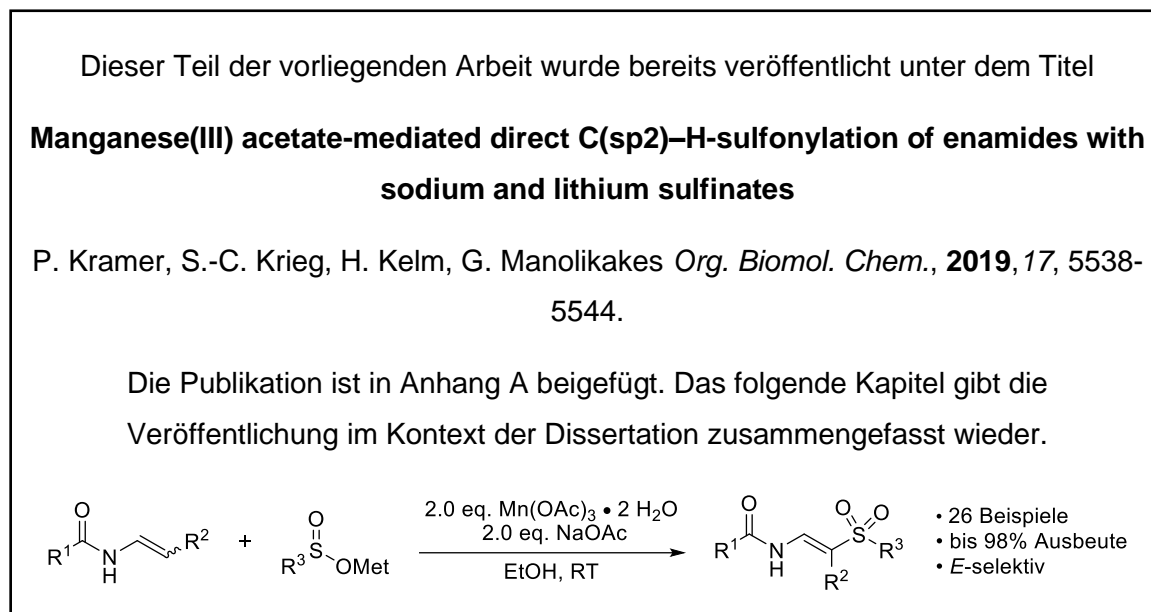


Schema 2-4 Im Rahmen der Dissertation geplante Syntheserouten zum Aufbau von Sulfon-Derivaten mit Hilfe der bereits etablierten Enamidchemie. Dies ermöglicht die Einführung von bis zu zwei Funktionalitäten an einer Enamid-Einheit.

### 3. Ergebnisse und Diskussion

#### 3.1 Aufbau einer stereogenen Einheit

##### 3.1.1 Mangan(III) Acetat vermittelte C(sp<sup>2</sup>)-H-Sulfonierung von Enamiden mit Natrium- und Lithiumsulfonatsalzen



Die Konzeption dieser Arbeit erfolgte mit Prof. Dr. G. Manolikakes an der TU Kaiserslautern. Die Planung und Durchführung der Experimente erfolgten mehrheitlich in Eigenarbeit. Die Messung und Auswertung der Kristallstrukturen wurde von Dr. H. Kelm durchgeführt. Das Manuskript wurde zusammen mit Prof. Dr. G. Manolikakes erstellt.

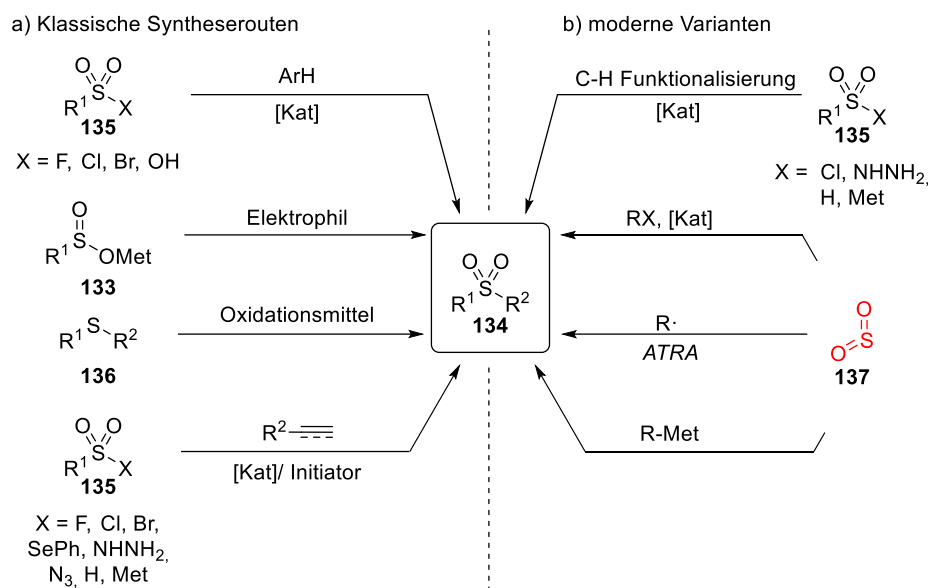
##### 3.1.1.1 Einleitung - Sulfone

Die Substanzklasse der Sulfone (R-SO<sub>2</sub>-R) **134** zeichnet sich durch ihre vielseitigen Anwendungsgebiete wie der Polymer<sup>[110]</sup>-, Agro<sup>[111]</sup>- und Medizinalchemie<sup>[112]</sup> aus. Eletriptan<sup>[113]</sup>, ein Arzneistoff für die Behandlung von Migräne und das Antibiotikum Dapson<sup>[114]</sup> sind nur zwei Beispiele für Wirkstoffe mit einer zentralen Sulfonyleinheit. Die Verwendung als Nucleophil<sup>[115]</sup> sowie als Elektrophil in 1,4-Addition, machen sie auch für den Einsatz in der organischen Synthese interessant.<sup>[116]</sup> Klassische Reaktionen, wie die Julia-Olefinierung oder die Ramberg Bäcklund Reaktion, nutzen weiterhin die Stabilisierung eines Carbanions in α-Position zur Sulfonylgruppe.<sup>[117]</sup> Neben der Oxidation von Sulfiden **136** wurden vor allem die Akylierung von Sulfinat Salzen **133**, Friedel Crafts-artige Sulfonierungen von Aromaten und die Addition von Sulfonylradikalen an Alkene bzw. Alkyne als verlässliche Syntheserouten etabliert (siehe Schema 3-1). Neuere

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau einer stereogenen Einheit

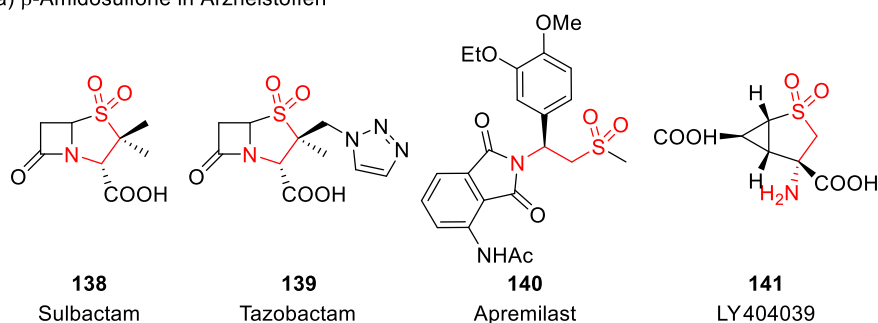
Methoden umfassen die Insertion von  $\text{SO}_2$ <sup>[118]</sup> **134** und den Aufbau der Sulfoneinheit über eine direkt C-H Aktivierung<sup>[119]</sup>.



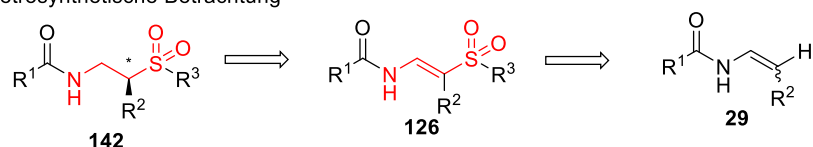
Schema 3-1 Überblick über die Darstellung von Sulfonen **134**.

Ein Strukturmotiv, das sich häufig in biologisch aktiven Verbindungen findet, ist das der  $\beta$ -Amidosulfone **142**. Hierzu gehören z.B. die  $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren Sulbactam **138** und Tazobactam **139**<sup>[120]</sup>, der Phosphodiesterase Hemmer Apremilast **140**<sup>[121]</sup> und der Glutamat Rezeptor Agonist LY404039 **141**<sup>[122]</sup>. Retrosynthetisch betrachtet lassen sich die Sulfone **142** über eine Hydrierung der entsprechenden  $\beta$ -Amidovinylsulfone **126** darstellen. Dies sollte vor allem eine stereoselektive Synthese der chiralen  $\beta$ -Amidosulfone **142** ermöglichen.<sup>[123–126]</sup>

#### a) $\beta$ -Amidosulfone in Arzneistoffen



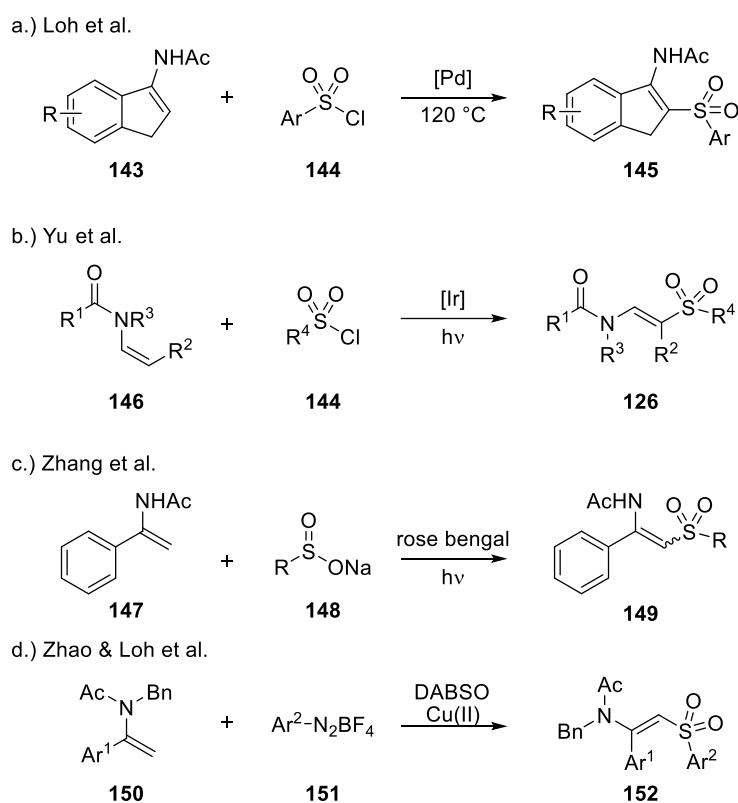
#### b) retrosynthetische Betrachtung



Schema 3-2 a) Wichtige Arzneistoffe mit  $\beta$ -Amidosulfon-Einheit b) Synthetischer Zugang ausgehend von Enamiden.



Für diese Strategie ist folglich die Entwicklung neuer Synthesemethoden zum Aufbau der  $\beta$ -Amidovinylsulfone **126** unverzichtbar. Eine einfache und atomökonomische Darstellungsrouten ist die direkte C(sp<sup>2</sup>)-H Sulfonierung von Enamiden **29**.<sup>[88]</sup> Bisherige C-H Funktionalisierung auf diesem Gebiet basieren auf der Übergangsmetall-katalysierten Addition von Sulfonylchloriden<sup>[127]</sup> **144** oder der Licht-induzierten Addition von Natriumsulfinaten<sup>[128]</sup> **148** an Enamide. Weiterhin ist eine Kupfer-vermittelte C-H Sulfonierung mit Sulfonylradikalen bekannt, die *in situ* aus der Fixierung von SO<sub>2</sub> mit einem C-Radikal entstehen.<sup>[129]</sup> Allerdings sind diese Verfahren in Bezug auf ihre Substratbreite eng limitiert, verwenden teure Übergangsmetalle oder erhalten die Produkte als (*E/Z*)-Mischung.



Schema 3-3 Synthese von  $\beta$ -Amidovinylsulfonen via C(sp<sup>2</sup>)-H Sulfonierung von Enamiden.

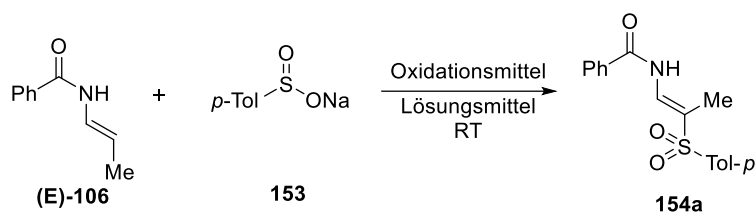
### 3.1.1.2 Optimierung

Als Ausgangspunkt für die Entwicklung einer neuen C(sp<sup>2</sup>)-H Sulfonierung von Enamiden wurde die von Liang *et al.* entwickelte Sulfonierung von 1,4-Dimethoxybenzolen mit Sulfinat-Salzen gewählt.<sup>[130]</sup> Hierbei konnte Mn(OAc)<sub>3</sub>·2 H<sub>2</sub>O in HFIP als effizientes Reaktionssystem für oxidative Sulfonierung identifiziert werden.

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau einer stereogenen Einheit

Tabelle 3-1 Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Darstellung von  $\beta$ -Amidovinylsulfonen.



Eintrag	Oxidationsmittel (equiv.)	Additiv (equiv.)	Lösungsmittel	Zeit (h)	Ausbeute <sup>[a]</sup> (%)
1	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2 H <sub>2</sub> O (3.0)	-	HFIP	2	44
2	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2 H <sub>2</sub> O (2.0)	-	HFIP	2	78
3	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2 H <sub>2</sub> O (1.0)	-	HFIP	2	55
4	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2 H <sub>2</sub> O (2.0)	-	MeCN	24	43
5	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2 H <sub>2</sub> O (2.0)	-	Aceton	24	47
6	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2 H <sub>2</sub> O (2.0)	-	THF	24	67
7	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2 H <sub>2</sub> O (2.0)	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	50
8	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2 H <sub>2</sub> O (2.0)	-	DMF	24	70
9	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2 H <sub>2</sub> O (2.0)	-	iPrOH	24	64
10	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2 H <sub>2</sub> O (2.0)	-	MeOH	2	84
11	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2 H <sub>2</sub> O (2.0)	-	EtOH	2	84
12	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2 H <sub>2</sub> O (2.0)	-	Wasser	24	-
13 <sup>[b]</sup>	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2 H <sub>2</sub> O (2.0)	-	EtOH	2	72
14 <sup>[c]</sup>	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2 H <sub>2</sub> O (2.0)	-	EtOH	2	71
15	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2 H <sub>2</sub> O (2.0)	NaOAc (2.0)	EtOH	2	91
16	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2 H <sub>2</sub> O (2.0)	NaOAc (1.0)	EtOH	2	85
17	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2 H <sub>2</sub> O (2.0)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0)	EtOH	2	63
18	Mn(OAc) <sub>2</sub> ·4 H <sub>2</sub> O (2.0)	-	EtOH	24	-
19	Cu(OAc) <sub>2</sub> (2.0)	-	EtOH	24	10
20	NaIO <sub>4</sub> (2.0)	-	EtOH	24	-
21	K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (2.0)	-	EtOH	24	-
22	TBHP (2.0)	-	EtOH	24	-
23	PIDA (2.0)	-	EtOH	24	-
24 <sup>[d]</sup>	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2 H <sub>2</sub> O (2.0)	NaOAc (2.0)	EtOH	2	87

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau einer stereogenen Einheit

Reaktionsbedingungen: Oxidationsmittel (2.0 equiv.), Natriumsulfinat **153** (2.0 equiv.), Lösungsmittel (2 mL), 2 h, RT [a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; [b] 1.5 equiv. des Natriumsulfinats **153**; [c] 1.1 equiv. des Natriumsulfinats **153**; [d] entgast; unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

Erfreulicherweise stellten sich diese Reaktionsbedingungen auch für die C(sp<sup>2</sup>)-H Sulfonierung von Enamiden **106** als geeignet heraus.

Das gewünschte  $\beta$ -Amidovinylsulfone **154a** kann so innerhalb von zwei Stunden bei Raumtemperatur in 44% erhalten werden, wobei ausschließlich das (*E*)-konfigurierte Produkt gebildet wird (siehe Tabelle 3-1 Eintrag 1). Die Ausbeute konnte weiterhin durch die Verwendung von 2.0 equiv. Manganacetat auf 78% gesteigert werden. Eine weitere Verringerung der Äquivalente senkte die Ausbeute erneut ab. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen stellte sich die Verwendung von HFIP nicht als notwendig heraus.<sup>[130–132]</sup>

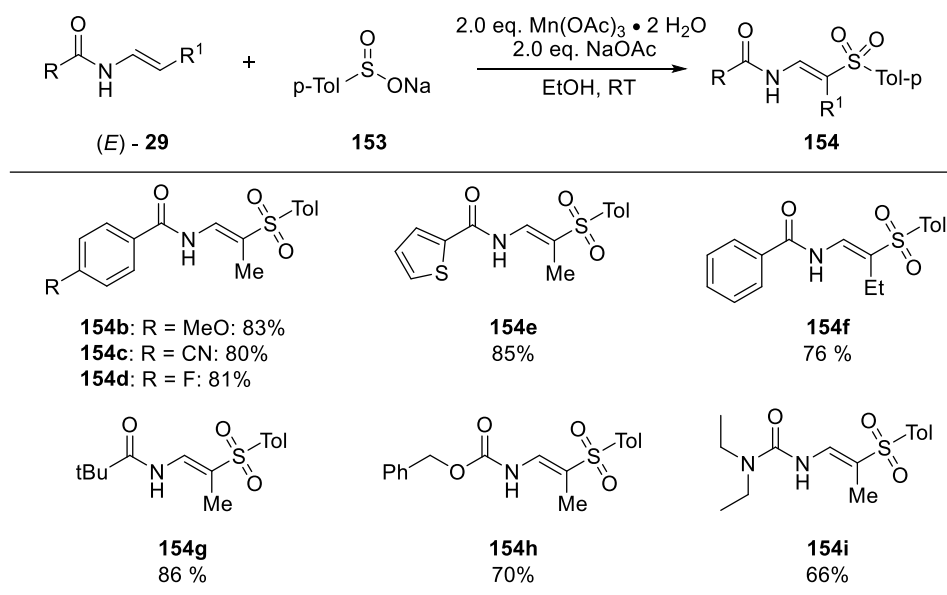
So konnte nach Variation des Lösungsmittels mit Methanol und Ethanol die besten Ergebnisse erzielt werden (siehe Eintrag 10 & 11). Die Verwendung anderer polarer Lösungsmittel führte stets zu einer verminderten Ausbeute bei längerer Reaktionszeit. Basierend auf der Empfehlung des CHEM21-Projektes<sup>[133]</sup> wurde für die weiteren Reaktionen Ethanol verwendet. Weiterhin kann durch Zusatz von NaOAc, welches vermutlich als schwache Base die Zersetzung der säurelabilen Enamide unterdrückt, die Ausbeute auf 91% erhöht werden (siehe Eintrag 15). Darüber hinaus stellte sich der Einsatz von Mn-(III)-acetat als essentiell heraus, da sowohl Mn-(II)-acetat als auch weitere Oxidationsmittel nicht zum gewünschten Produkt führten (siehe Eintrag 18-23). Insgesamt ist die Reaktion unempfindlich gegenüber Luft und Feuchtigkeit. Auch unter streng inerter Reaktionsführung bleibt die erhaltene Ausbeute konstant (siehe Eintrag 24).

#### 3.1.1.3 Untersuchung des Substratbereiches

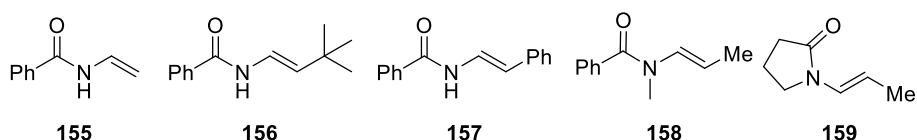
Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde der Substratbereich der Reaktion untersucht. Zuerst wurden hierfür verschiedene (*E*)-konfigurierte Enamide **29** eingesetzt. Dabei ergaben sich bei der Verwendung von Benzamid-abgeleiteten Enamid mit elektronenreichen als auch elektronenarmen Substituenten **154b – d** eine Ausbeute von 80-81%. Auch heteroaromatische- oder Alkylamid- Derivate stellten geeignete Substrate dar. Interessanterweise konnten auch Encarbamate und Harnstoffe, nützliche Schutzgruppen der Aminofunktion, in der Reaktion eingesetzt werden. Als limitierender Faktor für die Umsetzung konnte das Substitutionsmuster des Enamids identifiziert werden. So wurde sowohl für das unsubstituierte Enamid **155** als auch für die sterisch anspruchsvolleren Beispiele **156** und **157** keine Umsetzung mehr beobachtet. Wird stattdessen ein  $\beta$ -Ethyl-substituiertes Enamid eingesetzt, kann das  $\beta$ -Amidovinylsulfon **154f** in einer Ausbeute von 76% erhalten werden. Zusätzlich zeigen die Ergebnisse der Enamide **158** und **159** die Notwendigkeit eines freien N-H.

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau einer stereogenen Einheit



#### Limitierungen



Schema 3-4 Substratbreite der C(sp<sup>2</sup>)-H Sulfonierung von (E)-Enamiden.

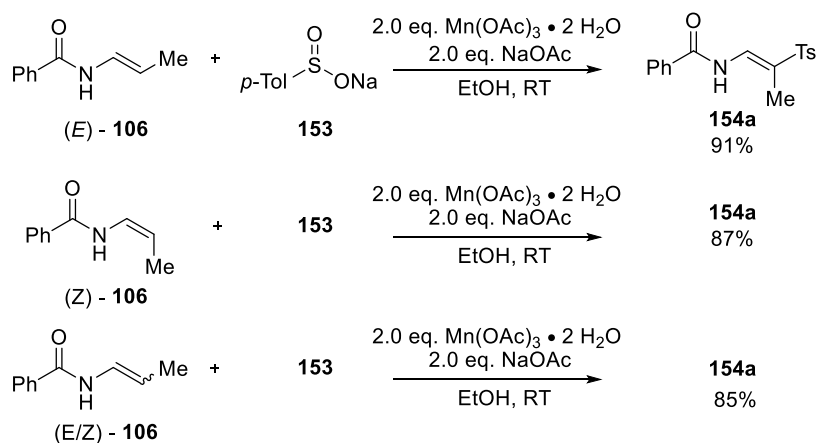
Als nächstes wurde der Einfluss der Enamid-Geometrie auf das gebildete Produkt untersucht (siehe Schema 3-5-a). Auch bei der Verwendung des (Z)-Enamids **106** konnte das (E)-konfigurierte Amidovinylnsulfon **154a** in 87% erhalten werden. Somit kann von einem gemeinsamen Intermediat ausgegangen werden, das unabhängig von der Enamid-Geometrie gebildet wird.

Da die verwendeten Enamide hauptsächlich über eine Nickel-katalysierte Isomerisierung von Allylamiden<sup>[66]</sup> (siehe Schema 1-7) dargestellt werden, wurde auch eine (E/Z) – Mischung (E:Z = 77:23) getestet. In diesem Fall konnte eine gute Ausbeute von 85% erreicht werden. Dies erspart die teils mühselige Trennung beider Diastereomere nach der Isomerisierung. Um die Anwendbarkeit zu erweitern wurden (E/Z)-Mischungen eingesetzt, bei welchen die Trennung schwer oder unmöglich ist (siehe Schema 3-5-b). Dabei wurden sowohl für elektronenreiche als auch für elektronenarme Substrate **154j** – **o** gute bis sehr gute Ausbeuten im Bereich von 52-98% erhalten.

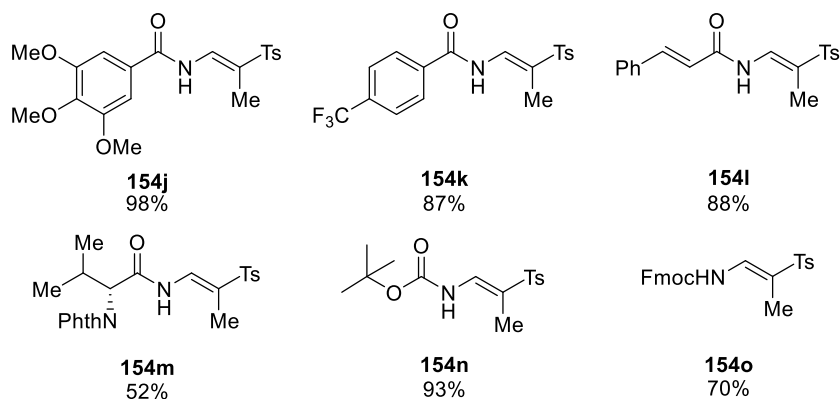
## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau einer stereogenen Einheit

#### a) Einfluss der (E/Z)-Geometrie

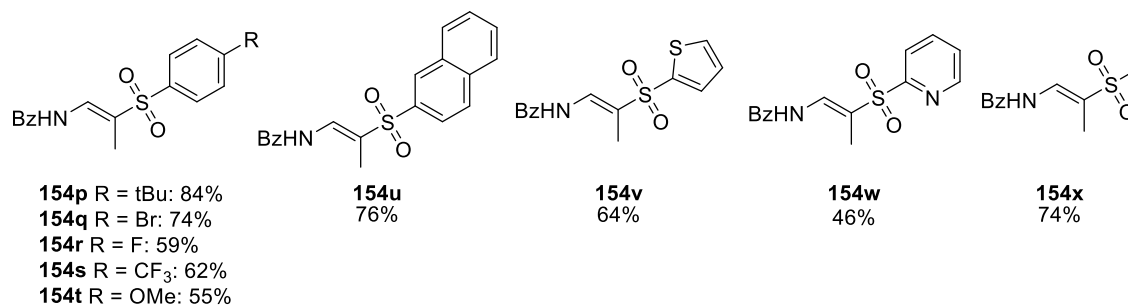
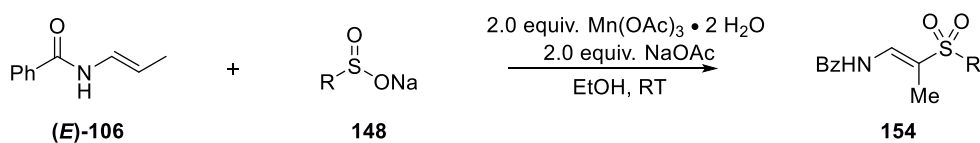


#### b) Substratbreite für (E/Z)-Enamide



Schema 3-5 Einfluss der Enamid-Geometrie. Ts = Tosyl, Phth = Phthaloyl.

Komplexere Substrate, wie **154l** und das geschützte Valin-Derivat **154m**, konnten zudem chemoselektiv sulfoniert werden. Als nützliche Ergänzung werden auch Boc- und Fmoc-Schutzgruppen an der Amin-Funktionalität toleriert.



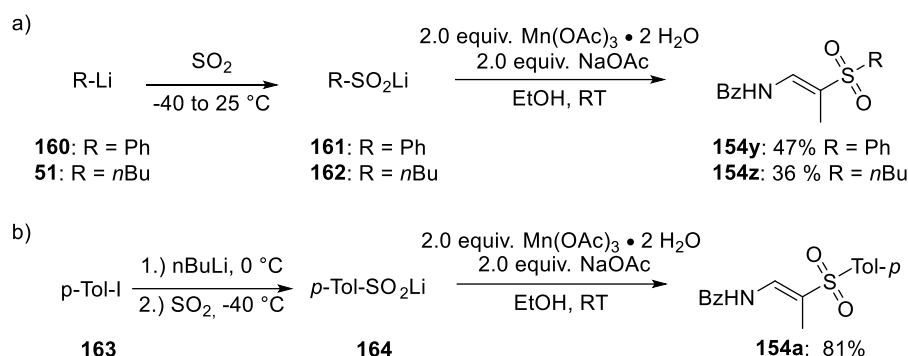
Schema 3-6 Substratbreite für verschiedene Natriumsulfinate.

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau einer stereogenen Einheit

Anschließend wurde der Substratbereich hinsichtlich der Sulfinat-Komponente untersucht. Neben diversen Aryl-Sulfinaten konnten auch mit heteroaromatischen Sulfinaten die Verbindungen **154p-w** in guten Ausbeuten dargestellt werden. Darüber hinaus war auch das Methylsulfon **154x** aus dem entsprechenden Methylsulfinat zugänglich.

Um die Reaktion weiter zu diversifizieren, sollten auch Lithiumsulfinat in der C(sp<sup>2</sup>)-H Sulfonierung eingesetzt werden (siehe Schema 3-7).

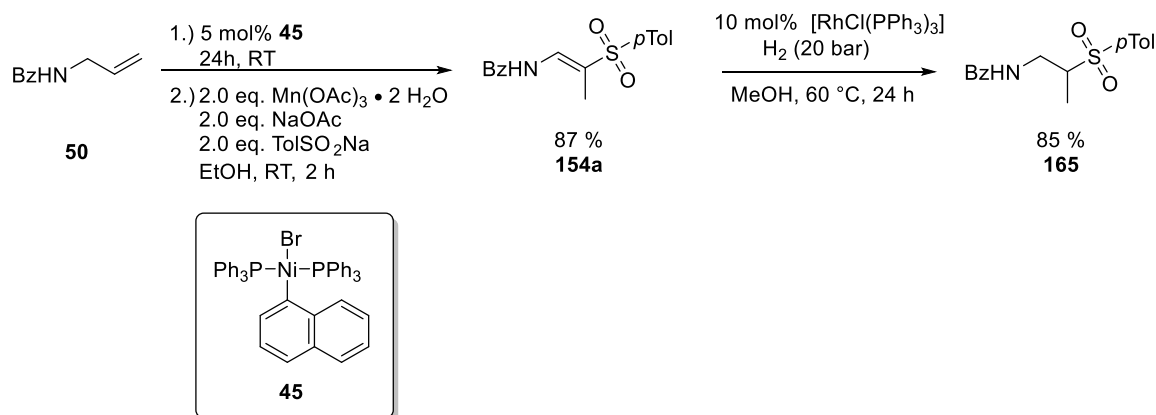


Schema 3-7 Herstellung von Li-Sulfinaten und deren Umsetzung.

Diese Salze wurden durch die Reaktion der entsprechenden Organolithium-Verbindungen mit Schwefeldioxid **137** dargestellt. Auch hier können die gewünschten  $\beta$ -Amidovinylsulfone **154** erhalten werden. Die Ausbeuten fallen im Vergleich zu Natriumsulfinaten dabei etwas geringer aus.

### 3.1.1.4 Folgetransformation & Mechanismus

Da sowohl die Isomerisierung<sup>[66]</sup> als auch die C(sp<sup>2</sup>)-H Sulfonierung in Ethanol als Lösungsmittel durchgeführt werden können, wurde eine Kombination beider Reaktionen in einem Eintopf-Verfahren untersucht (siehe Schema 3-8).



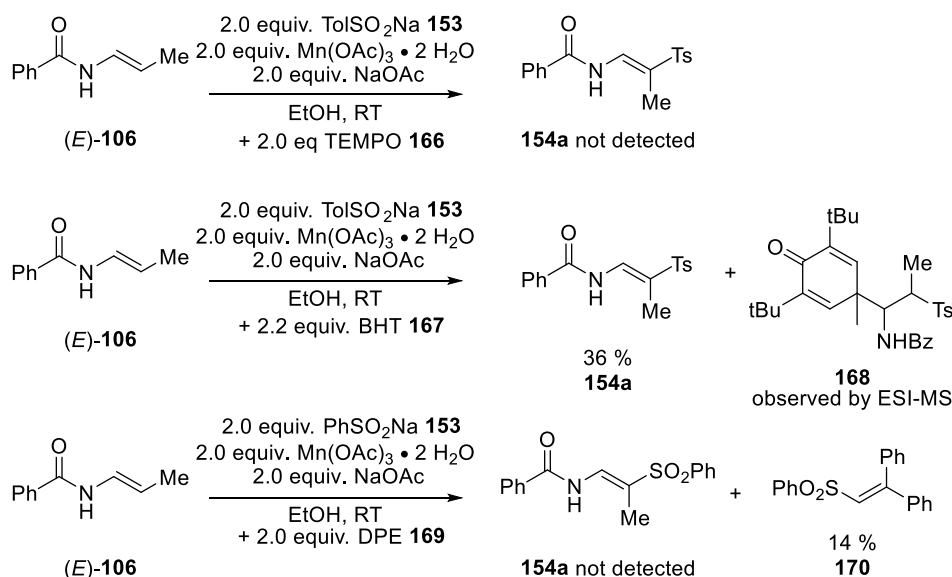
Schema 3-8 Eintopf-Herstellung der  $\beta$ -Amidovinylsulfone und eine anschließende Hydrierung.

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau einer stereogenen Einheit

Zuerst wurde das *N*-Allylamid **50** mit dem luftstabilen Ni(II)-Komplex **45** zum (*E/Z*)-Enamid umgesetzt. Anschließend wurde ohne Aufarbeitung die oxidative Sulfonierung durchgeführt. Hierbei konnte das  $\beta$ -Amidovinylsulfon **154a** mit 87% Ausbeute isoliert werden. Um die retrosynthetische Betrachtung für die Herstellung von  $\beta$ -Amidosulfone **142** über eine Hydrierung zu prüfen (siehe Schema 3-2-b), wurde Verbindung **154a** als Modells substrat gewählt. Hier konnte bereits in Gegenwart von 10 mol% des Wilkinson Katalysators eine Ausbeute von 85% erreicht werden. Somit sollte eine asymmetrische Hydrierung der  $\beta$ -Amidovinylsulfone zu chiralen Sulfonen<sup>[124–126,123]</sup> prinzipiell möglich sein. Auf die Entwicklung eines exakten Protokolls wurde an dieser Stelle verzichtet.

Um einen genauen Einblick in den Reaktionsmechanismus zu erhalten, wurden zum Abschluss des Projektes eine Reihe von Kontrollexperimenten durchgeführt (siehe Schema 3-9).



Schema 3-9 Kontrollexperimente mit Radikalfängern.

Basierend auf den vorherigen Untersuchungen<sup>[132]</sup> wurde die Reaktion auf einen radikalischen Reaktionsverlauf geprüft. Dabei wurde bei der Zugabe von Radikalfänger eine Abnahme der Reaktivität beobachtet. So kann bei der Zugabe von TEMPO **166** oder DPE **169** kein Produkt **154a** mehr isoliert werden. Stattdessen wird in Gegenwart von DPE das Vinylsulfon **170** gebildet, das aus der Addition eines Sulfonylradikals an **169** entstehen kann. In Anwesenheit von BHT **167** kann das Amidovinylsulfon **154a** in einer Ausbeute von 36% isoliert werden. Zusätzlich wird die Bildung von Verbindung **168** via ESI-MS beobachtet. Sie kann durch die Reaktion eines zwischenzeitlich gebildeten Radikals an BHT **167** erklärt werden.

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau einer stereogenen Einheit

Basierend auf den Kontrollexperimenten wird der folgende Reaktionsmechanismus angenommen (siehe Abbildung 3-1):

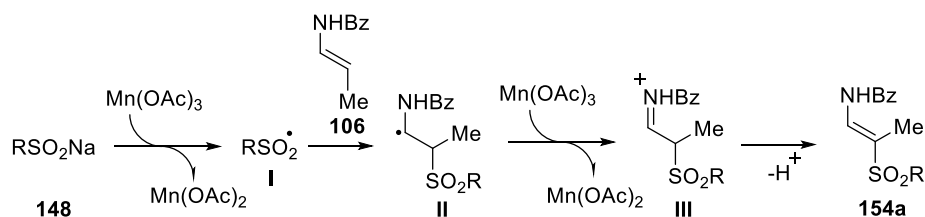


Abbildung 3-1 Postulierter Reaktionsmechanismus.

Im ersten Schritt findet eine Ein-Elektron Oxidation des Natriumsulfonats statt, bei der das Sulfonylradikal **I** gebildet wird. Dieses elektrophile Radikal addiert nun in der nukleophilen  $\beta$ -Position an die Enamid-Einheit, wobei das Intermediat **II** gebildet wird. Eine zweite Ein-Elektronen-Oxidation führt zum  $N$ -Acyliminium-Ion **III**, welches unter Abgabe eines Protons zum Amidovinylsulfon **154a** reagiert.

#### 3.1.1.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend bietet die Mangan vermittelte  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$  Sulfonierung von Enamiden einen einfachen Zugang zu acyclischen  $\beta$ -Amidovinylsulfonen **154a**. Hervorzuheben ist, dass dieses Verfahren hochgradig stereoselektiv ist und ausschließlich die (*E*)-konfigurierten Verbindungen erhalten werden. Dabei werden unter den Reaktionsbedingungen verschiedenste funktionelle Gruppen, wie z.B. gängige Carbamat-Schutzgruppen. Weiterhin liefert die Kombination aus einem Isomerisierung-Sulfonierungs-Protokoll und einer anschließenden Hydrierung eine interessante Ausgangssituation für den Aufbau von Sulfonen mit mehreren Stereozentren.



## 3.2 Aufbau von zwei stereogenen Einheiten

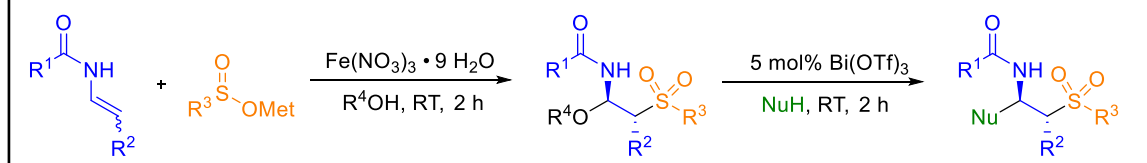
### 3.2.1 Eisen(III) vermittelte regio- und diastereoselektive Oxysulfonierung von Enamiden

Dieser Teil der vorliegenden Arbeit ist bisher unveröffentlicht.

#### Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides

P. Kramer, M. Hałaczkiwicz, Y. Sun, H. Kelm, G. Manolikakes *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3617-3637 (Preprint hinterlegt bei *ChemRxiv.*, **2019**, 1-47).

Die experimentellen Daten sind in Anhang B beigefügt. Das folgende Kapitel gibt die Forschungsergebnisse im Kontext der Dissertation wieder.



Die Konzeption dieser Arbeit erfolgte mit Herrn Prof. Dr. G. Manolikakes an der TU Kaiserslautern. Die Planung und Durchführung der Experimente erfolgten mehrheitlich in Eigenarbeit. Dabei wurde ich von Herrn M. Hałaczkiwicz im Rahmen seiner Bachelorarbeit unterstützt. Die Messung und Auswertung der Kristallstrukturen wurde von Dr. H. Kelm durchgeführt.

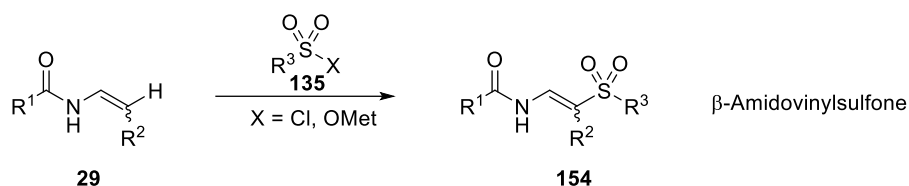
#### 3.2.1.1 Einleitung

Eine Besonderheit bei der Verwendung von Enamiden liegt in der Möglichkeit einer direkten Difunktionalisierung der Doppelbindung.<sup>[97,88]</sup> Dadurch lassen sich schnell hoch funktionalisierte Gerüste aufbauen.<sup>[31,34]</sup> In diesem Bereich wurden in den letzten Jahren verschieden Methoden zur Amino-, Halo-<sup>[134a,45,134b,134c]</sup> und Dioxigenierungen<sup>[135,98]</sup> von Enamiden entwickelt. Ein analoges Verfahren für eine Oxysulfonylierung ist bisher noch unbekannt. Dies stellt vor allem eine Möglichkeit dar, den Aufbau von  $\beta$ -Amidosulfonen **142** (siehe Kapitel 3.1.1) zu vereinfachen, die auf Grund ihrer vielseitigen Anwendungen in der Medizinalchemie ein lohnendes Synthesziel darstellen (siehe Schema 3-2).<sup>[136]</sup> Bisherige Reaktionen zwischen Enamiden und Sulfonylchloriden oder Sulfinaten führen stets zu einer C(sp<sup>2</sup>)-H Sulfonierung (siehe Schema 3-10-a). Die dabei erhaltenen  $\beta$ -Amidovinylsulfone **154** können in einem weiteren Reaktionsschritt zu den gewünschten Sulfonen **142** umgesetzt werden. Eine direkte Oxysulfonylierung hat daher das Potential, die Darstellung von  $\beta$ -Amidosulfonen **142** und weiteren Derivaten zu vereinfachen (siehe Schema 3-10-b).

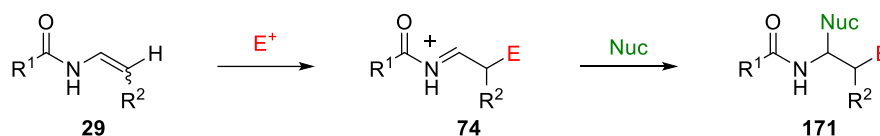
## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von zwei stereogenen Einheiten

#### a.) Sulfonylierungen von Enamiden via C-H Funktionalisierung



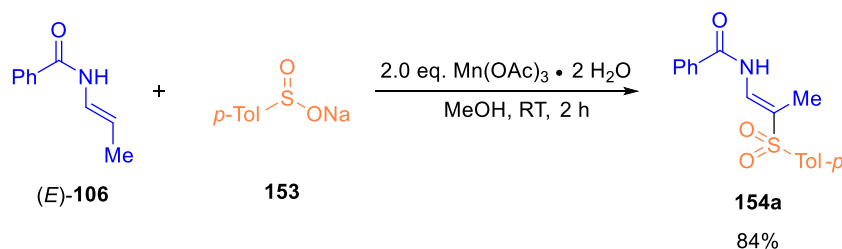
#### b.) Difunktionalisierung von Enamiden



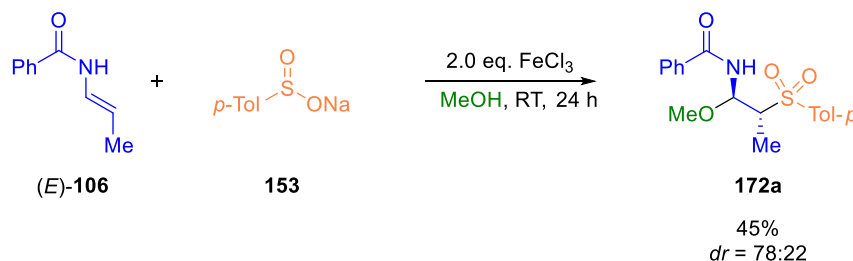
Schema 3-10 Darstellung von  $\beta$ -Amidovinylsulfonen ausgehend von Enamiden und die Difunktionalisierung von Enamiden durch die anschließende Reaktion mit Nucleophilen und Elektrophilen.

Bei der Entwicklung der Mn-vermittelten C-H Sulfonylierung von Enamiden konnte eine interessante Beobachtung gemacht werden (siehe Schema 3-11). Hier konnte bei Reaktion des Natrium-*p*-toluolsulfinats **153** mit dem (*E*)-Enamid **106** in MeOH in Gegenwart von  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$  das (*E*)-Vinylsulfon **154a** in 84% erhalten werden. Im Gegensatz dazu wurde bei der Verwendung von  $\text{FeCl}_3$  der Einbau von Methanol beobachtet (siehe Schema 3-11). Da eine direkte Oxysulfonylierung bisher unbekannt ist, wurde diese Reaktion im Folgenden eingehender untersucht.

#### a.) Mangan-vermittelte C-( $sp^2$ )-H Funktionalisierung



#### b.) Eisen-vermittelte Oxysulfonylierung



Schema 3-11 Chemoselektive Darstellung von  $\beta$ -Amidovinylsulfonen **154** und  $\beta$ -Amidosulfonen **172** ausgehend von (*E*)-Enamid **106** und Natrium-*p*-toluolsulfinat **154**.

### 3.2.1.2 Optimierung der Reaktionsbedingungen

Tabelle 3-2 Optimierung der Reaktionsbedingungen.

Eintrag	Mediator (equiv.)	Additiv (equiv.)	Lösungsmittel	Zeit (h)	Ausbeute <sup>[a]</sup> (%)	Selektivität (anti:syn) <sup>[b]</sup>
1	FeCl <sub>3</sub> (2.0)	-	MeOH	24	45%	78:22
2	FeCl <sub>3</sub> ·6 H <sub>2</sub> O (2.0)	-	MeOH	24	64 %	76:24
3	FeCl <sub>2</sub> ·4 H <sub>2</sub> O (2.0)	-	MeOH	24	-	-
4	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O (2.0)	-	MeOH	24	32%	42:58
5	<b>Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9 H<sub>2</sub>O (2.0)</b>	-	<b>MeOH</b>	<b>2</b>	<b>91%</b>	<b>80:20</b>
6	Fe(acac) <sub>3</sub> (2.0)	-	MeOH	24	-	-
7	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·9 H <sub>2</sub> O (1.0)	-	MeOH	24	7%	80:20
8	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·9 H <sub>2</sub> O (1.0)	NaIO <sub>4</sub> (4.0), IBX (4.0)	MeOH	24	0-55%	-
9 <sup>[c]</sup>	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·9 H <sub>2</sub> O (2.0)	-	MeOH	2	75%	80:20
10 <sup>[d]</sup>	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·9 H <sub>2</sub> O (2.0)	-	MeOH	2	71%	80:20
11 <sup>[e]</sup>	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·9 H <sub>2</sub> O (2.0)	-	MeOH	2	66 %	61:39
12	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·9 H <sub>2</sub> O (2.0)	MeOH (20)	DCM, EtOAc, Aceton, THF, MeCN	2	20 – 50%	
13	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·9 H <sub>2</sub> O (2.0)	NaOAc (2.0)	MeOH	2	23 %	75:25

Reaktionsbedingungen: Natriumsulfinat **153** (2.0 equiv.) Enamid **106** (1.0 equiv.) [a] Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Aufreinigung [b] Das Diastereomerenverhältnis (*dr*) wurde aus dem <sup>1</sup>H NMR der Reaktionsmischung nach wässriger Aufarbeitung bestimmt [c] 1.5 equiv. des Natriumsulfinats **153**; [d] 1.1 equiv. des Natriumsulfinats **153**; [e] entgast; unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Bz = Benzoyl. Struktur

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von zwei stereogenen Einheiten

von *anti*-**172a** im Kristall. Ellipsoide mit 50% Wahrscheinlichkeit; aromatische Wasserstoffatome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen.

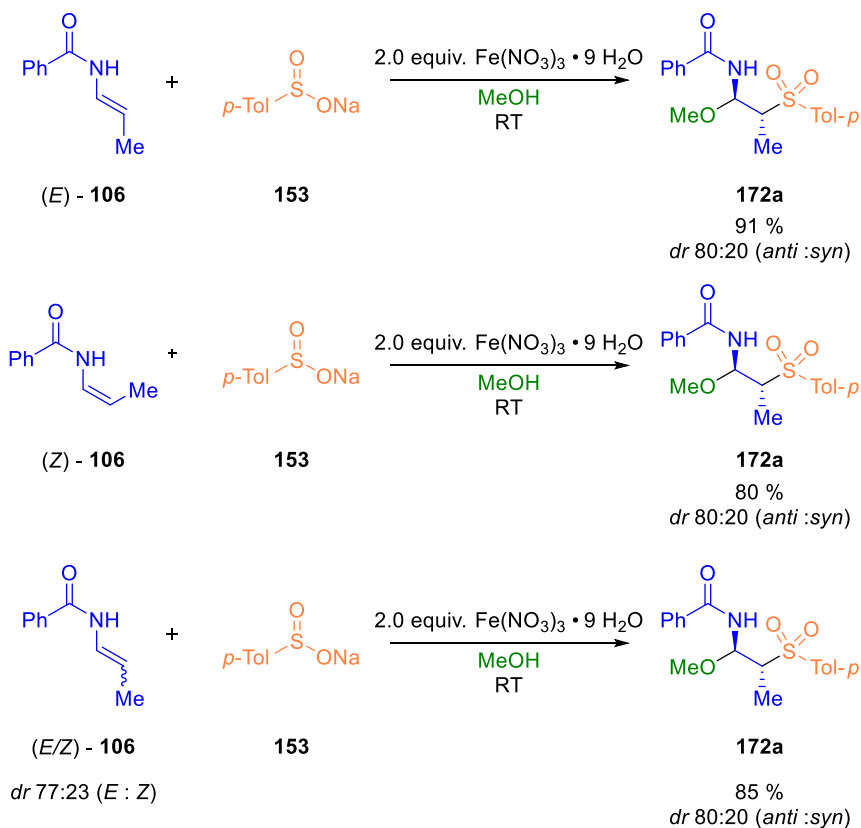
Wie bereits erwähnt konnte in Gegenwart von wasserfreiem Eisen(III)-chlorid das  $\beta$ -Amidosulfon **172a** in 45% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 4:1 (*anti:syn*) erhalten werden (siehe Tabelle 3-2, Eintrag 1). Hierbei zeigt das Hauptdiastereomer eine 1,2-*anti* Konfiguration auf, was eindeutig mittels Einkristallstrukturanalyse belegt werden konnte. Die Verwendung von  $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  führte zu einer verbesserten Ausbeute von 64% (Eintrag 2), wohingegen durch den Einsatz von Eisen(II)-chlorid kein Produkt gebildet wurde (Eintrag 3). Dies legt nahe, dass für diese Reaktion Eisen(III) benötigt wird. In Gegenwart von Eisen(III)perchlorat wurde das *N,O*-Acetal **172a** mit lediglich 24% Ausbeute erhalten (Eintrag 4). Überraschenderweise konnte durch die Verwendung von  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$  bereits nach 2 h bei Raumtemperatur das Amidosulfons **172a** in 91% erhalten werden (Eintrag 5). Eisensalze mit stark koordinierenden Anionen, wie bspw.  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ , haben einen gegenläufigen Effekt, sodass die Reaktion nicht stattfinden kann (Eintrag 6). Es zeigt sich, dass für eine effiziente Umsetzung zwei Äquivalente Eisen(III)-nitrat benötigt werden. Eine Herabsetzung auf ein Äquivalent führte zu einer drastisch verminderten Produktbildung (Eintrag 7). Weiterhin wurde versucht, durch den Einsatz zusätzlicher Oxidationsmittel, wie Natriumperiodat oder IBX, die Menge des Eisensalzes zu reduzieren (Eintrag 8). Das Produkt konnte dabei jedoch nicht in akzeptabler Ausbeute erhalten werden. Im Gegensatz dazu führt eine Herabsetzung der Menge des Natriumsulfins nur zu einer leicht verminderten Ausbeute (Einträge 9 & 10). Die hier entwickelte Reaktion ist auch unempfindlich gegenüber Luft und Feuchtigkeit. Eine Kontrollreaktion unter Stickstoffatmosphäre deutet weiterhin auf einen positiven Effekt durch Sauerstoff hin (Eintrag 11). Hierbei wurde das *N,O*-Acetal **172a** in nur 66% erhalten. Für die Umsetzung ist Methanol das geeignete Lösemittel. Eine Kombination von 20 equiv. Methanol und anderen, polaren Lösemitteln führte zur Produktbildung mit niedrigen bis mittleren Ausbeuten (Eintrag 12). Basische Additive wie Natriumacetat führen zu einem Einbruch in der isolierten Ausbeute (Eintrag 13). Somit sind leicht saure Reaktionsbedingungen optimal für die neu entwickelte Oxysulfonylierung.

Im nächsten Schritt wurde der Einfluss des (*Z*)-Enamids **106** unter den optimierten Reaktionsbedingungen untersucht (siehe Schema 3-12). Auch hier konnte das *N,O*-Acetal **172a** in 80% Ausbeute und einem identischen *dr* von 4:1 (*anti:syn*) erhalten werden. Weiterhin ergab auch die Reaktion einer (*E/Z*)-Mischung das gewünschte Amidosulfon **172a** in 85% bei gleicher Diastereoselektivität. Durch den Einsatz beider Isomere lässt sich nun die oft schwierige Trennung beider Enamide umgehen, die typischerweise in der

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von zwei stereogenen Einheiten

Nickel-katalysierten Isomerisierung von *N*-Allylamiden **44** in einem Verhältnis von 3:1 anfallen. Daher wurden im Folgenden nur noch eine (*E/Z*)-Mischung eingesetzt.



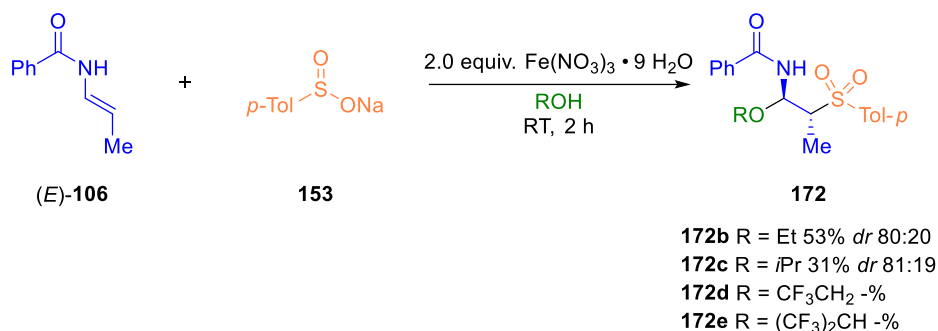
Schema 3-12 Einfluss der Enamidgeometrie auf die Oxysulfonylierung.

#### 3.2.1.3 Substratbereich

Im ersten Schritt wurde die Alkoholkomponente variiert. Hier kann Methanol durch andere aliphatische Alkohole, wie Ethanol oder Isopropanol, ersetzt werden. Die jeweiligen Amidosulfone **172b** & **172c** konnten so in 53% und 31% Ausbeute bei vergleichbaren Diastereomerenverhältnissen von 4:1 erhalten werden (siehe Schema 3-13). Fluorierte Alkohole wie HFIP oder Trifluorethanol sind für diese Reaktion nicht geeignet.

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von zwei stereogenen Einheiten

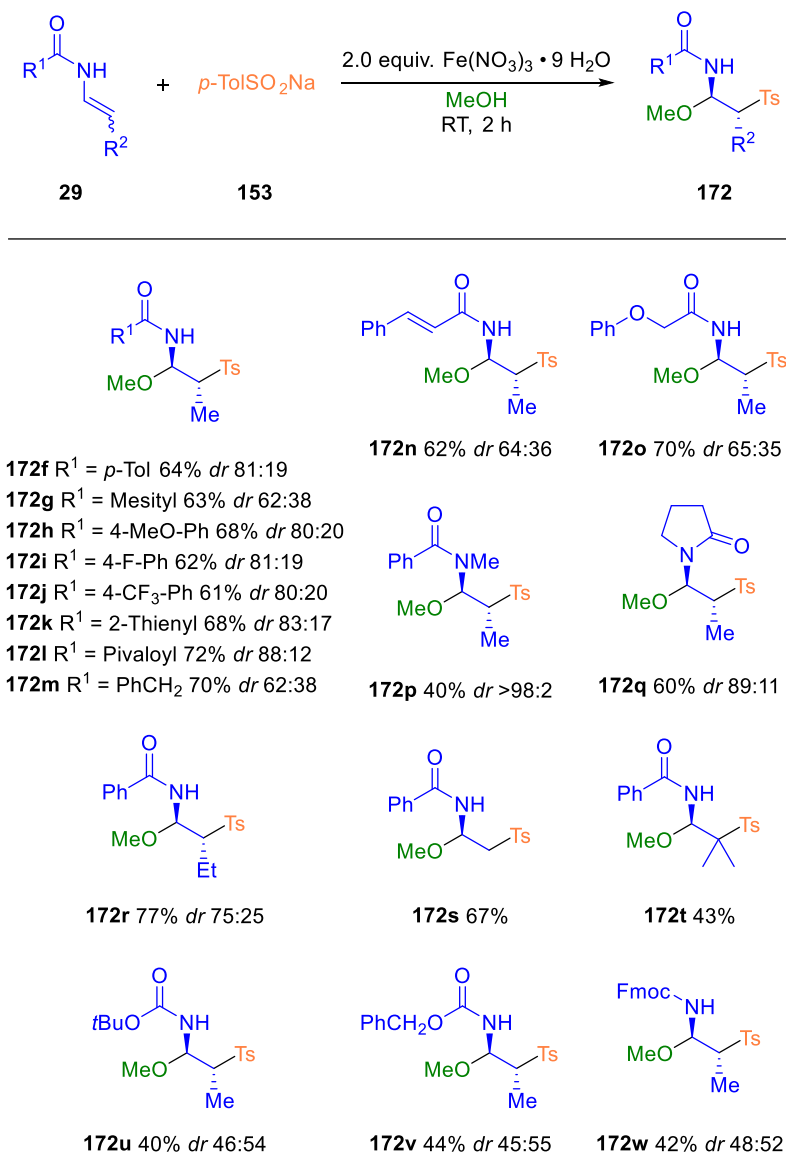


Schema 3-13 Variation der Alkoholkomponente.<sup>[137]</sup>

Anschließend wurde die Oxysulfonylierung verschiedener Enamide untersucht (siehe Schema 3-14). Unterschiedliche, von Benzamid-abgeleitete Enamide mit sowohl elektronarmen als auch elektronreichen Substituenten wurden unter den Reaktionsbedingungen toleriert. Dadurch konnten die Amidosulfone **172f – m** in 61 – 68% mit einem *dr* von 4:1 (*anti: syn*) dargestellt werden. Weiterhin konnten auch heteroaryl- und alkylamid abgeleitete Enamide erfolgreich umgesetzt werden. Außerdem wurden in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylfunktion auch Olefin-, oder Sauerstoff-Substituenten toleriert, wodurch die *N,O*-Acetale **172n & o** in 62% und 70% Ausbeute bei einer Diastereoselektivität von 1.8:1 erhalten werden konnten.

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von zwei stereogenen Einheiten



Schema 3-14 Substratbreite der Oxosulfonylierung mit Enamiden und Encarbamaten.<sup>[137]</sup>

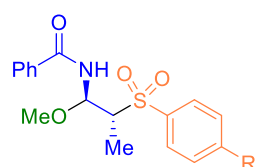
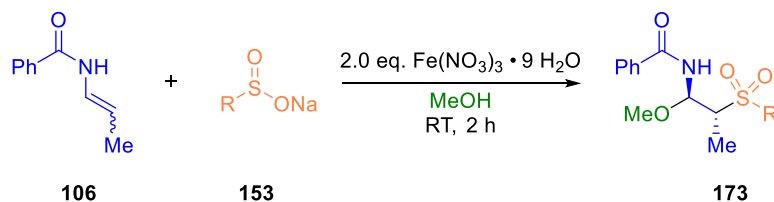
Im Gegensatz zur Mangan-vermittelten C-(sp<sup>2</sup>)-H Sulfonylierung zeigte sich die Oxysulfonylierung weniger empfindlich gegenüber Modifikationen im Enamidgerüst. So ließen sich tertiäre Enamide ohne freie N-H Funktionalität zu den Sulfonen **172p** und **172q** in 40% und 60% Ausbeute umsetzen. Auch das Ethyl- sowie das un- und disubstituierte *N,O*-Acetal **172r – t** konnten in 44 - 77% erhalten werden. Für eine nachträgliche Entschützung der Amin-funktionalität ist vor allem der Einsatz von Encarbamaten interessant. So konnte unter Verwendung von Fmoc, Boc und Cbz-Schutzgruppen die gewünschte Sulfone **172u – w** in 40 - 44% bei einem Diastereomerenverhältnis von ~1:1 hergestellt werden.

Im folgenden Schritt sollte die Substratbreite bezüglich verschiedener Natriumsulfinate getestet werden (siehe Schema 3-15). Dabei konnten mit unterschiedlichen aromatischen Sulfonaten die jeweiligen Sulfone **173a – h** in guten Ausbeuten von 48 - 68% dargestellt

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von zwei stereogenen Einheiten

werden. Sowohl elektronenziehende (**173d**) als auch elektronenschiebende (**173b & c**) und halogenreiche Substituenten (**173e – h**) werden unter den Reaktionsbedingungen toleriert.



**173a** R = H 68% *dr* 80:20

**173b** R = *t*Bu 68% *dr* 81:19

**173c** R = MeO 51% *dr* 81:19

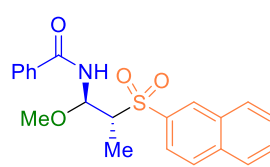
**173d** R = NO<sub>2</sub> 48% *dr* 79:21

**173e** R = F 61% *dr* 79:21

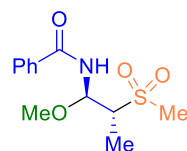
**173f** R = Cl 59% *dr* 80:20

**173g** R = Br 52% *dr* 80:20

**173h** R = CF<sub>3</sub> 64% *dr* 79:21

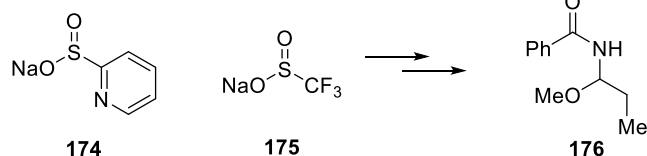


**173i** 22% *dr* 79:21



**173j** 54% *dr* 86:14

#### Limitierungen



Schema 3-15 Untersuchung der Substratbreite verschiedener Natriumsulfinate.<sup>[137]</sup>

Nur das Amidosulfon **173i**, das durch die Reaktion des (*E/Z*)-Enamids **106** mit Natrium-2-naphthylsulfinat entsteht, wurde eine niedrigere Ausbeute von 22% erhalten. Weiterhin können auch Alkylsulfinate, wie dem Natrium-methylsulfinat, unter den gegebenen Reaktionsbedingungen zum Sulfon **173j** umgesetzt werden. Das dadurch gebildete Methylsulfon **173j** konnte in 54% und mit einer Diastereoselektivität von 6:1 (*anti: syn*) erhalten werden. Bei der Verwendung heteroaromatischer Sulfinate, wie z.B. dem 2-Pyridinesulfinat **174**, oder bei der Verwendung des Natriumtrifluoromethansulfinats **175**, konnte hingegen nicht die gewünschten sulfonierten *N,O*-Acetale isoliert werden. In diesen Fällen wurde stattdessen die Addition von Methanol an das Enamid beobachtet.

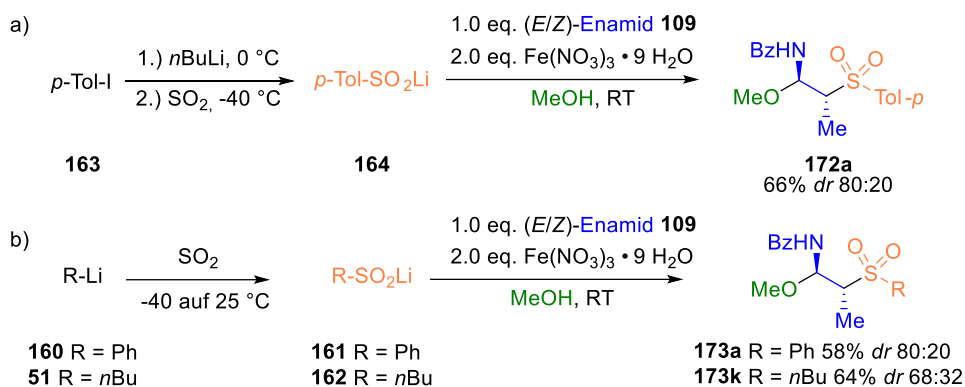
Ein allgemeiner Nachteil bei der Verwendung von Natriumsulfinate ist deren limitierte kommerzielle Erhältlichkeit.<sup>[138]</sup> Eine Möglichkeit dieses Problem zu umgehen ist der



## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von zwei stereogenen Einheiten

Einsatz der entsprechenden Lithiumsulfinate (siehe Schema 3-16). Diese können einfach aus Organolithiumverbindungen **51** & **160** und Schwefeldioxid hergestellt werden.<sup>[139]</sup> Durch den Einsatz von Lithiumsulfinen ist auch die Erweiterung der Substratbreite möglich. Es zeigte sich, dass die Verbindungen **161**, **162** & **164** geeignete Substrate für die Oxysulfonylierung darstellen, wodurch die Arylsulfone **172a** und **173a** sowie das Alkylsulfon **173k** erhalten werden konnte. Dabei konnte eine Ausbeute von 58-68% bei einem Diastereomerenverhältnis von 4:1, bzw. 2:1 im Falle von **173k**, erzielt werden.



Schema 3-16 Herstellung von Lithiumsulfinen und deren Einsatz in der Oxysulfonylierung.<sup>[137]</sup>

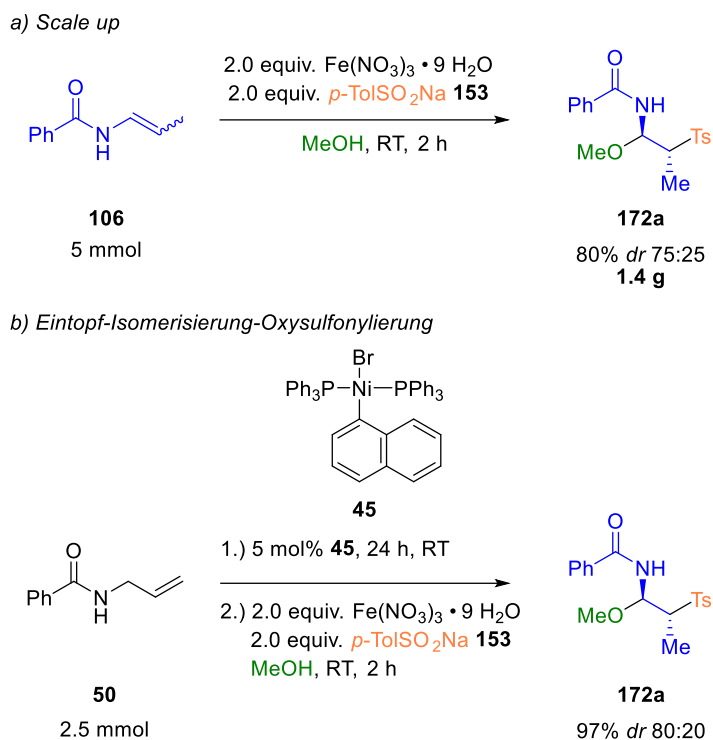
#### 3.2.1.4 Folgetransformationen und mechanistische Betrachtungen

*N,O*-Acetale werden oft als Vorläufermoleküle zur Bildung von *N*-Acyliminen **74** eingesetzt (siehe Schema 1-2 & Schema 1-22). Daher versprechen auch die gebildeten sulfonierten *N,O*-Acetale **172** eine interessante Folgechemie. Um diese Reaktivität am Modellsubstrat **172a** untersuchen zu können, sollten zuerst größere Mengen dieser Verbindung hergestellt werden (siehe Schema 3-17). Hierfür konnte das gewünschte Sulfon **172a** auch noch bei einer Größenordnung von fünf mmol in 80% Ausbeute (1.4 g) dargestellt werden.

Einen direkten Zugang zu den Sulfonen **172** verspricht ein sequentielles Tandem-Isomerisierungs-Oxysulfonylierungsprotokoll ausgehend von *N*-Allylamid **50**. Nach der Nickel-katalysierten Isomerisierung des *N*-Allylamids **50** wurde zur Reaktionsmischung das Sulfinat **153** und  $\text{Fe(NO}_3)_3 \cdot 9 \text{ H}_2\text{O}$  zugegeben. Über diese Variante konnte das *N,O*-Acetal **172a** in einer Gesamtausbeute von 54% über zwei Stufen dargestellt werden. Insgesamt musste das Enamid **106** dabei nicht mehr isoliert werden, wodurch ein Aufreinigungsschritt über Säulenchromatographie eingespart werden kann.

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von zwei stereogenen Einheiten



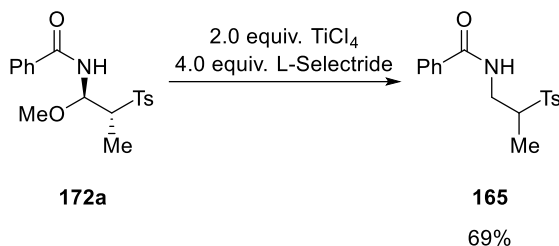
Schema 3-17 Synthese von Verbindung **172a** a) im Gramm-Maßstab und b) über ein Eintopf-Isomerisierungs-Oxysulfonylierungs Protokoll.

Mit ausreichenden Mengen an Verbindung **172a** wurde die Reaktivität des labilen *N,O*-Acetals eingehender untersucht. So konnte durch eine Reduktion mit Lithium-tri-*sec*-butylborhydrid in Gegenwart von  $\text{TiCl}_4$  das Amid **165** in 69% Ausbeute dargestellt werden (siehe Schema 3-18-a). Zudem lässt sich bei 80°C eine thermische Eliminierung von Methanol zu den entsprechenden  $\beta$ -Amidovinylsulfonen beobachten. Dadurch wird eine 1.1:1 Mischung des (E) und (Z)-Sulfons **154a** in 83% erhalten (siehe Schema 3-18-b).

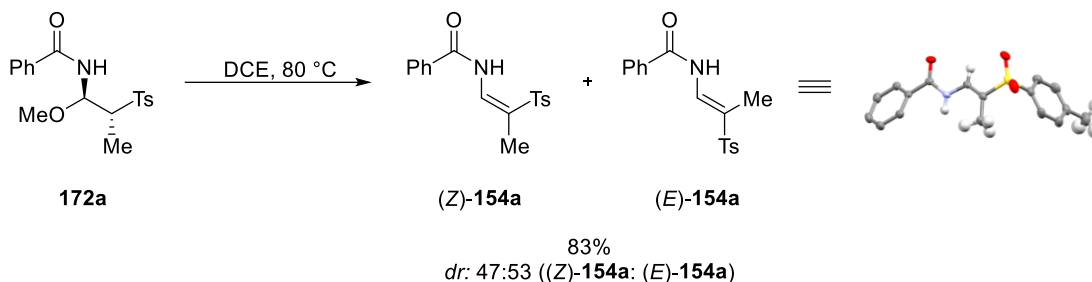
## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von zwei stereogenen Einheiten

a) Reduktion

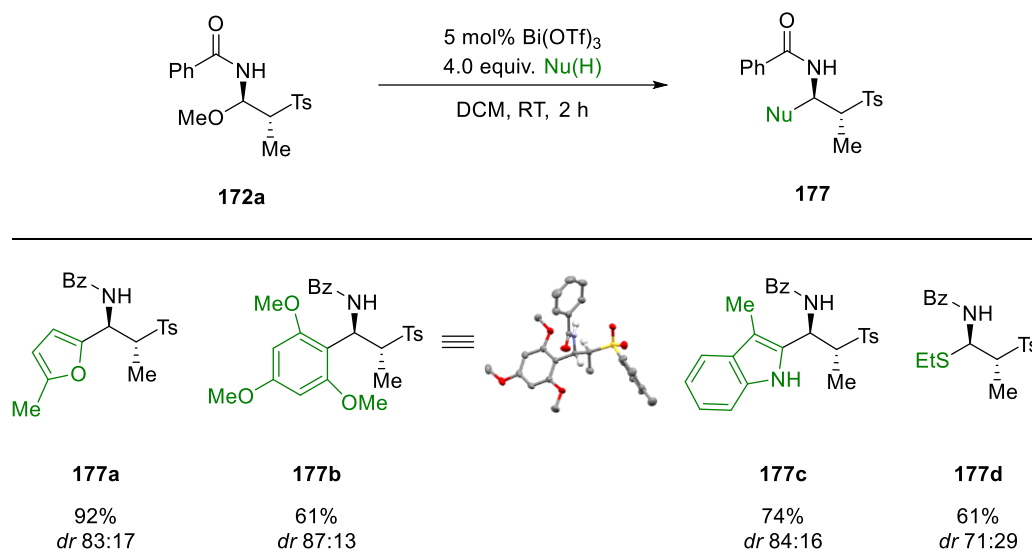


b) Thermische Eliminierung



Schema 3-18 Reduktion und thermische Eliminierung des *N,O*-Acetal **172a**. Struktur von (*E*)-**154a** im Kristall. Ellipsoide mit 50% Wahrscheinlichkeit; aromatische Wasserstoffatome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen.<sup>[137]</sup>

Zudem lässt sich unter Lewis-Säurekatalyse auch das *N*-Acylimin reaktivieren und mit geeigneten Nukleophilen abfangen. Dazu wurde das *N,O*-Acetal **172a** in der Gegenwart von 5 mol% Bi(OTf)<sub>3</sub> mit verschiedenen elektronenreichen (Hetero)Aromaten umgesetzt (siehe Schema Schema 3-19).<sup>[[140a,140b,66,140c]</sup> Bereits nach zwei Stunden konnten so die Amide **177a – d** in 61-92 % dargestellt werden. Interessanterweise wird auch in diesen Fällen das *anti*-Diastereomer als Hauptprodukt gebildet.



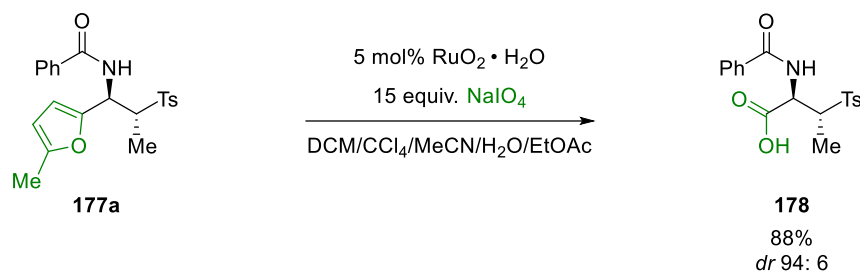
Schema 3-19 Reaktivität des *N*-Acyliminvorläufers **172a** mit Bi(OTf)<sub>3</sub>. Struktur von **177b** im Kristall. Ellipsoide mit 50% Wahrscheinlichkeit; aromatische Wasserstoffatome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen.<sup>[137]</sup>

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von zwei stereogenen Einheiten

Dies konnte eindeutig aus der Struktur von **177b** im Einkristall bestimmt werden. Analog lässt sich auch das *N,S*-Acetal **177d** in 73% über die Addition von Ethanthiol darstellen.

Die in der Amidoalkylierung erhaltenen Produkte **177** stellen nun ihrerseits interessante Ausgangsmaterialien für die Synthese biologisch aktiver Substanzen dar. Besonders interessant ist dabei die Darstellung von  $\alpha$ -Aminosäurederivaten über die oxidative Spaltung des Furan **177a**. So kann die Carbonsäure **178** in 88% unter Retention der Stereochemie erhalten werden (siehe Schema 3-20).



Schema 3-20 Oxidative Spaltung des Methylfurans **177** zur Darstellung von Aminosäurederivaten.

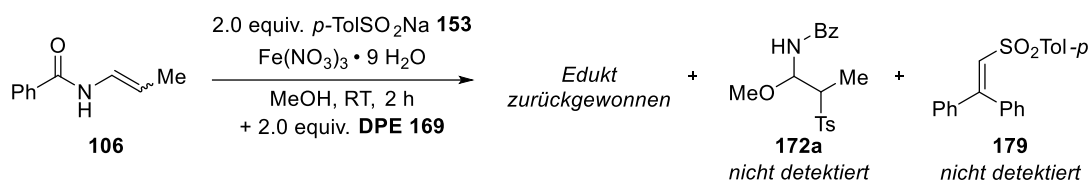
Um einen tieferen Einblick in den Reaktionsmechanismus zu erhalten wurde eine Reihe von Kontrollexperimenten durchgeführt. Dafür wurden der Reaktionsmischung zuerst verschiedene Radikalfänger zugesetzt (siehe Schema 3-21-a). Dabei war im Falle von DPE **169** oder TEMPO **166** eine stark verminderte Ausbeute bzw. ein kompletter Einbruch der Reaktion zu beobachten. Dies weist zumindest teilweise auf eine Beteiligung von Radikalen im Reaktionsmechanismus hin. Allerdings konnte, anders als in der Manganvermittelten Reaktion, kein direktes Abfangprodukt, wie z.B. **179**, beobachtet werden.

Weiterhin wurde in der Reaktion zwischen Natriumsulfinat **153** mit  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$  in Methanol unter Abwesenheit des Enamids **106** der Sulfonsäureester **180** in 62% gebildet. Dies kann durch die Reaktion einer elektrophilen Sulfonylspezies mit dem nukleophilen Lösungsmittel erklärt werden.<sup>[141]</sup> Prinzipiell ist auch die initiale Bildung eines  $\beta$ -Amidovinylsulfons **154a** denkbar, das in einem zweiten, säure-katalysierten Schritt Methanol addiert. Daher wurde das Vinylsulfon **154a** in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$  mit Methanol versetzt, wobei die Bildung des *N,O*-Acetals **172a** nicht beobachtet werden konnte.

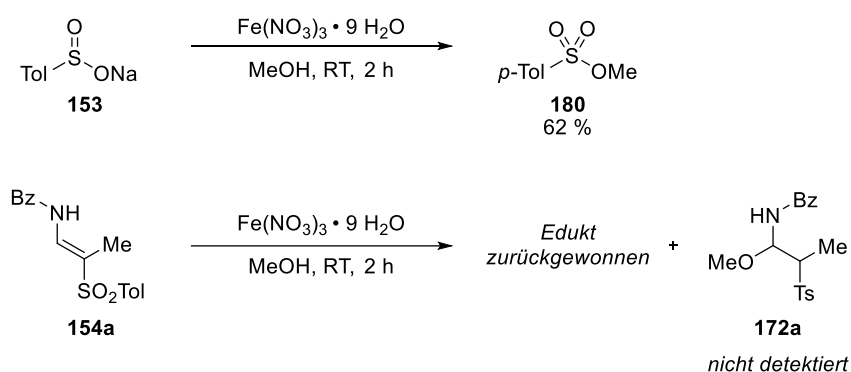
## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von zwei stereogenen Einheiten

#### a) Radikalfänger



#### b) weitere Schlüsselexperimente



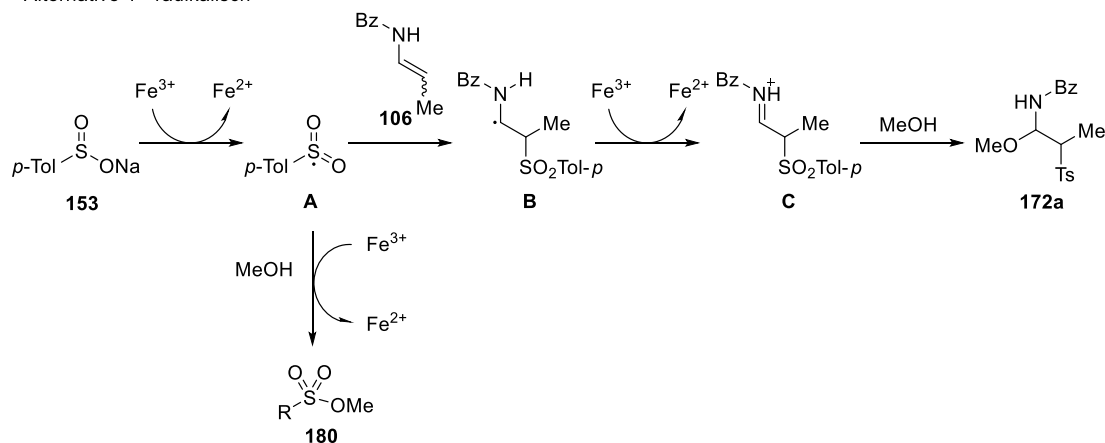
Schema 3-21 Mechanistische Experimente.

Basierend auf diesen Ergebnissen und den vorherigen Studien zur radikalischen C-H Sulfonylierung von Enamiden sind zwei unterschiedliche Reaktionswege denkbar (siehe Schema 3-22). Analog zu vorher untersuchten C(sp<sup>2</sup>)-H-sulfonylierung von Enamiden findet eine SET-Oxidation des Sulfinat **153** zum Sulfonylradikal **A** statt. Eine direkte Addition an das Enamid **106** liefert das Intermediat **B**, welches nach einer zweiten Oxidation mit Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9 H<sub>2</sub>O das N-Acyliminiumion **C** generiert. Dieses kann im nächsten Schritt durch Methanol zum N,O-Acetal **172a** abgefangen werden. In Abwesenheit des Enamids **106** kann das Sulfonylradikal **A** mit Methanol zum Sulfonsäureester **180** reagieren. Zusätzlich sollte ein ionischer Reaktionsmechanismus in Betracht gezogen werden, bei dem durch eine zweifache Oxidation des Sulfinat **153** die kationische Sulfonylspezies **D** gebildet wird. Nach Addition in der β-Position des Enamids **106** kann erneut das N-Acyliminiumion **C** gebildet werden, welches erneut durch Addition von Methanol zum N,O-Acetal **172a** reagiert. Somit kann das Fehlen jeglicher Abfangprodukte eines eher langlebigen Sulfonyl-Radikals **A** erklärt werden (siehe Schema 3-21).

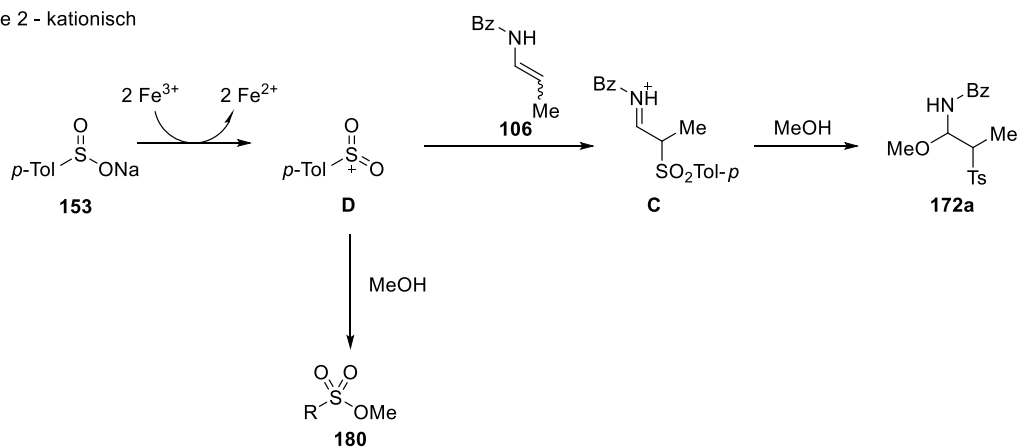
## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von zwei stereogenen Einheiten

Alternative 1 - radikalisch



Alternative 2 - kationisch



Schema 3-22 Postulierter Reaktionsmechanismus über einen radikalischen oder kationischen Reaktionsweg.

#### 3.2.1.5 Zusammenfassung

Insgesamt konnte, auf Grundlage der Mangan-vermittelten C(sp<sup>2</sup>)-H-Sulfonylierung von Enamiden, die erste Oxysulfonylierung von Enamiden und Encarbamaten etabliert werden. Dabei ermöglicht diese modulare 3-Komponentenreaktion die einfache Darstellung von β-Amidosulfonen, die ein interessantes Strukturmotiv im Bereich der Medizinalchemie darstellen. Die Reaktion toleriert eine Vielzahl funktioneller Gruppen wodurch auch tertiäre Enamide oder Alkylsulfinate eingesetzt werden können. Zudem wurde die Reaktivität der *N,O*-Acetale **172** untersucht, die neben der Reduktion zum Amid **142** auch geeignete Substrate für eine Amidoalkylierung darstellen.

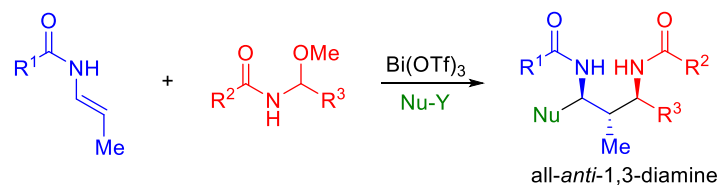
### 3.3 Aufbau von drei stereogenen Einheiten

#### 3.3.1 Diastereoselektive Synthese von 1,3-Diaminen mit 3 fortlaufenden Stereozentren

Dieser Teil der vorliegenden Arbeit wurde bereits veröffentlicht unter dem Titel  
**Bi(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed Diastereoselective One-Pot Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereogenic Centers**

J. Halli, P. Kramer, J. Grimmer, M. Bolte, G. Manolikakes *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12007–12022.

Die Publikation ist in Anhang C beigefügt. Das folgende Kapitel gibt die Veröffentlichung im Kontext der Dissertation zusammengefasst wieder.



Die Konzeption und Planung dieser Arbeit erfolgte zusammen mit Frau Dr. J. Halli und Herrn Prof. Dr. G. Manolikakes. Die experimentellen Daten wurden in Zusammenarbeit mit Frau. Dr. J. Halli (Teile der Reaktionsoptimierung, Substratbereich der Nukleophile) und Frau J. Grimmer (Substratbereich N,O-Acetale) durchgeführt. Hier führte ich die Untersuchung des Substratbereiches der Enamide sowie abschließende Ergebnisse im Rahmen der Begutachtungsprozesse der Publikation durch. Die Messung und Auswertung der Kristallstrukturen wurde von Dr. M. Bolte durchgeführt. Das Manuskript wurde zusammen mit Prof. Dr. G. Manolikakes erstellt.

#### Einleitung - 1,3-Diamine

Das Strukturmotiv der 1,3-Diamine ist ein wichtiger Baustein in verschiedenen biologisch aktiven Verbindungen. So weisen Naturstoffe wie das Phytotoxin Ascaulitoxin<sup>[142]</sup> **183**, die Bromopyrrolalkaloidklasse der Manzacidine<sup>[143]</sup> **181-2**, das Batzelladine D<sup>[144]</sup> **184** oder die HIV-Inhibitoren<sup>[145]</sup> Nelfinavir **185**, Saquinavir **186** oder Amprenavir **187** ein zentrales 1,3-Diamingerüst auf (siehe Abbildung 3-2). Weiterhin werden 1,3-Diamine auch als chirale Liganden eingesetzt.<sup>[146]</sup> Bei der Analyse dieser Substanzklassen fällt auf, dass es sich generell um Verbindungen mit mehreren fortlaufenden Stereozentren handelt. Wird eine

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von drei stereogenen Einheiten

Anwendung als Arzneistoff ins Auge gefasst, ist, auf Grund der teilweise erheblichen Unterschiede in der physiologischen Wirkung einzelner Stereoisomere, eine Synthese und Testung aller möglichen Stereoisomere, notwendig.<sup>[147]</sup> Eine zusätzliche Herausforderung stellen die offenkettigen Verbindungen dar. Auf Grund der Vielzahl an Freiheitsgraden ist hier die Entwicklung stereoselektiver Synthesemethoden besonders anspruchsvoll.<sup>[148]</sup>

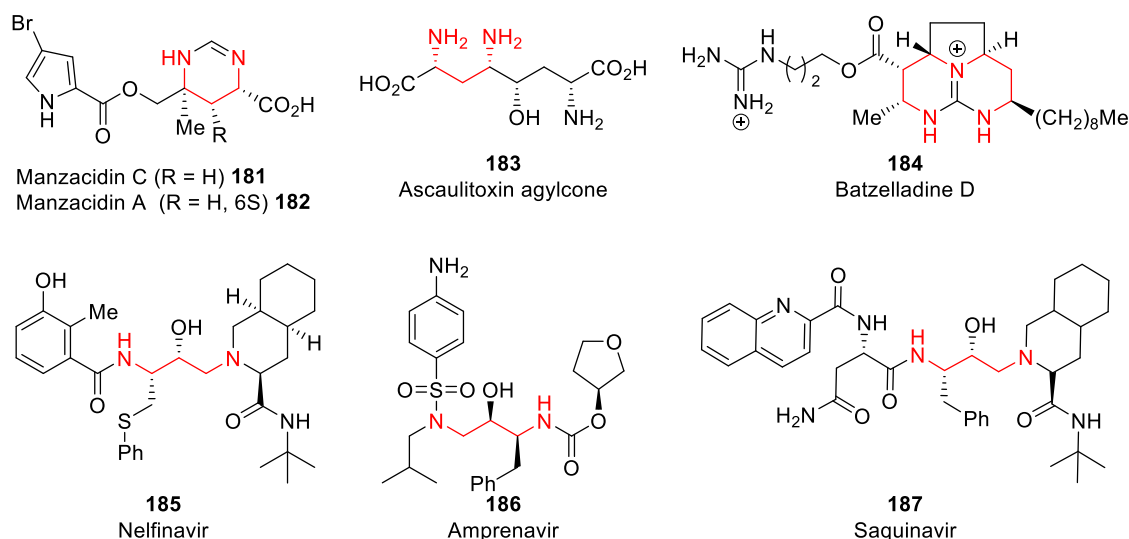
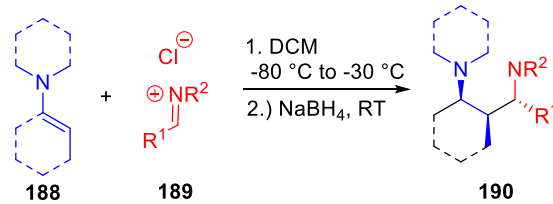


Abbildung 3-2 1,3-Diamineinheit in biologisch aktiven Verbindungen.

Gemessen an ihrer Relevanz wurden bisher nur wenige Synthesemethoden für die Herstellung von 1,3-Diaminen entwickelt.<sup>[149]</sup> Zudem basieren vorhandene Verfahren oft auf mehrstufigen Reaktionen, die keinen allgemeinen Zugang zum 1,3-Diamingerüst ermöglichen. Ein direktes Syntheseverfahren basiert auf der Addition von Enaminen an Iminiumionen (siehe Abbildung 3-3-a). Dabei konnte die Bildung eines weiteren Iminiumsalzes beobachtet werden, dass sowohl zu  $\beta$ -Aminoketonen<sup>[150]</sup> als auch zu 1,3-Diaminen<sup>[151]</sup> **190** reduziert werden kann.

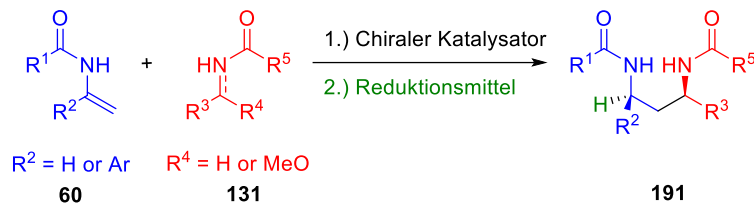


**a) Frühere Arbeiten: Reaktionen mit Enaminen**



*bis zu 3 fortlaufende Stereozentren; hauptsächlich zyklisches Gerüst*

**b) Frühere Arbeiten: Reaktionen mit Enamiden**



*enantioselektiver Aufbau von einem oder zwei Stereozentren*

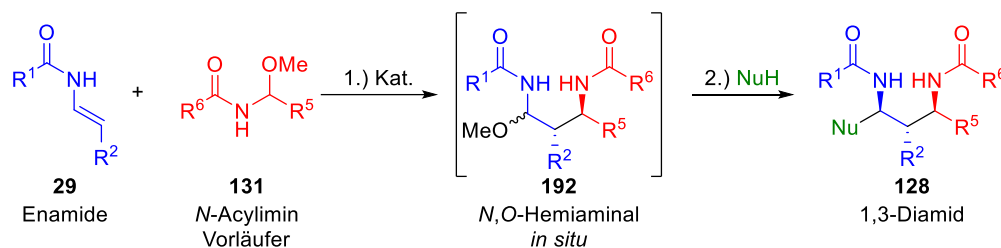
Abbildung 3-3 Diastereoselektive Synthese von 1,3-Diaminen über Aza-Mannich-artige Reaktion.

Obwohl diese Methode eine stereoselektive Synthese von 1,3-Diaminen ermöglicht, ist sie auf die Reaktion cyclischer Enamine mit tertiären Aminen beschränkt.<sup>[152]</sup> Durch die Verwendung von Encarbamaten konnten die Gruppe um Kobayashi diese Limitierungen umgehen.<sup>[153]</sup> Sobald die weniger reaktiven Encarbamate eingesetzt werden sollen, muss die Reaktivität der elektrophilen Imin-Spezies angepasst werden. Dies geschah durch die Verwendung von N-Acyliminderivaten.<sup>[154]</sup> Beide Verfahren, wenngleich enantioselektiv, ermöglichen nur die Darstellung von 1,3-Diaminen **191** mit maximal 2 Stereozentren. Erst die zweistufige Enamid/Acylimin-basierte Route von Halli *et al.*<sup>[46]</sup> machte die komplette Tetrade der Diastereomere einer 1,3-Diamineinheit zugänglich (siehe Schema 1-22).

Bisher konnte jedoch keine stufeneffiziente und einfach durchzuführende Methode etabliert werden. Das Ziel dieses Kapitels war somit die Entwicklung einer einfachen, Enamid-basierten Eintopf-Reaktion zum Aufbau von 1,3-Diaminen mit drei fortlaufenden Stereozentren. Dabei sollte analog zu früheren Arbeiten *in situ* ein N,O-Hemiaminal **192** erzeugt werden, welches in einem zweiten Reaktionsschritt durch ein Nukleophil abgefangen werden sollte.

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von drei stereogenen Einheiten



Schema 3-23 Allgemeines Reaktionsschema einer Eintopf-Reaktion zur Bildung von 1,3-Diaminsynthese mit drei fortlaufenden Stereozentren.

#### 3.3.1.1 Reaktionsoptimierung

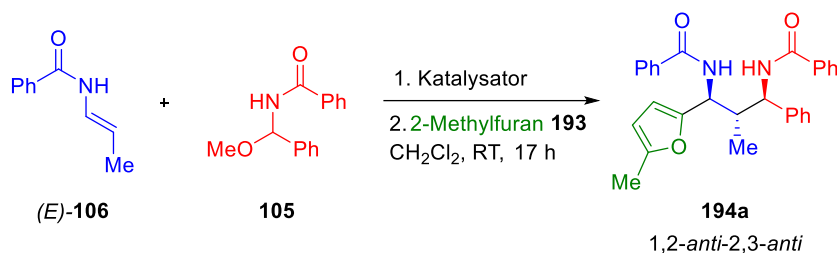
Im ersten Teil des Projektes wurde ein geeigneter Katalysator gesucht, der sowohl die erste als auch die zweite Stufe der Reaktion effizient katalysieren kann. Hierfür wurde die Addition des (*E*)-Enamids **106** an das *N,O*-Acetal **105** und die anschließende Reaktion mit 2-Methylfuran in Gegenwart verschiedener Lewis- und Brønsted-Säuren untersucht. Die besten Ergebnisse wurden mit  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  und  $\text{In}(\text{OTf})_3$  erhalten. Das gewünschte 1,2-*anti* 2,3-*anti*-1,3-Diamin **194a** konnte in beiden Fällen in über 92% Ausbeute als einziges Diastereomer erhalten werden (siehe Tabelle 3-3 Eintrag 1 & 4). In weiteren Experimenten zeigte sich, dass auch bei einer geringeren Katalysatorbeladung von 1 mol%  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  noch eine Ausbeute von 80% erhalten werden konnte (siehe Eintrag 3). Andere Metalltriflate, wie  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Mg}(\text{OTf})_2$  oder  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , zeigten keine vergleichbare Reaktivität (siehe Eintrag 7-10). Auch bei der Verwendung von Dibenzyl-phosphat,  $\text{FeCl}_3$  und andere  $\text{Bi}^{3+}$ -Salze konnten das Produkt nur in schlechten Ausbeuten isoliert werden (siehe Eintrag 11-14). Darüber hinaus zeigten auch 5 mol% Trifluormethansulfonsäure, die aus der Hydrolyse der Metalltriflats entstehen kann, eine Ausbeute von 50-70%. Um eine versteckte Protonenkatalyse auszuschließen wurde zur Reaktion 15 mol% des Protonenfängers 2,6-Di-*tert*-butylpyridin zugegeben.<sup>[155]</sup>

In diesem Fall konnte das Produkt nur noch in 17% isoliert werden (siehe Tabelle 3-3 Eintrag 11-16), was auf eine Teilkatalyse durch die *in situ* erzeugte Brønsted-Säure hindeutet. Auf Grund der schlechten Löslichkeit der HOTf in organischen Lösungsmitteln<sup>[156]</sup>, wurde für alle weiteren Reaktionen  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  als luft- und wasserstabiler Katalysator gewählt. Dadurch lässt sich die Reaktion auch im Multigramm-Maßstab mit einer vergleichbaren Ausbeute und Diastereoselektivität durchführen.

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von drei stereogenen Einheiten

Tabelle 3-3 Identifikation eines geeigneten Katalysators für die Eintopf-Reaktion zu 1,3-Diamiden.



Eintrag	Katalysator (mol%)	Ausbeute <sup>[a]</sup> (%)
1	Bi(OTf) <sub>3</sub> (5)	92 (88% <sup>[b]</sup> )
2	Bi(OTf) <sub>3</sub> (2.5)	81
3	Bi(OTf) <sub>3</sub> (1)	80
4	In(OTf) <sub>3</sub> (5)	97
5	In(OTf) <sub>3</sub> (2.5)	78
6	In(OTf) <sub>3</sub> (1)	55
7	Yb(OTf) <sub>3</sub> (2.5)	26
8	Zn(OTf) <sub>2</sub> (2.5)	31
9	Mg(OTf) <sub>2</sub> (2.5)	<5
10	Cu(OTf) <sub>2</sub> (2.5)	58
11	(PhO) <sub>2</sub> P(O)OH (2.5)	7
12	FeCl <sub>3</sub> (2.5)	18
13	BiCl <sub>3</sub> (2.5)	17
14	BiBr <sub>3</sub> (2.5)	< 5
15	HOTf (5)	50-70
16	Bi(OTf) <sub>3</sub> (5) and 2,6-Di- <i>tert</i> -butylpyridin (15)	17

Reaktionsbedingungen: Erster Reaktionsschritt 4 h bei RT, zweiter Reaktionsschritt 4.0 equiv. 2-Methylfuran 16 h bei RT. Soweit nicht anders vermerkt wurde das Diamin **194a** diastereomerenrein (*dr* >98:2) erhalten. [a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; [b] 2 g Maßstab.

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von drei stereogenen Einheiten

#### 3.3.1.2 Substratbreite und Limitierungen

Zu Beginn der Untersuchung der Reaktionsbreite wurde zuerst der Einfluss der Geometrie des Enamides **106** untersucht. Dabei konnte bei der Umsetzung des (*Z*)-Enamids **106** keine vergleichbare Diastereoselektivität erhalten werden (siehe Abbildung 3-4).

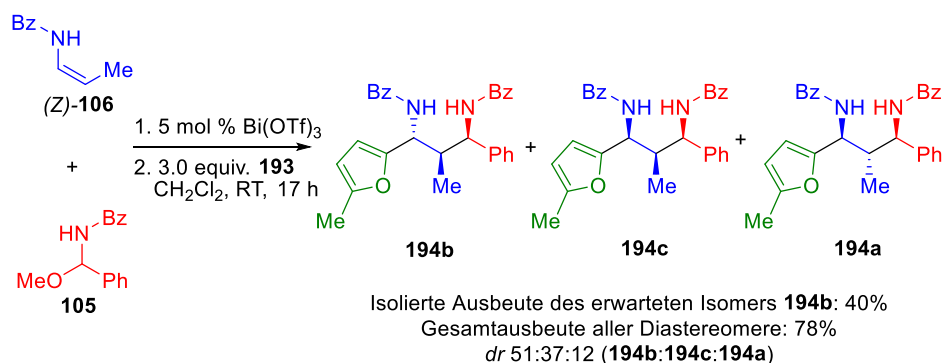


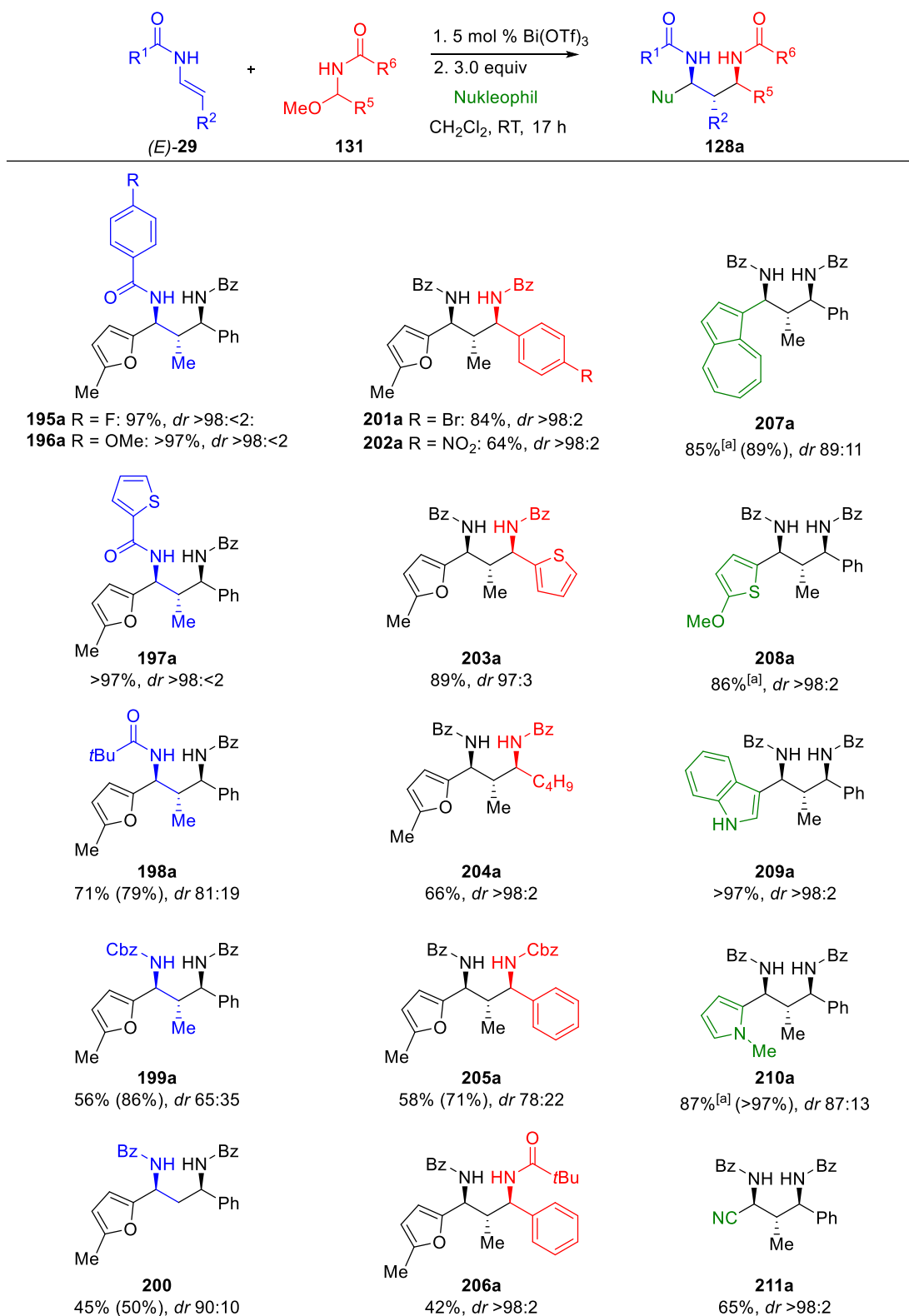
Abbildung 3-4 Reaktion des (*Z*)-Enamids **106** zum 1,3-Diamin. Das Diastereomerenverhältnis (*dr*) wurde über <sup>1</sup>H-NMR aus der Reaktionsmischung nach wässriger Aufarbeitung bestimmt.

Dabei wird die Bildung von insgesamt 3 Diastereomeren beobachtet, wobei das 1,2-*syn*-2,3-*anti*-1,3-Diamin **194b** als Hauptdiastereomer gebildet wird. Daneben konnten erhebliche Mengen des all-*syn* Diastereomers **194c** sowie des 1,2-*anti*-2,3-*anti*-Diamins **194a** isoliert werden. Eine Erklärung für die verminderte Selektivität ist die Diskrepanz zwischen Substrat- (1,3-*syn*-Induktion) und Reagenz-Kontrolle (2,3-*anti* Induktion). Diese Effekte führen zum Auftreten eines „mismatch pairs“ und letztlich zu einer schlechten Selektivität. Für die weitere Untersuchung des Substratbereiches wurden daher nur (*E*)-konfigurierte Enamide und Encarbamate eingesetzt.

Hier zeigte sich, dass neben elektronenreichen und elektronenarmen Benzamid-Derivaten auch heteroaromatische Enamide eingesetzt werden können (siehe Schema 3-24). Reaktionen mit Alkyl-substituierten Enamiden führten ebenfalls in sehr guten Ausbeuten zu den 1,2-*anti*-2,3-*anti*-Diaminen, wobei hier eine geringere Diastereoselektivität (*dr* = 81:19) beobachtet wurde. Wurden stattdessen Encarbamate **39** eingesetzt, ist nahezu keine Selektivität (*dr* = 65:35) mehr vorhanden. Durch die Reaktion von *N*-Vinylbenzamid konnte, analog zu vorherigen Arbeiten<sup>[46]</sup>, das Vorliegen einer substratkontrollierten 1,3-*syn*-Induktion gezeigt werden.

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von drei stereogenen Einheiten



Schema 3-24 Substratbereich der Eintopf-Synthese von 1,3-Diaminen. Isolierte Ausbeute für diastereomerenreine Verbindungen (*dr* >98:2) nach Säulenchromatographie. Werte in Klammern geben die kombinierte Ausbeute aller Diastereomere an. Das Diastereomerenverhältnis (*dr*) wurde aus dem <sup>1</sup>H NMR der Reaktionsmischung nach wässriger Aufarbeitung bestimmt [a] Temperatur im zweiten Schritt -50°C auf RT über 17 h mit 1 mol% Bi(OTf)<sub>3</sub>.

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von drei stereogenen Einheiten

Im nächsten Schritt wurde die *N,O*-Acetalkomponente **131** variiert.<sup>[157]</sup> Insgesamt konnten mit unterschiedlichen  $\alpha$ -Aryl- und Heteroaryl-Substituenten sehr gute Ausbeuten und Diastereoselektivitäten erzielt werden. Auch  $\alpha$ -Alkylsubstituierte *N,O*-Acetale, die vermehrt zur Tautomerisierung zum entsprechenden Enamid neigen, sind geeignete Substrate in der Eintopf-Reaktion. Um die entwickelte Reaktion auch für Folgetransformation attraktiv zu machen, sollten *N,O*-Acetale mit verschiedenen Amin-Schutzgruppen eingesetzt werden. Hier konnte unter anderen das Pivaloyl-geschützte 1,3-Diamine **206a** mit einer exzellenten Selektivität mit einer Ausbeute von 42 % erhalten werden. Vermutlich ist das entstehende Imin sterisch zu stark abgeschirmt um eine effiziente Transformation zu ermöglichen. Im Gegensatz dazu konnte bei der Synthese des Cbz-geschützten 1,3-Diamins **205a** eine geringere Selektivität ( $dr = 78:22$ ) bei guter Ausbeute beobachtet werden.

Abschließend wurde die Reaktion auf den Einsatz unterschiedlicher Nucleophile untersucht.<sup>[158]</sup> Dabei konnte mit verschiedenen, elektronenreichen (Hetero)-Aromaten die gewünschten 1,3-Diamine **207a-211a** in guten bis sehr guten Ausbeuten und hohen Diastereoselektivitäten erhalten werden. So konnte das 2-Methoxythiophen-substituierte 1,3-Diamin **208a** in 86% Ausbeute als einziges Diastereomer isoliert werden. Um Nebenreaktionen zu vermeiden musste für die Darstellung elektronreicher 1,3-Diamine, wie dem Azulene **207a** und dem *N*-Methylpyrrol **210a**, sowohl die Katalysatorbeladung auf 1 mol%, als auch die Reaktionstemperatur (-50 °C auf RT) gesenkt werden. Für Folgetransformationen ist weiterhin das Diamin **211a** von Interesse, welches durch den Einsatz von TMS-CN als Nucleophil dargestellt werden konnte.

#### 3.3.1.3 Zusammenfassung

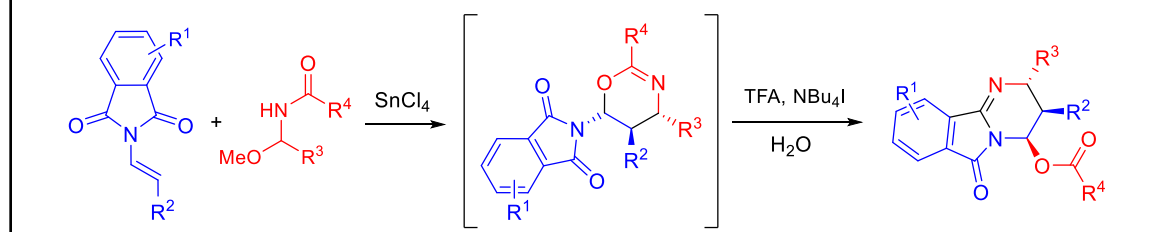
Basierend auf Vorarbeiten in unserer Arbeitsgruppe konnten wir eine hoch modulare Eintopf-Reaktion für die diastereoselektive Synthese von 1,3-Diaminen entwickeln. Sie basiert auf der Addition eines Enamides an ein *N*-Acylimin mit anschließendem Abfangen eines neugeformten Imins durch ein Nucleophil. Für beide Stufen fungiert Bi(OTf)<sub>3</sub> als luft- und wasserstabiler Katalysator. Durch eine Kombination aus Substrat- und Reagenzkontrolle wurden in dieser Reaktion selektiv die 1,2-*anti*-2,3-*anti*-konfigurierten 1,3-Diamine **194** mit drei fortlaufenden Stereozentren erhalten.

### 3.3.2 Stereoselektive Synthese von Dihydropyrimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-onen

Dieser Teil der vorliegenden Arbeit wurde bereits veröffentlicht unter dem Titel  
**Stereoselective One-Pot Synthesis of Dihydropyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-ones**

P. Kramer, J. Schönfeld, M. Bolte, G. Manolikakes *Org. Lett.* **2018**, *20*, 178–181.

Die Publikation ist in Anhang D beigefügt. Das folgende Kapitel gibt die Veröffentlichung im Kontext der Dissertation zusammengefasst wieder.



Die Konzeption dieser Arbeit erfolgte mit meinem Doktorvater Prof. Dr. G. Manolikakes. Die Planung und Durchführung der Experimente erfolgten mehrheitlich in Eigenarbeit. Dabei wurde ich von Frau J. Schönfeld im Rahmen ihrer Bachelorarbeit unterstützt. Die Messung und Auswertung der Kristallstrukturen wurde von Dr. M. Bolte durchgeführt. Das Manuskript wurde zusammen mit Prof. Dr. G. Manolikakes erstellt.

#### 3.3.2.1 Einleitung

Stickstoffhaltige Heterocyclen gehören zu den häufigsten Strukturmotiven in der organischen Chemie und bilden die Basis für unzählige Natur- und Wirkstoffe.<sup>[159]</sup> Trotz vielfältiger Errungenschaften im Bereich der Heterocyclenchemie, besteht noch immer Bedarf an der Entwicklung und Verbesserung neuer Syntheseverfahren.<sup>[160]</sup> Dadurch können Syntheseverfahren z.B. kürzer und damit gleichzeitig ressourcenschonender gestaltet werden.<sup>[161]</sup> Auch bieten ungewöhnliche und neuartige Heterocyclen neue Möglichkeiten für die Wirkstoffentwicklung.<sup>[162]</sup>

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von drei stereogenen Einheiten

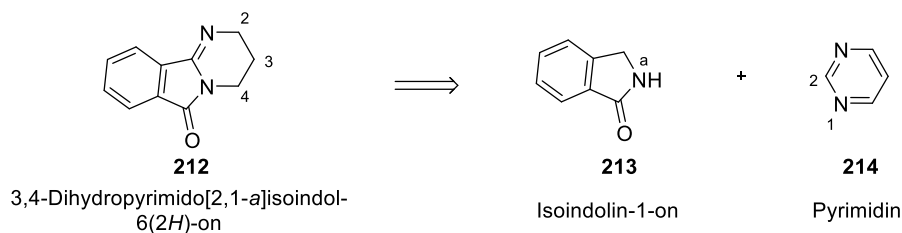
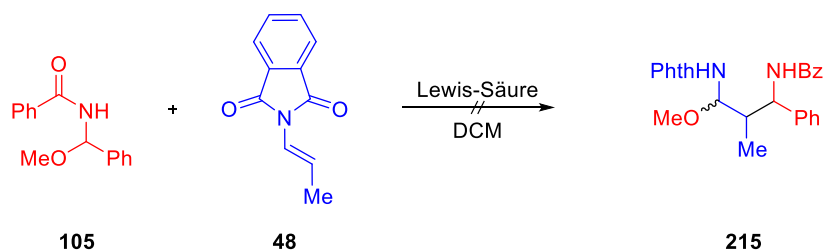


Abbildung 3-5 Struktur und schematische Benennung der Dihydropyrimido[2,1-a]-isoindole **212**.

Zu diesen Verbindungen gehört auch die Substanzklasse der Dihydropyrimido[2,1-a]-isoindole **212** (siehe Abbildung 3-5). Diese Derivate lassen sich formal von den Pyrimidinen **214**<sup>[163]</sup> und den Isoindolen **213**<sup>[164]</sup> ableiten. Beide Heterocyclenklassen lassen sich in einer Vielzahl von biologisch aktiven Verbindungen wiederfinden. Im Gegensatz dazu sind die entsprechenden Dihydropyrimido[2,1-a]-isoindole **212** bisher, sowohl in Bezug auf deren Herstellung<sup>[165]</sup> als auch auf eine mögliche Bioaktivität hin, kaum untersucht. Damit ist ein allgemeiner Zugang zu diesem ungewöhnlich Tricyclus **212** aus Sicht der Heterocyclen- und Medizinalchemie hoch interessant.

#### 3.3.2.2 Reaktionsoptimierung

Die Entwicklung der in diesem Abschnitt gezeigten Reaktion startete während den Arbeiten zu einer stereodivergenten Synthese von 1,3-Diaminen. Für die Entwicklung einer orthogonalen Schutzgruppenstrategie wurde der Einfluss der Amin-Schutzgruppen auf die Diastereoselektivität der Reaktion überprüft. In diesem Rahmen wurde auch die Verwendung des Phthaloylenimids **48** für die Einführung der Phthaloyl-Schutzgruppe (Phth) am C3-Atom getestet.



Schema 3-25 Erwartete Addition des Phth-Enimids **48** an den N-Acyliminvorläufer **105**.

Dabei konnte allerdings kein analoges Additionsprodukt **215** erhalten werden. In Gegenwart von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  wurde stattdessen die Bildung der 5,6-Dihydro-4H-1,3-oxazine **216a** & **216b** und des Dihydropyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-ons **217** in einem Verhältnis von 1:1:2 (**216a**: **216b**: **217**) mit einer Gesamtausbeute von 50 % beobachtet (siehe Tabelle 3-4 Eintrag 1). Die Entstehung der beiden Oxazine lässt sich über eine [4+2] Cycloaddition des Enamides an ein *in situ* gebildetes N-Acylimin erklären, wobei die Umsetzung zum Tricyclus **217** völlig unerwartet war. Daher sollte die Reaktion hinsichtlich



## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von drei stereogenen Einheiten

der Bildung von **217** weiter optimiert werden. In einem ersten Schritt wurden für die eindeutige Bestimmung der Struktur und der relativen Stereochemie die Verbindungen **216a** & **217** kristallisiert und deren Kristallstruktur ermittelt (siehe Abbildung 3-6).

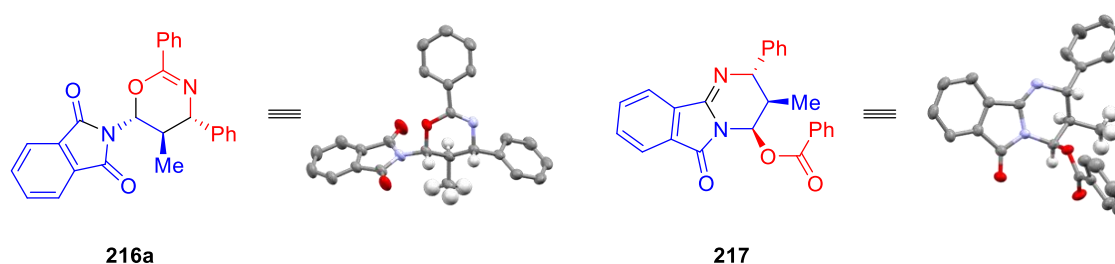


Abbildung 3-6 Strukturen von **216a** & **217** im Kristall. Ellipsoide mit 50% Wahrscheinlichkeit; aromatische Wasserstoffatome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen.

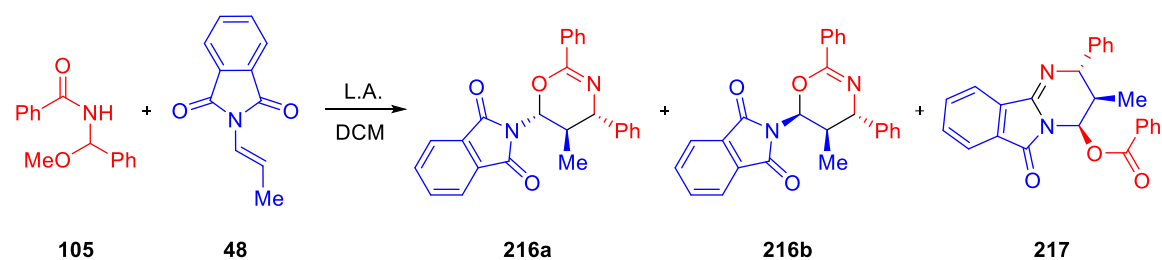
Außerdem konnte die relative Konfiguration des Oxazins **216b** über ein NOESY-Spektrum in Kombination mit dem Vergleich von  $^3J$ -Kopplungskonstanten bestimmt werden.<sup>[166]</sup>

Interessanterweise wurde bei der Verwendung der Lewis-Säure  $\text{SnCl}_4$ , gefolgt von einer kontrollierten basischen Aufarbeitung bei tiefen Temperaturen, keine Bildung von **217** mehr beobachtet (siehe Eintrag 2). Dabei entstanden ausschließlich die beiden Oxazine **216a** & **216b** mit einem *dr* von 85:15 (**216a** : **216b**) und einer Ausbeute von 88%. Fand die wässrige Aufarbeitung hingegen bei Raumtemperatur und sauren Bedingungen statt (siehe Eintrag 3), wurde erneut die Bildung des Tricyclus **217** beobachtet. Daher wurde vermutet, dass eine Brønsted-Säure eine wesentliche Rolle für die Folgereaktion zum Heterocyclus **217** spielt. Um dies zu prüfen wurde nach vollständigem Umsatz des Enimids **48** wässrige Trifluoressigsäure (TFA) zugegeben (siehe Eintrag 4). Dadurch konnte bei einer Gesamtausbeute von 71% die Reaktion zur Bildung des Dihydropyrimido[2,1-*a*]isoindole-6(2H)-ons **217** hin verschoben werden. Die Zugabe von 1.0 equiv. Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) führte letztendlich zu einer erhöhten Ausbeute, wobei nur noch das gewünschte **217** gebildet wurde. Dabei dient das TBAI vermutlich als Phasentransferkatalysator zwischen der wässrigen und organischen Phase. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Wasser für die Bildung von **217** notwendig ist (Eintrag 6). So werden bei der Zugabe wasserfreier TFA erneut nur die beiden Oxazine **216a** & **216b** erhalten. Auch ist die Verwendung von Lewis-Säure notwendig, da bei direkter Zugabe der TFA die Zersetzung der Edukte beobachtet wurde. Auch die Verwendung von je 2.0 equiv. der Lewis-Säure und 1.0 equiv. der Additive war nötig um eine effiziente und stereoselektive Umsetzung zu erreichen (Eintrag 8 – 10).

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von drei stereogenen Einheiten

Tabelle 3-4 Entwicklung und Optimierung der Bildung des Dihydropyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-ons **217**.



Eintrag	Lewis-Säure	Additiv (equiv.)	Ausbeute <sup>[a]</sup> (%)	Selektivität ( <b>216a</b> : <b>216b</b> : <b>217</b> )
1	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	-	50	24: 28: 48
2	SnCl <sub>4</sub>	-	88	85: 15: 0
3	SnCl <sub>4</sub>	H <sub>2</sub> O	80	40: 16: 44
4	SnCl <sub>4</sub>	TFA <sub>(aq)</sub>	71	7: 16: 77
5	SnCl <sub>4</sub>	TFA <sub>(aq)</sub> + <i>n</i> Bu <sub>4</sub> NI	89	0: <5: >95
6	SnCl <sub>4</sub>	TFA + <i>n</i> Bu <sub>4</sub> NI <sup>[b]</sup>	92	87: 13: 0
7	-	TFA <sub>(aq)</sub> + <i>n</i> Bu <sub>4</sub> NI	Zersetzung	-
8	SnCl <sub>4</sub> <sup>[d]</sup>	-	Keine Reaktion	-
9	SnCl <sub>4</sub>	TFA <sub>(aq)</sub> <sup>[d]</sup> + <i>n</i> Bu <sub>4</sub> NI	64	33: 0: 67
10	SnCl <sub>4</sub>	TFA <sub>(aq)</sub> + <i>n</i> Bu <sub>4</sub> NI <sup>[d]</sup>	0: 6: 94	

Reaktionsbedingungen: Enimid **48** (1.0 equiv.); *N*-Acyliminvorläufer **105** (1.1 equiv.), Lewis-Säure (2.0 equiv.), -30 °C bis 0 °C über 3 h, dann Zugabe des Additivs (1.0 equiv.), 0 °C, 15 h [a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; [b] Unter Ausschluss von Wasser; [c] Ausbeute bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR aus der Reaktionsmischung; [d] 0.25 equiv. des jeweiligen Reagenzes.<sup>[167]</sup>

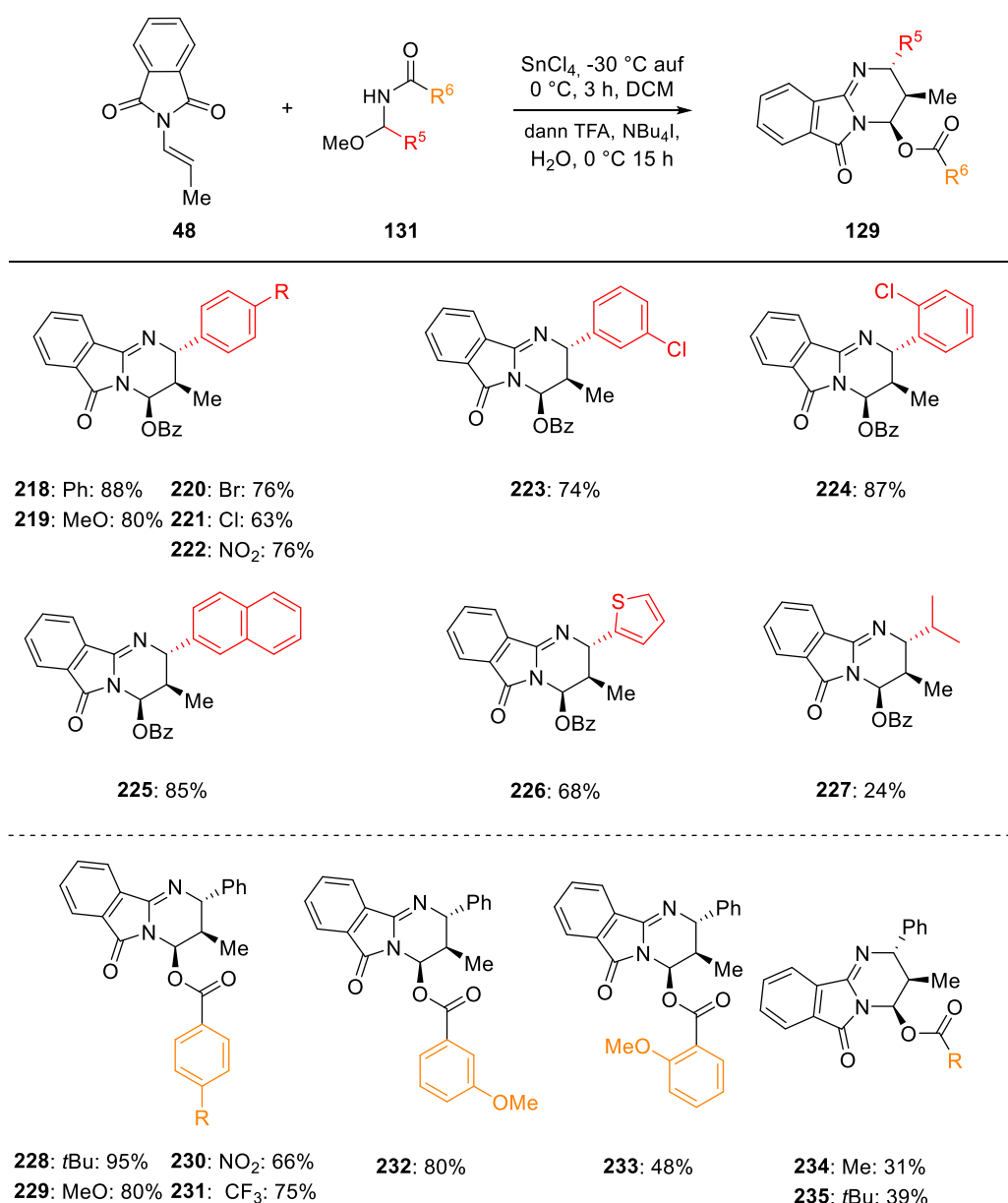
#### 3.3.2.3 Untersuchung des Substratbereichs

Im nächsten Schritt wurde die Substratbreite der Reaktion bezüglich des *N*-Acyliminvorläufers **131** untersucht. Dabei wurden sowohl unterschiedliche Aryl- und Heteroarylsubstituenten in α-C Position des *N,O*-Acetals toleriert. Die erhaltenen Dihydropyrimido[2,1-a]isoindol-6(2*H*)-one **218-226** konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten von 68 – 88% als einziges Diastereomer isoliert werden. Weiterhin waren auch

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von drei stereogenen Einheiten

$\alpha$ -Alkyl-substituierte *N*-Acyliminvorläufer geeignete Substrate für diese Transformation, wobei die Ausbeute auf Grund der vergleichsweise niedrigeren Stabilität des entstehenden Imins sank. In gleicher Weise konnten auch verschiedene Benzamid-abgeleitet *N,O*-Acetale in dieser Reaktion eingesetzt werden (siehe Verbindung **228** – **235**). Dabei variierte die Ausbeute zwischen 48 und 95% bei einem Diastereomerenverhältnis von über >98:<2. Darüber hinaus konnten ausgehend von *N*-Acyliminvorläufer mit Alkylamid-Substituenten die entsprechenden Produkte **234** & **235** gebildet werden, wobei nur moderate Ausbeuten erzielt wurden.



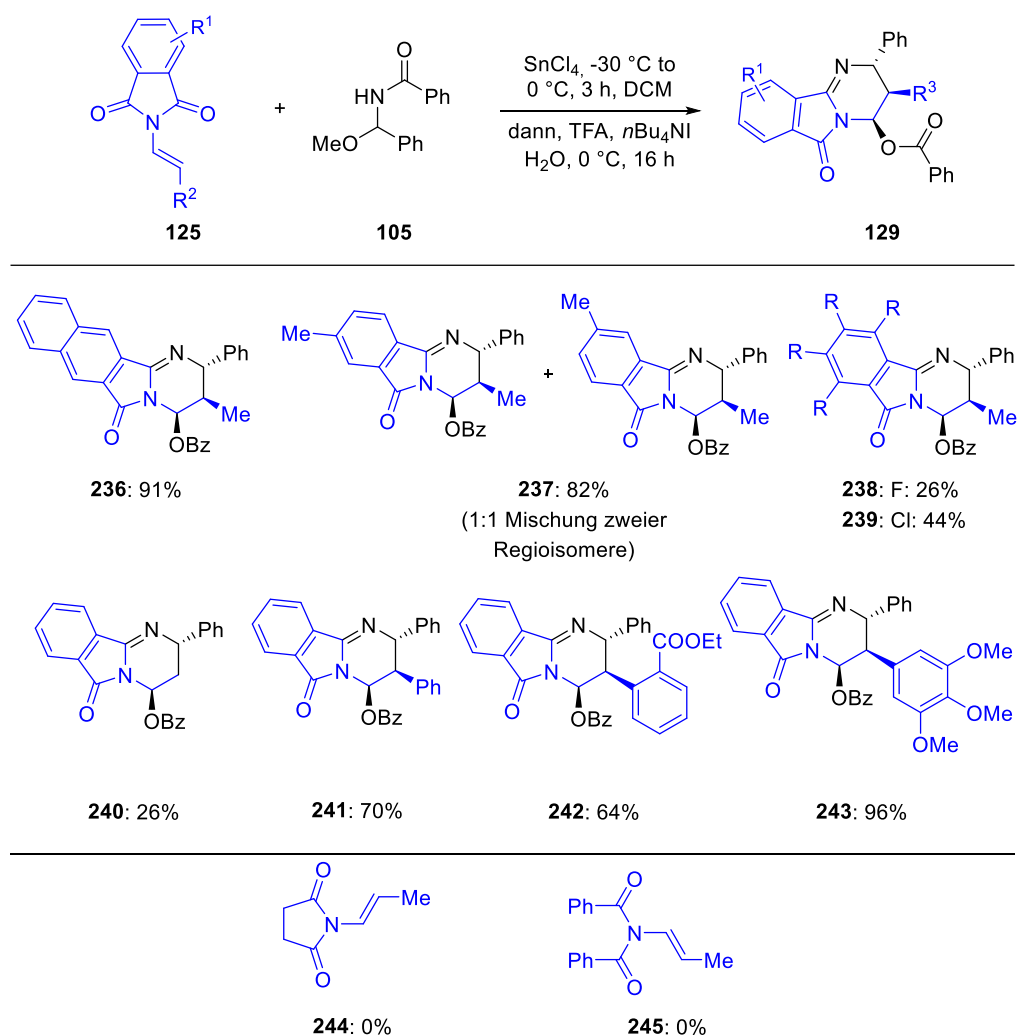
Schema 3-26 Variation des *N*-Acyliminvorläufers **131** zur Bildung der Dihydropyrimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-one **219**.<sup>[167]</sup> Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie, dr >98:2.

Anschließend wurde die Reaktion verschiedener Enimide getestet (siehe Schema 3-27). Hier konnten *N*-Propenylphthalimide mit verschiedenen Substituenten am aromatischen

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von drei stereogenen Einheiten

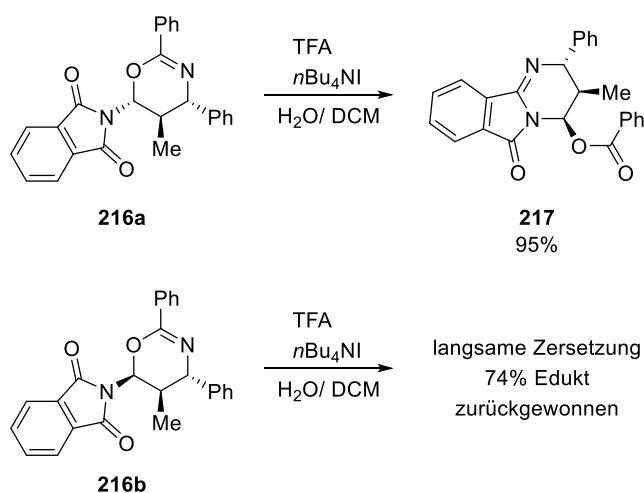
Rückgrat eingesetzt werden. Die Produkte **236** – **239** wurden in einer Ausbeute von 44 – 91% als einziges Diastereomer erhalten. Nur im Falle des elektronenarmen Tetrafluoroenimids **238** wurde eine niedrige Ausbeute von 26% erhalten. Durch die Reaktion verschieden substituierter *N*-Vinylphthalimide konnten die Dihydropyrimido[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-one **240** – **243** erhalten werden. Dabei wurde im Falle des unsubstituierten *N*-Vinylphthalimids erneut eine niedrige Ausbeute von 26% beobachtet. Weiterhin zeigte sich, dass das Succinimid-abgeleitet Enamid **244** sowie das Bisenamid **245** keine geeigneten Substrate für die Eintopf-Reaktion sind. Die Sequenz ist folglich auf den Einsatz von *N*-Vinylphthalimiden limitiert.



Schema 3-27 Substratbereich verschiedener *N*-Vinylphthalimide, sowie des Enimids **244** und Bisenamids **245**.<sup>[167]</sup> Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie, dr >98:2.

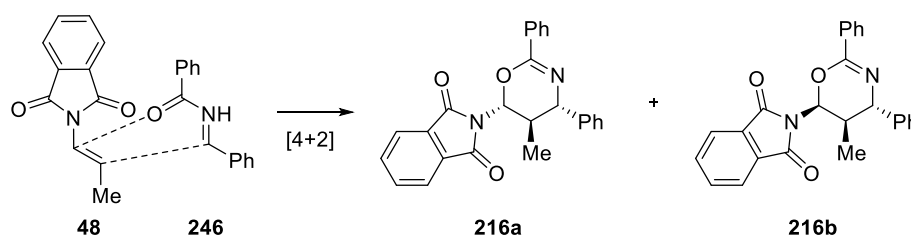
3.3.2.4 *Postulierter Reaktionsmechanismus*

Basierend auf den Ergebnissen der Reaktionsoptimierung wurde die Bildung des Dihydropyrimido[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-ons **217** über eine Brønsted-Säure katalysierte Umlagerung des Oxazins **216** in Betracht gezogen. Daher wurden die beiden Diastereomere isoliert und getrennt mit TFA in Gegenwart von TBAI in einem Zweiphasensystem aus DCM und Wasser umgesetzt (siehe Schema 3-28).



Schema 3-28 Bildung von **217** über eine Brønsted-Säure-katalysierte Umlagerung des Oxazins **216**. Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie, dr >98:2.

Dabei wurde ausgehend von Diastereomer **216a** das Produkt **217** in einer Ausbeute von 95 % erhalten, wohingegen bei der Reaktion des Diastereomers **216b** nur eine langsame Zersetzung des Startmaterials beobachtet werden konnte. Basierend auf den beobachteten Produkten und Reaktivitäten kann daher von folgendem Mechanismus ausgegangen werden: Im ersten Schritt wird aus dem *N,O*-Acetal **105** in Gegenwart der Lewis-Säure ein *N*-Acylimin **246** gebildet werden. Dieses reagiert in einer konzertierten [4+2]-Cycloaddition zu den beiden diastereomeren 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-oxazine **216a** & **216b** (siehe Schema 3-29). Dabei lässt sich die Bildung des Nebendiastereomers **216b** entweder über einen teilweise zweistufigen Reaktionsmechanismus<sup>[168]</sup> oder über eine Epimerisierung direkt nach der Cycloaddition erklären. Unter den Reaktionsbedingungen konnte jedoch keine Isomerisierung von **216a** zu **216b** beobachtet werden.

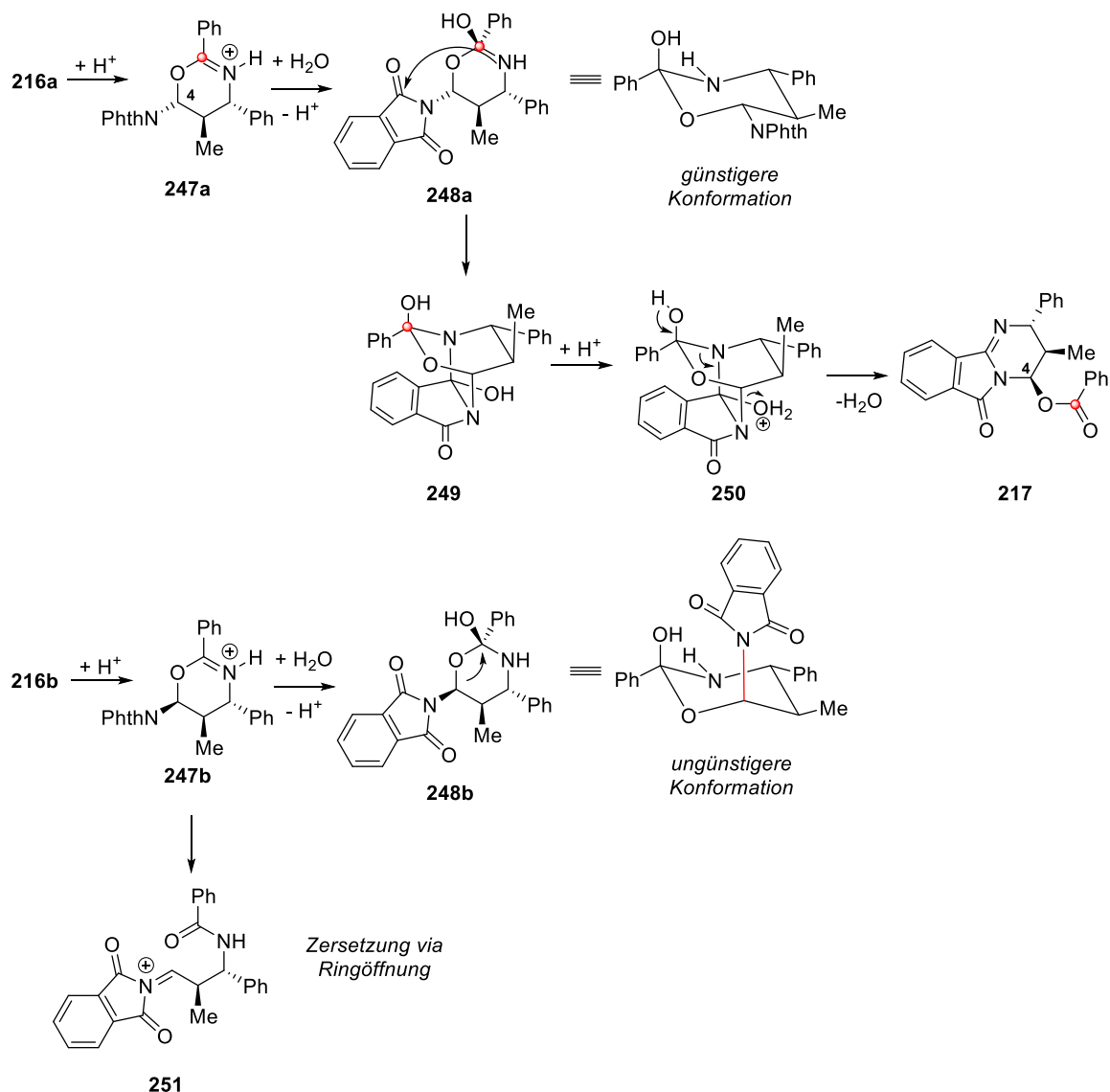


Schema 3-29 [4+2] Cycloaddition zur Bildung der beiden Diastereomere **216a** & **216b**.

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von drei stereogenen Einheiten

Durch die Addition einer Brønsted-Säure wird das Oxazin **216a** am Stickstoff protoniert, wodurch nach Addition von Wasser das Intermediat **248a** gebildet wird (siehe Schema 3-30). Dabei kann eine energetisch begünstigte Konformation eingenommen werden, bei der alle Substituenten äquatorial stehen. Zusätzlich nimmt die OH-Gruppe eine axiale Stellung ein, wodurch es zur Bildung eines anomeren Effektes kommt. Im nächsten Schritt folgt nun eine intramolekulare Addition des Oxazin-Stickstoffs an eine Carbonylgruppe des Imids, wodurch der Bicyclus **249** erhalten wird.



Schema 3-30 Bildung des Dihydropyrimido[2,1-*a*]isoindol-6(2H)-ons **217** über eine säurekatalysierte Transformation ausgehend vom Oxazin **216a** sowie Säure-katalysierte Hydrolyse des Oxazin **216b**.

Durch die freie Drehbarkeit der Phthaloylgruppe wird daher die Bildung einer 1:1 Mischung der beiden Regioisomere **237** beobachtet. Durch eine Protonierung der neu gebildeten OH-Gruppe gefolgt von einer Fragmentierung von **250** wird abschließend das

Dihydropyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-ons **217** gebildet. Dadurch kann auch die Retention der Stereochemie an C4 erklärt werden.

Im Gegensatz dazu wird bei der Addition von Wasser an das Oxazin **216b** eine energetisch ungünstigere Konformation **248b** eingenommen, bei der die sterisch anspruchsvolle Phthaloylgruppe eine axiale Stellung einnimmt. Wir nehmen an, dass in diesem Fall eine Ringöffnung des protonierten Oxazins **247b** zum *N*-Acyliminium-Ion **251** auftreten kann, was anschließend in einer langsamen Zersetzung des Oxazin **247b** resultiert.

#### 3.3.2.5 Zusammenfassung

Insgesamt konnten wir eine neue Eintopf-Reaktion für die Darstellung von Dihydropyrimido[2,1-a]isoindol-6(2*H*)-onen **129** entwickeln. Die Grundlage bildet dabei eine [4+2] Cycloaddition eines Enimides **125** an ein *N*-Acylimin, gefolgt von einer Säurevermittelten Umlagerung des gebildeten Oxazins. Dabei ermöglicht das Verfahren einen stereoselektiven Zugang zu einem bisher kaum untersuchten heterocyclischen Gerüst, dessen biologischen Eigenschaften in nachfolgenden Studien untersucht werden sollen.

## Ergebnisse und Diskussion

Aufbau von fünf stereogenen Einheiten

### 3.4 Aufbau von fünf stereogenen Einheiten

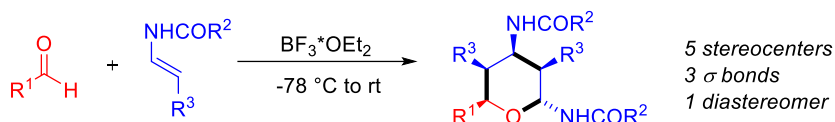
#### 3.4.1 Enamid-basierte Domino-Reaktion für die stereoselektive Darstellung pentasubstituierter Tetrahydropyrane

Dieser Teil der vorliegenden Arbeit wurde bereits veröffentlicht unter dem Titel

#### **An Enamide-Based Domino Reaction for a Highly Stereoselective Synthesis of Tetrahydropyran**

P. Kramer, J. Grimmer, M. Bolte, G. Manolikakes *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 13056-13059.

Die Publikation ist in Anhang E beigefügt. Das folgende Kapitel gibt die Veröffentlichung im Kontext der Dissertation zusammengefasst wieder.



Die Konzeption dieser Arbeit erfolgte mit Herrn Prof. Dr. G. Manolikakes. Die Planung und Durchführung der Experimente erfolgten mehrheitlich in Eigenarbeit. Dabei wurde ich von J. Grimmer bei der Untersuchung der Substratbreite der Aldehyde im Rahmen ihrer Doktorarbeit unterstützt. Die Messung und Auswertung der Kristallstrukturen wurde von Dr. M. Bolte durchgeführt. Das Manuskript wurde zusammen mit Prof. Dr. G. Manolikakes erstellt.

##### 3.4.1.1 Einleitung

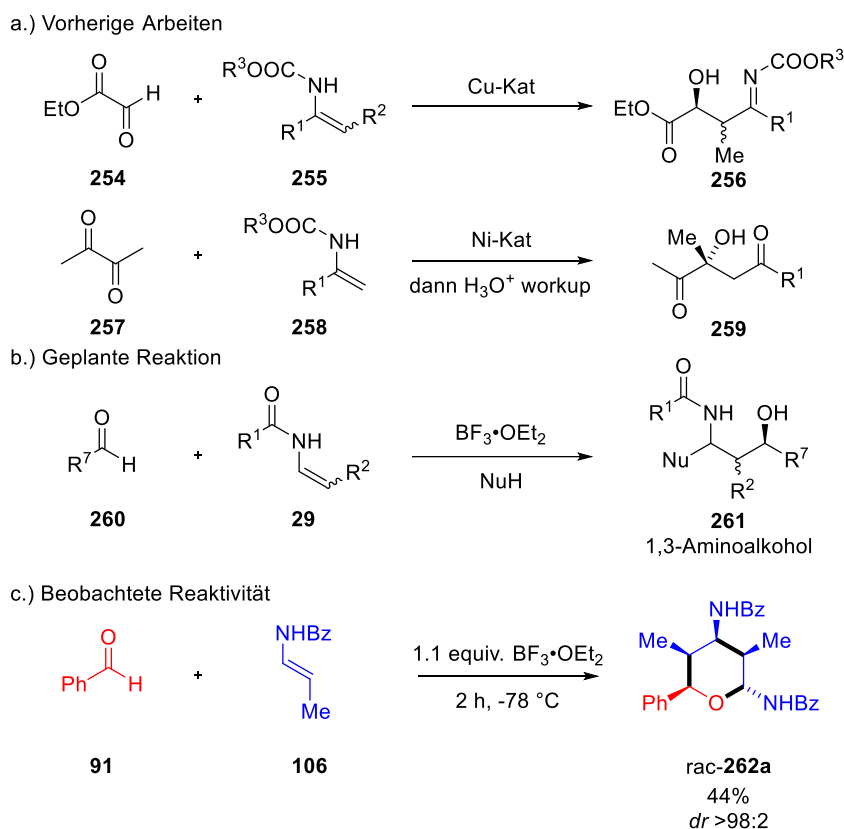
Tetrahydropyrane (THP) gehören zu den am weitesten verbreiteten Heterocyclischen Struktur motive im Bereich der Naturstoff- und Medizinalchemie.<sup>[169]</sup> Prominente Vertreter sind, neben den marinen Macrolaktonen Zampanolid **252** und Spongistatin **253**, auch der Großteil der natürlich vorkommenden Kohlenhydrate, die in einer THP-Form vorliegen.<sup>[170]</sup> Auf Grund der unterschiedlichen Anforderung an das Substitutionsmuster und die Stereochemie des Pyran-Motives wurden verschiedenste Synthesemethoden entwickelt. Hierzu gehören neben der Prins-Reaktion<sup>[171]</sup> auch Petasis-Ferrier-Umlagerungen<sup>[172]</sup> oder die intramolekulare Cyclisierung von Epoxyalkenen<sup>[173]</sup>. Insgesamt fokussieren sich die unterschiedlichen Ansätze auf die stereoselektive Darstellung möglichst hochsubstituierter Pyrane. Trotzdem bleibt ein direkter Zugang des Tetrahydropyran-Gerüsts mit gleichzeitiger Kontrolle über alle fünf Stereozentren eine echte Herausforderung.<sup>[174]</sup>



## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von fünf stereogenen Einheiten

Allgemein bietet die nukleophile Addition von Enamiden und Encarbamaten an reaktive Elektrophile eine interessante Möglichkeit für den Aufbau molekularer Komplexität (siehe Kapitel 1.3). So lassen sich durch die Reaktion von Encarbamaten mit Glyoxylsäureestern<sup>[175]</sup> **254** oder 1,2-Diketonen<sup>[176]</sup> **257**, die jeweiligen  $\alpha$ -Hydroxycarbonylverbindungen **256** & **259** darstellen (siehe Schema 3-31 a).



Schema 3-31: Addition von Encarbamaten an Glyoxylsäure-Derivate und aktivierte Ketone, geplante Reaktion mit nicht aktivierten Aldehyden und beobachtete Reaktivität zum Tetrahydropyran **262**.

Bisher konnte jedoch keine nukleophile Addition von Enamiden an einfache, nicht aktivierte Aldehyde etabliert werden. Dies sollte, in Analogie zu eigenen Vorarbeiten<sup>[46]</sup>, einen interessanten Zugang zu 1,3-Aminoalkoholen **261** bieten (siehe Schema 3-31 b). Allerdings konnte bei der Umsetzung des Enamids **106** mit Benzaldehyd **91** in Gegenwart von 1.1 equiv.  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  nicht der 1,3-Aminoalkohol **261** isoliert werden. Stattdessen wurde das pentasubstituierte Tetrahydropyran **262a** in 44% Ausbeute erhalten. Bei dieser Transformation werden insgesamt drei neue  $\sigma$ -Bindungen und fünf neue Stereozentren gebildet. Bemerkenswert ist vor allem der hohe Grad an Stereoselektivität, da von 16 möglichen Diastereomeren nur das THP **262a** gebildet wird. Da es nur wenige Methoden für den schnellen Aufbau von Verbindungen mit drei und mehr fortlaufenden Stereozentren gibt,<sup>[177]</sup> wurde diese neue Reaktion im Folgenden weiter untersucht.

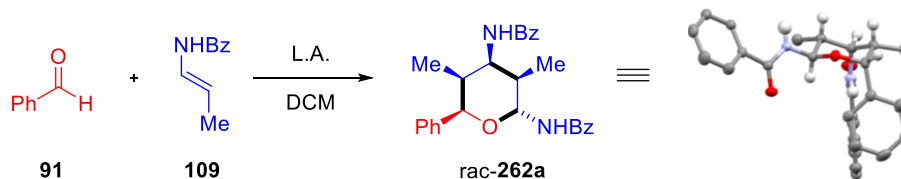
## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von fünf stereogenen Einheiten

#### 3.4.1.2 Reaktionsoptimierung

Da insgesamt zwei Moleküle des Enamids **106** in das Tetrahydropyran **262a** eingebaut werden, wurde zu Beginn der Optimierung die Menge an **106** erhöht (siehe Tabelle 3-5 Eintrag 1). Mit 2.5 Äquivalenten des Enamids **106** konnte Verbindung **262a** fast quantitativ mit etwas schlechteren Selektivität erhalten werden. Weiterhin wurde die Menge an  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  auf 50 und 25 mol% herabgesetzt, was zu einer Verbesserung der Diastereoselektivität bei gleicher Ausbeute führte (Eintrag 2 & 3). Eine weitere Verringerung auf 5 mol% führte zu einer signifikant geringeren Ausbeute (Eintrag 4). Interessanterweise konnte bei Verwendung anderer Lewis- oder Brønsted-Säuren das gewünschte Tetrahydropyran **262a** nicht erhalten werden (Eintrag 5). Hierbei wurde entweder die Zersetzung des Enamids **106** oder die Bildung komplexer Produktgemische beobachtet. Bisher zeigte nur  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  die benötigte Reaktivität um die Reaktion stereoselektiv, ohne Zersetzung katalysieren zu können. Für die eindeutige Bestimmung der Struktur und relativen Stereochemie konnte die Verbindung **262a** kristallisiert und deren Kristallstruktur bestimmt werden (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5 Optimierung der Eintopf Reaktion zur Darstellung des Tetrahydropyrans **262a**.

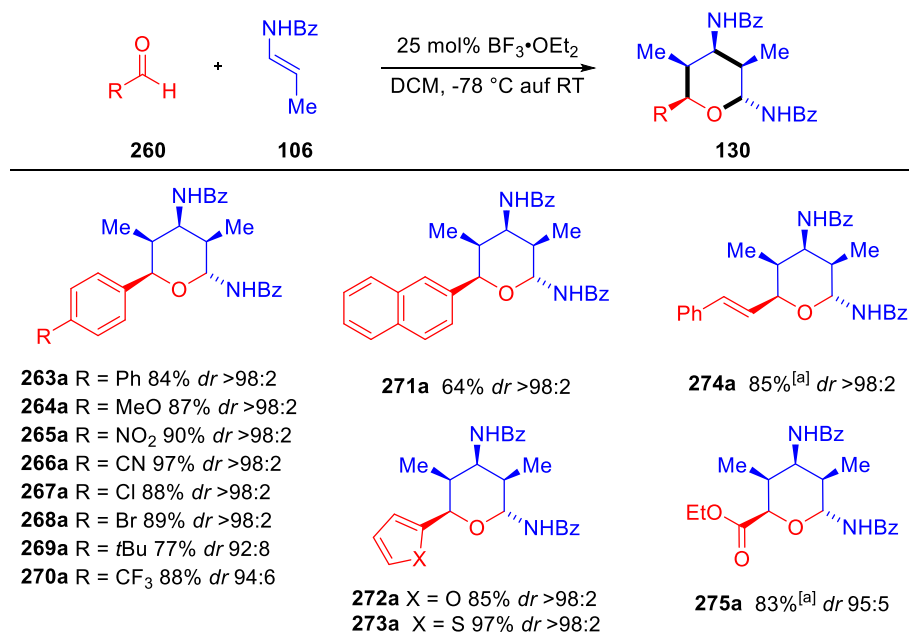


Eintrag	Lewis-Säure	mol%	Ausbeute <sup>[a]</sup> (%)	dr <sup>[b]</sup>
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	100	97	92: 8
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	50	97	>98: 2
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	25	97	>98: 2
4	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	5	57	87: 13
5	$\text{TiCl}_4$ , $\text{SnCl}_4$ , TMSOTf, $\text{HBF}_4$	25-100	-	-

Reaktionsbedingungen: Benzaldehyd **91** (1.0 equiv.) Enamid **106** (2.5 equiv.), DCM, -78 °C nach RT, 16 h [a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie [b] Das Diastereomerenverhältnis (*dr*) wurde aus dem  $^1\text{H}$  NMR der Reaktionsmischung nach wässriger Aufarbeitung bestimmt. Bz = Benzoyl. Struktur von **262a** im Festkörper (Methyl und aromatische H Atome der Übersichtlichkeit ausgelassen).

### 3.4.1.3 Untersuchung der Substratbreite

Basierend auf den optimierten Reaktionsbedingungen wurde der Substratbereich und die Limitierungen der Tetrahydropyransynthese untersucht. Allgemein werden elektronenarme und -reiche, aromatische Aldehyde in der Reaktion sehr gut toleriert (siehe Schema 3-32). Die dabei erzeugten THP's **263a** – **271a** werden in exzellenten Ausbeuten und als einziges Diastereomer erhalten. Die Ausnahme bilden dabei die Pyrane **269a** und **270a**, welche mit einer etwas geringeren Diastereoselektivität erhalten wurden. Darüber hinaus konnten durch den Einsatz von Heteroarylaldehyden auch die Tetrahydropyrane **272a** & **273a** in sehr guten Ausbeuten und Selektivitäten erhalten werden. Im Gegensatz dazu stellten Alkylaldehyde keine geeigneten Substratklasse für diese Transformation dar. In diesen Fällen konnte nur die Bildung von komplexen Mischungen und die Zersetzung des Enamids **106** beobachtet werden. Interessanterweise konnte jedoch durch den Einsatz stöchiometrischer Mengen an  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  auch die Reaktion mit Zimtaldehyd und Ethylglyoxalat ermöglicht werden. Die dadurch erhaltenen Pyrane **274a** & **275a** versprechen dabei durch die zusätzliche funktionelle Gruppe eine interessante Folgechemie.



Schema 3-32: Variation der Aldehydkomponente. Isolierte Ausbeute für diastereomerenreine Verbindungen (*dr* >98:2) nach Säulenchromatographie. Das Diastereomerenverhältnis (*dr*) wurde aus dem <sup>1</sup>H NMR der Reaktionsmischung nach wässriger Aufarbeitung bestimmt. [a] 1.1 equiv.  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ; Bz = Benzoyl.<sup>[178]</sup>

Im nächsten Schritt wurde die Reaktion auf den Einfluss unterschiedlicher, (*E*)-konfigurierter Enamide mit Benzaldehyd **91** untersucht (siehe Schema 3-33). Verschiedene Benzamid-abgeleitete Enamide waren geeignete Substrate für diese Eintopf-Transformation. Es ließen sich, neben Tetrahydropyranen mit elektronenreichen **276a** –

## Ergebnisse und Diskussion

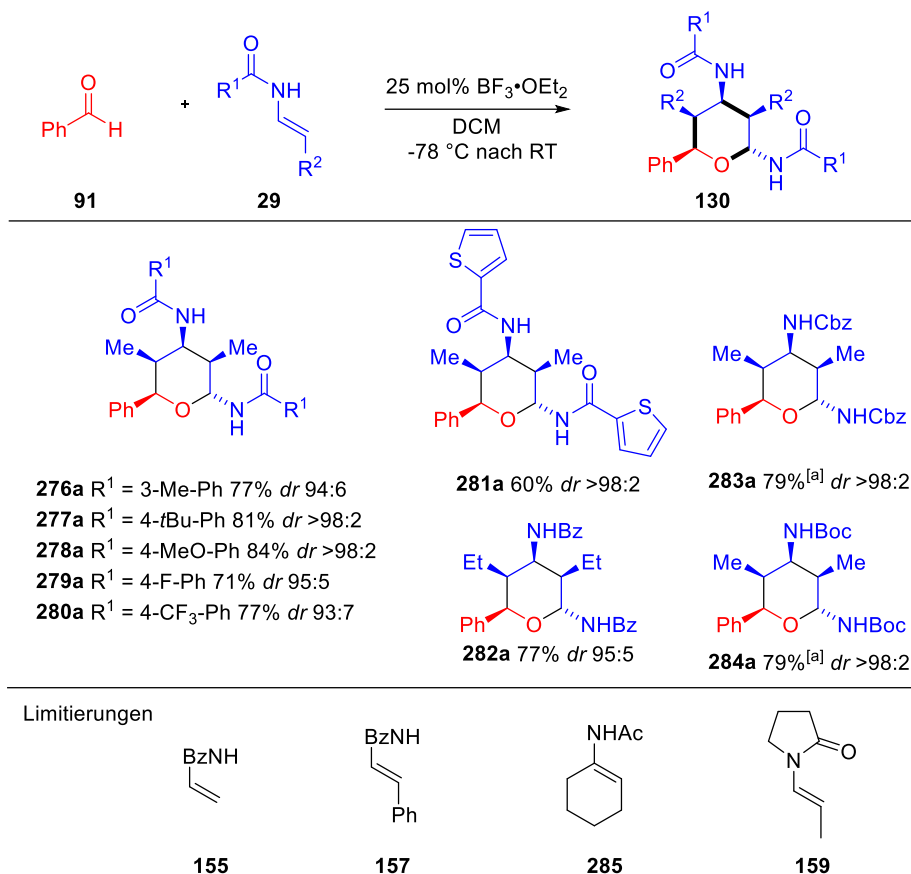
### Aufbau von fünf stereogenen Einheiten

**278a** und elektronenarmen Resten **279a** & **280a**, auch solche mit heteroaromatischen Substituenten in hohen Ausbeuten und Selektivitäten darstellen. Allerdings weist die Reaktion bezüglich der Enamid-Komponente einige grundlegende Limitierungen auf. Die Enamide **155**, **157**, **159** & **285** mit einem anderen Substitutionsmuster oder ohne zusätzlichen Rest an der Doppelbindung ergaben unter den Reaktionsbedingungen nicht die gewünschten Tetrahydropyrane. Nur im Falle des Ethyl-substituierten Enamids konnte das Pyran **282a** in exzellenter Selektivität und 77% Ausbeute erhalten werden.

Um die nachträgliche Modifizierbarkeit des Pyrangerüsts zu vereinfachen, wurde weiterhin die Reaktion zweier Encarbamate untersucht. Dabei zeigt sich, dass für eine saubere Transformation stöchiometrische Mengen der Lewis-Säure notwendig sind. Dadurch können die Cbz- und Boc- geschützten 2,4-Diaminotetrahydropyrane **283a** & **284a** in 89% und 30% als einziges Diastereomer erhalten werden. Die geringere Ausbeute an **284a** kann dabei durch die Zersetzung des Boc-Encarbamats in Gegenwart stöchiometrischer Mengen Säure erklärt werden.

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von fünf stereogenen Einheiten



Schema 3-33 Variation der Enamidkomponente. Isolierte Ausbeute für diastereomerenreine Verbindungen (*dr* >98:2) nach Säulenchromatographie. Das Diastereomerenverhältnis (*dr*) wurde aus dem <sup>1</sup>H NMR der Reaktionsmischung nach wässriger Aufarbeitung bestimmt. [a] 1.1 equiv. BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>; Bz = Benzoyl.

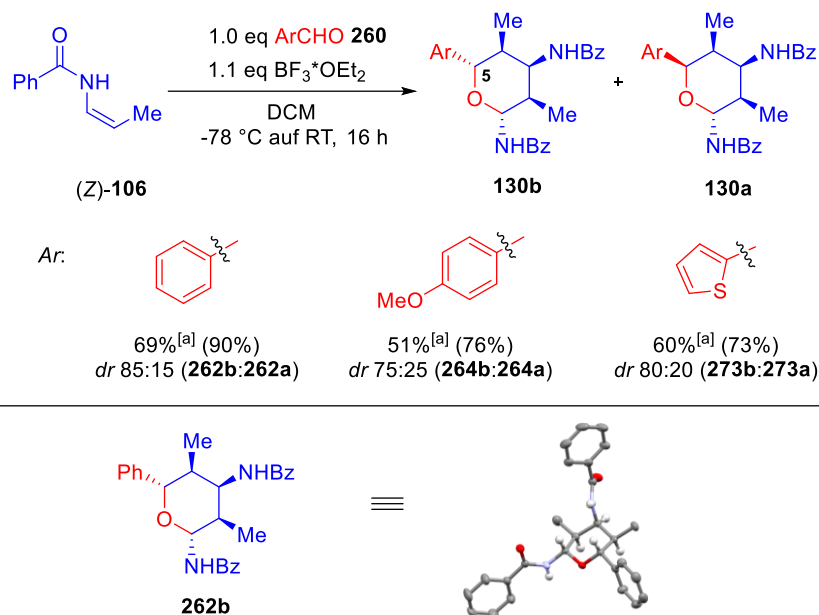
#### 3.4.1.4 Einfluss der Enamidgeometrie und postulierter Reaktionsmechanismus

Anschließend wurde der Einfluss der Enamidgeometrie auf die entwickelte Reaktion untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass für die Addition von (*Z*)-Enamiden stöchiometrische Mengen an Lewis-Säure nötig sind, wobei insgesamt zwei Diastereomere in guten Ausbeuten gebildet wurden (Schema 3-34). So entsteht bei der Reaktion des (*Z*)-**106** mit Benzaldehyd **91** in Gegenwart von 1.1 equiv. BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> das Tetrahydropyran **262b** als Hauptdiastereomer in 69%. Zusätzlich wird das Isomer **130a** in 21 % Ausbeute gebildet. Dabei konnte die relative Konfiguration des neu gebildeten THP's eindeutig über Einkristallstrukturanalyse als 1,5-*syn* bestimmt werden. Es wird durch die Wahl des (*Z*)-Enamids **106** folglich nur die Konfiguration des Stereozentrums an C5 beeinflusst, welches durch die erste Addition an die Aldehydkomponente entsteht. Weiterhin konnten auch die Pyrane **264b** & **273b**, die aus der Reaktion von (*Z*)-**106** mit *p*-Anisaldehyd und 2-Thiophencarboxaldehyd resultieren, in vergleichbar guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten erhalten werden. Insgesamt ist bei dieser Eintopf-

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von fünf stereogenen Einheiten

Reaktion die Bildung von 16 Diastereomeren möglich. In Anbetracht dessen ist die selektive Darstellung von zwei Isomeren bemerkenswert.

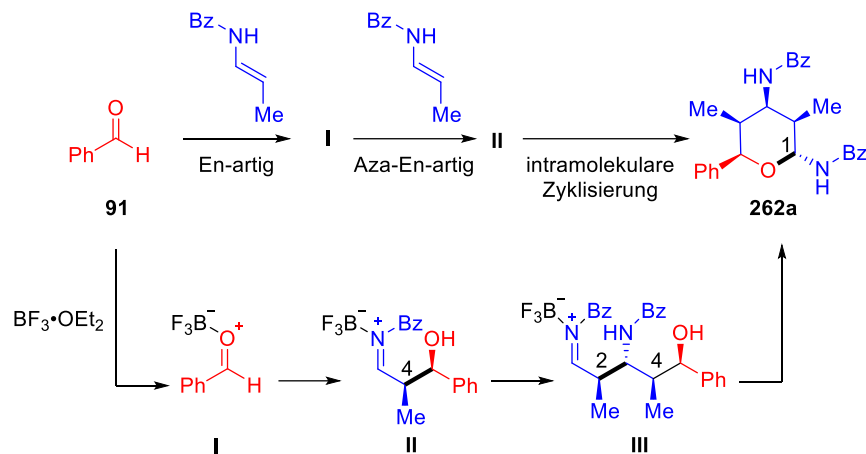


Schema 3-34 Einfluss der Enamid-Konfiguration – Reaktivität des (Z)-Enamids **106**. [a] Isolierte Ausbeute für diastereomerenreine Verbindungen (dr >98:2) nach Säulenchromatographie. Werte in Klammern geben die kombinierte Ausbeute aller Diastereomere an. Das Diastereomerenverhältnis (dr) wurde aus dem <sup>1</sup>H NMR der Reaktionsmischung nach wässriger Aufarbeitung bestimmt. Bz = Benzoyl. Struktur von **262b** im Festkörper (Methyl und aromatische H Atome der Übersichtlichkeit halber ausgelassen).

Bisher wird für diese Tetrahydropyran-Synthese folgender Mechanismus postuliert (siehe Schema 3-35): Nach der Aktivierung des Aldehyds durch die Lewis-Säure Bortrifluorid (**I**) findet eine Carbonyl-En-Reaktion mit einem Enamid statt. Dadurch wird das N-Acyliminium-Ion (**II**) gebildet. Durch die Addition eines zweiten Enamids über eine Aza-En Reaktion wird ein zweites N-Acyliminium-Ion (**III**) gebildet. Anschließend beendet eine intramolekulare Addition des Alkohols die Dominoreaktion. Insgesamt spiegelt dieser stark vereinfachte Mechanismus jedoch nicht den beobachteten stereochemischen Verlauf der Reaktion, besonders im Hinblick auf die Rolle der Enamid-Konfiguration, wider.

## Ergebnisse und Diskussion

### Aufbau von fünf stereogenen Einheiten



Schema 3-35: Postulierter Reaktionsmechanismus: Lewis-Säure katalysierte Domino-Carbonyl-En-Aza-En-Reaktion mit anschließender Cyclisierung.

#### 3.4.1.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend konnte eine hochgradig stereoselektive Synthese von pentasubstituierten Tetrahydropyranen entwickelt werden. Diese  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  katalysierte Dominoreaktion bietet einen modularen Ansatz für die schnelle Erzeugung molekularer Komplexität ausgehend von einfachen Bausteinen. Dabei werden bei dieser Reaktion drei neue  $\sigma$ -Bindungen und fünf neue Stereozentren in einem Eintopf-Verfahren gebildet. Zusätzlich kann durch die Wahl der Enamid-Geometrie ein zweites Diastereomer der Tetrahydropyran-Einheit zugänglich gemacht werden.

## 4. Ausblick

Die Anwendungen von Enamiden für die Entwicklung neuer Reaktivitäten ist bei weitem noch nicht ausgeschöpft. So zeigen die bisher entwickelten Reaktionen einen gemeinsamen Nachteil auf. Zwar konnten hochgradig diastereoselektive Transformation mit einem deutlichen Komplexitätsanstieg entwickelt werden, die Darstellung eines einzelnen Enantiomers ist jedoch noch nicht möglich. Für die Entwicklung möglicher pharmazeutisch relevanter Wirkstoffe ist dies zwingend notwendig, um eine zeitraubende und kostenintensive Enantiomerentrennung zu vermeiden. Für eine erste enantioselective Variante wurde die Addition von Enamiden an *N*-Acyliminvorläufer zur Darstellung von 1,3-Diamiden und die Addition an Aldehyde für die Transformation zu Tetrahydropyranen untersucht. Dabei wurden gängige chirale Lewis-Säuren verwendet, die eine möglichst breite strukturelle Vielfalt aufweisen und kommerziell erhältlich oder einfach herzustellen sind.

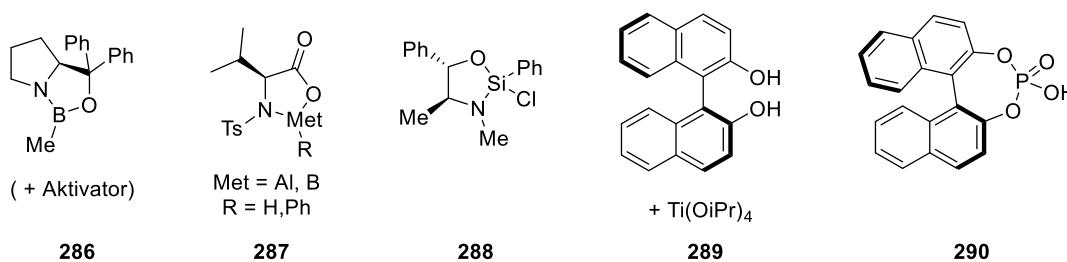


Abbildung 4-1 Bisher getestete chirale Katalysatorsysteme.

Insgesamt konnte unter der Verwendung dieser Katalysatoren keine asymmetrische Induktion beobachtet werden. Um die entwickelten Reaktionen auch wirklich anwendbar zu gestalten sollte an dieser Stelle weitere Katalysatoren und Liganden-Systeme getestet werden. Hierunter fällt vor allem eine ausführliche Untersuchung der Klasse der chiralen Phosphorsäuren<sup>[179]</sup>, die in Arbeiten von Terada oder Masson bereits eine entsprechende Enantioselectivität bei fehlender Diastereoselektivität zeigten.

Weiterhin kann die Bandbreite an möglichen zugänglichen Verbindungsklassen durch die Wahl unterschiedlicher Reaktionspartner erweitert werden. Dazu können neben klassischen Elektrophilen wie Halogenen, auch CO<sub>2</sub> und SO<sub>2</sub> gehören (siehe Abbildung 4-2).



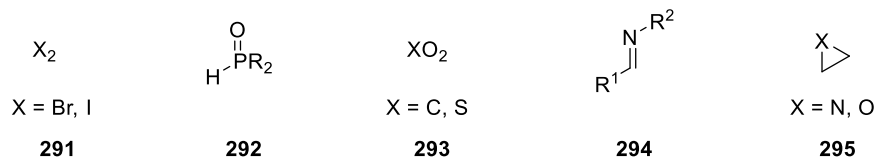
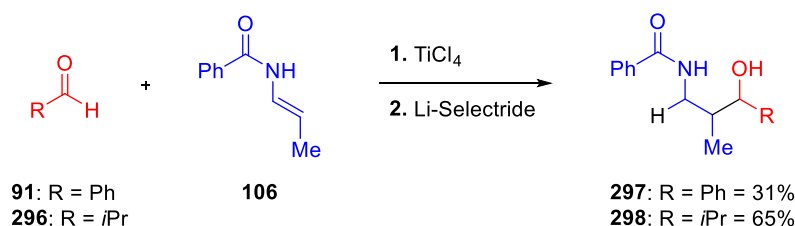


Abbildung 4-2 Weitere, vielversprechende Reaktionspartner für Enamide.

Analog zur Sulfonierung von Enamiden berichteten verschiedene Gruppen auch eine Phosphorylierung von Enamiden.<sup>[180a,92,180b]</sup> Eine entsprechende Oxyphosphorylierung blieb bisher jedoch aus. Durch die Verwendung von Iminen **294** ist auch die Darstellung pentasubstituierter Piperidine denkbar. Die Öffnung von Aziridinen oder Epoxiden könnte zur Darstellung von Pyrrolidinen und Furanen bzw. zu Azepanen oder Oxepanen führen.

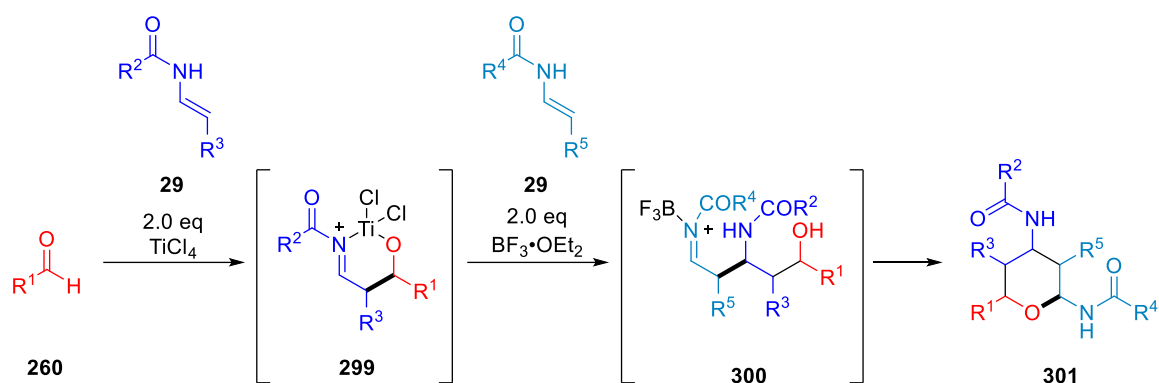
Reaktionen basierend auf einer Enamid/Acyl-Imin-Transformation weisen oft ein sehr enges Reaktivitätsfenster auf. Kleine Änderungen im Substrat (vgl. Kapitel 3.3) oder den Reaktionsbedingungen (vgl. Kapitel 3.2.1) können zu einem unterschiedlichen Reaktionsverlauf führen. So konnte während den Arbeiten zur Synthese von Tetrahydropyran in ersten Versuchen eine Monoaddition eines Enamids an einen Aldehyd erreicht werden (siehe Schema 4-1).



Schema 4-1  $TiCl_4$  katalysierte Einfachaddition von Enamiden **106** an Aldehyde.

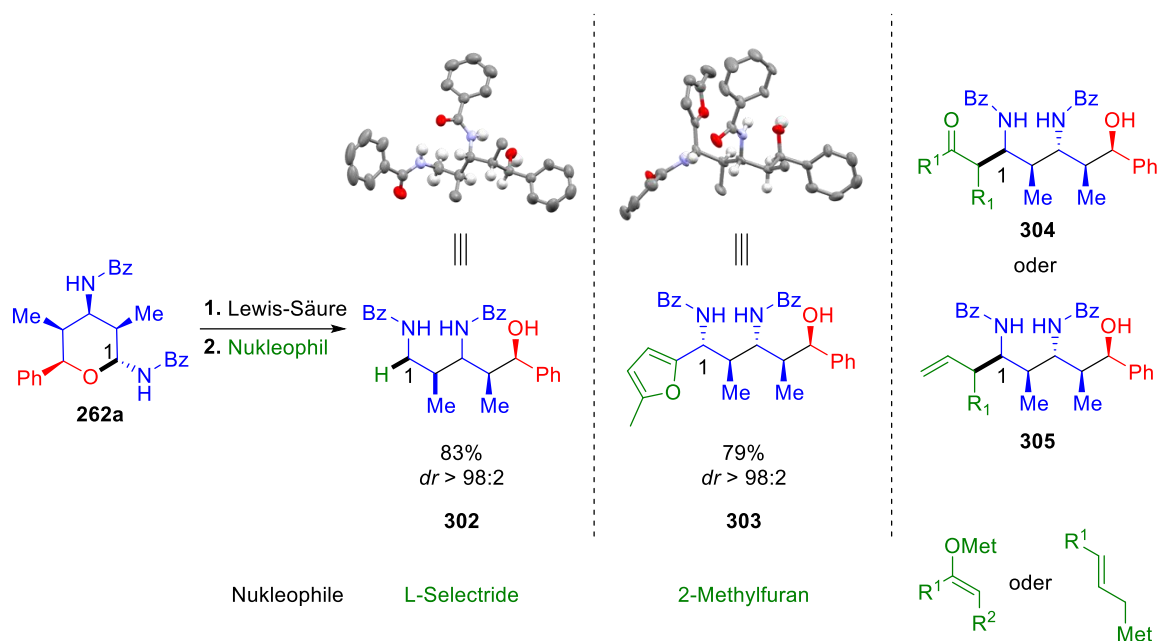
Diese Reaktion verspricht einen interessanten Zugang zu 1,3-Aminoalkoholen, die u.a. im Antibiotikum Negamycin<sup>[181]</sup> oder dem CERT- Inhibitor HPA-12<sup>[182]</sup> vorkommen. Dabei lässt sich die unterschiedliche Reaktivität durch eine Chelatisierung des entstandenen Aminoalkohols erklären. Durch Kombination beider Lewis-Säuren könnte so in einem Eintopf-Verfahren eine sequentielle Doppeladdition an Aldehyde erreicht werden (siehe Schema 4-2). Die entstandenen Tetrahydropyrane könnten dann über diese Reaktionsführung z.B. mit zwei orthogonalen Schutzgruppen ausgestattet werden.

## Ausblick



Schema 4-2 Potentielle duale-Lewis-Säure-Katalyse für eine sequentielle zweifach-Addition für einen hochmodularen Zugang zu Tetrahydropyranen.

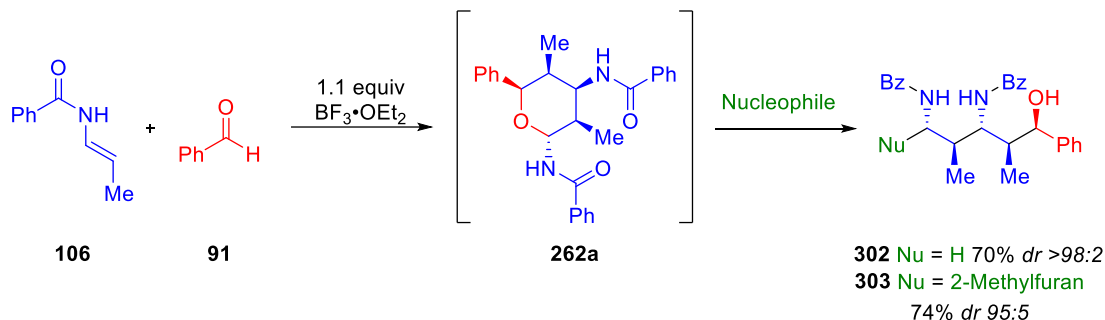
Da in ersten Versuchen auch Alkylaldehyde in der Monoaddition eingesetzt werden konnten, lassen sich durch diesen Ansatz auch Limitierungen in der Substratbreite aufheben. Weiterhin können die dargestellten Tetrahydropyranen auch als cyclische *N*-Acyliminvorläufer aufgefasst werden (siehe Schema 4-3).



Schema 4-3: Öffnung von Tetrahydropyranen zu acyclischen 1,3,5-Diaminoalkoholen **302** - **305**.

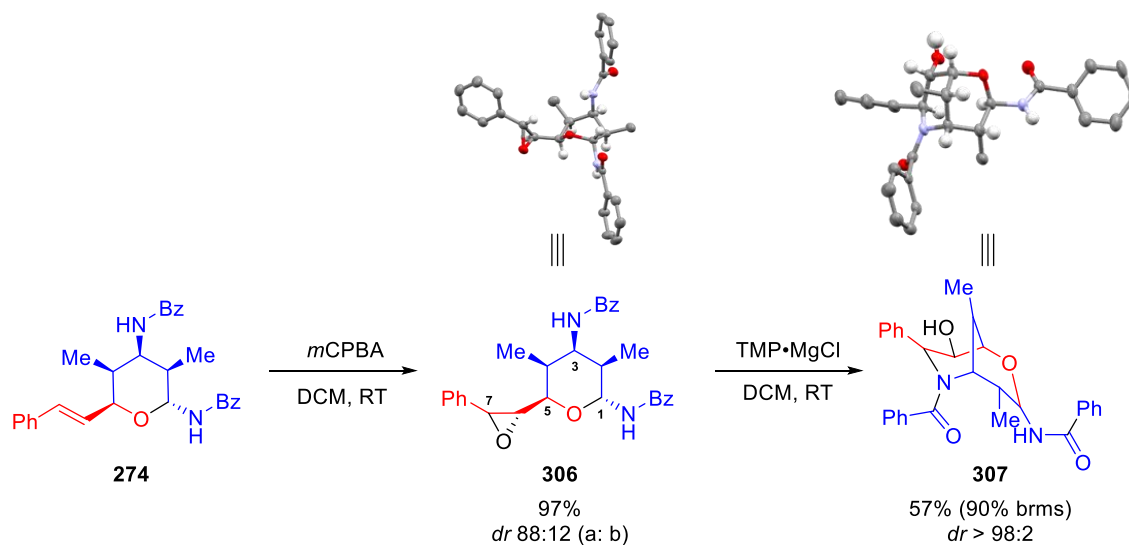
Somit ist eine reduktive Öffnung mit L-Selektid zum acyclischen Alkohol **302** möglich. Von besonderem Interesse sind jedoch Umsetzungen, bei denen die Stereoinformation an C1 erhalten bleibt. Hierbei konnte in ersten Versuchen bereits eine Öffnung mit 2-Methylfuran erreicht werden. Enolat oder Allyl-basierte Nucleophile könnten die Einführung eines sechsten Stereozentrums erlauben. Weiterhin ist die Entwicklung eines Eintopf-Verfahrens zur direkten Darstellung der acyclischen Diamido-alkohole denkbar. Bisher konnte in einigen wenigen Beispielen bereits eine solche „Pot-economy“<sup>[18]</sup> gezeigt werden (siehe Schema 4-4).

Zusätzlich kann eine weitere Funktionalisierung der bisher dargestellten Pyrane ein interessanter Ausgangspunkt für die Herstellung multisubstituierter Heterocyclen sein (siehe Schema 4-5). So kann zum Beispiel das von Zimtaldehyd-abgeleiteten THP **274** für eine Amino-Cyclisierung eingesetzt werden.



Schema 4-4 Eintopf-Transformation zur Bildung acyclischer Diaminoalkohle mit 4 und 5 fortlaufenden Stereozentren

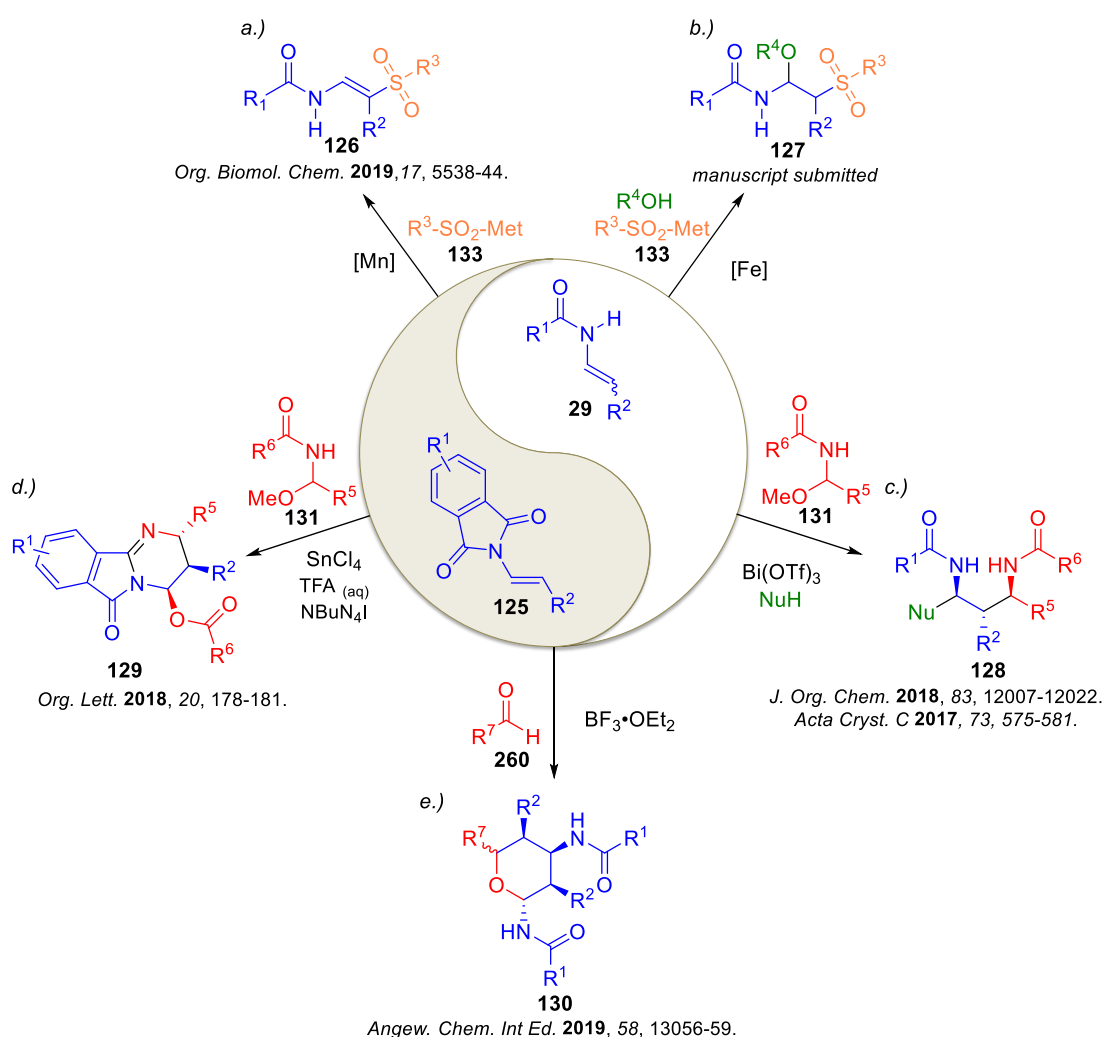
Dabei konnte nach dem Versuch einer direkt Halo-Aminierung bereits eine selektive Epoxidierung etabliert werden. Das Epoxid **306** kann nun nach Deprotonierung mit  $\text{TMP} \cdot \text{MgCl}$  intramolekular an C7 durch das Amid an C3 geöffnet werden. Das erhaltene oxabicyclo[3.3.1]-nonan **307** stellt nun ebenfalls einen cyclischen *N*-Acyliminvorläufer dar und sollte sich zu den entsprechenden pentasubstituierten Piperidinen öffnen lassen.



Schema 4-5 Herstellung des überbrückten Tetrahydropyrans **307** über ein Epoxidierung-Cyclisierungsprotokoll ausgehend vom THP **274**.

### 5. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten neue Synthesemethoden für den schnellen und effizienten Aufbau von molekularer Komplexität ausgehend von Enamiden als zentrale Synthesebausteine entwickelt werden. Dabei konnten insgesamt fünf unterschiedliche Reaktionen entwickelt werden, die die Synthesen nützlicher Bausteine, wie z.B.  $\beta$ -Amidosulfone **127** oder 1,3-Diamide **128**, und neuartiger Heterocyclen ermöglichen. Insgesamt konnte so in einem diversität-orientierten Ansatz, die selektive Bildung von bis zu fünf stereogenen Einheiten ausgehend von einfachen, acyclischen Startmaterialien ermöglicht werden.



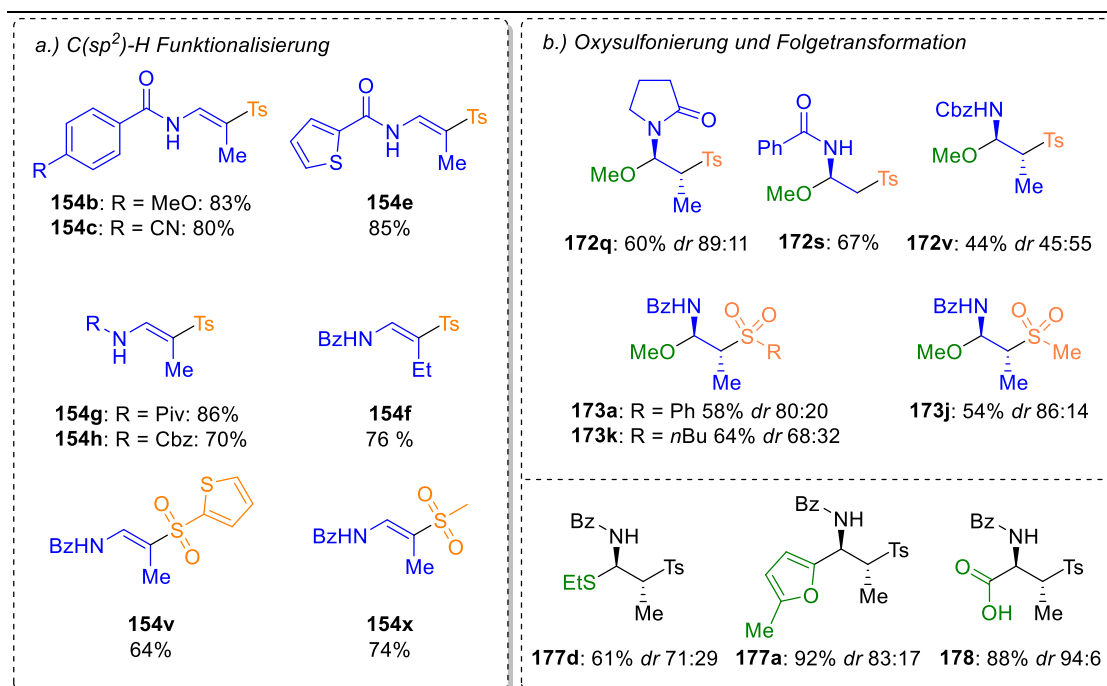
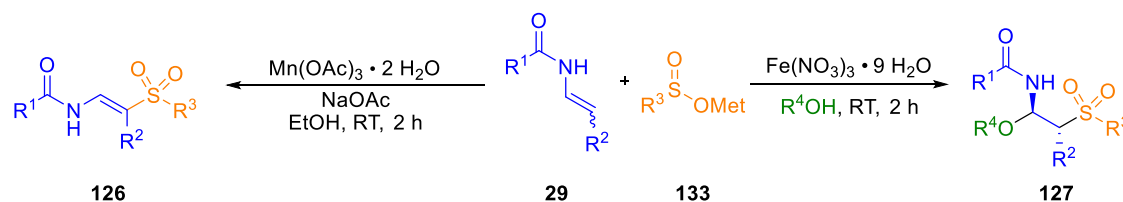
Schema 5-1 Überblick der im Rahmen der Promotion entwickelten Reaktionen.

### Metall-vermittelte Sulfonierungen von Enamiden mittels Sulfinatsalzen

Im ersten Abschnitt sollten Enamide für die Synthese von Sulfonen eingesetzt werden. Dabei konnte, abhängig vom Katalysatorsystem, sowohl eine C-(sp<sup>2</sup>)-H Sulfonylierung (Schema 5-1.a.) als auch eine Oxsulfonylierung (Schema 5-1.b.) entwickelt werden.

Durch die Verwendung von  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  wurden selektiv (*E*)-konfigurierte  $\beta$ -Amidovinylsulfone **126** erhalten. Die Reaktion ist unempfindlich gegenüber Luft und Wasser, was sie besonders einfach in der Durchführung macht. Zudem besitzt sie eine große Substratbreite und bietet durch die Kombination mit klassischer Organometallchemie mit einem Isomerisierung-Sulfonierungs-Protokoll eine interessante Alternative zur C-H Sulfonylierung von Enamiden.

Auf Grundlage dieser Reaktion sollte, durch zusätzliches Abfangen eines intermediär gebildeten Acylimins durch einen Alkohol, auch eine Oxysulfonierung entwickelt werden. In der Tat konnte durch die Verwendung von  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$  eine entsprechende 3-Komponentenreaktion zu  $\beta$ -Amidosulfonen **127** mit zwei stereogenen Zentren etabliert werden.



Schema 5-2 a.) Neue, Mangan-vermittelte, *C*(*sp*<sup>2</sup>)-H Funktionalisierung von Enamiden **29** mit Sulfinatsalzen **133** zu (*E*)- $\beta$ -Amidovinylsulfonen **126** und b.) Eisen-vermittelte Oxysulfonylierung zu  $\beta$ -Amidosulfonen **127**. Ts = Tosyl, Bz = Benzoyl.

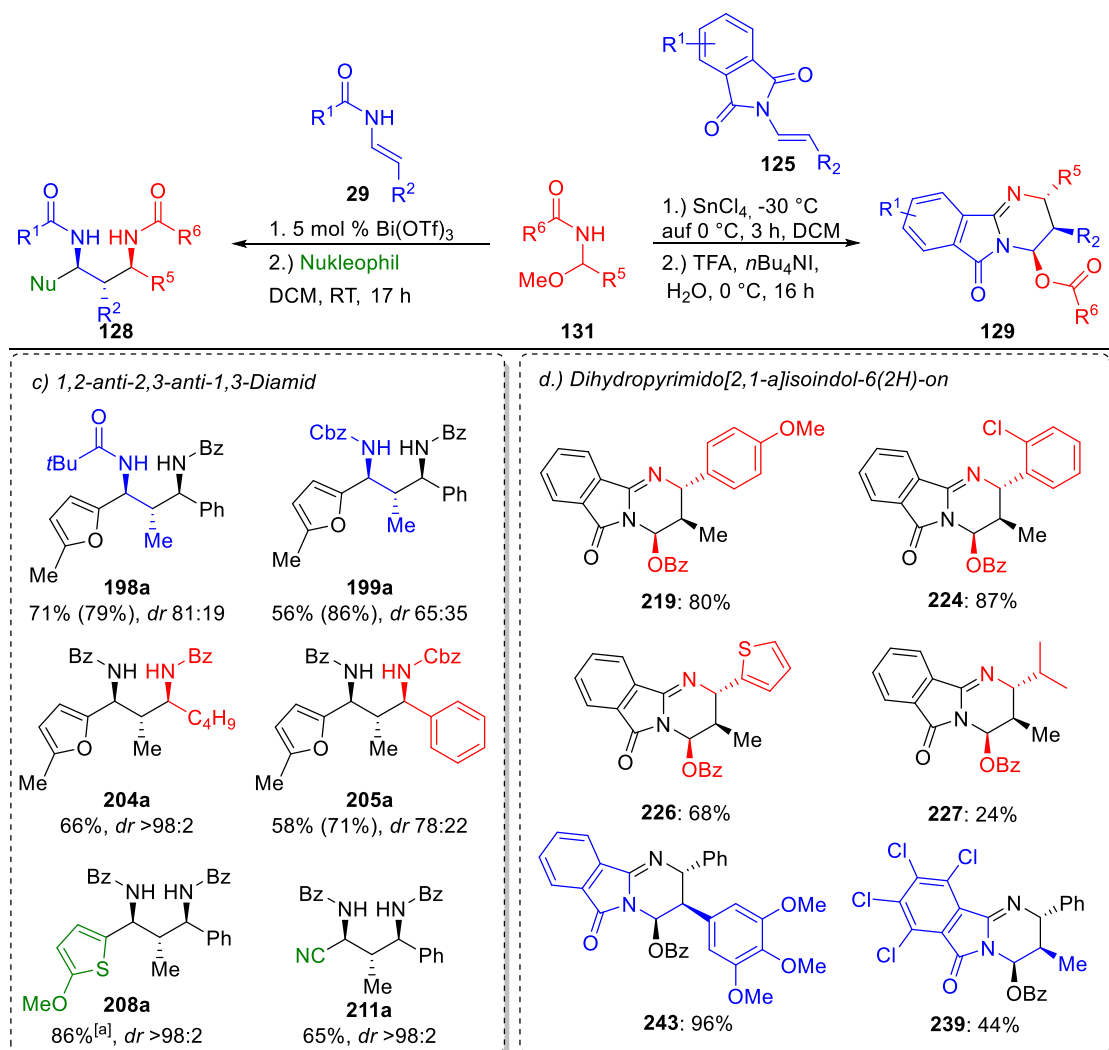
Diese Verbindungen versprechen vor allem durch ihr hohes Vorkommen als Schlüsselmotiv in biologisch aktiven Substanzen ein hohes Anwendungspotential. Die Reaktion verfügt über eine breite Substratbreite und ist analog zur Mangan-vermittelten Variante einfach in der Durchführung. Die erhaltenen sulfonierten *N,O*-Acetale **127** können

## Zusammenfassung

zudem in die entsprechende Imine überführt und mit einem geeigneten Nukleophil abgefangen werden. So lässt sich z.B. das Methylfuran-Derivat **177a** darstellen, welches durch eine oxidative Spaltung in die geschützte Aminosäure **178** überführt werden kann.

## Addition von Enamiden und Enimiden an *N*-Acylimine

Aufbauend auf der zweistufigen Reaktionssequenz zum Aufbau von 1,3-Diamiden **128** über die Addition von Enamiden **29** an *N*-Acylimine **131** und anschließender Umsetzung mit einem Nukleophil, konnte die Synthese zu einer Eintopf-Reaktion weiterentwickelt werden (siehe Schema 5-3-c.).



Schema 5-3 Eintopf- Verfahren ausgehend von *N*-Acyliminen **131** mit c.) Enamiden **29** zum Aufbau von 1,3-Diamiden **128** und d.) Enimiden **125** zur stereoselektiven Darstellung von Dihydropyrimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-onen **129**. Isolierte Ausbeute für diastereomerenreine Verbindungen (*dr* >98:2) nach Säulenchromatographie. Werte in Klammern geben die kombinierte Ausbeute aller Diastereomere an. Das Diastereomerenverhältnis (*dr*) wurde aus dem <sup>1</sup>H NMR der Reaktionsmischung nach wässriger Aufarbeitung bestimmt [a] Temperatur im zweiten Schritt -50°C auf RT über 17 h mit 1 mol% Bi(OTf)<sub>3</sub>.

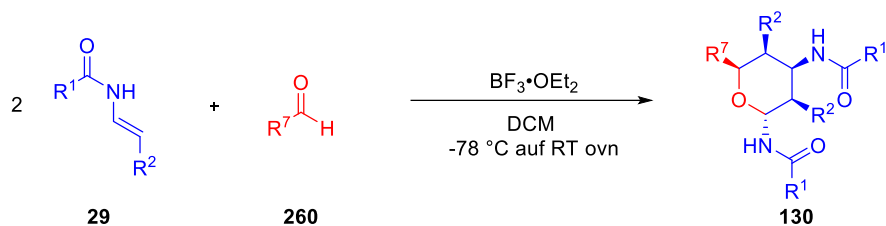
Als Katalysator für beide Reaktionsschritte zeigte Bi(OTf)<sub>3</sub> als luft- und wasserstabiler Katalysator die besten Ausbeuten und Selektivitäten. Dabei werden selektiv 1,2-*anti*-2,3-

*anti*-konfigurierte 1,3-Diamide **128** mit drei fortlaufenden Stereozentren erhalten. Vorteile dieser Methode sind, neben einer einfachen Durchführbarkeit, die simple Skalierbarkeit sowie die Toleranz einer Vielzahl unterschiedlicher funktioneller Gruppen in der Reaktion. So konnten durch Variation aller drei Komponenten über 30 Beispiele der gewünschten 1,2-*anti*-2,3-*anti*-konfigurierten 1,3-Diamide **128** dargestellt werden. Die hier entwickelte Eintopf-Reaktion stellt somit eine wichtige Erweiterung zu bestehenden 1,3-Diamidsynthesen dar. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass ausgehend von Phthaloyl-basierten Enimiden **125** die nur schlecht darstellbare Substanzklasse der Dihydropyrimido[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-one **129** hergestellt werden kann (siehe Schema 5-3-d.). Dieses neuartige heterocyclische Motiv wurde bisher kaum auf seine biologische Aktivität hin untersucht und verspricht daher ein interessantes Anwendungsfeld. Insgesamt weisen die erhaltenen Verbindungen drei fortlaufende Stereozentren auf, wobei sie in guten bis sehr guten Ausbeuten diastereomerenrein erhalten werden konnten. Dabei lässt sich der hohe Grad an Stereoselektivität durch eine [4+2] Cycloaddition zwischen dem *in situ* erzeugten *N*-Acylimin **131** und einem Enimid **125** zu einem Oxazin **132**, gefolgt von einer Säure-vermittelten Umlagerung, erklären. Durch Variation der Enimid- und Acyliminkomponente konnten insgesamt 27 neuartige Dihydropyrimido[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-one **129** synthetisiert werden.

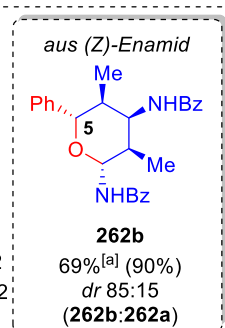
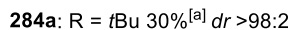
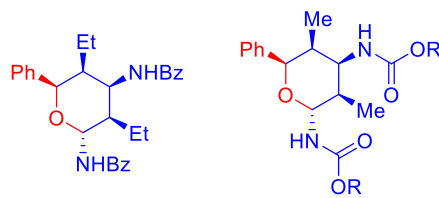
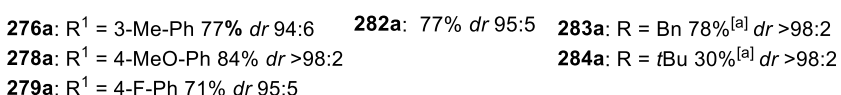
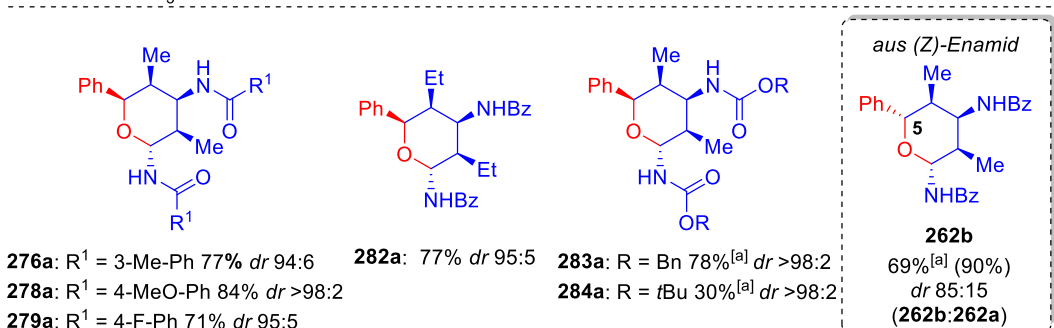
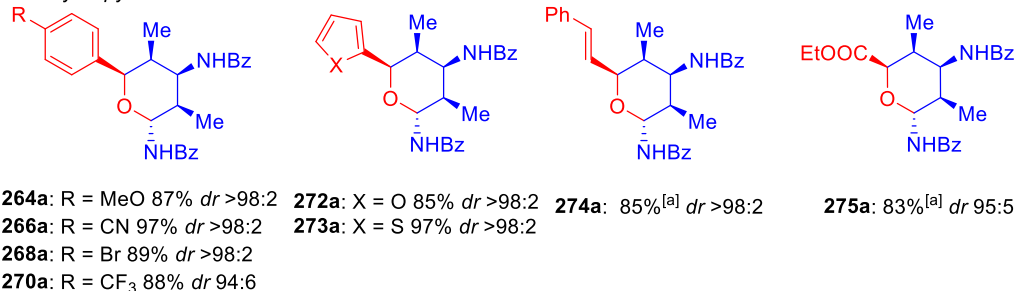
### **Addition von Enamiden an Aldehyde – Stereoselektive Synthese pentasubstituierter Tetrahydropyrane**

Im letzten Teil der Arbeit sollte, analog zur stereodivergenten Synthese von 1,3-Diaminen, durch Addition von Enamiden an Aldehyde, die jeweiligen 1,3-Aminoalkohole dargestellt werden. Interessanterweise wurde in dieser Transformation die selektive Bildung eines pentasubstituierten Tetrahydropyrans beobachtet. Dabei werden in einem Schritt drei neue  $\sigma$ -Bindungen und fünf fortlaufende Stereozentren aufgebaut. Bemerkenswert ist zudem der außerordentlich hohe Grad an Stereoselektivität, da von 16 möglichen Diastereomeren nur eines gebildet wird. Durch Variation der Aldehyd- und Enamidkomponente ließen sich insgesamt 23 verschiedene Tetrahydropyrane in guten bis sehr guten Ausbeuten und exzellenter Diastereoselektivitäten darstellen. Der Einsatz (*Z*)-konfigurierter Enamide erlaubte zudem die Synthese eines weiteren Diastereomers **262b**, welches sich in der relativen Konfiguration an C5 von **262a** unterscheidet.

## Zusammenfassung



e.) Tetrahydropyran



Schema 5-4 Stereoselektive Dominoreaktion zur Darstellung pentasubstituierter Tetrahydropyrane. Isolierte Ausbeute für diastereomerenreine Verbindungen (*dr* >98:2) nach Säulenchromatographie. Werte in Klammern geben die kombinierte Ausbeute aller Diastereomere an. Das Diastereomerenverhältnis (*dr*) wurde aus dem <sup>1</sup>H NMR der Reaktionsmischung nach wässriger Aufarbeitung bestimmt [a] 1.1 equiv. BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>.

Insgesamt zeigen die in dieser Arbeit entwickelten Reaktionen die enorme Anwendungsbreite von Enamiden in der stereoselektiven Synthese. So konnten in einfach durchführbaren Transformationen aus simplen Startmaterialien bis zu fünf benachbarte stereogene Einheiten aufgebaut werden. Dabei zeigt die Vielfalt der erhaltenen Verbindungen gleichsam die unterschiedlichen Reaktionsmodi der Enamideinheit **29** (siehe Kapitel 1.2). Daher werden, besonders bei der Entwicklung neuer Synthesemethoden für acyclische, stickstoffhaltige Verbindungen mit mehreren fortlaufenden Stereozentren, Enamide auch in Zukunft noch ein interessantes Forschungsfeld bleiben.



### 6. Literaturangaben

- [1] G. M. Whitesides, *Isr. J. Chem.* **2018**, *58*, 142.
- [2] J. Li, M. D. Eastgate, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7164.
- [3] S. H. Bertz, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3599.
- [4] a) T. Böttcher, *J. Chem. Inf. Model.* **2016**, *56*, 462; b) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208.
- [5] a) S. Caille, S. Cui, M. M. Faul, S. M. Mennen, J. S. Tedrow, S. D. Walker, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4583; b) D. G. Brown, J. Boström, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 9442; c) A. Schuffenhauer, N. Brown, P. Selzer, P. Ertl, E. Jacoby, *J. Chem. Inf. Model.* **2006**, *46*, 525.
- [6] Y. A. Ivanenkov, B. A. Zagribelnyy, V. A. Aladinskiy, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 10026.
- [7] a) W. P. Walters, J. Green, J. R. Weiss, M. A. Murcko, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6405; b) O. Méndez-Lucio, J. L. Medina-Franco, *Drug Discov. Today* **2017**, *22*, 120; c) F. Lovering, J. Bikker, C. Humblet, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752.
- [8] M. Ishikawa, Y. Hashimoto, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1539.
- [9] P. A. Clemons, N. E. Bodycombe, H. A. Carrinski, J. A. Wilson, A. F. Shamji, B. K. Wagner, A. N. Koehler, S. L. Schreiber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 18787.
- [10] T. Gaich, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657.
- [11] J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784.
- [12] B. M. Trost, *Science (New York, N.Y.)* **1991**, *254*, 1471.
- [13] P. A. Wender, M. P. Croatt, B. Witulski, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7505.
- [14] J. M. Richter, Y. Ishihara, T. Masuda, B. W. Whitefield, T. Llamas, A. Pohjakallio, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17938.
- [15] P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301.
- [16] a) S. L. Y. Tang, R. L. Smith, M. Poliakoff, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *7*, 761; b) P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686.
- [17] C. Vaxelaire, P. Winter, M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 3605.
- [18] Y. Hayashi, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866.

## Literaturangaben

- [19] a) Y. Hayashi, S. Ogasawara, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3426; b) S. Koshino, E. Kwon, Y. Hayashi, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 5629.
- [20] S.-L. Shi, Z. L. Wong, S. L. Buchwald, *Nature* **2016**, *532*, 353.
- [21] J. Gal, *Chirality* **2012**, *24*, 959.
- [22] C. Decarvalho, M. Dafonseca, *Food Chemistry* **2006**, *95*, 413.
- [23] K. Roth, *Chem. Unserer Zeit* **2005**, *39*, 212.
- [24] H. C. Kimko, J. T. Cross, D. R. Abernethy, *Clin. Pharmacokinet.* **1999**, *37*, 457.
- [25] W. H. Brooks, W. C. Guida, K. G. Daniel, *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, *11*, 760.
- [26] I. P. Beletskaya, C. Nájera, M. Yus, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 5080.
- [27] D. S. Glueck, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1099.
- [28] G. Brahmachari, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 64676.
- [29] G. Stork, R. Terrell, J. Szmuszkowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2029.
- [30] P. Y. Sollenberger, R. B. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4261.
- [31] D. R. Carbery, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3455.
- [32] K. Gopalaiah, H. B. Kagan, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4599.
- [33] R. Matsubara, S. Kobayashi, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292.
- [34] T. Courant, G. Dagousset, G. Masson, *Synthesis* **2015**, *47*, 1799.
- [35] a) P. Wu, T. E. Nielsen, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7811; b) B. E. Maryanoff, H.-C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi, C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431.
- [36] R. Matsubara, P. Vital, Y. Nakamura, H. Kiyohara, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9769.
- [37] a) R. M. de Figueiredo, J.-S. Suppo, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12029; b) V. R. Pattabiraman, J. W. Bode, *Nature* **2011**, *480*, 471; c) G. Erker, M. Riedel, S. Koch, T. Joedicke, E.-U. Wuerthwein, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5284.
- [38] a) W.N. Speckamp, M. J. Moolenaar, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817; b) R. K. Boeckman, S. W. Goldstein, M. A. Walters, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8250; c) C. G. Savarin, G. N. Boice, J. A. Murry, E. Corley, L. DiMichele, D. Hughes, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3903.
- [39] a) R. B. Boar, J. F. McGhie, M. Robinson, D. H. R. Barton, D. C. Horwell, R. V. Stick, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1237; b) M. J. Burk, G. Casy, N. B. Johnson, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6084; c) H. Zhao, C. P. Vandenbossche, S. G. Koenig, S. P.

- Singh, R. P. Bakale, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 505; d) W. Tang, N. D. Patel, A. G. Capacci, X. Wei, N. K. Yee, C. H. Sananayakae, *Org. Synth.* **2013**, *90*, 62; e) K. Murugan, D.-w. Huang, Y.-T. Chien, S.-T. Liu, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 268.
- [40] J. T. Reeves, Z. Tan, Z. S. Han, G. Li, Y. Zhang, Y. Xu, D. C. Reeves, N. C. Gonnella, S. Ma, H. Lee et al., *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1429.
- [41] H. K. Pak, J. Han, M. Jeon, Y. Kim, Y. Kwon, J. Y. Park, Y. H. Rhee, J. Park, *ChemCatChem.* **2015**, *7*, 4030.
- [42] a) M. V. J. Villa, S. M. Targett, J. C. Barnes, W. G. Whittingham, R. Marquez, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1631; b) A. E. Pasqua, J. J. Crawford, D.-L. Long, R. Marquez, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2149.
- [43] A. Fürstner, C. Brehm, Y. Cancho-Grande, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3955.
- [44] T. Mecozzi, M. Petrini, *Synlett* **2000**, *2000*, 73.
- [45] A. Carboni, G. Dagousset, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1240.
- [46] J. Halli, M. Bolte, J. Bats, G. Manolikakes, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 674.
- [47] T. Kuranaga, Y. Sesoko, M. Inoue, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 514.
- [48] D. J. Wallace, D. J. Klauber, C.-Y. Chen, R. P. Volante, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4749.
- [49] A. Klapars, K. R. Campos, C.-Y. Chen, R. P. Volante, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1185.
- [50] Y. Bolshan, R. A. Batey, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5283.
- [51] J. L. Brice, J. E. Meerdink, S. S. Stahl, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1845.
- [52] M. C. Willis, G. N. Brace, I. P. Holmes, *Synthesis* **2005**, 3229.
- [53] C. Feng, T.-P. Loh, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3444.
- [54] T. Ghosh, P. Maity, B. C. Ranu, *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 4406.
- [55] P. Maity, D. Kundu, B. C. Ranu, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3617.
- [56] N. Panda, R. Mothkuri, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9407.
- [57] S. Yudha S, Y. Kuninobu, K. Takai, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5609.
- [58] a) L. J. Goossen, J. E. Rauhaus, G. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 4042; b) L. J. Gooßen, M. Arndt, M. Blanchot, F. Rudolphi, F. Menges, G. Niedner-Schatteburg, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2701; c) L. J. Goossen, K. S. M. Salih, M. Blanchot, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 8492; d) L. Gooßen, M. Blanchot, K.

## Literaturangaben

- Salih, K. Gooßen, *Synthesis* **2009**, 2009, 2283; e) A. E. Buba, M. Arndt, L. J. Gooßen, *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 170.
- [59] J. K. Stille, Y. Becker, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2139.
- [60] F. Weber, P. Steinlandt, M. Ballmann, G. Hilt, *Synthesis* **2016**, 49, 440.
- [61] H. Yamada, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4569.
- [62] S. Krompiec, M. Pigulla, W. Szczepankiewicz, T. Bieg, N. Kuznik, K. Leszczynska-Sejda, M. Kubicki, T. Borowiak, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7095.
- [63] B. M. Trost, J. J. Cregg, N. Quach, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 5133.
- [64] V. A. Ershova, A. V. Golovin, V. M. Pogrebnyak, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 658, 147.
- [65] L. Wang, C. Liu, R. Bai, Y. Pan, A. Lei, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7923.
- [66] J. Halli, P. Kramer, M. Bechthold, G. Manolikakes, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 3321.
- [67] P. Ribéreau, M. Delamare, S. Célanire, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3571.
- [68] C. Huo, L. Kang, X. Xu, X. Jia, X. Wang, Y. Yuan, H. Xie, *Tetrahedron* **2014**, 70, 1055.
- [69] F. Berti, A. Menichetti, L. Favero, F. Marchetti, M. Pineschi, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 12221.
- [70] D. Evans, J. A. Osborn, F. H. Jardine, G. Wilkinson, *Nature* **1965**, 208, 1203.
- [71] C. A. Maryanoff, B. E. Maryanoff, R. Tang, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5839.
- [72] W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 1998.
- [73] H. B. Kagan, T.-P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429.
- [74] W. S. Knowles, *J. Chem. Educ.* **1986**, 63, 222.
- [75] D. Geier, P. Schmitz, J. Walkowiak, W. Leitner, G. Franciò, *ACS Catal.* **2018**, 8, 3297.
- [76] J. L. Renaud, P. Dupau, A.-E. Hay, M. Guingouain, P. H. Dixneuf, C. Bruneau, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 230.
- [77] Y. Ge, Z. Han, Z. Wang, K. Ding, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 8981.
- [78] M. R. Friedfeld, H. Zhong, R. T. Ruck, M. Shevlin, P. J. Chirik, *Science (New York, N.Y.)* **2018**, 360, 888.
- [79] Y.-Q. Guan, Z. Han, X. Li, C. You, X. Tan, H. Lv, X. Zhang, *Chem. Sci.* **2019**, 10, 252.

- [80] B. J. Marsh, E. L. Heath, D. R. Carbery, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 280.
- [81] a) J. Deerberg, S. J. Prasad, C. Sfougataki, M. D. Eastgate, Y. Fan, R. Chidambaram, P. Sharma, L. Li, R. Schild, J. Müslehiddinoğlu et al., *Org. Process Res. Dev.* **2016**, 20, 1949; b) M. Birch, S. Challenger, J.-P. Crochard, D. Fradet, H. Jackman, A. Luan, E. Madigan, N. McDowall, K. Meldrum, C. M. Gordon et al., *Org. Process Res. Dev.* **2011**, 15, 1172.
- [82] J.-R. Huang, H.-L. Cui, J. Lei, X.-H. Sun, Y.-C. Chen, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4784.
- [83] a) A. J. Neuvonen, P. M. Pihko, *Org. Lett.* **2014**, 16, 5152; b) S. Kobayashi, T. Gustafsson, Y. Shimizu, H. Kiyohara, R. Matsubara, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4923.
- [84] a) M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 292; b) Y.-X. Jia, J. Zhong, S.-F. Zhu, C.-M. Zhang, Q.-L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, 46, 5565.
- [85] T. Niu, L. Huang, T. Wu, Y. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 273.
- [86] X.-Y. Bai, W.-W. Zhang, Q. Li, B.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 506.
- [87] X.-Y. Bai, Z.-X. Wang, B.-J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, 55, 9007.
- [88] N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, I. Gillaizeau, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 7548.
- [89] S. Pankajakshan, Y.-H. Xu, J. K. Cheng, M. T. Low, T.-P. Loh, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, 51, 5701.
- [90] C. Feng, D. Feng, T.-P. Loh, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 9865.
- [91] D. Lin, K. Cheng, X. Lu, J. Sun, *Synlett* **2009**, 2009, 2961.
- [92] Y. Liu, Z. Liu, Y. Zhang, C. Xiong, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 3492.
- [93] T.-H. Zhu, X.-C. Zhang, K. Zhao, T.-P. Loh, *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 94.
- [94] M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, 45, 2254.
- [95] R. Matsubara, N. Kawai, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, 45, 3814.
- [96] X.-M. Xu, L. Zhao, J. Zhu, M.-X. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, 55, 3799.
- [97] G. Bernadat, G. Masson, *Synlett* **2014**, 25, 2842.
- [98] M. Bekkaye, Y. Su, G. Masson, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 3978.
- [99] O. K. Koleoso, M. R. J. Elsegood, S. J. Teat, M. C. Kimber, *Org. Lett.* **2018**, 20, 1003.
- [100] a) S. Wei, L. Yin, S. R. Wang, Y. Tang, *Org. Lett.* **2019**, 21, 1458; b) T. Druzenko, Y. Skalenko, M. Samoilenko, A. Denisenko, S. Zozulya, P. O. Borysko, M. I. Sokolenko, A. Tarasov, P. K. Mykhailiuk, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 1394; c) Y. Deng, M. V.

## Literaturangaben

- Yglesias, H. Arman, M. P. Doyle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, *55*, 10108; d) C. Gelis, M. Bekkaye, C. Lebé, F. Blanchard, G. Masson, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3422; e) K. Masutomi, H. Sugiyama, H. Uekusa, Y. Shibata, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, *55*, 15373; f) M. Barbazanges, C. Meyer, J. Cossy, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3245; g) R. J. Huntley, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3403.
- [101] a) F. Vogt, K. Jödicke, J. Schröder, T. Bach, *Synthesis* **2009**, *2009*, 4268; b) T. Bach, J. Schröder, *Synthesis* **2001**, *112*, 1117; c) T. Bach, H. Bergmann, K. Harms, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10650; d) T. Bach, J. Schröder, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1265.
- [102] Y. Zhou, Y. Zhu, L. Lin, Y. Zhang, J. Zheng, X. Liu, X. Feng, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16753.
- [103] a) S. Saha, C. Schneider, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 648; b) K. Bera, C. Schneider, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5660.
- [104] a) T. Naito, O. Miyata, N. KIDA, K. NAMOTO, I. Ninomiya, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2419; b) I. Ninomiya, N. Habe, T. Kiguchi, T. Naito, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, *31*, 3275; c) F. Song, J. H. Snook, B. M. Foxman, B. B. Snider, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13035; d) I. Ninomiya, C. Hashimoto, T. Kiguchi, T. Naito, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, *1984*, 2911.
- [105] A. Delforge, I. Georgiou, A. Kremer, J. Wouters, D. Bonifazi, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4844.
- [106] S. E. Sen, S. L. Roach, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6646.
- [107] P. Double, G. Pattenden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2005.
- [108] F. Beltran, L. Miesch, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1569.
- [109] N. Isambert, R. Lavilla, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8444.
- [110] C. Dizman, M. A. Tasdelen, Y. Yagci, *Polym. Int.* **2013**, *C39*, 991-1007.
- [111] W. Xu, J. He, M. He, F. Han, X. Chen, Z. Pan, J. Wang, M. Tong, *Molecules (Basel, Switzerland)* **2011**, *16*, 9129.
- [112] K. A. Scott, J. T. Njardarson, *Top. Curr. Chem.* **2018**, *376*, 5.
- [113] P. J. Goadsby, M. D. Ferrari, J. Olesen, L. J. Stovner, J. M. Senard, N. C. Jackson, P. H. Poole, *Neurology* **2000**, *54*, 156.
- [114] G. Wozel, C. Blasum, *Arch. Dermatol. Res.* **2014**, *306*, 103.
- [115] S. Mizuta, N. Shibata, Y. Goto, T. Furukawa, S. Nakamura, T. Toru, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6394.

- [116] A.-N. R. Alba, X. Companyó, R. Rios, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2018.
- [117] a) C. Aïssa, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 360; b) R. J. K. Taylor, *Chem. Commun.* **1999**, 217.
- [118] a) P. Bisseret, N. Blanchard, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 5393; b) E. J. Emmett, M. C. Willis, *Asian J. Org. Chem.* **2015**, 4, 602; c) K. Hofman, N.-W. Liu, G. Manolikakes, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 11852; d) G. Liu, C. Fan, J. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 1592; e) T. Loop; f) G. Qiu, K. Zhou, L. Gao, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 691.
- [119] a) S. Shaaban, S. Liang, N.-W. Liu, G. Manolikakes, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 1947; b) C. Shen, P. Zhang, Q. Sun, S. Bai, T. S. A. Hor, X. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 291; c) S. Liang, S. Shaaban, N.-W. Liu, K. Hofman, G. Manolikakes in *Adv. Organomet. Chem.*, S. 135–207.
- [120] S. C. Aronoff, M. R. Jacobs, S. Johanning, S. Yamabe, *AAC* **1984**, 26, 580.
- [121] H.-W. Man, P. Schafer, L. M. Wong, R. T. Patterson, L. G. Corral, H. Raymon, K. Blease, J. Leisten, M. A. Shirley, Y. Tang et al., *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 1522.
- [122] J. A. Monn, S. M. Massey, M. J. Valli, S. S. Henry, G. A. Stephenson, M. Bures, M. Hérin, J. Catlow, D. Giera, R. A. Wright et al., *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 233.
- [123] J. Jiang, Y. Wang, X. Zhang, *ACS Catal.* **2014**, 4, 1570.
- [124] Y. Sun, J. Jiang, X. Guo, J. Wen, X. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 1438.
- [125] B. K. Peters, T. Zhou, J. Rujirawanich, A. Cadu, T. Singh, W. Rabten, S. Kerdphon, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 16557.
- [126] L. Shi, B. Wei, X. Yin, P. Xue, H. Lv, X. Zhang, *Org. Lett.* **2017**, 19, 1024.
- [127] Y.-H. Xu, M. Wang, P. Lu, T.-P. Loh, *Tetrahedron* **2013**, 69, 4403.
- [128] a) H. Jiang, X. Chen, Y. Zhang, S. Yu, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 809; b) D. Sun, R. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 92.
- [129] T.-H. Zhu, X.-C. Zhang, X.-L. Cui, Z.-Y. Zhang, H. Jiang, S.-S. Sun, L.-L. Zhao, K. Zhao, T.-P. Loh, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 1, 3593.
- [130] S. Liang, Y. Ren, G. Manolikakes, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 4117.
- [131] S. Liang, G. Manolikakes, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 2371.
- [132] S. Liang, M. Bolte, G. Manolikakes, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 96.
- [133] D. Prat, A. Wells, J. Hayler, H. Sneddon, C. R. McElroy, S. Abou-Shehada, P. J. Dunn, *Green Chem.* **2016**, 18, 288.

## Literaturangaben

- [134] a) A. Dumoulin, C. Lalli, P. Retailleau, G. Masson, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 5383; b) M. Nakanishi, C. Minard, P. Retailleau, K. Cariou, R. H. Dodd, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5792; c) A. Alix, C. Lalli, P. Retailleau, G. Masson, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 10389.
- [135] a) F. Drouet, J. Zhu, G. Masson, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 3563; b) W. Adam, S. G. Bosio, B. T. Wolff, *Org. Lett.* **2003**, 5, 819; c) H. Xiong, R. P. Hsung, L. Shen, J. M. Hahn, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4449.
- [136] a) D. Sun, Z. Li, Y. Rew, M. Gribble, M. D. Bartberger, H. P. Beck, J. Canon, A. Chen, X. Chen, D. Chow et al., *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 1454; b) P. H. Schafer, A. Parton, A. K. Gandhi, L. Capone, M. Adams, L. Wu, J. B. Bartlett, M. A. Loveland, A. Gilhar, Y.-F. Cheung et al., *Br. J. Pharmacol.* **2010**, 159, 842; c) X. Durando, E. Thivat, H. Roché, J. O. Bay, J.-J. Lemaire, P. Verrelle, M.-A. Lentz, J. Chazal, H. Curé, P. Chollet, *J. Neurooncol.* **2006**, 79, 33; d) E. Cellarier, C. Terret, P. Labarre, R. Ouabdesselam, H. Curé, C. Marchenay, J. C. Maurizis, J. C. Madelmont, P. Cholle, J. P. Armand, *Ann. Oncol.* **2002**, 13, 760.
- [137] Miro Hałaczkiwicz, *Bachelorarbeit*, TU Kaiserslautern, Kaiserslautern, **2019**.
- [138] J. M. Smith, J. A. Dixon, J. N. deGruyter, P. S. Baran, *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 2256.
- [139] a) N. Umierski, G. Manolikakes, *Org. Lett.* **2013**, 15, 4972; b) E. J. Emmett, B. R. Hayter, M. C. Willis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12679.
- [140] a) J. M. Bothwell, S. W. Krabbe, R. S. Mohan, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4649; b) H. Gaspard-Iloughmane, C. Le Roux, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2004, 2517; c) J. Halli, P. Kramer, J. Grimmer, M. Bolte, G. Manolikakes, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 12007.
- [141] E. Deruer, V. Hamel, S. Blais, S. Canesi, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 1203.
- [142] a) A. Evidente, R. Capasso, A. Cutignano, O. Tagliatalata-Scafati, M. Vurro, M. C. Zonno, A. Motta, *Phytochemistry* **1998**, 48, 1131; b) S. O. Duke, A. Evidente, M. Fiore, A. M. Rimando, F. E. Dayan, M. Vurro, N. Christiansen, R. Looser, J. Hutzler, K. Grossmann, *Pestic. Biochem. and Physiol.* **2011**, 100, 41.
- [143] a) J. Kobayashi, F. Kanda, M. Ishibashi, H. Shigemori, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4574; b) T. Jahn, G. M. König, A. D. Wright, G. Wörheide, J. Reitner, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3883.
- [144] A. D. Patil, N. V. Kumar, W. C. Kokke, M. F. Bean, A. J. Freyer, C. de Brosse, S. Mai, A. Truneh, B. Carte, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1182.
- [145] L. Menéndez-Arias, *Antiviral Res.* **2013**, 98, 93.



- [146] G. Facchetti, R. Gandolfi, M. Fusè, D. Zerla, E. Cesarotti, M. Pellizzoni, I. Rimoldi, *New J. Chem.* **2015**, 39, 3792.
- [147] a) H. J. Roth, C. E. Müller, G. Folkers, *Stereochemie & Arzneistoffe*, 1. Aufl., Wiss. Verl.-Ges, Stuttgart, **1998**; b) V. Andrushko, N. Andrushko (Hrsg.) *Stereoselective synthesis of drugs and natural products*, Wiley, Hoboken, NJ, **2013**.
- [148] a) G. Eppe, D. Didier, I. Marek, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9175; b) I. Marek, Y. Minko, M. Pasco, T. Mejuch, N. Gilboa, H. Chechik, J. P. Das, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 2682.
- [149] X. Ji, H. Huang, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 10557.
- [150] N. Risch, M. Arend, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 33, 2422.
- [151] a) B. Merla, N. Risch, *Synthesis* **2002**, 1365; b) B. Merla, M. Arend, N. Risch, *Synlett* **1997**, 1997, 177.
- [152] a) M. Ito, T. Kashiwagi, S. Kotani, M. Nakajima, M. Sugiura, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4082; b) T. Kashiwagi, S. Kotani, M. Nakajima, M. Sugiura, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1924.
- [153] R. Matsubara, Y. Nakamura, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, 43, 1679.
- [154] M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, 48, 2553.
- [155] a) T. C. Wabnitz, J.-Q. Yu, J. B. Spencer, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 484; b) T. T. Dang, F. Boeck, L. Hintermann, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9353.
- [156] M. J.-L. Tschan, C. M. Thomas, H. Strub, J.-F. Carpentier, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2496.
- [157] Die experimentellen Durchführungen wurden von Jennifer Grimmer im Rahmen ihrer Doktorarbeit im Arbeitskreis Manolikakes durchgeführt.
- [158] Juliette Halli, *Dissertation*, Goethe Universität, Frankfurt am Main, **2017**.
- [159] C. Cabrele, O. Reiser, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 10109.
- [160] A. P. Taylor, R. P. Robinson, Y. M. Fobian, D. C. Blakemore, L. H. Jones, O. Fadeyi, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 6611.
- [161] M. A. Fitzgerald, O. Soltani, C. Wei, D. Skliar, B. Zheng, J. Li, J. Albrecht, M. Schmidt, M. Mahoney, R. J. Fox et al., *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 6001.

## Literaturangaben

- [162] a) J.-L. Reymond, R. van Deursen, L. C. Blum, L. Ruddigkeit, *Med. Chem. Commun.* **2010**, *1*, 30; b) W. R. Pitt, D. M. Parry, B. G. Perry, C. R. Groom, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2952.
- [163] S. Mohana Roopan, R. Sompalle, *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 645.
- [164] K. Speck, T. Magauer, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2048.
- [165] a) B. Fekete, M. Palkó, I. Mándity, M. Haukka, F. Fülöp, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 3519; b) F. Miklós, K. Bozó, Z. Galla, M. Haukka, F. Fülöp, *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 1401; c) V. K. Vasilin, D. Y. Lukina, T. A. Stroganova, P. G. Morozov, G. D. Krapivin, *Chem. Heterocycl. Comp.* **2015**, *50*, 1756; d) F. Miklós, Z. Tóth, M. M. Hänninen, R. Sillanpää, E. Forró, F. Fülöp, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 4887.
- [166] a) A. R. Katritzky, I. V. Shcherbakova, B. Mancheño, R. D. Tack, *Magn. Reson. Chem.* **1993**, *31*, 615; b) A. R. Katritzky, I. Ghiviriga, K. Chen, D. O. Tymoshenko, A. A. A. Abdel-Fattah, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 530.
- [167] Julia Schönfeld, *Bachelorarbeit*, Goethe Universität, Frankfurt am Main, **2017**.
- [168] a) R. R. Schmidt, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 3242; b) R. R. Schmidt, A. R. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 78; c) S. Suga, A. Nagaki, Y. Tsutsui, J.-I. Yoshida, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 945.
- [169] a) I. Larrosa, P. Romea, F. Urpí, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2683; b) T. Martín, J. Padrón, V. Martín, *Synlett* **2013**, *25*, 12; c) N. M. Nasir, K. Ermanis, P. A. Clarke, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3323; d) H. Fuwa, *Mar. Drugs* **2016**, *14*; e) F. Vetica, P. Chauhan, S. Dochain, D. Enders, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 1661.
- [170] a) T. Taufa, A. J. Singh, C. R. Harland, V. Patel, B. Jones, T. I. Halafihi, J. H. Miller, R. A. Keyzers, P. T. Northcote, *J. Nat. Prod.* **2018**, *81*, 2539; b) G. R. Pettit, Z. A. Chicacz, F. Gao, C. L. Herald, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, J. N. A. Hooper, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1302; c) F. Pfrengle, D. Lentz, H.-U. Reissig, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5534.
- [171] a) L. Liu, P. S. J. Kaib, A. Tap, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10822; b) J. S. Yadav, Y. J. Reddy, P. A. N. Reddy, B. V. S. Reddy, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 546; c) F. Liu, T.-P. Loh, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2063.
- [172] a) A. B. Smith, R. J. Fox, T. M. Razler, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 675; b) N. A. Petasis, S.-P. Lu, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 141.
- [173] N. A. Setterholm, F. E. McDonald, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6259.

- [174] a) S. J. Álvarez-Méndez, M. Fariña-Ramos, M. L. Villalba, M. D. Perretti, C. García, L. M. Moujir, M. A. Ramírez, V. S. Martín, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9039; b) S. J. Álvarez-Méndez, C. García, V. S. Martín, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3380; c) Á. M. Montaña, J. Barcia, A. Corominas, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4798; d) A. Mahmood, J. R. Suárez, S. P. Thomas, V. K. Aggarwal, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 49; e) K. Zheng, X. Liu, S. Qin, M. Xie, L. Lin, C. Hu, X. Feng, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17564.
- [175] R. Matsubara, Y. Nakamura, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 3258.
- [176] J. S. Fossey, R. Matsubara, P. Vital, S. Kobayashi, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2910.
- [177] a) J. Appun, M. Boomhoff, P. Hoffmeyer, I. Kallweit, M. Pahl, D. Belder, C. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2017**, *56*, 6758; b) M. L. Landry, D. X. Hu, G. M. McKenna, N. Z. Burns, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5150; c) P. B. Brady, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 1942; d) T. Arai, N. Yokoyama, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 4989; e) E. Reyes, H. Jiang, A. Milelli, P. Elsner, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 9202; f) C. M. R. Volla, I. Atodiressei, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390; g) H. Pellissier, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 442.
- [178] Teile der experimentellen Durchführungen wurden von Jennifer Grimmer im Rahmen ihrer Doktorarbeit im Arbeitskreis Manolikakes durchgeführt.
- [179] D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047.
- [180] a) S. Pal, A.-C. Gaumont, S. Lakhdar, I. Gillaizeau, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5621; b) B. Qiao, H.-Q. Cao, Y.-J. Huang, Y. Zhang, J. Nie, F.-G. Zhang, J.-A. Ma, *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 809.
- [181] R. W. Bates, R. i. N. Khanizeman, H. Hirao, Y. S. Tay, P. Sae-Lao, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4879.
- [182] E. M. Saied, S. Diederich, C. Arenz, *Chem. Asian. J.* **2014**, *9*, 2092.

## 7. Anhang

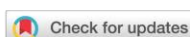
### 7.1 Anhang A Manganese(III) acetate-mediated direct C(sp<sup>2</sup>)-H-sulfonylation of enamides with sodium and lithium sulfinates

## Organic & Biomolecular Chemistry



PAPER

View Article Online  
View Journal | View Issue



Cite this: *Org. Biomol. Chem.*, 2019, 17, 5538

### Manganese(III) acetate-mediated direct C(sp<sup>2</sup>)-H-sulfonylation of enamides with sodium and lithium sulfinates†

Philipp Kramer, Sara-Cathrin Krieg, Harald Kelm and Georg Manolikakes\*

A Mn(OAc)<sub>3</sub> mediated oxidative C(sp<sup>2</sup>)-H sulfonylation of enamides and encarbamates with sodium and lithium sulfinates is reported. This operationally simple transformation provides a straightforward and highly stereoselective access to (*E*)-β-amidovinyl sulfones in moderate to excellent yields. The reaction proceeds readily under mild conditions at room temperature and tolerates various sensitive functional groups. This process affords exclusively (*E*)-configured β-amidovinyl sulfones independent of the starting material configuration. Moreover, a direct transformation of organolithium reagents and sulfur dioxide into β-amidovinyl sulfones is described.

Received 10th April 2019,  
Accepted 4th May 2019

DOI: 10.1039/c9ob00825j  
rsc.li/obc

### Introduction

Sulfones have found widespread applications as versatile synthetic intermediates in organic chemistry and are frequently found in biologically active molecules.<sup>1</sup> Selected examples of active pharmaceutical ingredients containing a sulfone functional group include eletriptan, used for the treatment of migraine,<sup>2</sup> the antibiotic dapsone<sup>3</sup> or the anticancer agent bicalutamide<sup>4</sup> (Fig. 1).

Commonly, sulfones are prepared from prefunctionalized molecules containing a sulfur functionality, for example by the oxidation of sulfides or Friedel-Crafts-type reactions with sulfonyl chlorides.<sup>1,5</sup> In the last ten years, the synthesis of sulfonyl-group containing molecules *via* the direct incorporation of sulfur dioxide has gained increasing attention.<sup>6,7</sup> At the same time, the development of novel methods for the construction of sulfones *via* the direct functionalization of C-H-bonds has opened a new opportunity for a more sustainable synthesis of this important functional group.<sup>8,9</sup>

Among the plethora of different sulfone-containing molecules, the β-amido sulfone motif represents a particularly interesting scaffold. β-Amido sulfones are useful building blocks for the synthesis of amino acids,<sup>9</sup> alkaloids<sup>10</sup> or carbohydrate derivatives.<sup>11</sup> The β-amido sulfone unit is present in molecules with attractive biological properties. Selected

examples are depicted in Fig. 2: the PDE4 inhibitor apremilast is used for the treatment of psoriasis;<sup>12</sup> LY404039, a glutamate receptor agonist, is under investigation as potential anti-psychotic agent;<sup>13</sup> sulbactam and tazobactam are two synthetic β-lactam antibiotics.<sup>14</sup>

The hydrogenation of the corresponding β-amidovinyl sulfones represents one of the most attractive approaches for the construction of the β-amido sulfone scaffold, especially for the

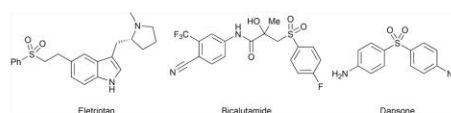


Fig. 1 Biologically active sulfones.

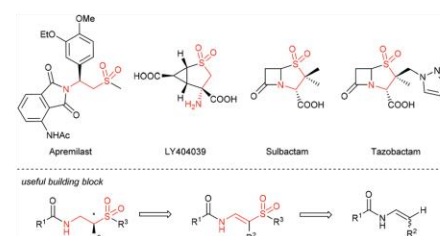


Fig. 2 Biologically active β-amido sulfones and a synthetic approach to this scaffold.

Department of Chemistry, Technical University Kaiserslautern, Erwin-Schrödinger-Str. 54, 67663 Kaiserslautern, Germany. E-mail: manolikakes@chemie.uni-kl.de; https://www.chemie.uni-kl.de/manolikakes/startseite/

† Electronic supplementary information (ESI) available. CCDC 1908089 and 1908090. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c9ob00825j

asymmetric synthesis of chiral derivatives.<sup>15</sup> Therefore the development of novel methods for an efficient preparation of the required enamide-bearing starting materials is highly desirable. In principle, the direct C(sp<sup>2</sup>)-H sulfonylation of simple enamides as readily available building blocks<sup>16,17</sup> provides a very straightforward and flexible access to β-amidovinyl sulfones. Thus, several groups have established protocols for the C-H-sulfonylation of enamides (Scheme 1). The groups of Loh and Yu have reported Pd- and Ir-catalyzed reactions<sup>18,19</sup> for the direct C-H-functionalization of enamides with sulfonyl chlorides (Scheme 1a and b). Whereas method of Loh is solely limited to indenyl-derived enamides,<sup>18</sup> the reaction of Yu is compatible with various tertiary enamides and affords exclusively the corresponding (*E*)-configured β-amidovinyl sulfones.<sup>19</sup> Zhang and coworkers reported a metal-free, visible-light induced oxidative C-H-functionalization of secondary enamides with sodium sulfinates (Scheme 1c).<sup>20</sup> The authors did not observe any stereoselectivity in the case of acyclic products. More recently, Zhao and Loh described a Cu(OTf)<sub>2</sub>-mediated C-H-sulfonylation of tertiary enamides with incorporation of sulfur dioxide, leading to the corresponding (*E*)-amidovinyl sulfones (Scheme 1d).<sup>21</sup> Despite these advances, novel synthetic procedures for the preparation of sulfonylated enamides with an expanded substrate scope avoiding the use of expensive catalysts would be highly desirable. Of particular interest are methods for the construction of geometrically well-defined acyclic β-amidovinyl sulfones as well as transformations with secondary enamides or encarbamates, which would allow a more facile subsequent modification of the amino-moiety.

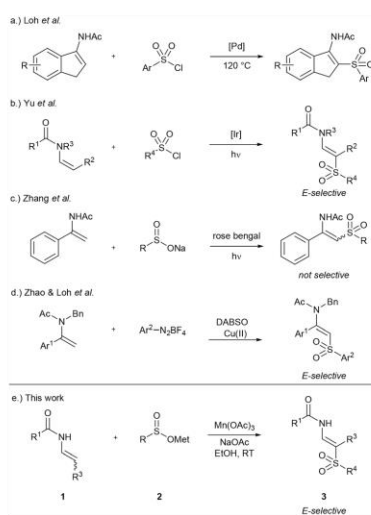
Herein we want to report a novel procedure for the direct C-H-sulfonylation of secondary enamides and encarbamates with sodium and lithium sulfinates mediated by Mn(OAc)<sub>3</sub> as simple base metal promoter (Scheme 1e). This method affords synthetically valuable acyclic (*E*)-β-amidovinyl sulfones in good yields and excellent stereoselectivities.

## Results and discussion

In the framework of our studies towards novel, highly modular procedures for the synthesis of sulfones<sup>22</sup> and sulfonamides,<sup>7c</sup> we were able to identify Mn(OAc)<sub>3</sub> in 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropan-2-ol (HFIP) as an highly efficient promoter for the oxidative C-H-sulfonylation of 8-aminoquinolines,<sup>9c</sup> anilines,<sup>23</sup> or 1,4-dimethoxybenzenes<sup>24</sup> with sulfinic acid salts. We envisioned, that this system should be also capable of mediating an analogous cross-dehydrogenative coupling with enamides.

To our delight, a first test reaction of the (*E*)-configured secondary enamide **1a** with two equivalents of sodium *p*-toluenesulfinate **2a** and Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O in HFIP afforded the desired β-amidovinyl sulfone **3a** in 78% yield within two hours at room temperature (Table 1, entry 1).

Interestingly, an exclusive formation of the (*E*)-configured product was observed.<sup>25</sup> Increasing or decreasing the amount of Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O led to significantly lower yields (entries 2 and 3). Contrary to our previous observations, the use of HFIP is not crucial for an efficient transformation. The β-amidovinyl sulfone **3a** was obtained in moderate to good yields in various solvents, such as acetonitrile, acetone, tetrahydrofuran (THF), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dimethylformamide (DMF) or 2-propanol (entries 4–9). However, longer reaction times of 24 hours were needed in all cases. On the other hand, the use of methanol and ethanol afforded the desired product in 84% yield after only two hours reaction time (entries 10 and 11). Water proved to be not a suitable medium for this transformation (entry 12). For all further studies EtOH, a recommend solvent from the CHEM21 solvent selection guide,<sup>26</sup> was used. Lowering the amount of sulfinate **2a** to 1.5 or 1.1 equivalents afforded the product **3a** in slightly decreased yields of 71–72% (entries 13 and 14). The yield could be further increased to 91% by the addition of sodium acetate (entry 15). The weak base NaOAc might serve as a buffer, thereby suppressing a potential degradation of the acid-sensitive enamide. On the other hand, decreasing the amount of NaOAc or addition of stronger bases, such as Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, did afford the product **3a** in lower isolated yields (entry 16). No product formation was observed in the presence of manganese(II) acetate (entry 18). The reaction with Cu(OAc)<sub>2</sub> instead of Mn(OAc)<sub>3</sub> afforded the amidovinylsulfone **3a** in only 10% yield (entry 19). Other oxidants, such as NaIO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, *tert*-butylhydroperoxide (TBHP) or (diacetoxyiodo)benzene (PIDA) did not furnish the product at all (entries 20–23). In general, the use of other oxidants did lead to a fast decomposition of the sulfinic acid salt. In our typical setup, the reaction is performed without any efforts to exclude air or moisture. However, performing the reaction



Scheme 1 C-H-Sulfonylation of enamides.

# Anhang

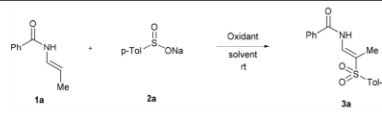
## Anhang A Manganese(III) acetate-mediated direct C(sp<sup>2</sup>)-H-sulfonylation of enamides with sodium and lithium sulfinates

View Article Online

Paper

Organic & Biomolecular Chemistry

Table 1 Optimization of the reaction conditions



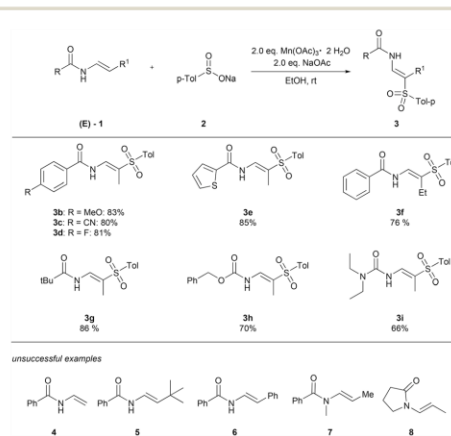
Entry	Oxidant (equiv.)	Additiv (equiv.)	Solvent	Time (h)	Yield <sup>d</sup> (%)
1	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (2.0)	—	HFIP	2	78
2	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (3.0)	—	HFIP	2	44
3	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (1.0)	—	HFIP	2	55
4	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (2.0)	—	MeCN	24	43
5	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (2.0)	—	Acetone	24	47
6	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (2.0)	—	THF	24	67
7	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (2.0)	—	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	50
8	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (2.0)	—	DMF	24	70
9	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (2.0)	—	iPrOH	24	64
10	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (2.0)	—	MeOH	2	84
11	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (2.0)	—	EtOH	2	84
12	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (2.0)	—	Water	24	—
13 <sup>b</sup>	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (2.0)	—	EtOH	2	72
14 <sup>c</sup>	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (2.0)	—	EtOH	2	71
15	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (2.0)	NaOAc (2.0)	EtOH	2	91
16	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (2.0)	NaOAc (1.0)	EtOH	2	85
17	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (2.0)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0)	EtOH	2	63
18	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·4H <sub>2</sub> O (2.0)	—	EtOH	24	—
19	Cu(OAc) <sub>2</sub> (2.0)	—	EtOH	24	10
20	NaIO <sub>4</sub> (2.0)	—	EtOH	24	—
21	K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (2.0)	—	EtOH	24	—
22	TBHP (2.0)	—	EtOH	24	—
23	PIDA (2.0)	—	EtOH	24	—
24 <sup>d</sup>	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (2.0)	NaOAc (2.0)	EtOH	2	87

Reaction conditions unless otherwise specified: Oxidant (2.0 equiv.), sulfinate salt (2.0 equiv.), solvent (2 mL), 2 h, rt. <sup>a</sup> Overall isolated yield after column chromatography; in all cases, the (*E*)-configured β-amidovinyl sulfone 3a could be isolated. <sup>b</sup> 1.5 equiv. of the sulfinate salt were used. <sup>c</sup> 1.1 equiv. of the sulfinate salt were used. <sup>d</sup> Degassed, under nitrogen atmosphere.

under a nitrogen atmosphere did not affect the isolated yield (entry 24).

With the optimized conditions at hand, we started to investigate the substrate scope of this oxidative C–H-sulfonylation. First, reactions of geometrically defined (*E*)-enamides with sodium *p*-toluene sulfinate were investigated (Scheme 2). Different benzamide-derived enamides, bearing an electron-withdrawing or -donating group, afforded the desired amidovinyl sulfones 3b–d in 80–81% yield. In a similar manner, reactions of a heterocyclic derivative or an enamide with an alkyl amide group afforded the expected products 3e and 3g in 85% and 86% yield. This process is not limited to C–H-sulfonylation of enamides. Using the standard reaction conditions the direct sulfonylation of the corresponding encarbamate or enurea derivatives afforded the aminovinyl sulfones 3h and 3i in 70 and 66% yield. The direct synthesis of products bearing different amino-protecting groups could be highly useful for subsequent transformations. In all cases, the exclusive formation of the (*E*)-configured products was observed. However, this process is sensitive towards structural modifications of the enamide. Whereas the reaction of an ethyl-substituted enamide furnished amidovinylsulfone 3f in 76% yield, transformations with the parent, unsubstituted enamide 4 or enamides 5 and 6, bearing a more bulky *tert*-butyl- or phenyl-substituent at the alpha carbon, were not successful. Tertiary enamides, such as 7 or 8, lacking a free N–H, proved to be not suitable for our reaction.

tuent at the alpha carbon, were not successful. Tertiary enamides, such as 7 or 8, lacking a free N–H, proved to be not suitable for our reaction.



Scheme 2 Substrate scope with *E*-enamides.

View Article Online

Organic &amp; Biomolecular Chemistry

Paper

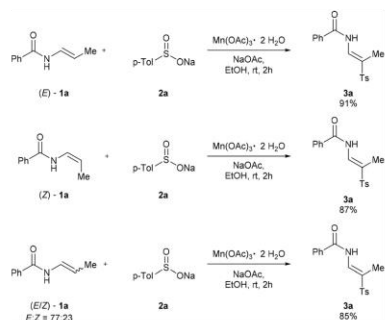
Next we studied the reaction of (*Z*)-configured enamide **1a** with *p*-toluene sulfinate **2a**. Interestingly, a selective formation of the (*E*)-configured amidovinyl sulfone **3a** in a comparable yield of 87% was observed (Scheme 3). The formation of the same product from both geometrical isomers of an enamide implies the formation of a common intermediate during the reaction. Since our preferred method for the synthesis of the required enamide starting materials, a nickel-catalyzed isomerization of the corresponding allylamides,<sup>27</sup> usually affords a mixture of the (*E*)- and the (*Z*)-enamide, we investigated the direct transformation of such a mixture using our standard conditions. To our delight, an exclusive formation of the (*E*)-configured amidovinyl sulfone **3a** in 85% yield took place.

As the separation of both isomers of an given enamide can be quite cumbersome, we decided to perform a further set of reactions directly with the (*E/Z*)-mixtures obtained after the Ni-catalyzed isomerization (Scheme 4). Also in these cases, the desired sulfonylated enamides **3j–o** were formed exclusively as the (*E*)-isomer. Again electron-rich or electron-poor benzamide derived enamides were efficiently sulfonylated. A chemoselective sulfonylation of the more-electron-rich enamide

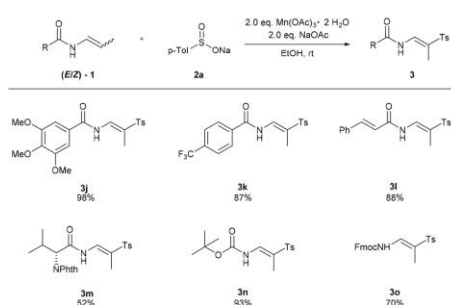
moiety was observed for substrate **3l**. The reaction of a structurally more complex valine-derived enamide afforded the amidovinyl sulfone **3m** in 52% yield. Interestingly, the transformations of Boc- and Fmoc-derived encarbamates **1n** and **1o** proceeded with similar efficiency, furnishing the *N*-protected aminovinyl sulfones **3n** and **3o** in 95% and 70% yield.

In parallel we studied the reaction of enamide **1a** with different sulfinic acid sodium salts (Scheme 5). In general arene sulfinates bearing different functional groups, proved to be suitable substrates for our transformation, affording the amidovinyl sulfones **3p–3x** in 55–84% yield. Halogen-substituents, such as a bromo- or fluoro-functionality, were well tolerated, thereby providing a handle for further manipulations. Only in the case of the very electron-poor *p*-nitrobenzene sulfinate **9** no product formation was observed. Reactions with heterocyclic sulfinic acid salts provided the sulfonylated enamide **3v** and **3w** in 46% and 64% yield. Using sodium methane sulfinate the methylsulfone derivative **3x** was synthesized in 74% yield. Unfortunately, no reaction was observed with the corresponding trifluoromethyl derivative **10**.

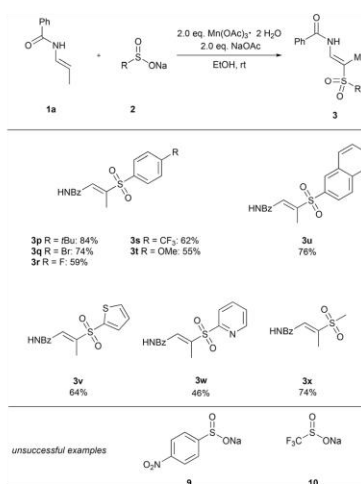
In order to expand the scope of our method, we studied the C-H-sulfonylation with different lithium sulfinates, which can be easily synthesized from the corresponding organolithium reagent and sulfur dioxide.<sup>28</sup> Thus, two sulfinic acid salts **12a** and **12b** were prepared from sulfur dioxide and phenyllithium **11a** or *n*-butyllithium **11b** in quantitative yields (Scheme 6). Gratifyingly, the crude lithium sulfinates are suitable substrates for our direct C-H-sulfonylation, furnishing the amidovinyl sulfones **3y** and **3z** in 36% and 47% yield. In a similar manner, reaction of lithium *p*-toluene sulfinate **12c**, prepared in two steps from 4-iodotoluene *via* lithium-halide exchange



Scheme 3 Sulfonylation of configurational isomers of **1a**. Ts = Tosyl.



Scheme 4 Substrate scope with (*E/Z*)-mixtures of enamides. Ts = Tosyl, Phth = Phthaloyl.



Scheme 5 Substrate scope with different sodium sulfinates. Bz = Benzoyl.

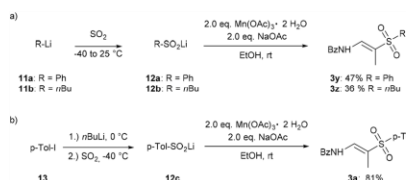
## Anhang

### Anhang A Manganese(III) acetate-mediated direct C(sp<sup>2</sup>)-H-sulfonylation of enamides with sodium and lithium sulfinates

Paper

View Article Online

Organic & Biomolecular Chemistry



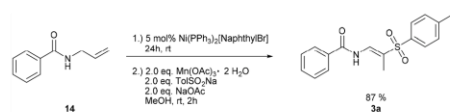
**Scheme 6** Synthesis of  $\beta$ -amidovinyl sulfones using organolithium chemistry.

and trapping with sulfur dioxide, afforded the sulfonylated enamide **3a** in 81% yield. Although the isolated yields are not as high as for the corresponding sodium sulfinates, these results demonstrate, that  $\beta$ -amidovinyl sulfones can be directly accessed from simple building blocks by merging classical organolithium chemistry with our oxidative coupling procedure.

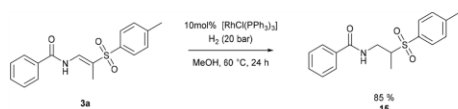
Since the preparation of the starting enamides as well as the oxidative C–H-sulfonylation can be performed in the same solvent (EtOH), we investigated a merger of both reactions into a one-pot procedure (Scheme 7). Therefore, allylamide **14** was isomerized using an air-stable nickel-precatalyst.<sup>27</sup> After completion of the isomerization, the formed (*E/Z*)-mixture of enamide **1a** was not isolated. Instead, sulfinate **2a**, NaOAc and Mn(OAc)<sub>3</sub> were directly added to the reaction mixture. To our delight, the nickel-catalyst does not interfere with the oxidative C–H-sulfonylation and the desired  $\beta$ -amidovinyl sulfone **3a** could be obtained in 87% overall yield. This operationally simple one-pot procedure offers a very attractive avenue for the preparation of different amidovinyl sulfones.

Finally, we briefly studied the hydrogenation of amidovinyl sulfone **3a** as model substrate (Scheme 8). In the presence of 10 mol% of Wilkinson's catalyst a smooth hydrogenation takes place, furnishing the  $\beta$ -amido sulfone **15** in 85% yield.

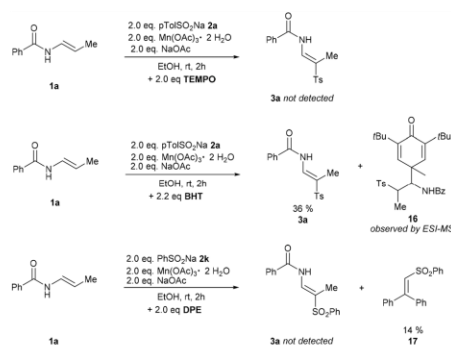
Since the synthesis of molecules bearing a stereogenic carbon center directly attached to a sulfonyl group is scarcely studied, the herein obtained amidovinyl sulfones can provide



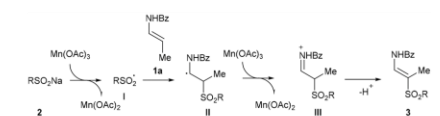
**Scheme 7** Telescoped process for the direct synthesis of amidovinyl sulfone **3a** from allylamide **14**.



**Scheme 8** Hydrogenation of **3a** with Wilkinson's catalyst.



**Scheme 9** Mechanistic studies. Ts = Tosyl, Bz = Benzoyl.



**Scheme 10** Proposed reaction mechanism.

a new opportunity for the enantioselective synthesis of such structural motifs.

In order to gain more insight into the reaction mechanism, a series of control experiments were performed. In the presence of radical inhibitors a marked decrease of the reaction rate was observed (Scheme 9). Whereas the addition of TEMPO ((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl) or DPE (1,1-diphenylethylene) led to a complete shutdown of the reaction, amidovinyl sulfone **3a** was isolated in 36% yield in the presence of BHT (2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenol).

In this case compound **16**, presumably formed *via* trapping of a radical reaction intermediate with BHT, could be observed by ESI-MS. In the presence of DPE, vinyl sulfone **17** could be obtained in 14% yield, indicating the formation of sulfonyl radicals. Based on these results and previous studies we propose the following reaction mechanism (Scheme 10). Single-electron oxidation of the sulfinate salt **2** with Mn(OAc)<sub>3</sub> affords a sulfonyl radical **I**. Addition of this electrophilic radical to the nucleophilic  $\alpha$ -carbon of the enamide **1a** leads to the formation of a radical intermediate **II**. Single-electron-oxidation of **II** with a second equivalent of Mn(OAc)<sub>3</sub> furnishes the *N*-acyliminium intermediate **III**. Finally loss of a proton leads to the formation of the amidovinyl sulfone product **3**.

## Conclusions and outlook

In summary, we have reported a Mn(OAc)<sub>3</sub>-promoted C(sp<sup>2</sup>)-H-sulfonylation of enamides and encarbamates with sulfonic acid



salts. This novel method allows a facile preparation of  $\beta$ -amidovinyl sulfones, important building blocks for pharmacologically relevant scaffolds, in high yields. The reaction proceeds at room temperature under mild conditions and tolerates various functional groups as well as common carbamate protecting groups on the nitrogen. This process is highly stereoselective, affording exclusively *E*-configured sulfonylated enamides, independent of the configuration of the starting material. In combination with organolithium chemistry, amidovinyl sulfones can be accessed in a very modular manner. Further, we could demonstrate a telescoped transformation of a readily available allylamide into the corresponding sulfonylated enamide. Mechanistic studies support a radical reaction pathway.

## Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

## Acknowledgements

We would like to thank the Polytechnische Gesellschaft Frankfurt am Main (Fellowship to P. K.), the DFG (MA 6093/3-1) and COST Action 15106 (C-H Activation in Organic Synthesis) for financial support and Albemarle (Frankfurt) for the generous donation of chemicals. Further, we would like to thank Dr. Markus Räschele and Dr. Frederic Sommer at the Center for MS Analytics, TU Kaiserslautern for their support with HRMS-measurements.

## References

- (a) S. Patai, C. Z. Rappoport and J. M. Stirling, *The Chemistry of Sulfoxides and Sulfoxides*, Wiley, New York, 1988; (b) N. S. Simpkins, *Sulfoxides in Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, 1993; (c) M. Feng, B. Tang, S. H. Liang and X. Jiang, *Curr. Top. Med. Chem.*, 2016, **16**, 1200–1216; (d) K. A. Scott and J. T. Njardarson, *Top. Curr. Chem.*, 2018, **376**, 5.
- P. J. Goadsby, M. D. Ferrari, J. Olesen, L. J. Stovner, J. M. Senard, N. C. Jackson and P. H. Poole, *Neurology*, 2000, **54**, 156–163.
- G. Wozel and C. Blasum, *Arch. Dermatol. Res.*, 2014, **306**, 103–124.
- P. Iversen, C. J. Tyrrell, A. V. Kaisary, J. B. Anderson, H. van Poppel, T. L. J. Tammela, M. Chamberlain, K. Carroll and I. Melezinek, *J. Urol.*, 2000, **164**, 1579–1582.
- (a) N.-W. Liu, S. Liang and G. Manolikakes, *Synthesis*, 2016, 1939–1973; (b) H. Liu and X. Jiang, *Chem. – Asian J.*, 2013, **8**, 2546–2563.
- (a) P. Bissret and N. Blanchard, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 5393–5398; (b) G. Liu, C. Fan and J. Wu, *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**, 1592–1599; (c) D. Zheng and J. Wu, *Sulfur Dioxide Insertion Reactions for Organic Synthesis*, Springer, Singapore, 2017; (d) A. Deeming, E. Emmett, C. Richards-Taylor and M. Willis, *Synthesis*, 2014, 2701–2710; (e) E. J. Emmett and M. C. Willis, *Asian J. Org. Chem.*, 2015, **4**, 602–611; (f) K. Hofman, N.-W. Liu and G. Manolikakes, *Chem. – Eur. J.*, 2018, **24**, 11852–11863; (g) G. Qiu, K. Zhou, L. Gao and J. Wu, *Org. Chem. Front.*, 2018, **5**, 691–705.
- For some selected examples, see: (a) N.-W. Liu, Z. Chen, H. Ren and G. Manolikakes, *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, 5725–5734; (b) Z. Chen, N.-W. Liu, M. Bolte, H. Ren and G. Manolikakes, *Green Chem.*, 2018, **20**, 3059–3070; (c) N.-W. Liu, S. Liang and G. Manolikakes, *Adv. Synth. Catal.*, 2017, **359**, 1308–1319; (d) H. Chen, M. Liu, G. Qiu and J. Wu, *Adv. Synth. Catal.*, 2019, **361**, 146–150; (e) D. Zheng, M. Chen, L. Yao and J. Wu, *Org. Chem. Front.*, 2016, **3**, 985–988; (f) A. S. Deeming, C. J. Russell and M. C. Willis, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, **55**, 747–750, (*Angew. Chem.*, 2016, **128**, 757–760); (g) A. Shavnya, K. D. Hesp, V. Mascitti and A. C. Smith, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2015, **54**, 13571–13575, (*Angew. Chem.*, 2015, **127**, 13775–13779); (h) N. Margraf and G. Manolikakes, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 2582–2600; (i) B. N. Rocke, K. B. Bahnck, M. Herr, S. Laverne, V. Mascitti, C. Perreault, J. Polivkova and A. Shavnya, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 154–157; (j) A. S. Deeming, C. J. Russell, A. J. Hennessy and M. C. Willis, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 150–153; (k) E. J. Emmett, B. R. Hayter and M. C. Willis, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 12679–12683, (*Angew. Chem.*, 2013, **125**, 12911–12915); (l) N. Umierski and G. Manolikakes, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 4972–4975 and references cited therein.
- (a) C. Shen, P. Zhang, Q. Sun, S. Bai, T. S. A. Hor and X. Liu, *Chem. Soc. Rev.*, 2015, **44**, 291–314; (b) S. Shaaban, S. Liang, N.-W. Liu and G. Manolikakes, *Org. Biomol. Chem.*, 2017, **15**, 1947–1955; (c) S. Liang, S. Shaaban, N.-W. Liu, K. Hofman and G. Manolikakes, *Adv. Organomet. Chem.*, 2018, **69**, 135–207.
- For some selected examples, see: (a) H. Xia, Y. An, X. Zeng and J. Wu, *Chem. Commun.*, 2017, **53**, 12548–12551; (b) K. Wang, G. Wang, G. Duana and C. Xia, *RSC Adv.*, 2017, **7**, 51313–51317; (c) H. Xia, Y. An, X. Zeng and J. Wu, *Org. Chem. Front.*, 2018, **5**, 366–370; (d) U. Karmakar and R. Samanta, *J. Org. Chem.*, 2019, **84**(5), 2850–2861; (e) R. J. Griffiths, W. C. Kong, S. A. Richards, G. A. Burley, M. C. Willis and E. P. A. Talbot, *Chem. Sci.*, 2018, **9**, 2295–2300; (f) B. Du, P. Qian, Y. Wang, H. Mei, J. Han and Y. Pan, *Org. Lett.*, 2016, **18**, 4144–4147; (g) S. Liang and G. Manolikakes, *Adv. Synth. Catal.*, 2016, **358**, 2371–2378; (h) W.-H. Rao and B.-F. Shi, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 2784–2787; (i) J. Liu, L. Yu, S. Zhuang, Q. Gui, X. Chen, W. Wang and Z. Tan, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 6418–6421; (j) Y. Xu, P. Liu, S.-L. Li and P. Sun, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 1269–1274; (k) Z. Wu, H. Song, X. Cui, C. Pi, W. Du and Y. Wu, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 1270–1273; (l) O. Saidi, J. Marafie, A. E. W. Ledger, P. M. Liu, M. F. Mahon, G. Kociok-Köhne, M. K. Whittlesey and C. G. Frost, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 19298–19301; (m) X. Zhao, E. Dimitrijevic and

## Anhang

### Anhang A Manganese(III) acetate-mediated direct C(sp<sup>2</sup>)-H-sulfonylation of enamides with sodium and lithium sulfinates

View Article Online

Paper

Organic & Biomolecular Chemistry

- V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 3466–3467 and references cited therein.
- 10 Q. Wang, M. T. H. Dau, N. A. Sasaki and P. Potier, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 6455–6462.
- 11 J. C. Carretero, R. G. Arrayas and I. S. Gracia, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 8537–8540.
- 12 L. Ermolenko, N. A. Sasaki and P. Potier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2000, 2465–2473.
- 13 H.-W. Man, P. Schafer, L. M. Wong, R. T. Patterson, L. G. Corral, H. Raymon, K. Blease, J. Leisten, M. A. Shirley, Y. Tang, D. M. Babusis, R. Chen, D. Stirling and G. W. Muller, *J. Med. Chem.*, 2009, **52**, 1522–1524.
- 14 J. A. Monn, S. M. Massey, M. J. Valli, S. S. Henry, G. A. Stephenson, M. Bures, M. Hérin, J. Catlow, D. Giera, R. A. Wright, B. G. Johnson, S. L. Andis, A. Kingston and D. D. Schoepp, *J. Med. Chem.*, 2007, **50**, 233–240.
- 15 (a) S. C. Aronoff, M. R. Jacobs, S. Johnning and S. Yamabe, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1984, **26**, 580–582; (b) V. P. Sandanayaka, A. S. Prashad, Y. Yang, R. T. Williamson, Y. I. Lin and T. S. Mansour, *J. Med. Chem.*, 2003, **46**, 2569–2571.
- 16 J. Jjiang, Y. Wang and X. Zhang, *ACS Catal.*, 2014, **4**, 1570–1573.
- 17 (a) N. Gigant, L. Chausset-Boissarie and I. Gillaizeau, *Chem. – Eur. J.*, 2014, **20**, 7548–7564; (b) D.-L. Zhang, C.-K. Li, R.-S. Zeng, A. Shoberua and J. -Ping Zou, *Org. Chem. Front.*, 2019, **6**, 236–240.
- 18 Y.-H. Xu, M. Wang, P. Lu and T.-P. Loh, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 4403.
- 19 H. Jiang, X. Chen, Y. Zhang and S. Yu, *Adv. Synth. Catal.*, 2013, **355**, 809–813.
- 20 D.-L. Sun and R.-H. Zhang, *Org. Chem. Front.*, 2018, **5**, 92–97.
- 21 T.-H. Zhu, X.-C. Zhang, K. Zhao and T.-P. Loh, *Org. Chem. Front.*, 2019, **6**, 94–98.
- 22 N. Umierski and G. Manolikakes, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 188–191.
- 23 S. Liang, M. Bolte and G. Manolikakes, *Chem. – Eur. J.*, 2017, **23**, 96–100.
- 24 S. Liang, Y. Ren and G. Manolikakes, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, **28**, 4117–4120.
- 25 Relative configurations of **3g** & **3l** were unambiguously assigned *via* single-crystal X-ray-diffraction. CCDC files 1908089 and 1908090† contain the supplementary crystallographic data for this paper. Relative configuration of all other amidovinylsulfones were assigned analogous *via* <sup>3</sup>J coupling constants.
- 26 D. Prat, A. Wells, J. Hayler, H. Sneddon, C. R. McElroy, S. Abou-Shehadad and P. J. Dunne, *Green Chem.*, 2016, **18**, 288–296.
- 27 J. Halli, P. Kramer, M. Bechthold and G. Manolikakes, *Adv. Synth. Catal.*, 2015, **357**, 3321–3324.
- 28 W. E. Truce and A. M. Murphy, *Chem. Rev.*, 1951, **48**, 69–124.

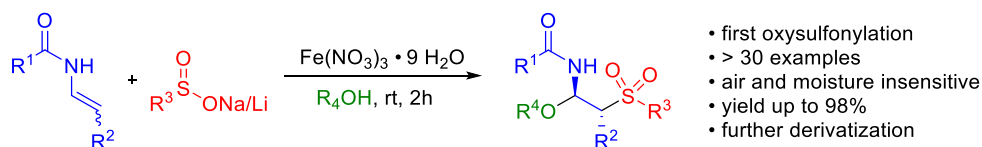
**7.2 Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides [Manuskript eingereicht]**

Iron(III)-mediated Oxy-sulfonylation of enamides with sodium and lithium sulfinates

Philipp Kramer, Miro Halaczkiwicz, Yu Sun, Harald Kelm, Georg Manolikakes\*

Technical University Kaiserslautern, Institute for Organic Chemistry, Erwin-Schrödinger-Str. Geb. 54,  
67663 Kaiserslautern – Germany

\*E-mail: manolikakes@chemie.uni-kl.de

**Table of Contents****Abstract**

An iron-mediated vicinal difunctionalization of enamides and enecarbamates with sulfinic acid salts and alcohols is described. This reaction proceeds under mild conditions and furnishes the oxy-sulfonylated products in moderate to excellent yields. Moreover, the direct incorporation of sulfur dioxide into the sulfonylated products via organolithium chemistry has been achieved. The formed *N*-*O*-acetals are competent acylimine precursors. Their utilization as building block for the synthesis of biologically relevant  $\beta$ -amidosulfones is described as well.

**Introduction:**

Molecules bearing sulfonyl-derived functional groups, such as sulfones or sulfonamides, play an important role in organic chemistry and are widely used in various fields.<sup>1,2</sup> Among the different classes of sulfonyl-derived functional groups, sulfones are of particular interest. They display intriguing chemical and physical properties as well as interesting biological activities. Sulfones, which are often considered as chemical chameleons<sup>3</sup>, are versatile building blocks in organic synthesis. The sulfone motif can be found in various molecules with different applications ranging from agrochemicals and functional materials to active pharmaceutical ingredients.<sup>2-4</sup> Traditional approaches for the construction of sulfones include Friedel-Crafts type reactions of arenes with sulfonyl chlorides<sup>5</sup>, the oxidation of

## Anhang

### Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides [Manuskript eingereicht]

sulfides and sulfoxides<sup>6</sup>, addition reactions of sulfonyl radicals to alkenes and alkynes<sup>7</sup> or the electrophilic trapping of sulfinic acid salts<sup>8,9</sup>. In the last ten years novel approaches based on the direct incorporation of sulfur dioxide<sup>10, 11</sup> or the functionalization of C-H bonds<sup>12,13</sup> have emerged as attractive and more sustainable alternatives.

Among the different types of sulfones, the  $\beta$ -amidosulfone motif represents an important scaffold.  $\beta$ -Amidosulfones are versatile building blocks for the synthesis of alkaloids<sup>14</sup>, carbohydrates<sup>15</sup> or amino acids<sup>16</sup> and this structural unit can be found in various pharmaceuticals. Selected examples are cystemustine<sup>17</sup>, a potential cure for glioma and melanoma, the MDM2 Inhibitor AMG 232<sup>18</sup>, the benzodiazepine Elfazepam<sup>19</sup>, or the PDE4 inhibitor Apremilast<sup>20</sup>, which is used for the treatment of psoriasis (Figure 1).

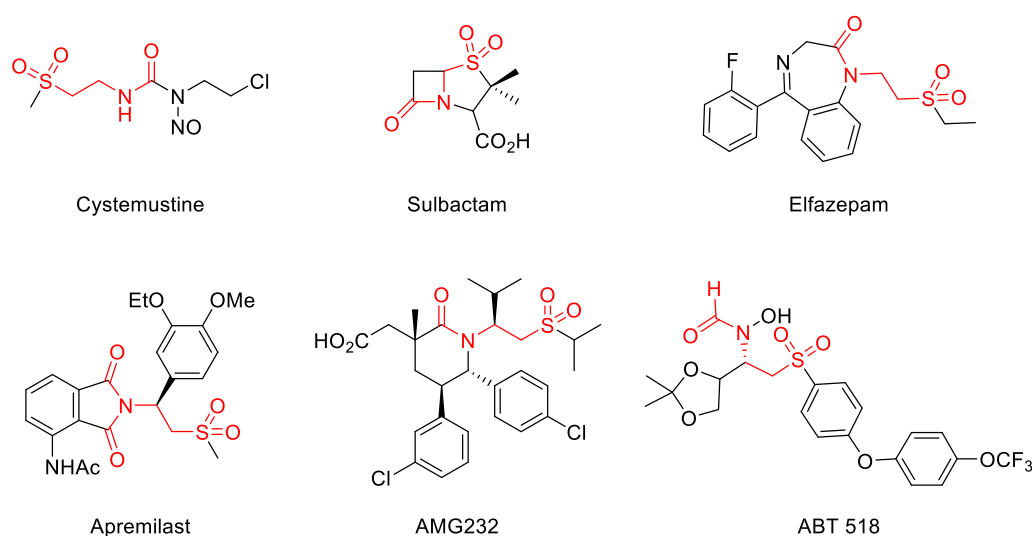


Figure 1 Biologically active  $\beta$ -amidosulfones

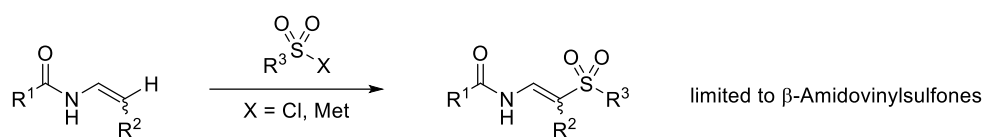
In the last years several groups have reported different methods for the synthesis of  $\beta$ -amidovinyl sulfones via a direct C-H-sulfonylation of enamides (Scheme 1a).<sup>21, 22</sup> These amidovinyl sulfones are useful molecules for the construction of the  $\beta$ -amido sulfone structure. However, an additional step for the synthesis of the desired product is necessary.

Enamides are versatile building blocks and the direct di-functionalization (Scheme 1b) of these electron-rich olefins gives rise to various highly functionalized scaffolds.<sup>23, 24</sup> Although various methods for the amino- and halo-oxygenation<sup>25</sup> as well as the dioxygenation<sup>26</sup> of enamides and enecarbamates have been described, there is so far, to the best of our knowledge, no analogous oxysulfonylation. Such a process would provide an alternative, highly modular access to the  $\beta$ -amido sulfone unit.

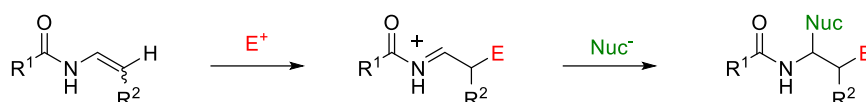
Herein we report an iron-mediated oxysulfonylation of enamides using sodium or lithium sulfinates and alcohols. This novel method gives access to a new class of  $\beta$ -amidosulfones. A further diversification of the obtained products is described as well.<sup>[27]</sup>

Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides  
[Manuskript eingereicht]

a.) Previous work



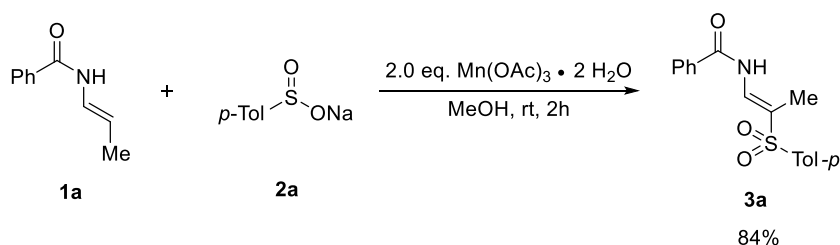
b.) Typical reactivity of enamides

Scheme 1 Previous and typical reactivity of enamides.  $E^+$  = electrophile;  $Nuc^-$  = Nucleophile.

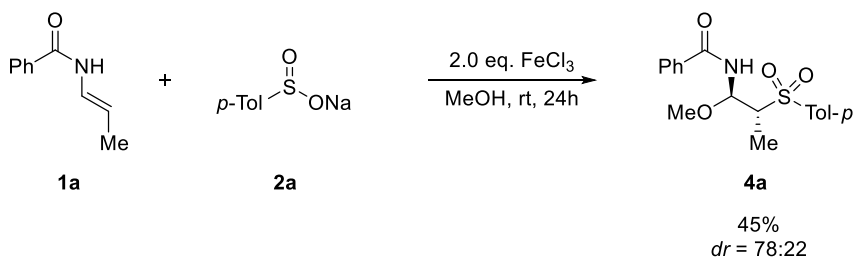
## Results and Discussion:

During our investigations on the  $Mn(OAc)_3$ -promoted C-H-sulfonylation of enamides<sup>22</sup>, we made an interesting observation (Scheme 2). Whereas the reaction of *p*-toluenesulfinate **2a** with the (*E*)-configured enamide **1a** in MeOH in the presence of  $Mn(OAc)_3$  afforded the (*E*)-vinyl sulfone **3a** in 84% yield, the formation of the oxysulfonylation product **4a** with incorporation of MeOH was observed in the presence of  $FeCl_3$ .

a.) Previous work



b.) This work



Scheme 2 Previous manganese-mediated C-(*sp*<sup>2</sup>) functionalisation and a unprecedented iron-mediated oxysulfonylation. The diastereomeric ratio (*dr*) was determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture after aqueous work up.

## Anhang

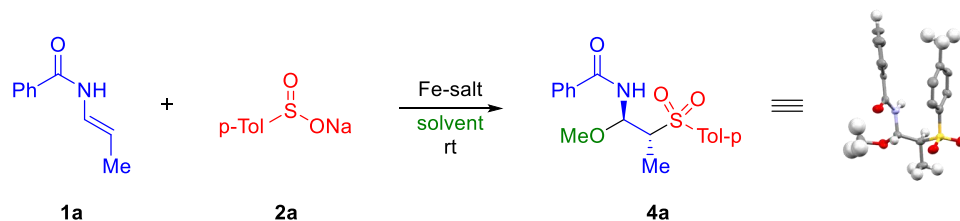
### Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides [Manuskript eingereicht]

Since the direct oxysulfonylation of enamides has not been reported so far, we decided to further investigate this interesting transformation. As mentioned above, the reaction in the presence of anhydrous FeCl<sub>3</sub> afforded  $\beta$ -amidosulfone **4a** in 45% yield and a diastereomeric ratio of approx. 4:1 (see Table 1 entry 1). The structure of the major diastereomer could be unambiguously assigned by single X-ray crystallography.<sup>28</sup> The use of FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O led to an improved yield of 64% (entry 2). No product formation was observed in the presence of iron(II) chloride (entry 3). In the presence of Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> only 24% of the desired product could be isolated (entry 4). Surprisingly, the use of Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9 H<sub>2</sub>O led the rapid formation of amidosulfone **4a** in 91% yield within only two hours at room temperature (entry 5). The use of iron salts bearing more strongly coordinating anions, such as Fe(acac)<sub>3</sub>, has a detrimental effect on the reaction (entry 6). Two equivalents of the iron(III) salt are necessary for an efficient transformation. Decreasing the amount of Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9 H<sub>2</sub>O to only one equivalent led to almost complete shutdown of the reaction (entry 7). All our attempts to substitute Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9 H<sub>2</sub>O at least partially with a cooxidant, such as NaIO<sub>4</sub> or IBX, did not afford the desired product in acceptable yields (entry 8). In contrast, lowering the amount of the sulfinate salt did only slightly affect the isolated yield (entry 9 & 10). Typically, all reactions were performed without any effort to exclude air or moisture. Interestingly, a control reaction performed under an atmosphere of nitrogen afforded the amidosulfone **4a** in only 66% yield, indicating a positive effect of oxygen on the reaction efficiency. MeOH is the solvent of choice for this transformation. The use of other solvents together with only 20 equivalents of MeOH led to the formation of product **4a** in low to moderate yields (entry 11). Slightly acidic conditions seem to be optimal for this process. The addition of any buffering or basic additive, e.g. NaOAc, led to a sharp decrease in the isolated yield (entry 13).

In the next step we investigated the reaction of the corresponding (*Z*)-configured enamide (*Z*)-**1a** under the optimized reaction conditions (Scheme 3). Interestingly the desired  $\beta$ -amidosulfone **4a** could be obtained in 80% yield and a similar diastereomeric ratio of 4:1. A mixture of both configurational isomers of the enamide afforded amidosulfone **4a** in 85% yield with no changes in the observed diastereoselectivity. This reactivity allows for a considerable simplification of our method in terms of practicability. The nickel-catalyzed isomerization of allylamides **5a**, one of the most efficient approaches for the preparation of the required enamides, typically affords a difficult-to-separate mixture of the (*E*)- and the (*Z*)-enamide.<sup>29</sup> Since the configuration of the enamide double bond does not significantly affect the outcome of the oxysulfonylation reaction, these (*E/Z*)-mixtures could be used directly for all further investigations.

Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides  
[Manuskript eingereicht]

Table 1: Optimization of the reaction conditions

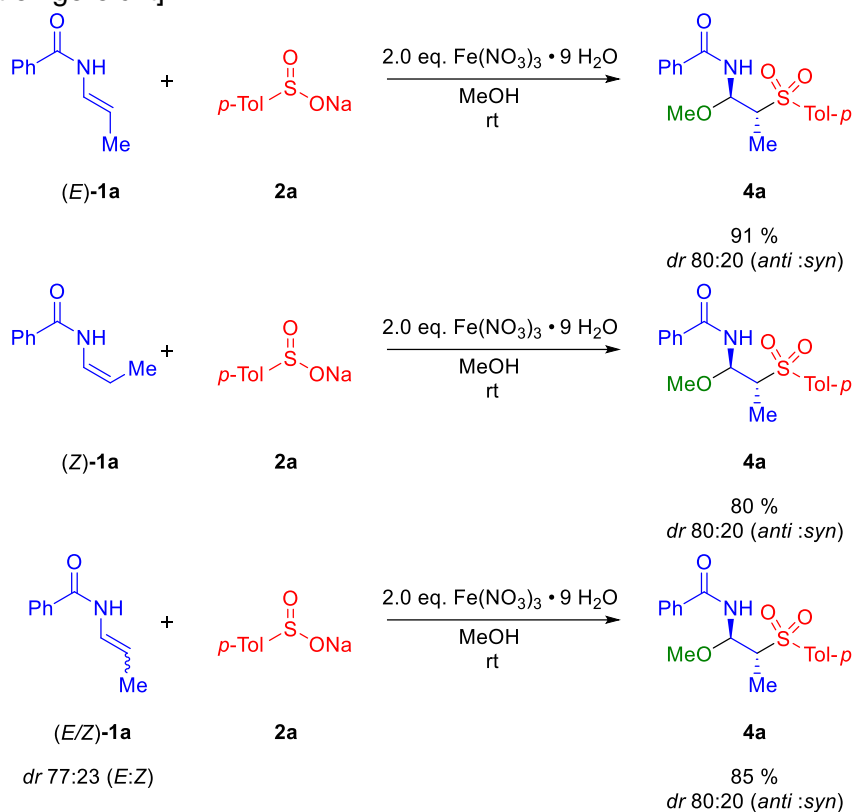


Entry	Mediator (equiv)	Additiv (equiv)	Solvent	Time (h)	Yield <sup>[a]</sup>	<i>dr</i> <sup>[b]</sup>
1	FeCl <sub>3</sub> (2.0)	-	MeOH	24	45%	78:22
2	FeCl <sub>3</sub> ·6 H <sub>2</sub> O (2.0)	-	MeOH	24	64 %	76:24
3	FeCl <sub>2</sub> ·4 H <sub>2</sub> O (2.0)	-	MeOH	24	-	-
4	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O (2.0)	-	MeOH	24	32%	42:58
5	<b>Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9 H<sub>2</sub>O (2.0)</b>	-	<b>MeOH</b>	<b>2</b>	<b>91%</b>	<b>80:20</b>
6	Fe(acac) <sub>3</sub> (2.0)	-	MeOH	24	-	-
7	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·9 H <sub>2</sub> O (1.0)	-	MeOH	24	7%	80:20
8	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·9H <sub>2</sub> O (1.0)	NaIO <sub>4</sub> (4.0), IBX (4.0)	MeOH	24	0-55%	-
9 <sup>[c]</sup>	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·9H <sub>2</sub> O (2.0)	-	MeOH	2	75%	80:20
10 <sup>[d]</sup>	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·9H <sub>2</sub> O (2.0)	-	MeOH	2	71%	80:20
11 <sup>[e]</sup>	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·9H <sub>2</sub> O (2.0)	-	MeOH	2	66 %	61:39
12	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·9H <sub>2</sub> O (2.0)	MeOH (20)	DCM, EtOAc, Aceton, THF, MeCN	2	20 – 50%	
13	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·9H <sub>2</sub> O (2.0)	NaOAc (2.0)	MeOH	2	23 %	75:25

Reaction conditions unless otherwise specified: Oxidant (2.0 equiv.), sulfinate salt (2.0 equiv.), solvent (2 mL), 2 h, rt. [a] Overall isolated yield after column chromatography. [b] the diastereomeric ratio(*dr*) was determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture after aqueous work up. [c] 1.5 equiv. of the sulfinate salt were used. [d] 1.1 equiv. of the sulfinate salt were used. [e] under nitrogen atmosphere. X-Ray crystal structure of **4a** (Aromatic H atoms omitted for clarity).

## Anhang

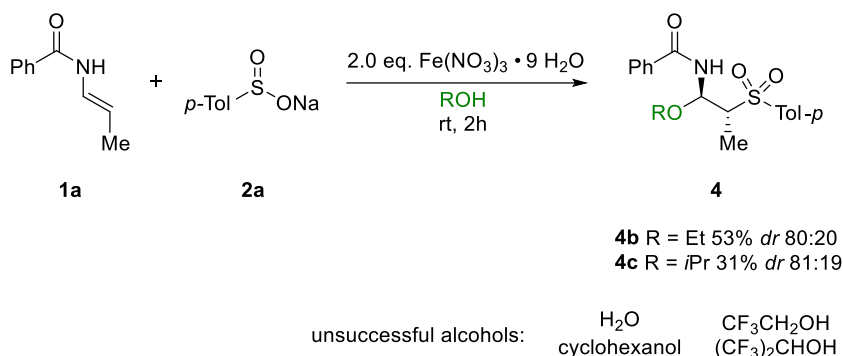
### Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxy-sulfonylation of enamides [Manuskript eingereicht]



Scheme 3 Reactivity of different geometrical isomers in the oxy-sulfonylation. Isolated yield after column chromatography. The diastereomeric ratio (*dr*) was determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture after aqueous work up.

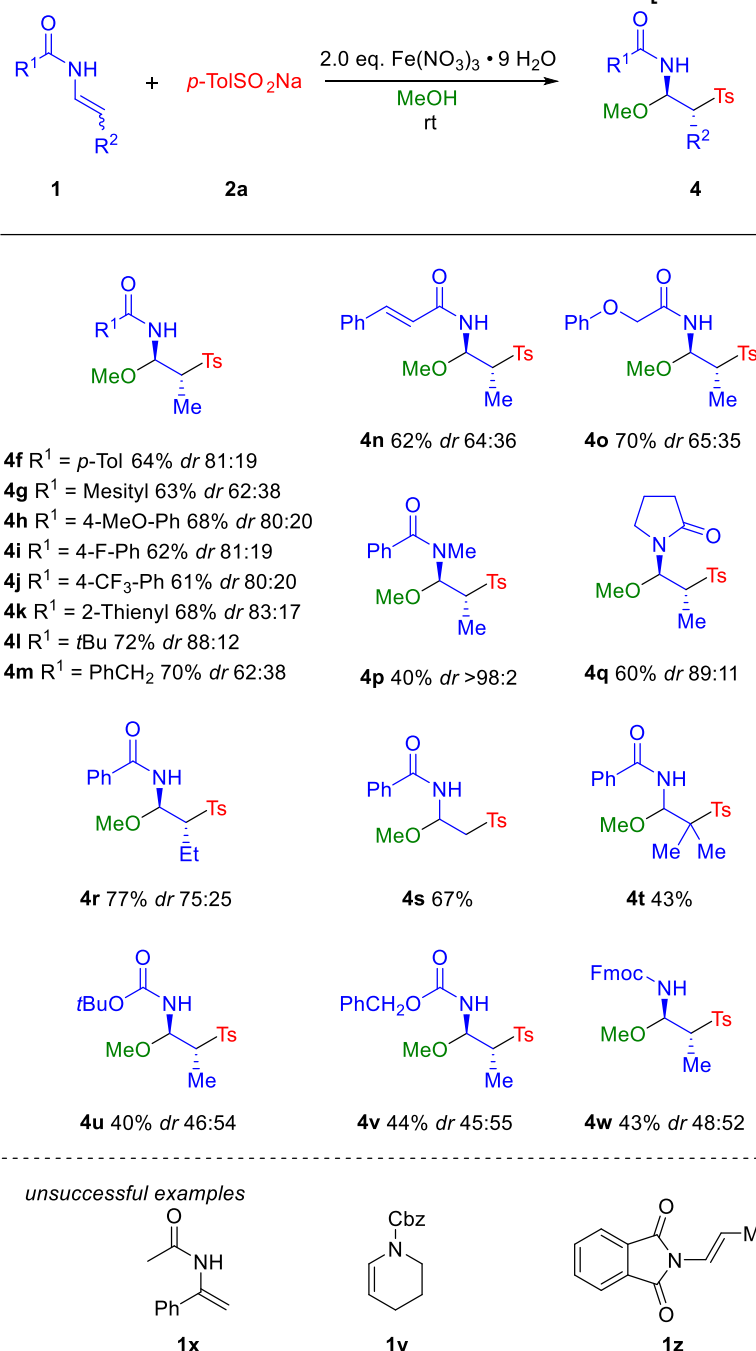
With the optimized reactions conditions at hand, we started to explore the substrate scope of this process.

At first, reactions with different alcohols were investigated. Replacement of MeOH as solvent with other aliphatic alcohols, such as EtOH or *i*PrOH, delivered the expected β-amidosulfones **4b** & **4c** in slightly lower yields of 53% and 31% and a comparable *diastereomeric ratio* of 4:1 (Scheme 4). Fluorinated alcohols such as trifluoroethanol or 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropan-2-ol (HFIP), proved to be not suitable for this reaction.



Scheme 4: Scope of alcohols. Isolated yield after column chromatography. The diastereomeric ratio (*dr*) was determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture after aqueous work up.



Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides  
[Manuskript eingereicht]

Scheme 5 Substrate scope with (*E/Z*)-mixture of enamide and enecarbamates. Isolated yield after column chromatography. The diastereomeric ratio (*dr*) was determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture after aqueous work up.

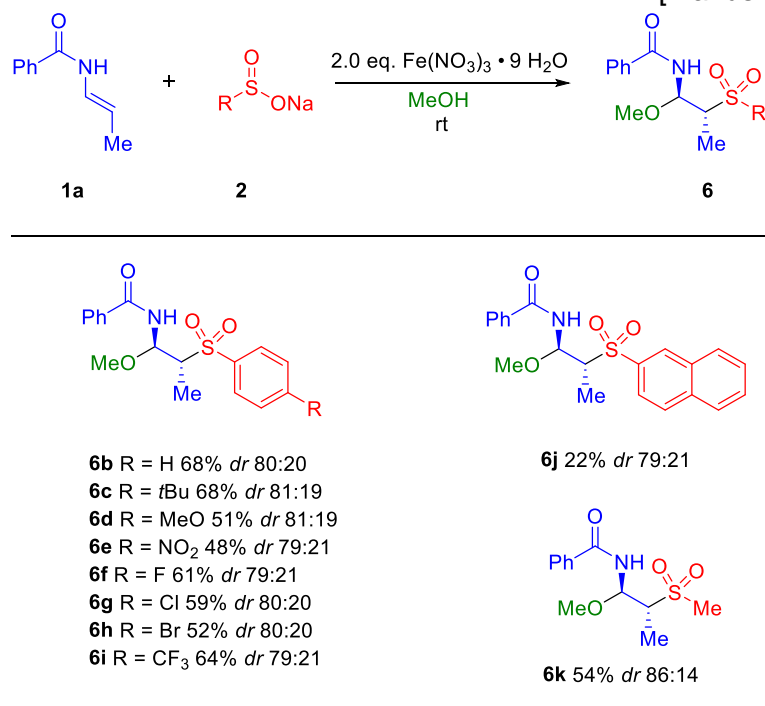
Subsequently we studied the oxysulfonylation of different enamides (Scheme 5). Various benzamide-derived enamides bearing both, electron donating and electron withdrawing groups provided the amidosulfones **4f-j** in 61 – 68% yield with similar diastereomeric ratios. Furthermore, reactions of heteroaryl- or alkylamide-derivatives afforded the compounds **4k-m** in 68 – 72% yield. Olefins or oxygen-substituents in the enamide side-chain were tolerated and the corresponding products **4n** and **4o** could be isolated in 62% and 70% yield with a decreased diastereoselectivity of 1.8:1.

## Anhang

### Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides [Manuskript eingereicht]

In contrast to the previous reports on the C-H-sulfonylation of enamides, this transformation is less sensitive towards structural modifications on the enamide core. Our protocol is suitable for tertiary enamides without a free N-H-functionality, providing the sulfonylated *N,O*-acetals **4p** and **4q** in 40% and 60%. Modification of the olefin-moiety is also possible and the ethyl- as well as the un- or disubstituted products **4r-t** could be accessed in 43-77% yield. Moreover, encarbamates are suitable starting materials for this reaction. Although the desired *N*-protected  $\beta$ -aminosulfones **4u-w** were only formed in 40-44% yield and a diastereomeric ratio of roughly 1:1, the introduction of common Boc, Cbz, or Fmoc-protecting groups can be highly useful for subsequent transformations. Reactions with cyclic enamides or encarbamates, such as **1y**, or the enamide **1z** were not successful.

Next, we investigated reactions of different sulfinic acid sodium salts (Scheme 6). Aromatic sulfinates bearing different functional groups performed satisfactorily under the standard reaction conditions, affording the  $\beta$ -amidosulfones **6b-i** in 48-68% yield. Both electron-withdrawing (**6e** & **6i**) or electron-donating (**6c** & **6d**) as well as halogen-substituents **6g** & **6h** were well tolerated. Only in the case of the 2-naphthyl sulfinic acid sodium salt **2j**, the desired amidosulfone **6i** was obtained in only 22% yield. To our delight the methylsulfone **6k** could be synthesized in 54% with a diastereoselectivity of 6:1 from the corresponding methyl sulfinite **2k**. Unfortunately, reactions with heteroaromatic sulfinates, e.g. pyridine sulfinite **2l**, or sodium trifluoromethane sulfinite **2m** did not afford the desired products. In these cases, only the MeOH-addition product **7** was obtained.

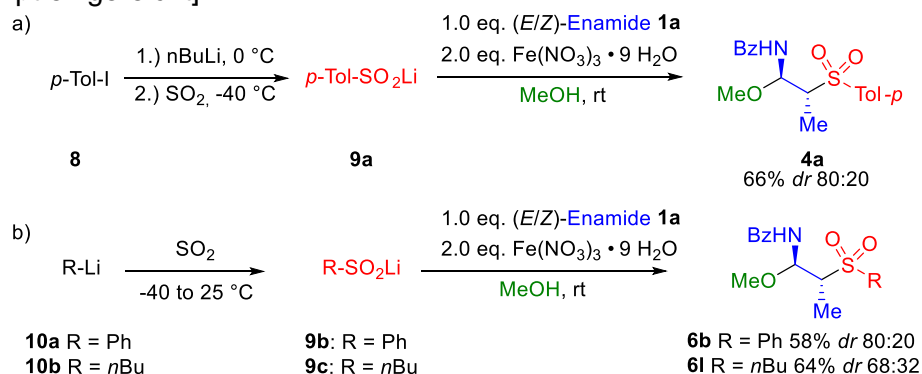
Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides  
[Manuskript eingereicht]

*Scheme 6: Scope of different sodium sulfinic acid sulfonates. Isolated yield after column chromatography. The diastereomeric ratio (*dr*) was determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture after aqueous work up.*

A common drawback of all methods based on sulfinic acid sodium salts is their limited commercial availability. One approach to circumvent this problem is the use of the corresponding lithium salts. Lithium sulfinates can be easily accessed by the reaction of organolithium compounds with sulfur dioxide.<sup>24, 30</sup> In order to explore their potential utilization, we synthesized several lithium sulfinates. Lithium *p*-toluene sulfinates **9a** was prepared in two steps from the 4-iodotoluene **8** via lithium-halide exchange and trapping with sulfur dioxide (Scheme 7a). The sulfinic acid salts **9b** and **9c** could be prepared from sulfur dioxide and the commercially available reagents phenyllithium **10a** and *n*-butyllithium **10b**. To our delight, all three crude lithium sulfinates **9a-c** are suitable starting materials for our oxysulfonylation process. The desired amidosulfones were obtained in 58-68% yield with a *dr* of 4:1 for the arylsulfones **4a** and **6b** and 2:1 for the alkylsulfone **6l**. These results exemplify, that the β-amidosulfone scaffold can be accessed from simple building blocks and sulfur dioxide via classical organolithium chemistry.

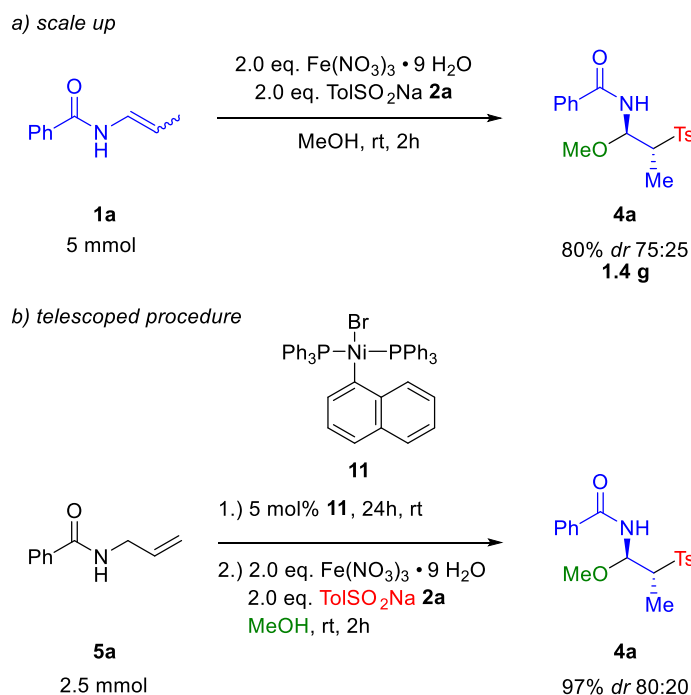
## Anhang

### Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides [Manuskript eingereicht]



*Scheme 7: Preparation of lithium sulfinates and the addition to enamides. Isolated yield after column chromatography. The diastereomeric ratio (dr) was determined by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture after aqueous work up.*

Since the formed *N,O*-acetals are stable acylimine precursors, we decided to investigate further transformations exploiting the labile hemiaminal functionality using **4a** as model compound. In order to study this reactivity, we needed access to substantial amounts of **4a** (Scheme 8). Gratifyingly, the reaction of a (*E/Z*)-mixture of enamide (*E/Z*)-**1a** with *p*-toluenesulfinate **2a**, performed on a 5 mmol scale, afforded 1.4 g of the desired product **4a** (80% yield). In order to provide a more direct approach to the *N,O*-acetal **4a**, we studied a one-pot transformation of the parent allylamide **5a**.



*Scheme 8 Synthesis of  $\beta$ -amidosulfones **4a** on a large scale and via a one-pot-isomerisation-oxysulfonylation process. Isolated yield after column chromatography. The diastereomeric ratio (dr) was determined by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture after aqueous work up.*

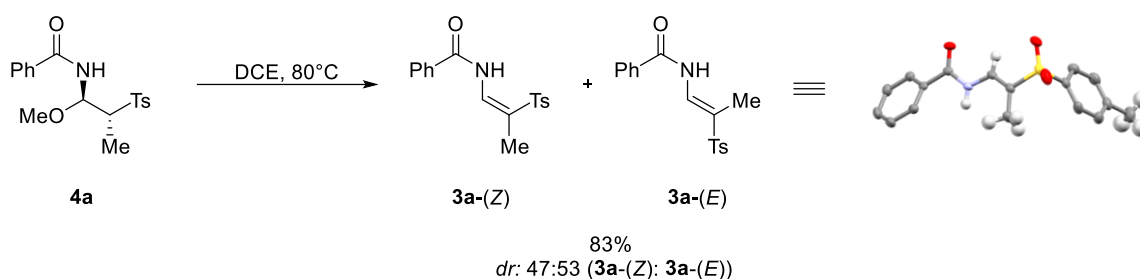
## Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides

[Manuskript eingereicht]

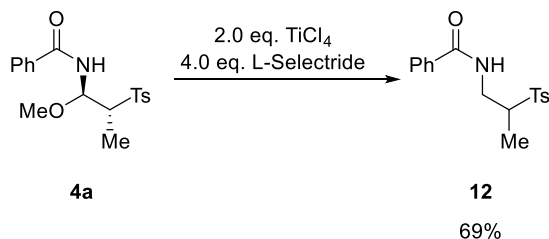
After the nickel-catalyzed isomerization of allylamide **5a**, the formed (*E/Z*)-mixture of enamide (*E/Z*)-**1a** was not isolated. Instead, sulfinate **2a** and  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$  were directly added to the reaction mixture, affording the desired *N,O*-acetal **4a** in 97% overall yield. This telescoped one-pot process offers a simple and fast access to various  $\beta$ -amido sulfones of type **4**.

With sufficient quantities of **4a** in hand, we started to investigate further transformations based on the labile hemiaminal functionality (Scheme 9). Although treatment of **4a** with a base did not lead to any reaction, simple heating in DCE afforded a mixture 1.1:1 mixture of the (*E*)- and the (*Z*)-amidovinylsulfone **3a** in 83% overall yield.<sup>28</sup> Reduction of **4a** with L-Selectride in the presence of  $\text{TiCl}_4$  afforded amide **12** in 69% yield.

## a) Thermal Elimination



## b) Reduction

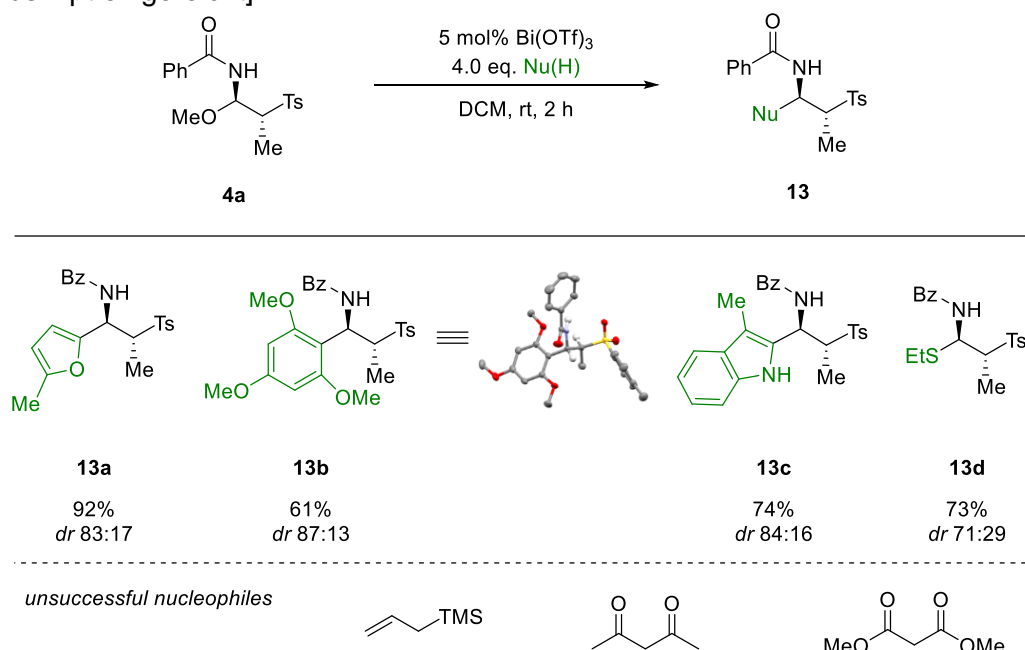


*Scheme 9: Thermal elimination of 4a to (E/Z)-Amidovinylsulfones 3a and reduction to the amide 12. Isolated yield after column chromatography. X-Ray crystal structure of (E)-3a (Aromatic H atoms omitted for clarity).*

Interestingly, *N,O*-acetal **4a** underwent efficient reactions with different electronrich (hetero)arenes in the presence of 5 mol%  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ <sup>31,32</sup> leading to the formation of the three amidoalkylation products **13a-d** in 61-92 % yield (Scheme 10). In all cases, the shown *anti*-diastereomer was formed as major isomer with a high degree of diastereoselectivity. The relative configuration of the major diastereomer of **13b** could be assigned unambiguously by single X-ray crystallography.<sup>28</sup> Reaction with ethanethiol afforded the *N,S*-acetal **13d** in 73% yield. Attempts to expand the  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ -catalyzed acylimin activation to other nucleophiles, e.g. allylsilane, acetoacetone or dimethylmalonate were not successful.

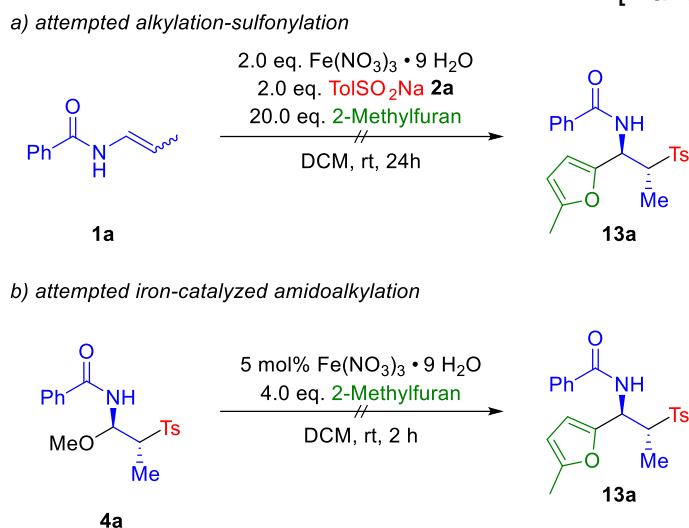
## Anhang

### Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides [Manuskript eingereicht]



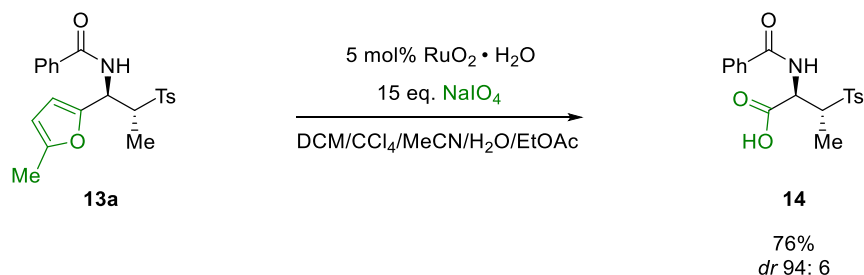
*Scheme 10 Reactivation of the acylimine with  $\text{Bi(OTf)}_3$ . Isolated yield after column chromatography. The diastereomeric ratio (dr) was determined by  $^1\text{H NMR}$  spectroscopic analysis of the crude reaction mixture after aqueous work up. X-Ray crystal structure of **13b** (Aromatic and methyl H atoms omitted for clarity).*

Since, a direct formation of a reactive imine species could also occur in the sulfonylation reaction (see also mechanistic discussion below), we performed the iron-mediated sulfonylation in the presence of 2-methylfuran. However, we did not observe the formation of the expected trapping product **13a** (Scheme 11a). Instead only decomposition of the starting materials was observed. An additional control experiment with the preformed *N,O*-acetal **4a** demonstrated, that  $\text{Fe(NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  is not capable of catalyzing the aminoalkylation of 2-methylfuran (scheme 12b). The *N,O*-acetal proved to be stable in the presence of 5 mol%  $\text{Fe(NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  for a prolonged time. (up to 24 hours)

Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides  
[Manuskript eingereicht]

Scheme 11 Modified alkylation protocols for the synthesis of **13a** based on (a) a one-pot alkylation-sulfonylation and (b) in an iron-catalyzed reaction.

The amidoalkylation products **13a-d** represent interesting molecular scaffolds and can be useful building blocks for the synthesis of biologically active targets. For instance, the oxidative cleavage of the furan residue in compound **13a** provided the  $\alpha$ -amino-acid derivative **14** in 76% yield with retention of stereochemistry (scheme 11).



Scheme 12 Preparation of sulfonated  $\alpha$ -amino-acid derivative **14**. Isolated yield after column chromatography.

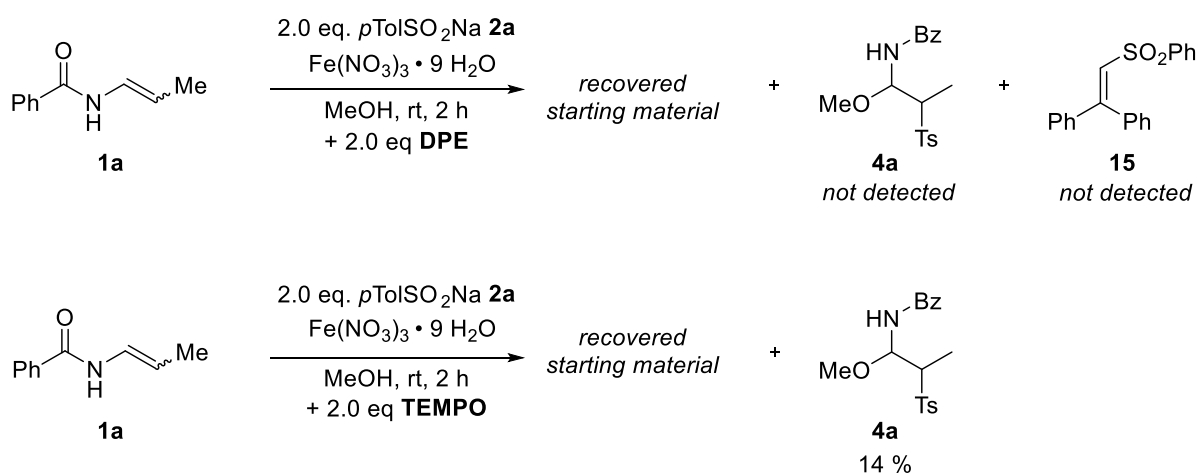
In order to gain some more insights into the reaction mechanism, a series of control experiments was performed (Scheme 13). The addition of radical inhibitors such as DPE (1,1-diphenylethylene) or TEMPO ((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl) led to a significantly reduced yields or a complete shutdown of the reaction, indicating the involvement of radical processes. However, no trapping products such as **15**, a common product in reactions involving sulfonyl radicals, could be detected via <sup>1</sup>H NMR or MS. Interestingly the reaction of sulfinate salt **2a** with  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$  in MeOH in the absence of an enamide afforded the sulfonic acid ester **16** in 62% yield (Scheme 13-b). Such products

## Anhang

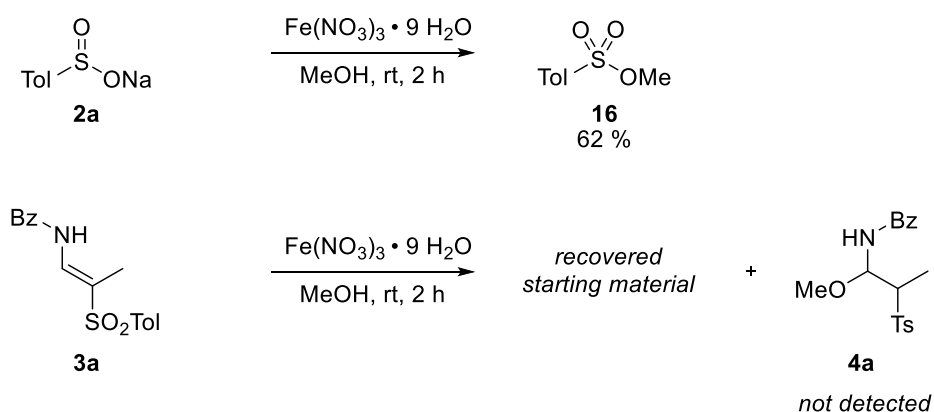
### Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides [Manuskript eingereicht]

are typically formed from highly electrophilic, cationic sulfonyl species.<sup>33</sup> As the incorporation of MeOH into the final product of type **4** could also occur in a secondary acid-catalyzed addition to an initially formed amidovinyl sulfone, we treated vinyl sulfone **3a** with MeOH in the presence of 2 equivalents of  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ . No product formation was observed in this case and the enamide could be recovered almost quantitatively after two hours.

#### a) radical inhibitors



#### b) further mechanistic studies



Scheme 13 Mechanistic experiments.

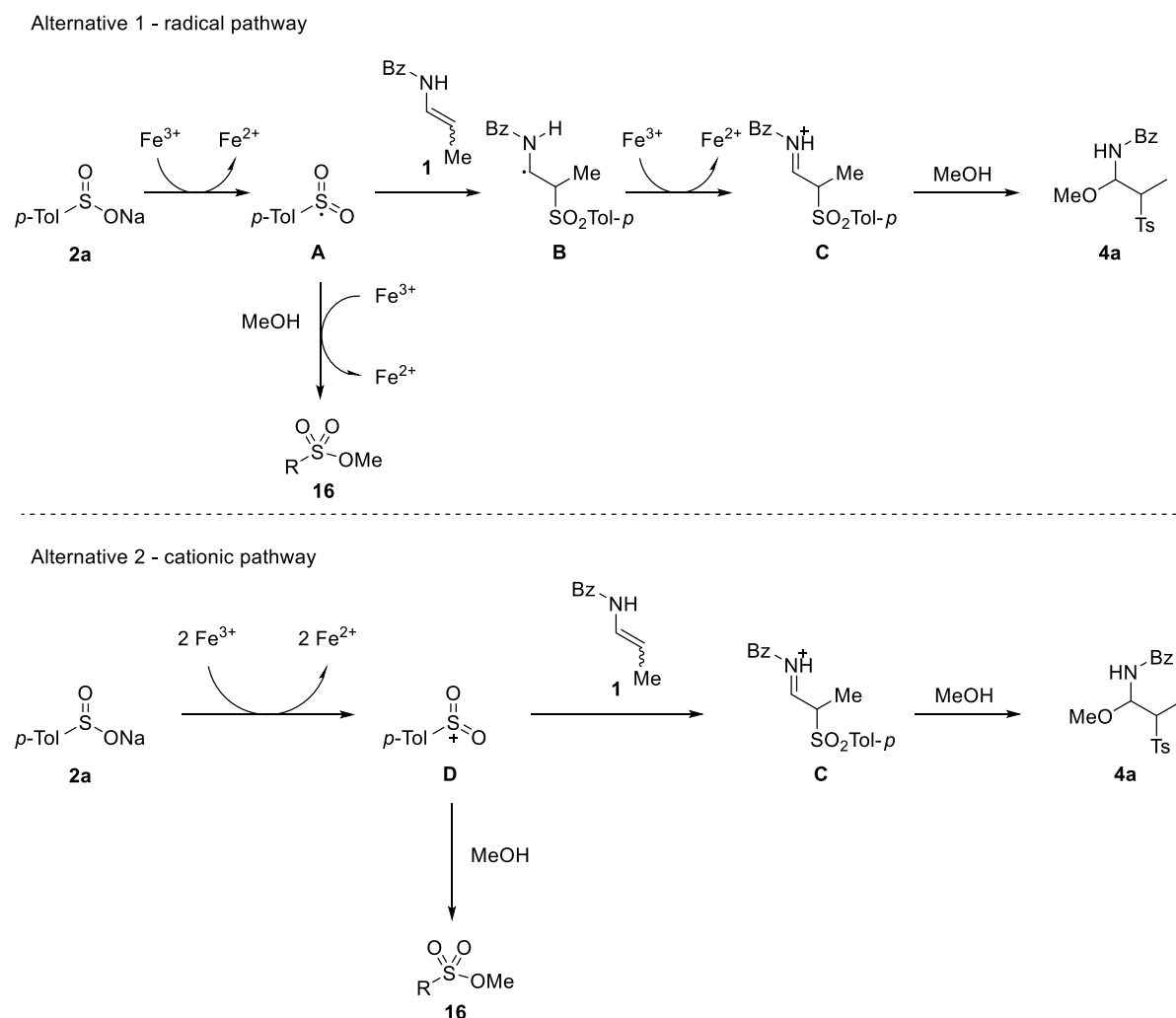
Based on these results and previous studies on the radical C-H-sulfonylation of enamides, two reaction pathways seem to be possible. In analogy to previously proposed mechanisms for the sulfonylation of enamides,<sup>22</sup> SET-oxidation of the sulfinate affords a sulfonyl radical **A** (Scheme 14a). Direct addition of this radical to the enamide leads to intermediate **B**. Oxidation of **B** with a second equivalent  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  furnishes the acyliminium **C**. Trapping of this reactive species with MeOH yields the final product **4a**. Although this scenario seems plausible, one should also consider an ionic reaction pathway as shown in scheme 14b. In this mechanism the sulfinate is first oxidized to the cationic sulfur species **D** with two equivalents of  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ . This highly electrophilic species adds to the



## Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides

[Manuskript eingereicht]

nucleophilic enamide, furnishing the acyliminium ion **C**. This reactive intermediate is immediately trapped by MeOH. In the absence of the enamide, a direct reaction of **D** with MeOH leads to the formation of the sulfonate **16**. The second pathway can offer an explanation for the lack of any sulfonyl-radical trapping products. In general sulfonyl-radical are quite long-lived radical species and have been trapped successfully in the previous studies. In addition, one has to consider, that in the presence of  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  the oxysulfonylated enamide is formed, whereas in all previously reported cases a C-H-sulfonylation took place. It seems very unlikely, that the same pathway should lead to two different products. Therefore, we assume, that the ionic pathway seems to be more likely in this case.



Scheme 14 Proposed reaction mechanism.

## Conclusion

In summary, we have developed the first vicinal oxysulfonylation of enamides and enecarbamates with sulfinic acid salts and alcohols. This highly modular 3-component transformation enables the facile preparation of  $\beta$ -amidosulfones, an important scaffold in pharmacologically relevant structures. The reaction proceeds readily at room temperature and tolerates a variety of functional groups, including

## Anhang

### Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides [Manuskript eingereicht]

carbamate protecting groups on the nitrogen. This process is amendable to the gram-scale synthesis of the amidosulfone products. A telescoped isomerization-oxysulfonylation process starting from the corresponding allylamides provides a fast access to the  $\beta$ -amidosulfone unit from simple starting materials. The use of readily available organolithium reagents enables a construction of the sulfonyl moiety in the amidosulfone products directly from sulfur dioxide. The resulting *N,O*-acetals are competent acylimine-precursors and their reactivity can be exploited for the synthesis of different amidosulfone scaffolds. Mechanistic studies indicate an ionic reaction pathway.

#### Experimental methods

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

**Chromatography** Column chromatography was performed with Silica 60 (0.04-0.063 mm, 230-400 mesh) and the specified solvent mixture. Thin layer chromatography was performed on aluminum sheets coated with SiO<sub>2</sub> (TLC silica gel 60 F<sub>254</sub>). The spots were visualized by ultraviolet light, iodine, cerium ammonium molybdate (CAM) or vanillin.

**Solvents** Solvents for reactions and column chromatography were obtained from different commercial suppliers in >97% purity and used as received. Solvents for column chromatography were technical standard.

**Materials.** All starting materials obtained from commercial sources were used without further purification. SO<sub>2</sub> (sulfur dioxide, purity 3.8) was used directly without further purification. **SO<sub>2</sub> is a toxic and corrosive gas! It should be handled with care only in a well-ventilated fume-hood with the necessary precaution!** All reactions were performed with a defined amount of liquid SO<sub>2</sub>. Therefore, SO<sub>2</sub> was condensed into a dry and Ar-filled Schlenk-flask, cooled to -78 °C. Because of its high heat of evaporation, liquid and cooled SO<sub>2</sub> can be easily handled, measured and transferred with syringes. For small-scale reactions, we recommend this procedure.

Enamides **1a-n** & **1q-s** were synthesized from the corresponding *N*-allylamides via the isomerization-protocol of Halli *et al.*<sup>29</sup>

All sulfinic acids sodium salts were either obtained from different providers or prepared from the corresponding sulfonyl chlorides using reported procedures.<sup>34</sup>

Anhydrous Bi(OTf)<sub>3</sub> was obtained from different providers and used directly. No special precautions were taken to avoid exposure of Bi(OTf)<sub>3</sub> to moisture. Therefore, we cannot rule out the formation of Bi(OTf)<sub>3</sub>·xH<sub>2</sub>O during storage. However, no changes in catalytic activity and yield even upon prolonged storage (>1 year) were observed. Therefore, the amount of Bi(OTf)<sub>3</sub> used is always calculated on anhydrous Bi(OTf)<sub>3</sub>. The actual catalyst loading for particular reactions might be slightly lower, depending on the batch quality and storage time.

#### Analytical Data and Instrumentation

**NMR spectroscopy** Proton nuclear magnetic resonance spectra (<sup>1</sup>H NMR) and carbon spectra (<sup>13</sup>C NMR) were recorded at, 400 MHz (<sup>1</sup>H), 101 MHz (<sup>13</sup>C) and 376 MHz (<sup>19</sup>F), respectively. Chemical shifts are reported as  $\delta$  - values relative to the residual CDCl<sub>3</sub> ( $\delta$  = 7.26 ppm for <sup>1</sup>H and  $\delta$  = 77.16 ppm

Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides [Manuskript eingereicht] for  $^{13}\text{C}$ ). Coupling constants ( $J$ ) are given in Hz and multiplicities of the signals are abbreviated as follows: s = singlet; d = doublet; t = triplet; q = quartet; sp = septet; m = multiplet; dd = doublet of doublets and dt = doublet of triplets dqd = doublet of quartets of doublets.

**Melting points.** Melting points are reported uncorrected.

**Mass spectrometry.** Mass spectra (MS) were measured using electrospray ionization (ESI) techniques. High resolution mass spectra (HRMS) were measured using electron ionization mass spectroscopy (EI-MS-TOF). Since the prepared *N,O*-Acetals are inherently unstable the elimination of the alcohol moiety was observed in HRMS measurements.

**Infrared spectroscopy.** Infrared spectra (IR) of neat substances were recorded on a FT-IR (Fourier transform infrared spectroscopy) spectrometer equipped with a diamond universal ATR sampling technique (attenuated total reflectance). The absorption bands are reported in wave numbers ( $\text{cm}^{-1}$ ).

**Diastereomeric ratio.** The diastereomeric ratios ( $dr$ ) were determined by  $^1\text{H}$ -NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup and after isolation via column chromatography.

A diastereomeric ratio of  $dr > 98:2$  indicates that no other isomer was observed by  $^1\text{H}$  NMR. Minor diastereomers were in most cases not fully characterized. In some cases, no minor isomers could be isolated after column chromatography, although their formation was observed via NMR analysis of the crude reaction mixture. Presumably, small amounts of the side products were lost during column chromatography.

### Preparation and Analytical Data

Synthesis of *N,O*-acetals **4** from sodium sulfinates.

Typical procedure 1: An oven-dried, 10 mL tube was charged with a magnetic stirring bar, enamide (1.0 equiv., 0.2 mmol), sulfinate salt (2.0 equiv., 0.4 mmol) and the alcohol (2 mL).  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$  (162 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) was added and the tube was closed with a rubber septum. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. Upon completion of the reaction (as judged by thin layer chromatography), saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) was added. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and the solvents were evaporated under reduced pressure. Purification of the crude residue by flash column chromatography afforded the analytically pure product.

Synthesis of *N*-(1-methoxy-2-tosylpropyl)benzamide **4a**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1a** (32 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 77:23), sulfinate salt **2a** (71 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $\text{NEt}_3$ ) and recrystallisation from

## Anhang

### Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides [Manuskript eingereicht]

toluene/cyclohexane (1:8) afforded the analytically pure sulfone **4a** as colorless crystals (63 mg, 0.18 mmol, 91%, isolated *dr* 98: 2; *dr* of the crude mixture 80: 20 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). m.p. 53-67°C. R<sub>f</sub> (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97 – 7.87 (m, 2H), 7.85 – 7.74 (m, 3H), 7.55 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.66 – 5.46 (m, 1H), 3.62 (qd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H). (Peaks only for major diastereomer). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.7, 144.9, 137.1, 133.3, 132.4, 129.6, 128.9, 127.4, 81.3, 62.6, 55.9, 21.8, 10.9. (Peaks only for major diastereomer). HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S 315.0929 [M-MeOH]<sup>+</sup>, found 315.0924 [M-MeOH]<sup>+</sup>. IR (ATR, ν in cm<sup>-1</sup>): 2937 (w), 1652 (m), 1598 (w), 1517 (m), 1487 (m), 1350 (w), 1286 (m), 1192 (w), 1135 (s), 1073 (s), 910 (m), 844 (w), 814 (m), 802 (m), 725(m).

5-mmol reaction: An oven-dried, 100 mL roundbottom flask was charged with a magnetic stirring bar, (*E/Z*)-Enamide derivative **1a** (806 mg, 1.0 equiv., 5.0 mmol, *E:Z* = 76:24), sulfinate salt **2a** (1.78 g, 2.0 equiv., 10.0 mmol) in methanol (50 mL). Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9 H<sub>2</sub>O (4.04 g, 2.0 equiv., 10.0 mmol) was added and the flask was closed with a rubber septum. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h. Upon completion of the reaction (as judged by thin layer chromatography), saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) was added (*Note*: on bigger scales an additional washing step with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl is recommended to avoid the accumulation of inorganic salts in the organic phase). The organic layer was separated and washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (50 mL). The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 50 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvents were evaporated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc+0.2 vol% NEt<sub>3</sub>) afforded the analytically pure sulfone **4a** as a colorless foam (1.40 g, 4.02 mmol, 80%, isolated *dr* 75: 25; *dr* of the crude mixture 76: 24 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup).

Analytical data match those of **4a**.

Synthesis of *N*-(1-ethoxy-2-tosylpropyl)benzamide **4b**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1a** (32 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 77:23), sulfinate salt **2a** (71 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in ethanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc+0.2 vol% NEt<sub>3</sub>) afforded the analytically pure sulfone **4b** as a colorless oil (38 mg, 0.105 mmol, 53%, isolated *dr* 79: 21; *dr* of the crude mixture 80: 20 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). R<sub>f</sub> (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.26. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H; *minor*-diastereomer), 7.88 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 3H), 7.80 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.62 (ddd, *J* = 9.3, 5.9, 3.3 Hz, 1H), 3.73 – 3.31 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H; *major*-diastereomer), 1.42 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H; *minor*-diastereomer), 1.05 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H; *minor*-diastereomer), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H; *major*-diastereomer). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>; *major*-diastereomer) δ 167.6, 144.7, 137.5, 133.3, 132.3, 129.4, 129.0, 128.9, 127.3, 79.8, 64.1, 62.7, 21.7,

## Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides

[Manuskript eingereicht]

14.7, 10.6.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; *minor-diastereomer*)  $\delta$  167.1, 145.0, 135.2, 133.5, 132.3, 130.0, 129.3, 128.8, 127.4, 79.5, 64.8, 64.6, 21.8, 14.8, 13.1. MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}^-$  360.1 [M-H] $^-$ , found 360.0 [M-H] $^-$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$  315.0929 [M-EtOH] $^+$ , found 315.0937 [M-EtOH] $^+$ . IR ( $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3335 (w), 2978 (w), 1650, 1598 (w), 1581 (w), 1517 (m), 1487 (m), 1453 (m), 1286 (s), 1138 (s), 1068 (s), 845 (m), 801 (m), 713 (m), 693 (m), 663 (m).

Synthesis of *N*-(1-isopropoxy-2-tosylpropyl)benzamide **4c**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1a** (32 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 77:23), sulfinate salt **2a** (71 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in isopropanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $\text{NEt}_3$ ) afforded the analytically pure sulfone **4c** as a colorless oil (23 mg, 0.062 mmol, 31%, isolated *dr* 79: 21; *dr* of the crude mixture 81: 19 as determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup).  $R_f$  (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.44.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 7.93 – 7.69 (m, 5H), 7.55 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.48 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.31 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 5.72 (dd,  $J$  = 9.6, 4.0 Hz, 1H; *major-diastereomer*), 5.68 (dd,  $J$  = 9.8, 2.1 Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 3.89 – 3.71 (m, 1H), 3.60 (qd,  $J$  = 7.2, 4.1 Hz, 1H; *major-diastereomer*), 3.42 (qd,  $J$  = 7.0, 2.1 Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 2.44 (s, 3H; *minor-diastereomer*), 2.43 (s, 3H; *major-diastereomer*), 1.47 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H; *major-diastereomer*), 1.38 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H; *minor-diastereomer*), 1.05 (dd,  $J$  = 6.0, 4.4 Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 0.96 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H; *major-diastereomer*), 0.89 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3H; *major-diastereomer*).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; *major-diastereomer*)  $\delta$  167.4, 144.5, 137.9, 133.5, 132.3, 129.4, 128.9, 128.9, 127.3, 77.8, 69.8, 63.2, 23.0, 21.7, 21.2, 10.7.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; *minor-diastereomer*)  $\delta$  167.0, 144.9, 135.1, 133.6, 132.2, 130.3, 129.2, 128.9, 127.4, 77.6, 70.0, 65.3, 23.2, 21.8, 21.1, 13.4. MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{S}^-$  374.2 [M-H] $^-$ , found 374.1 [M-H] $^-$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$  315.0929 [M- $\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$ ] $^+$ , found 315.0948 [M- $\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$ ] $^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3359 (w), 2975 (w), 1647, 1598 (w), 1581 (w), 1518 (m), 1486 (m), 1451 (m), 1380 (w), 1286 (s), 1136 (s), 1079(s), 1048 (s), 929 (w), 814 (m), 713 (m), 669 (m).

Synthesis of *N*-(1-methoxy-2-tosylpropyl)-4-methylbenzamide **4f**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1b** (35 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 76:24), sulfinate salt **2a** (71 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $\text{NEt}_3$ ) afforded the analytically pure sulfone **4f** as a colorless solid (46 mg, 0.128 mmol, 64%, isolated *dr* 81: 19; *dr* of the crude mixture 81: 19 as determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). m.p. 57-92 °C.  $R_f$  (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.21.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 7.82 – 7.73 (m, 5H), 7.36 – 7.27 (m, 4H), 5.60 – 5.53 (m, 1H), 3.61 (qd,  $J$  = 7.2, 4.0 Hz, 1H; *major-diastereomer*), 3.43 – 3.39 (m, 1H; *minor-diastereomer*), 3.33 (s, 3H; *minor-diastereomer*), 3.23 (s, 3H; *major-diastereomer*), 2.43 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 6H), 1.42 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101

## Anhang

### Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides [Manuskript eingereicht]

*MHz*,  $CDCl_3$ ; *major-diastereomer*)  $\delta$  167.6, 144.8, 143.0, 137.2, 130.4, 129.6, 129.6, 128.9, 127.4, 81.3, 62.6, 55.9, 21.8, 21.7, 10.9.  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ; *minor-diastereomer*)  $\delta$  167.2, 145.0, 142.9, 135.5, 130.5, 129.7, 129.5, 129.0, 127.4, 81.3, 64.5, 56.4, 21.8, 21.7, 12.9. MS (ESI): *m/z* calcd for  $C_{19}H_{23}NaNO_4S^+$  384.1  $[M+Na]^+$ , found 384.0  $[M+Na]^+$ . HRMS (EI) *m/z* calcd for  $C_{18}H_{19}NO_3S$  329.1086  $[M-MeOH]^+$ , found 329.1100  $[M-MeOH]^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $cm^{-1}$ ): 3345 (w), 2931 (w), 1649 (m), 1612 (m), 1524 (m), 1494 (m), 1453 (m), 1349 (w), 1286 (s), 1187 (m), 1133 (s), 1072 (s), 1018 (m), 952 (m), 815 (m), 748 (m), 664 (m).

Synthesis of *N*-(1-methoxy-2-tosylpropyl)-2,4,6-trimethylbenzamide **4g**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1c** (41 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 17:83), sulfinate salt **2a** (71 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $NEt_3$ ) afforded the analytically pure sulfone **4g** as a colorless solid (49 mg, 0.125 mmol, 63%, isolated *dr* 62: 38; *dr* of the crude mixture 62: 38 as determined by  $^1H$  NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). m.p. 181-203 °C.  $R_f$  (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.24.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 5.74 – 5.66 (m, 1H *major-diastereomer*), 5.60 – 5.54 (m, 1H *minor-diastereomer*), 3.57 (qd, *J* = 7.2, 3.2 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 2H), 2.34 (s, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  171.2, 170.9, 145.0, 144.8, 139.0, 139.0, 137.0, 135.7, 134.3, 134.3, 134.1, 134.1, 129.6, 129.0, 128.6, 81.1, 80.8, 64.5, 62.8, 56.9, 56.5, 21.8, 21.2, 19.7, 19.6, 12.9, 10.3. MS (ESI): *m/z* calcd for  $C_{21}H_{27}NO_4SNa^+$  412.2  $[M+Na]^+$ , found 412.1  $[M+Na]^+$ . HRMS (EI) *m/z* calcd for  $C_{20}H_{23}NO_3S$  357.1399  $[M-MeOH]^+$ , found 357.1417  $[M-MeOH]^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $cm^{-1}$ ): 2922 (w), 1636 (m), 1611 (m), 1522 (m), 1454 (m), 1376 (w), 1287 (s), 1183 (m), 1130 (s), 1026 (s), 1075 (s), 1054 (s), 949 (w), 815 (m), 726 (s), 665 (m).

Synthesis of 4-methoxy-*N*-(1-methoxy-2-tosylpropyl)benzamide **4h**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1d** (38 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 74:26), sulfinate salt **2a** (71 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $NEt_3$ ) afforded the analytically pure sulfone **4h** as a colorless foam (51 mg, 0.136 mmol, 68%, isolated *dr* 79: 21; *dr* of the crude mixture 80: 20 as determined by  $^1H$  NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). m.p. 51-78 °C.  $R_f$  (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.12.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.12 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 7.89 – 7.84 (m, 2H), 7.78 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H; *major-diastereomer*), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.60 – 5.51 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.62 (qd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H; *major-diastereomer*), 3.43 – 3.37 (m, 1H; *minor-diastereomer*), 3.33 (s, 3H; *minor-diastereomer*), 3.23 (s, 3H; *major-diastereomer*), 2.44 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ; *major-diastereomer*)  $\delta$  167.2, 163.0, 144.8, 137.2, 129.6, 129.3, 128.9, 125.5, 114.1, 81.3, 62.6, 55.9, 55.6, 21.8, 11.0.  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ; *minor-diastereomer*)  $\delta$  166.8,

## Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides

[Manuskript eingereicht]

162.9, 145.1, 135.5, 129.7, 129.6, 129.3, 128.9, 125.6, 114.1, 81.3, 64.6, 56.4, 55.6, 13.0, 8.5. MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $C_{19}H_{23}NO_5SNa^+$  400.1  $[M+Na]^+$ , found 400.0  $[M+Na]^+$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $C_{18}H_{19}NO_4S$  345.1035  $[M-MeOH]^+$ , found 345.1035  $[M-MeOH]^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $cm^{-1}$ ): 2931 (w), 1650 (m), 1605 (m), 1527 (m), 1493 (m), 1351 (w), 1288 (m), 1251 (s), 1177 (m), 1135 (s), 1073 (s), 1025 (m), 952 (m), 843 (m), 814 (m), 767 (m), 733 (m), 666 (w).

Synthesis of 4-fluoro-*N*-(1-methoxy-2-tosylpropyl)benzamide **4i**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1e** (36 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 75:25), sulfinate salt **2a** (71 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $NEt_3$ ) afforded the analytically pure sulfone **4i** as a colorless foam (45 mg, 0.123 mmol, 62%, isolated *dr* 80: 20; *dr* of the crude mixture 81: 19 as determined by  $^1H$  NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). m.p. 109-127 °C.  $R_f$  (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.19.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.19 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 7.90 (ddd,  $J$  = 5.2, 4.2, 2.7 Hz, 2H), 7.81 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 5.58 – 5.48 (m, 1H), 3.61 (qd,  $J$  = 7.2, 4.1 Hz, 1H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.41 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  166.6, 165.3 (d,  $J$  = 253.1 Hz), 144.9, 137.0, 129.80 (d,  $J$  = 9.1 Hz), 129.6, 129.6, 128.9, 116.0 (d,  $J$  = 21.9 Hz), 81.4, 62.5, 56.0, 21.8, 11.0.  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ; minor-diastereomer)  $\delta$  166.2, 165.3 (d,  $J$  = 253.0 Hz), 145.1, 135.3, 129.7, 129.6, 129.5 (d,  $J$  = 3.1 Hz), 128.9, 116.0 (d,  $J$  = 21.7 Hz), 81.3, 64.4, 56.5, 21.8, 12.9.  $^{19}F\{^1H\}$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -106.90 (tt,  $J$  = 8.4, 5.3 Hz; major-diastereomer), -107.00 (tt,  $J$  = 8.4, 5.2 Hz; minor-diastereomer). MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $C_{18}H_{20}NO_4SFNa^+$  388.1  $[M+Na]^+$ , found 388.0  $[M+Na]^+$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $C_{17}H_{16}NO_3SF$  333.0835  $[M-MeOH]^+$ , found 333.0849  $[M-MeOH]^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $cm^{-1}$ ): 2939 (w), 1650 (m), 1602 (m), 1526 (m), 1493 (s), 1350 (m), 1286 (m), 1229 (m), 1133 (s), 1073 (s), 1014 (m), 962 (m), 851 (m), 815 (m), 764 (m), 732 (m), 665 (m).

Synthesis of *N*-(1-methoxy-2-tosylpropyl)-4-(trifluoromethyl)benzamide **4j**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1f** (50 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 55:45), sulfinate salt **2a** (71 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $NEt_3$ ) afforded the analytically pure sulfone **4j** as a colorless foam (51 mg, 0.123 mmol, 61%, isolated *dr* 80: 20; *dr* of the crude mixture 80: 20 as determined by  $^1H$  NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). m.p. 129-141 °C.  $R_f$  (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.24.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.33 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 8.01 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.94 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 7.77 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 4H), 7.34 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 5.56 (dt,  $J$  = 9.7, 3.4 Hz, 1H), 3.63 (qd,  $J$  = 7.2, 4.1 Hz, 1H), 3.42 (td,  $J$  = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.43 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  166.5, 166.0, 145.3, 145.0, 137.0, 136.7, 136.6, 136.6, 135.2, 134.2, 134.1 (q,  $J$  = 32.8 Hz), 133.8, 129.7, 129.7, 129.6, 128.9, 127.9, 127.8, 126.0 (dd,  $J$  = 7.4, 3.6 Hz), 123.7 (d,  $J$  = 272.6 Hz), 81.6, 81.4, 64.4, 62.4,

## Anhang

### Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides [Manuskript eingereicht]

56.7, 56.1, 21.8, 13.0, 11.2.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -63.0 (s; *minor-diastereomer*), -63.0 (s; *major-diastereomer*). MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{SF}_3\text{Na}^+$  438.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 338.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$  383.0803  $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ , found 383.0820  $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3323 (w), 2933 (w), 1659 (m), 1533 (m), 1510 (m), 1451 (m), 1364 (w), 1325 (m), 1298 (s), 1140 (m), 1111 (s), 1064 (s), 1014 (m), 966 (m), 860 (m), 850 (m), 816 (m), 774 (m), 738 (m), 682 (m), 665 (m).

Synthesis of *N*-(1-methoxy-2-tosylpropyl)thiophene-2-carboxamide **4k**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-Enamide derivative **1g** (33 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 69:31), sulfinate salt **2a** (71 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $\text{NEt}_3$ ) afforded the analytically pure sulfone **4k** as a colorless foam (48 mg, 0.136 mmol, 68%, isolated *dr* 83: 17; *dr* of the crude mixture 83: 17 as determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). m.p. 145-148 °C.  $R_f$  (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.19.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 7.81 – 7.74 (m, 2H), 7.66 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H; *major-diastereomer*), 7.61 (dd,  $J$  = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J$  = 4.9, 0.8 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.11 (dd,  $J$  = 4.9, 3.8 Hz, 1H), 5.56 – 5.45 (m, 1H), 3.59 (qd,  $J$  = 7.2, 4.1 Hz, 1H; *major-diastereomer*), 3.39 (dd,  $J$  = 7.2, 2.6 Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 3.33 (s, 3H; *major-diastereomer*), 3.24 (s, 3H; *major-diastereomer*), 2.43 (s, 3H), 1.41 (dd,  $J$  = 7.2, 3.9 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; *major-diastereomer*)  $\delta$  162.3, 144.9, 138.1, 137.0, 131.4, 129.6, 128.9, 128.0, 81.2, 62.5, 56.0, 21.8, 10.8.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; *minor-diastereomer*)  $\delta$  161.9, 145.1, 138.3, 135.4, 131.4, 129.5, 128.9, 128.0, 81.2, 64.4, 56.5, 21.8, 12.9. MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}_2\text{Na}^+$  376.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 376.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}_2$  321.0493  $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ , found 321.0512  $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3228 (w), 3091 (w), 2931 (w), 2836 (w), 1616 (m), 1532 (m), 1509 (m), 1451 (m), 1420 (m), 1361 (m), 1285 (s), 1251 (m), 1197 (w), 1119 (s), 1131 (s), 1074 (s), 1038 (m), 945 (m), 863 (w), 801 (m), 729 (s), 665 (m).

Synthesis of *N*-(1-methoxy-2-tosylpropyl)pivalamide **4l**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1h** (28 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 91:9), sulfinate salt **2a** (71 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $\text{NEt}_3$ ) afforded the analytically pure sulfone **4l** as a colorless oil (47 mg, 0.144 mmol, 72%, isolated *dr* 89: 11; *dr* of the crude mixture 88: 12 as determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup).  $R_f$  (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.25.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (t,  $J$  = 16.0 Hz, 2H), 7.33 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 5.37 (dd,  $J$  = 9.7, 3.9 Hz, 1H; *major-diastereomer*), 5.33 (dd,  $J$  = 9.8, 2.7 Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 3.52 (qd,  $J$  = 7.2, 3.9 Hz, 1H; *major-diastereomer*), 3.33 – 3.25 (m, 1H; *minor-diastereomer*), 3.24 (s, 3H; *minor-diastereomer*), 3.14 (s, 3H; *major-diastereomer*), 2.44 (s, 3H; *minor-*



## Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides

[Manuskript eingereicht]

*diastereomer*), 1.33 (dd,  $J = 7.3$ , Hz, 3H), 1.29 – 1.24 (m, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; *major-diastereomer*)  $\delta$  179.6, 144.8, 137.2, 129.6, 128.9, 80.8, 62.4, 55.6, 39.3, 27.6, 21.8, 10.8. MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{SNa}^+$  350.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 350.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$  295.1242  $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ , found 295.1234  $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3364 (w), 2957 (w), 1658 (m), 1598 (w), 1502 (m), 1454 (m), 1366 (w), 1302 (m), 1287 (m), 1239 (m), 1183 (m), 1136 (s), 1074 (s), 955 (w), 879 (m), 814 (m), 744 (m), 714 (m), 680 (w), 665 (w).

Synthesis of *N*-(1-methoxy-2-tosylpropyl)-2-phenylacetamide **4m**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1i** (35 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 60:40), sulfinate salt **2a** (71 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $\text{NEt}_3$ ) afforded the analytically pure sulfone **4m** as a colorless oil (51 mg, 0.141 mmol, 70%, isolated *dr* 63: 37; *dr* of the crude mixture 62: 38 as determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup).  $R_f$  (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 (dd,  $J = 8.3, 2.2$  Hz, 2H), 7.43 – 7.28 (m, 7H), 7.00 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 6.70 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H; *major-diastereomer*), 5.35 (dd,  $J = 9.7, 4.0$  Hz, 1H; *major-diastereomer*), 5.31 (dd,  $J = 10.0, 3.0$  Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 3.64 (s, 2H), 3.40 (qd,  $J = 7.2, 4.0$  Hz, 1H; *major-diastereomer*), 3.23 – 3.16 (m, 4H; *minor-diastereomer*), 3.11 (s, 3H; *major-diastereomer*), 2.43 (d,  $J = 3.1$  Hz, 3H), 1.28 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H; *minor-diastereomer*), 1.21 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H; *major-diastereomer*).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$  *major-diastereomer*)  $\delta$  171.9, 144.8, 136.7, 134.4, 129.6, 129.5, 129.3, 129.0, 127.7, 80.6, 62.5, 55.8, 44.2, 21.8, 10.3.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; *minor-diastereomer*)  $\delta$  171.5, 144.9, 136.7, 134.4, 129.6, 129.5, 129.4, 129.3, 127.7, 80.6, 64.0, 56.3, 44.2, 21.8, 11.9. MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{SNa}^+$  384.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 384.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$  329.1086  $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ , found 329.1090  $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3312 (w), 2938 (w), 1658 (m), 1597 (w), 1516 (m), 1495 (m), 1454 (m), 1357 (w), 1299 (m), 1287 (m), 1138 (s), 1073 (s), 931 (w), 814 (m), 728 (m).

Synthesis of *N*-(1-methoxy-2-tosylpropyl)cinnamamide **4n**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1j** (37 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 48:52), sulfinate salt **2a** (71 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $\text{NEt}_3$ ) afforded the analytically pure sulfone **4n** as a colorless solid (46 mg, 0.124 mmol, 62%, isolated *dr* 64: 36; *dr* of the crude mixture 64: 36 as determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). m.p. 70-78 °C.  $R_f$  (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.14.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (dd,  $J = 8.2, 3.1$  Hz, 2H), 7.72 – 7.65 (m, 1H), 7.54 (dd,  $J = 6.1, 3.3$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 4.7$  Hz, 3H), 7.34 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.05 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 6.48 (dd,  $J = 15.7, 3.7$  Hz, 1H), 5.53 (dd,  $J = 9.8, 4.0$  Hz, 1H; *major-diastereomer*), 5.49 (dd,  $J = 10.0, 2.5$  Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 3.56 (qd,  $J = 7.2, 4.0$  Hz, 1H; *major-diastereomer*), 3.37 (dd,  $J = 7.1, 2.6$  Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 3.32 (s, 3H; *minor-diastereomer*), 3.22 (s, 3H; *major-diastereomer*), 2.44 (s, 3H), 1.41 (dd,  $J = 7.2, 1.8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,

## Anhang

### Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides [Manuskript eingereicht]

$CDCl_3$ )  $\delta$  166.5, 166.1, 145.1, 144.8, 143.0, 142.9, 137.1, 135.5, 134.6, 134.6, 130.3, 130.3, 129.7, 129.6, 129.6, 129.1, 129.0, 128.2, 120.2, 120.0, 80.9, 80.9, 64.5, 62.6, 56.4, 55.9, 21.8, 12.9, 10.7. MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $C_{20}H_{23}NO_4SNa^+$  396.1  $[M+Na]^+$ , found 396.0  $[M+Na]^+$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $C_{19}H_{19}NO_3S$  341.1086  $[M-MeOH]^+$ , found 341.1100  $[M-MeOH]^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $cm^{-1}$ ): 3305 (w), 2933 (w), 1661 (m), 1626 (m), 1599 (m), 1517 (m), 1450 (m), 1353 (m), 1287 (m), 1207 (m), 1185 (m), 1139 (s), 1072 (s), 977 (m), 814 (m), 747 (m), 665 (w).

Synthesis of *N*-(1-methoxy-2-tosylpropyl)-2-phenoxyacetamide **4o**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1k** (38 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 55:45), sulfinate salt **2a** (71 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $NEt_3$ ) afforded the analytically pure sulfone **4o** as a low melting solid (53 mg, 0.141 mmol, 70%, isolated *dr* 65: 35; *dr* of the crude mixture 65: 35 as determined by  $^1H$  NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup).  $R_f$  (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.12.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.15 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 7.77 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H; *major-diastereomer*), 7.70 (dd,  $J$  = 17.2, 8.2 Hz, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 4H), 7.08 – 7.01 (m, 1H), 7.00 – 6.94 (m, 2H), 5.48 (dd,  $J$  = 9.8, 4.0 Hz, 1H; *major-diastereomer*), 5.41 (dd,  $J$  = 10.2, 3.2 Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 4.58 – 4.49 (m, 2H), 3.47 (qd,  $J$  = 7.2, 4.0 Hz, 1H; *major-diastereomer*), 3.31 (d,  $J$  = 19.6 Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 3.25 (s,  $J$  = 4.3 Hz, 3H; *minor-diastereomer*), 3.18 (s, 3H; *major-diastereomer*), 2.40 (s, 3H), 1.37 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H; *minor-diastereomer*), 1.30 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H; *major-diastereomer*).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  169.2, 169.0, 157.2, 157.1, 144.9, 144.8, 136.7, 135.7, 129.9, 129.5, 129.5, 129.4, 128.9, 122.4, 122.3, 114.8, 114.8, 80.2, 80.0, 67.0, 63.9, 62.5, 58.7, 56.4, 56.0, 21.7, 11.9, 10.0, 8.4. MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $C_{19}H_{22}NO_5S^-$  376.1  $[M-H]^-$ , found 376.2  $[M-H]^-$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $C_{18}H_{19}NO_4S$  345.1035  $[M-MeOH]^+$ , found 345.1039  $[M-MeOH]^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $cm^{-1}$ ): 3350 (w), 2932 (w), 1682 (m), 1598 (m), 1512 (m), 1493 (m), 1288 (m), 1236 (m), 1139 (s), 1078 (s), 816 (m), 751 (m), 690 (m).

Synthesis of *N*-(1-methoxy-2-tosylpropyl)-*N*-methylbenzamide **4p**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1l** (35 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 60:40), sulfinate salt **2a** (71 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $NEt_3$ ) afforded the analytically pure sulfone **4p** as a colorless oil (29 mg, 0.080 mmol, 40%, isolated *dr* >98: 2; *dr* of the crude mixture >98: 2 as determined by  $^1H$  NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup).  $R_f$  (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.18.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.89 – 7.28 (m, 9H), 5.81 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 3.55 – 3.48 (m, 1H), 3.33 – 3.10 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.35 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  173.1, 145.1, 136.3, 133.7, 130.1, 129.9, 129.8, 128.6, 127.3, 82.1, 60.7, 55.9, 31.1, 21.8, 12.6. MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $C_{19}H_{26}NO_4SNa^+$  384.1  $[M+Na]^+$ , found 384.1  $[M+Na]^+$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $C_{18}H_{19}NO_3S$  329.1086  $[M-MeOH]^+$ , found 329.1080  $[M-MeOH]^+$ . IR (ATR,

## Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides

[Manuskript eingereicht]

$\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 2939 (w), 1641 (s), 1597 (m), 1446 (m), 1395 (m), 1344 (m), 1303 (s), 1290 (s), 1189 (m), 1138 (s), 1073 (s), 1049 (s), 1023 (s), 952 (m), 815 (m), 723 (m), 699 (s), 659 (m).

Synthesis of 1-(1-methoxy-2-tosylpropyl)pyrrolidin-2-one **4q**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1m** (25 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 100:0), sulfinate salt **2a** (71 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $\text{NEt}_3$ ) afforded the analytically pure sulfone **4q** as a colorless oil (37 mg, 0.120 mmol, 60%, isolated *dr* 90: 10; *dr* of the crude mixture 89: 11 as determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup).  $R_f$  (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.14.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 5.30 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 5.22 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H; *major-diastereomer*), 3.45 – 3.26 (m, 3H), 3.17 (s, 3H; *major-diastereomer*), 3.05 (s, 3H; *minor-diastereomer*), 2.47 – 2.35 (m, 5H), 1.99 – 1.84 (m, 2H), 1.36 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H; *major-diastereomer*), 1.27 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H; *minor-diastereomer*).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; *major-diastereomer*)  $\delta$  176.5, 145.1, 134.2, 129.8, 129.5, 80.8, 60.7, 55.8, 42.0, 31.5, 21.8, 18.3, 11.9. MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{SNa}^+$  334.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 334.2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$  311.1191  $[\text{M}]^+$ , found 311.1208  $[\text{M}]^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 2935 (w), 1692 (s), 1596 (w), 1494 (w), 1454 (w), 1406 (m), 1285 (m), 1259 (m), 1202 (m), 1138 (s), 1076 (s), 958 (m), 911 (w), 818 (m), 801 (m), 741 (m).

Synthesis of *N*-(1-methoxy-2-tosylbutyl)benzamide **4r**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1n** (35 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 89:11), sulfinate salt **2a** (71 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $\text{NEt}_3$ ) afforded the analytically pure sulfone **4r** as a colorless foam (56 mg, 0.155 mmol, 77%, isolated *dr* 75: 25; *dr* of the crude mixture 75: 25 as determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). m.p. 97-108°C.  $R_f$  (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.28.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.57 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 8.18 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 1H; *major-diastereomer*), 7.95 – 7.87 (m, 2H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.55 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 7.48 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.31 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 5.84 – 5.58 (m, 1H), 3.45 (dd,  $J$  = 8.7, 4.4 Hz, 1H; *major-diastereomer*), 3.34 (s, 3H; *minor-diastereomer*), 3.22 – 3.18 (m, 1H; *minor-diastereomer*), 3.17 (s, 3H; *major-diastereomer*), 2.43 (s, 3H), 2.25 – 2.15 (m, 1H; *major-diastereomer*), 1.93 – 1.86 (m, 1H; *minor-diastereomer*), 1.80 – 1.65 (m, 1H), 1.08 (dd,  $J$  = 13.1, 5.6 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.6, 144.6, 138.4, 133.2, 132.4, 129.4, 128.9, 128.7, 127.3, 79.7, 68.5, 55.5, 21.7, 18.9, 12.2.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; *minor-diastereomer*)  $\delta$  167.2, 145.0, 135.8, 133.3, 133.2, 132.3, 129.7, 129.4, 128.8, 78.7, 70.9, 56.4, 20.9, 11.7, 8.3. MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}^-$  360.1  $[\text{M}-\text{H}]^-$ , found 360.2  $[\text{M}-\text{H}]^-$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$  329.1086  $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ , found 329.1094  $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3366 (w), 2942 (w), 1667

## Anhang

### Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides [Manuskript eingereicht]

(m), 1600 (w), 1518 (m), 1489 (m), 1358 (w), 1280 (s), 1187 (w), 1137 (s), 1100 (m), 1065 (s), 1036 (m), 974 (m), 813 (m), 714 (m), 681 (m), 665 (w).

Synthesis of *N*-(1-methoxy-2-tosylethyl)benzamide **4s**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1o** (32 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol), sulfinic acid salt **2a** (71 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol% NEt<sub>3</sub>) afforded the analytically pure sulfone **4s** as a colorless foam (45 mg, 0.135 mmol, 67%). m.p. 139-142 °C. R<sub>f</sub> (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.14. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83 (dd, *J* = 11.7, 7.9 Hz, 4H), 7.62 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.70 (dt, *J* = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 14.7, 5.1 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 14.7, 3.9 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.3, 145.2, 137.5, 133.3, 132.4, 129.9, 128.9, 128.4, 127.4, 60.0, 56.1, 21.8. HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S 301.0773 [M-MeOH]<sup>+</sup>, found 301.0787 [M-MeOH]<sup>+</sup>. IR (ATR, ν in cm<sup>-1</sup>): 3267 (m), 2934 (m), 1641 (s), 1601 (m), 1581 (m), 1529 (s), 1490 (w), 1404 (w), 1362 (w), 1300 (s), 1179 (w), 1101 (s), 1082 (s), 1034 (m), 959 (m), 871 (w), 852 (w), 804 (m), 781 (m).

Synthesis of *N*-(1-methoxy-2-methyl-2-tosylpropyl)benzamide **4t**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1p** (35 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol), sulfinic acid salt **2a** (71 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol% NEt<sub>3</sub>) afforded the analytically pure sulfone **4t** as a colorless foam (31 mg, 0.086 mmol, 43%). m.p. 55-68°C. R<sub>f</sub> (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.32. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.97 – 7.90 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.36 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.44 (s, 6H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.7, 144.8, 135.3, 133.4, 132.3, 130.7, 129.1, 128.9, 127.4, 85.4, 66.3, 56.2, 21.8, 21.8, 19.7. HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S 361.1348 [M]<sup>+</sup>, found 361.1369 [MH]<sup>+</sup>. IR (ATR, ν in cm<sup>-1</sup>): 3329 (w), 2941 (w), 1659 (m), 1598 (w), 1513 (m), 1485 (m), 1460 (m), 1344 (m), 1283 (s), 1124 (s), 1094 (s), 1073 (s), 1051 (s), 814 (m), 714 (m), 690 (m).

Synthesis of *tert*-butyl (1-methoxy-2-tosylpropyl)carbamate **4u**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-Encarbamate derivative **1q** (31 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 42:58), sulfinic acid salt **2a** (71 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol% NEt<sub>3</sub>) afforded the analytically pure sulfone **4u** as a colorless oil (27 mg, 0.079 mmol, 40%, isolated *dr* 57: 43; *dr* of the crude mixture 44: 56 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). R<sub>f</sub> (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.33. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (dd, *J* = 8.1, 4.1 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.01 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H; *major-diastereomer*), 5.72 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 5.12 (dd, *J* = 10.2, 3.8 Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 5.02 (dd, *J* = 10.5, 3.1 Hz, 1H;

## Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides

[Manuskript eingereicht]

*major-diastereomer*), 3.47 – 3.38 (m, 1H; *minor-diastereomer*), 3.37 – 3.30 (m, 1H; *minor-diastereomer*), 3.24 (s, 3H; *minor-diastereomer*), 3.18 (s, 3H; *minor-diastereomer*), 2.43 (s, 3H), 1.46 (d,  $J = 2.7$  Hz, 9H), 1.36 (dd,  $J = 7.0, 3.6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.4, 155.4, 144.8, 144.6, 136.8, 135.7, 129.5, 129.5, 129.1, 82.5, 82.2, 80.4, 80.4, 64.3, 63.1, 55.7, 55.4, 28.4, 28.8, 21.8, 11.9, 10.2. MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{SNa}^+$  366.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 366.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$  311.1191  $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ , found 311.1173  $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3350 (w), 2980 (w), 1705 (m), 1597 (w), 1495 (m), 1455 (m), 1366 (m), 1300 (m), 1286 (m), 1247 (m), 1140 (s), 1074 (s), 1008 (m), 916 (m), 853 (w), 815 (m), 728 (m), 664 (m).

Synthesis of benzyl (1-methoxy-2-tosylpropyl)carbamate **4v**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-Enamide derivative **1r** (38 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 42:58), sulfinate salt **2a** (71 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $\text{NEt}_3$ ) afforded the analytically pure sulfone **4v** as a colorless oil (33 mg, 0.087 mmol, 44%, isolated *dr* 55: 45; *dr* of the crude mixture 45: 55 as determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup).  $R_f$  (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.26.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 5H), 7.29 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.27 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 5.99 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 5.24 – 5.07 (m, 3H), 3.43 (dd,  $J = 6.8, 4.0$  Hz, 1H), 3.35 (dd,  $J = 7.1, 3.1$  Hz, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.35 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.1, 144.9, 144.7, 136.6, 136.2, 136.1, 135.6, 129.5, 129.5, 129.0, 128.7, 128.4, 128.3, 128.2, 83.0, 82.7, 67.3, 67.2, 64.2, 63.0, 55.9, 55.6, 21.8, 11.7, 10.1. MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{SNa}^+$  400.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 400.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$  345.1035  $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ , found 345.1050  $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3335 (w), 2945 (w), 1722 (s), 1708 (s), 1597 (w), 1514 (m), 1454 (m), 1303 (m), 1287 (m), 1229 (m), 1140 (s), 1075 (s), 1016 (m), 964 (m), 915 (m), 817 (m), 732 (m), 698 (m), 665 (w).

Synthesis of (9*H*-fluoren-9-yl)methyl (1-methoxy-2-tosylpropyl)carbamate **4w**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-Enecarbamate derivative **1s** (56 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 54:46), sulfinate salt **2a** (71 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $\text{NEt}_3$ ) afforded the analytically pure sulfone **4w** as a colorless foam (40 mg, 0.086 mmol, 43%, isolated *dr* 52: 48; *dr* of the crude mixture 48: 52 as determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). m.p. 66-82 °C.  $R_f$  (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.28.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (d,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 7.61 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.33 (t,  $J = 6.8$  Hz, 5H), 6.27 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 6.00 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 5.15 (ddd,  $J = 24.0, 10.2, 3.3$  Hz, 1H), 4.52 – 4.37 (m, 2H), 4.24 (dt,  $J = 10.1, 5.1$  Hz, 1H), 3.50 – 3.40 (m, 1H), 3.39 – 3.33 (m, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.43 (s, 4H), 1.36 (dd,  $J = 6.9, 4.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.1, 144.8, 143.7, 141.5, 129.6, 129.5, 129.1, 127.9, 127.3, 125.2, 120.2, 83.2, 82.9, 67.2, 64.3, 63.0, 55.9, 55.6, 47.3, 21.8, 11.9, 10.4. MS (ESI):  $m/z$

## Anhang

### Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides [Manuskript eingereicht]

calcd for  $C_{26}H_{27}NO_5SNa^+$  488.2  $[M+Na]^+$ , found 487.8  $[M+Na]^+$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $C_{26}H_{27}NO_5S^+$  465.1610  $[M]^+$ , found 465.1620  $[M]^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $cm^{-1}$ ): 3329 (w), 2946 (w), 1724 (m), 1597 (w), 1511 (m), 1449 (m), 1287 (m), 1226 (m), 1194 (m), 1140 (s), 1075 (s), 1017 (m), 958 (m), 815 (m), 758 (m), 738 (s), 658 (w).

Synthesis of *N*-(1-methoxy-2-(phenylsulfonyl)propyl)benzamide **6b**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1a** (32 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 77:23), sulfinate salt **2b** (66 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $NEt_3$ ) afforded the analytically pure sulfone **6b** as a colorless oil (46 mg, 0.136 mmol, 68%, isolated *dr* 80: 20; *dr* of the crude mixture 80: 20 as determined by  $^1H$  NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup).  $R_f$  (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.16.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.18 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 7.97 – 7.87 (m, 4H), 7.83 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H; *major-diastereomer*), 7.68 – 7.61 (m, 1H), 7.60 – 7.46 (m, 5H), 5.66 – 5.52 (m, 1H), 3.67 (qd,  $J$  = 7.3, 3.9 Hz, 1H; *major-diastereomer*), 3.44 (tt,  $J$  = 7.0, 3.6 Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 3.34 (s, 3H; *minor-diastereomer*), 3.21 (s, 3H; *major-diastereomer*), 1.45 (dd,  $J$  = 7.2, 2.5 Hz, 3H).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ; *major-diastereomer*)  $\delta$  167.7, 140.3, 133.8, 133.2, 132.4, 129.0, 129.0, 128.8, 127.4, 81.3, 62.5, 55.9, 10.8 ppm.  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ , *minor-diastereomer*):  $\delta$  167.3, 138.4, 134.0, 133.4, 132.4, 129.7, 129.7, 128.9, 127.4, 81.3, 64.6, 56.5, 13.0 ppm. MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $C_{17}H_{18}NO_4S^-$  332.4  $[M-H]^-$ , found 332.0  $[M-H]^-$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $C_{16}H_{15}NO_3S$  301.0773  $[M-MeOH]^+$ , found 301.0790  $[M-MeOH]^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $cm^{-1}$ ): 3335 (w), 2936 (w), 1649 (m), 1603 (w), 1581 (w), 1515 (m), 1486 (m), 1446 (m), 1351 (w), 1288 (m), 1196 (w), 1136 (s), 1070 (s), 999 (m), 956 (m), 844 (m), 802 (w), 768 (w), 736 (m), 715 (m), 688 (m).

Synthesis of *N*-(2-((4-(tert-butyl)phenyl)sulfonyl)-1-methoxypropyl)benzamide **6c**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1a** (32 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 77:23), sulfinate salt **2c** (88 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $NEt_3$ ) afforded the analytically pure sulfone **6c** as a colorless foam (53 mg, 0.136 mmol, 68%, isolated *dr* 83: 17; *dr* of the crude mixture 81: 19 as determined by  $^1H$  NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). m.p. 144-154 °C.  $R_f$  (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.29.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.17 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 7.90 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 7.82 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 3H), 7.62 – 7.44 (m, 5H), 5.60 (dt,  $J$  = 9.7, 3.7 Hz, 1H), 3.64 (qd,  $J$  = 7.2, 4.0 Hz, 1H; *major-diastereomer*), 3.47 – 3.39 (m, 1H; *minor-diastereomer*), 3.36 (s, 3H; *minor-diastereomer*), 3.24 (s, 3H; *major-diastereomer*), 1.45 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.44 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.34 (s, 9H).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ; *major-diastereomer*)  $\delta$  167.7, 157.8, 137.1, 133.3, 132.4, 129.0, 129.0, 128.7, 127.4, 126.0, 81.4, 62.5, 56.0, 31.2, 11.0.  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ; *minor-diastereomer*)  $\delta$  167.3, 158.0, 135.4, 133.4, 132.4, 129.5, 129.0, 128.9, 127.4, 126.0, 81.3, 64.5, 56.5, 35.4, 13.0. MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $C_{21}H_{27}NO_4SNa^+$  412.2  $[M+Na]^+$ , found 412.0  $[M+Na]^+$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $C_{20}H_{23}NO_3S$  357.1399  $[M-MeOH]^+$ ,

## Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides

[Manuskript eingereicht]

found 357.1417 [M-MeOH]<sup>+</sup>. IR (ATR,  $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3337 (w), 2938 (w), 1648 (s), 1593 (w), 1524 (s), 1491 (m), 1450 (m), 1364 (m), 1303 (s), 1291 (s), 1265 (m), 1143 (s), 1096 (m), 1071 (s), 965 (m), 842 (m), 831 (m), 804 (w), 761 (m), 701 (s), 667 (m).

Synthesis of *N*-(1-methoxy-2-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)propyl)benzamide **6d**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1a** (32 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 77:23), sulfinate salt **2d** (78 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol% NEt<sub>3</sub>) afforded the analytically pure sulfone **6d** as a colorless foam (37 mg, 0.102 mmol, 51%, isolated *dr* 81: 19; *dr* of the crude mixture 81: 19 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). m.p. 56-58°C. R<sub>f</sub> (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.20 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H; *minor*-diastereomer), 7.89 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 3H), 7.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.64 – 5.50 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.59 (qd, *J* = 7.2, 4.2 Hz, 1H; *major*-diastereomer), 3.40 (dd, *J* = 7.1, 2.5 Hz, 1H; *minor*-diastereomer), 3.33 (s, 3H; *minor*-diastereomer), 3.25 (s, 3H; *major*-diastereomer), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>; *major*-diastereomer)  $\delta$  167.7, 163.9, 133.3, 132.4, 131.9, 131.1, 128.9, 127.3, 114.1, 81.3, 62.7, 56.0, 55.8, 11.0. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>; *minor*-diastereomer)  $\delta$  167.3, 164.0, 133.4, 132.3, 132.1, 131.4, 128.8, 127.2, 114.1, 81.2, 64.5, 56.5, 55.8, 12.9. MS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub>S<sup>-</sup> 362.1 [M-H]<sup>-</sup>, found 362.2 [M-H]<sup>-</sup>. HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S 331.0878 [M-MeOH]<sup>+</sup>, found 331.0886 [M-MeOH]<sup>+</sup>. IR (ATR,  $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3335 (w), 2940 (w), 1652 (m), 1595 (m), 1518 (m), 1488 (m), 1292 (m), 1260 (s), 1183 (w), 1135 (s), 1073 (s), 1024 (m), 835 (m), 804 (m), 733 (m).

Synthesis of *N*-(1-methoxy-2-((4-nitrophenyl)sulfonyl)propyl)benzamide **6e**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1a** (32 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 77:23), sulfinate salt **2e** (84 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol% NEt<sub>3</sub>) afforded the analytically pure sulfone **6e** as a light yellow foam (36 mg, 0.095 mmol, 48%, isolated *dr* 79: 21; *dr* of the crude mixture 79: 21 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). m.p. 150-165 °C. R<sub>f</sub> (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.13. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.41 – 8.32 (m, 2H), 8.16 – 8.05 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H; *minor*-diastereomer), 7.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H; *major*-diastereomer), 7.63 – 7.54 (m, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.65 (dd, *J* = 9.9, 3.7 Hz, 1H; *major*-diastereomer), 5.58 (dd, *J* = 10.0, 2.7 Hz, 1H; *minor*-diastereomer), 3.74 (qd, *J* = 7.3, 3.8 Hz, 1H; *major*-diastereomer), 3.54 (qd, *J* = 7.2, 2.8 Hz, 1H; *minor*-diastereomer), 3.30 (s, 3H; *minor*-diastereomer), 3.17 (s, 3H; *major*-diastereomer), 1.53 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H; *major*-diastereomer), 1.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H; *minor*-diastereomer). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.8, 150.8, 146.6, 133.0, 132.7, 130.3, 129.1, 127.3, 124.0, 80.9, 63.0, 55.8, 10.0. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.3, 151.0, 146.6, 133.1, 132.6, 131.4, 129.0, 127.4, 123.9, 81.0, 65.4, 56.4, 13.1. MS (ESI):

## Anhang

### Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides [Manuskript eingereicht]

$m/z$  calcd for  $C_{17}H_{18}N_2O_6SNa^+$  401.1  $[M+Na]^+$ , found 401.0  $[M+Na]^+$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $C_{16}H_{14}N_2O_5S$  346.0623  $[M-MeOH]^+$ , found 346.0642  $[M-MeOH]^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $cm^{-1}$ ): 3331 (m), 2932 (w), 1651 (m), 1603 (w), 1580 (w), 1520 (s), 1489 (m), 1348 (m), 1297 (s), 1265 (m), 1190 (w), 1133 (m), 1098 (m), 1070 (s), 967 (m), 854 (m), 802 (w), 758 (m), 742 (m), 720 (m), 701 (m).

Synthesis of *N*-(2-((4-fluorophenyl)sulfonyl)-1-methoxypropyl)benzamide **6f**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1a** (32 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 77:23), sulfinate salt **2f** (73 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $NEt_3$ ) afforded the analytically pure sulfone **6f** as a colorless oil (43 mg, 0.122 mmol, 61%, isolated *dr* 80: 20; *dr* of the crude mixture 79: 21 as determined by  $^1H$  NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup).  $R_f$  (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.18.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.14 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 7.98 – 7.85 (m, 4H), 7.80 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H; *major-diastereomer*), 7.56 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.48 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.20 (dd,  $J$  = 12.0, 5.0 Hz, 2H), 5.60 (dd,  $J$  = 9.7, 3.8 Hz, 1H; *major-diastereomer*), 5.55 (dd,  $J$  = 9.9, 2.6 Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 3.64 (qd,  $J$  = 7.2, 3.9 Hz, 1H; *major-diastereomer*), 3.44 (qd,  $J$  = 7.1, 2.6 Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 3.31 (s, 3H; *minor-diastereomer*), 3.21 (s, 3H; *major-diastereomer*), 1.51 – 1.41 (m, 3H).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ; *major-diastereomer*)  $\delta$  167.7, 165.9 (d,  $J$  = 256.3 Hz), 136.3 (d,  $J$  = 3.2 Hz), 133.2, 132.5, 131.8 (d,  $J$  = 9.6 Hz), 128.9, 127.3, 116.2 (d,  $J$  = 22.7 Hz), 81.2, 62.8, 55.9 (s), 10.6 (s).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  167.3, 166.1 (d,  $J$  = 256.8 Hz), 134.3 (d,  $J$  = 3.2 Hz), 133.3, 132.7 (d,  $J$  = 9.6 Hz), 132.4, 128.9, 127.3, 116.1 (d,  $J$  = 22.6 Hz), 81.2, 64.8, 56.4, 13.0.  $^{19}F\{^1H\}$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -103.1 – -103.2 (m, *minor-diastereomer*), -103.4 – -103.6 (m; *major-diastereomer*). MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $C_{17}H_{18}NO_4SFNa^+$  374.1  $[M+Na]^+$ , found 374.0  $[M+Na]^+$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $C_{16}H_{14}NO_3SF$  319.0678  $[M-MeOH]^+$ , found 319.0688  $[M-MeOH]^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $cm^{-1}$ ): 3336 (w), 2937 (w), 1649 (m), 1590 (m), 1517 (m), 1489 (m), 1350 (w), 1311 (m), 1287 (s), 1230 (m), 1198 (w), 1134 (s), 1071 (s), 961 (w), 837 (m), 819 (m), 691 (m), 671 (m), 709 (m).

Synthesis of *N*-(2-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-1-methoxypropyl)benzamide **6g**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1a** (32 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 77:23), sulfinate salt **2g** (79 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $NEt_3$ ) afforded the analytically pure sulfone **6g** as a colorless foam (43 mg, 0.117 mmol, 59%, isolated *dr* 80: 20; *dr* of the crude mixture 80: 20 as determined by  $^1H$  NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). m.p. 109 – 137 °C.  $R_f$  (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.26.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.12 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 7.96 – 7.82 (m, 4H), 7.78 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1H; *major-diastereomer*), 7.58 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 4H), 5.61 (dd,  $J$  = 9.8, 3.8 Hz, 1H; *major-diastereomer*), 5.56 (dd,  $J$  = 9.9, 2.5 Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 3.65 (qd,  $J$  = 7.3, 3.9 Hz, 1H; *major-diastereomer*), 3.45 (ddd,  $J$  = 16.4, 9.5, 6.7 Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 3.33 (s, 3H, *minor-diastereomer*), 3.22 (s, 3H;



## Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides

[Manuskript eingereicht]

*major-diastereomer*), 1.47 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H; *major-diastereomer*), 1.44 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H; *minor-diastereomer*).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; *major-diastereomer*)  $\delta$  167.7, 140.6, 139.0, 133.1, 132.5, 130.4, 129.2, 129.0, 127.3, 81.2, 62.8, 55.9, 10.5.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; *minor-diastereomer*)  $\delta$  167.3, 140.9, 136.8, 133.3, 132.5, 131.4, 129.2, 129.0, 127.4, 81.2, 64.9, 56.5, 13.1. MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{SNaCl}^+$  390.83  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 390.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{SCl}$  335.0383  $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ , found 335.0398  $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3325 (w), 2925 (w), 1649 (s), 1603 (w), 1580 (m), 1522 (s), 1491 (m), 1474 (m), 1450 (m), 1366 (m), 1353 (m), 1308 (s), 1280 (m), 1262 (m), 1189 (w), 1137 (m), 1069 (s), 1011 (m), 964 (m), 932 (m), 834 (m), 817 (m), 801 (m), 765 (m), 694 (m), 672 (w), 665 (w).

Synthesis of *N*-(2-((4-bromophenyl)sulfonyl)-1-methoxypropyl)benzamide **6h**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1a** (32 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 77:23), sulfinate salt **2h** (97 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $\text{NEt}_3$ ) afforded the analytically pure sulfone **6h** as a colorless foam (43 mg, 0.102 mmol, 52%, isolated *dr* 79: 21; *dr* of the crude mixture 80: 20 as determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). m.p. 57-65 °C.  $R_f$  (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.27.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H-*minor-diastereomer*), 7.88 (dd,  $J = 5.4, 3.2$  Hz, 2H), 7.77 (dt,  $J = 9.0, 2.1$  Hz, 3H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.58 (dd,  $J = 10.5, 4.2$  Hz, 1H), 7.50 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 5.61 (dd,  $J = 9.8, 3.8$  Hz, 1H *major-diastereomer*), 5.59 (ddd,  $J = 12.5, 9.9, 3.2$  Hz, 1H *minor-diastereomer*), 5.56 (dd,  $J = 9.9, 2.5$  Hz, 1H *major-diastereomer*), 3.65 (qd,  $J = 7.3, 3.8$  Hz, 1H *major-diastereomer*), 3.52 – 3.35 (m, 1H *minor-diastereomer*), 3.32 (s, 3H *minor-diastereomer*), 3.22 (s, 3H *major-diastereomer*), 1.47 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H *major-diastereomer*), 1.44 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H *minor-diastereomer*).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$  *major-diastereomer*)  $\delta$  167.7, 139.5, 133.1, 132.5, 132.2, 130.5, 129.2, 129.0, 127.3, 81.2, 62.8, 55.9, 10.5.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$  *minor-diastereomer*)  $\delta$  167.3, 137.4, 133.3, 132.5, 132.2, 131.4, 129.5, 129.0, 127.4, 81.2, 64.9, 56.5, 13.1. MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{SBr}$  411.3  $[\text{M}-\text{H}]^-$ , found 409.9  $[\text{M}-\text{H}]^-$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{SBr}$  380.9857  $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ , found 380.9879  $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3275, 2925 (w), 1646, 1604, 1574, 1523, 1489, 1389, 1363, 1311, 1274, 1190, 1139, 1103, 1065, 1036, 1009, 961, 926, 844, 825, 800, 754, 724, 692, 668.

Synthesis of *N*-(1-methoxy-2-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)propyl)benzamide **6i**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1a** (32 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 77:23), sulfinate salt **2i** (93 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $\text{NEt}_3$ ) afforded the analytically pure sulfone **6i** as a colorless foam (51 mg, 0.127 mmol, 64%, isolated *dr* 79: 21; *dr* of the crude mixture 79: 21 as determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). m.p. 109 - 127 °C.  $R_f$  (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.28.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.89 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.83 – 7.74 (m, 3H), 7.59 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.51 (t,

## Anhang

### Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides [Manuskript eingereicht]

$J = 7.5$  Hz, 2H), 5.64 (dd,  $J = 9.8, 3.8$  Hz, 1H; *major-diastereomer*), 5.58 (dd,  $J = 10.0, 2.6$  Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 3.71 (qd,  $J = 7.3, 3.8$  Hz, 1H; *major-diastereomer*), 3.50 (ddd,  $J = 14.5, 7.4, 2.9$  Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 3.32 (s, 3H; *minor-diastereomer*), 3.19 (s, 3H; *major-diastereomer*), 1.50 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H; *major-diastereomer*), 1.46 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H; *minor-diastereomer*).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; *major-diastereomer*)  $\delta$  167.8, 144.3, 133.1, 132.6, 130.6, 129.5, 129.0, 128.9, 127.3, 126.0 (dd,  $J = 7.2, 3.5$  Hz), 81.1, 62.8, 55.8, 10.3. (no peaks for the minor diastereomer could be observed in the  $^{13}\text{C}$  NMR in this case)  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -63.1 (s, *major-diastereomer*), -63.2 (s, *minor-diastereomer*). MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{SF}_3\text{Na}^+$  424.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 424.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{SF}_3$  369.0646  $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ , found 369.0634  $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3334 (w), 2936 (w), 1648 (m), 1603 (w), 1581 (w), 1523 (m), 1491 (m), 1455 (w), 1404 (w), 1355 (w), 1318 (s), 1293 (s), 1126 (s), 1102 (m), 1074 (m), 1059 (s), 1017 (m), 969 (m), 843 (m), 787 (m), 748 (m), 721 (m), 699 (s), 666 (m).

Synthesis of *N*-(1-methoxy-2-(naphthalen-2-ylsulfonyl)propyl)benzamide **6j**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1a** (32 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 77:23), sulfinate salt **2j** (86 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $\text{NEt}_3$ ) afforded the analytically pure sulfone **6j** as a colorless foam (17 mg, 0.044 mmol, 22%, isolated *dr* 79: 21; *dr* of the crude mixture 80: 20 as determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). m.p. 80-86 °C.  $R_f$  (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.22.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.48 (s, 1H), 8.23 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 8.02 – 7.95 (m, 2H), 7.94 – 7.82 (m, 5H), 7.72 – 7.54 (m, 3H), 7.49 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 5.62 (td,  $J = 9.8, 3.2$  Hz, 1H), 3.75 (qd,  $J = 7.2, 4.0$  Hz, 1H; *major-diastereomer*), 3.53 (qd,  $J = 7.1, 2.5$  Hz, 1H; *minor-diastereomer*), 3.34 (s, 1H; *minor-diastereomer*), 3.20 (s, 3H; *major-diastereomer*), 1.48 (t,  $J = 6.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.7, 137.2, 135.4, 133.2, 132.4, 132.2, 130.7, 129.6, 129.4, 129.0, 128.9, 128.1, 127.7, 127.4, 123.6, 81.3, 62.7, 55.9, 10.9.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; *minor-diastereomer*)  $\delta$  167.3, 135.5, 135.3, 133.4, 132.4, 132.1, 131.7, 129.7, 129.4, 129.0, 128.9, 128.1, 127.8, 127.4, 124.2, 81.3, 64.7, 56.5, 13.0. MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{SNa}^+$  406.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 406.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$  351.0929  $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ , found 351.0947  $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3332 (w), 2936 (w), 1648 (m), 1517 (m), 1486 (m), 1454 (m), 1347 (m), 1299 (s), 1196 (w), 1140 (s), 1122 (s), 1068 (s), 947 (m), 855 (m), 815 (m), 752 (m), 690 (m), 659 (m).

Synthesis of *N*-(1-methoxy-2-(methylsulfonyl)propyl)benzamide **6k**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-enamide derivative **1a** (32 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 77:23), sulfinate salt **2k** (41 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $\text{NEt}_3$ ) and recrystallisation from toluene/cyclohexane afforded the analytically pure sulfone **6k** as a low melting solid (29 mg, 0.11 mmol, 54%, isolated *dr* >98: 2; *dr* of the crude mixture 86: 14 as determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the

## Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides

[Manuskript eingereicht]

unpurified product after aqueous workup).  $R_f$  (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.1.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.55 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.47 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 5.70 (dd,  $J = 10.0, 3.4$  Hz, 1H), 3.54 (qd,  $J = 7.3, 3.4$  Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.42 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H). (peaks listed only for the major diastereomer)  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.9, 133.0, 132.5, 128.9, 127.3, 80.8, 60.8, 56.3, 44.4, 9.1. (peaks listed only for the major diastereomer) MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{SNa}^+$  294.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 293.9  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$  239.0616  $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ , found 239.0621  $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3349 (w), 2934 (w), 1648 (m), 1580 (w), 1518 (m), 1486 (m), 1349 (w), 1288 (s), 1196 (w), 1120 (m), 1073 (s), 959 (m), 847 (m), 801 (w), 764 (m), 712 (m), 691 (m).

Synthesis of *N*-(1-methoxypropyl)benzamide **7**: Prepared according to TP1 from (*E/Z*)-Enamide derivative **1a** (32 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 77:23), sulfinate salt **1m** (88 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) in methanol (2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc+0.2 vol%  $\text{NEt}_3$ ) afforded the analytically pure *N,O*-Acetale **7** as a colorless solid (30 mg, 0.157 mmol, 79%). m.p. 61 – 65 °C.  $R_f$  (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.38.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80 (dt,  $J = 3.5, 2.4$  Hz, 2H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 6.23 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 5.33 – 5.24 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 1.92 – 1.61 (m, 2H), 1.00 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.7, 134.2, 132.0, 128.9, 127.1, 83.0, 56.2, 29.0, 9.3. MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Na}^+$  216.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 216.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3227 (w), 2935 (w), 1635 (s), 1605 (m), 1579 (m), 1540 (s), 1489 (m), 1470 (m), 1445 (m), 1364 (w), 1320 (m), 1298 (m), 1260 (m), 1198 (m), 1143 (m), 1096 (s), 1047 (m), 1027 (m), 1014 (m), 939 (m), 920 (m), 842 (m), 808 (m), 765 (w), 707 (s), 693 (s), 666 (m).

Analytical data match those reported in the literature.<sup>35</sup>

Synthesis of *N*-(1-methoxy-2-tosylpropyl)benzamide **4a** from lithium sulfinate **9a**: A solution of 1-iodo-4-methylbenzene **8a** (1.6 g, 7.5 mmol, 1.0 equiv) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL) was treated with *n*BuLi (2.9 mL, 2.58 M in hexane, 7.5 mmol, 1.0 equiv) dropwise at 0 °C (ice bath cooling). The mixture was allowed to stir at 0 °C for 30 min. After cooling to -40 °C, liquid  $\text{SO}_2$  (0.5 mL, 25 mmol, 3.3 equiv) was added and the reaction mixture was allowed to warm to 25 °C for 90 min. The resulting suspension was filtered. The obtained solid was washed with EtOAc (3x 30 mL) and DCM (3x 30 mL) to give sulfinate **9a** as a colorless solid (870 mg, 72%). The crude sulfinate was used without further purification in the next step.

An oven-dried, 10 mL tube was charged with a magnetic stirring bar, lithiumsulfinate **9a** (65 mg, 2.0 equiv, 0.4 mmol), (*E/Z*)-enamide derivative **1a** (32 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 77:23) and methanol (2 mL).  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$  (162 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) was added and the tube was closed with a rubber septum. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. Upon completion of the reaction (as judged by thin layer chromatography), saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) was added. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 10 mL). The

## Anhang

### Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides [Manuskript eingereicht]

combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvents were evaporated under reduced pressure. Purification of the crude residue by flash column chromatography afforded the analytically pure product as a colorless foam (46 mg, 0.132 mmol, 66% isolated *dr* 80: 20; *dr* of the crude mixture 80: 20 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). *Analytical data match those of 4a prepared from the corresponding sodium sulfinate.*

Synthesis of *N*-(1-methoxy-2-(phenylsulfonyl)propyl)benzamide **6b** from lithium sulfinate **9b**: A dry, N<sub>2</sub>-flushed Schlenk-flask equipped with a magnetic stirrer and a rubber septum was charged with phenyllithium (14.6 mL, 23 mmol, 1.55 M solution in Et<sub>2</sub>O, 1.0 equiv) and cooled to -40 °C. At this temperature, liquid SO<sub>2</sub> (0.5 mL, 25 mmol, 1.1 equiv) was added and the reaction mixture was allowed to warm to 25 °C within 90 min. It was then concentrated under reduced pressure and coevaporated two times with DCM (150 mL) to afford the solid benzenesulfinic lithium salt **9b** (4.3 g). This procedure affords sulfinate **9b** sufficiently pure for the following transformation.

An oven-dried, 10 mL tube was charged with a magnetic stirring bar, lithiumsulfinate **9b** (65 mg, 2.0 equiv, 0.4 mmol), (*E/Z*)-enamide derivative **1a** (32 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 77:23) and methanol (2 mL). Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9 H<sub>2</sub>O (162 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) was added and the tube was closed with a rubber septum. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. Upon completion of the reaction (as judged by thin layer chromatography), saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) was added. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvents were evaporated under reduced pressure. Purification of the crude residue by flash column chromatography afforded the analytically pure product as a colorless oil (39 mg, 0.117 mmol, 58%, isolated *dr* 80: 20; *dr* of the crude mixture 80: 20 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). *Analytical data match those of 6b prepared from the corresponding sodium sulfinate.*

Synthesis of *N*-(2-(butylsulfonyl)-1-methoxypropyl)benzamide **6l** from lithium sulfinate **9c**: A dry, N<sub>2</sub>-flushed Schlenk-flask equipped with a magnetic stirrer and a rubber septum was charged with nBuLi (1.63 mL, 3.8 mmol, 2.34 M) and THF (5 mL), then cooled to -40 °C. At this temperature, liquid SO<sub>2</sub> (0.5 mL, 25 mmol) was added and the reaction mixture was allowed to warm to 25 °C within 90 min. It was then concentrated under reduced pressure and coevaporated two times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) to afford the solid lithium salt **9c** (500 mg), which can be used directly for the next step.

An oven-dried, 10 mL tube was charged with a magnetic stirring bar, the obtained lithiumsulfinate **9c** (65 mg, 2.0 equiv, 0.4 mmol), (*E/Z*)-enamide derivative **1a** (32 mg, 1.0 equiv., 0.2 mmol, *E:Z* = 77:23) and methanol (2 mL). Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9 H<sub>2</sub>O (162 mg, 2.0 equiv., 0.4 mmol) was added and the tube was closed with a rubber septum. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. Upon completion of the reaction (as judged by thin layer chromatography TLC), saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) was added. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with

## Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides

[Manuskript eingereicht]

dichloromethane (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvents were evaporated under reduced pressure. Purification of the crude residue by flash column chromatography afforded the analytically pure product as a colorless oil (40 mg, 0.128 mmol, 64% isolated *dr* 71: 29; *dr* of the crude mixture 68: 32 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). R<sub>f</sub> (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.22. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H; *minor*-diastereomer), 8.16 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H; *major*-diastereomer), 7.91 – 7.82 (m, 2H), 7.53 (ddd, *J* = 7.3, 6.1, 4.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 5.66 (dd, *J* = 10.0, 3.3 Hz, 1H; *major*-diastereomer), 5.58 (dd, *J* = 9.8, 2.7 Hz, 1H; *minor*-diastereomer), 3.55 (qd, *J* = 7.3, 3.3 Hz, 1H; *major*-diastereomer), 3.44 (s, 3H; *minor*-diastereomer), 3.42 (s, 3H; *major*-diastereomer), 3.33 – 3.16 (m, 2H), 3.13 – 3.05 (m, 1H; *minor*-diastereomer), 1.95 – 1.76 (m, 2H), 1.60 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H; *minor*-diastereomer), 1.54 – 1.44 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H; *major*-diastereomer), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>; *major*-diastereomer) δ 167.9, 133.0, 132.4, 128.9, 127.3, 81.0, 58.5, 56.2, 56.1, 23.9, 21.9, 13.7, 9.1. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>; *minor*-diastereomer) δ 167.2, 133.2, 132.3, 128.8, 127.3, 80.8, 63.5, 56.8, 52.0, 22.4, 22.0, 13.8, 13.0. MS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>S<sup>-</sup> 312.1 [M-H]<sup>-</sup>, found 312.1 [M-H]<sup>-</sup>. HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>S<sup>+</sup> 282.1158 [M-MeO]<sup>+</sup>, found 282.11640 [M-MeO]<sup>+</sup>. IR (ATR, ν in cm<sup>-1</sup>): 3348 (w), 2959 (w), 1661 (m), 1582 (w), 1516 (m), 1488 (m), 1463 (m), 1352 (m), 1285 (m), 1264 (s), 1194 (m), 1117 (s), 1094 (s), 1071 (s), 949 (w), 845 (m), 801 (w), 706 (m), 687 (m).

Telescoped processed for the synthesis of **4a**: An oven-dried, 25 mL round bottom flask was charged with a magnetic stirring bar, Ni(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>[NaphthylBr] **11** (100 mg, 5 mol%, 0.5 mmol) and MeOH (10 mL) and capped with a rubber septum. The resulting suspension was degassed by slowly bubbling nitrogen through the mixture for 15 min with simultaneous sonication in an ultrasound bath. Then *N*-allylamide **5a** (400 mg, 1.0 equiv., 2.5 mmol) was added at room temperature under vigorous stirring. The reaction mixture was stirred for 24 h time. After complete conversion of the allylamide (as judged by thin layer chromatography), sulfinate salt **2a** (890 mg, 2.0 equiv., 5.0 mmol) and Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9 H<sub>2</sub>O (2.02 g, 2.0 equiv., 5.0 mmol) were added to the reaction mixture. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. Upon completion of the reaction (as judged by thin layer chromatography), saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) was added. The organic layer was separated and washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (20 mL). The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvents were evaporated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc+0.2 vol% NEt<sub>3</sub>) afforded the analytically pure sulfone **4a** as a colorless foam (843 mg, 2.4 mmol, 97%, isolated *dr* 80: 20; *dr* of the crude mixture 80: 20 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). *Analytical data match those of 4a.*

## Anhang

### Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides [Manuskript eingereicht]

Synthesis of *N*-(2-tosylprop-1-en-1-yl)benzamide **3** via thermal elimination of **4a**: An oven-dried, 10 mL screw cap glass tube with a PP-cap was charged with a magnetic stirring bar, sulfone **4a** (35 mg, 1.0 equiv., 0.1 mmol) and dichloroethane (1 mL). The reaction mixture was stirred at 80 °C for 20 h. After cooling to room temperature saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (3 mL) was added. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 5 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvents were evaporated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc) afforded the (*E*)- and (*Z*)- $\beta$ -amidovinylsulfones **3** as a colorless solid (26 mg, 0.083 mmol, 83%, isolated *dr* 53: 47; (**3**-(*E*): **3**-(*Z*)) *dr* of the crude mixture 53: 47 (**3**-(*E*): **3**-(*Z*)); as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). Separation of both isomers by column chromatography was possible.

**3**-(*E*) : R<sub>f</sub> (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.22. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.29 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.85 – 7.72 (m, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 1H), 1.89 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  144.1, 137.0, 133.2, 132.5, 131.4, 129.9, 129.2, 128.1, 127.5, 118.5, 21.7, 10.7. Analytical data match those reported in the literature. Crystals of (*E*)-**3** suitable for X-Ray could be obtained by slow evaporation from ethylacetate.

**3**-(*Z*): m.p. 159 – 164 °C. R<sub>f</sub> (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.53. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11.00 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 8.02 – 7.93 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.87 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.1, 145.0, 136.6, 133.1, 132.2, 130.8, 130.1, 129.2, 127.8, 127.6, 113.2, 21.8, 16.1. MS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>SNa<sup>+</sup> 338.1 [M+Na]<sup>+</sup>, found 338.2 [M+Na]<sup>+</sup>. HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S 315.0929 [M]<sup>+</sup>, found 315.0940 [M]<sup>+</sup>. IR (ATR,  $\nu$  in cm<sup>-1</sup>): 3350 (m), 2924 (w), 1688 (m), 1641 (s), 1476 (m), 1287 (s), 1128 (s), 1073 (m), 944 (m), 875 (m), 806 (m), 711 (s), 688 (s), 668 (m).

Synthesis of *N*-(2-tosylpropyl)benzamide **12**: A flame dried and argon flushed Schlenk tube, equipped with a septum and a magnetic stirrer, was charged with *N,O*-acetal **4a** (87 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), 2.5 mL DCM and cooled to -50 °C. TiCl<sub>4</sub> (55  $\mu$ l, 0.5 mmol 2.0 equiv) was added and the reaction was stirred for 15 min. Then L-Selectride (1 mL, 1 mmol, 4.0 equiv; 1M in THF) was added dropwise. The reaction was allowed to warm to rt overnight. After TLC showed complete consumption of the starting material, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) was added. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvents were evaporated under reduced pressure. Column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 9:1→4:1→7:3→1:1) afforded the desired amide **12** as a colorless solid (55 mg, 0.17 mmol, 69%). R<sub>f</sub> (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.12. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.83 – 7.74 (m, 4H), 7.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 3.94 (ddd, *J* = 14.9, 6.5, 3.2 Hz, 1H), 3.85 – 3.67 (m, 1H), 3.36 (pd, *J* = 7.1, 3.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H),

## Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides

[Manuskript eingereicht]

1.29 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.5, 145.5, 133.9, 133.9, 131.9, 130.2, 128.9, 128.8, 127.1, 59.7, 39.4, 21.8, 12.7. Analytical data match those reported in the literature.<sup>19</sup>

Nucleophilic trapping of *N,O*-acetyl **4a**

Typical procedure 2: An oven-dried, 10 mL screw cap glass tube with a PP-cap was charged with a magnetic stirring bar, *N,O*-acetal **4a** (1.0 equiv.),  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  (5 mol%) and 1 ml Dichloromethane. Then the nucleophile (4.0 equiv.) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. Upon completion of the reaction (as judged by thin layer chromatography), the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc and the solvent was evaporated under reduced pressure. Purification of the crude residue by flash column chromatography afforded the analytically pure product.

Synthesis of *N*-(1-(5-methylfuran-2-yl)-2-tosylpropyl)benzamide **13a**: Prepared according to TP2 from sulfone **4a** (35 mg, 1.0 equiv., 0.1 mmol),  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  (7 mg, 5 mol %, 0.01 mmol) and 2-methylfuran (72  $\mu\text{L}$ , 1.0 equiv., 0.4 mmol) in DCM (1 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc) afforded the analytically pure sulfone **13a** as a colorless oil (74 mg, 0.185 mmol, 92%, isolated *dr* 83: 17; *dr* of the crude mixture 83: 17 as determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). m.p. 142 – 147 °C.  $R_f$  (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.32.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 – 7.83 (m, 2H), 7.77 – 7.66 (m, 1H), 7.61 – 7.44 (m, 5H), 7.29 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, *minor-diastereomer*), 7.23 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, *major-diastereomer*), 6.15 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H, *minor-diastereomer*), 6.06 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H *major-diastereomer*), 5.87 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H, *minor-diastereomer*), 5.73 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H *major-diastereomer*), 5.63 (dd,  $J = 8.4, 3.2$  Hz, 1H, *minor-diastereomer*), 5.49 (dd,  $J = 8.4, 5.7$  Hz, 1H *major-diastereomer*), 4.04 – 3.92 (m, 1H *major-diastereomer*), 3.66 (dd,  $J = 7.3, 3.5$  Hz, 1H, *minor-diastereomer*), 2.40 (s, 3H), 2.16 (s, 1H, *minor-diastereomer*), 1.97 (s, 3H, *major-diastereomer*), 1.49 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.9, 151.9, 148.6, 144.6, 135.4, 133.8, 132.1, 129.7, 128.9, 128.5, 127.4, 108.8, 106.5, 61.2, 49.5, 21.7, 13.3, 12.4. MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}^-$  396.1 [M-H]<sup>-</sup>, found 396.1 [M-H]<sup>-</sup>. HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$  315.0929 [M-C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>OH]<sup>+</sup>, found 315.0925 [M+H]<sup>+</sup>. IR (ATR,  $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3284 (m), 2936 (m), 1636 (m), 1542 (m), 1492 (m), 1447 (m), 1307 (s), 1291 (s), 1216 (m), 1184 (m), 1135 (s), 1083 (m), 1023 (m), 852 (w), 802 (m), 785 (m), 719 (m), 696 (m).

Synthesis of *N*-(2-tosyl-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)propyl)benzamide **13b**: Prepared according to TP2 from sulfone **4a** (35 mg, 1.0 equiv., 0.1 mmol),  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  (3.3 mg, 5mol%, 5.0  $\mu\text{mol}$ ) and 2,4,6-trimethoxybenzene (38 mg, 4.0 equiv., 0.4 mmol) in DCM (1 mL). The reaction was stirred at room

## Anhang

### Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides [Manuskript eingereicht]

temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol% NEt<sub>3</sub>) afforded the analytically pure sulfone **13b** as a colorless solid (30 mg, 0.061 mmol, 61%, isolated *dr* 87: 13; *dr* of the crude mixture 87: 13 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). Crystals of **13b** suitable for X-Ray could be obtained by slow evaporation from toluene/*c*-Hex (1:8). m.p. 76 – 83 °C. R<sub>f</sub> (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.08. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.74 – 7.70 (m, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.47 – 7.35 (m, 4H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 5.94 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). (Peaks only for major diastereomer) <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.6, 161.1, 158.8, 144.5, 135.0, 134.6, 131.2, 129.7, 129.3, 128.5, 127.2, 108.5, 91.3, 62.6, 56.2, 55.4, 45.4, 21.7, 13.4. (Peaks only for major diastereomer) MS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub>S<sup>-</sup> 482.2 [M-H]<sup>-</sup>, found 482.4 [M-H]<sup>-</sup>. HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>S 483.1716 [M]<sup>+</sup>, found 483.1699 [M]<sup>+</sup>. IR (ATR, ν in cm<sup>-1</sup>): 3393 (w), 2931 (m), 1653 (m), 1592 (m), 1526 (m), 1489 (m), 1455 (m), 1418 (m), 1287 (m), 1204 (m), 1115 (s), 953 (m), 856 (w), 801 (m), 724 (m), 694 (m).

Synthesis of *N*-(1-(3-methyl-1*H*-indol-2-yl)-2-tosylpropyl)benzamide **13c**: Prepared according to TP2 from sulfone **4a** (35 mg, 1.0 equiv., 0.1 mmol), Bi(OTf)<sub>3</sub> (3.3 mg, 0.05 equiv., 5.0 μmol) and 3-methylindole (53 mg, 4.0 equiv., 0.4 mmol) in DCM (1 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol% NEt<sub>3</sub>) and recrystallisation from toluene/cyclohexane afforded the analytically pure sulfone **13c** as colorless needles (33 mg, 0.074 mmol, 74%, isolated *dr* >98: 2 *dr* of the crude mixture 84 16 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). m.p. 109 – 116 °C. R<sub>f</sub> (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.23. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.49 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (dt, *J* = 31.4, 7.1 Hz, 5H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, *J* = 12.5, 8.1 Hz, 3H), 7.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.50 (dq, *J* = 14.4, 7.1 Hz, 1H), 2.30 (d, *J* = 4.5 Hz, 6H), 1.12 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.9, 145.1, 135.6, 135.3, 133.8, 132.1, 131.2, 129.9, 128.7, 128.3, 128.3, 127.3, 122.6, 119.4, 119.0, 111.4, 109.6, 60.4, 49.2, 21.7, 13.4, 9.0. MS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sup>-</sup> 445.2 [M-H]<sup>-</sup>, found 445.3 [M-H]<sup>-</sup>. HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 446.1664 [M]<sup>+</sup>, found 446.1670 [M]<sup>+</sup>. IR (ATR, ν in cm<sup>-1</sup>): 3347 (w), 2921 (w), 1634 (m), 1525 (m), 1488 (m), 1458 (m), 1286 (s), 1137 (s), 1082 (m), 906 (m), 813 (m), 731 (m).

Synthesis of *N*-(1-(ethylthio)-2-tosylpropyl)benzamide **13d**: Prepared according to TP2 from sulfone **4a** (35 mg, 1.0 equiv., 0.1 mmol), Bi(OTf)<sub>3</sub> (3.3 mg, 0.05 equiv., 5.0 μmol) and ethanethiol (29 μL, 4.0 equiv., 0.4 mmol) in DCM (1 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Purification by flash column chromatography (n-hexane/EtOAc+0.2 vol% NEt<sub>3</sub>) and recrystallisation from toluene/cyclohexan afforded the analytically pure sulfone **13d** as a colorless foam (28 mg, 0.073 mmol, 73%, isolated *dr* 98: 2; *dr* of the crude mixture 71: 29 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the unpurified product after aqueous workup). m.p. 53– 57 °C. R<sub>f</sub> (n-hexane:EtOAc = 7:3) 0.30. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 – 7.77 (m, 4H), 7.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.40 – 7.30



## Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides

[Manuskript eingereicht]

(m, 3H), 5.66 (dd,  $J = 9.5, 4.7$  Hz, 1H), 3.66 (qd,  $J = 7.1, 4.8$  Hz, 1H), 2.75 – 2.55 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.45 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.25 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.8, 145.5, 135.5, 133.4, 132.3, 130.1, 129.0, 128.9, 127.3, 63.8, 55.4, 26.4, 21.9, 14.7, 13.9. MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}_2^-$  376.1 [M-H] $^-$ , found 376.3 [M-H] $^-$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$  315.0929 [M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>SH] $^+$ , found 315.0937 [M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>SH] $^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3349 (w), 2934 (w), 1648 (m), 1580 (w), 1518 (m), 1486 (m), 1349 (w), 1288 (s), 1196 (w), 1120 (m), 1073 (s), 959 (m), 847 (m), 801 (w), 764 (m), 712 (m), 691 (m).

Synthesis of 2-benzamido-3-tosylbutanoic acid **14**: A 25 mL round bottom flask was charged with a magnetic stirring bar,  $\text{NaIO}_4$  (802 mg, 15.0 equiv., 3.75 mmol),  $\text{CCl}_4$  (1.3 mL), MeCN (1.3 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (2.0 mL) and EtOAc (0.8 mL).  $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1.4 mg, 5 mol%, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) was added and the resulting suspension stirred for 1h. Then sulfone **13a** (99.4 mg, 1.0 equiv., 0.25 mmol) in DCM; (1.5 mL) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 24 h. Upon completion of the reaction (as judged by thin layer chromatography), the reaction mixture was acidified with 1N  $\text{NaHSO}_4$  (pH = 1) and filtered through a short plug of celite. The plug was rinsed with additional DCM and the solvent was washed with brine and three times with an aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL). The aqueous phase was again carefully acidified with 1N  $\text{NaHSO}_4$  to pH = 1 and then extracted three times with EtOAc (50 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and the solvents were evaporated under reduced pressure to afford the analytically pure product as a colorless foam (69 mg, 0.19 mmol, 76%, isolated *dr* 94: 6). m.p. 67– 75 °C.  $R_f$  (DCM: MeOH = 9:1) 0.4.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.19 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.75 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.54 (dd,  $J = 24.1, 8.1$  Hz, 2H), 7.44 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 5.21 (dd,  $J = 8.8, 3.5$  Hz, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.40 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.9, 168.3, 145.7, 134.6, 133.0, 132.4, 130.1, 128.8, 128.8, 127.5, 60.7, 53.5, 21.7, 13.1. MS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$  360.4 [M-H] $^+$ , found 360.3 [M-H] $^+$ . HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$  361.0984 [M] $^+$ , found 361.0996 [M] $^+$ . IR (ATR,  $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3341 (w), 3062 (w), 2928 (w), 1735 (m), 1640 (m), 1600 (w), 1579 (m), 1526 (w), 1489 (m), 1452 (w), 1286 (s), 1139 (s), 1084 (m), 816(w), 710 (m).

## ASSOCIATED CONTENT

## Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: .

NMR spectra and X-ray crystal structures (PDF)

X-ray data for compounds **3-(E)**, **4a** and **13b** (ZIP)

## AUTHOR INFORMATION

## Anhang

Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides

[Manuskript eingereicht]

Corresponding Author

\* E-mail: manolikakes@chemie.uni-kl.de

## ORCID

Georg Manolikakes: 0000-0002-4013-5757

Philipp Kramer: 0000-0002-9963-565X

## Notes

The authors declare no competing financial interest.

## Acknowledgments

We would like to thank the Polytechnische Gesellschaft Frankfurt am Main (PhD Fellowship to P.K.), the DFG and NanoKat for financial support, Albemarle (Frankfurt) for the generous donation of chemicals and Prof. Michael Göbel (Goethe-University Frankfurt) for his support.

## References

- (1) a) Whitham, G. H. *Organosulfur chemistry*; Oxford Univ. Press, Oxford, 1995; b) Engberts, J. B. F. N. *The Chemistry of Sulphones and Sulfoxides*. S. Patai, Z. Rappoport and C. Stirling; John Wiley and Sons, Chichester, 1988; c) Simpkins, N. S. *Sulphones in organic synthesis*, 1st ed.; Pergamon, Oxford England, New York, 1993; d) Liu, N.-W.; Liang, S.; Manolikakes, G. Recent Advances in the Synthesis of Sulfones. *Synthesis* **2016**, *48*, 1939–1973.
- (2) Feng, M.; Tang, B.; Liang, S. H.; Jiang, X. Sulfur Containing Scaffolds in Drugs: Synthesis and Application in Medicinal Chemistry. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 1200–1216.
- (3) Trost, B. M.; Kalnmals, C. A. Sulfones as Chemical Chameleons: Versatile Synthetic Equivalents of Small-Molecule Synthons. *Chemistry* **2019**, *25*, 11193–11213.
- (4) a) Devendar, P.; Yang, G.-F. Sulfur-containing agrochemicals. *Top. Curr. Chem. (Cham)* **2017**, *375*, 82; b) Scott, K. A.; Njardarson, J. T. Analysis of US FDA-approved drugs containing sulfur atoms. *Top. Curr. Chem (Cham)* **2018**, *376*, 5.
- (5) a) Noronha, R. G. de; Fernandes, A. C.; Romão, C. C. MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as a novel catalyst for Friedel–Crafts acylation and sulfonylation. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1407–1410; b) Marquié, J.; Laporterie, A.; Dubac, J.; Roques, N.; Desmurs, J. R. Acylation and related reactions under microwaves. 4. Sulfonylation reactions of aromatics. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 421–425; c) Borujeni, K. P.; Tamami, B. Polystyrene and silica gel supported AlCl<sub>3</sub> as highly chemoselective heterogeneous Lewis acid catalysts for Friedel–Crafts sulfonylation of aromatic compounds. *Catal.* **2007**, *8*, 1191–1196.

## Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides

[Manuskript eingereicht]

- (6) a) Jereb, M. Highly atom-economic, catalyst- and solvent-free oxidation of sulfides into sulfones using 30% aqueous H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Green Chem.* **2012**, *14*, 3047-3052; b) Lutz, M.; Wenzler, M.; Likhovtorik, I. An efficient oxidation of sulfides to sulfones with urea-hydrogen peroxide in the presence of phthalic anhydride in ethyl acetate. *Synthesis* **2018**, *50*, 2231-2234.
- (7) a) Quebatte, L.; Thommes, K.; Severin, K. Highly efficient atom transfer radical addition reactions with a RuIII complex as a catalyst precursor. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7440-7441; b) Meyer, A. U.; Jäger, S.; Prasad Hari, D.; König, B. Visible light-mediated metal-free synthesis of vinyl sulfones from aryl sulfinates. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2050-2054; c) Pan, X.-Q.; Zou, J.-P.; Yi, W.-B.; Zhang, W. Recent advances in sulfur- and phosphorous-centered radical reactions for the formation of S-C and P-C bonds. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7481-7529; d) Zeng, X.; Ilies, L.; Nakamura, E. Iron-catalyzed regio- and stereoselective chlorosulfonylation of terminal alkynes with aromatic sulfonyl chlorides. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 954-956.
- (8) a) Umierski, N.; Manolikakes, G. Metal-free synthesis of diaryl sulfones from arylsulfonic acid salts and diaryliodonium salts. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 188-191; b) Chawla, R.; Kapoor, R.; Singh, A. K.; Yadav, L. D. S. A one-pot regioselective synthetic route to vinyl sulfones from terminal epoxides in aqueous media. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1308-1313; c) Pandya, V. G.; Mhaske, S. B. Transition-metal-free C-S bond formation: a facile access to aryl sulfones from sodium sulfinates via arynes. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3836-3839; d) Liang, S.; Zhang, R.-Y.; Xi, L.-Y.; Chen, S.-Y.; Yu, X.-Q. Sulfonylation of five-membered heterocycles via an S(N)Ar reaction. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11874-11880; e) Maloney, K. M.; Kuethe, J. T.; Linn, K. A practical, one-pot synthesis of sulfonylated pyridines. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 102-105.
- (9) a) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Parisi, L. M. Unsymmetrical diaryl sulfones through palladium-catalyzed coupling of aryl iodides and arenesulfinates. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4719-4721; b) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Parisi, L. M.; Bernini, R. Unsymmetrical diaryl sulfones and aryl vinyl sulfones through palladium-catalyzed coupling of aryl and vinyl halides or triflates with sulfonic acid salts. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5608-5614; c) Baskin, J. M.; Wang, Z. An efficient copper catalyst for the formation of sulfones from sulfonic acid salts and aryl iodides. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4423-4425; d) Cabrera-Afonso, M. J.; Lu, Z.-P.; Kelly, C. B.; Lang, S. B.; Dykstra, R.; Gutierrez, O.; Molander, G. A. Engaging sulfinate salts via Ni/photoredox dual catalysis enables facile Csp<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>R coupling. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3186-3191; e) Kar, A.; Sayyed, I. A.; Lo, W. F.; Kaiser, H. M.; Beller, M.; Tse, M. K. A general copper-catalyzed sulfonylation of arylboronic acids. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3405-3408; f) Liu, N.-W.; Hofman, K.; Herbert, A.; Manolikakes, G. Visible-light photoredox/nickel dual catalysis for the cross-coupling of sulfonic acid salts with aryl iodides. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 760-763; g) Reeves, D. C.; Rodriguez, S.; Lee, H.; Haddad, N.; Krishnamurthy, D.; Senanayake, C. H. Palladium-catalyzed coupling of vinyl tosylates with arylsulfinate salts. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2870-2873; h) Yue, H.; Zhu, C.; Rueping, M. Cross-coupling of sodium sulfinates with aryl, heteroaryl, and vinyl halides by nickel/photoredox dual catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2018**, *57*, 1371-1375; i) Zhu, W.; Ma, D. Synthesis of aryl sulfones via L-proline-promoted CuI-catalyzed coupling reaction of aryl halides with sulfonic acid salts. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2696-2700.

## Anhang

### Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides [Manuskript eingereicht]

- (10) a) Bisseret, P.; Blanchard, N. Taming sulfur dioxide: a breakthrough for its wide utilization in chemistry and biology. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5393–5398; b) Qiu, G.; Zhou, K.; Gao, L.; Wu, J. Insertion of sulfur dioxide via a radical process: an efficient route to sulfonyl compounds. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 691–705; c) Liu, G.; Fan, C.; Wu, J. Fixation of sulfur dioxide into small molecules. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1592–1599; d) Zheng, D.; Wu, J. *Sulfur Dioxide Insertion Reactions for Organic Synthesis*; Springer Singapore, Singapore, s.l., 2017; e) Deeming, A.; Emmett, E.; Richards-Taylor, C.; Willis, M. Rediscovering the chemistry of sulfur dioxide: new developments in synthesis and catalysis. *Synthesis* **2014**, *46*, 2701–2710; f) Emmett, E. J.; Willis, M. C. The development and application of sulfur dioxide surrogates in synthetic organic chemistry. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 602–611; g) Hofman, K.; Liu, N.-W.; Manolikakes, G. Radicals and sulfur dioxide: A versatile combination for the construction of sulfonyl-containing molecules. *Chemistry* **2018**, *24*, 11852–11863.
- (11) ; a) Liu, T.; Zheng, D.; Li, Z.; Wu, J. Synthesis of sulfonated benzo[ d ][1,3]oxazines by merging photoredox catalysis and insertion of sulfur dioxide. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 865–869; b) Mao, R.; Yuan, Z.; Li, Y.; Wu, J. N-Radical-initiated cyclization through insertion of sulfur dioxide under photoinduced catalyst-free conditions. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2017**, *23*, 8176–8179; c) Liu, T.; Li, Y.; Lai, L.; Cheng, J.; Sun, J.; Wu, J. Photocatalytic reaction of potassium alkyltrifluoroborates and sulfur dioxide with alkenes. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3605–3608; d) Deeming, A. S.; Russell, C. J.; Hennessy, A. J.; Willis, M. C. DABSO-based, three-component, one-pot sulfone synthesis. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 150–153; e) Chen, Y.; Willis, M. C. Copper(i)-catalyzed sulfonylative Suzuki-Miyaura cross-coupling. *Chemical science* **2017**, *8*, 3249–3253; f) Chen, Y.; Murray, P. R. D.; Davies, A. T.; Willis, M. C. Direct copper-catalyzed three-component synthesis of sulfonamides. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8781–8787; g) Deeming, A. S.; Russell, C. J.; Willis, M. C. Palladium(II)-catalyzed synthesis of sulfinates from boronic acids and DABSO: A redox-neutral, phosphine-free transformation. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, *55*, 747–750; h) Chen, Z.; Liu, N.-W.; Bolte, M.; Ren, H.; Manolikakes, G. Visible-light mediated 3-component synthesis of sulfonylated coumarins from sulfur dioxide. *Green Chem.* **2018**, *20*, 3059–3070; i) Zheng, D.; Chen, M.; Yao, L.; Wu, J. A general route to sulfones via insertion of sulfur dioxide promoted by cobalt oxide. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 985–988; j) Zheng, D.; An, Y.; Li, Z.; Wu, J. Metal-free aminosulfonylation of aryldiazonium tetrafluoroborates with DABCO·(SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub> and hydrazines. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 2451–2454; k) Zheng, D.; Yu, J.; Wu, J. Generation of Sulfonyl Radicals from Aryldiazonium Tetrafluoroborates and Sulfur Dioxide: The Synthesis of 3-Sulfonated Coumarins. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, *55*, 11925–11929; l) Zheng, D.; Mao, R.; Li, Z.; Wu, J. A copper(i)-catalyzed three-component reaction of triethoxysilanes, sulfur dioxide, and alkyl halides. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 359–363; m) Ye, S.; Wang, H.; Xiao, Q.; Ding, Q.; Wu, J. Aminosulfonylation of arenes, sulfur dioxide, and hydrazines cocatalyzed by Gold(III) chloride and palladium acetate. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3225–3230; n) Nguyen, B.; Emmett, E. J.; Willis, M. C. Palladium-catalyzed aminosulfonylation of aryl halides. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16372–16373; o) Woolven, H.; González-Rodríguez, C.; Marco, I.; Thompson, A. L.; Willis, M. C. DABCO-bis(sulfur dioxide), DABSO, as a convenient source of sulfur dioxide for organic synthesis: utility in sulfonamide and

## Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides

[Manuskript eingereicht]

- sulfamide preparation. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4876–4878; p) Rocke, B. N.; Bahnck, K. B.; Herr, M.; Lavergne, S.; Mascitti, V.; Perreault, C.; Polivkova, J.; Shavnya, A. Synthesis of sulfones from organozinc reagents, DABSO, and alkyl halides. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 154–157.
- (12) a) Shen, C.; Zhang, P.; Sun, Q.; Bai, S.; Hor, T. S. A.; Liu, X. Recent advances in C-S bond formation via C-H bond functionalization and decarboxylation. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 291–314; b) Shaaban, S.; Liang, S.; Liu, N.-W.; Manolikakes, G. Synthesis of sulfones via selective C-H-functionalization. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1947–1955.
- (13) a) Ramesh, B.; Jegannmohan, M. Ruthenium-Catalyzed Remote C-H Sulfonylation of N-Aryl-2-aminopyridines with aromatic sulfonyl chlorides. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6000–6003; b) Qiao, H.; Sun, S.; Yang, F.; Zhu, Y.; Zhu, W.; Dong, Y.; Wu, Y.; Kong, X.; Jiang, L.; Wu, Y. Copper(I)-Catalyzed Sulfonylation of 8-aminoquinoline amides with sulfonyl chlorides in air. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6086–6089; c) Liang, H.-W.; Jiang, K.; Ding, W.; Yuan, Y.; Shuai, L.; Chen, Y.-C.; Wei, Y. Selective remote C-H sulfonylation of aminoquinolines with arylsulfonyl chlorides via copper catalysis. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16928–16931; d) Zhao, X.; Dimitrijević, E.; Dong, V. M. Palladium-catalyzed C-H bond functionalization with arylsulfonyl chlorides. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3466–3467; e) Rao, W.-H.; Shi, B.-F. Copper(II)-catalyzed direct sulfonylation of C(sp<sup>2</sup>)-H bonds with sodium sulfinates. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2784–2787; f) Rao, W.-H.; Zhan, B.-B.; Chen, K.; Ling, P.-X.; Zhang, Z.-Z.; Shi, B.-F. Pd(II)-Catalyzed direct sulfonylation of unactivated C(sp<sup>3</sup>)-H bonds with sodium sulfinates. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3552–3555; g) Liang, S.; Ren, Y.; Manolikakes, G. Manganese(III) acetate mediated C-H sulfonylation of 1,4-dimethoxybenzenes with sodium and lithium sulfinates. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 4117–4120; h) Katrun, P.; Mueangkaew, C.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V.; Jaipetch, T.; Soorukram, D.; Kuhakarn, C. Regioselective C<sub>2</sub> sulfonylation of indoles mediated by molecular iodine. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1778–1785; i) Liu, J.; Yu, L.; Zhuang, S.; Gui, Q.; Chen, X.; Wang, W.; Tan, Z. Copper-mediated ortho C-H sulfonylation of benzoic acid derivatives with sodium sulfinates. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6418–6421.
- (14) Carretero, J. C.; Arrayás, R. G.; Gracia, I. S. de. A stereoselective approach to polyhydroxylated quinolizidine alkaloids. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8537–8540.
- (15) Ermolenko, L.; Sasaki, N. A.; Potier, P. Asymmetric synthesis of amino sugars. Part 2. A novel versatile approach to the chiral non-racemic synthesis of 2-amino-2-deoxy sugars. Preparation of L-glucosamine, L-mannosamine and L-talosamine derivatives. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2465–2473.
- (16) Wang, Q.; Tran Huu Dau, M.-E.; André Sasaki, N.; Potier, P. Facile synthesis of N-Boc-(2S,5R)-5-(1'-hydroxy-1'-methylethyl)proline. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6455–6462.
- (17) a) Cellarier, E.; Terret, C.; Labarre, P.; Ouabdesselam, R.; Curé, H.; Marchenay, C.; Maurizis, J. C.; Madelmont, J. C.; Cholle, P.; Armand, J. P. Pharmacokinetic study of cysteamine, administered on a weekly schedule in cancer patients. *Ann. Oncol.* **2002**, *13*, 760–769; b) Durando, X.; Thivat, E.;

## Anhang

### Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides [Manuskript eingereicht]

- Roché, H.; Bay, J. O.; Lemaire, J.-J.; Verrelle, P.; Lentz, M.-A.; Chazal, J.; Curé, H.; Chollet, P. Cystemustine in recurrent high grade glioma. *J. Neurooncol.* **2006**, *79*, 33–37.
- (18) Sun, D.; Li, Z.; Rew, Y.; Gribble, M.; Bartberger, M. D.; Beck, H. P.; Canon, J.; Chen, A.; Chen, X.; Chow, D.; Deignan, J.; Duquette, J.; Eksterowicz, J.; Fisher, B.; Fox, B. M.; Fu, J.; Gonzalez, A. Z.; Gonzalez-Lopez De Turiso, F.; Houze, J. B.; Huang, X.; Jiang, M.; Jin, L.; Kayser, F.; Liu, J. J.; Lo, M.-C.; Long, A. M.; Lucas, B.; McGee, L. R.; McIntosh, J.; Mihalic, J.; Oliner, J. D.; Osgood, T.; Peterson, M. L.; Roveto, P.; Saiki, A. Y.; Shaffer, P.; Toteva, M.; Wang, Y.; Wang, Y. C.; Wortman, S.; Yakowec, P.; Yan, X.; Ye, Q.; Yu, D.; Yu, M.; Zhao, X.; Zhou, J.; Zhu, J.; Olson, S. H.; Medina, J. C. Discovery of AMG 232, a potent, selective, and orally bioavailable MDM2-p53 inhibitor in clinical development. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1454–1472.
- (19) Baile, C. A.; McLaughlin, C. L. A review of the behavioral and physiological responses to elfazepam, a chemical feed intake stimulant. *J. Anim Sci.* **1979**, *49*, 1371–1395.
- (20) a) Schafer, P. H.; Parton, A.; Gandhi, A. K.; Capone, L.; Adams, M.; Wu, L.; Bartlett, J. B.; Loveland, M. A.; Gilhar, A.; Cheung, Y.-F.; Baillie, G. S.; Houslay, M. D.; Man, H.-W.; Muller, G. W.; Stirling, D. I. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *Br. J. Pharmacol.* **2010**, *159*, 842–855; b) Man, H.-W.; Schafer, P.; Wong, L. M.; Patterson, R. T.; Corral, L. G.; Raymon, H.; Blease, K.; Leisten, J.; Shirley, M. A.; Tang, Y.; Babusis, D. M.; Chen, R.; Stirling, D.; Muller, G. W. Discovery of (S)-N-2-1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-methanesulfonylethyl-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl acetamide (apremilast), a potent and orally active phosphodiesterase 4 and tumor necrosis factor-alpha inhibitor. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1522–1524.
- (21) a) Jiang, H.; Chen, X.; Zhang, Y.; Yu, S. C-H Functionalization of Enamides: Synthesis of  $\beta$ -Amidovinyl Sulfones via Visible-Light Photoredox Catalysis. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 809–813; b) Sun, D.; Zhang, R. Transition-metal-free, visible-light-induced oxidative cross-coupling for constructing  $\beta$ -acetylamino acrylosulfones from sodium sulfinates and enamides. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 92–97; c) Xu, Y.-H.; Wang, M.; Lu, P.; Loh, T.-P. Palladium-catalyzed alkenyl C–H bond sulfonylation reaction using organosulfonyl chlorides. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4403–4407.
- (22) Kramer, P.; Krieg, S.-C.; Kelm, H.; Manolikakes, G. Manganese(iii) acetate-mediated direct C(sp<sup>2</sup>)-H-sulfonylation of enamides with sodium and lithium sulfinates. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5538–5544.
- (23) a) Kramer, P.; Grimmer, J.; Bolte, M.; Manolikakes, G. An enamide-based domino reaction for a highly stereoselective synthesis of tetrahydropyrans. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2019**, *58*, 13056–13059; b) Halli, J.; Bolte, M.; Bats, J.; Manolikakes, G. Modular two-step approach for the stereodivergent synthesis of 1,3-diamines with three continuous stereocenters. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 674–677; c) Bernadat, G.; Masson, G. Enamide derivatives: versatile building blocks for highly functionalized  $\alpha,\beta$ -substituted amines. *Synlett* **2014**, *25*, 2842–2867; d) Carbery, D. R. Enamides: valuable organic substrates. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3455–3460; e) Gigant, N.; Chausset-Boissarie, L.; Gillaizeau,

## Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides

[Manuskript eingereicht]

- I. Direct metal-catalyzed regioselective functionalization of enamides. *Chemistry* **2014**, *20*, 7548–7564.
- (24) Matsubara, R.; Kobayashi, S. Enamides and enecarbamates as nucleophiles in stereoselective C-C and C-N bond-forming reactions. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292–301.
- (25) a) Dumoulin, A.; Lalli, C.; Retailleau, P.; Masson, G. Catalytic, highly enantioselective, direct amination of enecarbamates. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5383–5386; b) Carboni, A.; Dagousset, G.; Magnier, E.; Masson, G. Photoredox-induced three-component oxy-, amino-, and carbotrifluoromethylation of enecarbamates. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1240–1243; c) Nakanishi, M.; Minard, C.; Retailleau, P.; Cariou, K.; Dodd, R. H. Copper(I) catalyzed regioselective asymmetric alkoxyamination of aryl enamide derivatives. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5792–5795; d) Alix, A.; Lalli, C.; Retailleau, P.; Masson, G. Highly enantioselective electrophilic  $\alpha$ -bromination of enecarbamates: chiral phosphoric acid and calcium phosphate salt catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10389–10392.
- (26) a) Drouet, F.; Zhu, J.; Masson, G. Iron Chloride-Catalyzed Three-Component Domino Sequences: Syntheses of Functionalized  $\alpha$ -Oxy- N -acylhemiaminals and  $\alpha$ -Oxyimides. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3563–3569; b) Bekkaye, M.; Su, Y.; Masson, G. Metal-free dioxygenation of enecarbamates mediated by a hypervalent iodine reagent. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 3978–3982; c) Adam, W.; Bosio, S. G.; Wolff, B. T. Chiral-auxiliary-controlled diastereoselectivity in the epoxidation of enecarbamates with DMD and *m*CPBA. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 819–822; d) Xiong, H.; Hsung, R. P.; Shen, L.; Hahn, J. M. Chiral enamide. Part 1: Epoxidations of chiral enamides. A viable approach to chiral nitrogen stabilized oxyallyl cations in [4+3] cycloadditions. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4449–4453.
- (27) An initial version of this work was deposited in ChemRxiv on 28.11.2019, Reference Kramer, P.; Halaczkiwicz, M.; Sun, Y.; Kelm, H.; Manolikakes, G.. Iron(III)-Mediated Oxy-Sulfonylation of Enamides with Sodium and Lithium Sulfinates, **2019**. DOI: 10.26434/chemrxiv.11294543.v1. *ChemRxiv*.
- (28) Relative configurations of **3-(E)**, **4a** and **13b** were unambiguously assigned by single-crystal X-ray diffraction. CCDC 1961011, 19610124 and 1967186 contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre. The relative configurations of all other amidosulfones were assigned in analogy from the  $^3J$  coupling constants.
- (29) Halli, J.; Kramer, P.; Bechthold, M.; Manolikakes, G. Nickel-Catalyzed Synthesis of enamides and enecarbamates via Isomerization of allylamides and allylcarbamates. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3321–3324.
- (30) a) Emmett, E. J.; Hayter, B. R.; Willis, M. C. Palladium-catalyzed three-component diaryl sulfone synthesis exploiting the sulfur dioxide surrogate DABSO. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*,

## Anhang

### Anhang B Iron(III) mediated regio- and diastereoselective oxysulfonylation of enamides [Manuskript eingereicht]

- 12679–12683; b) Umierski, N.; Manolikakes, G. Arylation of lithium sulfinates with diaryliodonium salts: a direct and versatile access to arylsulfones. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4972–4975.
- (31) a) Gaspard-Iloughmane, H.; Le Roux, C. Bismuth(III) triflate in organic synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 2517–2532; b) Bothwell, J. M.; Krabbe, S. W.; Mohan, R. S. Applications of bismuth(III) compounds in organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4649–4707.
- (32) a) Halli, J.; Kramer, P.; Grimmer, J.; Bolte, M.; Manolikakes, G. Bi(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed Diastereoselective One-pot synthesis of 1,3-diamines with three continuous stereogenic centers. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12007–12022; b) Aliyenne, A.; Pin, F.; Nimbarte, V. D.; Lawson, A. M.; Comesse, S.; Sanselme, M.; Tognetti, V.; Joubert, L.; Daïch, A. Bi(OTf)<sub>3</sub>-catalysed access to 2,3-substituted isoindolinones and tricyclic N,O-acetals by trapping of bis- N -acyliminium species in a tandem process. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 3592–3602; c) Pin, F.; Comesse, S.; Garrigues, B.; Marchalín, S.; Daïch, A. Intermolecular and intramolecular alpha-amidoalkylation reactions using bismuth triflate as the catalyst. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1181–1191; d) Kadam, S. T.; Thirupathi, P.; Kim, S. S. Synthetic application of in situ generation of N-acyliminium ions from  $\alpha$ -amido p-tolylsulfones for the synthesis of  $\alpha$ -amino nitriles. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1684–1688.
- (33) Deruer, E.; Hamel, V.; Blais, S.; Canesi, S. Rapid transformation of sulfinate salts into sulfonates promoted by a hypervalent iodine(III) reagent. *Beilstein. J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1203–1207.
- (34) a) Meyer, A. U.; Berger, A. L.; König, B. Metal-free C-H sulfonamidation of pyrroles by visible light photoredox catalysis. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10918–10921; b) Liu, J.; Zhou, X.; Rao, H.; Xiao, F.; Li, C.-J.; Deng, G.-J. Direct synthesis of aryl ketones by palladium-catalyzed desulfinate addition of sodium sulfinates to nitriles. *Chemistry* **2011**, *17*, 7996–7999.
- (35) Yi, Y.; Gholami, H.; Morrow, M. G.; Borhan, B. XtalFluor-E® mediated proto-functionalization of N -vinyl amides: access to N -acetyl N , O -acetals. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9570–9574.



7.3 Anhang C Bi(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed Diastereoselective One-Pot Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereogenic CentersBi(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed Diastereoselective One-Pot Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereogenic Centers

Juliette Halli,<sup>†,||</sup> Philipp Kramer,<sup>§,||</sup> Jennifer Grimmer,<sup>§</sup> Michael Bolte,<sup>‡</sup> and Georg Manolikakes<sup>\*,§,||</sup>

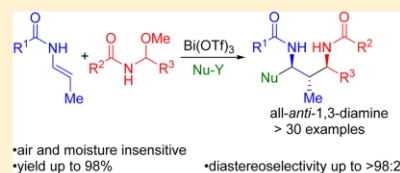
<sup>†</sup>Institute for Organic Chemistry and Chemical Biology, Goethe University Frankfurt am Main, Max-von-Laue-Str. 7, 60438 Frankfurt am Main, Germany

<sup>‡</sup>Institute for Inorganic and Analytical Chemistry, Goethe University Frankfurt am Main, Max-von-Laue-Str. 7, 60438 Frankfurt am Main, Germany

<sup>§</sup>Institute for Organic Chemistry, Technical University Kaiserslautern, Erwin-Schrödinger-Str. Geb. 54, 67663 Kaiserslautern, Germany

Supporting Information

**ABSTRACT:** A highly modular, diastereoselective one-pot-synthesis of 1,3-diamines with three contiguous stereogenic centers is reported. Our method provides a fast and efficient access to 1,2-*anti*-2,3-*anti*-1,3-diamines from three readily available building blocks. This Bi(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed reaction is insensitive to air and moisture and can be performed on a multigram scale.



INTRODUCTION

1,3-Diamines are important structural motifs in biologically active compounds. They can be found in different natural products, e.g., in the phytotoxin ascaculitoxin, batzelladine D or the manzacidines, and drugs, such as the HIV-protease inhibitors nelfinavir, saquinavir or amprevir (see Figure 1).<sup>1</sup>

The synthesis of such molecules bearing multiple stereogenic centers is still a formidable challenge in organic synthesis.<sup>2</sup> Only a few methods for the construction of the 1,3-diamine scaffold have been reported so far.<sup>3</sup> In general, multistep procedures are required for the construction of this scaffold. One of the most direct approaches for the synthesis of 1,3-diamines is the addition of enamine-derived nucleophiles to reactive imines. Commonly, the formed imino-ene-type adducts are hydrolyzed to furnish beta-aminoketones. However, the direct trapping of the newly formed imine with a suitable nucleophile directly affords a 1,3-diamine. The group of Risch has reported a two-step protocol for the diastereoselective synthesis of 1,3-diamines with a hydride source as reductant (Scheme 1a).<sup>4a,b</sup> Later on Sugiura and co-workers could extend this concept toward a domino reaction with trichlorosilane as Lewis acid and reductant.<sup>4c,d</sup> Although these methods provide a fast access to 1,3-diamines with three continuous stereocenters, their synthetic utility is rather limited. Only cyclic enamines perform well in these reactions, leading to a narrow set of 1,3-diamine products. Further modification of the scaffold, especially on the nitrogen atoms, is difficult or impossible. Due to the use of very reactive and labile enamines, strictly anhydrous and cryogenic conditions are necessary.

The groups of Kobayashi,<sup>5a</sup> Terada<sup>5b,c</sup> and Masson<sup>5d</sup> described analogous approaches using enamides or enecarba-

mates as nucleophiles in combination with acylimine-derived electrophiles (Scheme 1b). These methods enable a stereoselective synthesis of 1,3-diamines bearing synthetically useful protecting groups on both nitrogen atoms. In addition, the higher stability of enamides or enecarbamates leads to simpler experimental procedures. On the one hand, these reactions are highly enantioselective. On the other hand, expensive chiral catalysts are required for these transformations. In addition, 1,3-diamines with only one or two stereogenic centers are accessible. Recently, we were able to develop a unified strategy for the modular construction of 1,3-diamines.<sup>6</sup> Although, 1,3-diamines with three continuous stereocenters can be accessed in a highly stereodivergent manner, our process is based on a two-step protocol using large amounts of air- and moisture-sensitive reagents or catalysts. So far, no operationally simple approach for the construction of the 1,3-diamines has been described. Due to the importance of 1,3-diamine scaffold, a method for its direct construction using readily available, shelf-stable building blocks and catalysts would be highly desirable.

Herein, we would like to report a Bi(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed one-pot reaction for the synthesis of 1,2-*anti*-2,3-*anti*-1,3-diamines (all-*anti*-1,3-diamines). This highly modular and highly diastereoselective approach is based on the reaction of an enamide with an *N*-acylimine followed by a subsequent trapping of an in situ generated *N,O*-hemiaminal intermediate with a suitable nucleophile (Scheme 1c). This one-pot sequence is insensitive to air and moisture and enables an operationally very simple synthesis of challenging 1,3-diamines with three continuous stereocenters.

Received: July 27, 2018

Published: September 11, 2018

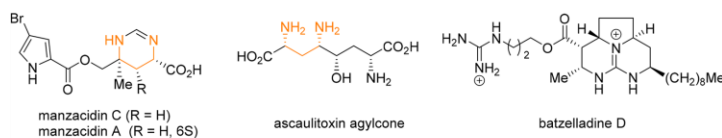
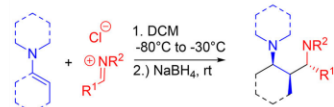


Figure 1. Examples of different natural products with 1,3-diamine motif.

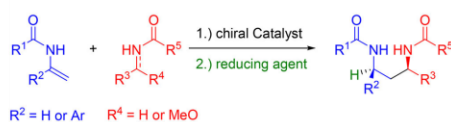
## Scheme 1. Syntheses of 1,3-Diamines Based on Enamides/Acylimines

## (a) Previous work: reactions with enamines



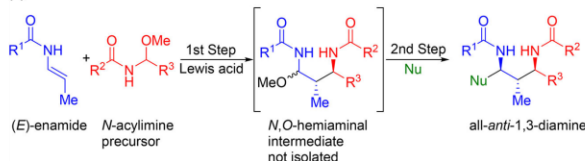
up to three continuous stereocenters; access mainly to cyclic scaffolds

## (b) Previous work: reactions with enamides



enantioselective construction for one or two stereocenters

## (c) This work:



access to three continuous stereocenters from readily available building blocks

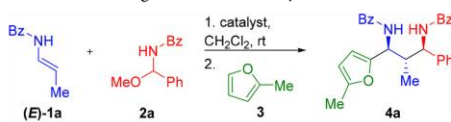
## RESULTS AND DISCUSSION

The identification of a catalyst capable of initiating the reaction sequence by formation of an acylimine from the *N,O*-acetal and activating the in situ formed imine precursor toward the addition of various nucleophiles, would be crucial for the successful implementation of the envisioned one-pot protocol. In order to identify a suitable catalyst, the reaction of (*E*)-enamide (*E*)-1a with *N,O*-acetal 2a and subsequent trapping of the intermediate with 2-methylfuran (**3**) in the presence of various Lewis and Brønsted acids was examined.<sup>7</sup> Most promising results were obtained with Bi(OTf)<sub>3</sub> and In(OTf)<sub>3</sub>. Five mol % Bi(OTf)<sub>3</sub><sup>8</sup> furnished the desired *anti-anti*-1,3-diamine **4a** in an excellent yield of 92% and as a single isomer (*dr* > 98:<2, see Table 1, entry 1). Reduced catalyst loadings of 2.5 mol %, respectively 1 mol % Bi(OTf)<sub>3</sub> resulted in slightly lower yields (81% and 80%, entries 2 and 3) but still afforded the 1,2-*anti*-2,3-*anti*-1,3-diamine **4a** as the only detectable diastereomer (*dr* > 98:<2). On the other hand, with 1 mol % of In(OTf)<sub>3</sub> the desired product was obtained in only 55% yield, but still with high diastereoselectivity (*dr* > 98:<2). Other metal triflates like Yb(OTf)<sub>3</sub>, Zn(OTf)<sub>2</sub>, Mg(OTf)<sub>2</sub>, or

Cu(OTf)<sub>2</sub> did not show comparable catalytic activities (Table 1, entries 7–10).

Dibenzyl phosphate, anhydrous FeCl<sub>3</sub>, or other Bi<sup>3+</sup> salts, such as BiCl<sub>3</sub> or BiBr<sub>3</sub>, afforded the product **4a** in very low yields (see Table 1, entries 11–14). As shown in Table 1, TfOH, a possible product from the hydrolysis of Bi(OTf)<sub>3</sub> or In(OTf)<sub>3</sub>, furnished the product in a yield of 96% (see Table 1, entry 15). At this point we could not exclude a hidden Brønsted-acid catalysis. Therefore we conducted the reaction with 5 mol % Bi(OTf)<sub>3</sub> in the presence of 15 mol % of a selective proton scavenger (see Table 1, entry 16).<sup>9</sup> In this case, the product was isolated in a drastically reduced yield of 17%. These results indicate a (at least) partial catalysis by an in situ generated Brønsted-acid. Previous reports have shown, that in some cases metal triflate salts can act as superior source for HOTf, due to the low solubility of HOTf in organic solvents.<sup>10</sup> On the basis of these results, the air- and moisture stable solid Bi(OTf)<sub>3</sub> was chosen as most reliable catalyst for all further transformations. A loading of 5 mol % Bi(OTf)<sub>3</sub> was chosen in order to ensure an efficient turnover for all other substrate combination.

Table 1. Screening of Different Catalysts<sup>a</sup>



entry	catalyst (mol %)	yield [%]
1	Bi(OTf) <sub>3</sub> (5)	92 (88% <sup>b</sup> )
2	Bi(OTf) <sub>3</sub> (2.5)	81
3	Bi(OTf) <sub>3</sub> (1)	80
4	In(OTf) <sub>3</sub> (5)	97
5	In(OTf) <sub>3</sub> (2.5)	78
6	In(OTf) <sub>3</sub> (1)	55
7	Yb(OTf) <sub>3</sub> (2.5)	26
8	Zn(OTf) <sub>2</sub> (2.5)	31
9	Mg(OTf) <sub>2</sub> (2.5)	<5
10	Cu(OTf) <sub>2</sub> (2.5)	58
11	(PhO) <sub>2</sub> P(O)OH (2.5)	7
12	FeCl <sub>3</sub> (2.5)	18
13	BiCl <sub>3</sub> (2.5)	17
14	BiBr <sub>3</sub> (2.5)	<5
15	HOYf (5)	50–70
16	Bi(OTf) <sub>3</sub> (5) and 2,6-di- <i>tert</i> -butylpyridine (15)	17

<sup>a</sup>Reaction conditions: first step 4 h at rt, second step 4.0 equiv 2-methylfuran, 4 h at rt. Unless otherwise noted diamine **4a** was isolated as a single diastereomer (*dr* > 98:<2) <sup>b</sup>2 g scale, second step 17 h.

In this context, it has to be emphasized that with 5 mol % Bi(OTf)<sub>3</sub> the reaction can be performed on a multigram scale with comparable yield and diastereoselectivity.

With the optimized reaction conditions in hand we investigated the substrate scope of our one-pot process. First, different (*E*)-enamides (*E*)-**1** were treated with the *N*-acylimine precursor **2a**, in the presence of 5 mol % Bi(OTf)<sub>3</sub> followed by trapping with 2-methylfuran (**3**) as terminal nucleophile (see Scheme 2).

Different *para*-substituted benzamide-derived or heteroatomic enamides are suitable substrates and the corresponding 1,3-diamines **4b–4f** were isolated in excellent yields (82% to >97%) as single diastereomers (*dr* > 98:<2).<sup>11</sup> Reactions with alkyl-substituted (*E*)-enamides afforded the desired 1,2-*anti*-2,3-*anti*-1,3-diamines **4h**, **4ih** and **4j** in good yields, albeit with lower diastereoselectivities. Encarbamates were also successfully transformed into the corresponding 1,3-diamines **4k** and **4l** in very good yields. However, almost no stereocontrol was observed. Reaction of *N*-vinylbenzamide furnished the 1,3-*syn*-1,3-diamine **4m** in 45% yield together with minor amounts of the undesired stereoisomer (*dr* 90:10). Unfortunately, the reaction with the corresponding (*Z*)-enamide (*Z*)-**1a** did not display a comparable diastereoselectivity (see Scheme 3). A mixture of three diastereomers was obtained. The 1,2-*syn*-2,3-*anti*-1,3-diamine **4n** was isolated as major isomer together with significant amounts of the 1,2-*anti*-2,3-*anti*- and the 1,2-*syn*-2,3-*syn*-1,3 diastereomers **4a** and **4o**. We assume, that previously observed opposing 1,2- and 1,3-induction (“mismatched case”) leads to decreased stereoselectivity in this case. So far we were not able to identify a catalyst system suitable for highly stereoselective reactions with (*Z*)-configured enamides.

Next, we examined reactions of different *N,O*-acetals **2** as imine precursors with the (*E*)-enamide (*E*)-**1a** and 2-methylfuran **3**. As shown in Scheme 4, various  $\alpha$ -aryl or

-heteroaryl substituted aldimine precursors delivered the desired 1,3-diamines **5a–5g** in good to excellent yields and excellent stereoselectivity. Even  $\alpha$ -alkylated acylimine precursors, sometimes problematic substrates due to competing tautomerization to the corresponding enamides,<sup>12</sup> proved to be suitable starting materials, furnishing the desired products **5h** and **5i** in satisfying yields (66% and 74%) and excellent selectivities (*dr* > 98:<2). Furthermore, *N,O*-acetals bearing different *N*-protecting groups were investigated. Reactions with the acetyl, propionyl and pivaloyl-derived precursors afforded the desired 1,3-diamines **5j**, **5k** and **5l** with a very high degree of stereocontrol. Unfortunately, only diamine **5l** was obtained in a useful yield (80%). The low yield of 28% for the diamine **5j** is associated with the very low stability of the acetyl-derived imine precursor **2j**. We assume, that in the case of pivaloyl-protected imine precursor **2k**, the corresponding imine might be too bulky to undergo an efficient attack to the enamide. It seems, that for alkylamide derived acylimines the propionyl derivative displays the optimal balance of stability and reactivity. The reaction of a carbamate-derived *N,O*-acetal proceeded with a lower degree of stereocontrol. The desired 1,3-diamine **5m** was obtained in 58% yield together with major amounts of other stereoisomers (*dr* 78:22).

Finally, different terminal nucleophiles were examined. As shown in Scheme 5, reactions with different electron-rich (hetero)arenes delivered the desired all-*anti*-scaffold in good to excellent yields and with a high degree of diastereoselectivity. The 2-methoxythiophene and the 1,3,5-trimethoxybenzene derivatives **6a** and **6b** were isolated in high yields as single diastereomers (*dr* > 98:2). In case of the more electron-rich azulene a lower catalyst loading (1 mol % Bi(OTf)<sub>3</sub>) and a decreased reaction temperature (–50 °C to rt) for the second step were necessary to obtain the acyl-protected 1,3-diamine **6c** in a good yield (85%) and satisfying diastereoselectivity (*dr* 89:11).<sup>13</sup> Under the standard reaction conditions (5 mol % Bi(OTf)<sub>3</sub> and 25 °C) both yield and the selectivity dropped significantly.

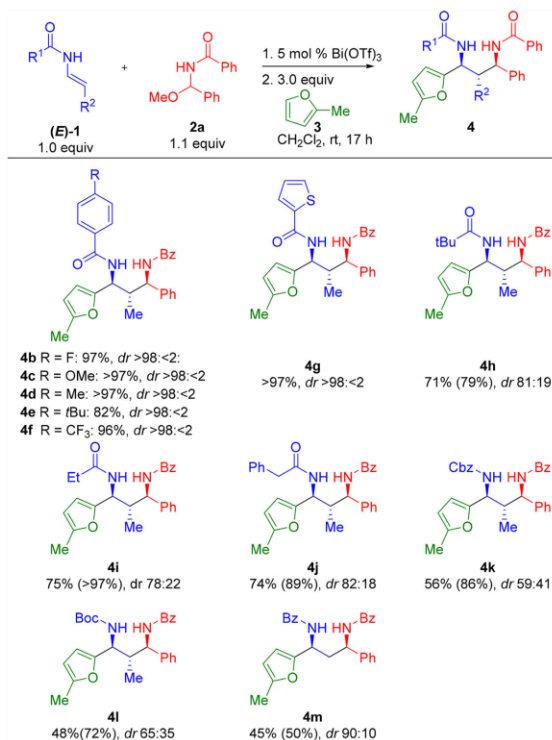
Reactions with different indole and pyrrole derivatives proceeded with comparable yields and selectivity (**6d–j**). In the case of 2-methylindole and *N*-methylpyrrole a decreased catalyst loading and lower reaction temperature were necessary to avoid side reactions.<sup>13</sup> With trimethylsilyl cyanide as terminal nucleophile the 1,2-*anti*-2,3-*anti* product **6j** was obtained in good yield and excellent diastereoselectivity (65%, *dr* > 98:<2).

## CONCLUSION

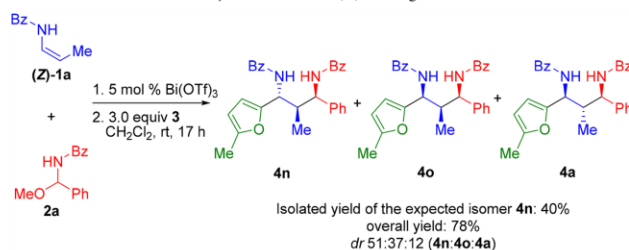
In summary, we have developed a highly modular, diastereoselective, one-pot procedure for the stereoselective synthesis of 1,2-*anti*-2,3-*anti*-1,3-diamines with three continuous stereocenters. The reaction is based on the addition of an enamide to an acylimine and subsequent trapping of the in situ formed imine precursor with a terminal nucleophile. Each transformation is catalyzed by Bi(OTf)<sub>3</sub>. The reaction is insensitive to air and moisture and offers an operational simple and scalable approach for the synthesis of complex all-*anti*-1,3-diamines from readily available starting materials. Further investigations toward an enantioselective version and application in total synthesis are currently ongoing in our laboratory.

## EXPERIMENTAL SECTION

All reactions were performed without any precautions to exclude ambient air or moisture. Column chromatography was performed with

Scheme 2. Stereoselective One-Pot Synthesis of 1,3-Diamines with Various (*E*)-Enamides<sup>a</sup>

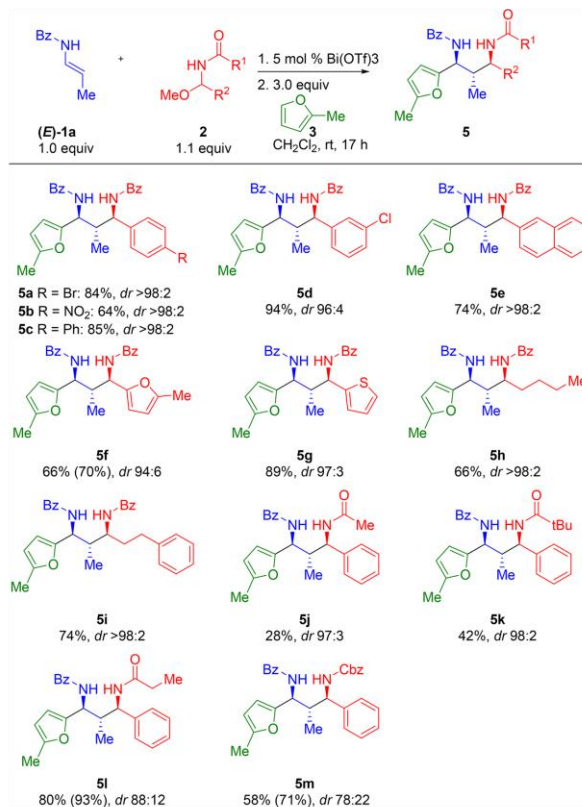
<sup>a</sup>The given yield refers to the isolated yield of the shown major diastereomer. Values in parentheses represent the overall isolated yield of all diastereomers. The reported diastereomeric ratio (*dr*) refers to the diastereomeric ratio of the crude reaction mixture as determined by <sup>1</sup>H NMR.

Scheme 3. Attempted Stereoselective One-Pot Synthesis with a (*Z*)-Configured Enamide<sup>a</sup>

<sup>a</sup>The reported diastereomeric ratio (*dr*) refers to the diastereomeric ratio of the crude reaction mixture as determined by <sup>1</sup>H NMR.

Silica 60 (0.04–0.063 mm, 230–400 mesh) and the specified solvent mixture. Thin layer chromatography was performed on aluminum sheets coated with SiO<sub>2</sub> (TLC silica gel 60 F254). The spots were visualized by ultraviolet light, iodine, cerium ammonium molybdate (CAM) or vanillin. Solvents for reactions and column chromatography were obtained from different commercial suppliers in >97%

purity and used as received. All anhydrous solvents were purchased from commercial suppliers and stored over MS4 Å under an atmosphere of argon. Solvents for column chromatography were technical standard. All starting materials, which were obtained from commercial sources, were used without further purification. All enamides, respectively carbamates and *N,O*-acetals were synthesized

Scheme 4. Stereoselective One-Pot Synthesis of 1,3-Diamines with Various *N*-Acylimine and *N*-Alkoxy carbonylimine Precursors<sup>a</sup>

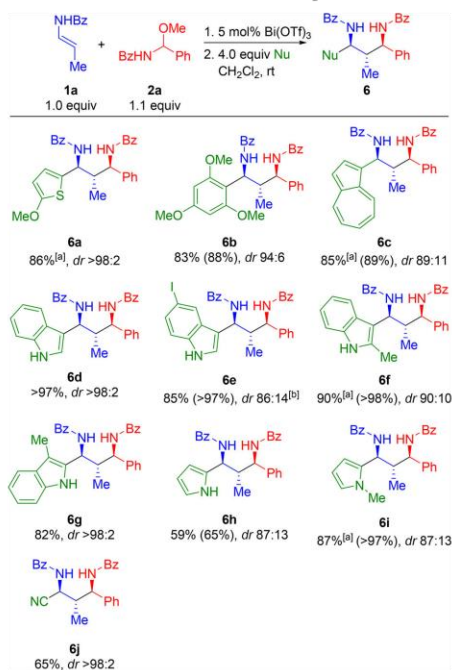
<sup>a</sup>The given yield refers to the isolated yield of the major diastereomer. Values in parentheses represent the overall isolated yield of all diastereomers. The reported diastereomeric ratio (*dr*) refers to the diastereomeric ratio of the crude reaction mixture as determined by <sup>1</sup>H NMR.

according to literature.<sup>7</sup> Anhydrous Bi(OTf)<sub>3</sub> was obtained from different providers and used directly. No special precautions were taken to avoid exposure of Bi(OTf)<sub>3</sub> to moisture. Therefore, we cannot rule out the formation of Bi(OTf)<sub>3</sub>·xH<sub>2</sub>O during storage. Indeed, depending on the provider and storage time (or even the time for weighting out a defined amount for elemental analysis) Bi(OTf)<sub>3</sub> contained up to six molecules of water (as determined by elemental analysis). However, no changes in catalytic activity and yield even upon prolonged storage (>1 year) were observed. Therefore, the amount of Bi(OTf)<sub>3</sub> used is always calculated on anhydrous Bi(OTf)<sub>3</sub>. The actual catalyst loading for particular reactions might be slightly lower, depending on the batch quality and storage time. The relative configuration of 4b, 4f, 4g, 4h, 4i, 4k, 4l, 5l, 5m, and 6j was unambiguously assigned by single-crystal X-ray-diffraction (see SI).<sup>11</sup> The relative stereochemistry of 4a, 4h, 4i, 4n, 4o, 6a and 6b has previously been assigned by single-crystal X-ray-diffraction. All other major stereoisomers were assigned by analogy and comparison of NMR shifts and coupling constants. The diastereomeric ratio (*dr*) is given for the main isomer in relation to the sum of all other

diastereomers. Diastereomeric ratios (*dr*) were determined via <sup>1</sup>H NMR (500 and 600 MHz) analysis of the unpurified products after aqueous workup and after isolation via column chromatography. A diastereomeric ratio of *dr* > 98:2 indicates that no other isomer was observed by <sup>1</sup>H NMR. Yields refer to isolated yields of the analytically pure 1,2-*anti*-2,3-*anti* diastereomers (*dr* > 98:2). If other diastereomers could be isolated, a combined yield is given in addition. Minor diastereomers were not fully characterized. In most cases the isolated *dr* is in the same range as the crude *dr*. In some cases no minor isomers could be isolated after column chromatography, although their formation was observed via NMR analysis of the crude reaction mixture. Presumably, small amounts of the side products were lost during column chromatography.

Proton nuclear magnetic resonance spectra (<sup>1</sup>H NMR) and carbon spectra (<sup>13</sup>C NMR) were recorded at 300, 400, or 500 MHz (<sup>1</sup>H), 75, 101, or 126 MHz (<sup>13</sup>C) and 282, 471 MHz (<sup>19</sup>F), respectively. Chemical shifts are reported as  $\delta$  values relative to the residual CDCl<sub>3</sub> ( $\delta$  = 7.26 ppm for <sup>1</sup>H and  $\delta$  = 77.16 ppm for <sup>13</sup>C) or DMSO-*d*<sub>6</sub> peak ( $\delta$  = 2.50 ppm for <sup>1</sup>H and  $\delta$  = 39.5 ppm for <sup>13</sup>C). Coupling constants

Scheme 5. Stereoselective One-Pot Synthesis of 1,3-Diamines with Various Terminal Nucleophiles



<sup>[a]</sup>Temperature for the second step  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  to rt over 17 h with 1 mol % Bi(OTf)<sub>3</sub>. <sup>[b]</sup>One mol % Bi(OTf)<sub>3</sub>. The given yield refers to the isolated yield of the major diastereomer. Values in parentheses represent the overall isolated yield of all diastereomers. The reported diastereomeric ratio (*dr*) refers to the diastereomeric ratio of the crude reaction mixture as determined by <sup>1</sup>H NMR.

(*J*) are given in Hz and multiplicities of the signals are abbreviated as follows: s = singlet; d = doublet; t = triplet; q = quartet; sp = septet; m = multiplet; dd = doublet of doublets and dt = doublet of triplets. Melting points are reported uncorrected. Mass spectra (MS) were measured using electrospray ionization (ESI) techniques. High resolution mass spectra were measured in positive mode using a Thermo Fisher Scientific MALDI LTQ Orbitrap XL. Infrared spectroscopy. Infrared spectra (IR) of neat substances were recorded on a FT-IR (Fourier transform infrared spectroscopy) spectrometer equipped with a diamond universal ATR sampling technique (attenuated total reflectance). The absorption bands are reported in wave numbers ( $\nu$  in cm<sup>-1</sup>). Crystal structure determinations.<sup>14</sup> Data for **4g**, **4h**, **4k** and **5l** were collected on a Bruker APEX diffractometer with an Incoatec microfocus tube and mirror optics and scaled using the program SADABS (Sheldrick, 2003).<sup>14c</sup> Data for **4b**, **4f**, **4i**, **4l**, **5m**, **6j** were collected on a STOE IPDS II two-circle diffractometer with a Genix Microfocus tube with mirror optics using Mo K $\alpha$  radiation ( $\lambda = 0.71073\text{ \AA}$ ) and were scaled using the frame scaling procedure in the X-AREA program system (Stoe and Cie, 2002).<sup>14b</sup> The structures were solved by direct methods using the program SHELXS (Sheldrick, 2008) and refined against F<sub>2</sub> with full-matrix least-squares techniques using the program SHELXL-97 (Sheldrick, 2008).<sup>14d</sup>

**Preparation and Analytical Data.** *Synthesis of 1,3-Diamine 4a.* A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (33 mg, 0.05 mmol, 5 mol %), enamide (*E*)-**1a** (161 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2a** (265 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**3**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added. After stirring over 17 h at room temperature the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4:1  $\rightarrow$  7:3) afforded the desired product **4a** as a colorless solid (417 mg, 92%, crude *dr* >98:<2 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; no minor stereoisomer could be isolated after column chromatography). mp 182–188  $^{\circ}\text{C}$ . *R<sub>f</sub>* (*n*-hexane:EtOAc = 7:3), 0.56. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.91–7.83 (m, 2H), 7.76–7.70 (m, 2H), 7.53–7.38 (m, 6H), 7.34 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 7.26 (dd, *J* = 8.8, 6.5 Hz, 3H), 7.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 3.0, 0.9 Hz, 1H), 5.48 (dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 9.2, 7.7 Hz, 1H), 3.10–3.01 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.5, 167.5, 151.5, 151.3, 141.5, 134.1, 134.0, 131.8, 131.7, 129.0, 128.6, 127.3, 127.3, 126.4, 107.5, 106.7, 55.8, 50.6, 41.7, 16.7, 13.7. MS (ESI) calcd for C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 453.2 [M + H]<sup>+</sup>, found 453.1 [M + H]<sup>+</sup>. Analytical data are consistent with literature.<sup>6a</sup>

*Reaction with (Z)-Enamide (Z)-1a.* A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (*Z*)-**1a** (81 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2a** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**3**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added. After stirring over 17 h at room temperature the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4:1  $\rightarrow$  7:3) afforded the desired product **4n** as a colorless solid (90 mg, 40%). **4n** was isolated with together with the undesired diastereomers **4a** and **4o** (86 mg, 38%). The combined yield of all diastereomers was 176 mg, 78% (isolated *dr* (**4n**:**4o**:**4a**) 59:32:9, crude *dr*: 51:37:12 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup). *R<sub>f</sub>* (*n*-hexane:EtOAc = 7:3), 0.35. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.95–7.80 (m, 2H), 7.75–7.62 (m, 2H), 7.54–7.44 (m, 3H), 7.43–7.35 (m, 6H), 7.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 6.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 3.0, 1.2 Hz, 1H), 5.51–5.28 (m, 2H), 2.93 (dq, *J* = 9.9, 3.6, 2.9 Hz, 1H), 2.25 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). Spectroscopic data is consistent with literature.<sup>6a</sup>

*Synthesis of 1,3-Diamine 4b.* A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (*E*)-**1b** (90 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2a** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**3**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9:1  $\rightarrow$  4:1  $\rightarrow$  7:3) afforded the desired product **4b** as a colorless solid (229 mg, 97%, crude *dr* >98:<2 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; no minor stereoisomer could be isolated after column chromatography). mp 201–203  $^{\circ}\text{C}$ . *R<sub>f</sub>* (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.45. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.87–7.73 (m, 4H), 7.54–7.48 (m, 1H), 7.42 (dd, *J* = 10.3, 4.7 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.28

# Anhang

## Anhang C Bi(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed Diastereoselective One-Pot Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereogenic Centers

(d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.19 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.16–7.08 (m, 3H), 5.99 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 5.82–5.66 (m, 1H), 5.48 (dd,  $J = 9.4, 5.5$  Hz, 1H), 5.32 (dd,  $J = 14.7, 5.4$  Hz, 1H), 3.21–2.90 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 0.96 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.6, 166.4, 165.0 (d,  $J = 252.0$  Hz), 151.5, 151.4, 141.4, 134.0, 131.8, 130.2 (d,  $J = 3.1$  Hz), 129.7 (d,  $J = 9.0$  Hz), 129.1, 128.6, 127.5, 127.3, 126.5, 115.7, 115.5, 107.2, 106.8, 55.8, 50.8, 41.6, 16.8, 13.7. <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -108.09 (t,  $J = 8.5, 5.3$  Hz). MS (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 469.2 [M - H]<sup>-</sup>, found 469.3 [M - H]<sup>-</sup>. HRMS (MALDI)  $m/z$  calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 509.1637 [M + K]<sup>+</sup>, found 509.1626 [M + K]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3306 (m), 1640 (s), 1604 (m), 1579 (w), 1560 (w), 1542 (s), 1456 (w), 1327 (m), 1293 (w), 1228 (m), 1160 (m), 1118 (m), 1027 (w), 845 (m), 798 (m), 702 (s), 646 (m), 626 (m).

**Synthesis of 1,3-Diamine 4c.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (E)-1c (96 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2a (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (3) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9:1 → 4:1 → 7:3) afforded the desired product 4c as a colorless solid (241 mg, > 97%, crude *dr* > 98:2 determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; no minor stereoisomer could be isolated after column chromatography). mp 85–88 °C. *R<sub>f</sub>* (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.37. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.88–7.83 (m, 2H), 7.75–7.67 (m, 2H), 7.55–7.40 (m, 3H), 7.34 (dd,  $J = 14.8, 8.5$  Hz, 3H), 7.24 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.19–7.08 (m, 2H), 6.96–6.86 (m, 2H), 6.01 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 5.77–5.71 (m, 1H), 5.47 (dd,  $J = 9.3, 5.9$  Hz, 1H), 5.34 (dd,  $J = 9.3, 7.6$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.13–2.96 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 0.96 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.5, 167.0, 162.5, 151.5, 151.4, 141.6, 134.1, 131.7, 129.1, 129.0, 128.6, 127.4, 127.2, 126.4, 126.3, 113.8, 107.4, 106.7, 55.8, 55.6, 50.5, 41.8, 16.7, 13.7. MS (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 481.2 [M - H]<sup>-</sup>, found 481.2 [M - H]<sup>-</sup>. HRMS (MALDI)  $m/z$  calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 505.2098 [M + Na]<sup>+</sup>, found 505.2096 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3284 (m), 2947 (w), 1637 (s), 1605 (s), 1531 (s), 1495 (s), 1455 (m), 1310 (m), 1252 (s), 1074 (w), 1026 (m), 944 (w), 896 (w), 844 (m), 787 (m), 698 (s), 630 (m), 607 (w), 583 (m).

**Synthesis of 1,3-Diamine 4d.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (E)-1d (88 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2a (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (3) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9:1 → 4:1 → 7:3) afforded the desired product 4d as a colorless foam (233 mg, > 97%, crude *dr* > 98:2 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; no minor stereoisomer could be isolated after column chromatography). mp 81–88 °C. *R<sub>f</sub>* (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.39. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.94–7.83 (m, 2H), 7.61 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.53–7.48 (m, 1H), 7.47–7.42 (m, 2H), 7.38 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.25–7.19 (m, 4H), 7.19–7.09 (m, 2H), 6.02 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 5.80–5.71 (m, 1H), 5.47 (dd,  $J = 9.2, 6.0$  Hz, 1H), 5.35 (dd,  $J = 9.2, 7.6$  Hz, 1H), 3.10–2.96 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.5, 167.5, 151.5, 151.4, 142.2, 141.6, 134.1, 131.7, 131.2, 129.2, 129.0, 128.6, 127.4, 127.3, 127.3, 126.4, 107.5, 106.7, 55.8, 50.5, 41.8, 21.6,

16.6, 13.7. MS (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 465.2 [M - H]<sup>-</sup>, found 465.3 [M - H]<sup>-</sup>. HRMS (MALDI)  $m/z$  calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 489.2149 [M + Na]<sup>+</sup>, found 489.2149 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3281 (w), 2949 (m), 1638 (s), 1530 (s), 1490 (s), 1454 (m), 1381 (w), 1314 (m), 1074 (m), 1046 (m), 1023 (m), 895 (w), 837 (w), 786 (m), 756 (m), 699 (s), 582 (m).

**Synthesis of 1,3-Diamine 4e.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (E)-1e (109 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2b (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (3) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9:1 → 4:1 → 7:3) afforded the desired product 4e as a colorless foam (208 mg, 82%, crude *dr* > 98:2 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; no minor stereoisomer could be isolated after column chromatography). mp 94–99 °C. *R<sub>f</sub>* (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.38. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.88–7.80 (m, 2H), 7.71 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.53–7.47 (m, 1H), 7.47–7.40 (m, 4H), 7.37–7.32 (m, 2H), 7.31–7.26 (m, 2H), 7.24–7.17 (m, 2H), 6.00 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 5.76–5.67 (m, 1H), 5.50 (dd,  $J = 9.3, 5.5$  Hz, 1H), 5.37–5.26 (m, 1H), 3.09–2.97 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.5, 167., 155.3, 151.5, 151.4, 141.5, 134.1, 131.7, 131.2, 129.0, 128.5, 127.3, 127.3, 127.1, 126.5, 125.6, 107.3, 106.7, 55.9, 50.6, 41.7, 35.1, 31.32, 16.6, 13.7. MS (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 507.3 [M - H]<sup>-</sup>, found 507.4 [M - H]<sup>-</sup>. HRMS (MALDI)  $m/z$  calcd for C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 547.2358 [M + K]<sup>+</sup>, found 547.2348 [M + K]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3285 (w), 2960 (w), 1652 (s), 1636 (s), 1538 (s), 1531 (s), 1505 (s), 1489 (s), 1456 (m), 1270 (m), 1147 (w), 1073 (w), 1022 (m), 1000 (w), 851 (m), 777 (m), 698 (s), 633 (s), 581 (s).

**Synthesis of 1,3-Diamine 4f.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (E)-1f (115 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2a (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (3) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9:1 → 4:1) afforded the desired product 4f as a colorless solid (251 mg, 96%, crude *dr* > 98:2 determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; no minor stereoisomer could be isolated after column chromatography). mp 80–82 °C. *R<sub>f</sub>* (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.55. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.97 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.78–7.69 (m, 5H), 7.53–7.27 (m, 7H), 7.25–7.17 (m, 1H), 6.96 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 5.98 (dd,  $J = 3.1, 0.6$  Hz, 1H), 5.74–5.67 (m, 1H), 5.53 (dd,  $J = 9.4, 4.9$  Hz, 1H), 5.34–5.24 (m, 1H), 3.17–3.03 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 0.97 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.7, 166.2, 151.5, 151.4, 141.2, 137.3, 133.9, 133.4 (q,  $J = 32.6$  Hz), 131.9, 127.9, 127.9 (dd,  $J = 246.8, 77.5$  Hz), 127.7, 125.7 (q,  $J = 3.7$  Hz), 125.0, 122.8, 107.0, 106.8, 55.9, 51.0, 41.4, 16.8, 13.7. <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -62.92 to -62.96 (m). MS (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 519.2 [M - H]<sup>-</sup>, found 519.34 [M - H]<sup>-</sup>. HRMS (MALDI)  $m/z$  calcd for C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 559.1605 [M + K]<sup>+</sup>, found 559.1600 [M + K]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3288 (w), 3064 (w), 2971 (w), 1641 (m), 1603 (w), 1579 (w), 1534 (s), 1507 (m), 1490 (m), 1321 (s), 1217 (w), 1127 (s), 1066 (s), 1017 (m), 1002 (w), 881 (w), 858 (m), 788 (m), 767 (m), 698 (s), 583 (m).

**Synthesis of 1,3-Diamine 4g.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (8 mg, 0.0125 mmol, 5 mol %), enamide (*E*)-1g (42 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2a (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (3) (0.09 mL, 1.0 mmol, 4.0 equiv) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9:1 → 4:1 → 7:3) afforded the desired product 4g as a colorless solid (125 mg, >97%, crude *dr* > 98:2 determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; no minor stereoisomer could be isolated after column chromatography). mp 65–71 °C. *R*<sub>f</sub> (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.43. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77–7.72 (m, 2H), 7.66 (dd, *J* = 3.7, 0.8 Hz, 1H), 7.54–7.44 (m, 3H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.28 (dd, *J* = 13.2, 5.4 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 4.9, 3.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.73–5.66 (m, 1H), 5.47 (dd, *J* = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 5.27 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.13–2.99 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.6, 162.1, 151.5, 151.3, 141.2, 139.1, 134.0, 131.7, 130.6, 129.0, 128.5, 128.4, 127.8, 127.5, 127.2, 126.7, 107.1, 106.8, 56.0, 50.6, 41.6, 16.6, 13.6. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 457.2 [M – H]<sup>–</sup>, found 457.3 [M – H]<sup>–</sup>. HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 481.1555 [M + Na]<sup>+</sup>, found 481.1556 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3285 (m), 3069 (w), 2941 (m), 1633 (s), 1602 (m), 1532 (s), 1489 (m), 1356 (m), 1307 (m), 1216 (m), 1130 (m), 1075 (w), 964 (w), 942 (w), 847 (w), 786 (m), 765 (m), 700 (s), 669 (m), 584 (m), 529 (w).

**Synthesis of 1,3-Diamine 4h.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (*E*)-1h (71 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2a (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (3) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9:1 → 4:1 → 7:3) afforded the desired product 4h as a colorless solid (155 mg, 71%, crude *dr* 81:19 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; overall isolated yield for all diastereomers 79%; *dr* 81:19 as calculated from the isolated products). mp 134–137 °C. *R*<sub>f</sub> (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.45. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83–7.78 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 7.25–7.23 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.23 (ddd, *J* = 17.3, 9.1, 6.8 Hz, 2H), 2.92 (dq, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.14 (s, *J* = 56.3 Hz, 9H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.7, 167.3, 141.7, 134.2, 131.6, 129.0, 128.5, 127.4, 127.3, 126.7, 107.2, 106.7, 55.7, 50.2, 41.0, 39.0, 27.5, 16.3, 13.7. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 433.3 [M + H]<sup>+</sup>, found 433.3 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 455.2305 [M + Na]<sup>+</sup>, found 455.2299 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3259 (m), 3065 (w), 2959 (m), 2872 (w), 1652 (s), 1635 (s), 1604 (w), 1538 (s), 1533 (s), 1521 (m), 1507 (m), 1491 (m), 1399 (w), 1368 (m), 1350 (w), 1324 (m), 1239 (m), 1211 (m), 1074 (w), 1049 (w), 1021 (m), 948 (m), 915 (m), 802 (m), 767 (m), 700 (s), 670 (s), 587 (m).

**Synthesis of 1,3-Diamine 4i.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (*E*)-1i (57 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2a (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the

enamide, 2-methylfuran (3) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9:1 → 4:1 → 7:3 → 1:1) afforded the desired product 4i as a colorless solid (151 mg, 75%). ; crude *dr* 78:22 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; overall isolated yield for all diastereomers >97%; *dr* 75:25 as calculated from the isolated products). mp 138–143 °C. *R*<sub>f</sub> (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.22. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.96 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.38–7.30 (m, 4H), 7.22 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.40 (dd, *J* = 9.4, 6.0 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.92 (h, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.05–1.85 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.95–0.85 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.9, 167.4, 151.7, 151.1, 142.0, 134.2, 131.7, 128.8, 128.7, 127.4, 127.1, 126.2, 107.8, 106.6, 55.4, 49.9, 41.7, 29.7, 16.7, 13.7, 9.4. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 405.2 [M + H]<sup>+</sup>, found 405.2 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 427.1989 [M + Na]<sup>+</sup>, found 427.1992 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3253 (m), 3061 (w), 2973(w), 2879 (w), 1663 (s), 1653(s), 1635 (m), 1579 (m), 1564 (s), 1559 (s), 1538 (s), 1533 (s), 1515 (m), 1507(m), 1495(s), 1489 (s), 1471 (m), 1463 (m), 1377 (m), 1345 (m), 1248 (m), 1187 (m), 1103 (m), 1051 (w), 1024 (s), 1000 (m), 939 (m), 891(m), 871 (w), 797 (s), 743 (s), 694 (s), 667 (s), 626 (m).

**Synthesis of 1,3-Diamine 4j.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (*E*)-1j (88 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2a (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (3) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9:1 → 4:1 → 7:3) afforded the desired product 4j as a colorless solid (173 mg, 74%). The crude *dr* 82:18 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; overall isolated yield for all diastereomers 89%; *dr* 83:17 as calculated from the isolated products). mp 182–186 °C. *R*<sub>f</sub> (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.38. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.53–7.43 (m, 3H), 7.38–7.23 (m, 9H), 7.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.16 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.32 (dd, *J* = 9.2, 6.6 Hz, 1H), 5.19–5.03 (m, 1H), 3.42 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.82 (h, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.2, 167.3, 151.6, 150.7, 141.9, 134.6, 134.2, 131.7, 129.6, 129.0, 128.9, 128.6, 127.4, 127.2, 126.3, 107.6, 106.5, 55.4, 50.3, 43.7, 41.8, 16.5, 13.6. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 467.2 [M + H]<sup>+</sup>, found 467.3 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 489.2149 [M + Na]<sup>+</sup>, found 489.2139 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3370 (w), 3243 (w), 1661 (m), 1634 (s), 1562 (w), 1534 (s), 1491 (m), 1456 (m), 1419 (w), 1325 (m), 1244 (m), 1216 (w), 1172 (m), 1074 (w), 996 (m), 972 (w), 953 (m), 799 (m), 784 (m), 767 (s), 704 (s), 693 (s), 642 (m).

**Synthesis of 1,3-Diamine 4k.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), encarbamate (*E*)-1k (96 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2a (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (3) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The



# Anhang

## Anhang C Bi(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed Diastereoselective One-Pot Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereogenic Centers

combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9:1 → 4:1 → 7:3) afforded the desired product **4k** as a colorless solid (135 mg, 56%; crude *dr* 59:41 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; overall isolated yield for all diastereomers 86%; *dr* 65:35 as calculated from the isolated products). mp 67–76 °C. *R*<sub>f</sub> (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.53. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90–7.79 (m, 2H), 7.47 (dq, *J* = 14.3, 7.1 Hz, 3H), 7.38–7.29 (m, 10H), 7.23 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.85–5.73 (m, 1H), 5.58 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 9.1, 7.6 Hz, 1H), 5.07 (q, *J* = 12.1 Hz, 2H), 4.94 (dd, *J* = 9.2, 6.2 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 2.22 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 0.92–0.85 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.2, 156.4, 151.7, 150.8, 141.6, 136.3, 134.3, 131.7, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.4, 127.3, 127.3, 126.5, 107.8, 106.6, 67.3, 55.6, 52.0, 42.3, 15.8, 13.6. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 481.2 [M – H]<sup>–</sup>, found 481.3 [M – H]<sup>–</sup>. HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>KN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 521.1837 [M + K]<sup>+</sup>, found 521.1830 [M + K]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3293 (m), 2946 (m), 2033 (w), 2000 (m), 1984 (s), 1952 (m), 1701 (m), 1641 (s), 1524 (m), 1490 (w), 1453 (s), 1308 (m), 1233 (m), 1139 (m), 1065 (m), 1023 (s), 747 (w), 696 (s).

**Synthesis of 1,3-Diamine 4l.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enecarbamate (E)-11 (79 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2a** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**3**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1 → 4:1) afforded the desired product **4l** as a colorless foam (108 mg, 48%; crude *dr* 65:35 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; overall isolated yield for all diastereomers 72%; *dr* 66:34 as calculated from the isolated products). mp 66–67 °C. *R*<sub>f</sub> (*n*-hexane:EtOAc = 4:1) 0.55. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.39–7.29 (m, 5H), 7.23 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.28–5.21 (m, 2H), 4.88 (dd, *J* = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 2.85–2.77 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.1, 155.9, 151.5, 151.2, 141.9, 134.4, 131.6, 128.8, 128.5, 127.4, 127.1, 126.6, 107.7, 106.5, 80.1, 55.8, 51.5, 42.1, 28.6, 15.8, 13.7. MS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 449.24, found: 449.29. HRMS (MALDI) *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>: 471.2260, found: 471.2250. IR (ATR) 3301 (m), 2973 (m), 1703 (m), 1688 (m), 1642 (s), 1575 (m), 1525 (m), 1521 (m), 1506 (m), 1490 (s), 1391 (m), 1366 (m), 1248 (s), 1165 (s), 1063 (s), 1044 (w), 1020 (s), 941 (m), 863 (w), 765 (m), 700 (s), 667 (w).

**Synthesis of 1,3-Diamine 4m.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide **1m** (74 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2a** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**3**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9:1 → 4:1 → 7:3) afforded the desired product **4m** as a colorless foam (100 mg, 45%; crude *dr* 90:10 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup overall isolated yield for all diastereomers 50%; *dr* 91:9 as calculated from the isolated products). mp 156–164 °C. *R*<sub>f</sub> (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.33. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99–7.88 (m, 2H), 7.86–7.74 (m, 2H), 7.55–7.28

(m, 11H), 7.25–7.19 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.89–5.83 (m, 1H), 5.43–5.25 (m, 2H), 2.66 (ddd, *J* = 14.3, 8.9, 5.4 Hz, 1H), 2.51 (ddd, *J* = 14.2, 7.3, 5.0 Hz, 1H), 2.24 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.3, 167.3, 152.2, 151.1, 141.92, 134.3, 134.1, 131.9, 131.7, 128.9, 128.7, 128.7, 127.6, 127.4, 127.2, 126.4, 108.1, 106.7, 51.2, 46.1, 40.2, 13.7. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 437.2 [M – H]<sup>–</sup>, found 437.2 [M – H]<sup>–</sup>. Analytical data are consistent with literature.<sup>6a</sup>

**Synthesis of 1,3-Diamine 5a.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (E)-1a (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2b** (176 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**3**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1 → 4:1) afforded the desired product **5a** as a colorless foam (223 mg, 84%; crude *dr* > 98:<2 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; no minor stereoisomer could be isolated after column chromatography). mp 87–89 °C. *R*<sub>f</sub> (*n*-hexane:EtOAc = 4:1) 0.29. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00–7.96 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.61–7.58 (m, 2H), 7.55–7.46 (m, 4H), 7.41 (dd, *J* = 10.6, 4.7 Hz, 2H), 7.34–7.30 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.82–5.80 (m, 1H), 5.39 (ddd, *J* = 13.0, 9.2, 6.7 Hz, 2H), 2.98 (sext, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.4, 167.4, 151.9, 150.6, 140.9, 133.9, 133.7, 132.0, 132.0, 131.8, 128.7, 128.6, 128.0, 127.5, 127.1, 120.9, 108.1, 106.7, 55.2, 50.5, 42.0, 16.6, 13.7. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 531.1 [M + H]<sup>+</sup>, found 531.2 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> 553.1103 [M + Na]<sup>+</sup>, found 553.1091 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3282 (m), 3060 (m), 1639 (s), 1602 (m), 1564 (s), 1537 (s), 1525 (w), 1516 (m), 1486 (s), 1383 (w), 1311 (s), 1216 (m), 1074 (m), 1010 (s), 940 (w), 825 (m), 788 (s), 697 (s), 666 (m), 616 (w).

**Synthesis of 1,3-Diamine 5b.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (E)-1a (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2c** (157 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (**3**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1 → 4:1) afforded the desired product **5b** as a colorless foam (160 mg, 64%; crude *dr* > 98:<2 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; no minor stereoisomer could be isolated after column chromatography). mp 89–91 °C. *R*<sub>f</sub> (*n*-hexane:EtOAc = 4:1) 0.24. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 8.5 Hz, 3H), 7.43 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H), 7.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.27–7.21 (m, 2H), 6.86 (bs, 1H), 6.08 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.46–5.40 (m, 1H), 5.35 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.02–2.94 (m, 1H), 2.19 (d, *J* = 9.7 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.4, 167.2, 152.0, 149.6, 149.3, 146.6, 133.5, 133.0, 132.0, 131.8, 128.6, 128.3, 127.4, 127.1, 126.8, 123.6, 108.6, 106.5, 55.4, 50.2, 42.0, 16.0, 13.5. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 489.2 [M + H]<sup>+</sup>, found 489.3 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>KN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + K]<sup>+</sup>; 536.1588, found: 536.1577 [M + K]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3283 (m), 2938 (m), 1640 (s), 1603 (m), 1579 (w), 1520 (s), 1516 (s), 1487 (s), 1343 (s), 1142 (w), 1077 (w), 1001 (w), 950 (m), 853 (m), 793 (m), 755 (w), 744 (w), 698 (s).

**Synthesis of 1,3-Diamine 5c.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (*E*)-1a (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2d (175 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (3) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1 → 4:1) afforded the desired product 5c as a colorless foam (224 mg, 85%, crude *dr* > 98:2 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; no minor stereoisomer could be isolated after column chromatography). mp 93–95 °C. *R*<sub>f</sub> (*n*-hexane:EtOAc = 4:1) 0.25. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 7.52 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.49–7.40 (m, 10H), 7.37 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.53–5.46 (m, 2H), 3.13 (sext, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.5, 167.4, 151.5, 151.1, 140.7, 140.6, 140.0, 134.1, 133.9, 131.7, 131.6, 128.8, 128.5, 128.5, 127.6, 127.4, 127.3, 127.1, 127.0, 126.7, 107.7, 106.6, 60.4, 55.4, 50.6, 41.7, 16.7, 14.3, 13.6. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 529.3 [M + H]<sup>+</sup>, found: 529.3 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>: 551.2311 [M + Na]<sup>+</sup>, found: 551.2290 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3286 (m), 3059 (w), 2926 (w), 1652 (m), 1602 (s), 1579 (w), 1560 (w), 1516 (s), 1486 (s), 1448 (s), 1412 (w), 1382 (w), 1313 (s), 1186 (w), 1076 (m), 1024 (m), 1001 (m), 941 (w), 840 (m), 787 (m), 764 (s), 735 (w), 695 (s), 666 (s), 617 (w).

**Synthesis of 1,3-Diamine 5d.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (*E*)-1a (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2e (152 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (3) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1 → 4:1) afforded the desired product 5d as a colorless foam (195 mg, 94%, crude *dr* 96:4 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; no minor stereoisomer could be isolated after column chromatography). mp 70–72 °C. *R*<sub>f</sub> (*n*-hexane:EtOAc = 4:1) 0.30. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01–7.99 (m, 2H), 7.78–7.76 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.57–7.54 (m, 1H), 7.53–7.45 (m, 4H), 7.42–7.37 (m, 3H), 7.32 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 3.0, 0.9 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 9.2, 3.8 Hz, 1H), 5.55 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.25–3.18 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.6, 167.3, 151.4, 151.2, 138.5, 134.1, 133.9, 133.2, 131.9, 131.8, 130.6, 128.9, 128.8, 128.5, 127.5, 127.3, 127.3, 107.0, 106.8, 54.8, 50.9, 40.4, 16.2, 13.6. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 487.2 [M + H]<sup>+</sup>, found 487.2 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>: 509.1608 [M + Na]<sup>+</sup>, found: 509.1595 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3282 (m), 3062 (w), 2970 (w), 1651 (w), 1602 (s), 1562 (w), 1557 (m), 1516 (s), 1486 (s), 1446 (s), 1310 (s), 1215 (m), 1148 (w), 1098 (w), 1001 (s), 901 (w), 757 (s), 732 (m), 698 (s), 667 (m), 616 (w).

**Synthesis of 1,3-Diamine 5e.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.03 mmol, 5 mol %), enamide (*E*)-1a (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2f (160 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the

enamide, 2-methylfuran (3) (0.09 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added. After stirring over 19 h at room temperature the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1 → 4:1) afforded the desired product 5e as a colorless foam (178 mg, 74%, crude *dr* > 98:2 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; no minor stereoisomer could be isolated after column chromatography). mp 173–179 °C. *R*<sub>f</sub> (*n*-hexane:EtOAc = 4:1) 0.25. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.64–7.54 (m, 4H), 7.50–7.46 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.39–7.33 (m, 3H), 7.24 (dd, *J* = 12.4, 4.7 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.55–5.50 (m, 2H), 3.15 (sext, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.5, 167.4, 151.5, 151.1, 138.8, 134.1, 133.7, 133.6, 132.6, 131.7, 131.7, 128.8, 128.6, 128.4, 128.0, 127.5, 127.4, 127.1, 126.3, 125.9, 125.3, 124.5, 107.6, 106.7, 56.0, 50.6, 41.7, 16.6, 13.7. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 503.2 [M + H]<sup>+</sup>, found: 503.3 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>: 525.2154 [M + Na]<sup>+</sup>, found: 525.2138 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3255 (m), 1647 (m), 1634 (s), 1603 (m), 1533 (s), 1490 (s), 1381 (w), 1361 (m), 1296 (s), 1212 (m), 1158 (w), 1027 (w), 942 (m), 900 (m), 863 (m), 810 (m), 788 (s), 754 (m), 697 (s), 660 (s), 624 (w), 618 (w).

**Synthesis of 1,3-Diamine 5f.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (*E*)-1a (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2g (135 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (3) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1 → 4:1) afforded the desired product 5f as a colorless solid (154 mg, 66%; crude *dr* 94:as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; overall isolated yield for all diastereomers 70%; *dr* > 98:2 as calculated from the isolated products). mp 61–63 °C. *R*<sub>f</sub> (*n*-hexane:EtOAc = 4:1) 0.25. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89–7.83 (m, 4H), 7.50 (ddd, *J* = 6.6, 3.8, 1.1 Hz, 2H), 7.44 (dd, *J* = 10.4, 4.6 Hz, 4H), 7.32 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 6.02 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 5.73 (dd, *J* = 3.0, 0.9 Hz, 2H), 5.42 (dd, *J* = 9.4, 6.7 Hz, 2H), 3.03 (sext, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 6H), 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.4, 151.4, 134.0, 131.7, 128.5, 127.4, 107.4, 106.6, 50.3, 40.2, 16.1, 13.6. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 457.2 [M + H]<sup>+</sup>, found: 457.3 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>NaO<sub>3</sub>: 479.1947 [M + Na]<sup>+</sup>, found: 479.1934 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3284 (m), 3061 (w), 2938 (w), 1652 (m), 1603 (s), 1579 (m), 1525 (s), 1521 (s), 1487 (s), 1383 (w), 1321 (s), 1217 (m), 1187 (m), 1142 (w), 1099 (w), 1077 (w), 1022 (s), 999 (s), 939 (m), 881 (m), 784 (s), 696 (s), 666 (m), 616 (w).

**Synthesis of 1,3-Diamine 5g.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (*E*)-1a (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2h (136 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (3) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1 → 4:1) afforded the desired product 5g as a colorless foam (206 mg, 89%, crude *dr* 97:3 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the

# Anhang C Bi(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed Diastereoselective One-Pot Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereogenic Centers

unpurified product after aqueous workup; no minor stereoisomer could be isolated after column chromatography. mp 69–70 °C. *R<sub>f</sub>* (*n*-hexane:EtOAc = 4:1) 0.28. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01–7.98 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.61–7.58 (m, 2H), 7.55–7.51 (m, 1H), 7.51–7.45 (m, 3H), 7.37 (dd, *J* = 10.6, 4.8 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J* = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 6.89 (dt, *J* = 3.4, 1.1 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.81–5.80 (m, 1H), 5.75 (dd, *J* = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 5.40–5.36 (m, 1H), 3.05–2.98 (m, 1H), 2.26 (d, *J* = 0.4 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.5, 167.4, 151.9, 151.0, 146.5, 133.9, 133.9, 131.8, 131.8, 128.7, 128.5, 127.6, 127.3, 127.1, 124.0, 123.7, 108.0, 106.6, 52.2, 50.4, 43.1, 17.0, 13.7. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 459.2 [M + H]<sup>+</sup>, found: 459.2 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>S: 481.1562 [M + Na]<sup>+</sup>, found: 481.1549 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3276 (m), 1654 (w), 1638 (w), 1602 (s), 1578 (m), 1561 (m), 1525 (m), 1487 (s), 1314 (s), 1076 (m), 1023 (w), 939 (w), 883 (w), 839 (s), 789 (w), 693 (s), 666 (m), 615 (w).

**Synthesis of 1,3-Diamine 5h.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (E)-1a (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2i (122 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (3) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1 → 4:1) afforded the desired product 5h as a colorless foam (141 mg, 66%, crude *dr* > 98:2 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; no minor stereoisomer could be isolated after column chromatography). mp 59–60 °C. *R<sub>f</sub>* (*n*-hexane:EtOAc = 4:1) 0.34. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.45–7.36 (m, 4H), 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.36 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 9.0, 6.2 Hz, 1H), 4.15 (qd, *J* = 9.9, 3.2 Hz, 1H), 2.43 (h, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.69 (ddd, *J* = 18.3, 9.3, 4.3 Hz, 1H), 1.41–1.34 (m, 1H), 1.31–1.13 (m, 4H), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.75 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.9, 167.3, 152.1, 151.1, 134.3, 134.3, 131.7, 131.5, 128.7, 128.4, 127.4, 127.1, 107.0, 106.5, 51.7, 50.9, 41.0, 32.3, 28.5, 22.6, 15.5, 14.0, 13.5. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 433.3 [M + H]<sup>+</sup>, found: 433.3 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> 455.2311 [M + Na]<sup>+</sup>, found: 455.2301 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3289 (m), 3063 (w), 2956 (m), 2864 (w), 1634 (s), 1578 (w), 1531 (s), 1521 (s), 1488 (s), 1453 (w), 1382 (w), 1217 (m), 1187 (w), 1146 (m), 1075 (m), 1000 (s), 965 (m), 866 (m), 783 (s), 696 (s), 667 (s).

**Synthesis of 1,3-Diamine 5i.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (E)-1a (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2j (148 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (3) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1 → 4:1) afforded the desired product 5i as a colorless foam (179 mg, 74%, crude *dr* > 98:2 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; no minor stereoisomer could be isolated after column chromatography). mp 63–64 °C. *R<sub>f</sub>* (*n*-hexane:EtOAc = 4:1) 0.34. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97 (dd, *J* = 5.2, 3.3 Hz, 2H), 7.63–7.61 (m, 2H), 7.55–7.46 (m, 5H), 7.39 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.17–7.11 (m, 3H), 6.36 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 3.0, 1.0 Hz,

1H), 5.38 (dd, *J* = 9.2, 6.1 Hz, 1H), 4.35 (tdd, *J* = 9.9, 7.0, 3.1 Hz, 1H), 2.77–2.66 (m, 2H), 2.58 (h, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15–2.09 (m, 1H), 1.89–1.80 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 167.3, 151.9, 151.2, 141.8, 134.3, 134.19, 131.8, 131.6, 128.8, 128.7, 128.5, 128.48, 127.5, 127.1, 126.1, 107.1, 106.6, 77.2, 51.7, 50.8, 40.9, 34.6, 32.7, 15.7, 13.6. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> 503.2 [M + Na]<sup>+</sup>, found 503.3 [M + Na]<sup>+</sup>. HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> 503.2311 [M + Na]<sup>+</sup>, found: 503.2300 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3281 (m), 1636 (s), 1529 (s), 1488 (s), 1437 (s), 1307 (m), 1024 (m), 783 (m), 6945 (s), 6667 (s), 550 (w), 522 (w), 516 (w), 511 (w), 506 (w), 500 (w).

**Synthesis of 1,3-Diamine 5j.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (E)-1a (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2k (99 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (3) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1 → 4:1) afforded the desired product 5j as a colorless foam (54 mg, 28%, crude *dr* 97:3 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; no minor stereoisomer could be isolated after column chromatography). mp 60–62 °C. *R<sub>f</sub>* (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.14. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.32–7.22 (m, 5H), 6.15 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 4.97 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.98–2.92 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.7, 167.4, 152.3, 151.2, 141.2, 134.1, 131.8, 129.1, 128.7, 127.7, 127.4, 126.9, 106.7, 106.3, 55.7, 50.8, 41.1, 23.5, 16.5, 13.8. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 391.2 [M + H]<sup>+</sup>, found 391.2 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> 413.1841 [M + Na]<sup>+</sup>, found 413.1833 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3278 (m), 2944 (w), 1656 (w), 1642 (s), 1602 (w), 1563 (w), 1538 (m), 1532 (s), 1520 (w), 1507 (s), 1450 (m), 1371 (m), 1215 (w), 1023 (m), 965 (w), 897 (w), 786 (m), 761 (m), 698 (s), 667 (w).

**Synthesis of 1,3-Diamine 5k.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (E)-1a (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2l (122 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (3) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1 → 4:1) afforded the desired product 5k as a colorless solid (90 mg, 42%, crude *dr* > 98:2 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; no minor stereoisomer could be isolated after column chromatography). mp 59–61 °C. *R<sub>f</sub>* (*n*-hexane:EtOAc = 4:1) 0.34. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77–7.74 (m, 2H), 7.52–7.47 (m, 1H), 7.44–7.40 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.28–7.25 (m, 4H), 7.21–7.16 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.94–5.85 (m, 1H), 5.41 (dd, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 9.2, 8.0 Hz, 1H), 3.00–2.94 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.17 (s, 9H), 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.7, 167.3, 151.7, 151.4, 141.8, 134.1, 131.7, 129.0, 128.6, 127.3, 127.2, 126.4, 107.3, 106.8, 55.4, 50.5, 41.1, 39.0, 27.5, 16.5, 13.8. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 433.3 [M + H]<sup>+</sup>, found: 433.3 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> 455.2311 [M + Na]<sup>+</sup>, found: 455.2302 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3296 (m), 2951 (w), 1642 (s), 1603 (s), 1564 (w), 1518

(s), 1487 (s), 1455 (m), 1364 (w), 1314 (m), 1205 (m), 1024 (m), 938 (w), 786 (m), 762 (w), 698 (s), 566 (w), 535 (w).

**Synthesis of 1,3-Diamine 5l.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (*E*)-1a (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2m (106 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (3) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20:1 → 4:1) afforded the desired product 5l as a colorless solid (161 mg, 80%, crude *dr* 88:12 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; overall isolated yield for all diastereomers 93%; *dr* 86:14 as calculated from the isolated products). mp 165–169 °C. *R*<sub>f</sub> (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.29. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.29–7.23 (m, 4H), 7.20 (d, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.49 (dd, *J* = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 4.99 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.99–2.89 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.99 (pt, *J* = 15.5, 7.7 Hz, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.0, 167.3, 152.2, 151.1, 141.2, 134.0, 131.6, 129.0, 128.5, 127.5, 127.3, 126.8, 106.5, 106.3, 55.4, 50.7, 41.0, 29.6, 16.4, 13.6, 9.4. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 405.22 [M + H]<sup>+</sup>, found: 405.23 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> 427.1998 [M + Na]<sup>+</sup>, found: 427.1988 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3348 (m), 3065 (w), 1644 (s), 1602 (w), 1564 (m), 1538 (s), 1495 (m), 1458 (w), 1353 (w), 1316 (m), 1301 (m), 1228 (w), 1194 (w), 1161 (w), 1095 (m), 1076 (w), 1024 (m), 999 (w), 941 (m), 890 (m), 858 (m), 787 (m), 759 (m), 707 (s), 669 (w), 654 (m).

**Synthesis of 1,3-Diamine 5m.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (*E*)-1a (96 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2n (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylfuran (3) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at room temperature. After stirring over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9:1 → 4:1 → 7:3) afforded the desired product 5m as a colorless solid (139 mg, 58%, crude *dr* 78:22 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup overall isolated yield for all diastereomers 71%; *dr* 82:12 as calculated from the isolated products). mp 68–72 °C. *R*<sub>f</sub> (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.67. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.53–7.34 (m, 3H), 7.32–7.26 (m, 3H), 7.24–7.11 (m, 8H), 5.88 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J* = 9.4, 4.8 Hz, 1H), 4.99 (s, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.66 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.82 (dq, *J* = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 0.79 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.1, 156.5, 151.5, 151.4, 141.2, 136.4, 134.1, 131.7, 129.0, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 127.6, 127.3, 126.8, 106.9, 106.5, 67.1, 57.8, 50.5, 41.7, 15.9, 13.8. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 483.2 [M + H]<sup>+</sup>, found 483.3 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 505.2098 [M + Na]<sup>+</sup>, found 505.2092 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3300 (w), 1651 (m), 1560 (m), 1521 (m), 1454 (m), 1241 (m), 1025 (m), 694 (s), 581 (m), 533 (m), 517 (m), 509 (m), 501 (m), 485 (m), 473 (m), 469 (m), 457 (m).

**Synthesis of 1,3-Diamine 6a.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (*E*)-1a (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2a (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After the

TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methoxythiophene (7) (0.20 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added. After stirring over 17 h at room temperature the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product 6a as a colorless low melting foam (207 mg, 86%, crude *dr* > 98:2 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup, no minor stereoisomer could be isolated after column chromatography). *R*<sub>f</sub> (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.38. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.58–7.19 (m, 12H), 6.96 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 5.32 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.88 (dq, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 167.5, 167.4, 165.0, 141.1, 134.0, 133.9, 131.8, 131.7, 131.7, 129.2, 128.7, 128.5, 127.7, 127.5, 127.1, 126.6, 121.0, 103.5, 60.3, 56.1, 52.6, 44.3, 17.4. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> 507.2 [M + Na]<sup>+</sup>, found 507.2 [M + Na]<sup>+</sup>. Analytical data are consistent with literature.<sup>6a</sup>

**Synthesis of 1,3-Diamine 6b.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (*E*)-1a (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2a (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 1,3,5-trimethoxybenzene (8) (336 mg, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added. After stirring over 17 h at room temperature the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product 6b as a colorless solid (223 mg, 83%, crude *dr* 94:6 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (400 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; overall isolated yield for all diastereomers 88%; *dr* > 98:2 as calculated from the isolated products). mp 176–192 °C. *R*<sub>f</sub> (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.63. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.44–8.28 (m, 2H), 7.67–7.54 (m, 3H), 7.39–7.27 (m, 4H), 7.21 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.15–7.11 (m, 2H), 7.04 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 5.87 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.31–3.21 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 167.1, 160.8, 158.6, 143.0, 134.7, 134.3, 131.5, 131.2, 128.7, 128.6, 128.1, 127.9, 126.6, 125.8, 125.3, 109.3, 91.2, 55.9, 55.5, 55.5, 46.8, 41.8, 17.4. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> 561.2 [M + Na]<sup>+</sup>, found 561.2 [M + Na]<sup>+</sup>. Analytical data are consistent with literature.<sup>6a</sup>

**Synthesis of 1,3-Diamine 6c.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (3 mg, 0.005 mmol, 1 mol %), enamide (*E*)-1a (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2a (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, azulene (9) (256 mg, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at –50 °C. After warming up to room temperature over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product 6c as a dark blue foam (212 mg, 85%; crude *dr* 89:11 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; overall isolated yield for all diastereomers 89%; *dr* 95:5 as calculated from the isolated products). mp decomposition before melting. *R*<sub>f</sub> (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.40. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.42 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 8.18–8.12 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.56–7.46 (m, 1H), 7.32–7.24 (m,

# Anhang

## Anhang C Bi(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed Diastereoselective One-Pot Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereogenic Centers

1H), 7.22–7.02 (m, 3H), 6.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.93 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 3.39–3.29 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.6, 167.4, 142.4, 141.2, 138.5, 137.6, 136.3, 134.3, 133.9, 133.8, 133.7, 131.7, 131.6, 128.8, 128.7, 128.3, 128.2, 127.7, 126.9, 126.4, 125.5, 123.7, 123.5, 117.4, 55.5, 49.0, 43.4, 17.8. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 499.2, found 499.3 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>KN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + K]<sup>+</sup> 537.1939, found 537.1930 [M + K]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3279 (w), 2981 (w), 1656 (w), 1602 (w), 1578 (w), 1533 (s), 1521 (s), 1489 (m), 1456 (m), 1395 (w), 1315 (m), 1158 (w), 1074 (w), 1029 (w), 1002 (w), 950 (w), 802 (w), 693 (s), 582 (m).

**Synthesis of 1,3-Diamine 6d.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (E)-1a (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2a (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, indole (10) (234 mg, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added. After stirring over 17 h at room temperature the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product 6d as a colorless low melting foam (255 mg, > 97%, crude *dr* > 98:<2 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; no minor stereoisomer could be isolated after column chromatography). mp decomposition before melting. *R<sub>f</sub>* (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.20. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.82–7.74 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59–7.14 (m, 13H), 7.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.23–5.12 (m, 1H), 2.90 (dd, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 0.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 166.1, 166.0, 141.7, 136.0, 134.9, 134.9, 131.1, 131.0, 128.2, 128.1, 127.9, 127.9, 127.5, 127.4, 126.6, 126.6, 123.8, 120.8, 119.0, 118.4, 114.1, 111.4, 55.6, 48.4, 41.6, 14.7. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 488.2 [M + H]<sup>+</sup>, found 488.3 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub> 510.2152 [M + Na]<sup>+</sup>, found 510.2142 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3264 (w), 1656 (w), 1635 (m), 1602 (w), 1578 (w), 1525 (m), 1521 (s), 1516 (s), 1485 (s), 1456 (m), 1311 (m), 1075 (w), 1029 (w), 801 (w), 740 (s), 693 (s), 667 (s), 583 (m).

**Synthesis of 1,3-Diamine 6e.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (E)-1a (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2a (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 5-iodoindole (11) (486 mg, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added. After stirring over 17 h at room temperature the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product 6e as a colorless low melting foam (262 mg, 85%, crude *dr* 86:14 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; overall isolated yield for all diastereomers >97%; *dr* 88:12 as calculated from the isolated products). mp decomposition before melting. *R<sub>f</sub>* (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.21. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.89 (dd, *J* = 11.0, 8.5 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.95–7.87 (m, 2H), 7.86–7.79 (m, 2H), 7.58–7.41 (m, 6H), 7.40–7.26 (m, 6H), 7.25–7.16 (m, 2H), 5.40 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 7.7, 6.9 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 0.70 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.1, 166.0, 141.4, 135.0, 134.9, 134.8, 131.1, 131.1, 129.1, 128.8, 128.2, 128.1, 127.9, 127.6, 127.5, 127.4, 126.6, 125.1, 113.9, 113.6, 82.5, 55.4, 48.3, 41.0, 14.3. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 614.1 [M + H]<sup>+</sup>, found 614.2 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (MALDI) C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 614.1299 [M

+ H]<sup>+</sup>, found 614.1301 [M + H]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3280 (w), 3060 (w), 2969 (w), 1687 (w), 1656 (m), 1640 (s), 1635 (s), 1602 (m), 1578 (m), 1537 (s), 1533 (s), 1525 (s), 1516 (s), 1486 (s), 1456 (m), 1102 (m), 1075 (m), 1001 (w), 950 (w), 887 (w), 740 (s), 693 (s), 667 (s), 616 (m), 583 (s).

**Synthesis of 1,3-Diamine 6f.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (3 mg, 0.005 mmol, 1 mol %), enamide (E)-1a (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2a (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 2-methylindole (12) (262 mg, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added. After stirring over 17 h at room temperature the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product 6f as a yellowish foam (226 mg, 90%, crude *dr* 90:10 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; overall isolated yield for all diastereomers >98%; *dr* 91:9 as calculated from the isolated products). mp decomposition before melting. *R<sub>f</sub>* (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.35. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 8.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.88–7.84 (m, 2H), 7.82–7.77 (m, 2H), 7.56–7.18 (m, 12H), 6.98–6.88 (m, 2H), 5.31 (dd, *J* = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 9.9, 8.3 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.14–3.01 (m, 1H), 0.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 166.2, 165.8, 141.0, 135.3, 135.1, 134.9, 133.1 (s), 131.0, 130.9, 128.1, 128.1, 127.8, 127.6, 127.5, 127.4, 126.6, 119.8, 118.1, 110.4, 110.4, 55.6, 49.0, 14.0, 14.0, 11.5. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 502.2 [M + H]<sup>+</sup>, found 502.2 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>KN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 540.2048 [M + K]<sup>+</sup>, found 540.2038 [M + K]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3273 (w), 3060 (w), 1639 (m), 1601 (w), 1540 (m), 1517 (s), 1485 (s), 1460 (s), 1302 (s), 1001 (w), 849 (w), 801 (w), 693 (s), 669 (s), 617 (m), 585 (m), 569 (s), 529 (m).

**Synthesis of 1,3-Diamine 6g.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (E)-1a (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor 2a (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, 3-methylindole (13) (262 mg, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added. After stirring over 17 h at room temperature the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product 6g as a colorless low melting foam (206 mg, 82%, crude *dr* > 98:<2 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; no minor stereoisomer could be isolated after column chromatography). mp decomposition before melting. *R<sub>f</sub>* (*n*-hexane:EtOAc = 7:3) 0.23. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.98–7.88 (m, 2H), 7.88–7.80 (m, 2H), 7.59–7.44 (m, 6H), 7.44–7.37 (m, 3H), 7.35–7.26 (m, 3H), 7.25–7.19 (m, 1H), 7.08–7.01 (m, 1H), 6.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.50 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 2.86–2.77 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 0.66 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.3, 165.9, 140.8, 135.5, 134.8, 134.4, 133.7, 131.4, 131.2, 128.3, 128.3, 128.0, 128.0, 127.5, 127.5, 127.3, 126.7, 121.0, 118.3, 118.2 (s), 110.9, 107.1, 55.2, 47.5, 42.1, 13.9, 8.4. MS *m/z* calcd for C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub> 542.2 [M + Na]<sup>+</sup>, found 542.1 [M + Na]<sup>+</sup>. HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub> 542.2308 [M + Na]<sup>+</sup>, found 542.2312 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3284 (w), 2981 (w), 1637 (s), 1602 (w), 1560 (w), 1541 (s), 1533 (s), 1507 (m), 1489 (s), 1460 (m), 1380 (w), 1339 (m), 1318 (m), 1284 (m), 1160 (w), 1095 (w), 1032 (w), 922 (w), 759 (w), 741 (s), 698 (s), 665 (m).

**Synthesis of 1,3-Diamine 6h.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (E)-1a (81

mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2a** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, pyrrole (**14**) (0.14 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added. After stirring over 17 h at room temperature the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **6h** as a colorless low melting foam (129 mg, 59%; crude *dr* 87:13 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; overall isolated yield for all diastereomers 65%; *dr* 90:10 as calculated from the isolated products). *R<sub>f</sub>* (*n*-hexane/EtOAc = 7:3): 0.46. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.58 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.92–7.86 (m, 2H), 7.85–7.80 (m, 2H), 7.57–7.44 (m, 6H), 7.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.70–6.61 (m, 1H), 5.99–5.94 (m, 1H), 5.95–5.92 (m, 1H), 5.31 (dd, *J* = 9.0, 6.8 Hz, 1H), 5.17–5.07 (m, 1H), 2.60–2.54 (m, 1H), 0.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 166.2, 165.8, 141.3, 134.7, 134.7, 131.2, 130.1, 128.2, 128.2, 128.0, 127.5, 127.5, 127.4, 127.4, 126.7, 116.7, 107.1, 105.9, 55.3, 49.2, 42.8, 14.0. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub> 460.2 [M + Na]<sup>+</sup>, found 460.2 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub> 460.1995 [M + Na]<sup>+</sup>, found 460.1992 [M + H]<sup>+</sup>. IR (ATR) 2926 (w), 1735 (w), 1700 (w), 1692 (w), 1656 (w), 1634 (s), 1602 (m), 1562 (w), 1538 (s), 1533 (s), 1521 (s), 1516 (m), 1489 (m), 1471 (m), 1447 (w), 1271 (m), 1117 (w), 1029 (m), 967 (w), 7643 (m), 703 (s), 688 (s), 667 (m), 631 (m).

**Synthesis of 1,3-Diamine 6i.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (3 mg, 0.005 mmol, 1 mol %), enamide (*E*)-**1a** (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2a** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, *N*-methylpyrrol (**15**) (0.18 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added at –50 °C. After warming up to room temperature over 17 h the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **6i** as a yellowish low foam (197 mg, 87%); crude *dr* 87:13 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; overall isolated yield for all diastereomers >97%; *dr* 87:13 as calculated from the isolated products). mp decomposition before melting. *R<sub>f</sub>* (*n*-hexane/EtOAc = 7:3) 0.42. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.90–7.87 (m, 2H), 7.80–7.75 (m, 2H), 7.56–7.16 (m, 12H), 6.57–6.52 (m, 1H), 6.13 (dd, *J* = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 5.94–5.89 (m, 1H), 5.25 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.75 (dd, *J* = 14.7, 6.8 Hz, 1H), 0.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 166.2, 165.9, 141.3, 134.7, 134.5, 132.4, 131.2, 131.2, 128.2, 128.1, 128.0, 127.5, 127.5, 127.3, 126.6, 121.3, 106.6, 106.5, 55.3, 47.0, 41.9, 33.4, 14.2. MS *m/z* calcd for C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 452.2 [M + H]<sup>+</sup>, found 452.2 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS *m/z* calcd for C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 452.2333 [M + H]<sup>+</sup>, found 452.2338 [M + H]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3281 (w), 1654 (m), 1637 (m), 1602 (w), 1578 (m), 1560 (m), 1541 (s), 1522 (s), 1486 (s), 1302 (m), 1075 (w), 1030 (w), 802 (m), 693 (s), 611 (m).

**Synthesis of 1,3-Diamine 6j.** A 10 mL screw cap vial was charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (16 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), enamide (*E*)-**1a** (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv), *N*-acylimine precursor **2a** (133 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and dichloromethane (10 mL/mmol enamide). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After the TLC analysis of an aliquot showed complete consumption of the enamide, trimethylsilyl cyanide (**16**) (0.25 mL, 2.0 mmol, 4.0 equiv) was added. After stirring over 17 h at room temperature the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered through a short plug of Celite and silica gel. The plug was rinsed with additional EtOAc. The

combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4:1 → 7:3) afforded the desired product **6j** as a colorless solid (128 mg, 65%, crude *dr* > 98:2 as determined by <sup>1</sup>H NMR analysis (500 MHz) of the unpurified product after aqueous workup; no minor stereoisomer could be isolated after column chromatography). mp decomposition before melting. *R<sub>f</sub>* (*n*-hexane/EtOAc = 4:1) 0.19. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.90 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.14–8.01 (m, 2H), 7.87–7.77 (m, 2H), 7.61–7.31 (m, 11H), 6.99 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 5.14 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.65–2.56 (m, 1H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.5, 167.1, 139.4, 133.9, 132.7, 132.5, 132.3, 129.7, 128.9, 128.8, 127.8, 127.5, 127.1, 119.5, 56.6, 42.7, 42.1, 16.4. MS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 398.2 [M + H]<sup>+</sup>, found 398.3 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (MALDI) *m/z* calcd for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 398.1863 [M + H]<sup>+</sup>, found 398.1858 [M + H]<sup>+</sup>. IR (ATR) 3286 (s), 2004 (s), 1639 (w), 1592 (s), 1579 (m), 1568 (s), 1500 (m), 1487 (w), 1400 (s), 1126 (s), 1056 (s), 1027 (s), 858 (s), 780 (s), 761 (m), 740 (s), 695 (w), 618 (m).

## ■ ASSOCIATED CONTENT

### Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.joc.8b01925.

X-ray data for compounds **4b**, **f**, **g**, **h**, **i**, **k**, **l**, **Sl**, **m**, **6j** (CIF) NMR spectra and X-ray crystal structures (PDF)

## ■ AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Author

\*E-mail: manolikakes@chemie.uni-kl.de.

### ORCID

Georg Manolikakes: 0000-0002-4013-5757

### Author Contributions

<sup>†</sup>J.H. and P.K. contributed equally.

### Notes

The authors declare no competing financial interest.

## ■ ACKNOWLEDGMENTS

Financial support by the Fonds der Chemischen Industrie (Liebig-Fellowship to G.M.), the Evonik Foundation (PhD Fellowship to J.H.) and the Polytechnische Gesellschaft Frankfurt (PhD Fellowship to P.K.) is gratefully acknowledged. We thank Prof. Michael Göbel (Goethe-University Frankfurt) for his support and Albemarle (Frankfurt) for the generous donation of chemicals.

## ■ REFERENCES

- (1) (a) Kobayashi, F.; Kanda, J.; Ishibashi, M.; Shigemori, H. J.; Manzanacids, A.-C. Novel Tetrahydropyrimidine Alkaloids from the Okinawan Marine Sponge *Hymeniacidon* sp. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4574–4576. (b) Jahn, T.; König, G. M.; Wright, A. D.; Manzanacids, D. An unprecedented secondary metabolite from the “living fossil” sponge *Astrosclera willejana*. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3883–3884. (c) Evidente, A.; Capasso, R.; Cutignano, A.; Tagliatella-Scafati, O.; Vurro, M.; Zonno, M. C.; Motta, A. Ascaulitoxin, a phytotoxic bis-amino acid *N*-glucoside from *Ascochyta caulina*. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1131–1137. (d) Duke, S. O.; Evidente, A.; Fiore, M.; Rimando, A. M.; Dayan, F. E.; Vurro, M.; Christiansen, N.; Looser, R.; Hutzler, J.; Grossmann, K. Effects of the aglycone of ascaulitoxin on amino acid metabolism in *Lemma paucicostata*. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2011**, *100*, 41–50. (e) De Clercq, E. Antivirals: past, present and future. *Biochem. Pharmacol.* **2013**, *85*, 727–744. (f) Menendez-Arias, L. Molecular basis of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance: overview and recent developments. *Antiviral Res.* **2013**, *98*, 93–120. (g) Patil, A. D.; Kumar, N. V.; Kokke, W. C.; Bean, M. F.; Freyer, A.

- J.; De Brosse, C.; Mai, S.; Truneh, A.; Faulkner, D. J.; Carte, B.; Breen, A. L.; Hertzberg, R. P.; Johnson, R. K.; Westley, J. W.; Potts, B. C. M. Novel Alkaloids from the Sponge *Batzella* sp.: Inhibitors of HIV gp 120-Human CD4 Binding. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1182–1188.
- (2) (a) Christmann, M.; Bräse, S. *Asymmetric Synthesis: The Essentials*; Wiley-VCH: Weinheim, 2007. (b) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Springer: Berlin, 2011.
- (3) For selected examples, see: (a) Ji, X.; Huang, H. Synthetic methods for 1,3-diamines. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10557–10566. (b) Wu, P.; Lin, D.; Lu, X.; Zhou, L.; Sun, J. Trimethylchlorosilane-promoted aza-Mannich reaction of enecarbamates and aldimines. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7249–7251. (c) Zhao, C.-H.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. Asymmetric Mannich-Type Reaction of a Chiral N-(tert-Butylsulfinyl) Ketimine with Imines: Application to the Synthesis of Chiral 1,3-Diamines. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 2977–2986. (d) Liu, Y.; Xie, Y.; Wang, H.; Huang, H. Enantioselective Aminomethylation of Conjugated Dienes with Aminals Enabled by Chiral Palladium Complex-Catalyzed C–N Bond Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4314–4317. (e) Enders, D.; Meiers, M. Diastereo- and enantioselective synthesis of C<sub>2</sub>-symmetric, protected 1,n-diamines from dialdehydes. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2261–2263. (f) Kurokawa, T.; Kim, M.; Du Bois, J. Synthesis of 1,3-diamines through rhodium-catalyzed C–H insertion. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2777–2779. (g) Morgen, M.; Bretzke, S.; Li, P.; Menche, D. Stereodivergent Synthesis of 1,3-syn- and -anti-Tetrahydropyrimidines. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4494–4497 and references cited therein.
- (4) (a) Merla, B.; Arend, M.; Risch, N. A Simple and Highly Diastereoselective One-Pot Synthesis of 1,3-Diamines. *Synlett* **1997**, *1997*, 177–178. (b) Merla, B.; Risch, N. Efficient Synthesis of Diastereomerically Pure 1,3-Diamines. *Synthesis* **2002**, *10*, 1365–1372. (c) Kashiwagi, T.; Kotani, S.; Nakajima, M.; Sugiura, M. Diastereoselective synthesis of 1,3-diamines by a domino reaction of imines, enamines, and trichlorosilane. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1924–1926. (d) Kashiwagi, T.; Kotani, S.; Nakajima, M.; Sugiura, M. Imino ene-type reaction of enamines with N-sulfonylimines and application to diastereoselective synthesis of N-sulfonyl-1,3-diamines. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4082–4085.
- (5) (a) Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kobayashi, S. Copper(II)-catalyzed highly enantioselective addition of enamides to imines: the use of enamides as nucleophiles in asymmetric catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1679–1681. (b) Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. Activation of hemiaminal ethers by chiral Brønsted acids for facile access to enantioselective two-carbon homologation using enecarbamates. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2553–2556. (c) Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. High substrate/catalyst organocatalysis by a chiral Brønsted acid for an enantioselective aza-ene-type reaction. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254–2257. (d) Dagoussset, G.; Drouet, F.; Masson, G.; Zhu, J. Chiral Brønsted acid-catalyzed enantioselective multicomponent Mannich reaction: synthesis of anti-1,3-diamines using enecarbamates as nucleophiles. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5546–5549.
- (6) (a) Halli, J.; Bolte, M.; Bats, J.; Manolikakes, G. Modular Two-Step Approach for the Stereodivergent Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereocenters. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 674–677. (b) Kramer, P.; Bolte, M. Synthesis and crystal structures of two structurally related kryptoracemates. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2017**, *73*, 575–581.
- (7) For the synthesis of starting materials, see: (a) Halli, J.; Kramer, P.; Bechthold, M.; Manolikakes, G. Nickel-Catalyzed Synthesis of Enamides and Enecarbamates via Isomerization of Allylamides and Allylcarbamates. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *2015*, 3321–3324. (b) Halli, J.; Hofman, K.; Beisel, T.; Manolikakes, G. Synthesis of N-Acyl-N,O-acetals from Aldehydes, Amides and Alcohols. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 4624–4627. (c) Kramer, P.; Schönfeld, J.; Bolte, M.; Manolikakes, G. Stereoselective One-Pot Synthesis of Dihydropyrimido[2,1-a]isoindole-6(2H)-ones. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 178–181.
- (8) (a) Bothwell, J. M.; Krabbe, S. W.; Mohan, R. S. Applications of bismuth(III) compounds in organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4649–4707. (b) Schneider, A. E.; Beisel, T.; Shemet, A.; Manolikakes, G. Bi(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed three-component synthesis of  $\alpha$ -amino acid derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2356–2359. (c) Schneider, A. E.; Manolikakes, G. Bi(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed Multicomponent  $\alpha$ -Aminoalkylation Reactions. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6193–6212. (d) Halli, J.; Schneider, A. E.; Beisel, T.; Kramer, P.; Shemet, A.; Manolikakes, G. Bismuth- and Iron-Catalyzed Three-Component Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives: A Simple and Convenient Route to  $\alpha$ -Arylglycines. *Synthesis* **2017**, *49*, 849–879. (e) Rueping, M.; Nachtsheim, B. J.; Ieasuwan, W. An Effective Bismuth-Catalyzed Benzoylation of Arenes and Heteroarenes. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1033–1037. (f) Ondet, P.; Lemière, G.; Duñach, E. Cyclisations Catalysed by Bismuth(III) Triflate. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 761–780.
- (9) For the use of 2,6-di-*tert*-butylpyridine as a mechanistic probe to determine between Lewis and Brønsted acid catalysis, see: (a) Dang, T. T.; Boeck, F.; Hintermann, L. Hidden Brønsted Acid Catalysis: Pathways of Accidental or Deliberate Generation of Triflic Acid from Metal Triflates. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9353–9361. (b) Wabnitz, T. C.; Yu, J.-Q.; Spencer, J. B. Evidence That Protons Can Be the Active Catalysts in Lewis Acid Mediated Hetero-Michael Addition Reactions. *Chem. - Eur. J.* **2004**, *10*, 484–493.
- (10) (a) Tschan, M. J.-L.; Thomas, C. M.; Strub, H.; Carpentier, J. F. Copper(II) Triflate as a Source of Triflic Acid: Effective, Green Catalysis of Hydroalkoxylation Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2496–2504. (b) Rueping, M.; Nachtsheim, B. J.; Sugiono, E. Direct Catalytic Benzoylation of Hydroxycoumarin - Efficient Synthesis of Warfarin Derivatives and Analogues. *Synlett* **2010**, *10*, 1549–1553.
- (11) The diastereomeric ratio (*dr*) is given for the main isomer in relation to the sum of all other diastereomers. Relative configurations of the following compounds were unambiguously assigned via single-crystal X-ray diffraction: CCDC 1852883 (**4b**), CCDC 1852884 (**4f**), CCDC 1852885 (**4g**), CCDC 1852886 (**4h**), CCDC 1852887 (**4i**), CCDC 1852888 (**4k**), CCDC 1852889 (**4l**), CCDC 1852890 (**5l**), CCDC 1852891 (**5m**), CCDC 1852892 (**6j**). These files contain the supplementary crystallographic data for this paper and can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre.
- (12) (a) Petrini, M.; Torregiani, E. Recent Advances in Stereoselective Syntheses Using N-Acylimines. *Synthesis* **2007**, *2*, 159–186. (b) Petrini, M.  $\alpha$ -Amido Sulfones as Stable Precursors of Reactive N-Acylimino Derivatives. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3949–3977. (c) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. Cyclizations of N-Acyliminium Ions. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431–1628. (d) Kataja, A. O.; Masson, G. Imine and iminium precursors as versatile intermediates in enantioselective organocatalysis. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8783–8815. (e) Huang, Y.-Y.; Cai, C.; Yang, X.; Lv, Z.-C.; Schneider, U. Catalytic Asymmetric Reactions with N,O-Aminals. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5747–5763. (f) Matsubara, R.; Kobayashi, S. Enamides and Enecarbamates as Nucleophiles in Stereoselective C–C and C–N Bond-Forming Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292–301. (g) Carbery, D. R. Enamides: valuable organic substrates. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3455–3460. (h) Bernadat, G.; Masson, G. Enamide Derivatives: Versatile Building Blocks for Highly Functionalized  $\alpha,\beta$ -Substituted Amines. *Synlett* **2014**, *25*, 2842–2867.
- (13) In the case of very electron-rich (hetero)arenes the obtained 1,3-diamines are unstable in the presence of higher amounts of acid and increased temperature and undergo decomposition to various unidentified products. We assume, that in these cases heterolysis of the amide and formation of a benzylic cation occurs, which can undergo intra- and intermolecular reactions with nucleophile moieties present in the reaction mixture.
- (14) (a) Spek, A. L. Structure validation in chemical crystallography. *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **2009**, *65*, 148–155. (b) X-AREA: Diffractometer Control Program System; Stoe & Cie GmbH: Darmstadt, Germany, 2002. (c) Sheldrick, G. M. *SADABS: A Program*

## Anhang

### Anhang C Bi(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed Diastereoselective One-Pot Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereogenic Centers

The Journal of Organic Chemistry

Article

*for the Correction of Area Detector Data*; University of Göttingen Germany, 2003. (d) Sheldrick, G. M. A short history of SHELX. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *64*, 112–122.

12022

DOI: 10.1021/acs.joc.8b01925  
*J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12007–12022



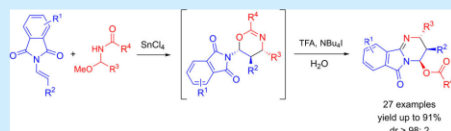
7.4 Anhang D Stereoselective One-Pot Synthesis of Dihydropyrimido[2,1-*a*]isoindole-6(2*H*)-onesStereoselective One-Pot Synthesis of Dihydropyrimido[2,1-*a*]isoindole-6(2*H*)-ones

Philipp Kramer, Julia Schönfeld, Michael Bolte, and Georg Manolikakes\*

Department of Biochemistry, Chemistry and Pharmacy, Goethe-University, Max-von-Laue-Strasse 7, 60438 Frankfurt, Germany

## Supporting Information

**ABSTRACT:** A diastereoselective one-pot synthesis of highly substituted dihydropyrimido[2,1-*a*]isoindole-6(2*H*)-ones containing three continuous stereocenters is reported. The reaction sequence is based on a hetero-Diels–Alder reaction between an enamide and a *N*-acylimine followed by an unprecedented Brønsted acid mediated rearrangement of an intermediate 5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazine to a pyrimido[2,1-*a*]isoindole.



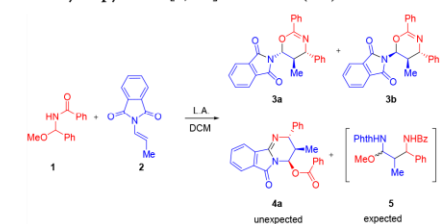
Nitrogen-containing heterocycles are abundant structural motifs in a myriad of natural products and biologically active compounds.<sup>1</sup> Despite all the great achievements in heterocyclic chemistry, there remains a great need for further progress in this area.<sup>2</sup> In this context, the development of new methods for the synthesis of uncommon or to date inaccessible heterocyclic cores is of particular interest.<sup>3</sup>

Herein we report a novel one-pot approach for the preparation of dihydropyrimido[2,1-*a*]isoindole-6(2*H*)-ones. The isoindole motif<sup>4</sup> and especially the pyrimidine core<sup>5</sup> can be found in various natural products and pharmaceutical compounds. On the other hand, dihydropyrimido[2,1-*a*]isoindoles, formally derived by fusion of the aforementioned heterocycles, are rarely mentioned in the chemical literature.<sup>6</sup> In addition, the biological activity of these tricyclic heteroatomics is scarcely studied.<sup>7</sup> Therefore, novel methods for the synthesis of this tricyclic core can provide new opportunities in heterocyclic as well as medicinal chemistry.

The development of the herein described approach toward dihydropyrimido[2,1-*a*]isoindoles started with a serendipitous discovery during our work on the stereodivergent synthesis of 1,3-diamines.<sup>8</sup> Whereas the reaction of enamides<sup>9,10</sup> with acylimine precursors<sup>11,12</sup> in the presence of BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> afforded new *N,O*-acetals, an analogous addition product of type **5** could not be observed with phthaloyl enamide **2** (Table 1).<sup>8</sup>

Instead, three products were obtained in a 1:1:2 ratio and 50% overall yield: the two diastereomeric 5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazines **3a** and **3b** and the dihydropyrimido[2,1-*a*]isoindole-6(2*H*)-one **4a** (entry 1). Formation of the two oxazines products **3a** and **3b** could be rationalized by a [4 + 2]-cycloaddition between the enamide and an in situ formed *N*-acylimine.<sup>13</sup> Completely unexpected was the tricyclic product **4a**. The structures of **4a** and **3a** could be unambiguously assigned by single X-ray diffraction. The relative configuration of **3b** was determined by NOE experiments in combination with <sup>3</sup>*J*-coupling constants.<sup>14</sup>

**Table 1.** Development and Optimization of the Formation of the Dihydropyrimido[2,1-*a*]isoindole-6(2*H*)-one **4**



entry	L.A.	additive	selectivity (3a:3b:4a)	yield (%) <sup>a</sup>
1	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	—	24:28:48	50
2	SnCl <sub>4</sub>	—	85:15:0	88
3	SnCl <sub>4</sub>	H <sub>2</sub> O	40:16:44	80
4	SnCl <sub>4</sub>	TFA <sub>(aq)</sub>	7:16:77	71
5	SnCl <sub>4</sub>	TFA <sub>(aq)</sub> + <i>n</i> Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup>	0:<5:>95	89%
6	SnCl <sub>4</sub>	TFA + <i>n</i> Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> <sup>b</sup>	87:13:0	92 <sup>c</sup>
7	—	TFA <sub>(aq)</sub> + <i>n</i> Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup>	—	decomposition
8	SnCl <sub>4</sub> <sup>d</sup>	—	—	no reaction
9	SnCl <sub>4</sub>	TFA <sub>(aq)</sub> <sup>d</sup> + <i>n</i> Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup>	33:0:67	84
10	SnCl <sub>4</sub>	TFA <sub>(aq)</sub> <sup>d</sup> + <i>n</i> Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> <sup>d</sup>	0:6:94	76

<sup>a</sup>Overall isolated yield after column chromatography. <sup>b</sup>In the absence of water. <sup>c</sup>Determined by NMR of the crude reaction mixture. <sup>d</sup>With only 0.25 equiv of the respective reagent. L.A. = Lewis acid; Phth = Phthaloyl; TFA = Trifluoroacetic acid, Bz = benzoyl.

Since product **4a** constitutes a very good example for an uncommon or inaccessible heterocyclic core, we investigated this reaction in more detail.

Received: November 15, 2017

Published: December 26, 2017

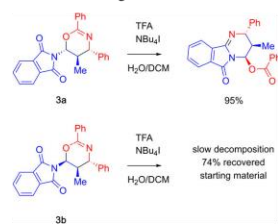
## Organic Letters

Letter

Interestingly, the 5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazines **3a** and **3b** could be obtained exclusively in 88% yield and 81:15 dr in the presence of 2 equiv of SnCl<sub>4</sub> as a Lewis acid, followed by a controlled basic aqueous workup at low temperatures (entry 2). Addition of water at room temperature or aqueous workup under acidic conditions led to the formation of varying amounts of tricycle **4a** (entry 3). These results indicate a potential role of aqueous acid in the formation of **4a**. Indeed, the addition of 1 equiv of aqueous trifluoroacetic acid (TFA) after consumption of the enamide led to an increased yield of the desired product **4a** (entry 4). A clean conversion together with an improved yield of **4a** could be achieved through the addition of 1 equiv of tetrabutylammonium iodide (TBAI) (entry 5).<sup>15</sup> The presence of water is crucial for the formation of the dihydropyrimido[2,1-*a*]isoindole-6(2*H*)-one **4a**. The addition of anhydrous TFA did not furnish the tricyclic product (entry 6). In the absence of a Lewis acid, only decomposition of the starting materials was observed (entry 7). Stoichiometric amounts of SnCl<sub>4</sub>, aq. TFA, and TBAI are necessary for an efficient transformation (entries 8–10).

As these results indicate a formation of the final dihydropyrimido[2,1-*a*]isoindole-6(2*H*)-one through a rearrangement of the oxazine **3**, we elucidated this potential pathway. Indeed, treatment of 5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazine **3a** with aqueous TFA furnished the expected product **4a** in 95% yield (Scheme 1). Under the same conditions, the reaction of diastereomer **3b** only led to slow decomposition of the starting material. No rearrangement of **3b** to **4a** could be observed.

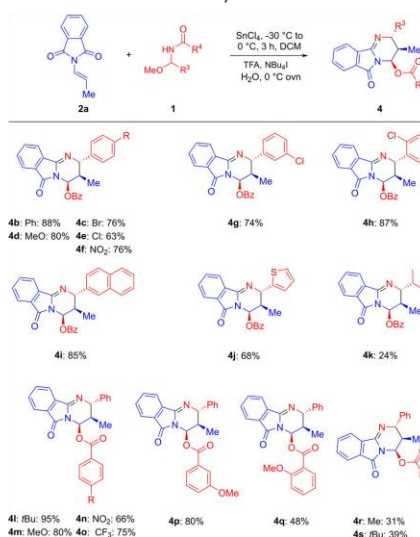
**Scheme 1. Formation of Dihydropyrimido[2,1-*a*]isoindole-6(2*H*)-one **4a** via Rearrangement of **3a****



With the optimized reaction conditions, the scope of this novel method was explored. First, reactions with different *N*-acylimine precursors were investigated (Scheme 2). Aryl- or heteroaryl aldehyde derived *N,O*-acetals are suitable substrates, furnishing the desired dihydropyrimido[2,1-*a*]isoindole-6(2*H*)-one **4b–j** in 48–88% and excellent stereoselectivities. The reaction of an isobutyraldehyde-based precursor gave product **4k** in a low yield, albeit with a high degree of diastereoselectivity. In a similar manner, benzamide-derived *N,O*-acetals reacted efficiently and the products **4l–q** were obtained in 48–95% yield and >95:5 dr. Reactions of imine precursors bearing an alkylamide moiety furnished the expected products **4r–s** in only 31–43% yield, again with a very high dr.

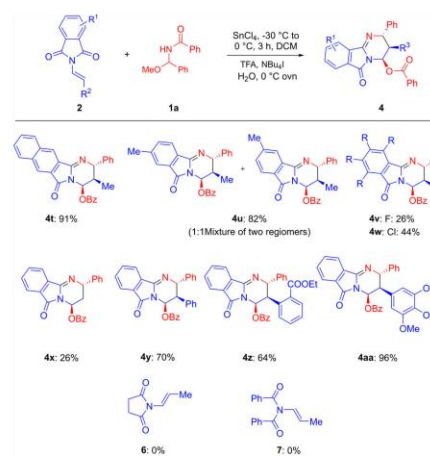
Next, we investigated reactions of various enamides (Scheme 3). *N*-Propenylphthalimides bearing different substituents on the phthaloyl part are compatible with the reaction conditions, and products **4t–w** were isolated in 44–91% yield and excellent diastereoselectivities. Only in the case of the tetrafluoro derivative **4v** a lower yield of 26% was obtained.

**Scheme 2. Variation of the Acylimine Precursors<sup>42</sup>**



<sup>42</sup>Yields of the isolated products. TFA = Trifluoroacetic acid, Bz = benzoyl.

**Scheme 3. Variation of the Enamide<sup>42</sup>**



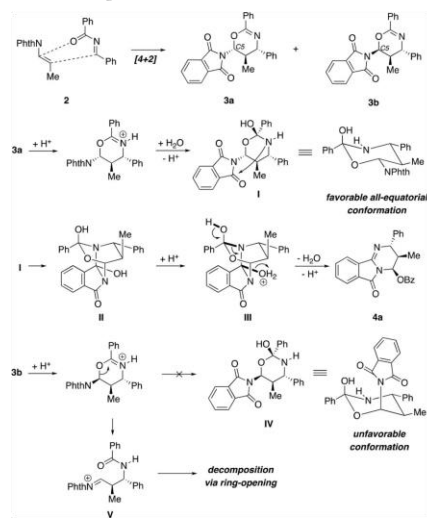
<sup>42</sup>Yields of the isolated products. TFA = Trifluoroacetic acid, Bz = benzoyl.

Reaction of aryl-substituted *N*-vinylphthalimides furnished dihydropyrimido[2,1-*a*]isoindole-6(2*H*)-one **4y–aa** in 64–70% yield and >95:5 dr. In the case of the unsubstituted *N*-vinylphthalimide, product **4x** was formed in only 26% yield.

Unfortunately, only *N*-vinylphthalimides are suitable substrates for this transformation. Reaction of the corresponding succinimide-derived enamide **6** or bisenamide **7** did not lead to the formation of the desired pyrimidines.

Based on the observed products and reactivities, we assume the following mechanism (Scheme 4). Reaction of the *N,O*-

Scheme 4. Proposed Reaction Mechanism<sup>4†</sup>



<sup>4†</sup>Phth = Phthaloyl.

acetal with the Lewis acids leads to the formation of an *N*-acylimine. Reaction of the acylimine with the enamide delivers the two diastereomeric 5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazines **3a** and **3b**. The highly stereoselective formation of diastereomer **3a** can be rationalized by a concerted [4 + 2] cycloaddition between the acylimine as a heterodiene and the enamide as a dienophile proceeding through an endo transition state. The partial loss of stereospecificity implies a bond rotation in an at least partially stepwise process, as it has been observed for polar cycloadditions with acyliminium species.<sup>16</sup> On the other hand, an epimerization after the cycloaddition could also lead to the formation of **3b**. However, we could not detect any epimerization of **3a** under the reaction conditions. Upon addition of a Brønsted acid, protonation of the basic oxazine nitrogen should occur.<sup>17</sup> Subsequent addition of water to the activated C=N bond leads to the formation of intermediate **I**. Intramolecular attack of the oxazine nitrogen to a carbonyl functionality of the imide generates the bicycle **II**. Upon protonation of the newly formed OH group, a fragmentation of **III** affords the final product (**4a**). In the case of oxazine **3a** the addition of water leads to a favorable all-equatorial conformation in combination with the OH group in an axial position (anomeric effect). On the other hand, the addition of water to oxazine **3b** would generate an unfavorable conformation **IV** with the bulky phthaloyl group in an axial position. We assume that, in this case, a ring opening of the oxazine to an acyliminium ion **V** occurs. This reactive species

then can undergo various unproductive side reactions, leading to a slow decomposition of **3b**. Although, one could also envision a mechanism through acyclic intermediates, any pathway involving an initial ring opening of the oxazine should proceed through a planar acylimin species (similar to **V**), thereby failing to describe both the retention of stereochemistry at C5 and the preferential rearrangement of **3a**.

In summary, we have developed a novel one-pot approach for the synthesis of dihydropyrimido[2,1-*a*]isoindole-6(2*H*)-ones. This two-step reaction sequence consists of a polar [4 + 2] cycloaddition between an enamide and a *N*-acylimine and a subsequent, to date unprecedented, acid-mediated rearrangement of the oxazine intermediate. This method enables an efficient and highly stereoselective construction of an uncommon heterocyclic motif and can open new opportunities in heterocyclic or medicinal chemistry.

## ■ ASSOCIATED CONTENT

### Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.orglett.7b03545.

Syntheses, NMR spectra, and X-ray crystal structures (PDF)

### Accession Codes

CCDC 1579081–1579084 contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif), or by emailing [data\\_request@ccdc.cam.ac.uk](mailto:data_request@ccdc.cam.ac.uk), or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033.

## ■ AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Author

\*E-mail: [g.manolikakes@chemie.uni-frankfurt.de](mailto:g.manolikakes@chemie.uni-frankfurt.de).

### ORCID

Georg Manolikakes: 0000-0002-4013-5757

### Notes

The authors declare no competing financial interest.

## ■ ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank the Polytechnische Gesellschaft (Fellowship to P.K.) and the Fonds der Chemischen Industrie (Liebig-Fellowship to G.M.) for financial support, Albemarle (Frankfurt) for the generous donation of chemicals, and Prof. Michael Göbel (Goethe-University Frankfurt) for his support.

## ■ REFERENCES

- (1) (a) Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles*; Wiley-VCH: Weinheim, 2003. (b) Gilchrist, T. L. *Heterocyclic Chemistry*; Prentice Hall Press: NJ, 1997. (c) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*; Blackwell Publishing: Oxford, U.K., 2010.
- (2) (a) Cabrele, C.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10109–10125. (b) Taylor, A. P.; Robinson, R. P.; Fobian, Y. M.; Blakemore, D. C.; Jones, L. H.; Fadeyi, O. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6611–6637.
- (3) Pitt, W. R.; Parry, D. M.; Perry, B. G.; Groom, C. R. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2952–2963.
- (4) Speck, K.; Magauer, T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2048–2078.
- (5) Roopan, S. M.; Sompalle, R. *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 645–672.

- (6) (a) Fekete, B.; Palkó, M.; Mándity, I.; Haukka, M.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 3519–3527. (b) Miklós, F.; Tóth, Z.; Hänninen, M. M.; Sillanpää, R.; Forró, E.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 4887–4894. (c) Miklós, F.; Bozó, K.; Galla, Z.; Haukka, M.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 1401–1406. (d) Vasilin, V. K.; Yu, D.; Lukina; Stroganova, T. A.; Morozov, P. G.; Krapivin, G. D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *50*, 1756–1767.
- (7) For the only reported example, see: Houlihan, W. J.; Kelly, L.; Pankuch, J.; Koletar, J.; Brand, L.; Janowsky, A.; Kopajtic, T. A. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4097–4109.
- (8) (a) Halli, J.; Bolte, M.; Bats, J.; Manolikakes, G. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 674. (b) Kramer, P.; Bolte, M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2017**, *73*, 575–581.
- (9) For recent reviews on enamides, see: (a) Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292–301. (b) Carbery, D. R. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3455–3460. (c) Bernadat, G.; Masson, G. *Synlett* **2014**, *25*, 2842–2867. (d) Courant, T.; Dagoussat, G.; Masson, G. *Synthesis* **2015**, *47*, 1799–1826.
- (10) For the preparation of enimes, see: (a) Halli, J.; Kramer, P.; Bechthold, M.; Manolikakes, G. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3321–3324. (b) Weber, F.; Steinlandt, P.; Ballmann, M.; Hilt, G. *Synthesis* **2016**, *49*, 440. (c) Alacid, E.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1316.
- (11) For recent reviews on acylimines, see: (a) Marcantoni, E.; Petrini, M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3657–3682. (b) Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3949–3977. (c) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431–1628. (d) Kataja, A. O.; Masson, G. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8783–8815. (e) Huang, Y.-Y.; Cai, C.; Yang, X.; Lv, Z.-C.; Schneider, U. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5747–5763.
- (12) For the preparation of the N-acylimine precursor, see: Halli, J.; Hofman, K.; Beisel, T.; Manolikakes, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 4624.
- (13) (a) Gallier, F.; Hussain, H.; Martel, A.; Kirschning, A.; Dujardin, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3060–3063. (b) Gaulon, C.; Gizecki, P.; Dhal, R.; Dujardin, G. *Synlett* **2002**, *2002*, 952–956. (c) Gizecki, P.; Dhal, R.; Poulard, C.; Gosselin, P.; Dujardin, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4338–4344. (d) Nguyen, T. B.; Martel, A.; Dhal, R.; Dujardin, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2621–2632. (e) Weinreb, S. M.; Scola, P. M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1525–1534. (f) Lu, J.-Y.; Arndt, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4205–4212. (g) Buonora, P.; Olsen, J.-C.; Oh, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6099–6138. (h) Yin, B.; Zhang, Z.; Xu, L.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5088–5091. (i) Pous, J.; Courant, T.; Bernadat, G.; Iorga, B. I.; Blanchard, F.; Masson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11950–11953.
- (14) See SI for details.
- (15) Presumably, TBAL mediates phase-transfer between the organic and the aqueous phase.
- (16) (a) Suga, S.; Nagaki, A.; Tsutsui, Y.; Yoshida, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 945–947. (b) Schmidt, R. R. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 3242. (c) Schmidt, R. R.; Hoffmann, A. R. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 78–92.
- (17) For the ring opening of dihydro-1,3-oxazines as well as reactions with electrophiles, see: (a) Kim, J.-S.; Lee, Y.-T.; Lee, K.-H.; Myeong, I.-S.; Kang, J.-C.; Jung, C.; Park, S.-H.; Ham, W.-H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7432–7438. (b) Miyamoto, M.; Aoi, K.; Saegusa, T. *Polym. J.* **1992**, *24*, 383–394.

# Anhang E An Enamide-Based Domino Reaction for a Highly Stereoselective Synthesis of Tetrahydropyran

## 7.5 Anhang E An Enamide-Based Domino Reaction for a Highly Stereoselective Synthesis of Tetrahydropyran



Stereoselective Synthesis Hot Paper

International Edition: DOI: 10.1002/anie.201907565  
German Edition: DOI: 10.1002/ange.201907565

### An Enamide-Based Domino Reaction for a Highly Stereoselective Synthesis of Tetrahydropyrans

Philipp Kramer, Jennifer Grimmer, Michael Bolte, and Georg Manolikakes\*

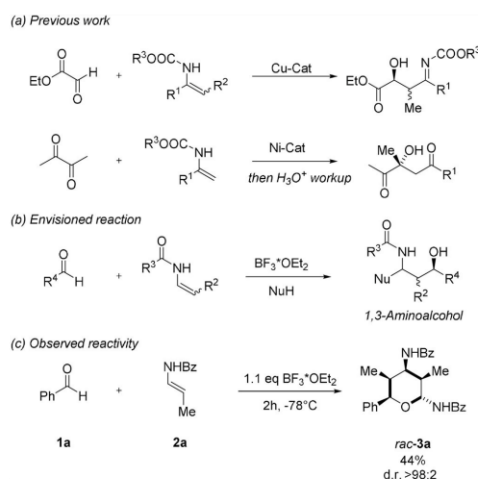
Dedicated to Professor Hans-Ulrich Reißig on the occasion of his 70th birthday

**Abstract:** A novel method for the highly stereoselective synthesis of tetrahydropyrans is reported. This domino reaction is based on a twofold addition of enamides to aldehydes followed by a subsequent cyclization and furnishes fully substituted tetrahydropyrans in high yields. Three new *o*-bonds and five continuous stereogenic centers are formed in this one-pot process with a remarkable degree of diastereoselectivity. In most cases, the formation of only one out of 16 possible diastereomers is observed. Two different stereoisomers can be accessed in a controlled fashion starting either from an *E*- or a *Z*-configured enamide.

The tetrahydropyran ring is an abundant structural motif in natural products and medically relevant molecules.<sup>[1]</sup> Hence, various approaches for the synthesis of this scaffold have been developed, with a particular focus on the stereoselective construction of highly substituted tetrahydropyrans.<sup>[2]</sup> Although these strategies enable a rapid assembly of the tetrahydropyran core, the preparation of pentasubstituted tetrahydropyrans with precise control over all five stereocenters remains a significant synthetic challenge.<sup>[3]</sup> Herein, we report a novel approach based on a twofold addition of enamides to aldehydes. This conceptually new strategy provides a versatile platform for the highly diastereoselective synthesis of fully substituted tetrahydropyrans with five continuous stereocenters.

Recently, we have reported the stereoselective synthesis of 1,3-diamines<sup>[4]</sup> and dihydropyrimido[2,1-*a*]isoindole-6-(2*H*)-ones.<sup>[5]</sup> Both transformations are based on the initial addition of an enamide or enamide to an in situ generated *N*-

acylimine. In general, the nucleophilic addition of enamides and enecarbamates to reactive electrophiles offers an attractive opportunity for the rapid construction of molecular complexity.<sup>[6]</sup> Although reactions with highly electrophilic glyoxylic acid derivatives<sup>[7]</sup> or activated ketones<sup>[8]</sup> have been described (Scheme 1 a), the addition of enamides to simple,



**Scheme 1.** Previous work, envisioned reaction, and observed reactivity. Bz = benzoyl.

[\*] P. Kramer, J. Grimmer, Prof. Dr. G. Manolikakes  
Department of Organic Chemistry  
Technical University Kaiserslautern  
Erwin-Schrödinger-Strasse Geb. 54, 67663 Kaiserslautern (Germany)  
E-mail: manolikakes@chemie.uni-kl.de  
Homepage: <https://www.chemie.uni-kl.de/manolikakes>  
Dr. M. Bolte  
Department of Inorganic and Analytical Chemistry  
Goethe University Frankfurt am Main  
Max-von-Laue-Strasse 7, 60438, Frankfurt am Main (Germany)

Supporting information and the ORCID identification numbers for some of the authors of this article can be found under: <https://doi.org/10.1002/anie.201907565>.

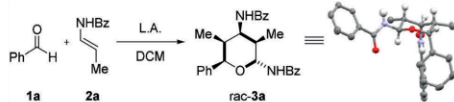
© 2019 The Authors. Published by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

non-activated aldehydes has, to the best of our knowledge, not been reported so far. We envisioned that such a direct addition could open an attractive synthetic route to 1,3-aminoalcohols (Scheme 1 b). However, an initial reaction between enamide **2a** and benzaldehyde (**1a**) in the presence 1.1 equivalents of  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  as Lewis acid in dichloromethane did not afford the expected 1,3-aminoalcohol. Instead tetrahydropyran **3a** was isolated in 44% yield. During this unexpected reaction, three new bonds ( $2 \times \text{C}-\text{C}$  and  $1 \times \text{C}-\text{O}$  bond) and five new stereocenters are formed in a simple one-pot process with a remarkable degree of stereoselectivity.<sup>[9]</sup> Out of 16 possible diastereomers, only the tetrahydropyran **3a** could be detected in the crude reaction mixture. Since the rapid construction of any organic molecule containing three or more continuous stereocenters

is still a tremendous synthetic challenge.<sup>[10,11]</sup> we decided to further investigate this novel transformation.

Since two molecules of the enamide are incorporated into the final product, we started our optimization studies by increasing the amount of **2a** (Table 1, entry 1). With

**Table 1:** Optimization of the reaction conditions.<sup>[a]</sup>



Entry	Lewis acid	Cat. [mol%]	Yield [%] <sup>[b]</sup>	d.r. <sup>[c]</sup>
1	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	110	97	92:8
2	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	50	97	> 98:2
3	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	25	97	> 98:2
4	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	5	57	87:13
5	TiCl <sub>4</sub> , SnCl <sub>4</sub> , TMSOTf, HBF <sub>4</sub>	25–100	–	–

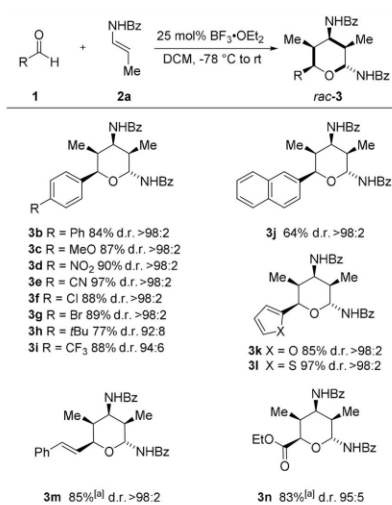
[a] Reaction conditions: DCM, –78 °C to rt, 16 h. [b] Overall yield of isolated product after column chromatography. [c] The diastereomeric ratio (d.r.) was determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture. Bz = Benzoyl, L.A. = Lewis acid. Structure of **3a** in the solid state (methyl and aromatic H atoms are omitted for clarity).

2.5 equivalents of the enamide (**2a**), tetrahydropyran **3a** was obtained in almost quantitative yield with a slightly decreased diastereoselectivity (d.r. = 92:8). A decreased amount of BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> of 50 and 25 mol% led to the desired product without changes in the yield and an improved stereoselectivity (entries 2 and 3). Indeed, only diastereomer **3a** could be observed in the crude reaction mixture by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. Decreasing the amount of BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> to 5 mol% led to a significant decrease in the yield and a lower degree of stereoselectivity (entry 4).

Interestingly, all other tested Lewis or Brønsted acids, such as TiCl<sub>4</sub>, SnCl<sub>4</sub>, TMSOTf, or HBF<sub>4</sub>, did not afford the tetrahydropyran product **3a** at all (entry 5). Complex mixtures and decomposition of the enamide **2a** were observed in these cases. It seems that only BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> displays the required balanced reactivity necessary for mediating the transformation without concomitant decomposition of the starting materials and/or the product.

With the optimized conditions in hand, we investigated the scope of this transformation. Initially, reactions of enamide **2a** with different aldehydes **1** were studied (Scheme 2).

A broad range of aromatic aldehydes bearing electron-donating or -withdrawing groups furnished the desired tetrahydropyrans **3b–j** in a yield of 64–97% and with excellent diastereoselectivities. In most cases, only one diastereomer could be detected in the crude reaction mixture. For some aldehydes, a slightly lower degree of stereoselectivity was observed (**3h** and **3i**). Reactions with heteroaryl aldehydes, such as furfural or thiophene-2-carbaldehyde, proceeded with similar efficiency, thereby leading to the tetrahydropyrans **3k** and **3l** in yields of 85% and 97%, respectively, and excellent diastereomeric ratios. Alkyl aldehydes proved to be not suitable for this domino process,

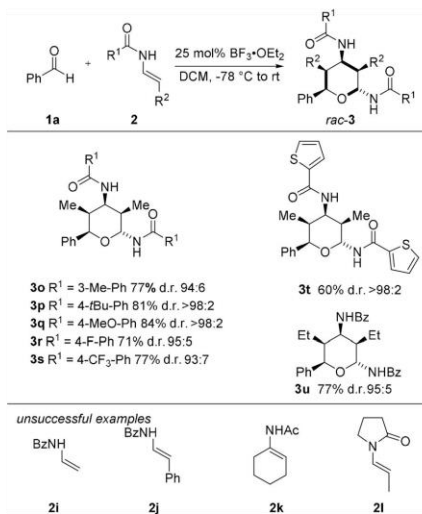


**Scheme 2.** Substrate scope with aryl aldehydes. The yields are of isolated diastereomerically pure compound (d.r. > 98:2) after column chromatography. The diastereomeric ratio (d.r.) was determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture. [a] Prepared with 1.1 equiv BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>. Bz = benzoyl.

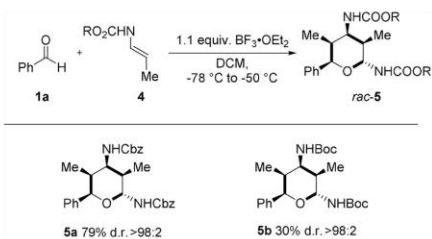
affording only various unidentified decomposition products. Reactions of enamide **2a** with cinnamyl aldehyde **1m** and ethyl glyoxalate **1n** furnished the tetrahydropyrans **3m** and **3n**, both bearing an additional functional group handle for further transformations, in high yields and excellent diastereoselectivities (Scheme 2). Stoichiometric amounts of BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> proved to be necessary for an efficient conversion of these two aldehydes.

Next, we investigated the reaction of different *E*-configured enamides **2** with benzaldehyde **1a**. As shown in Scheme 3, a variety of different benzamide-derived enamides proved to be suitable substrates for this domino transformation. The desired products **3o–3s** were obtained in uniformly high yields and diastereoselectivities. Unfortunately, this process proved to be somewhat sensitive towards modifications of the enamide structure. Reactions with enamides **2i–k**, bearing either a different substitution pattern or no additional substituents at the double bond, or of the succinyl-derived enamide **2l**, did not afford the desired products. Only in the case of the ethyl-substituted enamide could the desired tetrahydropyran **3u** be isolated in 77% yield and excellent diastereoselectivity.

To enable a more facile subsequent modification of the obtained tetrahydropyran scaffold, the reactions of the two enecarbamates **4a** and **4b** with benzaldehyde **1a** were investigated (Scheme 4). Stoichiometric amounts of BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> were necessary for an efficient conversion, furnishing the Cbz- and Boc-protected 2,4-diaminotetrahydropyrans **5a** and **5b** in 89% and 30% yield, respectively, as single diastereomers (Scheme 4).

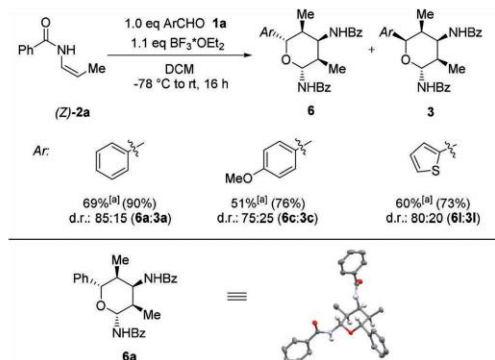


**Scheme 3.** Substrate scope with different (*E*)-enamides. The yields are of isolated diastereochemically pure compound (d.r. > 98:2) after column chromatography. The diastereomeric ratio (d.r.) was determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture. Bz = Benzoyl.



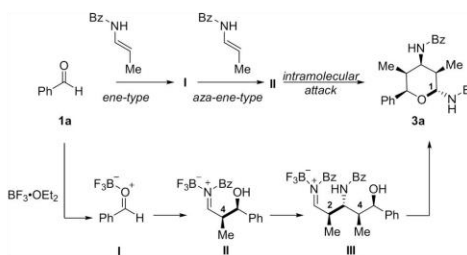
**Scheme 4.** Reaction of enecarbamates. Overall yield of isolated product after column chromatography; The diastereomeric ratio (d.r.) was determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture.

Next, we studied the reactivity of (*Z*)-configured enamide **2a** towards different (hetero)arylaldehydes **1** (Scheme 5). In general, these transformations proved to be more sluggish and required stoichiometric amounts of BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>. The reaction of (*Z*)-**2a** with benzaldehyde did proceed in good overall yield and moderate stereoselectivity, affording tetrahydropyran **6a** as the major diastereomer together with **3a** as the only other detectable diastereomer. In the case of *p*-anisaldehyde and 2-thiophenecarbaldehyde, tetrahydropyrans **6c** and **6l** were obtained in similar yields and stereoselectivities. Taking into account that up to 16 diastereomers could be formed in this process, the selective formation of only two diastereomers is still quite remarkable.



**Scheme 5.** Reactions with (*Z*)-enamide **2a**. [a] Yield of isolated diastereochemically pure compound **6** (d.r. > 98:2) after column chromatography. Values in parentheses represent the overall yield of all isolated diastereomers. The diastereomeric ratio (d.r.) was determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture. Bz = Benzoyl. Structure of **6a** in the solid state (methyl and aromatic H atoms are omitted for clarity).

Furthermore, we could assign the relative configuration of **6a** by single-crystal X-ray diffraction, which revealed a 1,5-*syn* relationship. Interestingly, the use of (*Z*)-enamide **2a** only impacts the configuration of C5, which presumably arises from the initial addition of the enamide to the aldehyde. The configuration of all other stereocenters is not affected. Currently, we assume the following reaction mechanism (Scheme 6). After activation of the aldehyde with BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>,



**Scheme 6.** Preliminary reaction mechanism. Bz = Benzoyl.

a carbonyl-ene type reaction with the first enamide molecule occurs, leading to *N*-acyliminium ion **II**. Addition of a second enamide molecule in an aza-ene-type reaction affords a second *N*-acyliminium ion intermediate **III**. Intramolecular addition of the alcohol moiety terminates the domino process and furnishes the tetrahydropyran product **3a**. So far, this simplified model cannot explain the observed stereochemical course of the reaction and, in particular, the role of the enamide configuration. However, it seems, that the initially formed stereocenter at C4 exerts a dominant influence on all subsequently formed stereocenters.

In summary, we have developed a novel method for the highly stereoselective synthesis of pentasubstituted tetrahydropyrans. This  $\text{BF}_3$ -catalyzed domino transformation offers a versatile and highly modular approach for the generation of structural complexity from simple building blocks. Based on the twofold addition of an enamide to an aldehyde and a subsequent cyclization, three new  $\sigma$ -bonds and five continuous stereocenters are formed in a simple one-pot operation. The whole process proceeds with an outstanding degree of stereocontrol and delivers in most cases only one out of 16 possible diastereomers. By starting from either the (*E*)- or the (*Z*)-configured enamides, two different diastereomers of a tetrahydropyran scaffold can be prepared in a controlled manner. Further investigations on the reaction mechanism, the use of a chiral catalyst, as well as applications in the synthesis of other heterocyclic structures are currently ongoing in our laboratory.

#### Acknowledgements

We would like to thank the Polytechnische Gesellschaft Frankfurt am Main (Fellowship to P.K.), the DFG and NanoKat for financial support, Albemarle (Frankfurt) for the generous donation of chemicals, and Prof. Michael Göbel (Goethe-University Frankfurt) for his support.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

**Keywords:** domino reactions · enamides · Lewis acids · stereoselective synthesis · tetrahydropyrans

**How to cite:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 13056–13059  
*Angew. Chem.* **2019**, *131*, 13190–13193

- [1] a) H. Fuwa, *Mar. Drugs* **2016**, *14*, 65; b) T. Martín, J. Padrón, V. Martín, *Synlett* **2013**, 25, 12; c) N. M. Nasir, K. Ermanis, P. A. Clarke, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3323; d) F. Vetica, P. Chauhan, S. Dochain, D. Enders, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 1661; e) I. Larrosa, P. Romea, F. Urfí, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2683.  
[2] a) A. Guérinot, A. Serra-Muns, C. Gnam, C. Bensoussan, S. Reymond, J. Cossy, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1808; b) F. Liu, T.-P. Loh, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2063; c) L. Liu, P. S. J. Kaib, A. Tap, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10822; d) X.-F. Yang, J. T. Mague, C.-J. Li, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 739; e) D. Perrotta, S. Racine, J.

Vuilleumier, F. de Nanteuil, J. Waser, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1030; f) N. A. Setterholm, F. E. McDonald, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6259; g) J. S. Yadav, Y. J. Reddy, P. A. N. Reddy, B. V. S. Reddy, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 546; h) C. Ko, R. P. Hsung, Z. F. Al-Rashid, J. B. Feltenberger, T. Lu, J.-H. Yang, Y. Wei, C. A. Zificsak, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4459.

- [3] a) K. Zheng, X. Liu, S. Qin, M. Xie, L. Lin, C. Hu, X. Feng, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17564; b) Á. M. Montaña, J. Barcia, A. Corominas, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4798; c) A. Mahmood, J. R. Suárez, S. P. Thomas, V. K. Aggarwal, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 49; d) S. J. Álvarez-Méndez, C. García, V. S. Martín, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 3380; e) S. J. Álvarez-Méndez, M. Fariña-Ramos, M. L. Villalba, M. D. Perretti, C. García, L. M. Moujir, M. A. Ramírez, V. S. Martín, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9039.  
[4] a) J. Halli, M. Bolte, J. Bats, G. Manolikakes, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 674; b) J. Halli, P. Kramer, J. Grimmer, M. Bolte, G. Manolikakes, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12007; c) P. Kramer, M. Bolte, *Acta Crystallogr. Sect. C* **2017**, *73*, 575.  
[5] P. Kramer, J. Schönfeld, M. Bolte, G. Manolikakes, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 178.  
[6] a) G. Bernadat, G. Masson, *Synlett* **2014**, 25, 2842; b) D. R. Carbery, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3455; c) T. Courant, G. Dagoussset, G. Masson, *Synthesis* **2015**, 47, 1799; d) R. Matsubara, S. Kobayashi, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292.  
[7] R. Matsubara, Y. Nakamura, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3258; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3320.  
[8] J. S. Fossey, R. Matsubara, P. Vital, S. Kobayashi, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2910.  
[9] Relative configurations of **3a**, **3e**, **3g**, **3m**, and **6l** were unambiguously assigned by single-crystal X-ray diffraction. CCDC 1922970, 1922971, 1922972, 1922973, and 1922974 contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre. The relative configurations of all other tetrahydropyrans were assigned in analogy from the  $^3J$  coupling constants and NOE experiments.  
[10] a) H. Pellissier, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 442; b) C. M. R. Volla, I. Atodiresei, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390; c) G. Eppe, D. Didier, I. Marek, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9175.  
[11] a) J. Appun, M. Boomhoff, P. Hoffmeyer, I. Kallweit, M. Pahl, D. Belder, C. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6758; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 6862; b) P. B. Brady, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1942; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1978; c) E. Reyes, H. Jiang, A. Milelli, P. Elsner, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9202; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9362; d) T. Arai, N. Yokoyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4989; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5067; e) M. L. Landry, D. X. Hu, G. M. McKenna, N. Z. Burns, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5150.

Manuscript received: June 18, 2019

Accepted manuscript online: July 12, 2019

Version of record online: August 7, 2019



## 7.6 Anhang F Experimentelle Daten zum Ausblick

Experimenteller Teil zu nicht veröffentlichten Ergebnissen.

### Generelle Informationen.

Wenn nicht anders vermerkt, wurden alle Reaktionen unter einer Stickstoff- oder Argonatmosphäre unter Verwendung von Standard-Schlenktechnik durchgeführt. Zur Reaktionskontrolle und zur Überprüfung der Reinheit wurden Dünnschichtchromatographien auf mit Silicagel beschichteten Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator durchgeführt. Zur Detektion der Substanzen wurde entweder UV-Licht oder eine Vanillin-Lösung zum Anfärben verwendet. Die als Laufmittel verwendeten Lösungsmittelgemische (siehe Angabe der  $R_f$ -Werte) sind als Volumenverhältnisse (v/v) angegeben. Die säulenchromatographische Aufreinigung der Produkte wurde als Flash-Chromatographie mit Kieselgel 60 (0.060-0.200 mm Korngröße) durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden in p.a. Qualität kommerziell bezogen und ohne weitere Aufreinigung verwendet. Verbindung **262a** und **274a** wurden nach literaturbekannten Vorschriften synthetisiert. Wenn nicht anders angegeben beziehen sich die angegebenen Ausbeuten auf isolierte, diastereomerenreine Verbindungen ( $dr >98:2$ ) nach Säulenchromatographie. Das Diastereomerenverhältnis ( $dr$ ) wurde aus dem  $^1\text{H}$  NMR der Reaktionsmischung nach wässriger Aufarbeitung bestimmt. Die Daten zur Bestimmung der Kristallstruktur von **302** wurden bei 173 K auf einem STOE IPDS II Zwei-Kreis Diffraktometer mit einer Genix Mikrofokusröhre mit  $\text{MoK}\alpha$  Strahlung ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ) und Spiegel-Monochromatoren gemessen. Die Daten zur Bestimmung der Kristallstruktur von **306a**, **306b** und **307** wurden bei 150 K auf einem Rigaku/Oxford Xcalibur/Gemini dual wavelength Diffraktometer mit  $\text{Cu K}\alpha$  Strahlung ( $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$ ) gemessen. Die Strukturen wurden unter Verwendung direkter Methoden mit dem Programm SHELXS (SHELXS-2014/78) gelöst und gegen  $F^2$  über full-matrix least squares verfeinert.

## Anhang

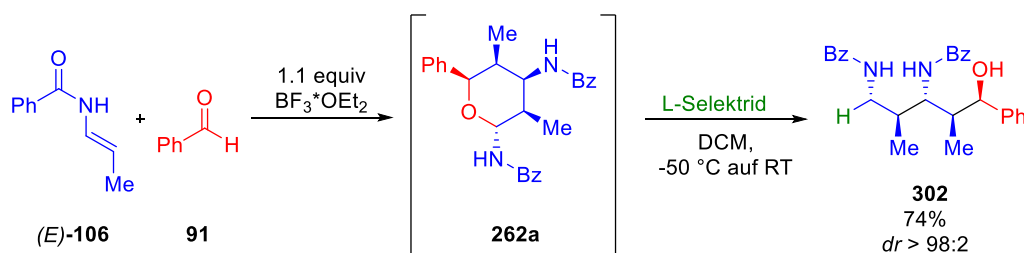
### Anhang F Experimentelle Daten zum Ausblick

#### Synthese der Verbindungen **302** über nukleophile Öffnung des Tetrahydropyran **262a**.



In einem 10 mL Schlenkrohr wurden 43 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) des Tetrahydropyran **262a** in 1 mL DCM gelöst und auf -50 °C gekühlt. Nach 5 min wurden 0.4 mL (0.4 mmol, 4.0 equiv.; 1 M in THF) L-Selektid zugetropft und die Reaktion über 16 h auf RT aufgetaut. Nach vollständigem Umsatz (Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie) wurde die Reaktion durch Zugabe von 1 mL einer ges. wässrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit 5 mL DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Hex: EtOAc 4:1→7:3→1:1) wurde das Produkt **302** als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 83% (36 mg, 0.08 mmol) als diastereomerenreine Verbindung (*dr* > 98:2) erhalten.

#### Synthese der Verbindungen **302** in einer Eintopf-Reaktion ausgehend von Benzaldehyd **91**.



In einem 25 mL Schlenkrohr wurden 50 µL (0.5 mmol, 1.0 equiv.) Benzaldehyd **91** in 2.5 mL DCM gelöst, auf -78 °C gekühlt und 0.55 mL (0.55 mmol, 1.1 equiv.; 1 M in DCM) BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> zugegeben. Nach 30 min Rühren wurde eine Lösung von 202 mg (1.3 mmol, 2.5 equiv.) (*E*)-Enamid **106** in 2.5 mL DCM zugetropft und die Reaktion über 2 h auf -50 °C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz des Benzaldehyds **91** (Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie) wurde die Reaktion erneut auf -78 °C gekühlt und mit 2 mL (2 mmol, 4.0 equiv.; 1 M in THF) L-Selektid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über

14 h auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend durch Zugabe von 5 mL einer ges. wässrigen  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit 20 mL DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Hex: EtOAc 9:1→4:1→7:3) wurde das Produkt **302** als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 74% (158 mg, 0.37 mmol; *dr* > 98:2) erhalten.

$R_f$ -Wert: (*n*-Hex: EtOAc = 7:3): 0.05.

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 8.01 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 2H), 7.95 – 7.89 (m, 2H), 7.55 – 7.45 (m, 6H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.23 – 4.13 (m, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 3.12 (dt,  $J = 13.9, 3.2$  Hz, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.28 – 2.13 (m, 2H), 1.20 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.86 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 169.0, 167.8, 143.3, 134.5, 134.2, 131.9, 131.5, 128.9, 128.7, 128.5, 127.5, 127.4, 127.2, 125.4, 73.4, 56.8, 41.9, 38.7, 36.5, 15.8, 10.8$ .

# Anhang

## Anhang F Experimentelle Daten zum Ausblick

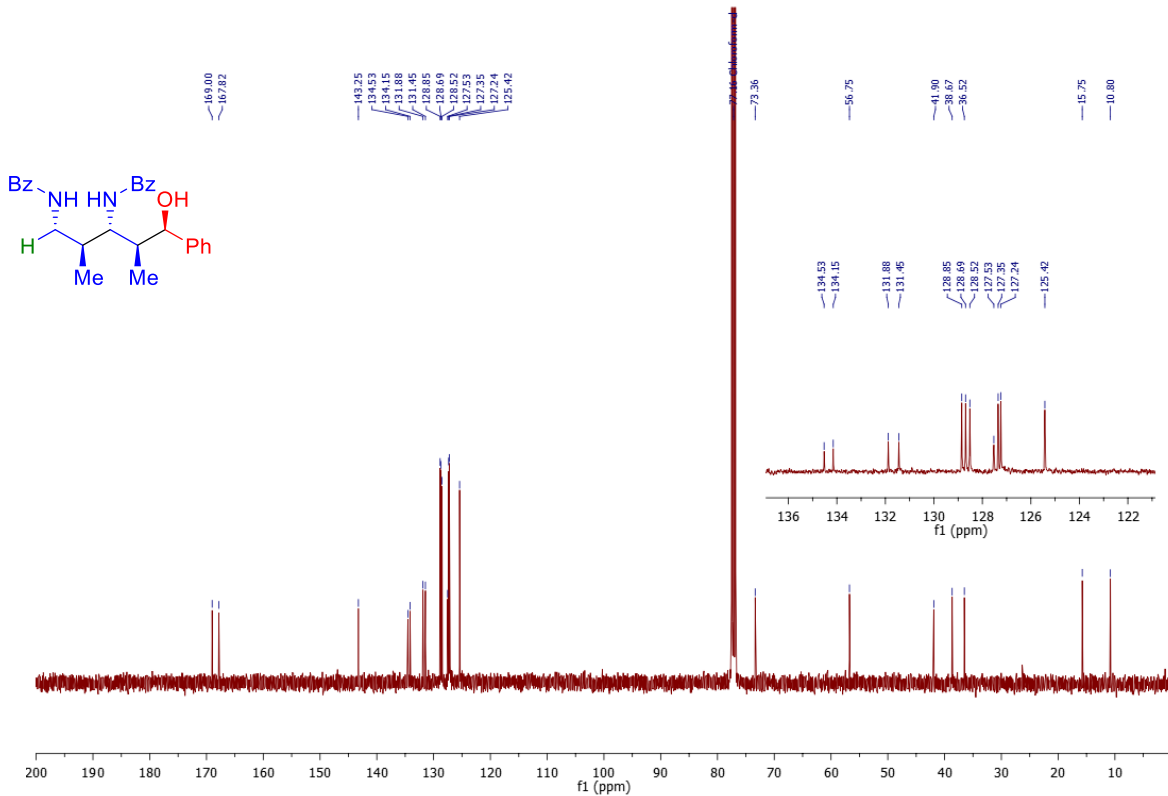
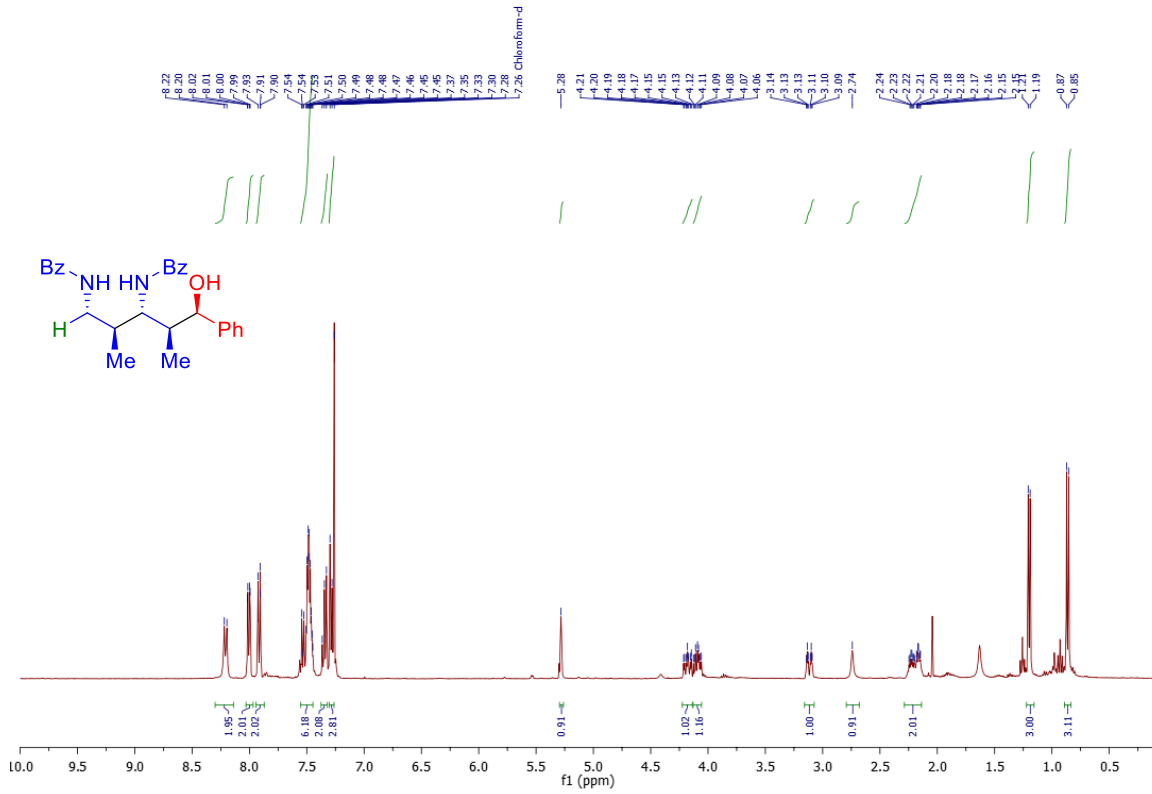


Abbildung 7-1 <sup>1</sup>H (400 MHz) und <sup>13</sup>C (101MHz) NMR Spektrum von 302 in CDCl<sub>3</sub>.

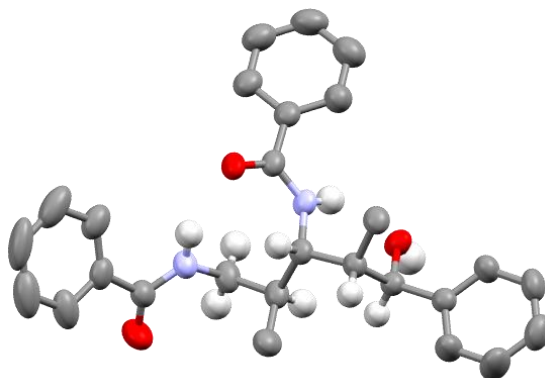


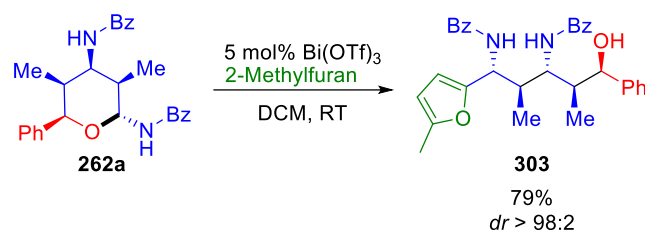
Tabelle 7-1 Struktur von Verbindung **302** im Kristall. (Ellipsoide mit 50% Wahrscheinlichkeit; Methyl und aromatische H Atome der Übersichtlichkeit halber ausgelassen)

Identification code	ma64	
Empirical formula	C <sub>27</sub> H <sub>30.50</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3.25</sub>	
Formula weight	435.03	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21/c	
Unit cell dimensions	a = 13.8363(12) Å	α = 90°.
	b = 12.3123(12) Å	β = 92.822(7)°.
	c = 14.1762(13) Å	γ = 90°.
Volume	2412.1(4) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.198 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.079 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	930	
Crystal size	0.220 x 0.110 x 0.080 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	3.381 to 25.702°.	
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 16, -13 ≤ k ≤ 14, -17 ≤ l ≤ 17	
Reflections collected	16175	
Independent reflections	4528 [R(int) = 0.0489]	
Completeness to theta = 25.000°	99.7 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.000 and 0.397	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	4528 / 0 / 310	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.011	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0562, wR2 = 0.1209	
R indices (all data)	R1 = 0.0996, wR2 = 0.1376	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.155 and -0.151 e.Å <sup>-3</sup>	

## Anhang

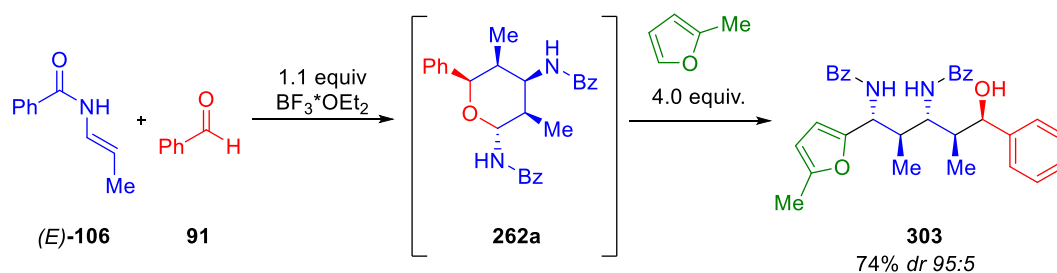
### Anhang F Experimentelle Daten zum Ausblick

#### Synthese der Verbindungen **303** über nukleophile Öffnung des Tetrahydropyran **262a**.



In einem Reaktionsröhrchen mit Septum wurden 43 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) des Tetrahydropyran **262a** in 1 mL DCM gelöst und mit 3.3 mg (5  $\mu$ mol, 5 mol%) Bi(OTf)<sub>3</sub> versetzt. Nach 5 min wurden 36  $\mu$ L (0.4 mmol, 4.0 equiv.) 2-Methylfuran zugetropft und die Reaktion für 24 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz (Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie) wurde die Reaktion durch Zugabe von 1 mL einer ges. wässrigen NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit 5 mL DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Hex: EtOAc 9:1→4:1→7:3→1:1) wurde das Produkt **303** als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 79% (36 mg, 0.08 mmol) als diastereomerenreine Verbindung (*dr* > 98:2) erhalten.

#### Synthese der Verbindungen **303** in einer Eintopf-Reaktion ausgehend von Benzaldehyd **91**.



In einem 25 mL Schlenkrohr wurden 50  $\mu$ L (0.5 mmol, 1.0 equiv.) Benzaldehyd **91** in 2.5 mL DCM gelöst, auf -78 °C gekühlt und 0.6 mL (0.55 mmol, 1.1 equiv., 1 M in DCM) BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> zugegeben. Nach 30 min Rühren wurde eine Lösung von 202 mg (1.3 mmol, 2.5 equiv.) (*E*)-Enamid **106** in 2.5 mL DCM zugetropft und die Reaktion über 2 h auf -50 °C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz des Benzaldehyds **91** (Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie) wurde die Reaktion erneut auf -78 °C gekühlt und mit 0.2

mL (2 mmol, 4.0 equiv.) 2-Methylfuran versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über 14 h auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend durch Zugabe von 5 mL einer ges. wässrigen NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit 20 mL DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Hex: EtOAc 9:1→4:1→7:3) wurde das Produkt **303** als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 74% (189 mg, 0.37 mmol; *dr* = 95:5) erhalten.

R<sub>F</sub>-Wert: (*n*-Hex: EtOAc = 7:3): 0.31.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.13 – 7.99 (m, *J* = 11.1, 9.6 Hz, 3H), 7.90 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.61 – 7.47 (m, 4H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.20 (dd, *J* = 12.1, 6.8 Hz, 3H), 5.91 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.24 (dd, *J* = 16.8, 7.5 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 12.5, 7.0 Hz, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.14 (s, 4H), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 168.8, 167.6, 152.4, 150.9, 143.2, 134.0, 133.9, 132.0, 131.7, 128.9, 128.4, 128.3, 127.6, 127.3, 127.1, 125.4, 106.7, 106.3, 73.0, 55.9, 51.5, 40.6, 37.5, 17.6, 13.6, 10.4.

# Anhang

## Anhang F Experimentelle Daten zum Ausblick

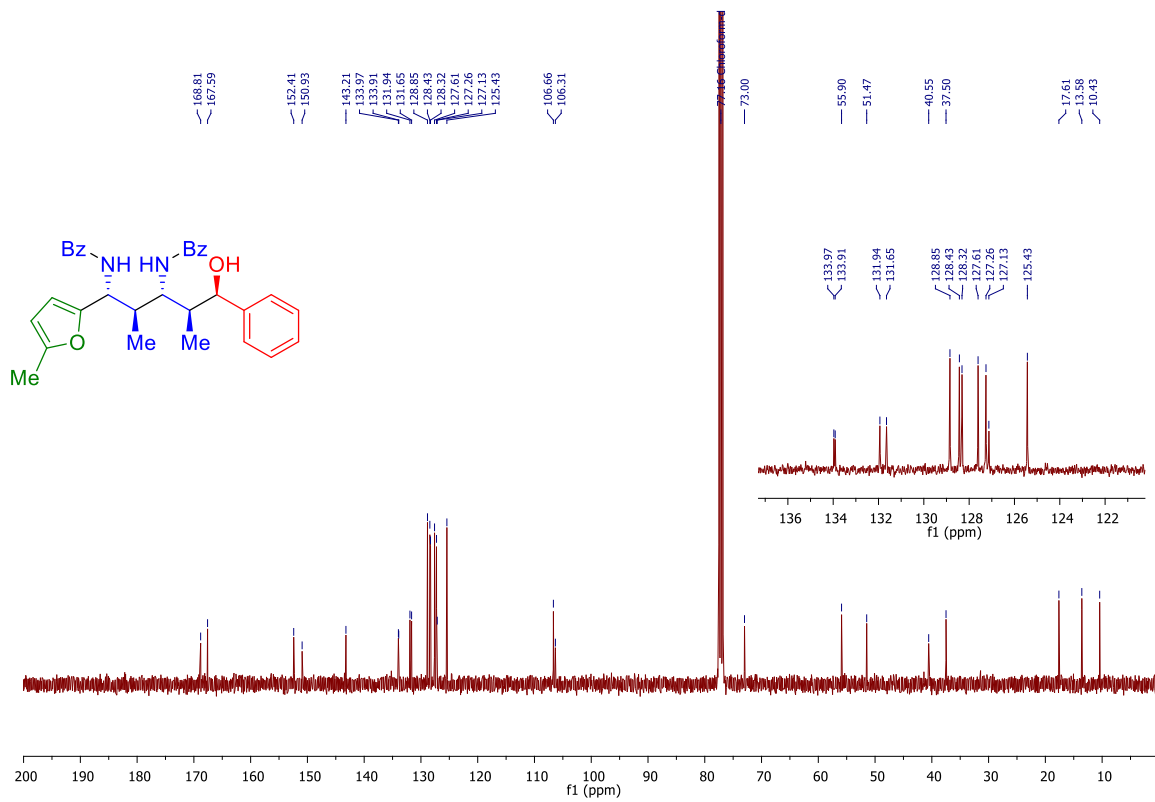
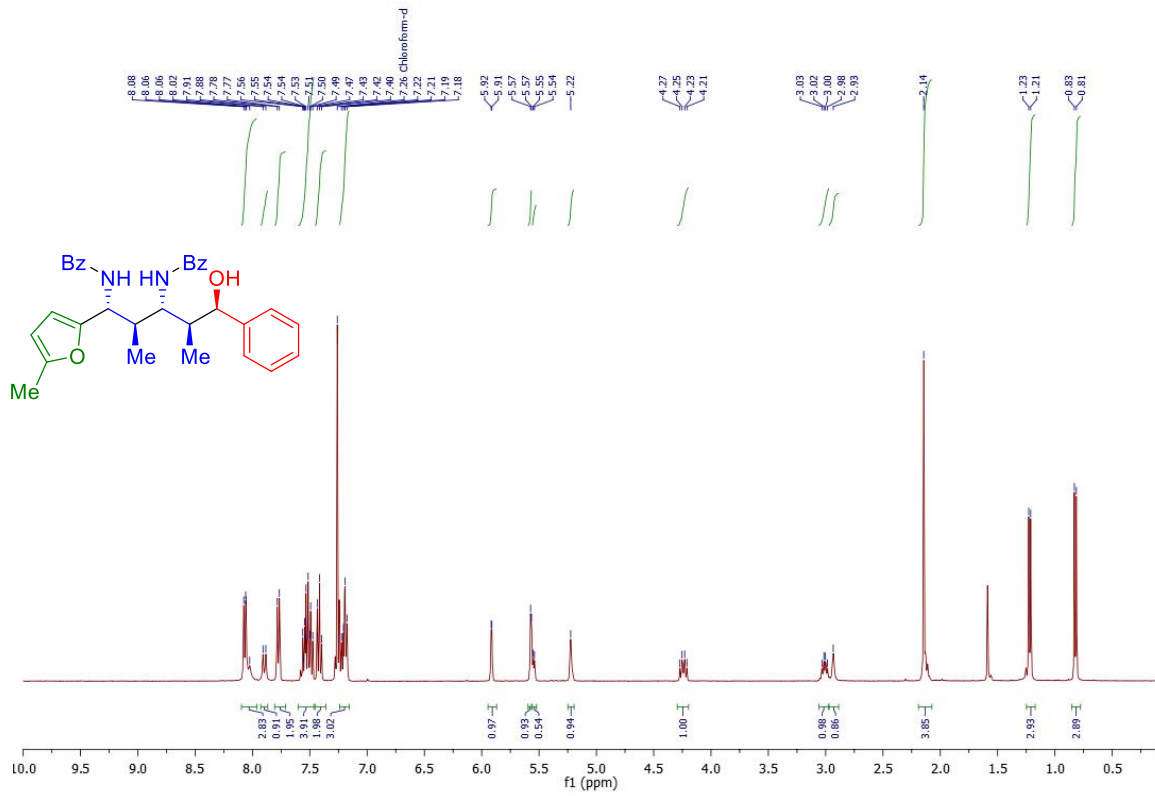
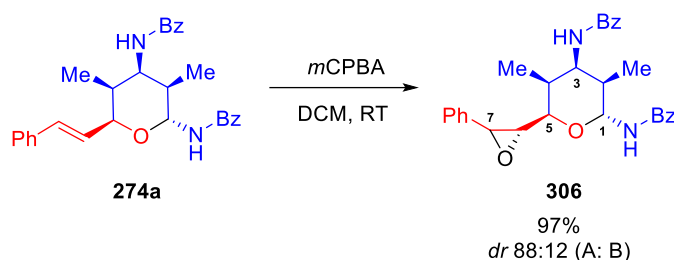


Abbildung 7-2 <sup>1</sup>H (400 MHz) und <sup>13</sup>C (101MHz) NMR Spektrum von **303** in CDCl<sub>3</sub>.



Epoxidierung des Tetrahydropyran **274a**

1.9 g (4.2 mmol, 1.0 equiv.) **274** wurden unter einer N<sub>2</sub>-Atmosphäre in 20 mL DCM gelöst und auf 0°C gekühlt. Hierzu wurden portionsweise 870 mg (5.0 mmol, 1.2 equiv.) *m*-CPBA zugegeben und die Reaktion anschließend 3 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz (Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie) wurde die Reaktion durch Zugabe von 25 mL einer ges. wässrigen NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit 50 mL DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Hex: EtOAc 9:1→4:1→7:3→1:1) wurde das Produkt **303** als farbloser Feststoff als Mischung zweier Diastereomere **306a** (85%, 1.7 g, 3,6 mmol) und **306b** (12% (229 mg, 0.5 mmol) mit einer Gesamtausbeute von 97% (1.9 g, 4.05 mmol, *dr* = 88:12) erhalten.

**306-a**

**R<sub>f</sub>-Wert:** (*n*-Hex: EtOAc = 1:1): 0.19.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.83 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.62 – 7.37 (m, 11H), 7.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 5.61 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.75 – 4.66 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.57 – 2.48 (m, 1H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.0, 167.9, 136.6, 133.9, 133.5, 132.3, 131.7, 129.0, 128.9, 128.8, 127.3, 126.8, 126.0, 76.1, 74.9, 62.2, 56.7, 50.7, 39.2, 36.7, 13.6, 13.2.

**306-b**

**R<sub>f</sub>-Wert:** (*n*-Hex: EtOAc = 1:1): 0.16.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.16 – 8.10 (m, 2H), 7.98 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.57 – 7.33 (m, 11H), 6.43 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.63 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.77 (dt, *J* = 10.6, 4.0 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.69 – 2.54 (m, 1H), 2.06 – 1.90 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

# Anhang

## Anhang F Experimentelle Daten zum Ausblick

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 168.1, 168.0, 136.6, 134.1, 134.1, 132.2, 131.7, 128.8, 128.8, 128.7, 128.6, 128.6, 127.5, 127.3, 126.1, 72.3, 63.5, 58.1, 49.7, 39.4, 36.2, 13.5, 13.5$ .

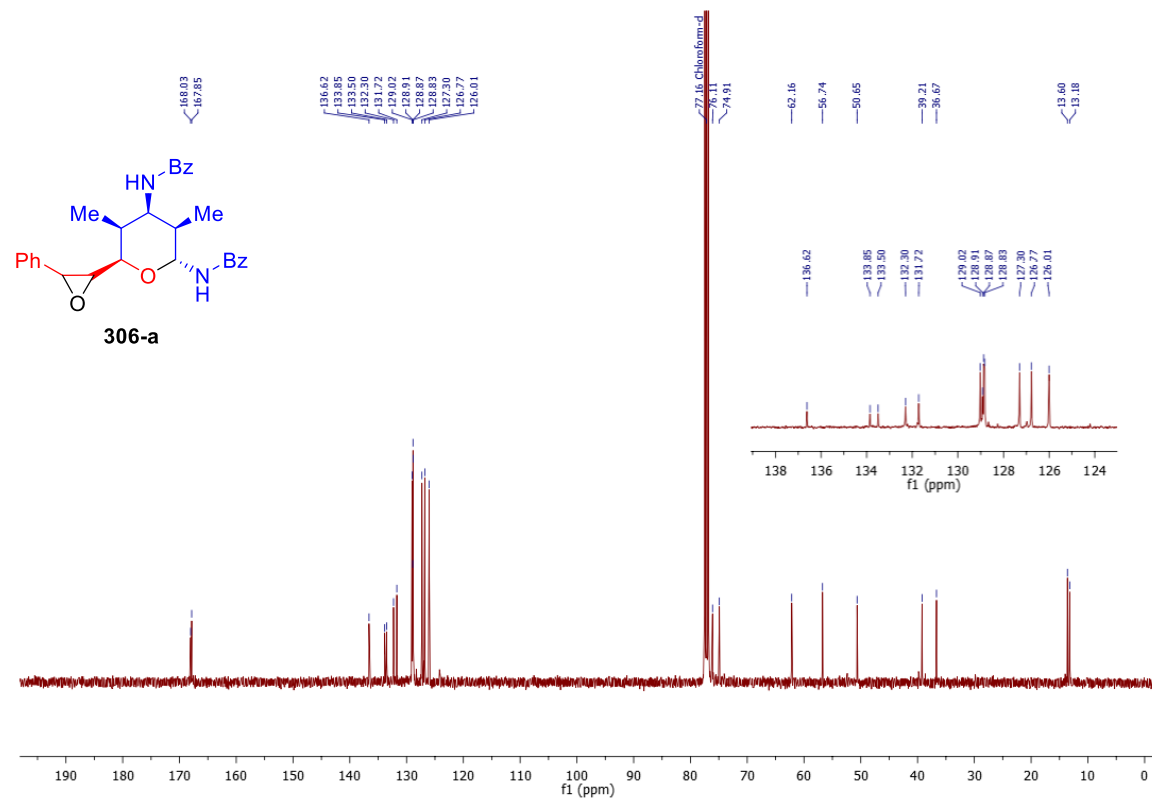
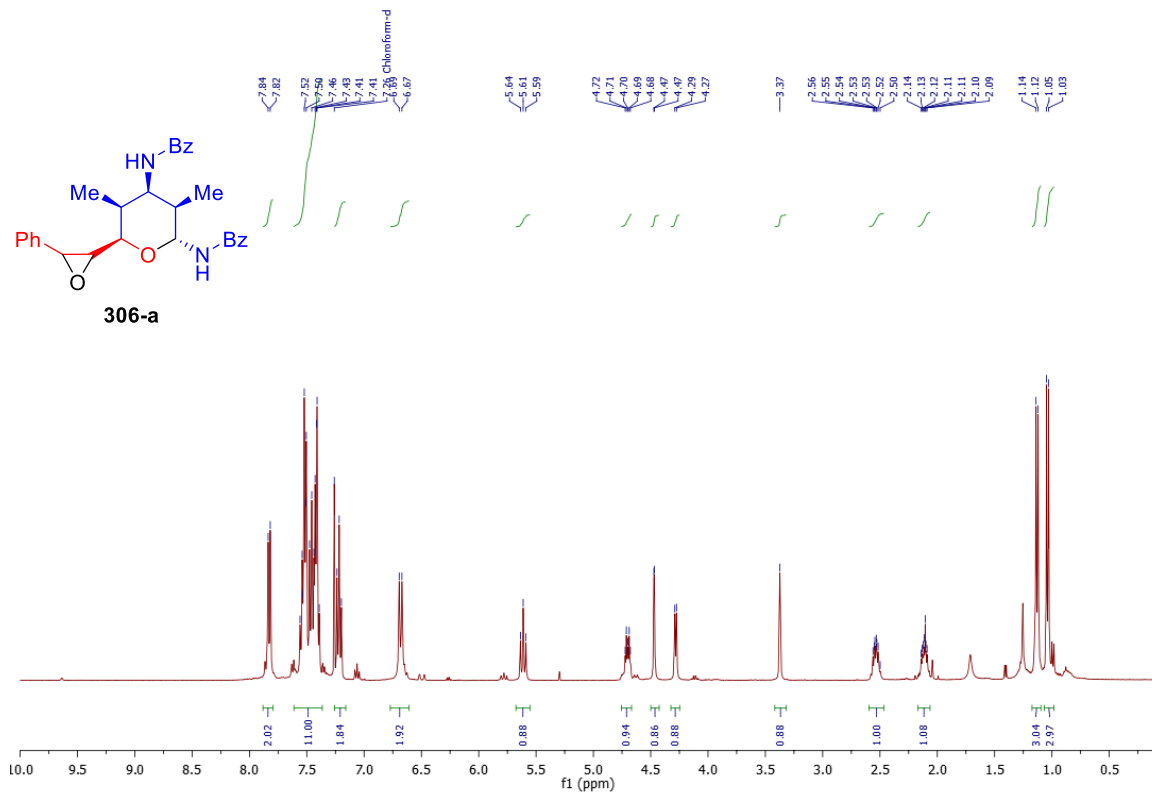


Abbildung 7-3  $^1\text{H}$  (400 MHz) und  $^{13}\text{C}$  (101MHz) NMR Spektrum von **306a** in  $\text{CDCl}_3$ .

Dia A

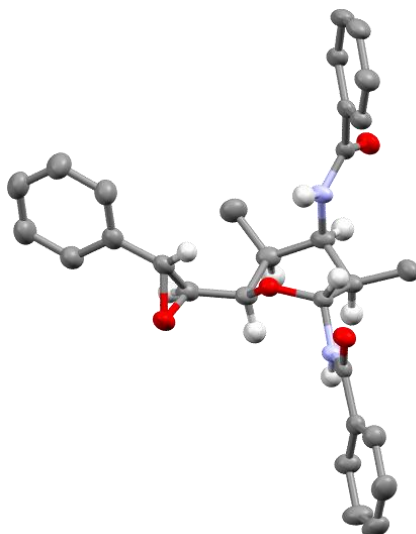


Tabelle 7-2 Struktur von Epoxid **306a** im Kristall. (Ellipsoide mit 50% Wahrscheinlichkeit; Methyl und aromatische H Atome der Übersichtlichkeit halber ausgelassen)

Empirical formula	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	
Formula weight	470.55	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	1.54184 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	a = 12.474 Å	α = 112.799(4)°
	b = 13.9180(10) Å	β = 91.114(3)°
	c = 16.0150(10) Å	γ = 97.600(3)°
Volume	2533.0(3) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.234 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.661 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1000	
Crystal size	0.150 x 0.140 x 0.130 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	3.485 to 62.804°	
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 12, -15 ≤ k ≤ 16, -17 ≤ l ≤ 18	
Reflections collected	22558	
Independent reflections	8065 [R(int) = 0.0336]	
Completeness to theta = 62.804°	99.0 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.57958	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	8065 / 0 / 651	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.053	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0385, wR2 = 0.1018	
R indices (all data)	R1 = 0.0463, wR2 = 0.1081	
Largest diff. peak and hole	0.336 and -0.203 e.Å <sup>-3</sup>	

# Anhang

## Anhang F Experimentelle Daten zum Ausblick

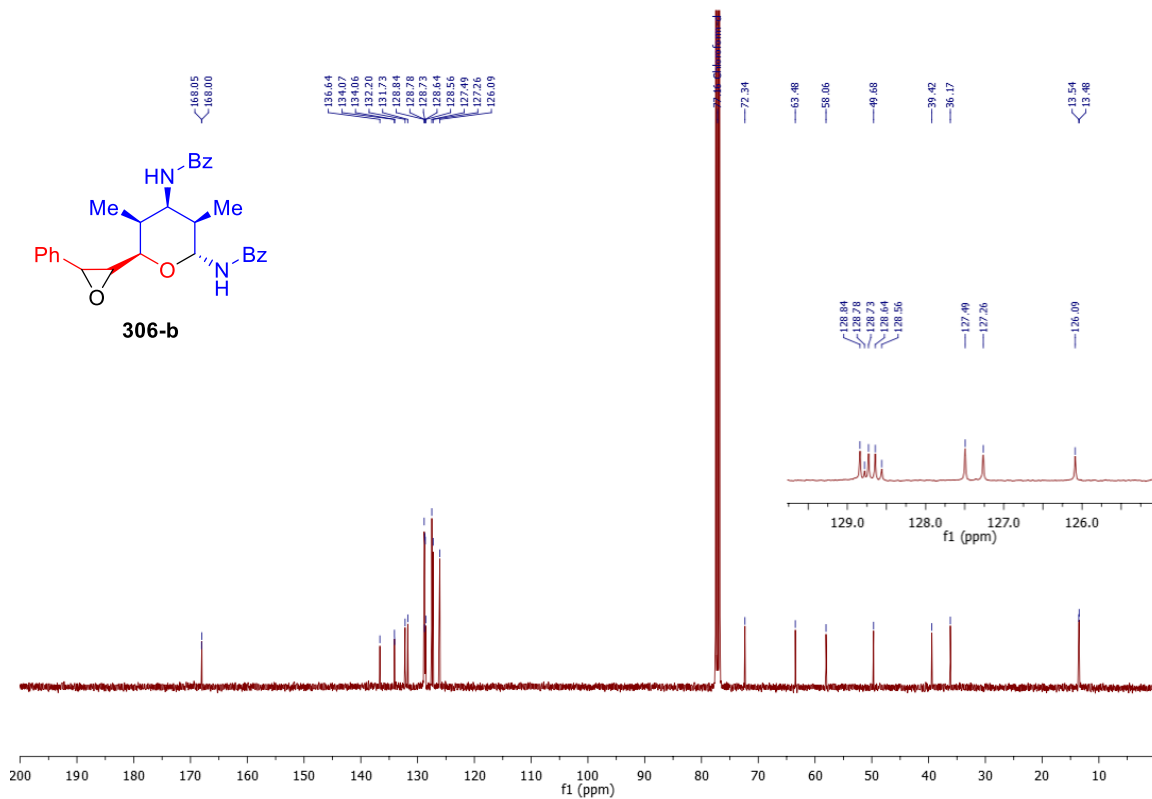
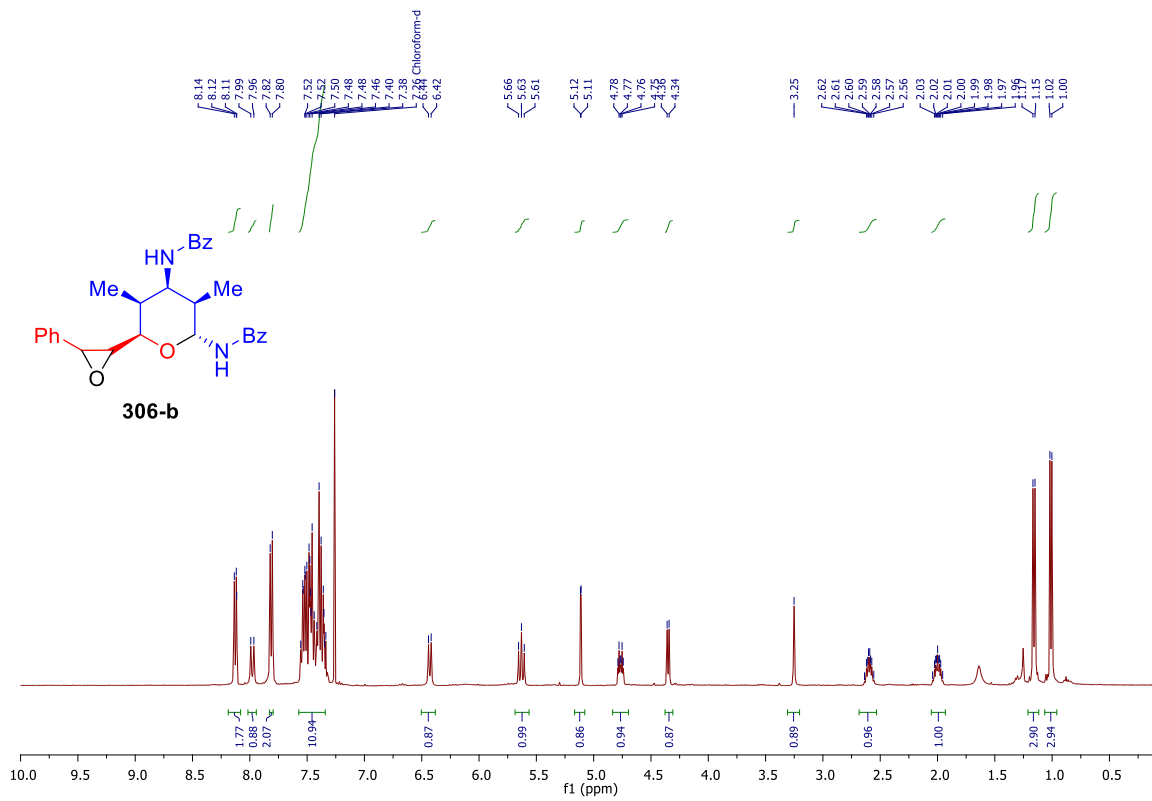


Abbildung 7-4  $^1\text{H}$  (400 MHz) und  $^{13}\text{C}$  (101MHz) NMR Spektrum von **306b** in  $\text{CDCl}_3$ .

Dia B

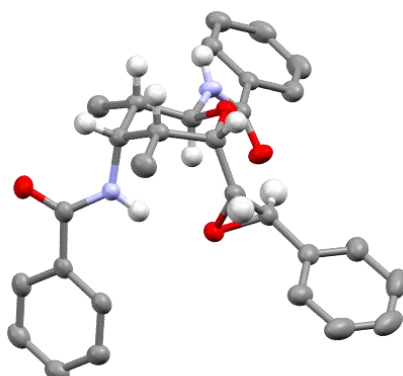


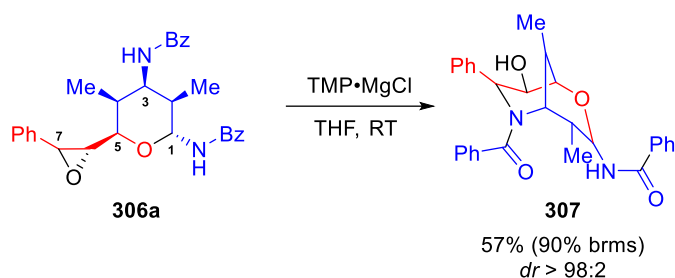
Tabelle 7-3 Struktur von Epoxid **306b** im Kristall. (Ellipsoide mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit; Methyl- und aromatische- H Atome der Übersichtlichkeit halber ausgelassen).

Empirical formula	$C_{29} H_{30} N_2 O_4$	
Formula weight	470.55	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	1.54184 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21/n	
Unit cell dimensions	a = 12.0815(3) Å b = 14.4175(4) Å c = 14.4250(3) Å	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 102.258(3)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	2455.33(11) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.273 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.682 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1000	
Crystal size	0.240 x 0.120 x 0.080 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	4.344 to 62.800°	
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -16 ≤ k ≤ 15, -11 ≤ l ≤ 16	
Reflections collected	10244	
Independent reflections	3913 [R(int) = 0.0351]	
Completeness to theta = 62.800°	99.2 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.67662	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	3913 / 0 / 324	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.027	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0363, wR2 = 0.0889	
R indices (all data)	R1 = 0.0467, wR2 = 0.0972	
Largest diff. peak and hole	0.196 and -0.222 e.Å <sup>-3</sup>	

## Anhang

### Anhang F Experimentelle Daten zum Ausblick

#### Synthese des Bicyclus **307** über Basen-vermittelte Öffnung des Epoxid **306-a**.



In einem 10 mL Schlenkrohr wurden 24 mg (50  $\mu\text{mol}$ , 1.0 equiv.) des Epoxids **306-a** in 1 mL abs. THF gelöst und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Hierzu wurden 170  $\mu\text{L}$  (110  $\mu\text{mol}$ , 2.2 equiv., 0.64 M in THF) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinylmagnesiumchlorid getropft und die Reaktion über 24 h auf RT erwärmt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 5 mL einer ges. wässrigen  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit 5 mL DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Hex: EtOAc 4:1  $\rightarrow$  7:3  $\rightarrow$  1:1) wurde das Produkt **307** als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 57% (13 mg, 28  $\mu\text{mol}$ ) erhalten. Zusätzlich konnten 9 mg (19  $\mu\text{mol}$ ) des Epoxid **306a** reisoliert werden.

**R<sub>f</sub>-Wert:** (*n*-Hex: EtOAc = 1:1): 0.08.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.79 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.60 – 7.37 (m, 10H), 7.30 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.17 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.46 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 5.89 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.89 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.06 – 3.94 (m, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.42 – 2.30 (m, 1H), 1.87 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 1.50 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.96 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.7, 167.9, 144.1, 136.7, 133.5, 132.2, 130.8, 129.0, 128.7, 128.6, 128.6, 127.4, 127.2, 126.8, 77.9, 74.6, 72.0, 67.1, 58.3, 44.8, 35.0, 15.1, 14.0.

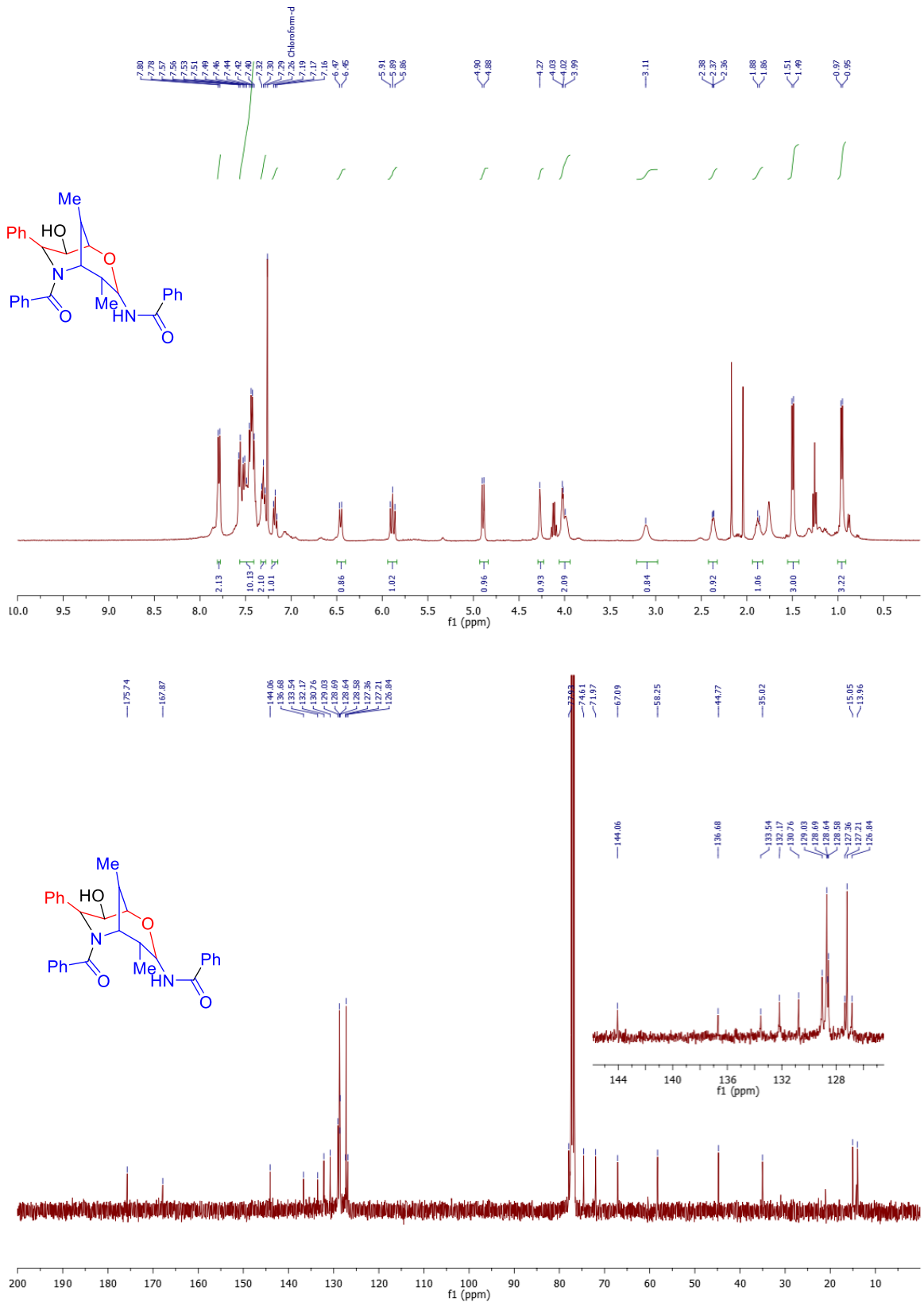


Abbildung 7-5 <sup>1</sup>H (400 MHz) und <sup>13</sup>C (101MHz) NMR Spektrum von 307 in CDCl<sub>3</sub>.

## Anhang

### Anhang F Experimentelle Daten zum Ausblick

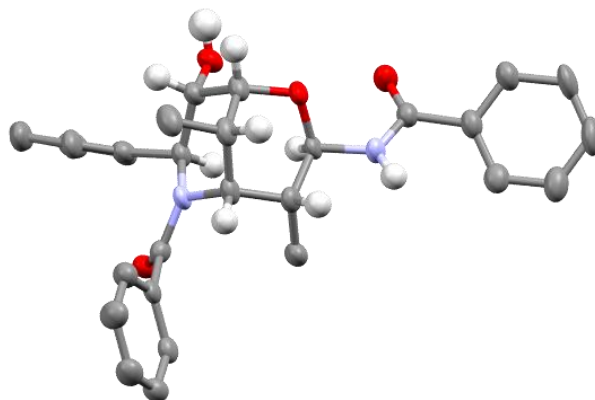


Tabelle 7-4 Struktur von **307** im Kristall. (Ellipsoide mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit; Methyl und aromatische H Atome der Übersichtlichkeit halber ausgelassen).

Empirical formula	C <sub>59</sub> H <sub>62</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub>	
Formula weight	1026.02	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	1.54184 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P 21 21 21	
Unit cell dimensions	a = 14.5681(4) Å	α = 90°.
	b = 17.2911(7) Å	β = 90°.
	c = 20.7131(7) Å	γ = 90°.
Volume	5217.6(3) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.306 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	1.606 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	2168	
Crystal size	0.160 x 0.150 x 0.080 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	3.329 to 62.542°.	
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 16, -19 ≤ k ≤ 18, -23 ≤ l ≤ 23	
Reflections collected	26457	
Independent reflections	8213 [R(int) = 0.0541]	
Completeness to theta = 62.542°	99.7 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.95582	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	8213 / 0 / 665	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.036	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0599, wR2 = 0.1482	
R indices (all data)	R1 = 0.0731, wR2 = 0.1574	
Absolute structure parameter	0.50(4)	
Largest diff. peak and hole	0.514 and -0.395 e.Å <sup>-3</sup>	



## 7.7 Anhang G CV

### Lebenslauf:

Name: Philipp M. F. Kramer  
geboren am: 10.03.1992 in Frankfurt am Main  
Wohnort: Karl-Kautsky Weg 46  
60439 Frankfurt am Main  
Telefonnummer: 0157 33174228  
Email: kramer@chemie.uni-kl.de  
Familienstand: ledig

---

### Ausbildung:

01/2018 – heute Wechsel des Promotionsortes an die Technische Universität Kaiserslautern.

11/2016 – 12/2017 Promotion im Arbeitskreis Dr. G. Manolikakes, Institut für Organische Chemie und chemische Biologie, Goethe Universität Frankfurt.  
Thema der Promotion: „*Enamide als Bausteine für den Aufbau molekularer Komplexität*“

10/2014 – 09/2016 Studium der Chemie Goethe Universität Frankfurt am Main, Master of Science (Note: 1.0)  
Thema der Masterarbeit: „*Untersuchungen zur stereoselektiven Synthese von 1,3-Diaminen*“ (Note: 1.0)

10/2011 – 09/2014 Studium der Chemie Goethe Universität Frankfurt am Main, Bachelor of Science (Note: 1.2)  
Thema der Bachelorarbeit: „*Synthese von Enamiden mittels Nickel-katalysierter Isomerisierung von Allylamiden.*“ (Note: 1.0)

08/ 2001 – 06/2011 Abitur: Kaiserin-Friedrich-Gymnasium, Bad Homburg v. d. H. (Note: 1,4)

---

### Auszeichnungen & Stipendien:

Seit 11/ 2017 Promotionsstipendium der Polytechnischen Gesellschaft Frankfurt am Main

## Anhang

### Anhang G CV

- 2016: Merz-Förderpreis für den besten Studienabschluss im Studiengang Master-Chemie.
- 2014: Förderpreis der Dr. Albert Hloch Stiftung für einen der besten Studienabschlüsse im Studiengang Bachelor-Chemie.
- 01/2012 – 09/2016 Stipendium der Studienstiftung des deutschen Volkes.
- 06/2011: GDCh-Preis für die jahrgangsbesten Abiturienten im Fach Chemie.
- 03/2011: 2. Preis Jugend forscht Landeswettbewerb Hessen im Fachgebiet Chemie.
- 

## Publikationsliste

8.) **Kramer, P.**, Hałaczkiwicz, M.; Sun, Y.; Kelm, H.; Manolikakes, G. *ChemRxiv.*, **2019**, 1-47 (preprint, manuscript submitted). *Iron(III)-Mediated Oxy-Sulfonylation of Enamides with Sodium and Lithium Sulfinates.*

7.) **Kramer, P.**; Grimmer, J.; Bolte, M.; Manolikakes, G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 13056-13059:

*An Enamide-based Domino Reaction for a Highly Stereoselective Synthesis of Tetrahydropyrans.*

6.) **Kramer, P.**; Krieg, S.-C.; Kelm, H.; Manolikakes, G., *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 5538-44: *Manganese(III) acetate-mediated direct C(sp<sup>2</sup>)-H-sulfonylation of enamides with sodium and lithium sulfinates.*

5.) Halli, J.\*; **Kramer, P.\***; Grimmer, J.; Bolte, M.; Manolikakes, G., *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12007-12022: *Bi(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed Diastereoselective One-Pot Synthesis of 1,3-Diamines with Three Continuous Stereogenic Centers.*

4.) **Kramer, P.**; Schönfeld, J.; Bolte, M.; Manolikakes, G., *Org. Lett.* **2018**, *20*, 178-181: *Stereoselective One-Pot Synthesis of Dihydropyrimido [2,1-a]isoindole-6(2H)-ones.*



**Fremdsprachen:**

Englisch (fließend)  
Latein (Latinum 2009) (Grundkenntnisse)  
Spanisch (Grundkenntnisse)  
Chinesisch (Grundkenntnisse)