

DARSTELLUNG UND EINSATZ VON OXYENAMIDEN IN DER STEREOSELEKTIVEN SYNTHESE

vom Fachbereich Chemie der Rheinland-Pfälzischen Technischen Universität
Kaiserslautern Landau zur Verleihung des akademischen Grades „Doktor der
Naturwissenschaften“ genehmigte Dissertation



vorgelegt von

Sara-Cathrin Krieg

geboren in Pirmasens

Betreuer: Prof. Dr. Georg Manolikakes

Datum der wissenschaftlichen Aussprache: 26.01.2023

vom Fachbereich Chemie der Rheinland-Pfälzischen Technischen Universität Kaiserslautern Landau als
Dissertation angenommen.

Dekan: Prof. Dr. Antonio Pierik

Vorsitzender: Prof. Dr. Marcel Deponte

1. Gutachter: Prof. Dr. Georg Manolikakes

2. Gutachter: Prof. Dr. Stefan Kubik

Die vorliegende Arbeit wurde unter wissenschaftlicher Betreuung von Herrn Prof. Dr. Georg Manolikakes, von Juni 2019 bis Juli 2022 im Institut für Organische Chemie am Fachbereich Chemie der Rheinland-Pfälzischen Technischen Universität Kaiserslautern Landau angefertigt.

Datum der Abgabe: 02.01.2023

Datum der wissenschaftlichen Aussprache: 26.01.2023

VORWORT

Die vorliegende Arbeit ist kumulativ verfasst, wobei ein Teil der Ergebnisse bereits veröffentlicht worden ist. 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:

Stereoselective Synthesis of 2-Oxyenamides

S.-C. Krieg, J. Grimmer, A. M. Pick, H. Kelm, M. Breugst, G. Manolikakes, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200772.

Kapitel 3.2.1:

Oxyenamides as Versatile Building Blocks for a Highly Stereoselective One-Pot Synthesis of the 1,3-Diamino-2-ol-Scaffold Containing Three Continuous Stereocenters

S.-C. Krieg, J. Grimmer, P. Kramer, M. Bolte, H. Kelm, G. Manolikakes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 23667–23671; *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 23859–23864.

Kapitel 3.2.2:

A Lewis acid controlled Stereodivergent Synthesis of the 1,3-Diamino-2-ol-Scaffold

S.-C. Krieg, S. Knospe, H. Kelm, M. Breugst, G. Manolikakes, *Manuskript in Bearbeitung*.

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.

Kaiserslautern, den

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Georg Manolikakes für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die interessante Aufgabenstellung, sowie für die Unterstützung und das geschenkte Vertrauen während meiner gesamten Doktorarbeit.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Stefan Kubik für die Übernahme des Zweitgutachtens und bei Herrn Prof. Dr. Marcel Deponte für die Übernahme des Vorsitzes der Promotionskommission bedanken.

Herrn Prof. Dr. Martin Breugst vom Institut für Chemie an der Technischen Universität Chemnitz danke ich für die theoretischen Berechnungen.

Ebenso gilt mein Dank allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises, Miro Hałaczkiwicz, Julian Keller, Cedric Ndefo Nde, Jan-Philipp Nau, Oluwaseun Olu-Igblioba, Christina Wiedemann, Esin Memisler, Nils Frejak, Bastian Jakob, Marius Friedrich, Kamil Hofman, Andreas Diehl, Jennifer Grimmer und Philipp Kramer für die angenehme Arbeitsatmosphäre sowie die anregenden (fachlichen) Diskussionen.

Weiterhin möchte ich mich bei meinen vielen fleißigen Forschungspraktikanten und Bacheloranden, Annika Pick, Esin Memisler, Carolina Barbosa, Sabrina Knospe, Sebastiano Casalino, Manuel Gorickic, Julia Hery, Nesrin Dilmen und Emil Vincent Schwibinger für die tatkräftige Unterstützung und die tolle Zusammenarbeit bedanken. Ich hoffe ihr konntet genau so viel lernen wie ich.

Ein außerordentlicher Dank gebührt auch Herrn Dr. Harald Kelm für die vielen Röntgenstrukturanalysen, auch wenn die Kristalle nicht immer perfekt waren. Für die Messung unzähliger NMR-Spektren möchte ich mich herzlich bei Frau Christiane Müller bedanken. Zudem gilt mein Dank Frau Ruth Bergsträßer für Aufnahme diverser hochaufgelöster Massen.

Für die Unterstützung bei allen administrativen und organisatorischen Aspekten bedanke ich mich bei Frau Susanne Zeigner.

Den Mitarbeitern des Chemikalienlagers, Herrn Ludwik Napast, Herrn Jürgen Rahm und Herrn Frank Schröder danke ich für die stete Hilfsbereitschaft und sowie die vielen informativen „Fachgespräche“.

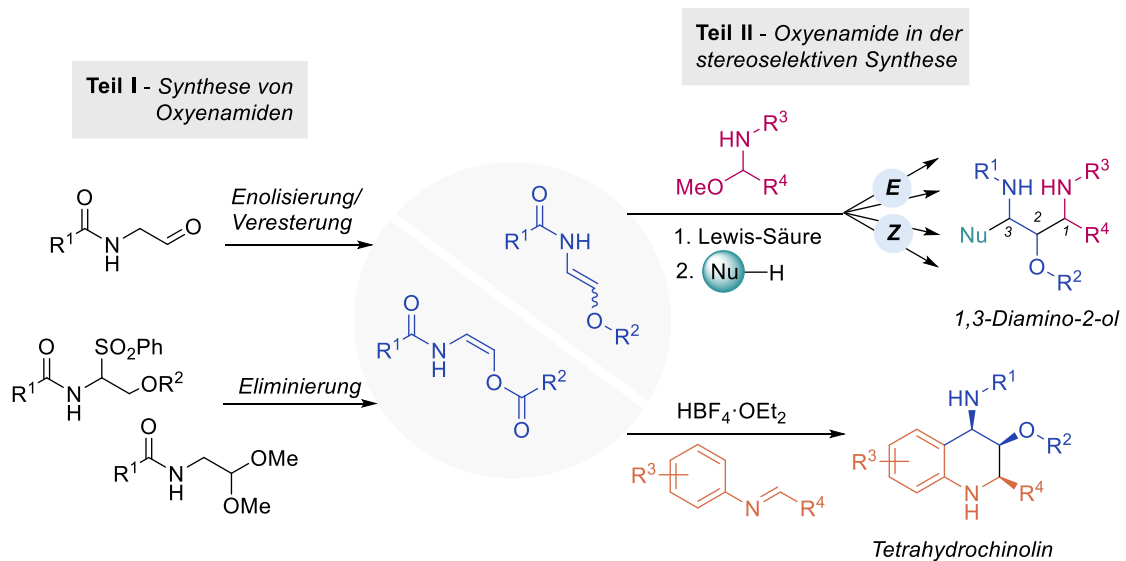
Bei Miro Hańczkiewicz, Julian Keller und Philipp Kramer möchte ich mich herzlich für das Korrekturlesen bedanken.

Außerdem danke ich meinen Freunden für die vielen schönen Momente und die gute Zeit. Ein verschwitzter und manchmal auch gequälter Dank geht auch an Philipp Kramer und Miro Hańczkiewicz für den „flachen“ Lauf auf den Donnersberg. Ich freue mich schon auf das nächste Mal.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern Lutz und Monika Krieg bedanken, die mich immer ermutigt und mein Studium möglich gemacht haben. Vielen Dank für den pausenlosen Beistand und die endlose Unterstützung.

KURZFASSUNG

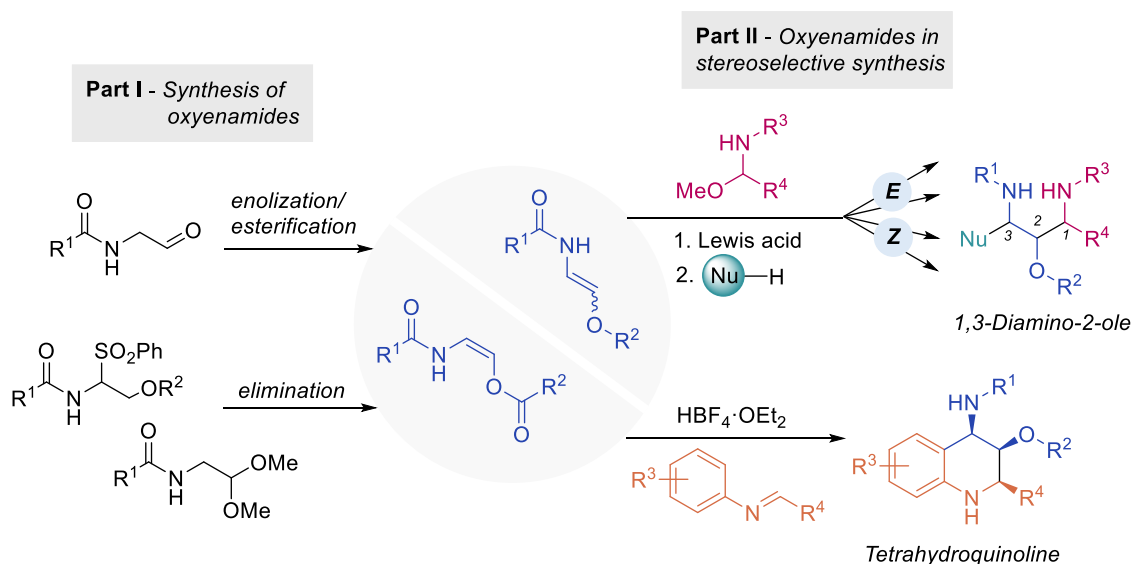
Trotz der beträchtlichen Fortschritte in der organischen Synthese in den letzten Jahrzehnten ist der rasche und selektive Aufbau von Molekülen mit mehreren stereogenen Zentren nach wie vor eine große Herausforderung für jeden Chemiker. Insbesondere für pharmazeutische Anwendungen ist die präzise Kontrolle der absoluten und relativen Konfiguration von entscheidender Bedeutung, da die biologischen Eigenschaften von Arzneimitteln unmittelbar davon abhängig sind. Aus diesem Grund besteht ein dringender Bedarf, effiziente Methoden für die Darstellung von strukturell komplexen Molekülen, wie bspw. 1,3-Diamino-2-olen oder Tetrahydrochinolinen, zu entwickeln (Schema I). Eine retrosynthetische Betrachtung dieser Motive ergab, dass 2-Oxyenamide nützliche Bausteine für dieses Vorhaben sind. In diesem Zusammenhang lassen sich die Ziele dieser Dissertation in zwei wesentliche Teile gliedern. Zunächst wurden geeignete Methoden zur Herstellung von 2-Oxyenamiden ausgehend von leicht zugänglichen Startmaterialien untersucht und etabliert (Teil I). Anschließend wurden, im zweiten Teil dieser Arbeit, 2-Oxyenamide für die stereodivergente Synthese von 1,3-Diamino-2-olen und die stereoselektive Darstellung von Tetrahydrochinolinen verwendet (Teil II).



Schema I Übersicht der Dissertation.

ABSTRACT

Despite the considerable progress in organic synthesis the past decades, the rapid and selective construction of molecules with multiple stereogenic centers remains an ongoing challenge for any chemist. Particularly for pharmaceutical applications, the precise control of the absolute and relative stereochemical configuration is crucial, since the biological properties of any drug depends on its chiral information. Therefore, there is an urgent need to develop new and more efficient methods for the construction of structurally complex molecules, such as 1,3-diamino-2-oles or tetrahydroquinolines (Scheme I). The retrosynthetic analysis of those motives revealed that 2-oxyenamides might serve as valuable building blocks for those target molecules. In this context, the objectives of this dissertation can be divided into two parts. First, suitable methods for the preparation of 2-oxyenamides starting from easily accessible building blocks were investigated and established (Part I). In the second part of this thesis, 2-oxyenamides were used for the stereodivergent construction of the 1,3-diamino-2-ol-motif and the stereoselective synthesis of tetrahydroquinoline derivatives (Part II).



Scheme I Overview of the dissertation.

I. INHALTSVERZEICHNIS

I.	INHALTSVERZEICHNIS	XVII
II.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	XX
III.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XXII
IV.	SCHEMATAVERZEICHNIS	XXIII
V.	TABELLENVERZEICHNIS	XXVI
1	EINLEITUNG	29
1.1	PRINZIPIEN, KONZEPTE UND STRATEGIEN IN DER STEREOSELEKTIVEN SYNTHESE	29
1.2	ENAMIDE UND OXYENAMIDE	34
1.2.1	<i>Eigenschaften und Reaktivität</i>	34
1.2.2	<i>Vorkommen und Synthese</i>	36
1.3	1,3-DIAMINE UND 1,3-DIAMINO-2-OLE	42
1.3.1	<i>Vorkommen und Bedeutung</i>	42
1.3.2	<i>Synthese von 1,3-Diaminen</i>	42
1.3.3	<i>Synthese von 1,3-Diamino-2-olen</i>	49
1.4	TETRAHYDROCHINOLINE.....	54
1.4.1	<i>Vorkommen und Bedeutung</i>	54
1.4.2	<i>Synthese via Povarov-Reaktionen</i>	54
2	ZIELSETZUNG	58
3	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	60
3.1	SYNTHESE VON OXYENAMIDEN.....	60
3.1.1	<i>Stereoselektive Synthese von (Z)-Oxyenamiden (Enolester-Typ)</i>	60
3.1.1.1	Einleitung.....	60
3.1.1.2	Resultate und Diskussion.....	61
3.1.1.3	Zusammenfassung.....	71
3.1.2	<i>Synthese von E/Z-Oxyenamiden (Enolether-Typ)</i>	73
3.1.2.1	Einleitung.....	73
3.1.2.2	Resultate und Diskussion.....	73
3.1.2.3	Zusammenfassung.....	76
3.2	SYNTHESE VON 1,3-DIAMINO-2-OLEN.....	77
3.2.1	<i>Diastereoselektive Synthese von 1,3-Diamino-2-olen ausgehend von Enolester-Oxyenamiden</i>	77
3.2.1.1	Einleitung.....	77
3.2.1.2	Resultate und Diskussion.....	78
3.2.1.3	Zusammenfassung.....	85
3.2.2	<i>Stereodivergente Synthese von 1,3-Diamino-2-olen ausgehend von Enolester-Oxyenamiden</i>	86
3.2.2.1	Einleitung.....	86

3.2.2.2	Resultate und Diskussion.....	87
3.2.2.3	Zusammenfassung.....	97
3.2.3	<i>Stereodivergente Synthese von 1,3-Diamino-2-olen ausgehend von Enolether-Oxyenamiden</i>	98
3.2.3.1	Einleitung.....	98
3.2.3.2	Resultate und Diskussion – Synthesen ausgehend von Enolether-Oxyenamiden	98
3.2.3.3	Resultate und Diskussion - Synthesen ausgehend von Enolether-Oxyencarbamaten.....	108
3.2.3.4	Zusammenfassung.....	113
3.3	SYNTHESE VON TETRAHYDROCHINOLINEN.....	114
3.3.1	<i>Stereoselektive Synthese von Tetrahydrochinolinen via Povarov-Reaktion</i>	114
3.3.1.1	Einleitung.....	114
3.3.1.2	Resultate und Diskussion.....	114
3.3.1.3	Zusammenfassung.....	122
4	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	123
5	ANHANG	132
5.1	ANHANG A – STEREOSELEKTIVE SYNTHESE VON Z-OXYENAMIDEN.....	132
5.2	ANHANG B – DIASTEREOSELEKTIVE SYNTHESE VON 1,3-DIAMINO-2-OLEN	140
5.3	ANHANG C – UNVERÖFFENTLICHTE ERGEBNISSE.....	146
5.3.1	<i>Generelle Informationen</i>	146
5.3.2	<i>Experimenteller Teil zur Synthese von Enolether-Oxyenamiden</i>	148
5.3.2.1	Synthese der Oxyenamide mittels thermischer Eliminierung	148
5.3.2.2	Synthese der Oxyencarbamate mittels basischer Eliminierung.....	149
5.3.2.3	NMR-Spektren	153
5.3.3	<i>Experimenteller Teil zur stereodivergenten Synthese von 1,3-Diamino-2-olen ausgehend von Enolester-Oxyenamiden</i>	160
5.3.3.1	Synthese der Oxyencarbamate.....	160
5.3.3.2	Synthese der <i>N</i> -Acyliminvorläufer	161
5.3.3.3	Synthese der 1,3-Diamino-2-ole mit 2-Methylfuran.....	164
5.3.3.4	Synthese der 1,3-Diamino-2-ole mit 1,3,5-Trimethoxybenzol.....	171
5.3.3.5	Synthese der 1,3-Diamino-2-ole mit verschiedenen Nucleophilen	178
5.3.3.6	Synthese der 1,3-Diamino-2-ole mit verschiedenen <i>N</i> -Acyliminvorläufern	186
5.3.3.7	Zweistufige Synthese der 1,3-Diamino-2-ole mit verschiedenen <i>N</i> -Acyliminvorläufern	197
5.3.3.8	Eintopf-Entschützung	202
5.3.3.9	NMR-Spektren	204
5.3.3.10	Kristallstrukturen.....	268
5.3.4	<i>Experimenteller Teil zur stereodivergenten Synthese von 1,3-Diamino-2-olen ausgehend von Enolether-Oxyenamiden</i>	272
5.3.4.1	Synthese der <i>N</i> -Acyliminvorläufer	272
5.3.4.2	Synthese der Oxazoline	272
5.3.4.3	Eintopf-Synthese der 1,3-Diamino-2-ole	274
5.3.4.4	Zweistufige Synthese der 1,3-Diamino-2-ole	288
5.3.4.5	Entschützung der Methoxy-Gruppe	293

5.3.4.6	NMR-Spektren	296
5.3.4.7	Kristallstrukturen	329
5.3.5	<i>Experimenteller Teil zur stereodivergenten Synthese von 1,3-Diamino-2-olen ausgehend von Enolether-Oxyencarbamaten</i>	<i>331</i>
5.3.5.1	Synthese der 1,3-Diamino-2-ole mit zwei fortlaufenden Stereozentren	331
5.3.5.2	Synthese der 1,3-Diamino-2-ole mit drei fortlaufenden Stereozentren	334
5.3.5.3	NMR-Spektren	340
5.3.6	<i>Experimenteller Teil zur stereoselektiven Synthese von Tetrahydrochinolinen</i>	<i>353</i>
5.3.6.1	Synthese der Imine	353
5.3.6.2	Synthese der Tetrahydrochinoline	353
5.3.6.3	NMR-Spektren	362
5.3.6.4	Kristallstruktur	375
5.4	LEBENS LAUF	376
6	LITERATUR	378

II. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

°C	Grad Celsius
Ac	Acetylgruppe
Bn	Benzylgruppe
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-Gruppe
BOM	Benzyloxymethyl-Gruppe
Bz	Benzoylgruppe
CPA	chirale Phosphorsäure (<i>engl.</i> chiral phosphoric acid)
Cbz	Benzyloxycarbonyl-Gruppe
d.r.	Diastereomerenverhältnis (<i>engl.</i> diastereomeric ratio)
E	Elektrophil
ee	Enantiomerenüberschuss (<i>engl.</i> enantiomeric excess)
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DIPEA	Diisopropylethylamin
DLPNO-CCSD(T)	<i>engl.</i> domain-based local pair natural orbital coupled-cluster theory
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridine
DMEDA	1,2-Dimethylethylendiamin
DMF	Dimethylformamid
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
equiv	Äquivalente
EtOAc	Ethylacetat
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl-Gruppe
h	Stunde(n) (Zeiteinheit, <i>engl.</i> (hour))
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propylgruppe
Naph	Naphthyl-Gruppe
Ph	Phenyl-Rest
Phth	Phthaloylgruppe
Piv	Pivaloylgruppe
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl-Gruppe
PPTS	Pyridinium <i>para</i> -toluolsulfonat

<i>p</i> -TSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
min	Minute(n) (Zeiteinheit, <i>engl.</i> minute(s))
mol%	Molprozent (Größeneinheit)
Naph	Naphthyl-Rest
NBO-Analyse	Natürliche Bindungsorbitale Analyse (<i>engl.</i> Natural Bond Orbital)
Nu	Nucleophil
Red-Al	Natrium(2-methoxethoxy)aluminiumhydrid
RT	Raumtemperatur
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
^t Bu	<i>tert</i> -Butylgruppe
THF	Tetrahydrofuran
THQ	Tetrahydrochinolin (<i>engl.</i> tetrahydroquinoline)

III. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1-1 AUSGEWÄHLTE MEILENSTEINE DER TOTALSYNTHESE.....	29
ABBILDUNG 1-2 ZENTRALE KONZEPTE DER MODERNEN SYNTHESCHEMIE.....	30
ABBILDUNG 1-3 UNTERSCHIEDLICHE BIOLOGISCHE AKTIVITÄTEN VON VERSCHIEDEN STEREOISOMEREN.....	31
ABBILDUNG 1-4 ENOLETHER, ENAMINE, ENAMIDE, ENCARBAMATE.....	34
ABBILDUNG 1-5 VORKOMMEN VON 2-OXYENAMIDEN IN NATURSTOFFEN.....	36
ABBILDUNG 1-6 AUSGEWÄHLTE BEISPIELE FÜR 1,3-DIAMINE UND 1,3-DIAMINO-2-OLE IN BIOLOGISCH AKTIVEN NATUR- UND WIRKSTOFFEN.....	42
ABBILDUNG 1-7 AUSGEWÄHLTE BIOLOGISCH AKTIVE TETRAHYDROCHINOLINE.....	54
ABBILDUNG 3-1 BERECHNETE STRUKTUREN FÜR AUSGEWÄHLTE 2-OXYENAMIDE.....	71
ABBILDUNG 3-2 AUSSCHNITTE DER ¹ H-NMR-SPEKTREN DER VERSCHIEDENEN DIASTEREOMERE VON THQ 308.....	119
ABBILDUNG 3-3 STRUKTUREN DER DIASTEREOMERE VON THQ 308 MIT KOPPLUNGSKONSTANTEN.....	120

IV. SCHEMATAVERZEICHNIS

SCHEMA 1-1 STRATEGIEN FÜR ENANTIOMERENREINE ZIELMOLEKÜLE.	32
SCHEMA 1-2 STEREODIVERGENTE SYNTHES IM VERGLEICH ZUR TRADITIONELLEN VORGEHENSWEISE	33
SCHEMA 1-3 REAKTIVITÄT VON ENAMIDEN.	35
SCHEMA 1-4 SYNTHES VON L-DOPA NACH KNOWLES.	35
SCHEMA 1-5 STRUKTUR UND REAKTIVITÄT VON OXYENAMIDEN.	36
SCHEMA 1-6 SCHLÜSSELSCHRITT AUS DER TOTALSYNTHES VON MIURAENAMID A UND D.	37
SCHEMA 1-7 SCHLÜSSELSCHRITT IN DER TOTALSYNTHES VON PACIDAMYCIN D.	37
SCHEMA 1-8 RINGÖFFNUNG EINES OXAZOLONS.	38
SCHEMA 1-9 CU- KATALYSIERTE KREUZKUPPLUNG ZWISCHEN VINYLIDEN UND ALKOHOLEN (AUSGEWÄHLTE BEISPIELE).....	38
SCHEMA 1-10 SYNTHES VIA PD-KATALYSIERTE DECARBONYLATIVER/B-HYDRID ELIMINIERUNG.	39
SCHEMA 1-11 SYNTHES VIA BASISCHER ELIMINIERUNG EINES A-SULFONYLCARBAMATES.....	40
SCHEMA 1-12 SYNTHES VIA BASISCHER ELIMINIERUNG VON PHOSPHONIUMSALZEN.	41
SCHEMA 1-13 CU-KATALYSIERTE ENANTIOSELEKTIVE ADDITION VON ENAMIDEN AN IMINE.....	43
SCHEMA 1-14 CPA-KATALYSIERTE ENANTIOSELEKTIVE ADDITION VON ENAMIDEN AN IMINE.	44
SCHEMA 1-15 POSTULIERTER MECHANISMUS FÜR DIE CPA-KATALYSIERTE AZA-EN-REAKTION.	44
SCHEMA 1-16 CPA-KATALYSIERTE ENANTIOSELEKTIVE ADDITION VON ENAMIDEN AN N-ACYLIMINE.	45
SCHEMA 1-17 ENANTIOSELEKTIVE EINTOPF-REAKTION MIT INDOL ALS NUCLEOPHIL.	46
SCHEMA 1-18 ENANTIOSELEKTIVE 4-KOMPONENTEN-REAKTION.	46
SCHEMA 1-19 STEREODIVERGENTE SYNTHES VON 1,3-DIAMINEN.	48
SCHEMA 1-20 Bi(OTf) ₃ -KATALYSIERTE DIASTEREOSELEKTIVE EINTOPF-REAKTION.	49
SCHEMA 1-21 SYNTHES VON AMPRENAVIR 54 NACH COREY.	50
SCHEMA 1-22 SYNTHES VON AMPRENAVIR 54 NACH IZAWA.	51
SCHEMA 1-23 SYNTHES VON 1,3-DIAMINO-2-OLEN AUSGEHEND VON ALLENEN.	51
SCHEMA 1-24 POSTULIERTER MECHANISMUS FÜR DIE AcOH/Bi(OTf) ₃ -VERMITTELTE UMLAGERUNG.....	52
SCHEMA 1-25 AMINOHYDROXYLIERUNG VON METHYLENAZIRIDIN.	52
SCHEMA 1-26 PHOTOKATALYTISCHE 3-KOMPONENTEN-REAKTION.	53
SCHEMA 1-27 SYNTHES VON TETRAHYDROCHINOLINEN NACH POVAROV.....	55
SCHEMA 1-28 Y(OTf) ₃ -KATALYSIERTE POVAROV-REAKTION MIT ENAMIDEN.	55
SCHEMA 1-29 3-KOMPONENTEN-POVAROV-REAKTION.	56
SCHEMA 1-30 3-KOMPONENTEN-POVAROV-REAKTION MIT E- UND Z-ENCARBAMATEN.	56
SCHEMA 1-31 SCHRITTWEISE VERLAUFENDER MECHANISMUS FÜR DIE ENANTIOSELEKTIVE POVAROV-REAKTION.	57
SCHEMA 1-32 ENANTIOSELEKTIVE SPIRO-POVAROV-REAKTION.	57
SCHEMA 2-1 ÜBERSICHT DER DISSERTATION.	58
SCHEMA 2-2 SYNTHES VON 1,3-DIAMINO-2-OLEN AUSGEHEND VON OXYENAMIDEN UND N- ACYLIMINVORLÄUFERN.	58
SCHEMA 2-3 SYNTHES FUNKTIONALISIERTER TETRAHYDROCHINOLINE VIA POVAROV-REAKTION.....	59
SCHEMA 3-1 RETROSYNTHES VON 2-OXYENAMIDEN VIA OXIDATION (ROUTE 1) UND HYDROLYSE (ROUTE 2).	61
SCHEMA 3-2 SYNTHESROUTE 1 VIA IBX-OXIDATION.	62

SCHEMA 3-3 SYNTHESEROUTE 2 VIA HYDROLYSE UND SCALE-UP.....	64
SCHEMA 3-4 SYNTHESE DER <i>N</i> -GESCHÜTZTEN AMINOACETALDEHYD-DIMETHYLACETAL-DERIVATE.....	65
SCHEMA 3-5 SYNTHESE DER <i>N</i> -GESCHÜTZTEN AMINOACETALDEHYDE.....	65
SCHEMA 3-6 SUBSTRATBREITE DER 2-OXYENAMIDE UND ENOLSULFONATE.....	67
SCHEMA 3-7 SYNTHESE DER 2-OXYENIMIDE.....	68
SCHEMA 3-8 SYNTHESE DES <i>N</i> -METHYLIERTEN OXYENAMIDS.....	68
SCHEMA 3-9 POSTULIERTER REAKTIONSMCHANISMUS.....	69
SCHEMA 3-10 BISHERIGE ARBEITEN UND DIESE ARBEIT IM VERGLEICH.....	73
SCHEMA 3-11 SYNTHESE VON <i>E/Z</i> -OXYENCARBAMATEN MITTELS BASISCHER ELIMINIERUNG VON α -SULFONYLCARBAMATEN.....	75
SCHEMA 3-12 VORARBEITEN UND DIESE ARBEIT IM VERGLEICH.....	78
SCHEMA 3-13 EINTOPF-REAKTION MIT VERSCHIEDENEN 2-OXYENAMIDEN.....	81
SCHEMA 3-14 EINTOPF-REAKTION MIT VERSCHIEDENEN NUCLEOPHIEN.....	82
SCHEMA 3-15 EINTOPF-REAKTION MIT VERSCHIEDENEN <i>N</i> -ACYLIMINVORLÄUFERN.....	83
SCHEMA 3-16 ENTSCHÜTZUNG DER 1,3-DIAMINO-2-OLE MITTELS BASISCHER ESTERHYDROLYSE.....	83
SCHEMA 3-17 POSTULIERTER MECHANISMUS.....	85
SCHEMA 3-18 VORARBEITEN UND DIESE ARBEIT IM VERGLEICH.....	87
SCHEMA 3-19 EINFLUSS DER SCHUTZGRUPPEN, DES NUCLEOPHILS UND DER LEWIS-SÄURE AUF DIE RELATIVE KONFIGURATION DES 2. UND 3. STEREOZENTRUMS.....	90
SCHEMA 3-20 EINTOPF-REAKTION MIT VERSCHIEDENEN NUCLEOPHIEN UND <i>N</i> -ACYLIMINVORLÄUFERN.....	92
SCHEMA 3-21 EINTOPF- UND 2-STUFEN-REAKTION MIT VERSCHIEDENEN ALKYL- <i>N</i> -ACYLIMINVORLÄUFERN.....	93
SCHEMA 3-22 EINTOPF-REAKTION MIT ENTSCHÜTZUNG ZUM FREIEN ALKOHOL.....	94
SCHEMA 3-23 POSTULIERTER MECHANISMUS FÜR DIE SiCl_4 - UND $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -VERMITTELTE EINTOPF-REAKTION.....	95
SCHEMA 3-24 POSTULIERTER MECHANISMUS FÜR DIE SiCl_4 -VERMITTELTE EINTOPF-REAKTION MIT OXYENCARBAMATEN.....	96
SCHEMA 3-25 POSTULIERTER MECHANISMUS FÜR DIE $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -VERMITTELTE EINTOPF-REAKTION MIT VERSCHIEDENEN ESTER-SUBSTITUENTEN.....	96
SCHEMA 3-26 VORARBEITEN UND DIESE ARBEIT IM VERGLEICH.....	98
SCHEMA 3-27 EINTOPF-REAKTION MIT <i>Z</i> -OXYENAMID.....	99
SCHEMA 3-28 NUCLEOPHILE POSITIONEN BEI 2-OXYENAMIDEN.....	99
SCHEMA 3-29 SYNTHESE DER OXAZOLINE.....	100
SCHEMA 3-30 POSTULIERTER MECHANISMUS ZUR OXAZOLIN-BILDUNG.....	100
SCHEMA 3-31 SUBSTRATBREITE DER NUCLEOPHILE UND <i>N</i> -ACYLIMINVORLÄUFER.....	103
SCHEMA 3-32 SYNTHESE DES <i>N,O</i> -ACEETALS AUSGEHEND VON <i>E</i> -OXYENAMID.....	104
SCHEMA 3-33 UMSETZUNG DES <i>N,O</i> -ACETALS UNTER BASISCHEN UND SAUREN REAKTIONSBEDINGUNGEN.....	105
SCHEMA 3-34 ENTSCHÜTZUNG ZUM FREIEN ALKOHOL.....	105
SCHEMA 3-35 POSTULIERTER MECHANISMUS.....	107
SCHEMA 3-36 STEREODIVERGENTE SYNTHESE VON 1,3-DIAMINO-2-OLEN MIT ZWEI FORTLAUFENDEN STEREOZENTREN.....	108
SCHEMA 3-37 STEREODIVERGENTE SYNTHESE VON 1,3-DIAMINO-2-OLEN MIT DREI FORTLAUFENDEN STEREOZENTREN.....	109
SCHEMA 3-38 POSTULIERTER MECHANISMUS FÜR DIE STEREODIVERGENTE SYNTHESE DER 1,3-DIAMINO-2-OLE.....	111
SCHEMA 3-39 POSTULIERTER MECHANISMUS FÜR DIE 1,3-SYN INDUKTION.....	112

SCHEMA 3-40 PARAMETER FÜR DIE STEREOSELEKTIVE SYNTHESE DER 1,3-DIAMINO-2-OLE.....	112
SCHEMA 3-41 VORARBEITEN UND DIESE ARBEIT IM VERGLEICH.	114
SCHEMA 3-42 SUBSTRATBREITE DER TETRAHYDROCHINOLINE.....	118
SCHEMA 3-43 ENTSCHÜTZUNG ZUM FREIEN ALKOHOL.	119
SCHEMA 3-44 MÖGLICHE MECHANISMEN FÜR DIE POVAROV-REAKTION.....	121
SCHEMA 4-1 ÜBERSICHT DER VORLIEGENDEN DISSERTATION.	123
SCHEMA 4-2 TEIL 1A – STEREOSELEKTIVE SYNTHESE VON Z-OXYENAMIDEN.	124
SCHEMA 4-3 TEIL 1B – STEREOSELEKTIVE SYNTHESE VON E/Z-OXYENAMIDEN.....	125
SCHEMA 4-4 REAKTION EINES BENZHYDRILIUM-IONS MIT VERSCHIEDENEN ENAMIDEN ZUR BESTIMMUNG DER NUCLEOPHILIE.	125
SCHEMA 4-5 TEIL 2A - STEREOSELEKTIVE SYNTHESE VON 1,3-DIAMINO-2-OLEN.	126
SCHEMA 4-6 TEIL 2B - STEREO DIVERGENTE SYNTHESE VON 1,3-DIAMINO-2-OLEN.....	127
SCHEMA 4-7 TEIL 2C - STEREO DIVERGENTE SYNTHESE VON 1,3-DIAMINO-2-OLEN.....	128
SCHEMA 4-8 TEIL 2D - STEREO DIVERGENTE SYNTHESE VON 1,3-DIAMINO-2-OLEN.	129
SCHEMA 4-9 TEIL 2E - STEREOSELEKTIVE SYNTHESE VON TETRAHYDROCHINOLINEN VIA POVAROV-REAKTION.	130
SCHEMA 4-10 WEITERE MÖGLICHE FUNKTIONALISIERUNGEN VON 2-OXYENAMIDEN.	131

V. TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 3.1 VARIATION DER BASEN UND LÖSUNGSMITTEL.	62
TABELLE 3.2 RELATIVE FREIE GIBBS-ENERGIEN $\Delta\Delta G$ (IN KJ MOL ⁻¹) FÜR OXYENAMID-ANIONEN UND ACETYLIERTE OXYENAMIDE.	69
TABELLE 3.3 UNTERSUCHUNG DER REAKTIONSBEDINGUNGEN ZUR ELIMINIERUNG.	74
TABELLE 3.4 REDUKTION- SEQUENTIELLE UND EINTOPF-REAKTION.	79
TABELLE 3.5 EINFLUSS VERSCHIEDENER LEWIS- UND BRØNSTED-SÄUREN AUF DIE RELATIVE KONFIGURATION DER STEREOZENTREN C2 UND C3.	80
TABELLE 3.6 UNTERSUCHUNG VERSCHIEDENER LEWIS- UND BRØNSTED-SÄUREN.	88
TABELLE 3.7 EINTOPF-REAKTION MIT <i>E</i> -OXYENAMID.	101
TABELLE 3.8 VARIATION DER LEWIS- UND BRØNSTED-SÄUREN.	115
TABELLE 3.9 VARIATION DER REAKTIONSDAUER, REAKTIONSZEIT UND ÄQUIVALENTE DER EDUKTE.	116
TABELLE 3.10 VARIATION DES SOLVENTS.	117
TABELLE 5.1 KRISTALLSTRUKTUR DES 1,2- <i>SYN</i> -2,3- <i>SYN</i> -KONFIGURIERTEN 1,3-DIAMINO-2-OLS 172B.	268
TABELLE 5.2 KRISTALLSTRUKTUR DES 1,2- <i>SYN</i> -2,3- <i>SYN</i> -KONFIGURIERTEN 1,3-DIAMINO-2-OLS 171B.	269
TABELLE 5.3 KRISTALLSTRUKTUR DES 1,2- <i>SYN</i> -2,3- <i>ANTI</i> -KONFIGURIERTEN 1,3-DIAMINO-2-OLS 220A.	270
TABELLE 5.4 KRISTALLSTRUKTUR DES 1,2- <i>SYN</i> -2,3- <i>SYN</i> -KONFIGURIERTEN 1,3-DIAMINO-2-OLS 224B.	271
TABELLE 5.5 KRISTALLSTRUKTUR DES 1,2- <i>SYN</i> -KONFIGURIERTEN OXAZOLINS 247.	329
TABELLE 5.6 KRISTALLSTRUKTUR DES 1,2- <i>ANTI</i> -2,3- <i>ANTI</i> -KONFIGURIERTEN 1,3-DIAMINO-2-OLS 252A.	330
TABELLE 5.7 KRISTALLSTRUKTUR DES 1,2- <i>SYN</i> -2,3- <i>SYN</i> -KONFIGURIERTEN TETRAHYDROCHINOLINS 308A.	375

1 EINLEITUNG

1.1 PRINZIPIEN, KONZEPTE UND STRATEGIEN IN DER STEREOSELEKTIVEN SYNTHESE

Die Fähigkeit der Natur, komplexe Moleküle mit bemerkenswerter Präzision darzustellen, fasziniert und inspiriert das Gebiet der organischen Synthese seit ihren Anfängen.^[1] Über vier Milliarden Jahre Evolution haben es der Natur ermöglicht, ihre Fertigkeit für die Darstellung komplexer Strukturen, hinsichtlich ihrer Systematik und Effizienz, zu perfektionieren. Im Vergleich dazu ist die organische Synthese noch ein recht junges Feld, deren Ursprünge bis in das frühe 19. Jahrhundert zurückreichen.^[2] Seit ihrer Anfangszeit hat sich die Synthesechemie jedoch stetig weiterentwickelt und zusammen mit verbesserten Analyseverfahren immer leistungsfähigere Methoden hervorgebracht. Ein Motor, der diese Entwicklung vorangetrieben hat, ist zweifellos das Gebiet der Totalsynthese.^[3] Bedeutende Meilensteine in der Totalsynthese sind unter anderem die Darstellung von Chinin **1a**,^[4] Penicillin **2**,^[5] Progesteron **3**,^[6] Ginkgolid B **4**,^[7] Taxol **5**,^[8] Palytoxin **6**^[9] und noch viele weitere (Abbildung 1-1).^[10] Insbesondere die stereoselektive Synthese von

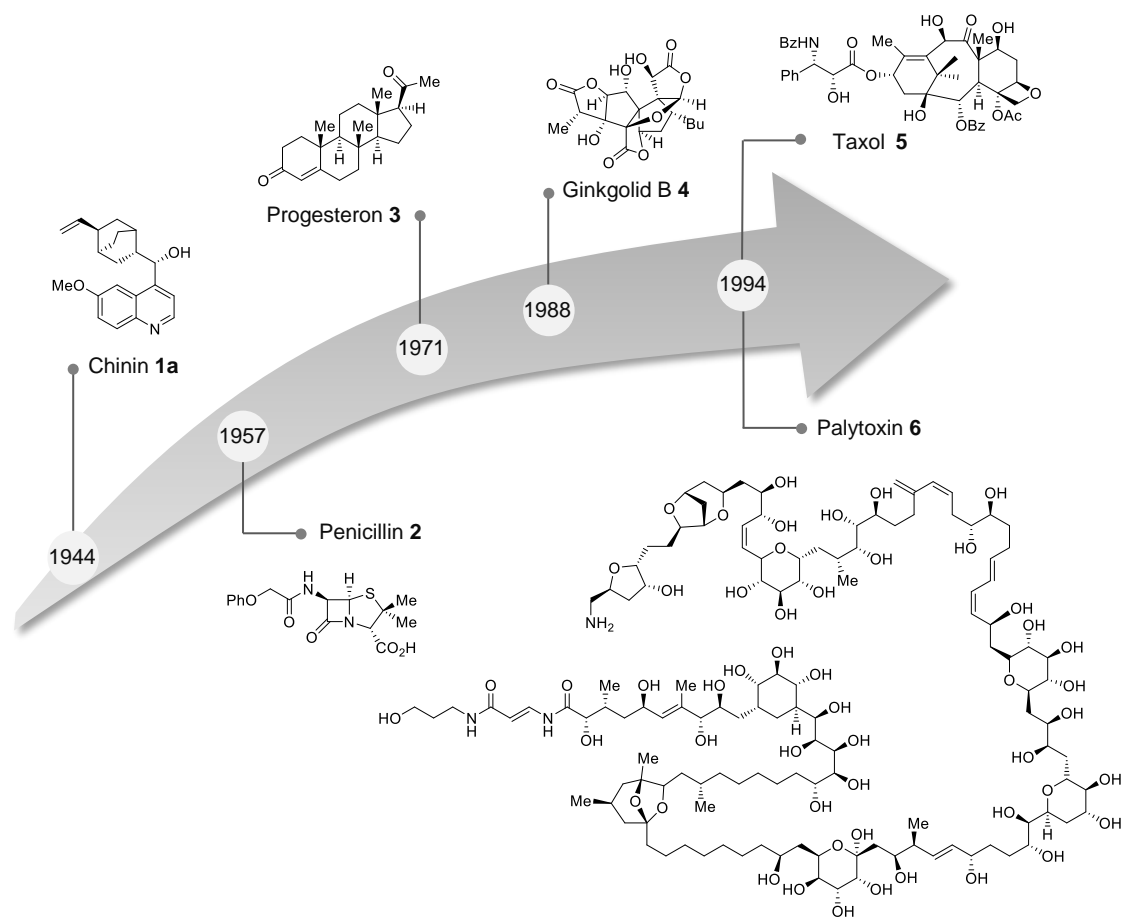


Abbildung 1-1 Ausgewählte Meilensteine der Totalsynthese.

Palytoxin **6** mit seinen beachtlichen 64 Stereozentren ist unbestritten eines der herausragendsten Beispiele in der Geschichte der Totalsynthese. Ausgehend von sieben Bausteinen konnten Kishi und Mitarbeiter Palytoxin **6** in 39 Schritten darstellen, wobei bis heute noch nicht alle Synthesen der einzelnen Bausteine bis ins Detail veröffentlicht wurden. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass insgesamt weit über 140 Reaktionsschritte für die Totalsynthese benötigt wurden.^[11] Eine immense Leistung, zu welcher zahlreiche Mitarbeiter, Ressourcen und auch Zeit benötigt wurden. Aus heutiger Sicht haben jedoch auch die ökonomischen und ökologischen Aspekte einer Synthese zunehmend an Bedeutung gewonnen. Aktuelle Themen wie Effizienz und Nachhaltigkeit sind prägende Begriffe der modernen organischen Chemie^[12] und lassen sich nur schwer mit solch einem „Mammutprojekt“ in Einklang bringen. Um den wachsenden Anforderungen des 21. Jahrhunderts gerecht zu werden, haben sich verschiedene Konzepte wie die 12 Prinzipien der „Grünen Chemie“ (Anatas und Warner),^[13] *Atomökonomie* (Trost),^[14] *Stufenökonomie* (Wender),^[15,16] *Redoxökonomie* (Baran und Hoffmann),^[17] *Topfökonomie* (Clarke)^[18] und *Zeitökonomie* (Hayashi)^[19] entwickelt (Abbildung 1-2). Diese zentralen Grundgedanken sind zum Teil eng miteinander verbunden und zielen auf schnellere, kosteneffizientere und umweltverträglichere Synthesen hin.



Abbildung 1-2 Zentrale Konzepte der modernen Synthesechemie.

Unter „Grüner Chemie“ wird dabei per Definition die „Entwicklung von chemischen Produkten und Prozessen verstanden, welche die Verwendung und Erzeugung von gefährlichen Stoffen verringern oder vermeiden.“^[20] Der Begriff *Atomökonomie* wurde 1995 von Trost eingeführt und später auch von Anatas und Warner in die 12 Prinzipien der „Grünen Chemie“ integriert. Das Konzept der *Atomökonomie* impliziert, dass bei der Syntheseplanung möglichst alle eingesetzten Materialien in das Endprodukt eingehen sollen. D. h. es sollen „saubere“ Reaktionen, ohne unerwünschten Nebenprodukte, verwendet werden.^[14] Das Prinzip der *Stufenökonomie* wurde von

Wender formuliert und beinhaltet, die Anzahl der Syntheseschritte zu minimieren. Entscheidend hierfür ist die Wahl der einzelnen Synthesemethoden, wodurch letztlich Kosten, Arbeitszeit und auch schädliche Auswirkungen auf die Umwelt reduziert werden können.^[15,16] Die *Redoxökonomie* wurde 2009 von Baran und Hoffmann postuliert und kann als eine Ergänzung bzw. Erweiterung zur *Stufenökonomie* betrachtet werden. Das grundlegende Ziel der *Redoxökonomie* besteht darin, unnötige Änderungen der Oxidationsstufen von Intermediaten auf ein Minimum zu reduzieren, um schlussendlich auch die Anzahl der Reaktionsschritte zu verringern.^[17] Die Durchführung von mehreren Reaktionen in einem „Topf“, ohne die Aufarbeitung oder Isolierung von Zwischenprodukten, wird als *Topfökonomie* bezeichnet. Mit sogenannten „Eintopf-Verfahren“ können demzufolge Lösungsmittel, Abfall, Arbeitszeit und Kosten eingespart werden.^[18] Ein weiteres Konzept, welches bereits teilweise in den vorherigen wiederzufinden ist, wurde 2021 von Hayashi als *Zeitökonomie* definiert. Das Motto „Zeit ist Geld“ hat dabei durchaus seine Berechtigung, denn hat uns auch die jüngste Vergangenheit gezeigt, wie wichtig es ist, schnell und in großen Mengen Impfstoffe bereitstellen zu können.^[19]

Neben dem Gebiet der Totalsynthese ist auch im Bereich der Medizinalchemie über die letzten Jahrzehnte bei den patentierten und zugelassen Arzneimitteln ein eindeutiger Trend hin zu zunehmend komplexeren Wirkstoffen entstanden.^[21] Diese ansteigende molekulare Komplexität wird unter anderem auch von der Anzahl, Art und Anordnung der stereogenen Zentren in einem Molekül bestimmt. Ein gezielter und kontrollierter Aufbau von Molekülen mit mehreren stereogenen Einheiten ist nach wie vor eine große Herausforderung für jeden präparativen Chemiker,^[22] aber für die Entwicklung und Untersuchung von Arzneimitteln eine zwingende Notwendigkeit. Besonders deutlich zeigt sich dies am Beispiel von Thalidomid **7** (Abbildung 1-3), welches in den späten 1950er Jahren unter dem Handelsnamen Contergan vermarktet wurde.^[23] Damals wurde das Medikament als Racemat vertrieben, wobei nur das (*R*)-Enantiomer **7a** ein effektives Sedativum war und das (*S*)-Enantiomer **7b** eine folgenschwere teratogene Wirkweise

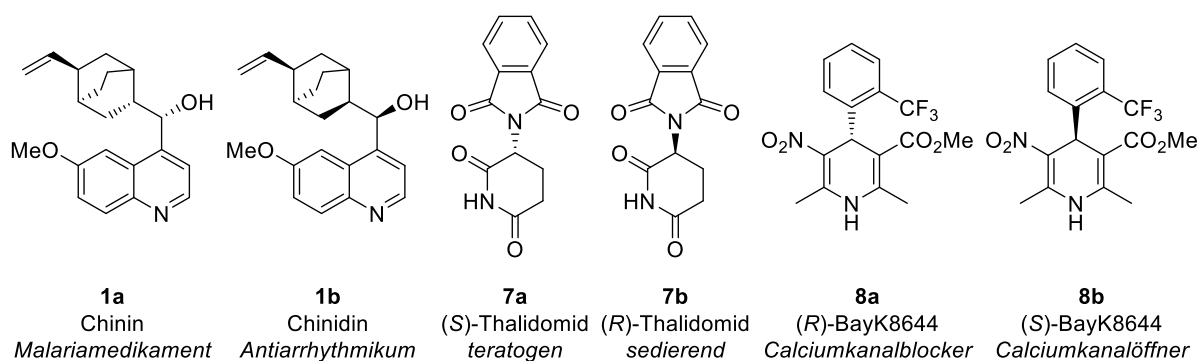
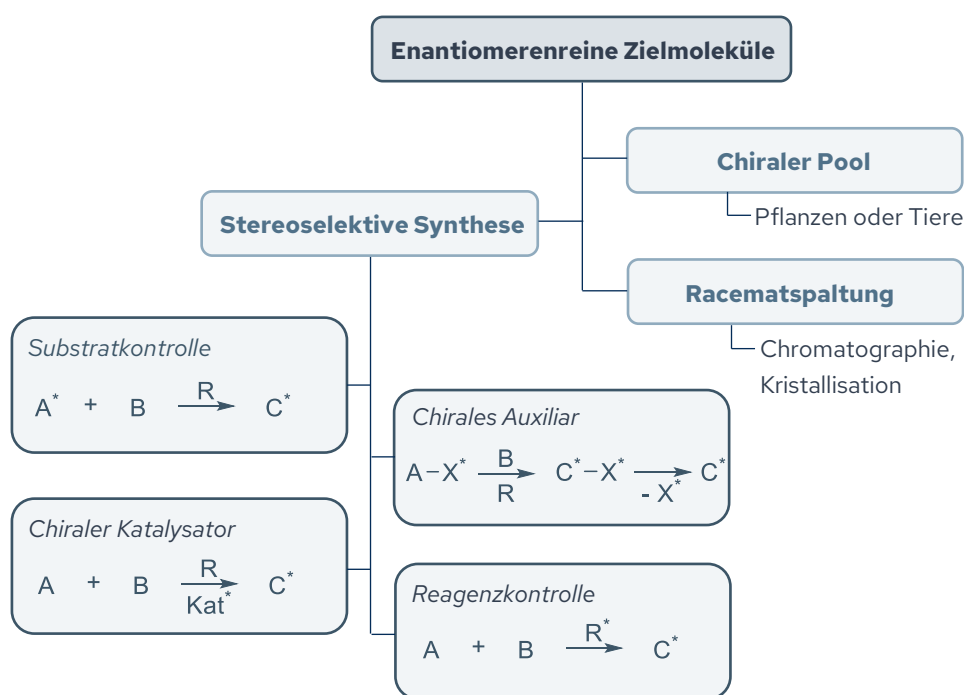


Abbildung 1-3 Unterschiedliche biologische Aktivitäten von verschiedenen Stereoisomeren.

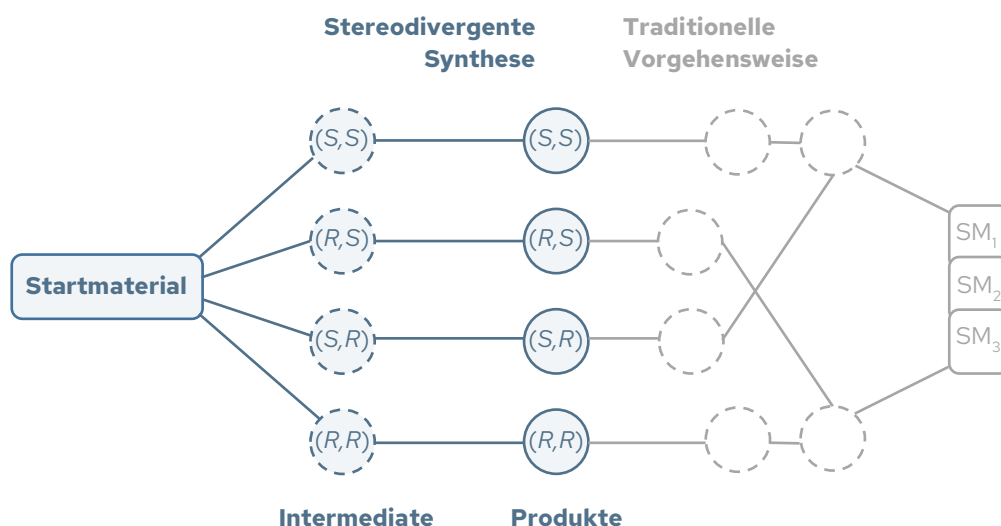
aufzeigte. Weiterhin können Stereoisomere von Arzneimittel auch unterschiedliche Indikationen besitzen, wie im Fall von Chinin **1a** (Malariamedikament) und Chinidin **1b** (Antiarrhythmikum).^[24] Sogar reziproke biologische Aktivitäten können mit den beiden Enantiomeren von BayK8644 **8** hervorgerufen werden.^[25] Generell sind die unterschiedlichen pharmazeutischen Eigenschaften von Wirkstoffen auf die von Enzymen, Proteinen und Rezeptoren induzierte chirale Umgebung in unserem Körper zurückzuführen.^[26] Vor diesem Hintergrund ist es heutzutage in der Arzneimittelforschung vorgeschrieben, alle möglichen Stereoisomere eines Wirkstoffkandidaten herzustellen und auch hinsichtlich ihrer Struktur-Aktivitäts-Beziehung zu untersuchen.^[27,28] Dazu stehen jedem präparativen Chemiker im Allgemeinen drei Strategien für die Darstellung von enantiomerenreinen Molekülen zur Verfügung (Schema 1-1).^[29] Zum einen besteht die Möglichkeit, racemische Reaktionen durchzuführen und anschließend die Enantiomere mittels Racematspaltung aufzutrennen. Diese Vorgehensweise kann jedoch herausfordernd sein, da Enantiomere identische physikalische und chemische Eigenschaften (Siedepunkte, Schmelzpunkte, Löslichkeit usw.) besitzen.^[30] Weiterhin können auch bereits von der Natur hergestellte chirale Verbindungen als Startmaterialien eingesetzt werden. Allerdings ist der von Pflanzen und Tieren bereitgestellte chirale Pool durch die begrenzte Menge an Naturstoffen sowie die häufig fehlende Verfügbarkeit beider Enantiomere limitiert. Alternativ kann mit Hilfe der stereoselektiven Synthese, gezielt die Konstruktion von stereogenen Einheiten gesteuert werden. Die Kontrolle kann dabei durch das Substrat, ein chirales Auxiliar, ein chirales Reagenz oder einen



Schema 1-1 Strategien für enantiomerenreine Zielmoleküle.

chiralen Katalysator erfolgen.^[29] Bei der Substratkontrolle wird die Konfiguration durch ein bereits im Molekül vorhandenes Stereozentrum bestimmt. Von diesem Prinzip abgeleitet, hat sich der Einsatz von chiralen Auxiliaren als wichtige Strategie entwickelt. Dabei wird zunächst ein chiraler Hilfsstoff (X^*) in das Molekül eingeführt, in Folge dessen es zur asymmetrischen Induktion kommt. Nachteilig ist hierbei jedoch, dass die eingeführte Hilfsgruppe nach dem Aufbau der stereogenen Einheit wieder entfernt werden muss. Wahlweise zur Substratkontrolle kann die Stereoinformation auch durch den Einsatz chiraler Reagenzien (R^*) oder den Einsatz von chiralen Katalysatoren (Kat.‘) erfolgen.

Als Ergänzung bzw. Weiterentwicklung zur stereoselektive Synthese haben sich stereodivergente Methoden^[31,32] als äußerst nützlich erwiesen und dementsprechend in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen (Schema 1-2). Verglichen mit traditionellen Vorgehensweisen besitzen stereodivergente Methoden den Vorteil, dass ausgehend von den gleichen Startmaterialien der komplette Satz an Stereoisomeren zugänglich ist. Lediglich geringfügige Variationen der Reaktionsbedingungen, wie bspw. Modifikation des Katalysators oder des Liganden, aber auch kleine Änderungen in der Struktur der Reagenzien, wie die *E/Z*-Geometrie, sind Einflussfaktoren für eine stereodivergente Strategie. Im Gegensatz dazu werden mit traditionellen Verfahren verschiedene Startmaterialien und dementsprechend auch verschiedene synthetische Routen für die Zielmoleküle benötigt. Daraus ergibt sich jedoch häufig das Problem, dass einzelne Diastereoisomere gar nicht oder nur unter großem Aufwand zugänglich sind.^[33]



Schema 1-2 Stereodivergente Synthese im Vergleich zur traditionellen Vorgehensweise (modifiziert nach Carreira *et al.*).^[32]

1.2 ENAMIDE UND OXYENAMIDE

1.2.1 Eigenschaften und Reaktivität

Enamide **11** sind äußerst nützliche und vielfältig eingesetzte Substrate in der organischen Synthese.^[34,35] Häufig werden Enamide auch als „einstellbare Enamine“ bezeichnet, wobei die Anfänge auf die Pionierarbeit von Stork mit Enaminen in den 1960er zurückgeführt werden können.^[36] Formal betrachtet sind Enamine **10** die Stickstoffanaloga zu Enolethern **9** (Abbildung 1-4). Die π -Donator-Eigenschaft des Stickstoffatoms macht Enamine elektronenreicher und somit auch zu besseren Nucleophilen als einfache Enole.^[37] Aus dieser erhöhten Reaktivität ergibt sich jedoch die Schwierigkeit, dass Enamine hydrolyseempfindlich sind und im tautomeren Gleichgewicht mit ihren entsprechenden Iminiumsalzen stehen.^[38] Resultierend aus dieser Problematik sind Enamide und Encarbamate als „stabilere“ Enamine entstanden.

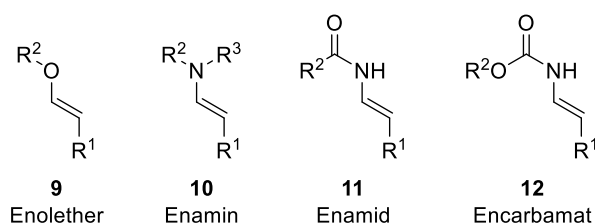
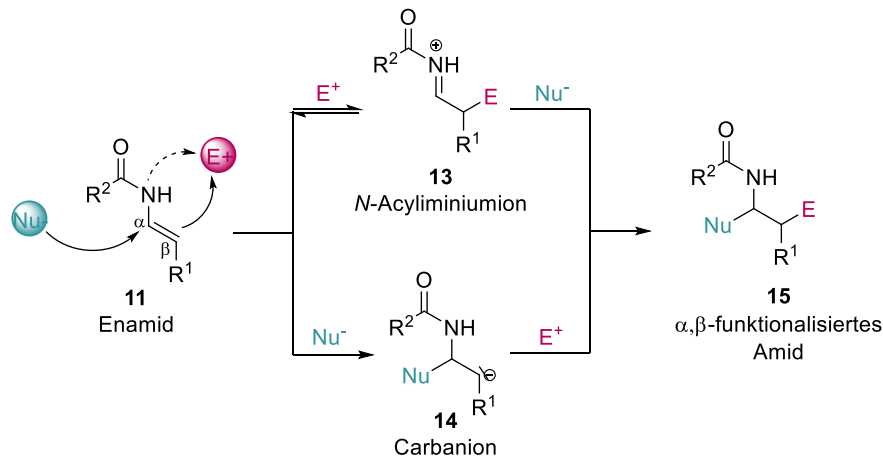


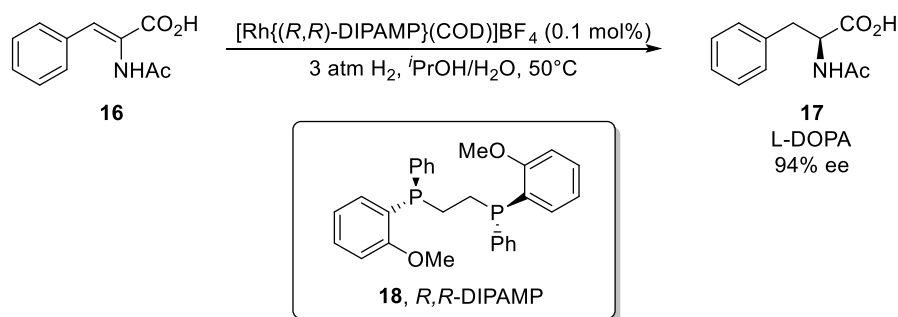
Abbildung 1-4 Enolether, Enamine, Enamide, Encarbamate.

Durch die Einführung einer zusätzlichen elektronenziehende Gruppe am Stickstoffatom, sind Enamide wesentlich stabiler, wenn zugleich auch weniger nucleophil, als die entsprechenden Enamine.^[39] Dieses ausgewogene Gleichgewicht zwischen Stabilität und Reaktivität ist ein Grund für die breite Anwendbarkeit von Enamiden. Darüber hinaus zeigt sich das große synthetische Potential von Enamiden auch durch ihre ambivalente Reaktivität an der Doppelbindung.^[34] Zum einen können Enamide am β -Kohlenstoffatom (und auch am Stickstoffatom) als Nucleophil reagieren, und zum anderen besitzen sie auch ein elektrophiles α -Kohlenstoffatom. Beide Reaktivitäten ermöglichen den Zugang zu funktionalisierten Amidderivaten **15** (Schema 1-3).



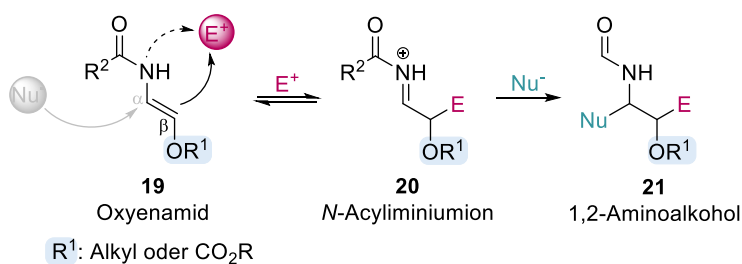
Schema 1-3 Reaktivität von Enamiden.

Weiterhin werden Enamide auch häufig in der asymmetrischen Hydrierung für die Darstellung chiraler Amine eingesetzt. Bekanntestes Beispiel hierfür dürfte die industrielle Synthese von L-DOPA **17** nach Knowles sein, bei welcher das Enamid **16** mit einem Rh(I)-Katalysator und einem chiralen Bisphosphin-Liganden **18** hydriert wird (Schema 1-4).^[40]



Schema 1-4 Synthese von L-DOPA nach Knowles.

Eine bis dato recht wenig erforschte Untergruppe von funktionalisierten Enamiden stellen Oxyenamide **19** dar. Abgeleitet von Enamiden besitzen Oxyenamide ein zusätzliches Sauerstoffatom an der 2-Position (Schema 1-5). Diese funktionelle Gruppe kann dabei zum einen ein Enolether oder auch ein Enolester sein. Die Reaktivität von Oxyenamiden sollte dabei analog zu denen von Enamiden sein, wenn auch zu erwarten ist, dass der elektronenziehende Sauerstoffsubstituent die Nucleophilie am β -Kohlenstoff etwas herabsenkt. Dennoch bieten 2-Oxyenamide gegenüber „normalen“ Enamiden den Vorteil, dass eine weitere funktionelle Gruppe direkt in ein Molekül eingebaut werden kann. Dadurch wäre es möglich, Zugang zu einer weiteren interessanten Stoffklasse, nämlich funktionalisierten 1,2-Aminoalkoholen **21**, zu erhalten.



Schema 1-5 Struktur und Reaktivität von Oxyenamiden.

1.2.2 Vorkommen und Synthese

Die Synthese von Enamiden **11** und Encarbamaten **12** ist bereits vielfältig in der Literatur beschrieben,^[41] wohingegen 2-Oxyenamide **19** nur spärlich in der Literatur vertreten sind. Dies ist dahingehend verwunderlich, da das Strukturmotiv der 2-Oxyenamide auch in verschiedenen Naturstoffen, wie Pacidamycinen **22**^[42,43] und Sansanmycinen **23**^[44] aus der Familie der Uridylpeptide oder den Miuraenamiden **24** und **25**,^[45a,46,45b] einer Klasse von cyclischen Polyketid-Peptid-Hybriden, vorkommt (Abbildung 1-5).

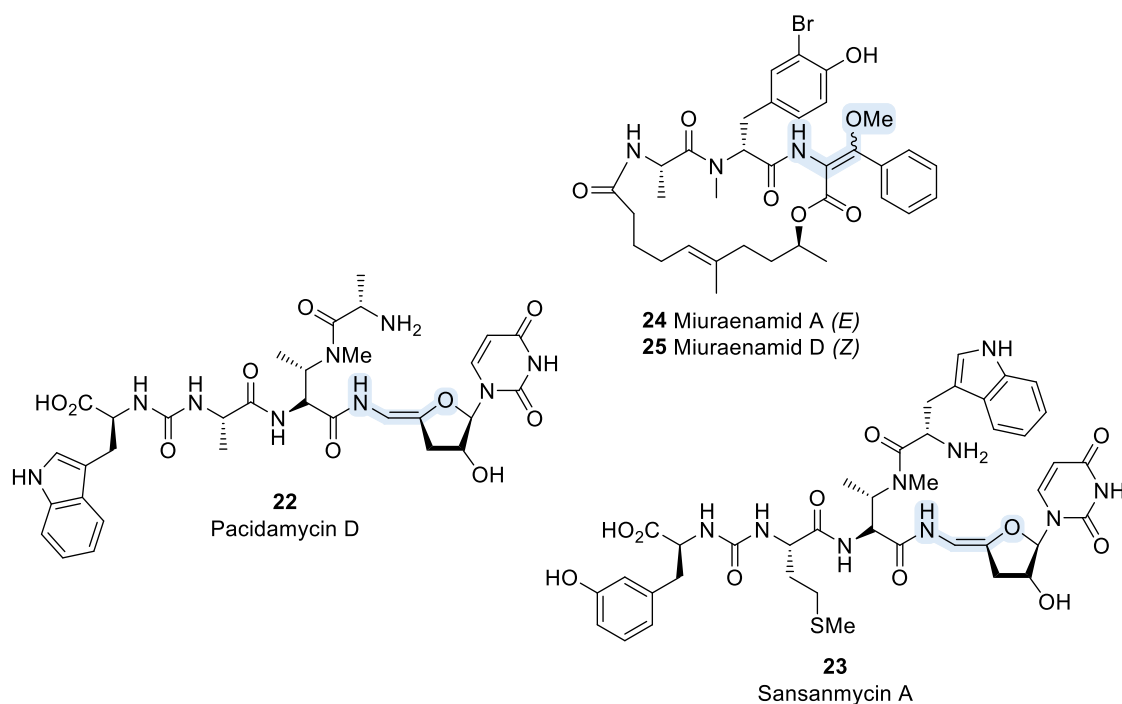
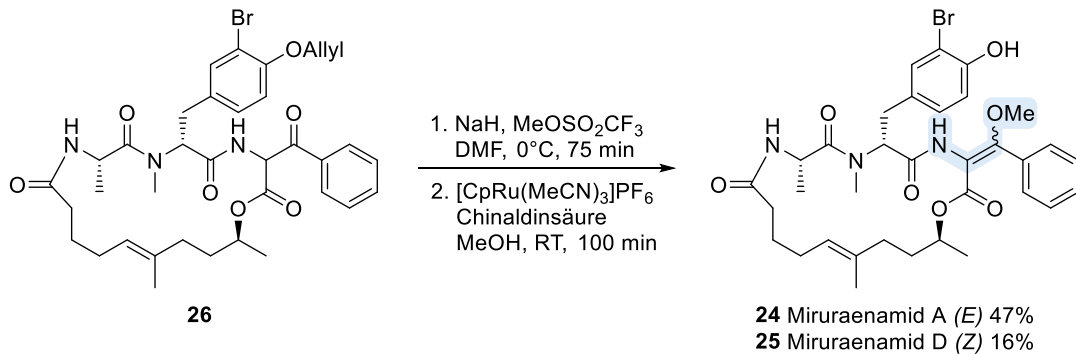


Abbildung 1-5 Vorkommen von 2-Oxyenamiden in Naturstoffen.

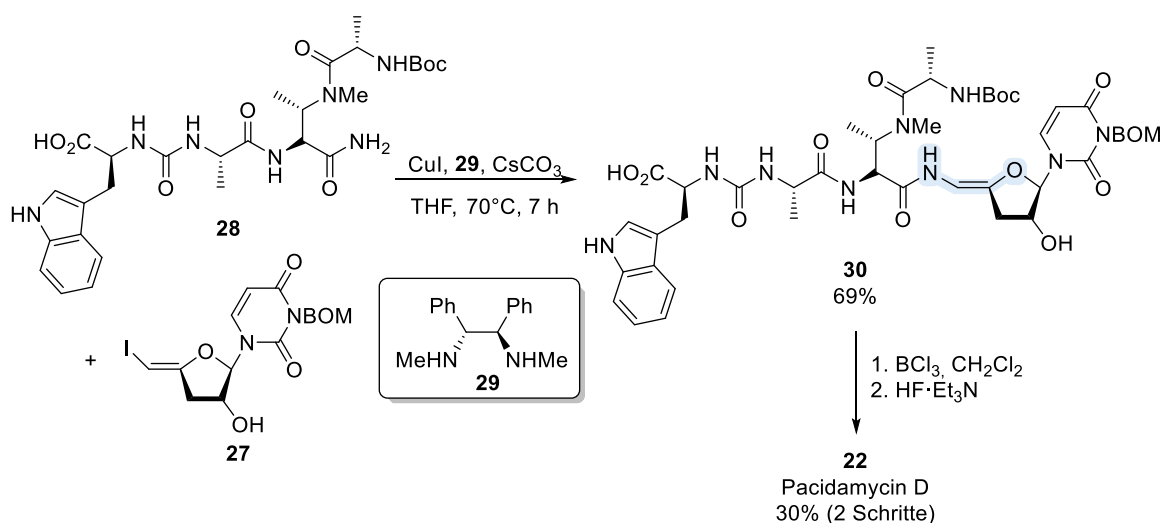
In der Totalsynthese von Miuraenamid A **24** und D **25** konnte Kazmaier *et al.* ^[46] die Oxyenamid-Einheit im letzten Reaktionsschritt durch O-Methylierung mit NaH in Kombination mit Methyltriflat generieren (Schema 1-6). Die Reaktion verlief nicht selektiv, sodass eine Mischung beider Naturstoffe in einer Gesamtausbeute von 63% erhalten wurden. Als Hauptprodukt wurde bevorzugt das *E*-konfigurierte Miuraenamid A **24** in 47% Ausbeute gebildet, wohingegen nur 16% Ausbeute des *Z*-konfigurierten Miuraenamid D **25** isoliert werden konnte. Zusätzlich zu den beiden

Miuraenamiden A und D konnten noch 10% nicht umgesetztes Startmaterial **26** reisoliert werden. Etwas problematisch bei dieser Methode ist die Präsenz von zwei Amid-Stickstoffatomen, welche durch NaH leicht deprotoniert und anschließend methyliert werden können. Kazmaier *et al.* untersuchte diesbezüglich verschiedene Methylierungsverfahren, wobei mit NaH und Methyltriflat das beste Ergebnis erzielt werden konnte. Auch in Anbetracht dessen, dass es sich hier um eine Late-stage Funktionalisierung in einem komplexen Naturstoff handelt, bietet diese Methode eine gute Möglichkeit zur Synthese von Miuraenamid A **24** und D **25**.



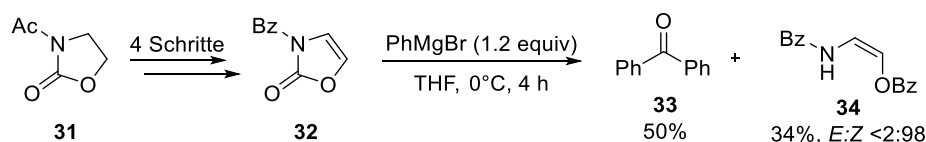
Schema 1-6 Schlüsselschritt aus der Totalsynthese von Miuraenamid A und D.

Weiterhin verwendeten Ichikawa *et al.* in der Totalsynthese von Pacidamycin D **22** eine Cu-katalysierte Kreuzkopplung zur Darstellung der Oxyenamid-Struktur (Schema 1-7).^[43] In diesem Schlüsselschritt reagierten Vinyljodid **27** und Amid **28** mit einem Cu-Katalysator in Anwesenheit eines chiralen Diamin-Liganden **29** selektiv zu dem geschützten Zwischenprodukt **30** in 69% Ausbeute. Eine anschließende Entschützung der Boc- und BOM-Gruppe lieferten dann Pacidamycin D **22** in 30% Ausbeute über zwei Schritte.



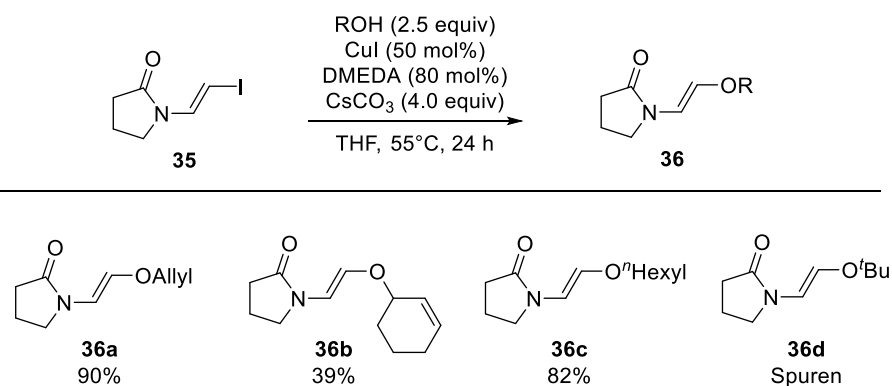
Schema 1-7 Schlüsselschritt in der Totalsynthese von Pacidamycin D.

Generell gibt es auch außerhalb der Totalsynthese nur wenig Literatur, welche sich mit der Darstellung von 2-Oxyenamiden befasst. Häufig sind nur vereinzelte Beispiele zu finden oder die Synthesemethoden sind recht aufwendig und nicht in größeren Maßstäben durchführbar. Eines der ersten Beispiele zur Darstellung von 2-Oxyenamiden beschreibt die Öffnung des Oxazolons **31** mit einer Grignard-Verbindung (Schema 1-8).^[47] Als Hauptprodukt entsteht bei dieser Reaktion Benzophenon **33**, wohingegen das Oxyenamid **34** mit 34% nur als Nebenprodukt anfällt. Die geringe Selektivität der Reaktion ergibt sich aus dem Fakt, dass in dem Oxazolone **31** zwei elektrophile Carbonyl-Kohlenstoffatome vorhanden sind. Dabei ist die freie Carbonyl-Gruppe am Stickstoffatom sterisch weniger gehindert als die Carbonyl-Gruppe im Ring selbst, weswegen der nucleophile Angriff der Grignard-Verbindung bevorzugt an der freien Carbonyl-Gruppe erfolgt. Auch die Tatsache, dass das Oxazolone **31** zuvor in vier Reaktionsschritten dargestellt werden muss, macht diese Syntheseroute eher ungeeignet für die Darstellung größerer Mengen an Oxyenamid.



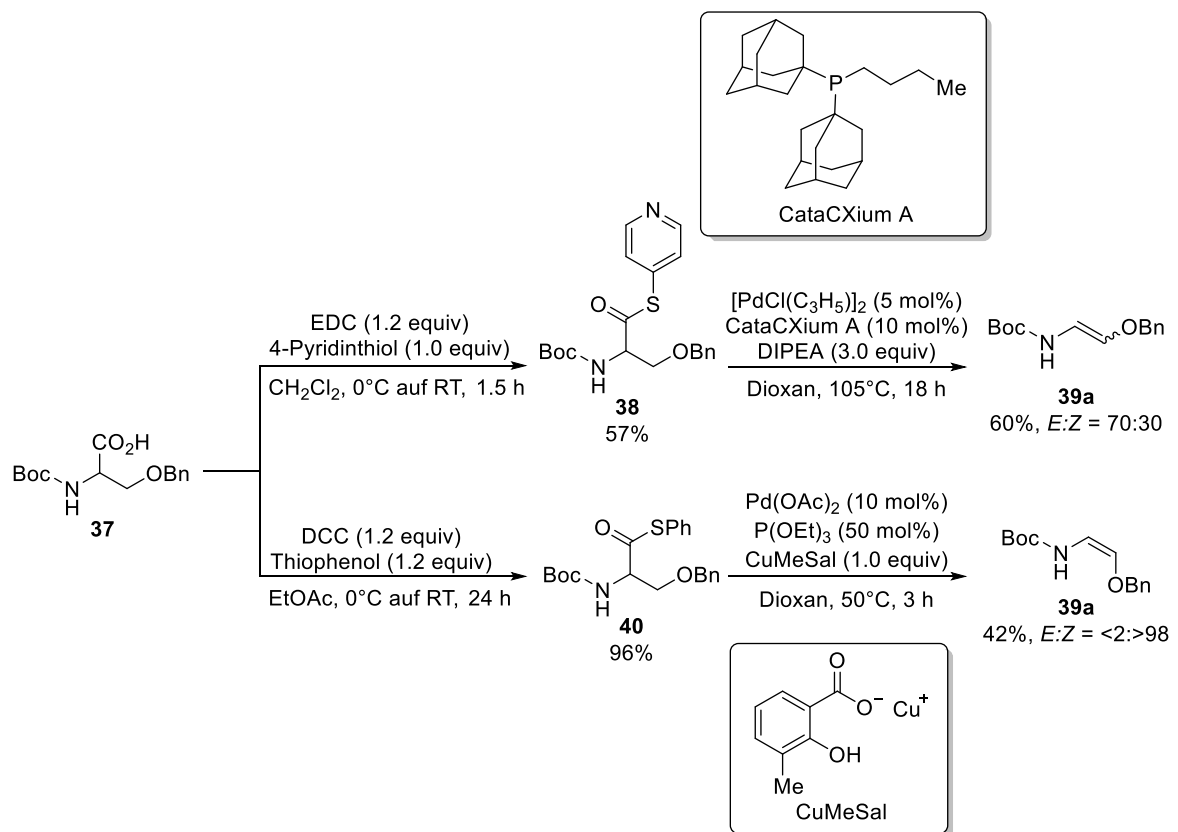
Schema 1-8 Ringöffnung eines Oxazolons.

Wie zuvor in der Totalsynthese von Pacidamycin D **22** gezeigt, können Oxyenamide auch über eine Cu-katalysierte Kreuzkupplung dargestellt werden. In diesem Fall wird das β -Iodoenamid **35** mit verschiedenen Alkoholen zu den entsprechenden 2-Oxyenamiden **36** umgesetzt (Schema 1-9).^[48] Primäre Alkohole wie Allylalkohol sowie das langkettige aliphatischen *n*-Hexanol erzielten gute bis sehr gute Ausbeuten unter den gegebenen Reaktionsbedingungen. Limitierungen dieser Methode zeigten sich jedoch deutlich bei sekundären und auch tertiären Alkoholen, wobei mit dem sterisch anspruchsvollen *tert*-Butanol nur noch Spuren des Produkts nachgewiesen werden konnten.



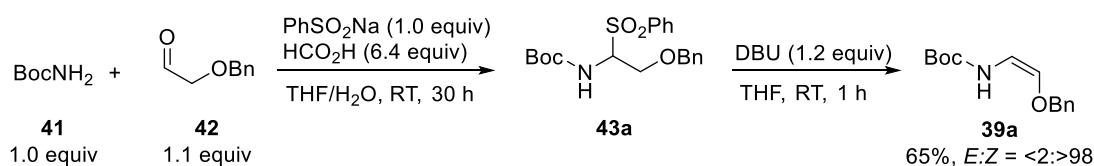
Schema 1-9 Cu-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Vinyliodiden und Alkoholen (ausgewählte Beispiele).

Weiterhin können Oxyenamide auch ausgehend von geschützten Serin-Derivaten **37** mittels Pd-katalysierter Decarbonylierung/ β -Hydrid-Eliminierung dargestellt werden. Dabei kann je nach Wahl der Abgangsgruppe und der Reaktionsbedingungen bevorzugt das *E*- oder *Z*-Isomer erhalten werden (Schema 1-10). Skrydstrup *et al.*^[49] verwendeten dazu 4-Pyridinthiol als Abgangsgruppe, welche zuvor mit EDC als Kupplungsreagenz in das Molekül eingeführt wurde. Als Ligand wurde das sterisch anspruchsvolle und elektronenreiche Phosphin CataCXium A eingesetzt. Hohe Reaktionstemperaturen und lange Reaktionszeiten lieferten dann bevorzugt das *E*-konfigurierte Oxyenamid **E-39** (*E*:*Z* = 70:30) in einer Ausbeute von 60% für beide Isomere. Alternativ nutzte die Gruppe von VanNieuwenhze^[50] einen Thiophenolester als Abgangsgruppe für die anschließende Decarbonylierung/ β -Hydrid-Eliminierung. Vergleichsweise mildere Reaktionsbedingungen, sowie die Verwendung von P(OEt)₃ als Ligand, führten hierbei ausschließlich zur Bildung des *Z*-Isomers **Z-39** in einer Ausbeute von 42%. Kombiniert bieten beide Methoden prinzipiell eine gute Möglichkeit, gezielt *E*- und *Z*-Oxyenamide, ausgehend von günstigen und in großen Mengen verfügbaren Aminosäuren, darzustellen. Probleme bzw. Limitierungen zeigen sich bei diesen Verfahren jedoch in der Skalierbarkeit der Pd-katalysierten Decarbonylierung/ β -Hydrid-Eliminierung. Üblicherweise sind hierbei nur kleine Ansatzgrößen (0.25 mmol) durchführbar. Weiterhin werden bei beiden Methoden auch teure Liganden und Pd-Katalysatoren verwendet, wodurch diese Syntheserouten weniger als Startmaterialsynthese geeignet sind.



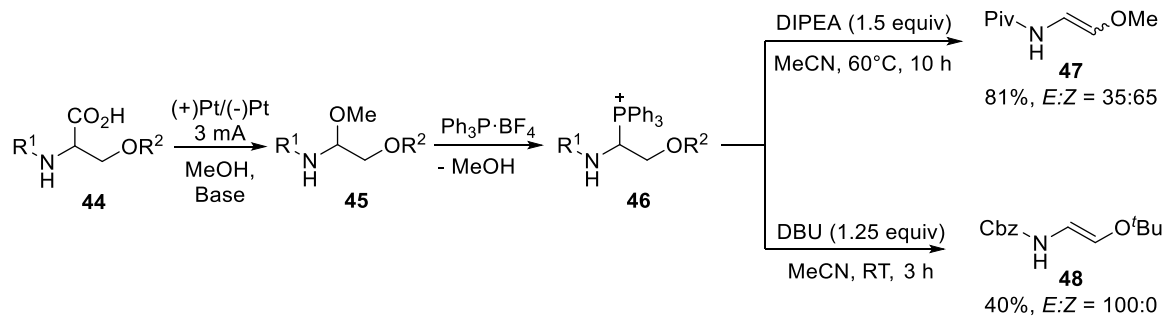
Schema 1-10 Synthese via Pd-katalysierte decarbonylativer/ β -Hydrid Eliminierung.

Wahlweise zur Pd-katalysierten Decarbonylierung/ β -Hydrid-Eliminierung sind Oxyenamide auch durch basische Eliminierung einer geeigneten Abgangsgruppe in α -Position zugänglich (Schema 1-11). Maruoka *et al.* synthetisierte dazu das α -Sulfonylcarbammat **43** ausgehend von Boc-Carbamat **41** und dem Aldehyd **42**, welche unter sauren Reaktionsbedingungen zum entsprechenden Imin umgesetzt wurden. Dieses wurde dann *in situ* mit Natriumbenzolsulfonat abgefangen, um Verbindung **43** zu generieren. Im Anschluss daran folgte die Eliminierung der Sulfonyl-Gruppe mit DBU, wobei selektiv das *Z*-Oxyenamid **Z-39** in 65% Ausbeute erhalten wurde. Vorteilhaft bei diesem Verfahren ist die einfache Durchführbarkeit, sowie Ansatzgrößen in Multigramm-Maßstäben. Einziger Nachteil ist die Tatsache, dass mit dieser Methode kein *E*-Oxyenamid zugänglich ist.



Schema 1-11 Synthese via basischer Eliminierung eines α -Sulfonylcarbamates.

Alternativ konnte Mazurkiewicz *et al.* zeigen, dass auch Phosphoniumsalze geeignete Abgangsgruppen für die Darstellung von Oxyenamiden sind (Schema 1-12). Dazu wurde beginnend mit den entsprechend geschützten Aminosäurederivaten **44** in einer Hofer-Moest-Reaktion durch elektrochemische decarboxylierende α -Alkoxylierung das *N,O*-Acetal **45** hergestellt.^[51] Dies wurde anschließend durch Zugabe eines Phosphoniumsalzes in Verbindung **46** überführt.^[51] Bedingt durch das Substitutionsmuster am Stickstoff- und Sauerstoffatom, sowie die Wahl der Base, konnten unterschiedliche Selektivitäten beobachtet werden. So wurde mit der sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylgruppe in Kombination mit DBU als Base selektiv das *E*-Oxyenamid **E-48** in 40% Ausbeute erhalten.^[52] Hingegen konnte mit der „kleinen“ Methoxy-Gruppe und der sterisch weniger anspruchsvollen Hünig-Basis eine Mischung beider Isomere **47** isoliert werden, wobei das *Z*-Isomer (*E:Z* = 35:65) bevorzugt entstanden ist.^[53] Generell bietet die Eliminierung von Phosphoniumsalzen gegenüber der Sulfonyl-Abgangsgruppe den Vorteil, dass sowohl das *E*- als auch das *Z*-Oxyenamid dargestellt werden können. Weniger optimal ist bei diesem Verfahren die Atomökonomie, sowie die toxischen und umweltschädigenden Eigenschaften der als Abfallprodukt anfallenden Phosphoniumsalze.



Schema 1-12 Synthese via basischer Eliminierung von Phosphoniumsalzen.

1.3 1,3-DIAMINE UND 1,3-DIAMINO-2-OLE

1.3.1 Vorkommen und Bedeutung

Das 1,3-Diamin-Motiv ist ubiquitär in verschiedenen biologisch aktiven Substanzen vertreten. So besitzen bspw. das Phytotoxin Ascaulitoxin **49**^[54] und das maritime Alkaloid Manzacidin C **50**^[55] ein zentrales 1,3-Diamin-Grundgerüst (Abbildung 1-6, blau). Auch einige HIV-Protease-Inhibitoren^[56] wie Nelfinavir **52**, Fosamprenavir **53** und Amprenavir **54** besitzen diese Struktureinheit, wobei bei näherer Betrachtung auffällt, dass diese Wirkstoffe noch eine zusätzliche Hydroxy-Gruppe in 2-Position besitzen (Abbildung 1-6, grün). Dieses zu 1,3-Diamino-2-olen erweiterte Strukturmotiv ist neben genannten Arzneimitteln auch in Naturstoffen wie Manzacidin B **51**^[55] oder dem Antimykotikum Prumycin **55**^[57] wiederzufinden. Sowohl Verbindungen mit 1,3-Diamin- als auch mit 1,3-Diamino-2-ol-Motiv besitzen eine komplexe Struktur mit mehreren fortlaufenden Stereozentren. Eine gezielte bzw. stereoselektive Darstellung aller Stereoisomere ist daher besonders für potentielle Wirkstoffkandidaten wichtig, um ihre pharmakologischen Eigenschaften zu untersuchen und somit auch Kenntnis über eventuelle Nebenwirkungen zu haben.^[27,28]

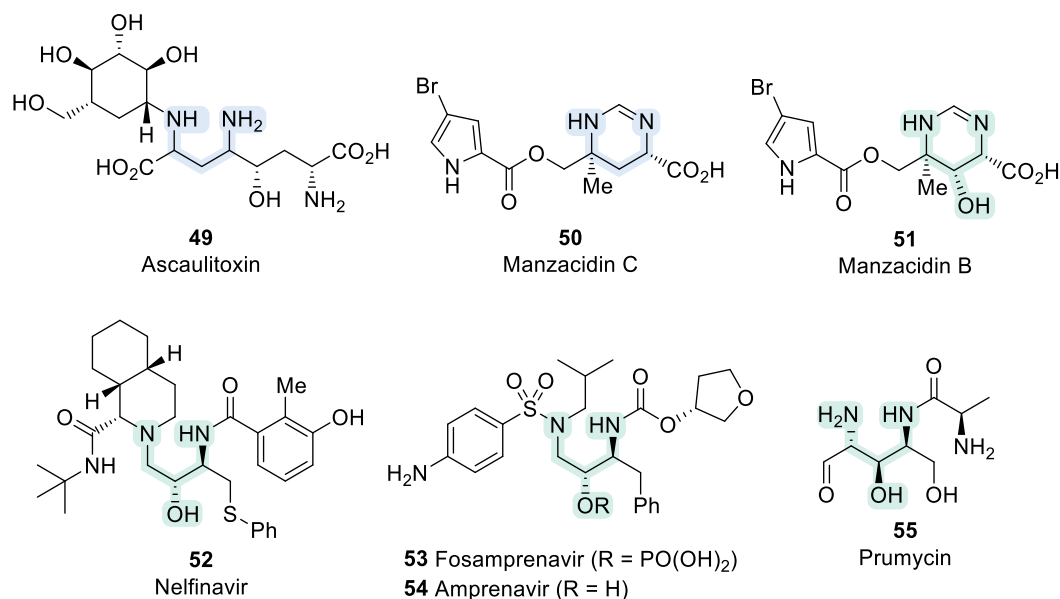


Abbildung 1-6 Ausgewählte Beispiele für 1,3-Diamine und 1,3-Diamino-2-ole in biologisch aktiven Natur- und Wirkstoffen.

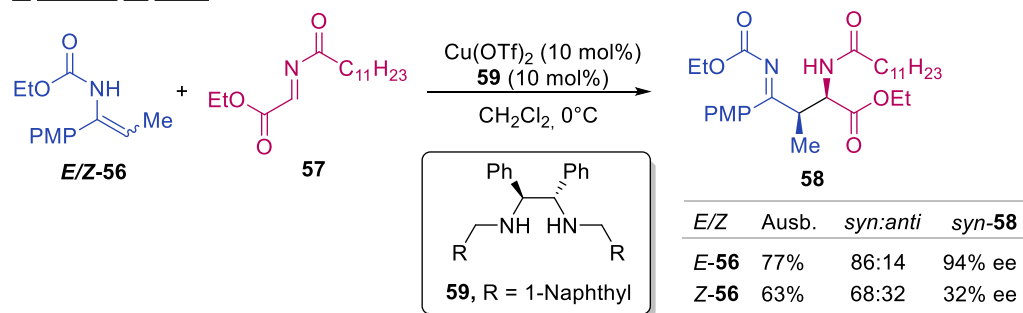
1.3.2 Synthese von 1,3-Diaminen

Generell existieren für die Synthese von 1,3-Diaminen bereits einige verschiedene diastereoselektive und enantioselektive Methoden,^[58] wohingegen trotz ihrer hohen Relevanz fast kaum Darstellungsmöglichkeiten für 1,3-Diamino-2-ole (siehe Kapitel 1.3.3) beschrieben werden. Etablierte Verfahren für die Darstellung von 1,3-Diaminen sind bspw. Ringschluss-/Ringöffnungs-

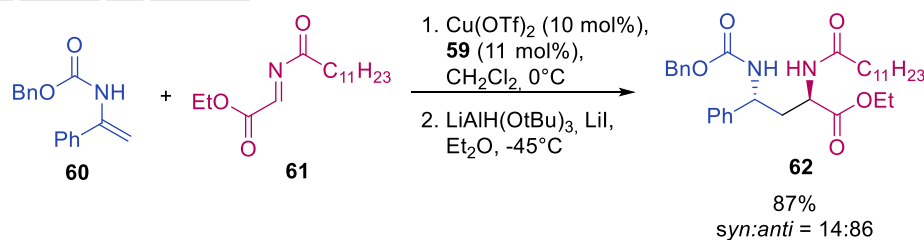
Sequenzen,^[59] Aza-Mannich-Reaktionen,^[60] Enamin/Imin-basierte Reaktionen^[61] oder auch die hier näher erläuterte Addition von Enamiden an (Acyl-)Imine.^[62-67]

Erstmals konnten 2004 Enamide für die Darstellung von 1,3-Diaminen von Kobayashi *et al.* eingesetzt werden.^[62] In dieser enantioselektiven Methode katalysiert Cu(OTf)₂ mit einem chiralen Amin-Liganden **59** die Addition von Enamiden **56** an Ethylglyoxal-Imine **57** (Schema 1-13a). Bei der Verwendung des *E*-Isomers wird dabei hauptsächlich das *syn*-konfigurierte β -Aminoimin **58** in 77% Ausbeute und sehr gutem Enantiomerenüberschuss (94% ee) erhalten. Interessanterweise entsteht auch mit dem *Z*-Enamid **Z-56** hauptsächlich das *syn*-Produkt, wenn auch in deutlich verminderter Diastereo- und Enantioselektivität. Weiterhin konnte in einer Eintopf-Reaktion, bestehend aus Addition mit anschließender Reduktion, das *anti*-konfigurierte 1,3-Diamin **62** in 87% Ausbeute und guter Diastereoselektivität dargestellt werden (Schema 1-13b). Basierend auf den beobachteten Selektivitäten sowie vorangegangenen Arbeiten mit Enamin-Derivaten,^[68] postulieren die Autoren eine Aza-En-Reaktion mit acyclischen Übergangszustand als Mechanismus.

a. Addition an Imine



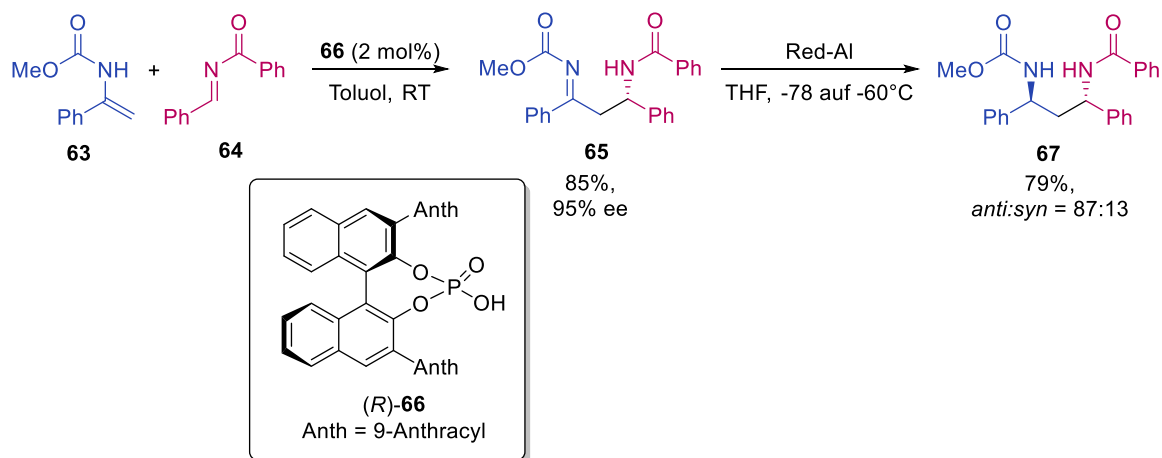
b. Addition und Reduktion



Schema 1-13 Cu-katalysierte enantioselektive Addition von Enamiden an Imine.

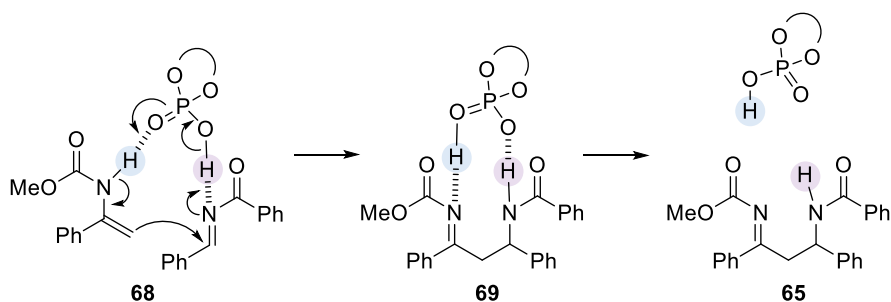
In Anlehnung an die Arbeit von Kobayashi *et al.* entwickelte Terada *et al.* eine organokatalysierte Reaktion mit chiralen Phosphorsäuren (Schema 1-14).^[63] Die Umsetzung von Enamid **63** mit Imin **64** und der chiralen Phosphorsäure **66** lieferte das β -Aminoimin **65** in sehr guter Ausbeute und Enantioselektivität. Eine anschließende Reduktion mit Red-Al bei tiefen Temperaturen führte zur Bildung des *anti*-konfigurierten 1,3-Diamins **67** in 79% Ausbeute und guter Diastereoselektivität. In dieser organokatalysierten Variante konnte der Substratbereich der Imine erweitert werden und ist nicht mehr nur auf Glyoxal-Derivate beschränkt. Zudem konnten mit einer deutlich geringeren

Katalysatormenge von nur 2 mol% der chiralen Phosphorsäure, im Vergleich zu 10 mol% $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, eine effizientere Methode entwickelt werden.



Schema 1-14 CPA-katalysierte enantioselektive Addition von Enamiden an Imine.

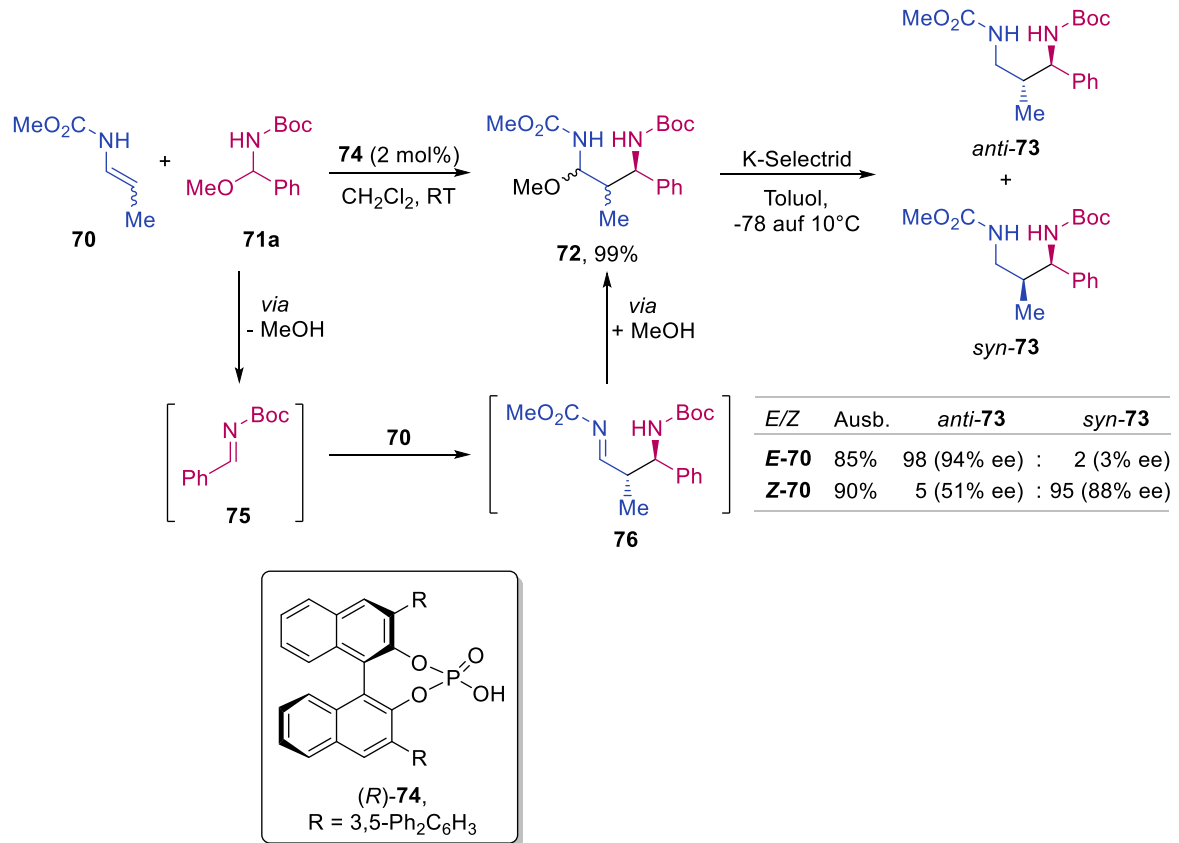
Als Mechanismus gehen Terada *et al.* auch von einer Aza-En-Reaktion aus, wobei die Gründe für den stereoselektiven Reaktionsverlauf den Anthracyl-Resten sowie der dualen Funktion^[69] der chiralen Phosphorsäure zugeschrieben werden (Schema 1-15). Dabei wird zum einen das Imin durch Wechselwirkung mit dem Proton (lila) der chiralen Phosphorsäure elektrophil aktiviert und zum anderen koordiniert das Proton (blau) des Enamids an das freie Sauerstoffatom, welches als Lewis-Base fungiert. Durch Neuknüpfung der Bindungen und anschließende Regeneration des Katalysators wird dann das β -Aminoimin **65** erhalten.



Schema 1-15 Postulierter Mechanismus für die CPA-katalysierte Aza-En-Reaktion.

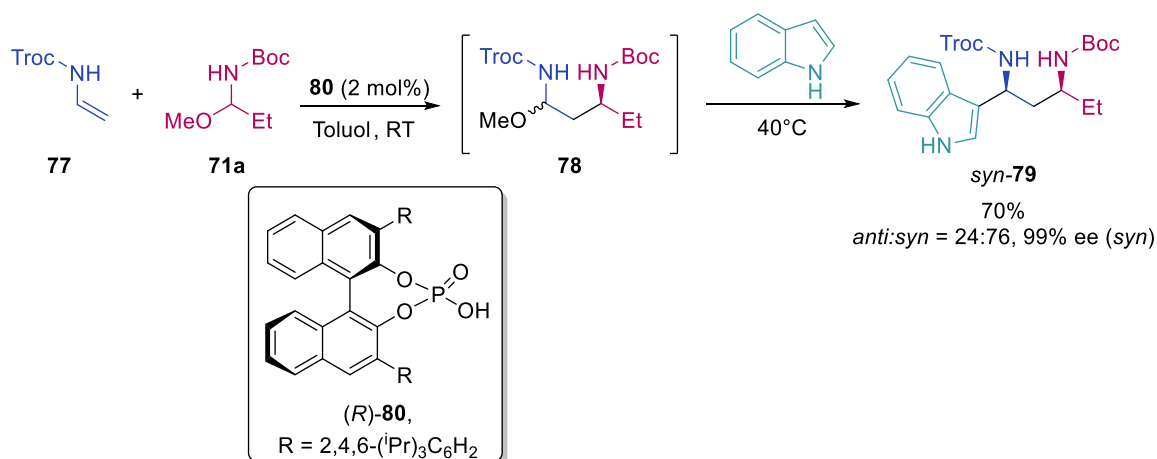
Später erweiterten Terada *et al.*^[64] die CPA-katalysierte Aza-En-Reaktion auch auf die Nutzung von *N,O*-Acetalen **71** anstelle von Iminen (Schema 1-16). Die reaktive Iminspezies **75** wird dabei in Anwesenheit der chiralen Phosphorsäure *in situ* durch die Freisetzung von MeOH gebildet. Anschließend erfolgt die Addition des Encarbamates **70** zum Imin **76**, welches dann wieder mit MeOH fast quantitativ zum *N,O*-Acetal **72** abgefangen wird. Diese Vorgehensweise hat den Vorteil, dass es zu keiner zweifach Addition des Encarbamates kommt und somit auch kein Piperidinderivat^[70] gebildet wird. Durch abschließende Reduktion mit K-Selektrid werden dann die

entsprechenden 1,3-Diamine **73** in sehr guten Ausbeuten und Diastereo- und Enantioselektivitäten erhalten. Bei der Verwendung des *E*-Encarbamates **E-70** wird das *anti*-konfigurierte Produkt **anti-73** und mit dem *Z*-Isomer **Z-70** das *syn*-Diamin **syn-73** erhalten. Die beobachteten Selektivitäten ergeben sich somit aus der Geometrie der Doppelbindung.^[34]



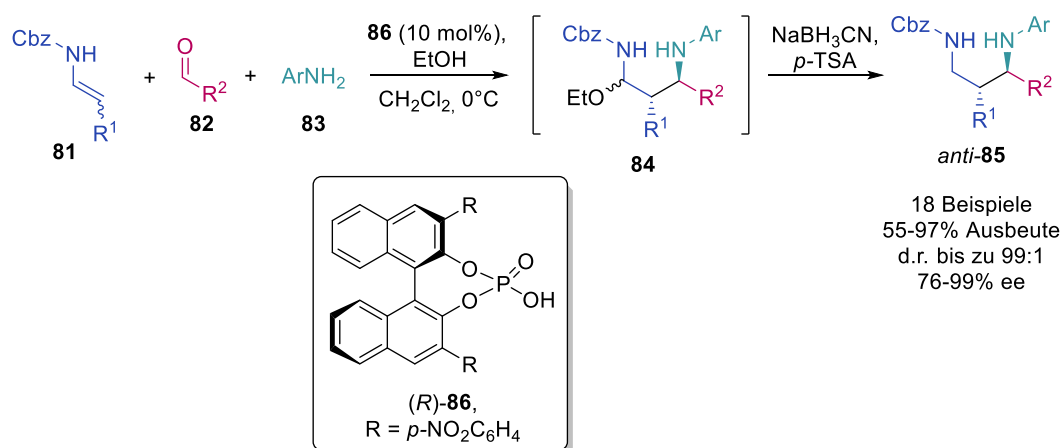
Schema 1-16 CPA-katalysierte enantioselektive Addition von Enamiden an *N*-Acylimine.

Weiterhin konnten Terada *et al.* in dieser Arbeit auch Indole erfolgreich als Nucleophile in einer enantioselektiven Eintopf-Variante einsetzen. Dazu wurde das *in situ* gebildete *N,O*-Acetal **78** mit Indol zum 1,3-*syn* Diamin **79** in 70% Ausbeute umgesetzt. Das Produkt wurde in guter Diastereoselektivität (*anti:syn* = 24:76) und hervorragender Enantioselektivität (99% ee) erhalten. Die hohe Enantioselektivität für das *syn*-Produkt führten die Autoren dabei auf eine doppelte asymmetrische Induktion mit einer Übereinstimmung zwischen der Chiralität des Hemiaminals **78** und des Katalysators **80** zurück.^[71]



Schema 1-17 Enantioselektive Eintopf-Reaktion mit Indol als Nucleophil.

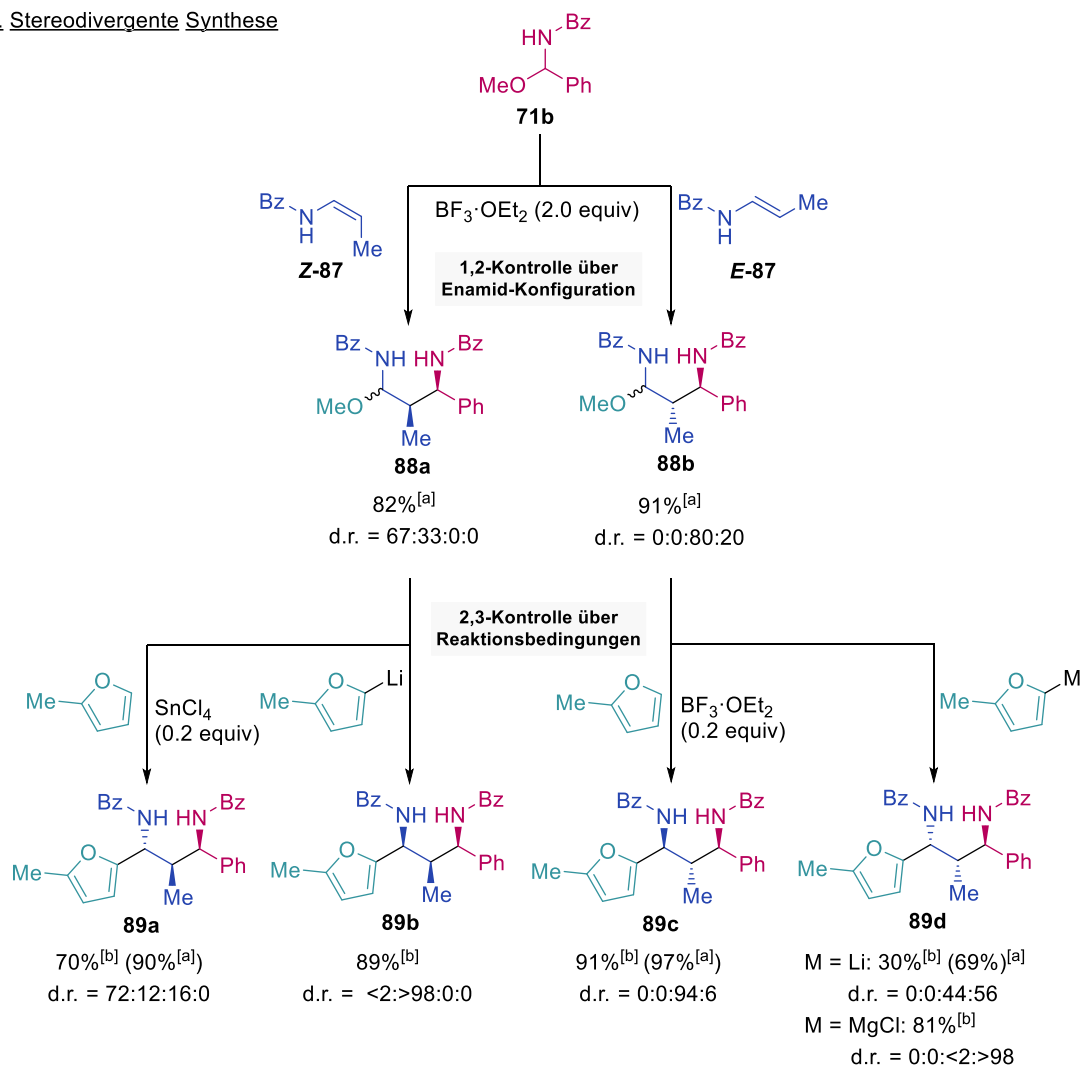
Ein weiteres Beispiel für eine CPA-katalysierte enantioselektive Darstellung von 1,3-Diaminen wurden 2009 von Masson *et al.* veröffentlicht (Schema 1-17).^[65] In dieser 4-Komponenten-Reaktion wird das Imin *in situ* durch Kondensation aus dem entsprechenden Aldehyden **82** und Amin **83** gebildet. Durch den nucleophilen Angriff des Encarbamates **81** und einen Überschuss an Ethanol wird das *N,O*-Acetal **84** als Intermediat gebildet. Die Zugabe von NaBH_3CN und *p*-TSA liefert dann das reduzierte *anti*-konfigurierte 1,3-Diamin **85**. Interessanterweise wird ohne die Zugabe von Ethanol nicht das offenkettige 1,3-Diamin **85**, sondern ein Tetrahydrochinolin erhalten. Statt einer Mannich-Reaktion läuft in diesem Fall eine Povarov-Reaktion ab.^[72,73] Analog zu Terada *et al.* postulieren Masson *et al.* als Mechanismus ebenfalls eine Aza-En-Typ-Reaktion (siehe Schema 1-15). Des Weiteren kam es mit dem weniger reaktiven *Z*-Encarbamat ebenso wie mit dem *E*-Isomer nur zur Bildung des *anti*-Produkts. Als Grund gehen die Autoren davon aus, dass das *Z*-Isomer unter den sauren Reaktionsbedingungen schneller isomerisiert, als dass die Addition an das Imin erfolgen kann.^[74]



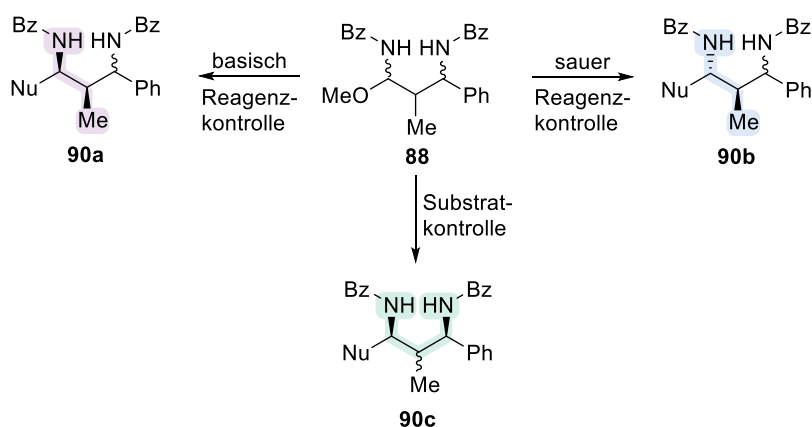
Schema 1-18 Enantioselektive 4-Komponenten-Reaktion.

Die bisher dargestellten Methoden beschreiben die stereoselektive Synthese von 1,3-Diamin mit ein oder zwei Stereozentren. Basierend auf diesen Ergebnissen entwickelte Halli *et al.* ein stereodivergentes Verfahren, mit welchem alle vier möglichen Stereoisomere von 1,3-Diaminen mit drei fortlaufenden Stereozentren dargestellt werden können (Schema 1-19a).^[66] In dieser zweistufigen Reaktionssequenz wurden zunächst jeweils das *E*- und *Z*-konfigurierte Enamid **87** mit einem Acyliminvorläufer **71b** und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ als Lewis-Säure zu den entsprechenden *syn*- und *anti*-konfigurierten *N,O*-Acetalen **88a** und **88b** umgesetzt. Dabei konnte die Konfiguration wie bei Terada *et al.*^[64] über die *E/Z*-Geometrie des Enamids gesteuert werden. Im zweiten Schritt wurden die *N,O*-Acetale **88a** und **88b** mit einem Nucleophil unter sauren oder basischen Reaktionsbedingungen zu den entsprechenden 1,3-Diaminen **89** in hohen Ausbeuten und Diastereoselektivitäten umgesetzt. Dabei wurde durch katalytische Mengen an Lewis-Säure und 2-Methylfuran die 2,3-*anti*-konfigurierten Produkte **89a** und **89c** erhalten, wobei bei Verbindung **89a** eine Bildung von drei Diastereomere beobachtet werden konnte. Dies kann möglicherweise auf eine Lewis-Säure induzierte Isomerisierung des *N,O*-Acetals **88a** zurückgeführt werden. Überraschenderweise verlief die Umsetzung des *anti*-Intermediats **88b** mit der *ortho*-lithiierten Spezies komplett unselektiv, sodass fast eine äquimolare Mischung des 2,3-*syn* und 2,3-*anti*-Produkts **89c** und **89d** isoliert werden konnten. Hingegen wurde mit der Grignard-Verbindung das entsprechende 2,3-*syn*-konfigurierte 1,3-Diamin **89d** in sehr guter Diastereoselektivität erhalten. Die Umsetzung des *syn-N,O*-Acetals **88b** mit *ortho*-lithiierten 2-Methylfuran verlief auch problemlos und lieferte das 1,2-*syn*,2,3-*syn*-konfigurierte 1,3-Diamin **89b** als einziges Diastereomer. Bei näherer Betrachtung der erhaltenen Selektivitäten fällt auf, dass die 1,3-Diamine mit einer 1,3-*anti*-Konfiguration **89a** und **89d** in deutlich schlechteren Selektivitäten als die 1,3-*syn*-Produkte **89b** und **89c** isoliert werden konnten. Diese Beobachtungen legen nahe, dass möglicherweise zusätzlich zu der über die Reaktionsbedingungen gesteuerte 2,3-Induktion noch eine substratspezifische 1,3-Induktion für die Selektivität verantwortlich ist. Experimente mit einem achiralen Kohlenstoffatom an der 2-Position bestätigten diese Annahme, da in diesen Fällen sowohl unter Lewis-sauren als auch unter basischen Reaktionsbedingungen das 1,3-*syn* Produkt **90c** gebildet wurde. Folglich werden bei Reaktionen, bei denen Reagenz- und Substratkontrolle zum gleichen Stereoisomer führen („matched“ case) sehr gute Selektivitäten erzielt. Umgekehrt werden für den „mismatched“ case, wenn 1,2- und 1,3-Induktion nicht übereinstimmen, geringere Selektivitäten erhalten (Schema 1-19b).

a. Stereodivergente Synthese



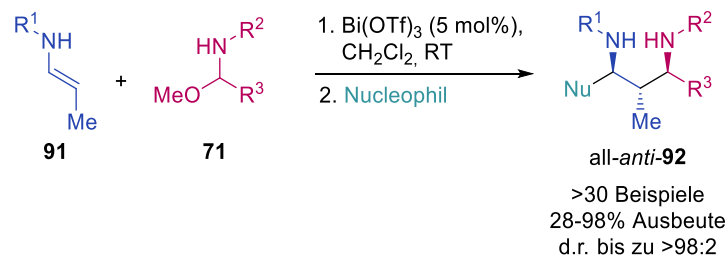
b. Allgemeine Regeln für die beobachteten Stereoselektivitäten



Schema 1-19 Stereodivergente Synthese von 1,3-Diaminen. [a] Isolierte Ausbeute aller Isomere. [b] Isolierte Ausbeute des Hauptisomers.

Später war es Halli *et al.* möglich, eine Bi(OTf)₃ katalysierte Eintopf-Reaktion für die Synthese von 1,3-Diaminen zu entwickeln (Schema 1-20).^[67] Diese Methode basiert ebenfalls auf der Umsetzung

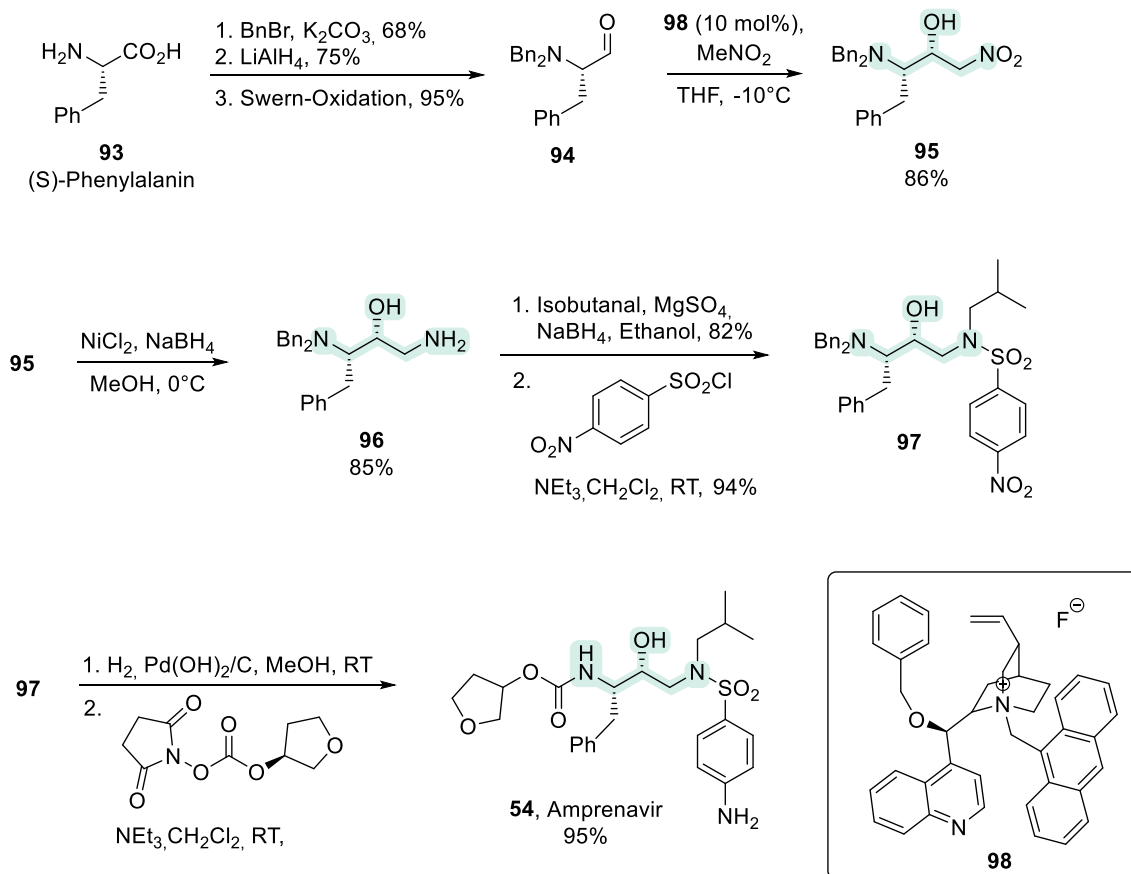
eines Enamids **91** mit einem *N*-Acyliminvorläufer **71** zu einem *in situ* gebildeten *N,O*-Acetal, welches anschließend von einem geeigneten Nucleophil abgefangen werden kann. Mit dieser modularen Eintopf-Reaktion wurde ausgehend von *E*-Enamiden **91** selektiv das 1,2-*anti*,2,3-*anti* Diamin **92** in sehr guten Ausbeuten und Selektivitäten erhalten. Im Gegensatz dazu führten Reaktionen mit dem *Z*-Isomer zu einer Mischung von mehreren Diastereomeren, wobei das 1,2-*syn*,2,3-*anti* konfigurierte Diamin als Hauptprodukt gebildet wurde. In diesem Fall verlaufen 1,2- und 1,3-Induktion gegensätzlich („mismatched“ case), wodurch es zu einer verminderten Selektivität für das *Z*-Enamid kommt.



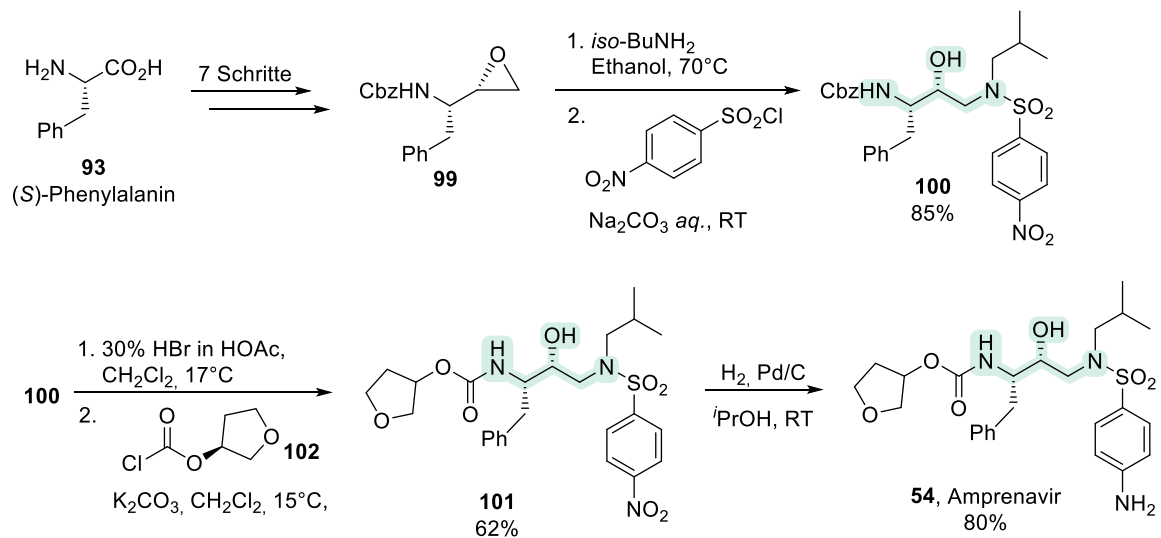
Schema 1-20 $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ -katalysierte diastereoselektive Eintopf-Reaktion.

1.3.3 Synthese von 1,3-Diamino-2-olen

Aufgrund der Bedeutung des 1,3-Diamino-2-ol-Motivs in Wirkstoffen sind die ersten Darstellungsmethoden in der Totalsynthese von HIV-Protease-Inhibitoren beschrieben. Prinzipiell können alle HIV-Protease-Inhibitoren nach den gleichen Verfahren bzw. über ähnliche Schlüsselintermediate hergestellt werden. Durch Funktionalisierung dieser Verbindungen können dann die unterschiedlichen HIV-Protease-Inhibitoren mit 1,3-Diamino-2-ol-Einheit erhalten werden. Exemplarisch ist hier die Totalsynthese von Amprenavir **54** nach Corey *et al.* dargestellt.^[75] Dabei ist ausgehend von (*S*)-Phenylalanin **93** das Schlüsselintermediat **94** in drei Stufen zugänglich.^[76] Aldehyd **94** wird in einer asymmetrischen Henry-Reaktion mit Nitromethan und einem chiralen quaternären Ammoniumsalz **98** zu dem entsprechenden Nitroalkohol **95** in 86% Ausbeute umgesetzt. Anschließend wird durch Reduktion der Nitro-Gruppe das 1,3-Diamino-2-ol **96** in 85% Ausbeute erhalten. Es folgen eine reduktive Aminierung mit Isobutanal sowie eine Sulfonierung zu Verbindung **97**. Danach wird die Cbz-Gruppe mit H_2 und Pd/C entfernt und das entstandene Amin mit Succinimidyl-Carbonat zu Amprenavir **54** umgesetzt. Die Reduktion der Nitro-Gruppe erfolgt unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie die Entschützung der Cbz-Gruppe. Insgesamt konnte Amprenavir **54** in 9 Reaktionsschritten und mit einer Gesamtausbeute von 26% dargestellt werden.

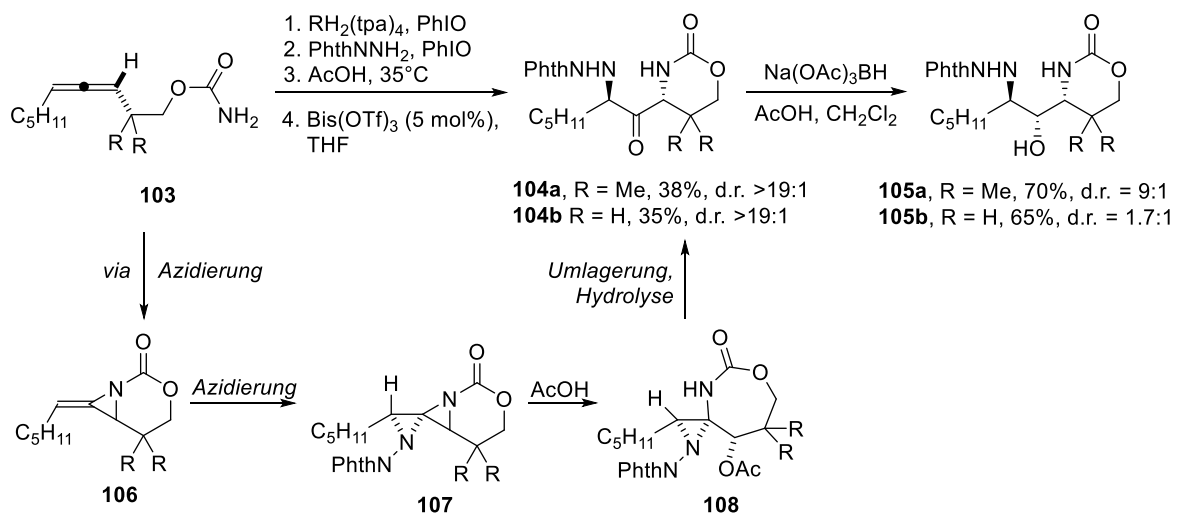
Schema 1-21 Synthese von Amprenavir **54** nach Corey.

Mit der Zulassung von Amprenavir **54** als HIV-Protease-Inhibitor wurde von Izawa *et al.* eine alternative Darstellungsrouten für die großtechnische Synthese in der Industrie entwickelt (Schema 1-22).^[77] Als Startmaterial wird wie bei der Totalsynthese nach Corey (S)-Phenylalanin **93** eingesetzt. Dieses wird in 7 Schritten in ein chirales Epoxid **99** als Schlüsselintermediat umgesetzt. Durch Öffnung des Epoxids **99** an der sterisch weniger gehinderten Seite durch *iso*-Butylamin wird selektiv das 1,3-Diamino-2-ol-Grundgerüst aufgebaut. Die Sulfonierung des sekundären Amins liefert dann Verbindung **100** in 85% Ausbeute. Eine anschließende Entschützung der Cbz-Gruppe mit HBr/HOAc, gefolgt von einer Schotten-Baumann-Reaktion mit dem Chloroformat **102** führt zur Bildung von **101** in 62% Ausbeute. Zuletzt erfolgt die Reduktion der Nitro-Gruppe zu Amprenavir **54**.^[78] Ausgehend von (S)-Phenylalanin **93** konnte Amprenavir in 12 Schritten mit einer Gesamtausbeute von 22% dargestellt werden. Diese Route ist zwar im Vergleich zu der von Corey *et al.* beschriebenen Synthese um 3 Schritte länger, hat allerdings den Vorteil, dass alle Zwischenprodukte durch Umkristallisation aufgereinigt werden können. Weiterhin wird bei dieser Variante die benötigte Konfiguration der 1,3-Diamino-2-ol-Einheit durch Öffnung des Epoxids **99**, und nicht durch ein zuvor aufwendig hergestelltes chirales, quaternäres Ammoniumsalz **98** in einer asymmetrischen Nitroaldol-Reaktion erhalten.



Schema 1-22 Synthese von Amprenavir 54 nach Izawa.

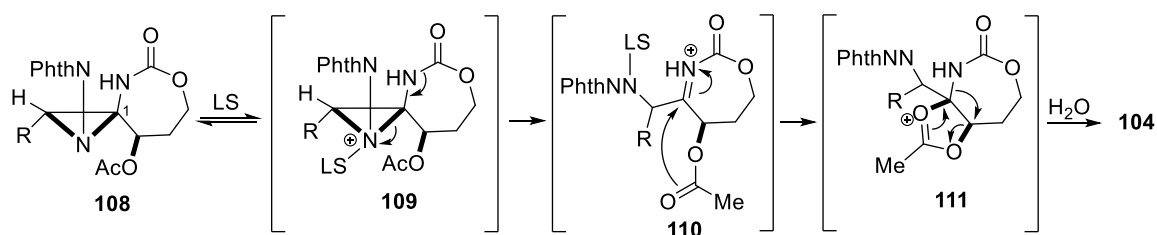
Allgemein gibt es neben der Wirkstoffsynthese von HIV-Protease-Inhibitoren und der Totalsynthese von Naturstoffen, wie bspw. Manzacidin B **51**,^[79] nur vereinzelt Beispiele für einen modularen Aufbau der 1,3-Diamino-2-ol-Einheit. Schomaker *et al.* beschreiben eine Eintopf-Synthese ausgehend von Allen mit einer zweifachen Azidierung gefolgt von einer Umlagerung mit Essigsäure und katalytischen Mengen an Bi(OTf)₃ zu 1,3-Diaminoketon **104** (Schema 1-23).^[80] Eine Reduktion mit Na(OAc)₃BH liefert dann die entsprechenden 1,3-Diamino-2-ole **105** in 65–70% Ausbeute. Das Methyl-substituierte Derivat **105a** (d.r. = 9:1) konnte hierbei in einem deutlich besseren Diastereomerenverhältnis erhalten werden als das unsubstituierte Produkt **105b** (d.r. = 1.7:1), was auf einen möglichen sterischen Effekt schließen lässt.



Schema 1-23 Synthese von 1,3-Diamino-2-olen ausgehend von Allenen.

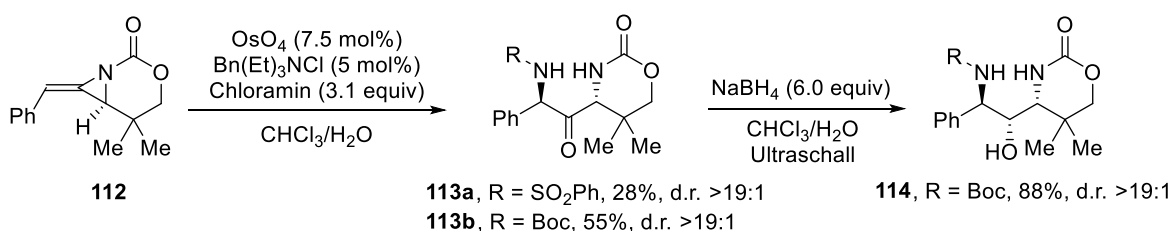
Genaue mechanistische Untersuchungen für die Umlagerung des *N,N*-Spiroaminals **108** wurden von den Autoren nicht durchgeführt. Während der Reaktionsoptimierung stellte sich jedoch heraus,

dass Essigsäure bzw. die eingeführte Estergruppe eine entscheidende Rolle bei der Umlagerung spielt. In diesem Zusammenhang vermuten Schomaker *et al.*, dass es zu einer doppelten Substitution am C1 des *N,N*-Spiroaminals **108** kommt (Schema 1-24). Die Zugabe von $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ aktiviert das Aziridin **109**, wodurch es zur Öffnung und Bildung des Imins **110** kommt. Es folgt der intramolekulare nucleophile Angriff der Estergruppe am Imin zu Verbindung **111**, welche anschließend durch Hydrolyse in das 1,3-Diaminoketon **104** überführt wird.



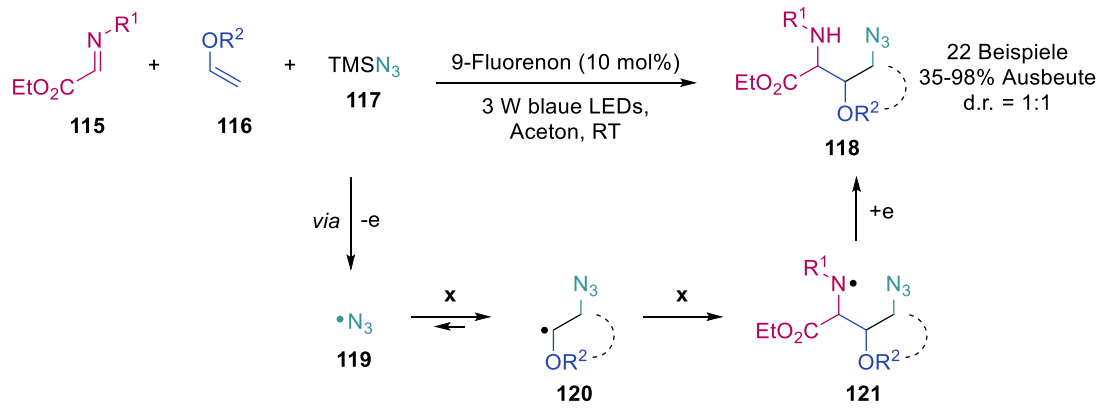
Schema 1-24 Postulierter Mechanismus für die $\text{AcOH}/\text{Bi}(\text{OTf})_3$ -vermittelte Umlagerung.

Ausgehend von Methylenaziridin **112** haben Schomaker *et al.* eine alternative Syntheseroute via Aminohydroxylierung entwickelt, welche die Einführung von weiteren Schutzgruppen anstelle der Phthalimid-Gruppe ermöglicht (Schema 1-25).^[81] Mit dieser verbesserten Methode ist es möglich das Sulfonyl- und das Boc-geschützte 1,3-Diaminoketon **113** in einem Reaktionsschritt darzustellen. Die Diastereoselektivitäten sind für beide Verbindungen sehr gut, wohingegen die Ausbeuten mit 28% für **113a** und 55% für **113b** eher moderat sind. Die Reduktion des Boc-Derivats lieferte dann das entsprechende 1,3-Diamino-2-ol **114** in sehr guter Ausbeute und Selektivität.



Schema 1-25 Aminohydroxylierung von Methylenaziridin.

Weiterhin konnten Lu *et al.* in einer photochemischen 3-Komponenten-Reaktion ausgehend von Glyoxal-Iminen **115**, Enolethern **116** und TMSN_3 **117** und mit 9-Fluorenon als Photo-Katalysator verschiedene 1,3-Diamino-2-ole **118** darstellen (Schema 1-26).^[82] Die Ausbeuten variierten mit diesem Verfahren zwischen 35–98%, wobei in allen Fällen eine 1:1-Mischung von zwei Diastereomeren erhalten wurde. Die geringe Selektivität der Reaktion ist wenig verwunderlich, da die Autoren von einem radikalischen Mechanismus ausgehen und auch keine chiralen Reagenzien einsetzen oder auch sonst irgendwelche dirigierenden Gruppen in den Molekülen vorhanden sind.



Schema 1-26 Photokatalytische 3-Komponenten-Reaktion.

1.4 TETRAHYDROCHINOLINE

1.4.1 Vorkommen und Bedeutung

Stickstoffhaltige heterocyclische Verbindungen sind eine der wichtigsten Stoffklassen in der pharmazeutischen und agrochemischen Industrie.^[83] Insbesondere Tetrahydrochinoline sind gängige Struktur motive, welche in diversen biologisch aktiven Naturstoffen und medizinisch relevanten Wirkstoffen wiederzufinden sind (Abbildung 1-7).^[84] So besitzt bspw. das THQ **122** eine hohe modulierende Aktivität hinsichtlich MDR (*engl.* Multi Drug Resistance),^[85] die heutzutage immer noch ein großes Hindernis für eine erfolgreiche Chemotherapie darstellt. Eine weitere in der Medizinalchemie relevante Verbindung ist L-689,560^[86] **123**, ein wirksamer *N*-Methyl-*D*-Aspartat-Rezeptor-Antagonist, welcher potentiell zur Behandlung von Nikotinsucht gehandhabt wird. Für den CRTH2-Rezeptor-Antagonisten^[87] **124** wird bspw. ein Einsatz zur Behandlung von allergischen Reaktionen erforscht. Der unter dem Handelsnamen bekannte CETP-Inhibitor Torcetrapib^[88] **125** wurde bereits als vielversprechendes Medikament gegen Hypercholesterinämie in klinischen Studien erprobt. Aufgrund „eines Ungleichgewichts von Sterblichkeits- und Herz-Kreislauf-Vorfällen“ musste jedoch die Weiterentwicklung von Torcetrapib **125** von Pfizer in Phase III der klinischen Studie unerwartet eingestellt werden.^[89]

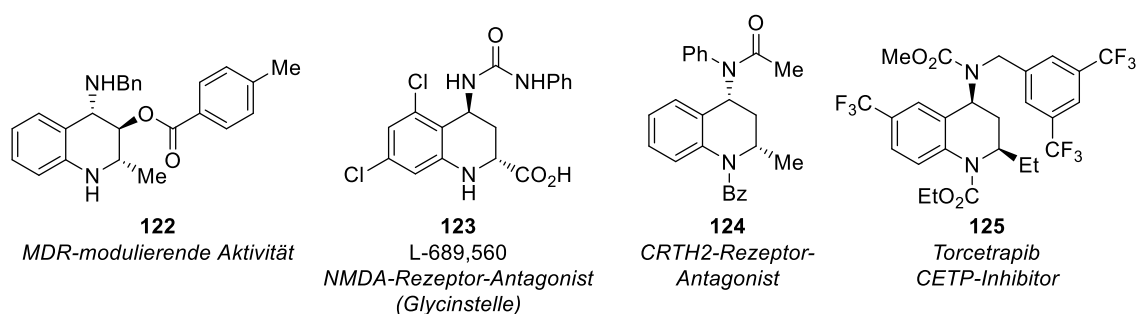
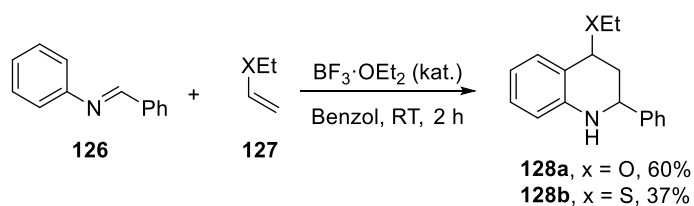


Abbildung 1-7 Ausgewählte biologisch aktive Tetrahydrochinoline.

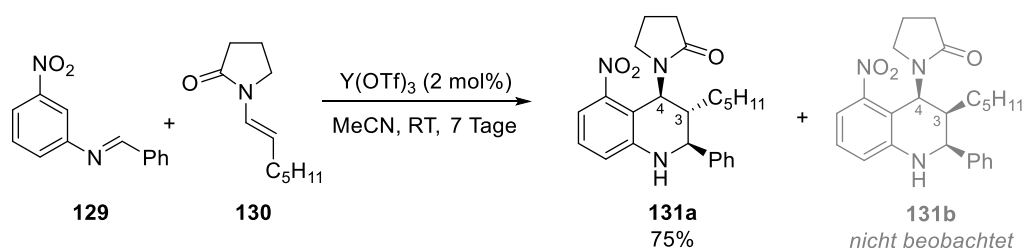
1.4.2 Synthese via Povarov-Reaktionen

Angesichts ihrer breiten Anwendbarkeit sind die Entwicklung und Erforschung neuer Tetrahydrochinolin-Derivate ein weiterhin sehr aktives Forschungsgebiet. Einen der einfachsten synthetischen Zugänge zu dem Tetrahydrochinolin-Motiv stellt die Povarov-Reaktion dar. Entwickelt wurde diese Reaktion in den frühen 1960er Jahren von L. S. Povarov und seinen Mitarbeitern.^[90] Darin wurde erstmal die Reaktion von Ethylvinylether **127a** bzw. Ethylvinylsulfid **127b** und *N*-Arylimin **126** mit katalytischen Mengen $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ zu 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinen **128** beschrieben (Schema 1-27). Povarov selbst klassifizierte diese Reaktion als eine [4+2]-Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf, da der Einsatz von Lewis-Säuren nötig ist, um den elektrophilen Charakter des Azadiens (bzw. *N*-Arylimins) zu verstärken.

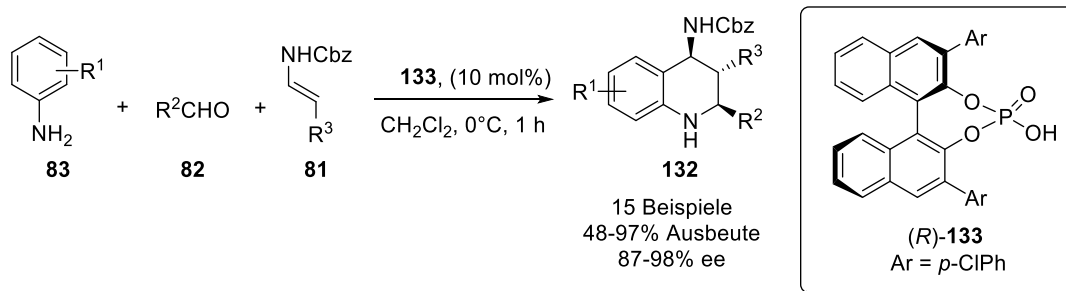


Schema 1-27 Synthese von Tetrahydrochinolinen nach Povarov.

Seit ihrer Entdeckung wurde die Povarov-Reaktion in den letzten Jahrzehnten stetig weiterentwickelt, wobei verschiedene elektronenreiche Alkene, von Vinyl(thio)ethern bis hin zu Cylopentadien, Styrol, Enaminen und auch Enamide als Dienophile eingesetzt wurden.^[91,92] 2003 berichteten Graham *et al.* von einer $\text{Y}(\text{OTf})_3$ -katalysierten Povarov-Reaktion mit einem *meta*-substituierten Imin **129** und Enamid **130** (Schema 1-28).^[93] Interessanterweise wurde bei dieser Reaktion das Tetrahydrochinolin **131a** als einziges Regio- und Diastereomer in einer guten Ausbeute von 75% erhalten. Reaktionen mit elektronenschiebenden Methyl- oder Methoxy-Substituenten führten hingegen zu einer komplexen Mischung an Regio- und Diastereomeren. Die hohe Selektivität der Reaktion führten die Autoren auf eine wahrscheinliche sterische Wechselwirkung der proximalen Nitro-Gruppe mit dem sich bildenden Tetrahydrochinolin **131a** zurück, wobei die Bildung des 3,4-*anti* Diastereomers gegenüber dem 3,4-*syn* Produkt bevorzugt ist.

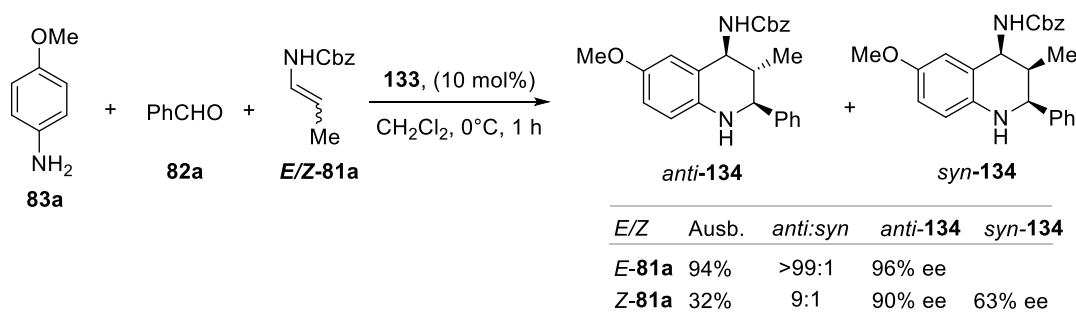

 Schema 1-28 $\text{Y}(\text{OTf})_3$ -katalysierte Povarov-Reaktion mit Enamiden.

Weiterhin konnten Masson *et al.* auch eine Dreikomponenten-Variante mit Encarbamaten **81** entwickeln, bei welcher die Erzeugung der Imine *in situ* aus den entsprechenden Aminen **83** und Aldehyden **82** erfolgt (Schema 1-29).^[73] Vorteilhaft ist hierbei neben dem ressourcenschonenden Aspekt, dass auch weniger stabile Imine in Lösung erzeugt und direkt abgefangen werden können.



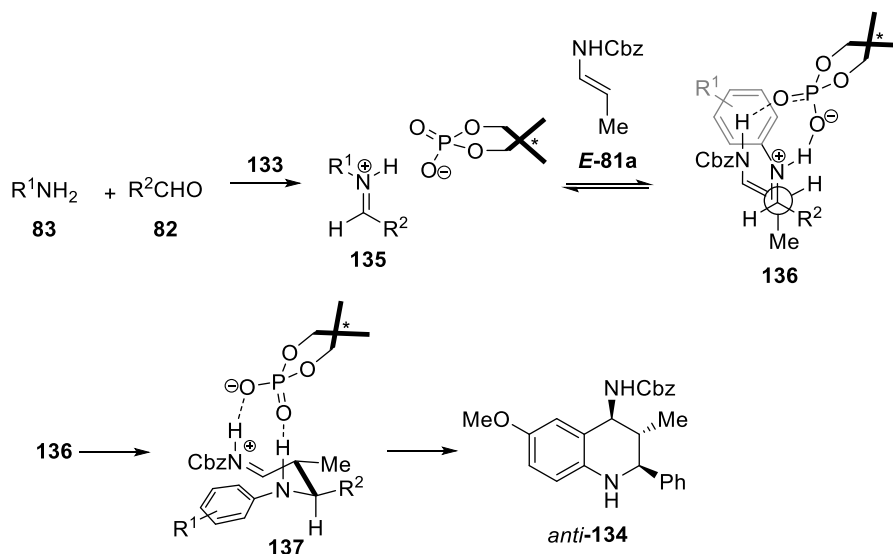
Schema 1-29 3-Komponenten-Povarov-Reaktion.

Wie sich bei vorangegangenen Reaktionen schon gezeigt hat, kann durch die Geometrie der Enamid-Doppelbindung der stereochemische Verlauf der Reaktion beeinflusst werden.^[34] Aus diesem Grund wurde neben dem *E*-Encarbamat zusätzlich das *Z*-Isomer getestet (Schema 1-30). Erwartungsgemäß wurde mit dem *E*-Isomer das *anti*-konfigurierte Produkt ***anti*-134** in sehr guter Ausbeute und Selektivität erhalten. Erstaunlicherweise wurde jedoch mit dem *Z*-Isomer ebenfalls das *anti*-THQ ***anti*-134** als Hauptprodukt erhalten, wenn auch in einer deutlich schlechteren Ausbeute von 32%. Masson *et al.* gehen in diesem Fall davon aus, dass es in Anwesenheit der chiralen Phosphorsäure **133** zu einer Isomerisierung des *Z*-Encarbamats hin zum thermodynamisch stabileren *E*-Isomer kommt. Auch der Enantiomerenüberschuss für das *syn*-Derivat ***syn*-134** ist mit 63% ee deutlich geringer als für das *anti*-Produkt ***anti*-134** mit 90% ee. Eine Erklärung hierfür ist womöglich ein weniger günstiger Übergangszustand für das *Z*-Isomer, bedingt durch eine sterische Abstoßung der Substituenten der chiralen Phosphorsäure mit dem Methyl-Rest des Encarbamates.

Schema 1-30 3-Komponenten-Povarov-Reaktion mit *E*- und *Z*-Encarbamaten.

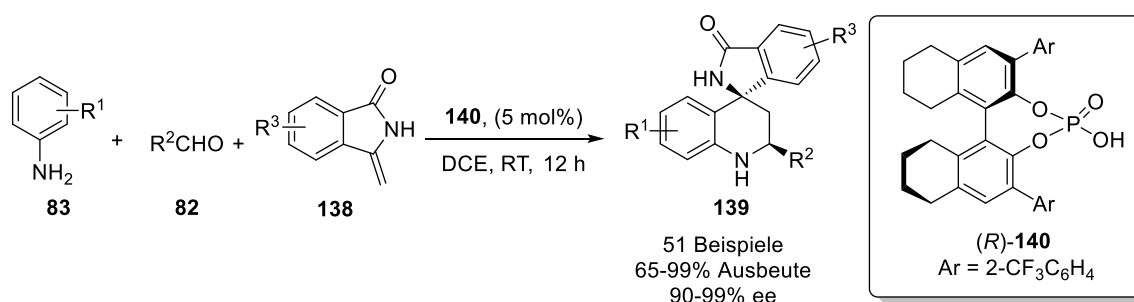
Der Mechanismus der Povarov-Reaktion ist seit langem ein kontroverses Thema.^[94] Theoretische Berechnungen belegen, dass die Reaktion entweder konzertiert^[95,96] oder schrittweise^[97,98] ablaufen kann. Basierend auf den beobachteten Selektivitäten sowie der polarisierten Enamid-Doppelbindung postulieren Masson *et al.* einen schrittweise verlaufenden Reaktionsmechanismus (Schema 1-31).

Zunächst erfolgt die Protonierung des *in situ* erzeugten Imins **135** unter Bildung eines chiralen Ionenpaares. Es folgt die Bildung einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Encarbamat N-H und dem Lewis-basischen Sauerstoffatom der chiralen Phosphorsäure. Ein *pseudo*-intramolekularer *Si*-Angriff des *E*-Encarbamats am Iminium-Kohlenstoffatom via Übergangszustand **136** führt dann mit gleichzeitiger Protonenverschiebung innerhalb der Phosphorsäure zu Iminiumion **137**. Zuletzt erfolgt eine Aza-Friedel-Crafts-Reaktion über das sterisch günstigste Konformer, um das *anti*-konfigurierte Tetrahydrochinolin **anti-134** zu liefern.



Schema 1-31 Schrittweise verlaufender Mechanismus für die enantioselektive Povarov-Reaktion.

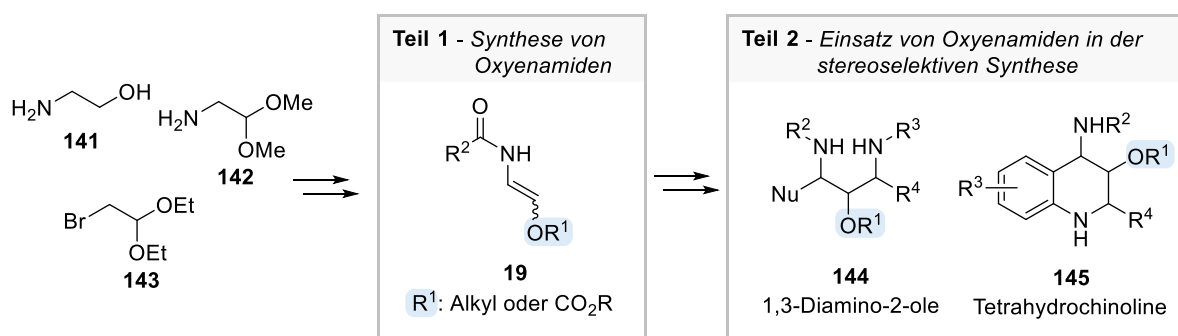
Ein weiteres Beispiel für den Einsatz von Enamiden in einer 3-Komponenten Povarov-Reaktion ist die enantioselektive Darstellung von Spiro-Verbindungen **139** (Schema 1-32).^[99] Die Generierung der Imine erfolgte wie zuvor *in situ* aus den entsprechenden Aminen **83** und Aldehyden **82**, welche anschließend mit dem cyclischen Enamid **138** zu den entsprechenden Spiro-Verbindungen **139** umgesetzt werden. Guan *et al.* gehen ebenso wie Masson *et al.* von einer schrittweise verlaufenden Povarov-Reaktion aus. Zusätzlich vermuten die Autoren, dass eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen der CF_3 -Gruppe und dem Substrat entscheidend für den hohen enantioselektiven Verlauf der Reaktion ist.



Schema 1-32 Enantioselektive Spiro-Povarov-Reaktion.

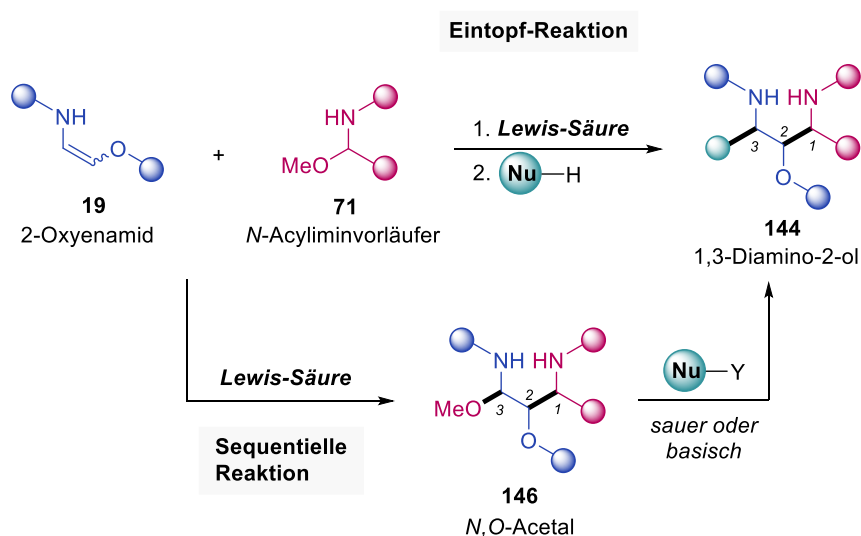
2 ZIELSETZUNG

Die Ziele dieser Doktorarbeit setzen sich im Allgemein aus zwei wesentlichen Teilen zusammen (Schema 2-1). Zu Beginn sollten geeignete Methoden zur Darstellung von 2-Oxyenamiden ausgehend von einfachen Startmaterialien untersucht und etabliert werden. Im zweiten Teil der Arbeit sollten dann 2-Oxyenamide **19** als einfache Grundbausteine in der stereoselektiven Synthese zur Darstellung komplexer Molekülstrukturen, wie 1,3-Diamino-2-ole **144** und Tetrahydrochinoline **145**, eingesetzt werden.



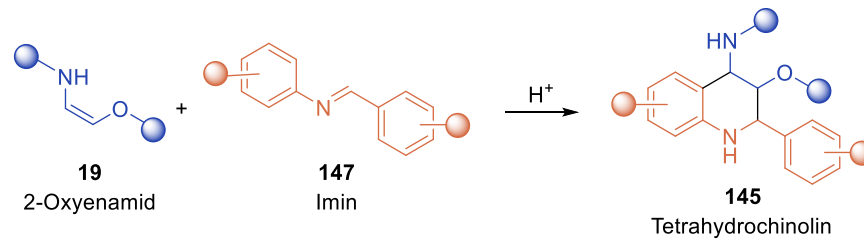
Schema 2-1 Übersicht der Dissertation.

Der Hauptfokus des zweiten Projektes sollte dabei auf der Synthese des in vielen Naturstoffen und Arzneimitteln vorkommenden 1,3-Diamino-2-ol-Motivs liegen (Schema 2-2). Basierend auf den Ergebnissen von Halli *et al.* zur stereodivergenten Synthese von 1,3-Diaminen,^[66] sollten 2-Oxyenamide **19** für den direkten Einbau der Alkohol-Funktionalität in das 1,3-Diamino-2-ol-Grundgerüst **144** eingesetzt werden. Dabei sollte sowohl eine sequentielle Methode über das *N,O*-Acetal **146**, als auch eine schnellere und effizientere Eintopf-Variante zur Darstellung aller möglichen Diastereomere untersucht werden.



Schema 2-2 Synthese von 1,3-Diamino-2-olen ausgehend von Oxyenamiden und *N*-Acyliminvorläufern.

Abschließend sollten 2-Oxyenamide **19** auch in der Povarov-Reaktion für die Darstellung funktionalisierter Tetrahydrochinoline **145** eingesetzt werden (Schema 2-3). Dazu sollten verschiedene Lewis- und Brønsted-Säuren getestet werden.



Schema 2-3 Synthese funktionalisierter Tetrahydrochinoline via Povarov-Reaktion.

3 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

3.1 SYNTHESE VON OXYENAMIDEN

3.1.1 Stereoselektive Synthese von (Z)-Oxyenamiden (Enolester-Typ)

Dieser Teil der vorliegenden Arbeit wurde bereits veröffentlicht unter dem Titel

Stereoselective Synthesis of 2-Oxyenamides

S.-C. Krieg, J. Grimmer, A. M. Pick, H. Kelm, M. Breugst, G. Manolikakes, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200772.

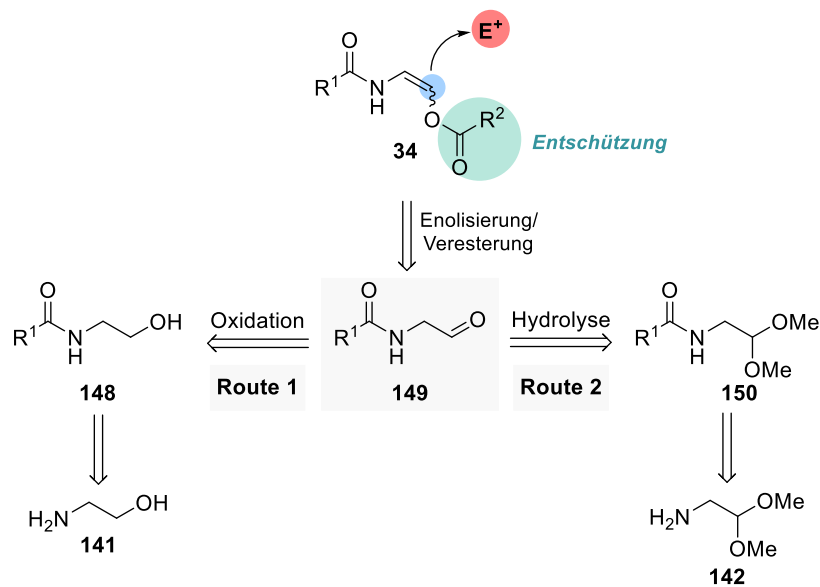
Die Publikation ist in Anhang A beigefügt. Das folgende Kapitel gibt die Veröffentlichung im Kontext der Dissertation zusammengefasst wieder.

Die Konzeption und Planung dieser Arbeit erfolgte zusammen mit Herrn Prof. Dr. Georg Manolikakes. Die experimentellen Daten wurden in Zusammenarbeit mit Frau Jennifer Grimmer (Substratbereich der Oxyenamide mit Variation am Sauerstoffatom) und Frau Annika M. Pick im Rahmen ihres Forschungspraktikum (Substratbereich der Oxyenamide mit Variation am Stickstoffatom) durchgeführt. Hier führte ich ergänzend Untersuchungen des Substratbereiches der Oxyenamide, der Enolsulfonate, der Oxyenimide und der N-methylierten Oxyenamide, sowie abschließende Ergebnisse im Rahmen der Begutachtungsprozesse der Publikation durch. Die Messung und Auswertung der Kristallstrukturen wurden von Herrn Dr. Harald Kelm durchgeführt. Die DFT-Rechnungen wurden von Herrn Prof. Dr. Martin Breugst durchgeführt. Das Manuskript wurde zusammen mit Herrn Prof. Dr. Georg Manolikakes erstellt.

3.1.1.1 Einleitung

Zu Beginn wurden 2-Oxyenamide **34** mit eingebauter Esterfunktionalität in β -Position als vielversprechende und einfach zugängliche Substrate näher untersucht (Schema 3-1). Dabei war zum einen die Überlegung, dass bei diesem Typ von 2-Oxyenamiden die Nucleophilie der Enolestergruppe weniger stark ausgeprägt ist als die Nucleophilie des eigentlichen Enamidgrundgerüsts.^[37,39,100-102] Dadurch sollten auch 2-Oxyenamide chemoselektiv an der β -Position mit Elektrophilen reagieren. Weiterhin stellt auch eine einfache Entschützung zum freien Alkohol mittels basischer Esterspaltung einen weiteren Vorteil dar. Retrosynthetisch betrachtet gibt es verschiedene Vorgehensweisen zur Darstellung des 2-Oxyenamids **34**. Gemeinsames Schlüsselement für die Synthese ist der Aldehyd **149**, welcher in einer Enolisierung mit

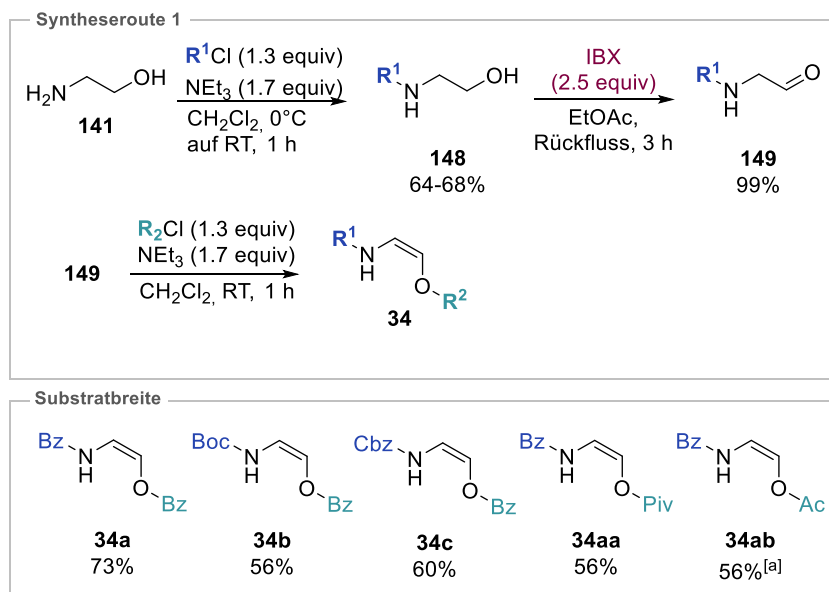
anschließender Veresterung in das entsprechende 2-Oxyenamid **34** überführt wird. Dabei kann der Aldehyd **149** zum einen durch Oxidation aus dem entsprechenden Alkohol **148** oder auch durch saure Hydrolyse des Acetals **150** dargestellt werden. Sowohl Ethanolamin **141** als auch Aminoacetaldehyd-dimethylacetal **142** sind günstige und in großen Mengen kommerziell erhältliche Startmaterialien.



Schema 3-1 Retrosynthese von 2-Oxyenamiden via Oxidation (Route 1) und Hydrolyse (Route 2).

3.1.1.2 Resultate und Diskussion

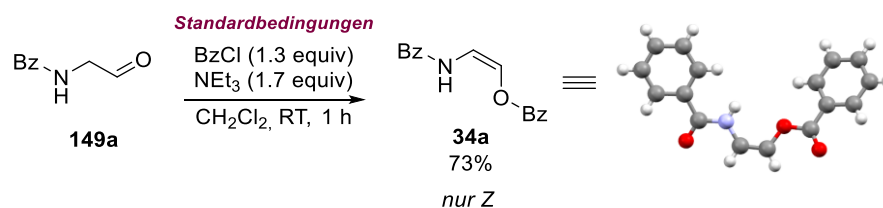
In ersten Experimenten wurde die Syntheseroute 1 via Oxidation (Schema 3-2) näher evaluiert. Dazu wurde im ersten Schritt Ethanolamin **141** unter basischen Bedingungen mit einem Säurechlorid selektiv am Amin in 64-68% acyliert. Anschließend wurde die Alkoholeinheit mit IBX in sehr guten Ausbeuten (92-99%) zum Aldehyd **149** oxidiert. Dieser wurde dann wiederum im letzten Schritt mit NEt_3 und einem Säurechlorid zu den entsprechenden 2-Oxyenamiden und -encarbamaten **34** in moderaten bis guten Ausbeuten (56-73%) umgesetzt. Im Falle des acetylgeschützten Oxyenamids **34e** wurde Essigsäureanhydrid als Acylierungsreagenz in Gegenwart von katalytischen Mengen DMAP verwendet.^[103]



Schema 3-2 Syntheseroute 1 via IBX-Oxidation. [a] Reaktionsbedingungen: Ac₂O (1.3 equiv), NEt₃ (1.7 equiv) und DMAP (0.2 equiv).

Bei dieser Syntheseroute zeigte sich, dass die Aldehyde **149** sich recht schnell bei Raumtemperatur und vor allem in Lösung zersetzen. Aus diesem Grund mussten die Aldehyde immer frisch hergestellt und direkt in der Folgereaktion eingesetzt werden. Interessanterweise wurden in allen Fällen ausschließlich die Bildung des *Z*-Isomers beobachtet. Eine Ursache für die hohe *Z*-Selektivität der Reaktion könnte eine Stabilisierung des gebildeten *Z*-Enolats durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung sein. Aus diesem Grund wurden verschiedene Basen und Lösungsmittel getestet, um mögliche Wasserstoffbrückenbindungen zu unterbinden und eventuell Zugang zum *E*-Isomer zu bekommen. (Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1 Variation der Basen und Lösungsmittel.

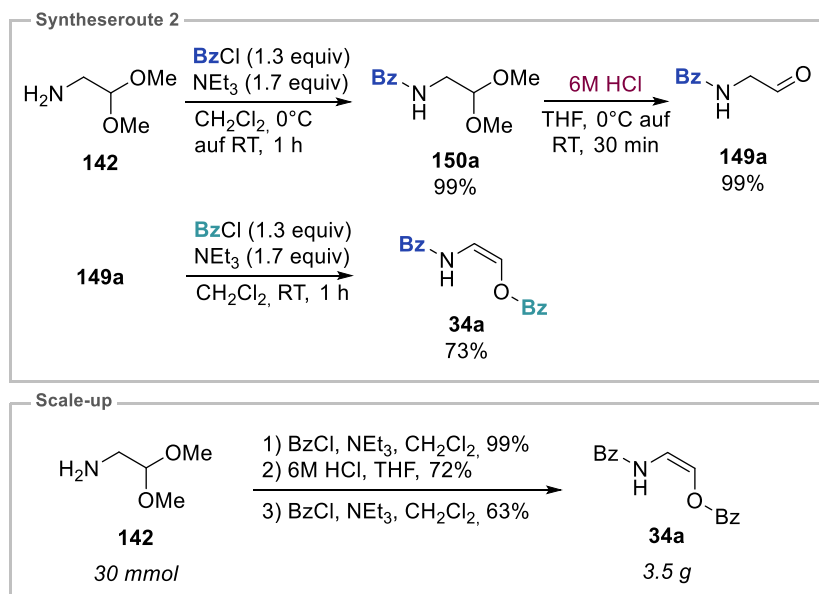


Eintrag	Variation	Ausbeute [%] ^[a]	<i>E</i> : <i>Z</i> Verhältnis ^[b]
1	keine	81, 73 ^[c]	<2:98
2	DIPEA anstatt NEt ₃	71	<2:98
3	DBU anstatt NEt ₃	69	<2:98
4	DBN anstatt NEt ₃	38	<2:98
5	Pyridin anstatt NEt ₃	-	-
6	DMAP anstatt NEt ₃	-	-

7	DABCO anstatt NEt_3	-	-
8	K_2CO_3 anstatt NEt_3 , Solvent MeCN	Spuren	<2:98
9	NaOMe anstatt NEt_3 , Solvent MeCN	Spuren	<2:98
10	THF anstatt CH_2Cl_2	75	<2:98
11	CHCl_3 anstatt CH_2Cl_2	77	<2:98
12	MeCN anstatt CH_2Cl_2	80	<2:98
13	DMF anstatt CH_2Cl_2	37	<2:98
14	Toluol anstatt CH_2Cl_2	61	<2:98

[a] Ausbeuten wurden mittels $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie und CH_2Br_2 als internem Standard bestimmt. [b] Das *E:Z* Verhältnis wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie des Rohprodukts bestimmt. [c] Isolierte Ausbeute.

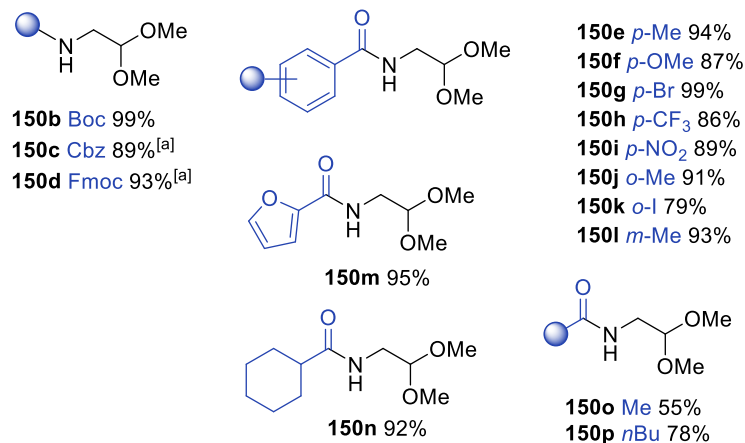
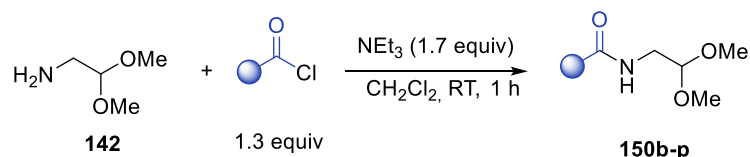
Bei der Verwendung von DIPEA anstelle von NEt_3 wurde das 2-Oxyenamid **34a** in vergleichbarer Ausbeute und ebenfalls mit ausgezeichneter *Z*-Selektivität erhalten (Eintrag 2). Der Einsatz anderer organischer Basen führte entweder zu verminderten Ausbeuten (DBU und DBN; Eintrag 3 und 4) oder zu einem vollständigen Abbruch der Reaktion (Pyridin, DMAP oder DABCO, Einträge 5-7). Bei anorganischen Basen wie K_2CO_3 und NaOMe konnte das Produkt **34a** lediglich in Spuren nachgewiesen werden. (Einträge 8-9). Ähnliche Ausbeuten für das Oxyenamid **34a** wurden in THF, CHCl_3 oder MeCN erhalten (Einträge 10-12). Die Substitution von CH_2Cl_2 durch DMF oder Toluol führte zu geringeren Ausbeuten von 37% und 61% (Einträge 13-14). Auch hier konnte überraschenderweise in allen Fällen ausschließlich die Bildung des *Z*-Isomers beobachtet werden. Eine anfänglich vermutete Steuerung der Selektivität durch die Wahl der Base oder des Solvents war nicht möglich. Auch bei der Verwendung sterisch anspruchsvollere Basen wie DBU oder DBN konnte keine Bildung des *E*-Isomers nachgewiesen werden. Des Weiteren führte der Einsatz von DMF, einem polar-aprotischen Lösungsmittel, nicht zu einer erhofften Stabilisierung des intermediär gebildeten *E*-Enolats. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit stellte sich zudem heraus, dass die begrenzte Verfügbarkeit und der hohe Preis von IBX, trotz hoher Chemoselektivität und Effizienz, den „Bottleneck“ dieser Reaktionssequenz darstellte. Für eine umfassende Untersuchung der Substratbreite, sowie eine Durchführung der Reaktion im Multigrammaßstab, wurde deswegen eine redoxneutrale Variante (Schema 3-3) herangezogen.



Schema 3-3 Syntheseroute 2 via Hydrolyse und Scale-up.

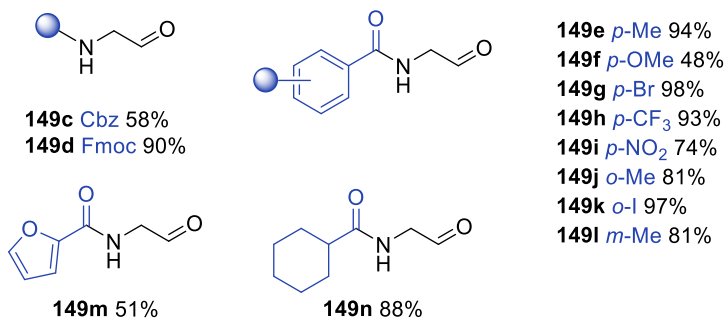
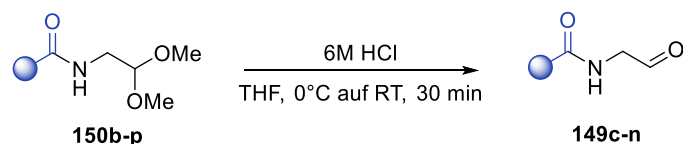
Dazu wurde Aminoacetaldehyd-Dimethylacetal **142** mit Benzoylchlorid in Gegenwart von **NEt₃** zum *N*-acetylierten Aminoacetaldehyd-Derivat **150a** in 99 % Ausbeute umgesetzt.^[104] Die Spaltung des Acetals mit wässriger **HCl** in **THF**^[104] lieferte den entsprechenden Aldehyd **149a** nach einer einfachen wässrigen Aufarbeitung in 99% Ausbeute. Dieser wurde dann rasch und ohne weitere Aufreinigung direkt mit den Standardreaktionsbedingungen zum 2-Oxyenamid **34a**, in identischer Ausbeute und Stereoselektivität, umgesetzt. Dieses modifizierte Verfahren erleichterte zudem das Scale-up der Oxyenamid-Synthese erheblich, sodass mit der Synthese der zweiten Generation routinemäßig 3.5 g-Chargen des *Z*-Oxyenamids **34a** in 60-70 % Ausbeute hergestellt werden können.

Weiterführend konnten verschiedene *N*-geschützte Aminoacetaldehyd-Dimethylacetal-Derivate **150b-p** in hohen bis exzellenten Ausbeuten synthetisiert werden (Schema 3-4). Sowohl aromatische als auch aliphatische Reste konnten mit ähnlicher Effizienz eingesetzt werden. Die Einführung der Boc-Schutzgruppe verlief analog und lieferte das entsprechende Carbamoyl-geschützte Derivat **150b** in 99% Ausbeute. Für die Synthese des Cbz- und Fmoc-geschützten Amins **150c** und **150d** wurde auf eine in der Literatur beschriebene Variante mit **K₂CO₃** in **Et₂O**/Wasser zurückgegriffen,^[105] mit welcher Ausbeuten von 89% und 93 % erzielt werden konnten.

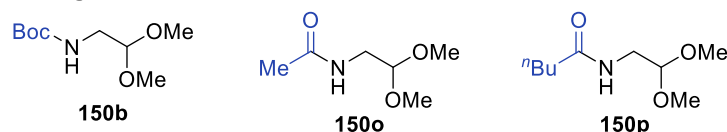


Schema 3-4 Synthese der *N*-geschützten Aminoacetaldehyd-Dimethylacetal-Derivate. [a] Reaktionsbedingungen: K₂CO₃ (3.0 equiv), Et₂O/H₂O (1:1), 0°C auf RT, 16 h.

Anschließend wurden die erhaltenen Acetale mit wässriger HCl in THF hydrolysiert (Schema 3-5). In fast allen Fällen wurde eine effiziente Spaltung beobachtet, wobei die entsprechenden Aldehyde **149c-l** nach wässriger Aufarbeitung in 48-98% Ausbeute und ausreichender Reinheit isoliert werden konnten. Lediglich im Falle des säurelabilen Boc-geschützten Acetals **150b** und den beiden Acetalen mit aliphatischen Resten (**150o** und **150p**) konnte die Bildung des gewünschten Produkts nicht beobachtet werden.



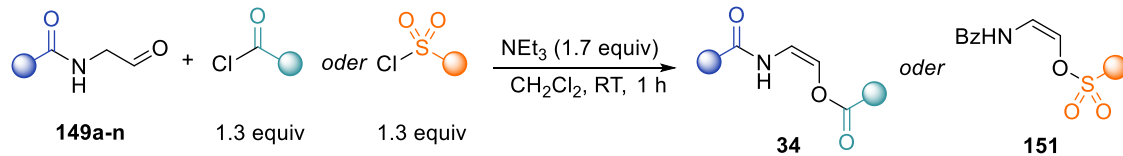
Limitierung



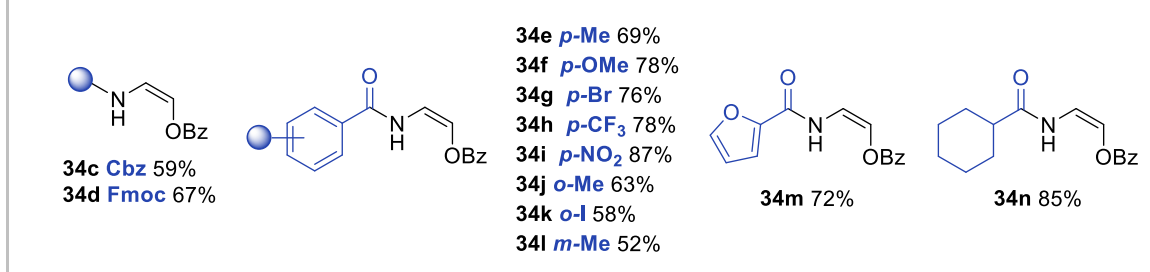
Schema 3-5 Synthese der *N*-geschützten Aminoacetaldehyde.

Im letzten Schritt wurden die zuvor hergestellten Aldehyde **149c-n** in der basenvermittelten Enolisierung/Veresterung in die entsprechenden 2-Oxyenamide **34** überführt (Schema 3-6). Reaktionen mit verschiedenen *N*-geschützten Aminoacetaldehyden **149e-m**, die eine aromatische oder heteroaromatische Amidfunktionalität enthalten, verliefen reibungslos und lieferten die erwarteten 2-Oxyenamide **34c-n** in 52-87% Ausbeute. Auch bei der Umsetzung des Cyclohexylamid-Derivats **149n** mit Benzoylchlorid konnte das 2-Oxyenamid **34n** in sehr guter Ausbeute (85%) isoliert werden. Die Darstellung der *ortho*- und *meta*-substituierten Derivate **34j-l** erfolgte ebenfalls problemlos, wenn auch mit etwas geringen Ausbeuten (52-63%). Dies ist vermutlich auf sterische Effekte für die *ortho*-substituierten Verbindungen zurückzuführen. Weiterhin konnten auch die Carbamoyl-geschützten Aldehyde **149c-d** erfolgreich in die entsprechenden Cbz- und Fmoc-geschützten Oxyencarbamate **34c** und **34d** in 59% und 67% Ausbeute überführt werden. Diese Derivate sind hinsichtlich einer orthogonalen Schutzgruppenstrategie für Folgereaktionen von besonderem Interesse. Für weitere Untersuchungen der Substratbreite, mit Variation am Sauerstoffatom, wurde der Aldehyd **149a** mit verschiedenen aromatischen und aliphatischen Säurechloriden umgesetzt. Reaktionen mit verschiedenen Benzoesäurechloriden ergaben die erwarteten 2-Oxyenamide **34aa-ap** in fast ausschließlich guten bis hohen Ausbeuten und mit ausgezeichneter Stereoselektivität. Im Falle des sterisch gehinderten *ortho*-Tolyl-Rests (**34al**) wurde eine geringere Ausbeute von 32% beobachtet. Die Acylierung mit Essigsäureanhydrid, Pivaloyl- und Cyclohexanoylchlorid führte zur Bildung der gewünschten Produkte **34ab**, **34aaa** und **34an** in guten Ausbeuten von 51-69%. Im Gegensatz dazu konnten die Oxyenamide **34ac** und **34ad** mit anderen aliphatischen Säurechloriden, wie Ethanoyl- oder *n*-Propanoylchlorid, nur in wesentlich geringeren Ausbeuten von 19-20% isoliert werden.

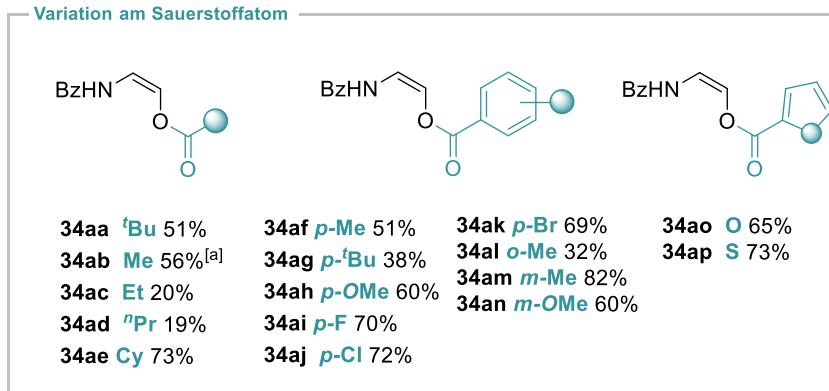
Um die Bandbreite an 2-Oxyenamiden zu erweitern, wurde die Synthese von Derivaten mit anderen Resten an der Amin- oder Sauerstofffunktionalität untersucht. Dazu sollte zunächst eine elektronenziehende Sulfonylgruppe integriert werden. Die Substitution von Säurechloriden mit verschiedenen Arensulfonylchloriden lieferte unter den etablierten Standardbedingungen die Enolsulfonate **151a-c** in guten Ausbeuten von in 49-61%. Interessanterweise wurde auch in diesen Fällen ausschließlich die Bildung des *Z*-Isomers beobachtet.



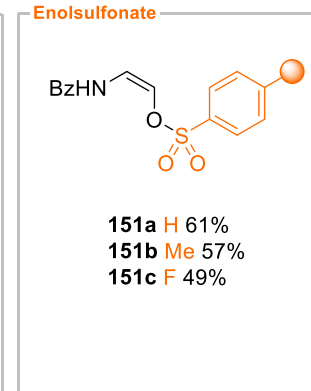
Variation am Stickstoffatom



Variation am Sauerstoffatom

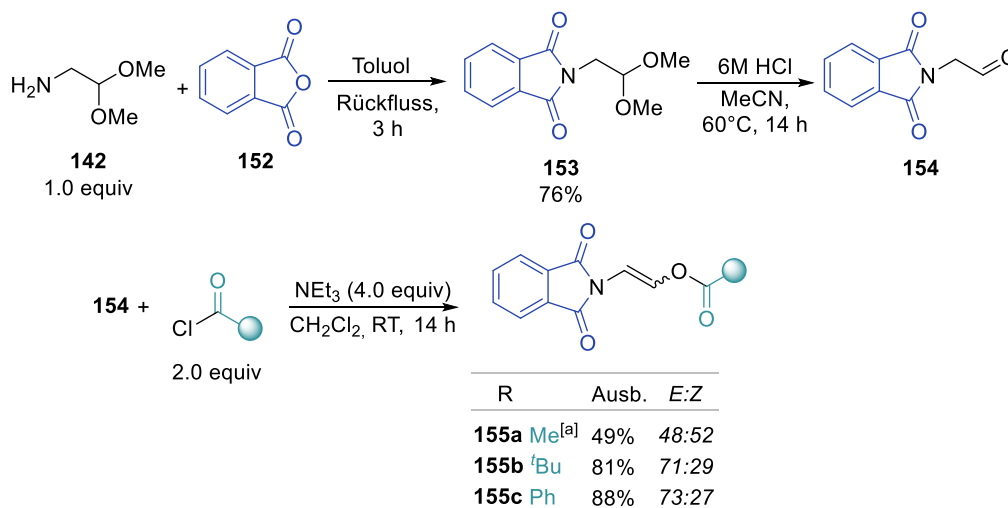


Enolsulfonate



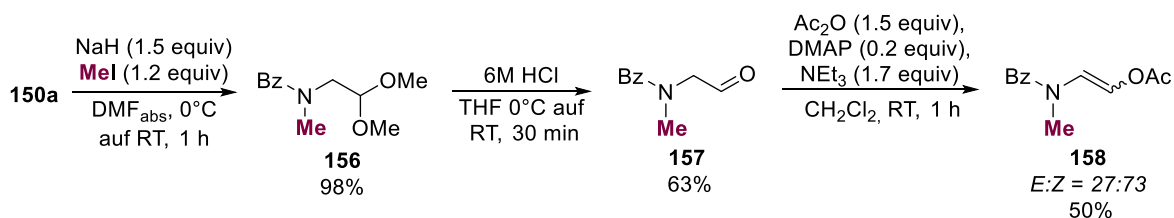
Schema 3-6 Substratbreite der 2-Oxyenamide und Enolsulfonate. [a] Reaktionsbedingungen: Ac₂O (1.3 equiv), NEt₃ (1.7 equiv) und DMAP (0.2 equiv).

Als Nächstes wurde das Phthalimid-abgeleitete Aminoacetaldehyd-Dimethylacetal **153** aus Phthalsäureanhydrid **152** und Aminoacetaldehyd-Dimethylacetal **142** in 76% Ausbeute hergestellt (Schema 3-7). Die anschließende Hydrolyse von **153** mit wässriger HCl führte zur Bildung des entsprechenden Aldehyds **154** in 99% Ausbeute. Die Umsetzung von **154** mit Benzoylchlorid, Pivaloylchlorid oder Essigsäureanhydrid ergaben die gewünschten 2-Oxyenimide **155a-c** in 49–88% Ausbeute. Für eine vollständige Umsetzung des Aldehyds waren hierbei längere Reaktionszeiten sowie 2.0 Äquivalente des Acylierungsreagenz erforderlich. Erstaunlicherweise entstanden bei Umsetzungen der Phthalimid-Derivate ein Gemisch der beiden Stereoisomere (*E*)-**155** und (*Z*)-**155**. Während die Acylierung mit Essigsäureanhydrid eine 1:1-Mischung des *E*- und des *Z*-Isomers von Oxyenimid **155a** ergab, wurde bei den Pivaloyl- und Benzoylderivaten **155b** und **155c** bevorzugt das *E*-Isomer gebildet. Da bei den Oxyenimiden **155** ein freies N-H fehlt, wäre es denkbar, dass intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen entscheidend zum stereoselektiven Verlauf der Reaktion beitragen bzw. für eine zusätzliche Stabilisierung des *Z*-Oxyenamids sorgen.



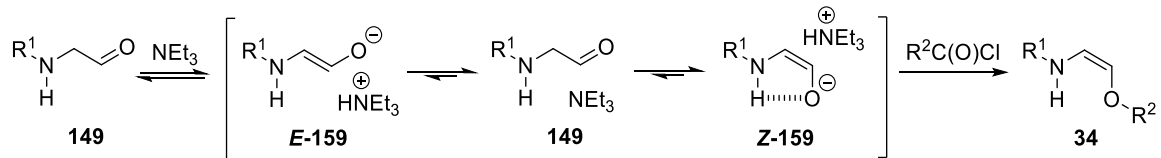
Schema 3-7 Synthese der 2-Oxyenimide. [a] Reaktionsbedingungen: Ac₂O (1.3 equiv), NEt₃ (1.7 equiv) und DMAP (0.2 equiv).

Um die Rolle der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung näher zu untersuchen, wurde das *N*-methylierte Oxyenamid **158** synthetisiert (Schema 3-8). Dazu wurde das Benzoyl-geschützte Aminoacetaldehyd-Dimethylacetal **149a** mit MeI und NaH zum *N*-Methyl-Derivat **156** in 98% umgesetzt. Gefolgt von der Hydrolyse nach dem gängigen Verfahren, konnte der entsprechende Aldehyd **157** in 63% Ausbeute erhalten werden. Dieser erwies sich als deutlich instabiler als die im Vergleich zuvor eingesetzten Aldehyde, weswegen eine rasche Weiterverarbeitung nötig war. Die anschließende Enolisierung/Veresterung mit Essigsäureanhydrid lieferte das erwartete *N*-methylierte Oxyenamid **158** in 50% Ausbeute und einem *E*:*Z*-Verhältnis von *E*:*Z*= 27:73.



Schema 3-8 Synthese des *N*-methylierten Oxyenamids.

Zusammenfassend zeigen die beobachteten unterschiedlichen Selektivitäten der 2-Oxyenamid-Derivate, dass die freie N-H-Gruppe und somit womöglich auch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung eine Schlüsselrolle für den stereochemischen Verlauf der Reaktion spielen könnten (Schema 3-9). Bezogen auf den Reaktionsmechanismus wäre eine Stabilisierung des (*Z*)-Enolats **4** durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung denkbar. In Folge dessen würde es zu einer Verschiebung des Gleichgewichts vom *E*- zum *Z*-Enolat kommen, was letztlich in einer stereoselektiven Bildung des (*Z*)-Oxyenamids resultiert.

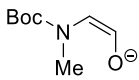
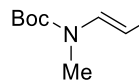
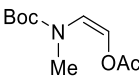
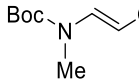
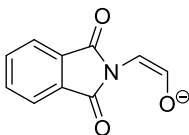
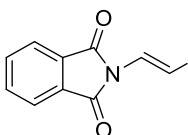
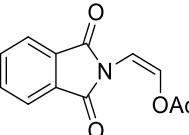
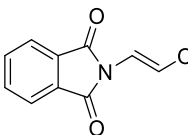


Schema 3-9 Postulierter Reaktionsmechanismus.

Für ein besseres Verständnis der beobachteten Selektivitäten und um weitere Einblicke in die Natur der Oxyenamide zu erhalten, wurden DFT-Berechnungen für ausgewählte Strukturen durchgeführt. Dazu wurden die Stabilitäten der *E*- und *Z*-Isomere der intermediär gebildeten Enolat-Oxyenamide **159** und der endgültigen acetylierten *E/Z*-Oxyenamide **34** miteinander verglichen. Bereits zu Beginn durchgeführte Berechnungen deuteten dabei auf sehr hohe Endergonien für die anfängliche Deprotonierung des Aldehyds **149** durch NEt₃ hin, was höchstwahrscheinlich auf die ungünstige Ladungstrennung der einzelnen Ionen zurückzuführen ist. Theoretisch wäre es zu erwarten, dass Ionenpaare diesen Energieunterschied erheblich verringern. Dennoch sind alle Kationen-Anionen-Kombinationen sehr flexibel und erschweren somit die Berechnungen für diesen Reaktionsschritt. Aus diesem Grund wurden für repräsentative Verbindungen die relativen freien Gibbs-Energien ($\Delta\Delta G = \Delta G_Z - \Delta G_E$) der *E/Z*-Enolate **159** und der *E/Z*-Oxyenamide **34** berechnet und miteinander verglichen (Tabelle 3.2).

Tabelle 3.2 Relative freie Gibbs-Energien $\Delta\Delta G$ (in kJ mol⁻¹) für Oxyenamid-Anionen und acetylierte Oxyenamide.

Eintrag	Struktur	$\Delta\Delta G$
1	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <chem>BzN(H)C=C[O-]</chem> Z-159a </div> <div style="text-align: center;"> <chem>BzN(H)C=C[O-]</chem> E-159a </div> </div>	-21
2	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <chem>BzN(H)C=C(OAc)</chem> Z-34ab </div> <div style="text-align: center;"> <chem>BzN(H)C=C(OAc)</chem> E-34ab </div> </div>	-8
3	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <chem>BocN(H)C=C[O-]</chem> Z-159b </div> <div style="text-align: center;"> <chem>BocN(H)C=C[O-]</chem> E-159b </div> </div>	-13
4	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <chem>BocN(H)C=C(OAc)</chem> Z-34aq </div> <div style="text-align: center;"> <chem>BocN(H)C=C(OAc)</chem> E-34aq </div> </div>	-11
5	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <chem>BzN(Me)C=C[O-]</chem> Z-159c </div> <div style="text-align: center;"> <chem>BzN(Me)C=C[O-]</chem> E-159c </div> </div>	-8
6	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <chem>BzN(Me)C=C(OAc)</chem> Z-158 </div> <div style="text-align: center;"> <chem>BzN(Me)C=C(OAc)</chem> E-158 </div> </div>	-2

7	 Z-159d	 E-159d	-6
8	 Z-160	 E-160	+7
9	 Z-159e	 E-159e	-5
10	 Z-155a	 E-155a	+2

Für die Oxyenamide **34ab** und **34aq** und deren entsprechenden Enolate **159a** und **159b** mit freiem N-H zeigen die Berechnungen eine starke thermodynamische Präferenz für die Z-konfigurierten Strukturen (Einträge 1-4). Dies steht in guter qualitativer Übereinstimmung mit den experimentellen Ergebnissen, bei welchen ausschließlich die Bildung des Z-Oxyenamids beobachtet wurde. Bei der Substitution des Wasserstoffatoms durch eine Methyl-Gruppe (Einträge 5-8) werden die Energieunterschiede wesentlich geringer und die sterische Wechselwirkung zwischen der Methyl- und Acetylgruppe führt zusätzlich zu einer Destabilisierung des Z-Isomers. Dies kann auch durch die experimentellen Werte bestätigt werden, bei welchen das Methyl-geschützte Oxyenamid **158** als eine E/Z-Mischung (E:Z = 27:73) erhalten wurde. Vergleichbare Werte konnten auch für die Phthaloyl-geschützten Enolate **159e** und Oxyenimide **155a** berechnet und auch durch die Synthesen validiert werden (Einträge 9 und 10). Weiterhin ergaben die DFT-Berechnungen, dass die π -Systeme in den meisten acetylierten Oxyenamiden aufgrund sterischer Wechselwirkungen in der Z-Form koplanar oder leicht verzerrt sind. Im Gegensatz dazu sind in vielen Oxyenamid-Anionen die π -Systeme der Amid- und Enolat-Einheit senkrecht zueinander ausgerichtet (z. B. **E-159b** in Abbildung 3-1). Fast alle E-konfigurierten Enolate **E-159b** und **E-159c** sowie die tertiären Z-Oxyenamide **Z-155a** bevorzugen diese Ausrichtung, wohingegen die sekundären Z-Oxyenamide **Z-34ab** und **Z-34aq** koplanare Strukturen aufweisen. Abschließend wurde noch mittels NBO-Analyse der Einfluss einer intramolekularen N-H...O-Wasserstoffbrückenbindung untersucht. Berechnungen für die Enolate **Z-159a** und **Z-159b** ergaben dabei Werte von 7.5 und 5.0 kJ·mol⁻¹,^[106] während in den acetylierten Spezies **Z-34ab** und **Z-34aq** keine Wasserstoffbindung nachgewiesen werden konnte. Somit sind

zumindest die Z-Oxyenamid-Anionen **Z-159** teilweise durch eine, wenn auch schwache, intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert.

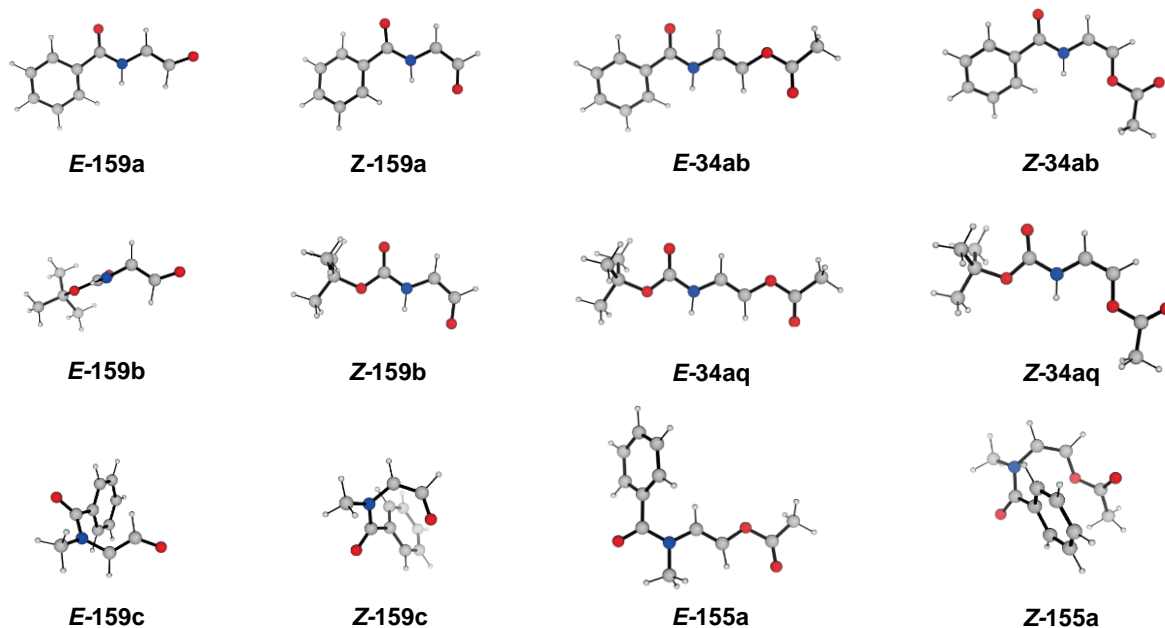


Abbildung 3-1 Berechnete Strukturen für ausgewählte 2-Oxyenamide.

3.1.1.3 Zusammenfassung

Zusammenfassend konnten in diesem Kapitel zwei neue Syntheserouten zur Darstellung von 2-Oxyenamiden entwickelt werden, wobei sich beide Varianten durch ein hohes Maß an Stereoselektivität auszeichnen. Schlüsselbaustein ist in beiden Fällen der Aldehyd **149**, welcher bei der ersten Route oxidativ über den Alkohol **148** und bei der zweiten Route mittels saurer Hydrolyse eines Acetals **150** dargestellt wurde. Die erste Variante bietet den Vorteil, dass auch säurelabile Gruppen wie bspw. die Boc-Gruppe toleriert werden. Problematisch sind hierbei jedoch Preis und Verfügbarkeit von IBX als Oxidationsmittel. Alternativ ist die zweite, redox-neutrale Route durch Hydrolyse des Acetals mit Salzsäure einfacher und kostengünstiger, wodurch 2-Oxyenamide **34** auch im Gramm-Maßstab zugänglich sind. Weiterhin konnten mit der zweiten Syntheseroute über 30 funktionalisierte Oxyenamide hochmodular und in drei Reaktionsschritten synthetisiert werden. Alle 2-Oxyenamide mit freier N-H-Funktionalität werden ausschließlich in Form des Z-Isomer erhalten. Bei dem N-methylierten Oxyenamid **158** oder den Phthaloyl-Derivaten **155**, welche keine N-H-Gruppe enthalten, wird ein Gemisch aus dem E- und dem Z-Isomer erhalten. Von unserem Kooperationspartner durchgeführte DFT-Berechnungen unterstützen die experimentellen Ergebnisse bezüglich des selektiven Reaktionsverlaufs. Dabei wurde bei Oxyenamiden mit freiem N-H eine starke thermodynamische Präferenz für das Z-konfigurierte Produkt und eine noch ausgeprägtere Präferenz für das Z-Enolat **Z-159** als Zwischenprodukt ermittelt werden. Hingegen sind berechneten Energieunterschiede für

Verbindungen ohne freie N-H-Funktionalität wesentlich geringer, weswegen die Oxyenamide hierbei auch als *E/Z*-Mischungen erhalten werden. Letztlich deutet eine NBO-Analyse teilweise auf eine Stabilisierung der *Z*-konfigurierten Enolate durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung hin.

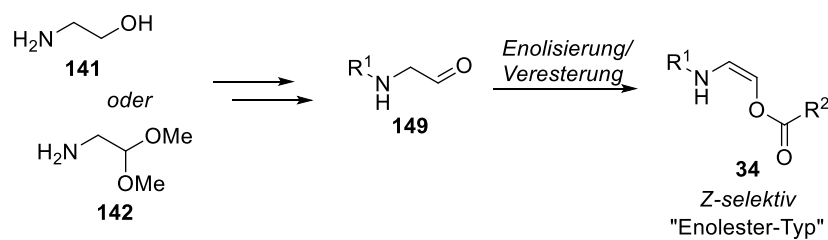
3.1.2 Synthese von *E/Z*-Oxyenamiden (Enolether-Typ)

Dieser Teil der vorliegenden Arbeit wurde noch nicht veröffentlicht. Die Planung und Durchführung der Experimente erfolgten mehrheitlich in Eigenarbeit. Dabei wurde ich von Frau Esin-Sercan Memisler im Rahmen ihrer Bachelorarbeit und von Herrn Manuel Gorickic im Rahmen seines Forschungspraktikums unterstützt.

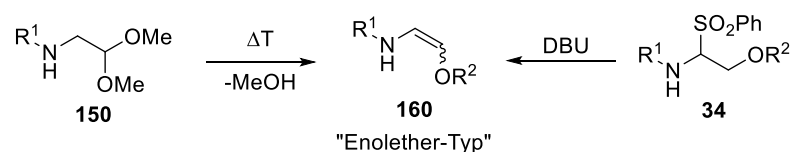
3.1.2.1 Einleitung

Alternativ zu den zuvor dargestellten Oxyenamiden mit Ester-Schutzgruppe **34** soll in diesem Kapitel die Synthese von Enolether-Oxyenamiden **160** näher untersucht werden (Schema 3-10).

A. Bisherige Arbeiten: Stereoselektive Synthese von *Z*-Oxyenamiden



B. Diese Arbeit: Synthese von *E/Z*-Oxyenamiden



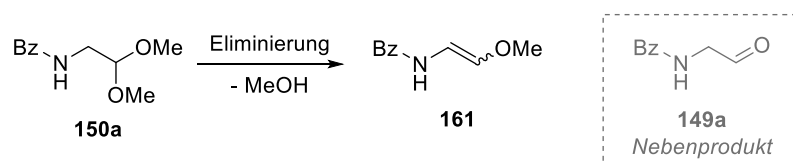
Schema 3-10 Bisherige Arbeiten und diese Arbeit im Vergleich.

3.1.2.2 Resultate und Diskussion

Zu Beginn wurden verschiedene literaturbekannte Reaktionsbedingungen zur Eliminierung von Dimethoxy-Acetalen zu Enolethern auf die Synthese von Oxyenamiden übertragen (Tabelle 3.3). Dazu wurde versucht, Methanol unter sauren Bedingungen mit *p*-TsOH^[107] (Eintrag 1) und auch unter basischen Bedingungen mit Pyridin (Eintrag 2) zu eliminieren, wobei in beiden Fällen kein Produkt beobachtet wurde. Weiterhin wurde das Acetal **150** jeweils mit AcCl^[108] (Eintrag 3) und TMSOTf^[109] (Eintrag 4) umgesetzt, um eine bessere Abgangsgruppe zu generieren. Dabei konnte mit AcCl das Produkt **161** erstmals in Spuren nachgewiesen werden. Im darauffolgenden Experiment konnte mittels thermischer Eliminierung bei 185°C und mit DMSO als Lösungsmittel das gewünschte Oxyenamid **161** als Isomerengemisch (*E*:*Z* = 40:60) und in 51% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 5). Die Verwendung von Dimethylacetamid, ebenfalls ein hochsiedendes und polares Solvent, führte nicht zur Produktbildung (Eintrag 6). Dies ist womöglich auf die etwas geringere Temperatur von 165°C zurückzuführen. Versuche zur Reaktionsoptimierung in DMSO bestätigten, dass die Eliminierung erst langsam ab einer Temperatur von 180°C beginnt. Auch

längere Reaktionszeiten (> 1 h) lieferten das gewünschte Produkt leider nicht in einer besseren Ausbeute, sondern führten lediglich zu einer vermehrten Bildung des Aldehyds **149a**. Insgesamt bietet die thermische Eliminierung eine erste und gute Möglichkeit, *E*- und *Z*-Oxyenamide vom Enolether-Typ darzustellen. Beide Isomere können problemlos mittels Säulenchromatographie getrennt und für Folgereaktionen eingesetzt werden. Des Weiteren werden für dieses Verfahren nur zwei Syntheseschritte benötigt, was einen schnellen und effizienten Zugang ermöglicht. Nichtsdestoweniger besitzt dieses System auch seine Limitierungen. Zum einen ist die Variabilität der Schutzgruppen stark eingeschränkt. Carbamat-abgeleitete Reste, wie die Cbz- und Fmoc-Gruppe, werden unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht toleriert und führen zur Zersetzung. Weiterhin ist auch eine Variation des Enolethers nur bedingt möglich bzw. durch das kommerziell erhältlich Startmaterial gegeben. Auch ergeben sich bei diesem Verfahren Einschränkungen in der Skalierbarkeit der Reaktion. Die besten Ausbeuten wurden hierbei mit recht kleinen Ansatzgrößen von 10.0 mmol erzielt. Es ist anzunehmen, dass es bei größeren Mengen zu einem ungünstigen Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis kommt und die Temperatur im Reaktionskolben nicht überall gleichmäßig bei 185°C liegt.

Tabelle 3.3 Untersuchung der Reaktionsbedingungen zur Eliminierung.

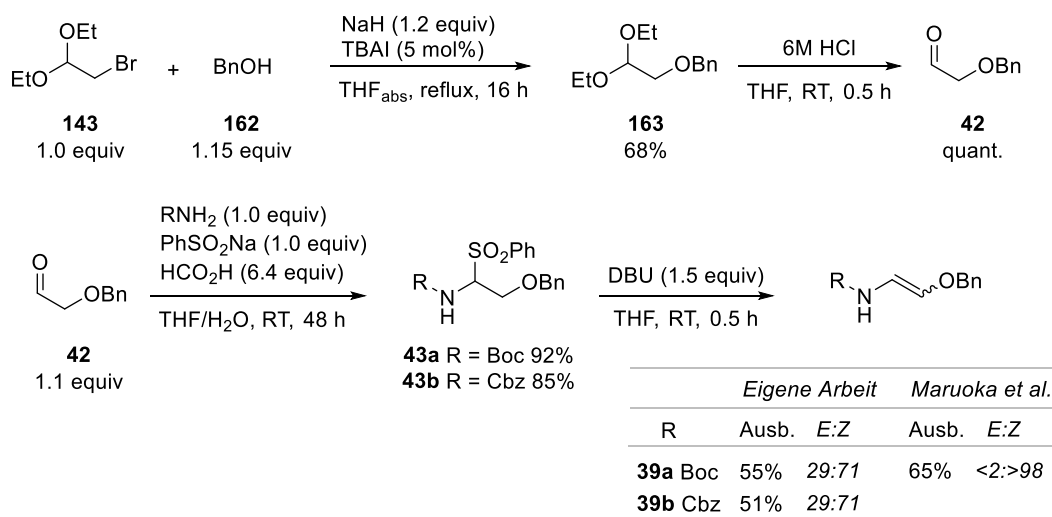


Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%] ^[a]	<i>E</i> : <i>Z</i> Verhältnis ^[b]
1	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O, 70°C, 1 h ^[c]	- ^[d]	-
2	Pyridin, Toluol, 150°C	- ^[e]	-
3	AcCl, NEt ₃ , Toluol, 50°C, 1 h	Spuren	-
4	TMSOTf, DIPEA, CH ₂ Cl ₂ , 0°C 1 h	- ^[d]	-
5	DMSO, 185°C, 1 h	51%	40:60
6	DMA, 165°, 2 h	- ^[e]	-

[a] Isolierte Ausbeute. [b] Das *E*:*Z*Verhältnis wurde mittels ¹H-NMR Spektroskopie des Rohprodukts bestimmt. [c] Die Reaktion wurde ohne Lösungsmittel durchgeführt. [d] Nur Aldehyd **149a** im ¹H-NMR-Spektrum nachgewiesen. [e] Kein Umsatz, nur Edukt vorhanden.

Alternativ zu der thermischen Eliminierung des Dimethoxy-Acetals **150a** wurde auf eine basische Eliminierung von α -Sulfonylcarbamaten, basierend auf den Ergebnissen von Maruoka *et al.*, zurückgegriffen.^[10] Zunächst wurde der Aldehyd **42** ausgehend von Bromacetaldehyddiethylacetal **143** in einer zweiteiligen Reaktionssequenz und in einer Gesamtausbeute von 68% dargestellt. Im ersten Schritt wurde in einer Williamson-Ethersynthese

das Zwischenprodukt **163** erhalten, welches anschließend mit 6M HCl quantitativ zum Aldehyden **42** hydrolysiert wurde. Dieser wurde dann in einer Eintopf-Reaktion mit Boc- bzw. Cbz-Carbamat und Ameisensäure *in situ* zum entsprechenden Imin umgesetzt, welches dann anschließend durch Natriumbenzolsulfonat abgefangen und zu den (Phenylsulfonyl)ethylcarbamaten **43a** und **43b** umgesetzt wurde. Im letzten Schritt wurde mit DBU die zuvor eingeführte Sulfonyl-Gruppe eliminiert, um die gewünschten Oxyencarbamate **39a** und **39b** zu erhalten.



Schema 3-II Synthese von *E/Z*-Oxyencarbamaten mittels basischer Eliminierung von α -Sulfonylcarbamaten.

Überraschenderweise konnte hierbei mit der von Maruoka *et al.* beschriebenen Methode nicht nur wie erwartet das *Z*-Isomer, sondern auch in nicht ganz unbeachtlichen Mengen das *E*-Isomer gewonnen werden. Sowohl das Boc- also auch das Cbz-geschützte Oxyencarbamat **39a** und **39b** konnten in einem Verhältnis von *E:Z* = 29:71 und in Ausbeuten von 55% bzw. 51% isoliert werden. Es zeigte sich jedoch während der säulenchromatographischen Aufreinigung sowie bei der Charakterisierung der Produkte, dass die ethergeschützten Oxyencarbamate **39** extrem säurelabil sind und sich auch rasch bei Raumtemperatur zersetzen. Aus diesem Grund musste dieser Typ an Oxyencarbamaten im Gefrierschrank bei -20°C gelagert werden, wobei dies auch nur eine begrenzte Zeit möglich war. Es ist von daher empfehlenswert, die Oxyencarbamate **39** je nach Bedarf immer frisch herzustellen und anschließend direkt für Folgereaktionen einzusetzen. Verglichen mit der zuvor beschriebenen Synthese der Methoxy-geschützten Oxyenamide **161** mittels thermischer Eliminierung von Acetalen, hat diese Syntheseroute jedoch den entscheidenden Vorteil, dass sie auch in größeren Maßstäben durchführbar ist. Auf diese Weise ist es möglich, schnell größere Mengen *E*- und *Z*-Oxyencarbamate **39** herzustellen. Des Weiteren bieten sowohl die Boc- und Cbz-Gruppe, als auch die Benzyl-Schutzgruppe am Sauerstoffatom eine größere Variabilität hinsichtlich einer orthogonalen Schutzgruppenstrategie.

3.1.2.3 Zusammenfassung

Zusammenfassend konnten zwei unterschiedliche Methoden zur Darstellung von *E*- und *Z*-Oxyenamiden mit Enoether-Gruppe entwickelt werden. Die thermische Eliminierung von Dimethoxy-Acetalen bietet den Vorteil, dass sie schnell und einfach durchführbar ist. Von Nachteil ist jedoch die geringe Toleranz gegenüber anderen Schutzgruppen, wie bspw. Carbamaten am Stickstoffatom, sowie die geringe Skalierbarkeit der Reaktion. Die Einführung weiterer Schutzgruppen ist allerdings problemlos mit der basischen Eliminierung von α -Sulfonylcarbamaten **43** nach Maruoka *et al.*^[110] möglich. Mit beiden Verfahren sind sowohl das *E*- als auch das *Z*-Isomer zugänglich, welche einfach mittels säulenchromatographischer Aufreinigung getrennt werden können.

3.2 SYNTHESE VON 1,3-DIAMINO-2-OLEN

3.2.1 Diastereoselektive Synthese von 1,3-Diamino-2-olen ausgehend von Enolester-Oxyenamiden

Dieser Teil der vorliegenden Arbeit wurde bereits veröffentlicht unter dem Titel

Oxyenamides as Versatile Building Blocks for a Highly Stereoselective One-Pot Synthesis of the 1,3-Diamino-2-ol-Scaffold Containing Three Continuous Stereocenters

S.-C. Krieg, J. Grimmer, P. Kramer, M. Bolte, H. Kelm, G. Manolikakes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 23667–23671; *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 23859–23864.

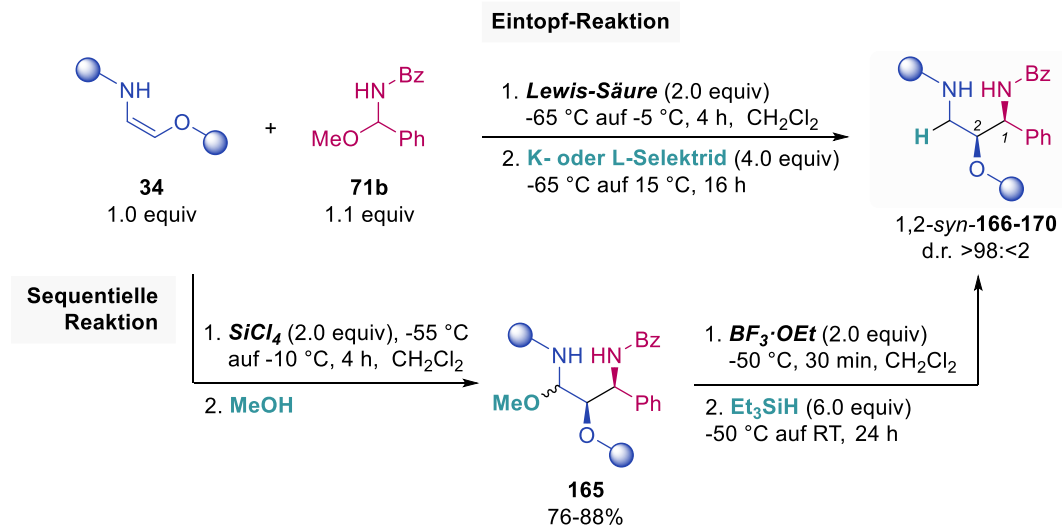
Die Publikation ist in Anhang B beigefügt. Das folgende Kapitel gibt die Veröffentlichung im Kontext der Dissertation zusammengefasst wieder.

Die Konzeption und Planung dieser Arbeit erfolgte zusammen mit Herrn Prof. Dr. Georg Manolikakes. Die experimentellen Daten wurden in Zusammenarbeit mit Frau. Jennifer Grimmer (Synthese der Oxyenamide, Teile der Reaktionsoptimierung, Teile des Substratbereiches der Nucleophile) und Herrn Dr. Philipp Kramer (Substratbereich N,O-Acetale) durchgeführt. Hier führte ich die Untersuchung des Substratbereiches der Oxyenamide und Nucleophile sowie abschließende Ergebnisse im Rahmen der Begutachtungsprozesse der Publikation durch. Die Messung und Auswertung der Kristallstrukturen wurden von Herrn Dr. Michael Bolte und Herrn Dr. Harald Kelm durchgeführt. Das Manuskript wurde zusammen mit Herrn Prof. Dr. Georg Manolikakes erstellt.

3.2.1.1 Einleitung

Der rasche und gezielte Aufbau von acyclischen Molekülen mit mehreren stereogenen Einheiten stellt nach wie vor eine große Herausforderung für jeden organischen Chemiker dar.^[22,111] 1,3-Diamine **164** bzw. 1,3-Diamino-2-ole **144** sind solche komplexen Struktur motive, welche zudem in diversen biologisch aktiven Substanzen und auch Medikamenten wiederzufinden sind (Kapitel 1.3.1). Vor diesem Hintergrund wurden im Rahmen dieser Arbeit bereits etablierte Synthesemethoden von 1,3-Diaminen auf die Darstellung von 1,3-Diamino-2-olen übertragen (Schema 3-12). Dazu wurde anstelle von Enamiden **11** die zuvor hergestellten Ester-geschützten Z-Oxyenamide **34** als Startmaterialien für die stereoselektive Synthese des 1,3-Diamino-2-ol-Motivs **144** eingesetzt.

Tabelle 3.4 Reduktion- Sequentielle und Eintopf-Reaktion.



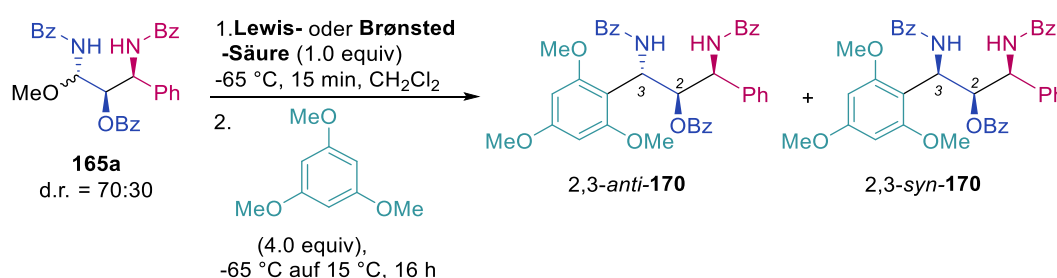
Eintrag	Oxyenamid	Produkt	Sequentielle Reduktion [%] ^[a]	Eintopf-Reduktion [%]
1			79	73 ^[b]
2			27	64 ^[c]
3			74	76 ^[b]
4			15	50 ^[c]
5			49	49 ^[c]

[a] Isolierte Ausbeute für die Reduktion des *N,O*-Acetals (2.Schritt). [b] SiCl₄ (2.0 equiv), K-Selektrid (4.0 equiv). [c] BF₃·OEt₂ (2.0 equiv), L-Selektrid (4.0 equiv).

Nach erfolgreicher Synthese der 1,3-Diamino-2-ole mit zwei aufeinanderfolgenden Stereozentren, wurde nun im weiteren Verlauf der Arbeit die Konstruktion von komplexeren Strukturen mit drei Stereozentren näher untersucht. Dazu wurden zunächst verschiedene Lewis- und Brønsted-Säuren mit dem Benzoyl-geschützten *N,O*-Acetal **165a** und 1,3,5-Trimethoxybenzol als Nucleophil

umgesetzt, um den Einfluss auf die Stereozentren an C2 und C3 zu untersuchen (Tabelle 3.5). Das beste Ergebnis wurde hierbei mit SiCl_4 erzielt, wobei das 2,3-*anti*-konfigurierte Produkt **170** in 95% Ausbeute und exzellenter Stereoselektivität (d.r. >98:2:0:0) isoliert werden konnte. Die relative 1,2-*syn*-2,3-*anti*-Konfiguration des 1,3-Diamino-2-oles **170** konnte durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt werden. Andere Lewis- oder Brønsted-Säuren lieferten ähnliche Ausbeuten von 85–94%, bei jedoch signifikant geringeren Selektivitäten. In allen Fällen konnten deutliche Mengen des 2,3-*syn* Produktes **170** nachgewiesen werden, wobei das 2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **170** stets als Hauptdiastereomer gebildet wurde.

Tabelle 3.5 Einfluss verschiedener Lewis- und Brønsted-Säuren auf die relative Konfiguration der Stereozentren C2 und C3.

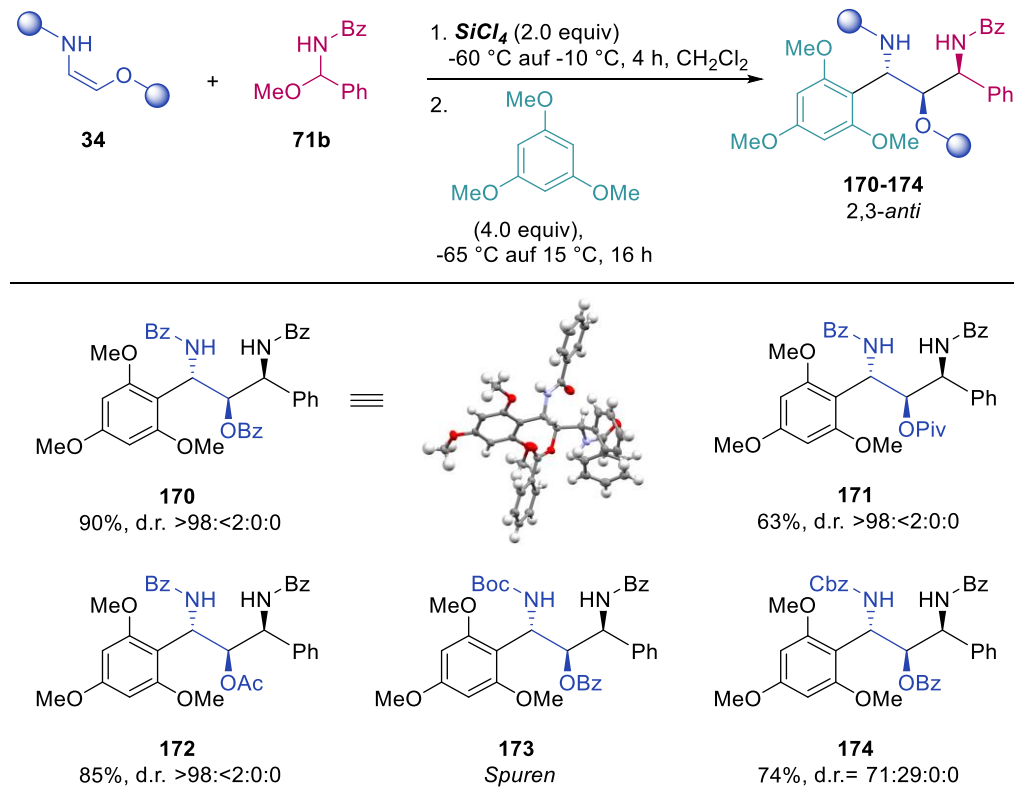


Eintrag	Lewis/Brønsted-Säure	Ausbeute [%] ^[a]	d.r. ^[b]
1	SiCl_4	95	>98:<2:0:0
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	92	61:39:0:0
3	TiCl_4	85	75:25:0:0
4	TMSOTf	94	80:20:0:0
5	$\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$	91	66:34:0:0
6	SnCl_4	89	73:27:0:0

[a] Isolierte Ausbeute aller Diastereomere. [b] Das Diastereomenverhältnis (d.r.) wurde durch $^1\text{H-NMR}$ des Rohprodukts bestimmt.

Nachdem bereits mit der ressourcenschonenden Eintopf-Reduktion vergleichbare bzw. zum Teil auch bessere Ausbeuten als mit der sequentiellen Variante erzielt werden konnte, wurde das Eintopf-Verfahren auch für die Darstellung von 1,3-Diamino-2-olen mit drei fortlaufenden Stereozentren eingesetzt (Schema 3-13). Dazu wurden verschiedene Oxyenamide und -encarbamate **34** mit einem *N*-Acyliminvorläufer **71b** und 1,3,5-Trimethoxybenzol in einer SiCl_4 -vermittelten Eintopf-Reaktion umgesetzt. Erfreulicherweise konnte auch hierbei das Benzoyl-geschützte Derivat **170** in einer sehr guten Ausbeute von 90% und hervorragender Stereoselektivität (d.r. >98:<2:0:0) erhalten werden. Auch die Pivaloyl- und Acetyl-geschützten Derivate **171** und **172** konnten problemlos in Ausbeuten von 63% und 85% und sehr guter Selektivität dargestellt werden. Das Boc-geschützte 1,3-Diamino-2-ol **173** konnte jedoch nur in

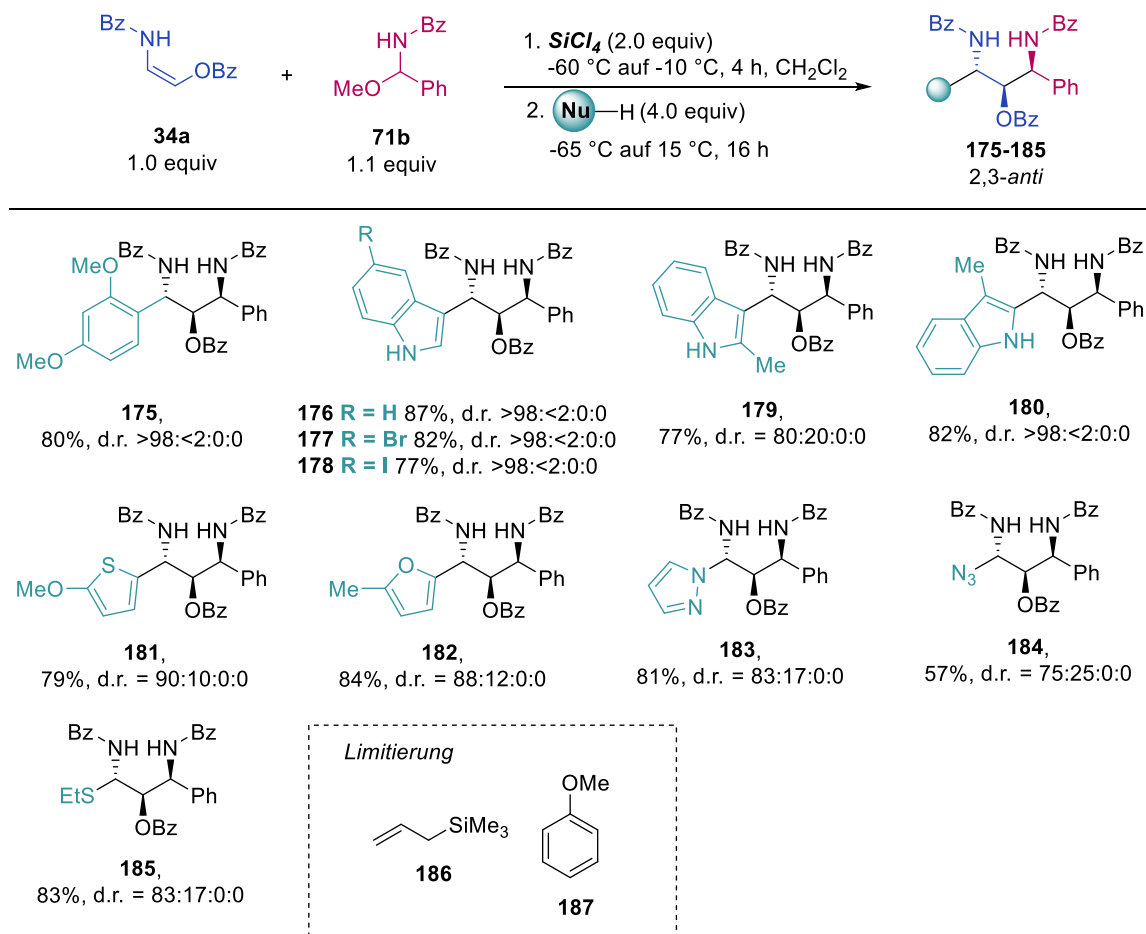
Spuren nachgewiesen werden. Dabei ist anzunehmen, dass die säurelabile Boc-Schutzgruppe unter den gegebenen Reaktionsbedingungen abspalten wird und es zu unerwünschten Nebenreaktionen mit dem freien Amin kommt. Das Cbz-geschützte Derivat **174** konnte ebenfalls in einer guten Ausbeute, wenn auch mit verminderter Diastereoselektivität (d.r. = 71:29:0:0) isoliert werden.



Schema 3-13 Eintopf-Reaktion mit verschiedenen 2-Oxyenamiden.

Um den Substratbereich der Reaktion weiter zu untersuchen, wurden im Folgenden verschiedene Nucleophile unter den optimierten Reaktionsbedingungen zu den entsprechenden 1,3-Diamino-2-olen **175-185** (Schema 3-14) umgesetzt. Reaktionen mit verschiedenen Indol-Derivaten lieferten die entsprechenden 1,2-*syn*-2,3-*anti*-konfigurierten Produkte **176-180** in guten bis sehr guten Ausbeuten von 77-87% bei durchweg hohen Diastereoselektivitäten (d.r. >98:<2:0:0). Einzig bei der Umsetzung mit 2-Methylindol wurde das Produkt **179** in 77% Ausbeute und etwas verminderter Selektivität (d.r. = 80:20:0:0) erhalten. Weiterhin wurde mit dem elektronenreichen 1,3-Dimethoxybenzol das Produkt **175** als einziges Diastereomer und in einer guten Ausbeute von 80% isoliert. Auch elektronenreiche Heteroaromaten wie 2-Methylfuran, 2-Methoxythiophen und Pyrazol führten zur Bildung der gewünschten Produkte **181-183** in hohen Ausbeuten von 79-84%, wenn auch in etwas schlechterem Diastereomerenverhältnis. Zuletzt konnten auch terminale Nucleophile wie TMSN_3 und EtSH erfolgreich für die Synthese der entsprechenden 1,3-Diamino-

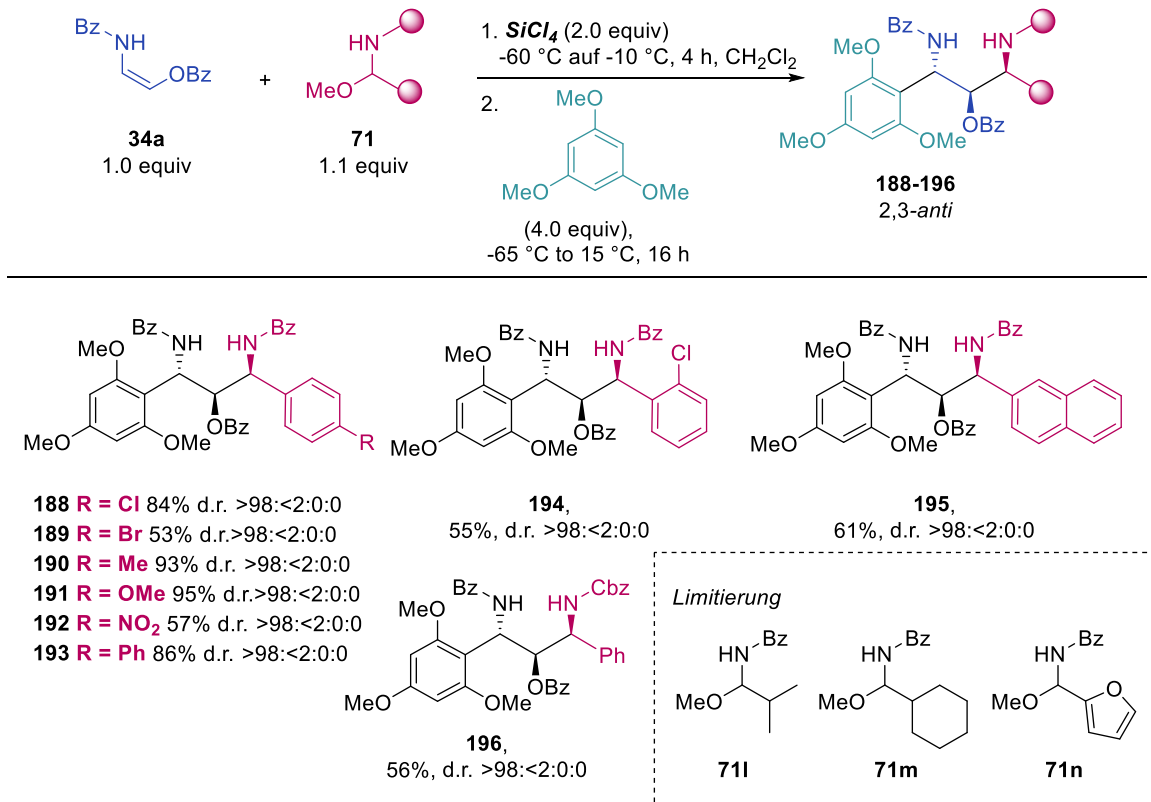
2-ole **184** (57%) und **185** (83%) eingesetzt werden. Beide funktionellen Gruppen bieten die Möglichkeit für nützliche Folgetransformationen. Weniger reaktive Nucleophile wie Allylsilan **186** oder Anisol **187** führten nicht zur Produktbildung, wodurch sich eine Beschränkung auf elektronenreiche Nucleophile für die entwickelte Eintopf-Reaktion ergibt.



Schema 3-14 Eintopf-Reaktion mit verschiedenen Nucleophilen.

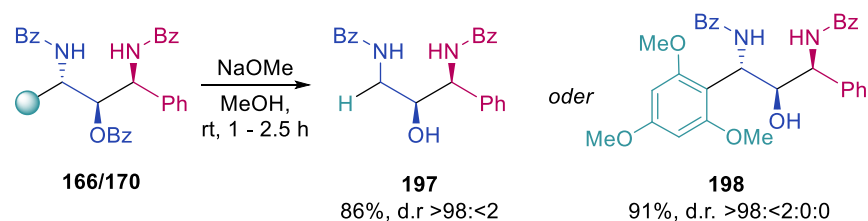
Im nächsten Schritt wurden die *N*-Acyliminvorläufer **71** variiert. In allen Fällen wurden das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte Produkt als einziges Diastereomer erhalten. Im Allgemeinen stellten sich vor allem von aromatischen Aldehyden abgeleitete *N,O*-Acetale **71c-i** als geeignete Startmaterialien heraus. Verschiedene elektronenschiebende und -ziehende Substituenten in *para*-Position wurden gut toleriert und lieferten die 1,3-Diamino-2-ole **188-193** in guten bis sehr guten Ausbeuten von 53-95%. Die vergleichsweise geringeren Ausbeuten für das *para*-Brom und *para*-Nitro-Derivat **189** und **192** können unter anderem auch auf die schlechte Löslichkeit der *N*-Acyliminvorläufer **71d,g** und der erhaltenen Produkte zurückgeführt werden. Auch das *ortho*-Chlor-Produkt **194** konnte in ausgezeichneter Selektivität und 55% Ausbeute isoliert werden, wobei im Gegensatz zum *para*-substituierten Derivat **188** (84%) die etwas geringere Ausbeute auf eventuelle sterische Effekte

zurückgeführt werden kann. Des Weiteren reagierte auch der Cbz-abgeleitete *N*-Acyliminvorläufer **71k** problemlos zu dem orthogonal geschützten 1,3-Diamino-2-ol **196** in 56% Ausbeute. Reaktionen mit Alkylaldehyd-abgeleiteten sowie heterocyclischen *N,O*-Acetalen lieferten unter den Standardbedingungen kein gewünschtes Produkt.



Schema 3-15 Eintopf-Reaktion mit verschiedenen *N*-Acyliminvorläufern.

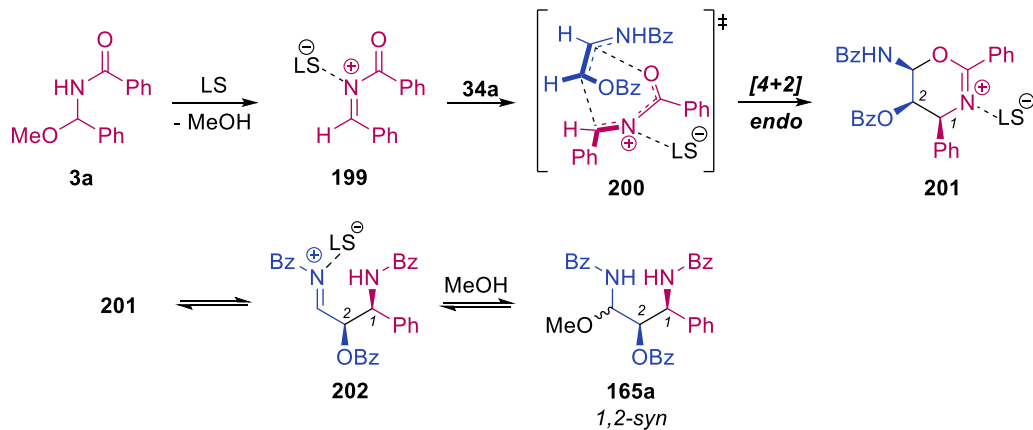
Zuletzt wurde die Benzoyl-Gruppe unter basischen Bedingungen mit NaOMe abgespalten, um die freien Alkohole zu generieren (Schema 3-16).^[112] Sowohl das reduzierte als auch 1,3,5-Trimethoxy-substituierte 1,3-Diamino-2-ol **197** und **198** konnten in sehr guten Ausbeuten und unter vollständiger Retention der Konfiguration entschützt werden.



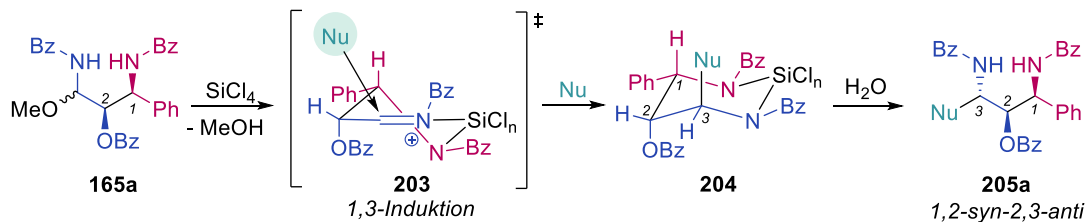
Schema 3-16 Entschützung der 1,3-Diamino-2-ole mittels basischer Esterhydrolyse.

Auf Grundlage der beobachteten Ergebnisse bzw. Selektivitäten ist nachstehender Reaktionsweg denkbar, wobei sich der Mechanismus grob in zwei Teile gliedern lässt (Schema 3-17). Zunächst erfolgt die Aktivierung von **71b** zu einem reaktiven *N*-Acyliminiumion **199**, welches formal auch als ein elektronenarmes Heterodien angesehen werden kann.^[113] Theoretische Berechnungen von Houk *et al.* ergaben für eine ähnliche Reaktion eine *endo*-selektive Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf.^[114] In diesem Fall führt der nucleophile Angriff des Oxyenamids **34a** an **199** zur Bildung des 1,2-*syn*-konfigurierten Dihydrooxazin-Intermediats **201**. Dieses kann durch Protonenaustausch bzw. Spaltung des cyclischen Halbaminals in das offenkettige Acylimin **202** überführt werden. Durch Zugabe von MeOH wird das 1,2-*syn* konfigurierte *N,O*-Acetal **165a** erhalten, welches auch als stabiles Zwischenprodukt isoliert werden kann. Weiterhin kann davon ausgegangen werden, dass sich die Verbindungen **201**, **202** und **165a** unter den Lewis-sauren Reaktionsbedingungen miteinander im Gleichgewicht befinden. Im zweiten Teil der Reaktion, wird das *N,O*-Acetal **165a** erneut mit SiCl₄ unter Abspaltung von MeOH zu einem *N*-Acyliminiumion **202** aktiviert. Es ist bekannt, dass Lewis-Säuren wie SiCl₄^[115] oder auch TiCl₄^[116] bidentat an reaktive Intermediate koordinieren und so cyclische Übergangszustände bilden können. In Anlehnung an vorangegangene Arbeiten zur Synthese von 1,2- und 1,3-Diolen wäre die Bildung eines 6-gliedrigen^[117] Übergangszustands **203** eine möglich Erklärung für den stereoselektiven Reaktionsverlauf. Dabei erfolgt beim 6-gliedrigen Chelat-Komplex **202** eine 1,3-*anti*-Induktion, wobei das Nucleophil von der sterisch weniger gehinderten Seite angreift, um das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte Produkt **204a** zu generieren.

A. Oxyenamid-Addition - Hetero-Diels-Alder Reaktion



B. Nucleophiles Abfangen



Schema 3-17 Postulierter Mechanismus.

3.2.1.3 Zusammenfassung

In dieser Arbeit ist es erstmals gelungen, Ester-geschützte Z-Oxyenamids **34** für die diastereoselektive Synthese von 1,3-Diamino-2-olen **144** erfolgreich einzusetzen. Basierend auf vorangegangenen Arbeiten zur stereoselektiven Synthese von 1,3-Diaminen konnte ein Lewis-Säure-vermitteltes Eintopf-Verfahren für die Darstellung des in verschiedenen Wirkstoffen vorkommenden 1,3-Diamino-2-ol-Motivs erarbeitet werden. Durch die Umsetzung eines Oxyenamids **34** mit einem N-Acyliminvorläufer **71** in Anwesenheit von SiCl_4 , gefolgt von einem Abfangen mit einem terminalen Nucleophilen konnte ein rascher und hochmodularer Aufbau des 1,3-Diamino-2-ol-Gerüsts mit bis zu drei kontinuierlichen Stereozentren in hohen Ausbeuten und ausgezeichneten Diastereoselektivitäten ermöglicht werden. Zuletzt konnte auch die Ester-Schutzgruppe unter basischen Bedingungen entfernt werden, um den freien Alkohol zu generieren.

3.2.2 Stereodivergente Synthese von 1,3-Diamino-2-olen ausgehend von Enolester-Oxyenamiden

Dieser Teil der vorliegenden Arbeit soll veröffentlicht werden unter dem Titel

**A Lewis acid controlled Stereodivergent Synthesis of the
1,3-Diamino-2-ole-Scaffold**

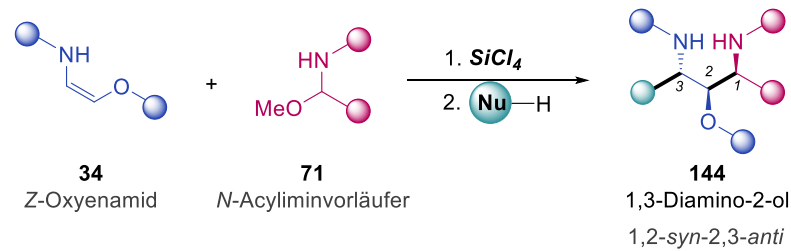
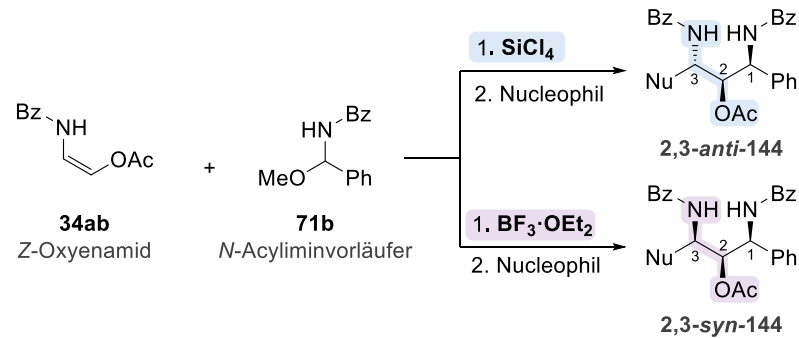
S.-C. Krieg, S. Knospe, H. Kelm, M. Breugst, G. Manolikakes, *Manuskript in Bearbeitung*.

Das folgende Kapitel gibt die Veröffentlichung im Kontext der Dissertation
zusammengefasst wieder.

Die Konzeption und Planung dieser Arbeit erfolgte zusammen mit Herrn Prof. Dr. Georg Manolikakes. Die Planung und Durchführung der Experimente erfolgten mehrheitlich in Eigenarbeit. Dabei wurde ich von Frau Sabrina Knospe im Rahmen ihrer Forschungsarbeit unterstützt. Die Messung und Auswertung der Kristallstrukturen wurden von Herrn Dr. Harald Kelm durchgeführt. Die DFT-Rechnungen wurden von Herrn Prof. Dr. Martin Breugst durchgeführt. Das Manuskript wurde zusammen mit Herrn Prof. Dr. Georg Manolikakes erstellt.

3.2.2.1 Einleitung

Im vorherigen Kapitel konnte gezeigt werden, dass 2-Oxyenamide **34** für die diastereoselektive Synthese von 1,3-Diamino-2-olen **144** eingesetzt werden können (Schema 3-18-A). Mit dieser SiCl_4 -vermittelten Eintopf-Reaktion war es erstmals möglich, gezielt ein Diastereomer darzustellen. Insbesondere für die Arzneimittelforschung ist jedoch der Zugang zu allen Diastereomeren von großer Bedeutung, um deren pharmakologische Aktivitäten zu untersuchen.^[27,28] Vor diesem Hintergrund stellt ein modularer Ansatz für den kontrollierten Aufbau der einzelnen Stereozentren des 1,3-Diamino-2-Alkohol-Motivs eine attraktive und effiziente Vorgehensweise dar. Im Rahmen dieser Arbeit wird ein erweitertes stereodivergentes Eintopf-Verfahren für die Synthese von 1,3-Diamino-2-olen mit drei fortlaufenden Stereozentren vorgestellt (Schema 3-18-B). Mit dieser neuartigen Methode erfolgt die Stereokontrolle durch die Wahl der Lewis-Säure, wodurch ein divergenter Aufbau des C3-Stereozentrums ermöglicht wird.

A. Vorarbeiten: Diastereoselektive Eintopf-Synthese von 1,3-Diamino-2-olen**B. Diese Arbeit:** Stereodivergente Eintopf-Synthese von 1,3-Diamino-2-olen

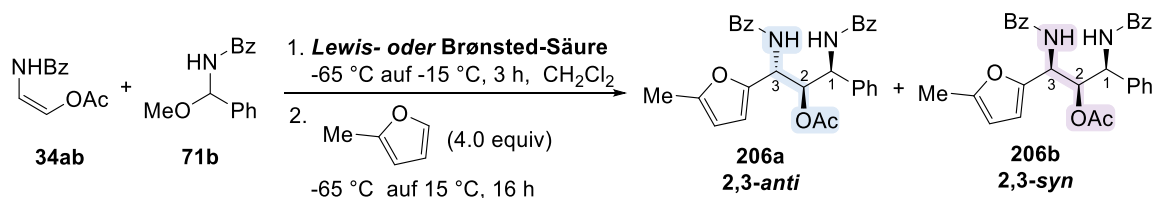
Schema 3-18 Vorarbeiten und diese Arbeit im Vergleich.

3.2.2.2 Resultate und Diskussion

Interessanterweise stellte sich während den Untersuchungen zur diastereoselektiven Eintopf-Synthese von 1,3-Diamino-2-olen (Kapitel 3.1.1) heraus, dass die relative Konfiguration des zweiten und dritten Stereozentrums durch die Wahl der Lewis- oder Brønsted-Säuren gesteuert werden kann (Tabelle 3.6). Wie bereits berichtet wurde dabei mit SiCl_4 als Lewis-Säure das 2,3-*anti* konfigurierte Diastereomer **206a** in hoher Ausbeute und guter Selektivität erhalten (Eintrag 1). Dieses Ergebnis ist auch in Einklang mit vorangegangenen Arbeiten, dass saure Reaktionsbedingungen zum 2,3-*anti*-Produkt **206a** führen, unabhängig von der verwendeten Lewis- oder Brønsted-Säure.^[66,67] Im Gegensatz zu früheren Beobachtungen wurde jedoch mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ diastereoselektiv das 2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **206b** erhalten. Wegen dieses unerwarteten Wechsels der Selektivität ist anzunehmen, dass bei beiden Lewis-Säuren unterschiedliche Reaktionsmechanismen zu Grunde liegen. Mit SiCl_4 kann die selektive Bildung des *anti*-Produkts vermutlich auf einen Chelat-Übergangszustand^[116,117] zurückgeführt werden, welcher wiederum durch die bidentate Koordinationsfähigkeit von SiCl_4 begründet wird. Im Gegensatz dazu ist $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ bekanntlich eine monodentate Lewis-Säure,^[118] sodass hier eine Reaktion über einen offenkettigen Übergangszustand am wahrscheinlichsten ist. Auch der Einsatz anderer einfach koordinierender Säuren wie TMSOTf und $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ lieferten das 2,3-*syn* Produkt **206b** in hoher Ausbeute, jedoch mit etwas verminderter Diastereoselektivität (Einträge 3 und 4). Kein Produkt konnte mit TiCl_4 nachgewiesen werden (Eintrag 5). Die SnCl_4 -modulierte Reaktion verlief

vergleichsweise unselektiv, wenn auch mit einer geringen Präferenz für das 2,3-*syn* Diastereomer (Eintrag 6). Versuche mit katalytischen Mengen an Lewis-Säure führten zu deutlich verminderten Ausbeuten und im Falle von SiCl_4 auch zu einem schlechteren Diastereomerenverhältnis (Einträge 7 und 8).

Tabelle 3.6 Untersuchung verschiedener Lewis- und Brønsted-Säuren.



Eintrag	Lewis/Brønsted-Säure	equiv	Ausbeute [%] ^[a]	d.r. ^[b]
1	SiCl_4	1.0	87	83:17:0:0
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	1.0	83	<2:>98:0:0
3	TMSOTf	1.0	90	13:87:0:0
4	$\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$	1.0	89	7:93:0:0
5	TiCl_4	1.0	-[c]	-
6	SnCl_4	1.0	85	38:62:0:0
7	SiCl_4	0.25	68	62:38:0:0
8	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	0.25	45	3:97:0:0

[a] Isolierte Ausbeute aller Diastereomere. [b] Das Diastereomerenverhältnis (d.r.) wurde durch $^1\text{H-NMR}$ des Rohprodukts bestimmt. [c] Keine Umsetzung.

Ausgehend von diesen ersten Ergebnissen wurden umfangreiche Untersuchungen hinsichtlich entscheidender Faktoren für den stereochemischen Verlauf der Reaktion durchgeführt. Dazu wurde der Einfluss der Schutzgruppen am Oxyenamid (R^1 und R^2) in Kombination mit den beiden terminalen Nucleophilen 2-Methylfuran und 1,3,5-Trimethoxybenzol auf die Diastereoselektivität evaluiert (Schema 3-19). Zunächst wurden die Ester-Gruppen (R^2) am Sauerstoffatom variiert und mit 2-Methylfuran als Nucleophil abgefangen. Bei Reaktionen mit SiCl_4 wurden die entsprechenden Produkte **206a**, **182a** und **207a** in zunehmend verbesserten Diastereoselektivitäten für die sterisch anspruchsvolleren Benzoyl- und Pivaloyl-Gruppen erhalten. Umgekehrt kam es mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ zu einer deutlichen Abnahme der Selektivität für die 2,3-*syn*-konfigurierten Produkte **206b**, **182b** und **207ba** für große Reste am Sauerstoffatom. Mit 1,3,5-Trimethoxybenzol als Nucleophil konnten ähnliche Trends wie mit 2-Methylfuran für die Variation der R^2 -Gruppe beobachtet werden. Die 2,3-*anti*-Diamino-2-ole **170a-172a** wurden mit dem vergleichsweise sterisch anspruchsvolleren 1,3,5-Trimethoxybenzol und SiCl_4 in durchweg exzellenten Selektivitäten (d.r. >98:<2:0:0) isoliert. Hingegen kam es bei den Reaktionen mit

$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ zu einem signifikanten Einbruch bzw. sogar Umkehr der Selektivität für die Benzoyl- und Pivaloyl-geschützten 2,3-*syn*-Derivate **170b** (d.r. = 61:39:0:0) und **171b** (d.r. = 77:23:0:0).

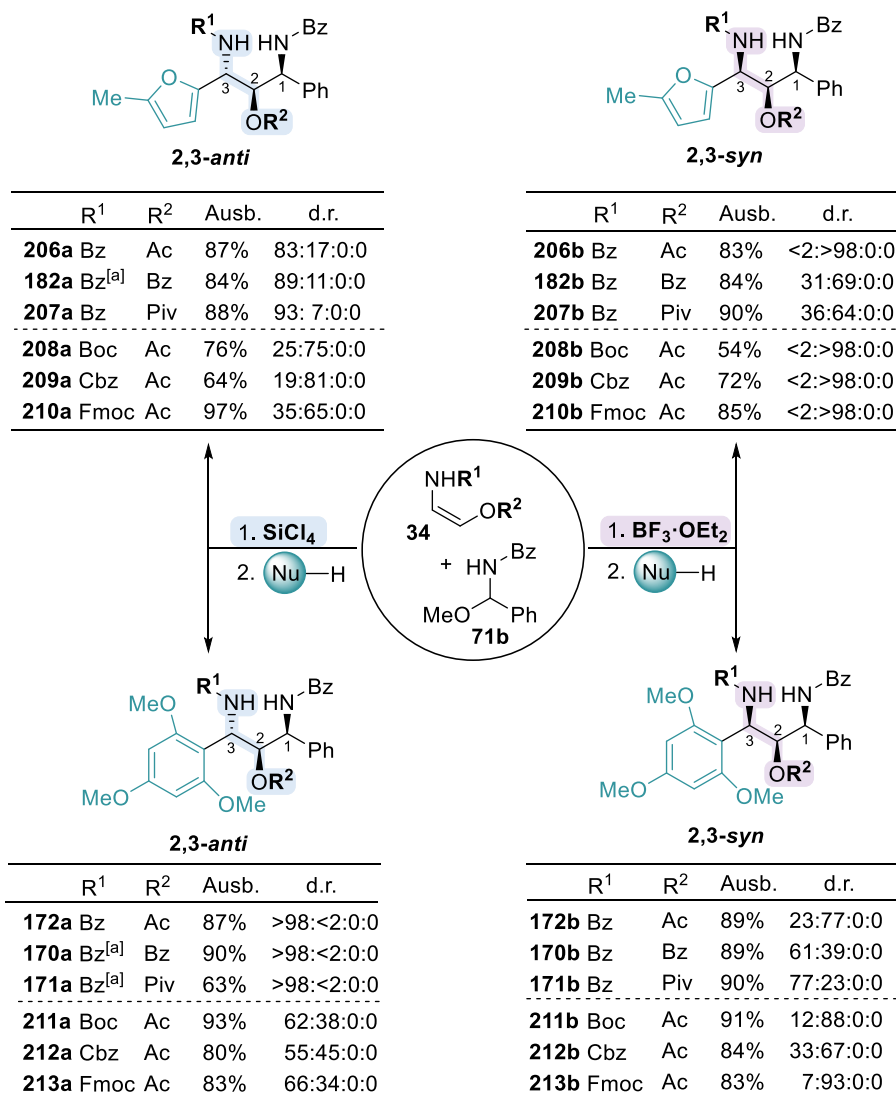
Als Nächstes wurde der Einfluss verschiedener Carbamoyl-Gruppen (R^1) am Stickstoffatom untersucht. Umsetzungen mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ und 2-Methylfuran lieferten die entsprechenden Boc-, Cbz- und Fmoc-Verbindungen **208b-210b** ebenso wie das Benzoyl-geschützte Derivat **206b** in hervorragender *syn*-Selektivität (d.r. <2>98:0:0). Interessanterweise wurde bei den Reaktionen mit SiCl_4 als Lewis-Säure auch die 2,3-*syn*-konfigurierten Produkte **208b-210b** als Hauptdiastereomere erhalten. Im Gegensatz dazu wurde mit SiCl_4 in Kombination mit 1,3,5-Trimethoxybenzol wieder eine deutliche Präferenz für die 2,3-*anti* 1,3-Diamino-2-ole **211a-213a**, im Vergleich zu den 2-Methylfuran-Derivaten **208a-210a**, beobachtet. Dennoch konnten die Carbamoyl-geschützten *anti*-Derivate **211a-213a**, bezogen auf das Benzoyl-geschützte Produkt **172a**, in einer deutlich verminderten *anti*-Selektivität erhalten werden. Reaktionen mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ und 1,3,5-Trimethoxybenzol führten wiederum hauptsächlich zur Bildung der erwarteten 2,3-*syn*-konfigurierten 1,3-Diamino-2-ole **211b-213b**.

Basierend auf den erhaltenen Ergebnissen ist es offensichtlich, dass mehrere Faktoren die Selektivität der Reaktion beeinflussen. Allgemein lassen sich einige Tendenzen ableiten bzw. festhalten:

1. **Art der Lewis-Säure:** Mit SiCl_4 werden bevorzugt die 2,3-*anti* Produkte gebildet, wohingegen mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ die 2,3-*syn* Produkte erhalten werden.
2. **Größe/Art des Nucleophils:** Für sterisch anspruchsvollere Nucleophile (1,3,5-Trimethoxybenzol) ist die Bildung der 2,3-*anti* Produkte bevorzugt, wohingegen mit „kleineren“ Nucleophilen (2-Methylfuran) eine bessere 2,3-*syn* Selektivität erhalten wird.
3. **Größe/Art der Ester-Schutzgruppe (R^2):** Mit größeren Resten R^2 (Benzoyl- und Pivaloyl-Gruppe) ist eine deutliche Präferenz für die Bildung der 2,3-*anti* Produkte zu beobachten.
4. **Größe/Art der Schutzgruppe am Stickstoffatom (R^1):** Für elektronenreiche und sterisch anspruchsvollen Carbamoyl-Reste (Boc, Cbz- und Fmoc-Gruppe) ist tendenziell die Bildung der 2,3-*syn* Produkte bevorzugt.

Weisen diese Tendenzen alle in die gleiche Richtung, so sind stets exzellente Selektivitäten zu beobachten (Vergleiche **170a-172a** und **208b-210b**). Bei gegenläufigen Effekten kommt es zu verminderten Selektivitäten, wobei die oben genannten Faktoren sich unterschiedlich stark auf die Diastereoselektivität auswirken. Beispielsweise scheint die Größe bzw. Art der Schutzgruppe am Stickstoffatom R^1 einen dominanteren Einfluss als die Lewis-Säure zu besitzen (Vergleiche **208a-210a**).

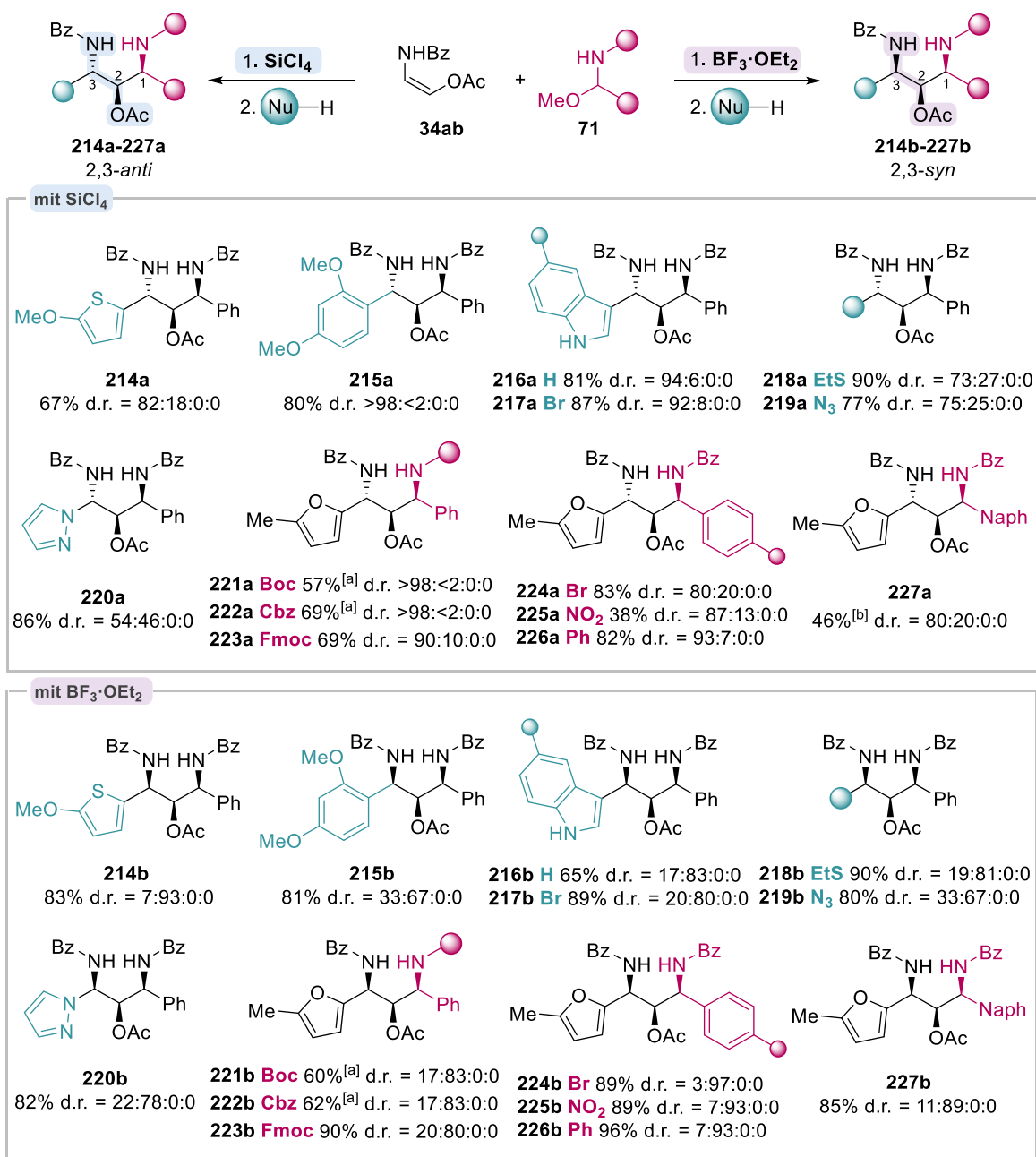
An dieser Stelle bleibt festzuhalten, dass die untersuchte Eintopf-Reaktion ein sehr komplexes System ist, welches durch mehrere Faktoren unterschiedlich stark beeinflusst wird. Der beste Kompromiss bzw. die besten Diastereoselektivitäten wurden dabei mit dem *N*-Benzoyl- und *O*-Acetyl-geschützten Oxyenamid **34ab** erzielt, welches daraufhin auch in nachstehenden Reaktionen eingesetzt wurde.



Schema 3-19 Einfluss der Schutzgruppen, des Nucleophils und der Lewis-Säure auf die relative Konfiguration des 2. und 3. Stereozentrums. [a] Mit 2.0 equiv SiCl_4 .

In weiteren Experimenten wurde die Substratbreite der Nucleophile und *N*-Acyliminvorläufer näher untersucht (Schema 3-20). Verschiedene elektronenreiche (Hetero-)Aromaten lieferten die entsprechenden 1,3-Diamino-2-ole **214-227** in guten bis sehr guten Ausbeuten (65-90%). Hervorragende *anti*-Selektivitäten (bis zu >98:<2:0:0) wurden mit SiCl_4 für das 1,3-Dimethoxybenzol- **215a** und die beiden Indol-Derivate **216a** und **217a** erhalten. Hingegen führten „kleinere“ Nucleophile wie 2-Methoxythiophen, EtSH und TMSN_3 zu leicht verminderten Diastereoselektivitäten für die 2,3-*anti* Produkte **214a**, **218a** und **219a**. Im Fall des Pyrazol-Derivats

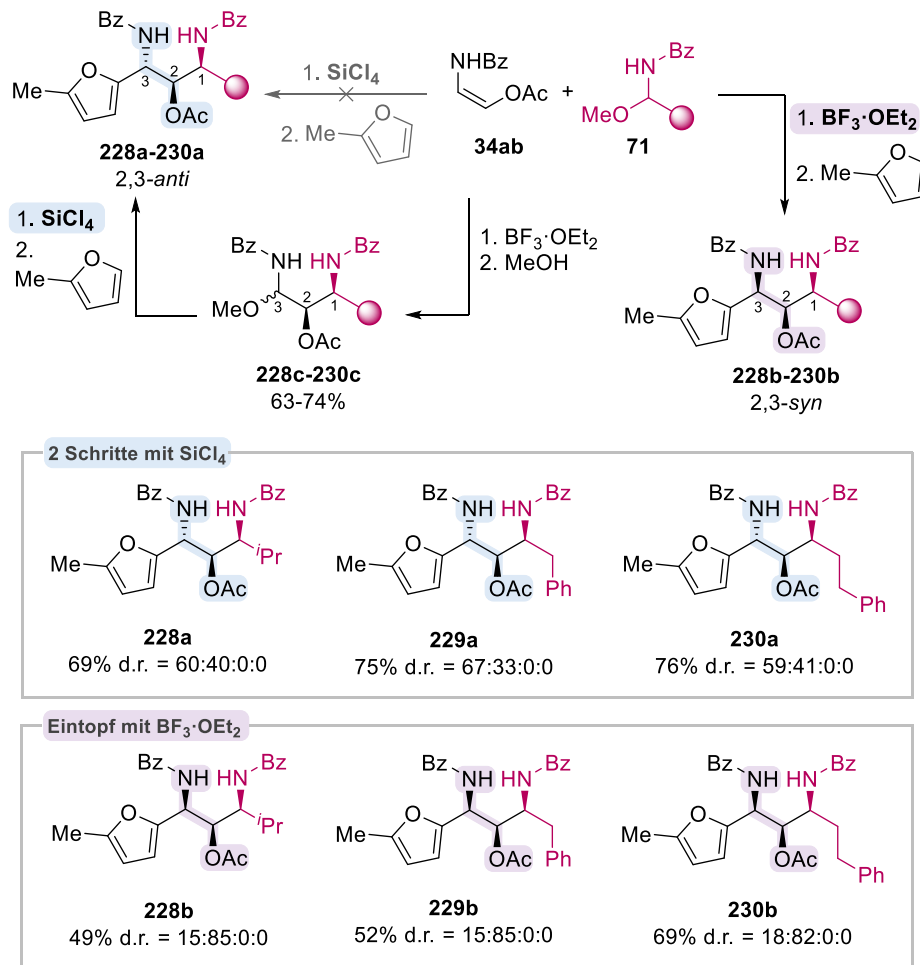
220a wurde sogar nahezu eine 1:1-Mischung beider Diastereomere erhalten. Im Gegensatz dazu wurden mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ und sterisch anspruchsvolleren Nucleophilen wie 1,3-Dimethoxybenzol, Indol und 5-Bromindol weniger stark ausgeprägte 2,3-*syn* Selektivitäten beobachtet (**215b-217b**). In diesem Fall konnte jedoch das 2-Methoxythiophen-Derivat **214b** in sehr guter *syn*-Selektivität (d.r. = 7:93:0:0) erhalten werden. Weiterhin konnte auch mit Pyrazol und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ das 2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **220b** in deutlich höherer Diastereoselektivität (d.r. = 22:78:0:0) isoliert werden, als das 2,3-*anti* Produkt **220a** (d.r. = 54:46:0:0) in Kombination mit SiCl_4 . Insgesamt stimmen die erhaltenen Diastereoselektivitäten mit den vorherigen Beobachtungen überein, dass sterisch anspruchsvolle Nucleophile bevorzugt höhere Selektivitäten für die 2,3-*anti*-konfigurierten 1,3-Diamino-2-ole liefern, und „kleine“ Nucleophile zu besseren *syn*-Selektivitäten führen. Weiterhin wurden verschiedene *N*-Acyliminvorläufer **71** mit 2-Methylfuran als Nucleophil in der Eintopf-Reaktion getestet. Generell wurden für Reaktionen von Benzaldehyd-abgeleiteten *N*-Acyliminvorläufern **71** mit SiCl_4 und auch $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ hohe bis exzellente 2,3-*anti* ($\geq 80:\leq 20:0:0$) bzw. 2,3-*syn* ($\leq 20:\geq 80:0:0$) Diastereoselektivitäten erhalten (Schema 3-20). Die entsprechenden *anti*- und *syn*-konfigurierten 1,3-Diamino-2-ole **221a,b-227a,b** konnten dabei stets in guten bis sehr guten Ausbeuten (57-90%) isoliert werden. Lediglich für das *para*-Nitro- und das Naphthyl-substituierte *anti*-konfigurierte Produkt **224a** (38%) und **224a** (46%) wurden etwas geringere Ausbeuten erhalten. Auch die orthogonal geschützten Boc-, Cbz- und Fmoc-Derivate **221a,b-224a,b** konnten mit dem optimierten Eintopf-Verfahren in hohen *anti*- und *syn*-Selektivitäten dargestellt werden.



Schema 3-20 Eintopf-Reaktion mit verschiedenen Nucleophilen und *N*-Acyliminvorläufern. [a] Auf -20°C erwärmt. [b] Mit 2.0 equiv SiCl_4 .

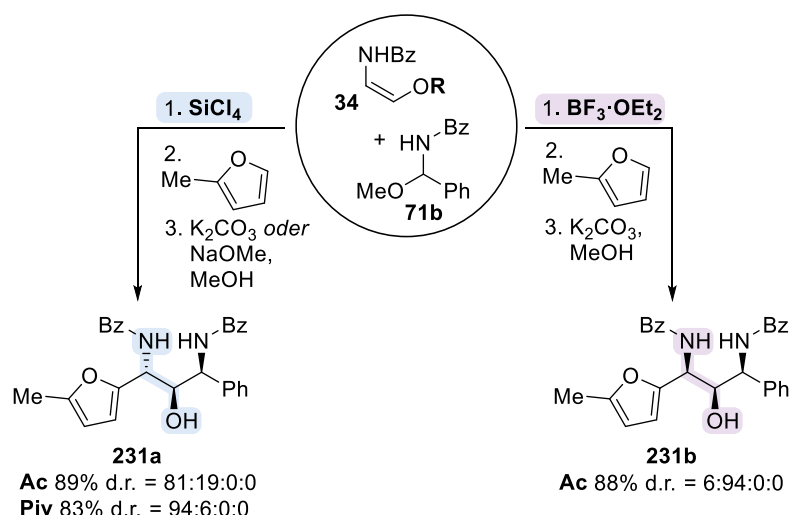
Ferner wurde auch der Einsatz alkyl-abgeleiteter *N*-Acyliminvorläufer **71** untersucht (Schema 3-21). Reaktionen mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ lieferten die erwarteten *syn*-konfigurierten Produkte **228b-230b** in moderaten bis guten Ausbeuten (49–69%) und hohen Diastereoselektivitäten. Wie bereits zuvor gezeigt (Kapitel 3.2.2, Schema 3.15), konnten in der Eintopf-Variante mit SiCl_4 als Lewis-Säure keine entsprechenden 2,3-*anti*-konfigurierten Produkte erhalten werden. In diesem Fall konnten nur die Additionsprodukte von 2-Methylfuran an das Oxyenamid sowie 2-Methylfuran an den *N*-Acyliminvorläufer nachgewiesen werden (siehe Anhang C, Kapitel 5.3.3.7). Aus diesem Grund erfolgte die Darstellung der 2,3-*anti*-konfigurierten 1,3-Diamino-2-ole mittels zweistufiger

Synthese über die entsprechenden *N,O*-Acetale **228c-230c**. Diese wurden im ersten Schritt mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ und einem Überschuss an Methanol synthetisiert. Anschließend wurden die Intermediate **228c-230c** erneut mit SiCl_4 aktiviert und durch Zugabe von 2-Methylfuran in die *anti*-konfigurierten Verbindungen **228a-230a** überführt. Die Produkte **228a-230a** wurden dabei in guten Ausbeuten (69-76%), jedoch im Vergleich zum Standardsystem in deutlich geringeren *anti*-Diastereoselektivitäten (d.r. = 60:40:0:0) erhalten. An dieser Stelle zeichnen sich eindeutig die Grenzen der Eintopf-Methode für alkyl-basierte *N*-Acyliminvorläufer **71** ab.



Schema 3-21 Eintopf- und 2-Stufen-Reaktion mit verschiedenen Alkyl-*N*-Acyliminvorläufern.

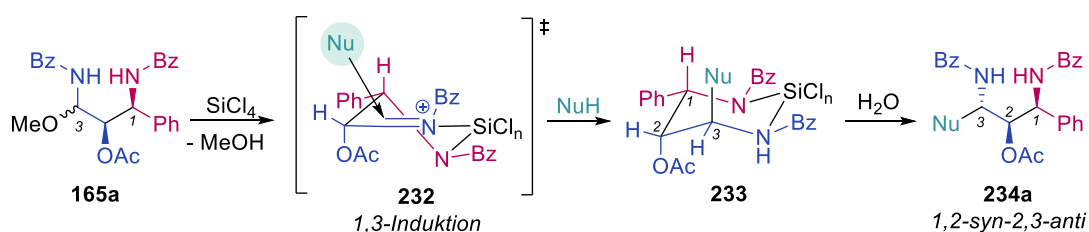
Zuletzt konnte in einer erweiterten Eintopf-Reaktion mit basischer Esterhydrolyse die entschützten 1,3-Diamino-2-ole **231** dargestellt werden (Schema 3-22). Nach der Reaktion des Oxyenamids **34ab** mit dem *N*-Acyliminvorläufer **71b** und 2-Methylfuran in Gegenwart von SiCl_4 oder $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ lieferte die Zugabe von überschüssigem Methanol und K_2CO_3 als Base direkt den freien 2,3-*anti*- bzw. den 2,3-*syn*-Alkohol **231a** und **231b** in hoher Gesamtausbeute und Diastereoselektivität. Alternativ kann das 2,3-*anti*-Diastereomer **231a** mit höherer Stereoselektivität aus dem Pivaloyl-geschützten Oxyenamid **34aa** in Kombination mit NaOMe als Base dargestellt werden.



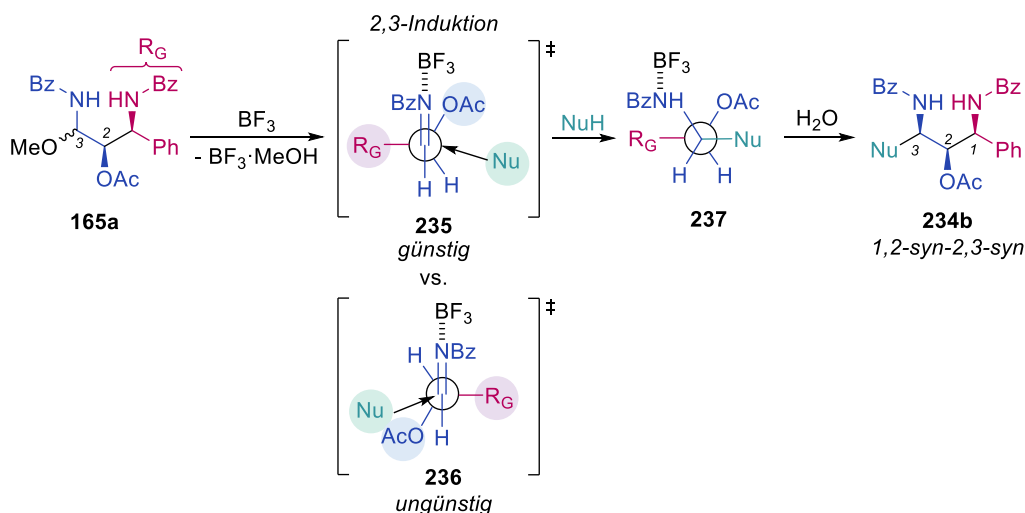
Schema 3-22 Eintopf-Reaktion mit Entschützung zum freien Alkohol.

Basierend auf den erhaltenen Ergebnissen ist anzunehmen, dass der hohe *anti*- bzw. *syn*-selektive Reaktionsverlauf für SiCl₄ bzw. BF₃·OEt₂ auf zwei unterschiedliche Mechanismen zurückzuführen ist. Wie im vorherigen Kapitel (3.2.1.2) bereits beschrieben, ist SiCl₄ eine bidentate Lewis-Säure und kann in Folge dessen den 6-gliedrigen Chelat-Komplex **232** ausbilden.^[117] Die Stereokontrolle erfolgt hierbei über eine 1,3-*anti*-Induktion (Schema 3-23 A). Im Gegenzug könnte die hohe *syn*-Selektivität mit BF₃·OEt₂ über den acyclischen Übergangszustand **235** begründet werden (Schema 3-23 B). In diesem Fall erfolgt die Anordnung der Substituenten nach dem Felkin-Anh-Modell so, dass die Interaktion zwischen dem größten Substituenten (hier der *N*-Acyliminvorläufer-Rest) und dem angreifenden Nucleophil am geringsten ist.^[119-121] Darüber hinaus ist auch der Eintrittswinkel, die sogenannte Bürgi-Dunitz-Trajektorie,^[122] für den stereoselektiven Verlauf entscheidend. Dabei ist **235** im Vergleich zu **236** der begünstigte Übergangszustand, da in diesem Fall geringere sterische Wechselwirkungen zwischen dem angreifenden Nucleophil und der OAc-Gruppe erfolgen.

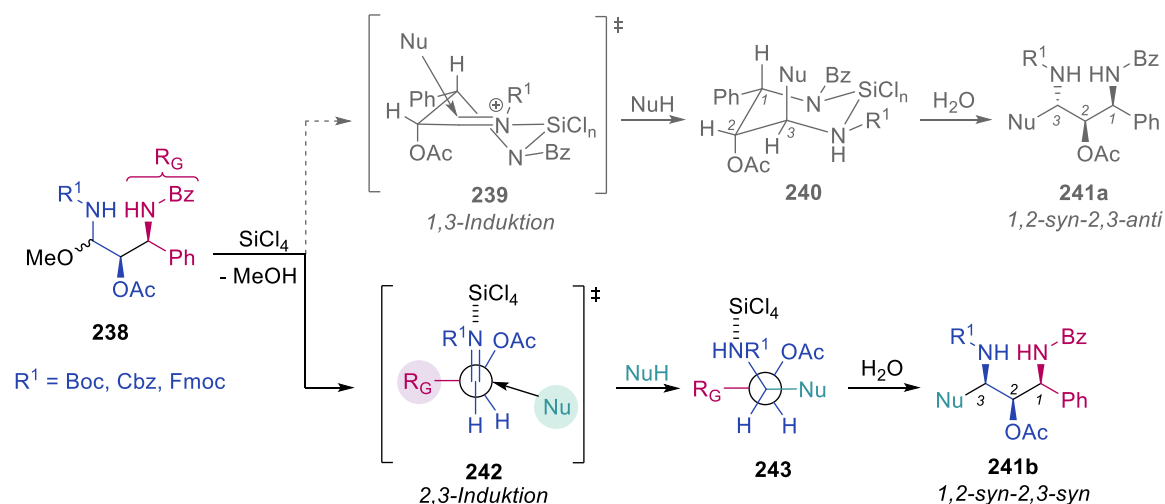
A. Via Chelat-Komplex



B. Via Felkin-Anh Übergangszustand (acyclisch)

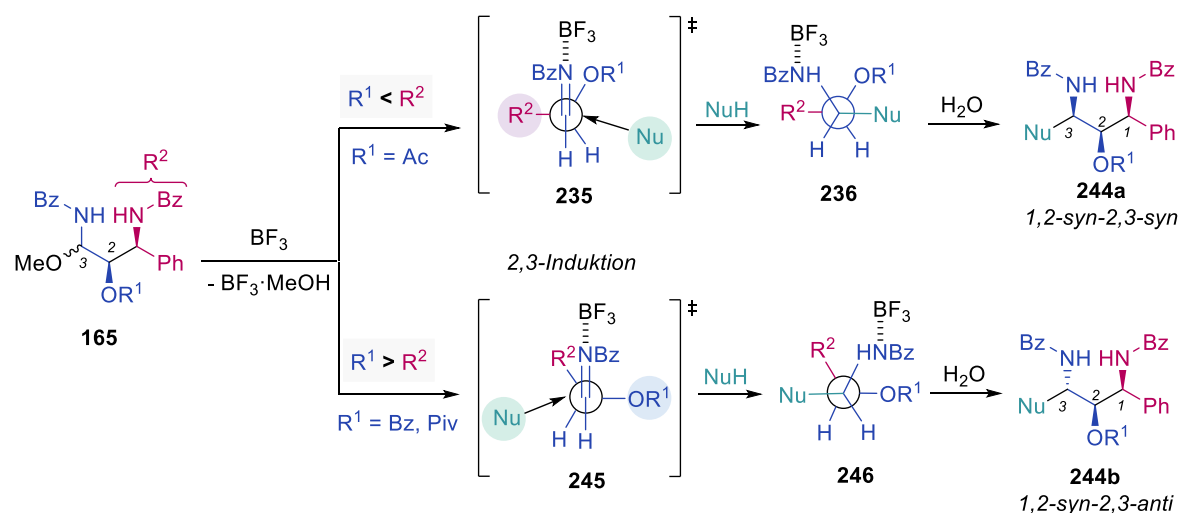
Schema 3-23 Postulierter Mechanismus für die SiCl_4 - und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -vermittelte Eintopf-Reaktion.

Anhand dieser beiden Mechanismen bzw. Modelle kann der stereoselektive Reaktionsverlauf für die Bildung der 1,3-Diamino-2-ole gut erklärt werden. Allerdings sind bei manchen Substrat-Kombinationen deutlich geringere und in Ausnahmen sogar invertierte Selektivitäten beobachtet worden. Bei diesen Sonderfällen sind die zuvor beschriebenen Modelle nicht mehr ganz zutreffend und müssen dementsprechend angepasst werden. Ein Ausnahmbeispiel sind hierbei die Reaktionen der Boc-, Cbz- und Fmoc-geschützten Oxyencarbamate **34ar-34at** mit SiCl_4 und 2-Methylfuran (Schema 3-24). Gemäß den Beobachtungen sollten mit SiCl_4 eigentlich bevorzugt die *anti*-konfigurierten Produkte **241a** gebildet werden. Unerwarteterweise wurde in diesen Fällen jedoch eine hohe *syn*-Selektivität (d.r. =20:80:0:0) erhalten. Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass die Reaktion möglicherweise nicht über den für SiCl_4 postulierten Chelat-Komplex **239** verläuft. Hier wäre es denkbar, dass die Oxyencarbamate bevorzugt einen offenkettigen Übergangszustand **242** durchlaufen. Dabei ist anzunehmen, dass die Oxyencarbamate aufgrund ihrer Fähigkeit Rotamere^[123] auszubilden keinen stabilen bidentaten Übergangszustand **239** bilden können. In Folge dessen kommt es zu einem acyclischen Reaktionsverlauf und somit zur Bildung der 2,3-*syn*-konfigurierten Produkte **241b**.



Schema 3-24 Postulierter Mechanismus für die SiCl_4 -vermittelte Eintopf-Reaktion mit Oxyencarbamaten.

Weiterhin wurden auch bei den $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -vermittelten Eintopf-Reaktionen mit sterisch anspruchsvollen Substituenten am Sauerstoffatom signifikant geringere Diastereoselektivitäten erhalten. Diese Beobachtung ist bei den Umsetzungen mit 2-Methylfuran weniger stark ausgeprägt als im Vergleich zu den Reaktionen mit 1,3,5-Trimethoxybenzol, was in diesem Fall auf die Größe des Nucleophiles an sich zurückgeführt werden kann. Darüber hinaus scheint es so, dass die sich Benzoyl- bzw. Pivaloyl-Ester R^1 im Vergleich zu den *N*-Acyliminvorläufer-Resten R^2 in ihrer Größe ($R^1 = R^2$) fast kaum unterscheiden (Schema 3-25). Dies verhält sich genau gegenteilig zu den 1,3-Diamino-2-olen mit Acetyl-Gruppe, bei welchen der *N*-Acyliminvorläufer-Rest R^2 der sterisch anspruchsvollere Substituent ist. Mit umgekehrten Prioritäten bzw. Größenordnung der Substituenten ergibt sich ein alternativer Übergangszustand **245**, welcher letztlich zur Bildung der 2,3-*anti*-konfigurierten Produkte **244b** führt.

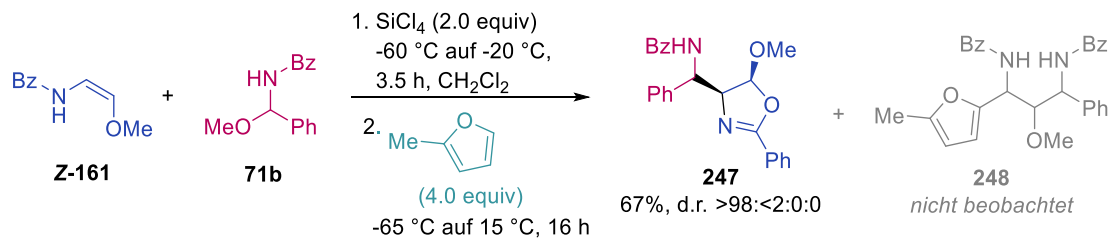


Schema 3-25 Postulierter Mechanismus für die $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -vermittelte Eintopf-Reaktion mit verschiedenen Ester-Substituenten.

3.2.2.3 Zusammenfassung

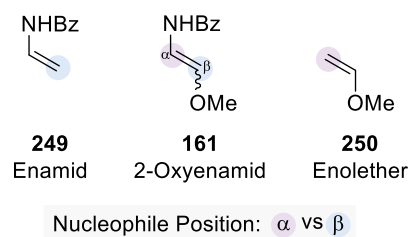
Zusammenfassend konnte in diesem Kapitel eine neue und stereodivergente Methode zur Synthese des 1,3-Diamino-2-ol-Motivs entwickelt werden. In diesem erweiterten Eintopf-Verfahren erfolgt die Stereokontrolle an C2 und C3 durch die Wahl der Lewis-Säure. Bei der Verwendung von SiCl_4 als Lewis-Säure werden bevorzugt die 2,3-*anti*-konfigurierten 1,3-Diamino-2-ole erhalten, wohingegen mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ die 2,3-*syn*-konfigurierten Produkte gebildet werden. Der gegensätzliche stereoselektive Verlauf kann dabei vermutlich auf unterschiedliche Übergangszustände zurückgeführt werden. Um detaillierte Informationen über den Reaktionsmechanismus zu erhalten, werden aktuell DFT-Berechnungen von unserem Kooperationspartner durchgeführt.

Säure und 2-Methylfuran als Nucleophil verwendet. Interessanterweise weist das *Z*-konfigurierte Oxyenamid **Z-161** eine andere Reaktivität als die entsprechenden *Z*-Oxyenamiden **34** mit Esterfunktionalität auf (Schema 3-27). Dabei wurde mit den Standardbedingungen nicht wie erwartet das 1,3-Diamino-2-ol **248**, sondern das Oxazolin **247** in 67% Ausbeute und sehr guter Stereoselektivität gebildet. Auch bei der Verwendung anderer Lewis- oder Brønsted-Säuren wie $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, TiCl_4 , $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$, SnCl_4 , oder BCl_3 konnte keine Bildung des 1,3-Diamino-2-oles **248** beobachtet werden.



Schema 3-27 Eintopf-Reaktion mit *Z*-Oxyenamid.

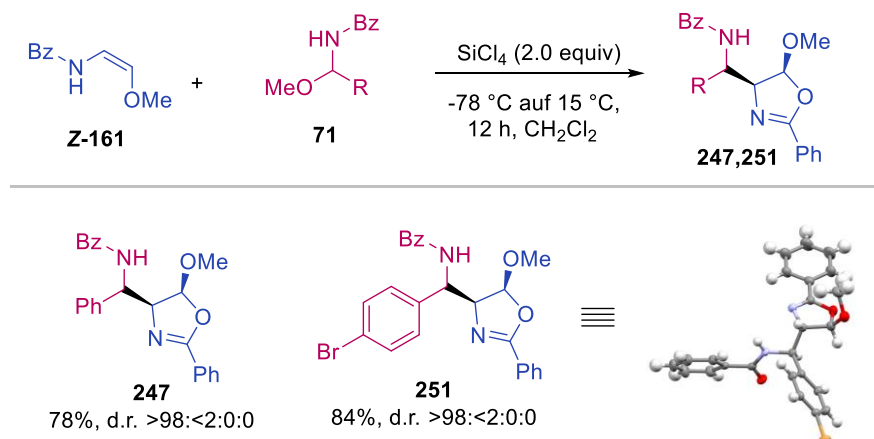
Der Grund für diese alternative Reaktivität liegt in der Natur bzw. Herkunft der 2-Oxyenamiden **161**. Formal betrachtet sind 2-Oxyenamiden **161** das Produkt aus einem unfunctionalisiertem Enamid **249** und Enolether **250** sind (Schema 3-28). Beide Stoffklassen sind separat betrachtet jeweils in β -Position zum Stickstoff- bzw. Sauerstoffatom nucleophil. Bei der „Fusion“ dieser Verbindungen ergibt sich somit eine Konkurrenz um die nucleophile Position an der Doppelbindung. Bei den bisher verwendeten *Z*-Oxyenamiden, mit inkorporiertem Enolester, ist stets der Enamid-Rest der dominierende Part gewesen. Im Gegensatz dazu greift beim ethergeschützten *Z*-Oxyenamid **Z-161** nicht die β - sondern die α -Position (bezogen auf den Enamid-Teil) nucleophil an, wodurch es zur Bildung des Oxazolins **247** kommt.



Schema 3-28 Nucleophile Positionen bei 2-Oxyenamiden.

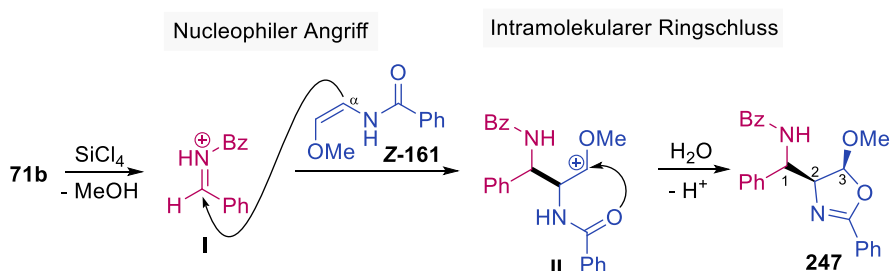
In weiteren Experimenten wurde auf die Zugabe von 2-Methylfuran verzichtet und nur die Umsetzung des *Z*-Oxyenamids **Z-161** mit einem *N*-Acyliminvorläufer **71** und 2.0 Äquivalenten SiCl_4 untersucht (Schema 3-29). Dabei konnte die Ausbeute des Oxazolins **247** von 67% auf 78% gesteigert werden, bei weiterhin sehr guter Diastereoselektivität (d.r. = >98:<2:0:0). Das *para*-Brom substituierte Derivat **251** konnte ebenfalls in einer sehr guten Ausbeute von 84% und

hervorragender Selektivität (d.r. = >98:<2) isoliert werden. Zudem wurde für das Oxazolin **251** ein Einkristall erhalten, wodurch eindeutig eine 1,2-*syn* Konfiguration bestimmt werden konnte.



Schema 3-29 Synthese der Oxazoline.

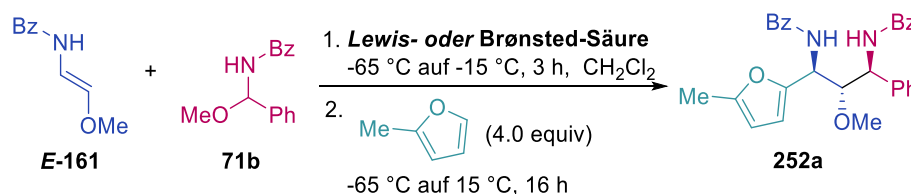
Basierend auf den beobachteten Reaktivitäten und Selektivitäten ist folgender cyclisch verlaufender Reaktionsmechanismus denkbar (Schema 3-30). Zunächst wird das reaktive *N*-Acyliminiumion **I** durch Abspaltung von Methanol ausgehend von Verbindung **71b** generiert. Danach greift das Ether-geschützte *Z*-Oxyenamid **Z-161** mit dem α -Kohlenstoffatom nucleophil am *in situ* gebildetem Iminiumion **I** an. Es entsteht Verbindung **II**, welche intramolekular durch den Carbonyl-Sauerstoff des Oxyenamids angegriffen wird. Gleichzeitige Abspaltung eines Protons führt dann zur Bildung des Oxazolins **247**. Da in der Regel intramolekulare Reaktionen wesentlich schneller als intermolekulare ablaufen, konnte ausgehend von Intermediat **II** kein nucleophiler Angriff von 2-Methylfuran beobachtet.



Schema 3-30 Postulierter Mechanismus zur Oxazolin-Bildung.

Bei der Umsetzung des *E*-Oxyenamids **E-161** wurde hingegen wie erwartet das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **252a** in 72% Ausbeute und hervorragender Selektivität (d.r. = 0:0:>98:<2) isoliert (Tabelle 3.1, Eintrag 1). Die relative Strukturaufklärung erfolgte mittels Röntgenstrukturanalyse. Der stereoselektive Reaktionsverlauf deckt sich mit den zuvor beschriebenen Beobachtungen sowie den Ergebnissen von Halli *et. al.* zur stereodivergenten Synthese von 1,3-Diaminen.^[66] Darin konnte festgestellt werden, dass die ersten beiden

Stereozentren über die Geometrie der Doppelbindung gesteuert werden können. Folglich wird mit dem *E*-Oxyenamid eine 1,2-*anti*-Konfiguration erzielt. Auch die Kontrolle des letzten Stereozentrums entspricht den von Halli *et al.* aufgestellten Regel, wobei unter Lewis-sauren Bedingungen das 2,3-*anti* konfigurierte Produkt erhalten wird. Anders als in dem zuvor beschrieben Kapitel konnte mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ oder einer anderen Lewis- bzw. Brønsted-Säure nicht die relative Konfiguration des zweiten und dritten Stereozentrums kontrolliert werden. Der Einsatz von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ führte lediglich zu einem schlechteren Diastereomerenverhältnis (d.r. = 0:0:74:26) und mit 42% zu einer geringeren Ausbeute (Eintrag 2). Keine Produktbildung konnte mit TiCl_4 , $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ und SnCl_4 beobachtet werden (Einträge 4-6). Eine ähnliche Ausbeute von 62% und ebenfalls hervorragender Selektivität (d.r. = 0:0:>98:<2) konnte mit BCl_3 erzielt werden (Eintrag 7). Die beste Ausbeute von 74% konnte letztlich durch Verringerung auf 1.0 Äquivalente SiCl_4 erreicht werden (Eintrag 8).

Tabelle 3.7 Eintopf-Reaktion mit *E*-Oxyenamid.

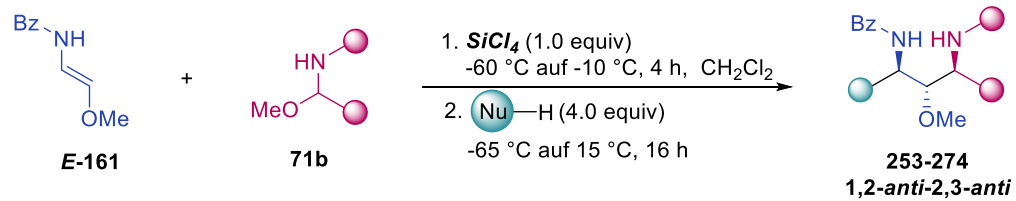
Eintrag	Lewis/Brønsted-Säure	Ausbeute [%] ^[a]	d.r. ^[b]
1	SiCl_4 (2.0 equiv)	72	0:0:>98:<2
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.0 equiv)	42	0:0:74:26
3	TMSOTf (2.0 equiv)	30	0:0:>98:<2
4	TiCl_4 (2.0 equiv)	-	-
5	$\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (2.0 equiv)	-	-
6	SnCl_4 (2.0 equiv)	-	-
7	BCl_3 (2.0 equiv)	62	0:0:>98:<2
8	SiCl_4 (1.0 equiv)	74	0:0:>98:<2
9	SiCl_4 (0.5 equiv)	67	0:0:>98:<2

[a] Isolierte Ausbeute aller Diastereomere. [b] Das Diastereomerenverhältnis (d.r.) wurde durch $^1\text{H-NMR}$ des Rohprodukts bestimmt.

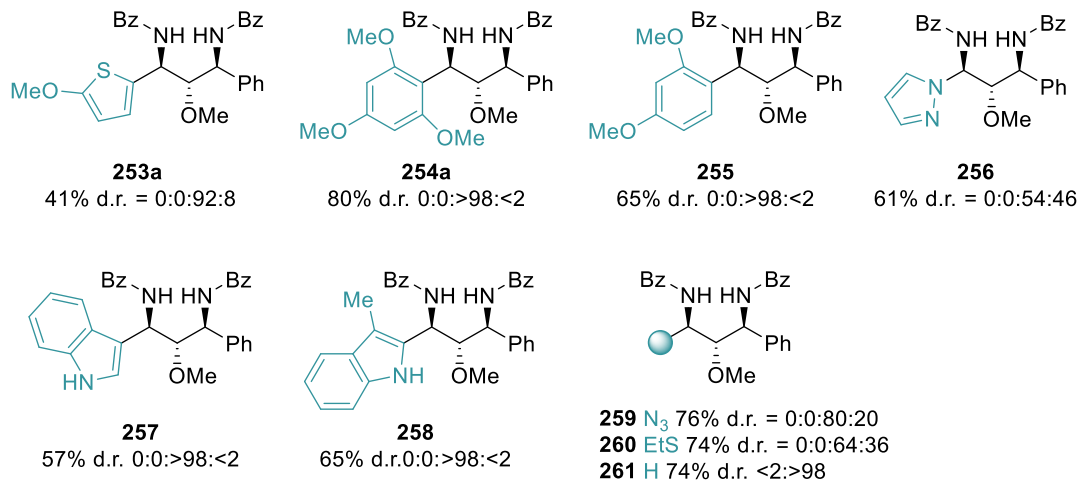
Mit den in Tabelle 3.7 ermittelten optimierten Reaktionsbedingungen wurde die Substratbreite für die Eintopf-Reaktion der 1,3-Diamino-2-ole näher untersucht (Schema 3-31). Dazu wurden zunächst weitere Nucleophile getestet. Elektronenreiche Aromaten wie 1,3,5-Trimethoxybenzol und 1,3-Dimethoxybenzol lieferten die entsprechenden Produkte **254a** und **255** in sehr guten bis guten Ausbeuten von 80% und 65% und mit hervorragenden Stereoselektivitäten. Das

2-Methoxythiophen-Derivat **253a** konnte im Vergleich zum 2-Methylfuran-Derivat **252a** nur in einer verminderten Ausbeute von 41% und etwas verminderter Diastereoselektivität (d.r. = 0:0:92:8) isoliert werden. Ebenfalls geeignete Nucleophile sind Indol und 3-Methylindol, wobei die entsprechenden Produkte **257** und **258** in 57% und 65% Ausbeute erhalten werden konnten. Limitierungen des Systems zeigten sich bei 5-Brom- und 5-Iodindol, sowie 2-Methylindol. Hierbei konnte das 1,3-Diamino-2-ol nur in Spuren und einer komplexen Mischung von mehreren Diastereomeren nachgewiesen werden. Weiterhin führte auch die Verwendung von 1*H*-Pyrazol als Heteroaromat zum gewünschten Produkt **256** in 61%, wenn auch mit kaum vorhandener Selektivität (d.r. = 0:0:54:46). Keine Produkte konnten mit 1-Methylpyrrol und TMSCN als Nucleophile detektiert werden. Hingegen konnten erfreulicherweise sowohl das Azid- als auch das Ethanthiol-substituierte Derivat **259** und **260** in sehr guten Ausbeuten von 76% (d.r. = 0:0:80:20) und 74% (d.r. = 0:0:64:36) dargestellt werden. Im Hinblick auf Folgetransformationen, wie bspw. der Einsatz in der Click-Chemie^[124] für das Azid-Derivat **259**, sind diese Verbindungen sehr interessant. Schließlich konnte mit K-Selektrid auch das reduzierte 1,3-Diamino-2-ol **261** in 74% Ausbeute und sehr guter Selektivität (d.r. = <2:>98) synthetisiert werden.

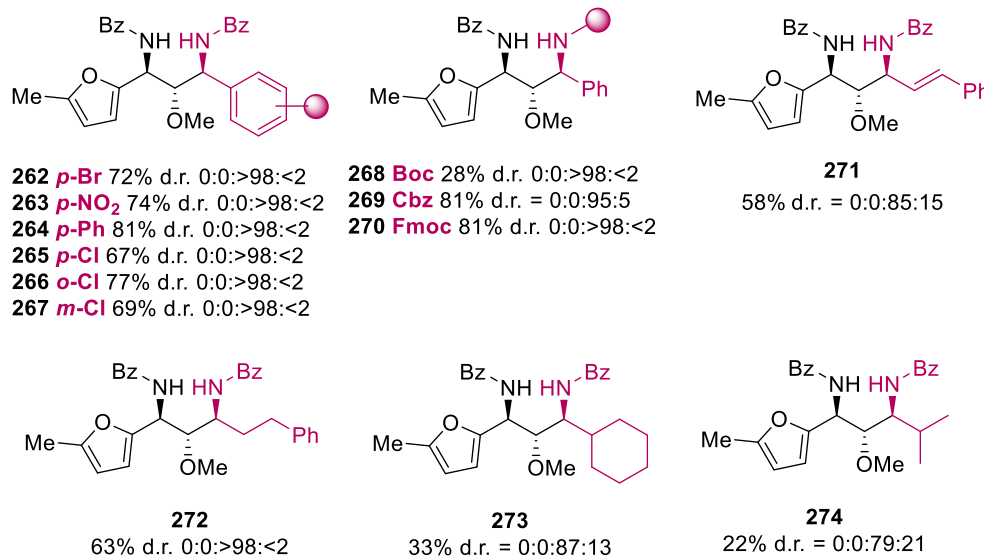
Bei der Variation der *N*-Acyliminvorläufer **71** wurden sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme aromatische Reste sehr gut toleriert. Dabei konnten die entsprechenden Produkte **262-265** in guten bis sehr guten Ausbeuten von 67% bis 81% bei stets hervorragender Selektivität (d.r. = 0:0:>98:<2) erhalten werden. Auch die Cbz- und Fmoc-geschützten Derivate **269** und **270** konnten mit sehr guten Selektivitäten und jeweils 81% Ausbeute isoliert werden. Lediglich das Boc-geschützte 1,3-Diamino-2-ol **268** konnte nur in 28% Ausbeute dargestellt werden. Dies ist vermutlich auf die säurelabile Boc-Schutzgruppe zurückzuführen, welche unter den gegebenen Reaktionsbedingungen teilweise abgespalten wird. Überraschenderweise konnte auch der auf Zimtaldehyd-basierende *N*-Acyliminvorläufer **71s** erfolgreich zur Synthese des 1,3-Diamino-2-ols **271** eingesetzt werden. Ausbeute und Selektivität waren hierbei zwar etwas geringer mit 58% und d. r. = 0:0:85:15, jedoch bietet die Doppelbindung die Möglichkeit für weitere Derivatisierungen. Zuletzt wurden noch *N*-Acyliminvorläufer mit verschiedenen Alkylresten getestet. Wohingegen Verbindung **272** noch in guter Ausbeute (63%) und hervorragender Selektivität (d.r. = 0:0:0>98:<2) erhalten werden konnte, zeigten sich die Grenzen des Systems bei den sterisch anspruchsvolleren Cyclohexyl- und Isopropyl-Derivaten **273** und **274**. Hierbei konnten die Produkte nur in signifikant schlechteren Ausbeuten von 33% und 22% und mit deutlich geringeren Selektivitäten (d.r = 0:0:87:13 und d. r. = 0:0:79:21) isoliert werden.



Substratbreite der Nucleophile

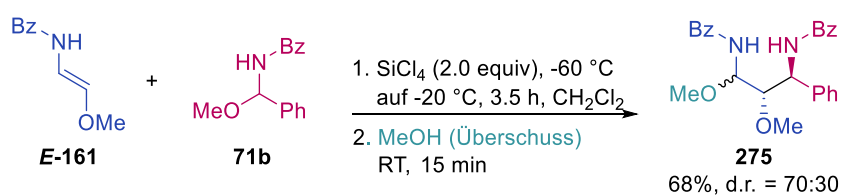


Substratbreite des N-Acyliminorläufer



Schema 3-31 Substratbreite der Nucleophile und N-Acyliminorläufer.

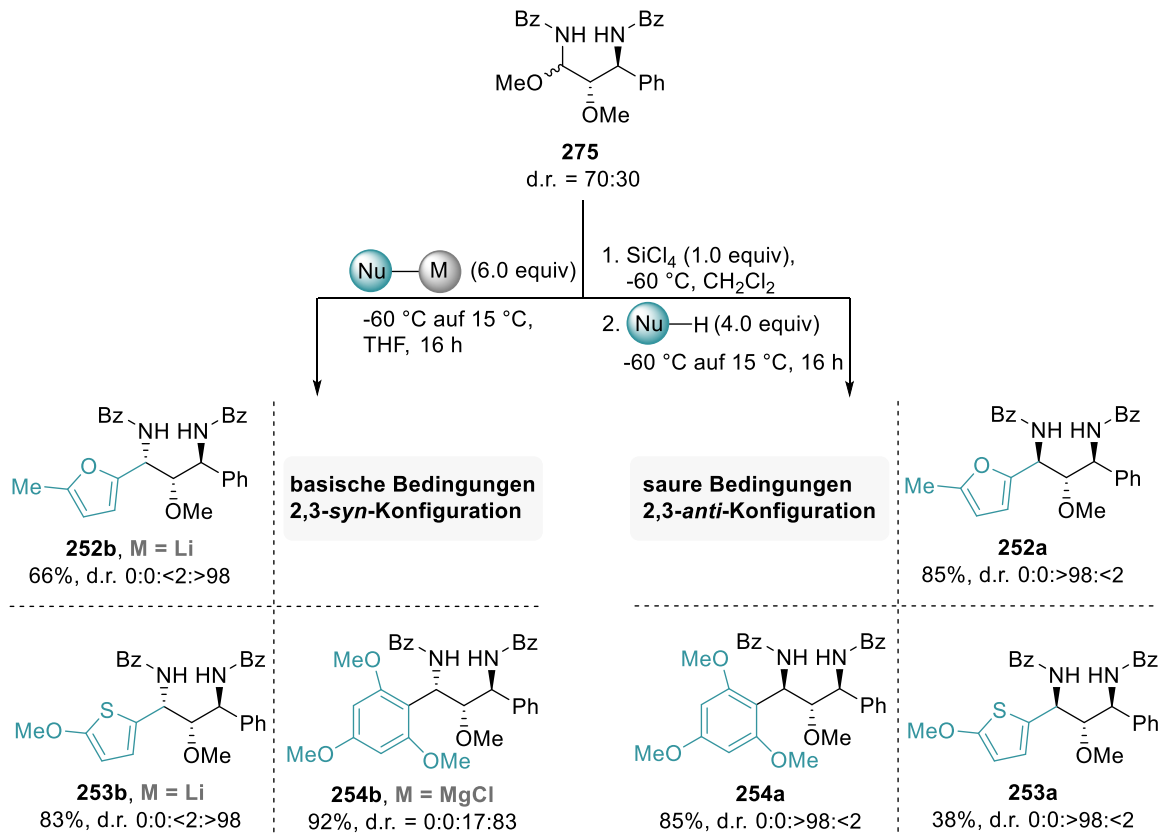
Nachdem die 1,2-*anti*-2,3-*anti*-konfigurierten 1,3-Diamino-2-ole erfolgreich mittels optimiertem Eintopf-Verfahren dargestellt werden konnten, sollte nun die Synthese der 1,2-*anti*-2,3-*syn*-konfigurierten Diastereomere untersucht werden. Dazu wurde auf eine zweistufige Reaktionssequenz von Halli *et al.* zurückgegriffen,^[66] bei welcher zunächst das *E*-Oxyenamid **E-161** und der N-Acyliminorläufer **71b** mit MeOH zu dem Zwischenprodukt **275** in 68% Ausbeute umgesetzt wurden (Schema 3-32).



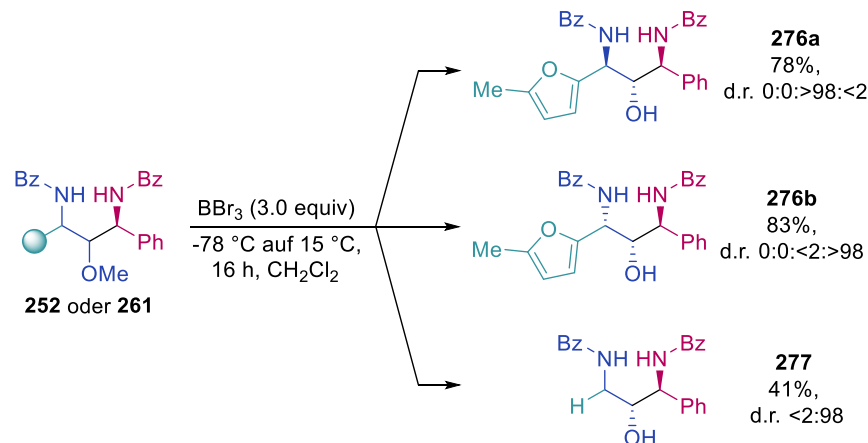
Schema 3-32 Synthese des *N,O*-Acetals ausgehend von *E*-Oxyenamid.

Im zweiten Schritt wurde dann das gebildete *N,O*-Acetal **275** unter basischen Reaktionsbedingungen zu den entsprechenden 2,3-*syn*-konfigurierten Diastereomeren umgesetzt (Schema 3-33). Dazu wurde für das 2-Methylfuran- und das 2-Methoxythiophen-Derivat **252b** und **253b** die jeweilige *ortho*-lithiierte Spezies als Nucleophil eingesetzt. Hierbei wurde in beiden Fällen selektiv (d.r. = 0:0:<2>98) das 2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol in Ausbeuten von 66% für **252b** und 83% für **253b** gebildet. Eine analoge Umsetzung von (2,4,6-Trimethoxyphenyl)lithium mit dem *N,O*-Acetal **275** führte nicht zur Produktbildung. Alternativ wurde deshalb auf (2,4,6-Trimethoxyphenyl)magnesiumchlorid als metallorganische Spezies zurückgegriffen. Hierbei konnte das entsprechend 2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **254b** in einer sehr guten Ausbeute von 92%, wenn auch mit geringer Diastereoselektivität (d.r. = 0:0:17:83), erhalten werden.

Nachdem die 2,3-*syn*-konfigurierten Diastereomere erfolgreich mit den entsprechenden metallorganischen Verbindungen dargestellt werden konnten, wurden Kontrollexperimente unter Lewis-sauren Reaktionsbedingungen durchgeführt. Erwartungsgemäß wurden hierbei die bereits aus der Eintopf-Reaktion bekannten 2,3-*anti*-konfigurierten 1,3-Diamino-2-ole erhalten. Die Ausbeuten lagen im Vergleich zur Eintopf-Variante für das 2-Methylfuran- und 1,3,5-Trimethoxybenzol-substituierte Derivat **252a** und **254a** mit jeweils 85% etwas höher. Hingegen wurde mit 2-Methoxythiophen als Nucleophil erneut nur eine geringe Ausbeute von 38% erzielt. In allen Fällen wurde jeweils nur ein einzelnes Diastereomer (d.r. 0:0:>98<2) gebildet.

Schema 3-33 Umsetzung des *N,O*-Acetals unter basischen und sauren Reaktionsbedingungen.

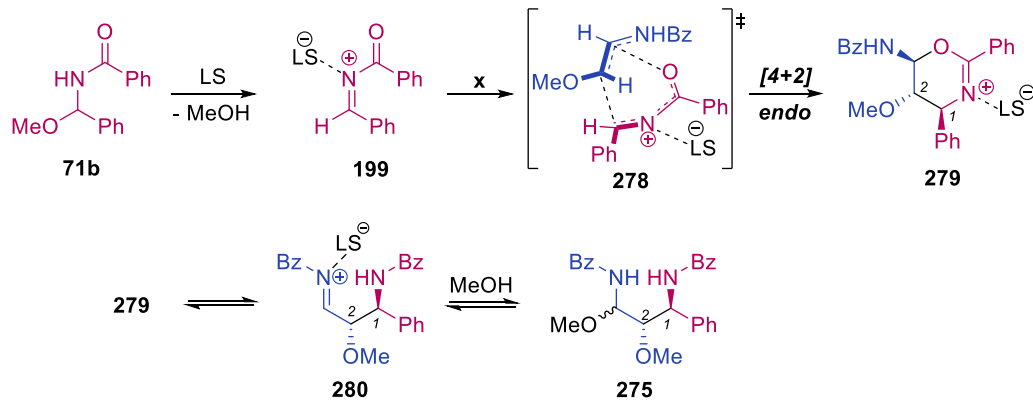
Zuletzt erfolgte die Abspaltung der Methoxy-Gruppe, um den freien Alkohol zu erhalten (Schema 3-34). Die Entschützung erfolgte mit BBr_3 , ein gängiges und literaturbekanntes Verfahren.^[125] Sowohl das 2,3-*anti* als auch das 2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **276a** und **276b** konnten dabei unter vollständiger Retention in 78% und 83% isoliert werden. Auch die Entschützung der reduzierten Verbindung **261** erfolgte unter Erhalt der Konfiguration in 41% Ausbeute. Besonders hervorzuheben ist an dieser Stelle das reduzierte und entschützte Derivat **277**. In diesem Fall weist nämlich das 1,3-Diamino-2-ol-Motiv die gleiche Konfiguration und Grundstruktur wie die zu Beginn genannten HIV-Protease-Inhibitoren auf.



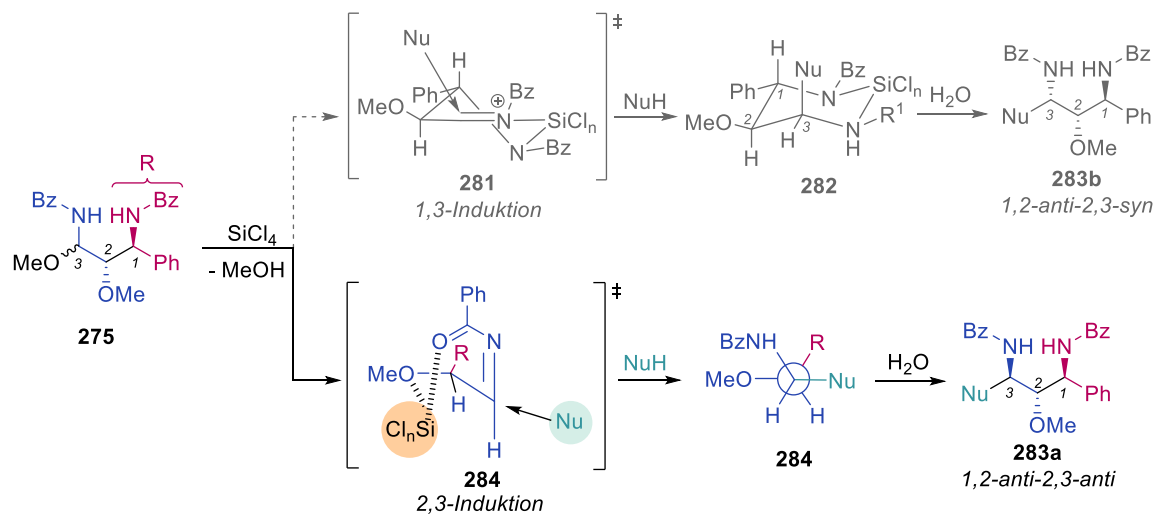
Schema 3-34 Entschützung zum freien Alkohol.

Basierend auf den beobachteten Produktselektivitäten sowie vorangegangenen Ergebnissen können folgende mechanistische Überlegungen getroffen werden (Schema 3-35). Zu Beginn erfolgt die Addition des *E*-Oxyenamids **E-161** an das durch die Lewis-Säure aktivierte *N*-Acyliminiumion **199**. Dieser Reaktionsschritt sollte in einer *endo*-selektiven Hetero-Diels-Alder-Reaktion erfolgen, und das *anti*-konfigurierte Dihydrooxazin **279** liefern.^[114] Intermediat **279** und das acyclische *N*-Acylimin **280** befinden sich unter den Lewis-sauren Reaktionsbedingungen im Gleichgewicht, wobei durch Zugabe von überschüssigem Methanol das 1,2-*anti*-konfigurierte *N,O*-Acetal **275** als Zwischenprodukt isoliert werden kann. Die relative Konfiguration der beiden Stereozentren an C1 und C2 wird durch die Geometrie des Oxyenamids bestimmt.^[34] Dabei wird, wie zuvor berichtet, mit dem *Z*-Isomer eine 1,2-*syn* Konfiguration und mit dem *E*-Oxyenamid das entsprechende 1,2-*anti*-konfigurierte *N,O*-Acetal **275** erhalten. Im nächsten Schritt wird das dritte Stereozentrum durch die Addition von Nucleophilen unter sauren bzw. basischen Reaktionsbedingungen generiert. Eine erneute Aktivierung von **275** mit SiCl₄ führt dabei zur Bildung des 1,2-*anti*-2,3-*anti*-konfigurierten 1,3-Diamino-2-ols **283a**. Die hier erhaltene Selektivität kann jedoch nicht mit dem zuvor (Kapitel 3.2.2) beschriebenen 6-gliedrigen Übergangszustand **281** nach dem Reetz-Chelat-Modell erklärt werden,^[117] da mit der 1,3-Induktion theoretisch das 1,3-*anti*-konfigurierte Produkt **283b** entstehen müsste. Alternativ wäre bei den Enolether-Oxyenamiden eine 2,3-Induktion^[116] über einen 7-gliedrigen Übergangszustand **284** denkbar. Dabei koordiniert SiCl₄ zum einen an das Carbonyl-Sauerstoffatom des Amids und an das Sauerstoffatom der Methoxy-Gruppe. Der Angriff des Nucleophils erfolgt von der sterisch weniger gehinderten Seite und führt zur Bildung des 1,2-*anti*-2,3-*anti*-konfigurierten 1,3-Diamino-2-ols **283a**. Weiterhin konnten durch Reaktionen mit metallorganischen Nucleophilen selektiv die 1,2-*anti*-2,3-*syn*-konfigurierten 1,3-Diamino-2-ole **284b** dargestellt werden. Dabei ist anzunehmen, dass mit dem MgCl-Grignard-Reagenz ein 6-gliedriger Chelat-Komplex **289** gebildet wird,^[126] wobei sich die sterisch anspruchsvolleren Substituenten in einer günstigeren äquatorialen Position anordnen. Es folgt der Angriff des Nucleophils an der sterisch weniger gehinderten axialen Position des Chelat-Komplexes. Allerdings scheint auch im geringen Maß ein äquatorialer Angriff stattzufinden, da bei Verbindung **254b** in kleinen Mengen (d.r. = 0:0:17:83) auch das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte Produkt **254a** nachgewiesen wurde. Bei den Umsetzungen mit den Organolithium-Verbindungen ist im Gegensatz zu den Grignard-Verbindungen ein offenkettigerer Übergangszustand am wahrscheinlichsten.^[127] Die Anordnung der Substituenten erfolgt nach dem Felkin-Anh Modell (Übergangszustand **287**), sodass die Wechselwirkungen zwischen den Substituenten und dem angreifenden Nucleophil am geringsten sind. Die 2,3-*syn* Selektivität ist folglich das Resultat einer 2,3-Induktion.

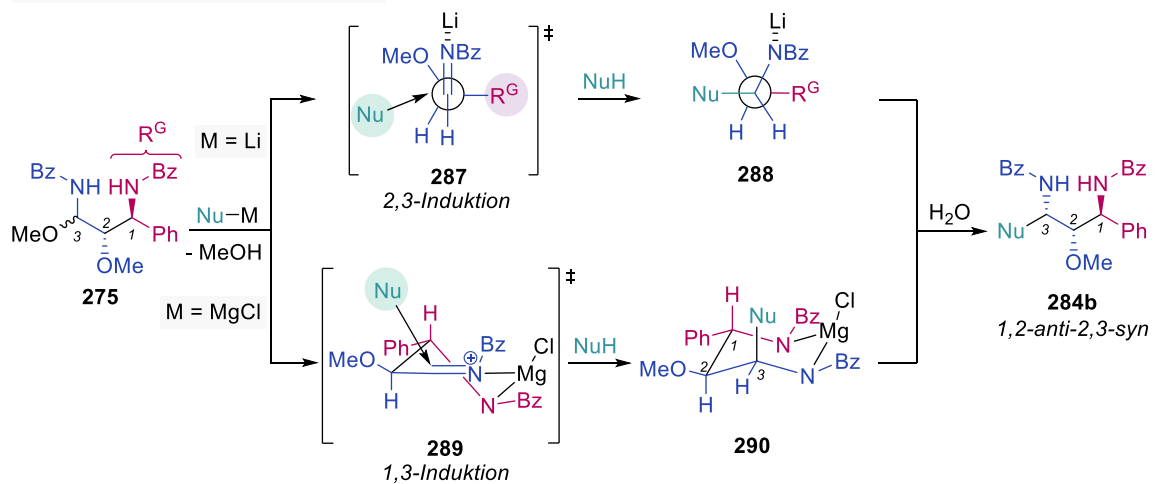
A. Oxyenamid-Addition - Hetero-Diels-Alder Reaktion



B. Lewis-saure Reaktionsbedingungen



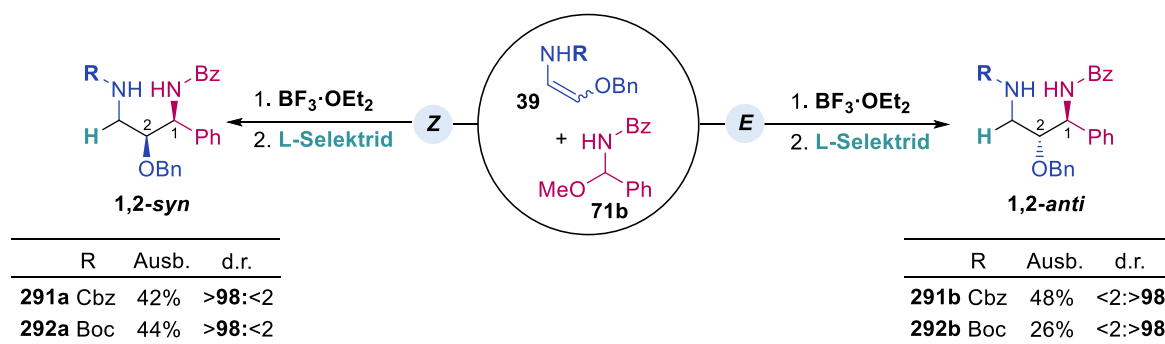
C. Basische Reaktionsbedingungen



Schema 3-35 Postulierter Mechanismus.

3.2.3.3 Resultate und Diskussion - Synthesen ausgehend von Enolether-Oxyencarbamaten

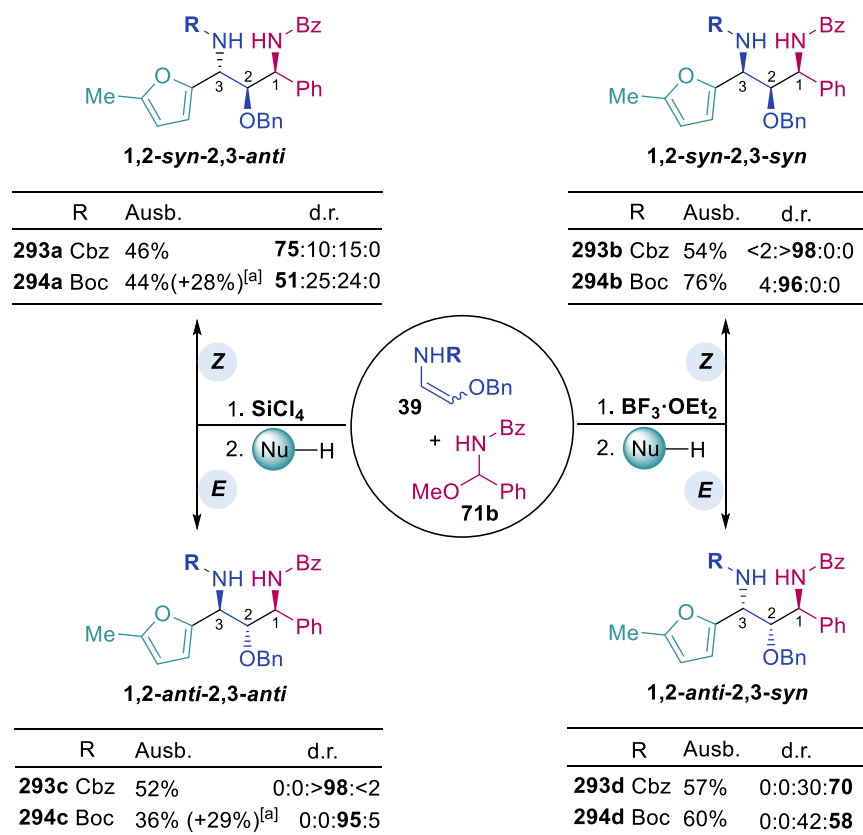
Für eine größere Variabilität hinsichtlich einer orthogonalen Schutzgruppenstrategie wurden in diesem Kapitel *E*- und *Z*-Oxyencarbamate **39a** und **39b** als Substrate in der zuvor optimierten Eintopf-Reaktion eingesetzt. Zunächst lag der Fokus auf der stereoselektiven Synthese von 1,3-Diamino-2-olen mit zwei fortlaufenden Stereozentren (Schema 3-36). Dazu wurden jeweils die *E*- bzw. *Z*-Cbz und Boc-geschützten Oxyencarbamate **39b** und **39a** mit einem *N*-Acyliminvorläufer **71b** und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ sowie L-Selektrid als Reduktionsmittel umgesetzt. Im Gegensatz zu dem zuvor eingesetzten *Z*-Oxyenamid **Z-161** konnten die *Z*-konfigurierten Oxyencarbamate **Z-39** überraschenderweise auch für die Synthese der 1,3-Diamino-2-ole **291a** und **292a** eingesetzt werden. Dies ist vermutlich auf einen schwächeren elektronenziehenden Effekt der Carbamoyl-Gruppe im Vergleich zur Amid-Gruppe zurückzuführen, wodurch das β -Kohlenstoffatom wie gewohnt die nucleophile Position des Oxyenamids ist. Insgesamt konnten die entsprechenden 1,3-Diamino-2-ole **291** und **292** in moderaten Ausbeuten von 26–48%, jedoch exzellenten *syn*- und *anti*-Diastereoselektivitäten dargestellt werden. Erwartungsgemäß lieferten die *Z*-Isomere die 1,2-*syn*-konfigurierten Produkte **291a** und **292a**, während mit den *E*-Oxyencarbamaten die 1,2-*anti*-konfigurierten 1,3-Diamino-2-ole **291b** und **292b** erhalten wurden.



Schema 3-36 Stereodivergente Synthese von 1,3-Diamino-2-olen mit zwei fortlaufenden Stereozentren.

Im nächsten Schritt wurde die gezielte Konstruktion von 1,3-Diamino-2-olen mit drei kontinuierlichen Stereozentren untersucht (Schema 3-37). Dazu wurden die *E*- und *Z*-Oxyencarbamate **39a** und **39b** mit einem *N*-Acyliminvorläufer **71b** und 2-Methylfuran in einer SiCl_4 - bzw. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -vermittelten Eintopf-Reaktion umgesetzt. Erfreulicherweise war es mit diesen Substraten erstmals möglich, alle vier Diastereomere selektiv und in einem stereodivergenten Verfahren darzustellen. Die entsprechenden Cbz- und Boc-geschützten 1,3-Diamino-2-ole **293** und **294** wurden dabei in moderaten bis guten Ausbeuten von 38–76% erhalten. Exzellente Diastereoselektivitäten wurden jeweils für die 1,2-*syn*-2,3-*syn*- und die 1,2-*anti*-2,3-*anti*-konfigurierten Derivate **293b,c** und **294b,c** erhalten. Bei der Synthese der Boc-

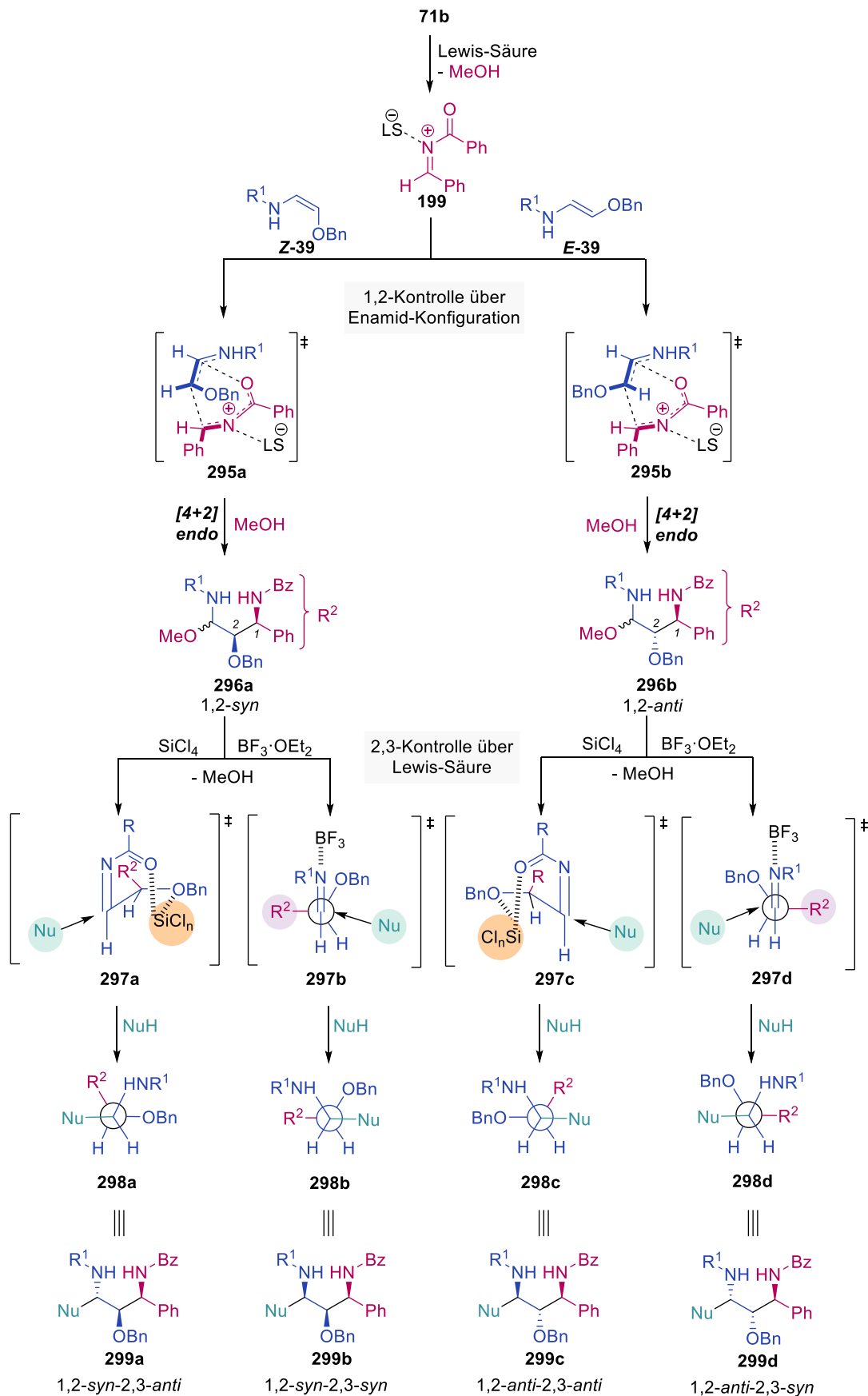
geschützten 1,3-Diamino-2-ole **294a** und **294c** mit SiCl_4 kam es teilweise zur Entschützung, sodass das freie Amin erhalten wurde (Schema 3-37, Werte in Klammern). Dies ist sehr wahrscheinlich auf frei gewordene HCl zurückzuführen, welche leicht durch die Hydrolyse von SiCl_4 entsteht. Geringere Selektivitäten wurden für die 1,2-*syn*-2,3-*anti*- und 1,2-*anti*-2,3-*syn*-konfigurierten Produkte **293a,d** und **294a,d** beobachtet, wobei die Cbz-geschützten Derivate **293a** und **293d** noch eine deutliche Präferenz für ein Diastereomer aufzeigten. Hingegen konnten mit den Boc-geschützten Oxyencarbamaten **39a** die entsprechenden 1,3-Diamino-2-ole **294a** und **294d** in einem deutlich schlechterem Diastereomerenverhältnis isoliert werden. Insgesamt ist beim Vergleich der Selektivitäten auffällig, dass beide 1,3-Diamino-2-ole **239b,c** und **294b,c** mit einer 1,3-*syn*-Konfiguration in deutlich besseren Selektivitäten erhalten wurden, als jene mit einer 1,3-*anti*-Anordnung **293a,d** und **294a,d**. Dieses Phänomen ist zudem auch unabhängig von der eingesetzten Lewis-Säure, weshalb der hochgradig stereoselektive Reaktionsverlauf durch einen weiteren Faktor begründet ist. Halli *et al.* konnten in ihrer Arbeit zur stereodivergenten Synthese von 1,3-Diaminen eine zusätzlich im Hintergrund ablaufende 1,3-*syn* Induktion nachweisen,^[66] welche auch bei der Darstellung der 1,3-Diamino-2-ole eine plausible Erklärung ist.



Schema 3-37 Stereodivergente Synthese von 1,3-Diamino-2-olen mit drei fortlaufenden Stereozentren. [a] Entschütztes 1,3-Diamino-2-ol ohne Boc-Gruppe.

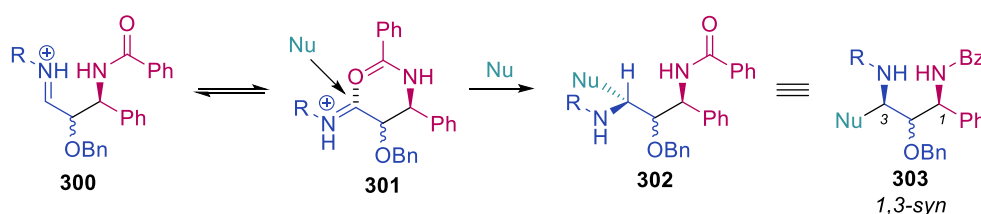
Auf Grundlage der erhaltenen Ergebnisse, sowie in Anlehnung an die zuvor beobachteten Selektivitäten können folgende Reaktionsmechanismen für den stereoselektiven Verlauf angenommen werden (Schema 3-38). Zunächst erfolgt die Addition des *E*- bzw. *Z*-Oxyencarbamats **39** an das reaktive *N*-Acyliminiumion **199** in einer *endo*-Hetero-Diels-Alder-Reaktion^[114] zu den entsprechenden *N,O*-Acetalen **296a,b**. Die Kontrolle der ersten beiden Stereozentren erfolgt dabei durch die Geometrie der Doppelbindung, wobei mit dem *Z*-Isomer das 1,2-*syn*-Produkt **296a** und mit dem *E*-Oxyencarbamat das 1,2-*anti*-konfigurierte *N,O*-Acetal **296b** erhalten wird.

Analog zu den vorherigen Eintopf-Reaktionen wurde die relative Konfiguration des zweiten und dritten Stereozentrums durch die Wahl der Lewis-Säure beeinflusst. Dabei kann angenommen werden, dass mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ als Lewis-Säure jeweils ein Felkin-Anh-ähnlicher Übergangszustand **297b** und **297d** für den stereoselektiven Verlauf verantwortlich ist.^[119-121] Folglich werden mit der acyclischen 2,3-Induktion die 2,3-*syn*-konfigurierten Produkte **299b** und **299d** erhalten. Weiterhin kann angenommen werden, dass es mit SiCl_4 als bidentate Lewis-Säure zur Bildung der 7-gliedrigen Übergangszustände **297a** und **297c** kommt.^[116] Der Angriff des Nucleophils von der sterisch weniger gehinderten Seite liefert dann die entsprechenden 2,3-*anti*-konfigurierten 1,3-Diamino-2-ole **299a** und **299c**.



Schema 3-38 Postulierter Mechanismus für die stereodivergente Synthese der 1,3-Diamino-2-ole.

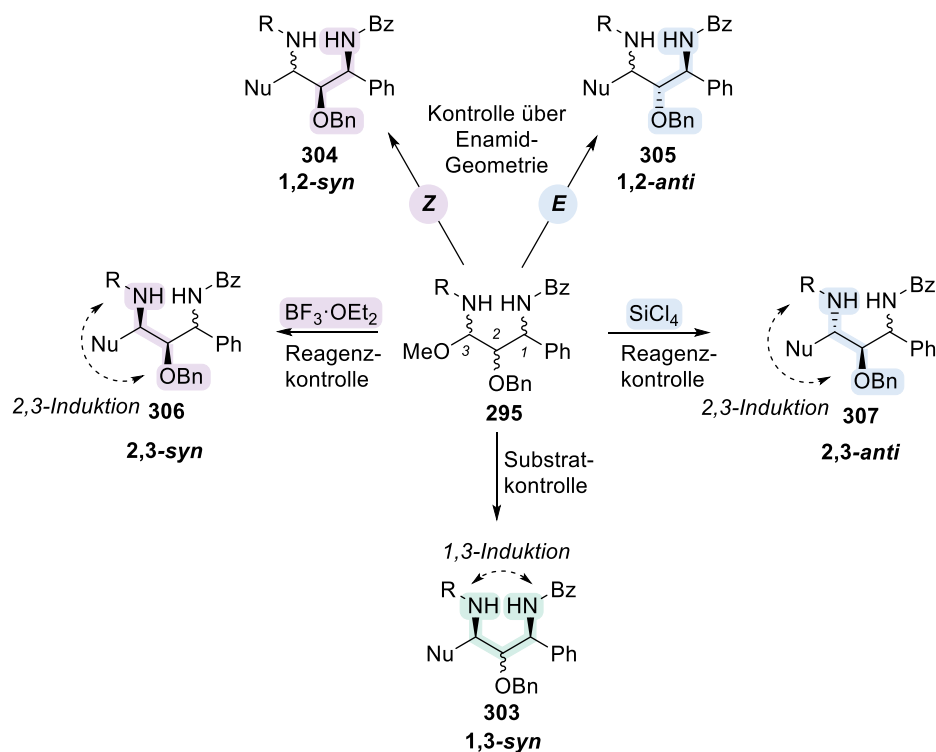
Für die im Hintergrund ablaufende 1,3-*syn*-Induktion kann, unabhängig von der eingesetzten Lewis-Säure, nachstehende mechanistische Überlegung herangezogen werden (Schema 3-39). Das durch die Abspaltung von Methanol generierte *N*-Acyliminiumion **300** könnte durch Koordination des Carbonyl-Sauerstoffatoms des *N*-Acyliminorläufer-Rests über das Oxazin-Derivat **301** stabilisiert werden. Ein anschließender Angriff des Nucleophils von der Rückseite führt dann bevorzugt zur Bildung des 1,3-*syn*-konfigurierten Produkts **303**.



Schema 3-39 Postulierter Mechanismus für die 1,3-*syn* Induktion.

Insgesamt können für den stereoselektiven Reaktionsverlauf nachstehende Einflussfaktoren zusammengefasst werden (Schema 3-40):

1. **Oxyenamid-Konfiguration:** Mit dem *Z*-Isomer werden die 1,2-*syn* Produkte gebildet, wohingegen mit dem *E*-Isomer die 1,2-*anti* Produkte erhalten werden.
2. **Art der Lewis-Säure:** Mit SiCl_4 werden bevorzugt die 2,3-*anti* Produkte gebildet, wohingegen mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ die 2,3-*syn* Produkte erhalten werden.
3. **Substratkontrolle:** Unabhängig von der Lewis-Säure ist eine 1,3-*syn* Konfiguration bevorzugt.



Schema 3-40 Parameter für die stereoselektive Synthese der 1,3-Diamino-2-ole.

3.2.3.4 Zusammenfassung

In diesem Kapitel ist es gelungen, Ether-geschützte Oxyenamide für die stereoselektive Synthese von 1,3-Diamino-2-olen einzusetzen. Dabei konnte gezeigt werden, dass bei den *E*-Oxyenamiden **E-161** die Konfiguration des zweiten und dritten Stereozentrums gleichermaßen wie in den Arbeiten von Halli *et al.* über saure oder basische Reaktionsbedingungen gesteuert werden kann. Überraschenderweise zeigte sich bei dem *Z*-konfigurierten Oxyenamid **Z-161** eine bis dahin nicht bekannte Reaktivität. So wurde nicht wie erwartet das entsprechende 1,3-Diamino-2-ol **248** erhalten, sondern das Oxazolin **247**. Dies ist im Falle vom *Z*-konfigurierten Oxyenamid **Z-161** auf die dominierende Enoether-Gruppe zurückzuführen, wodurch dieser spezielle Typ Oxyenamid nicht an der β -, sondern an der α -Position nucleophil reagiert. Weiterhin war es erstmals möglich, Boc- und Cbz-geschützte Oxyencarbamate **39a** und **39b** für die stereodivergente Synthese von 1,3-Diamino-2-olen einzusetzen. Hierbei konnte jeweils mit den *E*- und den *Z*-Isomeren in einem Lewis-Säure-vermittelten stereodivergenten Eintopf-Verfahren ein Zugang zu allen vier Diastereomeren geschaffen werden.

3.3 SYNTHESE VON TETRAHYDROCHINOLINEN

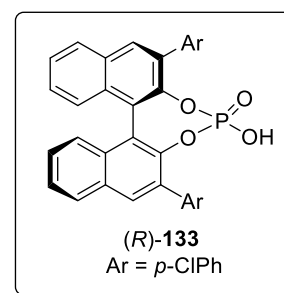
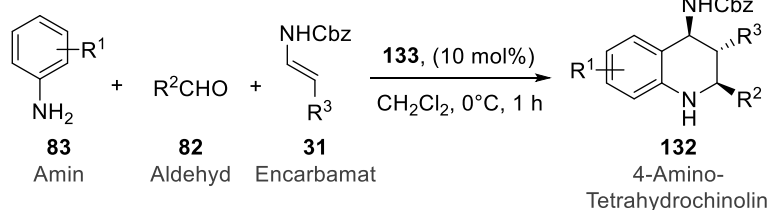
3.3.1 Stereoselektive Synthese von Tetrahydrochinolinen via Povarov-Reaktion

Dieser Teil der vorliegenden Arbeit wurde noch nicht veröffentlicht. Die Konzeption dieser Arbeit erfolgte zusammen mit Herrn Prof. Dr. Georg Manolikakes. Die Planung und Durchführung der Experimente erfolgten mehrheitlich in Eigenarbeit. Dabei wurde ich von Frau Nesrin Dilmen im Rahmen ihres Forschungspraktikums, sowie von Herrn Emil Vincent Schwibinger im Rahmen seiner Bachelorarbeit unterstützt. Die Messung und Auswertung der Kristallstrukturen wurden von Herrn Dr. Harald Kelm durchgeführt.

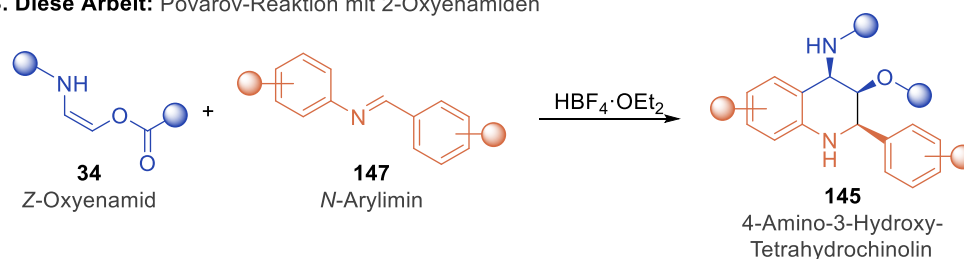
3.3.1.1 Einleitung

Nachdem Enamide^[72,73,92,93] bereits erfolgreich in der Povarov-Reaktion verwendet wurden, soll in diesem Kapitel der Einsatz von 2-Oxyenamiden **34** zur Darstellung von 4-Amino-3-hydroxy substituierten Tetrahydrochinolinen **145** untersucht werden (Schema 3-41).

A. Vorarbeiten: Masson *et al.* 2011: 3-Komponenten Povarov-Reaktion



B. Diese Arbeit: Povarov-Reaktion mit 2-Oxyenamiden



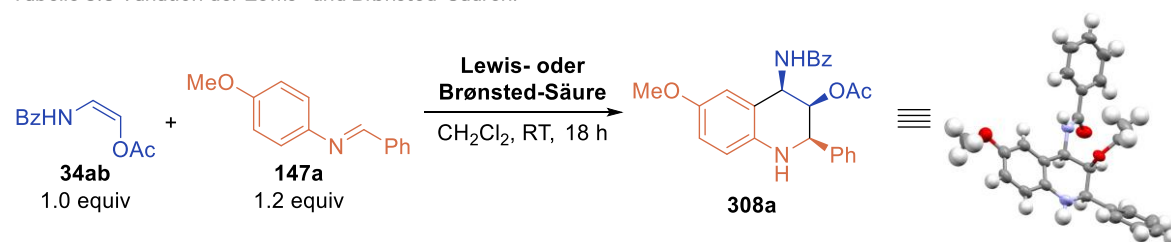
Schema 3-41 Vorarbeiten und diese Arbeit im Vergleich.

3.3.1.2 Resultate und Diskussion

Ausgangspunkt für die Untersuchung war die Zweikomponenten-Povarov-Reaktion, bei welcher ein N-Arylimin **147** als Azadien und das Z-Oxyenamid **34** als Dienophil fungiert. Die Imine wurden dabei nach gängigen literaturbekannten Verfahren^[128] aus den entsprechenden Aminen und Aldehyden dargestellt, wobei das Kondensationsprodukt aus *p*-Anisidin und Benzaldehyd als Standardimin **147a** verwendet wurde. Für die Dienophil-Komponente wurde das acetylgeschützte Z-Oxyenamid **34ab** gewählt. Zunächst wurden verschiedene Lewis- und Brønsted-Säuren

getestet (Tabelle 3.8). Mit $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ und $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (Eintrag 1 und 2) als Katalysator konnte zu Beginn das gewünschte Tetrahydrochinolin **308a** in 36% und 30% Ausbeute und mit guter Diastereoselektivität isoliert werden. Anhand von Röntgenstrukturanalyse konnte das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte Tetrahydrochinolin **308a** als Hauptdiastereomer bestimmt werden. Der Einsatz katalytischer Mengen an $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Eintrag 3) führte nicht zur Produktbildung. Erst durch Zugabe stöchiometrischer Mengen an $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Eintrag 4) konnte das THQ in 26% Ausbeute und ähnlicher Diastereoselektivität (d.r.=83:4:8:5) isoliert werden. Weiterhin wurden auch verschiedene Brønsted-Säuren (Eintrag 5-8) getestet. Eine vergleichbare Ausbeute (35%) und Selektivität (d.r. = 85:3:8:4) lieferte TfOH (Eintrag 5). Die beste Ausbeute von 58% konnte mit $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (Eintrag 6) erzielt werden. Die Selektivität (d.r.=84:5:5:5) entspricht auch hierbei den zuvor beobachteten Verhältnissen. Eine Verringerung auf 0.5 Äquivalente $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (Eintrag 7) führte zu einer etwas verminderten Ausbeute von 45%. Deutlich weniger Produkt (19 %) wurde mit 1.5 Äquivalenten $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (Eintrag 8) erhalten. Keine Produktbildung konnte hingegen mit TFA (Eintrag 9) und HOAc (Eintrag 10) beobachtet werden.

Tabelle 3.8 Variation der Lewis- und Brønsted-Säuren.



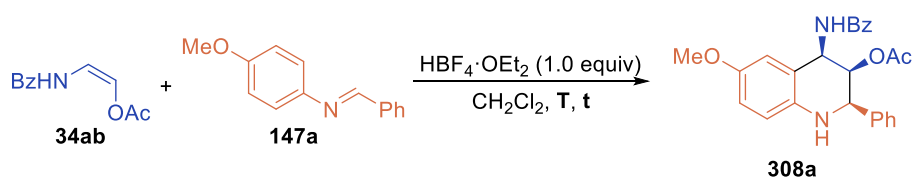
Eintrag	Lewis/Brønsted-Säure	Ausbeute [%] ^[a]	d.r. ^[b]
1	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0.2 equiv)	36	80:4:9:7
2	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (0.2 equiv)	30	84:3:9:5
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.2, 0.5 equiv)	-	-
4	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.0 equiv)	26	83:4:8:5
5	TfOH (1.0 equiv)	35	85:3:8:4
6	$\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (1.0 equiv)	58	84:4:6:4
7	$\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (0.5 equiv)	45 ^[c]	81:3:10:6
8	$\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (1.5 equiv)	19	87:3:7:3
9	TFA (1.0 equiv)	-	-
10	HOAc (1.0 equiv)	-	-

[a] Isolierte Ausbeute für alle Diastereomere. [b] Das Diastereomerenverhältnis (d.r.) wurde durch $^1\text{H-NMR}$ des Rohprodukts bestimmt. [c] Reaktionszeit betrug 28 h.

Nachdem mit äquimolaren Mengen an $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ die beste Ausbeute erzielt werden konnte, wurde in den nächsten Experimenten die Reaktionsdauer und -zeit, sowie Äquivalente der Edukte variiert (Tabelle 3.9). Eine Erhöhung der Temperatur auf 30 °C führte bei einer Reaktionszeit von 48 h zu

einer geringfügig besseren Ausbeute von 61% (Eintrag 3). Ein ähnliches Ergebnis wurde bei 35 °C und einer Dauer von 18 h erzielt (Eintrag 4). Bei gleichbleibender Temperatur wurde auch bei einer längeren Reaktionszeit von 48 h keine Steigerung der Ausbeute beobachtet (Eintrag 5). Erst durch Verwendung von 1.5 Äquivalenten an Oxyenamid **34ab** und 1.0 Äquivalenten Imin **147a** konnte bei 35 °C und 18 h Reaktionsdauer eine Verbesserung der Ausbeute auf 66% erzielt werden, wobei auch eine geringfügig bessere Diastereoselektivität erreicht werden konnte (Eintrag 6). Beim Einsatz von 1.7 und 2.0 Äquivalenten Oxyenamid entsprechen Ausbeute und Selektivität fast den gleichen Werten wie zuvor mit 1.5 Äquivalenten (Einträge 7 und 8).

Tabelle 3.9 Variation der Reaktionsdauer, Reaktionszeit und Äquivalente der Edukte.



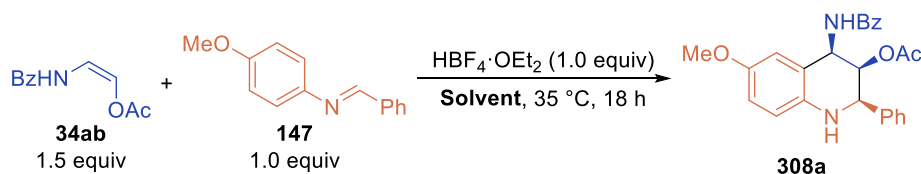
Eintrag	T [°C]	t [h]	Imin (equiv)	Oxyenamid (equiv)	Ausbeute [%] ^[a]	d.r. ^[b]
1	25	18	1.2	1.0	58	84:4:6:4
2	30	18	1.2	1.0	57	81:4:10:5
3	30	48	1.2	1.0	61	83:4:9:4
4	35	18	1.2	1.0	61	84:4:8:4
5	35	48	1.2	1.0	60	82:4:10:4
6	35	18	1.0	1.5	66	87:2:6:5
7	35	18	1.0	1.7	64	87:3:6:4
8	35	18	1.0	2.0	65	87:3:6:4

[a] Isolierte Ausbeute für alle Diastereomere. [b] Das Diastereomerenverhältnis (d.r.) wurde durch $^1\text{H-NMR}$ des Rohprodukts bestimmt.

Zuletzt wurde der Einfluss des Solvents auf die Ausbeute und Stereoselektivität untersucht (Tabelle 3.10). Dazu wurden verschiedene unpolare und polare Lösungsmittel getestet. Die zugleich beste Selektivität (d.r = 90:2:5:3) und niedrigste Ausbeute von 19% wurde mit Toluol beobachtet (Eintrag 1). Im Vergleich zu CH_2Cl_2 lieferten CHCl_3 und DCE fast identische Selektivitäten bei jedoch geringeren Ausbeuten von 42% und 54% (Einträge 3 und 5). Die beste Ausbeute von 85% wurde mit THF erzielt, wobei in diesem Fall ein schlechteres Diastereomerenverhältnis (d.r. = 78:3:14:5) beobachtet wurde. Kein Produkt konnte in DMF nachgewiesen werden (Eintrag 6). Die Verwendung von polar-aprotischen Lösungsmitteln wie MeCN und MeNO_2 führten zu ähnlich geringen Ausbeuten von 48% und 39%, sowie einem moderaten Diastereomerenverhältnis (Einträge 7 und 8). Für weitere Untersuchungen wurde

CH₂Cl₂ standardmäßig als Lösungsmittel verwendet, da hier das beste Diastereomerenverhältnis erzielt wurde (Eintrag 4), wenn auch die Ausbeute mit THF etwas höher war.

Tabelle 3.10 Variation des Solvents.



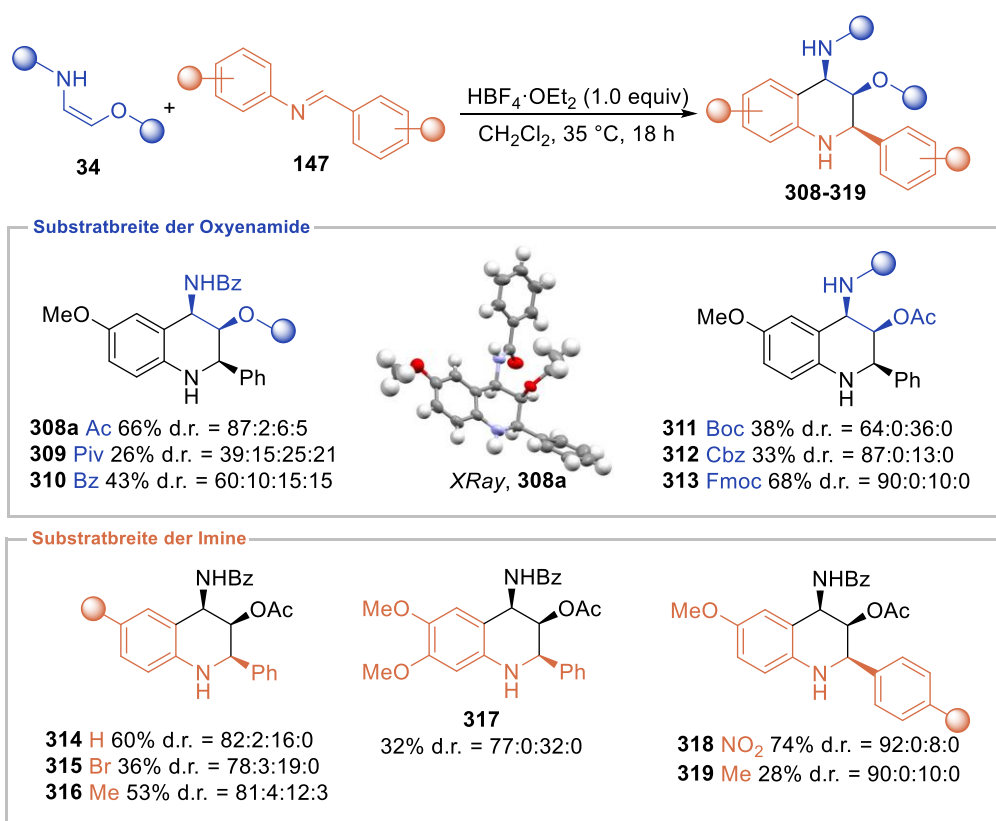
Eintrag	Solvent	Ausbeute [%] ^[a]	d.r. ^[b]
1	Toluol	16	90:2:5:3
2	THF	85	78:3:14:5
3	CHCl ₃	42	88:3:5:4
4	CH ₂ Cl ₂	66	87:2:6:5
5	DCE	54	89:2:5:4
6	DMF	-	-
7	MeCN	48	73:3:15:9
8	MeNO ₂	39	76:3:12:9

[a] Isolierte Ausbeute für alle Diastereomere. [b] Das Diastereomerenverhältnis (d.r.) wurde durch ¹H-NMR. des Rohprodukts bestimmt.

Generell ist aus den Tabellen 3.8–3.10 ersichtlich, dass das *Z*-Oxyenamid **34ab** vergleichsweise geringere Ausbeuten und Diastereoselektivitäten liefert als die entsprechenden Methylsubstituierten Analoga.^[73] Des Weiteren ist auch der Einsatz stöchiometrischer Mengen an Säure erforderlich, wohingegen die Povarov-Reaktion mit unsubstituierten^[72,93] und Methylsubstituierten Enamiden^[73] bereits mit katalytischen Mengen an Lewis- oder Brønsted-Säuren ablaufen. Diese Tatsache kann womöglich auf eine Koordination bzw. Wechselwirkung von HBF₄·OEt₂ mit der Ester-Gruppe des THQs zurückgeführt werden.

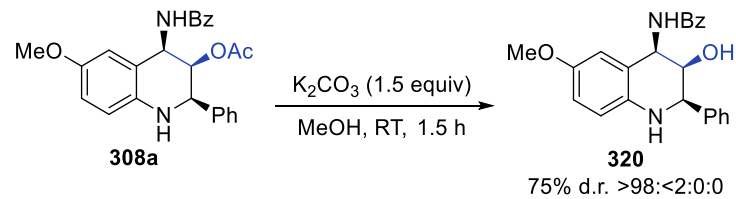
Mit den optimierten Reaktionsbedingungen wurde im Folgenden die Substratbreite der Tetrahydrochinoline hinsichtlich der Oxyenamid- und Imin-Komponente näher untersucht (Schema 3-42). Reaktionen mit sterisch anspruchsvolleren Pivaloyl- und Benzoyl-geschützten Oxyenamiden **34aa** und **34a** führten dabei zu drastischen Einbrüchen in der Ausbeute (26–43%) und auch der Selektivität. Auch die entsprechenden Boc- und Cbz-geschützten Derivate **311** und **312** konnten nur in moderaten Ausbeuten von 33–38% und vergleichbarer Selektivität zum Standardsystem erhalten werden. Bei dem Boc-geschützten THQ **311** kann die verminderte Ausbeute mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Abspaltung der Schutzgruppe unter den aziden Reaktionsbedingungen zurückgeführt werden. Erfreulicherweise konnte das Fmoc-substituierte Produkt **313** in guter Ausbeute (68%) und Selektivität (d.r. = 90:0:10:0) isoliert werden. Weiterhin wurden verschiedene elektronenarme und -reiche Imine mit dem Acetyl-geschützten *Z*-

Oxyenamid **34ab** umgesetzt. Dazu wurde zunächst das Substitutionsmuster am Phenyl-Ring der ursprünglichen Amin-Komponente variiert. Das unsubstituierte THQ **314** konnte dabei in ähnlicher Ausbeute (60%) und Diastereoselektivität (d.r. = 82:2:16:0) zum Standardsystem isoliert werden. Mit der Verwendung einer Methyl-Gruppe anstelle des *para*-Methoxy-Restes wurde das Produkt **316** in etwas verminderter Ausbeute von 53% erhalten. Interessanterweise lieferten Substituenten mit einem vergleichsweise stärkeren (+)-M-Effekt, wie das *para*-Brom- und das 3,4-Dimethoxy-Imin **147c** und **147e**, die entsprechenden THQs **315** und **317** in deutlich geringen Ausbeuten von 53% und 32%. Abschließend wurde noch der Effekt eines elektronenschiebenden und -ziehenden Substituenten am Aldehyd-Rest untersucht. Dabei konnte das *para*-Nitro-Derivat **318** in einer gesteigerten Ausbeute (74%) und Diastereoselektivität (d.r. = 92:0:8:0) isoliert werden, wohingegen das *para*-Methyl THQ **319** lediglich in 28% Ausbeute und mit einer Selektivität von d.r. = 90:0:10:0 erhalten wurde. Diese Ergebnisse deuten auf einen nicht unerheblichen Einfluss der Elektronendichte am Imin-Kohlenstoff auf den Reaktionsverlauf hin.



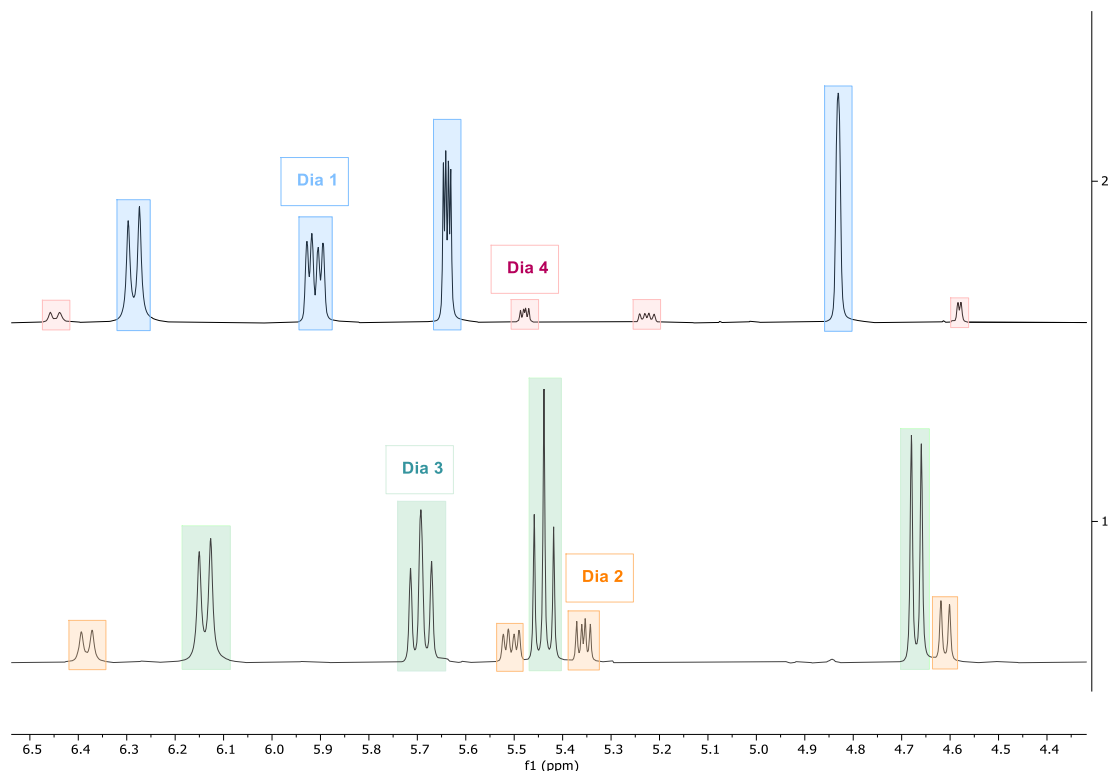
Schema 3-42 Substratbreite der Tetrahydrochinoline.

Zuletzt wurde die Acetyl-Schutzgruppe des Tetrahydrochinolins **308a** mit K_2CO_3 unter basischen Bedingungen abgespalten (Schema 3-43). Der freie Alkohol **320** wurde dabei in einer guten Ausbeute von 75% und unter vollständiger Retention der Konfiguration (d.r. >98:<2:0:0) erhalten.



Schema 3-43 Entschützung zum freien Alkohol.

Nachdem die relative Konfiguration des Hauptdiastereomers mittels Röntgenstrukturanalyse eindeutig als 1,2-*syn*-2,3-*syn* Tetrahydrochinolin **308a** identifiziert werden konnte, wurde die Konfiguration der drei verbleibenden Diastereomere mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie über die vicinalen Kopplungskonstanten bestimmt (Abbildung 3-2). Da es sich bei den Tetrahydrochinolinen um cyclische Verbindungen handelt, welche zusätzlich durch den verbrückten aromatischen Ring in ihrer Rotation eingeschränkt sind, sollten eindeutige Unterschiede bei den 3J -Kopplungskonstanten der *syn*- bzw. *anti*-angeordneten Protonen zu erwarten sein.

Abbildung 3-2 Ausschnitte der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der verschiedenen Diastereomere von THQ 308.

Als Bezugspunkt für die Zuordnung wurde das all-*syn*-konfigurierten Diastereomer **308a** (Dia 1) verwendet (Abbildung 3-3). Dabei waren die Kopplungskonstanten des THQs **308c** (Dia 3) im Vergleich zum Hauptdiastereomer **308a** deutlich größer, woraus gefolgert werden kann, dass es sich bei Verbindung **308c** mit großer Wahrscheinlichkeit um das 1,2-*anti*-2,3-*anti*-konfigurierte Diastereomer handelt. Auch Graham *et al.* konnten in ihrer Arbeit 3J -Kopplungskonstanten >8.0 Hz

für das all-*anti* konfigurierte THQ beobachteten.^[93] Die Zuordnung der beiden restlichen Diastereomere **308b** (Dia 2) und **308d** (Dia 4) erfolgte durch Ausschlussverfahren und unter der Annahme, dass *syn*-konfigurierte Protonen kleinere und *anti*-angeordnete Protonen größere Kopplungskonstanten besitzen.

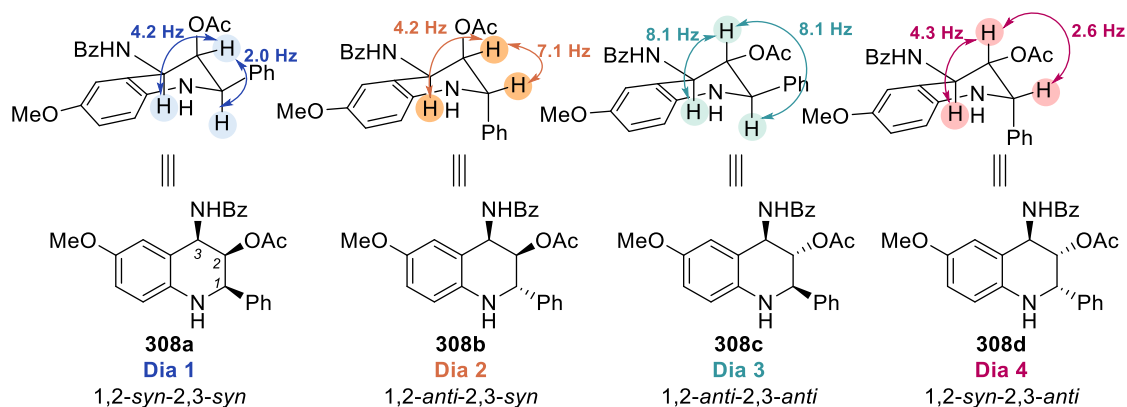
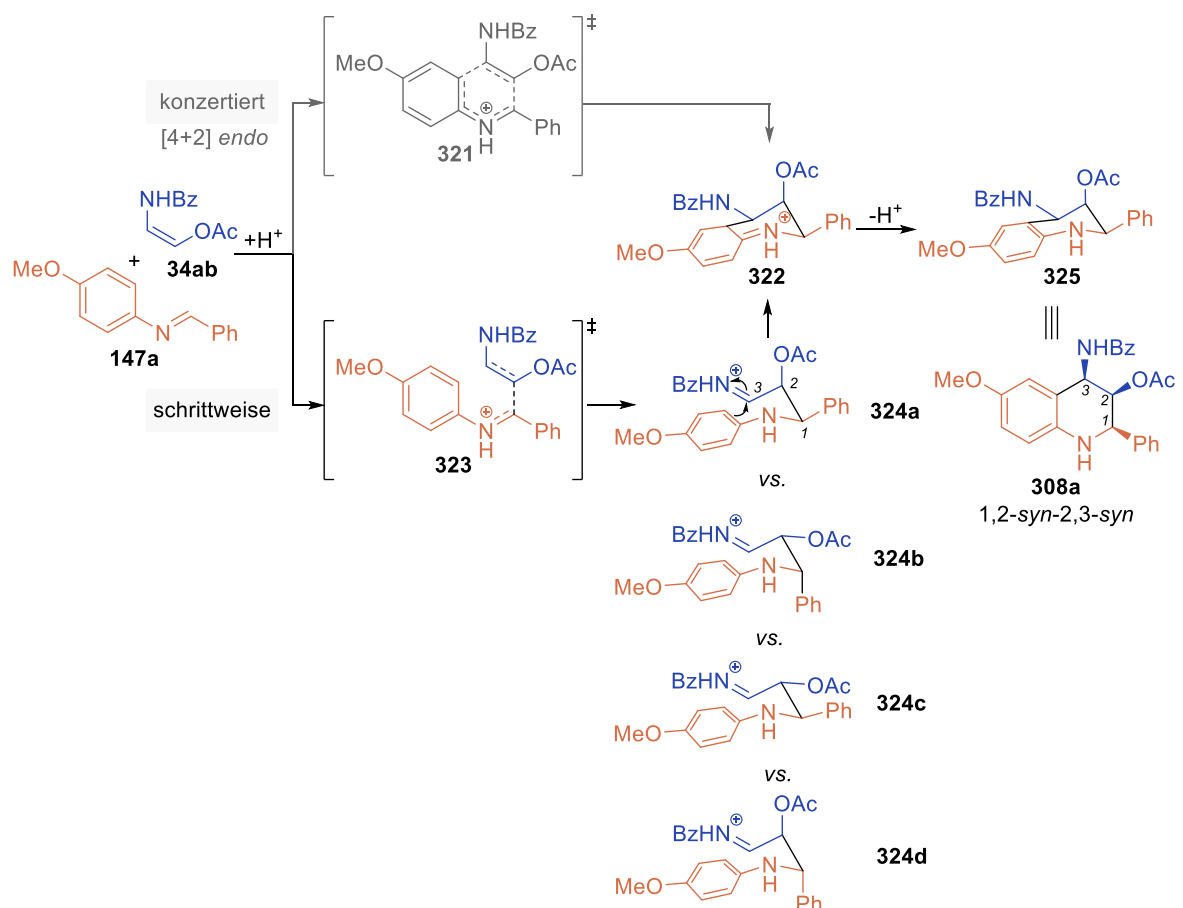


Abbildung 3-3 Strukturen der Diastereomere von THQ 308 mit Kopplungskonstanten.

Im Allgemeinen werden zwei mögliche Mechanismen für die Povarov-Reaktion diskutiert.^[129] Verschiedene theoretische Berechnungen ergaben dabei einen konzertierten pericyclischen Verlauf,^[95,96] oder alternativ einen polaren, schrittweise verlaufenden Reaktionsweg^[97,98] (Schema 3-44). Welcher Mechanismus bevorzugt abläuft, ist unter anderem von dem Dienophil selbst abhängig, wobei aufgrund der polarisierten Doppelbindung von 2-Oxyenamiden ein schrittweise verlaufender Mechanismus am wahrscheinlichsten ist. Zudem sprechen auch die Bildung mehrerer Diastereomere bei dem Pivaloyl- und Benzoyl-geschütztem THQ **309** und **310** eher weniger für einen konzertierten Verlauf, welcher sich in aller Regel durch einen hohen Grad an Selektivität auszeichnet. Vielmehr ist es denkbar, dass wegen der sterisch anspruchsvollen *tert*-Butyl-Gruppe ungünstige Übergangszustände gebildet werden, und es in Folge dessen zur Racemisierung kommt.

Beim schrittweise verlaufenden Mechanismus werden zunächst die kationischen Intermediate **324a-d** über einen Mannich-artigen Übergangszustand **323** gebildet. Insbesondere für elektronenarme Iminen, wie das *para*-Nitro-Imin **147f**, ist der nucleophile Angriff des Oxyenamids **34ab** an das elektrophile Zentrum stark begünstigt. Umgekehrt konnte mit elektronenreichen Iminen das entsprechende *para*-Methyl-substituierte THQ **319** in einer deutlich geringen Ausbeute isoliert werden. Wie auch bei der Synthese der 1,3-Diamino-2-ole ist die Geometrie des Oxyenamids entscheidend für die Konfiguration der Produkte. Erwartungsgemäß wird mit dem *Z*-Isomer bevorzugt eine 1,2-*syn* Konfiguration erhalten. Bedingt durch den offenkettigen Reaktionsverlauf sowie die sauren Reaktionsbedingungen befinden sich die kationische Intermediate **324a-d** untereinander im Gleichgewicht. Hauptsächlich liegt jedoch das Intermediat

324a vor, bei welchem die ersten beiden Substituenten eine 1,2-*syn*-Anordnung vorweisen und das Iminiumion an C3-Position sich in einer bevorzugten äquatorialen Position befindet. Interessanterweise konnte bei den experimentellen Befunden stets die Bildung des 1,2-*anti*-2,3-*anti*-konfigurierten Produkts **308c** als zweithäufigstes Diastereomer nachgewiesen werden. Diese Beobachtung kann anhand der kationischen Übergangszustände erklärt werden, wobei bei dem all-*anti* Intermediat **324c** alle sterisch anspruchsvollen Substituenten in einer günstigen äquatorialen Position angeordnet sind. Im zweiten Teil des schrittweise verlaufenden Mechanismus erfolgt die Cyclisierung zum THQ **322** via Friedel-Crafts-Reaktion. Dieser Reaktionsschritt sollte theoretisch durch elektronenreiche Imine, wie bspw. das 3,4-Dimethoxyimin **147e** begünstigt sein. Entgegen der Erwartung wurde das entsprechende 3,4-Dimethoxy-substituierte THQ **317** jedoch nur in 32% Ausbeute im Vergleich zu 66% Ausbeute des Standardprodukts **308a** erhalten. Diese Tatsache lässt darauf schließen, dass die Mannich-artige Reaktion mit großer Wahrscheinlichkeit der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Povarov-Reaktion ist.



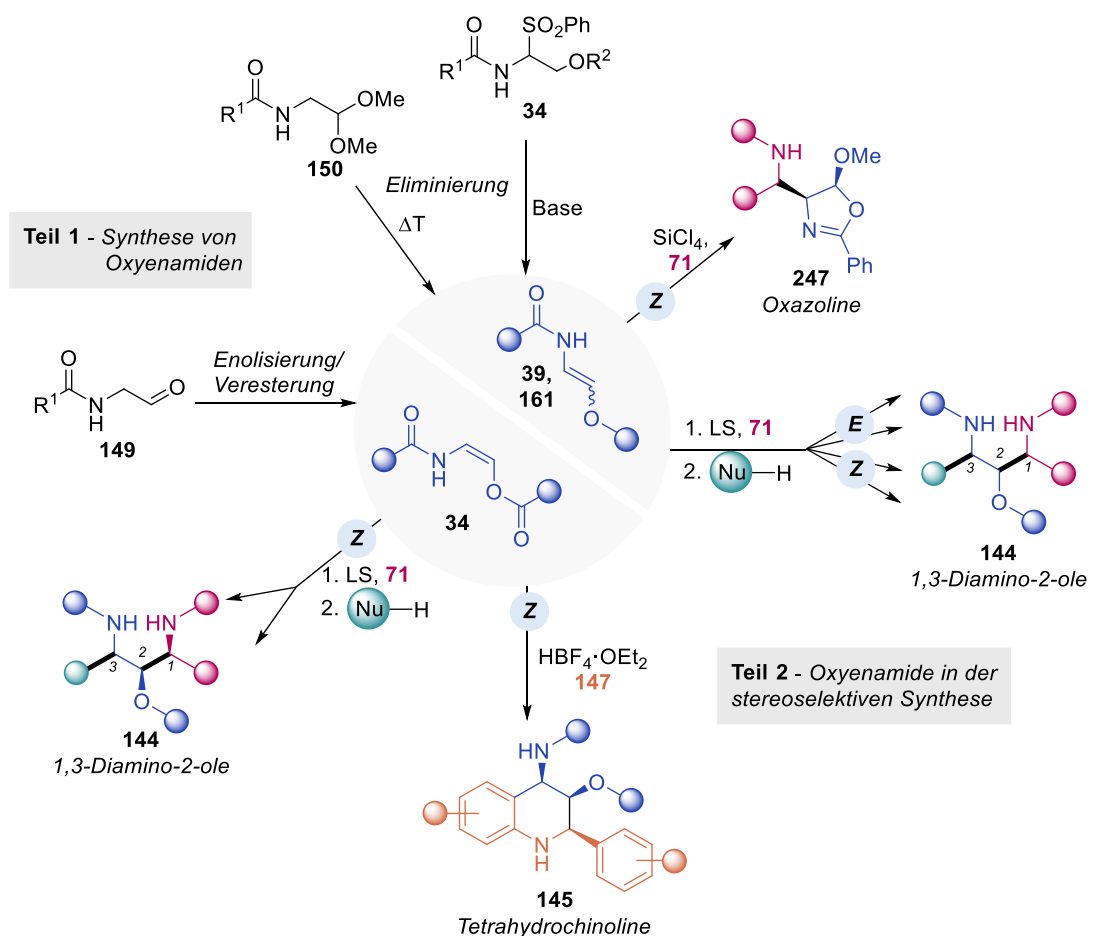
Schema 3-44 Mögliche Mechanismen für die Povarov-Reaktion.

3.3.1.3 Zusammenfassung

Zusammenfassend konnten in diesem Kapitel zum ersten Mal 2-Oxyenamide in einer 2-Komponenten-Povarov-Reaktion für die Darstellung 4-Amino-3-Hydroxy-substituierter Tetrahydrochinoline **145** eingesetzt werden. Insbesondere für die Medizinalchemie ist ein einfacher und effizienter Zugang zu hochfunktionalisierten THQ-Derivaten stets von großem Interesse. Mit der hier entwickelten $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ -vermittelten Povarov-Reaktion konnten einige ausgewählte THQ-Derivate in guten Ausbeuten und Stereoselektivitäten dargestellt werden, wobei in zukünftigen Arbeiten der Substratbereich der Imine noch ausgebaut werden sollte. Weiterhin könnten auch theoretische Berechnungen genauere Erkenntnisse über den mechanistischen Verlauf der Reaktion liefern.

4 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese und der Einsatz von 2-Oxyenamiden als neuartige Bausteine in der stereoselektiven Synthese (Schema 4-1). Im Hinblick für den raschen und gezielten Aufbau komplexer Verbindungen bieten 2-Oxyenamide die Möglichkeit, zusätzlich zur Amid-Funktion, eine Hydroxy-Gruppe direkt in das Molekülgerüst einzubauen. In Folge dessen konnten mit 2-Oxyenamiden als Startmaterialien verschiedene stereodivergente Verfahren zur Synthese von 1,3-Diamino-2-olen **144** und auch stereoselektive Methoden zur Darstellung cyclischer Verbindungen wie Tetrahydrochinoline **145** und Oxazoline **247** entwickelt werden.

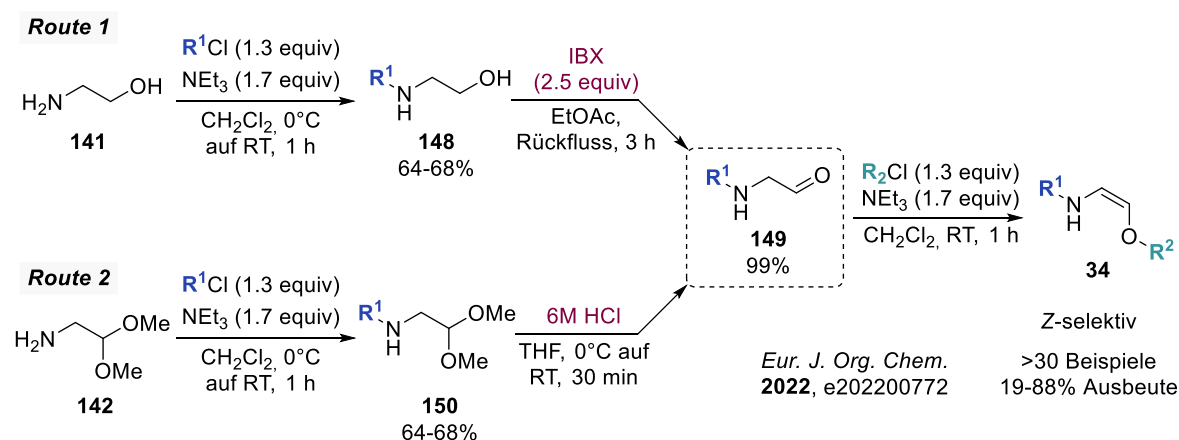


Schema 4-1 Übersicht der vorliegenden Dissertation.

Zu Beginn der Arbeit wurden zwei Syntheserouten für die Darstellung von Oxyenamiden mit Enolester-Gruppe **34** evaluiert (Schema 4-2). Beide Vorgehensweisen enthalten als Schlüsselintermediat den Aldehyden **149**, welche in einer Enolisierung/Veresterung in das entsprechende Z-konfigurierten Oxyenamid **34** überführt wird. Die Darstellung von Verbindung **149** kann dabei zum einen über eine oxidative Route ausgehend von Ethanolamin **141** oder alternativ über eine redoxneutrale Route mittels saurer Hydrolyse eines Acetals **150** erfolgen.

Dabei hat die erste Variante den Vorteil, dass auch säurelabile Gruppen wie bspw. das Boc-geschützte Oxyenamid **34b** dargestellt werden können. Einschränkungen ergeben sich bei dieser Methode durch die verhältnismäßig hohen Anschaffungs- bzw. Herstellungskosten von IBX als Oxidationsmittel. Ersatzweise ermöglicht das zweite Verfahren mittels saurer Hydrolyse des Acetals **150** eine einfachere und auch kostengünstigere Durchführbarkeit. So konnten mit dieser redoxneutralen Route über 30 funktionalisierte Oxyenamidine Z-selektiv dargestellt werden. Darüber hinaus sind mit der zweiten Syntheseroute die Enolester-geschützten 2-Oxyenamidine **34** auch problemlos im Multigramm-Maßstab zugänglich.

Teil 1a - Stereoselektive Synthese von Z-Oxyenamiden (Enolester-Typ)



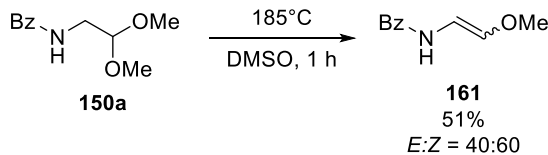
Schema 4-2 Teil 1a – Stereoselektive Synthese von Z-Oxyenamiden.

Weiterhin konnten auch geeignete Synthesestrategien für die Darstellung von Oxyenamiden mit Enolether-Gruppe gefunden werden (Schema 4-3). Mit diesem Typ Oxyenamid bzw. mit den entwickelten Verfahren war es möglich, sowohl das Z- als auch das E-Isomer darzustellen. Eine Methode ist ausgehend von Acetal **150a** die thermische Eliminierung von Methanol, welche eine gute Möglichkeit zur Darstellung der E- und Z-Oxyenamidine **161** bietet. Eine säulenchromatographische Trennung ist problemlos möglich, sodass beide Isomere unabhängig voneinander in Folgereaktionen eingesetzt werden können. Nicht kompatibel mit diesem Verfahren sind jedoch Carbamoyl-abgeleitete Schutzgruppen, wie Cbz- und Fmoc-Reste. Aus diesem Grund wurde auf Basis der Arbeiten von Maruoka *et al.*^[110] eine basische Eliminierung von α -Sulfonylcarbamaten **43** untersucht. Entgegen der ursprünglichen Publikation wurden mit dieser Methode nicht nur die Z- sondern auch die E-konfigurierten Oxyencarbamate **39** erhalten. Neben der höheren Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen ist dieses Verfahren auch in größeren Maßstäben als die zuvor beschriebene thermische Eliminierung durchführbar. In zukünftigen Arbeiten sollte mit dieser Methode die Substratbreite am Stickstoff- und Sauerstoffatom erweitert werden, um ein größeres Portfolio an orthogonal geschützten Oxyenamiden und -encarbamaten

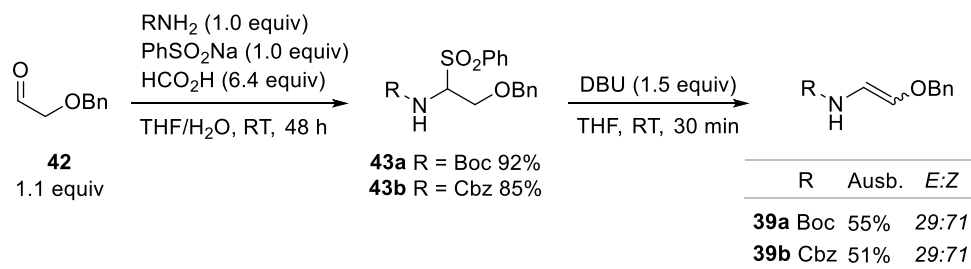
zur Verfügung zu haben. Weiterhin sollte auch nochmal der Einfluss der Base und des Solvents auf das *E:Z*-Verhältnis näher untersucht werden. Auch die Einführung alternativer Abgangsgruppen, wie bspw. Phosphoniumsalze,^[52,53] wären eine denkbare Option.

Teil 1b - Synthese von *E/Z*-Oxyenamiden (Enolether-Typ)

Thermische Eliminierung:

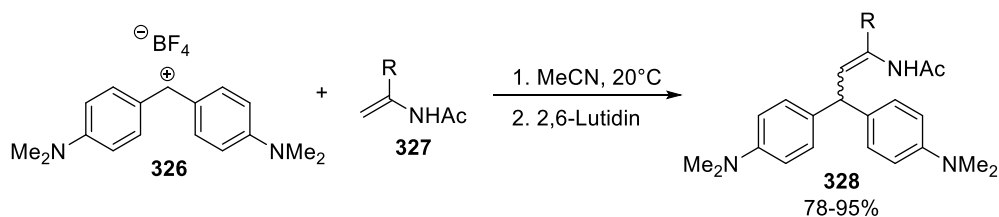


Basische Eliminierung:



Schema 4-3 Teil 1b – Stereoselektive Synthese von *E/Z*-Oxyenamiden.

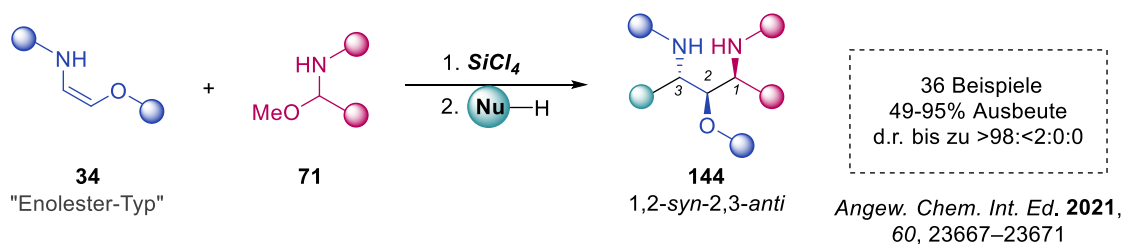
Generell existieren zur Stoffklasse der Oxyenamide nur wenige Synthesemethoden und dementsprechend ist auch nur wenig über die Reaktivität bzw. Nucleophilie solcher bekannt. In Anbetracht dessen könnten Untersuchungen zur Reaktionskinetik wertvolle Erkenntnisse über die nucleophilen Eigenschaften von 2-Oxyenamiden im Vergleich zu „normalen“ Enamiden liefern. Grundlegende Arbeiten zur Nucleophilie^[37,100,39,101,102] von Enaminen, Enamiden und Enolethern wurden bereits von der Arbeitsgruppe von Herbert Mayr etabliert. Die Bestimmung der Nucleophilie erfolgte dabei durch die Reaktion eines elektrophilen Benzhydrylium-Ions **326** mit verschiedenen Enamiden **327**. Während der Reaktion wird die Abnahme der Absorption photochemisch mittels UV/VIS-Spektroskopie verfolgt, wodurch die entsprechenden Geschwindigkeitskonstanten und somit auch die Parameter für die Nucleophilie abgeleitet werden können. Die Übertragung dieser Verfahren auf 2-Oxyenamide mit Enolester- und Enolether-Gruppe wären ein durchaus lohnendes zukünftiges Projekt, um mehr über die Natur dieser Stoffklasse zu erfahren.



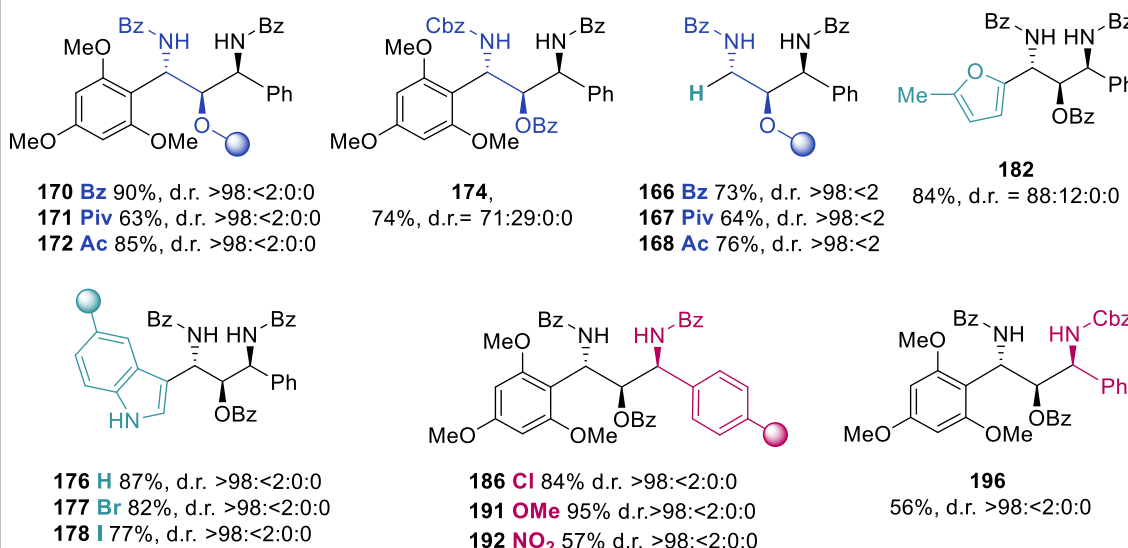
Schema 4-4 Reaktion eines Benzhydrylium-Ions mit verschiedenen Enamiden zur Bestimmung der Nucleophilie.

Im zweiten Abschnitt der Dissertation wurden die zuvor hergestellten 2-Oxyenamide für die stereoselektive Synthese von 1,3-Diamino-2-olen eingesetzt, wobei der Fokus zunächst auf der Verwendung der *Z*-konfigurierten Benzoyl-geschützten Oxyenamiden **34** lag (Schema 4-5). In diesem SiCl_4 -vermittelten Eintopf-Verfahren wurden 2-Oxyenamide mit einem *N*-Acyliminvorläufer und verschiedenen Nucleophilen zu den 1,3-Diamino-2-olen **144** umgesetzt. Die entsprechenden 1,2-*syn*-2,3-*anti*-konfigurierten Produkte konnten dabei in hohen Ausbeuten und exzellenten Selektivitäten erhalten werden. Hierbei konnte die relative Konfiguration der ersten beiden Stereozentren durch die Geometrie der Enamid-Doppelbindung gesteuert werden, wobei mit dem *Z*-Isomer eine 1,2-*syn* Konfiguration erhalten wurde. Die Anordnung der Substituenten an C2- und C3-Position wurde durch die Wahl der Lewis-Säure gesteuert, wobei die Verwendung von SiCl_4 zur Bildung der 2,3-*anti*-konfigurierten Produkte führte. So konnten mit dieser hochmodularen Eintopf-Variante insgesamt 36 substituierte 1,3-Diamino-2-ole stereoselektiv dargestellt werden.

Teil 2a - Stereoselektive Synthese von 1,3-Diamino-2-olen



Variation der Oxyenamide, Nucleophile und *N*-Acyliminvorläufer

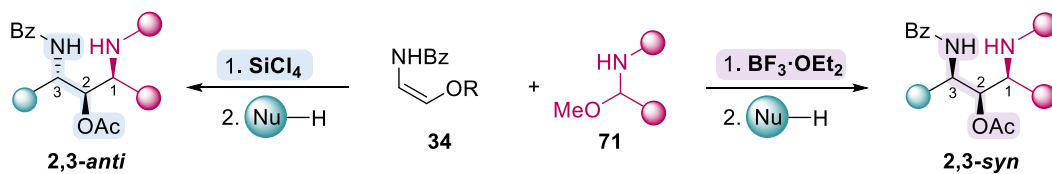


Schema 4-5 Teil 2a - Stereoselektive Synthese von 1,3-Diamino-2-olen.

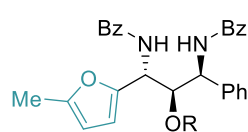
Im Verlauf der Untersuchungen zur stereoselektiven Synthese von 1,3-Diamino-2-olen wurde interessanterweise eine neue und unerwartete Möglichkeit zur Stereokontrolle aufgedeckt. In

diesem Zusammenhang stellte sich heraus, dass die relative Konfiguration des zweiten und dritten Stereozentrums durch die Wahl der Lewis-Säure gesteuert werden kann (Schema 4-6). Wie bereits zuvor beobachtet, konnten so mit SiCl_4 als Lewis-Säure bevorzugt die 2,3-*anti*-konfigurierten 1,3-Diamino-2-ole erhalten, wohingegen mit $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ die 2,3-*syn*-konfigurierten Produkte gebildet werden. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann der gegensätzliche stereoselektive Reaktionsverlauf auf unterschiedliche Übergangszustände zurückgeführt werden. Dabei ist anzunehmen, dass mit SiCl_4 als bidentate Lewis-Säure ein Chelat-Komplex gebildet und mit $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, einer monodentaten Lewis-Säure, bevorzugt ein acyclischer Übergangszustand durchlaufen wird. Um Aufschluss über die unterschiedlichen Selektivitäten bzw. Reaktionsmechanismen zu erhalten, werden zurzeit DFT-Berechnungen von unserem Kooperationspartner durchgeführt. Insgesamt war es mit diesem weiterentwickelten stereodivergenten Verfahren möglich, 60 verschiedene 1,3-Diamino-2-ole durch Variation der Oxyenamide, *N*-Acyliminvorläufer und Nucleophile darzustellen. Des Weiteren konnte durch intensive Untersuchungen der Substratbreite auch weitere Einflüsse auf die Stereoselektivität bzw. Limitierungen der Methode aufgezeigt werden. So ist neben der Wahl der Lewis-Säure auch das Substitutionsmuster des Oxyenamids am Stickstoff- und Sauerstoffatom, sowie die Größe des eingesetzten Nucleophils entscheidend für den stereoselektiven Verlauf.

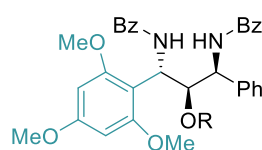
Teil 2b - Stereodivergente Synthese von 1,3-Diamino-2-olen



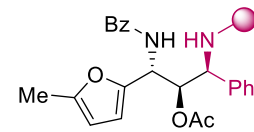
mit SiCl_4



206a Ac 87% d.r. = 83:17:0:0
182a Bz 84% d.r. = 89:11:0:0
207a Piv 88% d.r. = 93:7:0:0

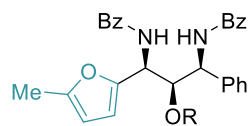


172a Ac 87% d.r. = >98:<2:0:0
170a Bz 90% d.r. = >98:<2:0:0
171a Piv 63% d.r. = >98:<2:0:0

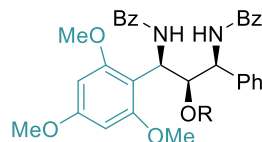


221a Boc 57% d.r. >98:<2:0:0
222a Cbz 69% d.r. >98:<2:0:0
223a Fmoc 69% d.r. = 90:10:0:0

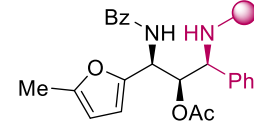
mit $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}$



206b Ac 83% d.r. = <2:>98:0:0
182b Bz 84% d.r. = 31:69:0:0
207b Piv 90% d.r. = 36:64:0:0



172b Ac 87% d.r. = 23:77:0:0
170b Bz 90% d.r. = 61:39:0:0
171b Piv 63% d.r. = 77:23:0:0

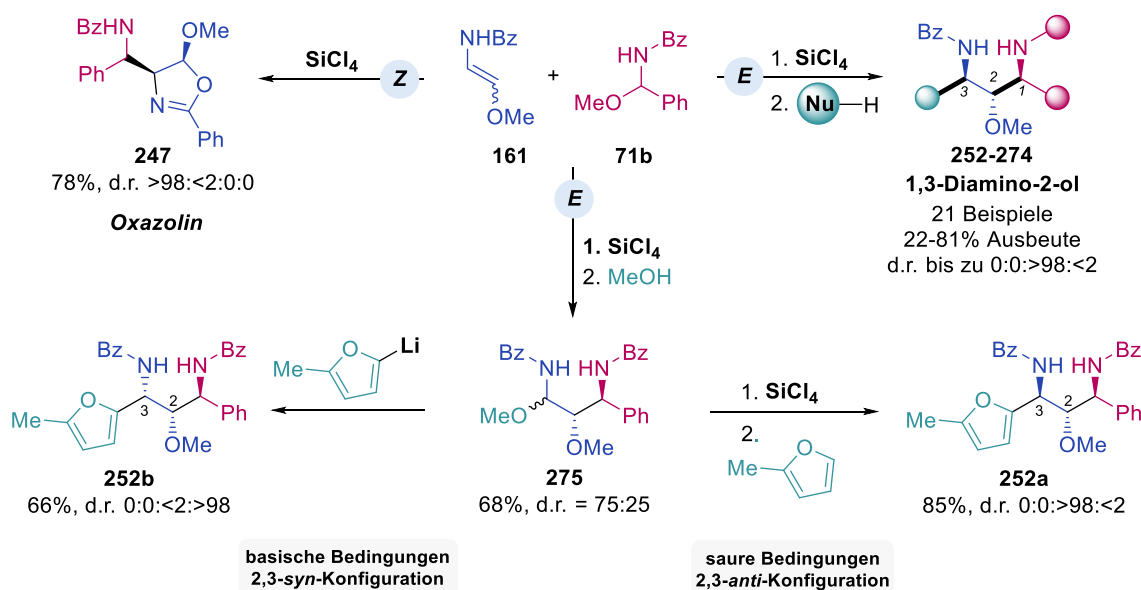


221b Boc 60% d.r. = 17:83:0:0
222b Cbz 62% d.r. = 17:83:0:0
223b Fmoc 90% d.r. = 20:80:0:0

Schema 4-6 Teil 2b - Stereodivergente Synthese von 1,3-Diamino-2-olen.

Nachdem die Ester-geschützten *Z*-Oxyenamidine **34** erfolgreich für eine stereoselektive bzw. stereodivergente Synthese von 1,3-Diamino-2-olen eingesetzt werden konnten, wurden als Nächstes Oxyenamidine mit Enolether-Gruppe als Startmaterialien verwendet (Schema 4-7). Dazu wurde zu Beginn jeweils das *Z*- und *E*-konfigurierte Oxyenamid **161** in dem bereits etablierten Eintopf-Verfahren mit SiCl_4 als Lewis-Säure und 2-Methylfuran als Nucleophil eingesetzt. Überraschenderweise wurde dabei mit dem *Z*-Isomer nicht wie erwartet das 1,3-Diamino-2-ol **248**, sondern das cyclische Oxazolin **247** in hoher Ausbeute und Selektivität erhalten. In diesem speziellen Fall reagiert nicht gewohnt die β -Position nucleophil, sondern überraschenderweise die α -Position (bezogen auf das Stickstoffatom). Dieses Phänomen ist darauf zurückzuführen, dass bei dem Methoxy-geschützten und *Z*-konfigurierten Oxyenamid **161** nicht der Enamid-, sondern der Enolether-Rest der dominierende Part ist. Im Gegensatz dazu wurden mit dem *E*-Isomer **161** wie erwartet die 1,2-*anti*-2,3-*anti*-konfigurierten 1,3-Diamino-2-ole **252-274** in exzellenten Diastereoselektivitäten erhalten. Weiterhin konnte auch das 1,2-*anti*-2,3-*syn*-konfigurierte Produkt **252b** analog zu der Vorgehensweise von Halli *et al.* mit der *ortho*-lithiierten Spezies unter basischen Reaktionsbedingungen über das Zwischenprodukt **275** erhalten werden. Zur Kontrolle wurde das *N,O*-Acetal nochmals mit SiCl_4 und 2-Methylfuran umgesetzt, wobei das entsprechende 1,2-*anti*-2,3-*anti*-Derivat **252a** in etwas verbesserter Ausbeute erhalten wurde. In weiteren Arbeiten sollte auf jeden Fall die unerwartete Cyclisierung zum Oxazolin **247** hinsichtlich des Einflusses verschiedener Lewis-Säuren und Lösungsmittel näher untersucht werden. Auch Experimente zur Ringöffnung mit bspw. metallorganischen Verbindungen wären ein interessantes Zukunftsprojekt.

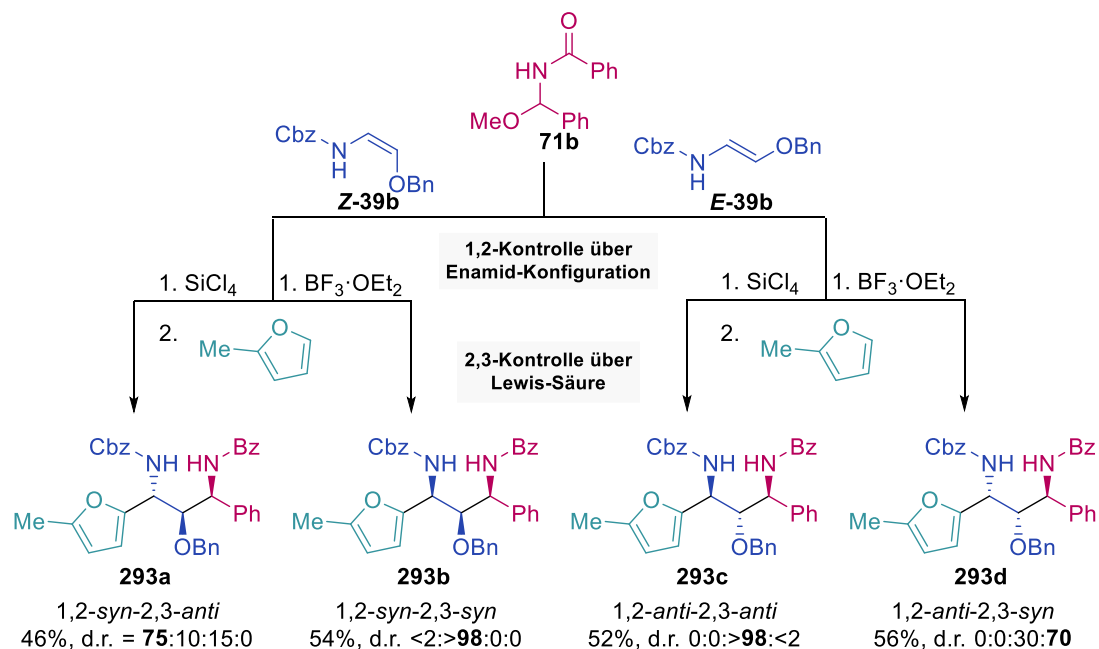
Teil 2c - Stereoselektive Synthese von 1,3-Diamino-2-olen ausgehend von Enolether-Oxyenamiden



Schema 4-7 Teil 2c - Stereodivergente Synthese von 1,3-Diamino-2-olen.

Zuletzt konnte mit den *E*- und *Z*-konfigurierten Oxyencarbamaten **39b** erstmals ein stereodivergentes Verfahren zur Synthese aller vier möglichen Diastereomere entwickelt werden (Schema 4-8). Die relative Konfiguration der Stereozentren konnte dabei, wie zuvor bereits gezeigt, zum einen durch die Geometrie der Enamid-Doppelbindung und zum anderen durch die Wahl der Lewis-Säure kontrolliert werden. Insbesondere für die 1,3-*syn*-konfigurierten Produkte **293b** und **293c** wurden exzellenten Diastereoselektivitäten erzielt. Hingegen wurden die 1,3-*anti*-konfigurierten Derivate **293a** und **293d** in etwas verminderten Selektivitäten erhalten, was vermutlich auf eine im Hintergrund ablaufende 1,3-*syn* Induktion zurückzuführen ist. In zukünftigen Untersuchungen sollten weitere Nucleophile wie z.B. Indole oder 1,3,5-Trimethoxybenzol getestet, und auch die *N*-Acyliminvorläufer-Komponente variiert werden.

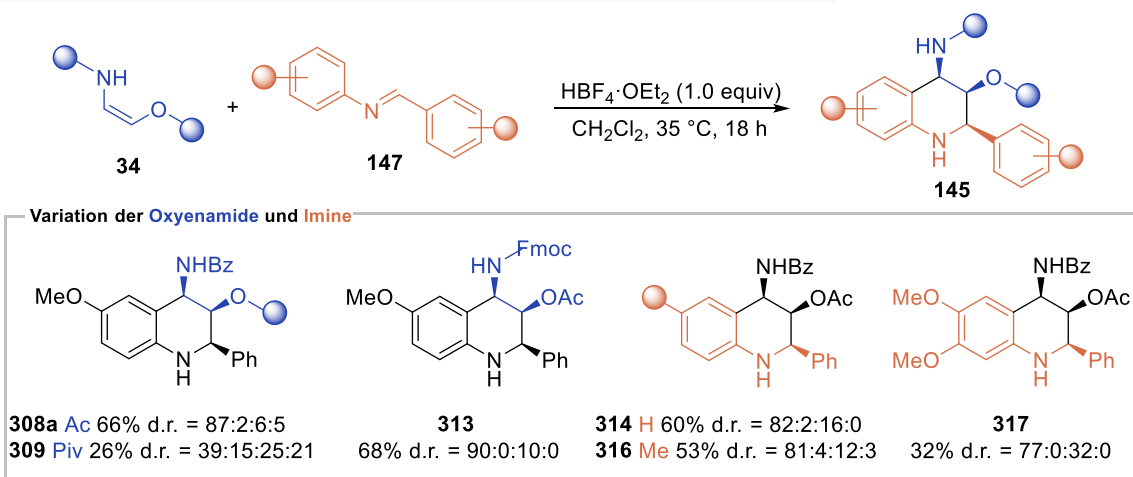
Teil 2d - Stereodivergente Synthese von 1,3-Diamino-2-olen ausgehend von Enolether-Oxyencarbamaten



Schema 4-8 Teil 2d - Stereodivergente Synthese von 1,3-Diamino-2-olen.

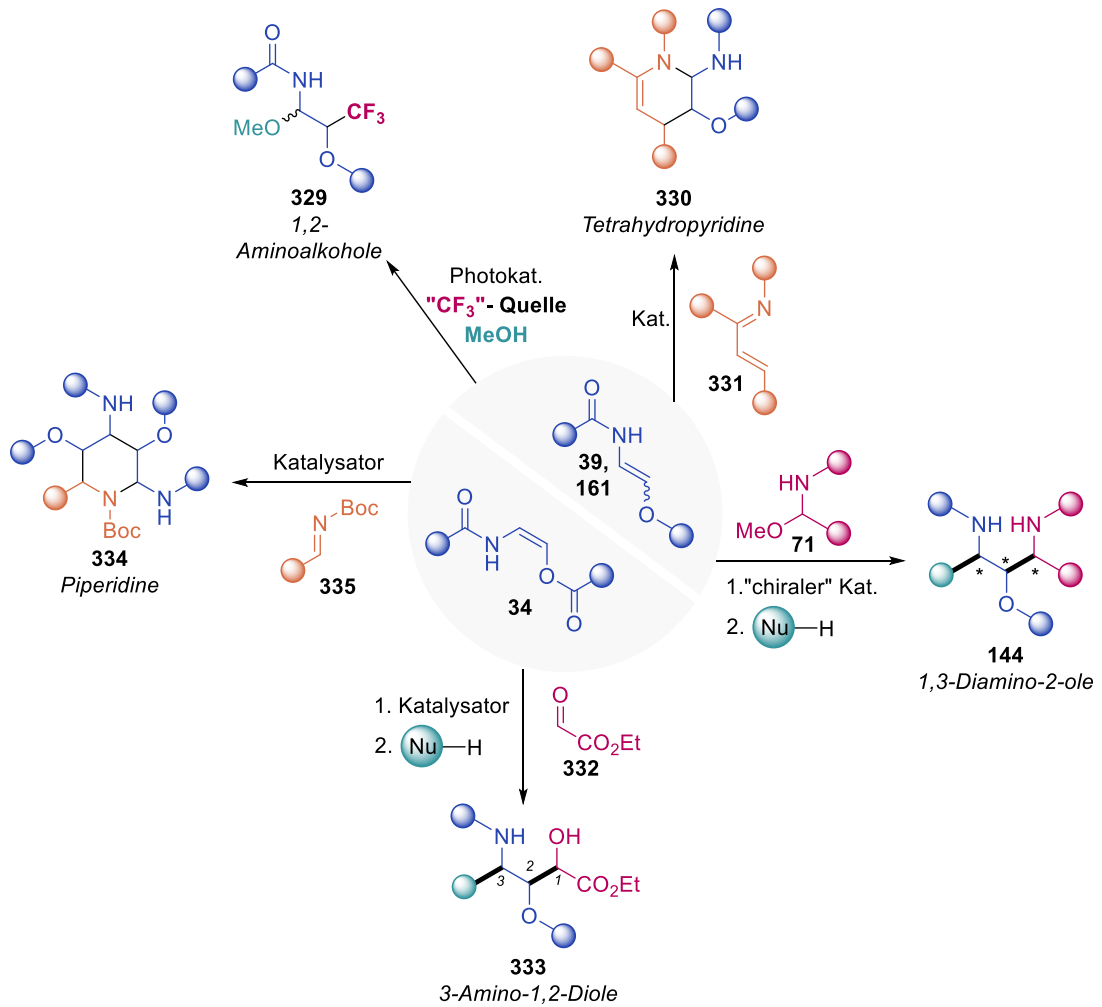
Im letzten Teil der Arbeit wurden 2-Oxyenamide **34** auch als Dienophile in einer stereoselektiven Povarov-Reaktion zur Darstellung von 4-Amino-3-hydroxy substituierten Tetrahydrochinolinen **145** verwendet (Schema 4-9). In diesem $\text{HB}_4\cdot\text{OEt}_2$ -vermittelten Verfahren konnten verschiedene elektronenarme- und -reiche Imine erfolgreich für die Synthese von insgesamt 12 THQ-Derivaten eingesetzt werden. In Zukunft sollte hier die Substratbreite der Imine weiter ausgebaut werden. Darüber hinaus sollte auch die Möglichkeit einer 3-Komponenten-Povarov-Reaktion, bei welcher die Imine *in situ* aus den entsprechenden Aldehyden und Aminen generiert werden, in Betracht gezogen werden.

Teil 2e - Stereoselektive Synthese von Tetrahydrochinolinen via Povarov-Reaktion



Schema 4-9 Teil 2e - Stereoselektive Synthese von Tetrahydrochinolinen via Povarov-Reaktion.

Zusammenfassend ist es in der vorliegenden Arbeit gelungen, 2-Oxyenamide als neue Synthesebausteine in verschiedenen stereoselektiven und stereodivergenten Verfahren für den Aufbau komplexer Molekülstrukturen zu etablieren. Dennoch ist das Potential von 2-Oxyenamiden als neue und recht wenig erforschte Substanzklasse bei weitem noch nicht ausgeschöpft. Prinzipiell kann eine Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten, welche für Enamide entwickelt wurden, auch in angepassten Varianten auf 2-Oxyenamide übertragen werden. Einige mögliche Optionen sind in Schema 4-10 dargestellt. Da im Rahmen dieser Arbeit eine stereoselektive Synthese von 1,3-Diamino-2-olen erfolgreich demonstriert werden konnte, wäre der nächste logische Schritt die Entwicklung eines enantioselektiven Verfahrens. Insbesondere der Einsatz chiraler Phosphorsäuren ist bereits mehrfach für die Darstellung chiraler Verbindungen ausgehend von Enamiden in der Literatur beschrieben.^[130] Weiterhin könnten anstelle von *N*-Acyliminvorläufern **71** auch andere Elektrophile, wie bspw. Ethylglyoxalat **332**, für die Darstellung des 3-Amino-1,2-diol-Motivs **333** eingesetzt werden.^[131] Auch die Stoffklasse der Tetrahydropyridine **330** sind theoretisch durch die Umsetzung mit Imin-Derivaten **331** zugänglich.^[132] Alternativ könnten auch zwei Oxyenamid-Moleküle mit einem Imin **335** und einer Lewis- oder Brønsted-Säure für den Aufbau hochfunktionalisierter Piperidin-Derivate **334** eingesetzt werden.^[70] Auch vor dem Hintergrund von ressourcenschonenden und umweltverträglichen Methoden sind photoredox-katalysierte Reaktionen ein attraktives Forschungsfeld.^[133] Von daher würde die Umsetzung von 2-Oxyenamiden mit einer beliebigen CF₃-Quelle und der Bestrahlung mit sichtbarem Licht, einen Zugang zu funktionalisierten 1,2-Aminoalkohlen **329** liefern.^[134] Insbesondere für die Medizinalchemie sind CF₃-haltige Verbindungen, aufgrund ihrer verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften, von besonderem Interesse.^[135]



Schema 4-10 Weitere mögliche Funktionalisierungen von 2-Oxyenamiden.

5 ANHANG

5.1 ANHANG A – STEREOSELEKTIVE SYNTHESE VON Z-OXYENAMIDEN

Stereoselective Synthesis of 2-Oxyenamides

S.-C. Krieg, J. Grimmer, A. M. Pick, H. Kelm, M. Breugst, G. Manolikakes, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200772.

Anmerkung: Die experimentelle Durchführung und die spektroskopischen Daten können online unter folgendem Link abgerufen werden: <https://doi.org/10.1002/ejoc.202200772>

VIP Very Important Paper

Stereoselective Synthesis of 2-Oxyenamides**

Sara-Cathrin Krieg^{+, [a]}, Jennifer Grimmer^{+, [a]}, Annika Maria Pick,^[a] Harald Kelm,^[a]
Martin Breugst,^[b, c] and Georg Manolikakes^{*, [a]}

Dedicated to Herbert Mayr on the occasion of his 75th birthday

An improved route for the highly stereoselective synthesis of (Z)-2-oxyenamides is reported. The desired products can be accessed in only three steps from aminoacetaldehyde dimethyl acetal as common, readily available building block in a highly

modular fashion. The improved procedure has been applied to the synthesis of various acylated and sulfonylated oxyenamides. Mechanistic and theoretical studies provide a conclusive rationale for the observed stereoselectivities.

Introduction

Enamides and the corresponding encarbamates constitute a class of versatile building blocks for organic synthesis.^[1] Due to the electron-withdrawing group on the nitrogen, they display an increased chemical stability compared to the parent enamines together with a diminished but still notable nucleophilic character (Figure 1). This delicate balance between reactivity and stability renders enamides excellent substrates for the synthesis of highly functionalized amines and nitrogen-containing heterocycles. Apart from their application in asymmetric hydrogenation reactions for the synthesis of chiral amines,^[1a] enamides have been successfully utilized in the highly stereoselective construction of various nitrogen-containing scaffolds.^[1,2]

Furthermore, the enamide moiety is frequently found in natural products.^[3] In stark contrast, synthesis and application of 2-oxyenamides, enamide derivatives containing an additional oxygen functionality at the β -carbon, has been sparsely studied so far.^[4] The 2-(3H)-oxazolone heterocycle, a cyclic 2-oxy-enamide mostly studied in cycloaddition reactions, is the only notable exception.^[5] Interestingly, the 2-oxyenamide motif is

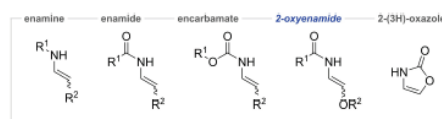


Figure 1. Enamines, enamides, encarbamates, 2-oxyenamides and 2-(3H)-oxazolone.

also present in some natural products, e.g. the pacidamycins^[6] and sansanmycins^[7] from the uridyl peptide family or the miruraenamides, a class of cyclic polyketide-peptide hybrids (Figure 2).^[8]

We have recently described the application of (Z)-2-oxyenamides in the diastereoselective synthesis of 1,3-diamino-2-alcohols.^[9] Our studies showed that 2-oxyenamides display a similar reactivity pattern as their parent carbon-substituted enamides and could serve as new type of building block for the stereoselective construction of the 1,2-aminoalcohol scaffold.

[a] S.-C. Krieg,⁺ J. Grimmer,⁺ A. M. Pick, Dr. H. Kelm, Prof. Dr. G. Manolikakes
Department of Chemistry, Technical University Kaiserslautern,
Erwin-Schrödinger-Str. Geb 54, 67663 Kaiserslautern, Germany
E-mail: manolikakes@chemie.uni-kl.de
<https://www.chemie.uni-kl.de/manolikakes>

[b] Prof. Dr. M. Breugst
Department of Chemistry, University of Cologne
GreinstraÙe 4, 50939 Köln, Germany
E-mail: mbreugst@uni-koeln.de

[c] Prof. Dr. M. Breugst
Institut für Chemie, TU Chemnitz
Straße der Nationen 62, 09111 Chemnitz, Germany
E-mail: martin.breugst@chemie.tu-chemnitz.de

[*] These authors contributed equally to this work.

[**] A previous version of this manuscript has been deposited on a preprint server (<https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2022-59zzw>).

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/ejoc.202200772>

© 2022 The Authors. European Journal of Organic Chemistry published by Wiley-VCH GmbH. 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.

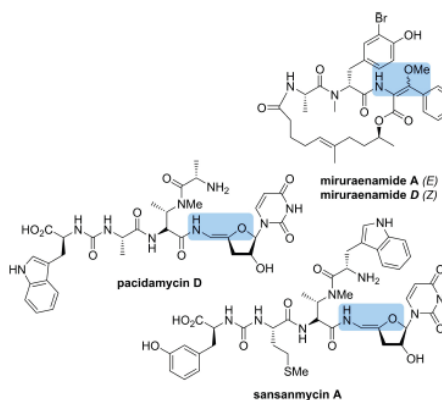
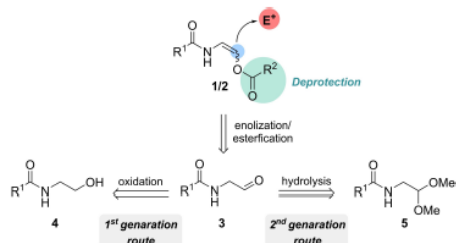


Figure 2. 2-Oxyenamide containing natural products.

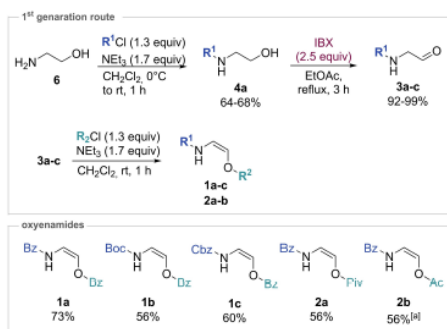
Key to their successful application was the development of a stereoselective preparation of the required (*Z*)-2-oxyenamides. In our preliminary communication, we reported the synthesis of five selected (*Z*)-2-oxyenamides and (*Z*)-2-oxyencarbamates bearing an acyl functionality on the oxygen atom. Herein, we disclose an improved synthetic route towards 2-oxyenamides, 2-oxyencarbamates and 2-oxyenimides with an expanded substrate scope. Furthermore, we provide mechanistic studies which help to rationalize the highly stereoselective formation of the (*Z*)-configured oxyenamides.

Results and Discussion

At the beginning of our studies, we selected acyl-protected 2-oxyenamides of type 1/2 as most promising substrates for our purposes (Scheme 1). At first, the electron-withdrawing acyl group on the oxygen substituent should render the embedded enol ester moiety less nucleophilic than the enamide functionality.^[10] In turn, a chemoselective reaction with electrophiles should occur on the β -carbon (highlighted in blue). Furthermore, we envisioned, that 2-acyloxyenamides should be



Scheme 1. Retrosynthetic rationale towards 2-acyloxyenamides.



Scheme 2. 1st generation route via IBX oxidation. [a] The reaction was carried out with Ac₂O (1.3 equiv), NEt₃ (1.7 equiv) and DMAP (0.2 equiv). Bz = benzoyl; Piv = pivaloyl; Ac = acetyl; Boc = *tert*-butoxycarbonyl; Cbz = benzyloxycarbonyl.

readily accessible from the corresponding protected amino aldehyde 3. Finally, incorporation of an ester functionality should facilitate further manipulations, such as deprotection to the free alcohol.

In our initial studies, protected 2-aminoacetaldehyde derivatives were prepared in two steps from 2-aminoethanol 6 (Scheme 2). Selective *N*-acylation afforded the *N*-protected aminoalcohols 4a–c in 64–68% yield. Oxidation with IBX furnished the three aldehydes 3a–c in 92–95% yield. In general, aldehydes of type 3 are not stable. We observed a more or less rapid decomposition upon storage at ambient temperature, in particular in solution. Therefore, the *N*-protected aminoacetaldehydes (3) were always synthesized on demand and directly utilized in the subsequent step. Treatment of 3 with the appropriate acid chloride and NEt₃ in CH₂Cl₂ furnished the desired 2-oxyenamides (1a–c) and 2-oxyencarbamates (2a and 2b) in 56–73% yield. The acetyl-protected 2-oxyenamides 2b was synthesized from aldehyde 2a using acetic anhydride as acylating agent in the presence of 20 mol% DMAP.^[11] Interestingly, exclusive formation of the (*Z*)-isomer was observed for all products.^[12]

Effects of deviations from the standard reaction conditions for the final oxyenamide formation are summarized in Table 1. Replacement of DIPEA with NEt₃ afforded the desired product in comparable yield and excellent *Z*-selectivity (entry 2). The use of other organic bases led to either reduced yields (DBU and DBN; entry 3 and 4) or a complete shutdown of the reaction (pyridine, DMAP or DABCO, entries 5–7). Inorganic bases such as K₂CO₃ and NaOMe furnished only trace amounts of the expected product. (entries 8–9). Similar yields of the oxyenamide 1a were obtained in THF, CHCl₃ or MeCN (entries 10–12). Substitution of CH₂Cl₂ with DMF or toluene led to reduced yields of 37% and 61% (entries 13–14). Again, exclusive

Table 1. Investigation of the reaction conditions.

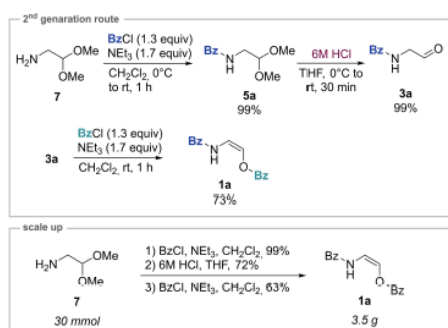
Entry	Deviations from standard conditions	Yield [%] ^[a]	<i>E:Z</i> ratio ^[b]
1	none	81, 73 ^[c]	< 2:98
2	DIPEA instead of NEt ₃	71	< 2:98
3	DBU instead of NEt ₃	69	< 2:98
4	DBN instead of NEt ₃	38	< 2:98
5	pyridine instead of NEt ₃	nr	-
6	DMAP instead of NEt ₃	nr	-
7	DABCO instead of NEt ₃	nr	-
8	K ₂ CO ₃ instead of NEt ₃ , solvent MeCN	traces	< 2:98
9	NaOMe instead of NEt ₃ , solvent MeCN	traces	< 2:98
10	THF instead of CH ₂ Cl ₂	75	< 2:98
11	CHCl ₃ instead of CH ₂ Cl ₂	77	< 2:98
12	MeCN instead of CH ₂ Cl ₂	80	< 2:98
13	DMF instead of CH ₂ Cl ₂	37	< 2:98
14	toluene instead of CH ₂ Cl ₂	61	< 2:98

[a] Yields were determined by ¹H NMR spectroscopy using CH₂Br₂ as internal standard. [b] The *E:Z* ratio was determined by ¹H NMR of the crude product. [c] Isolated yield.

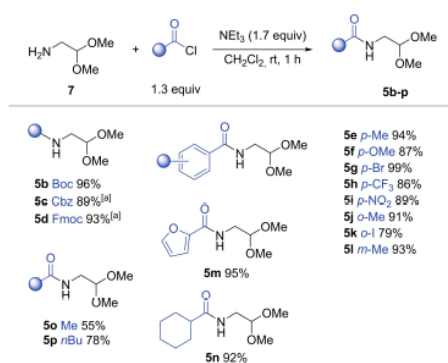
formation of the Z-isomer was observed in all cases. It has to be mentioned that all 2-oxyenamides are moderately sensitive towards acid and some simple precautions have to be taken in order to avoid decomposition (see experimental section/supporting information for further details).

In the further course of our work, we realized that, although proceeding with high chemoselectivity and efficiency, IBX could be problematic for a systematic exploration of the substrate scope and scale-up studies. On the one hand the use of IBX could lead to oxidation of other oxidation-sensitive functional groups. On the other hand, the commercial availability of IBX is rather limited.^[13] In addition, we encountered problems with regards to reproducibility during the scale-up of the oxidation. Therefore, we decided to explore a redox-neutral route from aminoacetaldehyde dimethyl acetal **7**, a readily available bulk chemical (Scheme 3).

Reaction of **7** with benzoyl chloride in the presence of NEt₃ afforded the protected aminoacetaldehyde derivative **5a** in



Scheme 3. 2nd generation route and scale-up.

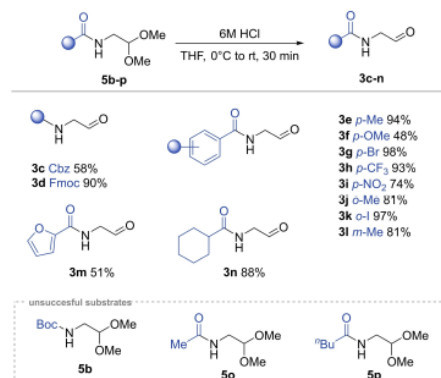


Scheme 4. Synthesis of *N*-protected protected aminoacetaldehyde dimethyl acetal derivatives **5b–p**. [a] Reaction conditions: K₂CO₃ (3.0 equiv), Et₂O/water (1:1), 0 °C to rt, 16 h. Fmoc = fluorenylmethoxycarbonyl.

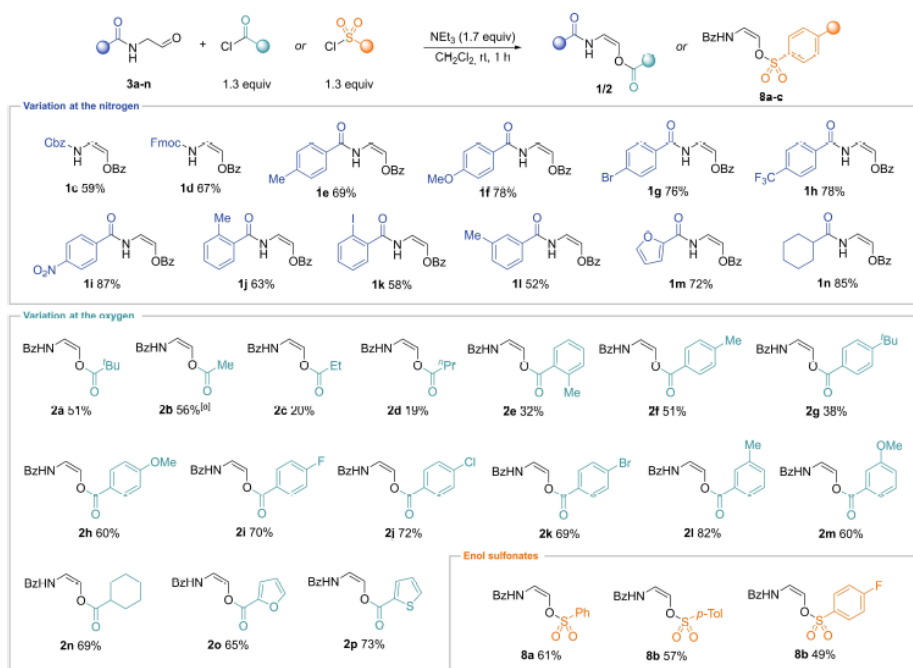
99% yield.^[14] Cleavage of the acetal with aqueous HCl in THF^[14] proceeded rapidly, furnishing the desired free aldehyde in 99% yield after a simple aqueous work-up. Direct treatment of the obtained crude aldehyde **3a** with our standard reaction conditions led to the 2-oxyenamide **1a** in identical yield and stereoselectivities. This modified procedure greatly facilitated scale-up of our oxyenamide synthesis. Using the 2nd generation approach, we routinely synthesized 3.5 g batches of 2-benzoyloxyenamide **1a** in 65–70% overall yield from cheap aminoacetaldehyde dimethyl acetal **7**.

In the further course of our studies, we prepared various *N*-protected aminoacetaldehyde dimethyl acetal derivatives **5b–p** in high to excellent yields (Scheme 4). Aromatic and aliphatic residues (R¹) were incorporated with similar efficiencies. The introduction of carbamoyl-based protecting groups, proceeded in the same manner, affording the Boc-, Cbz- or Fmoc-protected products **5b–d** in 89–96% yield.

Next, the obtained acetals were hydrolyzed with aq. HCl in THF (Scheme 5). Efficient cleavage was observed in almost all cases and the corresponding aldehydes **3c–n** were isolated in 48–98% yield and sufficient purity after aqueous workup. Only in the case of the acid-labile Boc-protected acetal **5b** and two acetals with an aliphatic residue (**5o–p**) the formation of the desired product could not be observed. The formed crude aldehydes were directly subjected to the next step, the base-mediated enol ester formation (Scheme 6). Reactions with different *N*-protected protected aminoacetaldehydes containing an aromatic or heteroaromatic amide functionality proceeded smoothly, affording the expected 2-oxyenamides **1c–n** 52–87% yield, always as analytically pure Z-isomer. Whereas, treatment of the cyclohexylamide derivative **2n** with benzoyl chloride led to the formation of the 2-oxyenamide **1n** in 85% yield, a slightly reduced yield was observed for *meta*-toluoyl derivative **1l**. On the other hand, reactions with the carbamates **2c–d** delivered the desired Cbz- and Fmoc-protected oxyencarbamates **1c** and **1d** in 59% and 67% yield. Treatment of the



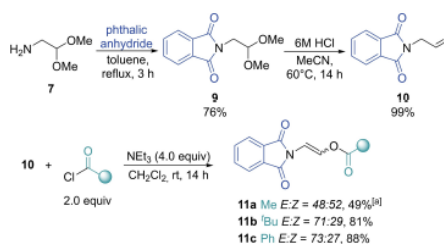
Scheme 5. Synthesis of *N*-protected protected aminoacetaldehydes **3c–n** via acetal hydrolysis.



Scheme 6. Synthesis of 2-oxyenamides **1/2** and enol sulfonates **8a–c** – substrate scope. [a] The reaction was carried out with Ac₂O (1.3 equiv), NEt₃ (1.7 equiv) and DMAP (0.2 equiv).

aldehyde **3a** with different benzoic acid chlorides furnished the expected 2-oxyenamides **2a–p** in high yields and excellent stereoselectivities. Only in the case of a sterically hindered *ortho*-toluoyl residue (**2e**) a lower yield of 32% was observed. Acylation with acetic anhydride, pivaloyl and cyclohexanoyl chloride led to the formation of the desired products **2b**, **2a** and **2n** in a 51–69% yield. Reactions with other aliphatic acid chlorides, such as ethanoyl or *n*-propanoyl chloride, afforded the oxyenamides **2c–d** in significantly lower yields of 19–20%. In order to extend the scope of available 2-oxyenamides, we explored the synthesis of derivatives bearing other residues on the amine or oxygen functionality. At first, the incorporation of an electron-withdrawing sulfonyl group was studied. To our delight treatment of aminoaldehyde **3a** with arene sulfonyl chlorides under otherwise identical conditions directly afforded the enolsulfonates **8a–c** in 49–61% yield. Also in these cases, exclusive formation of the *Z*-isomer was observed.

Next, we prepared the phthalimide-derived aminoacetaldehyde dimethyl acetal **9** in 76% from phthalic anhydride and aminoacetaldehyde dimethyl acetal (Scheme 7). Subsequent hydrolysis of **9** with aqueous HCl led to the formation of the phthalimide-derived aminoacetaldehyde **10** in 99% yield. Treatment of **10** with benzoyl chloride, pivaloyl chloride or acetic



Scheme 7. Synthesis of 2-oxyenimides **10a–c**. [a] The reaction was carried out with Ac₂O (1.3 equiv), NEt₃ (1.7 equiv) and DMAP (0.2 equiv).

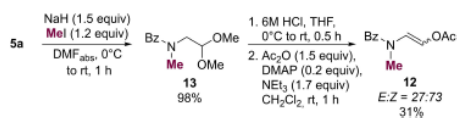
anhydride afforded the desired 2-oxyenimides **11a–c** in 49–88% yield. Longer reaction times and 1.5–2.0 equivalents of the acylating agent were necessary to ensure complete conversion of the aldehyde **10**. Surprisingly, these transformations afforded a mixture of the two stereoisomers (*E*)-**11** and (*Z*)-**11**. Whereas, acylation with acetic anhydride furnished a 1:1 mixture of the *E*- and the *Z*-isomer of oxyenimide **11a**, a preferential formation

of the *E*-isomers was observed for the pivaloyl- and benzoyl derivatives 11b and 11c.

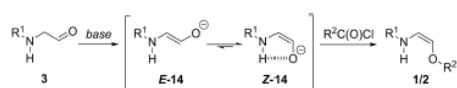
Since oxenimides of type 11 lack a free N–H, one could envision a crucial role of intramolecular hydrogen bonding in the observed stereoselective outcome of the reaction or an additional stabilization of the *Z*-oxenamide products. To further evaluate the role of intermolecular H-bonding, we synthesized the *N*-methylated oxenamide 12. At first, Bz-protected aminoacetaldehyde dimethyl acetal 5a was treated with MeI and NaH to afford the *N*-methyl derivative 13 in 98% yield. Hydrolysis of 13 with using our general procedure afforded the corresponding aldehyde (not shown), which proved to be very unstable. Therefore, the crude aldehyde was subjected directly to the acylation with acetic anhydride, furnishing the desired *N*-methylated oxenamide 12 in 31% yield over two steps (Scheme 8). Interestingly a stereoselective formation of the *Z*-isomer (*Z*)-12 was observed in this case.

Overall, the observed results for the parent oxenamides (1/2), the oxenimides of type 11 and the *N*-methylated oxenamide 12 provide preliminary evidence, that the N–H group and also intramolecular hydrogen bonding might play key roles in the stereochemical outcome of the reaction. We initially assumed, that stabilization via intramolecular hydrogen bonding leads to a preferred formation of the (*Z*)-enolate (14) in equilibrium, resulting in the observed stereoselective generation of the (*Z*)-oxenamides (Scheme 9).

To get a better understanding of the observed diastereoselectivity and to gain further insights into the nature of the oxenamides, we performed a computational analysis for selected structures at the DLPNO-CCSD(T)/Extrapolate(3/4,def2)/SMD(CH₂Cl₂)/M06-2X–D3/6-311+G(d,p)/SMD(CH₂Cl₂). In this analysis, we focused on the different stabilities of the intermediate oxenamide anions 14 and the final acetylated oxenamides for selected *N*-protected systems. Our calculations indicate very high endergonicities for the initial deprotonations of the parent oxenamide by NEt₃ leading to separated ions, which is most likely caused by the unfavorable charge separation. It can be expected that ion pairs substantially reduce this energy difference, but we did not attempt to determine accurate reaction energies for this step because of the high flexibility of all cation-anion combinations. Instead, we



Scheme 8. Synthesis of the *N*-methylated 2-oxenamide 12.



Scheme 9. Preliminary mechanistic proposal.

concentrate on the relative Gibbs free energies ($\Delta\Delta G = \Delta G_Z - \Delta G_E$) for representative examples of the anionic intermediates 14 and the final products. Those results are summarized in Table 2 and selected structures are depicted in Figure 3 (see the Supporting Information for more structures).

For the secondary amides 2d,q and 14a,b our calculations indicate a strong thermodynamic preference for the *Z*-configured structures. This finding is in good qualitative agreement with the experimental formation of almost exclusively *Z*-configured products. When the N–H group is replaced by N–Me groups (2r, 12 and 14c,d), the energy differences are getting substantially smaller and the additional steric interaction between the methyl and acetyl groups results in a destabilization of the *Z*-configured isomers.

Our DFT calculations further indicate that the π -systems within most acetylated oxenamides are coplanar or slightly distorted due to steric interactions in the *Z*-form. In contrast, many anionic oxenamides feature a perpendicular orientation

Table 2. Relative Gibbs Free Energies $\Delta\Delta G$ (in kJ mol⁻¹) for oxenamide anions and acetylated oxenamides.^[a]

Entry	Structure	$\Delta\Delta G$
1	 Z-14a E-14a	-21
2	 Z-2d E-2d	-8
3	 Z-14b E-14b	-13
4	 Z-2q E-2q	-11
5	 Z-14c E-14c	-8
6	 Z-12 E-12	-2
7	 Z-14d E-14d	-6
8	 Z-2r E-2r	+7
9	 Z-14e E-14e	+5
10	 Z-11a E-11a	+2

[a] DLPNO-CCSD(T)/Extrapolate(3/4,def2)/SMD(CH₂Cl₂)/M06-2X–D3/6-311+G(d,p)/SMD(CH₂Cl₂).

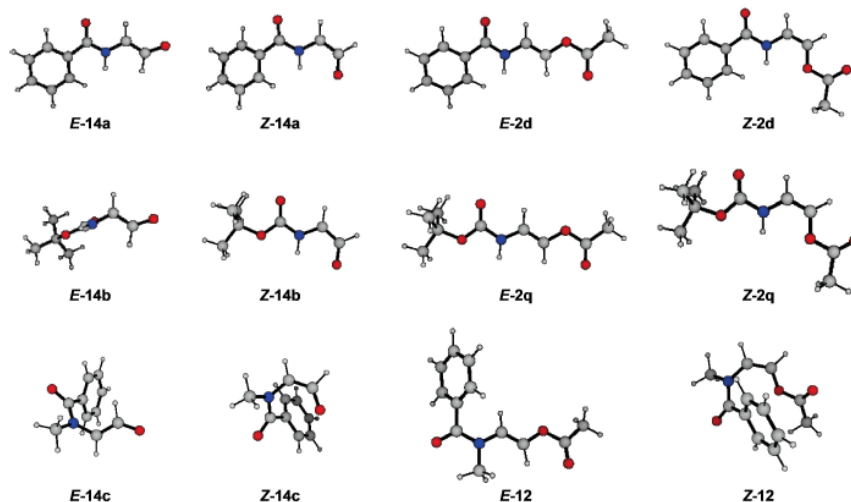


Figure 3. Calculated structures for selected oxenamide anions 14 and their acetylated analogues 2 and 12.

of the π -systems of the amide and enolate substructures (e.g., E-14b in Figure 3). Almost all *E*-configured oxenamide anions as well as *Z*-configured tertiary oxenamides Z-14c,d prefer this orientation, while the secondary *Z*-oxenamides Z-14a,b feature coplanar structures.

For the experimentally studied anionic systems 14a and 2d, the intramolecular N–H...O hydrogen bond contributes 7.5 and 5 kJ mol⁻¹ in the *Z*-isomers according to our NBO analysis,^[15] while no hydrogen bond could be detected in the acetylated species 2d and 2q. Thus, the oxenamide anions 14 are at least partially stabilized through this intramolecular hydrogen bond.

Conclusion

In summary, we have developed an improved 2nd generation route for the synthesis of 2-oxenamides. Aminoacetaldehyde dimethyl acetal, a readily available bulk, is used as common building block. Various acylated and sulfonylated oxenamides can be accessed in three steps in a highly modular fashion. The desired products are formed in good yields and the process is amenable to a gram-scale synthesis of oxenamides. All oxenamide products containing a free N–H functionality are formed exclusively as (*Z*)-isomer. In case of *N*-methylated or phthaloyl-based derivatives lacking an N–H-bond, a mixture of the *E*- and *Z*-isomer is obtained. For oxenamides containing a secondary amide, DFT calculations show strong thermodynamic preference for the *Z*-configured product and even more pronounced preference for the intermediate *Z*-enolate. Calculated energy differences for compounds lacking a free N–H functionality are much smaller. Calculations also indicate a

partial stabilization of the *Z*-configured enolates through intramolecular hydrogen bonding. Results from the DFT calculations are in good agreement with our experimental findings.^[16]

Experimental Section

For general experimental conditions, detailed experimental procedures, analytical data, and ¹H, ¹³C and ¹⁹F NMR spectra, as well as computational details see the Supporting Information. The following procedure serves as a representative example.

General procedure (Synthesis of (*Z*)-oxenamides 1/2)

To a stirred solution of Et₃N (1.7 equiv) and the corresponding acyl chloride (1.3 equiv) in CH₂Cl₂ (2 mL/mmol) was added dropwise a solution of the aldehyde 3 (1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (2 mL/mmol) over 5 min. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. After TLC analysis showed complete consumption of the aldehyde, saturated NaHCO₃ solution was added (20 mL). The organic layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 30 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and the solvents were evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography afforded the desired (*Z*)-oxenamide 1/2 as analytically pure product. All oxenamides of type 1/2 tend to decompose upon contact to any type of acid. Therefore, column chromatography was performed with 0.2 vol% NEt₃ as additive. CDCl₃ for NMR spectroscopy was passed through short plug of basic alumina before use.

Acknowledgements

Financial support by the DFG (MA 6093/10-1 to G.M.; BR 5154/4-1 to M.B.) and the research unit NanoKat at the TU Kaiserslautern is gratefully acknowledged. We thank the Regional Computing Center of the University of Cologne for providing computing time of the DFG-funded (Funding number: INST 216/512/1FUGG) High Performance Computing (HPC) System CHEOPS as well as for their support. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available in the supplementary material of this article.

Keywords: Enamides · DFT calculations · Synthetic methods · Enolate · Z-selective

- [1] a) K. Gopalaiah, H. B. Kagan, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4599–4657; b) T. Courant, G. Dagousset, G. Masson, *Synthesis* **2015**, 47, 1799–1826; c) R. Matsubara, S. Kobayashi, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292–301; d) D. R. Carbery, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3455–3460; e) G. Bernadat, G. Masson, *Synlett* **2014**, 25, 2842–2867; f) P. Kramer, G. Manolikakes, *Synlett* **2020**, 31, 1027–1032; g) T. Varlet, G. Masson, *Chem. Commun.* **2021**, 57, 4089–4105.
- [2] For some selected recent examples see: a) J. Halli, M. Bolte, J. Bats, G. Manolikakes, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 674–677; b) J. Halli, P. Kramer, J. Grimmer, M. Bolte, G. Manolikakes, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12007–12022; c) P. Kramer, J. Grimmer, M. Bolte, G. Manolikakes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 13056–13059; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 13190–13193; d) A. Dumoulin, G. Bernadat, G. Masson, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 775–1789; e) J. Lyu, A. Claraz, M. R. Vitale, C. Allain, G. Masson, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 12843–12855; f) M. Kretzschmar, T. Hodlík, C. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9788–9792; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 9941–9946; g) G. Levitre, C. Audubert, A. Dumoulin, N. Goual, P. Retailleau, X. Moreau, G. Masson, *ChemCatChem* **2019**, *11*, 5723–5727; h) R. J. Phipps, K. Hiramatsu, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8376–8379; i) W.-Y. Ma, C. Gellis, D. Bouchet, P. Retailleau, X. Moreau, L. Neuville, G. Masson, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 442–448; j) F. de Nanteuil, J. Wasser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9009–9013; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9179–9183; k) E. Richmond, I. U. Khan, J. Moran, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 12274–12277; l) M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292–293; m) Y. Shen, M.-L. Shen, P.-S. Wang, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8247–8253; n) X.-Y. Bai, W.-W. Zhang, Q. Li, B.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 506–514; o) J. Kikuchi, N. Momiyama, M. Terada, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2521–2523.
- [3] a) D. Siodlak, *Amino Acids* **2015**, *47*, 1–17; b) T. Kuranaga, Y. Sesoko, M. Inoue, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 514–532; c) B. B. Snider, F. Song, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4283–4306.
- [4] For some isolated examples, see: application: a) T. Hashimoto, H. Nakatsu, Y. Takigushi, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16010–16013 (only one example with an oxenamide); b) P. D. Howes, P. W. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6595–6598; c) M. C. Cesa, R. A. Dubbert, J. D. Berrington, US Patent US 4929755 A 19900529, **1990**; d) T. Lechel, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2555–2564; e) P. Etayo, J. L. Núñez-Rico, H. Fernández-Pérez, A. Vidal-Ferran, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13978–13982; f) Y.-Q. Guan, M. Gao, X. Deng, H. Lv, X. Zhang, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 8136–8139; synthesis: g) G. K. Min, D. Hernandez, A. T. Lindhart, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4716–4719; h) P. García-Reynaga, A. K. Carrillo, M. S. VanNieuwenhze, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1030–1033; i) R. Mazurkiewicz, A. Pazdzierniak-Holewa, B. Orlinska, S. Stecko, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4606–4609; j) K. Okamoto, M. Sakagami, F. Feng, H. Togame, H. Takemoto, S. Ichikawa, A. Matsuda, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5240–5243.
- [5] a) J. A. Deyrup, H. L. Gingrich, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3115–3118; b) K.-H. Scholz, H.-G. Heine, W. Hartmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 2027–2035; c) S. V. D'Andrea, J. P. Freeman, J. Szmuszkovicz, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4356–4358; d) H. Matsunaga, K. Kimura, T. Ishizuka, M. Haratake, T. Kunieda, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7715–7718; e) K. Kimura, K. Murata, K. Otsuka, T. Ishizuka, M. Haratake, T. Kunieda, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4461–4464; f) N. Hashimoto, T. Ishizuka, T. Kunieda, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 721–724; g) H. Matsunaga, T. Ishizuka, T. Kunieda, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1275–1294; h) K.-H. Scholz, H.-G. Heine, W. Hartmann, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1467–1470; i) S. P. Fearnley, E. Market, *Chem. Commun.* **2002**, 438–439; j) I. Nomura, C. Mukai, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4301–4304.
- [6] a) J. P. Karwowski, M. Jackson, R. J. Theriault, R. H. Chen, G. J. Barlow, M. L. Maus, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 506–511; b) R. H. Chen, A. M. Buko, D. N. Whittern, J. B. McAlpine, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 512–520; c) P. B. Fernandes, R. N. Swanson, D. J. Hardy, C. W. Hanson, L. Coen, R. R. Rasmussen, R. H. Chen, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 521–526; d) R. M. Fronko, J. C. Lee, J. G. Galazzo, S. Chamberland, F. Malouin, M. D. Lee, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 1405–1410; e) K. Okamoto, M. Sakagami, F. Feng, H. Togame, H. Takemoto, S. Ichikawa, A. Matsuda, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1367–1377.
- [7] a) Y. Xie, R. Chen, S. Si, C. Sun, H. Xu, *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 158–161; b) Y. Xie, H. Xu, S. Si, C. Sun, R. Chen, *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 237–240; c) Y. Xie, H. Xu, C. Sun, Y. Yu, R. Chen, *J. Antibiot.* **2010**, *63*, 143–146.
- [8] a) T. Iizuka, R. Fudou, Y. Jojima, S. Ogawa, S. Yamanaka, Y. Inukai, M. Ojika, *J. Antibiot.* **2006**, *59*, 385–391; b) M. Ojika, Y. Inukai, Y. Kito, M. Hirata, T. Iizuka, R. Fudou, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 126–133; c) L. Karmann, K. Schultz, J. Herrmann, R. Müller, U. Kazmaier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4502–4507; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4585–4590.
- [9] S.-C. Krieg, J. Grimmer, P. Kramer, M. Bolte, H. Kelm, G. Manolikakes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 23667–23671; *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 23859–23864.
- [10] a) For a general overview on the nucleophilicity, see the Mayr database: <https://www.cup.lmu.de/oc/mayr/reaktionsdatenbank/> and T. B. Phan, M. Breugst, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3869–3874; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3954–3959; b) For the nucleophilicity of enamides, see: B. Maji, S. Lakhdar, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5732–5740; c) For the nucleophilicity of enol ethers, see: H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66–77.
- [11] T. J. Cousineau, S. L. Cook, J. A. Secrist III, *Synth. Commun.* **1979**, *9*, 157–163.
- [12] Configuration of the double bond could be assigned via the 3J coupling constants of the olefinic protons. Assignment using vicinal coupling constants was verified by deposited single crystal X-ray structures. Deposition Numbers 2180323 (1a), 2180324 (E-11 c), 2180325 (Z-11 c) and 2180326 (Z-12) contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data are provided free of charge by the joint Cambridge Crystallographic Data Centre and Fachinformationszentrum Karlsruhe Access Structures service www.ccdc.cam.ac.uk/structures. Configurations of all other compounds were assigned by analogy based on ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy.
- [13] In Germany, IBX can only be obtained as stabilized mixture containing 39–45 wt% IBX. Throughout this study, pure IBX has to be synthesized according to: M. Frigerio, M. Santagostino, S. Spature, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537–4538.
- [14] W. J. Greenlee, P. L. Allibone, D. S. Perlow, A. A. Patchett, E. H. Ulm, T. C. Vassil, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 434–442.
- [15] E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, C. R. Landis, F. Weinhold, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, 2013.
- [16] An initial version of this work was deposited in ChemRxiv on Jun 22, 2022: S.-C. Krieg, J. Grimmer, A. M. Pick, H. Kelm, M. Breugst, G. Manolikakes, *Stereoselective Synthesis of Z-Oxyenamides*, *ChemRxiv* **2022**, DOI: 10.26434/chemrxiv-2022-59zww.

Manuscript received: June 28, 2022
Revised manuscript received: July 15, 2022
Accepted manuscript online: July 18, 2022

5.2 ANHANG B – DIASTEREOSELEKTIVE SYNTHESE VON 1,3-DIAMINO-2-OLEN

Oxyenamides as Versatile Building Blocks for a Highly Stereoselective One-Pot Synthesis of the 1,3-Diamino-2-ol-Scaffold Containing Three Continuous Stereocenters

S.-C. Krieg, J. Grimmer, P. Kramer, M. Bolte, H. Kelm, G. Manolikakes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 23667–23671; *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 23859–23864.

Anmerkung: Die experimentelle Durchführung und die spektroskopischen Daten können online unter folgendem Link abgerufen werden: <https://doi.org/10.1002/anie.202109752>

Synthetic Methods

Oxyenamides as Versatile Building Blocks for a Highly Stereoselective One-Pot Synthesis of the 1,3-Diamino-2-ol-Scaffold Containing Three Continuous Stereocenters

Sara-Cathrin Krieg[†], Jennifer Grimmer[†], Philipp Kramer, Michael Bolte, Harald Kelm, and Georg Manolikakes*Dedicated to Professor Konstantin Karaghiosoff on the occasion of his 65th birthday

Abstract: A highly diastereoselective one-pot synthesis of the 1,3-diamino-2-alcohol unit bearing three continuous stereocenters is described. This method utilizes 2-oxyenamides as a novel type of building block for the rapid assembly of the 1,3-diamine scaffold containing an additional stereogenic oxygen functionality at the C2 position. A stereoselective preparation of the required (Z)-oxyenamides is reported as well.

The synthesis of acyclic molecules containing multiple stereogenic centers in a rapid manner with precise control over all formed stereocenters still represents a formidable challenge for any organic chemist.^[1] Usually a stepwise synthesis, viz. the creation of a single stereocenter and/or a single carbon-carbon bond in one chemical step, offers a reliable access to the desired scaffold. However, such a stepwise construction will result in a time- and resource-intensive route. Therefore, the controlled synthesis of several bonds and stereocenters in a simple one-pot operation is receiving increasing attention as an attractive and more efficient alternative for the construction of structurally complex molecules.^[2,3] The 1,3-diamino-2-alcohol unit represents such a structurally complex scaffold. This moiety contains three adjacent functional groups attached to three continuous stereocenters. The 1,3-diamino-2-alcohol motif can be found in various drugs or natural products, for

How to cite: *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60, 23667–23671
International Edition: doi.org/10.1002/anie.202109752
German Edition: doi.org/10.1002/ange.202109752

example, the bromopyrrole alkaloid manzacidin B^[4] (Figure 1). Interestingly, several HIV-protease inhibitors, such as fosamprenavir, amprenavir and nelfinavir, contain this core motif.^[5] The preparation of such molecules usually requires a multistep synthesis. In the last years several groups have shown that enamides or encarbamates are highly useful building blocks for a rapid and stereocontrolled construction of the parent 1,3-diamine unit (Scheme 1 a).^[6,7] However, the highly relevant 1,3-diamino-2-alcohol motif cannot be accessed directly with these methods. We envisioned that

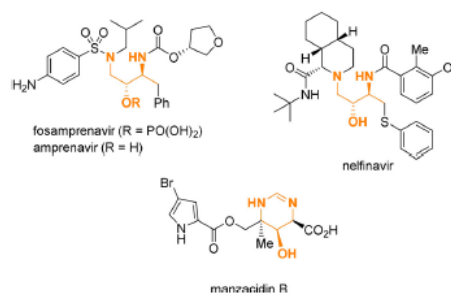


Figure 1. Biologically active 1,3-diamino-2-alcohols.

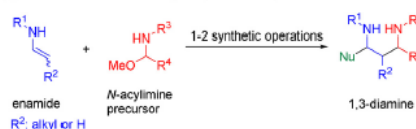
^[*] S.-C. Krieg,^[†] J. Grimmer,^[†] Dr. P. Kramer, Dr. H. Kelm, Prof. Dr. G. Manolikakes
Department of Chemistry
Technical University Kaiserslautern
Erwin-Schrödinger-Strasse Geb. 54, 67663 Kaiserslautern (Germany)
E-mail: manolikakes@chemie.uni-kl.de
Homepage: <https://www.chemie.uni-kl.de/manolikakes>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

^[†] These authors contributed equally to this work.

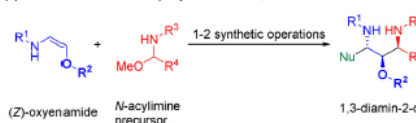
Supporting information and the ORCID identification number(s) for the author(s) of this article can be found under:
<https://doi.org/10.1002/anie.202109752>.

© 2021 The Authors. Angewandte Chemie International Edition published by Wiley-VCH GmbH. 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.

(a) Previous work: stereodivergent synthesis of 1,3-diamines



(b) This work: modular one-pot procedure to 1,3-diamino-2-ols

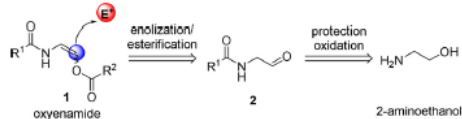


Scheme 1. Established procedures for the assembly of 1,3-diamines from enamides and the analogous synthesis of 1,3-diamino-2-alcohol scaffold from 2-oxyenamides.

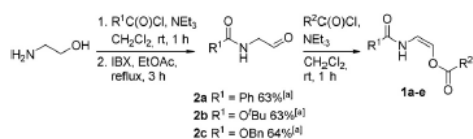
starting from the corresponding oxenamides of type **1**, one should be able to directly access the 1,3-diamino-2-ol core structure in a similar manner (Scheme 1b). However, reactions with oxenamides have been scarcely reported so far.^[8] Indeed, even methods for their synthesis are rare.^[9] Considering the potential utility of oxenamides not only as building block for the construction of the 1,3-diamino-2-alcohol unit, but as a general tool for the stereoselective synthesis of the 1,2-aminoalcohol scaffold, a systematic study on their synthesis and application would be highly desirable. Herein we describe a first uniform approach for the stereoselective synthesis of (*Z*)-oxenamides and their application in a one-pot transformation for the construction of the 1,3-diamino-2-alcohol substructure (Scheme 1b). This experimentally facile, sequential one-pot operation offers a rapid and highly stereoselective access to the 1,3-diamino-2-ol motif with up to three continuous stereocenters.

At the onset of our studies, we decided to investigate the synthesis and application of vinyl ester-type enamides (**1**) due to the following reasons. An electron-withdrawing residue on the oxygen atom should render the enamide moiety more nucleophilic than the enol ether/ester functionality embedded in the same molecule.^[10] Thereby, a chemoselective reaction with electrophiles at the β -carbon (highlighted in blue) can be expected (Scheme 2).^[11] This type of compounds should be readily accessible from the corresponding protected amino aldehydes **2**, which leads back to 2-aminoethanol as common starting material. Furthermore, the incorporated ester functionality should enable a facile liberation of the free alcohol functionality in the final product.

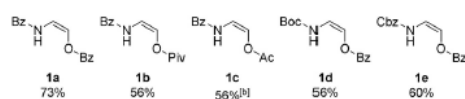
To our delight, oxenamides of type **1** could be synthesized in three steps using the envisioned approach. Selective acylation of the amine functionality followed by alcohol oxidation afforded the *N*-protected α -amino aldehydes in 63–64% overall yield (Scheme 3a). Treatment of the aldehydes **2a–c** with a carboxylic acid chloride in the presence of NEt₃ afforded the desired oxenamides (**1**) in 56–73% yield. In all cases exclusive formation of the (*Z*)-isomer was observed (*E*/*Z* \leq 2:98). We assume that stabilization of the (*Z*)-enolate via intramolecular hydrogen bonding leads to the observed stereoselective formation of the (*Z*)-oxenamides (Scheme 3b). Using this approach, the benzoyl-, pivaloyl- and acetyl-protected oxenamides **1a–c** as well as the Boc- and the Cbz-protected enecarbamates **1d** and **1e** could be prepared in only three steps from 2-aminoethanol. We have utilized this streamlined procedure for the routine synthesis of oxenamides of type **1** on a 1 g scale. With sufficient quantities of the oxenamides (**1**) at hand, we started to explore their application in the construction of the 1,3-



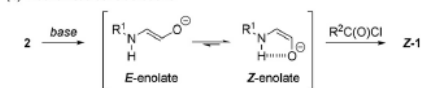
Scheme 2. Retrosynthetic rationale towards ester-protected oxenamides and their expected reactivity.



(a) Substrate scope



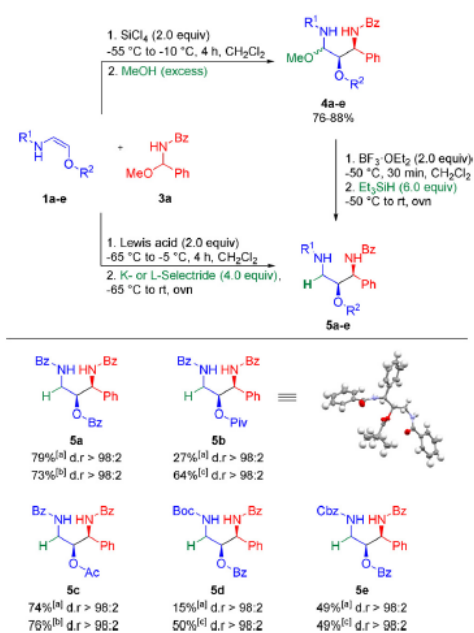
(b) Mechanistic considerations



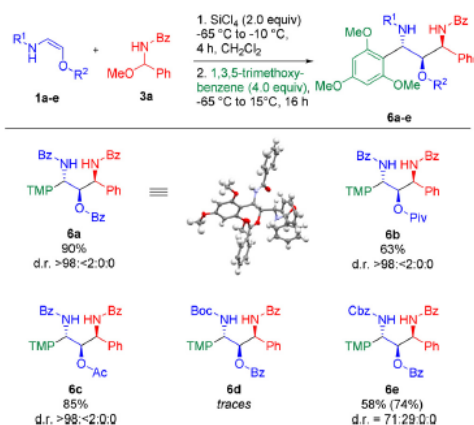
Scheme 3. Synthesis of oxenamides of type **1**. Given yields refer to isolated yield of the analytically pure product [a] Yield over two steps. Bz = benzoyl; Piv = pivaloyl; Ac = acetyl; Boc = *tert*-butoxycarbonyl; Cbz = benzyloxycarbonyl.

diamino-2-alcohol scaffold. Therefore, the oxenamides (**1**) were reacted with acylimine precursor **3a** in the presence of different Lewis acids (Scheme 4).

Although a variety of Lewis acids could mediate this transformation, best results were obtained with SiCl₄. The desired addition products **4a–e** were obtained in 76–88%.^[12] Reduction of the newly formed *N,O*-acetals (**4**) with Et₃SiH in the presence of BF₃·OEt₂ furnished the 1,2-*syn*-1,3-diamino-2-alcohol products **5a–e** in varying yields (15–79%) and with excellent diastereoselectivities (d.r. \geq 98:2).^[13] In general, better yields were obtained with a modified one-pot protocol without isolation of the intermediates of type **4**. Reaction of the oxenamides (**1**) with acylimine precursors **3a** in the presence of SiCl₄ or BF₃·OEt₂, followed by direct addition of either K-Selectride (for SiCl₄) or L-Selectride (for BF₃·OEt₂) afforded the desired 1,3-amino-2-alcohols **5a–e** in 49–76% yield with excellent diastereoselectivities. In all cases only the 1,2-*syn* diastereomer could be observed in the crude reaction mixture (d.r. \geq 98:2). These results demonstrate that oxenamides of type **1** show a reactivity profile similar to their β -carbon-substituted counterparts and can be used as building blocks for stereoselective transformations. Therefore, we turned our attention towards the stereoselective construction of 1,3-diamino-2-alcohols containing three continuous stereogenic centers. Accordingly, the reducing agent was replaced with 1,3,5-trimethoxybenzene as terminal nucleophile (Scheme 5). To our delight, this modified reaction directly afforded the 1,2-*syn*-2,3-*anti*-configured products **6a–e** in 58–90% yield in a simple one-pot operation. In case of oxenamides **1a–c** the reaction proceeded with excellent stereoselectivities, furnishing the products **6a–c** essentially as a single diastereomer (d.r. $>$ 98: < 2:0:0). In case of the Cbz-derived enecarbamate (**1e**) a lower diastereoselectivity (d.r. = 71:29:0:0) was observed. For the Boc-protected oxenamide **1d**, only trace amounts of the product could be detected.

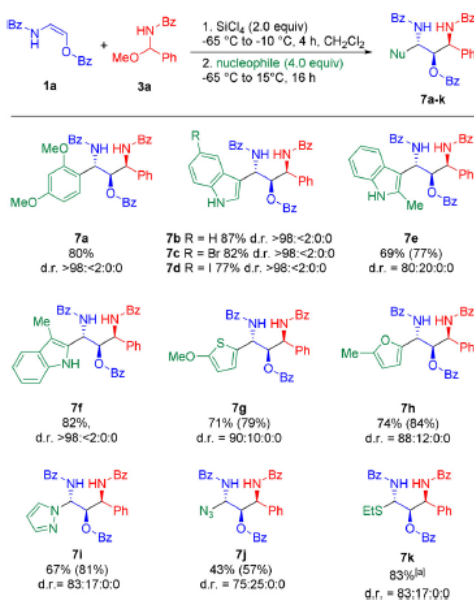


Scheme 4. Addition–reduction sequence (both sequential and one-pot). Given yields refer to isolated yield of the major diastereomer; The reported diastereomeric ratio (d.r.) refers to the diastereomeric ratio of the crude reaction mixture as determined by ^1H NMR. [a] From reduction of the *N,O*-acetal. [b] Via one-pot reaction with SiCl_4 and K-Selectride. [c] Via one-pot reaction with $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ and L-Selectride.



Scheme 5. One-pot reaction with 1,3,5-trimethoxybenzene. Given yields refer to the isolated yield of the major diastereomer. Values in parentheses represent the overall isolated yield of all diastereomers. The reported diastereomeric ratio (d.r.) refers to the diastereomeric ratio of the crude reaction mixture as determined by ^1H NMR (TMP = 1,3,5-trimethoxyphenyl).

Presumably, a prolonged stirring of intermediate **4d** in the presence of SiCl_4 leads to cleavage of the Boc group and side reactions with the free amine. In a similar manner, other nucleophilic components could be utilized in this one-pot process (Scheme 6). Reactions with different electron-rich arenes or heteroarenes lead to the formation of the 1,2-*syn*-2,3-*anti*-1,3-diamino-2-alcohols **7a-h** with three continuous stereocenters in 69–87% yield with uniformly high diastereoselectivities. Heterocycles, such as indole, furan or methoxythiophene, performed particularly well. In most cases only the formation of a single diastereomer could be observed. For some reactive heterocycles the desired products (**7e**, **7g** and **7h**) were obtained with slightly lower stereoselectivities. The reaction with pyrazole afforded the *N*-alkylated product **7i** in 81% yield and with a diastereomeric ratio of 87:13. Employing NaN_3 or EtSH as terminal nucleophile furnished the products **7j** and **7k**, containing a useful handle for further transformations, in 57% and 83% yield, albeit with slightly lower diastereoselectivities. So far, the final trapping with a terminal nucleophile is mainly limited to electron-rich (hetero)arenes. In case of less reactive nucleophiles (e.g. anisole or allylsilane), we did only observe decomposition of the intermediates of type **4** upon prolonged stirring at temperatures $> 0^\circ\text{C}$.

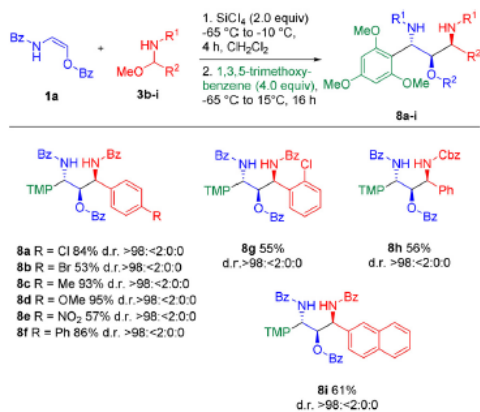


Scheme 6. One-pot reaction with different nucleophiles. Given yields refer to the isolated yield of the major diastereomer. Values in parentheses represent the overall isolated yield of all diastereomers. The reported diastereomeric ratio (d.r.) refers to the diastereomeric ratio of the crude reaction mixture as determined by ^1H NMR. [a] Overall yield for both diastereomers, no separation of diastereomers could be achieved in the case of **7k**.

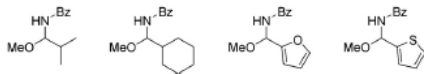
Next, we investigated reactions with different *N*-acylimine precursors of type **3** (Scheme 7). In general, *N,O*-acetals derived from aromatic aldehydes proved to be suitable starting materials for our one-pot approach, leading to the formation of the 1,2-*syn*-2,3-*anti*-configured products **8a–i** in 55–95% yield with excellent diastereoselectivities in all cases (d.r. > 98: < 2.0:0). Different electron-withdrawing or -donating substituents as well as different substitution patterns were well tolerated. To our delight, also a Cbz-derived carbamoyl imine precursor reacted smoothly, affording the orthogonally protected 1,3-diamino-2-ol **8h** in 56% yield and perfect diastereoselectivity. Unfortunately, reactions with alkyl aldehyde-derived as well as heterocyclic *N,O*-acetals did not furnish any desired product under the standard conditions.

Finally, we investigated the deprotection of the introduced masked alcohol functionality on two selected examples. Removal of the benzoyl group with sodium methoxide in MeOH^[14] proceeded smoothly, affording the unprotected 1,3-diaminoalcohols **9a** and **9b** in high yields with complete retention of configuration (Scheme 8).

Based on the observed results and previous reports on similar transformations with carbon-substituted enamide-_s^[15a–c] we assume the following reaction pathway for the first transformation. In the presence of a Lewis acid, precursor **3a** liberates a reactive *N*-acylimine, a known electron-deficient heterodiene (Scheme 9a).^[15d–f] An inverse electron-demand hetero-Diels–Alder reaction between **I** and the oxenamide **1a**, proceeding in an *endo*-fashion,^[15c] furnishes the 1,2-*syn*-configured dihydrooxazine intermediate



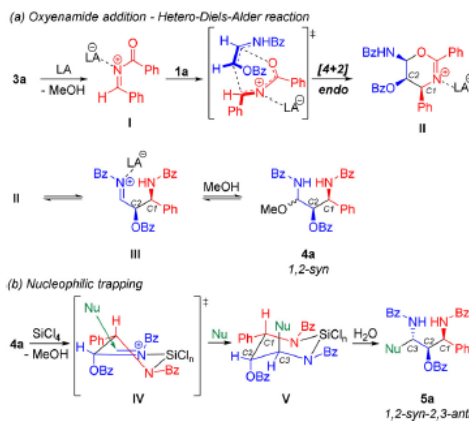
unsuccessful examples



Scheme 7. One-pot reaction with different imine precursors. Given yields refer to the isolated yield of the major diastereomer. The reported diastereomeric ratio (d.r.) refers to the diastereomeric ratio of the crude reaction mixture as determined by ¹H NMR (TMP = 1,3,5-trimethoxyphenyl).



Scheme 8. Deprotection of the benzoyl-protected 1,3-diamino-2-alcohols **5a** and **6a**. Given yields refer to the isolated yield of the major diastereomer.



Scheme 9. Tentative reaction mechanisms for the diastereoselective formation of the three stereocenters.

II. Ring-opening via cleavage of the hemiaminal functionality leads to a new acylimine **III**. Addition of MeOH affords the *N,O*-acetal **4a**. We assume that under the reaction conditions, compounds **II**, **III** and **4a** exist in an equilibrium. In the presence of SiCl₄ as coordinating Lewis acid, a 6-membered *N*-acylimine intermediate of type **IV** can be formed.^[16] Addition of the nucleophile from the sterically less hindered side leads to the selective formation of the third stereocenter and the 2,3-*anti*-configured product.

In summary, we have reported a simple procedure for the synthesis of (*Z*)-oxenamides from common starting materials in only three steps. These oxenamides represent a highly useful building block for the rapid assembly of the 1,3-diamino-2-alcohol substructure, a common motif in natural products and drugs. A Lewis-acid-mediated one-pot reaction between the oxenamide and an *N*-acylimine precursor followed by trapping with a terminal nucleophile enables a rapid and highly modular assembly of the 1,3-diamino-2-alcohol scaffold containing up to three continuous stereocenters in good yields and with excellent diastereoselectivities. Facile removal of the acyl group directly affords unprotected 1,3-diamino-2-alcohol. Further research towards the controlled synthesis of other stereoisomers, the development of an asymmetric version and applications in the synthesis of bioactive molecules as well as detailed mechanistic investigations are currently performed in our laboratories.



Acknowledgements

Financial support by the DFG (MA 6093/10-1) and the research unit NanoKat at the TU Kaiserslautern is gratefully acknowledged. P. Kramer thanks the Polytechnische Gesellschaft Frankfurt am Main (Germany) for a MainCampus PhD scholarship. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: 1,3-diamine · enamides · Lewis acid · one-pot reaction · stereoselective synthesis

- [1] a) M. Christmann, S. Bräse, in *Asymmetric Synthesis: The Essentials*, Wiley-VCH, Weinheim, 2007; b) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Berlin, 2011.
- [2] a) H. Pellissier, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 442–524; b) C. M. R. Volla, I. Atodiresi, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390–2431; c) G. Eppe, D. Didier, I. Marek, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9175–9206.
- [3] a) A. Suneja, H. J. Loui, C. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 5536–5540; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 5580–5585; b) F. Görlicke, C. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14736–14741; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 14952–14957; c) M. Saktura, P. Grzelak, J. Dybowska, E. Albrecht, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1813–1817; d) X.-Y. Gao, R.-J. Yan, B.-X. Xiao, W. Du, L. Albrecht, Y.-C. Chen, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9628–9632; e) F. J. Seidl, C. Min, J. A. Lopez, N. Z. Burns, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15646–15650; f) Y. Cohen, A. U. Augustin, L. Levy, P. G. Jones, D. B. Werz, I. Marek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 11804–11808; *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 11910–11914; g) D. Pierrot, I. Marek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 36–49; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 36–49; h) M. Eisold, D. Didier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15884–15887; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 16112–16115; i) J.-J. Feng, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8211–8215; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 8295–8299; j) S. Aubert, T. Katsina, S. Arseniyadis, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2231–2235; k) C. Gelis, G. Levitre, V. Guérineau, D. Touboul, L. Neuville, G. Masson, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 5151–5155; l) C. Gelis, G. Levitre, J. Merad, P. Retailleau, L. Neuville, G. Masson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12121–12125; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 12297–12301.
- [4] F. Kobayashi, J. Kanda, M. Ishibashi, H. J. Shigemori, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4574–4576.
- [5] a) E. De Clercq, *Biochem. Pharmacol.* **2013**, *85*, 727–744; b) L. Menéndez-Arias, *Antiviral Res.* **2013**, *98*, 93–120; c) C. M. Perry, J. E. Frampton, P. L. McCormack, M. A. A. Siddiqui, R. S. Cvetkovic, *Drugs* **2005**, *65*, 2209–2244.
- [6] a) G. Bernadat, G. Masson, *Synlett* **2014**, 25, 2842–2867; b) D. R. Carbery, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3455–3460; c) T. Courant, G. Dagousset, G. Masson, *Synthesis* **2015**, 47, 1799–1856; d) R. Matsubara, S. Kobayashi, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292–301; e) P. Kramer, G. Manolikakes, *Synlett* **2020**, 31, 1027–1032.
- [7] a) R. Matsubara, Y. Nakamura, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1679–1681; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1711–1713; b) M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2553–2556; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2591–2594; c) M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254–2257; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2312–2315; d) G. Dagousset, F. Drouet, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5546–5549; e) J. Halli, M. Bolte, J. Bats, G. Manolikakes, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 674–677; f) J. Halli, P. Kramer, J. Grimmer, M. Bolte, G. Manolikakes, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12007–12022; g) P. Kramer, M. Bolte, *Acta Crystallogr. Sect. C* **2017**, *73*, 575–581.
- [8] a) T. Hashimoto, H. Nakatsu, Y. Takigushi, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16010–16013 (only one example with an oxenamide); b) P. D. Howes, P. W. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6595–6598; c) M. C. Cesa, R. A. Dubbert, J. D. Burrington, US Patent US 4929755 A 19900529, 1990; d) T. Lechel, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2555–2564; e) P. Etayo, J. L. Núñez-Rico, H. Fernández-Pérez, A. Vidal-Ferran, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13978–13982; f) Y.-Q. Guan, M. Gao, X. Deng, H. Lv, X. Zhang, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 8136–8139.
- [9] a) G. K. Min, D. Hernandez, A. T. Lindhart, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4716–4719; b) P. García-Reynaga, A. K. Carrillo, M. S. VanNieuwenhze, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1030–1033; c) R. Mazurkiewicz, A. Pazdzierniak-Holewa, B. Orlinska, S. Stecko, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4606–4609; d) K. Okamoto, M. Sakagami, F. Feng, H. Togame, H. Takemoto, S. Ichikawa, A. Matsuda, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5240–5243.
- [10] a) For a general overview on the nucleophilicity, see the Mayr database: <https://www.cup.lmu.de/oc/mayr/reaktionsdatenbank/>; T. B. Phan, M. Breugst, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3869–3874; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3954–3959; b) For the nucleophilicity of enamides, see: B. Maji, S. Lakhdar, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5732–5740; c) For the nucleophilicity of enol ethers, see: H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66–77.
- [11] Previously reported reactions with oxenamides indicate a higher nucleophilicity of the enamide part for all types of oxygen functionalities. See also ref. [8].
- [12] Compounds of type 4 were obtained as an inseparable mixture of diastereomers (at C3). The d.r. of intermediate 4 has no influence on the d.r. of the final product 5. See SI for further details.
- [13] Relative configurations of the following compounds were unambiguously assigned via single crystal X-ray-diffraction. Deposition numbers 2087484 (1c), 2087485 (5b), 2087486 (5c), 2097900 (6a), 2097895 (7a), 2097896 (7c), 2097898 (7g), 2097897 (7h), 2097899 (7i). contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data are provided free of charge by the joint Cambridge Crystallographic Data Centre and Fachinformationszentrum Karlsruhe Access Structures service. Relative configurations of all other compounds were assigned by analogy based on ¹H and ¹³C NMR spectroscopy.
- [14] T. Matsui, T. Kondo, Y. Nishita, S. Itadani, H. Tsuruta, S. Fujita, N. Omawari, M. Sakai, S. Nakazawa, A. Ogata, H. Mori, W. Kamoshima, K. Terai, H. Ohno, T. Obata, H. Nakai, M. Toda, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3787–3805.
- [15] a) P. Kramer, J. Schönfeld, M. Bolte, G. Manolikakes, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 178–181; b) P. Kramer, J. Grimmer, M. Bolte, G. Manolikakes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 13056–13059; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 13190–13193; c) S. Chen, J. J. Wong, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3806–3811; d) C. S. Swindell, M. Tao, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5889–5891; e) P. Gizecki, R. Dhal, C. Poulard, P. Gosselin, G. Dujardin, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4338–4344; f) P. Gizecki, R. Dhal, L. Toupet, G. Dujardin, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 585–588.
- [16] Transition state IV is based on the Retz chelate model for the addition to β-alkoxy aldehydes: M. T. Retz, A. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4833–4835.

Manuscript received: July 21, 2021

Revised manuscript received: August 22, 2021

Accepted manuscript online: August 31, 2021

Version of record online: September 28, 2021

5.3 ANHANG C – UNVERÖFFENTLICHTE ERGEBNISSE

5.3.1 Generelle Informationen

Experimentelle Methoden. Sofern nicht anders angegeben, wurden alle Reaktionen ohne jegliche Vorkehrungen zum Ausschluss von Luft oder Feuchtigkeit durchgeführt. Alle Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Ausbeuten von Verbindungen mit einer Reinheit von >95 %, bestimmt durch ^1H NMR-Analyse.

Chromatographie. *Flash-Säulenchromatographie* wurde mittels Puriflash XS 420+ System von Interchim mit vorgepackten Flash-Säulen (Puriflash_SilicaHP_15 μm _F0012, Puriflash_SilicaHP_15 μm _F0025 oder Puriflash_SilicaHP_15 μm _F0040) und dem jeweils angegebenen Lösungsmittelgemisch durchgeführt. *Säulenchromatographie* wurde mit Kieselgel 60 (Kerngröße 0,04–0,063 nm) und dem angegebenen Lösungsmittelgemisch durchgeführt. *Dünnschichtchromatographie* wurde auf SiO_2 -beschichteten Aluminiumplatten mit Fluoreszenzindikator (DC Kieselgel 60 F254, Merck) durchgeführt. Die Substanzflecken wurden mit ultraviolettem Licht, Iod, Cerammoniummolybdat (CAM) oder KMnO_4 sichtbar gemacht.

Lösungsmittel. Die Lösungsmittel für die Reaktionen und die Säulenchromatographie wurden von verschiedenen kommerziellen Anbietern in einer Reinheit von >97 % bezogen und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Chemikalien. Alle kommerziell erhältlichen Chemikalien wurden von verschiedenen Anbietern (ABCR, Acros Organics, Alfa Aesar, Deutero, Sigma Aldrich oder VWR) bezogen und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

NMR-Spektroskopie. Die NMR-Spektren wurden an den FT-NMR-Geräten AVANCE™ III 400 und 600 der Firma Bruker bei Raumtemperatur aufgenommen. Chemische Verschiebungen sind angegeben als δ - Werte relativ zum Restsignal von CDCl_3 ($\delta = 7.26$ ppm für ^1H und $\delta = 77.16$ ppm für ^{13}C), $\text{DMSO}-d_6$ ($\delta = 2.50$ ppm für ^1H und $\delta = 39.52$ ppm für ^{13}C), CD_3CN ($\delta = 1.94$ ppm für ^1H und $\delta = 118.26$ ppm für ^{13}C) und CD_2Cl_2 ($\delta = 5.32$ ppm für ^1H und $\delta = 53.84$ ppm für ^{13}C). Die Kopplungskonstanten (J) sind in Hz angegeben und die Multiplizitäten der Signale werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett; d = Dublett; t = Triplett; q = Quartett; m = Multipllett; dd = Dublett von Dublett und dt = Dublett von Triplett.

IR-Spektroskopie. Infrarotspektren (IR) der reinen Substanzen wurden mit einem Shimadzu IR Spirit (QATR-S) aufgenommen. Die Absorptionsbanden sind in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben.

Massenspektrometrie. Massenspektren (MS) wurden mit dem Gerät Mass Express (Expression-L CMS) der Firma Advion unter Verwendung von Elektrospray-Ionisierung (ESI) oder chemischer Ionisierung bei Atmosphärendruck (APCI) gemessen. Hochauflösende Massenspektren (HRMS) wurden mit einem Varian GC-MS Saturn 2100 T unter Verwendung der Elektronenionisations-Massenspektrometrie (EI-MS-TOF) bestimmt.

Schmelzpunkte. Die Schmelzpunkte wurden mit dem Gerät DigiMelt MPA161 der Firma Stanford Research Systems bestimmt. Alle angegebenen Werte sind unkorrigiert.

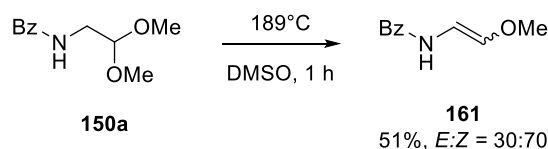
Diastereomerenverhältnis. Diastereomerenverhältnisse (d.r.) wurden mittels ^1H NMR-Analyse sowohl für das Rohprodukt nach wässriger Aufarbeitung als auch nach säulenchromatographischer Aufreinigung bestimmt. Ein Diastereomerenverhältnis von d.r. >98:<2 bedeutet, dass kein anderes Isomer durch ^1H NMR beobachtet wurde. Die Ausbeuten beziehen sich auf die isolierten Ausbeuten des analytisch reinen Diastereomers (d.r. > 98:<2). Wenn andere Diastereomere isoliert werden konnten, wurde zusätzlich eine kombinierte Ausbeute angegeben. In einigen Fällen konnten nach der säulenchromatographischer Aufreinigung keine Nebendiastereomere isoliert werden, obwohl ihre Bildung durch ^1H NMR-Analyse des Rohprodukts beobachtet wurde. Vermutlich gingen bei der Säulenchromatographie geringe Mengen der Nebenprodukte verloren.

E:Z-Verhältnis. Die E:Z-Verhältnisse wurden durch ^1H NMR-Analyse des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung und nach säulenchromatographischer Aufreinigung bestimmt. Die Ausbeuten beziehen sich auf die isolierten Ausbeuten der analytisch reinen Oxyamide. Wenn das zweite Isomer isoliert werden konnte, wird zusätzlich eine kombinierte Ausbeute angegeben.

Röntgenstrukturanalyse. Die Daten für **171b**, **172b**, **220a**, **224b**, **247**, **252a** und **308a** wurden bei 150.0(1) K auf einem Gemini S Ultra von Rigaku Oxford Diffraction gesammelt, ausgestattet mit einer Molybdän- ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) und Kupfer- ($\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$) Strahlungsquelle sowie einer Tieftemperatur-Kontrolleinrichtung. Alle Strukturen wurden mit den Software-Programme SHELXS-2018/3 gelöst, und die Positionen aller Nicht-Wasserstoffatome wurden mit SHELXL-2018/3 bestimmt.^[136]

5.3.2 Experimenteller Teil zur Synthese von Enolether-Oxyenamiden

5.3.2.1 Synthese der Oxyenamide mittels thermischer Eliminierung

(E/Z)-N-(2-Methoxyvinyl)benzamid (161)

N-(2,2-dimethoxyethyl)benzamid **150a** (2.09 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) wurde in einer Portion in vorgeheiztes DMSO (185 °C) gegeben und für 1 h gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch vorsichtig durch Zugabe von eisgekühlter ges. NaHCO₃-Lösung (50 mL) beendet und mit EtOAc (1x 100 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit eisgekühlter ges. NaCl-Lösung (2x 100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15µm_F0040 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 98:2 → 80:20), wurde (E/Z)-N-(2-Methoxyvinyl)benzamid **161** (915 mg, 51%, E:Z = 30:70) als gelblicher Feststoff erhalten. Die Isomere konnten mit oben genannten säulenchromatographischen Bedingungen getrennt werden.

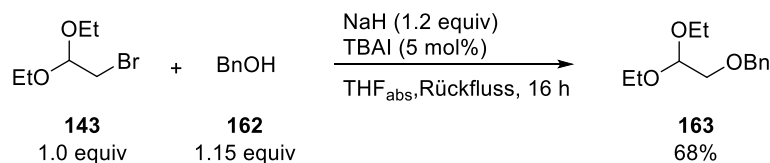
E-Isomer:

R_f (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.27. **Smp.** 112–114 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 – 7.72 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 12.1, 9.1 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 164.9, 140.2, 134.1, 131.8, 128.8, 127.1, 105.0, 57.0. **IR** (ATR, *v* in cm⁻¹): 3279 (m), 2953 (w), 1628 (s), 1578 (m), 1521 (s), 1485 (s), 1447 (m), 1395 (w), 1228 (s), 1298 (m), 1215 (s), 1194 (s), 1169 (s), 1103 (m), 1026 (w), 999 (w), 911 (s), 868 (s), 799 (s), 690 (s), 633 (s). **MS** (ESI) *m/z* ber. für C₁₀H₁₁NNaO₂ 200.1 [M+Na]⁺, gef. 200.1 [M+Na]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₁₀H₁₁NO₂ 177.0790 [M+H]⁺, gef. 177.0784 [M+H]⁺.

Z-Isomer:

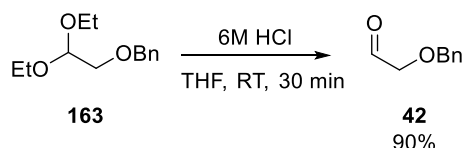
R_f (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.38. **Smp.** 53–54 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 – 7.83 (m, 1H), 7.83 – 7.78 (m, 2H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 6.38 (dd, *J* = 10.3, 4.8 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 163.6, 134.2, 133.9, 131.8, 128.8, 127.2, 104.3, 60.2. **IR** (ATR, *v* in cm⁻¹): 3246 (w), 2927 (w), 1638 (s), 1601 (m), 1577 (w), 1514 (s), 1485 (s), 1449 (m), 1372 (w), 1294 (m), 1251 (s), 1196 (m), 1148 (m), 1112 (s), 1088 (s), 1071 (s), 1001 (w), 948 (w), 889 (w), 800 (w), 689 (s), 530 (m). **MS** (ESI) *m/z* ber. für C₁₀H₁₀NO₂ 176.1 [M-H]⁻, gef. 176.0 [M-H]⁻. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₁₀H₁₁NO₂ 177.0790 [M+H]⁺, gef. 177.0786 [M+H]⁺.

5.3.2.2 Synthese der Oxyencarbamate mittels basischer Eliminierung

((2,2-Diethoxyethoxy)methyl)benzol (**163**)

Dargestellt nach einer leicht modifizierten Literaturvorschrift.^[137]

Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl, 2.88 g, 72.0 mmol, 1.2 equiv) wurde unter Schutzgasatmosphäre in THF_{abs.} (100 mL) suspendiert. Benzylalkohol **162** (7.22 mL, 69.0 mmol, 1.15 equiv) wurde langsam bei RT zugetropft (Gasentwicklung) und für weitere 5 min bei RT gerührt. Anschließend wurde Bromacetaldehyd-diethylacetal **143** (9.52 mL, 60.0 mmol, 1.0 equiv) zugetropft, TBAI (1.13 g, 3.0 mmol, 5 mol%) in einer Portion zugegeben und für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H₂O (100 mL) beendet, mit Et₂O (3x 150 mL) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Hexan:EtOAc = 19:1 → 9:1) wurde ((2,2-Diethoxyethoxy)methyl)benzol **163** (9.14 g, 68%) als farbloses Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[137] **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 9:1) 0.55. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.26 (m, 5H), 4.67 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.75 – 3.63 (m, 2H), 3.62 – 3.54 (m, 2H), 3.52 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

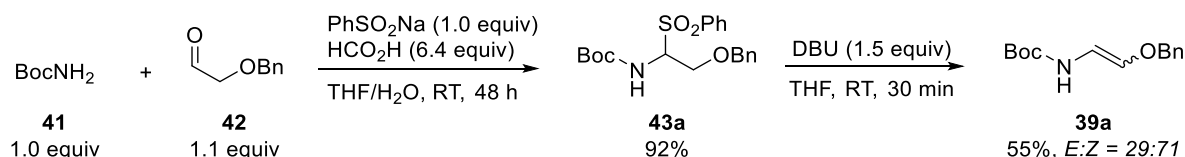
2-(Benzyloxy)acetaldehyd (**42**)

Dargestellt gemäß Literatur.^[138]

Zur einer Lösung von (((2,2-Diethoxyethoxy)methyl)benzol **163** (4.62 g, 20.6 mmol, 1.0 equiv) in THF (65 mL) wurde bei 0 °C HCl (65 mL, 6M in H₂O) langsam zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und für 30 Minuten RT gerührt. Nach vollständigem Verbrauch des Acetals (DC-Kontrolle), wurde ges. wässrige NaCl-Lösung (100 mL) zugegeben und mit CH₂Cl₂ (150 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde nochmal mit CH₂Cl₂ (2x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. (Hinweis! Aldehyd **42** ist bei längerem Kontakt mit Wasser instabil. Daher wird eine rasche Aufarbeitung empfohlen). 2-(Benzyloxy)acetaldehyd **42** (2.78 g, 90%) wurde bei Raumtemperatur über 2-3 Stunden unter

Ölpumpenvakuum (10^{-2} mbar) getrocknet, kurz mittels $^1\text{H-NMR}$ charakterisiert und anschließend ohne weitere Aufreinigung im nächsten Syntheseschritt eingesetzt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[137] **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 9:1) 0.08. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.82 – 9.66 (m, 1H), 7.48 – 7.29 (m, 5H), 4.64 (s, 2H), 4.11 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H).

(*E/Z*)-*tert*-Butyl(2-(benzyloxy)vinyl)carbamate (**39a**)



Dargestellt nach einer leicht modifizierten Literaturvorschrift.^[110]

Zu einer Lösung von *tert*-Butylcarbamate **41** (1.97 g, 16.8 mmol, 1.0 equiv), 2-(Benzyloxy)acetaldehyd **42** (3.34 g, 18.5 mmol, 1.1 equiv) und PhSO_2Na (2.76 g, 16.8 mmol, 1.0 equiv.) in THF/ H_2O (1:2.5, 7 mL/17 mL) wurde HCO_2H (4.04 mL, 107 mmol, 6.4 equiv) bei RT zugegeben und für 48 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit H_2O (30 mL) verdünnt und mit EtOAc (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO_3 -Lösung (1x 100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurde der Rückstand mit Toluol (3x 30 mL) coevaporiert um Reste an HCO_2H zu entfernen. Das Rohprodukt **43a** (6.03 g, 92%) wurde ohne weitere Aufreinigung direkt in der Folgereaktion eingesetzt.

Zu einer Lösung von *tert*-Butyl(2-(benzyloxy)-1-(phenylsulfonyl)ethyl)carbamate **43a** (6.03 g, 15.4 mmol, 1.0 equiv) in THF (30 mL) wurde DBU (3.40 mL, 23.1 mmol, 1.5 equiv) bei RT zugegeben. Nach 30 min wurde die Reaktion durch Zugabe von H_2O (30 mL) beendet und mit EtOAc (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. wässrige NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0040 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 100:0 \rightarrow 92:8), wurde (*E/Z*)-*tert*-Butyl (2-(benzyloxy)vinyl)carbamate **39a** (2.11 g, 55%, *E:Z* = 29:71) als farblose Flüssigkeit (*E*- und *Z*-Isomer) erhalten. Die Isomere konnten mit oben genannten säulenchromatographischen Bedingungen getrennt werden. Die Konfiguration der Doppelbindung konnte über die 3J -Kopplungskonstanten der olefinischen Protonen zugeordnet werden (11.8 Hz für das *E*- und 4.5 Hz für das *Z*-Isomer).

E-Isomer:

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[49]

R_f (*n*-Hexan:EtOAc = 9:1) 0.30. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.60 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.46 – 7.29 (m, 5H), 6.44 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 6.09 (dd, $J = 11.4, 9.7$ Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 1.39 (s, 9H). **^{13}C**

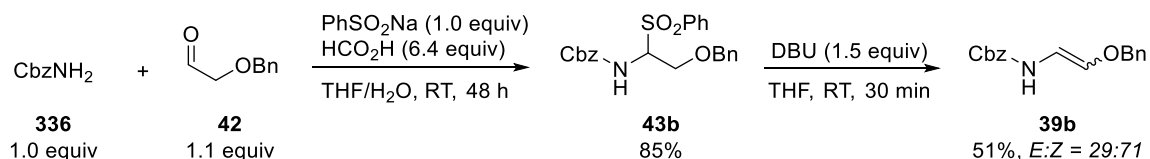
NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 153.0, 137.3, 134.9, 128.3, 128.2, 128.2, 128.1, 127.7, 127.6, 127.5, 108.7, 78.5, 71.4, 28.1. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3346 (w), 2977 (w), 2872 (w), 1701 (s), 1498 (m), 1454 (m), 1392 (w), 1366 (s), 1322 (w), 1244 (m), 1151 (s), 1048 (s), 1023 (s), 906 (m), 860 (w), 735 (s), 696 (s), 596 (m). **MS** (ESI) m/z ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3$ 271.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 272.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 249.1365 $[\text{M}]^+$, gef. 249.1357 $[\text{M}]^+$.

Z-Isomer:

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[10]

R_f (*n*-Hexan:EtOAc = 9:1) 0.51. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.26 (m, 5H), 5.66 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.60 (dd, J = 9.6, 4.5 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 1.40 (s, 9H). **¹³C NMR** (101 MHz, DMSO- d_6) δ 152.8, 137.7, 130.0, 128.2, 127.7, 127.5, 105.0, 78.7, 73.1, 28.0. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3453 (w), 2977 (w), 1715 (s), 1484 (s), 1454 (m), 1391 (w), 1365 (m), 1249 (m), 1152 (s), 1078 (s), 1208 (m), 942 (w), 863 (m), 730 (m), 696 (s), 549 (m). **MS** (ESI) m/z ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3$ 271.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 272.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 249.1365 $[\text{M}]^+$, gef. 249.1362 $[\text{M}]^+$.

(E/Z)-Benzyl (2-(benzyloxy)vinyl)carbamate (**39b**)



Dargestellt nach einer leicht modifizierten Literaturvorschrift.^[10]

Zu einer Lösung von Benzylcarbamate **336** (2.38 g, 15.8 mmol, 1.0 equiv), 2-(Benzyloxy)acetaldehyd **42** (3.15 g, 17.4 mmol, 1.1 equiv) und PhSO_2Na (2.59 g, 15.8 mmol, 1.0 equiv.) in THF/ H_2O (1:2.5, 6.5 mL/16.5 mL) wurde HCO_2H (3.80 mL, 101 mmol, 6.4 equiv) bei RT zugegeben und für 48 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit H_2O (30 mL) verdünnt und mit EtOAc (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO_3 -Lösung (1x 100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurde der Rückstand mit Toluol (3x 30 mL) coevaporiert um Reste an HCO_2H zu entfernen. Das Rohprodukt **43b** (6.16 g, 85) wurde ohne weitere Aufreinigung direkt in der Folgereaktion eingesetzt.

Zu einer Lösung von Benzyl(2-(benzyloxy)-1-(phenylsulfonyl)ethyl)carbamate **43b** (6.16 g, 13.5 mmol, 1.0 equiv) in THF (27 mL) wurde DBU (3.0 mL, 20.3 mmol, 1.5 equiv) bei RT zugegeben. Nach 30 min wurde die Reaktion durch Zugabe von H_2O (30 mL) beendet und mit EtOAc (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. wässrige NaCl -Lösung (100

mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0040 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 99:1 \rightarrow 88:12), wurde (*E/Z*)-Benzyl (2-(benzyloxy)vinyl)carbamat **39b** (1.95 g, 51%, *E:Z* = 29:71) als farbloser niedrigschmelzender Feststoff (*E*-Isomer) und farblose Flüssigkeit (*Z*-Isomer) erhalten. Die Isomere konnten mit oben genannten säulenchromatographischen Bedingungen getrennt werden. Die Konfiguration der Doppelbindung konnte über die 3J -Kopplungskonstanten der olefinischen Protonen zugeordnet werden (11.8 Hz für das *E*- und 5.1 Hz für das *Z*-Isomer).

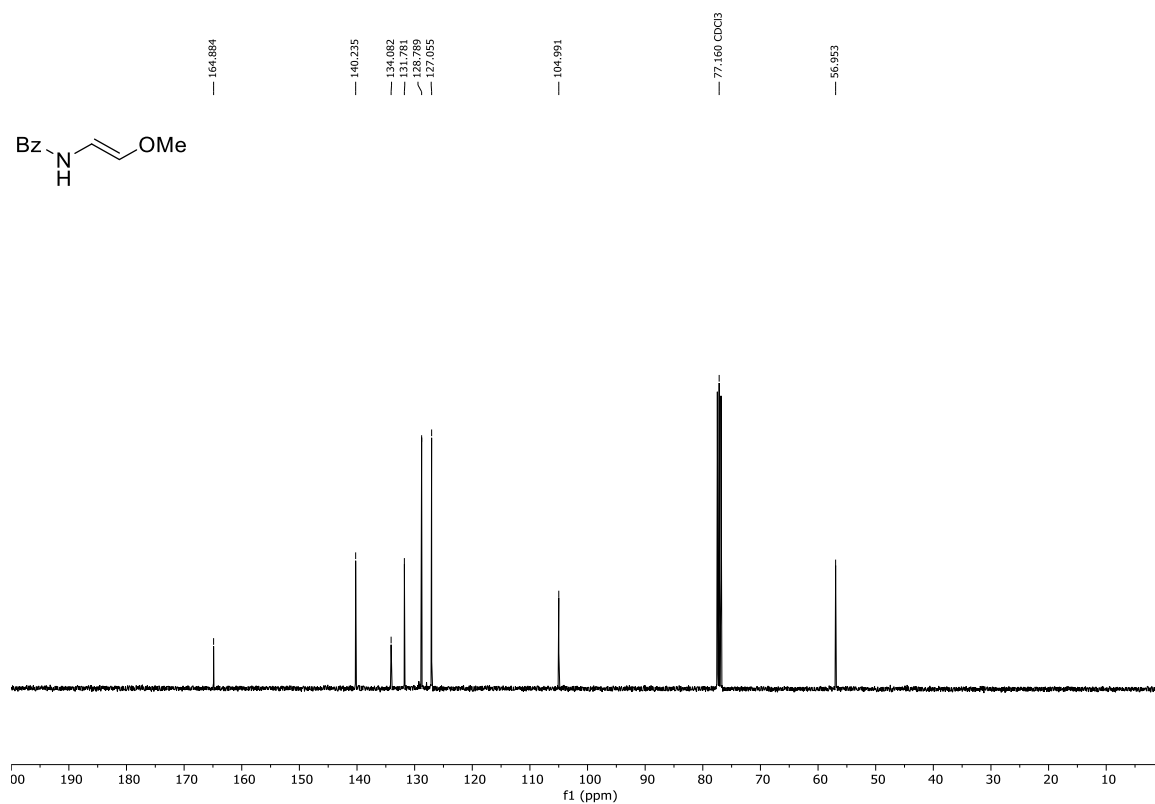
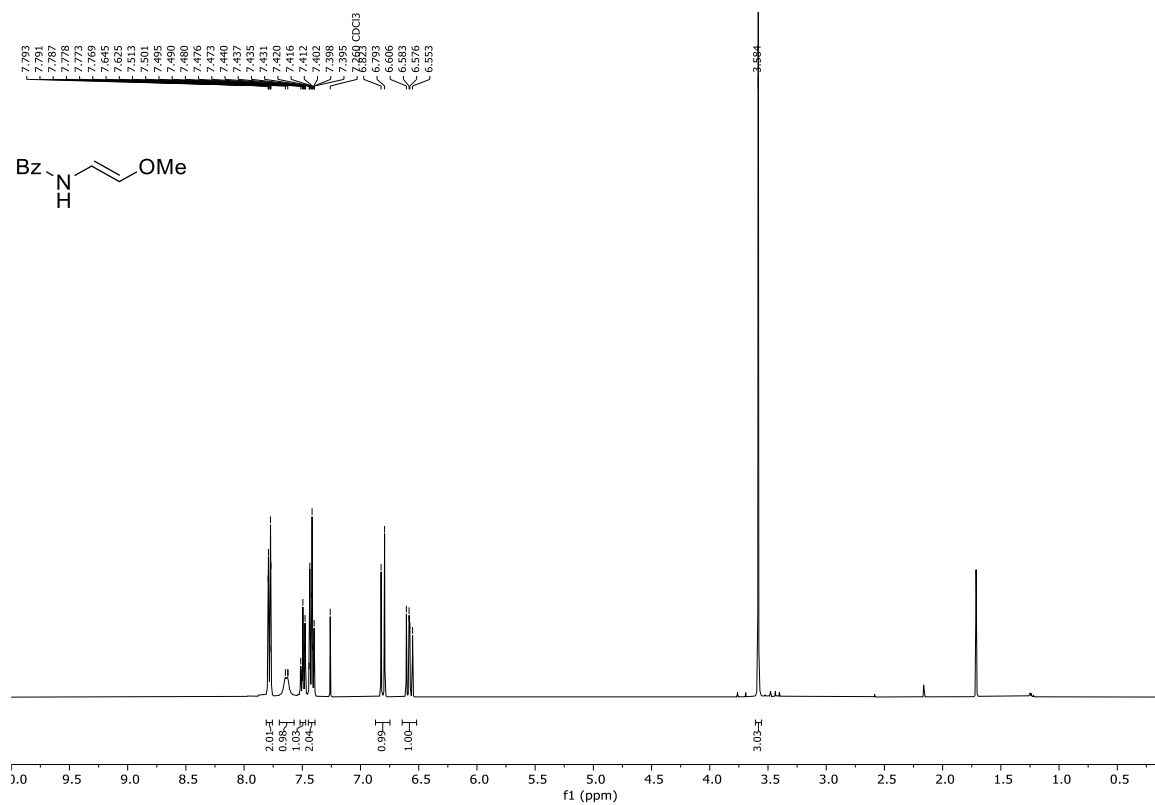
E-Isomer:

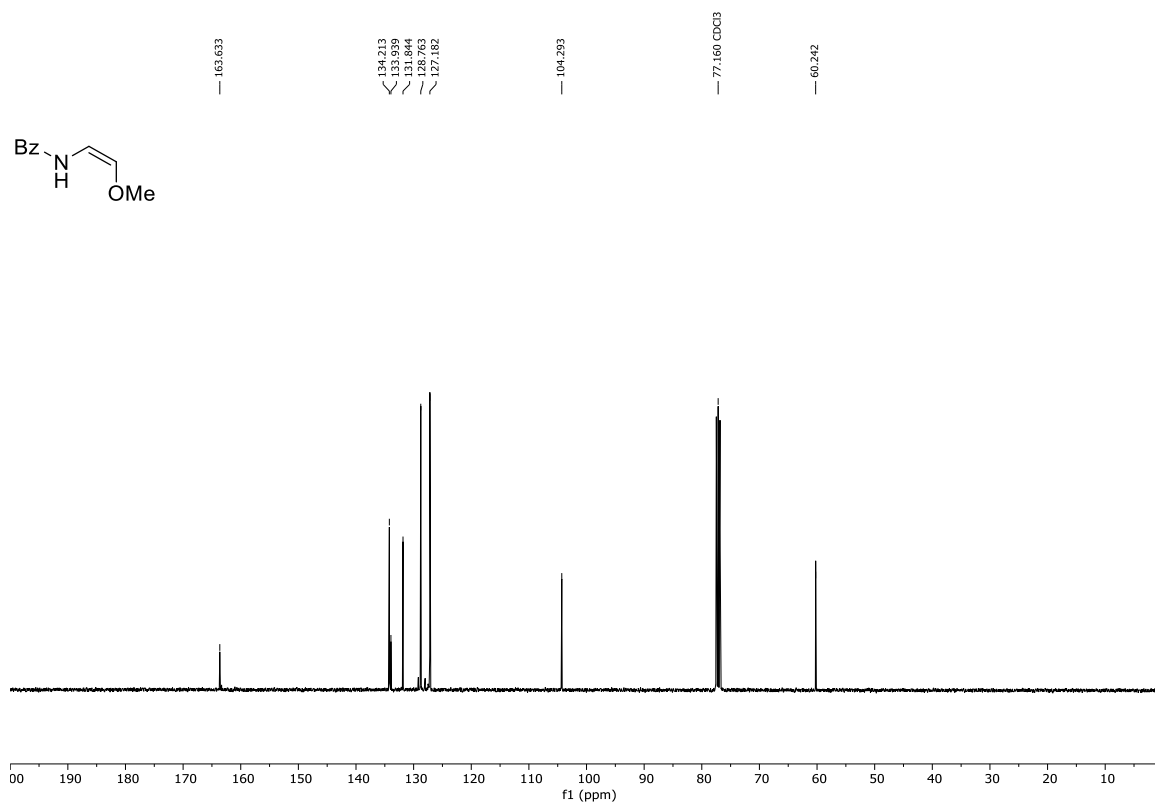
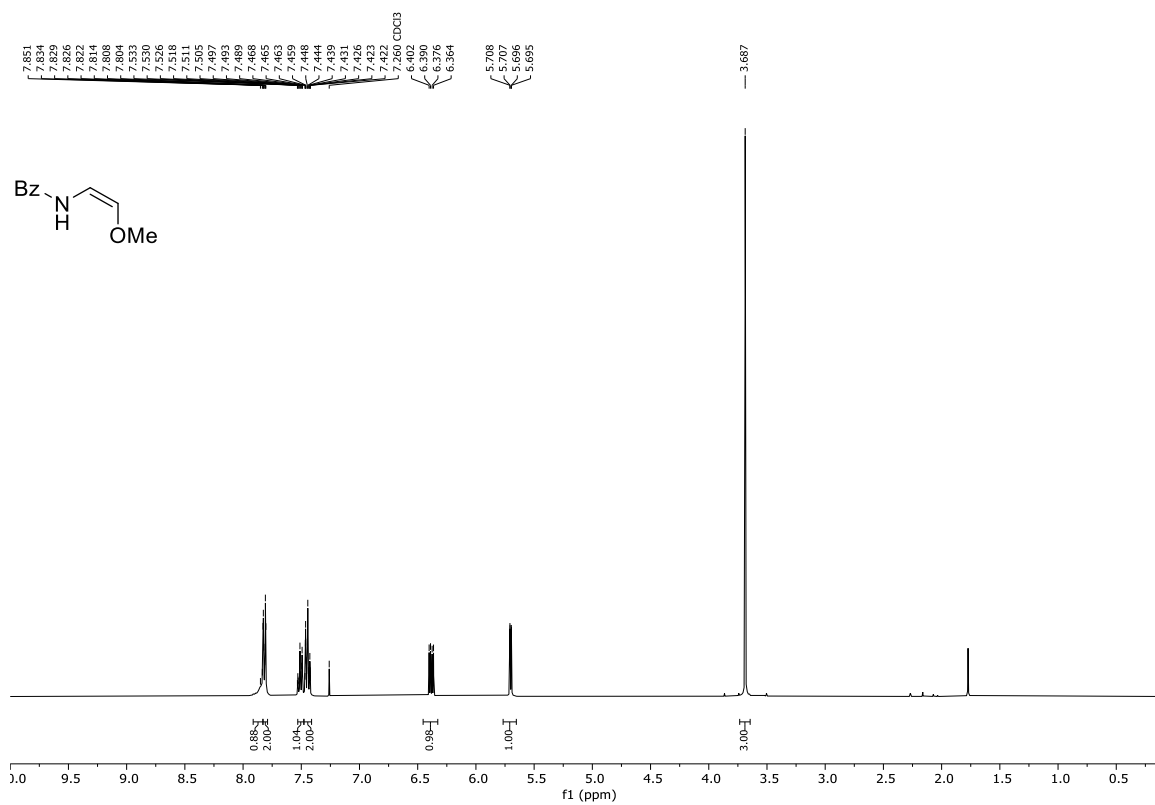
R_f (*n*-Hexan:EtOAc = 4:1) 0.36. **Smp.** <25 °C. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.27 (m, 10H), 6.49 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 11.8, 9.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.69 (s, 2H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz $\text{DMSO-}d_6$) δ 153.8, 137.2, 136.8, 135.7, 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 127.9, 127.8, 127.6, 127.5, 127.4, 108.4, 71.5, 65.7. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3326 (w), 3032 (w), 2943 (w), 1701 (s), 1497 (m), 1454 (m), 1365 (w), 1226 (m), 1216 (s), 1205 (s), 1046 (s), 1025 (s), 911 (w), 826 (w), 775 (w), 735 (s), 695 (s), 593 (m). **MS** (ESI) m/z ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3$ 306.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 306.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ 283.1208 $[\text{M}]^+$, gef. 283.1210 $[\text{M}]^+$.

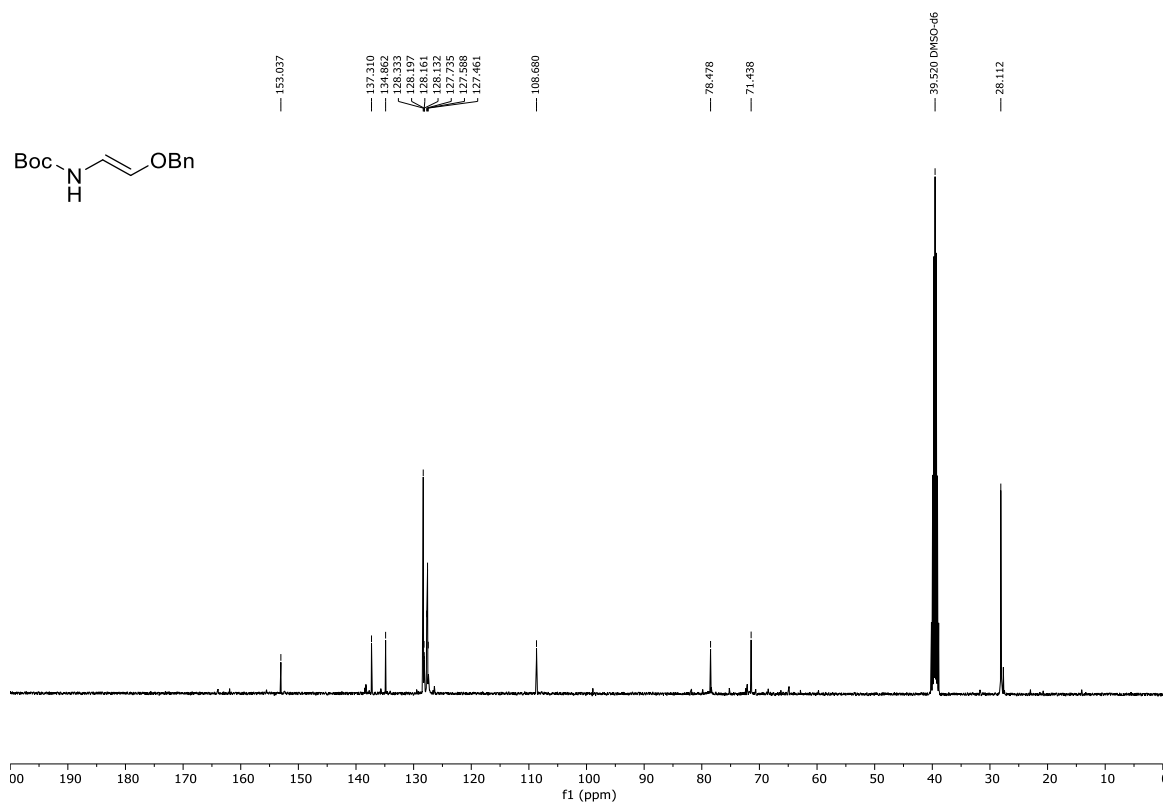
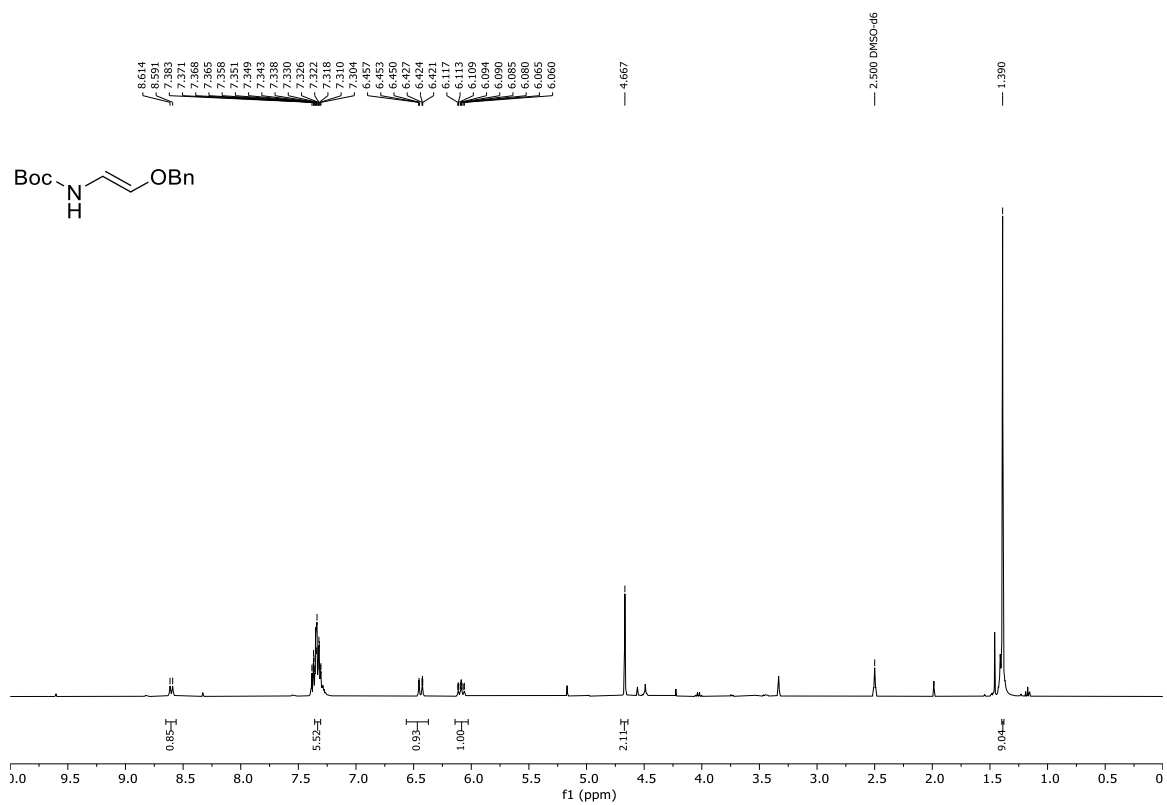
Z-Isomer:

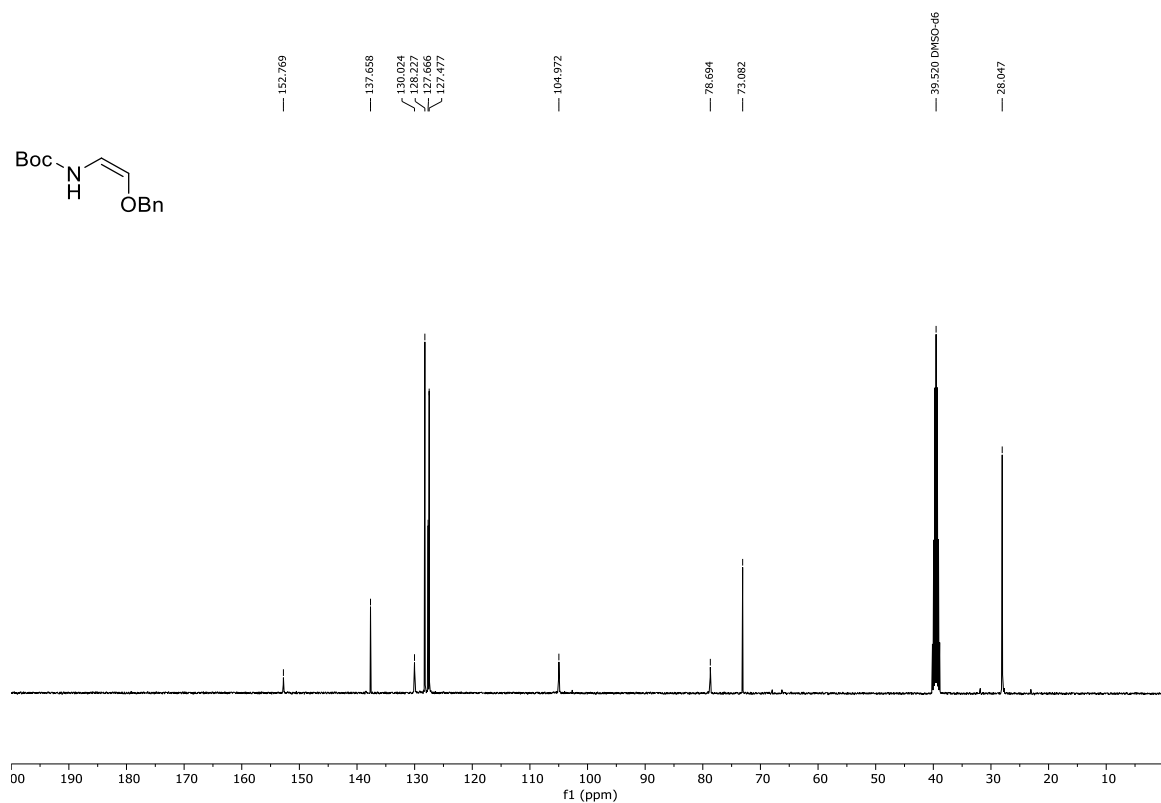
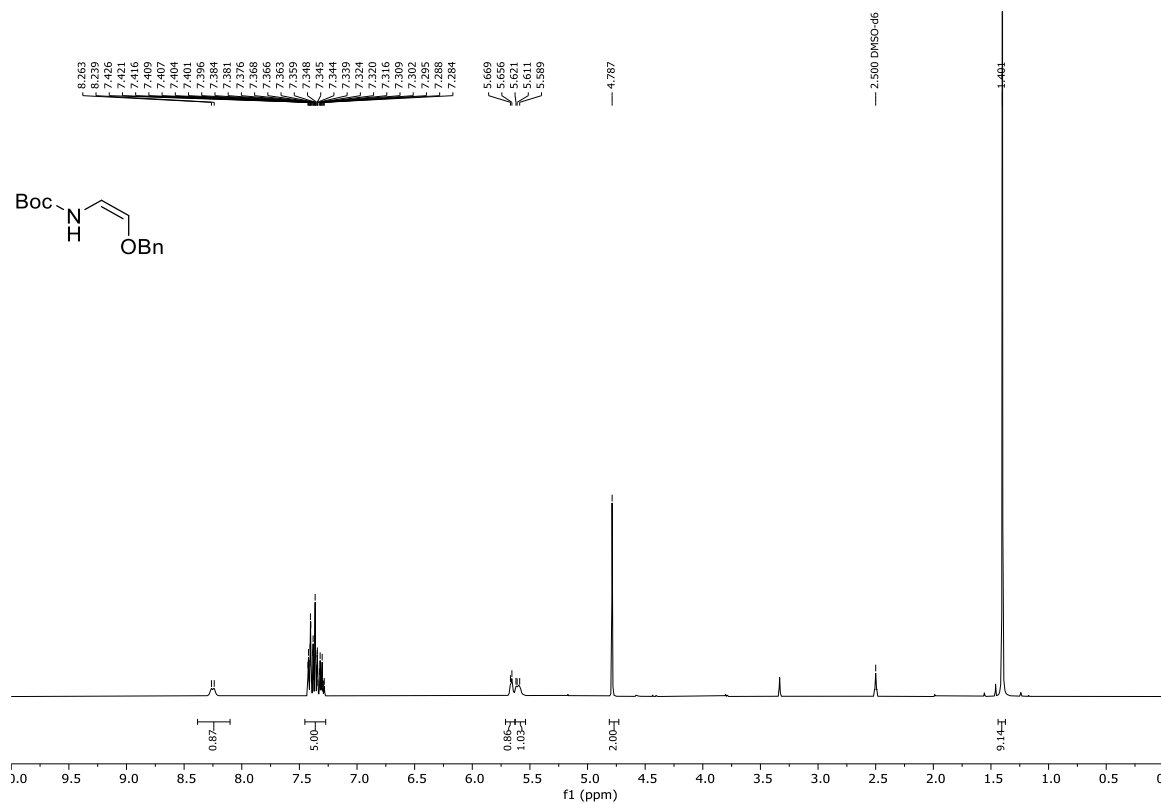
R_f (*n*-Hexan:EtOAc = 4:1) 0.46. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.93 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.47 – 7.23 (m, 10H), 5.71 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 9.9, 5.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.81 (s, 2H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 153.7, 137.6, 136.8, 130.7, 128.4, 128.3, 127.8, 127.7, 127.7, 127.5, 104.9, 73.1, 65.7. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3312 (w), 3032 (w), 2949 (w), 1717 (s), 1492 (s), 1492 (s), 1454 (m), 1369 (w), 1249 (w), 1208 (s), 1158 (w), 1086 (s), 1075 (s), 1028 (m), 912 (w), 766 (w), 732 (s), 695 (s), 596 (m). **MS** (ESI) m/z ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3$ 306.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 306.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ 283.1208 $[\text{M}]^+$, gef. 283.1205 $[\text{M}]^+$.

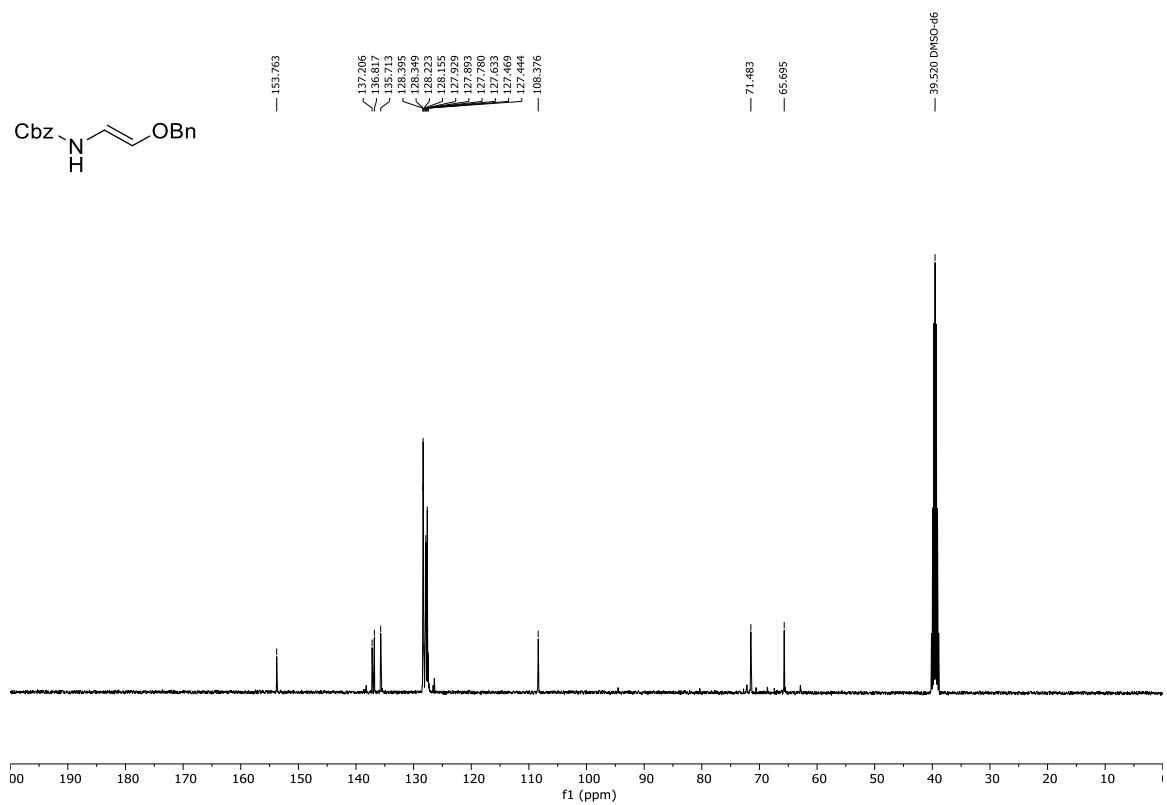
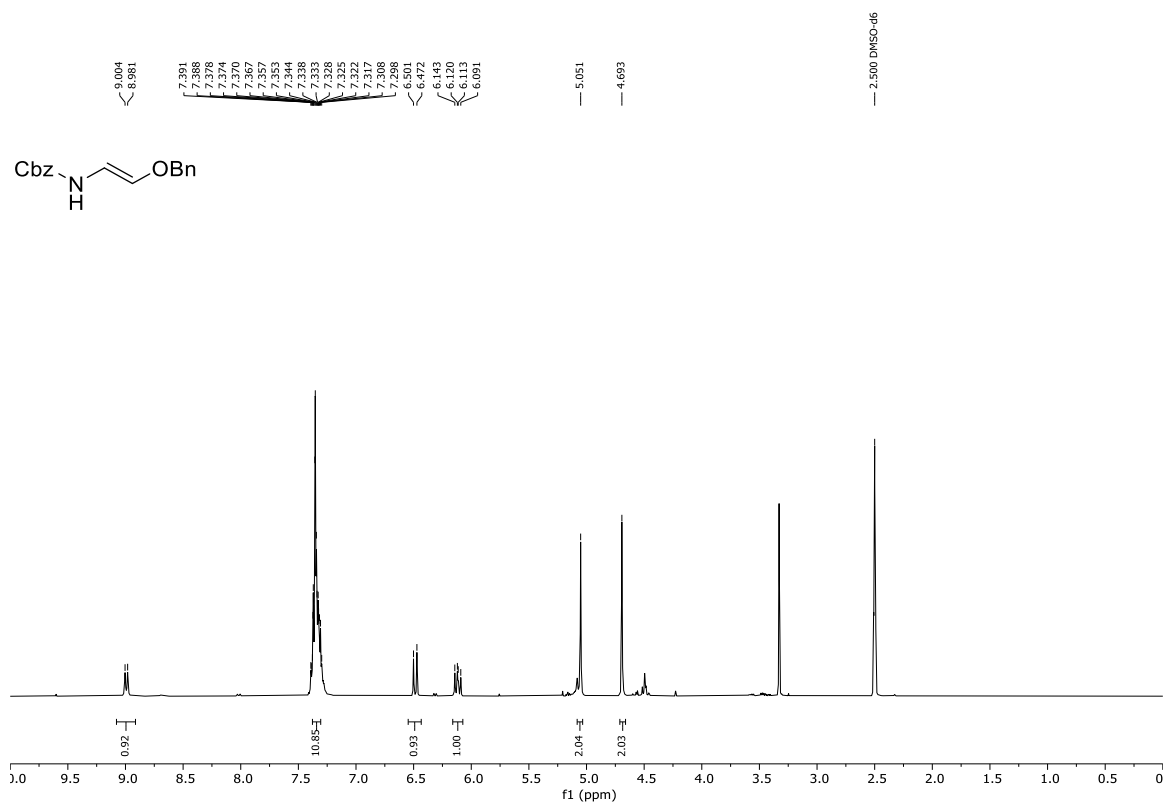
5.3.2.3 NMR-Spektren

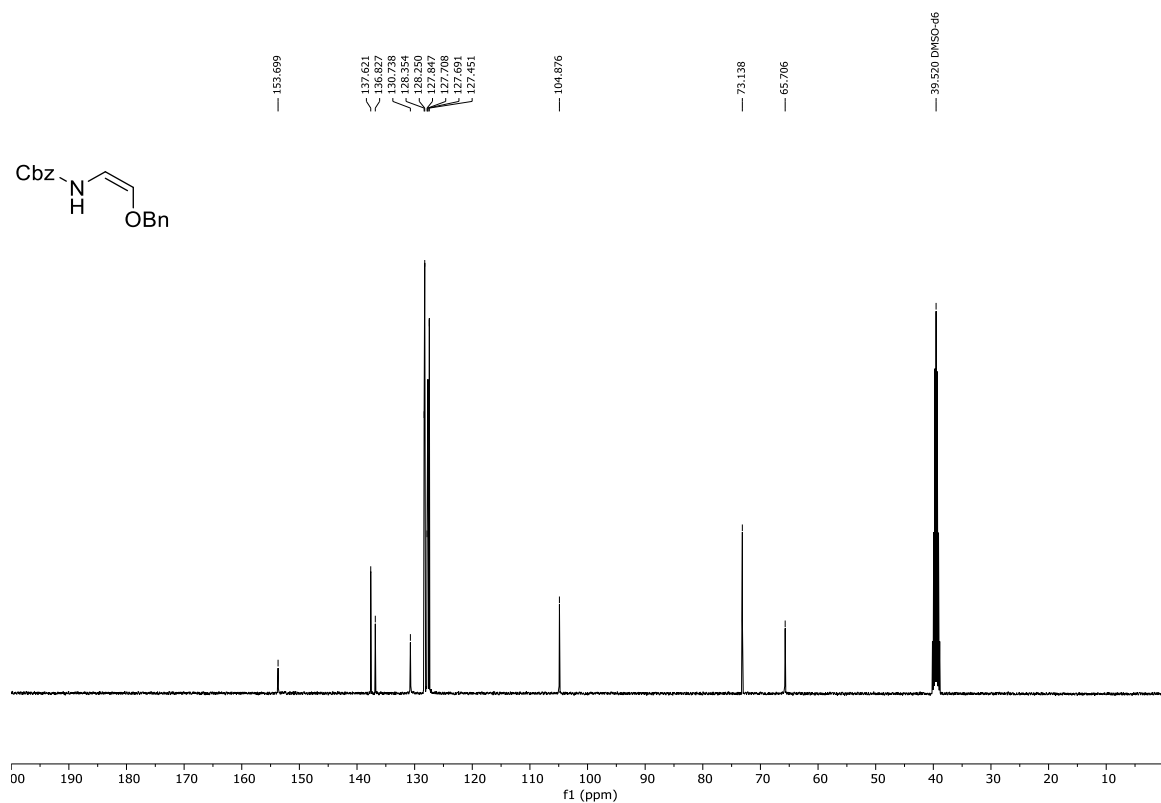
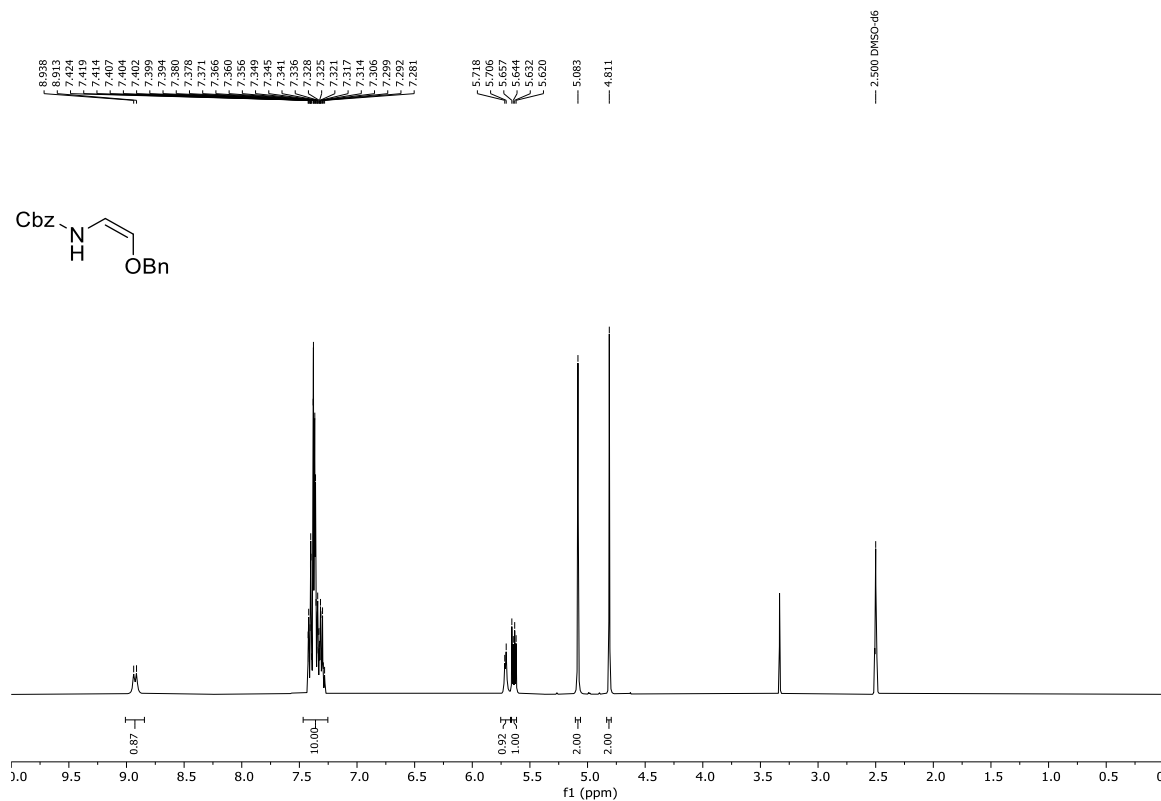






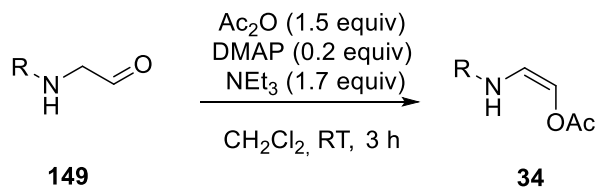






5.3.3 Experimenteller Teil zur stereodivergenten Synthese von 1,3-Diamino-2-olen ausgehend von Enolester-Oxyenamiden

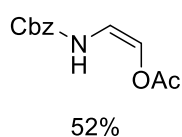
5.3.3.1 Synthese der Oxyencarbamate

ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFT AAV 1:

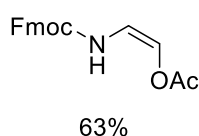
Zu einer Lösung von NEt₃ (1.7 equiv) DMAP (0.2 equiv) und Ac₂O (1.5 equiv) in CH₂Cl₂ (2 mL/mmol) wurde tropfenweise eine Lösung des Aldehyds **149**^[138,139] (1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (2 mL/mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Verbrauch des Aldehyds (Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie) wurde gesättigte NaHCO₃-Lösung zugegeben (20 mL). Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das entsprechende (Z)-Oxyencarbamat **34** als analytisch reines Produkt. Alle Oxyencarbamate des Typs **34** sind säurelabil, weswegen bei der säulenchromatographischen Aufreinigung 0.2 Vol.-% NEt₃ als Additiv zugegeben wurde. CDCl₃ für die NMR-Spektroskopie wurde vor der Verwendung über basisches Aluminiumoxid gefiltert/desaktiviert.

(Z)-2-((tert-Butoxycarbonyl)amino)vinylacetat (**34ar**)

Dargestellt nach AAV 1 mit *tert*-Butyl (2-oxoethyl)carbamate **149b**^[139] (810 mg, 4.96 mmol, 1.0 equiv), NEt₃ (1.10 mL, 7.70 mmol, 1.7 equiv), DMAP (110 mg, 0.90 mmol, 0.2 equiv) und Ac₂O (0.64 mL, 7.68 mmol, 1.3 equiv) in 20 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc + 0.2 Vol% NEt₃ = 99:1 → 92:8), wurde ((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)vinylacetat **34ar** als farblose Flüssigkeit erhalten (190 mg, 20%). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.31. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.68 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.47 – 6.27 (m, 1H), 6.19 (dd, J = 11.0, 5.1 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.49 (s, 9H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 152.2, 118.9, 110.0, 81.2, 28.4, 20.8. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3330 (w), 2979 (w), 1700 (s), 1488 (s), 1368 (m), 1211 (s), 1146 (s), 1072 (s), 918 (m), 862 (m), 772 (w), 725 (m), 646 (m), 596 (m), 552 (m). **MS** (ESI) m/z ber. für C₉H₁₅NaNO₄ 224.1 [M+Na]⁺, gef. 224.0 [M+Na]⁺. **HRMS** (EI) m/z ber. für C₉H₁₅NO₄ 201.1001 [M]⁺, gef. 201.0987 [M]⁺.

(Z)-2-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)vinylacetat (**34as**)

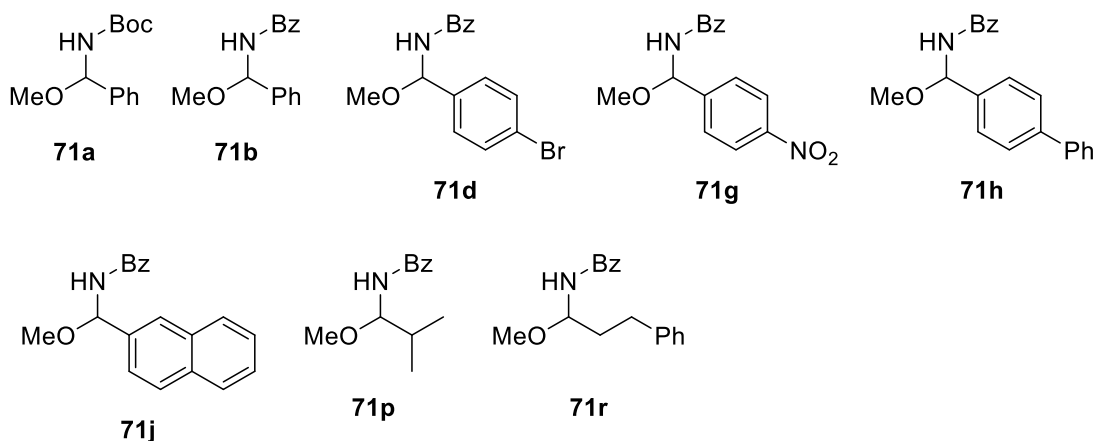
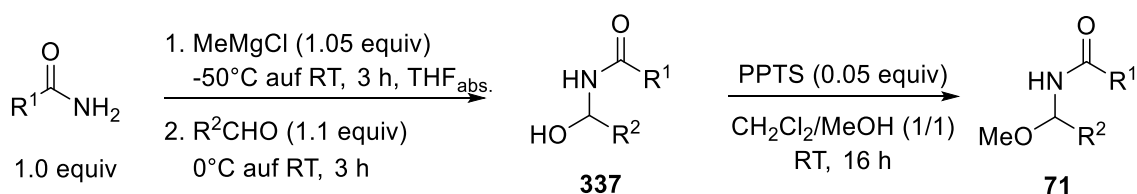
Dargestellt nach AAV 1 mit Benzyl(2-oxoethyl)carbammat **149c**^[138] (966 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv), NEt₃ (1.20 mL, 8.5 mmol, 1.7 equiv), DMAP (127 mg, 1.0 mmol, 0.2 equiv) und Ac₂O (0.71 mL, 7.5 mmol, 1.3 equiv) in 20 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15µm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc + 0.2 Vol% NEt₃ = 98:2 → 80:20), wurde (Z)-2-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)vinylacetat **34as** als farblose Flüssigkeit erhalten (610 mg, 52%). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 4:1) 0.38. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 – 7.30 (m, 5H), 6.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.67 – 6.54 (m, 1H), 6.24 (dd, J = 11.0, 5.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.15 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 166.8, 153.0, 135.8, 128.8, 128.7, 128.6, 119.7, 109.8, 67.7, 20.7. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3318 (w), 3033 (w), 2959 (w), 1704 (s), 1498 (m), 1371 (m), 1199 (s), 1069 (s), 1028 (m), 918 (m), 732 (m), 696 (s), 597 (m), 546 (m). **MS** (ESI) m/z ber. für C₃₀H₂₈N₂NaO₅ 235.1 [M+Na]⁺, gef. 258.0 [M+Na]⁺. **HRMS** (EI) m/z ber. für C₁₂H₁₃NO₄ 235.0845 [M]⁺, gef. 235.0845 [M]⁺.

(Z)-2-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)vinylacetat (**34at**)

Dargestellt nach AAV 1 mit (9H-Fluoren-9-yl)methyl(2-oxoethyl)carbammat **149c**^[138] (323 mg, 1.15 mmol, 1.0 equiv), NEt₃ (0.27 mL, 1.96 mmol, 1.7 equiv), DMAP (28 mg, 0.23 mmol, 0.2 equiv) und Ac₂O (0.17 mL, 1.73 mmol, 1.3 equiv) in 20 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15µm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc + 0.2 Vol% NEt₃ = 98:2 → 80:20), wurde (Z)-2-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)vinylacetat **34at** als farbloser Feststoff erhalten (236 mg, 63%). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 4:1) 0.32. **Smp.** 120-122 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.60 (d, J=7.5, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 6.74 (d, J=5.1, 1H), 6.55 (d, J=11.0, 1H), 6.23 (dd, J=11.0, 5.1, 1H), 4.54 (d, J=6.5, 2H), 4.25 (t, J=6.6, 1H), 2.20 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 166.9, 153.1, 143.7, 141.5, 128.0, 127.3, 125.0, 120.2, 119.7, 109.7, 67.4, 47.2, 20.8. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3256 (w), 3148 (w), 3065 (w), 1758 (w), 1705 (s), 1449 (m), 1409 (s), 1372 (m), 1328 (s), 1222 (s), 1085 (m), 936 (w), 758 (s), 722 (m), 622 (w), 556 (m), 537 (m). **MS** (ESI) m/z ber. für C₁₉H₁₇NNaO₄ 346.1 [M+Na]⁺, gef. 346.1 [M+Na]⁺. **HRMS** (EI) m/z ber. für C₁₉H₁₇NO₄ 323.1158 [M]⁺, gef. 323.1142 [M]⁺.

5.3.3.2 Synthese der *N*-Acyliminvorläufer

Alle *N*-Acyliminvorläufer **71** wurden gemäß Literaturvorschrift aus den entsprechenden Amiden und Aldehyden dargestellt.^[140,141]

ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFT AAV 2:Schritt 1: Synthese des Halbaminals (**337**)

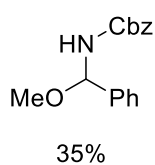
Unter Schutzgasatmosphäre wurde das entsprechende Amid (1.0 equiv) in THF_{abs} (2 mL/mmol) gelöst und auf -50 °C gekühlt. MeMgCl (1.05 equiv, 2.18 M in THF) wurde langsam mit einer Spritze zutropft (Gasentwicklung!). Dabei kann während der Zugabe ein weißer Feststoff ausfallen und das Rühren erschweren. Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt und für weitere 15 min gerührt. Anschließend wurde erneut auf 0 °C gekühlt und der Aldehyd (1.1 equiv) in einer Portion hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 1.5 h bis 5 h bei RT gerührt (DC-Kontrolle). Nach vollständigem Umsatz der limitierenden Komponente wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (20 mL) beendet und mit CH₂Cl₂ (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Rohprodukt **337** für 2-3 h im Ölpumpenvakuum (10⁻² mbar) getrocknet.

Schritt 2: Transacetylierung zum N,O-Acetal (**71**)

Zu einer Lösung des Halbaminals **337** in MeOH/CH₂Cl₂ (3 mL/mmol, v/v = 1/1) wurde PPTS (0.05 equiv) in einer Portion bei RT zugegeben. Die Reaktion wurde für 16 h bei RT gerührt, bis die DC-Analyse den vollständigen Verbrauch des Hemiaminals anzeigte. Anschließend wurde ges. NaHCO₃ (20 mL) zugegeben und mit CH₂Cl₂ (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Flash-

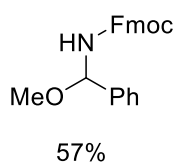
Chromatographie mit *n*-Hexan/EtOAc + 0.2 Vol% NEt₃ wurde der *N*-Acyliminvorläufer **71** als analytisch reines Produkt erhalten.

Benzyl (methoxy(phenyl)methyl)carbamate (**71k**)

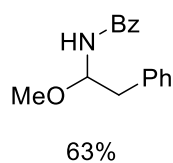


Dargestellt nach AAV 2 mit Benzylcarbamate (3.05 g, 20.0 mmol, 1.0 equiv), MeMgCl (9.67 mL, 21.0 mmol, 2.18 M in THF, 1.05 equiv) und Benzaldehyd (2.23 mL, 22.0 mmol, 1.1 equiv). Für den nächsten Schritt wurde das Halbaminale **337a** in MeOH/CH₂Cl₂ (60 mL, 1/1) gelöst und PPTS (256 mg, 1.0 mmol, 0.05 equiv) zugegeben. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan:EtOAc = 19:1 → 9:1 + 0.2 Vol% NEt₃) wurde der *N*-Acyliminvorläufer **71k** als farbloser Feststoff erhalten (1.92 g, 35 %, Ausbeute über 2 Schritte). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 4:1) 0.57. **Smp.** 121-122 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.28 (m, 10H), 5.90 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.47 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 156.1, 139.1, 136.2, 128.6, 128.6, 128.3, 128.2, 125.9, 84.1, 67.1, 55.8. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3289 (m), 3033 (w), 2956 (w), 1695 (s), 1535 (s), 1451 (m), 1359 (w), 1328 (m), 1249 (s), 1189 (m), 1086 (s), 1049 (s), 972 (s), 912 (w), 875 (w), 748 (m), 692 (s), 612 (s). **MS** (APCI) m/z ber. für C₁₆H₁₇NO₃ 271.1 [M]⁺, gef. 271.3 [M]⁺. **HRMS** (EI) m/z ber. für C₁₆H₁₇NO₃ 271.1208 [M]⁺, gef. 271.1196 [M]⁺.

(9H-Fluoren-9-yl)methyl (methoxy(phenyl)methyl)carbamate (**71o**)

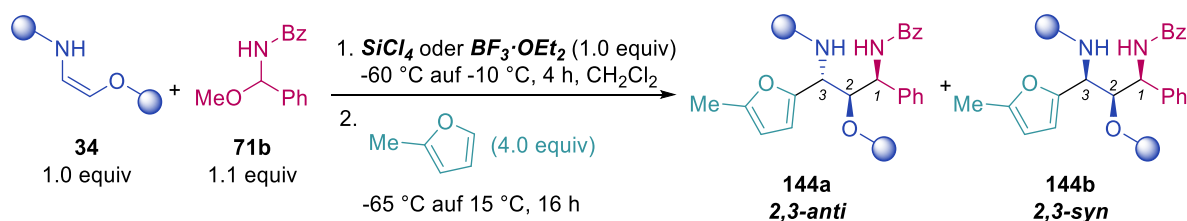


Dargestellt nach AAV 2 mit 9-Fluorenylmethylcarbamate (1.20 g, 5.0 mmol, 1.0 equiv), MeMgCl (4.40 mL, 5.25 mmol, 2.18 M in THF, 1.05 equiv) und Benzaldehyd (0.56 mL, 5.5 mmol, 1.1 equiv). Für den nächsten Schritt wurde das Halbaminale **337b** in MeOH/CH₂Cl₂ (15 mL, 1/1) gelöst und PPTS (64 mg, 0.25 mmol, 0.05 equiv) zugegeben. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan:EtOAc = 19:1 → 9:1 + 0.2 Vol% NEt₃) wurde der *N*-Acyliminvorläufer **71o** als farbloser Feststoff erhalten (1.02 g, 57 %, Ausbeute über 2 Schritte). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 4:1) 0.55. **Smp.** 151-152 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.45 – 7.28 (m, 9H), 5.89 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.64 – 4.41 (m, 2H), 4.24 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 156.1, 143.9, 143.8, 141.5, 139.2, 128.8, 128.7, 127.9, 127.2, 126.0, 125.1, 125.1, 120.2, 84.1, 66.9, 55.9, 47.4. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3298 (m), 3039 (w), 2950 (w), 1697 (s), 1527 (s), 1451 (m), 1444 (m), 1328 (m), 1251 (s), 1241 (s), 1134 (w), 1089 (s), 1035 (s), 981 (s), 919 (w), 742 (s), 692 (s), 615 (m). **MS** (ESI) m/z ber. für C₂₃H₂₁NNaO₃ 382.1 [M+Na]⁺, gef. 382.1 [M+Na]⁺. **HRMS** (EI) m/z ber. für C₂₃H₂₁NO₃ 359.1521 [M]⁺, gef. 359.1505 [M]⁺.

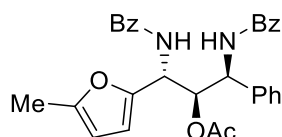
N-(1-Methoxy-2-phenylethyl)benzamid (**71q**)

Dargestellt nach AAV 2 mit Benzamid (2.43 g, 20.0 mmol, 1.0 equiv), MeMgCl (9.67 mL, 21.0 mmol, 2.18 M in THF, 1.05 equiv) und 2-Phenylacetaldehyd (2.57 mL, 22.0 mmol, 1.1 equiv). Für den nächsten Schritt wurde das Halbaminal **337c** in MeOH/CH₂Cl₂ (60 mL, 1/1) gelöst und PPTS (256 mg, 1.0 mmol, 0.05 equiv) zugegeben. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan:EtOAc = 9:1 → 4:1 + 0.2 Vol% NEt₃) wurde der *N*-Acyliminvorläufer **71q** als farbloser Feststoff erhalten (3.35 g, 63 %, Ausbeute über 2 Schritte). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.42. **Smp.** 133–136 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 – 7.64 (m, 2H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.37 – 7.23 (m, 5H), 6.30 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.63 (ddd, *J* = 9.5, 5.8, 5.1 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.14 – 2.95 (m, 2H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 167.4, 136.0, 134.0, 132.0, 129.9, 128.8, 128.6, 127.0, 127.0, 81.5, 56.3, 41.8. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3326 (w), 3057 (w), 2932 (w), 1647 (s), 1602 (w), 1581 (w), 1524 (s), 1492 (m), 1444 (w), 1358 (w), 1275 (m), 1181 (m), 1099 (s), 1058 (s), 1028 (m), 969 (m), 802 (w), 692 (s), 599 (w). **MS** (APCI) *m/z* ber. für C₁₆H₁₆NO₂ 254.1 [M-H]⁻, gef. 254.3 [M-H]⁻. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₁₆H₁₇NO₃ 256.1338 [M]⁺, gef. 256.1339 [M]⁺.

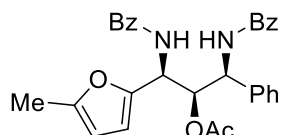
5.3.3.3 Synthese der 1,3-Diamino-2-ole mit 2-Methylfuran

ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFT AAV 3:

Unter Schutzgasatmosphäre wurde in einem Schlenkrohr das entsprechende Oxyenamid/Oxyencarbamat **34** (0.25 mmol, 1.0 equiv) und der *N*-Acyliminvorläufer **71** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv) in CH₂Cl₂ (2.5 mL, 0.1 M) gelöst. Die Lösung wurde auf -60 °C gekühlt und SiCl₄ oder BF₃·OEt₂ (250 µL, 0.25 mmol, 1.0 equiv, 1 M) wurde zugegeben. Es wurde innerhalb von 3.5 h auf -10 °C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz des Oxyenamids (Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie), wurde erneut auf -60 °C gekühlt und das 2-Methylfuran (90 µL, 1.0 mmol, 4.0 equiv) zugeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf 15 °C erwärmt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (5 mL) beendet, mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das entsprechende 1,3-Diamino-2-ol **144** als Produkt erhalten.

1,3-Diamino-2-ol (206a)

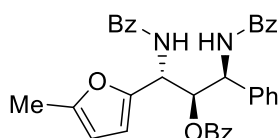
Dargestellt nach AAV 3 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl₄ (250 μL, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 → 40:60), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **206a** als farbloser Feststoff erhalten (86 mg, 70%, *d.r.* = 83:17:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 109 mg, 87%; *d.r.* = 83:17:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.24. **Smp.** 95–99 °C. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.79 – 7.75 (m, 2H), 7.73 – 7.68 (m, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.42 – 7.33 (m, 8H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.92 (dq, *J* = 3.1, 1.0 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 6.2, 3.7 Hz, 1H), 5.54 – 5.46 (m, 2H), 2.22 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.07 (s, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 166.9, 166.8, 152.5, 147.7, 138.7, 133.9, 131.9, 131.8, 129.2, 128.8, 128.7, 128.4, 127.4, 127.3, 127.1, 109.9, 106.6, 76.3, 54.3, 49.3, 21.1, 13.7. **IR** (ATR, *v* in cm⁻¹): 3290 (w), 3061 (w), 1745 (m), 1642 (s), 1579 (w), 1510 (s), 1485 (s), 1370 (w), 1291 (w), 1223 (s), 1075 (w), 1207 (m), 940 (w), 791 (w), 695 (s). **MS** (ESI) *m/z* ber. für C₃₀H₂₈N₂NaO₅ 519.2 [M+Na]⁺, gef. 519.2 [M+Na]⁺.]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₃₀H₂₈N₂O₅ 496.1998 [M]⁺, gef. 496.2002 [M]⁺.

1,3-Diamino-2-ol (206b)

Dargestellt nach AAV 3 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), BF₃·OEt₂ (250 μL, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 → 40:60), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **206b** als farbloser Feststoff erhalten (103 mg, 83%, *d.r.* = <2:>98:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.24. **Smp.** >200 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 – 7.85 (m, 2H), 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.59 – 7.43 (m, 7H), 7.40 – 7.26 (m, 5H), 7.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.92 (dt, *J* = 3.1, 1.1 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 7.0, 5.0 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 9.3, 7.0 Hz, 1H), 5.46 (dd, *J* = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.97 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 167.2, 167.0, 152.7, 148.3, 138.5, 134.2, 134.0, 132.0, 132.0, 129.1, 128.9, 128.3, 127.3, 127.2, 126.9, 109.7, 106.8, 76.5, 53.8, 48.4, 20.9, 13.7. **IR** (ATR, *v* in cm⁻¹): 3396 (w), 3263 (w), 1733 (m), 1665 (m), 1638

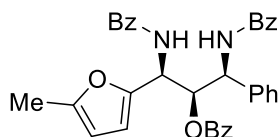
(s), 1581 (w), 1517 (s), 1487 (s), 1373 (w), 1288 (w), 1226 (s), 1076 (w), 1045 (m), 1021 (w), 793 (m), 700 (s). **MS** (ESI) m/z ber. für $C_{30}H_{28}N_2NaO_5$ 519.2 $[M+Na]^+$, gef. 519.2 $[M+Na]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $C_{30}H_{28}N_2O_5$ 496.1998 $[M]^+$, gef. 496.1999 $[M]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (**182a**)



Dargestellt nach AAV 3 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylbenzoat **34a** (67 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $SiCl_4$ (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 \rightarrow 50:50), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **182a** als farbloser Feststoff erhalten (104 mg, 75%, *d.r.* = 89:11:0:0, bestimmt mit 1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 117 mg, 84%; *d.r.* = 89:11:0:0). Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[139] **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.47. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 – 7.98 (m, 2H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.52 – 7.29 (m, 13H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 3.1, 1.2 Hz, 1H), 5.55 – 5.44 (m, 2H), 2.22 (s, 3H). **MS** (APCI) m/z ber. für $C_{35}H_{31}N_2O_5$ 559.2 $[M+H]^+$, gef. 559.2 $[M+H]^+$.

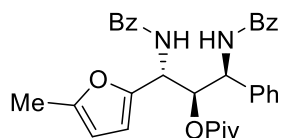
1,3-Diamino-2-ol (**182b**)



Dargestellt nach AAV 3 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylbenzoat **34a** (67 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (67 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $BF_3 \cdot OEt_2$ (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 \rightarrow 50:50), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **182b** als farbloser Feststoff erhalten (87 mg, 62%, *d.r.* = 32:68:0:0, bestimmt mit 1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 126 mg, 90%; *d.r.* = 32:68:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) **Smp.** 92–96 °C. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.87 – 7.81 (m, 2H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.59 – 7.27 (m, 14H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.01 (dd, J = 6.7, 5.3 Hz, 1H), 5.94 – 5.88 (m, 1H), 5.73 (dd, J = 9.3, 6.7 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 167.3, 167.3, 167.0, 152.7, 148.4, 138.5, 134.2, 134.1, 133.6, 131.8, 131.8, 129.8, 129.2, 129.1, 128.8, 128.7, 128.7, 128.3, 127.2, 127.1, 127.1, 109.7, 106.8, 54.2, 48.6, 13.7. **IR**

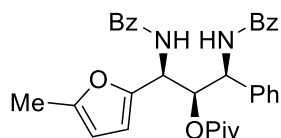
(ATR, ν in cm^{-1}): 3395 (w), 3057 (w), 1734 (m), 1665 (m), 1638 (s), 1581 (w), 1571 (s), 1487 (s), 1455 (w), 1372 (w), 1288 (w), 1225 (s), 1158 (w), 1076 (w), 1045 (m), 1022 (w), 1022 (w), 948 (w), 888 (w), 792 (m), 716 (s), 699 (s), 567 (w). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ 559.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 559.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ 558.2155 $[\text{M}]^+$, gef. 558.2172 $[\text{M}]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (207a)



Dargestellt nach AAV 3 mit ((*Z*)-2-Benzamidovinylpivalat **34aa** (62 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 \rightarrow 60:40), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **207a** als farbloser Feststoff erhalten (110 mg, 82%, *d.r.* = 93:7:0:0, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 118 mg, 88%; *d.r.* = 93:7:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.13. **Smp.** 89-93 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 – 7.65 (m, 4H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 8H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.05 – 6.83 (m, 2H), 6.18 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.93 (dq, J = 3.1, 1.0 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 7.6, 3.5 Hz, 1H), 5.48 – 5.40 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.14 (s, 9H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ = δ 179.1, 166.4, 152.5, 147.5, 133.9, 133.8, 131.8 (d, J = 1.5 Hz), 129.2, 128.7, 128.4, 127.6, 127.1, 127.1, 110.1, 106.6, 76.1, 55.0, 49.2, 39.3, 27.2, 13.6. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3302 (w), 2972 (w), 1732 (m), 1645 (s), 1579 (m), 1502 (s), 1479 (s), 1397 (w), 1285 (m), 1144 (s), 1028 (m), 965 (w), 765 (w), 693 (s), 559 (w). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ 539.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 539.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ 538.2468 $[\text{M}]^+$, gef. 538.2465 $[\text{M}]^+$.

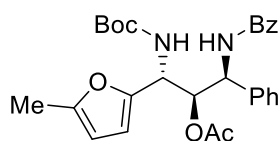
1,3-Diamino-2-ol (207b)



Dargestellt nach AAV 3 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylpivalat **34aa** (62 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 \rightarrow 60:40), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **207b** als farbloser Feststoff erhalten (74 mg, 55%, *d.r.* = 36:64:0:0, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 115 mg, 85%; *d.r.* = 36:64:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.13. **Smp.** 84-87 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 – 7.85 (m, 2H), 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.58 – 7.42 (m, 6H), 7.38 –

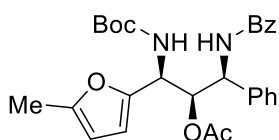
7.32 (m, 4H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.94 – 5.87 (m, 1H), 5.76 (dd, $J = 6.8, 5.4$ Hz, 1H), 5.59 (dd, $J = 9.3, 6.7$ Hz, 1H), 5.50 (dd, $J = 8.9, 5.4$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.01 (s, 9H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) δ 178.7, 166.8, 166.7, 152.5, 148.5, 138.3, 134.0, 133.9, 131.9, 131.9, 129.0, 128.8, 128.8, 128.1, 127.2, 127.2, 126.9, 109.4, 106.7, 76.1, 53.9, 48.4, 39.1, 27.1, 13.6. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3302 (w), 2972 (w), 1732 (m), 1651 (s), 1581 (w), 1515 (s), 1479 (s), 1397 (w), 1278 (m), 1144 (s), 1028 (m), 963 (w), 780 (w), 699 (s), 572 (w). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ 539.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 539.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ 538.2468 $[\text{M}]^+$, gef. 538.2485 $[\text{M}]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (**208a**)



Dargestellt nach AAV 3 mit (Z)-2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)vinylacetat **34ar** (50 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 97.3 \rightarrow 70:30), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **208a** als farbloser Feststoff erhalten (23 mg, 19%, *d.r.* = 25:75:0:0, bestimmt mit $^1\text{H NMR}$ Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 93 mg, 76%; *d.r.* = 25:75:0:0). Eine säulenchromatographische Trennung der Diastereomere war nicht möglich. Die analytischen Daten sind für das isolierte Diastereomere gemischt (*d.r.* = 25:75:0:0) angegeben. **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.33. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 – 7.68 (m, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 5H), 7.03 – 6.95 (m, 0.75H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.25H), 6.25 – 6.04 (m, 1H), 5.94 – 5.83 (m, 1H), 5.68 – 5.60 (m, 1H), 5.41 (dd, $J = 8.8, 6.5$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.89 (dd, $J = 9.9, 5.5$ Hz, 1H), 2.25 (s, 0.5H), 2.23 (s, 2.5H), 2.06 (s, 0.5H), 2.02 (s, 2.5H), 1.47 (s, 7H), 1.39 (s, 2H). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6$ 493.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 493.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

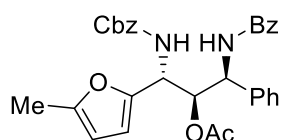
1,3-Diamino-2-ol (**208b**)



Dargestellt nach AAV 3 mit (Z)-2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)vinylacetat **34ar** (50 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 97.3 \rightarrow 70:30), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **208b** als farbloser Feststoff erhalten (66 mg, 54%, *d.r.* = <2:>98:0:0, bestimmt mit

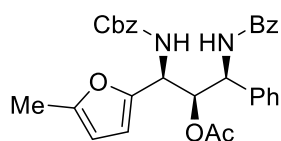
^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.33. **Smp.** 179-184 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.55 – 7.41 (m, 3H), 7.37 – 7.25 (m, 5H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.63 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.46 – 5.34 (m, 1H), 5.17 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 10.0, 5.5 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 166.9, 155.1, 152.3, 149.4, 138.4, 134.1, 131.8, 129.0, 128.8, 128.3, 127.2, 127.1, 108.5, 106.5, 80.1, 76.4, 54.3, 49.2, 28.4, 20.9, 13.6. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3309 (w), 2980 (w), 1757 (s), 1711 (s), 1631 (s), 1578 (w), 1541 (m), 1452 (w), 1368 (m), 1294 (w), 1211 (s), 1166 (s), 1069 (s), 1021 (m), 951 (m), 785 (m), 710 (s), 702 (s), 599 (s). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6$ 493.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 493.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ 492.2260 $[\text{M}]^+$, gef. 492.2279 $[\text{M}]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (**209a**)



Dargestellt nach AAV 3 mit (*Z*)-2-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)vinylacetat **34as** (59 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 \rightarrow 55:45), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **209a** als farbloser Feststoff erhalten (16 mg, 12%, *d.r.* = 20:80:0:0, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 86 mg, 65%; *d.r.* = 20:80:0:0). Eine säulenchromatographische Trennung der Diastereomere war nicht möglich. Die analytischen Daten sind für das isolierte Diastereomeregemisch (*d.r.* = 20:80:0:0) angegeben. **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.26. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 – 7.67 (m, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.42 – 7.27 (m, 10H), 7.01 – 6.81 (m, 1H), 6.20 (d, J = 3.1 Hz, 0.2H), 6.09 (d, J = 3.1 Hz, 0.8H), 5.92 (d, J = 3.1 Hz, 0.2H), 5.87 (d, J = 3.2 Hz, 0.8H), 5.74 – 5.68 (m, 0.2H), 5.68 – 5.62 (m, 0.8H), 5.54 – 5.33 (m, 2H), 5.24 – 5.09 (m, 1.6H), 5.06 (s, 0.4H), 4.96 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 2.24 (s, 0.6H), 2.23 (s, 2.4H), 2.04 (s, 0.6H), 1.95 (s, 2.4H). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$ 527.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ber. 527.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

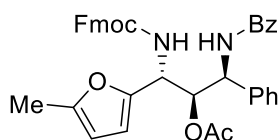
1,3-Diamino-2-ol (**209b**)



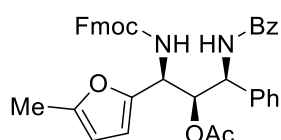
Dargestellt nach AAV 3 mit (*Z*)-2-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)vinylacetat **34as** (59 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012

Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 → 55:45), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **209b** als farbloser Feststoff erhalten (95 mg, 72%, *d.r.* = <2>98:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.26. **Smp.** 187–191 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.71 (m, 2H), 7.59 – 7.27 (m, 13H), 6.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 6.7, 5.3 Hz, 1H), 5.52 – 5.39 (m, 2H), 5.20 – 5.07 (m, 2H), 4.97 (dd, *J* = 9.9, 5.3 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.95 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 166.8, 155.9, 152.5, 149.0, 138.3, 136.3, 134.1, 131.9, 129.1, 128.8, 128.7, 128.3, 127.1, 108.7, 106.5, 76.2, 67.3, 54.2, 49.8, 20.7, 13.6. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3300 (m), 2945 (w), 1718 (s), 1634 (s), 1602 (w), 1528 (s), 1489 (m), 1372 (m), 1304 (m), 1289 (m), 1231 (s), 1063 (m), 1041 (s), 1025 (s), 1003 (w), 912 (w), 759 (m), 703 (s), 693 (s), 570 (m). **MS** (APCI) *m/z* ber. für C₃₁H₃₁N₂O₆ 527.2 [M+H]⁺, gef. 527.3 [M+H]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₃₁H₃₀N₂O₆ 526.2104 [M]⁺, gef. 526.2126 [M]⁺.

1,3-Diamino-2-ol (**210a**)

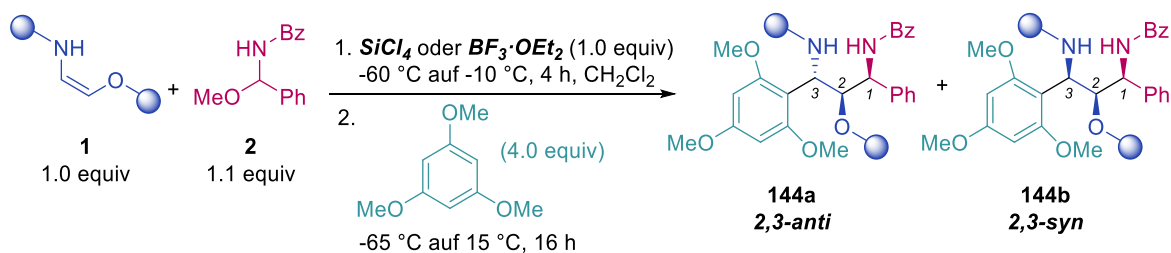


Dargestellt nach AAV 3 mit (*Z*)-2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)vinyl-acetat **34at** (81 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl₄ (250 μL, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 → 55:45), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **210a** als farbloser Feststoff erhalten (52 mg, 34%, *d.r.* = 25:75:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 149 mg, 97%; *d.r.* = 25:75:0:0). Eine säulenchromatographische Trennung der Diastereomere war nicht möglich. Die analytischen Daten sind für das isolierte Diastereomeregemisch (*d.r.* = 25:75:0:0) angegeben. **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.50. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 – 7.71 (m, 4H), 7.68 – 7.56 (m, 2H), 7.57 – 7.27 (m, 14H), 7.00 – 6.76 (m, 1H), 6.23 (d, *J* = 3.1 Hz, 0.25H), 6.07 (d, *J* = 3.1 Hz, 0.75H), 5.96 – 5.92 (m, 0.25H), 5.89 (dd, *J* = 3.1, 1.2 Hz, 0.75H), 5.76 – 5.66 (m, 1H), 5.62 – 5.39 (m, 2H), 4.99 (dd, *J* = 9.9, 5.7 Hz, 1H), 4.51 – 4.32 (m, 2H), 4.29 – 4.15 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 0.5H), 2.00 (s, 2.5H). **MS** (APCI) *m/z* ber. für C₃₈H₃₅N₂O₆ 615.2 [M+H]⁺, gef. 615.4 [M+H]⁺.

1,3-Diamino-2-ol (210b)

Dargestellt nach AAV 3 mit (Z)-2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)vinylacetat **34at** (81 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), 85% d.r. <2>:98:0:0 BF₃·OEt₂ (250 μL, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 → 55:45), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **210b** als farbloser Feststoff erhalten (130 mg, 85%, *d.r.* = <2>:98:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.50. **Smp.** 101-106 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 – 7.74 (m, 4H), 7.63 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.53 – 7.28 (m, 12H), 6.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.89 (dd, *J* = 3.1, 1.2 Hz, 1H), 5.68 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.51 – 5.41 (m, 2H), 4.98 (dd, *J* = 9.9, 5.7 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.00 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 166.9, 156.0, 152.6, 148.9, 143.9, 143.9, 141.5, 141.4, 138.3, 134.1, 131.9, 129.2, 128.9, 128.4, 127.9, 127.9, 127.3, 127.3, 127.2, 127.1, 125.3, 125.2, 120.2, 120.1, 108.9, 106.6, 76.2, 67.3, 54.1, 49.9, 47.3, 20.9, 13.7. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3302 (w), 2950 (w), 1722 (s), 1652 (m), 1579 (w), 1515 (s), 1488 (s), 1449 (m), 1318 (w), 1224 (s), 1043 (m), 965 (w), 786 (w), 759 (m), 740 (s), 700 (s), 562 (m). **MS** (APCI) *m/z* ber. für C₃₈H₃₅N₂O₆ 615.2 [M+H]⁺, gef. 615.4 [M+H]⁺.

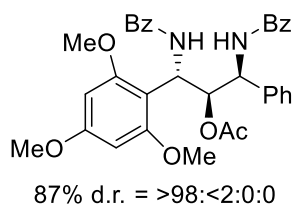
5.3.3.4 Synthese der 1,3-Diamino-2-ole mit 1,3,5-Trimethoxybenzol

ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFT AAV 4:

Unter Schutzgasatmosphäre wurde in einem Schlenkrohr das entsprechende Oxyenamid/Oxyencarbamat **34** (0.25 mmol, 1.0 equiv) und der *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv) in CH₂Cl₂ (2.5 mL, 0.1 M) gelöst. Die Lösung wurde auf -60 °C gekühlt und SiCl₄ oder BF₃·OEt₂ (250 μL, 1.0 equiv, 1 M) wurde zugegeben. Es wurde innerhalb von 3.5 h auf -10 °C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz des Oxyenamids (Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie), wurde erneut auf -60 °C gekühlt und 1,3,5-Trimethoxybenzol (172 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) zugeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf 15 °C erwärmt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (5 mL) beendet, mit

EtOAc (3x 10 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das entsprechende 1,3-Diamino-2-ol **144** als Produkt erhalten.

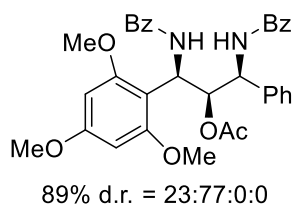
1,3-Diamino-2-ol (**172a**)



Dargestellt nach AAV 4 mit (Z)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl₄ (250 μL, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 1,3,5-Trimethoxybenzol (172 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+

System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 → 50:50), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **172a** als farbloser Feststoff erhalten (127 mg, 87%, *d.r.* >98:<2:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[139] **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.22. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 2H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.50 – 7.27 (m, 8H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 9.8, 7.3 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.63 (dd, *J* = 7.3, 2.9 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 1.76 (s, 3H). **MS** (ESI) *m/z* ber. für C₃₄H₃₄N₂NaO₇ 605.2 [M+Na]⁺, gef. 605.3 [M+Na]⁺.

1,3-Diamino-2-ol (**172b**)

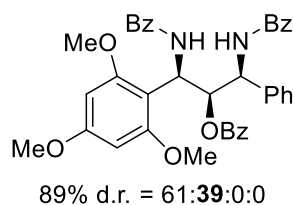


Dargestellt nach AAV 4 mit (Z)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), BF₃·OEt₂ (250 μL, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 1,3,5-Trimethoxybenzol (172 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+

System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 → 50:50), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **172b** als farbloser Feststoff erhalten (99 mg, 68%, *d.r.* = 23:77:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 129 mg, 89%; *d.r.* = 23:77:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.22. **Smp.** >200 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 – 8.02 (m, 2H), 7.75 – 7.68 (m, 2H), 7.59 – 7.37 (m, 7H), 7.32 – 7.22 (m, 3H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 6.45 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.89 (dd, *J* = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 9H), 1.87 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 167.1, 166.9, 161.7, 140.0, 134.9, 134.9, 131.5, 128.9, 128.8, 128.6, 127.5, 127.4, 126.9, 126.2, 105.3, 91.2, 77.7, 56.0, 55.5, 53.5, 46.0, 20.9. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3459 (w), 3017 (w), 1748 (m), 1662 (s), 1592 (m), 1509 (s), 1482 (s), 1454 (m), 1304 (w), 1216 (s), 1200 (m), 1151 (m), 1123 (s),

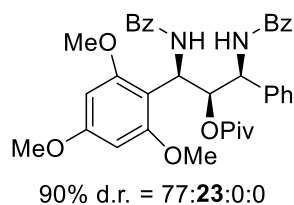
1028 (m), 817 (m), 703 (s). **MS** (ESI) m/z ber. für $C_{34}H_{34}N_2NaO_7$ 605.2 $[M+Na]^+$, gef. 605.3 $[M+Na]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $C_{34}H_{34}N_2O_7$ 582.2366 $[M]^+$, gef. 582.2370 $[M]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (170b)



Dargestellt nach AAV mit (Z)-2-Benzamidovinylbenzoat **34a** (67 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $BF_3 \cdot OEt_2$ (250 μ L, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 1,3,5-Trimethoxybenzol (172 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 93:7 \rightarrow 30:70), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **170b** als farbloser Feststoff erhalten (56 mg, 35%, *d.r.* = 61:39:0:0, bestimmt mit 1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 144 mg, 89%; *d.r.* = 61:39:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.29. **Smp.** 198–200 °C. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 – 8.03 (m, 2H), 7.95 – 7.82 (m, 2H), 7.59 – 7.49 (m, 6H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 3H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.18 – 7.14 (m, 4H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 6.59 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 6.10 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 167.3, 167.1, 166.4, 161.7, 139.8, 135.1, 134.9, 133.1, 131.7, 131.1, 129.7, 129.6, 129.0, 128.5, 128.5, 128.5, 127.5, 127.4, 126.8, 126.3, 105.3, 91.2, 78.0, 56.0, 55.5, 54.0, 46.0. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3442 (w), 2939 (w), 1720 (m), 1660 (s), 1602 (s), 1509 (s), 1484 (s), 1465 (s), 1452 (s), 1332 (w), 1311 (w), 1265 (s), 1224 (m), 1205 (m), 1151 (s), 1124 (s), 1106 (s), 1071 (m), 1026 (s), 951 (w), 815 (w), 798 (w), 709 (s), 605 (w), 559 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $C_{39}H_{37}N_2O_7$ 645.3 $[M+H]^+$, gef. 645.8 $[M+H]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $C_{37}H_{40}N_2O_7$ 644.2523 $[M]^+$, gef. 644.2511 $[M]^+$.

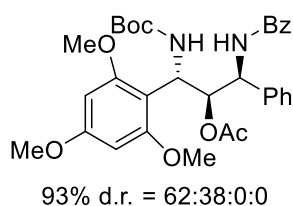
1,3-Diamino-2-ol (172b)



Dargestellt nach AAV mit (Z)-2-Benzamidovinylpivalat **34aa** (62 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $BF_3 \cdot OEt_2$ (250 μ L, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 1,3,5-Trimethoxybenzol (172 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 \rightarrow 50:50), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **172b** als farbloser Feststoff erhalten (32 mg, 21%, *d.r.* = 23:77:0:0, bestimmt mit 1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 140 mg, 90%; *d.r.* = 23:77:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.20. **Smp.** >200 °C. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 – 7.99 (m, 2H), 7.77 – 7.67 (m, 2H), 7.60 –

7.54 (m, 3H), 7.53 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 3H), 7.18 – 7.13 (m, 3H), 6.48 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.98 (dd, $J = 10.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.22 – 5.03 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 0.94 (s, 9H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) δ 178.1, 167.0, 166.4, 161.7, 139.7, 134.8, 131.8, 131.4, 129.0, 128.6, 128.4, 127.4, 127.3, 127.1, 126.1, 105.6, 91.2, 56.0, 55.5, 53.6, 46.0, 39.1, 27.3. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3456 (w), 2970 (w), 1732 (s), 1675 (m), 1660 (s), 1589 (m), 1505 (s), 1482 (s), 1462 (m), 1424 (w), 1365 (m), 1278 (w), 1228 (m), 1205 (s), 1152 (s), 1125 (s), 1036 (m), 951 (w), 798 (w), 728 (m), 710 (s), 550 (s). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{NaO}_7$ 625.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 625.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_7$ 624.2836 $[\text{M}]^+$, gef. 624.2844 $[\text{M}]^+$.

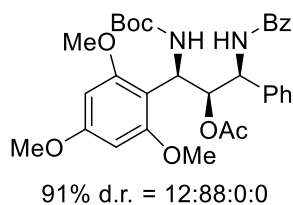
1,3-Diamino-2-ol (**211a**)



Dargestellt nach AAV 4 mit (*Z*)-2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)vinylacetat **34ar** (50 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 1,3,5-Trimethoxybenzol (172 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels

Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 \rightarrow 50:50), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **211a** als farbloser Feststoff erhalten (83 mg, 58%, *d.r.* = 62:38:0:0, bestimmt mit $^1\text{H NMR}$ Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 134 mg, 93%; *d.r.* = 62:38:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.24. **Smp.** 93–99 °C. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.60 – 7.40 (m, 3H), 7.30 – 7.22 (m, 4H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.35 – 5.87 (m, 3H), 5.90 – 5.72 (m, 1H), 5.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.49 – 1.22 (m, 9H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) δ 168.9, 166.8, 161.0, 159.2, 155.3, 140.2, 135.3, 131.4, 128.7, 128.5, 127.3, 126.5, 106.9, 91.0, 79.5, 56.2, 55.4, 53.8, 46.6, 28.6, 20.5. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3452 (w), 2970 (w), 1740 (s), 1724 (s), 1670 (w), 1607 (m), 1487 (m), 1454 (m), 1366 (s), 1218 (s), 1205 (s), 1152 (m), 1121 (m), 1038 (m), 1016 (m), 951 (w), 876 (w), 815 (w), 700 (m), 542 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_8$ 579.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 579.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8$ 578.2628 $[\text{M}]^+$, gef. 578.2620 $[\text{M}]^+$.

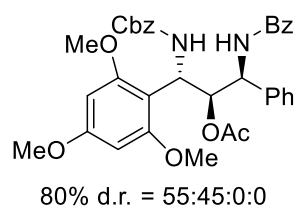
1,3-Diamino-2-ol (**211b**)



Dargestellt nach AAV 4 mit (*Z*)-2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)vinylacetat **34ar** (50 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 1,3,5-Trimethoxybenzol (172 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels

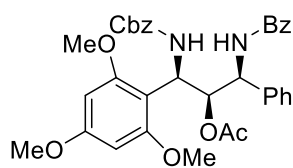
Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 \rightarrow 50:50), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **211b** als farbloser Feststoff erhalten (115 mg, 80%, *d.r.* = 12:88:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 131 mg, 91%; *d.r.* = 12:88:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.24. **Smp.** 99-106 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 – 7.81 (m, 2H), 7.62 – 7.39 (m, 3H), 7.33 – 7.07 (m, 6H), 6.11 (s, 2H), 5.84 – 5.65 (m, 3H), 5.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.95 – 3.44 (m, 9H), 1.99 (s, 3H), 1.42 (s, 9H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 166.9, 161.5, 159.0, 155.8, 140.1, 134.8, 131.6, 128.7, 128.5, 127.5, 127.3, 126.2, 106.0, 91.0, 79.2, 78.0, 55.9, 55.4, 53.7, 47.1, 28.6, 20.9. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3452 (w), 2970 (w), 1740 (s), 1667 (w), 1607 (w), 1495 (w), 1336 (s), 1229 (s), 1216 (s), 1205 (s), 1152 (w), 1124 (w), 1039 (w), 952 (w), 700 (w), 527 (w). **MS** (APCI) *m/z* ber. für C₃₂H₃₉N₂O₈ 579.3 [M+H]⁺, gef. 579.7 [M+H]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₃₂H₃₈N₂O₈ 578.2628 [M]⁺, gef. 578.2617 [M]⁺.

1,3-Diamino-2-ol (**212a**)



Dargestellt nach AAV 4 mit (*Z*)-2-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)vinylacetat **34as** (59 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl₄ (250 μ L, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 1,3,5-Trimethoxybenzol (172 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels

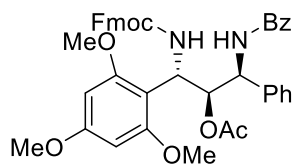
Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 94:6 \rightarrow 40:60), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **212a** als farbloser Feststoff erhalten (68 mg, 44%, *d.r.* = 55:45:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 123 mg, 80%; *d.r.* = 55:45:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:Aceton = 7:3) 0.19. **Smp.** 86-87 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 – 7.88 (m, 2H), 7.59 – 7.46 (m, 3H), 7.40 – 7.29 (m, 5H), 7.23 (dd, *J* = 8.1, 6.4 Hz, 2H), 7.19 – 7.10 (m, 4H), 6.12 (s, 2H), 5.99 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.88 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 9.8, 1.9 Hz, 1H), 5.24 – 4.92 (m, 3H), 3.81 (s, 9H), 1.84 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 168.9, 167.1, 161.2, 159.2, 156.0, 139.9, 136.6, 135.3, 131.4, 128.7, 128.6, 128.6, 128.3, 127.4, 127.4, 126.6, 106.7, 91.0, 77.4, 76.5, 67.1, 56.2, 55.4, 53.8, 47.2, 20.4. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3442 (w), 2970 (w), 1737 (s), 1725 (s), 1665 (m), 1607 (m), 1508 (m), 1454 (m), 1368 (m), 1352 (m), 1216 (s), 1205 (s), 1151 (m), 1122 (s), 1026 (s), 951 (w), 815 (w), 698 (s), 555 (w). **MS** (APCI) *m/z* ber. für C₃₅H₃₇N₂O₈ 613.3 [M+H]⁺, gef. 613.8 [M+H]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₃₅H₃₆N₂O₈ 612.2472 [M]⁺, gef. 612.2471 [M]⁺.

1,3-Diamino-2-ol (212b)

84% d.r. = 33:67:0:0

Dargestellt nach AAV 4 mit (Z)-2-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)vinylacetat **34as** (59 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), BF₃·OEt₂ (250 μL, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 1,3,5-Trimethoxybenzol (172 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels

Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 94:6 → 40:60), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **212b** als farbloser Feststoff erhalten (86 mg, 56%, *d.r.* = 33:67:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 128 mg, 84%; *d.r.* = 33:67:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:Aceton = 7:3) 0.25. **Smp.** 139-142 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.60 – 7.40 (m, 3H), 7.30 – 7.22 (m, 4H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.35 – 5.87 (m, 3H), 5.90 – 5.72 (m, 1H), 5.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.49 – 1.22 (m, 9H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 166.9, 161.7, 159.0, 156.4, 139.9, 136.8, 134.8, 131.7, 128.8, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 127.4, 127.4, 126.2, 105.6, 91.0, 66.7, 55.9, 55.4, 53.5, 47.8, 20.6. **IR** (ATR, *v* in cm⁻¹): 3443 (w), 2970 (w), 1740 (s), 1725 (s), 1665 (m), 1608 (m), 1502 (s), 1454 (s), 1369 (m), 1352 (m), 1256 (w), 1226 (s), 1205 (s), 1151 (m), 1122 (s), 1032 (m), 952 (m), 813 (w), 698 (s), 569 (m). **MS** (APCI) *m/z* ber. für C₃₅H₃₇N₂O₈ 613.3 [M+H]⁺, gef. 613.8 [M+H]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₃₅H₃₆N₂O₈ 612.2472 [M]⁺, gef. 612.2461 [M]⁺.

1,3-Diamino-2-ol (213a)

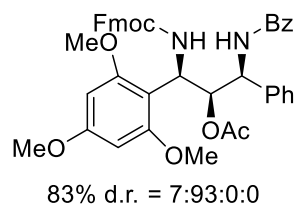
83% d.r. = 66:34:0:0

Dargestellt nach AAV 4 mit (Z)-2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)vinylacetat **34at** (81 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl₄ (250 μL, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 1,3,5-Trimethoxybenzol (172 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂. Nach

säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 → 50:50), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **213a** als farbloser Feststoff erhalten (87 mg, 55%, *d.r.* = 66:34:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 145 mg, 83%; *d.r.* = 66:34:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:Aceton = 7:3) 0.21. **Smp.** 120-125 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 – 7.81 (m, 2H), 7.79 – 7.65 (m, 2H), 7.60 – 7.25 (m, 13H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 7.12 – 6.97 (m, 1H), 6.26 (dd, *J* = 23.7, 10.3 Hz, 1H), 6.19 – 6.08 (m, 2H), 5.92 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.79 – 5.59 (m, 2H), 4.48 – 4.00 (m, 3H), 3.95 – 3.59 (m, 9H), 1.69 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 168.9, 167.0, 161.2, 159.2, 156.0, 144.4, 144.1, 141.4, 141.3, 139.9, 135.2, 131.4, 128.7,

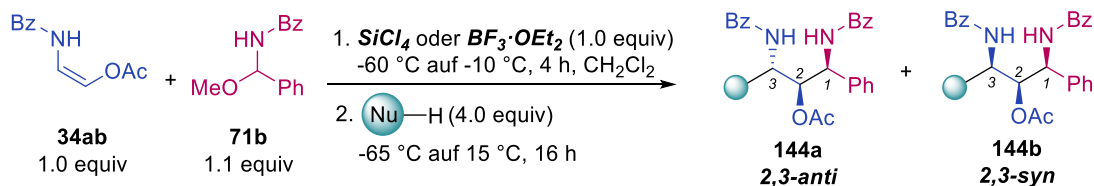
128.6, 127.6, 127.5, 127.3, 127.1, 127.0, 126.6, 125.4, 125.2, 119.9, 106.8, 91.1, 76.5, 67.1, 56.2, 55.4, 53.8, 47.3, 20.4. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3439 (w), 2970 (w), 1738 (s), 1725 (s), 1665 (m), 1607 (m), 1592 (m), 1508 (m), 1451 (m), 1368 (m), 1216 (s), 1205 (s), 1151 (m), 1116 (s), 1029 (m), 951 (w), 760 (8w), 740 (m), 699 (m), 539 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8$ 701.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 702.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8$ 700.2785 $[\text{M}]^+$, gef. 700.2758 $[\text{M}]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (**213b**)

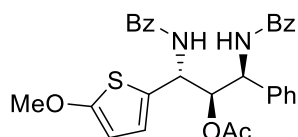


Dargestellt nach AAV 4 mit (Z)-2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)vinylacetat **34at** (81 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 1,3,5-Trimethoxybenzol (172 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 \rightarrow 50:50), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **213b** als farbloser Feststoff erhalten (135 mg, 77%, *d.r.* = 7:93:0:0, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 145 mg, 83%; *d.r.* = 7:93:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:Aceton = 7:3) 0.31. **Smp.** 126–129 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 – 7.89 (m, 2H), 7.85 – 7.72 (m, 2H), 7.61 – 7.48 (m, 5H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 7.21 – 7.05 (m, 4H), 6.15 (s, 2H), 6.08 – 6.01 (m, 1H), 5.95 – 5.87 (m, 2H), 5.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 1H), 4.27 – 4.17 (m, 2H), 3.91 – 3.59 (m, 9H), 1.92 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 166.9, 161.7, 159.1, 156.5, 144.1, 144.1, 141.4, 139.9, 134.8, 131.7, 128.8, 128.6, 127.8, 127.4, 127.2, 126.2, 125.3, 125.3, 120.1, 120.1, 105.8, 91.2, 67.2, 56.2, 55.5, 53.5, 48.1, 47.3, 20.8. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3443 (w), 2970 (w), 1740 (s), 1727 (s), 1667 (w), 1607 (w), 1592 (w), 1504 (m), 1451 (m), 1368 (m), 1352 (m), 1298 (w), 1226 (s), 1218 (s), 1205 (s), 1151 (m), 1124 (m), 1032 (m), 951 (w), 760 (w), 740 (m), 699 (m), 537 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8$ 701.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 702.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8$ 700.2785 $[\text{M}]^+$, gef. 700.2777 $[\text{M}]^+$.

5.3.3.5 Synthese der 1,3-Diamino-2-ole mit verschiedenen Nucleophilen

ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFT AAV 5:

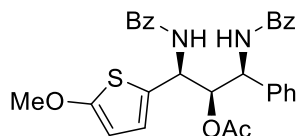
Unter Schutzgasatmosphäre wurde in einem Schlenkrohr (Z)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und N-Acyliminylvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (2.5 mL, 0.1 M) gelöst. Die Lösung wurde auf -60°C gekühlt und SiCl_4 oder $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (250 μL , 1.0 equiv, 1 M) wurde zugegeben. Es wurde innerhalb von 3.5 h auf -10°C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz des Oxyenamids (Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie), wurde erneut auf -60°C gekühlt und das entsprechende Nucleophil (1.0 mmol, 4.0 equiv) zugeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf 15°C erwärmt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) beendet, mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das entsprechende 1,3-Diamino-2-ol **144** als Produkt erhalten.

1,3-Diamino-2-ol (214a)

Dargestellt nach AAV 5 mit (Z)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), N-Acyliminylvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methoxythiophen (102 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 → 50:50), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **214a** als farbloser Feststoff erhalten (76 mg, 58%, *d.r.* = 82:18:0:0, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 88 mg, 67%; *d.r.* = 87:13:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.28. **Smp.** 102–106 $^\circ\text{C}$. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 – 7.63 (m, 4H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.30 (m, 9H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70 – 6.61 (m, 2H), 6.05 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 7.4, 3.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 167.2, 166.6, 166.5, 138.3, 133.9, 133.9, 131.9, 131.8, 129.3, 128.7, 128.7, 127.6, 127.1, 127.1, 126.3, 103.1, 51.6, 21.3. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3302 (w), 3060 (w), 1742 (m), 1647 (s), 1580 (w), 1517 (s), 1485 (s), 1431 (w), 1369 (w), 1290 (w), 1209 (s), 1150 (w), 1043 (m), 1029 (m), 945 (w), 768 (w), 701 (s).

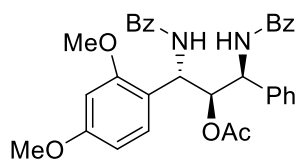
MS (ESI) m/z ber. für $C_{30}H_{28}N_2NaO_5S$ 551.2 $[M+Na]^+$, gef. 551.2 $[M+Na]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $C_{30}H_{28}N_2O_5S$ 528.1719 $[M]^+$, gef. 528.1701 $[M]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (**214b**)



Dargestellt nach AAV 5 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $BF_3 \cdot OEt_2$ (250 μ L, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methoxythiophen (102 μ L, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 \rightarrow 50:50), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **214b** als farbloser Feststoff erhalten (103 mg, 78%, *d.r.* = 7:93:0:0, bestimmt mit 1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 110 mg, 83%; *d.r.* = 7:93:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.28. **Smp.** 100–105 °C. **1H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 – 7.81 (m, 4H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 4H), 7.39 – 7.35 (m, 4H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 3.9, 0.7 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.64 – 5.47 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ 172.0, 167.3, 167.2, 166.5, 138.5, 134.3, 134.2, 132.3, 132.2, 129.5, 129.1, 128.8, 127.5, 127.4, 127.1, 124.5, 103.5, 78.7, 60.5, 54.5, 50.6, 21.3. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3299 (w), 3061 (w), 1741 (m), 1644 (s), 1580 (w), 1503 (s), 1485 (s), 1431 (w), 1370 (w), 1226 (s), 1207 (s), 1147 (w), 1039 (m), 1031 (m), 769 (w), 698 (s). **MS** (ESI) m/z ber. für $C_{30}H_{28}N_2NaO_5S$ 551.2 $[M+Na]^+$, gef. 551.2 $[M+Na]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $C_{30}H_{28}N_2O_5S$ 528.1719 $[M]^+$, gef. 528.1728 $[M]^+$.

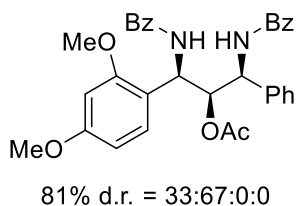
1,3-Diamino-2-ol (**215a**)



Dargestellt nach AAV 5 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $SiCl_4$ (250 μ L, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 1,3-Dimethoxybenzol (134 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 \rightarrow 50:50), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **215a** als farbloser Feststoff erhalten (111 mg, 80%, *d.r.* >98:<2:0:0, bestimmt mit 1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.21. **Smp.** 108–111 °C. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 – 7.69 (m, 5H), 7.53 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 4H), 7.33 – 7.21 (m, 6H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 8.7, 6.0 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 8.6, 4.8 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 2.5 Hz, 6H), 1.90 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170.4, 166.9, 166.7, 160.9, 158.5,

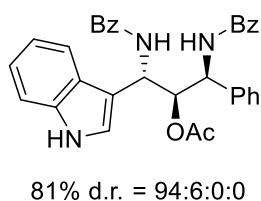
139.4, 134.5, 134.3, 131.7, 131.5, 130.4, 128.8, 128.7, 128.6, 127.8, 127.2, 127.1, 117.5, 104.6, 99.1, 76.2, 55.7, 55.5, 52.3, 20.9. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3313 (w), 2938 (w), 1741 (m), 1652 (s), 1581 (w), 1507 (s), 1484 (s), 1352 (w), 1298 (w), 1224 (s), 1209 (s), 1158 (w), 1030 (s), 799 (w), 698 (s). **MS** (ESI) m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{NaO}_6$ 575.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 575.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ 552.2260 $[\text{M}]^+$, gef. 552.2272 $[\text{M}]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (**215b**)



Dargestellt nach AAV 5 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 1,3-Dimethoxybenzol (134 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 \rightarrow 50:50), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **215b** als farbloser Feststoff erhalten (78 mg, 57%, *d.r.* = 33:67:0:0, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 112 mg, 81%; *d.r.* = 30:70:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.21. **Smp.** 113–117 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 – 7.92 (m, 2H), 7.79 – 7.72 (m, 2H), 7.59 – 7.46 (m, 4H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.35 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.53 – 6.44 (m, 2H), 5.86 (dd, J = 8.6, 3.4 Hz, 1H), 5.67 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 167.2, 166.9, 161.2, 158.2, 139.2, 134.6, 134.4, 131.9, 131.7, 130.9, 128.9, 128.9, 128.8, 127.8, 127.3, 127.0, 126.6, 117.5, 104.9, 99.6, 77.3, 55.8, 55.5, 53.6, 52.7, 20.9. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3299 (w), 2940 (w), 1745 (m), 1648 (m), 1581 (w), 1507 (s), 1484 (s), 1369 (w), 1264 (w), 1224 (m), 1209 (s), 1130 (w), 1029 (s), 937 (w), 800 (w), 697 (s). **MS** (ESI) m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{NaO}_6$ 575.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 575.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ 552.2260 $[\text{M}]^+$, gef. 552.2260 $[\text{M}]^+$.

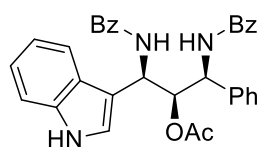
1,3-Diamino-2-ol (**216a**)



Dargestellt nach AAV 5 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und Indol (118 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 93:7 \rightarrow 30:70), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **216a** als farbloser Feststoff erhalten (102 mg, 76%, *d.r.* = 94:6:0:0, bestimmt mit ^1H

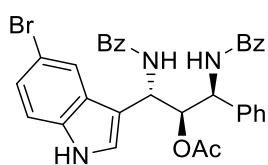
NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 108 mg, 81%; *d.r.* = 94:6:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.14. **Smp.** 135–138 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 7.67 – 7.53 (m, 5H), 7.48 – 7.12 (m, 14H), 7.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.07 (dd, *J* = 7.8, 3.1 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 7.6, 3.2 Hz, 1H), 5.55 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 167.0, 166.9, 138.4, 136.2, 134.2, 134.0, 131.9, 131.7, 129.2, 128.8, 128.6, 128.5, 127.5, 127.1, 127.0, 126.6, 123.9, 122.8, 120.2, 119.2, 111.5, 111.3, 54.6, 47.6, 21.4. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3286 (w), 2926 (w), 1738 (m), 1644 (s), 1579 (m), 1502 (s), 1484 (s), 1457 (w), 1368 (w), 1291 (w), 1224 (s), 1101 (w), 1028 (m), 942 (w), 799 (w), 743 (m), 698 (s), 626 (m). **MS** (ESI) *m/z* ber. für C₃₃H₂₉N₃NaO₄ 554.2 [M+Na]⁺, gef. 554.3 [M+Na]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₃₃H₂₉N₃O₄ 531.2158 [M]⁺, gef. 531.2143 [M]⁺.

1,3-Diamino-2-ol (**216b**)



65% *d.r.* = 17:83:0:0

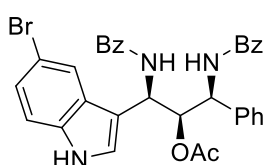
Dargestellt nach AAV 5 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), BF₃·OEt₂ (250 μ L, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und Indol (118 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 93:7 → 30:70), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **216b** als farbloser Feststoff erhalten (71 mg, 54%, *d.r.* = 17:83:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 86 mg, 65%; *d.r.* = 17:83:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.14. **Smp.** 135–138 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 2H), 7.94 – 7.87 (m, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 2H), 7.62 – 7.48 (m, 4H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.37 – 7.19 (m, 10H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.05 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 5.92 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 9.0 Hz, 3.1 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 167.7, 167.4, 139.0, 137.0, 134.3, 134.3, 132.0, 131.8, 129.0, 128.9, 128.9, 127.9, 127.4, 127.0, 126.6, 125.1, 124.4, 122.7, 120.5, 118.8, 112.3, 111.6, 77.7, 53.5, 48.8, 21.0. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3299 (w), 3060 (w), 1735 (m), 1647 (s), 1579 (w), 1513 (s), 1484 (s), 1370 (w), 1311 (w), 1226 (s), 1146 (w), 1030 (m), 878 (w), 744 (m), 698 (s). **MS** (ESI) *m/z* ber. für C₃₃H₂₉N₃NaO₄ 554.2 [M+Na]⁺, gef. 554.3 [M+Na]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₃₃H₂₉N₃O₄ 530.2080 [M-H]⁺, gef. 530.2085 [M-H]⁺.

1,3-Diamino-2-ol (217a)

87% d.r. = 92:8:0:0

Dargestellt nach AAV 5 mit (Z)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), N-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl₄ (250 µL, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 5-Bromindol (196 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15µm_F0012

Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 93:7 → 30:70), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **217a** als farbloser Feststoff erhalten (128 mg, 76%, *d.r.* = 92:8:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 133 mg, 87%; *d.r.* = 92:8:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.08. **Smp.** 137-141 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.65 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.87 – 7.75 (m, 4H), 7.68 – 7.32 (m, 15H), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 8.1, 3.3 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 7.3, 3.3 Hz, 1H), 5.66 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 167.3, 167.2, 138.0, 134.9, 134.0, 133.8, 132.1, 132.0, 131.8, 129.2, 128.8, 128.7, 128.7, 128.2, 127.5, 127.5, 127.1, 127.0, 125.5, 125.4, 121.6, 113.3, 113.2, 110.4, 76.8, 54.9, 47.7, 21.3. **IR** (ATR, *v* in cm⁻¹): 3283 (w), 3030 (w), 1738 (m), 1644 (s), 1578 (m), 1501 (s), 1484 (s), 1369 (w), 1318 (w), 1224 (s), 1075 (w), 1043 (w), 1028 (m), 942 (w), 885 (m), 796 (m), 698 (s), 615 (m). **MS** (APCI) *m/z* ber. für C₃₃H₂₉BrN₃O₄ 610.1 [M+H]⁺, gef. 610.3 [M+H]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₃₃H₂₈BrN₃O₄ 608.1185 [M-H], gef. 608.1174 [M-H].

1,3-Diamino-2-ol (217b)

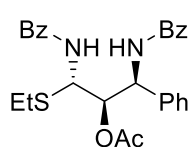
89% d.r. = 20:80:0:0

Dargestellt nach AAV 5 mit (Z)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), N-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), BF₃·OEt₂ (250 µL, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 5-Bromindol (196 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+

System, HP_15µm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 93:7 → 30:70), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **217b** als farbloser Feststoff erhalten (114 mg, 75%, *d.r.* = 20:80:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 136 mg, 89%; *d.r.* = 20:80:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.08. **Smp.** 122-128 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (s, 1H), 7.96 – 7.87 (m, 3H), 7.83 – 7.74 (m, 2H), 7.60 – 7.47 (m, 4H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 6H), 7.17 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.87 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 5.82 – 5.74 (m, 1H), 5.51 (dd, *J* = 9.0, 3.9 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 167.8, 167.5, 138.6, 135.6, 134.1, 134.0, 132.2, 132.0, 129.1, 129.0, 129.0, 128.8, 128.2, 127.5, 127.3,

127.1, 126.9, 126.7, 125.5, 125.3, 121.3, 113.7, 113.5, 111.5, 77.8, 53.8, 48.5, 21.0. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3280 (w), 3061 (w), 1737 (m), 1642 (s), 1579 (w), 1514 (s), 1484 (s), 1427 (w), 1214 (w), 1225 (s), 1074 (w), 1044 (m), 1029 (m), 884 (w), 798 (w), 696 (s). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{BrN}_3\text{O}_4$ 610.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 610.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_4$ 609.1263 $[\text{M}]^+$, gef. 609.1259 $[\text{M}]^+$.

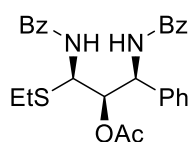
1,3-Diamino-2-ol (218a)



90% d.r. = 73:27:0:0

Dargestellt nach AAV 5 mit (Z)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und Ethanthiol (76 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc 96:4 \rightarrow 60:40), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **218a** als farbloser Feststoff erhalten (78 mg, 66%, d.r. = 73:27:0:0, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 107 mg, 90%; d.r. = 73:27:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.26. **Smp.** 177-180 °C. **^1H NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.85 (dt, J = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 2H), 7.78 – 7.65 (m, 2H), 7.60 – 7.42 (m, 8H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31 – 7.19 (m, 1H), 5.74 – 5.53 (m, 2H), 5.36 (dd, J = 9.4, 6.6 Hz, 1H), 2.64 – 2.39 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, DMSO- d_6) δ 169.3, 166.9, 165.9, 139.6, 135.0, 134.2, 131.3, 131.0, 128.2, 128.2, 128.0, 127.7, 127.5, 127.5, 127.4, 75.3, 55.3, 53.3, 23.8, 20.7, 14.9. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3253 (w), 2977 (w), 1745 (s), 1631 (s), 1601 (w), 1579 (w), 1519 (s), 1488 (m), 1447 (w), 1365 (w), 1314 (m), 1229 (s), 1075 (w), 1039 (w), 1026 (m), 956 (w), 802 (w), 695 (s), 593 (w). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 475.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$, gef. 475.5 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

1,3-Diamino-2-ol (218b)

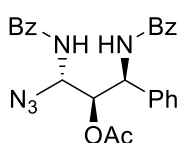


90% d.r. = 19:81:0:0

Dargestellt nach AAV 5 mit (Z)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und Ethanthiol (76 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 \rightarrow 60:40), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **218b** als farbloser Feststoff erhalten (81 mg, 68%, d.r. = 19:81:0:0, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 107 mg, 90%; d.r. = 24:76:0:0). **R_f** (*n*-Hexane:EtOAc = 7:3) 0.26. **Smp.** 198-200 °C. **^1H NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.84 – 8.74 (m, 1H), 7.94 – 7.75 (m, 4H), 7.62 – 7.52 (m, 2H),

7.51 – 7.44 (m, 6H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 5.67 (dd, $J = 9.4, 4.8$ Hz, 1H), 5.52 – 5.41 (m, 2H), 2.64 – 2.46 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.11 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, DMSO- d_6) δ 169.5, 166.8, 166.4, 139.4, 134.6, 133.9, 131.5, 131.3, 128.4, 128.3, 128.2, 127.6, 127.6, 127.6, 127.5, 75.9, 54.0, 53.9, 24.4, 20.5, 14.8. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3413 (w), 2929 (w), 1727 (m), 1664 (s), 1637 (m), 1579 (w), 1519 (s), 1485 (s), 1371 (w), 1352 (w), 1276 (w), 1232 (s), 1028 (m), 951 (w), 782 (w), 705 (s), 569 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 475.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$, gef. 475.5 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

1,3-Diamino-2-ol (**219a**)

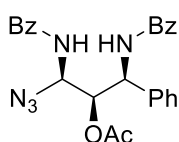


77% d.r. = 75:25:0:0

Dargestellt nach AAV 5 mit (Z)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und Trimethylsilylazid (130 μL mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012

Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc 96:4 \rightarrow 60:40), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **219a** als farbloser Feststoff erhalten (64 mg, 56%, d.r. = 75:25:0:0, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 88 mg, 77%; d.r. = 73:27:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.22. **Smp.** 94–99 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.78 – 7.72 (m, 3H), 7.58 – 7.32 (m, 12H), 6.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.87 (dd, $J = 8.7, 3.5$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J = 8.7, 6.2$ Hz, 1H), 5.42 (dd, $J = 6.2, 3.5$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 167.6, 167.2, 138.2, 133.7, 132.8, 132.5, 132.2, 129.5, 128.9, 128.8, 128.8, 127.5, 127.4, 127.1, 75.7, 66.4, 54.2, 21.0. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3288 (w), 3032 (w), 2110 (s), 1744 (m), 1642 (s), 1581 (w), 1519 (s), 1487 (s), 1371 (w), 1295 (w), 1221 (s), 1046 (w), 1029 (w), 800 (w), 768 (w), 692 (s), 615 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$ 457.2 $[\text{M}]^+$, gef. 457.4 $[\text{M}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_4$ 414.1580 $[\text{M}-\text{N}_3]^+$, gef. 414.1582 $[\text{M}-\text{N}_3]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (**219b**)



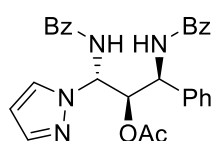
80% d.r. = 33:67:0:0

Dargestellt nach AAV 5 mit (Z)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und Trimethylsilylazid (130 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012

Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 \rightarrow 60:40), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **219b** als farbloser Feststoff erhalten (58 mg, 50%, d.r. = 33:67:0:0, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 92 mg, 80%; d.r. = 37:63:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.22. **Smp.** 97–100 °C. **^1H**

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 – 7.85 (m, 2H), 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.63 – 7.32 (m, 11H), 6.83 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 9.3, 4.7$ Hz, 1H), 5.64 (dd, $J = 9.2, 6.8$ Hz, 1H), 5.41 (dd, $J = 6.8, 4.7$ Hz, 1H), 2.09 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 167.7, 167.4, 137.2, 133.8, 132.7, 132.2, 129.5, 129.0, 129.0, 128.9, 127.5, 127.2, 127.1, 76.0, 65.8, 53.6, 20.9. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3286 (w), 3063 (w), 2110 (s), 1748 (m), 1644 (s), 1602 (w), 1519 (s), 1487 (s), 1371 (w), 1309 (w), 1221 (s), 1148 (s), 1048 (m), 955 (w), 800 (w), 692 (s), 572 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für C₂₅H₂₃N₅O₄ 457.2 [M]⁺, gef. 457.4 [M]⁺. **HRMS** (EI) m/z ber. für C₂₅H₂₃N₅O₄ 415.1658 [M-N₃]⁺, gef. 415.1637 [M-N₃]⁺.

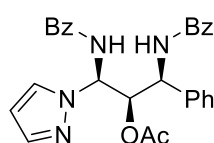
1,3-Diamino-2-ol (**220a**)



86% d.r. = 54:46:0:0

Dargestellt nach AAV 5 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl₄ (250 μ L, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und Pyrazol (70 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 \rightarrow 45:55), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **220a** als farbloser Feststoff erhalten (57 mg, 47%, d.r. = 54:46:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 104 mg, 86%; d.r. = 55:45:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.25. **Smp.** 113–118 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 4H), 7.35 – 7.23 (m, 6H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 9.2, 7.5$ Hz, 1H), 6.21 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 7.6, 5.5$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 9.1, 5.5$ Hz, 1H), 1.85 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 167.0, 140.8, 138.4, 134.0, 132.8, 132.3, 131.9, 130.9, 129.1, 128.7, 128.3, 127.5, 127.2, 127.2, 105.7, 75.3, 65.7, 54.2, 20.5. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3313 (w), 3062 (w), 1753 (m), 1652 (s), 1581 (w), 1524 (s), 1486 (s), 1398 (w), 1311 (w), 1218 (s), 1155 (w), 1047 (w), 1045 (m), 966 (w), 758 (m), 692 (s). **MS** (APCI) m/z ber. für C₂₈H₂₇N₄O₄ 483.2 [M+H]⁺, gef. 483.3 [M+H]⁺. **HRMS** (EI) m/z ber. für C₂₆H₂₂N₄O₂ 422.1743 [M-C₂H₄O₂]⁺, gef. 422.1771 [M-C₂H₄O₂]⁺.

1,3-Diamino-2-ol (**220b**)



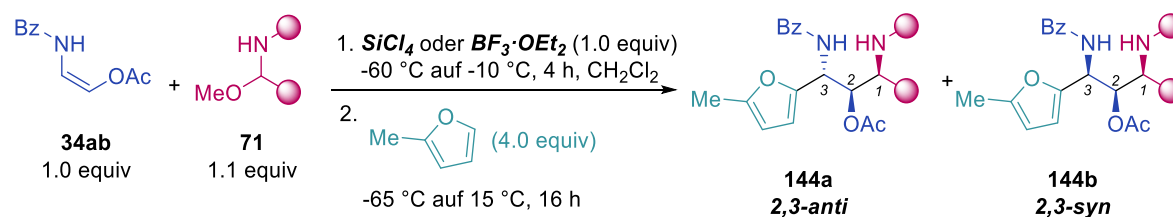
82% d.r. = 22:78:0:0

Dargestellt nach AAV 5 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), BF₃·OEt₂ (250 μ L, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und Pyrazol (70 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 \rightarrow 45:55), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **220b** als

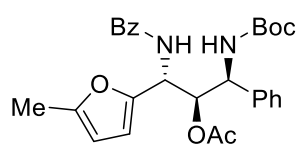
farbloser Feststoff erhalten (80 mg, 66%, *d.r.* = 22:78:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 99 mg, 82%; *d.r.* = 19:81:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.25. **Smp.** 193–196 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.80 – 7.69 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 2.4, 0.6 Hz, 1H), 7.58 – 7.41 (m, 7H), 7.37 – 7.26 (m, 5H), 7.00 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 9.3, 8.1 Hz, 1H), 6.30 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J* = 8.1, 3.5 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 9.5, 3.5 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 167.2, 167.1, 141.5, 137.9, 133.9, 132.8, 132.6, 132.2, 131.4, 129.1, 129.0, 128.9, 128.4, 127.4, 127.3, 126.5, 106.2, 75.9, 64.8, 52.5, 20.9. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3261 (w), 3010 (w), 1742 (m), 1640 (s), 1602 (w), 1513 (s), 1487 (m), 1397 (w), 1311 (m), 1272 (w), 1224 (s), 1141 (w), 1061 (m), 952 (w), 791 (m), 707 (s), 694 (s). **MS** (APCI) *m/z* ber. für C₂₈H₂₇N₄O₄ 483.2 [M+H]⁺, gef. 483.3 [M+H]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₂₈H₂₆N₄O₄ 482.1954 [M]⁺, gef. 482.1942 [M]⁺.

5.3.3.6 Synthese der 1,3-Diamino-2-ole mit verschiedenen *N*-Acyliminvorläufern

ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFT AAV 6:

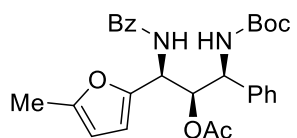


Unter Schutzgasatmosphäre wurde in einem Schlenkrohr das entsprechende (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und der entsprechende *N*-Acyliminvorläufer **71** (0.275 mmol, 1.1 equiv) in CH₂Cl₂ (2.5 mL, 0.1 M) gelöst. Die Lösung wurde auf $-60\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und SiCl₄ oder BF₃·OEt₂ (250 μL, 0.25 mmol, 1.0 equiv, 1 M) wurde zugegeben. Es wurde innerhalb von 3.5 h auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Nach vollständigem Umsatz des Oxyenamids (Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie), wurde erneut auf $-60\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und das 2-Methylfuran (90 μL, 1.0 mmol, 4.0 equiv) zugeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf $15\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (5 mL) beendet, mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das entsprechende 1,3-Diamino-2-ol **144** als Produkt erhalten.

1,3-Diamino-2-ol (221a)

57% d.r. >98:<2:0:0

Dargestellt nach AAV 6 mit (Z)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71a** (65 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl₄ (250 μL, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 97:3 → 70:30), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **221a** als farbloser Feststoff erhalten (70 mg, 57%, d.r. >98:<2:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.54. **Smp.** 82–87 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 – 7.73 (m, 2H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.3, 6.6 Hz, 2H), 7.33 (dd, *J* = 8.1, 6.3 Hz, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 4H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 6.23 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.54 – 5.48 (m, 1H), 5.19 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.07 – 4.92 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.41 (s, 9H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 166.7, 155.2, 152.4, 148.1, 134.2, 131.8, 129.0, 128.7, 128.1, 127.3, 126.9, 109.5, 106.5, 80.2, 76.3, 49.4, 28.5, 20.9, 13.7. **IR** (ATR, *v* in cm⁻¹): 3314 (w), 2977 (w), 1750 (m), 1702 (s), 1648 (m), 1581 (w), 1524 (m), 1489 (s), 1366 (s), 1284 (w), 122 (s), 1164 (s), 1042 (m), 1026 (s), 940 (w), 783 (w), 699 (s). **MS** (APCI) *m/z* ber. für C₂₈H₃₃N₂O₆ 493.2 [M+H]⁺, gef. 493.4 [M+H]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₂₈H₃₂N₂O₆ 492.2260 [M]⁺, gef. 492.2251 [M]⁺.

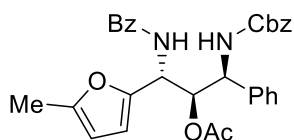
1,3-Diamino-2-ol (221b)

60% d.r. = 17:83:0:0

Dargestellt nach AAV 6 mit (Z)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71a** (65 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), BF₃·OEt₂ (250 μL, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 97:3 → 70:30), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **221b** als farbloser Feststoff erhalten (61 mg, 50%, d.r. = 17:83:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 74 mg, 60%; d.r. = 17:83:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.54. **Smp.** 164–167 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.55 – 7.45 (m, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.67 – 5.50 (m, 2H), 5.41 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.93 – 4.76 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.46 (s, 9H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 167.1, 155.2, 152.6, 147.6, 139.5, 134.1, 131.9, 128.9, 128.8, 127.9, 127.2, 126.5, 109.8, 106.8, 81.3, 54.3, 48.9, 28.5, 20.8, 13.8. **IR** (ATR, *v* in cm⁻¹): 3344 (w), 2977 (w), 1750 (m), 1713 (s), 1660 (m), 1581 (w), 1517 (s), 1487 (s), 1390 (w), 1367 (s), 1287 (w),

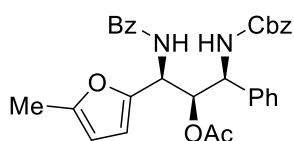
1226 (s), 1165 (s), 1045 (m), 1023 (m), 948 (w), 785 (w), 700 (s). **MS** (APCI) m/z ber. für $C_{28}H_{33}N_2O_6$ 493.2 $[M+H]^+$, gef. 493.4 $[M+H]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $C_{26}H_{28}N_2O_4$ 432.2049 $[M-C_2H_4O_2]^+$, gef. 432.2072 $[M-C_2H_4O_2]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (**222a**)



Dargestellt nach AAV 6 mit (Z)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71k** (75 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $SiCl_4$ (250 μ L, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μ L, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 97:3 \rightarrow 70:30), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **222a** als farbloser Feststoff erhalten (91 mg, 69%, d.r. >98:<2:0:0, bestimmt mit 1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.21. **Smp.** 78–80 °C. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.56 – 7.46 (m, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.39 – 7.27 (m, 9H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.23 – 6.18 (m, 1H), 5.94 – 5.89 (m, 1H), 5.61 – 5.55 (m, 1H), 5.55 – 5.47 (m, 2H), 5.14 – 5.05 (m, 2H), 5.03 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.98 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170.5, 166.6, 155.8, 152.5, 148.0, 139.0, 136.2, 129.0, 128.7, 128.4, 128.3, 128.2, 127.2, 126.8, 109.5, 106.5, 76.2, 67.2, 67.0, 55.5, 49.1, 20.8, 13.7. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3327 (w), 3032 (w), 1702 (s), 1649 (m), 1603 (w), 1517 (s), 1488 (s), 1454 (w), 1402 (w), 1340 (w), 1282 (w), 1216 (s), 1068 (w), 1041 (s), 1026 (s), 912 (w), 695 (s). **MS** (APCI) m/z ber. für $C_{31}H_{31}N_2O_6$ 527.2 $[M+H]^+$, gef. 527.4 $[M+H]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $C_{31}H_{30}N_2O_6$ 526.2104 $[M]^+$, gef. 526.2086 $[M]^+$.

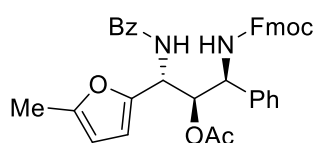
1,3-Diamino-2-ol (**222b**)



Dargestellt nach AAV 6 mit (Z)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71k** (65 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $BF_3 \cdot OEt_2$ (250 μ L, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μ L, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 97:3 \rightarrow 70:30), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **222b** als farbloser Feststoff erhalten (67 mg, 51%, d.r. = 17:83:0:0, bestimmt mit 1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 81 mg, 62%; d.r. = 17:83:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.21. **Smp.** 81–83 °C. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.59 – 7.47 (m, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 3H), 7.35 – 7.31 (m, 4H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 2H), 6.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.21

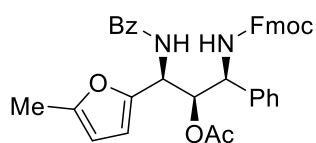
(d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.94 – 5.86 (m, 1H), 5.74 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.63 (dd, $J = 8.2, 3.8$ Hz, 1H), 5.60 – 5.55 (m, 1H), 5.19 – 5.08 (m, 2H), 4.93 (dd, $J = 9.6, 3.8$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (151 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 166.8, 155.9, 152.7, 148.1, 139.0, 136.3, 134.0, 131.9, 128.9, 128.8, 128.7, 128.4, 128.4, 128.1, 127.1, 126.5, 109.9, 106.8, 76.5, 67.3, 54.9, 48.7, 20.7, 13.7. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3322 (w), 2953 (w), 1715 (s), 1652 (m), 1581 (w), 1581 (s), 1448 (m), 1454 (w), 13741 (w), 1284 (w), 1222 (s), 1146 (w), 1042 (s), 1026 (s), 938 (w), 913 (w), 782 (w), 698 (s), 595 (w). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$ 527.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 527.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ 526.2104 $[\text{M}]^+$, gef. 526.2122 $[\text{M}]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (**223a**)



Dargestellt nach AAV 6 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71o** (99 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:Aceton = 96:4 \rightarrow 60:40), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **223a** als farbloser Feststoff erhalten (95 mg, 62%, *d.r.* = 90:10:0:0, bestimmt mit $^1\text{H NMR}$ Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 106 mg, 69%; *d.r.* = 88:12:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.24. **Smp.** 93–98 °C. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 – 7.70 (m, 4H), 7.62 – 7.21 (m, 14H), 6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.66 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.53 – 5.41 (m, 1H), 5.09 (dd, $J = 9.3, 5.6$ Hz, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 2H), 4.24 – 4.06 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 166.6, 155.9, 152.4, 147.9, 143.9, 143.8, 141.3, 138.8, 134.0, 131.8, 129.0, 128.6, 128.2, 127.8, 127.2, 127.1, 127.0, 125.1, 125.1, 120.0, 109.6, 106.5, 76.1, 67.0, 55.8, 49.1, 47.2, 31.7, 22.7, 20.9, 14.2, 13.6. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3312 (w), 2950 (w), 1717 (s), 1657 (m), 1517 (s), 1449 (m), 1321 (w), 1224 (s), 1151 (w), 1042 (m), 965 (w), 938 (w), 783 (w), 759 (m), 740 (s), 700 (s), 622 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6$ 615.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 615.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ 614.2417 $[\text{M}]^+$, gef. 614.2437 $[\text{M}]^+$.

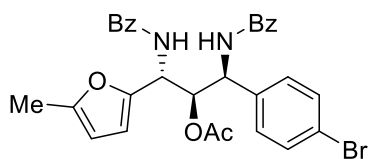
1,3-Diamino-2-ol (**223b**)



Dargestellt nach AAV 6 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71o** (99 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012

Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 → 60:40), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **223b** als farbloser Feststoff erhalten (111 mg, 72%, *d.r.* = 20:80:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 139 mg, 90%; *d.r.* = 17:83:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.29. **Smp.** 94–99 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 – 7.74 (m, 4H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.56 – 7.26 (m, 10H), 7.23 – 7.18 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 3.2, 1.2 Hz, 1H), 5.74 – 5.52 (m, 3H), 4.94 (dd, *J* = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 4.54 – 4.35 (m, 2H), 4.25 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.96 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 166.8, 156.0, 152.7, 148.2, 144.0, 143.9, 141.5, 138.9, 134.1, 132.0, 129.0, 128.9, 128.2, 127.9, 127.3, 127.3, 127.2, 126.5, 125.3, 125.2, 120.1 (d, *J* = 3.4 Hz), 109.9, 106.8, 76.3, 67.1, 55.0, 48.6, 47.4, 20.8, 13.8. **IR** (ATR, *v* in cm⁻¹): 3290 (w), 3042 (w), 1717 (m), 1662 (m), 1652 (m), 1579 (w), 1521 (s), 1488 (m), 1449 (m), 1405 (w), 1369 (w), 1324 (w), 1218 (s), 1149 (w), 1076 (w), 1042 (m), 1028 (m), 939 (w), 759 (m), 740 (s), 699 (s), 620 (m). **MS** (APCI) *m/z* ber. für C₃₈H₃₅N₂O₆ 615.2 [M+H]⁺, gef. 615.4 [M+H]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₃₈H₃₄N₂O₆ 614.2417 [M]⁺, gef. 614.2427 [M]⁺.

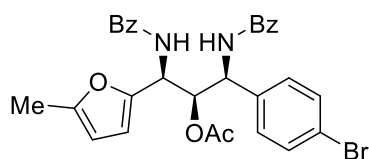
1,3-Diamino-2-ol (**224a**)



83% *d.r.* = 80:20:0:0

Dargestellt nach AAV 6 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71d** (88 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl₄ (250 μL, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂.

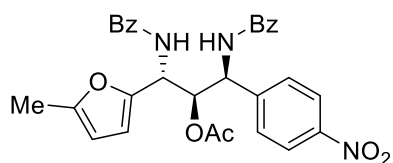
Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 → 40:60), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **224a** als farbloser Feststoff erhalten (95 mg, 66%, *d.r.* = 80:20:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 119 mg, 83%; *d.r.* = 80:20:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.23. **Smp.** 97–101 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 – 7.74 (m, 2H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.54 – 7.46 (m, 4H), 7.45 – 7.38 (m, 4H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.95 – 5.90 (m, 1H), 5.74 (dd, *J* = 6.4, 3.7 Hz, 1H), 5.58 – 5.33 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 166.9, 152.6, 137.7, 133.8, 133.7, 132.2, 132.0, 131.9, 129.2, 128.8, 128.7, 127.2, 127.1, 122.4, 110.0, 106.7, 76.0, 54.2, 49.2, 21.0, 13.7. **IR** (ATR, *v* in cm⁻¹): 3285 (w), 2922 (w), 1745 (m), 1640 (s), 1602 (w), 1579 (m), 1519 (s), 1485 (s), 1447 (w), 1369 (m), 1288 (m), 12019 (s), 1145 (w), 1072 (m), 1041 (m), 1011 (s), 938 (w), 822 (w), 790 (m), 712 (s), 701 (s), 593 (m). **MS** (ESI) *m/z* ber. für C₃₀H₂₇BrN₂NaO₅ 597.1 [M+Na]⁺, gef. 597.0 [M+Na]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₃₀H₂₈BrN₂O₅ 577.1161 [M+H]⁺, gef. 577.1166 [M+H]⁺.

1,3-Diamino-2-ol (224b)

89% d.r. = 3:97:0:0

Dargestellt nach AAV 6 mit (Z)-2-Benzamidovinylacetat **34ab**(51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71d** (88 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), BF₃·OEt₂ (250 μL, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL

CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 → 40:60), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **224b** als farbloser Feststoff erhalten (124 mg, 86%, *d.r.* = 3:97:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 128 mg, 89%; *d.r.* = 3:97:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.23. **Smp.** 98-103 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 – 7.86 (m, 2H), 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.60 – 7.42 (m, 8H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.93 (dd, *J* = 3.1, 1.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 7.3, 4.7 Hz, 1H), 5.60 (dd, *J* = 9.2, 7.3 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.98 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 167.2, 152.9, 148.0, 137.8, 133.9, 133.9, 132.2, 132.1, 128.9, 128.6, 127.3, 127.2, 122.2, 109.8, 106.9, 76.3, 53.5, 48.4, 20.9, 13.8. **IR** (ATR, *v* in cm⁻¹): 3300 (w), 2922 (w), 1747 (m), 1645 (s), 1602 (w), 1579 (w), 1521 (s), 1487 (s), 1447 (w), 1371 (w), 1289 (w), 1224 (s), 1145 (w), 1073 (m), 1043 (m), 1026 (m), 1011 (m), 938 (w), 823 (w), 799 (w), 712 (s), 693 (s), 566 (m). **MS** (ESI) *m/z* ber. für C₃₀H₂₇BrN₂NaO₅ 597.1 [M+Na]⁺, gef. 597.0 [M+Na]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₃₀H₂₈BrN₂O₅ 577.1161 [M+H]⁺, gef. 577.1160 [M+H]⁺.

1,3-Diamino-2-ol (225a)

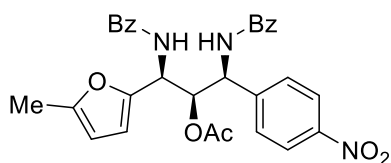
38% d.r. = 87:13:0:0

Dargestellt nach AAV 6 mit (Z)-2-Benzamidovinylacetat **34ab**(51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71g** (79 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl₄ (250 μL, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL

CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 → 50:50), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **225a** als farbloser Feststoff erhalten (47 mg, 35%, *d.r.* = 87:13:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 54 mg, 38%; *d.r.* = 87:13:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.42. **Smp.** 100-104 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 – 8.18 (m, 2H), 7.79 – 7.72 (m, 4H), 7.62 – 7.47 (m, 4H), 7.46 – 7.38 (m, 4H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.93 (dd, *J* = 3.2, 1.2 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 5.8, 3.9 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 7.9, 5.8 Hz, 1H), 5.46 (dd, *J* = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 166.9, 152.9,

147.8, 147.2, 146.0, 133.6, 133.4, 132.2, 132.1, 128.9, 128.8, 128.4, 127.2, 127.2, 124.2, 110.2, 106.8, 76.0, 54.6, 49.2, 21.0, 13.7. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3289 (w), 2922 (w), 1750 (m), 1645 (s), 1602 (w), 1579 (w), 1519 (s), 1485 (s), 1447 (w), 1346 (s), 1321 (w), 1218 (s), 1145 (w), 1073 (w), 1042 (m), 1028 (m), 939 (w), 855 (w), 798 (w), 713 (s), 692 (s), 593 (w). **MS** (ESI) m/z ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_7$ 564.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 564.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_7$ 542.1927 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 542.1933 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

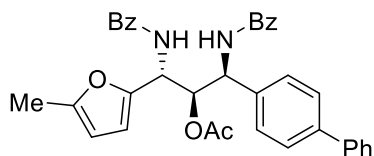
1,3-Diamino-2-ol (**225b**)



89% d.r. = 7:93:0:0

Dargestellt nach AAV 6 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71g** (79 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 \rightarrow 50:50), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **225b** als farbloser Feststoff erhalten (113 mg, 83%, d.r. = 3:97:0:0, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 121 mg, 89%; d.r. = 3:97:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.42. **Smp.** 103–107 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 – 8.10 (m, 2H), 8.02 – 7.84 (m, 2H), 7.82 – 7.74 (m, 2H), 7.65 – 7.43 (m, 8H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 3.1, 1.2 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 5.68 – 5.58 (m, 1H), 5.46 (dd, J = 8.1, 3.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.96 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 167.3, 167.2, 153.2, 147.7, 147.5, 146.3, 133.6, 133.4, 132.4, 132.3, 129.0, 129.0, 127.8, 127.4, 127.1, 124.2, 110.2, 107.0, 76.0, 53.9, 48.5, 20.7, 13.8. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3292 (w), 2920 (w), 1742 (m), 1647 (s), 1581 (w), 1515 (s), 1485 (s), 1447 (w), 1371 (w), 1312 (w), 1291 (w), 1222 (s), 1075 (w), 1041 (m), 1026 (m), 1008 (w), 938 (w), 840 (w), 766 (m), 712 (m), 693 (s), 580 (m). **MS** (ESI) m/z ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_7$ 564.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 564.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_7$ 542.1927 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 542.1935 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (**226a**)

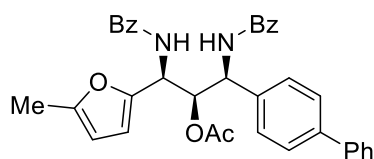


82% d.r. = 93:7:0:0

Dargestellt nach AAV 6 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71h** (87 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 \rightarrow 40:60), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti*

konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **226a** als farbloser Feststoff erhalten (109 mg, 76%, *d.r.* = 93:7:0:0, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 117 mg, 82%; *d.r.* = 93:7:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.17. **Smp.** 100–104 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 – 7.88 (m, 2H), 7.85 – 7.79 (m, 2H), 7.68 – 7.39 (m, 14H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 7.0, 5.0 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 9.3, 7.0 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.00 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 167.2, 167.1, 152.8, 148.3, 141.1, 140.7, 137.5, 134.1, 134.0, 132.0, 132.0, 128.9, 128.9, 127.8, 127.5, 127.4, 127.3, 127.2, 127.2, 109.7, 106.8, 76.4, 53.6, 48.5, 20.9, 13.7. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3300 (w), 2920 (w), 1740 (m), 1647 (s), 1601 (w), 1579 (w), 1519 (s), 1485 (s), 1447 (w), 1371 (w), 1314 (w), 1224 (s), 1145 (w), 1042 (m), 1008 (w), 938 (w), 840 (w), 766 (m), 712 (m), 693 (s), 580 (m). **MS** (ESI) m/z ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{NaO}_5$ 595.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 595.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ 573.2390 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 573.2398 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

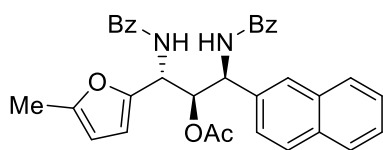
1,3-Diamino-2-ol (**226b**)



96% *d.r.* = 7:93:0:0

Dargestellt nach AAV 6 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71h** (87 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL

CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 \rightarrow 40:60), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **226b** als farbloser Feststoff erhalten (132 mg, 92%, *d.r.* = 7:93:0:0, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 137 mg, 96%; *d.r.* = 7:93:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.17. **Smp.** 98–103 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 – 7.89 (m, 2H), 7.88 – 7.76 (m, 2H), 7.64 – 7.39 (m, 14H), 7.39 – 7.30 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 3.1, 1.3 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 7.0, 5.1 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 9.3, 6.9 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.00 (s, 3H). **^{13}C NMR** (151 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 167.2, 167.0, 152.7, 148.3, 141.1, 140.6, 137.5, 134.1, 134.0, 132.0, 132.0, 128.9, 127.8, 127.5, 127.4, 127.3, 127.2, 109.7, 106.8, 76.4, 53.6, 48.5, 20.9, 13.7. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3295 (w), 2923 (w), 1748 (m), 1647 (s), 1602 (w), 1581 (w), 1519 (s), 1487 (s), 1447 (w), 1346 (s), 1321 (w), 1219 (s), 1146 (w), 1075 (w), 1043 (m), 938 (w), 855 (w), 799 (w), 710 (s), 693 (s), 593 (m). **MS** (ESI) m/z ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{NaO}_5$ 595.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 595.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ 573.2390 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 573.2369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

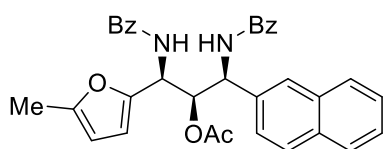
1,3-Diamino-2-ol (227a)

46% d.r. = 80:20:0:0

Dargestellt nach AAV 6 mit (Z)-2-Benzamidovinylacetat **34ab**(51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminorläufer **71j** (80 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl₄ (250 μL, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv)

und 2-Methylfuran (90 μL, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL

CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 → 40:60), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **227a** als farbloser Feststoff erhalten (50 mg, 37%, *d.r.* = 80:20:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 63 mg, 46%; *d.r.* = 80:20:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.45. **Smp.** 89–93 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 – 7.67 (m, 8H), 7.57 – 7.45 (m, 5H), 7.42 – 7.30 (m, 4H), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.99 – 5.82 (m, 2H), 5.66 (dd, *J* = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 8.1, 3.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 166.9, 166.8, 152.6, 147.8, 135.9, 133.9, 133.4, 133.2, 131.9, 131.8, 129.2, 128.8, 128.7, 128.2, 127.8, 127.3, 127.1, 126.8, 126.5, 126.4, 124.8, 110.0, 106.7, 76.1, 54.6, 49.4, 21.1, 13.6. **IR** (ATR, *v* in cm⁻¹): 3293 (w), 2922 (w), 1740 (m), 1645 (s), 1602 (w), 1579 (w), 1521 (s), 1485 (s), 1447 (w), 1369 (m), 1324 (m), 1224 (s), 1144 (w), 1041 (m), 1028 (m), 939 (w), 858 (w), 793 (w), 749 (m), 712 (s), 692 (s), 593 (m). **MS** (ESI) *m/z* ber. für C₃₃H₃₀N₂NaO₅ 569.2 [M+Na]⁺, gef. 569.2 [M+Na]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₃₄H₃₁N₂O₅ 547.2233 [M+H]⁺, gef. 547.2225 [M+H]⁺.

1,3-Diamino-2-ol (227b)

70% d.r. = 11:89:0:0

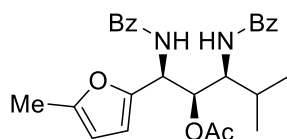
Dargestellt nach AAV 6 mit (Z)-2-Benzamidovinylacetat **34ab**(51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminorläufer **71j** (80 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), BF₃·OEt₂ (250 μL, 1 M, 0.25 mmol, 1.0

equiv) und 2-Methylfuran (90 μL, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL

CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 → 40:60), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **227b** als farbloser Feststoff erhalten (85 mg, 62%, *d.r.* = 11:89:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 95 mg, 70%; *d.r.* = 13:87:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.45. **Smp.** 91–96 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.87 – 7.76 (m, 6H), 7.60 – 7.41 (m, 9H), 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.93 (dd, *J* = 3.1, 1.2 Hz, 1H), 5.86 (dd, *J* = 7.1, 5.0 Hz, 1H), 5.70 – 5.58 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.97 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 167.2, 167.0, 152.8, 148.3, 135.9, 134.2, 134.0, 133.5, 133.2, 132.0, 129.0, 128.9, 128.9, 128.2, 127.8, 127.3, 127.2, 126.5, 126.4, 126.0, 124.7, 109.8, 106.8, 76.5, 54.0, 48.6,

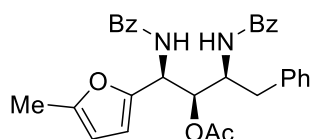
20.9, 13.8. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3310 (w), 2922 (w), 1742 (m), 1647 (s), 1602 (w), 1579 (w), 1501 (s), 1485 (s), 1447 (w), 1371 (m), 1325 (m), 1225 (s), 1144 (w), 1043 (m), 1026 (m), 938 (w), 820 (w), 749 (m), 712 (s), 692 (s), 593 (m). **MS** (ESI) m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_5$ 569.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 569.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ 547.2233 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 547.2225 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (**228b**)



Dargestellt nach AAV 6 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71p** (57 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 \rightarrow 60:40), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **228b** als farbloser Feststoff erhalten (48 mg, 42%, *d.r.* = 15:85:0:0, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 57 mg, 49%; *d.r.* = 9:91:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 4:1) 0.11. **Smp.** 73-76 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 – 7.83 (m, 2H), 7.81 – 7.76 (m, 2H), 7.58 – 7.37 (m, 6H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 3.1, 1.2 Hz, 1H), 5.69 – 5.58 (m, 2H), 4.12 (ddd, J = 10.1, 7.6, 2.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.95 – 1.81 (m, J = 6.9 Hz, 1H), 1.00 – 0.93 (m, 6H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 167.8, 166.9, 152.5, 148.0, 134.8, 134.1, 131.9, 131.7, 128.9, 128.9, 127.2, 110.2, 106.8, 73.5, 54.2, 48.7, 30.7, 21.1, 19.6, 18.8, 13.7. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3293 (w), 2965 (w), 1740 (m), 1645 (s), 1602 (w), 1579 (w), 1521 (s), 1487 (s), 1371 (m), 1316 (m), 1329 (s), 1148 (w), 1028 (m), 935 (w), 778 (w), 712 (s), 692 (s), 616 (m). **MS** (ESI) m/z ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_5$ 485.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 485.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ 463.2233 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 463.2239 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

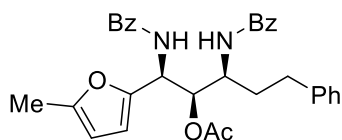
1,3-Diamino-2-ol (**229b**)



Dargestellt nach AAV 6 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71q** (70 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 \rightarrow 60:40), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **229b** als farbloser Feststoff erhalten (57 mg, 45%, *d.r.* = 15:85:0:0, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 67 mg, 52%; *d.r.* = 15:85:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.38. **Smp.** 173-177 °C. **^1H**

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 – 7.78 (m, 2H), 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.57 – 7.38 (m, 6H), 7.33 – 7.19 (m, 3H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 3.3, 1.2 Hz, 1H), 5.65 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.60 – 4.47 (m, 1H), 3.02 (dd, *J* = 13.7, 5.9 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 13.7, 8.5 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 167.3, 166.8, 152.6, 147.7, 136.9, 134.4, 133.9, 131.9, 131.8, 129.4, 128.8, 128.7, 127.2, 127.1, 126.9, 109.9, 106.6, 73.5, 50.8, 48.5, 38.5, 21.0, 13.5. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3288 (w), 2925 (w), 1737 (m), 1640 (s), 1604 (w), 1542 (s), 1491 (m), 1371 (w), 1328 (w), 1242 (m), 1078 (w), 1028 (w), 968 (w), 916 (w), 795 (w), 753 (w), 695 (s), 596 (w). **MS** (ESI) *m/z* ber. für C₃₁H₃₀N₂NaO₅ 533.2 [M+Na]⁺, gef. 533.1 [M+Na]⁺.

1,3-Diamino-2-ol (**230b**)



69% *d.r.* = 18:82:0:0

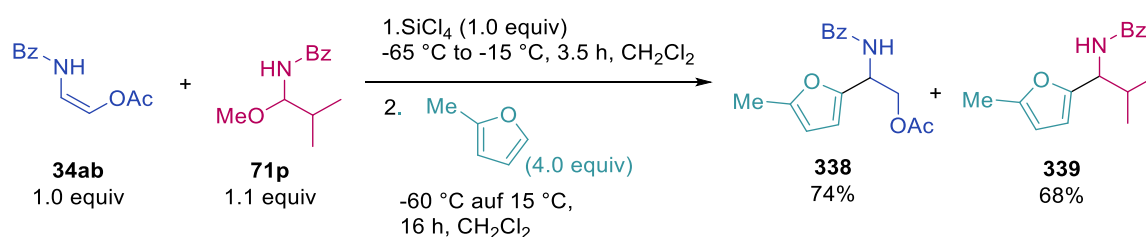
Dargestellt nach AAV 6 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71r** (74 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), BF₃·OEt₂ (250 μL, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂. Nach

säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 → 60:40), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **230b** als farbloser Feststoff erhalten (75 mg, 57%, *d.r.* = 18:82:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 91 mg, 69%; *d.r.* = 11:89:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.31. **Smp.** 176–179 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 – 7.75 (m, 4H), 7.58 – 7.41 (m, 6H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 7.17 – 7.11 (m, 3H), 6.78 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.89 (dd, *J* = 3.2, 1.2 Hz, 1H), 5.67 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J* = 8.4, 3.3 Hz, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 1H), 2.79 – 2.60 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 – 1.83 (m, 2H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 167.5, 166.9, 152.6, 147.9, 141.2, 134.4, 134.0, 131.9, 131.8, 128.8, 128.8, 128.6, 128.4, 127.2, 127.2, 126.1, 109.9, 106.7, 75.0, 49.3, 48.3, 34.4, 32.3, 21.0, 13.6. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3298 (w), 2923 (w), 1734 (m), 1641 (s), 1602 (w), 1578 (w), 1538 (s), 1489 (m), 1455 (w), 1369 (w), 1294 (w), 1234 (m), 1102 (w), 1075 (w), 1042 (m), 938 (w), 790 (m), 710 (s), 693 (s), 668 (m), 595 (m). **MS** (ESI) *m/z* ber. für C₃₂H₃₂N₂NaO₅ 547.2 [M+Na]⁺, gef. 547.2 [M+Na]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₃₂H₃₂N₂O₅ 524.2311 [M]⁺, gef. 524.2302 [M]⁺.

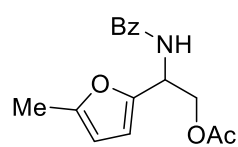
5.3.3.7 Zweistufige Synthese der 1,3-Diamino-2-ole mit verschiedenen *N*-Acyliminvorläufern

Bei der Eintopf-Reaktion von Oxyenamid **34ab** mit den *N*-Acyliminvorläufern **71p**, **71q**, **71r** und SiCl_4 als Lewis-Säure konnte keine Bildung der entsprechenden 1,2-syn-2,3-anti-konfigurierten 1,3-Diamino-2-ole **228a**, **229a**, **230a** beobachtet werden. Unter den gegebenen Reaktionsbedingungen konnten nur die Additionsprodukte **338** und **339** nachgewiesen werden. Daher wurden die entsprechenden 1,3-Diamino-2-ole in einer zweistufigen Synthese über die *N,O*-Acetale **228c**, **229c**, **230c** hergestellt.

NEBENPRODUKTE

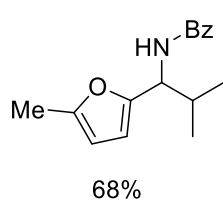


Dargestellt nach AAV 6 mit (Z)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71p** (57 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 \rightarrow 65:35) wurden 2-Benzamido-2-(5-methylfuran-2-yl)ethylacetat **338** (53 mg, 74 %) und *N*-(2-Methyl-1-(5-methylfuran-2-yl)propyl)benzamid **339** (48 mg, 68%) als Produkte erhalten.

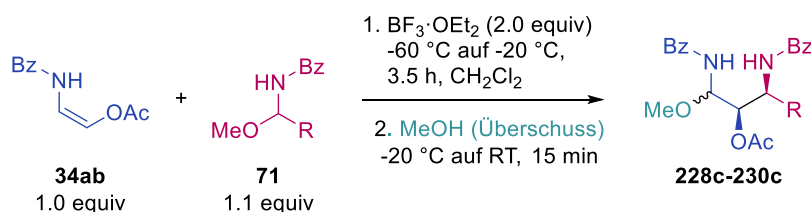
2-Benzamido-2-(5-methylfuran-2-yl)ethylacetat (**338**)

74%

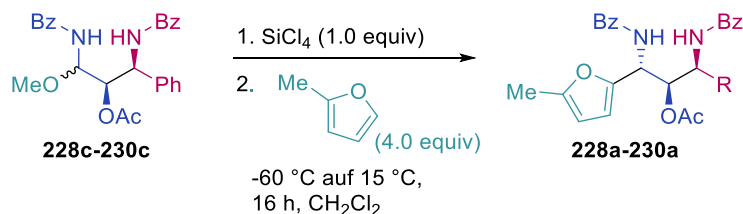
R_f (*n*-Hexan:EtOAc = 4:1) 0.28. **Smp.** 72–74 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 – 7.71 (m, 2H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.96 – 5.79 (m, 1H), 5.61 – 5.45 (m, 1H), 4.55 (dd, *J* = 11.3, 7.1 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 11.3, 5.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 167.1, 152.2, 151.8, 135.2, 131.9, 129.0, 127.4, 108.1, 106.4, 53.7, 32.8, 19.8, 19.3, 14.0. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3310 (w), 2960 (w), 1732 (s), 1641 (s), 1579 (w), 1561 (w), 1521 (s), 1489 (m), 1394 (w), 1366 (m), 1188 (m), 1248 (s), 1188 (w), 1095 (w), 1042 (s), 1023 (s), 948 (m), 846 (w), 790 (s), 773 (s), 690 (s), 666 (m), 645 (s), 603 (m). **MS** (ESI) *m/z* ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4$ 310.1 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, gef. 310.1 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ 287.1158 [M]⁺, gef. 287.1162 [M]⁺.

N-(2-Methyl-1-(5-methylfuran-2-yl)propyl)benzamid (**339**)

R_f (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.62. **Smp.** 73–76 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.68 (m, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 6.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.92 – 5.85 (m, 1H), 5.06 (dd, J = 9.3, 7.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H). **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3245 (w), 2957 (w), 1632 (s), 1645 (m), 1537 (s), 1491 (m), 1465 (w), 1435 (w), 1382 (w), 1319 (m), 1288 (w), 1192 (w), 1135 (w), 1045 (w), 1019 (m), 1001 (m), 968 (w), 928 (w), 800 (w), 782 (s), 768 (m), 695 (s), 663 (m). **MS** (ESI) *m/z* ber. für C₁₆H₁₉NNaO₂ 257.1 [M+Na]⁺, gef. 257.1 [M+Na]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₁₆H₁₉NO₂ 257.1416 [M]⁺, gef. 257.1432 [M+H]⁺.

ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFT AAV 7:Schritt 1: Synthese des *N,O*-Acetals (**228c-230c**)

Unter Schutzgasatmosphäre wurden (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (1.0 equiv) und der entsprechende *N*-Acyliminvorläufer **71** (1.1 equiv) in CH₂Cl₂ (0.1 M) gelöst. Die Lösung wurde auf -60 °C gekühlt und BF₃·OEt₂ (2.0 equiv, 1 M) wurde zugegeben. Es wurde innerhalb von 3.5 h auf -20 °C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz des Oxyenamids (Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie), wurde MeOH (3 mL/mmol) zugeben und für weitere 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung beendet und die Phasen im Anschluss getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3x 10 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das entsprechende *N,O*-Acetal **228c-230c** als Produkt erhalten.

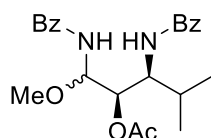
Schritt 2: Synthese des 1,3-Diamino-2-ols (**228a-230a**)

Unter Schutzgasatmosphäre wurde in einem Schlenkrohr das entsprechende *N,O*-Acetal **231** (1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (0.1 M) gelöst, auf -60 °C gekühlt und SiCl₄ (1.0 equiv) zugegeben. Es wurde für 10 min bei -60 °C gerührt bevor 2-Methylfuran (4.0 equiv) in einer Portion zugegeben wurde. Die

Reaktionsmischung wurde über Nacht auf 15°C erwärmt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (5 mL) beendet, mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das entsprechende 1,3-Diamino-2-ol **228a-230a** als Produkt erhalten.

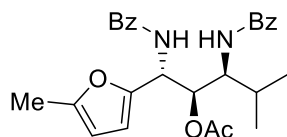
1,3-Diamino-2-ol (**228a**)

Schritt 1: Synthese des *N,O*-Acetals (**228c**)



Dargestellt nach AAV 7 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (103 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71p** (80 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv) und BF₃·OEt₂ (260 µL, 48%, 1.0 mmol, 2.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15µm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 → 50:50), wurde das *N,O*-Acetal **228c** als farbloser Feststoff erhalten (152 mg, 74%, *d.r.* = 30:70:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.21. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 – 7.78 (m, 3.3H), 7.72 – 7.60 (m, 0.7H), 7.58 – 7.33 (m, 6.4H), 6.94 (d, *J* = 9.8 Hz, 0.6H), 6.26 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.62 – 5.44 (m, 1H), 5.32 – 5.17 (m, 1H), 4.52 (ddd, *J* = 10.2, 6.4, 2.8 Hz, 0.3H), 4.45 (ddd, *J* = 10.8, 8.5, 2.6 Hz, 0.7H), 3.42 (s, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.11 – 2.02 (m, 3H), 1.08 – 0.96 (m, 6H). (*Signale sind nicht einem einzelnen Diastereomer zugeordnet.*) **MS** (APCI) *m/z* ber. für C₃₂H₂₈N₂O₅ 411.2 [M-H]⁻, gef. 411.3 [M-H]⁻.

Schritt 2: Synthese des 1,3-Diamino-2-ol (**228a**)

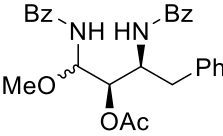


Dargestellt nach AA7 mit *N,O*-acetal **228c** (71 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv), SiCl₄ (170 µL, 1 M, 0.17 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (60 µL, 0.68 mmol, 4.0 equiv) in 1.7 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15µm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 → 60:40), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **228a** als farbloser Feststoff erhalten (32 mg, 41%, *d.r.* = 60:40:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 54 mg, 69%; *d.r.* = 63:37:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.37. **Smp.** 67-70 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 – 7.72 (m, 2H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.50 – 7.26 (m, 7H), 6.31 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 3.2, 1.1 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 9.2, 3.9 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 3.9, 2.8 Hz, 1H), 4.35 (ddd, *J* = 9.5, 6.4, 2.8 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 1.00 – 0.92 (m, 6H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 167.8, 167.0, 152.3, 148.7, 134.2, 134.1, 131.8, 131.6, 128.7, 128.5, 127.3, 127.0, 109.0, 106.6, 73.1, 53.3, 49.7, 31.6, 21.2, 19.5, 18.1, 13.7. **IR** (ATR, *v* in cm⁻¹): 3401 (w), 2963 (w), 1742 (w), 1658 (m), 1638 (s), 1602 (w), 1525 (s), 1488 (s), 1372 (w), 1318 (w), 1225 (s), 1156 (w), 1076 (m), 1026 (m), 951 (w), 789 (m), 712 (w), 692 (s), 616 (w). **MS**

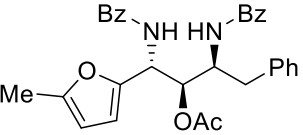
(ESI) m/z ber. für $C_{27}H_{30}N_2NaO_5$ 485.2 $[M+Na]^+$, gef. 485.3 $[M+Na]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $C_{27}H_{31}N_2O_5$ 462.2155 $[M]^+$, gef. 462.2147 $[M]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (**229a**)

Schritt 1: Synthese des *N,O*-Acetals (**229c**)


 Dargestellt nach AAV 7 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (103 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyloiminvorläufer **71q** (140 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $BF_3 \cdot OEt_2$ (260 μ L, 48%, 1.0 mmol, 2.0 equiv) in 5 mL CH_2Cl_2 . Nach 72% d.r. = 35:65:0:0 säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 \rightarrow 50:50), wurde das *N,O*-Acetal **229c** als farbloser Feststoff erhalten (166 mg, 72%, d.r. = 35:65:0:0, bestimmt mit 1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.21. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 – 7.77 (m, 2H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.68 (d, J = 9.4 Hz, 0.4H), 7.61 – 7.33 (m, 8H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 6.92 (d, J = 9.9 Hz, 0.6H), 6.41 (d, J = 9.8 Hz, 0.65H), 6.31 (d, J = 9.1 Hz, 0.35H), 5.63 – 5.44 (m, 1H), 5.11 – 4.95 (m, 1.6H), 4.96 – 4.82 (m, 0.4H), 3.41 (s, 1.1H), 3.36 (s, 1.9H), 3.09 – 2.85 (m, 2H), 2.08 – 2.02 (m, 3H). (*Signale sind nicht einem einzelnen Diastereomer zugeordnet.*) **MS** (APCI) m/z ber. für $C_{27}H_{27}N_2O_5$ 459.2 $[M-H]^-$, gef. 459.3 $[M-H]^-$.

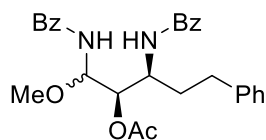
Schritt 2: Synthese des 1,3-Diamino-2-ol (**229a**)


 Dargestellt nach AA7 mit *N,O*-acetal **229c** (115 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), $SiCl_4$ (250 μ L, 1 M, 0.17 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μ L, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach 75% d.r. = 67:33:0:0 säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 \rightarrow 65:35), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **229a** als farbloser Feststoff erhalten (64 mg, 50%, d.r. = 67:33:0:0, bestimmt mit 1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 96 mg, 75%; d.r. = 67:33:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.38. **Smp.** 74–78 °C. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 – 7.74 (m, 2H), 7.60 – 7.51 (m, 3H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.38 – 7.26 (m, 6H), 7.24 – 7.13 (m, 3H), 6.29 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.96 – 5.85 (m, 1H), 5.69 (dd, J = 8.7, 4.0 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 4.1, 2.9 Hz, 1H), 4.83 – 4.72 (m, 1H), 2.96 (dd, J = 13.9, 7.3 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 14.0, 7.1 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170.8, 167.6, 167.0, 152.3, 148.6, 136.9, 134.0, 133.9, 131.9, 131.6, 129.3, 128.8, 128.7, 128.5, 127.4, 127.0, 127.0, 108.9, 106.6, 74.2, 50.2, 49.7, 39.8, 21.0, 13.7. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3282 (w), 2922 (w), 1742 (m), 1640 (s), 1602 (w), 1527 (s), 1487 (m), 1371 (w), 1289 (w), 1226 (s), 1156 (w), 1028 (m), 963 (w), 868 (w), 789 (w), 693 (s), 596 (w). **MS** (APCI) m/z ber. für $C_{31}H_{31}N_2O_5$

511.2 [M+H]⁺, gef. 511.2 [M+H]⁺. **HRMS** (EI) m/z ber. für C₃₁H₃₁N₂O₅ 511.2227 [M+H]⁺, gef. 511.2224 [M+H]⁺.

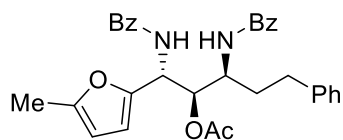
1,3-Diamino-2-ol (**230a**)

Schritt 1: Synthese des *N,O*-Acetals (**230c**)



Dargestellt nach AAV 7 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (103 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71r** (140 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), BF₃·OEt₂ (260 μL, 48%, 1.0 mmol, 2.0 equiv) in 5 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 → 60:40), wurde das *N,O*-Acetal **230c** als farbloser Feststoff erhalten (149 mg, 63%, *d.r.* = 30:70:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.20. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.81 (m, 2H), 7.80 – 7.74 (m, 1.4H), 7.66 – 7.62 (m, 0.6H), 7.58 – 7.38 (m, 6H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 3.4H), 7.07 (d, *J* = 9.8 Hz, 0.6H), 6.36 (d, *J* = 10.0 Hz, 0.7H), 6.17 (d, *J* = 9.4 Hz, 0.3H), 5.61 – 5.47 (m, 1H), 5.12 (dd, *J* = 7.1, 2.8 Hz, 0.7H), 5.10 – 5.04 (m, 0.3H), 4.87 – 4.64 (m, 1H), 3.41 (s, 0.9H), 3.38 (s, 2.1H), 2.81 – 2.68 (m, 2H), 2.09 – 2.04 (m, 3H), 2.07 – 1.81 (m, 1H). (Signale sind nicht einem einzelnen Diastereomer zugeordnet.) **MS** (APCI) m/z ber. für C₂₈H₂₉N₂O₅ 473.2 [M-H]⁻, gef. 473.3 [M-H]⁻.

Schritt 2: Synthese des 1,3-Diamino-2-ol (**230a**)

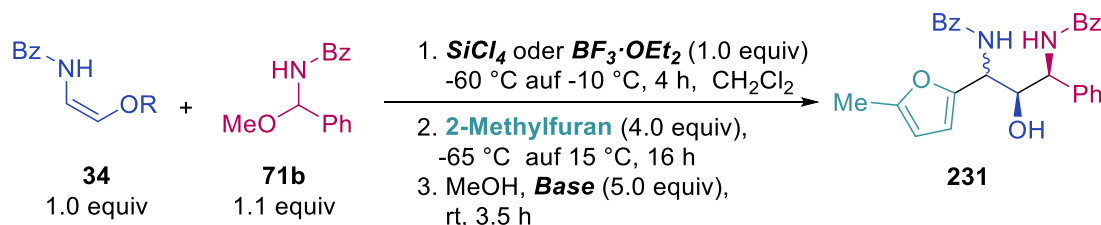


Dargestellt nach AA7 mit *N,O*-acetal **230c** (127 mg, 0.27 mmol, 1.0 equiv), SiCl₄ (270 μL, 1 M, 0.27 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (97 μL, 1.08 mmol, 4.0 equiv) in 2.7 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 → 60:40), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **230a** als farbloser Feststoff erhalten (59 mg, 45%, *d.r.* = 59:41:0:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 100 mg, 76%; *d.r.* = 61:39:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 4:1) 0.31. **Smp.** 67–70 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 – 7.74 (m, 2H), 7.69 – 7.57 (m, 2H), 7.53 – 7.42 (m, 3H), 7.41 – 7.33 (m, 4H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.19 – 7.09 (m, 3H), 6.30 – 6.17 (m, 2H), 5.89 (dd, *J* = 3.2, 1.2 Hz, 1H), 5.62 (dd, *J* = 8.5, 4.6 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J* = 4.6, 3.5 Hz, 1H), 4.64 – 4.51 (m, 1H), 2.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.89 – 1.75 (m, 1H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 167.7, 167.1, 152.2, 148.6, 141.1, 134.1, 134.0, 131.9, 131.6, 128.7, 128.7, 128.6, 128.5, 127.4, 127.0, 126.2, 109.1, 106.7, 75.1, 49.4, 49.2, 35.4, 32.3, 21.0, 13.7. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3298 (w), 2923 (w), 1742 (m), 1640 (s), 1579 (w), 1529 (s), 1488 (m), 1369 (w), 1294 (w), 1266 (s), 1158 (w), 1042 (w), 1025 (w), 933 (w), 790 (w), 695 (s), 666 (w).

MS (ESI) m/z ber. für $C_{27}H_{30}N_2NaO_5$ 485.2 $[M+Na]^+$, gef. 485.3 $[M+Na]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $C_{32}H_{32}N_2O_5$ 524.2311 $[M]^+$, gef. 524.2294 $[M]^+$.

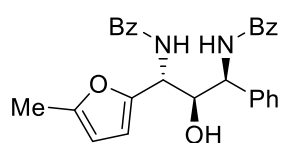
5.3.3.8 Eintopf-Entschützung

ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFT AAV 8:



Unter Schutzgasatmosphäre wurde in einem Schlenkrohr das entsprechende Oxyenamid **34** (0.25 mmol, 1.0 equiv) und der *N*-Acyliminvorläufer **71b** (0.275 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (2.5 mL, 0.1 M) gelöst. Die Lösung wurde auf $-60\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und SiCl_4 (250 μL , 1.0 equiv, 1 M) wurde zugegeben. Es wurde innerhalb von 3.5 h auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Nach vollständigem Umsatz des Oxyenamids (Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie), wurde erneut auf $-60\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und 2-Methylfuran (90 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) zugeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf $15\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Anschließend wurde MeOH (2.5 mL) und NaOMe oder K_2CO_3 (1.25 mmol, 5.0 equiv) zugegeben und für 3.5 h bei RT gerührt. Nach vollständiger Entschützung (DC-Kontrolle) wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) beendet, mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das entschützte 1,3-Diamino-2-ol **231** als Produkt erhalten.

1,3-Diamino-2-ol (**231a**)



Ac 89% d.r. = 81:19:0:0
Piv 83% d.r. = 94:6:0:0

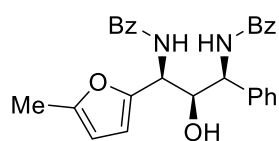
Variante 1: Dargestellt nach AAV 8 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv), 2-Methylfuran (90 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 und MeOH (2.5 mL), K_2CO_3 (173 mg, 1.25 mmol, 5.0 equiv). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 94:6 \rightarrow 40:60), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **231a** als farbloser Feststoff erhalten (82mg, 71%, d.r. = 81:19:0:0, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 101 mg, 89%; d.r. = 81:19:0:0).

Variante 2: Dargestellt nach AAV 8 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylpivat **34aa** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (250 μL , 1 M, 0.25 mmol,

1.0 equiv), 2-Methylfuran (90 μ L, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 und MeOH (2.5 mL), NaOMe (68 mg, 1.25 mmol, 5.0 equiv). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 94:6 \rightarrow 40:60), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **231a** als farbloser Feststoff erhalten (88 mg, 78%, *d.r.* = 94:6:0:0, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 94 mg, 83%; *d.r.* = 94:6:0:0)

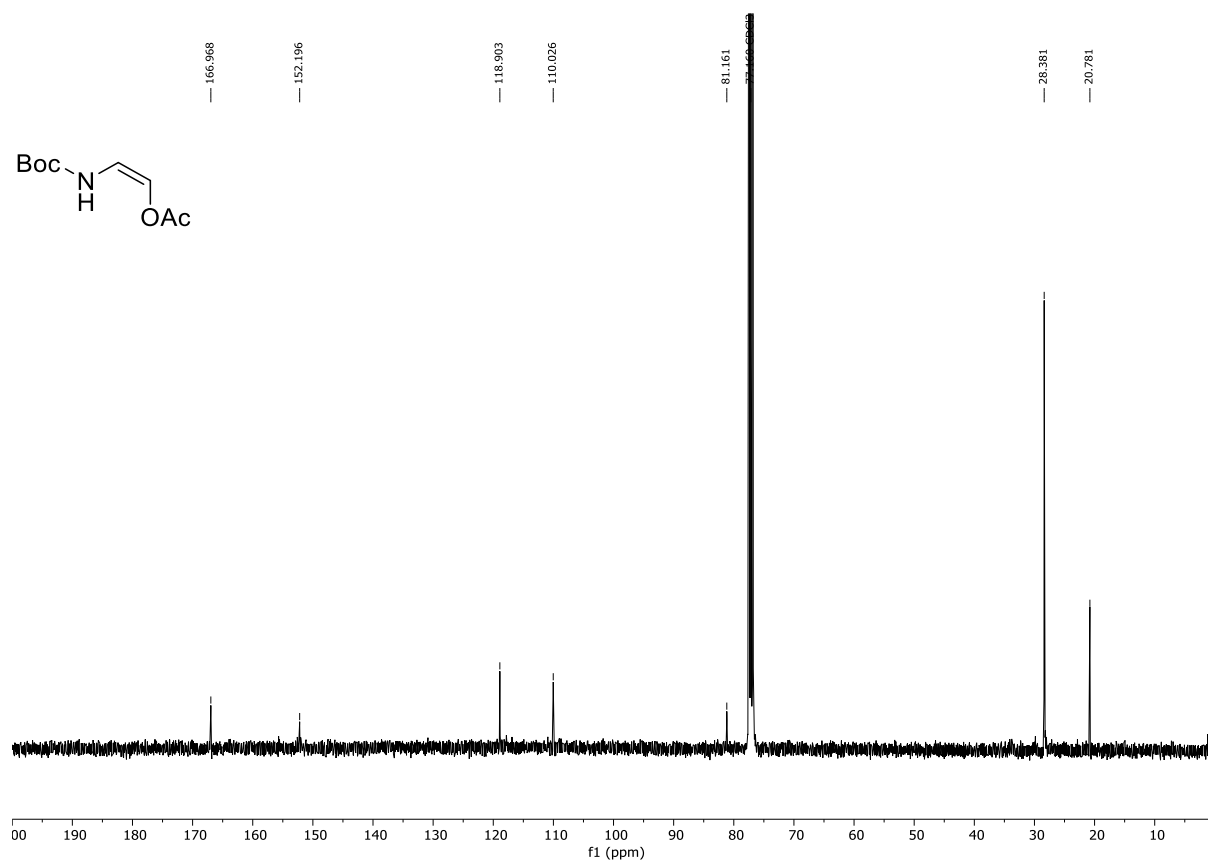
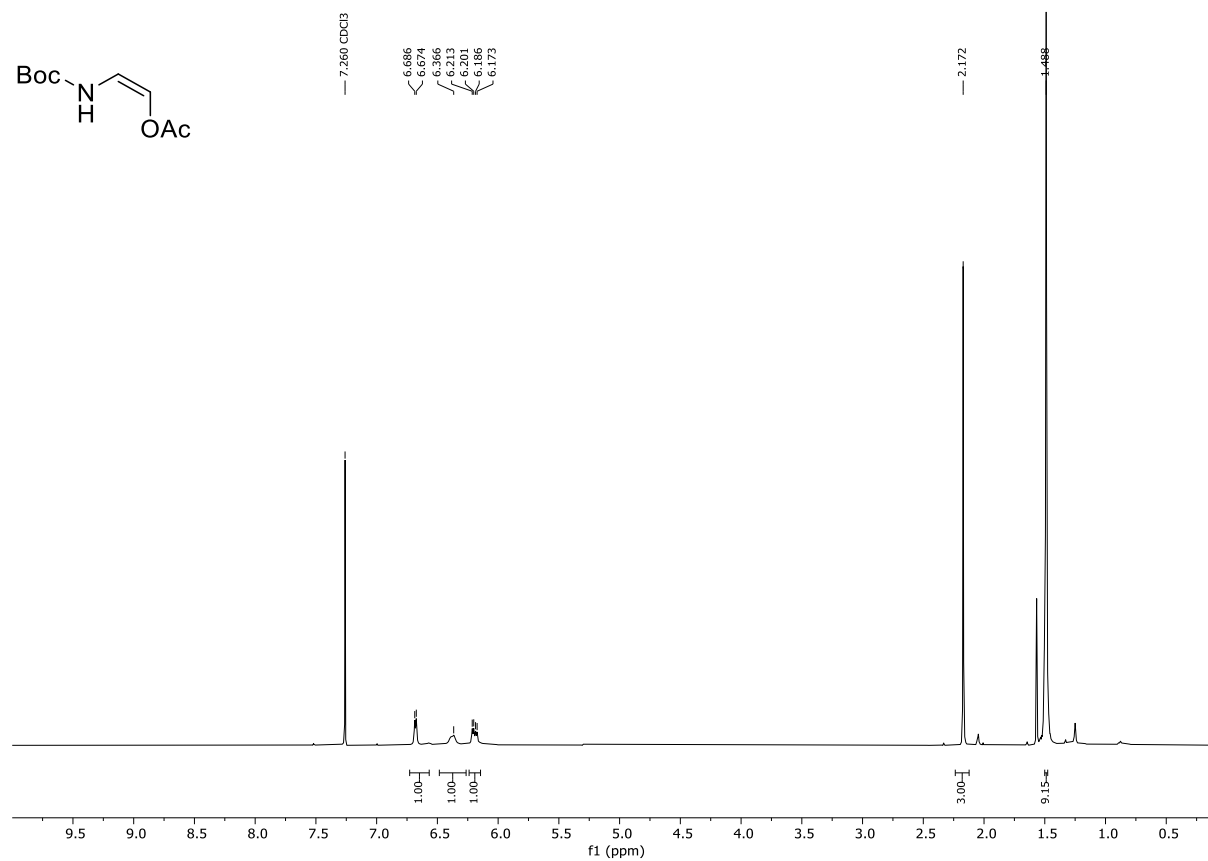
R_f (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.23. **Smp.** 85–90 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.48 – 7.28 (m, 11H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.96 (dd, *J* = 3.2, 1.2 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 8.1, 3.3 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 4.6, 3.4 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 168.1, 167.8, 152.6, 148.7, 140.1, 133.9, 133.5, 131.9, 131.8, 129.2, 128.6, 128.6, 128.2, 127.4, 127.2, 127.1, 109.7, 106.8, 55.0, 52.1, 13.8. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3300 (w), 3062 (w), 1708 (w), 1634 (m), 1602 (w), 1578 (w), 1517 (s), 1484 (s), 1449 (w), 1314 (w), 1176 (w), 1073 (w), 1026 (w), 1002 (w), 928 (w), 842 (w), 776 (w), 693 (s), 649 (w). **MS** (ESI) *m/z* ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{NaO}_5$ 547.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 547.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ 454.1893 $[\text{M}]^+$, gef. 454.1895 $[\text{M}]^+$.

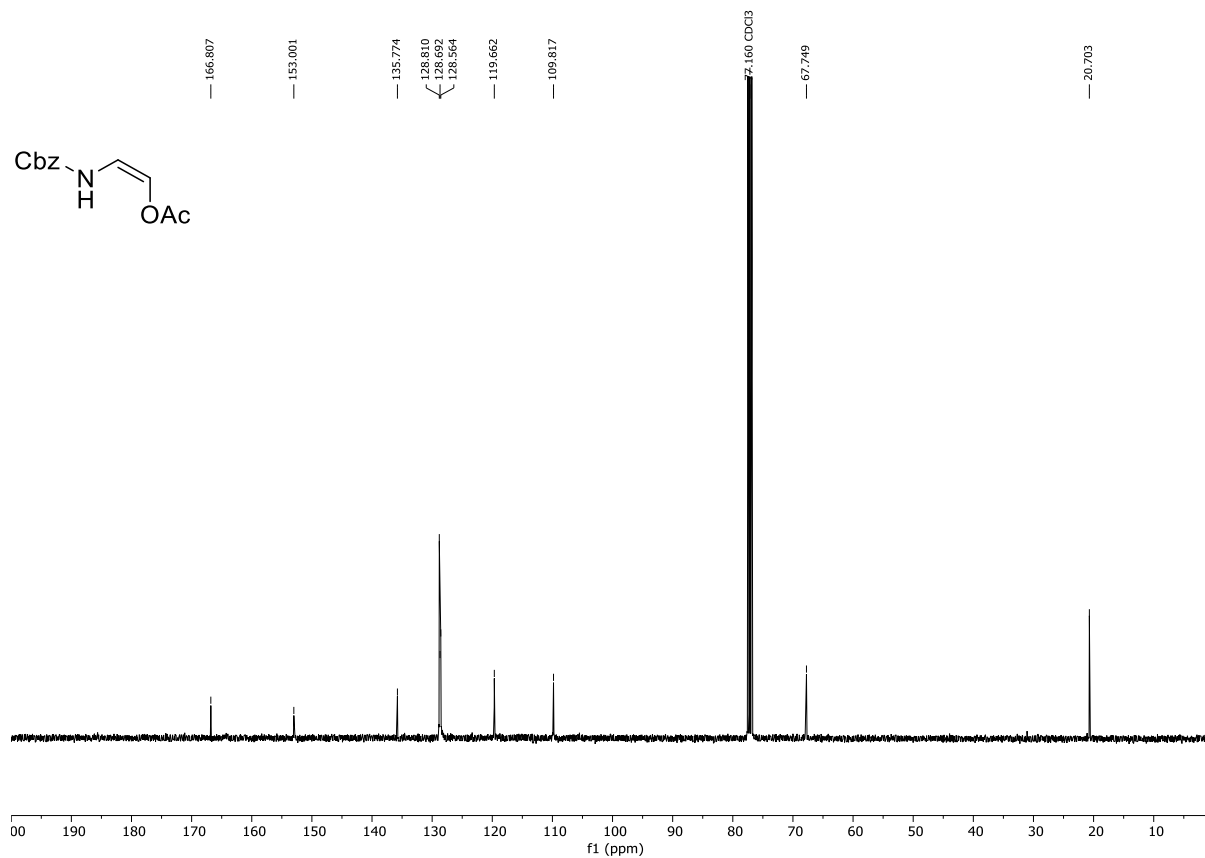
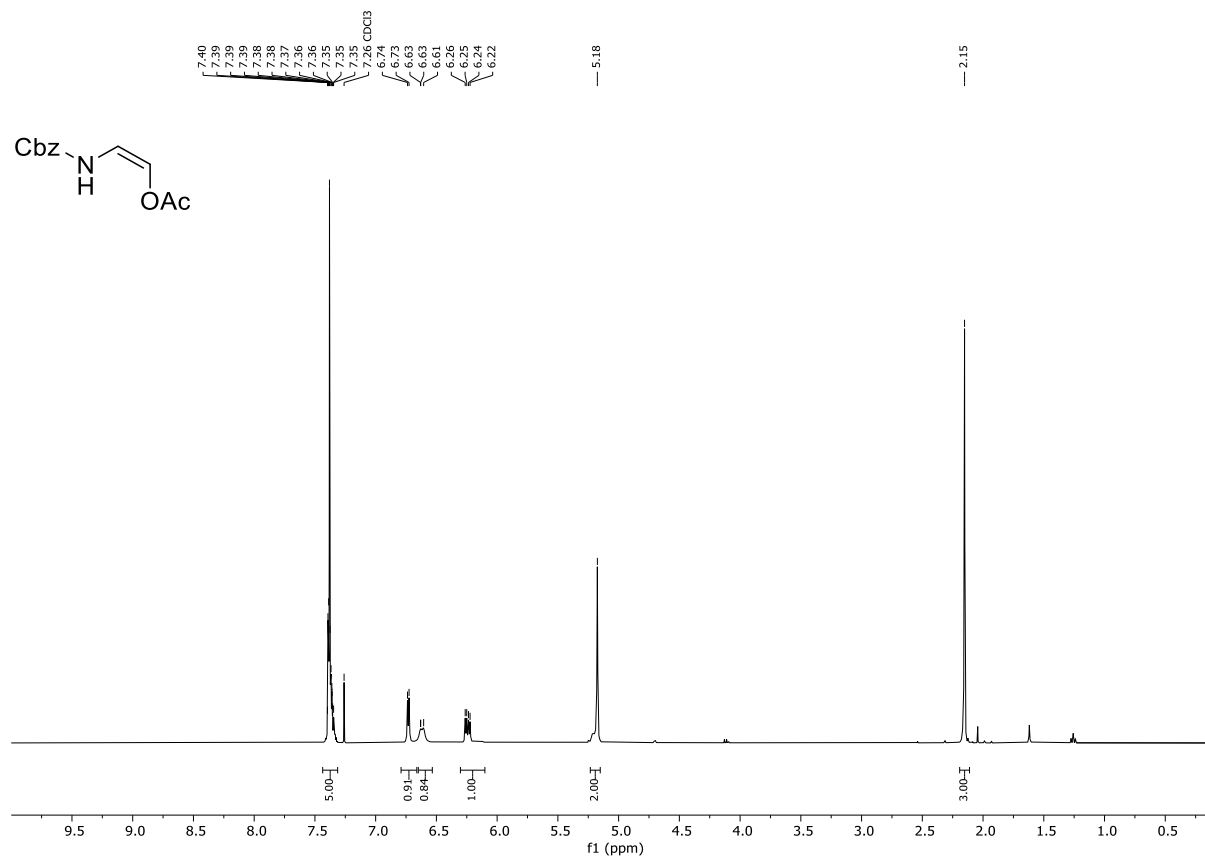
1,3-Diamino-2-ol (**231b**)

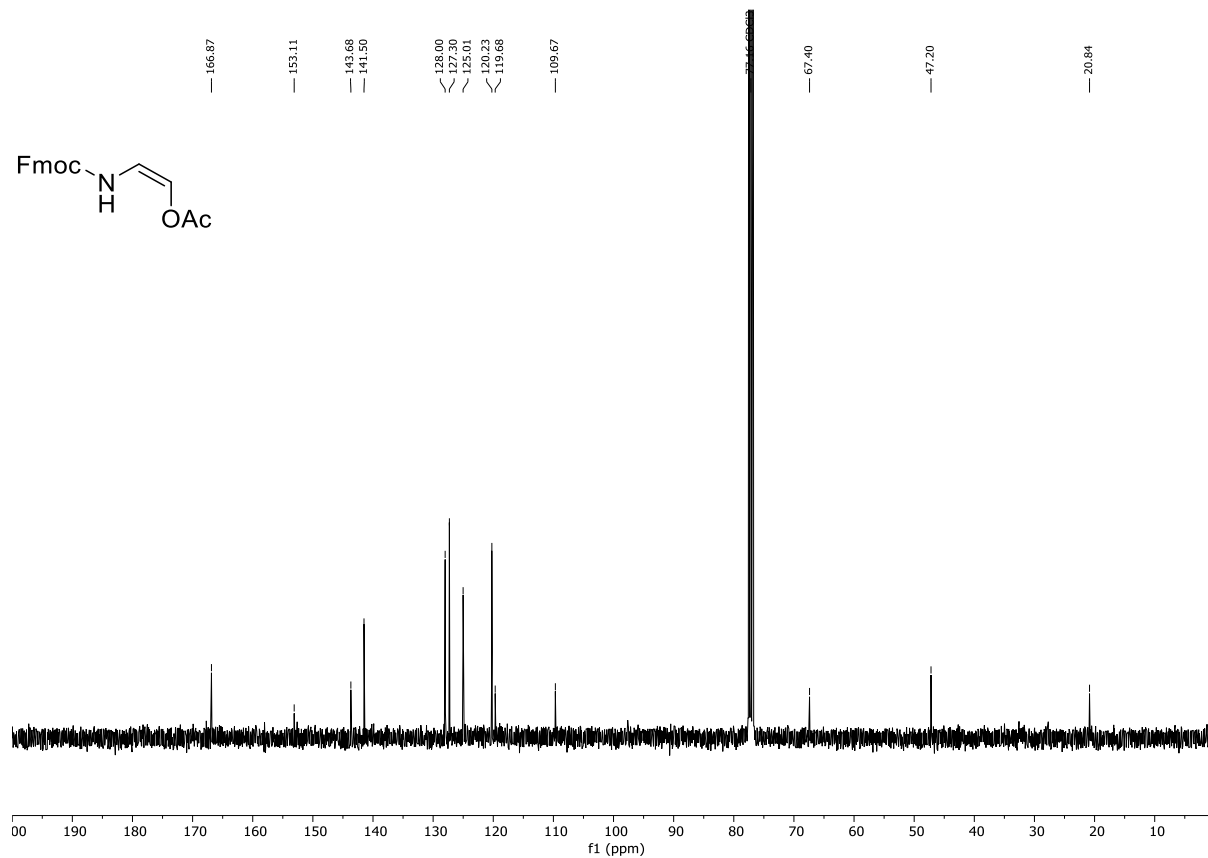
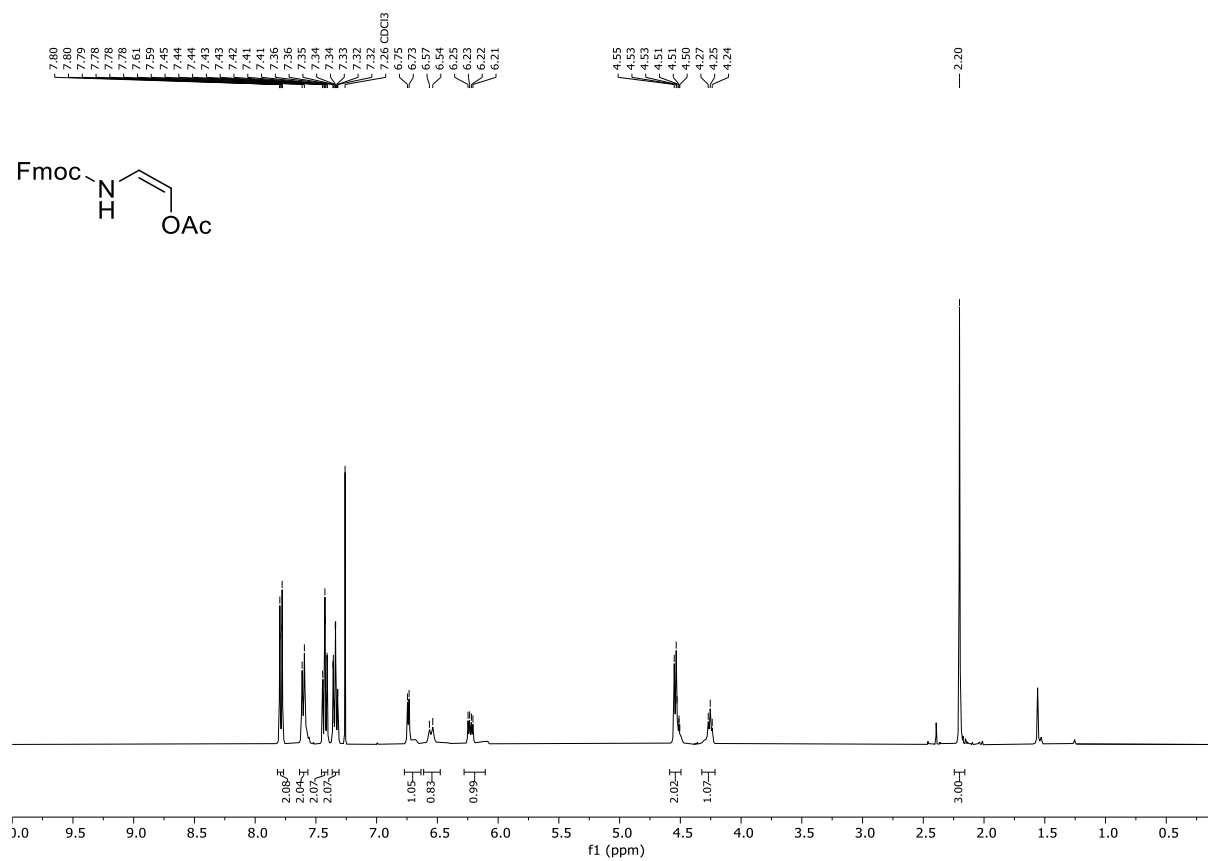


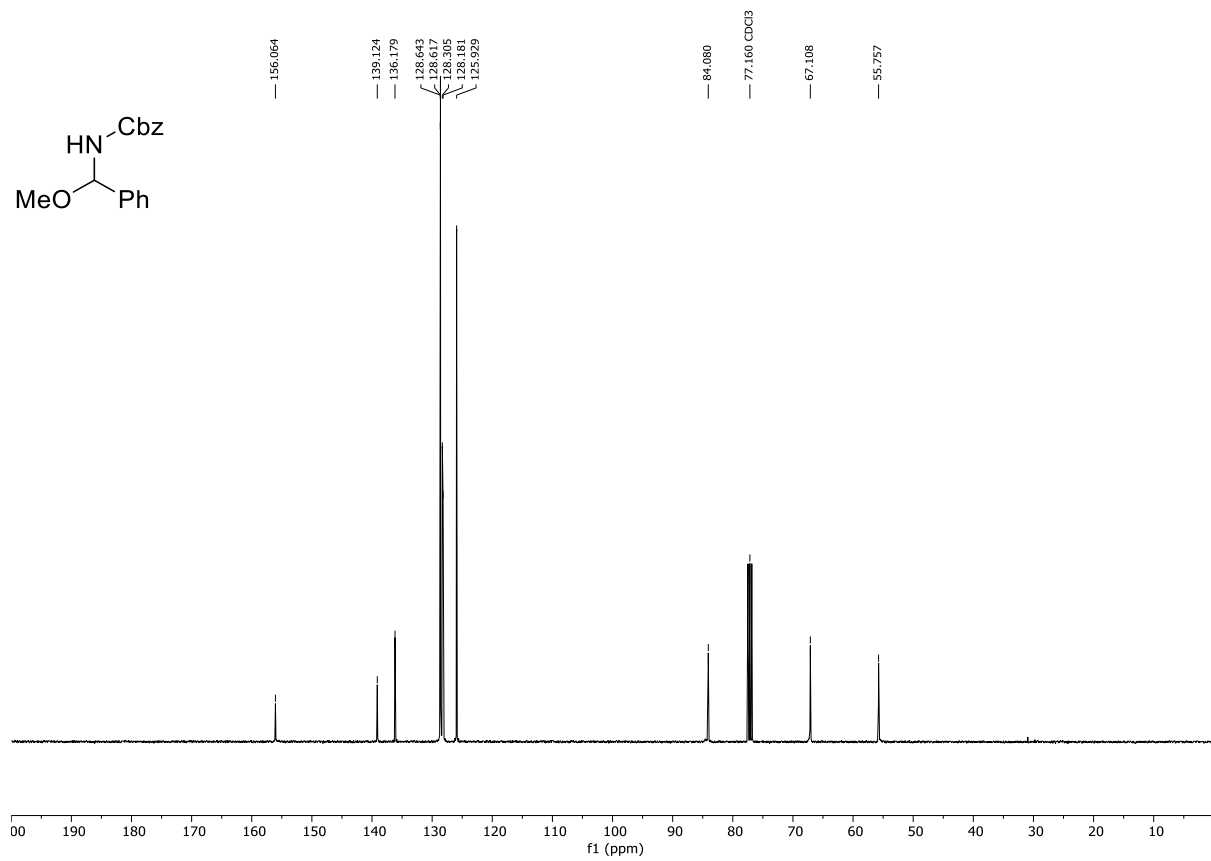
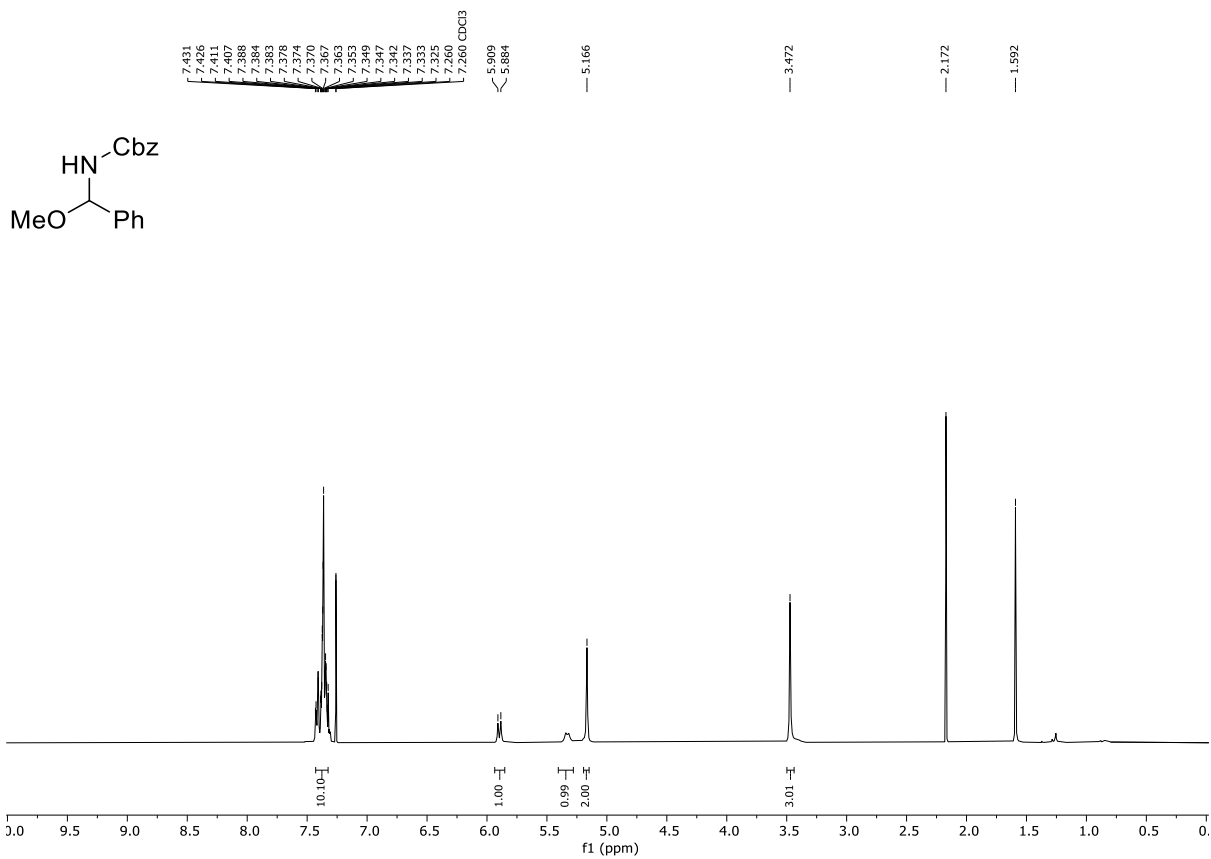
Dargestellt nach AAV 8 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (51 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (250 μ L, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv), 2-Methylfuran (90 μ L, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 und MeOH (2.5 mL), K_2CO_3 (173 mg, 1.25 mmol, 5.0 equiv). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 94:6 \rightarrow 40:60), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **231b** als farbloser Feststoff erhalten (94 mg, 83%, *d.r.* = 6:94:0:0, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere (100 mg, 88%; *d.r.* = 6:94:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.23. **Smp.** 181–185 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 – 7.74 (m, 4H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.43 (ddd, *J* = 8.7, 6.7, 4.0 Hz, 4H), 7.39 – 7.27 (m, 5H), 7.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.93 (dd, *J* = 3.0, 1.2 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 7.8, 4.2 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 6.0, 4.3 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 168.5, 168.0, 152.5, 148.9, 139.8, 134.1, 133.7, 132.2, 131.9, 129.1, 128.8, 128.8, 128.1, 127.3, 127.3, 127.1, 109.7, 106.9, 55.9, 51.6, 13.7. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3322 (w), 2922 (w), 1640 (s), 1602 (w), 1578 (8w), 1521 (s), 1485 (s), 1319 (w), 1281 (w), 1155 (w), 1078 (w), 1025 (w), 952 (w), 849 (w), 785 (w), 692 (s), 596 (w). **MS** (ESI) *m/z* ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{NaO}_5$ 547.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 547.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ 454.1893 $[\text{M}]^+$, gef. 454.1873 $[\text{M}]^+$.

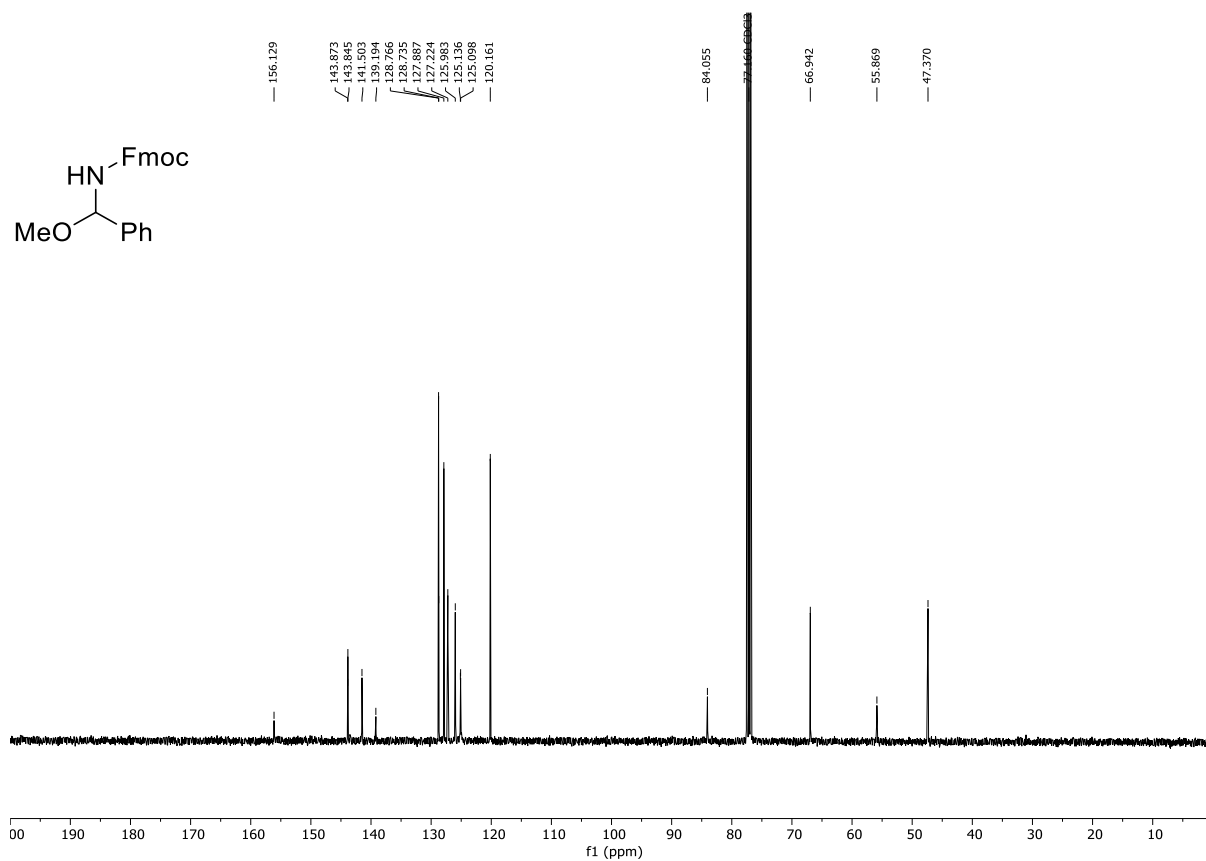
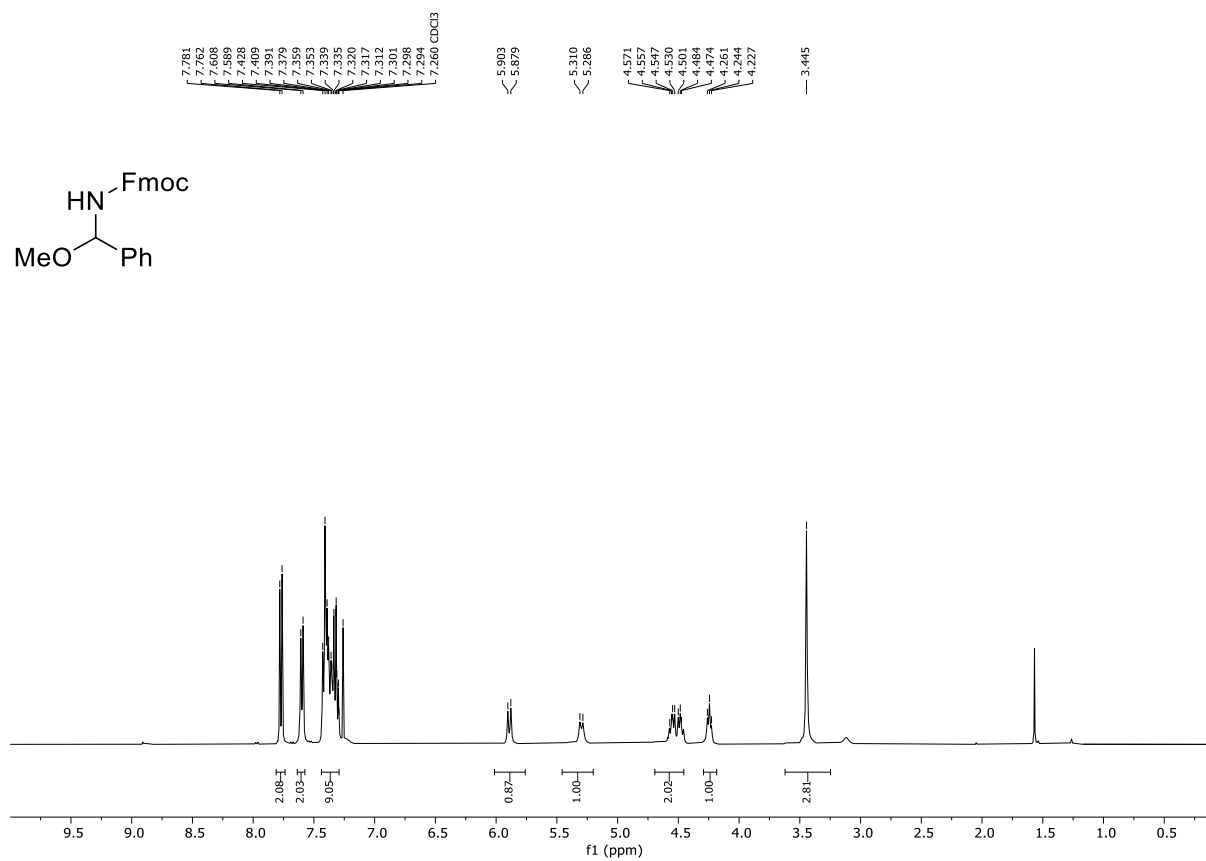
5.3.3.9 NMR-Spektren

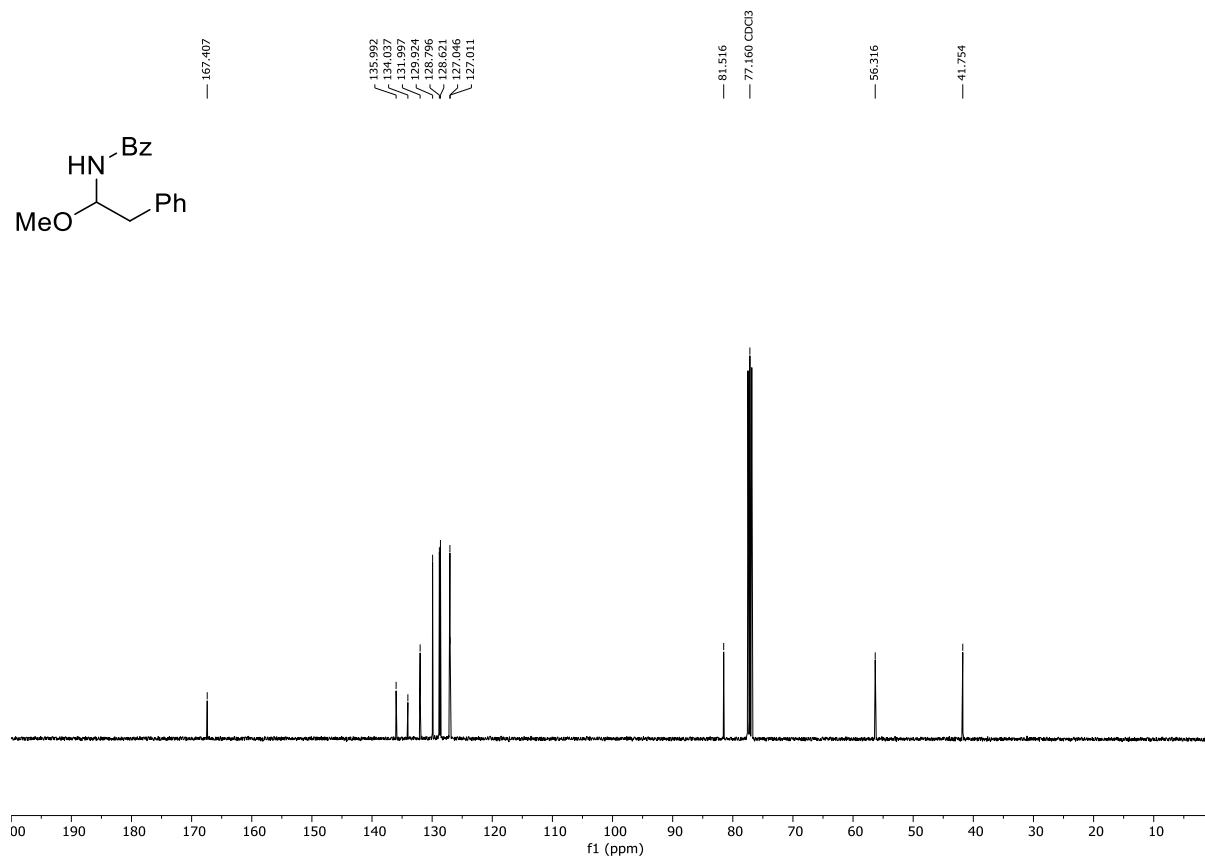
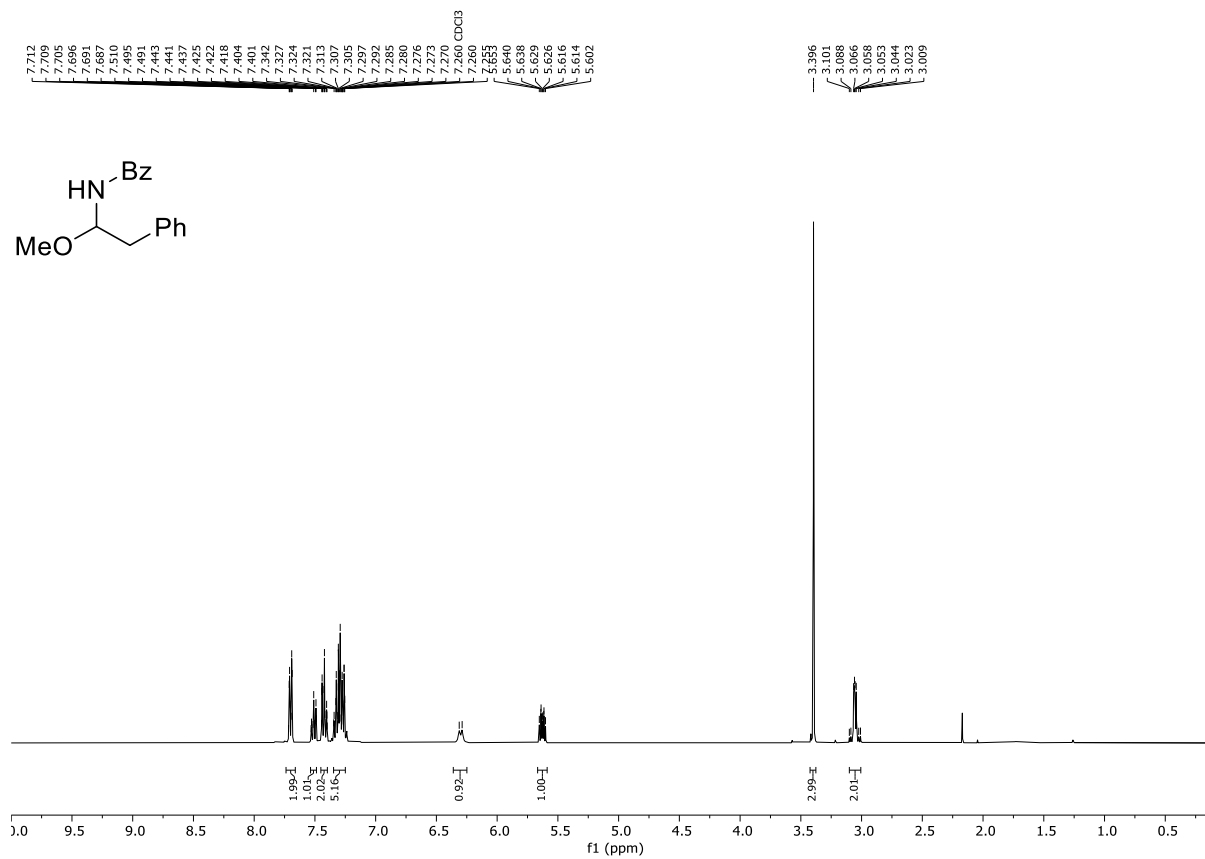


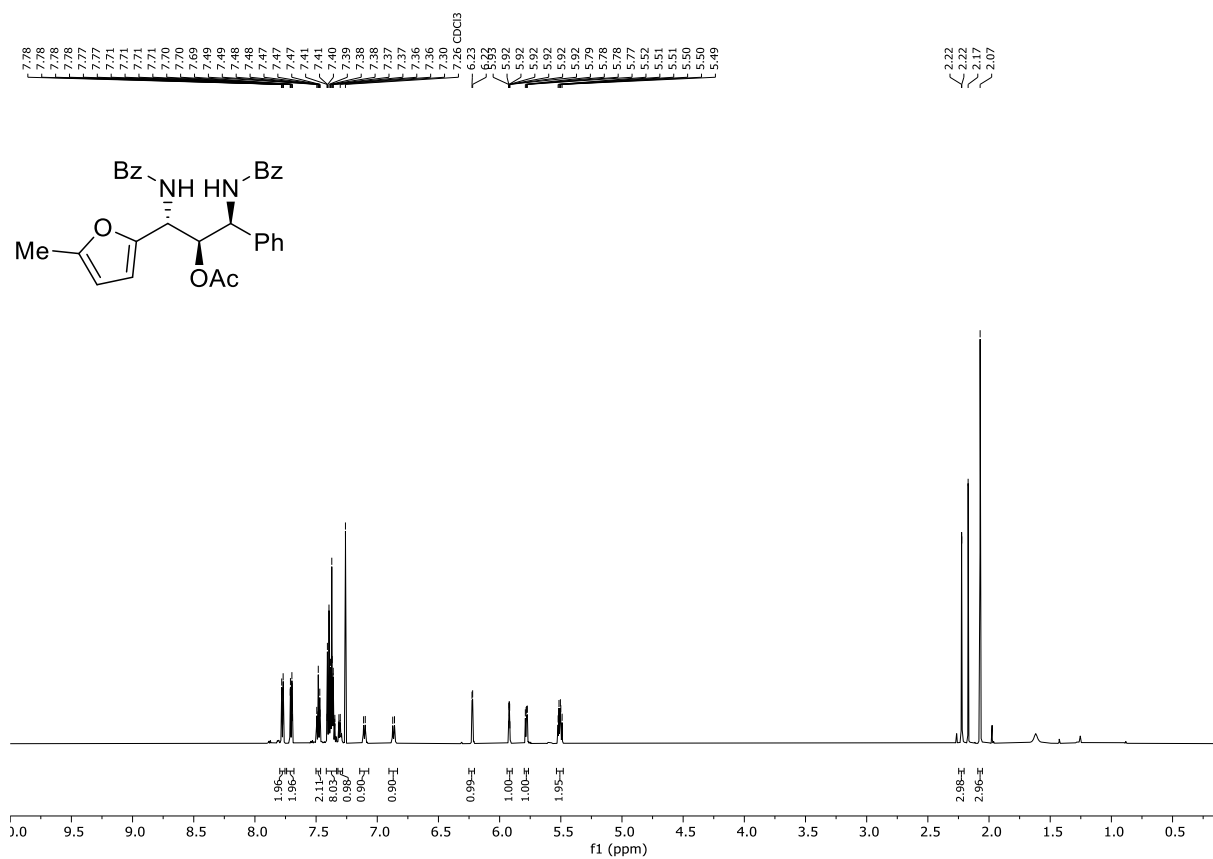


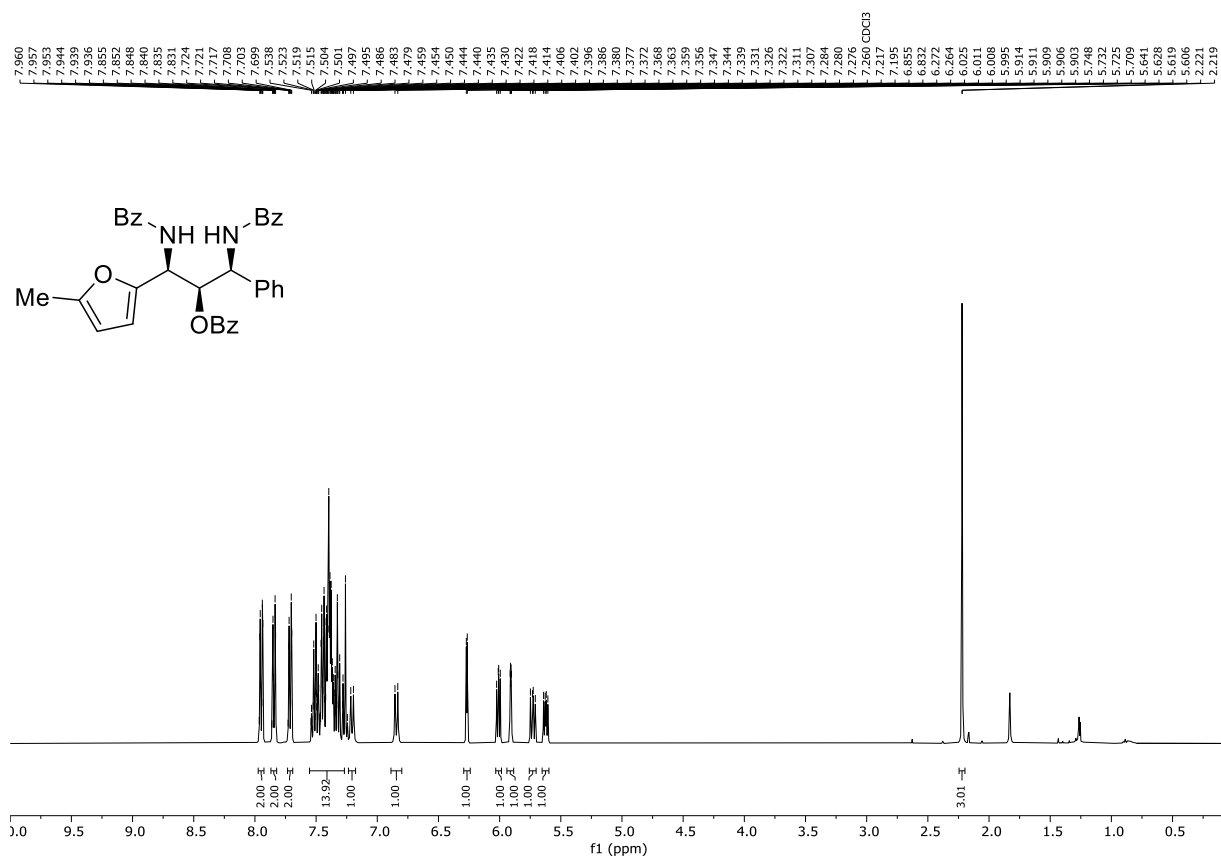
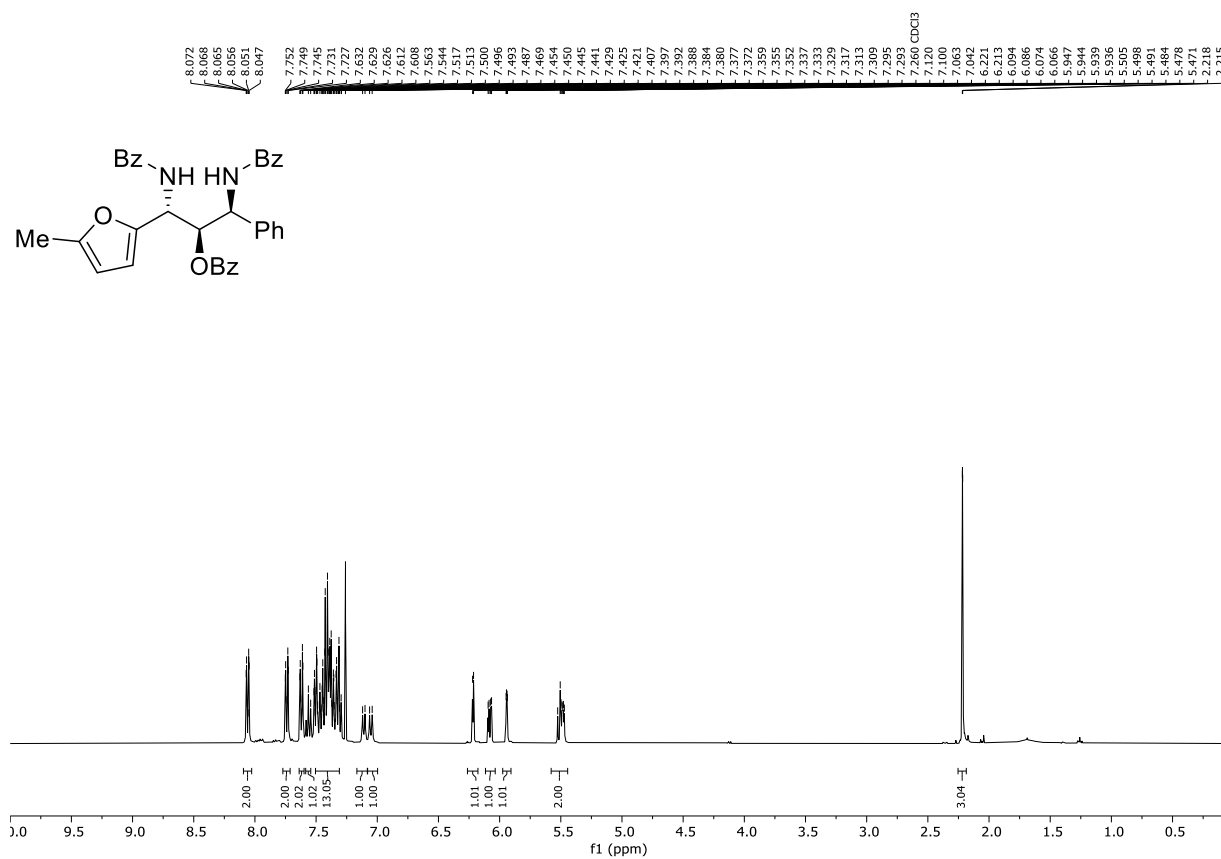


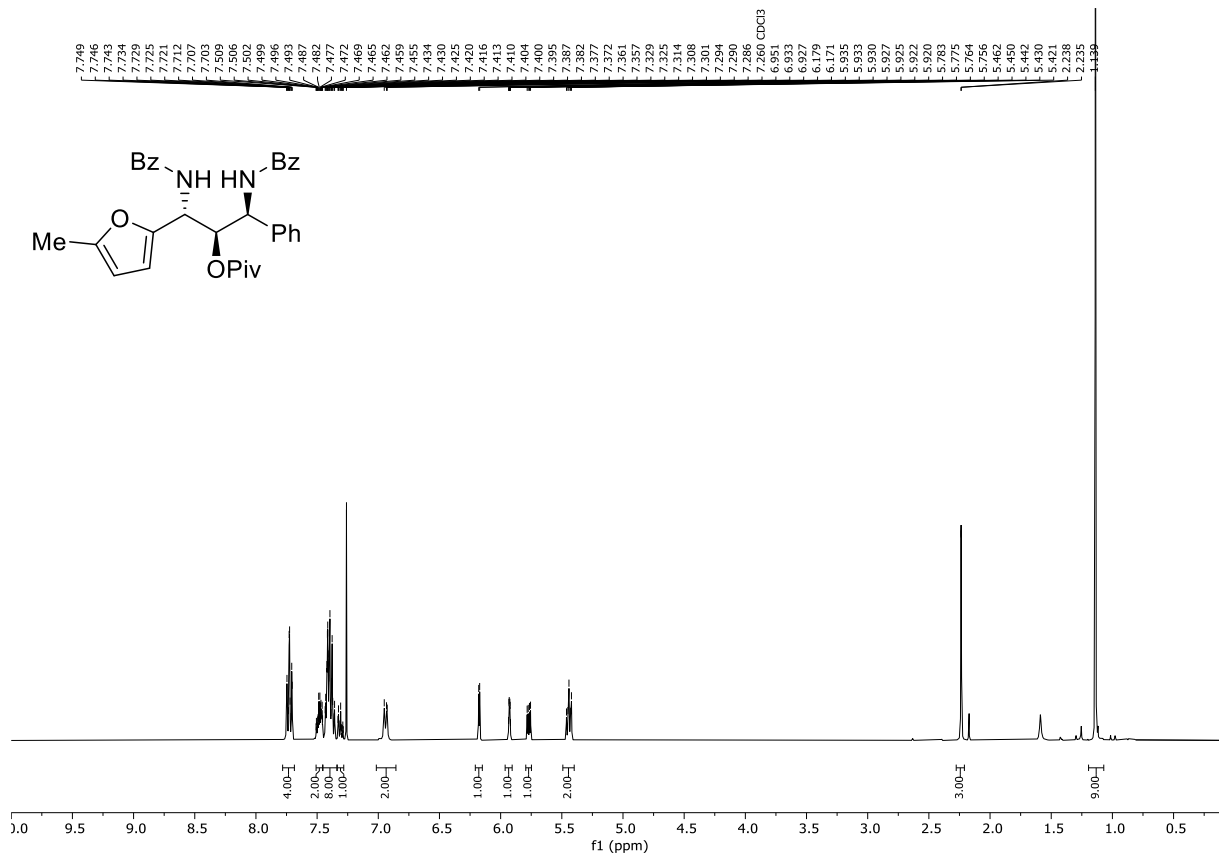
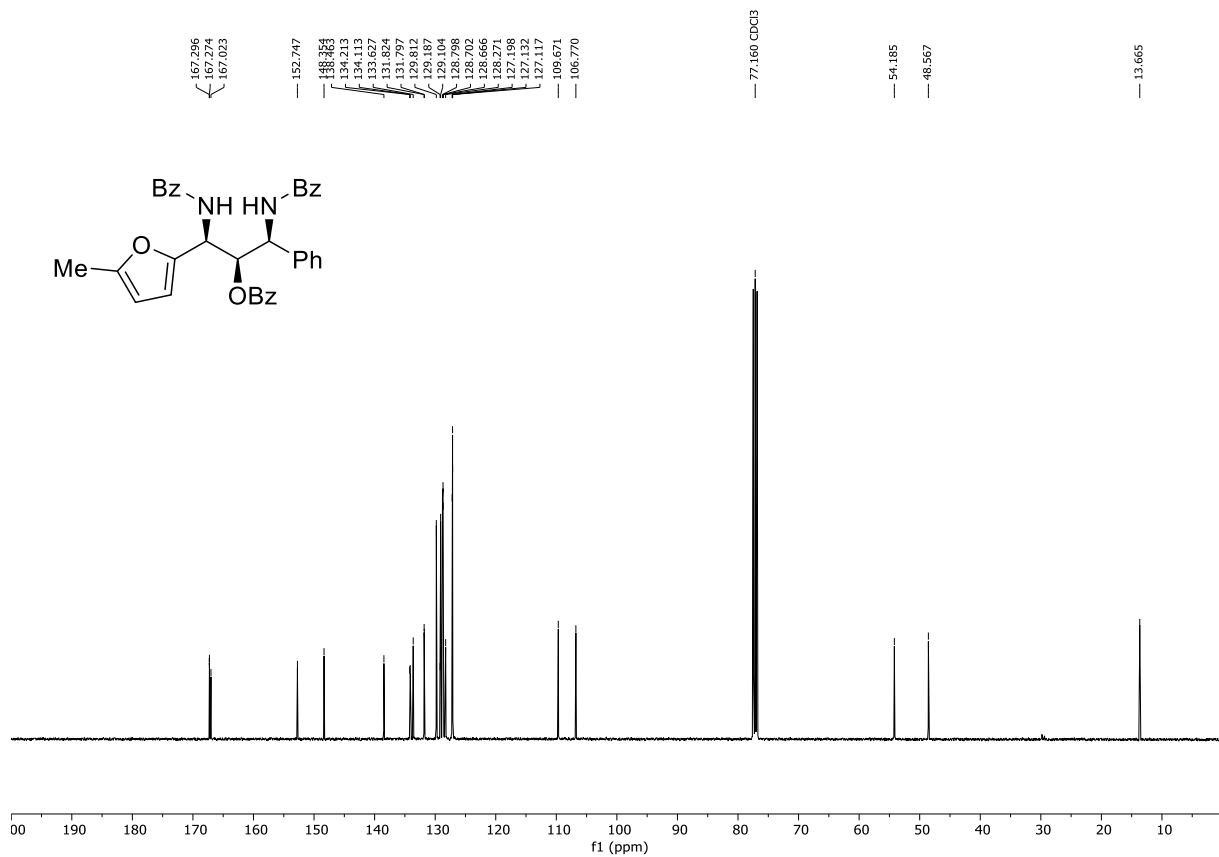


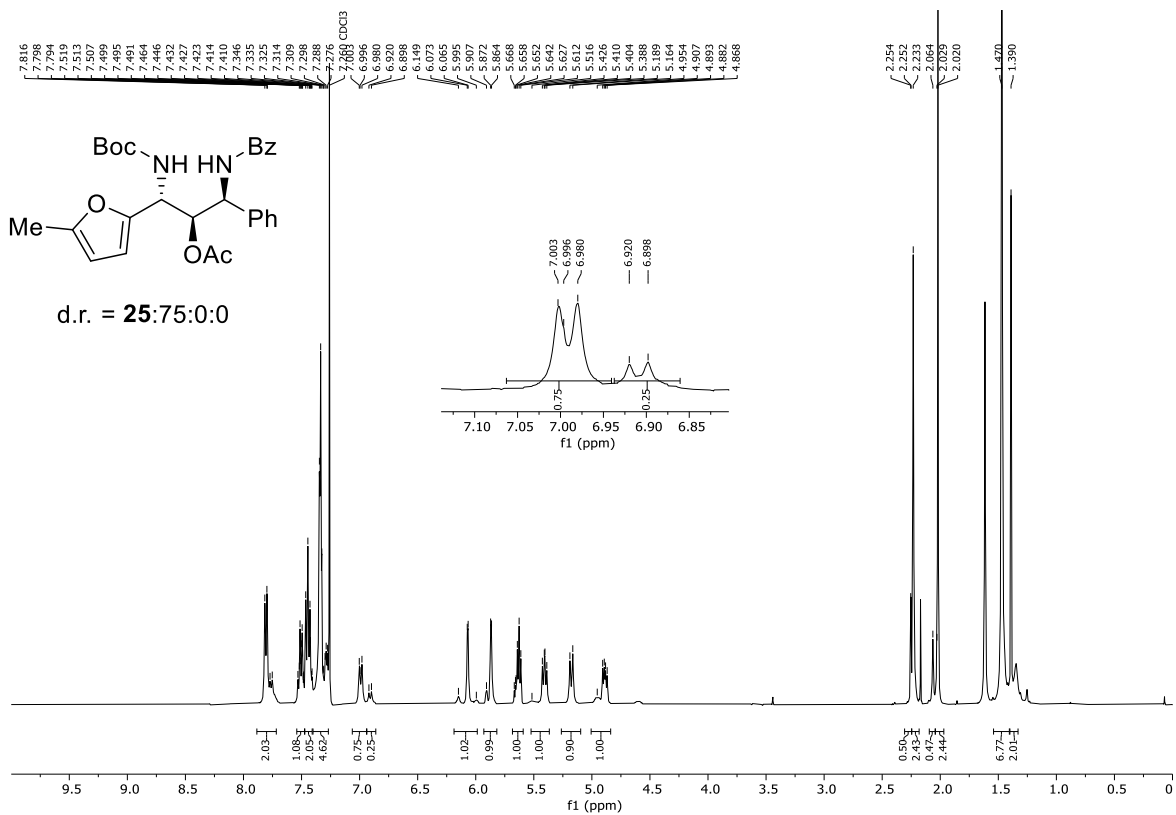
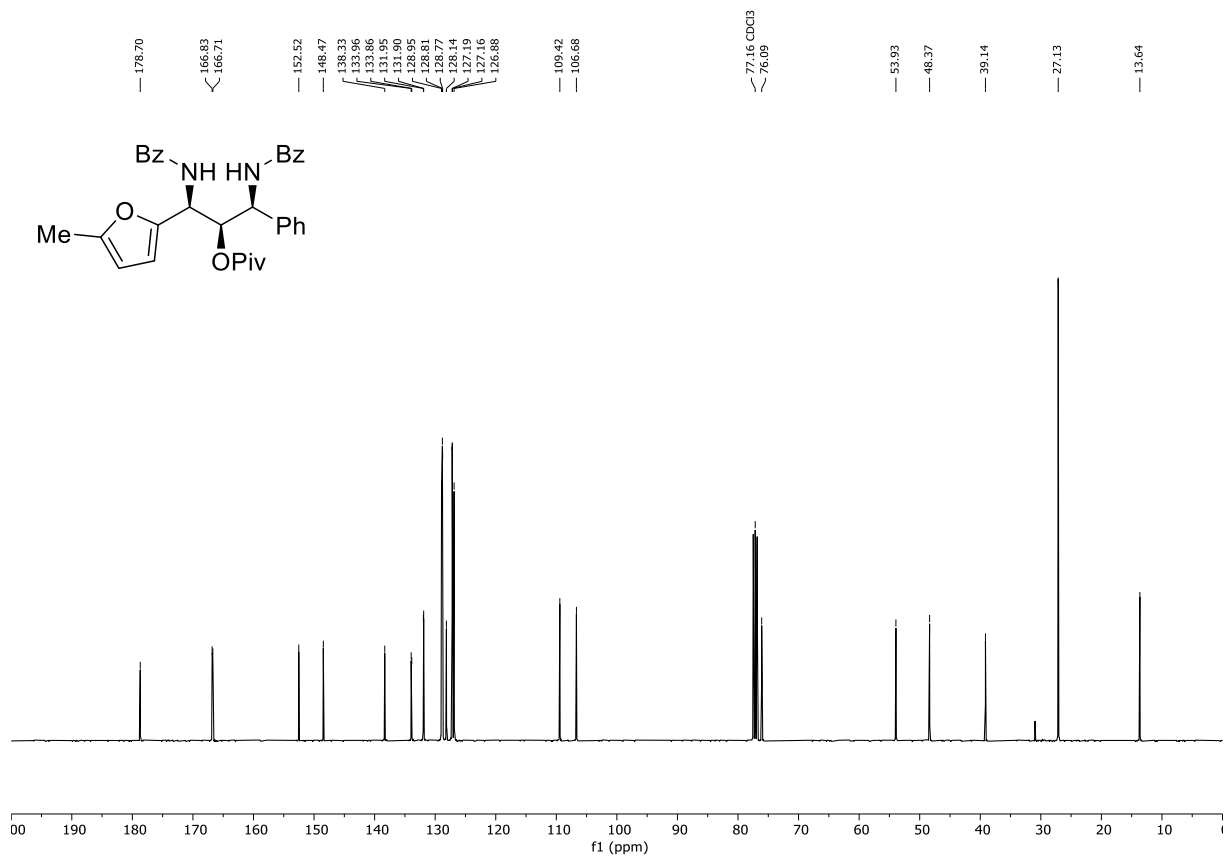


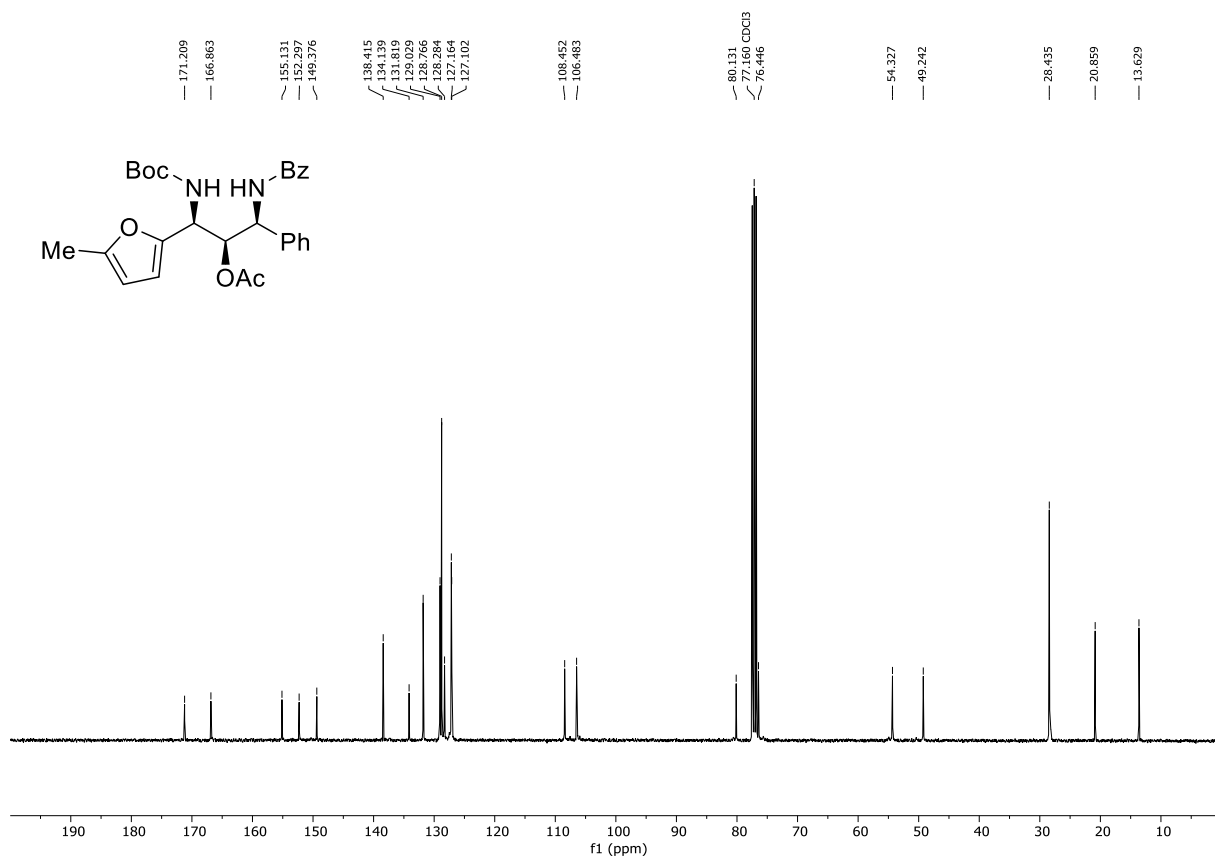
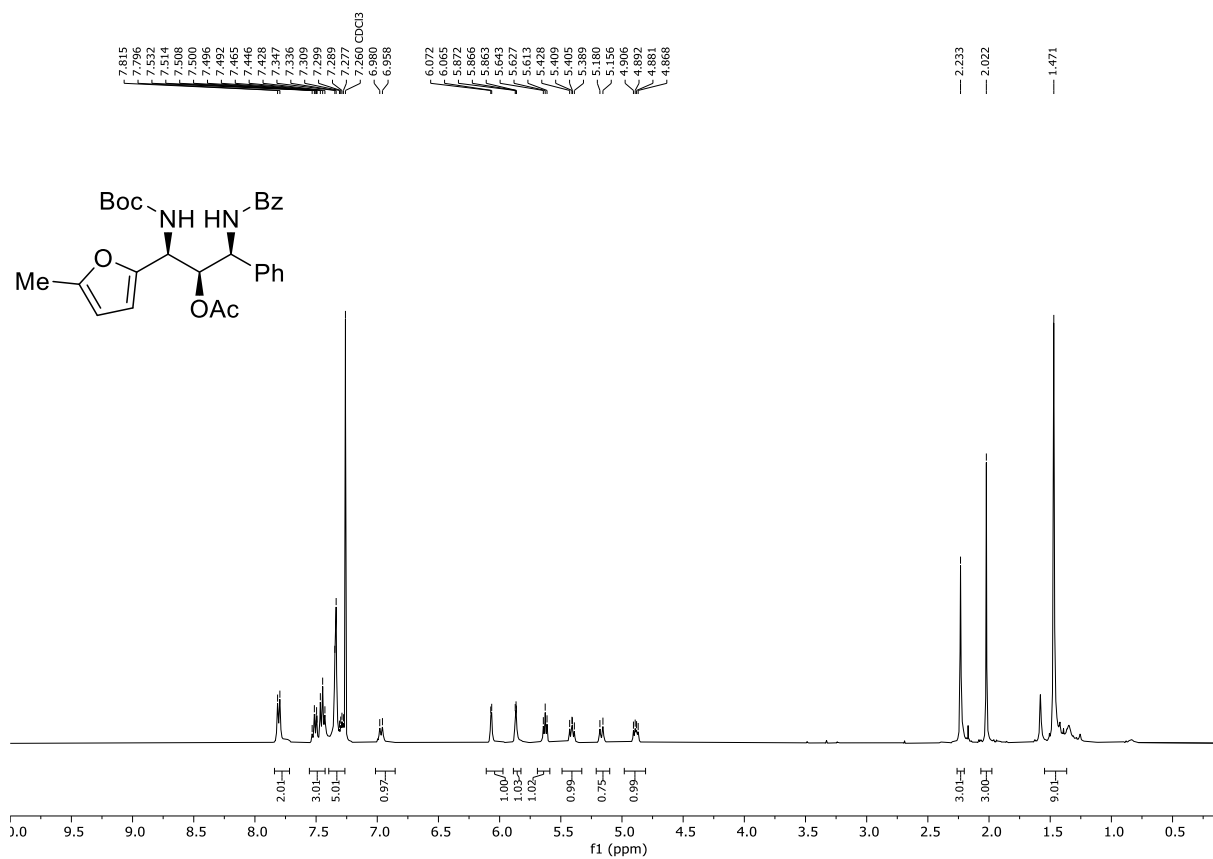


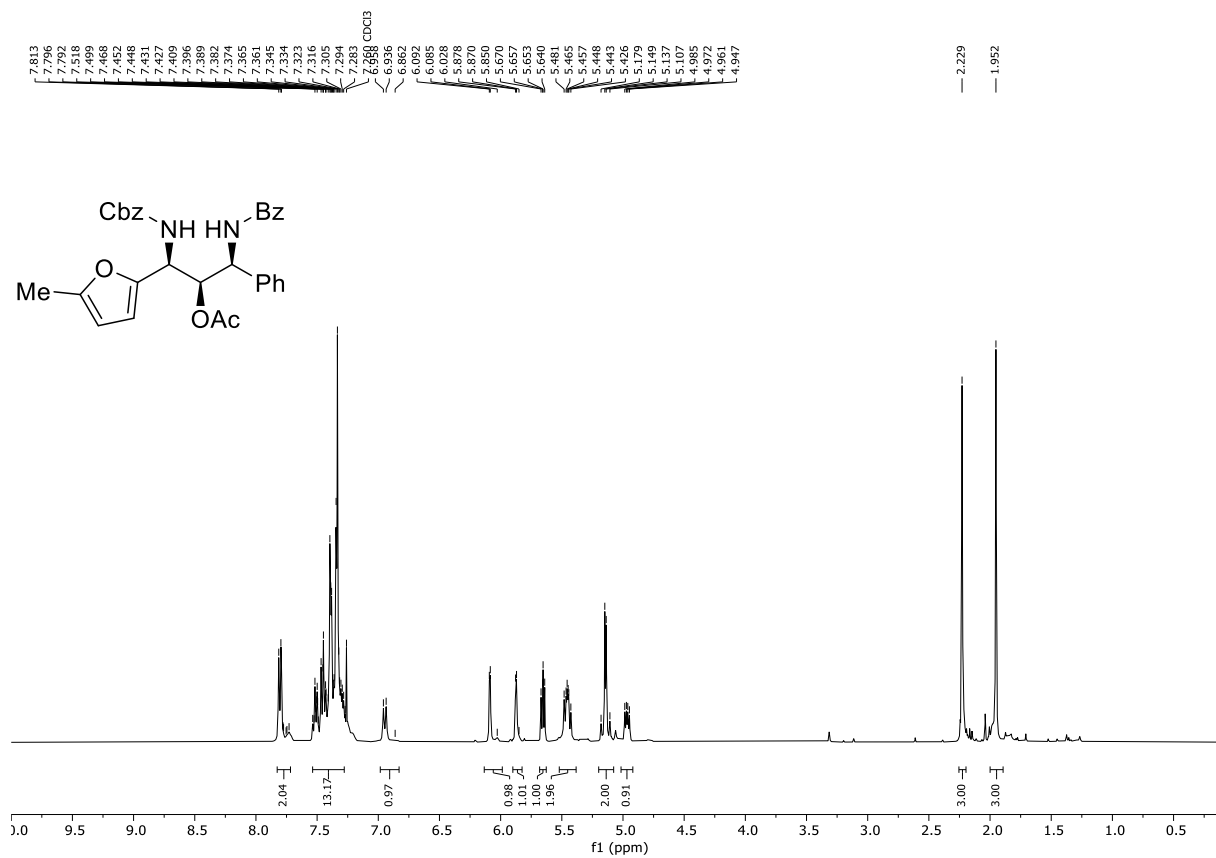
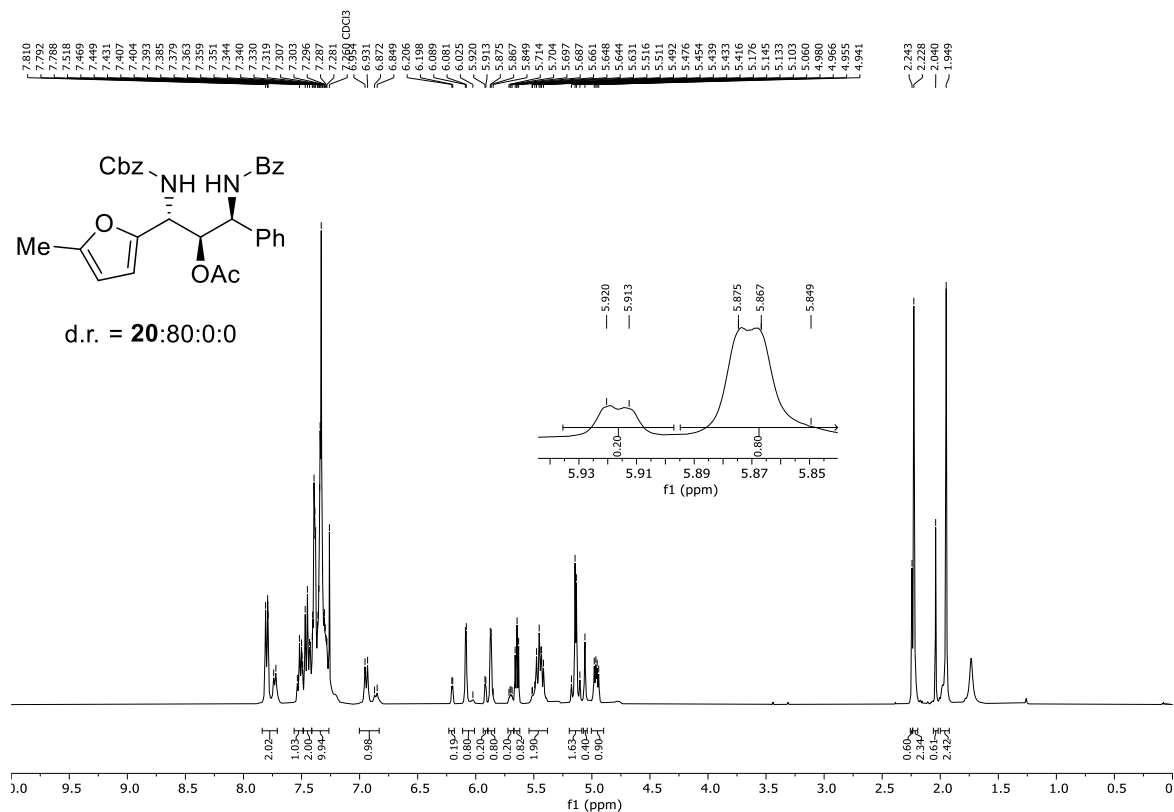


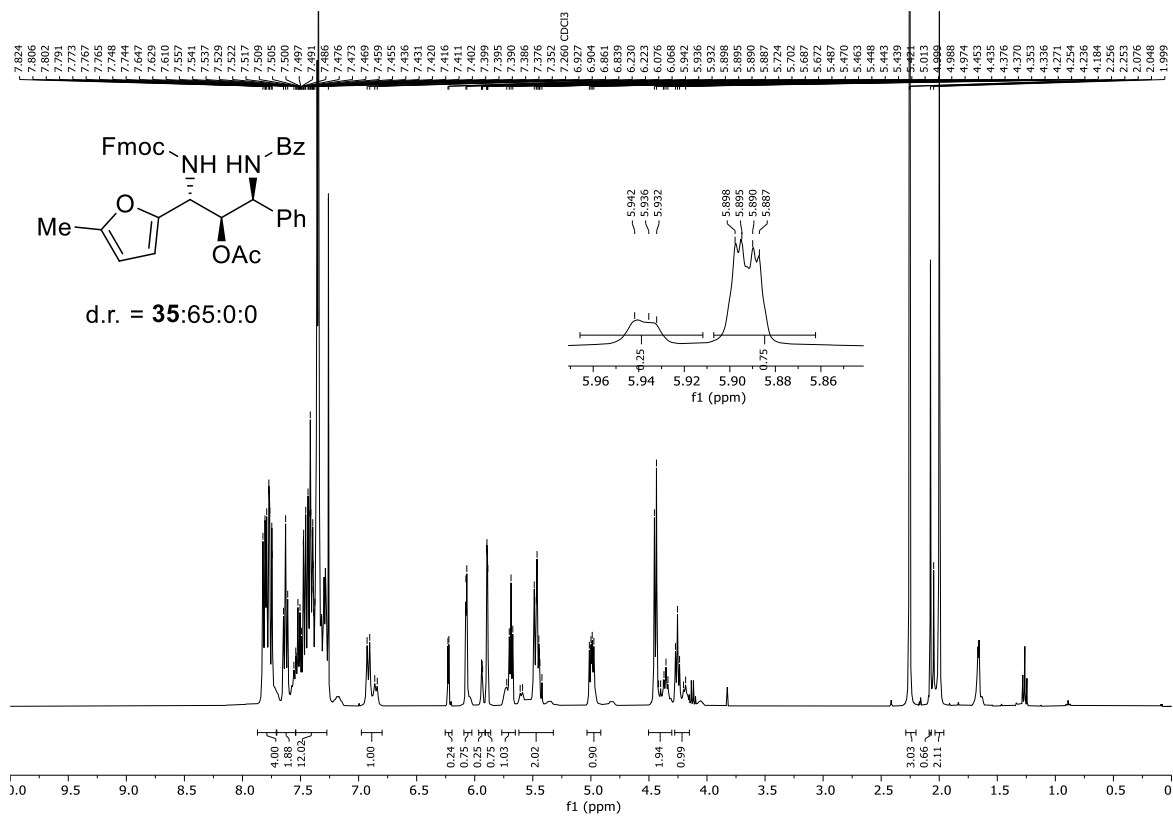
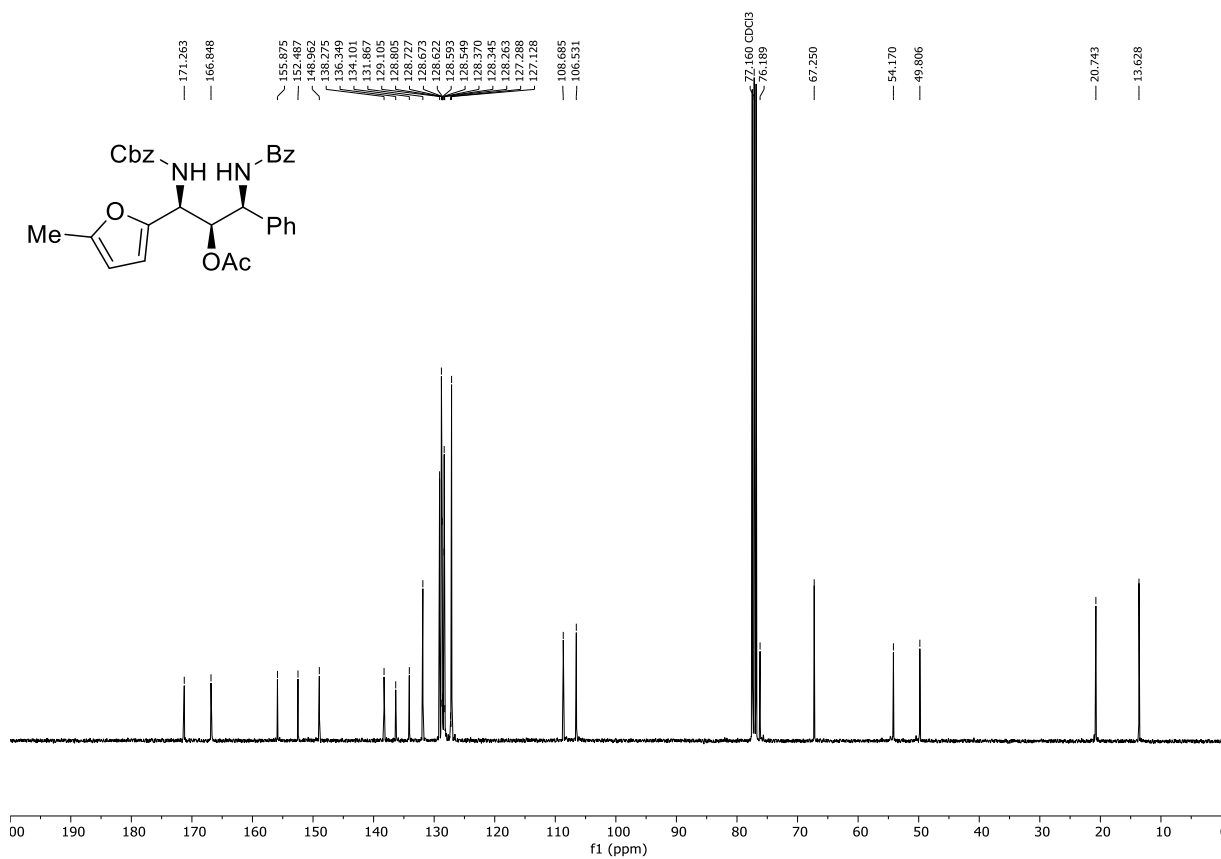


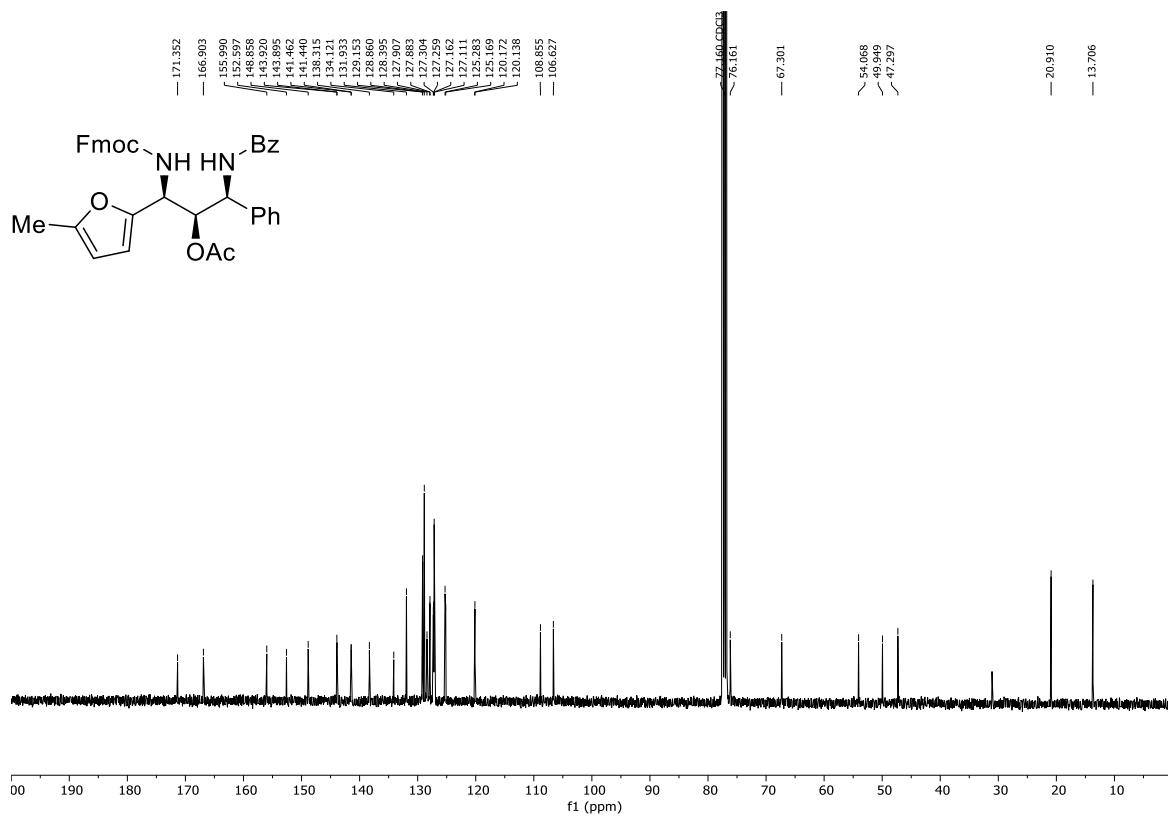
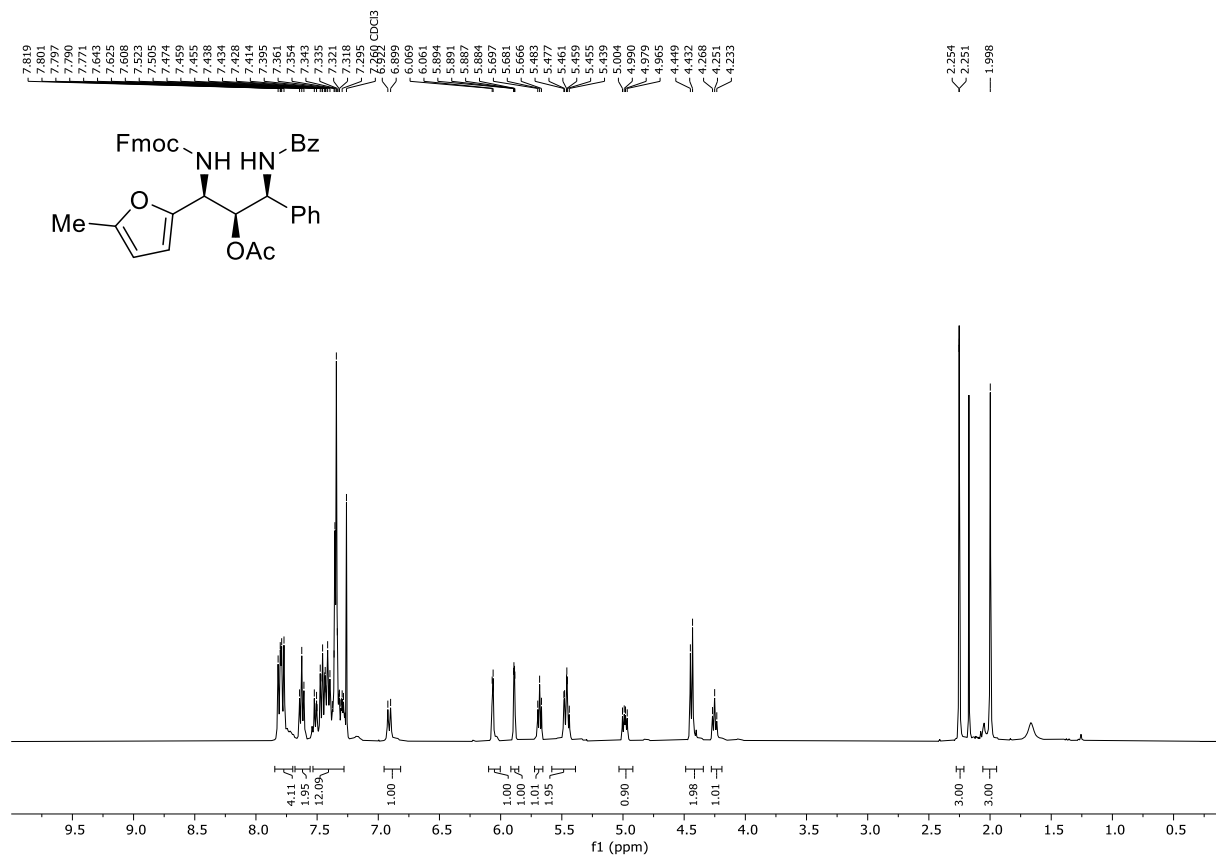


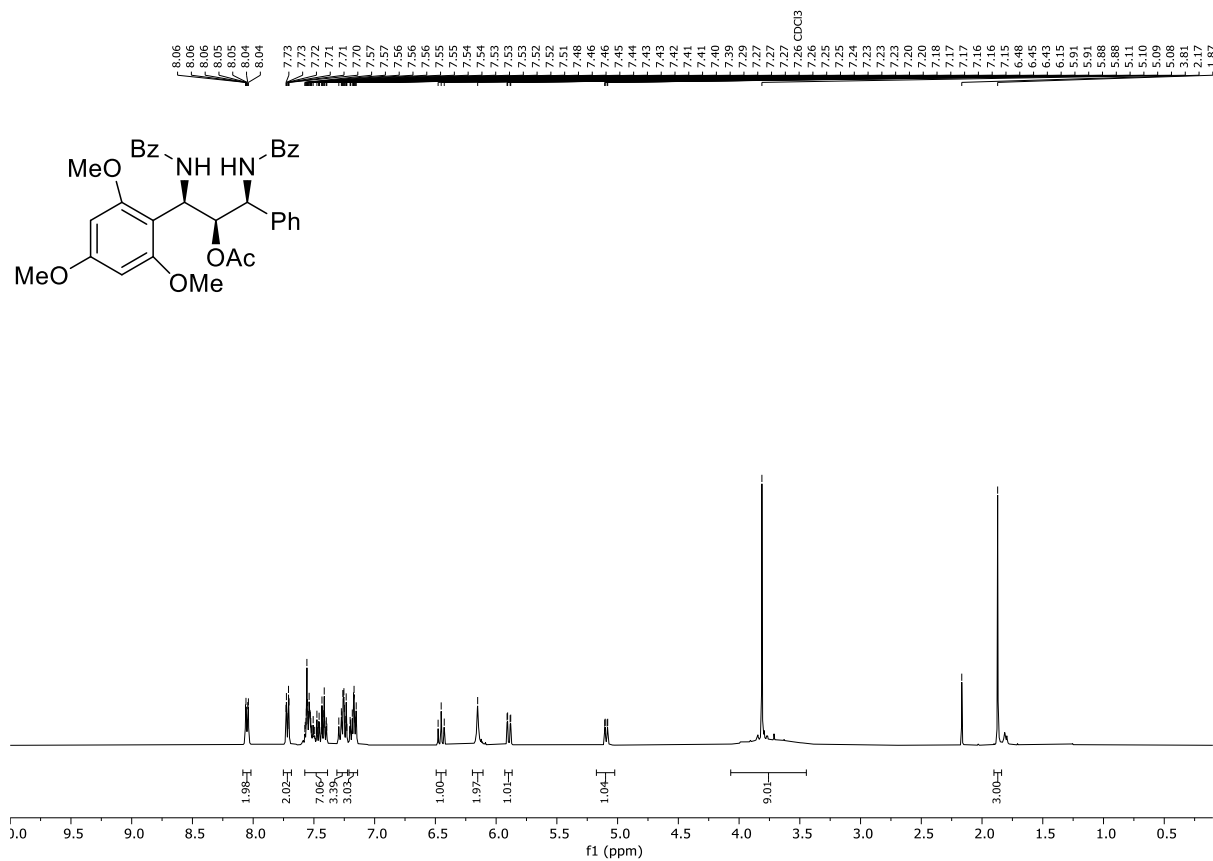
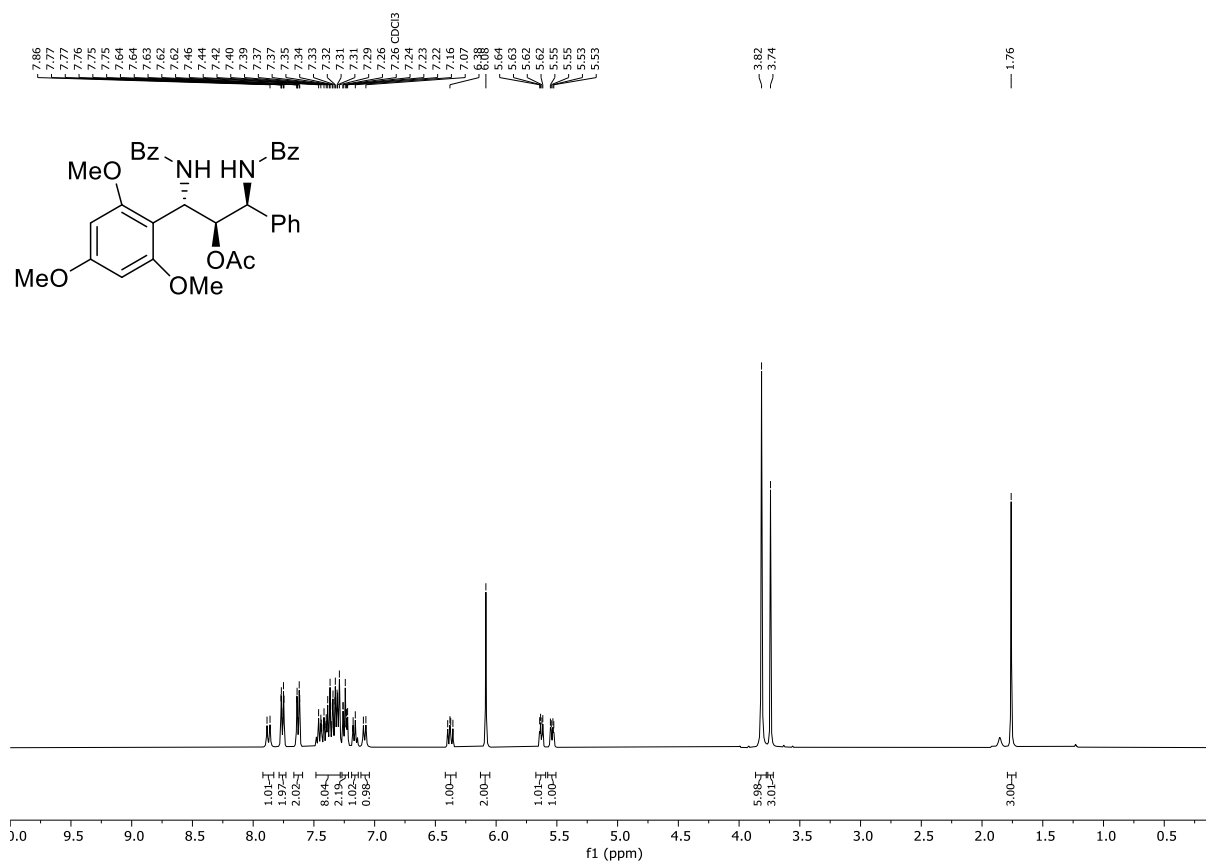


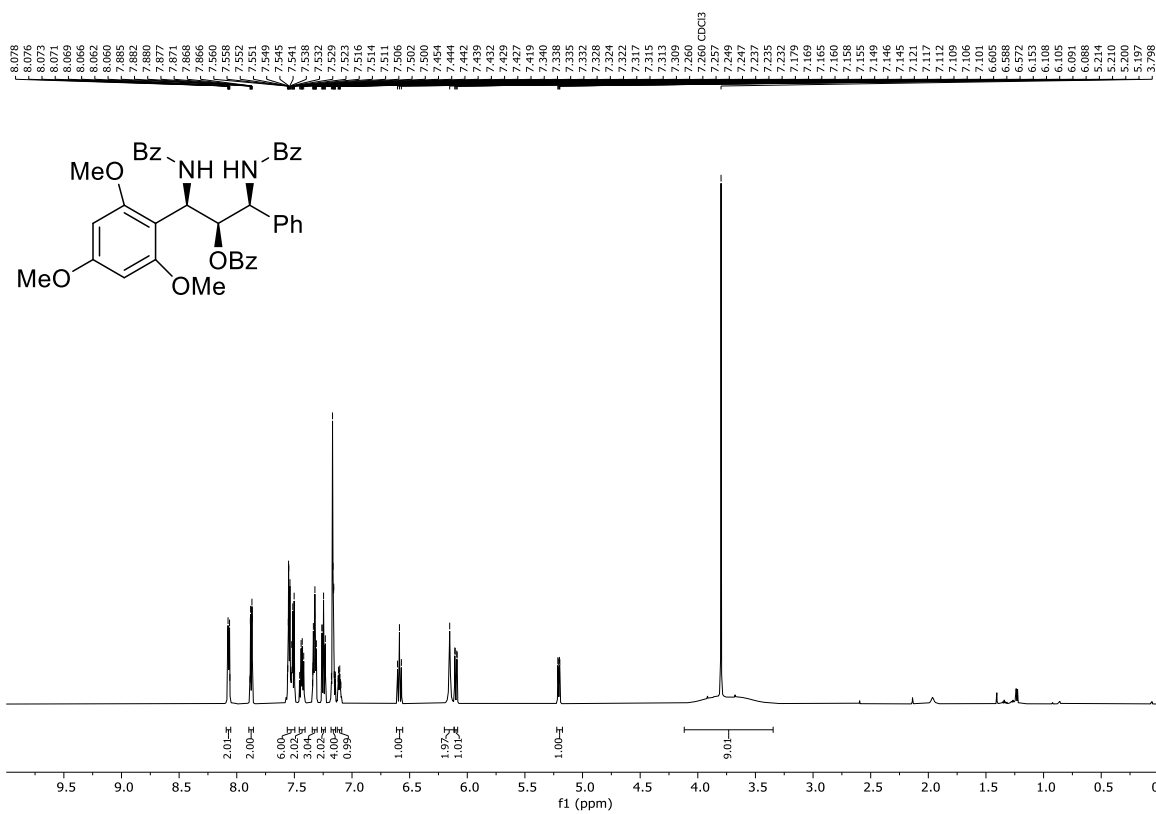
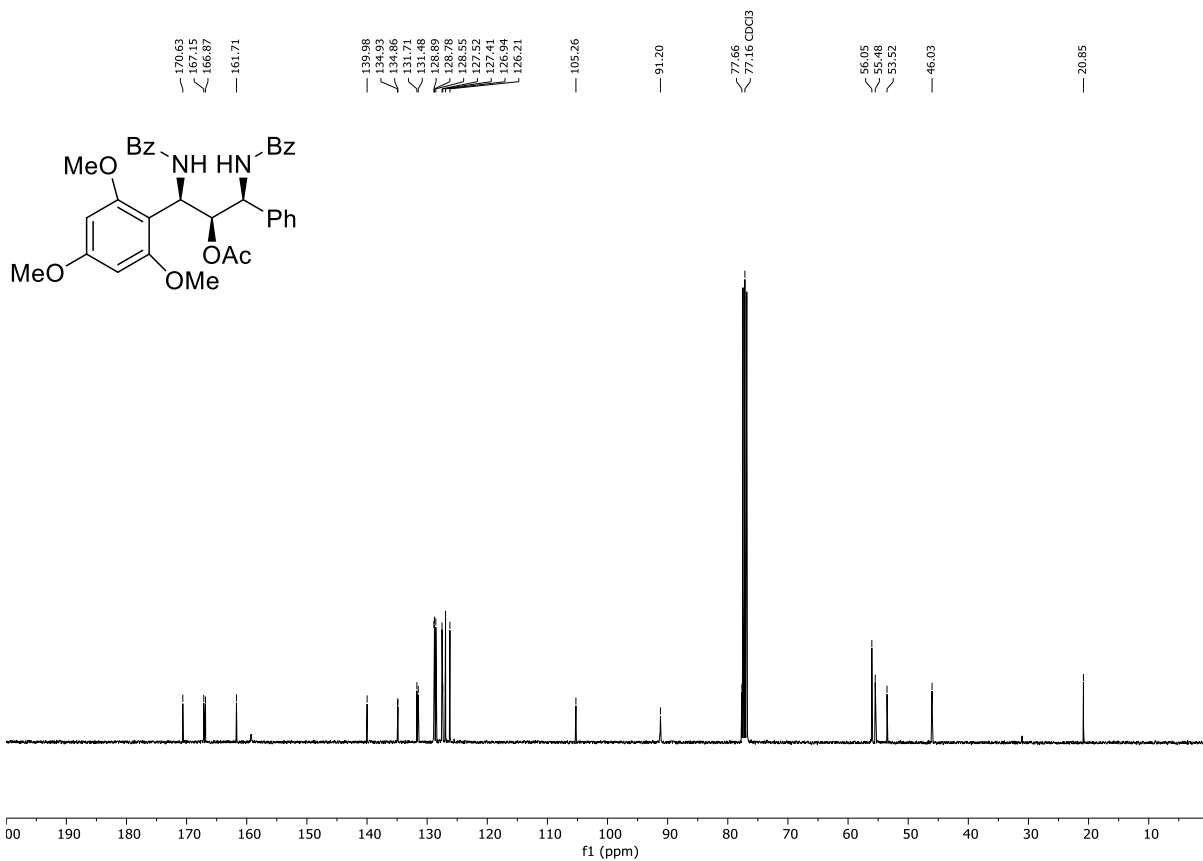


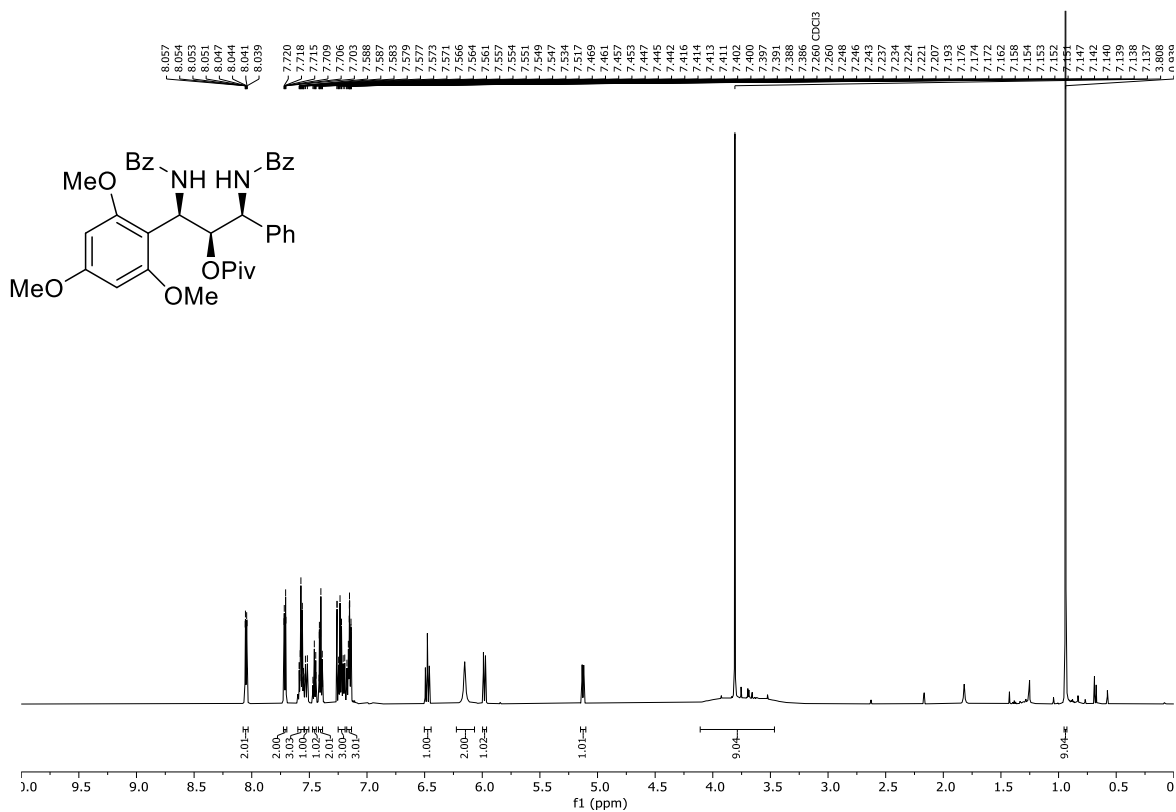
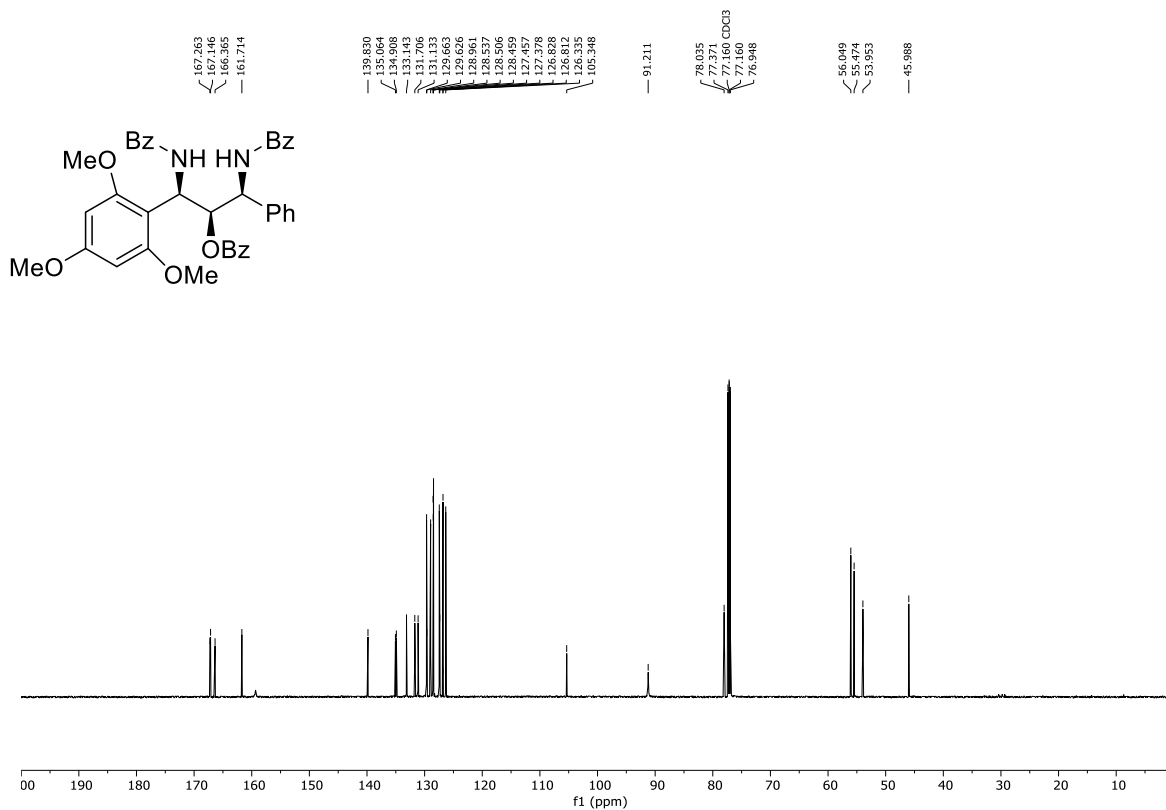


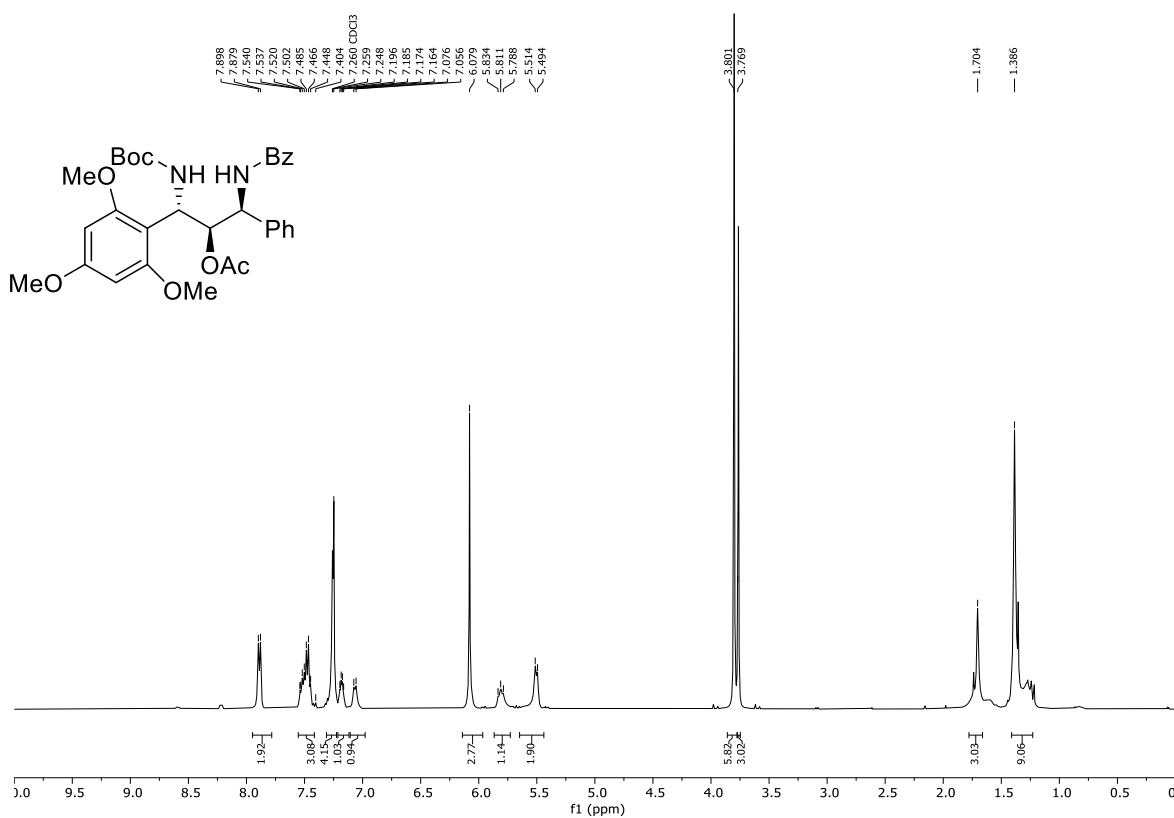
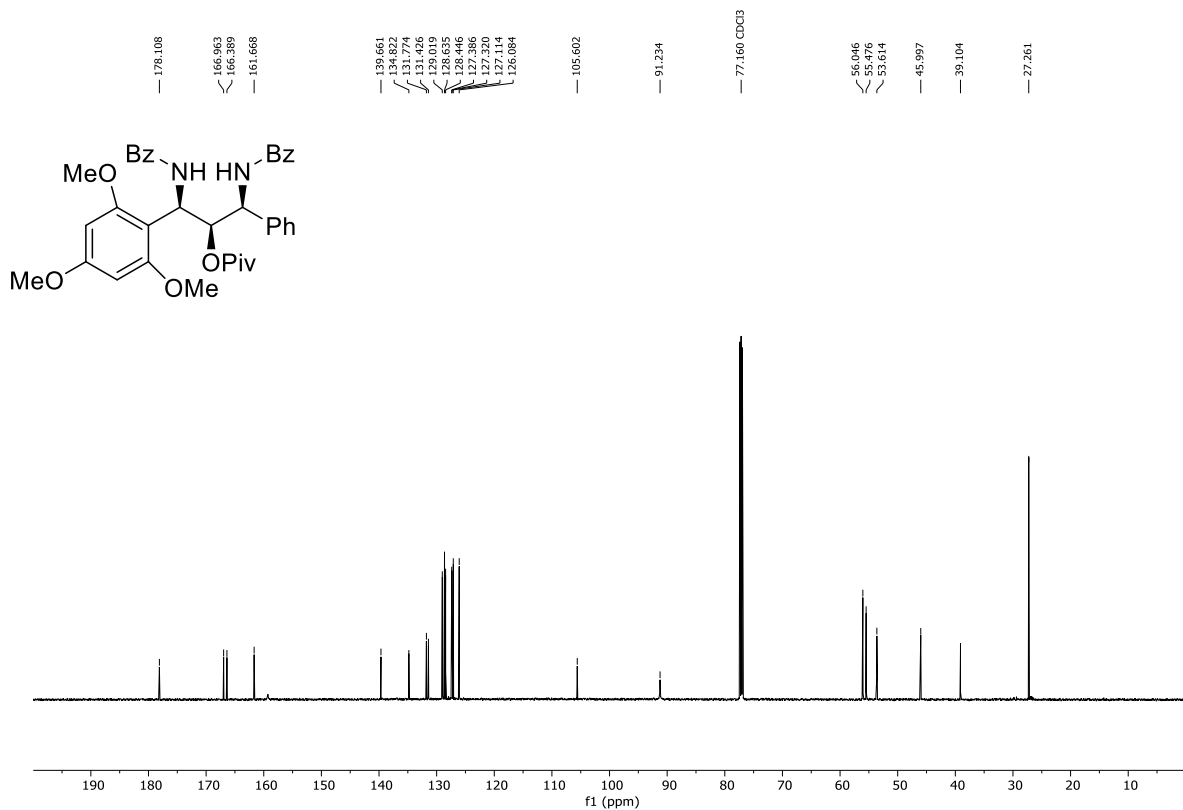


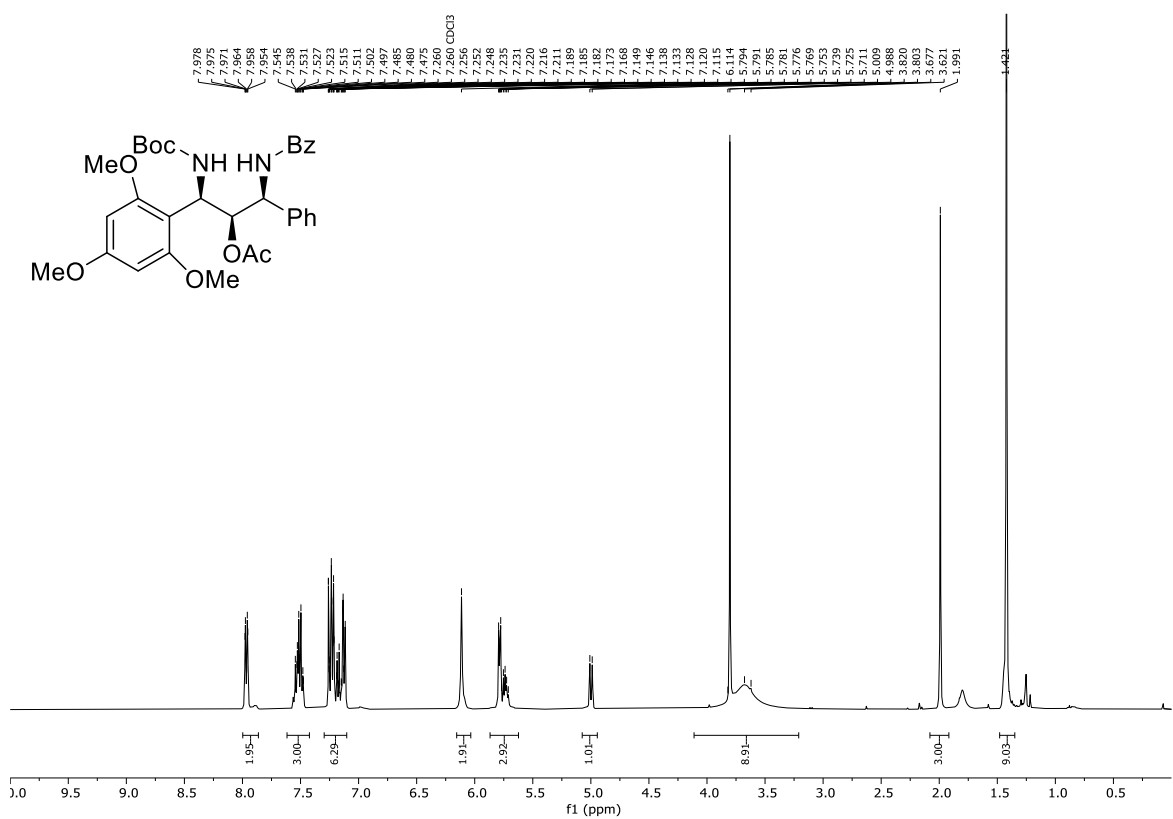
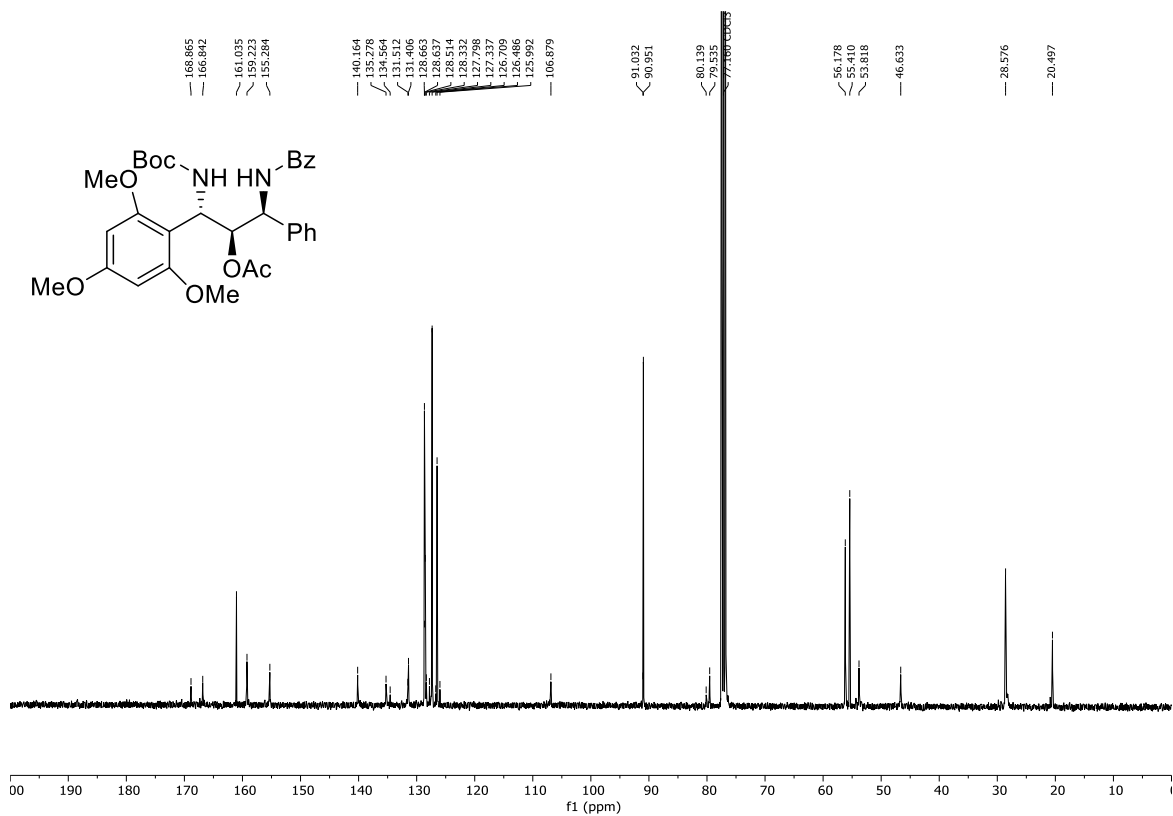


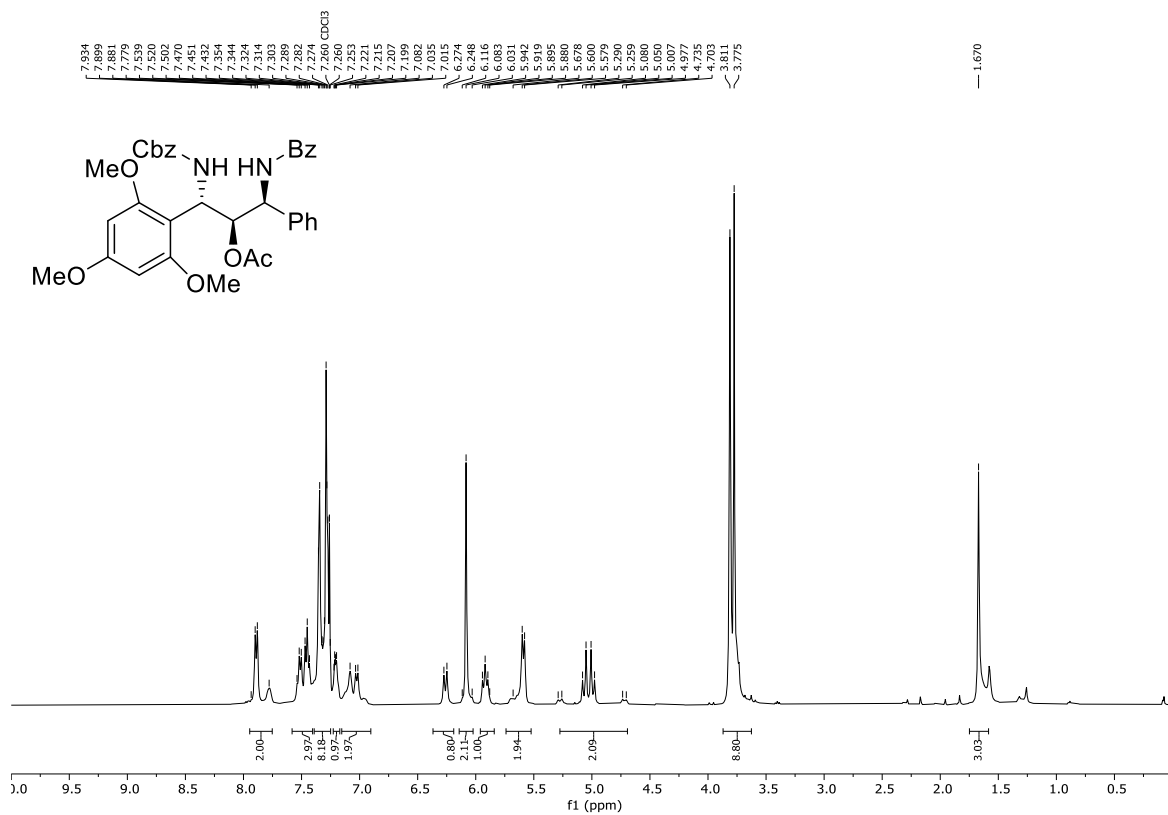
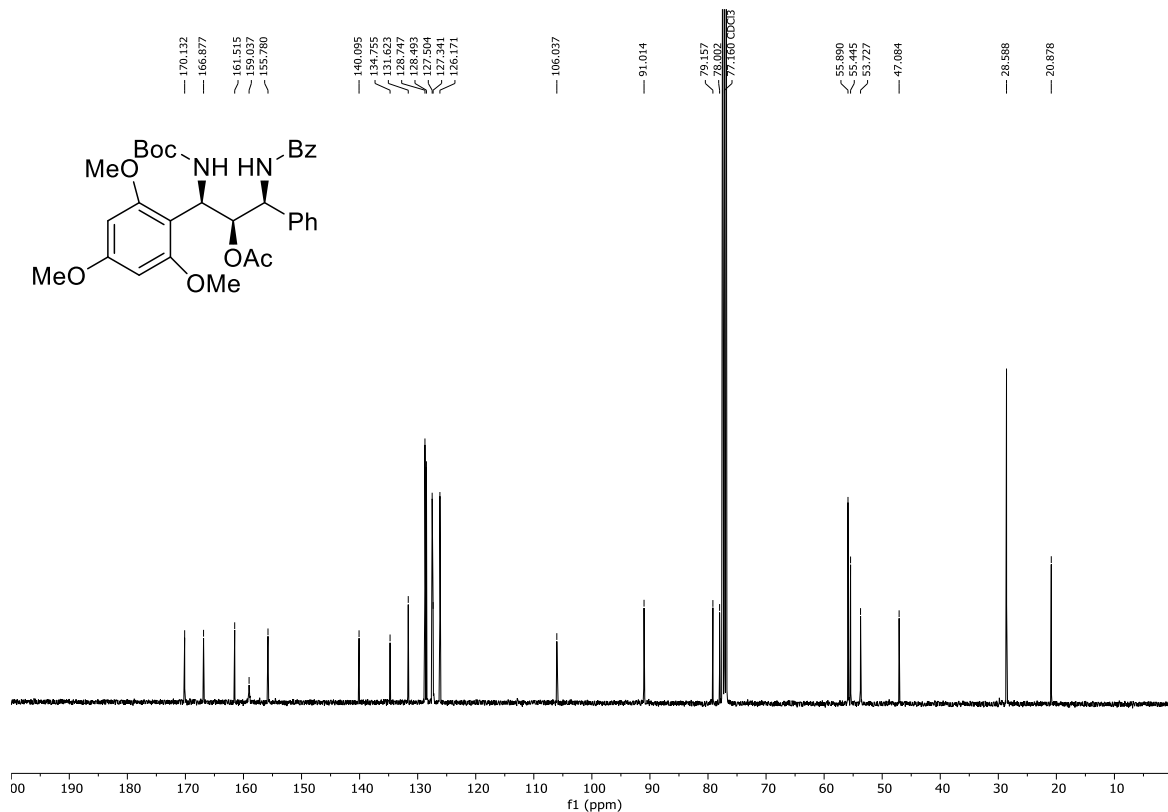


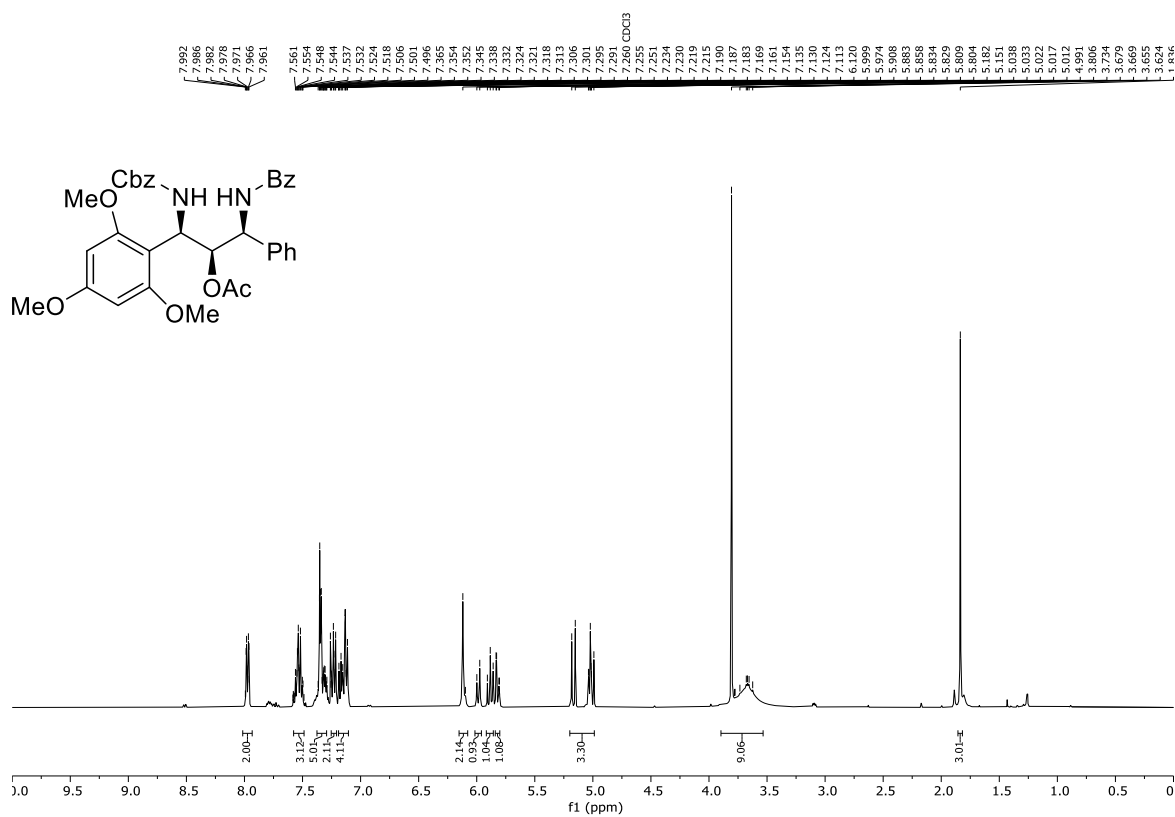
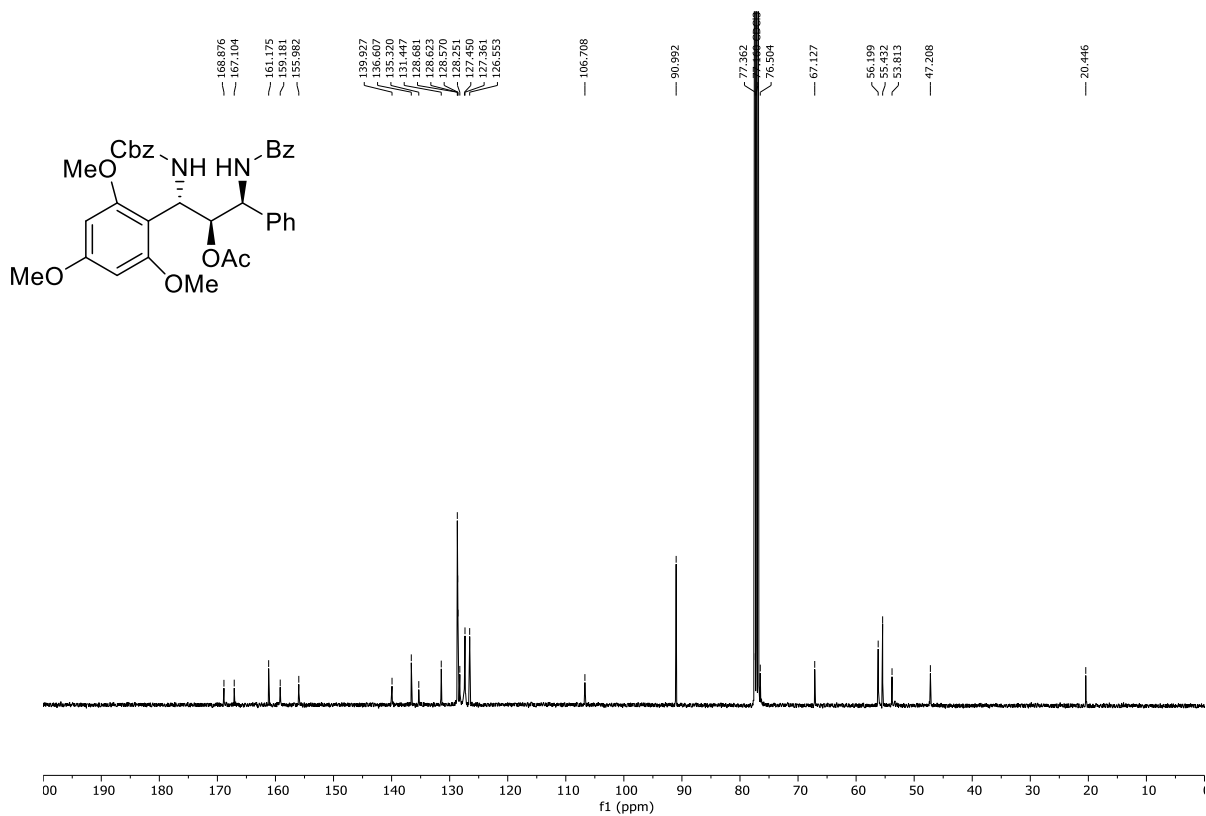


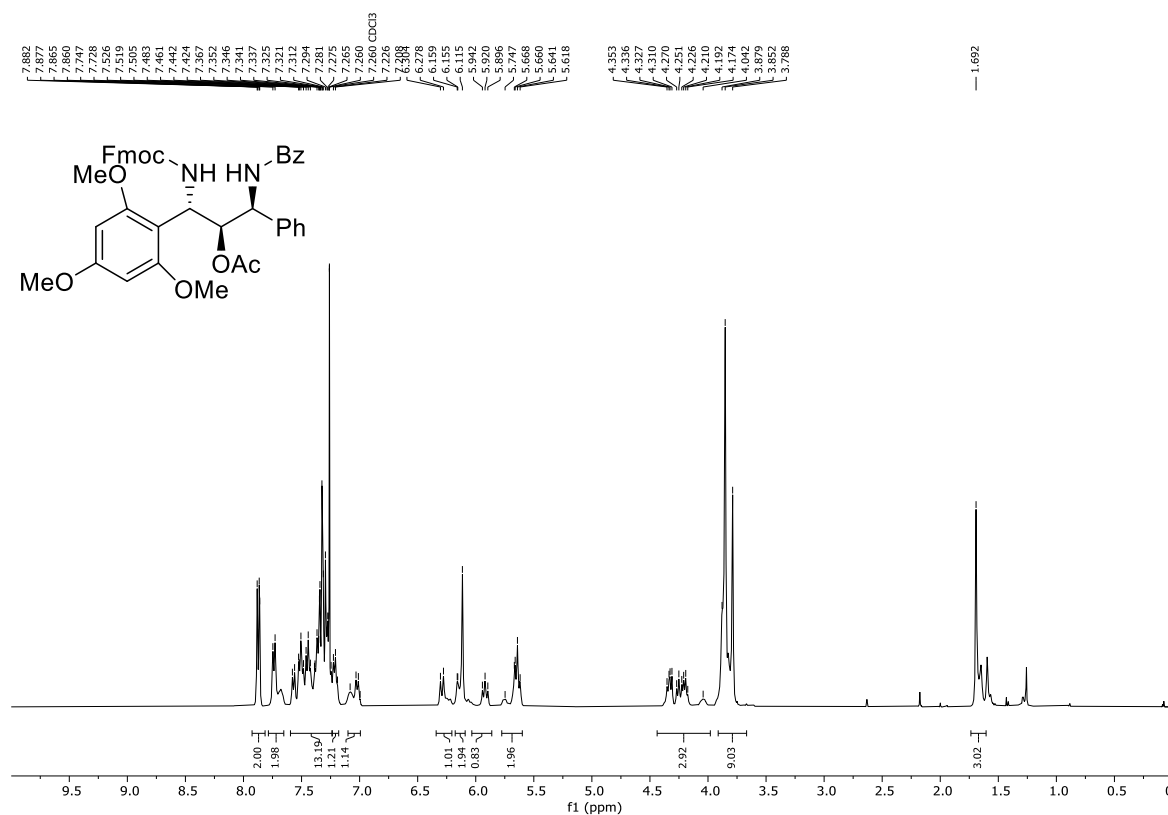
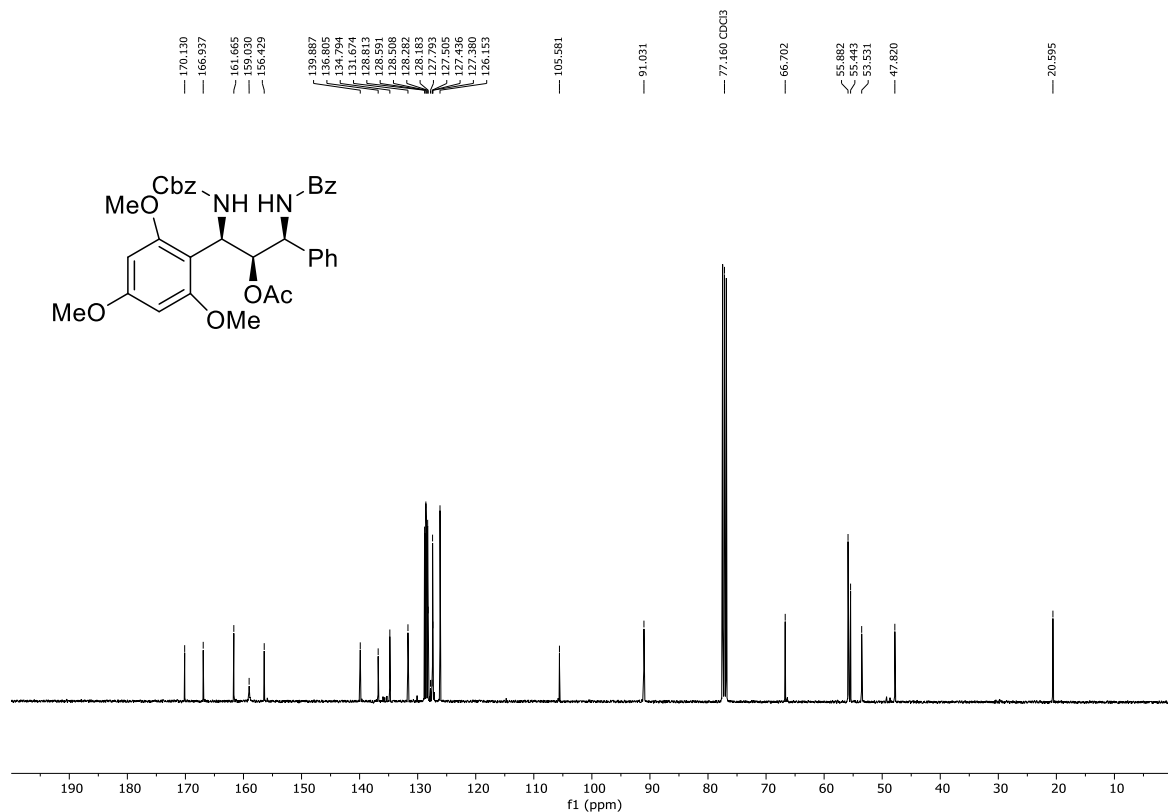


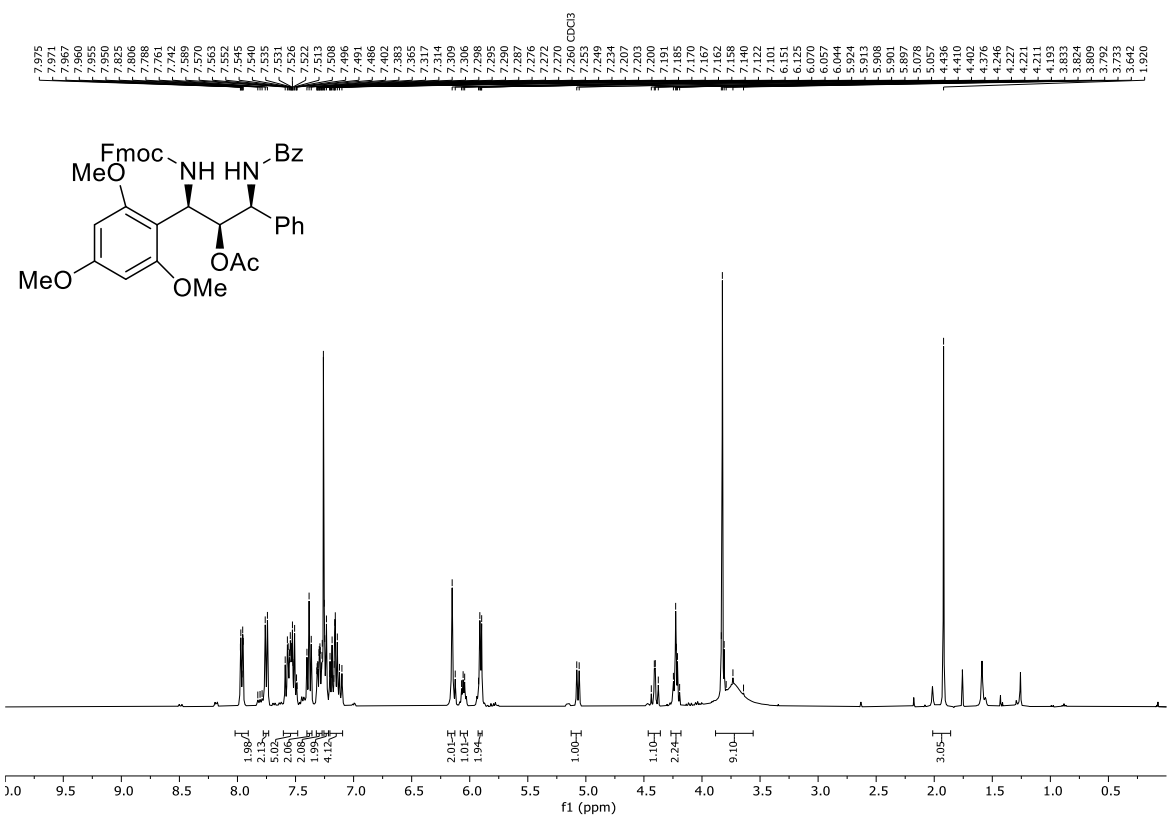
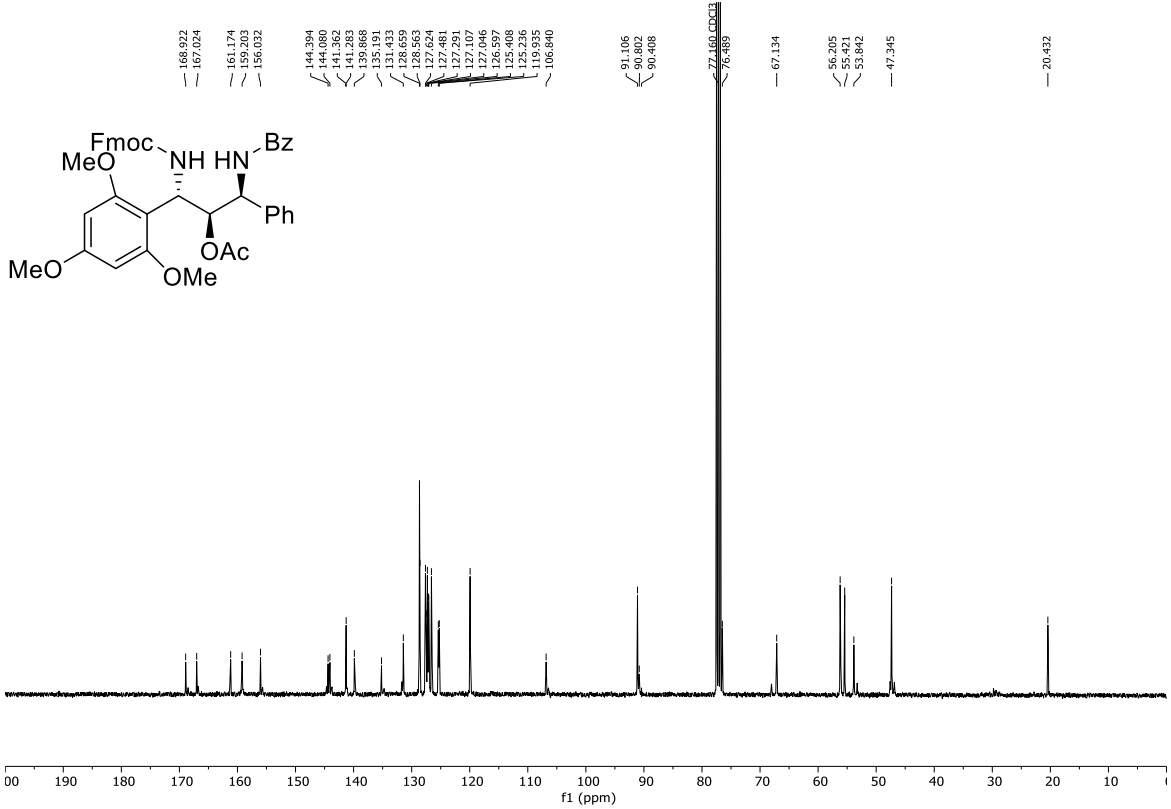


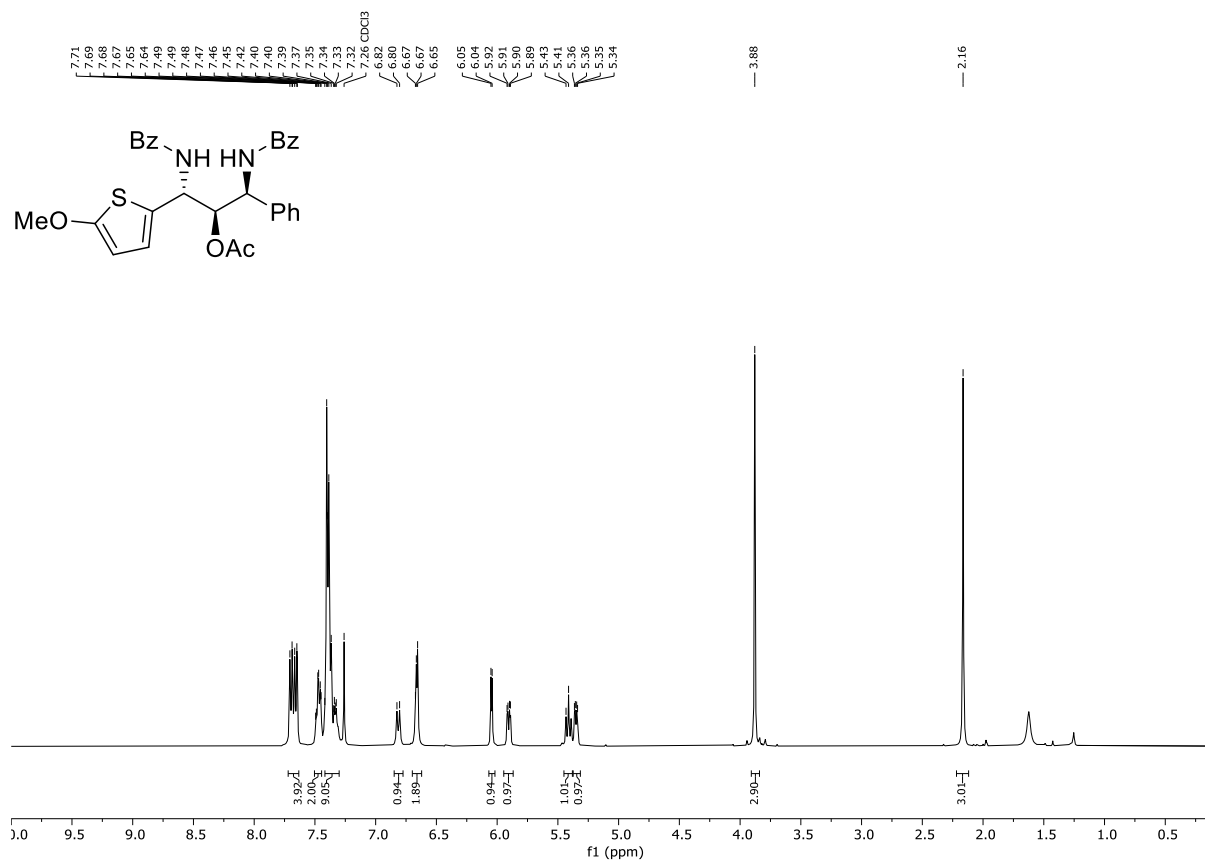
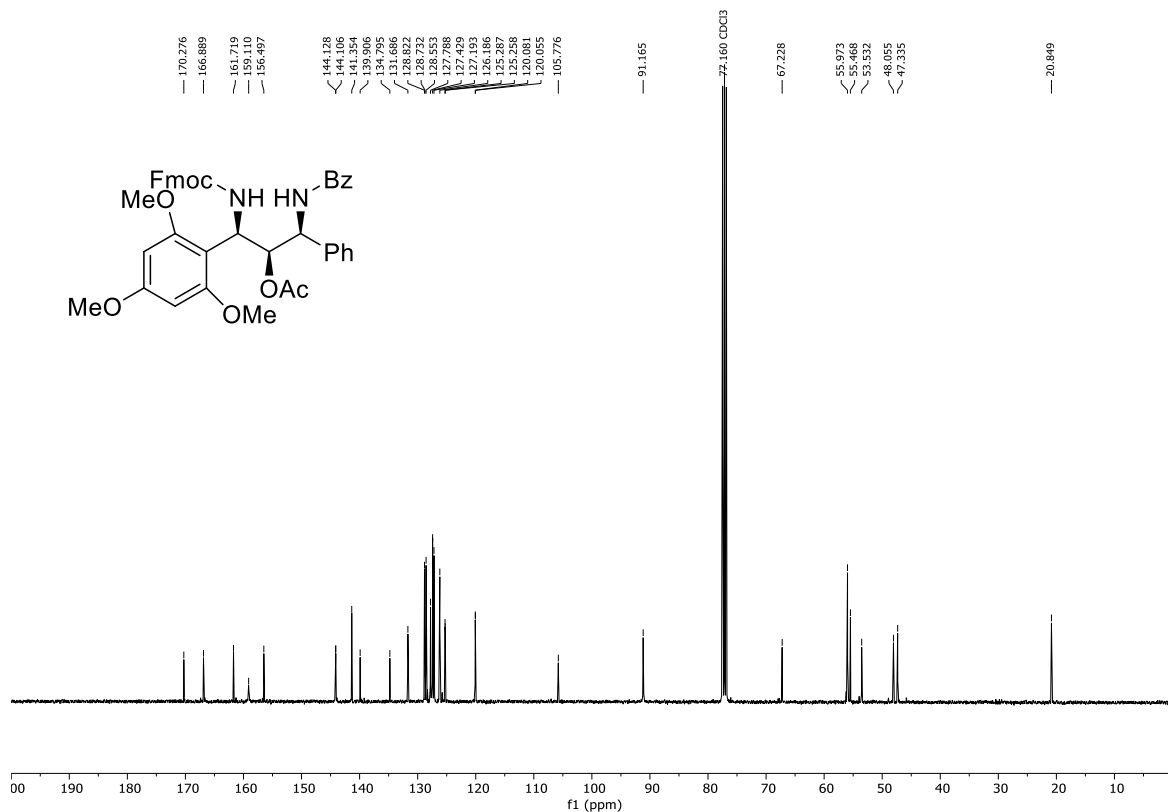


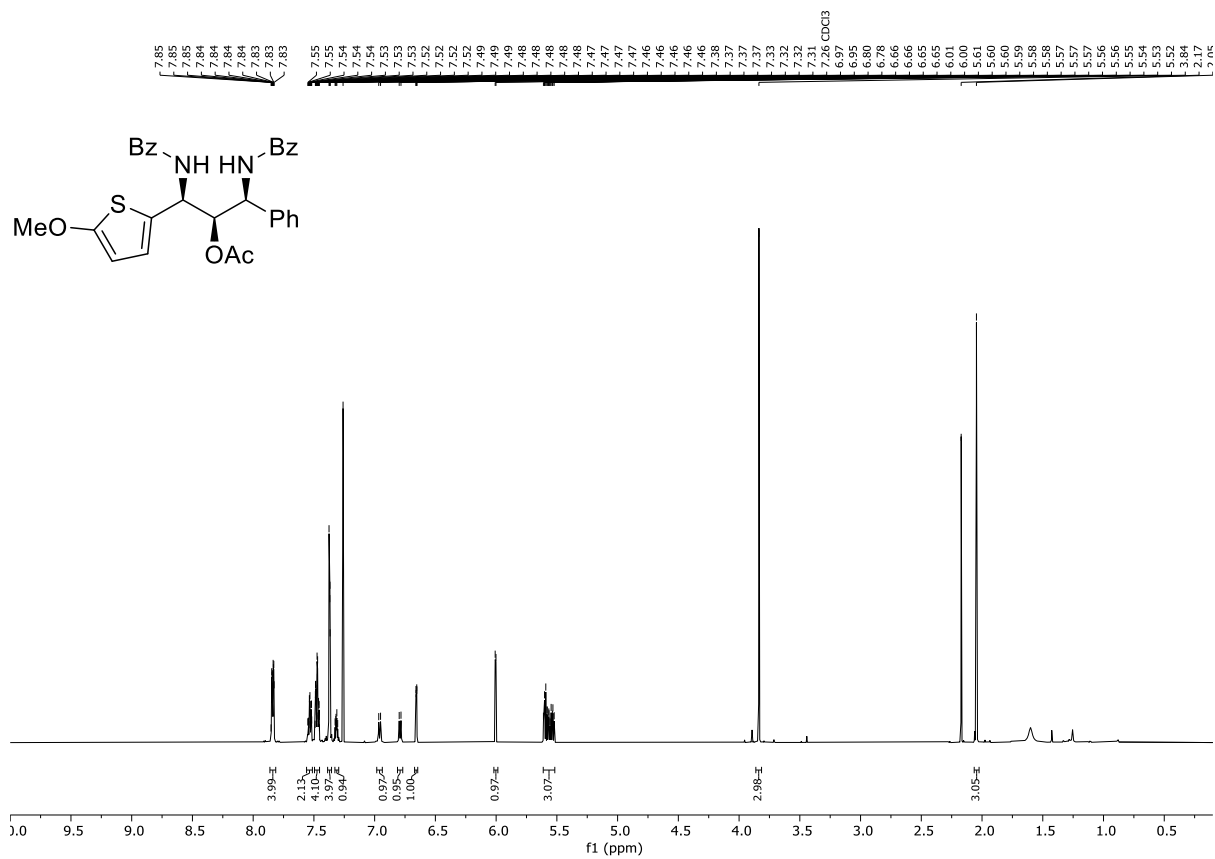
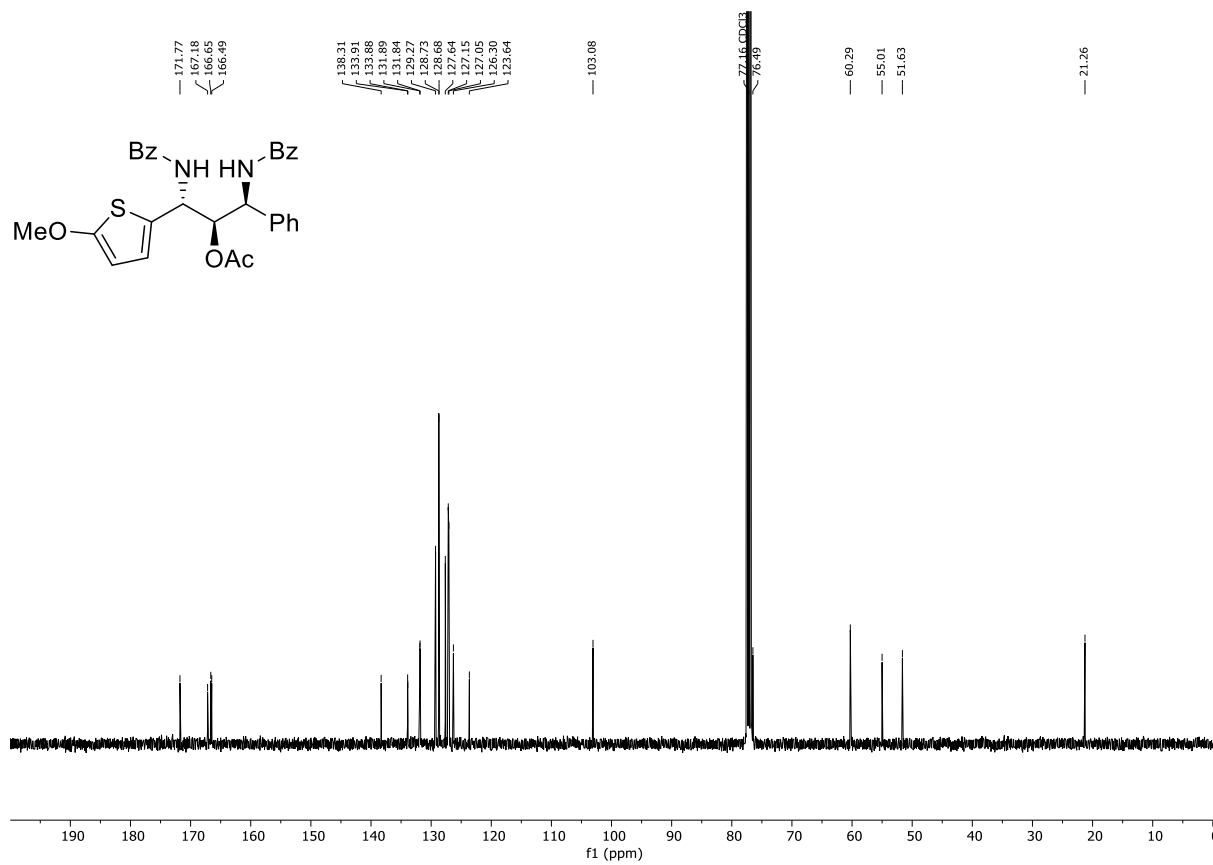


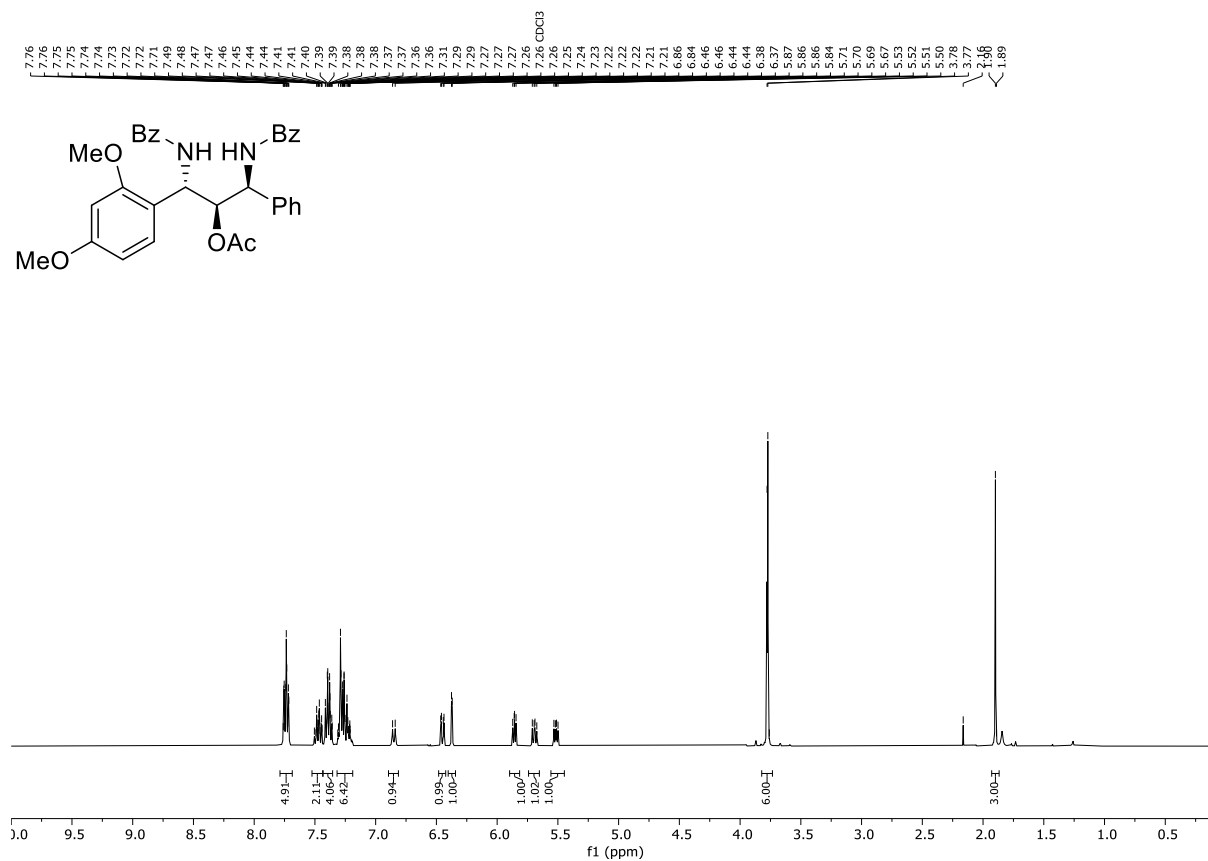
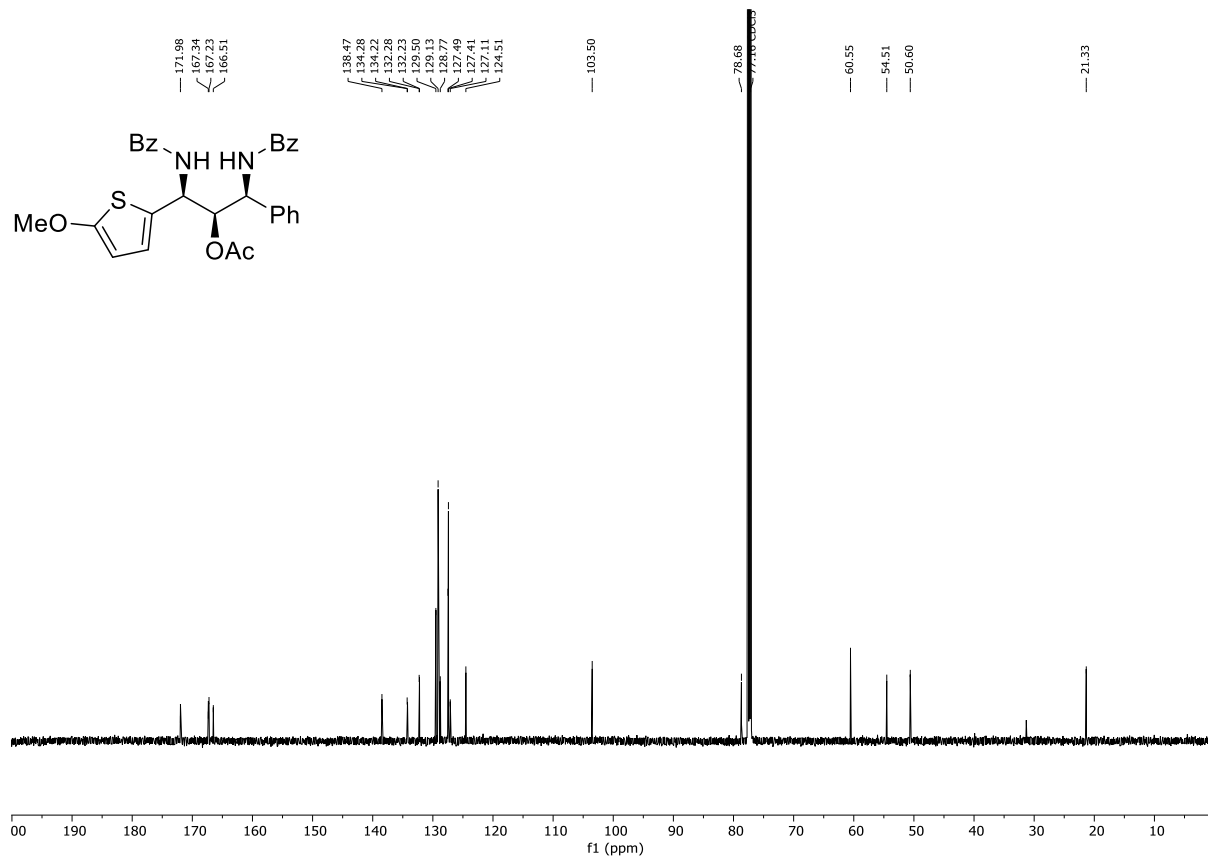


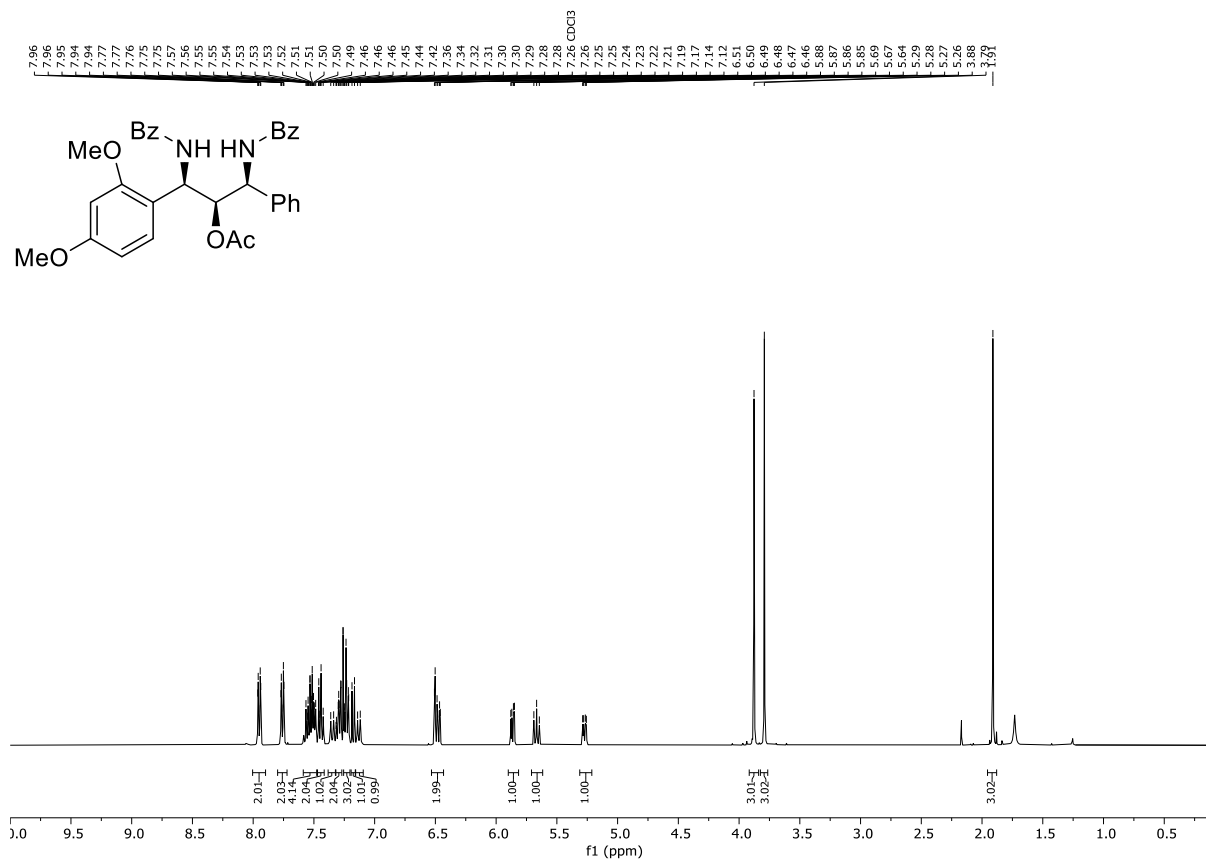
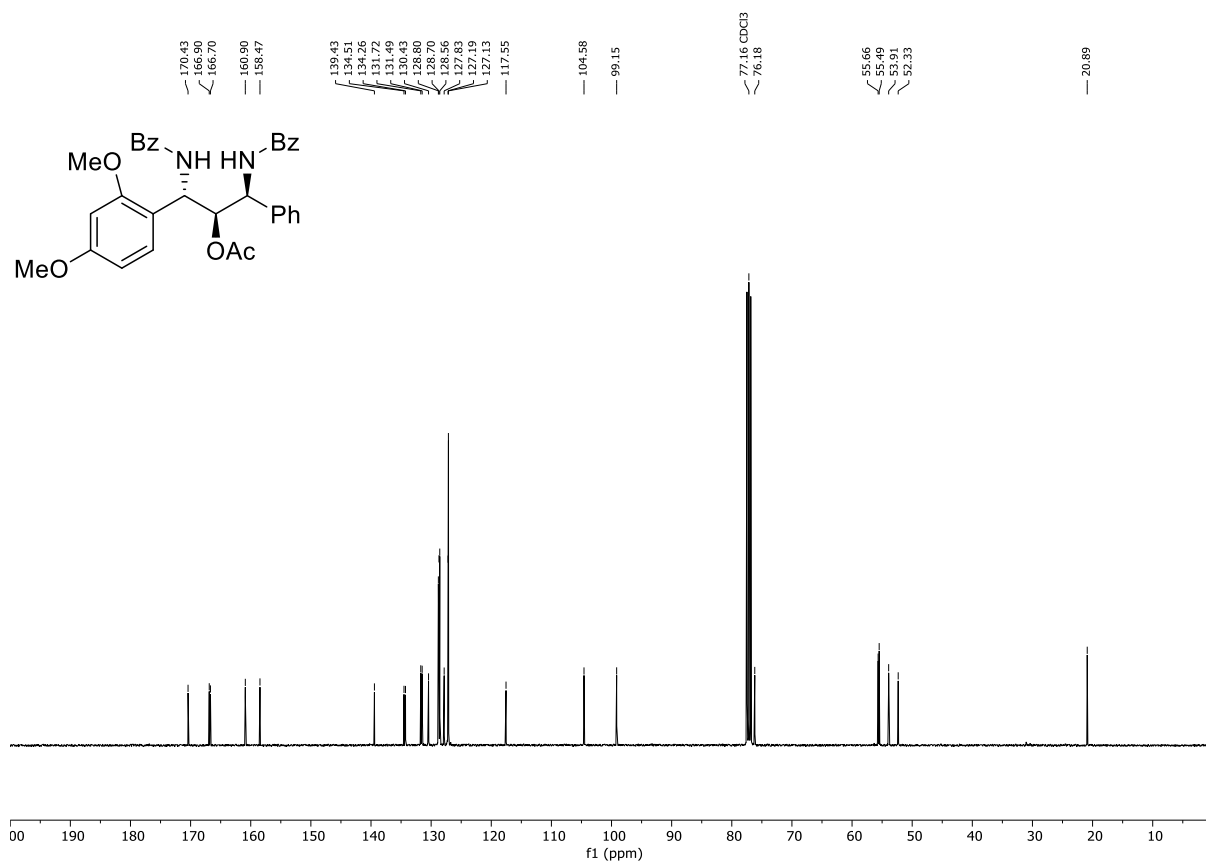


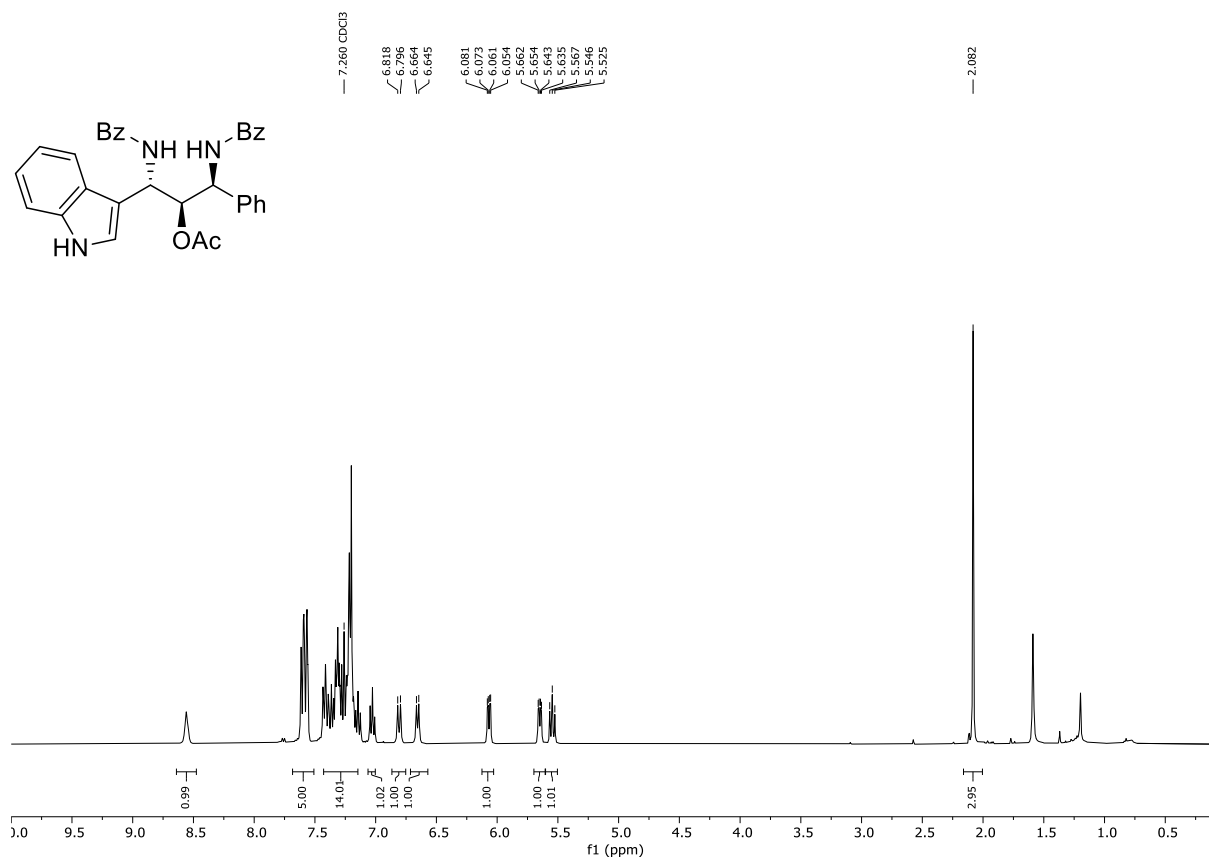
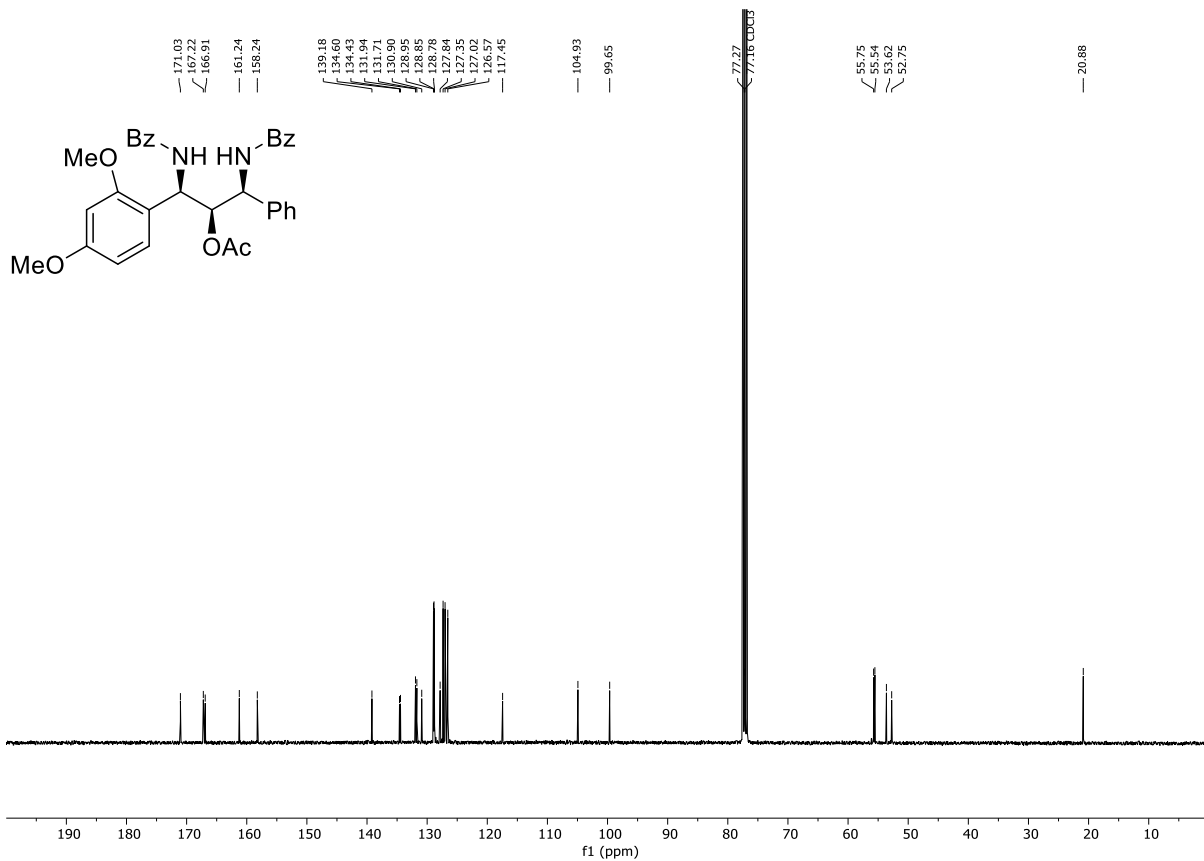


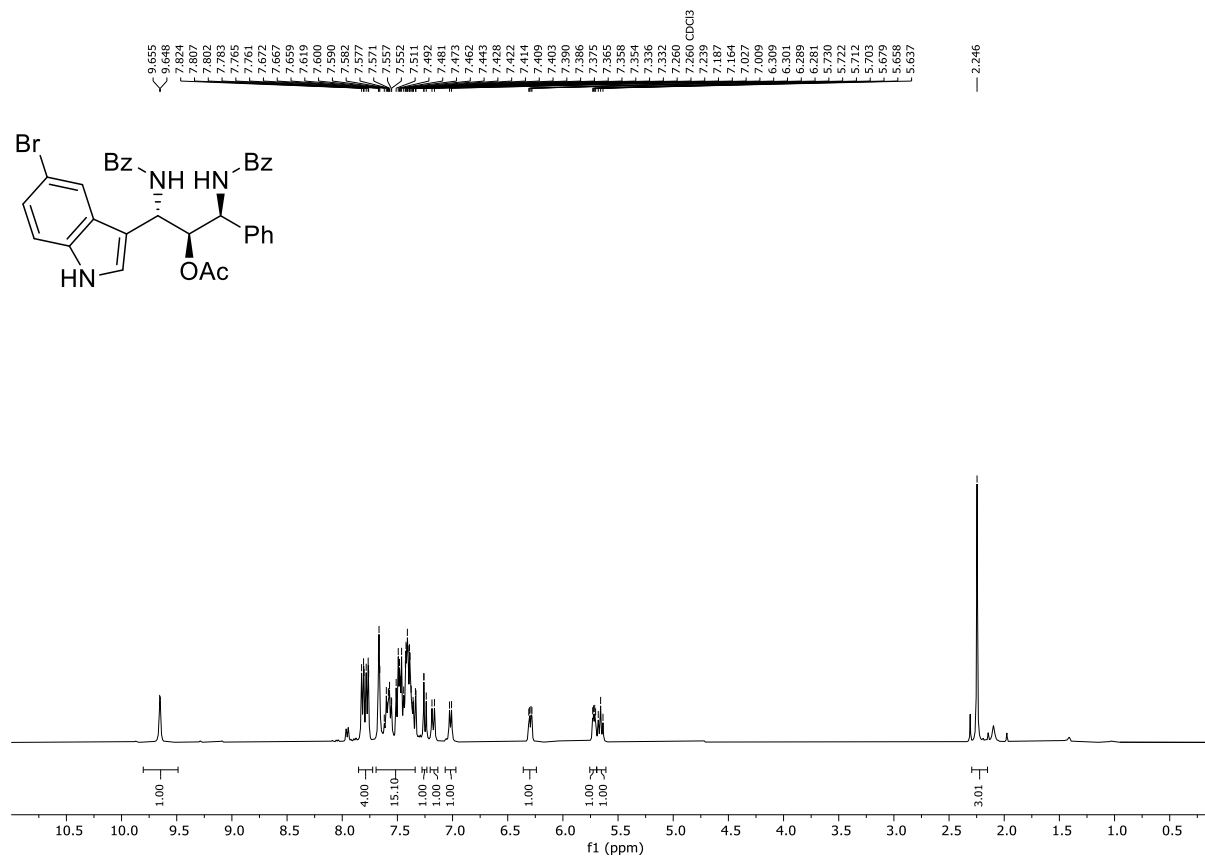
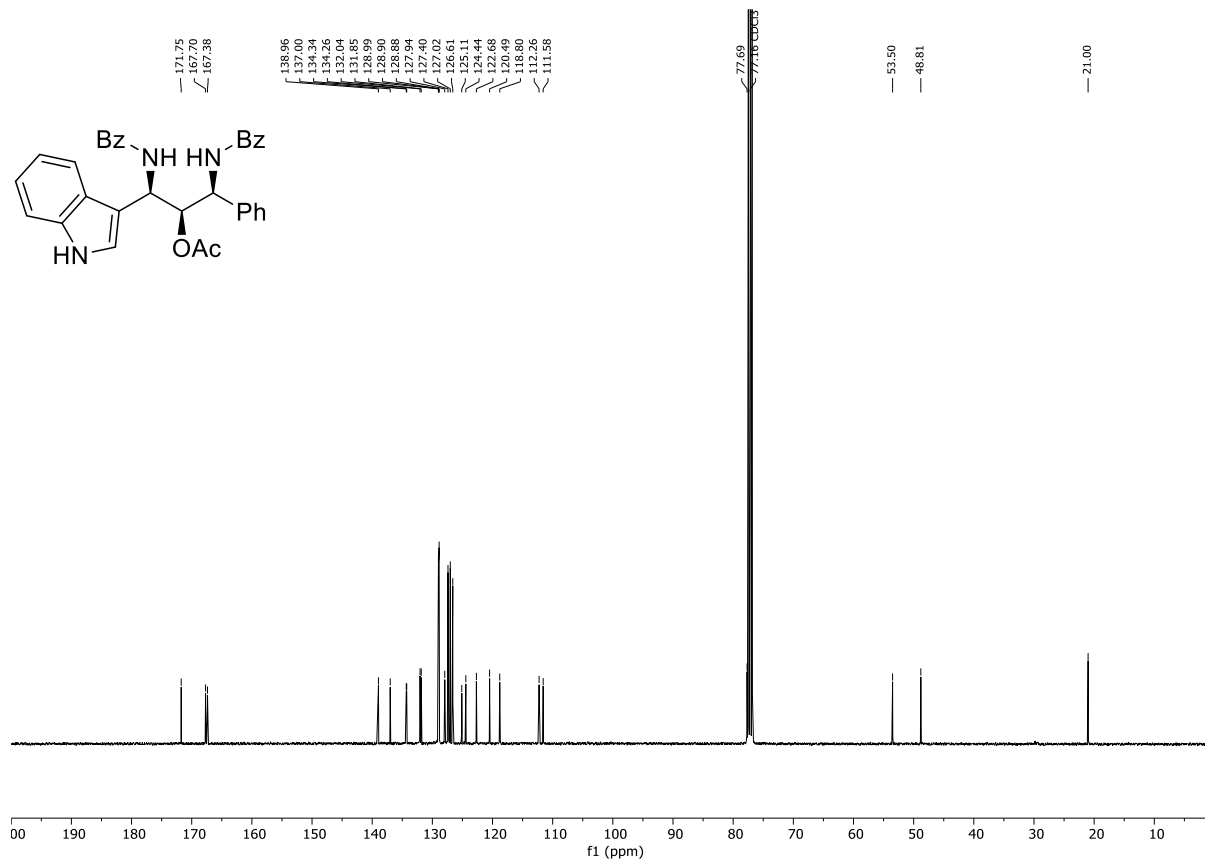


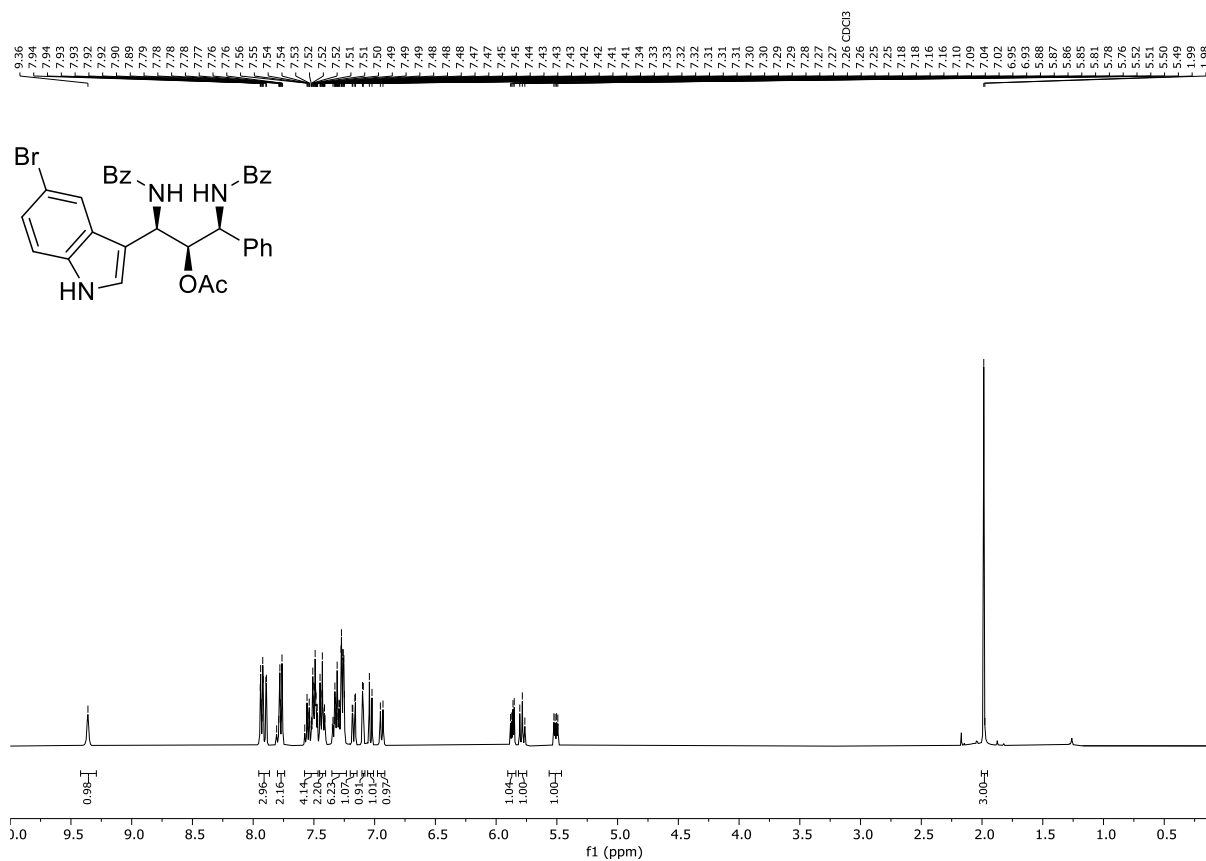
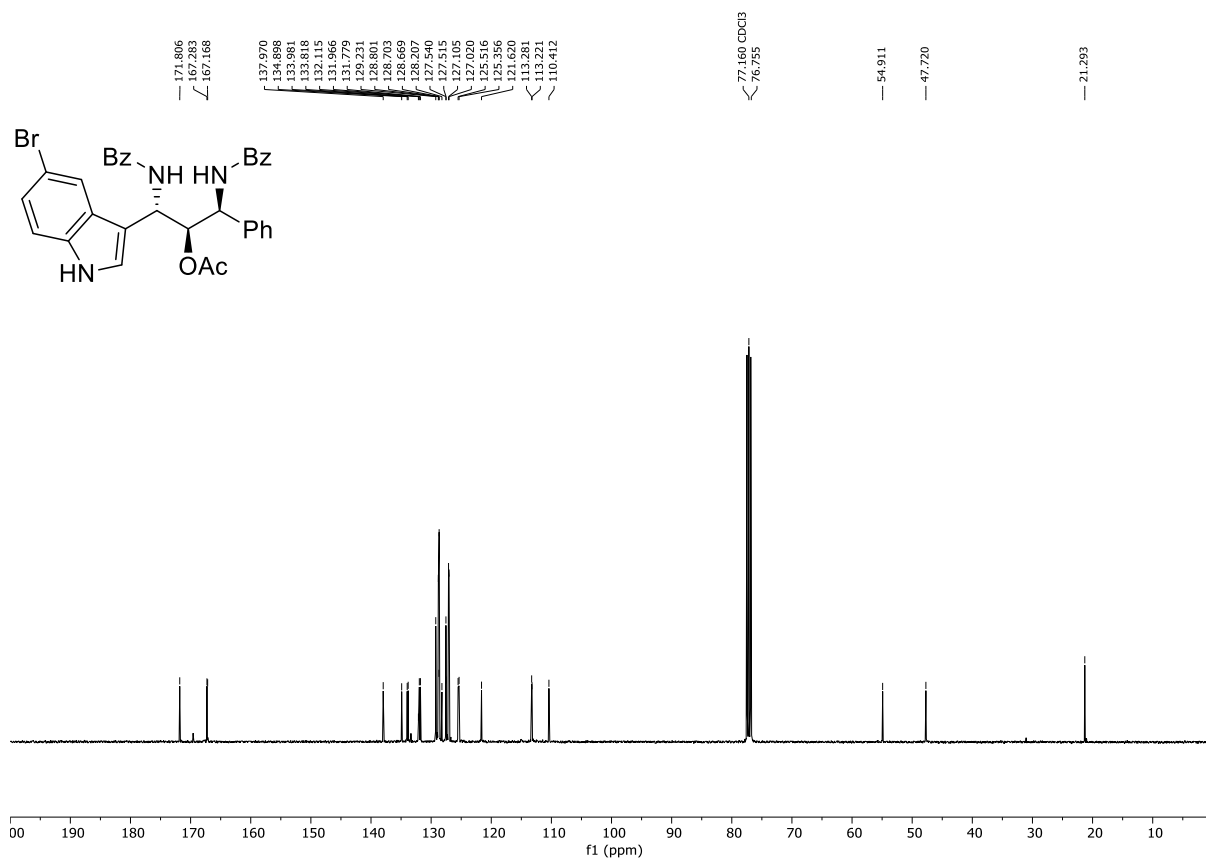


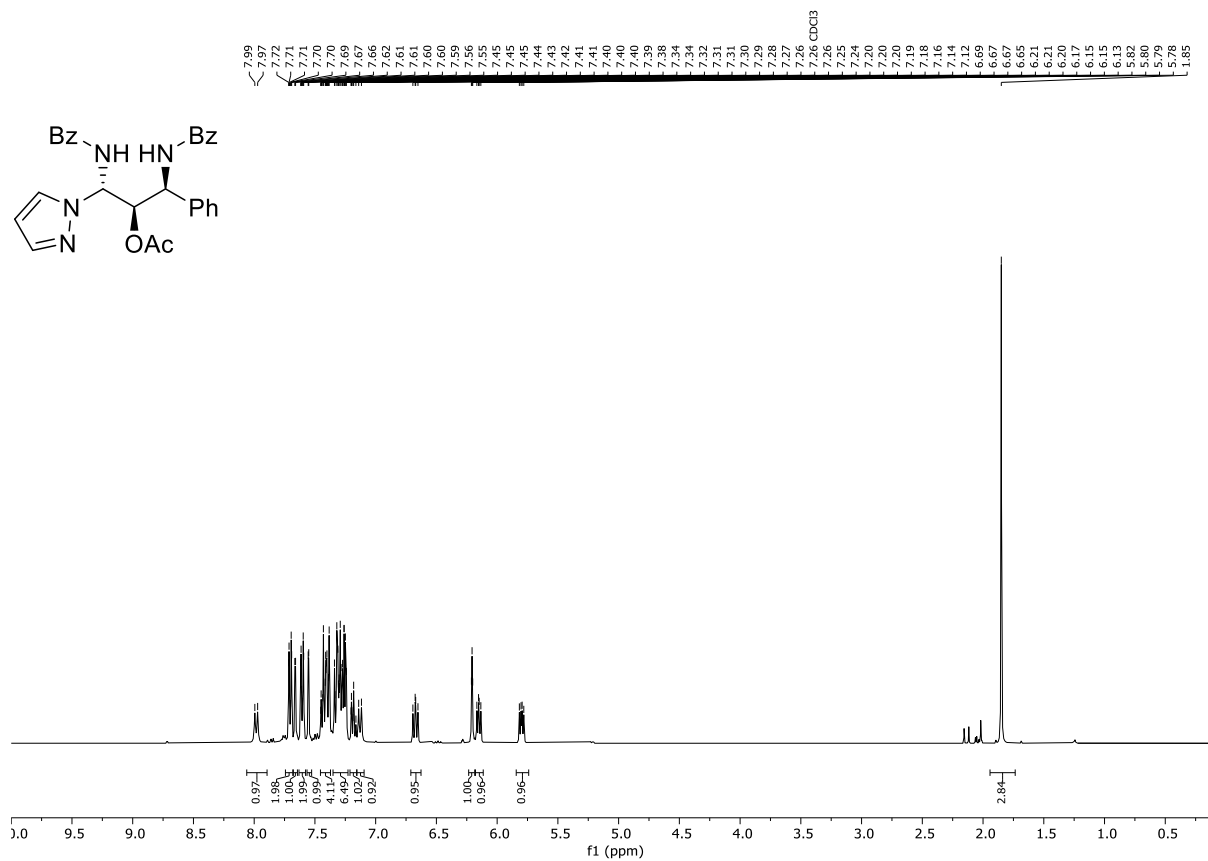
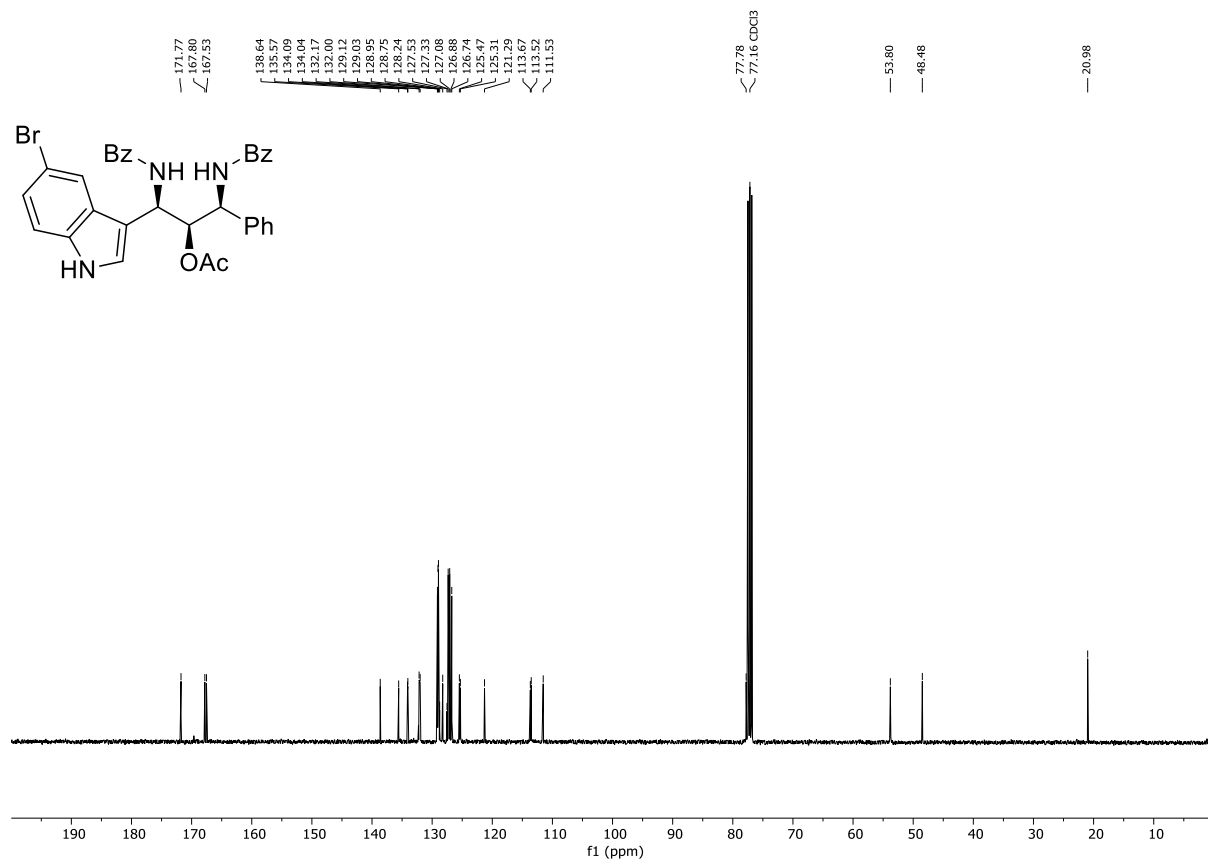


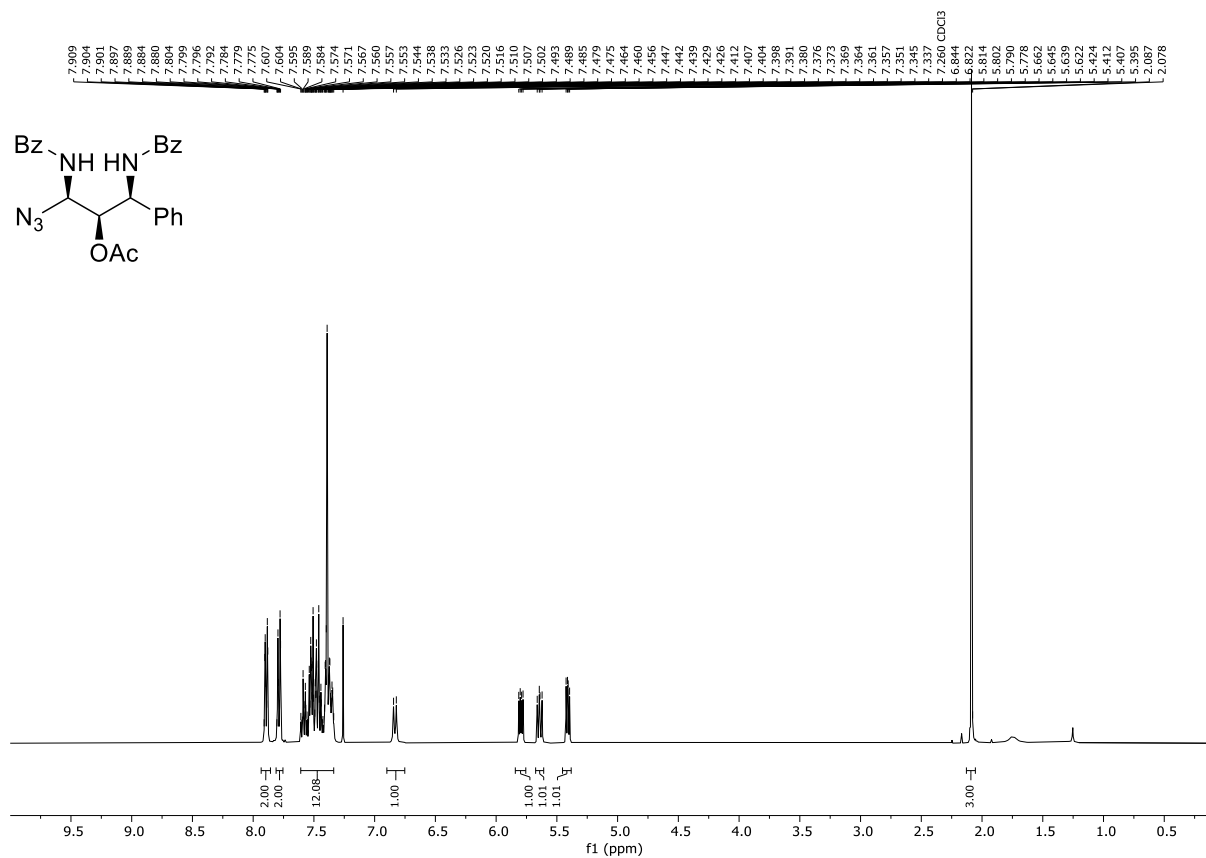
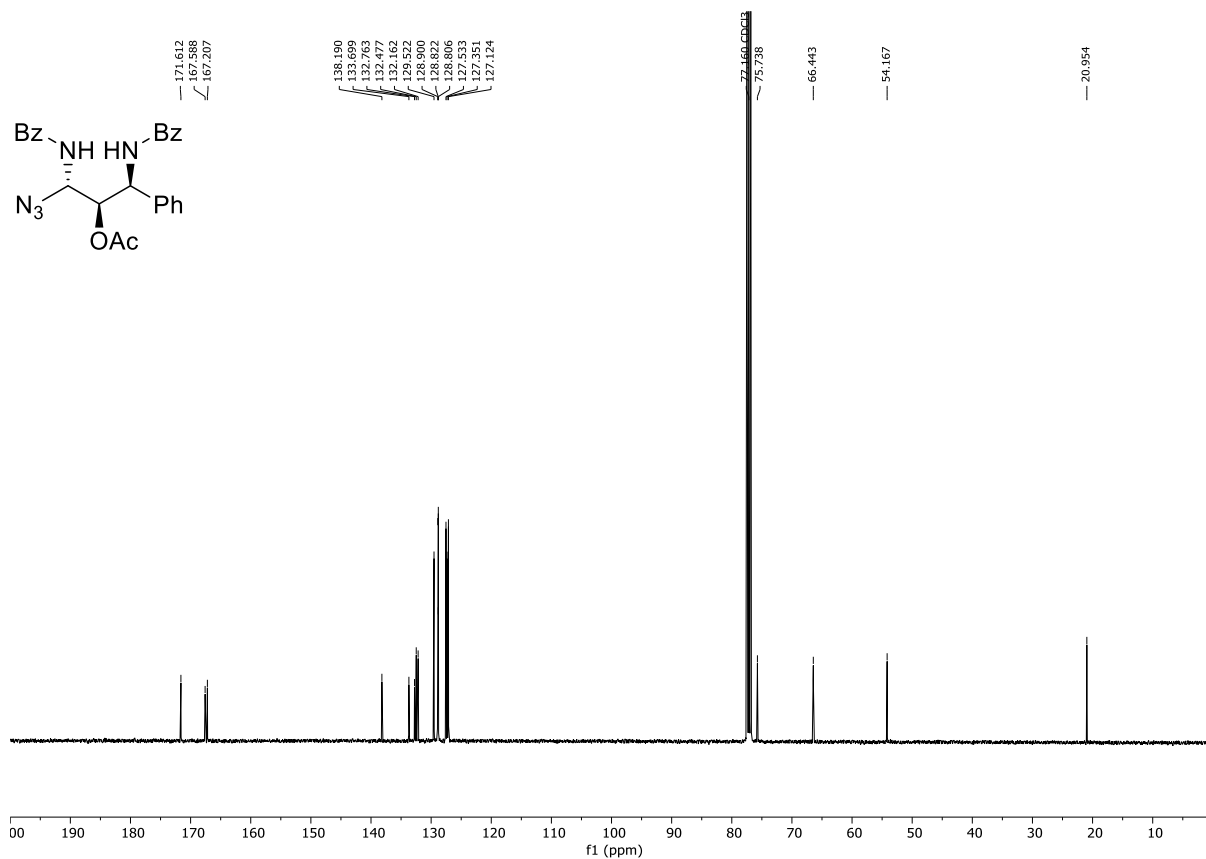


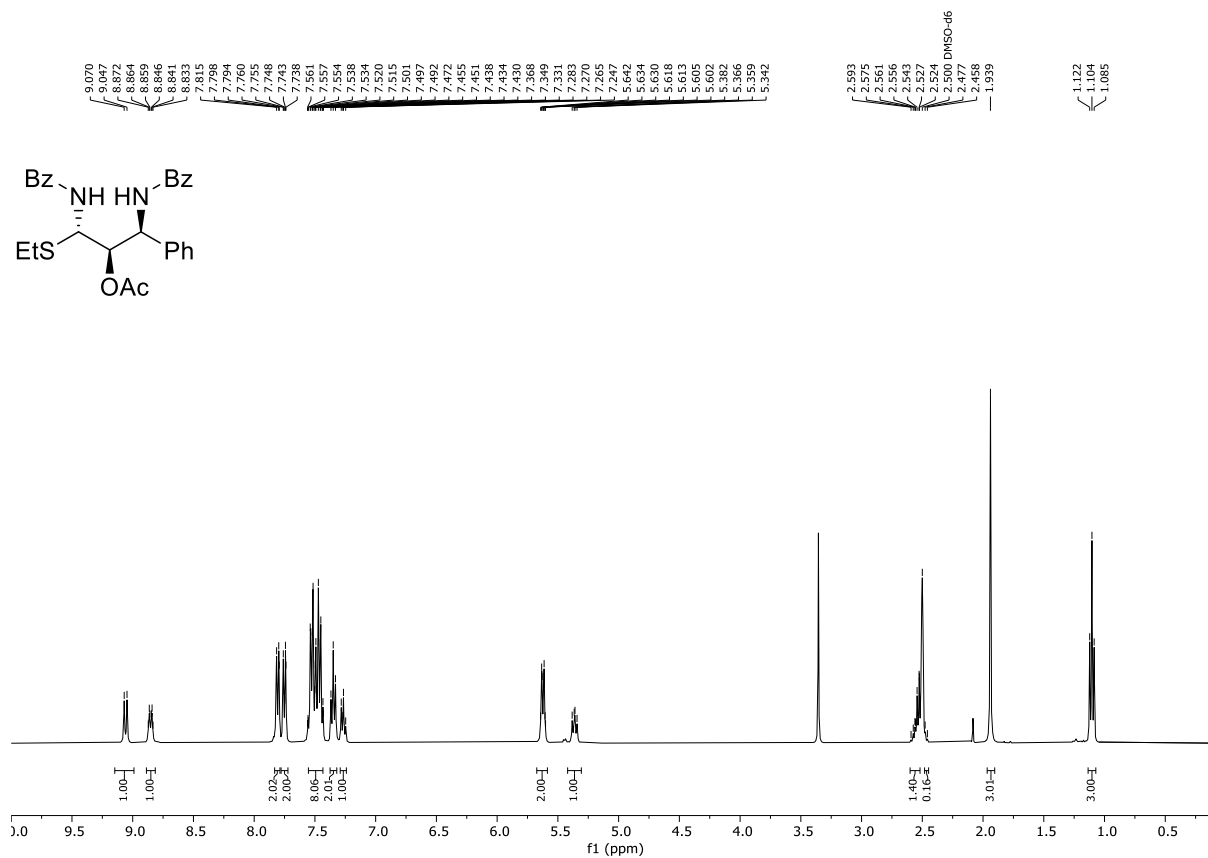
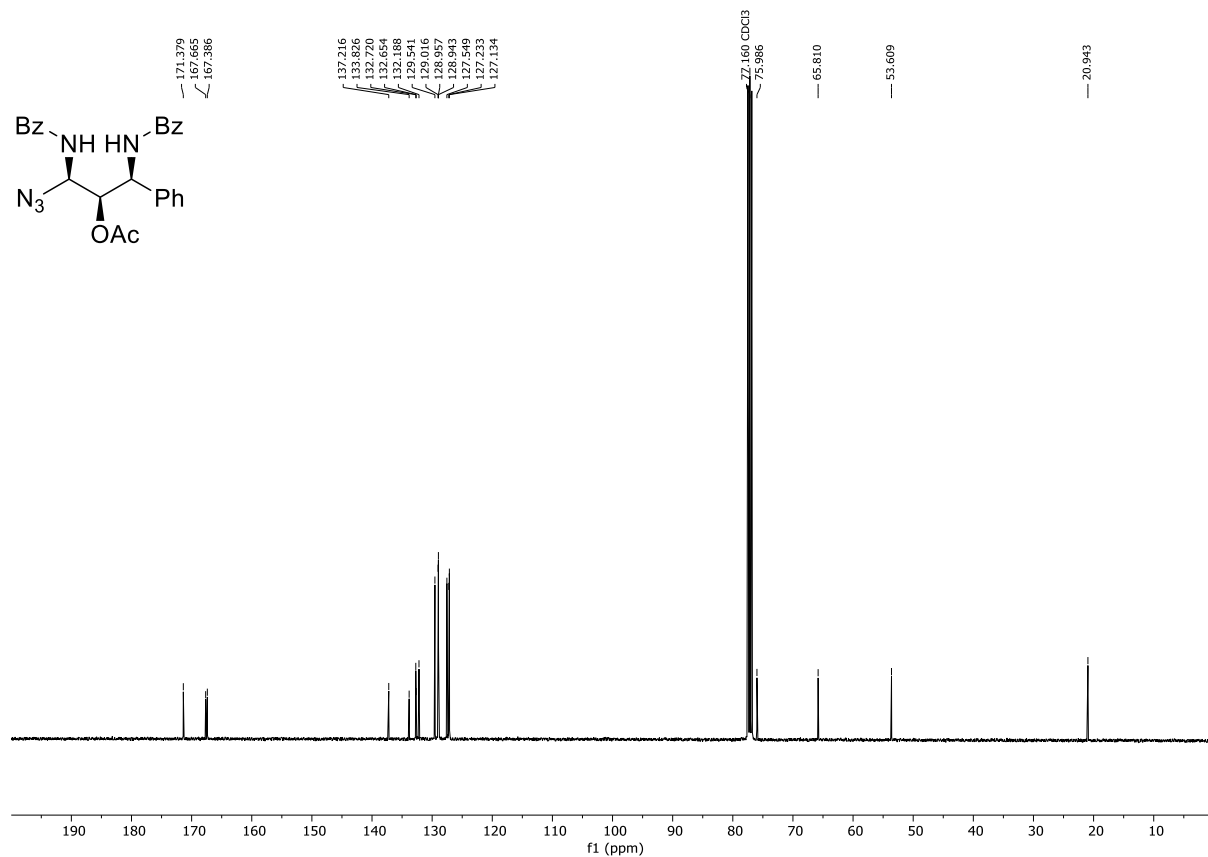


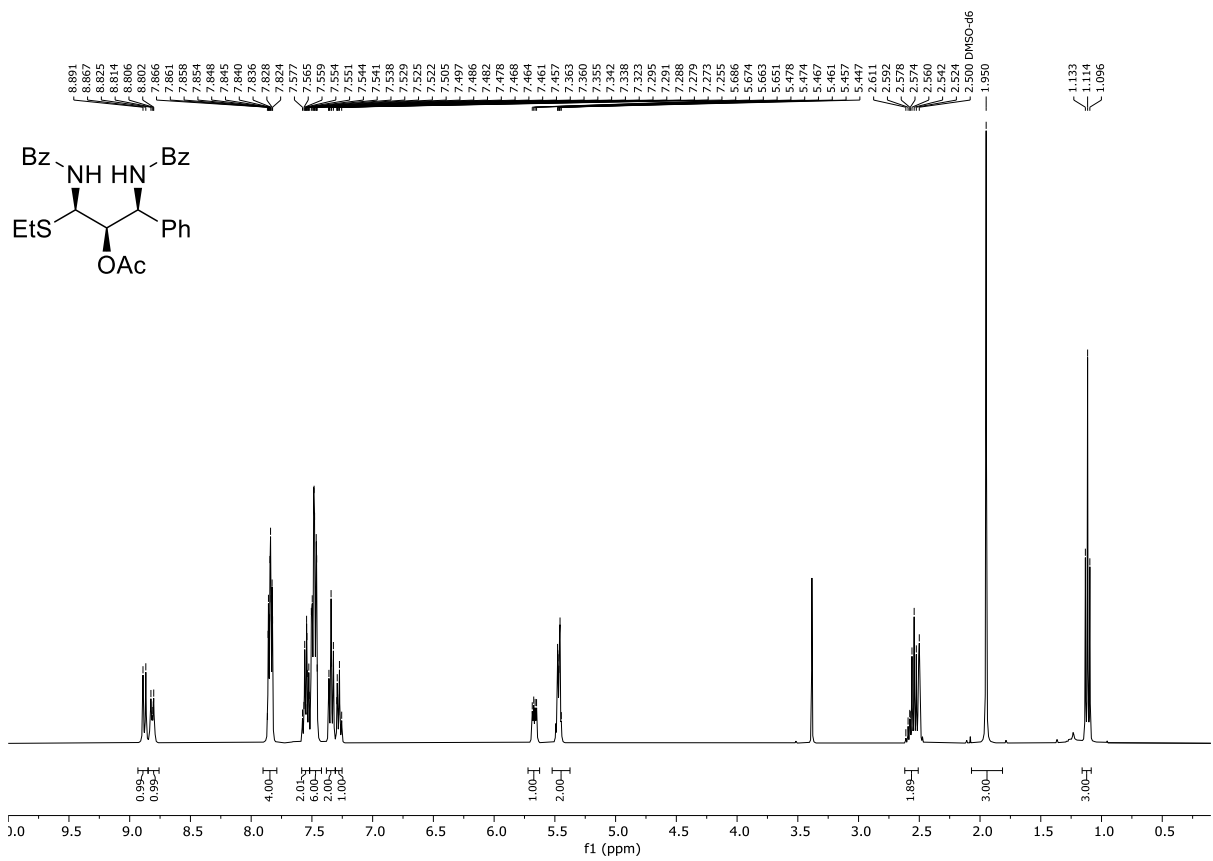
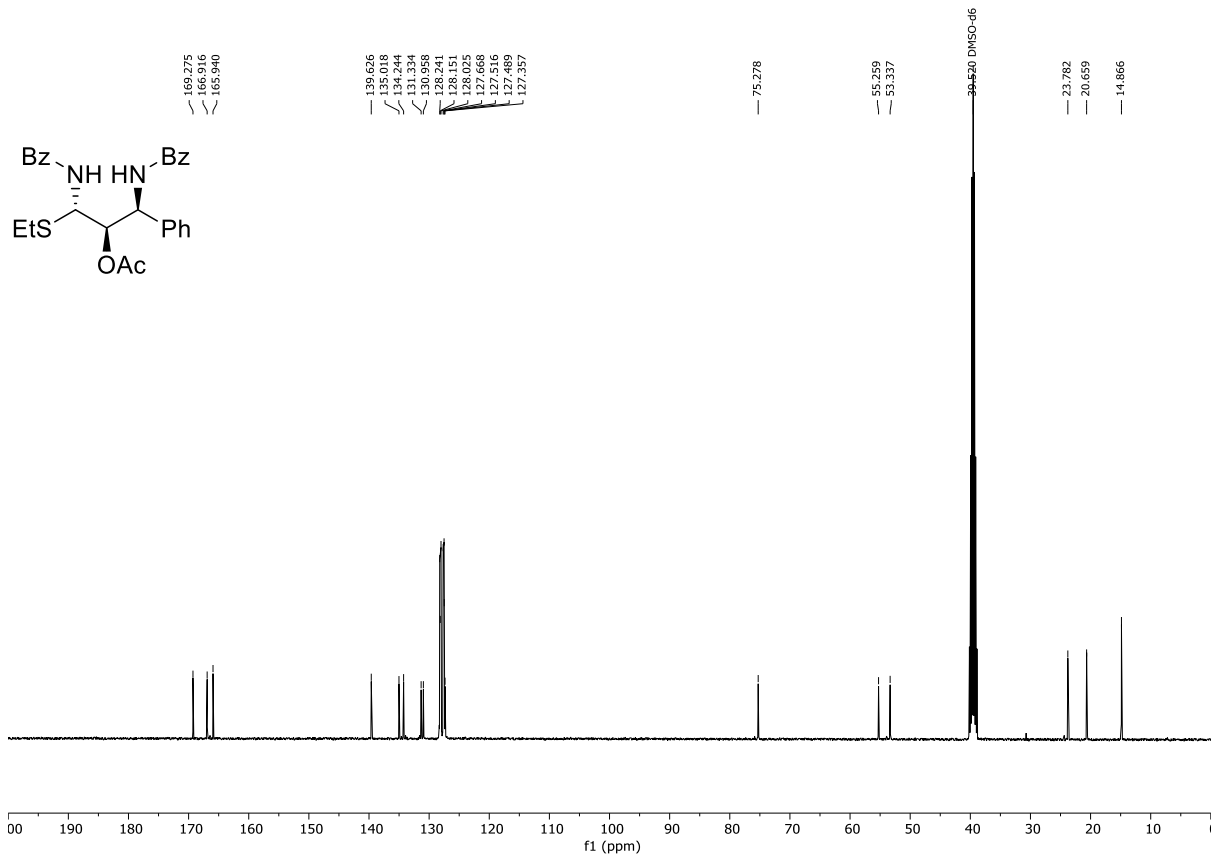


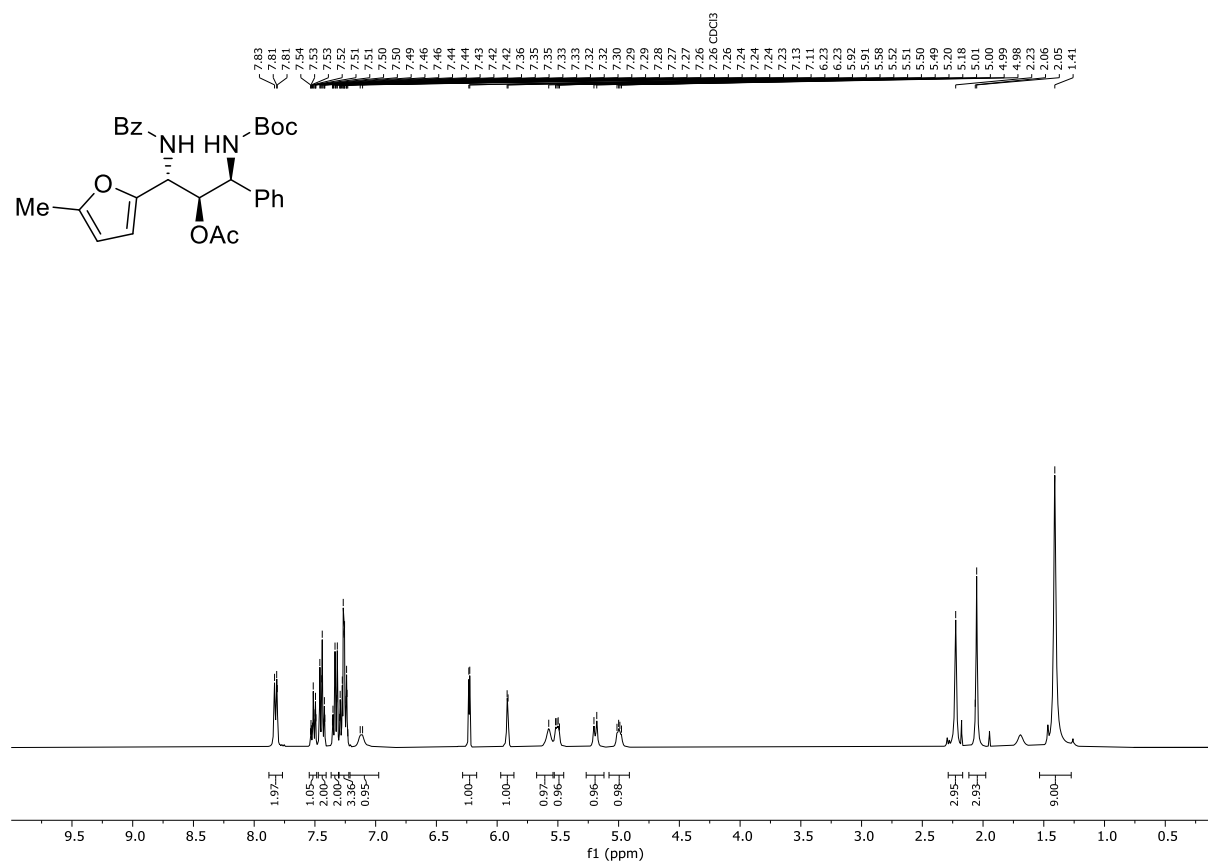
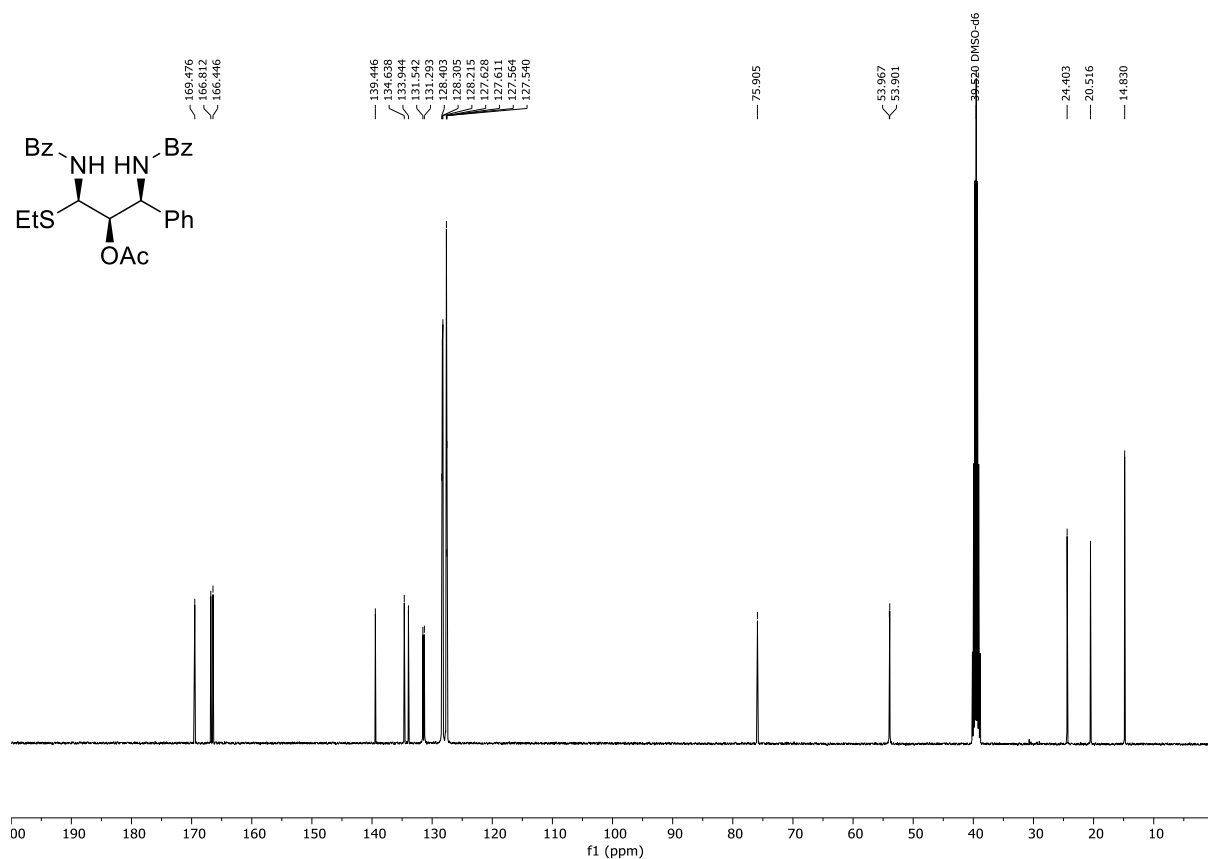


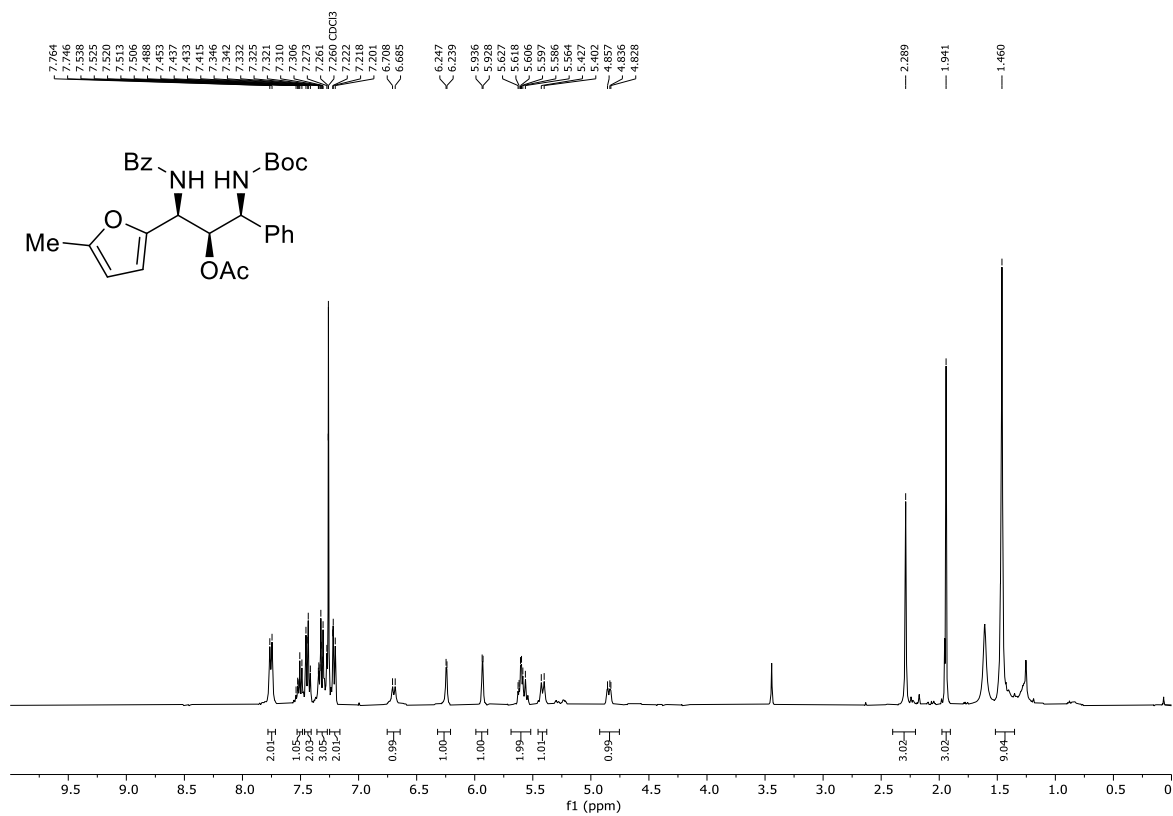
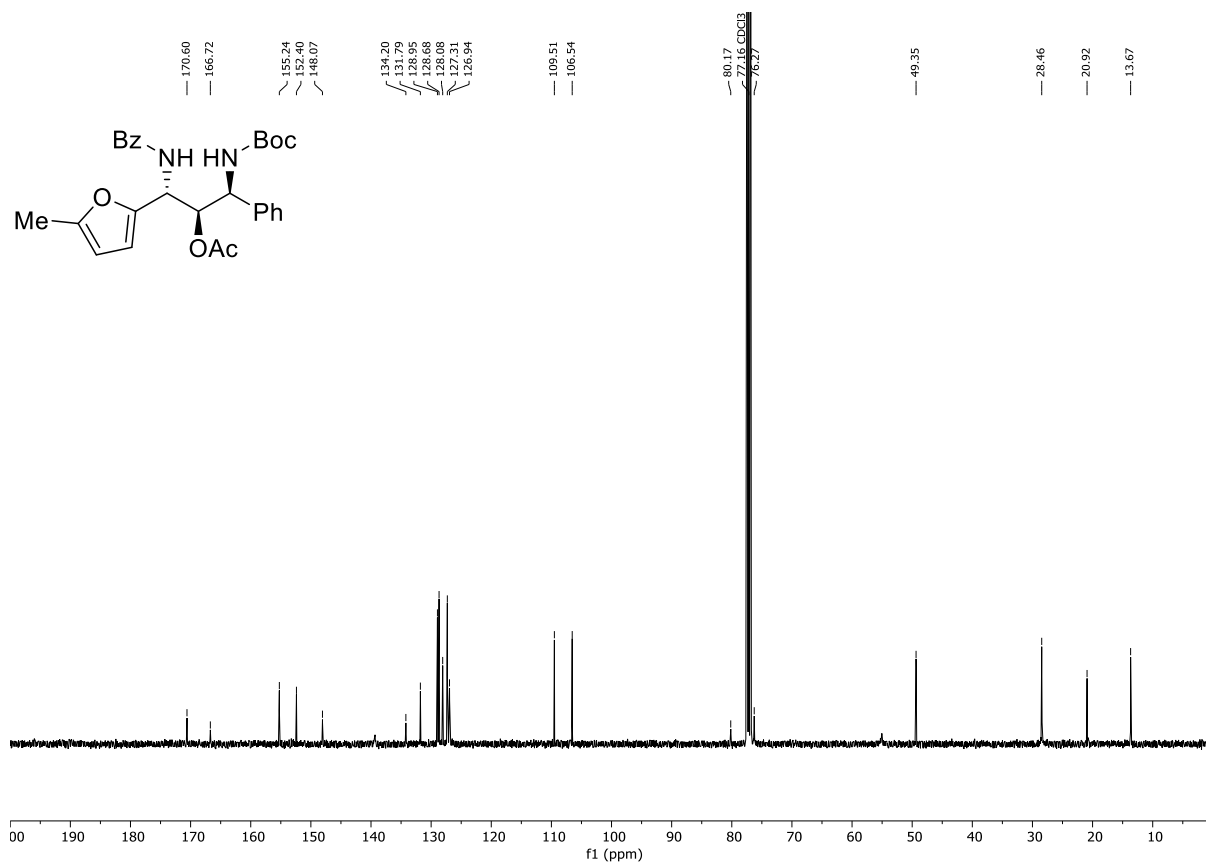


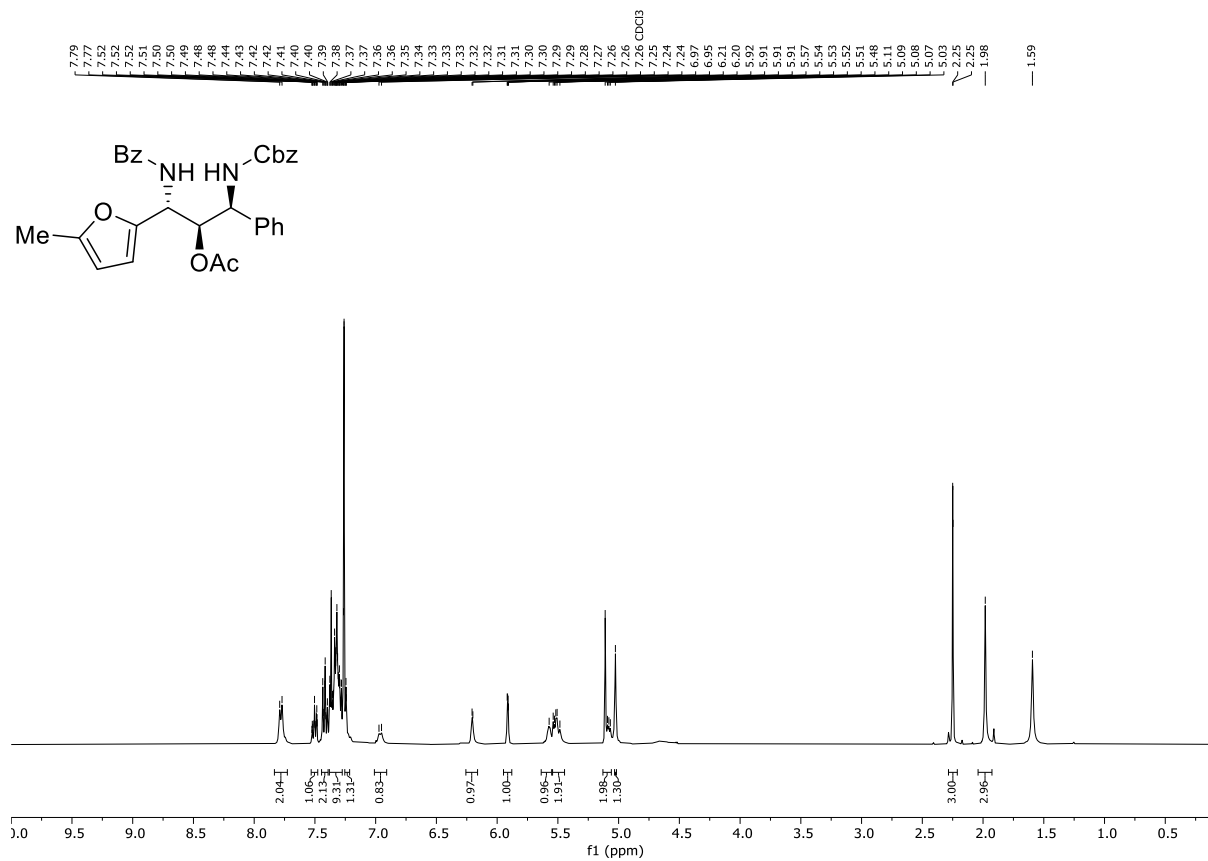
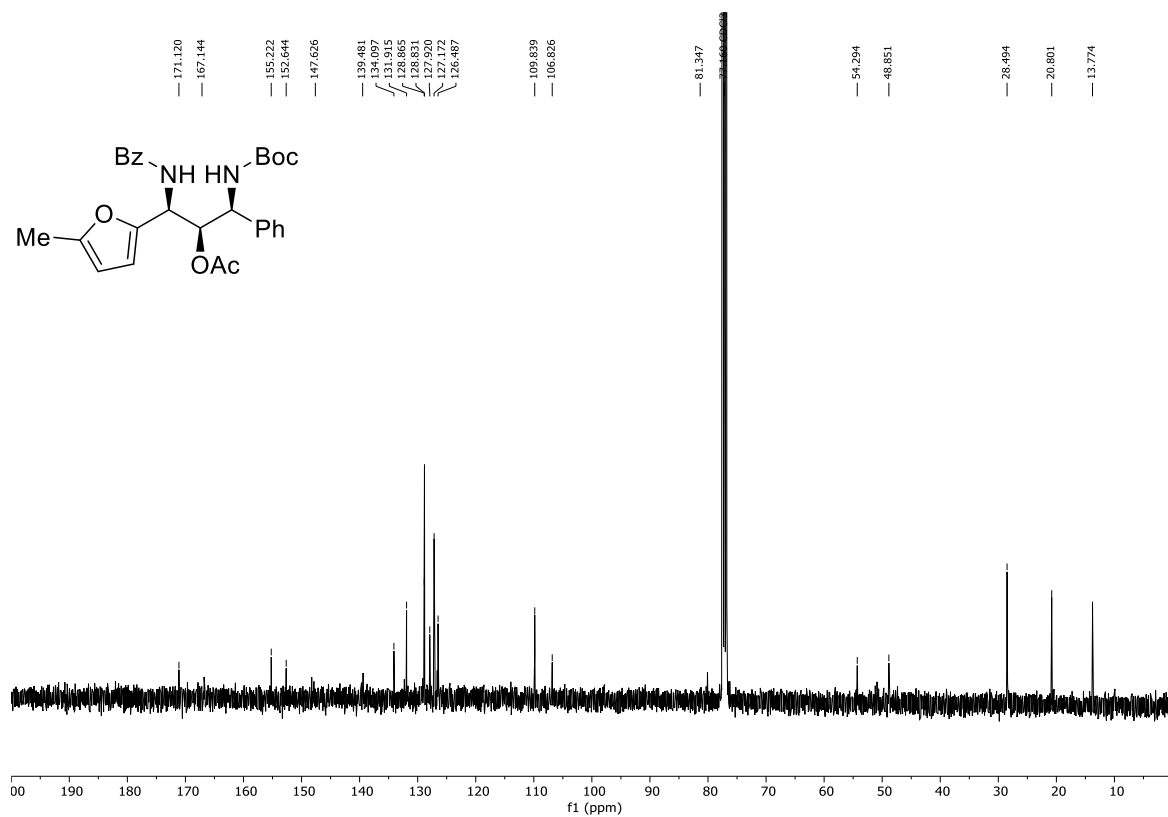


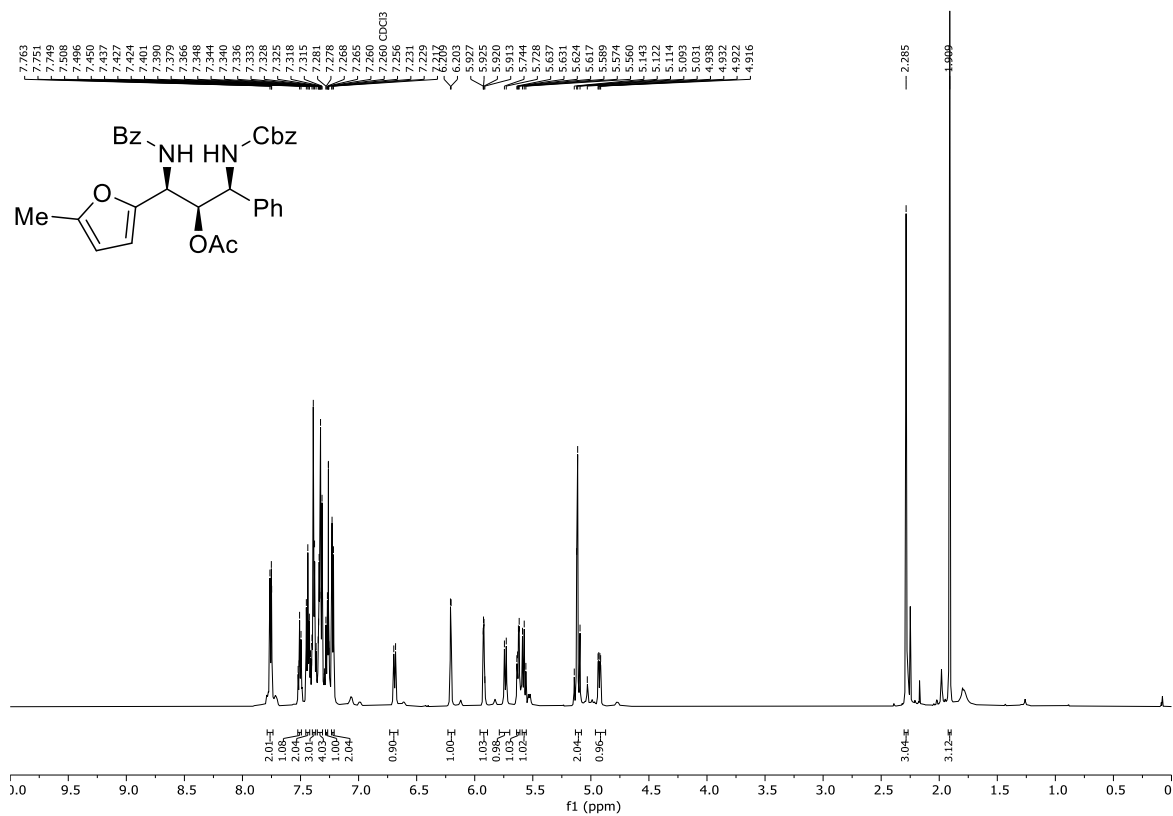
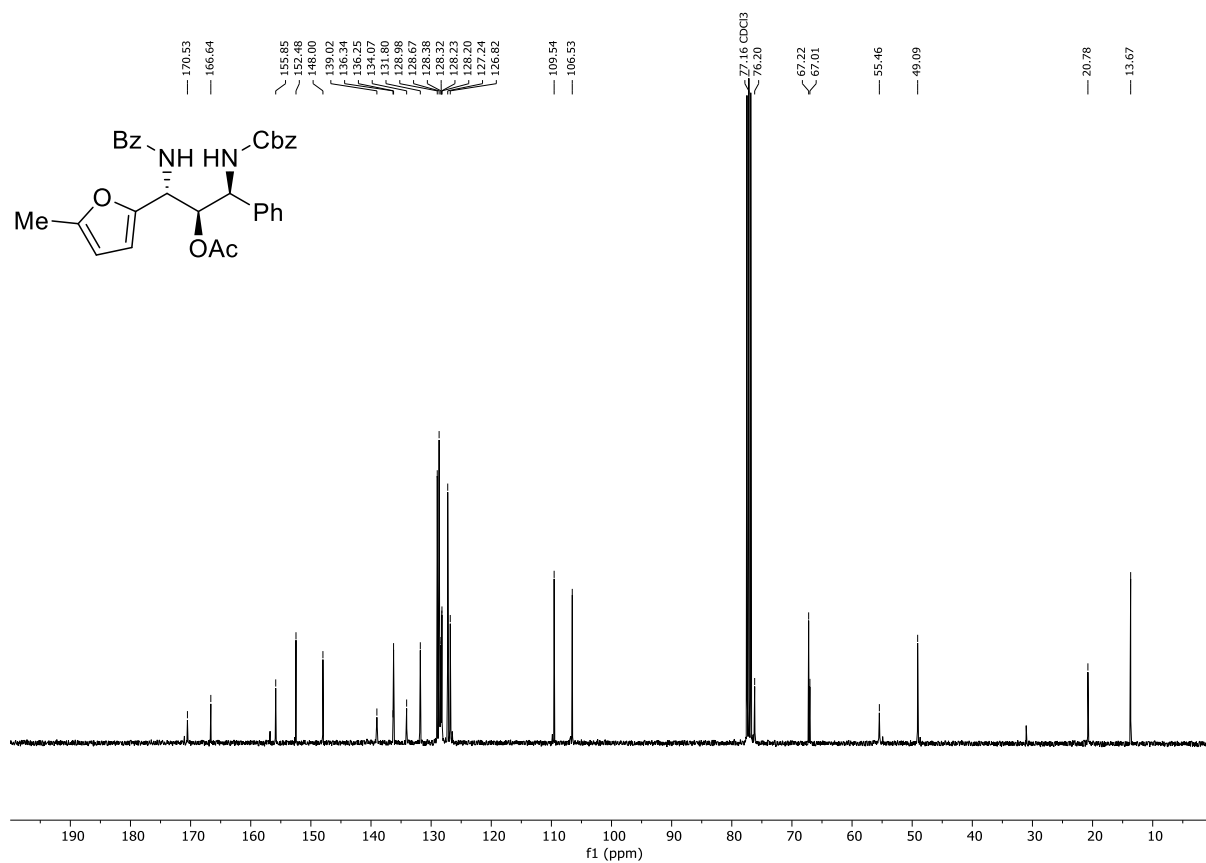


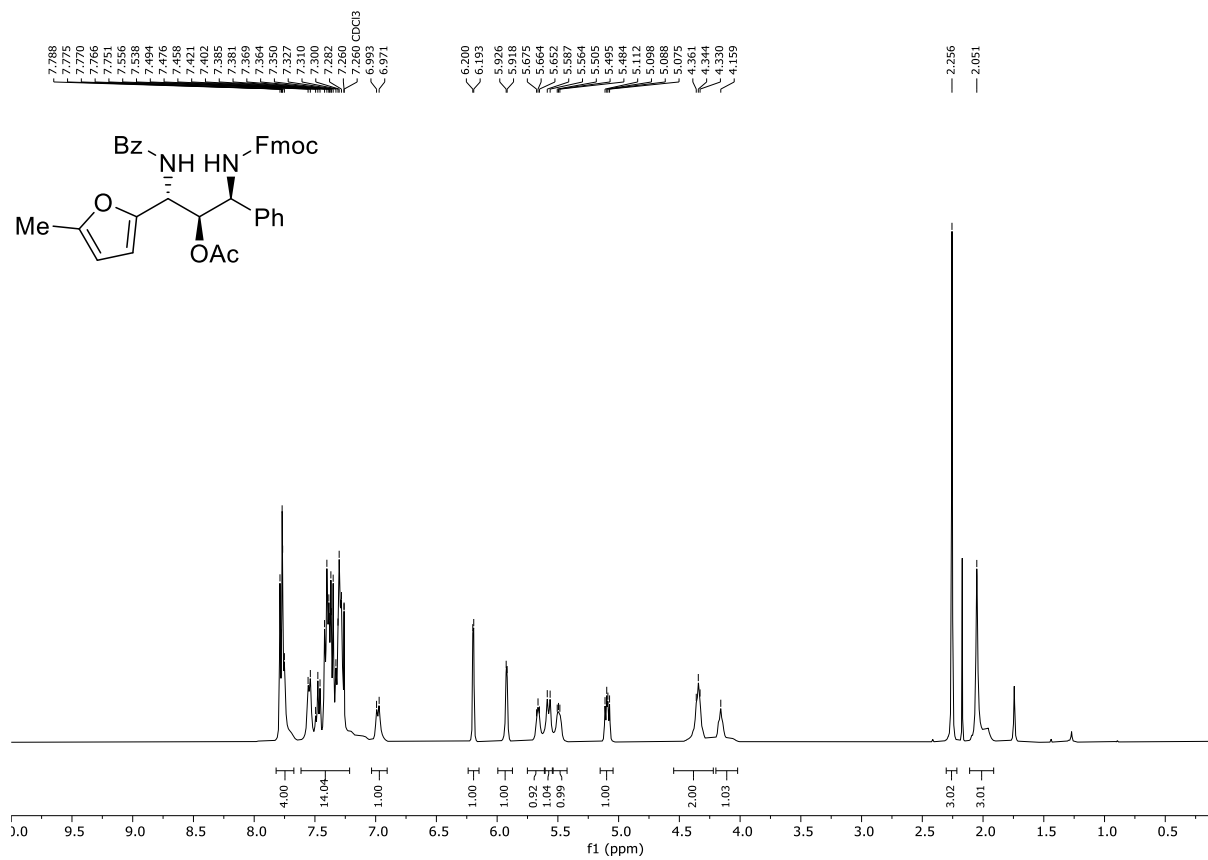
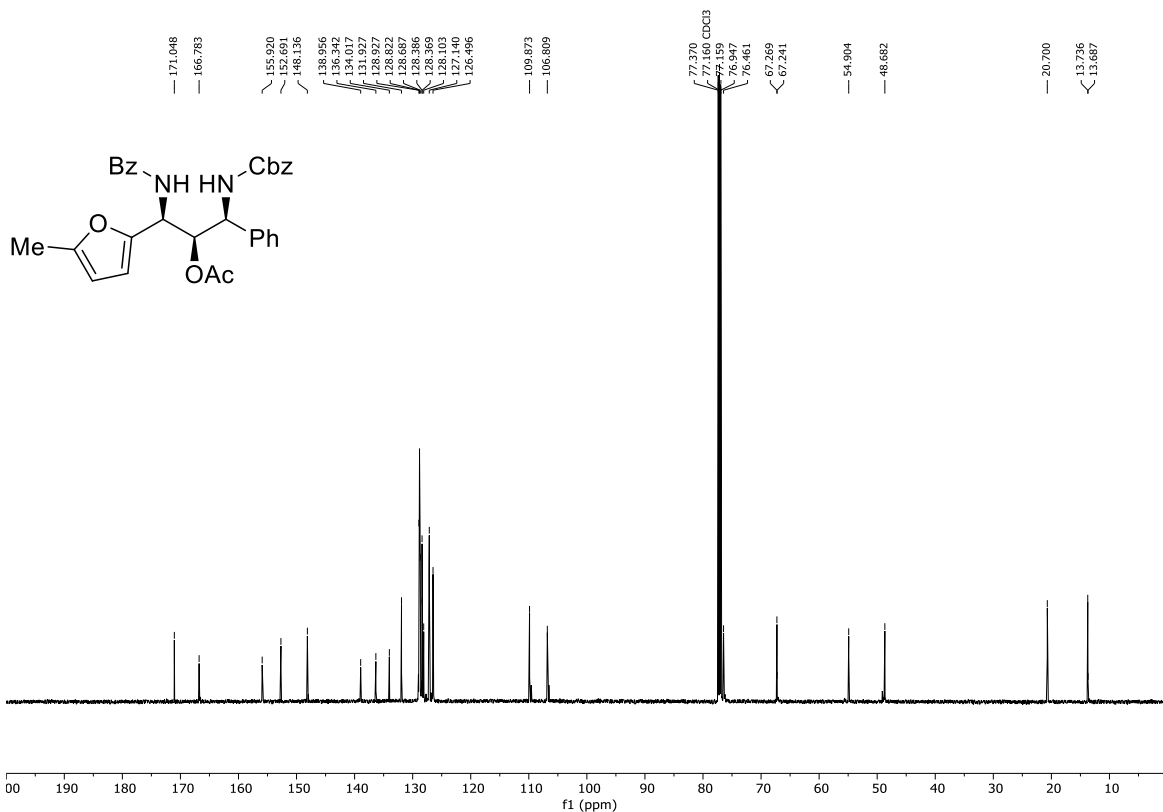


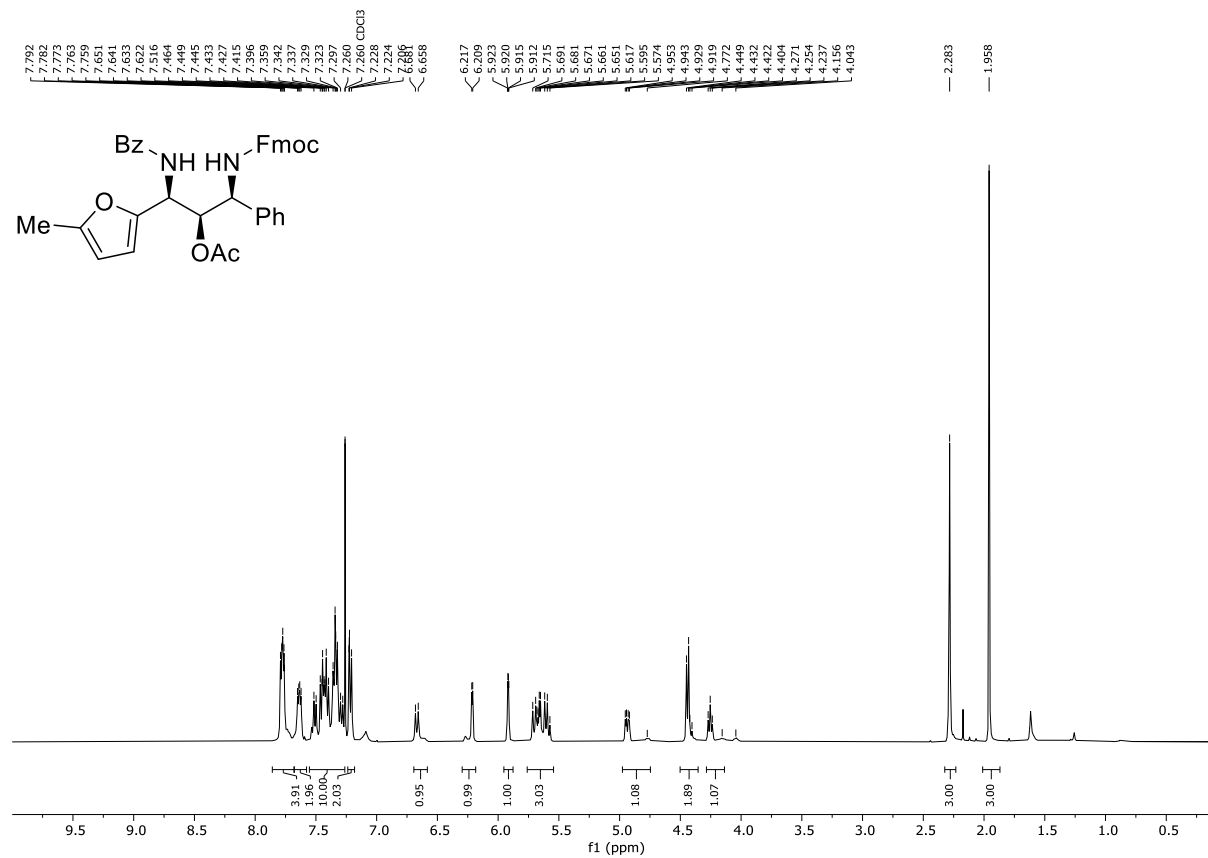
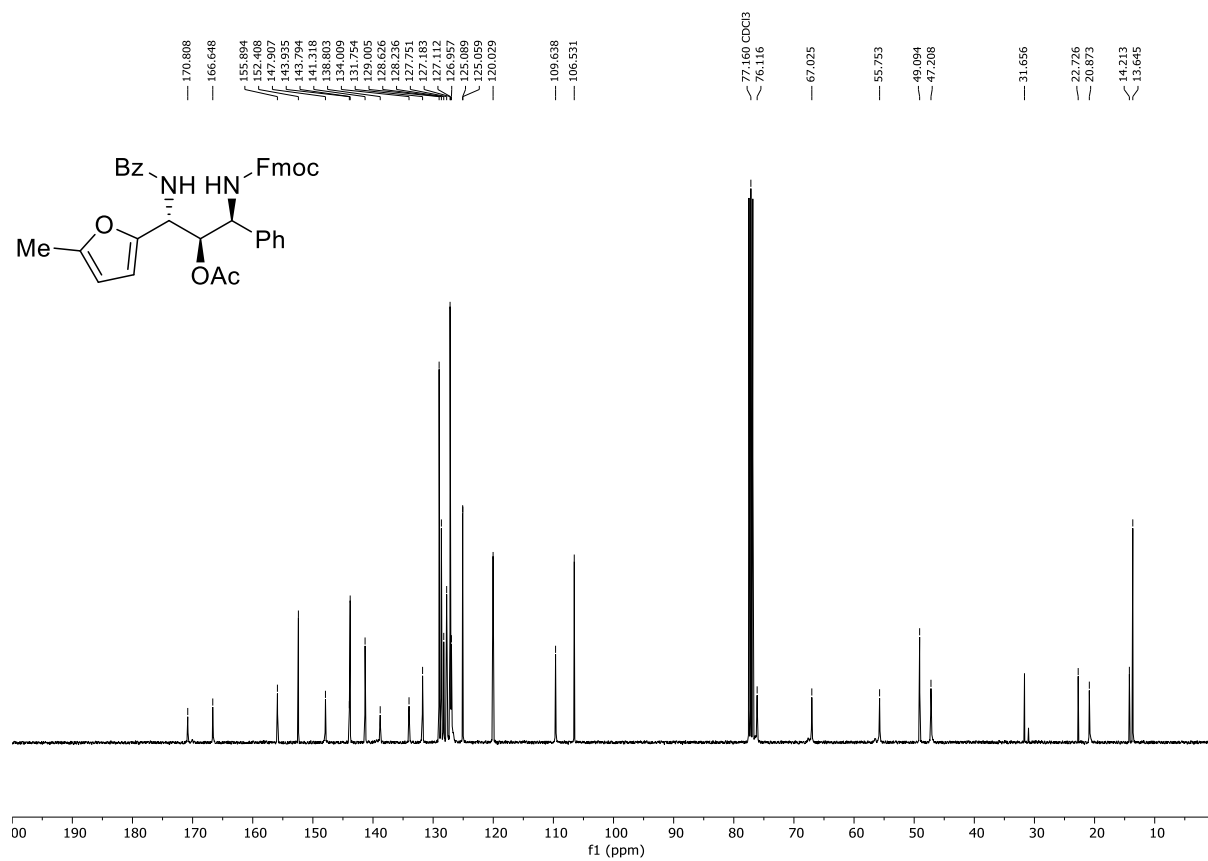


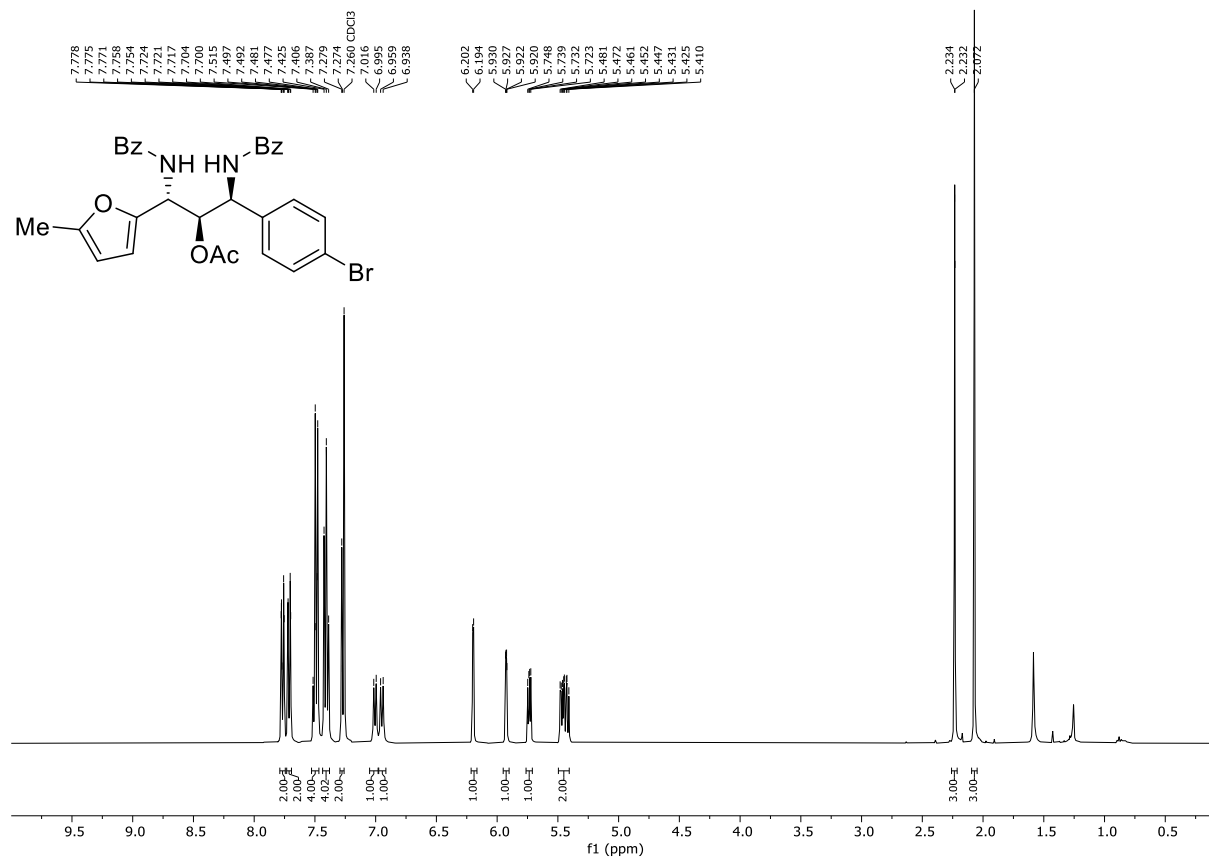
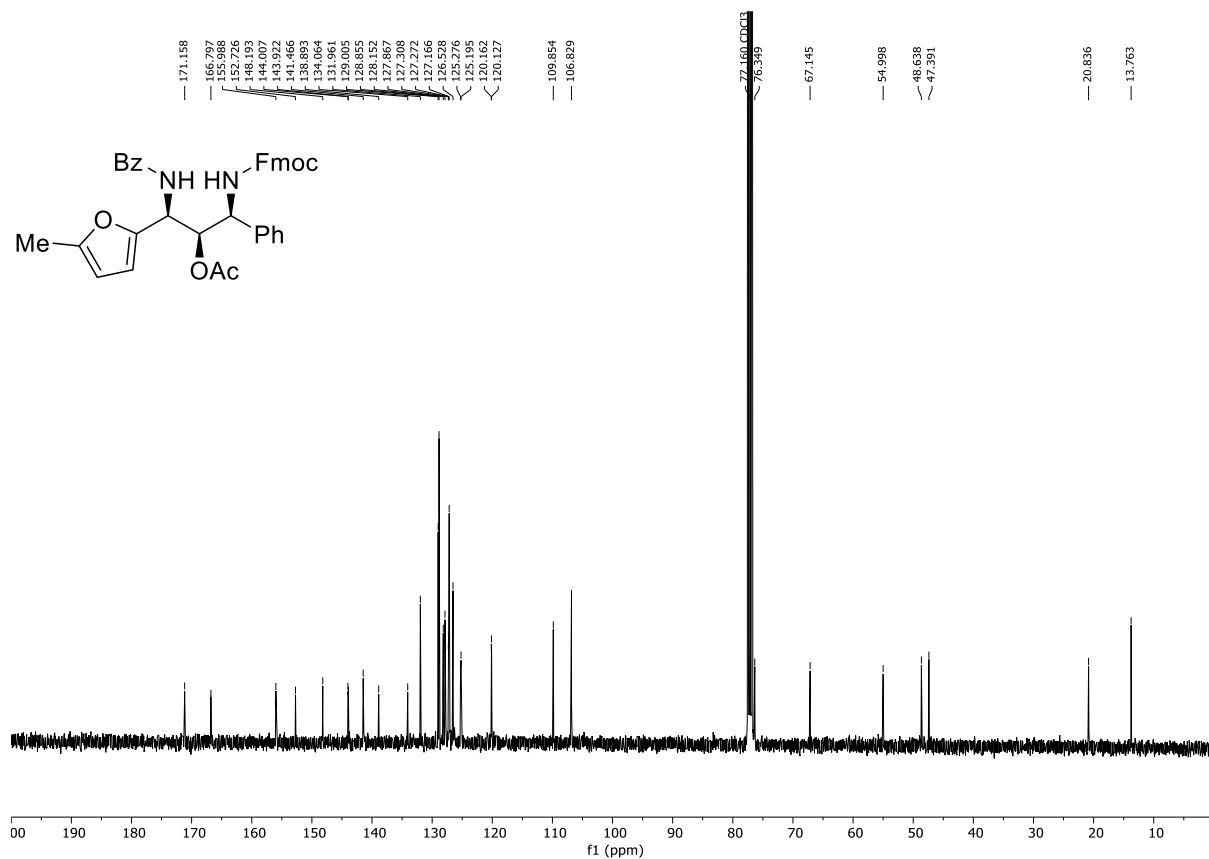


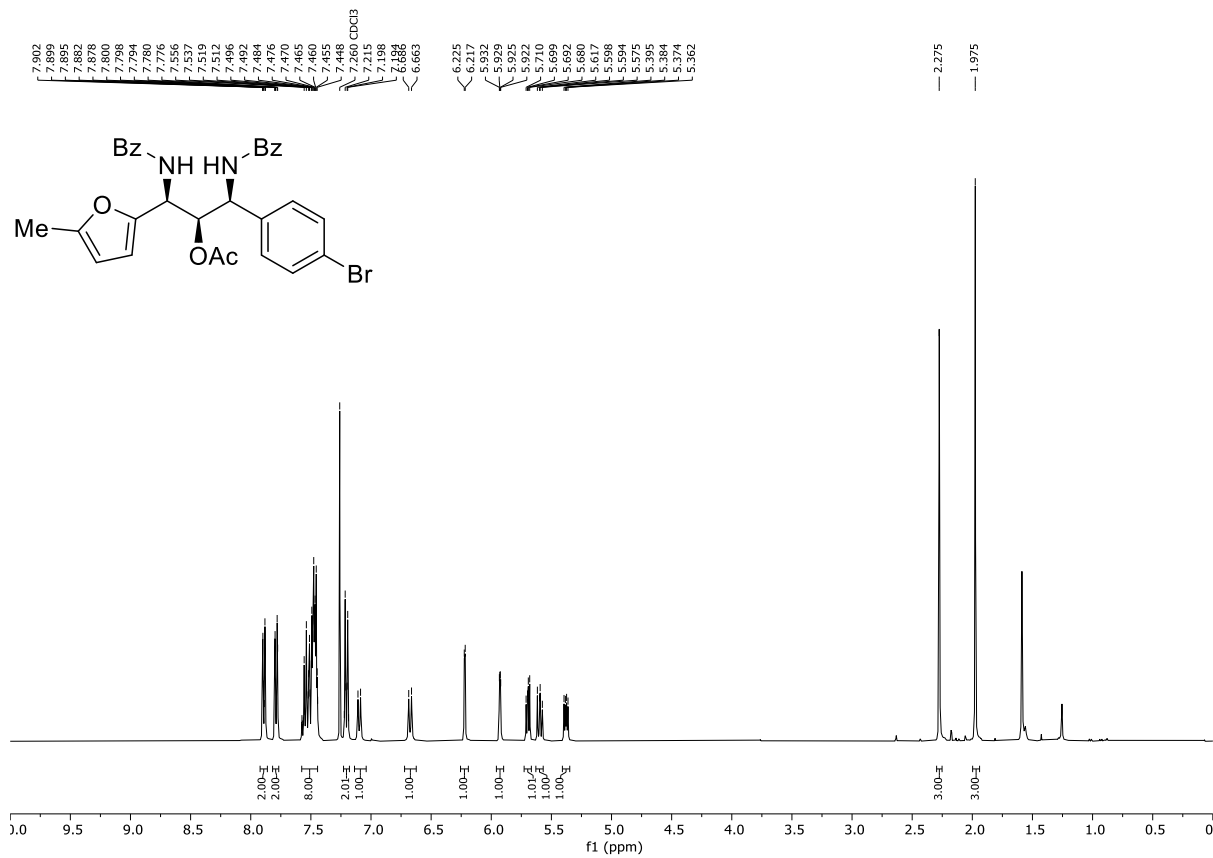
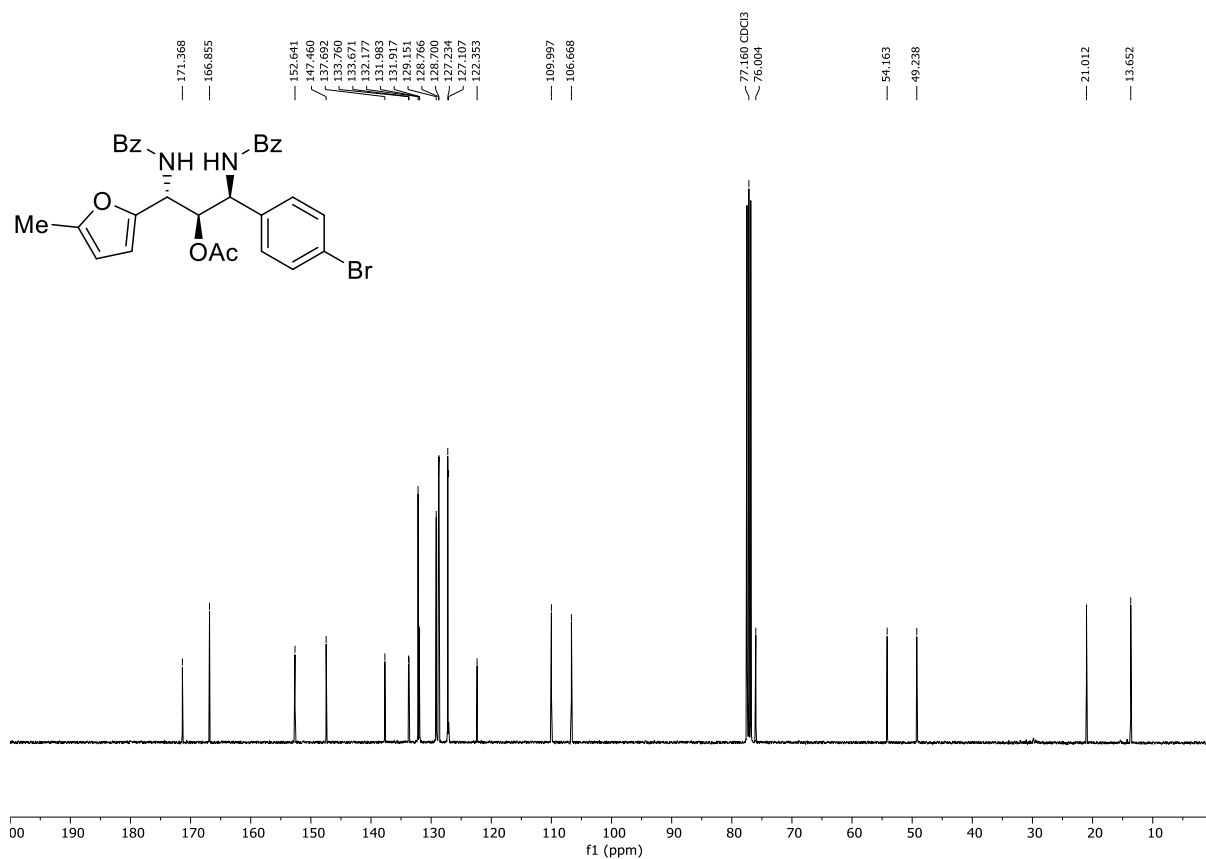


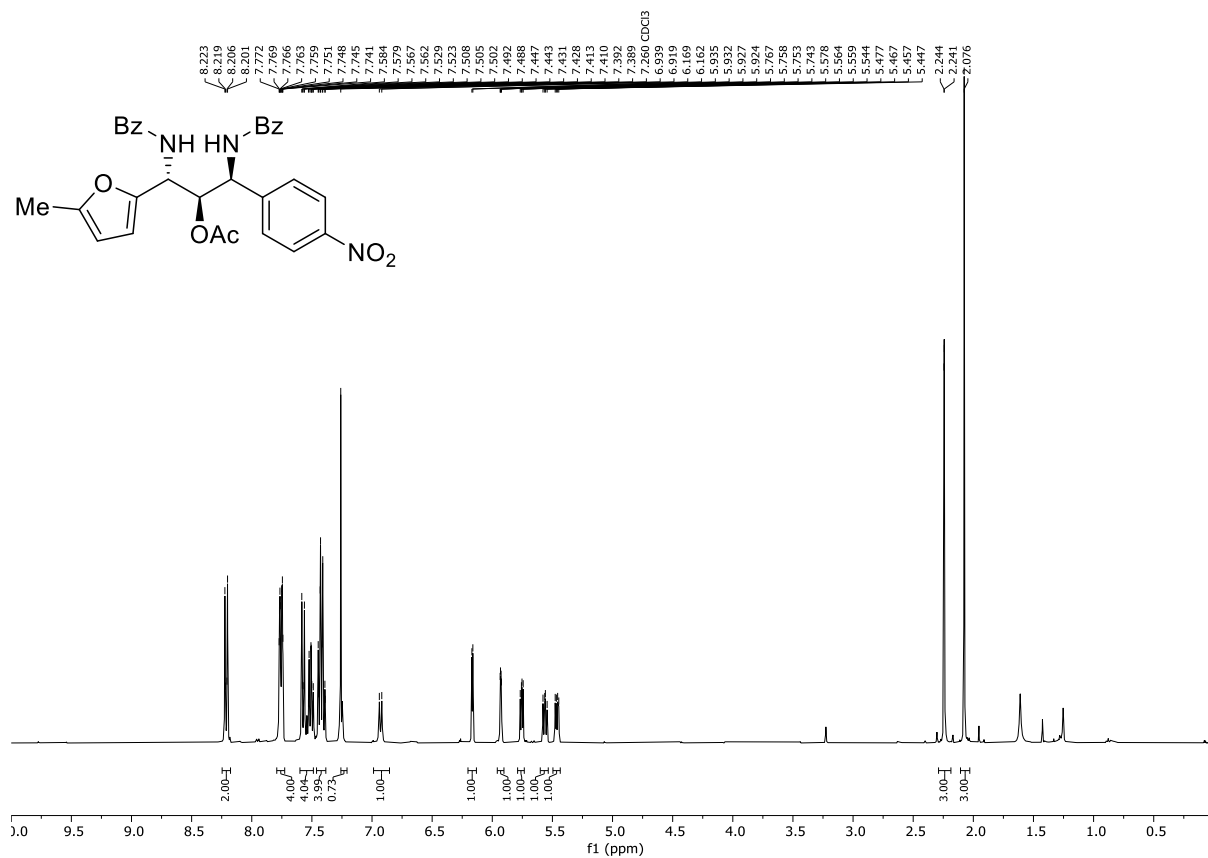
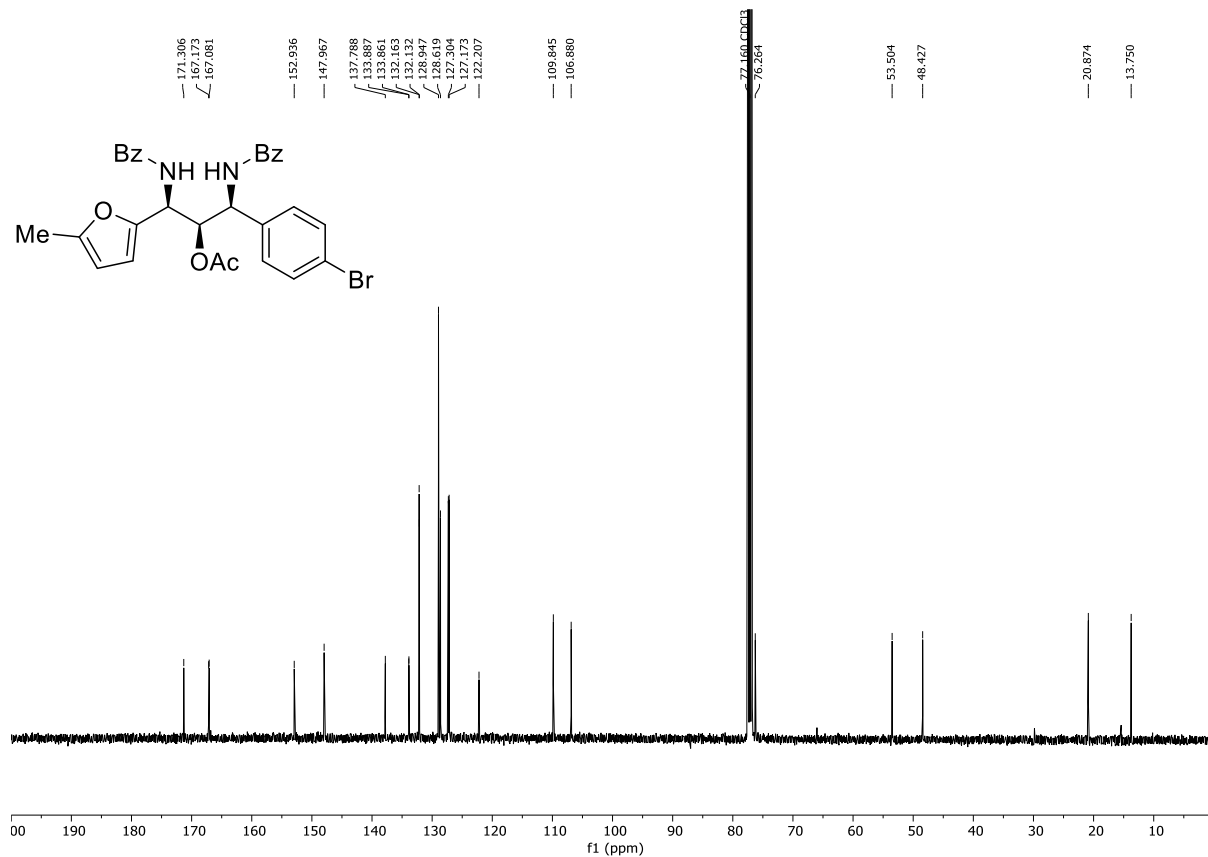


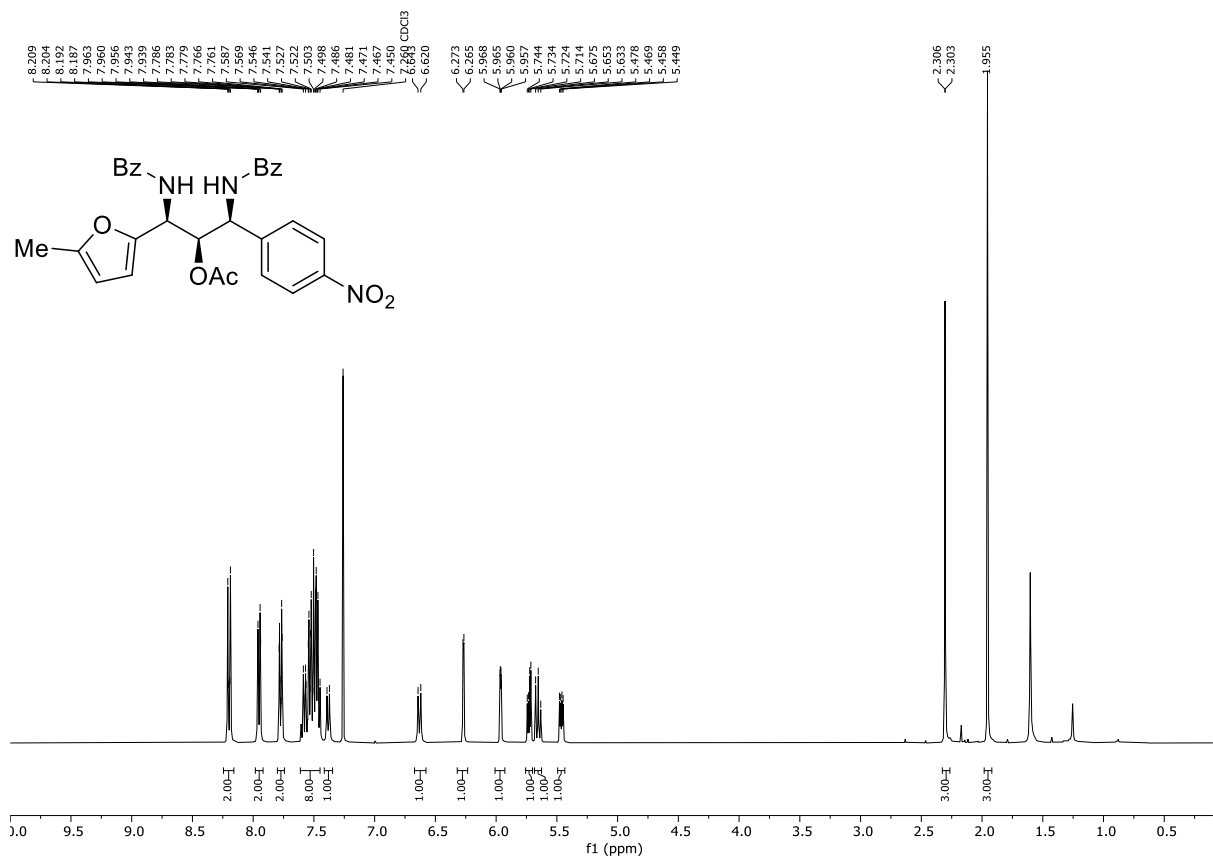
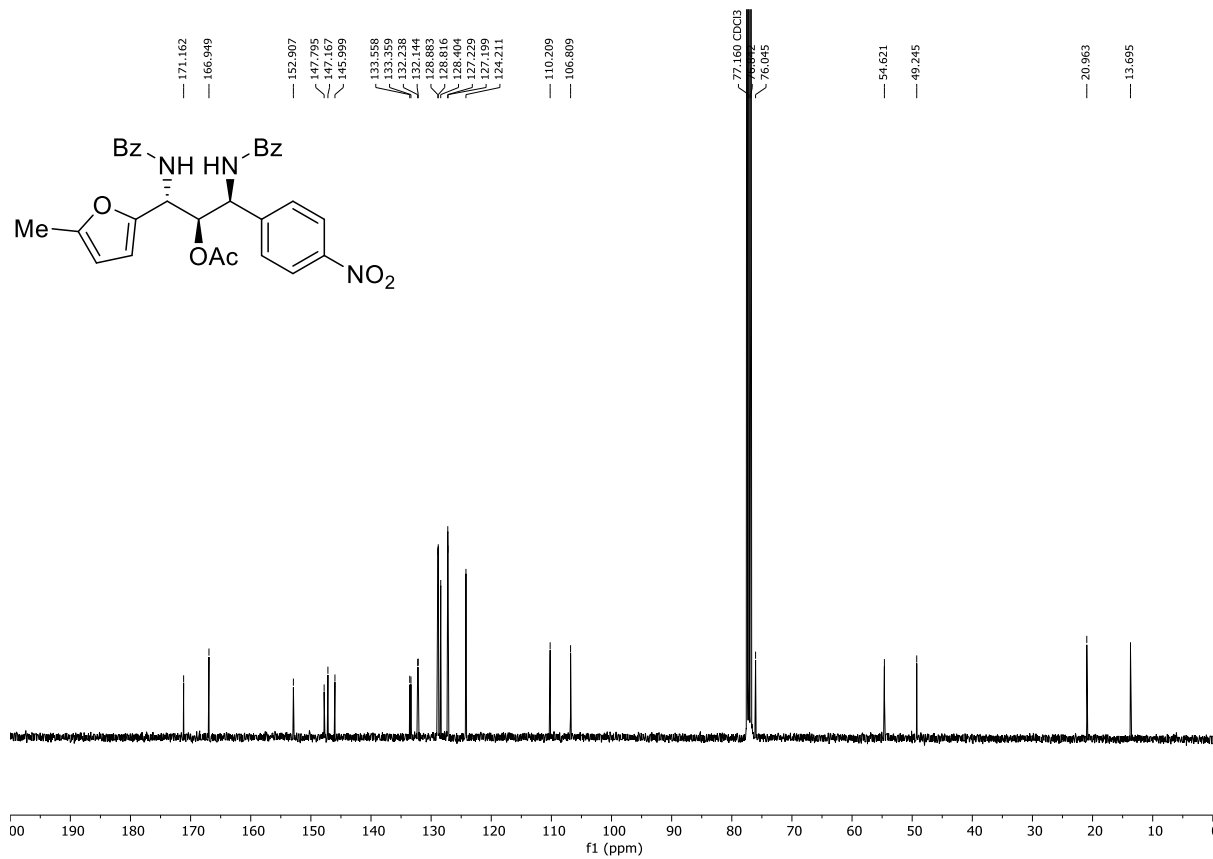


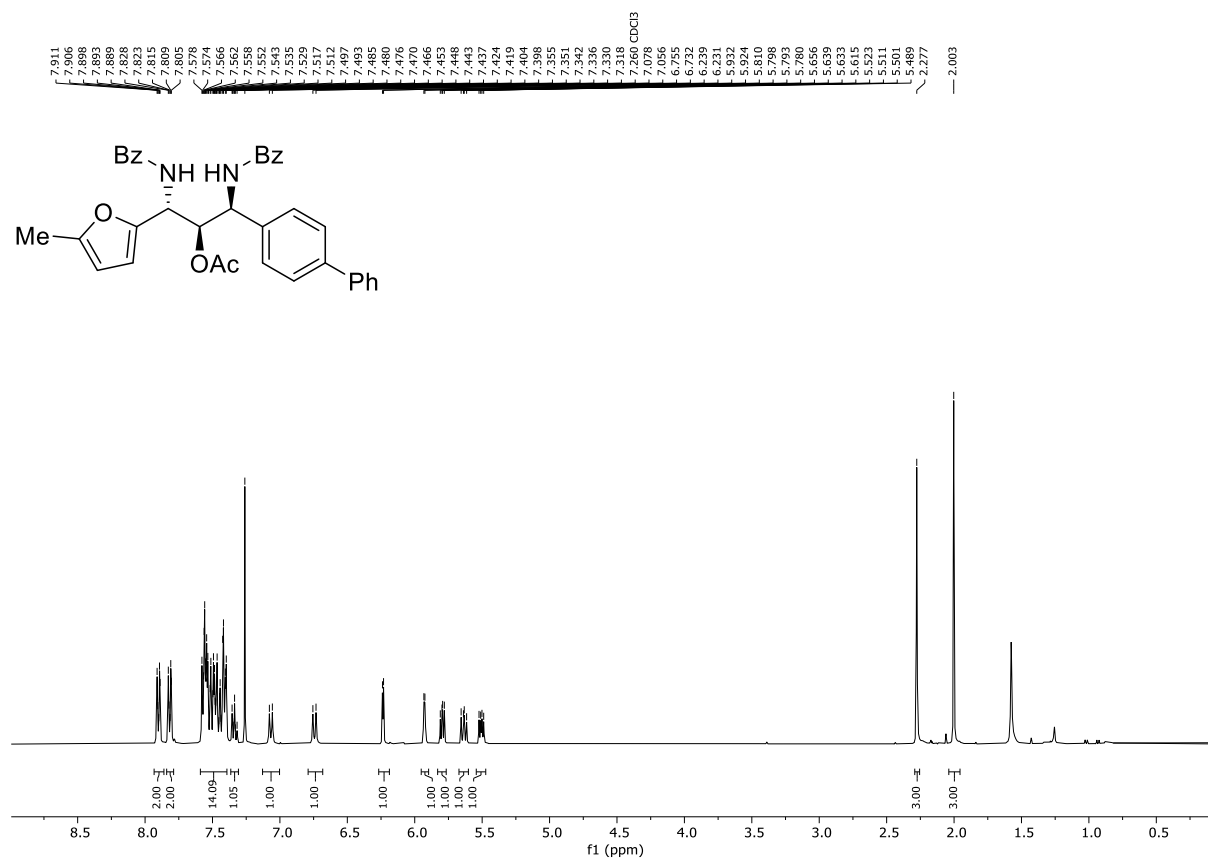
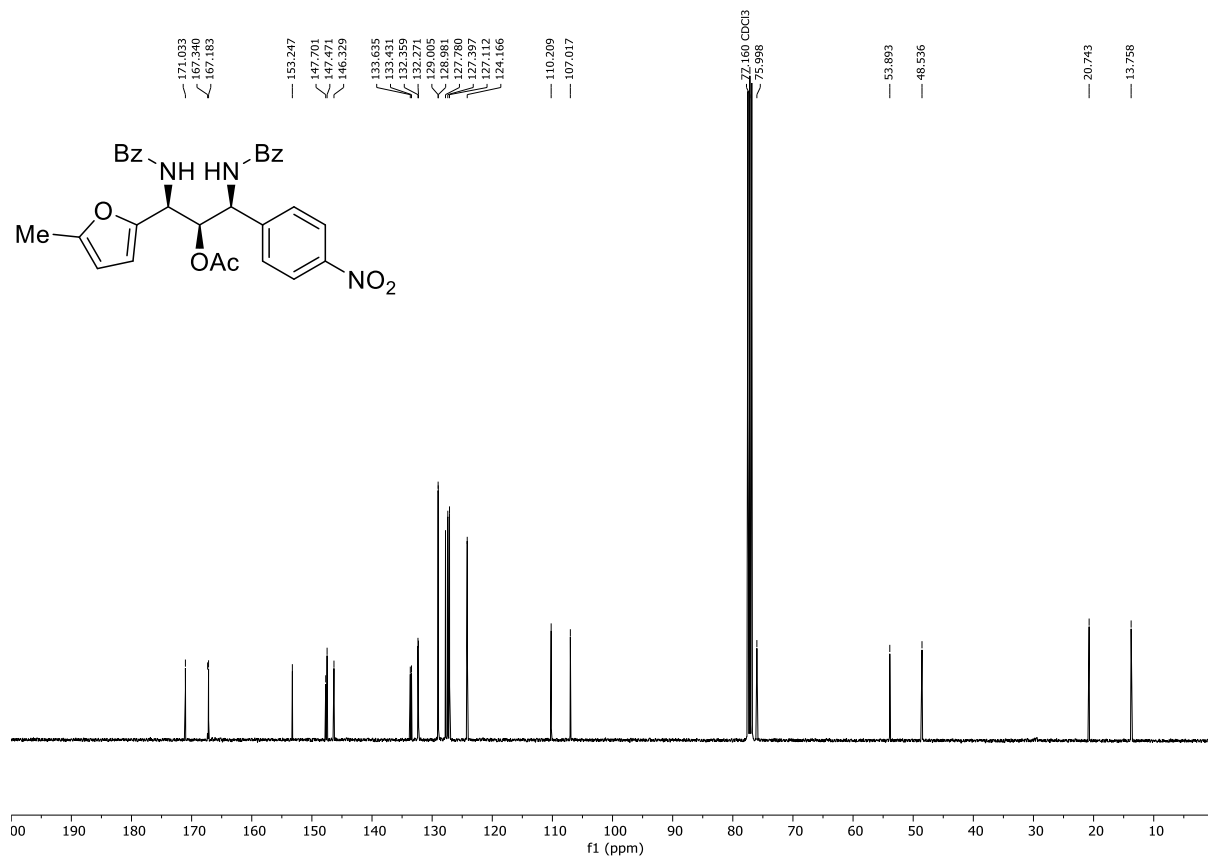


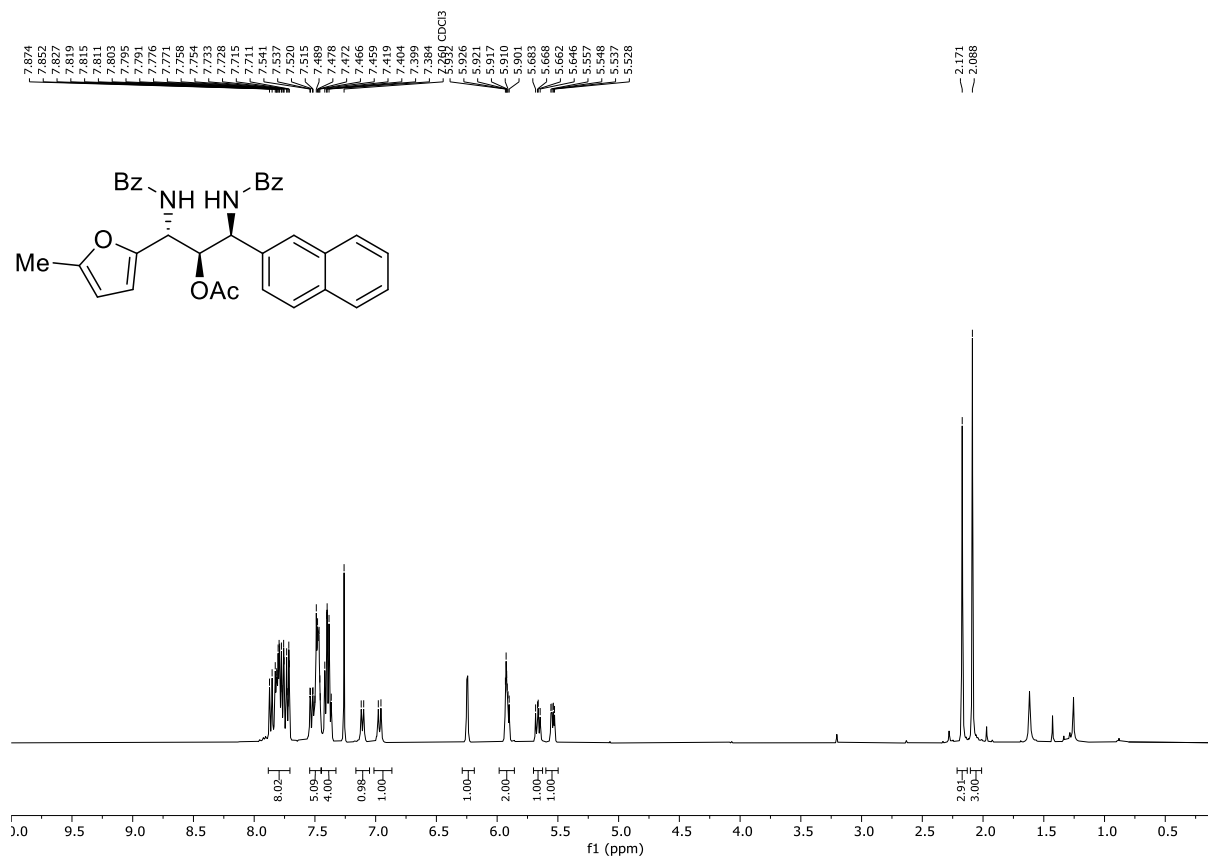
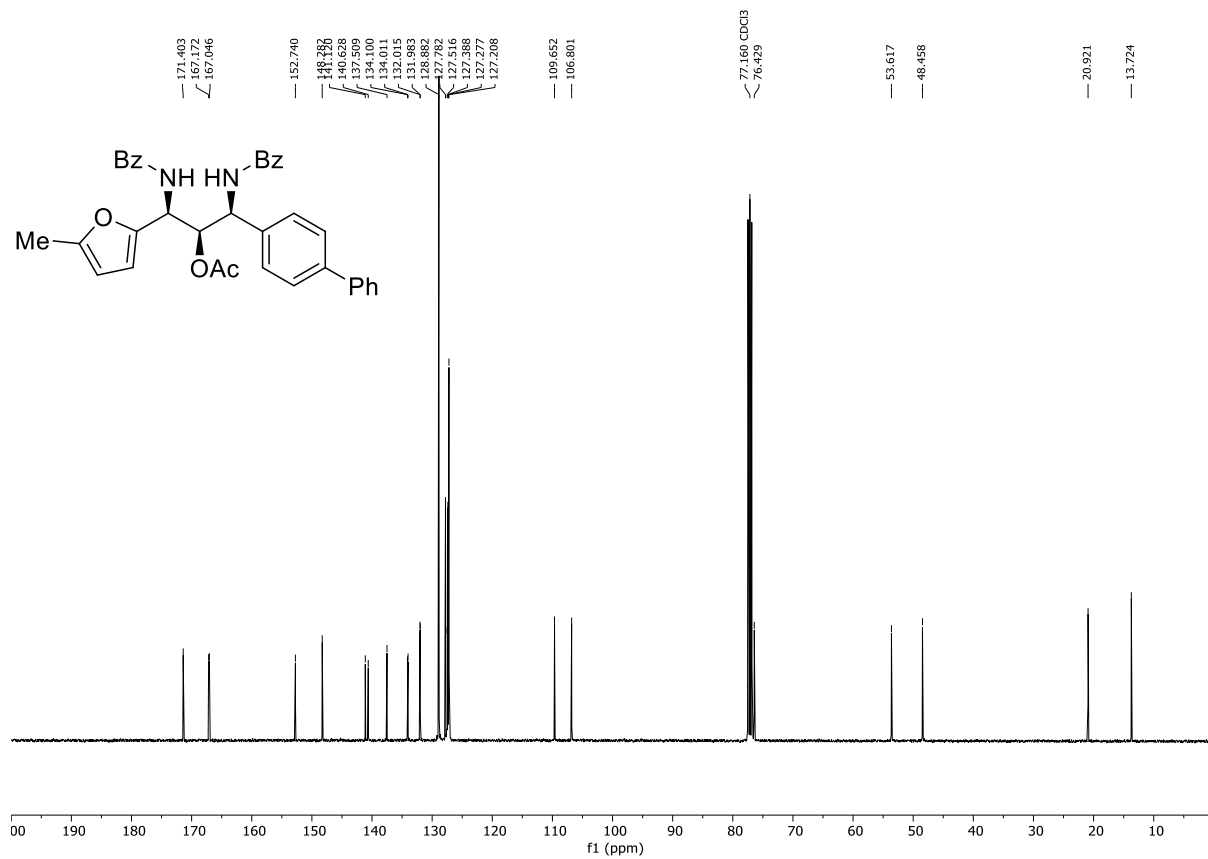


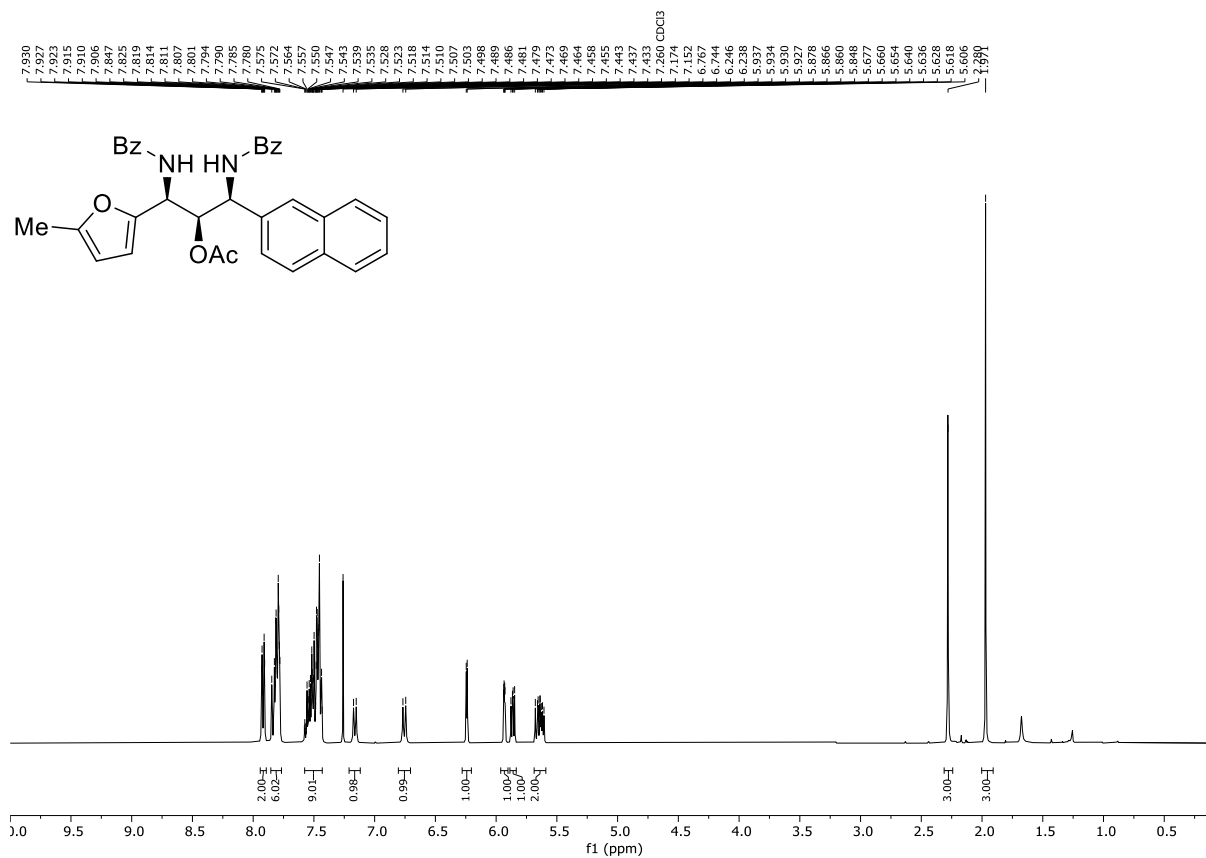
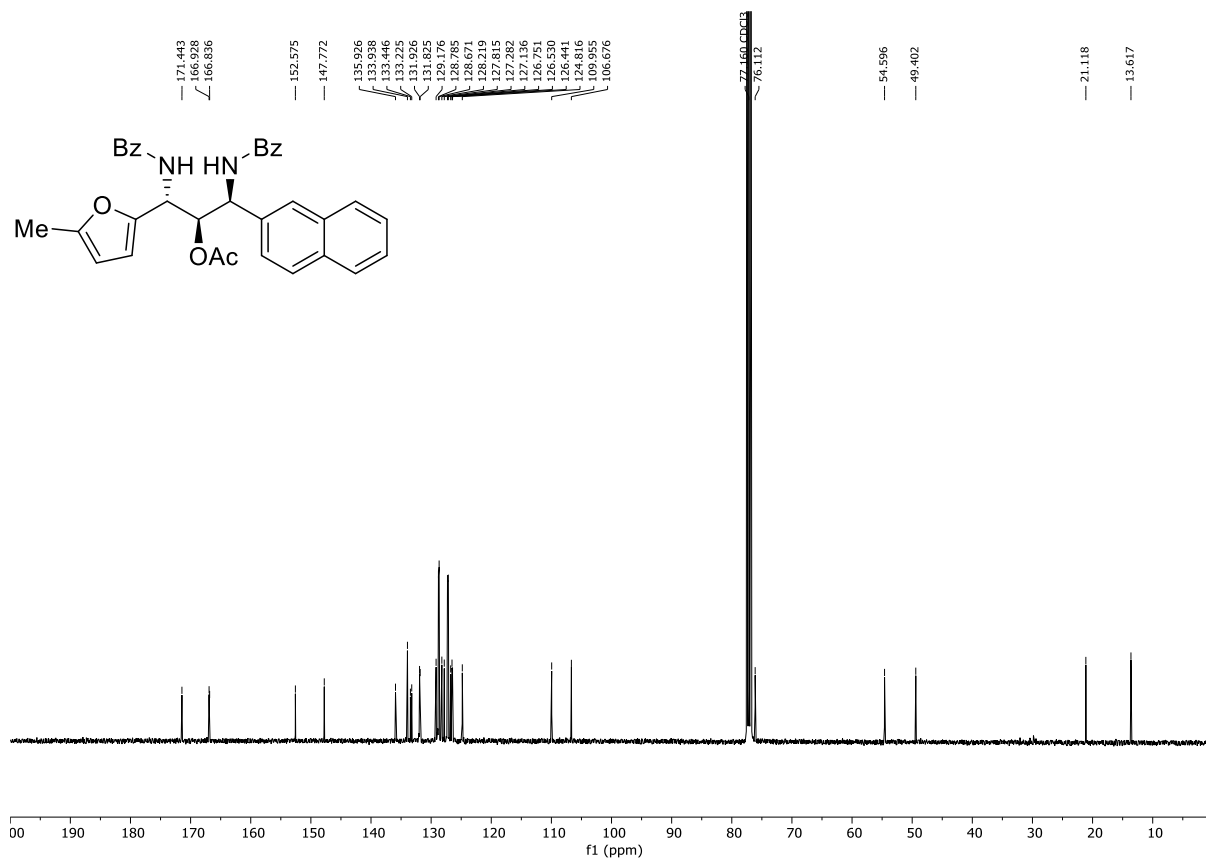


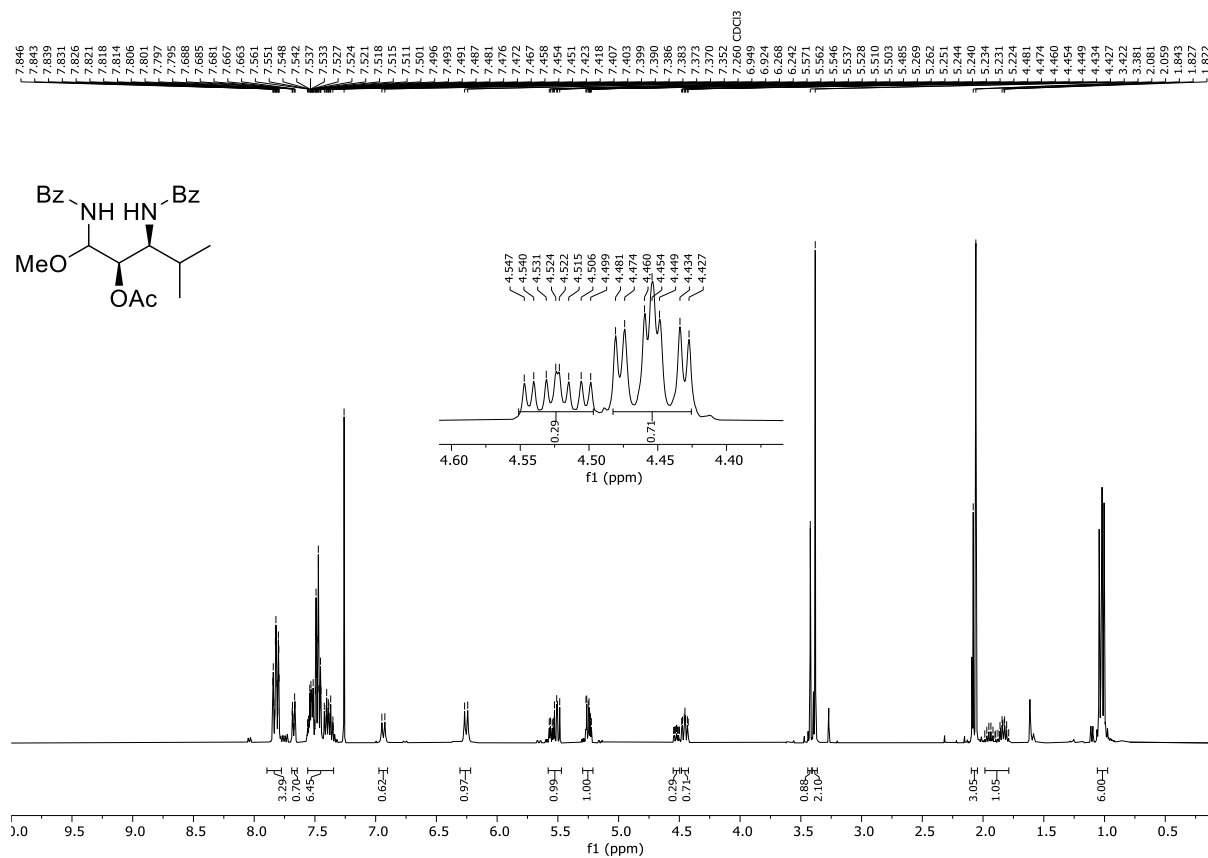
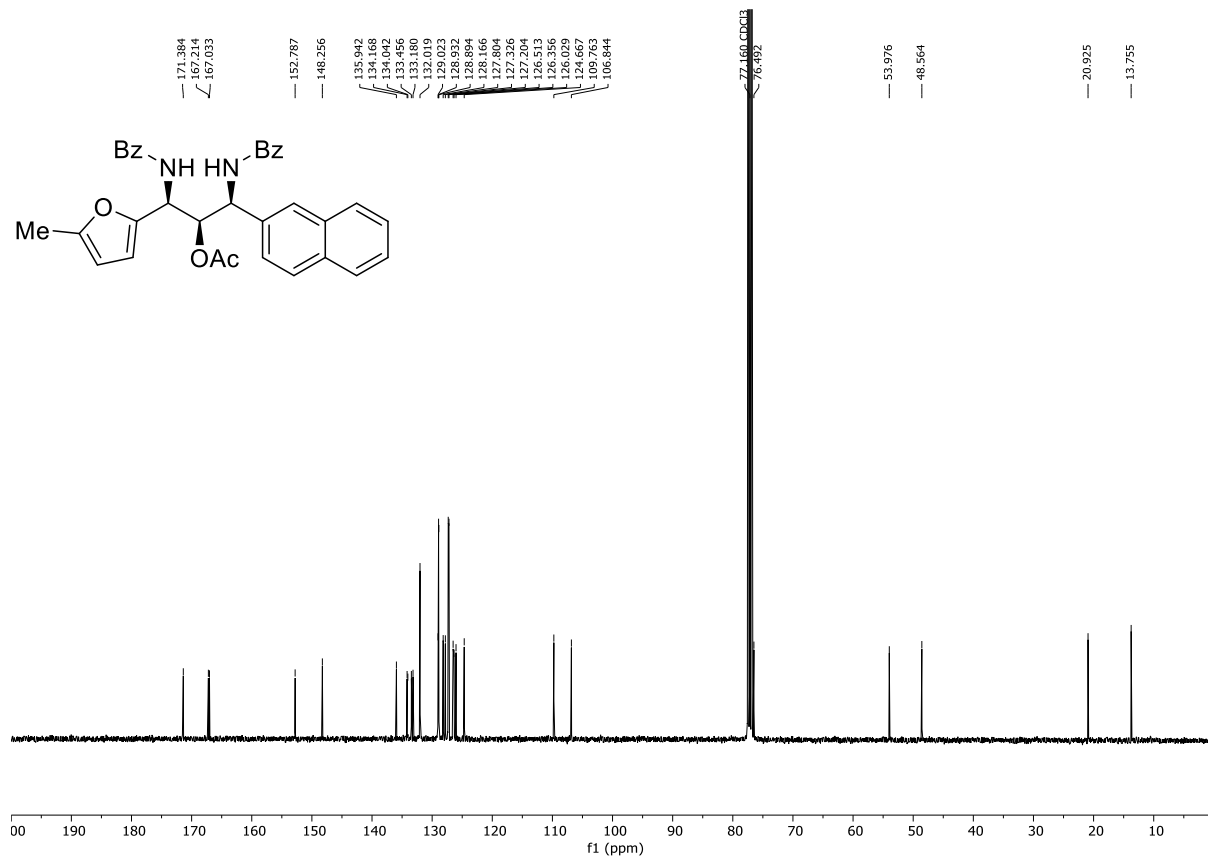


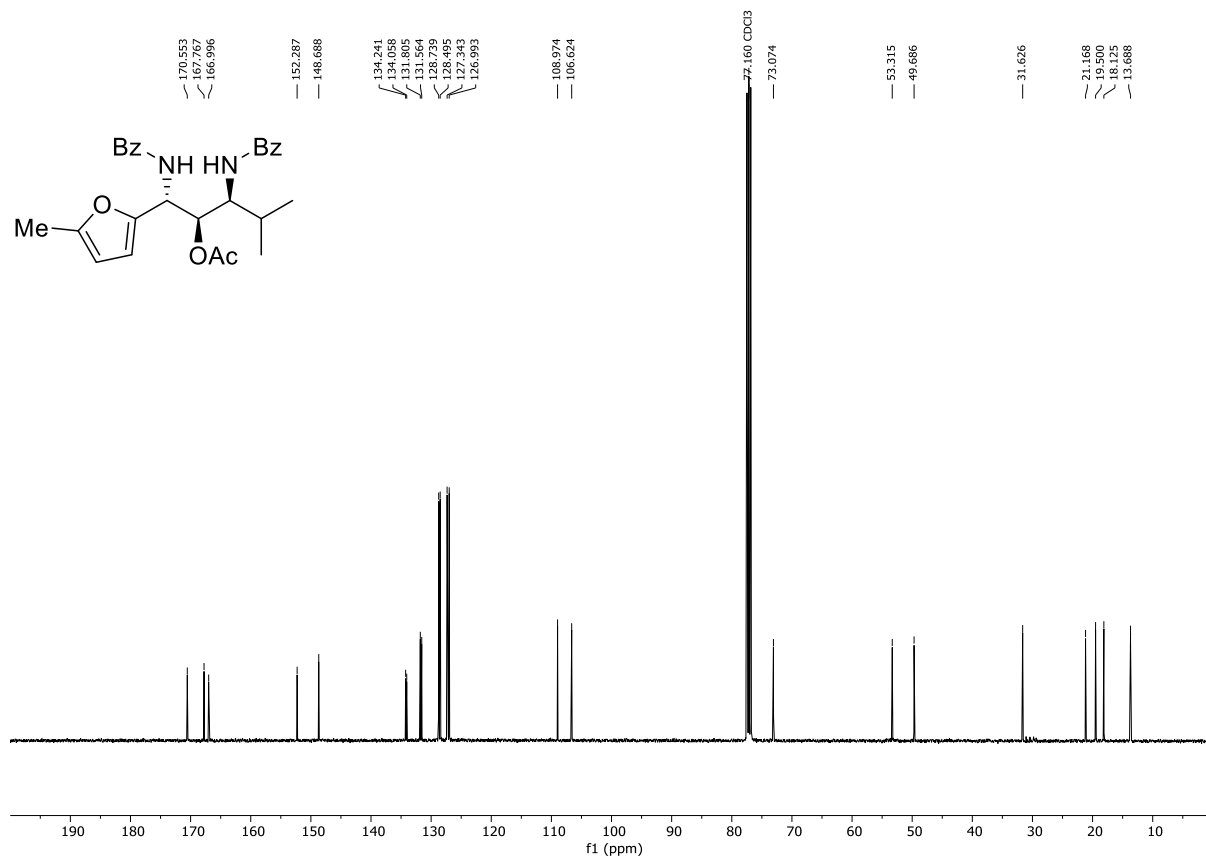
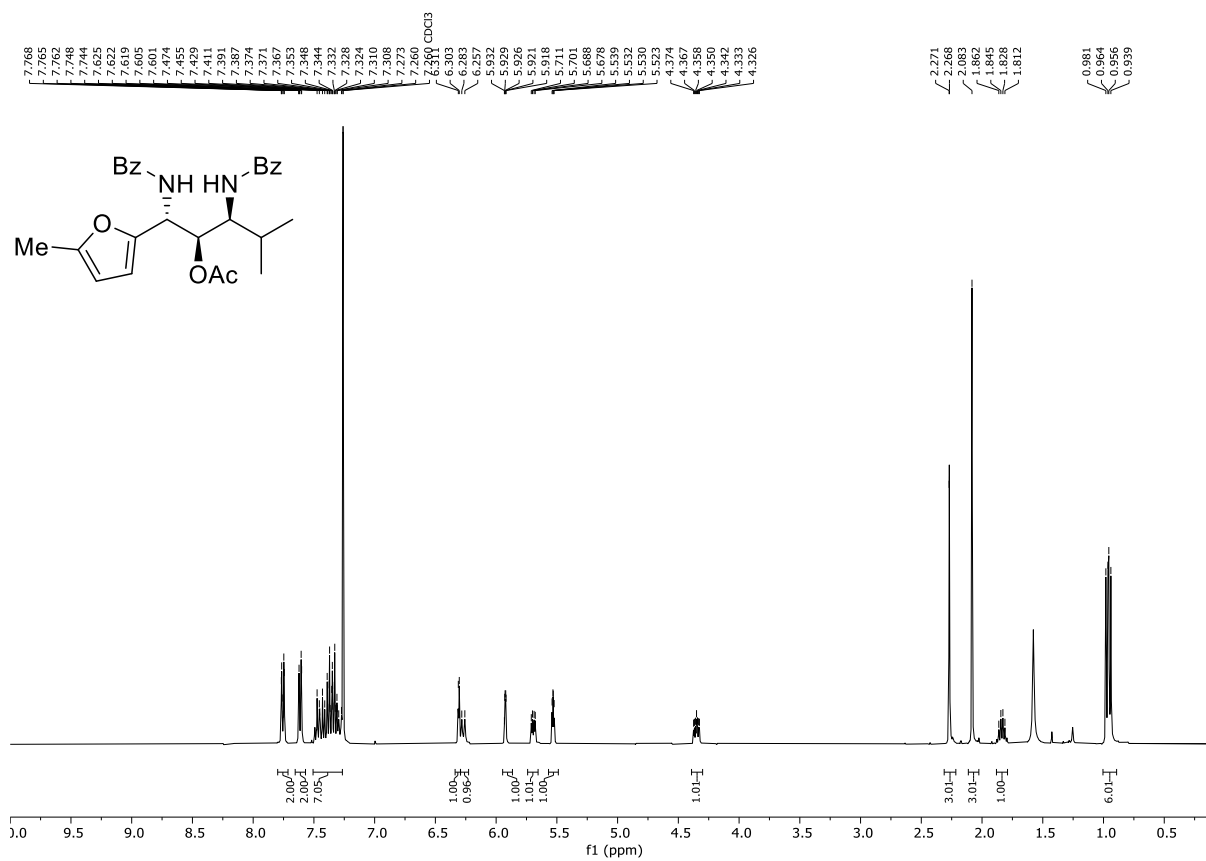


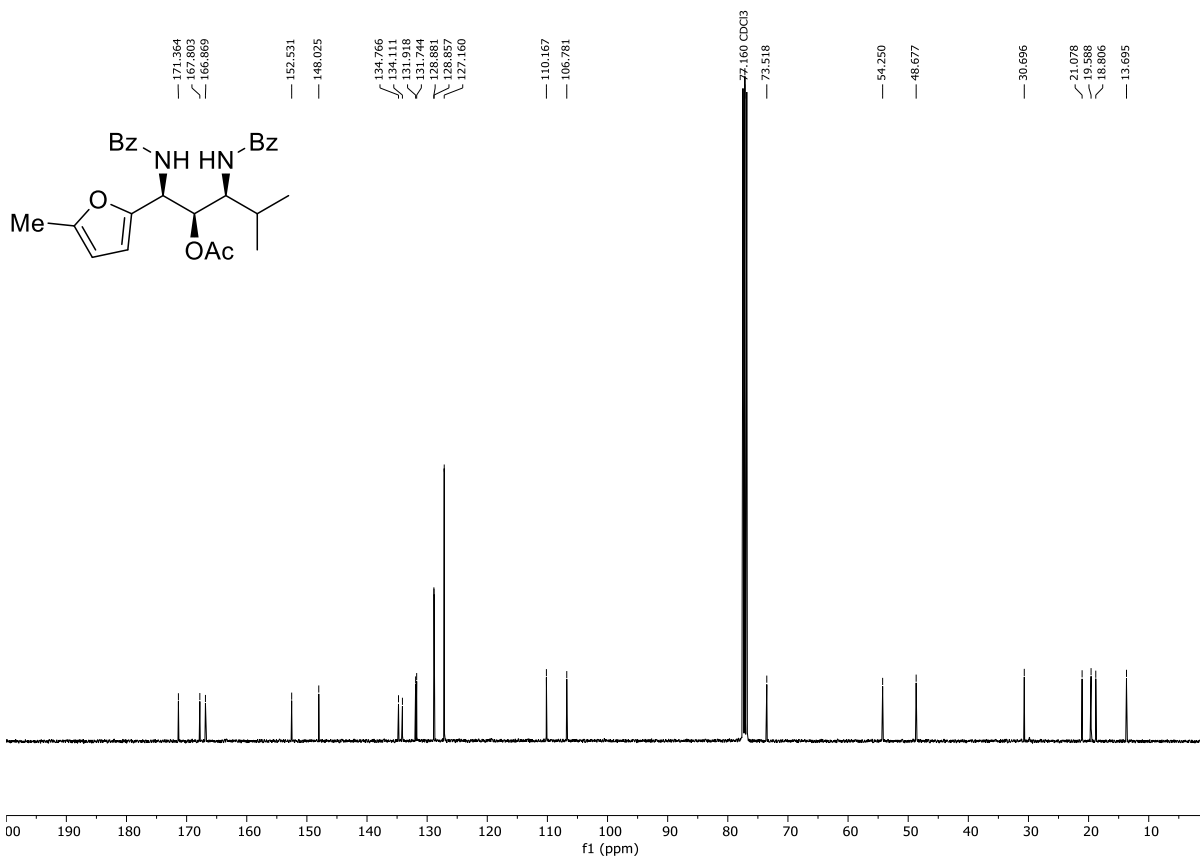
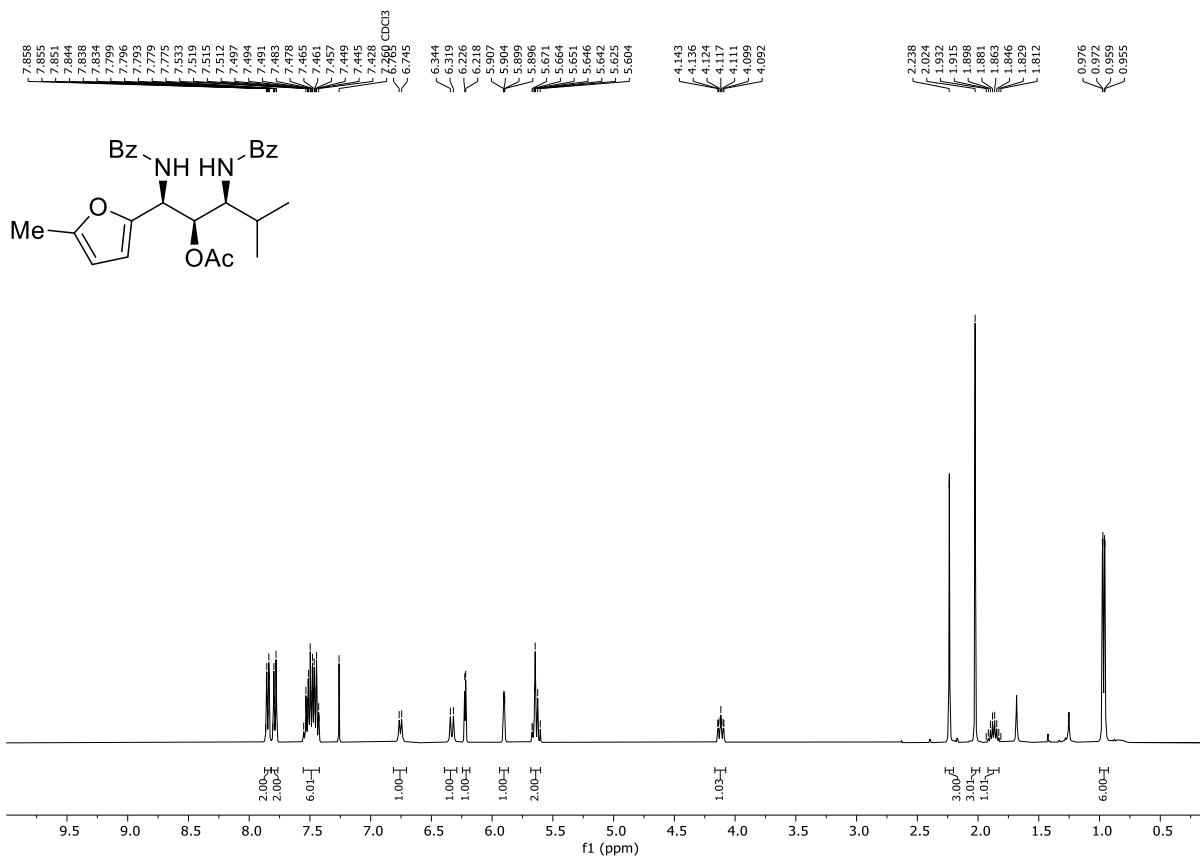


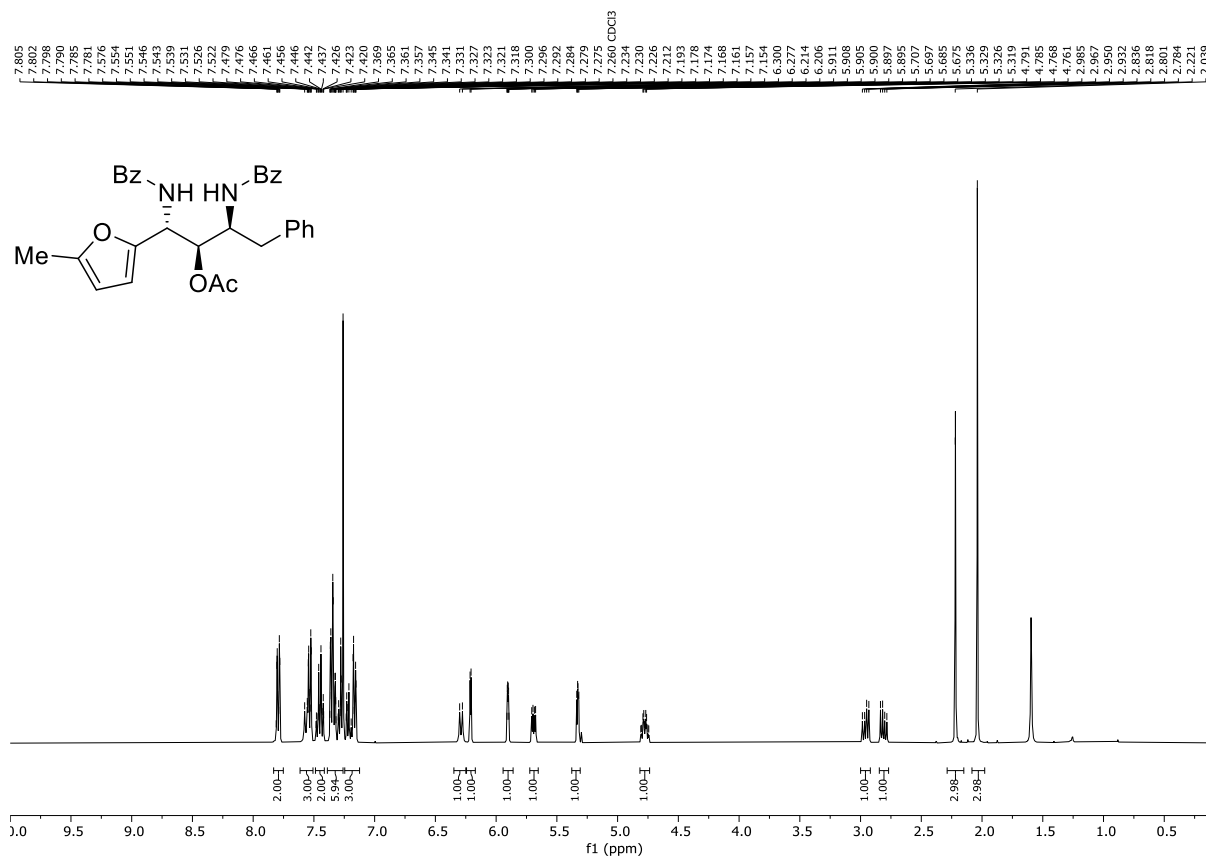
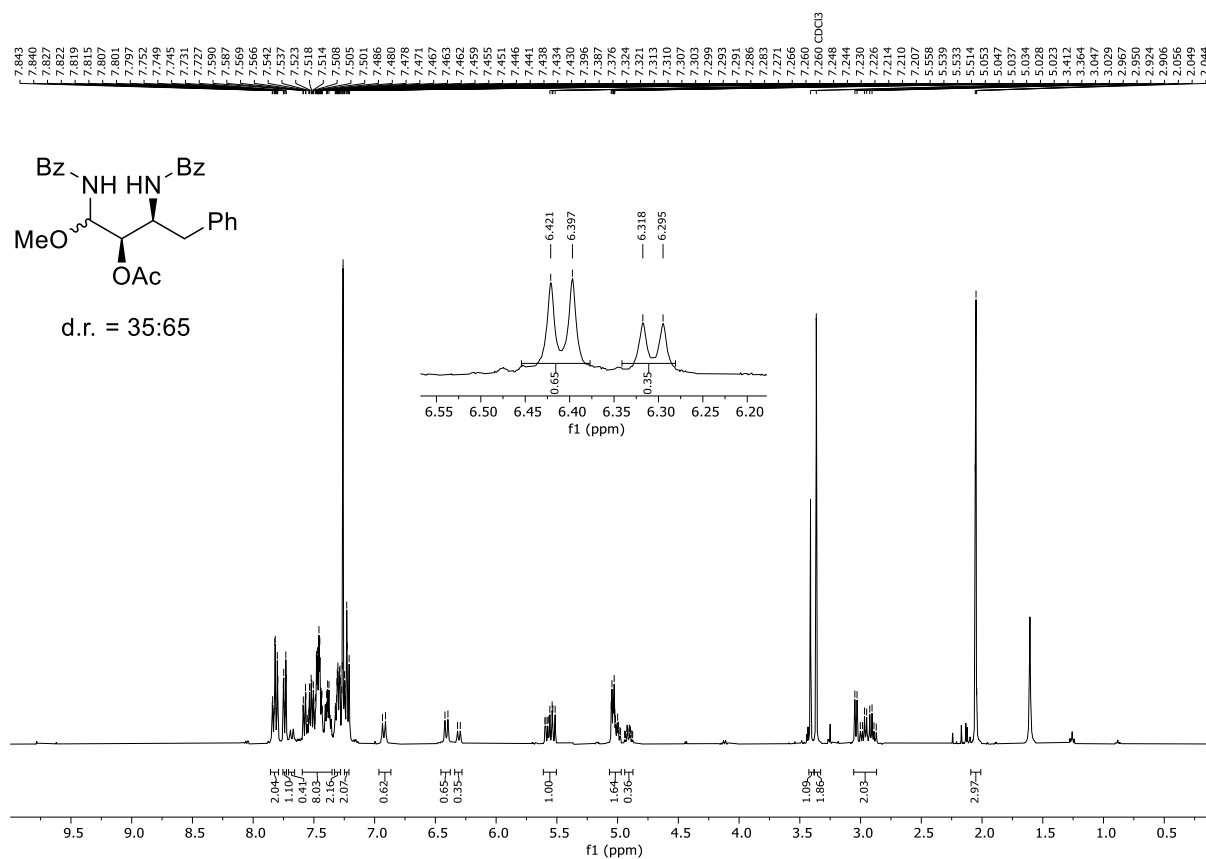


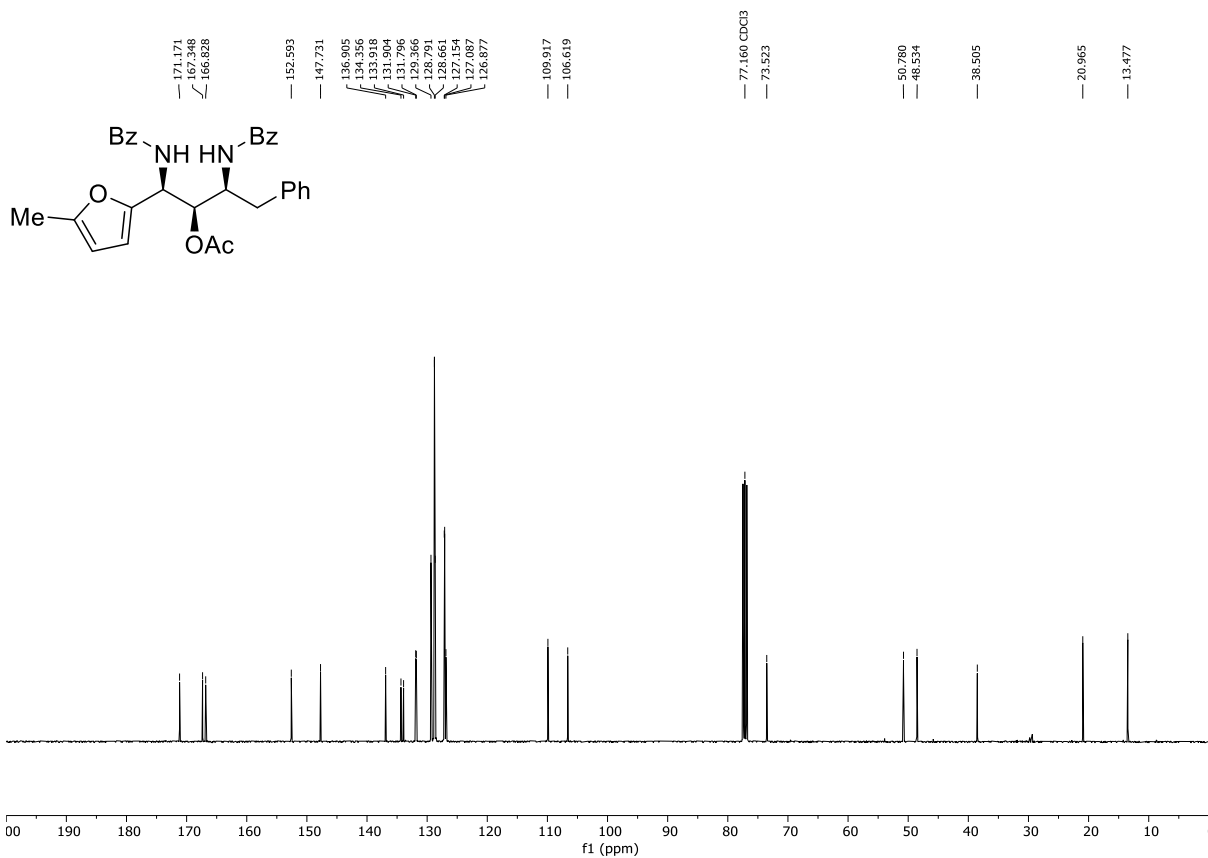
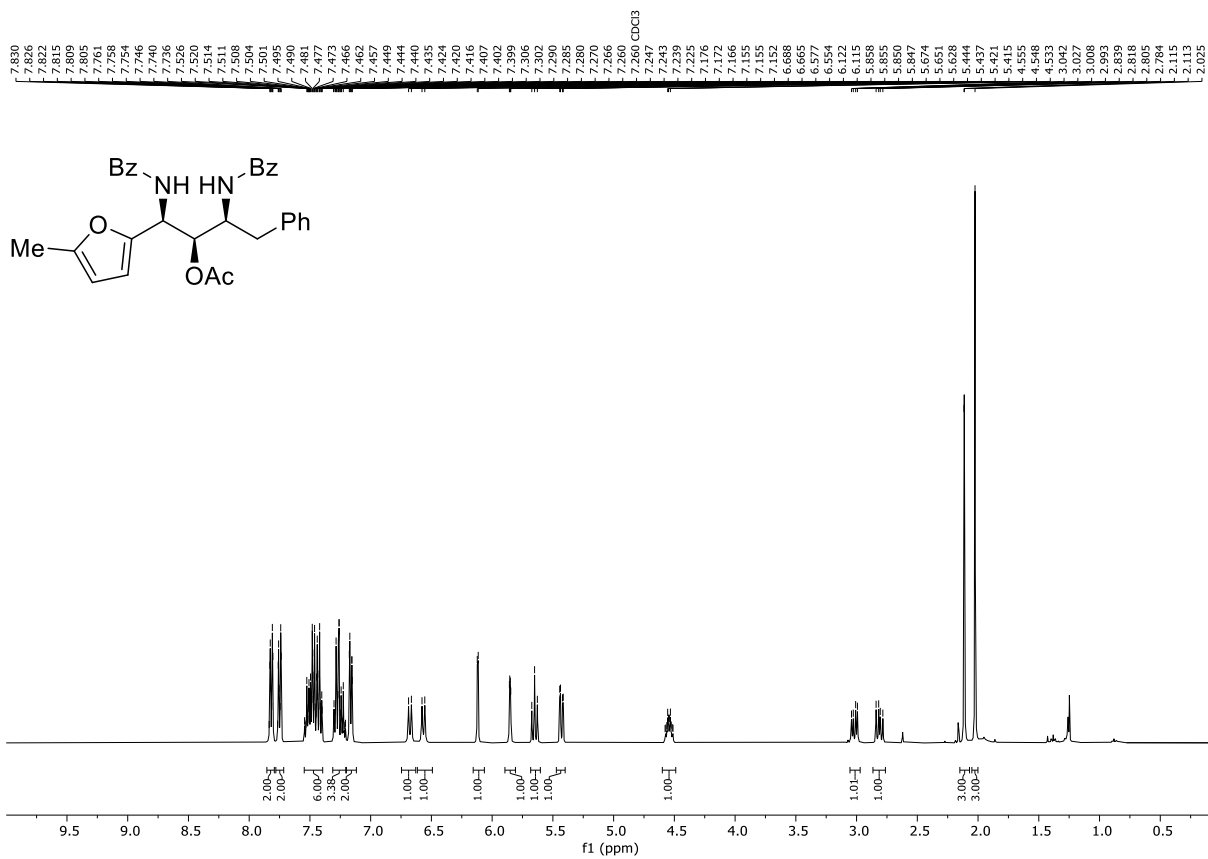


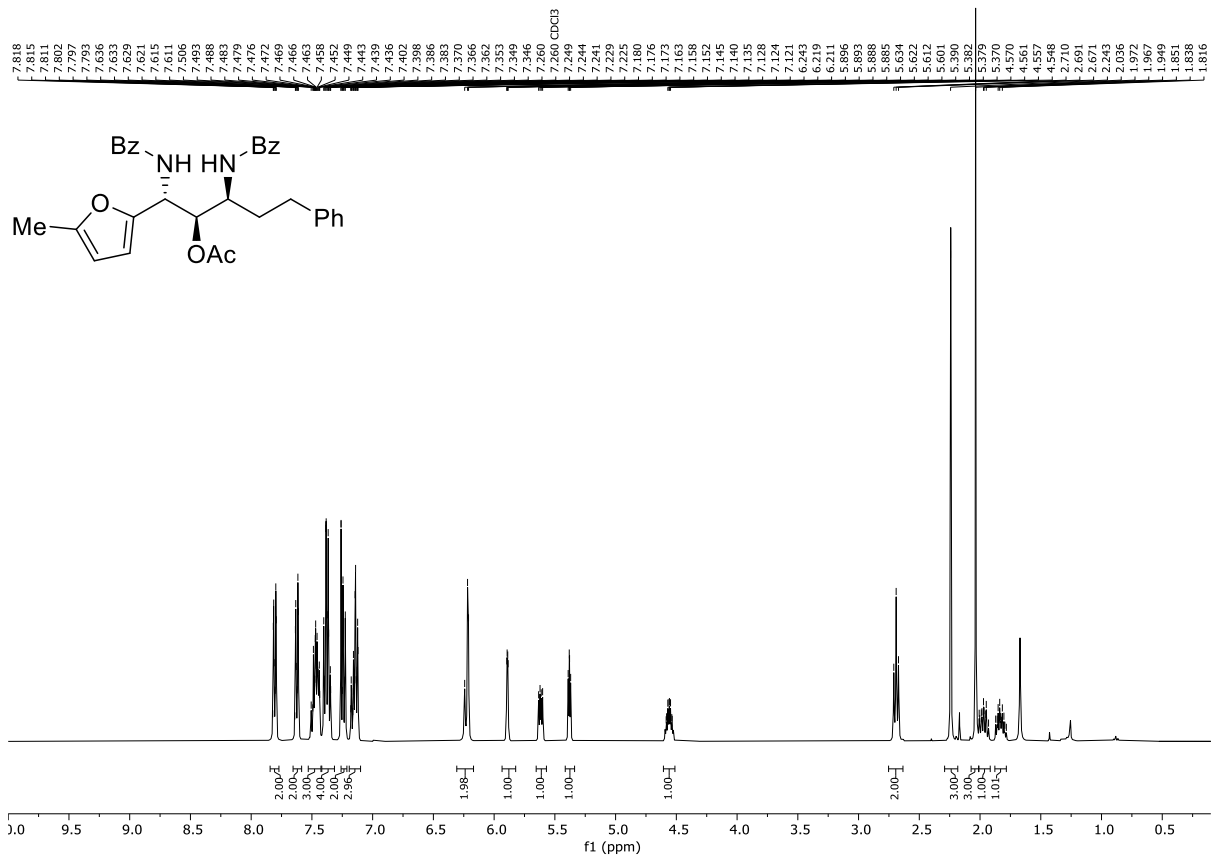
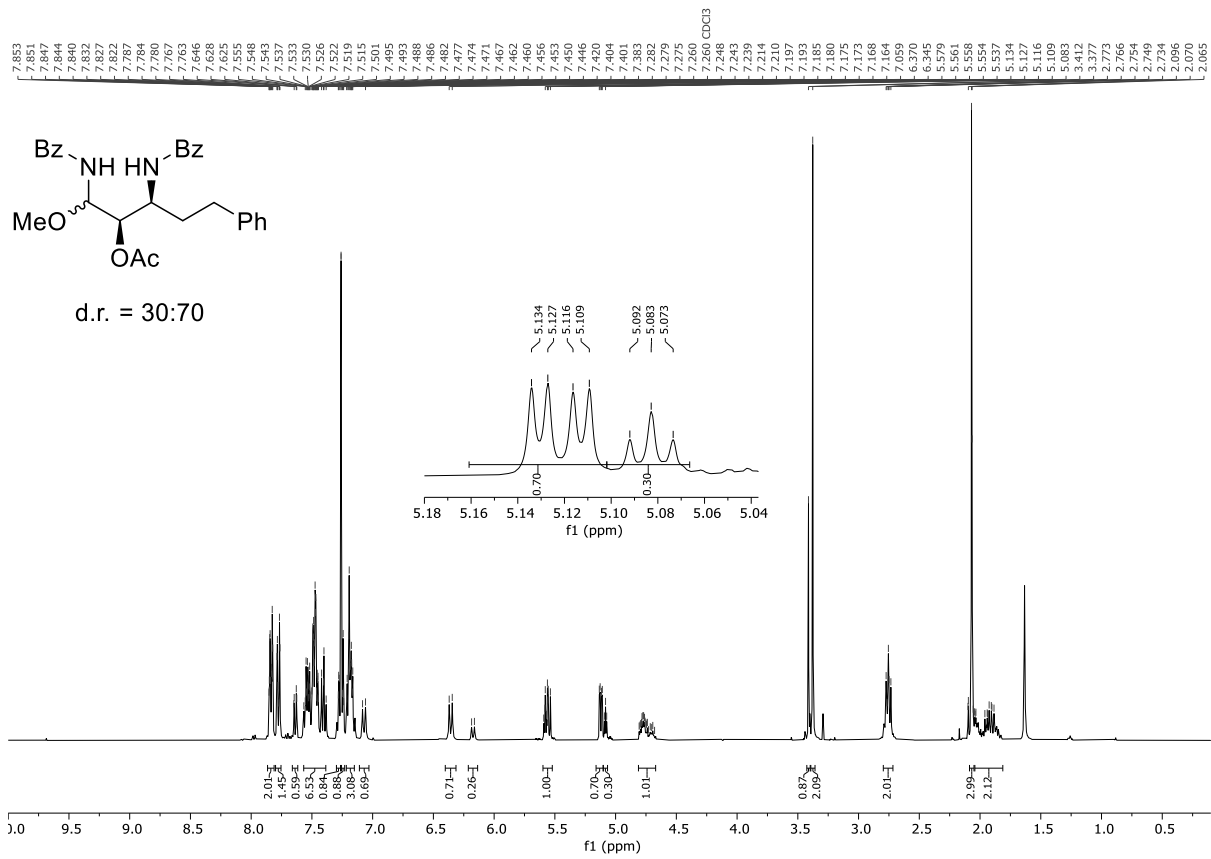


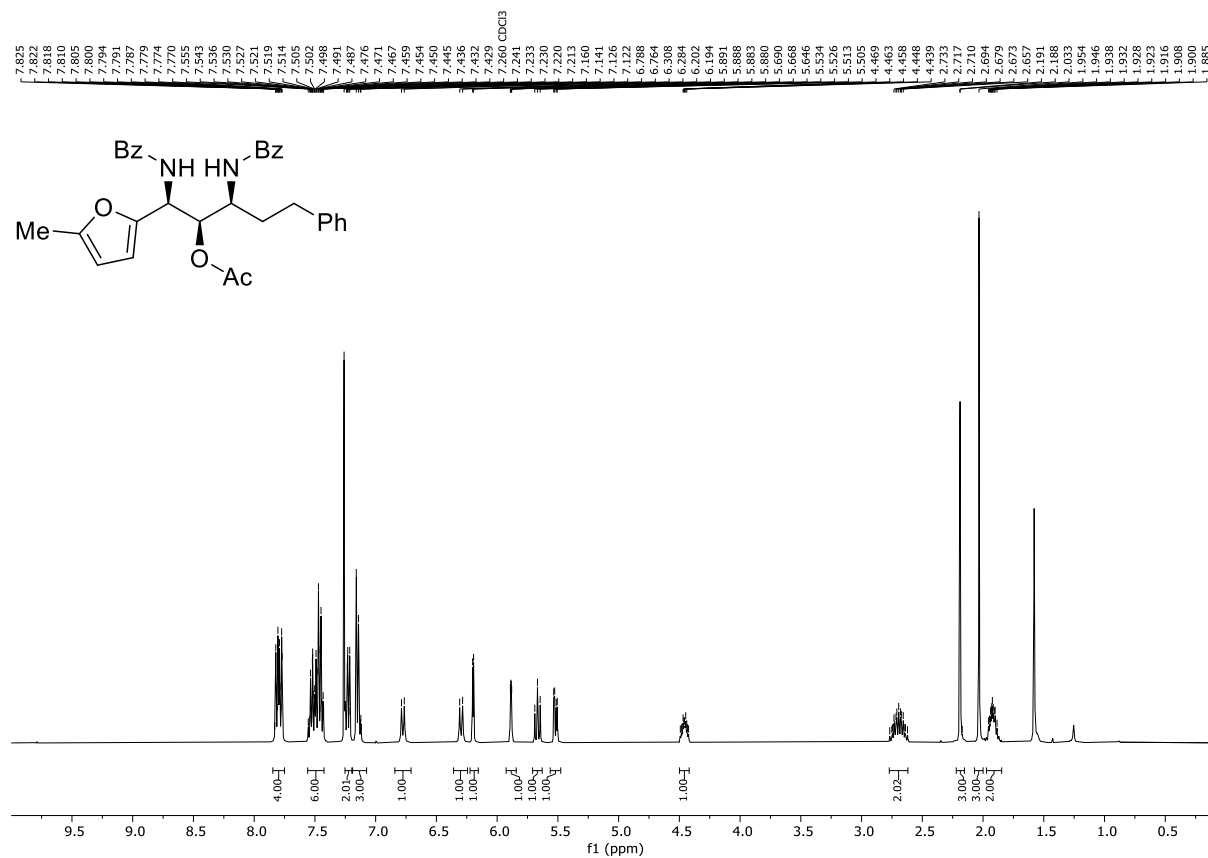
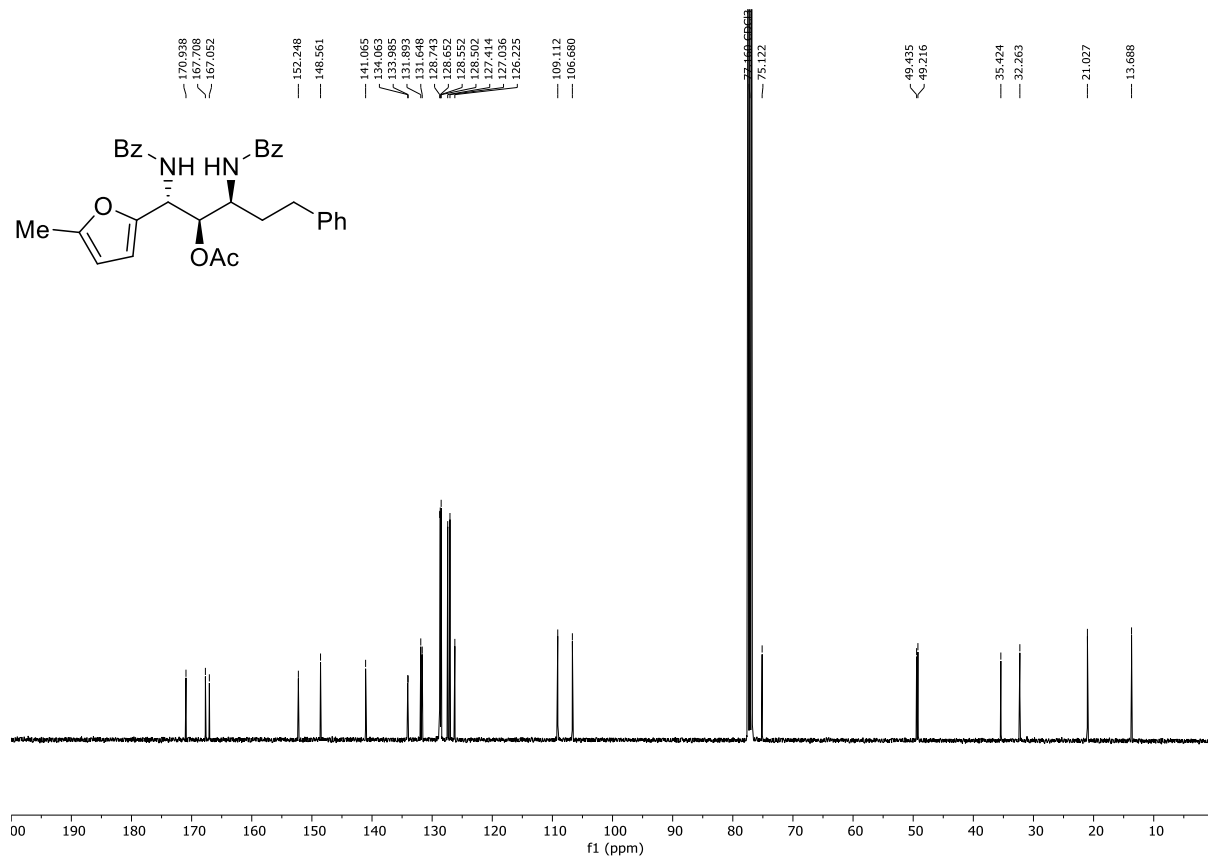


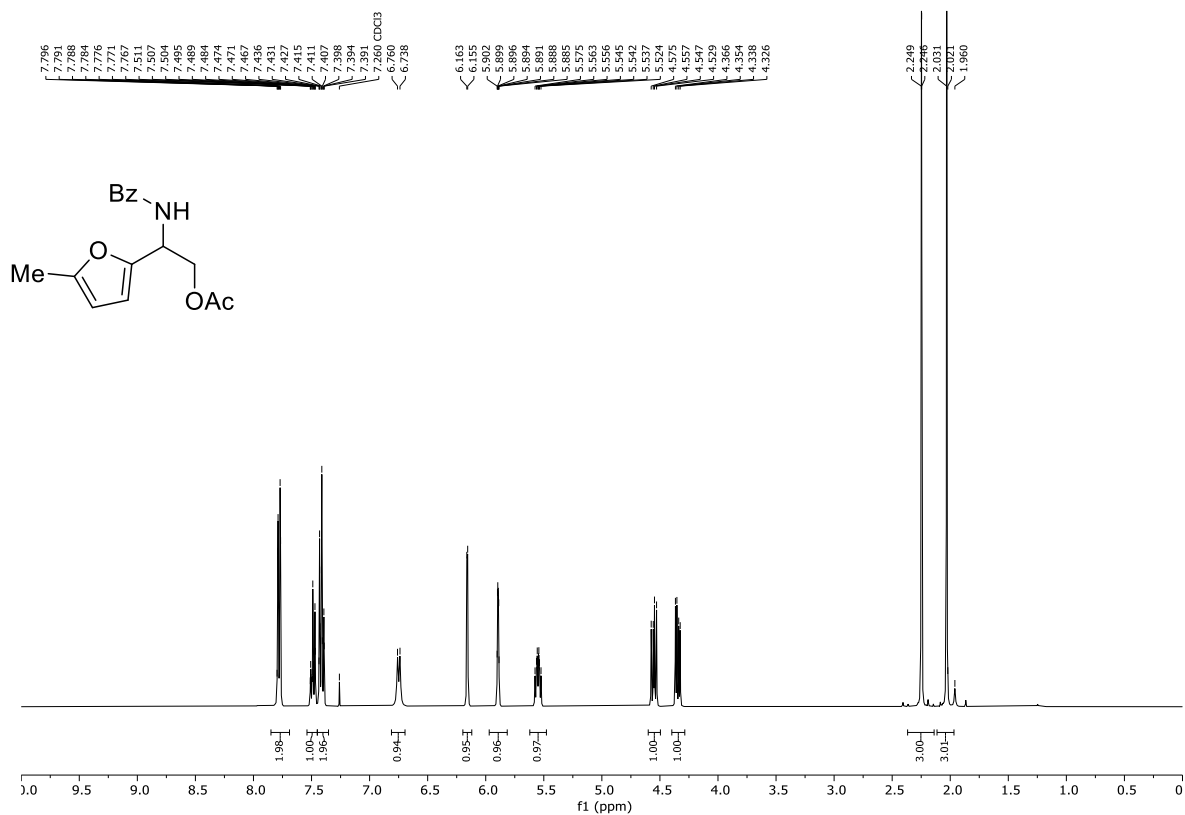
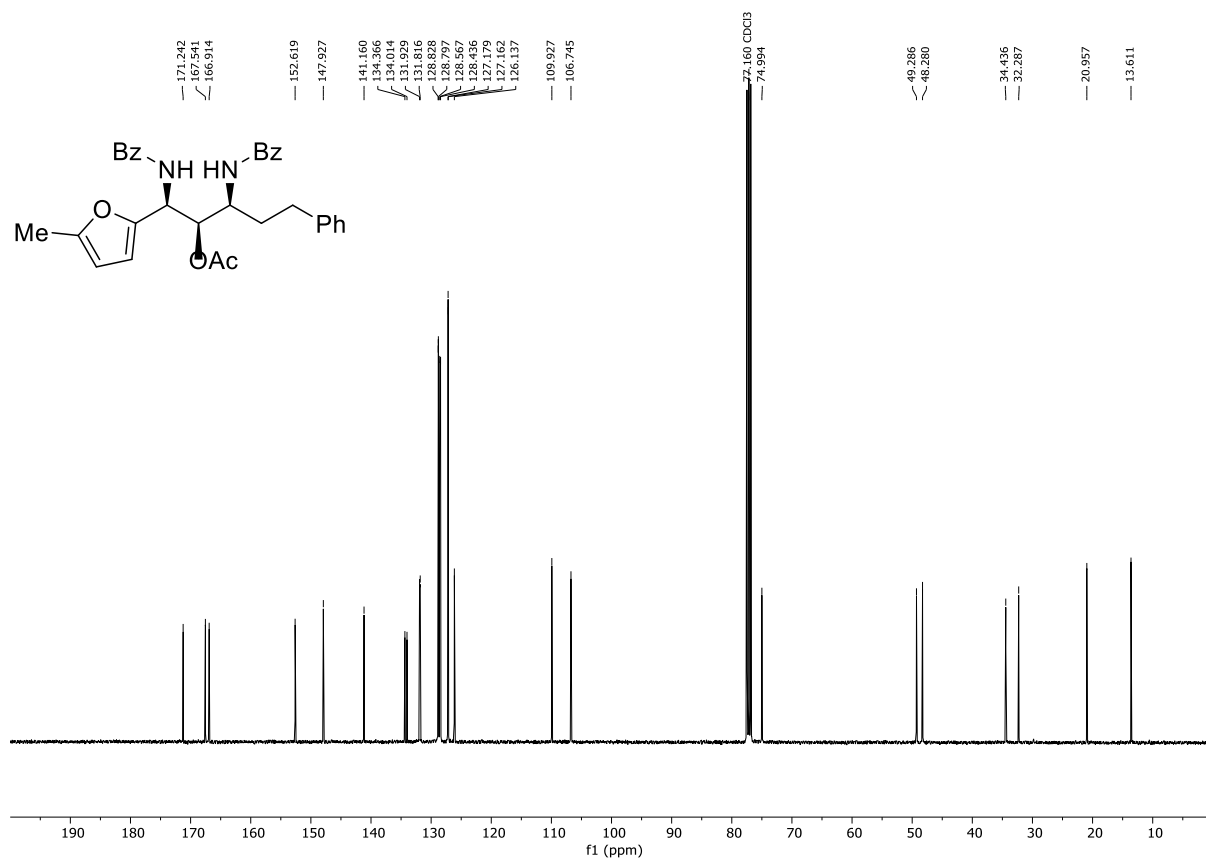


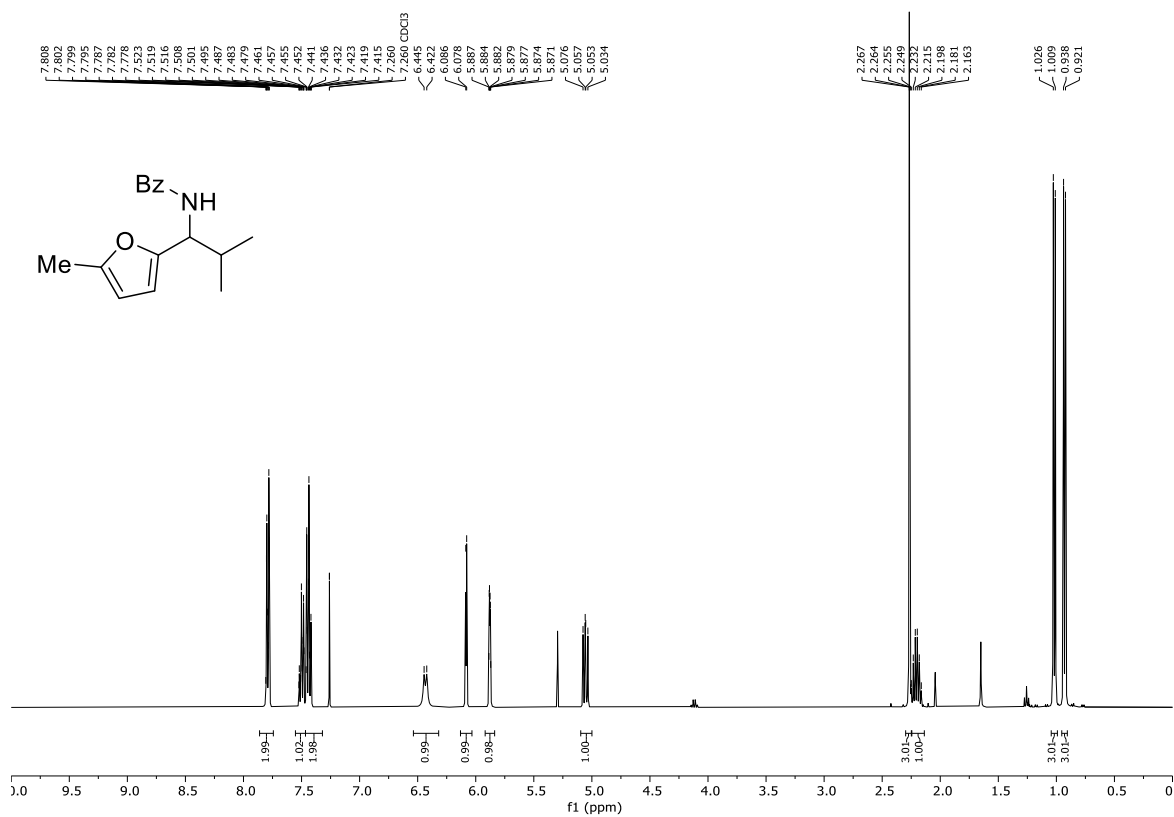
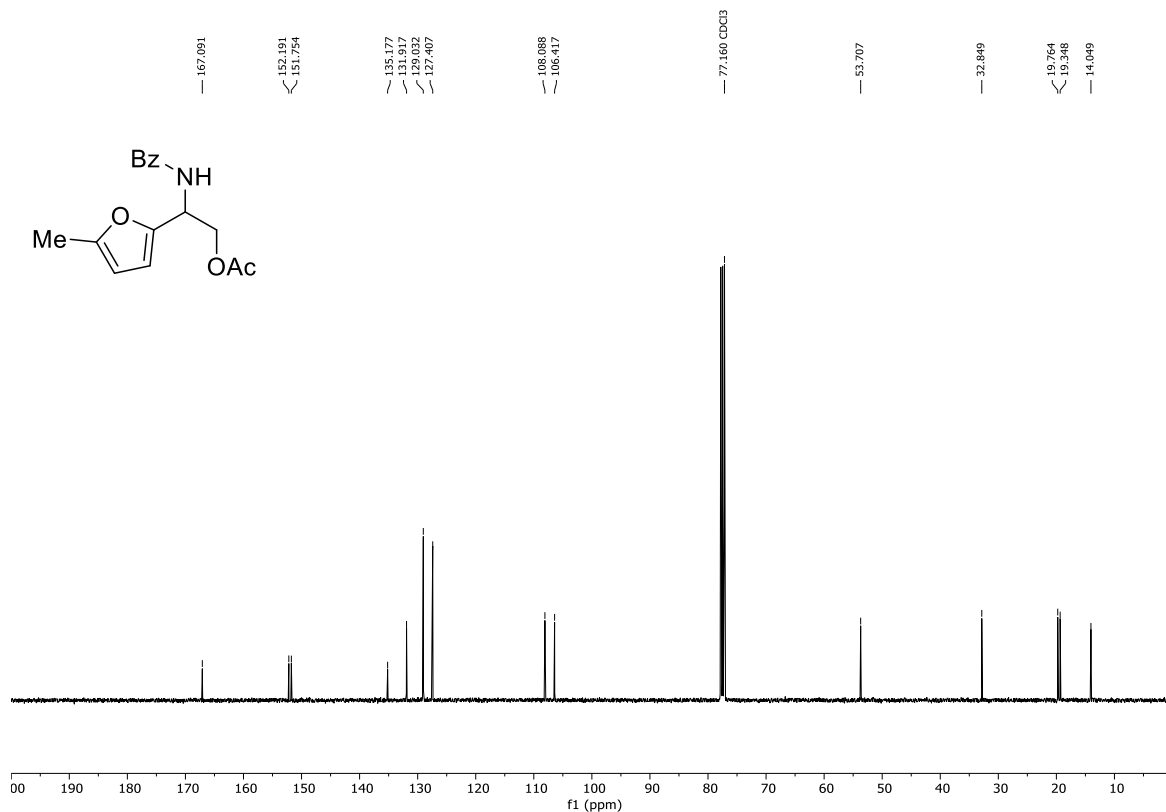


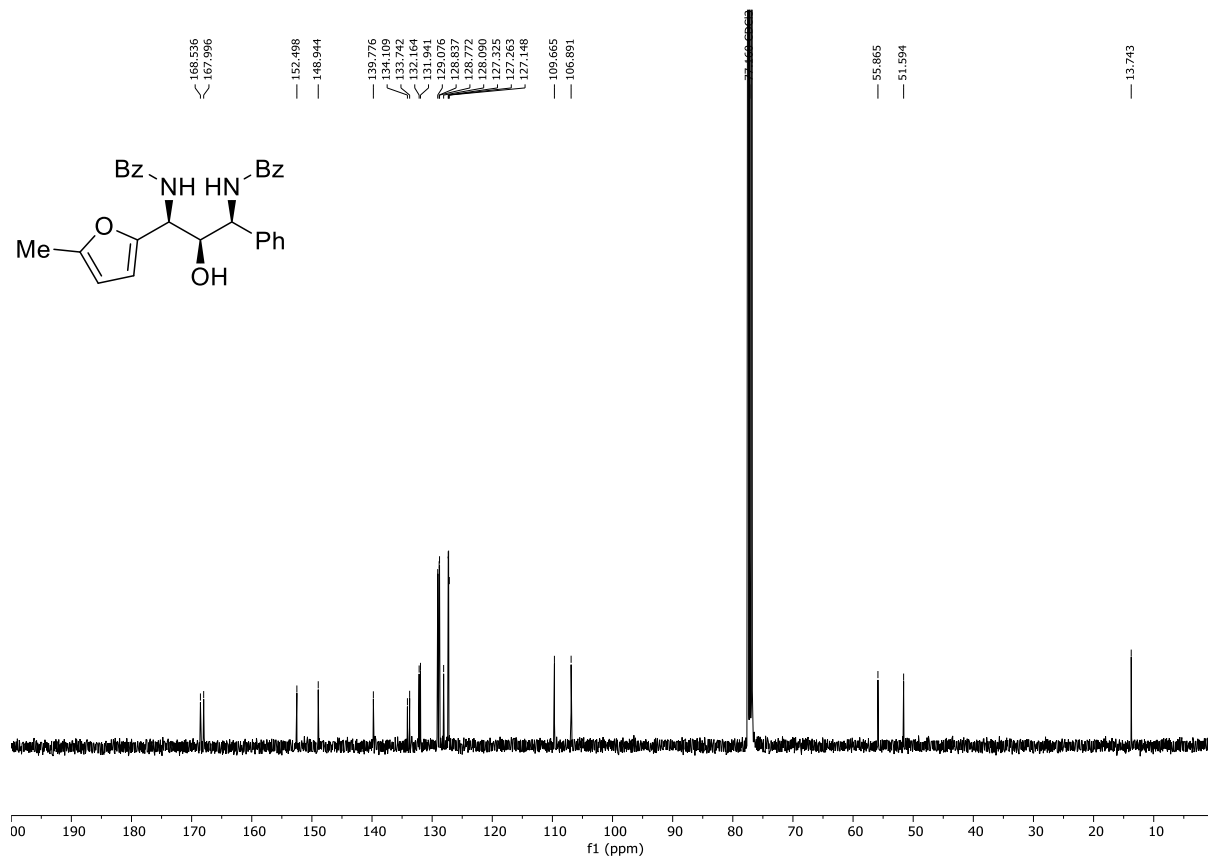
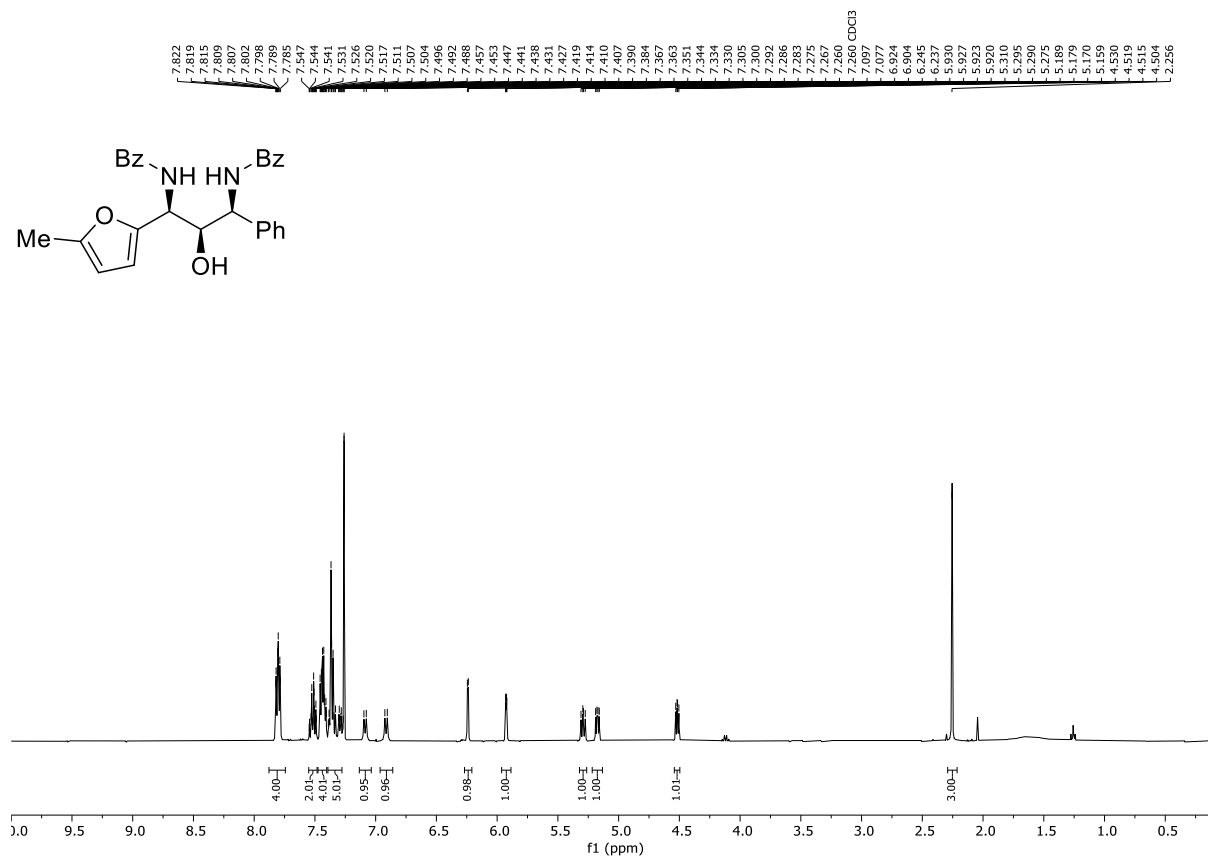












5.3.3.10 Kristallstrukturen

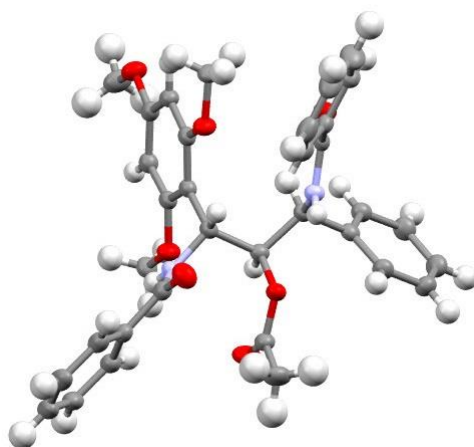


Tabelle 5.1 Kristallstruktur des 1,2-*syn*-2,3-*syn*-konfigurierten 1,3-Diamino-2-ols 172b (Ellipsoide mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit).

Empirical formula	$C_{34}H_{34}N_2O_7$	
Formula weight	582.63	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	1.54184 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2 ₁ /n	
Unit cell dimensions	a = 8.98880(10) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 17.2943(3) Å	$\beta = 91.3090(10)^\circ$.
	c = 18.9327(3) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	2942.41(8) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.315 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.755 mm ⁻¹	
F(000)	1232	
Crystal size	0.480 x 0.060 x 0.040 mm ³	
Theta range for data collection	3.462 to 62.640°.	
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 8, -19 ≤ k ≤ 19, -21 ≤ l ≤ 21	
Reflections collected	15190	
Independent reflections	4703 [R(int) = 0.0380]	
Completeness to theta = 62.640°	99.6 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.83816	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4703 / 0 / 392	
Goodness-of-fit on F ²	1.034	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0517, wR2 = 0.1373	
R indices (all data)	R1 = 0.0569, wR2 = 0.1448	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.237 and -0.295 e.Å ⁻³	

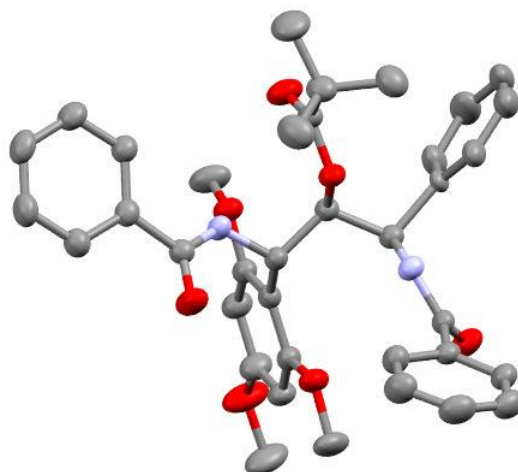


Tabelle 5.2 Kristallstruktur des 1,2-*syn*-2,3-*syn*-konfigurierten 1,3-Diamino-2-ols 171b (Ellipsoide mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit).

Empirical formula	$C_{37}H_{40}N_2O_7$	
Formula weight	624.71	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	1.54184 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	$a = 8.6011(2)$ Å	$\alpha = 81.234(2)^\circ$.
	$b = 19.0439(5)$ Å	$\beta = 78.906(2)^\circ$.
	$c = 21.1888(6)$ Å	$\gamma = 81.147(2)^\circ$.
Volume	$3338.17(15)$ Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.243 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.698 mm ⁻¹	
F(000)	1328	
Crystal size	0.510 x 0.460 x 0.160 mm ³	
Theta range for data collection	3.389 to 62.703°.	
Index ranges	$-9 \leq h \leq 9$, $-15 \leq k \leq 21$, $-24 \leq l \leq 24$	
Reflections collected	33725	
Independent reflections	10564 [R(int) = 0.0350]	
Completeness to theta = 62.703°	98.7 %	
Absorption correction	Analytical	
Max. and min. transmission	0.887 and 0.716	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	10564 / 81 / 1033	
Goodness-of-fit on F ²	1.023	
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0509, wR2 = 0.1385	
R indices (all data)	R1 = 0.0569, wR2 = 0.1461	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.443 and -0.221 e.Å ⁻³	

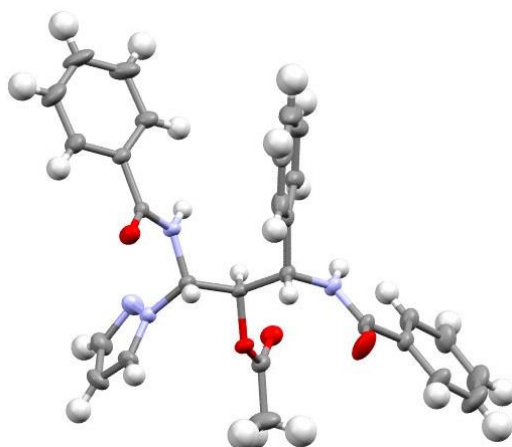


Tabelle 5.3 Kristallstruktur des 1,2-*syn*-2,3-*anti*-konfigurierten 1,3-Diamino-2-ols 220a (Ellipsoide mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit).

Empirical formula	$C_{28}H_{26}N_4O_4$	
Formula weight	482.53	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	1.54184 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21/n	
Unit cell dimensions	a = 10.5149(3) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 14.7268(5) Å	$\beta = 93.719(3)^\circ$.
	c = 16.4248(5) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	2538.04(14) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.263 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.700 mm ⁻¹	
F(000)	1016	
Crystal size	0.240 x 0.150 x 0.130 mm ³	
Theta range for data collection	4.036 to 62.648°.	
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -16 ≤ k ≤ 16, -18 ≤ l ≤ 18	
Reflections collected	11585	
Independent reflections	4046 [R(int) = 0.0482]	
Completeness to theta = 62.648°	99.7 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.76395	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4046 / 0 / 326	
Goodness-of-fit on F ²	1.036	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0551, wR2 = 0.1435	
R indices (all data)	R1 = 0.0651, wR2 = 0.1556	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.279 and -0.280 e.Å ⁻³	

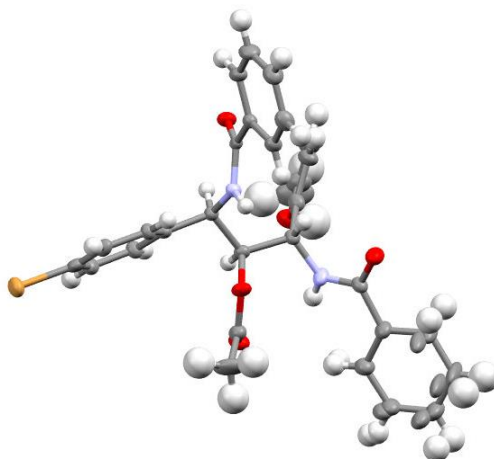


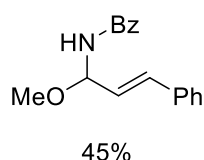
Tabelle 5.4 Kristallstruktur des 1,2-syn-2,3-syn-konfigurierten 1,3-Diamino-2-ols 224b (Ellipsoide mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit).

Empirical formula	$C_{30}H_{28}BrN_2O_5$	
Formula weight	1235.81	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	1.54184 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	$F d d 2$	
Unit cell dimensions	$a = 54.7647(10)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 16.8797(5)$ Å	$\beta = 90^\circ$.
	$c = 12.3979(3)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	$11460.8(5)$ Å ³	
Z	8	
Density (calculated)	1.432 Mg/m ³	
Absorption coefficient	3.164 mm ⁻¹	
F(000)	5072	
Crystal size	$0.440 \times 0.360 \times 0.020$ mm ³	
Theta range for data collection	3.228 to 62.723° .	
Index ranges	$-62 \leq h \leq 62$, $-19 \leq k \leq 19$, $-14 \leq l \leq 14$	
Reflections collected	4391	
Independent reflections	4391 [R(int) = 0.0624]	
Completeness to theta = 62.723°	99.3 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.26675	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4391 / 67 / 395	
Goodness-of-fit on F ²	0.859	
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0463, wR2 = 0.1212	
R indices (all data)	R1 = 0.0481, wR2 = 0.1229	
Absolute structure parameter	-0.16(2)	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.493 and -0.518 e.Å ⁻³	

5.3.4 Experimenteller Teil zur stereodivergenten Synthese von 1,3-Diamino-2-olen ausgehend von Enolether-Oxyenamiden

5.3.4.1 Synthese der *N*-Acyliminorläufer

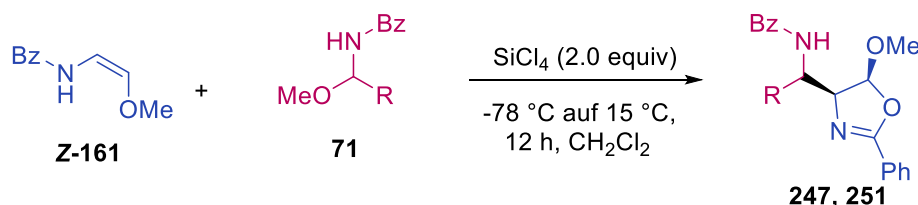
Alle *N*-Acyliminorläufer **71** wurden gemäß Literaturvorschrift aus den entsprechenden Amiden und Aldehyden dargestellt.^[140,141]

(*E*)-*N*-(1-methoxy-3-phenylallyl)benzamide (**71s**)

Dargestellt nach AAV 2 mit Benzamid (1.21 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv), MeMgCl (4.80 mL, 10.5 mmol, 2.18 M in THF, 1.05 equiv) und Zimtaldehyd (1.43 mL, 22.0 mmol, 1.1 equiv). Für den nächsten Schritt wurde das Halbaminol **337d** in MeOH/CH₂Cl₂ (30 mL, 1/1) gelöst und PPTS (128 mg, 1.0 mmol, 0.05 equiv)

zugegeben. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan:EtOAc = 19:1 → 9:1 + 0.2 Vol% NEt₃) wurde der *N*-Acyliminorläufer **71s** als farbloser Feststoff erhalten (1.20 g, 45 %, Ausbeute über 2 Schritte). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 4:1) 0.38. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 – 7.78 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 6.81 (dd, *J* = 16.0, 1.4 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 16.0, 5.0 Hz, 1H), 5.99 (ddd, *J* = 9.5, 5.0, 1.4 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 136.0, 133.9, 132.7, 132.2, 128.9, 128.8, 128.4, 127.2, 126.9, 126.2, 81.0, 56.0. **IR** (ATR, *v* in cm⁻¹): 3295 (m), 2906 (w), 1641 (s), 1602 (w), 1581 (s), 1484 (m), 1342 (m), 1268 (s), 1205 (w), 1191 (w), 1144 (w), 1116 (s), 1052 (w), 1360 (s), 968 (s), 926 (w), 802 (w), 749 (s), 690 (s), 549 (m). **MS** (ESI) *m/z* ber. für C₁₇H₁₇NaNO₂ 290.1 [M]⁺, gef. 290.0 [M]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₁₇H₁₇NO₂ 267.1259 [M]⁺, gef. 267.1246 [M]⁺.

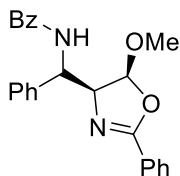
5.3.4.2 Synthese der Oxazoline

ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFT AAV 9:

Unter Schutzgasatmosphäre wurde in einem Schlenkrohr (*Z*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **Z-161** (1.0 equiv) und *N*-Acyliminorläufer **71** (1.1 equiv) in CH₂Cl₂ (0.1 M) gelöst, auf -78 °C gekühlt und SiCl₄ (2.0 equiv) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf 15 °C erwärmt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (5 mL) beendet, mit

EtOAc (3x 10 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das Oxazolin **247**, **251** als farbloser Feststoff erhalten.

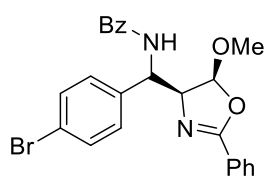
Oxazolin (**247**)



78%, d.r. >98:<2:0:0

Dargestellt nach AAV 9 mit (Z)-N-(2-Methoxyvinyl)benzamid **Z-161** (44 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), N-Acyliminorvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv) und SiCl₄ (60 µL, 0.5 mmol, 2.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15µm_F0012 Flashsäule (n-Hexan:EtOAc = 97:3 → 70:30), wurde Oxazolin **247** als farbloser Feststoff erhalten (73 mg, 78%, d.r. 0:0:<2:>98, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (n-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.36. **Smp.** 148-149 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 – 8.00 (m, 2H), 7.66 – 7.58 (m, 4H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 5H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 8.9, 3.7 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 164.7, 139.8, 134.3, 132.1, 131.8, 128.9, 128.7, 128.6, 128.0, 127.6, 127.5, 127.1, 108.4, 76.6, 56.8, 54.6. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3345 (w), 2933 (w), 1661 (m), 1630 (s), 1579 (m), 1529 (s), 1488 (m), 1447 (w), 1336 (w), 1192 (w), 1113 (m), 1053 (m), 1026 (w), 969 (w), 928 (s), 899 (w), 773 (w), 710 (m), 689 (s), 630 (w), 563 (w). **MS** (ESI) m/z ber. für C₂₄H₂₂N₂O 385.2 [M-H]⁻, gef. 385.6 [M-H]⁻. **HRMS** (EI) m/z ber. für C₂₄H₂₂N₂O₃ 386.1630 [M]⁺, gef. 386.1638 [M]⁺.

Oxazolin (**251**)



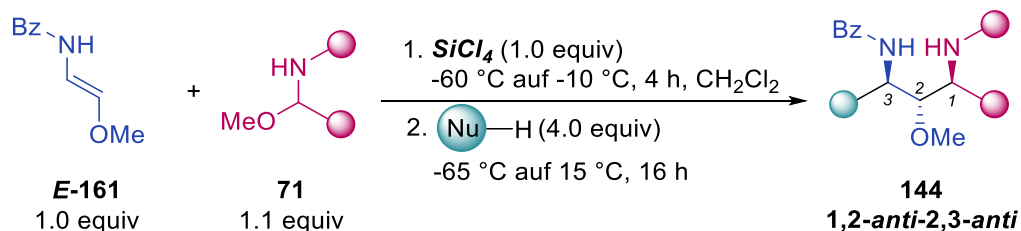
84%, d.r. >98:<2:0:0

Dargestellt nach AAV 9 mit (Z)-N-(2-Methoxyvinyl)benzamid **Z-161** (44 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), N-Acyliminorvorläufer **71d** (88 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv) und SiCl₄ (60 µL, 0.5 mmol, 2.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15µm_F0012 Flashsäule (n-Hexan:EtOAc = 97:3 → 70:30), wurde Oxazolin **251** als farbloser Feststoff erhalten (98 mg, 84%, 0:0:<2:>98, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (n-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.53. **Smp.** 167-168 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 – 7.99 (m, 2H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.56 – 7.41 (m, 8H), 7.39 – 7.27 (m, 2H), 6.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 164.9, 138.9, 134.0, 132.2, 132.0, 131.9, 129.4, 128.8, 128.7, 128.6, 127.3, 127.1, 122.0, 108.3, 76.3, 56.8, 54.1. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3308 (w), 2933 (w), 1642 (m), 1627 (s), 1578 (m), 1538 (s), 1489 (s), 1449 (m), 1338 (m), 1236 (m), 1075 (m), 1059 (s), 1012 (w), 946 (s), 873 (w), 836 (m), 799 (m), 772 (m), 690

(s), 553 (s). **MS** (APCI) m/z ber. für $C_{24}H_{21}BrN_2O_3$ 465.1 $[M+H]^+$, gef. 464.9 $[M+H]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $C_{24}H_{21}BrN_2O_3$ 464.0736 $[M]^+$, gef. 464.0740 $[M]^+$.

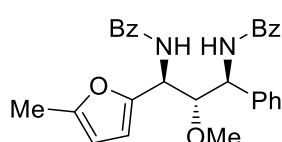
5.3.4.3 Eintopf-Synthese der 1,3-Diamino-2-ole

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 10:



Unter Schutzgasatmosphäre wurde in einem Schlenkrohr (*E*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **E-161** (1.0 equiv) und der entsprechende *N*-Acyliminorläufer **71** (1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (0.1 M) gelöst. Die Lösung wurde auf $-60 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und SiCl_4 oder $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.0 equiv, 1 M) wurde zugegeben. Es wurde innerhalb von 3.5 h auf $-10 \text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Nach vollständigem Umsatz des Oxyenamids (Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie), wurde erneut auf $-60 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und das entsprechende Nucleophil (4.0 equiv) zugeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf $15 \text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) beendet, mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das entsprechende 1,3-Diamino-2-ol **144** als Produkt erhalten.

1,3-Diamino-2-ol (**252a**)

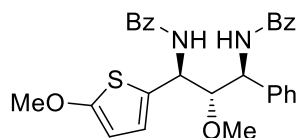


77% d.r. 0:0:>98:<2

Dargestellt nach AAV 10 mit (*E*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **E-161** (44 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 \rightarrow 60:40), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **252a** als farbloser Feststoff erhalten (86 mg, 77%, d.r. 0:0:>98:<2), bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.29. **Smp.** 94–99 $^\circ\text{C}$. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 – 7.76 (m, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.54 – 7.36 (m, 8H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 7.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.90 – 5.80 (m, 1H), 5.75 – 5.59 (m, 2H), 4.30 – 4.20 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 167.0, 151.8, 149.9, 139.3, 134.1, 133.7, 131.8, 131.7, 128.9, 128.5, 128.5, 127.2, 127.2, 108.4, 106.8, 83.6,

58.7, 53.1, 47.7, 13.7. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3296 (w), 2923 (w), 1738 (w), 1638 (s), 1602 (w), 1578 (w), 1525 (s), 1487 (s), 1454 (w), 1315 (m), 1216 (m), 1146 (w), 1105 (m), 1075 (w), 1023 (w), 966 (w), 792 (m), 693 (s), 586 (m). **MS** (ESI) m/z ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_4$ 491.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 490.9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ 468.2049 $[\text{M}]^+$, gef. 468.2035 $[\text{M}]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (253a)

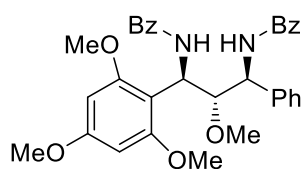


41% d.r. = 0:0:92:8

Dargestellt nach AAV 10 mit (*E*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **E-161** (44 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methoxythiophen (102 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+

System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 \rightarrow 60:40), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **253a** als farbloser Feststoff erhalten (47 mg, 38%, d.r. = 0:0:92:8, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 51 mg, 41%, d.r. = 0:0:92:8). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.25. **Smp.** 95-100 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.54 – 7.44 (m, 2H), 7.44 – 7.29 (m, 8H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 3.9, 0.9 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 5.62 – 5.54 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 5.9, 4.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.50 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 166.8, 166.5, 138.8, 134.0, 133.8, 131.8, 131.7, 129.0, 128.6, 128.5, 127.8, 127.2, 127.2, 126.9, 124.3, 103.0, 84.8, 60.2, 58.6, 52.7, 50.1. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3285 (w), 2940 (w), 1738 (m), 1644 (m), 1602 (w), 1504 (s), 1485 (s), 1455 (m), 1352 (m), 1314 (m), 1231 (m), 1206 (s), 1149 (w), 1103 (m), 1029 (w), 1001 (w), 929 (w), 768 (w), 696 (s), 582 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 501.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 501.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (254a)



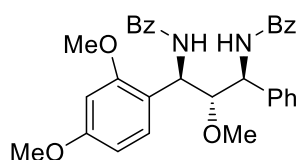
76% d.r. 0:0:>98:<2

Dargestellt nach AAV 10 mit (*E*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **E-161** (44 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 1,3,5-Trimethoxybenzol (172 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+

System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 \rightarrow 50:50), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **254a** als farbloser Feststoff erhalten (106 mg, 76%, d.r. 0:0>98:<2, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.09. **Smp.** >200 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (d, J = 9.5 Hz, 1H),

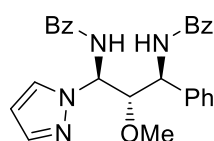
8.32 – 8.26 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 3H), 7.38 (ddt, $J = 8.6, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 4H), 7.17 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 6.13 – 6.07 (m, 1H), 5.99 (dd, $J = 9.6, 3.0$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.31 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 167.0, 160.8, 159.0, 140.3, 134.6, 134.0, 131.4, 128.5, 128.3, 128.2, 127.8, 126.7, 126.2, 125.8, 108.5, 91.3, 85.3, 58.8, 56.2, 55.4, 52.4, 45.4. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3431 (w), 2970 (w), 1738 (s), 1660 (m), 1604 (s), 1591 (m), 1522 (s), 1448 (s), 1419 (w), 1366 (w), 1334 (m), 1221 (s), 1205 (s), 1151 (s), 112 (s), 1102 (s), 1036 (w), 978 (w), 951 (w), 839 (w), 813 (m), 745 (w), 695 (s), 606 (m). **MS** (ESI) m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6$ 555.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 555.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6$ 555.2495 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 555.2483 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (**255**)

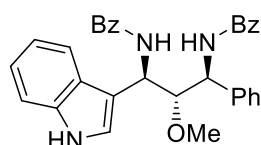


65% d.r. 0:0:>98:<2

Dargestellt nach AAV 10 mit (*E*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **E-161** (44 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 1,3-Dimethoxybenzol (134 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 \rightarrow 60:40) wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **255** als farbloser Feststoff erhalten (85 mg, 65%, *d.r.* 0:0:>98:<2, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.29. **Smp.** 100–106 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.15 – 8.11 (m, 2H), 7.58 – 7.48 (m, 3H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 4H), 7.19 – 7.15 (m, 3H), 7.13 – 7.07 (m, 2H), 6.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 5.87 (dd, $J = 9.6, 3.6$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 9.6, 8.2$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 8.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.34 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 167.0, 160.6, 157.8, 139.9, 134.3, 133.9, 131.6, 131.5, 131.2, 128.6, 128.3, 127.6, 126.8, 126.7, 126.3, 119.3, 104.5, 99.3, 84.1, 58.6, 55.5, 55.5, 52.6, 52.2. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3432 (w), 3288 (w), 2970 (w), 1738 (m), 1644 (s), 1614 (m), 1579 (m), 1507 (s), 1485 (s), 1351 (w), 1295 (m), 1261 (m), 1206 (s), 1158 (m), 1102 (s), 1029 (s), 932 (w), 835 (w), 800 (w), 695 (s), 579 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ 525.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 525.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ 524.2311 $[\text{M}]^+$, gef. 524.2315 $[\text{M}]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (256)

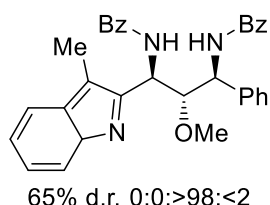
Dargestellt nach AAV 10 mit (*E*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **E-161** (44 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl₄ (250 μL, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 1*H*-Pyrazol (70 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 → 50:50) wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **256** als farbloser Feststoff erhalten (38 mg, 33%, *d.r.* = 0:0:55:45, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere x mg, 61%, *d.r.* = 0:0:54:46). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.14. **Smp.** 149–154 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 – 7.86 (m, 2H), 7.71 – 7.65 (m, 3H), 7.61 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 5H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.32 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 3H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 6.24 – 6.11 (m, 2H), 5.85 (dd, *J* = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 7.1, 4.6 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 167.1, 140.8, 137.9, 133.9, 132.8, 132.4, 131.9, 131.4, 129.0, 128.7, 128.7, 127.9, 127.4, 127.4, 127.0, 105.7, 83.7, 65.7, 59.5, 52.8. **IR** (ATR, *v* in cm⁻¹): 3338 (w), 2930 (w), 1738 (m), 1667 (m), 1644 (s), 1604 (w), 1581 (w), 1527 (s), 1488 (s), 1439 (w), 1365 (m), 1309 (s), 1244 (w), 1218 (w), 1125 (m), 1079 (m), 1026 (w), 918 (w), 813 (w), 800 (m), 752 (m), 693 (s), 622 (s), 579 (m). **MS** (APCI) *m/z* ber. für C₂₇H₂₅N₄O₃ 453.2 [M-H]⁻, gef. 453.3 [M-H]⁻. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₂₇H₂₇N₄O₃ 455.2083 [M+H]⁺, gef. 455.2097 [M+H]⁺.

1,3-Diamino-2-ol (257)

Dargestellt nach AAV 10 mit (*E*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **E-161** (44 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl₄ (250 μL, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und Indol (118 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 93:7 → 30:70) wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **257** als farbloser Feststoff erhalten (72 mg, 57%, *d.r.* 0:0:>98:<2, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.16. **Smp.** 134–138 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 5H), 7.22 – 7.16 (m, 5H), 7.12 – 7.08 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 8.7, 5.8 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 5.8, 4.4 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 166.8, 139.0, 136.8, 134.2, 133.9, 131.7, 131.5, 128.9, 128.6, 128.5, 127.6, 127.1, 127.0, 126.8, 125.7, 124.5, 122.8, 120.5, 120.1, 112.9, 111.9, 84.4, 58.6, 52.7, 47.7. **IR**

(ATR, ν in cm^{-1}): 3275 (w), 2970 (w), 1738 (m), 1644 (s), 1578 (w), 1509 (s), 1482 (s), 1364 (m), 1352 (m), 1229 (m), 1101 (m), 1028 (w), 928 (w), 800 (w), 742 (m), 696 (s), 527 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3$ 504.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 504.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3$ 502.2131 $[\text{M}-\text{H}]$, gef. 502.2115 $[\text{M}-\text{H}]$.

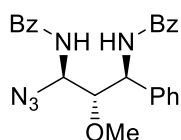
1,3-Diamino-2-ol (**258**)



Dargestellt nach AAV 10 mit (*E*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **E-161** (44 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 3-Methylindol (131 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+

System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 \rightarrow 50:50) wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **258** als farbloser Feststoff erhalten (84 mg, 65%, *d.r.* 0:0:>98:<2, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.15. **Smp.** 139–143 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (s, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.69 – 7.62 (m, 1H), 7.50 – 7.30 (m, 9H), 7.29 – 7.22 (m, 3H), 7.11 – 7.05 (m, 2H), 7.04 – 6.96 (m, 3H), 6.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 8.1, 2.8 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 166.6, 166.1, 137.7, 136.4, 133.9, 133.0, 131.8, 131.5, 130.8, 129.0, 128.6, 128.5, 128.5, 127.9, 127.1, 126.7, 126.3, 123.2, 119.9, 119.6, 111.4, 111.2, 85.5, 59.1, 51.7, 44.9, 9.0. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3396 (w), 2926 (w), 1738 (m), 1635 (m), 1578 (w), 1501 (m), 1487 (m), 1458 (m), 1365 (m), 1312 (m), 1216 (m), 1119 (m), 1075 (w), 1002 (w), 925 (w), 800 (w) 742 (m), 696 (s), 582 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3$ 518.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 518.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ 517.2365 $[\text{M}]^+$, gef. 517.2382 $[\text{M}]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (**259**)

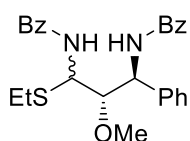


Dargestellt nach AAV 10 mit (*E*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **E-161** (44 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und TMSN_3 (132 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule

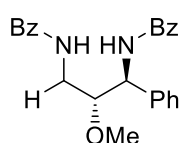
(*n*-Hexan:EtOAc = 97:3 \rightarrow 70:30) wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **259** als farbloser Feststoff erhalten (66 mg, 61%, *d.r.* = 0:0:84:16, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 82 mg, 76%, *d.r.* = 0:0:80:20). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.33. **Smp.** 78–83 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 – 7.83 (m, 2H), 7.76 – 7.69 (m, 2H), 7.60 – 7.52 (m, 3H), 7.51 – 7.44 (m, 4H), 7.44 –

7.39 (m, 4H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 5.85 – 5.72 (m, 2H), 3.80 (dd, $J = 5.7, 3.5$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 137.7, 134.2, 132.8, 132.5, 132.0, 129.3, 128.9, 128.8, 128.4, 127.4, 127.2, 127.1, 82.2, 65.5, 58.5, 52.1. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3296 (w), 2935 (w), 2105 (s), 1738 (m), 1638 (s), 1602 (w), 1579 (w), 1518 (s), 1482 (s), 1455 (w), 1352 (w), 1234 (w), 1146 (w), 1106 (w), 1073 (w), 1028 (w), 926 (w), 802 (w), 692 (s), 582 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3$ 430.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 430.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3$ 430.1879 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 430.1882 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

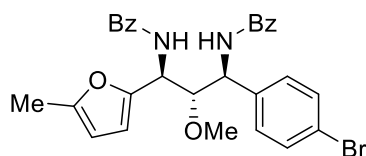
1,3-Diamino-2-ol (**260**)



Dargestellt nach AAV 10 mit (*E*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **E-161** (44 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und EtSH (76 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 97:3 \rightarrow 70:30) wurde das 1,3-Diamino-2-ol **260** als farbloser Feststoff erhalten (83 mg, 74%, *d.r.* = 0:0:64:36, bestimmt mit $^1\text{H NMR}$ Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). Eine säulenchromatographische Trennung der Diastereomere war nicht möglich. Die analytischen Daten sind für das Diastereomeregemisch (*d.r.* = 0:0:64:36) angegeben. **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.35. **Smp.** 81–87 °C. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 – 7.85 (m, 1.3H), 7.72 – 7.70 (m, 0.7H), 7.70 – 7.64 (m, 2H), 7.53 – 7.34 (m, 10H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 9.9$ Hz, 0.65H), 6.73 (d, $J = 9.9$ Hz, 0.35H), 5.73 (dd, $J = 9.9, 3.5$ Hz, 0.65H), 5.71 – 5.69 (m, 0.35H), 5.68 – 5.65 (m, 0.65H), 5.63 (dd, $J = 9.9, 1.3$ Hz, 0.35H), 3.99 (dd, $J = 6.6, 3.5$ Hz, 0.65H), 3.91 (dd, $J = 4.4, 1.3$ Hz, 0.35H), 3.61 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.73 – 2.65 (m, 0.65H), 2.64 – 2.58 (m, 0.65H), 2.58 – 2.54 (m, 0.35H), 2.50 – 2.40 (m, 0.35H), 1.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) δ 167.4, 167.1, 166.8, 166.7, 139.0, 138.1, 134.4, 134.2, 133.4, 133.1, 132.2, 131.9, 131.8, 131.5, 129.1, 128.9, 128.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.1, 127.9, 127.6, 127.4, 127.3, 127.2, 127.2, 127.2, 85.3, 85.0, 59.7, 58.4, 54.2, 54.0, 53.3, 53.2, 26.3, 25.3, 14.9, 14.7. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3275 (w), 2970 (w), 2324 (w), 1738 (m), 1638 (s), 1602 (w), 1578 (w), 1524 (s), 1481 (s), 1455 (m), 1364 (m), 1316 (m), 1268 (w), 1216 (m), 1146 (w), 1108 (m), 1028 (w), 1002 (w), 929 (w), 798 (w), 762 (w), 696 (s), 583 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 449.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 449.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 448.1821 $[\text{M}]^+$, gef. 448.1809 $[\text{M}]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (261)

Dargestellt nach AAV 10 mit (*E*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **E-161** (57 mg, 0.325 mmol, 1.3 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (60 mg, 0.275 mmol, 1.0 equiv), SiCl₄ (58 μL, 0.5 mmol, 2.0 equiv) und K-Selektrid (1.0 mL, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 93:7 → 30:70) wurde das 1,3-Diamino-2-ol **261** als farbloser Feststoff erhalten (72 mg, 74%, *d.r.* <2:>98, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). Die analytischen Daten sind für das Diastereomeregemisch (*d.r.* = 0.0:64:36) angegeben. **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.14. **Smp.** 189-193 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.54 – 7.32 (m, 10H), 7.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.92 – 6.87 (m, 1H), 5.45 – 5.37 (m, 1H), 4.14 – 4.03 (m, 1H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.39 – 3.29 (m, 1H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 167.8, 167.4, 139.1, 134.2, 134.1, 131.9, 131.6, 129.0, 128.8, 128.6, 128.1, 127.7, 127.2, 127.1, 81.5, 58.3, 54.8, 38.7. **IR** (ATR, *v* in cm⁻¹): 3289 (w), 2970 (w), 1738 (m), 1631 (s), 1602 (w), 1578 (w), 1534 (s), 1489 (m), 1455 (w), 1431 (w), 1371 (m), 1331 (w), 1246 (w), 1216 (w), 1195 (w), 1118 (s), 1059 (m), 999 (w), 876 (w), 802 (w), 759 (w), 690 (s), 599 (s), 550 (s). **MS** (APCI) *m/z* ber. für C₂₄H₂₅N₂O₃ 389.2 [M+H]⁺, gef. 389.5 [M+H]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₂₄H₂₄N₂O₃ 388.1787 [M]⁺, gef. 388.1797 [M]⁺.

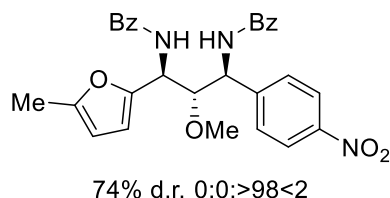
1,3-Diamino-2-ol (262)

72% *d.r.* 0:0:>98:<2

Dargestellt nach AAV 10 mit (*E*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **E-161** (36 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71d** (70 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), SiCl₄ (200 μL, 1 M, 0.2 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (70 μL, 0.8 mmol, 4.0 equiv) in 2.0 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 → 60:40), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **262** als farbloser Feststoff erhalten (79 mg, 72%, *d.r.* 0:0:>98:<2, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.35. **Smp.** 93-99 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.81 (m, 2H), 7.56 – 7.39 (m, 10H), 7.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.87 (dd, *J* = 3.2, 1.1 Hz, 1H), 5.66 – 5.56 (m, 2H), 4.22 – 4.15 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 167.2, 167.0, 152.1, 149.6, 138.5, 134.0, 133.6, 132.0, 132.0, 131.9, 129.1, 128.7, 127.3, 127.1, 121.7, 108.8, 106.9, 83.7, 58.8, 52.6, 47.8, 13.7. **IR** (ATR, *v* in cm⁻¹): 3283 (w), 2970 (w), 1740 (m), 1641 (s), 1578 (w), 1528 (s), 1485 (s), 1365 (m), 1228 (m),

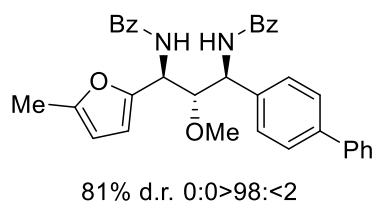
1216 (m), 1146 (w), 1106 (m), 1075 (m), 1011 (m), 820 (w), 789 (m). 706 (s), 693 (s), 583 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $C_{29}H_{28}BrN_2O_4$ 547.1 $[M+H]^+$, gef. 547.7 $[M+H]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (**263**)



Dargestellt nach AAV 10 mit (*E*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **E-161** (36 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminorläufer **71g** (63 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), $SiCl_4$ (200 μ L, 1 M, 0.2 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (70 μ L, 0.8 mmol, 4.0 equiv) in 2.0 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 \rightarrow 60:40), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **263** als farbloser Feststoff erhalten (76 mg, 74%, *d.r.* 0:0>98<2, bestimmt mit 1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.21. **Smp.** 106-110 °C. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 – 8.04 (m, 2H), 7.95 – 7.89 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 5H), 7.51 – 7.43 (m, 3H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 6.74 – 6.67 (m, 1H), 6.18 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 3.1, 1.2 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 6.3, 5.5 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 167.4, 167.1, 152.3, 149.0, 147.1, 147.1, 133.6, 133.2, 132.3, 132.1, 128.7, 128.7, 127.9, 127.4, 127.0, 123.9, 109.3, 107.0, 84.0, 59.1, 52.8, 48.4, 13.7. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3285 (w), 2970 (w), 1740 (s), 1641 (m), 1579 (w), 1581 (s), 1478 (m), 1447 (w), 1365 (m), 1348 (s), 1229 (m), 1216 (s), 1108 (m), 1023 (w), 929 (w), 855 (w), 792 (w), 693 (s), 583 (m), 527 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $C_{29}H_{28}N_2O_6$ 514.2 $[M+Na]^+$, gef. 514.7 $[M+Na]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $C_{28}H_{23}N_3O_5$ 481.1638 $[M-MeOH]$, gef. 481.1644 $[M-MeOH]$.

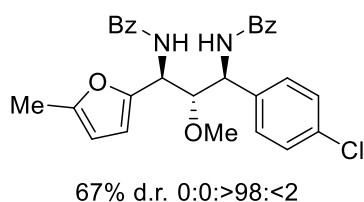
1,3-Diamino-2-ol (**264**)



Dargestellt nach AAV 10 mit (*E*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **E-161** (36 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminorläufer **71h** (70 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), $SiCl_4$ (200 μ L, 1 M, 0.2 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (70 μ L, 0.8 mmol, 4.0 equiv) in 2.0 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 \rightarrow 60:40), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **264** als farbloser Feststoff erhalten (88 mg, 81%, *d.r.* 0:0>98<2, bestimmt mit 1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.33. **Smp.** 98-103 °C. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 – 7.83 (m, 2H), 7.56 – 7.40 (m, 14H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 6.73 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.87 (dd, J = 3.1, 1.2 Hz, 1H), 5.76 – 5.66 (m, 2H), 4.35 – 4.23 (m, 1H),

3.51 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 167.2, 167.0, 152.0, 149.9, 140.6, 140.6, 138.5, 134.2, 133.8, 131.8, 128.9, 128.6, 128.6, 127.8, 127.7, 127.6, 127.3, 127.2, 127.1, 108.6, 106.8, 83.7, 58.7, 52.7, 47.7, 13.8. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3292 (w), 2970 (w), 1740 (s), 1641 (m), 1602 (w), 1528 (s), 1518 (s), 1485 (s), 1366 (m), 1229 (m), 1216 (s), 1106 (m), 1076 (w), 1023 (w), 1008 (w), 843 (w), 792 (w), 766 (w), 695 (s), 592 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für C₃₅H₃₃N₂O₄ 545.2 [M+Na]⁺, gef. 545.8 [M+Na]⁺.

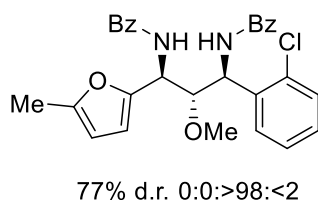
1,3-Diamino-2-ol (**265**)



Dargestellt nach AAV 10 mit (*E*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **E-161** (36 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71c** (61 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), SiCl₄ (200 μL, 1 M, 0.2 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (70 μL, 0.8 mmol, 4.0 equiv) in 2.0 mL CH₂Cl₂.

Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 → 60:40), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **265** als farbloser Feststoff erhalten (67 mg, 67%, *d.r.* 0:0:>98:<2, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.33. **Smp.** 93-99 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.75 (m, 2H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.52 – 7.38 (m, 7H), 7.36 – 7.32 (m, 2H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.90 – 5.84 (m, 1H), 5.66 – 5.56 (m, 2H), 4.22 – 4.15 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 167.2, 167.0, 152.1, 149.5, 138.0, 133.9, 132.0, 131.9, 129.0, 128.7, 128.6, 128.6, 127.3, 127.1, 108.8, 106.8, 83.7, 58.9, 52.6, 47.8, 13.7. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3282 (w), 2970 (w), 1740 (s), 1641 (m), 1578 (w), 1529 (m), 1488 (s), 1447 (w), 1366 (s), 1229 (m), 1216 (s), 1146 (w), 1092 (m), 1015 (m), 929 (w), 789 (m), 693 (s), 585 (w). **MS** (APCI) m/z ber. für C₂₉H₂₈ClN₂O₄ 503.2 [M+H], gef. 503.6 [M+H]. **HRMS** (EI) m/z ber. für C₂₉H₂₈ClN₂O₄ 503.1738 [M+H], gef. 503.1755 [M+H].

1,3-Diamino-2-ol (**266**)

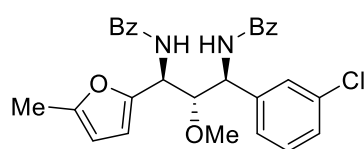


Dargestellt nach AAV 10 mit (*E*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **E-161** (36 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71i** (61 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), SiCl₄ (200 μL, 1 M, 0.2 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (70 μL, 0.8 mmol, 4.0 equiv) in 2.0 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+

System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 → 60:40), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **266** als farbloser Feststoff erhalten (77 mg, 77%, *d.r.* 0:0:>98:<2, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.28. **Smp.** 89-94 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97

- 7.85 (m, 2H), 7.77 – 7.67 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 4H), 7.43 – 7.37 (m, 4H), 7.30 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.21 (td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.14 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 6.14 – 6.06 (m, 1H), 5.90 (dd, $J = 9.4, 7.4$ Hz, 1H), 5.79 – 5.72 (m, 2H), 4.50 (dd, $J = 7.5, 4.4$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 167.2, 151.6, 150.3, 136.4, 133.9, 133.7, 132.9, 131.9, 131.8, 130.5, 130.0, 129.1, 128.6, 128.5, 127.5, 127.2, 127.2, 108.0, 106.9, 81.4, 58.5, 52.4, 47.8, 13.6. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3282 (w), 2970 (w), 1740 (s), 1642 (m), 1578 (w), 1529 (m), 1487 (m), 1444 (w), 1366 (s), 1325 (w), 1229 (s), 1216 (s), 1105 (m), 1023 (w), 935 (w), 793 (w), 693 (s), 527 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_4$ 503.2 [M+H], gef. 503.7 [M+H]. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$ 470.1397 [M-MeOH], gef. 470.1414 [M-MeOH].

1,3-Diamino-2-ol (**267**)



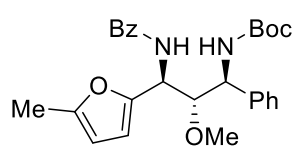
69% d.r. 0:0:>98:<2

Dargestellt nach AAV 10 mit (*E*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **E-161** (36 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71t** (61 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (200 μL , 1 M, 0.2 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (70 μL , 0.8 mmol, 4.0 equiv) in 2.0 mL CH_2Cl_2 .

Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash

XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 \rightarrow 50:50), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **267** als farbloser Feststoff erhalten (69 mg, 69%, *d.r.* 0:0:>98:<2, bestimmt mit $^1\text{H NMR}$ Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.23. **Smp.** 90–95 °C. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 – 7.87 (m, 2H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 4H), 7.43 – 7.37 (m, 4H), 7.30 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.21 (td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.14 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 6.13 – 6.07 (m, 1H), 5.89 (dd, $J = 9.4, 7.4$ Hz, 1H), 5.78 – 5.70 (m, 2H), 4.50 (dd, $J = 7.4, 4.4$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 167.2, 151.6, 150.3, 136.4, 134.0, 133.8, 133.0, 131.9, 131.9, 130.5, 130.1, 129.2, 128.7, 128.5, 127.5, 127.2, 108.1, 106.9, 81.4, 58.6, 52.4, 47.8, 13.6. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3280 (w), 2970 (w), 1738 (s), 1642 (m), 1602 (w), 1578 (w), 1529 (s), 1487 (m), 1444 (w), 1365 (m), 1322 (w), 1229 (m), 1216 (s), 1148 (w), 1105 (m), 1023 (m), 935 (w), 792 (w), 693 (s), 587 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_4$ 503.2 [M+H], gef. 503.7 [M+H]. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$ 470.1397 [M-MeOH], gef. 470.1377 [M-MeOH].

1,3-Diamino-2-ol (**268**)

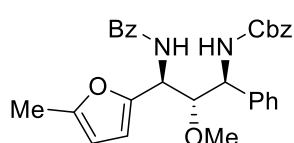


28% d.r. 0:0:<2:>98

Dargestellt nach AAV 10 mit (*E*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **E-161** (36 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71a** (47 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (200 μL , 1 M, 0.2 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (70 μL , 0.8 mmol, 4.0 equiv) in 2.0 mL CH_2Cl_2 . Nach

säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 97:3 \rightarrow 70:30), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **268** als farbloser Feststoff erhalten (26 mg, 28%, *d.r.* 0:0:>98:<2, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.47. **Smp.** 69–73 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.42 – 7.28 (m, 7H), 6.90 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 9.4, 4.8 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.85 (dd, *J* = 9.5, 6.2 Hz, 1H), 4.11 – 4.04 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 166.7, 155.4, 151.8, 150.0, 140.1, 133.9, 131.7, 128.9, 128.5, 128.0, 127.8, 127.3, 108.1, 106.6, 83.7, 80.0, 59.0, 54.9, 47.5, 28.5, 13.8. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3298 (w), 2977 (w), 1712 (m), 1691 (m), 1652 (m), 1518 (s), 1487 (s), 1454 (w), 1365 (m), 1312 (m), 1248 (m), 1165 (s), 1111 (s), 1022 (m), 873 (w), 783 (m), 699 (s), 593 (w). **MS** (APCI) *m/z* ber. für C₂₇H₃₃N₂O₅ 465.2 [M+Na]⁺, gef. 465.7 [M+Na]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₂₇H₃₂N₂O₅ 464.2311 [M]⁺, gef. 464.2293 [M]⁺.

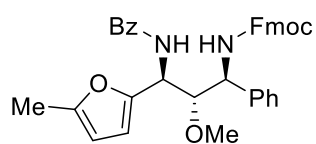
1,3-Diamino-2-ol (269)



81% *d.r.* = 0:0:95:5

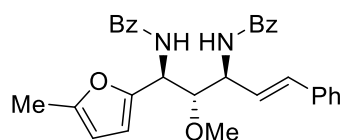
Dargestellt nach AAV 10 mit (*E*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **E-161** (36 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71k** (60 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), SiCl₄ (200 μ L, 1 M, 0.2 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (70 μ L, 0.8 mmol, 4.0 equiv) in 2.0 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+

System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 97:3 \rightarrow 70:30), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **269** als farbloser Feststoff erhalten (81 mg, 81%, *d.r.* = 0:0:95:5, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.40. **Smp.** 71–75 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 12H), 6.70 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.95 – 5.86 (m, 1H), 5.75 – 5.68 (m, 2H), 5.10 – 5.00 (m, 2H), 4.95 (dd, *J* = 9.5, 5.7 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 166.7, 156.0, 151.9, 149.7, 139.5, 136.3 (d, *J* = 2.1 Hz), 133.8, 131.7, 128.9, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.3, 128.0, 128.0, 127.2, 108.1, 106.6, 83.6, 67.0, 58.9, 55.3, 47.3, 13.8. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3299 (w), 2925 (w), 1702 (m), 1650 (m), 1579 (w), 1515 (s), 1485 (s), 1454 (m), 1399 (w), 1308 (m), 1215 (s), 1108 (m), 1043 (m), 1023 (s), 968 (w), 786 (w), 695 (s), 613 (w). **MS** (APCI) *m/z* ber. für C₃₀H₃₁N₂O₅ 498.2 [M+H]⁺, gef. 499.7 [M+H]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₃₀H₃₀N₂O₅ 498.2155 [M]⁺, gef. 498.2168 [M]⁺.

1,3-Diamino-2-ol (270)

81% d.r. 0:0:>98:<2

Dargestellt nach AAV 10 mit (*E*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **E-161** (36 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71o** (79 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), SiCl₄ (200 μL, 1 M, 0.2 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (70 μL, 0.8 mmol, 4.0 equiv) in 2.0 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 97:3 → 70:30), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **270** als farbloser Feststoff erhalten (95 mg, 81%, *d.r.* 0:0:>98:<2, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.37. **Smp.** 91-96 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.60 – 7.53 (m, 4H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.42 – 7.27 (m, 11H), 6.71 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* = 9.4, 5.6 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.15 – 4.09 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 166.7, 156.1, 152.0, 149.7, 144.0, 144.0, 141.4, 139.4, 133.8, 131.8, 129.0, 128.5, 128.0, 127.9, 127.8, 127.2, 127.1, 125.2, 120.1, 108.3, 106.7, 83.6, 67.1, 58.9, 55.2, 47.4, 47.3, 13.8. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3298 (w), 2925 (w), 2358 (w), 1717 (m), 1648 (m), 1514 (m), 1485 (m), 1448 (m), 1318 (w), 1229 (m), 1216 (m), 1105 (m), 1018 (w), 1043 (w), 1022 (m), 938 (w), 759 (m), 739 (s), 699 (s), 668 (m). **MS** (APCI) *m/z* ber. für C₃₇H₃₅N₂O₅ 587.3 [M+H]⁺, gef. 587.8 [M+H]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₃₇H₃₅N₂O₅ 587.2546 [M+H], gef. 587.2543 [M+H].

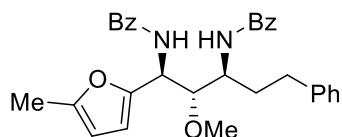
1,3-Diamino-2-ol (271)

58% d.r. = 0:0:85:15

Dargestellt nach AAV 10 mit (*E*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **E-161** (36 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71s** (59 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), SiCl₄ (200 μL, 1 M, 0.2 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (70 μL, 0.8 mmol, 4.0 equiv) in 2.0 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 → 50:50), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **271** als farbloser Feststoff erhalten (48 mg, 49%, *d.r.* = 0:0:85:15, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 57 mg, 58%, *d.r.* = 85:15). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.22. **Smp.** 92-97 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 – 7.84 (m, 2H), 7.82 – 7.65 (m, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 3H), 7.32 – 7.13 (m, 9H), 6.61 (dd, *J* = 16.1, 1.6 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 16.1, 6.1 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.89 – 5.84 (m, 1H), 5.68 (dd, *J* = 9.4, 6.5 Hz, 1H), 5.41 – 5.31 (m, 1H), 3.92 (dd, *J* = 6.5, 4.5 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 167.1, 167.1, 151.9, 149.9, 136.5, 134.2, 133.7, 131.8, 131.8, 128.6, 128.6, 128.6, 127.8,

127.3, 126.6, 126.4, 108.6, 106.8, 83.9, 58.7, 51.3, 47.7, 13.7. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3282 (w), 2970 (w), 1738 (s), 1638 (m), 1602 (w), 1578 (w), 1529 (s), 1478 (m), 1447 (w), 1366 (m), 1324 (w), 1228 (m), 1216 (s), 1105 (m), 1076 (w), 963 (w), 792 (w), 749 (m), 692 (s), 527 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ 495.2 [M+H], gef. 495.7 [M+H]. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ 495.2284 [M+H], gef. 495.2269 [M+H].

1,3-Diamino-2-ol (**272**)

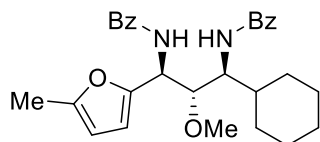


63% d.r. 0:0:>98:<2

Dargestellt nach AAV 10 mit (*E*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **E-161** (36 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71r** (59 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (200 μL , 1 M, 0.2 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (70 μL , 0.8 mmol, 4.0 equiv) in 2.0 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS

420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 \rightarrow 60:40), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **272** als farbloser Feststoff erhalten (63 mg, 63%, *d.r.* 0:0:>98:<2, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.33. **Smp.** 98–103 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 – 7.98 (m, 2H), 7.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 5H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 6.02 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.00 – 5.96 (m, 1H), 5.78 (dd, J = 9.6, 4.5 Hz, 1H), 5.64 – 5.61 (m, 1H), 4.54 – 4.46 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 7.4, 4.5 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.81 – 2.65 (m, 2H), 2.36 – 2.22 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.96 – 1.87 (m, 1H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 168.0, 167.2, 151.2, 150.7, 141.6, 134.1, 133.8, 131.7, 128.7, 128.7, 128.6, 128.4, 127.6, 127.0, 126.1, 107.3, 106.8, 83.5, 58.8, 50.0, 47.3, 33.2, 32.5, 13.5. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3280 (w), 2970 (w), 1740 (s), 1640 (m), 1602 (w), 1578 (w), 1535 (s), 1489 (m), 1452 (w), 1365 (m), 1229 (m), 1216 (s), 1103 (m), 1023 (w), 931 (w), 868 (w), 795 (w), 695 (s), 669 (m), 540 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ 497.2 [M+H] $^+$, gef. 497.7 [M+H] $^+$.

1,3-Diamino-2-ol (**273**)



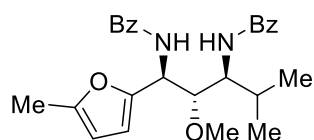
33% d.r. = 0:0:90:10

Dargestellt nach AAV 10 mit (*E*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **E-161** (36 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71m** (54 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (200 μL , 1 M, 0.2 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (70 μL , 0.8 mmol, 4.0 equiv) in 2.0 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+

System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 \rightarrow 60:40), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **273** als farbloser Feststoff erhalten (31 mg, 33%, *d.r.* = 0:0:90:10, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger

Aufarbeitung) Eine säulenchromatographische Trennung der Diastereomere war nicht möglich. Die analytischen Daten sind für das Diastereomeregemisch (*d.r.* = 0.0:90:10) angegeben. **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.37. **Smp.** 148–153 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 – 8.02 (m, 1.9H), 7.91 (d, *J* = 9.5 Hz, 0.9H), 7.85 – 7.78 (m, 0.2H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.55 – 7.43 (m, 4H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 6.70 – 6.63 (m, 0.1H), 6.17 (d, *J* = 3.1 Hz, 0.1H), 6.00 (d, *J* = 10.5 Hz, 0.9H), 5.95 (dd, *J* = 3.1, 1.2 Hz, 1H), 5.93 – 5.88 (m, 0.1H), 5.85 (dd, *J* = 9.6, 3.4 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 3.1, 1.2 Hz, 0.9H), 5.46 (dt, *J* = 8.9, 4.8 Hz, 0.1H), 4.40 – 4.29 (m, 1H), 3.93 (dd, *J* = 8.5, 3.5 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 9.7, 4.5 Hz, 0.1H), 3.76 – 3.68 (m, 0.1H), 3.53 (s, 2.7H), 3.39 (s, 0.3H), 2.10 (s, 3H), 1.98 – 1.78 (m, 3H), 1.78 – 1.64 (m, 3H), 1.38 – 1.21 (m, 2H), 1.21 – 1.03 (m, 2H), 1.07 – 0.85 (m, 1H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 168.2, 167.3, 134.4, 134.1, 131.8, 131.7, 131.4, 128.9, 128.7, 128.5, 128.1, 127.6, 127.2, 127.0, 107.9, 107.0, 106.8, 106.4, 80.5, 73.2, 59.3, 58.3, 53.5, 47.6, 47.3, 38.2, 31.1, 30.7, 27.5, 26.5, 26.3, 26.3, 13.7, 13.5. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3342 (w), 3282 (w), 2970 (w), 2923 (m), 2852 (w), 1738 (s), 1652 (s), 1638 (s), 1602 (w), 1538 (s), 1492 (m), 1448 (w), 1365 (s), 1355 (s), 1322 (m), 1216 (s), 1149 (w), 1109 (m), 975 (w), 799 (w), 780 (m), 715 (s), 696 (s), 557 (m). **MS** (APCI) *m/z* ber. für C₂₉H₃₅N₂O₄ 475.3 [M+H]⁺, gef. 475.6 [M+H]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₂₉H₃₅N₂O₄ 475.2591 [M+H], gef. 475.2580 [M+H].

1,3-Diamino-2-ol (274)



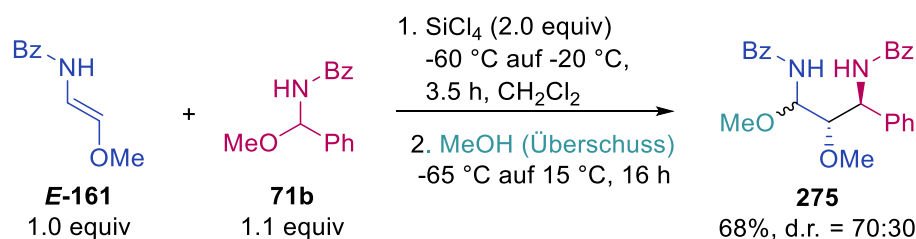
22% *d.r.* = 0:0:79:21

Dargestellt nach AAV 10 mit (*E*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **E-161** (36 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **711** (46 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), SiCl₄ (200 μL, 1 M, 0.2 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (70 μL, 0.8 mmol, 4.0 equiv) in 2.0 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 → 60:40), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **274** als farbloser Feststoff erhalten (15 mg, 17%, *d.r.* = 0:0:79:21, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 19 mg, 22%, *d.r.* = 0:0:79:21). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.34. **Smp.** 136–140 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 – 8.05 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 6H), 7.43 – 7.31 (m, 2H), 5.95 – 5.84 (m, 3H), 5.61 – 5.55 (m, 1H), 4.37 – 4.27 (m, 1H), 3.89 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.39 – 2.23 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.03 – 0.97 (m, 6H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 168.5, 167.3, 151.1, 151.1, 134.1, 134.1, 131.8, 131.8, 128.7, 128.5, 127.7, 126.9, 106.8, 81.2, 58.3, 53.8, 47.2, 27.9, 20.2, 16.6, 13.5. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3353 (w), 2970 (w), 1738 (s), 1654 (m), 1640 (m), 1535 (s), 1491 (m), 1448 (w), 1364 (s), 1326 (m), 1229 (m), 1216 (s), 1096 (m), 1023 (w), 935 (w), 795 (m), 669 (m), 693 (s), 615 (m). **MS** (APCI) *m/z* ber.

für $C_{26}H_{31}N_2O_4$ 435.2 [M+H], gef. 435.6 [M+H]. **HRMS** (EI) m/z ber. für $C_{26}H_{31}N_2O_4$ 435.2278 [M+H], gef. 435.2352 [M+H].

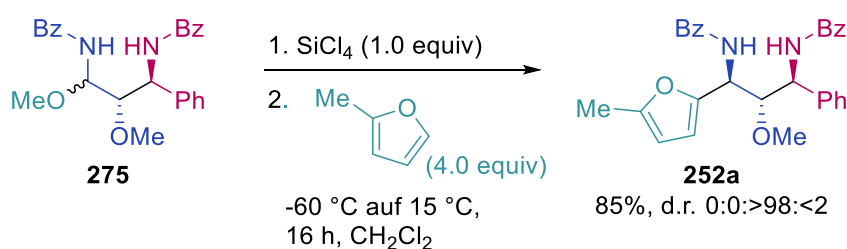
5.3.4.4 Zweitstufige Synthese der 1,3-Diamino-2-ole

N,O-Acetal (275)



Unter Schutzgasatmosphäre wurden (*E*)-*N*-(2-Methoxyvinyl)benzamid **E-161** (470 mg, 2.67 mmol, 1.0 equiv) und *N*-Acyliminvorläufer **71b** (710 mg, 294 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (30 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf -60 °C gekühlt und SiCl_4 (0.61 mL, 5.34 mmol, 2.0 equiv) wurde zugegeben. Es wurde innerhalb von 3.5 h auf -20 °C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz des Oxyenamids (Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie), wurde MeOH (9 mL) zugeben und für weitere 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (15 mL) beendet und die Phasen im Anschluss getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3x 25 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das entsprechende *N,O*-Acetal **275** als Produkt erhalten (764 mg, 68%, d.r. 0:0:70:30, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.24. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.7H), 7.89 – 7.82 (m, 1.4H), 7.80 – 7.68 (m, 1.9H), 7.57 – 7.28 (m, 12H), 7.14 (d, *J* = 9.8 Hz, 0.7H), 6.35 (d, *J* = 9.8 Hz, 0.3H), 5.87 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 0.7H), 5.70 (dd, *J* = 8.4, 4.3 Hz, 0.3H), 5.51 (dd, *J* = 9.9, 1.6 Hz, 0.3H), 5.26 (dd, *J* = 9.9, 2.7 Hz, 0.7H), 3.92 (dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 0.3H), 3.72 (dd, *J* = 5.3, 2.7 Hz, 0.7H), 3.63 (s, 0.9H), 3.58 (s, 2.1H), 3.41 (s, 2.1H), 3.36 (s, 0.9H). **MS** (ESI) m/z ber. für $C_{25}H_{26}N_2NaO_4$ 441.2 [M+Na]⁺, gef. 440.9 [M+Na]⁺.

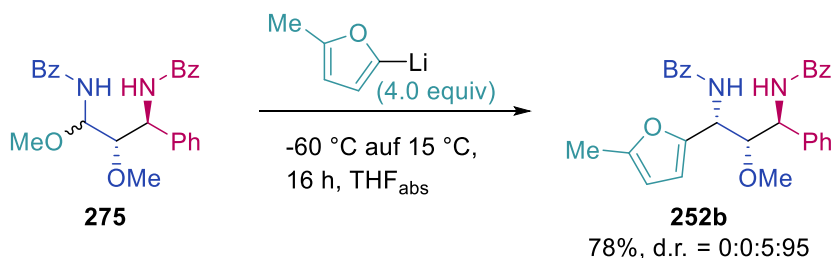
1,3-Diamino-2-ol (252a)



Unter Schutzgasatmosphäre wurde in einem Schlenkrohr *N,O*-Acetal **275** (105 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) gelöst, auf -60 °C gekühlt und SiCl_4 (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv)

zugegeben. Es wurde für 10 min bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt bevor 2-Methylfuran (90 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in einer Portion zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) beendet, mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 \rightarrow 60:40), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **252a** als farbloser Feststoff erhalten (100 mg, 85%, *d.r.* 0:0>98:<2, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). Die spektroskopischen Daten für Verbindung **252a** stimmen mit denen aus der Eintopf-Reaktion (Kapitel 5.3.4.3) überein.

1,3-Diamino-2-ol (**252b**)



Herstellung von (5-Methylfuran-2-yl)lithium:

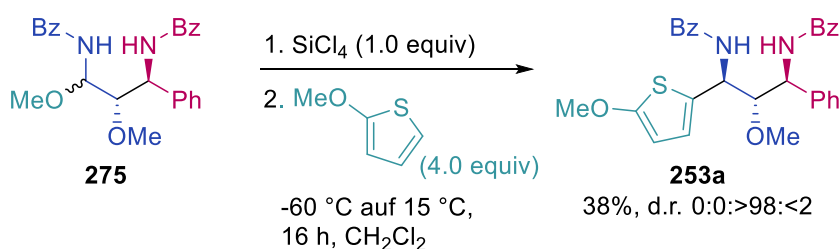
Unter Schutzgasatmosphäre wurde in einem Schlenkrohr 2-Methylfuran (360 μL , 4.0 mmol, 4.0 equiv) in THF_{abs} (6 mL) gelöst, auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und *n*-Butyllithium (2.2 mL, 2.0 M in *n*-Hexan, 4.2 mmol, 4.2 equiv) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließend für 3 h bei RT gerührt. Während der Deprotonierung färbte sich die farblose Lösung schwarz.

Herstellung des 1,3-Diamino-2-ols:

Unter Schutzgasatmosphäre wurde in einem Schlenkrohr *N,O*-Acetal **275** (418 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) in THF_{abs} (10 mL) gelöst, auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und (5-Methylfuran-2-yl)lithium (4.0 mmol, 4.0 equiv) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) beendet, mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 \rightarrow 60:40), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **252b** als farbloser Feststoff erhalten (363 mg, 78%, *d.r.* = 0:0:5:95, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.29. **Smp.** 193-196 $^{\circ}\text{C}$. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 – 7.73 (m, 2H), 7.69 – 7.57 (m, 2H), 7.54 – 7.45 (m, 4H), 7.43 – 7.21 (m, 8H), 6.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.88 – 5.82 (m, 1H), 5.72 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3)

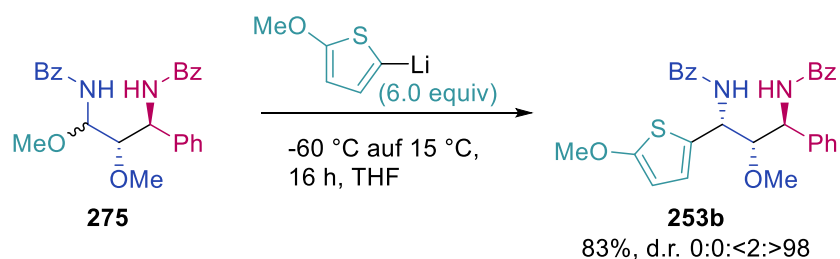
δ 167.1, 151.9, 151.4, 138.4, 134.4, 133.7, 131.9, 131.5, 128.9, 128.6, 128.5, 127.8, 127.5, 127.3, 127.3, 107.2, 106.4, 83.5, 59.4, 53.8, 47.2, 13.7. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3449 (w), 2926 (w), 1738 (m), 1671 (s), 1628 (s), 1601 (w), 1578 (w), 1542 (s), 1507 (s), 1492 (w), 1478 (s), 1359 (m), 1316 (m), 1275 (w), 1215 (m), 1149 (w), 1109 (m), 1078 (m), 1025 (m), 949 (w), 882 (w), 789 (m), 762 (m), 713 (s), 696 (s), 662 (s), 580 (m). **MS** (ESI) m/z ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_4$ 491.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 490.9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (**253a**)



Unter Schutzgasatmosphäre wurde in einem Schlenkrohr *N,O*-Acetal **275** (105 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) gelöst, auf $-60\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und SiCl_4 (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) zugegeben. Es wurde für 10 min bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt bevor 2-Methoxythiophen (100 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in einer Portion zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf $15\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) beendet, mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 → 60:40), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **253a** als farbloser Feststoff erhalten (48 mg, 38%, d.r. 0:0:>98:<2, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). Die spektroskopischen Daten für Verbindung **253a** stimmen mit denen aus der Eintopf-Reaktion (Kapitel 5.3.4.3) überein.

1,3-Diamino-2-ol (**253b**)



Herstellung von (5-Methoxythiophen-2-yl)lithium:

Unter Schutzgasatmosphäre wurde in einem Schlenkrohr 2-Methoxythiophen (150 μL , 1.5 mmol, 6.0 equiv) in THF_{abs} (1.5 mL) gelöst, auf $-60\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und *n*-Butyllithium (970 μL , 1.54 M in *n*-

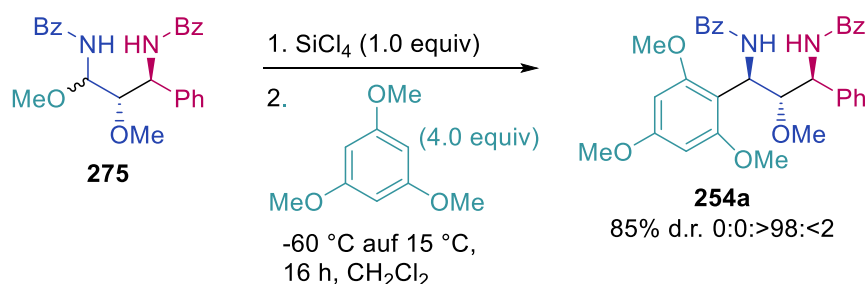
Hexan, 1.5 mmol, 6.0 equiv) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei -60 °C und anschließend für 3 h bei RT gerührt.

Herstellung des 1,3-Diamino-2-ols:

Unter Schutzgasatmosphäre wurde in einem Schlenkrohr *N,O*-Acetal **275** (105 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in THF_{abs} (1.5 mL) gelöst, auf -60 °C gekühlt und (5-Methoxythiophen-2-yl)lithium (1.5 mmol, 6.0 equiv) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf 15°C erwärmt. Anschließend wurde die durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (5 mL) beendet, mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15µm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 96:4 → 60:40), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **253b** als farbloser Feststoff erhalten (104 mg, 83%, *d.r.* = 0:0:<2:>98, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung).

R_f (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.25. **Smp.** 106-108 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 7.55 – 7.45 (m, 4H), 7.43 – 7.34 (m, 5H), 7.32 – 7.21 (m, 3H), 6.82 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 3.9, 0.8 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 5.60 – 5.54 (m, 1H), 4.01 (dd, *J* = 4.0, 1.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 167.2, 166.8, 165.9, 138.3, 134.2, 133.6, 132.0, 131.5, 130.3, 129.1, 128.7, 128.5, 127.9, 127.3, 127.2, 127.2, 122.6, 102.7, 85.7, 60.2, 58.9, 53.2, 48.8. **IR** (ATR, *v* in cm⁻¹): 3298 (w), 2930 (w), 1738 (w), 1717 (w), 1637 (m), 1601 (w), 1579 (w), 1504 (s), 1479 (s), 1455 (w), 1354 (w), 1314 (w), 1206 (s), 1103 (m), 1075 (m), 999 (w), 929 (w), 881 (w), 692 (s), 593 (m). **MS** (APCI) *m/z* ber. für C₂₉H₂₉N₂O₄S 501.2 [M+H]⁺, gef. 501.7 [M+H]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₂₉H₂₈N₂O₄S 500.1770 [M]⁺, gef. 500.1767 [M]⁺.

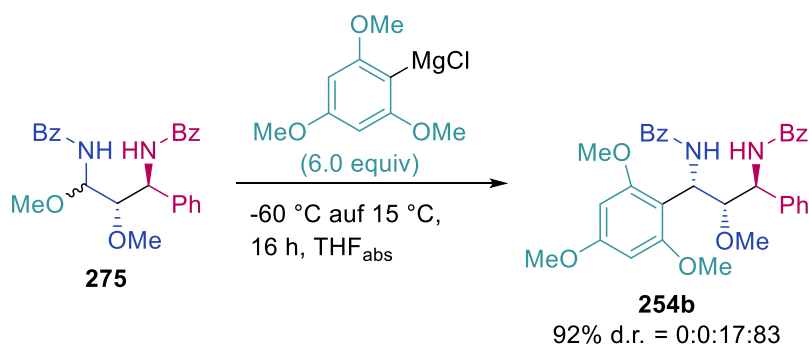
1,3-Diamino-2-ol (**254a**)



Unter Schutzgasatmosphäre wurde in einem Schlenkrohr *N,O*-Acetal **275** (105 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) gelöst, auf -60 °C gekühlt und SiCl₄ (250 µL, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) zugegeben. Es wurde für 10 min bei -60 °C gerührt bevor 1,3,5-Trimethoxybenzol (172 mg, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in einer Portion zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf 15°C erwärmt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (5 mL)

beendet, mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15µm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 → 50:50), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **254a** als farbloser Feststoff erhalten (119mg, 85%, *d.r.* 0:0:>98:<2, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). Die spektroskopischen Daten für Verbindung **254a** stimmen mit denen aus der Eintopf-Reaktion (Kapitel 5.3.4.3) überein.

1,3-Diamino-2-ol (**254b**)



Herstellung von (2,4,6-Trimethoxyphenyl)magnesiumchlorid:^[142]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde in einem Schlenkrohr 2-Iod-1,3,5-Trimethoxybenzol^[143] (441 mg, 1.5 mmol, 6.0 equiv) in THF_{abs} (3 mL) gelöst und *i*-PrMgCl·LiCl (2.5 mL, 0.6 M in THF, 1.5 mmol, 6.0 equiv) bei RT langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei RT gerührt.

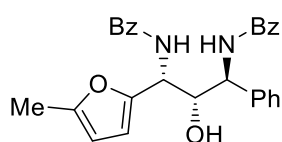
Herstellung des 1,3-Diamino-2-ols:

Unter Schutzgasatmosphäre wurde in einem Schlenkrohr *N,O*-Acetal **275** (105 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in THF_{abs} (2 mL) gelöst, auf -60 °C gekühlt und (2,4,6-Trimethoxyphenyl)magnesiumchlorid (1.5 mmol, 6.0 equiv) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf 15°C erwärmt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (5 mL) beendet, mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15µm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 → 50:50), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **254b** als farbloser Feststoff erhalten (106 mg, 76%, *d.r.* = 0:0:27:83, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung; Gesamtausbeute für alle Diastereomere 128 mg, 92%, *d.r.* = 0:0:27:83).

R_f (*n*-Hexan:EtOAc = 6:4) 0.17. **Smp.** 90–96 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 – 7.82 (m, 4H), 7.80 – 7.70 (m, 2H), 7.56 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 4H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 6.01 (dd, *J* = 9.7, 5.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.67 (dd, *J* = 9.3, 3.5 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 5.2, 3.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.68 – 3.48 (m, 9H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 167.5, 166.8, 160.9, 139.2, 135.0, 134.9, 131.4, 131.3, 128.6, 128.4, 128.1, 127.5, 127.3, 127.2, 126.6, 109.2, 91.5,

896 (w), 789 (w), 695 (s), 539 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $C_{28}H_{27}N_2O_4$ 455.2 $[M+H]^+$, gef. 455.6 $[M+H]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $C_{28}H_{26}N_2O_4$ 454.1893 $[M]^+$, gef. 454.1899 $[M]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (**276b**)

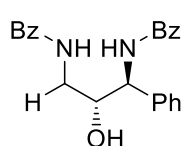


83% d.r. 0:0:<2:>98

Dargestellt nach AAV mit 1,3-Diamino-2-ol **252b** (122 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und BBr_3 (750 μ L, 1 M, 0.75 mmol, 3.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 94:6 \rightarrow 40:60), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **276b**

als farbloser Feststoff erhalten (94 mg, 83%, *d.r.* 0:0:<2>98, bestimmt mit 1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 1:1) 0.50. **Smp.** 180–184 °C. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 – 7.68 (m, 2H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.49 – 7.34 (m, 5H), 7.34 – 7.26 (m, 5H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 3.1, 1.2 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 8.3, 3.5 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 168.4, 167.9, 152.5, 149.8, 137.5, 133.8, 133.4, 132.0, 131.8, 129.0, 128.6, 128.6, 128.3, 128.1, 127.3, 127.2, 109.1, 106.6, 75.9, 57.2, 49.5, 13.7. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3369 (w), 2970 (w), 1738 (s), 1642 (s), 1624 (s), 1578 (m), 1518 (s), 1487 (s), 1445 (w), 1366 (s), 1325 (w), 1295 (w), 1229 (s), 1216 (s), 1145 (m), 1109 (m), 1025 (w), 953 (w), 923 (w), 813 (w), 799 (w), 695 (s), 610 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $C_{28}H_{27}N_2O_4$ 455.2 $[M+H]^+$, gef. 455.6 $[M+H]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $C_{28}H_{26}N_2O_4$ 454.1893 $[M]^+$, gef. 454.1887 $[M]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (**277**)



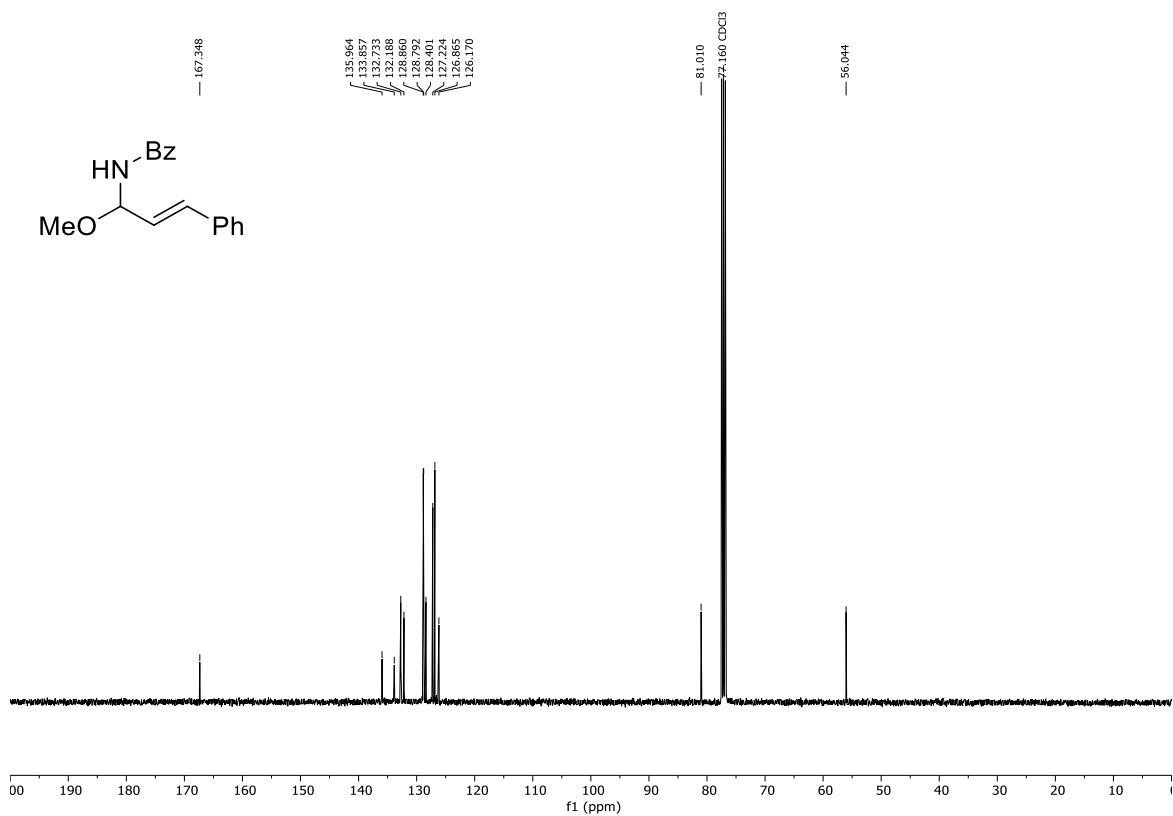
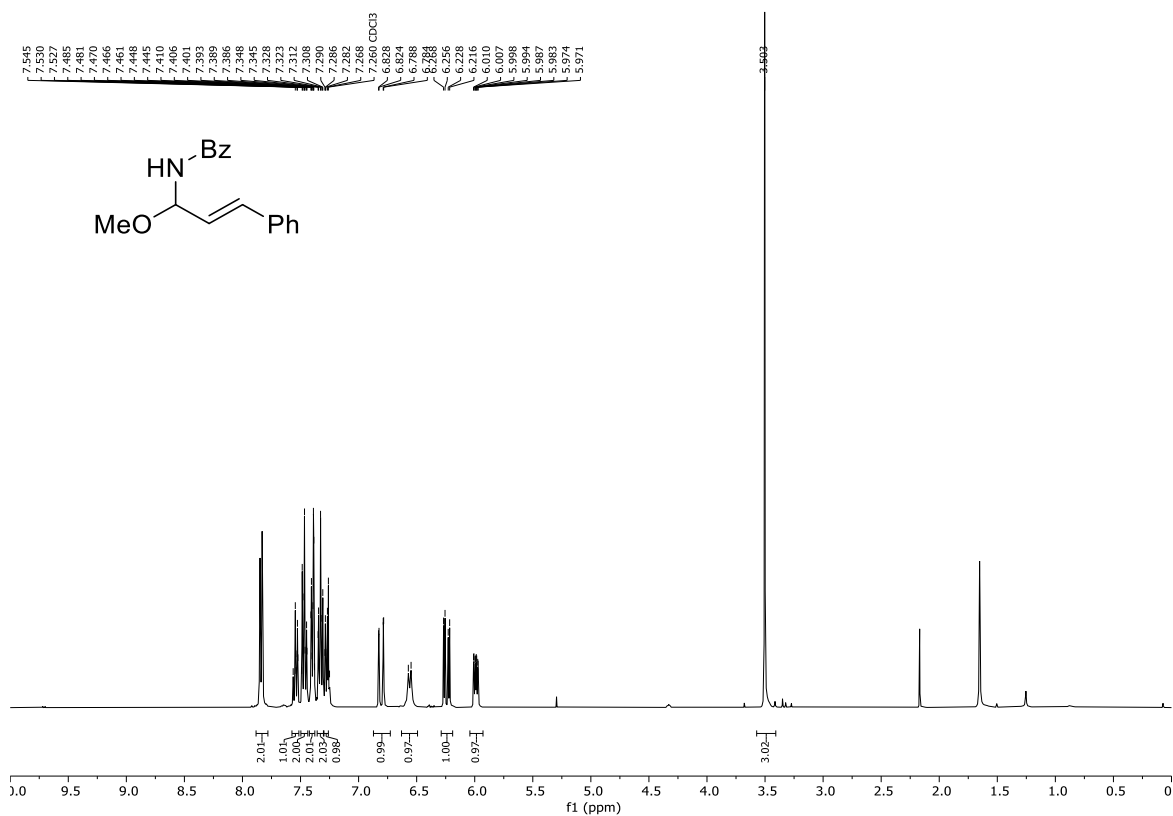
41% d.r. <2:>98

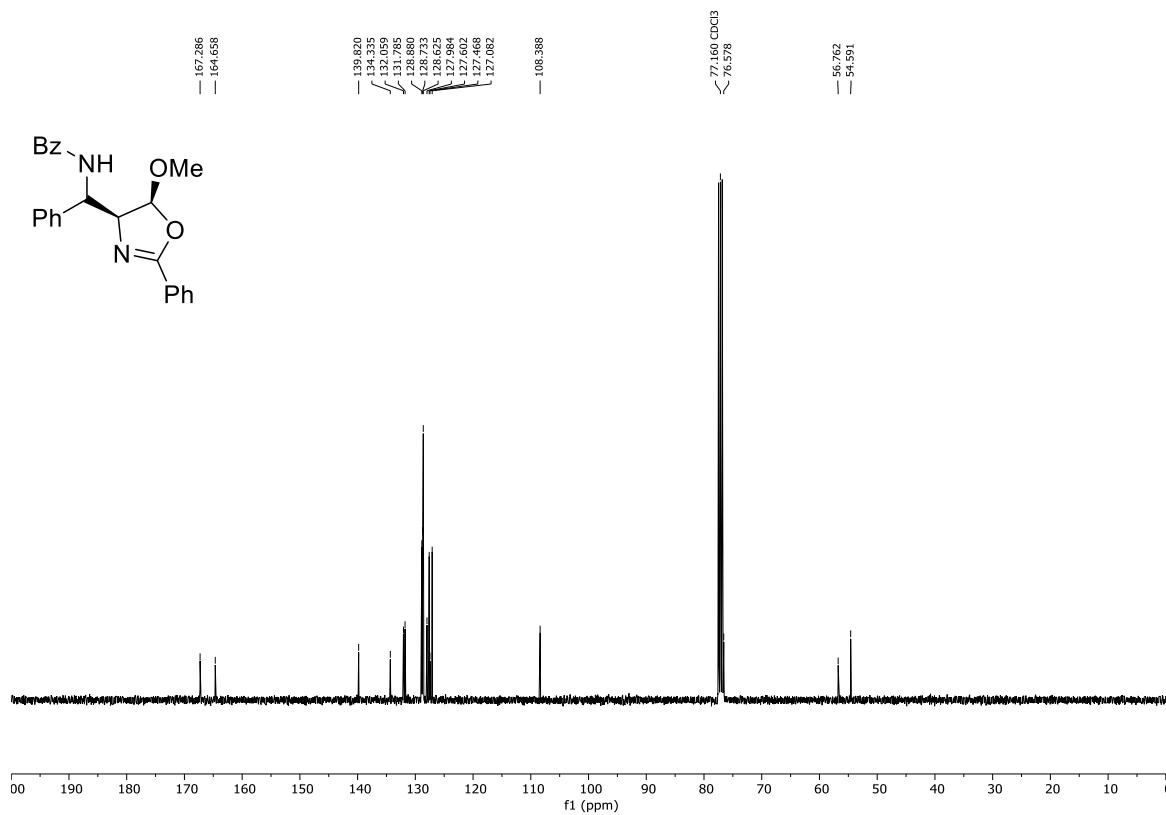
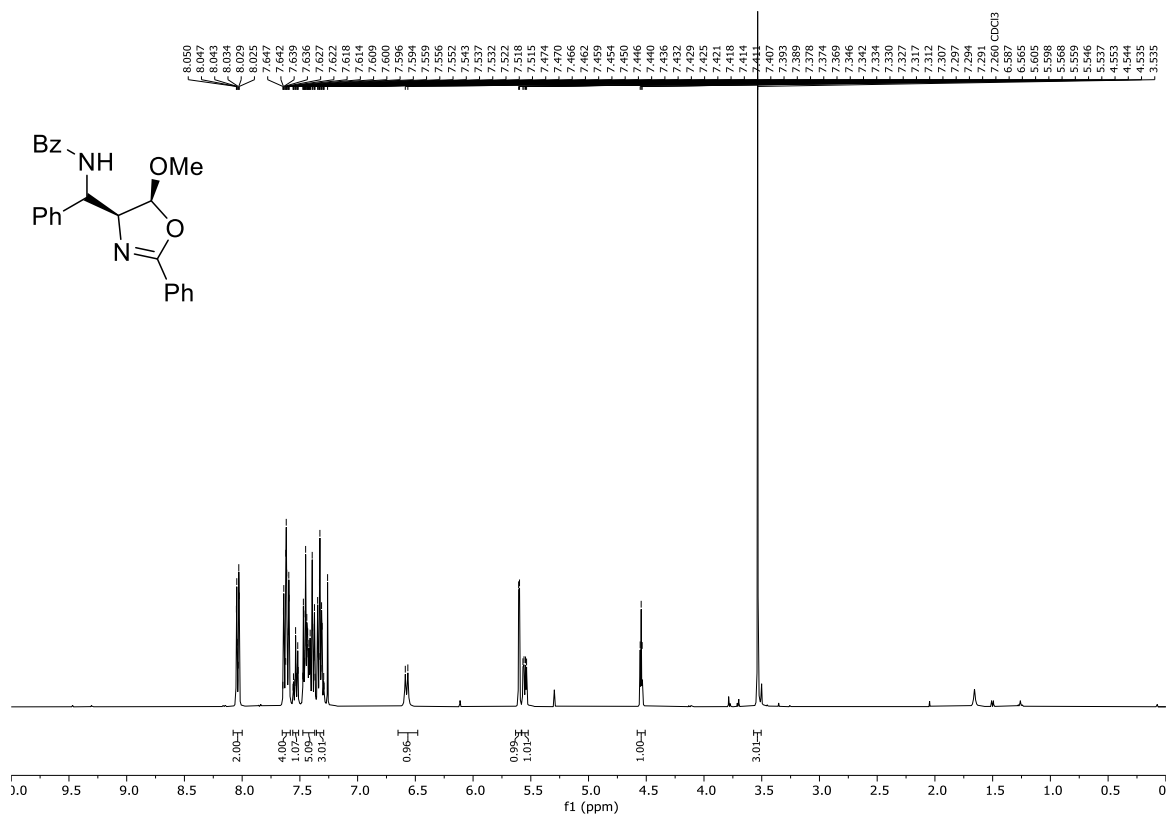
Dargestellt nach AAV mit 1,3-Diamino-2-ol **261** (49 mg, 0.125 mmol, 1.0 equiv) und BBr_3 (375 μ L, 1 M, 0.375 mmol, 3.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 90:10 \rightarrow 10:90), wurde das 1,2-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **277** als farbloser Feststoff erhalten (19 mg,

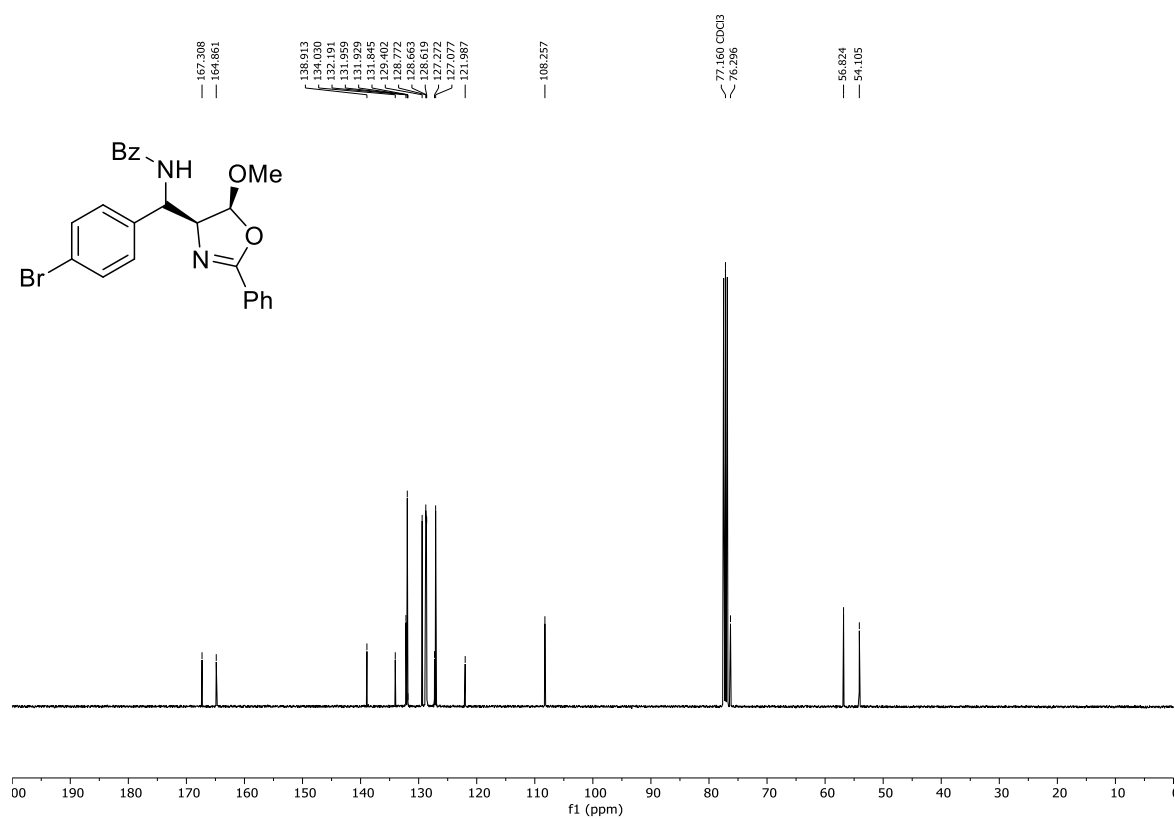
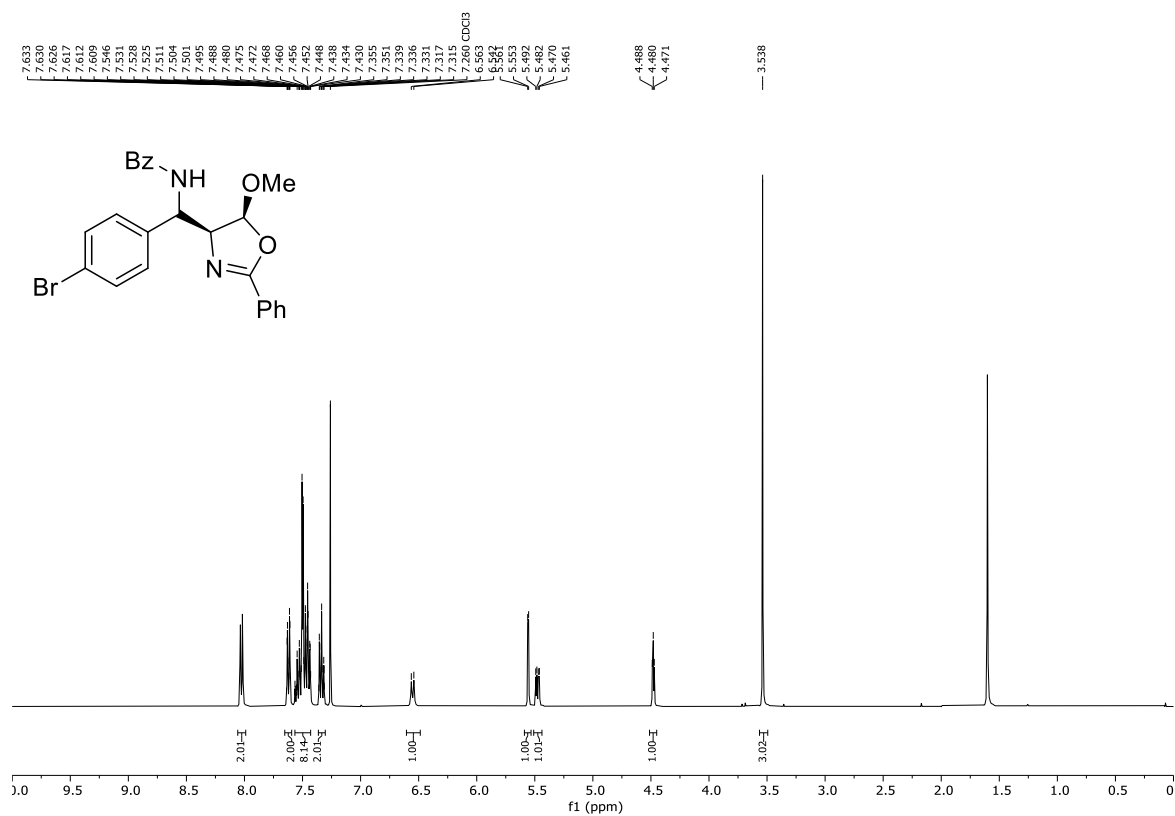
41%, *d.r.* >2:<98, bestimmt mit 1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 1:1) 0.20. **Smp.** 95–99 °C. **1H NMR** (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.42 – 8.35 (m, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 4H), 7.58 – 7.41 (m, 8H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 5.17 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 4.19 – 4.09 (m, 1H), 3.61 (ddd, J = 13.5, 6.0, 4.0 Hz, 1H), 3.16 (ddd, J = 13.2, 7.6, 5.2 Hz, 1H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $DMSO-d_6$) δ 166.7, 165.9, 140.6, 134.6, 134.6, 131.2, 131.1, 128.3, 128.3, 128.2, 127.8, 127.4, 127.3, 126.8, 71.3, 56.3, 43.5. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3305 (w), 3006 (w), 1738 (s), 1634 (m), 1602 (w), 1578 (w), 1487 (m), 1447 (w), 1366 (s), 1354 (s), 1229 (s), 1216 (s), 1205 (s), 1105 (w), 1031 (w), 926 (w), 800 (w),

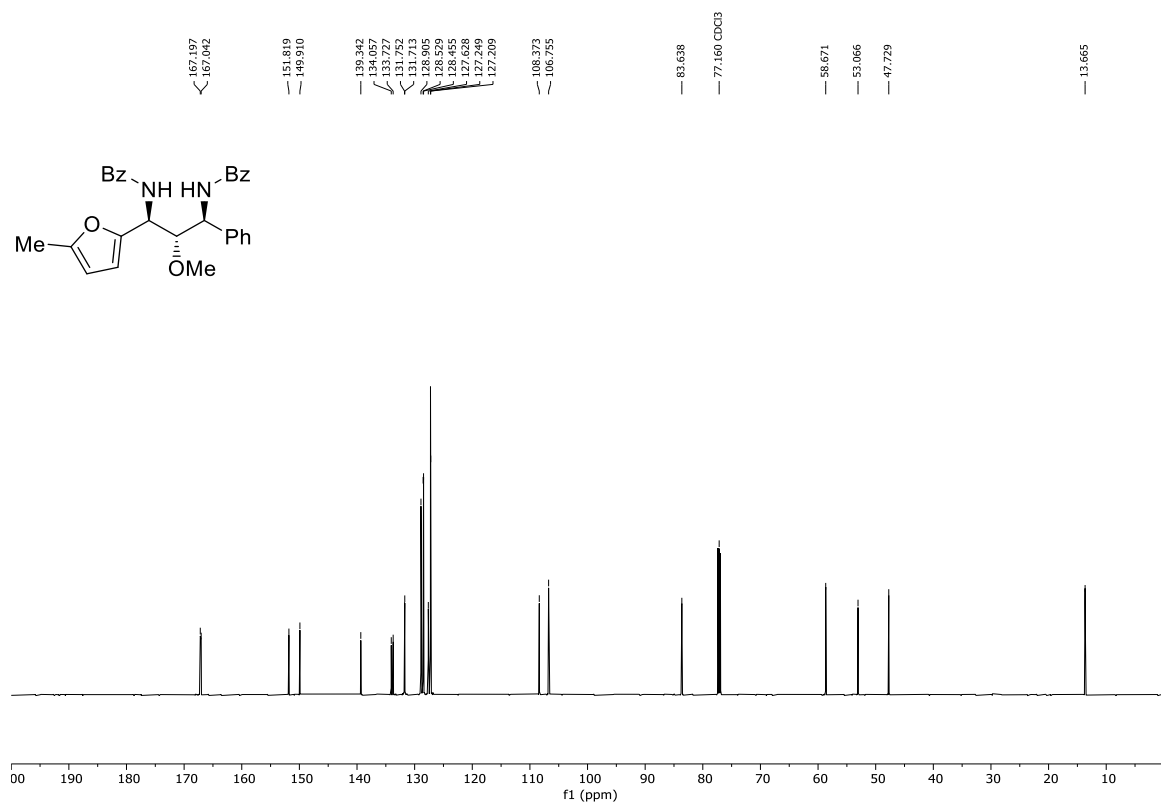
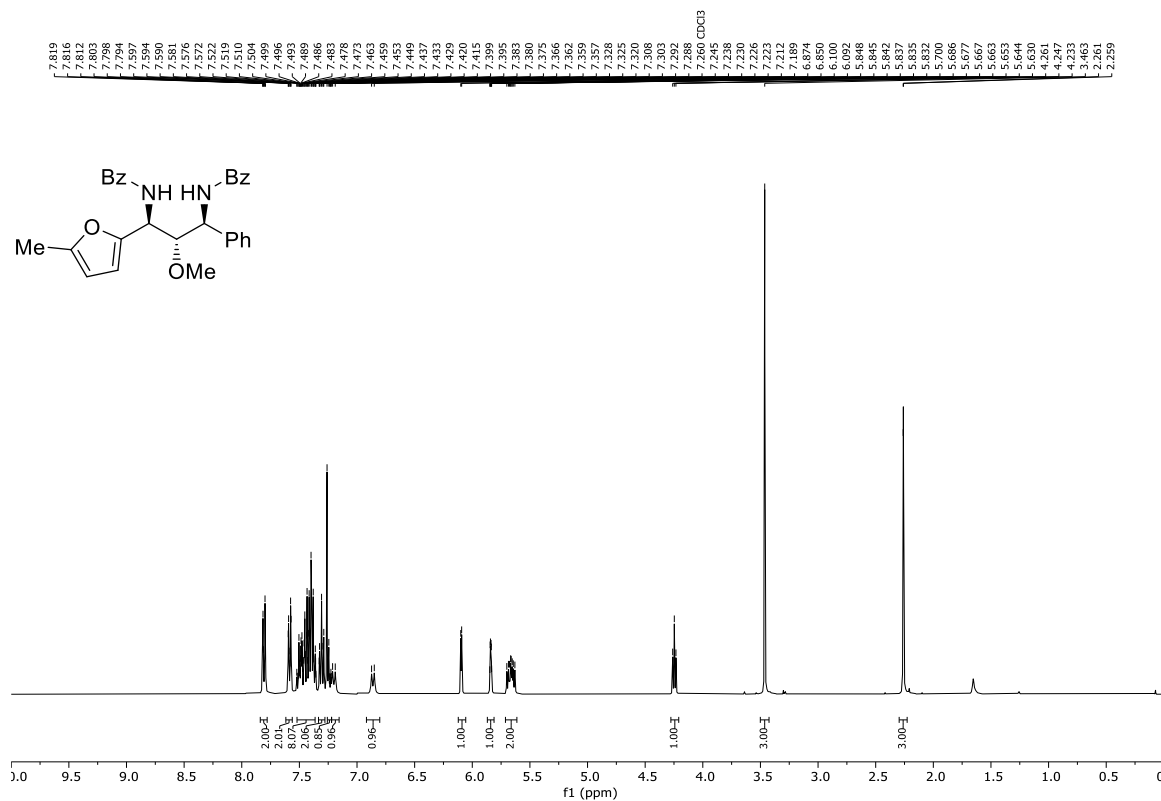
693 (s), 590 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $C_{23}H_{23}N_2O_3$ 375.2 $[M+H]^+$, gef. 375.5 $[M+H]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $C_{23}H_{23}N_2O_3$ 375.1709 $[M+H]^+$, gef. 375.1702 $[M+H]^+$.

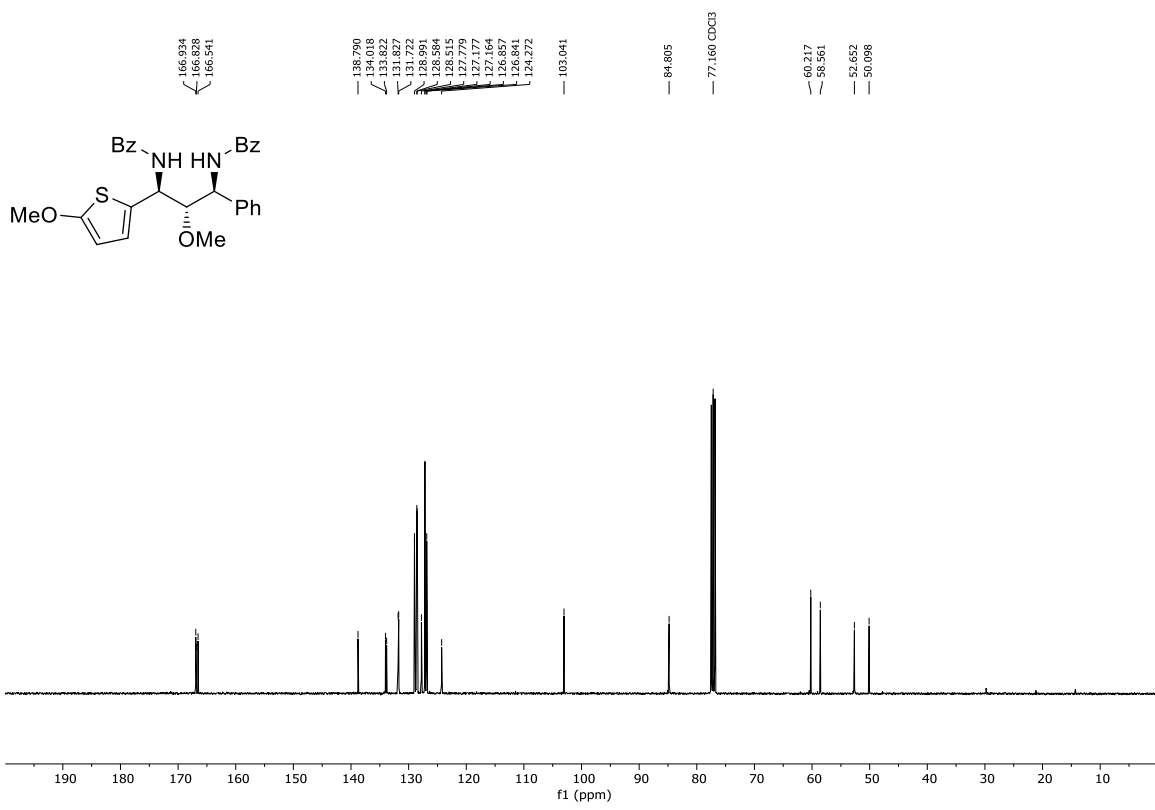
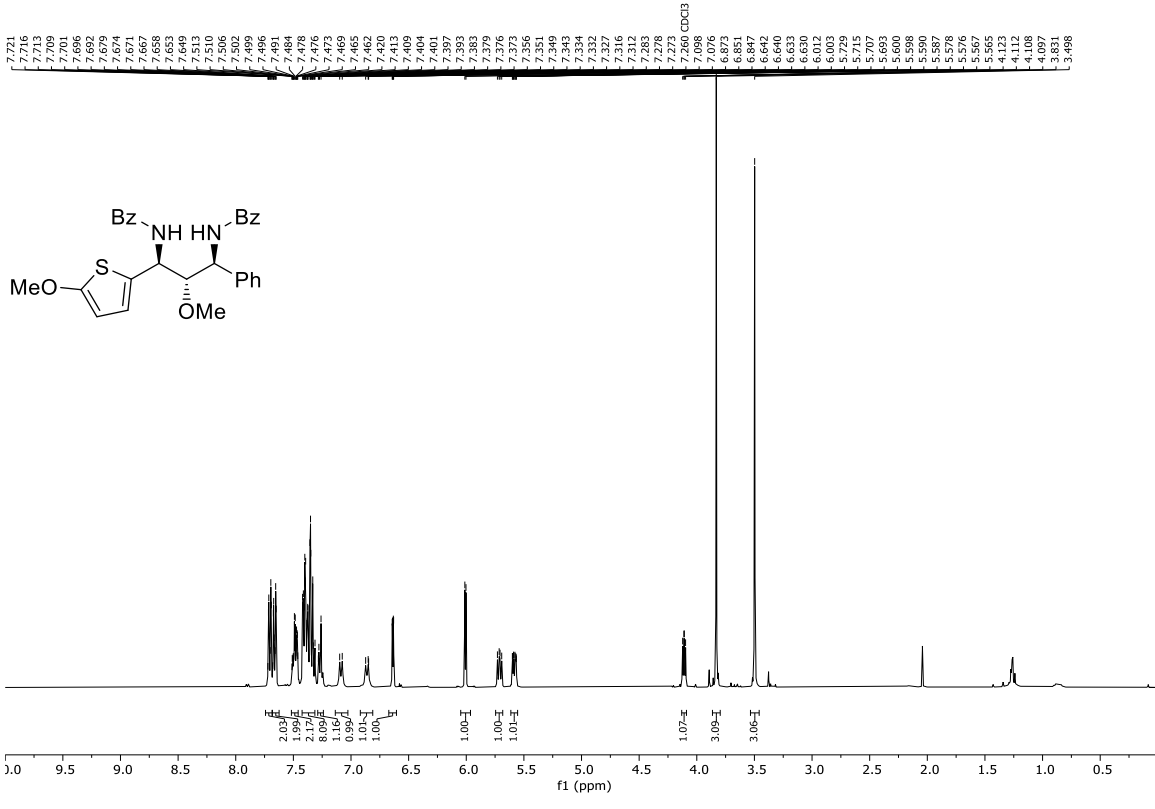
5.3.4.6 NMR-Spektren

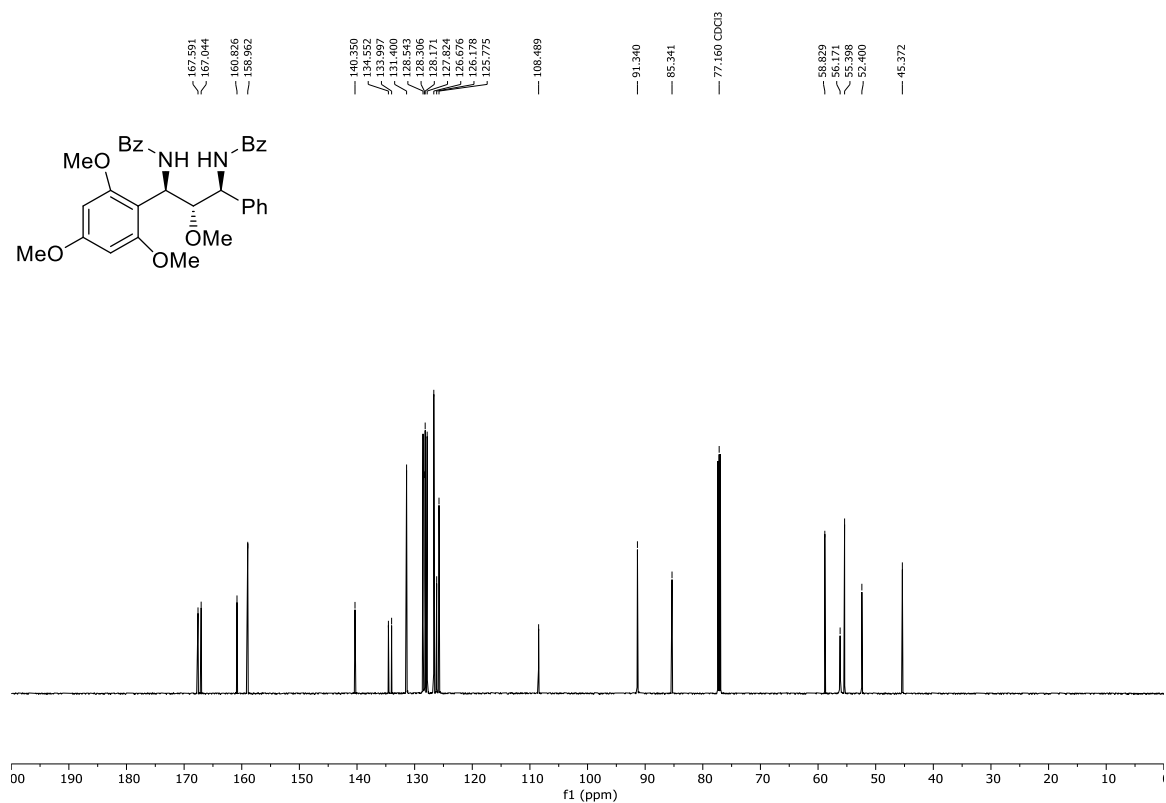
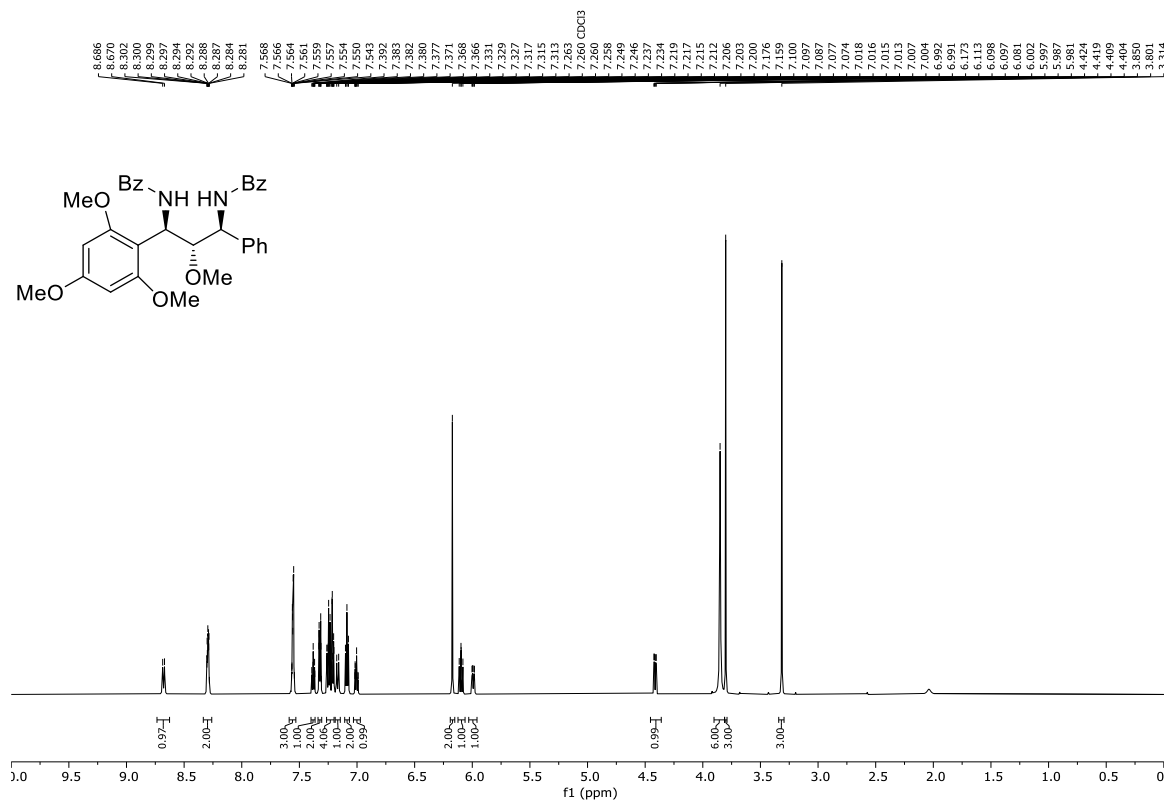


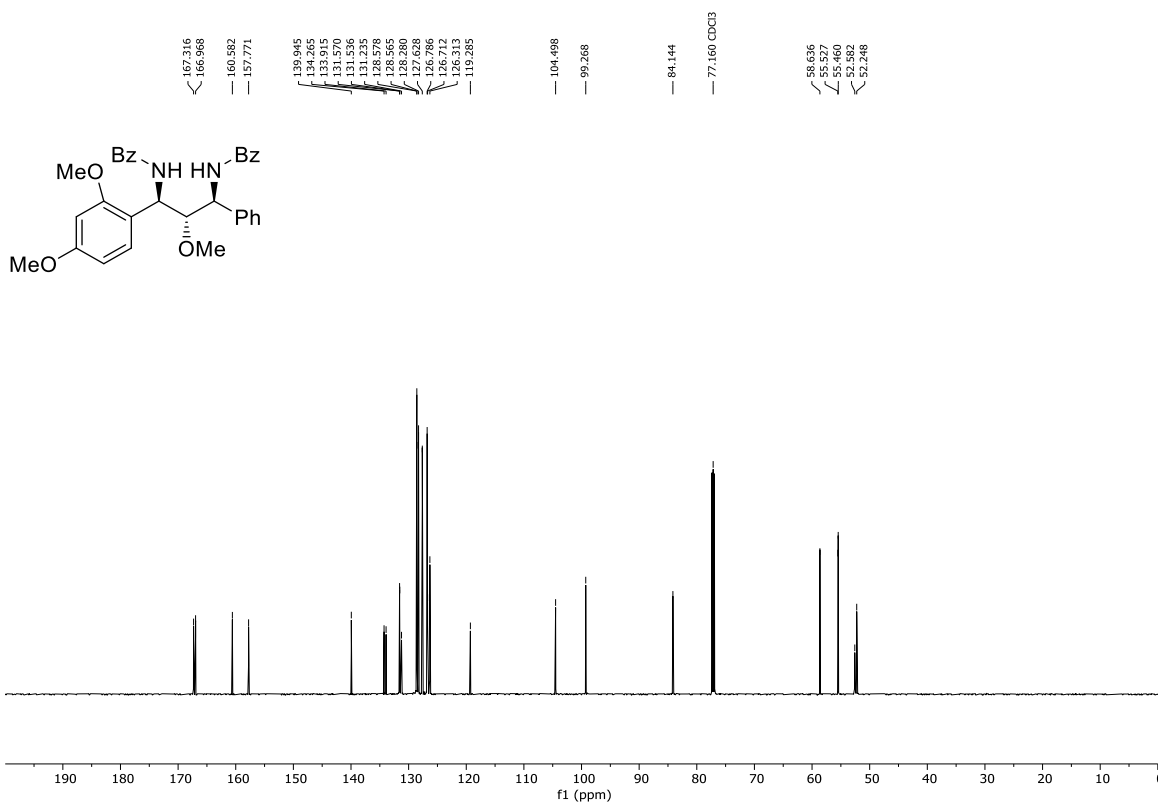
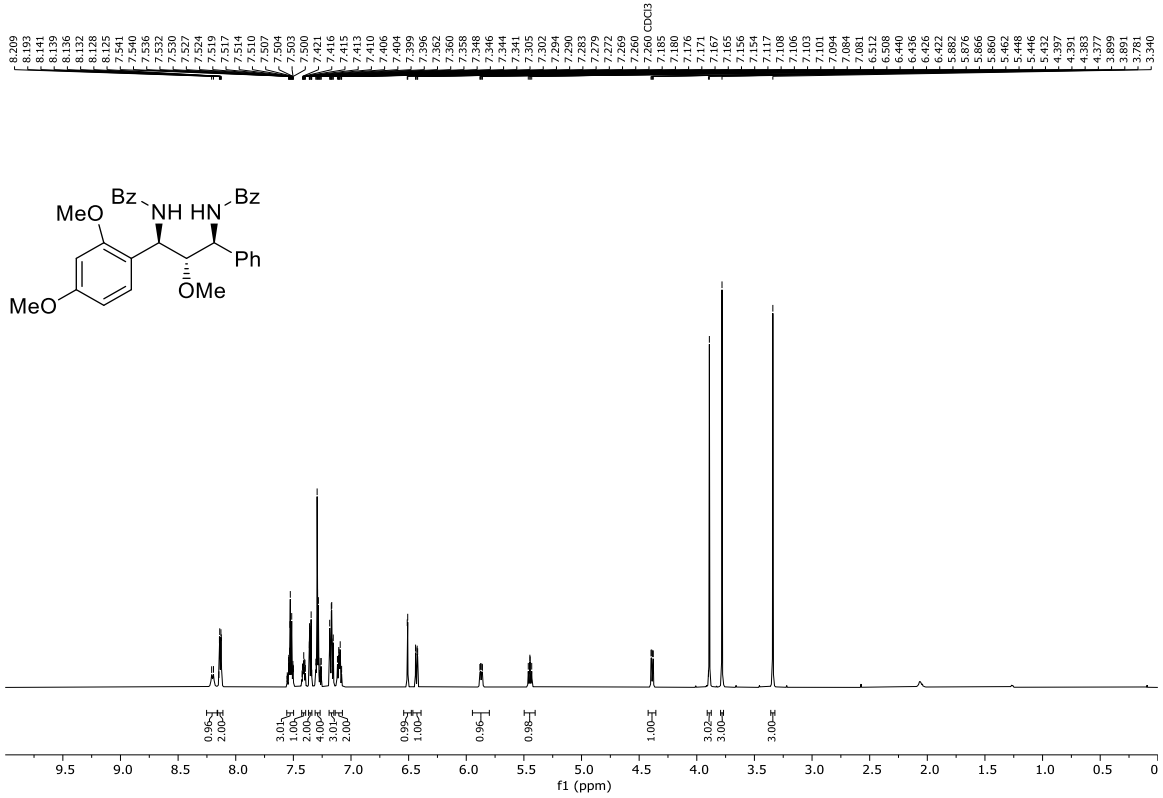


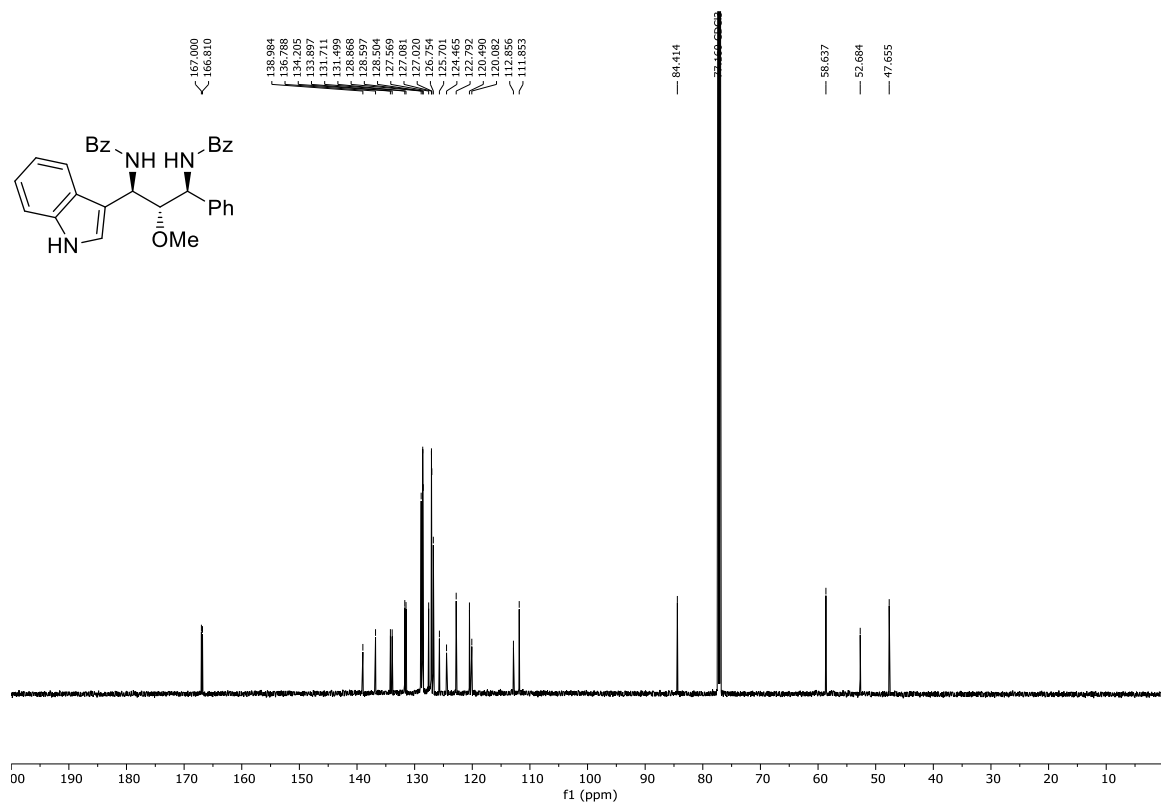
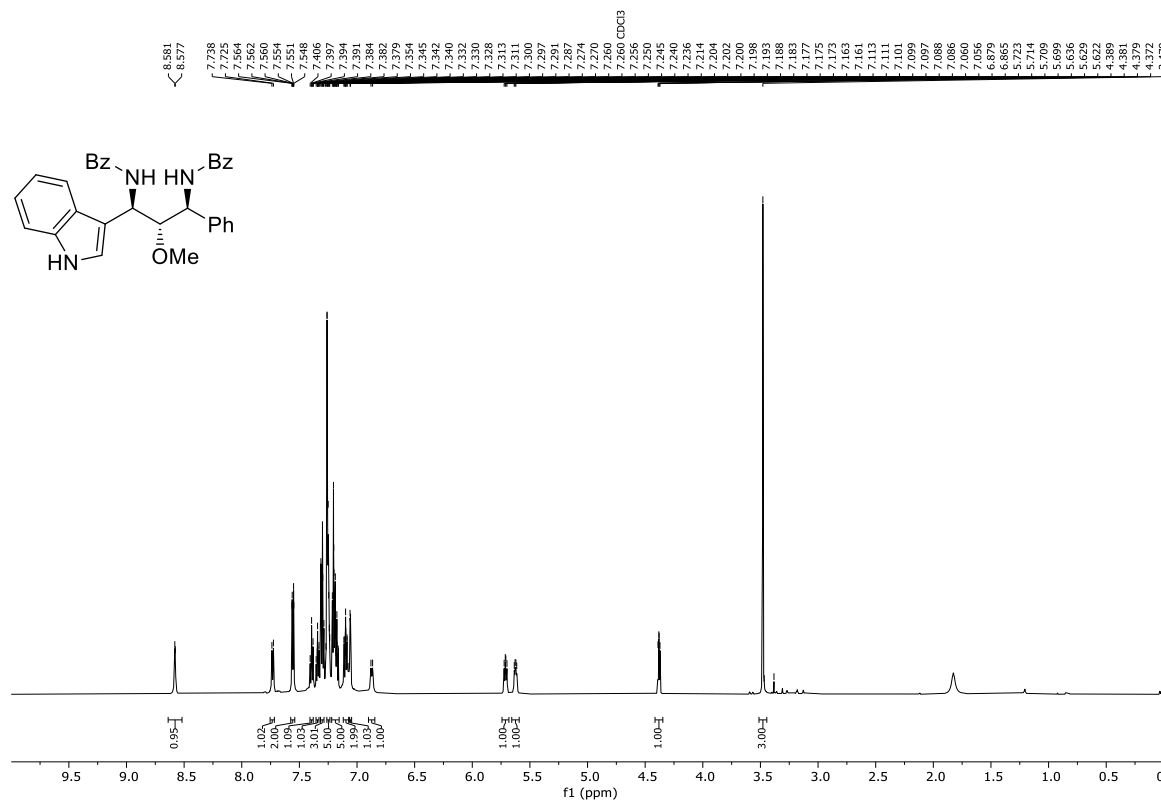


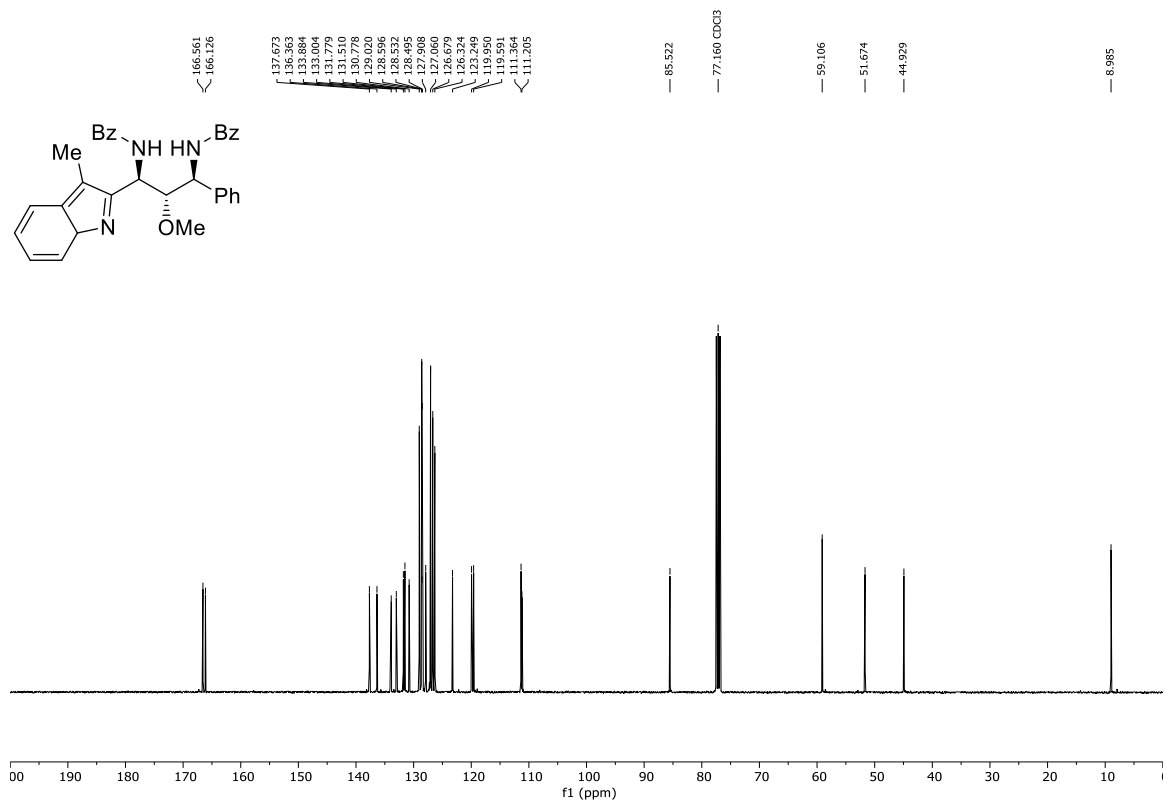
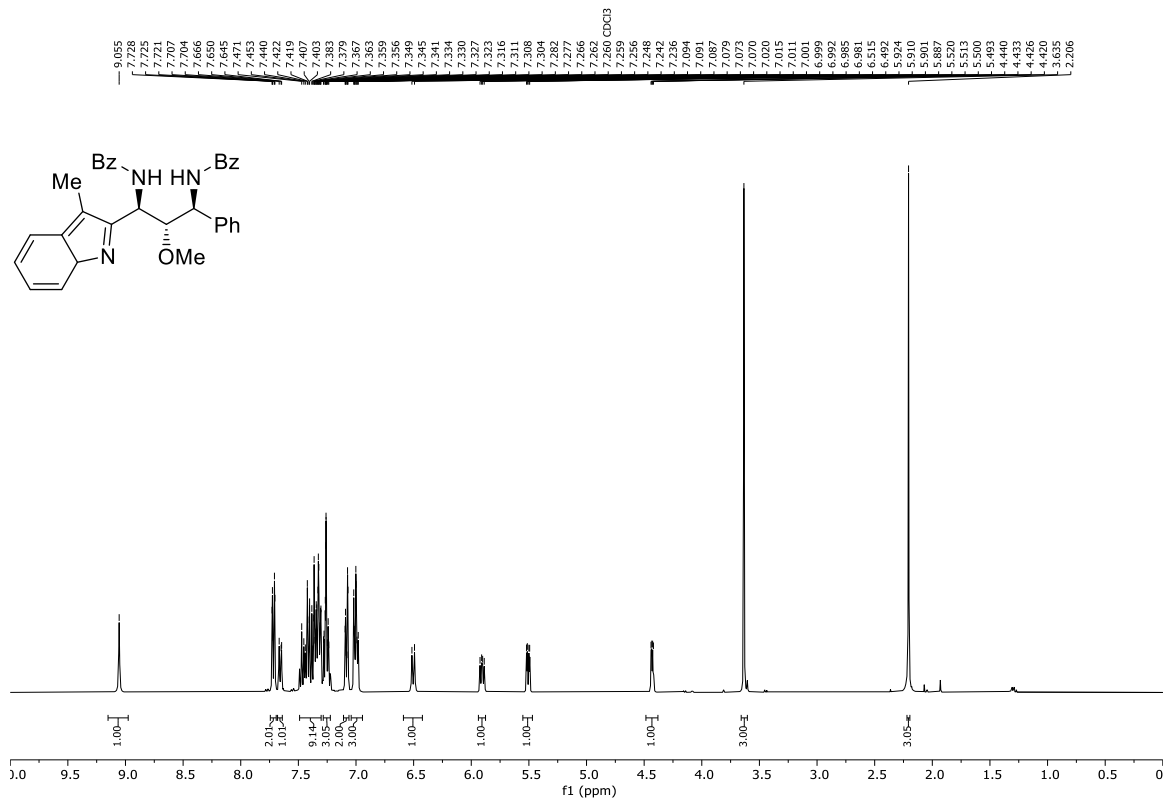


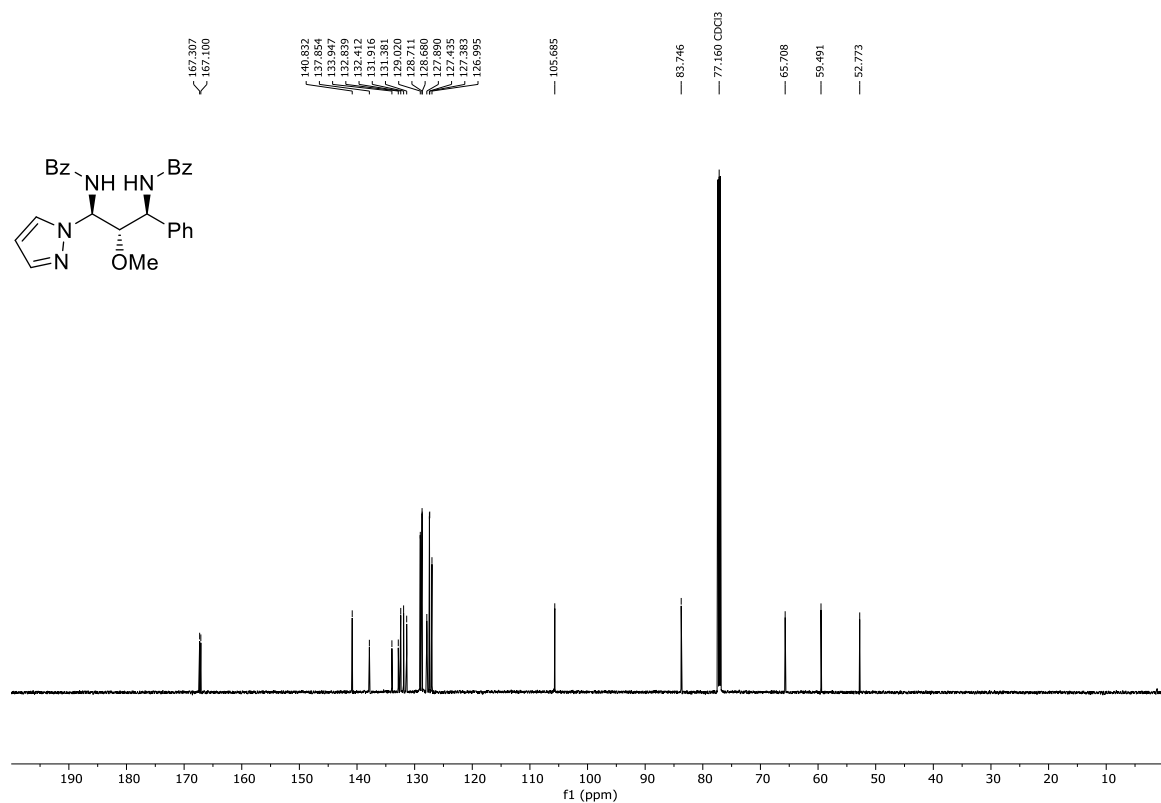
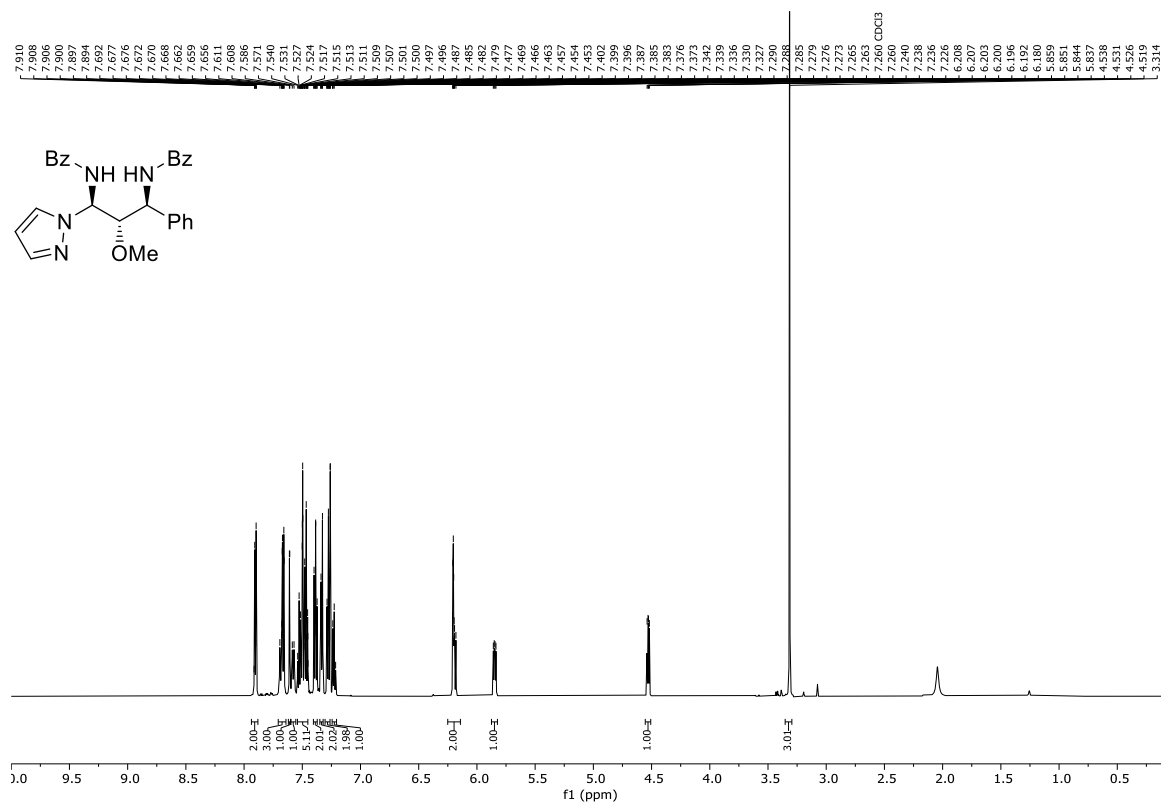


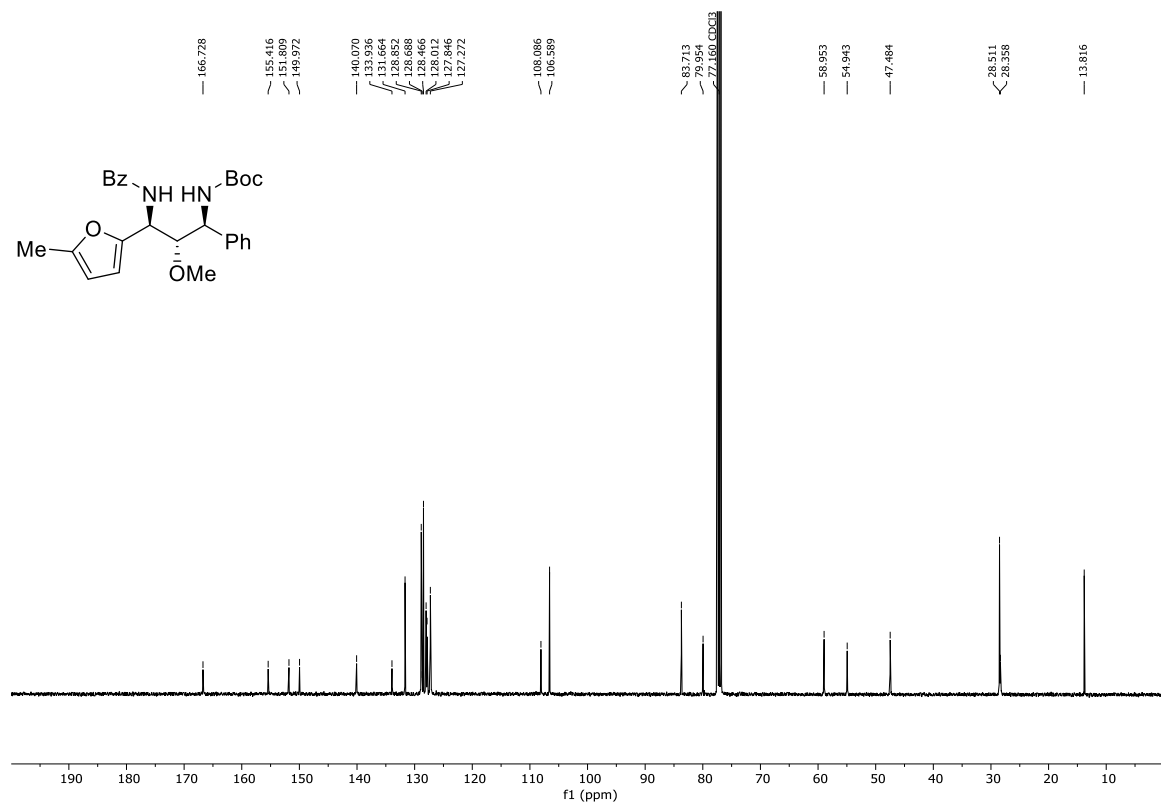
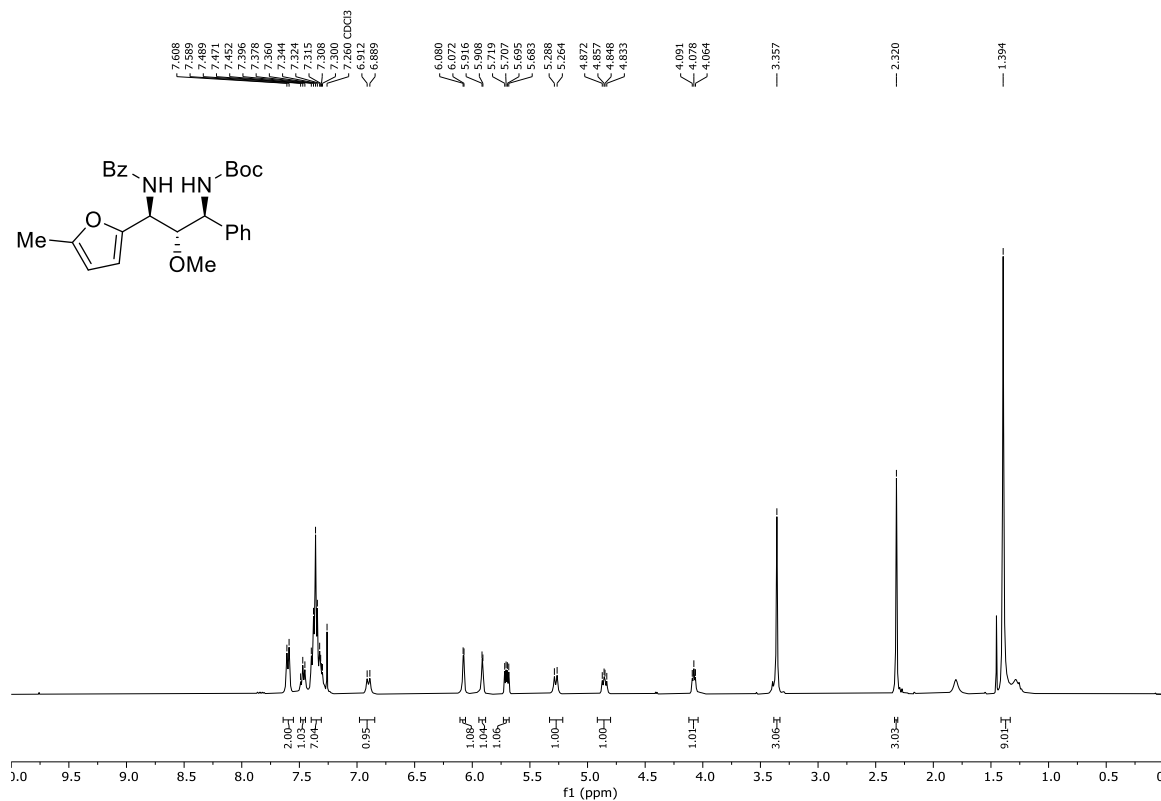


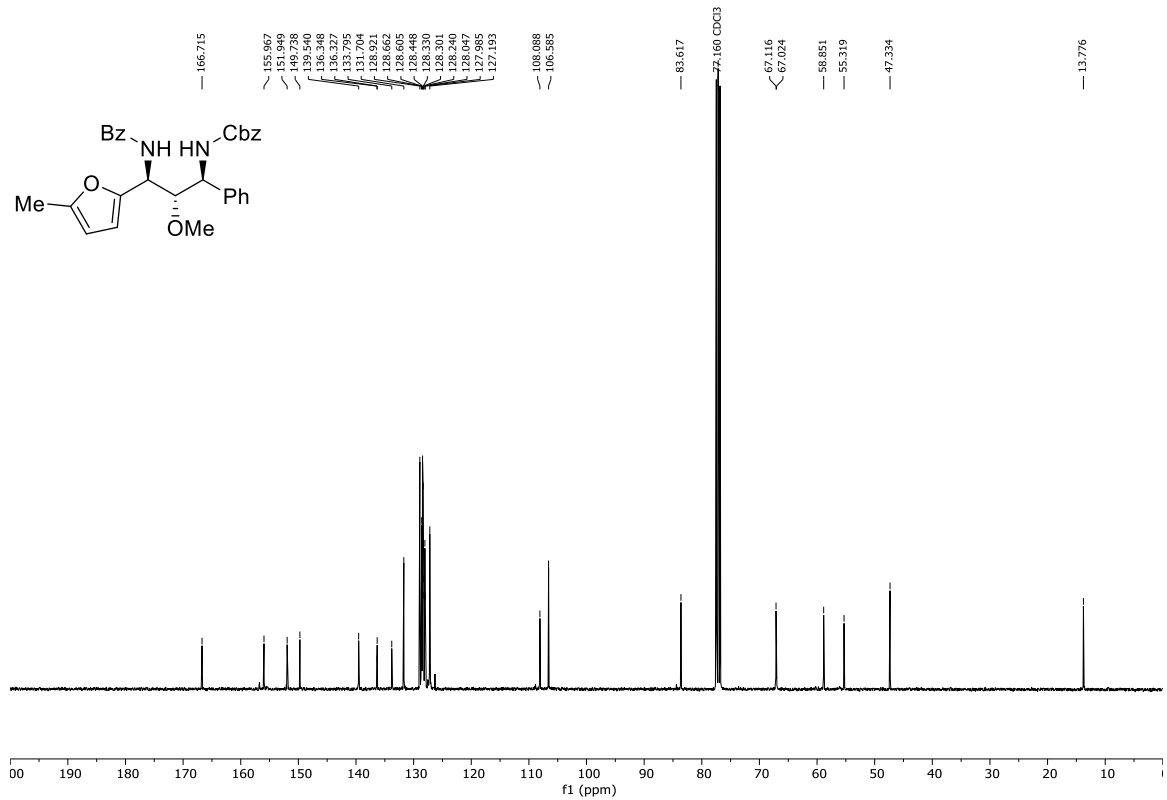
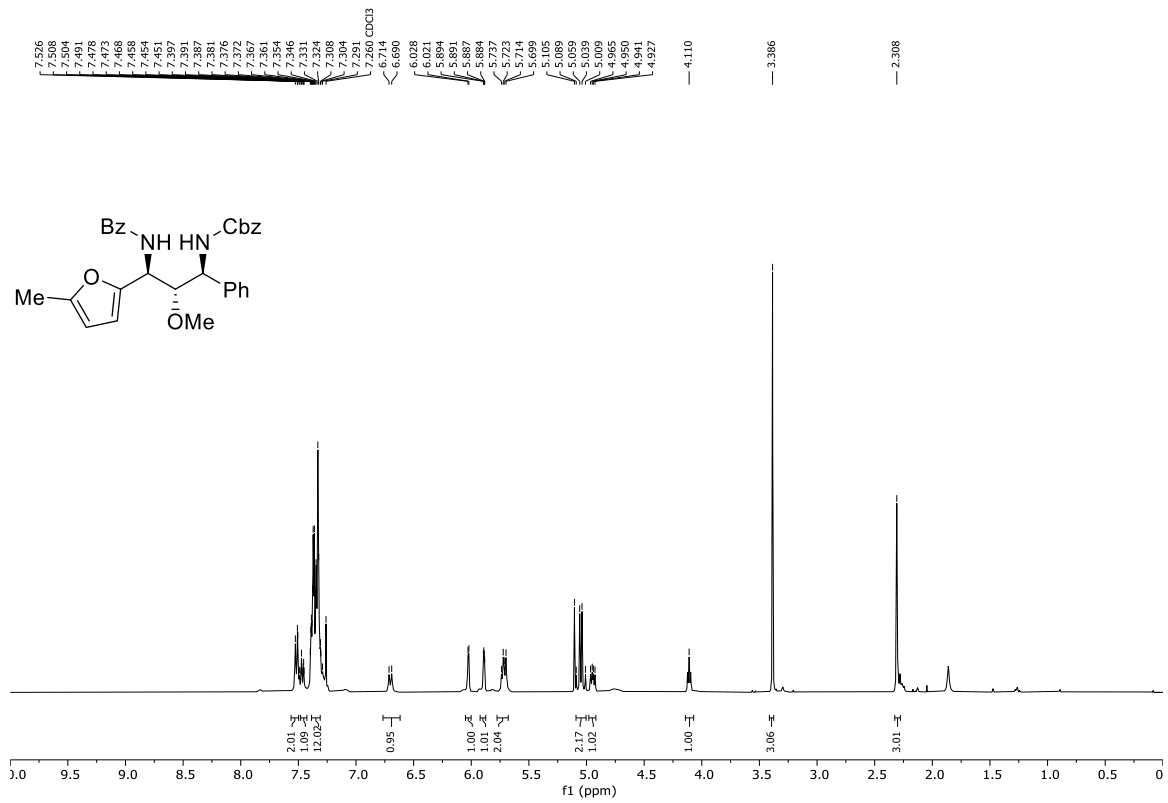


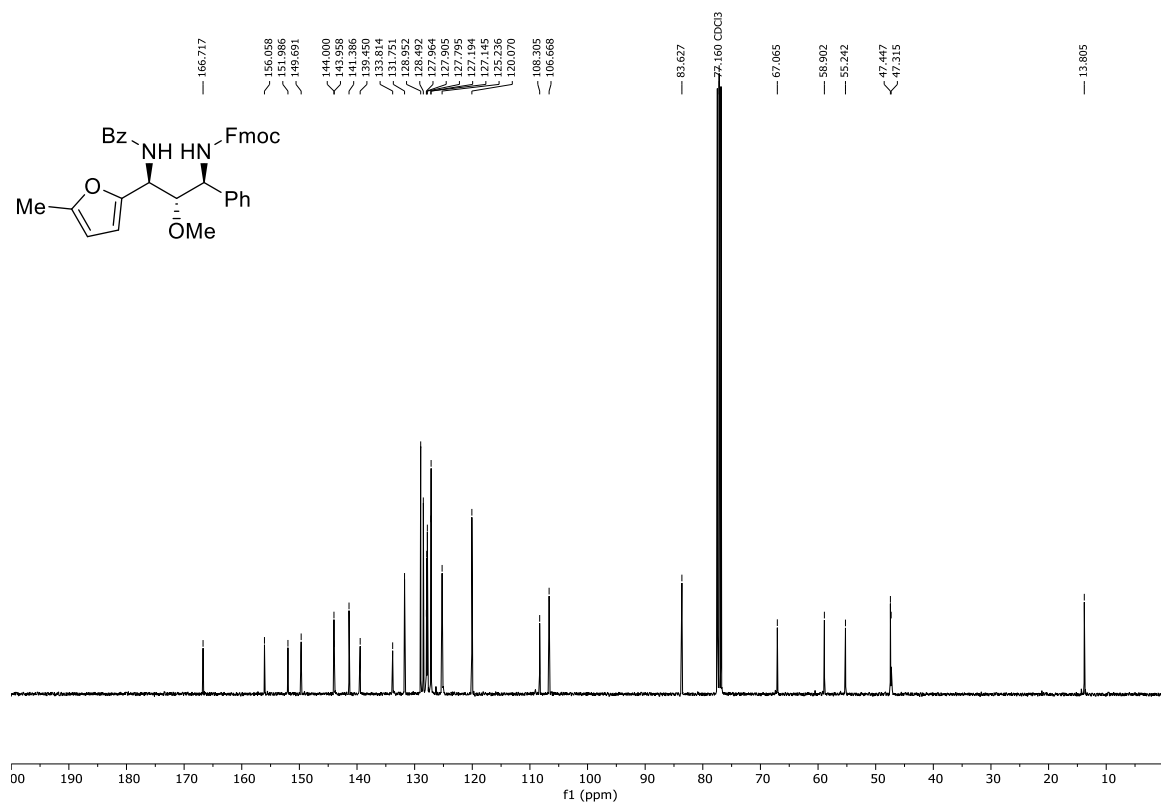
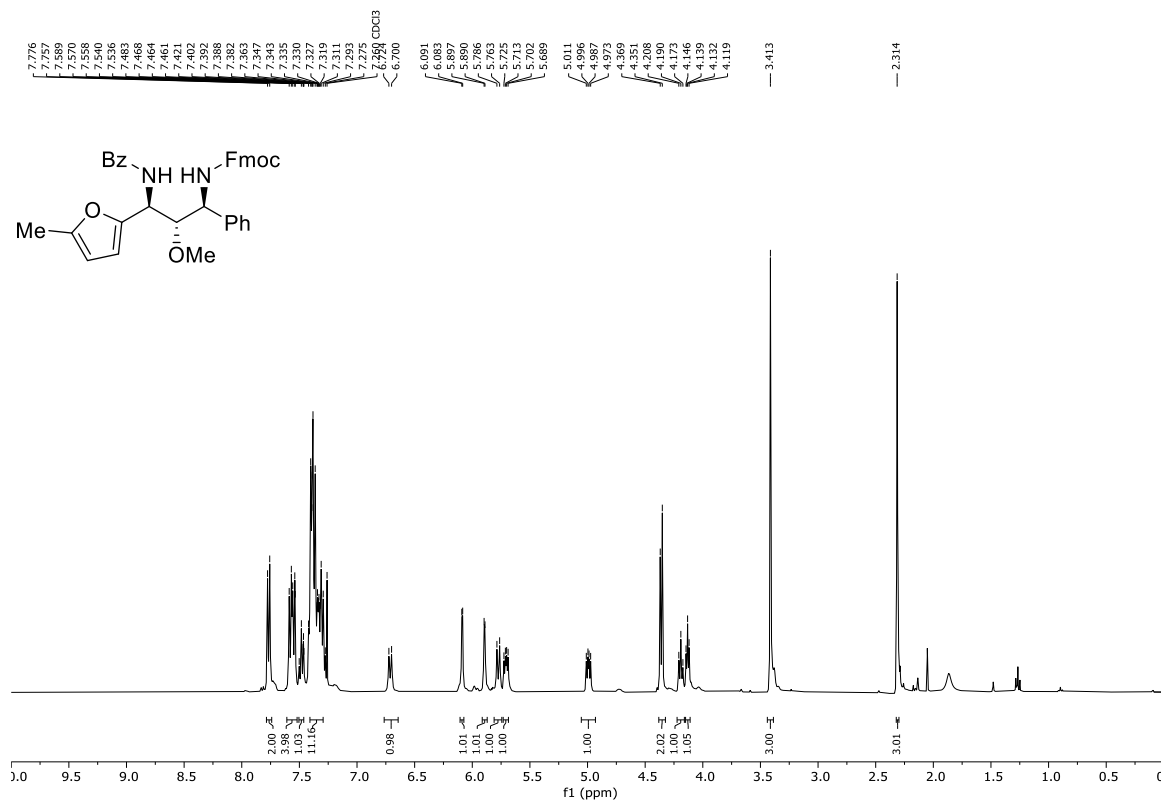


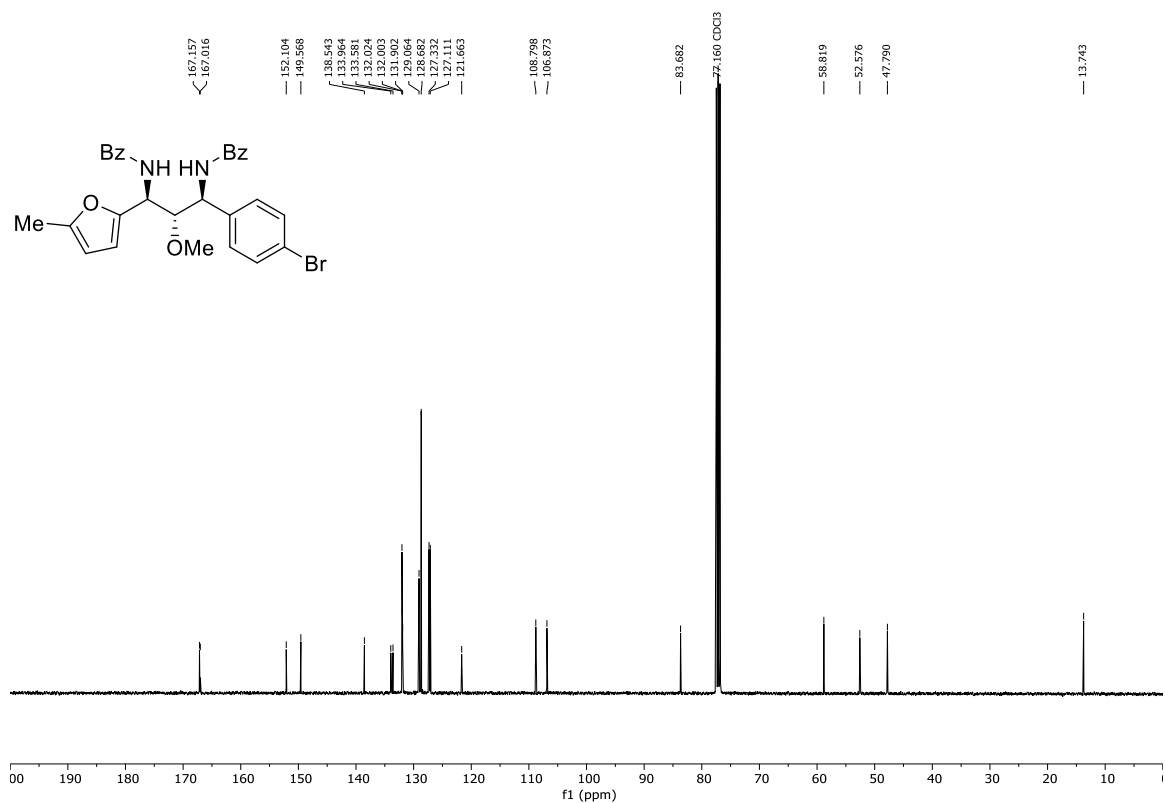
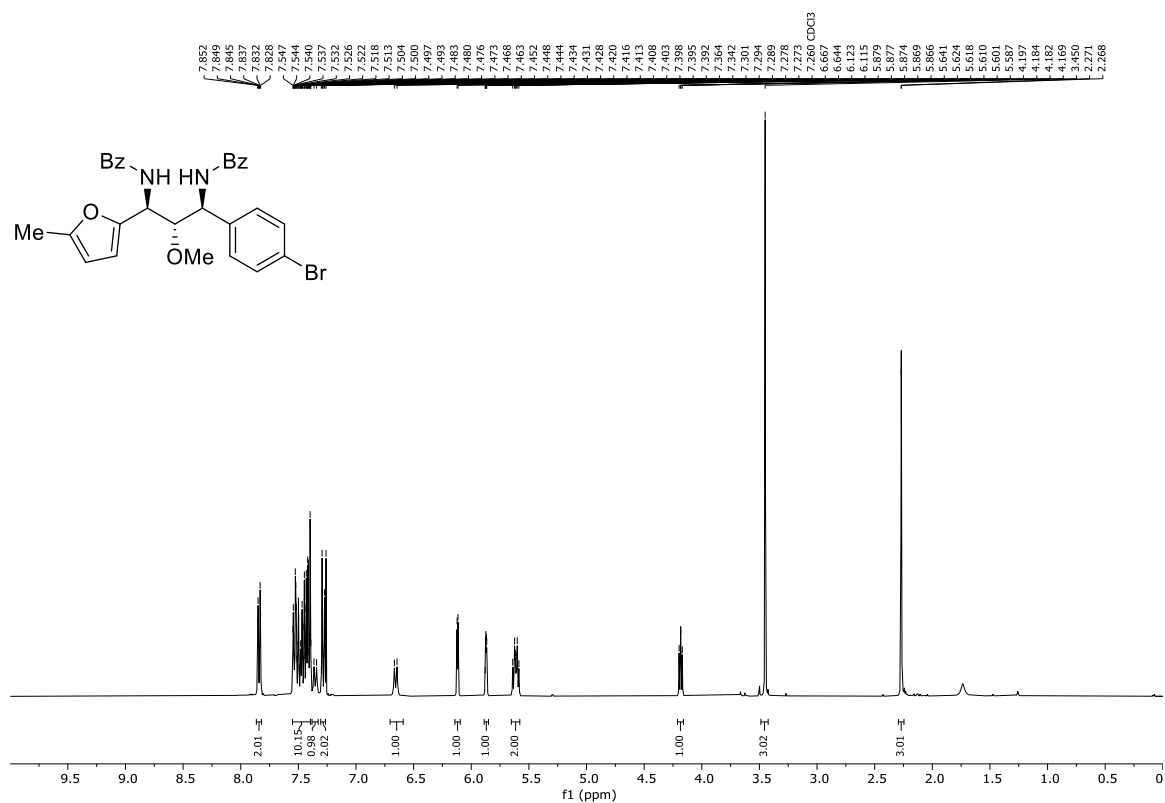


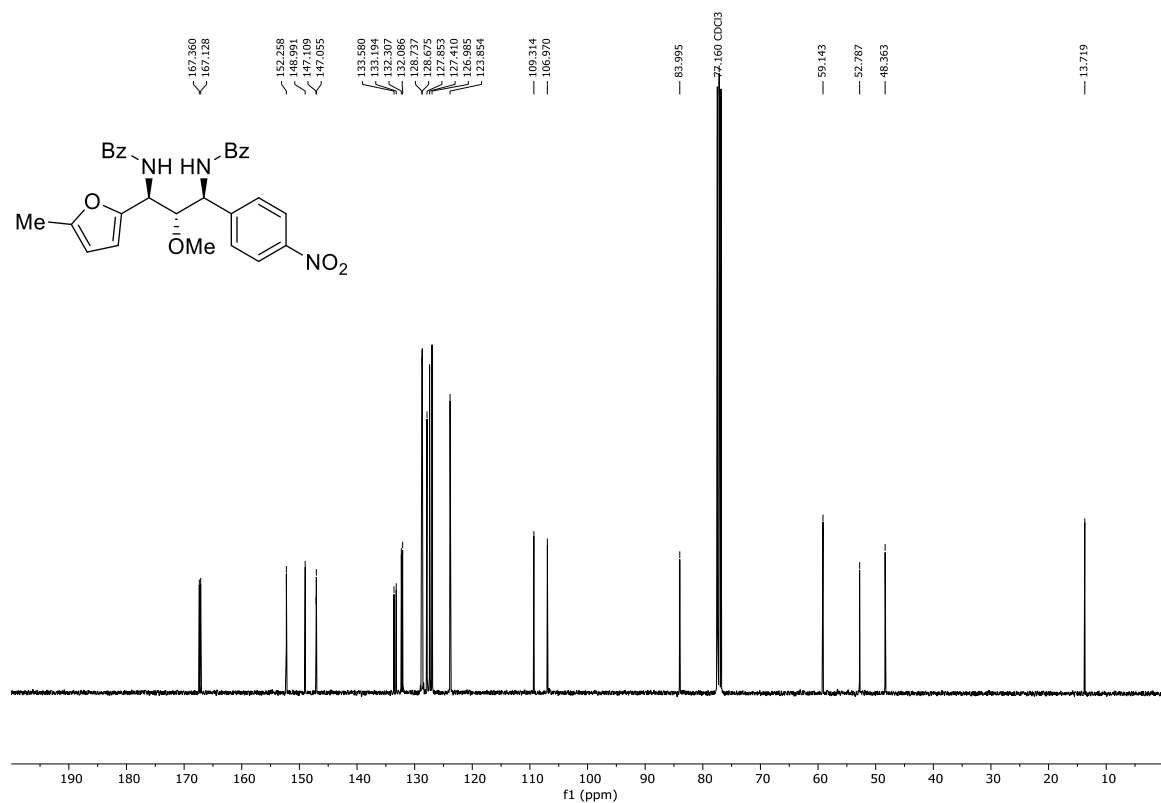
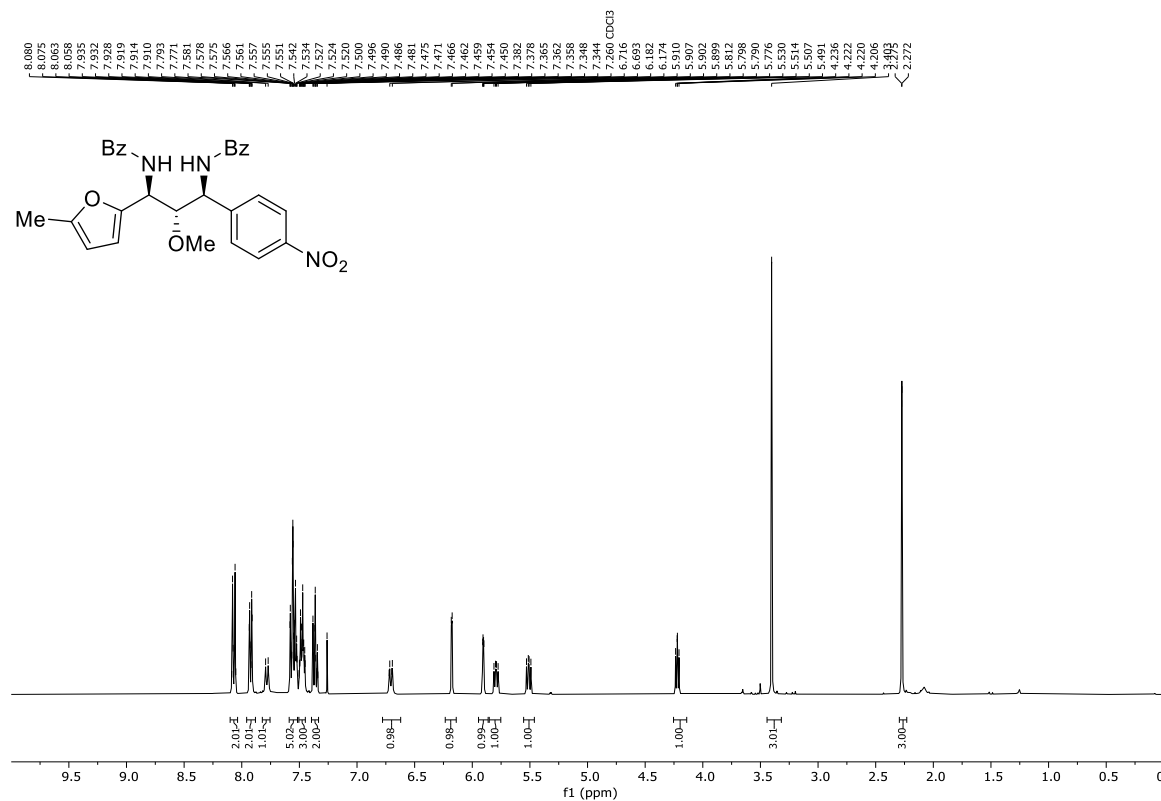


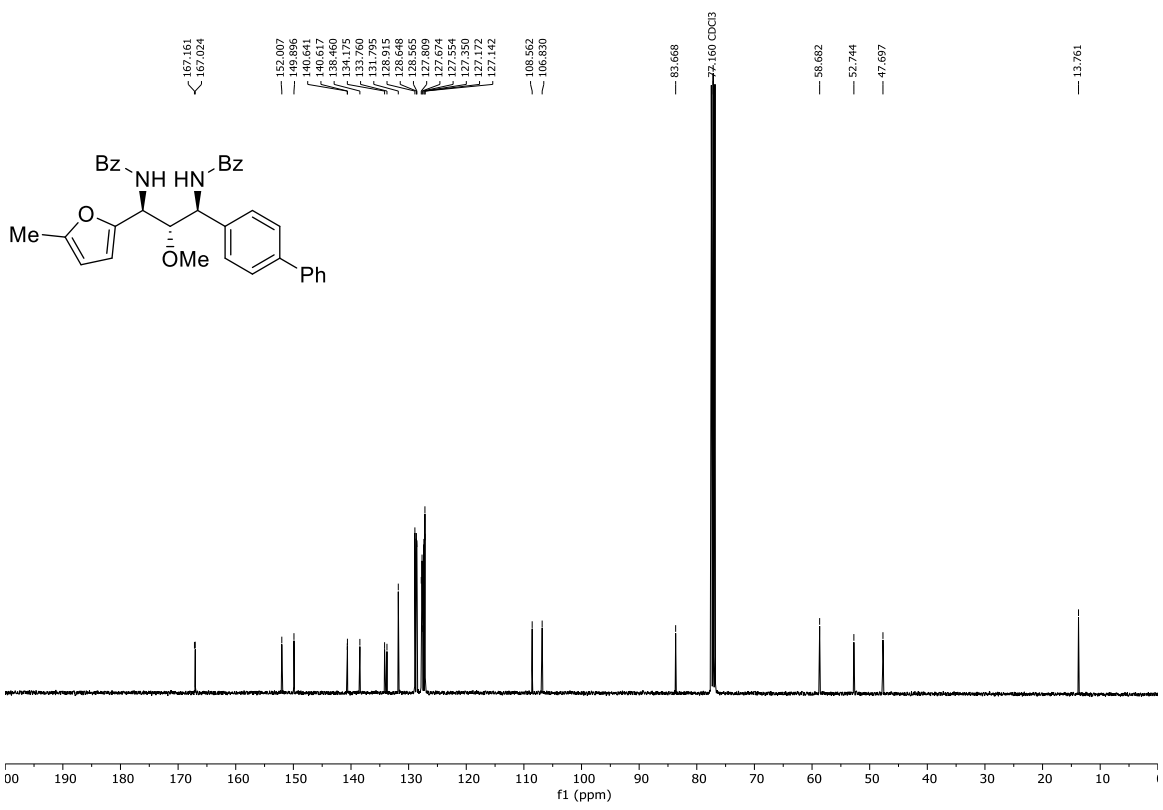
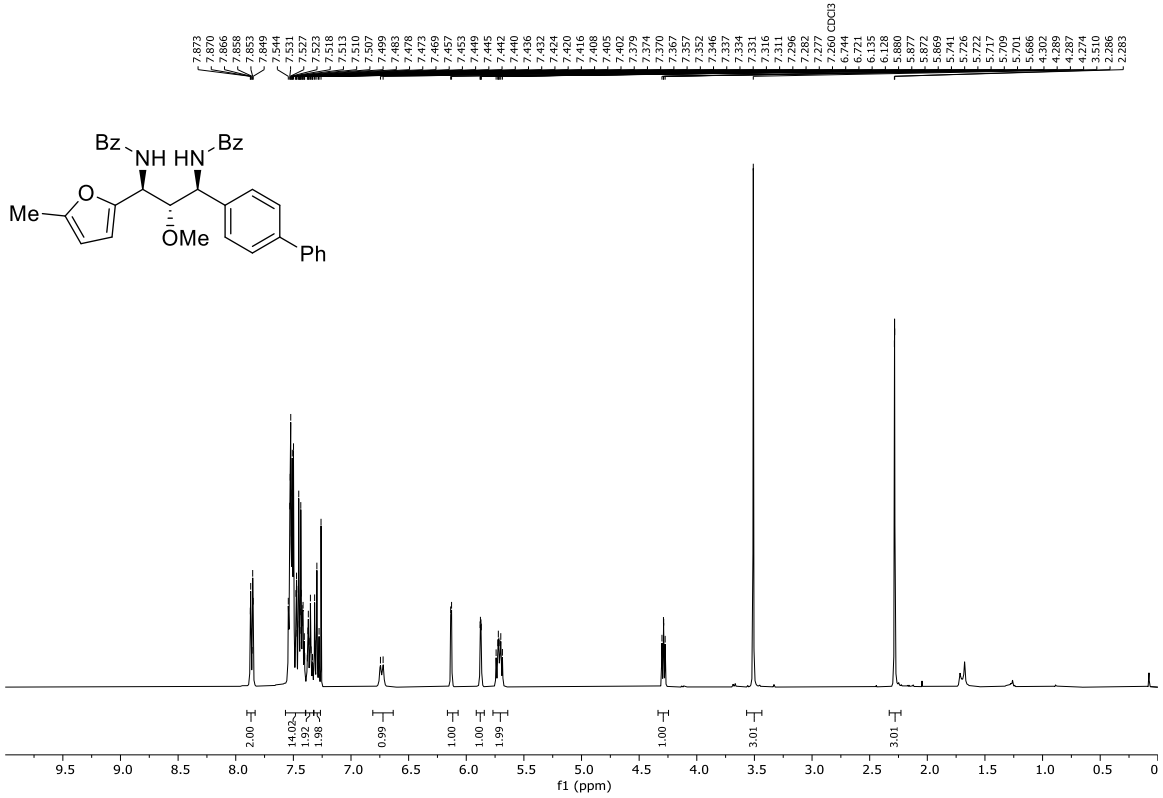


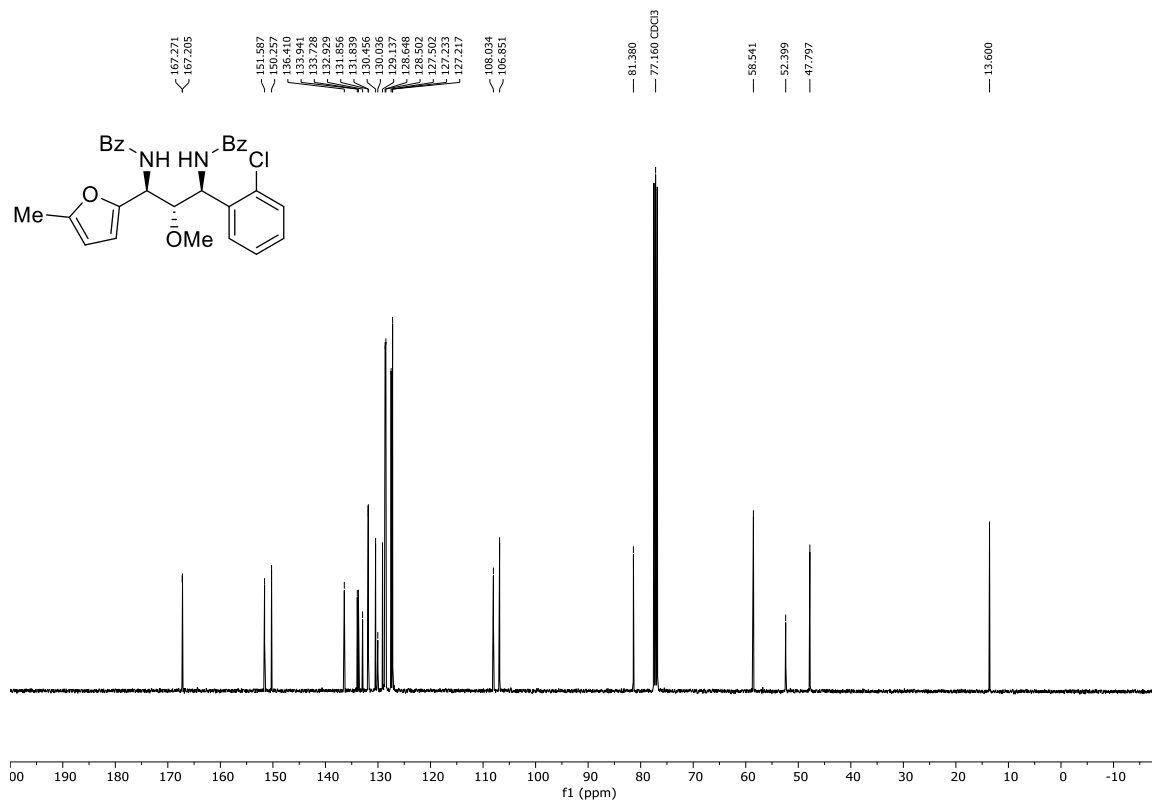
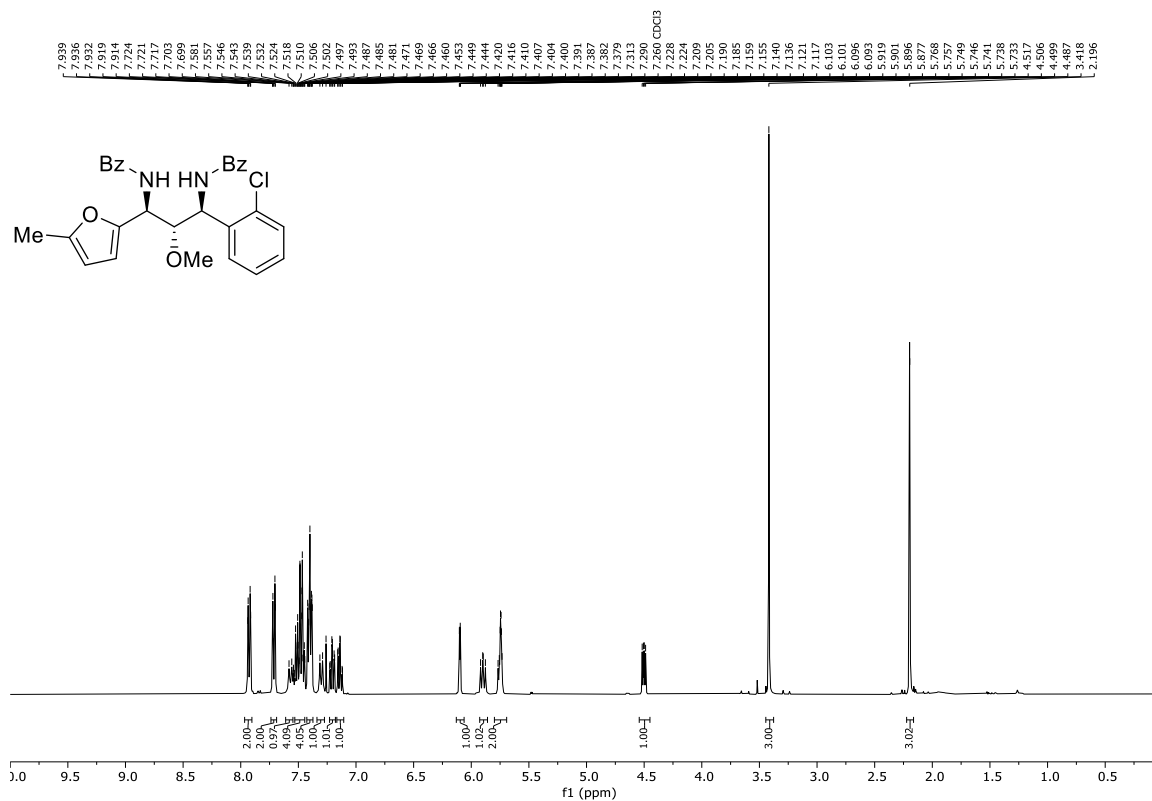


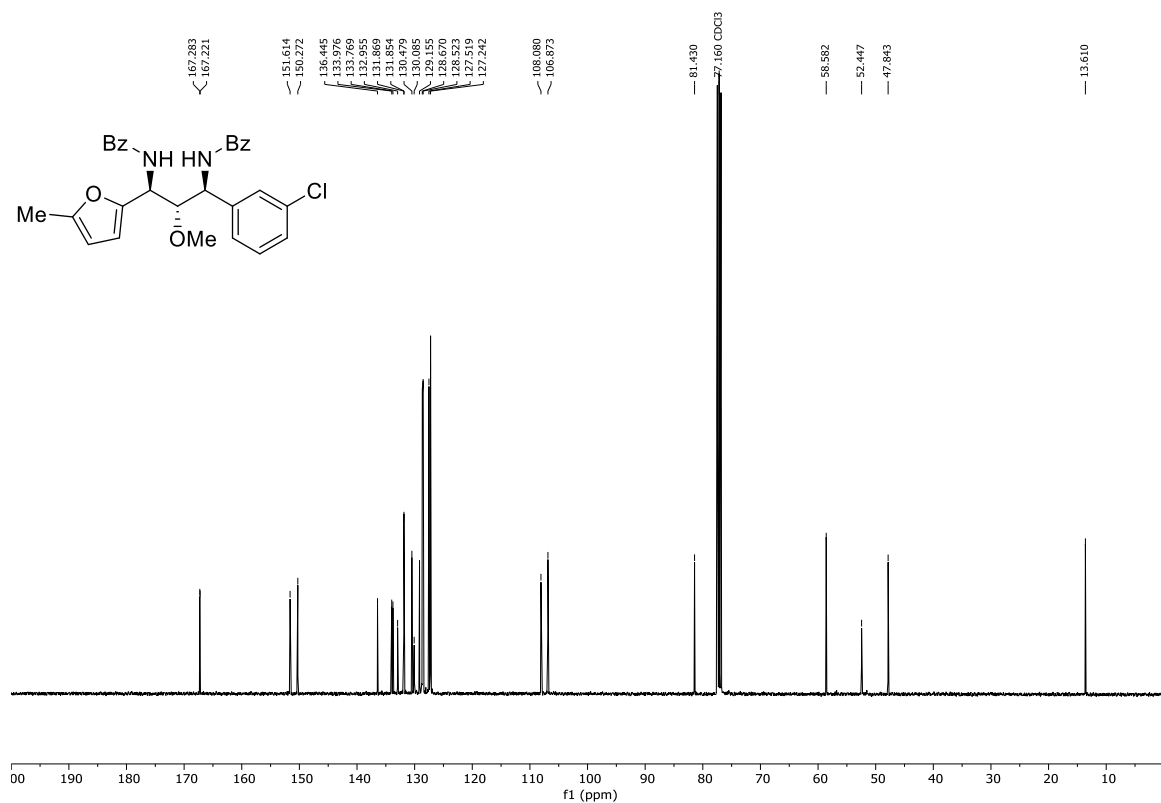
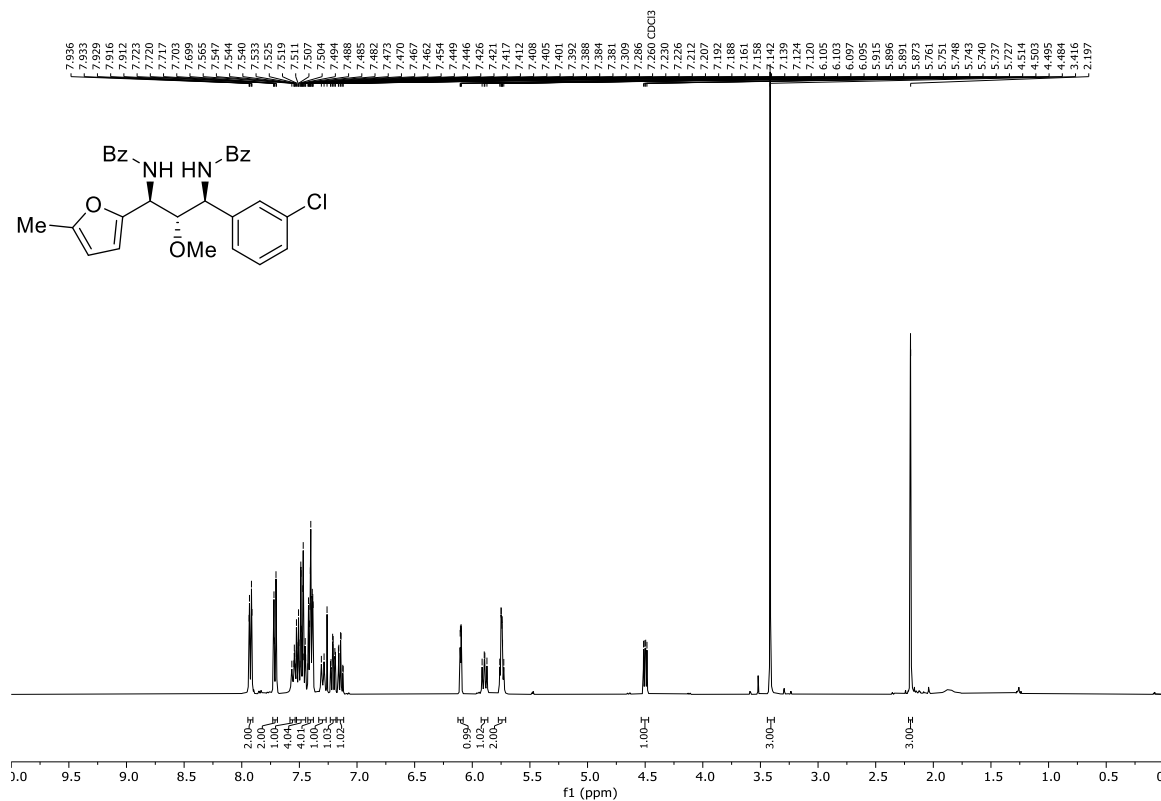


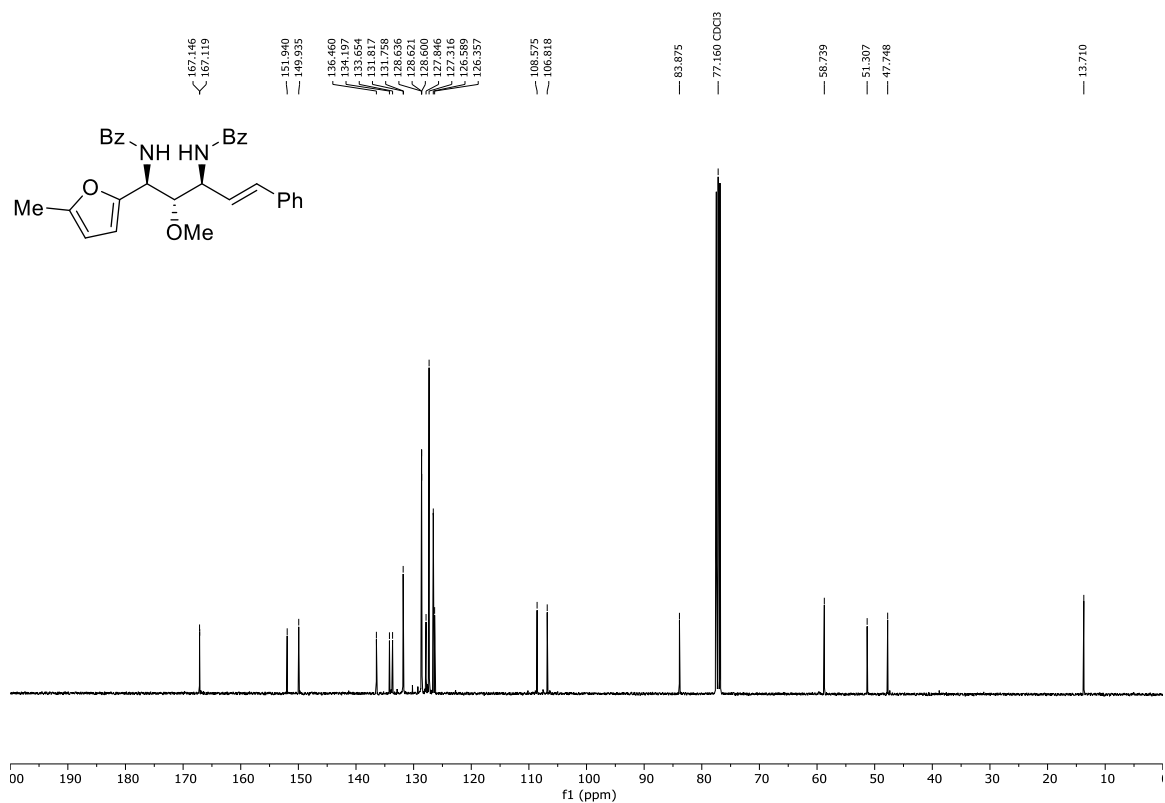
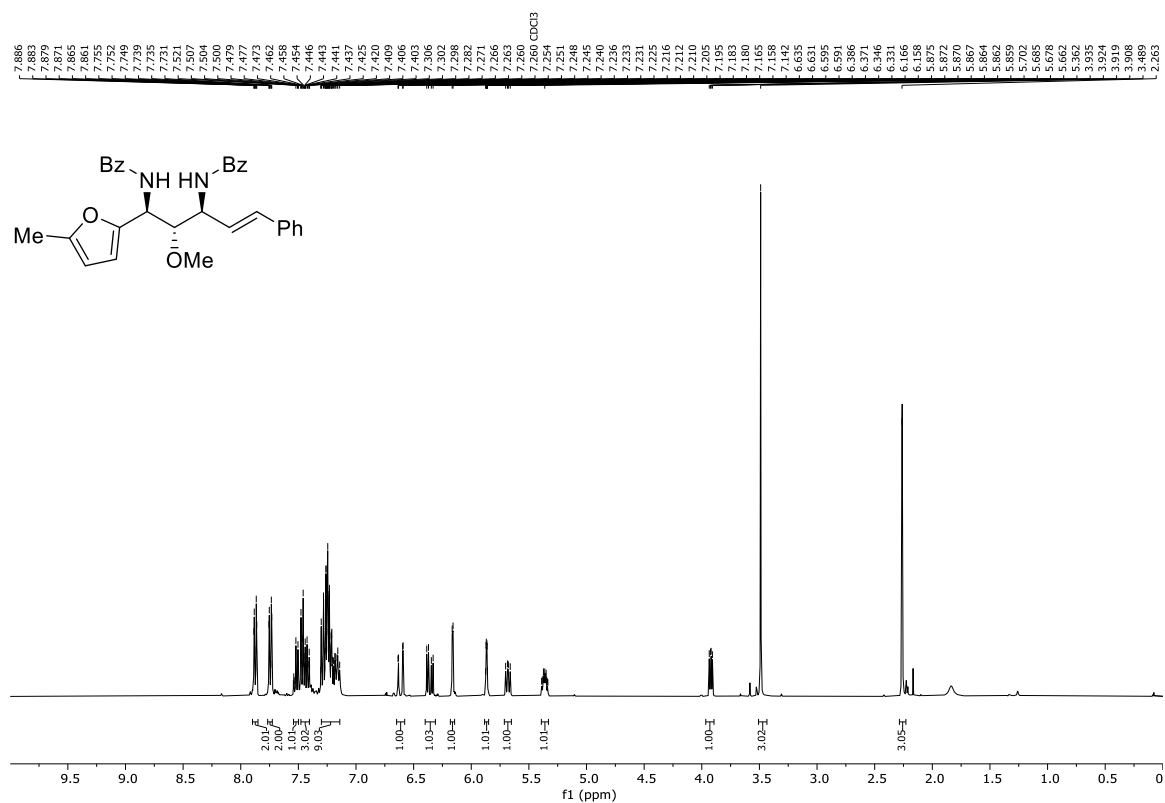


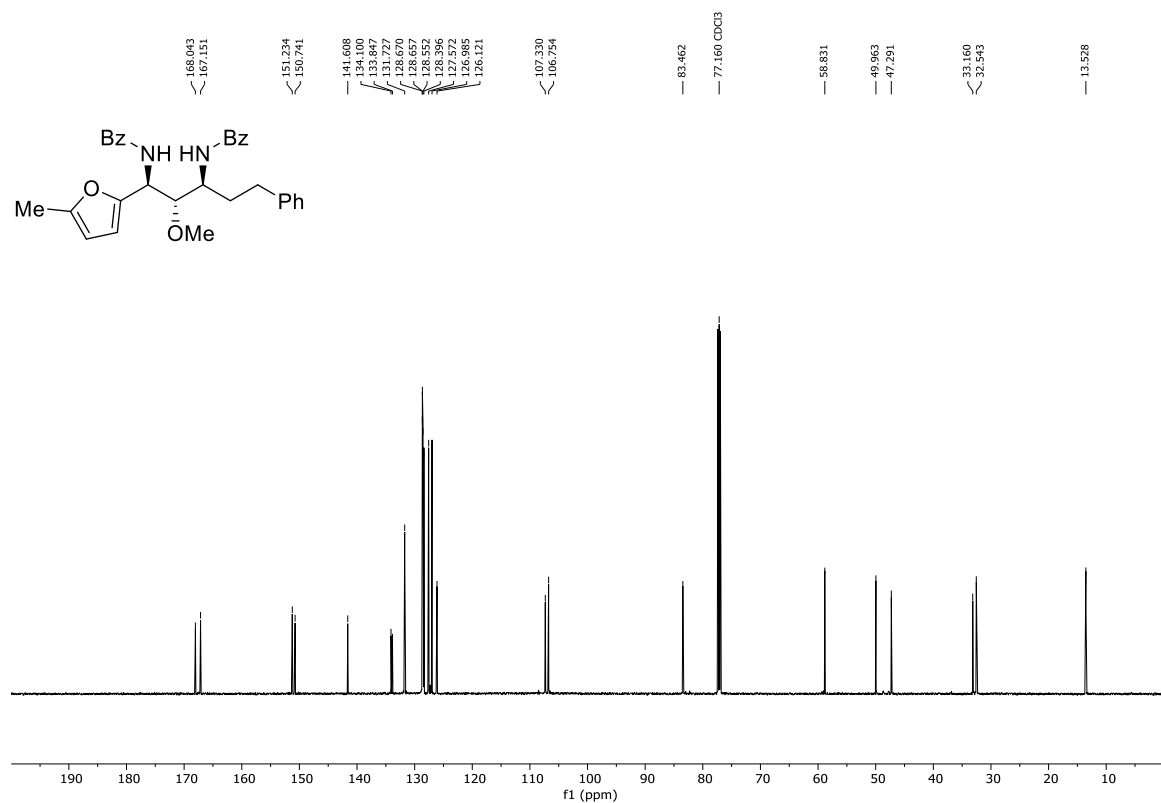
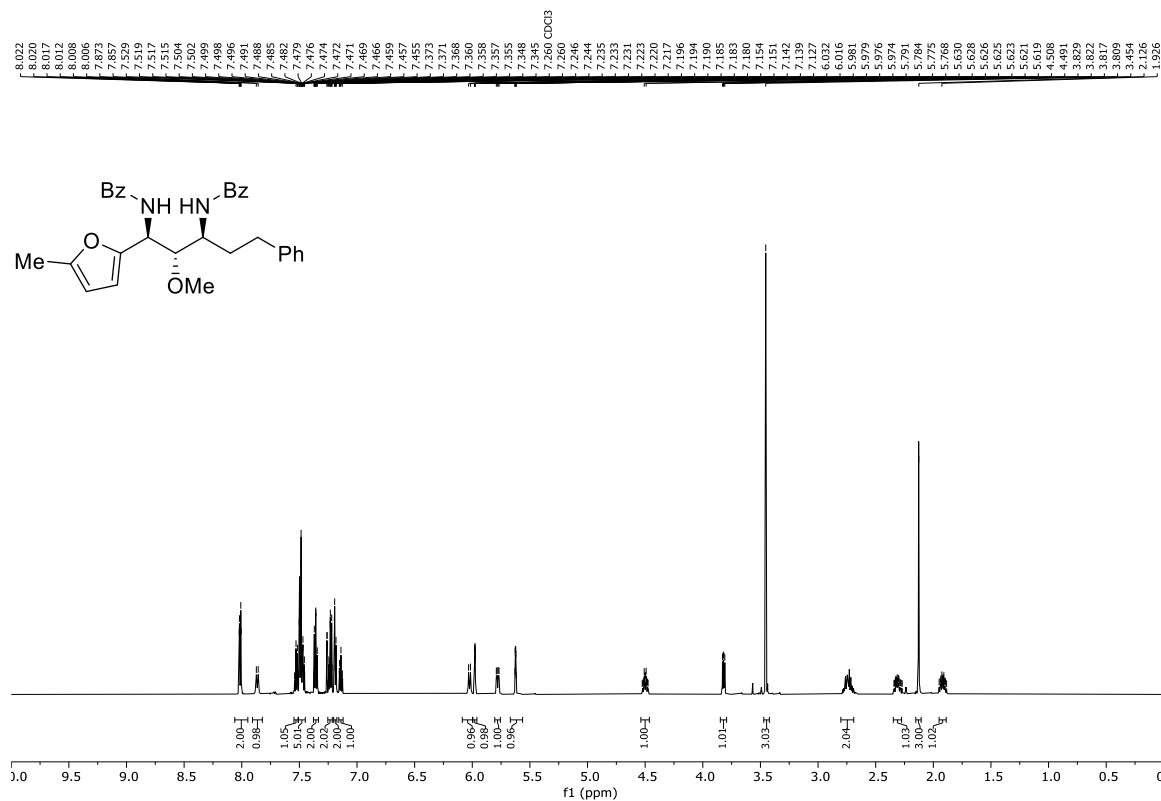


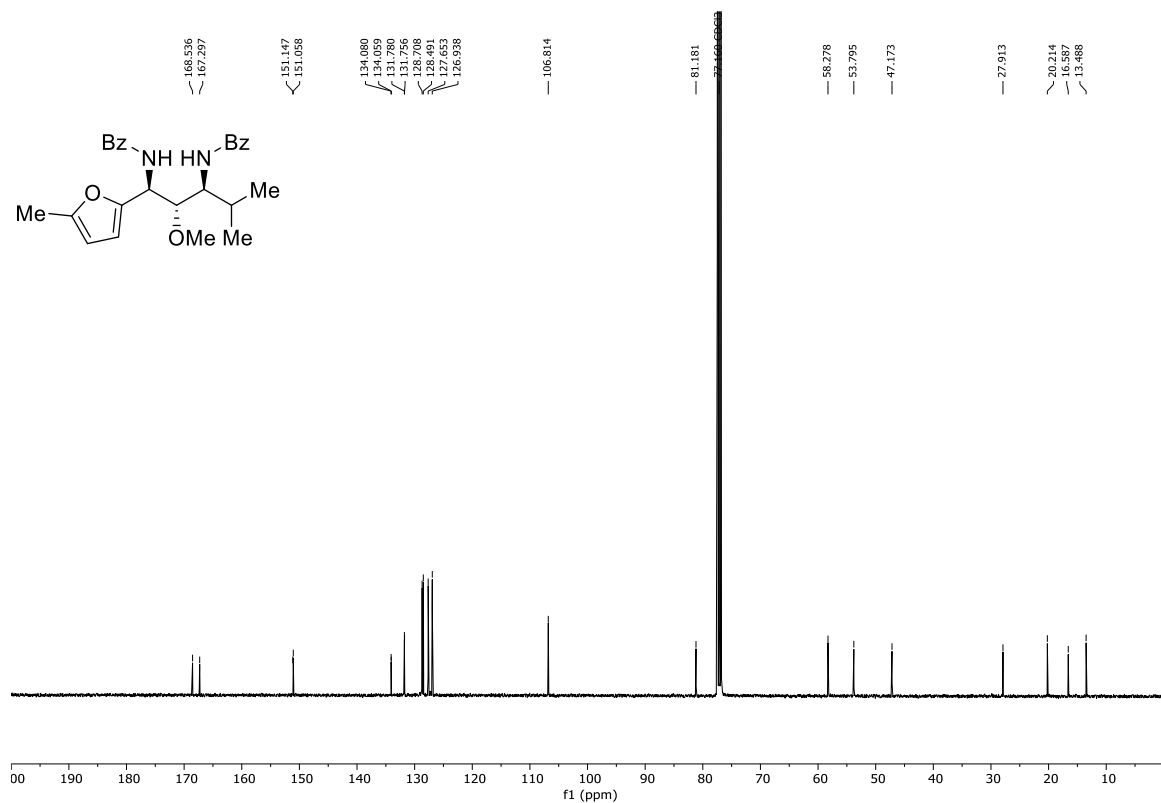
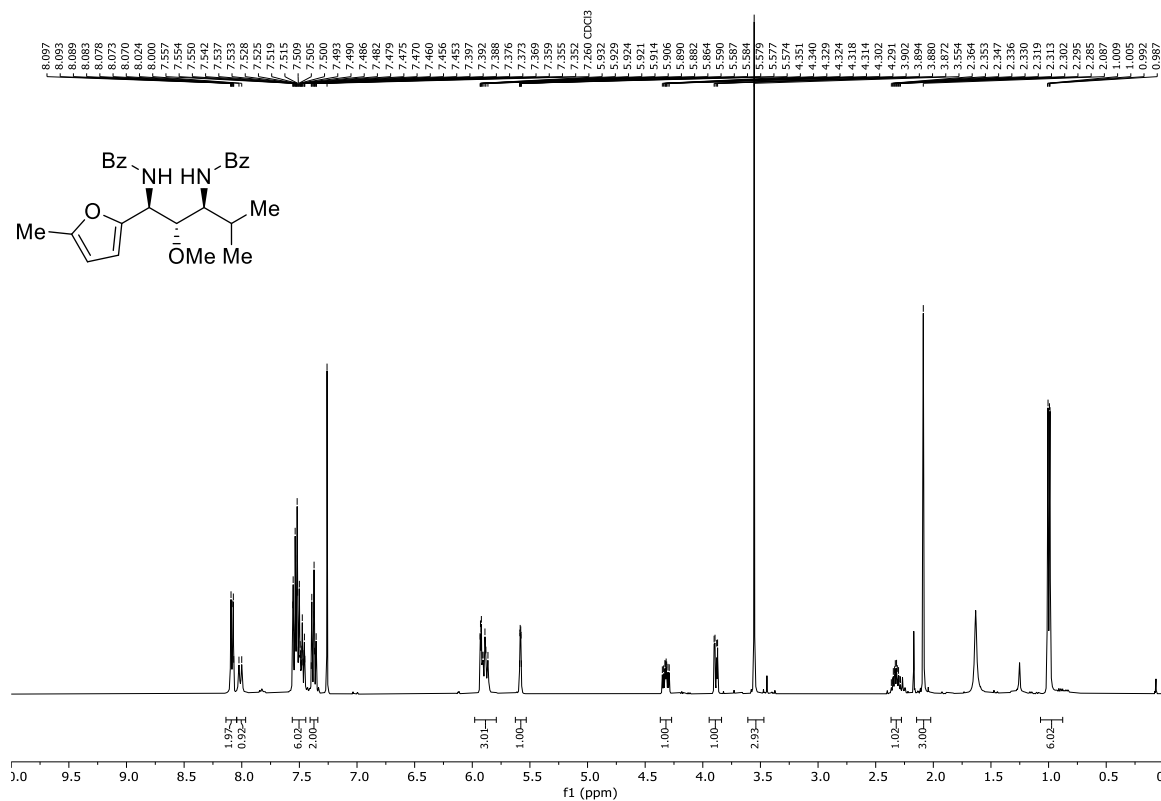


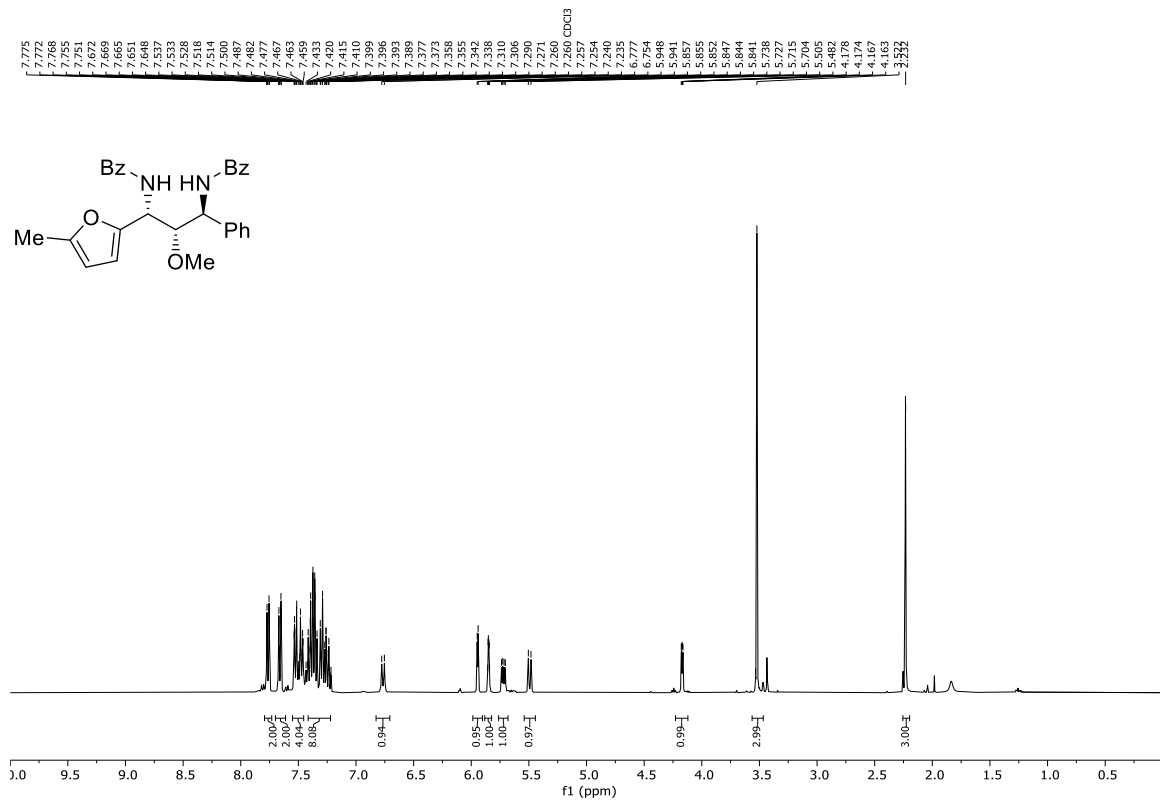
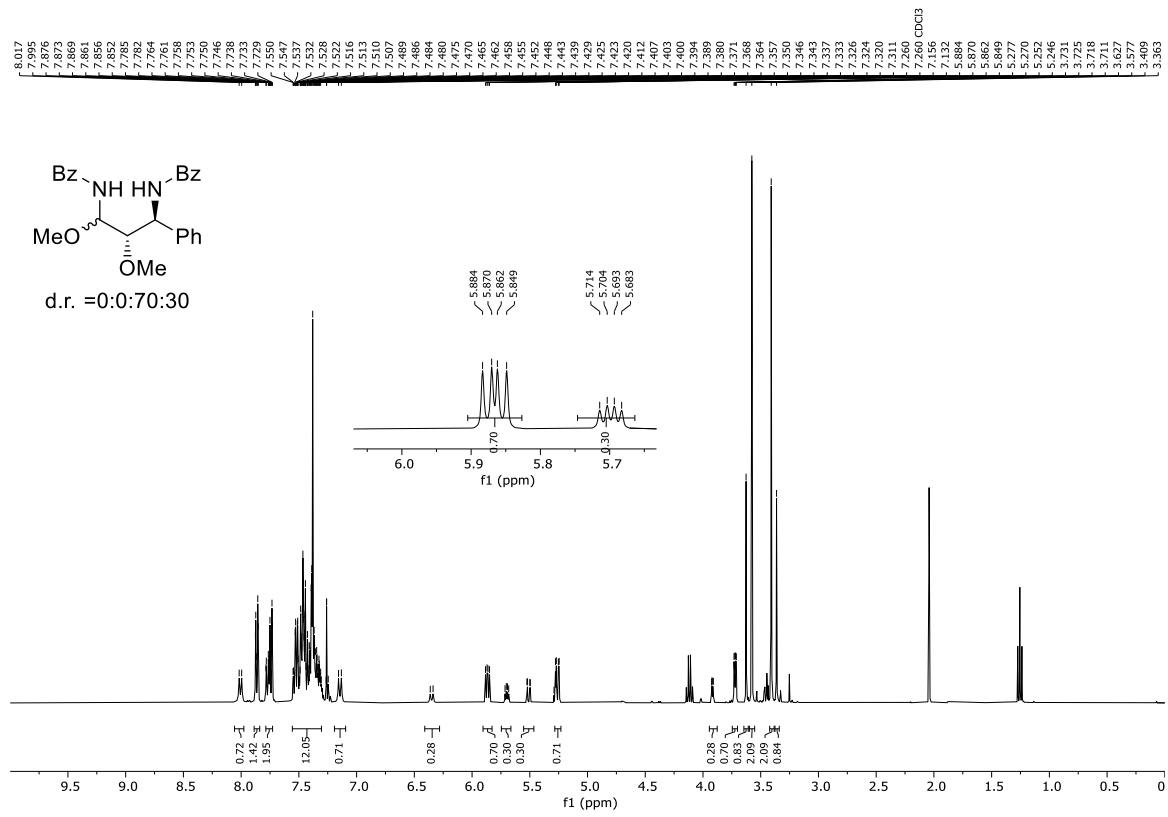


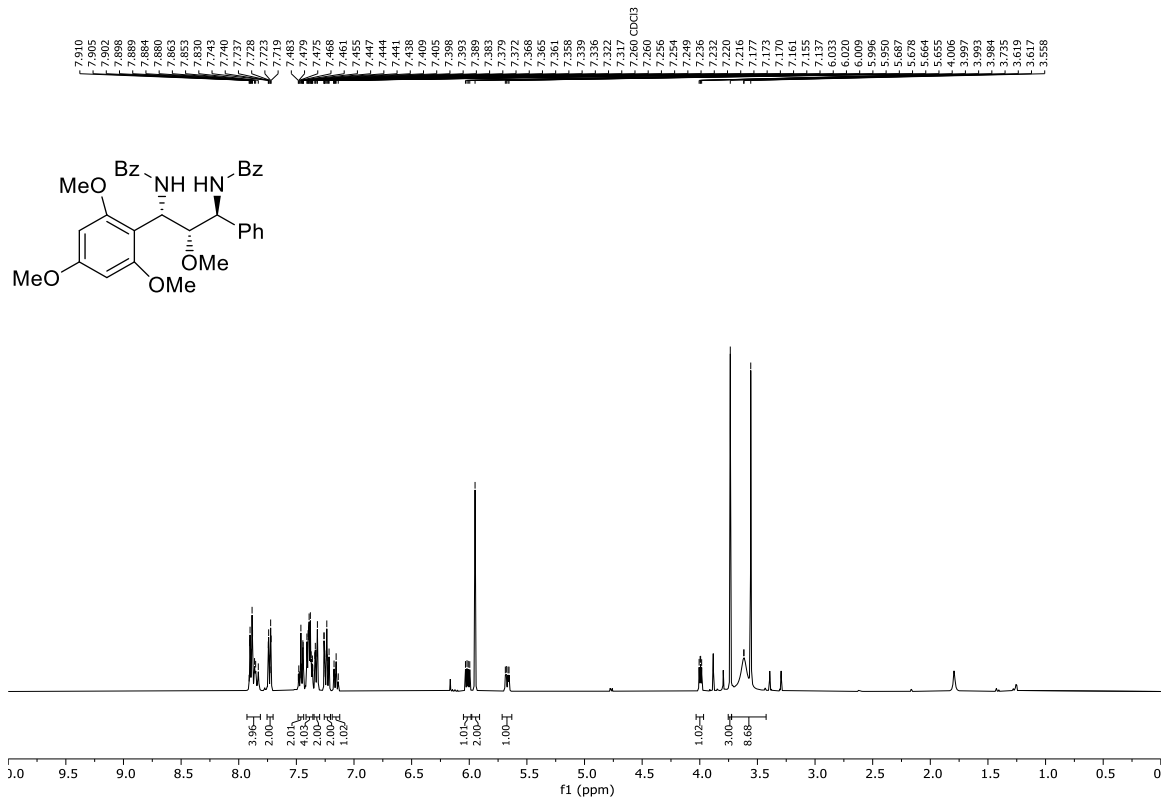
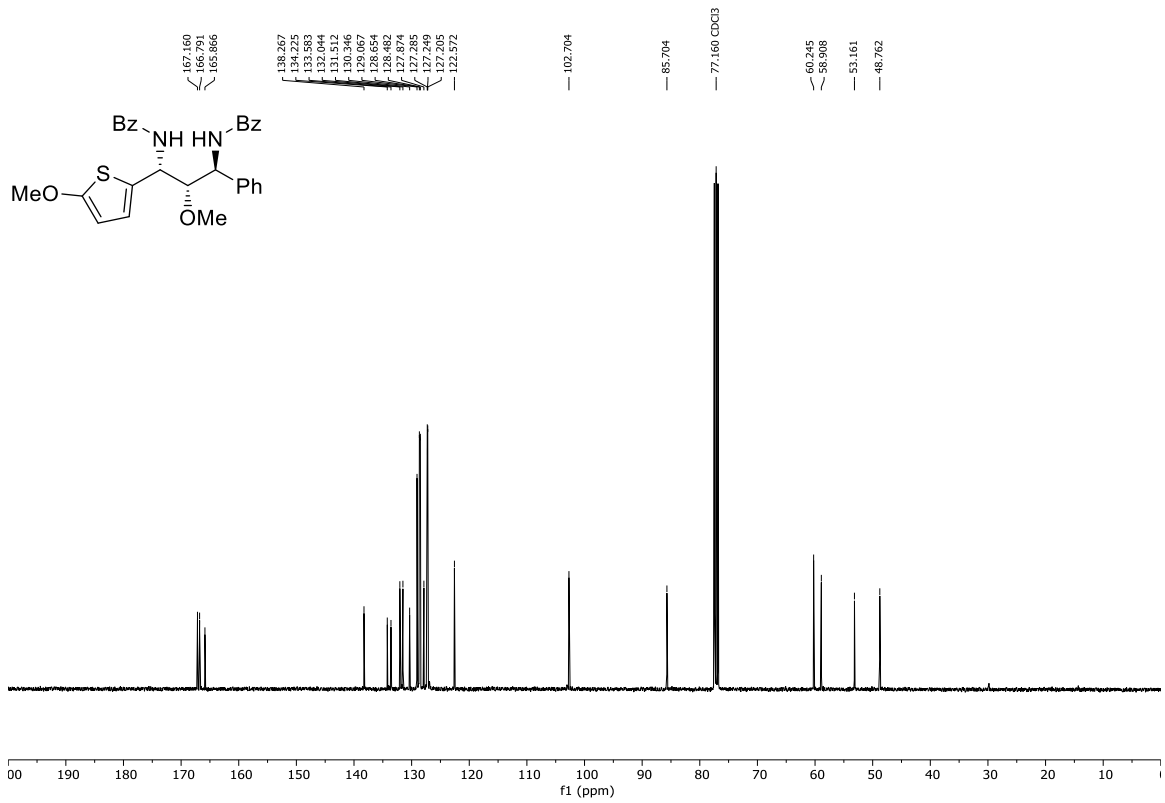


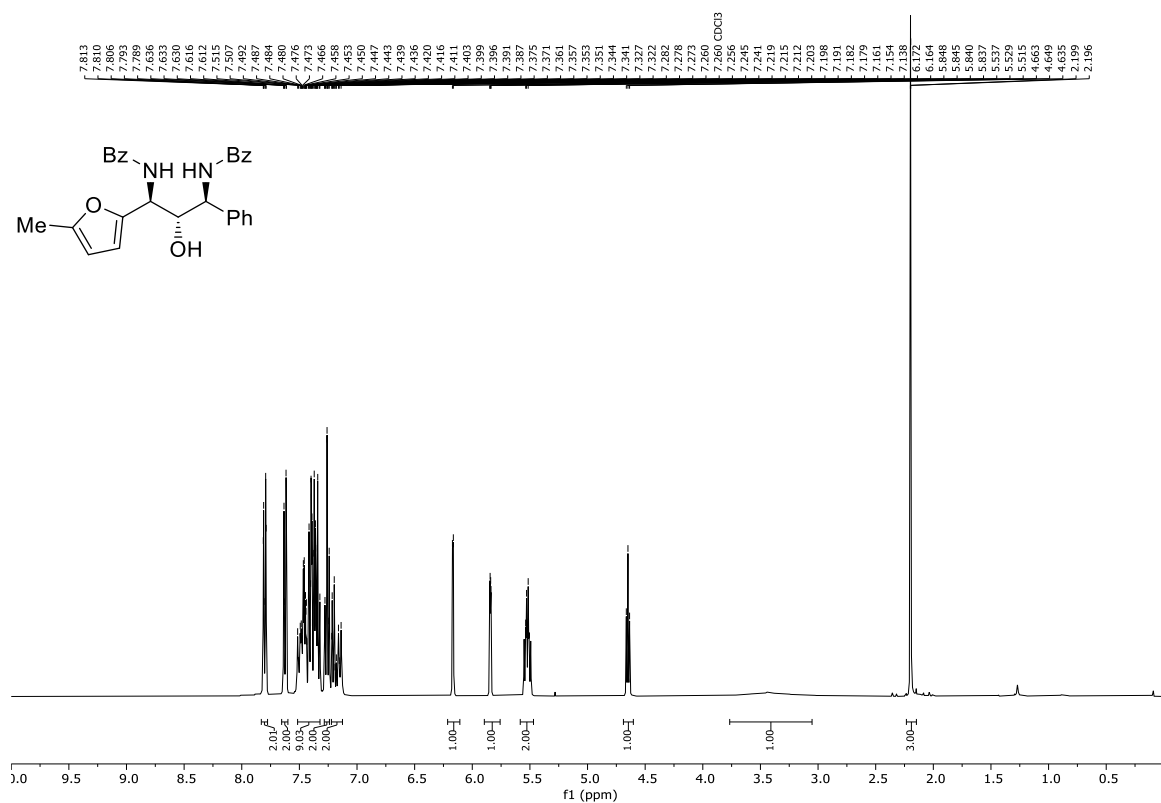
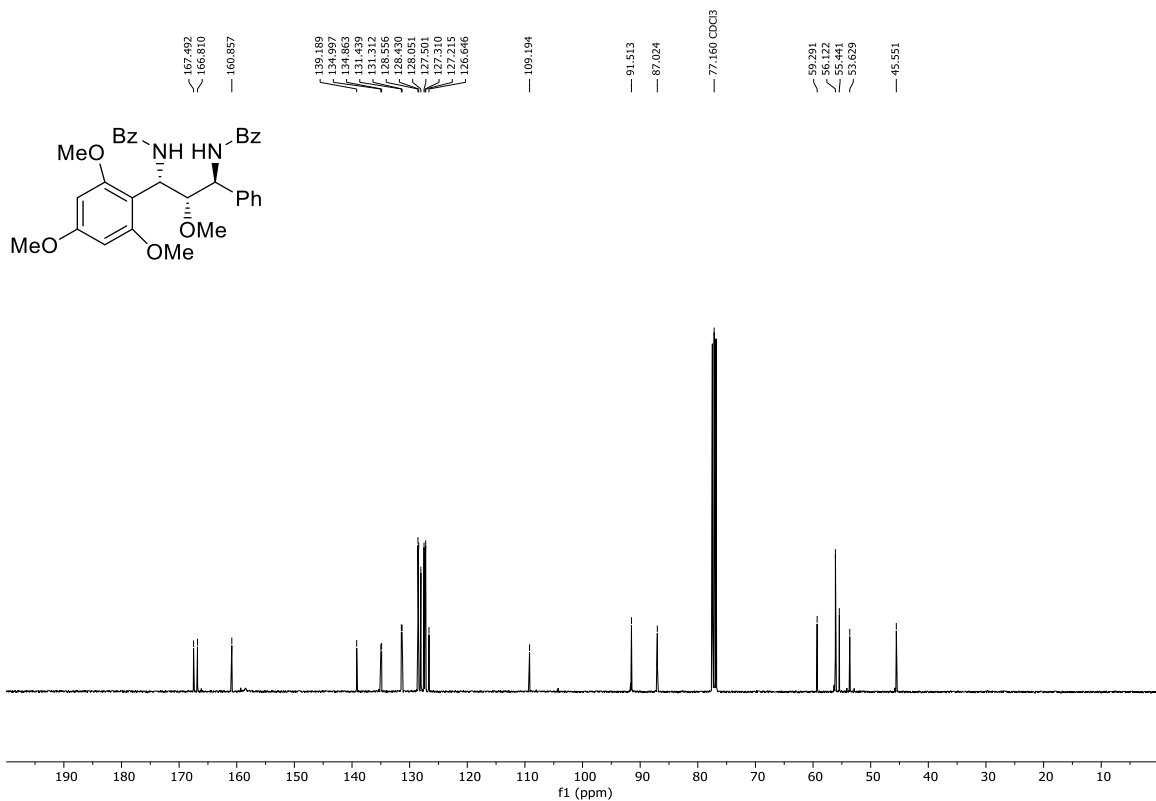


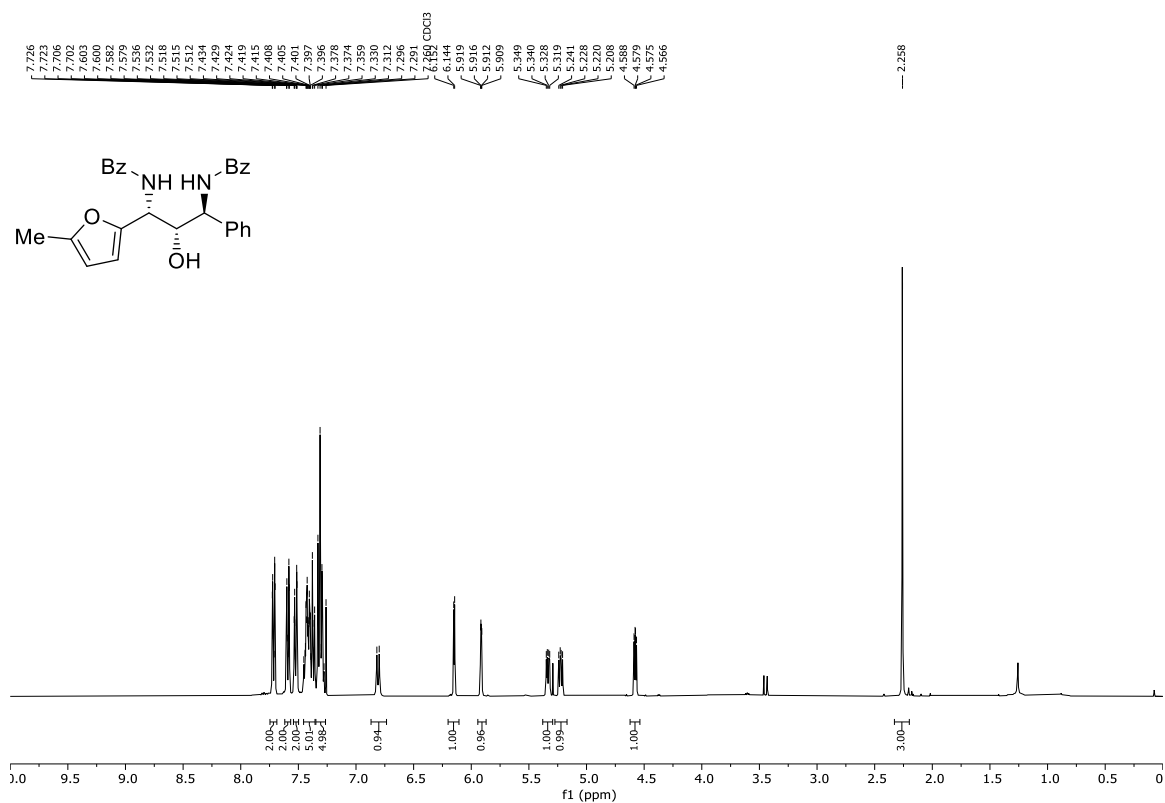
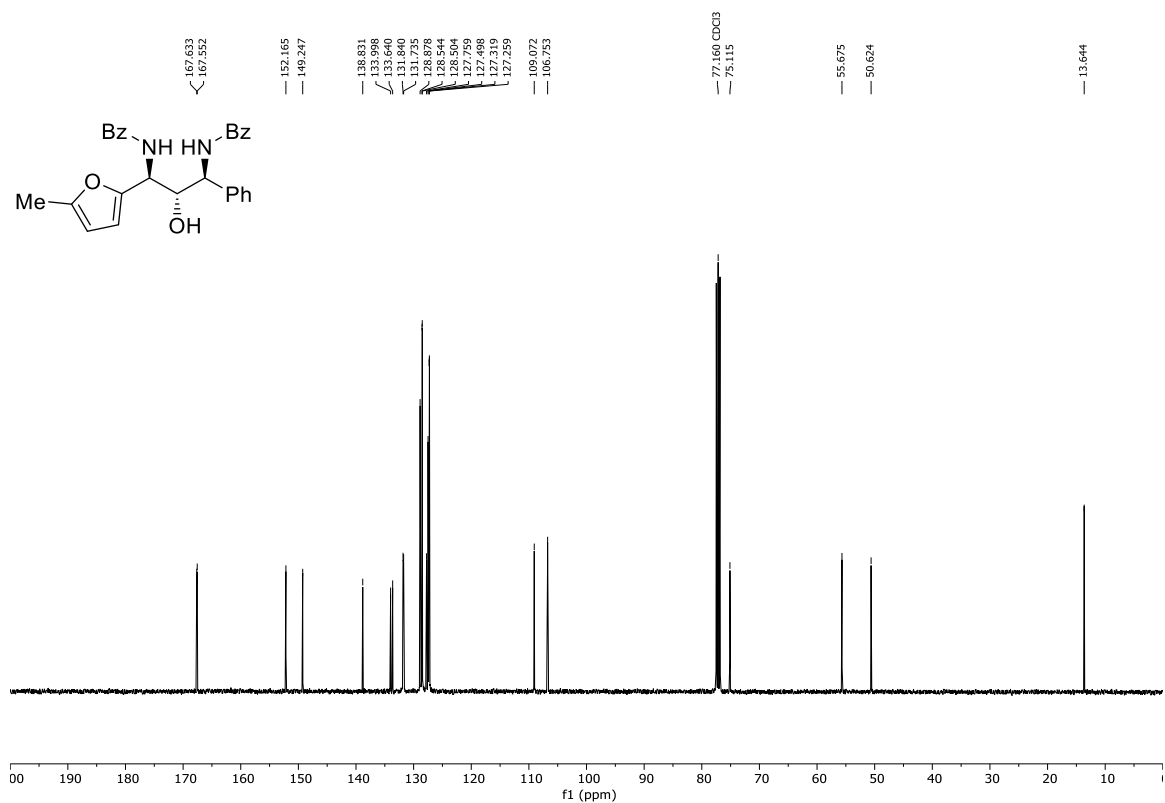


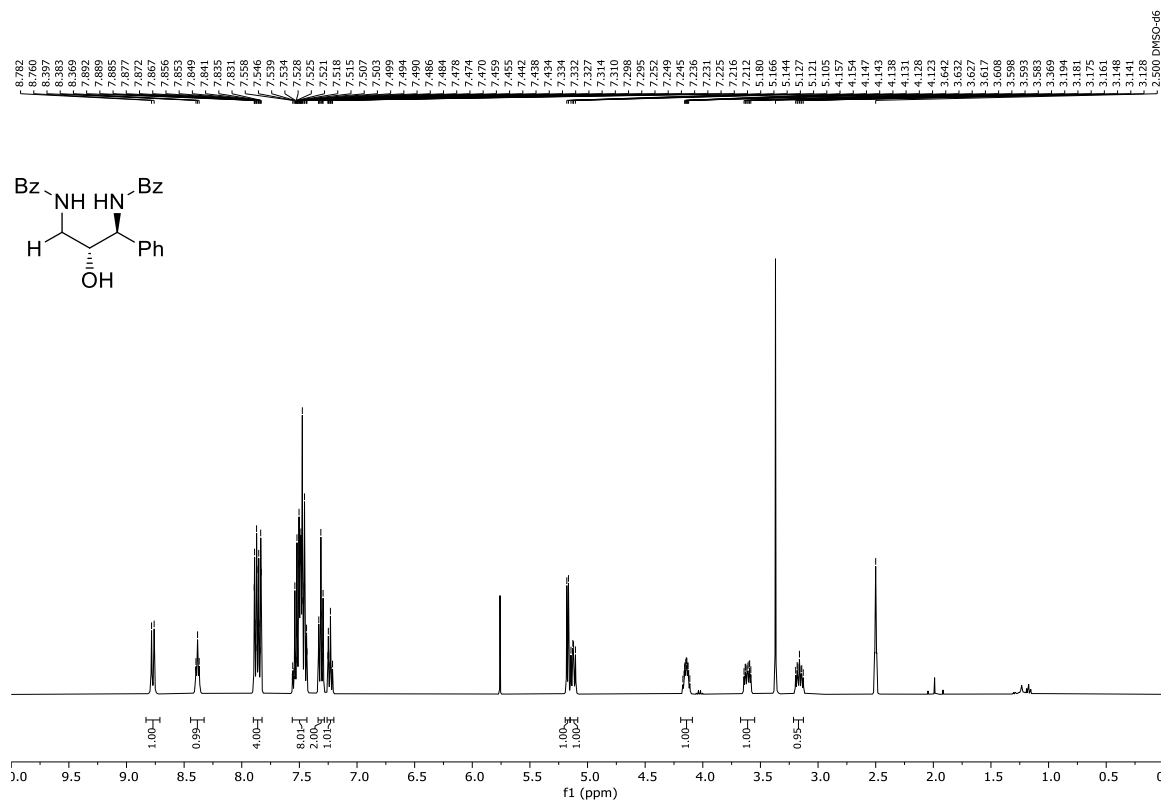
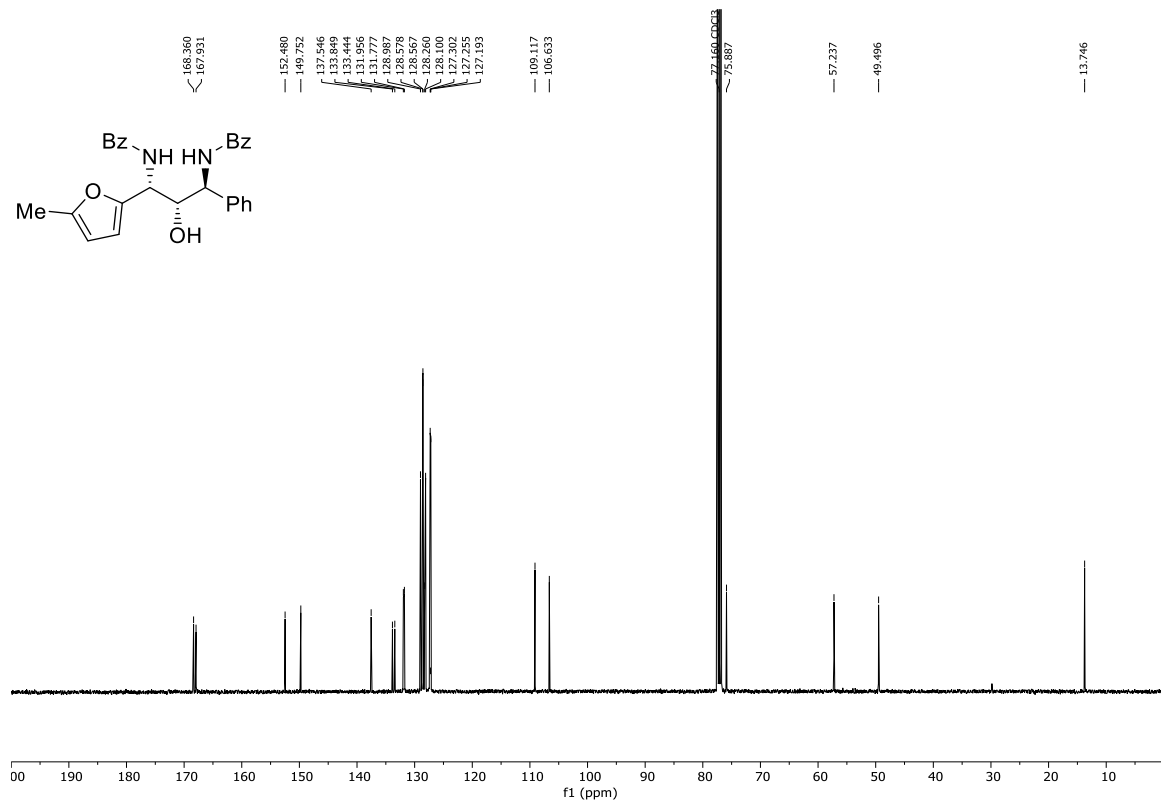


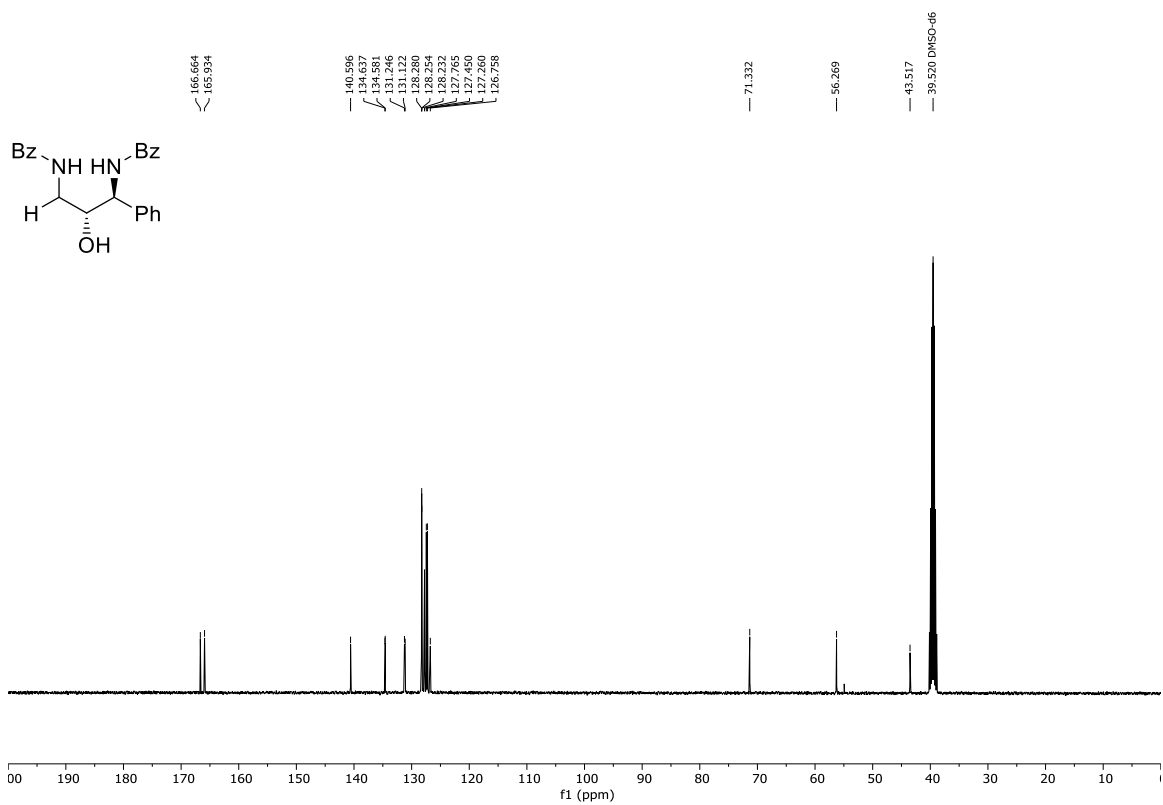




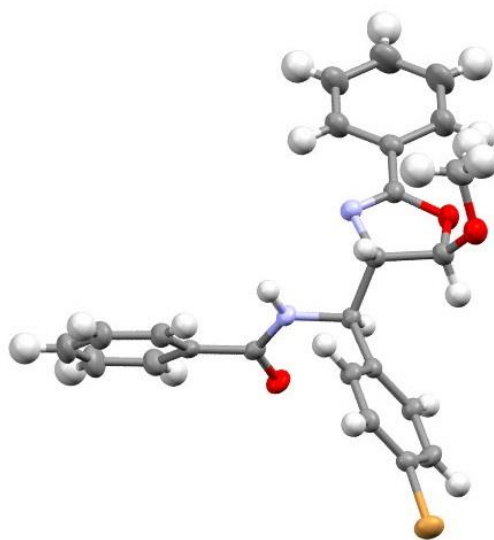








5.3.4.7 Kristallstrukturen


 Tabelle 5.5 Kristallstruktur des 1,2-*syn*-konfigurierten Oxazolins 247 (Ellipsoide mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit).

Empirical formula	$C_{24}H_{21}BrN_2O_3$	
Formula weight	465.34	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	1.54184 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	$P b c a$	
Unit cell dimensions	$a = 20.0898(3) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 9.37550(10) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 22.5550(3) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volume	$4248.28(10) \text{ \AA}^3$	
Z	8	
Density (calculated)	1.455 Mg/m^3	
Absorption coefficient	2.868 mm^{-1}	
F(000)	1904	
Crystal size	$0.300 \times 0.220 \times 0.110 \text{ mm}^3$	
Theta range for data collection	3.920 to 62.720°	
Index ranges	$-22 < h < 23$, $-9 < k < 10$, $-25 < l < 26$	
Reflections collected	21840	
Independent reflections	3405 [R(int) = 0.0254]	
Completeness to theta = 62.720°	99.8 %	
Absorption correction	Analytical	
Max. and min. transmission	0.777 and 0.488	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	3405 / 0 / 272	
Goodness-of-fit on F^2	1.117	
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0261$, $wR2 = 0.0669$	
R indices (all data)	$R1 = 0.0275$, $wR2 = 0.0678$	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.364 and $-0.287 \text{ e.\AA}^{-3}$	

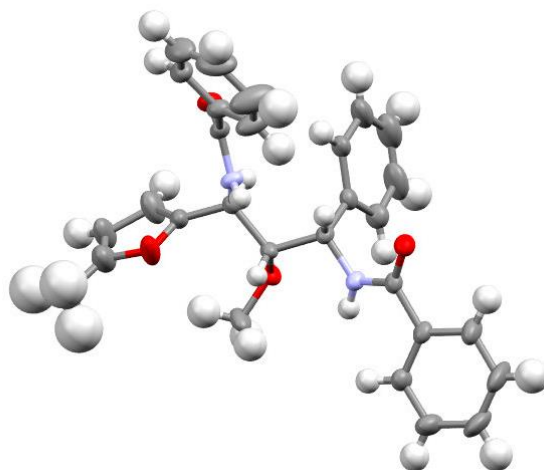


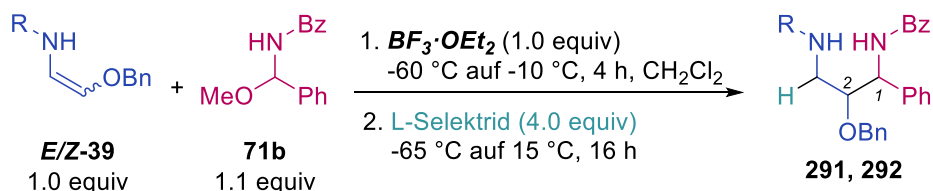
Tabelle 5.6 Kristallstruktur des 1,2-*anti*-2,3-*anti*-konfigurierten 1,3-Diamino-2-ols 252a (Ellipsoide mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit).

Empirical formula	$C_{29}H_{28}N_2O_4$	
Formula weight	468.53	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	1.54184 Å	
Crystal system	Tetragonal	
Space group	P 41 21 2	
Unit cell dimensions	a = 19.5415(2) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 19.5415(2) Å	$\beta = 90^\circ$.
	c = 14.8468(2) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	5669.55(14) Å ³	
Z	8	
Density (calculated)	1.098 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.591 mm ⁻¹	
F(000)	1984	
Crystal size	0.370 x 0.280 x 0.180 mm ³	
Theta range for data collection	3.198 to 62.848°.	
Index ranges	-22 ≤ h ≤ 22, -21 ≤ k ≤ 22, -13 ≤ l ≤ 17	
Reflections collected	31438	
Independent reflections	4529 [R(int) = 0.0596]	
Completeness to theta = 62.848°	99.3 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.65217	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4529 / 6 / 318	
Goodness-of-fit on F ²	1.058	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0568, wR2 = 0.1561	
R indices (all data)	R1 = 0.0588, wR2 = 0.1589	
Absolute structure parameter	0.76(18)	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.426 and -0.278 e.Å ⁻³	

5.3.5 Experimenteller Teil zur stereodivergenten Synthese von 1,3-Diamino-2-olen ausgehend von Enolether-Oxyencarbamaten

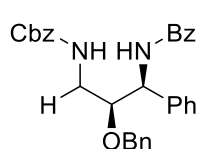
5.3.5.1 Synthese der 1,3-Diamino-2-ole mit zwei fortlaufenden Stereozentren

ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFT AAV 12:



Unter Schutzgasatmosphäre wurde in einem Schlenkrohr das entsprechende *E/Z*-Oxyencarbamat (0.25 mmol, 1.0 equiv) und der *N*-Acyliminorläufer **x** (0.275 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (2.5 mL, 0.1 M) gelöst. Die Lösung wurde auf -60 °C gekühlt und SiCl_4 oder $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) wurde zugegeben. Es wurde innerhalb von 3.5 h auf -10 °C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz des Oxyenamids (Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie), wurde erneut auf -60 °C gekühlt und L-Selektrid (1.0 mL, 1 M, 1.0 mmol, 4.0 equiv) zugeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf 15 °C erwärmt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) beendet, mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das entsprechende 1,3-Diamino-2-ol als Produkt erhalten.

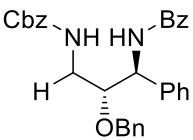
1,3-Diamino-2-ol (291a)



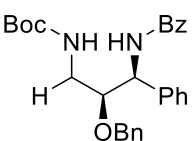
Dargestellt nach AAV 12 mit (*Z*)-Benzyl(2-(benzyloxy)vinyl)carbamat **Z-39b** (71 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und L-Selektrid (1.0 mL, 1 M, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 97:3 \rightarrow 70:30), wurde das 1,2-syn konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **291a** als farbloser Feststoff erhalten (52 mg, 42%, *d.r.* <2>98, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung) **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.32. **Smp.** 124–128 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 – 7.71 (m, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.40 – 7.27 (m, 13H), 7.16 – 7.05 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.69 – 5.55 (m, 1H), 5.49 – 5.41 (m, 1H), 5.18 – 5.06 (m, 2H), 4.50 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.04 – 3.90 (m, 1H), 3.73 – 3.60 (m, 1H), 3.17 – 3.05 (m, 1H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 167.8, 156.7, 139.7, 137.6, 136.6, 134.1, 131.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 128.0, 127.6, 127.2, 126.8, 80.4, 73.2, 66.9, 53.4, 41.5. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): (ATR, ν in cm^{-1}): 3289 (w), 3030 (w), 1697 (s), 1635 (s), 1602 (w), 1529 (s), 1488 (m),

1454 (m), 1371 (w), 1319 (s), 1216 (w), 1115 (s), 1081 (m), 1041 (m), 923 (w), 778 (w), 755 (m), 696 (s), 597 (s), 550 (m). **MS** (ESI) m/z ber. für $C_{31}H_{231}N_2O_4$ 495.2 $[M+H]^+$, gef. 495.4 $[M+H]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $C_{31}H_{30}N_2O_4$ 495.2278 $[M]^+$, gef. 495.2318 $[M]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (**291b**)

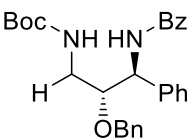
 Dargestellt nach AAV 12 mit (*E*)-Benzyl(2-(benzyloxy)vinyl)carbammat **E-39b** (71 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $BF_3 \cdot OEt_2$ (250 μ L, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und L-Selektrid (1.0 mL, 1 M, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 97:3 \rightarrow 70:30), wurde das 1,2-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **291b** als farbloser Feststoff erhalten (59 mg, 48%, *d.r.* $<2>$: $>$ 98, bestimmt mit 1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung) **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.27. **Smp.** 124-128 °C. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53 – 7.42 (m, 1H), 7.40 – 7.24 (m, 15H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 6.96 – 6.78 (m, 1H), 5.33 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 5.24 – 5.16 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.65 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.03 – 3.80 (m, 1H), 3.54 – 3.37 (m, 1H), 3.29 – 3.17 (m, 1H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 167.0, 156.8, 138.7, 137.9, 136.6, 134.2, 131.8, 128.8, 128.7, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.1, 79.3, 72.6, 67.0, 54.7, 41.1. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3305 (w), 2929 (w), 1714 (m), 1687 (m), 1632 (m), 1528 (s), 1488 (m), 1454 (m), 1349 (w), 1261 (m), 1149 (w), 1102 (w), 1026 (w), 913 (w), 736 (m), 693 (s), 587 (m). **MS** (ESI) m/z ber. für $C_{31}H_{231}N_2O_4$ 495.2 $[M+H]^+$, gef. 495.4 $[M+H]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $C_{31}H_{30}N_2O_4$ 494.2206 $[M]^+$, gef. 494.2197 $[M]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (**292a**)

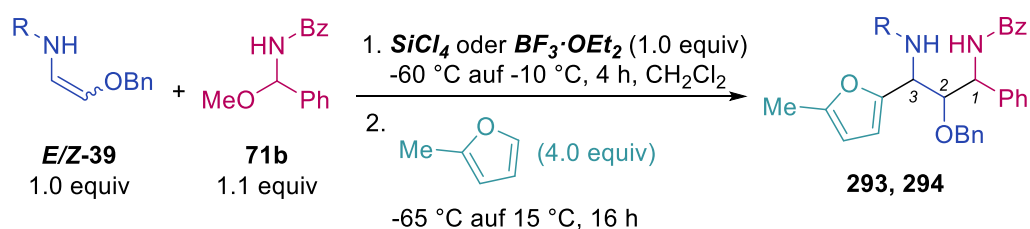
 Dargestellt nach AAV 12 mit (*Z*)-*tert*-Butyl(2-(benzyloxy)vinyl)carbammat **Z-39a** (62 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $BF_3 \cdot OEt_2$ (250 μ L, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und L-Selektrid (1.0 mL, 1 M, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf -20 °C erwärmt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 98:2 \rightarrow 80:20), wurde das 1,2-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **292a** als farbloser Feststoff erhalten (30 mg, 26%, *d.r.* $<2>$: $>$ 98, bestimmt mit 1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung) **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.34. **Smp.** 137-140 °C. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 – 7.77 (m, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.41 – 7.27 (m, 8H), 7.14 (dd, J = 7.0, 2.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.49 – 5.38 (m, 1H), 5.32 – 5.24 (m, 1H), 4.54 (d, J = 11.3 Hz, 1H),

4.31 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.09 – 3.89 (m, 1H), 3.73 – 3.55 (m, 1H), 3.17 – 2.93 (m, 1H), 1.46 (s, 9H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 167.7, 156.2, 140.0, 137.8, 134.2, 131.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.1, 128.0, 127.6, 127.2, 126.8, 80.7, 79.6, 73.2, 53.4, 41.1, 28.5. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3332 (w), 2976 (w), 1711 (m), 1690 (m), 1651 (s), 1602 (w), 1518 (s), 1487 (s), 1391 (w), 1365 (m), 1276 (m), 1251 (m), 1165 (s), 1085 (s), 1026 (m), 912 (w), 800 (w), 745 (w), 695 (s), 560 (m). **MS** (ESI) m/z ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ 461.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 461.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ 461.2440 $[\text{M}]^+$, gef. 461.2422 $[\text{M}]^+$.

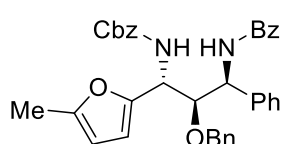
1,3-Diamino-2-ol (292b)

 Dargestellt nach AAV 12 mit (*E*)-*tert*-Butyl(2-(benzyloxy)vinyl)carbammat **E-39a** (62 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und L-Selektrid (1.0 mL, 1M, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf -20 °C erwärmt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 98:2 \rightarrow 80:20), wurde das 1,2-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **292b** als farbloser Feststoff erhalten (30 mg, 26%, *d.r.* <2:>98, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung) **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.26. **Smp.** 60–65 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 – 7.63 (m, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 1H), 7.42 – 7.27 (m, 12H), 6.99 (s, 1H), 5.34 (dd, $J = 8.3, 5.5$ Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.69 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.94 (q, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.40 – 3.28 (m, 1H), 3.28 – 3.16 (m, 1H), 1.44 (s, 9H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 156.2, 138.8, 138.0, 134.3, 131.7, 128.8, 128.7, 128.6, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.2, 79.7, 79.6, 72.7, 54.8, 40.9, 28.5. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 339 (w), 2975 (w), 1712 (m), 1692 (m), 1642 (m), 1602 (w), 1512 (s), 1488 (s), 1454 (m), 1391 (w), 1365 (m), 1249 (m), 1164 (s), 1099 (m), 1028 (m), 915 (w), 859 (w), 748 (w), 695 (s), 585 (m). **MS** (ESI) m/z ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ 461.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 461.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ 461.2440 $[\text{M}]^+$, gef. 461.2438 $[\text{M}]^+$.

5.3.5.2 Synthese der 1,3-Diamino-2-ole mit drei fortlaufenden Stereozentren

ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFT AAV 13:

Unter Schutzgasatmosphäre wurde in einem Schlenkrohr das entsprechende *E/Z*-Oxyencarbamat **39** (0.25 mmol, 1.0 equiv) und der *N*-Acyliminorvorläufer **71b** (0.275 mmol, 1.1 equiv) in CH₂Cl₂ (2.5 mL, 0.1 M) gelöst. Die Lösung wurde auf -60 °C gekühlt und SiCl₄ oder BF₃·OEt₂ (250 µL, 0.25 mmol, 1.0 equiv, 1 M) wurde zugegeben. Es wurde innerhalb von 3.5 h auf -10 °C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz des Oxyenamids (Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie), wurde erneut auf -60 °C gekühlt und das 2-Methylfuran (90 µL, 1.0 mmol, 4.0 equiv) zugeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf 15 °C erwärmt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (5 mL) beendet, mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das entsprechende 1,3-Diamino-2-ol **293, 294** als Produkt erhalten.

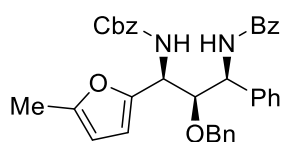
1,3-Diamino-2-ol (**293a**)

46% d.r. = 75:10:15:0

Dargestellt nach AAV 13 mit (*Z*)-Benzyl(2-(benzyloxy)vinyl)carbammat **Z-39b** (71 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminorvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl₄ (250 µL, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 µL, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15µm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 97:3 → 70:30), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **293a** als farbloser Feststoff erhalten (50 mg, 34%, *d.r.* = 75:10:15:0, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung, Gesamtausbeute für alle Diastereomere 66 mg, 46%, *d.r.* = 75:10:15:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.43. **Smp.** 50–55 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 – 7.66 (m, 2H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.38 – 7.24 (m, 15H), 7.12 – 6.99 (m, 3H), 6.24 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.93 – 5.84 (m, 1H), 5.65 – 5.52 (m, 1H), 5.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.32 – 5.15 (m, 1H), 5.06 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 4.39 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.24 – 4.07 (m, 2H), 2.21 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 155.9, 152.0, 149.8, 141.3, 137.4, 136.4, 134.6, 131.6, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.5, 127.2, 126.4, 109.0, 106.8, 83.0, 74.1, 67.2, 53.1, 51.1, 29.8, 13.6. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3299 (w), 2922 (w), 1714 (m), 1660 (m), 1602 (w), 1508

(s), 1481 (s), 1401 (w), 1328 (w), 1308 (w), 1216 (s), 1079 (m), 1025 (s), 939 (w), 785 (w), 695 (s), 559 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $C_{36}H_{35}N_2O_5$ 575.3 $[M+H]^+$, gef. 575.5 $[M+H]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $C_{36}H_{34}N_2O_5$ 574.2468 $[M]^+$, gef. 574.2459 $[M]^+$.

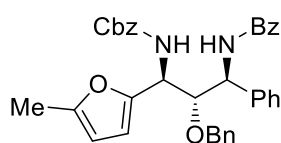
1,3-Diamino-2-ol (293b)



54% d.r. = <2:>98:0:0

Dargestellt nach AAV 13 mit (*Z*)-Benzyl(2-(benzyloxy)vinyl)carbamat **Z-39b** (71 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $BF_3 \cdot OEt_2$ (250 μ L, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μ L, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 97:3 \rightarrow 70:30), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **293b** als farbloser Feststoff erhalten (78 mg, 54%, *d.r.* <2:>98:0:0, bestimmt mit 1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.40. **Smp.** 65–70 °C. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.44 – 7.26 (m, 15H), 7.18 – 7.07 (m, 2H), 7.04 – 6.90 (m, 1H), 6.14 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.57 – 5.46 (m, 1H), 5.29 (dd, J = 8.0, 2.7 Hz, 1H), 5.17 – 4.96 (m, 3H), 4.40 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 166.6, 155.9, 152.2, 149.2, 140.7, 137.3, 136.4, 134.3, 131.6, 128.8, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 127.6, 127.2, 126.6, 108.8, 106.8, 83.1, 74.9, 67.2, 54.1, 51.2, 13.5. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3300 (w), 2922 (w), 1724 (s), 1652 (m), 1645 (m), 1579 (w), 1507 (s), 1497 (s), 1454 (m), 1352 (w), 1228 (m), 1216 (s), 1144 (w), 1076 (m), 1021 (s), 965 (w), 785 (w), 736 (m), 695 (s), 563 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $C_{36}H_{35}N_2O_5$ 575.3 $[M+H]^+$, gef. 575.6 $[M+H]^+$.

1,3-Diamino-2-ol (293c)

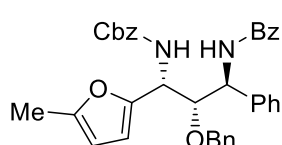


52% d.r. = 0:0:>98:<2

Dargestellt nach AAV 13 mit (*E*)-Benzyl(2-(benzyloxy)vinyl)carbamat **E-39b** (71 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $SiCl_4$ (250 μ L, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μ L, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 97:3 \rightarrow 70:30), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **293c** als farbloser Feststoff erhalten (75 mg, 52%, *d.r.* = 0:0:>98:<2, bestimmt mit 1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.43. **Smp.** 160–163 °C. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 – 7.67 (m, 2H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 13H), 7.22 – 7.13 (m, 3H), 6.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.01 – 5.84 (m, 1H), 5.72 (dd, J = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 9.8 Hz,

1H), 5.02 (s, 2H), 4.98 (dd, $J = 9.8, 6.6$ Hz, 1H), 4.52 (q, $J = 11.7$ Hz, 2H), 4.27 (dd, $J = 6.7, 4.8$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 155.9, 151.8, 149.9, 138.9, 137.7, 136.3, 134.2, 131.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.3, 128.3, 128.0, 127.6, 127.3, 127.1, 109.0, 106.7, 81.4, 72.6, 67.2, 52.9, 50.0, 13.7. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3288 (w), 2946 (w), 1737 (m), 1688 (s), 16355 (s), 1579 (w), 1538 (s), 1491 (m), 1454 (m), 1366 (w), 1319 (w), 1216 (s), 1096 (m), 1023 (s), 955 (w), 788 (w), 735 (w), 693 (s), 589 (s). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ 575.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 575.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ 574.2468 $[\text{M}]^+$, gef. 574.2472 $[\text{M}]^+$.

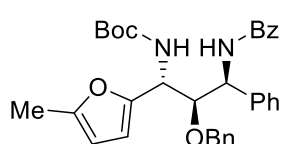
1,3-Diamino-2-ol (**293d**)



57% d.r. = 0:0:30:70

Dargestellt nach AAV 13 mit (*E*)-Benzyl(2-(benzyloxy)vinyl)carbammat **E-39b** (71 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 97:3 \rightarrow 70:30), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **293d** als farbloser Feststoff erhalten (57 mg, 40%, d.r. = 0:0.30:70, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung, Gesamtausbeute für alle Diastereomere 82 mg, 57%, d.r. = 0:0.30:70). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.39. **Smp.** 121–126 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.55 – 7.43 (m, 1H), 7.42 – 7.27 (m, 15H), 7.20 – 7.08 (m, 3H), 5.93 (s, 1H), 5.86 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.60 – 5.50 (m, 1H), 5.49 – 5.37 (m, 1H), 5.13 – 5.04 (m, 1H), 5.01 – 4.90 (m, 2H), 4.56 – 4.44 (m, 2H), 4.35 – 4.23 (m, 1H), 2.23 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 156.0, 151.8, 151.2, 138.5, 137.5, 136.2, 134.5, 131.6, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 127.9, 127.7, 127.2, 126.6, 107.5, 106.5, 81.0, 73.8, 67.3, 54.8, 50.0, 29.8, 13.7. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3258 (w), 2923 (w), 1724 (s), 1631 (s), 1579 (w), 1531 (m), 1505 (s), 1454 (m), 1299 (w), 1214 (s), 1083 (m), 1025 (m), 946 (w), 911 (w), 778 (w), 748 (m), 695 (s), 582 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ 575.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 575.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$ 466.1893 $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_8\text{O}]^+$, gef. 466.1897 $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_8\text{O}]^+$.

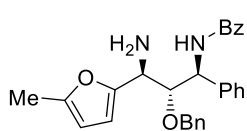
1,3-Diamino-2-ol (**294a**)



44% d.r. = 51:25:24:0

Dargestellt nach AAV 13 mit (*Z*)-*tert*-Butyl(2-(benzyloxy)vinyl)carbammat **Z-39a** (62 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf -20 °C erwärmt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System,

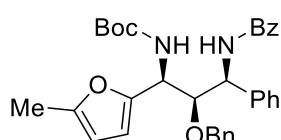
HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 98:2 \rightarrow 80:20), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **294a** als farbloser Feststoff erhalten (30 mg, 22%, *d.r.* = 51:25:24:0, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung, Gesamtausbeute für alle Diastereomere 59 mg, 44%, *d.r.* = 51:25:24:0). Zusätzlich wurde das entschützte 1,3-Diamino-2-ol **340a** (31 mg, 28%, *d.r.* = 51:25:24:0) isoliert. **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.56. **Smp.** 63–68 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 – 7.71 (m, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 8H), 7.15 – 7.04 (m, 3H), 6.22 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.32 – 5.22 (m, 1H), 5.21 – 5.09 (m, 1H), 4.62 – 4.35 (m, 1H), 4.23 – 4.07 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.38 (s, 9H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 155.2, 151.9, 150.3, 141.5, 137.6, 134.7, 131.6, 128.7, 128.6, 128.4, 128.4, 128.0, 127.5, 127.3, 126.5, 108.7, 106.7, 83.2, 80.0, 74.0, 53.1, 50.5, 30.5, 29.8, 28.4, 13.6. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3312 (w), 2923 (w), 1707 (m), 1671 (m), 1579 (w), 1509 (s), 1482 (s), 1391 (w), 1365 (8m), 1309 (w), 1248 (w), 1165 (s), 1079 (m), 1021 (s), 939 (w), 789 (w), 750 (w), 696 (s), 575 (m). **MS** (APCI) *m/z* ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5$ 541.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 541.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5$ 541.2697 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 541.2694 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Entschütztes 1,3-Diamino-2-ol (**340a**)

R_f (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.10. **MS** (APCI) *m/z* ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ 441.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 441.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Eine säulenchromatographische Trennung der 28% *d.r.* = 51:25:24:0 Diastereomere war nicht möglich.

1,3-Diamino-2-ol (**294b**)

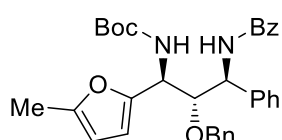


76% *d.r.* = 6:94:0:0

Dargestellt nach AAV 13 mit (*Z*)-*tert*-Butyl(2-(benzyloxy)vinyl)carbammat **Z-39a** (62 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf -20 °C erwärmt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 98:2 \rightarrow 80:20), wurde das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **294b** als farbloser Feststoff erhalten (97 mg, 71%, *d.r.* = 6:94:0:0, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung, Gesamtausbeute für alle Diastereomere 103 mg, 76%, *d.r.* = 6:94:0:0). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.49. **Smp.** 67–72 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 – 7.62 (m, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 8H), 7.18 – 7.13 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 7.8, 2.7 Hz, 2H), 5.04 – 4.89 (m, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 5.3, 2.8 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.43 (s, 9H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 155.2, 152.0, 141.0, 137.5, 134.3, 131.6, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 127.5,

127.2, 126.6, 108.5, 106.8, 83.2, 80.1, 74.7, 28.5, 13.5. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3303 (w), 2925 (w), 1714 (m), 1644 (m), 1602 (w), 1512 (s), 1484 (s), 1391 (w), 1365 (m), 1248 (w), 1216 (w), 1164 (s), 1085 (m), 1062 (m), 1019 (s), 962 (w), 783 (w). 696 (s), 565 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5$ 541.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 541.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$ 540.2624 $[\text{M}]^+$, gef. 540.2649 $[\text{M}]^+$.

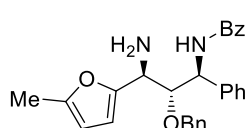
1,3-Diamino-2-ol (**294c**)



36% d.r. = 0:0:95:5

Dargestellt nach AAV 13 mit (*E*)-*tert*-Butyl(2-(benzyloxy)vinyl)carbammat **E-39a** (62 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), SiCl_4 (250 μL , 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL , 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf -20°C

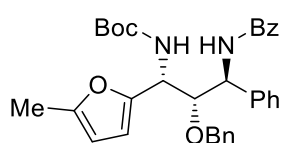
erwärmt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 98:2 \rightarrow 80:20), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*anti* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **294c** als farbloser Feststoff erhalten (47 mg, 34%, d.r. = 0:0.95:5, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung, Gesamtausbeute für alle Diastereomere 49 mg, 36%, d.r. = 0:0:95:5). Zusätzlich wurde das entschützte 1,3-Diamino-2-ol **340c** (32 mg, 29%, d.r. = 0:0:95:5) isoliert. **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.53. **Smp.** 146–148 $^\circ\text{C}$. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.54 – 7.45 (m, 1H), 7.46 – 7.23 (m, 11H), 7.23 – 7.12 (m, 2H), 6.11 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 9.1, 4.6$ Hz, 1H), 5.12 – 4.81 (m, 2H), 4.59 – 4.30 (m, 2H), 4.29 – 4.21 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.40 (s, 9H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 155.3, 151.7, 150.3, 139.2, 137.9, 134.3, 131.6, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 127.9, 127.5, 127.3, 127.3, 108.8, 106.7, 81.6, 80.1, 72.8, 53.1, 49.6, 28.5, 13.7. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3363 (w), 2927 (w), 1714 (m), 1684 (s), 1637 (m), 1579 (w), 1535 (s), 1489 (s), 1454 (m), 1366 (m), 1321 (m), 1249 (m), 1166 (s), 1105 (m), 1021 (s), 865 (w), 736 (w), 696 (s), 592 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5$ 541.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 541.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5$ 541.2697 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 541.2723 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



29% d.r. = 0:0:95:5

Entschütztes 1,3-Diamino-2-ol (**340c**)

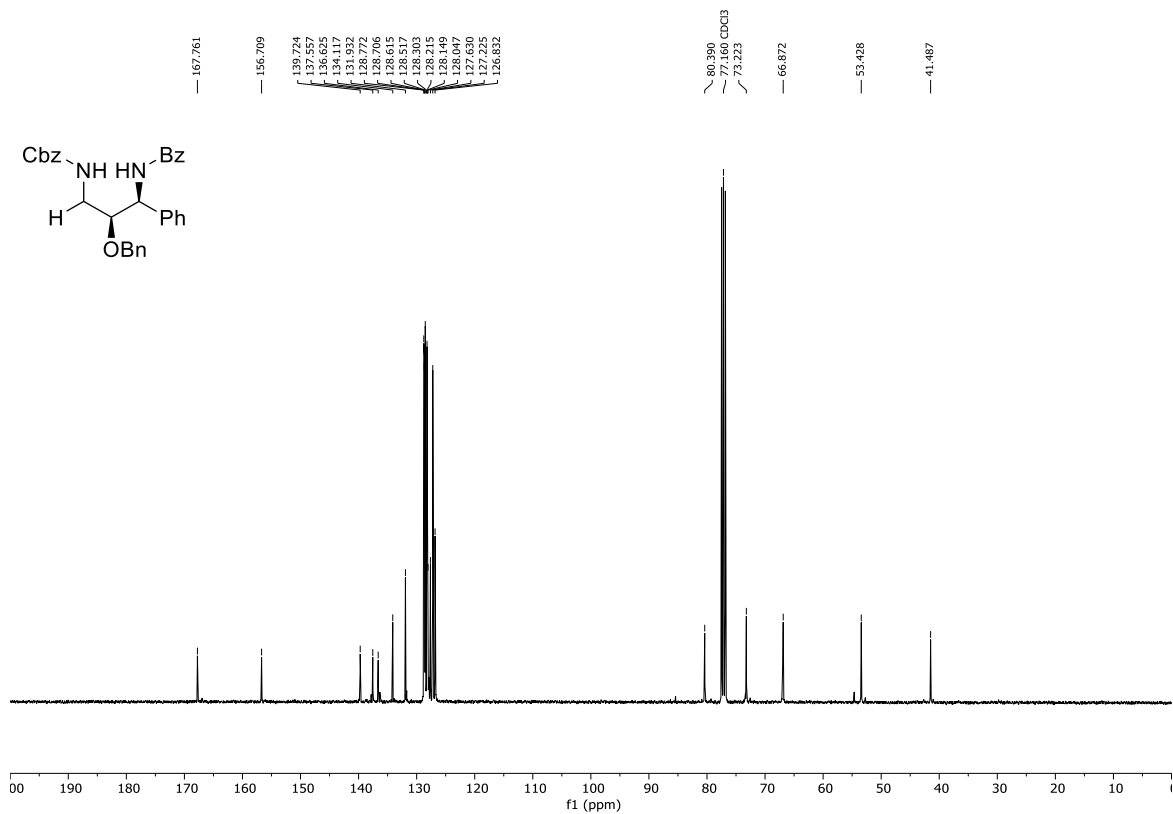
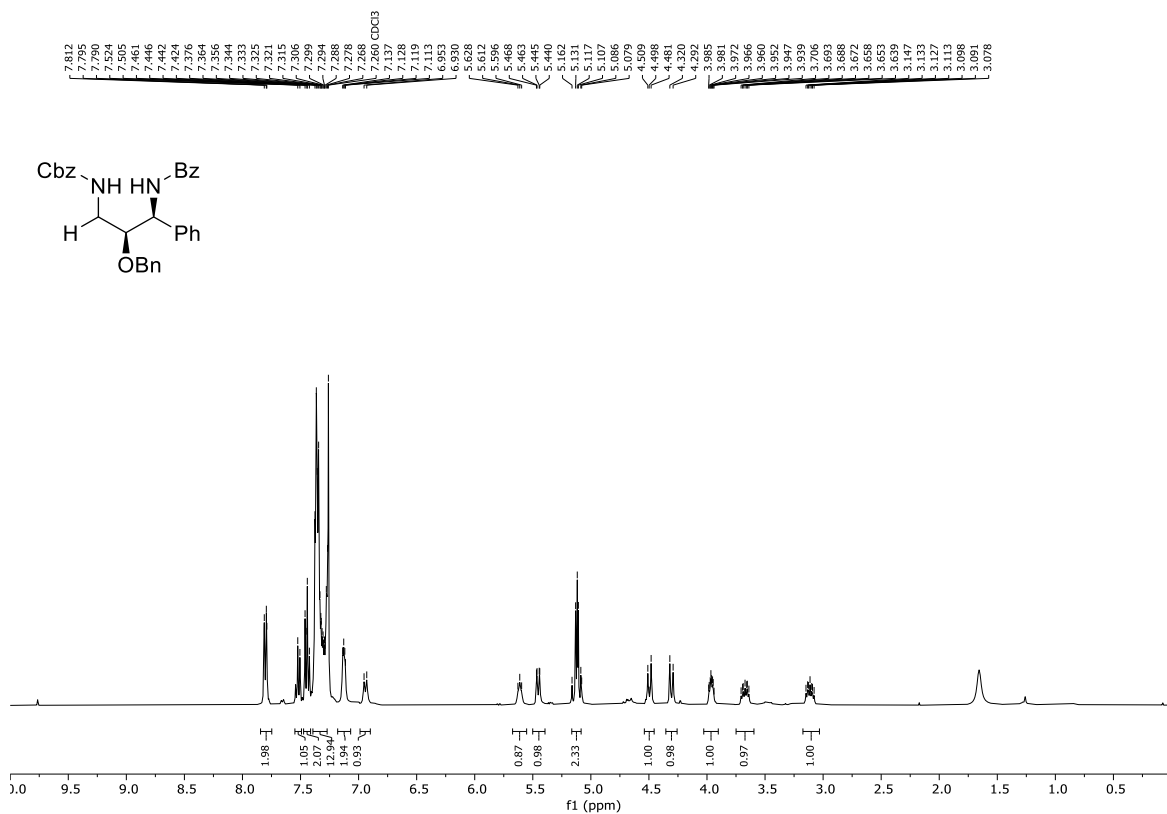
R_f (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.10. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 – 7.81 (m, 2H), 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.63 – 7.54 (m, 1H), 7.53 – 7.26 (m, 14H), 6.12 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 7.0, 4.7$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ 441.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 441.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

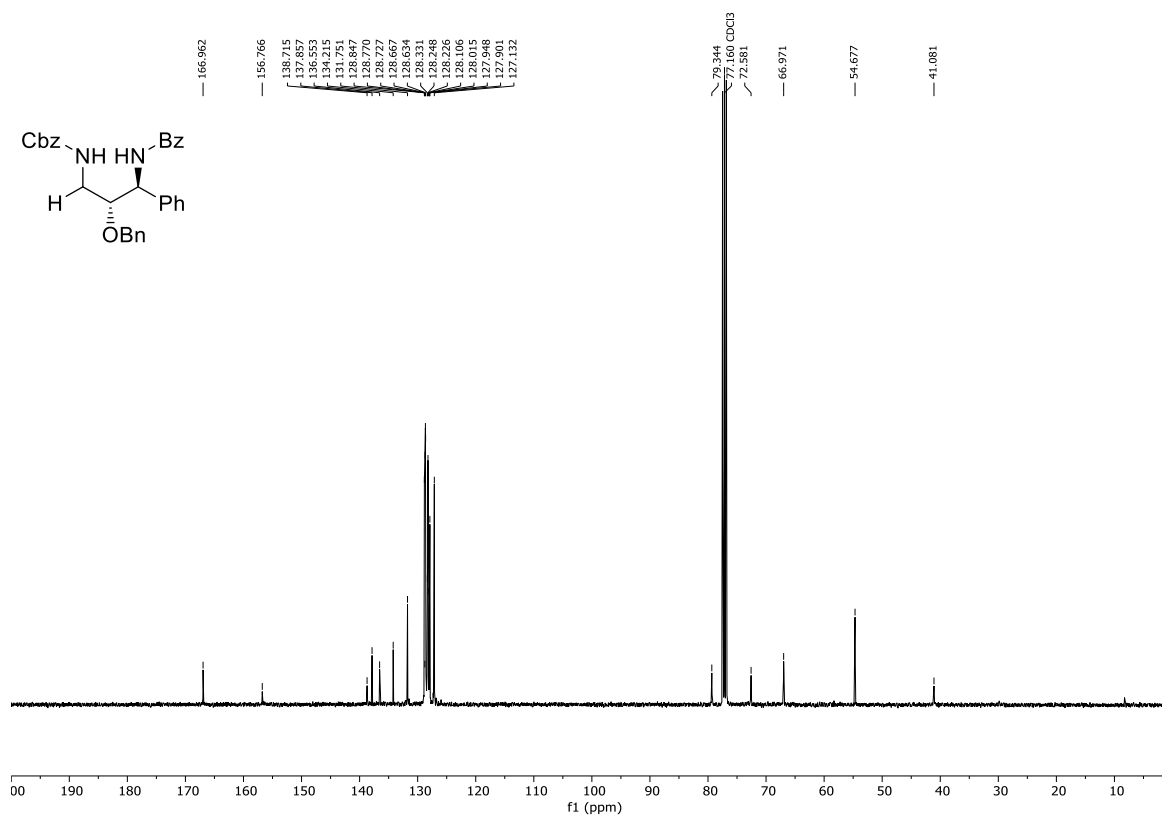
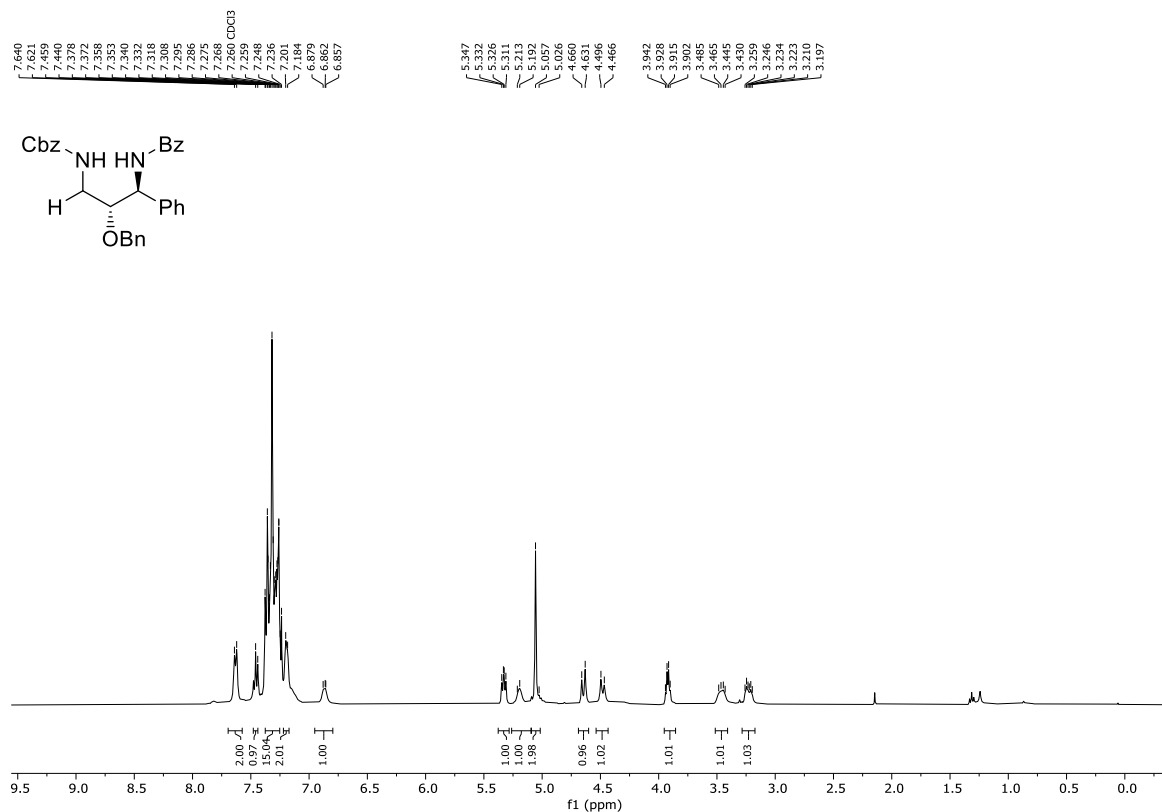
1,3-Diamino-2-ol (294d)

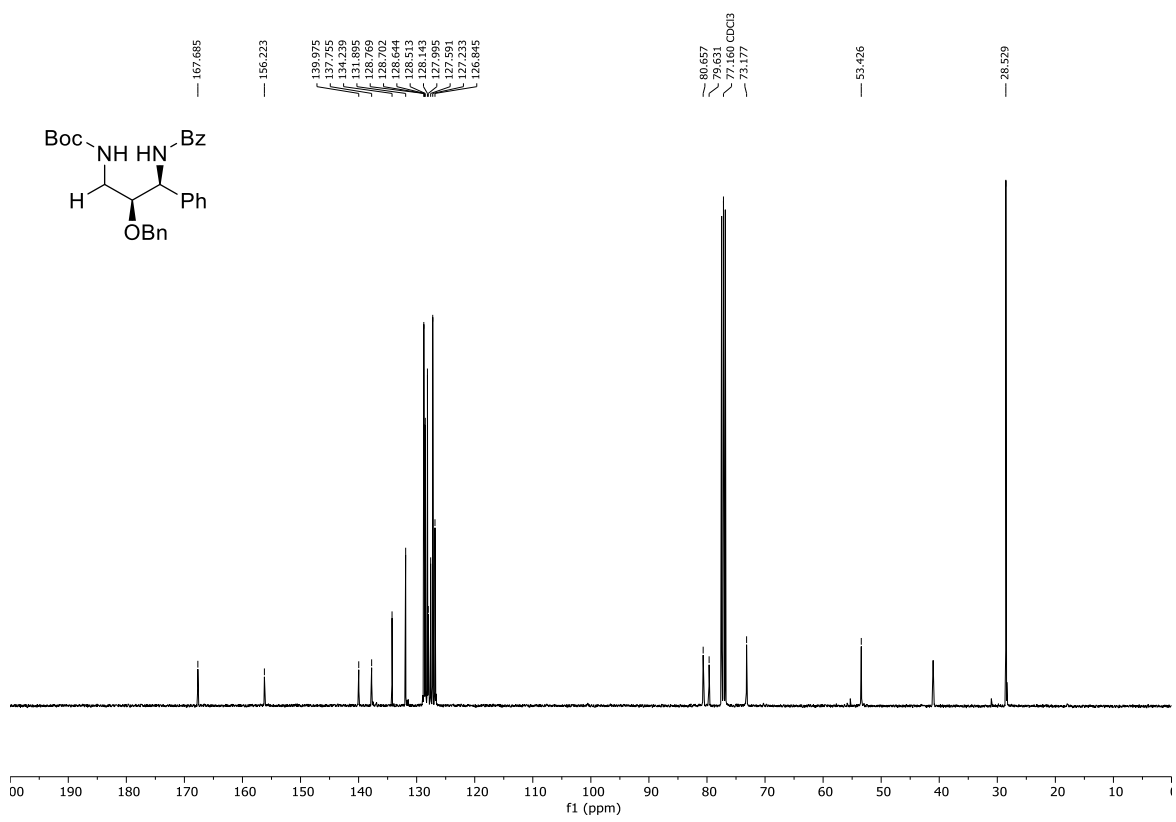
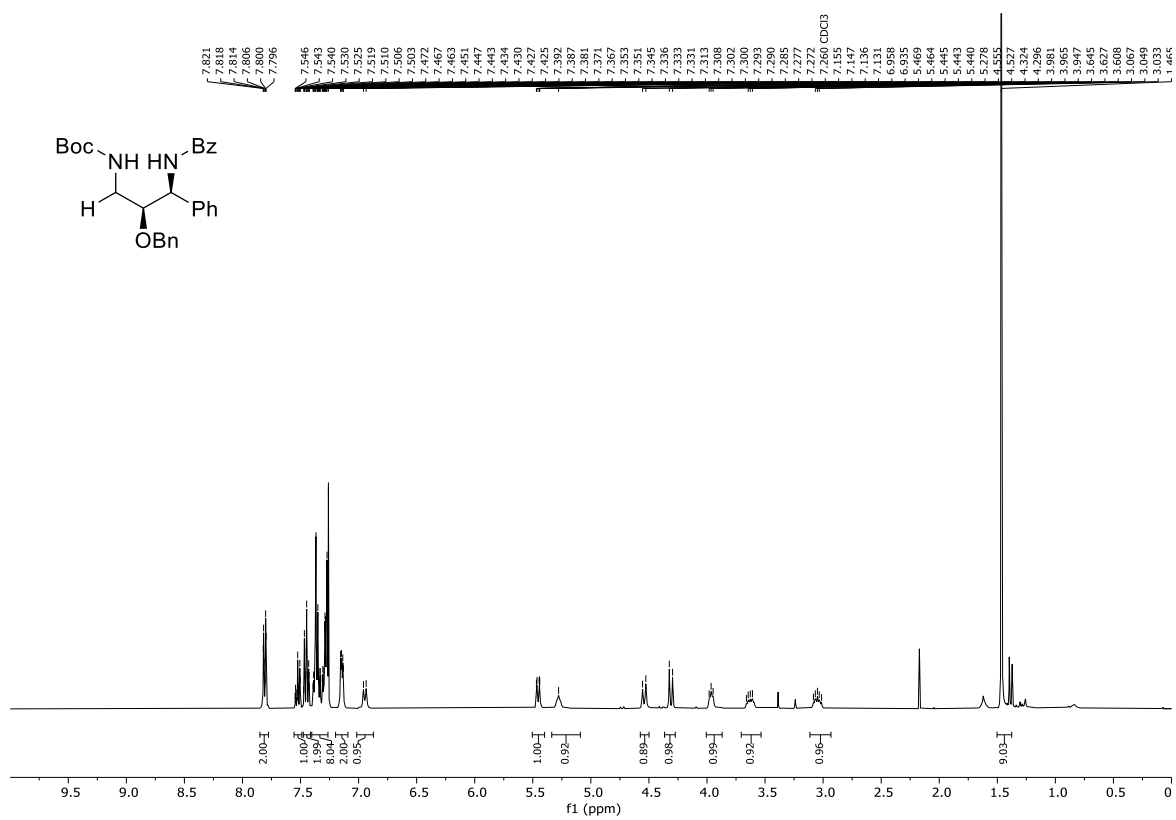
60% d.r. = 0:0:42:58

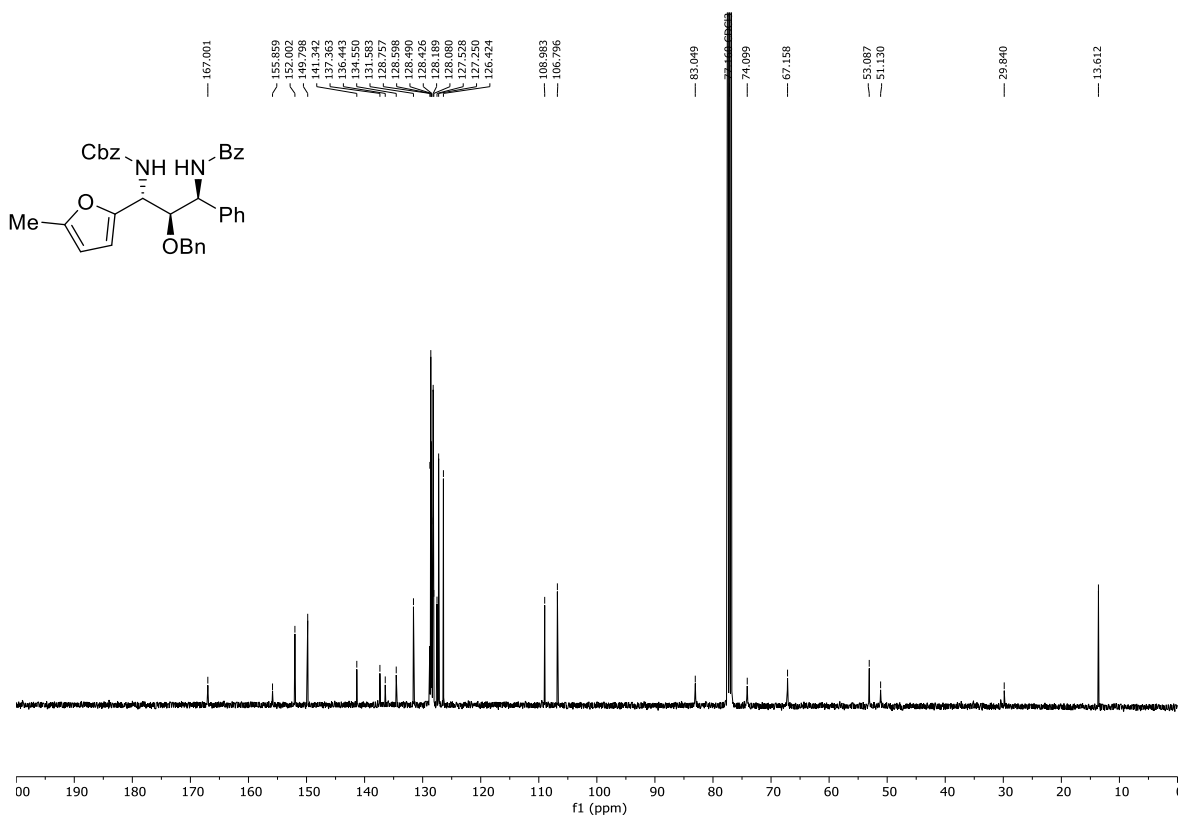
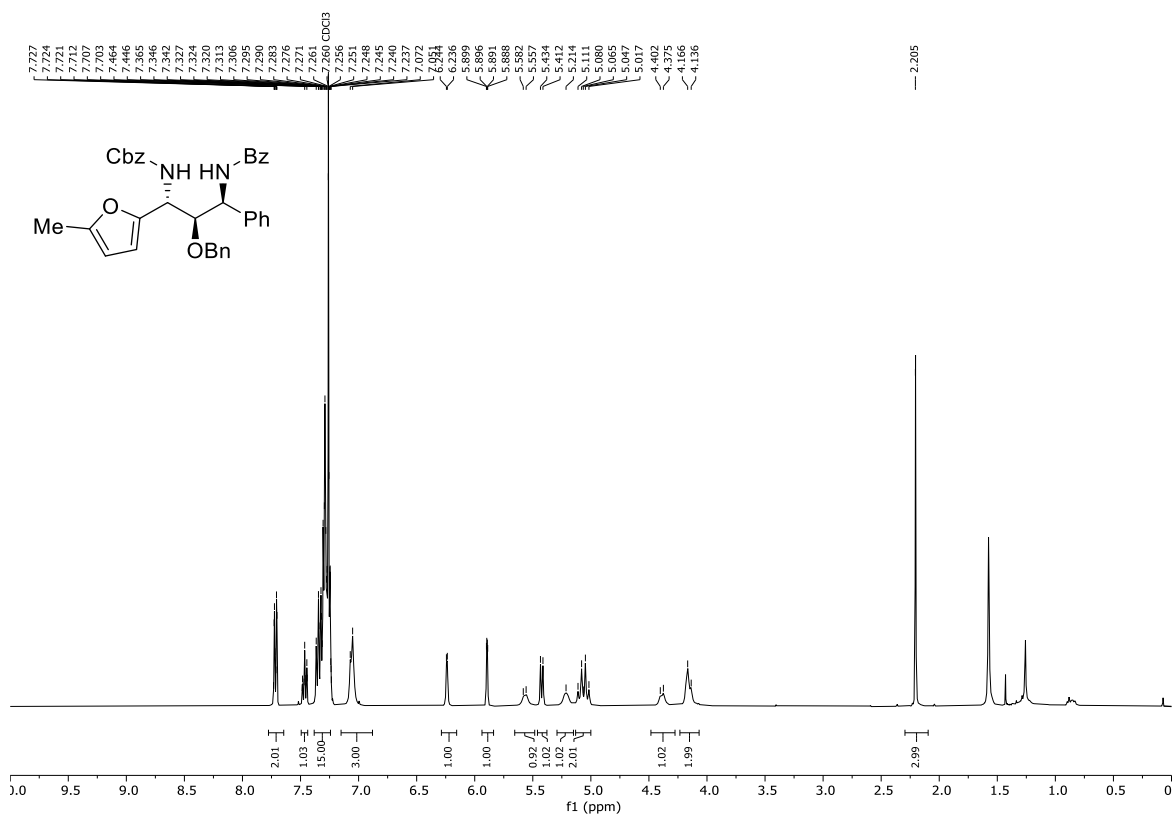
Dargestellt nach AAV 13 mit (*E*)-*tert*-Butyl(2-(benzyloxy)vinyl)carbammat **E-39a** (62 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), *N*-Acyliminvorläufer **71b** (66 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv), BF₃·OEt₂ (250 μL, 1 M, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und 2-Methylfuran (90 μL, 1.0 mmol, 4.0 equiv) in 2.5 mL CH₂Cl₂. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf -20 °C erwärmt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15μm_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 98:2 → 80:20), wurde das 1,2-*anti*-2,3-*syn* konfigurierte 1,3-Diamino-2-ol **294d** als farbloser Feststoff erhalten (47 mg, 35%, *d.r.* = 0:0.42:58, bestimmt mit ¹H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung, Gesamtausbeute für alle Diastereomere 81 mg, 60%, *d.r.* = 0:0:42:58). **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.49. **Smp.** 176–177 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 – 7.72 (m, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 7.45 – 7.26 (m, 11H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.86 – 5.83 (m, 1H), 5.58 (dd, *J* = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 5.25 – 5.18 (m, 1H), 4.97 – 4.86 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.22 (dd, *J* = 4.9, 2.6 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.42 (s, 9H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 166.9, 155.4, 151.7, 151.6, 138.7, 137.6, 131.6, 128.9, 128.6, 128.6, 128.4, 128.1, 127.8, 127.5, 127.2, 107.2, 106.4, 80.9, 80.3, 73.4, 54.8, 28.5, 13.7. **IR** (ATR, ν in cm⁻¹): 3288 (w), 2925 (w), 1718 (s), 1637 (s), 1602 (w), 1531 (m), 1491 (s), 1545 (m), 1392 (w), 1365 (m), 1295 (w), 1249 (w), 1216 (w), 1165 (s), 1088 (m), 1022 (m), 949 (w), 783 (w), 696 (s), 582 (m). **MS** (APCI) *m/z* ber. für C₃₃H₃₇N₂O₅ 541.3 [M+H]⁺, gef. 541.5 [M+H]⁺. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für C₃₃H₃₆N₂O₅ 540.2624 [M]⁺, gef. 540.2654 [M]⁺

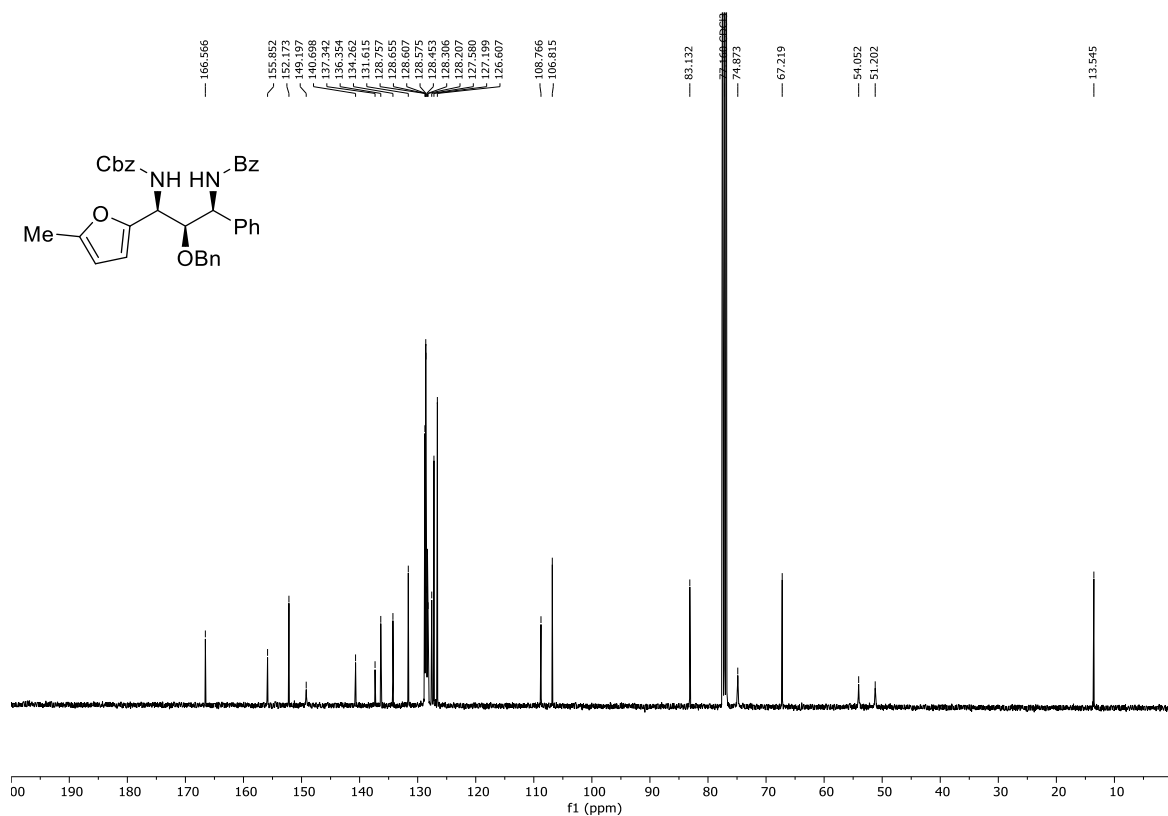
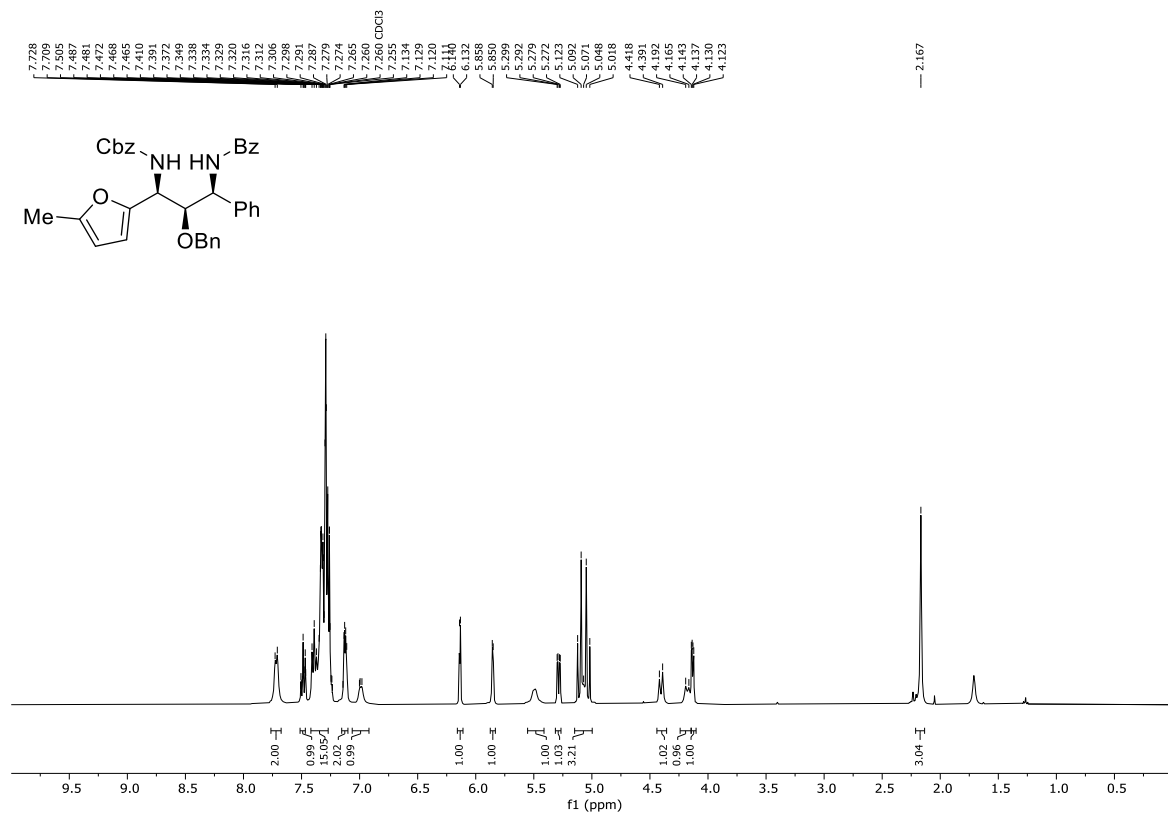
5.3.5.3 NMR-Spektren

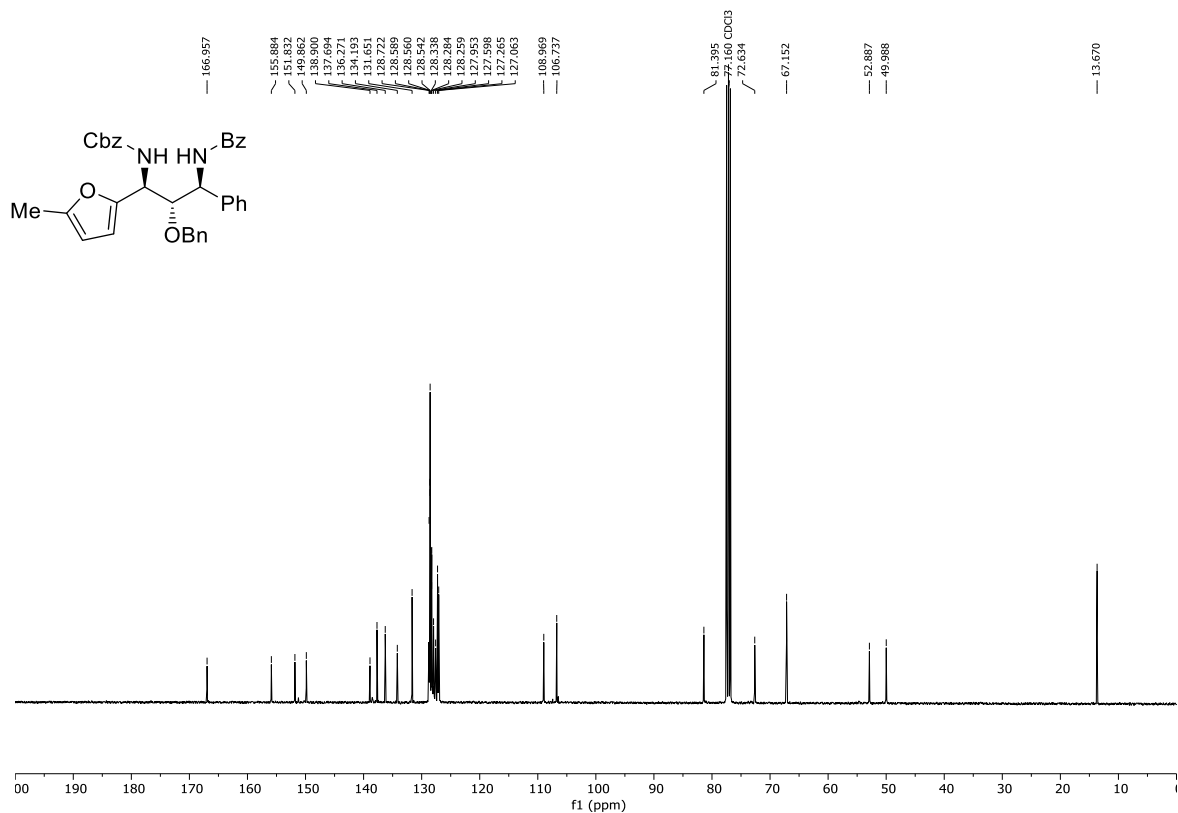
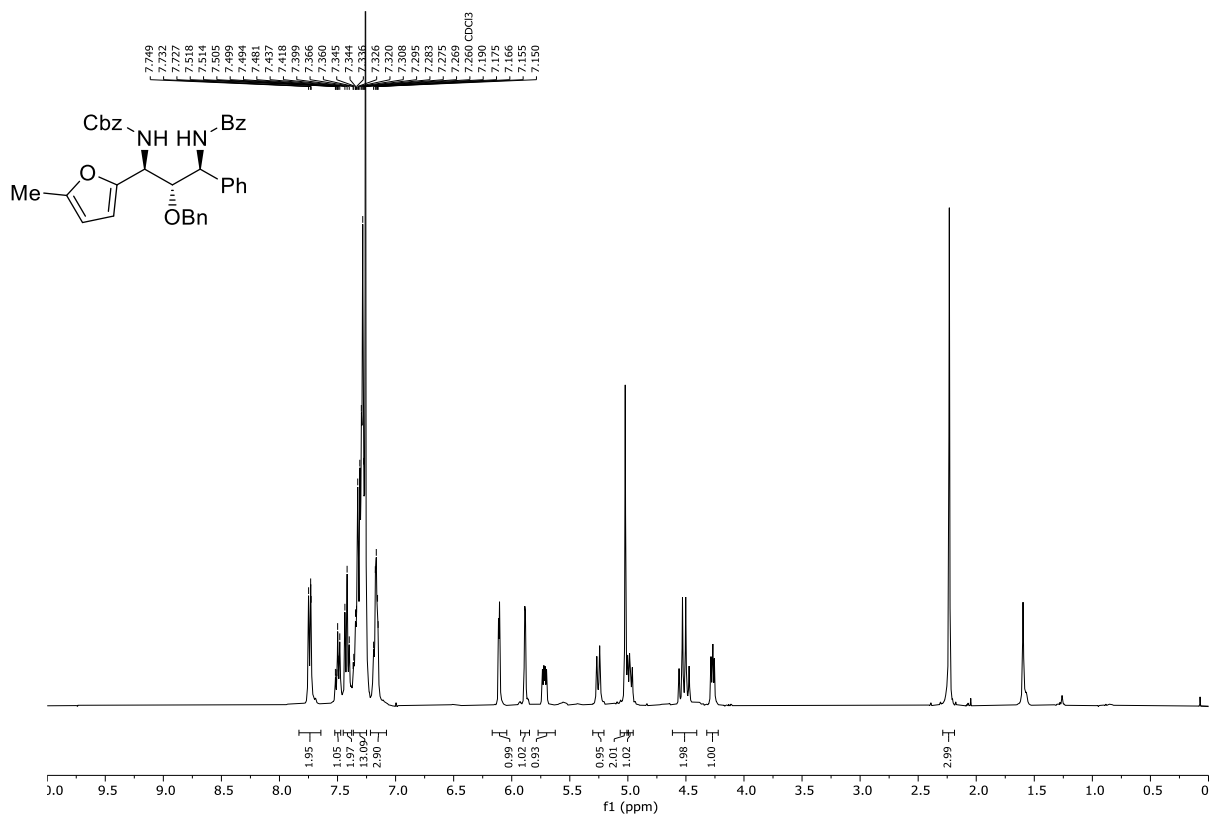


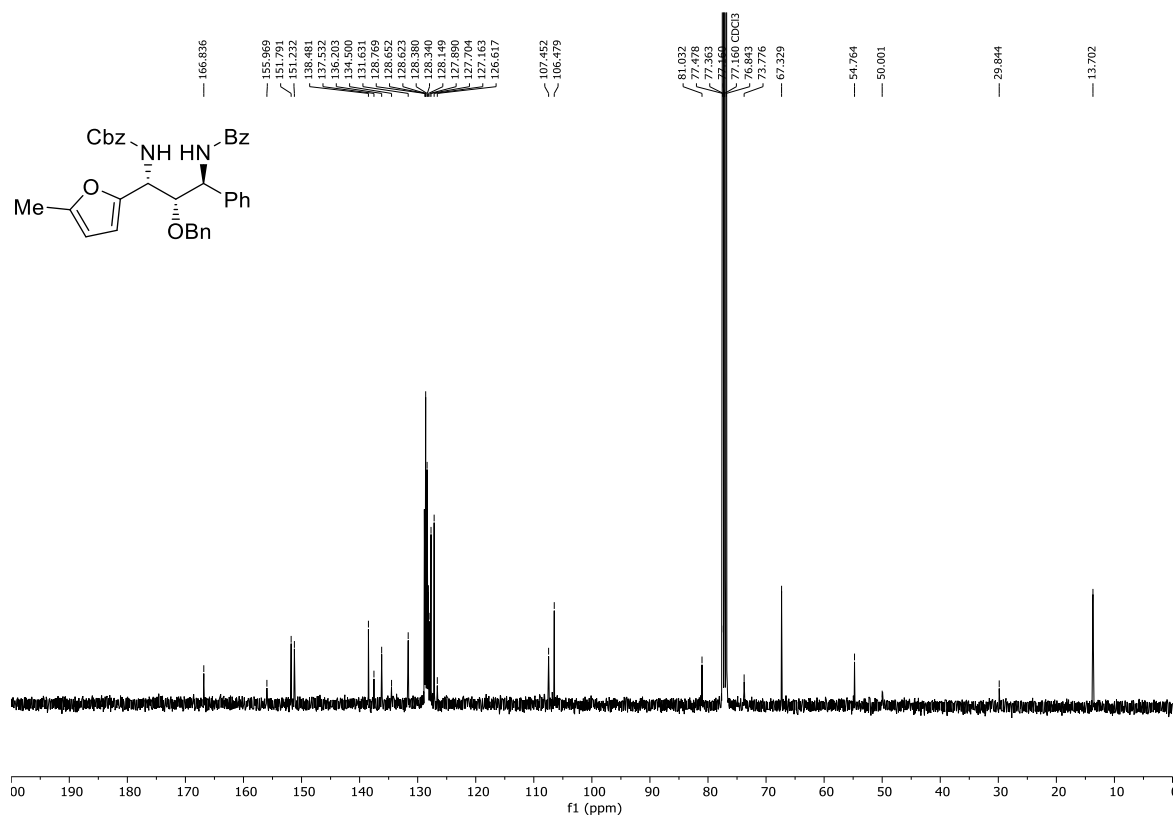
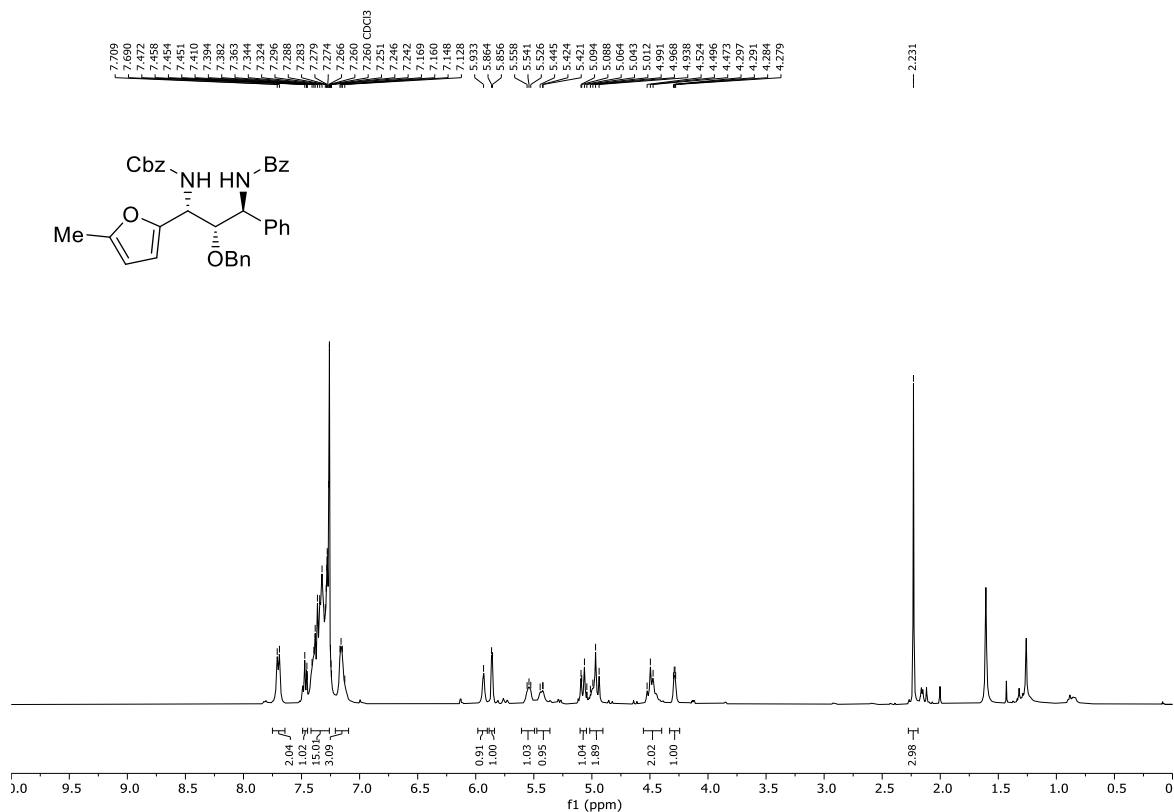


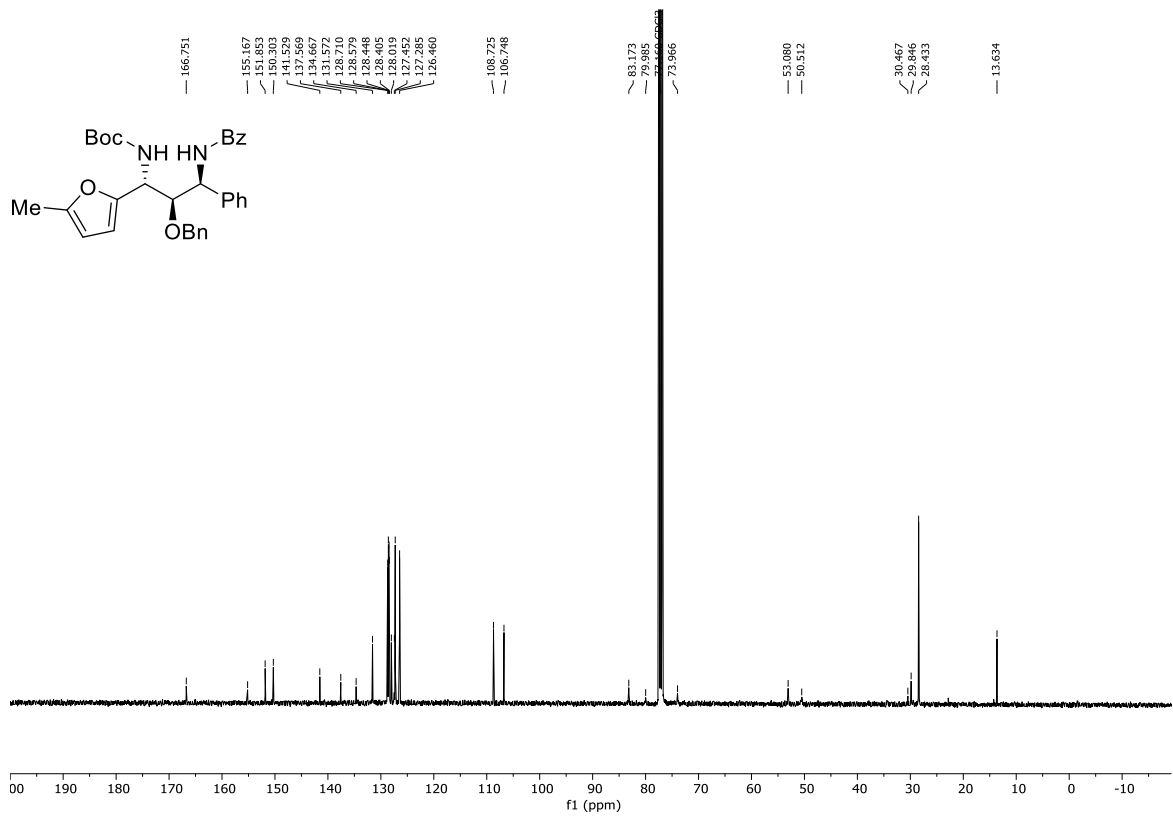
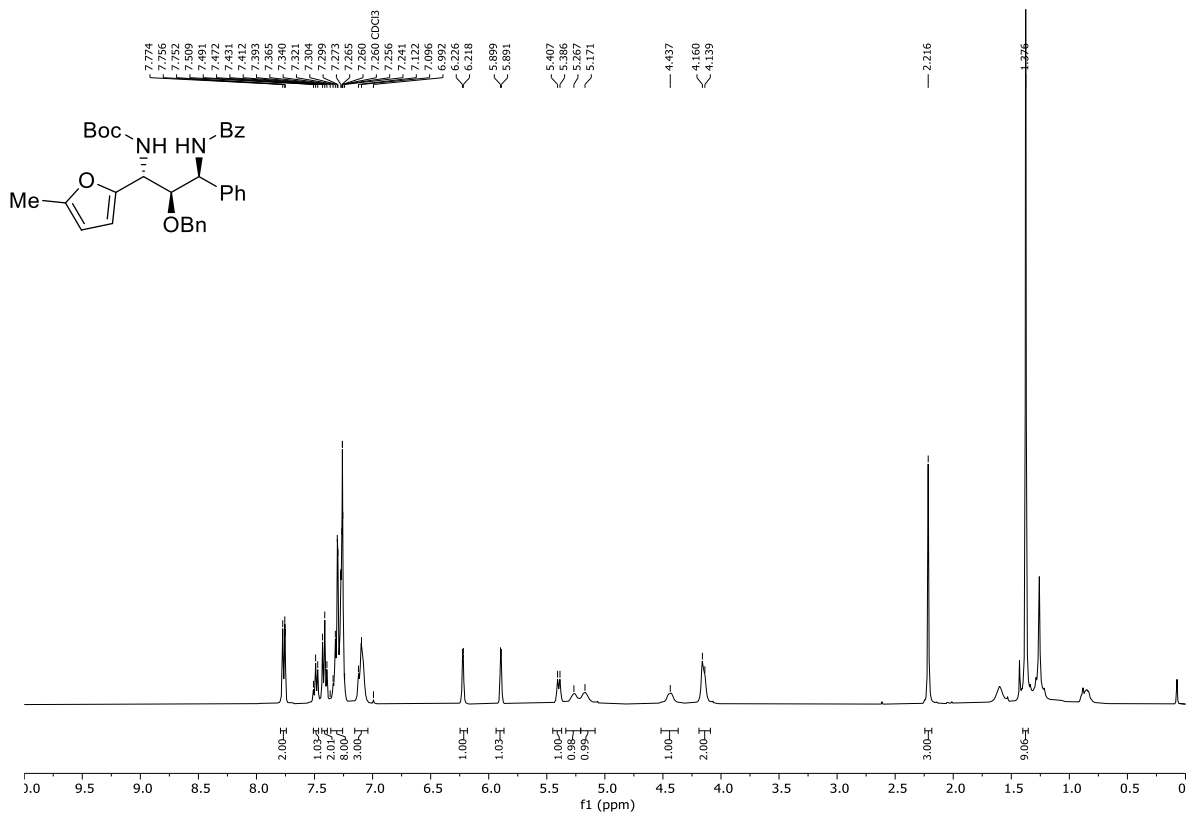


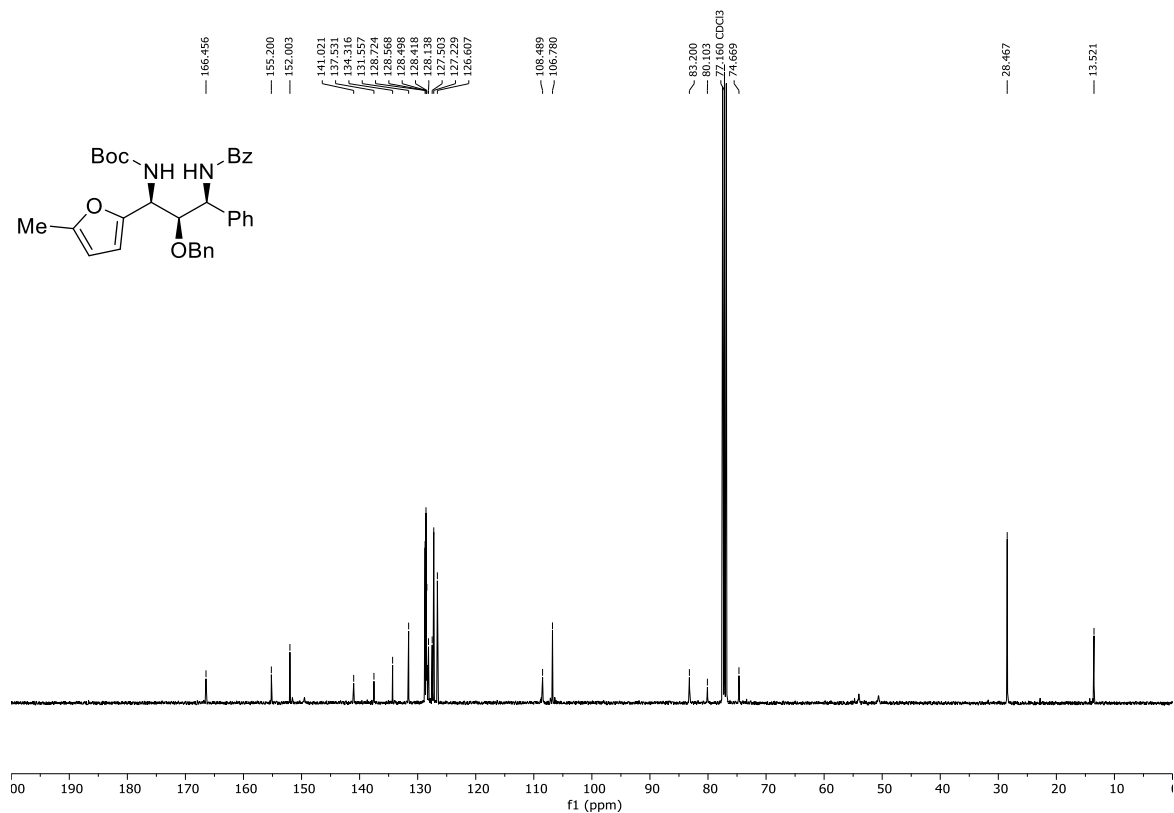
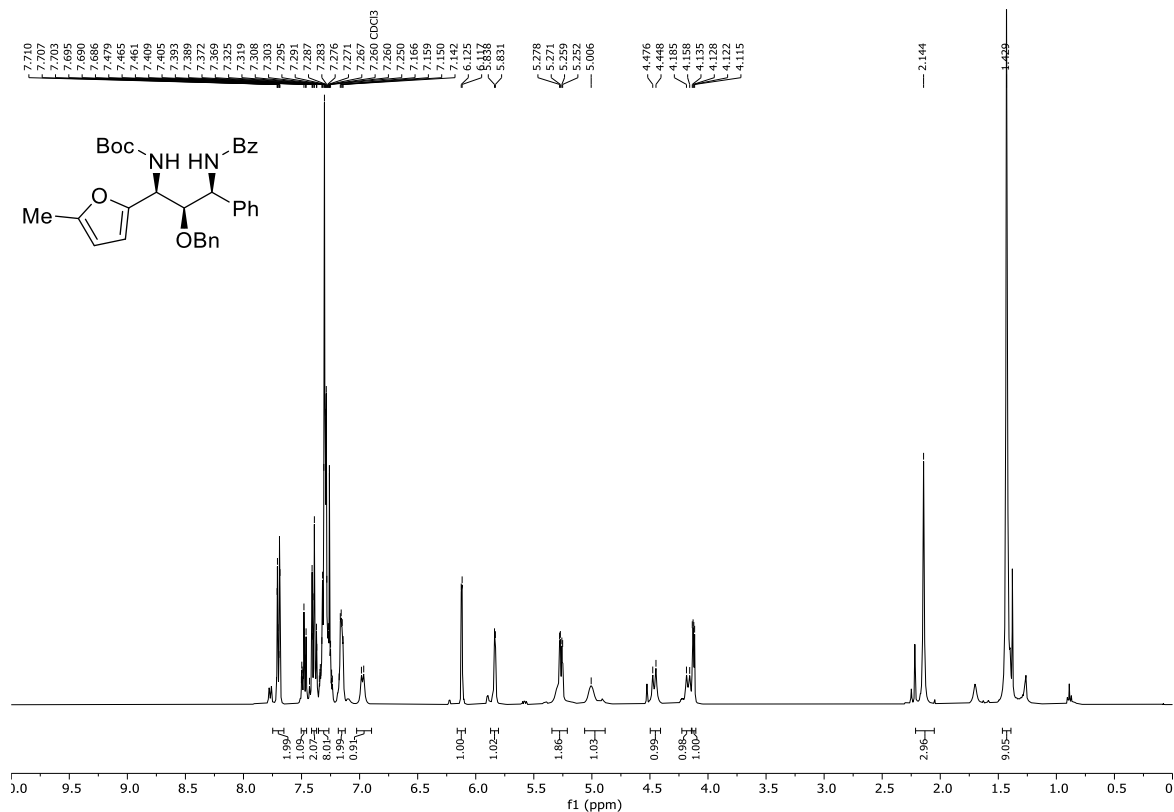


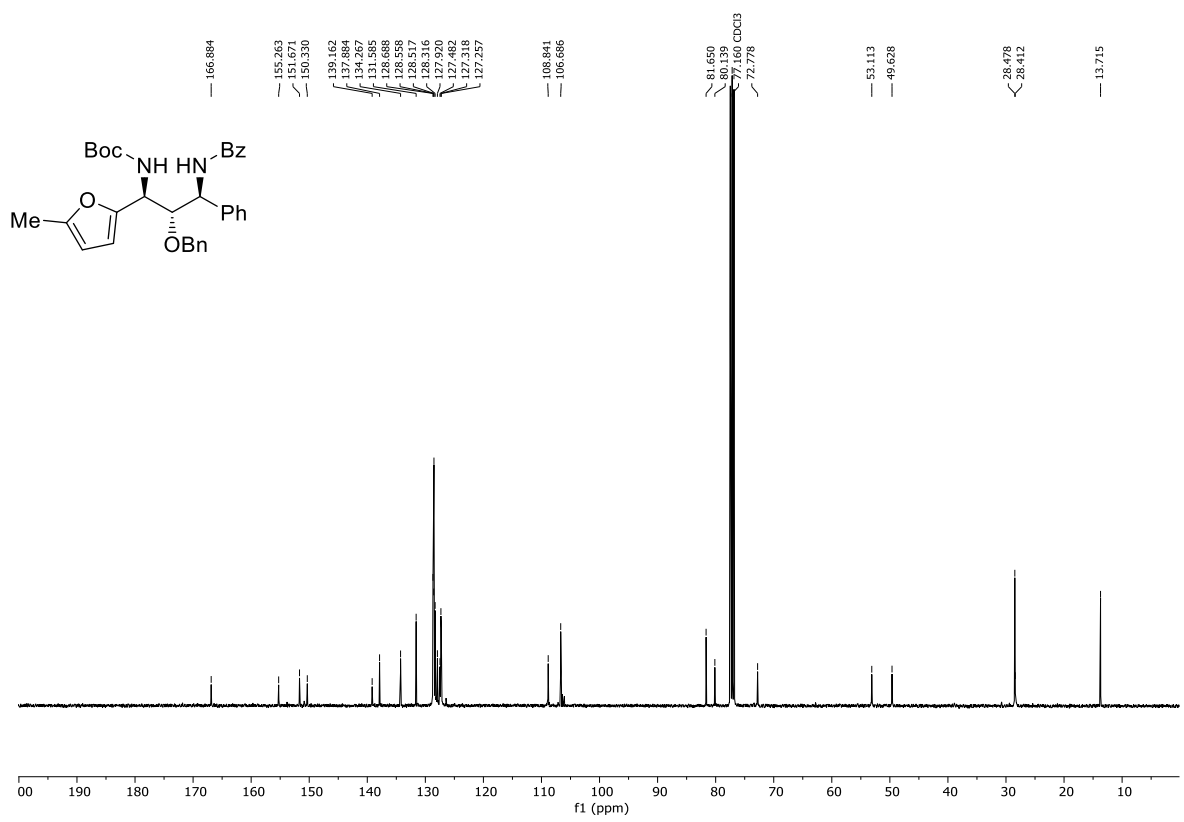
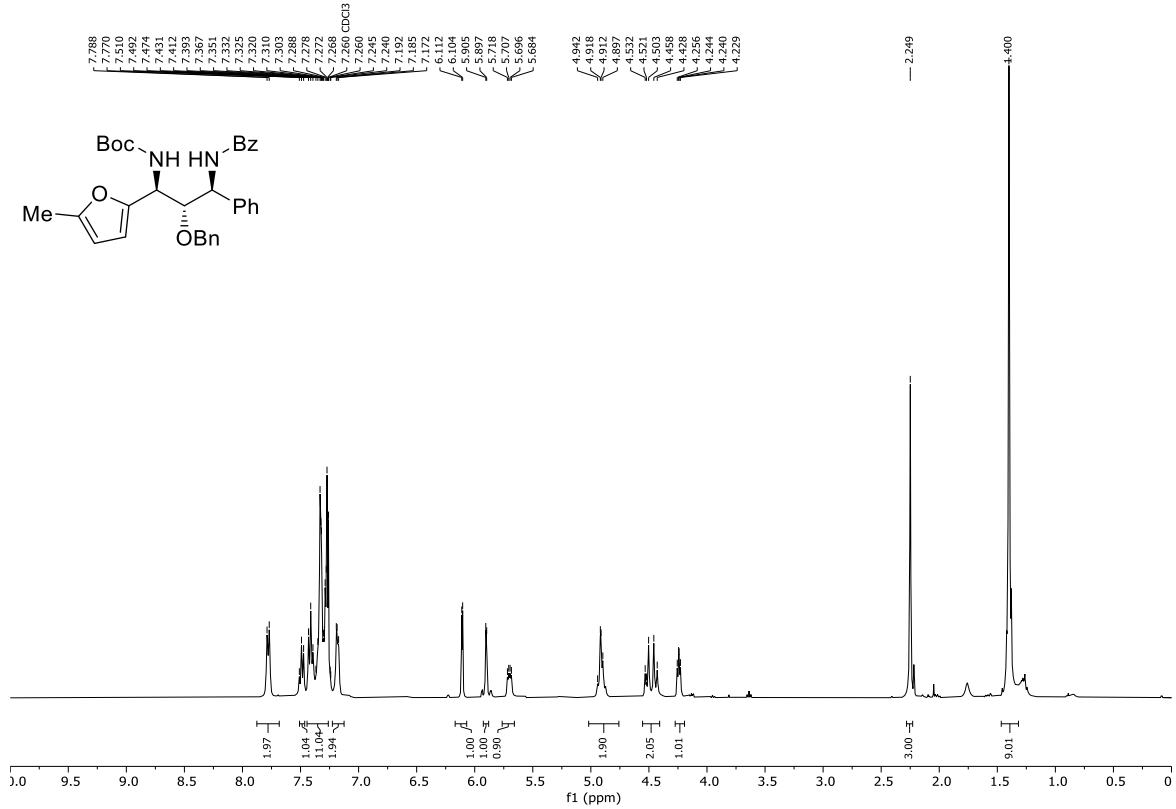


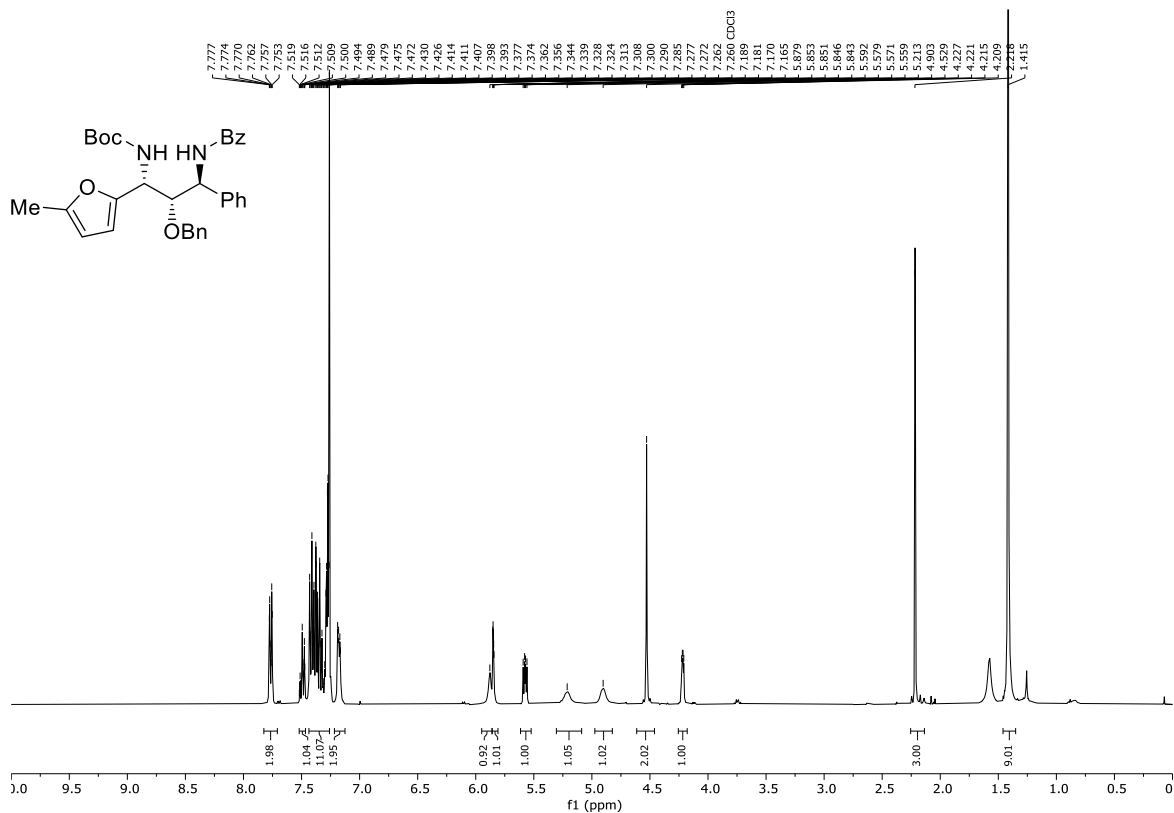
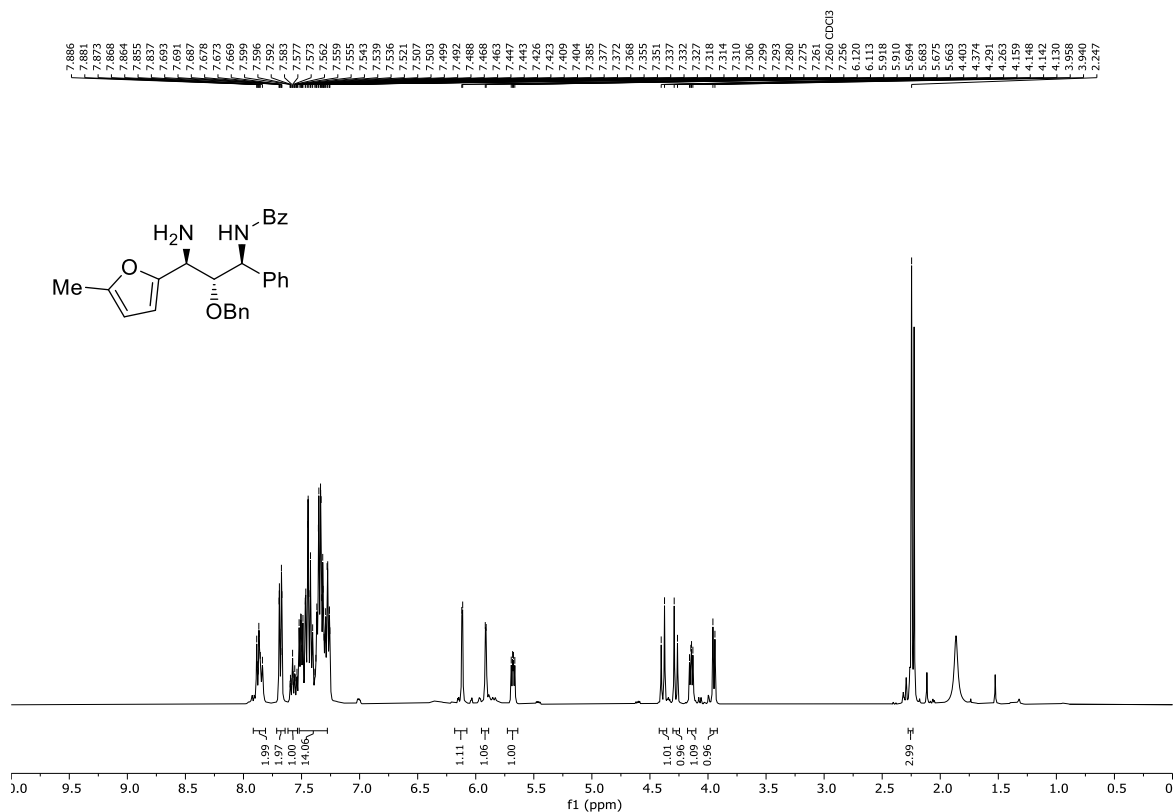


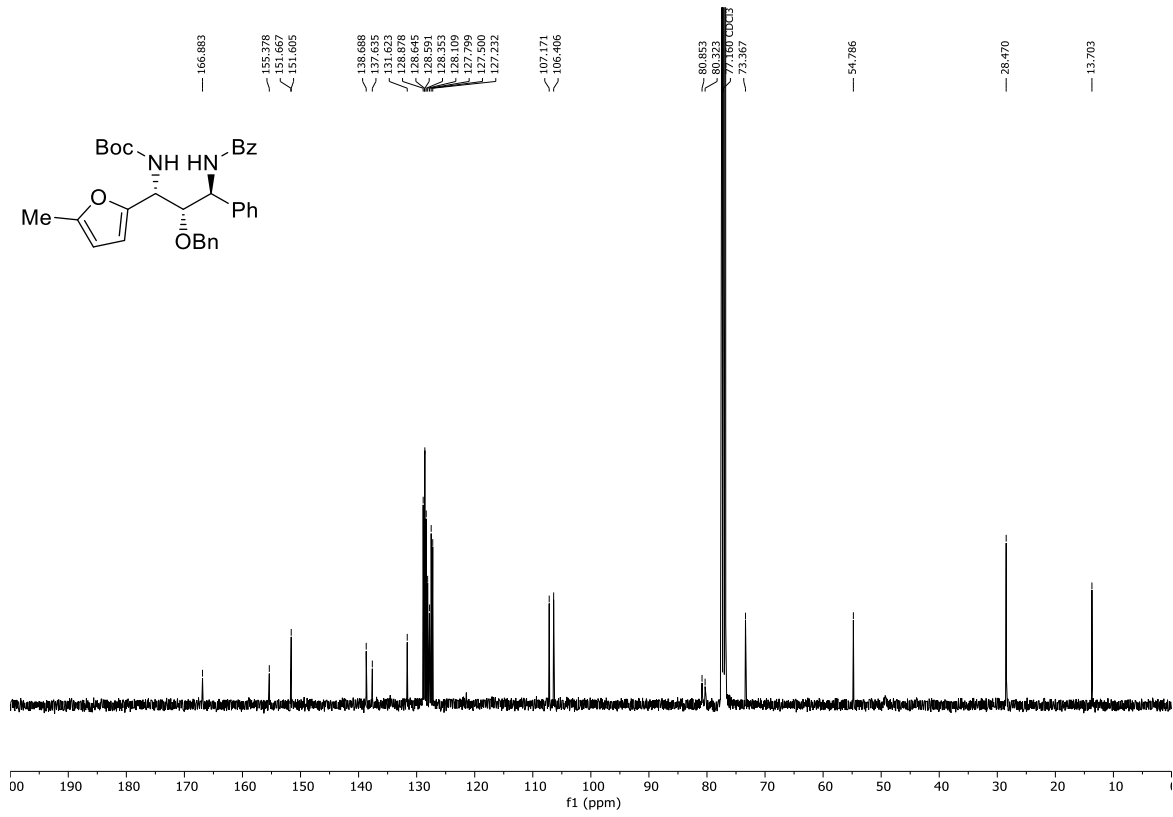








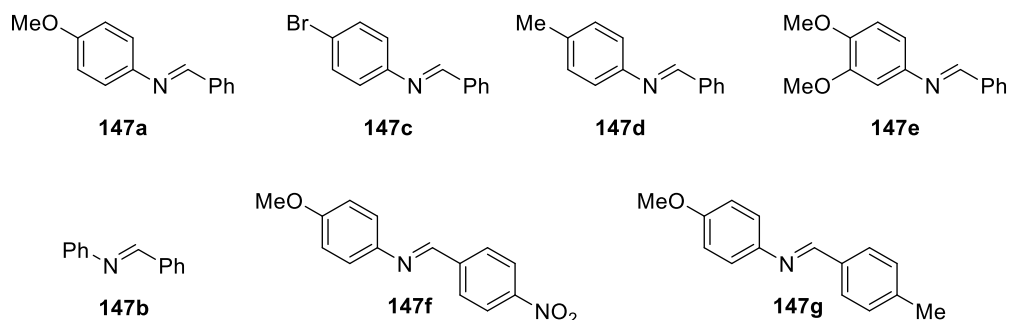
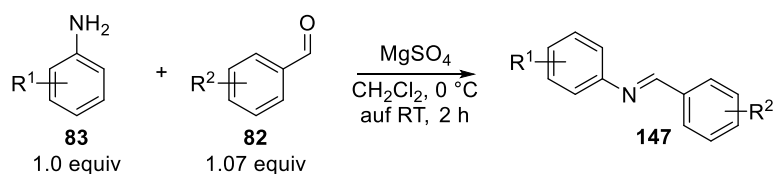




5.3.6 Experimenteller Teil zur stereoselektiven Synthese von Tetrahydrochinolinen

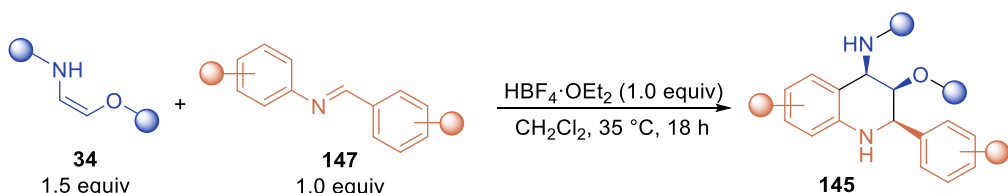
5.3.6.1 Synthese der Imine

Alle Imine **147** wurden aus den entsprechenden Aminen und Aldehyden via Kondensationsreaktion nach Danheiser *et al.* synthetisiert.^[128]

ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFT AAV 14:

Zu einer Lösung des Aldehyds **82** (1.07 equiv) in CH₂Cl₂ (1.5 mL/mmol) wird eine Lösung des Amins **83** (1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (0.25 mL/mmol) innerhalb 15 min bei 0 °C zugetropft. Nach 30 min wurde bei 0 °C wasserfreies MgSO₄ (0.3 g/mmol) in einer Portion zugegeben. Die Reaktion wurde für 2 h (DC-Kontrolle) bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das entsprechende Imin **147** wurde nach Trocknen im Hochvakuum erhalten.

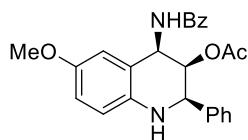
5.3.6.2 Synthese der Tetrahydrochinoline

ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFT AAV 15:

Das entsprechende Oxyenamid/Oxyencarbamat **34** (0.325 mmol, 1.5 equiv) und Imin **147** (0.25 mmol, 1.0 equiv) wurden in CH₂Cl₂ (2.5 mL, 0.1 M) gelöst. Anschließend wurde HBF₄·OEt₂ (0.25 mmol, 1.0 equiv) zugegeben und für 18 h bei 35°C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (5 mL) beendet, mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert und über Na₂SO₄

getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das entsprechende Tetrahydrochinoline **145** als Produkt erhalten.

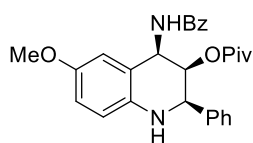
Tetrahydrochinolin (**308a**)



66% d.r. = 87:2:6:5

Dargestellt nach AAV 15 mit (Z)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (77 mg, 0.325 mmol, 1.5 equiv), *N*-Benzyliden-4-methoxyanilin **147a** (53 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (34 μL , 0.25 mmol, 1.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 \rightarrow 65:35), wurde das Tetrahydrochinolin **308a** als farbloser Feststoff erhalten (69 mg, 66%, *d.r.* = 87:2:6:5, Gesamtausbeute für alle Diastereomere, *d.r.* bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). Die Diastereomere konnten mit oben genannten säulenchromatographischen Bedingungen getrennt werden. Die analytischen Daten sind für das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte Diastereomer angegeben. **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.25. **Smp.** 199–200 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 3H), 7.43 – 7.29 (m, 5H), 6.82 – 6.73 (m, 2H), 6.66 – 6.57 (m, 1H), 6.34 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.89 (dd, *J* = 9.3, 3.7 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 4.90 – 4.78 (m, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.92 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 167.6, 152.7, 139.6, 138.2, 134.2, 131.8, 128.7, 128.7, 128.4, 119.8, 115.7, 115.1, 112.9, 69.8, 58.3, 55.9, 48.9, 20.9. **δ IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3345 (w), 2993 (w), 2832 (w), 1725 (s), 1644 (s), 1505 (s), 1487 (s), 1452 (m), 1381 (m), 1272 (s), 1231 (s), 1126 (m), 1043 (m), 965 (m), 871 (w), 805 (m), 776 (m), 708 (s), 593 (m), 560 (m). **MS** (ESI) *m/z* ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_4$ 439.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 439.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ 416.1736 $[\text{M}]^+$, gef. 416.1734 $[\text{M}]^+$.

Tetrahydrochinolin (**309**)

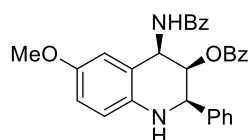


26% d.r. = 39:15:25:21

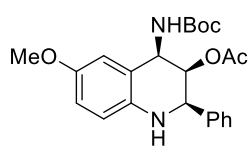
Dargestellt nach AAV 15 mit (Z)-2-Benzamidovinylpivalat **34aa** (93 mg, 0.325 mmol, 1.5 equiv), *N*-Benzyliden-4-methoxyanilin **147a** (53 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (34 μL , 0.25 mmol, 1.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 98:2 \rightarrow 80:20), wurde das Tetrahydrochinolin **309** als farbloser Feststoff erhalten (30 mg, 26%, *d.r.* = 39:15:25:21, Gesamtausbeute für alle Diastereomere, *d.r.* bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung) Eine säulenchromatographische Trennung der Diastereomere war nicht möglich. Die analytischen Daten sind für das isolierte Diastereomerengemisch (*d.r.* = 59:23:0:18) angegeben. **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.34. **Smp.** 92–97 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 – 7.73 (m, 0.8H), 7.62 – 7.29 (m, 9.2H), 6.82 – 6.73 (m,

2H), 6.69 – 6.57 (m, 1H), 6.31 (dd, $J = 12.1, 8.6$ Hz, 0.4H), 6.11 (d, $J = 9.4$ Hz, 0.6H), 5.89 (dd, $J = 9.4, 4.2$ Hz, 0.6H), 5.66 (dd, $J = 4.3, 2.4$ Hz, 0.6H), 5.60 (dd, $J = 9.1, 4.4$ Hz, 0.2H), 5.48 (dd, $J = 6.5, 3.5$ Hz, 0.2H), 5.33 (dd, $J = 8.2, 4.4$ Hz, 0.2H), 5.30 – 5.25 (m, 0.2H), 4.87 (d, $J = 2.3$ Hz, 0.6H), 4.65 (d, $J = 3.5$ Hz, 0.2H), 4.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.2H), 3.99 (s, 1H), 3.74 – 3.71 (m, 3H), 1.06 – 0.93 (m, 9H). (Signale wurden keinem einzelnen Diastereomer zugeordnet). **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3336 (w), 2957 (w), 2930 (w), 1728 (m), 1647 (m), 1602 (w), 1581 (w), 1505 (s), 1479 (s), 1397 (w), 1362 (w), 1348 (w), 1278 (m), 1229 (m), 1145 (s), 1075 (w), 1031 (m), 942 (w), 803 (w), 760 (w), 700 (s), 668 (w). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$ 459.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 459.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ 458.2206 $[\text{M}]^+$, gef. 458.2206 $[\text{M}]^+$.

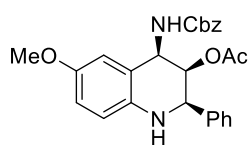
Tetrahydrochinolin (**310**)



Dargestellt nach AAV 15 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylbenzoat **34a** (100 mg, 0.325 mmol, 1.5 equiv), *N*-Benzyliden-4-methoxyanilin **147a** (53 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (34 μL , 0.25 mmol, 1.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _FO012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 95:5 \rightarrow 65:35), wurde das Tetrahydrochinolin **310** als farbloser Feststoff erhalten (52 mg, 43%, *d.r.* = 60:10:15:15, Gesamtausbeute für alle Diastereomere, *d.r.* bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung) Eine säulenchromatographische Trennung der Diastereomere war nicht möglich. Die analytischen Daten sind für das isolierte Diastereomeregemisch (*d.r.* = 60:10:15:15) angegeben. **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.23. **Smp.** 107–112 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 – 7.77 (m, 2.1H), 7.72 – 7.67 (m, 0.3H), 7.60 – 7.29 (m, 10H), 7.25 – 7.21 (m, 1.6H), 6.87 – 6.76 (m, 2H), 6.75 – 6.59 (m, 1H), 6.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.15H), 6.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.1H), 6.24 (d, $J = 9.4$ Hz, 0.6H), 6.18 (d, $J = 9.4$ Hz, 0.15H), 6.03 (dd, $J = 9.3, 4.1$ Hz, 0.6H), 5.90 (dd, $J = 4.1, 2.0$ Hz, 0.6H), 5.85 – 5.80 (m, 0.15H), 5.76 – 5.68 (m, 0.25H), 5.65 – 5.55 (m, 0.25H), 5.43 – 5.36 (m, 0.15H), 4.98 – 4.93 (m, 0.6H), 4.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.15H), 4.80 (d, $J = 5.5$ Hz, 0.15H), 4.73 (d, $J = 2.9$ Hz, 0.1H), 4.01 (s, 0.6H), 3.78 – 3.69 (m, 3H), 1.67 – 1.37 (m, 3H). (Signale wurden keinem einzelnen Diastereomer zugeordnet). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 167.8, 165.5, 152.8, 139.5, 138.4, 134.2, 133.3, 131.8, 129.9, 129.6, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 127.4, 127.1, 119.9, 115.7, 115.3, 113.0, 71.6, 70.4, 58.5, 56.0, 49.3. (Signale für das Hauptdiastereomer angegeben.) **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3325 (w), 2953 (w), 1718 (m), 1647 (m), 1602 (w), 1581 (w), 1504 (s), 1484 (s), 1451 (m), 1349 (w), 1265 (s), 1229 (m), 1159 (w), 1109 (m), 1069 (w), 1026 (m), 1001 (w), 802 (w), 702 (s), 699 (m). **MS** (APCI) m/z ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$ 479.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 479.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ 478.1893 $[\text{M}]^+$, gef. 478.1902 $[\text{M}]^+$.

Tetrahydrochinolin (311)

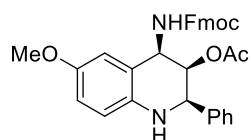
Dargestellt nach AAV 15 mit (Z)-2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-vinylacetat **34ar** (65 mg, 0.325 mmol, 1.5 equiv), *N*-Benzylden-4-methoxyanilin **147a** (53 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (34 μL , 0.25 mmol, 1.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:Aceton = 98:2 \rightarrow 85:15), wurde das Tetrahydrochinolin **311** als farbloser Feststoff erhalten (39 mg, 38%, *d.r.* = 64:0:36:0). Gesamtausbeute für alle Diastereomere, *d.r.* bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). Die Diastereomere konnten mit oben genannten säulenchromatographischen Bedingungen getrennt werden. Die analytischen Daten sind für das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte Diastereomer angegeben. **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.43. **Smp.** 115–117 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.40 – 7.27 (m, 3H), 6.82 (dd, *J* = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.75 – 6.71 (m, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 4.0, 1.7 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 9.7, 3.9 Hz, 1H), 4.78 – 4.75 (m, 1H), 4.70 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 156.2, 152.9, 139.8, 138.3, 128.9, 128.7, 127.4, 120.5, 115.7, 112.8, 80.5, 69.7, 59.0, 56.2, 50.5, 28.7, 21.1. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3309 (w), 3065 (w), 2949 (w), 1735 (m), 1684 (m), 1505 (s), 1452 (m), 1345 (w), 1258 (s), 1234 (s), 1165 (m), 1088 (m), 1039 (m), 956 (w), 738 (s), 703 (m), 650 (m), 536 (m). **MS** (ESI) *m/z* ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_5$ 557.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 557.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ 412.1998 $[\text{M}]^+$, gef. 412.1986 $[\text{M}]^+$.

Tetrahydrochinolin (312)

Dargestellt nach AAV 15 mit (Z)-2-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)-vinylacetat **34as** (88 mg, 0.325 mmol, 1.5 equiv), *N*-Benzylden-4-methoxyanilin **147a** (53 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (34 μL , 0.25 mmol, 1.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 98:2 \rightarrow 80:20), wurde das Tetrahydrochinolin **312** als farbloser Feststoff erhalten (37 mg, 33%, *d.r.* = 87:0:13:0). Gesamtausbeute für alle Diastereomere, *d.r.* bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). Eine säulenchromatographische Trennung der Diastereomere war nicht möglich. Die analytischen Daten sind für das isolierte Diastereomere gemischt (*d.r.* = 87:0:13:0) angegeben. **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.26. **Smp.** 85–88 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 8H), 6.83 – 6.70 (m, 2H), 6.65 – 6.54 (m, 1H), 5.57 (dd, *J* = 4.0, 1.8 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J* = 9.6, 3.8 Hz, 1H), 5.24 – 5.09 (m, 2H), 4.93 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.89 (s, 3H). (Signale für das Hauptdiastereomer angegeben.) **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 156.5, 139.4, 138.1, 136.4,

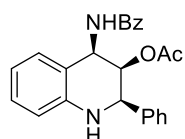
128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 127.2, 119.7, 115.7, 115.2, 112.4, 69.4, 67.3, 58.7, 56.0, 50.8, 20.9. (Signale für das Hauptdiastereomer angegeben.) **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3316 (w), 3030 (w), 2953 (w), 1738 (m), 1694 (m), 1504 (s), 1454 (w), 1374 (w), 1224 (s), 1042 (m), 953 (w), 808 (w), 736 (w), 698 (s), 597 (w). **MS** (ESI) m/z ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_5$ 469.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 469.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ 446.1842 $[\text{M}]^+$, gef. 446.1851 $[\text{M}]^+$.

Tetrahydrochinolin (**313**)



Dargestellt nach AAV 15 mit (*Z*)-2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)-carbonyl)-amino)vinylacetat **34at** (105 mg, 0.325 mmol, 1.5 equiv), *N*-Benzyliden-4-methoxyanilin **147a** (53 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (34 μL , 0.25 mmol, 1.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:EtOAc = 98:2 \rightarrow 80:20), wurde das Tetrahydrochinolin **313** als farbloser Feststoff erhalten (91 mg, 68%, *d.r.* = 90:0:10:0, Gesamtausbeute für alle Diastereomere, *d.r.* bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). Die Diastereomere konnten mit oben genannten säulenchromatographischen Bedingungen getrennt werden. Die analytischen Daten sind für das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte Diastereomer angegeben. **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.34. **Smp.** 115–117 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 – 7.71 (m, 2H), 7.63 – 7.52 (m, 2H), 7.51 – 7.28 (m, 9H), 6.83 – 6.74 (m, 2H), 6.65 – 6.56 (m, 1H), 5.59 (dd, J = 4.1, 1.8 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 9.5, 4.3 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.80 – 4.75 (m, 1H), 4.50 (dd, J = 10.7, 6.8 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 10.6, 7.4 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.92 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ . 170.0, 156.4, 152.8, 144.2, 143.8, 141.5, 141.4, 139.4, 138.2, 128.7, 128.5, 127.9, 127.8, 127.2, 127.2, 125.2, 125.2, 125.1, 120.1, 119.6, 115.8, 115.3, 112.4, 69.4, 67.2, 58.5, 56.0, 50.7, 47.3, 20.9. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3309 (w), 3065 (w), 2949 (w), 1735 (m), 1684 (m), 1505 (s), 1452 (m), 1345 (w), 1258 (s), 1234 (s), 1165 (m), 1088 (m), 1039 (m), 956 (w), 738 (s), 703 (m), 650 (m), 536 (m). **MS** (ESI) m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_5$ 557.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 557.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ 534.2155 $[\text{M}]^+$, gef. 534.2138 $[\text{M}]^+$.

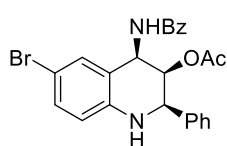
Tetrahydrochinolin (**314**)



Dargestellt nach AAV 15 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (77 mg, 0.325 mmol, 1.5 equiv), *N*-Benzylidenanilin **147b** (45 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (34 μL , 0.25 mmol, 1.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:Aceton = 97:7 \rightarrow 75:25), wurde das Tetrahydrochinolin **314** als farbloser Feststoff erhalten (58 mg, 60%, *d.r.* = 82:2:16:0, Gesamtausbeute für alle

Diastereomere, d.r. bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). Eine säulenchromatographische Trennung der Diastereomere war nicht möglich. Die analytischen Daten sind für das isolierte Diastereomerengemisch (*d.r.* = 90:10:0:0) angegeben. **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.26. **Smp.** 125–130 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 – 7.78 (m, 0.2H), 7.71 – 7.64 (m, 1.8H), 7.54 – 7.29 (m, 8H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 6.83 – 6.72 (m, 1H), 6.72 – 6.54 (m, 1H), 6.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.1H), 6.26 (d, *J* = 9.2 Hz, 0.9H), 5.94 (dd, *J* = 9.0, 4.2 Hz, 0.9H), 5.65 (dd, *J* = 4.0, 2.1 Hz, 0.9H), 5.52 (dd, *J* = 4.6, 2.8 Hz, 0.1H), 5.23 (dd, *J* = 7.4, 4.6 Hz, 0.1H), 4.94 – 4.89 (m, 0.9H), 4.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 0.1H), 4.29 (s, 0.1H), 4.13 (s, 0.9H), 1.92 (s, 3H). (Signale wurden keinem einzelnen Diastereomer zugeordnet). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 167.7, 144.2, 139.4, 134.3, 131.8, 129.0, 128.8, 128.8, 128.6, 127.6, 127.3, 127.1, 118.4, 114.3, 69.6, 58.2, 48.8, 20.9. (Signale für das Hauptdiastereomer angegeben.) **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3338 (w), 3059 (w), 3029 (w), 1740 (m), 1632 (m), 1581 (m), 1485 (s), 1375 (w), 1282 (w), 1226 (s), 1076 (w), 1033 (w), 958 (w), 843 (w), 748 (s), 702 (s), 596 (w), 503 (w). **MS** (APCI) *m/z* ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ 387.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef. 387.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 386.1630 $[\text{M}]^+$, gef. 386.1625 $[\text{M}]^+$.

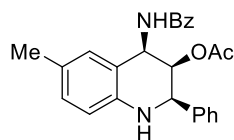
Tetrahydrochinolin (**315**)



Dargestellt nach AAV 15 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (77 mg, 0.325 mmol, 1.5 equiv), *N*-Benzyliden-4-bromanilin **147c** (65 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (34 μL , 0.25 mmol, 1.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan: Aceton = 97:7 \rightarrow 75:25), wurde das Tetrahydrochinolin **315** als farbloser Feststoff erhalten (43 mg, 36%, *d.r.* = 78:3:19:0, Gesamtausbeute für alle Diastereomere, d.r. bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). Eine säulenchromatographische Trennung der Diastereomere war nicht möglich. Die analytischen Daten sind für das isolierte Diastereomerengemisch (*d.r.* = 85:6:9:0) angegeben. **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.31. **Smp.** 148–151 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 – 7.66 (m, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 4H), 7.40 – 7.33 (m, 3H), 7.29 – 7.27 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 9.2, 3.8 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 3.9, 2.1 Hz, 1H), 4.91 – 4.86 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 1.92 (s, 3H). (Signale für das Hauptdiastereomer angegeben.) **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 167.7, 143.2, 138.9, 134.0, 132.0, 131.7, 130.0, 128.9, 128.9, 128.8, 127.3, 127.1, 120.5, 115.8, 109.8, 69.3, 58.3, 48.7, 20.9. (Signale für das Hauptdiastereomer angegeben.) **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3403 (m), 3067 (w), 2990 (w), 1742 (s), 1641 (s), 1599 (m), 1578 (m), 1489 (s), 1345 (m), 1302 (s), 1226 (s), 1135 (w), 1045 (m), 878 (m), 849 (w),

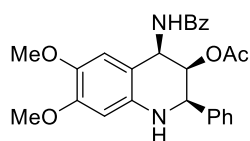
805 (s), 770 (m), 699 (s), 628 (w), 593 (m), 522 (w). **MS** (APCI) m/z ber. für $C_{24}H_{22}BrN_2O_3$ 465.1 $[M+H]^+$, gef. 465.6 $[M+H]^+$ **HRMS** (EI) m/z ber. für $C_{24}H_{21}N_2O_3$ 464.0736 $[M]^+$, gef. 464.0728 $[M]^+$.

Tetrahydrochinolin (**316**)



Dargestellt nach AAV 15 mit (Z)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (77 mg, 0.325 mmol, 1.5 equiv), *N*-Benzyliden-4-methylanilin **147d** (49 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und $HBF_4 \cdot OEt_2$ (34 μ L, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan: Aceton = 97:7 \rightarrow 75:25), wurde das Tetrahydrochinolin **316** als farbloser Feststoff erhalten (53 mg, 53%, *d.r.* = 81:4:12:3, Gesamtausbeute für alle Diastereomere, *d.r.* bestimmt mit 1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). Die Diastereomere konnten mit oben genannten säulenchromatographischen Bedingungen getrennt werden. Die analytischen Daten sind für das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte Diastereomer angegeben. **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.31. **Smp.** >200 °C. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.52 – 7.32 (m, 8H), 7.01 – 7.00 (m, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 9.7, 4.1 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J* = 4.1, 2.1 Hz, 1H), 4.89 – 4.85 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.93 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170.1, 167.6, 141.8, 139.6, 134.3, 131.8, 129.7, 128.8, 128.5, 127.9, 127.8, 127.3, 127.1, 118.5, 114.5, 69.8, 58.2, 48.7, 21.0, 20.7. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3248 (w), 3029 (w), 2917 (w), 1741 (s), 1630 (s), 1581 (w), 1507 (s), 1485 (m), 1454 (w), 1365 (w), 1226 (s), 1075 (w), 1023 (w), 958 (w), 809 (w), 702 (s), 596 (w), 560 (w). **MS** (APCI) m/z ber. für $C_{25}H_{25}N_2O_3$ 401.2 $[M+H]^+$, gef. 401.7 $[M+H]^+$ **HRMS** (EI) m/z ber. für $C_{25}H_{24}N_2O_3$ 400.1787 $[M]^+$, gef. 400.1797 $[M]^+$.

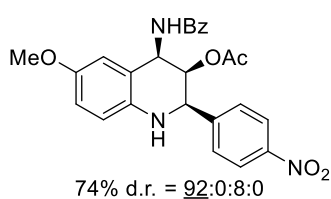
Tetrahydrochinolin (**317**)



Dargestellt nach AAV 15 mit (Z)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (77 mg, 0.325 mmol, 1.5 equiv), *N*-Benzyliden-3,4-dimethoxyanilin **147e** (61 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und $HBF_4 \cdot OEt_2$ (34 μ L, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 und einer Reaktionszeit von 48 h bei 35°C. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:Aceton = 95:5 \rightarrow 65:35), wurde das Tetrahydrochinolin **317** als farbloser Feststoff erhalten (36 mg, 32%, *d.r.* = 77:0:23:0, Gesamtausbeute für alle Diastereomere, *d.r.* bestimmt mit 1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). Die Diastereomere konnten mit oben genannten säulenchromatographischen Bedingungen getrennt werden. Die analytischen Daten sind für das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte Diastereomer angegeben. **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.08. **Smp.** 175–180 °C. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62

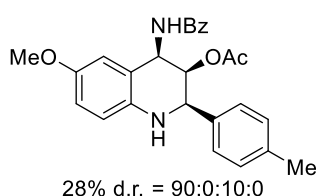
– 7.56 (m, 2H), 7.53 – 7.26 (m, 8H), 6.75 – 6.70 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.16 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.87 (dd, $J = 9.3, 4.5$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J = 4.4, 2.3$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.96 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 167.4, 150.0, 142.5, 139.5, 138.3, 134.2, 131.7, 128.7, 128.7, 128.3, 127.2, 126.8, 111.8, 109.7, 99.0, 69.8, 58.0, 56.8, 55.9, 48.1, 30.9, 20.9. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3345 (w), 3059 (w), 2935 (w), 1738 (m), 1641 (m), 1512 (s), 1485 (s), 1361 (m), 1226 (s), 1154 (m), 1026 (m), 966 (w), 822 (w), 699 (m), 616 (w). **MS** (ESI) m/z ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_5$ 469.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 469.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ 446.1842 $[\text{M}]^+$, gef. 446.1839 $[\text{M}]^+$.

Tetrahydrochinolin (**318**)



Dargestellt nach AAV 15 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (77 mg, 0.325 mmol, 1.5 equiv), 4-Methoxy-*N*-(4-nitrobenzyliden)anilin **147f** (64 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (34 μL , 0.25 mmol, 1.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μm _F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:Aceton = 95:5 \rightarrow 65:35), wurde das Tetrahydrochinolin **318** als farbloser Feststoff erhalten (85 mg, 74%, *d.r.* = 90:0:10:0, Gesamtausbeute für alle Diastereomere, *d.r.* bestimmt mit $^1\text{H NMR}$ Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). Die Diastereomere konnten mit oben genannten säulenchromatographischen Bedingungen getrennt werden. Die analytischen Daten sind für das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte Diastereomer angegeben. **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.10. **Smp.** >200 °C. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 – 8.19 (m, 2H), 7.73 – 7.66 (m, 4H), 7.53 – 7.43 (m, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 6.89 – 6.75 (m, 2H), 6.72 – 6.63 (m, 1H), 6.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.95 (dd, $J = 9.1, 4.0$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J = 4.1, 1.8$ Hz, 1H), 4.99 – 4.95 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.92 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) δ 169.8, 167.1, 153.4, 147.1, 137.5, 134.1, 132.1, 129.1, 128.9, 128.2, 127.2, 127.0, 124.0, 120.0, 116.2, 115.2, 112.7, 69.2, 58.2, 56.0, 48.9, 20.8. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3352 (w), 3079 (w), 2936 (w), 1744 (m), 1642 (m), 1504 (s), 1485 (s), 1344 (s), 1274 (m), 1215 (s), 1109 (w), 1029 (m), 956 (w), 856 (m), 689 (m), 559 (w). **MS** (ESI) m/z ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{NaO}_6$ 484.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 484.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS** (EI) m/z ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$ 461.1587 $[\text{M}]^+$, gef. 461.1590 $[\text{M}]^+$.

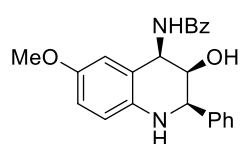
Tetrahydrochinolin (**319**)



Dargestellt nach AAV 15 mit (*Z*)-2-Benzamidovinylacetat **34ab** (77 mg, 0.325 mmol, 1.5 equiv), (*E*)-4-Methoxy-*N*-(4-methylbenzylidene)anilin **147g** (56 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) und $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (34 μL , 0.25 mmol, 1.0 equiv) in 2.5 mL CH_2Cl_2 . Nach

säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:Aceton = 95:5 \rightarrow 65:35), wurde das Tetrahydrochinolin **319** als farbloser Feststoff erhalten (31 mg, 29%, *d.r.* = 90:0:10:0, Gesamtausbeute für alle Diastereomere, *d.r.* bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung). Die Diastereomere konnten mit oben genannten säulenchromatographischen Bedingungen getrennt werden. Die analytischen Daten sind für das 1,2-*syn*-2,3-*syn* konfigurierte Diastereomer angegeben. **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 1:1) 0.62. **Smp.** 199–200 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.80 – 6.71 (m, 2H), 6.66 – 6.60 (m, 1H), 5.91 (dd, *J* = 9.3, 4.2 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 4.2, 2.1 Hz, 1H), 4.83 – 4.78 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.95 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 167.6, 152.7, 138.3, 138.2, 136.5, 134.3, 131.8, 129.5, 128.8, 127.2, 127.0, 119.8, 115.7, 115.3, 113.0, 69.9, 58.0, 56.0, 48.9, 21.3, 21.0. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3363 (w), 2990 (w), 2837 (w), 1738 (s), 1644 (m), 1505 (s), 1485 (s), 1377 (w), 1222 (s), 1166 (m), 1038 (m), 961 (w), 852 (w), 808 (m), 713 (m), 686 (s), 586 (m). **MS** (ESI) *m/z* ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_3$ 453.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 453.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ 430.1893 $[\text{M}]^+$, gef. 430.1893 $[\text{M}]^+$.

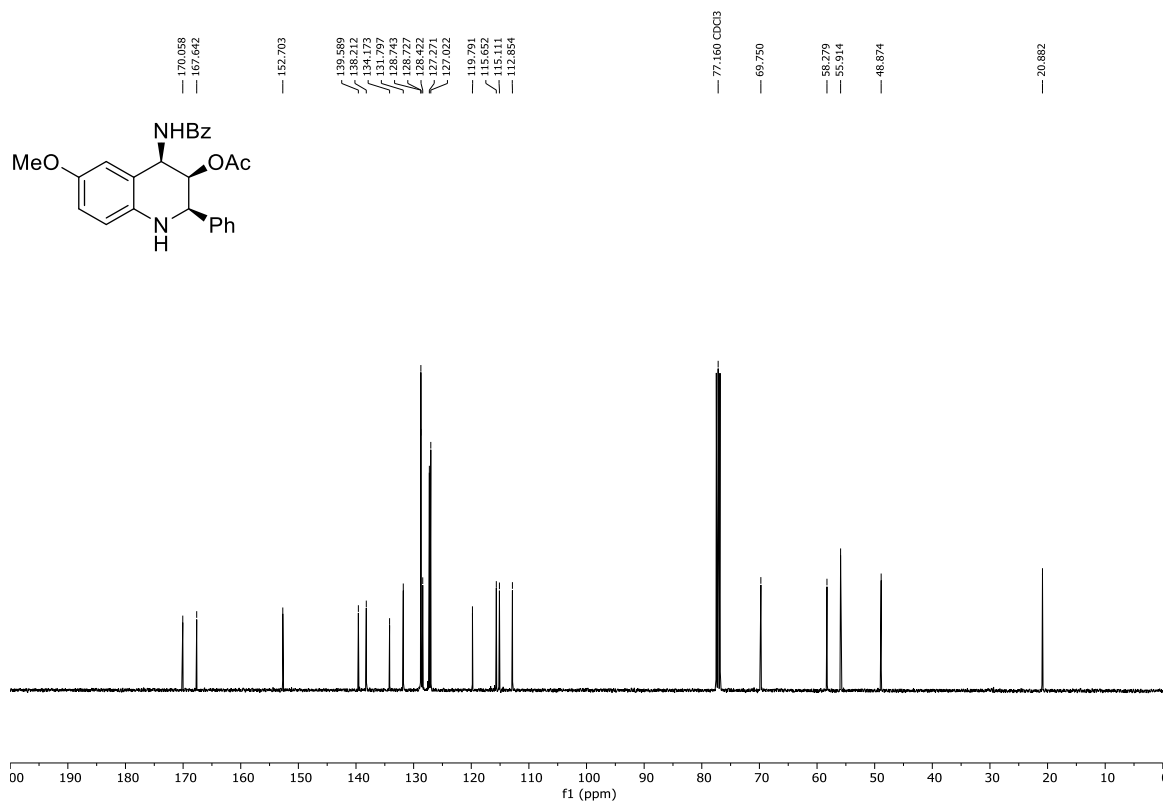
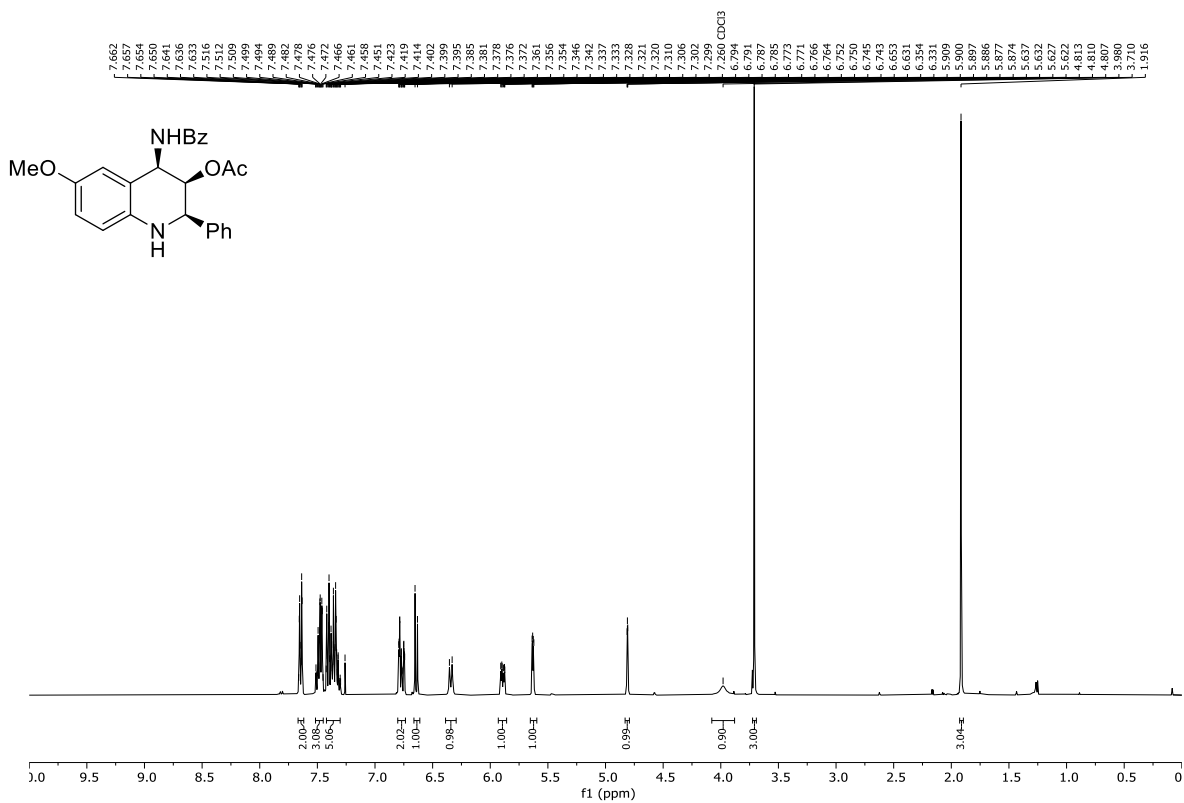
Tetrahydrochinolin (320)

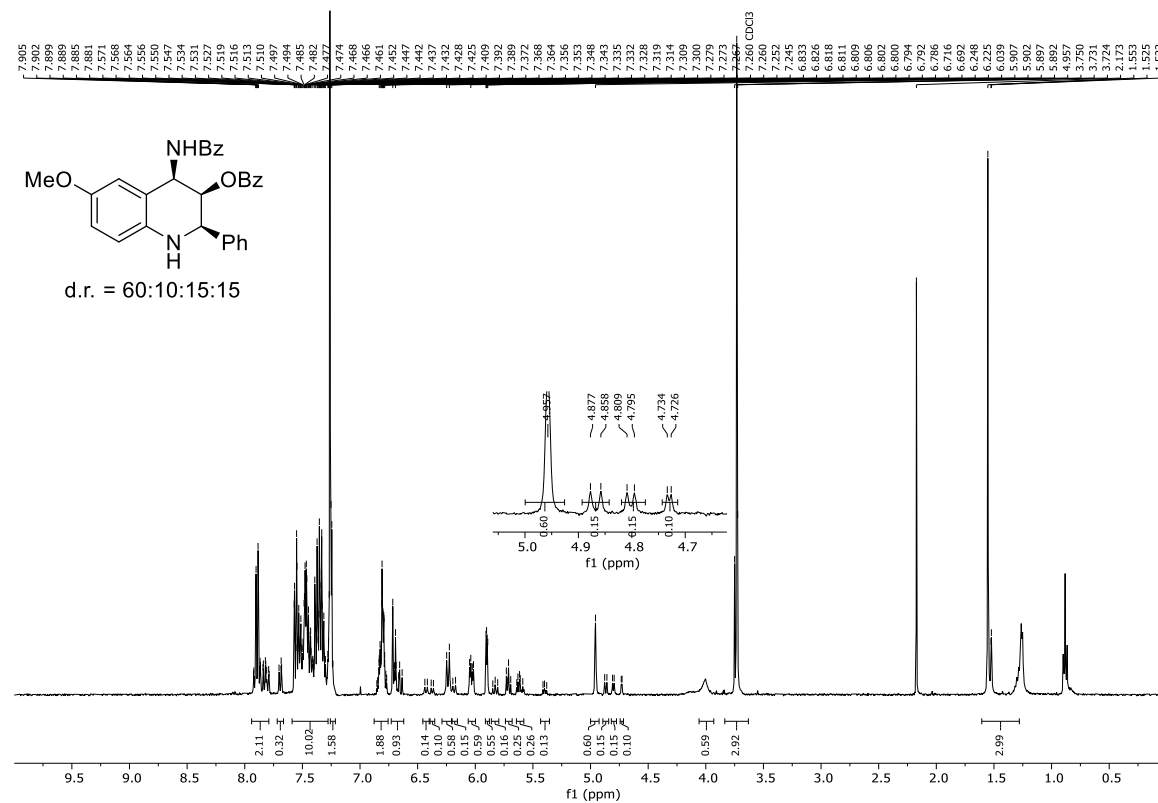
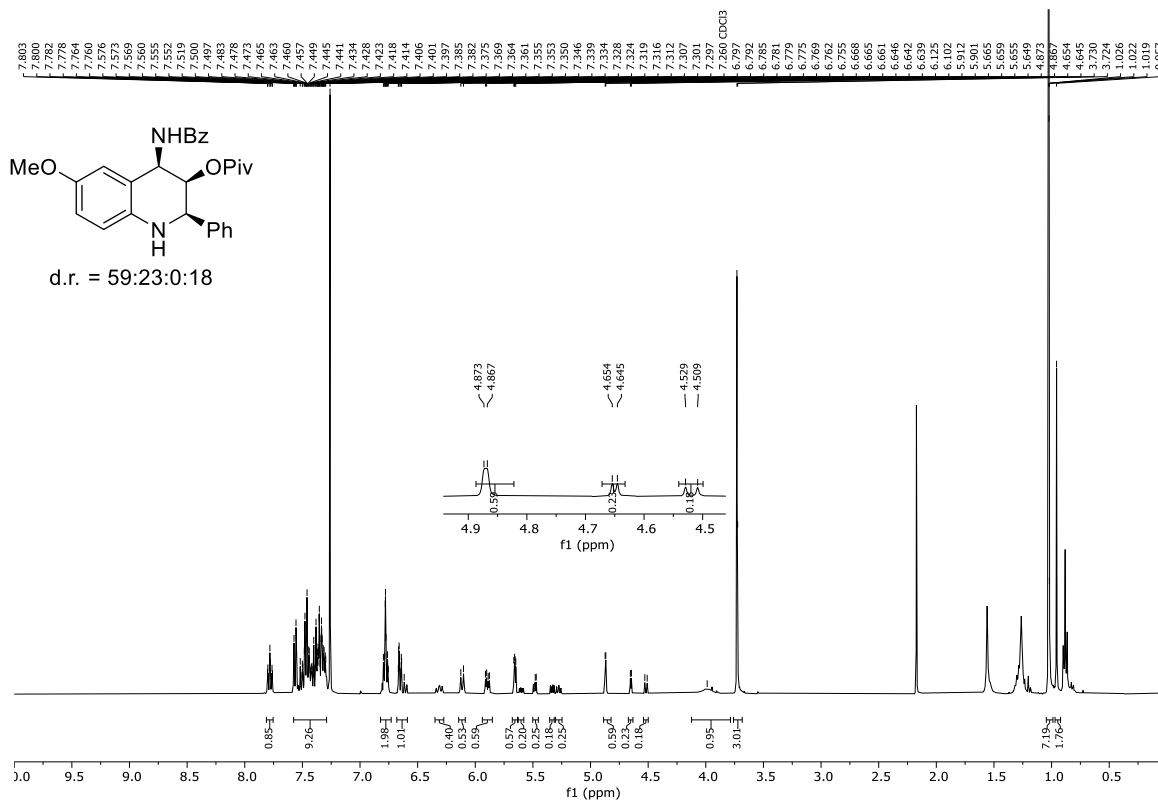


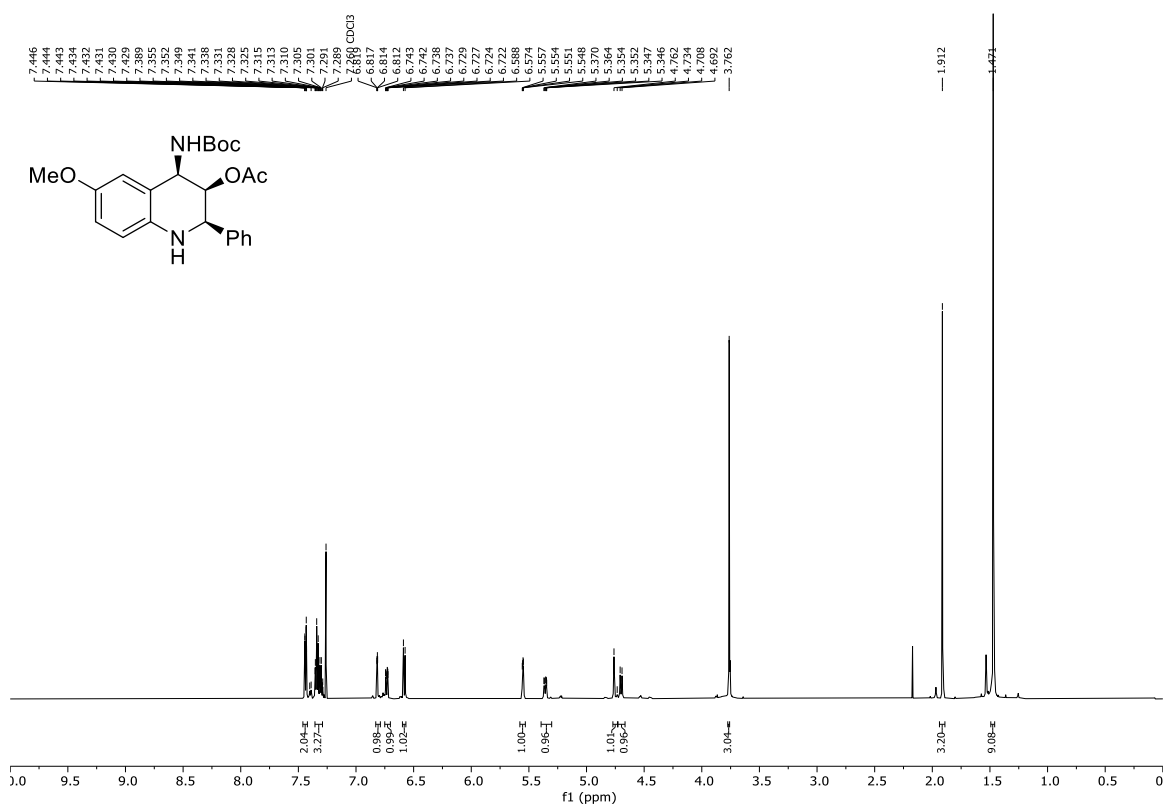
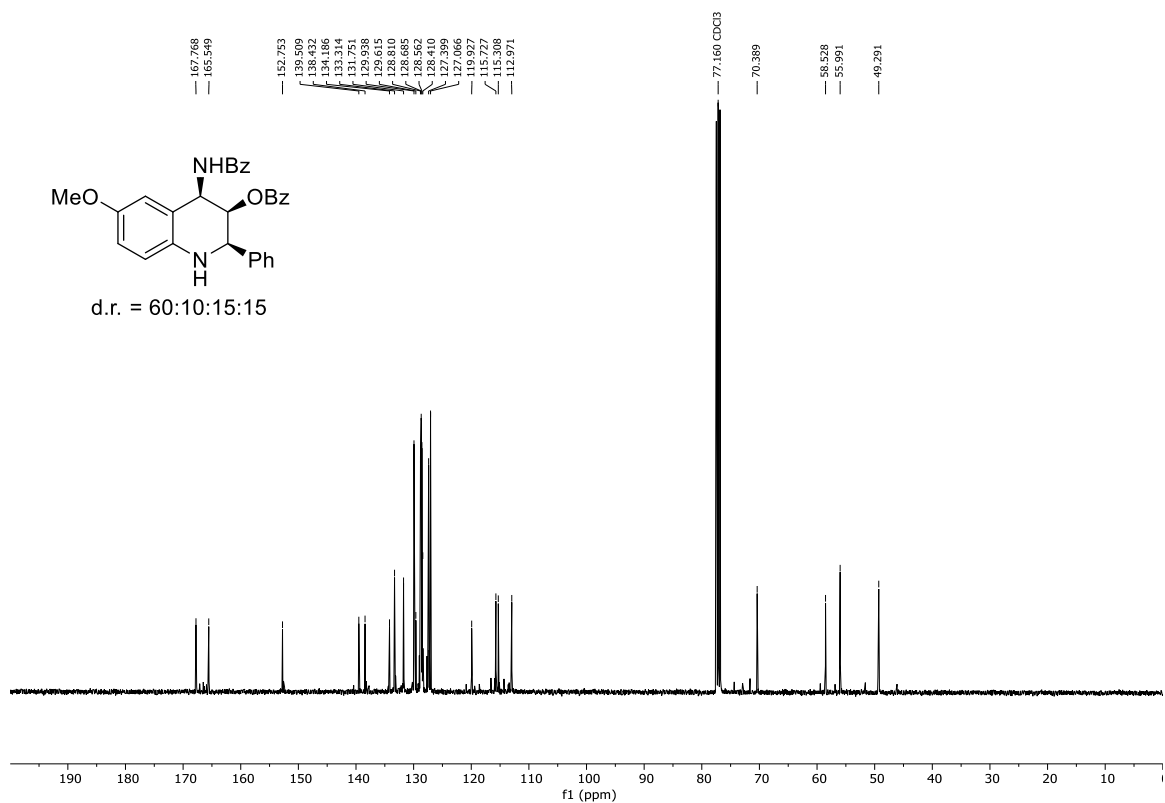
69% *d.r.* >98:<2:0:0

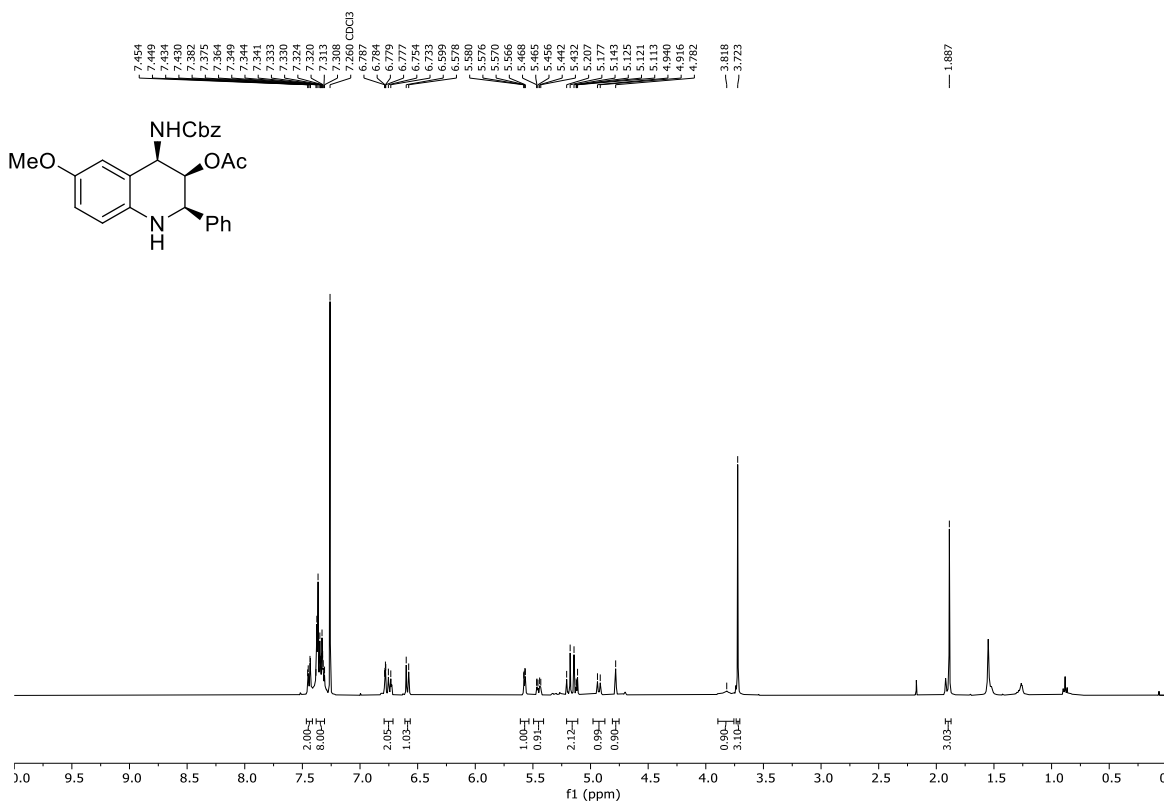
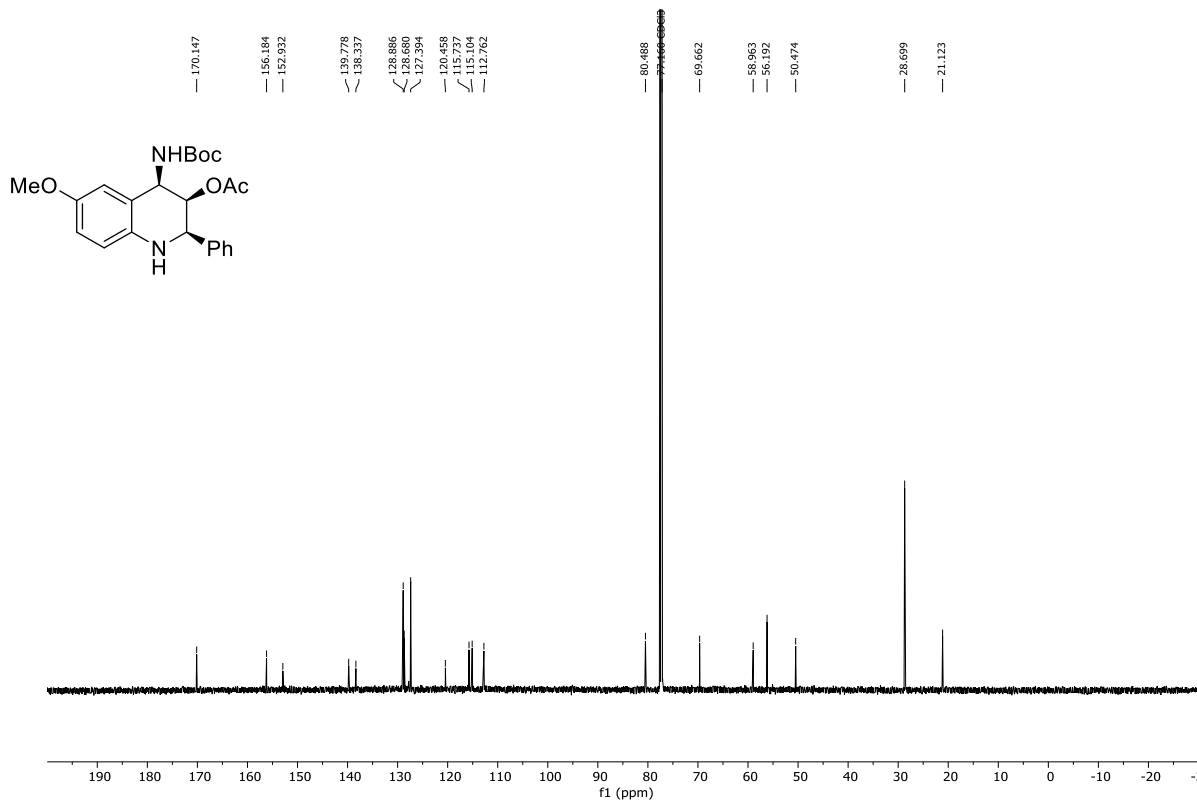
Zu einer Lösung von Tetrahydrochinolin **308a** (85 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (2 mL) wurde in einer Portion K_2CO_3 (42 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1.5 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (5 mL) beendet, mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels Puriflash XS 420+ System, HP_15 μ m_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan:Aceton = 95:5 \rightarrow 65:35) wurde das entschützte Tetrahydrochinolin **320** als farbloser Feststoff erhalten (56 mg, 75%, *d.r.* = >98:<2:0:0, bestimmt mit ^1H NMR Analyse (400 MHz) des Rohprodukts nach wässriger Aufarbeitung. **R_f** (*n*-Hexan:EtOAc = 7:3) 0.46. **Smp.** 103–106 °C. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 – 7.78 (m, 2H), 7.63 – 7.29 (m, 8H), 6.96 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 2.9, 1.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.71 (m, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.79 (ddd, *J* = 9.5, 3.7, 1.0 Hz, 1H), 4.66 – 4.61 (m, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.69 (s, 1H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 168.0, 153.8, 139.6, 137.7, 134.4, 131.8, 129.0, 128.8, 128.4, 127.2, 127.0, 122.1, 116.2, 115.2, 113.8, 69.6, 60.3, 55.9, 51.3. **IR** (ATR, ν in cm^{-1}): 3421 (w), 3329 (w), 3059 (w), 2937 (w), 1738 (w), 1645 (m), 1502 (s), 1348 (m), 1229 (m), 1159 (m), 1078 (m), 1038 (m), 889 (w), 802 (m), 700 (s), 565 (m). **MS** (ESI) *m/z* ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_3$ 397.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef. 397.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS** (EI) *m/z* ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 374.1630 $[\text{M}]^+$, gef. 374.1628 $[\text{M}]^+$.

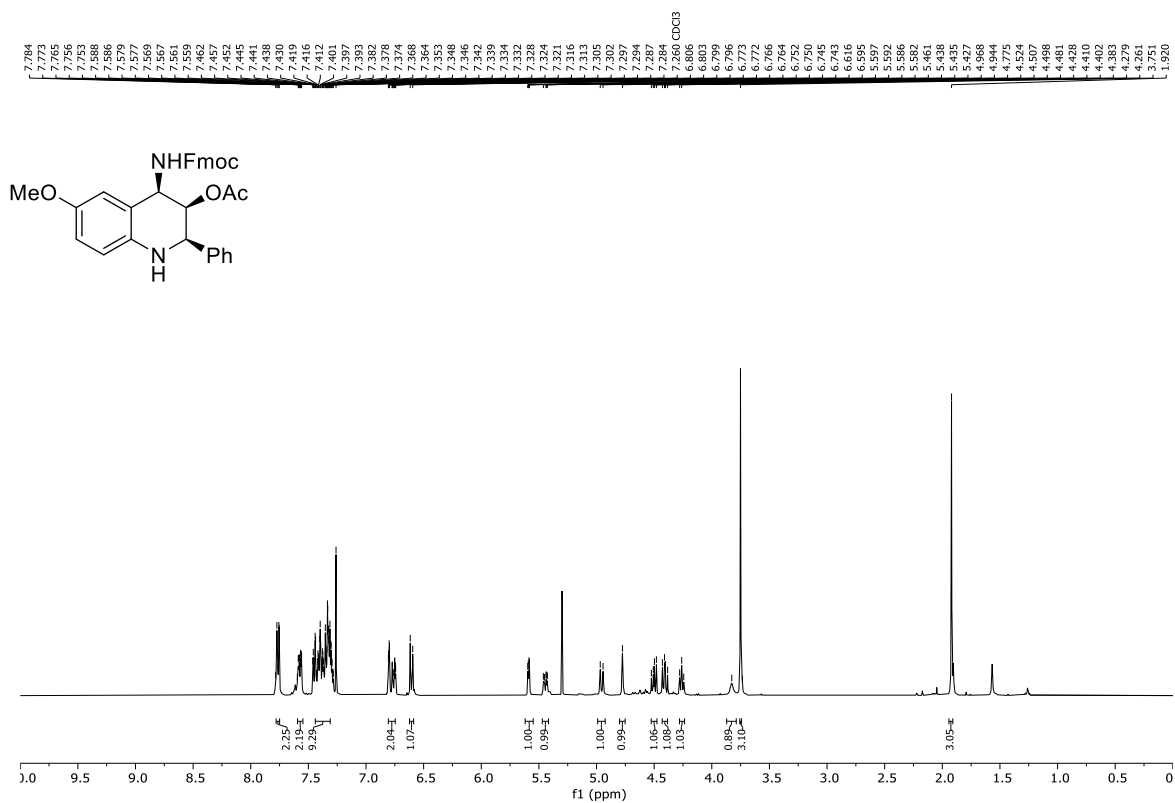
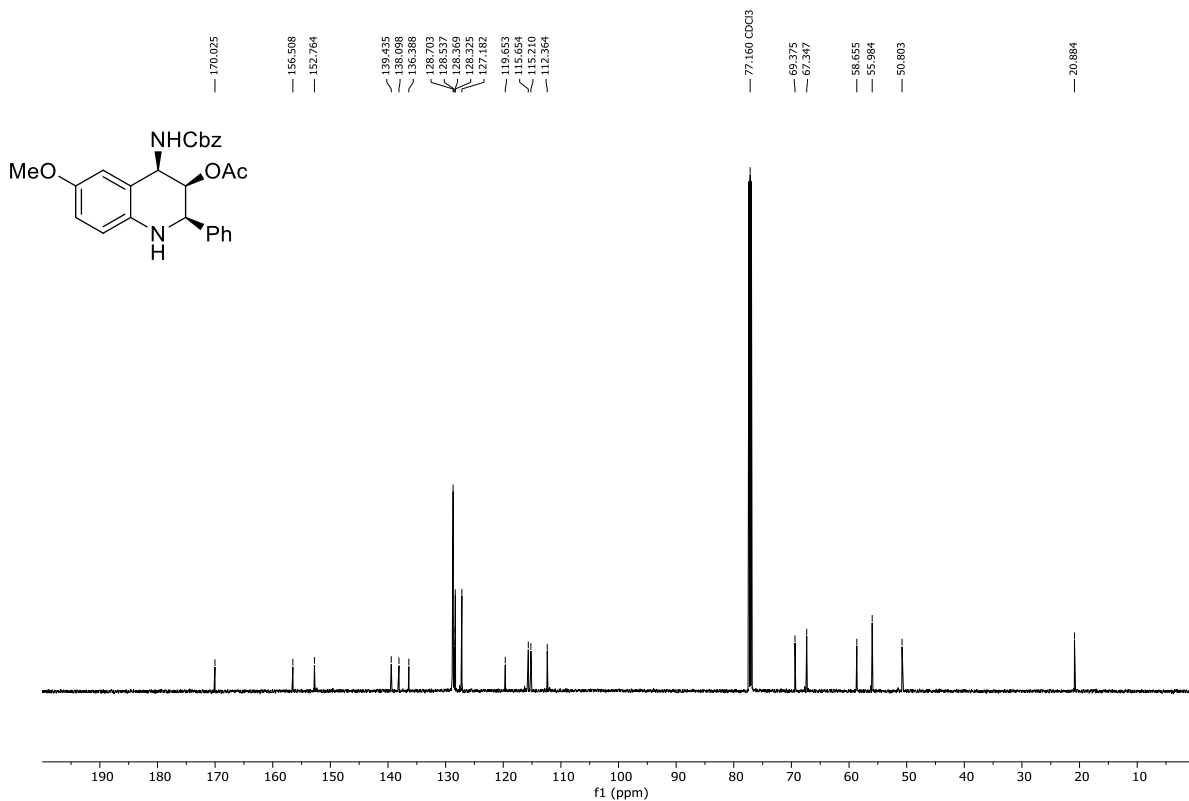
5.3.6.3 NMR-Spektren

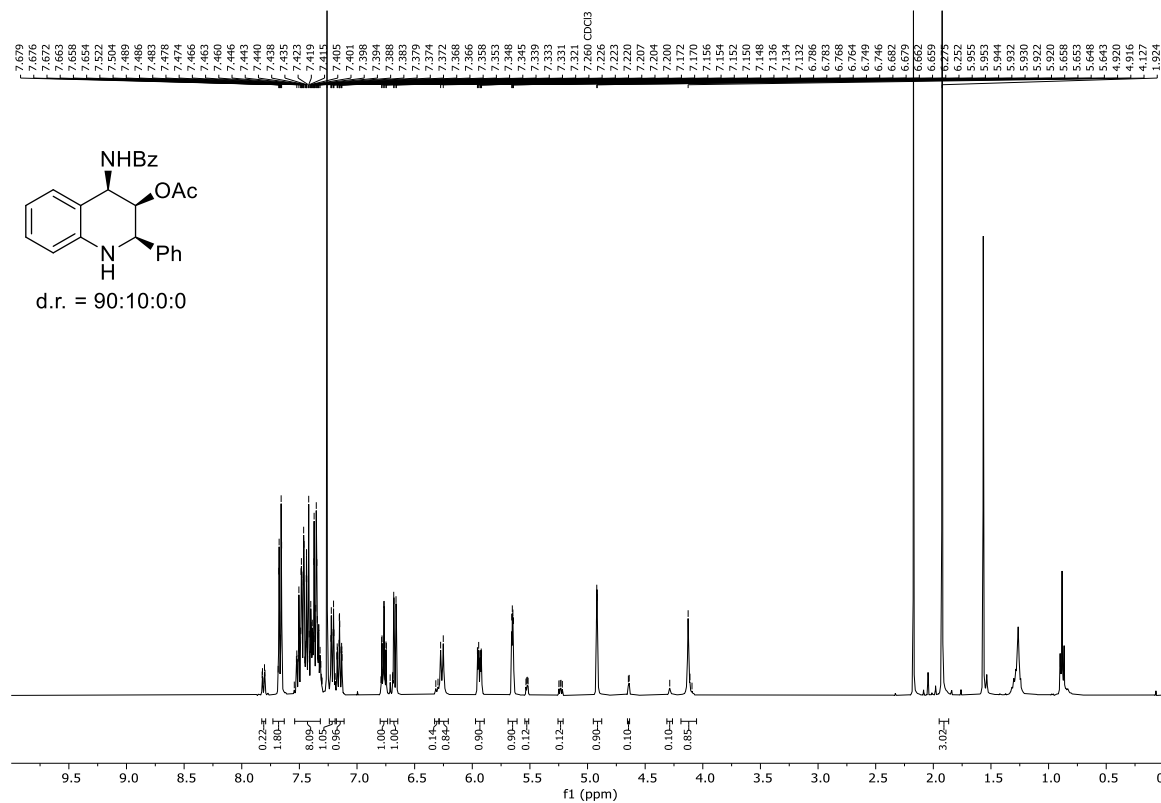
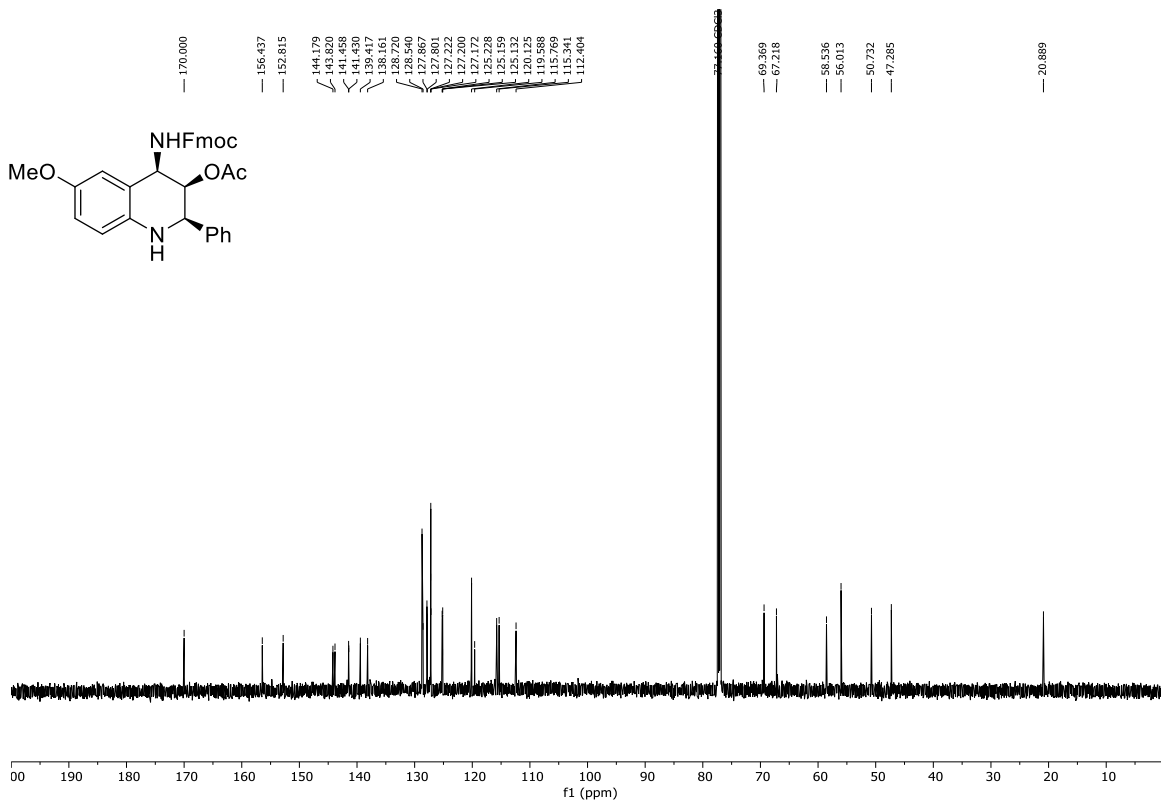


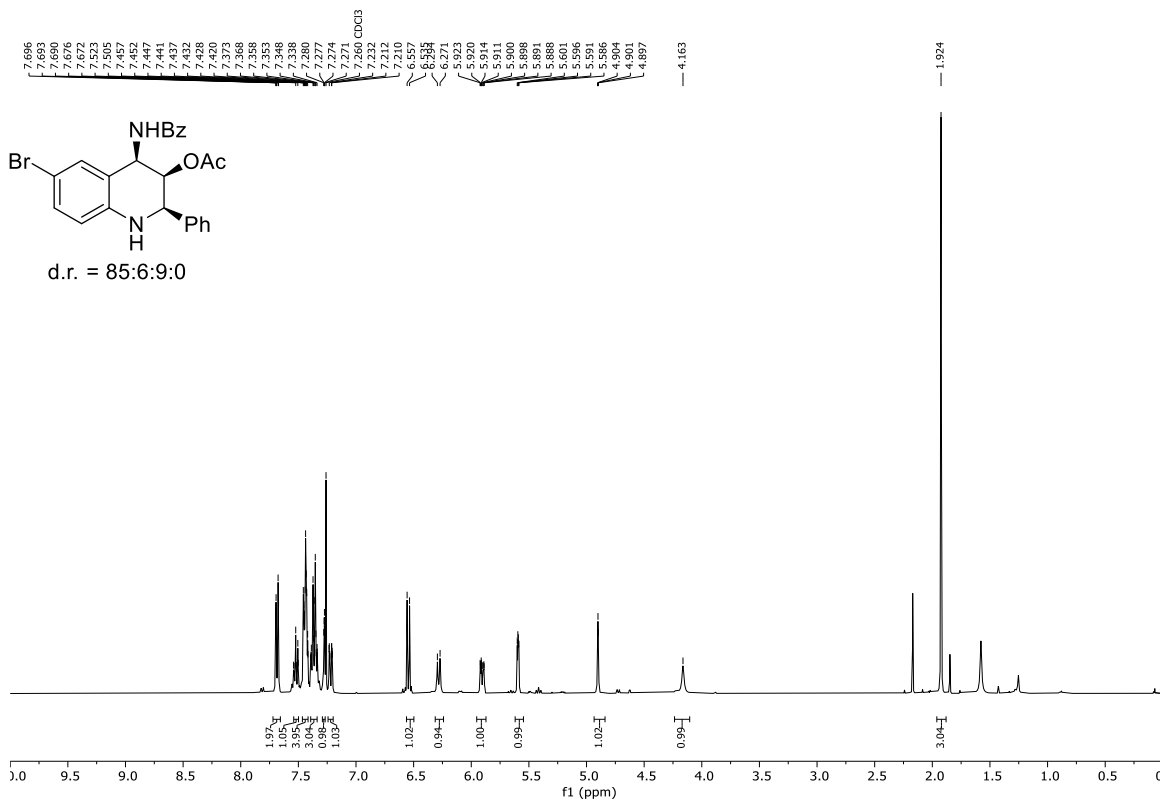
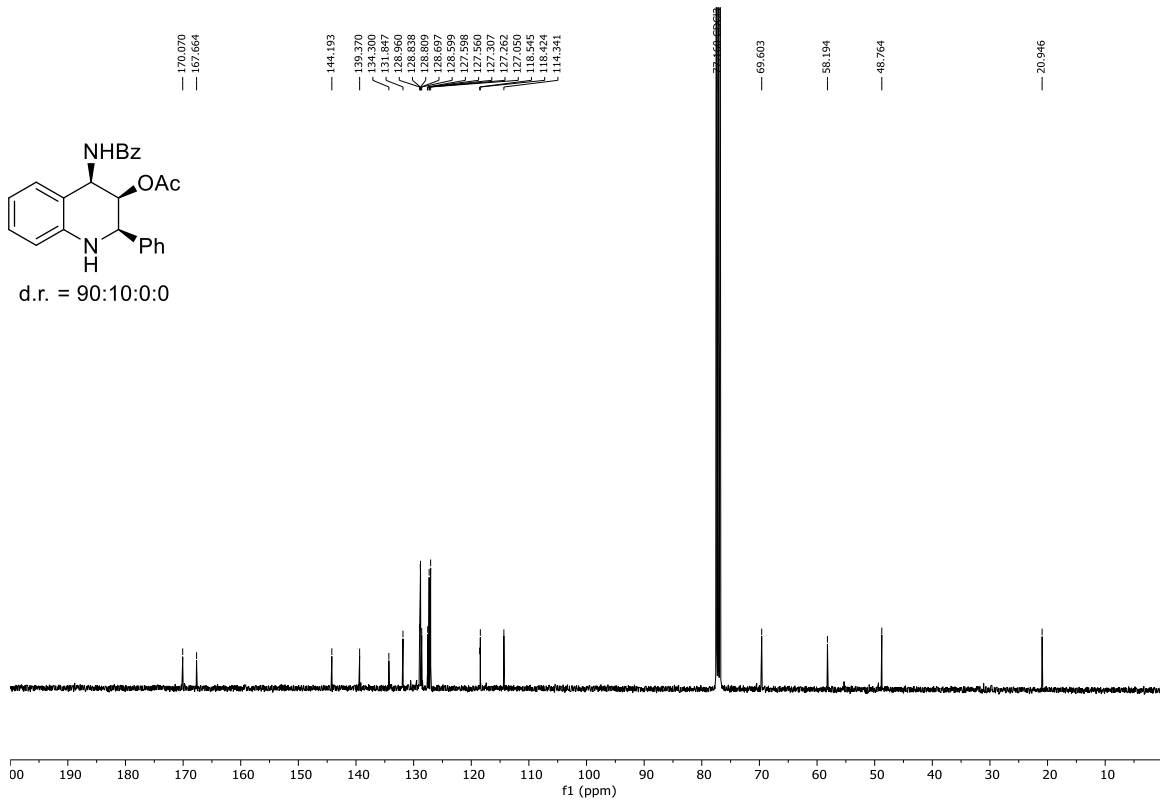
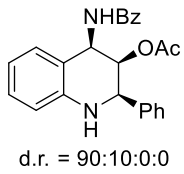


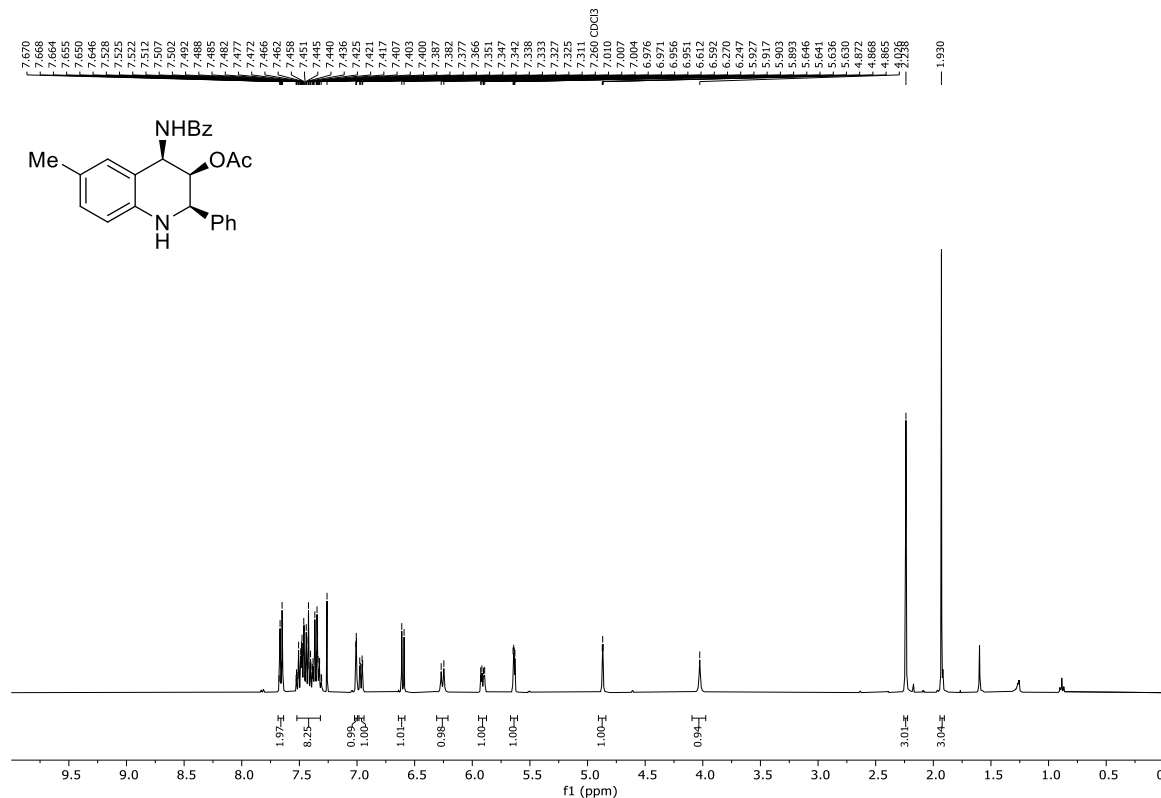
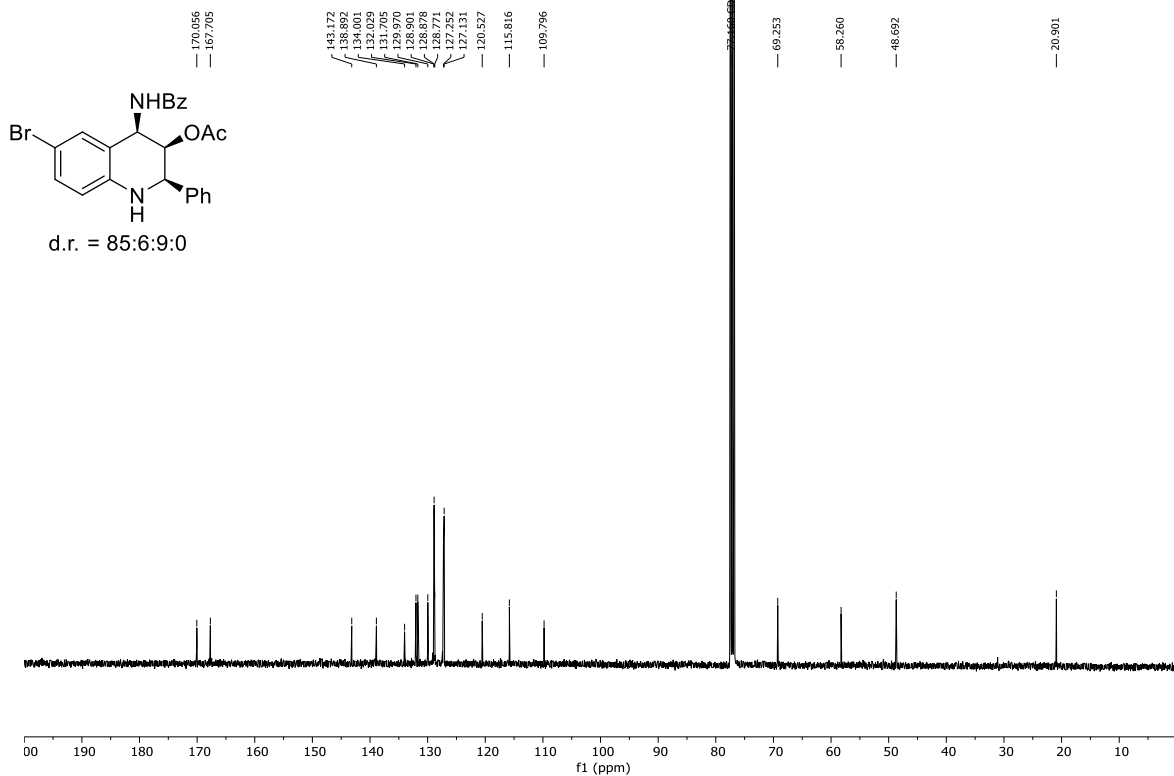


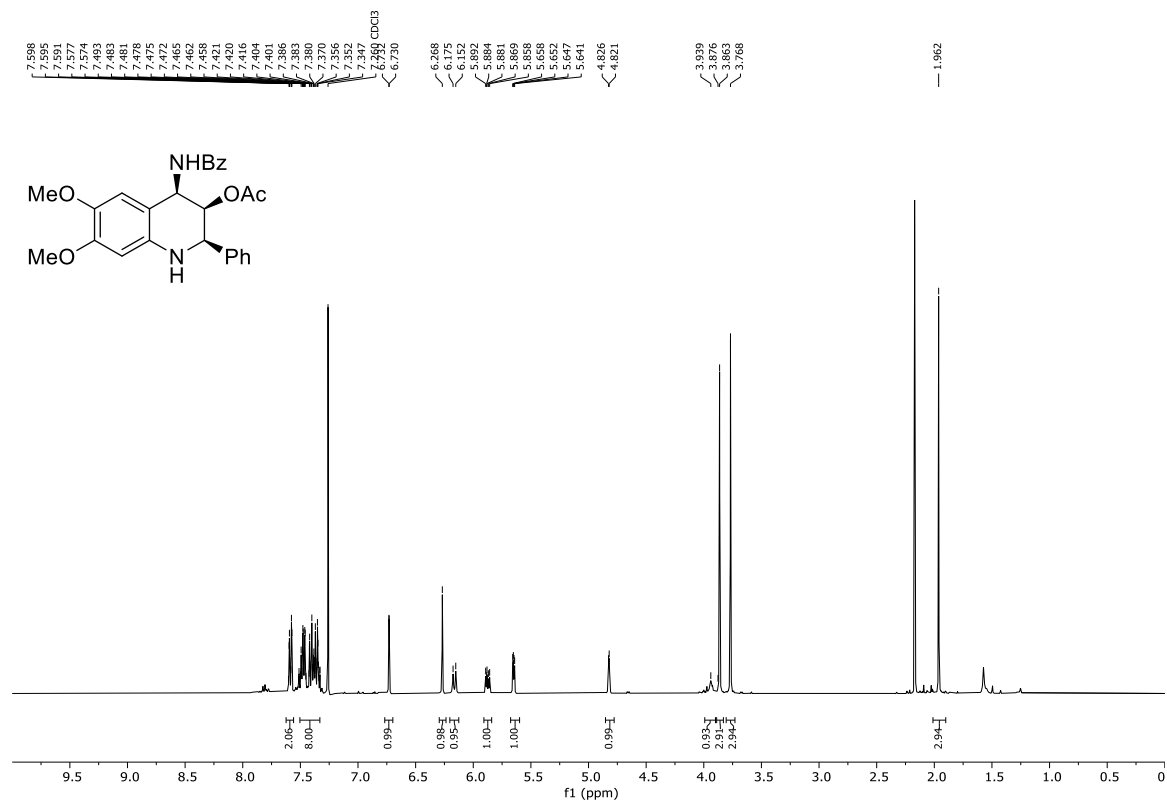
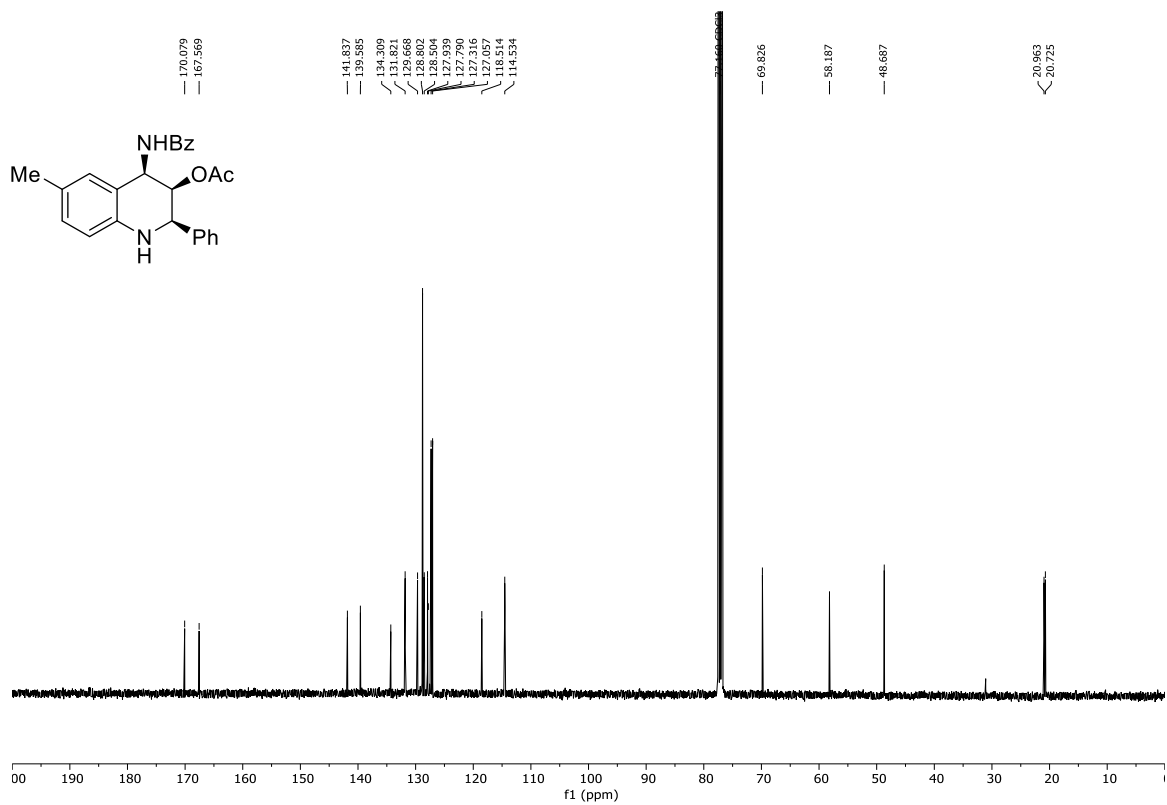


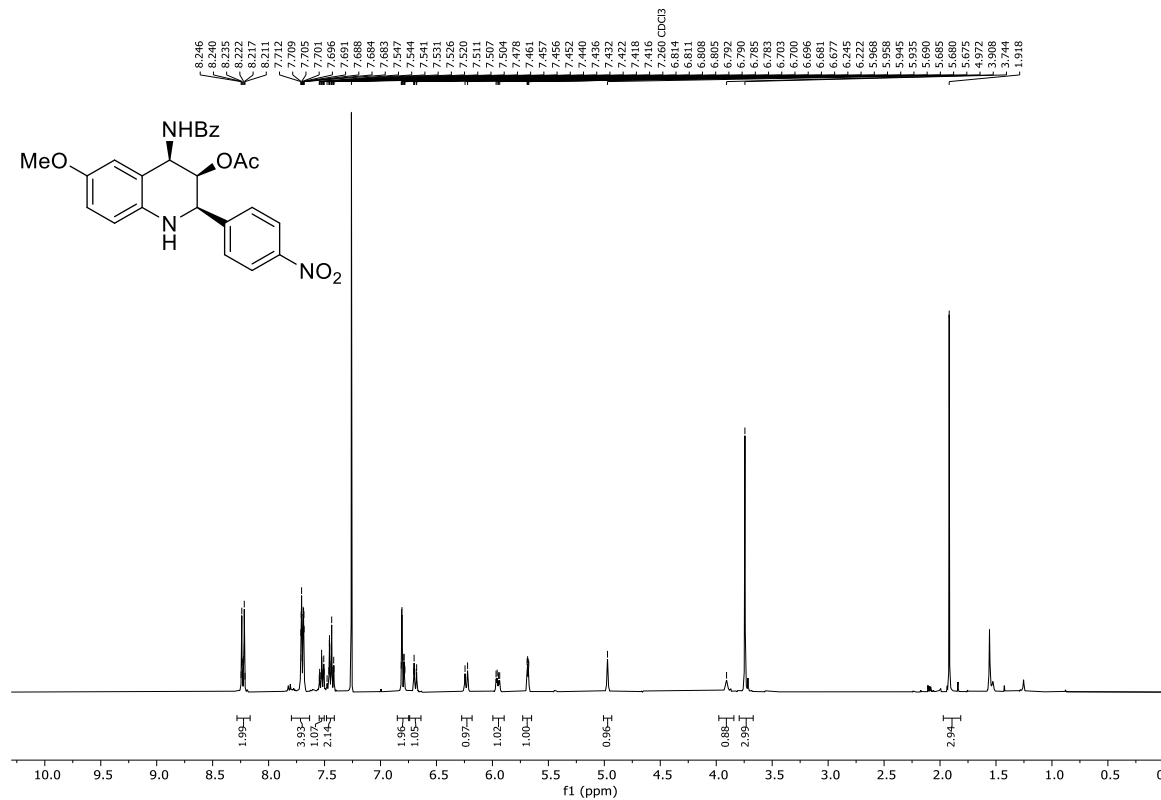
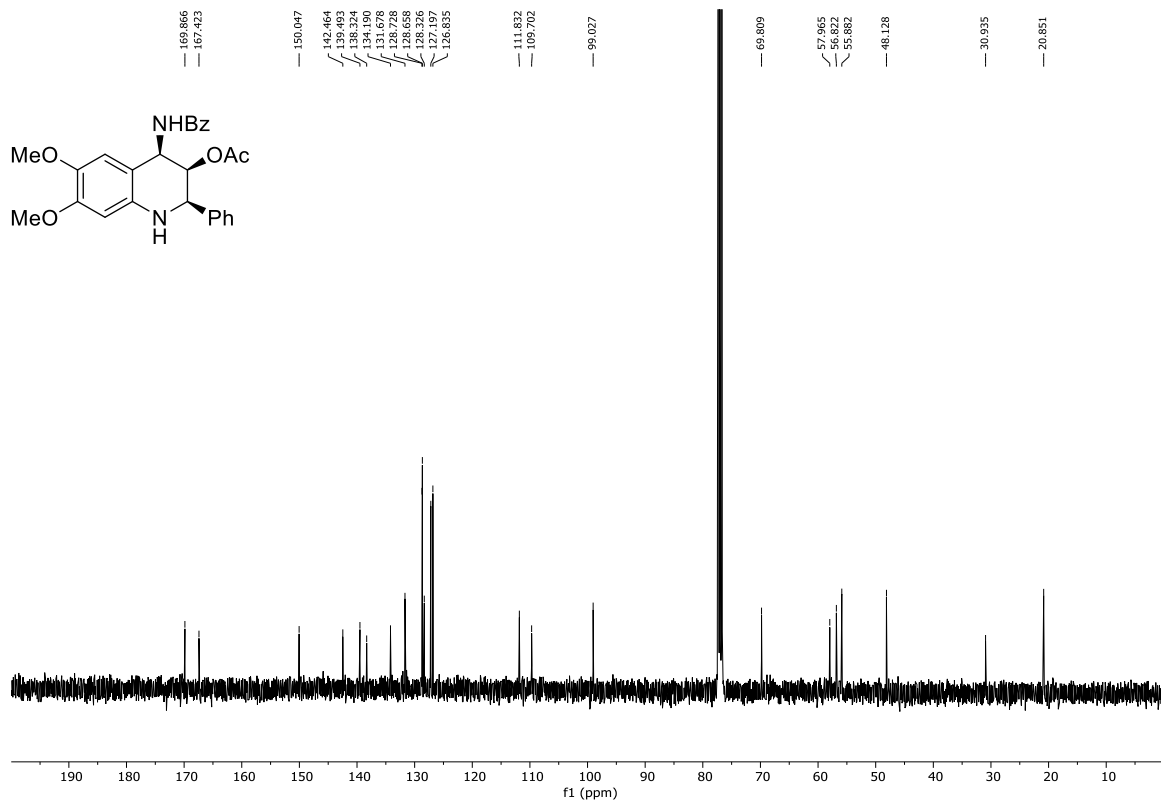


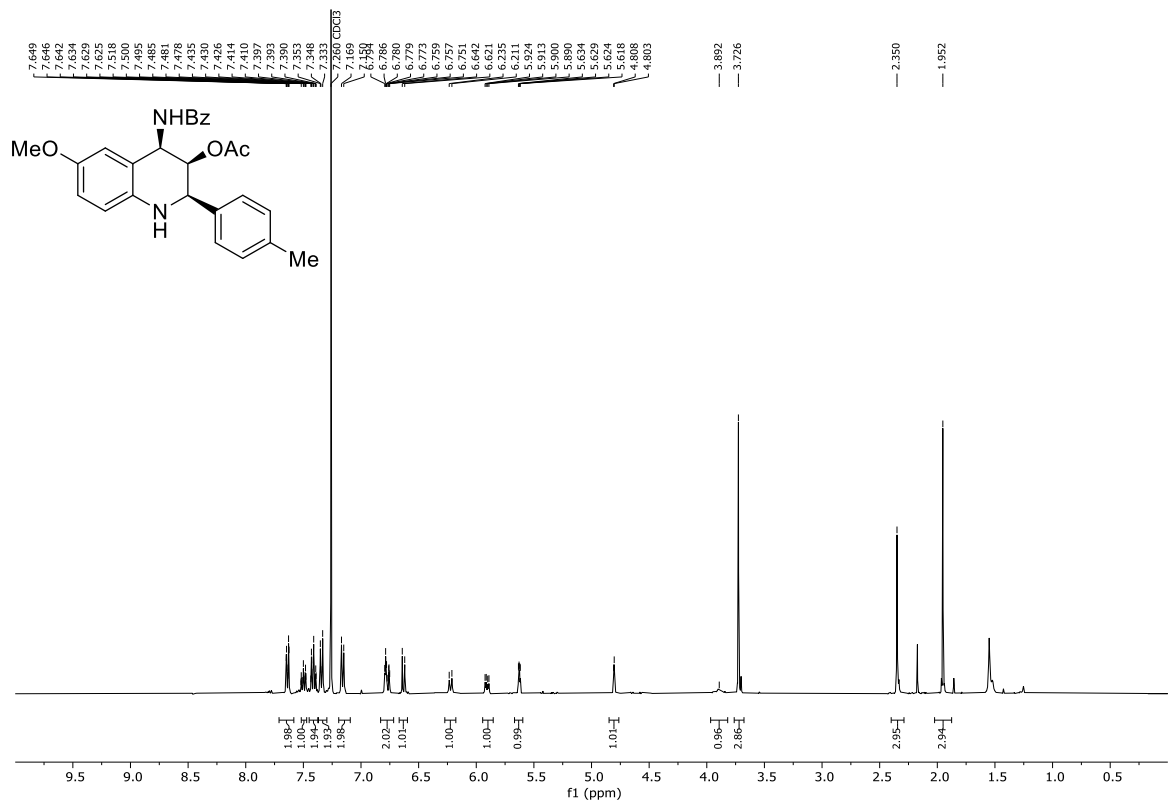
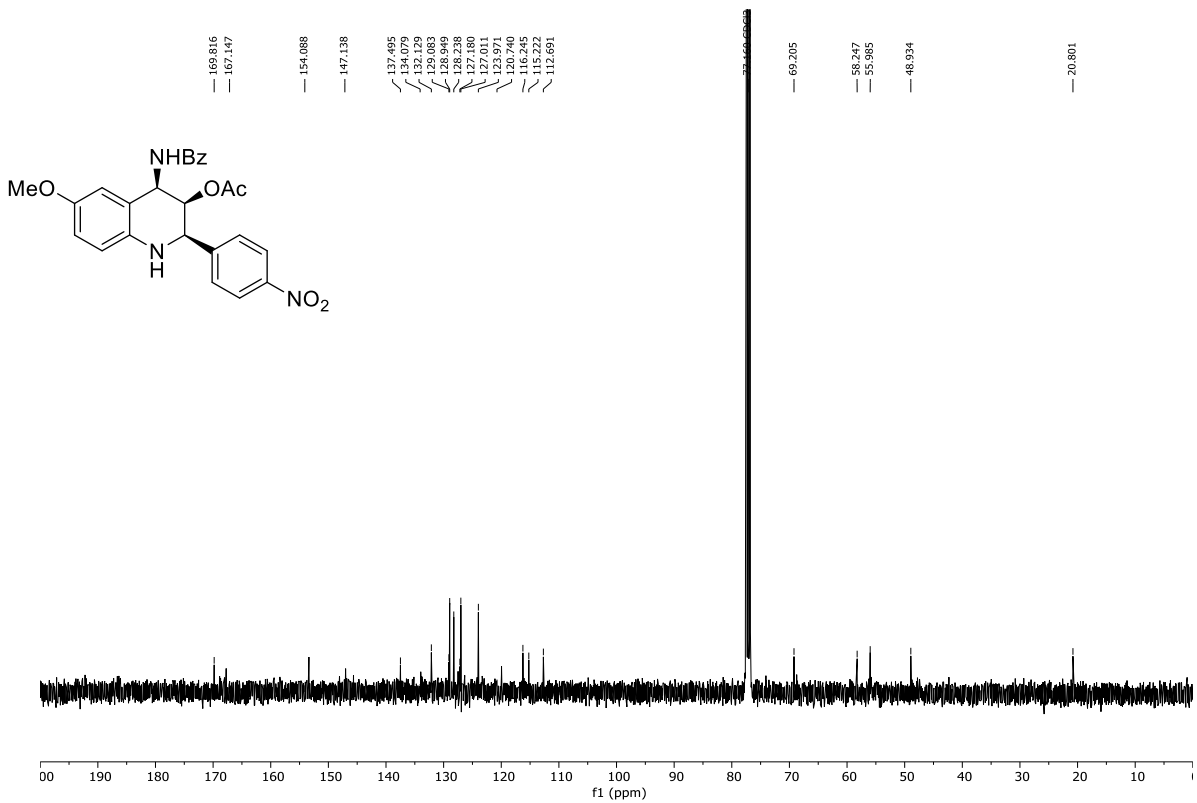


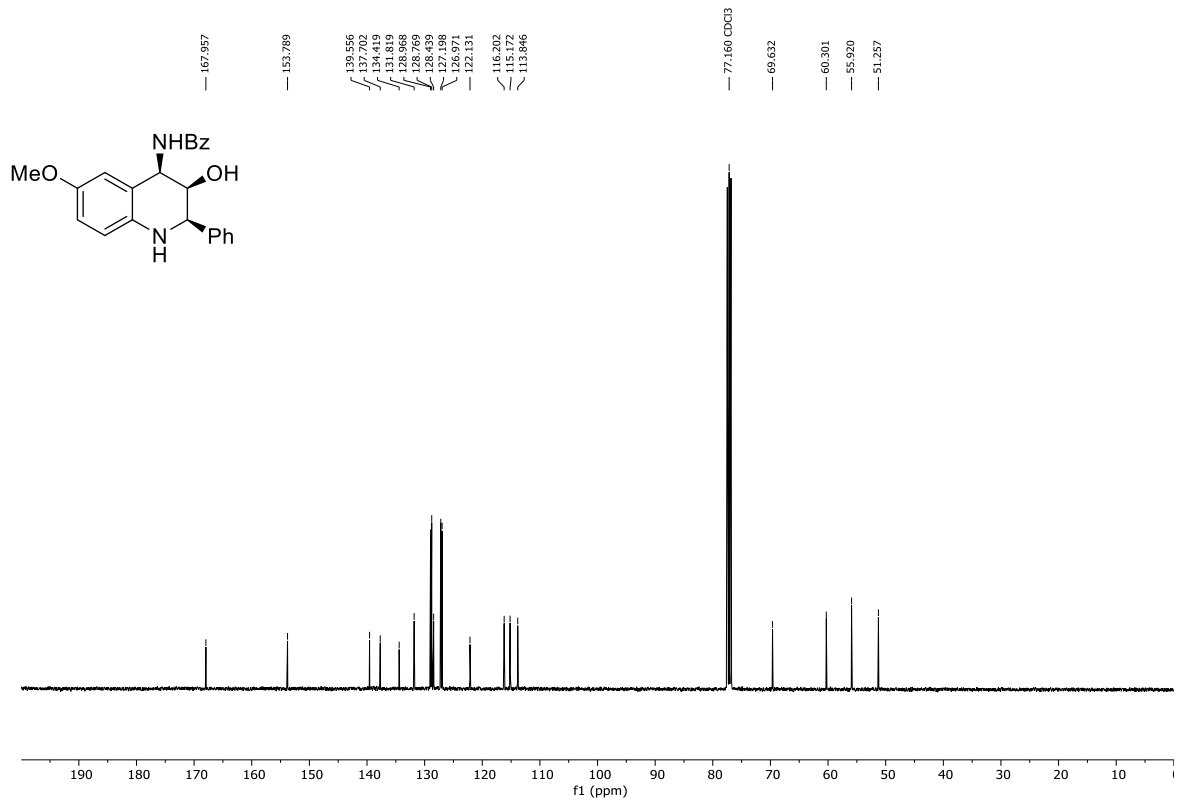




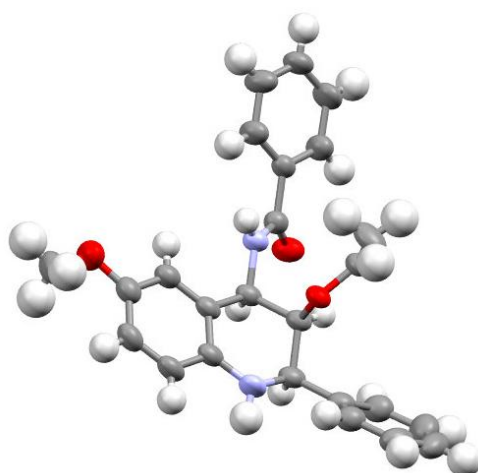








5.3.6.4 Kristallstruktur


 Tabelle 5.7 Kristallstruktur des 1,2-*syn*-2,3-*syn*-konfigurierten Tetrahydrochinolins 308a (Ellipsoide mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit).

Empirical formula	$C_{25}H_{24}N_2O_4$	
Formula weight	416.46	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	1.54184 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	$P 2_1/n$	
Unit cell dimensions	$a = 5.48010(10)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 20.2994(6)$ Å	$\beta = 96.012(2)^\circ$.
	$c = 18.8433(5)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	$2084.65(9)$ Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.327 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.734 mm ⁻¹	
F(000)	880	
Crystal size	0.580 x 0.240 x 0.230 mm ³	
Theta range for data collection	3.210 to 62.647°.	
Index ranges	$-6 < h < 5$, $-23 < k < 23$, $-21 < l < 21$	
Reflections collected	8149	
Independent reflections	3321 [R(int) = 0.0329]	
Completeness to theta = 62.647°	99.3 %	
Absorption correction	Analytical	
Max. and min. transmission	0.846 and 0.680	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3321 / 0 / 286	
Goodness-of-fit on F ²	1.025	
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0476, wR2 = 0.1332	
R indices (all data)	R1 = 0.0506, wR2 = 0.1376	
Extinction coefficient	0.0065(7)	
Largest diff. peak and hole	0.196 and -0.180 e.Å ⁻³	

5.4 LEBENSLAUF

Sara-Cathrin Krieg



AUSBILDUNG

6/2019 – 8/2022

PROMOTION

Rheinland-Pfälzische Technische Universität
Kaiserslautern Landau

4/2017 - 5/2019

MASTER OF SCIENCE IN CHEMIE

Rheinland-Pfälzische Technische Universität
Kaiserslautern Landau

Thema: Untersuchungen zu Synthese von
unnatürlichen Derivaten der 9-Nitroölsäure

10/2011 - 3/2017

BACHELOR OF SCIENCE IN CHEMIE

Universität des Saarlandes

Thema: Synthese von Adenylat-Analoga als
Bausteine für Cholinkinase-Inhibitoren

9/2008 - 3/2011

ABITUR

Hofenfels-Gymnasium Zweibrücken

PUBLIKATIONSLISTE

7. S.-C. Krieg, J. Grimmer, A. M. Pick, H. Kelm, M. Breugst, G. Manolikakes, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200772: *Stereoselective Synthesis of 2-Oxyenamides*.
6. S.-C. Krieg, J. Grimmer, P. Kramer, M. Bolte, H. Kelm, G. Manolikakes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 23667–23671; *Angew. Chem.* **2021**, 133, 23859–23864: *Oxyenamides as Versatile Building Blocks for a Highly Stereoselective One-Pot*

Synthesis of the 1,3-Diamino-2-ol-Scaffold Containing Three Continuous Stereocenters.

5. M. Hassan, S.-C. Krieg, C. Ndefo Nde, J. Roos, T. J. Maier, E. A. El Rady, M. A. Raslan, K. U. Sadek, G. Manolikakes, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2239: *Streamlined One-Pot Synthesis of Nitro Fatty Acids.*
4. J. Grimmer, S.-C. Krieg, G. Manolikakes, in: *Science of Synthesis Knowledge Updates 2021/1*. Georg Thieme Verlag: New York (**2021**), p. 255: *1-Phosphorous-functionalized-2-(organooxy)alkenes.*
3. J. Grimmer, S.-C. Krieg, G. Manolikakes, in: *Science of Synthesis Knowledge Updates 2021/1*. Georg Thieme Verlag: New York (**2021**), p. 237: *1-Nitrogen-functionalized-2-(organooxy)alkenes.*
2. J. Grimmer, S.-C. Krieg, G. Manolikakes, in: *Science of Synthesis Knowledge Updates 2021/1*. Georg Thieme Verlag: New York (**2021**), p. 217: *1-(Organochalcogeno)-2-(organooxy)alkenes.*
1. P. Kramer, S.-C. Krieg, H. Kelm, G. Manolikakes, *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 5538-44: *Manganese(III) acetate-mediated direct C(sp²)-H-sulfonylation of enamides with sodium and lithium sulfinates.*

6 LITERATUR

- [1] A. Walji, D. MacMillan, *Synlett* **2007**, 2007, 1477.
- [2] F. Wöhler, *Ann. Phys.* **1828**, 88, 253.
- [3] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, 101, 11929.
- [4] R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 849.
- [5] J. C. Sheehan, K. R. Henery-Logan, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3089.
- [6] W. S. Johnson, M. B. Gravestock, B. E. McCarry, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4332.
- [7] E. J. Corey, M.-C. Kang, M. C. Desai, A. K. Ghosh, I. N. Houpis, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 649.
- [8] a) R. A. Holton, H. B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1599; b) R. A. Holton, C. Somoza, H. B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1597; c) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, *Nature* **1994**, 367, 630.
- [9] a) E. M. Suh, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11205; b) R. W. Armstrong, J. M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W. H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7530.
- [10] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44.
- [11] T. Newhouse, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3010.
- [12] Y. Hayashi, *Chem. Sci.* **2016**, 7, 866.
- [13] P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 301.
- [14] B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 259.
- [15] P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 40.
- [16] P. A. Wender, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 433.
- [17] N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2854.
- [18] P. A. Clarke, S. Santos, W. H. C. Martin, *Green Chem.* **2007**, 9, 438.
- [19] Y. Hayashi, *Acc. Chem. Res.* **2021**, 54, 1385.
- [20] a) P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green chemistry. Theory and practice*, 1. Aufl., Oxford University Press, Oxford, **2000**; b) I. T. Horváth, P. T. Anastas, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2169.
- [21] a) Y. A. Ivanenkov, B. A. Zagribelnyy, V. A. Aladinskiy, *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 10026; b) O. Méndez-Lucio, J. L. Medina-Franco, *Drug Discov.* **2017**, 22, 120.
- [22] E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive asymmetric catalysis. Supplement 1*, Springer, Berlin, **2004**.

- [23] K. Roth, *Chem. Unserer Zeit* **2005**, *39*, 212.
- [24] S. Eyal, *Toxins* **2018**, *10*.
- [25] G. Franckowiak, M. Bechem, M. Schramm, G. Thomas, *Eur. J. Pharmacol.* **1985**, *114*, 223.
- [26] L. A. Nguyen, H. He, C. Pham-Huy, *Int. J. Biomed. Res.* **2006**, *2*, 85.
- [27] C. G. Wermuth, *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3. Aufl., Elsevier Science, Burlington, **2011**.
- [28] K. Jozwiak, W. J. Lough, I. W. Wainer, *Drug stereochemistry. Analytical methods and pharmacology*, 3. Aufl., Informa Healthcare, New York, **2012**.
- [29] V. Andrushko, *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products*, 1. Aufl., John Wiley & Sons Incorporated, New York, **2013**.
- [30] N. M. Maier, P. Franco, W. Lindner, *J. Chromatogr. A* **2001**, *906*, 3.
- [31] a) J. Bruffaerts, D. Pierrot, I. Marek, *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 1164; b) S.-L. Shi, Z. L. Wong, S. L. Buchwald, *Nature* **2016**, *532*, 353; c) T. Sandmeier, S. Krautwald, H. F. Zipfel, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14363.
- [32] M. A. Schafroth, G. Zuccarello, S. Krautwald, D. Sarlah, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 14118.
- [33] I. P. Beletskaya, C. Nájera, M. Yus, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 5080.
- [34] R. Matsubara, S. Kobayashi, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292.
- [35] a) D. R. Carbery, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3455; b) K. Gopalaiah, H. B. Kagan, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4599; c) G. Dake, *Synlett* **2012**, *23*, 814; d) G. Bernadat, G. Masson, *Synlett* **2014**, *25*, 2842; e) L. Huang, M. Arndt, K. Gooßen, H. Heydt, L. J. Gooßen, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2596; f) T. Courant, G. Dagousset, G. Masson, *Synthesis* **2015**, *47*, 1799; g) T. Zhu, S. Xie, P. Rojsitthisak, J. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 1504; h) F. Beltran, L. Miesch, *Synthesis* **2020**, *52*, 2497.
- [36] G. Stork, R. Terrell, J. Szmuszkovicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2029.
- [37] B. Kempf, N. Hampel, A. R. Ofial, H. Mayr, *Chemistry* **2003**, *9*, 2209.
- [38] a) Z. Rappoport (Hrsg.) *The chemistry of functional groups*, Wiley, Chichester, England, **1994**; b) G. Bélanger, M. Doré, F. Ménard, V. Darsigny, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7481.
- [39] B. Maji, S. Lakhdar, H. Mayr, *Chemistry* **2012**, *18*, 5732.
- [40] B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946.
- [41] a) P. Ribéreau, M. Delamare, S. Célanire, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3571; b) L. Yet, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4283; c) L. Jiang, G. E. Job, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667; d) X. Pan, Q. Cai, D. Ma, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1809; e) L. J. Goossen, J. E.

- Rauhaus, G. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4042; f) M. V. J. Villa, S. M. Targett, J. C. Barnes, W. G. Whittingham, R. Marquez, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1631; g) Y. Bolshan, R. A. Batey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2109; h) A. E. Buba, M. Arndt, L. J. Gooßen, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 170; i) 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. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1400; j) T. Kuranaga, Y. Sesoko, M. Inoue, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 514; k) J. Halli, P. Kramer, M. Bechthold, G. Manolikakes, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3321.
- [42] a) R. H. Chen, A. M. Buko, D. N. Whittern, J. B. McAlpine, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 512; b) P. B. Fernandes, R. N. Swanson, D. J. Hardy, C. W. Hanson, L. Coen, R. R. Rasmussen, R. H. Chen, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 521; c) R. M. Fronko, J. C. Lee, J. G. Galazzo, S. Chamberland, F. Malouin, M. D. Lee, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 1405; d) J. P. Karwowski, M. Jackson, R. J. Theriault, R. H. Chen, G. J. Barlow, M. L. Maus, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 506.
- [43] K. Okamoto, M. Sakagami, F. Feng, H. Togame, H. Takemoto, S. Ichikawa, A. Matsuda, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1367.
- [44] a) Y. Xie, R. Chen, S. Si, C. Sun, H. Xu, *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 158; b) Y. Xie, H. Xu, S. Si, C. Sun, R. Chen, *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 237; c) Y. Xie, H. Xu, C. Sun, Y. Yu, R. Chen, *J. Antibiot.* **2010**, *63*, 143.
- [45] a) T. Iizuka, R. Fudou, Y. Jojima, S. Ogawa, S. Yamanaka, Y. Inukai, M. Ojika, *J. Antibiot.* **2006**, *59*, 385; b) M. Ojika, Y. Inukai, Y. Kito, M. Hirata, T. Iizuka, R. Fudou, *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 126.
- [46] L. Karmann, K. Schultz, J. Herrmann, R. Müller, U. Kazmaier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4502.
- [47] T. Kunieda, T. Higuchi, Y. Abe, M. Hirobe, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3253.
- [48] S. Ricard, G. F. Sanapo, N. Rahem, B. Daoust, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5066.
- [49] G. K. Min, D. Hernández, A. T. Lindhardt, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4716.
- [50] P. García-Reynaga, A. K. Carrillo, M. S. VanNieuwenhze, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1030.
- [51] R. Mazurkiewicz, J. Adamek, A. Październiak-Holewa, K. Zielińska, W. Simka, A. Gajos, K. Szymura, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1952.
- [52] A. Październiak-Holewa, J. Adamek, K. Zielińska, K. Piernikarczyk, R. Mazurkiewicz, *Arkivoc* **2012**, *2012*, 314.
- [53] R. Mazurkiewicz, A. Październiak-Holewa, B. Orlińska, S. Stecko, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4606.
- [54] a) S. O. Duke, A. Evidente, M. Fiore, A. M. Rimando, F. E. Dayan, M. Vurro, N. Christiansen, R. Looser, J. Hutzler, K. Grossmann, *Pestic. Biochem. Physiol.* **2011**, *100*, 41; b) A. Evidente,

- R. Capasso, A. Cutignano, O. Tagliatalata-Scafati, M. Vurro, M. C. Zonno, A. Motta, *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1131.
- [55] J. Kobayashi, F. Kanda, M. Ishibashi, H. Shigemori, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4574.
- [56] a) E. de Clercq, *Biochem. Pharmacol.* **2013**, *85*, 727; b) L. Menéndez-Arias, *Antivir. Res.* **2013**, *98*, 93; c) C. M. Perry, J. E. Frampton, P. L. McCormack, M. A. A. Siddiqui, R. S. Cvetković, *Drugs* **2005**, *65*, 2209.
- [57] S. Omura, M. Katagiri, K. Atsumi, T. Hata, A. A. Jakubowski, E. B. Springs, M. Tishler, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1974**, *0*, 1627.
- [58] X. Ji, H. Huang, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10557.
- [59] a) C. G. Espino, P. M. Wehn, J. Chow, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935; b) J. Barluenga, M. Tomás, V. Kouznetsov, J. Jardón, E. Rubio, *Synlett* **1991**, *1991*, 821; c) T. Kurokawa, M. Kim, J. Du Bois, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2815; d) M. Morgen, S. Bretzke, P. Li, D. Menche, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4494; e) P. M. Wehn, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12950.
- [60] a) J. C. Lanter, H. Chen, X. Zhang, Z. Sui, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5905; b) C.-H. Zhao, L. Liu, D. Wang, Y.-J. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 2977.
- [61] a) B. Merla, M. Arend, N. Risch, *Synlett* **1997**, *1997*, 177; b) N. Risch, M. Arend, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *33*, 2422; c) T. Schrader, R. Kober, W. Steglich, *Synthesis* **1986**, *1986*, 372.
- [62] R. Matsubara, Y. Nakamura, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1711.
- [63] M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254.
- [64] M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2553.
- [65] G. Dagousset, F. Drouet, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5546.
- [66] J. Halli, M. Bolte, J. Bats, G. Manolikakes, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 674.
- [67] J. Halli, P. Kramer, J. Grimmer, M. Bolte, G. Manolikakes, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12007.
- [68] M. Nour, K. Tan, C. Cavé, D. Villeneuve, D. Desmaële, J. d'Angelo, C. Riche, *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 995.
- [69] a) T. Akiyama, H. Morita, J. Itoh, K. Fuchibe, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583; b) D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9360.
- [70] M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10336.
- [71] S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 1.
- [72] H. Liu, G. Dagousset, G. Masson, P. Retailleau, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598.
- [73] G. Dagousset, J. Zhu, G. Masson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14804.

- [74] a) R. Matsubara, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7993; b) C. Baudequin, A. Zamfir, S. B. Tsogoeva, *Chem. Commun.* **2008**, 4637.
- [75] E. J. Corey, F.-Y. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1931.
- [76] M. T. Reetz, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1121.
- [77] Y. Honda, S. Katayama, M. Kojima, T. Suzuki, N. Kishibata, K. Izawa, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2061.
- [78] E. Al-Farhan, D. D. Deininger, S. McGhie, J. O'Callaghan, M. S. Robertson, K. Rodgers, S. J. Rout, H. Singh, R. D. Tung, WO9948885, **1999**.
- [79] T. Shinada, K. Oe, Y. Ohfune, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3250.
- [80] C. D. Weatherly, J. W. Rigoli, J. M. Schomaker, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1704.
- [81] C. D. Weatherly, I. A. Guzei, J. M. Schomaker, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 3667.
- [82] S. Yang, S. Zhu, D. Lu, Y. Gong, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8464.
- [83] J. Liu, J. Jiang, L. Zheng, Z.-Q. Liu, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 4876.
- [84] V. Sridharan, P. A. Suryavanshi, J. C. Menéndez, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7157.
- [85] R. Hiessböck, C. Wolf, E. Richter, M. Hitzler, P. Chiba, M. Kratzel, G. Ecker, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1921.
- [86] P. D. Leeson, R. W. Carling, K. W. Moore, A. M. Moseley, J. D. Smith, G. Stevenson, T. Chan, R. Baker, A. C. Foster, S. Grimwood, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1954.
- [87] J. Liu, Y. Wang, Y. Sun, D. Marshall, S. Miao, G. Tonn, P. Anders, J. Tocker, H. L. Tang, J. Medina, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6840.
- [88] D. B. Damon, R. W. Dugger, G. Magnus-Aryitey, R. B. Ruggeri, R. T. Wester, M. Tu, Y. Abramov, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 464.
- [89] V. Zylka-Menhorn, *Dtsch. Arztebl.* **2006**, *103*, A-3298.
- [90] a) L. S. Povarov, V. I. Grigos, B. M. Mikhailov, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1963**, *12*, 1878; b) L. S. Povarov, B. M. Mikhailov, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1963**, *12*, 871.
- [91] a) V. A. Glushkov, A. G. Tolstikov, *Russ. Chem. Rev.* **2008**, *77*, 137; b) V. V. Kouznetsov, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2721; c) O. Ghashghaei, C. Masdeu, C. Alonso, F. Palacios, R. Lavilla, *Drug Discov. Today Technol.* **2018**, *29*, 71.
- [92] J. Clerigué, M. T. Ramos, J. C. Menéndez, *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 1550.
- [93] P. J. Stevenson, I. Graham, *Arkivoc* **2003**, *2003*, 139.
- [94] D. Bello, R. Ramon, R. Lavilla, *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 332.
- [95] H. Xu, S. J. Zuend, M. G. Woll, Y. Tao, E. N. Jacobsen, *Science* **2010**, *327*, 986.
- [96] F. Palacios, C. Alonso, A. Arrieta, F. P. Cossío, J. M. Ezpeleta, M. Fuertes, G. Rubiales, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 2091.

- [97] M. Ríos-Gutiérrez, H. Layeb, L. R. Domingo, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 9339.
- [98] L. R. Domingo, M. J. Aurell, J. A. Sáez, S. M. Mekelleche, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 25268.
- [99] N.-F. Mo, Y. Zhang, Z.-H. Guan, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 6397.
- [100] H. Mayr, S. Lakhdar, B. Maji, A. R. Ofial, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1458.
- [101] S. Lakhdar, B. Maji, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5739.
- [102] A. Leonov, D. Timofeeva, A. Ofial, H. Mayr, *Synthesis* **2019**, *51*, 1157.
- [103] T. J. Cousineau, S. L. Cook, J. A. Secrist, *Synth. Commun.* **1979**, *9*, 157.
- [104] W. J. Greenlee, P. L. Allibone, D. S. Perlow, A. A. Patchett, E. H. Ulm, T. C. Vassil, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 434.
- [105] J. F. Hooper, S. Seo, F. R. Truscott, J. D. Neuhaus, M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1630.
- [106] E. D. Glendening, J. K. Badenhop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, C. R. Landis, F. Weinhold, *NBO 6.0*, Theoretical Chemical Institute, University of Wisconsin, Madison, **2013**.
- [107] T. A. Blumenkopf, M. Bratz, A. Castaneda, G. C. Look, L. E. Overman, D. Rodriguez, A. S. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4386.
- [108] T. Inesaki, T. Ito, T. Tsuchimura, JP.2012-020954.A, **2012**.
- [109] P. G. Gassman, S. J. Burns, K. B. Pfister, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1449.
- [110] T. Hashimoto, H. Nakatsu, Y. Takiguchi, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16010.
- [111] M. Christmann, S. Bräse, *Asymmetric synthesis*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [112] T. Matsui, T. Kondo, Y. Nishita, S. Itadani, H. Tsuruta, S. Fujita, N. Omawari, M. Sakai, S. Nakazawa, A. Ogata et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3787.
- [113] a) C. S. Swindell, M. Tao, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5889; b) Gizecki, Dhal, Toupet, Dujardin, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 585; c) P. Gizecki, R. Dhal, C. Poulard, P. Gosselin, G. Dujardin, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4338.
- [114] S. Chen, J. J. Wong, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3806.
- [115] S. E. Denmark, B. M. Eklov, P. J. Yao, M. D. Eastgate, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11770.
- [116] M. T. Reetz, M. Hüllmann, T. Seitz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 477.
- [117] M. T. Reetz, A. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4833.
- [118] D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322.
- [119] M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199.
- [120] M. Chérest, H. Felkin, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2205.
- [121] N. T. Anh, O. Eisenstein, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 155.

- [122] a) H. B. Burgi, J. D. Dunitz, E. Shefter, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065; b) H. B. Burgi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn, G. Wipff, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563; c) H. B. Burgi, J. D. Dunitz, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 153.
- [123] A. K. Ghosh, M. Brindisi, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2895.
- [124] Maya Shankar Singh, Sushobhan Chowdhury, Suvajit Koley, *Tetrahedron* **2016**, 5257.
- [125] M. Demuynck, P. de Clercq, M. Vandewalle, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4863.
- [126] a) B. M. Loertscher, P. R. Young, P. R. Evans, S. L. Castle, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1930; b) A. Kumar, G. Sharma, S. K. Shukla, G. Panda, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 7696.
- [127] D. A. Evans, S. L. Bender, J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506.
- [128] Rick L. Danheiser, Iwao Okamoto, Michael D. Lawlor, Thomas W. Lee, *Org. Synth.* **2003**, *80*, 160.
- [129] B. C. Lemos, E. Venturini Filho, R. G. Fiorot, F. Medici, S. J. Greco, M. Benaglia, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022*, e202101171.
- [130] M. Terada, *Synthesis* **2010**, *2010*, 1929.
- [131] a) R. Matsubara, P. Vital, Y. Nakamura, H. Kiyohara, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9769; b) J. S. Fossey, R. Matsubara, P. Vital, S. Kobayashi, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2910; c) R. Matsubara, N. Kawai, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3898.
- [132] L. He, G. Laurent, P. Retailleau, B. Folléas, J.-L. Brayer, G. Masson, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11294.
- [133] Q.-Q. Zhou, Y.-Q. Zou, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1586.
- [134] A. Carboni, G. Dagousset, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1240.
- [135] B. K. Park, N. R. Kitteringham, P. M. O'Neill, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2001**, *41*, 443.
- [136] G. M. Sheldrick, *Acta Cryst A* **2008**, *64*, 112.
- [137] R. K. Haynes, W. W.-L. Lam, L.-L. Yeung, I. D. Williams, A. C. Ridley, S. M. Starling, S. C. Vonwiller, T. W. Hambley, P. Lelandais, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4552.
- [138] S.-C. Krieg, J. Grimmer, A. M. Pick, H. Kelm, M. Breugst, G. Manolikakes, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022*, e202200772.
- [139] S.-C. Krieg, J. Grimmer, P. Kramer, M. Bolte, H. Kelm, G. Manolikakes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 23667.
- [140] J. Halli, K. Hofman, T. Beisel, G. Manolikakes, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 4624.
- [141] P. Kramer, J. Schönfeld, M. Bolte, G. Manolikakes, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 178.
- [142] S. Chassaing, G. Isorez-Mahler, M. Kueny-Stotz, R. Brouillard, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3066.
- [143] M. Abe, A. Jean, J. Blanchet, J. Rouden, J. Maddaluno, M. de Paolis, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15448.