

**Synthesemethoden**

# Oxyenamide als vielseitige Bausteine für eine hochgradig stereoselektive Eintopf-Synthese der 1,3-Diamino-2-ol-Einheit mit drei fortlaufenden Stereozentren

Sara-Cathrin Krieg<sup>+</sup>, Jennifer Grimmer<sup>+</sup>, Philipp Kramer, Michael Bolte, Harald Kelm und Georg Manolikakes\*

Professor Konstantin Karaghiosoff zum 65. Geburtstag gewidmet

**Abstract:** Es wird eine hochgradig diastereoselektive Eintopf-Synthese der 1,3-Diamino-2-Alkohol-Einheit mit drei fortlaufenden Stereozentren beschrieben. Bei dieser Methode werden 2-Oxyenamide als neue Bausteine für den raschen Aufbau des 1,3-Diamin-Gerüsts, mit einer zusätzlichen stereogenen Sauerstoffunktionalität in C2-Position, eingesetzt. Zusätzlich wird über eine stereoselektive Synthese der erforderlichen (Z)-Oxyenamide berichtet.

Die rasche Synthese acyclischer Moleküle mit mehreren stereogenen Zentren bei gleichzeitiger Stereokontrolle stellt nach wie vor eine große Herausforderung für jeden organischen Chemiker dar.<sup>[1]</sup> In der Regel ermöglicht die schrittweise Synthese, d.h. die Generierung eines einzelnen Stereozentrums und/oder einer einzelnen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung in einem Reaktionsschritt, einen verlässlichen Zugang zu dem gewünschten Strukturgerüst. Solch eine stufenweise Synthese ist jedoch meist sehr zeit- und ressourcenintensiv. Aus diesem Grund ist eine stereoselektive Synthese, bei welcher in einem Eintopf-Verfahren gleichzeitig mehrere Bindungen und Stereozentren aufgebaut werden, eine attraktive und effizientere Alternative für den Aufbau strukturell komplexer Moleküle.<sup>[2,3]</sup> Die 1,3-Diamino-2-Alkohol-Einheit stellt solch eine komplexe Molekülstruktur

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 23667–23671  
 Internationale Ausgabe: doi.org/10.1002/anie.202109752  
 Deutsche Ausgabe: doi.org/10.1002/ange.202109752

dar, bei welcher drei benachbarte funktionelle Gruppen an drei fortlaufende Stereozentren gebunden sind. Dieses Strukturmotiv kommt in verschiedenen Arzneimitteln oder Naturprodukten wie bspw. dem Brompyrrol-Alkaloid Manzacidin B<sup>[4]</sup> vor (Abbildung 1). Interessanterweise enthalten auch mehrere HIV-Proteaseinhibitoren wie Fosamprenavir, Amprenavir und Nelfinavir dieses Grundgerüst.<sup>[5]</sup> Gewöhnlich wird für die Herstellung solcher Moleküle eine mehrstufige Reaktionssequenz benötigt. In den letzten Jahren haben mehrere Gruppen gezeigt, dass sich Enamide oder Encarbamate als nützliche Bausteine für einen raschen und stereokontrollierten Aufbau der 1,3-Diamin-Einheit eignen (Schema 1a).<sup>[6,7]</sup> Allerdings ist das hochrelevante 1,3-Diamino-2-Alkohol-Motiv mit diesen Methoden nicht direkt zugänglich. Wir waren der Ansicht, dass man ausgehend von den entsprechenden Oxyenamiden des Typs **1** auf ähnliche Weise direkt die 1,3-Diamino-2-ol-Kernstruktur herstellen könnte (Schema 1b). Über Reaktionen mit Oxyenamiden wurde jedoch bisher kaum berichtet.<sup>[8]</sup> Ebenso sind Methoden für ihre Synthese nur vereinzelt beschrieben.<sup>[9]</sup> In Hinblick auf den potenziellen Nutzen von Oxyenamiden, nicht nur als Baustein für die Herstellung der 1,3-Diamino-2-Alkohol-Einheit, sondern für die stereoselektive Synthese des 1,2-Aminoalkoholgerüsts, wären systematische Untersuchungen ihrer Synthese und Anwendung äußerst erstrebenswert. Hier beschreiben wir einen ersten einheitlichen Ansatz für die stereoselektive Synthese von (Z)-Oxyenamiden und deren Anwendung in einer Eintopf-Reaktion für die Herstellung der 1,3-Diamino-2-Alkohol-Substruktur (Schema 1 b). Dieser

[\*] S.-C. Krieg,<sup>[1]</sup> J. Grimmer,<sup>[1]</sup> Dr. P. Kramer, Dr. H. Kelm, Prof. Dr. G. Manolikakes  
 Fachbereich Chemie  
 Technische Universität Kaiserslautern  
 Erwin-Schrödinger-Straße, Geb. 54, 67663 Kaiserslautern (Deutschland)

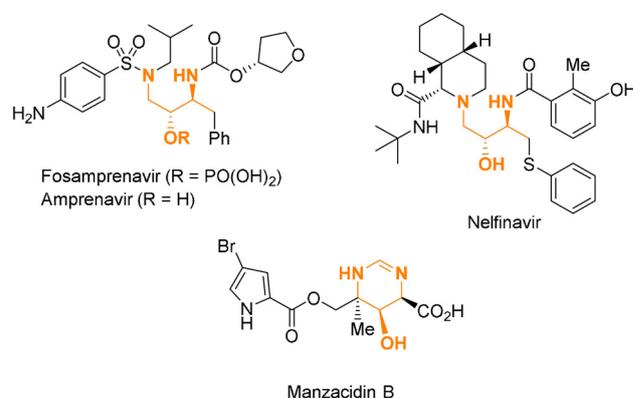
E-Mail: manolikakes@chemie.uni-kl.de  
 Homepage: <https://www.chemie.uni-kl.de/manolikakes>

Dr. M. Bolte  
 Institut für Anorganische und Analytische Chemie  
 Goethe Universität Frankfurt am Main  
 Max-von-Laue-Straße 7, 60438, Frankfurt am Main (Deutschland)

[†] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen.

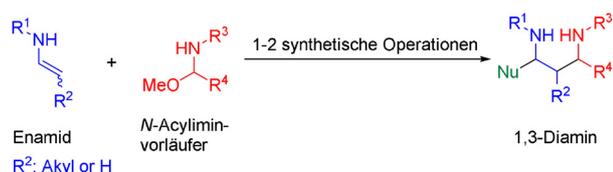
 Hintergrundinformationen und Identifikationsnummern (ORCID) der Autoren sind unter:  
<https://doi.org/10.1002/ange.202109752> zu finden.

 © 2021 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License, die jede Nutzung des Beitrages in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert wird.

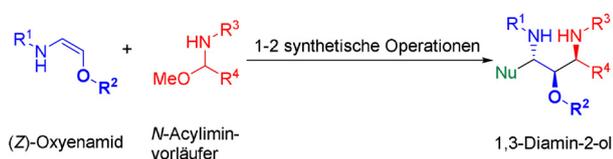


**Abbildung 1.** Biologisch aktive 1,3-Diamino-2-Alkohole.

(a) Frühere Arbeiten: Stereodivergente Synthese von 1,3-Diaminen



(b) Diese Arbeit: Modulares Eintopf-Verfahren zur Herstellung von 1,3-Diamin-2-olen

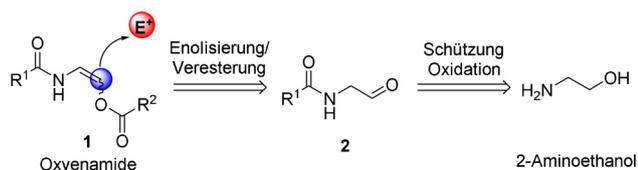


**Schema 1.** Etablierte Verfahren für den Aufbau von 1,3-Diaminen aus Enamiden und die analoge Synthese des 1,3-Diamino-2-Alkoholgerüsts ausgehend von 2-Oxyenamiden.

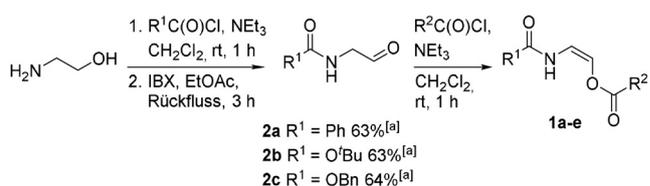
experimentell einfach durchzuführende, sequenzielle Eintopf-Prozess bietet einen schnellen und hoch stereoselektiven Zugang zum 1,3-Diamino-2-ol-Motiv mit bis zu drei kontinuierlichen Stereozentren.

Zu Beginn unserer Studien haben wir uns aus den folgenden Gründen auf die Synthese und Anwendung von Vinyloxyenamid-Enamiden (**1**) fokussiert. Ein elektronenziehender Rest am Sauerstoffatom sollte die Nucleophilie der Enamid-Einheit gegenüber der im gleichen Molekül vorhandenen Enoether/Ester-Funktionalität erhöhen,<sup>[10]</sup> wodurch eine chemoselektive Reaktion mit Elektrophilen am  $\beta$ -Kohlenstoffatom (blau hervorgehoben) zu erwarten ist (Schema 2).<sup>[11]</sup>

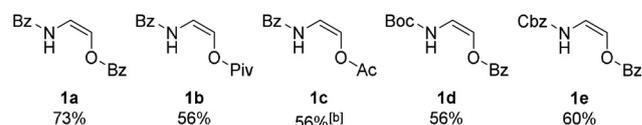
Diese Art von Verbindungen sollte leicht aus den entsprechend geschützten Aminoaldehyden **2** zugänglich sein, welche wiederum aus kommerziell erhältlichem 2-Aminoethanol hergestellt werden können. Weiterhin sollte die eingebaute Esterfunktionalität eine problemlose Entschützung der freien Alkoholfunktionalität im Endprodukt ermöglichen. Erfreulicherweise konnten die Oxyenamiden des Typs **1** in drei Schritten über den geplanten Syntheseweg hergestellt werden. Durch selektive Acylierung der Aminofunktionalität und anschließende Oxidation des Alkohols wurden die N-geschützten  $\alpha$ -Aminoaldehyde in einer Gesamtausbeute von 63–64% erhalten (Schema 3a). Die Umsetzung der Aldehyde **2a–c** mit einem Carbonsäurechlorid in Gegenwart von NEt<sub>3</sub> lieferte die gewünschten Oxyenamiden (**1**) in 56–73% Ausbeute. In allen Fällen wurde ausschließlich die Bildung des (Z)-Isomers beobachtet ( $E/Z \leq 2:98$ ). Wir vermuten, dass die Stabilisierung des (Z)-Enolats über intramole-



**Schema 2.** Retrosynthetische Überlegungen zu Ester-geschützten Oxyenamiden und deren erwartete Reaktivität.



(a) Substratbreite

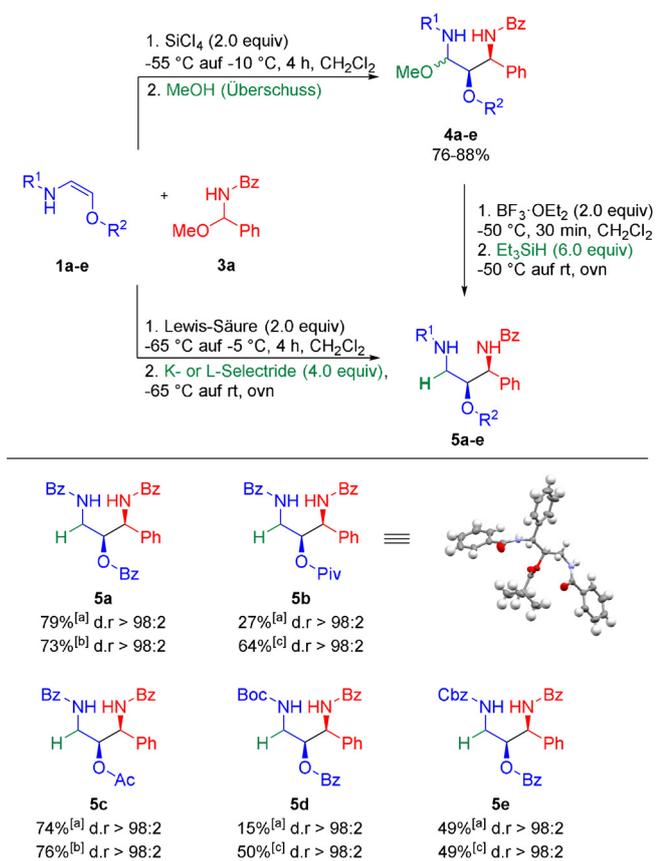


(b) Mechanistische Überlegungen



**Schema 3.** Synthese von Oxyenamiden des Typs **1**. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die isolierte Ausbeute des analytisch reinen Produkts. [a] Ausbeute über zwei Schritte. Bz = Benzoyl; Piv = Pivaloyl; Ac = Acetyl; Boc = *tert*-Butoxycarbonyl; Cbz = Benzyloxycarbonyl.

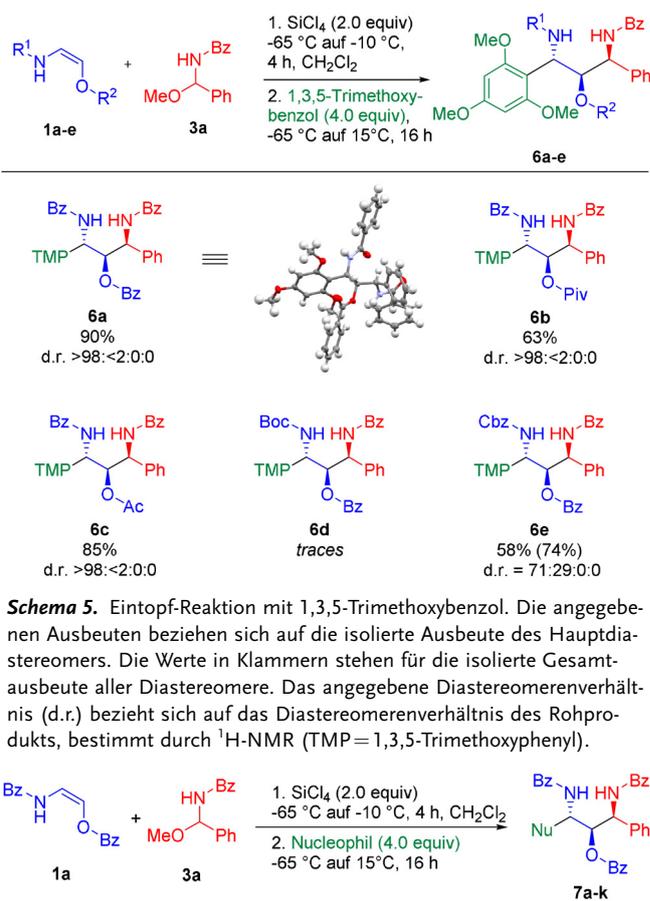
kulare Wasserstoffbrückenbindungen zu der beobachteten stereoselektiven Bildung der (Z)-Oxyenamiden führt (Schema 3b). Mit dieser Vorgehensweise konnten die Benzoyl-, Pivaloyl- und Acetyl-geschützten Oxyenamiden **1a–c** sowie die Boc- und Cbz-geschützten Encarbamate **1d** und **1e** in nur drei Schritten aus 2-Aminoethanol hergestellt werden. Wir konnten dieses optimierte Verfahren für die routinemäßige Synthese von Oxyenamiden des Typs **1** erfolgreich im 1-g-Maßstab einsetzen. Mit ausreichenden Mengen an Oxyenamiden (**1**) konnten wir deren Verwendung bei der Konstruktion des 1,3-Diamino-2-Alkoholgerüsts untersuchen. Dazu wurden die Oxyenamiden (**1**) mit einem N-Acylimin-vorläufer **3a** in Gegenwart verschiedener Lewis-Säuren umgesetzt (Schema 4). Obwohl eine Vielzahl von Lewis-Säuren diese Umwandlung steuern kann, wurden die besten Ergebnisse mit SiCl<sub>4</sub> erzielt. Die gewünschten Additionsprodukte **4a–e** wurden in 76–88% erhalten.<sup>[12]</sup> Die Reduktion der neu gebildeten N,O-Acetale (**4**) mit Et<sub>3</sub>SiH in Gegenwart von BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> lieferte die 1,2-*syn*-1,3-Diamino-2-Alkohol-Produkte **5a–e** in unterschiedlichen Ausbeuten (15–79%) und mit ausgezeichneter Diastereoselektivität (d.r.  $\geq 98:2$ ).<sup>[13]</sup> Im Allgemeinen wurden bessere Ausbeuten mit einem modifizierten Eintopf-Protokoll ohne Isolierung der Zwischenprodukte vom Typ **4** erzielt. Die Umsetzung der Oxyenamiden (**1**) mit dem N-Acylimin-vorläufer **3a** in Gegenwart von SiCl<sub>4</sub> oder BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> und die anschließende direkte Zugabe von K-Selektid (für SiCl<sub>4</sub>) oder L-Selektid (für BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>) führte zu den gewünschten 1,3-Amino-2-Alkoholen **5a–e** in 49–76% Ausbeute mit ausgezeichneten Diastereoselektivitäten. In allen Fällen konnte nur das 1,2-*syn*-Diastereomer im Rohprodukt der Reaktionsmischung nachgewiesen werden (d.r.  $\geq 98:2$ ). Diese Ergebnisse zeigen, dass die Oxyenamiden des Typs **1** ein ähnliches Reaktivitätsprofil wie ihre  $\beta$ -kohlensstoffsubstituierten Gegenstücke aufweisen und als Bausteine



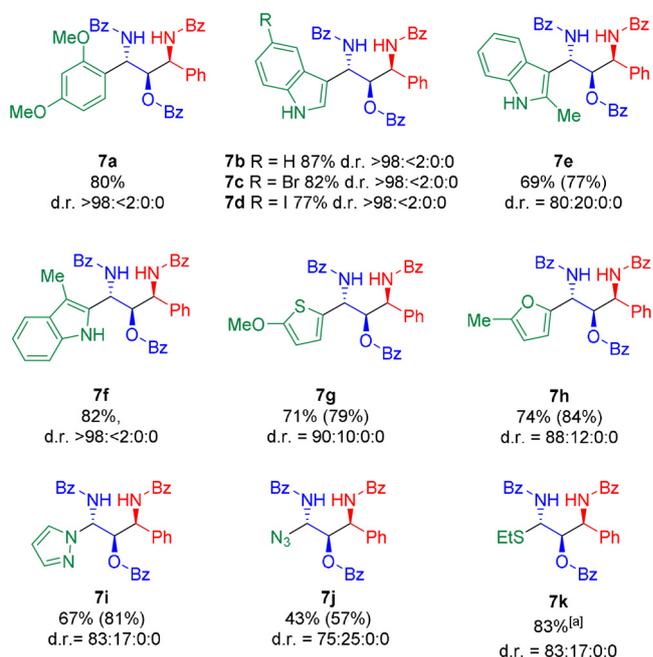
**Scheme 4.** Additions-Reduktions-Sequenz (sowohl sequentiell als auch im Eintopf-Verfahren). Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die isolierte Ausbeute des Hauptdiastereomers; das angegebene Diastereomenverhältnis (d.r.) bezieht sich auf das Diastereomenverhältnis des Rohprodukts, bestimmt durch  $^1\text{H-NMR}$ . [a] Durch Reduktion des N,O-Acetals. [b] Durch Eintopf-Reaktion mit  $\text{SiCl}_4$  und K-Selektid. [c] Durch Eintopf-Reaktion mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  und L-Selektid.

für stereoselektive Transformationen verwendet werden können. Daher richteten wir unsere Aufmerksamkeit auf die stereoselektive Herstellung von 1,3-Diamino-2-Alkoholen mit drei kontinuierlichen Stereozentren. Dazu wurde das Reduktionsmittel durch 1,3,5-Trimethoxybenzol als terminales Nucleophil ersetzt (Schema 5).

Zu unserer Zufriedenheit lieferte diese modifizierte Eintopf-Reaktion direkt die 1,2-*syn*-2,3-*anti*-konfigurierten Produkte **6a-e** in 58–90% Ausbeute. Im Falle der Oxyamide **1a-c** verlief die Reaktion mit ausgezeichneter Stereoselektivität, wobei die Produkte **6a-c** im Wesentlichen als ein einziges Diastereomer gebildet wurden (d.r. > 98: < 2:0:0). Bei dem Cbz-geschützten Encarbamat (**1e**) wurde eine geringere Diastereoselektivität (d.r. = 71:29:0:0) beobachtet. Für das Boc-geschützte Oxyamid **1d** konnten nur Spuren des Produkts nachgewiesen werden. Vermutlich führt ein längeres Rühren des Zwischenprodukts **4d** in Gegenwart von  $\text{SiCl}_4$  zur Abspaltung der Boc-Gruppe und zu Nebenreaktionen mit dem freien Amin. In ähnlicher Weise konnten auch andere nucleophile Verbindungen in diesem Eintopf-Verfahren eingesetzt werden (Schema 6). Reaktionen mit verschiedenen elektronenreichen Arenen oder Heteroarenen führen zur Bildung der 1,2-*syn*-2,3-*anti*-1,3-Diamino-2-Alkohole **7a-h**



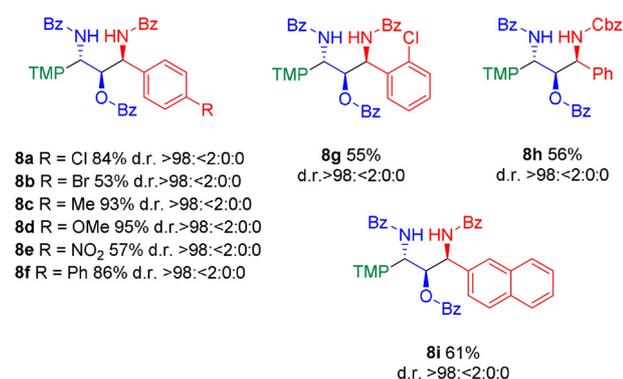
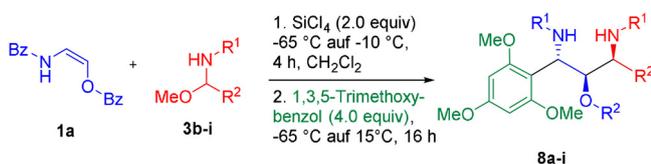
**Scheme 5.** Eintopf-Reaktion mit 1,3,5-Trimethoxybenzol. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die isolierte Ausbeute des Hauptdiastereomers. Die Werte in Klammern stehen für die isolierte Gesamtausbeute aller Diastereomere. Das angegebene Diastereomenverhältnis (d.r.) bezieht sich auf das Diastereomenverhältnis des Rohprodukts, bestimmt durch  $^1\text{H-NMR}$  (TMP = 1,3,5-Trimethoxyphenyl).



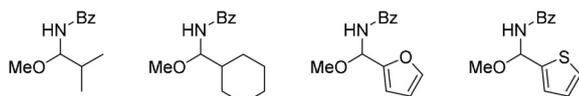
**Scheme 6.** Eintopf-Reaktion mit verschiedenen Nucleophilen. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die isolierte Ausbeute des Hauptdiastereomers. Die Werte in Klammern stehen für die isolierte Gesamtausbeute aller Diastereomere. Das angegebene Diastereomenverhältnis (d.r.) bezieht sich auf das Diastereomenverhältnis des Rohprodukts, bestimmt durch  $^1\text{H-NMR}$ . [a] Gesamtausbeute für beide Diastereomere, im Fall von **7k** konnte keine Trennung der Diastereomere erreicht werden.

mit drei kontinuierlichen Stereozentren in 69–87% Ausbeute bei durchweg hohen Diastereoselektivitäten. Heterocyclen wie Indol, Furan oder Methoxythiophen erwiesen sich als besonders gut. In den meisten Fällen konnte nur die Bildung eines einzigen Diastereomers beobachtet werden. Bei einigen reaktiven Heterocyclen wurden die gewünschten Produkte (**7e**, **7g** und **7h**) mit etwas geringerer Stereoselektivität erhalten. Die Reaktion mit Pyrazol lieferte das *N*-alkylierte Produkt **7i** in 81% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 87:13. Der Einsatz von  $\text{NaN}_3$  oder EtSH als terminalem Nucleophil lieferte die Produkte **7j** und **7k** in 57% und 83% Ausbeute, wenn auch mit etwas geringeren Diastereoselektivitäten. Bislang ist die finale Abfangreaktion mit einem terminalen Nucleophil hauptsächlich auf elektronenreiche (Hetero)arene beschränkt. Bei weniger reaktiven Nucleophilen (z. B. Anisol oder Allylsilan) konnten wir bei längerem Rühren und Temperaturen  $> 0^\circ\text{C}$  nur eine Zersetzung der Zwischenprodukte des Typs **4** beobachten.

Als Nächstes untersuchten wir Reaktionen mit verschiedenen *N*-Acyliminvorläufern (**3**, Schema 7). Im Allgemeinen erwiesen sich *N,O*-Acetale, welche von aromatischen Aldehyden abgeleitet sind, als geeignete Ausgangsmaterialien für unsere Eintopf-Reaktion. In allen Fällen führte dies zur Bildung der 1,2-*syn*-2,3-*anti*-konfigurierten Produkte **8a–i** in 55–95% Ausbeute und mit exzellenten Diastereoselektivitäten (d.r.  $> 98$ : $< 2$ :0). Verschiedene elektronenziehende oder -schiebende Substituenten sowie unterschiedliche Substitutionsmuster wurden gut toleriert. Zu unserer Überraschung

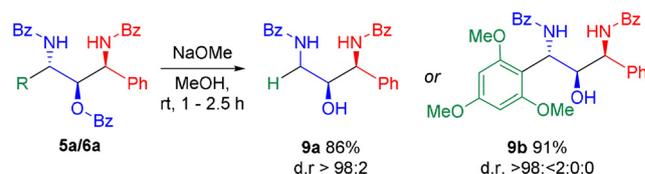


#### Nicht erfolgreiche Beispiele



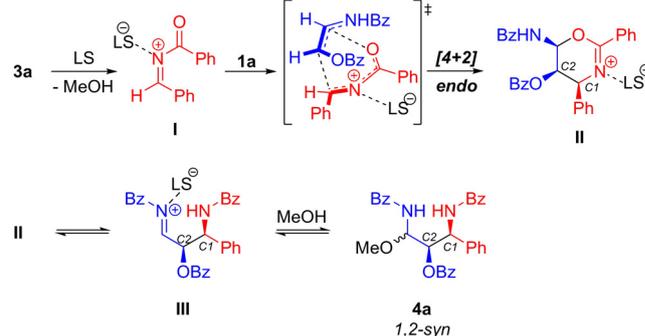
**Schema 7.** Eintopf-Reaktion mit verschiedenen Imin-Vorläufern. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die isolierte Ausbeute des Hauptdiastereomers. Das angegebene Diastereomerenverhältnis (d.r.) bezieht sich auf das Diastereomerenverhältnis des Rohprodukts, bestimmt durch  $^1\text{H-NMR}$  (TMP = 1,3,5-Trimethoxyphenyl).

reagierte auch ein Cbz-abgeleiteter Carbamoylimin-Vorläufer reibungslos und lieferte das orthogonal geschützte 1,3-Diamin-2-ol **8h** in 56% Ausbeute und mit perfekter Diastereoselektivität. Leider konnte bei Reaktionen mit Alkylaldehyd-abgeleiteten sowie heterocyclischen *N,O*-Acetalen unter den Standardbedingungen kein gewünschtes Produkt isoliert werden. Abschließend untersuchten wir die Entschützung der eingeführten maskierten Alkoholfunktion an zwei ausgewählten Beispielen. Die Entfernung der Benzoylgruppe mit Natriummethoxid in  $\text{MeOH}^{[14]}$  verlief ohne Probleme und ergab die ungeschützten 1,3-Diaminoalkohole **9a** und **9b** in hoher Ausbeute und unter vollständiger Retention der Konfiguration (Schema 8). Auf Grundlage der beobachteten Ergebnisse und früherer Berichte über ähnliche Umwandlungen mit kohlenstoffsubstituierten Enamiden<sup>[15a–c]</sup> nehmen wir den folgenden Reaktionsweg für die erste Umsetzung an. In Gegenwart einer Lewis-Säure wird aus der Vorstufe **3a** ein reaktives *N*-Acylimin, ein elektronenarmes Heterodien,<sup>[15d–f]</sup> freigesetzt (Schema 9a). Eine *endo*-selektive Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf zwischen **I** und dem Oxyenamid **1a**<sup>[15c]</sup> liefert das 1,2-*syn*-konfigurierte Dihydrooxazin-Intermediat **II**. Die Ringöffnung durch Abspaltung der Halbamin-Funktionalität führt zu einem neuen Acylimin **III**. Durch Zugabe von  $\text{MeOH}$  erhält man das *N,O*-Acetal **4a**. Wir gehen davon aus, dass sich die Verbindungen **II**, **III** und **4a** unter den Reakti-

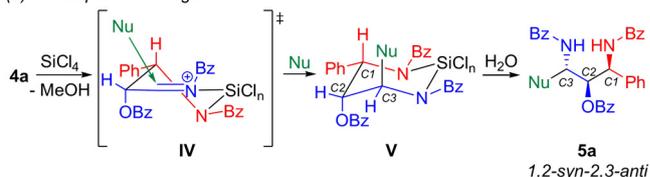


**Schema 8.** Entschützung der benzoylgeschützten 1,3-Diamino-2-Alkohole **5a** und **6a**. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die isolierte Ausbeute des Hauptdiastereomers.

#### (a) Oxyenamid-Addition - Hetero-Diels-Alder Reaktion



#### (b) Nucleophiles Abfangen



**Schema 9.** Vorläufige Reaktionsmechanismen für die diastereoselektive Bildung der drei Stereozentren.

onsbedingungen im Gleichgewicht befinden. In Gegenwart von  $\text{SiCl}_4$  als koordinierender Lewis-Säure kann ein 6-gliedriges *N*-Acylimin-Intermediat des Typs **IV** gebildet werden.<sup>[16]</sup> Die Addition des Nucleophils von der sterisch weniger gehinderten Seite führt zur selektiven Bildung des dritten Stereozentrums und des 2,3-*anti*-konfigurierten Produkts.

Zusammenfassend haben wir ein einfaches Verfahren zur Synthese von (*Z*)-Oxyenamiden aus einfachen Startmaterialien in nur drei Schritten beschrieben. Diese Oxyenamide sind ein äußerst nützlicher Baustein für den raschen Aufbau der 1,3-Diamino-2-Alkohol-Substruktur, eines häufigen Motivs in Naturstoffen und Medikamenten. Eine Lewis-Säure-vermittelte Eintopf-Reaktion zwischen dem Oxyenamid und einem *N*-Acylimin-Vorläufer, gefolgt von einer Abfangreaktion mit einem terminalen Nucleophil, ermöglicht einen schnellen und hochmodularen Aufbau des 1,3-Diamino-2-Alkohol-Gerüsts mit bis zu drei fortlaufenden Stereozentren in guten Ausbeuten und mit ausgezeichneten Diastereoselektivitäten. Die einfache Entfernung der Acylgruppe führt direkt zum ungeschützten 1,3-Diamino-2-Alkohol. Weitere Untersuchungen zur kontrollierten Synthese anderer Stereoisomere, zur Entwicklung einer asymmetrischen Version und zu Anwendungen bei der Synthese bioaktiver Moleküle sowie detaillierte mechanistische Untersuchungen werden derzeit in unseren Laboren durchgeführt.

## Danksagung

Finanzielle Unterstützung durch die DFG (MA 6093/10-1) und die Forschergruppe NanoKat an der TU Kaiserslautern wird dankend anerkannt. P. Kramer dankt der Polytechnischen Gesellschaft Frankfurt am Main (Deutschland) für ein MainCampus-Promotionsstipendium. Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

## Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

**Stichwörter:** 1,3-Diamine · Eintopf-Reaktion · Enamide · Lewis-Säure · Stereoselektive Synthese

- [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. Atodiresei, 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. Göricke, C. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14736–14741; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 14952–14957; c) M. Saktura, P. Grzelak, J. Dybowska, Ł. Albrecht, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1813–1817; d) X.-Y. Gao, R.-J. Yan, B.-X. Xiao, W. Du, Ł. 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. Retailliau, 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 (nur ein Beispiel mit einem Oxyenamid); b) P. D. Howes, P. W. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6595–6598; c) M. C. Cesa, R. A. Dubbert, J. D. Burington, 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. Skrydstub, *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. Pazdzierniok-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) Für einen allgemeinen Überblick über Nucleophilie siehe Mayr-Datenbank: <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) Nucleophilie von Enamiden: B. Maji, S. Lakhdar, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5732–5740; c) Nucleophilie von Enolestern: H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66–77.
- [11] Frühere Reaktionen mit Oxyenamiden deuten auf eine höhere Nucleophilie der Enamid-Einheit für alle Arten von Sauerstoff-Funktionalitäten hin. Siehe auch Lit. [8].
- [12] Die Verbindungen des Typs **4** wurden als nicht trennbares Gemisch von Diastereomeren (bei C3) erhalten. Der d.r. des Zwi-

- schenprodukts **4** hat keinen Einfluss auf den d.r. des Endprodukts **5**. Siehe SI für weitere Einzelheiten.
- [13] Die relativen Konfigurationen der folgenden Verbindungen wurden mittels Röntgenstrukturanalyse im Einkristall eindeutig zugeordnet. Die Hinterlegungsnummern 2087484 (**1c**), 2087485 (**5b**), 2087486 (**5c**), 2097900 (**6a**), 2097895 (**7a**), 2097896 (**7c**), 2097898 (**7g**), 2097897 (**7h**), 2097899 (**7i**) erlauben Zugriff auf die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Access-Structures-Service des Cambridge Crystallographic Data Centre und des Fachinformationszentrums Karlsruhe erhältlich: [www.ccdc.cam.ac.uk/structures](http://www.ccdc.cam.ac.uk/structures). Die relativen Konfigurationen aller anderen Verbindungen wurden auf der Grundlage der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie analog zugeordnet.
- [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] Der Übergangszustand **IV** basiert auf dem Reetz-Chelat-Modell für die Addition an β-Alkoxyaldehyde: M. T. Reetz, A. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4833–4835.

Manuskript erhalten: 21. Juli 2021

Veränderte Fassung erhalten: 22. August 2021

Akzeptierte Fassung online: 31. August 2021

Endgültige Fassung online: 28. September 2021