

Entwicklung Übergangsmetall-freier
Cycloisomerisierungen in
Hexafluorisopropanol

Dissertation

zur Erlangung des Akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt

der Fakultät Chemie und Chemische Biologie

der Technischen Universität Dortmund

von

M. Sc. Nicholas Jankowski

aus Dortmund

Dortmund, 2023

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2019 bis Mai 2023 am Lehrstuhl für Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Norbert Krause angefertigt.

Erstgutachter: Prof. Dr. Norbert Krause

Zweitgutachter: Prof. Dr. Carsten Strohmann

Eingereicht am: 30.05.2023

Nicht was wir haben, sondern was wir genießen, macht unseren Überfluss aus

Epikur von Samos (341 – 270 v. Chr.)

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Norbert Krause bedanken für die Möglichkeit in seiner Arbeitsgruppe zu promovieren, für die Auswahl des spannenden Themas und die Kenntnis, dass dieses perfekt zu mir passt. Danke für das Vertrauen und die Freiheit in meiner Forschung, sowie die große Unterstützung, die es mir auch erlaubte *Design of Experiments* zu lernen.

Danke schön an Prof. Dr. Carsten Strohmann für die sehr freundliche Übernahme des Zweitgutachtens und der Ehrenteilnahme an den Aktivitäten seiner Arbeitsgruppe während meines letzten halben Jahres. Die vielen schönen Erinnerungen lassen die Zeit doch deutlich länger wirken, danke!

Nichts ist von Wert, wenn man nicht nachweisen kann, was man tut. Danke schön an die Mitarbeiter in den analytischen Fachbereichen. Ich möchte mich bei der NMR-Abteilung von Prof. Dr. Wolf Hiller und seinen Mitarbeitern Bastian Grabe, Benjamin Kissel und Jan Schonert bedanken. Insbesondere nochmal danke für die vielen Termin-Messungen!

Vielen Dank für die vielen und schnellen Messungen an das Zentrum für Massenspektrometrie von Dr. Sebastian Zühlke. Danke an Eva Sandbothe, Benedikt Rothkegel und Gabriele Harges. Wenn die Masse mal nicht glückte, half mir die Elementaranalyse von Markus Hüffner aus der Klemme, vielen Dank!

Danke für die Hilfe im Großen und Kleinen, Organisatorischem und Fragen in Forschung und Lehre. Danke an Kim-Alexander Vogt, Kerstin Hammerschmidt-Aßmann, Silvia Lessing, Andreas Hammer, Katja Weber, Dr. Alexandra Behler, Dr. Ljuba Iovkova und Dr. David Tymann.

Meiner Arbeitsgruppe möchte ich danke für das tolle Arbeitsklima und die guten Zeiten: Danke an Maximilian Düser, Johannes Rath, Christian Böhm, Martin Körner, Yang Zhang, Indre Versinskaite, Matthias Mawick, Jens Bittermann, Duygu Buga, Vjosa Shabani, Justin Schieven, Katharina Terhorst, Monika Ballmann, Laura Sassenscheidt, Seher Altuntas.

Zur Forschung gehört auch Lehre und mit euch war das nie langweilig. Ich habe die Zeiten mit euch sehr genossen, danke an meine Student:innen und Auszubildende: Armin Durmisevic, Alina Kalke, Duygu Buga, Julian Dietrich, Busra Karka, Jan Frederick Wappelhorst. Danke auch an meine super Student:innen aus den verschiedenen Grundpraktika, die ich betreut habe!

Zudem möchte ich mich bei allen bedanken, die mir bei der Korrektur dieser Arbeit geholfen haben, danke an fleißigen und aufmerksamen Leser: Moni, Laura, Christian, Matthias und Rebecca.

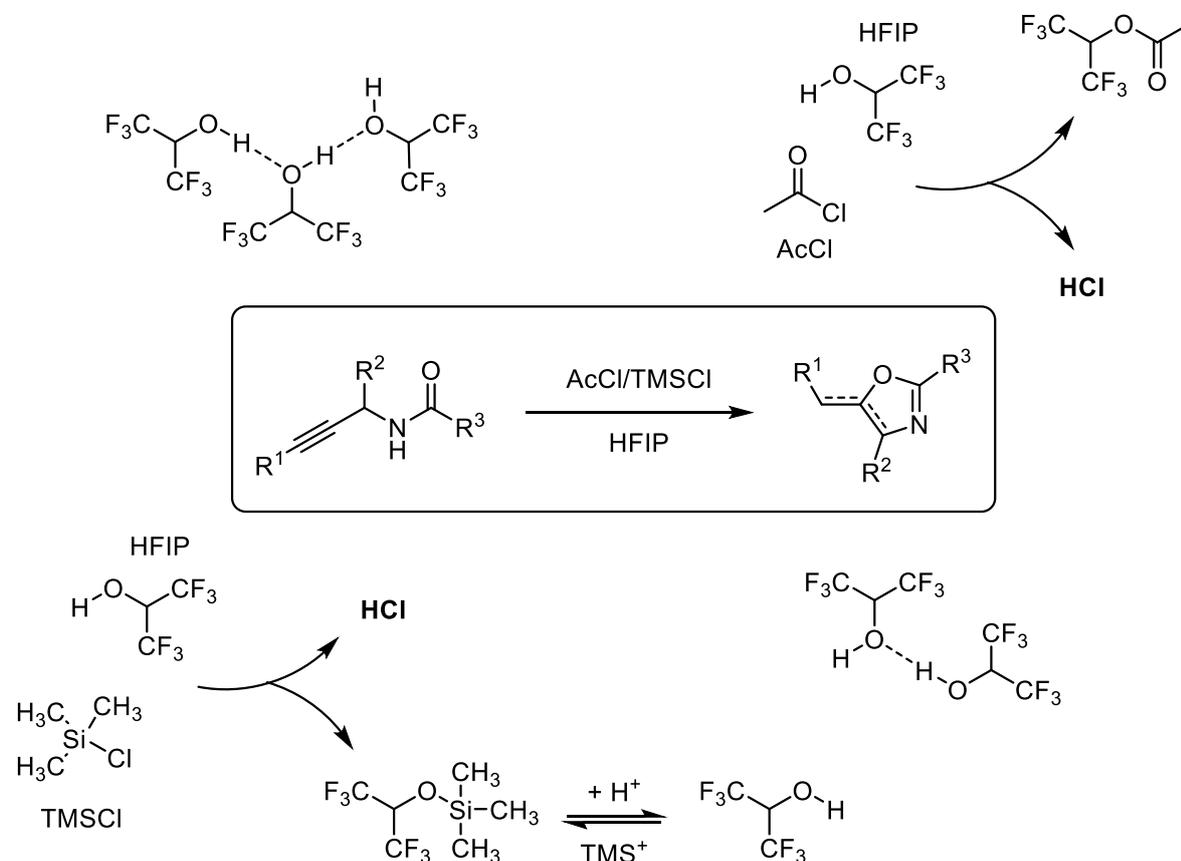
Besonders danken möchte ich meinen Eltern, die immer unerschütterlich an mich glaubten, Dank an meine Mutter für die Schulter zum Anlehnen und Dank an meinen Vater für die guten wie ehrlichen Worte. Danke auch an meinen Onkel Dirk, der immer mit Rat zur Seite stand und mir mehr Bücher gab, als ich jemals Lesen könnte.

Doch der wichtigste Dank gehört dir Moni. Ohne dich wäre das alles nicht möglich gewesen. Du hast mich gefördert und unterstützt seit du nach Dortmund kamst. Danke für dein „pushen“, danke, dass du immer für mich da bist, sei es bei fachlichen Fragestellungen, Aufmuntern nach schlechten Tagen oder das Feiern des Guten. Danke, dass du bei mir bist.

Kurzfassung

Die zielgerichtete Entwicklung Metall-freier Reaktionen, um damit Übergangsmetalle in chemischen Prozessen zu substituieren, ist Thema aktueller Forschung. Dies hat den Hintergrund, dass Metall-Kontaminationen in Erzeugnissen der Industrie stark reguliert sind, da sie das Potential bergen, Menschen und Umwelt zu schädigen. Zudem wenden sich viele Zweige der Industrie nachhaltigeren Prozessen zu. Metalle sind in dieser Hinsicht ambivalent, da sie zwar sehr gut recycelt werden können, aber die Gewinnung und Reinigung mit Belastungen verbunden ist.

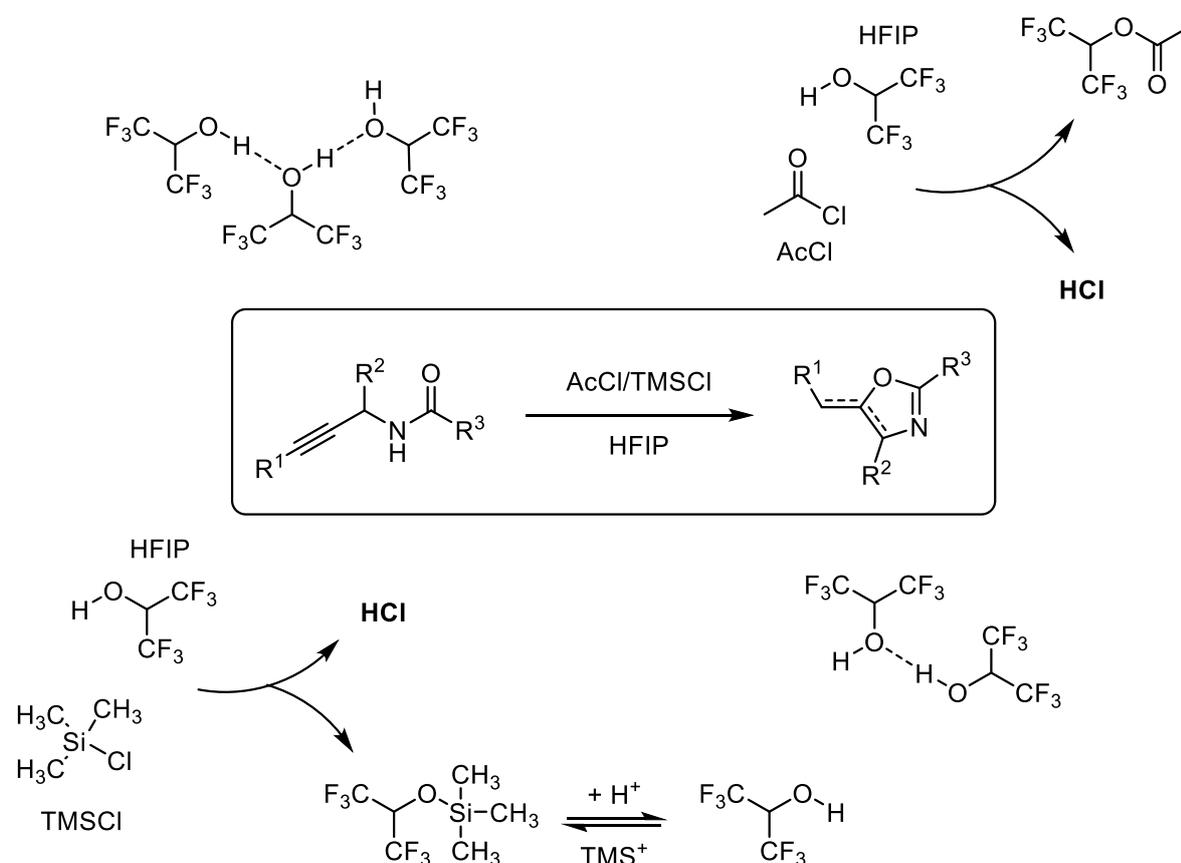
Diese Arbeit zeigt eine Möglichkeit auf, wie typischerweise Metall-katalysierte Reaktionen durch BRØNSTEDT-Säuren ersetzbar sind. Dazu wird das von AUBÉ publizierte System von Acetylchlorid (AcCl) in Hexafluorisopropanol (HFIP) verwendet und auf Trimethylsilylchlorid (TMSCl) erweitert. Die Reaktion der beiden Reagenzien mit HFIP erzeugt *in situ* HCl. Dieses kann genutzt werden um Propargylamide zu cyclisieren. Für Propargylamide mit terminalen Dreifachbindungen werden Oxazole (und ihre Hydrochloride) gewonnen, die Reaktion von Propargylamiden mit internen Dreifachbindungen ergeben in der Mehrzahl Oxazoline mit (*Z*)-konfigurierten *exo*-ständigen Doppelbindung.



Abstract

The development of metal-free reactions to substitute transition metals in chemical processes is subject of current research. This is due to the fact that metal contaminations in industrial products are heavily regulated since they have the potential to harm people and the environment. In addition, many branches of industry are turning to more sustainable processes. The use of metals is questionable, as they can be recycled very well, but the initial mining and purification is associated with environmental pollution.

This work shows one example how commonly metal-catalyzed reactions can be replaced by BRØNSTEDT acids. For this purpose, the system of acetyl chloride (AcCl) in hexafluoroisopropanol (HFIP) published by AUBÉ is used and extended to trimethylsilyl chloride (TMSCl). The reaction of the two reagents with HFIP generates *in situ* HCl. This can be employed in the cyclization of propargylic amides. For propargylic amides with terminal triple bonds, oxazoles (and their hydro chlorides) are obtained. In general reactions with propargylic amides with internal triple bonds yield in oxazolines with (*Z*)-configured *exo*-double bonds.



Erläuterungen und Abkürzungen:

Die vorliegende Arbeit ist in Teilen deutsch und englisch geschrieben. Der Hauptteil der Arbeit ist deutsch während die experimentellen Angaben und das Abstract englisch sind. Dies soll sicherstellen, dass die Experimente durch eine größere Anzahl Wissenschaftler einfacher zu reproduzieren sind. Das Dezimaltrennzeichen ist der Punkt, abweichend zur deutschen Norm (Komma).

Verweise auf Literatur sind angegeben durch hochgestellte arabische Ziffern in eckigen Klammern, die Verweise sind auf der Seite selbst im Fußnoten, als auch am Ende gesammelt zu finden. Verbindungen werden nach ihrem Erscheinen nummeriert und sind in Abbildungen und Text als fett gedruckte arabische Ziffern gekennzeichnet. Im Experimentalteil sind die Versuche zusätzlich durch ihre im Laborjournal festgelegte Bezeichnung beschrieben (NJ-, NJ-K1-, NJ-AK-, NJ-AD-, NJ-JD-, NJ-DB-, NJ-BK-, NJ-FW-). Die verwendeten Abkürzungen und Formelzeichen sind im Folgenden aufgeführt, (abgeleitete) SI-Einheiten und chemische Deskriptoren wurden ausgelassen.

Å	Ångström, 10^{-10} m	CuAAC	Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition
Ac	Acetyl		
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i> (dt.: Varianzanalyse)	d	Tage
APCI	<i>atmospheric pressure chemical ionization</i> (dt: chemische Ionisation bei Atmosphärendruck)	δ	chemische Verschiebung
aq.	wässrig	DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
Ar	Aryl	DC	Dünnschichtchromatographie
Bn	Benzyl	DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
BOX	bis(oxazolin)	d.h.	das heißt
Bu	Butyl	DHP	3,4-Dihydro-2H-pyran
Bz	Benzoyl	DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
bzw.	beziehungsweise	DMF	N,N-Dimethylformamid
°C	Grad Celsius	DMSO	Dimethylsulfoxid
calcd.	<i>calculated</i> (dt.: berechnet)	DoE	<i>Design of Experiments</i> (dt: statistische Versuchsplanung)
conc.	<i>concentrated</i> (dt.: konzentriert)	dt.	deutsch
COSY	<i>correlation spectroscopy</i> (Methode der NMR-Spektroskopie)	EDG	Elektronen-donierende Gruppe
		ee	<i>enantiomeric excess</i> (dt: Enantiomerenüberschuss)

engl.	englisch	kat.	katalytisch
<i>e.r.</i>	<i>enantiomeric ratio</i> (dt: Enantiomerenverhältnis)	konz.	konzentriert
eq.	<i>Equivalent</i> (dt: Äquivalent)	L	Liter (0.001 m ³)
ESI	Elektronenspray-Ionisation	lat.	lateinisch
Et	Ethyl	M	Molar (mol/L)
<i>et al.</i>	<i>Et alia</i> (dt: und Andere)	m/z	Masse zu Ladungsverhältnis
etc.	<i>et cetera</i> (und die übrigen [Dinge])	Me	Methyl
EWG	<i>electron-withdrawing group</i> (dt: Elektronenziehende Gruppe)	min	Minute(n)
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>	mol%	Molprozent (eq. · 10 ⁻²)
GP	<i>General Procedure</i> (dt.: Allgemeine Arbeitsvorschrift)	MS	Massenspektrometrie
h	Stunde(n)	MW	Mikrowelle
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropanol	NMR	<i>Nuclear magnetic resonance</i> (dt: Kernspin-resonanz)
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i> (Methode der NMR-Spektroskopie)	NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i> (dt.: Kern-Overhauser-Effekt)
HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan	OVAT/ OFAT	<i>one variable/factor at a time</i> (dt.: ein/e Variabel/Faktor nacheinander)
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i> (dt.: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)	PDE	<i>permitted daily exposure</i> (dt.: zulässige Tagesdosen)
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i> (dt.: Hochaufgelöste Massenspektrometrie)	Ph	Phenyl
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i> (Methode der NMR-Spektroskopie)	PHOX	Phosphinooxazoline
Hz	Hertz, 1/s	<i>ppm</i>	<i>parts per million</i> (dt.: Anteile pro Millionen; 1 · 10 ⁻⁶)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	PPTS	4-Methylbenzolsulfonat, pyridin-1-ium
i.d.R.	in der Regel	Pr	Propyl
IDPi	Imidodiphosphorimidate	<i>pTsOH</i>	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
IR	Infrarot	<i>p</i> -Wert, <i>p</i> -value	Signifikanzwert in der Statistik von lat. <i>Probabilitas</i> (dt: Wahrscheinlichkeit)
<i>J</i>	Kopplungskonstante	R	Rest
		RSM	<i>response surface methodology</i> (dt.: Wirkungsflächen-Methode)
		RT; rt	Raumtemperatur; <i>room temperature</i>
		satd.	<i>saturated</i> (dt.: gesättigt)
		S _N 2	bimolekulare nucleophile Substitution
		S _N Ac	Nucleophile Acyl-Substitution
		<i>t</i>	Zeit

<i>T</i>	Temperatur	THF	Tetrahydrofuran
<i>T</i> _{sdp.}	Siedetemperatur	THP	Tetrahydropyran
TBAF	Tetrabutylammonium-fluorid	TLC	<i>Thin-layer chromatography</i> (dt: DC)
TBDPS	<i>t</i> Butyldiphenylsilyl	TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TBS	<i>t</i> Butyldimethylsilyl	TMS	Trimethylsilyl
Tf	Triflyl-Gruppe, CF ₃ SO ₂ ⁻	Trityl	Triphenylmethyl
TFA	Trifluoroacetic acid (dt: Trifluoressigsäure)	u. a.	unter anderem
TFE	2,2,2-Trifluorethanol	UV	Ultraviolett
TFPBA	2,3,4,5-Tetrafluorphenylboronsäure	vgl.	vergleiche
		z.B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	XIII
Kapitel 1 – Einleitung	1
1.1 Übergangsmetall-freie Reaktionen	2
1.2 Hexafluorisopropanol	7
1.3 Statistische Versuchsplanung (<i>Design of Experiments</i>)	14
Kapitel 2 – Cyclisierung von Propargylamiden mit terminalen Dreifachbindungen zu Oxazolen	21
2.1 Einführung – Oxazole.....	22
2.2 Zielsetzung.....	31
2.3 Ergebnisse und Diskussion	34
2.3.1 Synthese der Propargylamide.....	34
2.3.2 Erste Studien und Optimierung mithilfe von <i>Design of Experiments</i>	40
2.3.3 Untersuchungen zur Substratbreite und Limitierungen	50
2.3.4 Vorgeschlagener Mechanismus, Gramm-Maßstab und fortführende Anwendung.....	59
2.4 Zusammenfassung.....	63
2.5 Experimentaltteil/Experimental	68
2.5.1 Reagents and solvents.....	68
2.5.2 Analytical methods	69
2.5.3 Optimization <i>via</i> Design of Experiments	71
2.5.4 General Procedures	76
2.5.5 Procedures	77
2.5.5.1 Synthesis of Propargylic Amides	77
2.5.5.2 Cyclization to Oxazoles	94
2.5.5.3 Gram scale synthesis and following reactions.....	113
Kapitel 3 – Cyclisierung von Propargylamiden mit internen Dreifachbindungen zu Oxazolinen	118

3.1 Einführung – Oxazoline	119
3.2 Zielsetzung.....	126
3.3 Ergebnisse und Diskussion	128
3.3.1 Synthese der internen Propargylamide und erste Studien	128
3.3.2 Optimierung mithilfe von <i>Design of Experiments</i>	135
3.3.3 Untersuchungen zur Substratbreite und Limitierungen	141
3.4 Zusammenfassung.....	150
3.5 Experimentaltteil/Experimental	155
3.5.1 Optimization <i>via</i> Design of Experiments	155
3.5.2 General Procedures	161
3.5.3 Procedures	162
3.5.3.1 Synthesis of Propargylic Amides	162
3.5.3.2 Cyclization to Oxazolines.....	190
Kapitel 4 – Resümee.....	209
Kapitel 5 – Literaturverzeichnis.....	216

Kapitel 1 – Einleitung

1.1 Übergangsmetall-freie Reaktionen

Die Wissenschaft der Chemie beschäftigt sich mit der Zusammensetzung, dem Aufbau und der Veränderung von Stoffen. Angefangen mit der Verhüttung von Metallen im Altertum, über Nachweisreaktionen der Metalle im Mittelalter bis zur Entdeckung der elektrochemischen Spannungsreihe und der Katalysatoren in der Neuzeit blieb die Chemie in vielfacher Weise mit Metallen verbunden.^[1,2]

Die Katalyse ist heutzutage eines der wichtigsten chemischen Werkzeuge, die Bedeutung spiegelt sich in der häufigen Vergabe des Nobelpreises für Themen der Katalyse wider (mit Enzymen: 18/114 Preisen, Stand: 03/2023). Der erste Nobelpreis für Katalyse wurde an OSTWALD 1909 vergeben, welcher die allgemeine Beschreibung der Katalyse als: „die Beschleunigung eines langsam verlaufenden chemischen Prozesses durch die Gegenwart eines fremden Stoffes“ definierte.^[3] Die erste Entdeckung in technischer Anwendung fand sich im Bleikammerverfahren zur Herstellung von Schwefelsäure 1806 durch DÉSORMES und CLÉMENT,^[4] der Prozess, welcher im Mittelalter bereits gefunden wurde, basiert auf der Katalyse durch Stickoxide.^[2,4] Katalyse an Metallen wurde spätestens seit den Versuchen von DAVY^[5] systematisch erforscht. Er entdeckte 1817, dass Platindrähte Verbrennungsreaktionen ermöglichen, ohne selbst aufgebraucht zu werden.^[2,5] Weitere bekannte katalytische Prozesse waren die von KIRCHHOFF^[6] entdeckte Säure-katalytische Umwandlung von Stärke in Zucker^[2,6,7] und die enzymatische Fermentation von Stärke in Zucker mittels Diastase, entdeckt durch PAYEN und PERSOZ.^[2,8] BERZELIUS^[9] prägte u. a. auf Grundlage dieser Erkenntnisse 1835 den Begriff der „Katalyse“, wobei damit gemeint war, dass ein Stoff zugesetzt wurde, der eine Reaktion ermöglicht und unverändert daraus hervorgeht.^[2,9] Während der Schöpfung des Konzepts der Katalyse waren demnach Säure-/Base-, Metall- und enzymatische Katalyse mitinbegriffen.

[1] J. Weyer, *Geschichte Der Chemie Band 1 - Altertum, Mittelalter, 16. Bis 18. Jahrhundert*, Springer Spektrum, Berlin, **2018**.

[2] J. Weyer, *Geschichte Der Chemie Band 2 - 19. Und 20. Jahrhundert*, Springer Spektrum, Berlin, **2018**.

[3] W. Ostwald, *Z. Phys. Chem.* **1894**, 15, 705–706.

[4] C. B. Désormes, N. Clément, *Ann. Chim.* **1806**, 59, 329–339.

[5] H. Davy, *Philos. Trans. R. Soc.* **1817**, 107, 77–85.

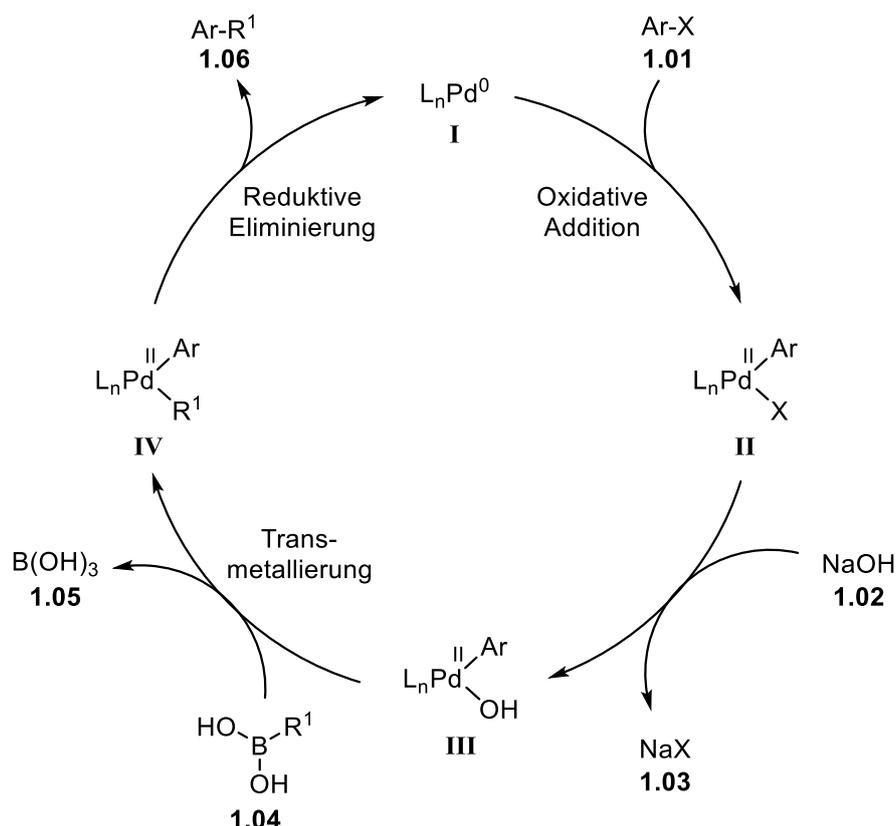
[6] G. S. C. Kirchhoff, *Mem. Acad. Sci. St. Petersburg.* **1811**, 4, 27.

[7] J. C. C. Schrader, *Schweiggers Journal für Chemie und Physik* **1812**, 1, 108–110.

[8] A. Payen, J. F. Persoz, *Ann. Chim. Phys.* **1833**, 53, 73–92.

[9] J. J. Berzelius, in *Arsberättelse Om Framstegen I Fysik Och Kemi*, **1835**, 239–247.

Im 20. Jahrhundert wurden große Fortschritte vor allem im Bereich der Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen gemacht. Heutzutage sind insbesondere die Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen aus der Chemie nicht wegzudenken. Sie haben vielfach in der Industrie ihre Anwendung. HECK,^[10,11] NEGISHI^[12,13] und SUZUKI^[14] erhielten 2010 den Nobelpreis für ihren Anteil an der Entwicklung Palladium-katalysierter Kreuzkupplungen (siehe Schema 1 für die SUZUKI-Kupplung).^[15]



Schema 1: Mechanismus einer SUZUKI-Kupplung als Beispiel einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplung.^[16,17]

Der allgemeine Katalysezyklus einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplung durchläuft mindestens drei Schritte. Dies sind die oxidative Addition am Palladium(0)-Katalysator, eine Transmetalierung und die reduktive Eliminierung zur Wiederherstellung des Katalysators **I** und Freisetzung des Produkts **1.06**. Weitere mit dem Nobelpreis ausgezeichnete Metall-

[10] R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.

[11] T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.

[12] A. O. King, N. Okukado, E.-I. Negishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683–684.

[13] E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821–1823.

[14] N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866–867.

[15] C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085.

[16] R. A. Valiulin, *Organic Chemistry: 100 Must-Know Mechanisms*, De Gruyter, Berlin/Boston, **2020**.

[17] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Springer Spektrum, Berlin, **2004**.

katalsierte Reaktionen sind, die von SHARPLESS entwickelten, stereoselektiven Oxidationen, die Titan, Osmium oder Ruthenium verwenden.^[18–20]

Übergangsmetall-Katalysatoren bieten den Vorteil, dass sie häufig milde Reaktionsbedingungen und hohe Selektivitäten ermöglichen. Die Entwicklungen im Bereich der asymmetrischen Katalyse erlauben zudem chirale Produkte effizient zu synthetisieren.

Nichtsdestotrotz führt die Verwendung von Metallen auch zu einigen Problemen. Zum einen spielen ökonomische Aspekte eine große Rolle. Metalle müssen zunächst abgebaut und gereinigt werden. Das elementare Metall ist in vielen Fällen dann ungeeignet für chemische Reaktionen, sodass sie weiter funktionalisiert werden müssen. Dies kann die Herstellung von heterogenen Katalysatoren sein, das Anbringen an Trägermaterialien oder die Komplexbildung mit Liganden für die homogene Katalyse. Diese Faktoren münden häufig in hohen Preisen von Metall-Katalysatoren. Für die chemische und besonders pharmazeutische Industrie ist zudem die Kontamination durch Metalle problematisch.^[21] Es gibt strikte Grenzwerte für Metallreste in aktiven pharmazeutischen Wirkstoffen, aufgrund ihrer Toxizität. So hat das *International Council for Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) in seinen Guidelines “zulässige Tagesdosen” (PDE) erarbeitet.^[22] Daraus abgeleitete vereinfachte Grenzwerte für Arzneimittel sind in Tabelle 1 zu sehen.

Tabelle 1: Auszug der zulässigen Konzentrationen für elementare Verunreinigungen in Arzneimitteln.^[22]

Eintrag	Element	Klasse	Oral	Parenteral	Inhalativ
			µg/g	µg/g	µg/g
1	Pb	1	0.5	0.2	0.3
2	Co	2A	5	0.5	0.3
3	Au	2B	30	30	0.3
4	Pd	2B	10	1	0.1
5	Os	2B	10	1	0.1
6	Ag	2B	15	1.5	0.7
7	Li	3	55	25	2.5
8	Cu	3	300	30	3

[18] S. G. Hentges, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263–4265.

[19] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5976–5978.

[20] G. Li, H. T. Chang, K. Barry Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 451–454.

[21] J. Magano, Large-Scale Applications of Transition Metal Removal Techniques in the Manufacture of Pharmaceuticals in *Transition Metal-Catalyzed Couplings in Process Chemistry: Case Studies From the Pharmaceutical Industry* (Hrsg.: J. Magano, J. R. Dunetz), Wiley-VCH Verlag, **2013**, 313–355.

[22] ICH International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Guideline, Guideline for Elemental Impurities Q3D(R2), 26.04.2022. Online abgerufen unter: https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2_Guideline_Step4_2022_0308.pdf, Zugriff: 27.03.2023. **2022**.

Für die besprochenen Metalle Palladium (Eintrag 4) und Osmium (Eintrag 5) dürfen beispielsweise lediglich 10 µg/g im Produkt vorhanden sein, bei oraler Applikation. Gold gilt als weniger schädlich und hat einen dreifach höheren Grenzwert (Eintrag 3: 30 µg/g).

Daher werden viele Wege erforscht diese Kontamination zu vermeiden.^[21] So gibt es die Bestrebungen Katalysatoren an Trägermaterialien zu fixieren, die eine bessere Abtrennung gewährleisten, Beispiele dafür können SiO₂-Partikel,^[23] Polymere oder Amphiphile sein.^[24] Andere Forschungsfelder sind die Optimierung oder Entwicklung neuer Methoden zur Entfernung von Metall-Kontaminanten. Dies wird beispielsweise durch Adsorption, Nanofiltration oder überkritische Extraktion erreicht.^[25–28]

Wo es jedoch möglich ist, sollte auf Metalle verzichtet werden, um diese Probleme direkt zu umgehen. Alternativen bieten sich in vielen Fällen durch das Ausnutzen von Säure-/Base-Reaktionen oder Enzymen, beides Konzepte, die bereits lange bekannt sind. Für die Entwicklung der asymmetrischen Organokatalyse wurde 2021 der Nobelpreis an LIST & MACMILLAN vergeben (siehe Schema 2).^[29,30]

LIST stellte katalytische Reaktionen mit Hilfe der Aminosäure Prolin (**1.07**) vor. Am Beispiel der Aldol-Addition zwischen Aceton (**1.09**) und Isobutyraldehyd (**1.10**) konnten sehr hohe Ausbeuten von 97% und sehr hohe Selektivitäten von 96% *ee* gezeigt werden.^[29] MACMILLAN verwendete Imidazolidon **1.08** für die asymmetrische DIELS-ALDER-Cycloaddition von Zimtaldehyd (**1.12**) und Cyclopentadien (**1.13**). Es konnte eine Ausbeute von 99% mit 93% *ee* erzielt werden.^[30]

[23] R. Ciriminna, V. Pandarus, A. Fidalgo, L. M. Ilharco, F. Béland, M. Pagliaro, *Org. Process. Res. Dev.* **2015**, *19*, 755–768.

[24] M. Ballmann, Mizellare Katalyse: Entwicklung Und Anwendung von Amphiphil-Gebundenen NHC-Gold(I)-Komplexen, *Dissertation*, Technische Universität Dortmund, **2021**.

[25] J. Recho, R. J. G. Black, C. North, J. E. Ward, R. D. Wilkes, *Org. Process. Res. Dev.* **2014**, *18*, 626–635.

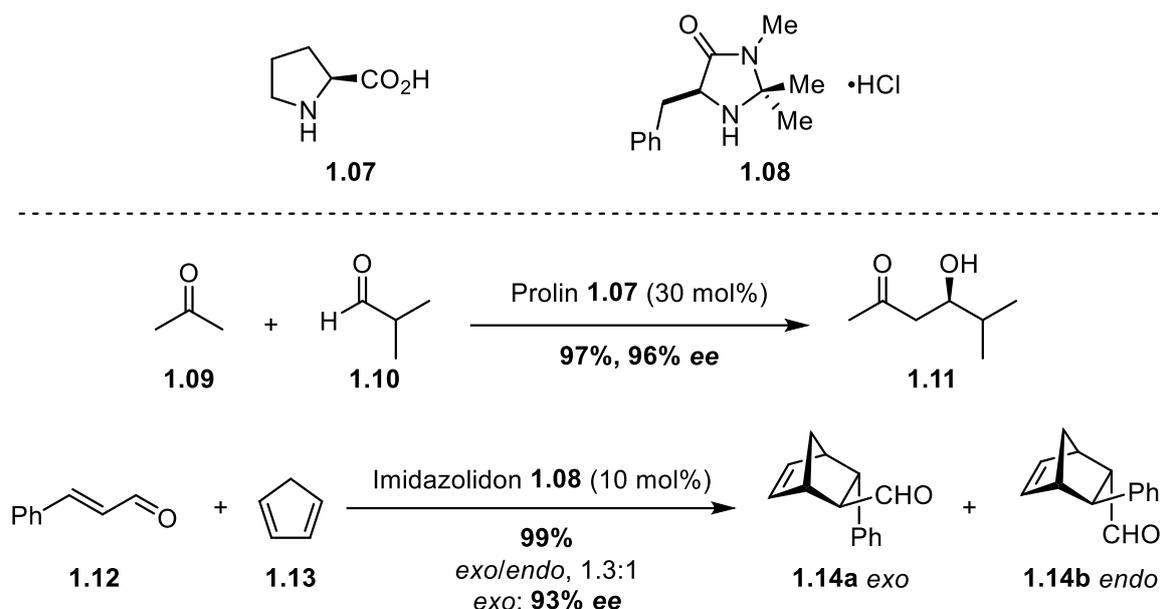
[26] I. V. Gürsel, T. Noël, Q. Wang, V. Hessel, *Green Chem.* **2015**, *17*, 2012–2026.

[27] C. J. Pink, H. T. Wong, F. C. Ferreira, A. G. Livingston, *Org. Process. Res. Dev.* **2008**, *12*, 589–595.

[28] F. Gallou, S. Saim, K. J. Koenig, D. Bochniak, S. T. Horhota, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Process. Res. Dev.* **2006**, *10*, 937–940.

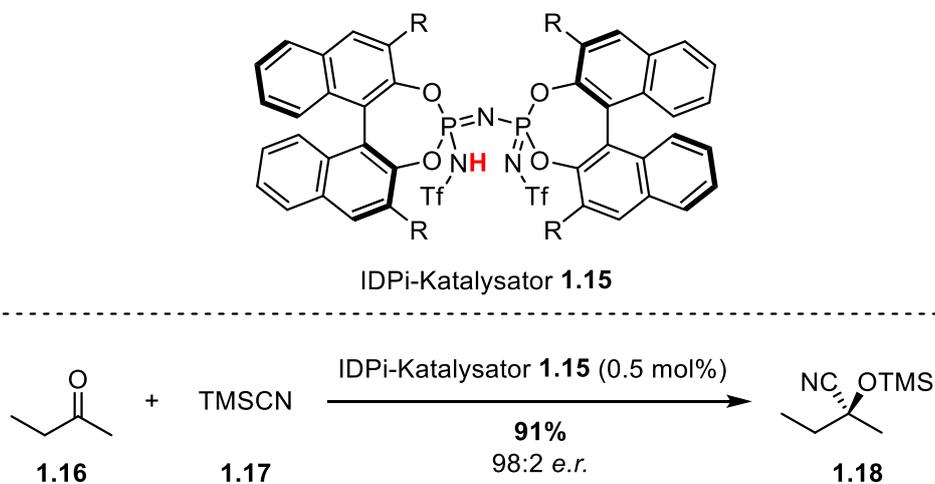
[29] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.

[30] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.



Schema 2: Beispiele zur Organokatalyse mit Prolin (**1.07**, LIST) oder Imidazolidonen **1.08** (MACMILLAN).^[29,30]

Aktuelle Forschungen von LIST sind stark „beengt“ Säure-Katalysatoren (im englischen Original: „*confined acid catalysts*“), beengt durch eine sterisch anspruchsvolle chirale Umgebung (siehe Schema 3).^[31]



Schema 3: Organokatalyse mittels stark beengten Säure-Katalysatoren.^[31]

Die Imidodiphosphorimidate (IDPi) **1.15** sind chiral und stark beengt, so ahmen sie Bindungstaschen von Enzymen nach. In der stereoselektiven Cyanosilylierung konnten selbst sehr kleine, schwierig stereodifferenzierbare, Moleküle (hier: 2-Butanon (**1.16**)) im hohen enantiomeren Verhältnis (engl.: *enantiomeric ratio*, *e.r.*) von 98:2 *e.r.* umgesetzt werden.^[31]

1.2 Hexafluorisopropanol

1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol (HFIP) ist eine von Isopropanol abgeleitete Verbindung, indem die CH_3 -Gruppen durch CF_3 -Gruppen ersetzt wurden. In den letzten Jahrzehnten stieg die Anzahl der Publikationen stark an, wie Abbildung 1 verdeutlicht. Allein in den Jahren 2021 und 2022 sind jeweils ca. 700 Veröffentlichungen erschienen. Im letzten Jahrzehnt sind zudem einige Reviews erschienen, die die steigende Relevanz verdeutlichen. [32–39]

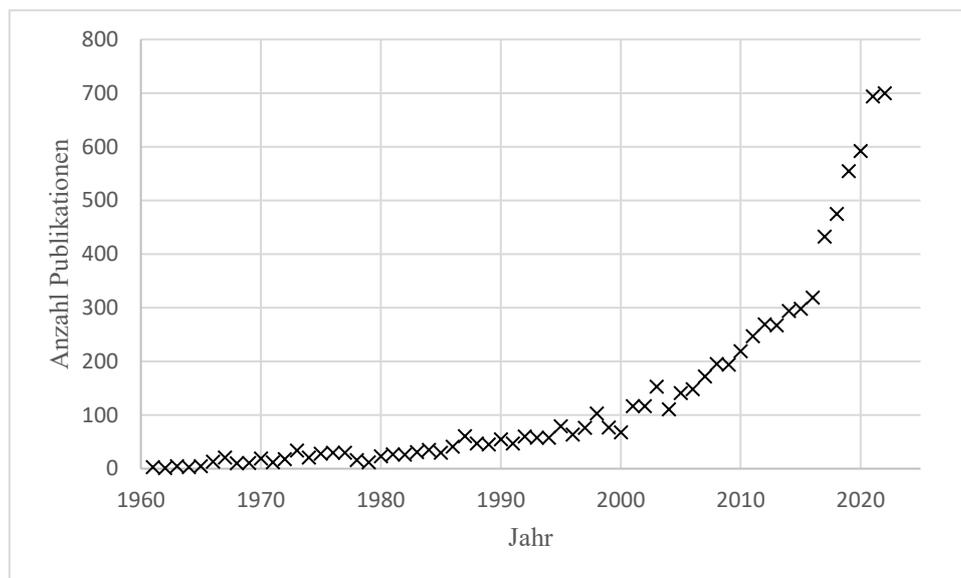
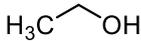
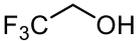
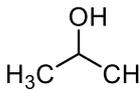
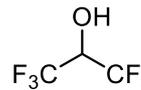


Abbildung 1: Anzahl der Publikationen zum Thema "Hexafluoroisopropanol" von 1961-2022, abgerufen bei SciFinder am 28.02.2023.

Durch den elektronenziehenden Effekt der CF_3 -Gruppen unterscheiden sich die Eigenschaften von HFIP deutlich von Isopropanol ($i\text{PrOH}$), so ist HFIP z.B. deutlich acider ($\text{p}K_{\text{a}} = 9.3$ vs. 17.1).^[40] Eine ähnliche Verbindung wie HFIP ist Trifluorethanol (TFE), welches ein teilweise fluoriertes Analogon zum Ethanol darstellt.^[40] Die Strukturen und einige Eigenschaften im Vergleich sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Eigenschaften und Strukturen von TFE und HFIP im Vergleich zu EtOH und *i*PrOH.^[32,36]

	 EtOH 1.19	 TFE 1.20	 <i>i</i> PrOH 1.21	 HFIP 1.22
Eigenschaft	EtOH	TFE	<i>i</i> PrOH	HFIP
Schmelzpunkt /°C	-114	-43.5	-89.5	-4
Siedepunkt /°C	78	73.8	82.5	58.6
p <i>K</i> _a	15.9	12.4	17.1	9.3
Nucleophilie (<i>N</i> _{TiBuCl})	0.09	-2.78	0.09	-3.93
H-Bindungsdonor-Acidität (α)	0.83	1.51	0.76	1.96
H-Bindungsakzeptor-Basizität (β)	0.77	0.00	0.95	0.00

Bezüglich der Synthesechemie ist insbesondere hervorzuheben, dass HFIP (**1.22**) eine deutlich verringerte Nucleophilie gegenüber *i*PrOH (**1.21**) besitzt. Dies wurde experimentell durch die Solvolyse von *t*BuCl in wässrigen Mischungen von HFIP bestimmt.^[41] Weiterhin ist die Donorfähigkeit Wasserstoffbrückenbindungen zu bilden stark ausgeprägt, dies wird als Erklärung für viele Reaktivitäten herangezogen.^[42–44] BERKESSEL berichtete in diesem Zusammenhang, dass HFIP wahrscheinlich Di- und Trimere bildet, die besonders starke Wasserstoffbrückenbindungen bilden können.^[45] Zudem wird HFIP zugeschrieben Ionen zu stabilisieren^[46] oder an der Bildung von Ionen beteiligt zu sein.^[47]

Ein Einsatzgebiet für HFIP, neben der Verwendung in der organischen Synthese, ist als Lösungsmittel für Proteine, da HFIP in bestimmten Konzentrationen Strukturen bildet, die Mizell- oder Lipid-Schichten ähneln.^[48] Außerdem vermag HFIP Polymere zu lösen, wenn „gewöhnliche“ Lösungsmittel nicht ausreichen.^[49]

[41] F. L. Schadt, T. William Bentley, P. V. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7667–7674.

[42] C. Laurence, J. Legros, A. Chantzis, A. Planchat, D. Jacquemin, *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119*, 3174–3184.

[43] M. J. Kamlet, J.-L. M. Abboud, M. H. Abraham, R. W. Taft, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2877–2887.

[44] M. H. Abraham, P. L. Grellier, D. V. Prior, P. P. Duce, J. J. Morris, P. J. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 699–711.

[45] A. Berkessel, J. A. Adrio, D. Hüttenhain, J. M. Neudörfl, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8421–8426.

[46] A. M. Arnold, A. Pöthig, M. Drees, T. Gulder, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4344–4353.

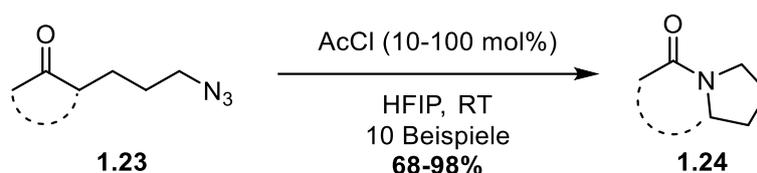
[47] Y. Zhu, I. Colomer, A. L. Thompson, T. J. Donohoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6489–6493.

[48] M. Zhang, T. Peyear, I. Patmanidis, D. V. Greathouse, S. J. Marrink, O. S. Andersen, H. I. Ingólfsson, *Biophys. J.* **2018**, *115*, 679–689.

An dieser Stelle erfolgt nun ein Überblick über einige wichtige Reaktionen, die in oder mit HFIP durchgeführt wurden.^[32,36,39] Dabei werden bewusst Metall- oder Iod-katalysierte Reaktionen ausgespart, da der Fokus dieser Arbeit Metall- und Iod-freie Reaktionen sind. Daher sei an dieser Stelle auf weiterführende Literatur zu Metall-katalysierten Reaktionen,^[32,35–37] hypervalentem Iod^[32,36,50] in HFIP, sowie elektrochemischen Verfahren^[32,36,51,52] hingewiesen.

In der letzten Dekade gab es große Fortschritte bei einigen „klassischen“ Reaktionen, darunter die FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung, -Alkylierung und SCHMIDT-Reaktion. Traditionell benötigen sie (über-)stöchiometrische Mengen an Säuren (LEWIS und/oder BRØNSTED), indes sind inzwischen auch katalytische Methoden bekannt.^[53,54]

Im Jahr 2013 publizierte AUBÉ über eine Variante der SCHMIDT-Reaktion.^[55] In dieser intramolekularen Reaktion konnte die Katalysatorbeladung unter ein Äquivalent gesenkt werden (siehe Schema 4).^[55]



Schema 4: Übergangsmetall-freie intramolekulare SCHMIDT-Reaktion mit HCl durch die Solvolyse von AcCl in HFIP.^[55]

In der SCHMIDT-Reaktion werden die Startmaterialien **1.23** durch die Säure aktiviert, indem die Carbonylfunktion protoniert wird. Im Allgemeinen sind mindestens stöchiometrische Mengen der Säure nötig, da das Produkt **1.24** ebenfalls den Katalysator bindet. Durch die starken Wasserstoffbrückenbindungen des HFIPs konnte diese Limitierung überwunden werden. AcCl wurde verwendet, um *in situ* HCl zu erzeugen. Diese Methode, zur Generierung von HCl, wurde

[49] A. Moroni, T. Havard, Characterization of Polyesters and Polyamides Through SEC and Light Scattering Using 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol as Eluent in *Chromatography of Polymers* (Ed.: T. Provder), American Chemical Society, Washington DC, **1999**, 249-262.

[50] T. Dohi, N. Yamaoka, Y. Kita, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5775–5785.

[51] J. M. Ramos-Villaseñor, E. Rodríguez-Cárdenas, C. E. Barrera Díaz, B. A. Frontana-Urbe, *J. Electrochem. Soc.* **2020**, *167*, 155509.

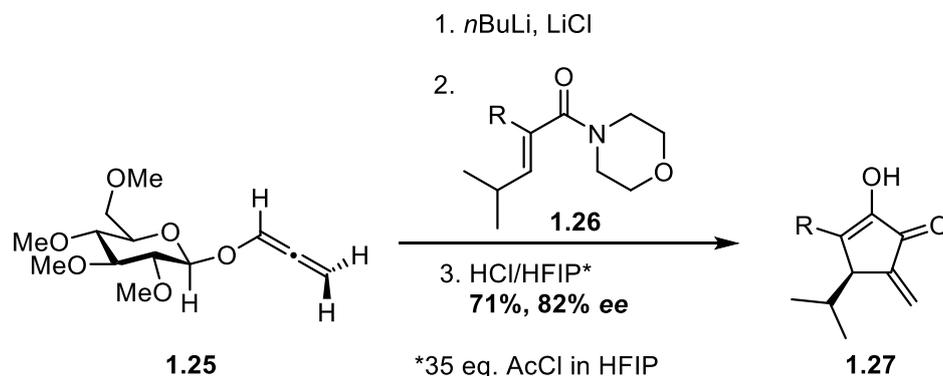
[52] J. L. Röckl, M. Dörr, S. R. Waldvogel, *ChemElectroChem* **2020**, *7*, 3686–3694.

[53] A. Wroblewski, T. C. Coombs, C. Woo Huh, S.-W. Li, J. Aubé, The Schmidt Reaction in *Organic Reactions* (Ed.: S. E. Denmark), John Wiley & Sons, Hoboken, **2012**.

[54] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 6.

[55] H. F. Motiwala, C. Fehl, S. W. Li, E. Hirt, P. Porubsky, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9000–9009.

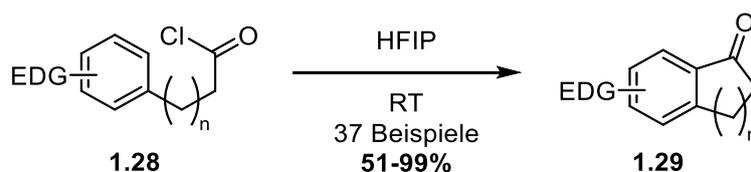
bereits zuvor von TIUS (2000) beschrieben. Das System HCl/HFIP wurde für eine NAZAROV-Cyclisierung von Allenen **1.25** angewandt (siehe Schema 5).^[56]



Schema 5: Erste Publikation zur Erzeugung von HCl in HFIP mit AcCl, hier zur Durchführung einer NAZAROV-Cyclisierung.^[56]

In dieser Sequenz wurde zunächst aus dem Allen **1.25** der Cyclisierungsvorläufer mit dem Amid **1.26** gebildet. Die Reaktionslösung wurde dann in ein zuvor präpariertes Gemisch von HCl in HFIP eingeleitet, gebildet durch 35 eq. AcCl in HFIP. Die Autoren stellten dabei fest, dass die Cyclisierung in HFIP stereoselektiver verläuft als in EtOH (82% *ee* vs. 61% *ee*). Sie schreiben dies dem Ionen-stabilisierenden Effekt von HFIP zu.^[56]

AUBÉ demonstrierte 2015, dass in bestimmten Fällen HFIP LEWIS/BRØNSTED-Säure-Katalysatoren gänzlich ersetzen kann, so z.B. in einer intramolekularen FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung (siehe Schema 6).^[57]

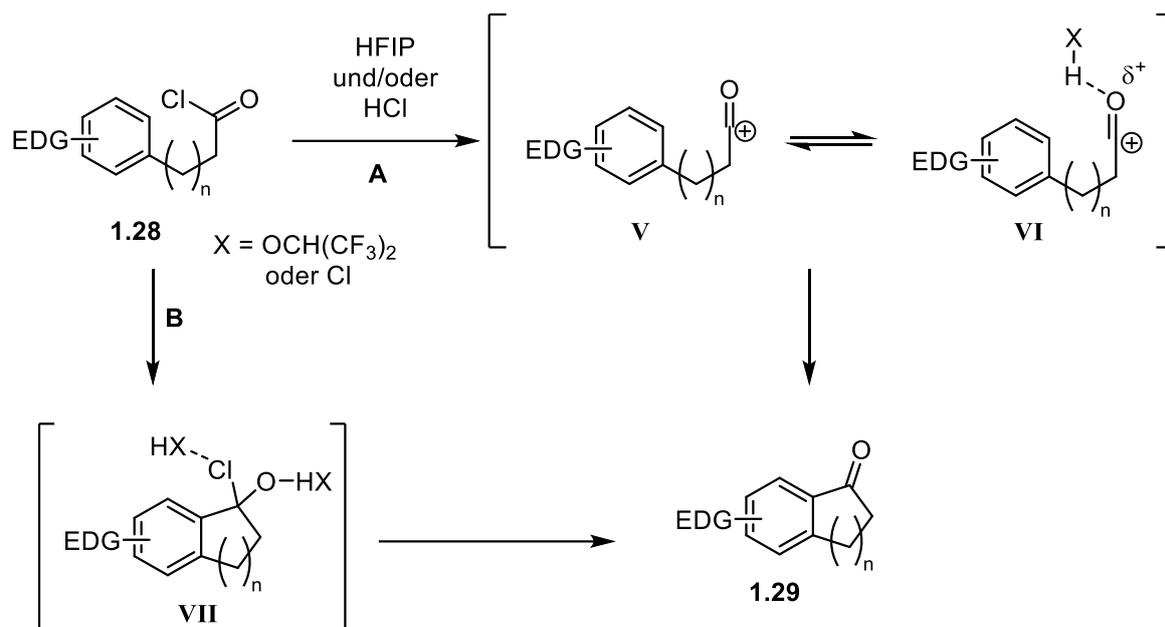


Schema 6: Intramolekulare FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung in HFIP ohne Katalysator.^[57]

In diesem Beispiel sind elektronenreiche Aromaten **1.28** (mit elektronendonierenden Gruppen, EDG) für die Reaktion von Nöten. In Schema 7 sind beide vorgeschlagene mechanistischen Wege, **A** bzw. **B**, gezeigt. Einerseits kann die Reaktion über ein Acylium-Ion **V** verlaufen (Weg **A**), welches durch HFIP stabilisiert wird (**VI**), andererseits könnte eine tetraedrische Zwischenstufe **VII** auftreten (Weg **B**), wobei sowohl das Sauerstoffatom als auch das Chloratom durch HFIP stabilisiert werden.^[57]

[56] P. E. Harrington, M. A. Tius, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2447–2450.

[57] H. F. Motiwala, R. H. Vekariya, J. Aubé, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5484–5487.



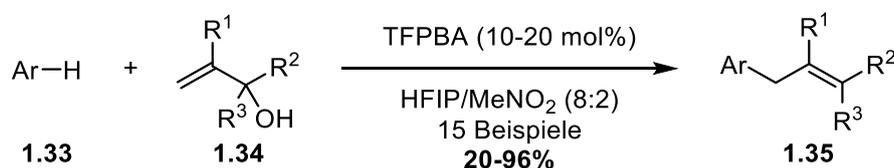
Schema 7: Vorgeschlagener Mechanismus der Metall-freien FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung.^[57]

Im folgenden Jahr (2016) publizierte AUBÉ die intermolekulare Variante (siehe Schema 8) mit weiteren mechanistischen Studien.^[58] Darin kommen die Autoren zum Schluss, dass die Reaktion wahrscheinlich über die tetraedrische Zwischenstufe verläuft, da *in situ* IR-Spektren keine Acylium-Spezies **V** zeigen.^[58]



Schema 8: Katalysatorfreie intermolekulare FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung.^[58]

Ein Beispiel für die FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung zeigte HALL im Jahr 2015 (Schema 9). Dabei wurden Aromaten **1.33** mit Allylalkoholen **1.34** unter Abspaltung von Wasser verknüpft.^[59]



Schema 9: Intermolekulare FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung von Allylalkoholen in HFIP mit BRÖNSTED-Säure.^[59]

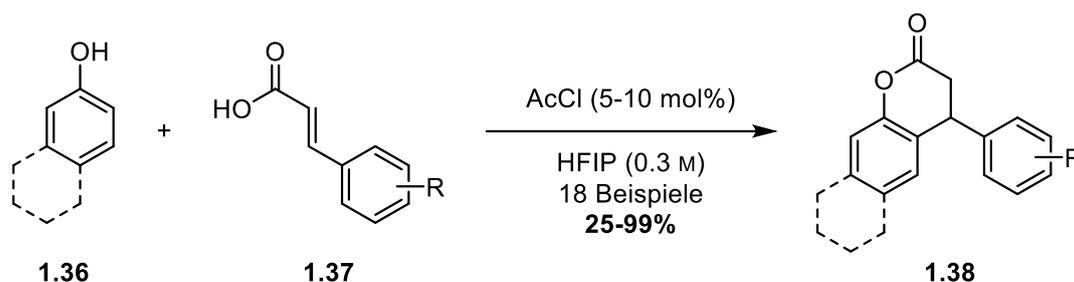
Zum Einsatz als Katalysator kam 2,3,4,5-Tetrafluorphenylboronsäure (TFPBA) in einer Mischung aus HFIP und Nitromethan. Im Gegensatz dazu ergaben 20 mol%

[58] R. H. Vekariya, J. Aubé, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3534–3537.

[59] C. L. Ricardo, X. Mo, J. A. McCubbin, D. G. Hall, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4218–4223.

para-Toluolsulfonsäure-monohydrat (*p*TsOH·H₂O) unter den getesteten Bedingungen lediglich < 10% Ausbeute.^[59]

Der Einsatz von AcCl zur Erzeugung von HCl in HFIP wurde in weiteren Publikationen genutzt. So erneut von AUBÉ 2018 in katalytischen Mengen zur Darstellung von Dihydrocoumarinen **1.38**.^[60]



Schema 10: Katalytische Hydroarylierung von Phenolen.^[60]

NMR-Studien mittels des KERN-OVERHAUSER-Effekts (NOE) zeigen, dass HFIP wahrscheinlich zweifach mittels Wasserstoffbrückenbindungen die protonierte Carbonsäure **VIII** stabilisiert (siehe Abbildung 2). Dieses kann dann durch Phenole angegriffen werden und durch anschließende Cyclisierung zum Dihydrocoumarin weiterreagieren.^[60]

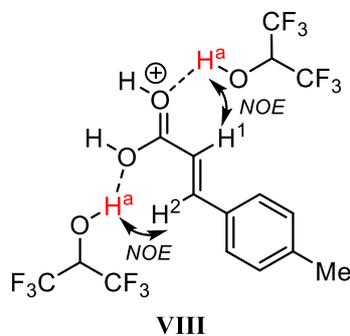
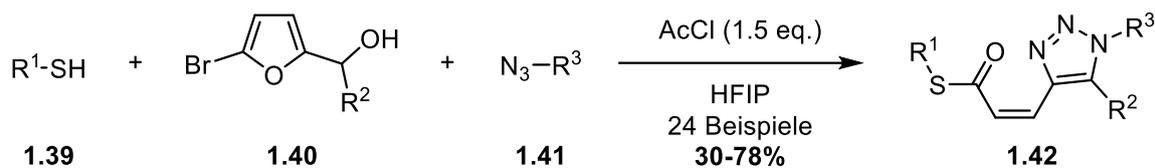


Abbildung 2: Durch Wasserstoffbrückenbindungen mit HFIP stabilisierte protonierte Carbonsäure.^[60]

GAO und YU veröffentlichten 2020 eine drei-Komponenten-Reaktion zur Synthese von Triazol-substituierten Thioestern (siehe Schema 11).^[61] Dabei benutzten sie 1.5 eq. AcCl in HFIP zur Erzeugung von HCl.

[60] S. Roy, H. F. Motiwala, K. M. Koshlap, J. Aubé, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 306–315.

[61] Y. Zhong, X. Xu, Q. Xing, S. Yang, J. Gou, Z. Gao, B. Yu, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 3251–3256.



Schema 11: Drei-Komponenten-Reaktion mit AcCl in HFIP zur Darstellung von substituierten Triazolen.^[61]

Sie formulieren einen Mechanismus, bei dem zunächst durch HCl eine Wasserabspaltung des Alkohols initiiert wird. Das resultierende Oxocarbenium-Ion wird durch eine [3+2]-Cycloaddition mit dem Azid zum Triazol umgesetzt und das geöffnete Furan mit dem Thiol abgefangen. Alle Schritte des Mechanismus beinhalten eine kationische Spezies, sodass ein positiver Effekt des HFIPs durch deren Stabilisierung plausibel scheint. Dies wird gestützt durch die Beobachtung, dass die Verwendung von *i*PrOH als Lösungsmittel das Produkt nicht ergibt.^[61]

1.3 Statistische Versuchsplanung (*Design of Experiments*)

Statistische Versuchsplanung, im Englischen *design of experiments* (DoE), ist ein Teilbereich der Statistik bzw. Mathematik, welches sich mit der Planung, Durchführung und Auswertung von Experimenten beschäftigt. Das gewünschte Ergebnis (Optimum) kann dabei unterschiedlich aufgefasst werden und hängt von der Fragestellung der Untersuchung ab. Beispielhafte Zielgrößen wären die maximale Ausbeute einer chemischen Reaktion, die niedrigsten Kosten einer Fertigung, möglichst konstante (kleine) Abweichungen von einer applizierten Schichtdicke oder die beste Mischung in einer Formulierung.

DoE ist in der (chemischen) Industrie inzwischen weit verbreitet, im akademischen Bereich wird es dagegen noch wenig eingesetzt, Tendenz jedoch steigend.^[62] An den Hochschulen dominiert in der synthetischen Chemie weitgehend das OVAT-Prinzip (sinngemäß: Eine Variable nacheinander; von engl. *one variable at a time*, auch bekannt als *one factor at a time*: OFAT). Dabei werden alle Faktoren konstant gehalten und nacheinander ein Faktor variiert. Zweifelsohne ist es damit möglich eine Reaktion zu „optimieren“, allerdings ist nicht feststellbar, ob das gefundene Ergebnis ein lokales Maximum oder das globale Maximum ist, da die OVAT-Methode Interaktionen zwischen den Faktoren nicht erfassen kann.^[63] In Abbildung 3 ist eine OVAT-Optimierung einer Reaktion schematisch dargestellt.

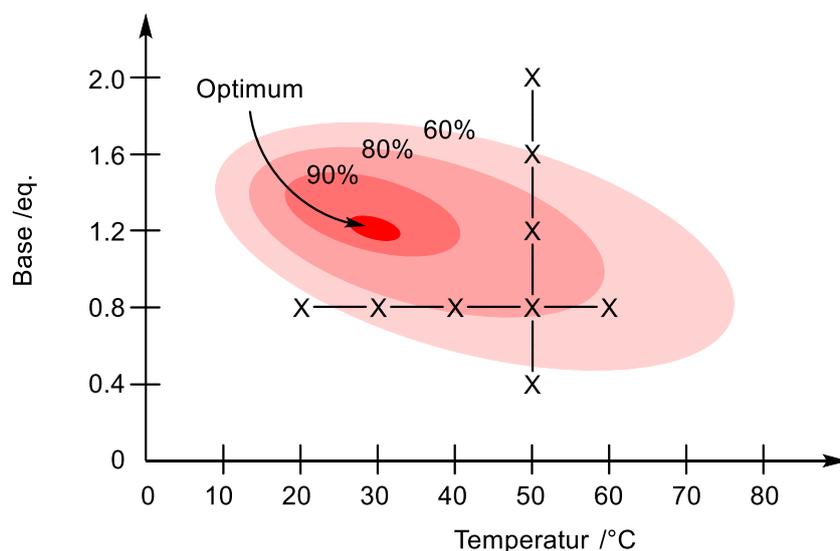


Abbildung 3: Visualisierung einer OVAT-Optimierung einer Reaktion.^[64,65]

[62] V. Nori, A. Sinibaldi, F. Pesciaoli, A. Carlone, *Synthesis* **2022**, *54*, 4246–4256.

[63] R. Carlson, *Design and Optimization in Organic Synthesis*, Elsevier Science, Amsterdam, **1992**.

[64] P. M. Murray, F. Bellany, L. Benhamou, D. K. Bučar, A. B. Tabor, T. D. Sheppard, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2373–2384.

[65] J. D. Moseley, P. M. Murray, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2014**, *89*, 623–632.

Das Beispiel zeigt ein Konturdiagramm einer hypothetischen chemischen Reaktion, die mit den Faktoren Temperatur und Äquivalenten an Base beschrieben werden kann und eine Ausbeute ergibt, die als Kontur aufgetragen ist, mit den Niveaulinien 60%, 80% und 90%. Eine OVAT-Optimierung würde in diesem Beispiel mit den Äquivalenten an Base beginnen und die Temperatur konstant bei 50 °C halten, dargestellt anhand der Kreuze der Senkrechten in Abbildung 3. Erkennbar ist, dass zwei Punkte (0.8 eq. und 1.2 eq.) die höchste Ausbeute erzielen (zwischen 80% und 90%). Es würde die geringere Menge (0.8 eq.) ausgewählt und danach die Temperatur variiert werden. Ein ähnliches Ergebnis wird bei 40 °C erreicht. So würde wahrscheinlich geschlossen werden, dass die Reaktion nicht über 90% optimiert werden, aber immerhin die Temperatur auf 40 °C abgesenkt werden könnte. Das tatsächliche Optimum (z.B.: 30 °C, 1.2 eq.) wird verpasst. Dabei offenbart sich eine weitere Schwäche der OVAT-Methode: die Wegabhängigkeit. Denn das Optimum wäre in diesem Beispiel auffindbar gewesen, falls zuerst die Temperatur variiert worden wäre und danach die Äquivalente.^[63,64] Der Unterschied kommt in diesem Fall zustande, da die Faktoren einen Einfluss aufeinander haben und nicht unabhängig voneinander betrachtet werden können. DoE ist eine Methode diese Interaktionen zu finden und zu quantifizieren.^[63]

Im obigen Beispiel aus der Kombination von zwei Faktoren, wäre ein vollständiger 2^2 Versuchsplan möglich. Das bedeutet, dass zwei Faktoren (im Exponenten: 2) in zwei Stufen (wenig/viel bzw. -/+) variiert werden. Vollständig bedeutet, dass alle möglichen Kombinationen ($2^2 = 4$) ausprobiert werden. Der Plan ist in Tabelle 3 zu sehen.^[66]

Tabelle 3: Vollständiger Versuchsplan in der üblichen Notation und als Beispiel.^[66]

Stufe - / +		Beispiel		
Faktor A	Faktor B	A: Temperatur	B: Äquivalente Base	Antwort y
-	-	30	0.6	y ₁
+	-	50	0.6	y ₂
-	+	30	1.6	y ₃
+	+	50	1.6	y ₄

Aus den Versuchen können Effekte für die Faktoren A: Temperatur, B: Äquivalente und der Interaktion von A·B, welche die Wechselwirkung beider Faktoren beschreibt, bestimmt werden. Als Antwort auf die Faktoren wird die Ausbeute (y_i) ermittelt.^[67] Die Effekte der

[66] K. Siebertz, D. van Bebber, T. Hochkirchen, *Statistische Versuchsplanung: Design of Experiments (DoE)*, Springer, Berlin Heidelberg, **2010**.

[67] W. Kleppmann, *Versuchsplanung*, Hanser, München, **2013**.

Faktoren werden aus den Veränderungen der Faktoren bestimmt. Für den Faktor A gilt Gleichung (1.1):

$$\text{Effekt des Faktors A}^{[67]} \quad A = \frac{y_2 + y_4}{2} - \frac{y_1 + y_3}{2} \quad (1.1)$$

Zur Abschätzung des Effekts werden der Mittelwert der niedrigen Stufe von Faktor A (y_1, y_3) von dem Mittelwert der hohen Stufe (y_2, y_4) abgezogen.^[67] Dementsprechend gilt für den Faktor B Gleichung (1.2), die Ausbeuten der hohen Stufe sind y_3 und y_4 , die der niedrigen Stufe y_1 und y_2 :

$$\text{Effekt des Faktors B}^{[67]} \quad B = \frac{y_3 + y_4}{2} - \frac{y_1 + y_2}{2} \quad (1.2)$$

Die Interaktion der Faktoren AB ist dann gegeben, wenn der Effekt von A oder B vom jeweils anderen abhängt.^[67] Die Interaktion AB wird nach Gleichung (1.3) berechnet:

$$\text{Effekt der Interaktion AB}^{[67]} \quad AB = \frac{y_4 - y_3}{2} - \frac{y_2 - y_1}{2} \quad (1.3)$$

Der Effekt ergibt sich aus dem Mittelwert des Effekts von A, wenn B auf der hohen Stufe ist ($y_4 - y_3$), abzüglich dem Mittelwert des Effekts von A, wenn B auf der niedrigen Stufe ist ($y_2 - y_1$).^[67] Positive Werte der Effekte entsprechen einer Erhöhung der Zielgröße (hier: Ausbeute), negative Werte demnach einer Abnahme.

Die berechneten Werte der Effekte werden danach auf ihre Signifikanz geprüft. Dies bedeutet, dass überprüft werden muss, ob die beobachteten Effekte der Faktoren (A, B, AB) auf die Zielgröße durch zufällige Fehler erklärbar sind (oder nicht). In der Statistik wird dabei von der Nullhypothese gesprochen: Eine Veränderung des Faktors hat keinen Einfluss. Die Alternativhypothese lautet, dass die Veränderung des Faktors einen Einfluss ausübt.^[68]

Jede gemessene Antwort ist fehlerbehaftet, solange kein systematischer Fehler vorliegt, ist die Ungenauigkeit auf zufällige Fehler beschränkt. In der Chemie bedeutet dies zum Beispiel, dass bei gleicher Durchführung die Ausbeute einer Reaktion innerhalb gewisser Grenzen schwanken wird.^[63] Unter der Annahme, dass viele Einflüsse zum zufälligen Fehler beitragen, können die Messwerte als Normalverteilung beschrieben werden.^[67] Die Experimente werden somit als Teil einer Stichprobe einer unbekanntes Gesamtheit behandelt, da es unmöglich ist alle Möglichkeiten einer Reaktion zu kontrollieren oder diese durchzuführen.

[68] H. Walser, *Statistik Für Naturwissenschaftler*, Haupt UTB, Bern, Stuttgart, Wien, 2011.

Zu der Normalverteilung gibt es jeweils einen unbekanntem tatsächlichen Mittelwert der Antwort, der tatsächliche Mittelwert ist nicht bestimmbar. Dazu eine unbekanntem tatsächliche Varianz bzw. Standardabweichung, welche beide ein Maß für die Streuung der Messwerte sind. Die Standardabweichung ist die Quadratwurzel der Varianz.^[67,68]

Aus den gewonnenen Daten (= Stichprobe) über die Effekte der Faktoren (A, B, AB) wird ein geschätzter Mittelwert berechnet nach Gleichung (1.4). Dabei ist n die Anzahl der Messwerte y_i .^[67]

$$\text{Geschätzter Mittelwert}^{[67]} \quad \bar{y} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n y_i \quad (1.4)$$

Die geschätzte Varianz wird ebenfalls aus der Stichprobe nach Gleichung (1.5) berechnet. Dabei ist n die Anzahl der Messwerte y_i und \bar{y} der geschätzte Mittelwert.

$$\text{Geschätzte Varianz}^{[67]} \quad s^2 = \frac{1}{n-1} \cdot \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 \quad (1.5)$$

Die Effekte jedes Faktors werden nun mit der geschätzten Varianz verglichen, um zu überprüfen, ob die beobachteten Effekte signifikant sind (Alternativhypothese). Die Nullhypothese besagt, dass der Faktor (A, B, AB) keinen Einfluss hat. Wenn der Effekt hinreichend von der Varianz abweicht, kann die Nullhypothese verworfen werden. Da die Varianz ein Maß für die Streuung der Verteilung bei zufälligen Fehlern ist, kann die Nullhypothese (kein Effekt) verworfen werden, falls der Effekt deutlich größer als die Varianz ist.

Um zu entscheiden, ob der Effekt „deutlich“ größer ist, kann die statistische Methode der Varianzanalyse (ANOVA, von engl: *analysis of variance*) durchgeführt werden. Die Testung geschieht mittels F -Wert und F -Verteilung („ F “ steht in beiden Fällen für FISHER, dem Entdecker) und p -Wert (von engl.: *probability*, dt.: Wahrscheinlichkeit).^[66,67]

Der F -Wert berechnet sich aus den Varianzen der Einzelwerte und der Varianz der Stufen-Mittelwerte. Wenn ein Faktor keinen Effekt hat, dann muss der F -Wert gegen 1 tendieren. Die F -Verteilung ist eine Wahrscheinlichkeitsverteilung, die sich aus den Freiheitsgraden der Varianzen (Mittelwert, Einzelwerte) berechnet.^[67]

Sollte der untersuchte Faktor keinen Effekt aufweisen, dann folgt der ermittelte F -Wert der F -Verteilung. Über die Dichtefunktion der F -Verteilung lassen sich Wahrscheinlichkeiten

berechnen, einen bestimmten F -Wert für die gegebenen Freiheitsgrade anzutreffen, diese Wahrscheinlichkeit ist der p -Wert.^[67] Häufig wird ein p -Wert von 0.05 als statistische Signifikanz-Grenze angenommen. Für F -Wert und F -Verteilung bedeutet dies, dass die Verteilung einen kritischen Wert für den p -Wert angibt. Liegt der F -Wert darüber, so ist dieser nur mit einer Wahrscheinlichkeit von $< 5\%$ durch zufällige Abweichung erklärbar. Nach dem gleichen Prinzip können Grenzwerte für $< 1\%$, $< 0.1\%$ etc. definiert werden.^[67]

Zusammengefasst wird in der ANOVA überprüft, ob sich die Varianzen zwischen den Stufen eines Faktors unterscheiden. Unterscheiden sie sich, so wird ein großer F -Wert erhalten. Innerhalb der F -Verteilung, die von den zugrundeliegenden Freiheitsgraden abhängt, kann dieser mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit (p -Wert) auftreten. Ist der p -Wert hinreichend klein, kann die Abweichung der Varianzen nicht durch zufällige Abweichungen erklärt werden, der Faktor hat einen signifikanten Einfluss. Die Nullhypothese (= kein Effekt) wird verworfen.^[63,66,67]

Im obigen Beispiel (Tabelle 3) ist ein vollständiger Versuchsplan beschrieben. Es werden zwei Faktoren in je zwei Stufen getestet, es ergeben sich $2^2 = 4$ Versuche. Solche Pläne mit wenigen Faktoren haben eine geringe Anzahl an Versuchen, doch durch die exponentielle Natur kann die Anzahl schnell ansteigen. So ergeben sich schon bei sieben Faktoren $2^7 = 128$ Versuche. Der Aufwand steigt somit schnell in Bereiche, die nicht mehr praktikabel sind, sei es durch zeitlichen oder monetären Aufwand. Die Statistik erlaubt es allerdings diese Pläne zu reduzieren, es ergeben sich Teilfaktorpläne (engl.: *fractional factorial design*). Diese bestehen aus einem Bruchteil der Versuche des vollständigen Plans, z.B.: $2^{7-3} = 16$ Versuche oder $2^{7-4} = 8$ Versuche. Die Versuche werden i.d.R. so ausgewählt, dass die Versuchsmatrix (siehe Tabelle 3) orthogonale Spalten enthält, die Versuchspunkte decken den Raum möglichst vollständig ab.^[63]

Durch diese Vorgehensweise können Versuche eingespart werden, allerdings werden die Effekte statistisch miteinander vermengt (engl. *confounding*), wodurch die Ergebnisse des *Screenings* an Aussagekraft verlieren.^[63,66,67] Die Güte der Ergebnisse wird durch die Auflösung angezeigt. Dabei wird berücksichtigt, welche Effekte und Wechselwirkungen miteinander vermengt werden. Der Teilfaktorplan 2^{7-3} hat eine Auflösung IV, der Teilfaktorplan 2^{7-4} eine Auflösung III. Auflösung IV bedeutet, dass Faktoren (A, B, ...) mit dreifachen Interaktionen (ABC, BCD, ...) vermengt sind. Zudem sind die zweifachen Interaktionen (AB, AC, ...) miteinander vermengt. Auflösung III bedeutet, dass schon Faktoren

mit zweifach Interaktionen vermenget sind.^[63,66,67] Im Allgemeinen sind dreifache Wechselwirkungen unwahrscheinlicher als zweifache Wechselwirkungen.^[67] Das bedeutet der Versuchsplan mit Auflösung IV erlaubt in der Regel eine gute Abschätzung aller relevanten Faktoren und kann Hinweise geben auf wichtige Interaktionen. Auflösung III hingegen kann Faktoren „übersehen“, falls eine zweifach Interaktion stark genug ist.

Mithilfe der faktoriellen Pläne werden die wichtigsten Effekte ermittelt. Daran anschließend wird meist eine Optimierung durchgeführt, für die es weitere geeignetere Verfahren gibt. Da nur zwei Stufen in den faktoriellen Plänen getestet werden erlauben sie lediglich lineare Modelle. Drei Stufen einzusetzen, erhöht den Aufwand stark (vgl. bei drei Faktoren: $3^3 = 27$ vs. $2^3 = 8$), daher wird stattdessen i. d. R. eine der drei folgenden Methoden verwendet:^[63]

- Gradientenverfahren bzw. Methode des steilsten Anstiegs (engl. *steepest ascent*):^[69]

In dieser Methode werden Versuche aufgrund eines linearen Modells in Richtung einer Verbesserung durchgeführt, bis keine besseren Ergebnisse erzielt werden. Die optimalen Bedingungen werden so angenähert.^[63]
- Sequenzielle Simplex-Verfahren (engl. *simplex method*):^[70]

Nach dem initialen Simplex wird jeder nächste Versuch neu berechnet, mit maximalem Abstand zum schlechtesten Versuch des Simplex, sodass ein neues Simplex entsteht. Dies geschieht bis die Simplexes einen Bereich „umkreisen“, der in der Nähe des Optimums liegt.^[63]
- Wirkungsflächen-Methode (RSM, engl. *response surface methodology*):^[69]

Mit dieser Methode können quadratische Modelle eine Reaktion annähern und so ein Optimum finden, welches durch die ersten beiden Verfahren nur grob bestimmt werden würde. In der Regel werden nur noch 2-4 Faktoren in dieser Methode berücksichtigt, die durch vorherige *Screenings* bestimmt wurden.^[63]

In dieser Arbeit wurde die Wirkungsflächen-Methode angewandt. BOX-BEHNKEN *Designs*^[71] sind Versuchspläne für die RSM, in Abbildung 4 ist der Versuchsplan für drei Faktoren als Würfel im Reaktionsraum dargestellt.

[69] G. E. P. Box, K. B. Wilson, *J. R. Stat. Soc. Series B (Methodological)* **1951**, 13, 1–38.

[70] W. Spendley, G. R. Hext, F. R. Himsworth, *Technometrics* **1962**, 4, 441–461.

[71] G. E. P. Box, D. W. Behnken, *Technometrics* **1960**, 2, 455–475.

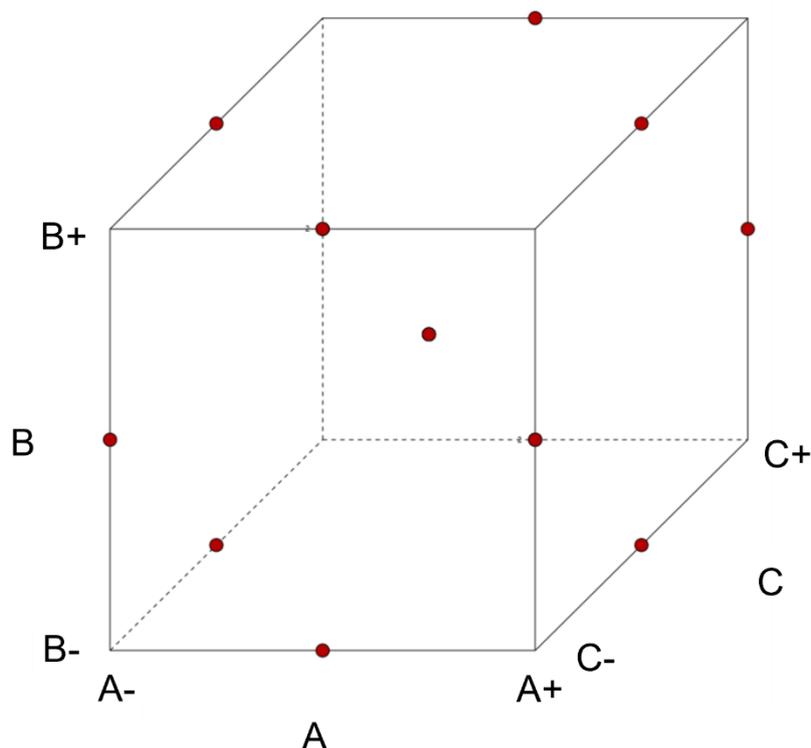


Abbildung 4: BOX-BEHNKEN-Versuchsplan für drei Faktoren als Würfel im Reaktionsraum dargestellt.^[71]

Die Faktoren werden insgesamt auf drei Stufen eingestellt, die Versuche liegen auf den Kanten des Würfels plus eines Mittelpunkts. Mittels mathematischer Funktionen ist es möglich optimale Bedingungen aus dem berechneten Modell abzuleiten, dabei können die Faktoren minimiert oder maximiert werden, sowie auch mehr als eine Antwortgröße miteinbezogen werden. Die optimalen Ergebnisse werden dann anhand ihrer Erwünschtheit (engl. *desirability*) bewertet, welche anhand der Näherung an die gesetzten Wünsche berechnet wird.^[63] Beispielsweise wären häufige Wünsche in der Chemie: Hohe Ausbeuten bei geringen Temperaturen und möglichst geringem Einsatz von Reaktanten, aber hoher Reaktionsgeschwindigkeit.

Die Ausführungen in diesem Kapitel beziehen sich auf die Auswertung von kontinuierlichen Parametern, welche leicht in ihrer Größe zu verstellen sind (z.B.: Temperatur im Bereich 20-200 °C oder Äquivalente von Reaktanten). Das Kapitel geht nicht auf diskrete Parameter ein (z.B.: die Natur einer Base, K_2CO_3 oder Et_3N). Durch diese müsste ein Versuchsplan verdoppelt werden, da sie nicht numerisch erfasst werden. Für diese Problematik bietet sich die Hauptkomponentenanalyse (engl.: *principle component analysis*) an. Da diese in der vorliegenden Arbeit nicht verwendet wurde, sei hier auf weitere Literatur verwiesen.^[64,65,72]

[72] P. M. Murray, S. N. G. Tyler, J. D. Moseley, *Org. Process. Res. Dev.* **2013**, *17*, 40–46.

Kapitel 2 – Cyclisierung von
Propargylamiden mit terminalen
Dreifachbindungen zu Oxazolen

Teile dieses Kapitels wurden bereits veröffentlicht.^[73]

Teile dieses Kapitels wurden in der Bachelorarbeit von JULIAN DIETRICH erarbeitet.^[74]

2.1 Einführung – Oxazole

Oxazole sind fünf-gliedrige Heterocyclen bestehend aus drei Kohlenstoff-, einem Stickstoff- und einem Sauerstoffatom. Die Heteroatome nehmen für Oxazol **2.01** die Positionen 1 und 3 ein, sind sie 1,2-verknüpft wird das Molekül als Isoxazol **2.02** bezeichnet (siehe Abbildung 5).^[75]

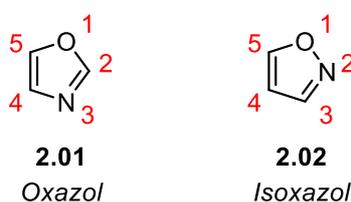
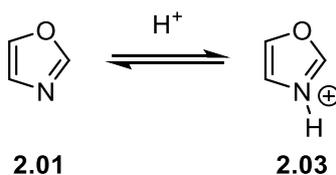


Abbildung 5: Benennung von Oxazol **2.01** und Isoxazol **2.02**.

Oxazole sind aromatisch und liegen planar vor. Ein freies Elektronenpaar des Sauerstoffatoms partizipiert am aromatischen System. Es verbleiben zwei nicht-bindende Elektronenpaare, je eines am Stickstoff- und Sauerstoffatom, dadurch können Oxazole am Stickstoffatom protoniert werden. Oxazole sind schwache Basen mit einem pK_a -Wert von $pK_a = 0.8$ (siehe Schema 12).^[76]



Schema 12: Protonierung von Oxazol **2.01** durch starke Säuren.

[73] N. Jankowski, J. Dietrich, N. Krause, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 3404–3409.

[74] J. Dietrich, Übergangsmetall-Freie Cycloisomerisierung von Propargylamiden zu Oxazolen in Hexafluorisopropanol, *Bachelorarbeit*, Technische Universität Dortmund, **2021**.

[75] D. C. Palmer, Oxazoles: Synthesis, Reactions, and Spectroscopy, Part A in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Eds.: E.C. Taylor, P. Wipf), John Wiley & Sons, Hoboken, **2003**.

[76] T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.

Oxazole können in einer Vielzahl von Naturstoffen gefunden werden,^[77–84] so zum Beispiel in PIMPRININ (**2.04**), welches eine Wirksamkeit gegen Hyperaktivität aufweist,^[85,86] TEXAMIN (**2.05**), welches vermutlich gegen Tuberkulose-Bakterien wirkt,^[85,87] oder auch SIPHONAZOL (**2.06**) (siehe Abbildung 6).^[85,88]

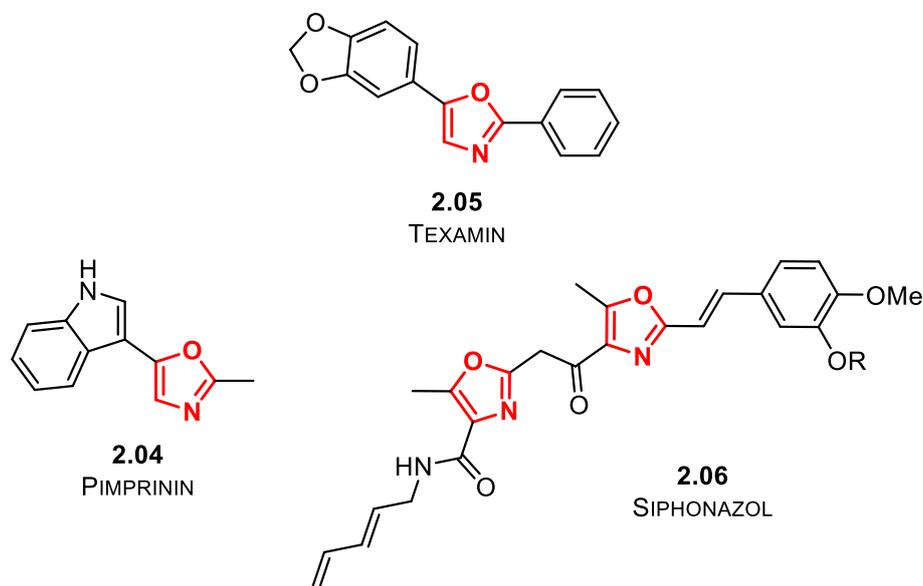


Abbildung 6: Auswahl einiger Naturstoffe mit Oxazol-Strukturmotiv, die isoliert und synthetisiert wurden.^[86–88]

Außerdem gibt es einige pharmazeutische Wirkstoffe und Wirkstoff-Kandidaten, die Oxazole in ihrer Struktur inkorporieren (siehe Abbildung 7).

[77] A. C. Giddens, H. I. M. Boshoff, S. G. Franzblau, C. E. Barry, B. R. Copp, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7355–7357.

[78] Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 869–915.

[79] J. Kobayashi, M. Tsuda, H. Fuse, T. Sasaki, Y. Mikami, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 150–154.

[80] B. Wang, T. M. Hansen, T. Wang, D. Wu, L. Weyer, L. Ying, M. M. Engler, M. Sanville, C. Leitheiser, M. Christmann, Y. Lu, J. Chen, N. Zunker, R. D. Cink, F. Ahmed, C. S. Lee, C. J. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1484–1505.

[81] P. Wipf, T. H. Graham, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15346–15347.

[82] N. Lindquist, W. Fenical, G. D. van Duyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2303–2304.

[83] C. D. Hopkins, J. C. Schmitz, E. Chu, P. Wipf, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4088–4091.

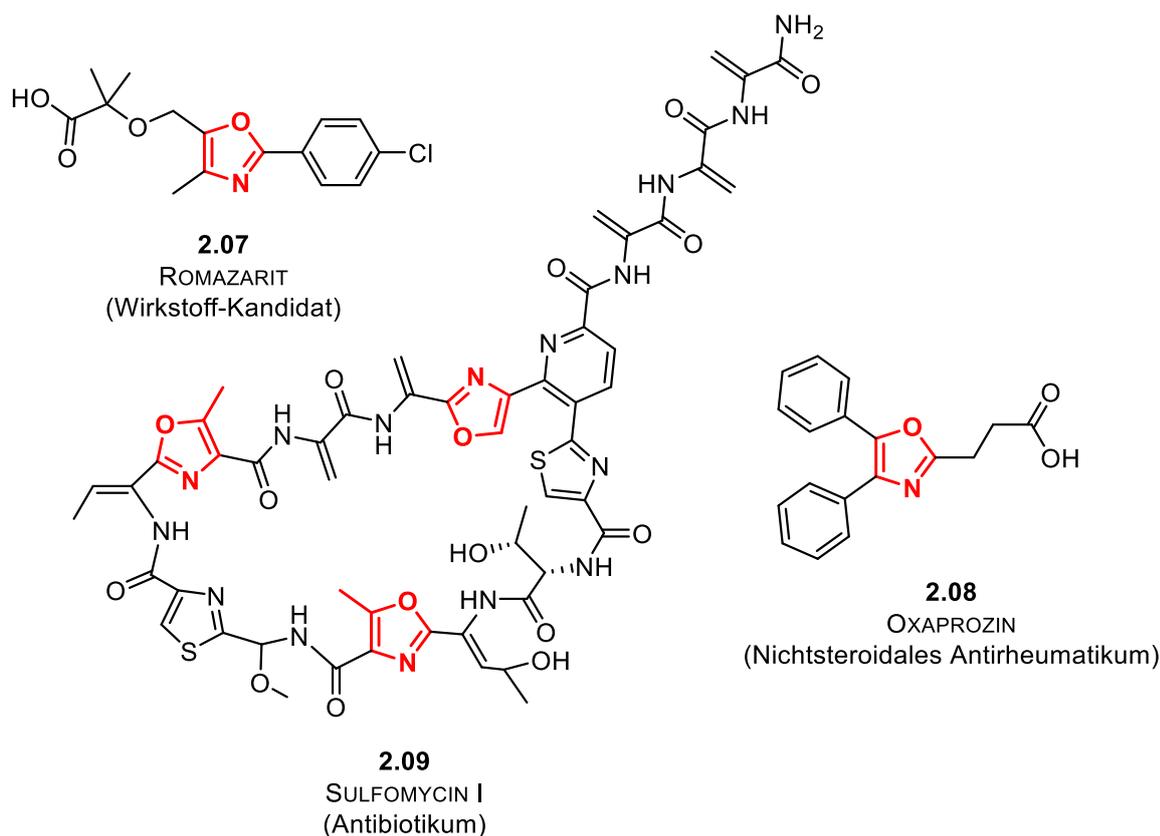
[84] J. Antonio, T. F. Molinski, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 54–61.

[85] K. C. Majumdar, S. K. Chattopadhyay, *Heterocycles in Natural Product Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.

[86] D. S. Bhate, R. K. Hulyalkar, S. K. Menon, *Experientia* **1960**, *16*, 504–505.

[87] X. A. Domínguez, G. de la Fuente, A. G. González, M. Reina, I. Timón, *Heterocycles* **1988**, *27*, 35–38.

[88] M. Nett, Ö. Erol, S. Kehraus, M. Köck, A. Krick, E. Eguereva, E. Neu, G. M. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3863–3867.

Abbildung 7: Wirkstoff(-Kandidaten) mit Oxazolen in ihrer Struktur.^[89-91]

ROMAZARIT (**2.07**) ist ein Wirkstoff-Kandidat, welcher Potenzial hatte ein krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Medikament zu werden.^[89] Dies bedeutet, dass der Wirkstoff zwar keine akute Entzündung, aber bei chronischer Entzündung Symptome lindern konnte. Da der potenzielle Wirkstoff **2.07** sich Anfang der 1990er Jahren in Phase II-Studien befand und bis heute nicht auf den Markt kam, kann davon ausgegangen werden, dass die Studien eingestellt wurden. Ein nichtsteroidales Antirheumatikum, welches Marktreife erlangte ist OXAPROZIN (**2.08**).^[90] Oxaprozin wirkt durch die Inhibierung der Cyclooxygenase, wodurch die Prostaglandin-Synthese gestört wird. Einsatz findet es bei Osteoarthritis und rheumatischer Arthritis.^[92] SULFOMYCIN I (**2.09**) beinhaltet mehrere Oxazole und Thiazole.^[91] Es hat antibiotische Eigenschaften und ist derzeit zugelassen von der *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) für den Einsatz an Tieren.^[91]

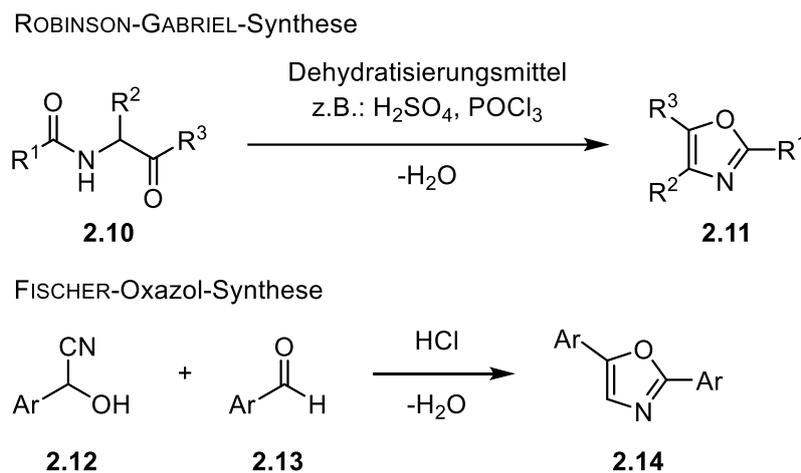
[89] C. R. Self, W. E. Barber, P. J. Machín, J. M. Osbond, C. E. Smithen, B. P. Tong, J. C. Wickens, D. P. Bloxham, D. Bradshaw, C. H. Cashin, B. B. Dodge, E. J. Lewis, D. Westmacott, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 772-777.

[90] R. Gujjarappa, S. Sravani, K. Kabi, A. Garg, N. Vodnala, U. Tyagi, D. Kaldhi, V. Singh, S. Gupta, C. C. Malakar, Overview on Biological Activities of Oxazole, Isoxazoles and 1,2,4-Oxadiazoles Derivatives in *Nanostructured Biomaterials Basic Structures and Applications* (Hrsg.: B.P. Swain), Springer, Singapore, **2022**, 379-400.

[91] K. A. Scott, M. H. Qureshi, P. B. Cox, C. M. Marshall, B. C. Bellaire, M. Wilcox, B. A. R. Stuart, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 15449-15482.

Synthetisiert werden können Oxazole auf verschiedenste Weisen, daher sei auf einige *Reviews* und Fachbücher verwiesen.^[75,78,93–96] Hier an dieser Stelle soll nun ein kurzer Blick auf die Historie folgen und im Anschluss die Betrachtung der Oxazolsynthese ausgehend von Propargylamiden gezeigt werden.

Historische Methoden schließen unter anderem die ROBINSON-GABRIEL-Synthese und die FISCHER-Oxazol-Synthese ein (Schema 13).^[75,95,97–99]



Schema 13: Namensreaktionen zur Darstellung von Oxazolen: ROBINSON-GABRIEL- und FISCHER-Oxazol-Synthese.^[97,98]

Die ROBINSON-GABRIEL-Synthese geht von 2-Acylaminoketonen **2.10** aus und cyclisiert diese zu 2,4,5-trisubstituierten Oxazolen **2.11** durch ein Dehydratisierungsmittel. Als Dehydratisierungsmittel können zum Beispiel H_2SO_4 , POCl_3 , SOCl_2 , Polyphosphorsäure oder Trifluoressigsäure benutzt werden.^[75,98,99] Die FISCHER-Oxazol-Synthese verwendet aromatische Cyanhydrine **2.12** und aromatischen Aldehyde **2.13**, die mit HCl oder HBr umgesetzt werden. Als Produkte ergeben sich 2,5-disubstituierte Oxazole **2.14**.^[95,97] In beiden Fällen sind die Reaktionsbedingungen harsch, wodurch es zu Einschränkungen des Substratspektrums kommen kann.^[75]

[92] F. Dallegri, M. Bertolotto, L. Ottonello, *Expert Opin. Pharmacother.* **2005**, *6*, 777–785.

[93] D. C. Palmer, Oxazoles: Synthesis, Reactions, and Spectroscopy, Part B in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Eds.: E.C. Taylor, P. Wipf), John Wiley & Sons, Hoboken, **2004**.

[94] A. Ibrar, I. Khan, N. Abbas, U. Farooq, A. Khan, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 93016–93047.

[95] I. J. Turchi, M. J. S. Dewar, *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 389–437.

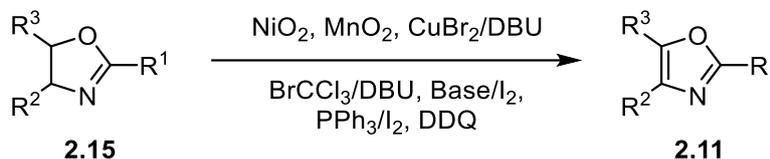
[96] R. H. Wiley, *Chem. Rev.* **1945**, *37*, 401–442.

[97] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 205–214.

[98] R. Robinson, *J. Chem. Soc., Transactions* **1909**, *95*, 2167–2174.

[99] S. Gabriel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 134–138.

Zudem gibt es einige Methoden zur Darstellung von Oxazolinen **2.15** (siehe 3.1 Einführung – Oxazoline), der nicht aromatischen Variante der Oxazole. Diese lassen sich mit verschiedenen Reagenzien zu Oxazolen **2.11** oxidieren (siehe Schema 14).^[75]



Schema 14: Oxidation von Oxazolinen zu Oxazolen.^[75]

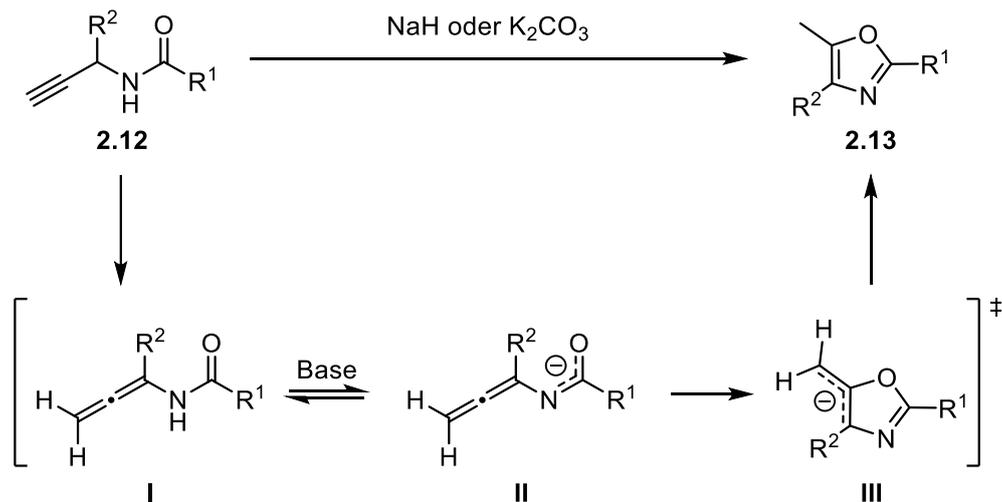
Die Oxidation kann auf Basis von Metallen durchgeführt werden (NiO₂, MnO₂, CuBr₂) oder mit organischen Reagenzien zum Beispiel DDQ oder Triphenylphosphin und I₂.^[75] Von synthetischem Interesse sind allerdings Reaktionen, die die Ringbildung möglichst atomökonomisch ermöglichen. Dafür eignen sich insbesondere Umlagerungen und Isomerisierungen, wobei diese ausgehend von verschiedenen Substraten möglich sind.^[75] Wie anfangs erwähnt, ist für diese Arbeit die Methode der Cyclisierung von Propargylamiden von Interesse.

Die Cyclisierung von Propargylamiden ist durch verschiedene Reagenzien möglich, einteilbar in Metall-, Iod-, Base- und Säure-vermittelte Methoden. Im Folgenden wird nun zunächst die Basen-vermittelte Reaktion besprochen, dann die Gold-katalysierte Reaktion als Vertreter einer Metall-basierten Reaktion und schließlich die durch BRØNSTEDT-Säuren vermittelte Reaktion. Dabei sei besonderes Augenmerk auf die verschiedenen vorgeschlagenen Mechanismen gegeben.

Als Basen können Metallhydride (z.B.: NaH), Carbonate (z.B.: K₂CO₃) oder Amid-Basen (z.B.: Natrium-bis(trimethylsilyl)amid, NaHMDS) eingesetzt werden.^[75,100,101]

[100] B. M. Nilsson, U. Hacksell, *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 269–275.

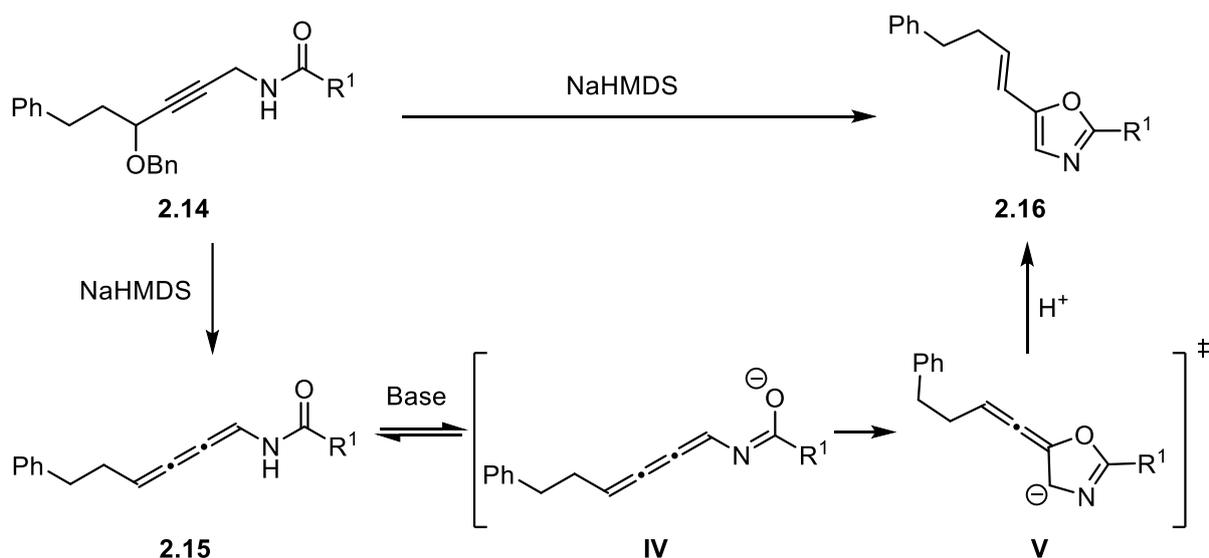
[101] P. Wipf, L. T. Rahman, S. R. Rector, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7132–7133.



Schema 15: Cyclisierung und mechanistische Betrachtung der Basen-vermittelten Umsetzung von Propargylamiden **2.12** zu Oxazolen **2.13** nach NILSSON.^[100]

NILSSON berichtete 1989 über Cyclisierungen terminaler Propargylamide **2.12** zu Oxazolen **2.13** (siehe Schema 15). Dabei konnten Allene **I** durch *in situ* NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden, welche für den obigen Mechanismus sprechen.^[100]

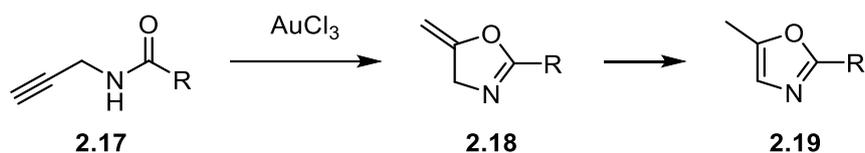
Eine Erweiterung stellte die Veröffentlichung von WIPF (1998) dar.^[101] In dieser wird berichtet, dass mit NaHMDS interne Propargylamide cyclisiert werden, wobei in den gezeigten Beispielen die Reaktion über ein Cumulen **2.15** erfolgt und jeweils eine OBn-Gruppe als Abgangsgruppe benötigt wird (siehe Schema 16).^[101]



Schema 16: Mechanismus der Basen-vermittelten Cyclisierung von Propargylamiden nach WIPF.^[101]

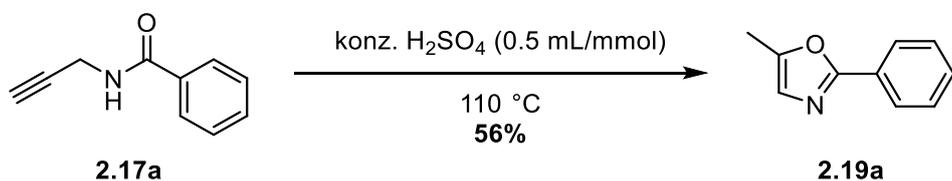
Die Reaktion in Schema 16 funktioniert darüber hinaus ebenfalls mit entsprechenden Vorläufern für Furane und Thiazole.

Die Cyclisierung von Propargylamiden mittels Übergangsmetallen ist u. a. mit Gold-Katalysatoren möglich. HASHMI publizierte 2004, dass Au(III)-Katalysatoren eingesetzt werden können, um Oxazole **2.19** zu erhalten und Au(I)-Spezies, um Oxazoline **2.18** zu bilden.^[102,103] Interessant bei der Cyclisierung zu Oxazolen ist, dass der Mechanismus nicht über eine allenische Zwischenstufe verläuft, wie bei der Basen-katalysierten Reaktion, sondern über das Oxazolin (siehe Schema 17).^[102]



Schema 17: Darstellung von Oxazolen **2.19** über Oxazoline **2.18** mittels Au(III)-Katalyse.^[102]

Die intermediär auftretende Vinyl-Gold-Spezies konnte durch HASHMI 2009^[104] und EGOROVA 2011 isoliert werden.^[105] Während die Gold-katalysierten Cyclisierungen substöchiometrisch durchgeführt werden können, gilt dies nicht für die basischen Cyclisierungen. Ebenfalls überstöchiometrisch müssen Säure zugesetzt werden, um die Reaktion zu realisieren. Die erste Säure-vermittelte Cyclisierung stellte SCHULTE 1966 vor, es wurden terminale Propargylamide in konz. H₂SO₄ cyclisiert (siehe Schema 18).^[106]



Schema 18: Cyclisierung von Propargylamiden **2.17** in H₂SO₄.^[106]

Die Ausbeute der Reaktion ist moderat mit 56%, dennoch wurde sie 2020 auch in einem Patent durchgeführt, mit einem anderen Edukt in Mikrowellen-Reaktoren.^[107] In weiteren Patenten sind die Säuren Trifluormethansulfonsäure^[108] und Methansulfonsäure^[109] verwendet worden,

[102] A. S. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, W. Frey, J. W. Bats, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4391–4394.

[103] J. P. Weyrauch, A. S. K. Hashmi, A. Schuster, T. Hengst, S. Schetter, A. Littmann, M. Rudolph, M. Hamzic, J. Visus, F. Rominger, W. Frey, J. W. Bats, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 956–963.

[104] A. S. K. Hashmi, A. M. Schuster, F. Rominger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8247–8249.

[105] O. A. Egorova, H. Seo, Y. Kim, D. Moon, Y. M. Rhee, K. H. Ahn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11446–11450.

[106] K. E. Schulte, J. Reisch, M. Sommer, *Arch. Pharm.* **1966**, *299*, 107–112.

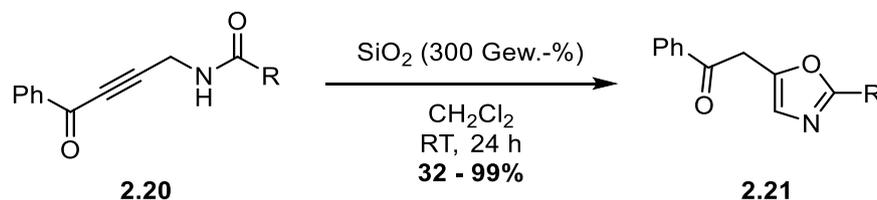
[107] B. P. Morgan, M. Vanderwal, C. Chuang, WO2020/005888, **2020**.

[108] G. Kukreja, N. R. Irlapati, A. R. Jagdale, G. K. Deshmukh, V. P. Vyavahare, K. C. Kulkarni, N. Sinha, V. P. Palle, R. K. Kamboj, WO2018/020474 A1, **2018**.

[109] B. G. Avitabile, H. Finch, J. D. Knight, A. J. Nadin, N. C. Ray, WO2008/099186 A1, **2008**.

mit 10 bzw. 8 Äquivalenten Säure für Ausbeuten von 89% und 41%, allerdings wurde jeweils nur ein Substrat verwendet.

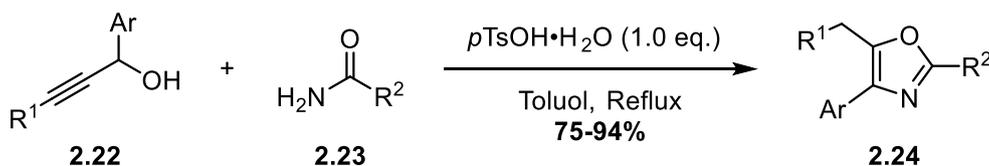
Mildere Bedingungen verwendet WIPF in einer Publikation aus dem Jahr 2004 (siehe Schema 19).^[110]



Schema 19: SiO₂-vermittelte Cycloisomerisierung von Keto-Propargylamiden **2.20**.^[110]

Diese Säure-katalysierte Reaktion funktioniert an *Silica*, welches schwach sauer reagiert, bei Raumtemperatur in 32-99% Ausbeute. Das Substratspektrum fokussiert sich auf Propargylamide mit Alkinon-Struktur **2.20**. Experimentell konnte festgestellt werden, dass auch diese Reaktion über Oxazoline verläuft, die nicht isoliert werden konnten, ähnlich der Gold(III)-katalysierten Reaktion von HASHMI (siehe Schema 17).^[102,110]

Es gibt noch einige weitere Publikationen über Säure-vermittelte Cycloisomerisierungen von Propargylamiden zu Oxazolen. Sie erfordern häufig harschere Bedingungen und Überschüsse an Säuren und führen zu mäßigen Ausbeuten.^[111–115] In einer Publikation von PAN 2009 wird von einer *one-pot* Propargylierung/Cycloisomerisierung berichtet (siehe Schema 20).^[116]



Schema 20: Propargylierung/Cycloisomerisierung-Tandemreaktion von Propargylalkoholen **2.22** und Amiden **2.23** zu Oxazolen **2.24**.^[116]

[110] P. Wipf, Y. Aoyama, T. E. Benedum, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3593–3595.

[111] E. Persch, S. Bryson, N. K. Todoroff, C. Eberle, J. Thelemann, N. Dirdjaja, M. Kaiser, M. Weber, H. Derbani, R. Brun, G. Schneider, E. F. Pai, R. L. Krauth-Siegel, F. Diederich, *ChemMedChem* **2014**, *9*, 1880–1891.

[112] N. A. Bondarenko, A. I. Vas'kevich, A. V. Bol'But, E. B. Rusanov, M. V. Vovk, *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1774–1783.

[113] E. Merkul, O. Grotkopp, T. J. J. Müller, *Synthesis* **2009**, 502–507.

[114] E. Merkul, T. J. J. Müller, *Chem. Commun.* **2006**, 4817–4819.

[115] K. Justyna, J. Małolepsza, D. Kusy, W. Maniukiewicz, K. M. Błażewska, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 1436–1446.

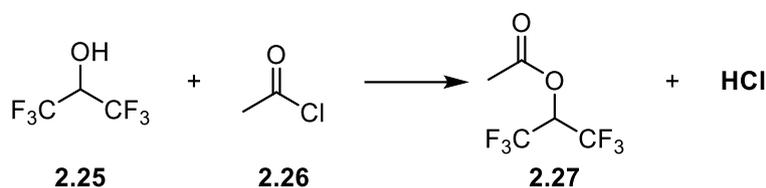
[116] Y. M. Pan, F. J. Zheng, H. X. Lin, Z. P. Zhan, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3148–3151.

Diese atomökonomische Reaktion geht von substituierten Propargylalkoholen **2.22** aus, die mit primären Amiden **2.23** zu Oxazolen **2.24** umgesetzt werden. Alle Atome sind im Produkt wiederzufinden, bis auf ein Äquivalent Wasser. Zum Einsatz kommt äquimolare Mengen *p*TsOH·H₂O für Ausbeuten zwischen 75-94%, dabei können sowohl interne wie auch terminale Propargylalkohole umgesetzt werden können. Die Autoren berichten, dass HCl sich nicht als Reagenz eignet und, dass mindestens 1 Äquivalent *p*TsOH·H₂O nötig ist, da das Oxazol basisch reagiert. Toluol wird zudem als Solvens verwendet, da der hohe Siedepunkt entscheidend sei. Eine Einschränkung bei dieser Reaktion ist, dass nur Propargylalkohole mit Aryl-Substituenten an Position 1 umgesetzt werden können.

2.2 Zielsetzung

Im Zuge dieser Arbeit sollte eine typischerweise Metall-katalysierte Reaktion durch den Einsatz von HFIP oder durch Kombination von HCl in HFIP ersetzt werden. Die Vermeidung von Metall-Katalysatoren kann vorteilhaft sein. Diese sind häufig kostspielig, da das Metall gewonnen und funktionalisiert werden muss. Zudem sind Metall-Reste in Produkten der chemischen Industrie stark reguliert, da sie Mensch und Natur schädigen können.^[22]

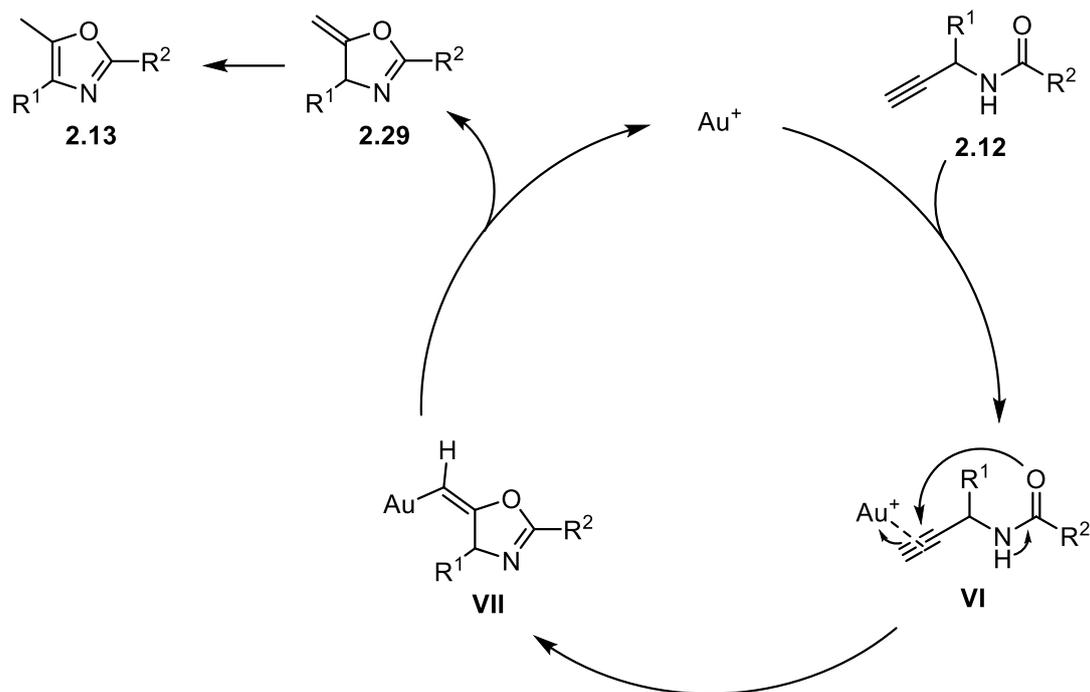
AUBÉ zeigte in mehreren Veröffentlichungen das Potential von HCl in HFIP (**2.25**), z.B. in der intramolekularen SCHMIDT-Reaktion.^[55] Schema 21 zeigt die *in situ* Erzeugung von HCl durch Solvolyse von AcCl in HFIP.



Schema 21: Reaktion von AcCl **2.26** mit HFIP **2.25** zur *in situ* Erzeugung von HCl.

HFIP ist selbst bereits eine schwache Säure ($\text{p}K_{\text{a}} = 9.3$),^[32] die Acidität des Mediums (d.h. die Säurestärke im Lösungsmittel) kann durch die Zugabe von AcCl weiter erhöht werden. So sollte es möglich sein eine „Feineinstellung“ bis zur benötigten Säurestärke vorzunehmen.

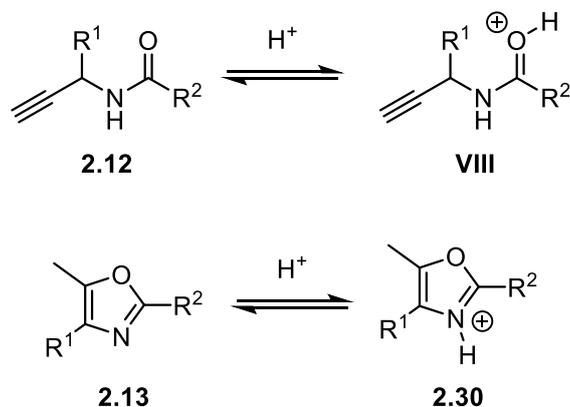
Als Reaktion wurde die Cycloisomerisierung von Propargylamiden ausgewählt (siehe Schema 22). Für Gold gilt, dass die Reaktion katalysiert abläuft, wie oben dargestellt. Basen und auch Säuren müssen dagegen zumindest stöchiometrisch, häufig aber auch deutlich überstöchiometrisch zugegeben werden.^[101,102,106,110] Da diese durch verschiedene Metalle und Säuren katalysiert werden kann, liegt der Schluss nahe, dass eine Reaktion auch mit HFIP möglich sein sollte, fraglich ist, ob eine Zugabe von AcCl nötig sein wird.



Schema 22: Gold-katalysierter Mechanismus der Cycloisomerisierung von Propargylamiden **2.12** zu Oxazolen **2.13** über Oxazoline **2.29**.

In diesem Projekt ist dementsprechend das Ziel die benötigte Menge der Säure zu reduzieren, um so zum einen wertvolle Metall-Katalysatoren zu vermeiden, und zum anderen, bei hinreichend geringer Säurestärke auch säurelabile Gruppen, umsetzen zu können. Darüber hinaus soll untersucht werden, ob die Säure-katalysierte Reaktion über Oxazoline verläuft, wie die Gold-katalysierte Variante.

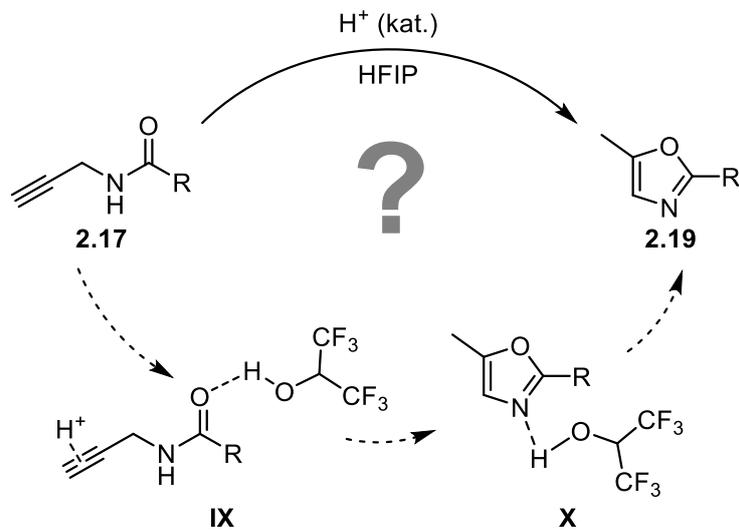
In Schema 23 ist die Protonierung basischer Gruppen der Propargylamide und Oxazole zu sehen.



Schema 23: Protonierungen der basischen Position von Propargylamiden und Oxazolen.

Durch die „Sättigung“ dieser Gruppen durch die starken Wasserstoffbrückenbindungen des HFIPs^[60] könnte es sein, dass die aktive Spezies (H^+) verringert werden kann, da diese nicht

der Reaktion entzogen wird, wie von AUBÉ bei der SCHMIDT-Reaktion gezeigt wurde (siehe Einleitung: Schema 4).^[55]

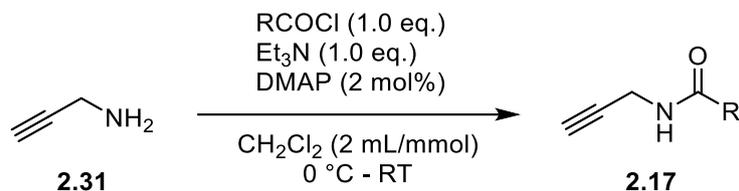


Schema 24: Schematische Darstellung der Forschungsfrage.

2.3 Ergebnisse und Diskussion

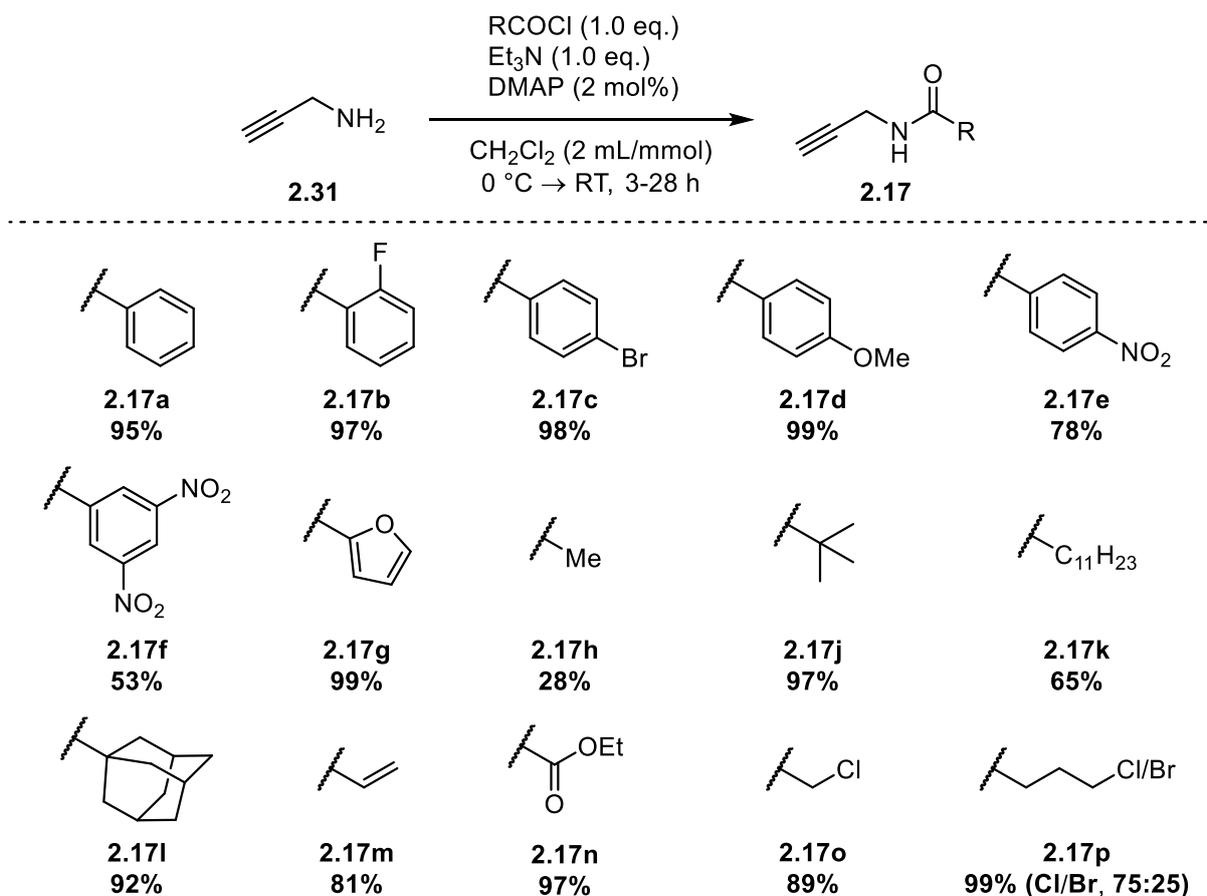
2.3.1 Synthese der Propargylamide

Die als Startmaterialien eingesetzten Propargylamide **2.17** konnten überwiegend in Anlehnung an eine Vorschrift von HASHMI dargestellt werden (Schema 25).^[103]



Schema 25: Darstellung terminaler Propargylamide nach HASHMI.^[103]

Die Reaktion, welche auch als Amid- oder Peptidkupplung bekannt ist,^[16] wurde durchgeführt mit Propargylamin (**2.31**) und verschiedenen Säurechloriden. Dabei fungiert Dimethylaminopyridin (DMAP) als Katalysator und Triethylamin als Base zum Abfangen entstehender HCl. Die Synthesen sind in Schema 26 zusammengefasst.



Schema 26: Amidkupplung des unsubstituierten Propargylamins (**2.31**) mit unterschiedlichen Säurechloriden.

Die Amidkupplungen funktionierten im Allgemeinen mit exzellenten Ausbeuten bis 99%. Das Phenyl-substituierte Amid **2.17a**, Amide mit Halogenaromaten (-F: **2.17b**, -Br: **2.17c**), sowie Amide mit elektronenschiebenden Substituenten (-OMe: **2.17d**) wurden in sehr hohen Ausbeuten zwischen 91 – 99% (Eintrag 1-4) erhalten. Elektronenziehende Effekte durch Nitrogruppen verringerten die Ausbeute erheblich trotz längerer Reaktionszeiten (**2.17e**: 78% und **2.17f**: 53%). Das Amid **2.17g** konnte mit Furyl-Substituent als Heteroaromat mit einer ausgezeichneten Ausbeute von 99% isoliert werden.

Auch die Reaktionen mit aliphatischen Säurechloriden liefen ohne Probleme ab. Es wurde ein Undecyl-Rest mithilfe von Lauroylchlorid mit einer Ausbeute von 65% (**2.17k**) angefügt. Dies ist auf Schwierigkeiten während der Extraktion zurückzuführen, da das Produkt dazu neigte eine Emulsion zu bilden. Ein sterisch anspruchsvoller Adamantyl-Rest **2.17l** konnte ohne Schwierigkeiten mit einer Ausbeute von 92% isoliert werden. Zudem konnte mithilfe von Acryloylchlorid eine Vinylgruppe **2.17m** angebracht werden, mit einer sehr guten Ausbeute von 81%. Substrate mit einer Methylgruppe (Amid **2.17h**), sowie einer *t*Bu-Gruppe (Amid **2.17j**) wurden ebenfalls synthetisiert. Beide Substrate sind flüchtig, so konnte Amid **2.17h** nur in 28% Ausbeute isoliert werden, das Amid **2.17j** jedoch mit exzellenten 97%.

Weitere Amide, die ausgehend von Propargylamin **2.31** dargestellt wurden, sind Amide mit Halogenalkanen und Estern. Aus dem Ethylester des Oxalylchlorids konnte das entsprechende Propargylamid **2.17n** mit einer ausgezeichneten Ausbeute von 97% isoliert werden. Von besonderem Interesse ist dieses, da es einen starken elektronenziehenden Effekt aufweist. Die Synthese der Halogenalkane aus Säurechloriden erwies sich mit Chlorid-Substituenten als unproblematisch, die Ausbeute betrug 89%. Die Synthese mittels 4-Brombutanoylchlorid verlief mit einer exzellenten Ausbeute von 99%, jedoch kam es zu einer Mischung von Chlorid- und Bromid-Substituenten **2.17p**. Es erfolgte ein Austausch des Halogens durch eine FINKELSTEIN-Reaktion.

Weitere Amide **2.12a**, **2.35** und **2.36** wurden mit substituierten Propargylaminen **2.32-2.34** erhalten, die mittels Amidkupplung mit Benzoylchlorid umgesetzt wurden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Dargestellte Propargylamide mit substituierten Propargylaminen und Benzoylchlorid.^a

$\text{R}^1 \text{R}^2$
 $\text{C} \equiv \text{C}-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)-\text{NH}-\text{R}^3$
2.32 - 2.34

Reagents: BzCl, Et₃N, DMAP
 Solvent: CH₂Cl₂
 Conditions: 0 °C → RT, 17-24 h

$\text{R}^1 \text{R}^2$
 $\text{C} \equiv \text{C}-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$
2.12a, 2.35, 2.36

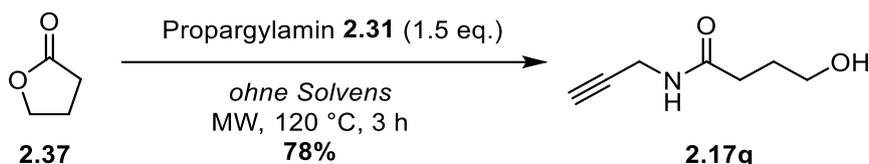
Eintrag	Propargylamin	t /h	Propargylamid	Ausbeute /% ^b
1	 2.32	24	 2.12a	37
2	 2.33	17	 2.35	79
3	 2.34	17	 2.36	94

^a: Reaktionsbedingungen: Zugabe von Propargylamin (1.0 eq.), Et₃N (1.0-1.5 eq.), DMAP (2-5 mol%), BzCl (1.0 eq.) in CH₂Cl₂ bei 0°C, dann Erwärmung auf RT. ^b: isolierte Ausbeute.

Dabei zeigten sich größere Schwierigkeiten bei der Synthese ausgehend von But-3-in-2-amin (**2.32**), da nur eine Ausbeute von 37% isoliert werden konnte (Eintrag 1). Wahrscheinlich ist die geringe Ausbeute auf ein verunreinigtes Startmaterial zurückzuführen, da jedoch ausreichend Amid **2.12a** isoliert werden konnte, wurde auf eine Wiederholung des Versuchs mit destilliertem Edukt verzichtet. Mit dem doppelt substituierten 2-Methylbut-3-in-2-amin **2.33** konnte jedoch eine Ausbeute von 79% erzielt werden (Eintrag 2). Die Amidkupplung mit *N*-Methylprop-2-in-1-amin (**2.34**) verlief ohne Probleme, Amid **2.36** wurde mit einer Ausbeute von 94% isoliert (Eintrag 3).

Ein weiteres Amid wurde mit einer primären Alkoholgruppe synthetisiert, das Amid **2.17q** wurde, nach einer Vorschrift von POH,^[117] ausgehend von Propargylamin (**2.31**) und γ -Butyrolacton (**2.37**) dargestellt (siehe Schema 27).

[117] J. S. Poh, S. Makai, T. von Keutz, D. N. Tran, C. Battilocchio, P. Pasau, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1864–1868.

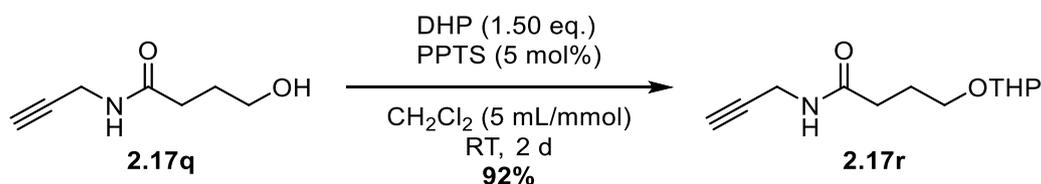


Schema 27: Darstellung des Propargylamids **2.17q** mit einer Alkohol-Funktion.

Bei der Reaktion handelt es sich um eine Lacton-Öffnung nach einem S_NAc -Mechanismus. Die Reaktionsmischung wurde unverdünnt mittels Mikrowellen-Strahlung auf 120 °C für 3 h erhitzt. Dabei wurde der Siedepunkt von Propargylamin überschritten ($T_{Sdp.} = 83$ °C), aber nicht des Lactons ($T_{Sdp.} = 204$ - 205 °C). Das Amid **2.17q** wurde mit einer guten Ausbeute von 76% isoliert.

Die Alkoholgruppe wurde nun mit verschiedenen Gruppen geschützt: Es wurden Amide mit Tetrahydropyranyl-Ether (THP-, **2.17r**), *t*Butyldimethylsilyl- (TBS-, **2.17s**) und *t*Butyl-diphenylsilyl- (TBDPS-, **2.17t**) und ein Benzoyl-ester-Funktionen (Bz-, **2.17u**) dargestellt. Dabei sind THP- und TBS-Schutzgruppen säurelabil und möglicherweise unter den später eingesetzten Bedingungen (HFIP, oder HCl/HFIP) spaltbar. Die sterisch anspruchsvollere TBDPS-Gruppe könnte eventuell stabil sein und der Benzoyl-ester sollte stabil sein.

Die THP-Schützung wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von BELGER^[118] durchgeführt (siehe Schema 28).

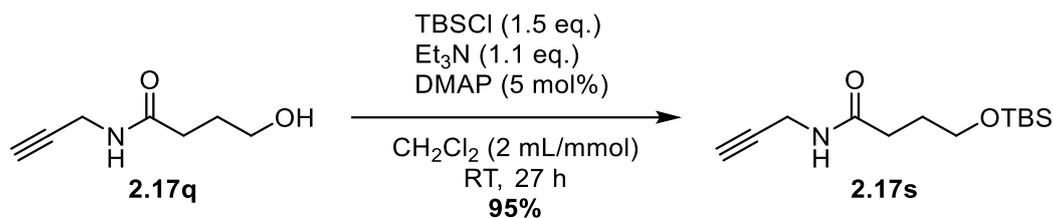


Schema 28: THP-Schützung des Alkohols **2.17q**.

Dabei wurde der Alkohol **2.17q** mit 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (DHP) umgesetzt. Die Reaktion wird Säure-katalysiert mit Pyridinium *p*-toluolsulfonat (PPTS) durchgeführt. Das THP-geschützte Propargylamid **2.17r** konnte in einer Ausbeute von 92% isoliert werden. Der THP-Ether war stabil an dem schwach aciden *Silica* der Säulenchromatographie.

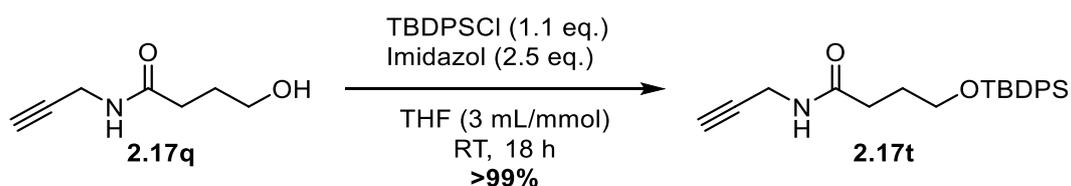
Die TBS-Schützung wurde ebenfalls in Anlehnung an eine Vorschrift von BELGER^[118] durchgeführt (Schema 29).

[118] K. R. Belger, Wasserlösliche *N*-Heterozyklische Carben-Gold(I)-Komplexe, *Dissertation*, Technische Universität Dortmund, 2015.

Schema 29: TBS-Schützung des Alkohols **2.17q**.

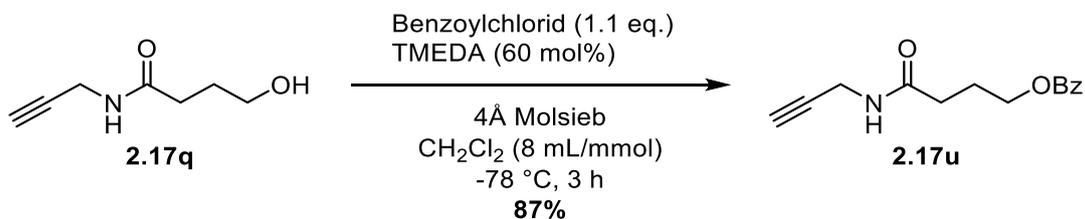
Als Reagenz wurde TBSCl verwendet unter Katalyse von DMAP. Triethylamin wurde eingesetzt, um erzeugte HCl abzufangen. Die Reaktion wurde zunächst mit 1.2 eq. TBSCl durchgeführt, nach Rühren über Nacht (22 h) wurden weitere 0.3 eq. zugegeben, da der Umsatz bis dahin unvollständig war. Nach weiteren 5 h wurde vollständiger Umsatz beobachtet (DC-Kontrolle). Die Synthese des TBS-geschützten Propargylamids **2.17s** gelang mit einer Ausbeute von 95%.

Die TBDPS-Schützung wurde in Anlehnung einer Vorschrift von GREEN^[119] durchgeführt (siehe Schema 30).

Schema 30: TBDPS-Schützung des Amids **2.17q**.

Wie in der originalen Publikation zur TBDPS-Schützung von COREY^[120] wurde Imidazol mit TBDPSCI benutzt, abweichend jedoch mit THF statt DMF als Lösungsmittel. Die Synthese des TBDPS-Amids **2.17t** erfolgte mit quantitativer Ausbeute.

Der Benzylester **2.17u** wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SANO^[121] synthetisiert (siehe Schema 31).

Schema 31: Bz-Schützung des Amids **2.17q**.

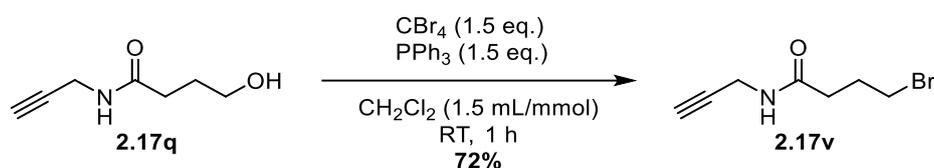
[119] R. A. Green, K. E. Jolley, A. A. M. Al-Hadedi, D. Pletcher, D. C. Harrowven, O. De Frutos, C. Mateos, D. J. Klauber, J. A. Rincón, R. C. D. Brown, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2050–2053.

[120] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191.

[121] T. Sano, K. Ohashi, T. Oriyama, *Synthesis* **1999**, 1141–1144.

Dabei wurde Tetramethylethyldiamin (TMEDA) zur Aktivierung des Benzoylchlorids genutzt. Der Benzylester **2.17u** konnte mit einer ausgezeichneten Ausbeute von 87% isoliert werden.

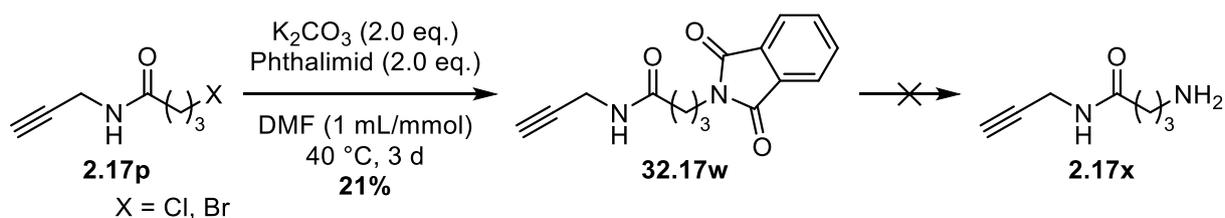
Der Versuch ein Brom-substituiertes Propargylamid mittels einem Säurechlorid darzustellen scheiterte an dem Austausch von Cl und Br, wie zuvor beschrieben. Es konnte über diesen Weg lediglich eine Mischung beider Verbindungen isoliert werden. Daher wurde ausgehend vom Amid **2.17q** in einer APPEL-Reaktion das Brom-substituierte Propargylamid **2.17v** synthetisiert (siehe Schema 32). Die Vorschrift wurde in Anlehnung an COOMBS^[122] gewählt.



Schema 32: APPEL-Reaktion zur Darstellung des Brom-substituierten Propargylamids **2.17v**.

Die Reaktion ergab eine gute Ausbeute von 72%. Es kam zu einer sehr heftigen Reaktion bei der Zugabe von PPh₃, möglich wäre eventuell eine höhere Ausbeute bei langsamerer Zugabe und einer Temperaturkontrolle.

Von der Mischung **2.17p** ausgehend sollte nun mittels GABRIEL-Synthese ein primäres Amin erzeugt werden, über den Zwischenschritt eines Phthalimids **2.17w** in Anlehnung an eine Vorschrift von BAI (siehe Schema 33).^[123]



Schema 33: GABRIEL-Synthese zur Synthese eines primärenamins.

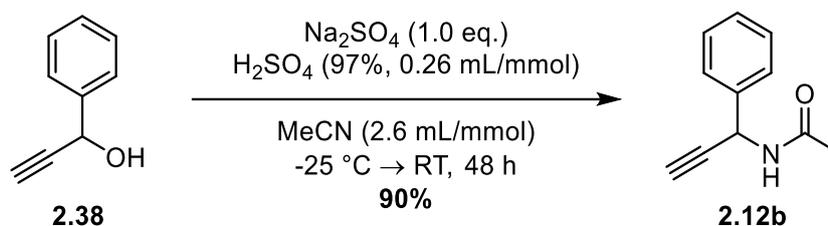
Die Synthese des Phthalimids **2.17w** gelang, wobei nur das Brom-substituierte Amid der Mischung reagierte. Die Ausbeute betrug daher nur 21%, nur auf die Brom-Spezies bezogen 81%. Die anschließende Abspaltung des Phthalimids gestaltete sich als schwierig. Die Reaktion funktionierte in beiden Fällen der üblichen Herangehensweise, sowohl die Hydrazinolyse als

[122] J. R. Coombs, L. Zhang, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16140–16143.

[123] Y. Bai, L. Shi, L. Zheng, S. Ning, X. Che, Z. Zhang, J. Xiang, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2298–2302.

auch die basische Hydrolyse.^[124] In beiden Fällen konnte jedoch das Amin **2.17x** nicht rein isoliert werden. Es blieben stets starke Verunreinigungen zurück, sodass dieses Substrat sich nicht für die spätere Cyclisierung eignete.

Ein weiteres Substrat wurde durch die RITTER-Reaktion dargestellt nach einer Vorschrift von VILLA (siehe Schema 34).^[125]



Schema 34: RITTER-Reaktion zur Darstellung des Amids **2.12b**.

Bei der Reaktion wird der Alkohol **2.38** zunächst protoniert, worauf Wasser abgespalten werden kann. Das Carbenium-Ion reagiert weiter mit Acetonitril, welches in der Reaktion auch als Lösungsmittel eingesetzt wird. Das entstehende Nitrilium-Ion wird von Wasser hydrolysiert und bildet daraufhin das Amid **2.12b**, welches mit 90% Ausbeute erhalten wurde.

Insgesamt wurden 25 Substrate dargestellt, die in der folgenden Reaktion umgesetzt werden sollten.

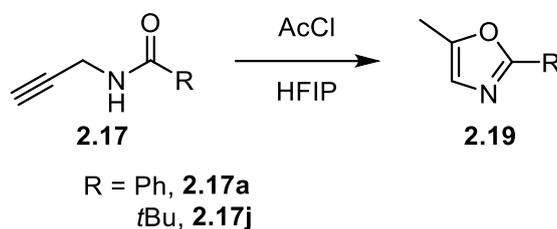
2.3.2 Erste Studien und Optimierung mithilfe von *Design of Experiments*

Aufbauend auf den Arbeiten von AUBÉ wurde eine Reaktion gewählt, die typischerweise Metall-katalysiert abläuft, jedoch nur mit (super-)stöchiometrischen Mengen Protonen (H^+) als BRØNSTED-Säure. Als Hypothese wurde sich dabei die Frage gestellt, ob HFIP als Lösungsmittel in der Lage ist basische Gruppen im Molekül zu „sättigen“ und so die aktive Spezies in geringerer Konzentration einsetzbar wäre. Erste Versuche wurden mit terminalen Propargylamiden **2.17** durchgeführt, die unter Gold-Katalyse zum Oxazolin bzw. zum Oxazol cyclisieren.^[102] Dabei wurde sich an den Bedingungen von AUBÉ orientiert und $AcCl$ in HFIP zur *in situ* Erzeugung von HCl benutzt.^[55]

[124] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Hoboken, 2007.

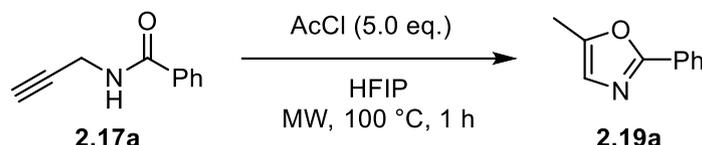
[125] S. Villa, L. Legnani, D. Colombo, A. Gelain, C. Lammi, D. Bongiorno, D. P. Ilboudo, K. E. McGee, J. Bosch, G. Grazioso, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2018**, 32, 473–486.

Zwei Substrate wurden für die ersten Reaktionen herangezogen, Amid **2.17j** mit einer *t*Bu-Gruppe am Carbonylkohlenstoff der Amidfunktion und Amid **2.17a** mit einem Phenyl-Substituenten an selbiger Position (Schema 35).



Schema 35: Auswahl für die Substrate der ersten Versuche.

Die ersten Untersuchungen der Reaktionsmischungen zeigten, dass sich erst nach Zugabe von AcCl in beiden Fällen Produkt bildete, doch waren die Ergebnisse nicht eindeutig. Die Reaktionen schienen zu stagnieren, wobei der Fortschritt mittels DC kontrolliert wurde. Des Weiteren wurde festgestellt, dass das *t*Bu-substituierte Oxazol flüchtig ist und nur schwer von HFIP abgetrennt werden kann. Daher wurde in weiteren Versuchen das Amid **2.17a** eingesetzt. Zudem wurden, aufgrund der Stagnation in „konventionellen“ Glasgeräten, die nächsten Versuche mithilfe von Mikrowellen-Geräten der Firma *CEM* durchgeführt. Dabei wird ein Reaktionsgefäß verschlossen und der Deckel mit einem Druckkopf in Position gehalten. Das Lösungsmittel kann so deutlich über den Siedepunkt erhitzt werden (siehe Schema 36).



Schema 36: Mikrowellen-Versuch zur Cyclisierung von Propargylamiden.

Die Reaktion wurde mit 5.0 Äquivalenten AcCl in HFIP bei 100 °C (HFIP $T_{\text{Sdp}} = 59$ °C) über 1 h durchgeführt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde die Lösung heruntergekühlt (Luftkühlung) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, dabei schied sich ein weißer Feststoff ab. Eine Probe wurde entnommen und mittels $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie untersucht. Der restliche Feststoff wurde in Et_2O gelöst, und basisch gewaschen (ges. wäs. NaHCO_3 -Lösung). Nach Entfernen des Lösungsmittels schied sich ein gelbliches Öl ab, welches ebenfalls mittels $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie untersucht wurde. Die ^1H -NMR-Spektren sind in Abbildung 8 übereinander dargestellt.

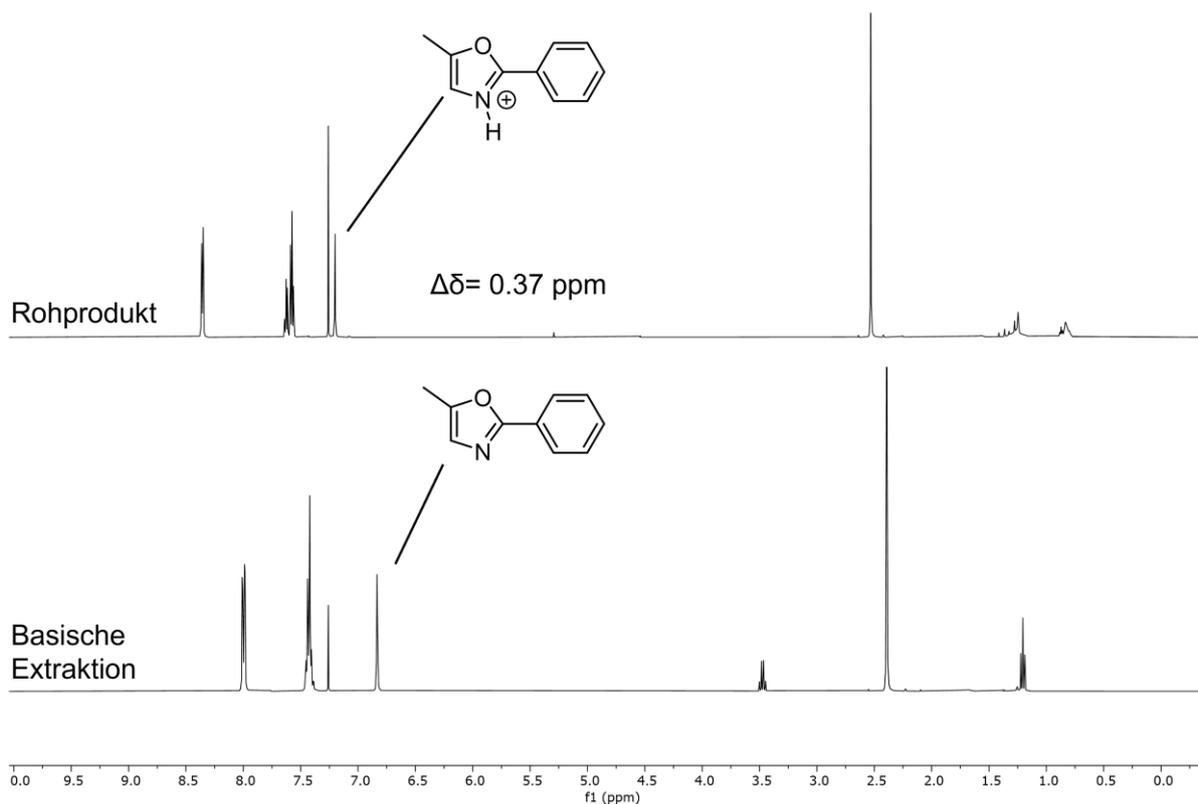


Abbildung 8: Gegenüberstellung der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des Mikrowellen-Versuchs.

Dabei zeigten sich zwei ähnliche Spektren. Beide Spektren zeigen fünf Signale (zwei fallen im Spektrum der extrahierten Spezies zusammen), die den erwartbaren Signalen des Oxazols entsprechen. Auffällig dabei ist jedoch, dass sämtliche Signale des Rohproduktes tieffeldverschoben sind. Insbesondere gilt dies für das Signal des Oxazol-Protons mit einer Differenz der chemischen Verschiebung von 0.37 ppm. Eine mögliche Erklärung für diese Verschiebung ist die Bildung des Hydrochlorids, zugleich kann die basische Extraktion bereits ein Indiz dafür sein. Zur Aufklärung wurde der Feststoff kristallisiert und mittels Röntgenbeugung am Einkristall analysiert (siehe Abbildung 9).

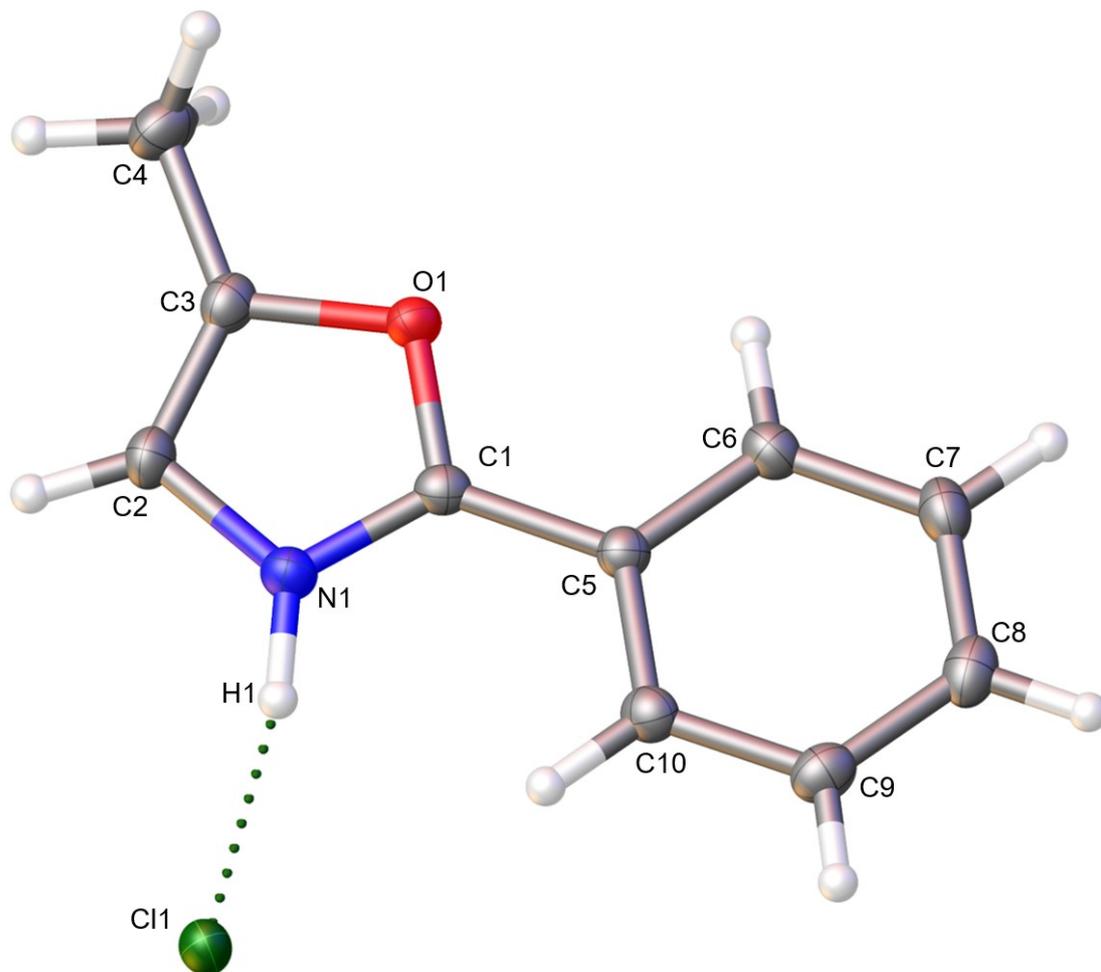


Abbildung 9: Festkörper-Struktur des Oxazolium-Hydrochlorids **2.30a**.

Die gelöste Struktur entspricht dem des Hydrochlorids, zudem stimmen die ermittelten Parameter von den bereits bekannten EGOROVAS überein.^[105] Somit konnte zweifelsfrei das Hydrochlorid als Produkt nachgewiesen werden.

Um die Methodik einfacher zu gestalten, sollte nun erprobt werden, ob die Reaktion doch auch in Standard-Glasapparaturen ablaufen könnte. Dafür wurden weitere Versuche in Schlenkgefäßen durchgeführt, die zunächst nicht eindeutig interpretierbar waren. Der Grund war, dass entstehendes HCl-Gas aus den Apparaturen ausströmte und so die Reaktion zum Erliegen kam. Es konnte festgestellt werden, dass ein geschlossenes System für den vollständigen Umsatz wichtig war, dazu eigneten sich Schlenkgefäße mit gefetteten Glasküken gut, im Gegensatz zu PTFE-Küken, welche häufig nicht dicht genug sind. Das Gefäß kann bzw. sollte daher nicht für DC-Kontrollen geöffnet werden, falls dies unumgänglich ist, muss unter Umständen AcCl nachgegeben werden. Eine optimale Reaktionsführung ist in geschlossenen Rundgläschen mit Schraubverschluss möglich.

Die Reaktionsbedingungen sollten nun mit DoE optimiert werden, dazu wurde die Software *Design-Expert 12*[®] von *Stat-Ease* benutzt. Die Reaktion wurde dafür wie bereits beschrieben durchgeführt und das Hydrochlorid **2.30a** als Produkt gewonnen. Die Umsätze und Ausbeuten wurden mittels ¹H-NMR-Spektroskopie gegen einen internen Standard bestimmt. Als interner Standard wurde 1,1,2,2-Tetrachlorethan eingesetzt, welches ein Singulett bei $\delta = 5.96$ ppm aufweist. In Abbildung 10 ist ein exemplarisches ¹H-NMR-Spektrum zu sehen.

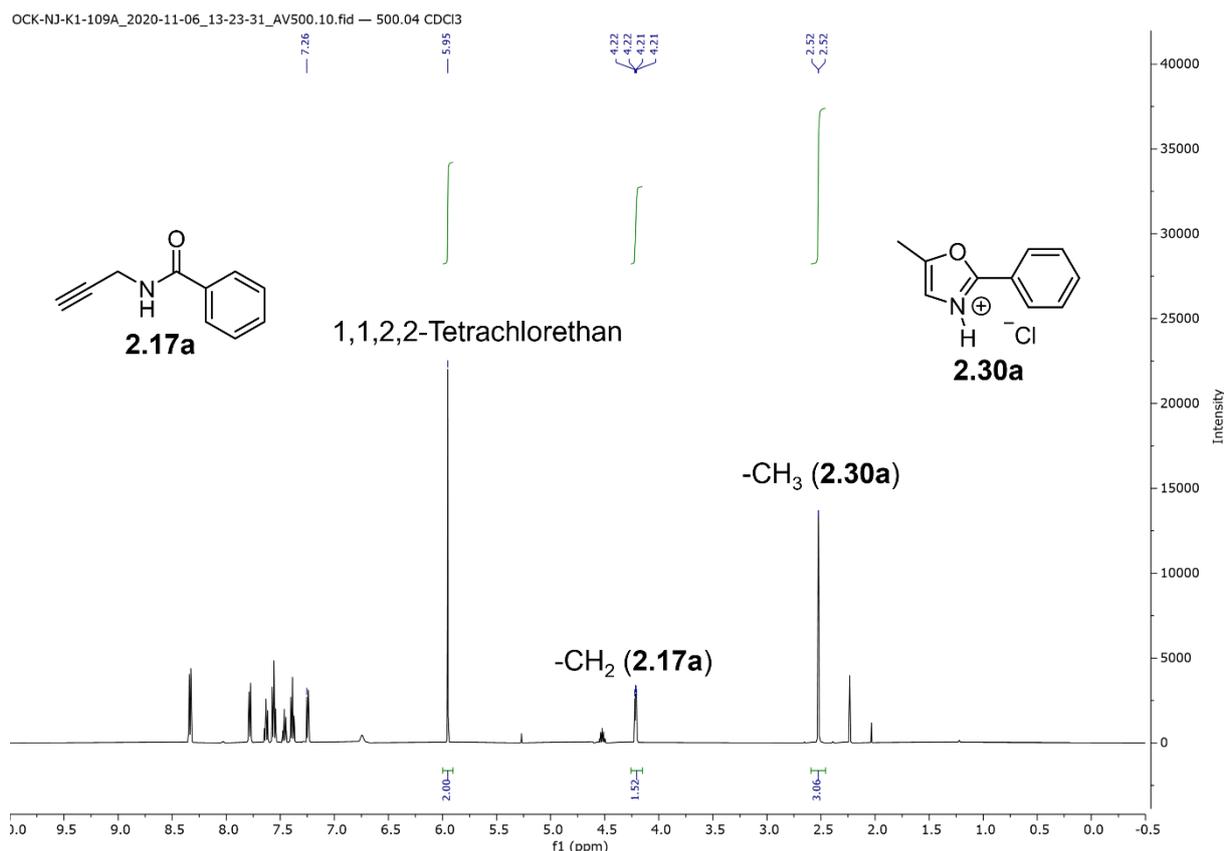
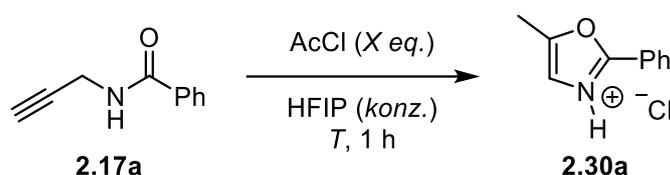


Abbildung 10: Exemplarisches ¹H-NMR-Spektrum mit internem Standard bei unvollständigem Umsatz.

Zu sehen ist eine Reaktion, die bei unvollständigem Umsatz unterbrochen wurde. Die markierten Signale sind die für die Auswertung betrachteten Signale. Die Integration des internen Standards ($\delta = 5.95$ ppm) wurde als Referenzwert auf zwei Protonen festgelegt. Für die basisliniengetretenen Signale des Edukts ($\delta = 4.22$ ppm) und des Produkts ($\delta = 2.52$ ppm) ergeben sich so Integrale von 1.52 und 3.06 Protonen. Es ergibt sich für dieses Beispiel ein Umsatz von 60% und eine NMR-Ausbeute von 54%. Mit einer geeigneten Methode zur Quantifizierung der Reaktionen wurde nun die Cyclisierung mittels statistischer Versuchsplanung analysiert. Für Details und eine Erläuterung der statistischen Versuchsplanung sei auf das Kapitel 1.3 Statistische Versuchsplanung (*Design of Experiments*) verwiesen.

Das erste Design wurde als faktorielles Design mit zusätzlichen *center points* geplant. Dadurch sollten zum einen die Einflussfaktoren gefunden werden und eine erste Abschätzung zur Optimierung möglich sein. Die überprüften Faktoren waren die Stöchiometrie, Temperatur und die Konzentration im Lösungsmittel. Die Reaktionen wurden in ihrer Zeit auf 1 h begrenzt, die Versuche sind der Tabelle 5 zu entnehmen. Zur vereinfachten Darstellung ist die Tabelle nach der Temperatur sortiert worden. Dies entspricht nicht der Reihenfolge der Durchführung, da diese randomisiert erfolgte, wie in der statistischen Versuchsplanung bewährte Praxis ist.

Tabelle 5: Erstes Design und Ergebnisse zur Optimierung der Cycloisomerisierung.^a



Eintrag	Temperatur /°C	AcCl /eq.	Konzentration /M	Umsatz /% ^b	Ausbeute /% ^b
1	40	0.50	0.5	0	0
2	40	0.50	0.1	6	0
3	40	5.00	0.1	8	0
4	40	5.00	0.5	0	0
5	60	2.75	0.3	14	11
6	60	2.75	0.3	16	11
7	60	2.75	0.3	16	12
8	80	0.50	0.5	22	19
9	80	0.50	0.1	5	5
10	80	5.00	0.5	58	55
11	80	5.00	0.1	48	46

^a: Reaktionsbedingungen: 200 μmol Amid **2.17a**, $t = 1$ h; Durchführung: Lösen des Amids in HFIP, dann Zugabe von AcCl, gefolgt von schnellem Verschluss des Schraubdeckelgefäßes und Erhitzen im Aluminiumheizblock.

^b: Bestimmt anhand ¹H-NMR-spektroskopischer Daten mit dem internen Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan.

Auf den ersten Blick sind bereits ohne statistische Auswertung Schlüsse zu ziehen. Einträge 1-4 zeigen, dass keine Ausbeute bei 40 °C erzielt wird. Umsätze und Ausbeute steigen bei 60 °C an (Einträge 5-7) und erreichen bei 80 °C bis zu 58% Ausbeute (Einträge 8-11).

Die erste Untersuchung befasste sich mit der Auswahl der signifikanten Effekte, dafür gibt es die Möglichkeit einen *half-normal plot* zu betrachten (Abbildung 11).

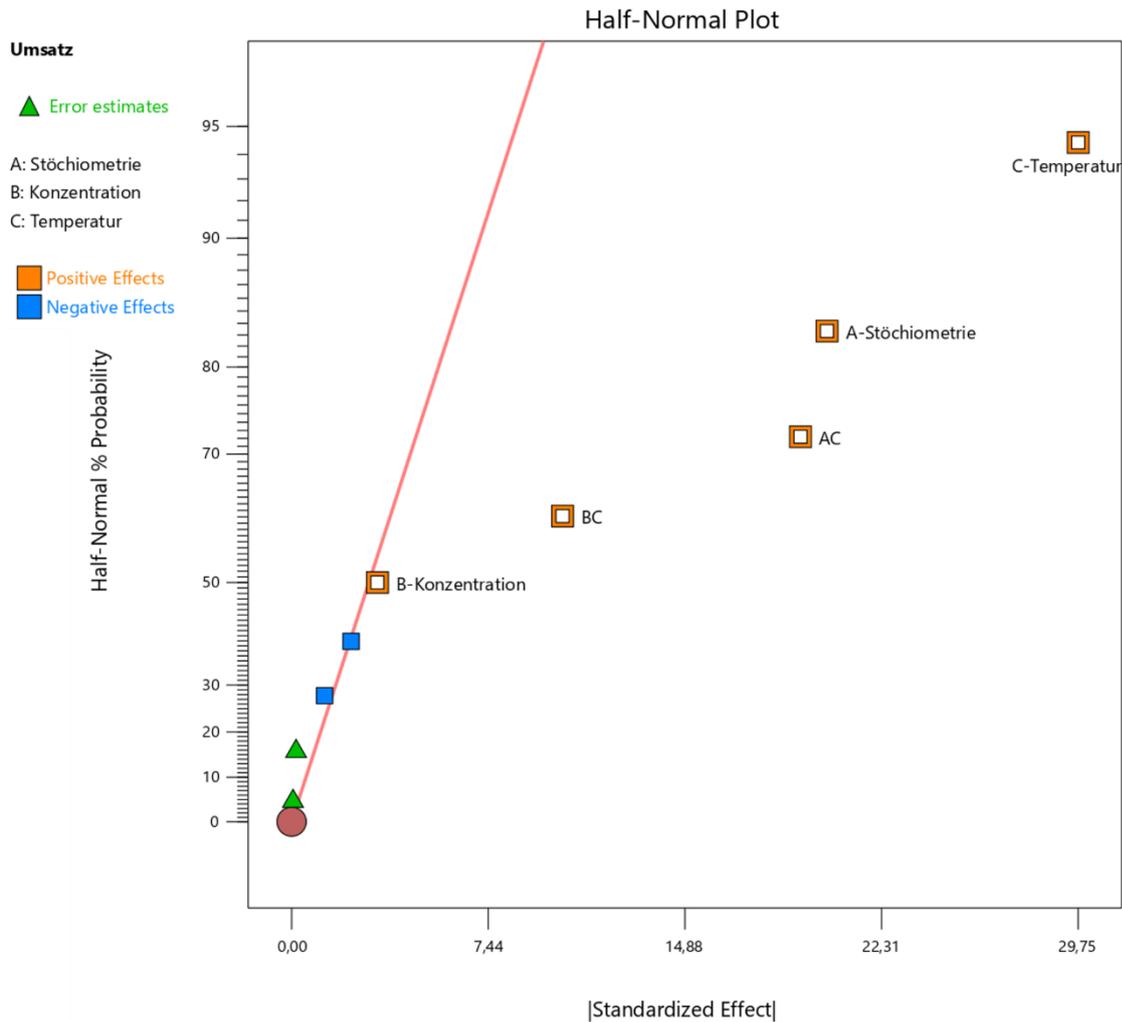


Abbildung 11: Half-normal plot des ersten DoE.

Aufgetragen sind die standardisierten Effekte der Faktoren (A: Stöchiometrie, B: Konzentration, C: Temperatur) nach Größe (orange: positiv, blau: negativ) gegen die ideale Verteilung einer Halbnormalverteilung. Die rote Trendlinie wird aus den Faktoren mit den geringsten Effekten gebildet, Faktoren, die einen starken Effekt haben, weichen so von der Trendlinie ab. In diesem Falle sind die stärksten Effekte markiert: C: Temperatur, A: Stöchiometrie, AC (Interaktion Stöchiometrie·Temperatur), BC (Interaktion Konzentration·Temperatur) und B: Konzentration. Dabei ist B: Konzentration mit aufgenommen, obwohl der Faktor nicht von der Trendlinie abweicht. Dies sollte erfasst werden, da der Interaktionsterm BC signifikant ist, der Faktor sollte daher im Modell beinhaltet sein. Die Analyse der Varianz (ANOVA) ergab für das Modell einen p -Wert = <0.0001 (*probability*, dt.: Wahrscheinlichkeit), sodass dieses als signifikant gilt. Weiterhin war die Fehlanpassung (engl.: *lack of fit*) nicht signifikant, dies bedeutet, dass das Modell zu den Daten passt.

Abbildung 12 zeigt die Oberfläche für das berechnete Modell des Umsatzes. Auf der x- und y-Achse sind Stöchiometrie und Temperatur aufgetragen, gegen die vertikale z-Achse mit dem Umsatz. Die Oberfläche ist modelliert für eine Konzentration von 0.5 M. Aus dieser Auftragung ist ersichtlich, dass die Kombination von Stöchiometrie und Temperatur entscheidend ist.

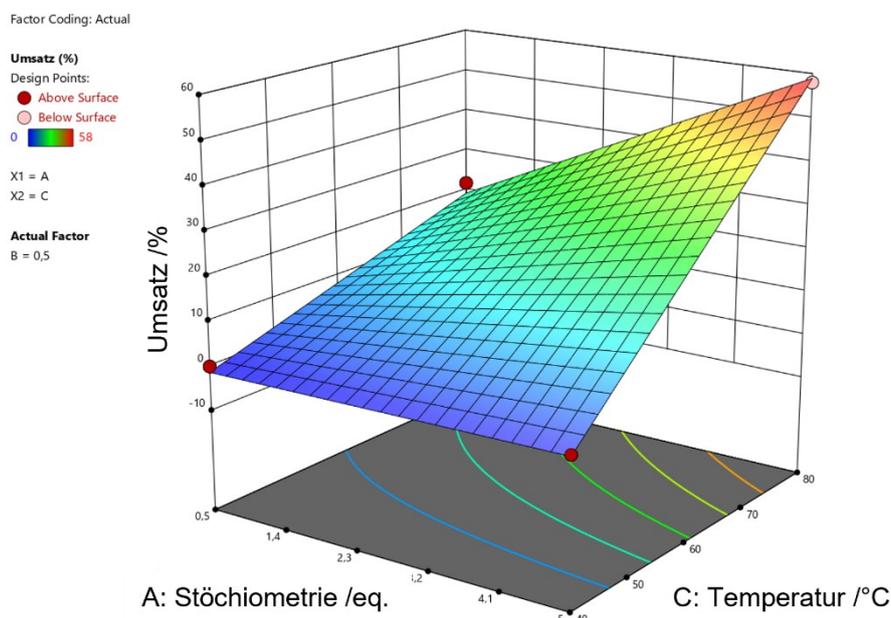


Abbildung 12: 3D-Oberfläche des Modells.

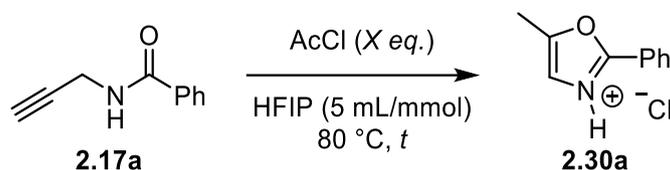
Die numerische Optimierung ergibt für die Grenzen des Modells ein Optimum bei 2.5 eq. AcCl, 0.5 M in HFIP und eine Temperatur von 73.4 °C. Dabei könnte ein Umsatz von 30% und eine Ausbeute von 23% erzielt werden. Da im Modell noch keine hohen Ausbeuten extrapoliert werden konnten, wurden weitere Versuche benötigt.

Zusammenfassend kann über die erste Iteration der Optimierung gesagt werden, dass das Modell für den abgedeckten Raum signifikant ist und eine Aussage zulässt. Es konnte festgestellt werden, dass die Temperatur sehr wichtig für den Umsatz ist und refluxierende Bedingungen für schnelle Umsätze nötig sind. Die Konzentration im Modell zeigt einen interessanten Effekt: Während der Faktor B: Konzentration selbst keinen Ausschlag gibt (vgl. Abbildung 11), zeigt er einen Effekt in Kombination (Term BC) mit Faktor C: Temperatur. Dies kann dafürsprechen, dass die Konzentration bei ansteigender Temperatur wichtig wird. Alternativ ist aber auch denkbar, dass der Effekt des Kombinationsterms durch den starken Einfluss der Temperatur zustande kommt. Nichtsdestotrotz zeigte sich bei hohen Konzentrationen eine schlechte Löslichkeit des Startmaterials. In den weiteren Versuchen wurde die Konzentration nicht mehr betrachtet, sondern auf einen mittleren Wert festgelegt.

Dies wurde getan, um erstens den Versuchsplan kleiner zu gestalten, zweitens das Substrat bereits bei Raumtemperatur vollständig zu lösen und drittens, da der Effekt der Konzentration im obigen Design ambivalent war.

Das neue Design konnte nun vereinfacht werden, es fielen die Faktoren Temperatur und Konzentration weg. Die Konzentration wurde auf 0.2 M gesetzt und die Temperatur auf 80 °C, da refluxierende Bedingungen als nötig gefunden wurden. Neu aufgenommen als Parameter wurde indes die Zeit. Ziel war es nun in Kombination die Stöchiometrie und Reaktionszeit zu optimieren, sodass eine maximale Ausbeute in kürzester Zeit möglich ist. Dazu wurde der Versuchsplan nach Tabelle 6 aufgestellt, welches ein *central-composite design* ist und zu den Wirkungsflächen-Methoden (engl.: *response-surface methodology*) zählt.

Tabelle 6: Optimierung mittels *Central-Composite-Design* für Stöchiometrie und Zeit.^a



Eintrag	A: Stöchiometrie /eq.	B: Zeit /h	Umsatz /% ^b	Ausbeute /% ^b
1	3.0	30	>99	96
2	5.0	15.5	>99	97
3	3.0	15.5	>99	97
4	3.0	15.5	>99	96
5	5.0	1	60	54
6	5.0	30	>99	96
7	3.0	15.5	>99	95
8	1.0	15.5	82	79
9	1.0	1	24	22
10	1.0	30	86	83
11	3.0	1	52	47

^a: Reaktionsbedingungen: 200 μmol Amid **2.17a**, HFIP 5 mL/mmol, $T = 80\text{ °C}$; Durchführung: Lösen des Amids in HFIP, dann Zugabe von AcCl, gefolgt von schnellem Verschluss des Schraubdeckelgefäßes und Erhitzen auf 80 °C im Aluminiumheizblock. ^b: Bestimmt anhand $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Daten mit dem internen Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan.

Auffällig ist in diesem Fall, dass das Intervall für die Zeit ausreichend groß bemessen war, sodass diesmal vollständiger Umsatz erreicht wurde (Einträge 1-4 und 6-7). Zudem gab es auch lange Zeitintervalle, bei denen kein vollständiger Umsatz erreicht wurde (Einträge 8 und 10).

Die Auswertung der Versuche ergab als bestes Modell ein quadratisches, die Daten für die Antwortgröße Ausbeute mussten zudem einer Transformation nach *Power* (Lambda 1.28) unterzogen werden. Das daraus errechnete Modell ist signifikant (F -Wert: 612.43; p -Werte für

A,B,AB,A²,B² sind <0.01, *Lack of Fit* p-Wert: 0.2628). Eine 3D-Oberfläche ist in Abbildung 13 gezeigt.

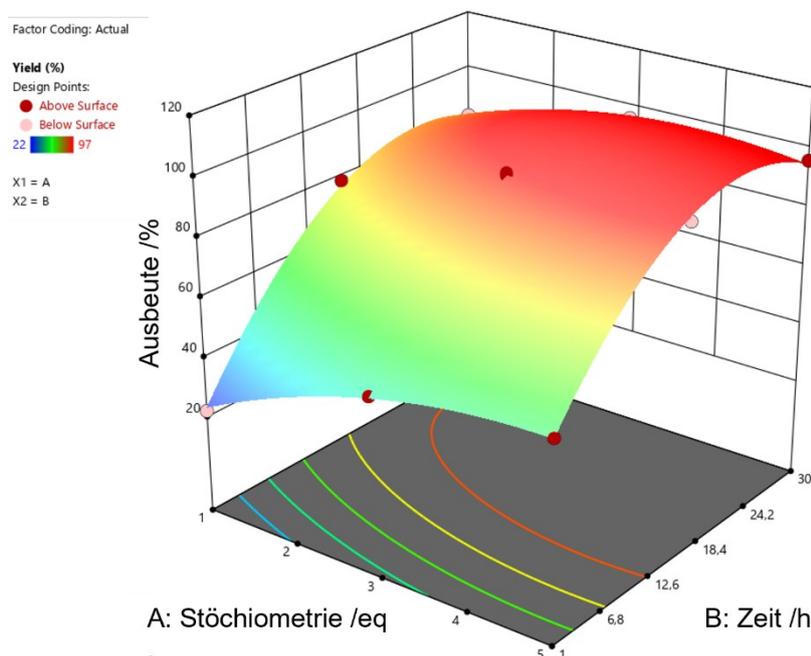
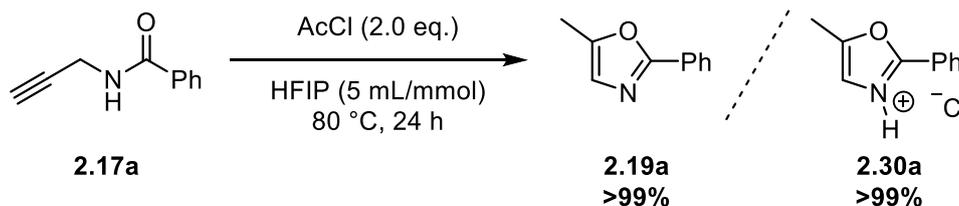


Abbildung 13: 3D-Oberfläche des Modells zur Optimierung von Zeit und Stöchiometrie.

Aufgetragen sind Zeit (B) und Stöchiometrie (A) auf der x- und y-Achse, die z-Achse bildet die Ausbeute. In diese Falle ist die Oberfläche gebogen, da eine quadratische Funktion zugrunde liegt. Aus der graphischen Auswertung ist ersichtlich, dass hohe Ausbeuten ab ca. 15 h und 1.5-2.0 eq. AcCl möglich sein sollten.

Eine numerische Optimierung kann mathematisch bestmögliche Ergebnisse liefern. Dazu werden zunächst Kriterien festgelegt. In diesem Falle sollten Umsatz und Ausbeute maximiert werden und die Äquivalente des AcCl minimiert werden. Die Zeit wurde nicht als Kriterium festgelegt. Als Lösung wurde eine Reaktion über 22.14 h mit 1.95 eq. AcCl für 99% Umsatz und 96% Ausbeute erhalten. Eine Validierung wurde schließlich aus Gründen der Praktikabilität mit 2.0 eq. AcCl über 24 h durchgeführt (Schema 37).



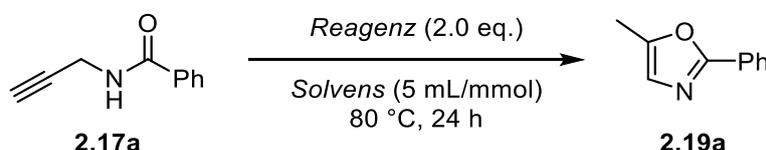
Schema 37: Validierung des erhaltenen numerischen Optimums.

Es wurden zwei Versuche durchgeführt, einer mit und einer ohne basische Aufarbeitung. Die Überprüfung des numerischen Optimums zeigte sich als sehr erfolgreich, es wurde sowohl für das freie Oxazol **2.19a** wie auch für das Hydrochlorid **2.30a** >99% isolierte Ausbeute erhalten.

2.3.3 Untersuchungen zur Substratbreite und Limitierungen

Die Optimierung ergab die folgende Durchführung als optimal: 200 μmol des Amids wurden in einem Schraubdeckelgläschen in 1 mL HFIP (5 mL/mmol) gelöst und dann AcCl (2.0 eq.) per Eppendorf™-Pipette in einem Guss zugegeben. Das Gläschen wurde schnellstmöglich fest verschlossen und in einen vorgeheizten Aluminiumheizblock (80 °C) platziert. Nach 24 h wurde die Reaktion durch rapides Abkühlen (Eisbad) und Verdünnung mit CH_2Cl_2 beendet. Das Hydrochlorid kann durch einfaches Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhalten werden. Das freie Oxazol kann isoliert werden durch Waschen mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung, Extraktion mit CH_2Cl_2 , Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels. Mit dieser Vorgehensweise wurden nun Kontrollexperimente durchgeführt (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Kontrollexperimente zur Cycloisomerisierung terminaler Propargylamide.^a



Eintrag	Reagenz (2.0 eq.)	Solvens	Umsatz /% ^b	Ausbeute /% ^b
1	AcCl	HFIP	>99	>99
2	<i>p</i> TsOH·H ₂ O	HFIP	>99	93 ^c
3	<i>p</i> TsOH·H ₂ O	CH ₂ Cl ₂	92	71 ^c
4	<i>p</i> TsOH·H ₂ O	<i>t</i> BuOH	14	1 ^c
5	<i>aq.</i> HCl 35%	HFIP	>99	86 ^c
6	AcCl	<i>i</i> PrOH	63	42 ^c
7	AcCl	TFE	>99	90
8	AcCl	EtOH	– ^d	– ^d
9	–	HFIP	0	0

^a: Reaktionsbedingungen: 200 μmol Amid **2.17a**, Solvens 5 mL/mmol, $T = 80$ °C, $t = 24$ h; Durchführung: Lösen des Amids in HFIP, dann Zugabe von AcCl, gefolgt von schnellem Verschluss des Schraubdeckelgefäßes und Erhitzen auf 80 °C im Aluminiumheizblock. ^b: Bestimmt anhand ¹H-NMR-spektroskopischer Daten mit dem internen Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan. ^c: Bildung eines nicht identifizierten Nebenproduktes (5-14%).^d: Stark exotherme Reaktion von AcCl und EtOH zu Ethylacetat und HCl.

Eintrag 1 zeigt die optimierte Reaktion mit AcCl und HFIP, die >99% Ausbeute ergab. Von besonderem Interesse ist der Einsatz gängiger Säuren, wie *p*TsOH·H₂O und konzentrierter Salzsäure, sowie der Austausch des Speziallösungsmittels HFIP mit häufiger eingesetzten Lösungsmitteln, wie Dichlormethan oder Isopropanol. Die Reaktion mit *p*TsOH·H₂O in HFIP

(Eintrag 2) zeigte ein ähnliches Ergebnis, wie mit AcCl, allerdings wurde in geringen Mengen ein Nebenprodukt gebildet. In Dichlormethan (Eintrag 3) verringerte sich die Ausbeute weiter auf 71%. In *t*Butanol, in Anlehnung an MERKULS Vorgehensweise,^[113] wurde nahezu keine Reaktion festgestellt (Eintrag 4). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass in diesem Falle terminale Alkine unreaktiver sind als die internen Alkine in MERKULS Veröffentlichung. Der Einsatz von konzentrierter Salzsäure funktioniert prinzipiell ebenfalls, obwohl sich erneut ein Nebenprodukt bildet (Eintrag 5), wahrscheinlich aufgrund des zusätzlichen Wassers. So könnte es sich bei dem Nebenprodukt um das Hydratisierungsprodukt der Dreifachbindung handeln. Da HFIP das fluorierte Gegenstück zum Isopropanol darstellt, ist Eintrag 6 von entscheidender Bedeutung, die Reaktion verläuft im nicht-fluorierten Lösungsmittel mit nur 42% Ausbeute und einem sich bildenden Nebenprodukt. Ein weiterer fluoriertes Alkohol ist TFE. Die Reaktion mit TFE verläuft ähnlich gut, d.h. ohne Nebenprodukt, aber mit leicht geringerer Ausbeute von 90% (Eintrag 7). Ethanol (Eintrag 8) ist zu reaktiv um als Lösungsmittel in der Reaktion eingesetzt zu werden, bei Zugabe von AcCl kommt es zu einer explosionsartigen Reaktion bei RT. Schlussendlich kann die Reaktion nicht ohne zusätzliche Protonen ablaufen (Eintrag 9). HFIP allein ist nicht acide genug.

Bemerkenswert bei den Cyclisierungen in HFIP und TFE ist, dass die Reaktionen äußerst selektiv ablaufen, sodass keine säulenchromatographische Reinigung nötig ist. Die Produkte werden nach Entfernen des Lösungsmittels als Reinstoff erhalten.

Zur Untersuchung der Substratbreite wurden Reaktionen mit Amiden mit verschiedenen funktionellen Gruppen und Substitutionsmustern durchgeführt. Die Cycloisomerisierung wurde mit einem Amid mit einem Phenyl-Rest an der Carbonylposition optimiert. Weitere aromatische Substrate konnten ebenfalls erfolgreich umgesetzt werden (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Cycloisomerisierungen von Propargylamiden mit aromatischen Substituenten.^a

$$\text{2.17} \xrightarrow[\text{HFIP (5 mL/mmol), 80 }^\circ\text{C, } t]{\text{AcCl (2.0 eq.)}} \text{2.19} \quad \text{2.30}$$

Eintrag	Amid	Substituent R =	Zeit /d	Ausbeute /% ^b
1	2.17a		1	2.19a: >99 2.30a: >99
2	2.17b		1	2.19b: 87 2.30b: 88
3	2.17c		1	2.19c: 99 2.30c: >99
4	2.17d		1	2.19d: >99 2.30d: 98
5	2.17e		2	2.19e: 95 2.30e: 86
6	2.17f		4	2.19f: 98 2.30f: 93
7	2.17g		1	2.19g: 93 2.30g: 86

^a: Reaktionsbedingungen: 200 μmol Amid **2.17a-g**, HFIP 5 mL/mmol, $T = 80$ $^\circ\text{C}$; Durchführung: Lösen des Amids in HFIP, dann Zugabe von AcCl, gefolgt von schnellem Verschluss des Schraubdeckelgefäßes und Erhitzen auf 80 $^\circ\text{C}$ im Aluminiumheizblock. ^b: isolierte Ausbeute.

Die Cycloisomerisierung kann sehr gut mit aromatischen Resten durchgeführt werden. Produkte mit einfach fluoriertem Phenylring in *ortho*-Position (Eintrag 2) und einfach bromiertem Phenylring in *para*-Position (Eintrag 3) konnten in sehr hohen Ausbeuten von 87% bis >99% (**2.19b,c** und **2.30b,c**) isoliert werden. Produkte mit elektronendonierende Methoxy-Substituenten (Eintrag 4, **2.19d** und **2.30d**) konnten ebenfalls in ausgezeichneten Ausbeuten von >99% und 98% isoliert werden. Schwieriger umzusetzen sind Amide mit elektronenziehenden Substituenten. Mit einer Nitrogruppe konnten die Produkte (**2.19e** und **2.30e**, Eintrag 5) erst nach 48 h in hohen Ausbeuten von 95% und 86% isoliert werden. Noch länger dauerte die Reaktion mit zwei Nitrogruppen am Aromaten, nach 96 h konnte **2.19f** mit 98% und **2.30f** mit 93% erhalten werden. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die elektronenziehenden Gruppen die Elektronendichte am Amid-Sauerstoffatom verringern.

Dadurch wird der nucleophile Angriff auf das aktivierte Alkin verlangsamt. Schlussendlich konnte ebenfalls das heteroaromatische Substrat **2.17g** mit einem Furyl-Substituenten, mit 93% zum freien Oxazol **2.19g** und 86% als Hydrochlorid **2.30g** umgesetzt werden.

Nach der erfolgreichen Cyclisierung der Amide mit aromatischen Substituenten wurden verschiedene Amide mit aliphatischen Substituenten umgesetzt (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Cycloisomerisierungen von Propargylamiden mit aliphatischen Substituenten.^a

Eintrag	Amid	Substituent R =	Ausbeute /% ^b
1	2.17h		2.19h: - 2.30h: 56
2	2.17j		2.19j: 62 2.30j: 69
3	2.17k		2.19k: 99 2.30k: 83
4	2.17l		2.19l: 88 2.30l: 92
5	2.17m		-

^a: Reaktionsbedingungen: 200 μ mol Amid **2.17h-m**, HFIP 5 mL/mmol, $T = 80$ °C, $t = 24$ h; Durchführung: Lösen des Amids in HFIP, dann Zugabe von AcCl, gefolgt von schnellem Verschluss des Schraubdeckelgefäßes und Erhitzen auf 80 °C im Aluminiumheizblock. ^b: isolierte Ausbeute.

Zunächst wurde die Cycloisomerisierung mit Methyl- (**2.17h**) und *t*Bu-Substituenten (**2.17j**) untersucht (Eintrag 1 und 2). Die Ausbeuten blieben hinter den Erwartungen zurück, da die Isolation durch die starke Flüchtigkeit der Produkte erschwert wurde. So konnte **2.19h** nicht vom Lösungsmittel getrennt werden und selbst die Hydrochloride **2.30h** und **2.30j** wurden nur in Ausbeuten von 56% und 69% erhalten (Eintrag 1 und 2). Substrate mit höherem Molekulargewicht ließen sich besser umsetzen. Mit Undecyl-Resten konnte **2.19k** in ausgezeichneten 99% und **2.30k** in 83% isoliert werden (Eintrag 3). Das Adamantyl-substituierte Oxazol **2.19l** konnte in 88% erhalten werden und auch das Hydrochlorid **2.30l** in ausgezeichneten 92% (Eintrag 4). Somit ist die Flüchtigkeit zur Erklärung der niedrigen Ausbeuten von Methyl- und *t*Butyl-Resten plausibel. Des Weiteren wurde die Cyclisierung mit einem Amid mit Vinyl-Rest vorgesehen (Eintrag 5, **2.17m**). Leider konnte das gewünschte Oxazol nicht dargestellt werden, da es zur elektrophilen Addition von HCl an die

Doppelbindung kommt. Es ergibt sich eine nicht trennbare Produktmischung, bei der Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum auf das Oxazol und das Anti-MARKOWNIKOW-Produkt hinweisen. Das Anti-MARKOWNIKOW-Produkt ist erklärbar aus der Literatur, da das Acryl-Strukturelement bekannt ist, dieses zu bilden.^[126]

Das Substrat-Screening wurde auf weitere funktionelle Gruppen ausgedehnt. Zunächst wurden Ester, Halogene und ein Alkohol getestet (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Cycloisomerisierungen von Propargylamiden mit verschiedenen funktionellen Gruppen.^a

$\text{2.17} \xrightarrow[\text{HFIP (5 mL/mmol), 80 }^\circ\text{C, t}]{\text{Reagenz}} \text{2.19} \quad \text{2.30}$

Eintrag	Amid	Substituent R =	Reagenz	Zeit /d	Ausbeute /% ^b
1	2.17n		AcCl (10.0 eq.)	5	2.19n : 93 2.30n : -
2	2.17o		AcCl (4.00 eq.)	2	2.19o : 89 2.30o : 68
3	2.17v		AcCl (2.00 eq.)	1	Mischung Cl-/Br- Propyloxazol
4	2.17v		AcBr (2.00 eq.)	1	2.19v : 85 2.30v : -
5	2.17q		TMSCl (4.00 eq.)	1	-

^a: Reaktionsbedingungen: 200 μmol Amid **2.17**, HFIP 5 mL/mmol, $T = 80^\circ\text{C}$; Durchführung: Lösen des Amids in HFIP, dann Zugabe von AcCl, gefolgt von schnellem Verschluss des Schraubdeckelgefäßes und Erhitzen auf 80°C im Aluminiumheizblock. ^b: isolierte Ausbeute.

Die Estergruppe des Amids **2.17n** ist in benachbarter Position zur Amid-Funktion. Durch den elektronenziehenden Effekt wurde so die Elektronendichte am Amid-Sauerstoffatom verringert, ähnlich den Beispielen **2.17e** und **2.17f**. Die Cyclisierung konnte daher erst mit 10 eq. AcCl über 5 d zu vollständigem Umsatz gebracht werden, Oxazol **2.19n** wurde mit 93% Ausbeute erhalten. Auf die Darstellung des Hydrochlorids wurde verzichtet, da das Oxazol durch Säulenchromatographie gereinigt werden musste (Eintrag 1). Halogene wurden mit unterschiedlichen Alkyl-Kettenlängen eingeführt, ein Amid mit Chlor-Substituent an einer C1-Kette (Eintrag 2) und ein Brom-Substituent am Ende einer C3-Kette (Eintrag 3, 4). Beide Amide konnten erfolgreich umgesetzt werden. Die Chlor-substituierten Oxazole **2.19o** und **2.30o** wurden mit 89% bzw. 68% isoliert. Es konnte festgestellt werden, dass das Hydrochlorid aus unbekanntem Gründen instabil ist, es zersetzte sich auch unter Argon bei -20°C rasch. Die

[126] C. Moureu, M. Murat, L. Tampier, *C. R. Acad. Sci.* **1921**, 1267–1269.

Reaktion des Amids **2.17v** mit AcCl ergab zunächst eine Mischung aus Chlor- und Brompropyloxazol (Eintrag 3). Daher wurde AcCl mit Acetyl bromid (AcBr) als Reagenz ersetzt, um den Austausch zu unterdrücken. Dies gelang und es konnte das Brompropyloxazol **2.19v** nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten werden (85%, Eintrag 4). Auf die Darstellung des Hydrobromids **2.30v** wurde daher verzichtet, wie im Falle des Esters. Zudem wurde versucht eine Cycloisomerisierung mit einem Amid mit einer Alkoholgruppe **2.17q** durchzuführen (Eintrag 5). Dazu wurde AcCl mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl) ausgetauscht, da ersteres die OH-Gruppe acetylieren würde. TMSCl reagiert zwar ebenfalls mit der OH-Gruppe, aber da der sich ergebende Silylether säurelabil ist, wurde angenommen, dass dieser in der Reaktionslösung nicht stabil ist. Die Cyclisierung zum Oxazol lief zwar ab, war aber unselektiv. Es wurde ein Gemisch von unbekannten Produkten erhalten. Mithilfe von $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten (siehe Abbildung 14, Spektrum der erhaltenen Mischung) und HRMS-Daten (siehe Abbildung 15) wurde das Hauptprodukt als das Oxazol mit Propylchlorid-Seitenkette identifiziert.

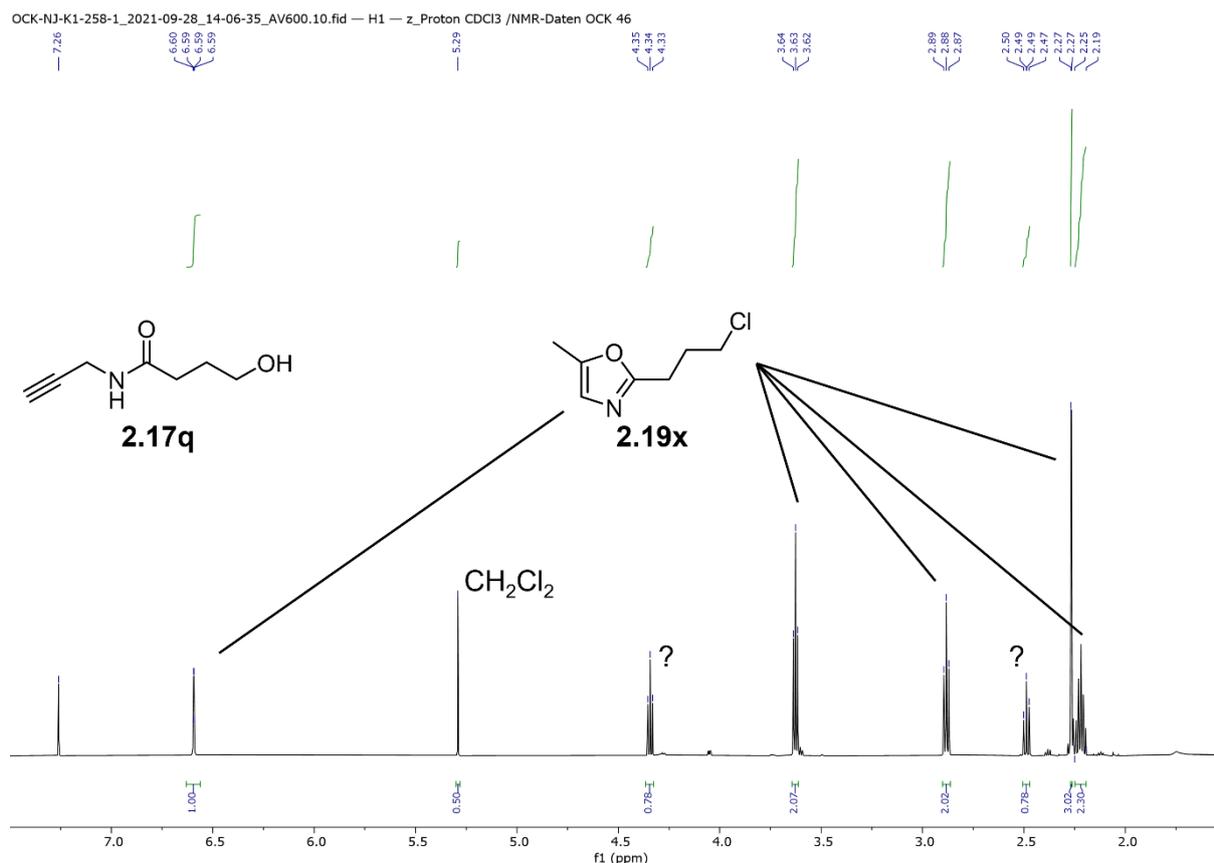


Abbildung 14: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der erhaltenen Mischung nach der Reaktion von Amid **2.17q** mit TMSCl.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind die Signale bei $\delta = 6.59$ ppm (1H, $-\text{CH}_{\text{Oxazol}}$) und $\delta = 2.27$ ppm (3H, $-\text{CH}_3$) signifikant für die in diesem Kapitel dargestellten Oxazole. Die Propylkette mit endständigem Substituenten ist durch die Signale bei $\delta = 3.63$ ppm (2H, $-\text{CH}_2\text{X}$), $\delta = 2.88$ ppm

(2H, $-CH_2-C_{Oxazol}$) und $\delta = 2.25-2.19$ ppm (2H, CH_2) erkennbar. Nicht zu zuordnen sind die Signale bei $\delta = 3.34$ ppm und $\delta = 2.49$ ppm, es liegt jedoch die Vermutung nahe, dass es sich ebenfalls um Signale einer Propylkette handelt (inklusive eines zusammenfallenden Signals bei $\delta = 2.25 - 2.19$ ppm). Aus dem 1H -NMR-Spektrum kann die Identität des Substituenten der Propylkette nicht abgeleitet werden. Dazu müssen die HRMS-Daten ausgewertet werden.

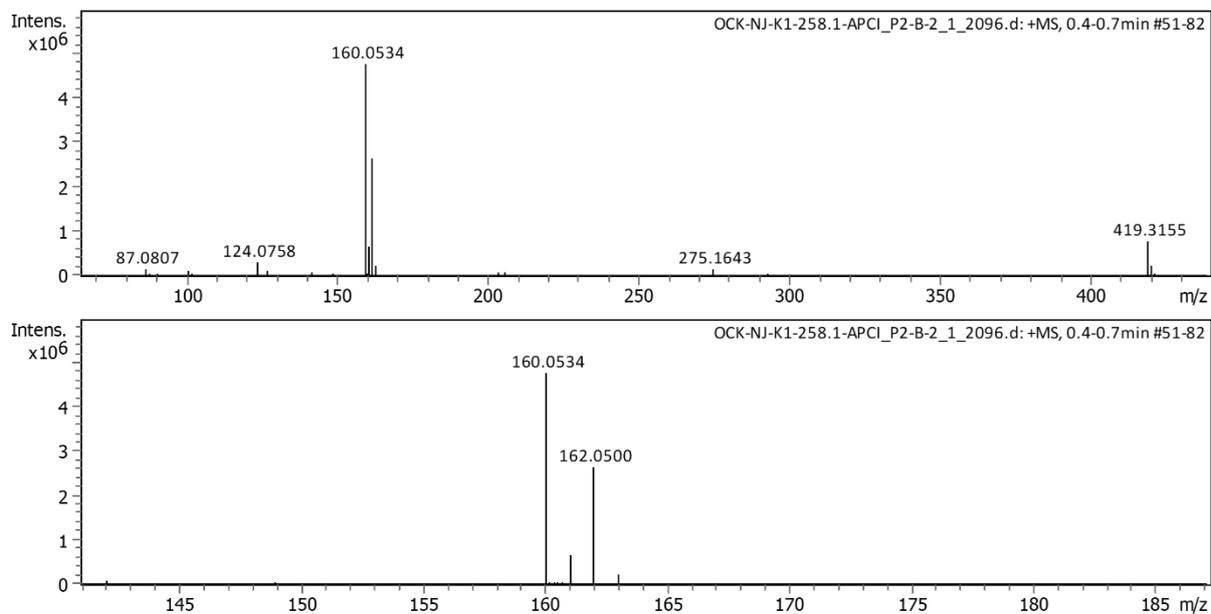
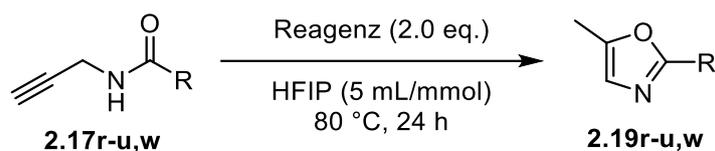


Abbildung 15: APCI-HRMS-Spektrum der Mischung nach der Reaktion von Amid **2.17q** mit $TMSCl$.

Im HRMS-Spektrum ist das größte Signal bei $m/z = 160.0534$ zu verzeichnen, welcher zum ionisierten Molekularsignal des Chlorids ($C_7H_{11}NOCl^+ [M+H^+] = 160.0524$ m/z) passt. Des Weiteren ist ein Signal mit $+2$ m/z (162.0500 m/z) zu sehen, dieser entspricht dem Isotopensignal des Chlorids, das als ^{35}Cl und ^{37}Cl natürlich vorkommt. Ein weiteres interessantes Signal ist bei 123.0758 m/z , welcher dem Verlust des Substituenten an der Propylkette entspricht ($C_7H_{10}NO^+ = 123.0757$ m/z). Dies stimmt mit dem Verlust von ^{35}Cl ausgehend vom größten Signal des Spektrums überein. So kann auf Cl als Substituenten zurückgeschlossen werden. Unter den Reaktionsbedingungen der Cycloisomerisierung kommt es daher höchstwahrscheinlich zu einer S_N2 -Reaktion. Zunächst wird aus dem Alkohol die gute Abgangsgruppe Wasser gebildet, welche durch das Chlorid in der Reaktion substituiert wird.

Da freie OH -Gruppen demnach nicht umgesetzt werden können, wurden verschiedene Schutzgruppen auf ihre Stabilitäten überprüft. Außerdem wurde ein Phthalimid als Schutzgruppe eines primären Amins getestet (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Cycloisomerisierungen von Propargylamiden **2.17r-u,w** mit unterschiedlichen Schutzgruppen.^a

Eintrag	Amid	Substituent R =	Reagenz	Ausbeute /% ^b
1	2.17r		AcCl/TMSCl	-
2	2.17s		AcCl/TMSCl	-
3	2.17t		AcCl/TMSCl	-
4	2.17u		AcCl	93
5	2.17w		AcCl	85

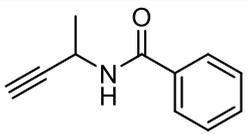
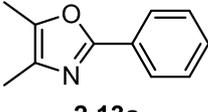
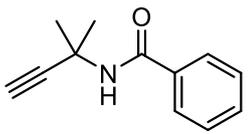
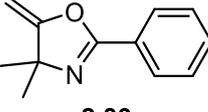
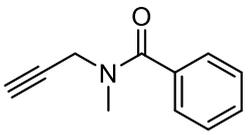
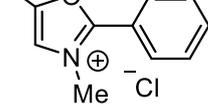
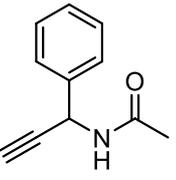
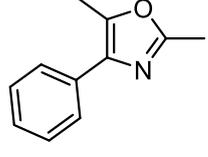
^a: Reaktionsbedingungen: 200 μmol Amid **2.17r-u,w**, HFIP 5 mL/mmol, Reagenz 2.0 eq. AcCl oder TMSCl, $T = 80^\circ\text{C}$, $t = 24$ h; Durchführung: Lösen des Amids in HFIP, dann Zugabe des Reagenz, gefolgt von schnellem Verschluss des Schraubdeckelgefäßes und Erhitzen auf 80°C im Aluminiumheizblock. ^b: isolierte Ausbeute.

Es ist von Interesse, ob bekannte säurelabile Schutzgruppen unter den Reaktionsbedingungen stabil bleiben, oder gespalten werden. THP- und TBS-Ether sind als säurelabile Schutzgruppen bekannt, die schon unter gering aciden Bedingungen gespalten werden. Die Cyclisierungen waren leider nicht erfolgreich, durch NMR-spektroskopische Daten konnte zudem die Spaltung der Schutzgruppen festgestellt werden (Eintrag 1 und 2). Neben AcCl wurde ebenfalls TMSCl als Reagenz getestet, jedoch mit dem gleichem Ergebnis. Der TBDPS-Ether ist durch die Substitution der Methylgruppen des TBS mit Phenylgruppen stabiler aufgrund größerer sterischer Hinderung. Unter den Reaktionsbedingungen der Cycloisomerisierung wird die Schutzgruppe jedoch ebenfalls gespalten, sowohl mit AcCl wie auch mit TMSCl (Eintrag 3). In allen drei Fällen konnte kein Oxazol nachgewiesen werden.

Säurestabil sind die Bz-Gruppe und die Phthalimid-Gruppe. Beide Amide **2.17u** (Eintrag 4) und **2.17w** (Eintrag 5) konnten unter den Bedingungen erfolgreich umgesetzt werden. Oxazol **2.19u** wurde mit 93% Ausbeute isoliert. Zudem bestätigt sich, dass der Ester von Amid **2.17n** die Reaktion aufgrund der Nähe zum Amid-Sauerstoff verlangsamt. Amid **2.17u**, welches einen Ester an einer C3-Kette trägt, konnte problemlos eingesetzt werden. Das Oxazol **2.19w** mit Phthalimidfunktion konnte zudem mit 85% isoliert werden.

Zuletzt wurden weitere Substitutionsmuster getestet, dazu wurden Amide ausgewählt, bei denen ein H-Atom der Propargyl-CH₂-Gruppe substituiert wurden und Amide, die die Reaktion beeinflussen könnten, indem sie nicht aromatisieren können oder ein Salz erzeugen müssten (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Cycloisomerisierungen von Propargylamiden mit Substituenten am Oxazol-Gerüst.^a

Eintrag	Amid	Produkt	Ausbeute /% ^b
1	 <p>2.12a</p>	 <p>2.13a</p>	>99
2	 <p>2.35</p>	 <p>2.39</p>	26 ^c
3	 <p>2.36</p>	 <p>2.40</p>	-
4	 <p>2.12b</p>	 <p>2.13b</p>	45

^a: Reaktionsbedingungen: 200 μ mol Amid **2.12a,b**, **2.35**, **2.36**, HFIP 5 mL/mmol, 2.0 eq., $T = 80$ °C, $t = 24$ h; Durchführung: Lösen des Amids in HFIP, dann Zugabe des Reagenz, gefolgt von schnellem Verschluss des Schraubdeckelgefäßes und Erhitzen auf 80 °C im Aluminiumheizblock. ^b: isolierte Ausbeute. ^c: Es wurde ein Nebenprodukt in 67% Ausbeute isoliert.

Die Cyclisierung des Amids **2.12a** mit einer Methylgruppe zwischen Amid und terminalem Alkin gelang in quantitativer Ausbeute zum Oxazol **2.13a** (Eintrag 1). Das Substrat **2.35**, welches zwei Methylgruppen in dieser Position trägt und somit nicht mehr zum Oxazol isomerisieren kann, konnte mit einer Ausbeute von 26% zum Oxazolin **2.39** (Eintrag 2) umgesetzt werden. Dabei fiel zudem ein Nebenprodukt in 67% Ausbeute an, wobei es sich um das Hydratisierungsprodukt der Dreifachbindung handelt. Das Amid **2.36** wurde mit einem

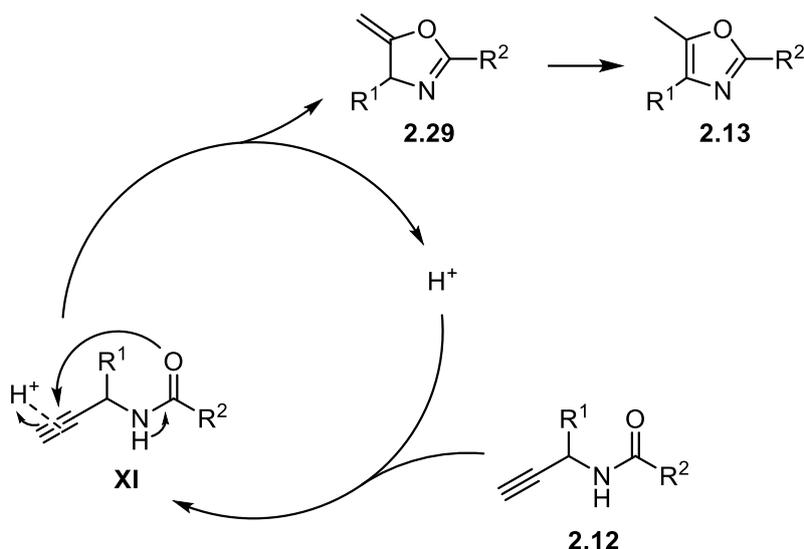
methylierten Stickstoffatom synthetisiert, dadurch kann bei der Cyclisierung das nun fehlende Proton nicht abgespalten werden. Stattdessen würde sich durch die Cyclisierung ein Salz ergeben. Das Amid **2.36** konnte wahrscheinlich deshalb nicht zum Oxazol umgesetzt werden (Eintrag 3). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigten sich lediglich Zersetzungsprodukte. In Eintrag 4 ist das Pendant **2.12b** zum Amid **2.12a** zu sehen. Dabei wurde das Substrat mit einem Phenylring an der Propargyl- CH_2 -Position dargestellt, statt der Methylgruppe. Überraschend zeigte sich, dass dieses nur unselektiv cyclisiert werden konnte. Das Oxazol **2.13b** wurde nur mit 45% Ausbeute nach Säulenchromatographie isoliert. Dies ist unerwartet, da durch den konjugierten Phenyl-Rest das Oxazol stabilisiert werden sollte, dennoch kommt es zu Nebenreaktionen, die die Ausbeute senken.

Insgesamt konnten die meisten der Amide ohne Probleme zu Oxazolen umgesetzt werden, zu einem Großteil konnte auf chromatographische Reinigung verzichtet werden und so zusätzlich die Hydrochloride isoliert werden. Es wurden 19 Amide erfolgreich cyclisiert, es mussten lediglich 4 Produkte gereinigt werden.

2.3.4 Vorgeschlagener Mechanismus, Gramm-Maßstab und fortführende Anwendung

Basierend auf dem Konzept der Isolobalität können $[\text{L-Au}]^+$ und H^+ als isolobale elektrophile Spezies beschrieben werden.^[127] Daher kann vermutet werden, dass die Reaktionsmechanismen der Gold-katalysierten und Säure-vermittelten Reaktion sich wahrscheinlich ähneln.^[127] Anhand der experimentell gefundenen Oxazoline wurde geschlossen, dass der durch Säure vermittelte Mechanismus dem von HASHMI publizierten Gold-katalysierten Mechanismus^[102] gleicht. Der vorgeschlagene Mechanismus ist in Schema 38 beschrieben.

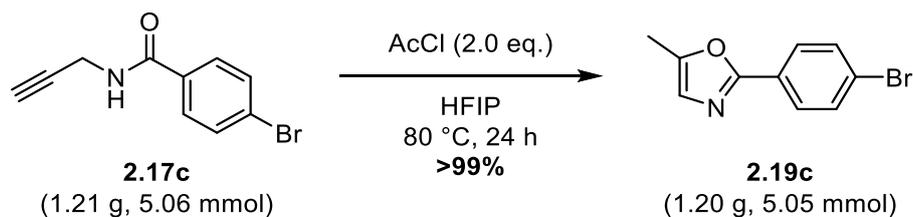
[127] H. G. Raubenheimer, H. Schmidbaur, *Organometallics* **2012**, *31*, 2507–2522.



Schema 38: Vorgeschlagener Mechanismus der Cycloisomerisierung.

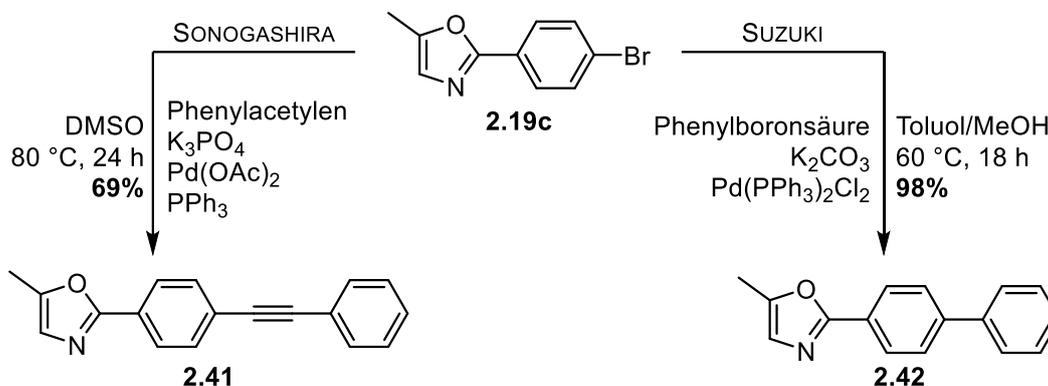
Als aktive Spezies werden in der Reaktion Protonen oder BRØNSTED-acide HFIP-Addukte angenommen. Diese aktivieren die Dreifachbindung des Amids **2.12**, sodass Intermediat **XI** gebildet wird. Dieses untergeht eine 5-*exo-dig* Cyclisierung durch den nucleophilen Angriff des Amid-Sauerstoffatoms. Es entsteht das Oxazolin **2.29** und die aktive Spezies wird durch Abspaltung des Amid-Protons wiederhergestellt. Das Oxazolin **2.29** isomerisiert spontan zum Oxazol **2.13** und kann nicht isoliert werden. Die Ausnahme bildet den Fall, dass das Substrat nicht isomerisieren kann, so bestätigt durch Oxazolin **2.39**, welches zwei Reste an Position 4 trägt. Da im Gold(I)-katalysierten Mechanismus in der Regel die Oxazoline isoliert werden können, ist die Aromatisierung wahrscheinlich ebenfalls durch H⁺ katalysiert. Obiger Mechanismus entspricht ebenfalls dem berechneten Verlauf von WACHENFELDT^[128] für interne Alkine mit Me₂NH₂⁺ als Protonenquelle.

Um die Nützlichkeit der entwickelten Methode zu unterstreichen, wurde geprüft, ob die Cyclisierung auch im Gramm-Maßstab möglich ist und für längere Synthesesequenzen nützlich sein kann. Als Substrat wurde hierfür das Amid **2.17c** ausgewählt, da der Brom-Substituent am Aromaten für weitere Reaktionen, z.B. Kreuzkupplungen geeignet ist (siehe Schema 39).

Schema 39: Synthese des Oxazol **2.19c** im Gramm-Maßstab.[128] H. V. Wachenfeldt, F. Paulsen, A. Sundin, D. Strand, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4578–4585.

Die Reaktion ließ sich ohne Schwierigkeiten übertragen, mit einem *Scale-up*-Faktor von x25. Es konnten 1.20 g des Oxazols **2.19c** in beinahe quantitativer Ausbeute isoliert werden.

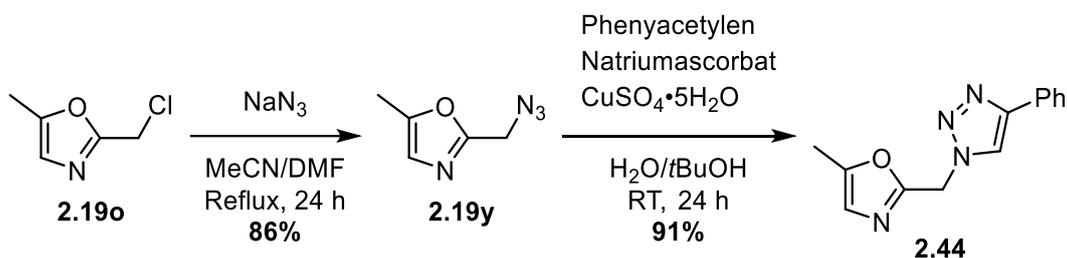
Ausgehend von Oxazol **2.19c** wurden zwei Kreuzkupplungen durchgeführt, zum einen die SONOGASHIRA- zum anderen die SUZUKI-Kupplung (Schema 40).



Schema 40: Folgereaktionen ausgehend von Oxazol **2.19c**.

Die SONOGASHIRA-Kupplung wurde mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ als Präkatalysator, PPh_3 als Ligand und K_3PO_4 als Base in DMSO durchgeführt. Klassischerweise wird Et_3N als Base eingesetzt und ein Kupfersalz als zweiter Katalysator zugesetzt. In der hier gewählten Variante konnte mit Phenylacetylen die Kupplung zum Alkin **2.41** in 69% Ausbeute durchgeführt werden. Die SUZUKI-Kupplung mit Phenylboronsäure zum Biphenyl **2.42** gelang mit einer exzellenten Ausbeute von 98%.

Eine weitere Anwendung der Cyclisierungsprodukte, wurde ausgehend von Amid **2.19o**, dem Chlormethyl-substituierten Amid, aufgezeigt (siehe Schema 41).



Schema 41: Weiterführende Reaktionen des Oxazols **2.19o**, Azidierung und Click-Reaktion.

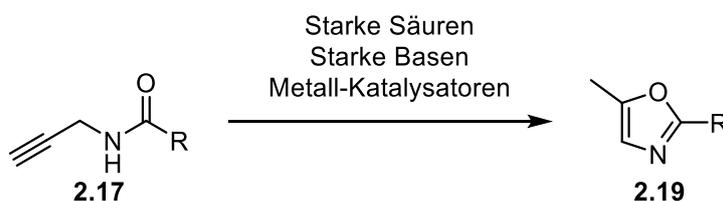
Im ersten Schritt wurde das Chloratom des Oxazols **2.19o** durch eine Azid-Gruppe substituiert. Das Oxazol **2.19y** wurde in 86% Ausbeute erhalten und im nächsten Schritt in einer Click-Reaktion verwendet. Es wurde die Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) mit Kupfersulfat und Natriumascorbat durchgeführt. Als Alkin-Komponente diente Phenylacetylen. Das Triazol-substituierte Oxazol **2.43** wurde in 91% Ausbeute isoliert.

Aufgrund der Versuchsergebnisse war es möglich einen plausiblen Mechanismus zu formulieren, welcher große Ähnlichkeit zum Gold-katalysierten Mechanismus zeigt. Es konnte zudem gezeigt werden, dass die entwickelte und optimierte Methode Anwendungspotential besitzt. Die Reaktion konnte reibungslos in einem großen Maßstab realisiert werden und mit dem so erhaltenen Produkt konnten weitere Funktionalisierungen durchgeführt werden.

2.4 Zusammenfassung

In diesem Teil der Arbeit sollte eine Reaktion gefunden werden, die nach der Methode von AUBÉ durch *in situ* erzeugtes HCl in HFIP katalysiert wird. Dabei wird AcCl in HFIP gegeben, es entsteht HCl und das HFIP-Acetat. Andere Reagenzien, die eingesetzt werden können, sind z.B. AcBr oder TMSCl.

Als geeignete Reaktion wurde die Cycloisomerisierung von Propargylamiden **2.17** zu Oxazolen **2.19** ausgewählt (siehe Schema 42).



Schema 42: Cycloisomerisierung von Propargylamiden **2.17** zu Oxazolen **2.19**.

Die Reaktion zeichnet sich dadurch aus, dass sie atomökonomisch ist, da sich alle Atome des Substrats im Produkt wiederfinden. Die Cyclisierung kann bekanntermaßen mit vielen Reagenzien durchgeführt werden: Starke Basen, Metall-Katalysatoren und auch durch starke Säuren. Häufig ist bei letzterem jedoch der überstöchiometrische Einsatz nötig und nur mit mäßigen Ausbeuten verbunden.

Die ersten Versuche in Standard-Glasapparaturen waren nicht erfolgreich bzw. uneinheitlich, Erfolge konnten zunächst nur mittels Reaktionsdurchführung in der Mikrowelle verzeichnet werden. Es stellte sich heraus, dass die üblichen Gefäße nicht ausreichend dicht verschlossen waren, falls PTFE-Küken oder Septa verwendet wurden. Außerdem musste festgestellt werden, dass die Reaktion aufgrund ausweichenden HCl-Gases zum Erliegen kommt, wenn DC-Kontrollen durchgeführt wurden. Falls gewünscht, kann sie allerdings durch neuerliche Zugabe von AcCl wieder beschleunigt werden.

Nachdem eine geeignete Reaktionsführung ermittelt wurde, wurde die Reaktion mithilfe von DoE optimiert. Dazu wurde ein *central composite design* für ein *response-surface*-Modell gewählt (siehe Abbildung 16). In vorherigen Untersuchungen wurden refluxierende Bedingungen als notwendig gefunden. Zudem spielt die Konzentration nur eine untergeordnete Rolle.

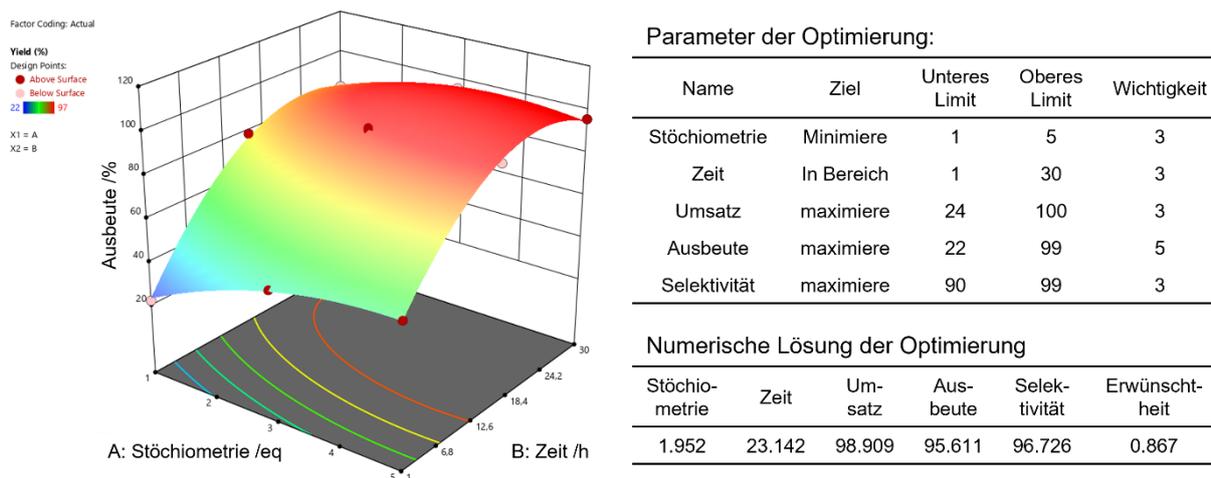
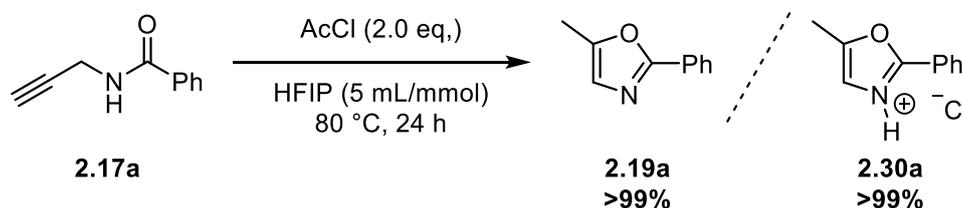


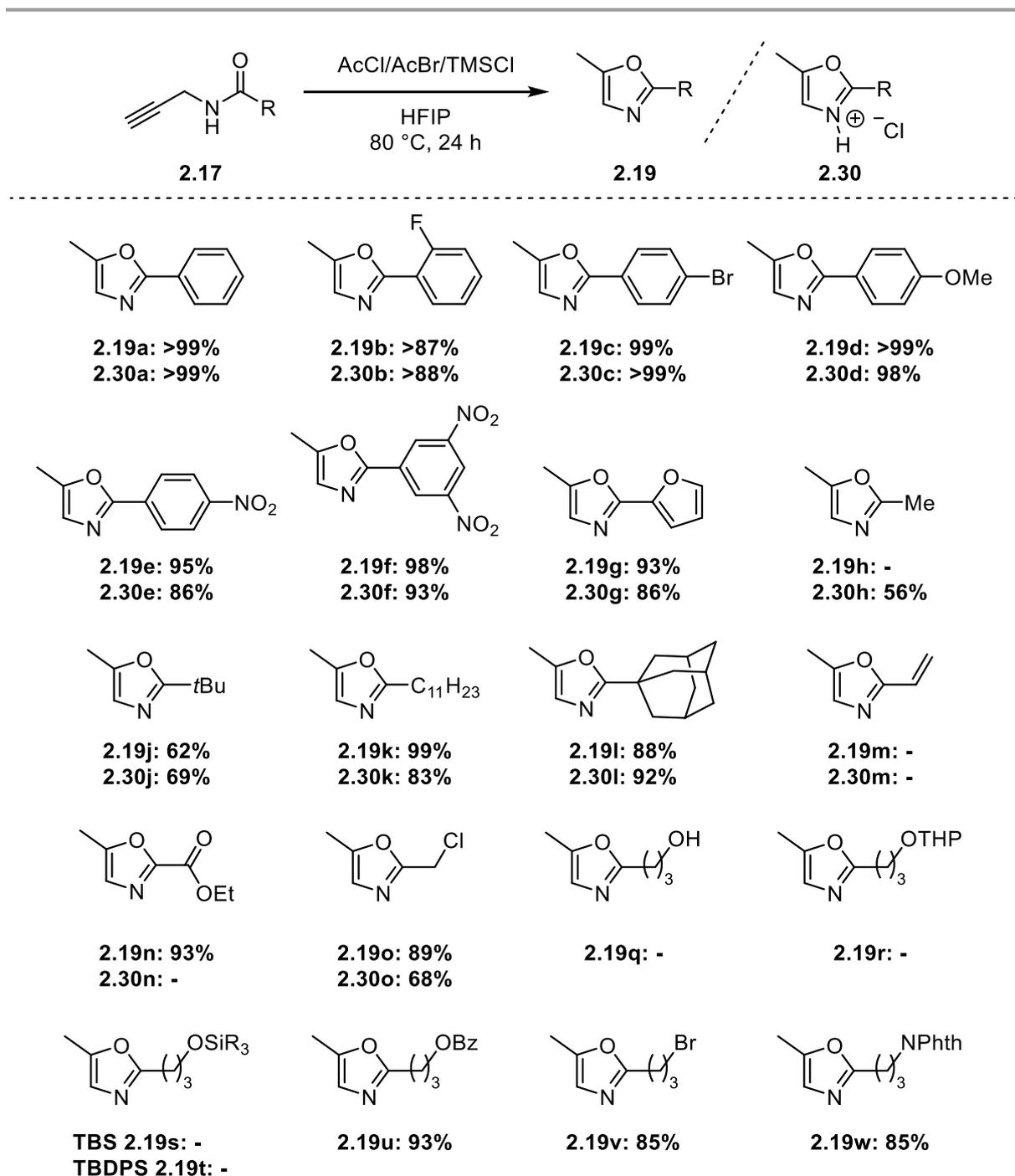
Abbildung 16: DoE-Modell und Optimierungsergebnisse.

Das Design ergab ein statistisch signifikantes quadratisches Modell, welches eine gebogene Antwortkurve ergibt. Die numerische Optimierung wurde durchgeführt, um die Stöchiometrie zu verringern und insbesondere die Ausbeute zu maximieren. Als (gerundetes) vereinfachtes Ergebnis wurden 2.0 eq. AcCl in 5 mL/mmol HFIP bei 80 °C über 24 h bestimmt. Die Validierung des Ergebnisses war schließlich erfolgreich mit dem Modellsubstrat **2.17a** (siehe Schema 43).



Schema 43: Ergebnisse der Validierung der Optimierung.

Daraufhin wurde ein Substratscreening durchgeführt, um die Anwendungsbreite der Methode zu prüfen (siehe Schema 44).

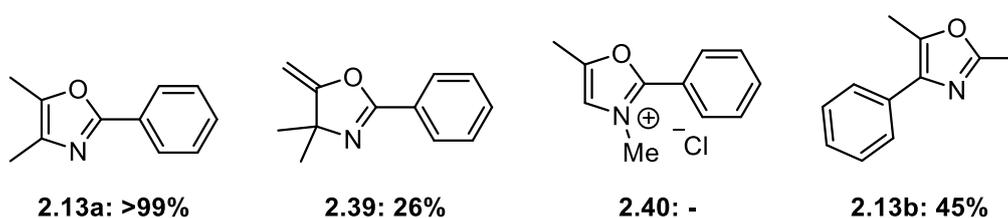


Schema 44: Untersuchung zur Substratbreite der Reaktion von Propargylamiden zu Oxazolen.

Die Cycloisomerisierung verläuft in vielen Fällen problemlos. In den meisten Fällen wurden Ausbeuten von 80-99% erzielt. Dies gilt für Amide mit aromatischen (**2.19a** – **2.19g**) und aliphatischen Substituenten (**2.19k** und **2.19l**). Es konnte herausgearbeitet werden, dass elektronenziehende Gruppen die Reaktion verlangsamen, zum Beispiel bei den Produkten **2.19e**, **2.19f** und **2.19n**. Dies ist wahrscheinlich auf die verringerte Elektronendichte am Amid-Sauerstoffatom zurückzuführen, welche jedoch nötig für den nucleophilen Angriff am aktivierten Alkin ist. Limitierungen für die Cyclisierung sind säurelabile Gruppen, so wurden die Schutzgruppen THP (**2.19r**), TBS (**2.19s**) und TBDPS (**2.19t**) abgespalten.

Außerdem kommt es bei einer vinylischen Doppelbindung zu einer elektrophilen Addition von HCl (Amid **2.17m**). Eine weitere Limitierung sind primäre Alkohole, da mit Amid **2.17q** gezeigt werden konnte, dass unter den Reaktionsbedingungen eine S_N2-Reaktion zum Chlorid abläuft. Ein als Bz-Ester geschützter Alkohol konnte erfolgreich umgesetzt werden, so wurde Oxazol **2.19u** mit 93% isoliert. Mithilfe von AcBr können Amide mit Alkylbromiden umgesetzt werden, allerdings benötigte die Isolierung des Oxazols **2.19v** eine säulenchromatographische Reinigung, für 85% Ausbeute.

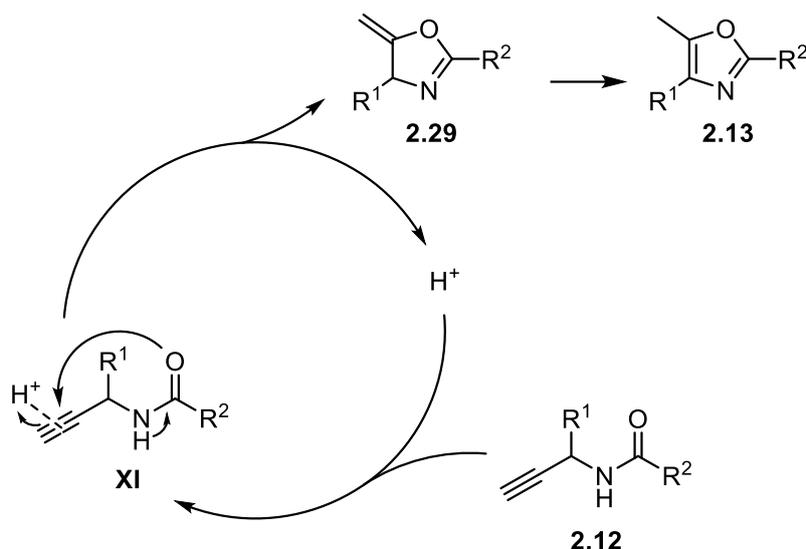
Zudem wurde auch das Propargylgerüst modifiziert und verschiedene Substitutionsmuster getestet (siehe Schema 45).



Schema 45: Untersuchungen zur Substratbreite mit modifiziertem Propargyl-Grundgerüst.

Sehr interessant war der direkte Vergleich zwischen den Oxazolen **2.13a** und **2.13b**. An Position 4 des Oxazols ist **2.13a** substituiert mit einer Methylgruppe und **2.13b** mit einer Phenylgruppe. Während **2.13a** mit quantitativer Ausbeute isoliert werden konnte, wurde **2.13b** nur mit 45% erhalten. Dies ist entgegen den Erwartungen, da angenommen wurde, dass der konjugierte Phenylring das Oxazol stabilisieren sollte. Die Darstellung des Oxazolins **2.39** und die nicht erfolgte Cyclisierung zu **2.40** ergeben einen Einblick in den Mechanismus. Die Cyclisierung des Amids **2.35**, substituiert mit zwei Methylgruppen, ergibt zu 26% das Oxazolin **2.39**, was die Hypothese unterstützt, dass die Reaktion ähnlich dem Mechanismus der Gold-katalysierten Reaktion verläuft (über Oxazoline mit anschließender Isomerisierung zu Oxazolen). Darüber hinaus lässt sich **2.40** nicht darstellen. Dies könnte daran liegen, dass im Schritt der Cyclisierung kein Proton abgespalten werden kann und so eine ionische Spezies entstehen müsste.

Der vorgeschlagene Mechanismus entspricht einer Abwandlung des Gold-katalysierten Mechanismus (siehe Schema 46).



Schema 46: Vorgeschlagener Mechanismus der Cycloisomerisierung mit HCl in HFIP.

Der Mechanismus zur Synthese der Oxazole besteht aus drei Teilschritten. Protonen als aktive Spezies aktivieren zunächst das Propargylamid **2.12**, es bildet sich Intermediat **XI**. Dieses reagiert in einer Cycloisomerisierung durch nucleophilen Angriff des Amid-Sauerstoffatoms, bei dem gleichzeitig das Proton des Amids freigesetzt wird, um erneut in den Cyclus eintreten zu können. Die 5-*exo-dig* Cyclisierung ergibt Oxazolin **2.29**, welches spontan zum Oxazol **2.13** isomerisiert, vermutlich ebenfalls Protonen-katalysiert.

Eine interessante Weiterentwicklung der Reaktion ist der Einsatz von Amiden mit internen Dreifachbindungen anstelle der hier vorgestellten terminalen Alkine. Die Reaktion verändert sich dadurch stark und wird in Kapitel 3 – Cyclisierung von Propargylamiden mit internen Dreifachbindungen zu Oxazolinen vorgestellt.

Darüber hinaus sind weitere Studien zur Bestätigung des Mechanismus interessant. Dabei könnten Berechnungen der Übergangszustände helfen. Deuterium-Experimente mit deuteriertem HFIP könnten helfen, die Deutung wird jedoch verkompliziert, da im Mechanismus vom Amid-Stickstoffatom Protonen freigesetzt werden, die eine Mischung aus deuteriertem und nicht-deuteriertem Oxazol bedingen. Da die Reaktion auch sehr gut im Gramm-Maßstab verläuft, könnten Experimente zu weiteren Funktionalisierungen durch *one-pot*-Reaktionen angestrebt werden.

2.5 Experimentalteil/Experimental

2.5.1 Reagents and solvents

Solvents:

The technical solvents dichloromethane, diethyl ether and ethyl acetate were purified from high-boiling residues by rotoevaporating and used after flash chromatography.

Solvents used for synthetic purposes were *HPLC-grade* solvents from FISHER SCIENTIFIC, pure and dry solvents from ACROS ORGANICS or dried *HPLC-grade* solvents obtained from a solvent purification system from BRAUN (MB-SPS-800).

Reactions:

Oxygen- or water-sensitive reactions were conducted in glassware under argon atmosphere using SCHLENK techniques. For this the glassware was heated to 630 °C under vacuum. The addition of reactants was done against a stream of argon or through septa with syringes and cannulae which were flushed with inert gas beforehand. The equipment was kept under positive argon pressure until the reaction was quenched.

Yields:

Yields were gravimetrically determined using analytical balances from SARTORIUS. If present residual solvents were determined with ¹H-NMR-spectroscopy and were subtracted from the gross yield. All yields measured using ¹H-NMR-spectroscopy are indicated and were measured against an internal standard with is also given.

Reagents and substrates:

The used chemicals were acquired from ABCR, ACROS ORGANICS, ALFA AESAR, BLDPHARM, CARBOLUTION, CHEMPUR, MERCK, SIGMA-ALDRICH and TCI and typically used without purification. Notable exceptions are propargylic amine, benzaldehyde, acetyl chloride and trimethylsilyl chloride which were distilled prior to use. Deuterated solvents were purchased from DEUTERO and EURISOTOP. *Celite*[®] *Hyflo Super Cel* from SIGMA ALDRICH was used to help in filtrations and for adsorbing crude products prior to flash chromatography.

2.5.2 Analytical methods

Nuclear Magnetic Resonance-Spectroscopy (NMR):

NMR spectra were recorded *via* the spectrometers BRUKER AV 400 Avance III HD NanoBay, AGILENT TECHNOLOGIES DD2, BRUKER AV 500 Avance III HD (Prodigy), BRUKER AV 600 Avance III HD (CryoProbe), BRUKER AV 700 Avance III HD (CryoProbe) and Bruker Avance NEO. ^{13}C -NMR spectra were recorded broadband decoupled. Coupling constants J are given in Hz and with an indication of the distance on the top left, i.e. vicinal coupling (3J). The chemical shifts δ are reported in ppm, relative to the standard tetramethyl silane ($\delta = 0$ ppm). The residual non-deuterated solvent signals were used as internal standard.^[129]

	$^1\text{H } \delta$ /ppm	$^{13}\text{C } \delta$ /ppm
Benzene- d_6 :	7.16	128.06
Chloroform- d_1 :	7.26	77.16
1,1,1,3,3,-Hexafluoroisopropanol- d_2	4.41	68.07
	4.86	120.66

The multiplets resulting from spin coupling are defined as follows:

s	singlet	br. s	broad singlet
d	doublet	dd	Doublet of doublets
t	triplet	dt	doublet of triplets
q	quartet	m	multiplets
quin	quintet		
sxt	sextet		

[129] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, R. Gan, H. Apiezon, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.

Infrared spectroscopy (IR):

Infrared spectroscopy was performed using a FTIR instrument (*Tensor 27 Platinum Diamond ATR*) from BRUKER at room temperature. The data was processed with *OPUS 7.0*. The measurements were performed with 32 scans in the range of ν 600 – 4000 cm^{-1} and a resolution of 4 cm^{-1} . Samples were applied as liquids or solids the latter were compressed onto the diamond *via* the stamp of the instrument.

High resolution mass spectrometry (HR-MS):

High resolution masses were measured *via* electrospray ionization (ESI) or atmospheric-pressure chemical ionization (APCI) with the spectrometers *compact MS*, *Q-TOF-MS* from BRUKER and *LTQ Orbitrap* from THERMO FISHER. The measurements were performed in positive mode detecting positive charges. The masses of the ions are calculated and reported in a mass-to-charge ratio (m/z).

Melting ranges:

Melting ranges were measured using the device *Melting Point B450* from BÜCHI and are uncorrected. The ranges were determined applying a heating gradient of 0.5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

Thin-layer chromatography (TLC)- and Flash chromatography:

Thin-layer chromatography was used to monitor reactions. For this prefabricated TLC plates from MACHEREY-NAGEL (Silica 60 on aluminium with fluorescence indicator F₂₅₄) were used. The analysis was performed *via* UV light (254 nm) and staining solutions based on ammonium molybdate, anisaldehyde, vanillin or potassium manganate. They were heated and developed with hot air blowers.

Ammonium molybdate stain: 2.00 g Ce(SO₄)₂·4 H₂O, 4.20 g (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4 H₂O, 20.0 mL conc. H₂SO₄, 200 mL demineralized water.

Anisaldehyde stain: 12.8 mL Anisaldehyde, 4.80 mL glacial acetic acid, 13.2 mL conc. H₂SO₄, 440 mL ethanol.

Vanillin stain: 15 g Vanillin, 250 mL ethanol, 2.5 mL conc. H₂SO₄.

Potassium manganate stain: 9.00 g KMnO₄, 12.6 g K₂CO₃, 15.0 mL NaOH (5 % in water), 900 mL demineralized water.

Flash chromatography was used for the preparative separation of substance mixtures. For this silica was used from MACHEREY-NAGEL (silica 60M, particle size 0.04-0.063 mm). Technical grade solvents (dichloromethane, diethyl ether, ethyl acetate, methanol, *n*-pentane) were used to eluate the substances. Details are given as (Stationary Phase, m/m stationary phase/sample; solvent(mixture), v/v solvent ratio)

2.5.3 Optimization *via* Design of Experiments

The cyclization of propargylamides to oxazoles was optimized using Design of Experiments (DoE) utilizing the software *Design-Expert 12* by *Statcon*.

Substrates were weighted in a screw cap vial, acetyl chloride was transferred via *Eppendorf*TM pipettes with the needed volume first determined by weighing. Conversion, yield and selectivity were determined by quantitative ¹H-NMR spectroscopy using the internal standard 1,1,2,2-Tetrachloroethane ($\delta = 5.95$ ppm).

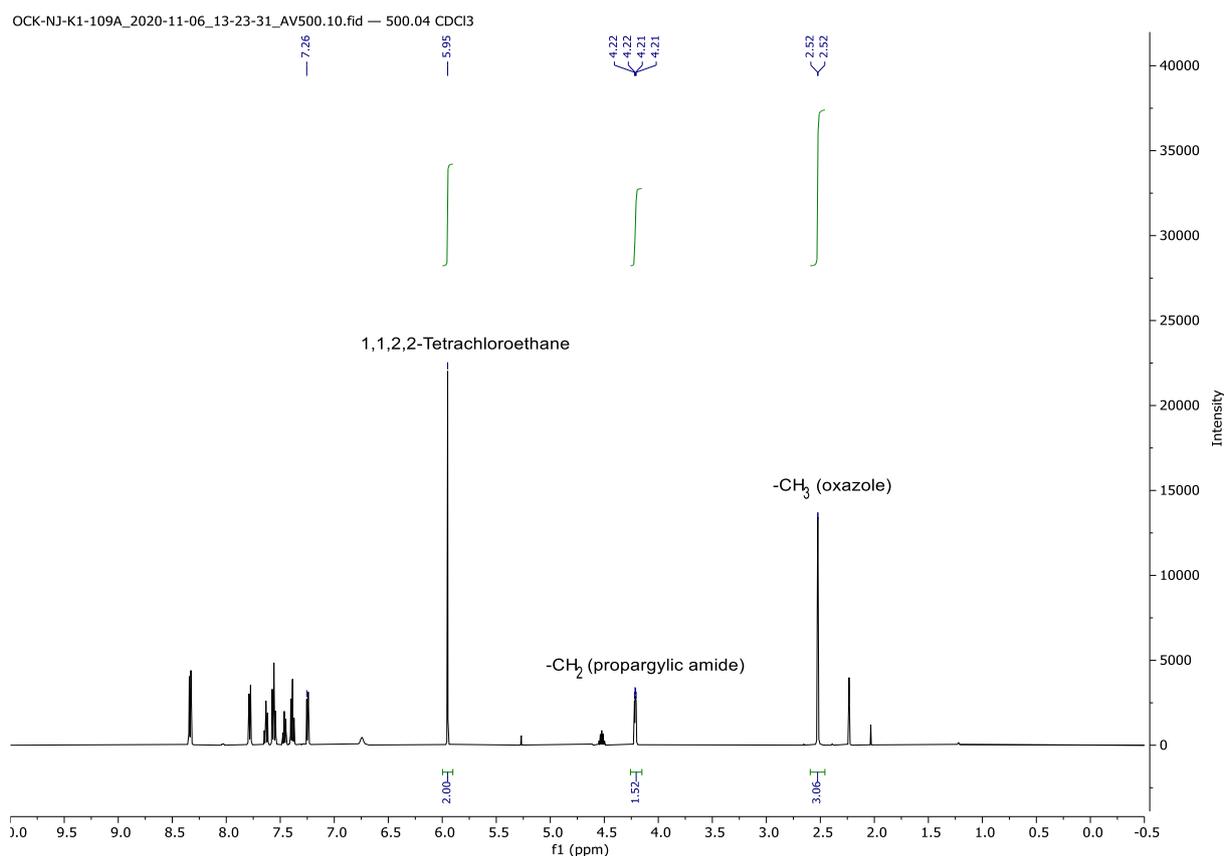
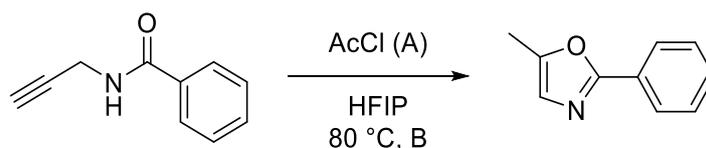


Figure 1: Typical ^1H -NMR spectra of the reaction with 1,1,2,2-Tetrachloroethane as internal standard in CDCl_3 . Integrated groups for internal standard (2 x CH, 1,1,2,2-Tetrachloroethane, $\delta = 5.96$ ppm), starting material ($-\text{CH}_2$, propargylic amide, $\delta = 4.21$ ppm) and product ($-\text{CH}_3$, oxazole, $\delta = 2.52$ ppm).

Continuous parameters identified were concentration of substrate in solvent, stoichiometry of reagents, reaction temperature and reaction time. Limitations in the reaction setup eliminated two factors. Concentration was set to 5 mL/mmol since 1 mL of solvent was the lowest possible amount of solvent given the limitations of the size of reaction vessels, available substrate and accuracy of measuring reagents. Temperature was set to 80 °C to ensure refluxing conditions needed to facilitate the reaction. The remaining two factors allowed for an extremely easy optimization *via* DoE, which was achieved by response surface methodology choosing a central composite design. Stoichiometry was set between 1 and 5 equivalents, time was set between 1 and 30 hours. The subsequent optimization was based on yield.

Table 1: CCD design for optimizing stoichiometry and time.



Std	Run	Factor 1 A: Stoichiometry /eq.	Factor 2 B: Time /h	Response 1 Conversion /% ^[a]	Response 2 Yield /% ^[a]	Response 3 Selectivity /% ^[a]
8	1	3.0	30	100	96	96
6	2	5.0	15,5	100	97	97
9	3	3.0	15,5	100	97	97
10	4	3.0	15,5	100	96	96
2	5	5.0	1	60	54	91
4	6	5.0	30	100	96	96
11	7	3.0	15,5	100	95	95
5	8	1.0	15,5	82	79	96
1	9	1.0	1	24	22	93
3	10	1.0	30	86	83	96
7	11	3.0	1	52	47	90

Conditions: 200 μmol amide in HFIP (1 mL, 5 mL/mmol) at 80 $^\circ\text{C}$. [a] Determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy.

Table 2: ANOVA for Quadratic model.

Response 2: Yield

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
Model	6669,67	5	1333,93	613,43	< 0.0001	significant
A-Stoichiometry	661,50	1	661,50	304,20	< 0.0001	
B-Time	3850,67	1	3850,67	1770,78	< 0.0001	
AB	90,25	1	90,25	41,50	0,0013	
A ²	156,84	1	156,84	72,13	0,0004	
B ²	1504,34	1	1504,34	691,79	< 0.0001	
Residual	10,87	5	2,17			
Lack of Fit	8,87	3	2,96	2,96	0,2628	not significant
Pure Error	2,00	2	1,0000			
Cor Total	6680,55	10				

Factor coding is **Coded**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

Explanation of
ANOVA by
Design-Expert 12

The **Model F-value** of 613,43 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB, A², B² are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

The **Lack of Fit F-value** of 2,96 implies the Lack of Fit is not significant relative to the pure error. There is a 26,28% chance that a Lack of Fit F-value this large could occur due to noise. Non-significant lack of fit is good -- we want the model to fit.

Factor Coding: Actual

Yield (%)

Design Points:

● Above Surface

● Below Surface

22 97

X1 = A

X2 = B

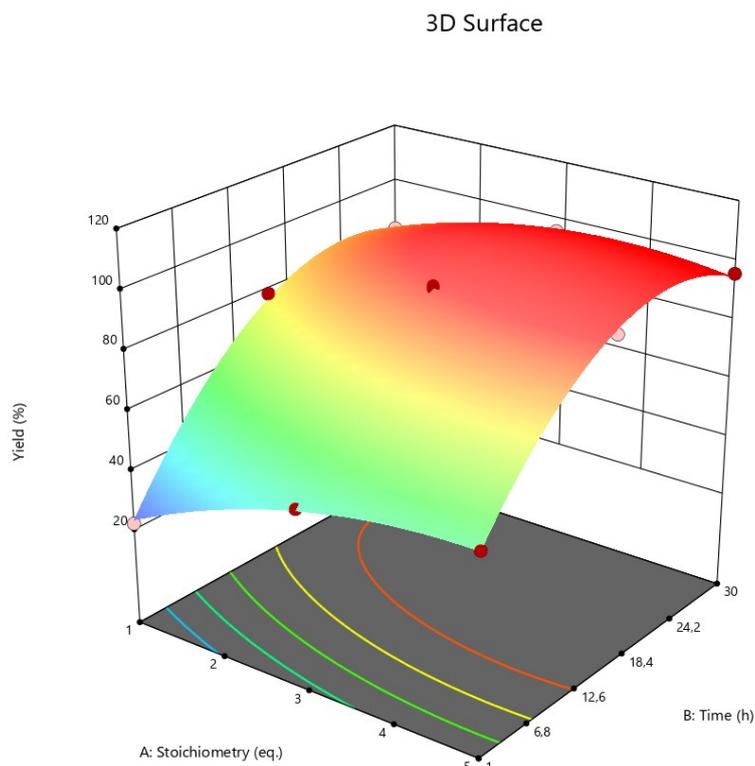


Figure 2: 3D surface of model.

Numerical optimization was used to minimize acetyl chloride and maximizing yield.

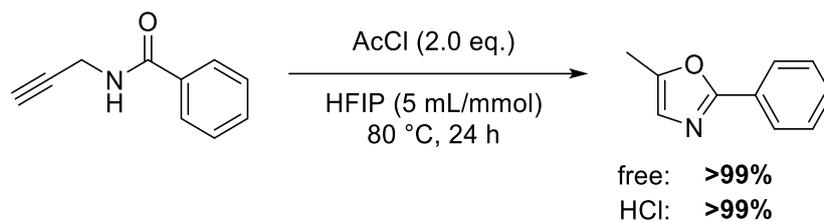
Table 3: Constraints for numerical optimization.

Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:Stoichiometry	minimize	1	5	1	1	3
B:Time	is in range	1	30	1	1	3
Conversion	maximize	24	100	1	1	3
Yield	maximize	22	99	1	1	5
Selectivity	maximize	90	99	1	1	3

Table 4: Numerical solutions found.

Number	Stoichiometry	Time	Conversion	Yield	Selectivity	Desirability
1	1,952	23,142	98,909	95,611	96,726	0,867 Selected

The optimization gave one solution. The parameters used in the replicate were set to 2.0 eq. acetyl chloride and 24 h. The replicates gave >99% isolated yields for the oxazole and its hydrochloride (see below).



Scheme 1: Validation of the optimized reaction conditions.

The optimized conditions were used for the subsequent substrate screening.

2.5.4 General Procedures

General procedure 1 (GP1) – Preparation of propargylic amides *via* amide coupling:

According to a known procedure^[103] propargylic amine (1.0 eq.) is dissolved in CH₂Cl₂ (2 mL/mmol) under argon atmosphere. Et₃N (1.0 eq.) and DMAP (2 mol%) are added and the solution is cooled to 0 °C. Then the respective acid chloride (1.0 eq.) is added dropwise and the resulting solution is stirred at 0 °C for 30 min, warmed to rt and stirred for further 3-24 h. The reaction mixture is quenched with satd. aq. NH₄Cl solution (2 mL/mmol) and extracted with CH₂Cl₂ (5x). The organic phases are dried over MgSO₄, filtered and the solvent is removed under reduced pressure. The crude product is adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography on silica.

General procedure 2 (GP2) – Cyclization of propargylic amides to oxazole hydrochlorides:

The propargylic amide (1.0 eq.) is dissolved in hexafluoroisopropanol (5 mL/mmol) in a screw-cap vial. AcCl (2.0 eq.), AcBr (2.0 eq.) or TMSCl (2.0 eq.) is added and the vial is tightly closed. The mixture is heated to 80 °C and stirred for 24 h. Afterwards the solution is rapidly cooled in an ice bath, diluted with CH₂Cl₂ and transferred to a round bottom flask. The solvent is removed under reduced pressure, yielding the oxazole hydrochloride without further purification (if not mentioned otherwise).

General procedure 3 (GP3) – Cyclization of propargylic amides to free oxazoles:

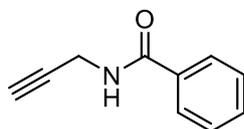
The propargylic amide (1.0 eq.) is dissolved in hexafluoroisopropanol (5 mL/mmol) in a screw-cap vial. AcCl (2.0 eq.), AcBr (2.0 eq.) or TMSCl (2.0 eq.) is added and the vial tightly closed. The mixture is heated to 80 °C and stirred for 24 h. Afterwards the solution is rapidly cooled in an ice bath, diluted with CH₂Cl₂ and transferred to a round bottom flask and the solvent removed under reduced pressure. The oxazole hydrochloride is dissolved in CH₂Cl₂ and washed with satd. aq. NaHCO₃ solution (10 mL/mmol). The combined aqueous layers are washed with CH₂Cl₂ (5 x 10 mL/mmol). The combined organic phases are dried with MgSO₄, and the solvent removed under reduced pressure, yielding the free oxazole without further purification (if not mentioned otherwise).

2.5.5 Procedures

2.5.5.1 Synthesis of Propargylic Amides

***N*-(Prop-2-in-1-yl)benzamide (2.17a):**

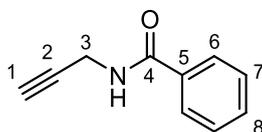
NJ-021C



2.17a was synthesized according to **GP1**. Propargylic amine (2.75 g, 50.0 mmol, 1.00 eq., 3.20 mL), Et₃N (5.06 g, 50.0 mmol, 1.00 eq., 6.93 mL) and benzoyl chloride (7.03 g, 50.0 mmol, 1.00 eq., 5.76 mL) were used. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, 10:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 3:1 – 2:1) to yield *N*-(prop-2-in-1-yl)benzamide (7.57 g, 47.6 mmol, 95%) **2.17a** as white solid.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.81-7.77 (m, 2H, H6), 7.54-7.50 (m, 1H, H8), 7.46-7.42 (m, 2H, H7), 6.32 (br. s, 1H, -NH), 4.28-4.24 (m, 2H, H3), 2.30-2.27 (m, 1H, H1).

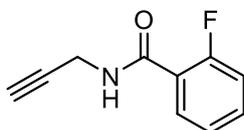
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 167.2 (C4), 133.9 (C5), 132.0 (C8), 128.8 (C7), 127.2 (C6), 79.6 (C2), 72.1 (C1), 30.0 (C3).



Known compound.^[103]

2-Fluoro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (2.17b):

NJ-077A



2.17b was synthesized according to **GP1**. Propargylic amine (110 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq., 130 μ L), Et₃N (202 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq., 280 μ L), DMAP (4.90 mg, 40.0 μ mol, 2 mol%) and 2-fluorobenzoyl chloride (317 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq., 240 μ L) were used. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, 50:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 5:1) to yield 2-fluoro-*N*-(prop-2-in-1-yl)benzamide (343 mg, 1.94 mmol, 97%) **2.17b** as white solid.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8.15-8.08 (m, 1H, H6), 7.52-7.45 (m, 1H, H8), 7.30-7.24 (m, 1H, H7), 7.16-7.09 (m, 1H, H9), 6.94 (br. s, 1H, -NH), 4.31-4.23 (m, 2H, H3), 2.28 (t, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, H1).

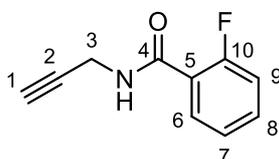
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 163.1 (d, C4), 161.8/159.8 (d, C10), 133.9/133.8 (d, C8), 132.3 (C6), 125.0 (d, C7), 120.4/120.3 (d, C5), 116.3/116.1 (d, C9), 79.4 (C2), 72.0 (C1), 29.8 (C3).

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃): δ / ppm = (-113.22) - (-113.35) (m).

HRMS: m/z calcd. C₁₀H₉FNO⁺ [M+H]⁺ = 178.06627, found: 178.0663.

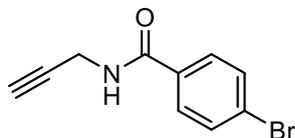
IR: *neat*, ν/cm^{-1} = 3443, 3219, 2971, 2090, 1644, 1518-1453.

Melting point: 41.3 – 42.2 °C (Gradient: 0.5 °C/min).



4-Bromo-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (2.17c):

NJ-014

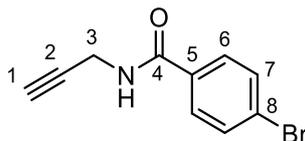


2.17c was synthesized according to **GPI**. Propargyl amine (551 mg, 10.0 mmol, 1.00 eq., 640 μL), Et₃N (1.21 g, 12.0 mmol, 1.20 eq., 1.66 mL) and 4-Bromobenzoyl chloride (2.41 g, 11.0 mmol, 1.10 eq.)

were used. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, 100:1, *n*-pentane/Ethyl acetate, 5:1 – 3:1) to yield 4-bromo-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (2.32 g, 9.75 mmol, 98%) **2.17c** as white solid.

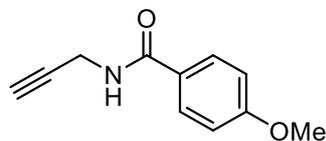
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.67-7.64 (m, 2H, H6), 7.60-7.56 (m, 2H, H7), 6.30 (br. s, 1H, -NH), 4.25 (dd, ³*J* = 2.6 Hz, 5.2 Hz, 2H, H3), 2.29 (t, ⁴*J* = 2.6 Hz, 1H, H1).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 166.3 (C4), 132.6 (C5), 132.0 (C7), 128.8 (C6), 126.7 (C8), 79.3 (C2), 72.3 (C1), 30.0 (C3).



Known compound.^[130]

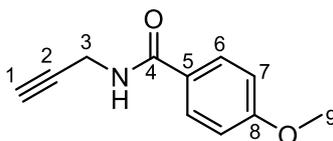
[130] S. Yasuhara, M. Sasa, T. Kusakabe, H. Takayama, M. Kimura, T. Mochida, K. Kato, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3912–3915.

4-Methoxy-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (2.17d):**NJ-070**

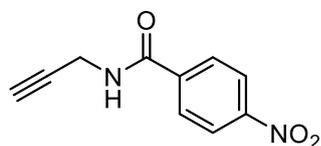
2.17d was synthesized according to **GP1**. Propargylic amine (220 mg, 4.00 mmol, 1.00 eq.), Et₃N (405 mg, 4.00 mmol, 1.00 eq.), DMAP (9.80 mg, 80.0 μmol, 2 mol%) and 4-methoxybenzoyl chloride (682 mg, 4.00 mmol, 1.00 eq.) were used. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, 100:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 5:1) to yield 4-methoxy-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (752 mg, 3.97 mmol, 99%) **2.17d** as white solid.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.77 – 7.73 (m, 2H, H6), 6.96 – 6.90 (m, 2H, H7), 6.16 (br. s, 1H, -NH), 4.25 (dd, ³*J* = 5.2 Hz, ⁴*J* = 2.6 Hz, 2H, H3), 3.85 (s, 3H, H9), 2.28 (t, ⁴*J* = 2.6 Hz, 1H, H1).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 166.7 (C4), 162.6 (C8), 129.0 (C6), 126.2 (C5), 114.0 (C7), 79.8 (C2), 72.0 (C1), 55.6 (C9), 29.9 (C3).



Known compound.^[131]

4-Nitro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (2.17e):**NJ-JD-13**

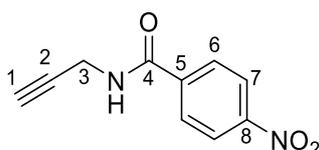
2.17e was synthesized according to **GP1**. Propargylic amine (220 mg, 4.00 mmol, 1.00 eq.), Et₃N (405 mg, 4.00 mmol, 1.00 eq.), DMAP (9.80 mg, 80.0 μmol, 2 mol%) and 4-nitrobenzoyl chloride (742 mg, 4.00 mmol, 1.00 eq.) were used. The crude product was

[131] O. Seppänen, S. Aikonen, M. Muuronen, C. Alamillo-Ferrer, J. Burés, J. Helaja, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 14697–14700.

purified by flash chromatography (SiO₂, 100:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 2:1) to yield 4-nitro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (640 mg, 3.13 mmol, 78%) **2.17e** as white solid.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.31 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 2H, H7), 7.96 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 2H, H6), 6.34 (br. s, 1H, -NH), 4.29 (dd, ³*J* = 5.2 Hz, ⁴*J* = 2.6 Hz, 2H, H3), 2.33 (t, ⁴*J* = 2.6 Hz, 1H, H1).

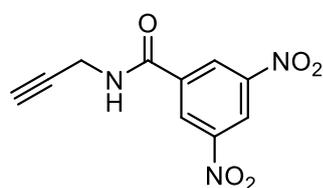
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 165.2 (C4), 157.2 (C8), 139.4 (C5), 128.4 (C6), 124.1 (C7), 78.9 (C2), 72.7 (C1), 30.3 (C3).



Known compound.^[132]

3,5-Dinitro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (**2.17f**):

NJ-069



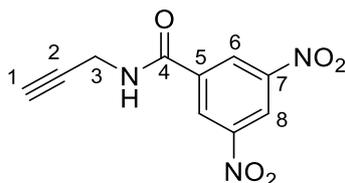
2.17f was synthesized according to **GP1**. Propargylic amine (220 mg, 4.00 mmol, 1.00 eq.), Et₃N (405 mg, 4.00 mmol, 1.00 eq.), DMAP (9.80 mg, 80.0 μ mol, 2 mol%) and 3,5-dinitrobenzoyl chloride (922 g, 4.00 mmol, 1.00 eq.) were used.

The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, 50:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 3:1) to yield 3,5-dinitro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (532 mg, 2.14 mmol, 53%) **2.17f** as white solid.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 9.20 (t, ⁴*J* = 2.1 Hz, 1H, H8), 8.98 (d, ⁴*J* = 2.1 Hz, 2H, H6), 6.54 (br. s, 1H, -NH), 4.34 (dd, ³*J* = 5.2 Hz, ⁴*J* = 2.6 Hz, 2H, H3), 2.37 (t, ⁴*J* = 2.6 Hz, 1H, H1).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 162.5 (C4), 148.9 (C7), 137.2 (C5), 127.4 (C6), 121.6 (C8), 78.3 (C2), 73.2 (C1), 30.6 (C3).

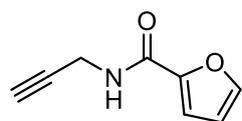
[132] E. M. Beccalli, E. Borsini, G. Brogini, G. Palmisano, S. Sottocornola, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4746–4749.



Known compound.^[133]

***N*-(Prop-2-yn-1-yl)furan-2-carboxamide (2.17g):**

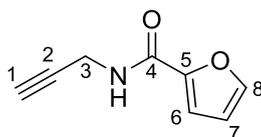
NJ-MA-18



2.17g was synthesized according to **GP1**. Propargylic amine (400 mg, 7.26 mmol, 1.00 eq.), Et₃N (730 mg, 7.26 mmol, 1.00 eq.), DMAP (20.0 mg, 150 μmol, 2 mol%) and furan-2-carbonyl chloride (950 mg, 7.26 mmol, 1.00 eq.) were used. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-pentane/ethyl acetate, 2:1) to yield *N*-(prop-2-yn-1-yl)furan-2-carboxamide (1.07 g, 7.16 mmol, 99%) **2.17g** as white solid.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.45 (dd, ³*J* = 1.7 Hz, ⁴*J* = 0.8 Hz, 1H, *H*_{ar.}), 7.14 (dd, ³*J* = 3.5 Hz, ⁴*J* = 0.7 Hz, 1H, *H*_{ar.}), 6.50 (dd, ³*J* = 3.5 Hz, ³*J* = 1.8 Hz, 1H, *H*_{ar.}), 6.50 (br. s, 1H, -NH), 4.22 (dd, ³*J* = 5.4 Hz, ⁴*J* = 2.6 Hz, 2H, H₃), 2.27 (t, ⁴*J* = 2.6 Hz, 1H, H₁).

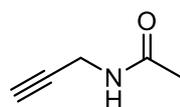
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 158.0 (C₄), 147.6 (C_{ar.}), 144.3 (C_{ar.}), 114.9 (C_{ar.}), 112.4 (C_{ar.}), 79.4 (C₂), 72.0 (C₁), 29.0 (C₃) ppm.



Known compound.^[102]

***N*-(Prop-2-yn-1-yl)acetamide (2.17h):**

NJ-MA-11



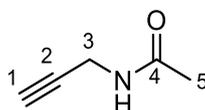
2.17h was synthesized slightly modified to **GP1**. Propargylic amine (1.21 g, 22.0 mmol, 1.10 eq.) and Et₃N (3.04 g, 30.0 mmol, 1.50 eq.) were dissolved in CH₂Cl₂ (40 mL, 1.8 mL/mmol) and cooled to 0 °C. Acetyl chloride (1.57 g,

[133] H. A. Tran, P. I. Kitov, E. Paszkiewicz, J. M. Sadowska, D. R. Bundle, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3658–3671.

20.0 mmol, 1.00 eq.) dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL) was added dropwise to the first solution. After complete addition, the solution was warmed to RT and stirred for additional 3 h. The reaction was quenched with 1 M aq. HCl and the aqueous phase extracted with CH₂Cl₂. The combined organic phases were dried over MgSO₄ and the solvent removed. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-pentane/ethyl acetate, 2:1) to yield *N*-(prop-2-yn-1-yl)acetamide (570 mg, 5.64 mmol, 28%) **2.17h** as white solid.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 5.66 (br. s, 1H, -NH), 4.05 (dd, ³*J* = 5.2 Hz, ⁴*J* = 2.5 Hz, 2H, H3), 2.23 (t, ⁴*J* = 2.5 Hz, 1H, H1), 2.01 (s, 3H, H5).

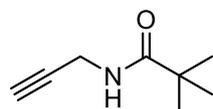
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 177.5 (C4), 79.6 (C2), 71.8 (C1), 29.4 (C3), 23.2 (C5).



Known compound.^[117]

N-(Prop-2-yn-1-yl)pivalamide (**2.17j**):

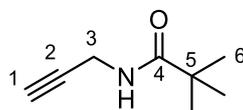
NJ-056A



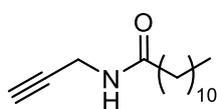
2.17j was synthesized according to **GP1**. Propargylic amine (1.50 g, 27.2 mmol, 1.00 eq., 1.74 mL), Et₃N (3.03 mg, 30.0 mmol, 1.10 eq., 4.18 mL), DMAP (66.5 mg, 545 μ mol, 2 mol%) and trimethylacetyl chloride (3.28 mg, 27.2 mmol, 1.00 eq., 3.35 mL) were used. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, 10:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 3:1) to yield *N*-(prop-2-yn-1-yl)pivalamide (3.68 g, 26.4 mmol, 97%) **2.17j** as white solid.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 5.75 (br. s, 1H, -NH), 4.04 (dd, ³*J* = 5.1 Hz, ⁴*J* = 2.6 Hz, 2H, H3), 2.23 (t, ⁴*J* = 2.6 Hz, 1H, H1), 1.21 (s, 9H, H6).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 178.2 (C4), 79.9 (C2), 71.8 (C1), 38.8 (C5), 29.6 (C3), 27.6 (C6).



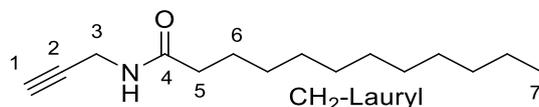
Known compound.^[110]

N*-(Prop-2-yn-1-yl)dodecanamide (2.17k):*NJ-JD-03**

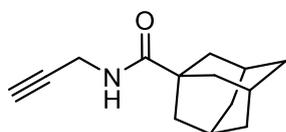
2.17k was synthesized according to **GP1**. Propargylic amine (110 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq., 130 μ L), Et₃N (202 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq., 280 μ L), DMAP (4.90 mg, 40.0 μ mol, 2 mol%) and dodecanoyl chloride (438 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq., 470 μ L) were used. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, 100:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 10:1 – 5:1) to yield *N*-(prop-2-yn-1-yl)dodecanamide (307 mg, 1.29 mmol, 65%) **2.17k** as white solid.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 5.57 (br. s, 1H, -NH), 4.06 (dd, ³*J* = 5.2 Hz, ⁴*J* = 2.6 Hz, 2H, H3), 2.23 (t, ⁴*J* = 2.6 Hz, 1H, H1), 2.22-2.16 (m, 2H, H5), 1.63 (quin, ³*J* = 7.5 Hz, 2H, H6), 1.34-1.23 (m, 16H, CH₂, Lauryl) 0.88 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3H, H7).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 172.8 (C4), 79.8 (C2), 71.7 (C1), 36.7 (C5), 32.1 (CH₂, Lauryl), 29.8 (CH₂, Lauryl), 29.6 (CH₂, Lauryl), 29.5 (CH₂, Lauryl), 29.4 (CH₂, Lauryl), 29.3 (C3), 25.7 (C6), 22.8 (CH₂, Lauryl), 14.3 (C7).



Known compound.^[134]

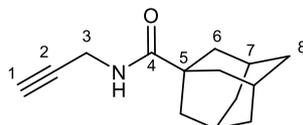
N*-(Prop-2-yn-1-yl)adamantane-1-carboxamide (2.17l):*NJ-078A**

2.17l was synthesized according to **GP1**. Propargylic amine (110 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq., 130 μ L), Et₃N (202 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq., 280 μ L), DMAP (4.90 mg, 40.0 μ mol, 2 mol%) and adamantane-1-carbonyl chloride (397 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.) were used. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, 100:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 10:1 – 5:1) to yield *N*-(prop-2-yn-1-yl)adamantane-1-carboxamide (399 mg, 1.83 mmol, 92%) **2.17l** as white solid.

[134] P. Kumar, M. E. Østergaard, B. Baral, B. A. Anderson, D. C. Guenther, M. Kaura, D. J. Raible, P. K. Sharma, P. J. Hrdlicka, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5047–5061.

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 5.71 (br. s, 1H, -NH), 4.04 (dd, ³J = 5.0 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, 2H, H3), 2.22 (t, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, H1), 2.05 (m, 3H, H7), 1.86 (d, ³J = 2.5 Hz, 6H, H6), 1.77-1.68 (m, 6H, H8).

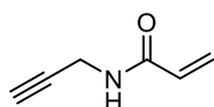
¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 177.6 (C4), 80.1 (C2), 71.7 (C1), 40.7 (C5), 39.3 (C6), 36.6 (C8), 29.4 (C3), 28.2 (C7).



Known compound.^[102]

N-(Prop-2-yn-1-yl)acrylamide (**2.17m**):

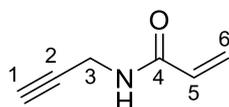
NJ-MA-17



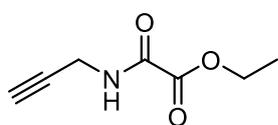
2.17m was synthesized according to **GPI**. Propargylic amine (500 mg, 9.08 mmol, 1.00 eq.), Et₃N (920 mg, 9.08 mmol, 1.00 eq.) and acryloyl chloride (820 mg, 9.08 mmol, 1.00 eq.) were used. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, 100:1; ethyl acetate) to yield *N*-(prop-2-yn-1-yl)acrylamide (800 mg, 7.37 mmol, 81%) **2.17m** as white solid.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.32 (dd, ³J = 17.0 Hz, ²J = 1.3 Hz, 1H, H6), 6.10 (dd, ³J = 17.0 Hz, ³J = 10.3 Hz, 1H, H5), 5.83 (br. s, 1H, -NH), 5.69 (dd, ³J = 10.3 Hz, ²J = 1.3 Hz, 1H, H6), 4.14 (dd, ³J = 5.3 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, 2H, H3), 2.25 (t, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, H1).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 165.2 (C4), 130.2 (C5), 127.5 (C6), 79.4 (C2), 72.0 (C1), 29.4 (C3).



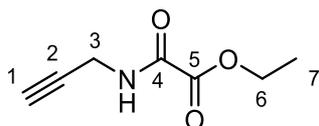
Known compound.^[110]

Ethyl 2-oxo-2-(prop-2-yn-1-ylamino)acetate (2.17n):**NJ-071**

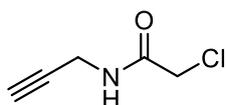
2.17n was synthesized according to **GP1**. Propargylic amine (220 mg, 4.00 mmol, 1.00 eq., 260 μ L), Et₃N (405 mg, 4.00 mmol, 1.00 eq., 550 μ L), DMAP (9.80 mg, 80.0 μ mol, 2 mol%) and ethyl-2-chloro-2-oxoacetate (546 mg, 4.00 mmol, 1.00 eq., 450 μ L) were used. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, 10:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 5:1 – 3:1) to yield ethyl 2-oxo-2-(prop-2-yn-1-ylamino)acetate (602 mg, 3.88 mmol, 97%) **2.17n** as white solid.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.26 (br. s, 1H, -NH), 4.36 (q, ³*J* = 7.2 Hz, 2H, H6), 4.142 (dd, ³*J* = 5.6 Hz, ⁴*J* = 2.6 Hz, 2H, H3), 2.29 (t, ⁴*J* = 2.6 Hz, 1H, H1), 1.39 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 3H, H7).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 160.2 (C5), 156.3 (C4), 78.0 (C2), 72.8 (C1), 63.6 (C6), 29.8 (C3), 14.1 (C7).



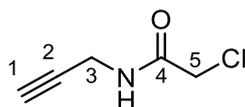
Known compound.^[102]

2-Chloro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)acetamide (2.17o):**NJ-071**

2.17o was synthesized according to **GP1**. Propargylic amine (220 mg, 4.00 mmol, 1.00 eq., 260 μ L), Et₃N (405 mg, 4.00 mmol, 1.00 eq., 550 μ L), DMAP (9.80 mg, 80.0 μ mol, 2 mol%) and 2-chloroacetyl chloride (452 mg, 4.00 mmol, 1.00 eq., 320 μ L) were used. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, 50:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 5:1) to yield 2-chloro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)acetamide (468 mg, 3.56 mmol, 89%) **2.17o** as white solid.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 6.75 (br. s, 1H, -NH), 4.11 (dd, ³*J* = 5.3 Hz, ⁴*J* = 2.6 Hz, 2H, H3), 4.08 (s, 2H, H5), 2.28 (t, ⁴*J* = 2.5 Hz, 1H, H1).

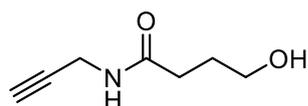
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 165.8 (C4), 78.6 (C2), 72.4 (C1), 42.5 (C5), 29.7 (C3).



Known compound.^[135]

4-Hydroxy-*N*-(prop-2-yn-1-yl)butanamide (**2.17q**):

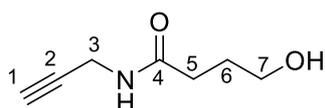
NJ-068A



2.17q was synthesized according to a known procedure.^[117] γ -butyrolactone (1.72 g, 20.0 mmol, 1.00 eq.) and propargylic amine (1.65 g, 30.00 mmol, 1.00 eq.) were mixed in a microwave vial. The mixture was irradiated with microwaves to 120 °C for 3 h. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, 50:1; CH₂Cl₂/MeOH, 100:0 – 100:1 – 100:3) to yield 4-hydroxy-*N*-(prop-2-yn-1-yl)butanamide (2.21 g, 15.6 mmol, 78%) **2.17q** as off-white solid.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 6.45 (br. s, 1H, -NH), 4.02 (dd, ³*J* = 5.4 Hz, ⁴*J* = 2.6 Hz, 2H, H3), 3.67 (t, ³*J* = 5.8 Hz, 2H, H7), 3.22 (br. s, 1H, -OH), 2.36 (t, ³*J* = 7.0 Hz, 2H, H5), 2.23 (t, ⁴*J* = 2.6 Hz, 1H, H1), 1.87 (tt, ³*J* = 12.8 Hz, 6.2 Hz, 2H, H6).

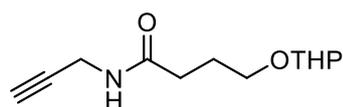
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 173.5 (C4), 79.6 (C2), 71.7 (C1), 62.1 (C7), 33.5 (C5), 29.4 (C3), 28.1 (C6).



Known compound.^[117]

N-(Prop-2-yn-1-yl)-4-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)butanamide (**2.17r**):

NJ-JD-09



4-Hydroxy-*N*-(prop-2-yn-1-yl)butanamide **2.17q** (282 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL, 5 mL/mmol), pyridinium *para*-toluenesulfonate (25.1 mg, 100 μ mol, 5 mol%) and 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (252 mg, 3.00 mmol, 1.50 eq.) were added subsequently. The mixture was stirred at RT for 2 d and afterwards quenched by addition of

[135] B. H. Gless, C. A. Olsen, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10525–10534.

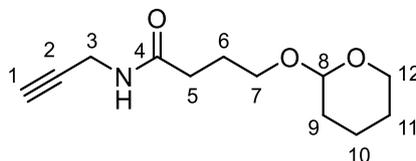
satd. aq. NaHCO₃ (15 mL). The phases were separated and the aqueous phase extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and the solvent removed. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-pentane/ethyl acetate, 3:1) to yield *N*-(prop-2-yn-1-yl)-4-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)butanamide **2.17r** (414 mg, 1.84 mmol, 92%) as colorless liquid.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 6.16 (br. s, 1H, -NH), 4.57-4.53 (m, 1H, H8), 4.03 (dd, ³*J* = 5.3 Hz, ⁴*J* = 2.6 Hz, 2H, H3), 3.90-3.82 (m, 1H, H12), 3.79-3.73 (m, 1H, H7), 3.53-3.44 (m, 2H, H7+H12), 2.36-2.31 (m, 2H, H5), 2.21 (t, ⁴*J* = 2.6 Hz, 1H, H1), 1.96-1.88 (m, 2H, H6), 1.84-1.77 (m, 1H, H10), 1.75-1.67 (m, 1H, H9), 1.60-1.47 (m, 4H, H9+H11+H12).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 172.7 (C4), 99.4 (C8), 79.8 (C2), 71.6 (C1), 66.8 (C7), 63.0 (C12), 33.5 (C5), 30.9 (C9), 29.2 (C3), 25.7 (C6), 25.5 (C11), 20.1 (C10).

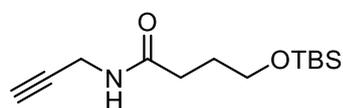
HRMS: *m/z* calcd. C₁₂H₁₉NO₃Na⁺ [M+Na]⁺ = 248.12571, found: 248.1257.

IR: *neat*, ν / cm⁻¹ = 3291, 3067, 2941, 2870, 1647, 1536, 1441, 1352, 1260, 1201, 1135, 1119, 1073, 1029, 988, 902, 867, 811, 653, 426.



4-((*Tert*-butyldimethylsilyloxy)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)butanamide (**2.17s**):

NJ-JD-08



4-Hydroxy-*N*-(prop-2-yn-1-yl)butanamide **2.17q** (424 mg, 3.00 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH₂Cl₂ (6 mL, 2 mL/mmol). Et₃N (364 mg, 3.30 mmol, 1.10 eq.), DMAP (18.3 mg, 150 μ mol, 5 mol%) and TBSCl (297 mg, 3.60 mmol, 1.20 eq.) were added and the mixture stirred at RT for 22 h. TLCs revealed that still starting material was present, so additional Et₃N (132 mg, 1.20 mmol, 0.40 eq.) and TBSCl (74.3 mg, 900 μ mol, 0.30 eq.) were added. After additional 5 h at RT the reaction was completed and was quenched by introduction of satd. aq. NaHCO₃ (10 mL). The phases were separated and the aqueous phase extracted with CH₂Cl₂ (5 x 5 mL). The combined organic phases were dried using MgSO₄ and the solvent

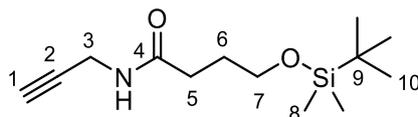
removed. After purification by flash chromatography (SiO₂; *n*-pentane/ethyl acetate, 3:1) 4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)butanamide **2.17s** (729 mg, 2.85 mmol, 95%) was isolated as colorless liquid.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 6.00 (br. s, 1H, -NH), 4.04 (dd, ³*J* = 5.2 Hz, ⁴*J* = 2.6 Hz, 2H, H3), 3.66 (t, ³*J* = 5.9 Hz, 2H, H7), 2.31 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 2H, H5), 2.21 (t, ⁴*J* = 2.5 Hz, 1H, H1), 1.88-1.81 (m, 2H, H6), 0.89 (s, 9H, H10), 0.05 (s, 6H, H8).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 172.8 (C4), 79.8 (C2), 71.6 (C1), 62.4 (C7), 33.2 (C5), 29.2 (C3), 28.3 (C6), 26.1 (C10), 18.5 (C9), -5.2 (C8).

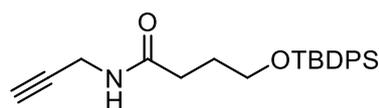
HRMS: *m/z* calcd. C₁₃H₂₆NO₂Si⁺ [M+H]⁺ = 256.17273, found: 256.1727.

IR: *neat*, ν /cm⁻¹ = 3311, 3067, 2929, 2857, 1647, 1538, 1472, 1254, 1096, 964, 775, 657.



4-((*Tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)butanamide (**2.17t**):

NJ-JD-12



4-Hydroxy-*N*-(prop-2-yn-1-yl)butanamide **2.17q** (282 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in THF (6 mL, 3 mL/mmol). Then imidazole (340 mg, 5.00 mmol, 2.50 eq.)

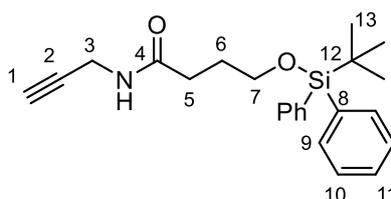
and TBDPSCl (605 mg, 2.20 mmol, 1.10 eq.) were added. The reaction mixture was stirred at RT for 18 h and afterwards quenched by addition of water (4 mL). The phases were separated and the aqueous phase extracted with CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). The organic phases were dried over MgSO₄ and the solvent removed. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂; *n*-pentane/ethyl acetate, 1:1). The product 4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)butanamide **2.17t** (758 mg, 1.99 mmol, >99%) was isolated as viscous colorless liquid.

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.67-7.64 (m, 4H, H9), 7.45-7.41 (m, 2H, H11), 7.41-7.37 (m, 4H, H10), 5.78 (br. s, 1H, -NH), 4.00 (dd, ³*J* = 5.4 Hz, ⁴*J* = 2.6 Hz, 2H, H3), 3.71 (t, ³*J* = 5.9 Hz, 2H, H7), 2.34 (t, ³*J* = 7.3 Hz, 2H, H5), 2.21 (t, ⁴*J* = 2.5 Hz, 1H, H1), 1.92-1.86 (m, 2H, H6), 1.06 (s, 9H, H13).

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 172.6 (C4), 135.7 (C9), 133.8 (C8), 129.8 (C11), 127.9 (C10), 79.8 (C2), 71.6 (C1), 63.1 (C7), 33.0 (C5), 29.3 (C3), 28.3 (C6), 27.0 (C13), 19.4 (C12).

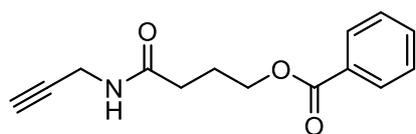
HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{Si}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 380.20403$, found: 380.2041.

IR: *neat*, ν / cm^{-1} = 3290, 3070, 2930, 2857, 1647, 1538, 1472, 1427, 1389, 1262, 966, 822, 739, 701, 613, 505.



4-Oxo-4-(prop-2-yn-1-ylamino)butyl benzoate (2.17u):

NJ-JD-14



4-Hydroxy-*N*-(prop-2-yn-1-yl)butanamide **2.17q** (424 mg, 3.00 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH_2Cl_2 (24 mL, 8 mL/mmol), TMEDA (209 mg, 1.80 mmol, 60 mol%) and

4 Å molsieves were added. The solution was cooled to -78 °C and benzoyl chloride (437 mg, 3.30 mmol, 1.10 eq.) was added dropwise. The solution was stirred at -78 °C for 3 h and afterwards quenched with phosphate-buffer (20 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase extracted with CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). The combined organic phase was dried over MgSO_4 and the solvent removed. The crude product was purified by flash chromatography (SiO_2 ; *n*-pentane/ethyl acetate, 1:1) to yield 4-oxo-4-(prop-2-yn-1-ylamino)butyl benzoate (640 mg, 2.61 mmol, 87%) **2.17u** as white solid.

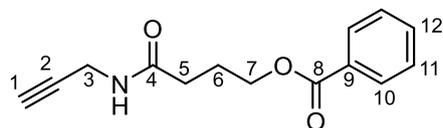
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 8.06-8.00 (m, 2H, H10), 7.59-7.54 (m, 1H, H12), 7.47-7.41 (m, 2H, H11), 5.80 (br. s, 1H, -NH), 4.38 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 2H, H7), 4.05 (dd, $^3J = 5.2$ Hz, $^4J = 2.6$ Hz, 2H, H3), 2.36 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, H5), 2.22 (t, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, H1), 2.18-2.11 (m, 2H, H6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 171.7 (C4), 166.8 (C8), 133.2 (C12), 130.2 (C9), 129.7 (C10), 128.5 (C11), 79.6 (C2), 71.8 (C1), 64.2 (C7), 32.9 (C5), 29.4 (C3), 24.8 (C6).

HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 246.11247$, found: 246.1124.

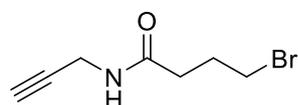
IR: *neat*, $\nu / \text{cm}^{-1} = 3270, 3070, 2959, 1703, 1649, 1601, 1584, 1544, 1464, 1449, 1416, 1384, 1314, 1277, 1260, 1217, 1175, 1116, 1070, 1026, 938, 896, 856, 808, 704, 685, 664, 584, 554, 507, 455, 437.$

Melting point: 66.0 °C (Gradient: 0.5 °C/min).



4-Bromo-*N*-(prop-2-yn-1-yl)butanamide (2.17v):

NJ-076

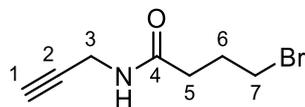


4-Hydroxy-*N*-(prop-2-yn-1-yl)butanamide **2.17q** (706 mg, 5.00 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH_2Cl_2 (1.5 mL/mmol), CBr_4 (2.49 g, 7.50 mmol, 1.50 eq.) and PPh_3 (1.97 g, 7.50 mmol, 1.50 eq.)

were added, respectively. The resulting mixture was stirred at rt for 1 h. The solution was diluted with CH_2Cl_2 and concentrated on *Celite*. The crude product was purified by flash chromatography (SiO_2 , 50:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 2:1) to yield 4-bromo-*N*-(prop-2-yn-1-yl)butanamide **2.17v** (733 mg, 3.59 mmol, 72%) as yellow solid.

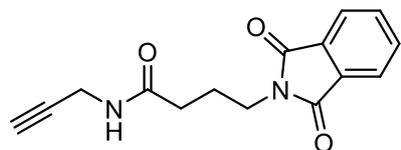
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta / \text{ppm} = 5.87$ (br. s, 1H, -NH), 4.05 (dd, $^3J = 5.3$ Hz, $^4J = 2.6$ Hz, 2H, H3), 3.47 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 2H, H7), 2.39 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, H5), 2.24 (t, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, H1), 2.20 (m, 2H, H6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta / \text{ppm} = 171.4$ (C4), 79.5 (C2), 71.8 (C1), 34.2 (C5), 33.5 (C7), 29.3 (C3), 28.1 (C6).



Known compound.^[136]

[136] D. Zhang, H. Liu, Q. Wei, Q. Zhou, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *107*, 180–191.

4-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-N-(prop-2-yn-1-yl)butanamide (2.17w):**NJ-082**

A mixture of 4-halo-*N*-(prop-2-yn-1-yl)butanamide **2.17p** (Cl/Br (78.7:21.3), 8.94 mmol, 1.00 eq.), previously synthesized by the amide coupling of propargylic amine and 4-bromobutyryl chloride, was dissolved in DMF (5 mL, 1 mL/mmol). K₂CO₃ (2.47 g, 17.9 mmol, 2.00 eq.) and phthalimide (2.63 g, 17.9 mmol, 2.00 eq.) were added and the solution stirred at 40 °C over 3 d. Afterwards water (100 mL) and CH₂Cl₂ (50 mL) were added. The phases were separated and the aqueous phase extracted with CH₂Cl₂ (5 x 100 mL). The combined organic phase was dried over MgSO₄ and the solvent removed. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, 75:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 2:1 – 0:1) to yield 4-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)butanamide (501 mg, 1.85 mmol, 21%*) **2.17w** as white solid.

*The chloride substituted substrate did not react. Yield referred to bromide: 81%.

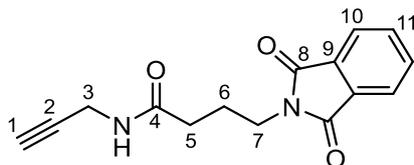
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.88 – 7.83 (m, 2H, H10), 7.75 – 7.71 (m, 2H, H11), 6.19 (br. s, 1H, -NH) 4.04 (dd, ³*J* = 5.2 Hz, ⁴*J* = 2.6 Hz, 2H, H3), 3.76 (t, ³*J* = 6.5 Hz, 2H, H7), 2.27 – 2.20 (m, 3H, H1+H5), 2.05 (tt, ³*J* = 6.8 Hz, ⁴*J* = 13.1 Hz, 2H, H6).

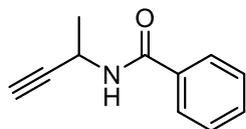
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 171.7 (C4), 168.9 (C8/C8'), 134.3 (C11/C11'), 132.1 (C9/C9'), 123.5 (C10/C10'), 79.7 (C2), 71.7 (C1), 37.3 (C7), 33.6 (C5), 29.4 (C3), 25.1 (C6).

HRMS: *m/z* calcd. for C₁₅H₁₅N₂O₃⁺ [M+H]⁺ = 271.10772, found: 271.1077.

IR: *neat*, ν /cm⁻¹ = 3292, 3250, 1762, 1644, 1548, 1459, 1434, 1401, 1356, 1273, 1242, 1221, 1190, 1117, 1075, 1027, 932, 889, 797, 646, 564, 530, 417.

Melting point: 133.5 – 134.8 °C (Gradient: 0.5 °C/min).

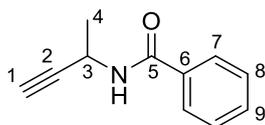


N*-(But-3-yn-2-yl)benzamide (2.12a):*NJ-098**

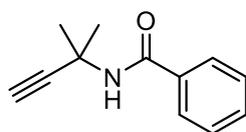
2.12a was synthesized according to **GP1**. But-3-yn-2-amine (923 mg, 13.3 mmol, 1.00 eq.), Et₃N (1.35 g, 13.3 mmol, 1.00 eq., 1.85 mL), DMAP (32.6 mg, 267 μmol, 2 mol%) and benzoyl chloride (1.88 g, 13.3 mmol, 1.00 eq., 1.54 mL) were used. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, 25:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 10:1) to yield *N*-(but-3-yn-2-yl)benzamide (865 mg, 4.99 mmol, 37%) **2.12a** as white solid.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.81 – 7.75 (m, 2H, H7), 7.54 – 7.40 (m, 3H, H8+H9), 6.32 (br. s, 1H, -NH), 5.08 – 4.98 (m, 1H, H3), 2.31 (dd, ³*J* = 2.3 Hz, ⁴*J* = 0.6 Hz, 1H), 1.53 (dd, ³*J* = 6.9 Hz, ⁴*J* = 0.9 Hz, 3H, H4).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 166.4 (C5), 134.1 (C6), 131.9 (C9), 128.8 (C8), 127.1 (C7), 84.3 (C2), 70.8 (C1), 37.6 (C3), 22.5 (C4).



Known compound.^[137]

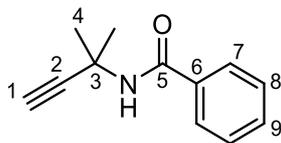
N*-(2-Methylbut-3-yn-2-yl)benzamide (2.35):*NJ-032**

2.35 was synthesized according to **GP1**. 2-Methylbut-3-yn-2-amine (166 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq., 210 μL), Et₃N (304 mg, 3.00 mmol, 1.50 eq., 230 μL), DMAP (12.3 mg, 100 μmol, 5 mol%) and benzoyl chloride (281 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq., 230 μL) were used. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, 50:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 10:1 – 5:1) to yield *N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)benzamide (295 mg, 1.58 mmol, 79%) **2.35** as white solid.

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.77-7.75 (m, 2H, H7), 7.51-7.48 (m, 1H, H9), 7.44-7.41 (m, 2H, H8), 6.19 (br. s, 1H, -NH), 2.39 (s, 1H, H1), 1.77 (s, 6H, H4).

[137] X. Meng, S. Kim, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4429–4431.

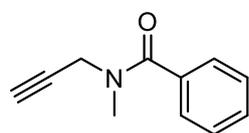
¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 166.6 (C5), 135.0 (C6), 131.7 (C9), 128.7 (C8), 127.0 (C7), 87.3 (C2), 69.5 (C1), 48.2 (C3), 29.2 (C4).



Known compound.^[138]

***N*-Methyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (2.36):**

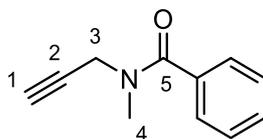
NJ-034



2.36 was synthesized according to **GP1**. *N*-Methylprop-2-yn-1-amine (138 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq., 170 μ L), Et₃N (304 mg, 3.00 mmol, 1.50 eq., 420 μ L) DMAP (12.2 mg, 100 μ mol, 5 mol%) and benzoyl chloride (281 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq., 230 μ L) were used. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, 20:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 10:1 – 5:1) to yield *N*-methyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (326 mg, 1.88 mmol, 94%) **2.36** as colorless oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.60-7.36 (m, 5H, *H*_{ar}), 4.38+4.00 (br. s, 2H, H3), 3.16+3.05 (br. s, 3H, H4), 2.35+2.28 (br. s, 1H, H1).

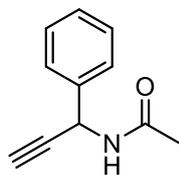
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 171.4 (C5), 135.5 (*C*_{ar}), 130.1 (*C*_{ar}), 128.6 (*C*_{ar}), 127.3 (*C*_{ar}), 127.1 (*C*_{ar}), 78.6 (C2), 73.2 (C1), 72.3 (C1), 41.6 (C3), 36.9 (C4), 36.6 (C3), 33.0 (C4).



Known compound.^[139]

[138] C. J. Smedley, A. S. Barrow, C. Spiteri, M. C. Giel, P. Sharma, J. E. Moses, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 9990–9995.

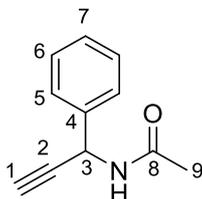
[139] M. Ciaccia, D. Núñez-Villanueva, C. A. Hunter, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 10862–10875.

N*-(1-Phenylprop-2-yn-1-yl)acetamide (2.12b):*NJ-096**

1-Phenylprop-2-yn-1-ol (661 mg, 5.00 mmol, 1.00 eq.) and Na₂SO₄ (710 mg, 5.00 eq., 1.00 eq.) were suspended in MeCN (8 mL, 1.6 mL/mmol) and cooled to -25 °C. Concentrated H₂SO₄ (97%, 1.3 mL, 0.26 mL/mmol) was dissolved in MeCN (5 mL, 1 mL/mmol) cooled to -25 °C and dropwise added to the suspension. Afterwards the mixture was allowed to reach rt and stirred for 2 d. The solvent was removed and ice was added. The solution was extracted with CH₂Cl₂ (5 x 20 mL), dried over MgSO₄ and the solvent evaporated. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO₂, 100:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 5:1 – 3:1) to yield *N*-(1-phenylprop-2-yn-1-yl)acetamide (784 mg, 4.52 mmol, 90%) **2.12b** as white solid.

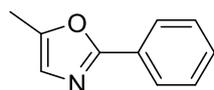
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.54 – 7.47 (m, 2H, H5), 7.40 – 7.29 (m, 3H, H6+H7), 6.15 – 5.94 (m, 2H, -NH+H3), 2.52 – 2.46 (m, 1H, H1), 2.01 (d, ⁴*J* = 1.6 Hz, 3H, H9).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 168.9 (C8), 138.4 (C4), 128.9 (C6), 128.4 (C7), 127.2 (C5), 81.8 (C2), 73.1 (C1), 44.6 (C3), 23.3 (C9).



Known compound.^[125]

2.5.5.2 Cyclization to Oxazoles

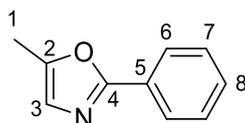
5-Methyl-2-phenyloxazole (2.19a):**NJ-K1-195**

2.19a was synthesized according to **GP3**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (66.8 mg, 420 μmol, 1.00 eq.) and AcCl (65.9 mg, 839 μmol, 2.00 eq.) were used. The product 5-methyl-2-phenyloxazole (66.8 mg, 420 μmol, >99%) **2.19a** was isolated as yellow oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8.02-7.98 (m, 2H, H6), 7.45-7.39 (m, 3H, H7, H8), 6.85-6.82 (m, 1H, H3), 2.39 (d, ⁴J = 1.2 Hz, 3H, H1).

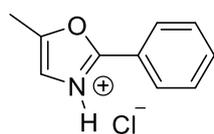
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 160.8 (C4), 149.0 (C2), 130.0 (C8), 128.8 (C7), 127.9 (C5), 126.0 (C6), 124.3 (C3), 11.2 (C1).

HRMS: m/z calcd. C₁₀H₉NO+H⁺ [M+H]⁺ = 160.07569, found: 160.0757.



5-Methyl-2-phenyloxazole hydrochloride (2.30a):

NJ-K1-116



2.30a was synthesized according to **GP2**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (66.5 mg, 418 μ mol, 1.00 eq.) and AcCl (65.6 mg, 836 μ mol, 2.00 eq.) were used. The product 5-methyl-2-phenyloxazole hydrochloride (81.5 mg,

417 μ mol, >99%) **2.30a** was isolated as white solid.

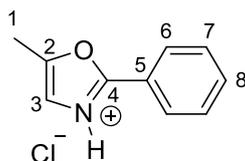
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8.47-8.45 (m, 2H, H6), 7.71-7.59 (m, 3H, H7, H8), 7.34-7.30 (m, 1H, H3), 2.57 (s, 3H, H1).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 161.0 (C4), 151.7 (C2), 134.9 (C8), 130.0 (C7), 128.5 (C6), 120.6 (C5), 116.1 (C3), 11.5 (C1).

HRMS: m/z calcd. C₁₀H₉NO+H⁺ [M+H]⁺ = 160.07569, found: 160.0756.

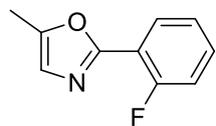
IR: *neat*; ν / cm⁻¹ = 3055, 2239, 1851, 1708, 1645, 1606, 1572, 1492, 1461, 1370, 1257, 1124, 1005, 929, 856, 775, 702, 678, 488, 463.

Melting point: 172.6 – 174.4 °C (Decomposed).



2-(2-Fluorophenyl)-5-methyloxazole (2.19b):

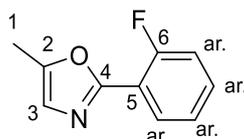
NJ-JD-K9



2.19b was synthesized according to **GP3**. 2-Fluoro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (35.4 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and AcCl (31.4 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were used. The product 2-(2-fluorophenyl)-5-methyloxazole (31.2 mg, 176 μmol , 87%) **2.19b** was isolated as yellow oil.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 8.02-7.96 (m, 1H, H_{ar}), 7.42-7.36 (m, 1H, H_{ar}), 7.25-7.15 (m, 2H, H_{ar}), 6.93-6.87 (m, 1H, H3), 2.41 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 3H, H1).

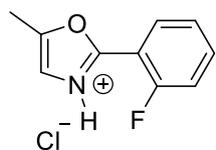
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 160.0 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 266$ Hz, C6), 157.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 6$ Hz, C4), 149.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 1$ Hz, C2), 131.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 9$ Hz, C_{ar}), 129.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 2$ Hz, C_{ar}), 124.5 (C_{ar}), 124.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 3$ Hz, C3), 116.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 21$ Hz, C_{ar}), 116.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 11$ Hz, C5), 11.2 (C1).



Known compound.^[140]

2-(2-Fluorophenyl)-5-methyloxazole hydrochloride (2.30b):

NJ-K1-255



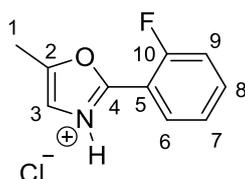
2.30b was synthesized according to **GP2**. 2-Fluoro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (35.4 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and AcCl (31.4 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were used. The product 2-(2-fluorophenyl)-5-methyloxazole hydrochloride (37.6 mg, 176 μmol , 88%) **2.30b** was isolated as white solid.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 8.52-8.44 (m, 1H, H6), 7.64-7.56 (m, 1H, H8), 7.41-7.34 (m, 1H, H7), 7.30-7.21 (m, 2H, H3+H9), 2.53 (d, $^4J = 1.0$ Hz, 3H, H1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 160.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 260$ Hz, C10), 157.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 5$ Hz, C4), 151.5 (C2), 135.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 9$ Hz, C8), 130.6 (C6), 125.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz, C7), 118.9 (C3), 117.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 20$ Hz, C9), 111.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 10$ Hz, C5), 11.5 (C1).

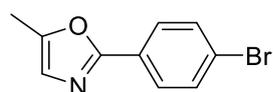
[140] J. K. Mali, B. S. Takale, V. N. Telvekar, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 2231–2235.

- ^{19}F -NMR (470 MHz, CDCl_3):** δ / ppm = -109.63.
- HRMS:** m/z calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FNO}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+=$ 178.06627, found: 178.0661.
- IR:** *neat*, ν/cm^{-1} = 3054, 2921, 2329, 2282, 2232, 1868, 1641, 1619, 1585, 1493, 1448, 1392, 1332, 1269, 1233, 1127, 1085, 1005, 924, 858, 822, 769, 737, 696, 643, 552, 516, 463.
- Melting point:** 142 °C – 144.2 °C (Gradient: 0.5°C/min).



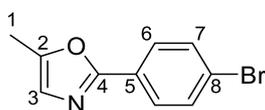
2-(4-Bromophenyl)-5-methyloxazole (2.19c):

NJ-084



2.19c was synthesized according to **GP3**. 4-Bromo-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (1.21 g, 5.06 mmol, 1.00 eq.) and AcCl (785 mg, 10.0 mmol, 2.00 eq.) were used. The product 2-(4-bromophenyl)-5-methyloxazole (1.20 g, 5.05 mmol, >99%) **2.19c** was isolated as brown solid.

- ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3):** δ / ppm = 7.87-7.84 (m, 2H, H6), 7.59-7.55 (m, 2H, H7), 6.84 (q, $^4J=1.3$ Hz, 1H, H3), 2.39 (d, $^4J=1.2$ Hz, 3H, H1).
- ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3):** δ / ppm = 160.0 (C4), 149.4 (C2), 132.1 (C7), 127.5 (C6), 126.8 (C5), 124.5 (C3), 124.4 (C8), 11.2 (C1).

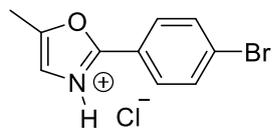


Known compound.^[141]

[141] S. Fan, T. Tong, L. Fang, J. Wu, E. Li, H. Kang, X. Lv, X. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1409–1413.

2-(4-Bromophenyl)-5-methyloxazole hydrochloride (2.30c):

NJ-JD-K27



2.30c was synthesized according to **GP2**. 4-Bromo-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (47.6 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and AcCl (31.4 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were used. The product 2-(4-bromophenyl)-5-methyloxazole hydrochloride (54.9 mg, 200 μmol , >99%) **2.30c** was isolated as off-white solid.

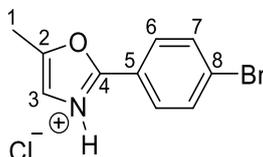
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 8.29-8.23 (m, 2H, H6), 7.74-7.70 (m, 2H, H7), 7.22 (br. s, 1H, H3), 2.53 (s, 3H, H1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 160.2 (C4), 151.5 (C2), 133.1 (C7), 129.3 (C6), 129.2 (C8), 121.0 (C5), 118.0 (C3), 11.5 (C1).

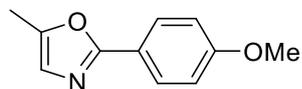
HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrNO}$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+ = 237.98620$, found: 237.9863.

IR: *neat*, ν / cm^{-1} = 3119, 3078, 2191, 1854, 1650, 1602, 1580, 1565, 1484, 1437, 1393, 1303, 1247, 1185, 1114, 1065, 1004, 953, 923, 843, 821, 688, 666, 625, 500, 480, 445.

Melting point: 151.3 $^\circ\text{C}$ (Decomposed) (Gradient 0.5 $^\circ\text{C}/\text{min}$).

**2-(4-Methoxyphenyl)-5-methyloxazole (2.19d):**

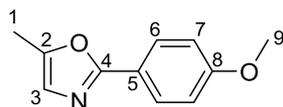
NJ-JD-K69



2.19d was synthesized according to **GP3**. 4-Methoxy-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (37.8 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and AcCl (31.4 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were used. The product 2-(4-methoxyphenyl)-5-methyloxazole (37.7 mg, 199 μmol , >99%) **2.19d** was isolated as yellow liquid.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 7.94-7.91 (m, 2H, H6), 6.96-6.94 (m, 2H, H7), 6.78 (q, $^4J = 1.2$ Hz, 1H, H3), 3.85 (s, 3H, H9), 2.37 (d, $^4J = 1.2$ Hz, 3H, H1).

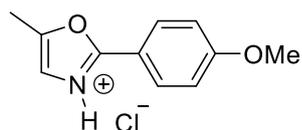
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 161.1 (C8), 160.9 (C4), 148.4 (C2), 127.7 (C6), 124.0 (C3), 120.8 (C5), 114.2 (C7), 55.5 (C9), 11.2 (C1).



Known compound.^[142]

2-(4-Methoxyphenyl)-5-methyloxazole hydrochloride (**2.30d**):

NJ-JD-K64



2.30d was synthesized according to **GP2**. 4-Methoxy-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (37.8 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and AcCl (31.4 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were used. The product 2-(4-methoxyphenyl)-5-methyloxazole hydrochloride (44.4 mg, 197 μmol , 98%) **2.30d** was isolated as white solid.

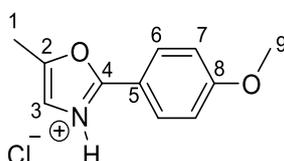
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8.43-8.40 (m, 2H, H6), 7.20 (br. s, 1H, H3), 7.10-7.06 (m, 2H, H7), 3.90 (s, 3H, H9), 2.52 (d, ⁴J = 1.0 Hz, 3H, H1).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 164.9 (C8), 161.1 (C4), 150.5 (C2), 130.8 (C6), 115.7 (C3), 115.4 (C7), 113.1 (C5), 55.9 (C9), 11.4 (C1).

HRMS: m/z calcd. C₁₁H₁₂NO₂⁺ [M+H]⁺ = 190.08626, found: 190.0684.

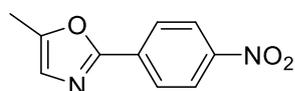
IR: *neat*, ν / cm⁻¹ = 3120, 3005, 2942, 2844, 2266, 1833, 1650, 1606, 1458, 1440, 1409, 1369, 1306, 1184, 1122, 1049, 1023, 940, 918, 815, 797, 738, 701, 681, 633, 606, 525, 501, 466, 413.

Melting point: 179.6 °C (Decomposed) (Gradient: 0.5 °C/min).



5-Methyl-2-(4-nitrophenyl)oxazole (**2.19e**):

NJ-JD-K68



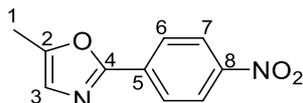
2.19e was synthesized according to **GP3**. 4-Nitro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (40.8 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and AcCl (31.4 mg,

[142] A. Holownia, C. Tien, D. B. Diaz, R. T. Larson, A. K. Yudin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 15148-15153.

400 μmol , 2.00 eq.) were used. The reaction was conducted over 48 h. The product 5-methyl-2-(4-nitrophenyl)oxazole (38.9 mg, 191 μmol , 95%) **2.19e** was isolated as yellow solid.

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 8.32-8.29 (m, 2H, H7), 8.17-8.14 (m, 2H, H6), 6.94 (q, 4J = 1.3 Hz, 1H, H3), 2.44 (d, 4J = 1.2 Hz, 3H, H1).

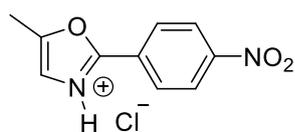
$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 158.8 (C4), 150.9 (C2), 148.5 (C8), 133.3 (C5), 126.7 (C6), 125.5 (C3), 124.3 (C7), 11.3 (C1).



Known compound.^[115]

5-Methyl-2-(4-nitrophenyl)oxazole hydrochloride (**2.30e**):

NJ-JD-K61



2.30e was synthesized according to **GP2**. 4-Nitro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (40.8 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and AcCl (31.4 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were used. The reaction was conducted over 48 h.

The product 5-methyl-2-(4-nitrophenyl)oxazole hydrochloride (41.5 mg, 173 μmol , 86%) **2.30e** was isolated as off-white solid.

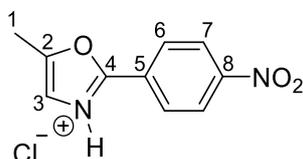
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 8.32-8.29 (m, 2H, H7), 8.17-8.15 (m, 2H, H6), 6.94 (q, 4J = 1.2 Hz, 1H, H3), 2.44 (d, 4J = 1.2 Hz, 3H, H1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 158.8 (C4), 150.9 (C2), 148.5 (C8), 133.3 (C5), 126.7 (C6), 125.5 (C3), 124.3 (C7), 11.3 (C1).

HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 205.06077, found: 205.0608.

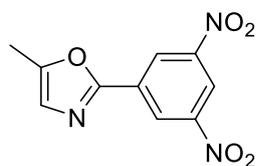
IR: *neat*, ν / cm^{-1} = 3109, 2925, 1592, 1547, 1515, 1441, 1413, 1332, 1257, 1122, 1104, 1069, 1006, 964, 819, 761, 667, 625, 492, 470.

Melting point: 112.5 $^{\circ}\text{C}$ (Decomposed) (Gradient: 0.5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$).



2-(3,5-Dinitrophenyl)-5-methyloxazole (2.19f):

NJ-JD-K71



2.19f was synthesized according to **GP3**. 3,5-Dinitro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (49.8 mg, 200 μ mol, 1.00 eq.) and AcCl (31.4 mg, 400 μ mol, 2.00 eq.) were used. The reaction was conducted over 96 h. The product 2-(3,5-dinitrophenyl)-5-methyloxazole (48.7 mg, 195 μ mol,

98%) **2.19f** was isolated as yellow solid.

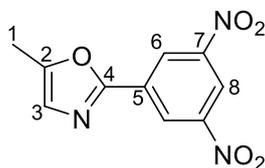
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 9.12 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 2H, H6), 9.04 (t, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, H8), 6.99 (q, $^4J = 1.2$ Hz, 1H, H3), 2.48 (d, $^4J = 1.2$ Hz, 3H, H1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 156.7 (C4), 151.7 (C2), 149.2 (C5), 131.1 (C7), 125.8 (C3), 125.6 (C6), 119.1 (C8), 11.3 (C1).

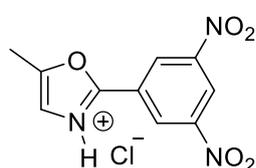
HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 250.04585$, found: 250.0458.

IR: *neat*, $\nu/\text{cm}^{-1} = 3106, 2925, 1070, 915, 834, 758, 729, 712, 652, 629, 494$.

Melting point: 76.3 $^\circ\text{C}$ (Gradient: 0.5 $^\circ\text{C}/\text{min}$).

**2-(3,5-Dinitrophenyl)-5-methyloxazole hydrochloride (2.30f):**

NJ-JD-K65



2.30f was synthesized according to **GP2**. 3,5-Dinitro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (49.8 mg, 200 μ mol, 1.00 eq.) and AcCl (31.4 mg, 400 μ mol, 2.00 eq.) were used. The reaction was conducted over 96 h. The product 2-(3,5-dinitrophenyl)-5-methyloxazole hydrochloride

(52.9 mg, 185 μ mol, 93%) **2.30f** was isolated as off-white solid.

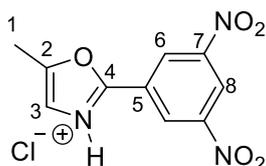
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 9.13 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 2H, H6), 9.05 (t, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, H8), 7.00 (q, $^4J = 1.2$ Hz, 1H, H3), 2.48 (d, $^4J = 1.2$ Hz, 3H, H1).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 156.7 (C4), 151.7 (C2), 149.1 (C7), 131.1 (C5), 125.8 (C3), 125.6 (C6), 119.1 (C8), 11.4 (C1).

HRMS: m/z calcd. C₁₀H₈N₃O₅⁺ [M+H]⁺= 250.04585, found: 250.0461.

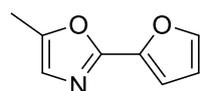
IR: *neat*, ν /cm⁻¹ = 3106, 2926, 1632, 1592, 1556, 1533, 1358, 1339, 1262, 1145, 1116, 1070, 1011, 966, 916, 860, 834, 758, 743, 729, 713, 652, 629, 494.

Melting point: 75.5 °C (Gradient: 0.5 °C/min).



2-(Furan-2-yl)-5-methyloxazole (2.19g):

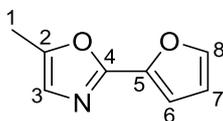
NJ-JD-K32



2.19g was synthesized according to **GP3**. *N*-(Prop-2-yn-1-yl)furan-2-carboxamide (29.8 mg, 200 μ mol, 1.00 eq.) and AcCl (31.4 mg, 400 μ mol, 2.00 eq.) were used. The product 2-(furan-2-yl)-5-methyloxazole (27.7 mg, 186 μ mol, 93%) **2.19g** was isolated as off-white solid.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.52 (dd, ³*J* = 1.8 Hz, ⁴*J* = 0.8 Hz, 1H, H8), 6.94 (dd, ³*J* = 3.5 Hz, ⁴*J* = 0.8 Hz, 1H, H6), 6.81 (q, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1H, H3), 6.51 (dd, ³*J* = 3.5 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H, H7), 2.38 (d, ⁴*J* = 1.2 Hz, 3H, H1).

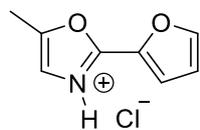
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 153.7 (C4), 148.6 (C2), 144.0 (C8), 143.4 (C5), 124.2 (C3), 111.8 (C7), 110.5 (C6), 11.1 (C1).



Known compound.^[102]

2-(Furan-2-yl)-5-methyloxazole hydrochloride (2.30g):

NJ-JD-K11



2.30g was synthesized according to **GP2**. *N*-(Prop-2-yn-1-yl)furan-2-carboxamide (29.8 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and AcCl (31.4 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were used. The product 2-(furan-2-yl)-5-methyloxazole hydrochloride (32.0 mg, 172 μmol , 86%) **2.30g** was isolated as off-white solid.

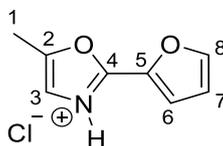
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 7.79-7.74 (m, 1H, H6), 7.70-7.67 (m, 1H, H8), 7.07 (br. s, 1H, H3), 6.66-6.63 (m, 1H, H7), 2.48 (s, 3H, H1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 153.0 (C4), 150.2 (C2), 147.1 (C8), 139.2 (C5), 118.6 (C3), 117.9 (C6), 113.2 (C7), 11.3 (C1).

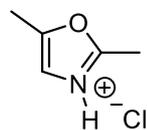
HRMS: m/z calcd. $\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 150.05495$, found: 150.0549.

IR: *neat*, $\nu / \text{cm}^{-1} = 3079, 2925, 2238, 1829, 1648, 1527, 1478, 1456, 1377, 1353, 1286, 1178, 1122, 1067, 1007, 952, 889, 851, 765, 714, 685, 668, 646, 630, 585, 481$.

Melting point: 145.5 – 148.4 $^\circ\text{C}$ (Gradient: 0.5 $^\circ\text{C}/\text{min}$).

**2,5-Dimethyloxazole hydrochloride (2.30h):**

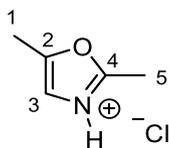
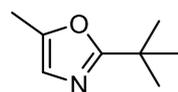
NJ-JD-K25



2.30h was synthesized according to **GP2**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)acetamide (19.4 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and AcCl (31.4 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were used. The product 2,5-dimethyloxazole hydrochloride (15.1 mg, 113 μmol , 56%) **2.30h** was isolated as brown liquid.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 7.17 (s, 1H, H3), 2.88 (s, 3H, H5), 2.46 (s, 3H, H1).

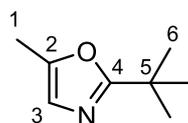
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 163.7 (C4), 152.6 (C2), 114.5 (C3), 13.0 (C5), 11.2 (C1).

**2-(*Tert*-butyl)-5-methyloxazole (2.19j):****NJ-JD-22**

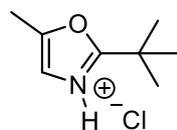
2.19j was synthesized according to **GP3**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)pivalamide (27.8 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and AcCl (31.4 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were used. The product 2-(*tert*-butyl)-5-methyloxazole (17.2 mg, 124 μmol , 62%) **3.19j** was isolated as yellow liquid.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 6.55 (q, $^4J = 1.2$ Hz, 1H, H3), 2.26-2.28 (d, $^4J = 1.3$ Hz, 3H, H1), 1.35 (s, 9H, H6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 170.6 (C4), 148.3 (C2), 112.7 (C3), 33.7 (C5), 28.6 (C6), 11.0 (C1).



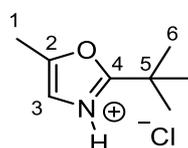
Known compound.^[103]

2-(*Tert*-butyl)-5-methyloxazol hydrochloride (2.30j):**NJ-JD-K24**

2.30j was synthesized according to **GP2**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)pivalamide (27.8 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and AcCl (31.4 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were used. The product 2-(*tert*-butyl)-5-methyloxazole hydrochloride (24.1 mg, 140 μmol , 69%) **2.30j** was isolated as brown liquid.

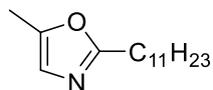
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 7.16 (s, 1H, H3), 2.46-2.47 (m, 3H, H1), 1.56 (s, 9H, H6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 172.3 (C4), 151.6 (C2), 115.4 (C3), 34.9 (C5), 28.0 (C6), 11.3 (C1).



5-Methyl-2-undecyloxazole (2.19k):

NJ-JD-K35



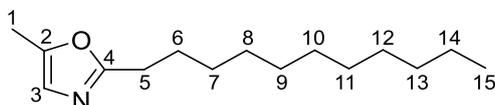
2.19k was synthesized according to **GP3**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)dodecanamide (47.5 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and AcCl (31.4 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were used. The product 5-methyl-2-undecyloxazole (47.1 mg, 198 μmol , 99%) **2.19k** was isolated as brown liquid.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 6.57 (q, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, H3), 2.68 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 2H, H5), 2.26 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 3H, H1), 1.72 (tt, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, 2H, H6), 1.38-1.20 (m, 16H, H7 – 14), 0.87 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, H15).

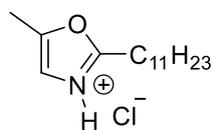
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 164.1 (C4), 148.2 (C2), 122.4 (C3), 32.1 (C7-14), 29.8 (C7-14), 29.6 (C7-14), 29.5 (C7-14), 29.4 (C7-14), 29.3 (C7-14), 28.3 (C5), 27.2 (C6), 22.8 (C7-14), 14.3 (C15), 11.0 (C1).

HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 238.21654$, found: 238.2169.

IR: *neat*, $\nu / \text{cm}^{-1} = 2923, 2853, 1614, 1573, 1465, 1377, 1288, 1216, 1184, 1101, 1013, 963, 817, 722, 626$.

**5-Methyl-2-undecyloxazole hydrochloride (2.30k):**

NJ-JD-K5



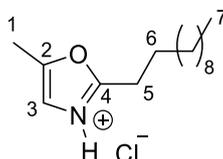
2.30k was synthesized according to **GP2**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)dodecanamide (47.5 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and AcCl (31.4 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were used. The product 5-methyl-2-undecyloxazole hydrochloride (45.6 mg, 192 μmol , 83%) **2.30k** was isolated as off-white amorphous solid.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 6.93 (br. s, 1H, H3), 3.01 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 2H, H5), 2.40 (s, 3H, H1), 1.82 (tt, $^3J = 7.8$ Hz, 7.8 Hz, 2H, H6), 1.40-1.22 (m, 16H, $\text{CH}_2 \times 8$), 0.87 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, H7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 166.0 (C4), 150.8 (C2), 117.0 (C3), 32.0 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.1 (CH_2), 27.4 (C5), 26.6 (C6), 22.8 (CH_2), 14.3 (C7), 11.2 (C3).

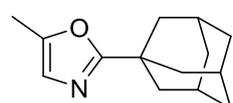
HRMS: m/z calcd. $C_{15}H_{28}NO^+$ $[M+H]^+=$ 238.21654, found: 238.2165.

IR: *neat*, ν/cm^{-1} = 3180, 3049, 2914, 2848, 2359, 1877, 1649, 1597, 1468, 1226, 1199, 1094, 1016, 979, 938, 842, 711, 687, 620, 516, 448, 410.



2-(Adamantan-1-yl)-5-methyloxazole (2.19I):

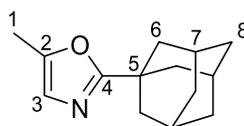
NJ-JD-K42



2.19I was synthesized according to **GP3**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)adamantane-1-carboxamide (43.5 mg, 200 μ mol, 1.00 eq.) and AcCl (31.4 mg, 400 μ mol, 2.00 eq.) were used. The product 2-(adamantan-1-yl)-5-methyloxazole (38.2 mg, 176 μ mol, 88%) **2.19I** was isolated as white solid.

1H -NMR (700 MHz, $CDCl_3$): δ / ppm = 6.58 (q, 4J = 1.3 Hz, 1H, H3), 2.26 (d, 4J = 1.3 Hz, 3H, H1), 2.08-2.05 (m, 3H, H7), 2.02-2.00 (m, 6H, H6), 1.79-1.73 (m, 6H, H8).

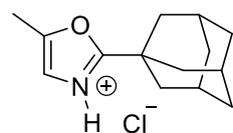
^{13}C -NMR (176 MHz, $CDCl_3$): δ / ppm = 170.0 (C4), 147.7 (C2), 122.2 (C3), 40.6 (C6), 36.7 (C8), 35.6 (C5), 28.2 (C7), 11.0 (C1).



Known compound.^[102]

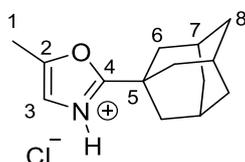
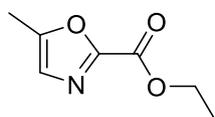
2-(Adamantan-1-yl)-5-methyloxazole hydrochloride (2.30I):

NJ-K1-256



2.30I was synthesized according to **GP2**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)adamantane-1-carboxamide (43.5 mg, 200 μ mol, 1.00 eq.) and AcCl (31.4 mg, 400 μ mol, 2.00 eq.) were used. The product 2-(adamantan-1-yl)-5-methyloxazole hydrochloride (46.7 mg, 184 μ mol, 92%) **2.30I** was isolated as white solid.

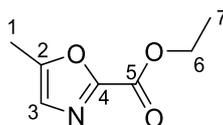
¹H-NMR (500 MHz, CDCl ₃):	δ / ppm = 7.18-7.13 (m, 1H, H3), 2.45 (s, 3H, H1), 2.20-2.14 (m, 9H, H6+H7), 1.82-1.78 (m, 6H, H8).
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl ₃):	δ / ppm = 171.4 (C4), 151.1 (C2), 115.1 (C3), 39.2 (C6), 36.8 (C5), 35.8 (C8), 27.4 (C7), 11.3 (C1).
HRMS:	m/z calcd. C ₁₄ H ₂₀ NO ⁺ [M+H] ⁺ = 218.15394, found: 218.1540.
IR:	<i>neat</i> , ν/cm^{-1} = 3032, 2910, 2850, 2215, 1913, 1652, 1566, 1455, 1347, 1308, 1248, 1203, 1116, 1104, 1074, 1006, 984, 865, 838, 737, 686, 656, 476, 452.
Melting point:	188.4 – 189.8 °C (Gradient: 0.5°C/min).

**Ethyl 5-methyloxazole-2-carboxylate (2.19n):****NJ-K1-310**

2.19n was synthesized according to **GP3**. Ethyl 2-oxo-2-(prop-2-yn-1-ylamino)acetate (31.0 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and acetyl chloride (157 mg, 2.00 mmol, 10.0 eq.) were employed. The reaction was conducted over 5 d.

The crude product was concentrated on *Celite* and purified *via* flash chromatography (SiO₂, 100:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 5:1). The product ethyl 5-methyloxazole-2-carboxylate (28.7 mg, 185 μmol , 93%) **2.19n** was isolated as white solid.

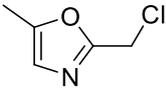
¹H-NMR (600 MHz, CDCl ₃):	δ / ppm = 6.96 (q, ⁴ J = 1.1 Hz, 1H, H3), 4.45 (q, ³ J = 7.1 Hz, 2H, H6), 2.42 (d, ⁴ J = 1.1 Hz, 3H, H1), 1.43 (t, ³ J = 7.2 Hz, 3H, H7).
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl ₃):	δ / ppm = 156.0 (C5), 152.9 (C2), 151.8 (C4), 125.7 (C3), 62.6 (C6), 14.3 (C7), 11.4 (C1).



Known compound.^[103]

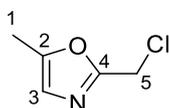
2-(Chloromethyl)-5-methyloxazole (2.19o):

NJ-JD-K67

 **2.19o** was synthesized according to **GP3**. 2-Chloro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)acetamide (26.3 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and AcCl (62.8 mg, 800 μmol , 4.00 eq.) were used. The reaction was conducted over 48 h. The product 2-(chloromethyl)-5-methyloxazole (23.5 mg, 179 μmol , 89%) **2.19o** was isolated as yellow liquid.

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 6.72 (q, $^4J = 1.2$ Hz, 1H, H3), 4.56 (s, 2H, H5), 2.33 (d, $^4J = 1.3$ Hz, 3H, H1).

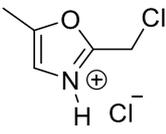
$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 158.0 (C4), 150.7 (C2), 123.8 (C3), 36.2 (C5), 11.1 (C1).



Known compound.^[143]

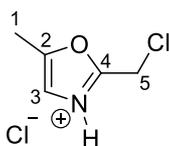
2-(Chloromethyl)-5-methyloxazole hydrochloride (2.30o):

NJ-JD-K73

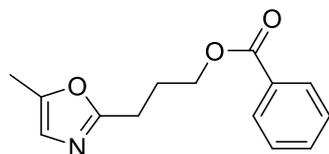
 **2.30o** was synthesized according to **GP2**. 2-Chloro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)acetamide (26.3 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and AcCl (62.8 mg, 800 μmol , 4.00 eq.) were used. The reaction was conducted over 48 h. The product 2-(chloromethyl)-5-methyloxazole hydrochloride (22.8 mg, 136 μmol , 68%) **2.30o** was isolated as instable brown solid which quickly decomposed.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 8.49 (br. s, 1H, HCl), 6.88 (s, 1H, H3), 4.69 (s, 2H, H5), 2.40 (d, $^4J = 1.2$ Hz, 3H, H1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 158.9 (C4), 152.0 (C2), 121.1 (C3), 34.8 (C5), 11.2 (C1).



[143] Q. Zhao, S. Liu, Y. Li, Q. Wang, *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 2849–2855.

3-(5-Methyloxazol-2-yl)propyl benzoate (2.19u):**NJ-JD-K72**

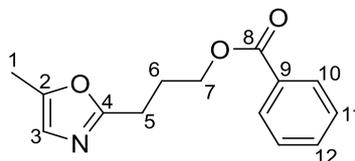
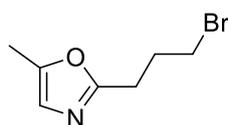
2.19u was synthesized according to **GP3**. 4-Oxo-4-(prop-2-yn-1-ylamino)butyl benzoate (49.1 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and AcCl (43.5 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were used. The product 3-(5-methyloxazol-2-yl)propyl benzoate (45.4 mg, 185 μmol , 93%) **2.19u** was isolated as yellow liquid.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 8.04–8.00 (m, 2H, H10), 7.57–7.52 (m, 1H, H12), 7.45–7.40 (m, 2H, H11), 6.59 (q, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H3), 4.40 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 2H, H7), 2.89 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, H6), 2.28–2.21 (m, 5H, H1+H6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 166.6 (C8), 162.7 (C4), 148.6 (C2), 133.1 (C12), 130.1 (C9), 129.7 (C10), 128.5 (C11), 122.6 (C3), 64.0 (C7), 26.3 (C6), 25.1 (C5), 10.9 (C1).

HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 246.11247$, found: 246.1124.

IR: *neat*, $\nu/\text{cm}^{-1} = 2958, 2927, 1716, 1573, 1451, 1385, 1314, 1270, 1177, 1110, 1070, 1027, 964, 818, 710, 687, 626$.

**2-(3-Bromopropyl)-5-methyloxazole (2.19v):****NJ-K1-315**

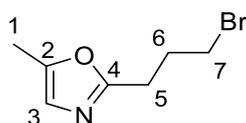
2.19v was synthesized according to **GP3**. 4-Bromo-*N*-(prop-2-yn-1-yl)butanamide (40.8 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and acetyl bromide (49.2 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were employed. The crude product was concentrated on *Celite* and purified *via* flash chromatography (SiO_2 , 100:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 5:1). The product 2-(3-bromopropyl)-5-methyloxazole (34.7 mg, 170 μmol , 85%) **2.19v** was isolated as yellow oil.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 6.60 (q, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, H3), 3.50 (t, ³J = 6.5 Hz, 2H, H7), 2.89 (t, ³J = 7.3 Hz, 2H, H5), 2.34 – 2.25 (m, 5H, H6+H1).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 162.2 (C4), 148.7 (C2), 122.7 (C3), 32.6 (C7), 29.9 (C6), 26.7 (C5), 11.0 (C1).

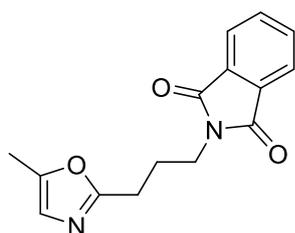
HRMS: m/z calcd.: C₇H₁₁BrNO⁺ [M+H]⁺ = 204.00185, found: 204.0019.

IR: *neat*, ν/cm^{-1} = 2924, 2852, 1614, 1572, 1437, 1377, 1335, 1250, 1211, 1102, 1014, 962, 819, 737, 627, 560, 474.



2-(3-(5-Methyloxazol-2-yl)propyl)isoindoline-1,3-dione (2.19w):

NJ-085



2.19w was synthesized according to **GP3**. 4-(1,3-Dioxoisoindolin-2-yl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)butanamide (135.1 mg, 500 μmol , 1.00 eq.) and acetyl chloride (78.5 mg, 1.00 mmol, 2.00 eq.) were employed. The product 2-(3-(5-methyloxazol-2-yl)propyl)isoindoline-1,3-dione (116 mg, 427 μmol , 85%) **2.19w** was isolated as white solid.

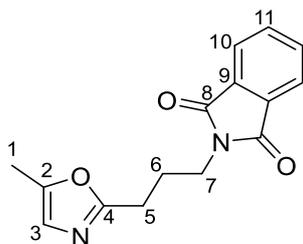
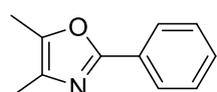
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.87 – 7.81 (m, 2H, H10), 7.74 – 7.69 (m, 2H, H11), 6.54 (q, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, H3), 3.80 (t, ³J = 7.0 Hz, 2H, H7), 2.78 (t, ³J = 7.7 Hz, 2H, H5), 2.22 (d, ⁴J = 1.3 Hz, 3H, H1), 2.19 – 2.12 (m, 2H, H6).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 168.5 (C8), 162.5 (C4), 148.5 (C2), 134.1 (C11), 132.2 (C9), 123.4 (C10), 122.6 (C3), 37.5 (C7), 26.0 (C6), 25.9 (C5), 10.9 (C1).

HRMS: m/z calcd. C₁₅H₁₅N₂O₃⁺ [M+H]⁺ = 271.10772, found: 271.1077.

IR: *neat*, ν/cm^{-1} = 3153, 3097, 3023, 2959, 2940, 2859, 1766, 1697, 1618, 1572, 1435, 1395, 1359, 1317, 1186, 1138, 1097, 1018, 917, 889, 841, 795, 775, 752, 678, 628, 603, 530, 441, 417.

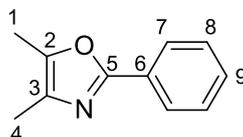
Melting point: 56.8 – 58.5 °C (Gradient: 0.5 °C/min).

**4,5-Dimethyl-2-phenyloxazole (2.13a):****NJ-K1-337**

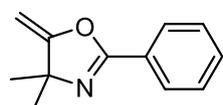
2.13a was synthesized according to **GP3**. *N*-(But-3-yn-2-yl)benzamide (34.9 mg, 201 μmol , 1.00 eq.) and acetyl chloride (31.4 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were employed. The product 4,5-dimethyl-2-phenyloxazole (34.8 mg, 201 μmol , >99%) **2.13a** was isolated as off-white solid.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 8.02 – 7.94 (m, 2H, H7), 7.45 – 7.36 (m, 3H, H8+9), 2.32 (d, 4J = 0.9 Hz, 3H, H1), 2.16 (d, 4J = 1.0 Hz, 3H, H4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 159.3 (C5), 143.5 (C2), 132.0 (C3), 129.8 (C9), 128.8 (C8), 128.0 (C6), 126.0 (C7), 11.5 (C4), 10.3 (C1).



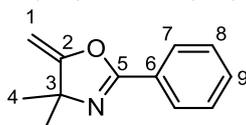
Known compound.^[137]

4,4-Dimethyl-5-methylene-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole (2.39):**NJ-K1-325**

2.39 was synthesized according to **GP3**. *N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)benzamide **2.35** (37.4 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and acetyl chloride (31.4 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were employed. The product was purified by flash chromatography (SiO_2 , 100:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 5:1) to yield 4,4-dimethyl-5-methylene-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole (11.8 mg, 52.8 μmol , 26%) **2.39** as yellowish liquid as minor product. As main product the hydration product is produced in 69% yield.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 8.02 – 7.96 (m, 2H, H7), 7.53 – 7.48 (m, 1H, H9), 7.46 – 7.41 (m, 2H, H8), 4.74 (d, 2J = 2.9 Hz, 1H, H1), 4.25 (d, 2J = 2.8 Hz, 1H, H1), 1.45 (s, 6H, H4).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 168.0 (C2), 160.0 (C5), 131.8 (C9), 128.2 (C7), 127.1 (C6), 82.5 (C1), 69.2 (C3), 29.9 (C4).

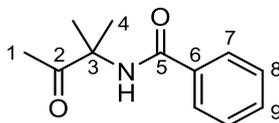


Known compound.^[137]

***N*-(2-methyl-3-oxobutan-2-yl)benzamide:**

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.81 – 7.78 (m, 2H, H7), 7.53 – 7.49 (m, 1H, H9), 7.46 – 7.42 (m, 2H, H8), 7.13 (br. s, 1H, -NH), 2.26 (s, 3H, H1), 1.64 (s, 6H, H4).

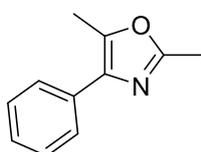
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 208.8 (C2), 166.6 (C5), 134.7 (C6), 131.8 (C9), 128.7 (C8), 127.1 (C7), 61.7 (C3), 23.6 (C4), 23.5 (C1).



Known compound.^[144]

2,5-Dimethyl-4-phenyloxazole (2.13b):

NJ-K1-338



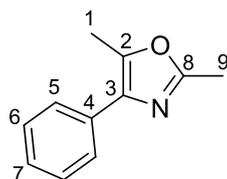
2.13b was synthesized according to **GP3**. *N*-(1-Phenylprop-2-yn-1-yl)acetamide (34.8 mg, 200 μ mol, 1.00 eq.) and acetyl chloride (31.4 mg, 400 μ mol, 2.00 eq.) were employed. The crude product was concentrated on *Celite* and purified *via* flash chromatography (SiO₂, 100:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 10:1). The product 2,5-dimethyl-4-phenyloxazole (15.5 mg, 89.5 μ mol, 45%) **2.13b** was isolated as yellow liquid.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.65 – 7.60 (m, 2H, H5), 7.43 – 7.38 (m, 2H, H6), 7.31 – 7.27 (m, 1H, H7), 2.49 (s, 3H, H1), 2.46 (s, 3H, H9).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 159.2 (C8), 143.5 (C2), 134.4 (C3), 132.6 (C4), 128.7 (C6), 127.2 (C7), 126.7 (C5), 14.0 (C9), 11.9 (C1).

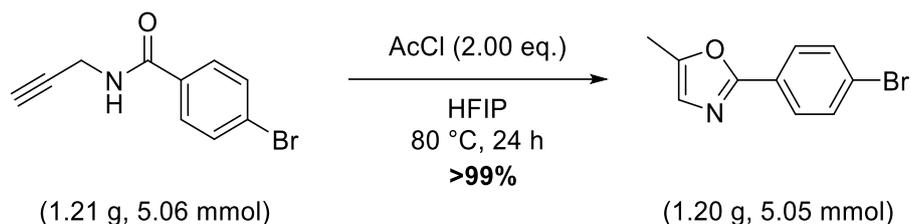
[144] S. S. Al-Hassan, R. J. Cameron, A. W. C. Curran, W. J. S. Lyaii, S. H. Nicholson, D. R. Robinson, A. Stuart, C. J. Suckling, I. Stirling, H. C. S. Wood, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 7, 1645–1659.

[145] G. C. Senadi, W. P. Hu, J. S. Hsiao, J. K. Vandavasi, C. Y. Chen, J. J. Wang, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4478–4481.



Known compound.^[145]

2.5.5.3 Gram scale synthesis and following reactions



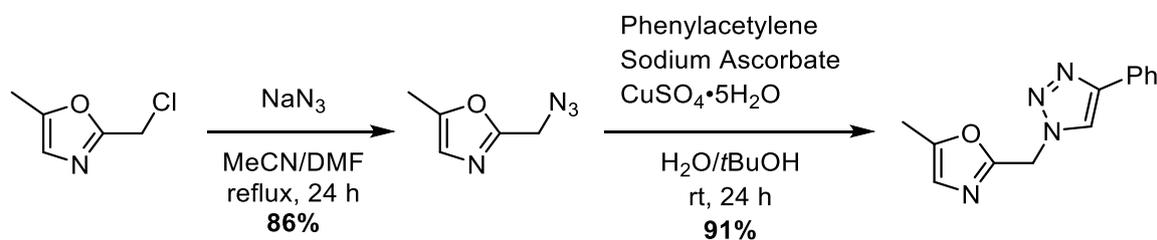
2-(4-Bromophenyl)-5-methyloxazole (2.17c):

NJ-084

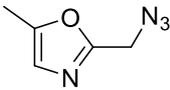
2.17c was synthesized according to **GP3**. 4-Bromo-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (1.21 g, 5.06 mmol, 1.00 eq.) and AcCl (785 mg, 10.0 mmol, 2.00 eq.) were used. Additionally, the solution was filtered over a small pad of silica (1.2 g, 1:1 *m/m*) with CH_2Cl_2 . The product 2-(4-bromophenyl)-5-methyloxazole (1.20 g, 5.05 mmol, >99%) **2.17c** was isolated as off white solid.

For analytical data see above.

Click-Chemistry (CuAAC):



2-(Azidomethyl)-5-methyloxazole (2.19y):**NJ-089**

 In argon atmosphere 2-(chloromethyl)-5-methyloxazole **2.19y** (132 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in MeCN (6 mL, 6 mL/mmol) and DMF (0.4 mL, 0.4 mL/mmol). NaN₃ (97.5 mg, 1.50 mmol, 1.50 eq.) was added and the mixture heated to reflux for 24 h. Afterwards water (10 mL) was added, the phases separated and the aqueous phase extracted with CH₂Cl₂ (5 x 10 mL). The combined organic phase was dried over MgSO₄ and the solvent removed. The crude product was concentrated on *Celite* and purified *via* flash chromatography (SiO₂, 100:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 3:1). The product 2-(azidomethyl)-5-methyloxazole (119 mg, 863 μmol, 86%) **2.19y** was isolated as yellow liquid.

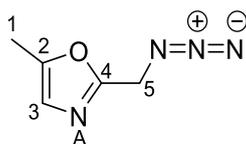
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 6.71 (q, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H, H3), 4.35 (s, 2H, H5), 2.32 (d, ⁴*J* = 1.3 Hz, 3H, H1).

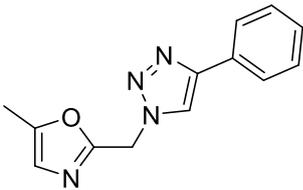
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 157.5 (C4), 150.4 (C2), 123.5 (C3), 46.8 (C5), 11.0 (C1).

¹H/¹⁵N-HMBC-NMR (700/71 MHz, CDCl₃): δ / ppm = -121.9 (A), -132.7, -309.7.

HRMS: *m/z* calcd. C₅H₇N₄O⁺ [M+H]⁺ = 139.06144, found: 139.0611.

IR: *neat*, ν/cm⁻¹ = 2929, 2096, 1610, 1566, 1439, 1265, 1188, 1113, 1015, 966, 932, 884, 823, 782, 697, 653, 630, 556.

**5-Methyl-2-((4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)oxazole (2.43):****NJ-090**

 2-(Azidomethyl)-5-methyloxazole **2.19y** (69.1 mg, 500 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in H₂O/*t*BuOH (1:1, 0.8 mL/mmol each). Sodium ascorbate (9.90 mg, 50.0 μmol, 10 mol%), CuSO₄·5H₂O (1.20 mg, 5.00 μmol, 1 mol%) and phenylacetylene (76.6 mg, 750 μmol, 1.50 eq) were added. The resulting mixture was stirred at rt for 24 h. Afterwards water (5 mL) was added and extracted with CH₂Cl₂ (5 x 5 mL). The combined organic phase

was dried over MgSO_4 and the solvent removed. The crude product was concentrated on *Celite* and purified *via* flash chromatography (SiO_2 , 100:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 1:1 – 0:1). The product 5-methyl-2-((4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)oxazole (109 mg, 455 μmol , 91%) **2.43** was isolated as white solid.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 7.91 (s, 1H, H6), 7.85 – 7.81 (m, 2H, H9/H9'), 7.44 – 7.40 (m, 2H, H10), 7.36 – 7.31 (m, 1H, H11), 6.76 (q, $^4J = 1.2$ Hz, 1H, H3), 5.66 (s, 2H, H5), 2.31 (d, $^4J = 1.2$ Hz, 3H, H1).

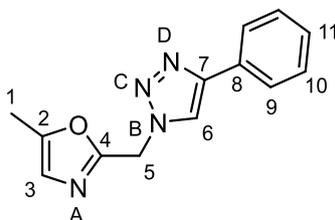
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 155.8 (C4), 151.0 (C2), 148.6 (C7), 130.4 (C8), 129.0 (C10), 128.5 (C11), 125.9 (C9), 123.8 (C3), 119.9 (C6), 46.9 (5), 11.08 (C1).

$^1\text{H}/^{15}\text{N-HMBC-NMR}$ (500/51 MHz, CDCl_3): δ / ppm = -16.8 (C), -33.4 (D), -119.5 (A), -141.4 (B).

HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 241.10839$, found: 241.1084.

IR: *neat*, $\nu/\text{cm}^{-1} = 3137, 2963, 2923, 2853, 1731, 1608, 1577, 1468, 1437, 1358, 1294, 1216, 1153, 1109, 1077, 1045, 1012, 963, 918, 826, 810, 767, 751, 697, 684, 665, 639, 625, 507, 474$.

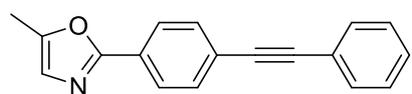
Melting point: 63.9 – 65.5 $^\circ\text{C}$ (Gradient: 0.5 $^\circ\text{C}/\text{min}$).



Sonogashira-Coupling:

5-Methyl-2-(4-(phenylethynyl)phenyl)oxazole (2.41):

NJ-088B



Under argon 2-(4-bromophenyl)-5-methyloxazole **2.19c** (119 mg, 500 μmol , 1.00 eq.), phenylacetylene (76.6 mg, 750 μmol , 1.50 eq.), K_3PO_4 (127 mg, 600 μmol , 1.20 eq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.40 mg, 15.0 μmol , 3 mol%) and PPh_3 (15.7 mg, 60.0 μmol , 12 mol%) were added to DMSO (2 mL/mmol). The mixture was degassed by three freeze-thaw-cycles and then heated to 80 $^\circ\text{C}$ for 24 h. After

cooling H₂O (5 mL) was added and extracted with Et₂O (5 x 5 mL). The combined organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO₂, 100:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 10:1). The product 5-methyl-2-(4-(phenylethynyl)phenyl)oxazole (90.1 mg, 348 μmol, 69%) **2.41** was isolated as yellow solid.

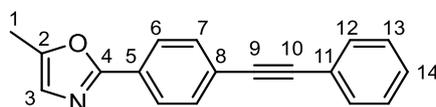
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8.01 – 7.96 (m, 2H, H6), 7.63 – 7.58 (m, 2H, H7), 7.57 – 7.53 (m, 2H, H12), 7.39 – 7.34 (m, 3H, H13+H14), 6.86 (q, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, H3), 2.41 (d, ⁴J = 1.2 Hz, 3H, H1).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 160.3 (C4), 149.4 (C2), 132.1 (C7), 131.8 (C12), 128.7 (C14), 128.6 (C13), 127.4 (C5), 126.0 (C6), 124.9 (C8), 124.7 (C3), 123.1 (C11), 91.4 (C10), 89.2 (C9), 11.2 (C1).

HRMS: *m/z* calcd. C₁₈H₁₄NO⁺ [M+H]⁺ = 260.10699, found: 260.1069.

IR: *neat*, ν/cm⁻¹ = 2922, 2852, 1601, 1568, 1494, 1438, 1409, 1341, 1256, 1100, 1068, 1006, 961, 920, 842, 758, 741, 705, 691, 625, 542, 519, 453.

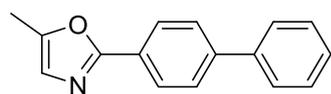
Melting point: 102.2 – 103.4 °C (Gradient: 0.5 °C/min).



Suzuki-Coupling:

2-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-5-methyloxazole (2.42):

NJ-094

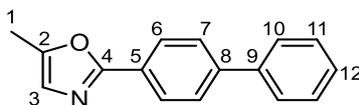


Under argon 2-(4-bromophenyl)-5-methyloxazole **2.19c** (119 mg, 500 μmol, 1.00 eq.), phenylboronic acid (73.2 mg, 600 μmol, 1.20 eq.), K₂CO₃ (276 mg, 2.00 mmol, 4.00 eq.) and Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3.50 mg, 5.00 μmol, 1 mol%) were added to toluene/MeOH (9:1; 3 mL/mmol). The mixture was heated to 60 °C for 18 h. Afterwards the mixture was cooled to rt and filtered over *Celite* and the solvent removed. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO₂, 100:1;

n-pentane/ethyl acetate, 10:1). The product 2-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-5-methyloxazole (115 mg, 489 μ mol, 98%) **2.42** was isolated as white solid.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 8.09 – 8.05 (m, 2H, H6), 7.70 – 7.66 (m, 2H, H7), 7.66 – 7.62 (m, 2H, H10), 7.49 – 7.44 (m, 2H, H11), 7.40 – 7.36 (m, 1H, H12), 6.86 (q, $^4J = 1.2$ Hz, 1H, H3), 2.42 (d, $4J = 1.2$ Hz, 3H, H1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 160.7 (C4), 149.1 (C2), 142.7 (C8), 140.4 (C9), 129.0 (C11), 127.9 (C12), 127.5 (C7), 127.2 (C10), 126.8 (C5), 126.5 (C6), 124.5 (C3), 11.2 (C1).



Known compound.^[103]

Kapitel 3 – Cyclisierung von
Propargylamiden mit internen
Dreifachbindungen zu Oxazolinen

3.1 Einführung – Oxazoline

Oxazoline sind 5-gliedrige, teilweise gesättigte Heterocyclen, welche sich vom 1,3-Oxazol ableiten. Die verbleibende Doppelbindung kann drei Positionen einnehmen (siehe Abbildung 17).

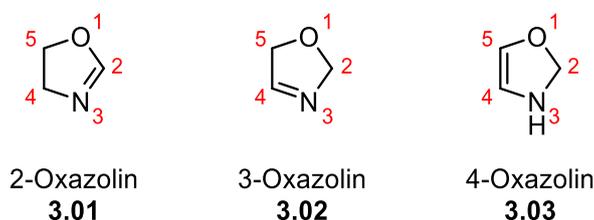
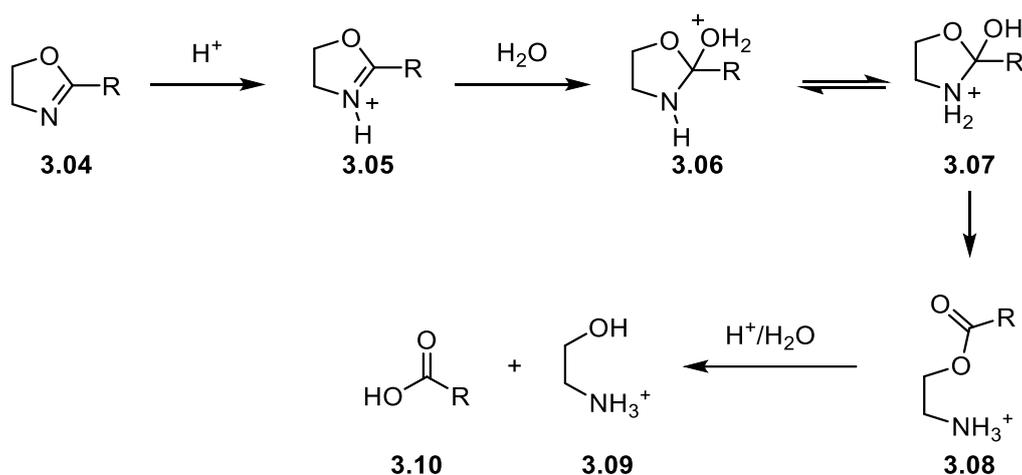


Abbildung 17: Isomere des Oxazolins.

Es ergeben sich 2-, 3- oder 4-Oxazoline, indes wird sich dieses Kapitel auf die 2-Oxazoline **3.01** beschränken. Der systemische Name der 2-Oxazoline lautet 4,5-Dihydrooxazol. Ähnlich wie Oxazole sind Oxazoline **3.04** schwache Basen, die durch starke Säuren am Stickstoffatom protoniert werden können (**3.05**, siehe Schema 47).^[76]



Schema 47: Ringspaltung der Oxazoline **3.04** durch acide wässrige Lösungen.

Diese Protonierung kann nucleophile Angriffe am C2-Kohlenstoff ermöglichen, wie hier durch H_2O verbildlicht ist. In sauren wässrigen Lösungen läuft somit eine Ringspaltung zum Aminoalkohol **3.09** und zur Carbonsäure **3.10** ab, welche den Einsatz des Oxazolins als Schutzgruppe für Carbonsäuren ermöglicht.^[124]

In Abbildung 18 sind 2-Oxazoline als Strukturmerkmale in Naturstoffen (z.B.: LEUPYRRIN (**3.11**),^[146] LISSOCLINAMID (**3.12**)^[147]) und Wirkstoffen zu finden. Letztere sind das

[146] H. B. Bode, H. Irschik, S. C. Wenzel, H. Reichenbach, R. Müller, G. Höfle, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1203–1206.

[147] P. Wipf, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2115–2134.

Pflanzenschutzmittel ETOXAZOL (**3.13**),^[148] welches zur Bekämpfung von Milben benutzt wird und AMINOREX (**3.14**),^[149,150] welches ein, inzwischen nicht mehr zugelassener, Appetitzügler ist. Die Grundstruktur findet sich jedoch in diversen Designer-Drogen, da es seine Wirksamkeit als Stimulans entfaltet.

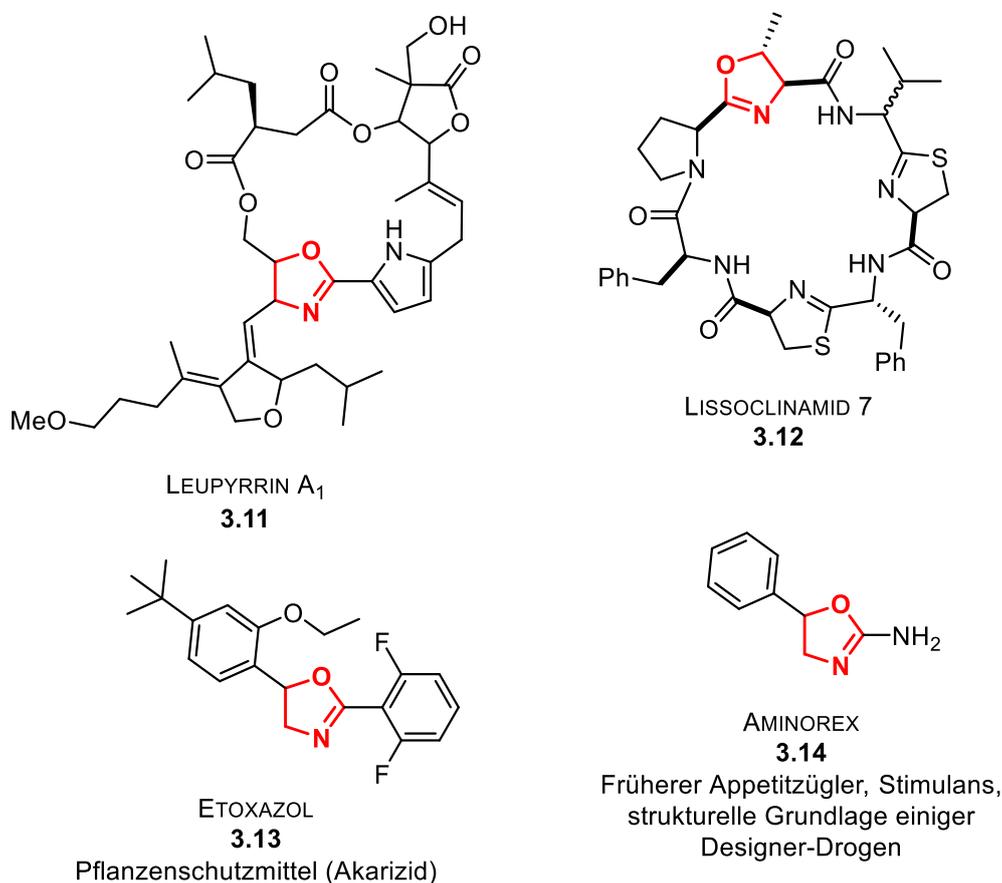
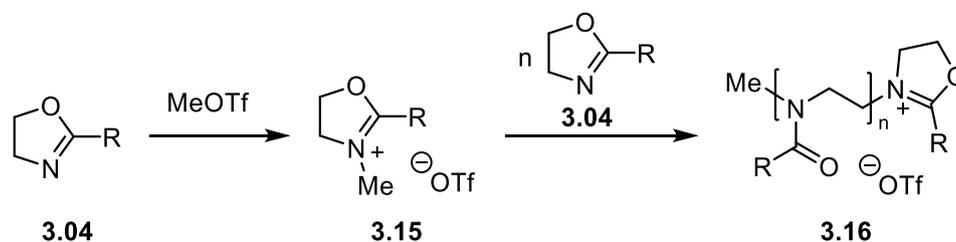


Abbildung 18: Naturstoffe und kommerzielle Verbindungen mit Oxazolin-Strukturmotiv.

Große Einsatzgebiete für Oxazoline gibt es darüber hinaus in der Polymerchemie durch die Verwendung als Monomere in kationischen Polymerisationen (siehe Schema 48) und in der Anwendung als Liganden in der asymmetrischen Katalyse (siehe Schema 49).



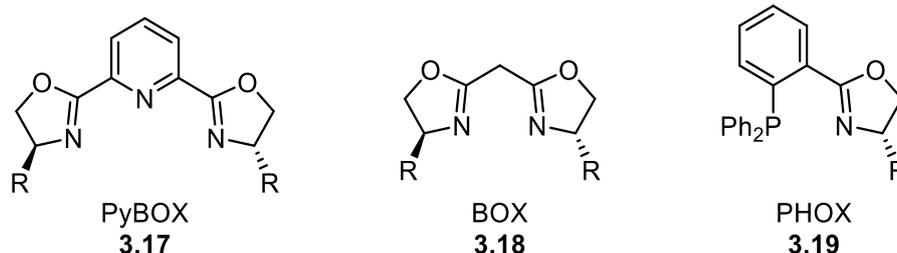
Schema 48: Kationische Polymerisation von 2-Oxazolinen **3.04** mit MeOTf.

[148] M. A. Dekeyser, *Pest Manag. Sci.* **2005**, *61*, 103–110.

[149] A. J. Hadler, *J. Clin. Pharmacol. J. New Drugs* **1967**, *7*, 296–302.

[150] D. Luethi, M. E. Liechti, *Arch. Toxicol.* **2020**, *94*, 1085–1133.

Bei der kationischen Polymerisation wird zunächst ein starkes Elektrophil eingesetzt, welches nucleophil vom Stickstoffatom des Oxazolins angegriffen wird. In diesem Beispiel wird das Oxazolin **3.04** mit MeOTf methyliert. Daraufhin kann ein Stickstoffatom eines weiteren Oxazolins **3.04** an Position 5 des methylierten Oxazolins **3.15** angreifen. Es folgt die Ringöffnung, wobei in der Polymerkette eine Amidstruktur **3.16** entsteht. Mit weiteren Monomeren kann die Kettenreaktion fortgesetzt werden oder mit Nucleophilen terminiert werden.



Schema 49: PyBOX- **3.17**, BOX- **3.18** und PHOX-Liganden **3.19** für die asymmetrische Katalyse.

Oxazoline sind auch als Liganden in der asymmetrischen Katalyse zu finden. Die bekanntesten sind PyBOX-Liganden **3.17**, bei denen zwei Oxazoline über einen Pyridin-Baustein verbrückt sind und BOX-Liganden **3.18**, die über eine CH₂-Gruppe verbrückt sind. Beides sind C₂-symmetrische *Pincer*-Liganden, die Metalle über beide Oxazolin-Stickstoffatome koordinieren können. Im Falle der PyBOX-Liganden, kann zusätzlich das Pyridin-Stickstoffatom koordinieren. Die Chiralität erfolgt durch die Substituenten an Position 4 der Oxazoline. PyBOX-Derivate **3.17** wurden erstmals von NISHIYAMA 1989^[151] publiziert und in der Silberkatalysierten asymmetrischen Hydrosilylierung erprobt. MASAMUNE berichtete über die BOX-Liganden **3.18** im Jahr 1990^[152] und testete die katalytische Aktivität mit der Kupferkatalysierten Cyclopropanierung von Styrol mit Diazoacetaten. Inzwischen existieren viele verschiedene substituierte Abwandlungen dieser Grundgerüste und ebenfalls „gemischte“ Oxazolin-Liganden, wie die nur 4 Jahre nach NISHIYAMA veröffentlichten Phosphinooxazolin-Liganden **3.19** (PHOX), die im Jahr 1993 von PFALTZ,^[153] HELMCHEN^[154] und WILLIAMS^[155] entwickelt wurden.

[151] H. Nishiyama, H. Sakaguchi, T. Nakamura, M. Horihata, M. Kondo, K. Itoh, *Organometallics* **1989**, *8*, 846–848.

[152] R. E. Lowenthal, A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 42, 6005–6008.

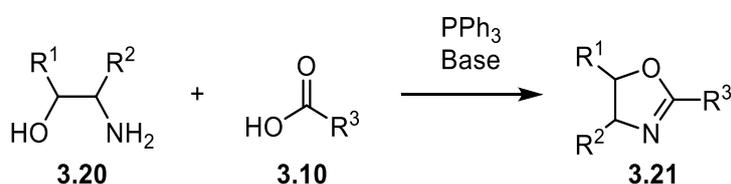
[153] P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 566–568.

[154] J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769–1772.

[155] G. J. Dawson, C. G. Frost, J. M. J. Williams, S. J. Coote, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 19, 3149–3150.

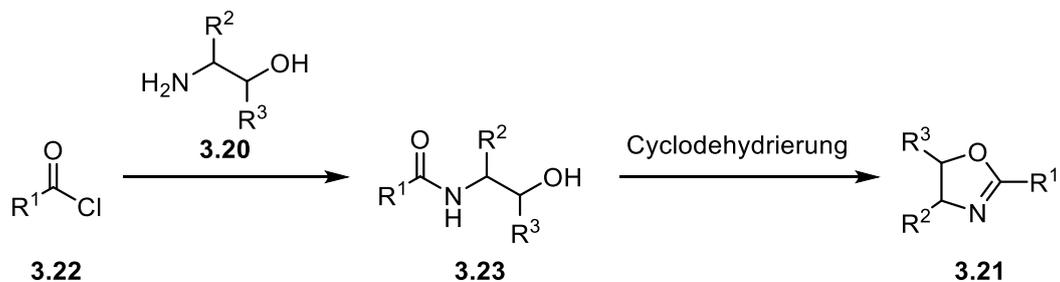
Für die Synthese der Oxazoline sind einige Möglichkeiten bekannt. An dieser Stelle folgen Methoden, die häufig zur Synthese gewählt werden (ausgehend von Aminoalkoholen und Carbonsäuren, β -Hydroxyamiden oder Nitrilen), sowie Methoden, die ähnliche Ausgangsmaterialien (Allylamide und Propargylamide) verwenden, wie sie in diesem Projekt eingesetzt wurden.

Viele Synthesen gehen von Aminoalkoholen **3.20** aus, welche einfach aus Aminosäuren hergestellt werden können und so auch in enantiomerenreiner Form zugänglich sind. Aminoalkohole **3.20** können mit Carbonsäuren **3.10** cyclisiert werden, z.B. thermisch oder unter milderen Bedingungen mit PPh_3 und Basen-Zugabe (siehe Schema 50).^[76]



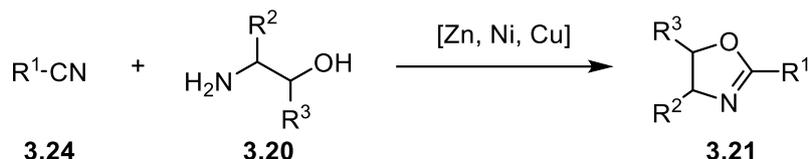
Schema 50: Synthese von Oxazolinen **3.21** ausgehend von Aminoalkoholen **3.20** und Carbonsäuren **3.10**.

Häufig werden die Aminoalkohole zunächst in Amide überführt. Dazu stehen die bekannten Methoden der Amidkupplungen bereit (hier mittels Säurechloriden). Die β -Hydroxyamide **3.23** werden danach cyclisiert. Dabei wird die OH-Gruppe in eine gute Abgangsgruppe überführt und abgespalten (siehe Schema 51).



Schema 51: Oxazolin-Synthese ausgehend von β -Hydroxyamiden **3.23**.

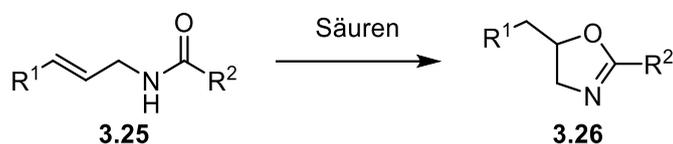
Die Darstellung der Abgangsgruppe und Cyclodehydrierung kann z.B. durch Thionylchlorid, dem VILSMEIER-Reagenz, starken Säuren oder Mesylierungen geschehen.^[93] Diese Reagenzien können ebenfalls zu Nebenreaktionen führen. Eine milde Methode über Metall-Katalysatoren geht von Nitrilen aus (siehe Schema 52).



Schema 52: Darstellung von Oxazolinen **3.21** aus Nitrilen **3.24** mittels Metall-Katalysatoren.

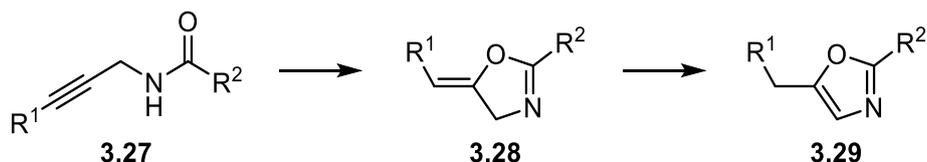
Diese Methode wurde von BOLM zur Synthese von BOX-Liganden vorgestellt. Es wird angenommen, dass die Reaktion über einen Zink-katalysierten Angriff des Aminoalkohols **3.20** am Nitril **3.24** erfolgt, mit anschließendem Ringschluss unter Abspaltung von Ammoniak.^[156]

Ausgehend von Allylamiden **3.25** sind Oxazoline **3.26** mit mehreren Reagenzien darstellbar, u. a. mit BRØNSTED-Säuren, wie *Silica*,^[157] *MsOH*^[158] und *TfOH*^[159] oder LEWIS-Säuren, wie *AlR₃*, *TiCl₄* und *TMSOTf*.^[160]



Schema 53: Cyclisierung von Allylamiden **3.25** zu Oxazolinen **3.26**.

Allylamide **3.25** besitzen eine Doppelbindung, welche im Zuge der Cyclisierung reagiert und im Oxazolin nicht mehr vorhanden ist. Die Propargylamide **3.27** indes besitzen eine Dreifachbindung. Dadurch ist es möglich, dass sowohl Oxazoline **3.28** als auch Oxazole **3.29** durch Isomerisierung entstehen (siehe Schema 54)



Schema 54: Cyclisierung von Propargylamiden **3.27** zu Oxazolinen **3.28** und Isomerisierung zu Oxazolen **3.29**.

In der Einleitung zu Kapitel 2 sind bereits einige Methoden der Cyclisierung zu Oxazolen beschrieben. Die Reaktion zu Oxazolinen **3.28** ist möglich mit verschiedenen Metall-Katalysatoren. HASHMI publizierte Gold-katalysierte Reaktionen 2011 und zeigte dabei die

[156] C. Bolm, K. Weickhardt, M. Zehnder, T. Ranff, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1173–1180.

[157] R. M. Ortuno, J. Ibarzo, A. Alvarez-Larena, J. F. Piniella, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 23, 4059-4062.

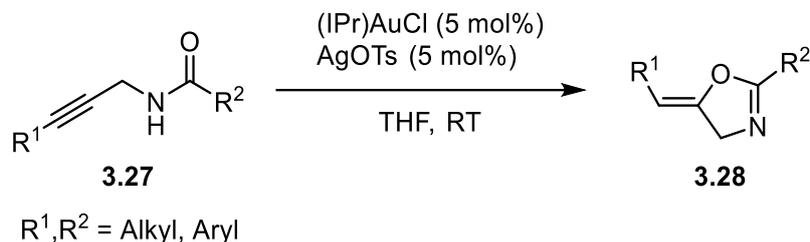
[158] A. C. B. Sosa, K. Yakushijin, D. A. Horne, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3443–3444.

[159] M. Tiecco, L. Testafeni, M. Tingoli, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5351–5358.

[160] A. Avenoza, J. H. Busto, C. Cativiela, J. M. Peregrina, *Amino Acids* **2000**, *18*, 117-127.

[161] A. S. K. Hashmi, A. M. Schuster, M. Schmuck, F. Rominger, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4595–4602.

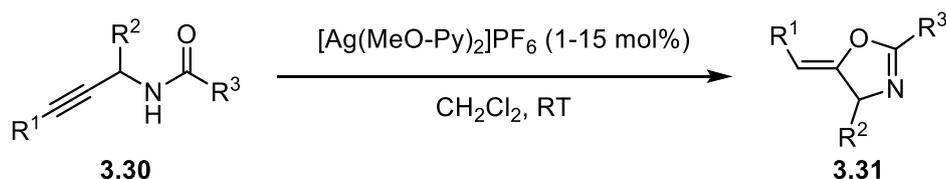
Anwendbarkeit für eine Vielzahl von Amiden mit funktionellen Gruppen, sowie Amiden mit Alkyl- und Aryl-substituierten Alkinen (siehe Schema 55).^[161]



Schema 55: Gold-katalysierte Darstellung von Oxazolinen **3.28**.

Die Reaktion wurde an verschiedenen Aryl- und Alkyl-substituierten Propargylamiden **3.27** durchgeführt. Es wurden somit 39 verschiedene Produkte isoliert, wobei es nicht immer zur selektiven Reaktion kam, sodass auch Oxazole und Oxazine isoliert wurden. HASHMI beschreibt, dass bei Kontrollexperimenten ohne Gold kein Umsatz feststellbar war.

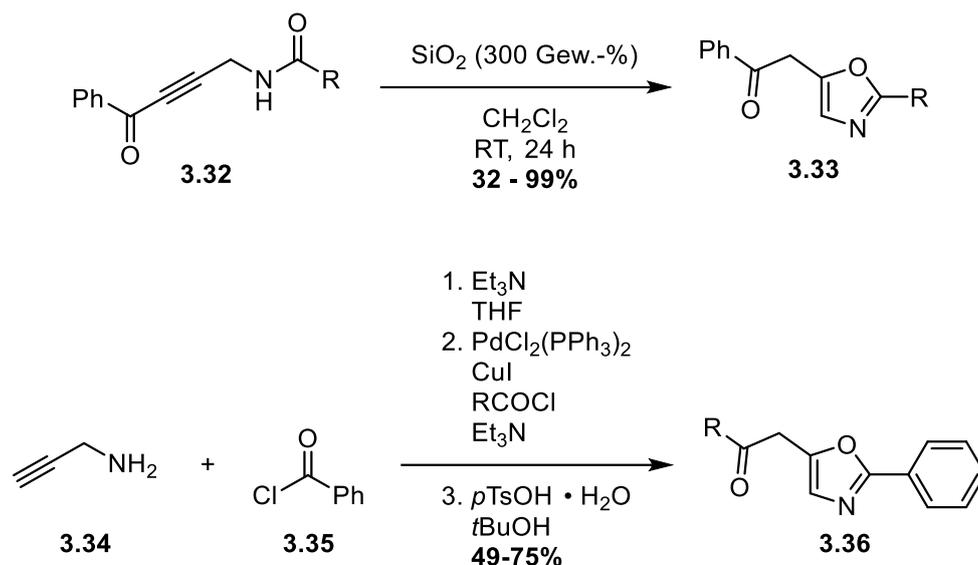
Die Silber-katalysierte Reaktion gelang HII schließlich 2015 (siehe Schema 56).^[162]



Schema 56: Silber-katalysierte Cycloisomerisierung von Propargylamiden **3.30** zu Oxazolinen **3.31**.

Weitere Metalle, die diese Cyclisierung ermöglichen sind Kupfer und Palladium. Säure-katalysierte Reaktionen zu Oxazolinen sind nicht bekannt, lediglich Beispiele, die direkt weiter zu Oxazolen reagieren sind veröffentlicht (siehe Schema 57).^[110,113,114]

[162] V. H. L. Wong, A. J. P. White, T. S. Hor, K. K. Hii, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 3943–3948.



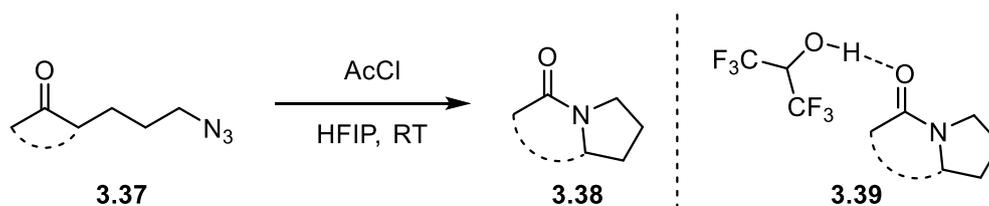
Schema 57: Säure-katalysierte Cyclisierung mit internen Alkinen zu Oxazolen.

Diese Beispiele wurden bereits in Kapitel 2 angesprochen und zeigen die Cyclisierung von Propargylamiden mit internen Alkinon-Strukturen. WIPF benutzte *Silica* und MERKUL nutzte *pTsOH*·H₂O zur Säure-katalysierten Cyclisierung zu Oxazolen. Dieser Unterschied zur Metall-katalysierten Variante führt zu der Fragestellung, ob durch Säure-Katalyse ebenfalls Oxazoline darstellbar sind.

3.2 Zielsetzung

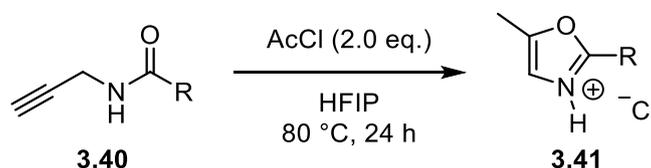
In dem dritten Kapitel dieser Arbeit geht es ebenfalls um die Substitution von Metall-Katalysatoren durch Protonen. Dies bietet mehrere Vorteile: Metall-Katalysatoren sind häufig teuer in der Anschaffung, da Metalle zunächst aufwendig gewonnen und gereinigt werden und i.d.R. anschließend funktionalisiert werden müssen. Dies führt zu einer Umweltbelastung schon vor dem eigentlichen Prozess. Des Weiteren sind Metalle schwierig aus den Produkten zu entfernen und die Grenzwerte häufig niedrig.^[22]

Ein vielversprechender metallfreier Ansatz ist die Anwendung von AcCl in HFIP, wie es AUBÉ in der katalytischen SCHMIDT-Reaktion zeigte.^[55] Dabei reagiert AcCl mit HFIP und setzt *in situ* HCl frei, welches als aktive Spezies dient. Das HFIP indes vermag es basische Gruppen durch Koordination über Wasserstoffbrückenbindungen zu „sättigen“, sodass im Falle der SCHMIDT-Reaktion katalytische Mengen von HCl ausreichen (siehe Schema 58).



Schema 58: Katalytische SCHMIDT-Reaktion mit AcCl in HFIP (links), Schaubild HFIP-Carbonyl-Komplex 3.39 (rechts).^[55]

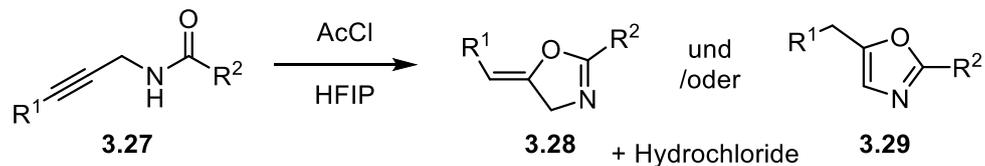
In dem vorherigen Kapitel 2 wurden diese Bedingungen auf die Cycloisomerisierung terminaler Propargylamide angewandt. Dabei konnte gezeigt werden, dass Oxazole als Produkte gewonnen werden können. Es konnte die nötige Menge an Säure auf 2.0 Äquivalente abgesenkt werden, eine substöchiometrische Reaktion wurde wahrscheinlich aufgrund der hohen Basizität des Oxazol-Stickstoffatoms verhindert (siehe Schema 59).



Schema 59: Cycloisomerisierung terminaler Propargylamide 3.40 zu Oxazol-Hydrochloriden 3.41.

Die Produkte werden in sehr großer Reinheit i.d.R. ohne Nebenprodukte gebildet. Diese sind stets 5-Methyl-oxazole, wobei zunächst Oxazoline entstehen, die spontan zum Oxazol isomerisieren.

Diese Reaktion soll nun auf Propargylamide **3.27** mit internen Dreifachbindungen ausgeweitet werden (siehe Schema 60).



Schema 60: Vorgesehene Cycloisomerisierung der internen Propargylamide **3.27** mit möglichen Produkten.

Die Cyclisierung von internen Propargylamiden **3.27** könnte Oxazoline **3.28** oder Oxazole **3.29** als Produkte ergeben. Interessant wäre zum einen, ob die Reaktion auf Stufe der Oxazoline gestoppt werden kann oder diese spontan zum Oxazol isomerisieren. Zum anderen könnten Oxazoline mit (*E*)- oder (*Z*)-Konfiguration entstehen. Dies würde weitere Einblicke in den Mechanismus gewähren und stellt bei selektiven Reaktionen interessante Anwendungsgebiete dar. Durch die veränderten elektronischen Eigenschaften des Alkins könnten diese Amide zudem reaktiver sein, sodass eventuell auch katalytische Reaktionen möglich sind. Des Weiteren könnte sich durch verschiedene Substituenteneffekte die Reaktivität ändern lassen.

3.3 Ergebnisse und Diskussion

3.3.1 Synthese der internen Propargylamide und erste Studien

Als Startmaterialien für das zweite Projekt wurden interne Propargylamide ausgewählt. Dabei sollten erneut verschiedene Substituenteneffekte untersucht werden (siehe Abbildung 19).

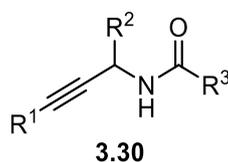
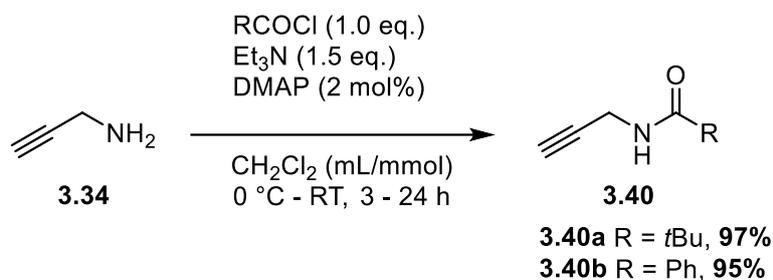


Abbildung 19: Substitutionspositionen der internen Propargylamide **3.30**.

Der Rest R^1 sollte in diesem Teil des Projektes Aryl- und Alkyl-Substituenten umfassen. Aryl-Substituenten sind sehr einfach einzufügen, da dies über die SONOGASHIRA-Kupplung ermöglicht werden kann. Für Alkyl-Substituenten müssen dagegen andere Syntheserouten verwendet werden. Es wurden im Verlauf des Projektes mehrere Routen untersucht, welche verschiedene Vor- und Nachteile aufwiesen. Zunächst wird nun die Variation durch eine SONOGASHIRA-Kupplung beschrieben, danach die Synthesewege zu verschiedenen Alkyl-substituierten Propargylamiden.

Der erste Schritt ist die Amid-Kupplung von Propargylamin (**3.34**) mit Säurechloriden, wie in Kapitel 2 beschrieben (siehe Schema 61).

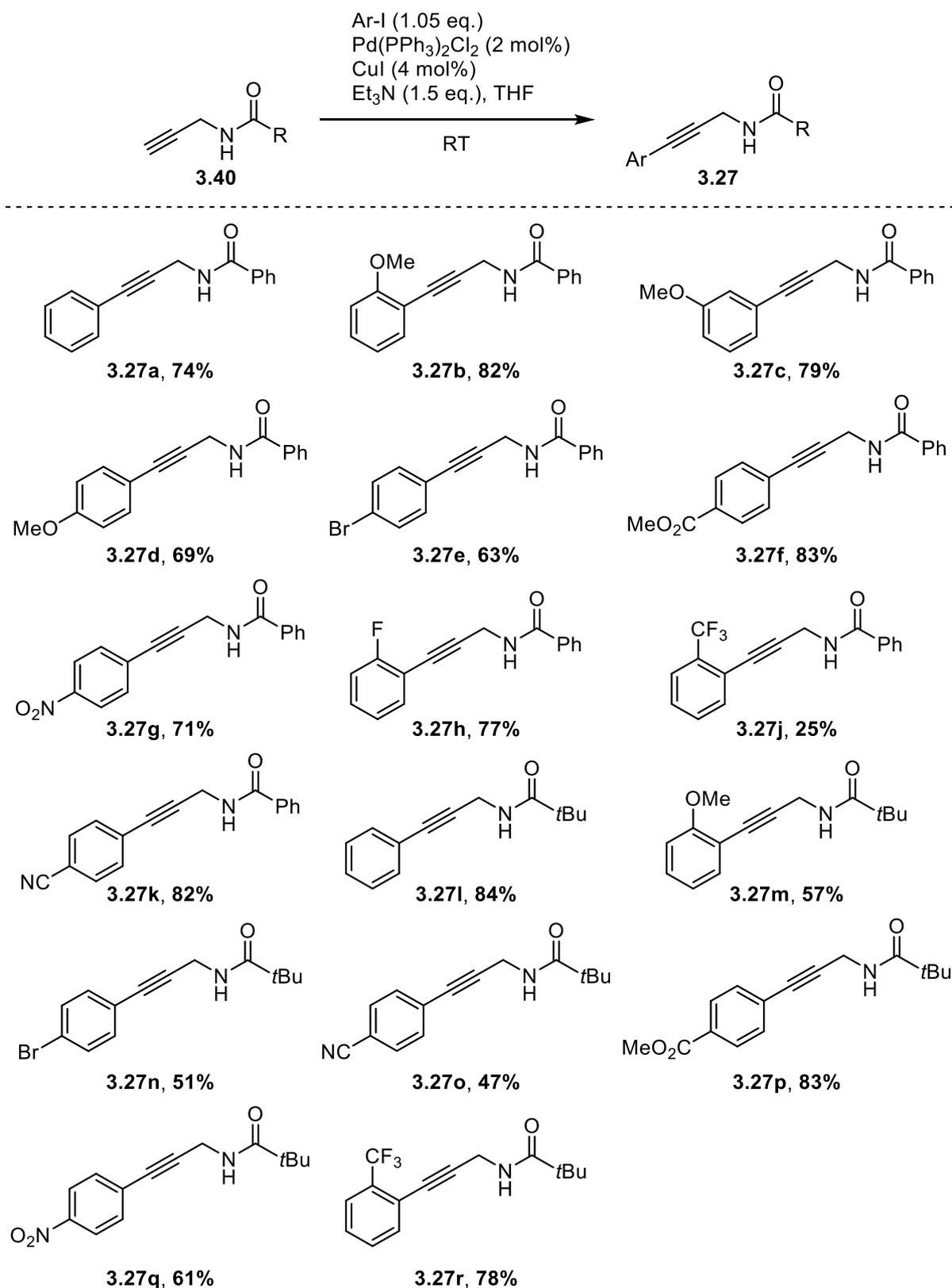


Schema 61: Darstellung der terminalen Propargylamide in Vorbereitung der SONOGASHIRA-Kupplung.

Dazu wurden Benzoylchlorid oder Pivaloylchlorid eingesetzt, um ein Amid mit Phenyl- oder *t*Bu-Rest zu synthetisieren. Dies hatte den Grund, dass der Phenyl-Rest eine Erweiterung des späteren aromatischen Systems im Oxazol zur Folge hat, der *t*Bu-Rest nicht. Dies könnte einen Einfluss auf die Isomerisierung des Oxazolins zum Oxazol haben.

Mittels SONOGASHIRA-Kupplung wurden nun Amide mit Aryl-Substituenten hergestellt nach einer Vorschrift von KRAUSE^[163] (siehe Schema 62).

[163] S. Thorand, N. Krause *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8551-8553.

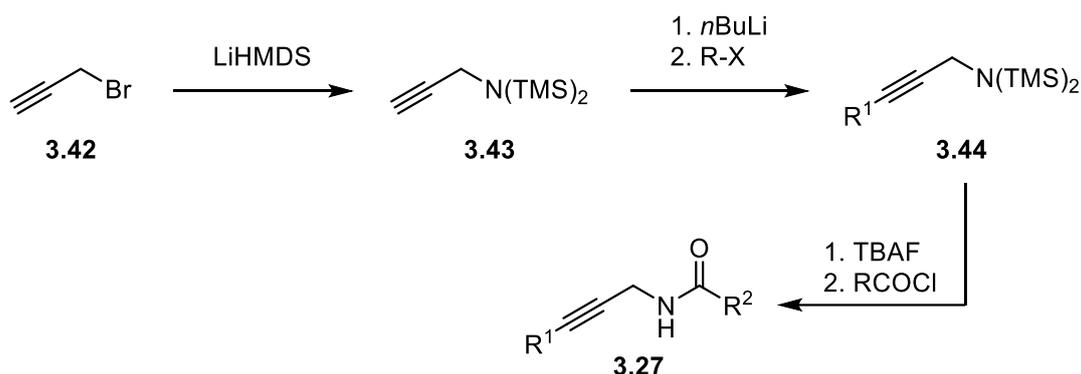


Schema 62: Dargestellte Amide mit internen Dreifachbindungen durch SONOGASHIRA-Kupplungen.^[163]

Die Isolierung der Produkte stellte teilweise Probleme dar, da sich Verunreinigungen nur schwierig entfernen ließen. Die Abtrennung nicht reagierten Aryliodids erforderte eine recht unpolare säulenchromatographische Reinigung, welche sehr zeitintensiv war. Zudem kam es

dabei zu starkem *tailing* auf der Säule, sodass die Produkte nur langsam und teilweise unvollständig von der Säule eluierten. Für die Aufarbeitung vieler Produkte war es daher sinnvoll eine Fällung oder Kristallisierung durchzuführen, da durch diese simple Methode >70% Ausbeute möglich waren. Es gelang insgesamt 17 Amide mit Ausbeuten zwischen 25-84% zu isolieren.

Die Synthese von Alkyl-substituierten Alkinen benötigt drei Stufen. Übliche Methoden sehen zum Beispiel einen Syntheseweg *per* S_N2-Reaktion vor (siehe Schema 63).



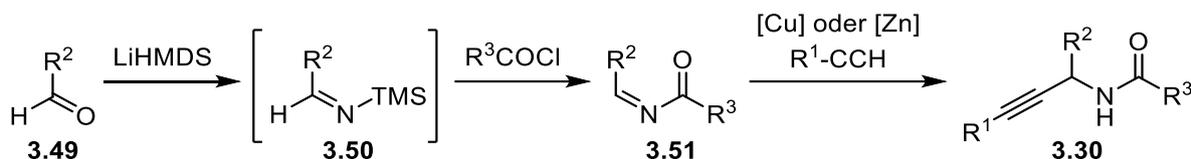
Schema 63: Darstellung von Propargylamiden mit alkyliertem Alkin **3.27** über eine S_N2-Reaktion als Schlüsselschritt.^[161]

Propargylbromid (**3.42**) reagiert hier mit LiHMDS in einer S_N2-Reaktion zum doppelt TMS-geschützten Propargylamin **3.43**. Dieses wird mit *n*BuLi am Alkin deprotoniert und mit einem Alkylhalogenid in einer S_N2-Reaktion umgesetzt. Das so erhaltene substituierte Propargylamin **3.44** wird mit TBAF entschützt und reagiert in einer Amidkupplung mit einem Säurechlorid zum Propargylamid **3.27**. Diese Reaktionssequenz nutzte u. a. HASHMI.^[161] Die Syntheseroute eignet sich hervorragend, um eine große Variation unterschiedlicher Substituenten einzuführen, allerdings ist das Spektrum durch zwei Einschränkungen limitiert. Zum einen sind nur wenige substituierte Propargylbromide kommerziell erhältlich, und müssten ebenfalls zuvor synthetisiert werden, zum anderen können keine tertiären Reste am Alkin eingeführt werden.

Aus diesem Grund wurde nach alternativen Routen gesucht und insgesamt drei Synthesewege gewählt. Eine der Routen ähnelt der zuvor besprochenen, indem erst ein substituiertes Propargylamin dargestellt wird und anschließend dieses mit einem Säurechlorid umgesetzt wird. In den anderen beiden Synthesewegen wird zunächst ein Elektrophil gebildet, welches anschließend mit Metall-Acetylen umgesetzt wird. Die Elektrophile tragen dabei die Amid-Funktion: es handelt sich in einem Falle um Acylimine und im anderen Falle um α -Amidosulfone.

Trifluoressigsäure (TFA) und die Amidkupplung mit Benzoylchlorid durchgeführt werden. Die Produkte **3.27s** und **3.27t** wurden mit 17% und 46% erhalten. Der starke Unterschied der Ausbeuten ist auf eine veränderte Stöchiometrie der Amidkupplung zurückzuführen.

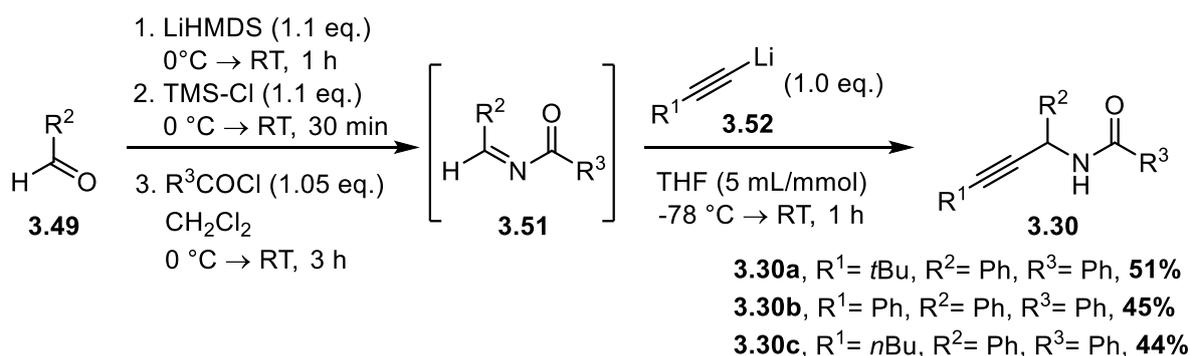
Eine weitere Syntheseroute wurde über Acylimine **3.51** nach BLACK^[164] verfolgt (siehe Schema 66).



Schema 66. Darstellung von Propargylamiden mit internen Alkinen **3.30** nach BLACK.^[164]

Dabei wird ein Aldehyd **3.49** mittels LiHMDS in das TMS-geschützte Imin **3.50** überführt und dieses *in situ* weiter mit einem Säurechlorid umgesetzt. Es ergibt sich ein Acylimin **3.51**, welches ohne weitere Reinigung mit Cu- oder Zn-Acetylid zum Amid reagiert (im Falle von Kupfer zusammen mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$). Die Reaktion ist möglich für ausgewählte Propargylamide mit dem Cu/ BF_3 -System, mit $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ lief die Reaktion nicht ab. Die Reaktion lässt sich zudem nicht mit enolisierbaren Aldehyden, wie Isobutyraldehyd, durchführen. Pivalaldehyd lässt sich zwar nicht enolisieren, aber es konnte trotzdem kein Produkt isoliert werden. Letztlich wurde die Reaktion außerdem mit Lithium-Acetylid **3.52** durchgeführt, da diese einfach zugänglich sind (siehe Schema 67).

Methode B

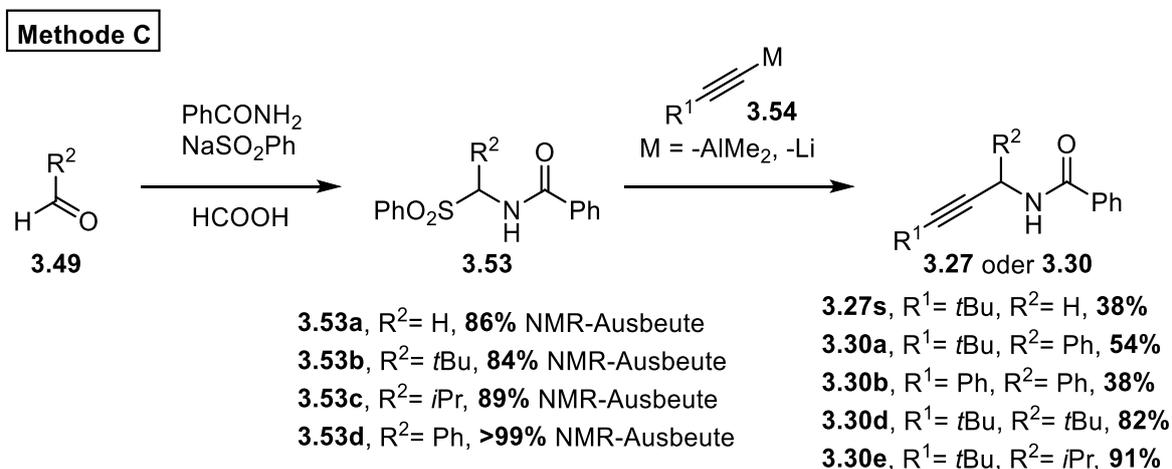


Schema 67. Methode B: Darstellung Alkyl-substituierter Propargylamide **3.30** über HMDS und Lithiumacetylide **3.52**.

Unter Verwendung der Lithiumacetylide von *t*Bu-Acetylen, Phenylacetylen und Hex-1-in konnten die Propargylamide **3.30a**, **3.30b** und **3.30c** in Ausbeuten zwischen 44% und 51%

[164] D. A. Black, B. A. Arndtsen, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11317–11321.

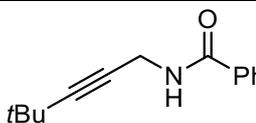
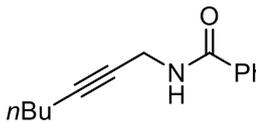
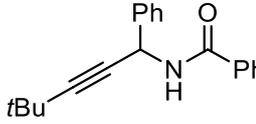
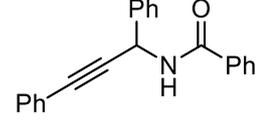
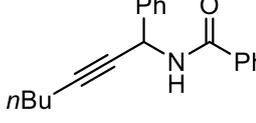
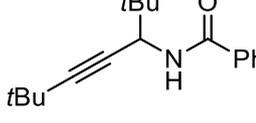
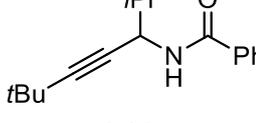
isoliert werden. Die hierfür genutzten Acylimine **3.51** wurden aus Benzaldehyd und Benzoylchlorid gewonnen, aufgrund ihrer hohen Reaktivität allerdings nicht isoliert. Eine weitere Methode zur Synthese von Propargylamiden mit Alkyl-Substituenten am Alkin ist in Schema 68 gezeigt.



Schema 68: Methode C: Darstellung der Alkyl-substituierten Propargylamide **3.27** oder **3.30** über Sulfonbildung .

Die Synthesen der Sulfone **3.53** waren erfolgreich. Da ¹H-NMR-Spektren noch geringe Mengen an Verunreinigung zeigten, wurden NMR-Ausbeuten bestimmt und die Sulfone als Rohprodukt weiterverwendet, da eine weitere Reinigung starke Ausbeuteverluste nach sich zog. Für die Aldehyde mit sterisch anspruchsvollen Substituenten, R²= *t*Bu und R²= *i*Pr, ergab die Substitution durch Lithiumacetylide sehr gute Ausbeuten von 82% (**3.30d**) und 91% (**3.30e**). Die Reaktionen mit dem weniger anspruchsvollen Phenyl-Substituenten ergab in zwei Versuchen **3.30b** 38% (Ph-Acetylid,) bzw. **3.30a** 54% (*t*Bu-Acetylid). Dagegen konnten nur 38% Produkt **3.27s** isoliert werden, für R²= H. Diese Reaktivitätsfolge liegt vermutlich an der Acidität der H-Atome durch die α -Position zur Sulfon-Funktion. So könnte eine wahrscheinliche Nebenreaktion die Deprotonierung durch die Acetylide darstellen. In Tabelle 13 sind die dargestellten Amide, synthetisiert durch die jeweilige beste Methoden aufgelistet.

Tabelle 13: Ergebnisse der Darstellung von substituierten Propargylamiden **3.27** und **3.30**.

Eintrag	Produkt	Methode ^a	Gesamtausbeute über 2 Schritte /% ^b
1	 3.27s	Methode C	33
2	 3.27t	Methode A	26
3	 3.30a	Methode C	54
4 ^a	 3.30b	Methode B	45
5	 3.30c	Methode B	44
6	 3.30d	Methode C	69
7	 3.30e	Methode C	81

^a: Methode A: Ausgehend von Tritylimin wird ein Trityl-geschütztes Propargylamin hergestellt, welches anschließend entschützt wird und im gleichen Schritt mit einem Säurechlorid umgesetzt wird. Methode B: Ein Aldehyd wird mit HMDS zum TMS-geschützten Imin umgesetzt, welches mit einem Säurechlorid zum Acylimin reagiert, welches dann mit Lithium-Acetylidem reagieren kann. Methode C: Es wird zunächst ein Amidosulfon hergestellt, welches mit Lithium-Acetylidem umgesetzt wird; ^b: isolierte Ausbeute.

Insgesamt konnten sieben Amide in ausreichenden Mengen über die besprochenen Methoden A-C dargestellt werden. Dabei konnten mit der Strategie über eine Sulfonbildung die höchsten Ausbeuten (bis zu 81%) erreicht werden. Zur Verbesserung der Synthese könnten verschiedene Acetylide eingesetzt werden, die eventuell weniger starke Basen sind. Da hier ausreichende Mengen dargestellt wurden, wurden keine weiteren Optimierungen angestrengt.

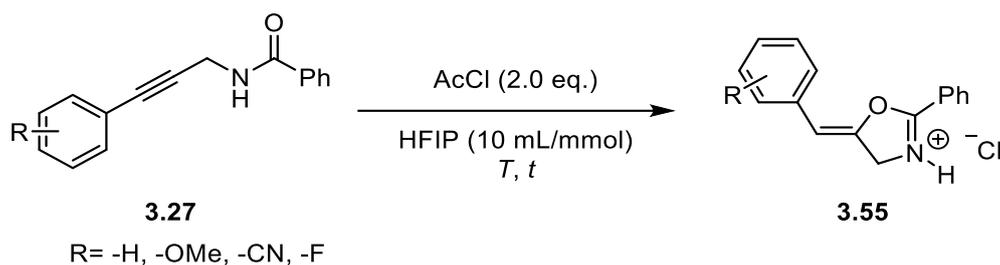
Insgesamt konnten 24 Propargylamide dargestellt werden, davon waren 18 mit Aryl-Resten am Alkin (sechs mit Alkyl-Resten), zwei Amide trugen am Kohlenstoffatom zwischen Alkin und Amin der Propargylstruktur Alkyl-Substituenten und drei an dieser Position Phenyl-Reste.

3.3.2 Optimierung mithilfe von *Design of Experiments*

Nachdem Amide mit terminaler Dreifachbindung **3.40** sehr effizient cyclisiert werden konnten und die Oxazole in exzellenten Ausbeuten erhalten wurden, wurde versucht das Substratspektrum auf Amide mit internen Dreifachbindungen auszudehnen.

Die Cyclisierung aus Kapitel 2 wurde folgendermaßen durchgeführt: 200 μmol des Amids wurden in einem Schraubdeckelgläschen in 1 mL HFIP (5 mL/mmol) gelöst und dann AcCl (2.0 eq.) per Eppendorf-Pipette in einem Guss zugegeben. Das Gläschen wurde schnellstmöglich fest verschlossen und in einen vorgeheizten Aluminiumheizblock (80 °C) platziert. Nach 24 h wurde die Reaktion durch rapides Abkühlen (Eisbad) und Verdünnung mit CH_2Cl_2 beendet. Das Hydrochlorid kann durch einfaches Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhalten werden.

Die ersten Versuche wurden mit vier Aryl-substituierten Substraten **3.27a**, **3.27b**, **3.27k** und **3.27h** durchgeführt. Die Substituenten wurden wegen ihrer unterschiedlichen elektronischen Effekte gewählt, dabei diente der Phenyl-Rest als Referenz. Methoxy-Substituenten üben einen starken +M-Effekt aus, Fluor-Substituenten üben einen schwachen +M- und -I-Effekt aus und ein Nitril-Rest einen -M- und -I-Effekt. Durch die Auswahl dieser verschiedenen Effekte sollte es möglich sein, die Reaktion für ein breites Substratspektrum zu optimieren. Es wurde eine Optimierung mittels DoE durchgeführt, die für das Amid mit Methoxybenzol-Substituenten das Oxazolin-Hydrochlorid **3.55b** in >99% Ausbeute ergab. Die Ergebnisse der Übertragung dieser Bedingungen auf die oben genannten Substrate ist in Tabelle 14 zusammengefasst.

Tabelle 14: Übertragung der optimierten Reaktionsbedingungen des Amids mit Methoxy-Substituenten **3.27b** auf Substrate mit Phenyl-Gruppe, Nitril- und Fluorbenzol-Substituenten.^a

Eintrag	Amid	R	<i>T</i> /°C	<i>t</i> /min	Umsatz /% ^c	Ausbeute /% ^b	Kommentar ^c
1	3.27b	-OMe	RT	30	100	>99	
2	3.27h	-F	RT	30	19	-	E/P (81:19)
3	3.27a	-H	RT	30	100	-	P > NP
4	3.27a	-H	0	30	-	-	Mischung E >> NP, P
5	3.27k	-CN	RT	30	0	-	-
6	3.27k	-CN	RT	1 d	<1	-	E/P (99.5:0.5)
7	3.27k	-CN	40	1 d	1	-	E/P (99:1)
8	3.27k	-CN	80	30	1	-	E/P (99:1)
9	3.27k	-CN	80	1 d	100	-	größtenteils NP

^a: Reaktionsbedingungen: 200 μmol Amid **3.27**, AcCl 2.0 eq., HFIP 10 mL/mmol; Durchführung: Lösen des Amids in HFIP, dann Zugabe von AcCl, gefolgt von schnellem Verschluss des Schraubdeckelgefäßes und Erhitzen im Aluminiumheizblock; E: Edukt, P: Produkt, NP: Nebenprodukt. ^b: isolierte Ausbeute. ^c: Ermittelt durch Auswertung ¹H-NMR-spektroskopischer Daten.

Eintrag 1 zeigt die isolierte Ausbeute des Oxazolins **3.27b** mit Methoxy-Gruppe unter den optimierten Bedingungen mit >99%. Die weiteren Einträge zeigen qualitative Befunde, die durch NMR-Spektroskopie ohne internen Standard ermittelt wurden. Bei Abwesenheit von Edukt konnte von vollständigem Umsatz ausgegangen werden, bei Mischungen mit Nebenprodukten wurde auf die Angabe von Umsätzen verzichtet, da dieser nicht genau bestimmt werden konnte, bei Edukt/Produkt-Gemischen wurde das Verhältnis als Umsatz interpretiert. Es konnte festgestellt werden, dass die Reaktion in hohem Maße vom verwendeten Substrat abhängt.

Die Umsetzung des Amids **3.27h** benötigte unter den Bedingungen eine längere Reaktionszeit. Es zeigte sich eine gute Selektivität, bei geringem Umsatz von 19% (Eintrag 2). Amid **3.27a** konnte unter den Bedingungen vollständig umgesetzt werden (Eintrag 3), allerdings kam es zu der Bildung eines nicht identifizierten Nebenproduktes. Aufgrund dessen wurde der Versuch bei 0 °C wiederholt, es entstand eine Mischung aus Edukt, Produkt und Nebenprodukt (Eintrag 4). Mildere Bedingungen führten demnach nicht zu einer Vermeidung des

Nebenproduktes. Amid **3.27k** ließ sich unter den Bedingungen nicht umsetzen, es wurde nur Edukt zurückerhalten (Eintrag 5). Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 24 h (Eintrag 6), die Erwärmung auf 40 °C, 24 h (Eintrag 7) und die Erwärmung auf 80 °C für 30 min (Eintrag 8) erhöhten den Umsatz nicht über 1% hinaus. Erst die Verlängerung auf 24 h bei 80 °C konnte vollständigen Umsatz bringen (Eintrag 9), aber es wurde größtenteils Nebenprodukt beobachtet.

Nach diesen Ergebnissen wurden weitere Versuche durchgeführt, um generelle Bedingungen zu finden, dazu wurde das Phenyl-substituierte Amid **3.27a** eingesetzt. Es wurden andere Reagenzien getestet: TMSOTf und TMSCl. Letzteres ergab das gewünschte Produkt, sodass TMSCl weiter als Reagenz verwendet wurde. Zudem konnte festgestellt werden, dass nicht alle Produkte auf *Silica*-Säulen stabil waren, sodass Chromatographie an Aluminiumoxid durchgeführt wurde. Mit diesen Ergebnissen wurden neue Iterationen der statistischen Versuchsplanung durchgeführt. Das erfolgreiche Design wird nachfolgend besprochen, es handelt sich dabei um ein BOX-BEHNKEN-Design, welches zur Wirkungsflächen-Methode (*response-surface-methodology*) zählt.

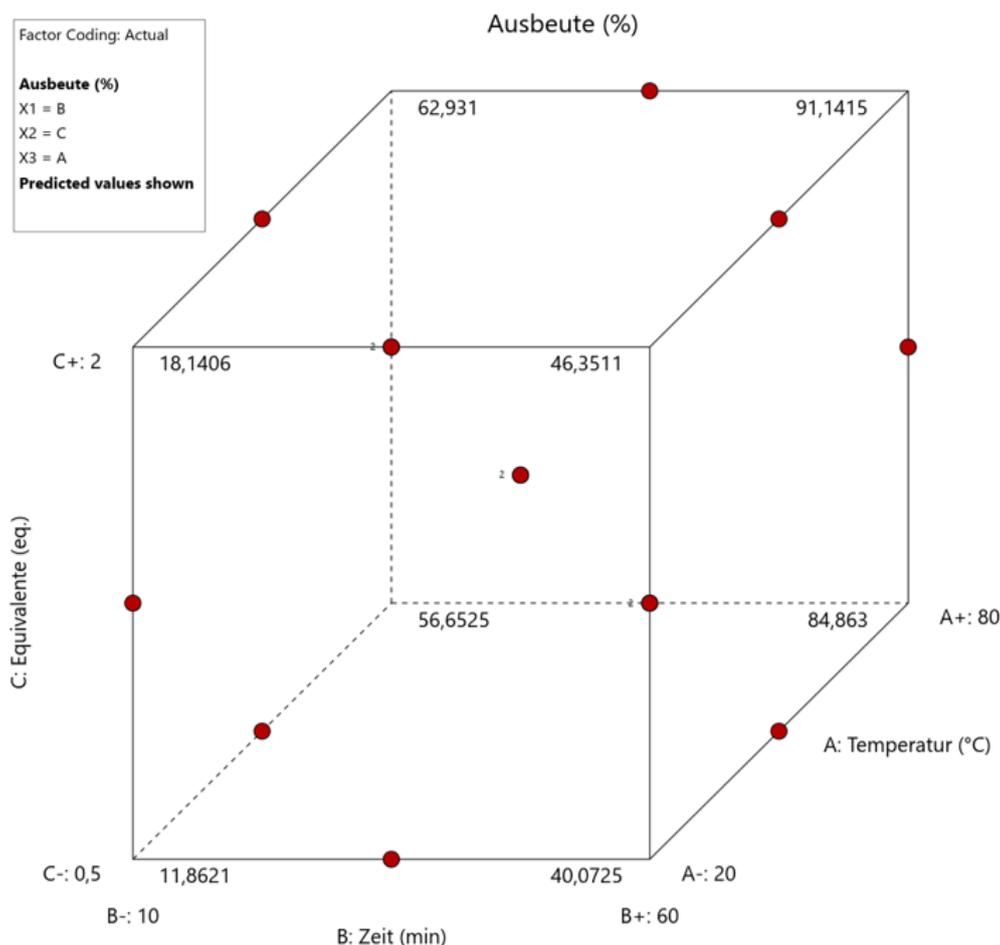


Abbildung 20: Darstellung des BOX-BEHNKEN-Designs als Würfel (engl.: *cube*) des Reaktionsraums.

Analog zur Optimierung in Kapitel 2 wurden Umsätze und Ausbeuten mittels internem Standard bestimmt, in diesem Falle Dimethylsulfon. Beispielspektren der Auswertung sind im *Kapitel 3.5.1 Optimization via Design of Experiments* zu finden.

Das Design soll im Weiteren anhand der Würfel-Darstellung besprochen werden (siehe Abbildung 20). Der Würfel entspricht einer Projektion der Parameter (Temperatur, Äquivalente, Zeit) als Reaktionsraum. Die Parameter sind auf den Achsen aufgetragen und werden in den großen und kleinen Einstellungen als Würfel begrenzt (z.B.: für A: Temperatur (°C), A₋ = 20, A₊ = 80). Die roten Punkte entsprechen den jeweiligen durchgeführten Experimenten. Sie befinden sich jeweils mittig auf den Kanten des Würfels und im Zentrum. Die Zahlen neben den Eckpunkten sind die extrapolierten Ausbeuten aus dem Modell. Für eine genaue Auflistung der Versuche als Tabelle sei erneut auf *Kapitel 3.5.1 Optimization via Design of Experiments* verwiesen. Für das Modell wurde eine lineare Abhängigkeit gefunden, die 3D-Oberfläche ist in Abbildung 21 dargestellt.

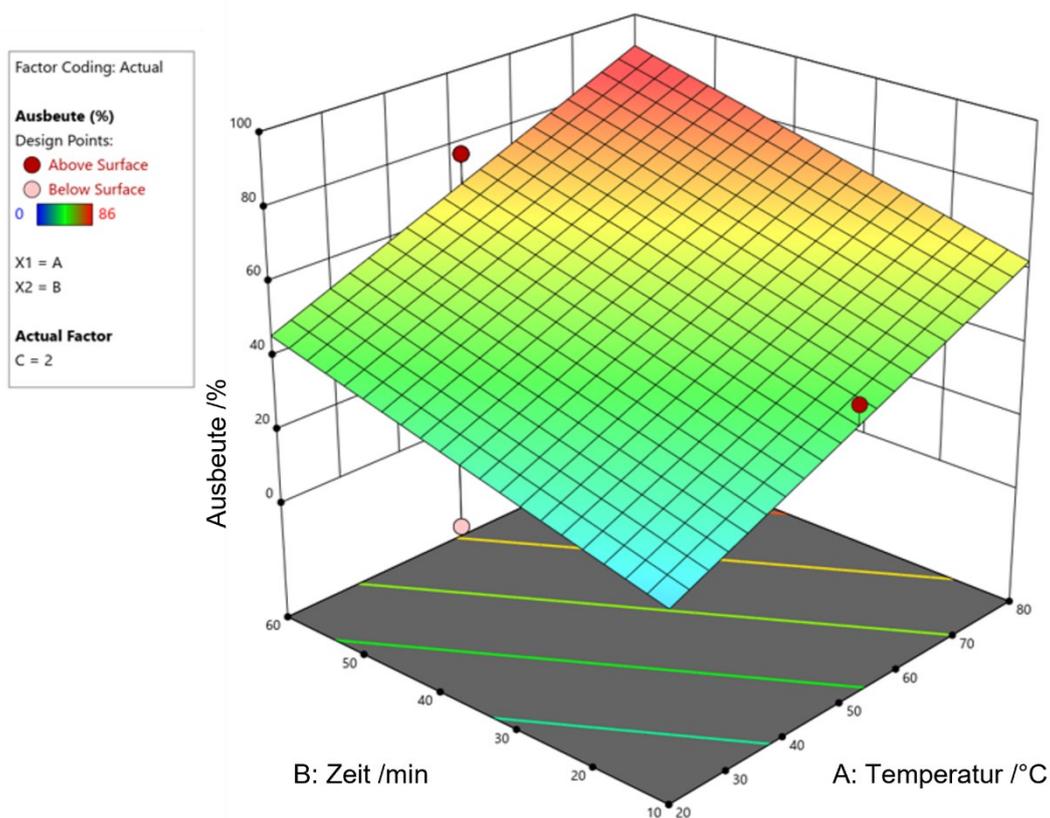
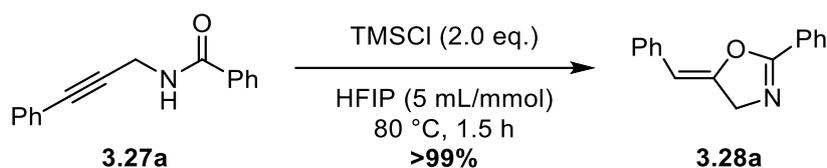


Abbildung 21: 3D-Oberfläche des Modells der Cyclisierung von Propargylamiden mit internen Alkinen.

Die Achsen der 3D-Oberfläche entsprechen der Reaktionszeit, Temperatur und der Ausbeute. Die Äquivalente sind in der Darstellungsweise nicht gezeigt, fließen im Hintergrund allerdings in die Werte mit ein. Es zeigt sich für das Modell eine schiefe Ebene (= lineares Modell), wobei

ein Anstieg von Zeit und/oder Temperatur die Ausbeute erhöhen. Für die Äquivalente ergibt sich ebenfalls, dass eine Erhöhung die Ausbeute steigert.

Interessant ist in diesem Falle, dass die eingezeichneten roten Punkte von der Ebene abweichen. Dies bedeutet, dass das Modell weniger Ausbeute vorausgesagt hätte als erhalten wurde, für den rosa Punkt gilt dies umgekehrt. Das kann ein Hinweis auf unbekannte Faktoren sein, die im Modell nicht abgedeckt wurden. Zudem ist es ein Beispiel dafür, dass die berechneten Modelle die Realität annähern und nicht perfekt abbilden. Da das Modell durch die Varianzanalyse positiv ausfiel, ist das Modell dennoch signifikant. Aufgrund der Linearität ist wahrscheinlich, dass das wirkliche Optimum nicht gefunden wurde, da RSM normalerweise am Optimum quadratische Modelle zeigen. Dennoch wurde das Optimum angenähert und daher kann dieses ungenaue Modell ausreichend sein. Schlussendlich muss das Optimierungsergebnis validiert werden, um festzustellen, ob die Genauigkeit hinreichend ist. Das numerische Ergebnis ergibt 76.14 °C, 81.99 min und 1.84 eq. TMSCl für 100% Ausbeute. In Schema 69 ist die Validierung des berechneten Optimums zu sehen.

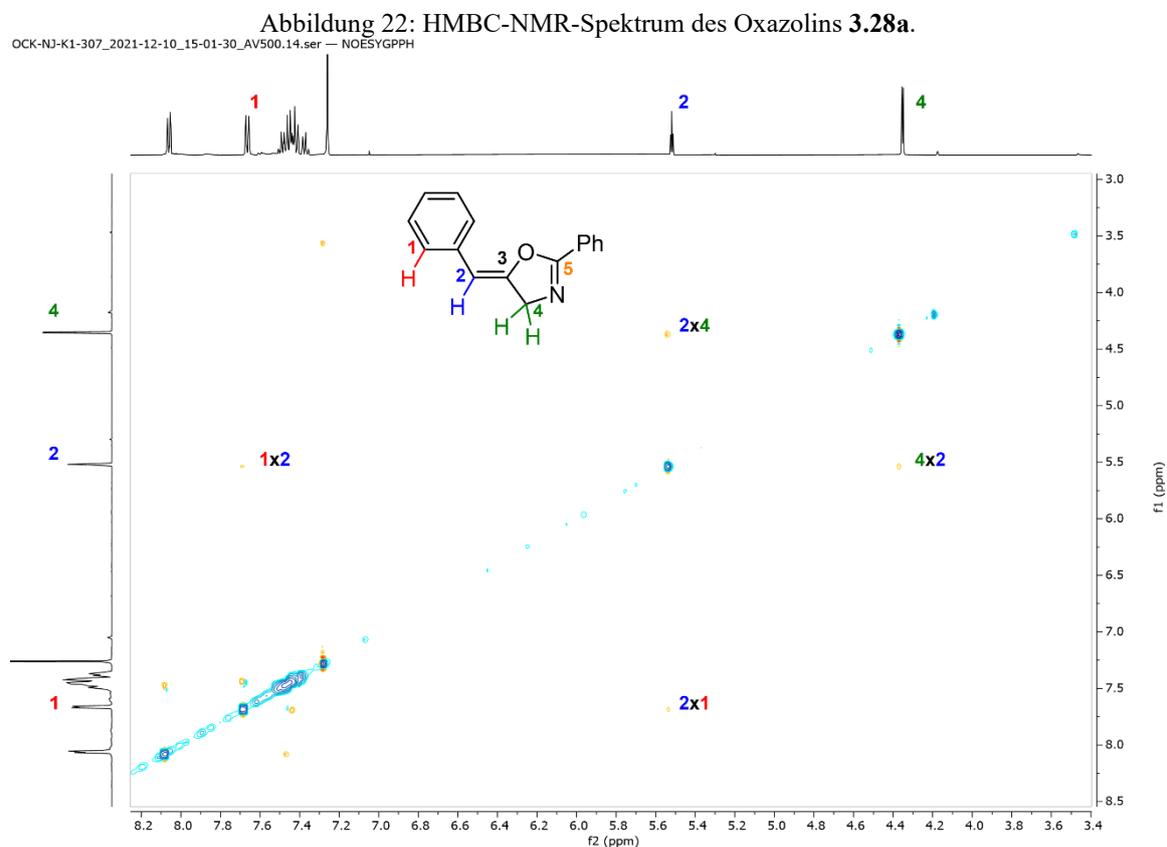
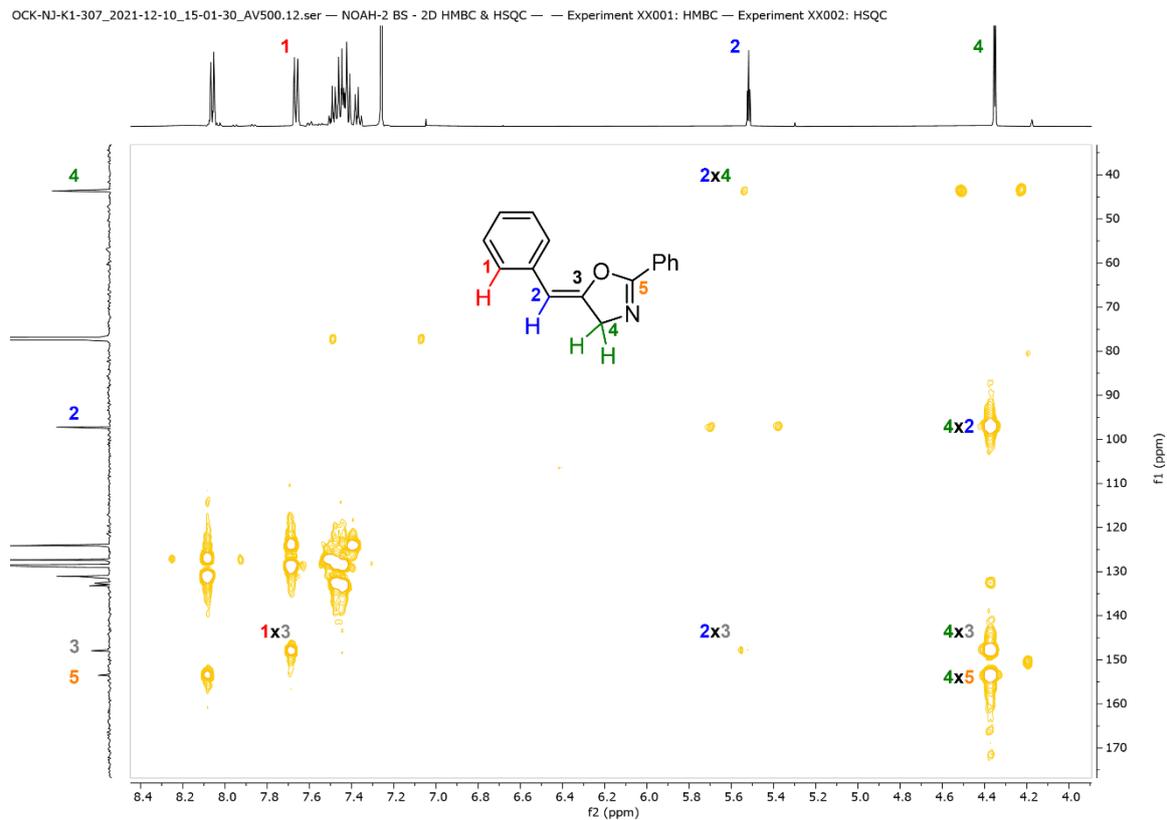


Schema 69: Validierung der numerischen Optimierung.

Die Validierung war erfolgreich mit einer Ausbeute von >99% für das Phenyl-substituierte Oxazolin **3.28a**. Die Oxazolin-Struktur konnte durch NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden. Dabei war im HMBC-Spektrum (siehe Abbildung 22) die Position der exocyclischen Doppelbindung zu finden und im NOESY-Spektrum (siehe Abbildung 23) konnte die (*Z*)-Konfiguration der Doppelbindung nachgewiesen werden.

Die Signale der Verbindung konnten, wie im Spektrum zu sehen ist, zugeordnet werden. Diese sind Signal 1 *ortho*-Position eines Phenylrings, Signal 2 eine CH-Gruppe, Signal 3 ein quartäres Kohlenstoffatom mit zweithöchster chemischer Verschiebung, Signal 4 eine CH₂-Gruppe und Signal 5 ein quartäres Kohlenstoffatom mit der höchsten chemischen Verschiebung. Entscheidend für die Position der Doppelbindung ist, dass Signal 4 (CH₂) mit Signal 3 und Signal 5 koppelt. Signal 2 hingegen koppelt nur mit Signal 3, aber nicht Signal 5. Es kann davon ausgegangen werden, dass Signal 5 das C-Atom zwischen Sauerstoff- und Stickstoffatom ist, sodass die CH₂-Gruppe im Oxazolin-Ring enthalten ist. Weiterhin kann

festgestellt werden, dass Signal 1 zum Phenylring gehört, welcher sich an der C-C-Dreifachbindung befindet.



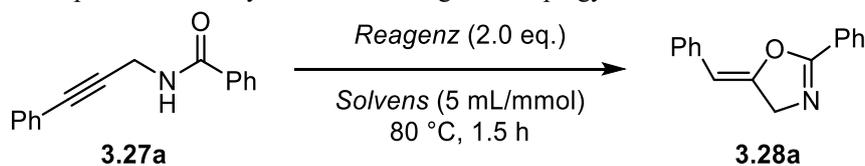
Das NOESY-Spektrum zeigt zum einen, dass die CH-Gruppe (Signal 2) in der räumlichen Nähe zu Signal 1 ist, ein weitere Indiz dafür, dass die Doppelbindung exocyclisch ist und es sich somit um ein Oxazolin und nicht um ein Oxazol handelt. Zum anderen zeigt das Spektrum ein Kreuzsignal der Signale 2 und 4. Dies lässt darauf schließen, dass die Doppelbindung (Z)-konfiguriert ist, da ansonsten kein Signal beobachtet werden dürfte.

Zusammenfassend konnte das Oxazolin **3.28a** als Produkt identifiziert werden. Nach der Optimierung konnte dieses mit >99% Ausbeute isoliert werden. Bei den vorherigen Untersuchungen konnte zudem bereits eine starke Substratabhängigkeit der Reaktionsbedingungen festgestellt werden.

3.3.3 Untersuchungen zur Substratbreite und Limitierungen

Mit den aus der Optimierung hervorgegangenen Bedingungen wurden nun zunächst Kontrollexperimente durchgeführt, um zu überprüfen, ob die gefundenen Bedingungen durch gängigere Lösungsmittel und/oder Reagenzien ersetzbar sind. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 zu sehen.

Tabelle 15: Kontrollexperimente zur Cycloisomerisierung von Propargylamid **3.27a**.^a



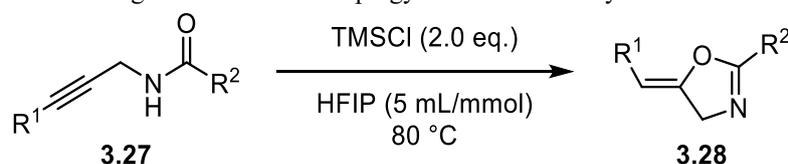
Eintrag	Solvens	Reagenz (2.0 eq.)	Umsatz /% ^b	Ausbeute /% ^b
1	HFIP	TMSCl	>99	>99
2	HFIP	AcCl	>99	81+NP ^c
3	HFIP	<i>aq.</i> HCl (12 M)	>99	47+NP ^c
4	HFIP	<i>p</i> TsOH·H ₂ O	>99	36+NP ^c
5	CH ₂ Cl ₂	<i>p</i> TsOH·H ₂ O	70	16+NP ^c
6	<i>t</i> BuOH	<i>p</i> TsOH·H ₂ O	0	0
7	<i>i</i> PrOH	TMSCl	0	0
8	TFE	TMSCl	>99	70+NP ^c

^a: Reaktionsbedingungen: 200 μmol Amid **3.27a**, Solvens 5 mL/mmol; Durchführung: Lösen des Amids in HFIP, dann Zugabe des Reagenz (2.0 eq.), gefolgt von schnellem Verschluss des Schraubdeckelgefäßes und Erhitzen auf 80 °C im Aluminiumheizblock. ^b: Bestimmt anhand ¹H-NMR-spektroskopischer Daten mit dem internen Standard Dimethylsulfon. ^c: Bildung eines nicht identifizierten Nebenproduktes.

Eintrag 1 zeigt die Cyclisierung mit >99% Ausbeute, wie sie auch durch die statistische Versuchsplanung optimiert wurde. TMSCl mit AcCl zu tauschen, führte wie in den ersten Versuchen zur Bildung eines unbekanntes Nebenproduktes. Die Ausbeute sank auf 81% bei 100% Umsatz (Eintrag 2). Die Verwendung von konzentrierter Salzsäure führte zu einem weiteren Absinken der Ausbeute (47%, Eintrag 3). Sehr interessant ist der Wechsel auf *p*TsOH·H₂O (Eintrag 4). Es entstand ebenfalls Nebenprodukt und die Ausbeute sank stark auf

nur noch 36%. WIPF^[110] und MERKUL^[113,114] nutzten SiO₂ bzw. *p*TsOH·H₂O zur Cyclisierung von Propargylamiden mit Alkinon-Strukturelement, daher war es interessant diese Methoden bei den vorliegenden Amiden, ohne diese Substruktur zu testen. Der Einsatz von *p*TsOH·H₂O in CH₂Cl₂ war weniger erfolgreich als in HFIP, es wurde kein vollständiger Umsatz erreicht und die Selektivität sank erneut (Eintrag 5). Die Durchführung mittels *p*TsOH·H₂O in *t*BuOH als Lösungsmittel zeigte keinen Umsatz (Eintrag 6). Der Wechsel zu *i*PrOH führte ebenfalls zu keinem Umsatz, dies ist höchst interessant, da HFIP das fluoridierte Analogon ist (Eintrag 7). Die Verwendung von TFE, dem fluoridierte Gegenstück zum Ethanol, ergab indes 70% Ausbeute (Eintrag 8). Es konnte festgestellt werden, dass die Methode TMSCl/HFIP die besten Bedingungen für diese Cyclisierung darstellt. Besondere Auffälligkeiten sind zum einen, dass mit anderen Kombinationen an Lösungsmitteln Nebenprodukte auftraten, zum anderen, dass die Verwendung von nicht fluoridierten Analoga *i*PrOH und *t*BuOH keine Umsätze erbrachten. Mit der so evaluierten Methode wurde nun die Cyclisierung verschiedener Propargylamide getestet, um die allgemeine Anwendbarkeit auf die Probe zu stellen. In Tabelle 16 sind Cyclisierungen von Amiden mit Phenyl-Substituenten, oder Halogenaromaten am Alkin aufgelistet.

Tabelle 16: Cycloisomerisierungen von internen Propargylamiden mit Phenyl-Resten oder Halogenaromaten.



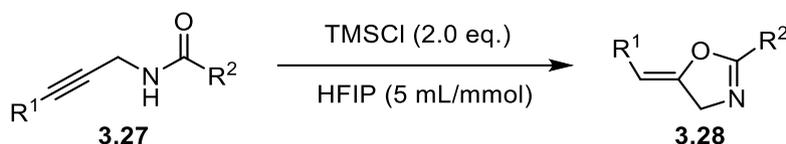
Eintrag	Amid	R ¹ =	R ² =	<i>t</i> /h	Produkt	Ausbeute /% ^b
1	3.27a			1.5	3.28a	>99
2	3.27e			1.5	3.28e	90
3	3.27h			1.5	3.28h	92
4	3.27l			24	3.28l	71
5	3.27n			1.5	3.28n	90

^a: Reaktionsbedingungen: 200 μmol Amid **3.27**, 2.0 eq. TMSCl, HFIP 5 mL/mmol, *T* = 80 °C; Durchführung: Lösen des Amids in HFIP, dann Zugabe von TMSCl, gefolgt von schnellem Verschluss des Schraubdeckelgefäßes und Erhitzen auf 80 °C im Aluminiumheizblock. ^b: isolierte Ausbeute.

Die Startmaterialien mit einem Phenyl-Rest als R² konnten innerhalb von 1.5 h mit sehr hohen Ausbeuten cyclisiert werden (Eintrag 1-3). Produkt **3.28e** mit einem *para*-Brombenzol-Substituenten am Alkin wurde mit 90% Ausbeute isoliert. Oxazolin **3.28h** mit *ortho*-Fluorbenzol-Rest am Alkin konnte mit 92% erhalten werden. Mit *t*Bu-Rest als R² konnte das Produkt **3.28i** mit Phenyl-Rest am Alkin in 71% erhalten werden. Dafür musste die Reaktionszeit auf 24 h verlängert werden (Eintrag 4). Dagegen konnte ein Amid mit *para*-Brombenzol-Rest **3.27n** innerhalb von 1.5 h umgesetzt werden (90%, Eintrag 5), wie bei den Amiden mit Phenyl-Rest als R².

Weiterhin wurde die Cyclisierung von Amiden mit Aryl-Resten am Alkin mit elektronendonierenden Methoxy-Substituenten erprobt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Cycloisomerisierungen von Propargylamiden mit internem Alkin mit Methoxybenzol-Resten.^a



Eintrag	Amid	R ¹ =	R ² =	T /°C	t /min	Produkt	Ausbeute /% ^b
1	3.27b			RT	30	3.28b	93
2	3.27c			RT	30	3.28c	55
3	3.27d			RT	30	3.28d	81
4	3.27m			80	90	3.28m	82

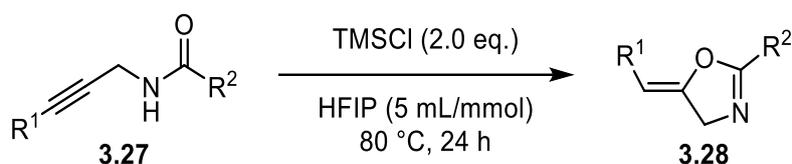
^a: Reaktionsbedingungen: 200 μmol Amid **3.27**, 2.0 eq. TMSCl, HFIP 5 mL/mmol; Durchführung: Lösen des Amids in HFIP, dann Zugabe von TMSCl, gefolgt von schnellem Verschluss des Schraubdeckelgefäßes und Erhitzen im Aluminiumheizblock, falls erforderlich. ^b: isolierte Ausbeute.

Es wurden drei Amide mit Phenyl-Rest an Position R² mit *ortho*-, *meta*- oder *para*-Methoxybenzol-Rest am Alkin (**3.27b-d**) cyclisiert, dabei konnte die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt werden und sie benötigte nur 30 min zum vollständigen Umsatz. Das Amid mit *t*Bu-Rest als R² und *ortho*-Methoxybenzol-Rest am Alkin (**3.27m**) wurde bei 80 °C für 1.5 h gerührt. Die Cyclisierungen der *ortho*- und *para*-Methoxybenzol-substituierten Amide **3.27b**, **3.27d** und **3.27m** waren sehr erfolgreich mit Ausbeuten von 93%, 81% und 82%

(Eintrag 1, 3 und 4). Das *meta*-substituierte Oxazolin **3.28c** wurde mit geringerer Ausbeute von 55% erhalten (Eintrag 2).

Darüber hinaus wurden Amide mit Aryl-Substituenten mit elektronenziehenden Gruppen cyclisiert. Es wurden Edukte mit Nitril-, Nitro-, Methylester- und Trifluormethyl-Gruppen eingesetzt. Zunächst werden nur die Cyclisierungen der mit Methylester- und Trifluormethyl-Gruppe betrachtet (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Cycloisomerisierungen von Propargylamiden mit internem Alkin mit elektronenziehenden Substituenten -CO₂Me und -CF₃.^a



Eintrag	Amid	R ¹ =	R ² =	Produkt	Ausbeute /% ^b
1	3.27f			3.28f	77
2	3.27j			3.28j	93
3	3.27p			3.28p	82
4	3.27r			3.28r	92

^a: Reaktionsbedingungen: 200 μmol Amid **3.27**, 2.0 eq. TMSCl, HFIP 5 mL/mmol, *T* = 80 °C, *t* = 24 h; Durchführung: Lösen des Amids in HFIP, dann Zugabe von TMSCl, gefolgt von schnellem Verschluss des Schraubdeckelgefäßes und Erhitzen auf 80 °C im Aluminiumheizblock. ^b: isolierte Ausbeute.

Die Amide mit 4-Methylbenzoat-Rest (**3.27f** und **3.27p**) und 2-(Trifluormethyl)benzol-Rest (**3.27j** und **3.27r**) konnten mit Phenyl- und *t*Bu-Rest als R² in hohen Ausbeuten cyclisiert werden. Für die Oxazoline **3.28f** (Eintrag 1) und **3.28j** (Eintrag 2) (R² = Ph) wurden 77% und 93% erzielt. Die isolierten Ausbeuten der Oxazoline **3.28p** (Eintrag 3) und **3.28r** (Eintrag 4) (R² = *t*Bu) betragen 82% und 92%.

Die Cyclisierungen der Amide mit 4-Methylbenzonnitril- oder 4-Nitrobenzol-Substituenten als R¹ ergaben nach 24 h lediglich Produktmischungen. Ein beispielhaftes ¹H-NMR-Spektrum ist in Abbildung 24 zu sehen.

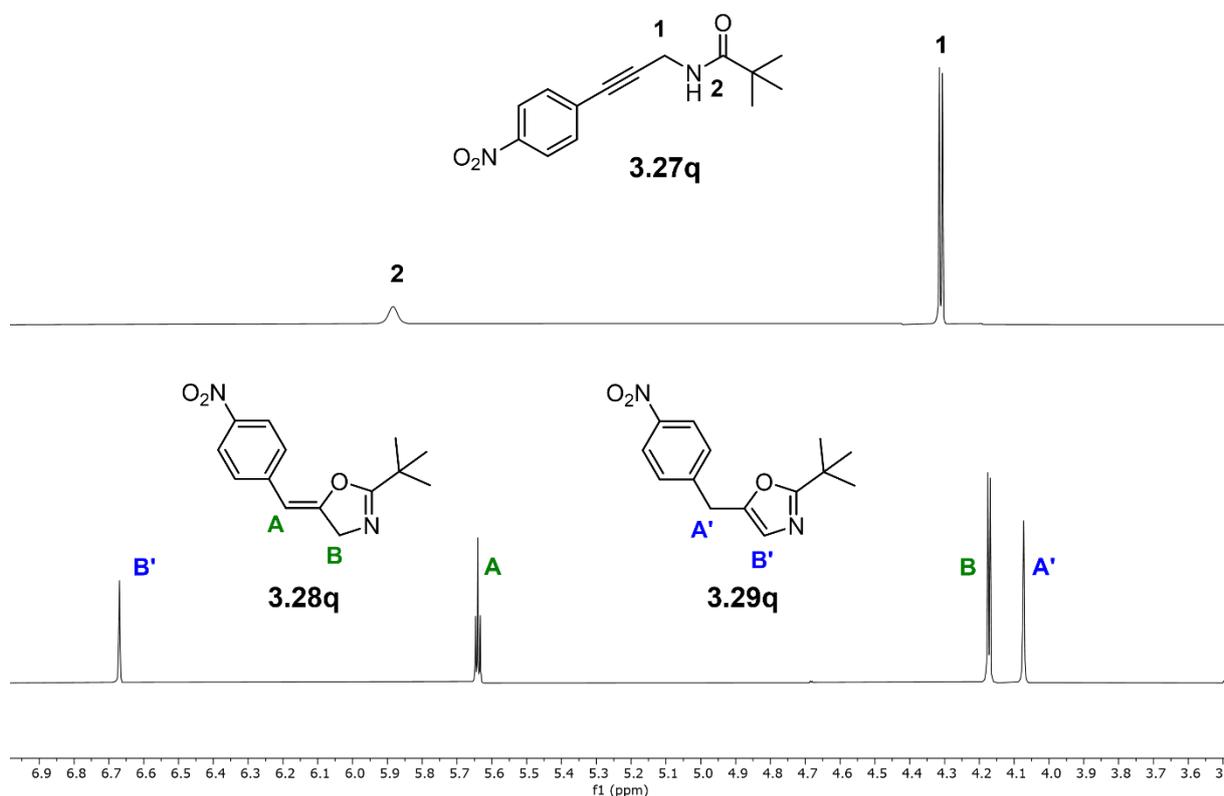


Abbildung 24: Vergleich des Amids **3.27q** mit der erhaltenen Produktmischung von Oxazolin **3.28q** und Oxazol **3.29q**.

In der Abbildung ist oben das ¹H-NMR-Spektrum des Edukts veranschaulicht. Dieses zeigt ein breites Singulett des -NH des Amids (**2**) bei $\delta = 5.88$ ppm und ein Dublett der CH₂-Gruppe (**1**) bei $\delta = 3.31$ ppm ($^3J = 5.2$ Hz). Diese Signale sind im unteren Spektrum der Produktmischung nicht erkennbar. Dort sind vier Signale zu sehen: Ein Triplet bei $\delta = 6.67$ ($^4J = 1.0$ Hz), ein Triplet bei $\delta = 5.64$ ($^4J = 3.4$ Hz), ein Dublett bei $\delta = 3.17$ ($^4J = 3.4$ Hz) und ein Dublett bei $\delta = 3.07$ ($^4J = 1.0$ Hz). Die Signale bei $\delta = 6.67$ ppm und $\delta = 3.07$ ppm können dem Oxazol **3.29q** (A', B') zugeordnet werden, die Signale bei $\delta = 5.64$ und $\delta = 3.17$ ppm dem Oxazolin **3.28q** (A, B). Die Zuordnung wurde anhand von 2D-NMR-spektroskopischer Daten und Literaturangaben getroffen.^[161]

Wie bereits erwähnt wurden ebenfalls Gemische für das Amid **3.27k** erhalten. Daher wurden die Versuche wiederholt und 72 h gerührt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 19 einzusehen.

Tabelle 19: Cycloisomerisierungen von Propargylamiden mit interner Deifachbindung mit elektronenziehenden Substituenten -CN und -NO₂.^a

Eintrag	Amid	R ¹ =	R ² =	<i>t</i> /h	Ausbeute /% ^b	Verhältnis ^c 3.28/3.29
1	3.27k			24	86	3.28k/3.29k 71:29
2	3.27k			72	84	3.28k/3.29k 71:29
3	3.27o			24	-	3.28o/3.29o - ^d
4	3.27o			72	96	3.28o/3.29o 60:40
5	3.27g			24	54	3.28g/3.29g 54:46
6	3.27g			72	81	3.28g/3.29g 50:50
7	3.27q			24	59	3.28q/3.29q 59:41
8	3.27q			72	82	3.28q/3.29q 48:52

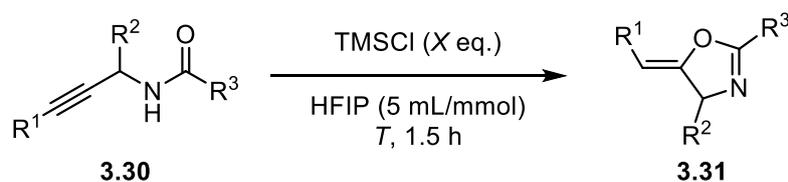
^a: Reaktionsbedingungen: 200 μmol Amid **3.27**, 2.0 eq. TMSCl, HFIP 5 mL/mmol, *T* = 80 °C; Durchführung: Lösen des Amids in HFIP, dann Zugabe von TMSCl, gefolgt von schnellem Verschluss des Schraubdeckelgefäßes und Erhitzen auf 80 °C im Aluminiumheizblock. ^b: Kombinierte, isolierte Ausbeute von Oxazolin und Oxazol. ^c: Ermittelt durch Auswertung ¹H-NMR-spektroskopischer Daten. ^d: Nicht durchgeführt.

Die Gegenüberstellung zeigt sehr gut, dass die Verhältnisse bei 24 h und 72 h Reaktionszeit sich nur wenig unterscheiden, im maximalen Falle um 11 Prozentpunkte für Amid **3.27q** (-C₆H₄-NO₂/*t*Bu-; Eintrag 7 und Eintrag 8). Für die Cyclisierungen des Amids **3.27g** (-C₆H₄-NO₂/Ph-) beträgt der Unterschied lediglich 4 Prozentpunkte (Eintrag 5 und 6) und für die Cyclisierung von Amid **3.27k** (-C₆H₄-CN/Ph-) ist das gleiche Verhältnis von 71:29 in beiden Fällen zu beobachten (Eintrag 1 und 2). Dieses kaum veränderte Verhältnis spricht für ein Gleichgewicht oder eine mechanistische Besonderheit. Unter der Annahme, dass die

Produkte sich ineinander umwandeln, müsste sich eigentlich eine Mischung aus (*Z*)- und (*E*)-Isomer ergeben, dies ist jedoch nicht der Fall. Daher kann keine eindeutige Erklärung aus den Befunden abgeleitet werden.

Danach wurden Propargylamide mit Substituenten zwischen Amid- und Alkin-Funktion eingesetzt. Dabei konnten unterschiedliche Reaktivitäten festgestellt werden, abhängig davon, ob es sich um einen Alkyl- oder Phenyl-Substituenten handelte. Die Ergebnisse sind in Tabelle 20 aufgelistet.

Tabelle 20: Versuche durchgeführt mit den zwischen Amid und Alkin substituierten Propargylamiden.^a



Eintrag	Amid	TMSCl /eq.	<i>T</i> /°C	Umsatz /% ^b	Ausbeute /% ^b
1		1.0	0	>99	Zersetzung
2		2.0	80	>99	Zersetzung
3		1.0	0	>99	Zersetzung
4		2.0	80	>99	Zersetzung
5		1.0	0	>99	Zersetzung
6		2.0	80	>99	Zersetzung
7		2.0	RT	0	-
8		2.0	80	>99	Mischung P >> NP
9		2.0	RT	0	-
10		2.0	80	>99	Mischung P ~ NP

^a: Reaktionsbedingungen: 200 μmol Amid **3.30**, HFIP 5 mL/mmol, *t* = 1.5 h; P: Produkt, NP: Nebenprodukt; Durchführung: Lösen des Amids in HFIP, dann Zugabe von TMSCl, gefolgt von schnellem Verschluss des Schraubdeckelgefäßes und Erhitzen im Aluminiumheizblock, falls benötigt. ^b: qualitative Auswertung anhand ¹H-NMR-spektroskopischer Daten.

Die Amide mit Phenyl-Substituenten an Position R² (**3.30a,b,c**) ließen sich nicht zu einem definierten Produkt umsetzen, auch nicht unter milderer Bedingungen mit reduzierter Menge

TMSCl und bei 0 °C (Eintrag 1-6). Es konnte zudem festgestellt werden, dass <1.0 eq. TMSCl zu unvollständigen Umsätzen führte (nicht dargestellt). Wenn hingegen R² ein Alkyl-Rest ist, dann kann das Propargylamid unter den Standardbedingungen (80 °C, 1.5 h) umgesetzt werden. Dabei gelang es sowohl für **3.30d** (R² = *t*Bu) als auch **3.30e** (R² = *i*Pr) Produkt im nicht trennbaren Gemisch *per* NMR-spektroskopischer Daten nachzuweisen (Eintrag 2 und Eintrag 4). Versuche bei Raumtemperatur führten zu keinem Umsatz (Eintrag 1 und 3).

Um weitere Erkenntnisse über den Mechanismus zu gewinnen, wurde die Cycloisomerisierung von **3.27e** in deuteriertem HFIP (HFIP-*d*₂) durchgeführt. Dadurch sollte zum einen überprüft werden, ob Protonen in die Zielverbindung inkorporiert werden und zum anderen, ob in der Reaktionslösung schon das Produkt nachweisbar ist. Das ¹H-NMR-Spektrum des Versuchs in deuteriertem HFIP ist in Abbildung 25 zu sehen.

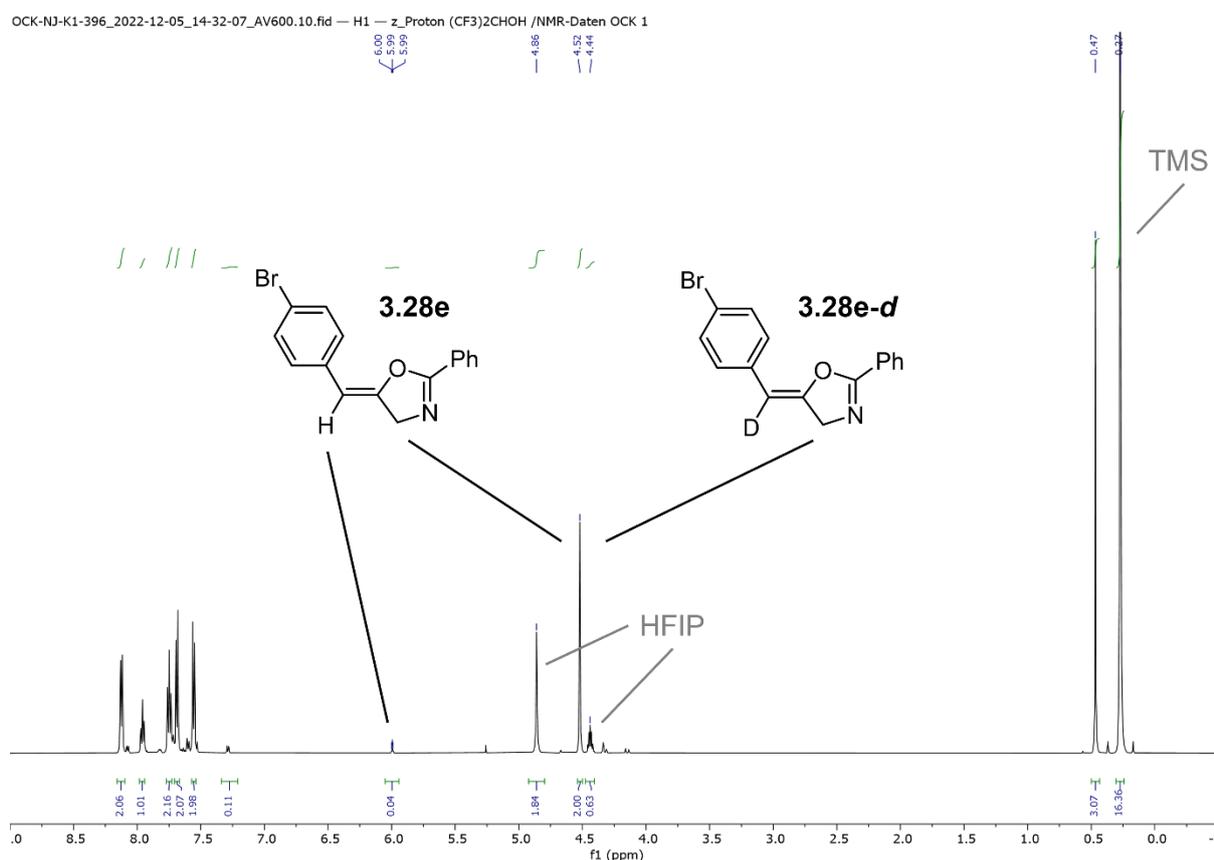
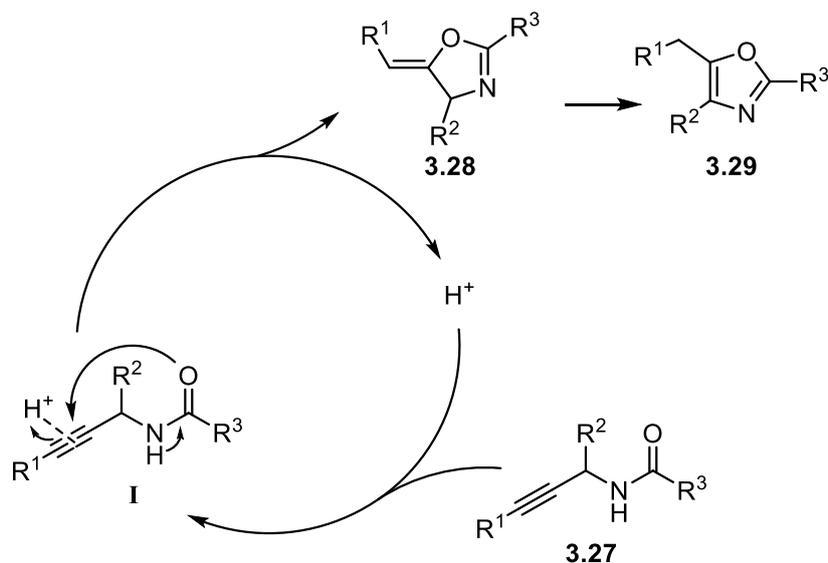


Abbildung 25: ¹H-NMR-Spektrum der Reaktionslösung von Substrat **3.27e** in HFIP-*d*₂.

Deutlich sichtbar sind Signale des Trimethylsilyl-Restes (TMS), Restprotonensignale des HFIPs und das Signal für die CH₂-Gruppe des Oxazolins **3.28e**. Zudem ist ein kleines Signal bei $\delta = 5.99$ ppm zu sehen, welches dem nicht deuterierten Produkt zugeordnet werden kann. In den ersten Versuchen der Cyclisierung war die Stabilität der Verbindungen problematisch gewesen, da die Aufarbeitung zur Zersetzung des Produktes führte. Die Reaktion selbst konnte

bei 80 °C über 1.5 h oder 24 h durchgeführt werden, ohne Einfluss auf die Ausbeute. Durch Entfernen des Lösungsmittels wurden die Produkte instabil.

Basierend auf den Ergebnissen der $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Messungen kann somit der vorgeschlagene Mechanismus aus Kapitel 2 auch für die Propargylamide mit internen Alkinen postuliert werden (siehe Schema 70).



Schema 70: Postulierter Mechanismus für die Cyclisierung der Amide **3.27** mit TMSCl in HFIP.

Durch TMSCl wird mit HFIP *in situ* HCl generiert. Dieses vermag die Dreifachbindung des Alkins zu aktivieren (**I**), wodurch ein nucleophiler Angriff des Amid-Sauerstoffatoms möglich ist. Die Cyclisierung setzt ein Proton frei und ergibt das Oxazolin **3.28**, welches für viele Substrate als Produkt isoliert werden konnte. In Fällen mit $\text{R}^1 = \text{H}$ oder $\text{R}^1 = \text{EWG}$ isomerisieren die Oxazoline **3.28** zu Oxazolen **3.29**.

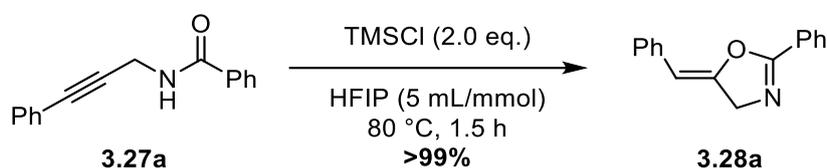
Es konnte gezeigt werden, dass viele Propargylamide mit Aryl-Substituenten in exzellenten Ausbeuten umgesetzt werden konnten. Die Reaktionen und auch die Produktstabilitäten sind in hohem Maße von den Substituenten abhängig. Ein Trend ist, dass Substrate mit elektronendonierenden Substituenten (z.B.: $-\text{OMe}$) bei mildereren Bedingungen umgesetzt werden können, die Produkte aber auch schwieriger handhabbar sind. Amide mit elektronenziehenden Substituenten (z.B.: $-\text{CO}_2\text{Me}$) können umgesetzt werden, benötigen jedoch eine längere Reaktionszeit. Cyclisierungen von Amididen mit Esterfunktionen ergaben selektiv Oxazoline, Amide mit 4-Benzonitril- und 4-Nitrobenzol-Gruppen ergaben Produktmischungen.

3.4 Zusammenfassung

Nach der erfolgreichen Durchführung der Cycloisomerisierung von terminalen Propargylamiden sollte die Reaktion auf Propargylamide mit interner Dreifachbindung übertragen werden. Dadurch könnte die Komplexität der Produkte stark erhöht werden und die Methode zusätzlichen Nutzen erhalten, da die Produkte an Position 5 des Oxazols nicht nur eine Methylgruppe, sondern verschiedene Funktionen aufweisen könnten. Gleichwohl ist diese Übertragung nicht trivial, da der Unterschied in der Reaktivität zwischen internen und terminalen Alkinen erheblich sein kann.

Dies bestätigte sich in den ersten Versuchen, da sich zunächst keine Produkte isolieren lassen konnten. Es wurden drei Aryl-substituierte Amide zunächst mittels SONOGASHIRA-Kupplung dargestellt, eines mit einem unsubstituierten Phenyl-Rest, eines mit elektronendonierendem Rest (-OMe) und eines mit elektronenziehendem Effekt (-CN). Dabei konnten zunächst keine einheitlichen Bedingungen mit AcCl als Reagenz gefunden werden, z.B. konnte das Amid mit Methoxy-Substituenten **3.27b** bei Raumtemperatur in 1.5 h vollständig umgesetzt werden, mit Nitril-Substituenten **3.27k** allerdings erst bei 80 °C über 24 h und nur mit starken Verunreinigungen.

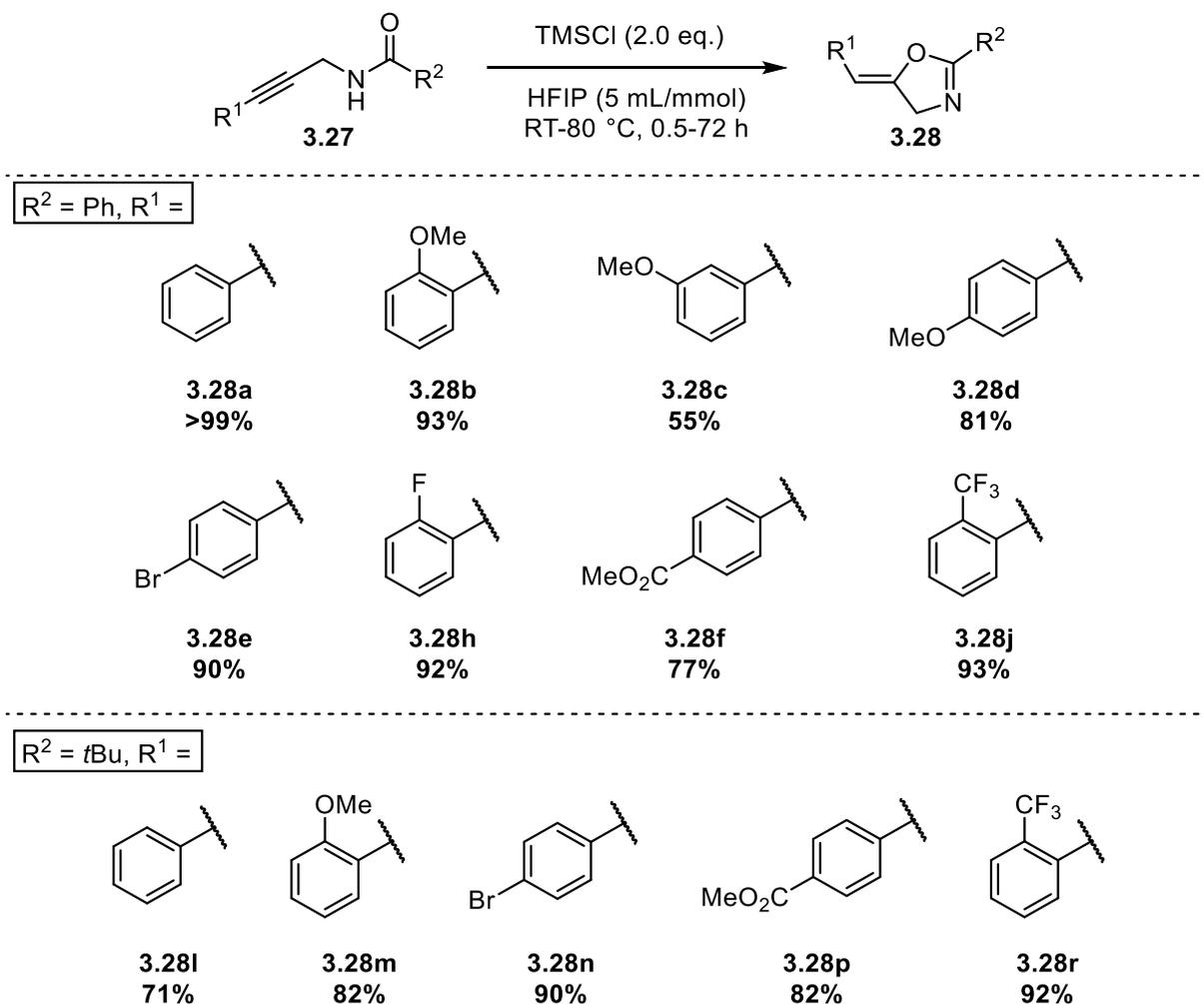
Geeignete Bedingungen konnten schließlich mit TMSCl statt AcCl gefunden werden. Aus ungeklärten Gründen führte dieses zu einer Nebenprodukt-freien Reaktion. Die Optimierung wurde erneut mit statistischer Versuchsplanung durchgeführt. Als Substrat diente das Phenyl-substituierte Propargylamid **3.27a**. Mittels eines BOX-BEHNKEN-Versuchsplans konnte ein lineares Modell für die Reaktion berechnet werden. Die numerische Optimierung ergab als ideale Bedingungen 2.0 eq. TMSCl, 80 °C, 1.5 h (siehe Schema 71).



Schema 71: Ergebnis der optimierten Reaktionsbedingungen in der Cyclisierung des Propargylamids mit Phenyl-substituiertem Alkin **3.27a**.

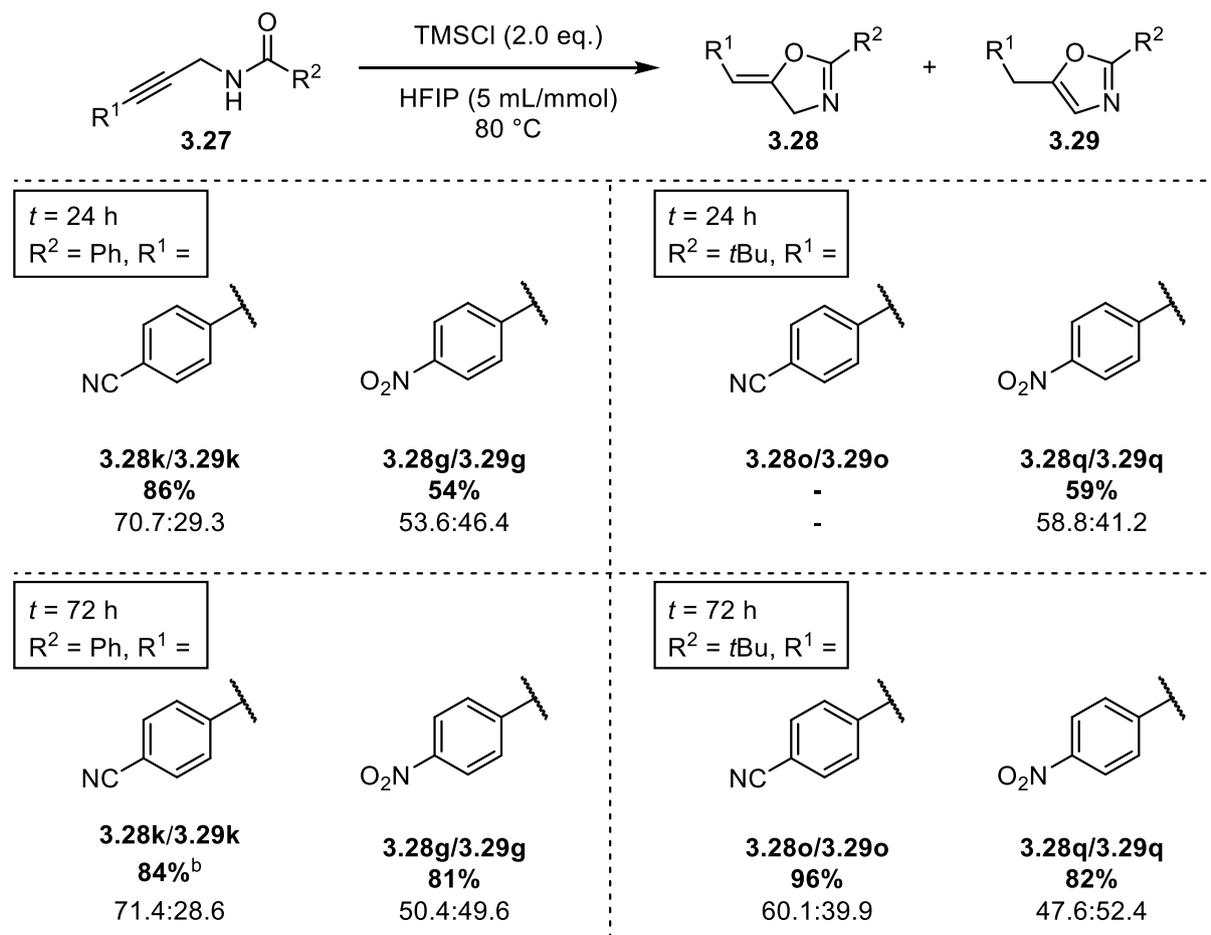
Die Validierung des Ergebnisses ergab eine Ausbeute von >99% des Oxazolins **3.28a** als Produkt. Das entsprechende Oxazol konnte nicht beobachtet werden.

Durch eine SONOGASHIRA-Kupplung wurden 17 Amide dargestellt. Davon konnten 13 Amide in der Cycloisomerisierung erfolgreich eingesetzt werden (siehe Schema 72).



Schema 72: Übersicht der Propargylamide **3.27** mit Aryl-Substituenten, die zu Oxazolin **3.28** cyclisiert wurden.

Mit Ausnahme des Produktes mit *meta*-Methoxybenzol-Rest **3.28c** (55%) konnten alle Produkte in guten bis exzellenten Ausbeuten zwischen 71% und >99% erhalten werden. Während die elektronenziehenden Gruppen $-\text{CF}_3$ und $-\text{CO}_2\text{Me}$ unproblematisch waren (siehe oben: **3.28j/r**; **3.28f/p**), kam es bei Einsatz der Substrate **3.27k/o** ($-\text{CN}$) und **3.27g/q** ($-\text{NO}_2$) zu Mischungen aus Oxazolin **3.28** und Oxazol **3.29** (siehe Schema 73).



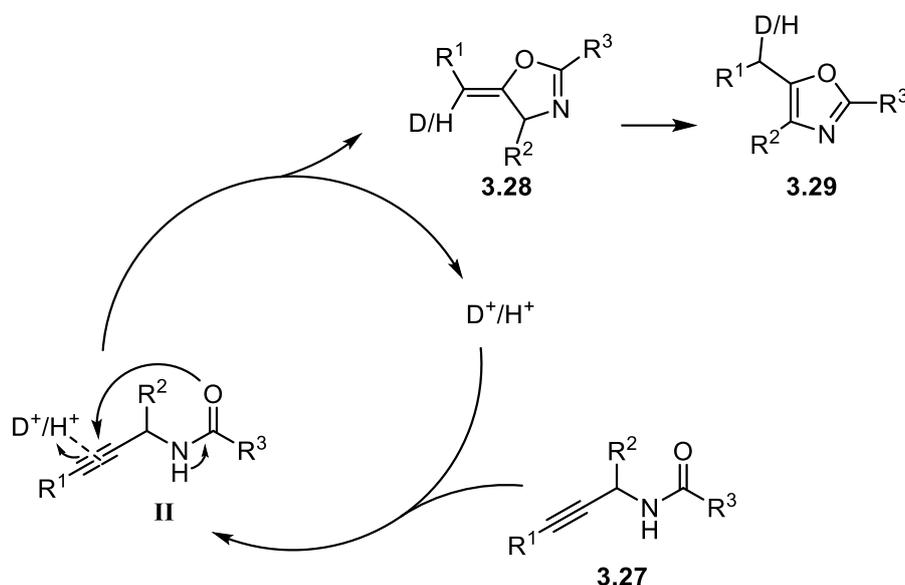
Schema 73: Produktmischungen von Oxazolonen **3.29** und Oxazolinen **3.28**, die aus den Reaktionen von Propargylamiden **3.27** stammen.

Interessant ist hierbei vor allem, dass die Verhältnisse über längere Reaktionszeiten (annähernd) gleichbleiben, insbesondere bei Amid **3.27k** (**3.28k/3.29k**, 71:29). In fortführenden Studien wäre es interessant, die Gründe für diese Verhältnisse weiter zu untersuchen.

Weiterhin wurde versucht, das Substratspektrum auf mehrfach substituierte Propargylamide auszudehnen. Dabei konnte gezeigt werden, dass Propargylamide mit Alkyl-Substituenten zwischen Amid- und Alkin-Funktion umgesetzt werden können und auch, dass das entsprechende Oxazolin wahrscheinlich entsteht. Leider konnte jedoch kein Produkt als Reinstoff isoliert werden.

Der aus Kapitel 2 vorgeschlagene Mechanismus der Cycloisomerisierung konnte durch die Experimente in Kapitel 3 weiter bestärkt werden. Zum einen werden in diesem Fall die Oxazoline als Produkte erhalten, welche in Kapitel 2 noch nicht beobachtet wurden, zum anderen wurden NMR-Experimente mit deuteriertem HFIP durchgeführt. Dabei konnte

festgestellt werden, dass Deuterium an Position der C-C-Doppelbindung inkorporiert wird (siehe Schema 74).



Schema 74: Postulierter Mechanismus der Säure-vermittelten Cycloisomerisierung von Propargylamide zu Oxazolin und Oxazolen.

Ein Hydron (H^+ oder D^+) agiert als aktive Spezies und kann die Dreifachbindung des Propargylamids **3.27** aktivieren. Durch die Verschiebung der Elektronen zum Hydron kann das Amid-Sauerstoffatom die Dreifachbindung nucleophil angreifen (**II**). Das Produkt der Cyclisierung ist ein Oxazolin **3.28**, dieses ist das Endprodukt für die meisten Amide mit interner Dreifachbindung. Im Falle von terminalen Propargylamiden oder Propargylamiden mit elektronenziehenden Gruppen als R^1 isomerisiert das Oxazolin **3.28** zum Oxazol **3.29**. Die aktive Spezies wird, während des Cyclisierungsschritts, durch die Abspaltung des Wasserstoffatoms vom Amid-Stickstoffatom „wiederhergestellt“, wobei diese Hydronen nicht identisch sind.

Interessant für weitere Projekte ist es vor allem ein *scale-up* durchzuführen, welches die Reaktion in großem Maßstab ermöglicht, um die synthetische Relevanz zu unterstreichen. Auch die Weiterentwicklung zu einer Mehrkomponenten-Reaktion wäre dazu eine interessante Möglichkeit. Ausgehend von den dargestellten Produkten wären zudem Folgereaktionen eine mögliche Weiterentwicklung der Reaktion. Sehr interessant wären dabei metallfreie Methoden, die die Isomerisierungen der Oxazoline **3.28** ermöglichen, um selektiv auch die Oxazole **3.29** als Produkt zu erhalten. Die *exo*-ständige Doppelbindung könnte zudem ein gutes Dienophil für eine DIELS-ALDER-Reaktion sein.

Insgesamt kann ein positives Fazit über das Projekt gezogen werden. Es wurden insbesondere für die Cyclisierung von Aryl-substituierten Propargylamiden sehr gute Ergebnisse erhalten. Bis auf wenige Ausnahmen können die Produkte mit >80% Ausbeute isoliert werden. Die erhaltenen Oxazoline und ein NMR-Experiment konnten zudem den vorgeschlagenen Mechanismus untermauern. Leider konnten bislang Produkte der Propargylamide mit Alkyl-Substituenten zwischen Alkin- und Amid-Funktion nur spektroskopisch nachgewiesen werden. Daher wären die Isolierung und ein breiteres Substratspektrum für Amide mit diesen Substituenten für folgende Untersuchungen interessant. Es konnte zudem festgestellt werden, dass Propargylamide mit Phenyl-Substituenten zwischen Alkin- und Amid-Funktion nicht umgesetzt werden können. Forschungsmöglichkeiten ergäben sich in diesem Falle, dass HFIP nur in Verdünnung eingesetzt wird oder das Reagenz erneut geändert wird. Weitere Studien zum Mechanismus des Abbaus könnten weitere Indizien liefern.

3.5 Experimentalteil/Experimental

For general preliminary remarks on the chemicals and analytical methods used, see Chapter 2.5 Experimentalteil/Experimental.

3.5.1 Optimization *via* Design of Experiments

The cyclization of propargylamides was optimized using Design of Experiments (DoE) utilizing the software *Design-Expert 12* by *Statcon*.

Substrates were weighted in a screw cap vial, trimethylsilyl chloride (TMSCl) was transferred *via Eppendorf*TM pipettes with the needed volume first determined by weighing. Conversion, yield and selectivity were determined by quantitative ¹H-NMR spectroscopy using the internal standard dimethyl sulfone ($\delta = 2.96$ ppm), the baseline separated CH-oxazoline peak was used to determine yield, the CH₂-propargylic amide peak was used to determine conversion. The CH₂-oxazoline peak was not feasible as it was often overlaid with other signals (see Figure 3 and Figure 4).

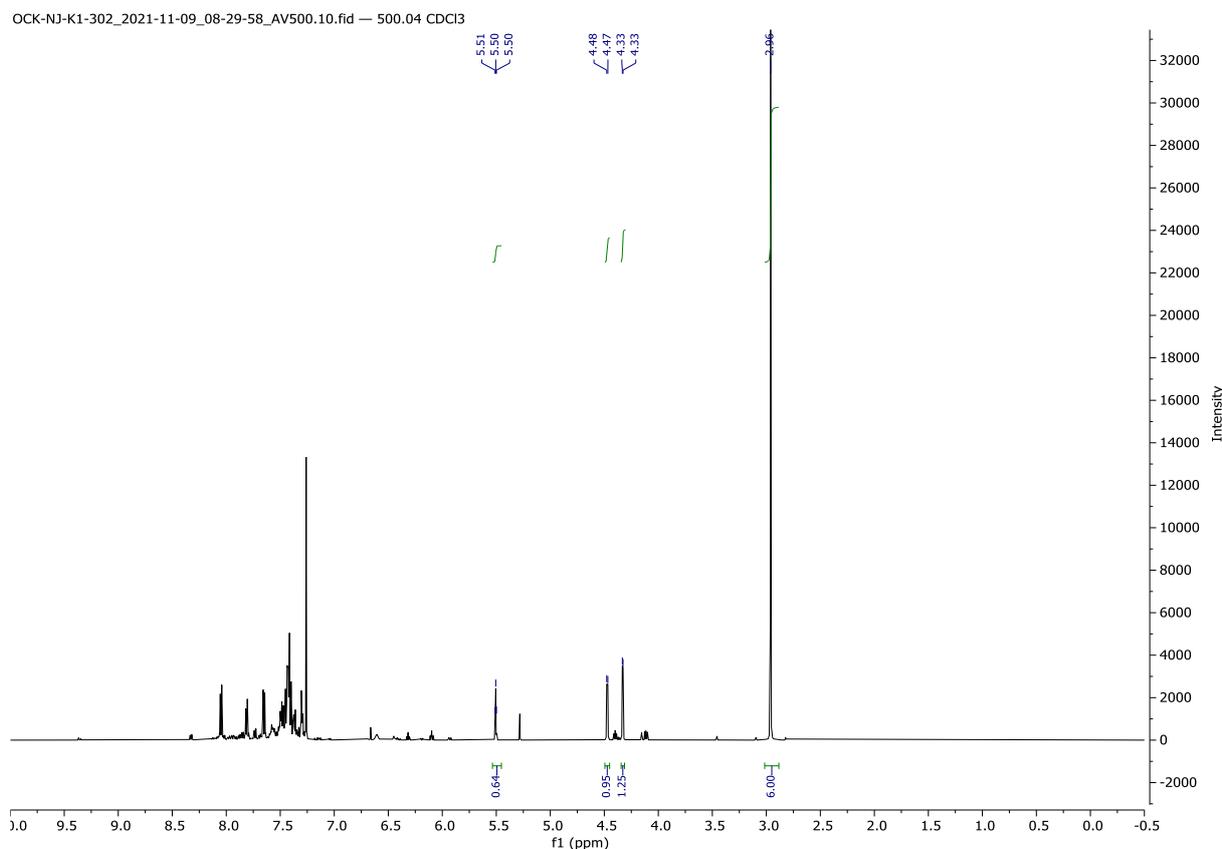


Figure 3: Full ¹H-NMR spectrum of a not fully converted reaction mixture with dimethyl sulfone as internal standard in CDCl₃.

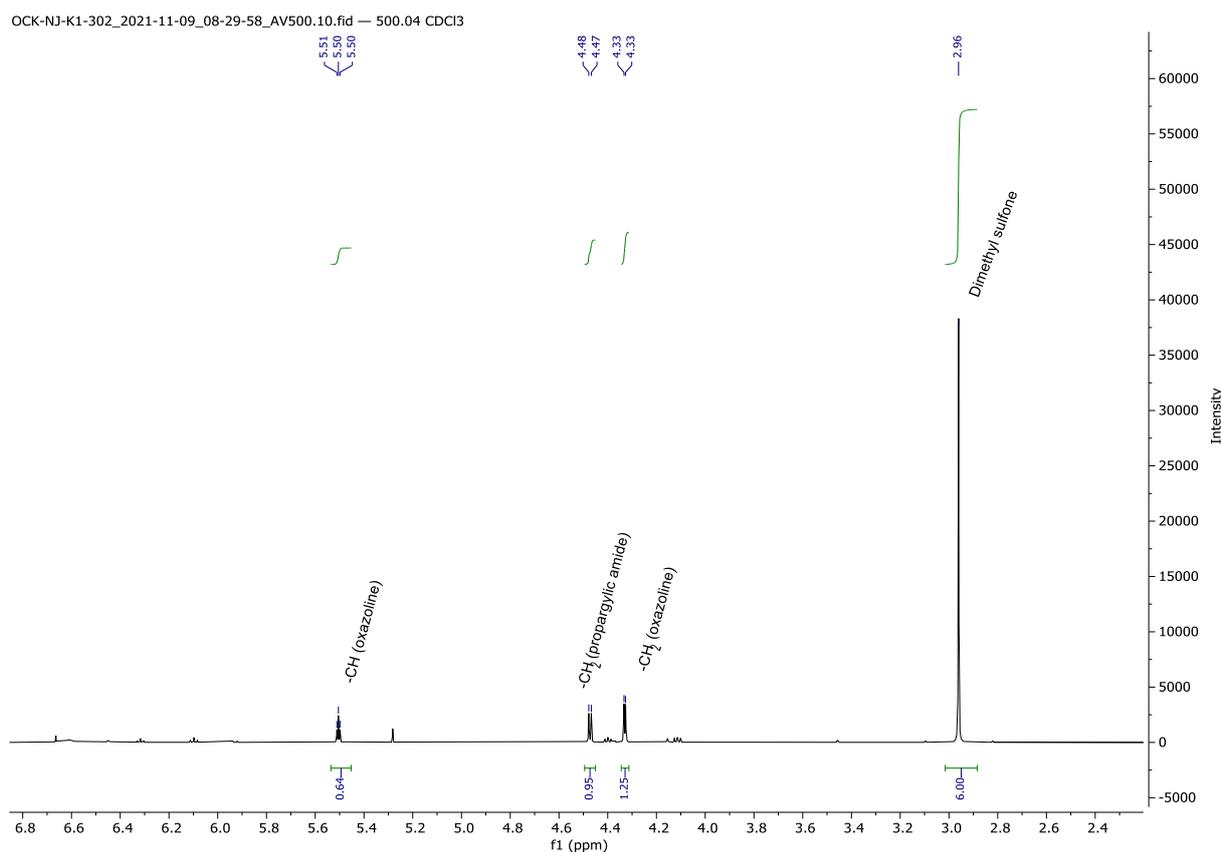
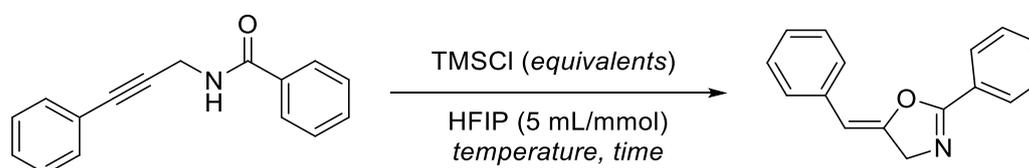


Figure 4: Zoomed in ¹H-NMR spectrum with annotations of a not fully converted reaction mixture using dimethyl sulfone as internal standard in CDCl₃. Integrated peaks referenced to dimethyl sulfone (2.96 ppm, 2x CH₃), oxazoline (4.33 ppm, CH₂, 5.50 ppm, CH), propargylic amide (4.47 ppm, CH₂).

Continuous parameters identified were concentration of substrate in solvent, stoichiometry of reagents, reaction temperature and reaction time. Limitations in the reaction setup eliminated one factor: the concentration was set to 5 mL/mmol since 1 mL of solvent was the lowest possible amount of solvent given the limitations of the size of reaction vessels, available substrate and accuracy of measuring reagents.

Table 5: BOX-BEHNKEN-Design for optimizing via DoE.



Std	Run	A: Temperature /°C	B: Time /min	C: TMSCl equivalents	Conversion ^a /%	Yield ^a /%	Selectivity ^a /%
11	1	50	10	2.00	100	46	46
14	2	50	35	1.25	100	64	64
15	3	50	35	1.25	100	68	68
10	4	50	60	0.50	55	45	80
6	5	80	35	0.50	92	64	70

3	6	20	60	1.25	93	55	59
1	7	20	10	1.25	74	0	0
4	8	80	60	1.25	100	86	86
7	9	20	35	2.00	100	16	16
12	10	50	60	2.00	100	77	77
9	11	50	10	0.50	89	37	42
8	12	80	35	2.00	100	64	64
13	13	50	35	1.25	_b	_b	_b
2	14	80	10	1.25	100	67	67
5	15	20	35	0.50	77	31	41

Conditions: 200 μmol substrate in HFIP (1 mL/, 5 mL/mmol). ^a: Determined by ¹H-NMR-spectroscopy with the internal standard dimethyl sulfone. ^b: By accident, the reaction mixture was not fully transferred. As this was one replicate of three for model validation the reaction was not replicated.

Table 6: ANOVA for linear model of yield.

Response 2: Yield

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
Model	5682,86	3	1894,29	10,69	0,0018	significant
A-Temperature	4012,36	1	4012,36	22,65	0,0008	
B-Time	1591,66	1	1591,66	8,98	0,0134	
C-Equivalents	78,84	1	78,84	0,4450	0,5198	
Residual	1771,64	10	177,16			
Lack of Fit	1761,03	9	195,67	18,44	0,1789	not significant
Pure Error	10,61	1	10,61			
Cor Total	7454,51	13				

These rows were ignored for this analysis: 13

Factor coding is **Coded**.

Sum of squares is **Type III – Partial**

Explanation of
ANOVA by
Design-Expert 12

The **Model F-value** of 10,69 implies the model is significant. There is only a 0,18% chance that an F-value this large could occur due to noise.

p-values less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

The **Lack of Fit F-value** of 18,44 implies the Lack of Fit is not significant relative to the pure error. There is a 17,89% chance that a Lack of Fit F-value this large could occur due to noise. Non-significant lack of fit is good -- we want the model to fit.

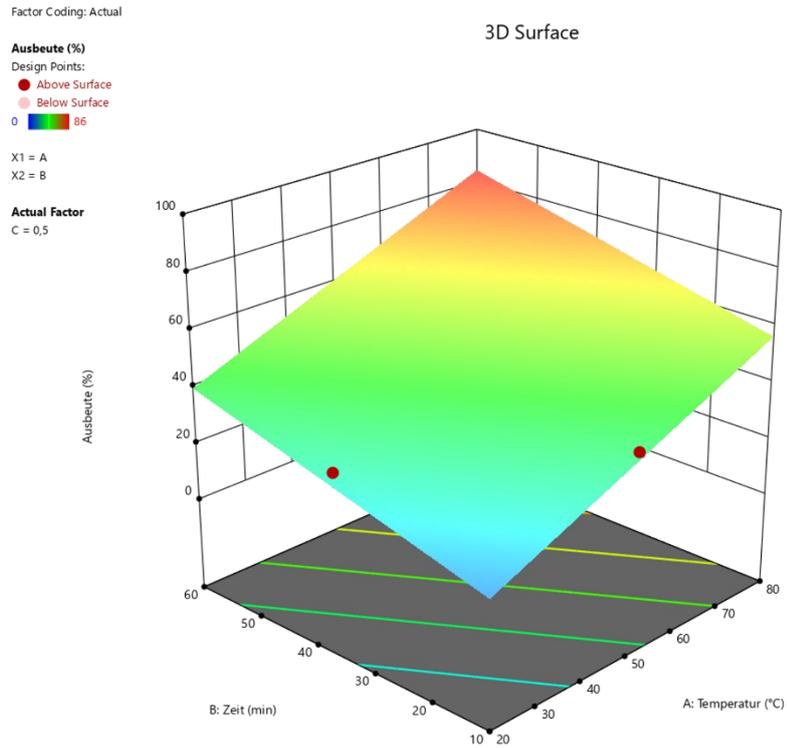


Figure 5: 3D surface of model.

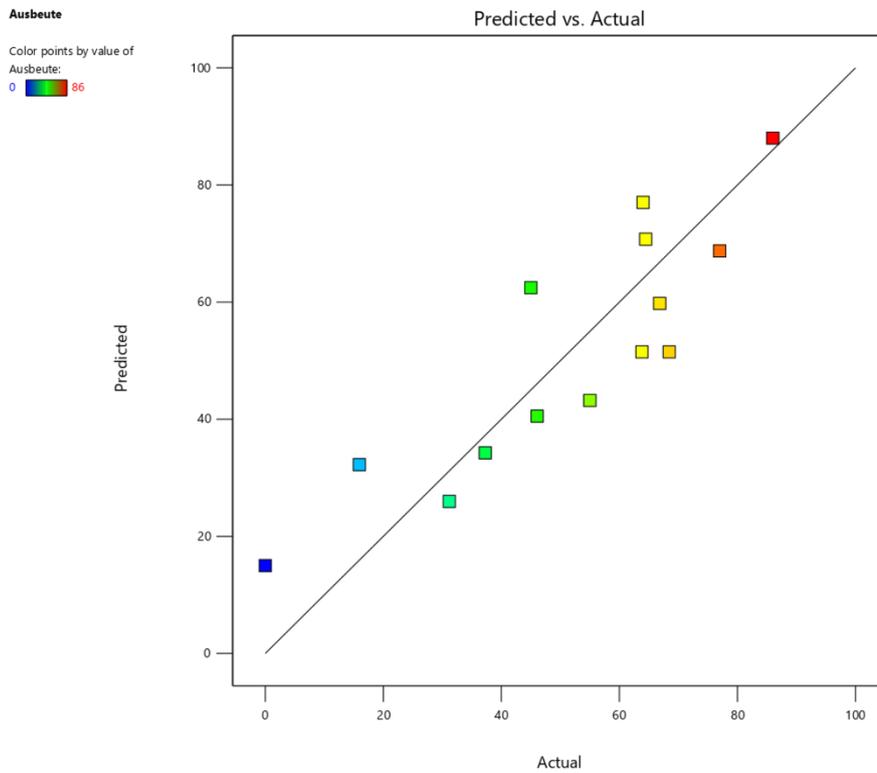


Figure 6: Predicted vs. Actual plot.

A numerical optimization was done to find optimal conditions maximizing yield.

Table 7: Constraints for the numerical optimization

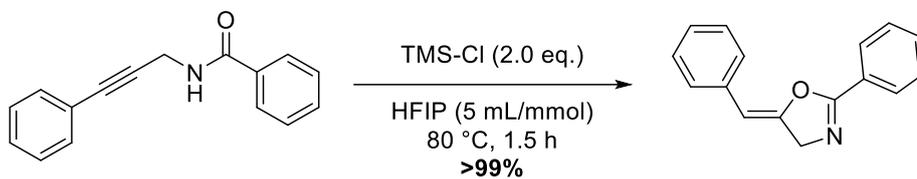
Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:Temperature	is in range	20	80	1	1	3
B:Time	is in range	10	90	1	1	3
C:Equivalentents	minimize	1	3	1	1	3
Conversion	is target = 100	90	100	1	1	5
Yield	is target = 100	0	100	1	1	5

Table 8: Numerical solutions for the above constraints.^a

#	T /°C	t /min	eq.	Conversion	Yield	Desirability	
1	76,137	81,992	1,841	100,000	100,000	0,882	Selected
2	76,930	80,942	1,841	100,000	100,000	0,882	
3	77,759	79,845	1,841	100,000	100,000	0,882	
4	79,303	77,803	1,841	100,000	100,000	0,882	
5	70,120	89,952	1,841	100,000	100,000	0,882	
6	78,925	78,303	1,841	100,000	100,000	0,882	
7	74,600	84,025	1,841	100,000	100,000	0,882	
8	73,324	85,714	1,841	100,000	100,000	0,882	
9	79,433	77,630	1,841	100,000	100,000	0,882	
10	78,367	79,041	1,841	100,000	100,000	0,882	
11	77,513	80,171	1,841	100,000	100,000	0,882	
12	74,023	84,788	1,841	100,000	100,000	0,882	
13	78,785	78,488	1,841	100,000	100,000	0,882	
14	72,162	87,250	1,841	100,000	100,000	0,882	
15	76,651	81,311	1,841	100,000	100,000	0,882	
16	72,529	86,765	1,841	100,000	100,000	0,882	
17	75,189	83,244	1,841	100,000	100,000	0,882	
18	79,973	76,916	1,841	100,000	100,000	0,882	
19	72,075	87,366	1,841	99,999	100,000	0,882	
20	79,897	77,017	1,841	99,999	100,000	0,882	
21	70,441	89,549	1,838	99,958	100,000	0,881	
22	70,489	89,549	1,829	99,832	100,000	0,878	
23	80,000	76,966	1,829	99,830	100,000	0,878	
24	68,598	89,997	1,841	100,000	98,889	0,878	
25	66,730	90,000	1,841	100,000	97,496	0,873	
26	80,000	69,852	1,841	100,000	96,035	0,868	
27	64,127	89,999	1,841	100,000	95,553	0,866	
28	80,000	68,746	1,841	100,000	95,410	0,866	
29	70,350	89,999	1,794	99,313	100,000	0,866	
30	79,999	77,243	1,792	99,291	100,000	0,865	

^a: Sorted by desirability (best 30 of 34 shown).

The optimization gave 34 possible solutions. Deviating slightly from the results we employed 2.0 eq. TMS-Cl at 80 °C over 90 min as optimal conditions which proved successful and were further used in subsequent reactions.



Scheme 2: Validation of the optimized reaction.

3.5.2 General Procedures

General procedure 4 (GP4) – Preparation of propargylic amides *via* amide coupling:

According to a known procedure by HASHMI^[103] propargylic amine (1.0 eq.) is dissolved in CH₂Cl₂ (2 mL/mmol) under argon atmosphere. Et₃N (1.0 eq.) and DMAP (2 mol%) are added and the solution is cooled to 0 °C. Then the respective acid chloride (1.0 eq.) is added dropwise and the resulting solution stirred at 0 °C for 30 min, warmed to rt and stirred 3-24 h. The reaction is quenched with satd. aq. NH₄Cl solution (2 mL/mmol) and extracted with CH₂Cl₂ (5x). The organic phases are dried over MgSO₄, filtered and the solvent removed. The crude product is adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography on silica.

General procedure 5 (GP5) – Sonogashira coupling of propargylic amides with aryl halides:

According to a known procedure by KRAUSE^[163] are CuI (4 mol%) and Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2 mol%) suspended in THF (1.5 mL/mmol) under argon atmosphere. Et₃N (1.5 eq.) and the aryl halide (1.05 eq.) are added. The propargylic amide (1.0 eq.) is dissolved in THF (1-2 mL/mmol) and added to the first solution. The reaction mixture is stirred at rt for 1 d. Afterwards satd. aq. NH₄Cl solution (4 mL/mmol) is added and stirred for 15 min. The organic layer is separated and the aqueous phase is extracted with CH₂Cl₂ (5x). The combined organic phase is dried over MgSO₄, filtered and the solvent removed. The crude product is precipitated in a mixture of CH₂Cl₂ and *n*-pentane or ethyl acetate and *n*-pentane. If needed the precipitate is concentrated on *Celite* and purified by flash chromatography on silica.

General procedure 6 (GP6) – Cyclization of internal propargylic amides:

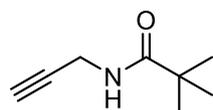
The propargylic amide (1.0 eq.) is dissolved in hexafluoroisopropanol (5 mL/mmol) in a screw-cap vial. TMSCl (2.0 eq.) is added and the vial tightly closed. The mixture is heated to 80 °C and stirred for 1.5 – 24 h. Afterwards the solution is rapidly cooled, diluted with CH₂Cl₂ and transferred to a round bottom flask and the solvent removed. The residue is dissolved in CH₂Cl₂ and washed with satd. aq. NaHCO₃ solution (10 mL/mmol) and extracted with CH₂Cl₂ (5 x 10 mL/mmol). The combined organic phase is dried over MgSO₄, filtered and the solvent removed. The crude product is dissolved again and adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography on alumina.

3.5.3 Procedures

3.5.3.1 Synthesis of Propargylic Amides

***N*-(Prop-2-yn-1-yl)pivalamide (3.40a):**

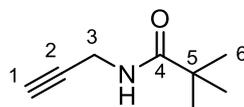
NJ-056A



3.40a was synthesized according to **GP1**. Propargylic amine (1.50 g, 27.2 mmol, 1.00 eq., 1.74 mL), Et₃N (3.03 mg, 30.0 mmol, 1.10 eq., 4.18 mL), DMAP (66.5 mg, 545 μmol, 2 mol%) and trimethylacetyl chloride (3.28 mg, 27.2 mmol, 1.00 eq., 3.35 mL) were used. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, 10:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 3:1) to yield *N*-(prop-2-yn-1-yl)pivalamide (3.68 g, 26.4 mmol, 97%) **3.40a** as white solid.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 5.75 (br. s, 1H, -NH), 4.04 (dd, ³J = 5.1 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, 2H, H3), 2.23 (t, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, H1), 1.21 (s, 9H, H6).

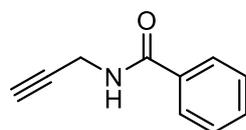
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 178.2 (C4), 79.9 (C2), 71.8 (C1), 38.8 (C5), 29.6 (C3), 27.6 (C6).



Known compound.^[110]

***N*-(Prop-2-in-1-yl)benzamide (3.40b):**

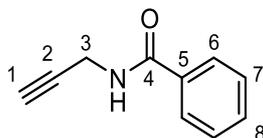
NJ-021C



3.40b was synthesized according to **GP1**. Propargylic amine (2.75 g, 50.0 mmol, 1.00 eq., 3.20 mL), Et₃N (5.06 g, 50.0 mmol, 1.00 eq., 6.93 mL) and benzoyl chloride (7.03 g, 50.0 mmol, 1.00 eq., 5.76 mL) were used. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, 10:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 3:1 – 2:1) to yield *N*-(prop-2-in-1-yl)benzamide (7.57 g, 47.6 mmol, 95%) **3.40b** as white solid.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.81-7.77 (m, 2H, H6), 7.54-7.50 (m, 1H, H8), 7.46-7.42 (m, 2H, H7), 6.32 (br. s, 1H, -NH), 4.28-4.24 (m, 2H, H3), 2.30-2.27 (m, 1H, H1).

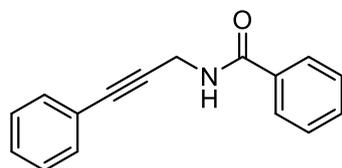
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 167.2 (C4), 133.9 (C5), 132.0 (C8), 128.8 (C7), 127.2 (C6), 79.6 (C2), 72.1 (C1), 30.0 (C3).



Known compound.^[103]

***N*-(3-Phenylprop-2-yn-1-yl)benzamide (3.27a):**

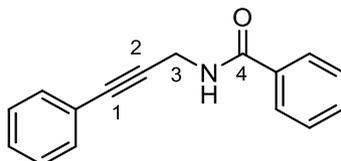
NJ-031B



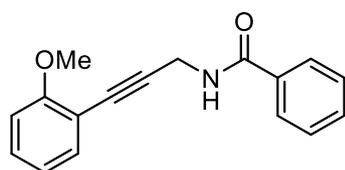
3.27a was synthesized according to **GP5**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (3.18 g, 20.0 mmol, 1.00 eq.), iodobenzene (4.28 g, 21.0 mmol, 1.05 eq., 2.35 mL), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (281 mg, 400 μmol , 2 mol%), CuI (152 mg, 800 μmol , 4 mol%) and Et_3N (3.04 g, 30.0 mmol, 1.50 eq., 4.18 mL) were used. The crude product was crystallized in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -pentane, then adsorbed on *Celite* and further purified by flash chromatography (SiO_2 , 10:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 10:1). The product *N*-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)benzamide (3.49 g, 14.8 mmol, 74%) **3.27a** was isolated as white solid.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 7.83-7.79 (m, 2H, H_{ar}), 7.55-7.40 (m, 5H, H_{ar}), 7.37-7.28 (m, 3H, H_{ar}), 6.38 (br. s, 1H, -NH), 4.50 (d, $^3J = 5.1$ Hz, 2H, H3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 167.2 (C4), 134.1 (C_{ar}), 131.9 (C_{ar}), 131.9 (C_{ar}), 128.8 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 122.6 (C_{ar}), 84.8 (C1/C2), 83.9 (C1/C2), 30.8 (C3).



Known compound.^[161]

N*-(3-(2-Methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide (3.27b):*NJ-037B**

3.27b was synthesized according to **GP5**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (318 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.), 1-iodo-2-methoxybenzene (492 g, 2.10 mmol, 1.05 eq., 0.27 mL), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (28.1 mg, 40.0 μmol, 2 mol%), CuI (15.2 mg, 80.0 μmol, 4 mol%) and Et₃N (304 mg, 3.00 mmol, 1.50 eq., 0.42 mL) were used. The crude product was crystallized in CH₂Cl₂/*n*-pentane, then adsorbed on *Celite* and further purified by flash chromatography (SiO₂, 100:1; *n*-pentane/Et₂O 1:1). The product *N*-(3-(2-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide (433 mg, 1.63 mmol, 82%) **3.27b** was isolated as white solid.

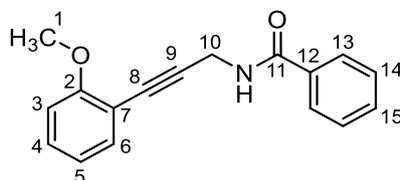
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.84-7.79 (m, 2H, H13), 7.54-7.49 (m, 1H, H15), 7.47-7.40 (m, 3H, H6+H14), 7.33-7.28 (m, 1H, H4), 6.94-6.86 (m, 2H, H3+H5), 6.35 (br. s, 1H, -NH), 4.55 (d, ³*J* = 5.0 Hz, 2H, H10), 3.89 (s, 3H, H1).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 167.1 (C11), 160.4 (C2), 134.2 (C12), 134.1 (C6), 131.8 (C15), 130.2 (C4), 128.8 (C14), 127.2 (C13), 120.7 (C5), 111.6 (C7), 110.8 (C3), 88.8 (C9), 80.3 (C8), 55.9 (C1), 31.2 (C10).

HRMS: *m/z* calcd. C₁₇H₁₆NO₂⁺ [M+H]⁺ = 266.11756, found: 266.1171.

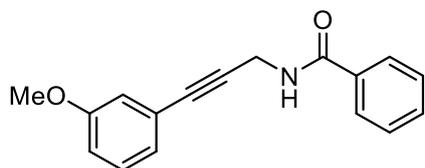
IR: *neat*, ν/cm⁻¹ = 3309, 3058, 2942, 2838, 1631, 1599, 1577, 1525, 1490, 1433, 1358, 1282, 1262, 1238, 1184, 1158, 1117, 1076, 1048, 1018, 995, 930, 851, 795, 720, 690, 649, 613, 550, 482, 417.

Melting point: 103.2 – 103.9 °C (Gradient: 0.5 °C/min).



***N*-(3-(3-Methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide (3.27c):**

NJ-039



3.27c was synthesized according to **GP5**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (318 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.), 1-iodo-3-methoxybenzene (492 g, 2.10 mmol, 1.05 eq., 0.25 mL), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (28.1 mg, 40.0 μmol, 2 mol%), CuI (15.2 mg, 80.0 μmol, 4 mol%) and Et₃N (304 mg, 3.00 mmol, 1.50 eq., 0.42 mL) were used. The crude product was crystallized in CH₂Cl₂/*n*-pentane, then adsorbed on *Celite* and further purified by flash chromatography (SiO₂, 25:1; *n*-pentane/Et₂O 1:1). The product *N*-(3-(3-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide (422 mg, 1.59 mmol, 79%) **3.27c** was isolated as yellow solid.

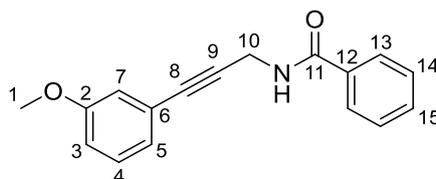
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.84-7.80 (m, 2H, H13), 7.55-7.49 (m, 1H, H15), 7.48-7.42 (m, 2H, H14), 7.25-7.19 (m, 1H, H4), 7.04 (dt, ³*J* = 7.6 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1H, H5), 6.99-6.96 (m, 1H, H7), 6.88 (ddd, ³*J* = 8.3 Hz, ⁴*J* = 0.9, 2.6 Hz, 1H, H3), 6.36 (br. s, 1H, -NH), 4.49 (d, ³*J* = 5.1 Hz, 2H, H10), 3.79 (s, 3H, H1).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 167.2 (C11), 159.4 (C2), 134.0 (C12), 131.9 (C15), 129.6 (C4), 128.8 (C14), 127.2 (C13), 124.4 (C5), 123.6 (C6), 116.7 (C7), 115.3 (C3), 84.6 (C9), 83.8 (C8), 55.4 (C1), 30.8 (C10).

HRMS: *m/z* calcd. C₁₇H₁₆NO₂⁺ [M+H]⁺ = 266.11756, found: 266.1178.

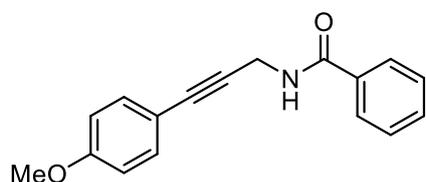
IR: *neat*, ν/cm⁻¹ = 3368, 3030, 2963, 2914, 2831, 1640, 1599, 1575, 1527, 1488, 1417, 1288, 1036, 998, 857, 791, 719, 696, 686, 583, 561.

Melting point: 86.1 – 88.0 °C (0.5 °C/min Gradient).



***N*-(3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide (3.27d):**

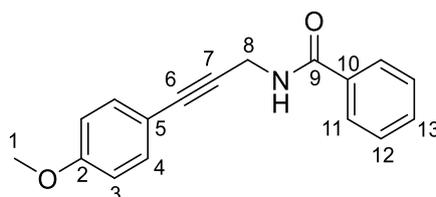
NJ-040B



3.27d was synthesized according to **GP5**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (318 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.), 1-iodo-4-methoxybenzene (492 g, 2.10 mmol, 1.05 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (28.1 mg, 40.0 μmol, 2 mol%), CuI (15.2 mg, 80.0 μmol, 4 mol%) and Et₃N (304 mg, 3.00 mmol, 1.50 eq., 0.42 mL) were used. The crude product was crystallized in CH₂Cl₂/*n*-pentane, then adsorbed on *Celite* and further purified by flash chromatography (SiO₂, 25:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 10:1 – 5:1). The product *N*-(3-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide (364 mg, 1.37 mmol, 69%) **3.27d** was isolated as off-white solid.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.84-7.78 (m, 2H, H11), 7.55-7.49 (m, 1H, H13), 7.48-7.42 (m, 2H, H12), 7.41-7.36 (m, 2H, H4), 6.87-6.81 (m, 2H, H3), 6.32 (br. s, 1H, -NH), 4.48 (d, ³*J* = 5.1 Hz, 2H, H8), 3.81 (s, 3H, H1).

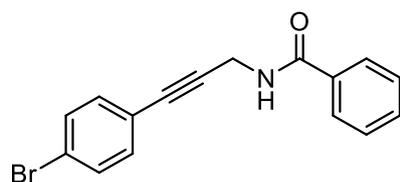
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 167.2 (C9), 159.9 (C2), 134.1 (C10), 133.4 (C4), 131.9 (C13), 128.8 (C12), 127.2 (C11), 114.6 (C5), 114.1 (C3), 83.9 (C6), 83.3 (C7), 55.4 (C1), 30.9 (C8).



Known compound.^[161]

***N*-(3-(4-Bromophenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide (3.27e):**

NJ-041A



3.27e was synthesized according to **GP5**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (318 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.), 1-bromo-4-iodobenzene (594 g, 2.10 mmol, 1.05 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (28.1 mg, 40.0 μmol, 2 mol%), CuI (15.2 mg, 80.0 μmol, 4 mol%) and Et₃N (304 mg, 3.00 mmol, 1.50 eq., 0.42 mL) were used. The crude product was

crystallized in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -pentane, then adsorbed on *Celite* and further purified by flash chromatography (SiO_2 , 25:1; n -pentane/ethyl acetate, 10:1 – 5:1). The product *N*-(3-(4-bromophenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide (397 mg, 1.26 mmol, 63%) **3.27e** was isolated as white solid.

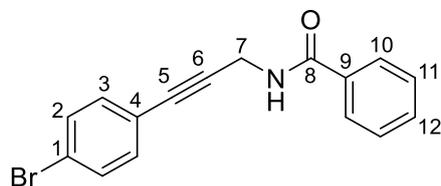
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 7.84-7.78 (m, 2H, H10), 7.56-7.50 (m, 1H, H12), 7.49-7.42 (m, 4H, H2, H11), 7.32-7.28 (m, 2H, H3), 6.33 (br. s, 1H, -NH), 4.48 (d, $^3J = 5.1$ Hz, 2H, H7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 167.2 (C8), 134.0 (C9), 133.4 (C3), 132.0 (C12), 131.8 (C2), 128.8 (C11), 127.2 (C10), 123.0 (C1), 121.6 (C4), 86.1 (C6), 82.8 (C5), 30.7 (C7).

HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrNO}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 314.01750$, found: 314.0178.

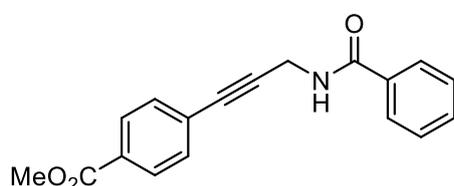
IR: *neat*, $\nu/\text{cm}^{-1} = 3290, 3057, 2925, 2171, 1899, 1636, 1602, 1578, 1539, 1484, 1411, 1393, 1354, 1296, 1256, 1190, 1148, 1096, 1070, 1045, 1011, 986, 818, 803, 741, 712, 687, 642, 616, 597, 520$.

Melting point: 172.9 – 173.5 °C (0.5 °C/min Gradient).



Methyl 4-(3-benzamidoprop-1-yn-1-yl)benzoate (**3.27f**):

NJ-042A



3.27f was synthesized according to **GP5**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (318 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.), methyl 4-iodobenzoate (550 mg, 2.10 mmol, 1.05 eq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (28.1 mg, 40.0 μmol , 2 mol%), CuI

(15.2 mg, 80.0 μmol , 4 mol%) and Et_3N (304 mg, 3.00 mmol, 1.50 eq., 0.42 mL) were used. The crude product was then crystallized in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -pentane. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO_2 , 25:1; n -pentane/ Et_2O , 1:1). The product methyl 4-(3-benzamidoprop-1-yn-1-yl)benzoate (488 mg, 1.66 mmol, 83%) **3.27f** was isolated as white solid.

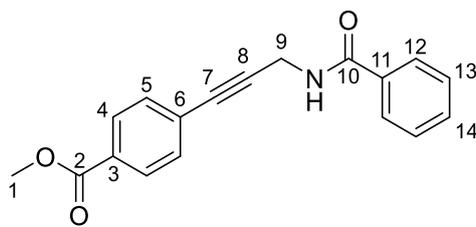
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8.01-7.96 (m, 2H, H4), 7.84-7.79 (m, 2H, H12), 7.55-7.43 (m, 5H, H5, H13, H14), 6.37 (br. s, 1H, -NH), 4.52 (d, ³J = 5.2 Hz, 2H, H9), 3.92 (s, 3H, H1).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 167.2 (C10), 166.6 (C2), 133.9 (C11), 132.0 (C14), 131.8 (C5), 130.0 (C3), 129.6 (C4), 128.8 (C13), 127.3 (C6), 127.2 (C12), 87.9 (C8), 83.1 (C7), 52.4 (C1), 30.7 (C9).

HRMS: *m/z* calcd. C₁₈H₁₆NO₃⁺ [M+H]⁺ = 294.11247, found: 294.1127.

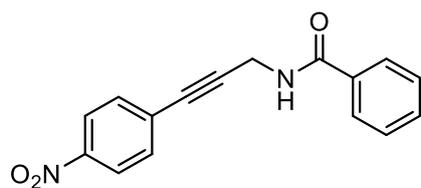
IR: *neat*, ν /cm⁻¹ = 3273, 3057, 2946, 2163, 1983, 1717, 1630, 1578, 1527, 1435, 1308, 1269, 1192, 1177, 1105, 1018, 1000, 965, 856, 722, 769, 696, 658.

Melting point: 135.8 – 136.6 °C (0.5 °C/min Gradient).



***N*-(3-(4-Nitrophenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide (3.27g):**

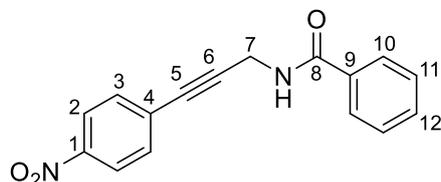
NJ-043



3.27g was synthesized according to **GP5**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (318 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.), 1-iodo-4-nitrobenzene (523 g, 2.10 mmol, 1.05 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (28.1 mg, 40.0 μ mol, 2 mol%), CuI (15.2 mg, 80.0 μ mol, 4 mol%) and Et₃N (304 mg, 3.00 mmol, 1.50 eq., 0.42 mL) were used. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO₂, 20:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 10:1 – 3:1). The crude product was then crystallized in hexane/ethyl acetate. The product *N*-(3-(4-nitrophenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide (399 mg, 1.42 mmol, 71%) **3.27g** was isolated as yellow solid.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8.20-8.16 (m, 2H, H2), 7.84-7.80 (m, 2H, H10), 7.60-7.52 (m, 3H, H3, H12), 7.49-7.44 (m, 2H, H11), 6.38 (br. s, 1H, -NH), 4.54 (d, ³J = 5.4 Hz, 2H, H7).

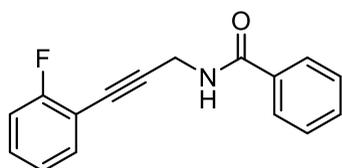
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 167.2 (C8), 147.4 (C1), 133.8 (C9), 132.7 (C3), 132.1 (C12), 129.6 (C4), 128.9 (C11), 127.2 (C10), 123.7 (C2), 90.5 (C6), 81.9 (C5), 30.6 (C7).



Known compound.^[161]

***N*-(3-(2-Fluorophenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide (3.27h):**

NJ-058



3.27h was synthesized according to **GP5**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (239 mg, 1.50 mmol, 1.00 eq.), 1-fluoro-2-iodobenzene (350 g, 1.58 mmol, 1.05 eq., 0.18 mL), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (21.1 mg, 30.0 μ mol, 2 mol%), CuI (11.4 mg, 50.0 μ mol, 4 mol%)

and Et₃N (228 mg, 2.25 mmol, 1.50 eq., 0.31 mL) were used. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO₂, 100:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 3:1). The crude product was then crystallized in hexane/ethyl acetate. The product *N*-(3-(2-fluorophenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide (294 mg, 1.16 mmol, 77%) **3.27h** was isolated as yellow solid.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.84-7.80 (m, 2H, H12), 7.55-7.50 (m, 1H, H14), 7.47-7.41 (m, 3H, H4+H13), 7.34-7.28 (m, 1H, H5), 7.12-7.04 (m, 2H, H2+H3), 6.40 (br. s, 1H, -NH), 4.54 (d, ³*J* = 5.2 Hz, 2H, H9).

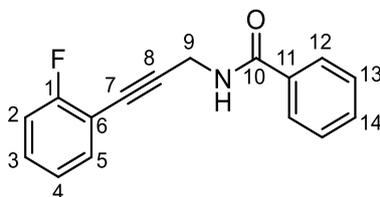
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 167.2 (C10), 163.0 (d, ¹*J*_{C-F} = 251.6 Hz, C1), 134.0 (C11), 133.8 (C4), 131.9 (C14), 130.4 (d, ³*J*_{C-F} = 7.9 Hz, C5), 128.8 (C13), 127.2 (C12), 124.1 (d, ³*J*_{C-F} = 3.8 Hz, C3), 115.7 (d, ²*J*_{C-F} = 20.9 Hz, C2), 111.2 (d, ²*J*_{C-F} = 15.4 Hz, C6), 90.0 (d, ⁴*J*_{C-F} = 2.8 Hz, C8), 77.2 (C7, under solvent peak, distinguished by ¹H/¹³C-HMBC), 30.9 (C9).

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃): δ / ppm = -110.2 – -110.3 (m).

HRMS: *m/z* calcd. C₁₆H₁₃FNO⁺ [M+H]⁺ = 254.09757, found: 254.0974.

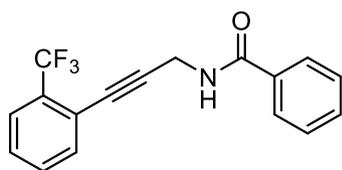
IR: *neat*, ν/cm^{-1} = 3297, 3056, 2923, 1635, 1603, 1578, 1538, 1491, 1445, 1411, 1354, 1296, 1255, 1219, 1147, 1105, 1029, 989, 942, 820, 755, 712, 687, 635, 590, 572, 521, 472.

Melting point: 99.7 – 100.4 °C (0.5 °C/min Gradient).



***N*-(3-(2-(Trifluoromethyl)phenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide (3.27j):**

NJ-060



3.27j was synthesized according to **GP5**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (239 mg, 1.50 mmol, 1.00 eq.), 1-iodo-2-(trifluoromethyl)benzene (428 g, 1.58 mmol, 1.05 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (21.1 mg, 30.0 μmol, 2 mol%), CuI (11.4 mg,

50.0 μmol, 4 mol%) and Et₃N (228 mg, 2.25 mmol, 1.50 eq., 0.31 mL) were used. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO₂, 100:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 5:1). The crude product was then crystallized in CH₂Cl₂/*n*-pentane. The product *N*-(3-(2-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide (114 mg, 376 μmol, 25%) **3.27j** was isolated as off-white solid.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.83 – 7.79 (m, 2H, H13), 7.67 – 7.63 (m, 1H, H3), 7.60 – 7.56 (m, 1H, H6), 7.55 – 7.39 (m, 5H, H4+H5+H14+H15), 6.38 (s, 1H, -NH), 4.52 (d, ³*J* = 5.2 Hz, 2H, H10).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 167.2 (C11), 134.2 (C6), 134.0 (C12), 131.9 (C15), 131.9 (m, C2), 131.6 (m, C5), 128.8 (C14), 128.4 (C4), 127.1 (C13), 126.0 (q, ³*J* = 5.1 Hz, C3), 123.6 (q, ¹*J* = 273 Hz, C1), 120.9 (m, C7), 90.6 (C9), 80.0 (C8), 30.8 (C10).

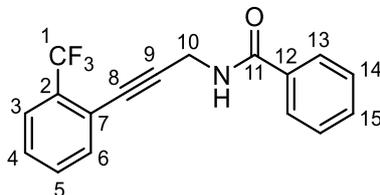
HRMS: *m/z* calcd. C₁₇H₁₃F₃NO⁺ [M+H]⁺ = 304.09438, found: 304.0942.

IR: *neat*, ν/cm^{-1} = 3295, 3062, 2944, 1634, 1602, 1578, 1527, 1490, 1451, 1360, 1317, 1288, 1265, 1154,

1122, 1108, 1063, 1033, 993, 958, 799, 763, 725, 689, 647, 595, 527, 436.

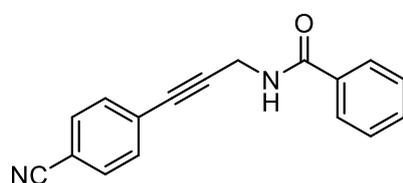
Melting point:

81.5 – 82.3 °C (Gradient: 0.5 °C/min).



***N*-(3-(4-Cyanophenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide (3.27k):**

NJ-059

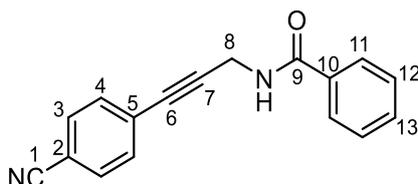


3.27k was synthesized according to **GP5**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (239 mg, 1.50 mmol, 1.00 eq.), 4-iodobenzonitrile (361 g, 1.58 mmol, 1.05 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (21.1 mg, 30.0 μmol, 2 mol%), CuI (11.4 mg,

50.0 μmol, 4 mol%) and Et₃N (228 mg, 2.25 mmol, 1.50 eq., 0.31 mL) were used. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO₂, 100:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 5:1). The crude product was then crystallized in hexane/Et₂O. The product *N*-(3-(4-cyanophenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide (319 mg, 1.23 mmol, 82%) **3.27k** was isolated as white solid.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.84-7.79 (m, 2H, H11), 7.62-7.58 (m, 2H, H3), 7.56-7.43 (m, 5H, H4 + H12 + H13), 6.40 (br. s, 1H, -NH), 4.52 (d, ³J = 5.3 Hz, 2H, H8).

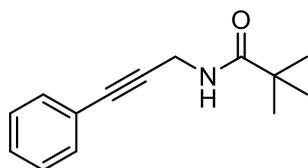
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 167.2 (C9), 133.8 (C10), 132.4 (C4), 132.2 (C3), 132.1 (C13), 128.9 (C12), 127.6 (C5), 127.2 (C11), 118.5 (C1), 112.0 (C2), 89.6 (C7), 82.1 (C6), 30.6 (C8).



Known compound.^[161]

***N*-(3-Phenylprop-2-yn-1-yl)pivalamide (3.27l):**

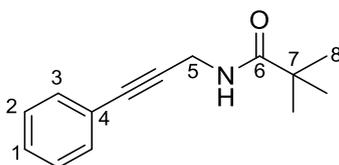
NJ-057



3.27l was synthesized according to **GP5**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)pivalamide (418 mg, 3.00 mmol, 1.00 eq.), iodobenzene (643 g, 3.15 mmol, 1.05 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42.1 mg, 60.0 μmol, 2 mol%), CuI (22.9 mg, 120 μmol, 4 mol%) and Et₃N (455 mg, 4.50 mmol, 1.50 eq., 0.63 mL) were used. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO₂, 100:1; *n*-pentane/ethyl acetate 5:1). The product *N*-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)pivalamide (543 mg, 2.52 mmol, 84%) **3.27l** was isolated as off-white solid.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.46-7.40 (m, 2H, H3), 7.43-7.29 (m, 3H, H1+H2), 5.82 (br. s; 1H, -NH), 4.27 (d, ³*J* = 5.0 Hz, 2H, H5), 1.23 (s, 9H, H8).

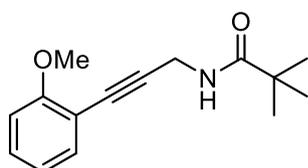
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 178.1 (C6), 131.9 (C3), 128.6 (C1), 128.5 (C2), 122.7 (C4), 85.2 (C_{Alkyne}), 83.6 (C_{Alkyne}), 38.9 (C7), 30.5 (C5), 27.7 (C8).



Known compound.^[161]

***N*-(3-(2-Methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)pivalamide (3.27m):**

NJ-061A



3.27m was synthesized according to **GP5**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)pivalamide (278 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.), 1-iodo-2-methoxybenzene (492 g, 2.10 mmol, 1.05 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (28.1 mg, 40.0 μmol, 2 mol%), CuI (15.2 mg, 80.0 μmol, 4 mol%) and Et₃N (304 mg, 3.00 mmol, 1.50 eq., 0.42 mL) were used. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO₂, 100:1; *n*-pentane/Et₂O, 1:1). The product *N*-(3-(2-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)pivalamide (278 mg, 1.13 mmol, 57%) **3.27m** was isolated as yellow solid.

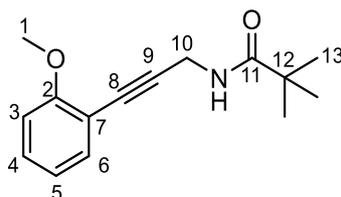
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.40 (dd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, H6), 7.34–7.27 (m, 1H, H4), 6.90 (m, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 1H, H5), 6.89–6.86 (m, 1H, H3), 5.85 (br. s, 1H, -NH), 4.32 (d, ³J = 4.9 Hz, 2H, H10), 3.88 (s, 3H, H1), 1.22 (s, 9H, H13).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 178.1 (C11), 160.2 (C2), 134.0 (C6), 130.1 (C4), 120.6 (C5), 111.7 (C7), 110.7 (C3), 89.1 (C8), 80.0 (C9), 55.9 (C1), 39.9 (C12), 30.8 (C10), 27.6 (C13).

HRMS: m/z calcd. C₁₅H₂₀NO₂⁺ [M+H]⁺ = 246.14886, found: 246.1491.

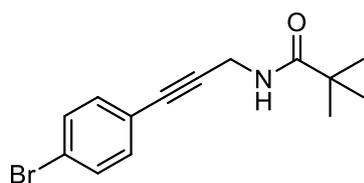
IR: *neat*, ν/cm^{-1} = 3327, 2956, 2927, 2867, 2836, 1640, 1596, 1519, 1490, 1465, 1434, 1414, 1351, 1292, 1262, 1235, 1205, 1181, 1164, 1116, 1048, 1026, 1009, 938, 856, 796, 756, 650, 549, 484.

Melting point: 81.5 – 82.3 °C (Gradient: 0.5 °C/min).



N-(3-(4-Bromophenyl)prop-2-yn-1-yl)pivalamide (3.27n):

NJ-062A



3.27n was synthesized according to **GP5**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)pivalamide (278 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.), 1-bromo-4-iodobenzene (594 mg, 2.10 mmol, 1.05 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (28.1 mg, 40.0 μmol , 2 mol%), CuI (15.2 mg, 80.0 μmol , 4 mol%) and Et₃N (304 mg, 3.00 mmol, 1.50 eq., 0.42 mL) were used. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO₂, 100:1; *n*-pentane/diethyl ether, 2:1). The product *N*-(3-(4-bromophenyl)prop-2-yn-1-yl)pivalamide (299 mg, 1.02 mmol, 51%) **3.27n** was isolated as white solid.

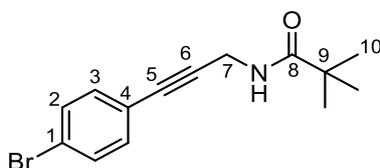
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.45–7.43 (m, 2H, H2), 7.29–7.27 (m, 2H, H3), 5.83 (br. s, 1H, -NH), 4.25 (d, ³J = 5.1 Hz, 2H, H7), 1.23 (s, 9H, H10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 178.2 (C8), 133.3 (C3), 131.7 (C2), 122.9 (C1), 121.7 (C4), 86.4 (C6), 82.5 (C5), 38.9 (C9), 30.4 (C7), 27.6 (C10).

HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrNO}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+=$ 294.04880, found: 294.0489.

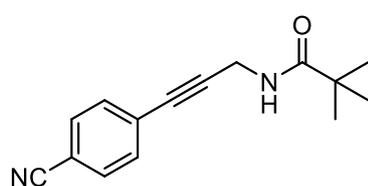
IR: *neat*, ν/cm^{-1} = 3336, 2962, 2924, 2863, 1638, 1522, 1481, 1411, 1352, 1291, 1259, 1200, 1067, 1008, 856, 817, 736, 636, 612, 569, 520.

Melting point: 100.2 – 101.3 °C (Gradient: 0.5 °C/min).



***N*-(3-(4-Cyanophenyl)prop-2-yn-1-yl)pivalamide (3.270):**

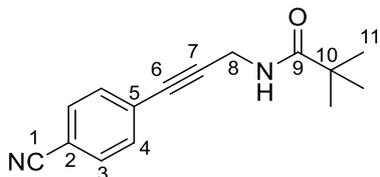
NJ-063A



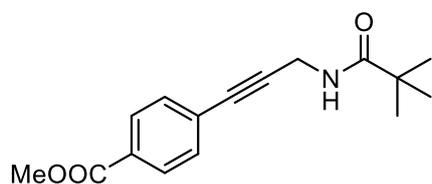
3.270 was synthesized according to **GP5**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)pivalamide (278 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.), 4-iodobenzonitrile (481 g, 2.10 mmol, 1.05 eq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (28.1 mg, 40.0 μmol , 2 mol%), CuI (15.2 mg, 80.0 μmol , 4 mol%) and Et_3N (304 mg, 3.00 mmol, 1.50 eq., 0.42 mL) were used. The crude product was precipitated from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -pentane and then adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO_2 , 100:1; *n*-pentane/ Et_2O , 1:1). The product *N*-(3-(4-cyanophenyl)prop-2-yn-1-yl)pivalamide (225 mg, 934 μmol , 47%) **3.270** was isolated as white solid.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 7.62 – 7.56 (m, 2H, H3), 7.52 – 7.47 (m, 2H, H4), 5.88 (br. s, 1H, -NH), 4.29 (d, $^3J = 5.2$ Hz, 2H, H8), 1.23 (s, 9H, H11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 178.2 (C9), 132.4 (C4), 132.1 (C3), 127.7 (C5), 118.5 (C1), 111.9 (C2), 90.0 (C7), 81.8 (C6), 38.9 (C10), 30.2 (C8), 27.6 (C11).



Known compound.^[161]

Methyl 4-(3-pivalamidoprop-1-yn-1-yl)benzoate (3.27p):**NJ-064A**

3.27p was synthesized according to **GP5**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)pivalamide (278 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.), methyl 4-iodobenzoate (550 g, 2.10 mmol, 1.05 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (28.1 mg, 40.0 μmol, 2 mol%), CuI (15.2 mg, 80.0 μmol, 4 mol%) and Et₃N (304 mg, 3.00 mmol, 1.50 eq., 0.42 mL) were used. The crude product was precipitated from CH₂Cl₂/*n*-pentane and then adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO₂, 100:1; *n*-pentane/Et₂O, 1:1). The product methyl 4-(3-pivalamidoprop-1-yn-1-yl)benzoate (455 mg, 1.66 mmol, 83%) **3.27p** was isolated as yellow solid.

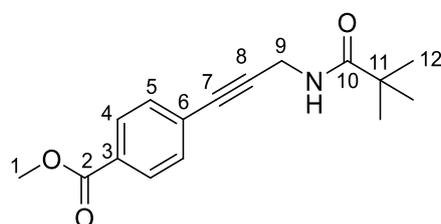
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.97 (m, 2H, H4), 7.50 – 7.44 (m, 2H, H5), 5.86 (br. s, 1H, -NH), 4.29 (d, ³*J* = 5.1 Hz, 2H, H9), 3.91 (s, 3H, H1), 1.23 (s, 9H, H12).

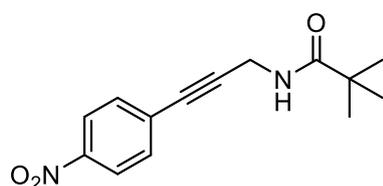
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 178.2 (C10), 166.6 (C2), 131.8 (C5), 129.9 (C3), 129.6 (C4), 127.4 (C6), 88.3 (C8), 82.8 (C7), 52.4 (C1), 38.9 (C11), 30.3 (C9), 27.6 (C12).

HRMS: *m/z* calcd. C₁₆H₂₀NO₃⁺ [M+H]⁺ = 274.14377, found: 274.1441.

IR: *neat*, ν/cm⁻¹ = 3321, 2969, 2870, 1720, 1636, 1605, 1524, 1436, 1406, 1355, 1275, 1206, 1177, 1107, 1018, 960, 857, 828, 766, 695, 653, 574, 530.

Melting point: 92.7 – 95.5 °C (Gradient 0.5 °C/min).

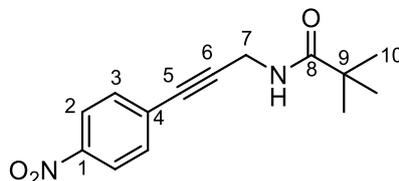


N*-3-(4-Nitrophenyl)prop-2-yn-1-yl)pivalamide (3.27q):*NJ-065B**

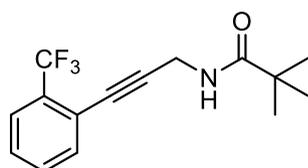
3.27q was synthesized according to **GP5**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)pivalamide (278 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.), 1-iodo-4-nitrobenzene (523 g, 2.10 mmol, 1.05 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (28.1 mg, 40.0 μmol, 2 mol%), CuI (15.2 mg, 80.0 μmol, 4 mol%) and Et₃N (304 mg, 3.00 mmol, 1.50 eq., 0.42 mL) were used. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO₂, 100:1; *n*-pentane/Et₂O, 5:1 – 1:1). The product *N*-(3-(4-nitrophenyl)prop-2-yn-1-yl)pivalamide (318 mg, 1.22 mmol, 61%) **3.27q** was isolated as yellow solid.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8.21-8.14 (m, 2H, H₂), 7.59-7.52 (m, 2H, H₃), 5.88 (br. s, 1H, -NH), 4.31 (d, ³J = 5.2 Hz, 2H, H₇), 1.24 (s, 9H, H₁₀).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 178.2 (C₈), 147.3 (C₁), 132.7 (C₃), 129.7 (C₄), 123.7 (C₂), 90.9 (C₆), 81.6 (C₅), 38.9 (C₇), 30.2 (C₉), 27.6 (C₁₀).



Known compound.^[161]

N*-3-(2-(Trifluoromethyl)phenyl)prop-2-yn-1-yl)pivalamide (3.27r):*NJ-066A**

3.27r was synthesized according to **GP5**. *N*-(prop-2-yn-1-yl)pivalamide (278 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.), 1-iodo-2-(trifluoromethyl)benzene (571 g, 2.10 mmol, 1.05 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (28.1 mg, 40.0 μmol, 2 mol%), CuI (15.2 mg, 80.0 μmol, 4 mol%) and Et₃N (304 mg, 3.00 mmol, 1.50 eq., 0.42 mL) were used. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO₂, 100:1; *n*-pentane/Et₂O, 2:1). The product *N*-(3-(2-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-yn-1-yl)pivalamide (442 mg, 1.56 mmol, 78%) **3.27r** was isolated as white solid.

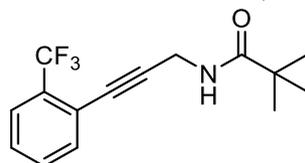
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.66-7.62 (m, 1H, *H*_{ar.}), 7.57-7.54 (m, 1H, *H*_{ar.}), 7.51-7.46 (m, 1H, *H*_{ar.}), 7.43-7.38 (m, 1H, *H*_{ar.}), 4.29 (d, ³*J* = 5.2 Hz, 2H, CH₂), 1.23 (s, 9H, CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 178.2 (C=O), 134.0 (C_{ar.}), 131.6 (C_{ar.}), 128.3 (C_{ar.}), 126.1-125.9 (C_{ar.}), 124.7 (C-F₃), 122.6 (C_{ar.}), 121.0 (C_{ar.}), 91.1 (C_{Alkyne}), 79.7 (C_{Alkyne}), 38.9 (C_{q.}), 30.4 (CH₂), 27.6 (CH₃).

HRMS: *m/z* calcd. C₁₅H₁₇F₃NO⁺ [M+H]⁺ = 284.12568, found: 284.1258.

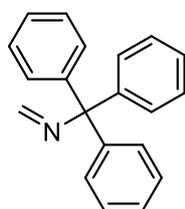
IR: *neat*, ν /cm⁻¹ = 3316, 2969, 2931, 2873, 1638, 1603, 1574, 1525, 1490, 1449, 1417, 1350, 1318, 1256, 1212, 1166, 1131, 1110, 1056, 1034, 1011, 962, 858, 773, 749, 649, 595, 561, 530.

Melting point: 78.8 – 79.2 °C (Gradient: 0.5 °C/min).



N-Tritylmethanimine (3.48):

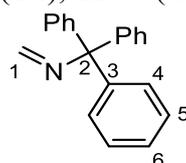
NJ-100



Tritylamine (519 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in toluene (10 mL, 5 mL/mmol) and formaldehyde (37% in water, 300 mg, 10.0 mmol, 5.00 eq.) was added. The mixture was stirred at rt for 2 d, then dried with MgSO₄ and the solvent removed. The crude product was dissolved in Et₂O, filtered and the solvent removed. The product *N*-tritylmethanimine (504 mg, 1.86 mmol, 93%) **3.48** was isolated as white solid.

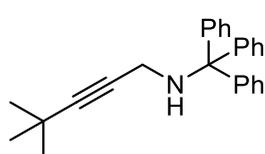
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.79 (d, ²*J* = 15.9 Hz, 1H, H1), 7.33 – 7.17 (s, 15H, H4+H5+H6), 7.03 (d, ²*J* = 15.9 Hz, 1H, H1).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 153.3 (C1), 144.9 (C3), 129.9 (C5), 127.9 (C4), 127.0 (C6), 80.2 (C2).



Known compound.^[165]

[165] M. Soroka, J. Zygmunt, *Synthesis* **1988**, 370–372.

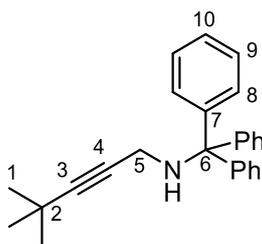
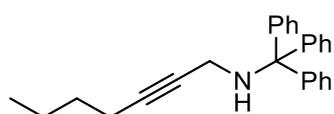
4,4-Dimethyl-*N*-tritylpent-2-yn-1-amine (3.46a):**NJ-095E**

Tritylmethanimine **3.48** (543 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in DMSO (2 mL, 1 mL/mmol), CuI (76.2 mg, 400 μ mol, 20 mol%) and 3,3-dimethylbut-1-yne (493 mg, 6.00 mmol, 3.00 eq., 0.74 mL) were added. The mixture was heated to 100 °C and stirred for 2 d. After cooling to rt water was added and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic phase was dried over MgSO₄ and the solvent removed. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO₂, 100:1; *n*-pentane/Et₂O, 50:1 – 20:1). The product 4,4-dimethyl-*N*-tritylpent-2-yn-1-amine (411 mg, 1.16 mmol, 58%) **3.46a** was isolated as highly viscous colorless/yellowish liquid.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.51-7.45 (m, 6H, H8), 7.31-7.26 (m, 6H, H9), 7.22-7.16 (m, 3H, H10), 2.93 (s, 2H, H5), 1.89 (br. s, 1H, -NH), 1.19 (s, 9H, H1).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 145.7 (C7), 128.8 (C8), 128.0 (C9), 126.5 (C10), 91.3 (C3), 76.9 (C4), 71.1 (C6), 34.0 (C5), 31.3 (C1), 27.5 (C2).

Elemental Analysis: Anal. calcd. for C₂₆H₂₇N (353.51): C 88.34, H 7.70, N 3.96.
Found: 1.: C 88.3 (Δ 0.04), H 7.3 (Δ 0.4), N 3.9 (Δ 0.06);
2.: C 88.2 (Δ 0.14), H 7.7 (Δ 0), N 3.9 (Δ 0.06).

***N*-Tritylhept-2-yn-1-amine (3.46b):****NJ-101**

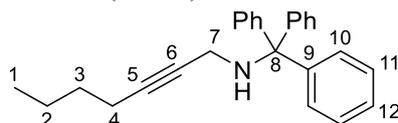
Tritylmethanimine **3.48** (543 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in DMSO (2 mL, 1 mL/mmol), CuI (76.2 mg, 400 μ mol, 20 mol%) and hex-1-yne (493 mg, 6.00 mmol, 3.00 eq., 0.69 mL) were added. The mixture was heated to 100 °C and stirred for 2 d. After cooling to rt, the mixture was filtered, then water was added and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic

phase was dried over MgSO_4 and the solvent removed. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO_2 , 100:1; *n*-pentane/ Et_2O , 50:1 – 20:1). The product *N*-tritylhept-2-yn-1-amine (393 mg, 1.11 mmol, 56%) **3.46b** was isolated as highly viscous yellowish liquid.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 7.50 – 7.47 (m, 6H, H10), 7.30 – 7.27 (m, 6H, H11), 7.21 – 7.17 (m, 3H, H12), 2.93 (t, $^4J = 2.1$ Hz, 2H, H7), 2.18 (tt, $^3J = 7.2$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, 2H, H4), 1.50 – 1.44 (m, 2H, H3), 1.42 – 1.35 (m, 2H, H2), 1.33 – 1.24 (br. s, 1H, NH), 0.91 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, H1).

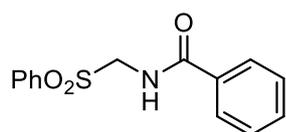
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 145.6 (C9), 128.8 (C10), 128.0 (C11), 126.6 (C12), 83.2 (C5), 78.5 (C6), 71.1 (C8), 34.0 (C7), 31.1 (C3), 22.1 (C2), 18.7 (C4), 13.8 (C1).

Elemental Analysis: Anal. calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}$ (353.51): C 88.34, H 7.70, N 3.96. Found: 1.: C 88.2 ($\Delta 0.14$), H 7.8 ($\Delta 0.1$), N 4.0 ($\Delta 0.04$); 2.: C 88.0 ($\Delta 0.34$), H 7.8 ($\Delta 0.1$), N 3.8 ($\Delta 0.16$).



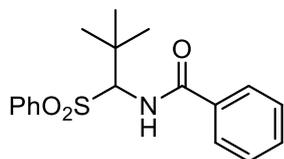
N-((Phenylsulfonyl)methyl)benzamide (**3.53a**):

NJ-113C

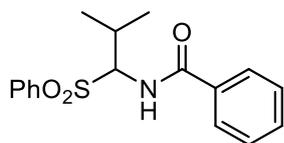


3.53a was synthesized according to a known procedure by TAO.^[166] Benzamide (606 mg, 5.00 mmol, 1.00 eq.) and sodium benzenesulfinate (1.48 g, 9.00 mmol, 1.80 eq.) were dissolved in formic acid (99%, 2.5 mL, 0.5 mL/mmol) under air atmosphere. Formaldehyde (37% in water, 165 mg, 5.50 mmol, 1.10 eq., 0.43 mL) was added and the solution stirred at rt for 3 d. Then water was added, the precipitate collected and washed with water. The product *N*-((phenylsulfonyl)methyl)benzamide (96% yield based on $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy with the internal standard 1,3,5-trimethoxybenzene) **3.53a** was used without further purification in the next step.

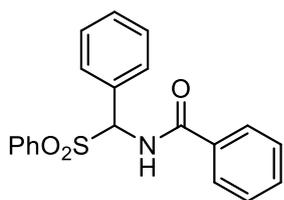
[166] X. Tao, G. Ma, Y. Song, Y. Chen, Q. Qian, D. Sun, H. Gong, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7418–7422.

N*-(2,2-Dimethyl-1-(phenylsulfonyl)propyl)benzamide (3.53b):*NJ-115D**

3.53b was synthesized according to a known procedure by TAO.^[166] Benzamide (606 mg, 5.00 mmol, 1.00 eq.) and sodium benzenesulfinate (1.48 g, 9.00 mmol, 1.80 eq.) were dissolved in formic acid (99%, 2.5 mL, 0.5 mL/mmol) under air atmosphere. Pivalaldehyde (474 mg, 5.50 mmol, 1.10 eq., 0.60 mL) was added and the solution stirred at rt for 3 d. Then water was added, the precipitate collected and washed with water. The product *N*-(2,2-dimethyl-1-(phenylsulfonyl)propyl)benzamide (84% yield based on ¹H-NMR spectroscopy with the internal standard 1,3,5-trimethoxybenzene) **3.53b** was used without further purification in the next step.

N*-(2-Methyl-1-(phenylsulfonyl)propyl)benzamide (3.53c):*NJ-114B**

3.53c was synthesized according to a known procedure by TAO.^[166] Benzamide (606 mg, 5.00 mmol, 1.00 eq.) and sodium benzenesulfinate (1.48 g, 9.00 mmol, 1.80 eq.) were dissolved in formic acid (99%, 2.5 mL, 0.5 mL/mmol) under air atmosphere. Isobutyraldehyde (397 mg, 5.50 mmol, 1.10 eq., 0.50 mL) was added and the solution stirred at rt for 3 d. Then water was added, the precipitate collected and washed with water. The product *N*-(2-methyl-1-(phenylsulfonyl)propyl)benzamide (89% yield based on ¹H-NMR spectroscopy with the internal standard 1,3,5-trimethoxybenzene) **3.53c** was used without further purification in the next step.

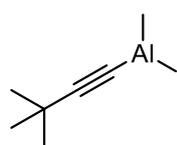
N*-(Phenyl(phenylsulfonyl)methyl)benzamide (3.53d):*NJ-119**

3.53d was synthesized according to a known procedure by TAO.^[166] Benzamide (1.21 mg, 10.0 mmol, 1.00 eq.) and sodium benzenesulfinate (2.95 g, 18.0 mmol, 1.80 eq.) were dissolved in formic acid (99%, 2.5 mL, 0.5 mL/mmol) under air atmosphere. Benzaldehyde (1.17 mg, 11.0 mmol, 1.10 eq., 1.11 mL) was added and the solution stirred at rt

for 3 d. Then water was added, the precipitate collected and washed with water. The product *N*-(2,2-dimethyl-1-(phenylsulfonyl)propyl)benzamide (100% yield based on ¹H-NMR spectroscopy with the internal standard 1,3,5-trimethoxybenzene) **3.53d** was used without further purification in the next step.

(3,3-Dimethylbut-1-yn-1-yl)dimethylaluminium: *Stock-solution*

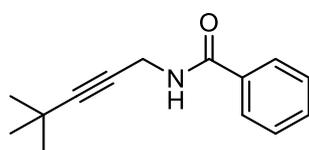
NJ-120



Trimethylaluminium (1.08 g, 15.0 mmol, 1.00 eq., 2 M in toluene, 7.50 mL) was placed in a flask under argon and Et₃N (152 mg, 1.50 mmol, 10 mol%) was added dropwise. The solution was cooled to 0 °C and 3,3-dimethylbut-1-yne (1.36 g, 16.5 mmol, 1.10 eq., 2.03 mL) was added dropwise. The resulting mixture was heated to 60 °C and stirred for 6 h. The stock-solution was then used without further purification.

N*-(4,4-Dimethylpent-2-yn-1-yl)benzamide (3.27s): *Synthesized via tritylimine

NJ-102A

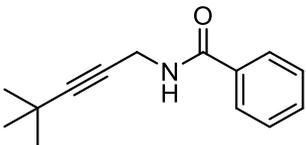


4,4-Dimethyl-*N*-tritylpent-2-yn-1-amine **3.46a** (177 mg, 500 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH₂Cl₂ (2.5 mL, 5 mL/mmol). TFA (114 mg, 1.00 mmol, 2.00 eq., 77.0 μL) was added dropwise and the resulting solution stirred for 15 min at rt. Then Et₃N (253 mg, 2.50 mmol, 5.00 eq., 0.35 mL) and benzoyl chloride (141 mg, 1.00 mmol., 2.00 eq., 0.12 mL) were added dropwise respectively. The mixture was stirred at rt for 3 d and then quenched by addition of satd. aq. NH₄Cl solution. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂, the combined organic phase dried over MgSO₄, filtered and the solvent removed. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO₂, 100:1; *n*-pentane/Et₂O, 5:1). The product *N*-(4,4-dimethylpent-2-yn-1-yl)benzamide (18.4 mg, 85.5 μmol, 17%) **3.27s** was isolated as white solid.

For analytical data see below.

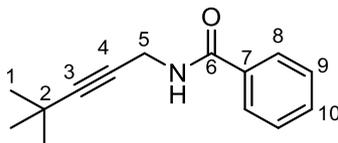
***N*-(4,4-Dimethylpent-2-yn-1-yl)benzamide (3.27s): Synthesized via sulfone**

NJ-102B

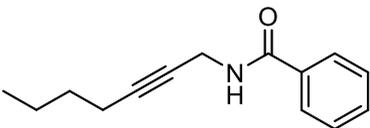

N-((Phenylsulfonyl)methyl)benzamide **3.53a** (551 mg, 2.00 mmol 1.00 eq.) was dissolved in toluene (16 mL, 8 mL/mmol) and cooled to 0 °C. (3,3-Dimethylbut-1-yn-1-yl)dimethylaluminium (2.2 mL, 4.40 mmol, 2.20 eq., 2 M in toluene) was added dropwise and the solution stirred at 0 °C for 1 h. The solution was diluted by THF (10 mL, 5 mL/mmol) and then quenched by the addition of a mixture of THF/H₂O (1:1, 12 mL). The mixture was filtered through a pad of *Celite* and the pad washed with a mixture of CHCl₃/THF (1:1, 12 mL). The solvent was removed, the crude product adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO₂, 100:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 10:1). The product *N*-(4,4-dimethylpent-2-yn-1-yl)benzamide (162 mg, 753 μmol, 37%) **3.27s** was isolated as white solid.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.82 – 7.75 (m, 2H, H8), 7.50 – 7.44 (m, 1H, H10), 7.43 – 7.36 (m, 2H, H9), 6.49 (br. s, 1H, -NH), 4.21 (d, ³J = 5.0 Hz, 2H, H5), 1.20 (s, 9H, H1).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 167.1 (C6), 134.2 (C7), 131.6 (C10), 128.6 (C9), 127.1 (C8), 92.6 (C3), 73.9 (C4), 31.0 (C1), 30.3 (C5), 27.4 (C2).

***N*-(Hept-2-yn-1-yl)benzamide (3.27t): Synthesized via tritylimine**

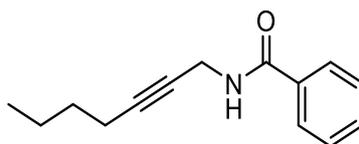
NJ-103


N-Tritylhept-2-yn-1-amine **3.46b** (177 mg, 500 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH₂Cl₂ (2.5 mL, 5 mL/mmol). TFA (114 mg, 1.00 mmol, 2.00 eq., 77.0 μL) was added dropwise and the resulting solution stirred for 5 min at rt. The solvent was removed and filtered over a small pad of SiO₂ with a mixture of *n*-heptane/ethyl acetate (1:1, 100 mL). The product is dissolved from the pad in CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 50 mL) and the solvent removed. Then Et₃N (75.9 mg, 750 μmol, 1.50 eq., 0.10 mL) and DMAP (1.2 mg, 10.0 μmol, 2 mol%) were added. Benzoyl chloride (105 mg, 1.00 eq., 2.00 eq., 0.12 mL) was then added dropwise. The mixture was

stirred at rt for 3 d and then quenched by addition of satd. aq. NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 , the combined organic phase dried over MgSO_4 , filtered and the solvent removed. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO_2 , 100:1; *n*-pentane/ Et_2O , 5:1). The product *N*-(hept-2-yn-1-yl)benzamide (49.5 mg, 230 μmol , 46%) **3.27t** was isolated as white solid.

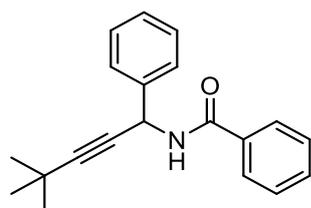
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 7.81 – 7.75 (m, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.51 – 7.46 (m, 1H, CH_{ar}), 7.43 – 7.37 (m, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{ar}}$), 6.46 (br. s, 1H, -NH), 4.21 (dt, $^3J = 4.9$ Hz, $^5J = 2.3$ Hz, 2H, NCH_2), 2.21 – 2.13 (m, 2H, CH_2), 1.52 – 1.33 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 0.89 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 167.2 (NC=O), 134.1 ($\text{C}_{\text{q., ar}}$), 131.7 (CH_{ar}), 128.6 ($2\times\text{CH}_{\text{ar}}$), 127.1 ($2\times\text{CH}_{\text{ar}}$), 84.4 ($\text{C}_{\text{q., Alkyne}}$), 75.4 ($\text{C}_{\text{q., Alkyne}}$), 30.8 (CH_2), 30.4 (CH_2), 22.0 (CH_2), 18.5 (CH_2), 13.7 (CH_3).



***N*-(4,4-Dimethyl-1-phenylpent-2-yn-1-yl)benzamide (3.30a): Synthesized via HMDS**

NJ-105B



HMDS (678 mg, 4.20 mmol, 2.10 eq. 0.89 mL) was cooled to 0 °C and *n*BuLi (269 mg, 4.20 mmol, 2.10 eq., 2.2 M in hexane, 1.91 mL) was added dropwise, after complete addition the solution was stirred for 15 min at 0 °C then warmed to rt and stirred again for 15 min. The solution was cooled to 0 °C and benzaldehyde (425 mg, 4.00 mmol, 2.00 eq., 0.41 mL) was added dropwise. The solution was allowed to reach rt and stirred for 30 min. The solution was diluted by THF (4.20 mL, 1 mL/mmol HMDS) and TMSCl (456 mg, 4.20 mmol, 2.10 eq., 0.53 mL) was added. After 30 min at rt volatile compounds were removed *via* high vacuum. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (6.15 mL, 1.50 mL/mmol BzCl), cooled to 0 °C, benzoyl chloride (576 mg, 4.10 mmol, 2.05 eq., 0.48 mL) was added dropwise and the refluxed for 3 h. After cooling to rt volatile compounds were again removed *via* high vacuum. In a separate flask 3,3-dimethylbut-1-yne (164 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq., 0.25 mL) was dissolved in THF (10 mL, 5 mL/mmol) cooled to -78 °C and deprotonated by dropwise addition of *n*BuLi (128 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq., 2.2 M, 0.91 mL). The solution was

stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min. The residue was then added to this flask dissolved in THF (5 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution was stirred for 15 min and then warmed to rt and stirred for an additional 1 h. The reaction was quenched by addition of satd. aq. NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate, the combined organic phase dried over MgSO_4 and the solvent removed. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO_2 , 100:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 20:1 – 10:1). The product *N*-(4,4-dimethyl-1-phenylpent-2-yn-1-yl)benzamide (298 mg, 1.02 mmol, 51%) **3.30a** was isolated as white solid.

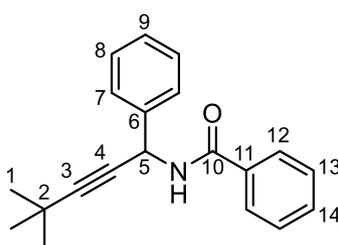
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 7.82 – 7.76 (m, 2H, H12), 7.60 – 7.56 (m, 2H, H7), 7.53 – 7.49 (m, 1H, H14), 7.46 – 7.42 (m, 2H, H8), 7.38 – 7.34 (m, 2H, H13), 7.32 – 7.28 (m, 1H, H9), 6.50 (m, 1H, -NH), 6.25 (d, $^3J = 8.6\text{ Hz}$, 1H, H5), 1.28 (s, 9H, H1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 166.2 (C10), 140.0 (C11), 134.3 (C6), 131.8 (C14), 128.7 (C8/C13), 128.0 (C9), 127.3 (C12), 127.2 (C7), 94.3 (C3), 76.4 (C4), 45.2 (C5), 31.1 (C1), 27.7 (C2).

HRMS: m/z calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 292.16959$, found: 292.1693.

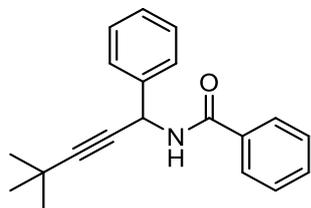
IR: *neat*, $\nu/\text{cm}^{-1} = 3365, 2969, 2924, 2853, 2244, 1708, 1638, 1602, 1579, 1513, 1487, 1454, 1362, 1322, 1255, 1206, 1142, 1076, 1027, 924, 856, 801, 755, 719, 699, 655, 632, 586, 542, 415$.

Melting point: 119.1 – 120.9 $^{\circ}\text{C}$ (Gradient: 0.5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$).



***N*-(4,4-Dimethyl-1-phenylpent-2-yn-1-yl)benzamide (3.30a): Synthesized via sulfone**

NJ-105C

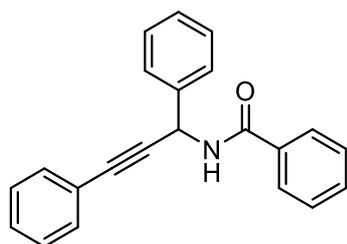


3,3-Dimethylbut-1-yne (361 mg, 4.40 mmol, 2.20 eq., 0.54 mL) was dissolved in THF (10 mL, 5 mL/mmol) and cooled to -40 °C. *n*BuLi (282 mg, 4.40 mmol, 2.20 eq., 2.5 M, 1.76 mL) was added dropwise and the resulting solution stirred at -40 °C for 1 h. The solution was cooled to -78 °C and *N*-(phenyl(phenylsulfonyl)-methyl)benzamide **3.53d** (703 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.) added as solid in small portions. The mixture was stirred at -78 °C for 2 h and then quenched by addition of satd. aq. NH₄Cl solution (10 mL). The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), the combined organic phase dried over MgSO₄ and the solvent removed. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO₂, 100:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 10:1). The product *N*-(4,4-dimethyl-1-phenylpent-2-yn-1-yl)benzamide (317 mg, 1.09 mmol, 54%) **3.30a** was isolated as white solid.

For analytical data see above.

***N*-(1,3-Diphenylprop-2-yn-1-yl)benzamide (3.30b): Synthesized via HMDS**

NJ-108

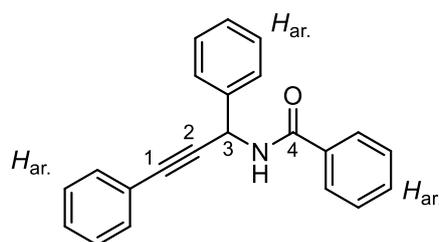


HMDS (1.36 g, 8.40 mmol, 2.10 eq. 1.78 mL) was cooled to 0 °C and *n*BuLi (538 mg, 8.40 mmol, 2.10 eq., 2.2 M in hexane, 3.82 mL) was added dropwise, after complete addition the solution was stirred for 15 min at 0 °C then warmed to rt and stirred again for 15 min. The solution was cooled to 0 °C and benzaldehyde (849 mg, 8.00 mmol, 2.00 eq., 0.82 mL) was added dropwise. The solution was allowed to reach rt and stirred for 30 min. The solution was diluted by THF (4 mL, 1 mL/mmol HMDS) and TMSCl (913 mg, 8.40 mmol, 2.10 eq., 1.06 mL) was added. After 30 min at rt volatile compounds were removed *via* high vacuum. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (12.3 mL, 1.50 mL/mmol BzCl), cooled to 0 °C, benzoyl chloride (1.15 g, 8.20 mmol, 2.05 eq., 0.96 mL) was added dropwise and then refluxed for 3 h. After cooling to rt volatile compounds were again removed *via* high vacuum. In a separate flask phenylacetylene (409 mg, 4.00 mmol, 1.00 eq., 0.44 mL) was dissolved in THF (20 mL, 5 mL/mmol) cooled to -78 °C and deprotonated by dropwise addition of *n*BuLi (256 mg, 4.00 mmol, 1.00 eq., 2.2 M in hexane,

1.82 mL). The solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min. The residue was then added to this flask dissolved in THF (5 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution was stirred for 15 min and then warmed to rt and stirred for an additional 1 h. The reaction was quenched by addition of satd. aq. NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate, the combined organic phase dried over MgSO_4 and the solvent removed. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO_2 , 100:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 20:1 – 10:1). The product *N*-(1,3-diphenylprop-2-yn-1-yl)benzamide (565 mg, 1.81 mmol, 45%) **3.30b** was isolated as white solid.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 7.85 – 7.80 (m, 2H, H_{ar}), 7.68 – 7.64 (m, 2H, H_{ar}), 7.55 – 7.48 (m, 3H, H_{ar}), 7.47 – 7.38 (m, 4H, H_{ar}), 7.37 – 7.30 (m, 4H, H_{ar}), 6.65 (d, $^3J = 8.5\text{ Hz}$, 1H, -NH), 6.49 (d, $^3J = 8.5\text{ Hz}$, 1H, H3).

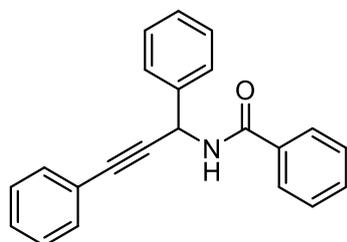
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 166.3 (C4), 139.2 (C_{ar}), 134.0 (C_{ar}), 132.0 (C_{ar}), 129.0 (C_{ar}), 128.8 (C_{ar}), 128.8 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 122.6 (C_{ar}), 87.1 (C1), 85.3 (C2), 45.8 (C3).



Known compound.^[167]

***N*-(1,3-Diphenylprop-2-yn-1-yl)benzamide (3.30b): Synthesized via sulfone**

NJ-108A



Phenylacetylene (449 mg, 4.40 mmol, 2.20 eq., 0.48 mL) was dissolved in THF (10 mL, 5 mL/mmol) and cooled to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. *n*BuLi (211 mg, 3.30 mmol, 2.20 eq., 2.5 M, 1.32 mL) was added dropwise and the resulting solution stirred at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h. The solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and *N*-(phenyl(phenylsulfonyl)methyl)benzamide **3.53d** (703 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.) added as solid in small portions. The mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h and then quenched by addition

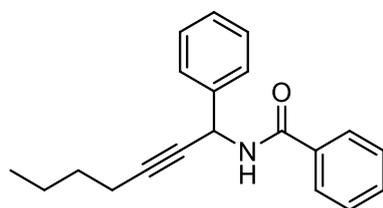
[167] J.-H. Lee, S.-H. Lee, *Synthesis* **2022**, 54, 2233-2241.

of satd. aq. NH_4Cl solution (10 mL). The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 20 mL), the combined organic phase dried over MgSO_4 and the solvent removed. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO_2 , 100:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 10:1). The product *N*-(1,3-diphenylprop-2-yn-1-yl)benzamide (237 mg, 762 μmol , 38%) **3.30b** was isolated as white solid.

For analytical data see above.

N-(1-Phenylhept-2-yn-1-yl)benzamide (3.30c): Synthesized via HMDS

NJ-107G



HMDS (355 mg, 2.20 mmol, 1.10 eq. 0.46 mL) was cooled to 0 °C and *n*BuLi (141 mg, 2.20 mmol, 1.10 eq., 2.3 M in hexane, 0.96 mL) was added dropwise, after complete addition the solution was stirred for 15 min at 0 °C then warmed to rt and stirred again for 15 min. The solution was cooled to 0 °C and benzaldehyde (212 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq., 0.20 mL) was added dropwise. The solution was allowed to reach rt and stirred for 30 min. To the solution TMSCl (239 mg, 2.20 mmol, 1.10 eq., 0.53 mL) was added. After 30 min at rt volatile compounds were removed *via* high vacuum. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (3.15 mL, 1.50 mL/mmol BzCl), cooled to 0 °C, benzoyl chloride (295 mg, 2.10 mmol, 1.05 eq., 0.24 mL) was added dropwise and the refluxed for 3 h. After cooling to rt volatile compounds were again removed *via* high vacuum. In a separate flask hex-1-yne (173 mg, 2.10 mmol, 1.05 eq., 0.24 mL) was dissolved in THF (10 mL, 5 mL/mmol) cooled to -78 °C and deprotonated by dropwise addition of *n*BuLi (128 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq., 2.3 M, 0.87 mL). The solution was stirred at -78 °C for 30 min. The residue was then added to this flask dissolved in THF (5 mL) at -78 °C. The solution was stirred for 15 min and then warmed to rt and stirred for an additional 1 h. The reaction was quenched by addition of satd. aq. NH_4Cl solution (10 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (5 x 10 mL), the combined organic phase dried over MgSO_4 and the solvent removed. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO_2 , 100:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 20:1 – 10:1). The product *N*-(1-phenylhept-2-yn-1-yl)benzamide (255 mg, 875 μmol , 44%) **3.30c** was isolated as white solid.

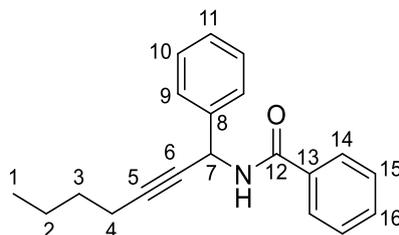
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.82 – 7.77 (m, 2H, H14), 7.62 – 7.56 (m, 2H, H9), 7.53 – 7.48 (m, 1H, H16), 7.46 – 7.41 (m, 2H, H15), 7.39 – 7.35 (m, 2H, H10), 7.33 – 7.29 (m, 1H, H11), 6.53 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, -NH), 6.22 (dt, ³J = 8.4 Hz, ⁵J = 2.3 Hz, 1H, H7), 2.28 (td, ³J = 7.1 Hz, ⁵J = 2.2 Hz, 2H, H4), 1.58 – 1.51 (m, 2H, H3), 1.48 – 1.39 (m, 2H, H2), 0.92 (t, ³J = 7.3 Hz, 3H, H1).

¹³C-NMR (116 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 166.2 (C12), 139.8 (C8), 134.1 (C13), 131.9 (C16), 128.8 (C10/15.), 128.7 (C10/15), 128.1 (C11), 127.3 (C9/14), 127.2 (C9/14.), 86.1 (C5), 77.9 (C6), 45.4 (C7), 30.8 (C3), 22.2 (C2), 18.6 (C4), 13.8 (C1).

HRMS m/z calcd. for C₂₀H₂₂NO⁺ [M+H]⁺ = 292.16959, found: 292.1697.

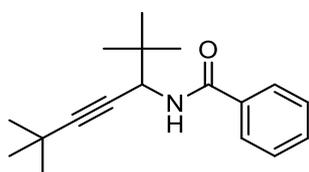
IR: *neat*, ν/cm^{-1} = 3301, 2961, 2926, 2860, 2238, 1625, 1578, 1520, 1488, 1452, 1422, 1323, 1263, 1184, 1148, 1074, 1032, 921, 878, 826, 800, 757, 720, 693, 650, 585, 558.

Melting point: 73.1 – 74.7 °C (Gradient: 0.5 °C/min).



***N*-(2,2,6,6-Tetramethylhept-4-yn-3-yl)benzamide (3.30d):**

NJ-106C



3,3-Dimethylbut-1-yne (271 mg, 3.30 mmol, 2.20 eq., 0.29 mL) was dissolved in THF (7.5 mL, 5 mL/mmol) and cooled to -20 °C. *n*BuLi (211 mg, 3.30 mmol, 2.20 eq., 2.5 M, 1.32 mL) was added dropwise and the resulting solution stirred at -20 °C for 30 min. The solution was cooled to -78 °C and *N*-(2,2-dimethyl-1-(phenylsulfonyl)propyl)benzamide **3.53b** (592 mg, 1.50 mmol, 1.00 eq.) added as solid in small portions. The mixture was stirred at -78 °C for 2 h and then quenched by addition of satd. aq. NH₄Cl solution (10 mL). The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), the combined organic phase dried over MgSO₄ and the solvent removed. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO₂, 100:1; *n*-pentane/ethyl acetate,

20:1 – 10:1). The product *N*-(2,2,6,6-tetramethylhept-4-yn-3-yl)benzamide (334 mg, 1.23 mmol, 82%) **3.30d** was isolated as white solid.

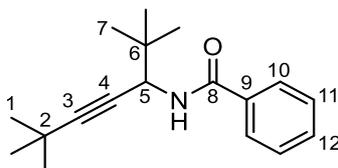
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.81 – 7.76 (m, 2H, H10), 7.53 – 7.49 (m, 1H, H12), 7.48 – 7.43 (m, 2H, H11), 6.10 (d, ³*J* = 9.5 Hz, 1H, -NH), 4.81 (d, ³*J* = 9.6 Hz, 1H, H5), 1.21 (s, 9H, H1), 1.03 (s, 9H, H7).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 166.7 (C8), 134.9 (C9), 131.6 (C12), 128.8 (C11), 127.1 (C10), 92.7 (C3), 76.6 (C4), 50.9 (C5), 36.3 (C6), 31.2 (C1), 27.5 (C2), 26.1 (C7).

HRMS: *m/z* calcd. for C₁₈H₂₆NO⁺ [M+H]⁺ = 272.20089, found: 272.2005.

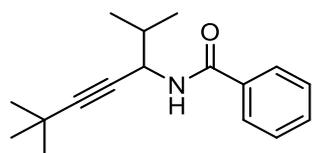
IR: *neat*, ν /cm⁻¹ = 3313, 2965, 2867, 1638, 1582, 1527, 1490, 1477, 1461, 1393, 1364, 1337, 1266, 1206, 1147, 1073, 1055, 1028, 921, 879, 830, 797, 764, 723, 688, 665, 652, 616, 595, 527, 481.

Melting point: 118.9 – 119.7 °C (Gradient: 0.5 °C/min).



N-(2,6,6-Trimethylhept-4-yn-3-yl)benzamide (**3.30e**):

NJ-104C



3,3-Dimethylbut-1-yne (362 mg, 4.40 mmol, 2.20 eq.) was dissolved in THF and cooled to -20 °C. *n*BuLi (282 mg, 4.40 mmol, 2.20 eq., 1.80 mL, 2.5 M) was added dropwise, after complete addition the solution was stirred at -20 °C for 30 min and then cooled to -78 °C. *N*-(2-methyl-1-(phenylsulfonyl)propyl)benzamide **3.53c** (713 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.) was added as solid in small portions. The mixture was stirred at -78 °C for 2 h and then quenched by addition of satd. aq. NH₄Cl solution (10 mL, 5mL/mmol). The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (5 x 20 mL) and the combined organic phase dried over MgSO₄. The solvent was removed, the crude product adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (SiO₂ 100:1; *n*-pentane/ethyl acetate, 20:1 – 10:1). The product *N*-(2,6,6-trimethylhept-4-yn-3-yl)benzamide (467 mg, 1.82 mmol, 91%) **3.30e** was isolated as white solid.

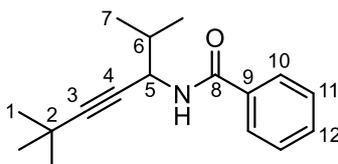
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.79 – 7.75 (m, 2H, H10), 7.52 – 7.49 (m, 1H, H12), 7.46 – 7.42 (m, 2H, H11), 6.18 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, -NH), 4.84 (dd, ³J = 8.5 Hz, 5.2 Hz, 1H, H5), 2.04 (m, 1H, H6), 1.22 (s, 9H, H1), 1.02 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, H7/H7'), 1.00 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, H7/H7').

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 166.4 (C8), 134.7 (C9), 131.6 (C12), 128.7 (C11), 127.1 (C10), 93.3 (C3), 75.9 (C4), 48.0 (C5), 33.2 (C6), 31.2 (C1), 27.5 (C2), 19.2 (C7/C7'), 17.5 (C7/C7').

HRMS: m/z calcd. for C₁₇H₂₄NO⁺ [M+H]⁺ = 258.18524, found: 258.1851.

IR: *neat*, ν/cm^{-1} = 3213, 3057, 2963, 2868, 1633, 1537, 1458, 1383, 1354, 1310, 1270, 1205, 1150, 1100, 1075, 1060, 1028, 931, 892, 839, 795, 701, 604, 539, 454.

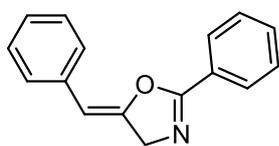
Melting point: 99.6 – 100.4 °C (Gradient: 0.5 °C/min).



3.5.3.2 Cyclization to Oxazolines

(*Z*)-5-Benzylidene-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole (3.28a):

NJ-K1-307

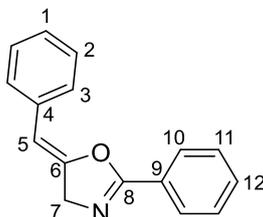


3.28a was synthesized according to **GP6**. *N*-(3-Phenylprop-2-yn-1-yl)benzamide **3.27a** (47.3 mg, 201 μmol , 1.00 eq.) and TMSCl (43.5 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were used. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (AlOx, 200:1; *n*-pentane/Et₂O, 10:1). The product (*Z*)-5-benzylidene-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole (47.3 mg, 201 μmol , >99%) **3.28a** was isolated as white solid.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8.09 – 8.03 (m, 2H, H10), 7.70 – 7.63 (m, 2H, H3), 7.52 – 7.34 (s, 6H, H1+H2+H11+H12), 5.52 (t, ⁴J = 3.2 Hz, 1H, H5), 4.35 (d, ⁴J = 3.2 Hz, 2H, H7).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 153.5 (C8), 148.0 (C6), 133.2 (C4), 132.6 (C9), 131.1 (C12), 128.9 (C1), 128.7 (C2), 128.4 (C11), 127.3 (C10), 124.2 (C3), 97.2 (C5), 43.7 (C7).

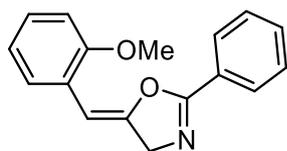
NOESY (500 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 5.51x4.35 (H5xH7).



Known compound.^[161]

(Z)-5-(2-Methoxybenzylidene)-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole (3.28b):

NJ-K1-323/NJ-K1-344



3.28b was synthesized according to **GP6**. *N*-(3-(2-Methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide **3.27b** (53.1 mg, 200 μ mol, 1.00 eq.) and TMSCl (43.5 mg, 400 μ mol, 2.00 eq.) were

used. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (AlOx, 200:1; *n*-pentane/Et₂O, 10:1). The product (*Z*)-5-(2-methoxybenzylidene)-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole (49.5 mg, 187 μ mol, 93%) **3.28b** was isolated as white solid.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8.06 – 8.01 (m, 2H, H13), 7.70 (dd, ³*J* = 7.7 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, 1H, H6), 7.49 – 7.40 (m, 3H, H14+H15), 7.33 (ddd, ³*J* = 8.2 Hz, 7.3 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H, H4), 7.05 (td, ³*J* = 7.5 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1H, H5), 6.97 (dd, ³*J* = 8.3 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1H, H3), 5.84 (t, ⁴*J* = 3.2 Hz, 1H, H8), 4.35 (d, ⁴*J* = 3.2 Hz, 2H, H10), 3.90 (s, 3H, H1).

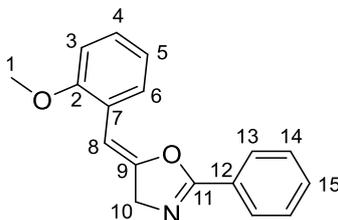
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 157.2 (C2), 154.2 (C11), 144.9 (C9), 132.9 (C12), 130.9 (C15), 129.7 (C4), 128.3 (C14), 127.4 (C6), 127.3 (C13), 122.0 (C7), 120.7 (C5), 111.4 (C3), 102.7 (C8), 55.6 (C1), 43.7 (C10).

NOESY (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 6.97x3.90 (H3xH1), 5.84x4.36 (H8xH10)

HRMS: *m/z* calcd. C₁₇H₁₆NO₂⁺ [M+H]⁺ = 266.11756, found: 266.1179.

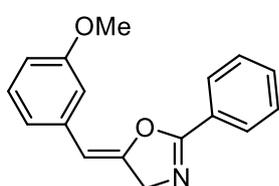
IR: *neat*, ν /cm⁻¹ = 2998, 2915, 2838, 1687, 1646, 1578, 1493, 1453, 1435, 1356, 1320, 1291, 1241, 1169,

1097, 1066, 1021, 1003, 973, 888, 774, 754, 689, 670, 630, 564.



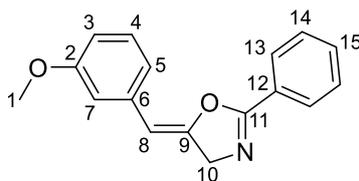
(Z)-5-(3-Methoxybenzylidene)-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole (3.28c):

NJ-K1-327

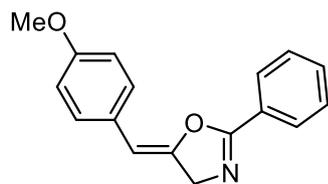


3.28c was synthesized according to **GP6**. *N*-(3-(3-Methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide **3.27c** (53.1 mg, 200 μ mol, 1.00 eq.) and TMSCl (43.5 mg, 400 μ mol, 2.00 eq.) were used. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (AlOx, 200:1; *n*-pentane/Et₂O, 10:1). The product (Z)-5-(3-methoxybenzylidene)-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole (29.2 mg, 110 μ mol, 55%) **3.28c** was isolated as yellow liquid.

- ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ / ppm = 8.07 – 8.03 (m, 2H, H13), 7.52 – 7.41 (m, 3H, H14+H15), 7.34 (t, ³J = 7.9 Hz, 1H, H4), 7.25 (m, 1H, H5), 7.20 (m, 1H, H7), 6.92 (ddd, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, 0.9 Hz, 1H, H3), 5.51 (t, ⁴J = 3.2 Hz, 1H, H8), 4.35 (d, ⁴J = 3.2 Hz, 2H, H10), 3.87 (s, 3H, H1).
- ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ / ppm = 159.9 (C2), 153.4 (C11), 147.8 (C9), 134.6 (C6), 132.6 (C12), 131.1 (C15), 129.7 (C4), 128.4 (C14), 127.3 (C13), 116.7 (C5), 114.1 (C3), 110.2 (C7), 97.6 (C8), 55.5 (C1), 43.7 (C10).
- NOESY (500 MHz, CDCl₃):** δ / ppm = 5.51x4.34 (H8xH10)
- HRMS:** *m/z* calcd. C₁₇H₁₆NO₂⁺ [M+H]⁺ = 266.11756, found: 266.1177.
- IR:** *neat*, ν / cm⁻¹ = 3062, 3002, 2917, 2836, 1693, 1650, 1580, 1488, 1450, 1431, 1356, 1252, 1207, 1174, 1095, 1068, 1052, 1017, 875, 777, 691, 631, 569.

**(Z)-5-(4-Methoxybenzylidene)-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole (3.28d):**

NJ-K1-326



3.28d was synthesized according to **GP6**. *N*-(3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide **3.27d** (53.1 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and TMSCl (43.5 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were used. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified

by flash chromatography (AlOx, 200:1; *n*-pentane/Et₂O, 10:1). The product (Z)-5-(4-methoxybenzylidene)-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole (43.0 mg, 162 μmol , 81%) **3.28d** was isolated as white solid.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8.07 – 8.03 (m, 2H, H11), 7.62 – 7.57 (m, 2H, H4), 7.50 – 7.47 (m, 1H, H13), 7.46 – 7.42 (m, 2H, H12), 6.97 – 6.93 (m, 2H, H3), 5.37 (t, ⁴J = 3.1 Hz, 1H, H6), 4.33 (d, ⁴J = 3.2 Hz, 2H, H8), 3.85 (s, 3H, H1).

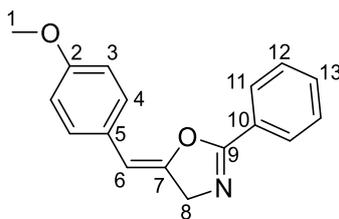
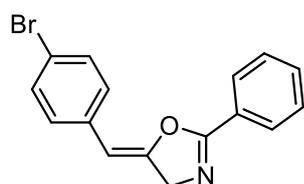
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 160.2 (C2), 153.5 (C9), 147.8 (C7), 132.8 (C10), 131.0 (C13), 128.4 (C12), 127.3 (C11), 125.9 (C4), 125.6 (C5), 114.0 (C3), 95.3 (C6), 55.5 (C1), 43.7 (C8).

NOESY (600 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 7.59x5.37 (H4xH6), 6.95x3.85 (H3xH1), 5.37x4.32 (H6xH8).

HRMS: *m/z* calcd. for C₁₇H₁₆NO₂⁺ [M+H]⁺ = 266.11756, found: 266.1176.

IR: *neat*, ν / cm⁻¹ = 2952, 2841, 1689, 1651, 1608, 1577, 1511, 1455, 1361, 1296, 1241, 1171, 1096, 1067, 1028, 1000, 885, 834, 783, 690, 672, 558, 515.

Melting point: 83.8 – 85.6 °C (Gradient: 0.5 °C/min).

**(Z)-5-(4-Bromobenzylidene)-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole (3.28e):****NJ-K1-328**

3.28e was synthesized according to **GP6**. *N*-(3-(4-Bromophenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide **3.27e** (62.8 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and TMSCl (43.5 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were used. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (AlOx, 200:1; *n*-pentane/Et₂O, 10:1). The product (Z)-5-(4-bromobenzylidene)-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole (56.8 mg, 181 μmol , 90%) **3.28e** was isolated as white solid.

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8.05 – 8.01 (m, 2H, H10), 7.56 – 7.48 (m, 5H, H2+H3+H12), 7.46 – 7.43 (m, 2H, H11), 5.52 (t, ⁴*J* = 3.2 Hz, 1H, H5), 4.33 (d, ⁴*J* = 3.2 Hz, 2H, H7).

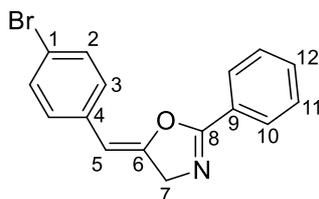
¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 153.2 (C8), 147.2 (C6), 132.5 (C4/9), 132.1 (C4/9), 131.8 (C2), 131.2 (C12), 128.5 (C11), 127.3 (C10), 125.7 (C3), 122.9 (C1), 97.8 (C5), 43.6 (C7).

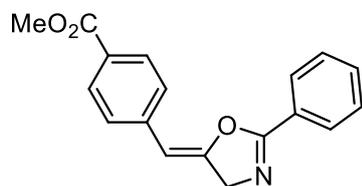
NOESY (700 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 5.52x4.33 (H5xH7).

HRMS: *m/z* calcd. C₁₆H₁₃BrNO⁺ [M+H]⁺ = 314.01750, found: 314.0173.

IR: *neat*, ν / cm⁻¹ = 3058, 2922, 2877, 2843, 1901, 1688, 1649, 1589, 1483, 1447, 1396, 1359, 1291, 1234, 1173, 1109, 1067, 1020, 999, 980, 929, 886, 830, 785, 711, 688, 671, 646, 615, 579, 476, 425.

Melting point: 95.6 – 97.6 °C (Gradient: 0.5 °C/min).



Methyl (Z)-4-((2-phenyloxazol-5(4H)-ylidene)methyl)benzoate (3.28f):**NJ-K1-342**

3.28f was synthesized according to **GP6**. Methyl 4-(3-benzamidoprop-1-yn-1-yl)benzoate **3.27f** (58.7 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and TMSCl (43.5 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were used. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (AlOx, 200:1; *n*-pentane/Et₂O, 5:1). The product methyl (Z)-4-((2-phenyloxazol-5(4H)-ylidene)methyl)benzoate (44.9 mg, 153 μmol , 77%) **3.28f** was isolated as yellowish solid.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8.10 – 8.07 (m, 2H, H4), 8.07 – 8.03 (m, 2H, H12), 7.74 – 7.70 (m, 2H, H5), 7.53 – 7.48 (m, 1H, H14), 7.48 – 7.43 (m, 2H, H13), 5.66 (t, ⁴*J* = 3.2 Hz, 1H, H7), 4.37 (d, ⁴*J* = 3.2 Hz, 2H, H9), 3.94 (s, 3H, H1).

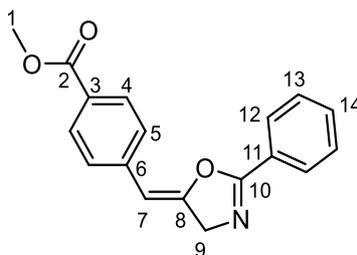
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 166.8 (C2), 153.2 (C10), 147.2 (C8), 137.2 (C6), 132.4 (C11), 131.2 (C14), 130.3 (C3), 130.0 (C4), 128.5 (C13), 127.3 (C12), 124.0 (C5), 99.6 (C7), 52.4 (C1), 43.7 (C9).

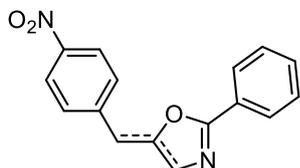
NOESY (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.75x5.69 (H5xH7), 5.68x4.39 (H7xH9).

HRMS: *m/z* calcd. for C₁₈H₁₆NO₃⁺ [M+H]⁺ = 294.11247, found: 294.1127.

IR: *neat*, ν/cm^{-1} = 3088, 2954, 2917, 2843, 1723, 1691, 1655, 1607, 1492, 1429, 1409, 1358, 1275, 1230, 1184, 1103, 1066, 1019, 1007, 980, 962, 888, 860, 834, 803, 766, 696, 685, 666, 563, 486.

Melting point: 81.6 – 84.7 °C (Gradient: 0.5 °C/min).

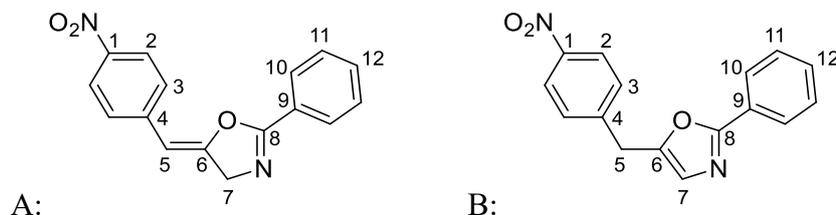


(Z)-5-(4-Nitrobenzylidene)-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole and 5-(4-nitrobenzyl)-2-phenyloxazole (3.28g/3.29g):**(24 h) NJ-K1-343**

3.28g/3.29g was synthesized according to **GP6**. *N*-(3-(4-Nitrophenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide **3.27g** (56.1 mg, 200 μ mol, 1.00 eq.) and TMSCl (43.5 mg, 400 μ mol, 2.00 eq.) were used, the reaction was conducted at 80 °C for 24 h. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (AlOx, 200:1; *n*-pentane/Et₂O, 5:1). The product was isolated as mixture of (Z)-5-(4-nitrobenzylidene)-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole (16.1 mg, 57.6 μ mol, 29%) **3.28g** and 5-(4-nitrobenzyl)-2-phenyloxazole (13.9 mg, 49.7 μ mol, 25%) **3.29g** as yellow solid (combined: 30.1 mg, 107 μ mol, 54%; Oxazoline/Oxazole: 53.6:46.4).

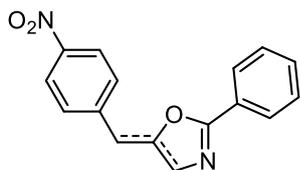
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8.32 – 8.27 (m, 2H, 2xCH_{ar., A}), 8.23 – 8.19 (m, 1.4H, 2xCH_{ar., B}), 8.06 – 8.02 (m, 2H, 2xCH_{ar., A}), 8.00 – 7.93 (m, 1.3H, 2xCH_{ar., B}), 7.84 – 7.79 (m, 2H, 2xCH_{ar., A}), 7.57 – 7.40 (m, 6.7H, 2xCH_{ar., A} + CH_{ar., A} + 2x(2xCH_{ar., B}) + CH_{ar., B}), 6.95 (d, ⁴J = 1.1 Hz, 0.7H, CH_{Oxazole, B}), 5.75 (t, ⁴J = 3.3 Hz, 1H, CH_{Alkene, A}), 4.40 (d, ⁴J = 3.3 Hz, 2H, CH_{2, Oxazoline, A}), 4.19 (s, 1.4H, CH_{2, B}).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 161.60 (O-C=N_{Oxazole, B}), 152.88 (O-C=N_{Oxazoline, A}), 149.41 (C-O_{Oxazole, B}), 146.35 (C-O_{Oxazoline, A}), 144.34 (C_{q., B}), 139.46 (C_{q., A}), 131.42 (CH_{ar., A}), 130.67 (CH_{ar., B}), 129.68 (CH_{ar., A}), 128.94 (CH_{ar., B}), 128.55 (CH_{ar., A}), 127.45 (C_{q., ar.}), 127.30 (2xCH_{ar., A}), 126.29 (2xCH_{ar., B}), 125.70 (CHN_{Oxazole, B}), 124.74 (2xCH_{ar., A}), 124.17 (2xCH_{ar., B}), 124.11 (2xCH_{ar., B}), 101.55 (CH_{Alkene, A}), 43.63 (CH_{2, Oxazoline, A}), 32.07 (CH_{2, B}).

Oxazole known.^[161]

Oxazoline unknown.

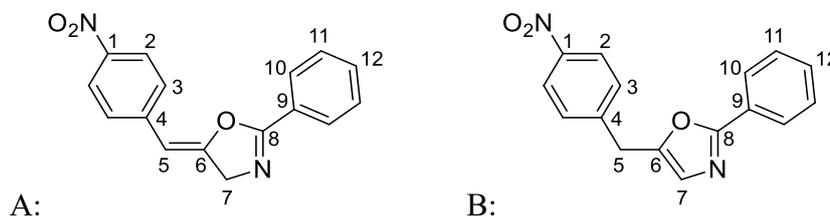
(72 h) NJ-K1-346



3.28g/3.29g was synthesized according to **GP6**. *N*-(3-(4-Nitrophenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide **3.27g** (56.1 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and TMSCl (43.5 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were used, the reaction was conducted at 80 °C for 72 h. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (AlOx, 200:1; *n*-pentane/Et₂O, 5:1). The product was isolated as mixture of (*Z*)-5-(4-nitrobenzylidene)-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole (22.9 mg, 81.6 μmol , 41%) **3.28g** and 5-(4-nitrobenzyl)-2-phenyloxazole (22.5 mg, 80.4 μmol , 40%) **3.29g** as yellow solid (combined: 45.4 mg, 162 μmol , 81%; Oxazoline/Oxazole: 50.4:49.6).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8.32 – 8.26 (m, 2H, 2xCH_{ar., A}), 8.24 – 8.18 (m, 2H, 2xCH_{ar., B}), 8.07 – 8.02 (m, 2H, 2xCH_{ar., A}), 8.02 – 7.95 (m, 2H, 2xCH_{ar., B}), 7.84 – 7.78 (m, 2H, 2xCH_{ar., A}), 7.55 – 7.41 (m, 8H, 2xCH_{ar., A} + CH_{ar., A} + 2x(2xCH_{ar., B}) + CH_{ar., B}), 6.95 (t, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, CH_{Oxazole, B}), 5.75 (t, ⁴J = 3.3 Hz, 1H, CH_{Alkene, A}), 4.40 (d, ⁴J = 3.3 Hz, 2H, CH_{2, Oxazoline, A}), 4.19 (s, 2H, CH_{2, B}).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 162.77 (O-C=N_{Oxazole, B}), 152.89 (O-C=N_{Oxazoline, A}), 149.43 (C-O_{Oxazole, B}), 146.38 (C-O_{Oxazoline, A}), 144.34 (C_{q., B}), 138.98 (C_{q., A}), 132.12 (C_q), 131.41 (CH_{ar., A}), 130.52 (CH_{ar.}), 129.68 (CH_{ar.}), 128.94 (CH_{ar.}), 128.54 (CH_{ar.}), 127.47 (C_{q., ar.}), 127.31 (2xCH_{ar., A}), 126.30 (2xCH_{ar., B}), 125.70 (CHN_{Oxazole, B}), 124.75 (2xCH_{ar., A}), 124.16 (2xCH_{ar., A}), 124.10 (2xCH_{ar., B}), 101.55 (CH_{Alkene, A}), 43.63 (CH_{2, Oxazoline, A}), 32.07 (CH_{2, B}).



Oxazole known.^[161]

Oxazoline unknown.

(Z)-5-(2-Fluorobenzylidene)-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole (3.28h):

NJ-K1-339



3.28h was synthesized according to **GP6**. *N*-(3-(2-Fluorophenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide **3.27h** (50.7 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and TMSCl (43.5 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were used. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (AlOx, 200:1; *n*-pentane/Et₂O, 10:1). The product (*Z*)-5-(2-fluorobenzylidene)-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole (46.6 mg, 184 μmol , 92%) **3.28h** was isolated as yellowish liquid.

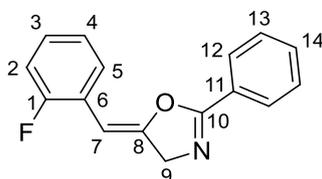
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8.07 – 8.00 (m, 2H, H12), 7.75 – 7.70 (m, 1H, H5), 7.51 – 7.41 (m, 3H, H13+H14), 7.36 – 7.30 (m, 1H, H3), 7.25 – 7.21 (m, 1H, H4), 7.16 – 7.10 (m, 1H, H2), 5.73 (t, ⁴*J* = 3.2 Hz, 1H, H7), 4.36 (d, ⁴*J* = 3.3 Hz, 2H, H9).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 160.1 (d, *J*_{C-F} = 251.5 Hz, C1), 153.6 (C10), 143.0 (d, *J*_{C-F} = 3.8 Hz, C8), 132.5 (C11) 131.1 (C14), 130.0 (d, *J*_{C-F} = 8.8 Hz, C3), 128.4 (C13), 127.3 (C12), 127.1 (d, *J*_{C-F} = 2.5 Hz, C5), 124.3 (d, *J*_{C-F} = 3.8 Hz, C4), 121.2 (d, *J*_{C-F} = 10.1 Hz, C6), 116.4 (d, *J*_{C-F} = 22.6 Hz, C2), 103.2 (d, *J*_{C-F} = 12.6 Hz, C7), 43.5 (C9).

NOESY (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 5.73x4.35 (H7xH9).

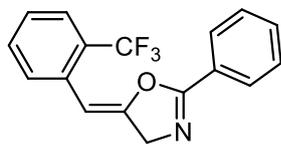
HRMS: *m/z* calcd. for C₁₆H₁₃FNO⁺ [M+H]⁺ = 254.09757, found: 254.0978.

IR: *neat*, ν /cm⁻¹ = 3062, 2916, 2843, 1693, 1651, 1614, 1581, 1493, 1450, 1358, 1237, 1213, 1177, 1157, 1094, 1067, 1023, 1006, 976, 844, 776, 755, 691, 672, 629, 571, 525.



(Z)-2-Phenyl-5-(4-(trifluoromethyl)benzylidene)-4,5-dihydrooxazole (3.28j):

NJ-K1-349/NJ-K1-390



3.28j was synthesized according to **GP6**. *N*-(3-(2-(Trifluoromethyl)phenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide **3.27j** (60.7 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and TMSCl (43.5 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were

used. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (AlOx, 200:1; *n*-pentane/Et₂O, 5:1). The product (*Z*)-2-phenyl-5-(2-(trifluoromethyl)benzylidene)-4,5-dihydrooxazole (56.2 mg, 185 μmol , 93%) **3.28j** was isolated as white solid.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.97 – 7.93 (m, 2H, *H*_{ar.}), 7.76 – 7.73 (m, 1H, *H*_{ar.}), 7.62 – 7.56 (m, 1H, *H*_{ar.}), 7.56 – 7.50 (m, 2H, *H*_{ar.}), 7.46 – 7.42 (m, 1H, *H*_{ar.}), 7.40 – 7.35 (m, 2H, *H*_{ar.}), 5.16 (t, ⁴*J* = 3.0 Hz, 1H, H8), 4.35 (d, ⁴*J* = 3.0 Hz, 2H, H10).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 153.3 (C11), 147.5 (C9), 132.2 (C12), 132.0 (C_H_{ar.}), 131.3 (C_H_{ar.}), 131.0 (C15), 129.4 (C_H_{ar.}), 128.3 (C14), 127.4 (C13), 126.8 (C_H_{ar.}), 101.9 (C8), 43.6 (C10). *C1, C2, C7 not detected/overlapped.

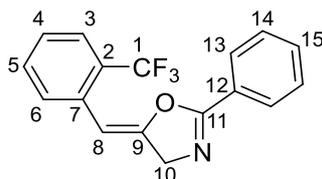
¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ / ppm = -59.04 (s).

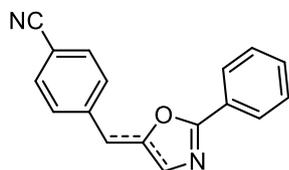
NOESY (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 5.15x4.34 (H8xH10).

HRMS: *m/z* calcd. for C₁₇H₁₃F₃NO⁺ [M+H]⁺ = 304.09438, found: 304.0942.

IR: *neat*, ν/cm^{-1} = 3070, 2912, 2848, 1703, 1656, 1579, 1496, 1453, 1362, 1310, 1273, 1238, 1168, 1128, 1098, 1066, 1036, 1004, 974, 883, 798, 782, 768, 696, 678, 643, 630, 597, 569, 433.

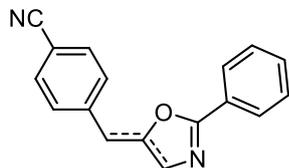
Melting point: 52.6 – 54.2 °C (Gradient: 0.5 °C/min).



(Z)-4-((2-Phenyloxazol-5(4H)-ylidene)methyl)benzotrile and 4-((2-phenyloxazol-5-yl)methyl)benzotrile (3.28k/3.29k):**(24 h) NJ-K1-341**

3.28k/3.29k was synthesized according to **GP6**. *N*-(3-(4-Cyanophenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide **3.27k** (52.1 mg, 200 μ mol, 1.00 eq.) and TMSCl (43.5 mg, 400 μ mol, 2.00 eq.) were used, the reaction was conducted at 80 °C for 24 h. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (AlOx, 200:1; *n*-pentane/Et₂O, 10:1). The product was isolated as mixture of (*Z*)-4-((2-phenyloxazol-5(4*H*)-ylidene)methyl)benzotrile (31.6 mg, 122 μ mol, 61%) and 4-((2-phenyloxazol-5-yl)methyl)benzotrile (13.1 mg, 50.4 μ mol, 25%) **3.28k/3.29k** as white solid (combined: 44.7 mg, 172 μ mol, 86%; Oxazolin/Oxazol: 70.7:29.3).

For analytical data see below.

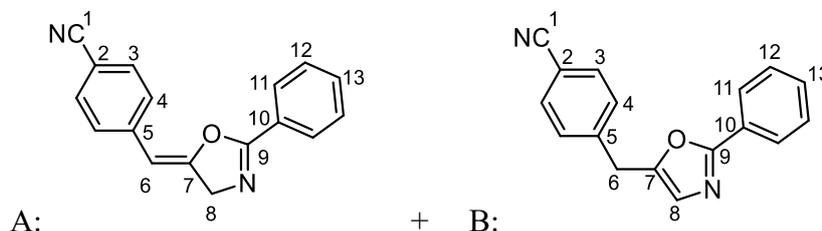
(72 h) NJ-K1-392

3.28k/3.29k was synthesized according to **GP6**. *N*-(3-(4-Cyanophenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide **3.27k** (52.1 mg, 200 μ mol, 1.00 eq.) and TMSCl (43.5 mg, 400 μ mol, 2.00 eq.) were used, the reaction was conducted at 80 °C for 72 h. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (AlOx, 200:1; *n*-pentane/Et₂O, 10:1). The product was isolated as mixture of (*Z*)-4-((2-phenyloxazol-5(4*H*)-ylidene)methyl)benzotrile (31.3 mg, 120 μ mol, 60%) and 4-((2-phenyloxazol-5-yl)methyl)benzotrile (12.5 mg, 48.0 μ mol, 24%) **3.28k/3.29k** as white solid (combined: 43.8 mg, 168 μ mol, 84%; Oxazolin/Oxazol: 71.4:28.6).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8.08 – 8.00 (m, 2H, *H*_{ar., A}), 8.00 – 7.95 (m, 2H, *H*_{ar., B}), 7.78 – 7.69 (m, 4H, *H*_{ar., A}), 7.67 – 7.61 (m, 2H, *H*_{ar., B}), 7.54 – 7.37 (m, 5.3H, *H*_{ar., A+H}_{ar., B}), 6.93 (s, 1H, H8_B) 5.68 (t, ⁴*J* = 3.3 Hz, 1H, H6_A), 4.38 (d, ⁴*J* = 3.3 Hz, 2H, H8_A), 4.13 (s, 2H, H6_B).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 161.7 (C9_B), 152.9 (C9_A), 149.6 (C7_B), 146.5 (C7_A), 142.3 (C5_B), 137.2 (C5_A), 132.7 (C_{ar., B}), 132.5 (C3_A), 132.2 (C10_A), 131.4 (C13_A), 130.5 (C10_B), 129.6 (2xCH_{ar., B}), 128.9 (C_{ar.}), 128.5 (C12_A), 127.5 (C_{ar.}), 127.3 (C11_A), 126.3 (2xCH_{ar., B}), 125.6

(C_{8B}), 124.6 (C_{4A}), 118.8 (C_{1B}), 118.8 (C_{1A}), 112.3 (C_{2A}), 111.2 (C_{2B}), 100.7 (C_{6A}), 43.6 (C_{8A}), 32.3 (C_{6B}).

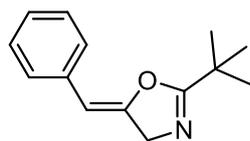


Oxazoline known.^[161]

Oxazole unknown.

(Z)-5-Benzylidene-2-(tert-butyl)-4,5-dihydrooxazole (3.28l):

NJ-K1-353

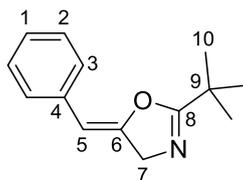


3.28l was synthesized according to **GP6**. *N*-(3-Phenylprop-2-yn-1-yl)pivalamide **3.27l** (43.1 mg, 200 μ mol, 1.00 eq.) and TMSCl (43.5 mg, 400 μ mol, 2.00 eq.) were used. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (AlOx, 200:1; *n*-pentane/Et₂O, 10:1). The product (*Z*)-5-benzylidene-2-(*tert*-butyl)-4,5-dihydrooxazole (30.4 mg, 141 μ mol, 71%) **3.28l** was isolated as white solid.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.59 - 7.53 (m, 2H, H₃), 7.40 - 7.35 (m, 2H, H₂), 7.35 - 7.31 (m, 1H, H₁), 5.41 (t, ⁴*J* = 3.3 Hz, 1H, H₅), 4.13 (d, ⁴*J* = 3.3 Hz, 2H, H₇), 1.27 (s, 9H, H₁₀).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 163.3 (C₈), 147.9 (C₆), 133.3 (C₄), 128.7 (C₁), 128.6 (C₂), 123.9 (C₃), 96.8 (C₅), 43.4 (C₇), 37.5 (C₉), 27.7 (C₁₀).

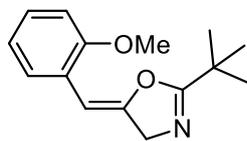
NOESY (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.55x5.39 (H₃xH₅), 5.40x4.13 (H₅xH₇).



Known compound.^[161]

(Z)-2-(Tert-butyl)-5-(2-methoxybenzylidene)-4,5-dihydrooxazole (3.28m):

NJ-K1-391



3.28m was synthesized according to **GP6**. *N*-(3-(2-Methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)pivalamide **3.27m** (49.1 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and TMSCl (43.5 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were used. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (AlOx, 200:1; *n*-pentane/Et₂O, 10:1). The product (*Z*)-2-(*tert*-butyl)-5-(2-methoxybenzylidene)-4,5-dihydrooxazole (40.4 mg, 165 μmol , 82%) **3.28m** was isolated as yellow liquid.

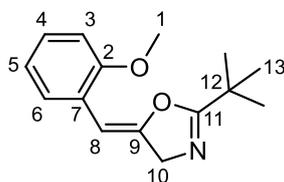
¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.57 (dd, ³*J* = 7.8 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H, H6), 7.29 (ddd, ³*J* = 8.7 Hz, 7.4 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H, H4), 6.99 (td, ³*J* = 7.6 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1H, H5), 6.93 (dd, ³*J* = 8.2 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1H, H3), 5.75 (t, ⁴*J* = 3.3 Hz, 1H, H8), 4.12 (d, ⁴*J* = 3.3 Hz, 2H, H10), 3.87 (s, 3H, H1), 1.25 (s, 9H, H13).

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 163.9 (C11), 157.2 (C2), 144.8 (C9), 129.4 (C4), 127.2 (C6), 122.1 (C7), 120.6 (C5), 111.2 (C3), 102.4 (C8), 55.5 (C1), 43.5 (C10), 37.5 (C12), 27.7 (C13).

NOESY (700 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 5.77x4.14 (H8xH10), 6.95x3.88 (H3xH1).

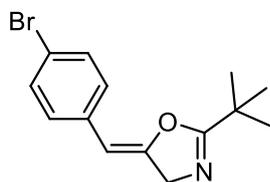
HRMS: *m/z* calcd. für C₁₅H₂₀NO₂⁺ [M+H]⁺ = 246.14886, found: 246.1492.

IR: *neat*, ν/cm^{-1} = 2969, 2839, 1698, 1599, 1579, 1492, 1456, 1435, 1359, 1250, 1180, 1106, 1073, 1025, 1002, 751, 715, 695, 572.



(Z)-5-(4-Bromobenzylidene)-2-(tert-butyl)-4,5-dihydrooxazole (3.28n):

NJ-K1-350



3.28n was synthesized according to **GP6**. *N*-(3-(4-Bromophenyl)prop-2-yn-1-yl)pivalamide **3.27n** (58.8 mg, 200 μ mol, 1.00 eq.) and TMSCl (43.5 mg, 400 μ mol, 2.00 eq.) were used. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (AlOx, 200:1; *n*-pentane/Et₂O, 10:1). The product (Z)-5-(4-bromobenzylidene)-2-(tert-butyl)-4,5-dihydrooxazole (53.0 mg, 180 μ mol, 90%) **3.28n** was isolated as yellowish solid.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.49 (dt, ³*J* = 8.7 Hz, ⁴*J* = 2.5 Hz, 2H, H2), 7.40 (dt, ³*J* = 8.7 Hz, ⁴*J* = 2.4 Hz, 2H, H3), 5.40 (t, ⁴*J* = 3.3 Hz, 1H, H5), 4.11 (d, ⁴*J* = 3.3 Hz, 2H, H7), 1.26 (s, 9H, H10).

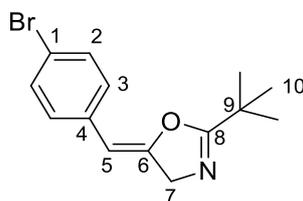
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 163.1 (C8), 147.1 (C6), 132.2 (C4), 131.7 (C2), 125.5 (C3), 122.7 (C1), 97.4 (C5), 43.4 (C7), 37.5 (C9), 27.7 (C10).

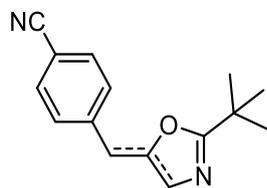
NOESY (400 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.39x5.41 (H3xH5), 5.42x4.12 (H5xH7).

HRMS: *m/z* calcd. for C₁₄H₁₇BrNO⁺ [M+H]⁺ = 294.04880, found: 294.0488.

IR: *neat*, ν /cm⁻¹ = 2968, 2926, 2846, 1698, 1657, 1588, 1476, 1396, 1357, 1284, 1259, 1108, 1072, 1034, 1000, 971, 889, 837, 779, 720, 695, 617, 517, 478, 426.

Melting point: 35.7 – 37.6 °C (Gradient: 0.5 °C/min).

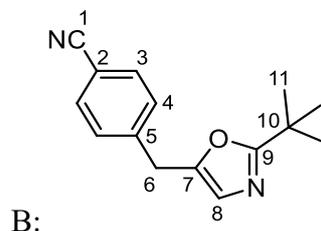
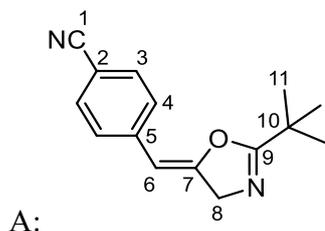


(Z)-4-((2-(Tert-butyl)oxazol-5(4H)-ylidene)methyl)benzonitrile and 4-((2-(tert-butyl)oxazol-5-yl)methyl)benzonitrile (3.28o/3.29o):**(72 h) NJ-K1-393**

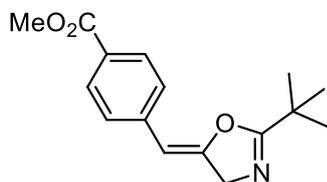
3.28o/3.29o was synthesized according to **GP6**. *N*-(3-(4-Cyanophenyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide **3.27o** (48.1 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and TMSCl (43.5 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were used, the reaction was conducted at 80 $^{\circ}\text{C}$ for 72 h. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (AlOx , 200:1; *n*-pentane/ Et_2O , 10:1–5:1). The product was isolated as mixture of (*Z*)-4-((2-phenyloxazol-5(4*H*)-ylidene)methyl)benzonitrile (27.7 mg, 103 μmol , 58%) and 4-((2-phenyloxazol-5-yl)methyl)benzonitrile (18.4 mg, 68.6 μmol , 38%) **3.28o/3.29o** as yellowish-white solid (combined: 46.1 mg, 192 μmol , 96%; Oxazolin/Oxazol: 60.1:39.9).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 7.68 – 7.60 (m, 5H, $\text{H}_{3\text{A}}+\text{H}_{4\text{A}}+\text{H}_{3\text{B}}$), 7.35 – 7.30 (m, 2H, $\text{H}_{4\text{B}}$), 6.64 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{8\text{B}}$), 5.57 (t, $^4J = 3.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{6\text{A}}$), 4.15 (d, $^4J = 3.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{8\text{A}}$), 4.02 (s, 2H, $\text{H}_{6\text{B}}$), 1.34 (s, 6H, 9H, $\text{H}_{11\text{B}}$), 1.27 (s, 9H, $\text{H}_{11\text{A}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 171.4 ($\text{C}_{9\text{B}}$), 162.8 ($\text{C}_{9\text{A}}$), 148.8 ($\text{C}_{7\text{B}}$), 146.5 ($\text{C}_{7\text{A}}$), 142.6 ($\text{C}_{5\text{B}}$), 137.3 ($\text{C}_{5\text{A}}$), 132.6 ($\text{C}_{3\text{B}}$), 132.5 ($\text{C}_{3\text{A}}$), 129.5 ($\text{C}_{4\text{B}}$), 124.4 ($\text{C}_{4\text{A}}$), 123.6 ($\text{C}_{8\text{B}}$), 118.9 ($\text{C}_{1\text{B}}$), 118.8 ($\text{C}_{1\text{A}}$), 112.1 ($\text{C}_{2\text{A}}$), 111.0 ($\text{C}_{2\text{B}}$), 100.4 ($\text{C}_{6\text{A}}$), 43.4 ($\text{C}_{8\text{A}}$), 37.5 ($\text{C}_{10\text{A}}$), 33.8 ($\text{C}_{10\text{B}}$), 32.2 ($\text{C}_{6\text{B}}$), 28.6 ($\text{C}_{11\text{B}}$), 27.7 ($\text{C}_{11\text{A}}$).

Oxazoline known.^[161]

Oxazole unknown.

Methyl (Z)-4-((2-(tert-butyl)oxazol-5(4H)-ylidene)methyl)benzoate (3.28p):**NJ-K1-358**

3.28p was synthesized according to **GP6**. Methyl 4-(3-pivalamidoprop-1-yn-1-yl)benzoate **3.27p** (54.7 mg, 200 μ mol, 1.00 eq.) and TMSCl (43.5 mg, 400 μ mol, 2.00 eq.) were used. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (AlOx, 200:1; *n*-pentane/Et₂O, 10:1). The product methyl (Z)-4-((2-(tert-butyl)oxazol-5(4H)-ylidene)methyl)benzoate (44.8 mg, 164 μ mol, 82%) **3.28p** was isolated as white solid.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8.06 – 8.02 (m, 2H, H4), 7.63 – 7.58 (m, 2H, H5), 5.55 (t, ⁴J = 3.4 Hz, 1H, H7), 4.15 (d, ⁴J = 3.3 Hz, 2H, H9), 3.92 (s, 3H, H1), 1.27 (s, 9H, H12).

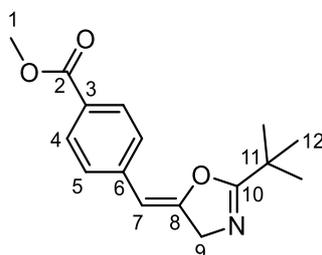
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 166.8 (C2), 163.1 (C10), 147.2 (C8), 137.3 (C6), 130.1 (C3), 129.9 (C4), 123.7 (C5), 99.3 (C7), 52.4 (C1), 43.4 (C9), 37.5 (C11), 27.7 (C12).

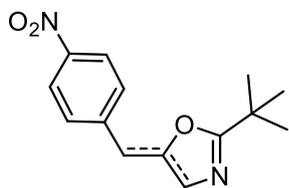
NOESY (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 5.56x4.16 (H7xH9), 7.63x5.57 (H5xH7).

HRMS: *m/z* calcd. for C₁₆H₂₀NO₃⁺ [M+H]⁺ = 274.14377, found: 274.1434.

IR: *neat*, ν /cm⁻¹ = 2947, 2870, 1716, 1655, 1608, 1510, 1482, 1433, 1410, 1354, 1284, 1267, 1186, 1102, 1078, 1039, 1017, 1003, 973, 858, 803, 763, 716, 692, 621, 603, 524, 489, 442.

Melting point: 55.5 – 56.9 °C (Gradient: 0.5 °C/min).

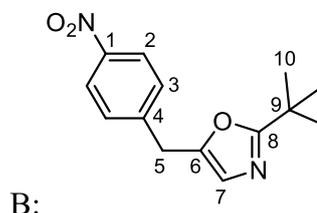
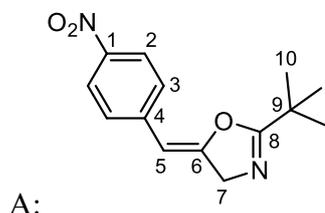


(Z)-2-(Tert-butyl)-5-(4-nitrobenzylidene)-4,5-dihydrooxazole and 2-(tert-butyl)-5-(4-nitrobenzyl)oxazole (3.28q/3.29q):**(24 h) NJ-K1-356**

3.28q/3.29q was synthesized according to **GP6**. *N*-(3-(4-Nitrophenyl)prop-2-yn-1-yl)pivalamide **3.27q** (52.1 mg, 200 μmol , 1.00 eq.) and TMSCl (43.5 mg, 400 μmol , 2.00 eq.) were used, the reaction was conducted at 80 $^{\circ}\text{C}$ for 24 h. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (AlOx , 200:1; *n*-pentane/ Et_2O , 5:1). The product was isolated as mixture of (*Z*)-2-(*tert*-butyl)-5-(4-nitrobenzylidene)-4,5-dihydrooxazole (17.9 mg, 68.8 μmol , 35%) **3.28q** and 2-(*tert*-butyl)-5-(4-nitrobenzyl)oxazole (12.6 mg, 48.2 μmol , 24%) **3.29q** as yellow solid (combined: 30.5 mg, 117 μmol , 59%; Oxazoline/Oxazole: 58.8:41.2).

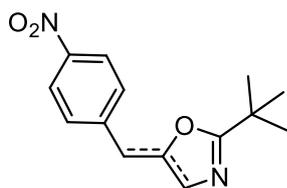
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 8.27 – 8.19 (m, 2H, H2_A), 8.22 – 8.16 (m, 2H, H2_B), 7.72 – 7.66 (m, 2H, H3_A), 7.42 – 7.36 (m, 2H, H3_B), 6.67 (t, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, H7_B), 5.64 (t, $^4J = 3.4$ Hz, 1H, H5_A), 4.18 (d, $^4J = 3.4$ Hz, 2H, H7_A), 4.07 (d, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, H5_B), 1.35 (s, 9H, H10_B), 1.28 (s, 9H, H10_A).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ / ppm = 171.3 (C8_B), 163.1 (C8_A), 148.6 (C6_B), 147.6 (C1_A), 147.3 (C1_B), 146.3 (C6_A), 144.7 (C4_B), 139.1 (C4_A), 129.6 (C3_B), 124.5 (C3_A), 124.1 (C2_B), 124.0 (C2_A), 123.7 (C7_B), 101.2 (C5_A), 43.4 (C7_A), 37.6 (C9_A), 33.8 (C9_B), 32.0 (C5_B), 28.6 (C10_B), 27.7 (C10_A).

Oxazoline known.^[161]

Oxazole unknown.

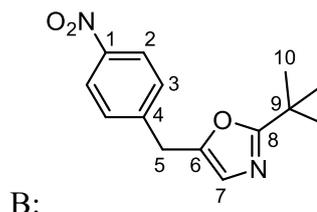
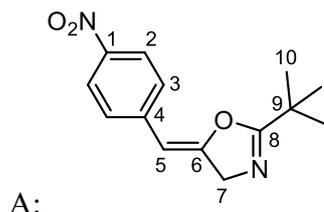
(72 h) NJ-K1-394



3.28q/3.29q was synthesized according to **GP6**. *N*-(3-(4-Nitrophenyl)prop-2-yn-1-yl)pivalamide **3.27q** (52.1 mg, 200 μ mol, 1.00 eq.) and TMSCl (43.5 mg, 400 μ mol, 2.00 eq.) were used, the reaction was conducted at 80 °C for 72 h. The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (AlOx, 200:1; *n*-pentane/Et₂O, 5:1). The product was isolated as mixture of (*Z*)-2-(*tert*-butyl)-5-(4-nitrobenzylidene)-4,5-dihydrooxazole (20.4 mg, 78.1 μ mol, 39%) **3.28q** and 2-(*tert*-butyl)-5-(4-nitrobenzyl)oxazole (22.4 mg, 85.9 μ mol, 43%) **3.29q** as yellow solid (combined: 42.8 mg, 164 μ mol, 82%; Oxazoline/Oxazole: 47.6:52.4).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8.25 – 8.21 (m, 2H, H_{2A}), 8.20 – 8.16 (m, 2H, H_{2B}), 7.71 – 7.67 (m, 2H, H_{3A}), 7.41 – 7.37 (m, 2H, H_{3B}), 6.67 (t, ⁴*J* = 1.0 Hz, 1H, H_{7B}), 5.64 (t, ⁴*J* = 3.4 Hz, 1H, H_{5A}), 4.17 (d, ⁴*J* = 3.4 Hz, 2H, H_{7A}), 4.07 (d, ⁴*J* = 0.9 Hz, 2H, H_{5B}), 1.34 (s, 9H, H_{10B}), 1.28 (s, 9H, H_{10A}).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 171.5 (C_{8B}), 162.7 (C_{8A}), 148.6 (C_{6B}), 147.7 (C_{1A}), 147.2 (C_{1B}), 146.3 (C_{6A}), 144.7 (C_{4B}), 139.1 (C_{4A}), 129.6 (C_{3B}), 124.5 (C_{3A}), 124.1 (C_{2B}), 124.0 (C_{2A}), 123.7 (C_{7B}), 101.2 (C_{5A}), 43.4 (C_{7A}), 37.6 (C_{9A}), 33.9 (C_{9B}), 32.0 (C_{5B}), 28.6 (C_{10B}), 27.7 (C_{10A}).

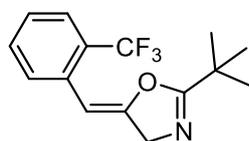


Oxazoline known.^[161]

Oxazole unknown.

(*Z*)-2-(*Tert*-butyl)-5-(4-(trifluoromethyl)benzylidene)-4,5-dihydrooxazole (3.28r):

NJ-K1-357



3.28r was synthesized according to **GP6**. *N*-(3-(2-(Trifluoromethyl)phenyl)prop-2-yn-1-yl)pivalamide **3.27r** (56.7 mg, 200 μ mol, 1.00 eq.) and TMSCl (43.5 mg, 400 μ mol, 2.00 eq.) were used.

The crude product was adsorbed on *Celite* and purified by flash chromatography (AlOx, 200:1; *n*-pentane/Et₂O, 10:1 – 5:1). The product (*Z*)-2-(*t*butyl)-5-(2-(trifluoromethyl)benzylidene)-4,5-dihydrooxazole (56.7 mg, 185 μmol, 92%) **3.28r** was isolated as white solid.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 7.73 – 7.67 (m, 1H, H3), 7.58 – 7.52 (m, 1H, H5), 7.51 – 7.43 (m, 2H, H4+H6), 5.00 (t, ⁴*J* = 3.0 Hz, 1H, H8), 4.12 (d, ⁴*J* = 3.0 Hz, 2H, H10), 1.18 (s, 9H, H13).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 163.1 (C11), 147.3 (C9), 133.3 (C7), 131.9 (C5), 131.1 (C6), 129.2 (C4), 128.8 (q, ²*J*_{C-F} = 30.9 Hz, C2), 126.6 (q, ³*J*_{C-F} = 5.2 Hz, C3) 124.0 (q, ¹*J*_{C-F} = 273.6 Hz, C1), 101.5 (C8), 43.4 (C10), 37.3(C12), 27.5 (C13).

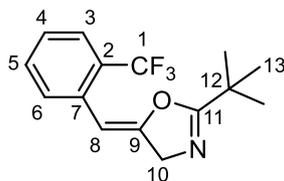
¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ / ppm = -58.87 (s).

NOESY (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 5.00x4.12 (H8xH10).

HRMS: *m/z* calcd. for C₁₅H₁₇F₃NO⁺ [M+H]⁺ = 284.12568, found: 284.1257.

IR: *neat*, ν/cm⁻¹ = 2972, 2933, 2845, 1705, 1666, 1480, 1357, 1307, 1273, 1175, 1108, 1081, 1060, 1032, 967, 812, 761, 719, 682, 642, 596, 546, 428.

Melting point: 41.9 – 42.1 °C (Gradient: 0.5 °C/min).



Kapitel 4 – Resümee

Metall-freie Reaktionen

Viele chemische Prozesse werden durch Katalysatoren ermöglicht, welche häufig auf Metallen basieren. Dies kann in der Form von heterogenen Katalysatoren sein, wie die einfache Oxidation von Alkoholen an Drähten von Platinmetallen oder die in der chemischen Industrie eingesetzten technisierten Festbett-Katalysatoren. Homogene Katalyse mit Metallen benötigt in der Regel die Komplexbildung durch Liganden, sodass hochspezialisierte und feineingestellte Reaktionen ermöglicht werden. Durch chirale Liganden sind so auch asymmetrische Reaktionen möglich. Metalle bergen allerdings das inhärente Risiko, dass sie hergestellte Produkte verunreinigen und nur schwierig entfernbar sind.^[22] Daher hat sich die chemische Forschung in den letzten Jahren vermehrt der Herausforderung angenommen, Metall-vermittelte Reaktionen durch Metall-freie Bedingungen zu ersetzen.

Cyclisierungen von Propargylamiden mittels HCl in Hexafluorisopropanol

Eine Methode, typischerweise Metall-katalysierte Reaktionen zu ersetzen, ist die Nutzung von Hexafluorisopropanol, welches ein Lösungsmittel mit interessanten Eigenschaften ist. Der starke Elektronenzug der beiden CF_3 -Gruppen führt zu einer erhöhten Acidität von HFIP ($\text{p}K_{\text{a}} = 9.3$)^[32] gegenüber *i*PrOH ($\text{p}K_{\text{a}} = 17.1$).^[32] Durch diesen Effekt reagiert es auch deutlich weniger nucleophil als *i*PrOH, was experimentell an Studien zur Solvolyse von *t*BuCl ermittelt wurde ($N_{\text{tBuCl}} = 0.09$ vs. $N_{\text{tBuCl}} = -3.93$).^[32] Zudem konnte für HFIP festgestellt werden, dass es ein sehr guter Wasserstoffbrücken-Donor ist. So bilden sich mit THF beispielsweise destillierbare Komplexe **I**^[32] und es gibt Hinweise darauf, dass HFIP dimere und/oder trimere Strukturen **II**^[32] ausbildet (siehe Abbildung 26).

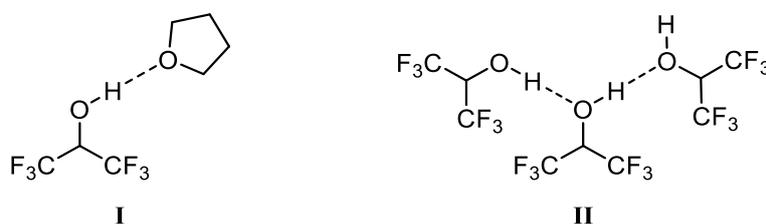
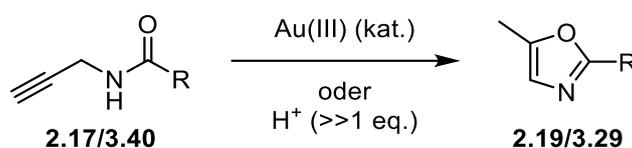


Abbildung 26: HFIP-THF-Komplex **I** und trimere Strukturen von HFIP **II**.^[32]

Diese Eigenschaften nahm AUBÉ zum Anlass, HFIP in FRIEDEL-CRAFTS-Acylierungen^[57,58] und der SCHMIDT-Reaktion^[55] einzusetzen. Es konnte dabei gezeigt werden, dass die normalerweise (über-)stöchiometrischen Mengen an LEWIS-Säuren oder starken BRØNSTEDT-Säuren durch HFIP als Lösungsmittel ersetzbar sind. Im Falle der SCHMIDT-Reaktion wurde zudem AcCl zugegeben, um *in situ* HCl zu erzeugen. AUBÉ konnte zeigen, dass durch die

starken Wasserstoffbrückenbindungen des HFIPs basische Strukturen der Edukte und Produkte gesättigt werden, sodass die aktive Spezies (TiCl_4 oder HCl) freigesetzt wird und in katalytischen Mengen verwendbar ist.^[55]

Ziel dieses Projektes war es nun, diese Erfahrungen auf Reaktionen auszudehnen, die gewöhnlich Gold-katalysiert ablaufen. Als möglicher Prozess bot sich die Cycloisomerisierung von Propargylamiden an, da diese Gold-katalysiert abläuft, wie von HASHMI^[102,103] gezeigt wurde, aber auch mit überstöchiometrischen Mengen an BRØNSTEDT-Säuren, wie Schulte^[106] demonstrierte (siehe Schema 75).

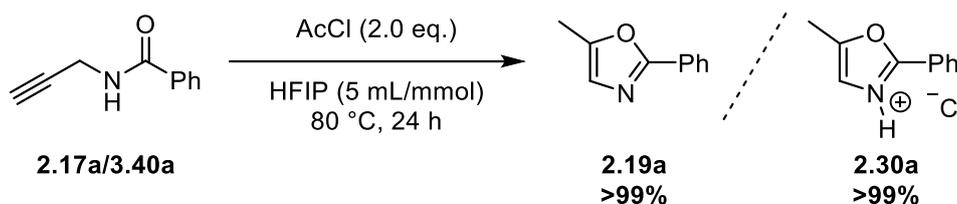


Schema 75: Bekannte Methoden zur Cyclisierung von Propargylamiden **2.17/3.40**.^[102,106]

In einem postulierten Reaktionsmechanismus wird im Falle der Gold-Katalyse davon ausgegangen, dass eine Gold-Spezies das Alkin des Propargylamids **2.17/3.40** aktiviert, indem sie einen π -Komplex bildet. Das aktivierte Alkin kann durch das Carbonyl-Sauerstoffatom angegriffen werden. Im Fall von Gold(III)-Salzen wird über den Zwischenschritt des Oxazolins das Oxazol **2.19/3.29** erhalten.^[102] Gold(I)-Salze ergeben hingegen das Oxazolin als Produkt.^[103]

Für die Cyclisierung durch Protonen liegt der Schluss nahe, dass die Reaktion ähnlich verlaufen könnte, da H^+ und LAu^+ isolobal sind. Da die Oxazole ein basisches Stickstoffatom besitzen, könnten unter den Reaktionsbedingungen Protonen abfangen werden. Analog zur SCHMIDT-Reaktion von AUBÉ könnte sich HFIP als nützlich erweisen, diese Position durch Wasserstoffbrücken-Bindungen zu „sättigen“, sodass die erforderliche Menge an H^+ -Ionen auf ein Minimum begrenzt werden könnte.

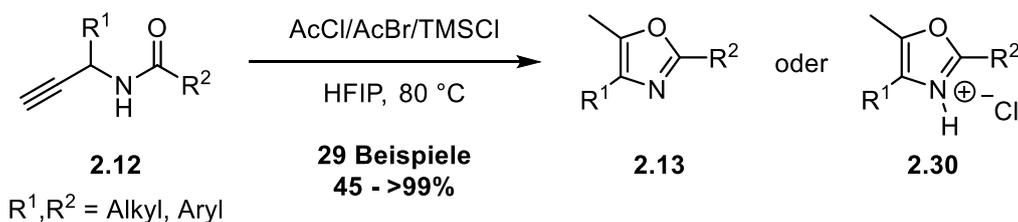
Die ersten Untersuchungen mit terminalen Propargylamiden zeigten, dass die Reaktion in HFIP allein nicht abläuft, aber nach Zugabe von AcCl , AcBr oder TMSCl das Oxazol gebildet wird, das Oxazolin wurde nicht beobachtet. Die Bedingungen unter Einsatz von AcCl wurden mithilfe von *Design of Experiments* (DoE) optimiert. Ziel war es insbesondere die Menge des benötigten AcCl so klein wie möglich zu halten. Nach mehreren Iterationen wurden schließlich geeignete Bedingungen gefunden, die in Schema 76 abgebildet sind.



Schema 76: Optimierte Bedingungen der Cyclisierung von Propargylamiden mit terminalen Alkinen zu Oxazolen.

Das Oxazol konnte selektiv als Produkt erhalten werden, in einer Ausbeute von >99%. Zudem war es ebenfalls möglich das Hydrochlorid zu isolieren. Die Produkte wurden in sehr hoher Reinheit gebildet, sodass keine chromatographische Reinigung erfolgen musste. Das Hydrochlorid wurde durch das Entfernen des Lösungsmittel erhalten, die freien Oxazole durch basische Extraktion und anschließendes Entfernen des Lösungsmittels. Die Äquivalente des AcCl konnten auf 2.0 eq. abgesenkt werden, der überstöchiometrische Einsatz ist vermutlich von Nöten, da sich das Hydrochlorid bereits während der Reaktion bildet.

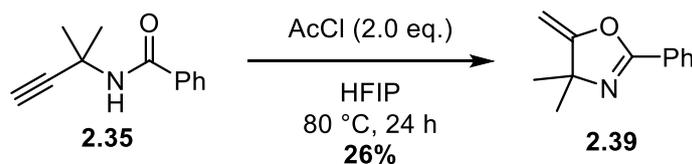
Wie in Schema 77 zu sehen ist, konnte die Cyclisierung mit einer Vielzahl von Propargylamiden **2.12** mit terminaler Dreifachbindung durchgeführt werden.



Schema 77: Zusammenfassung der Cyclisierungen terminaler Propargylamide **2.12**.

Als Reagenzien wurden AcCl, AcBr und TMSCl eingesetzt. Insgesamt konnte die Cyclisierung in 29 Beispielen durchgeführt werden und entweder das freie Oxazol **2.13** oder das entsprechende Hydrochlorid **2.30** gewonnen werden.

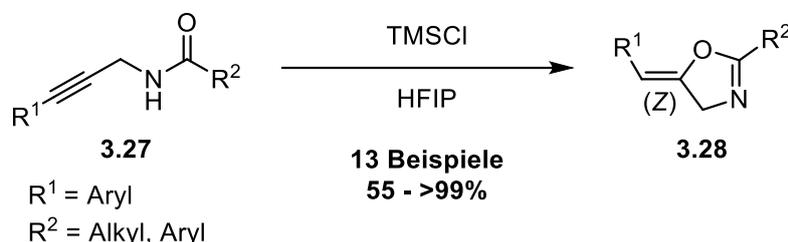
Eine weitere Reaktion wurde mit zwei Resten am Kohlenstoffatom zwischen Alkin- und Amidfunktion des Propargylamids **2.35** durchgeführt (siehe Schema 78).



Schema 78: Cyclisierung eines Propargylamids **2.35**, welches nicht zum Oxazol isomerisieren kann.

Das Produkt dieser Reaktion war das Oxazolin **2.39**, welches die Annahme bestärkt, dass die Cyclisierung analog zur Gold-katalysierten Methode (über Oxazoline) verläuft. Weitere

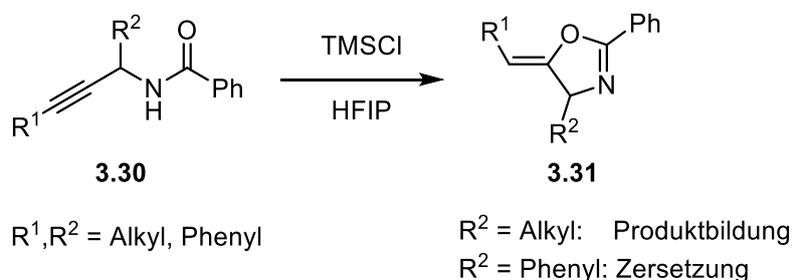
Indizien zeigten sich durch die folgende Anwendung in der Cyclisierung von Propargylamiden mit interner Dreifachbindung. Die Reaktionsbedingungen wurden erneut mittels DoE optimiert, die zusammengefassten Ergebnisse sind in Schema 79 zu sehen.



Schema 79: Zusammenfassung der selektiven Cyclisierung von Propargylamiden **3.27** mit internen Alkinen zu Oxazolinen **3.28**.

Als Produkte der Cyclisierung der Propargylamide **3.27** wurden selektiv (*Z*)-konfigurierte Oxazoline **3.28** für 13 Beispiele mit Ausbeuten zwischen 55% und >99% erhalten. Dies ist sehr bedeutsam, da derzeit keine Beispiele einer Säure-vermittelten Cyclisierung von Propargylamiden zu Oxazolinen bekannt sind. Die selektive Darstellung der (*Z*)-konfigurierten Produkte schließt zudem aus, dass intermediär Vinylkationen gebildet werden: Die Reaktion verläuft höchstwahrscheinlich konzertiert.

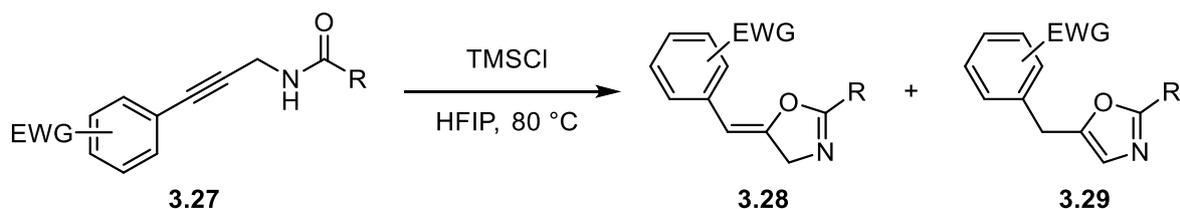
Es konnten zudem interne Propargylamide mit Substituenten zwischen Alkin- und Amid-Funktion dargestellt werden, welche ebenfalls cyclisiert wurden (siehe Schema 80).



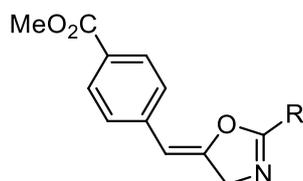
Schema 80: Cyclisierung von Amiden mit Substituenten zwischen Alkin- und Amid-Funktion.

Die Produkte mit R² = Alkyl konnten nicht als Reinstoffe erhalten werden. War der Substituent R² ein Phenyl-Rest konnten lediglich Zerfallsprodukte beobachtet werden.

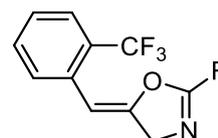
Bei Versuchen von Amiden mit den elektronenziehenden Gruppen (-CN und -NO₂) wurden Mischungen von Oxazolin und Oxazol erhalten, während Reaktionen von Amiden mit -CO₂Me- und -CF₃-Gruppen selektiv Oxazoline ergaben (siehe Schema 81).



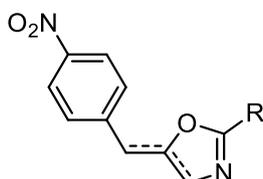
EWG = -CO₂Me, -CN, -NO₂, -CF₃
 R = *t*Bu, Ph



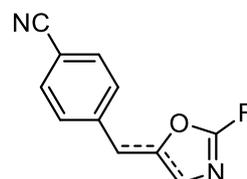
3.28f, R = Ph: **77%**
3.28p, R = *t*Bu: **82%**



3.28j, R = Ph: **93%**
3.28r, R = *t*Bu: **92%**



R = Ph, *t* = 24 h: **54%** (**3.28g/3.29g**, 54:46)
t = 72 h: **81%** (**3.28g/3.29g**, 50:50)
 R = *t*Bu, *t* = 24 h: **59%** (**3.28q/3.29q**, 59:41)
t = 72 h: **82%** (**3.28q/3.29q**, 58:52)



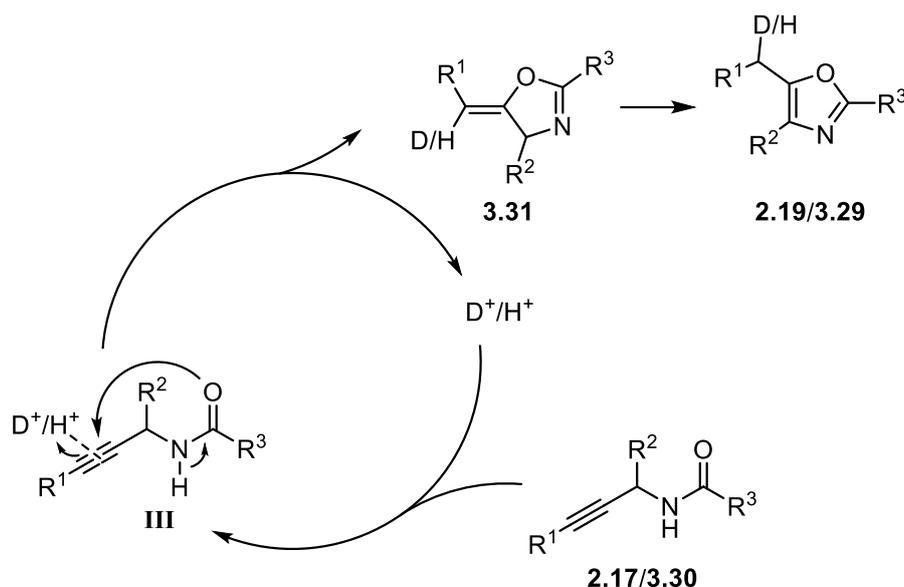
R = Ph, *t* = 24 h: **86%** (**3.28k/3.29k**, 71:29)
t = 72 h: **84%** (**3.28k/3.29k**, 71:29)
 R = *t*Bu, *t* = 72 h: **96%** (**3.28o/3.29o**, 60:40)

Schema 81: Gegenüberstellung der Cyclisierungen von Amiden mit elektronenziehenden Gruppen.

Eine mögliche Erklärung für die Isomerisierung der Oxazoline zu den Oxazolen würde durch mesomere Effekte gelingen, unter der Annahme, dass der Effekt des Esters schwächer ausgeprägt ist als bei Nitril- und Nitro-Gruppen. In einigen Fällen bilden sich Gemische aus Oxazolin und Oxazol. Das Produktverhältnis zeigt dabei nur eine geringe Abhängigkeit von der Reaktionszeit.

Vorgeschlagener Mechanismus

Auf Grundlage der beschriebenen Produkte und der Deuterium-NMR-Experimente konnte ein Mechanismus postuliert werden, der dem der Gold-katalysierten Reaktion ähnelt. Dieser ist in Schema 82 zu sehen.



Schema 82: Postulierter Mechanismus der Cyclisierung von Propargylamiden **2.17/3.30** mittels Hydronen in HFIP.

Die Cyclisierung von Propargylamiden mit interner Dreifachbindung, sowie die Cyclisierung des zweifach zwischen Alkin und Amid-Funktion substituierten terminalen Propargylamids **2.17/3.30** zeigten als Produkte Oxazoline, sodass ein Mechanismus wahrscheinlich ist, der diese als Vorstufe der Oxazole ergibt. Es wird angenommen, dass ein Hydron (H⁺, D⁺) in der Lage ist das Alkin des Propargylamids zu aktivieren (**III**). Es läuft wahrscheinlich ein konzertierter Ringschluss ohne Bildung von Kationen ab, bei dem eine *5-exo-dig* Cyclisierung Oxazolin **3.31** ergibt. Gleichzeitig wird ein Proton der Amid-Funktion abgespalten, welches der Reaktion erneut zur Verfügung steht. Die Isomerisierung zu Oxazolen **2.19/3.29** könnte ebenfalls Säure-katalysiert ablaufen.

Kapitel 5 – Literaturverzeichnis

-
- [1] J. Weyer, *Geschichte Der Chemie Band 1 - Altertum, Mittelalter, 16. Bis 18. Jahrhundert*, Springer Spektrum, Berlin, **2018**.
- [2] J. Weyer, *Geschichte Der Chemie Band 2 - 19. Und 20. Jahrhundert*, Springer Spektrum, Berlin, **2018**.
- [3] W. Ostwald, *Z. Phys. Chem.* **1894**, *15*, 705–706.
- [4] C. B. Désormes, N. Clément, *Ann. Chim.* **1806**, *59*, 329–339.
- [5] H. Davy, *Philos. Trans. R. Soc.* **1817**, *107*, 77–85.
- [6] G. S. C. Kirchhoff, *Mem. Acad. Sci. St. Petersb.* **1811**, *4*, 27.
- [7] J. C. C. Schrader, *Schweiggers Journal für Chemie und Physik* **1812**, *1*, 108–110.
- [8] A. Payen, J. F. Persoz, *Ann. Chim. Phys.* **1833**, *53*, 73–92.
- [9] J. J. Berzelius, in *Arsberättelse Om Framstegen I Fysik Och Kemi*, **1835**, 239–247.
- [10] R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.
- [11] T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
- [12] A. O. King, N. Okukado, E.-I. Negishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683–684.
- [13] E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821–1823.
- [14] N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866–867.
- [15] C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085.
- [16] R. A. Valiulin, *Organic Chemistry: 100 Must-Know Mechanisms*, De Gruyter, Berlin/Boston, **2020**.
- [17] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Springer Spektrum, Berlin, **2004**.
- [18] S. G. Hentges, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263–4265.
- [19] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5976–5978.
- [20] G. Li, H. T. Chang, K. Barry Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 451–454.
- [21] J. Magano, Large-Scale Applications of Transition Metal Removal Techniques in the Manufacture of Pharmaceuticals in *Transition Metal-Catalyzed Couplings in Process Chemistry: Case Studies From the Pharmaceutical Industry* (Hrsg.: J. Magano, J. R. Dunetz), Wiley-VCH Verlag, **2013**, 313–355.
- [22] ICH International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Guideline, Guideline for Elemental Impurities Q3D(R2), 26.04.2022. Online abgerufen unter: https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2_Guideline_Step4_2022_0308.pdf, Zugriff: 27.03.2023. **2022**.
- [23] R. Ciriminna, V. Pandarus, A. Fidalgo, L. M. Ilharco, F. Béland, M. Pagliaro, *Org. Process. Res. Dev.* **2015**, *19*, 755–768.
- [24] M. Ballmann, Mizellare Katalyse: Entwicklung Und Anwendung von Amphiphil-Gebundenen NHC-Gold(I)-Komplexen, *Dissertation*, Technische Universität Dortmund, **2021**.
- [25] J. Recho, R. J. G. Black, C. North, J. E. Ward, R. D. Wilkes, *Org. Process. Res. Dev.* **2014**, *18*, 626–635.
- [26] I. V. Gürsel, T. Noël, Q. Wang, V. Hessel, *Green Chem.* **2015**, *17*, 2012–2026.
-

-
- [27] C. J. Pink, H. T. Wong, F. C. Ferreira, A. G. Livingston, *Org. Process. Res. Dev.* **2008**, *12*, 589–595.
- [28] F. Gallou, S. Saim, K. J. Koenig, D. Bochniak, S. T. Horhota, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Process. Res. Dev.* **2006**, *10*, 937–940.
- [29] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- [30] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- [31] H. Zhou, Y. Zhou, H. Y. Bae, M. Leutzsch, Y. Li, C. K. De, G. J. Cheng, B. List, *Nature* **2022**, *605*, 84–89.
- [32] H. F. Motiwala, A. M. Armaly, J. G. Cacioppo, T. C. Coombs, K. R. K. Koehn, V. M. Norwood, J. Aubé, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 12544–12747.
- [33] S. Khaksar, *J. Fluor. Chem.* **2015**, *172*, 51–61.
- [34] T. Sugiishi, M. Matsugi, H. Hamamoto, H. Amii, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 17269–17282.
- [35] J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 394–400.
- [36] I. Colomer, A. E. R. Chamberlain, M. B. Haughey, T. J. Donohoe, *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0088.
- [37] S. K. Sinha, T. Bhattacharya, D. Maiti, *React. Chem. Eng.* **2019**, *4*, 244–253.
- [38] X. De An, J. Xiao, *Chem. Rec.* **2020**, *20*, 142–161.
- [39] V. Pozhydaiev, M. Power, V. Gandon, J. Moran, D. Lebœuf, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 11548–11564.
- [40] B. L. Dyatkin, E. P. Mochalina, I. L. Knunyants, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2991–2995.
- [41] F. L. Schadt, T. William Bentley, P. V. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7667–7674.
- [42] C. Laurence, J. Legros, A. Chantzis, A. Planchat, D. Jacquemin, *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119*, 3174–3184.
- [43] M. J. Kamlet, J.-L. M. Abboud, M. H. Abraham, R. W. Taft, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2877–2887.
- [44] M. H. Abraham, P. L. Grellier, D. V. Prior, P. P. Duce, J. J. Morris, P. J. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 699–711.
- [45] A. Berkessel, J. A. Adrio, D. Hüttenhain, J. M. Neudörfl, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8421–8426.
- [46] A. M. Arnold, A. Pöthig, M. Drees, T. Gulder, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4344–4353.
- [47] Y. Zhu, I. Colomer, A. L. Thompson, T. J. Donohoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6489–6493.
- [48] M. Zhang, T. Peyear, I. Patmanidis, D. V. Greathouse, S. J. Marrink, O. S. Andersen, H. I. Ingólfsson, *Biophys. J.* **2018**, *115*, 679–689.
- [49] A. Moroni, T. Havard, Characterization of Polyesters and Polyamides Through SEC and Light Scattering Using 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol as Eluent in *Chromatography of Polymers* (Ed.: T. Provder), American Chemical Society, Washington DC, **1999**, 249–262.
- [50] T. Dohi, N. Yamaoka, Y. Kita, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5775–5785.
-

- [51] J. M. Ramos-Villaseñor, E. Rodríguez-Cárdenas, C. E. Barrera Díaz, B. A. Frontana-Uribe, *J. Electrochem. Soc.* **2020**, *167*, 155509.
- [52] J. L. Röckl, M. Dörr, S. R. Waldvogel, *ChemElectroChem* **2020**, *7*, 3686–3694.
- [53] A. Wroblewski, T. C. Coombs, C. Woo Huh, S.-W. Li, J. Aubé, The Schmidt Reaction in *Organic Reactions* (Ed.: S. E. Denmark), John Wiley & Sons, Hoboken, **2012**.
- [54] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 6.
- [55] H. F. Motiwala, C. Fehl, S. W. Li, E. Hirt, P. Porubsky, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9000–9009.
- [56] P. E. Harrington, M. A. Tius, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2447–2450.
- [57] H. F. Motiwala, R. H. Vekariya, J. Aubé, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5484–5487.
- [58] R. H. Vekariya, J. Aubé, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3534–3537.
- [59] C. L. Ricardo, X. Mo, J. A. McCubbin, D. G. Hall, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4218–4223.
- [60] S. Roy, H. F. Motiwala, K. M. Koshlap, J. Aubé, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 306–315.
- [61] Y. Zhong, X. Xu, Q. Xing, S. Yang, J. Gou, Z. Gao, B. Yu, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 3251–3256.
- [62] V. Nori, A. Sinibaldi, F. Pesciaoli, A. Carlone, *Synthesis* **2022**, *54*, 4246–4256.
- [63] R. Carlson, *Design and Optimization in Organic Synthesis*, Elsevier Science, Amsterdam, **1992**.
- [64] P. M. Murray, F. Bellany, L. Benhamou, D. K. Bučar, A. B. Tabor, T. D. Sheppard, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2373–2384.
- [65] J. D. Moseley, P. M. Murray, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2014**, *89*, 623–632.
- [66] K. Siebertz, D. van Bebber, T. Hochkirchen, *Statistische Versuchsplanung: Design of Experiments (DoE)*, Springer, Berlin Heidelberg, **2010**.
- [67] W. Kleppmann, *Versuchsplanung*, Hanser, München, **2013**.
- [68] H. Walser, *Statistik Für Naturwissenschaftler*, Haupt UTB, Bern, Stuttgart, Wien, **2011**.
- [69] G. E. P. Box, K. B. Wilson, *J. R. Stat. Soc. Series B (Methodological)* **1951**, *13*, 1–38.
- [70] W. Spendley, G. R. Hext, F. R. Himsworth, *Technometrics* **1962**, *4*, 441–461.
- [71] G. E. P. Box, D. W. Behnken, *Technometrics* **1960**, *2*, 455–475.
- [72] P. M. Murray, S. N. G. Tyler, J. D. Moseley, *Org. Process. Res. Dev.* **2013**, *17*, 40–46.
- [73] N. Jankowski, J. Dietrich, N. Krause, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 3404–3409.
- [74] J. Dietrich, Übergangsmetall-Freie Cycloisomerisierung von Propargylamiden zu Oxazolen in Hexafluorisopropanol, *Bachelorarbeit*, Technische Universität Dortmund, **2021**.
- [75] D. C. Palmer, Oxazoles: Synthesis, Reactions, and Spectroscopy, Part A in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Eds.: E.C. Taylor, P. Wipf), John Wiley & Sons, Hoboken, **2003**.
- [76] T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [77] A. C. Giddens, H. I. M. Boshoff, S. G. Franzblau, C. E. Barry, B. R. Copp, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7355–7357.
- [78] Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 869–915.
- [79] J. Kobayashi, M. Tsuda, H. Fuse, T. Sasaki, Y. Mikami, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 150–154.

- [80] B. Wang, T. M. Hansen, T. Wang, D. Wu, L. Weyer, L. Ying, M. M. Engler, M. Sanville, C. Leitheiser, M. Christmann, Y. Lu, J. Chen, N. Zunker, R. D. Cink, F. Ahmed, C. S. Lee, C. J. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1484–1505.
- [81] P. Wipf, T. H. Graham, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15346–15347.
- [82] N. Lindquist, W. Fenical, G. D. van Duyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2303–2304.
- [83] C. D. Hopkins, J. C. Schmitz, E. Chu, P. Wipf, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4088–4091.
- [84] J. Antonio, T. F. Molinski, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 54–61.
- [85] K. C. Majumdar, S. K. Chattopadhyay, *Heterocycles in Natural Product Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [86] D. S. Bhate, R. K. Hulyalkar, S. K. Menon, *Experientia* **1960**, *16*, 504–505.
- [87] X. A. Domínguez, G. de la Fuente, A. G. González, M. Reina, I. Timón, *Heterocycles* **1988**, *27*, 35–38.
- [88] M. Nett, Ö. Erol, S. Kehraus, M. Köck, A. Krick, E. Eguereva, E. Neu, G. M. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3863–3867.
- [89] C. R. Self, W. E. Barber, P. J. Machín, J. M. Osbond, C. E. Smithen, B. P. Tong, J. C. Wickens, D. P. Bloxham, D. Bradshaw, C. H. Cashin, B. B. Dodge, E. J. Lewis, D. Westmacott, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 772–777.
- [90] R. Gujjarappa, S. Sravani, K. Kabi, A. Garg, N. Vodnala, U. Tyagi, D. Kaldhi, V. Singh, S. Gupta, C. C. Malakar, Overview on Biological Activities of Oxazole, Isoxazoles and 1,2,4-Oxadiazoles Derivatives in *Nanostructured Biomaterials Basic Structures and Applications* (Hrsg.: B.P. Swain), Springer, Singapore, **2022**, 379–400.
- [91] K. A. Scott, M. H. Qureshi, P. B. Cox, C. M. Marshall, B. C. Bellaire, M. Wilcox, B. A. R. Stuart, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 15449–15482.
- [92] F. Dallegri, M. Bertolotto, L. Ottonello, *Expert Opin. Pharmacother.* **2005**, *6*, 777–785.
- [93] D. C. Palmer, Oxazoles: Synthesis, Reactions, and Spectroscopy, Part B in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Eds.: E.C. Taylor, P. Wipf), John Wiley & Sons, Hoboken, **2004**.
- [94] A. Ibrar, I. Khan, N. Abbas, U. Farooq, A. Khan, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 93016–93047.
- [95] I. J. Turchi, M. J. S. Dewar, *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 389–437.
- [96] R. H. Wiley, *Chem. Rev.* **1945**, *37*, 401–442.
- [97] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 205–214.
- [98] R. Robinson, *J. Chem. Soc., Transactions* **1909**, *95*, 2167–2174.
- [99] S. Gabriel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 134–138.
- [100] B. M. Nilsson, U. Hacksell, *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 269–275.
- [101] P. Wipf, L. T. Rahman, S. R. Rector, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7132–7133.
- [102] A. S. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, W. Frey, J. W. Bats, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4391–4394.
- [103] J. P. Weyrauch, A. S. K. Hashmi, A. Schuster, T. Hengst, S. Schetter, A. Littmann, M. Rudolph, M. Hamzic, J. Visus, F. Rominger, W. Frey, J. W. Bats, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 956–963.

-
- [104] A. S. K. Hashmi, A. M. Schuster, F. Rominger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8247–8249.
- [105] O. A. Egorova, H. Seo, Y. Kim, D. Moon, Y. M. Rhee, K. H. Ahn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11446–11450.
- [106] K. E. Schulte, J. Reisch, M. Sommer, *Arch. Pharm.* **1966**, *299*, 107–112.
- [107] B. P. Morgan, M. Vanderwal, C. Chuang, WO2020/005888, **2020**.
- [108] G. Kukreja, N. R. Irlapati, A. R. Jagdale, G. K. Deshmukh, V. P. Vyavahare, K. C. Kulkarni, N. Sinha, V. P. Palle, R. K. Kamboj, WO2018/020474 A1, **2018**.
- [109] B. G. Avitabile, H. Finch, J. D. Knight, A. J. Nadin, N. C. Ray, WO2008/099186 A1, **2008**.
- [110] P. Wipf, Y. Aoyama, T. E. Benedum, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3593–3595.
- [111] E. Persch, S. Bryson, N. K. Todoroff, C. Eberle, J. Thelemann, N. Dirdjaja, M. Kaiser, M. Weber, H. Derbani, R. Brun, G. Schneider, E. F. Pai, R. L. Krauth-Siegel, F. Diederich, *ChemMedChem* **2014**, *9*, 1880–1891.
- [112] N. A. Bondarenko, A. I. Vas'Kevich, A. V. Bol'But, E. B. Rusanov, M. V. Vovk, *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1774–1783.
- [113] E. Merkul, O. Grotkopp, T. J. J. Müller, *Synthesis* **2009**, 502–507.
- [114] E. Merkul, T. J. J. Müller, *Chem. Commun.* **2006**, 4817–4819.
- [115] K. Justyna, J. Małolepsza, D. Kusy, W. Maniukiewicz, K. M. Błazewska, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 1436–1446.
- [116] Y. M. Pan, F. J. Zheng, H. X. Lin, Z. P. Zhan, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3148–3151.
- [117] J. S. Poh, S. Makai, T. von Keutz, D. N. Tran, C. Battilocchio, P. Pasau, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1864–1868.
- [118] K. R. Belger, Wasserlösliche *N*-Heterozyklische Carben- Gold(I)-Komplexe, *Dissertation*, Technische Universität Dortmund, **2015**.
- [119] R. A. Green, K. E. Jolley, A. A. M. Al-Hadedi, D. Pletcher, D. C. Harrowven, O. De Frutos, C. Mateos, D. J. Klauber, J. A. Rincón, R. C. D. Brown, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2050–2053.
- [120] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191.
- [121] T. Sano, K. Ohashi, T. Oriyama, *Synthesis* **1999**, 1141–1144.
- [122] J. R. Coombs, L. Zhang, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16140–16143.
- [123] Y. Bai, L. Shi, L. Zheng, S. Ning, X. Che, Z. Zhang, J. Xiang, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2298–2302.
- [124] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Hoboken, **2007**.
- [125] S. Villa, L. Legnani, D. Colombo, A. Gelain, C. Lammi, D. Bongiorno, D. P. Ilboudo, K. E. McGee, J. Bosch, G. Grazioso, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2018**, *32*, 473–486.
- [126] C. Moureu, M. Murat, L. Tampier, *C. R. Acad. Sci.* **1921**, 1267–1269.
- [127] H. G. Raubenheimer, H. Schmidbaur, *Organometallics* **2012**, *31*, 2507–2522.
-

-
- [128] H. V. Wachenfeldt, F. Paulsen, A. Sundin, D. Strand, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4578–4585.
- [129] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, R. Gan, H. Apiezon, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [130] S. Yasuhara, M. Sasa, T. Kusakabe, H. Takayama, M. Kimura, T. Mochida, K. Kato, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3912–3915.
- [131] O. Seppänen, S. Aikonen, M. Muuronen, C. Alamillo-Ferrer, J. Burés, J. Helaja, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 14697–14700.
- [132] E. M. Beccalli, E. Borsini, G. Broggin, G. Palmisano, S. Sottocornola, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4746–4749.
- [133] H. A. Tran, P. I. Kitov, E. Paszkiewicz, J. M. Sadowska, D. R. Bundle, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3658–3671.
- [134] P. Kumar, M. E. Østergaard, B. Baral, B. A. Anderson, D. C. Guenther, M. Kaura, D. J. Raible, P. K. Sharma, P. J. Hrdlicka, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5047–5061.
- [135] B. H. Gless, C. A. Olsen, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10525–10534.
- [136] D. Zhang, H. Liu, Q. Wei, Q. Zhou, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *107*, 180–191.
- [137] X. Meng, S. Kim, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4429–4431.
- [138] C. J. Smedley, A. S. Barrow, C. Spiteri, M. C. Giel, P. Sharma, J. E. Moses, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 9990–9995.
- [139] M. Ciaccia, D. Núñez-Villanueva, C. A. Hunter, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 10862–10875.
- [140] J. K. Mali, B. S. Takale, V. N. Telvekar, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 2231–2235.
- [141] S. Fan, T. Tong, L. Fang, J. Wu, E. Li, H. Kang, X. Lv, X. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1409–1413.
- [142] A. Holownia, C. Tien, D. B. Diaz, R. T. Larson, A. K. Yudin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 15148–15153.
- [143] Q. Zhao, S. Liu, Y. Li, Q. Wang, *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 2849–2855.
- [144] S. S. Al-Hassan, R. J. Cameron, A. W. C. Curran, W. J. S. Lyaii, S. H. Nicholson, D. R. Robinson, A. Stuart, C. J. Suckling, I. Stirling, H. C. S. Wood, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, *7*, 1645–1659.
- [145] G. C. Senadi, W. P. Hu, J. S. Hsiao, J. K. Vandavasi, C. Y. Chen, J. J. Wang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4478–4481.
- [146] H. B. Bode, H. Irschik, S. C. Wenzel, H. Reichenbach, R. Müller, G. Höfle, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1203–1206.
- [147] P. Wipf, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2115–2134.
- [148] M. A. Dekeyser, *Pest Manag. Sci.* **2005**, *61*, 103–110.
- [149] A. J. Hadler, *J. Clin. Pharmacol. J. New Drugs* **1967**, *7*, 296–302.
- [150] D. Luethi, M. E. Liechti, *Arch. Toxicol.* **2020**, *94*, 1085–1133.
- [151] H. Nishiyama, H. Sakaguchi, T. Nakamura, M. Horihata, M. Kondo, K. Itoh, *Organometallics* **1989**, *8*, 846–848.
-

-
- [152] R. E. Lowenthal, A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 42, 6005-6008.
- [153] P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 566–568.
- [154] J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769–1772.
- [155] G. J. Dawson, C. G. Frost, J. M. J. Williams, S. J. Coote, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 19, 3149-3150.
- [156] C. Bolm, K. Weickhardt, M. Zehnder, T. Ranff, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1173–1180.
- [157] R. M. Ortuno, J. Ibarzo, A. Alvarez-Larena, J. F. Piniella, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 23, 4059-4062.
- [158] A. C. B. Sosa, K. Yakushijin, D. A. Horne, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3443–3444.
- [159] M. Tiecco, L. Testafeni, M. Tingoli, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5351–5358.
- [160] A. Avenoza, J. H. Busto, C. Cativiela, J. M. Peregrina, *Amino Acids* **2000**, *18*, 117-127.
- [161] A. S. K. Hashmi, A. M. Schuster, M. Schmuck, F. Rominger, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4595–4602.
- [162] V. H. L. Wong, A. J. P. White, T. S. Hor, K. K. Hii, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3943–3948.
- [163] S. Thorand, N. Krause *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8551-8553.
- [164] D. A. Black, B. A. Arndtsen, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11317–11321.
- [165] M. Soroka, J. Zygmunt, *Synthesis* **1988**, 370–372.
- [166] X. Tao, G. Ma, Y. Song, Y. Chen, Q. Qian, D. Sun, H. Gong, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7418–7422.
- [167] J.-H. Lee, S.-H. Lee, *Synthesis* **2022**, *54*, 2233-2241.

