

# **Eine neue Methode zur katalytischen Hydrierung von Carboxamiden mit frustrierten Lewis-Paaren**

Zur Erlangung des akademischen Grades eines

## **DOKTORS DER NATURWISSENSCHAFTEN**

(Dr. rer. nat.)

der Fakultät für Naturwissenschaften  
der Universität Paderborn  
vorgelegte

## **DISSERTATION**

von

Nikolai Amadeus Sitte, M. Sc.

aus Mettingen

Gutachter: Prof. Dr. Jan Paradies

Prof. Dr. Dirk Kuckling

Eingereicht am: 13.01.2020

Tag der Disputation: 07.04.2020



*Für Katrin*

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum vom 1. Oktober 2015 bis 20. Dezember 2019 an der Fakultät für Naturwissenschaften der Universität Paderborn im Department Chemie unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Jan Paradies angefertigt.

## 1 Inhaltsverzeichnis

2	Einleitung und Kenntnisstand .....	5
2.1	Einleitung .....	5
2.2	Frustrierte Lewis-Paare.....	5
2.2.1	Entdeckung der Reaktivität .....	5
2.2.2	Die heterolytische Wasserstoffspaltung.....	7
2.2.3	FLP-katalysierte Hydrierungen .....	9
2.2.4	Zusammenfassung.....	19
2.3	Reduktion von Carboxamiden .....	20
2.3.1	Übergangsmetallkatalysierte Reduktionen.....	21
2.3.2	Metallfreie Reduktionen .....	24
3	Forschungsfrage und Zielsetzung.....	29
4	Hydrierung von tertiären Carboxamiden .....	31
4.1	Initialexperiment .....	31
4.2	Mechanistische Untersuchungen .....	32
4.2.1	Aktivierung durch Oxalylchlorid .....	32
4.2.2	Lewis-Säure-Stärke .....	33
4.2.3	Kontrollexperimente zur Lewis-Base .....	35
4.3	Halogenide als Lewis-Basen für die heterolytische Wasserstoffspaltung.....	36
4.3.1	Identifizierung potentieller Lewis-Basen .....	36
4.3.2	Nachweis von Reaktivität durch <i>Scrambling</i> -Experimente.....	37
4.3.3	Kontrollexperimente und Reaktionsmechanismus.....	41
4.3.4	Deuterierungsexperimente .....	43
4.4	Optimierung der Reaktionsbedingungen .....	44
4.5	Analyse des Substratspektrums.....	47
4.5.1	<i>N,N</i> -disubstituierte Benzamide .....	47
4.5.2	<i>N,N</i> -disubstituierte Alkylamide .....	49
4.5.3	Funktionalisierte Substrate .....	51
4.5.4	Substrate mit säureempfindlichen funktionellen Gruppen .....	52
4.6	Zusammenfassung der Reduktion von tertiären Carboxamiden .....	56
5	Hydrierung von sekundären Carboxamiden .....	59

---

5.1	Vorüberlegungen.....	59
5.2	Reduktion von Iminen und Iminiumchloriden.....	60
5.3	Reduktion von Imidoylchloriden .....	62
5.4	Kinetische Untersuchung.....	67
5.5	Aktivierung von sekundären Carboxamiden .....	71
5.6	Optimierung der Reaktionsbedingungen .....	74
5.7	Analyse des Substratspektrums.....	77
5.7.1	<i>N</i> -substituierte Benzamide.....	77
5.7.2	Eintopfreaktionsführung .....	81
5.7.3	<i>N</i> -substituierte Alkylamide.....	82
5.8	Zusammenfassung der Reduktion von sekundären Carboxamiden.....	86
6	Zusammenfassung.....	89
6.1	Ausblick.....	91
7	Experimentalteil .....	93
7.1	General information .....	93
7.1.1	Synthesis and techniques .....	93
7.1.2	Reagents and materials .....	93
7.1.3	Characterization .....	93
7.2	Reduction of tertiary carboxamides.....	94
7.2.1	Synthesis of <i>N,N</i> -disubstituted carboxamides .....	94
7.2.2	Synthesis and hydrogenation of <i>N</i> -(chlorobenzylidene)piperidinium chloride (45a).....	103
7.2.3	Lewis-acid catalyst screening .....	103
7.2.4	Low-temperature NMR spectroscopy borane 4b/chloride 45a.....	104
7.2.5	FLP-catalyzed hydrogenations of tertiary carboxamides.....	105
7.2.6	Hydrogen/deuterium scrambling experiments with borane 4b .....	108
7.2.7	Scrambling with chloroiminium chloride 45c .....	115
7.2.8	Synthesis and hydrogenation of <i>N,N</i> -dimethylbenzylideneammonium chloride (46c).....	117
7.2.9	Scrambling with triflyliminium triflate 52 .....	118
7.2.10	Hydrogenation of <i>N</i> -(bromobenzylidene)piperidinium bromide (53) .....	119
7.2.11	Deuteration experiments .....	119

7.2.12	Hydrogenation protocol with auxiliary base .....	120
7.2.13	Table run experiments .....	122
7.3	Reduction of secondary carboxamides .....	140
7.3.1	Synthesis of <i>N</i> -substituted carboxamides.....	140
7.3.2	Synthesis of imidoyl chlorides from tertiary <i>N</i> -methylbenzamides.....	143
7.3.3	Synthesis of benzylideneamine intermediates and benzylideneamine hydrochlorides .....	144
7.3.4	Hydrogenation of imines and imine hydrochlorides.....	145
7.3.5	Scrambling with imidoyl chloride 47d.....	146
7.3.6	Catalyst screening .....	147
7.3.7	Hydrogenation of <i>N</i> -isopropylbenzamide (35c) with <i>in-situ</i> activation.....	147
7.3.8	Kinetic investigations.....	150
7.3.9	Activation of secondary carboxamide 35c with oxalyl chloride .....	152
7.3.10	Activation of secondary carboxamide 35b with triphosgene .....	152
7.3.11	Activation of <i>N</i> - <i>tert</i> -butylbenzamide (35a).....	153
7.3.12	Activation of <i>N</i> -isopropylpivalamide (35o) .....	153
7.3.13	Activation and hydrogenation of <i>N</i> -isopropylisobutyramide (35p).....	153
7.3.14	Table run experiments .....	155
8	Abkürzungsverzeichnis.....	167
9	Anhang.....	169
9.1	Kurzfassung der Dissertation .....	169
9.2	Erklärungen.....	170
9.3	Wissenschaftliche Laufbahn .....	171
9.4	Wissenschaftliche Beiträge.....	171
9.4.1	Publikationen: .....	171
9.4.2	Vorträge:.....	172
9.4.3	Posterbeiträge:.....	172
9.5	Danksagung .....	172
10	Literatur.....	174



## 2 Einleitung und Kenntnisstand

### 2.1 Einleitung

Chemische Prozesse haben in den vergangenen Jahrhunderten zu essenziellem technischem Fortschritt und zur Generierung von Wohlstand geführt und damit einen entscheidenden Beitrag zur modernen Zivilisation geleistet. Verfahren und Produkte der modernen Chemie, wie bspw. Werkstoffe und Kunststoffe, Pharmazeutika sowie Düngemittel und Pestizide bilden die Basis für die Gesundheit und Ernährung von mittlerweile fast acht Milliarden Menschen. Die weiterhin steigende Weltbevölkerung und die begrenzten Ressourcen unseres Planeten erfordern jedoch fortlaufend die Entwicklung von neuen ressourcenschonenden und nachhaltigen chemischen Verfahren, um Wohlstand und Fortschritt unserer Zivilisation auch in Zukunft zu sichern.

Als Paradebeispiel für einen unverzichtbaren chemischen Prozess kann das HABER-BOSCH-Verfahren zur Stickstofffixierung genannt werden. Durch die Verwendung eines Katalysators gelang es HABER *et al.* im Jahr 1908, aus den Elementen Stickstoff und Wasserstoff das für die Düngemittelproduktion benötigte Ammoniak herzustellen. Der von BOSCH *et al.* 1913 technisch umgesetzte Prozess gehört aufgrund seiner hohen Atomökonomie sowie seiner Relevanz für die Nahrungsmittelproduktion („Brot aus Luft“) noch heute, über hundert Jahre nach seiner Entwicklung, zu den wichtigsten chemischen Verfahren. Es kann eine direkte Korrelation zwischen der Weltbevölkerungsentwicklung und der Ammoniakproduktion durch das HABER-BOSCH-Verfahren festgestellt werden.<sup>[1]</sup>

Katalytische Umsetzungen mit hoher Atomökonomie sind daher erstrebenswerte Verfahren und wichtige Forschungsfelder für die Entwicklung unserer Gesellschaft.<sup>[2]</sup> Im Zuge der Nachhaltigkeit rückt auch der Verzicht auf potentiell toxische, teure und knappe Übergangsmetalle als Katalysatorspezies in den Vordergrund.<sup>[3]</sup> Metallfrei katalysierte Umsetzungen sind zwar Gegenstand aktueller Forschung<sup>[4]</sup>, jedoch können sie häufig die Flexibilität sowie Effizienz der bereits etablierten metallkatalysierten Systeme noch nicht erreichen. Die atomökonomisch sinnvollste Hydrierung mit molekularem Wasserstoff beispielsweise war bis zum Anfang des 21. Jahrhunderts ausschließlich ein den Übergangsmetallkatalysatoren vorbehaltener Bereich.<sup>[5]</sup> Jüngste Entwicklungen im Bereich der Chemie der „frustrierten Lewis-Paare“ ermöglichen jedoch die Öffnung dieser wichtigen Reaktivität für die metallfreie Katalyse. Auch die vorliegende Arbeit leistet einen Beitrag zur Entwicklung von nachhaltigen, metallfrei katalysierten und atomökonomischen Hydrierungsreaktionen und damit hoffentlich auch zur Fortentwicklung unserer modernen Zivilisation.

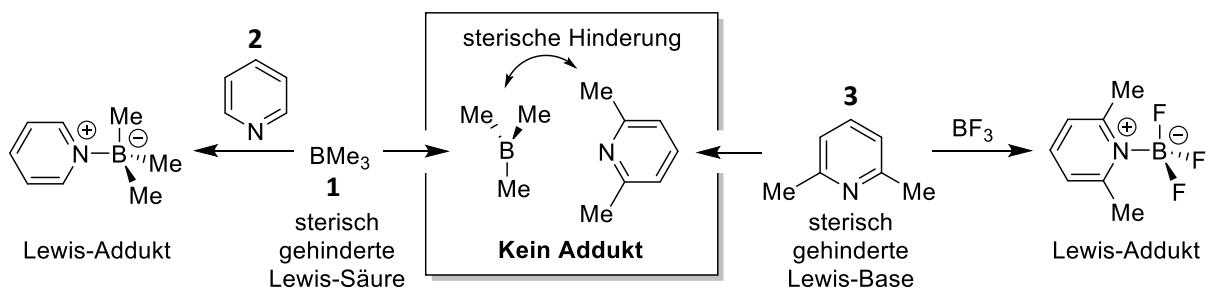
### 2.2 Frustrierte Lewis-Paare

#### 2.2.1 Entdeckung der Reaktivität

Im Jahr 1923 wurde durch G. N. LEWIS eine Erweiterung der im selben Jahr eingeführten Säure-Base Begrifflichkeiten von BRØNSTED und LOWRY vorgeschlagen.<sup>[6]</sup> Wurden nach BRØNSTED<sup>[7]</sup> und LOWRY<sup>[8]</sup>

Säuren als Protonendonatoren und Basen als Protonenakzeptoren definiert, so wählte LEWIS einen erweiterten Ansatz, der die Definition nach BRØNSTED und LOWRY miteinschließt. Lewis-Säuren sind hiernach als Elektronenpaarakzeptoren und Lewis-Basen als Elektronenpaardonatoren zu betrachten. Hierbei verschiebt sich der Säure-Begriff von der Verbindung, die ein Proton abgibt, hin zum Proton selbst als Säure, während der Basen-Begriff nach LEWIS identisch mit dem Basen-Begriff nach BRØNSTED und LOWRY ist.<sup>[9]</sup>

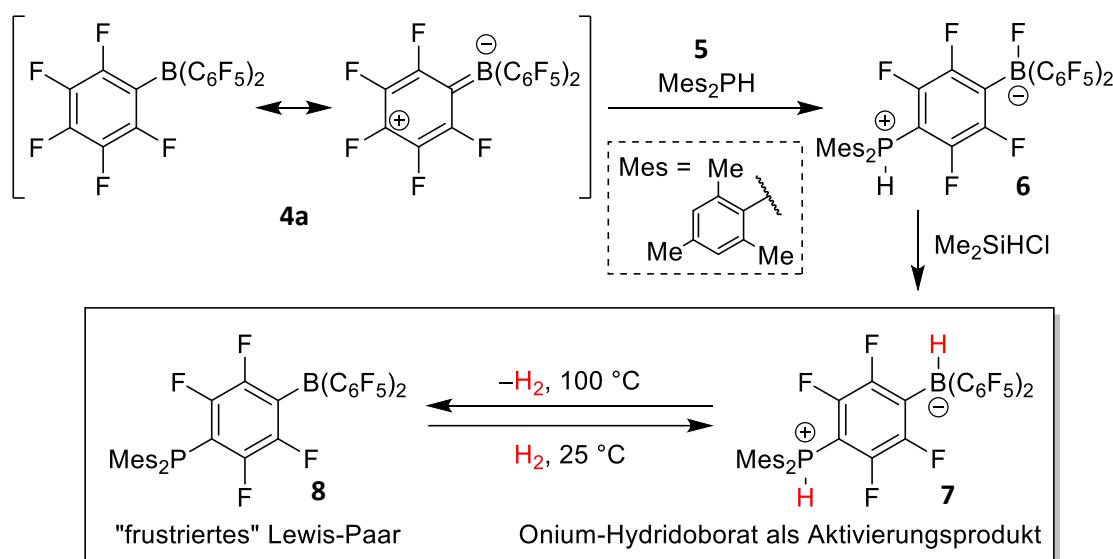
Zeichnet sich eine Reaktion von Lewis-Säure und Lewis-Base üblicherweise durch eine der Neutralisationsreaktion analogen Elektronenpaarübertragungsreaktion aus, bei der ein sogenanntes Lewis-Säure-Base-Addukt gebildet wird, so wurde bereits früh von BROWN *et al.* beobachtet, dass eine Adduktbildung nicht für alle Paare aus Lewis-Säure und Lewis-Base auftritt (Schema 1).<sup>[10]</sup>



Schema 1: Reaktionen von Trimethylboran (1) und 2,6-Lutidin (3) mit Pyridin (2) und Bortrifluorid sowie miteinander.<sup>[10]</sup>

Konnte für die Lewis-Säure Trimethylboran (1) mit der Lewis-Base Pyridin (2) ein Lewis-Säure-Base-Addukt nachgewiesen werden, so blieb eine Adduktbildung mit der sterisch anspruchsvolleren Lewis-Base 2,6-Lutidin (3) aus. Wurde jedoch die Lewis-Säure durch das sterisch weniger gehinderte Bortrifluorid ersetzt, so konnte auch mit 2,6-Lutidin (3) eine Adduktbildung nachgewiesen werden. BROWN *et al.* machten bereits sterische Hinderung für ein ausbleibendes Addukt verantwortlich, der Erhalt der chemischen Reaktivität von Lewis-Säure und Lewis-Base wurde jedoch seitdem nicht systematisch untersucht und, abgesehen von wenigen exotischen Beispielen<sup>[11]</sup>, nicht synthetisch verwendet.

Erst im Jahr 2006 gelang STEPHAN *et al.* die Nutzung der bewahrten Reaktivität von koexistenten Lewis-Säure-Base-Paaren durch die metallfreie, reversible Aktivierung von molekularem Wasserstoff.<sup>[12]</sup> Die Umsetzung der Lewis-Säure Tris-pentafluorophenylboran (4a) mit Phosphan 5 führte zu einem Phosphonium-Fluoroborat 6, welches mithilfe von Dimethylchlorsilan zum entsprechenden Phosphonium-Hydridoborat 7 transferiert werden konnte. Dieses intramolekulare Onium-Hydridoborat 7 war in der Lage, bei Temperaturen von über 100 °C molekularen Wasserstoff abzugeben, was zur Bildung eines Phosphan-Borans 8 führte (Schema 2).



Schema 2: Synthese eines intramolekularen Phosphonium-Hydridoborates **7**, welches unter hohen Temperaturen durch Eliminierung von molekularem Wasserstoff zum Phosphan-Boran **8** umgewandelt werden kann.<sup>[12]</sup>

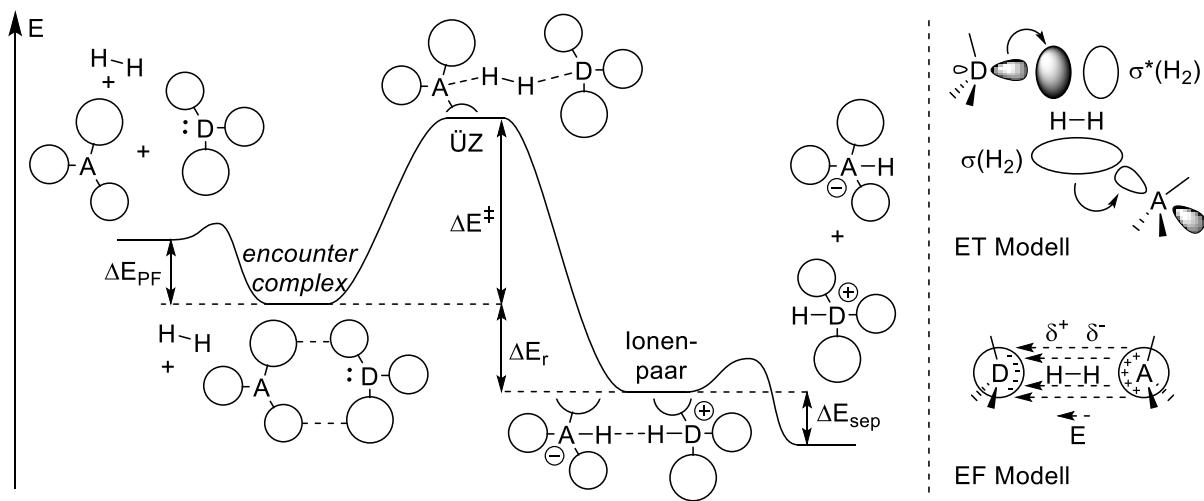
Wie bereits von BROWN *et al.* beobachtet, findet auch hier keine Ausbildung eines Lewis-Adduktes statt, intramolekular verhindert das rigide Phenyl-Rückgrat eine Adduktbildung, während intermolekular die sterisch anspruchsvollen Pentafluorphenyl- und 2,4,6-Trimethylphenylreste (Mesitylreste) eine Adduktbildung unterbinden. Die bahnbrechende Beobachtung war jedoch nicht das Ausbleiben eines Lewis-Säure-Base-Adduktes, sondern vielmehr die Rückreaktion des Phosphan-Borans **8** zum Onium-Hydridoborat **7** nach Begasung mit molekularem Wasserstoff bei Raumtemperatur. Hierdurch wurde erstmals die bewahrte Reaktivität der später „frustrierte Lewis-Paare“ (FLP) getauften Systeme<sup>[13]</sup> durch die heterolytische Spaltung von Wasserstoff einer praktischen Verwendung zugeführt.

Ähnliche Reaktivität konnte in der Folge bei weiteren vom „Ur-FLP“ **8** abgeleiteten intramolekularen Systemen<sup>[14]</sup>, sowie bei intermolekularen Paaren aus Phosphan und Boran<sup>[15]</sup> nachgewiesen werden. Die gleichzeitig Lewis-sauren und Lewis-basischen Eigenschaften von frustrierten Lewis-Paaren führten neben der Aktivierung und dem Transfer von molekularem Wasserstoff zu weiteren Anwendungen, wie bspw. die Fixierung und Reduktion von weiteren kleinen Molekülen wie CO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> und CO, sowie Hydroalkoxylierungen, Hydroaminierungen, Hydrosilylierungen und diverse Reaktionswege an ungesättigten Systemen.<sup>[16]</sup> Die Aktivierung und Übertragung von molekularem Wasserstoff bleibt jedoch die am besten untersuchte Anwendung von FLPs.<sup>[17]</sup>

## 2.2.2 Die heterolytische Wasserstoffspaltung

Als erste beschriebene Reaktivität von frustrierten Lewis-Paaren wurde die heterolytische Wasserstoffspaltung bereits ausgiebig mechanistisch untersucht. Die theoretische Beschreibung des Spaltungsprozesses durch quantenchemische Rechnungen ist seit 2008 Gegenstand kontroverser

Diskussion.<sup>[18]</sup> Als Konsens der unterschiedlichen Modelle kann der in Schema 3 links dargestellte Reaktionsverlauf im Energiediagramm formuliert werden. Hiernach bildet sich zuerst aus freier Säure und Base durch Dispersionswechselwirkungen ein aktiver Komplex<sup>[19]</sup> (auch als frustrierter Komplex oder „*encounter complex*“ bezeichnet), welcher mit  $\text{H}_2$  zum Onium-Hydridoborat (Ionenpaar) reagieren kann. Hierbei wird ein Übergangszustand (ÜZ) durchlaufen. Nach dieser Betrachtung hängt die Reaktivität eines Lewis-Paars gegenüber  $\text{H}_2$  von der Thermodynamik des Gesamtprozesses ab<sup>[20]</sup>, und nicht, wie der Terminus „frustriertes Lewis-Paar“ vermuten lässt, von einer ausbleibenden Adduktbildung.



Schema 3: Links: Energieverlaufsdiagramm während der heterolytischen Wasserstoffspaltung mit Lewis-Paaren. Rechts: Diskutierte Modelle des ÜZ, Elektronentransfer (ET) und elektrisches Feld (EF).<sup>[21]</sup>

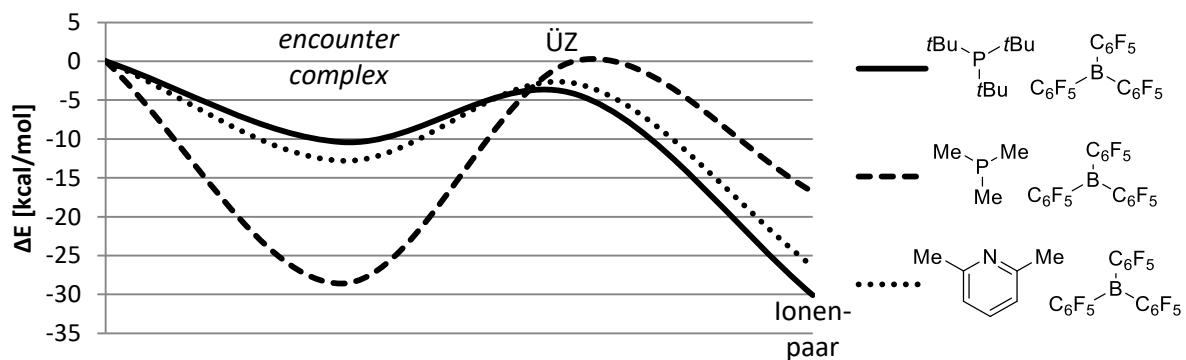


Abbildung 1: Energieverlauf der Wasserstoffaktivierung von ausgewählten Lewis-Paaren.<sup>[21]</sup>

Aus einer aktuellen Arbeit von PINTER *et al.* sollen zur Illustration einige Beispiele genannt werden (Abbildung 1). Eines der ersten nachgewiesenermaßen aktiven FLPs ist das Lewis-Paar  $t\text{Bu}_3\text{P}/\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ , welches Wasserstoff irreversibel zum Onium-Hydridoborat spaltet.<sup>[15]</sup> Die Betrachtung der Energieniveaus zeigt sowohl eine schwache Adduktbildungsenergie ( $\Delta E_{PF} = -10,4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), welche durch die Abwesenheit einer dativen Bindung („Frustration“) erklärt werden kann, als auch einen niedrigerenergetischen ÜZ ( $\Delta E^\ddagger = 6,1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). Das Onium-Hydridoborat bildet sich stark exotherm ( $\Delta E_r = -19,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), was die irreversible Spaltung erklärt. Wird statt der sterisch anspruchsvollen

Base  $t\text{Bu}_3\text{P}$  die Base  $\text{Me}_3\text{P}$  verwendet, so ändert sich die Adduktbildungsenergie dramatisch ( $\Delta E_{\text{PF}} = -28,6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) aufgrund einer fehlenden „Frustration“. Zwar ändert sich die absolute Lage des ÜZ kaum (Differenz zu  $t\text{Bu}_3\text{P}/\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ : ca.  $4,4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), die Aktivierungsenergie ist aber durch das starke Addukt deutlich größer ( $\Delta E^\ddagger = 28,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) und die Bildung des Onium-Hydridoborates endotherm ( $\Delta E_r = 11,8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). Das Lewis-Paar 2,6-Lutidin/ $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  bildet ebenfalls ein detektierbares Addukt aus, hierbei sind die Lagen der Energieniveaus jedoch vergleichbar mit dem FLP  $t\text{Bu}_3\text{P}/\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ , sodass auch hier trotz initialer Adduktbildung eine Bildung des Onium-Hydridoborates beobachtet werden kann ( $\Delta E_{\text{PF}} = -12,48 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,  $\Delta E^\ddagger = 9,9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,  $\Delta E_r = -13,6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). Solche „Hidden FLPs“ genannten Systeme zeigen deutlich, dass die Ausbildung oder Abwesenheit eines Lewis-Adduktes keine Aussage über die Reaktivität erlaubt.<sup>[16b,22]</sup> Vielmehr ist die Reaktivität ein komplexes Zusammenspiel von Lewis-Acidität, Lewis-Basizität und sterischen Faktoren.<sup>[21]</sup>

Die Art des Übergangszustandes ist Gegenstand der anhaltenden Kontroverse, hierbei wurden zwei unterschiedliche Modelle vorgeschlagen (Schema 3, rechts). Das Elektronentransfer-Modell (ET) von PAPAI *et al.* beschreibt den ÜZ als gleichzeitige Wechselwirkung des Donor-Elektronenpaars mit dem  $\sigma^*$ -Orbital des  $\text{H}_2$  sowie des freien Akzeptororbitals mit dem  $\sigma$ -Orbital des  $\text{H}_2$ .<sup>[23,18]</sup> Das elektrische-Feld-Modell (EF) von GRIMME *et al.* sieht als ÜZ eine Polarisierung des  $\text{H}_2$ -Moleküls im elektrostatischen Feld des *encounter complex* vor.<sup>[24]</sup> Eine aktuelle Studie von PINTER *et al.* beschreibt beide Modelle als plausibel, favorisiert jedoch das EF-Modell für die Beschreibung des niederenergetischen ÜZ von üblichen FLP. Durch die starke sterische Hinderung kann eine Orbitalwechselwirkung erst nach signifikanter H-H-Bindungsverlängerung stattfinden, was einem „frühen“ ÜZ (H-H-Bindung kaum geweitet) widerspricht.<sup>[21]</sup>

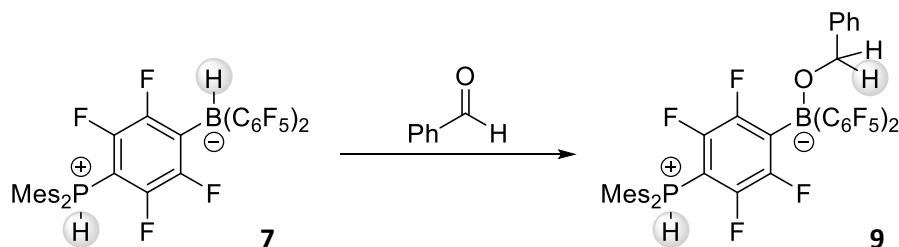
### 2.2.3 FLP-katalysierte Hydrierungen

Der Nachweis einer heterolytischen reversiblen Wasserstoffspaltung an frustrierten Lewis-Paaren wurde in Hinblick auf eine Übertragung des Wasserstoffäquivalentes auf ungesättigte Substrate und eine potentiell katalytische Anwendung mit großem Interesse verfolgt. Aus diesem Anwendungsbezug resultierte, neben einer stetigen Optimierung der Katalysatorsysteme für unterschiedlichste Substratklassen, ein graduell wachsendes Verständnis der mechanistischen Details von FLP-katalysierten Hydrierungsreaktionen. Diese Entwicklung soll hier anhand von wegweisenden Beispielen nachgezeichnet werden.

#### 2.2.3.1 Iminreduktion: Autoinduzierte Katalyse

Nachdem mithilfe des Phosphan-Borans **8** die heterolytische Wasserstoffspaltung nachgewiesen werden konnte, wurde die Reaktivität des Phosphonium-Hydridoborates **7** untersucht. Es konnte nach Zugabe von Benzaldehyd die Bildung des Benzylalkoholat-Boran-Adduktes **9** nachgewiesen werden, was den Hydridcharakter des Hydridoborates **7** unterstreicht (Schema 4).<sup>[25]</sup> Durch die

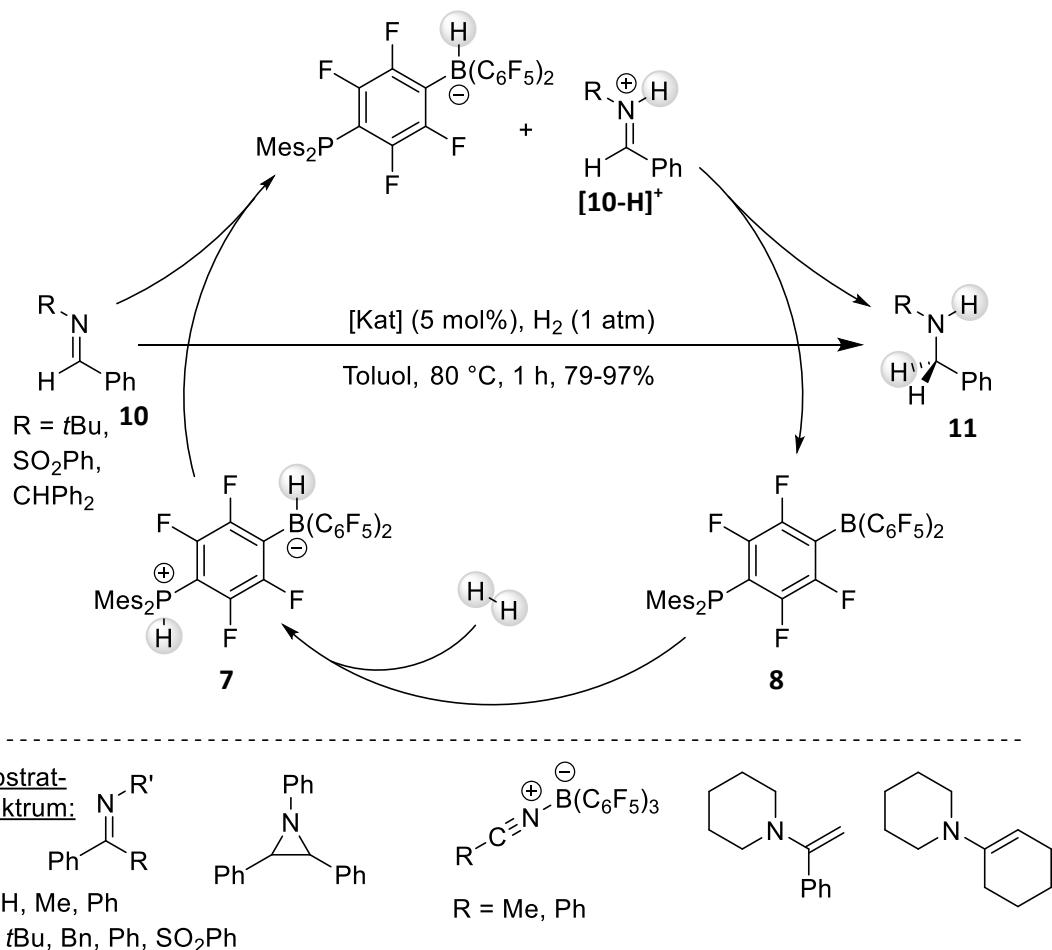
Bildung eines Alkoholat-Boran-Adduktes wird jedoch die erneute heterolytische Wasserstoffspaltung unterbunden und ein katalytischer Einsatz des FLP **8** in der Reduktion von Aldehyden unmöglich. Daher wurde nach anderen Substraten für eine katalytische Reduktion gesucht.



Schema 4: Stöchiometrische Reduktion von Benzaldehyd mit Phosphonium-Hydridoborat **7**.<sup>[25]</sup>

Mit der analogen Stoffklasse der Imine konnte ein geeignetes Substrat gefunden werden. Benzylidenamine **10** mit sterisch anspruchsvollen *N*-Substituenten wurden von 5 mol% des „Ur-FLP“ **8** unter einer Wasserstoffatmosphäre in hohen Ausbeuten zu den entsprechenden Aminen **11** reduziert (Schema 5).<sup>[25]</sup> Aufgrund des höheren sterischen Anspruches des *N*-Substituenten findet keine Adduktbildung mit dem Boran-Katalysator statt, sodass keine Katalysatorvergiftung eintritt. Mechanistisch betrachtet findet nach initialer Umsetzung des Phospan-Borans **8** zum Phosphonium-Hydridoborat **7** eine Protonenübertragung auf das Imin-Substrat statt. Auf das gebildete Iminium-Intermediat **[10-H]<sup>+</sup>** wird anschließend das Hydrid übertragen, wodurch der Katalysator **8** regeneriert wird. Diese generelle Reaktivität konnte in der Folge auch mit konzeptionell ähnlichen intramolekularen FLP nachgewiesen werden.<sup>[26]</sup> Hierbei konnten neben Iminen auch Substrate mit ähnlicher Reaktivität wie Aziridine, geschützte Nitrile und Enamine katalytisch hydriert werden (Schema 5, unten).<sup>[27]</sup>

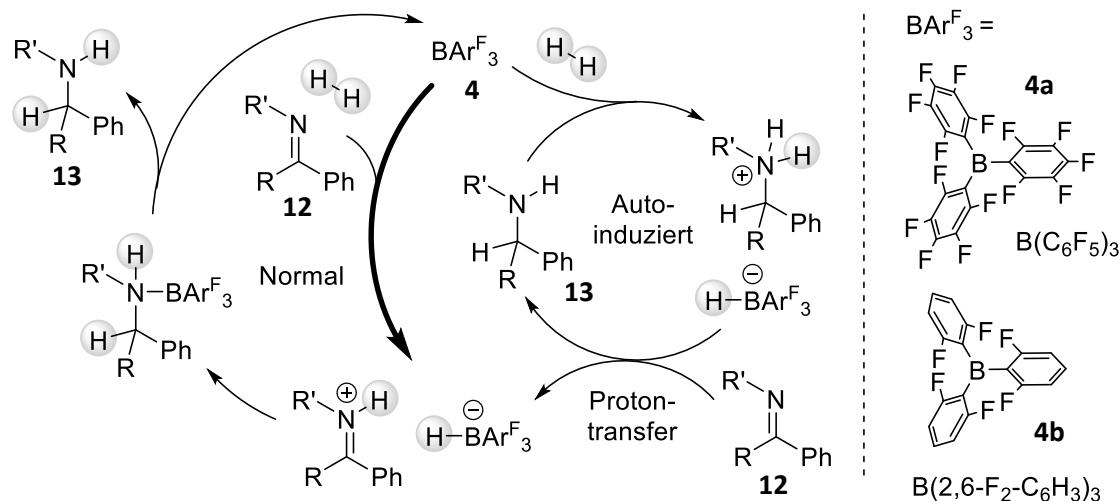
Interessanterweise sind die in der katalytischen Hydrierung eingesetzten Iminen ebenfalls Lewis-Basen, sodass die Idee nahelag, auf eine Lewis-basische Komponente im Katalysatorsystem zu verzichten und das Substrat selbst als Lewis-Base des FLP zu verwenden. Mit der starken Lewis-Säure  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  (**4a**) als Katalysator konnte von STEPHAN *et al.* dieses Konzept erstmals umgesetzt werden, wobei die Reaktionsbedingungen gegenüber dem intramolekularen FLP **8** mit 5 atm  $\text{H}_2$ , 120 °C und 2 h Reaktionszeit weniger mild gewählt werden mussten.<sup>[28]</sup>



Schema 5: Reduktion von Benzylidenaminen **10** mithilfe des Phosphan-Boran-Katalysators **8**.<sup>[25]</sup> Unten: Weitere von Iminen abgeleitete Substratbeispiele, welche mit intramolekularen FLP katalytisch hydriert werden können.<sup>[27]</sup>

Bei der Betrachtung des Reaktionsmechanismus der Iminreduktion mit Lewis-sauren Katalysatoren fällt auf, dass zwei unterschiedliche intermolekulare FLP denkbar sind (Schema 6). Das FLP Boran **4**/Imin **12** ist in jedem Fall für die initiale Wasserstoffspaltung verantwortlich (starker Pfeil, Normaler Katalysezyklus), wohingegen jedoch das im Reaktionsverlauf gebildete Amin **13** ebenfalls in der Lage sein sollte, mit Boran **4** ein FLP zu bilden und heterolytisch Wasserstoff zu spalten (Autoinduzierter Katalysezyklus). Hierdurch kann eine autoinduzierte Hydrierung erreicht werden, wenn die Wasserstoffspaltung bevorzugt über das FLP Boran **4**/Amin **13** stattfindet. Mit  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  (**4a**) als Katalysator wurde jedoch keine autoinduzierte Reaktionskinetik beobachtet, da laut quantenchemischen Rechnungen<sup>[29]</sup> und kinetischen Untersuchungen<sup>[30]</sup> die Aktivierungsenergie der Wasserstoffspaltung von FLP Boran **4a**/Imin **12** und Boran **4a**/Amin **13** nahezu identisch ist. Durch Verwendung des weniger Lewis-sauren Borans  $\text{B}(2,6\text{-F}_2\text{-C}_6\text{H}_3)_3$  (**4b**) konnte jedoch von PARADIES *et al.* die autoinduzierte Hydrierung von Iminen nachgewiesen werden.<sup>[30]</sup> Durch die geringere Lewis-Acidität des Borans **4b** fällt die Basenstärke der Lewis-Base bei der energetischen Lage des Übergangszustandes mehr ins Gewicht, sodass die Aktivierungsenergie der heterolytischen Wasserstoffspaltung mit Boran **4b** und dem stärker Lewis-basischen *N*-*tert*-Butylbenzamin (**11a**) um

ca. 2  $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  geringer ist als die des *N*-*tert*-Butylbenzylidenamins (**10a**). Durch systematische Studien an Imin/Amin-Paaren mit variierenden  $pK_s$ -Differenzen konnte gezeigt werden, dass die  $pK_s$ -Differenz mit der Aktivierungsenergiedifferenz der entsprechenden FLP korreliert.<sup>[31]</sup>

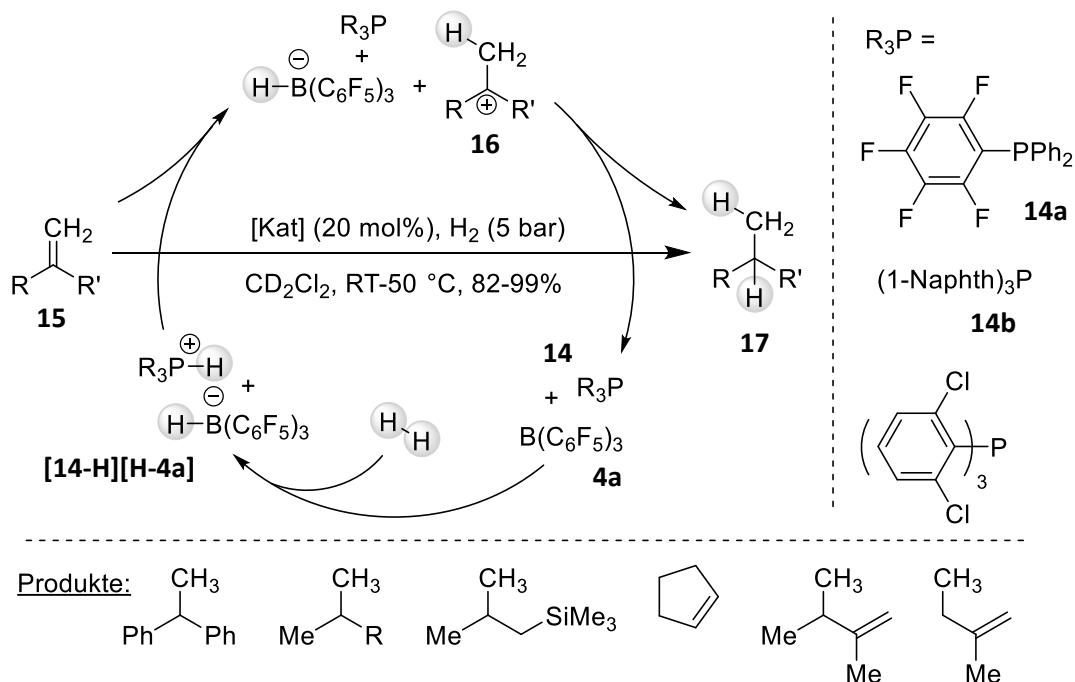


Schema 6: Autoinduzierte katalytische Hydrierung von Iminen mithilfe der schwachen Lewis-Säure **4b**.<sup>[30]</sup>

Hierdurch zeigt sich nach der bereits in Abschnitt 2.2.2 erfolgten theoretischen Beschreibung auch praktisch, dass die Parameter Lewis-Säure-Stärke sowie Lewis-Basen-Stärke eines FLPs einen direkten Einfluss auf die Aktivität sowie den Reaktionsverlauf zeigen.

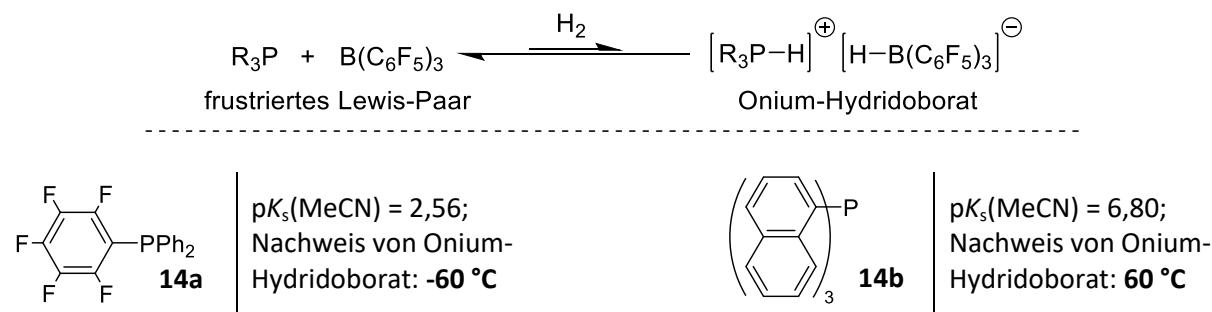
### 2.2.3.2 Olefinreduktion: Transiente Aktivierung

Ein weiterer Meilenstein der FLP-Chemie ist die metallfreie katalytische Hydrierung von unpolaren Olefinen von PARADIES *et al.* aus dem Jahr 2012 (Schema 7). Wurde bei der Iminreduktion noch mit elektrophilen Substraten gearbeitet, welche eine Übertragung von nukleophilem Hydrid prinzipiell begünstigen, so zeigen unpolare Olefine keine derartige Reaktivität und müssen für die Hydridübertragung elektrophil aktiviert werden. Dies gelang durch den Einsatz von schwachen Triarylphosphoran-Basen **14** mit der starken Lewis-Säure  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  (**4a**). Das daraus resultierende intermolekulare FLP spaltet Wasserstoff heterolytisch zum Phosphonium-Hydridoborat [**14-H**][**H-4a**]. Die Phosphoniumkomponente **14** ist hierbei stark Brønsted-sauer und ermöglicht die Protonierung von Olefinen **15** mit Carbokation-stabilisierenden Gruppen. Die intermediär entstehende Carbonium-Spezies **16** kann als starkes Elektrophil anschließend durch nukleophile Hydridübertragung vom Hydridoborat zum gesättigten Derivat **17** umgesetzt werden. Hiermit wurden erstmalig Olefine metallfrei mit molekularem Wasserstoff hydriert, was traditionell ein der heterogenen Übergangsmetallkatalyse vorbehaltener Anwendungsbereich gewesen ist.<sup>[32]</sup>



Schema 7: Metallfreie, FLP-katalysierte Hydrierung von unpolaren Olefinen mit molekularem Wasserstoff<sup>[32]</sup>

Hierbei kann erstaunlicherweise für das FLP Boran **4a**/Phosphan **14a** bei Raumtemperatur spektroskopisch keine Bildung des Phosphonium-Hydridoborates nachgewiesen werden. Dennoch ist das FLP katalytisch aktiv und führt zur Bildung von Reduktionsprodukt **17**. Quantenchemische Rechnungen ergaben, dass die Bildung des Phosphonium-Hydridoborates für Boran **4a**/Phosphan **14a** bei Raumtemperatur endergon ist ( $\Delta G = 2,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). Durch ein Absenken der Temperatur auf -60 °C konnte jedoch der Entropieanteil der freien Reaktionsenthalpie so weit verringert werden ( $\Delta G = -0,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), dass eine Bildung von Phosphonium-Hydridoborat spektroskopisch gezeigt werden konnte (Schema 8).<sup>[32]</sup> In weiterführenden Arbeiten wurde eine Korrelation zwischen  $pK_s$ -Wert der Phosphonium-Spezies sowie Temperatur für den spektroskopischen Nachweis des Onium-Hydridoborates aufgezeigt.<sup>[33]</sup>

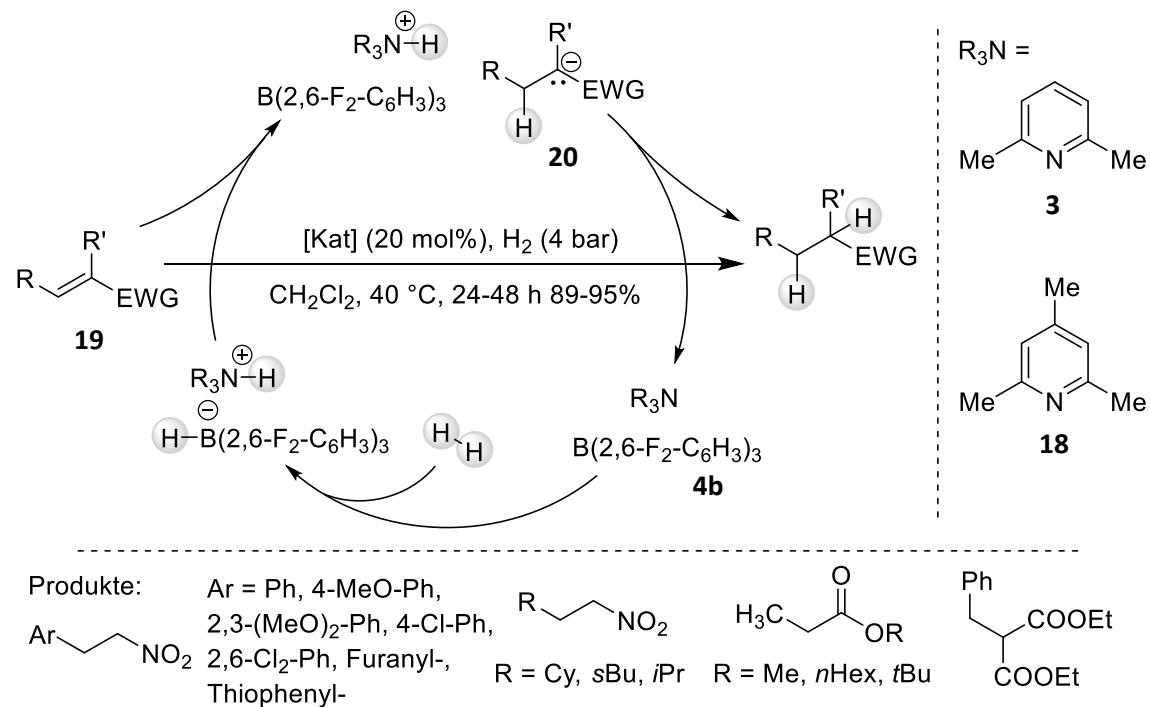


Schema 8: Gleichgewicht der heterolytischen Wasserstoffspaltung der schwachen Phosphan-Basen **14a** und **14b** mit Boran B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> (**4a**).<sup>[32]</sup>

Offensichtlich ist bei der metallfreien katalytischen Hydrierung von unpolaren Olefinen, wenn auch nicht NMR-spektroskopisch messbar, im Gleichgewicht genug Onium-Hydridoborat für eine Reduktion des Substrates vorhanden. Damit zeigt sich, in Analogie zum theoretischen Konzept der

Wasserstoffspaltung aus Abschnitt 2.2.2, dass selbst frustrierte Lewis-Paare mit endergonen Spaltungsreaktionen für die Hydrierung genutzt werden können, falls der gesamte Hydrierungsprozess exergon ist. Das Konzept der unter Standardbedingungen nicht nachweisbaren heterolytischen Wasserstoffspaltung, die jedoch trotzdem katalytisch genutzt werden kann, nennt man *transiente* Aktivierung. Hierdurch werden auch FLPs mit schwachen Lewis-Basen oder schwachen Lewis-Säuren für die katalytische Hydrierung erschlossen.<sup>[34]</sup>

Weiterhin konnte durch Anwendung des Konzeptes der transienten Wasserstoffaktivierung von PARADIES *et al.* ebenfalls ein Reduktionsprotokoll für elektronenarme Olefine mit der schwachen Lewis-Säure  $B(2,6-F_2-C_6H_3)_3$  (**4b**) erarbeitet werden (Schema 9).<sup>[35]</sup> Elektronenziehende funktionelle Gruppen wurden bis dato von FLP-Katalysatoren aufgrund der hohen Lewis-Acidität der verwendeten katalytisch aktiven Lewis-Säuren nicht toleriert. Es existierte nur ein Beispiel von Soós *et al.*, welche unter Verwendung eines sterisch stark anspruchsvollen Borans eine geringe Toleranz von funktionellen Gruppen mit freien Elektronenpaaren sowie eine erste Reduktion der elektronenarmen Doppelbindung von Carvon erreichen konnten (vgl. auch: Abschnitt 2.2.3.4).<sup>[36]</sup>



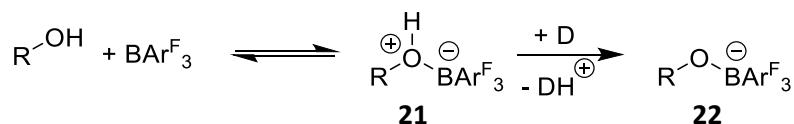
Schema 9: Metallfreie FLP-katalysierte Reduktion von elektronenarmen Oleinen durch die schwache Lewis-Säure  $B(2,6-F_2-C_6H_3)_3$  (**4b**) sowie die Lewis-Basen **3** und **18**.<sup>[35]</sup>

Auch das FLP bestehend aus Boran **4b** und 2,6-Lutidin (**3**) bzw. 2,4,6-Collidin (**18**) zeigt bei Raumtemperatur keine spektroskopisch nachweisbare Wasserstoffspaltung, reduziert aber elektronenarme Olefine effizient zu den entsprechenden ungesättigten Verbindungen. Hierbei wird davon ausgegangen, dass nach der transienten Wasserstoffspaltung zum Onium-Hydridoborat zuerst ein Hydrid auf das elektronenarme Olein **19** übertragen wird. Das intermedial gebildete, durch die

elektronenziehende funktionelle Gruppe stabilisierte Carbanion **20** wird danach protoniert und der Katalysator regeneriert. Die Verwendung eines schwach Lewis-sauren Borans als Katalysator ist hierbei nicht nur für die Toleranz von Carbonyl- und Nitrofunktionalitäten entscheidend, sondern auch für die Reaktivität des Olefins, welches initial als Elektrophil mit dem stark nukleophilen Hydridoborat reagieren kann. Somit konnten durch das Konzept der transienten Wasserstoffaktivierung weitere Substratklassen für die metallfreie, FLP-katalysierte Hydrierung erschlossen werden.<sup>[35]</sup>

### 2.2.3.3 Carbonylreduktion: Toleranz gegenüber Wasser

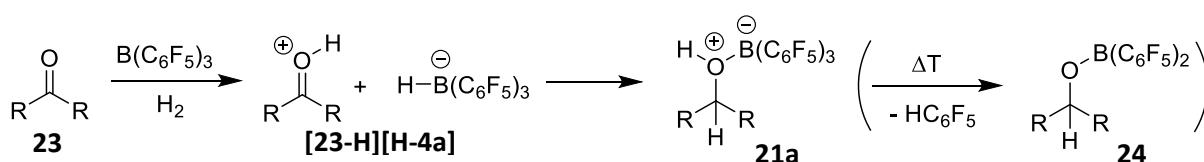
Eine prinzipielle Nutzbarkeit von frustrierten Lewis-Paaren zur Reduktion von Carbonylverbindungen wurde bereits früh durch die stöchiometrische Reduktion von Benzaldehyd mit dem „Ur-FLP“ 7 belegt (vgl. Schema 4). Einer katalytischen Reduktion von Carbonylverbindungen durch FLPs steht jedoch die Reaktivität von Hydroxyverbindungen an Lewis-Säuren entgegen (Schema 10).



Schema 10: Reaktivität von Lewis-Säure-Base-Paaren ( $\text{BAr}_3^F/\text{D}$ ) mit Alkoholen bzw. Wasser. <sup>[37]</sup>

Im Gleichgewicht bilden Hydroxyverbindungen, wie Alkohole und Wasser, prinzipiell reversible Onium-Borat-Addukte **21** mit üblichen FLP-geeigneten Lewis-Säuren, welche nicht generell zu einer Katalysatorvergiftung führen. Durch die Bildung eines Adduktes steigt jedoch die Brønsted-Acidität der Hydroxyverbindung stark an, sodass durch die üblicherweise im FLP vorhandene Lewis-Base (D) eine irreversible Deprotonierung des Hydroxy-Boran-Adduktes **21** zum tetrakoordinierten Alkoxy- oder Hydroxyborat **22** erfolgt. Die Herausforderung der katalytischen Reduktion von Carbonylverbindungen mit FLP-Systemen liegt daher in der Vermeidung einer Katalysatorvergiftung durch das gebildete Produkt.

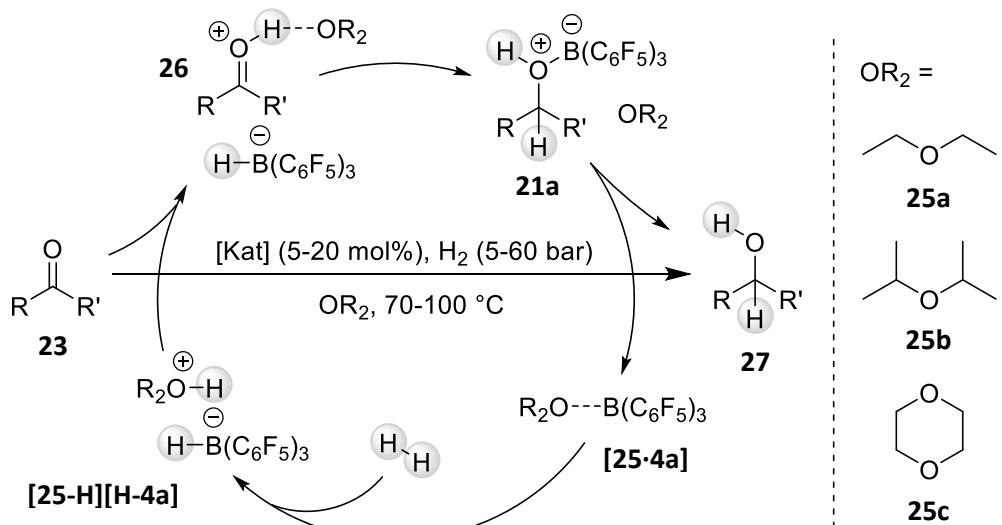
Erste Versuche diese Herausforderung zu meistern führten, analog zur Iminreduktion mit Lewis-Säuren (vgl. Schema 6), zur heterolytischen Wasserstoffspaltung zwischen Carbonylsubstrat **23** als Lewis-Base und  $B(C_6F_5)_3$  (**4a**) als Lewis-Säure mit darauf folgendem Hydridübertrag innerhalb des gebildeten Onium-Hydridoborates **[23-H][H-4a]** (Schema 11).<sup>[38]</sup> In nicht-koordinierenden Lösungsmitteln findet jedoch keine Freisetzung des Lewis-sauren Katalysators aus dem Produkt **21a** statt, eine Erhöhung der Reaktionstemperatur führt nur zu einer irreversiblen Reaktion zum Borinsäureester **24** unter Protodeborylierung.<sup>[39]</sup>



Schema 11: Stöchiometrische Reduktion von Carbonylverbindungen mit molekularem Wasserstoff durch das Lewis-Paar Carbonyl **23**/B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> (**4a**).<sup>[38,39]</sup>

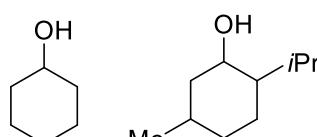
Die erste katalytische Reduktion von Carbonylverbindungen durch frustrierte Lewis-Paare wurde 2014 von ASHLEY *et al.*<sup>[40]</sup> und STEPHAN *et al.*<sup>[41]</sup> durchgeführt. Beide Arbeitsgruppen nutzten dasselbe Konzept, um die bereits beschriebenen Herausforderungen der Carbonylreduktion zu meistern. Die Reduktion wurde in den Ethern **25a-c** als koordinierendem Solvens durchgeführt, welche nicht nur die Rolle der Lewis-Base in einem katalytisch wirksamen FLP mit der Lewis-Säure  $B(C_6F_5)_3$  (**4a**) einnehmen, sondern auch eine Trennung des bei der Reduktion entstehenden Alkohol-Boran-Adduktes **21a** ermöglichen. Hierbei ist entscheidend, dass Ether als sehr schwache Lewis-Base ( $\text{Et}_2\text{OH}^+$ :  $pK_s(\text{MeCN}) = 0,2$ <sup>[42]</sup>) keine Deprotonierung des Alkohol-Boran-Adduktes **21a** hervorrufen und daher auch nicht zur Katalysatorvergiftung durch Bildung eines Alkoxyborates führen.

Der Reaktionsmechanismus wird daher wie folgt beschrieben (Schema 12). Nach heterolytischer Wasserstoffspaltung zwischen Ether **25** und  $B(C_6F_5)_3$  (**4a**) wird vom Onium-Hydridoborat **[25-H][H-4a]** ein Proton auf das Carbonyl-Substrat **23** übertragen und durch Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert. Dieses derart elektrophil aktivierte Carbonyl **26** kann in der Folge zum Alkohol **27** reduziert werden, welcher unter den Bedingungen nicht persistent als Alkohol-Boran-Addukt **21a** vorliegt, sondern zum Produkt **27** und zum reversiblen Ether-Boran-Addukt **[25-4a]** dissoziiert.



Produkte (Auswahl):

R = Pr, iPr, nBu,  
sBu, tBu, Pent, Cy  
 $\text{CH}_2\text{Cl}$ , Ph, Bn,  
R' = Pr, Et, Me



Ar =  $C_6F_5$ , 2,6-Cl<sub>2</sub>-Ph,  
4-NO<sub>2</sub>-Ph, 3-Cl-Ph

Schema 12: Metalfreie katalytische Reduktion von Carbonylverbindungen mit molekularem Wasserstoff durch das FLP Ether/ $B(C_6F_5)_3$  (**4a**).<sup>[40,41]</sup>

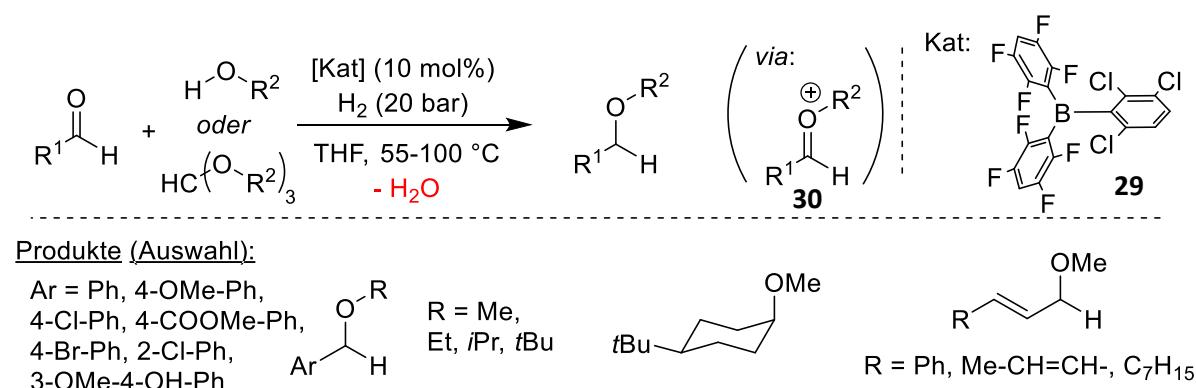
Auch bei dieser Reaktion kann eine Bildung des Onium-Hydridoborates **[25-H][H-4a]** als heterolytisches Wasserstoffspaltungsprodukt nicht spektroskopisch nachgewiesen werden. Es handelt sich wieder um eine ausschließlich transiente Wasserstoffaktivierung, welche in der extrem geringen

Lewis-Basizität des Ethers begründet liegt. Die transiente Aktivierung wurde hier jedoch nicht ausschließlich durch Reaktivität oder Spektroskopie des Spaltungsproduktes bei tiefer Temperatur belegt, vielmehr dienten *scrambling*-Experimente an Wasserstoffdeuterid als Indikator für eine heterolytische Wasserstoffspaltung.<sup>[43]</sup>

Wie bereits zu Beginn des Abschnittes erläutert, geht mit einer Toleranz gegenüber Hydroxylgruppen prinzipiell eine Toleranz gegenüber Wasser einher. Die FLP-katalysierte Reduktion von Carbonylverbindungen wurde daher ebenfalls von Soós *et al.*<sup>[44]</sup> sowie ASHLEY *et al.*<sup>[45]</sup> auf Toleranz gegenüber Feuchtigkeit geprüft. Hierbei ist sowohl mit dem Boran **4a** des ursprünglichen Protokolls als auch mit dem sterisch anspruchsvolleren B(2,6-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)(4-H-C<sub>6</sub>F<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (**28**) eine Reduktion nach Zugabe von mehreren Äquivalenten Wasser, bzw. bei Verwendung von nicht getrockneten Lösemitteln möglich, was einer zukünftigen technische Anwendung der neuartigen FLP-Katalysatorsysteme zugutekommt.

#### 2.2.3.4 Reduktive Alkoxylierung und Aminierung: Size-Exclusion-Principle

Die bereits bei der Reduktion von Carbonylverbindungen demonstrierte Toleranz der FLP-Katalysatoren gegenüber Feuchtigkeit inspirierte in der Folge die Verwendung von FLP-katalysierten Hydrierungen in Tandem-Reaktionsprotokollen mit Kondensationsreaktionen, bei denen Wasser äquimolar als Nebenprodukt entsteht. Hierbei ist insbesondere eine Arbeit von Soós *et al.* zur Reduktion von intermediär gebildeten Acetalen zu nennen, bei welcher vom Katalysatorsystem sowohl Alkohole als Reagenz als auch Kondensationswasser als Nebenprodukt toleriert werden (Schema 13).<sup>[46]</sup>



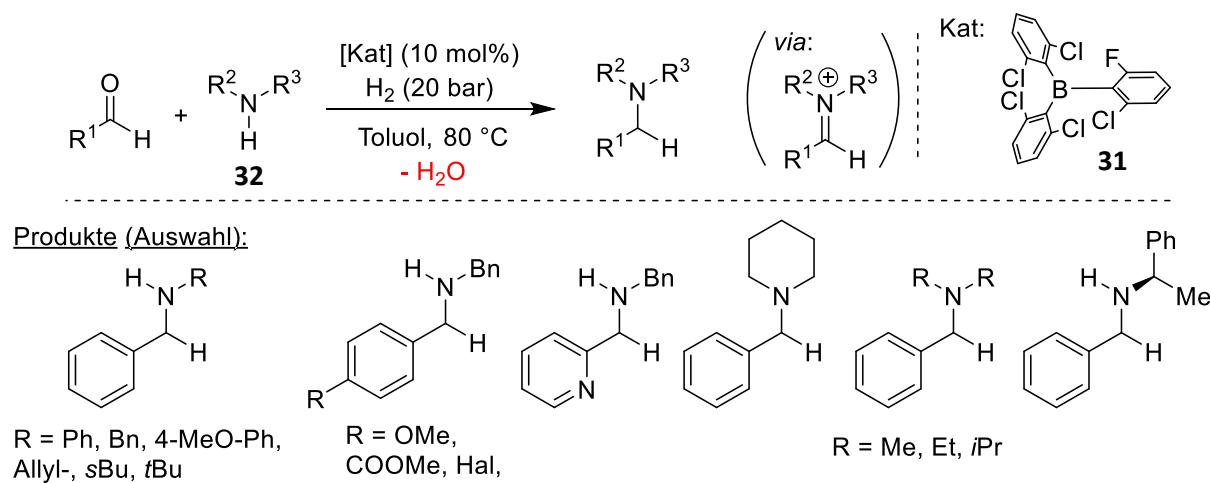
Schema 13: Metallfreie katalytische reduktive Alkoxylierung von Aldehyden mit Alkoholen oder Orthoestern durch den sterisch stark gehinderten lewissäuren Katalysator **29** und molekularen Wasserstoff.<sup>[46]</sup>

Hierbei wird durch eine heterolytische Wasserstoffspaltung zwischen dem FLP bestehend aus Tetrahydrofuran (THF) als Lewis-Base und dem sterisch stark gehinderten Boran **29** als Lewis-Säure geeignete Brønsted-saure Bedingungen für die Acetalisierung zwischen Aldehyden und Alkoholen bzw. Orthoestern geschaffen. Die intermediär während der Aldehyd-Acetal-Gleichgewichtsreaktion

entstehende Oxocarbonium-Spezies **30** kann anschließend vom Hydridoborat des Katalysatorsystems abgefangen und zum Ether reduziert werden.

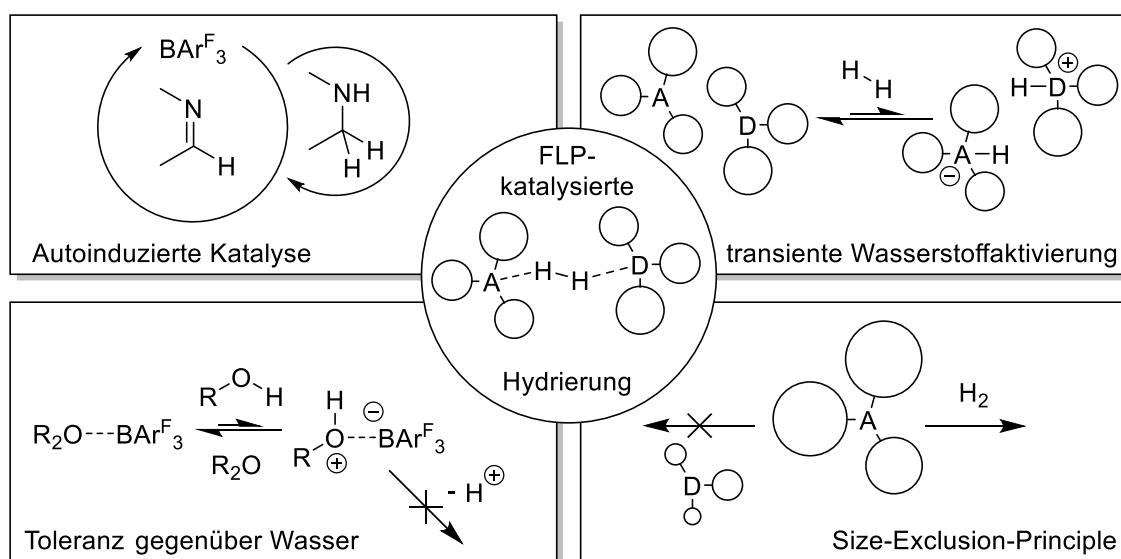
Auch wenn ähnliche Reaktivitäten, wie die im vorigen Abschnitt vorgestellte Carbonylreduktion, ebenfalls mit „normalen“ sterisch gehinderten Lewis-Säuren vom  $B(C_6F_5)_3$ -Typ erreicht wurden, so argumentiert Soós mit einer gesteigerten Reaktivität der von ihnen verwendeten stark sterisch gehinderten Lewis-Säuren (wie **28** und **29**) durch größere sterische Abstoßung gegenüber aller Elektronenpaardonoren oberhalb der Wasserstoffgröße.<sup>[47]</sup> Dieses „Size-Exclusion-Principle“ erlaubt eine höhere Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen in FLP-katalysierten Hydrierungsreaktionen, wie bereits bei der Reduktion von elektronenarmen Olefinen<sup>[36]</sup>, der Carbonylreduktion<sup>[44]</sup> sowie der Hydroalkoxylierung von Carbonylen<sup>[46]</sup> gezeigt wurde.

Die Weiterentwicklung dieses Konzeptes erlaubte 2017 die reduktive Aminierung von Aldehyden unter Zuhilfenahme des neuartigen Boran-Katalysators **31** (Schema 14).<sup>[48]</sup> Bemerkenswert hierbei ist, dass, im Gegensatz zur reduktiven Alkoxylierung, welche nach einem analogen Prinzip funktioniert, mit dem als Reagenz verwendeten primären oder sekundären Amin **32** eine starke, sterisch wenig gehinderte Base neben dem Kondensationswasser während der Reaktion anwesend ist. Gemäß Schema 10 sollte die Anwesenheit einer Base in Gegenwart von Wasser zur Katalysatorvergiftung durch Bildung des Hydroxyborates **22** führen, dies ist hier nicht der Fall. Daher ist davon auszugehen, dass der Katalysator **31** durch seine extreme sterische Hinderung die Boran-Wasser-Adduktbildung verhindert und dadurch eine beispiellose Reaktivität selbst in Gegenwart von starken FLP-Katalysatorgiften bewahrt.



## 2.2.4 Zusammenfassung

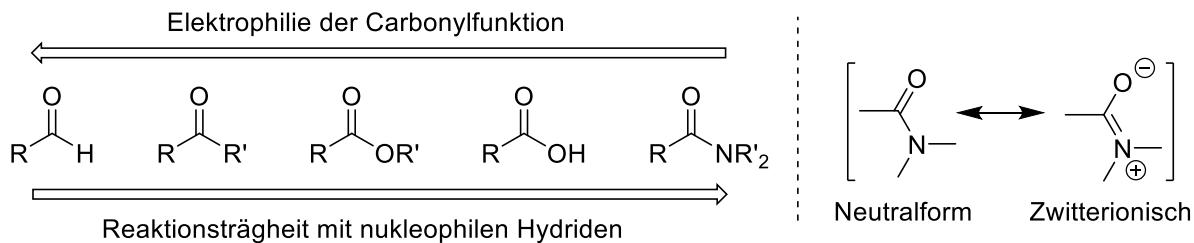
Die Chemie der frustrierten Lewis-Paare hat seit dem Nachweis der heterolytischen Wasserstoffspaltung im Jahre 2006 eine erstaunliche Entwicklung absolviert. Als metallfreie Katalysatoren für die Hydrierung mit molekularem Wasserstoff konnten sie zu Beginn nur für Nischenanwendungen und unter inerten Bedingungen verwendet werden. Die fortwährende Erforschung ihrer Reaktivität führte jedoch zu neuen und innovativen Konzepten, die diese erstrebenswerte Katalysatorfamilie für ein breites Anwendungsfeld sowie Substratspektrum eröffnete. Die Verwendung von Substraten als Bestandteil des Katalysatorsystems, wie bei der Iminhydrierung geschehen, führte nicht nur zu einem tiefen Verständnis der Parameter Lewis-Acidität und Lewis-Basizität, sondern auch zum Phänomen der autoinduzierten Katalyse. Das Konzept der transienten Wasserstoffaktivierung erlaubte weiterhin die Verwendung von schwachen Lewis-Säuren und Lewis-Basen, wodurch neue Substratklassen erschlossen und eine höhere Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen erreicht werden konnte. Diese Entwicklung gipfelte in der metallfreien katalytischen Reduktion von Carbonylverbindungen, wodurch eine Toleranz des Katalysatorsystems gegenüber Feuchtigkeit erreicht und damit ein wichtiger Schritt in Richtung atmosphärischer, nicht inerter Bedingungen gemacht werden konnte. Die Einführung des *Size-Exclusion-Principle* im Kontext von kombinierten Kondensations-Reduktions-Reaktionen ermöglichte schließlich die Beleuchtung des Parameters sterische Hinderung und führte zu einer neuen Klasse von Lewis-Säure-Katalysatoren mit beeindruckender Toleranz gegenüber nicht inerten Bedingungen sowie funktionellen Gruppen. Mit dem bisher erarbeiteten Verständnis der Reaktivität von frustrierten Lewis-Paaren ist ergo eine rationale und anwendungsbezogene Abstimmung des Katalysatorsystems auf gegebene Problemstellungen anhand der Parameter Lewis-Acidität, Lewis-Basizität sowie sterischer Hinderung möglich.



Bisher befindet sich die Katalysatorfamilie der frustrierten Lewis-Paare noch im Stadium von ausschließlich akademischem Interesse, jedoch können die Entwicklungen der letzten Zeit hoffentlich zu einer Anwendung im technischen Kontext führen, da hier der Bedarf an metallfrei katalysierten Reaktionen mit hoher Atomökonomie in Zukunft voraussichtlich stark ansteigen wird.

### 2.3 Reduktion von Carboxamiden

Die Reduktion bzw. Hydrierung von Carbonylverbindungen zu den entsprechenden deoxygenierten Alkylverbindungen ist eine der wichtigsten und grundlegendsten Transformationen der präparativen Labor- sowie Industriechemie. Da die Reduktion von Carbonylverbindungen meist als Übertragung von nukleophilem Hydrid interpretiert werden kann, hängt der Aufwand einer Hydrierung direkt zusammen mit der Elektrophilie des Carbonyl-Kohlenstoffatoms. Hierbei nehmen Carboxamide aufgrund ihrer extrem geringen Elektrophilie und einer damit einhergehenden Reaktionsträgheit eine besondere Stellung ein (Schema 15, links).<sup>[50]</sup>



Schema 15: Links: Elektrophiliereihe der Carbonylverbindungen. Rechts: Mesomere Grenzstrukturen der Carboxamid-Bindung.<sup>[50]</sup>

Grund dafür ist die ausgeprägte Mesomerie innerhalb der Carboxamid-Funktionalität (Schema 15, rechts). Durch die Elektronegativitätsdifferenz zwischen Sauerstoff und Stickstoff kann die zwitterionische mesomere Grenzstruktur besonders gut stabilisiert werden, was sich in der bereits erwähnten schwachen Elektronegativität des Carbonylkohlenstoffs, sowie einem partiellen Doppelbindungscharakter der C-N-Bindung äußert. Der Doppelbindungscharakter der C-N-Bindung kann einerseits durch eine deutlich kürzere Bindungslänge (C-N-Bindungslänge in *N,N*-Dimethylformamid: 135 ppm, üblicherweise C=N: 127 ppm, C-N: 149 ppm)<sup>[51]</sup> und andererseits durch die Ausbildung von Rotameren bei Carboxamidderivaten nachgewiesen werden. Biologisch ist die Carboxamid-Struktur als Peptidbindung von höchster Relevanz, durch die besprochene Charakteristik erhalten Proteine ihre chemische Inertheit sowie ihre berühmten Sekundärstrukturen.<sup>[52]</sup>

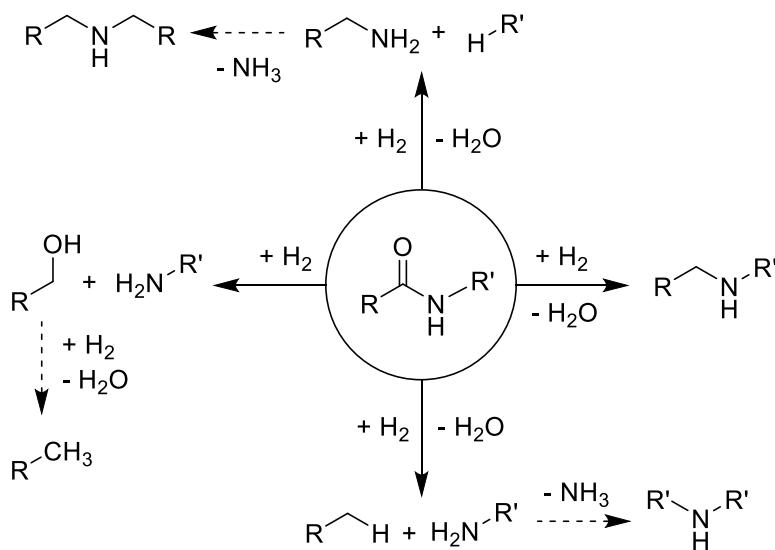
Traditionell werden Carboxamide überstöchiometrisch mit Metallhydriden wie Lithiumaluminiumhydrid reduziert.<sup>[53]</sup> Hierbei verursacht jedoch nicht nur der hohe Verbrauch an gefährlichen Chemikalien mit geringer Atomökonomie Probleme, die Methode ist weiterhin nicht selektiv auf Carboxamide anwendbar. Eine Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen wie anderen Carbonylverbindungen ist daher nicht gegeben. Außerdem kann der Einsatz bei chiralen Carboxamidsubstraten leicht zur Epimerisierung und einem damit einhergehenden Verlust an optischer Reinheit

führen. Die Suche nach selektiven, katalytischen Reduktionsmöglichkeiten, wenn möglich mit molekularem Wasserstoff als Reduktionsmittel, ist daher von anhaltendem chemischem Interesse.

### 2.3.1 Übergangsmetallkatalysierte Reduktionen

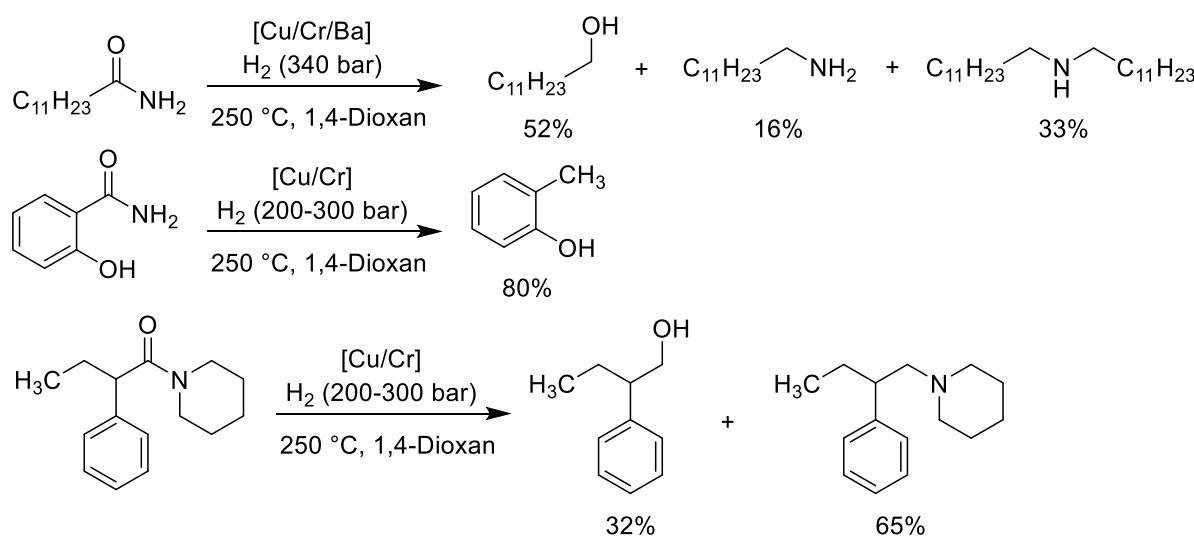
#### 2.3.1.1 Heterogene Katalyse

Erste Ergebnisse bei der katalytischen Reduktion von Carboxamiden an heterogenen Katalysatoren wurden bereits im Jahre 1934 von WOJCIK und ADKINS publiziert.<sup>[54]</sup> Es zeigte sich jedoch schnell eine generelle Problematik der Hydrierung mit homolytisch gespaltenem molekularem Wasserstoff (Schema 16). Die vielfältigen Reaktionsmöglichkeiten von hochaktiven Wasserstoff am Carboxamid führen in der Praxis nicht ausschließlich zur Umsetzung zum Amin und Wasser, was formal als eine Hydrierung der C-O-Bindung beschrieben werden kann (Schema 16, rechter Reaktionsweg), sondern ebenfalls zur Hydrogenolyse der C-N-Bindungen. Hierdurch ergeben sich vielfältige Produktgemische (Schema 16, oben und unten) sowie die Möglichkeit der Reduktion zum primären Alkohol oder sogar zum Alkan (Schema 16, linker Reaktionsweg).



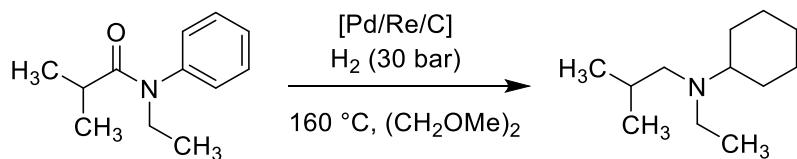
Schema 16: Übliche Nebenreaktionen bei der Hydrierung von Carboxamiden (hier: sekundäres Amid) mit am Katalysator homolytisch gespaltenem molekularem Wasserstoff.

Ausgewählte Beispiele der ursprünglichen Arbeiten verdeutlichen die Problematik der fehlenden Selektivität (Schema 17). Unter hohem Wasserstoffdruck von 200-300 bar konnten zwar primäre, sekundäre und tertiäre Carboxamide an heterogenen Kupfer-Chromoxid-<sup>[54]</sup> oder Kupfer-Chrom-Bariumoxid-Katalysatoren<sup>[55]</sup> bei 250 °C umgesetzt werden, die Produktgemische bestanden jedoch aus unterschiedlichen Anteilen an Alkohol- und verschiedenen substituierten Aminderivaten. Die Selektivität konnte durch Wahl der Reaktionsbedingungen kaum beeinflusst werden.



Schema 17: Heterogen katalysierte Hydrierungsreaktionen an Carboxamiden führen zu unterschiedlichen Produktgemischen.<sup>[54,55]</sup>

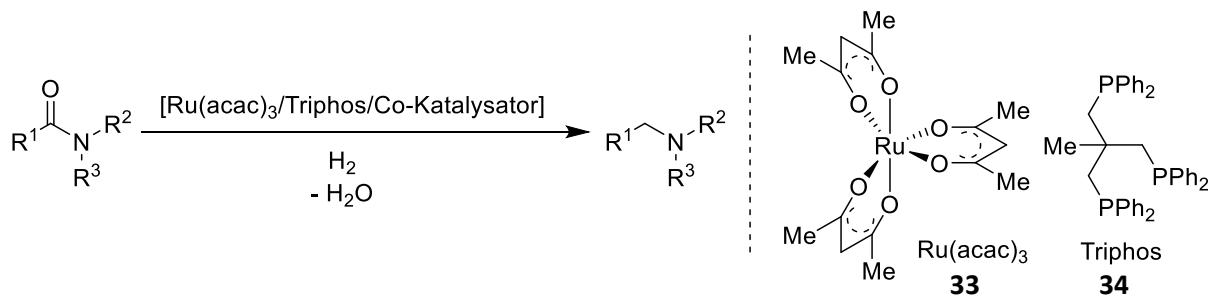
Aktuelle Arbeiten an heterogenen Hydrierungskatalysatoren haben zwar durch neue, bimetallische Palladium-Rhenium Systeme zu milderen Reaktionsbedingungen (30 bar H<sub>2</sub>, 160 °C) und zu einer Lösung des Selektivitätsproblems geführt, jedoch sind diese Systeme ebenfalls hochaktive Katalysatoren für die Hydrierung von anderen ungesättigten Systemen, sodass nur eine sehr eingeschränkte Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen besteht (Schema 18).<sup>[56]</sup>



Schema 18: Hydrierung von Carboxamiden an modernen heterogenen Katalysatorsystemen.<sup>[56]</sup>

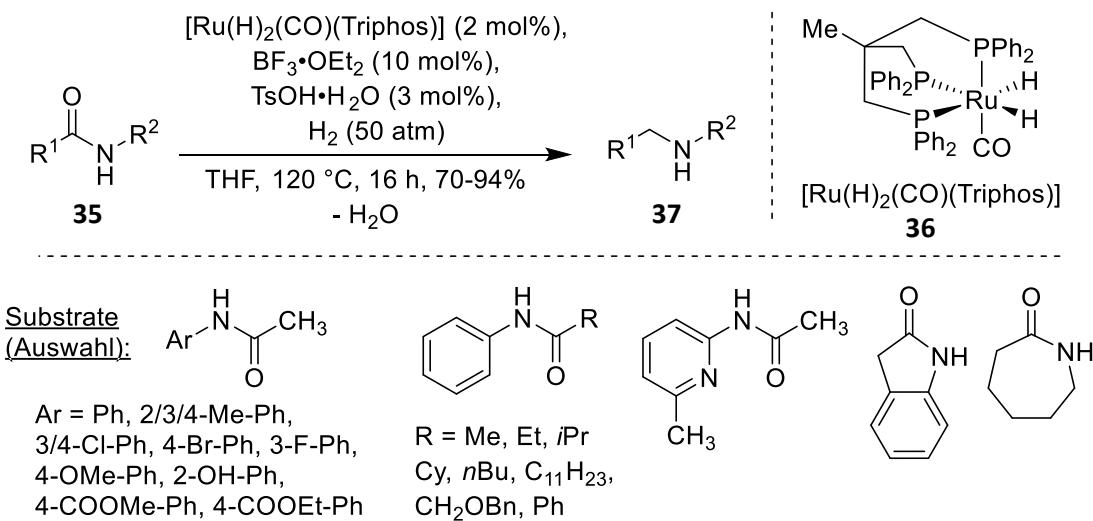
### 2.3.1.2 Homogene Katalyse

Die ersten homogenen Hydrierungskatalysatoren für die Reduktion von Carboxamiden wurden 2007 von COLE-HAMILTON *et al.* vorgestellt. Mithilfe eines *in-situ* aus dem Ruthenium-Vorläufer **33** und dem tridentaten Phosphan-Liganden **34** hergestellten Ruthenium-Komplexes konnten bei 200 °C und 40 bar H<sub>2</sub>-Druck Carboxamide reduziert werden.<sup>[57]</sup> Hierbei zeigte sich jedoch, wie schon bei den ersten heterogenen Katalysatorsystemen, eine mangelhafte Selektivität zwischen der Hydrierung der C-O- und C-N-Bindung, sodass Gemische aus den entsprechenden Alkoholen und unterschiedlich substituierten Aminen erhalten wurden (vgl. Schema 16). Nichtsdestotrotz wurde mit dem Ruthenium-**34**-Katalysatorsystem der Grundstein für die folgenden Arbeiten auf dem Gebiet der homogenen Übergangsmetallkatalysierten Hydrierung von Carboxamiden gelegt, wobei eine Erhöhung der Selektivität durch Zugabe von Co-Katalysatoren erreicht werden konnte (Schema 19).



Schema 19: Homogene Katalysatorsysteme für die Hydrierung von Carboxamiden mit molekularem Wasserstoff.

Die Zugabe von 1,0-1,5 mol% Methansulfonsäure als Brønsted-saurer Co-Katalysator sorgte für eine Erhöhung der Selektivität bei der Reduktion von *N*-phenylsubstituierten sekundären und tertiären Carboxamiden<sup>[58]</sup>, wohingegen durch die Zugabe der Lewis-Säure  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  in 4 mol% die Reaktionsbedingungen auf 5 bar  $\text{H}_2$ -Druck und 150 °C Reaktionstemperatur verbessert werden konnten.<sup>[59]</sup> Durch Einführung sowohl eines Brønsted-sauren (*p*-Toluolsulfonsäure,  $\text{TsOH}$ ) als auch Lewis-sauren ( $\text{BF}_3$ ) Co-Katalysators konnten ZHOU *et al.* die Selektivität bei der Reduktion von sekundären Carboxamiden weiter verbessern (Schema 20). Es konnte eine große Auswahl an *N*-arylsubstituierten sekundären Carboxamiden **35** mit und ohne funktionelle Gruppe in hohen Ausbeuten zu den entsprechenden sekundären Aminen umgesetzt werden. Der Katalysator **36** wurde hierbei nicht *in situ* generiert, sondern vorher dargestellt.

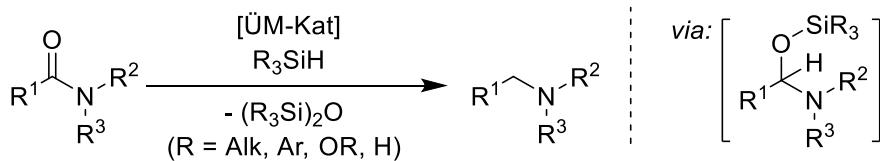


Schema 20: Übergangsmetallkatalysierte hochselektive Hydrierung von sekundären Carboxamiden mit molekularem Wasserstoff. <sup>[60]</sup>

Die Erhöhung der Selektivität der C-O-Bindungshydrierung konnte durch eine Adduktbildung der Lewis-Säure mit dem Carbonylsauerstoff erklärt werden, hierdurch wird offenbar die Hydrierung dieser Bindung bevorzugt. Dies kann auch die vergleichsweise milden Bedingungen von 120 °C und 50 bar H<sub>2</sub>-Druck erklären. Die Lewis-Säure verbleibt bei stöchiometrischer Zugabe im Produkt **37**, bei katalytischer Zugabe wird sie wahrscheinlich nach der Reduktion wieder auf das Substrat **35** übertragen, um die Umsetzung weiter zu katalysieren.<sup>[60]</sup> Vermutlich bleibt daher das Substrat-

spektrum auf Verbindungen mit wenig Lewis-basischen Produkten, wie Anilinderivate, beschränkt, da andererseits eine Übertragung des Lewis-sauren Co-Katalysators vom Produkt auf das Substrat nicht mehr stattfindet.

Als alternative, unempfindlichere und weniger toxische stöchiometrische Hydridquelle neben Metallhydriden haben sich Silane in der Reduktion von Carboxamiden etabliert. Hierbei wird durch einen Übergangsmetallkatalysator die formale Hydrosilylierung der C-O-Doppelbindung und die anschließende Deoxygenierung des Carboxamides unter Bildung eines Siloxans ermöglicht (Schema 21).



Schema 21: Reduktion von Carboxamiden durch übergangsmetallkatalysierte Hydrosilylierung.

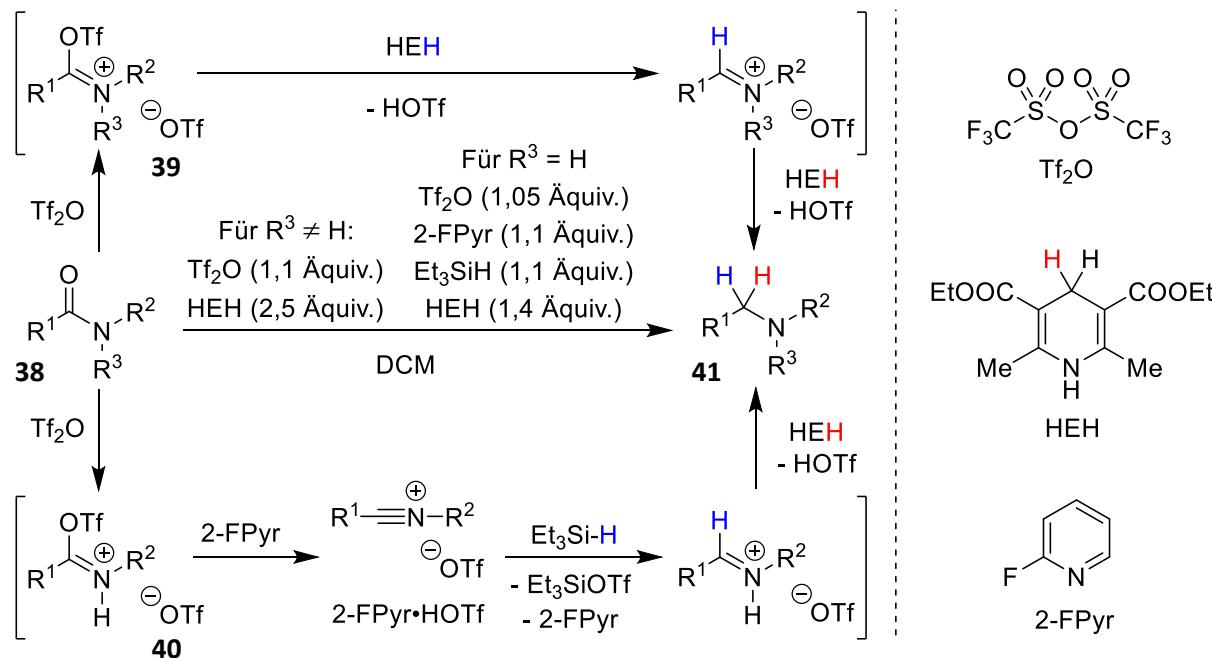
Es wurden Beispiele mit Katalysatoren aus den edlen Übergangsmetallen Rhodium<sup>[61]</sup>, Ruthenium<sup>[62]</sup>, Iridium<sup>[63]</sup> und weiteren<sup>[64]</sup> veröffentlicht. Außerdem konnten ebenfalls die unedlen Übergangsmetalle Eisen<sup>[65]</sup>, Zink<sup>[66]</sup> und Nickel<sup>[67]</sup> in katalytisch aktiven Komplexen für die Hydrosilylierung eingesetzt werden. Hierdurch konnte eine große Bandbreite von sekundären und tertiären Carboxamiden bei niedrigen Temperaturen (bis hin zu Raumtemperatur) selektiv zu den entsprechenden Aminen umgesetzt werden. Die Verwendung von stöchiometrischen bis überstöchiometrischen Reduktionsreagenzien sowie übergangsmetallbasierter Katalysatorsysteme ist jedoch vom ökonomischen wie auch ökologischen Standpunkt aus gesehen ein klarer Nachteil dieser Reduktionsprotokolle.

### 2.3.2 Metallfreie Reduktionen

Wie bereits zu Beginn des Abschnittes erläutert, besteht die Herausforderung der Carboxamidreduktion in der geringen Elektrophilie der Carbonylfunktionalität. Der Reduktion durch nukleophiles Hydrid muss daher zwangsläufig eine elektrophile Aktivierung der Carbonylgruppe vorausgehen. Diesem grundlegenden Prinzip folgend wurden bereits einige interessante Konzepte zur metallfreien Reduktion von Carboxamiden vorgestellt. Wegweisende Arbeiten mit stöchiometrischen Reduktionsmitteln auf dem Gebiet der metallfreien Hydrierung von tertiären und sekundären Carboxamiden wurden 2008 und 2010 von CHARETTE *et al.* vorgestellt (Schema 22).<sup>[68]</sup>

Bei beiden Protokollen gelingt die elektrophile Aktivierung der Carboxamide **38** durch Trifluormethansulfonsäureanhydrid ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) als Deoxygenierungsreagenz, wodurch mit tertiären Carboxamiden die Triflyliminiumtriflate **39** und mit sekundären Carboxamiden die Imidoyl triflate **40** erhalten werden. Diese stark elektrophilen Intermediate können dann mit geeigneten

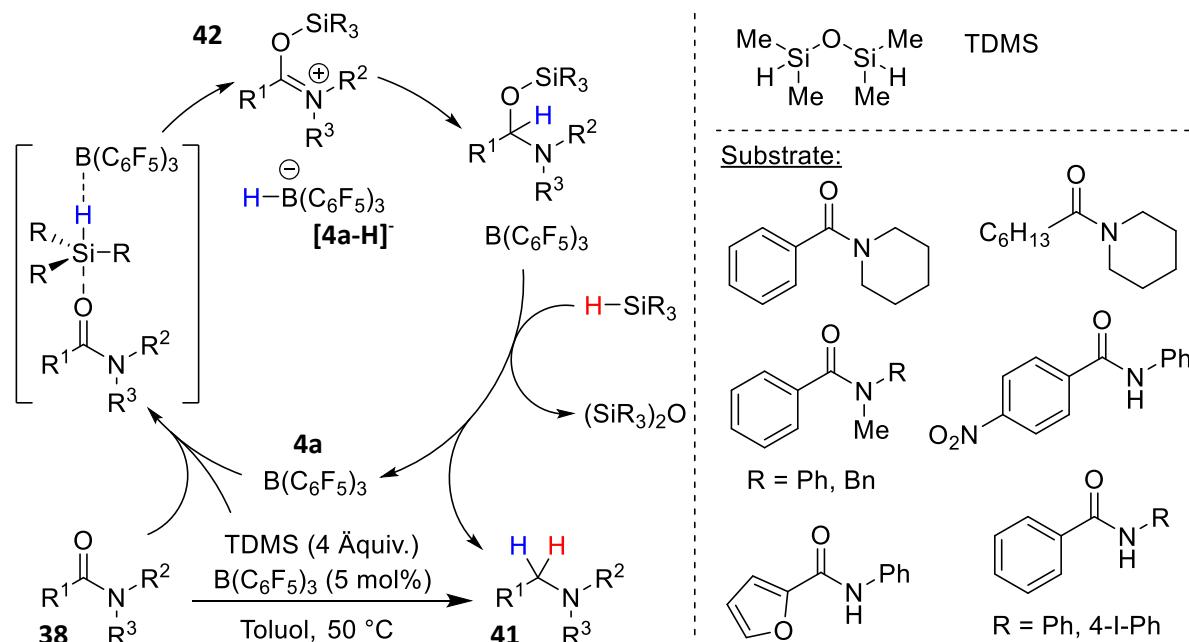
Hydridreagenzien (Hantzschs-Ester-Hydrid (HEH) oder Triethylsilan) zu den entsprechenden tertiären und sekundären Aminen **41** umgesetzt werden. Das bei der Reduktion der sekundären Amide eingesetzte Silan fungiert hierbei ausschließlich als Hydridreagenz und nicht, wie bei der übergangsmetallvermittelten Hydrosilylierung (vgl. Schema 21), als Deoxygenierungsreagenz, da ohne geeigneten Katalysator die Oxophilie des Silans nicht ausreicht.



Schema 22: Elektrophile Aktivierung von tertiären und sekundären Carboxamiden durch  $\text{Tf}_2\text{O}$  mit nachfolgender Reduktion durch Hantzschs-Ester-Hydrid (HEH) oder Silan/HEH.<sup>[68]</sup> Reaktionsmechanismus nach CHARETTE<sup>[68a]</sup> und WANG<sup>[69]</sup>.

Die metallfrei katalysierte Reduktion von Carboxamiden mit Silanen oder Siloxanen als Reduktions- sowie Deoxygenierungsreagenz wurde in der Folge von ADRONOV *et al.* berichtet. Durch den Einsatz der starken Lewis-Säure  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  (**4a**) als Katalysator konnten Silane ebenfalls übergangsmetallfrei als Deoxygenierungsreagenzien für tertiäre und einige sekundäre Carboxamide eingesetzt werden (Schema 23).<sup>[70]</sup>

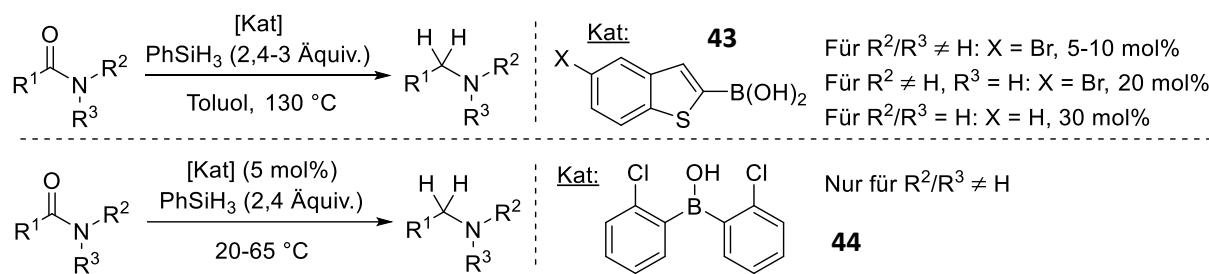
Hierbei wirkt die starke Lewis-Säure  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  (**4a**) einerseits als Aktivierungsreagenz für das Silan, andererseits wirkt das bei der Siloxylierung entstehende Hydridoborat **[4a-H]<sup>-</sup>** als Hydridübertragungsreagenz für das elektrophil aktivierte Carboxamid **42**. Nach der Übertragung eines weiteren Hydrids wird das Amin **41** freigesetzt und der Lewis-saure Katalysator regeneriert. Der Lewis-saure Katalysator  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  (**4a**) ist bei diesem Prozess anscheinend der limitierende Faktor des Substratspektrums, da primäre und sekundäre Carboxamide mit sterisch wenig gehinderten *N*-Substituenten vom System nicht toleriert werden. Die bei der Reduktion entstehenden sterisch nicht gehinderten Amine wirken durch ihre hohe Lewis-Basizität wahrscheinlich als Katalysatorgift (vgl. Abschnitt 2.2.3.1).



Schema 23: Lewis-Säure-katalysierte Carboxamidreduktion mit Silanen als Reduktionsmittel.<sup>[70]</sup> Reaktionsmechanismus adaptiert nach STEPHAN.<sup>[71]</sup>

Es wurden noch weitere Carboxamid-Reduktionen mit Silanen als Reduktionsmittel und Lewis-Säuren als Katalysatoren berichtet, wie bspw. die Verwendung von elektrophilen Phosphonium-Kationen (EPC) als Lewis-saure Katalysatoren.<sup>[71]</sup> WANG *et al.* kombinierten die Reduktion durch Silan/ $B(C_6F_5)_3$  mit einer Voraktivierung durch  $Tf_2O$ .<sup>[69]</sup> Hierbei konnten jeweils ein größeres Substratspektrum sowie eine höhere Toleranz von funktionellen Gruppen erreicht werden.

Eine Reduktion von sowohl primären als auch sekundären und tertiären Carboxamiden mit Silanen als Reduktions- sowie Deoxygenierungsreagenz wurde 2013 von BELLER *et al.* berichtet. Hierbei wurde der Boronsäurekatalysator **43** eingesetzt (Schema 24, oben).<sup>[72]</sup> Eine detaillierte mechanistische Untersuchung der Umsetzung fand bisher nicht statt, jedoch wurde 2017 eine weitere Arbeit zur Reduktion von tertiären Carboxamiden durch Silane mittels eines Borinsäurekatalysators veröffentlicht. Hierbei konnte eine mechanistische Untersuchung Hinweise auf eine *in-situ* Reduktion des Borinsäurekatalysators **44** zum Boran durch das Silan finden. Die Reduktion des Carboxamid-Substrates verläuft anschließend vermutlich über eine Hydroborierung der C-O-Doppelbindung. Bei der folgenden silaninduzierten Deoxygenierung wird der Borinsäurekatalysator regeneriert. Durch diese leicht abgewandelte, vermutlich boranvermittelte Carboxamidreduktion wird ebenfalls eine höhere Toleranz von funktionellen Gruppen erreicht (Schema 24, unten).<sup>[73]</sup>



Schema 24: Boron- sowie Borinsäurekatalysierte Reduktion von Carboxamiden mit Silanen als Reduktionsmittel.<sup>[72,73]</sup>

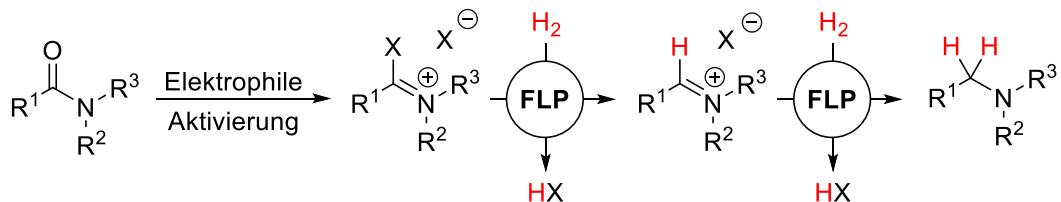
Auch wenn auf dem Gebiet der metallfreien Reduktion von Carboxamiden bereits große Fortschritte erzielt wurden, so ist bis heute immer noch der Einsatz von stöchiometrischen Reduktionsmitteln in der Form von Hantzschs-Ester-Hydriden oder Silanen notwendig. Die vom atomökonomischen Standpunkt aus erstrebenswerteste Hydrierung mittels molekularem Wasserstoff konnte bisher metallfrei nicht erreicht werden.



### 3 Forschungsfrage und Zielsetzung

Mit Einführung der frustrierten Lewis-Paare wurde ein Konzept für die metallfreie Aktivierung von molekularem Wasserstoff vorgestellt, welches seitdem zur Entwicklung von vielseitig einsetzbaren Katalysatorsystemen für Hydrierungsreaktionen geführt hat. Detaillierte mechanistische Untersuchungen haben zu einem grundlegenden Verständnis der Katalysatorparameter von FLPs beigetragen, auf Basis dessen das Substratportfolio für die metallfreie Hydrierung mit molekularem Wasserstoff stetig erweitert werden konnte. Obwohl bereits einige Carbonylverbindungen durch FLP-Katalysatorsysteme hydriert werden konnten, so gelang dies für die besonders reaktionsträge Stoffklasse der Carboxamide bisher nur mithilfe von Silanen als stöchiometrische Hydridübertragungsreagenzien oder durch Übergangsmetallkatalyse. Eine metallfreie Hydrierung von Carboxamiden mit molekularem Wasserstoff wurde bisher nicht berichtet. Daher stellt sich folgende Forschungsfrage.

*Kann die metallfreie heterolytische Wasserstoffspaltung von frustrierten Lewis-Paaren zur Hydrierung von Carboxamid-Substraten verwendet werden? Ist es möglich, diesen Prozess katalytisch durchzuführen?*



Hierbei soll die Reaktivität der Carboxamid-Substrate nach bewährtem Protokoll für eine metallfreie Hydridübertragung durch geeignete elektrophile Aktivierungsreagenzien sichergestellt werden, damit anschließend das durch heterolytische Wasserstoffspaltung mit dem FLP dargestellte Hydridreagenz zur Reduktion führen kann. Das Amin wird nach der Übertragung von zwei Äquivalenten Wasserstoff erhalten.

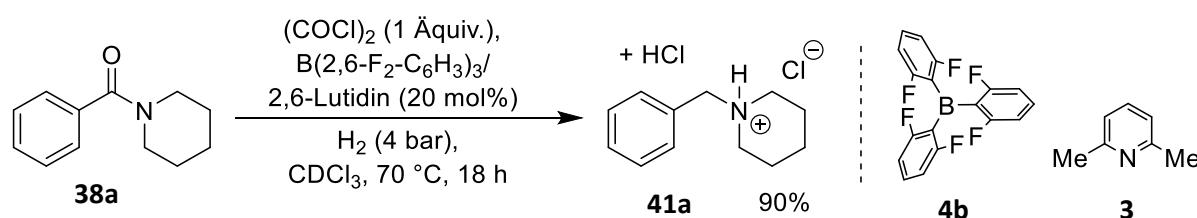
Zuerst wird die Reduktion von tertiären Carboxamiden untersucht, da die hierbei entstehenden Lewis-basischen tertiären Amine durch ihre sterische Hinderung keine Katalysatorgifte für den Lewis-sauren Katalysator darstellen. Anschließend soll anhand der gewonnenen Erkenntnisse auch die Hydrierung von sekundären Carboxamiden untersucht werden.



## 4 Hydrierung von tertiären Carboxamiden

### 4.1 Initialexperiment

Das Konzept der metallfreien Reduktion tertiärer Carboxamide von CHARETTE *et al.* zeigte eindrücklich, dass reaktionsträge Carboxamide durch Voraktivierung mithilfe eines Deoxygenierungsreagenzes zu beachtlicher Reaktivität gebracht werden können (vgl. Schema 22).<sup>[68a]</sup> Weiterhin wurde parallel zur vorliegenden Arbeit von PARADIES *et al.* die FLP-katalysierte Reduktion von Phosphinoxiden mit Oxalylchlorid als Deoxygenierungsreagenz und molekularem Wasserstoff als Reduktionsmittel entwickelt.<sup>[74]</sup> Unter Berücksichtigung von beiden Arbeiten wurde in einem Initialexperiment ein tertiäres Carboxamid **38a** mit Oxalylchlorid als Deoxygenierungsreagenz und dem FLP bestehend aus Boran  $B(2,6-F_2-C_6H_3)_3$  (**4b**) und der Base 2,6-Lutidin (**3**) unter Wasserstoffdruck umgesetzt (Schema 25).



Schema 25: Initialexperiment, Umsetzung von Carboxamid **38a** (100 µmol) mit dem FLP  $B(2,6-F_2-C_6H_3)_3$  (**4b**)/2,6-Lutidin (**3**) und  $(COCl)_2$  als Aktivierungsreagenz. Ausbeute wurde durch Integration der  $^1H$ -NMR-Signale von Startmaterial und Produkt bestimmt.

Im NMR-Maßstab wurde hierbei über Nacht unter nicht optimierten Reaktionsbedingungen eine beachtliche Ausbeute von 90% an *N*-Benzylpiperidiniumchlorid (**41a**) erhalten. Obwohl ein gewisser Umsatz erwartet wurde, ist eine Ausbeute in dieser Höhe aus folgenden Gesichtspunkten erstaunlich.

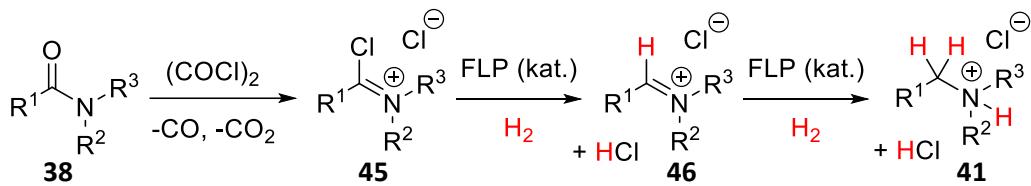
- 1) Die parallele Anwesenheit und chemische Aktivität von sensiblen Frustrierten Lewis-Paar Katalysatoren und hochreaktivem Deoxygenierungsreagenz nebst seiner Abbauprodukte (in diesem Fall Kohlenmonooxid und Kohlendioxid) ist bisher nicht beschrieben. Es kann aber aufgrund des Reaktionsverlaufes vermutet werden, dass die Umsetzung von Amid **38a** durch Oxalylchlorid die nachfolgende FLP-katalysierte Reduktion nicht beeinflusst.
- 2) In der Regel wird freies Chlorid in Lösung, wie bei der Umsetzung von tertiären Amiden mit Oxalylchlorid gebildet, von FLP-Katalysatorsystemen nicht toleriert, da es als sterisch nicht gehinderte Lewis-Base zu einer irreversiblen Adduktbildung mit dem lewissäuren Katalysator, in diesem Falle das Boran **4b**, kommt. Somit sollte die heterolytische Wasserstoffspaltung und damit die Reduktion nicht bzw. nur sehr langsam stattfinden.
- 3) Bei der Umsetzung von **38a** zu **41a** werden zwei Äquivalente Chlorwasserstoff gebildet. Eines der Äquivalente wird vom Produkt **41a** als Hydrochlorid abgefangen, während das zweite frei in Lösung verbleibt. Dieses freie Äquivalent Chlorwasserstoff sollte zu einer irreversiblen

Protonierung des lewisbasischen Katalysators, in diesem Falle 2,6-Lutidin (**3**), führen. Hierbei sollte die heterolytische Wasserstoffspaltung und damit die Umsetzung zum Amin nach einem *turn-over* nicht mehr möglich sein.

Nichtsdestotrotz findet die Umsetzung wie beschrieben in hohen Ausbeuten statt. Daher soll in folgenden Experimenten der Reaktionsmechanismus der in Schema 25 durchgeführten Umsetzung nachvollzogen und die Rollen der Reaktionspartner entschlüsselt werden.

## 4.2 Mechanistische Untersuchungen

Der grundlegende Ablauf der Reaktion sollte, wie bereits von CHARETTE *et al.* erläutert<sup>[68a]</sup>, in mehreren Schritten stattfinden, welche nacheinander durchlaufen werden (Schema 26).

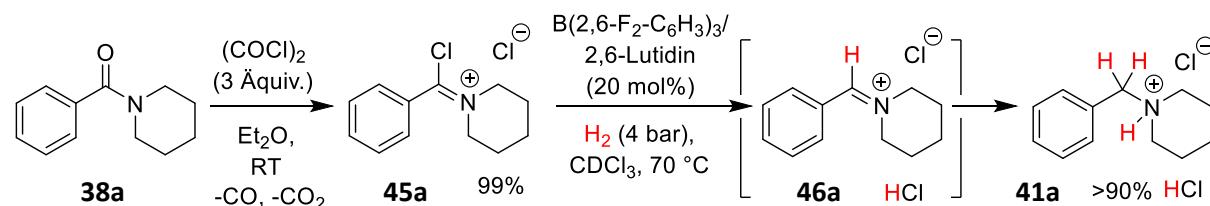


Schema 26: Vermuteter stufenweiser Verlauf der Reduktion von tertiären Carboxamiden mit frustrierten Lewis-Paaren.

Der vermutete Reaktionsverlauf besteht hierbei zu Beginn aus der Umsetzung des tertiären Carboxamids **38** mithilfe von Oxalylchlorid zum Chloriminiumchlorid-Salz **45**. Dieses aktive Intermediat **45** ist elektrophil genug, um von heterolytisch gespaltenem Wasserstoff, bereitgestellt von einem frustrierten Lewis-Paar, im zweiten Schritt zum Iminiumchlorid **46** reduziert zu werden. Das gebildete Iminiumchlorid **46** wird anschließend im dritten Schritt durch ein weiteres Äquivalent Wasserstoff zum Amin **41** reduziert, welches unter den stark sauren Bedingungen als Hydrochlorid vorliegt. Alle Schritte werden hierbei nacheinander durchlaufen und beeinflussen sich gegenseitig nicht.

### 4.2.1 Aktivierung durch Oxalylchlorid

Laut dem vermuteten Reaktionsverlauf sollte Oxalylchlorid, sowie seine Abbauprodukte, nach der Aktivierung nicht an den Folgereaktionen teilnehmen. Um dies zu überprüfen wurde das Chloriminiumchlorid-Intermediat **45a** separat synthetisiert und anschließend mit einem FLP und Wasserstoff in einem NMR-Experiment umgesetzt (Schema 27).

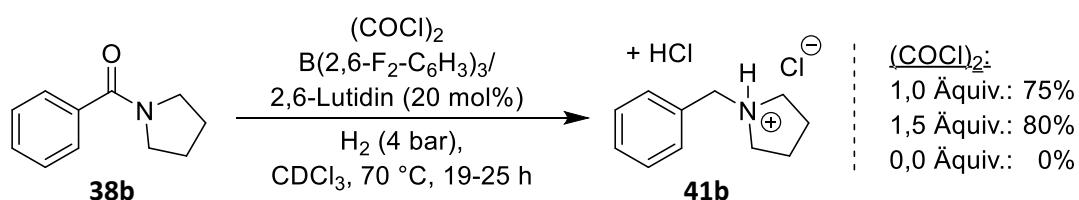


Schema 27: Synthese des Chloriminiumchlorides **45a** mit anschließender Reduktion durch das FLP **4b/3**.

Die Synthese von Chloriminiumchlorid **45a** gelang in exzellenter Ausbeute durch einen überstöchiometrischen Einsatz von Oxalylchlorid in Diethylether. Das Chloriminiumchlorid-Salz fiel als farbloser Feststoff aus der Lösung aus und konnte anschließend isoliert und getrocknet werden. Die Umsetzung von reinem Chloriminiumchlorid **45a** im NMR-Maßstab (100 µmol) mit dem FLP bestehend aus Boran **4b** und der Base **3** unter 4 bar Wasserstoff führte nach 19 h zu quantitativem Umsatz zum Ammoniumsalz **41a**. Hiermit konnte gezeigt werden, dass sowohl Oxalylchlorid als Deoxygenierungsreagenz als auch die Abbauprodukte Kohlenmonooxid und Kohlendioxid nicht an der Reduktionsreaktion beteiligt sind, wie bereits in Punkt 1 des Abschnitts 4.1 vermutet. Die Aktivierungsreaktion in der in Schema 25 durchgeführten Eintopfreaktion findet offensichtlich ausschließlich parallel zur nachfolgenden Reduktionsreaktion statt.

Eine weitere interessante Erkenntnis aus der Reaktion in Schema 27 ist, dass während des Reaktionsverlaufes im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum keine Signale des Iminiumchlorids **46a** als vermutetes Intermediat sichtbar sind. Vermutlich ist die Reduktion des Iminiumchlorid-Intermediates **46a** deutlich schneller als die Reduktion des Chloriminiumchlorid-Eduktes **45a**, sodass keine Akkumulierung des Intermediates **46a** beobachtet werden kann.

Die These des unbeteiligten Oxalylchlorids konnte in der Folge durch die Zugabe von 1,5 Äquivalenten Oxalylchlorid zu einer Eintopfreaktion mit Amid **38b** bestätigt werden (Schema 28). Hierbei trat trotz der überstöchiometrischen Zugabe von Deoxygenierungsreagenz zur Reaktion keine signifikante Verringerung der Reduktionsgeschwindigkeit auf. Es wurde sogar eine geringe Erhöhung der Ausbeute an **41b** im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum beobachtet. Weiterhin wurde bei ausbleibender Zugabe von Oxalylchlorid zur Eintopfreaktion kein Umsatz beobachtet, was die Notwendigkeit der elektrophilen Aktivierung der Carboxamide für den gewünschten Reaktionsverlauf unterstreicht.

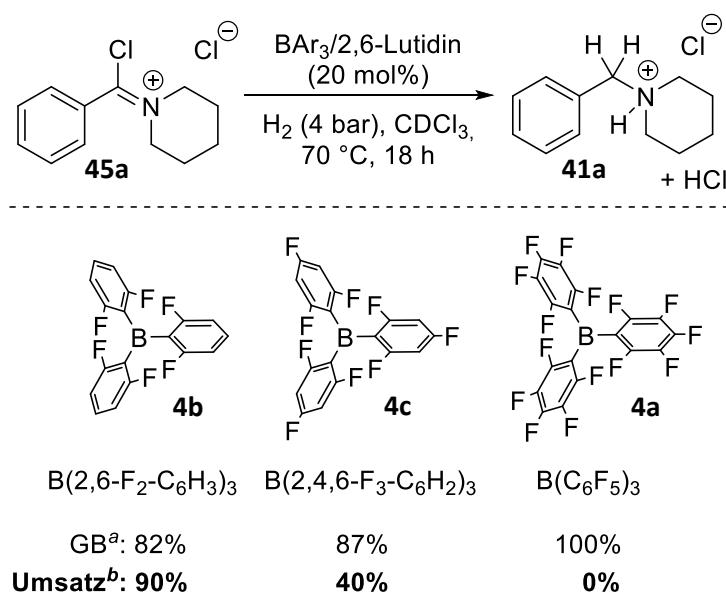


Schema 28: Umsetzung von Amid **38b** mit 20 mol% **4b/3** als Katalysator mit verschiedenen Mengen an Deoxygenierungsreagenz im NMR-Maßstab (100 µmol). Ausbeuten wurden durch Integration im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum bestimmt.

#### 4.2.2 Lewis-Säure-Stärke

Um die in Punkt 2 des Abschnittes 4.1 vermutete Beeinflussung der Lewis-Säure durch die Anwesenheit von Chlorid-Ionen in der FLP-katalysierten Reduktion von Chloriminiumchlorid **45a** zu untersuchen, wurden drei Borane mit unterschiedlicher Lewis-Acidität nebst 2,6-Lutidin (**3**) als Lewis-Base eingesetzt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Screening der stärkeren<sup>[34]</sup> Lewis-Säuren **4c** und **4a** in der FLP-katalysierten Reduktion von Chloriminiumchlorid **45a**.



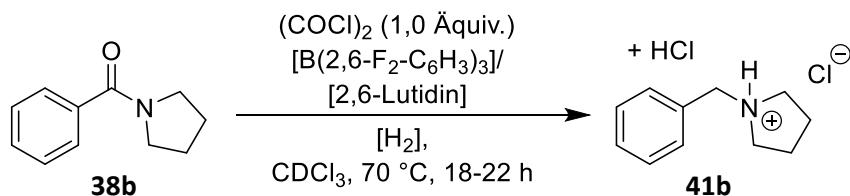
<sup>a</sup>Angabe der Lewis-Säure-Stärke relativ zu  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  (**4a**) nach GUTMANN-BECKETT<sup>[75]</sup> (GB). <sup>b</sup>Ermittlung des Umsatzes durch Integration im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum.

Hierbei konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung der Lewis-Acidität mit einer Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit korreliert. Da durch das fehlende Auftreten von Reaktionsintermediaten in der Untersuchung nach Schema 27 die Wasserstoffspaltung als vermutlich geschwindigkeitsbestimmender Reaktionsschritt identifiziert werden konnte, sollte eine Erhöhung der Lewis-Acidität der Lewis-Säure bei Beibehaltung der Lewis-Base zu einer beschleunigten Wasserstoffspaltung und damit zu einem erhöhten Umsatz führen. Da dies genau nicht der Fall ist, liegt der Schluss nahe, dass die Reaktionsgeschwindigkeit durch einen anderen Prozess in größerem Maße verlangsamt wird. Hierbei ist eine schwach reversible (Boran **4c**) bzw. irreversible (Boran **4a**) Boran-Chlorid-Adduktbildung als Grund für die reduzierten Umsätze denkbar. Eine Untersuchung der Reaktionsmischung durch NMR-Spektroskopie zeigte bei Boran **4a**, wie erwartet, im  $^{11}\text{B}$ -NMR Spektrum eine Adduktbildung mit einem Singulett bei  $\delta(^{11}\text{B}) = -6,55$  ppm. Die schwächer lewissäuren Borane **4c** und **4b** weisen hingegen kein Signal im  $^{11}\text{B}$ -NMR Spektrum auf, was ein dynamisches Gleichgewicht zwischen verschiedenen Spezies, höchstwahrscheinlich freies Boran und Addukt, bedeutet. Die hierdurch hervorgerufene Signalverbreiterung führt mitsamt einer natürlichen, durch das Quadrupolmoment des  $^{11}\text{B}$ -Kerns hervorgerufenen Signalverbreiterung zu einem Verschwinden der Signale. Das vermutete Adduktsignal konnte in der Probe mit Boran **4b** im  $^{11}\text{B}$ -NMR Spektrum exemplarisch bei einer Temperatur von  $-30^\circ\text{C}$  als schwaches Singulett bei  $\delta(^{11}\text{B}) = -6,73$  ppm identifiziert werden. Somit konnte die Vermutung aus Punkt 2 in Abschnitt 4.1 bestätigt werden, dass Boran-Lewis-Säuren mit Chlorid-Ionen Addukte ausbilden, jedoch sind diese bei schwachen Lewis-Säuren wie insbesondere der Lewis-Säure **4b** derart dynamisch, dass die Reaktivität der Lewis-Säure im FLP nicht beeinflusst wird.

#### 4.2.3 Kontrollexperimente zur Lewis-Base

Nachdem eine Beteiligung von Oxalylchlorid oder Abbauprodukten von Oxalylchlorid an der heterolytischen Wasserstoffspaltung mit subsequenter Reduktion des Chloriminiumchlorid-Intermediates ausgeschlossen werden konnte (vgl. Schema 27), wurden weitere Kontrollexperimente zur Klärung insbesondere der Rolle der Lewis-Base in der katalytischen Reduktion durchgeführt (Tabelle 2).

Tabelle 2: Kontrollexperimente der Eintopfreaktion mit Amid **38b**.<sup>a</sup>



Nr.:	B(2,6-F <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ( <b>4b</b> ):	2,6-Lutidin ( <b>3</b> ):	H <sub>2</sub> :	Ausbeute <sup>b</sup> :
1	20 mol%	20 mol%	4 bar	75%
2	20 mol%	20 mol%	-	0%
<b>3</b>	<b>20 mol%</b>	-	<b>4 bar</b>	<b>75%</b>
4	-	-	4 bar	0%

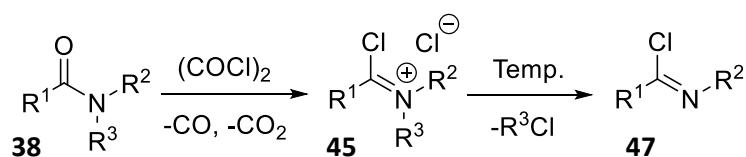
<sup>a</sup>Reaktionen wurden im NMR-Maßstab (100 µmol) durchgeführt. <sup>b</sup>Ausbeute wurde durch Integration im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum bestimmt.

Die Abwesenheit von Wasserstoff in der Reaktion führte zu einem kompletten Ausbleiben der Reduktion, es wurde ausschließlich ein Umsatz des Amids **38b** zum Chloriminiumchlorid-Intermediat beobachtet (Tabelle 2, Eintrag 2). Hierdurch konnte die Rolle des Wasserstoffes als Reduktionsmittel zweifelsfrei belegt werden. Die Abwesenheit von Boran **4b** während der Reaktion führte ebenfalls zu ausbleibender Reduktion, was die bereits in Tabelle 1 untersuchte Rolle des Borans als Lewis-Säure im katalytisch wirksamen FLP unterstreicht (Tabelle 2, Eintrag 4). Die Abwesenheit der Lewis-Base **3** führte überraschenderweise jedoch zu keiner signifikanten Verringerung der Ausbeute an Ammoniumchlorid **41b** als Reduktionsprodukt (Tabelle 2, Eintrag 3). Somit muss die der Base **3** zugedachte Rolle als katalytisch wirksame Lewis-Base im FLP neu bewertet werden, da offensichtlich eine andere, bisher nicht identifizierte Lewis-Base in der heterolytischen Wasserstoffspaltung aktiv ist. Dies passt wiederum zur Vermutung aus Punkt 3 in Abschnitt 4.1, dass 2,6-Lutidin (**3**) spätestens nach einem *turn-over* durch gebildeten Chlorwasserstoff vollständig irreversibel protoniert und somit katalytisch nicht mehr wirksam vorliegt. Es stellt sich somit die Frage, welche im Reaktionsgemisch vorhandene Komponente die Rolle der Lewis-Base für die heterolytische Wasserstoffspaltung einnimmt.

## 4.3 Halogenide als Lewis-Basen für die heterolytische Wasserstoffspaltung

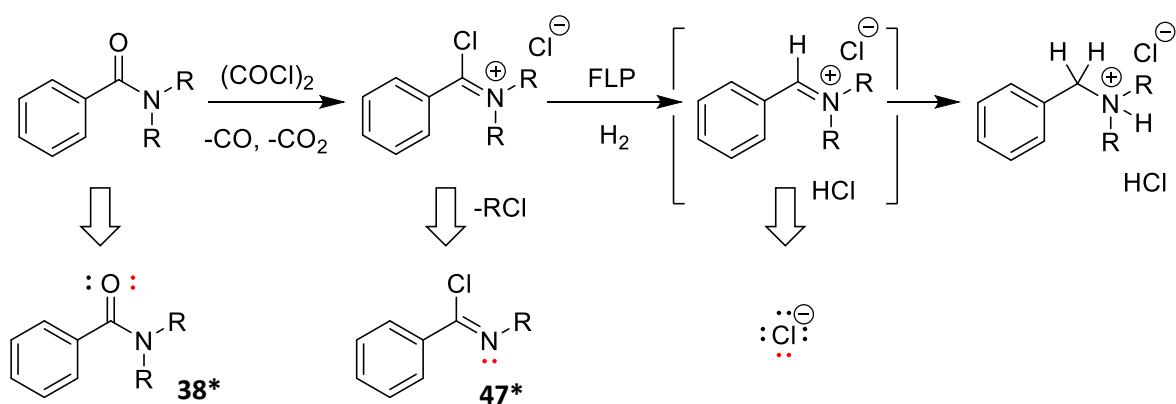
### 4.3.1 Identifizierung potentieller Lewis-Basen

Um die für die Wasserstoffspaltung verantwortliche Lewis-Base zu identifizieren, wurde zuerst analysiert, welche potentiell Lewis-basischen Komponenten im Reaktionsgemisch vorhanden sind. Hierbei darf eine signifikante Nebenreaktion nicht außer Acht gelassen werden, die bereits im Initialexperiment (vgl. Schema 25), aber auch in allen weiteren Experimenten mit Chloriniumchlorid-Salzen beobachtet werden konnte (Schema 29).



Schema 29: VON-BRAUN-Abbau als unerwünschte, thermisch induzierte Nebenreaktion von stabilen Chloriniumchlorid-Salzen.

Unter thermischer Belastung tendieren Chloriniumchlorid-Salze **45** zur Abspaltung von Alkylchlorid, hierbei wird ein ungeladenes Imidoylchlorid **47** gebildet, welches unter den hier gewählten Reaktionsbedingungen nicht weiter reagiert. Diese Reaktivität ist als VON-BRAUN-Abbau bekannt und dient normalerweise zur Herstellung von Nitrilen und Halogenalkanen aus tertiären Carbonsäureamiden **38**.<sup>[76]</sup> Insbesondere aus cyclischen Carbonsäureamiden, wie bspw. **38a** oder **38b**, können durch diese Methode dihalogenierte Alkane erhalten werden. Diese Reaktivität wird ausführlich in Abschnitt 4.4 besprochen.



Schema 30: Potentiell Lewis-basische Komponenten innerhalb des Reaktionsgemisches der Eintopfreaktion.

In Schema 30 sind die entweder schon vorhandenen oder während des Reaktionsverlaufes gebildeten Lewis-basischen Komponenten im Reaktionsgemisch der Eintopfreaktion zusammengetragen. Neben dem Startmaterial **38\***, welches als Carboxamid an der Sauerstofffunktionalität durchaus Lewis-basisch ist, sind noch das durch VON-BRAUN-Abbau aus dem Chloriniumchlorid-Salz entstandene Imidoylchlorid **47\*** sowie das in den Intermediaten und im

Produkt vorhandene Chlorid-Ion als Lewis-Base zu nennen. Auch wenn das Amid **38\*** während des Reaktionsverlaufes vollständig zum Intermediat umgesetzt wird, ist eine Rückreaktion zum Amid durch im Wasserstoffgas vorhandenen Feuchtigkeitsspuren nicht auszuschließen, wie PARADIES *et al.* im analogen Phosphinoxid-Reduktionsprotokoll zeigen konnten.<sup>[74]</sup>

#### 4.3.2 Nachweis von Reaktivität durch *Scrambling*-Experimente

Der Nachweis für eine heterolytische Wasserstoffspaltung von Lewis-Säure und Lewis-Base kann durch Spektroskopie des Produktes, d. h. in der Regel des Hydridoborates, erfolgen. Jedoch handelt es sich bei den potentiellen Lewis-Säure-Base-Paaren um FLPs mit schwacher Lewis-Säure und schwacher Lewis-Base. Das Gleichgewicht der heterolytischen Wasserstoffspaltung liegt hierbei sehr stark auf der Seite des frustrierten Paars (*transiente* Aktivierung, vgl. Abschnitt 2.2.3.2), sodass Onium-Hydridoborate bei Raumtemperatur bisher nicht nachgewiesen werden konnten. Das Onium-Hydridoborat kann hierbei, wenn überhaupt, ausschließlich bei tiefer Temperatur spektroskopisch nachgewiesen werden, was jedoch bisher nur für Paare von schwacher Lewis-Base und starker Lewis-Säure erfolgt ist.<sup>[32,33]</sup> Daher erfolgte der Nachweis von heterolytischer Wasserstoffspaltung für diesen Spezialfall nicht durch Spektroskopie des Onium-Hydridoborates, sondern durch das in Abbildung 2 links dargestellte Experiment.

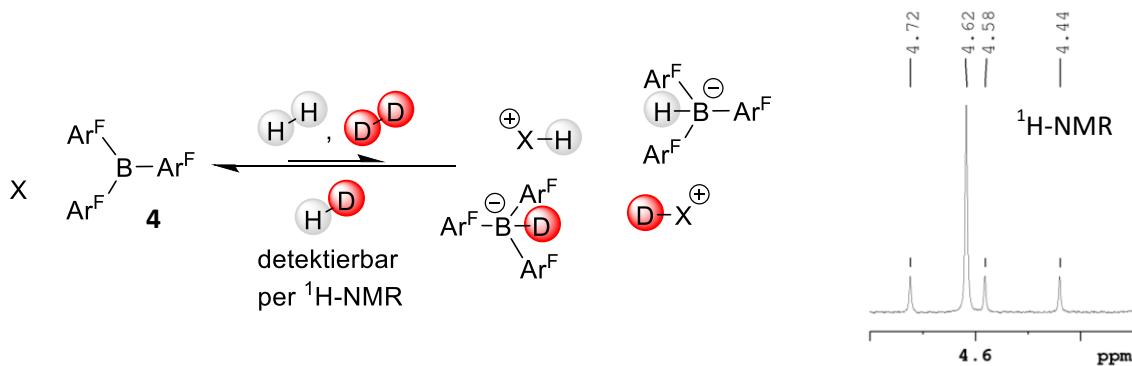


Abbildung 2: links: Schema eines *scrambling*-Experiments zum Nachweis von heterolytischer Wasserstoff/Deuteriumspaltung.  
rechts: Typisches Wasserstoffdeuterid-Triplett im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum mit  $^1J_{HD} = 43$  Hz neben einem Wasserstoff-Singulett.

Hierbei wurde ein Gemisch aus der Lewis-Säure **4** und der zu untersuchenden Lewis-Base **X** mit einem Gasgemisch aus Wasserstoff und Deuterium begast und anschließend über einen längeren Zeitraum erhitzt. Falls es im Gleichgewicht zur Bildung von Onium-Hydridoborat kommt, so wird dieses statistisch mit Wasserstoff und Deuterium gleichermaßen gebildet. Eine Rekombination des heterolytisch gespaltenen Wasserstoffs bzw. Deuteriums findet jedoch ebenso statistisch statt, sodass es, neben der Rückreaktion zu Wasserstoff und Deuterium, ebenfalls zur Bildung von Wasserstoffdeuterid kommen muss (*scrambling*).<sup>[38]</sup> Durch das Quadrupolmoment des Deuteriumkerns spaltet das Protonensignal von Wasserstoffdeuterid im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum zu einem

signifikanten Triplett mit gleicher Intensität und hoher Kopplungskonstante von  $^1J_{\text{HD}} = 43$  Hz auf und kann in der Folge einfach detektiert werden (vgl. Abbildung 2, rechts).

Für den Nachweis der heterolytischen Wasserstoffspaltung wurden *N,N*-Dimethylbenzamid (**38c**), *N*-Methylbenzimidoylchlorid (**47d**) und Tetraphenylphosphoniumchlorid (**48**) als Testbasen nach Schema 30 ausgewählt. Das Imidoylchlorid **47d** wurde vorher durch Temperieren von aus Amid **38c** dargestelltem Chloriminiumchlorid bei 80 °C über Nacht erhalten. Die Umsetzung mit Boran **4b** in chloriertem Lösemittel bei erhöhter Temperatur unter einer Wasserstoff/Deuteriumatmosphäre von 4 bar führte bei Amid **38c** sowie bei Imidoylchlorid **47d** nicht zur Bildung von Wasserstoffdeuterid, während bei Chlorid **48** bereits über Nacht eine Bildung von Wasserstoffdeuterid im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum zu erkennen war (Abbildung 3, unten).

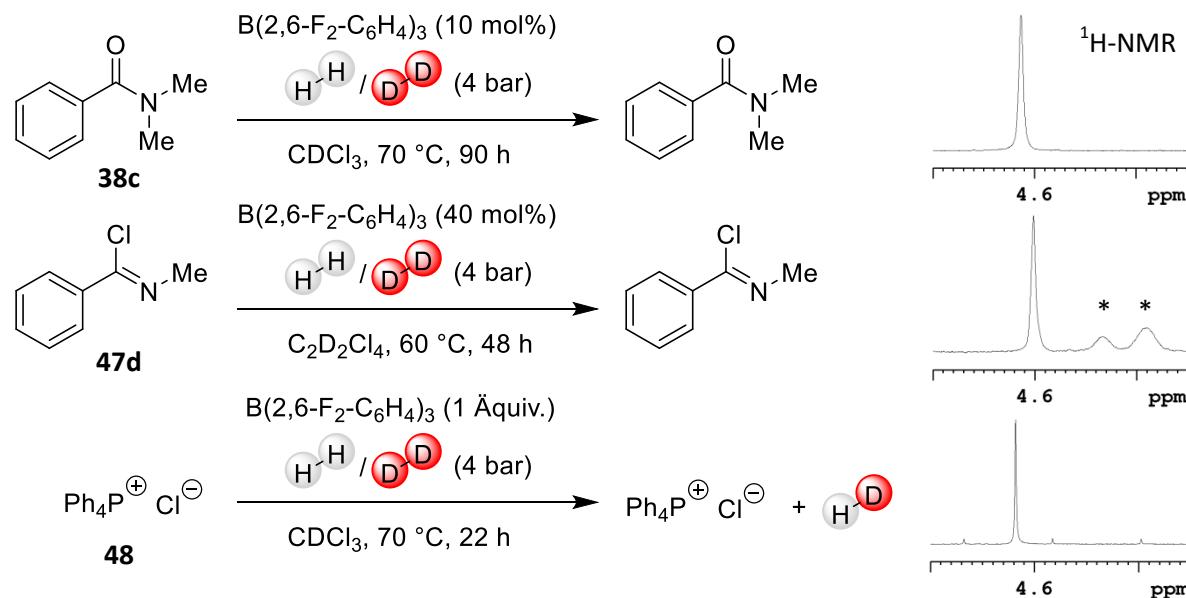


Abbildung 3: *Scrambling*-Experimente mit den in Schema 30 identifizierten potentiellen Lewis-Basen und der Lewis-Säure **4b**. Verschiebung des  $\text{H}_2$ -Signals im mittleren  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum durch Verwendung eines anderen Lösemittels. \*Nebenprodukte.

Das beim FLP Phosphoniumchlorid **48**/Boran **4b** beobachtete  $\text{H}_2/\text{D}_2$ -scrambling kann als Nachweis für die Lewis-basischen Eigenschaften von Chlorid interpretiert werden, jedoch ist eine Wirksamkeit des Phosphonium-Kations als Lewis-Säure nicht auszuschließen.<sup>[74]</sup> Für einen endgültigen Reaktivitätsnachweis des FLP Chlorid/Boran müssen daher noch weitere Chlorid-Reagenzien ohne potentiell aktives Kation untersucht werden.

Aus diesem Grund wurde im Anschluss das Salz Tetra-*n*-butylammoniumchlorid zusammen mit Boran **4b** einer Wasserstoff/Deuteriumatmosphäre ausgesetzt. Auch hierbei zeigte sich nach 22 h bei 70 °C eine deutliche Bildung von Wasserstoffdeuterid im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum. Weiterhin konnte aber auch die Generierung von weiteren Spezies in Spuren im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum nachgewiesen werden. Hierbei kann es sich um durch Eliminierung aus dem Ammoniumsalz gebildetes Tri-*n*-butylamin handeln, welches selbst eine starke, sterisch gehinderte Lewis-Base ist. Somit ist auch Tetra-*n*-

butylammoniumchlorid kein geeignetes Reagenz, um eine heterolytische Wasserstoffspaltung eines FLPs aus Boran und Chlorid zweifelsfrei zu belegen.

Der Nachweis einer heterolytischen Wasserstoffspaltung eines FLPs aus Chlorid und Boran konnte schlussendlich mithilfe des Imidazoliumsalzes **49a** erbracht werden. Das Imidazoliumchlorid **49a** wird üblicherweise als ionisches Lösemittel verwendet und ist daher besonderen Anforderungen an chemischer Inertheit und Temperaturstabilität (Smp.: ca. 70 °C) unterworfen.<sup>[77]</sup>

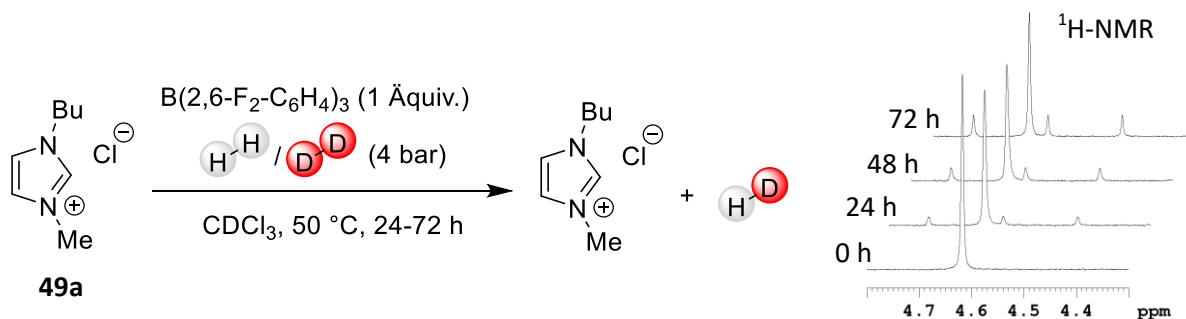


Abbildung 4: Scrambling-Experiment mit dem chemisch inerten und temperaturstabilen Imidazoliumchlorid **49a** und Boran **4b**.

Bei der Verwendung von Imidazoliumchlorid **49a** konnte ein H<sub>2</sub>/D<sub>2</sub>-scrambling durch Bildung von Wasserstoffdeuterid nachgewiesen werden. Bereits bei 50 °C Reaktionstemperatur findet eine Bildung von Wasserstoffdeuterid statt und setzt sich auch über längere Zeit fort (Abbildung 4). Weiterhin kann davon ausgegangen werden, dass die heterolytische Wasserstoffspaltung durch das FLP Chlorid **49a**/Boran **4b** erfolgt ist, da keine weiteren reaktiven Spezies in Lösung vorhanden sind. Obwohl eine Aktivität von schwachen Basen in der FLP-katalysierten Wasserstoffspaltung bereits postuliert und auch an einigen Beispielen durchgeführt wurde<sup>[32,40,41]</sup>, ist dieses Experiment jedoch der erste zweifelsfreie Nachweis für die Aktivität von Chlorid als Lewis-Base in der FLP-katalysierten Wasserstoffspaltung.

Das Experiment aus Abbildung 4 wurde danach ebenfalls für Imidazoliumbromid **49b** und Imidazoliumiodid **49c** wiederholt, um das Potential der weniger Lewis-basischen Halogenide Bromid und Iodid zu untersuchen (Abbildung 5). Hierbei ist zu erkennen, dass für beide Halogenide eine höhere Temperatur für die heterolytische Wasserstoffspaltung erforderlich ist. So ist für ein H<sub>2</sub>/D<sub>2</sub>-scrambling mit dem FLP Bromid **49b**/Boran **4b** eine Reaktionstemperatur von 70 °C nötig, das scrambling von FLP Iodid **49c**/Boran **4b** ist erst bei 90 °C zu beobachten. Diese Beobachtung ist im Einklang mit einer niedrigeren Basizität von Bromid und Iodid im Vergleich zu Chlorid. Die experimentell ermittelten Ergebnisse zum H<sub>2</sub>-Spaltungspotential von Halogeniden konnten ebenfalls von GRIMME *et al.* durch quantenchemische Rechnungen bestätigt werden.<sup>[78]</sup>

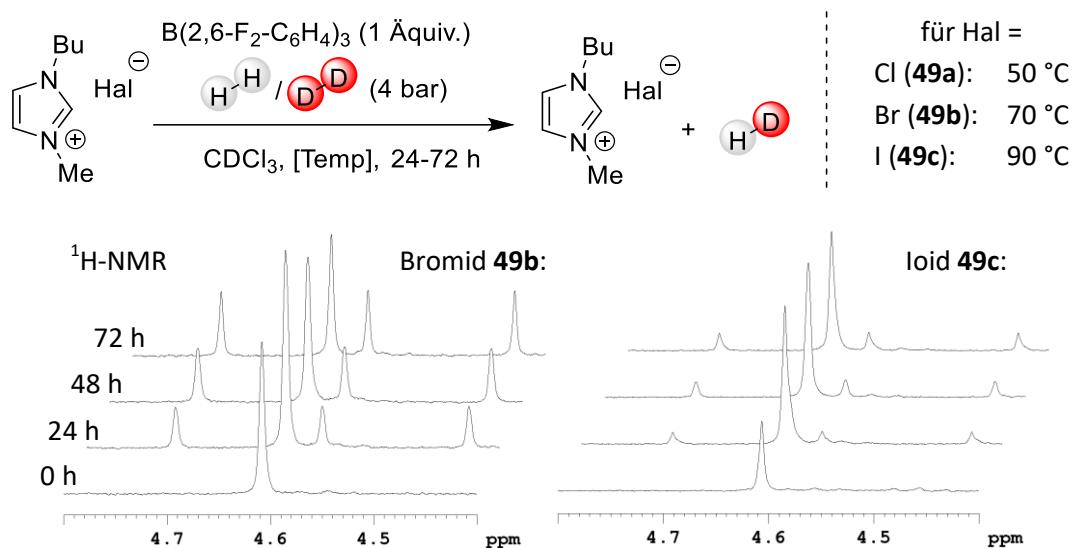
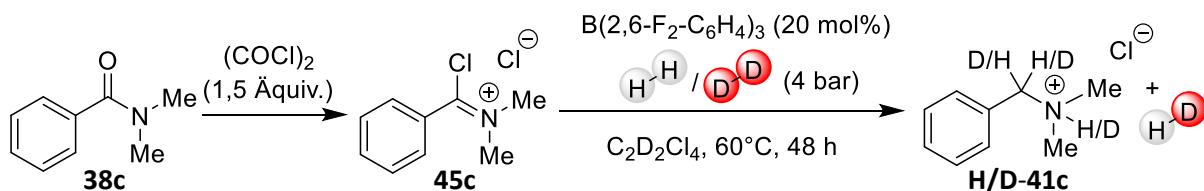


Abbildung 5: Scrambling-Experimente mit Imidazoliumhalogenid-Salzen **49a**, **49b**, **49c** und Boran **4b**.

Auch für das FLP aus Imidazoliumchlorid **49a** und Boran **4b** konnte im  $^{11}\text{B}$ -NMR Spektrum bei Raumtemperatur kein Addukt nachgewiesen werden. Vielmehr ist, wie auch bereits mit Chloriminiumchlorid **45a** (vgl. Abschnitt 4.2.2), überhaupt keine Spezies im  $^{11}\text{B}$ -NMR Spektrum zu sehen, was auf eine Linienverbreiterung durch chemischen Austausch zurück zu führen ist. Ein Abkühlen des Gemisches **49a/4b** auf  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  offenbart jedoch, neben dem bereits mit **45a** identifizierten Addukt bei einer chemischen Verschiebung im  $^{11}\text{B}$ -NMR Spektrum von  $-6,65\text{ ppm}$ , ein weiteres Signal bei  $\delta = 64,62\text{ ppm}$ , welches dem freien Boran **4b** zugeordnet werden kann. Mit diesem Experiment kann belegt werden, dass Boran **4b** und die Lewis-Base Chlorid in einem Gleichgewicht zwischen freier Spezies und Addukt vorliegen und in diesem Zustand anscheinend in der Lage sind, Wasserstoff heterolytisch zu spalten.

Das *scrambling*-Experiment wurde anschließend ebenfalls mit Chloriminiumchlorid **45c** wiederholt (Schema 31).



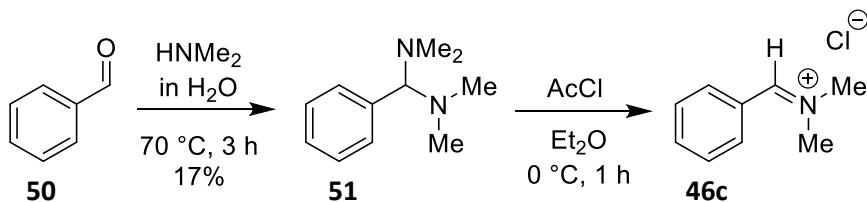
Schema 31: Scrambling-Experiment mit Chloriminiumchlorid **45c** und Boran **4b**.

Auch hierbei konnte die Bildung von Wasserstoffdeuterid im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum bereits nach 24 h bei  $60\text{ }^\circ\text{C}$  nachgewiesen werden. Ebenfalls fand ein statistischer Einbau von Deuterium in das Produkt **41c** statt, das Integral der Benzylgruppe entsprach nur  $0,9\text{ H}$  und das Integral des Ammoniumprotons sogar nur ca.  $0,25\text{ H}$  gegenüber dem Integral der Methylgruppen. Weiterhin änderten sich durch den Deuteriumeinbau die Spinsysteme, neben den üblichen  $\text{A}_2\text{X}$ - und  $\text{A}_6\text{X}$ -Spinsystemen für die vollständig protonierte Verbindung konnte ein  $\text{AX}$ - bzw.  $\text{A}_2/\text{A}$ -Spinsystem sowie ein  $\text{A}_6$ -Spinsystem

mit marginal unterschiedlichen chemischen Verschiebungen identifiziert werden. Kontrollexperimente ohne Boran **4b** als Katalysator zeigten keine Bildung von Wasserstoffdeuterid sowie keine Reduktion zum Amin **41c**. Dieses Experiment bestätigt die Anwesenheit einer FLP-fähigen Lewis-Base in der Reaktion, es kann jedoch nicht explizit das Chlorid als Lewis-Base identifiziert werden.

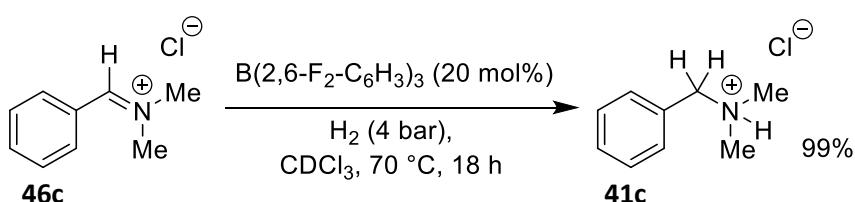
#### 4.3.3 Kontrollexperimente und Reaktionsmechanismus

Um die katalytische Aktivität von Chlorid als Lewis-Base in einer FLP-katalysierten Hydrierungsreaktion nachzuweisen, wurde ein Iminiumchlorid als vermutetes Intermediat der Hydrierung von Chloriminiumchloriden auf einem anderen Syntheseweg dargestellt (Schema 32) und anschließend in der katalytischen Hydrierung umgesetzt (Schema 33).



Schema 32: Synthese von *N,N*-Dimethylbenziminiumchlorid (**46c**) aus Benzaldehyd (**50**).

Über eine Zwei-Schritt-Synthese konnte *N,N*-Dimethylbenziminiumchlorid (**46c**) aus Benzaldehyd (**50**) über ein isoliertes Aminal-Intermediat **51** dargestellt werden. Die Isolierung des Iminiumchlorid-Salzes **46c** gelang quantitativ durch Ausfällen aus Ether. Hierbei ist beachtenswert, dass die Syntheseroute des Iminiumchlorids keine der üblichen Verunreinigungen und Nebenprodukte der Syntheseroute der Chloriminiumchloride (z.B. Carboxamide, Oxalylchlorid, etc.) beinhaltet, womit ein Einfluss dieser Verunreinigungen ausgeschlossen werden kann.

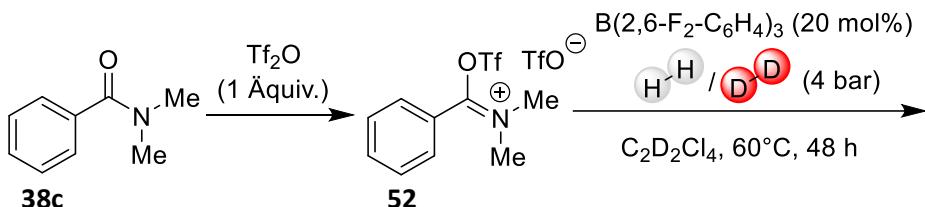


Schema 33: Reduktion von *N,N*-Dimethylbenziminiumchlorid (**46c**) mit 20 mol% **4b** als Katalysator. Der Umsatz wurde durch Integration der Signale von Startmaterial und Produkt im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum bestimmt.

Die Umsetzung von Iminiumchlorid **46c** mit 20 mol% Boran **4b** als Katalysator unter 4 bar Wasserstoff bei  $70^\circ\text{C}$  ergab einen vollständigen Umsatz zum Ammoniumchlorid **41c**. Bemerkenswert ist hierbei, dass die Reaktion vollständig ohne erkennbare Nebenreaktionen abläuft, sodass Nebenprodukte, im Vergleich zur Reduktion von Chloriminiumchloriden, als katalytisch aktive Spezies von Vornherein ausgeschlossen werden können. Ebenfalls ist die Anwesenheit von Carboxamiden generell ausgeschlossen. Hierdurch konnte die Rolle von Chlorid als katalytisch aktive Lewis-Base in der

Reduktion von Chloriminium- und Iminiumsalzen zweifelsfrei belegt werden. Ein Kontrollexperiment ohne Boran **4b** führte nicht zur Reduktion von **46c**.

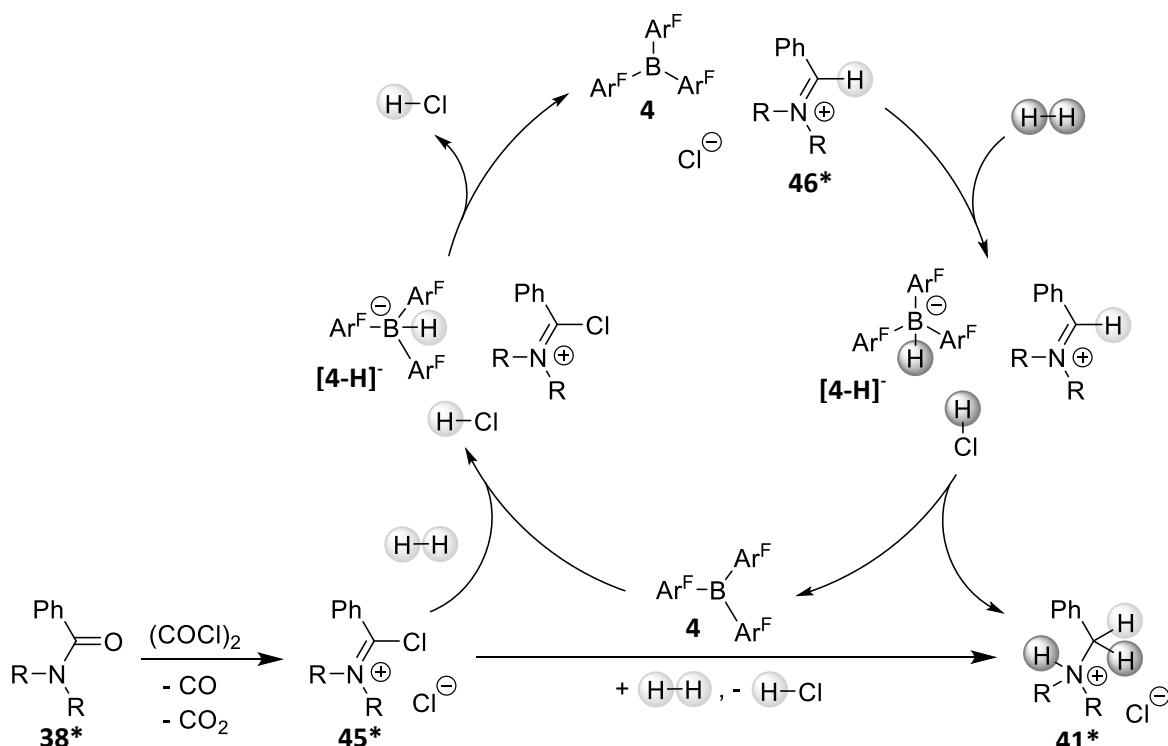
Als weitere Kontrollreaktion wurde analog zur Arbeit von CHARETTE *et al.* das Triflyliminiumtriflat **52** hergestellt<sup>[68a]</sup> und in der katalytischen Reduktion mit Boran **4b** umgesetzt (Schema 34).



Schema 34: Umsetzung von Triflyliminiumtriflat **52** in der katalytischen Reduktion mit Boran **4b**.

Da hierbei das Substrat selbst mit dem extrem schwach basischen Triflat-Anion keine geeignete Lewis-Base bereitstellt, sollte weder eine Reduktion von **52** zum Amin **41c**, noch ein *scrambling* von Wasserstoff und Deuterium stattfinden. Nach 48 Stunden bei 60 °C konnte kein Amin **41c** und ebenfalls kein Wasserstoffdeuterid im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum identifiziert werden, was eine katalytische Aktivität von Halogeniden weiter stützt.

Mithilfe der in Abschnitt 4.2 und 4.3 erarbeiteten Erkenntnisse kann nun ein Reaktionsmechanismus für die FLP-katalysierte Reduktion von tertiären Carboxamiden formuliert werden (Schema 35).

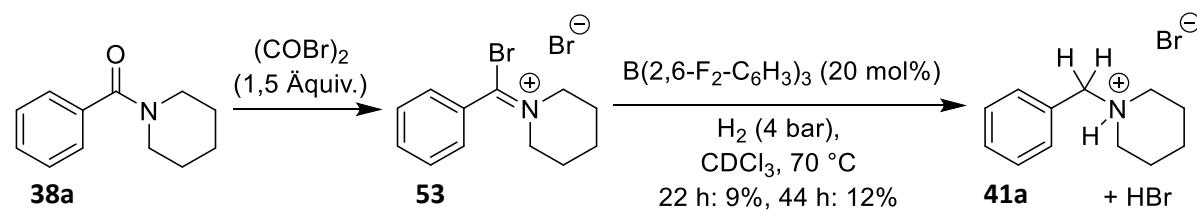


Schema 35: Reaktionsmechanismus für die FLP-katalysierte Reduktion von tertiären Carboxamiden.

Hierbei wirkt, nach initialer Aktivierung des Carboxamids **38\*** zum Chloriminiumchlorid-Intermediat **45\***, das Chlorid zusammen mit dem Boran-Katalysator **4** als FLP, welches molekularen Wasserstoff heterolytisch zu Chlorwasserstoff und Hydridoborat **[4-H]<sup>-</sup>** spaltet. Das Hydridoborat **[4-H]<sup>-</sup>** reduziert

in der Folge das Chlorinium-Kation zum Iminiumchlorid-Intermediat **46\***. Nach erneuter Wasserstoffspaltung zwischen Chlorid und Boran-Katalysator **4** wird das Iminiumchlorid-Intermediat **46\*** zum Amin **41\*** reduziert und der Boran-Katalysator **4** regeneriert. Durch die als Nebenprodukt entstandenen Äquivalente Chlorwasserstoff liegt das Amino-Produkt **41\*** nach Reduktion als Hydrochlorid vor.

Schlussendlich wurde ebenfalls die katalytische Aktivität von Bromid in der katalytischen Reduktion von Bromiminiumbromiden untersucht (Schema 36). Hierfür wurden das Bromiminiumbromid-Intermediat **53** *in-situ* durch Umsetzung des tertiären Carboxamides **38a** mit Oxalylbromid erhalten.



Schema 36: Umsetzung von Amid **38a** mit 1,5 Äquiv. Oxalylbromid sowie 20 mol% Boran **4b** unter 4 bar  $\text{H}_2$ . Der Umsatz wurde durch Integration der Signale von Startmaterial und Produkten im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum bestimmt.

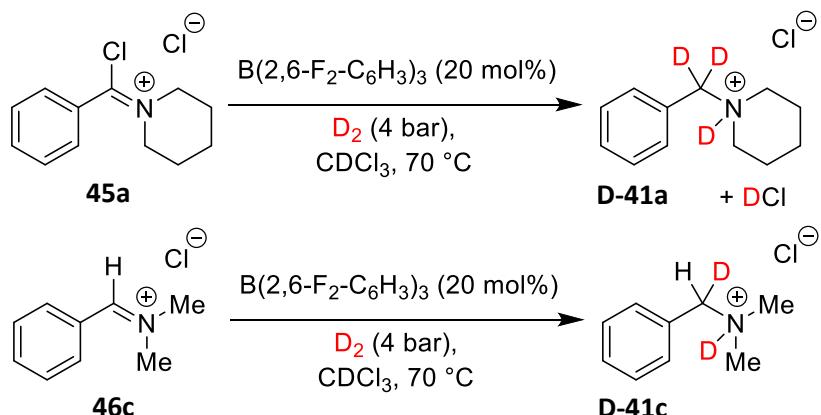
Bei identischen Reaktionsbedingungen konnte die Reduktion analog zur Aktivierung mit Oxalylchlorid beobachtet werden (vgl. Schema 25), jedoch verlief die Umsetzung zu Amin **41a** mit Bromid als Lewis-Base deutlich langsamer als eine vergleichbare Reduktion mit Chlorid als Lewis-Base. Über Nacht konnte im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum nur eine Ausbeute an Amin **41a** von 9% ermittelt werden, wohingegen die Nebenreaktion zum Imidoylbromid bereits zu 10% stattgefunden hatte. Nach 44 Stunden wurde nur eine geringe Steigerung der Ausbeute an Amin **41a** von 12% gemessen, wohingegen die Eliminierung zum Imidoylbromid bereits zu 20% stattgefunden hatte. Damit konnte nachgewiesen werden, dass Bromid ebenfalls in der Lage ist, als aktive Lewis-Base in der FLP-katalysierten Hydrierung von Iminium-Salzen zu wirken. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist jedoch, wie bereits beim Experiment in Abbildung 5 gezeigt, aufgrund der geringeren Basenstärke von Bromid im Vergleich zu Chlorid stark herabgesetzt.

#### 4.3.4 Deuterierungsexperimente

Durch Deuterierungsexperimente wurde der vermutete Reaktionsmechanismus (vgl. Schema 35) einer Reduktion in zwei Schritten mit einem Iminiumchlorid-Intermediat bestätigt (Schema 37).

Die Reduktion von Chloriminiumchlorid **45a** mit 20 mol% Katalysator **4b** und 4 bar Deuterium führte zur Bildung von an der Benzylposition zweifach deuteriertem *N*-Benzylpiperidiniumchlorid (**D-41a**). Im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum konnte dies durch die vollständige Abwesenheit des normalerweise bei 4,12 ppm sichtbaren Dubletts der Benzylgruppe beobachtet werden. Ebenfalls wurde kein verbreitertes Signal des Ammonium-Protons bei normalerweise ca. 12,3 ppm beobachtet. Die

Reduktion des Iminiumchlorid-Intermediates **46c** hingegen führte bei gleichen Bedingungen zu einer Monodeuterierung an der benzylischen Position. Im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum konnte bei 4,17 ppm ein Singulett mit einem Integral von 1 H gegenüber dem Dimethylsignal beobachtet werden. Außerdem führte die Deuterierung an der Ammonium-Position zu einem Zusammenbruch der  $^1\text{H}$ -Spinsysteme  $\text{A}_2\text{X}$  und  $\text{A}_6\text{X}$  gegenüber der nichtdeuterierten Verbindung **41c**.



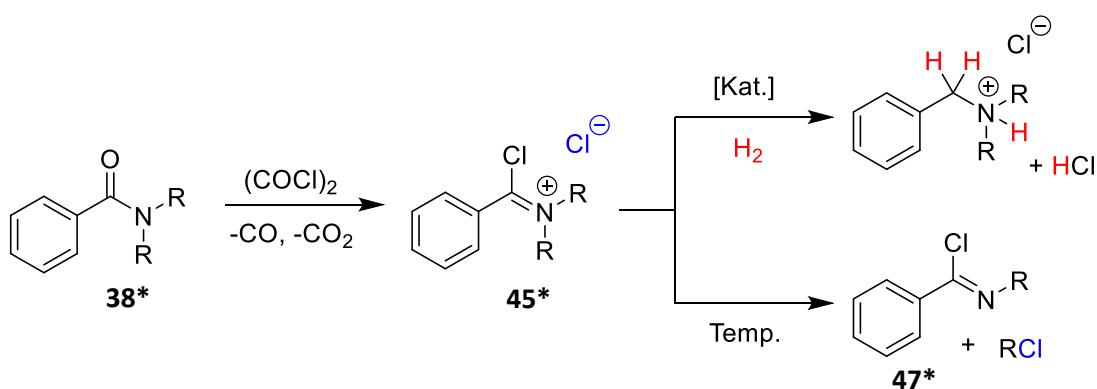
Schema 37: Deuterierungsexperimente mit Chloriminiumchlorid **45a** und dem Reduktionsintermediat Iminiumchlorid **46c**.

In diesem Kapitel konnte erstmalig eine Aktivität von Halogeniden als Lewis-Base in der FLP-katalysierten, heterolytischen Wasserstoffspaltung nachgewiesen werden. Neben einer Aktivität der stärker lewisbasischen Chloride konnte auch eine Aktivität von schwächer lewisbasischen Bromiden und Iodiden beobachtet werden. Weiterhin wurde die katalytische Aktivität von Chloriden und Bromiden in der FLP-katalysierten Hydrierung von Halogeniminiumhalogeniden beobachtet. Die Rolle der Halogenide als aktive Lewis-Base konnte durch Kontrollexperimente mit separat synthetisiertem Iminiumchlorid sowie mit halogenfrei dargestelltem Triflyliminiumtriflat als Positiv- sowie Negativprobe zweifelsfrei bestätigt werden.

#### 4.4 Optimierung der Reaktionsbedingungen

Wie bereits zu Beginn von Abschnitt 4.3 erläutert, findet bei *N,N*-disubstituierten Benzamiden **38\*** nach der Umsetzung zum Chloriminiumchlorid **45\*** unter den Reaktionsbedingungen der katalytischen Reduktion eine Nebenreaktion statt, die zur Bildung eines nicht reaktiven Nebenproduktes **47\*** führt (Schema 38, unterer Reaktionsweg).

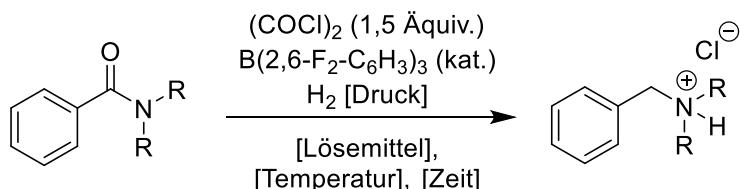
Diese als VON-BRAUN-Abbau<sup>[76a]</sup> bekannte Reaktion von Halogeniminiumhalogeniden kann als Substitutionsreaktion des Chlorids an einem Alkylsubstituenten des Chloriminium-Ions beschrieben werden<sup>[76b]</sup> und führt zur Bildung des neutralen und unter den verwendeten Bedingungen nicht reaktiven Imidoylchlorids **47\*** sowie einem Äquivalent Alkylchlorid. Da diese Reaktivität, wie auch die Hydrierungsreaktion, mit steigender Temperatur zunimmt, können beide Reaktionswege als Konkurrenzreaktionen betrachtet werden.



Schema 38: VON-BRAUN-Abbau (unten) als Konkurrenzreaktion zur FLP-katalysierten Hydrierung von Chloriminiumchloriden (oben).

Die Herausforderung bestand also in der Favorisierung der Hydrierungsreaktion über die Abbaureaktion durch kluge Wahl der Reaktionsparameter Temperatur, Katalysatorbeladung und Wasserstoffdruck. Mit den Carboxamiden **38a** ( $R = -C_5H_{10}-$ , Konkurrenzreaktion vergleichsweise langsam) und **38c** ( $R = Me$ , Konkurrenzreaktion vergleichsweise schnell) wurde daher eine Optimierung der Reaktionsbedingungen im NMR-Maßstab durchgeführt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die katalytische Eintopfhydrierung von tertiären Carboxamiden.<sup>a</sup>



Nr.:	R:	$B(2,6-F_2-C_6H_3)_3$ ( <b>4b</b> ):	Temp.:	Zeit:	$H_2$ :	Lösemittel:	Ausbeute: <sup>b</sup>
1	$-C_5H_{10}-$ ( <b>38a</b> )	20 mol%	70 °C	18 h	4 bar	$CDCl_3$	85%
2	$-C_5H_{10}-$ ( <b>38a</b> )	10 mol%	70 °C	48 h	4 bar	$CDCl_3$	90%
3	$-C_5H_{10}-$ ( <b>38a</b> )	5 mol%	70 °C	48 h	4 bar	$CDCl_3$	75%
4	$-C_5H_{10}-$ ( <b>38a</b> )	5 mol%	70 °C	36 h	4 bar	$CD_2Cl_2$	35%
5	$-C_5H_{10}-$ ( <b>38a</b> )	5 mol%	70 °C	22 h	4 bar	$C_2D_2Cl_4$	25%
6	$-C_5H_{10}-$ ( <b>38a</b> )	5 mol%	70 °C	20 h	4 bar	$C_6D_6$	-
7	$-C_5H_{10}-$ ( <b>38a</b> )	5 mol%	70 °C	20 h	4 bar	$CD_3CN$	-
8	$-C_5H_{10}-$ ( <b>38a</b> )	20 mol%	50 °C	20 h	4 bar	$CDCl_3$	30%
9	$-C_5H_{10}-$ ( <b>38a</b> )	20 mol%	60 °C	41 h	4 bar	$CDCl_3$	>90%
10	$-C_5H_{10}-$ ( <b>38a</b> )	20 mol%	80 °C	22 h	4 bar	$CDCl_3$	90%
11	$-C_5H_{10}-$ ( <b>38a</b> )	5 mol%	70 °C	28 h	12 bar	$CDCl_3$	90%
12	Me ( <b>38c</b> )	5 mol%	50 °C	48 h	12 bar	$CDCl_3$	40%
13	Me ( <b>38c</b> )	5 mol%	50 °C	22 h	50 bar	$CDCl_3$	90%
14	Me ( <b>38c</b> )	5 mol%	50 °C	22 h	80 bar	$CDCl_3$	>90%
15	Me ( <b>38c</b> )	2 mol%	70 °C	22 h	80 bar	$CDCl_3$	85%
16	Me ( <b>38c</b> )	2 mol%	60 °C	22 h	80 bar	$CDCl_3$	90%

<sup>a</sup>Ansatzgröße üblicherweise 100  $\mu\text{mol}$  Carboxamid gelöst in 0,6 mL Lösemittel. Reaktionen wurden im J-Young-NMR-Röhrchen mit Teflonverschluss (bis 4 bar  $H_2$ -Druck) oder im Millireaktor (über 4 bar  $H_2$ -Druck) durchgeführt. <sup>b</sup>Ausbeute wurde durch Integration der Produkt- und aller Nebenproduktsignale im  $^1H$ -NMR-Spektrum bestimmt. Die Ausbeuten wurden auf ein Vielfaches von 5% abgerundet.

Eine für die Reaktionsführung im präparativen Maßstab notwendige Verringerung der Katalysatorbeladung konnte bei Verwendung von Substrat **38a** mit einer Verlängerung der Reaktionsdauer auf 48 h kompensiert werden (Tabelle 3, Einträge 2,3). Die Verringerung der Katalysatorbeladung auf 5 mol% führte jedoch nach 48 h nur zu einer Ausbeute an Ammoniumsalz von 75% (Eintrag 3). Daher wurde in der Folge versucht, durch Variation des Lösemittels eine Favorisierung der Reduktionsreaktion zu erreichen (Einträge 4-7). Der Wechsel auf andere chlorierte Lösemittel führte zu einer Verlangsamung der Reduktionsreaktion (Einträge 4,5), während die Verwendung von nicht halogenierten Lösemitteln zu einem vollständigen Reaktivitätsverlust führte (Einträge 6,7). Bei der Verwendung von  $C_6D_6$  als Lösemittel fiel das ionische Intermediat als farbloser Feststoff aus, wodurch ein ausbleibender Umsatz erklärt werden kann (Eintrag 6). Durch diese Beobachtung können andere stark unpolare Lösemittel ebenfalls ausgeschlossen werden. Die Verwendung von  $CD_3CN$  als polar aprotisches Lösemittel führte zwar zu einem homogenen Reaktionsgemisch, die Aktivität des Katalysatorsystems ist jedoch nicht mehr gegeben (Eintrag 7). Dies kann auf eine Lewis-Säure-Base Adduktbildung des Lösemittels mit dem lewissäuren Katalysator **4b** zurückgeführt werden. Eine Variation des Lösemittels führte nicht zu einer Beschleunigung der Reduktionsreaktion, weshalb in der Folge die Reaktionen weiterhin in Chloroform durchgeführt wurden. Die Verringerung der Reaktionstemperatur auf 50 °C bei einer hohen Katalysatorbeladung von 20 mol% führte zu einer drastischen Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit, nach 20 h konnten im  $^1H$ -NMR Spektrum nur eine Ausbeute an Ammoniumsalz von 30% detektiert werden (Eintrag 8). Die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 80 °C bei 20 mol% Katalysatorbeladung führte zwar zu einer hohen Ausbeute von 90%, jedoch auch zu einer signifikanten Bildung des Konkurrenzproduktes, wodurch Reaktionstemperaturen über 70 °C ausgeschlossen wurden (Eintrag 10). Schlussendlich konnte durch eine Erhöhung des Wasserstoffdrucks auf 12 bar die gewünschte Beschleunigung der Reduktionsreaktion erreicht werden, mit 5 mol% Katalysatorbeladung wurde nach 28 h bei 70 °C eine Ausbeute von 90% detektiert (Eintrag 11).

Das dimethylsubstituierte Benzamid **38c** war in Vorversuchen bereits aufgefallen, da die Konkurrenzreaktion hier im Vergleich zum zyklisch substituierten Benzamid **38a** deutlich schneller abläuft. Daher wurde Substrat **38c** verwendet, um die Reaktionsbedingungen weiter zu optimieren. Eine Verringerung der Reaktionstemperatur auf 50 °C bei 12 bar  $H_2$ -Druck und 5 mol% Katalysatorbeladung führte selbst nach 48 h Reaktionszeit nur zu einer Ausbeute an Ammoniumsalz von 40%, wobei jedoch ebenfalls die Nebenreaktion stark verlangsamt wurde (Eintrag 12). Eine weitere Erhöhung des  $H_2$ -Druckes auf 50-80 bar führte schließlich zu einer enormen Beschleunigung der Reduktionsreaktion, sodass bereits über Nacht eine sehr gute Ausbeute an Ammoniumsalz von über 90% erhalten werden konnte (Einträge 13,14). Die Verringerung der Katalysatorbeladung auf nur 2 mol% verlangsamte die Reduktion wieder so weit, dass eine Erhöhung der

Reaktionstemperatur notwendig wurde (Einträge 15,16). Bei einer Reaktionstemperatur von 70 °C wurde die Abbaureaktion derart beschleunigt, dass nur eine Ausbeute von 85% erhalten werden konnte (Eintrag 15), wohingegen bei einer Reaktionstemperatur von 60 °C in 22 h mit 80 bar H<sub>2</sub>-Druck und 2 mol% Katalysatorbeladung eine sehr gute Ausbeute an Ammoniumsalz von 90% detektiert wurde (Eintrag 16).

Die Erkenntnisse der Optimierung der Reaktionsbedingungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Ein hoher Wasserstoffdruck führt zu einer starken Beschleunigung der Reduktionsgeschwindigkeit, sodass alle Reaktionen beim maximalen Wasserstoffdruck von 80 bar durchgeführt werden.
- Die Katalysatorbeladung kann voraussichtlich auf bis zu 2 mol% verringert werden.
- Die Geschwindigkeit der Konkurrenzreaktion ist stark abhängig vom Substrat, daher muss die Reaktionstemperatur für jedes Substrat separat festgelegt werden. Bei unempfindlichen Substraten ist eine Reaktionstemperatur von 70 °C sinnvoll, bei empfindlichen Substraten kann die Temperatur verringert werden. Die Reaktionszeit muss evtl. entsprechend angepasst werden.

## 4.5 Analyse des Substratspektrums

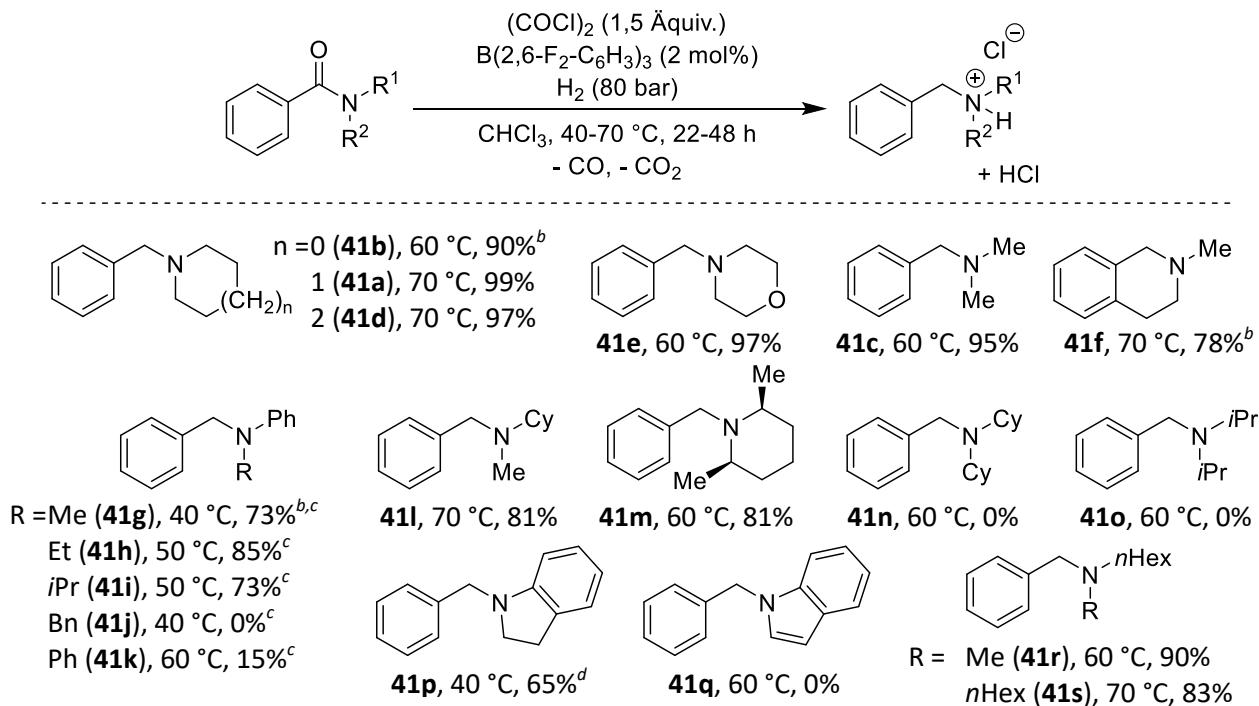
### 4.5.1 *N,N*-disubstituierte Benzamide

Zur Analyse des Substratspektrums der metallfreien katalytischen Hydrierung von tertiären Carboxamiden im Bereich der Benzamide wurden neunzehn tertiäre, nichtfunktionalisierte Benzamide dargestellt. Von diesen konnten anhand der in Abschnitt 4.4 erarbeiteten Erkenntnisse fünfzehn im präparativen Maßstab (0,53 mmol) zu den entsprechenden Ammoniumsalzen umgesetzt und isoliert werden (Tabelle 4).

Hierbei konnten *N,N*-dialkylierte Benzamide üblicherweise bei 60-70 °C Reaktionstemperatur und Katalysatorbeladungen von 2 mol% in hohen Ausbeuten erhalten werden (**41b** - **41d**). Die Abbaureaktion konnte durch die starke Beschleunigung der Reduktionsreaktion bei hohem Wasserstoffdruck fast vollständig unterbunden werden. Neben den homocyclischen Aminen **41b**, **41a** und **41d** konnte ebenfalls das Morholinderivat **41e** in exzellenter Ausbeute von 97% erhalten werden. Eine Verlangsamung der Reduktionsgeschwindigkeit und eine damit einhergehende geringere Ausbeute an Amin wurde nur für sterisch anspruchsvolle *N*-Substituenten beobachtet. Deutlich sichtbar ist dies für die Amine **41r** und **41s** mit *N*-*n*-Hexylsubstitution. Während Amin **41r** mit wenig sterisch anspruchsvoller *N*-Methylsubstitution bei 60 °C in 90% Ausbeute erhalten werden konnte, wurde Amin **41s** mit sterisch anspruchsvoller *N*-*n*-Hexylsubstitution bei 70 °C in geringerer Ausbeute von 83% erhalten. Dieser Trend setzt sich weiter fort, *N*-Cyclohexylsubstitution bei Amin **41l** führt nur noch zu 81% Ausbeute bei 70 °C Reaktionstemperatur, ebenso 2,6-Methylsubstitution

bei dem cyclischen Amin **41m**. Schließlich führt eine *N,N*-Dicyclohexyl- bzw. *N,N*-Diisopropylsubstitution bei den Aminen **41n** bzw. **41o** zu einem vollständigen Verlust der Reaktivität. Im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum kann zwar die Umsetzung zum Chloriminiumchlorid-Intermediat beobachtet werden, eine Reduktion findet aber nicht statt.

Tabelle 4: Umsetzung von nichtfunktionalisierten, *N,N*-disubstituierten Benzamiden mittels FLP-katalysierter Hydrierung zu den entsprechenden teritären Aminen.<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Reaktionsbedingungen üblicherweise: Benzamid (0,53 mmol), (COCl)<sub>2</sub> (0,795 mmol; 1,5 Äquiv.), B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) (10,6 µmol; 2 mol%), CHCl<sub>3</sub> (3,2 mL) H<sub>2</sub> (80 bar), 22 h. <sup>b</sup>Reaktionszeit: 48 h.

<sup>c</sup>Katalysatorbeladung: 5 mol%. <sup>d</sup>Katalysatorbeladung: 20 mol%

Für *N*-alkylsubstituierte Benzanilide wurde eine stark beschleunigte Konkurrenzreaktion des Chloriminiumchlorid-Intermediates beobachtet, die nur durch einen enormen Verringerung der Reaktionstemperatur auf bis zu 40 °C sowie eine erhöhte Katalysatorbeladung kompensiert werden konnte. Als Extremfall ist hierbei das Indolinderivat **41p** zu nennen, welches nur durch eine starke Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 20 mol% bei 40 °C Reaktionstemperatur in akzeptabler Ausbeute von 65% isoliert werden konnte. Eine *N*-Benzylsubstitution des Benzanilids **41j** wurde jedoch nicht mehr toleriert, es erfolgte bereits bei 40 °C ein rascher Zerfall zum entsprechenden Imidoylchlorid und zu Benzylchlorid. Andere *N*-Substitutionen des Benzanilids konnten hingegen in guter Ausbeute bei niedrigen Temperaturen von 40 °C – 50 °C mit einer geringen Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 5 mol% zu den entsprechenden Anilinderivaten **41g**, **41h** und **41i** umgesetzt werden. *N,N*-Diarylsubstitution von Benzamiden wurde nicht toleriert. *N,N*-Diphenylbenzamin (**41k**) wurde bei einer Katalysatorbeladung von 5 mol% nur in 15% Ausbeute erhalten und das Indolderivat **41q** konnte nicht reduziert werden. Grund hierfür sind vermutlich nicht weiter untersuchte

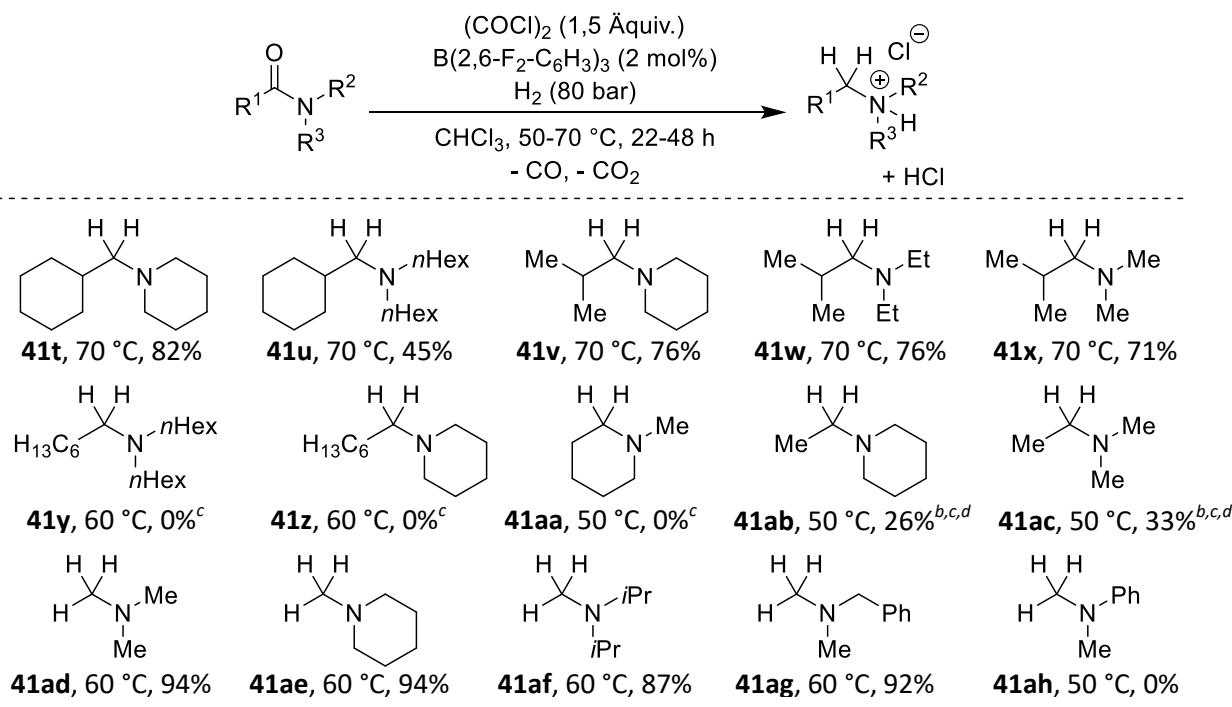
Nebenreaktionen, die Reaktionsgemische verfärbten sich bei Temperierung zügig dunkel und es bildete sich ein unlöslicher, schwarzer Feststoff.

Benzamide können durch das Protokoll zur metallfreien, FLP-katalysierten Hydrierung von tertiären Carboxamiden in exzellenten Ausbeuten bei niedrigen Katalysatorbeladungen von 2 mol% zu den entsprechenden Benzaminen reduziert werden. Benzanimide oder andere *N*-arylsubstituierte Benzamide müssen aufgrund ihrer hohen Reaktivität in der Abbaureaktion mit erhöhter Katalysatorbeladung von 5-20 mol% umgesetzt werden. Nicht umgesetzt werden Benzamide mit hohem sterischen Anspruch der *N*-Substituenten (bspw. *N,N*-Diisopropylbenzamid) sowie hochreaktive *N,N*-Diarylbenzamide.

#### 4.5.2 *N,N*-disubstituierte Alkylamide

Das Substratspektrum der metallfreien katalytischen Hydrierung von tertiären Carboxamiden wurde in der Folge auf von aliphatischen Carbonsäuren abgeleitete Carboxamide ausgedehnt. Hierfür wurden fünfzehn tertiäre Alkylamide dargestellt, von diesen konnten neun im präparativen Maßstab (0,53 mmol) zu den entsprechenden Ammoniumsalzen umgesetzt und isoliert werden, zwei Carboxamide wurden ausschließlich im NMR-Maßstab (100 µmol) umgesetzt und nicht isoliert (Tabelle 5).

Tabelle 5: Umsetzung von nichtfunktionalisierten, *N,N*-disubstituierten Alkylamiden mittels FLP-katalysierter Hydrierung zu den entsprechenden tertiären Aminen.<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Reaktionsbedingungen üblicherweise: Carboxamid (0,53 mmol), (COCl)<sub>2</sub> (0,795 mmol; 1,5 Äquiv.), B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) (10,6 µmol; 2 mol%), CHCl<sub>3</sub> (3,2 mL) H<sub>2</sub> (80 bar), 22 h. <sup>b</sup>Reaktionszeit: 48 h.

<sup>c</sup>Katalysatorbeladung: 20 mol%. <sup>d</sup>Durchgeführt im NMR-Maßstab (100 µmol Amid), Ausbeute wurde durch Integration gegen das <sup>1</sup>H-NMR Signal von Hexamethylbenzol als internem Standard bestimmt.

*N,N*-disubstituierte Carboxamide mit einer verzweigten Alkylgruppe in  $\alpha$ -Position zur Carbonyleinheit (*iso*-Propyl- und Cyclohexyl-) konnten mit dem etablierten Protokoll in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Trialkylammoniumchloriden umgesetzt werden. Bei einer Katalysatorbeladung von nur 2 mol% wurden über Nacht bei 70 °C eine Ausbeute von 70-80% erhalten (**41t, 41v-x**). Die einzige Ausnahme bildet hier das *N,N*-di-*n*-hexylsubstituierte Amin **41u**, welches unter identischen Bedingungen nur in 45% Ausbeute erhalten wurde. Ein Grund hierfür kann der gesteigerte sterische Anspruch der beiden *n*-Hexylgruppen sein, wie bereits in Abschnitt 4.5.1 erläutert. Unverzweigte Alkylgruppen in  $\alpha$ -Position zum Carbonyl wurden hingegen nicht oder nur mäßig toleriert (**41y-ac**). Hierbei sind wieder unkontrollierte Nebenreaktionen des Chloriminiumchlorid-Intermediates zu beobachten, das Reaktionsgemisch färbt sich auch ohne Zugabe von Katalysator unter den Reaktionsbedingungen zügig schwarz und es fällt schwarzer Feststoff aus. Nichtsdestotrotz konnte reaktives Chloriminiumchlorid-Intermediate bei den beiden untersuchten Acetamiden im NMR-Maßstab abgefangen und in geringen Mengen von 26% und 33% zu den Aminen **41ab** und **41ac** umgesetzt werden, was eine Bildung des Intermediates belegt. Hierfür war jedoch, neben einem hohen Wasserstoffdruck von 80 bar, eine hohe Katalysatorbeladung von 20 mol% nötig. Bei den anderen untersuchten unverzweigten Alkylamiden war ein Afangen von Chloriminiumchlorid-Intermediate nicht möglich, sodass keine Umsetzung zu den Aminen **41y, 41z** und **41aa** erfolgte.

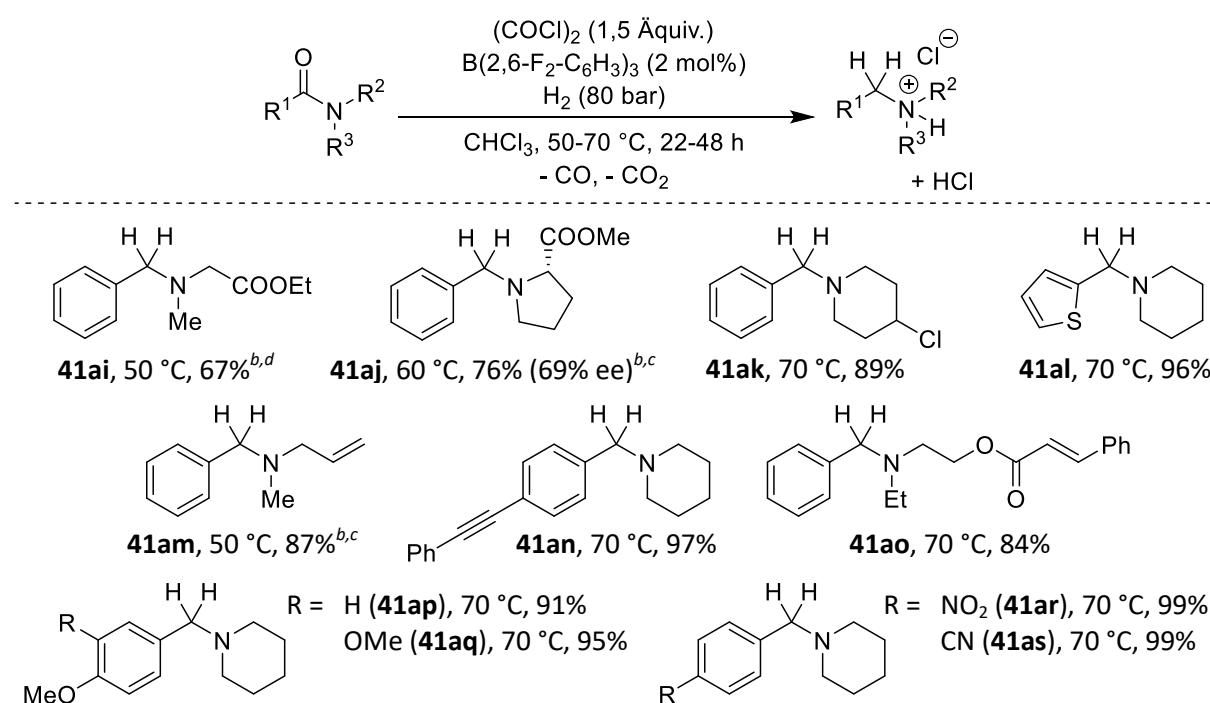
*N,N*-disubstituierte Formamide hingegen konnten unter Standardbedingungen (60 °C, 2 mol% Katalysatorbeladung) in sehr guten Ausbeuten zu den entsprechenden tertiären Aminen umgesetzt werden (**41ad-ag**). Diese Beobachtung unterstützt die These einer Verhinderung der Reduktion von unverzweigten Alkylamiden durch Nebenreaktion der Alkylchloriminiumchloride am  $\alpha$ -Kohlenstoff. Bei der Reduktion von Formamiden konnte sogar mit Trimethylamin (**41ad**) das kleinstmögliche tertiäre Alkylamin als Ammoniumchloridsalz in exzellenter Ausbeute von 94% erhalten werden. Die Verwendung einer *N,N*-Di-*iso*-propylsubstitution führte bei Formamid nur zu einem geringen Ausbeuteverlust, wohingegen beim entsprechenden Benzamid aufgrund der sterischen Hinderung kein Umsatz mehr beobachtet werden konnte (vgl. Tabelle 4, **41o**). Di-*iso*-propylmethylamin (**41af**) konnte mit einer Ausbeute von 87% erhalten werden. Ebenfalls wurde eine *N*-Benzylsubstitution des Formamids toleriert, welche bei einem vergleichbaren Benzamid zum raschen Abbau des Chloriminiumchlorid-Intermediates geführt hatte (vgl. Tabelle 4, **41j**). Dimethylbenzamin (**41ag**) wurde in einer Ausbeute von 92% erhalten. Eine *N*-Phenylsubstitution des Formamids wurde von der Reaktion nicht toleriert, das entsprechende Anilinderivat **41ah** konnte nicht erhalten werden. Auch hierbei läuft eine vom Katalysator nicht beeinflusste Nebenreaktion ab, die jedoch nicht weiter untersucht wurde. Denkbar ist eine VILSMEIER-HAACK-artige Reaktion der aktiven Chloriminiumchloride untereinander, da im Substrat selber ein elektronenreiches, aktiviertes Arylsystem als Reaktionspartner vorhanden ist.<sup>[79]</sup>

Die Eignung der metallfreien katalytischen Hydrierung für tertiäre Alkylamide beschränkt sich daher auf Alkylamide, welche unter den Reaktionsbedingungen (Reaktionstemperatur zwischen 50 °C und 70 °C) stabile Chloriminiumchlorid-Intermediate ausbilden können. Hierzu gehören *N,N*-disubstituierte Carboxamide mit einer verzweigten Alkylgruppe in  $\alpha$ -Position zur Carbonyleinheit sowie *N,N*-disubstituierte Formamide. Unverzweigte Alkylamide sind unter den Reaktionsbedingungen zu reaktiv und können daher nur mit großem Aufwand in geringen Ausbeuten oder gar nicht reduziert werden.

#### 4.5.3 Funktionalisierte Substrate

Zur Analyse der Toleranz von funktionellen Gruppen in der metallfreien katalytischen Hydrierung von tertiären Carboxamiden wurden elf tertiäre, funktionalisierte Carboxamide dargestellt und anschließend im präparativen Maßstab (0,53 mmol) zu den entsprechenden Ammoniumsalzen umgesetzt und isoliert (Tabelle 6).

Tabelle 6: Umsetzung von funktionalisierten, *N,N*-disubstituierten Carboxamiden mittels FLP-katalysierter Hydrierung zu den entsprechenden tertiären Aminen.<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Reaktionsbedingungen üblicherweise: Carboxamid (0,53 mmol), (COCl)<sub>2</sub> (0,795 mmol; 1,5 Äquiv.), B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) (10,6 µmol; 2 mol%), CHCl<sub>3</sub> (3,2 mL) H<sub>2</sub> (80 bar), 22 h. <sup>b</sup>Reaktionszeit: 48 h.

<sup>c</sup>Katalysatorbeladung: 5 mol%. <sup>d</sup>Katalysatorbeladung: 20 mol%

Chlorid-, Nitro und Nitrilsubstituierte Benzamide (**41ak**, **41ar**, **41as**) konnten mit dem Standardprotokoll bei 70 °C Reaktionstemperatur und mit 2 mol% Katalysatorbeladung in sehr guten bis exzellenten Ausbeuten reduziert werden (89%-99%). Ebenso wurden Alkine, Heterocyclen wie Thiophenyl (**41an**, **41al**) und sogar Methoxysubstitutionen und damit einhergehende Aktivierung des Benzylsystems (**41ap** und **41aq**) toleriert und Ausbeuten von 90-97% erreicht. Auch Doppel-

bindungen sowie Michael-Systeme konnten mit einer Ausbeute von 84-87% reduziert werden (**41am**, **41ao**), wobei die geringfügig verringerte Ausbeute am Michael-System mit einer Verlangsamung der Reduktion durch schwache Adduktbildung des Katalysators **4b** mit der Carboxylfunktionalität von **41ao** erklärt werden kann. Die Allylsubstitution führte hingegen zu einer rapiden Konkurrenzreaktion des intermediären Chloriniumchlorides mit Freisetzung von Allylchlorid. Durch eine Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 5 mol% sowie eine Verringerung der Reaktionstemperatur auf 50 °C konnte jedoch die Konkurrenzreaktion weitestgehend unterdrückt werden (vgl. auch Abschnitt 4.4 sowie 4.5.1).

Von  $\alpha$ -Aminosäuren abgeleitete Benzamide konnten ebenfalls in guten Ausbeuten reduziert werden, wobei jedoch die Katalysatorbeladung erhöht werden musste. Für *N*-Benzyl-*N*-Methyl-Glycinethylester (**41ai**) musste die Reaktionstemperatur auf 50 °C verringert und die Katalysatorbeladung auf 20 mol% erhöht werden, um 67% Ausbeute zu erhalten. *N*-Benzyl-Prolinmethylester (**41aj**) wurde bereits mit 5 mol% Katalysatorbeladung bei 60 °C Reaktionstemperatur in 76% Ausbeute erhalten. Hierbei konnte jedoch eine Epimerisierung des chiralen Zentrums beobachtet werden, der Enantiomerenüberschuss verringerte sich von 99% (Carboxamid dargestellt aus L-Prolinmethylester, Enantiomerenüberschuss bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase) auf 69%. Grund hierfür sind vermutlich die durch das entstehende Äquivalent HCl stark sauren Bedingungen während der Reduktion, welche zu einer Epimerisierung von  $\alpha$ -Aminosäuren führen können. Daher wurde in der Folge ein Protokoll zur Vermeidung von Brønsted-säurekatalysierter Epimerisierung sowie Brønsted-säurekatalysierte Nebenreaktionen erarbeitet (siehe Abschnitt 4.5.4).

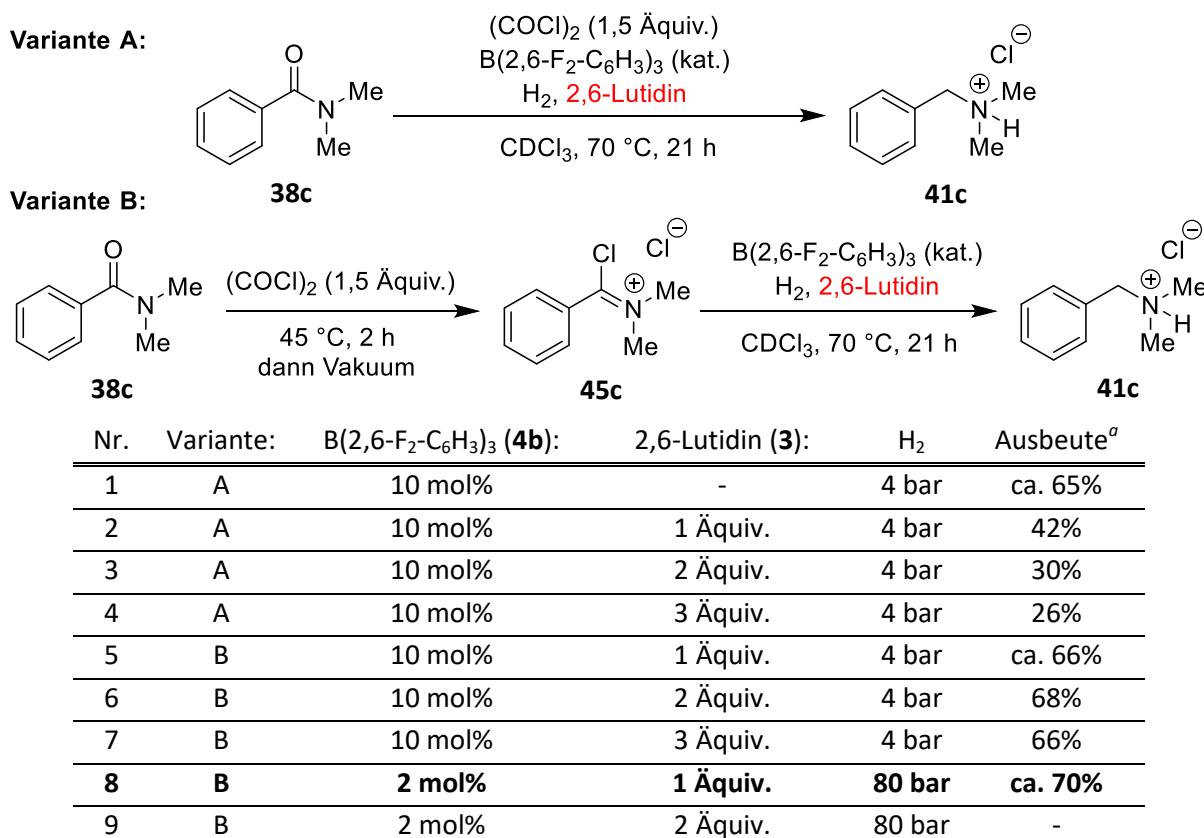
Die metallfreie katalytische Hydrierung für tertiäre Carboxamide zeigt eine breite Toleranz für übliche funktionelle Gruppen. Selbst Carboxamide mit Funktionalitäten, die von FLP-Hydrierungskatalysatoren unter anderen Bedingungen reduziert oder nicht toleriert werden (elektronenarme Doppelbindungen, Nitro- und Nitrifunktionen, Carboxylgruppen), können mit dem vorgestellten Protokoll in guten bis exzellenten Ausbeuten zu den entsprechenden funktionalisierten Aminen reduziert werden. Problematisch bleiben Funktionalitäten, die anfällig für Brønsted-säurekatalysierte Nebenreaktionen sind. Hierfür soll in der Folge ein modifiziertes Protokoll erarbeitet werden.

#### 4.5.4 Substrate mit säureempfindlichen funktionellen Gruppen

Das Standardprotokoll zur metallfreien katalytischen Reduktion von tertiären Carboxamiden ist aufgrund des während der Reaktion entstehenden Äquivalents Chlorwasserstoff nicht geeignet für Substrate mit säureempfindlichen funktionellen Gruppen. Um das Substratspektrum auf in der chemischen Synthese häufig als Schutzgruppen verwendete säureempfindliche Funktionalitäten zu

erweitern, sollte eine Variante des Reaktionsprotokolls entwickelt werden. Die Grundidee der Protokollvariante besteht in der äquimolaren Zugabe einer Hilfsbase, die durch *in-situ* Hydrochloridbildung das entstehende Äquivalent Chlorwasserstoff bindet und somit die säurekatalysierten Nebenreaktionen unterbindet. Hierbei muss die verwendete Hilfsbase sowohl sterisch anspruchsvoll sein, sodass sie den Lewis-Säure-Katalysator nicht inhibiert, als auch unreaktiv gegenüber den Reaktionsbedingungen. Mit 2,6-Lutidin (**3**) wurde eine für den Katalysator kompatible Base bereits zu Beginn des Kapitels 4 vorgestellt. Unter Verwendung des bereits bei der Optimierung der Reaktionsbedingungen eingesetzten Modellsubstrates **38c** wurde 2,6-Lutidin auf Inertheit gegenüber den Reaktionsbedingungen untersucht (Tabelle 7).

Tabelle 7: Zugabe von 2,6-Lutidin (**3**) als Hilfsbase zur Reduktionsreaktion von **38c**.

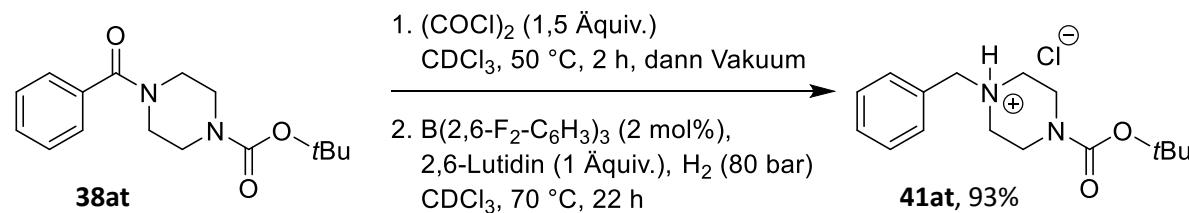


<sup>a</sup>Bestimmung der Ausbeute mittels <sup>1</sup>H-NMR Spektroskopie, Integration der Signale des Produktes **41c** gegen Hexamethylbenzol als internen Standard. Einige Angaben sind durch teilweise Überlagerung der Produktsignale mit Signalen der Hilfsbase ungenau (ca.).

Die Untersuchungen zeigten, dass 2,6-Lutidin (**3**) sich nicht inert gegenüber Oxalylchlorid verhält. Bei gleichzeitiger Zugabe von Oxalylchlorid und **3** ist eine Verringerung der Ausbeute des Ammoniumchloridsalzes **41c** zu erkennen (Tabelle 7, Einträge 2-4), weiterhin färbt sich das Reaktionsgemisch dunkel, was auf Nebenreaktionen schließen lässt. Wird das Carboxamid vor der Reduktion mit Oxalylchlorid zum Chloriniumchlorid-Intermediat **45c** umgesetzt und anschließend überschüssiges Oxalylchlorid entfernt, so lässt sich keine Verringerung der Ausbeute durch die Zugabe von **3** in zur Reduktion beobachten (Einträge 5-7). Bei Verringerung der Katalysatorbeladung

auf 2 mol% und Erhöhung des Wasserstoffdruckes auf 80 bar zeigt sich, dass eine überstöchiometrische Zugabe von **3** zur Reduktion zu einem kompletten Ausbleiben der Reduktionsreaktion führt (Eintrag 9). Die optimalen Bedingungen für eine Reduktion mit 2,6-Lutidin (**3**) als Hilfsbase sind folglich eine Voraktivierung des Substrates („Variante B“) und die Zugabe einer äquimolaren Menge an **3** (Eintrag 8).

Die Reduktion eines Carboxamides mit säureempfindlicher funktioneller Gruppe wurde anschließend mithilfe des *N*-*tert*-butyloxycarbonylsubstituierten Benzamides **38at** als Modellsubstrat untersucht (Schema 39).

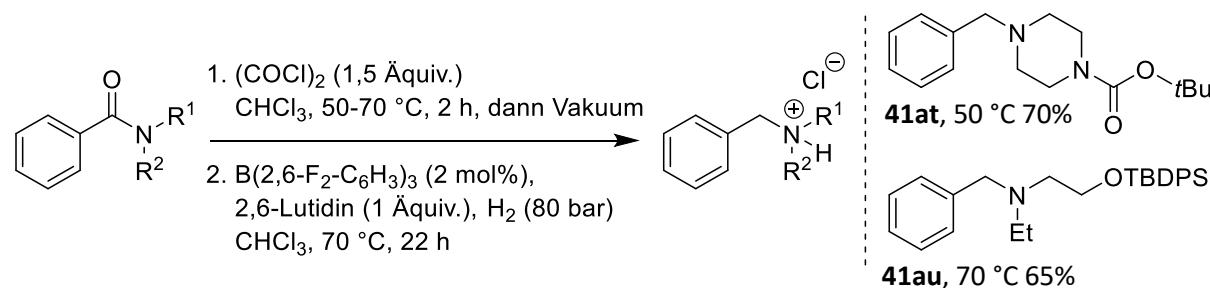


Schema 39: Reduktion von Carboxamid **38at** mit Voraktivierung und 2,6-Lutidin (**3**) als Hilfsbase. Ausbeute wurde durch Integration im  $^1H$ -NMR Spektrum gegenüber Hexamethylbenzol als internem Standard bestimmt.

Bei Umsetzung von **38at** mit dem Standardprotokoll ohne Hilfsbase (20 mol% **4b**; 1,5 Äquiv.  $(COCl)_2$ ; 4 bar  $H_2$ ;  $70\text{ }^\circ C$ ) konnte bereits nach einer Stunde Reaktionszeit ein deutlicher Abbau der *tert*-Butyloxycarbonylgruppe durch Bildung von *tert*-Butylchlorid ( $^1H$ -NMR:  $\delta = 1,62$  ppm) beobachtet werden. Die Umsetzung von **38at** mit dem modifizierten Protokoll mit Hilfsbase führte nach Voraktivierung mit Oxalylchlorid bei  $50\text{ }^\circ C$  für 2 h bei geringer Katalysatorbeladung (2 mol% **4b**) und einem Wasserstoffdruck von 80 bar nach 22 h Reaktionszeit zu einer Ausbeute an Amin **41at** von 93%. Die Bildung von *tert*-Butylchlorid als Abbauprodukt der *tert*-Butyloxycarbonylgruppe wurde nicht beobachtet. Mit diesem Experiment konnte gezeigt werden, dass Brønsted–säurekatalysierte Nebenreaktionen an entsprechenden Substraten durch die Zugabe von 2,6-Lutidin als Hilfsbase unterdrückt werden können.

Im präparativen Maßstab (0,53 mmol) wurde die Reduktion von Carboxamiden mit säureempfindlichen funktionellen Gruppen an zwei Substraten mit typischen säurelabilen organischen Schutzgruppen demonstriert (Schema 40).

Das Amin **41at** mit der üblicherweise für Stickstofffunktionalitäten verwendeten *tert*-Butyloxycarbonylschutzgruppe konnte nach Voraktivierung bei  $50\text{ }^\circ C$  in 70% Ausbeute erhalten werden. Die Silyl-Ether-geschützte Hydroxygruppe des Amins **41au** verhielt sich ebenfalls unter den Reaktionsbedingungen stabil, sodass Amin **41au** in einer guten Ausbeute von 65% erhalten werden konnte. Hierbei musste jedoch die Temperatur für eine ausreichende Voraktivierung auf  $70\text{ }^\circ C$  erhöht werden.



Schema 40: Reduktion von Substraten mit säurelabilen Schutzgruppen im präparativen Maßstab (0,53 mmol Carboxamid).

Das unter Standardbedingungen epimerisierte Prolin-Derivat **38aj** konnte jedoch mit dem neu erarbeiteten Protokoll mit Hilfsbase nicht umgesetzt werden, da eine vollständige Voraktivierung ohne Nebenreaktionen des reaktiven Chlorinium-Intermediates nicht möglich ist. Daher musste eine weitere Variante der Reduktion sowohl mit Hilfsbase als auch mit einer *in-situ* Aktivierung des Carbonsäureamides entwickelt werden. Hierfür wurden mehrere mögliche Basen auf ihre Inertheit gegenüber Oxalylchlorid untersucht (Tabelle 8).

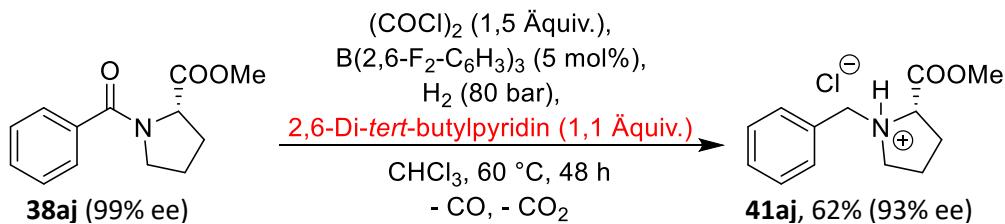
Tabelle 8: Basenscreening nach Inertheit gegenüber Oxalylchlorid<sup>a</sup>

Base:	+ 1,36 Äquiv. (COCl) <sub>2</sub>	nach 70 °C, 15 min	nach 70 °C, 16 h
	<b>54</b> Probe färbt sich schwarz	-	-
	<b>55</b> Probe färbt sich leicht gelb	Probe bleibt leicht gelb	Probe färbt sich gelb
	<b>56</b> Probe färbt sich leicht gelb	Probe färbt sich schwarz	-
	<b>41c</b> Probe färbt sich orange, dann grün	Probe färbt sich schwarz	-
	<b>3</b> Probe färbt sich gelb	Probe färbt sich orange	Probe färbt sich schwarz
	<b>57</b> Probe bleibt farblos	Probe bleibt farblos	Probe bleibt farblos

<sup>a</sup>Reaktionsbedingungen: Base (55 µmol, 1 Äquiv.) gelöst in 0,5 mL CHCl<sub>3</sub>, Zugabe von (COCl)<sub>2</sub> (75 µmol, 1,36 Äquiv.), 70 °C, 16 h. Optische Erscheinung wurde bewertet.

Anhand einer einfachen Mischung von Base und Oxalylchlorid in Chloroform konnte bereits eine Abschätzung der Inertheit der Base gegenüber Oxalylchlorid getroffen werden. Hierbei färbten sich Gemische aus den Basen **54**, **56** und **41c** mit Oxalylchlorid entweder direkt oder nach kurzem Temperieren auf 70 °C schwarz. Die Gemische mit der bereits untersuchten Base **3** sowie der Base **55** färbten sich nicht direkt schwarz, zeigten jedoch eine Reaktion (Änderung der Farbe nach gelb), welche durch längeres Temperieren weiter zunahm (Verfärbung nach Schwarz bei **3** bzw. nach stark gelb bei **55**). Die einzige der untersuchten Basen, die keine Reaktion zeigte, war die stark sterisch gehinderte Base **57**. Ein Gemisch aus **57** und Oxalylchlorid blieb auch nach langem Temperieren bei

70 °C farblos. Daher wurde **57** in der Folge während der Reduktion des Prolinderivates **38aj** nach Standardprotokoll (vgl. Tabelle 6) zugegeben (Schema 41).



Schema 41: Reduktion des Prolinderivates **38aj** mit 2,6-Di-tert-butylpyridin (**57**) als Hilfsbase.

Die Ausbeute an *N*-Benzyl-Prolinmethylester (**41aj**) verringerte sich bei Zugabe der Hilfsbase gegenüber der Reduktion ohne Hilfsbase auf 62% (vorher: 76%). Die ohne Hilfsbase beobachtete Epimerisierung des chiralen Zentrums konnte nicht vollständig unterbunden werden, der Enantiomerenüberschuss des Amins **41aj** erhöhte sich jedoch gegenüber der Reduktion ohne Hilfsbase auf 93% (vorher: 69% ee, Enantiomerenüberschuss bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase). Damit konnte gezeigt werden, dass die wahrscheinlich Brønsted-säurekatalysierte Epimerisierung des  $\alpha$ -Aminosäureesters **41aj** während der FLP-katalysierten Reduktion von tertiären Carbonsäureamiden durch ein geeignetes Reaktionsprotokoll nahezu vollständig unterdrückt werden kann.

Durch Zugabe einer Hilfsbase konnte das Reduktionsprotokoll für tertiäre Carboxamide so modifiziert werden, dass auch Substrate mit für Brønsted-säurekatalysierte Nebenreaktionen anfälligen Struktureinheiten, wie Schutzgruppen oder Chiralitätszentren, in guten Ausbeuten erhalten werden konnten. Hiermit konnte das Substratspektrum der FLP-katalysierten Reduktion von tertiären Carboxamiden erneut deutlich erweitert werden.

## 4.6 Zusammenfassung der Reduktion von tertiären Carboxamiden

Unter Verwendung eines lewissauren Katalysators konnte die erste metallfreie Reduktion von tertiären Carboxamiden zu den entsprechenden tertiären Aminen mit molekularem Wasserstoff als Reduktionsmittel erarbeitet werden. Die Erkenntnisse dieser neuartigen Reaktionsführung lassen sich wie folgt zusammenfassen.

Die Nutzbarkeit von molekularem Wasserstoff als Reduktionsmittel für die *in-situ* generierte elektrophile Spezies basiert auf der heterolytischen Wasserstoffspaltung von frustrierten Lewis-Paaren. Das der Reaktion in katalytischen Mengen zugesetzte fluorierte Triphenylboran fungiert im FLP-Katalysatorsystem als schwache Lewis-Säure, wobei die für ein Lewis-Paar nötige Lewis-Base vom Reaktionsintermediat selbst bereitgestellt wird. Hierbei handelt es sich um das Chlorid-Ion, welches in diesem Kontext erstmalig als in der heterolytischen Wasserstoffspaltung aktive Lewis-Base identifiziert werden konnte. Kontrollexperimente zeigen, dass sowohl Chlorid, als auch die

schwereren Halogenide Bromid und Iodid mit einer schwachen, sterisch gehinderten Lewis-Säure in der Lage sind, Wasserstoff heterolytisch zu spalten.

Deuterierungsexperimente zeigen, dass nach initialer *in-situ* Aktivierung des Carboxamid-Substrates durch das rückstandsfreie Deoxygenierungsreagenz Oxalylchlorid vom FLP-Katalysatorsystem nacheinander zwei Äquivalente Wasserstoff auf das reaktive Chloriniumchlorid-Intermediat übertragen werden. Hierbei wird ein Ammoniumchlorid als Produkt sowie ein Äquivalent Chlorwasserstoff als gasförmiges Nebenprodukt generiert. Diese Reaktionsführung erlaubt in den meisten Fällen eine elegante Aufarbeitung des Produktes durch simples Fällen aus Ether.

Die metallfreie Reduktion ist für eine große Anzahl an nichtfunktionalisierten und funktionalisierten tertiären Carboxamiden geeignet. Benzamide werden üblicherweise bei geringen Katalysatorbeladungen von 2 mol% in exzellenten Ausbeuten erhalten. *N*-Substituenten mit extremem sterischen Anspruch werden jedoch nicht toleriert, hier findet nach der initialen Umsetzung zum Chloriniumchlorid-Intermediat keine nachfolgende Reduktion statt. Verzweigte tertiäre Alkylamide sowie Formamide können ebenfalls in exzellenter Ausbeute erhalten werden. Da die Produkte als Hydrochlorid-Salze vorliegen, können sogar flüchtige Amine, wie bspw. Trimethylamin, leicht isoliert werden. Nichtverzweigte Alkylamide und Acetamide hingegen bilden hochreaktive Chloriniumchlorid-Intermediate, welche in Nebenreaktionen partizipieren, bevor sie vom Katalysatorsystem reduziert werden können. Ein Auffangen einiger hochreaktiver Intermediate ist zwar unter extremen Bedingungen möglich, jedoch üblicherweise unpraktisch.

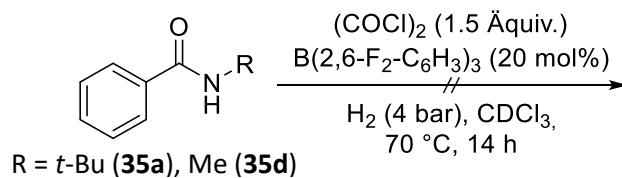
Vom Katalysatorsystem werden alle üblichen funktionellen Gruppen toleriert, übliche Lewis-Säure-Katalysatorinhibitoren wie Ether, Nitrile, Nitro- und Carboxylfunktionalitäten führen nicht zu einer Verlangsamung der Katalyse. Ebenfalls wurde keine parallel ablaufende Reduktion bzw. Aktivierung von funktionellen Gruppen beobachtet, auch Carboxylgruppen sowie Michaelsysteme bleiben erhalten und werden nicht reduziert. Durch die Verwendung einer Hilfsbase konnte sogar das während der Reduktion freiwerdende Äquivalent Chlorwasserstoff abgefangen werden, sodass übliche Brønsted-säurelabile Schutzgruppen in Substraten erhalten bleiben und Brønsted-säureinduzierte Epimerisierungen stark verlangsamt werden. Die metallfrei katalysierte Reduktion von tertiären Carboxamiden mit molekularem Wasserstoff als Reduktionsmittel kann daher zweifelsohne als nahezu unbegrenzt einsetzbare, innovative und ressourcenschonende neuartige Synthesemethode bezeichnet werden.



## 5 Hydrierung von sekundären Carboxamiden

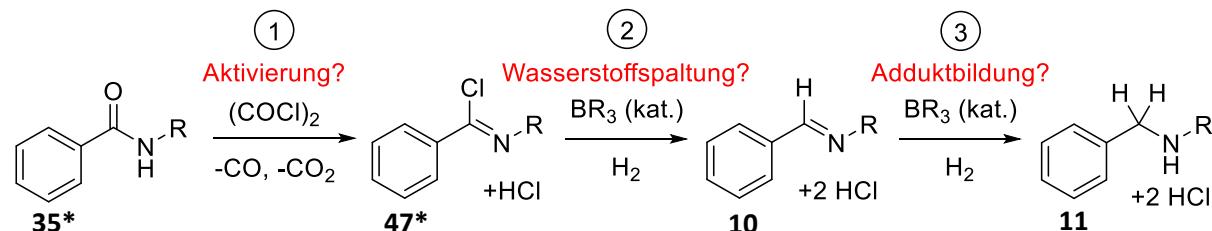
### 5.1 Vorüberlegungen

Das in Kapitel 4 erarbeitete Reduktionsprotokoll für tertiäre Carboxamide wurde in der Folge ebenfalls für die Reduktion von sekundären Carboxamiden eingesetzt (Schema 42). Hierbei führte ein Reduktionsversuch der Amide **35a** und **35d** mit Oxalylchlorid als Deoxygenierungsreagenz und B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) als Katalysator unter 4 bar Wasserstoffdruck jedoch nicht zur Umsetzung zum sekundären Amin bzw. Ammoniumchlorid.



Schema 42: Versuch, das Reduktionsprotokoll für tertiäre Carboxamide auf sekundäre Carboxamide zu übertragen.

Eine genauere Betrachtung des möglichen Reaktionsweges der Reduktion von sekundären Carboxamiden führt, unter Berücksichtigung von Erkenntnissen aus Kapitel 4 und aus der Literatur, zu folgenden Herausforderungen (Schema 43):



Schema 43: Vorgeschlagener Reaktionsverlauf für die Reduktion von sekundären Benzamiden **35\*** mittels FLP-Katalyse nebst vermuteter Herausforderungen bei der Reaktionsführung.

#### ① Aktivierung:

Die Umsetzung von sekundären Benzamiden **35\*** zu den entsprechenden Imidoylchloriden **47\*** ist zwar literaturbekannt, jedoch sind die Deoxygenierungsreagenzien der Wahl für diese Substratklasse Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid und nicht das verwendete Oxalylchlorid. Es muss daher eingehend untersucht werden, ob Oxalylchlorid überhaupt für eine Aktivierung von sekundären Amiden geeignet ist oder ob auf ein anderes Deoxygenierungsreagenz zurückgegriffen werden muss.

#### ② Wasserstoffspaltung:

Obwohl bei der Umsetzung sekundärer Amide zu Imidoylchloriden ein Äquivalent HCl entsteht, legen von GRIMME *et al.* berechnete Säurekonstanten<sup>[78a]</sup> nahe, dass eine quantitative Protonierung von Imidoylchloriden durch HCl nicht gegeben ist. Hierbei stellt sich die Frage, ob neutrale Imidoylchloride überhaupt elektrophil genug für eine Reduktion

durch Borhydride sind und ob das Chlorid unter diesen Umständen überhaupt als Lewis-Base für ein frustriertes Lewis-Paar eingesetzt werden kann.

(3) Adduktbildung:

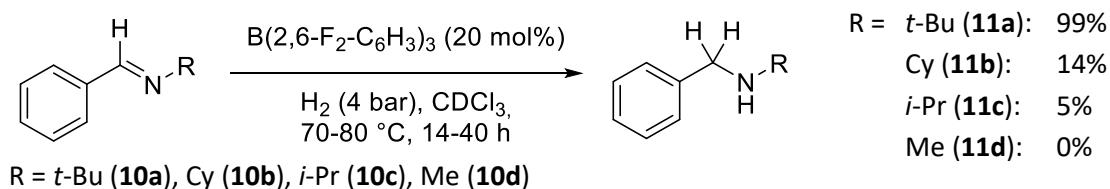
Die Reduktion von *N*-substituierten Benzylidenaminen **10** ist in der FLP-Chemie eine fundamentale Modellreaktion für katalytische Hydrierungen mit molekularem Wasserstoff. Jedoch konnten bisher bei einer Verwendung von sterisch anspruchsvollen Boranen als lewissaure Katalysatoren keine Substrate verwendet werden, welche selbst sterisch wenig anspruchsvolle Lewis-Basen sind oder während der Katalyse zu wenig sterisch anspruchsvollen Basen führen, da hierdurch die Gefahr einer Katalysatorinhibition durch Lewis-Säure-Base-Adduktbildung besteht. Da während des postulierten Reaktionsverlaufes die entstehenden stark basischen Imine **10** und Amine **11** dauerhaft als Hydrochloride vorliegen sollten, dürfte hierdurch trotz geringer sterischer Abschirmung keine Beeinträchtigung der Katalysatoraktivität stattfinden. Dies wurde bisher jedoch noch nicht experimentell untersucht.

Aufgrund dieser Vorüberlegungen wurde der postulierte Reaktionsverlauf Schritt für Schritt, beginnend mit der Reduktion von Iminen und Iminiumhydrochloriden in Abschnitt 5.2 über die heterolytische Wasserstoffspaltung in Abschnitt 5.3 und endend mit der Überführung von sekundären Amiden zu Imidoylchloriden in Abschnitt 5.5, experimentell aufgearbeitet.

## 5.2 Reduktion von Iminen und Iminiumchloriden

Die Reduktion von sterisch anspruchsvollen Iminen durch Bildung eines FLPs mit einer Lewis-Säure stellt einen Meilenstein der Forschung an frustrierten Lewis-Paaren dar.<sup>[28]</sup> Als eine der ersten katalytischen FLP-Reaktionen eröffnete sich durch die elegante Reaktionsführung, bei der das Substrat selbst die Rolle der Lewis-Base übernimmt, ein breites Spektrum an weiterführenden Untersuchungen. Insbesondere *N*-*tert*-butyl-substituierte Benzylidenamine als sterisch besonders gehinderte Basen eigneten sich für interessante Studien zur Kinetik und zum Einfluss von Säure- und Basenstärke der beteiligten Reaktionspartner.<sup>[31]</sup> Aber auch aktuell werden Benzylidenamine immer noch als Modellsubstrate für die katalytischen Fähigkeiten von Lewis-Säuren oder FLPs herangezogen.<sup>[80]</sup>

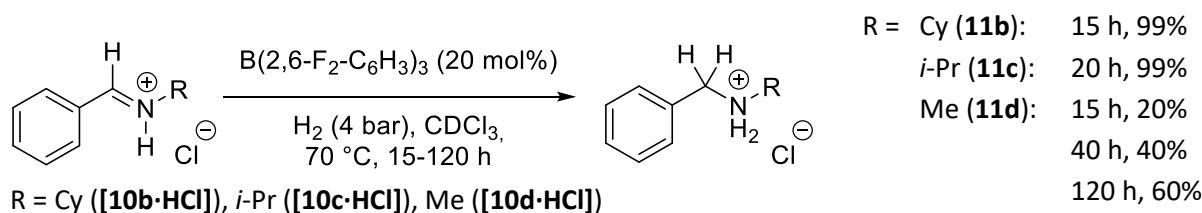
Um die Grenzen der Reaktivität von Benzylidenaminen mit unterschiedlich sterisch anspruchsvollen *N*-Substituenten mit dem bereits etablierten Katalysator B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) zu bestimmen, wurden die *N*-alkylsubstituierten Benzylidenamine **10a-d** mit 20 mol% des Katalysators **4b** bei 4 bar H<sub>2</sub> über einen längeren Zeitraum auf 70 – 80 °C erhitzt (Schema 44).



Schema 44: Reduktionsversuche von *N*-alkylsubstituierten Benzylidenaminen **10a-d** mit unterschiedlichem sterischen Anspruch. Ausbeuten wurden per <sup>1</sup>H-NMR durch Integration gegen das Signal von Silikonfett als internem Standard bestimmt.

Wie bereits vermutet nimmt die Reaktivität mit sinkendem sterischen Anspruch der verwendeten Iminbase drastisch ab. Bereits eine *N*-Cyclohexylsubstitution bei Imin **10b** führte dazu, dass bei den gewählten Bedingungen kein katalytischer Umsatz mehr stattfinden kann. Kann bei Reaktionsstart noch das freie Boran im <sup>11</sup>B- und <sup>19</sup>F-NMR Spektrum identifiziert werden, so bildet sich bereits bei geringen Umsätzen das im NMR-Spektrum deutlich sichtbare Amino-Boran-Addukt, welches auf eine Inhibierung des Katalysators durch die stärkere Lewis-Base *N*-Cyclohexylbenzylamin (**11b**) schließen lässt. Dieser Effekt lässt sich noch deutlicher bei *N*-Isopropylsubstitution **10c** beobachten, hier koexistiert bereits vor Reaktionsbeginn freies Boran neben Imino-Boran-Addukt. Bei *N*-Methylsubstitution **10d** schließlich liegt bereits vor Reaktionsbeginn der komplette Katalysator als Imino-Boran-Addukt vor, entsprechend findet auch kein Umsatz zum *N*-Methylbenzylamin statt.

Durch Zugabe von HCl·OEt<sub>2</sub> im Überschuss zu einer Lösung der entsprechenden Benzylidenamine **10b-d** wurden die Benzylidenammoniumchloride erhalten, welche in der Folge unter denselben Bedingungen umgesetzt wurden (Schema 45).



Schema 45: Reduktionsversuche von *N*-alkylsubstituierten Benzylidenammoniumchloride [**10b**·HCl] - [**10d**·HCl] mit unterschiedlichem sterischen Anspruch.

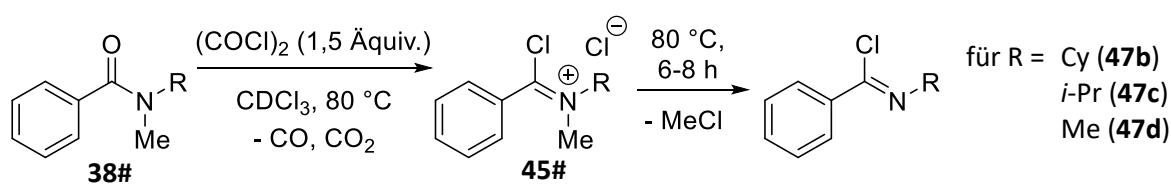
Wie vermutet bilden sich bei Zugabe von HCl irreversibel die Benzylidenammoniumchloride [**10b**·HCl], [**10c**·HCl] und [**10d**·HCl], was einerseits durch das stark tieffeldverschobene (<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 15$  ppm), verbreiterte Iminium-Proton im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum und andererseits durch das Ausbleiben eines Imino-Boran-Adduktes im <sup>11</sup>B- und <sup>19</sup>F-NMR Spektrum selbst bei *N*-Methylsubstitution des Benzylidenamins (**10d**·HCl]) belegt wird. Temperieren auf 70 °C bei 4 bar H<sub>2</sub>-Druck für mehrere Stunden führt bei *N*-Cyclohexyl- und *N*-Isopropylsubstitution [**10b**·HCl] und [**10c**·HCl] des Imins zu vollständigem Umsatz zu den entsprechenden Ammoniumchloriden **11b** und **11c**, wobei selbst nach Reaktionsende keine Adduktbildung im NMR-Spektrum detektiert werden konnte, das Boran **4b** also als freies Boran vorlag. Bei *N*-Methylsubstitution bildete sich nach ein paar Stunden ein

nicht näher analysiertes Gemisch von Boran-Addukten, welche jedoch die katalytische Aktivität nicht inhibieren, sodass auch nach mehreren Tagen immer noch eine Steigerung des Umsatzes zum Ammoniumchlorid **11d** gemessen werden konnte.

Durch diese Experimente konnte gezeigt werden, dass Hydrochloride von starken, sterisch wenig gehinderten Basen in der Lage sind, sowohl eine Inhibition von lewissauren Boran-Katalysatoren zu vermeiden, als auch mit dem Chlorid-Ion eine FLP-fähige Base für die heterolytische Wasserstoffspaltung bereitzustellen. Damit wird ein neues Kapitel der FLP-Chemie aufgeschlagen, in welchem die Limitierung der Substrate auf sterisch anspruchsvolle Basen nicht mehr notwendig ist, solange diese als Hydrochlorid „maskiert“ vorliegen. Herausforderung Nummer 3 aus Abschnitt 5.1 kann damit als überwunden betrachtet werden.

### 5.3 Reduktion von Imidoylchloriden

Neben der Synthese aus sekundären Benzamiden mittels Deoxygenierungsreagenzien können Imidoylchloride auch aus tertiären Benzamiden, wie in Abschnitt 4.4 bereits diskutiert, über einen VON-BRAUN-Abbau dargestellt werden. Hierbei werden *N*-methylsubstituierte tertiäre Benzamide **38#** mit Oxalylchlorid zum jeweiligen Chloriniumchlorid **45#** umgesetzt und anschließend der Methylrest als Methylchlorid thermisch aus dem Substrat eliminiert (Schema 46). Das entstehende Methylchlorid sowie der Überschuss an Oxalylchlorid kann anschließend im Vakuum entfernt werden. Durch dieses Protokoll werden, im Gegensatz zur Synthese ausgehend von sekundären Amiden, die HCl-freien Imidoylchloride **47b-d** erhalten, welche für die folgenden Wasserstoffaktivierungs- und Reduktionsexperimente zur Überwindung von Herausforderung Nummer 2 aus Abschnitt 5.1 herangezogen werden können.

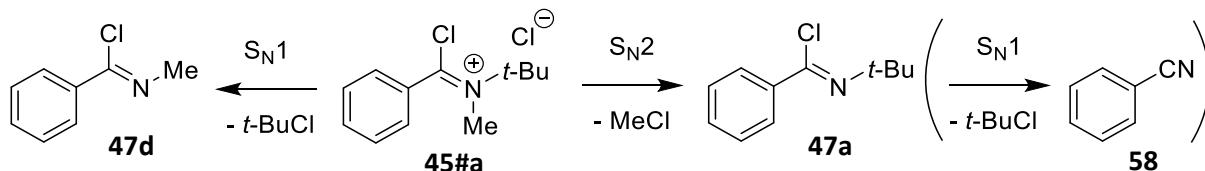


Schema 46: Synthese von Imidoylchloriden **47b-d** aus tertiären Amiden durch Aktivierung mit Oxalylchlorid und anschließenden thermischen VON-BRAUN-Abbau.

Nach der Synthese der freien Imidoylchloride sollten diese schwachen Lewis-Basen auf eine mögliche heterolytische Wasserstoffspaltung als FLP mit lewissauren Boranen und eine mögliche nachfolgende Reduktion untersucht werden. Obwohl im vorigen Abschnitt bereits die Unbedenklichkeit der Iminiumchloride **[10b-HCl]-[10d-HCl]** gegenüber dem Katalysator belegt wurde, sollte dennoch auf ein *N*-*tert*-butylsubstituiertes Benzimidoylchlorid **47a** aufgrund seiner starken sterischen Hinderung als Modellsubstrat zurückgegriffen werden.

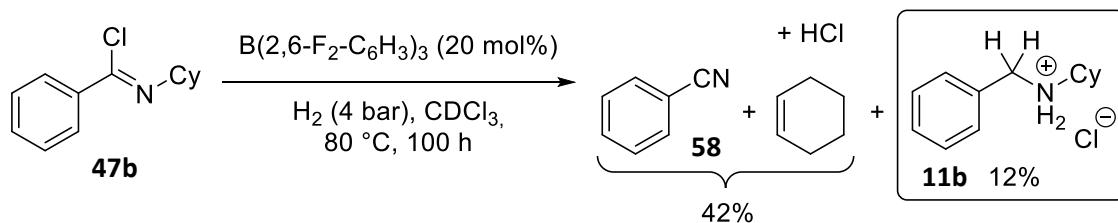
Die Synthese von *N*-*tert*-Butylbenzimidoylchlorid (**47a**) über einen VON-BRAUN-Abbau aus *N*-Methyl-*N*-*tert*-butylbenzamid erwies sich jedoch als nicht möglich, da aus dem entsprechenden

Chloriminiumchlorid **45#a** nicht nur Methylchlorid in einer  $S_N2$ -artigen Reaktion, sondern auch der *tert*-Butylrest in einer  $S_N1$ -artigen Reaktion eliminiert wurde (Schema 47). Dies konnte durch signifikante Mengen an *tert*-Butylchlorid sowie die Bildung von **47d** und **58** im  $^1H$ - und  $^{13}C$ -NMR Spektrum nachgewiesen werden.



Schema 47: VON-BRAUN-Abbaureaktion von *N*-Methyl-*N*-*tert*-butylchlorbenzimidoylchlorid (**45#a**).

Als Substrat für die heterolytische Wasserstoffspaltung mit Imidoylchlorid-Lewis-Basen und lewissauren Boranen diente daher *N*-Cyclohexylbenzimidoylchlorid (**47b**). Als Lewis-Säure wurde wieder  $B(2,6-F_2-C_6H_3)_3$  (**4b**) verwendet. Nach mehreren Tagen Reaktionszeit unter 4 bar  $H_2$ -Druck wurde ein Gemisch aus mehreren Reaktionsprodukten erhalten (Schema 48).



Schema 48: Reduktion von *N*-Cyclohexylbenzimidoylchlorid (**47b**) mit  $B(2,6-F_2-C_6H_3)_3$  (**4b**) als Katalysator.

Neben einem großen Anteil an nicht umgesetztem sowie zu Benzonitril (**58**) abgebautem Imidoylchlorid **47b** konnte ein geringer Anteil Ammoniumchlorid **11b** im  $^1H$ -NMR-Spektrum detektiert werden. Dies zeigt unmissverständlich, dass eine Reduktion von Imidoylchloriden in einer FLP-katalysierten Reduktion mit Wasserstoff als Reduktionsmittel prinzipiell möglich ist. Ob jedoch das Imidoylchlorid **47b** selbst die Rolle der Lewis-Base für die heterolytische Wasserstoffspaltung übernimmt, bleibt zu diesem Zeitpunkt diskutabel. Interessanterweise wurde nämlich ein ähnliches Experiment bereits während der Untersuchung der Halogenid-Basen in Abschnitt 4.3.2 durchgeführt. Hierbei wurde das Imidoylchlorid **47d** analog zur hier verwendeten Methode synthetisiert und mit  $B(2,6-F_2-C_6H_3)_3$  (**4b**) als lewissaurem Katalysator versetzt. Dieses Gemisch war nicht in der Lage, bei Begasung mit einem  $H_2/D_2$ -Gemisch Wasserstoff zu spalten, es wurde keine Bildung von Wasserstoff-Deuterid (*scrambling*) und kein Umsatz zum Ammoniumchlorid **11d** beobachtet (Abbildung 3, Mitte). Folgende Gründe könnten hierfür infrage kommen:

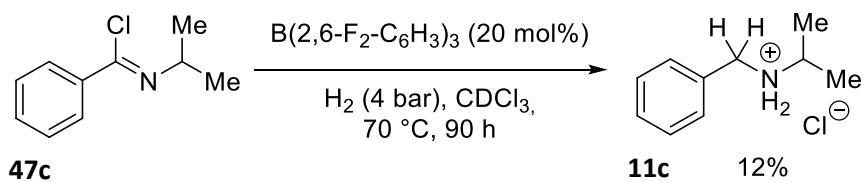
- 1) Temperatur: Das  $H_2/D_2$ -Scrambling-Experiment aus Abbildung 3 wurde bei 60 °C durchgeführt, das Reduktionsexperiment aus Schema 48 bei 80 °C. Aus vorangegangenen Arbeiten<sup>[21]</sup> sowie den Erkenntnissen aus den Untersuchungen der Halogenid-Basen in Abschnitt 4.3 ist bekannt, dass die Aktivierungsenergie für die  $H_2$ -Spaltung bei

gleichbleibender Lewis-Säure mit sinkender Lewis-Basizität ansteigt. Daher kann die geringere Temperatur durchaus der Grund für ein ausbleibendes *scrambling* sein.

2) Zerfallsprodukte: Beim in Schema 48 untersuchten Imidoylchlorid **47b** findet unter den verwendeten Reaktionsbedingungen ein signifikanter Abbau zum Nitril **58**, zu Cyclohexen und einem Äquivalent HCl statt. Da bereits nachgewiesen wurde, dass Halogenide unter den verwendeten Bedingungen potente Basen für die Wasserstoffspaltung sind, ist nicht auszuschließen, dass ein intermediär gebildetes Hydrochlorid mit dem entsprechenden Chlorid-Ion als Base für die heterolytische Wasserstoffspaltung fungiert hat.

Um den ersten Grund zu überprüfen, wurde das mittlere Experiment aus Abbildung 3 bei höherer Temperatur wiederholt. Es zeigte sich hierbei, wie vermutet, deutlich die Bildung von Wasserstoff-Deuterid als Indikator für eine heterolytische Wasserstoffspaltung. Jedoch konnte ebenfalls die Bildung von nicht näher identifizierten Nebenprodukten im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum nachgewiesen werden, womit dieses Experiment weiterhin, wie auch schon das Experiment aus Schema 48, am zweiten Grund scheitert, da die intermediäre Bildung einer potenteren Base als das Imidoylchlorid durch Nebenreaktion nicht ausgeschlossen werden kann.

Nebenreaktionen wurden schlussendlich durch die Wahl eines anderen Substrates für die heterolytische Wasserstoffspaltung mit Imidoylchlorid-Lewis-Basen vermieden. Durch die Verwendung von *N*-Isopropylbenzimidoylchlorid (**47c**) und die Verringerung der Reaktions-temperatur auf 70 °C konnten Nebenreaktionen vollständig unterdrückt werden, sodass nach 90 h Reaktionszeit unter 4 bar H<sub>2</sub>-Druck mit dem Boran **4b** ein Umsatz von 12% ausschließlich zum Ammoniumchlorid **11c** im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum beobachtet wurde (Schema 49).

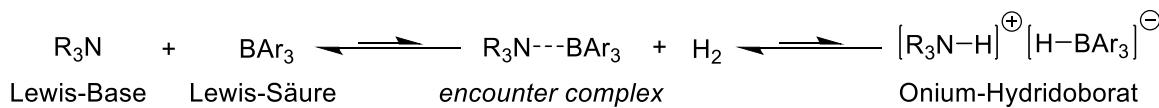


Schema 49: Nachweis einer heterolytischen Wasserstoffspaltung durch das FLP Boran **4b**/Imidoylchlorid **47c** anhand der Bildung von Reduktionsprodukt **11c**.

Somit konnte zwar nicht ausgeschlossen werden, dass Chlorid als Lewis-Base während der Reaktion einen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit hat (da ein Hydrochlorid als Produkt gebildet wird), jedoch muss die initiale heterolytische Wasserstoffspaltung, die zur Bildung des Produktes geführt hat, durch das frustrierte Lewis-Paar bestehend aus Boran **4b** und Imidoylchlorid **47c** erfolgt sein. Kontrollexperimente ohne Boran bzw. ohne Wasserstoffdruck führten zu keinem Umsatz. Der Einfluss von Chlorid auf die Reaktionskinetik wird in Abschnitt 5.4 detaillierter erläutert.

Wie bereits erwartet ist die Geschwindigkeit der Reduktionsreaktion nicht herausragend, da das FLP aus einer vergleichsweise schwachen Lewis-Säure und schwachen Lewis-Base besteht. Nach

mehreren Tagen bei 70 °C konnten nur Spuren des Reduktionsproduktes identifiziert werden. Da der geschwindigkeitsbestimmende Schritt derartiger Reaktionen üblicherweise die Wasserstoffspaltung ist, kann erhöhter Wasserstoffdruck eine geeignete Möglichkeit zur Beschleunigung darstellen (siehe Schema 50, rechtes Gleichgewicht). Jedoch ist die Katalysatorbeladung mit 20 mol% noch vergleichsweise hoch. Aus diesem Grund wurde eine alternative Möglichkeit zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit gesucht.



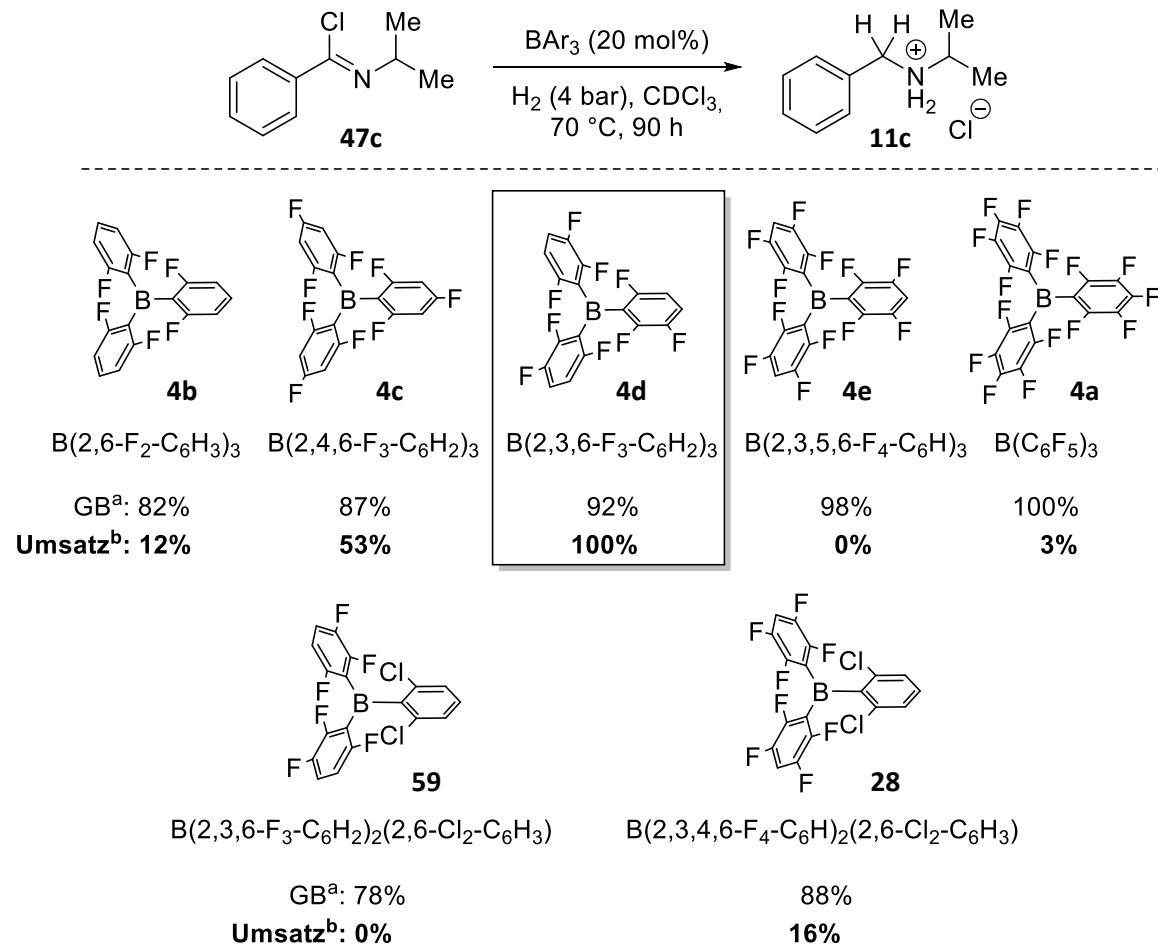
Schema 50: Gleichgewichtslage der heterolytischen Wasserstoffspaltung mit schwachen Lewis-Säure-Base-Paaren.

Wie in Schema 50 dargestellt und in Abschnitt 2.2.2 diskutiert, kann die heterolytische Wasserstoffspaltung durch FLPs formal in zwei Gleichgewichtsreaktionen zerlegt werden: Die Bildung eines *encounter complex* aus Lewis-Säure und Lewis-Base sowie die Reaktion dieses *encounter complex* mit Wasserstoff zum Onium-Hydridoborat. Da eine Erhöhung des Wasserstoffdruckes zur Verschiebung des Gleichgewichtes an dieser Stelle nicht sinnvoll ist, muss für eine Verschiebung des Gesamtgleichgewichtes die Bildung des *encounter complex* begünstigt werden. Dies geschieht üblicherweise durch Manipulation des Lewis-Paars. Eine Erhöhung der Basenstärke der Lewis-Base oder eine Erhöhung der Säurestärke der Lewis-Säure kann eine Verschiebung des Gleichgewichtes durch eine begünstigte *encounter complex*-Bildung hervorrufen. Eine Erhöhung der Basenstärke durch bspw. Hinzufügen einer Hilfsbase scheidet an dieser Stelle aus, da eine derartige Hilfsbase in Konkurrenz mit dem Produkt um das Äquivalent HCl, welches bei der Reduktion entsteht, treten würde. Da es aber, wie in Abschnitt 5.2 gezeigt, zwingend notwendig ist, dass sowohl das intermediär entstehende Imin als auch das Amino-Produkt dauerhaft als Hydrochlorid vorliegen, darf keine starke Lewis-Base zugesetzt werden. Es verbleibt also die Modulation der Lewis-Säure-Stärke durch Verwendung eines lewissaureren Borans als Katalysator.

Aus diesem Grund wurde ein Screening für die in Schema 49 abgebildete Reaktion mit verschiedenen Boranen unterschiedlicher Lewis-Säure-Stärke durchgeführt (Tabelle 9). Anhand der Umsätze des Modellsubstrates **47c** ist deutlich zu erkennen, dass eine Vergrößerung der Lewis-Säure-Stärke des Borans bei gleicher sterischer Hinderung die initiale Wasserstoffspaltung und somit die Gesamtreaktion stark beschleunigt. Bei Boran **4d** ist ein Maximum erreicht, eine weitere Erhöhung der Lewis-Säure-Stärke durch fortschreitende Fluorsubstitution der aromatischen Reste führt zu einem Stillstand der Gesamtreaktion (Boran **4e** und **4a**), vermutlich durch im Rahmen der Reaktionsbedingungen irreversible Adduktbildung zwischen Boran und Iminiumchlorid-Intermediat. Die Verwendung der sterisch anspruchsvolleren Borane **59** und **28** mit ähnlichen Lewis-Säure-Stärken

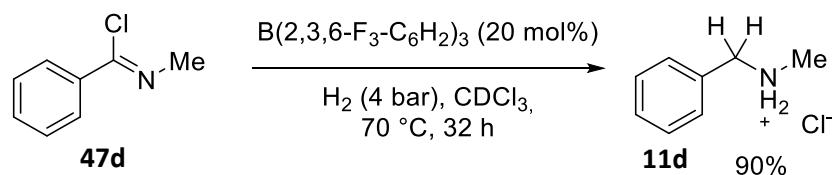
führt nicht zu einer Beschleunigung, da durch die höhere sterische Hinderung vermutlich die Bildung des *encounter complex* erschwert wird.

Tabelle 9: Screening von Boranen unterschiedlicher Lewis-Säure-Stärke (**4b**, **4c**, **4d**, **4e**, **4a**)<sup>[34]</sup> und unterschiedlicher Sterik (**59**, **28**)<sup>[81]</sup> als Katalysatoren in der Hydrierung von Imidoylchloriden.



<sup>a</sup>Angabe der Lewis-Säure-Stärke relativ zu  $B(C_6F_5)_3$  (**4a**) nach GUTMANN-BECKETT<sup>[75]</sup> (GB). <sup>b</sup>Ermittlung des Umsatzes durch Integration im  $^1H$ -NMR-Spektrum gegen das Signal von Silikonfett als internem Standard.

Somit kann die Herausforderung der heterolytischen Wasserstoffspaltung mit Imidoylchlorid-Basen (Herausforderung Nummer 2 aus Abschnitt 5.1) als gelöst betrachtet werden. Mithilfe des stärker lewissäuren  $B(2,3,6-F_3-C_6H_2)_3$  (**4d**) als Katalysator wurde schlussendlich der aus Abbildung 3 in Abschnitt 4.3.2 bekannte Grenzfall als Reaktivitätsnachweis erneut untersucht (Schema 51).

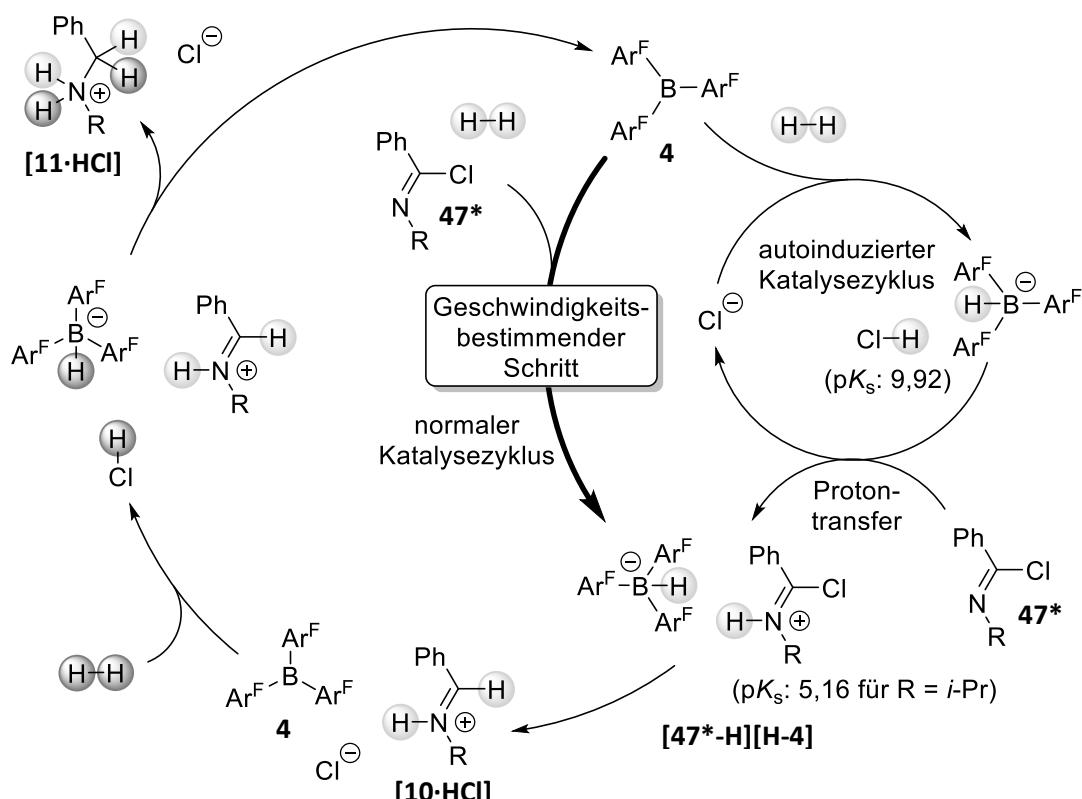


Schema 51: Reaktivitätsnachweis für die FLP-katalysierte Reduktion von sterisch wenig gehindertem Imidoylchlorid **47d** mit Boran **4d** als Katalysator.

Im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum konnte bei der Reduktion von Imidoylchlorid **47d** mit 20 mol% Boran **4d** unter 4 bar  $\text{H}_2$ -Druck nach 32 h bei 70 °C ein Umsatz von ca. 90% zum Ammoniumchlorid **11d** detektiert werden. Mit diesem Experiment konnte nicht nur die generelle Durchführbarkeit einer heterolytischen Wasserstoffspaltung mit einem FLP aus Imidoylchlorid und Boran, wie in Schema 49, nachgewiesen werden, zusätzlich wurde, den Erkenntnissen aus Abschnitt 5.2 folgend, eine weitestgehend vollständige Reduktion einer sterisch wenig gehinderten Base mit einem stark lewissäuren Boran erreicht. Dies untermauert einmal mehr die Nutzbarkeit von Chlorwasserstoff als Maskierung für eigentlich nicht FLP-kompatible Basen.

## 5.4 Kinetische Untersuchung

Anders als bei der Reduktion von Chloriminiumchloriden (vgl. Abschnitt 4.3.3 und Schema 35), bei der das durch das Substrat bereitgestellte Chlorid als Base fungiert, besteht während der FLP-katalysierten Reduktion von Imidoylchloriden eine Konkurrenz in der Rolle der Base zwischen Imidoylchlorid **47\*** und der wesentlich stärkeren Base Chlorid, welche jedoch erst während der Reaktion gebildet wird. Dies ist ein klassischer Fall einer autoinduzierten Katalyse, die für andere FLP-katalysierte Reaktionen, wie die Reduktion von Iminen mit schwachen Lewis-Säuren<sup>[30]</sup>, bereits ausführlich untersucht worden ist (vgl. Abschnitt 2.2.3.1). Mithilfe dieser Erkenntnisse kann ein Reaktionsmechanismus vorgeschlagen werden (Schema 52).



Schema 52: Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus für die autoinduzierte, FLP-katalysierte Hydrierung von Benzimidoylchloriden **47\***. Angabe der  $\text{p}K_{\text{s}}$ -Werte in MeCN<sup>[78a]</sup>.

Generell kann davon ausgegangen werden, dass der erste Schritt, die heterolytische Wasserstoffspaltung zwischen Boran **4** und Imidoylchlorid-Base **47\***, der langsamste und daher zunächst der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Alle folgenden Reaktionsschritte, wie Hydridübertrag auf das protonierte Imidoylchlorid im Onium-Hydridoborat **[47\*-H][H-4]** und die Reduktion des entstandenen Iminiumchlorides **[10·HCl]**, sollten mit vergleichsweise hoher Geschwindigkeit erfolgen. Die Geschwindigkeit der heterolytischen Wasserstoffspaltung hängt direkt von der Säure- und Basenstärke des verwendeten frustrieren Lewis-Paars ab, daher ist es nur konsistent, dass eine Wasserstoffspaltung nicht nur mit der vergleichsweise schwachen Base Imidoylchlorid **47\*** stattfindet ( $pK_s = 5,16$  in MeCN für  $R = i\text{-Pr}$ ), sondern auch mit dem während des Reaktionsverlaufes gebildeten Chlorid **[11·HCl]** ( $pK_s = 9,92$  in MeCN) eine schnellere Spaltung stattfinden kann. Dies führt zu einem autoinduzierten Katalysezyklus, bei dem die „langsame“ Wasserstoffspaltung des Imidoylchlorid-Boran-Paars durch eine deutlich schnellere Wasserstoffspaltung des Chlorid-Boran-Paars mit anschließendem schnellen Protontransfer auf das Imidoylchlorid **47\*** umgangen wird. Diese autoinduzierte Katalyse sollte im Umsatz-Zeit-Verlauf der Reduktionsreaktion zu einem gleichmäßigen Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit über die Reaktionszeit führen, da die Konzentration an stärkerer Base stetig ansteigt.

Zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus für die FLP-katalysierte Hydrierung von Imidoylchloriden wurden reaktionskinetische Untersuchungen der Modellreaktion aus Schema 49 durchgeführt. Das Umsatz-Zeit-Diagramm aus Abbildung 6 zeigt den Verlauf der Reaktionsgeschwindigkeit über einen Zeitraum von 16 h.

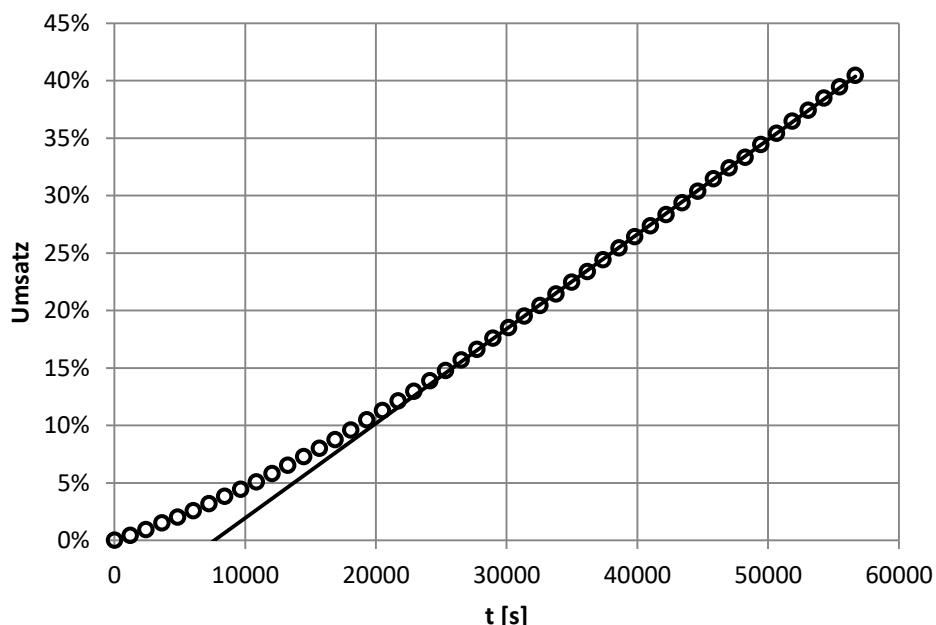


Abbildung 6: Umsetzung von Imidoylchlorid **47c** mit 10 mol% **4d** unter 4 bar H<sub>2</sub>-Druck bei 60 °C. Lineare Regression für Datenpunkte ab 25000 Sekunden/15% Umsatz. Umsatz wurde durch Integration im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum gegen Hexamethylbenzol (**60**) als internen Standard bestimmt.

Wie in Abbildung 6 zu sehen ist, steigt die Umsatz-Zeit-Kurve zu Beginn der Reaktion stetig an und geht dann nach einem Umsatz von ungefähr 10% in einen linearen Bereich über. Weiterhin konnte zu keinem Zeitpunkt des Reaktionsverlaufes das Zwischenprodukt *N*-Isopropyliminiumchlorid (**[10c·HCl]**) spektroskopisch nachgewiesen werden. Die einzigen  $^1\text{H}$ -NMR spektroskopisch nachweisbaren Spezies sind das Edukt **47c**, das Produkt **11c** sowie der Katalysator **4d**. Onium-Hydridoborat **[47\*-H][H-4]** kann zu keinem Zeitpunkt detektiert werden.

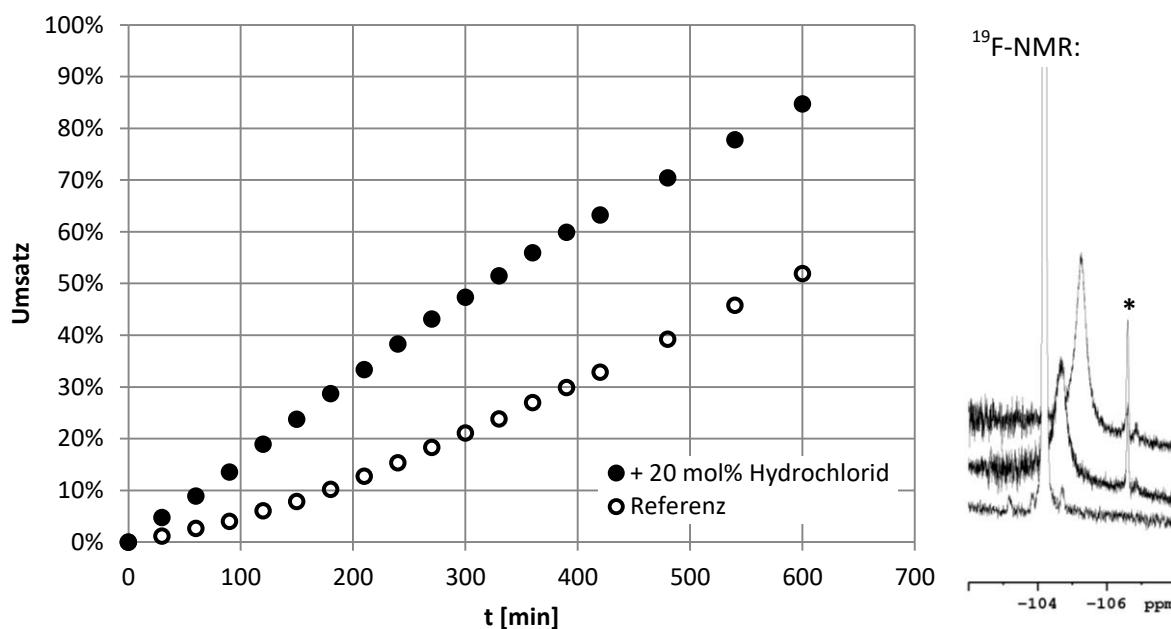


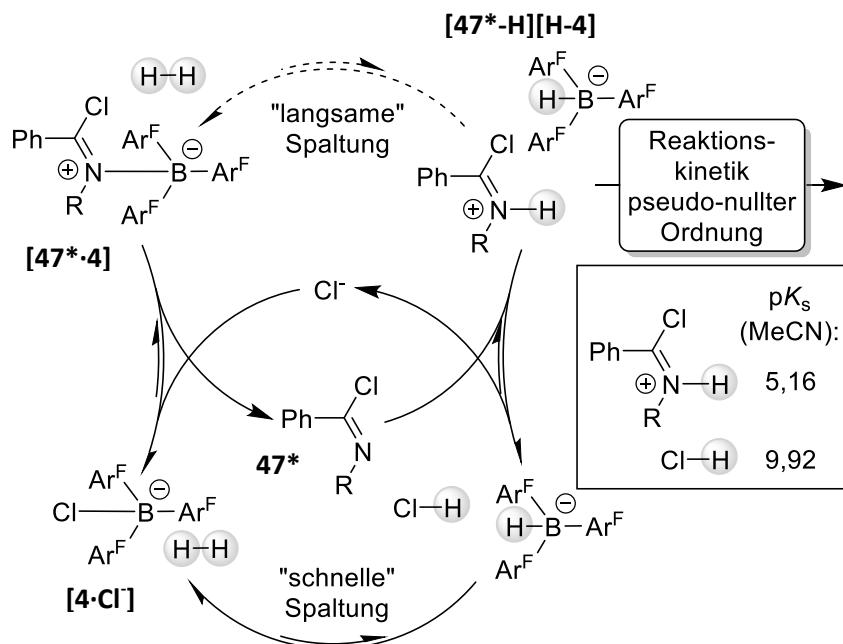
Abbildung 7: Links: Umsetzung von Imidoylchlorid **47c** mit 10 mol% **4d** unter 4 bar  $\text{H}_2$ -Druck bei  $70^\circ\text{C}$  (○). Identische Probe mit 20 mol% des Hydrochlorids **11c** (●). Der Umsatz wurde durch Integration im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum gegen Hexamethylbenzol (**60**) als internen Standard bestimmt.  
Rechts: Ausschnitt der  $^{19}\text{F}$ -NMR Spektren des freien Borans **4d** (unten), der Referenzprobe (mitte) und der Probe mit 20 mol% des Hydrochlorids **11c** (oben) vor Beginn der Reaktion. \*Amid-Boran-Addukt.

Eine Zugabe von 20 mol% des Hydrochlorids von **11c** zur Reaktion führt zu einer starken Beschleunigung unter Beibehaltung eines linearen Umsatz-Zeit-Verlaufes (Abbildung 7, links, ●). Zusammenfassend können daher durch die kinetische Analyse folgende Aussagen über die Reaktion getroffen werden:

- Die einzigen detektierbaren Spezies sind das Startmaterial **47c**, das Ammoniumchlorid **11c** (Produkt) und das Boran **4d** (Katalysator). Zwischenprodukte, wie Onium-Hydridoborat oder Iminiumchlorid, werden nicht detektiert. Geschwindigkeitsbestimmender Schritt muss daher, wie vermutet, die Wasserstoffspaltung sein.
- Der Reaktionsverlauf zeigt eine zu Beginn steigende Reaktionsgeschwindigkeit, ein Merkmal für eine autoinduzierte Katalyse.
- Zugabe von Produkt beschleunigt die Reaktion, ein weiterer Beleg für eine autoinduzierte Katalyse.

- Ab einer Konzentration von 0,017 mol/L an Ammoniumchlorid **11c** (entspricht ca. 10 mol%) geht die Umsatz-Zeit-Kurve in eine lineare Abhängigkeit über. Bei diesem Umsatz ist die Konzentration des Boran-Katalysators erreicht. Initiale Zugabe von mehr als 10 mol% an Ammoniumchlorid **11c** führt ebenfalls zu einer linearen Abhängigkeit von Umsatz und Reaktionszeit, ein Zeichen für eine Kinetik pseudo-nullter Ordnung.

Durch spektroskopische Untersuchungen an den  $^{19}\text{F}$ -Kernen des Katalysators (Abbildung 7, rechts) ist ebenfalls ersichtlich, dass der lewissaure Katalysator **4d** nicht, wie vermutet, als freies Boran, sondern in einem schwachen, reversiblen Lewis-Säure-Base-Addukt vorliegt. Dies ist erkennbar an gegenüber dem freien Boran hochfeldverschobenen sowie verbreiterten Signalen im  $^{19}\text{F}$ -NMR Spektrum. Diese Beobachtung kann zur Erklärung des linearen Umsatz-Zeit-Verlaufes sowohl im weiteren Verlauf der normalen Reaktion, als auch nach Zugabe von Ammoniumchlorid zu Beginn an (Abbildung 7, links), herangezogen werden. Normalerweise ist bei autoinduziert katalysierten FLP-Reaktionen, wie bei der eingangs des Abschnitts erwähnten FLP-katalysierten Reduktion von Iminen mit schwachen Lewis-Säuren<sup>[30]</sup>, eine über den gesamten Umsatzbereich steigende Reaktionsgeschwindigkeit zu beobachten. Im hier vorliegenden Umsatz-Zeit-Profil ist jedoch nach initialem Anstieg der Reaktionsrate ein linearer Bereich zu erkennen. Dies deutet auf eine konstante Konzentration an „aktiver Spezies“, trotz weiterer Bildung von stärkerer Base (Chlorid), hin. Da die Lewis-Säure laut NMR-spektroskopischer Untersuchung nicht als freie Säure, sondern als reversibles Addukt vorliegt, ist vermutlich die Konzentration ebendieses Adduktes der entscheidende Faktor für die Reaktionsgeschwindigkeit. Dies kann durch eine Betrachtung der während der initialen Wasserstoffaktivierung vorherrschenden Gleichgewichte erklärt werden (Schema 53).



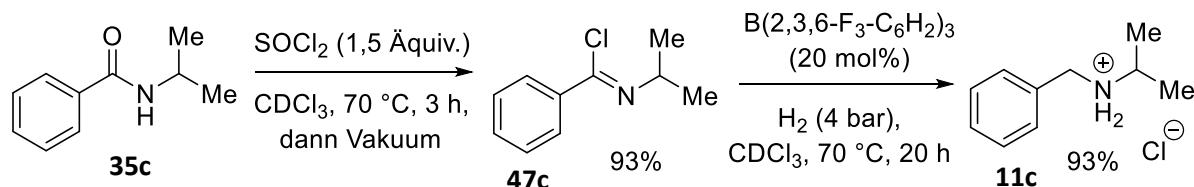
Schema 53: Vermutete Gleichgewichtslagen der Gleichgewichtsreaktionen die zur Bildung des reaktiven Onium-Hydridoborates **[47\*-H][H-4]** führen.

Zu Beginn verläuft die Wasserstoffspaltung über das obere Gleichgewicht in Schema 53. Hierbei wird aus dem Imidoylchlorid-Boran-Komplex **[47\*·4]** (und nicht aus der freien Lewis-Säure und der freien Lewis-Base, im Unterschied zu Schema 50) der *encounter complex* (nicht abgebildet) gebildet, welcher anschließend in der Lage ist, Wasserstoff zu Onium-Hydridoborat **[47\*-H][H-4]** zu spalten. Durch die Bildung von Chlorid als Produkt wird der Imidoylchlorid-Boran-Komplex **[47\*·4]** jedoch schnell in den aktiveren Chlorid-Boran-Komplex **[4·Cl-]** überführt (unteres Gleichgewicht, Schema 53), welcher eine „schnellere“ Spaltung ermöglicht und somit zu einer höheren Konzentration an Onium-Hydridoborat **[47\*-H][H-4]** und einem Anstieg der Gesamtreaktionsgeschwindigkeit führt. Nachdem genug Chlorid für eine vollständige Umwandlung des Imidoylchlorid-Boran-Komplexes **[47\*·4]** in den aktiveren Chlorid-Boran-Komplex **[4·Cl-]** (vgl. auch Abbildung 7, rechts) freigesetzt wurde, findet durch die weitere Bildung von Chlorid keine weitere Beschleunigung mehr statt und die Umsatz-Zeit-Kurve geht in einen linearen Bereich über, ein Hinweis auf eine Kinetik pseudo-nullter Ordnung. Die an der Umsetzung direkt beteiligten Reaktionspartner (Onium-Hydridoborat **[47\*-H][H-4]**) liegen zu diesem Zeitpunkt in konstant geringer Konzentration vor, da sie durch die mit konstanter Geschwindigkeit ablaufende Wasserstoffspaltung über das untere Gleichgewicht aus Schema 53 limitiert werden.

## 5.5 Aktivierung von sekundären Carboxamiden

Bisher sind alle Untersuchungen und Umsetzungen von Imidoylchloriden mit durch VON-BRAUN-Abbau aus tertiären Carboxamiden dargestellten Substraten (siehe Schema 46) durchgeführt worden. In diesem Abschnitt soll nun die verbleibende Herausforderung Nummer 1 aus Abschnitt 5.1, die Umsetzung von sekundären Amiden zu Imidoylchloriden, untersucht werden.

Die Literatur sieht zur Umsetzung von *N*-substituierten Benzamiden zu den entsprechenden Imidoylchloriden Thionylchlorid als Reagenz der Wahl vor. Daher wurde ein Pilotexperiment mit Thionylchlorid und dem Modellsubstrat *N*-Isopropylbenzamid (**35c**) durchgeführt (Schema 54).



Schema 54: Aktivierung von *N*-Isopropylbenzamid (**35c**) mit Thionylchlorid (1,5 Äquiv.) bei erhöhter Temperatur mit anschließender Reduktion des Imidoylchlorids **47c**.

Temperierung des sekundären Amids **35c** auf 70 °C mit einem leichten Überschuss an Thionylchlorid führte zu zügigem Umsatz, nach einer Stunde konnte bereits 83% des Imidoylchlorids **47c** im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum nachgewiesen werden. Nach einer weiteren Stunde bei 70 °C stieg der Umsatz auf 93% an und änderte sich in der darauf folgenden Stunde nicht mehr. Interessanterweise konnte bei dieser Reaktion nicht das freie Imidoylchlorid **47c** detektiert werden, ein breites Signal bei 14,3 ppm im  $^1\text{H}$ -

NMR Spektrum mit einem Integral von 1 H sowie eine generelle Tieffeldverschiebung aller weiteren Signale deutet auf die Bildung von reversibel protoniertem Imidoylchlorid **47c** hin. Nachdem alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt worden waren, wurde jedoch das freie Imidoylchlorid **47c** erhalten, was die These einer reversiblen Hydrochloridbildung stützt. Die anschließende Umsetzung des so gebildeten Imidoylchlorides mit 20 mol% **4d** unter 4 bar H<sub>2</sub>-Druck führte über Nacht zu vollständigem Umsatz zum Ammoniumchlorid **11c**, wobei jedoch neben den bereits bekannten, reversiblen Imidoylchlorid- und Chlorid-Boran-Addukten (<sup>19</sup>F-NMR Signal für 6-F zwischen -104,5 ppm und -105,5 ppm, verbreitert, vgl. Abbildung 7, rechts) noch ein weiteres, vermutlich nicht reversibles Addukt laut <sup>19</sup>F- und <sup>11</sup>B-NMR Spektrum nachgewiesen werden konnte (<sup>19</sup>F-NMR:  $\delta = -107,7$  ppm (6-F), vgl. Abbildung 7, rechts, \*). In weiteren Experimenten konnte dieses Addukt als Boran-Carboxamid-Addukt identifiziert werden. Die stöchiometrische Bildung dieses Adduktes (bezogen auf das Boran) führte zu einer drastischen Verlangsamung der Reaktionsgeschwindigkeit, so konnte bei identischen Bedingungen wie in Schema 54 mit mehr als 20 mol% nicht umgesetztem Carboxamid **35c** über Nacht nur ein Umsatz von 5% erhalten werden. Eine nahezu vollständige Aktivierung des Carboxamides vor der Zugabe des Katalysators ist daher vonnöten.

Durch einen großen Überschuss an Thionylchlorid konnte zwar die Ausbeute an Imidoylchlorid **47c** gegenüber Schema 54 erhöht werden, jedoch wurde trotzdem kein vollständiger Umsatz von Carboxamid **35c** erreicht. Bei einer Verwendung von 10 Äquivalenten Thionylchlorid wurde nach einer Stunde bei 70 °C eine Umsetzung des Carboxamids **35c** von über 98% gemessen (bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR, Integration der Signale von Startmaterial und Produkt, Nachweisgrenze wurde erreicht). Eine darauf folgende Zugabe von Boran **4d** führte jedoch immer noch in Spuren zu einem Carboxamid-Boran-Addukt (Nachweis durch <sup>19</sup>F-NMR-Spektroskopie, <sup>19</sup>F-NMR:  $\delta = -107,7$  ppm (6-F)). Der Großteil des Katalysators lag aber als reversibles Chlorid-Addukt und damit Verfügbar für die Katalyse vor. Trotzdem konnte über Nacht bei identischen Bedingungen wie in Schema 54 nur ein Umsatz von 3% zum Ammoniumchlorid **11c** detektiert werden, was eine Verlangsamung der Katalyse durch einen Überschuss an Thionylchlorid nahe legt. In einem Kontrollexperiment mit Thionylchlorid-frei hergestelltem *N*-Isopropylbenzimidoylchlorid (**47c**) (vgl. Schema 46) und 10 mol% Boran **4d** führte die Zugabe von 30 mol% Thionylchlorid zur Reaktion zu einer signifikanten Verringerung des Umsatzes bei 70 °C Reaktionstemperatur über Nacht (70% vs. > 95%). Eine Adduktbildung von Boran **4d** mit Thionylchlorid oder den Abbauprodukten ist im <sup>11</sup>B- bzw. <sup>19</sup>F-NMR Spektrum überraschenderweise jedoch nicht sichtbar. Die Inhibierung muss daher auf anderem Wege erfolgen, was eine spektroskopische Evaluation erschwert.

Aus den vorangegangenen Experimenten zur Aktivierung von sekundären Carboxamiden im Gesamtkonzept einer FLP-katalysierten Hydrierung lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

- 1) Die Aktivierung muss möglichst quantitativ verlaufen, da, im Gegensatz zum bei der Reduktion von tertiären Carboxamiden verwendeten Katalysator  $B(2,6-F_2-C_6H_3)_3$  (**4b**) der stärker lewissaure Katalysator  $B(2,3,6-F_3-C_6H_2)_3$  (**4d**) mit sekundären Carboxamiden ein nicht oder nur sehr beschränkt reversibles Lewis-Säure-Base Addukt ausbildet, welches den Katalysator blockiert und die Reaktionsgeschwindigkeit stark herabsetzt.
- 2) Eine *in-situ* Aktivierung ist bei dieser Reaktion aus unter Punkt 1 genannten Gründen nicht möglich, der Katalysator kann erst zum Reaktionsgemisch gegeben werden, wenn eine quantitative Umsetzung des Carboxamides zum Imidoylchlorid erfolgt ist.
- 3) Falls eine Inhibierung des Katalysators durch das Aktivierungsreagenz erfolgt (wie im Falle von Thionylchlorid beobachtet), muss überschüssiges Aktivierungsreagenz vor der Zugabe des Katalysators vollständig aus der Reaktionsmischung entfernt werden.

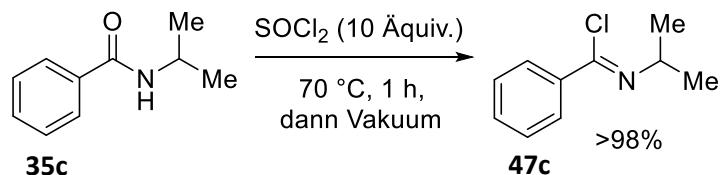
Insbesondere Punkt 3 bedeutet, dass die Verwendung von Thionylchlorid als Aktivierungsreagenz mit einem erheblichen Aufwand einhergeht, daher wurden ebenfalls Oxalylchlorid und Triphosgen auf ihre Eignung als Deoxygenierungsreagenz in der FLP-katalysierten Reduktion von sekundären Amiden geprüft. Andere Reagenzien, wie z.B. Phosphorchlorid, wurden aufgrund ihrer schweren Separierbarkeit nach der Reaktion nicht untersucht.

Die Verwendung von Oxalylchlorid mit 2,6-Lutidin (**3**) als Hilfsbase bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C wurde für sekundäre Carboxamide zur Synthese von chiralen Amidinbasen beschrieben.<sup>[82]</sup> Eine Umsetzung von *N*-Isopropylbenzamid (**35c**) mit 1.5 Äquivalenten Oxalylchlorid in  $CDCl_3$  bei Raumtemperatur führte jedoch nicht zur Bildung von Imidoylchlorid **47c**, sondern zur ausschließlichen Bildung eines Nebenproduktes, bei dem es sich vermutlich um ein *N*-acyliertes Amid handelt. Die Zugabe von 2,6-Lutidin als Hilfsbase führte bei Raumtemperatur zwar zur partiellen Bildung von Imidoylchlorid **47c**, jedoch ist das Nebenprodukt laut  $^1H$ -NMR Spektroskopie immer noch die dominante Spezies. Oxalylchlorid wurde daher als Aktivierungsreagenz für sekundäre Carboxamide nicht weiter untersucht.

Triphosgen, als handhabbarere Alternative zu Phosgen, wurde in der Literatur für diese Umsetzung bisher nicht beschrieben, ist jedoch durch die Freisetzung von ausschließlich gasförmigen Substanzen eine interessante Alternative. Eine Umsetzung von *N*-Cyclohexylbenzamid (**35b**) mit 0,5 Äquivalenten Triphosgen in  $CDCl_3$  bei 70 °C führte zwar nach 17 h zur Bildung von Imidoylchlorid **47b**, jedoch nur in einer Ausbeute von ca. 80%, was nicht ausreichend für die erforderliche quantitative Voraktivierung ist.

Mangels Alternativen wurde sich in der Folge für eine Voraktivierung der Carboxamid-Substrate mittels eines großen Überschusses an Thionylchlorid mit anschließender Entfernung von Abbauprodukten und Aktivierungsreagenz im Vakuum entschieden. Die so erhaltenen

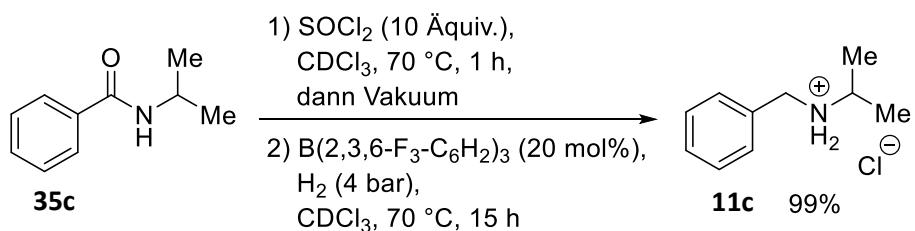
Imidoylchloride werden danach für die bereits eingehend untersuchte, FLP-katalysierte Hydrierung mit Boran-Katalysator **4d** verwendet. Ein Temperaturscreening in einem Temperaturbereich von 40 °C – 80 °C der Aktivierungsreaktion von **35c** mit 10 Äquivalenten Thionylchlorid ergab einen nahezu quantitativen Umsatz (>98%) bei einer Temperatur von 70 °C (Schema 55).



Schema 55: Aktivierungsreaktion nach Optimierung der Reaktionsbedingungen.

Die Reaktion konnte zweckmäßig ohne Zugabe von Lösemittel durchgeführt werden. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 80 °C unter diesen Bedingungen führte zu einer Zersetzung des Imidoylchlorides **47c** zu Alkylchlorid und Benzonitril (**58**). Da die Reaktion in Substanz durchgeführt wird, sind im NMR-Maßstab (100 µmol) 10 Äquivalente notwendig. Anderweitig kann eine vollständige Auflösung des Carboxamids nicht gewährleistet werden. Im präparativen Maßstab (2 mmol) genügen üblicherweise 5 Äquivalente Thionylchlorid für eine Aktivierung in Substanz.

Da schlussendlich auch die verbleibende Herausforderung Nummer 1 aus Abschnitt 5.1 gelöst werden konnte, wurde abschließend unter Berücksichtigung des Eingangs des Kapitels erwähnten Reaktionsverlaufes (Schema 43) exemplarisch eine Modellreaktion mit den innerhalb der letzten Abschnitte erarbeiteten Parametern durchgeführt, um die generelle Machbarkeit der FLP-katalysierten Reduktion von Amiden bei Niederdruck zu belegen (Schema 56).



Schema 56: FLP-katalysierte Reduktion von sekundären Carboxamiden mit Amid **35c** und Boran **4d** im NMR-Maßstab (100 µmol). Der Umsatz wurde durch Integration der Signale von Startmaterial und Produkt im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum bestimmt, die Nachweisgrenze wurde erreicht.

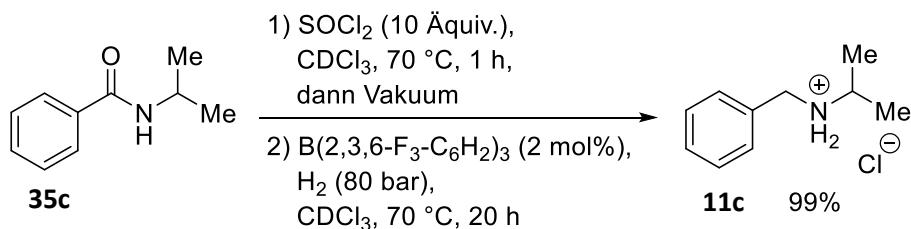
Die Reduktion des sekundären Carboxamides **35c** fand im NMR-Maßstab nach initialer Aktivierung in quantitativer Ausbeute über Nacht statt und belegt eindrucksvoll das Potential dieser neuartigen, FLP-katalysierten Reaktion. Zum ersten Mal wurde hierbei ein sekundäres Carboxamid metallfrei und mit Wasserstoff als Reduktionsmittel zum entsprechenden Amin reduziert.

## 5.6 Optimierung der Reaktionsbedingungen

Die in den vergangenen Abschnitten erarbeitete Modellreaktion unter Niederdruckbedingungen ( $H_2$ -Druck entspricht ungefähr 4 bar) sollte abschließend vor der Analyse des Substratspektrums für

die Hochdruckreaktionsführung ( $\text{H}_2$ -Druck bis 80 bar) optimiert werden. Nach Schema 50 und wie in Abschnitt 5.4 diskutiert, korreliert die  $\text{H}_2$ -Konzentration direkt mit der Reaktionsgeschwindigkeit, sodass eine deutliche Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit bei hohen  $\text{H}_2$ -Drücken zu erwarten ist, da durch den höheren Partialdruck eine höhere Konzentration von  $\text{H}_2$  in Lösung erreicht werden kann. Die deutliche Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit erlaubt, wie in Abschnitt 4.4 bereits eindrucksvoll für die Reduktion von tertiären Carboxamiden gezeigt, eine drastische Verringerung der Katalysatorbeladung bei gleichbleibender Gesamtreaktionszeit, sodass es insbesondere bei einer Reaktionsführung im präparativen Bereich mit isolierter Ausbeute zu einem deutlich geringeren Katalysatorverbrauch kommt.

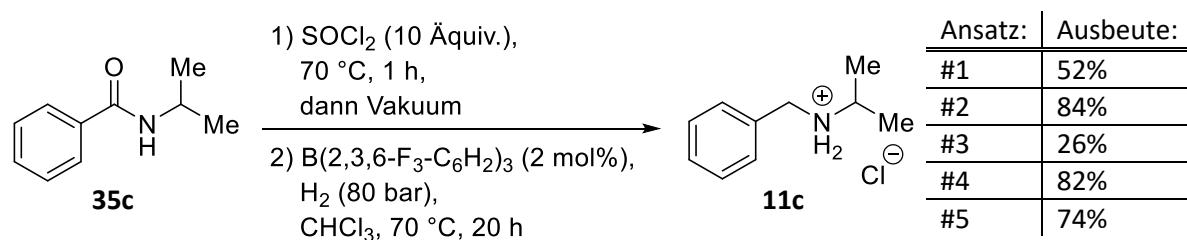
Erste Hochdruckexperimente bei 80 bar  $\text{H}_2$ -Druck im NMR-Maßstab (100  $\mu\text{mol}$ ) mit dem Modellsubstrat **35c** erlaubte die Verringerung der Katalysatorbeladung an Boran **4d** auf 2 mol% bei gleichbleibend hohem Umsatz über Nacht (Schema 57).



Schema 57: Hochdruckreaktionsführung im NMR-Maßstab (100  $\mu\text{mol}$ ) erlaubte die Verringerung der Katalysatorbeladung von Boran **4d** auf 2 mol%.

Der gleichbleibend hohe Umsatz über Nacht ist insbesondere deshalb beeindruckend, da bereits in Abschnitt 5.5 gezeigt wurde, dass, erstens, eine vollständig quantitative Aktivierung des Amids nicht möglich ist und, zweitens, ein stöchiometrisches Addukt von Amid und Boran die Reaktionsgeschwindigkeit drastisch verringert. Auch bei dieser Reaktionsführung konnte ein Amid-Boran-Addukt im  $^{19}\text{F}$ -NMR Spektrum identifiziert werden. Wenn davon ausgegangen wird, dass als Amid-Boran-Addukt vorliegender Katalysator nicht aktiv an der heterolytischen Wasserstoffspaltung beteiligt ist, so ist die reale Katalysatorbeladung nach Abzug des Adduktes geringer als 2 mol%, bei jedoch gleichbleibend hohem Umsatz. Diese Erkenntnis kann als weiterer Beleg für die Potenz des FLPs Chlorid/Boran gewertet werden. Eine geringere Katalysatorbeladung als 2 mol% wurden nicht untersucht.

Die Übertragung der Reaktionsbedingungen auf einen präparativen Ansatz im Halbmillimolmaßstab führte jedoch nicht zu einer reproduzierbar hohen isolierten Ausbeute, vielmehr wurden in fünf nacheinander identisch durchgeführten Reaktionen fünf teils deutlich verschiedene isolierte Ausbeuten erhalten (Schema 58).



Schema 58: Präparative Hochdruckreaktionsführung mit jeweils 500 µmol Amid **35c**. Alle Ansätze wurden unter identischen Bedingungen in 3 mL CHCl<sub>3</sub> durchgeführt, die Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Ausbeuten des Ammoniumchlorids **11c**.

Mehrere Ursachen können für eine derartige Schwankung der Ausbeute in Frage kommen:

- 1) Unvollständige Aktivierung: Falls der Umsatz zum Imidoylchlorid nur um wenige Prozent schwankt, hat dies durch die bereits besprochene Katalysatorinhibierung durch Boran-Amid-Adduktbildung einen starken Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit und damit auch auf die isolierte Ausbeute.
- 2) Unvollständige Entfernung von Aktivierungsreagenz: Rückstände von Thionylchlorid können, wie in Abschnitt 5.5 beschrieben, die Reaktionsgeschwindigkeit negativ beeinflussen, was ebenfalls zu geringerer isolierter Ausbeute führt.
- 3) Entfernung von Imidoylchlorid im Vakuum: Das freie Imidoylchlorid **47c** hat laut Literatur<sup>[83]</sup> bei 6,7 mbar Druck einen Siedepunkt von ca. 83 °C. Da mit einem Pumpenvakuum von ca. 0,02-0,03 mbar Druck gearbeitet wurde (über drei Größenordnungen geringer), ist nicht auszuschließen, dass signifikante Mengen an Intermediat im Vakuum entfernt wurden, was sich natürlich nachteilig auf die isolierte Ausbeute auswirkt.

Die Untersuchung von Ursache 1 konnte leicht durchgeführt werden, eine NMR-Probe des aktivierten und mit Katalysator versetzten Reaktionsgemisches zeigte weder im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum signifikante Mengen an nicht umgesetztem Amid **35c**, noch im <sup>19</sup>F-NMR Spektrum signifikante Mengen an Amid-Boran-Addukt. Die Untersuchung von Ursache 2 gestaltete sich schwieriger, da sich Thionylchlorid aufgrund von fehlenden NMR-aktiven Kernen und ausbleibender Adduktbildung mit dem Katalysator nicht NMR-spektroskopisch nachweisen lässt. Die einzige Möglichkeit, um einen Rückstand an Thionylchlorid zu vermeiden, besteht in einer gründlichen Vakuumbehandlung des Reaktionsgemisches nach der Aktivierung. Eine Probe aktiviertes Amid **35c**, welche 5 h unter einem Vakuum von 0,02-0,03 mbar gelagert wurde, wies jedoch überhaupt keinen Rückstand mehr auf. Dies ist ein Beleg dafür, dass, zumindest für Modellsubstrat **35c**, Ursache 3 einen starken Einfluss auf die isolierte Ausbeute hat. Interessanterweise hat Ursache 3 nur einen sichtbaren Einfluss auf die isolierte Ausbeute und nicht auf den per NMR Spektroskopie bestimmten Umsatz, welcher in den Vorversuchen im NMR-Maßstab durch Integration der Imidoylchlorid- und Ammoniumchloridsignale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum direkt vor und nach der Reduktionsreaktion bestimmt wurde. Ein Einsatz von

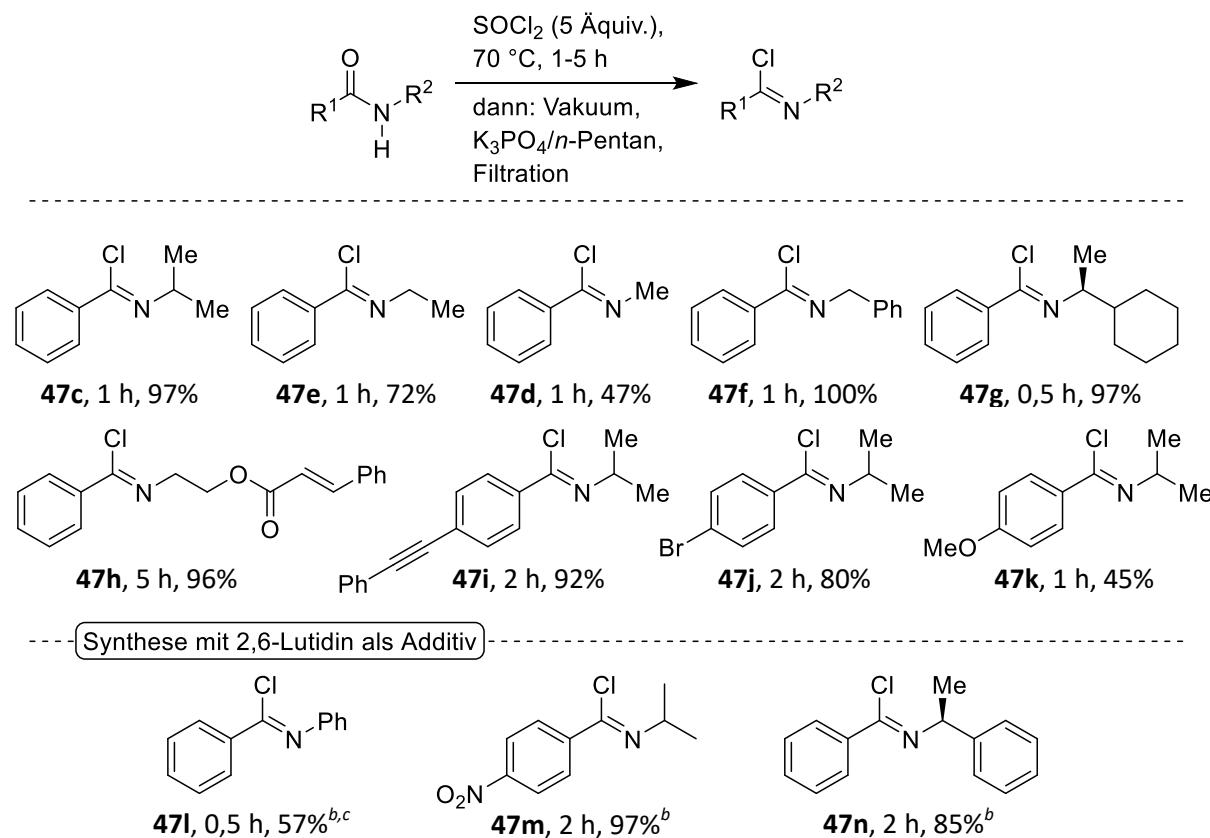
nichtflüchtigem internem Standard vor der Aktivierung hätte auf den Verlust an Intermediat aufmerksam machen können. So wurde jedoch bei allen durchgeführten Vorversuchen im NMR-Maßstab ein vollständiger Umsatz des (vermutlich bereits zu einem geringeren Anteil vorhandenen) Intermediates detektiert.

## 5.7 Analyse des Substratspektrums

### 5.7.1 *N*-substituierte Benzamide

Um die Reproduzierbarkeit des Protokolls für die präparative Umsetzung unabhängig von der Flüchtigkeit des Intermediates zu gewährleisten, wurde das Intermediat im größeren Maßstab hergestellt, als freie Base isoliert und anschließend exakt eingewogen. Prinzipiell ist aber auch eine Eintopfreaktionsführung wie in Schema 57 dargestellt möglich, wenn davon ausgegangen werden kann, dass das Intermediat nicht flüchtig ist (vgl. Abschnitt 5.7.2).

Tabelle 10: Synthese von Imidoylchloriden<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Reaktionsbedingungen üblicherweise: sekundäres Carboxamid (2 mmol; 1 Äquiv.),  $\text{SOCl}_2$  (10 mmol; 5 Äquiv.), 70 °C. Anschließende Entfernung von flüchtigen Bestandteilen im Vakuum, Lösen/Suspendieren des Rückstands in n-Pentan, Zugabe von  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , Rühren für 15 Minuten, Filtration, Entfernen des n-Pentans. <sup>b</sup>Zugabe von 2,6-Lutidin (**3**) (2 mmol, 1 Äquiv.) und  $\text{CHCl}_3$  (3 mL) zum Ansatz.

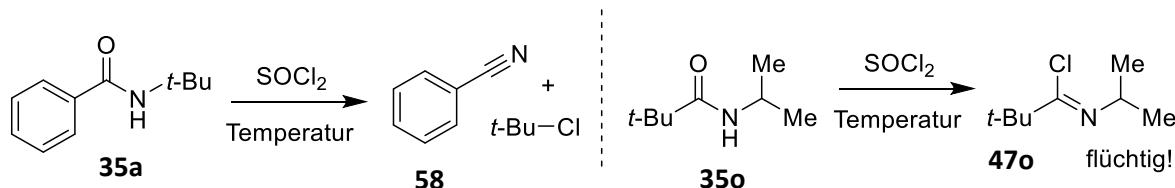
<sup>c</sup>Reaktion bei Raumtemperatur, Produkt wurde aus Pentan bei -30 °C ausgefällt.

In Tabelle 10 ist das Problem der flüchtigen Intermediate deutlich zu erkennen. Ist das *N*-isopropyl-substituierte Benzamid **47c** durch das abgebildete Protokoll noch in quantitativer Ausbeute synthetisierbar, so geht die Ausbeute bei *N*-Ethyl- und *N*-Methylsubstitution drastisch auf 72% (**47e**)

bzw. 47% (**47d**) zurück. *N*-Isopropyl-Pivalimidoylchlorid (**47o**) beispielsweise kann durch dieses Protokoll nicht mehr isoliert werden (Schema 59). Das aus Pivalinsäureamid **35o** dargestellte Intermediat konnte zwar im NMR-Spektrum nachgewiesen werden, jedoch verblieb nach der Entfernung der flüchtigen Bestandteile im Vakuum kein Rückstand, da das Intermediat **47o** eine zu hohe Flüchtigkeit aufweist. Die restlichen Imidoylchloride aus Tabelle 10 hingegen sind vermutlich nicht flüchtig, was durch die quantitativen Ausbeuten deutlich wird. Eine Ausnahme von der quantitativen Ausbeute bilden die Imidoylchloride **47j**, **47k**, **47l** und **47n**. An diesen Beispielen sollen weitere Besonderheiten des Aktivierungsprotokolls erläutert werden.

Das methoxysubstituierte Benzimidoylchlorid **47k** konnte nur in 45% Ausbeute erhalten werden. Eine weitere Extraktion des Rückstandes der Filtration mit dem polareren Lösemittel Dichlormethan ergab eine weitere Fraktion des Produktes **47k**, hierbei jedoch als Hydrochlorid. Dieses durch Kaliumphosphat nicht vollständig deprotonierte Produkt belegt eine höhere Basizität des Imidoylchlorides **47k**, welche durch den elektronenschiebenden Effekt der Methoxysubstitution erklärt werden kann. Analog zu diesem Beispiel können die mit schwach bzw. stark elektronenziehenden Gruppen substituierten Imidoylchloride **47j** und **47m** betrachtet werden. Verringert eine schwach elektronenziehende Substitution mit Bromid in *para*-Position die Ausbeute unter Standardbedingungen, wie bei **47j** zu sehen, so kann bei stark elektronenziehender Substitution mit Nitro in *para*-Position unter Standardbedingungen kein signifikanter Umsatz generiert werden. Daher wurde zur Beschleunigung der Aktivierung die Base 2,6-Lutidin (**3**) äquimolar zugesetzt und die Reaktion in Lösung durchgeführt, was innerhalb von 2 Stunden bei 70 °C einen quantitativen Ausbeute generierte (vgl. **47m** in Tabelle 10). Auch *N*-Arylsubstitution, wie in **47l** führt durch den mesomeren Effekt zu einer Verringerung der Reaktivität. Unter Standardreaktionsbedingungen wurde selbst nach einem Tag bei 70 °C kein vollständiger Umsatz erreicht, sodass auch hier mit äquimolarer Zugabe der Base 2,6-Lutidin (**3**) in Lösung gearbeitet wurde. Hierbei konnte bereits bei Raumtemperatur nach wenigen Minuten ein vollständiger Umsatz zum Imidoylchlorid **47l** nachgewiesen werden. Die geringe isolierte Ausbeute von 57% ist auf eine Modifikation der Aufarbeitungsprozedur zurück zu führen. Aufgrund der geringen Löslichkeit von Imidoylchlorid **47l** in *n*-Pentan konnte das Intermediat nach Filtration in der Kälte ausgefällt werden, was trotz vollständigem Umsatz zu geringerer isolierter Ausbeute führte.

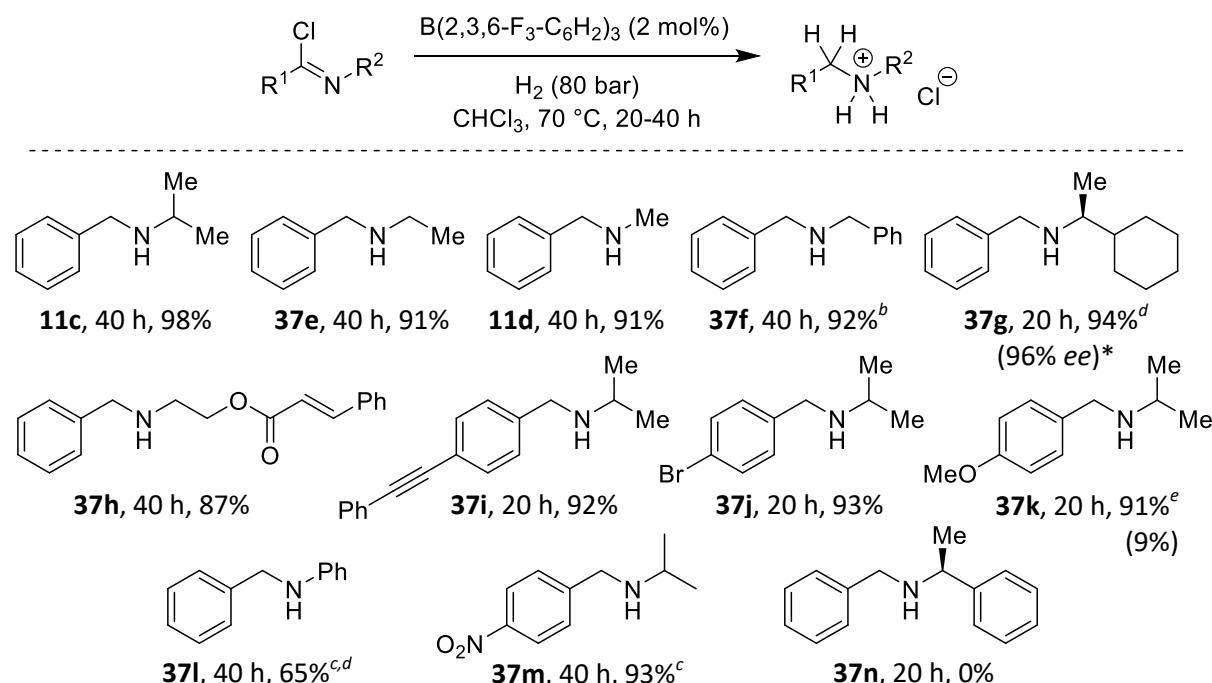
Imidoylchlorid **47n** musste ebenfalls unter basischen Bedingungen mit äquimolarer Zugabe von 2,6-Lutidin (**3**) in Lösung synthetisiert werden, da unter Standardbedingungen ein Zerfall zu Benzonitril (**58**) und 1-Chlorethylbenzol zu beobachten war. Ähnliche Probleme traten ebenfalls bei *N*-*tert*-Butylbenzamid **35a** auf, hier konnte zwar eine Umsetzung zum Imidoylchlorid beobachtet werden, jedoch fand ebenfalls ein schneller Zerfall zu Benzonitril (**58**) und *tert*-Butylchlorid statt, welcher nicht unterbunden werden konnte (Schema 59).



Schema 59: Sekundäre Amide, deren korrespondierende Imidoylchloride nicht mithilfe des Protokolls aus Tabelle 10 isoliert werden konnten.

Mit den in Tabelle 10 synthetisierten Imidoylchloriden konnten im Anschluss unter Zuhilfenahme des in Abschnitt 5.6 erarbeiteten Reduktionsprotokolls auch mit den isolierten Ausbeuten an Ammoniumchlorid an die aus den NMR-Versuchen bekannten hohen Umsätze angeknüpft werden (Tabelle 11).

Tabelle 11: Isolierte Ausbeuten der FLP-katalysierten Reduktion der in Tabelle 10 synthetisierten Imidoylchloride.<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Reaktionsbedingungen üblicherweise: Imidoylchlorid (0,5 mmol), B(2,3,6-F<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (**4d**) (10 µmol; 2 mol%), CHCl<sub>3</sub> (3 mL) H<sub>2</sub> (80 bar), 70 °C, 20-40 h. <sup>b</sup>Katalysatorbeladung 5 mol%. <sup>c</sup>Katalysatorbeladung 10 mol%. <sup>d</sup>Zugabe von 2,6-Lutidin (**3**) (50 µmol; 10 mol%) als Hilfsbase. <sup>e</sup>Es wurde das Imidoylchlorid-Hydrochlorid eingesetzt. \*Startmaterial **46c**: 96% ee.

Die *N*-alkylsubstituierten Benzamine **11c**, **37e** und **11d** konnten nach vorheriger Isolierung der Imidoylchlorid-Intermediate in exzellenten Ausbeuten erhalten werden. Auch die funktionalisierten Benzamine mit Dreifachbindung **37i** bzw. mit Halogenid **37j** ließen sich in exzellenten Ausbeuten reduzieren, ohne das es zu unerwünschten Nebenreaktionen kam. Auch die elektronenarme Doppelbindung in Amin **37h** wurde vom Protokoll toleriert, obwohl im <sup>19</sup>F-NMR Spektrum eine leichte Adduktbildung mit der Carboxylgruppe nachgewiesen werden konnte.

Mit dem methoxysubstituierten Benzamin **37k** konnte noch ein weiterer, bereits in Abschnitt 5.2 diskutierter Aspekt des Katalysatorsystems belegt werden. Wurde das Imidoylchlorid **47k** als freie Base eingesetzt, so konnte nach 20 h Reaktionszeit nur 9% isolierte Ausbeute erhalten werden. Wurde jedoch das Imidoylchlorid **47k** als Hydrochlorid eingesetzt, so wurde eine exzellente Ausbeute von 91% erhalten. Offensichtlich ist die Basizität von Imidoylchlorid **47k** bereits so hoch, dass es zu einer nahezu irreversiblen Adduktbildung mit dem Katalysator führt, vergleichbar mit den sterisch wenig gehinderten Iminen in Abschnitt 5.2. Die Maskierung dieser starken Base als Hydrochlorid führt hingegen zu einem reversiblen Addukt und zu einem starken Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit (vgl. Iminiumchloride in Abschnitt 5.2). Ein deutlich sichtbares Addukt des Katalysators mit der freien Base **47k** im <sup>19</sup>F-NMR Spektrum belegt diese Vermutung.

Am anderen Ende der Basizitätsskala der Imidoylchloride befinden sich die Nitro- und *N*-phenylsubstituierten Imidoylchloride **47m** und **47l**, welche nur durch hohe Katalysatorbeladungen von 10 mol% in angemessenen Ausbeuten zu den entsprechenden Aminen **37m** und **37l** umgesetzt werden konnten. Beim extrem schwach basischen *N*-phenylsubstituierten Imidoylchlorid **47l** konnte durch Zugabe einer katalytischen Menge an Hilfsbase (2,6-Lutidin (**3**)) eine Beschleunigung der Reaktion durch das für die Wasserstoffspaltung potentere FLP Hilfsbase **3**/Boran **4d** erreicht werden. Die Zugabe von Hilfsbase ist nur in Systemen möglich, in denen eine irreversible Produkt-Boran-Adduktbildung nicht auftritt. Hierbei können zwei Fälle unterschieden werden. Entweder ist das Amino-Produkt so schwach basisch, dass es nicht zu einer Amin-Boran-Adduktbildung kommt, oder das Amino-Produkt ist sterisch so anspruchsvoll, dass eine Amin-Boran-Adduktbildung ausgeschlossen wird. Ersterer Fall ist exemplarisch bei Produkt **37l** zu beobachten, das Anilinderivat **37l** bildet als schwache Lewis-Base kein irreversibles Addukt mit dem Katalysator aus, daher kann eine sterisch gehinderte, starke Hilfsbase für die geschwindigkeitsbestimmende Wasserstoffspaltung eingesetzt werden (vgl. Abschnitt 5.4). Letzterer Fall ist exemplarisch bei Produkt **37g** zu beobachten, hierbei sorgt die Cyclohexylsubstitution am *N*-Isopropylrest für eine ausreichende sterische Hinderung der ansonsten unverändert starken Aminobase **37g**. Daher kann auch hier zur Beschleunigung der Reaktion 2,6-Lutidin (**3**) in katalytischen Mengen als Hilfsbase eingesetzt werden.

Weiterhin wurde das chirale Amin **37g** mit einem Enantiomerenüberschuss von 96% (bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase) erhalten, was exakt der optischen Reinheit des Startmaterials *N*-(1-Cyclohexyl)ethylbenzamid (**35g**) entspricht (ebenfalls 96% ee, bestimmt durch HPLC-Analyse). Somit kann eine Epimerisierung eines chiralen Zentrums in unmittelbarer Nachbarschaft zur reaktiven Imidoylchloridgruppe durch das Protokoll ausgeschlossen werden.

Die verbleibende Problematik des vorgestellten Protokolls zur FLP-katalysierten Reduktion von Imidoylchloriden äußerte sich bereits in der in Schema 59 links dargestellten Nebenreaktion,

namentlich bekannt als VON-BRAUN-Abbau. Unter entsprechenden Bedingungen, nämlich einer leicht zu eliminierenden *N*-Substitution, findet bei erhöhten Temperaturen ein Zerfall des Imidoylchlorid-Intermediates zu Nitril und Chlorid statt. Konnte bei einer *N*-*tert*-Butylsubstitution, wie in Amid **35a**, ein Zerfall bereits während der Imidoylchloridsynthese nicht vermieden werden, so ließen sich Imidoylchloride mit *N*-Methylbenzyl- und *N*-Benzylresten (**47n** und **47f**) ohne Zerfall herstellen. Die folgende Reduktion bei 70 °C über 20 bzw. 40 h belastete die Substrate jedoch thermisch derart, dass bei Imidoylchlorid **47f** die Katalysatorbeladung auf 5 mol% angehoben werden musste, wohingegen eine Reduktion von **47n** aufgrund des rapiden Zerfalls nicht mehr möglich war. Bei beiden Umsetzungen konnten nach der Reaktion signifikante Mengen an Boran-Benzonitril (**58**)-Addukt im <sup>19</sup>F-NMR Spektrum (<sup>19</sup>F-NMR:  $\delta = -108,9$  ppm (6-F)) nachgewiesen werden, was einen VON-BRAUN-Abbau als Nebenreaktion belegt.

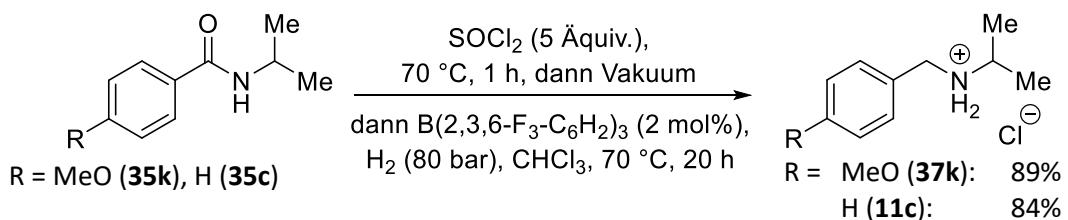
Anhand der Untersuchungen aus Tabelle 10 und Tabelle 11 lassen sich folgende Schlüsse zum Potential der vorgestellten Methode zur Reduktion von Benzamiden ziehen:

Alle aus Benzamiden dargestellten, stabilen Benzimidoyl-Intermediate konnten in hoher Ausbeute bei geringer Katalysatorbeladung (üblicherweise 2 mol%) zum entsprechenden Amin umgesetzt werden. Einziger limitierender Faktor ist die Stabilität des Imidoylchlorid-Intermediates. So werden zur Eliminierung nach VON-BRAUN neigende Substitutionsmuster üblicherweise schneller abgebaut als reduziert, was eine Blockade des Katalysators durch entstehendes Benzonitril zur Folge hat.

Eine große Bandbreite an funktionellen Gruppen wurde von der Methode toleriert, neben Dreifach- und Doppelbindungen sowie Halogeniden werden Ether und Nitroverbindungen sowie Carboxyleinheiten unterstützt. Nicht unterstützt werden Nitrile und, aus naheliegenden Gründen, Carboxamide. Eine Beeinflussung von optischer Reinheit im Substrat findet nicht statt.

### 5.7.2 Eintopfreaktionsführung

Die im vorigen Abschnitt dargestellte, zweigeteilte Reaktionsführung mit separater Aktivierung und Reduktion wurde hauptsächlich zur Erarbeitung von Maximalausbeuten der Reaktion eingesetzt. Dass, insbesondere bei nicht flüchtigen Intermediaten, auch eine Eintopfreaktionsführung möglich ist, soll in diesem Abschnitt exemplarisch gezeigt werden. Eine komplette *in-situ* Aktivierung und Reduktion, wie in Kapitel 4 für tertiäre Carboxamide erarbeitet, ist für sekundäre Carboxamide aus den in Abschnitt 5.5 besprochenen Gründen nicht möglich, jedoch kann durch Voraktivierung und anschließender Zugabe des Katalysators eine der *in-situ* Reaktion nahe kommende Eintopfreaktionsführung erreicht werden.



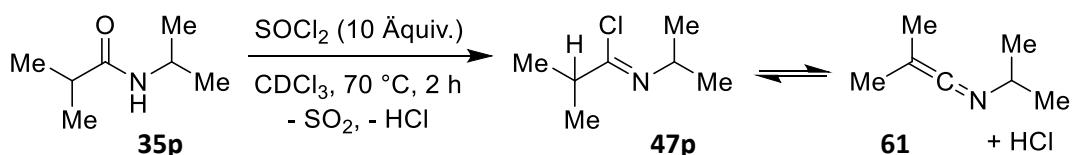
Schema 60: Eintopfreaktionsführung mit Amiden **35k** und **35c** im Halbmillimolmaßstab.

Als Beispieldsubstrate für die Demonstration der Eintopfreaktionsführung wurden die Benzamide **35c** und **35k** ausgewählt, da **35c** ein mittelflüchtiges Intermediat bildet, wohingegen das Intermediat von Amid **35k** als Hydrochlorid nicht flüchtig ist. Die isolierten Ausbeuten an Amin **37k** und **11c** spiegeln dieses Verhalten wieder (Schema 60). Weicht die isolierte Ausbeute an Amin **37k** quasi nicht von der isolierten Ausbeute in Tabelle 11 ab (89% ggü. 91%), so gibt es bei Amin **11c** eine geringfügige Abweichung (84% ggü. 98%). Hierbei kann aber auch die geringere Reaktionszeit von nur 20 h gegenüber 40 h in Tabelle 11 eine Rolle spielen.

Diese beiden Beispiele zeigen eindrücklich, dass eine bequeme Eintopfreaktionsführung der FLP-katalysierten Reduktion von sekundären Carboxamiden problemlos möglich ist.

### 5.7.3 *N*-substituierte Alkylamide

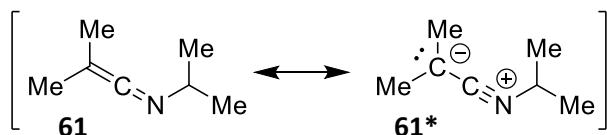
Neben Benzamiden wurden auch diverse Alkylamide auf ihre Kompatibilität mit der vorgestellten Methode geprüft. Nachdem die Untersuchung des Pivalinsäureamids **35o** an der Flüchtigkeit des korrespondierenden Imidoylchlorid-Intermediates **47o** scheiterte (vgl. Schema 59, rechts), wurde das Isobutyramid **35p**, als nächstes behandelt. Die Umsetzung von Amid **35p** mit einem Überschuss Thionylchlorid im NMR-Maßstab führte auch zuerst zur Bildung des korrespondierenden Imidoylchlorids **47p**, wie durch NMR Spektroskopie nachgewiesen werden konnte (Schema 61).



Schema 61: Umsetzung von *N*-Isopropyl-isobutyramid (**35p**) mit Thionylchlorid im NMR-Maßstab (100 µmol).

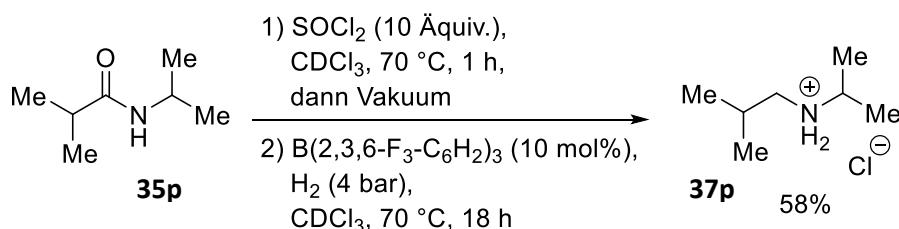
Bei weiterer Beobachtung konnte jedoch eine weitere Spezies im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum identifiziert werden. Eine genaue Analyse der NMR-Spektren ergab, dass durch Eliminierung von HCl das Ketenimin **61** im Gleichgewicht als Nebenprodukt gebildet wurde.<sup>[84]</sup> Hierbei fiel im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum vor allem der Kollaps des  $\text{A}_6\text{X}$ -Spinsystems der Isobutyrgruppe zu einem  $\text{A}_3\text{A}'_3$ -Spinsystem auf. Das  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum belegte schließlich die vermutete Struktur, es konnten zwei verbreiterte Signale für die Keten-Methylgruppen gefunden werden ( $^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta = 20,2 \text{ ppm}$ ;  $19,0 \text{ ppm}$ ), welche offenbar chemisch unterscheidbar, jedoch im langsamen Austausch miteinander stehen. Signifikant ist auch die ungewöhnliche Hochfeldverschiebung des quartären Keten-Kohlenstoffs bei einer

chemischen Verschiebung im  $^{13}\text{C}$ -NMR von 76,8 ppm, welche laut Literatur<sup>[85]</sup> durch die Ladungsverteilung innerhalb des Moleküls erklärt wird, die eher durch die mesomere Grenzstruktur **61\*** denn **61** beschrieben werden kann (Schema 62).



Schema 62: Mesomere Grenzstruktur von Keteniminen, die Ladungsverteilung wird eher durch die Nitrilium-Grenzstruktur **61\*** beschrieben.

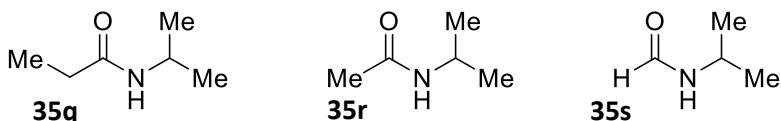
Nach Entfernung aller flüchtigen Bestandteile des Reaktionsgemisches von Schema 61 wurde das reine Ketenimin **61** erhalten. Durch Entzug des gasförmigen HCl wird vermutlich eine Verschiebung des Gleichgewichtes in Richtung der Ketenimin-Form erreicht. Ein hochauflösendes  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von **61** bei 700 MHz Resonanzfrequenz zeigte ebenfalls eine vorher nicht festgestellte Differenzierbarkeit der beiden Keten-Methylgruppen mit einem Unterschied in der chemischen Verschiebung von 0,0013 ppm. Interessanterweise ging das Ketenimin im Vakuum nicht verloren, was für eine geringe Flüchtigkeit der Ketenimin-Form gegenüber dem Imidoylchlorid (vgl. Schema 59, rechts) spricht.



Schema 63: Umsetzung von Amid **35p** bei Niederdruckbedingungen (4 bar  $\text{H}_2$ ) im NMR-Maßstab (100  $\mu\text{mol}$ ). Umsatz wurde durch Integration im  $^1\text{H}$ -NMR gegenüber Hexamethylbenzol als internem Standard ermittelt.

Eine Umsetzung des generierten Ketenimins **61** mit 10 mol% des Katalysators  $\text{B}(2,3,6\text{-F}_3\text{-C}_6\text{H}_2)_3$  (**4d**) im NMR-Maßstab bei 4 bar  $\text{H}_2$ -Druck führte überraschenderweise zu 58% Ausbeute an Ammoniumchlorid **37p** (Schema 63), dessen Struktur durch NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie bestätigt wurde. Zu Beginn der Reduktion, nach Vakuum und Katalysatorzugabe, wurde im  $^{11}\text{B}$ - und  $^{19}\text{F}$ -NMR Spektrum ausschließlich freies Boran **4d** detektiert, was die Abwesenheit von Chlorid und Imidoylchlorid sowie die nicht vorhandene Basizität/Nukleophilie von **61** bzw. **61\*** unterstreicht. Im Verlauf der Reaktion konnte dann das bekannte reversible Chorid-Addukt des Produktes im  $^{19}\text{F}$ -NMR Spektrum detektiert werden. Wie es zur Umsetzung von Ketenimin **61** zum Ammoniumchlorid **37p** kommt, wird später in diesem Abschnitt diskutiert.

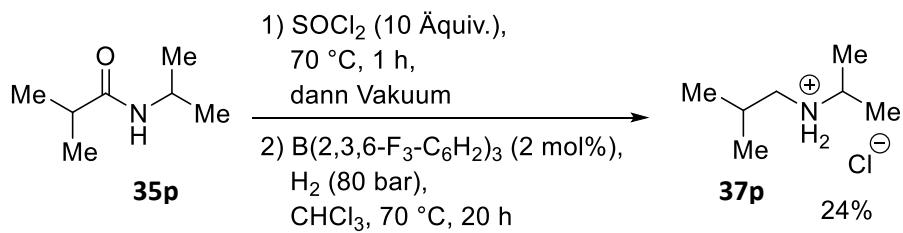
Wegen des positiven Ergebnisses bei der Reduktion von Isobutyramid **35p** wurden anschließend ebenfalls sekundäre Derivate von Propionamid **35q**, Acetamid **35r** und Formamid **35s** untersucht.



Schema 64: Weitere untersuchte Alkylamide, welche aufgrund von hoher Reaktivität der Intermediate nicht in eine aktivierte Form überführt werden konnten.

Die Umsetzung von *N*-Isopropylpropionamid (**35q**) mit einem Überschuss an Thionylchlorid führte bei erhöhter Temperatur von 70 °C nicht nur zu einem im NMR-Spektrum sichtbaren Umsatz zu einem aktiven Intermediat, sondern auch optisch zu einer gelben Verfärbung. Das aktive Intermediat, welches zuerst ebenfalls als Ketenimin interpretiert wurde, konnte jedoch durch NMR-Spektroskopie nicht dem zu **35q** korrespondierenden Ketenimin zugeordnet werden. Nach Entfernung der flüchtigen Bestandteile im Vakuum und Zugabe von 10 mol% Katalysator **4d** konnte über Nacht bei 70 °C und 4 bar H<sub>2</sub>-Druck nur ein Gemisch aus nicht identifizierbaren Produkten erhalten werden. Die optische Erscheinung der Probe wechselte zu einer braunen Färbung. Es wird vermutet, dass bei der Aktivierung von unverzweigten Alkylamiden mit Thionylchlorid hochreaktive Intermediates entstehen, welche unter den Reaktionsbedingungen polymerisieren. Dieses Verhalten ist bereits literaturbekannt und wurde durch VON BRAUN beschrieben.<sup>[86]</sup> Ähnlich verhielten sich auch die Amide **35r** und **35s**. Bei Acetamid **35r** trat die durch eine Braunfärbung des Gemisches gekennzeichnete, unerwünschte Nebenreaktion bereits während der Aktivierung mit Thionylchlorid bei 70 °C auf, bei Formamid **35s** genügte die Zugabe von Thionylchlorid bei Raumtemperatur für einen Farbumschlag. Ein ähnliches Verhalten wurde bereits in Abschnitt 4.5.2 bei unverzweigten tertiären Alkylamiden beobachtet, durch die *in-situ* Aktivierung konnte jedoch zumindest für Acetamide im NMR-Maßstab das aktive Intermediat abgefangen und zum entsprechenden Amin umgesetzt werden. Diese Reaktionsführung ist durch die bei sekundären Amiden nötige Voraktivierung nicht möglich. Daher wurden unverzweigte sekundäre Alkyl- und Formamide nicht weiter untersucht.

Eine Reduktion des verzweigten Alkylamids **35p** im präparativen Maßstab (0,5 mmol) mit 2 mol% Katalysatorbeladung ergab eine isolierte Ausbeute von 24% (Schema 65), was ungefähr die Hälfte der im NMR-Maßstab ermittelten Ausbeute entspricht (vgl. Schema 63).

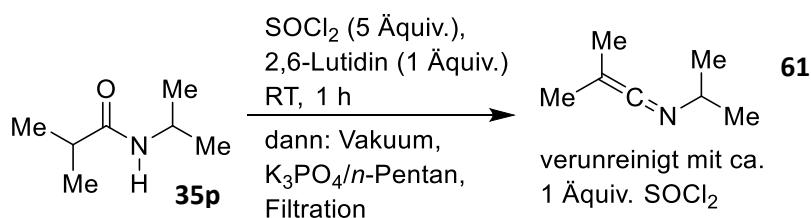


Schema 65: Reduktionsversuch für Amid **35p** im präparativen Maßstab (0,5 mmol).

Hierbei wurde, um eine versehentliche Entfernung des aktivierten Intermediates **61** im Vakuum zu vermeiden, während der Vakuumbehandlung durchgehend die Masse des Rückstandes gemessen.

Nachdem die Masse mit der erwarteten Menge an Intermediat **61** übereinstimmte, wurde die Vakuumbehandlung beendet, der Rückstand mit Lösemittel und Katalysator versetzt und unter Hochdruckbedingungen (80 bar H<sub>2</sub>) reduziert. NMR-spektroskopische Untersuchung des Produktgemisches ergab keinen Rückstand an nicht umgesetztem Intermediat **61**, sodass von einer vollständigen Umsetzung ausgegangen werden kann. Es stellt sich daher die Frage, warum die isolierte Ausbeute an **37p** nicht mit der im NMR-Maßstab erhaltenen übereinstimmt.

Um diese bereits aus Abschnitt 5.6 bekannte Problematik zu lösen, wurde auf die Methode des isolierten Intermediates zurückgegriffen. Jedoch konnte auch bei einer Umsetzung von einer exakt eingewogenen Menge des NMR-sauberer Intermediates **61** die isolierte Ausbeute nur auf 28% gesteigert werden. Daher wurde die Synthese des Intermediates **61** genauer betrachtet (Schema 66).

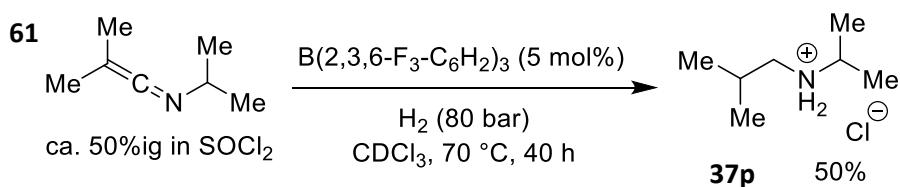


Schema 66: Synthese des Ketenimins **61** aus Amid **35p** (2 mmol). Der Gehalt an Ketenimin **61** im Produktgemisch wurde durch Integration der <sup>1</sup>H-NMR Signale gegen eine exakt eingewogene Menge an Hexamethylbenzol (**60**) als internen Standard bestimmt.

Durch Zugabe von 2,6-Lutidin konnte die Aktivierung von Amid **35p** mit Thionylchlorid bei Raumtemperatur innerhalb von einer Stunde durchgeführt werden. Nach Entfernung des überschüssigen Thionylchlorids im Vakuum und basischer Aufarbeitung mit K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> in *n*-Pentan wurde ein farbloses Öl erhalten, welches laut <sup>1</sup>H-NMR Spektroskopie und GC-MS aus reinem Ketenimin **61** bestand. Die Massenbilanz ergab jedoch eine Ausbeute an Ketenimin **61** von ca. 200%, was auf eine Verunreinigung hindeutet. Da keine Verunreinigung im NMR-Spektrum und in der GC-MS ermittelt werden konnte, wurde eine definierte Probe des Öls mit einer exakt eingewogenen Menge an Hexamethylbenzol (**60**) als internem Standard versetzt und NMR-spektroskopisch vermessen. Durch Integration der <sup>1</sup>H-NMR Signale gegen den internen Standard konnte der Gehalt an **61** des Öls als ungefähr 50 Massenprozent bestimmt werden. Da keine weiteren Spezies im NMR Spektrum vorhanden waren, müssen die anderen 50 Massenprozent aus Substanz *ohne* NMR-aktive Kerne bestehen. Dafür kommen bei diesem Protokoll ausschließlich Thionylchlorid bzw. entsprechende Abbauprodukte in Frage. Da die Abbauprodukte gasförmig sind, verbleibt Thionylchlorid als mögliche Verunreinigung. Um dies nachzuweisen wurde eine Probe des Öls mit Wasser versetzt und qualitativ auf Chlorid sowie auf reduzierendes SO<sub>2</sub> in der Gasphase überprüft. Es konnte sowohl Chlorid in Lösung als auch ein reduzierendes Reagenz in der Gasphase nachgewiesen werden. Andere Proben von isolierten Imidoylchloriden aus Tabelle 10 zeigten dieses Verhalten nicht. Da Thionylchlorid eine ähnliche Molmasse wie Ketenimin **61** hat (119 g/mol ggü. 111 g/mol), kann davon ausgegangen

werden, dass das farblose Öl zu gleichen Teilen aus Ketenimin **61** und Thionylchlorid besteht, was die Massenbilanz von 200% bestätigt. Auch weitere Lagerung des Öls im Vakuum veränderte dieses Verhältnis nicht, wie durch <sup>1</sup>H-NMR Spektroskopie gegen den internen Standard **60** gezeigt werden konnte. Vermutlich bilden beide Komponenten ein Azeotrop.

Der Einsatz des Produktgemisches aus Schema 66 in eine Reduktion mit dem etablierten Protokoll erreichte im NMR-Maßstab bei 5 mol% Katalysatorbeladung in 40 h eine Ausbeute an **37p** von 50% gegenüber Hexamethylbenzol (**60**) als internem Standard (Schema 67), was eine deutliche Erhöhung gegenüber der in Schema 65 dargestellten isolierten Ausbeute bedeutet und in Einklang mit dem NMR-Versuch aus Schema 63 ist.



Schema 67: Reduktion des Produktgemisches aus Schema 66 mit ca. 50% Ketenimin **61**. Die Ausbeute wurde durch Integration im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum gegenüber Hexamethylbenzol (**60**) als internem Standard bestimmt.

Hiermit konnte gezeigt werden, dass durch die FLP-katalysierte Hydrierung auch ein Ketenimin zum entsprechenden Amin reduziert werden kann. Die unverzichtbare Rolle des Katalysators als Reagenz zur heterolytischen Wasserstoffspaltung und die Rolle des Wasserstoffes als Reduktionsmittel konnte durch Kontrollexperimente ohne Katalysator bzw. ohne Wasserstoffdruck bestätigt werden. Bei beiden Kontrollexperimenten fand keine Umsetzung zum Amin statt. Vermutlich wird das verbleibende Äquivalent Thionylchlorid während der Reaktion ebenfalls reduziert und stellt dabei das nötige Äquivalent HCl zur Bildung des Ammoniumchlorid-Produktes zur Verfügung. Dies wurde jedoch nicht weiter untersucht und kann Gegenstand weiterführender Studien sein.

## 5.8 Zusammenfassung der Reduktion von sekundären Carboxamiden

Durch akribische Arbeit am Katalysatorsystem und an der Reaktionsführung konnte nach der bereits etablierten metallfreien Reduktion von tertiären Carboxamiden mit molekularem Wasserstoff ebenfalls die große Stoffklasse der sekundären Carboxamide für diese Methodik erschlossen werden. Hierbei lassen sich die Erkenntnisse wie folgt zusammenfassen.

In Vorversuchen konnte gezeigt werden, dass sterisch wenig gehinderte, stark lewisbasische Imine und Amine in einer FLP-katalysierten Reduktion eingesetzt werden können, wenn sie als Hydrochloride maskiert werden. Hierbei fungiert das Chlorid-Ion als potente Lewis-Base und kann mit einer boranbasierten Lewis-Säure ein katalytisch aktives FLP bilden. Damit konnte die seit Jahren existierende Limitierung des Substratspektrums von FLP-katalysierten Reduktionen auf sterisch gehinderte Lewis-Basen aufgehoben werden.

Anders als bei der Reduktion von tertiären Carboxamiden findet bei der Reduktion von sekundären Carboxamiden die initiale heterolytische Wasserstoffspaltung nicht zwischen dem Lewis-Paar Chlorid/Boran, sondern zwischen dem Lewis-Paar Imidoylchlorid/Boran statt. Da Imidoylchloride um ca. fünf Größenordnungen weniger Lewis-basisch sind, ist der Einsatz eines stärker Lewis-saureren Borans für eine erfolgreiche heterolytische Wasserstoffspaltung vonnöten. Der Einsatz eines Boran-Katalysators mit einer höheren Lewis-Acidität erfordert ein Umdenken in der Reaktionsführung, sodass nicht mehr mit einer *in-situ* Aktivierung gearbeitet werden kann. Jedoch bleibt die Reaktion als Eintopfreaktion durchführbar, wenn der Katalysator erst nach vollständiger Aktivierung des Carboxamids zugegeben wird.

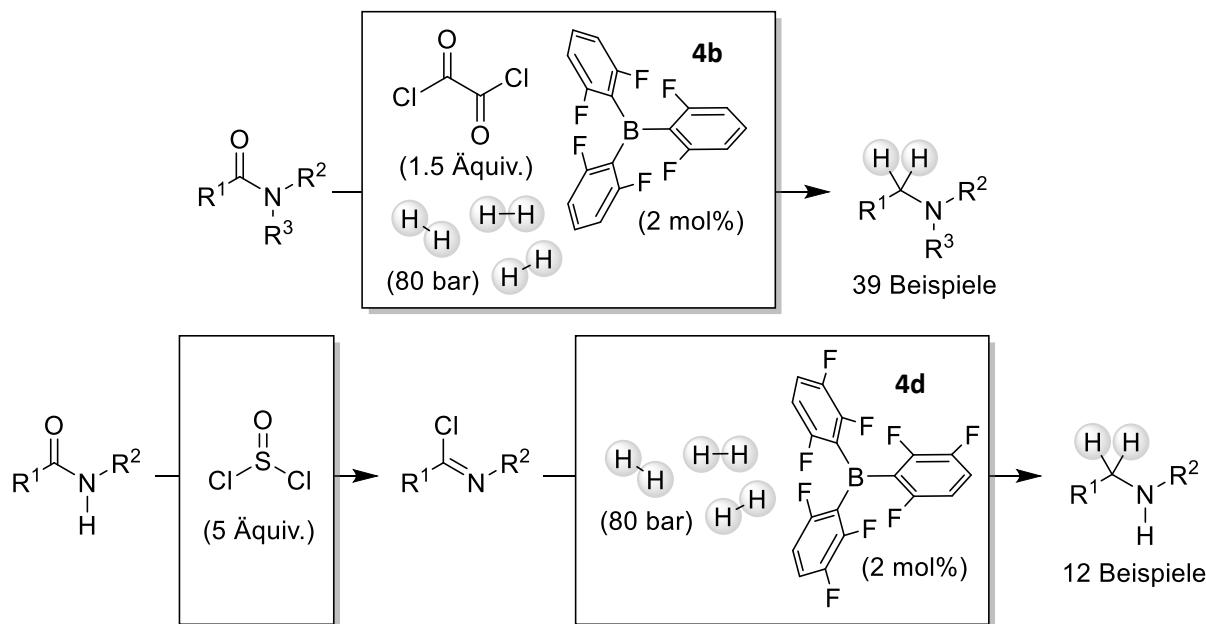
Hierbei konnte durch kinetische Untersuchungen nachgewiesen werden, dass das katalytisch aktive Lewis-Paar nicht, wie bei derartigen Reaktionen üblich, als frustrierter Komplex vorliegt. Vielmehr bilden Lewis-Säure und Lewis-Base ein reversibles Addukt aus, welches als aktiver Komplex fungiert und unter den Reaktionsbedingungen in der Lage ist, Wasserstoff heterolytisch zu spalten.

Das Substratspektrum beschränkt sich bei der katalytischen Reduktion auf sekundäre Carboxamide, die sich in stabile Imidoylchlorid-Intermediate überführen lassen. Dies schließt unverzweigte Alkylamide aus, da diese hochreaktive Ketenimin-Intermediate bilden. Ein verzweigtes Alkylamid konnte als Ketenimin-Intermediat ebenfalls zum entsprechenden Amin reduziert werden. Es wurde weiterhin eine große Bandbreite an funktionellen Gruppen in der katalytischen Reduktion untersucht. Es zeigte sich, dass das Katalysatorsystem eine große Toleranz gegenüber nicht oder schwach lewisbasischen funktionellen Gruppen aufweist. Die meisten überprüften Carboxamide konnten mit einer sehr niedrigen Katalysatorbeladung von 2 mol% in exzellenten Ausbeuten über Nacht reduziert werden. Nur bei wenig reaktiven Imidoylchlorid-Intermediaten musste die Katalysatorbeladung angehoben oder die Reaktionszeit verlängert werden. Nichtsdestotrotz zeigen diese Untersuchungen, dass eine metallfrei katalysierte Reduktion von sekundären Carboxamiden mit molekularem Wasserstoff als Reduktionsmittel nicht nur möglich, sondern auch mit geringem Material- und Chemikalienaufwand durchführbar ist.



## 6 Zusammenfassung

Diese Arbeit widmet sich der Hydrierung von Carboxamiden mithilfe von frustrierten Lewis-Paaren als metallfreiem Katalysator und molekularem Wasserstoff als Reduktionsmittel. Die Generierung von Hydridübertragungsreagenzien durch heterolytische Wasserstoffspaltung an frustrierten Lewis-Paaren wird hierbei kombiniert mit einer elektrophilen Aktivierung der Carboxamide, um die erste und bisher einzige metallfrei katalysierte Hydrierung von Carboxamiden mit molekularem Wasserstoff zu realisieren.

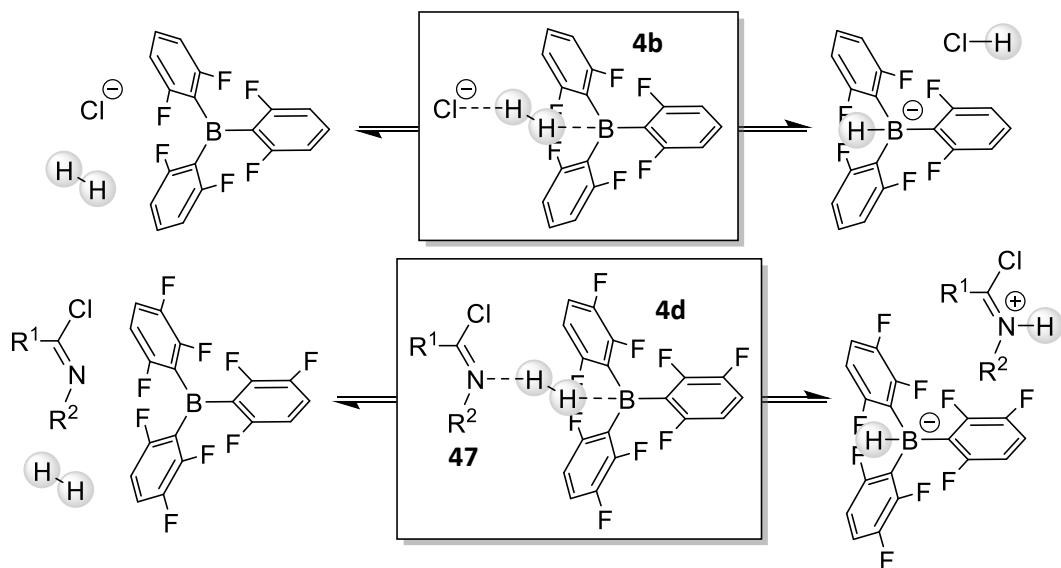


Schema 68: Schematische Darstellung der metallfreien Hydrierung von tertiären und sekundären Carboxamiden.

Im ersten Teil der Arbeit wurde ein Protokoll für die FLP-katalysierte Hydrierung von tertiären Carboxamiden erarbeitet (Schema 68, oben). Die *in-situ* erfolgte elektrophile Aktivierung mittels Oxalylchlorid als rückstandsfreies Deoxygenierungsreagenz ermöglichte einen Hydridübertrag vom Lewis-sauren Katalysator  $\text{B}(2,6\text{-F}_2\text{-C}_6\text{H}_3)_3$  (**4b**) auf das intermediäre Chloriminiumchlorid und die Generierung von tertiären Aminen als Reduktionsprodukt. Die Katalysatorbeladung konnte hierbei bei einem Wasserstoffdruck von 80 bar auf bis zu 2 mol% verringert werden. Das Substratspektrum der Hydrierung von tertiären Carboxamiden wurde ausgiebig untersucht. Es konnten 37 Beispiele im quantitativen Maßstab und 2 Beispiele im qualitativen Maßstab erfolgreich reduziert werden, darunter Aryl- sowie Alkylcarboxamide mit unterschiedlichem sterischen Anspruch. Weiterhin werden vom Reaktionsprotokoll alle gängigen funktionellen Gruppen toleriert. Die Produkte werden üblicherweise als Hydrochloride erhalten, was eine bequeme Isolierung durch Fällung aus Diethylether erlaubt. Durch Modifikation des Reduktionsprotokolls konnten sogar Substrate mit Brønsted-säureempfindlichen Schutzgruppen in der metallfreien, FLP-katalysierten Hydrierung eingesetzt werden. Nicht toleriert werden sterisch extrem gehinderte tertiäre Carboxamide sowie

Carboxamide mit hochreaktiven Chloriniumchlorid-Intermediaten (bspw. unverzweigte Alkylamide).

Im zweiten Teil der Arbeit wurde das Protokoll der FLP-katalysierten Hydrierung für sekundäre Carboxamide angepasst (Schema 68, unten). Durch elektrophile Voraktivierung mit einem Überschuss Thionylchlorid konnten Imidoylchlorid-Intermediate erhalten werden, welche nach der Entfernung des Aktivierungsreagens mit dem Lewis-sauren Katalysator  $B(2,3,6-F_3-C_6H_2)_3$  (**4d**) zu den entsprechenden sekundären Aminen reduziert werden konnten. Die Generierung der stark Lewis-basischen Amino-Produkte als Hydrochloride konnte effizient eine Vergiftung des Lewis-sauren Katalysators durch Lewis-Säure-Base-Adduktbildung mit dem Produkt verhindern, was erstmals die Synthese von sterisch nicht gehinderten Aminen durch FLP-katalysierte Reduktion ermöglicht. Die Katalysatorbeladung konnte hierbei bei einem Wasserstoffdruck von 80 bar ebenfalls auf bis zu 2 mol% verringert werden. Das Substratspektrum der Hydrierung von sekundären Carboxamiden wurde gleichermaßen untersucht. Es konnten 12 Beispiele erfolgreich im quantitativen Maßstab reduziert werden, darunter hauptsächlich Arylcarboxamide sowie ein verzweigtes Alkylcarboxamid. Vom Reaktionsprotokoll werden viele funktionelle Gruppen toleriert. Die Produkte werden auch hier üblicherweise als Hydrochloride erhalten, was eine bequeme Isolierung durch Fällung aus Diethylether erlaubt. Nicht toleriert werden sekundäre Carboxamide mit instabilen Imidoylchlorid-Intermediaten, darunter Formamide, Acetamide und unverzweigte Alkylamide sowie Lactame.



Schema 69: Heterolytische Wasserstoffspaltung durch die frustrierten Lewis-Paare Chlorid/**4b** sowie Imidoylchlorid **47/4d**.

Mechanistische Untersuchungen konnten bei den Umsetzungen der reaktiven Intermediate bisher nicht beschriebene frustrierte Lewis-Säure-Base-Paare als katalytisch aktive Spezies identifizieren. So konnten Halogenide, allen voran Chlorid, als aktive Lewis-Basen in der heterolytischen Wasserstoffspaltung eingesetzt werden (Schema 69, oben). Das Spaltungsgleichgewicht liegt hierbei

stark auf Seiten des freien FLP, sodass die heterolytische Wasserstoffspaltung nur durch *scrambling*-Experimente oder durch Reduktion an Substraten gezeigt werden kann (*transiente* Aktivierung). Noch erstaunlicher ist die Aktivität der sehr schwach basischen Imidoylchlorid-Intermediate **47** aus der Reduktion von sekundären Carboxamiden als Lewis-Base in der heterolytischen Wasserstoffspaltung (Schema 69, unten). Dies konnte durch einen autoinduzierten Reaktionsverlauf in der Reduktion von sekundären Carboxamiden nachgewiesen werden.

Die FLP-katalysierte Hydrierung von sekundären und tertiären Carboxamiden erweitert nicht nur die synthetischen Möglichkeiten der Carboxamid-Reduktion um eine metallfreie und atomökonomische Alternative, sondern eröffnet durch die Etablierung von neuen katalytisch aktiven frustrierten Lewis-Paaren ebenfalls weitere Anwendungen der FLP-Chemie, die in Zukunft noch erschlossen werden können.

## 6.1 Ausblick

Neben der FLP-katalysierten Hydrierung von elektrophil aktivierten Carboxamiden bietet das oben beschriebene Protokoll weiteres Potential für neuartige FLP-katalysierte Umsetzungen. Analog zur bereits etablierten FLP-katalysierten Hydrierung von Phosphinoxiden<sup>[74]</sup> könnten auch weitere Oxide, wie beispielsweise Sulfoxide, reduziert werden. Eine elektrophile Aktivierung von Sulfoxiden mittels Oxalylchlorid ist bereits bekannt und wesentlicher Bestandteil der SWERN-Oxidation.<sup>[87]</sup> Ebenfalls könnte das Protokoll auf weitere Carbonylverbindungen angewendet werden.

Viel interessanter ist jedoch die im Reduktionsprotokoll der sekundären Carboxamide durchgeführte „Maskierung“ von Lewis-Säure-Katalysatorgiften durch Chlorwasserstoff. Hierbei werden starke Katalysatorgifte, wie sterisch wenig gehinderte Amine, in das entsprechende Hydrochlorid überführt und damit die Lewis-Basizität auf ein FLP-kompatibles Maß abgesenkt. Durch diese einfach durchzuführende Methode kann das Substratspektrum von vielen bereits bestehenden FLP-katalysierten Umsetzungen elegant um sterisch weniger gehinderte oder mit Aminen funktionalisierte Substrate erweitert werden. Die aufwändige Anpassung der Sterik des Lewis-Säure-Katalysators, beispielsweise durch das *Size-Exclusion-Principle*, entfällt hierdurch. Auch die Bildung von Kondensationswasser oder anderen Hydroxiden sollte im stark Chlorwasserstoff-sauren Medium nicht zu einer Katalysatorvergiftung führen, wie bereits bei der Einführung der extrem schwachen Lewis-Basen zur FLP-katalysierten Carbonylreduktion gezeigt.<sup>[40,41]</sup>

Weiterhin könnten durch eine geschickte Verknüpfung des Katalysatorpaars HCl/Boran einzigartige Brønsted-säurekatalysierte und FLP-katalysierte Reaktionswege zu Reaktionskaskaden verknüpft werden. Denkbar ist eine elektrophile Voraktivierung eines Substrates durch die starke Brønsted-Säure Chlorwasserstoff, während das dabei freiwerdende Chlorid als Lewis-Base in einem Chlorid/Boran-FLP eine heterolytische Wasserstoffspaltung katalysiert. Durch die vorangegangene

Aktivierung des Substrates durch Protonierung kann nun der nukleophile Hydridübertrag erfolgen, wobei das Katalysatorpaar HCl/Boran regeneriert wird. Durch dieses Protokoll sind innovative Kaskadenreaktionen im Stile der reduktiven Alkoxylierung/Aminierung aus Abschnitt 2.2.3.4 denkbar.

Die FLP-Chemie bietet auch über zehn Jahre nach ihrer Grundsteinlegung noch Potential für überraschende, erstaunliche und kreativ nutzbare Reaktivität. Mit dieser Arbeit konnte eine weitere Geschichte aus dem Wunderland der frustrierten Lewis-Paare erzählt werden. Wir werden sehen, wie tief es noch in den Kaninchenbau hinab geht.

## 7 Experimentalteil

### 7.1 General information

#### 7.1.1 Synthesis and techniques

Preparation of amides was carried out in fresh CHROMAGLOBE crimp seal glass vials. Preparation of water or air labile compounds was carried out under an atmosphere of inert gas (Argon 5.0, AIR LIQUIDE) employing SCHLENK line techniques. Catalysis reactions were prepared in a GLOVEBOX SYSTEMTECHNIK inert atmosphere glovebox. For NMR scale experiments Teflon cap sealed J. YOUNG NMR tubes were used. For high pressure NMR scale experiments a MAN ON THE MOON Millireactor was used. A stainless steel high pressure reactor was used for table run experiments. Deuterated solvents were obtained by DEUTERO, degassed by 3 freeze-pump-thaw cycles and stored over 3 Å molecular sieves. Dichloromethane, chloroform, toluene, heptane, pentane and Et<sub>2</sub>O were bought as HPLC-Grade ( $\geq 99\%$  purity) from CARL ROTH, dispensed into STRAUS flasks equipped with YOUNG-type Teflon valve stop-cocks and stored over 3 Å resp. 4 Å molecular sieves. Solvents for flash chromatography were either used as received from commercial sources (analytical grade) or purified by distillation (technical grade). Molecular sieves were activated at 280 °C under vacuum and stored under inert atmosphere. The following abbreviations for solvents were used: ethyl acetate (EE), cyclohexane (CH), dichloromethane (DCM), *N,N*-dimethylformamide (DMF), tetrahydrofuran (THF).

#### 7.1.2 Reagents and materials

All commercially available reagents were purchased from SIGMA ALDRICH, ABCR or TCI CHEMICALS and were used as received without further purification unless stated otherwise. B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> (**4a**) was purchased from BOULDER SCIENTIFIC COMPANY and used as received. B(4-H-C<sub>6</sub>F<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (**4e**), B(2,3,6-F<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (**4d**), B(2,4,6-F<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (**4c**), B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**), B(2,6-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)(4-H-C<sub>6</sub>F<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (**28**) and B(2,6-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)(2,3,6-F<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (**59**) were prepared as described earlier<sup>[34,35]</sup> or using literature methods.<sup>[44,88]</sup> Hydrogen 6.0 was provided by AIR LIQUIDE and used without further purification (for high pressure experiments) or purified through JOHNSON MATTHEY Model HIG 35XL gas purifier (for NMR scale experiments).

#### 7.1.3 Characterization

##### 7.1.3.1 Nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR)

<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-, <sup>19</sup>F- and <sup>11</sup>B-NMR spectra were recorded on a BRUKER AV 300, a BRUKER AV 500 or a BRUKER Ascend 700 as solutions in spinning mode (standard tubes) or non-spinning mode (J YOUNG tubes) at frequencies as stated below. Chemical shifts are expressed in parts per million (ppm,  $\delta$ ) downfield from tetramethylsilane (TMS) and are referenced to the residual solvent signal of CDCl<sub>3</sub> (7.26 ppm for <sup>1</sup>H NMR, 77.16 ppm for <sup>13</sup>C NMR). <sup>11</sup>B-NMR and <sup>19</sup>F-NMR spectra are referenced to BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> and CFCl<sub>3</sub>, respectively.

Spectrometer	<sup>1</sup> H-NMR	<sup>13</sup> C-NMR	<sup>19</sup> F-NMR	<sup>11</sup> B-NMR
BRUKER Ascent 700	700 MHz	176 MHz		225 MHz
BRUKER Avance 500	500 MHz	126 MHz		160 MHz
BRUKER Avance 300	300 MHz		282 MHz	

All coupling constants (*J*) are absolute values and are expressed in Hertz (Hz). The spectra were analyzed according to first order and the descriptions of the signals include: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, dd = doublet of doublets, etc. Exact assignment of signals was done under consideration of <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-COSY, <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-HSQC-, <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-HMBC-, and DEPT135-spectra. The following abbreviations were used: CH<sub>3</sub> = primary (RCH<sub>3</sub>), CH<sub>2</sub> = secondary (R<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), CH = tertiary (R<sub>3</sub>CH), Cq = quaternary (R<sub>4</sub>C), H<sub>Ar</sub> = aromatic hydrogen, H<sub>Alk</sub> = alkyl hydrogen.

#### 7.1.3.2 *Mass spectrometry (MS)*

All mass spectra were recorded on a WATERS Synapt 2G spectrometer (electrospray ionization, ESI). Molecule fragments are given as mass to charge ratio [m/z], the intensity is normalized to the base signal (100%). The molecule ion is designated as [M<sup>+</sup>].

#### 7.1.3.3 *High performance liquid chromatography (HPLC)*

For analytical HPLC at chiral stationary phase for the determination of enantiomeric excess (ee) a VARIAN 920-LC was used with the following capillary columns: CHIRALCEL OJ-H, CHIRALPAK IA.

#### 7.1.3.4 *Thin layer chromatography (TLC)*

TLC was carried out on silica coated aluminum plates (MERCK silica gel 60 F254) and was analyzed by fluorescence using UV light ( $\lambda = 254$  nm, UV lamp HERAEUS, model Floutest) or stained with aqueous potassium permanganate solution.

## 7.2 Reduction of tertiary carboxamides

### 7.2.1 *Synthesis of N,N-disubstituted carboxamides*

*N,N*-dimethylbenzamide (**38c**), *N,N*-dimethylacetamide (**38ac**), *N,N*-diisopropylformamide (**38af**), *N,N*-dimethylformamide (**38ad**) and *N,N*-dimethylisobutyramide (**38x**) were commercially available and used in further reactions without purification.

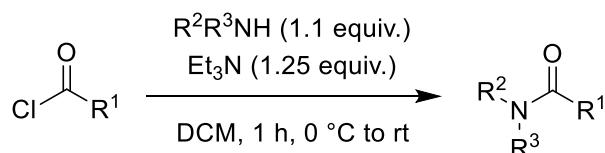
*N*-benzoylpiperidine (**38a**)<sup>[65]</sup>, *N*-benzoylpyrrolidine (**38b**)<sup>[89]</sup>, *N*-benzoylazepane (**38d**)<sup>[90]</sup>, *N*-benzoylmorpholine (**38e**)<sup>[65]</sup>, *N*-methyl-*N*-hexylbenzamide (**38r**), *N,N*-dihexylbenzamide (**38s**)<sup>[89]</sup>, *N*-methyl-*N*-cyclohexylbenzamide (**38l**)<sup>[91]</sup>, *N,N*-dicyclohexylbenzamide (**38n**)<sup>[92]</sup>, *N,N*-diisopropylbenzamide (**38o**)<sup>[89]</sup>, *N*-ethylbenzanilide (**38h**)<sup>[89]</sup>, *N*-phenylbenzanilide (**38k**)<sup>[65]</sup>, *N*-benzylbenzanilide (**38j**)<sup>[93]</sup>, *N*-benzoyl-*cis*-2,6-dimethylpiperidine (**38m**), *N*-benzoylindoline (**38p**)<sup>[94]</sup>, *N*-acetyl piperidine (**38ab**)<sup>[95]</sup>, *N*-heptylpiperidine (**38z**)<sup>[96]</sup>, *N,N*-dihexylhexanecarboxamide (**38y**)<sup>[97]</sup>, *N*-(cyclohexanecarbonyl)-piperidine (**38t**)<sup>[66]</sup>, *N,N*-dihexylcyclohexanecarboxamide (**38u**), *N,N*-diethylisobutyramide (**38w**)<sup>[98]</sup>, *N*-isobutyrylpiperidine (**38v**)<sup>[98]</sup>, *N*-methyl-*N*-benzoylglycine ethyl ester (**38ai**)<sup>[99]</sup>, *N*-(4-methoxy-

benzoyl)piperidine (**38ap**)<sup>[90]</sup>, *N*-(3,4-dimethoxybenzoyl)piperidine (**38aq**)<sup>[100]</sup>, *N*-(4-nitrobenzoyl)piperidine (**38ar**)<sup>[90]</sup>, *N*-(4-cyanobenzoyl)piperidine (**38as**)<sup>[90]</sup>, *N*-(2-thienylcarbonyl)piperidine (**38al**)<sup>[66]</sup>, *N*-benzoyl-L-proline methyl ester (**38aj**)<sup>[101]</sup> and 4-hydroxy-*N*-benzoylpiperidine (**38av**)<sup>[102]</sup> were prepared by general procedure A (7.2.1.1). NMR spectroscopic and mass spectrometry data was in good agreement with the literature, where literature is provided.

*N*-methylbenzanimide (**38g**)<sup>[65]</sup>, *N*-isopropylbenzanimide (**38i**)<sup>[103]</sup> and *N*-methyl-2-piperidinone (**38aa**)<sup>[104]</sup> were prepared by general procedure B (7.2.1.2). NMR spectroscopic and mass spectrometry data was in good agreement with the literature.

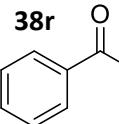
*N*-methyl-*N*-benzylformamide (**38ag**)<sup>[105]</sup>, *N*-formylpiperidine (**38ae**)<sup>[106]</sup> and *N*-methyl-*N*-phenylformamide (**38ah**)<sup>[106]</sup> were prepared by general procedure C (7.2.1.3). NMR spectroscopic and mass spectrometry data was in good agreement with the literature.

#### 7.2.1.1 General procedure A – synthesis with carboxylic acid chloride



The secondary amine (11.0 mmol, 1.10 equiv.) and triethylamine (1.50 mL, 12.5 mmol, 1.25 equiv.) were dissolved in abs. DCM (12 mL, 0.83 M) and placed in a 20 mL crimp seal glass vial. The reaction mixture was cooled in an ice/water bath and acyl chloride (10.0 mmol, 1.00 equiv.) was added dropwise by syringe under vigorous stirring. During the addition, a white precipitate was formed. After the addition was completed, the reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred for half an hour. The reaction mixture was then diluted with DCM, until all of the precipitate was dissolved, and washed with aqueous HCl (1 M). The aqueous phase was extracted one more time with a small amount of DCM and the combined organic phases were filtered through a short column of silica. The column was washed with CH/EE 1/1 and the volatiles were removed under reduced pressure, yielding the crude product. Purification was accomplished by flash chromatography (silica, mixtures of CH and EE).<sup>[65]</sup>

#### *N*-methyl-*N*-hexylbenzamide (**38r**):

**38r**  <sup>1</sup>**H-NMR** (300 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.37 (s, 5H, H<sub>Ar</sub>), 3.60 – 3.40 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>-rotamer A), 3.30 – 3.12 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>-rotamer B), 3.06 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>-rotamer B), 2.92 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>-rotamer A), 1.76 – 1.44 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.44 – 1.00 (m, 6H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 0.99 – 0.73 (m, 3H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>**C-NMR** (125 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 172.1 (Cq-rotamer B), 171.3 (Cq-rotamer A), 137.1 (Cq), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 127.0 (CH-rotamer), 126.8 (CH-rotamer), 51.4 (NCH<sub>2</sub>-rotamer B), 47.6 (NCH<sub>2</sub>-rotamer A), 37.6 (NCH<sub>3</sub>-rotamer A), 32.8 (NCH<sub>3</sub>-rotamer B).

rotamer B), 31.7 (CH<sub>2</sub>-rotamer), 31.4 (CH<sub>2</sub>-rotamer), 28.3 (CH<sub>2</sub>-rotamer), 27.1 (CH<sub>2</sub>-rotamer), 26.7 (CH<sub>2</sub>-rotamer), 26.2 (CH<sub>2</sub>-rotamer), 22.6 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>), 14.0 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 220.2 [M+H]<sup>+</sup>; **HRMS (C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NO<sup>+</sup>)**: calc *m/z* 220.1701, found 220.1712.

***N*-benzoyl-*cis*-2,6-dimethylpiperidine (38m):**

**38m**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.42 – 7.29 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 4.44 (br, 2H, NCH<sub>2</sub>), 1.93 – 1.80 (m, 1H, NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.76 – 1.61 (m, 2H, NCHCH<sub>2</sub>), 1.61 – 1.58 (m, 3H, NCHCH<sub>2</sub>, NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.27 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 6H, NCHCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 171.5 (Cq), 138.0 (Cq), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 126.0 (CH), 46.9 (br, NCH), 30.3 (NCHCH<sub>2</sub>), 21.3 (NCHCH<sub>3</sub>), 14.3 (NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 218.2 [M+H]<sup>+</sup>; **HRMS (C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO<sup>+</sup>)**: calc. *m/z* 218.1545, found 218.1561.

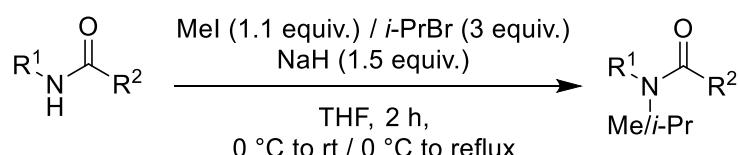
***N,N*-dihexylcyclohexanecarboxamide (38u):**

**38u**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 3.33 – 3.14 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>), 2.40 (tt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.5 Hz, 1H, COCH), 1.90 – 1.40 (m, 11H, CHCH<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.40 – 1.17 (m, 15H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 0.98 – 0.80 (m, 6H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 175.9 (Cq), 47.8 (NCH<sub>2</sub>), 46.0 (NCH<sub>2</sub>), 41.0 (COCH), 31.7 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 31.6 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 29.8 (COCHCH<sub>2</sub>), 29.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27.9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 26.8 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 26.7 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 26.1 (COCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 26.0 (COCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.7 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>), 22.7 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 296.3 [M+H]<sup>+</sup>; **HRMS (C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>NO<sup>+</sup>)**: calc. *m/z* 296.2953, found 296.2977.

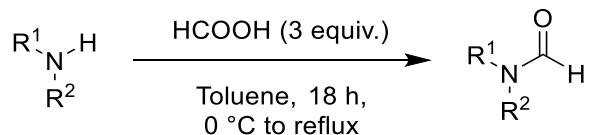
**7.2.1.2 General procedure B – synthesis with secondary carboxamide**



Benzanilide (1.97 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv.) or 2-piperidinone (0.991 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv.) was placed in a SCHLENK flask and dissolved in abs. THF (20 mL, 0.50 M). Under an argon atmosphere at 0 °C, NaH (60% suspension in mineral oil, 600 mg, 15.0 mmol, 1.50 equiv.) was added portion wise. Methyl iodide (0.690 mL, 11.0 mmol, 1.10 equiv.) resp. isopropyl bromide (1.30 mL, 30.0 mmol, 3.00 equiv.) was added subsequently, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature resp. was heated to reflux and stirred for additional 2 h. The reaction mixture was then carefully poured into ice cold water and extracted three times with DCM. The combined organic phases were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure.

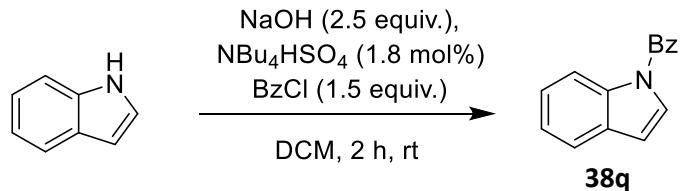
The crude product *N*-methylbenzylidene (**38g**) was purified by flash chromatography (silica, CH/EE: 5/1). The crude product *N*-isopropylbenzylidene (**38i**) was purified by recrystallization from DCM. The crude product *N*-methyl-2-piperidinone (**38aa**) was purified by flash chromatography (silica, EE).

#### 7.2.1.3 General procedure C – synthesis with formic acid



The secondary amine (10.0 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in abs. toluene (10 mL, 1.0 M) and placed in a 20 mL crimp seal glass vial. The reaction mixture was cooled in an ice/water bath and formic acid (1.50 mL, 30.0 mmol, 3.00 equiv.) was added dropwise by syringe under vigorous stirring. After addition was completed, the reaction mixture was heated to 130 °C and stirred for 18 h. The solvent was then removed under reduced pressure, yielding the crude product. Purification was accomplished by flash chromatography (silica, CH/EE: 1/1 or 4/1).<sup>[73]</sup>

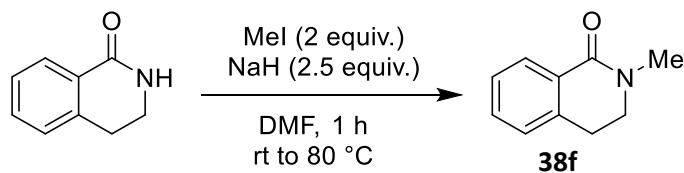
#### 7.2.1.4 Synthesis of *N*-benzoylindole (**38q**)



Indole (586 mg, 5.00 mmol, 1.00 equiv.), NaOH (500 mg, 12.5 mmol, 2.50 equiv.) and NBu<sub>4</sub>HSO<sub>4</sub> (30.6 mg, 90.0 µmol, 1.80 mol%) were dissolved in abs. DCM (12 mL, 0.83 M) and placed in a 20 mL crimp seal glass vial. Benzoyl chloride (870 µL, 7.50 mmol, 1.50 equiv.) was then added dropwise by syringe under vigorous stirring. During the addition, a white precipitate was formed. After addition was completed, the reaction mixture was stirred for 2 h. The reaction mixture was diluted with DCM and the precipitate was filtered off. The solvent was subsequently removed under reduced pressure, yielding the purple crude product. Purification was accomplished by flash chromatography (silica, CH/EE: 50/1). Yield: 73% (805 mg, 3.64 mmol).

NMR spectroscopic and mass spectrometry data was in good agreement with the literature.<sup>[107]</sup>

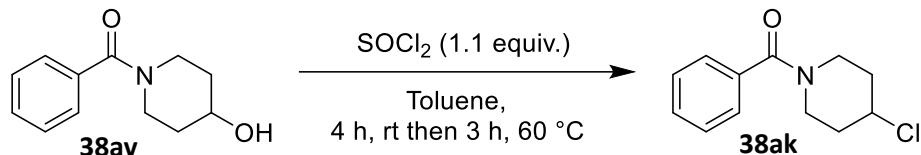
### 7.2.1.5 Synthesis of *N*-methyl-3,4-dihydroisoquinolinone (38f)



NaH (60% suspension in mineral oil, 400 mg, 10.0 mmol, 2.50 equiv.) was placed in a 20 mL crimp seal glass vial and suspended in 4 mL abs. DMF. A solution of 3,4-dihydroisoquinolinone (589 mg, 4.00 mmol, 1.00 equiv.) in 4 mL abs. DMF was added dropwise under vigorous stirring. Subsequently, methyl iodide (0.500 mL, 8.00 mmol, 2.00 equiv.) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at 80 °C for one hour. The reaction was then quenched by addition of ice-cold water and extracted twice with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were washed with water, dried over MgSO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (silica, CH/EE: 1/1) gave the product as a colorless oil. Yield: 35% (220 mg, 1.36 mmol)

NMR spectroscopic and mass spectrometry data was in good agreement with the literature.<sup>[108]</sup>

### 7.2.1.6 Synthesis of *N*-benzoyl-4-chloropiperidine (38ak)

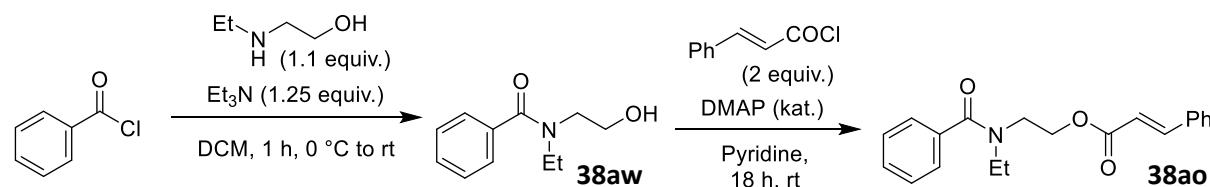


A round bottomed flask was charged with *N*-benzoyl-4-hydroxypiperidine (**38av**) (2.05 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv.). The solid was dissolved in hot toluene (160 mL, 62.5 mM) and the reaction mixture was cooled to 0 °C. Thionyl chloride (800 µL, 11.0 mmol, 1.10 equiv.) was then added dropwise which caused the formation of a precipitate. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h and another 3 h at 60 °C, which caused the solvation of the precipitate. Evaporation of the volatiles yielded a brown oil which was dissolved in DCM and water. The reaction mixture was extracted three times with DCM, the combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica, CH/EE: 4/1) and received as a brown solid. Yield: 35% (790 mg, 3.53 mmol).<sup>[109]</sup>

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 224.1 [M+H]<sup>+</sup>; **HRMS (C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NOCl<sup>+</sup>)**: calc. *m/z* 224.0842, found 224.0858.

NMR spectroscopical data was in good agreement with the literature.<sup>[110]</sup>

### 7.2.1.7 Synthesis of *N*-ethyl-*N*-benzoyl-2-aminoethyl cinnamate (38ao)



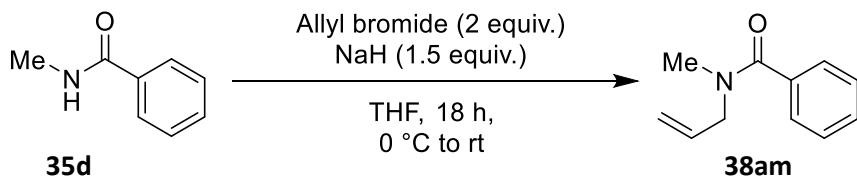
*N*-ethyl-*N*-(2-hydroxyethyl)benzamide (**38aw**) was prepared according to general procedure A (7.2.1.1) starting from 2-(*N*-ethylamino)ethanol and benzoyl chloride and used for the next step without further purification.

*N*-ethyl-*N*-(2-hydroxyethyl)benzamide (**38aw**) (1.55 mg, 8.00 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in pyridine (10 mL, 0.8 M) and a small amount of 4-dimethylaminopyridine (DMAP) was added. Subsequently, cinnamic acid chloride (2.67 mg, 16.0 mmol, 2.00 equiv.) was added portion wise and the resulting suspension was stirred for 18 h at room temperature. After that, aq. HCl (1 M) was added until the precipitate dissolved. The reaction mixture was extracted three times with EE and the combined organic phases were washed with aq. HCl (1 M), aq. sat. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and water. After drying over MgSO<sub>4</sub> the volatiles were removed under reduced pressure, which yielded the crude product as an orange to brown oil. Purification was achieved by flash chromatography (silica, CH/EE: 2/1). The yellow and viscous product **38ao** was obtained as a mixture of rotamers (ca. 2/1). Yield: 77% (2.00 g, 6.18 mmol).<sup>[111]</sup>

**MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 324.2 [M+H]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>): calc. *m/z* 324.1600, found 324.1608.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.80 – 7.60 (m, 1H, PhCH=CH), 7.58 – 7.48 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.46 – 7.33 (m, 8H, H<sub>Ar</sub>), 6.54 – 6.30 (m, 1H, PhCH=CH), 4.51 (br, 2H, OCH<sub>2</sub>-rotamer A), 4.24 (br, 2H, OCH<sub>2</sub>-rotamer B), 3.83 (br, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-rotamer A), 3.65 (br, 2H, NCH<sub>2</sub>-rotamer B), 3.60 (br, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-rotamer B), 3.35 (br, 2H, NCH<sub>2</sub>-rotamer A), 1.28 (br, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-rotamer B), 1.13 (br, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-rotamer A); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 172.2 (CON), 167.0 (COO-rotamer A), 166.7 (COO-rotamer B), 145.8 (PhCH=CH-rotamer B), 145.6 (PhCH=CH-rotamer A), 136.9 (Cq), 134.4 (Cq), 130.7 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 126.7 (CH-rotamer A), 126.6 (CH-rotamer B), 117.8 (PhCH=CH-rotamer A), 117.4 (PhCH=CH-rotamer B), 62.2 (OCH<sub>2</sub>-rotamer A), 62.0 (OCH<sub>2</sub>-rotamer B), 47.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-rotamer B), 45.0 (NCH<sub>2</sub>-rotamer A), 44.0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-rotamer A), 40.5 (NCH<sub>2</sub>-rotamer B), 14.4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-rotamer A), 13.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-rotamer B).

### 7.2.1.8 Synthesis of *N*-allyl-*N*-methylbenzamide (38am)

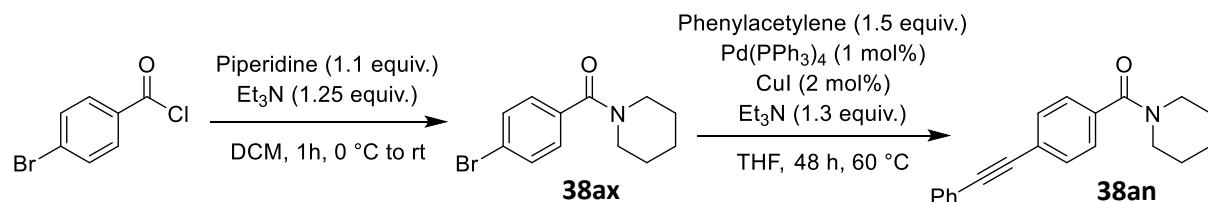


*N*-methylbenzamide (**35d**) (1.35 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv.) was placed in a SCHLENK flask and dissolved in abs. THF (20 mL, 0.5 M). Under an argon atmosphere at 0 °C, NaH (60% suspension in mineral oil, 600 mg, 15.0 mmol, 1.50 equiv.) was added portion wise. Allyl bromide (1.73 mL, 20.0 mmol, 2.00 equiv.) was added subsequently; the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight for 18 h. The reaction mixture was then carefully poured into ice cold water and extracted three times with EE. The combined organic phases were washed with sat. aq. NaCl, dried over MgSO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica, CH/EE: 2/1) and the amide **38am** was received as colorless oil. Yield: 88% (1.55 g, 8.85 mmol)

**MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 176.1 [M+H]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NO<sup>+</sup>): calc. *m/z* 176.1075, found 176.1077.

NMR spectroscopical data was in good agreement with the literature.<sup>[112]</sup>

### 7.2.1.9 Synthesis of *N*-(4-(phenylethynyl)benzoyl)piperidine (38an)



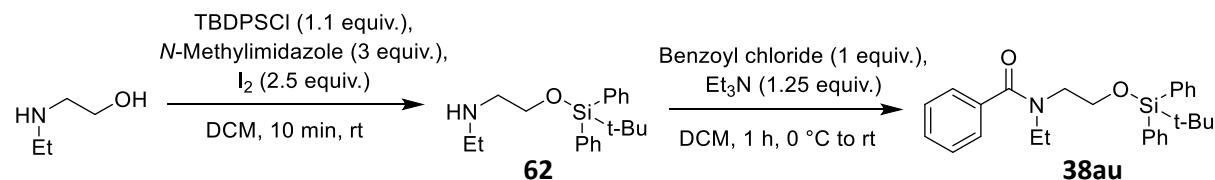
*N*-(4-bromobenzoyl)piperidine (**38ax**) was prepared according to general procedure A (7.2.1.1) and used for the next step without further purification.

Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (107 mg, 93.0 µmol, 1.00 mol%) and copper(I) iodide (35.0 mg, 186 µmol, 2.00 mol%) were placed in a SCHLENK flask under an argon atmosphere. Addition of abs. THF (10 mL) resulted in a bright yellow suspension. Successive addition of triethylamine (1.41 mL, 12.1 mmol, 1.30 equiv.), phenylacetylene (1.53 mL, 14.0 mmol, 1.50 equiv.) and finally a solution of *N*-(4-bromobenzoyl)piperidine (**38ao**) (2.50 g, 9.30 mmol, 1.00 equiv.) in abs. THF (10 mL) resulted in a dark suspension. The reaction mixture was heated to 60 °C and stirred at this temperature for 48 h while being monitored by TLC (silica, toluene/acetonitrile: 5/1, starting material and product have nearly the same retention factor, usage of KMnO<sub>4</sub> as a TLC stain is advised, the product gives a brown color). The reaction mixture was subsequently filtered through a pad of CELITE® and rinsed with DCM. The clear solution was then poured on sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl and extracted twice with DCM. The combined organic phases were washed with sat. aq. NaCl. After drying over MgSO<sub>4</sub> the

volatiles were removed under reduced pressure, which yielded the crude product as brown oil. The crude product was purified by flash chromatography (silica, CH/EE: 4/1) and amide **38an** was received as a light brown solid. Only fractions containing no starting material were collected.<sup>[113]</sup>

NMR spectroscopic and mass spectrometry data was in good agreement with the literature.<sup>[114]</sup>

#### 7.2.1.10 Synthesis of *N*-ethyl-*N*-(2-(*tert*-butyldiphenylsiloxy)ethyl)benzamide (38au)



Iodine (6.35 g, 25.0 mmol, 2.50 equiv.) was placed in a SCHLENK flask under an atmosphere of argon and dissolved in abs. DCM (30 mL, 0.33 M). *N*-methylimidazole (2.38 mL, 30.0 mmol, 3.00 equiv.), *N*-ethylaminoethanol (0.960 mL, 10.0 mmol, 1.00 equiv.) and *tert*-butyldiphenylsilylchloride (TBDPSCl) (2.86 mL, 11.0 mmol, 1.10 equiv.) were added subsequently and the dark reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min. The volatiles were then removed under reduced pressure and the remaining dark highly viscous residue was dissolved in EE. The reaction mixture was washed three times with aq.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (3 wt%), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica, DCM/MeOH: 20/1) and *N*-ethyl-2-(*tert*-butyldiphenylsiloxy)ethylamine (**62**) was received as yellow oil.

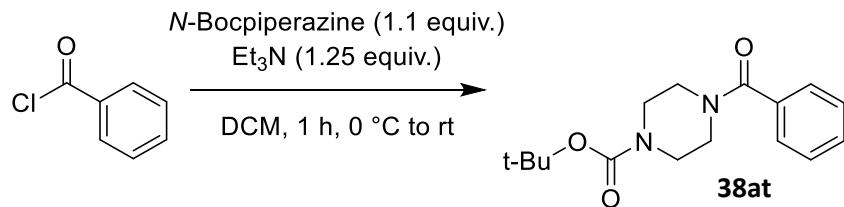
*N*-ethyl-2-(*tert*-butyldiphenylsiloxy)ethylamine (**62**) (3.06 g, 9.35 mmol, 1.10 equiv.) and triethylamine (1.24 mL, 10.6 mmol, 1.25 equiv.) were dissolved in abs. DCM (10 mL) and placed in a 20 mL crimp seal glass vial. The reaction mixture was cooled in an ice/water bath and benzoyl chloride (0.980 mL, 8.50 mmol, 1.00 equiv.) was added dropwise by syringe under vigorous stirring. During the addition, a precipitate was formed. After addition was completed, the reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred for an hour. The reaction mixture was then diluted with DCM, until all of the precipitate was dissolved, and washed with sat. aq.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . The aqueous phase was extracted one more time with a small amount of DCM and the combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ . Evaporation of the volatiles yielded the crude product as brown oil. Purification was accomplished by flash chromatography (silica, CH/EE: 20/3). The bright yellow and highly viscous product **38au** was obtained as a mixture of rotamers (ca. 1/1). Yield (over two steps): 58% (2.51 g, 5.81 mmol).<sup>[115]</sup>

**MS** (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$ : 432.2 [M+H<sup>+</sup>]; **HRMS** ( $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{NO}_2\text{Si}^+$ ): calc.  $m/z$  432.2359, found 432.2361.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, 303 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.69 (br, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.60 (br, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.47 – 7.27 (m, 11H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 3.96 (br, 2H,  $\text{OCH}_2$ -rotamer A), 3.67 (br, 2H,  $\text{OCH}_2$ -rotamer B, 2H;  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -rotamer A), 3.57 (br, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ -rotamer A), 3.40 (br, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -rotamer B), 3.38 (br, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ -rotamer B), 1.21 (br,

3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-rotamer A), 1.07 (s, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-rotamer B; 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 171.9 (CON), 137.2 (Cq), 135.7 (CH), 133.7 (Cq-rotamer A), 133.2 (Cq-rotamer B), 129.9 (CH), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.0 (CH-rotamer A), 126.5 (CH-rotamer B), 62.2 (OCH<sub>2</sub>), 50.4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-rotamer A), 46.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-rotamer B), 45.2 (NCH<sub>2</sub>-rotamer A), 40.5 (NCH<sub>2</sub>-rotamer B) 27.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-rotamer A), 12.9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-rotamer B).

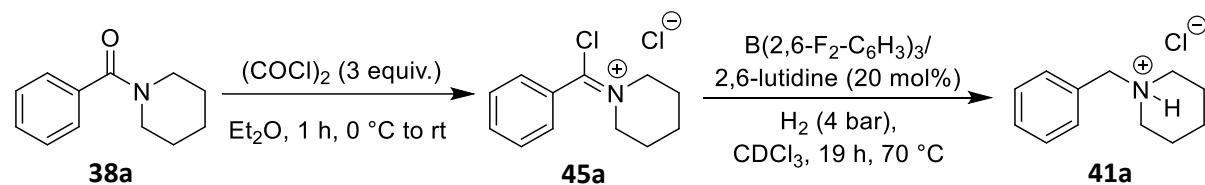
#### 7.2.1.11 Synthesis of 1-benzoyl-4-tert-butyloxycarbonylpiperazine (38at)



*N*-bocpiperazine (615 mg, 3.30 mmol, 1.10 equiv.) and triethylamine (0.440 mL, 3.75 mmol, 1.25 equiv.) were dissolved in abs. DCM (4 mL, 0.75 M) and placed in a 20 mL crimp seal glass vial. The reaction mixture was cooled in an ice/water bath and benzoyl chloride (0.350 mL, 3.00 mmol, 1.00 equiv.) was added dropwise by syringe under vigorous stirring. During the addition, a white precipitate was formed. After addition was completed, the reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred for an hour. The reaction mixture was then diluted with DCM, until all of the precipitate was dissolved, and washed with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub>. The aqueous phase was extracted one more time with a small amount of DCM and the combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Evaporation of the volatiles yielded the crude product as a slight yellow solid. Purification was accomplished by flash chromatography (silica, CH/EE: 2/1). Yield: 88% (770 mg, 2.65 mmol).

NMR spectroscopic and mass spectrometry data was in good agreement with the literature.<sup>[90]</sup>

## 7.2.2 Synthesis and hydrogenation of *N*-(chlorobenzylidene)piperidinium chloride



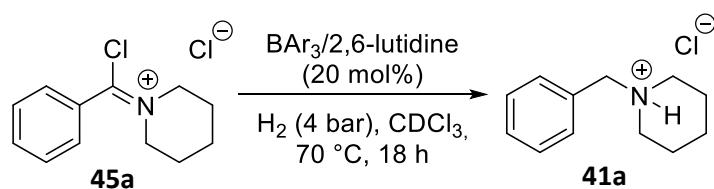
*N*-benzylpiperidine (**38a**) (189 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in abs.  $Et_2O$  (5 mL, 0.2 M) and placed in a 10 mL crimp seal glass vial. The reaction mixture was cooled in an ice/water bath and oxalyl chloride (0.257 mL, 3.00 mmol, 3.00 equiv.) was added dropwise by syringe under vigorous stirring. During the addition, a white precipitate was formed. After addition was completed, the reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred for an hour. The solvent was then decanted off and the white solid was dried under vacuum. Yield: 99% (242 g, 0.992 mmol).

**$^1H$ -NMR** (500 MHz, 303 K,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8.02 – 7.98 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.68 – 7.63 (m, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.61 – 7.56 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 4.82 (br, 2H,  $NCH_2$ -rotamer A), 4.61 (br, 2H,  $NCH_2$ -rotamer B), 2.09 (br, 2H,  $NCH_2CH_2$ -rotamer A), 1.92 (br, 2H,  $NCH_2CH_2CH_2$ ), 1.90 (br, 2H,  $NCH_2CH_2$ -rotamer B);  **$^{13}C$ -NMR** (125 MHz, 303 K,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 170.5 (Cq), 134.6 (CH), 130.9 (Cq), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 59.6 ( $NCH_2$ -rotamer A), 58.6 ( $NCH_2$ -rotamer B), 27.0 ( $NCH_2CH_2$ -rotamer A), 26.3 ( $NCH_2CH_2$ -rotamer B), 22.2 ( $NCH_2CH_2CH_2$ ).

**MS (ESI $^+$ )**  $m/z$ : 208.1 [M] $^+$ ; **HRMS (C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NCl $^+$ )**: calc.  $m/z$  208.0893, found 208.0900.

In a glove box  $B(2,6-F_2-C_6H_3)_3$  (**4b**) (7.0 mg, 20  $\mu$ mol, 20 mol%), 2,6-lutidine (**3**) (2.1 mg, 20  $\mu$ mol, 20 mol%) and *N*-(chlorobenzylidene)piperidinium chloride (**45a**) (24.4 mg, 100  $\mu$ mol, 1.00 equiv.) were dissolved in 0.6 mL  $CDCl_3$  and transferred to a J. YOUNG NMR tube with Teflon tap. The sample was then frozen in liquid nitrogen, the headspace was evacuated and the sample was charged with hydrogen at -196 °C. After sealing and thawing, the hydrogen pressure inside the sample reached approximately 4 bar. The sample was then heated to 70 °C on a shaking plate to ensure hydrogen exchange. After 19 h the NMR tube was cooled to room temperature and the crude reaction mixture was analyzed by  $^1H$ -NMR spectroscopy. *N*-benzylpiperidinium chloride (**41a**) could be detected with a yield higher than 90% (see chapter 7.2.5.4 for calculation details, see chapter 7.2.13.7 for NMR spectra).

## 7.2.3 Lewis-acid catalyst screening



In a glove box borane (20  $\mu$ mol, 20 mol%), 2,6-lutidine (**3**) (2.1 mg, 20  $\mu$ mol, 20 mol%) and *N*-(chlorobenzylidene)piperidinium chloride (**45a**) (24.4 mg, 100  $\mu$ mol, 1.00 equiv.) were dissolved in

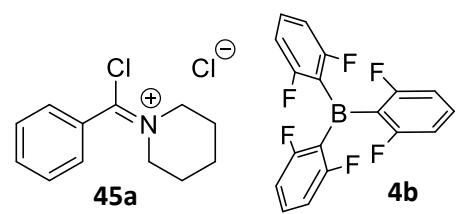
0.4 mL  $\text{CDCl}_3$  and transferred to a J. YOUNG NMR tube with Teflon tap. The sample was then frozen in liquid nitrogen, the headspace was evacuated and the sample was charged with hydrogen at  $-196^\circ\text{C}$ . After sealing and thawing, the hydrogen pressure inside the sample reached approximately 4 bar. The sample was then heated to  $70^\circ\text{C}$  on a shaking plate to ensure hydrogen exchange. After 18 h the NMR tube was cooled to room temperature and the crude reaction mixture was analyzed by  $^1\text{H}$ -NMR spectroscopy. The yields of *N*-benzylpiperidinium chloride (**41a**) are given in Table A.

Table A: Lewis-acid catalyst screening.

#	catalyst	yield*
<b>1</b>	$\text{B}(2,6\text{-F}_2\text{-C}_6\text{H}_3)_3$ ( <b>4b</b> )	90%
<b>2</b>	$\text{B}(2,4,6\text{-F}_3\text{-C}_6\text{H}_2)_3$ ( <b>4c</b> )	40%
<b>3</b>	$\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ ( <b>4a</b> )	0%

\*Yields are given as calculated out of the  $^1\text{H}$  NMR spectra. For yield calculation, signals of all species (product and all side products) were integrated and compared (example see chapter 7.2.5.4). Yields are just supposed to be estimations, therefore round down to the next multiple of 5%.

#### 7.2.4 Low-temperature NMR spectroscopy borane **4b**/chloride **45a**

 In a glove box  $\text{B}(2,6\text{-F}_2\text{-C}_6\text{H}_3)_3$  (**4b**) (10.5 mg, 30.0  $\mu\text{mol}$ , 1.00 equiv.) and *N*-(chlorobenzylidene)piperidinium chloride (**45a**) (7.3 mg, 30.0  $\mu\text{mol}$ , 1.00 equiv.) were dissolved in 0.6 mL  $\text{CDCl}_3$  and transferred to a J. YOUNG NMR tube with Teflon tap. The sample was then frozen in liquid nitrogen, the headspace was evacuated and the sample was charged with hydrogen at  $-196^\circ\text{C}$ . After sealing and thawing, the hydrogen pressure inside the sample reached approximately 4 bar. The sample was then analyzed by  $^{11}\text{B}$ -NMR spectroscopy at temperatures between  $-10^\circ\text{C}$  and  $-50^\circ\text{C}$ . Free borane or hydridoborate was not detected (see Figure A).

$^{11}\text{B-NMR}$  (225 MHz, 243 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -6.73$  ppm; (225 MHz, 223 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -4.93$  ppm.

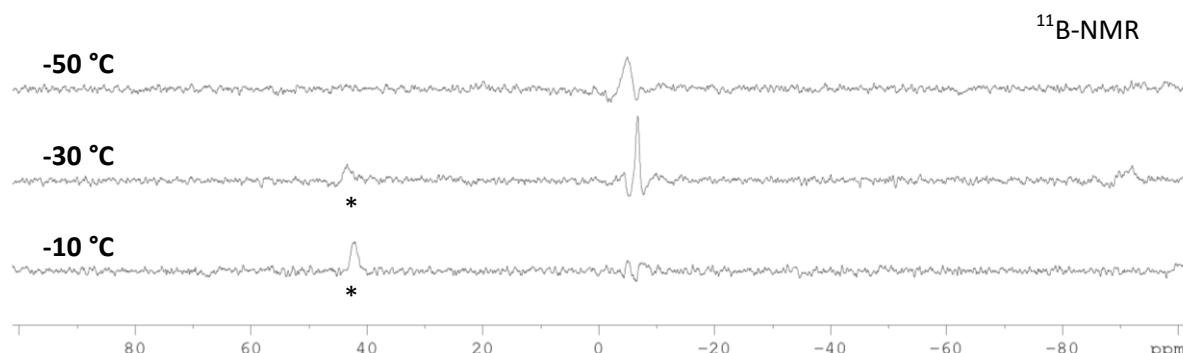


Figure A:  $^{11}\text{B-NMR}$  spectra of borane **4b**/chloride **45a**-mixture at 263 K, 243 K and 223 K. Linear backward prediction was used. \*Impurity.

## 7.2.5 FLP-catalyzed hydrogenations of tertiary carboxamides

### 7.2.5.1 General procedure for NMR-scale hydrogenations (Table B, #1-20)

In a glove box B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) (7.0 mg, 20 µmol, 20 mol%), 2,6-lutidine (**3**) (2.1 mg, 20 µmol, 20 mol%) and *N,N*-disubstituted carboxamide substrate **38a**, **38c** or **38b** (100 µmol, 1.00 equiv.) were dissolved in 0.4 mL CDCl<sub>3</sub> and transferred to a J. YOUNG NMR tube with Teflon tap. Oxalyl chloride (12.7 mg to 19.0 mg, 100 µmol to 150 µmol, 1.00 to 1.50 equiv.) was dissolved in 0.2 mL CDCl<sub>3</sub> and subsequently added to the NMR tube. The sample was then frozen in liquid nitrogen, the headspace was evacuated and the sample was charged with hydrogen at -196 °C. After sealing and thawing, the hydrogen pressure inside the sample reached approximately 4 bar. The sample was heated on a shaking plate to ensure hydrogen exchange. After the given time (see Table B) the NMR tube was cooled to room temperature and the crude reaction mixture was analyzed by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy.

### 7.2.5.2 General procedure for NMR-scale high-pressure hydrogenations (#21-26)

In a glove box B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) (0.7 mg to 1.8 mg, 2.0 µmol to 5.0 µmol, 2.0 mol% to 5.0 mol%) and *N,N*-disubstituted carboxamide substrate **38a**, **38c** or **38b** (100 µmol, 1.00 equiv.) were placed in a GC-Vial and dissolved in 0.6 mL CDCl<sub>3</sub>. Oxalyl chloride (19.0 mg, 150 µmol, 1.50 equiv.) was subsequently added to the vial. The sample was then transferred to a Millireactor and charged with hydrogen. The Millireactor was heated with an oil bath for the given time (see Table B). Afterwards, the Millireactor was depressurized and the crude reaction mixture was transferred into an NMR tube and analyzed by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy.

### 7.2.5.3 Optimization of reaction conditions

Table B: Optimization of reaction conditions. All Reactions were carried out according to general procedure 7.2.5.1 or 7.2.5.2.

#	R	<b>4b</b>	<b>3</b>	equiv.	temp.	time	p(H <sub>2</sub> )	solvent	yield*
		[mol%]	[mol%]						
<b>1</b>	-C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> <sup>-</sup> ( <b>38a</b> )	20%	20%	1.0	70	16	4	CDCl <sub>3</sub>	90%
<b>2</b>	-C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> <sup>-</sup> ( <b>38a</b> )	10%	20%	1.0	70	20	4	CDCl <sub>3</sub>	80%
<b>3</b>	Me ( <b>38c</b> )	20%	20%	1.0	70	18	4	CDCl <sub>3</sub>	65%
<b>4</b>	-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> <sup>-</sup> ( <b>38b</b> )	20%	20%	1.0	70	19	4	CDCl <sub>3</sub>	75%
<b>5</b>	-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> <sup>-</sup> ( <b>38b</b> )	20%	20%	-	70	19	4	CDCl <sub>3</sub>	-
<b>6</b>	-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> <sup>-</sup> ( <b>38b</b> )	20%	20%	1.5	70	25	4	CDCl <sub>3</sub>	80%
<b>7</b>	-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> <sup>-</sup> ( <b>38b</b> )	20%	-	1.0	70	22	4	CDCl <sub>3</sub>	75%
<b>8</b>	-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> <sup>-</sup> ( <b>38b</b> )	-	-	1.0	70	18	4	CDCl <sub>3</sub>	-
<b>9</b>	-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> <sup>-</sup> ( <b>38b</b> )	20%	20%	1.0	70	18	-	CDCl <sub>3</sub>	-
<b>10</b>	-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> <sup>-</sup> ( <b>38b</b> )	20%	-	1.0	70	18	-	CDCl <sub>3</sub>	-
<b>11</b>	-C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> <sup>-</sup> ( <b>38a</b> )	20%	-	1.0	70	18	4	CDCl <sub>3</sub>	85%
<b>12</b>	-C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> <sup>-</sup> ( <b>38a</b> )	10%	-	1.2	70	48	4	CDCl <sub>3</sub>	90%
<b>13</b>	-C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> <sup>-</sup> ( <b>38a</b> )	5%	-	1.2	70	48	4	CDCl <sub>3</sub>	75%
<b>14</b>	-C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> <sup>-</sup> ( <b>38a</b> )	5%	-	1.2	70	36	4	CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	35%
<b>15</b>	-C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> <sup>-</sup> ( <b>38a</b> )	5%	-	1.2	70	22	4	C <sub>2</sub> D <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub>	25%
<b>16</b>	-C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> <sup>-</sup> ( <b>38a</b> )	5%	-	1.2	70	20	4	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	-
<b>17</b>	-C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> <sup>-</sup> ( <b>38a</b> )	5%	-	1.2	70	20	4	CD <sub>3</sub> CN	-
<b>18</b>	-C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> <sup>-</sup> ( <b>38a</b> )	20%	-	1.5	50	20	4	CDCl <sub>3</sub>	30%
<b>19</b>	-C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> <sup>-</sup> ( <b>38a</b> )	20%	-	1.5	60	41	4	CDCl <sub>3</sub>	>90%
<b>20</b>	-C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> <sup>-</sup> ( <b>38a</b> )	20%	-	1.5	80	22	4	CDCl <sub>3</sub>	90%
<b>21</b>	-C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> <sup>-</sup> ( <b>38a</b> )	5%	-	1.5	70	28	12	CDCl <sub>3</sub>	90%
<b>22</b>	Me ( <b>38c</b> )	5%	-	1.5	50	48	12	CDCl <sub>3</sub>	40%
<b>23</b>	Me ( <b>38c</b> )	5%	-	1.5	50	22	50	CDCl <sub>3</sub>	90%
<b>24</b>	Me ( <b>38c</b> )	5%	-	1.5	50	22	80	CDCl <sub>3</sub>	>90%
<b>25</b>	Me ( <b>38c</b> )	2%	-	1.5	70	22	80	CDCl <sub>3</sub>	85%
<b>26</b>	Me ( <b>38c</b> )	2%	-	1.5	60	22	80	CDCl <sub>3</sub>	90%

\*Yields are given as calculated out of the <sup>1</sup>H-NMR spectra. For yield calculation, signals of all species (product and all side products) were integrated and compared (example in chapter 7.2.5.4). Yields are just supposed to be estimations, therefore round down to the next multiple of 5%.

#### 7.2.5.4 Calculation example for NMR yield after von-BRAUN amide degradation

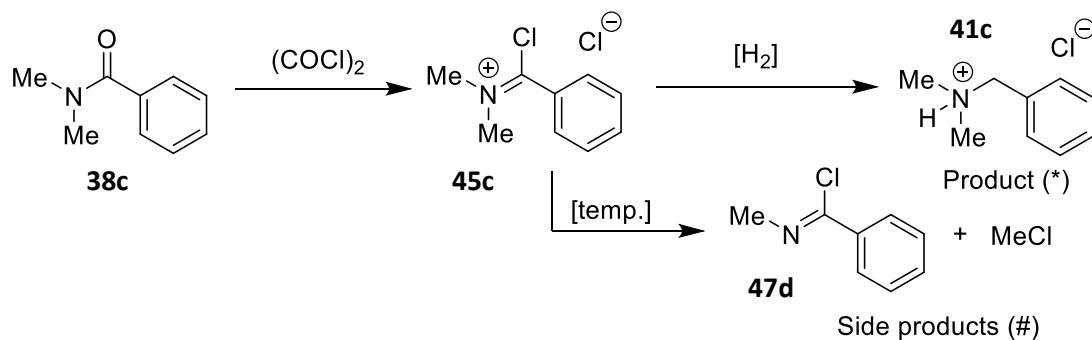
Yield was calculated by addition of the normalized  $^1\text{H}$ -NMR integrals of the starting material (if still present), the product ammonium chloride and the side product imidoyl chloride. The normalized integral of the product was then divided by the combined normalized integrals and round down to the next multiple of 5%. Example for reaction #3, Table B (see Scheme A and Figure B):

$^1\text{H}$ -NMR integral product **41c** (\*): 2/2H = 1

$^1\text{H}$ -NMR integral side product **47d** (#): 1.37/3H = 0.457

$$\text{Yield} = \frac{^1\text{H-NMR integral product}}{(^1\text{H-NMR integral product} + ^1\text{H-NMR integral side product})}$$

$$= 1/(1+0.457) = 68.6\% \approx 65\%$$



Scheme A: Experiment #3, Table B. Both competing reaction pathways are displayed.

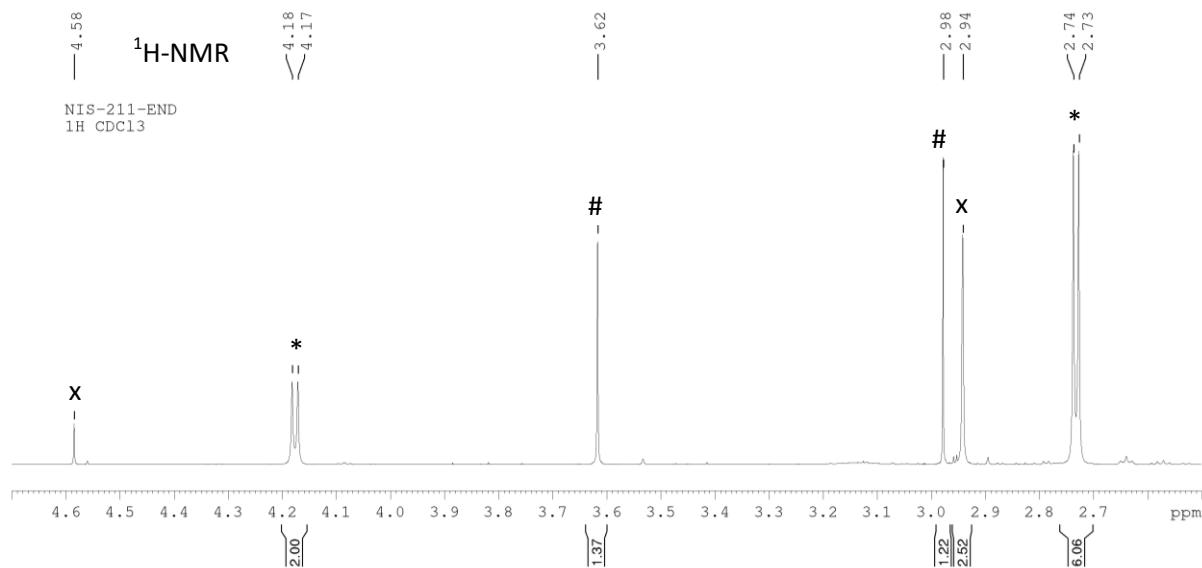
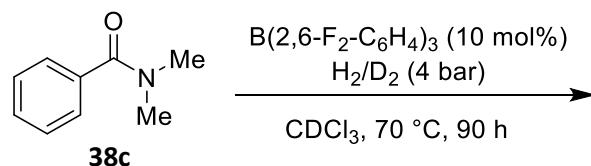


Figure B:  $^1\text{H}$ -NMR spectrum of experiment #3, Table B. \*: Signals of product **41c**. #: Signals of side products **47d** and MeCl. x: Signals of  $\text{H}_2$  and 2,6-lutidine (**3**).

## 7.2.6 Hydrogen/deuterium scrambling experiments with borane **4b**

### 7.2.6.1 Scrambling with *N,N*-dimethylbenzamide (**38c**)



In a glove box  $\text{B}(2,6\text{-F}_2\text{-C}_6\text{H}_4)_3$  (**4b**) (3.5 mg, 10  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%) and *N,N*-dimethylbenzamide (**38c**) were dissolved in 0.6 mL  $\text{CDCl}_3$ . The reaction mixture was transferred to a J. YOUNG NMR tube with Teflon tap. The sample was then frozen in liquid nitrogen, the headspace was evacuated and the sample was charged with hydrogen at room temperature. After sealing, the whole NMR tube was frozen in liquid nitrogen and the sample was charged with deuterium at  $-196^\circ\text{C}$ . After sealing and thawing, the hydrogen/deuterium pressure inside the sample reached approximately 4 bar. The sample was then heated to  $70^\circ\text{C}$  on a shaking plate to ensure gas exchange. After 90 h the NMR tube was cooled to room temperature and analyzed for the formation of hydrogen deuteride by  $^1\text{H-NMR}$  spectroscopy. No formation of hydrogen deuteride was detected (Figure C).

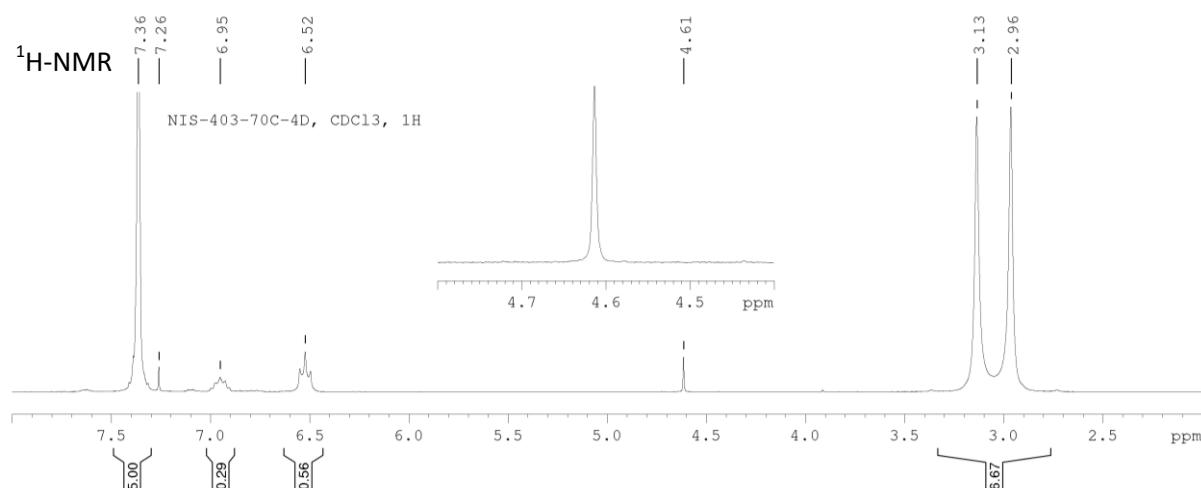
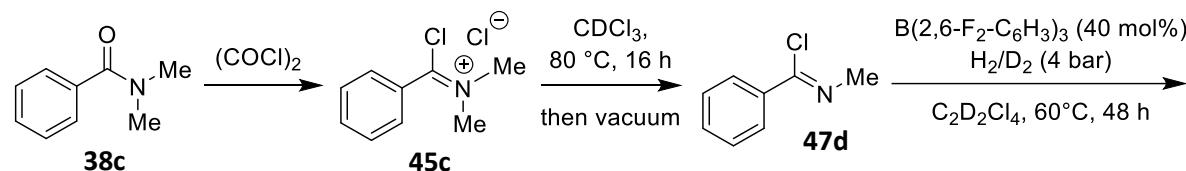


Figure C:  $^1\text{H-NMR}$  spectrum of the hydrogen/deuterium scrambling experiment with borane **4b**/carboxamide **38c** after 90 h,  $70^\circ\text{C}$ .

### 7.2.6.2 Scrambling with imidoyl chloride **47d**



*N*-methylbenzimidoyl chloride (**47d**) was prepared by treatment of *N,N*-dimethylbenzamide (**38c**) (7.5 mg, 50  $\mu\text{mol}$ , 1.0 equiv.) with oxalyl chloride (12.7 mg, 100  $\mu\text{mol}$ , 2.00 equiv.) in 0.6 mL  $\text{CDCl}_3$  at 80 °C for 16 h. Full conversion was verified by  $^1\text{H}$ -NMR spectroscopy. The solvent, remaining reagents and volatile by-products were removed under reduced pressure and *N*-methylbenzimidoyl chloride (**47d**) was obtained as a slight yellow solid. The crude product was used for scrambling experiments without further purification.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, 303 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.03 – 7.94 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.53 – 7.35 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 3.48 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ).

The sample was prepared by dissolving the crude product and  $\text{B}(2,6\text{-F}_2\text{-C}_6\text{H}_3)_3$  (**4b**) (7.0 mg, 20  $\mu\text{mol}$ , 40 mol%) in 0.6 mL  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ . The sample was then frozen in liquid nitrogen, the headspace was evacuated and the sample was charged with hydrogen at room temperature. After sealing, the whole NMR tube was frozen in liquid nitrogen and the sample was charged with deuterium at -196 °C. After sealing and thawing, the hydrogen/deuterium pressure inside the sample reached approximately 4 bar. The reaction mixture was heated for two consecutive days at 60 °C on a shaking plate to ensure gas exchange and analyzed continuously by  $^1\text{H}$ -NMR spectroscopy. Neither was a formation of the reduced species detected, nor a formation of hydrogen deuteride observed (Figure D).

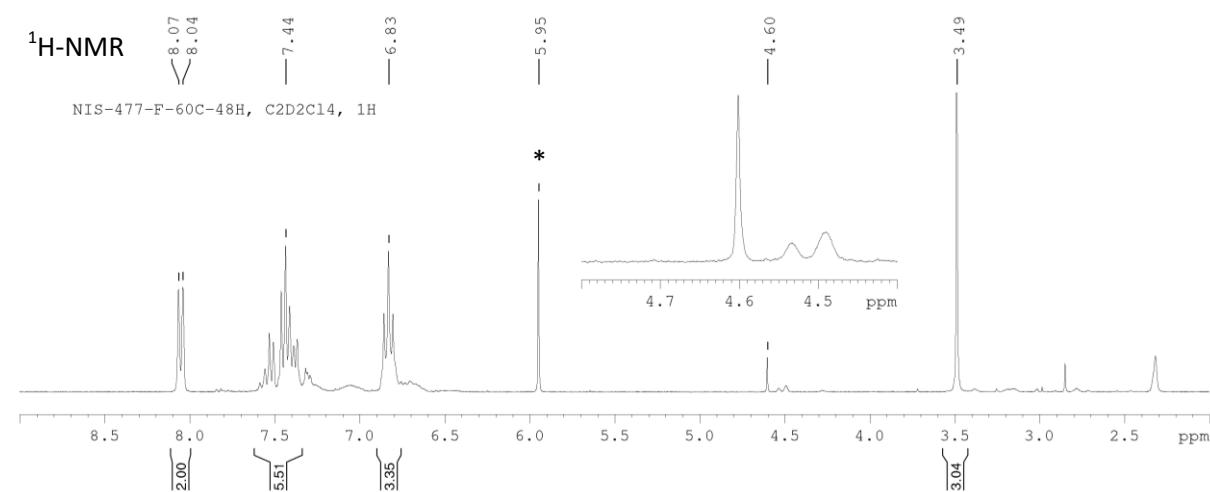
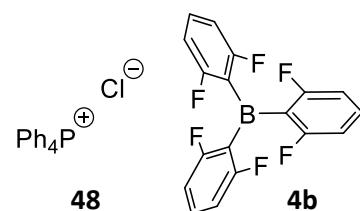


Figure D:  $^1\text{H}$ -NMR spectrum of the hydrogen/deuterium scrambling experiment with borane **4b**/imidoyl chloride **47d** after 48 h, 60 °C. \*Solvent residual signal.

### 7.2.6.3 General procedure for scrambling experiments with halide salts

In a glove box Lewis acid (10  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq) and Lewis base (10  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq) were dissolved in 0.6 mL  $\text{CDCl}_3$  and transferred to a J. YOUNG NMR tube with Teflon tap. The sample was then frozen in liquid nitrogen, the headspace was evacuated and the sample was charged with hydrogen at room temperature. After sealing, the whole NMR tube was frozen in liquid nitrogen and then charged with deuterium at -196  $^{\circ}\text{C}$ . After sealing and thawing, the hydrogen/deuterium pressure inside the sample reached approximately 4 bar. The sample was then heated on a shaking plate to ensure gas exchange. After the given time the NMR tube was cooled to room temperature and analyzed for the formation of hydrogen deuteride by  $^1\text{H-NMR}$  spectroscopy.

### 7.2.6.4 Scrambling with tetraphenylphosphonium chloride (48)



A mixture of tetraphenylphosphonium chloride ( $\text{Ph}_4\text{PCl}$ , **48**) and  $\text{B}(2,6\text{-F}_2\text{-C}_6\text{H}_3)_3$  (**4b**) was prepared according to the general procedure 7.2.6.3. The reaction mixture was heated for 22 h at 70  $^{\circ}\text{C}$  and analyzed by  $^1\text{H-NMR}$  spectroscopy. A formation of hydrogen deuteride was observed ( $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, 303 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4.58 (t,  $^1J_{\text{HD}} = 42.8$  Hz)) (Figure E). A sample containing only  $\text{Ph}_4\text{PCl}$  showed no formation of hydrogen deuteride.

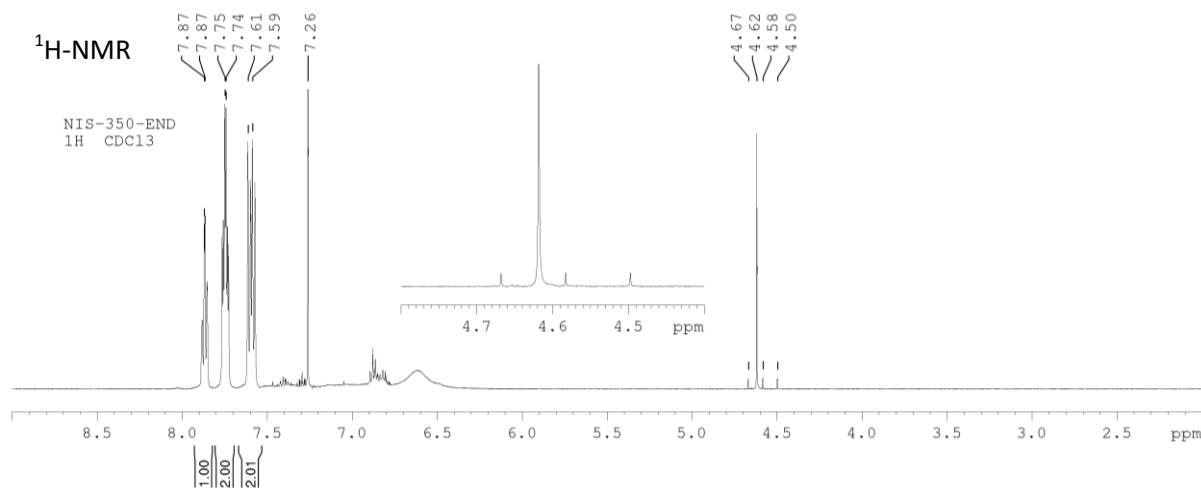
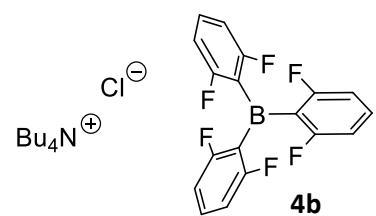


Figure E:  $^1\text{H-NMR}$  spectrum of the hydrogen/deuterium scrambling experiment with borane **4b**/ $\text{Ph}_4\text{PCl}$  (**48**) after 22 h, 70  $^{\circ}\text{C}$ .

### 7.2.6.5 Scrambling with tetra-*n*-butylammonium chloride



A mixture of tetra-*n*-butylammonium chloride ( $\text{Bu}_4\text{NCl}$ ) and B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) was prepared according to the general procedure 7.2.6.3. The reaction mixture was heated for 22 h at 70 °C and analyzed by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy. A formation of hydrogen deuteride was observed (<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 4.58 (t,  $^1J_{\text{HD}} = 42.8$  Hz)) (Figure F). A sample containing only  $\text{Bu}_4\text{NCl}$  showed no formation of hydrogen deuteride.

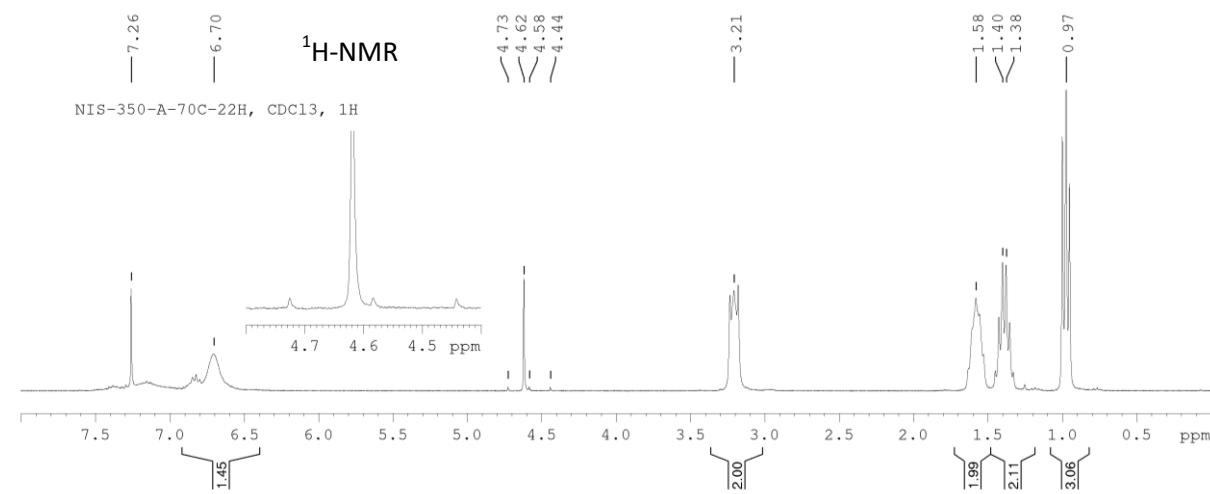
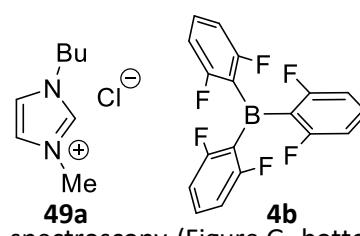


Figure F: <sup>1</sup>H-NMR spectrum of the hydrogen/deuterium scrambling experiment with borane **4b**/ $\text{Bu}_4\text{NCl}$  after 22 h, 70 °C.

### 7.2.6.6 Scrambling with 1-*n*-butyl-3-methylimidazolium chloride (49a)


 A mixture of 1-*n*-butyl-3-methylimidazolium chloride (BMIMCl, **49a**) and B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) was prepared according to the general procedure 7.2.6.3. The reaction mixture was heated for three consecutive days at 50 °C and analyzed continuously by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy (Figure G, bottom). A formation of hydrogen deuteride was clearly observed (<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 4.58 (t,  $J_{HD}$  = 42.7 Hz)) (Figure G, top). A sample containing only BMIMCl showed no formation of hydrogen deuteride.

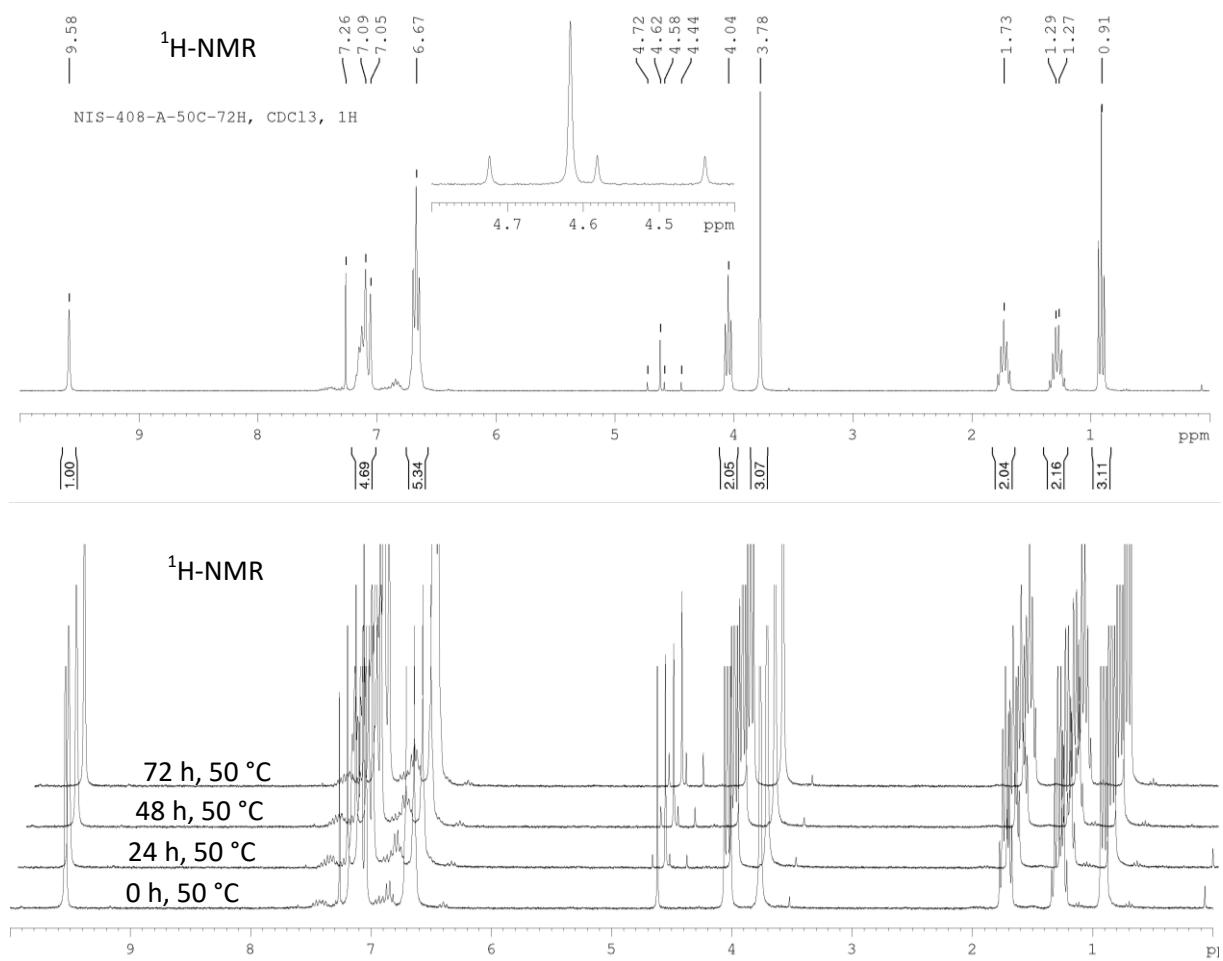
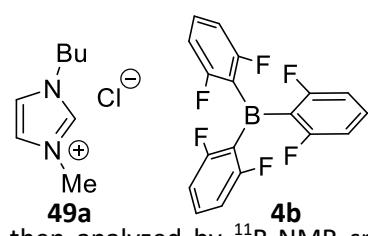


Figure G: Top: <sup>1</sup>H-NMR spectrum of the hydrogen/deuterium scrambling experiment with borane **4b**/BMIMCl (**49a**) after 72 h, 50 °C.

Bottom: Stacked <sup>1</sup>H-NMR spectra of the hydrogen/deuterium scrambling experiment with borane **4b**/BMIMCl (**49a**) after 0 h, 24 h, 48 h, 72 h, 50 °C.

### 7.2.6.7 Low-temperature NMR spectroscopy borane **4b**/chloride **49a**


 In a glove box  $\text{B}(2,6\text{-F}_2\text{-C}_6\text{H}_3)_3$  (**4b**) (14.0 mg, 40.0  $\mu\text{mol}$ , 1.00 equiv.) and 1-*n*-butyl-3-methylimidazolium chloride (**49a**) (7.0 mg, 40.0  $\mu\text{mol}$ , 1.00 equiv.) were dissolved in 0.6 mL  $\text{CDCl}_3$  and transferred to a J. YOUNG NMR tube with Teflon tap. The sample was then analyzed by  $^{11}\text{B}$ -NMR spectroscopy at  $-30^\circ\text{C}$ . Free borane could be observed without linear backward prediction and borane-chloride-adduct could be observed with linear backward prediction (see Figure H).

$^{11}\text{B-NMR}$  (225 MHz, 243 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 64.62 ppm, -6.65 ppm.

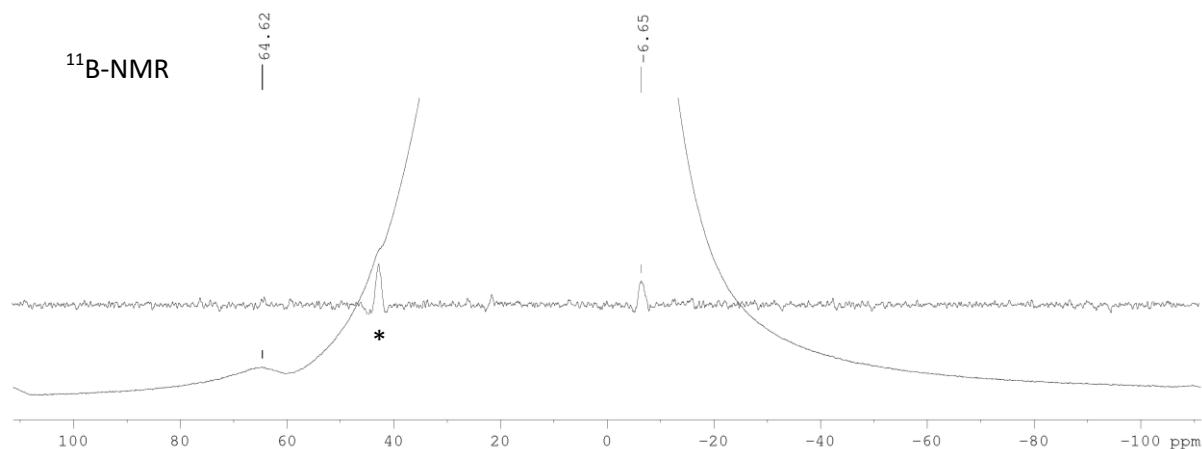
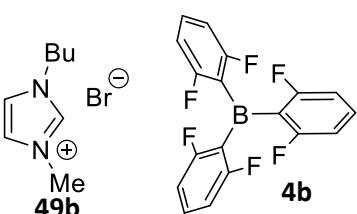


Figure H:  $^{11}\text{B-NMR}$  spectrum of borane **4b**/chloride **49a**-mixture at 243 K. Linear backward prediction was used for the top spectrum. \*Impurity.

### 7.2.6.8 Scrambling with 1-n-butyl-3-methylimidazolium bromide (**49b**)


  
 A mixture of 1-n-butyl-3-methylimidazolium bromide (BMIMBr, **49b**) and B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) was prepared according to the general procedure 7.2.6.3. The reaction mixture was heated for three consecutive days at 70 °C and analyzed continuously by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy (Figure I, bottom). A formation of hydrogen deuteride was clearly observed (<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 4.57 (t, <sup>1</sup>J<sub>HD</sub> = 42.7 Hz)) (Figure I, top). A sample containing only BMIMBr showed no formation of hydrogen deuteride.

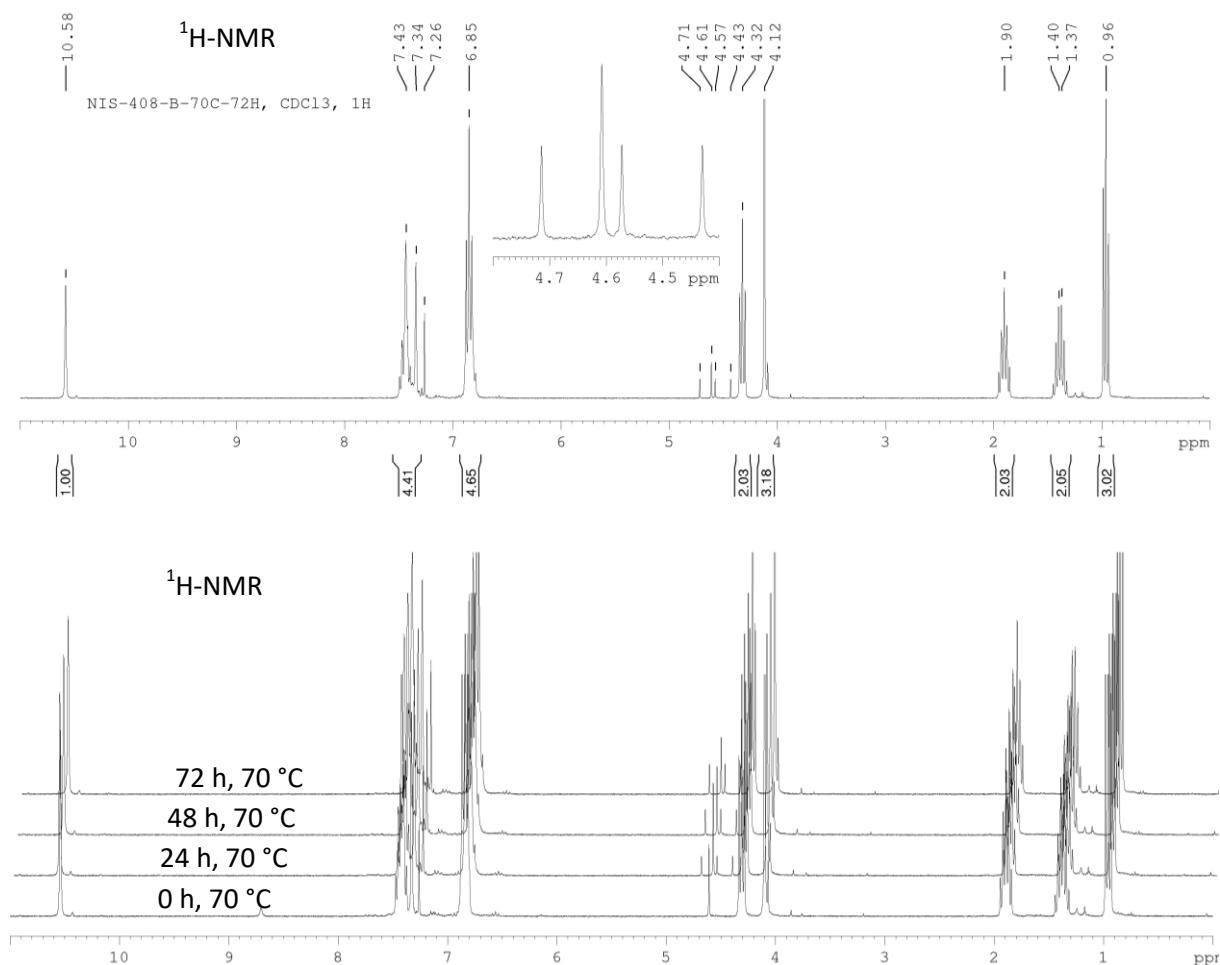
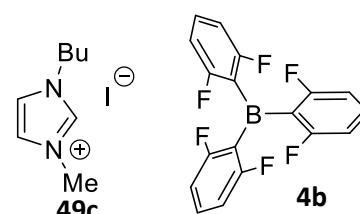


Figure I: Top: <sup>1</sup>H-NMR spectrum of the hydrogen/deuterium scrambling experiment with borane **4b**/BMIMBr (**49b**) after 72 h, 70 °C.

Bottom: Stacked <sup>1</sup>H-NMR spectra of the hydrogen/deuterium scrambling experiment with borane **4b**/BMIMBr (**49b**) after 0 h, 24 h, 48 h, 72 h, 70 °C.

### 7.2.6.9 Scrambling with 1-*n*-butyl-3-methylimidazolium iodide (**49c**)


A mixture of 1-*n*-butyl-3-methylimidazolium iodide (BMIMI, **49c**) and B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) was prepared according to the general procedure 7.2.6.3. The reaction mixture was heated for three consecutive days at 90 °C and analyzed continuously by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy (Figure J, bottom). A formation of hydrogen deuteride was clearly observed (<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 4.57 (t,  $^1J_{HD}$  = 42.7 Hz)) (Figure J, top). A sample containing only BMIMI showed no formation of hydrogen deuteride.

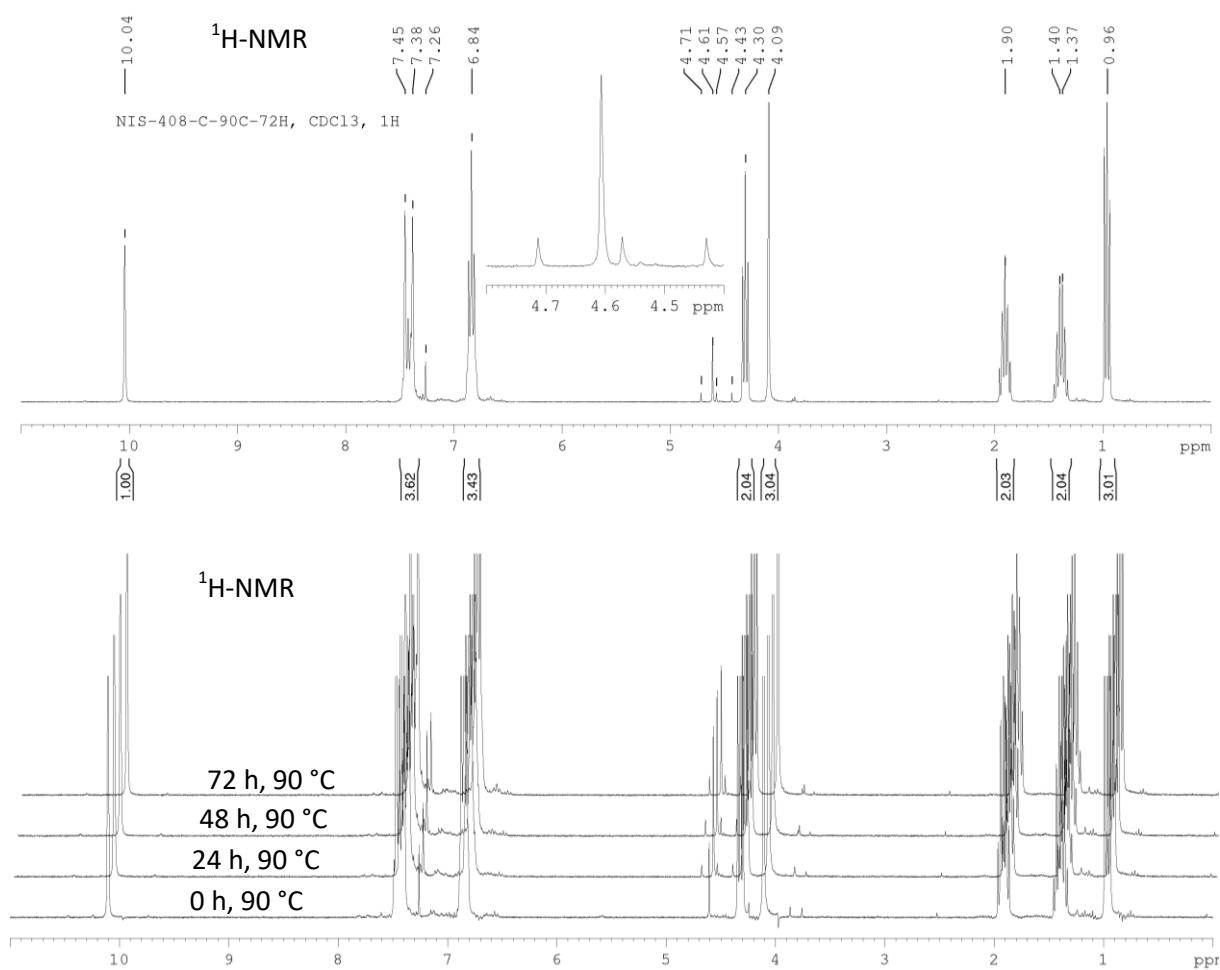
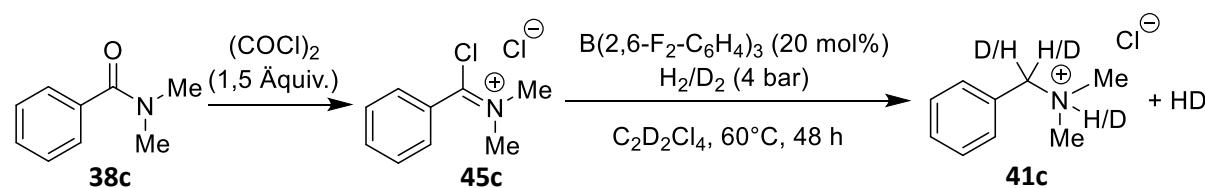


Figure J: Top: <sup>1</sup>H-NMR spectrum of the hydrogen/deuterium scrambling experiment with borane **4b**/BMIMI (**49c**) after 72 h, 90 °C.

Bottom: Stacked <sup>1</sup>H-NMR spectra of the hydrogen/deuterium scrambling experiment with borane **4b**/BMIMI (**49c**) after 0 h, 24 h, 48 h, 72 h, 90 °C.

### 7.2.7 Scrambling with chloroiminium chloride **45c**



In a glove box B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) (7.0 mg, 20  $\mu$ mol, 20 mol%) and *N,N*-dimethylbenzamide (**38c**) (14.9 mg, 100  $\mu$ mol, 1.00 equiv.) were dissolved in 0.6 mL C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>. Oxalyl chloride (19.1 mg, 150  $\mu$ mol, 1.50 equiv.) was added and the reaction mixture was transferred to a J. YOUNG NMR tube with Teflon tap. The sample was then frozen in liquid nitrogen, the headspace was evacuated and the sample was charged with hydrogen at room temperature. After sealing, the whole NMR tube was frozen in liquid nitrogen and the sample was charged with deuterium at -196 °C. After sealing and thawing, the hydrogen/deuterium pressure inside the sample reached approximately 4 bar. The sample was then heated on a shaking plate for three consecutive days at 60 °C and analyzed continuously by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy (Figure K, bottom). A formation of *N,N*-dimethylbenzyl ammonium chloride (**41c**) with both hydrogen and deuterium in the benzylic and at the ammonium position as well as a formation of hydrogen deuteride was observed (<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, 303 K, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>)  $\delta$  = 4.54 (t,  $^1J_{HD}$  = 42.7 Hz)) (Figure K, top). A sample containing only oxalyl chloride-activated *N,N*-dimethylbenzamide showed no reduction and no formation of hydrogen deuteride.

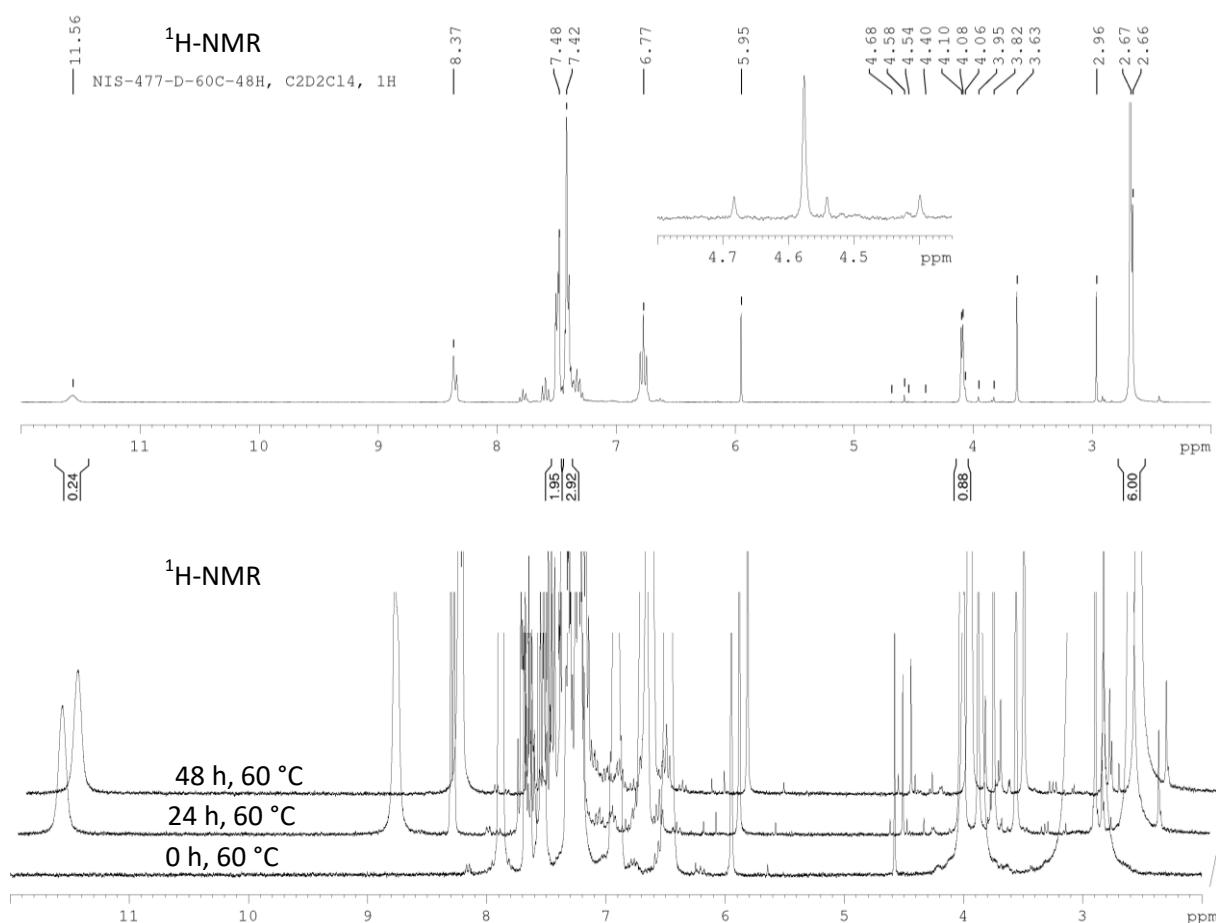
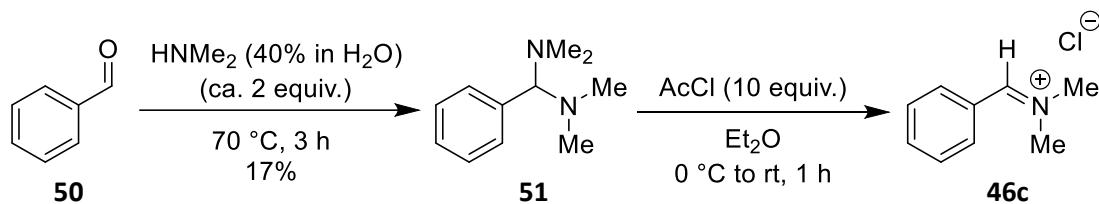


Figure K: Top: <sup>1</sup>H-NMR spectrum of the hydrogen/deuterium scrambling experiment with borane **4b**/chloride **45c** after 48 h, 60 °C.

Bottom: Stacked <sup>1</sup>H-NMR spectra of the hydrogen/deuterium scrambling experiment with borane **4b**/chloride **45c** after 0 h, 24 h, 48 h, 60 °C.

## 7.2.8 Synthesis and hydrogenation of *N,N*-dimethylbenzylideneammonium chloride (46c)

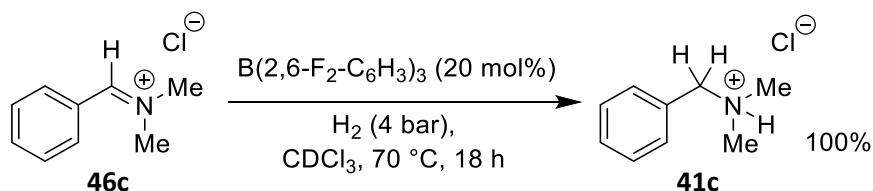


Benzaldehyde (**50**) (2.86 mL, 28.3 mmol, 1.00 equiv.) was placed in a 10 mL crimp seal glass vial filled with  $\text{HNMe}_2$  (40% in  $\text{H}_2\text{O}$ ) (6.00 mL, 53.2 mmol, 1.88 equiv.). The glass vial was sealed and the two-phased reaction mixture was heated under vigorous stirring up to 70 °C. After three hours, the reaction mixture was cooled to room temperature. The two-phased reaction mixture was then extracted twice with  $\text{Et}_2\text{O}$  and the combined organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Evaporation of the volatiles yielded the crude product as a slight yellow solution. Purification was accomplished by vacuum distillation (0.2 mbar). After getting a fraction of benzaldehyde at room temperature, *N,N,N',N'*-tetramethyl-1-phenylmethanediamine (**51**) was obtained as a colorless liquid at ca. 30 °C. Yield: 17% (800 mg, 4.49 mmol).<sup>[116]</sup>

NMR spectroscopical data was in good agreement with the literature.<sup>[116]</sup>

*N,N,N',N'*-tetramethyl-1-phenylmethanediamine (**51**) (300 mg, 1.68 mmol, 1.00 equiv.) was placed in a SCHLENK flask and dissolved in Et<sub>2</sub>O (5 mL): The reaction mixture was cooled in an ice/water bath and acetyl chloride (0.160 mL, 1.68 mmol, 10.0 equiv.) was added dropwise under vigorous stirring. During the addition, a white precipitate was formed. After addition was completed, the reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred for an hour. The solvent was then decanted off, the white solid was washed three times with Et<sub>2</sub>O and dried under vacuum. Yield: 98% (280 mg, 1.65 mmol).<sup>[116]</sup>

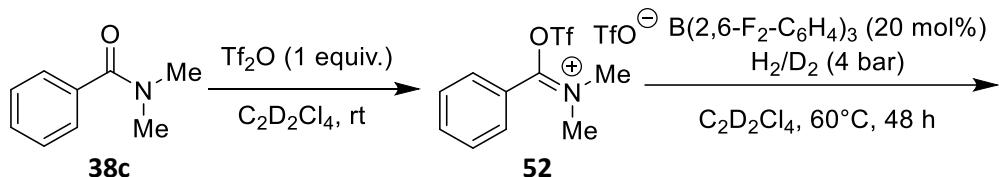
NMR spectroscopical data was in good agreement with the literature.<sup>[116]</sup>



In a glove box  $B(2,6-F_2-C_6H_3)_3$  (**4b**) (7.0 mg, 20  $\mu$ mol, 20 mol%) and *N,N*-dimethylbenzylidene-*ammonium chloride* (**46c**) (17.0 mg, 100  $\mu$ mol, 1.00 equiv.) were dissolved in 0.6 mL  $CDCl_3$  and transferred to a J. YOUNG NMR tube with Teflon tap. The sample was then frozen in liquid nitrogen, the headspace was evacuated and the sample was charged with hydrogen at -196 °C. After sealing and thawing, the hydrogen pressure inside the sample reached approximately 4 bar. The sample was then heated to 70 °C on a shaking plate to ensure hydrogen exchange. After 18 h the NMR tube was

cooled to room temperature and the crude reaction mixture was analyzed by  $^1\text{H}$ -NMR spectroscopy. Pure *N,N*-dimethylbenzylammonium chloride (**41c**) could be detected without traces of starting material or other degradation products (see chapter 7.2.13.7 for NMR spectra). A sample without borane **4b** showed no formation of ammonium salt **41c**.

### 7.2.9 Scrambling with triflyliminium triflate **52**



In a glove box  $\text{B}(2,6\text{-F}_2\text{-C}_6\text{H}_4)_3$  (**4b**) (7.0 mg, 20  $\mu\text{mol}$ , 20 mol%) and *N,N*-dimethylbenzamide (**38c**) (14.9 mg, 100  $\mu\text{mol}$ , 1.00 equiv.) were dissolved in 0.6 mL  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ . Trifluoromethanesulfonic anhydride (28.2 mg, 100  $\mu\text{mol}$ , 1.00 equiv.) was added and the reaction mixture was transferred to a J. YOUNG NMR tube with Teflon tap. The sample was then frozen in liquid nitrogen, the headspace was evacuated and the sample was charged with hydrogen at room temperature. After sealing, the whole NMR tube was frozen in liquid nitrogen and the sample was charged with deuterium at  $-196^\circ\text{C}$ . After sealing and thawing, the hydrogen/deuterium pressure inside the sample reached approximately 4 bar. The sample was then heated on a shaking plate for two consecutive days at  $60^\circ\text{C}$  and analyzed continuously by  $^1\text{H}$ -NMR spectroscopy. Neither was a formation of the reduced species detected, nor a formation of hydrogen deuteride observed (Figure L).

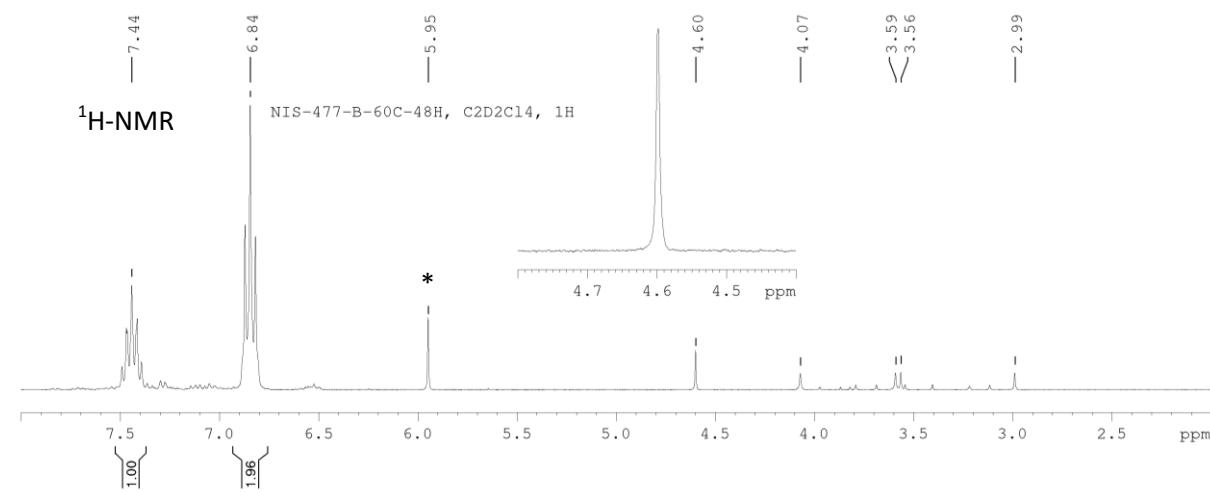
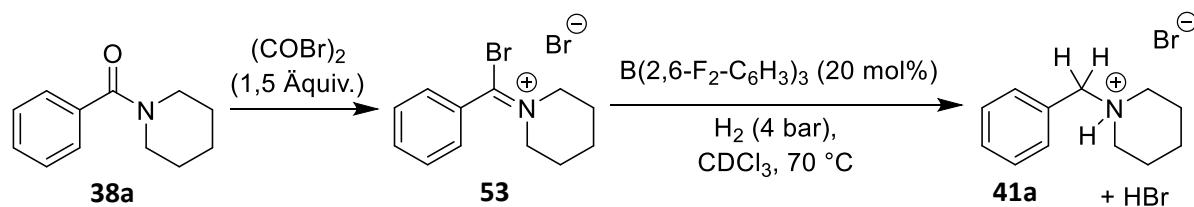


Figure L:  $^1\text{H}$ -NMR spectrum of the hydrogen/deuterium scrambling experiment with borane **4b**/triflyliminium triflate **52** after 48 h,  $60^\circ\text{C}$ . \*Solvent residual signal.

### 7.2.10 Hydrogenation of *N*-(bromobenzylidene)piperidinium bromide (53)



In a glove box  $B(2,6-F_2-C_6H_3)_3$  (**4b**) (7.0 mg, 20  $\mu\text{mol}$ , 20 mol%) and *N*-benzoylpiperidine (**38a**) (18.9 mg, 100  $\mu\text{mol}$ , 1.00 equiv.) were dissolved in 0.4 mL  $CDCl_3$  and transferred to a J. YOUNG NMR tube with Teflon tap. Oxalyl bromide (32.4 mg, 150  $\mu\text{mol}$ , 1.50 equiv.) was dissolved in 0.2 mL  $CDCl_3$  and subsequently added to the NMR tube. The sample was then frozen in liquid nitrogen, the headspace was evacuated and the sample was charged with hydrogen at  $-196\text{ }^\circ\text{C}$ . After sealing and thawing, the hydrogen pressure inside the sample reached approximately 4 bar. The sample was then heated to  $70\text{ }^\circ\text{C}$  on a shaking plate to ensure hydrogen exchange. After 22 h and 44 h the NMR tube was cooled to room temperature and the crude reaction mixture was analyzed by  $^1\text{H-NMR}$  spectroscopy. The formation of ammonium salt **41a** (\*, 9% after 22 h, 12% after 44 h) and imidoyl bromide degradation product (#, 10% after 22 h, 20% after 44 h) was observed (Figure M) (see chapter 7.2.5.4 for calculation details, see chapter 7.2.13.7 for NMR spectra of **41a**).

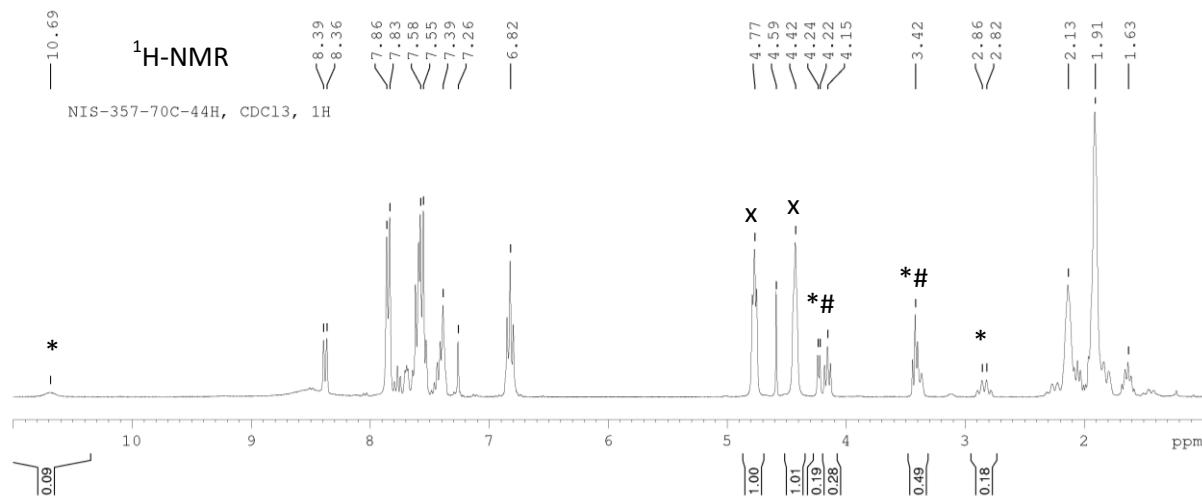


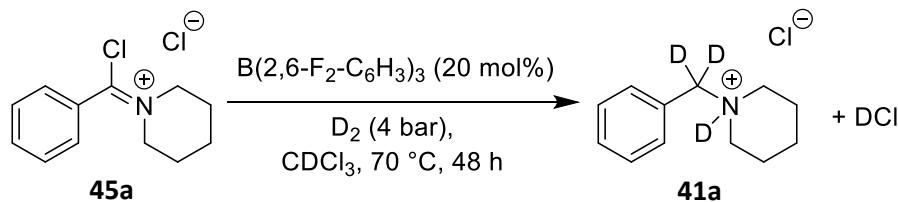
Figure M:  $^1\text{H-NMR}$  spectrum of the hydrogenation of bromoiminium bromide **53** at  $70\text{ }^\circ\text{C}$  after 44 h. \*: Signals of product **41a**. #: Signals of imidoyl bromide side product. x: Signals of bromoiminium bromide **53**.

### 7.2.11 Deuteration experiments

In a glove box  $B(2,6-F_2-C_6H_3)_3$  (**4b**) (7.0 mg, 20  $\mu\text{mol}$ , 20 mol%) and substrate (100  $\mu\text{mol}$ , 1.00 equiv.) were dissolved in 0.6 mL  $CDCl_3$  and transferred to a J. YOUNG NMR tube with Teflon tap. The sample was then frozen in liquid nitrogen, the headspace was evacuated and the sample was charged with deuterium at  $-196\text{ }^\circ\text{C}$ . After sealing and thawing, the deuterium pressure inside the sample reached approximately 4 bar. The sample was then heated on a shaking plate to ensure deuterium exchange.

After the given time the NMR tube was cooled to room temperature and the crude reaction mixture was analyzed by  $^1\text{H}$ -NMR spectroscopy.

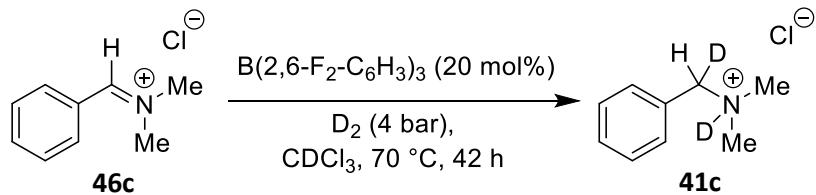
### 7.2.11.1 Deuteration of *N*-(chlorobenzylidene)piperidinium chloride (45a)



A mixture of B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) (20 mol%) and *N*-(chlorobenzylidene)piperidinium chloride (**45a**) (24.4 mg, 100  $\mu$ mol, 1.00 equiv.) was heated for 48 h at 70 °C. Yield was not determined.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.65 – 7.58 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.44 – 7.38 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 3.41 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 11.8$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.77 – 2.67 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.25 – 2.12 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.88 – 1.77 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) 1.45 – 1.32 (m, 1H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

### 7.2.11.2 Deuteration of *N,N*-dimethylbenzylideneammonium chloride (46c)



A mixture of B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) (20 mol%) and *N,N*-dimethylbenzylideneammonium chloride (**46c**) (17.0 mg, 100  $\mu$ mol, 1.00 equiv.) was heated for 42 h at 70 °C. Yield was not determined.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.63 – 7.53 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.47 – 7.42 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 4.17 (s, 1H, NCHDPh), 2.74 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>).

## 7.2.12 Hydrogenation protocol with auxiliary base

### 7.2.12.1 General procedure for NMR-scale hydrogenations with auxiliary base and *in-situ* activation (Table C, #1-4)

In a glove box B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) (3.5 mg, 10  $\mu$ mol, 10 mol%), 2,6-lutidine (**3**) (10.7 mg to 32.1 mg, 100  $\mu$ mol to 300  $\mu$ mol, 1.00 equiv to 3.00 equiv.), *N,N*-dimethylbenzamide (**38c**) (14.9 mg, 100  $\mu$ mol, 1.00 equiv.) and hexamethylbenzene (**60**) (0.8 mg, 5.0  $\mu$ mol) were placed in a GC-Vial and dissolved in 0.6 mL CDCl<sub>3</sub>. Oxalyl chloride (19.0 mg, 150  $\mu$ mol, 1.50 equiv.) was subsequently added to the vial and the mixture was transferred to a J. YOUNG NMR tube with Teflon tap. The sample was then frozen in liquid nitrogen, the headspace was evacuated and the sample was charged with hydrogen at -196 °C. After sealing and thawing, the hydrogen pressure inside the sample reached approximately 4 bar. The sample was then heated on a shaking plate to ensure hydrogen exchange. After 21 h the

NMR tube was cooled to room temperature and the crude reaction mixture was analyzed by  $^1\text{H}$ -NMR spectroscopy.

#### 7.2.12.2 General procedure for NMR-scale hydrogenations with auxiliary base and pre-activation (Table C, #5-9)

In a glove box *N,N*-dimethylbenzamide (**38c**) (14.9 mg, 100  $\mu\text{mol}$ , 1.00 equiv.) and hexamethylbenzene (**60**) (0.8 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ ) were placed in a GC-Vial and dissolved in 0.6 mL  $\text{CDCl}_3$ . Oxalyl chloride (19.0 mg, 150  $\mu\text{mol}$ , 1.50 equiv.) was subsequently added to the vial and the mixture was transferred to a J. YOUNG NMR tube with Teflon tap. The sample was then heated to 45 °C. After 2 h, full conversion of the carboxamide to the chloroiminium chloride **45c** was observed by  $^1\text{H}$ -NMR spectroscopy. The volatiles were then removed under reduced pressure and a mixture of  $\text{B}(2,6\text{-F}_2\text{-C}_6\text{H}_3)_3$  (**4b**) (3.5 mg to 0.7 mg, 10  $\mu\text{mol}$  to 2.0  $\mu\text{mol}$ , 10 mol% to 2.0 mol%) and 2,6-lutidine (**3**) (10.7 mg to 32.1 mg, 100  $\mu\text{mol}$  to 300  $\mu\text{mol}$ , 1.00 equiv to 3.00 equiv.) in 0.6 mL  $\text{CDCl}_3$  was added. For a hydrogen pressure of 4 bar, the sample was frozen in liquid nitrogen, the headspace was evacuated and the sample was charged with hydrogen at -196 °C. After sealing and thawing, the hydrogen pressure inside the sample reached approximately 4 bar. The sample was then heated on a shaking plate to ensure hydrogen exchange. After 21 h the NMR tube was cooled to room temperature and the crude reaction mixture was analyzed by  $^1\text{H}$ -NMR spectroscopy. For a hydrogen pressure of 80 bar, the sample was transferred to a Millireactor and charged with hydrogen (80 bar). The Millireactor was heated with an oil bath for 21 h. The Millireactor was then depressurized and the crude reaction mixture was transferred into a NMR tube and analyzed by  $^1\text{H}$ -NMR spectroscopy.

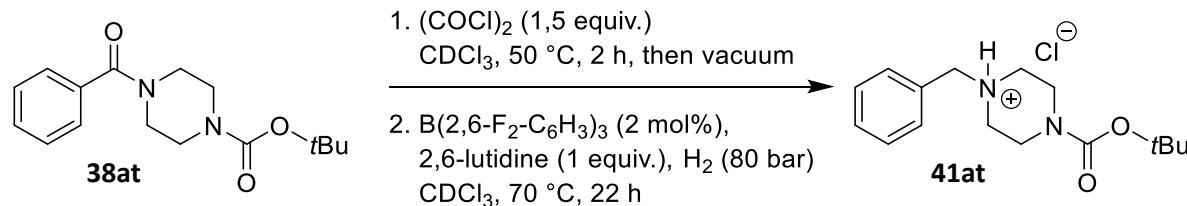
#### 7.2.12.3 Optimization of reaction conditions

Table C: Optimization of reaction conditions for the hydrogenation protocol with auxiliary base. All reactions were carried out according to procedure 7.2.12.1 or 7.2.12.2.

#	pre-activation:	$\text{B}(2,6\text{-F}_2\text{-C}_6\text{H}_3)_3$ ( <b>4b</b> ):	2,6-lutidine ( <b>3</b> ):	$\text{H}_2$	yield*
1	no	10 mol%	-	4 bar	ca. 65%
2	no	10 mol%	1 equiv.	4 bar	42%
3	no	10 mol%	2 equiv.	4 bar	30%
4	no	10 mol%	3 equiv.	4 bar	26%
5	yes	10 mol%	1 equiv.	4 bar	ca. 66%
6	yes	10 mol%	2 equiv.	4 bar	68%
7	yes	10 mol%	3 equiv.	4 bar	66%
8	yes	2 mol%	1 equiv.	80 bar	ca. 70%
9	yes	2 mol%	2 equiv.	80 bar	-

\*Yields are given as calculated out of the  $^1\text{H}$ -NMR spectra. For yield calculation, the benzyl signal of the product was integrated and compared against the signal of hexamethylbenzene (HMB) as internal standard. Some yields are approximations because of signal overlapping between the product and the auxiliary base.

### 7.2.12.4 Hydrogenation of 1-benzoyl-4-tert-butyloxycarbonylpiperazine (38at)



In a glove box 1-benzoyl-4-tert-butyloxycarbonylpiperazine (**38at**) (29.0 mg, 100 µmol, 1.00 equiv.) and hexamethylbenzene (**60**) (0.8 mg, 5.0 µmol) were placed in a GC-vial and dissolved in 0.6 mL  $\text{CDCl}_3$ . Oxalyl chloride (19.0 mg, 150 µmol, 1.50 equiv.) was subsequently added to the vial and the mixture was transferred to a J. YOUNG NMR tube with Teflon tap. The sample was then heated to 50 °C. After 2 h, full conversion of the carboxamide **38at** to the corresponding chloroiminium chloride was observed by  $^1\text{H}$ -NMR spectroscopy. The volatiles were removed under reduced pressure and the remains were dissolved in 0.6 mL  $\text{CDCl}_3$ . The solution was then transferred to a GC-vial charged with a mixture of  $\text{B}(2,6\text{-F}_2\text{-C}_6\text{H}_3)_3$  (**4b**) (0.7 mg, 2.0 µmol, 2.0 mol%) and 2,6-lutidine (**3**) (10.7 mg, 100 µmol, 1.00 equiv.). The sample was transferred to a Millireactor and charged with hydrogen (80 bar). The Millireactor was heated with an oil bath for 22 h. The Millireactor was then depressurized and the crude reaction mixture was transferred into a NMR tube and analyzed by  $^1\text{H}$ -NMR spectroscopy. Yield was calculated out of the  $^1\text{H}$ -NMR spectra by integration and comparing against HMB as internal standard. Yield: 93%. For the NMR spectra of **41at**, see chapter 7.2.13.7.

## 7.2.13 Table run experiments

### 7.2.13.1 General procedure D

In a glove box  $\text{B}(2,6\text{-F}_2\text{-C}_6\text{H}_3)_3$  (**4b**) (3.7 mg, 10.6 µmol, 2.0 mol%, or 9.3 mg, 26.5 µmol, 5.0 mol%) and *N,N*-disubstituted carboxamide substrate **38** (530 µmol, 1.00 equiv.) were placed in a crimp seal glass vial and dissolved in 3.2 mL abs.  $\text{CHCl}_3$ . Oxalyl chloride (101 mg, 795 µmol, 1.50 equiv.) was subsequently added to the vial. The sample was then transferred to a stainless steel high pressure reactor and charged with hydrogen (80 bar). The reactor was heated with an oil bath at 40 °C to 70 °C for 22 h to 48 h. Subsequently, the reactor was cooled to room temperature and depressurized. The crude product was purified according to one of the three following methods.

### 7.2.13.2 General procedure E (for substrates sensitive to acid catalyzed epimerization)

In a glove box  $\text{B}(2,6\text{-F}_2\text{-C}_6\text{H}_3)_3$  (**4b**) (9.3 mg, 26.5 µmol, 5.0 mol%) and *N*-benzoyl-L-proline methyl ester (**38aj**) (124 mg, 530 µmol, 1.00 equiv.) were placed in a crimp seal glass vial and dissolved in 3.2 mL abs.  $\text{CHCl}_3$ . 2,6-di-*tert*-butylpyridine (112 mg, 583 µmol, 1.10 equiv.) and oxalyl chloride (101 mg, 795 µmol, 1.50 equiv.) was subsequently added to the vial. The sample was then transferred to a stainless steel high pressure reactor and charged with hydrogen (80 bar). The reactor

was heated with an oil bath at 60 °C for 48 h. Subsequently, the reactor was cooled to room temperature and depressurized. The crude product was purified by purification method C (7.2.13.6).

#### **7.2.13.3 General procedure F (for substrates with acid sensitive functional groups)**

In a glove box *N,N*-disubstituted carboxamide substrate (530 µmol, 1.00 equiv.) was placed in a crimp seal glass vial and dissolved in 1 mL abs. CHCl<sub>3</sub>. Oxalyl chloride (101 mg, 795 µmol, 1.50 equiv.) was subsequently added to the vial. The sample was heated with an oil bath at 50 °C to 70 °C for 2 h. The volatiles were removed under reduced pressure and the remains were dissolved in a solution containing B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) (3.7 mg, 10.6 µmol, 2.0 mol%) and 2,6-lutidine (**3**) (56.8 mg, 530 µmol, 1.00 equiv.) in 3.2 mL abs. CHCl<sub>3</sub>. The sample was then transferred to a stainless steel high pressure reactor and charged with hydrogen (80 bar). The reactor was heated with an oil bath at 70 °C for 22 h. Subsequently, the reactor was cooled to room temperature and depressurized. The crude product was purified by purification method C (7.2.13.6).

#### **7.2.13.4 Purification method A**

The product mixture was filtered through glass wool and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was then suspended in Et<sub>2</sub>O using an ultrasonic bath. The suspension was subsequently centrifuged (3000 rpm for 10 min) and the supernatant solvent was pipetted off. This washing cycle was repeated two times. Finally, the white to lightly colored ammonia salt was dried under reduced pressure and analyzed by NMR spectroscopy and mass spectrometry.

#### **7.2.13.5 Purification method B (for hygroscopic products)**

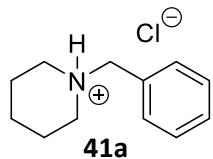
In a glove box the product mixture was filtered through glass wool and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was then suspended in abs. toluene using an ultrasonic bath. The suspension was subsequently centrifuged (3000 rpm for 10 min) and the supernatant solvent was pipetted off inside a glove box. This washing cycle was repeated two times. Finally, the white to lightly colored ammonia salt was dried under reduced pressure and analyzed by NMR spectroscopy and mass spectrometry.

#### **7.2.13.6 Purification method C (for products not suitable for A and B)**

The product mixture was washed once with sat. aq. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. The phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with CHCl<sub>3</sub> (when phase separation did not occur, Et<sub>2</sub>O was added as organic solvent). The combined organic phases were loaded with a small portion of silica and evaporated to dryness. The dry powder was subjected to column chromatography. The colorless to lightly colored Amine was subsequently analyzed by NMR spectroscopy and mass spectrometry.

### 7.2.13.7 Table run experiments

#### *N*-benzylpiperidine hydrochloride (**41a**)

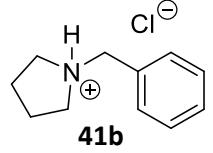


Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) at 70 °C for 22 h, purification method A (7.2.13.4) was used. Yield: 99% (111.3 mg, 525.7 µmol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 176.1 [M]<sup>+</sup>; **HRMS (C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sup>+</sup>)**: calc. *m/z* 176.1439, found 176.1452.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 12.34 (br, 1H, NH), 7.67 – 7.60 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.45 – 7.38 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 4.12 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.2 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.41 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.5 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.65 – 2.52 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.38 – 2.24 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.91 – 1.74 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) 1.40 – 1.28 (m, 1H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 131.6 (CH), 130.2 (CH), 129.4 (CH), 128.3 (Cq), 61.0 (PhCH<sub>2</sub>), 52.8 (NCH<sub>2</sub>), 22.6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.2 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

#### *N*-benzylpyrrolidine hydrochloride (**41b**)

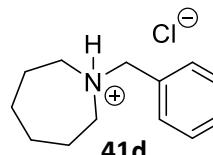


Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) at 60 °C for 48 h, purification method A (7.2.13.4) was used. Yield: 90% (94.5 mg, 478 µmol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 162.1 [M]<sup>+</sup>; **HRMS (C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sup>+</sup>)**: calc. *m/z* 162.1283, found 162.1273.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 12.58 (br, 1H, NH), 7.68 – 7.60 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.43 – 7.35 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 4.20 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.8 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.64 – 3.54 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.92 – 2.80 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.25 – 2.14 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.07 – 1.96 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 130.7 (CH), 129.9 (CH), 129.9 (Cq), 129.4 (CH), 58.3 (PhCH<sub>2</sub>), 52.9 (NCH<sub>2</sub>), 23.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

#### *N*-benzylazepane hydrochloride (**41d**)

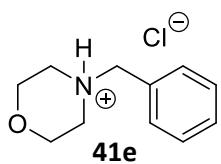


Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) at 70 °C for 22 h, purification method A (7.2.13.4) was used. Yield: 97% (115.8 mg, 512.9 µmol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 190.2 [M]<sup>+</sup>; **HRMS (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sup>+</sup>)**: calc. *m/z* 190.1596, found 190.1595.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 12.27 (br, 1H, NH), 7.68 – 7.63 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.43 – 7.37 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 4.16 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.52 – 3.45 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.90 – 2.83 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.19 – 2.10 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.84 – 1.74 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) 1.62 – 1.53 (m, 2H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>);

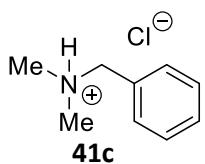
**<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 131.4 (CH), 130.0 (CH), 129.4 (CH), 129.1 (Cq), 61.0 (PhCH<sub>2</sub>), 54.1 (NCH<sub>2</sub>), 27.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 23.1 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

*N*-benzylmorpholine hydrochloride (**41e**)

Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) at 60 °C for 22 h, purification method A (7.2.13.4) was used. Yield: 97% (109.8 mg, 513.8 μmol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 178.1 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NO<sup>+</sup>): calc. *m/z* 178.1232, found 178.1248.

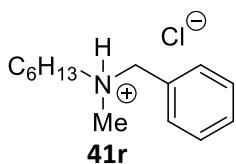
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 13.29 (br, 1H, NH), 7.69 – 7.63 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.48 – 7.41 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 4.31 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12.2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.17 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.92 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.8 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.31 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.9 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.93 – 2.80 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 131.7 (CH), 130.5 (CH), 129.5 (CH), 127.5 (Cq), 63.7 (OCH<sub>2</sub>), 61.4 (PhCH<sub>2</sub>), 51.5 (NCH<sub>2</sub>).

*N,N*-dimethylbenzylamine hydrochloride (**41c**) (from *N,N*-dimethylbenzamide (**38c**))

Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) at 60 °C for 22 h, purification method A (7.2.13.4) was used. Yield: 95% (86.1 mg, 502 μmol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 136.1 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sup>+</sup>): calc. *m/z* 136.1126, found 136.1129.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 12.80 (br, 1H, NH), 7.64 – 7.55 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.50 – 7.42 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 4.16 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.2 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 2.74 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.9 Hz, 6H, NCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 131.2 (CH), 130.3 (CH), 129.5 (CH), 128.6 (Cq), 61.3 (PhCH<sub>2</sub>), 42.3 (NCH<sub>3</sub>).

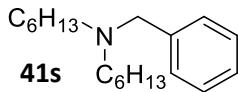
*N*-methyl-*N*-hexylbenzylamine hydrochloride (**41r**)

Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) at 60 °C for 22 h, purification method A (7.2.13.4) was used. Yield: 90% (115.0 mg, 475.6 μmol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 206.2 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sup>+</sup>): calc. *m/z* 206.1909, found 206.1910.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 12.48 (br, 1H, NH), 7.63 – 7.56 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.44 – 7.39 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 4.20 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.0 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.12 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.2 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.07 – 2.97 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 2.85 – 2.75 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 2.66 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.0 Hz, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.00 – 1.87 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.87 – 1.74 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.38 – 1.18 (m, 6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>)), 0.90 – 0.78 (m, 3H, N-(C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>)-CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 131.3 (CH), 130.2 (CH), 129.4 (CH), 128.6 (Cq), 59.5 (PhCH<sub>2</sub>), 55.2 (NCH<sub>2</sub>), 39.4 (NCH<sub>3</sub>), 31.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 26.5 (N-(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>), 23.8 (N-(C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>)-CH<sub>2</sub>), 22.4 (N-(C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)-CH<sub>2</sub>), 13.9 (N-(C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>)-CH<sub>3</sub>).

### *N,N*-dihexylbenzylamine (**41s**)

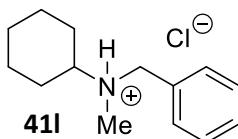


Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) at 70 °C for 22 h, purification method C (7.2.13.6) was used (silica, CH/EE: 50/1). Yield: 83% (121.8 mg, 442.1 μmol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 276.3 [M+H]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>N<sup>+</sup>): calc. *m/z* 276.2691, found 276.2694.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.35 – 7.27 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.25 – 7.19 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 3.54 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 2.40 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 4H, NCH<sub>2</sub>), 1.50 – 1.41 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.34 – 1.20 (m, 12H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>)), 0.88 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 6H, N-(C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>)-CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 140.6 (Cq), 129.0 (CH), 128.2 (CH), 126.7 (CH), 58.8 (PhCH<sub>2</sub>), 54.1 (NCH<sub>2</sub>), 32.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27.3 (N-(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>), 27.2 (N-(C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>)-CH<sub>2</sub>), 22.8 (N-(C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)-CH<sub>2</sub>), 14.2 (N-(C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>)-CH<sub>3</sub>).

### *N*-methyl-*N*-cyclohexylbenzylamine hydrochloride (**41l**)

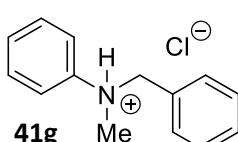


Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) at 70 °C for 22 h, purification method A (7.2.13.4) was used. Yield: 81% (103 mg, 430 μmol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 204.2 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sup>+</sup>): calc. *m/z* 204.1752, found 204.1763.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 12.21 (br, 1H, NH), 7.75 – 7.65 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.47 – 7.35 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 4.18 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.13 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.08 – 2.98 (m, 1H, NCH), 2.61 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.1 Hz, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.48 – 2.40 (m, 1H, NCHCH<sub>2</sub>), 2.20 – 2.10 (m, 1H, NCHCH<sub>2</sub>), 1.94 – 1.83 (m, 2H, NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.70 – 1.62 (m, 1H, NCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.60 – 1.50 (m, 1H, NCHCH<sub>2</sub>), 1.50 – 1.40 (m, 1H, NCHCH<sub>2</sub>), 1.30 – 1.08 (m, 3H, NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, NCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 131.2 (CH), 130.0 (CH), 129.4 (CH), 129.1 (Cq), 62.6 (NCH), 56.8 (PhCH<sub>2</sub>), 35.9 (NCH<sub>3</sub>), 27.8 (NCHCH<sub>2</sub>), 25.7 (NCHCH<sub>2</sub>), 25.1 (NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 25.1 (NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 25.0 (NCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

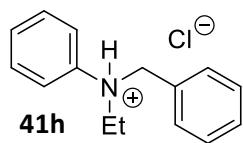
### *N*-methyl-*N*-benzylaniline hydrochloride (**41g**)



Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 5 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) at 40 °C for 48 h, purification method A (7.2.13.4) was used. Yield: 73% (90.8 mg, 389 μmol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 198.1 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sup>+</sup>): calc. *m/z* 198.1283, found 198.1286.

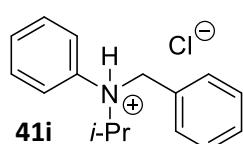
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 14.49 (br, 1H, NH), 7.59 – 7.51 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.40 – 7.32 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 7.32 – 7.27 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.27 – 7.21 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 4.54 (br, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.20 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 140.2 (NCq), 131.7 (CH), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 130.0 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (Cq), 122.4 (CH), 64.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 43.4 (NCH<sub>3</sub>).

*N*-ethyl-*N*-benzylaniline hydrochloride (**41h**)

Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 5 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) at 50 °C for 22 h, purification method A (7.2.13.4) was used. Yield: 85% (111.1 mg, 448.4 μmol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 212.1 [M]<sup>+</sup>; **HRMS (C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sup>+</sup>)**: calc. *m/z* 212.1439, found 212.1430.

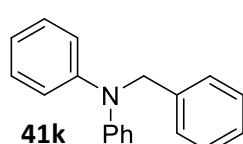
**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 13.99 (br, 1H, NH), 7.55 – 7.50 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.41 – 7.37 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.36 – 7.29 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.25 – 7.20 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.20 – 7.16 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 4.76 (br, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.39 (br, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.77 (br, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.49 (br, 1H, NCH<sub>2</sub>), 1.29 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 137.0 (NCq), 131.8 (CH), 130.0 (2xCH), 129.9 (Cq), 129.7 (CH), 128.7 (CH), 123.4 (CH), 63.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 52.4 (NCH<sub>2</sub>), 10.5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

*N*-isopropyl-*N*-benzylaniline hydrochloride (**41i**)

Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 5 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) at 50 °C for 22 h, purification method A (7.2.13.4) was used. Yield: 73% (101.1 mg, 386.2 μmol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 226.2 [M]<sup>+</sup>; **HRMS (C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sup>+</sup>)**: calc. *m/z* 226.1596, found 226.1581.

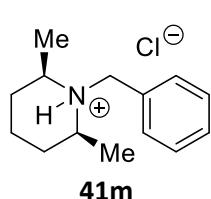
**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 13.71 (br, 1H, NH), 7.60 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.52 – 7.47 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.30 – 7.22 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.17 – 7.10 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 4.97 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.5 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.37 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.99 (sept, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 1H, NCH), 1.79 (s, 3H, NCHCH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, NCHCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 137.2 (NCq), 131.7 (CH), 129.6 (CH), 129.6 (CH), 129.3 (Cq), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 124.1 (CH), 61.3 (NCH), 58.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 18.8 (NCHCH<sub>3</sub>), 18.6 (NCHCH<sub>3</sub>).

*N*-phenyl-*N*-benzylaniline (**41k**)

Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 5 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) at 60 °C for 22 h, purification method C (7.2.13.6) was used (silica, CH). Yield: 15% (20.0 mg, 77.1 μmol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 260.1 [M+H]<sup>+</sup>; **HRMS (C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sup>+</sup>)**: calc. *m/z* 260.1439, found 260.1457.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.38 – 7.17 (m, 9H, H<sub>Ar</sub>), 7.10 – 7.03 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 6.98 – 6.88 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 5.00 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 148.3 (NCq), 139.4 (Cq), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 126.9 (CH), 126.7 (CH), 121.5 (CH), 120.9 (CH), 56.5 (CH<sub>2</sub>Ph).

*N*-benzyl-2,6-dimethylpiperidine hydrochloride (**41m**)

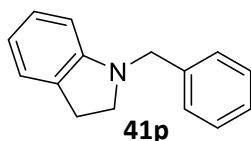
Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) at 70 °C for 22 h, purification method A (7.2.13.4) was used. Yield: 81% (103.3 mg, 430.8 μmol). A slight impurity was observed, but could not

be characterized.

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 204.2 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sup>+</sup>): calc. *m/z* 204.1752, found 204.1756.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 12.10 (br, 1H, NH), 7.49 – 7.37 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 4.44 (d,  $^3J_{HH}$  = 2.4 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 2.98 – 2.87 (m, 2H, NCH), 2.26 – 2.15 (m, 2H, NCHCH<sub>2</sub>), 1.83 – 1.71 (m, 9H, NCHCH<sub>2</sub>, NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, NCHCH<sub>3</sub>), 1.33 – 1.21 (m, 1H, NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 131.2 (CH), 130.2 (CH), 129.5 (CH), 127.9 (Cq), 57.3 (NCH), 49.4 (PhCH<sub>2</sub>), 32.1 (NCHCH<sub>2</sub>), 22.6 (NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 18.9 (NCHCH<sub>3</sub>).

### *N*-benzylindoline (**41p**)

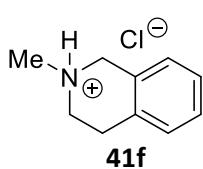


Departing from the general procedure D (7.2.13.1), 400  $\mu$ mol *N*-Benzoyl-indoline (**38p**) (89.3 mg, 1.00 eq) was used and catalysis was done with 20 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) (28.0 mg, 80.0  $\mu$ mol) in 2.4 mL CHCl<sub>3</sub> at 40 °C for 22 h. Purification method C (7.2.13.6) was used (silica, CH). Yield: 65% (54.2 mg, 259  $\mu$ mol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 209.1 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sup>+</sup>): calc. *m/z* 209.1204, found 209.1214.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.43 – 7.26 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 7.15 – 7.04 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.69 (t,  $^3J_{HH}$  = 7.3 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.53 (d,  $^3J_{HH}$  = 7.8 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 4.28 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.34 (t,  $^3J_{HH}$  = 8.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 3.00 (t,  $^3J_{HH}$  = 8.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 152.7 (NCq), 138.6 (Cq), 130.1 (NCqCq), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 117.8 (CH), 107.2 (CH), 53.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 53.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 28.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph).

### *N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride (**41f**)



Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) at 70 °C for 48 h, purification method A (7.2.13.4) was used. Yield: 78% (75.5 mg, 411  $\mu$ mol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 148.1 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sup>+</sup>): calc. *m/z* 148.1126, found 148.1133.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 12.84 (br, 1H, NH), 7.26 (dd,  $^3J_{HH}$  = 7.3 Hz,  $^3J_{HH}$  = 7.5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.23 (dd,  $^3J_{HH}$  = 7.3 Hz,  $^3J_{HH}$  = 7.5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.17 (d,  $^3J_{HH}$  = 7.5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.07 (d,  $^3J_{HH}$  = 7.5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 4.56 (dd,  $^2J_{HH}$  = 15.4 Hz,  $^3J_{HH}$  = 3.3 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>N), 4.02 (dd,  $^2J_{HH}$  = 15.4 Hz,  $^3J_{HH}$  = 6.5 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>N), 3.67 – 3.60 (m, 1H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.53 – 3.46 (m, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 3.26 – 3.19 (m, 1H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.00 (dt,  $^2J_{HH}$  = 17.3 Hz,  $^3J_{HH}$  = 5.1 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 2.92 (d,  $^3J_{HH}$  = 4.9 Hz, 3H, NCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 130.3 (Cq), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 127.6 (CH), 126.9 (CH), 126.6 (Cq), 54.2 (PhCH<sub>2</sub>N), 51.0 (PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 42.2 (NCH<sub>3</sub>), 24.8 (PhCH<sub>2</sub>).

*N,N*-dimethylbenzylamine hydrochloride (**41ag**) (from *N*-methyl-*N*-benzylformamide (**38ag**))



Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol%  $B(2,6-F_2-C_6H_3)_3$  (**4b**) at 60 °C for 22 h, purification method B (7.2.13.5) was used. Yield: 92% (83.6 mg, 487  $\mu$ mol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 136.1 [M]<sup>+</sup>; **HRMS (C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sup>+</sup>)**: calc. *m/z* 136.1126, found 136.1122.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 12.70 (br, 1H, NH), 7.62 – 7.57 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.45 – 7.41 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 4.17 (d,  $^3J_{HH}$  = 5.0 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 2.74 (d,  $^3J_{HH}$  = 4.8 Hz, 6H, NCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 131.2 (CH), 130.3 (CH), 129.5 (CH), 128.6 (Cq), 61.3 (PhCH<sub>2</sub>), 42.2 (NCH<sub>3</sub>).

*N*-methylpiperidine hydrochloride (**41ae**)

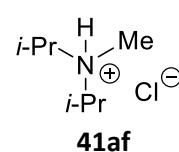


Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol%  $B(2,6-F_2-C_6H_3)_3$  (**4b**) at 60 °C for 22 h, purification method B (7.2.13.5) was used. Yield: 94% (67.3 mg, 496  $\mu$ mol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 100.1 [M]<sup>+</sup>; **HRMS (C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sup>+</sup>)**: calc. *m/z* 100.1126, found 100.1117.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 12.14 (br, 1H, NH), 3.44 (d,  $^3J_{HH}$  = 11.9 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.73 (d,  $^3J_{HH}$  = 4.9 Hz, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.70 – 2.63 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.25 – 2.16 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.90 – 1.79 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.41 – 1.33 (m, 1H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 55.2 (NCH<sub>2</sub>), 44.0 (NCH<sub>3</sub>), 22.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.6 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

*N*-methyldiisopropylamine hydrochloride (**41af**)

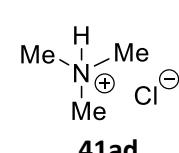


Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol%  $B(2,6-F_2-C_6H_3)_3$  (**4b**) at 60 °C for 22 h, purification method B (7.2.13.5) was used. Yield: 87% (70.0 mg, 461  $\mu$ mol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 116.1 [M]<sup>+</sup>; **HRMS (C<sub>7</sub>H<sub>18</sub>N<sup>+</sup>)**: calc. *m/z* 116.1439, found 116.1434.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 11.69 (br, 1H, NH), 3.59 – 3.47 (m, 2H, NCH) 2.59 (d,  $^3J_{HH}$  = 5.1 Hz, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.53 (d,  $^3J_{HH}$  = 6.6 Hz, 6H, NCHCH<sub>3</sub>), 1.53 (d,  $^3J_{HH}$  = 6.6 Hz, 6H, NCHCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 54.5 (NCH), 31.0 (NCH<sub>3</sub>), 18.9 (NCHCH<sub>3</sub>), 16.7 (NCHCH<sub>3</sub>).

Trimethylamine hydrochloride (**41ad**)

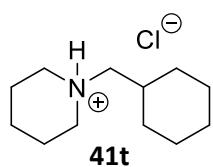


Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol%  $B(2,6-F_2-C_6H_3)_3$  (**4b**) at 60 °C for 22 h, purification method B (7.2.13.5) was used. Yield: 94% (47.5 mg, 497  $\mu$ mol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 60.1 [M]<sup>+</sup>; **HRMS (C<sub>3</sub>H<sub>10</sub>N<sup>+</sup>)**: calc. *m/z* 60.0813, found 60.0789.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 12.73 (br, 1H, NH), 2.84 (d,  $^3J_{HH}$  = 4.9 Hz, 9H, NCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 45.1 (NCH<sub>3</sub>).

*N*-(cyclohexylmethyl)piperidine hydrochloride (**41t**)

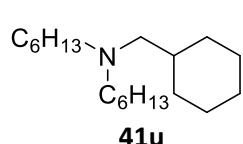


Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) at 70 °C for 22 h, purification method A (7.2.13.4) was used. Yield: 82% (95.1 mg, 437 µmol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 182.2 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>N<sup>+</sup>): calc. *m/z* 182.1909, found 182.1898.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 11.51 (br, 1H, NH), 3.48 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.6 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.75 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>Cy), 2.67 – 2.60 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.38 – 2.29 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.95 – 1.89 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 1.86 – 1.80 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) 1.80 – 1.75 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.75 – 1.69 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) 1.65 – 1.59 (m, 1H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.45 – 1.36 (m, 1H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.28 – 1.19 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.16 – 1.09 (m, 1H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.09 – 1.01 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 63.5 (NCH<sub>2</sub>Cy), 53.8 (NCH<sub>2</sub>), 33.1 (NCH<sub>2</sub>CH), 32.0 (CHCH<sub>2</sub>), 25.7 (CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 25.6 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.2 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

*N*-(cyclohexylmethyl)dihexylamine (**41u**)

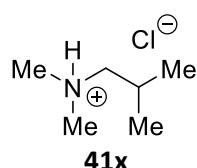


Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) at 70 °C for 22 h, purification method C (7.2.13.6) was used (silica, CH/EE: 50/1). Yield: 45% (67.0 mg, 238 µmol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 282.3 [M+H]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>19</sub>H<sub>40</sub>N<sup>+</sup>): calc. *m/z* 282.3161, found 282.3149.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 2.34 (br, 4H, NCH<sub>2</sub>), 2.13 (br, 2H, NCH<sub>2</sub>Cy), 1.78 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12.6 Hz, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 1.73 – 1.60 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.46 – 1.35 (m, 5H, NCH<sub>2</sub>CH, N-(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>), 1.34 – 1.24 (m, 12H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, N-(C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>)-(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)), 1.24 – 1.10 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.88 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 6H, N-(C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>)-CH<sub>3</sub>), 0.86 – 0.76 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 61.9 (NCH<sub>2</sub>Cy), 55.1 (NCH<sub>2</sub>), 36.5 (NCH<sub>2</sub>CH), 32.2 (CHCH<sub>2</sub>), 32.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27.4 (N-(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27.1 (N-(C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>)-CH<sub>2</sub>), 26.4 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.9 (N-(C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)-CH<sub>2</sub>), 14.2 (N-(C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>)-CH<sub>3</sub>).

*N*-(isobutyl)dimethylamine hydrochloride (**41x**)

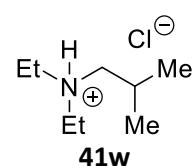


Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) at 70 °C for 22 h, purification method B (7.2.13.5) was used. Yield: 71% (51.8 mg, 376 µmol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 102.1 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>6</sub>H<sub>16</sub>N<sup>+</sup>): calc. *m/z* 102.1283, found 102.1288.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 12.00 (br, 1H, NH), 2.89 – 2.76 (m, 8H, NCH<sub>2</sub>i-Pr, NCH<sub>3</sub>), 2.11 (tsept, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH), 1.14 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 6H, CHCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 65.6 (NCH<sub>2</sub>iPr), 43.9 (NCH<sub>3</sub>), 25.0 (NCH<sub>2</sub>CH), 21.0 (CHCH<sub>3</sub>).

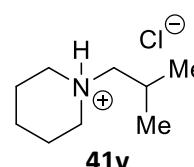
*N*-(isobutyl)diethylamine hydrochloride (**41w**)

 Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol% **B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>** (**4b**) at 70 °C for 72 h, purification method B (7.2.13.5) with *n*-heptane as solvent was used. Yield: 76% (66.7 mg, 403 µmol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 130.2 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>8</sub>H<sub>20</sub>N<sup>+</sup>): calc. *m/z* 130.1596, found 130.1601.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 11.64 (br, 1H, NH), 3.27 – 3.01 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>), 2.77 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>*i*-Pr), 2.14 (sept, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH), 1.40 (t, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.14 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 6H, CHCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 59.3 (NCH<sub>2</sub>*i*-Pr), 47.7 (NCH<sub>2</sub>), 24.7 (NCH<sub>2</sub>CH), 21.6 (CHCH<sub>3</sub>), 8.6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

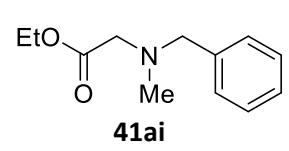
*N*-(isobutyl)piperidine hydrochloride (**41v**)

 Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol% **B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>** (**4b**) at 70 °C for 22 h, purification method A (7.2.13.4) was used. Yield: 76% (71.8 mg, 404 µmol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 142.2 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>N<sup>+</sup>): calc. *m/z* 142.1596, found 142.1590.

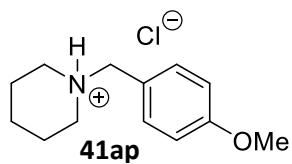
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 11.57 (br, 1H, NH), 3.50 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.4 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.77 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>*i*-Pr), 2.72 – 2.60 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.43 – 2.28 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.20 (tsept, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH), 1.88 – 1.72 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.48 – 1.35 (m, 1H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.10 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 6H, CHCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 64.6 (NCH<sub>2</sub>*i*-Pr), 53.8 (NCH<sub>2</sub>), 24.2 (NCH<sub>2</sub>CH), 22.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.2 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.7 (CHCH<sub>3</sub>).

*N*-benzylglycine ethyl ester (**41ai**)

 Departing from the general procedure D (7.2.13.1), 400 µmol N-benzoyl-glycine ethyl ester (**38ai**) (88.5 mg, 1.00 eq) was used and catalysis was done with 20 mol% **B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>** (**4b**) (28.0 mg, 80.0 µmol) in 2.4 mL CHCl<sub>3</sub> at 60 °C for 48 h. Purification method C (7.2.13.6) was used (silica, CH/EE: 10/1). Yield: 67% (55.5 mg, 268 µmol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 208.1 [M+H]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>): calc. *m/z* 208.1338, found 208.1347.

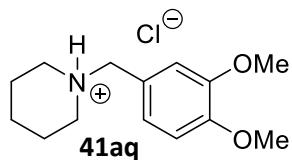
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.38–7.21 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 4.18 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 3.68 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 3.25 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>COO), 2.39 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.28 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 171.1 (CqOO), 138.5 (Cq), 129.3 (CH), 128.4 (CH), 127.4 (CH), 61.3 (COOCH<sub>2</sub>), 60.5 (NCH<sub>2</sub>COO), 57.8 (PhCH<sub>2</sub>), 42.4 (NCH<sub>3</sub>), 14.4 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

***N*-(4-methoxybenzyl)piperidine hydrochloride (**41ap**)**

Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol% **B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>** (**4b**) at 70 °C for 22 h, purification method A (7.2.13.4) was used. Yield: 91% (116.6 mg, 482.3 µmol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 206.2 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO<sup>+</sup>): calc. *m/z* 206.1545, found 206.1547.

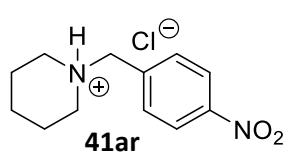
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 12.12 (br, 1H, NH), 7.53 (d,  $^3J_{HH}$  = 8.7 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.91 (d,  $^3J_{HH}$  = 8.6 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 4.06 (d,  $^3J_{HH}$  = 5.0 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.38 (d,  $^3J_{HH}$  = 11.5 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.63 – 2.49 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.34 – 2.22 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.90 – 1.74 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) 1.39 – 1.26 (m, 1H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 161.0 (CqOCH<sub>3</sub>), 133.1 (CH), 120.2 (Cq), 114.7 (CH), 60.5 (PhCH<sub>2</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 52.5 (NCH<sub>2</sub>), 22.6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.2 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

***N*-(3,4-dimethoxybenzyl)piperidine hydrochloride (**41aq**)**

Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol% **B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>** (**4b**) at 70 °C for 22 h, purification method A (7.2.13.4) was used. Yield: 95% (137.3 mg, 505.2 µmol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 236.2 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>): calc. *m/z* 236.1651, found 236.1667.

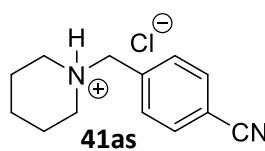
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 12.16 (br, 1H, NH), 7.61 (d,  $^4J_{HH}$  = 1.8 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.94 (dd,  $^3J_{HH}$  = 8.1 Hz,  $^4J_{HH}$  = 1.9 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.82 (d,  $^3J_{HH}$  = 8.1 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 4.04 (d,  $^3J_{HH}$  = 5.5 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.42 (d,  $^3J_{HH}$  = 11.5 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.60 – 2.50 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.36 – 2.24 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.93 – 1.76 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) 1.43 – 1.31 (m, 1H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 150.4 (CqOCH<sub>3</sub>), 149.8 (CqOCH<sub>3</sub>), 123.7 (CH), 120.8 (Cq), 114.4 (CH), 111.0 (CH), 61.2 (PhCH<sub>2</sub>), 56.7 (OCH<sub>3</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 52.9 (NCH<sub>2</sub>), 22.6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.4 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

***N*-(4-nitrobenzyl)piperidine hydrochloride (**41ar**)**

Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol% **B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>** (**4b**) at 70 °C for 22 h, purification method A (7.2.13.4) was used. Yield: 99% (136 mg, 526 µmol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 221.1 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>): calc. *m/z* 221.1290, found 221.1306.

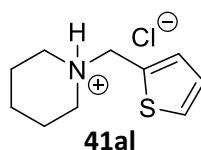
**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 12.63 (br, 1H, NH), 8.26 (d,  $^3J_{HH}$  = 8.6 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 8.02 (d,  $^3J_{HH}$  = 8.7 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 4.26 (d,  $^3J_{HH}$  = 5.6 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.45 (d,  $^3J_{HH}$  = 11.8 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.73 – 2.65 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.34 – 2.24 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.93 – 1.87 (m, 1H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.87 – 1.81 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.46 – 1.36 (m, 1H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 149.0 (Cq), 135.5 (Cq), 132.9 (CH), 124.4 (CH), 59.9 (PhCH<sub>2</sub>), 53.5 (NCH<sub>2</sub>), 22.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.1 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

***N*-(4-cyanobenzyl)piperidine hydrochloride (**41as**)**

Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) at 70 °C for 48 h, purification method A (7.2.13.4) was used. Yield: 99% (125 mg, 529 µmol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 201.1 [M]<sup>+</sup>; **HRMS (C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>)**: calc. *m/z* 201.1392, found 201.1403.

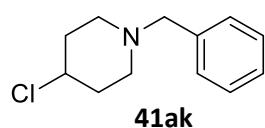
**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 12.63 (br, 1H, NH), 7.93 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.72 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 4.19 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.6 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.43 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.6 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.68 – 2.59 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.34 – 2.24 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.93 – 1.87 (m, 1H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.87 – 1.80 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.39 (qt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 13.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.7 Hz, 1H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 133.44 (Cq), 132.9 (CH), 132.3 (CH), 117.9 (Cq), 114.2 (CN), 60.2 (PhCH<sub>2</sub>), 53.3 (NCH<sub>2</sub>), 22.5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.0 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

***N*-(2-thienylmethyl)piperidine hydrochloride (**41al**)**

Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) at 70 °C for 22 h, purification method A (7.2.13.4) was used. Yield: 96% (111 mg, 510 µmol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 182.1 [M]<sup>+</sup>; **HRMS (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NS)**: calc. *m/z* 182.1003, found 182.1012.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 12.44 (br, 1H, NH), 7.43 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.4 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.40 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.2 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.07 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.4 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 4.34 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.4 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.41 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.8 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.70 – 2.62 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.31 – 2.21 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.88 – 1.79 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.30 (qt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.7 Hz, 1H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 132.9 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (Cq), 128.1 (CH), 54.1 (PhCH<sub>2</sub>), 51.9 (NCH<sub>2</sub>), 22.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.9 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

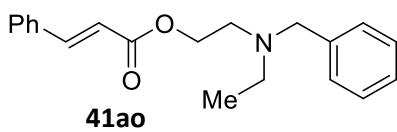
***N*-benzyl-4-chloropiperidine (**41ak**)**

Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) at 70 °C for 22 h, purification method C (7.2.13.6) (silica, CH/EE: 10/1) was used. Yield: 89% (98.5 mg, 470 µmol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 210.1 [M+H]<sup>+</sup>; **HRMS (C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NCl)**: calc. *m/z* 210.1050, found 210.1066.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.34 – 7.30 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.28 – 7.24 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 4.04 (br, 1H, CHCl), 3.50 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 2.75 (br, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.25 (br, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.12 – 2.06 (m, 2H, ClCHCH<sub>2</sub>), 1.95 – 1.88 (m, 2H, ClCHCH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 138.7 (Cq), 129.4 (CH), 128.6 (CH), 127.4 (CH), 63.3 (PhCH<sub>2</sub>), 58.0 (CHCl), 51.7 (NCH<sub>2</sub>), 36.0 (ClCHCH<sub>2</sub>).

*N*-ethyl-*N*-benzyl-2-aminoethyl cinnamate (**41ao**)



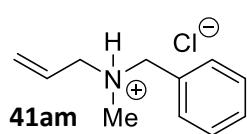
Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) at 70 °C for 22 h, purification method C (7.2.13.6) (silica, CH/EE: 10/1) was used.

Yield: 84% (138 mg, 447 µmol).

**MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 310.2 [M+H]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>): calc. *m/z* 310.1807, found 310.1819.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.69 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 16.0 Hz, 1H, PhCH=CH) 7.50 – 7.60 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.47 – 7.21 (m, 8H, H<sub>Ar</sub>), 6.45 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 16.0 Hz, 1H, PhCH=CH), 4.31 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.70 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 2.83 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.65 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 1.11 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 167.0 (COO), 144.9 (PhCH=CH), 139.8 (Cq), 134.6 (Cq), 130.4 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.0 (CH), 118.4 (PhCH=CH), 62.8 (OCH<sub>2</sub>), 58.7 (PhCH<sub>2</sub>), 51.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 48.2 (NCH<sub>2</sub>), 12.1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

*N*-methyl-*N*-allylbenzamine hydrochloride (**41am**)

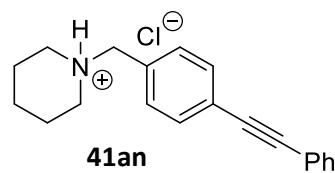


Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 5 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) at 50 °C for 48 h, purification method C (7.2.13.6) (silica, CH/EE: 10/1) was used. The collected fractions were treated with HCl in Et<sub>2</sub>O (600 µL, 1 M, 600 µmol, 1.13 equiv.) before evaporation of the solvents. The product was obtained as a hydrochloride salt. Yield: 87% (91.4 mg, 462 µmol).

**MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 162.1 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sup>+</sup>): calc. *m/z* 162.1283, found 162.1287.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.62 – 7.58 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.42 – 7.37 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 6.19 (ddt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 17.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.53 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.3 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.47 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 17.1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 1.0 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 4.16 (br, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 3.60 (br, 2H, NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 2.62 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 131.3 (CH), 130.2 (CH), 129.5 (CH), 128.7 (Cq), 126.8 (NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 126.0 (NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 57.0 (PhCH<sub>2</sub>), 57.8 (NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 38.9 (NCH<sub>3</sub>).

*N*-(4-(phenylethynyl)benzyl)piperidine hydrochloride (**41an**)

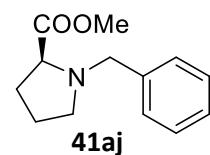


Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 2 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) at 70 °C for 22 h, purification method A (7.2.13.4) was used. Yield: 98% (162 mg, 518 µmol). A slight impurity, which was assigned to reduced *N*-(4-bromobenzoyl)-piperidine, was observed (see chapter 2.1.11).

**MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 276.2 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sup>+</sup>): calc. *m/z* 276.1752, found 276.1751.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 12.40 (br, 1H, NH), 7.65 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.57 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.55 – 7.50 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.37 – 7.33 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 4.13 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.1 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.43 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.6 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.63 – 2.54 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.36 – 2.26 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.92 – 1.86 (m, 1H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.85 – 1.78 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.35 (qt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 13.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.6 Hz, 1H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 132.7 (CH), 132.1 (CH), 131.9 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 128.3 (Cq), 125.8 (Cq), 123.1 (Cq), 91.6 (Cq), 88.6 (Cq), 60.9 (PhCH<sub>2</sub>), 53.1 (NCH<sub>2</sub>), 22.9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.4 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

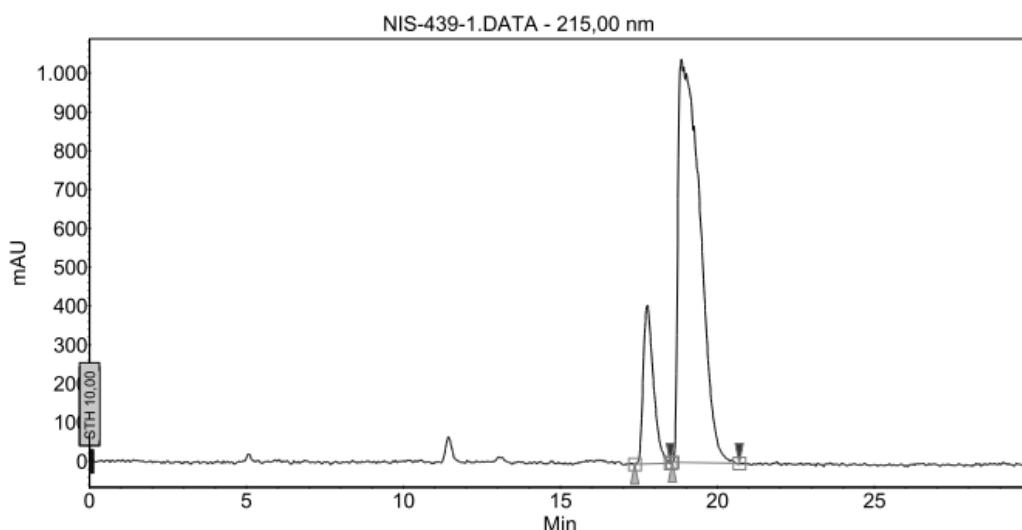
### N-benzyl-L-proline methyl ester (**41aj**)

 Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 5 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) at 60 °C for 48 h, purification method C (7.2.13.6) was used (silica, CH/EE: 10/1). Yield: 76% (88.8 mg, 405  $\mu$ mol). ee = 69%.

**HPLC** (OJ-H, 15 °C, heptane/i-PrOH: 99/1, flow rate: 0.7 mL/min, 215 nm):  $t_R$  = 17.5 min (*R*),  $t_R$  = 18.9 min (*S*).

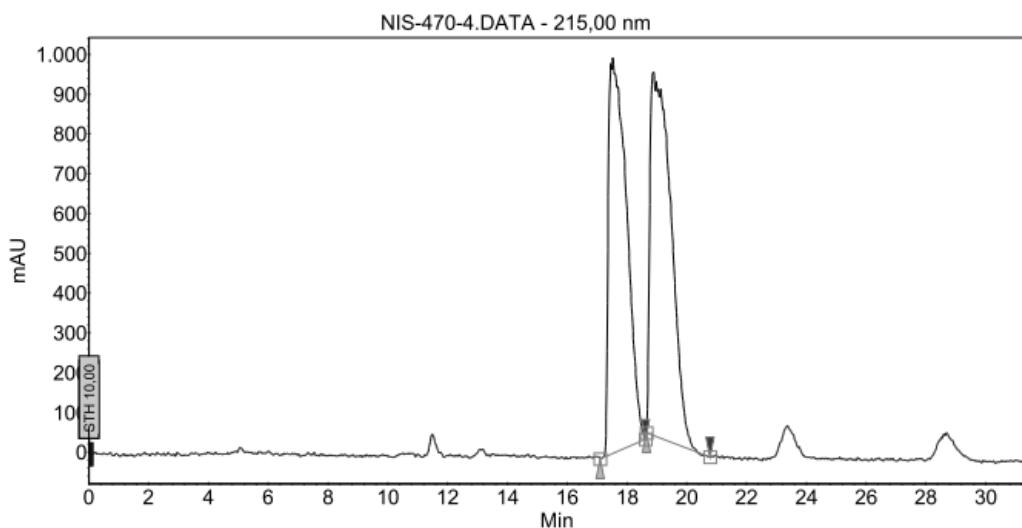
**MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 220.1 [M+H]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>): calc. *m/z* 220.1338, found 220.1340.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.35 – 7.28 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.26 – 7.22 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>) 3.89 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.8 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 3.65 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.58 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.8 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 3.26 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, 1H, NCHCOO), 3.08 – 3.02 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 2.40 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.4 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>), 2.18 – 2.08 (m, 1H, NCHCH<sub>2</sub>), 2.01 – 1.85 (m, 2H, NCHCH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) 1.82 – 1.73 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 174.7 (CqOO), 138.5 (Cq), 129.4 (CH), 128.3 (CH), 127.2 (CH), 65.5 (NCHCOO), 58.9 (PhCH<sub>2</sub>), 53.4 (NCH<sub>2</sub>), 51.8 (COOCH<sub>3</sub>), 29.5 (NCHCH<sub>2</sub>), 23.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

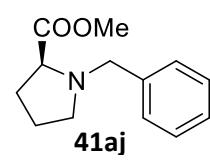
**HPLC results:****Peak results :**

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	17.77	15.68	408.8	154.9	15.682
2	UNKNOWN	18.85	84.32	1038.9	832.9	84.318
Total			100.00	1447.7	987.8	100.000

Racemic sample:

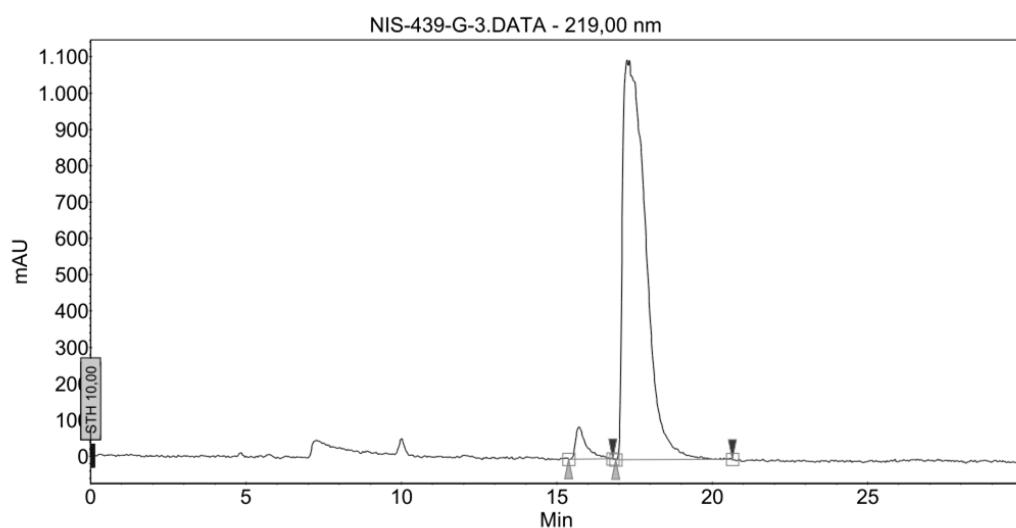
**Peak results :**

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	17.52	48.18	993.9	689.6	48.178
2	UNKNOWN	18.88	51.82	913.6	741.8	51.822
Total			100.00	1907.5	1431.5	100.000

  
 Catalysis was performed according to general procedure E (7.2.13.2) with 5 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) at 60 °C for 48 h, purification method C (7.2.13.6) was used (silica, CH/EE: 10/1). NMR spectroscopic and mass spectrometry data was in good agreement with the previously reported one. Yield: 62% (72.5 mg, 331 µmol). ee = 93%.

**HPLC** (OJ-H, 15 °C, heptane/*i*-PrOH: 97/3, flow rate: 0.7 mL/min, 219 nm): ):  $t_R = 15.2$  min (*R*),  $t_R = 17.4$  min (*S*).

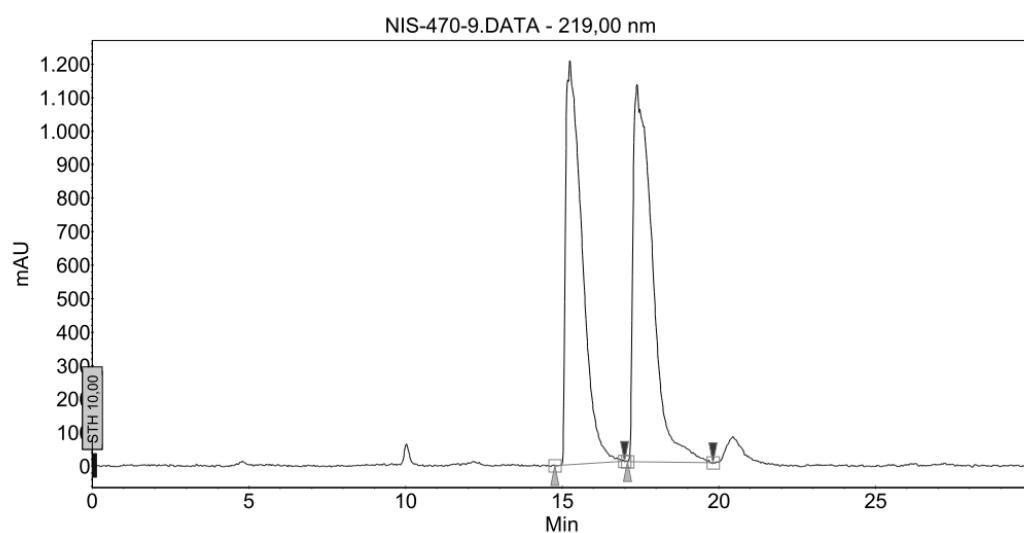
**HPLC results:**



**Peak results :**

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	15.72	3.70	88.7	35.8	3.696
2	UNKNOWN	17.25	96.30	1100.6	933.7	96.304
Total			100.00	1189.3	969.5	100.000

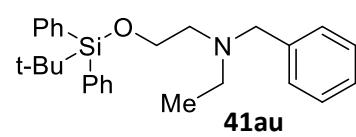
Racemic sample:



**Peak results :**

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	15.24	47.63	1205.2	730.9	47.634
2	UNKNOWN	17.39	52.37	1126.2	803.5	52.366
Total			100.00	2331.4	1534.5	100.000

*N*-ethyl-*N*-(2-(tert-butyldiphenylsiloxy)ethyl)benzamine (**41au**)



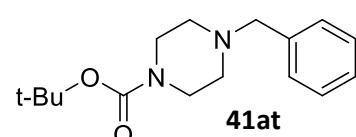
Catalysis was performed according to general procedure F (7.2.13.3).

Activation occurred at 70 °C for 2 h. Reduction was done with 2 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) and 1 equiv. 2,6-lutidine (**3**) at 70 °C for 22 h, purification method C (7.2.13.6) (silica, CH/EE: 40/1) was used. Yield: 65% (145 mg, 346 µmol).

**MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 418.3 [M+H]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>NOSi<sup>+</sup>): calc. *m/z* 418.2566, found 418.2591.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.68 – 7.64 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.43 – 7.39 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.38 – 7.34 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.31 – 7.24 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.22 – 7.18 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 3.73 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.59 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 2.66 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.52 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 1.03 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.98 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 140.3 (Cq), 135.8 (CH), 134.1 (Cq), 129.8 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 126.8 (CH), 62.9 (OCH<sub>2</sub>), 59.0 (PhCH<sub>2</sub>), 55.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 48.3 (NCH<sub>2</sub>), 27.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 12.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

1-benzyl-4-tert-butyloxycarbonylpiperazine (**41at**)



Catalysis was performed according to general procedure F (7.2.13.3).

Activation occurred at 50 °C for 2 h. Reduction was done with 2 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) and 1 equiv. 2,6-lutidine (**3**) at 70 °C for 22 h, purification method C (7.2.13.6) (silica, CH/EE: 4/1) was used. Yield: 70% (103 mg, 372 µmol).

**MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 277.2 [M+H]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>): calc. *m/z* 277.1916, found 277.1920.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.34 – 7.29 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.28 – 7.23 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 3.51 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.42 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.9 Hz, 4H, CONCH<sub>2</sub>), 2.38 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.9 Hz, 4H, BnNCH<sub>2</sub>), 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 154.9 (CO), 138.1 (Cq), 129.3 (CH), 128.4 (CH), 127.3 (CH), 79.7 (Cq(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.2 (PhCH<sub>2</sub>), 53.0 (BnNCH<sub>2</sub>), 43.7 (CONCH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>3</sub>).

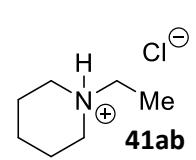
### 7.2.13.8 FLP-catalyzed hydrogenation of *N,N*-disubstituted acetamides

Due to an extreme reactivity of the activated *N,N*-disubstituted acetamides, hydrogenation reactions for the substrates *N,N*-dimethylacetamide (**38ac**) and *N*-acetyl (**38ab**) were only performed on an NMR scale according to the general procedure D (7.2.13.1).

*N*-ethyldimethylamine hydrochloride (**41ac**)

Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 100 µmol **41ac** (150 µmol, 1.50 equiv.) and 20 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) (7.0 mg, 20 µmol) at 50 °C and 80 bar H<sub>2</sub> for 48 h. Hexamethylbenzene (HMB, **60**) (1.6 mg, 10 µmol, 10 mol%) was used as internal standard. Yield was determined by <sup>1</sup>H-NMR integration against HMB. NMR-yield: 33%.

***N*-ethylpiperidine hydrochloride (**41ab**)**

**41ab** Catalysis was performed according to general procedure D (7.2.13.1) with 100 µmol *N*-acetyl piperidine (**38ab**) (12.7 mg, 1.00 equiv.), 19.0 mg oxalyl chloride (150 µmol, 1.50 equiv.) and 20 mol% B(2,6-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**4b**) (7.0 mg, 20 µmol) at 50 °C and 80 bar H<sub>2</sub> for 48 h. HMB (**60**) (1.6 mg, 10 µmol, 10 mol%) was used as internal standard. Yield was determined by <sup>1</sup>H-NMR integration against HMB. NMR-yield: 26%.

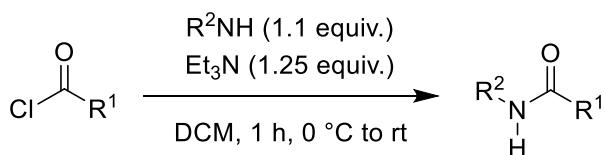
## 7.3 Reduction of secondary carboxamides

### 7.3.1 Synthesis of *N*-substituted carboxamides

*N*-methylbenzamide (**35d**), *N*-phenylbenzamide (**35i**) and *N*-isopropylformamide (**35s**) were commercially available and used in further reactions without purification.

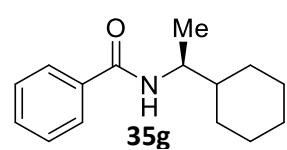
*N*-isopropylbenzamide (**35c**)<sup>[89]</sup>, *N*-cyclohexylbenzamide (**35b**)<sup>[117]</sup>, *N*-ethylbenzamide (**35e**)<sup>[118]</sup>, *N*-*tert*-butylbenzamide (**35a**)<sup>[119]</sup>, *N*-benzylbenzamide (**35f**)<sup>[119]</sup>, *N*-isopropylisobutyramide (**35p**)<sup>[120]</sup>, *N*-isopropylpivalamide (**35o**)<sup>[121]</sup>, *N*-isopropylacetamide (**35r**)<sup>[95]</sup>, *N*-isopropylpropionamide (**35q**)<sup>[122]</sup>, *N*-isopropyl-4-methoxybenzamide (**35k**)<sup>[123]</sup>, *N*-isopropyl-4-nitrobenzamide (**35m**)<sup>[124]</sup> *N*-isopropyl-4-bromobenzamide (**35j**)<sup>[125]</sup> and *N*-(1-phenyl)ethylbenzamide (**35n**)<sup>[126]</sup> were prepared by general procedure G (7.3.1.1). NMR spectroscopic and mass spectrometry data was in good agreement with the literature.

#### 7.3.1.1 General procedure G - synthesis with carboxylic acid chloride



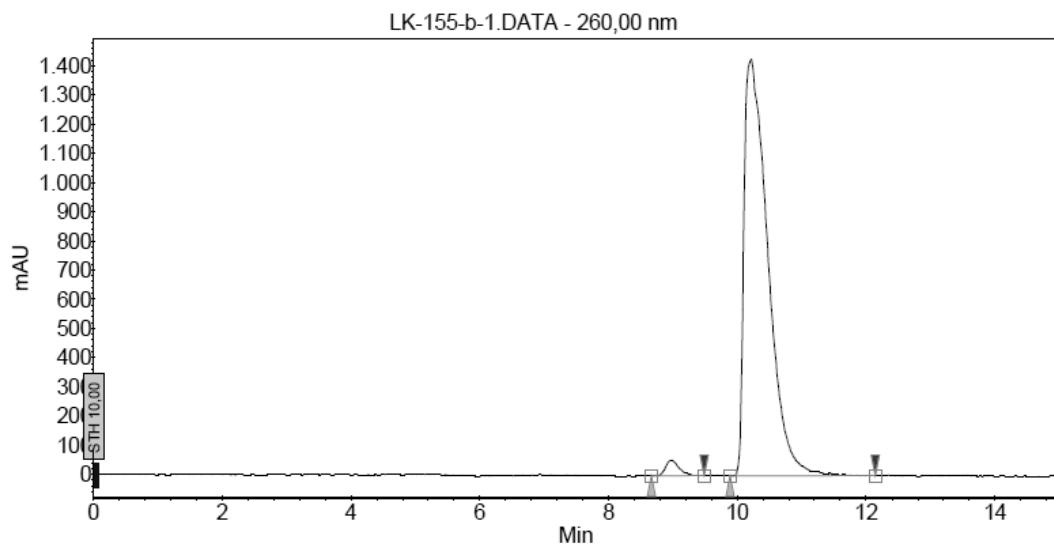
The primary amine (11.0 mmol, 1.10 equiv.) and triethylamine (1.50 mL, 12.5 mmol, 1.25 equiv.) were dissolved in abs. DCM (12 mL, 0.83 M) and placed in a 20 mL crimp seal glass vial. The reaction mixture was cooled in an ice/water bath and acyl chloride (10.0 mmol, 1.00 equiv.) was added dropwise by syringe under vigorous stirring. During the addition, a white precipitate was formed. After addition was completed, the reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred for half an hour. The reaction mixture was then diluted with DCM, until all of the precipitate was dissolved, and washed with aqueous HCl (1 M). The aqueous phase was extracted one more time with a small amount of DCM and the combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>. The volatiles were removed under reduced pressure, yielding the crude product. Purification was accomplished by flash chromatography (silica, mixtures of CH and EE).<sup>[65]</sup>

#### Synthesis of (*S*)-*N*-(1-cyclohexylethyl)benzamide (**35g**)



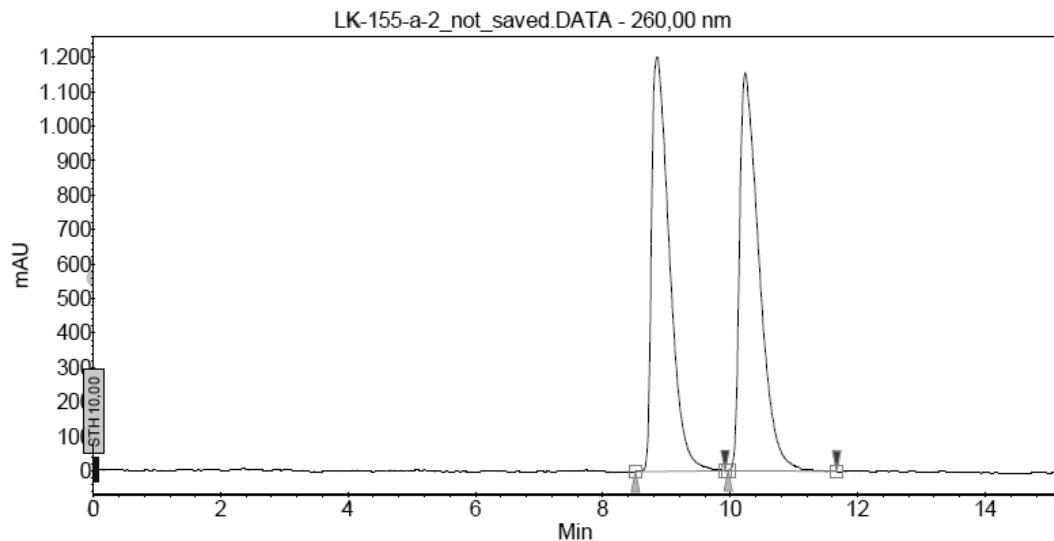
The secondary carboxamide was synthesized according to the general procedure G (7.3.1.1) starting from (*S*)-1-cyclohexylethylamine and benzoyl chloride. Purification by flash chromatography (DCM/EE: 100/1). Yield: 95%. (2.20 g, 9.51 mmol). ee = 96%.

**HPLC** (IA, 15 °C, heptane/*i*-PrOH: 85/15, flow rate: 0.7 mL/min, 260 nm): *t*<sub>R</sub> = 8.9 min (*R*), *t*<sub>R</sub> = 10.2 min (*S*).

**HPLC results:****Peak results :**

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	8.97	2,09	53.2	13,0	2,086
2	UNKNOWN	10,21	97,91	1426,4	610,2	97,914
Total			100,00	1479,6	623,2	100,000

Racemic sample:

**Peak results :**

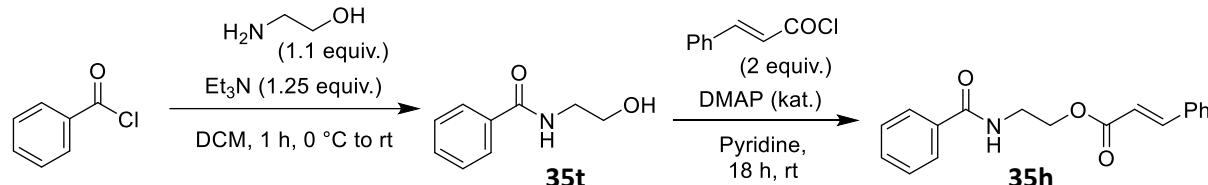
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	8.85	48,64	1203,5	391,3	48,644
2	UNKNOWN	10,24	51,36	1155,7	413,2	51,356
Total			100,00	2359,3	804,5	100,000

**MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$ : 254.2 [M+Na]<sup>+</sup>; **HRMS** ( $C_{15}H_{21}NONa^+$ ): calc  $m/z$  254.1521, found 254.1504.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, 298 K,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.76 – 7.74 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.49 – 7.47 (m, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.43 – 7.41 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 5.97 (br, 1H, NH), 4.08 (ddq,  $^3J_{HH}$  = 8.9 Hz,  $^3J_{HH}$  = 6.7 Hz,  $^3J_{HH}$  = 6.7 Hz, 1H, NCH), 1.83 – 1.79

(m, 1H,  $CH_2$ ), 1.78 – 1.74 (m, 3H,  $CH_2$ ), 1.68 – 1.65 (m, 1H,  $CH_2$ ), 1.46 – 1.41 (m, 1H,  $NCHCH$ ), 1.27 – 1.20 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.18 (d,  $^3J_{HH} = 6.8$  Hz, 3H,  $NCHCH_3$ ), 1.15 – 1.00 (m, 3H,  $CH_2$ );  **$^{13}C$ -NMR** (176 MHz, 298 K,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 166.9 (Cq), 135.3 (Cq), 131.4 (CH), 128.7 (CH), 126.9 (CH), 50.0 (CH), 43.4 (CH), 29.3 ( $CH_2$ ), 29.3 ( $CH_2$ ), 26.5 ( $CH_2$ ), 26.3 ( $CH_2$ ), 26.3 ( $CH_2$ ), 18.14 ( $CH_3$ ).

### 7.3.1.2 Synthesis of *N*-benzoyl-2-aminoethyl cinnamate (35h)



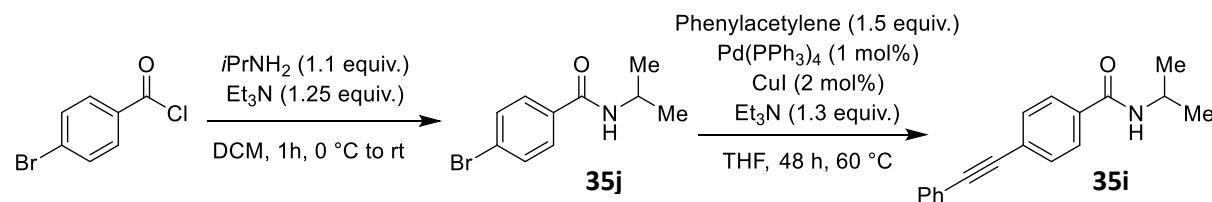
*N*-(2-hydroxyethyl)benzamide (**35t**) was prepared according to general procedure G (7.3.1.1) starting from 2-aminoethanol and benzoyl chloride and was used for the next step without further purification.

*N*-(2-hydroxyethyl)benzamide (**35t**) (1.08 g, 6.54 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in pyridine (8.17 mL, 0.8 M). A small amount of 4-dimethylaminopyridine (DMAP) was added, followed by cinnamic acid chloride (2.18 g, 13.1 mmol, 2.00 equiv.). The resulting suspension was stirred at room temperature. After full conversion (TCL monitoring, 20 h) aqueous HCl (1 M) was added. The reaction mixture was extracted three times with ethyl acetate and the combined organic phases were washed with aqueous HCl (1 M), sat. aqueous  $Na_2CO_3$  and water. After drying over  $MgSO_4$  the volatiles were removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography, which yielded the product **35h** as a light brown solid. Yield: 53% (1.56 g, 5.29 mmol).<sup>[111]</sup>

**MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$ : 318.1 [M+Na]<sup>+</sup>; **HRMS (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>Na<sup>+</sup>)**: calc  $m/z$  318.1106, found 318.1093.

**$^1H$ -NMR** (500 MHz, 303 K,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.81 – 7.79 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.73 (d,  $^3J_{HH} = 16.0$  Hz, 1H,  $PhCH=CH$ ), 7.54 – 7.49 (m, 3H,  $H_{Ar}$ ), 7.46 – 7.42 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.41 – 7.38 (m, 3H,  $H_{Ar}$ ), 6.66 (br, 1H,  $NH$ ), 6.46 (d,  $^3J_{HH} = 16.0$  Hz, 1H,  $PhCH=CH$ ), 4.45 (t,  $^3J_{HH} = 5.2$  Hz, 2H,  $OCH_2$ ), 3.81 (dt,  $^3J_{HH} = 5.4$  Hz,  $^3J_{HH} = 5.3$  Hz, 2H,  $OCH_2CH_2$ );  **$^{13}C$ -NMR** (126 MHz, 303 K,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 167.7 (Cq), 167.5 (Cq), 145.9 (CH), 134.4 (Cq), 134.3 (Cq), 131.7 (CH), 130.7 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 127.1 (CH), 117.5 (CH), 63.6 ( $CH_2$ ), 40.0 ( $CH_2$ ).

### 7.3.1.3 Synthesis of *N*-isopropyl-4-(phenylethynyl)benzamide (35i)



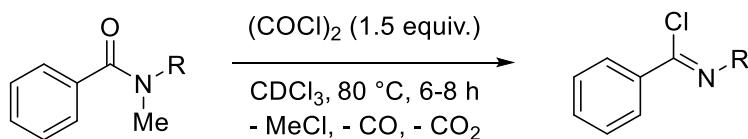
4-Bromo-*N*-isopropylbenzamide (**35j**) was prepared according to general procedure G (7.3.1.1) and was used for the next step without further purification.

Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (116 mg, 100 µmol, 1.00 mol%) and copper(I) iodide (38.0 mg, 200 µmol, 2.00 mol%) were placed in a SCHLENK flask under argon atmosphere. The addition of abs. THF (10 mL) resulted in a yellow suspension. Triethylamine (1.80 mL, 13.0 mmol, 1.30 equiv), phenylacetylene (1.65 mL, 15.0 mmol, 1.50 equiv.) and finally a solution of 4-bromo-*N*-isopropylbenzamide (**35j**) (2.42 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv.) in abs. THF (10 mL) were added. The dark suspension was stirred at 60 °C for 20 h. The reaction mixture was filtered through a pad of CELITE® and rinsed with DCM. The brown clear solution was poured on sat. aqueous NH<sub>4</sub>Cl and extracted twice with DCM. The combined organic phases were washed with sat. aqueous NaCl and then dried over MgSO<sub>4</sub>. After removing the volatiles under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography (silica, CH/EE: 5/1). Further purification was achieved by recrystallization from ethyl acetate. The product **35i** was obtained as a white solid. Yield: 29% (770 mg, 2.92 mmol).<sup>[113]</sup>

**MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 264.1 [M+H]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NO<sup>+</sup>): calc *m/z* 264.1388, found 264.1388.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.74 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.3 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.57 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.3 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.55 – 7.53 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.37 – 7.35 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 5.95 (br, 1H, NH), 4.29 (dsept, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 1H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.27 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 6H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 166.1 (Cq), 134.4 (Cq), 131.8 (CH), 131.8 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 127.0 (CH), 126.5 (Cq), 122.9 (Cq), 91.7 (Cq), 88.7 (Cq), 42.2 (CH), 23.0 (CH<sub>3</sub>).

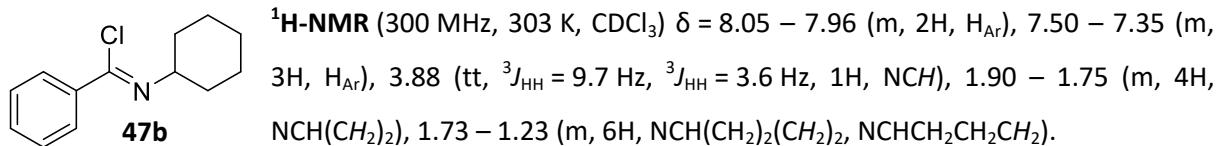
### 7.3.2 Synthesis of imidoyl chlorides from tertiary *N*-methylbenzamides



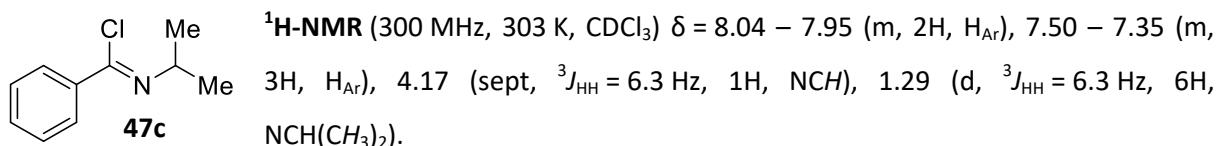
The imidoyl chlorides *N*-cyclohexylbenzimidoyl chloride (**47b**), *N*-isopropylbenzimidoyl chloride (**47c**) and *N*-methylbenzimidoyl chloride (**47d**) were synthesized by heating a solution of the adequate *N*-alkyl-*N*-methylbenzamide (100 µmol, 1.00 equiv.) with oxalyl chloride (19.0 mg, 150 µmol, 1.50 equiv.) in CDCl<sub>3</sub> (0.6 mL, 0.17 M) to 80 °C for several hours until full conversion was achieved.

The process was monitored by  $^1\text{H}$ -NMR spectroscopy. The volatiles were removed afterwards and the product was used without further purification.

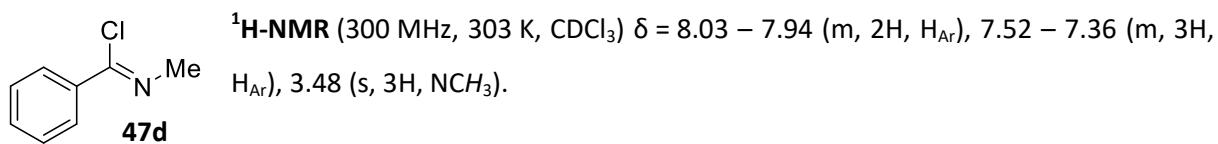
***N*-cyclohexylbenzimidoyl chloride (47b):**



***N*-isopropylbenzimidoyl chloride (47c):**

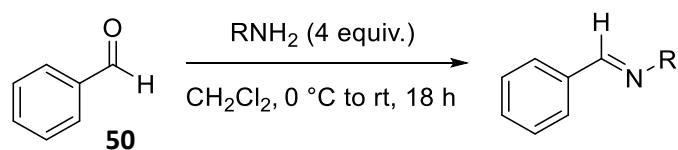


***N*-methylbenzimidoyl chloride (47d):**



### 7.3.3 Synthesis of benzylideneamine intermediates and benzylideneamine hydrochlorides

*N*-*tert*-butylbenzylideneamine (**10a**), *N*-isopropylbenzylideneamine (**10c**) and *N*-cyclohexylbenzylideneamine (**10b**) were synthesized by the following procedure. *N*-methylbenzylideneamine (**10d**) was commercially available and used in further reactions without purification.

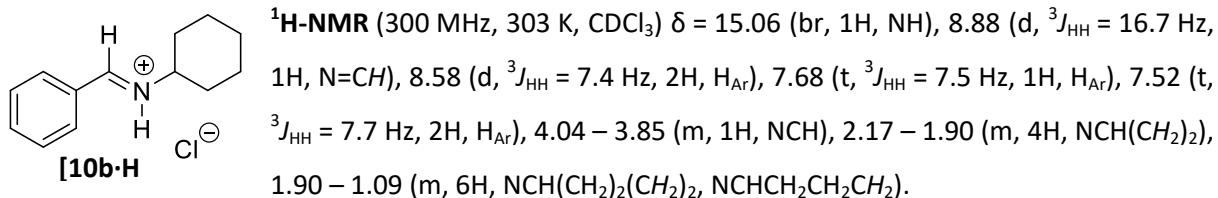


Benzaldehyde (**50**) (300  $\mu\text{L}$ , 3.00 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in abs. DCM (12 mL, 0.25 M) and placed in a 20 mL crimp seal glass vial. The reaction mixture was cooled in an ice/water bath and the primary amine (12.0 mmol, 4.00 equiv.) was added dropwise *by syringe* under vigorous stirring. After addition was completed, the reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 18 h. The volatiles were removed under reduced pressure, yielding the crude product. Purification was achieved by dissolving the inhomogeneous crude product in *n*-pentane, filtration and removal of the solvent under reduced pressure.

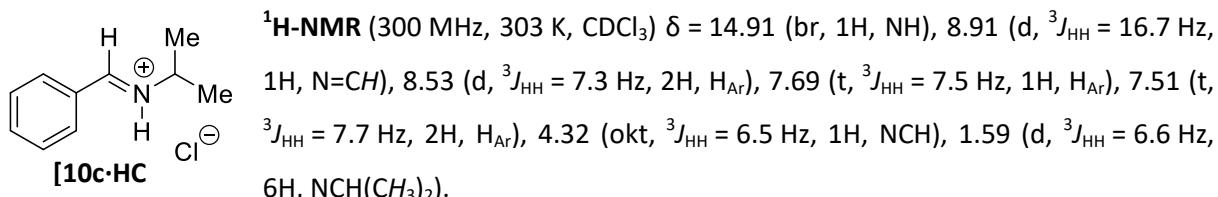
NMR spectroscopical data was in good agreement with the literature.

The benzylideneammonium chloride salts were synthesized by addition of  $\text{HCl}\cdot\text{OEt}_2$  (100 mg, 1 M, 1.40 equiv.) to a solution of the benzylideneamine (100  $\mu\text{mol}$ , 1.00 equiv.) in  $\text{CHCl}_3$  and subsequent removal of the volatiles under vacuum.

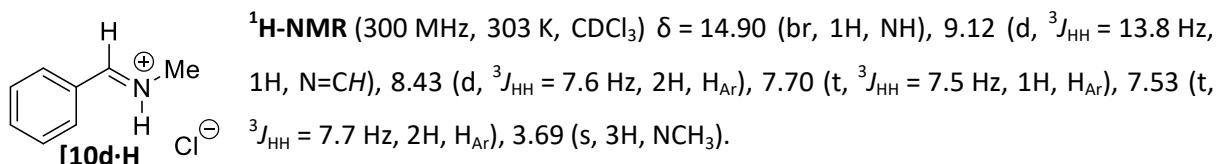
***N*-cyclohexylbenzylideneammonium chloride ([10b·HCl]):**



***N*-isopropylbenzylideneammonium chloride ([10c·HCl]):**



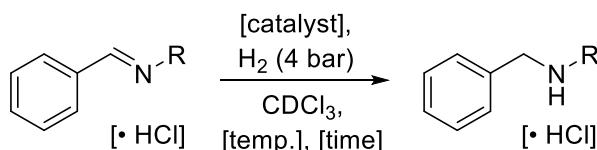
***N*-methylbenzylideneammonium chloride ([10d·HCl]):**



### 7.3.4 Hydrogenation of imines and imine hydrochlorides

In a glove box borane catalyst (10-20  $\mu\text{mol}$ , 10-20 mol%) and benzylidene amine or benzylidene ammonium chloride (100  $\mu\text{mol}$ , 1.00 equiv.) were dissolved in 0.6 mL  $\text{CDCl}_3$  and transferred to a J. YOUNG NMR tube with Teflon tap. The sample was then frozen in liquid nitrogen, the headspace was evacuated and the sample was charged with hydrogen at -196 °C. After sealing and thawing, the hydrogen pressure inside the sample reached approximately 4 bar. The sample was then heated on a shaking plate to ensure hydrogen exchange. After the given time (see Table D) the NMR tube was cooled to room temperature and the crude reaction mixture was analyzed by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy.

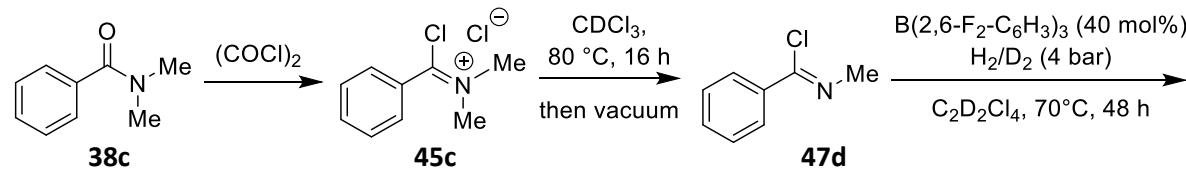
Table D: Hydrogenation experiments for imine and imine hydrochloride substrates. All reactions were carried out as stated under 7.3.4.



#	R	HCl	catalyst	temp.	time	yield*
1	<i>t</i> Bu	no ( <b>10a</b> )	<b>4b</b> (20 mol%)	70 °C	14 h	>99%
2	<i>i</i> Pr	no ( <b>10c</b> )	<b>4b</b> (20 mol%)	70 °C	20 h	5%
3	Me	no ( <b>10d</b> )	<b>4b</b> (20 mol%)	70 °C	17 h	0%
4	Cy	no ( <b>10b</b> )	<b>4b</b> (20 mol%)	80 °C	40 h	14%
5	Cy	yes ([ <b>10b</b> ·HCl])	<b>4b</b> (20 mol%)	70 °C	15 h	>99%
6	<i>i</i> Pr	yes ([ <b>10c</b> ·HCl])	<b>4b</b> (20 mol%)	70 °C	20 h	>99%
7	Me	yes ([ <b>10d</b> ·HCl])	<b>4b</b> (20 mol%)	70 °C	40 h	40%
8	<i>i</i> Pr	no ( <b>10c</b> )	<b>4d</b> (10 mol%)	70 °C	20 h	10%
9	<i>i</i> Pr	yes ([ <b>10c</b> ·HCl])	<b>4d</b> (10 mol%)	70 °C	20 h	>99%

\*Yields are given as calculated out of the <sup>1</sup>H-NMR spectra. For yield calculation, signals of the starting material before the reaction and of the product after the reaction were integrated and normalized against the silicone grease signal as an internal standard (example in chapter 7.3.7.4).

### 7.3.5 Scrambling with imidoyl chloride **47d**



The sample was prepared according to the method described in chapter 7.2.6.2. The reaction mixture was heated for two consecutive days at 70 °C on a shaking plate to ensure gas exchange and analyzed by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy. A formation of hydrogen deuteride could be observed (<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 4.56 (t,  $^1J_{HD}$  = 42.7 Hz)) together with a degradation of the imidoyl chloride **47d** (Figure N).

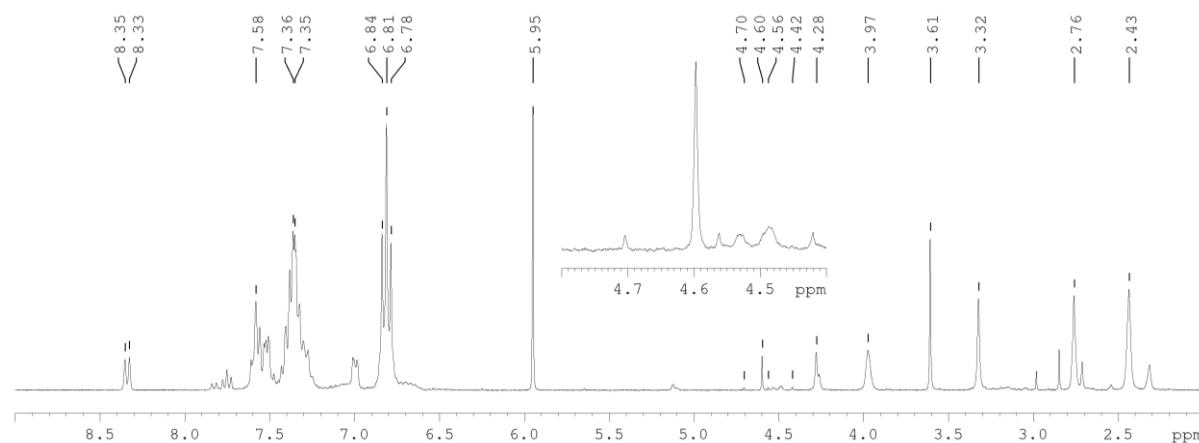
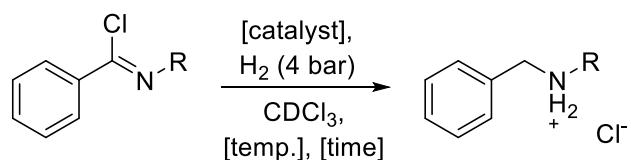


Figure N: <sup>1</sup>H-NMR spectrum of the hydrogen/deuterium scrambling experiment with borane **4b**/imidoyl chloride **47d** after 48 h, 70 °C.

### 7.3.6 Catalyst screening

In a glove box borane catalyst (10-20  $\mu\text{mol}$ , 10-20 mol%) and imidoyl chloride (100  $\mu\text{mol}$ , 1.00 equiv.) were dissolved in 0.6 mL  $\text{CDCl}_3$  and transferred to a J. YOUNG NMR tube with Teflon tap. The sample was then frozen in liquid nitrogen, the headspace was evacuated and the sample was charged with hydrogen at -196 °C. After sealing and thawing, the hydrogen pressure inside the sample reached approximately 4 bar. The sample was then heated on a shaking plate to ensure hydrogen exchange. After the given time (see Table E) the NMR tube was cooled to room temperature and the crude reaction mixture was analyzed by  $^1\text{H}$ -NMR spectroscopy.

Table E: Hydrogenation experiments for imidoyl chloride substrates synthesized in chapter 7.3.2. All reactions were carried out as stated under 7.3.6.



#	R	catalyst	temp.	time	yield*
1	Cy (47b)	<b>4b</b> (20 mol%)	80 °C	100 h	12%
2	iPr (47c)	<b>4b</b> (20 mol%)	70 °C	90 h	12%
3	iPr (47c)	<b>4c</b> (20 mol%)	70 °C	90 h	53%
4	iPr (47c)	<b>4d</b> (20 mol%)	70 °C	90 h	>99%
5	iPr (47c)	<b>4e</b> (20 mol%)	70 °C	90 h	0%
6	iPr (47c)	<b>4a</b> (20 mol%)	70 °C	90 h	3%
7	iPr (47c)	<b>59</b> (20 mol%)	70 °C	90 h	0%
8	iPr (47c)	<b>28</b> (20 mol%)	70 °C	90 h	16%
9	Me (47d)	<b>4d</b> (20 mol%)	70 °C	32 h	90%

\*Yields are given as calculated out of the  $^1\text{H}$ -NMR spectra. For yield calculation, signals of the starting material before the reaction and of the product after the reaction were integrated and normalized against the silicone grease signal as an internal standard (example in chapter 7.3.7.4).

### 7.3.7 Hydrogenation of *N*-isopropylbenzamide (35c) with *in-situ* activation

#### 7.3.7.1 General procedure for NMR-scale *in-situ* activation and hydrogenation experiments (Table F, #1-5)

In a glove box *N*-isopropyl benzamide **35c** (16.3 mg, 100  $\mu\text{mol}$ , 1.00 equiv.) was dissolved in 0.6 mL  $\text{CDCl}_3$  and thionyl chloride (17.8 mg to 178 mg, 150  $\mu\text{mol}$  to 1.50 mmol, 1.50 equiv. to 15.0 equiv.) was added. If necessary,  $\text{B}(2,3,6\text{-F}_3\text{-C}_6\text{H}_2)_3$  (**4d**) (8.1 mg, 20  $\mu\text{mol}$ , 20 mol%) was subsequently added. The sample was then transferred to a J. YOUNG NMR tube with Teflon tap. The samples without catalyst were then heated to 70 °C for 1-16 h and the volatiles were subsequently removed under vacuum, if necessary. Then,  $\text{B}(2,3,6\text{-F}_3\text{-C}_6\text{H}_2)_3$  (**4d**) (8.1 mg, 20  $\mu\text{mol}$ , 20 mol%) and, if necessary,  $\text{CDCl}_3$  (0.6 mL) was added to the reaction mixtures without catalyst. All of the samples were frozen in liquid nitrogen, the headspace was evacuated and the J. YOUNG NMR tube was charged with hydrogen at -

196 °C. After sealing and thawing, the hydrogen pressure inside the J. YOUNG NMR tube reached approximately 4 bar. The samples were heated on a shaking plate to ensure hydrogen exchange. After the given time (see Table F) the NMR tube was cooled to room temperature and the crude reaction mixture was analyzed by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy.

### 7.3.7.2 General procedure for NMR-scale *in-situ* activation and high-pressure hydrogenation experiments (Table F, #6-8)

In a glove box *N*-isopropyl benzamide **35c** (16.3 mg, 100 µmol, 1.00 equiv.) was placed in a GC-Vial, dissolved in 0.6 mL CDCl<sub>3</sub> and thionyl chloride (119 mg, 1.00 mmol, 10 equiv.) was added or thionyl chloride (119 mg, 1.00 mmol, 10 equiv.) was added directly without a solvent. The sample was heated to 70 °C for 1 h and the volatiles were subsequently removed under vacuum. Then, B(2,3,6-F<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (**4d**) (0.8 mg to 1.6 mg, 2 µmol to 4 µmol, 2 mol% to 4 mol%) dissolved in CDCl<sub>3</sub> (0.6 mL) was added to the reaction mixture. The sample was transferred to a Millireactor and charged with hydrogen (80 bar). The Millireactor was heated with an oil bath to 70 °C for 20 h. The Millireactor was then depressurized and the crude reaction mixture was transferred into an NMR tube and analyzed by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy.

### 7.3.7.3 Optimization of reaction conditions

Table F: Hydrogenation experiments for *N*-isopropylbenzamide (**35c**) with *in-situ* activation. All reactions were carried out according to procedure 7.3.7.1 or 7.3.7.2.

#	reaction conditions	SOCl <sub>2</sub>	catalyst	H <sub>2</sub>	time	yield*
1	<b>35c</b> in CDCl <sub>3</sub> , SOCl <sub>2</sub> , 1 h, 70 °C, then vac., then <b>4d</b> , H <sub>2</sub> , 70 °C, [time].	1.5 equiv.	20 mol%	4 bar	20 h	93%
2	<b>35c</b> in CDCl <sub>3</sub> , SOCl <sub>2</sub> , <b>4d</b> , H <sub>2</sub> , 70 °C, [time]	1.5 equiv.	20 mol%	4 bar	21 h	5%
3	<b>35c</b> in CDCl <sub>3</sub> , SOCl <sub>2</sub> , 16 h, 70 °C, then <b>4d</b> , H <sub>2</sub> , 70 °C, [time].	1.5 equiv.	20 mol%	4 bar	20 h	9%
4	<b>35c</b> in CDCl <sub>3</sub> , SOCl <sub>2</sub> , 1 h, 70 °C, then vac., then <b>4d</b> , H <sub>2</sub> , 70 °C, [time].	15 equiv.	20 mol%	4 bar	15 h	>99%
5	<b>35c</b> in CDCl <sub>3</sub> , SOCl <sub>2</sub> , 2 h, 70 °C, then <b>4d</b> , H <sub>2</sub> , 70 °C, [time].	10 equiv.	20 mol%	4 bar	18 h	3%
6	<b>35c</b> in CDCl <sub>3</sub> , SOCl <sub>2</sub> , 1 h, 70 °C, then vac., then <b>4d</b> , H <sub>2</sub> , 70 °C, [time].	10 equiv.	4 mol%	80 bar	20 h	>99%
7	<b>35c</b> in SOCl <sub>2</sub> , 1 h, 70 °C, then vac., then <b>4d</b> , H <sub>2</sub> , 70 °C, [time].	10 equiv.	4 mol%	80 bar	20 h	>99%
8	<b>35c</b> in SOCl <sub>2</sub> , 1 h, 70 °C, then vac., then <b>4d</b> , H <sub>2</sub> , 70 °C, [time].	10 equiv.	2 mol%	80 bar	20 h	>99%

\*Yields are given as calculated out of the <sup>1</sup>H-NMR spectra. For yield calculation, signals of the starting material before the reaction and of the product after the reaction were integrated and normalized against the silicone grease signal as an internal standard (example in chapter 7.3.7.4).

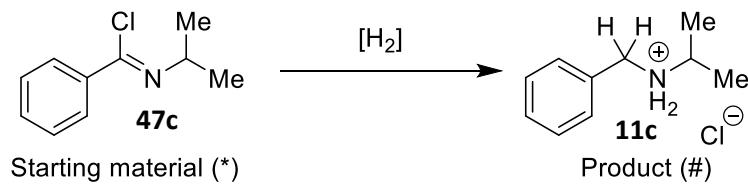
### 7.3.7.4 Calculation example for NMR yield

Yield was calculated by normalizing the  $^1\text{H}$ -NMR integral of the starting material before the reacation and the  $^1\text{H}$ -NMR integral of the product with the  $^1\text{H}$ -NMR integral of silicone grease as internal standard. The normalized integral of the product was then divided by the normalized integral of the starting material. Example for reaction #3, Table E (see Scheme B and Figure O):

$^1\text{H}$ -NMR integral starting material **47c** (\*) before hydrogenation: 49.63

$^1\text{H}$ -NMR integral product **11c** (#) after hydrogenation: 26.41

Yield =  $^1\text{H}$ -NMR integral product/ $^1\text{H}$ -NMR integral starting material =  $26.41/49.63 = 53.2\% \approx 53\%$



Scheme B: Experiment #3, Table E.

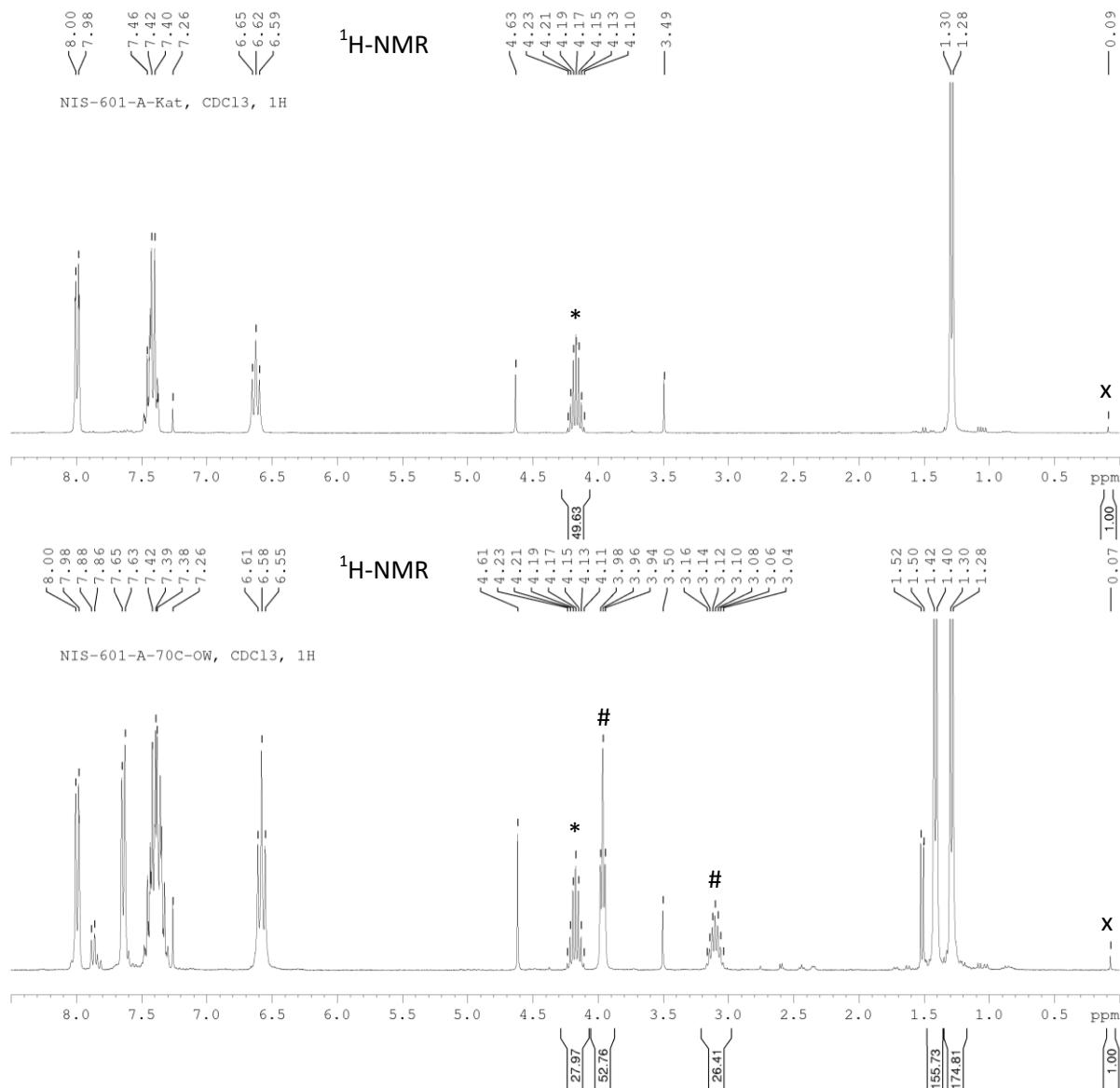


Figure O:  $^1\text{H}$ -NMR spectrum of experiment #3, Table B. Top: Before heating. Bottom: After 70 °C, 90 h  
 \*: Signals of starting material **47c**. #: Signals of product **11c**. x: Signal of silicone grease as internal standard.

### 7.3.8 Kinetic investigations

### **7.3.8.1 Without the addition of product**

In a glove box  $B(2,3,6-F_3-C_6H_2)_3$  (**4d**) (4.0 mg, 10  $\mu$ mol, 10 mol%), *N*-isopropylbenzimidoyl chloride (**47c**) (18.2 mg, 100  $\mu$ mol, 1.00 equiv.) and hexamethylbenzene (HMB, **60**) (1 mg) as internal standard were dissolved in 0.6 mL  $CDCl_3$  and transferred to a J. YOUNG NMR tube with Teflon tap. The sample was then frozen in liquid nitrogen, the headspace was evacuated and the sample was charged with hydrogen at -196 °C. After sealing and thawing, the hydrogen pressure inside the sample reached approximately 4 bar. The sample was then placed in a pre-heated NMR spectrometer (60 °C) and  $^1H$ -NMR spectra were recorded every 1200 sec (every 20 min) for 16 h (48 spectra).

The  $^1\text{H-NMR}$  integrals of the starting material were then normalized against the  $^1\text{H-NMR}$  integral of HMB (example see Figure P). The normalized integrals were then related to the initial integral of the starting material to get the conversion.

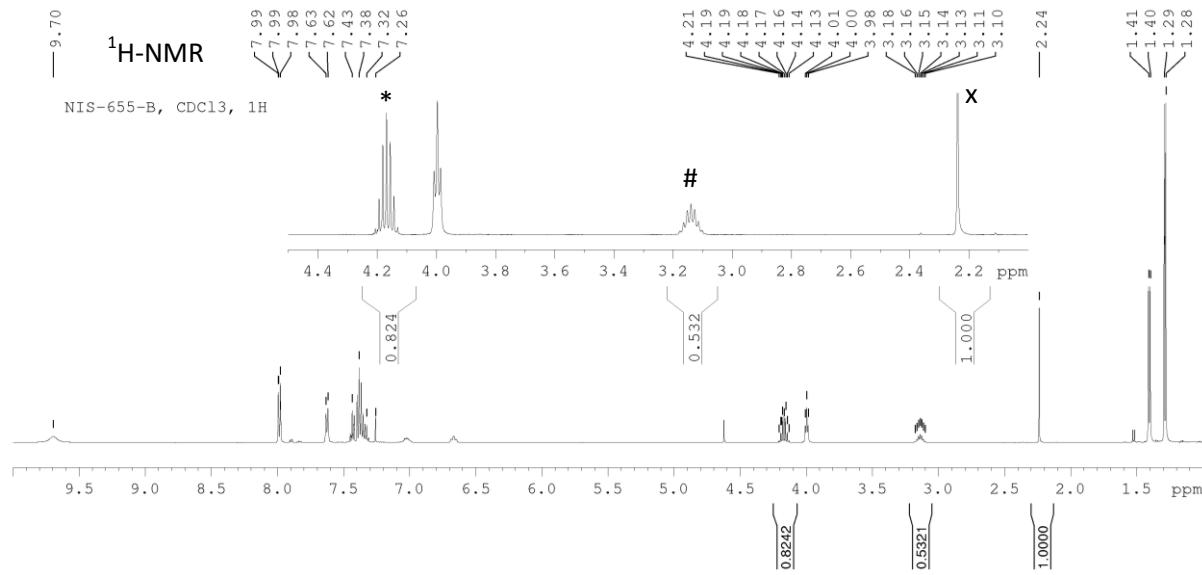


Figure P: Hydration of imidoyl chloride **47c** after 940 min (56400 sec) at 60 °C. \*: Remaining starting material **47c**. #: Product **11c**. x: HMB as internal standard.

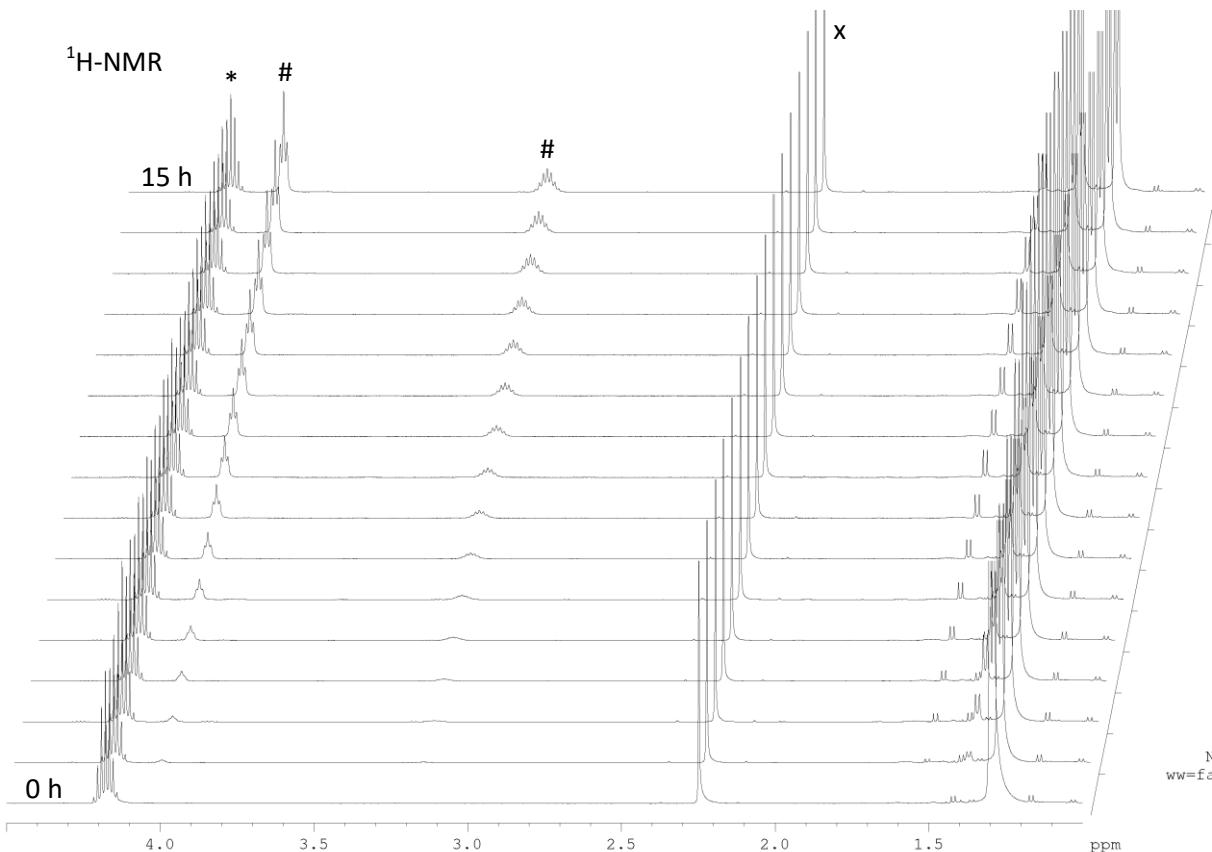


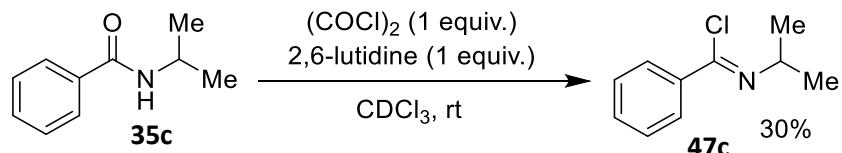
Figure Q: Hydration of imidoyl chloride **47c** at 60 °C after full hours. \*: Remaining starting material **47c**. #: Product **11c**. x: HMB as internal standard.

### 7.3.8.2 With addition of product

In a glove box  $B(2,3,6-F_3-C_6H_2)_3$  (**4d**) (8.0 mg, 20  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%), *N*-isopropylbenzimidoyl chloride (**47c**) (36.2 mg, 200  $\mu\text{mol}$ , 1.00 equiv.) and hexamethylbenzene (HMB, **60**) (2 mg) as internal standard were dissolved in 1.2 mL  $\text{CDCl}_3$ . The sample was then split in equal amounts and *N*-isopropylbenzylammonium chloride (**11c**) (3.7 mg, 10  $\mu\text{mol}$ , 20 mol%) was added to one of the samples. The other sample was kept as a reference. The samples were transferred to J. YOUNG NMR tubes with Teflon tap. The samples were then frozen in liquid nitrogen, the headspace was evacuated and the samples were charged with hydrogen at -196 °C. After sealing and thawing, the hydrogen pressure inside the samples reached approximately 4 bar. The samples were then heated to 70 °C on the same shaking plate to ensure hydrogen exchange. The samples were cooled to room temperature every 30 min and analyzed by  $^1\text{H}$ -NMR spectroscopy. Over night, the samples were frozen in liquid nitrogen to ensure a complete stop of the reaction. After 420 min (7 h) the measurement period was extended to once per hour. After 600 min (10 h) the reaction was stopped.

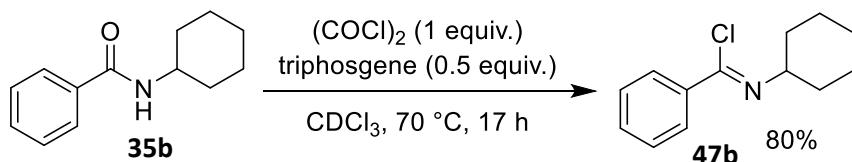
The evaluation of the  $^1\text{H}$ -NMR spectra was done according to the method described in chapter 7.3.8.1.

### 7.3.9 Activation of secondary carboxamide **35c** with oxalyl chloride



In a glove box *N*-isopropylbenzamide (**35c**) (16.3 mg, 100  $\mu\text{mol}$ , 1.00 equiv.) and 2,6-lutidine (**3**) (10.7 mg, 100  $\mu\text{mol}$ , 1.00 equiv.) were dissolved in 0.6 mL  $\text{CDCl}_3$ . Oxalyl chloride (12.7 mg, 100  $\mu\text{mol}$ , 1.00 equiv.) was then added and the sample was transferred to a J. YOUNG NMR tube with Teflon tap. The mixture was analyzed by  $^1\text{H}$ -NMR spectroscopy. *N*-isopropylbenzimidoyl chloride (**47c**) could be detected in an approximate yield of 30%. The remaining 70% of the starting material were converted to an unknown side product. Addition of excess oxalyl chloride or a longer reaction time at room temperature did not change the composition of the reaction mixture. A mixture of only carboxamide **35c** and oxalyl chloride led to the solely formation of the unknown side product.

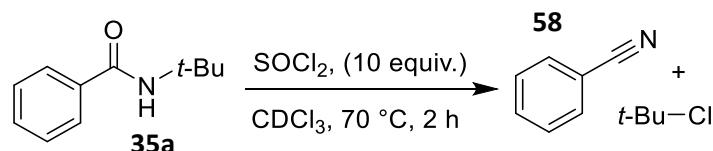
### 7.3.10 Activation of secondary carboxamide **35b** with triphosgene



In a glove box *N*-cyclohexylbenzamide (**35b**) (20.3 mg, 100  $\mu\text{mol}$ , 1.00 equiv.) and triphosgene (14.8 mg, 50  $\mu\text{mol}$ , 0.50 equiv.) were dissolved in 0.6 mL  $\text{CDCl}_3$ . The sample was transferred to a J. YOUNG NMR tube with Teflon tap. The mixture was heated to 70 °C and after 17 h analyzed by

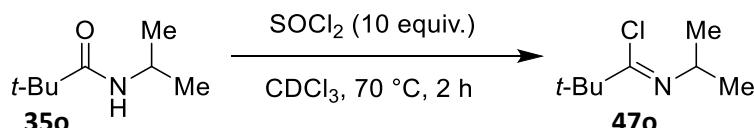
<sup>1</sup>H-NMR spectroscopy. *N*-cyclohexylbenzimidoyl chloride (**47b**) could be detected in an approximate yield of 80%. The remaining 20% of the starting material were not converted.

### 7.3.11 Activation of *N*-*tert*-butylbenzamide (**35a**)



In a glove box *N*-*tert*-butylbenzamide (**35a**) (17.7 mg, 100 µmol, 1.00 equiv.) was dissolved in 0.6 mL  $\text{CDCl}_3$  and thionyl chloride (120 mg, 1.00 mmol, 10.0 equiv.) was added. The sample was then transferred to a J. YOUNG NMR tube with Teflon tap. The sample was then heated to 70 °C for 2 h. The degradation of the substrate to *tert*-butylchloride and benzonitril (**58**) could be observed by NMR spectroscopy.

### 7.3.12 Activation of *N*-isopropylpivalamide (**35o**)

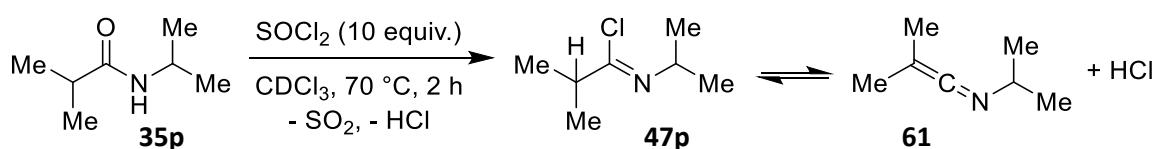


In a glove box *N*-isopropylpivalamide (**35o**) (14.3 mg, 100 µmol, 1.00 equiv.) was dissolved in 0.6 mL  $\text{CDCl}_3$  and thionyl chloride (120 mg, 1.00 mmol, 10.0 equiv.) was added. The sample was then transferred to a J. YOUNG NMR tube with Teflon tap. The sample was then heated to 70 °C for 2 h. *N*-isopropylpivalimidoyl chloride **47o** could be detected and characterized by NMR spectroscopy.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, 303 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4.40 (sept,  $^3J_{\text{HH}} = 6.5$  Hz, 1H,  $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.53 – 1.48 (m, 15H,  $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $(\text{CH}_3)_3$ ); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, 303 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 175.6 (N=Cq), 56.7 (NCH), 45.1 (N=CClCq), 28.8 ( $(\text{CH}_3)_3$ ), 20.9 (NCH( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>).

### 7.3.13 Activation and hydrogenation of *N*-isopropylisobutyramide (**35p**)

#### 7.3.13.1 Activation of *N*-isopropylisobutyramide (**35p**)



In a glove box *N*-isopropylisobutyramide (**35p**) (12.9 mg, 100 µmol, 1.00 equiv.) was dissolved in 0.6 mL  $\text{CDCl}_3$  and thionyl chloride (120 mg, 1.00 mmol, 10.0 equiv.) was added. The sample was then transferred to a J. YOUNG NMR tube with Teflon tap and heated to 70 °C. After 2 h, the NMR tube was cooled to room temperature and the crude reaction mixture was analyzed by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy. A mixture of imidoyl chloride **47p** and ketene imine **61** could be observed (Figure R, top). The volatiles were subsequently removed under vacuum and the oily residue was dissolved in 0.6 mL

CDCl<sub>3</sub>. The <sup>1</sup>H-NMR spectra showed only ketene imine **61** (Figure R, bottom). For the NMR spectra of ketene imine **61**, see chapter 7.3.14.5.

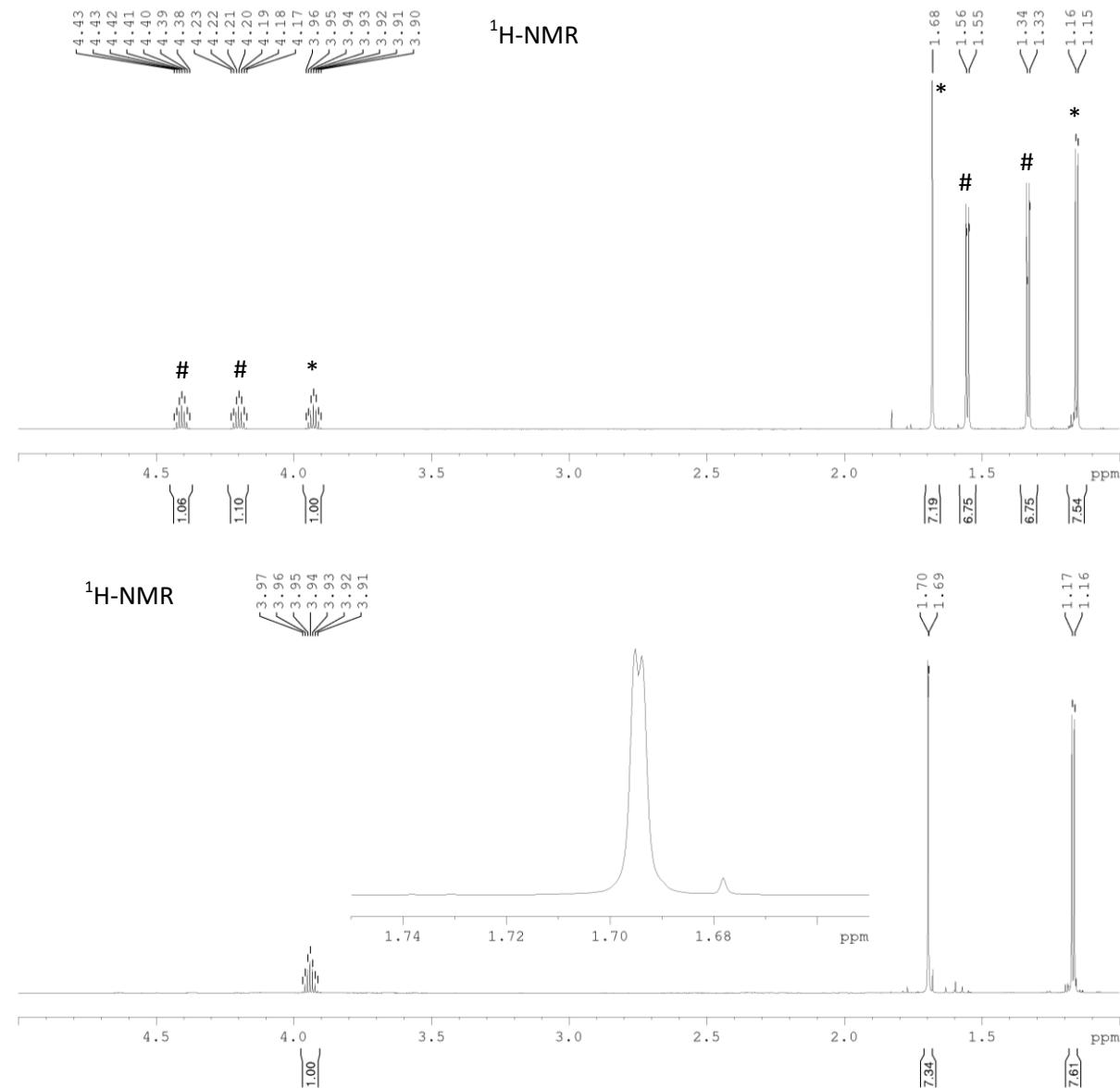
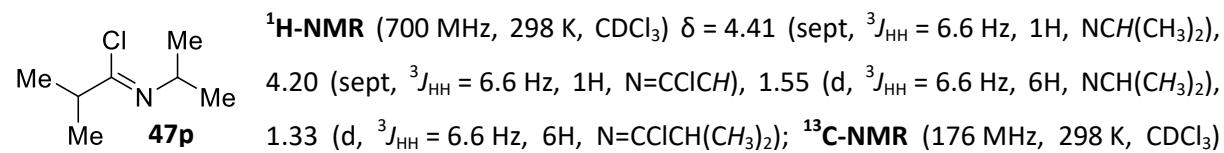


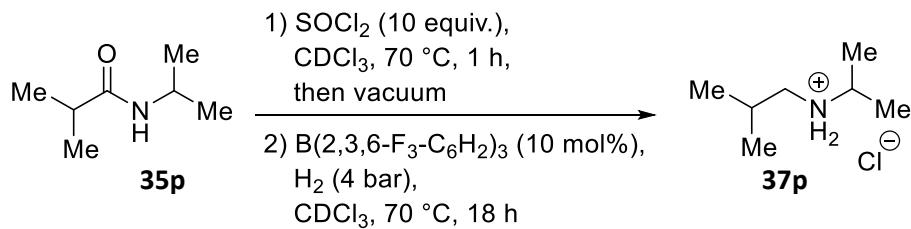
Figure R:  $^1\text{H}$ -NMR spectrum of the reaction mixture after treatment of carboxamide **35p** with excess thionyl chloride. Top: Before vacuum. Bottom: After vacuum. \*: Signals of ketene imine **61**. #: Signals of imidoyl chloride **47p**.

### *N*-isopropylisobutyrimidoyl chloride (47p):



$\delta = 182.5$  (N=Cq), 55.1 (NCH), 38.4 (N=CClCH), 20.6 (NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20.1 (N=CClCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

### 7.3.13.2 Hydrogenation of *N*-isopropylisobutyramide (35p)



In a glove box *N*-isopropylisobutyramide (35p) (12.9 mg, 100  $\mu\text{mol}$ , 1.00 equiv.) was dissolved in 0.6 mL  $\text{CDCl}_3$  and thionyl chloride (120 mg, 1.00 mmol, 10.0 equiv.) was added. The sample was transferred to a J. YOUNG NMR tube with Teflon tap and heated to 70 °C for 1 h. The volatiles were subsequently removed under vacuum. Then,  $\text{B}(2,3,6\text{-F}_3\text{-C}_6\text{H}_2)_3$  (4d) (4.0 mg, 10  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%) and  $\text{CDCl}_3$  (0.6 mL) was added to the reaction mixture. The sample was then frozen in liquid nitrogen, the headspace was evacuated and the J. YOUNG NMR tube was charged with hydrogen at -196 °C. After sealing and thawing, the hydrogen pressure inside the J. YOUNG NMR tube reached approximately 4 bar. The sample was heated on a shaking plate to 70 °C. After 18 h the NMR tube was cooled to room temperature and the crude reaction mixture was analyzed by  $^1\text{H-NMR}$  spectroscopy. *N*-isopropyl-isobutylamine hydrochloride (37p) was detected in 58% yield. The yield was determined according to chapter 7.3.7.4.

### 7.3.14 Table run experiments

#### 7.3.14.1 General procedure H - synthesis of imidoyl chloride intermediates

In a glove box *N*-substituted carboxamide substrate (2.00 mmol, 1.00 equiv.) was placed in a crimp seal glass vial and dissolved in thionyl chloride (1.19 g, 10.0 mmol, 5.00 equiv.). The glass vial was sealed and heated to 70 °C for 1 h. The volatiles were then carefully removed under vacuum and the remains were suspended in *n*-pentane (2 mL).  $\text{K}_3\text{PO}_4$  was added and the suspension was stirred for 5 minutes. The supernatant was decanted off and the washing cycle was repeated two times. The solvent was then carefully removed under vacuum, yielding the imidoyl chloride intermediate.

#### 7.3.14.2 General procedure I - hydrogenation of imidoyl chloride intermediates

The imidoyl chloride intermediate (500  $\mu\text{mol}$ , 1.00 equiv.) and  $\text{B}(2,3,6\text{-F}_3\text{-C}_6\text{H}_2)_3$  (4d) (4.0 mg, 10  $\mu\text{mol}$ , 2.0 mol% or 10.1 mg, 25.0  $\mu\text{mol}$ , 5.00 mol% or 20.2 mg, 50  $\mu\text{mol}$ , 10.0 mol%) were placed in a crimp seal glass vial and dissolved in 3 mL abs.  $\text{CHCl}_3$ . The sample was then transferred to a stainless steel high pressure reactor and charged with hydrogen (80 bar). The reactor was heated with an oil bath at 70 °C for 20 h to 40 h. Subsequently, the reactor was cooled to room temperature and depressurized. The product mixture was filtered through glass wool and the solvent was evaporated under reduced pressure.

The crude product was suspended in  $\text{Et}_2\text{O}$  using an ultrasonic bath. The suspension was subsequently centrifuged (3000 rpm for 10 min) and the supernatant solvent was pipetted off. This washing cycle was repeated two times. Finally, the white to lightly colored ammonia salt was dried under reduced pressure and analyzed by NMR spectroscopy and mass spectrometry.

#### 7.3.14.3 Purification method for HPLC samples

After depressurizing the high pressure reactor, the product mixture was washed once with sat. aq.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . The phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with  $\text{CHCl}_3$ . The combined organic phases were loaded with a small portion of silica and evaporated to dryness. The dry powder was subjected to column chromatography. The colorless to lightly colored amine was subsequently analyzed by NMR spectroscopy, mass spectrometry and HPLC.

#### 7.3.14.4 General procedure J - One-Pot procedure

In a glove box *N*-substituted carboxamide substrate (500  $\mu\text{mol}$ , 1.00 equiv.) was placed in a crimp seal glass vial and dissolved in thionyl chloride (595 mg, 5.00 mmol, 10.0 equiv.). The glass vial was sealed and heated to 70 °C for 1 h. The volatiles were then carefully removed under vacuum and  $\text{B}(2,3,6\text{-F}_3\text{-C}_6\text{H}_2)_3$  (**4d**) (4.0 mg, 10  $\mu\text{mol}$ , 2.0 mol%) and abs.  $\text{CHCl}_3$  (3 mL) were added. The sample was transferred to a stainless steel high pressure reactor and charged with hydrogen (80 bar). The reactor was heated with an oil bath at 70 °C for 20 h to 40 h. Subsequently, the reactor was cooled to room temperature and depressurized. The product mixture was filtered through glass wool and the solvent was evaporated under reduced pressure.

The crude product was suspended in  $\text{Et}_2\text{O}$  using an ultrasonic bath. The suspension was subsequently centrifuged (3000 rpm for 10 min) and the supernatant solvent was pipetted off. This washing cycle was repeated two times. Finally, the white to lightly colored ammonia salt was dried under reduced pressure and analyzed by NMR spectroscopy and mass spectrometry.

#### 7.3.14.5 Table run experiments

##### *N*-isopropylbenzylamine hydrochloride (**11c**)

**47c**      Synthesis of the imidoyl chloride intermediate **47c** was performed according to the general procedure H (7.3.14.1). Yield: 97% (353 mg, 1.94 mmol).  
<sup>1</sup>**H-NMR** (300 MHz, 303 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.03 – 7.95 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.50 – 7.35 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.16 (sept,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3$  Hz, 1H,  $\text{NCH}$ ), 1.28 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3$  Hz, 6H,  $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ ).

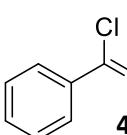
**11c**      Catalysis was performed according to the general procedure I (7.3.14.2) with 2 mol%  $\text{B}(2,3,6\text{-F}_3\text{-C}_6\text{H}_2)_3$  (**4d**) at 70 °C for 40 h. Yield: 98% (91.5 mg, 493  $\mu\text{mol}$ ).  
An one-pot catalysis according to general procedure J (7.3.14.4) was also

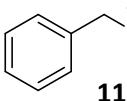
performed at 70 °C for 20 h. Yield: 84% (76.2 mg, 410 µmol).

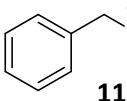
**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 150.1 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sup>+</sup>): calc. *m/z* 150.1277, found 150.1296.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 9.68 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.62 (d,  $^3J_{HH}$  = 7.2 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.37 (t,  $^3J_{HH}$  = 7.2 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.32 (t,  $^3J_{HH}$  = 7.4 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 3.98 (t,  $^3J_{HH}$  = 5.6 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.10 (dsept,  $^3J_{HH}$  = 6.3 Hz, 1H, NCH), 1.40 (d,  $^3J_{HH}$  = 6.6 Hz, 6H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 130.6 (CH), 130.4 (Cq), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 48.5 (NCH), 47.7 (PhCH<sub>2</sub>), 19.1 (NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

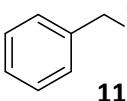
### *N*-methylbenzylamine hydrochloride (**11d**)

**47d**  Synthesis of the imidoyl chloride intermediate **47d** was performed according to the general procedure H (7.3.14.1). Yield: 47% (143 mg, 0.931 mmol).

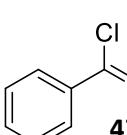
**11d**  **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.04 – 7.94 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.51 – 7.35 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 3.49 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

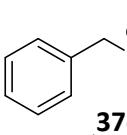
**11d**  Catalysis was performed according to the general procedure I (7.3.14.2) with 2 mol% B(2,3,6-F<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (**4d**) at 70 °C for 40 h. Yield: 91% (71.5 mg, 454 µmol).

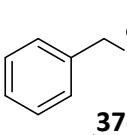
**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 122.1 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sup>+</sup>): calc. *m/z* 122.0964, found 122.0968.

**11d**  **<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 9.89 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.58 – 7.54 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.43 – 7.34 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 4.03 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 2.49 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 130.5 (CH), 130.1 (Cq), 129.8 (CH), 129.4 (CH), 52.3 (PhCH<sub>2</sub>), 31.4 (NCH<sub>3</sub>).

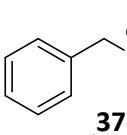
### *N*-ethylbenzylamine hydrochloride (**37e**)

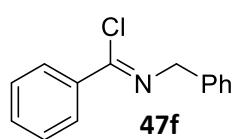
**47e**  Synthesis of the imidoyl chloride intermediate **47e** was performed according to the general procedure H (7.3.14.1) with *N*-ethylbenzamide (**35e**) (74.6 mg, 500 µmol, 1.00 equiv.) in SOCl<sub>2</sub> (600 mg, 5.00 mmol, 10 equiv.). Yield: 72% (60.0 mg, 358 µmol).

**37e**  **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.04 – 7.94 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.51 – 7.35 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 3.75 (q,  $^3J_{HH}$  = 7.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 1.34 (t,  $^3J_{HH}$  = 7.3 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**37e**  Catalysis was performed according to the general procedure I (7.3.14.2) with 2 mol% B(2,3,6-F<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (**4d**) at 70 °C for 40 h. Yield: 91% (77.8 mg, 453 µmol).

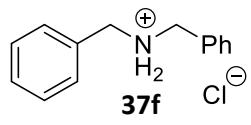
**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 136.1 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sup>+</sup>): calc. *m/z* 136.1126, found 136.1119.

**37e**  **<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 9.89 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.62 – 7.56 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.42 – 7.31 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 4.00 (t,  $^3J_{HH}$  = 4.6 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 2.91 – 2.80 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.38 (t,  $^3J_{HH}$  = 7.3 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 130.5 (CH), 130.2 (Cq), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 50.2 (PhCH<sub>2</sub>), 41.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 11.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Dibenzylamine hydrochloride (**37f**)

Synthesis of the imidoyl chloride intermediate **47f** was performed according to the general procedure H (7.3.14.1). Yield: 100% (459 mg, 2.00 mmol).

<sup>1</sup>**H-NMR** (300 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.14 – 8.05 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.55 – 7.27 (m, 8H, H<sub>Ar</sub>), 4.95 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>).

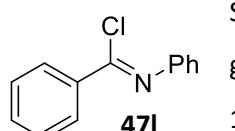


Catalysis was performed according to the general procedure I (7.3.14.2) with 5 mol% B(2,3,6-F<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (**4d**) at 70 °C for 40 h. Yield: 92% (107.9 mg, 462 µmol).

Dibenzylamine hydrochloride has a low solubility in CHCl<sub>3</sub> and crystallizes as a colorless solid during the reaction. The sample was therefore not filtrated but only washed with Et<sub>2</sub>O according to the general procedure I (7.3.14.2). Nevertheless, the solubility in CDCl<sub>3</sub> is high enough for NMR spectroscopy.

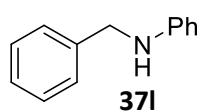
**MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 198.1 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sup>+</sup>): calc. *m/z* 198.1283, found 198.1271.

<sup>1</sup>**H-NMR** (700 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 10.32 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.54 – 7.48 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.41 – 7.30 (m, 6H, H<sub>Ar</sub>), 3.86 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>Ph); <sup>13</sup>**C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 130.5 (CH), 130.2 (Cq), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 48.8 (PhCH<sub>2</sub>).

*N*-benzylaniline (**37I**)

Synthesis of the imidoyl chloride intermediate **47I** was performed according to the general procedure H (7.3.14.1) with 2,6-lutidine (**3**) (214 mg, 2.00 mmol, 1.00 equiv.) as an auxiliary base. The reaction was carried out in abs. CHCl<sub>3</sub> (approx. 4 mL) at room temperature for 0.5 h. The product was collected by crystallization from *n*-pentane at -30 °C. Yield: 57% (248 mg, 1.15 mmol).

<sup>1</sup>**H-NMR** (300 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.23 – 8.14 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.60 – 7.37 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 7.25 – 7.17 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.07 – 6.99 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>).

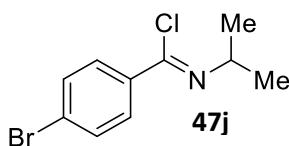


Catalysis was performed according to the general procedure I (7.3.14.2) with 10 mol% B(2,3,6-F<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (**4d**) at 70 °C for 40 h. 2,6-Lutidine (**3**) (5.4 mg, 50 µmol, 10 mol%) was added as an auxiliary base. After depressurizing the high pressure reactor, the product mixture was washed once with sat. aq. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. The phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with CHCl<sub>3</sub>. The combined organic phases were loaded with a small portion of silica and evaporated to dryness. The dry powder was subjected to column chromatography (Silica, Cyclohexane, R<sub>f</sub> = 0.15). Yield: 65% (59.3 mg, 324 µmol).

**MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 184.1 [M+H]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sup>+</sup>): calc. *m/z* 184.1126, found 184.1115.

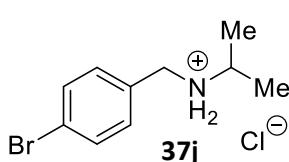
**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.41 – 7.37 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.37 – 7.33 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.31 – 7.27 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.21 – 7.16 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.75 – 6.71 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.67 – 6.63 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 4.34 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.05 (br, 1H, NH); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 148.6 (C<sub>q</sub>), 139.8 (C<sub>q</sub>), 129.7 (CH), 129.0 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 118.0 (CH), 113.2 (CH), 48.7 (PhCH<sub>2</sub>).

### N-isopropyl-(4-bromobenzyl)amine hydrochloride (**37j**)



Synthesis of the imidoyl chloride intermediate **47j** was performed according to the general procedure H (7.3.14.1) by heating to 70 °C for 2 h. Yield: 80% (416 mg, 1.60 mmol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.88 – 7.83 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.55 – 7.70 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 4.13 (sept,  $^3J_{HH}$  = 6.3 Hz, 1H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.27 (d,  $^3J_{HH}$  = 6.3 Hz, 6H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

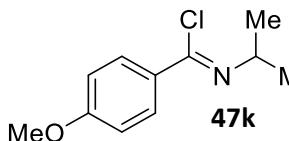


Catalysis was performed according to the general procedure I (7.3.14.2) with 2 mol% B(2,3,6-F<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (**4d**) at 70 °C for 20 h. Yield: 93% (123.6 mg, 467.1  $\mu$ mol).

**MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 228.0 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NBr<sup>+</sup>): calc *m/z* 228.0388, found 228.0387.

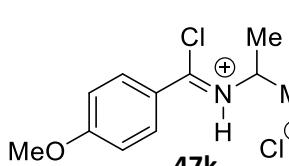
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 9.83 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.54 – 7.49 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 3.92 (br, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.09 (br, 1H, NCH), 1.39 (d,  $^3J_{HH}$  = 6.6 Hz, 6H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 132.4 (CH), 132.4 (CH), 129.2 (Cq), 123.9 (Cq), 48.9 (CH), 47.1 (CH<sub>2</sub>), 19.0 (CH<sub>3</sub>).

### N-isopropyl-(4-methoxybenzyl)amine hydrochloride (**37k**)



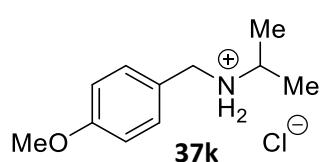
Synthesis of the imidoyl chloride intermediate **47k** was performed according to the general procedure H (7.3.14.1). Yield: 45% (190 mg, 0.90 mmol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.96 – 7.91 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.92 – 6.87 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 4.12 (sept,  $^3J_{HH}$  = 6.3 Hz, 1H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.26 (d,  $^3J_{HH}$  = 6.3 Hz, 6H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).



Synthesis of the imidoyl chloride hydrochloride intermediate was performed according to the general procedure H (7.3.14.1), after removing the volatiles the crude solid was not suspended in *n*-pentane and not treated with K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Yield: 91% (450 mg, 1.81 mmol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 15.68 (s, 1H, NH), 8.32 – 8.27 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.00 – 6.95 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 4.43 (sept,  $^3J_{HH}$  = 6.5 Hz, 1H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.52 (d,  $^3J_{HH}$  = 6.5 Hz, 6H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).



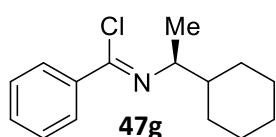
Catalysis was performed according to the general procedure I (7.3.14.2) with 2 mol% B(2,3,6-F<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (**4d**) at 70 °C for 20 h. Yield: 91% (97.7 mg, 453 µmol).

A one-pot catalysis according to general procedure J (7.3.14.4) was also performed at 70 °C for 20 h. Yield: 89% (96.3 mg, 446 µmol).

**MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 180.1 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NO<sup>+</sup>): calc *m/z* 180.1388, found 180.1369.

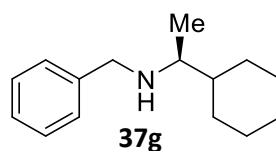
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 9.69 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.56 – 7.54 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.89 – 6.86 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 3.89 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.13 – 3.06 (m, 1H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.40 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 6H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 160.4 (Cq), 132.1 (CH), 122.3 (Cq), 114.5 (CH), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 48.3 (CH), 47.1 (CH<sub>2</sub>), 19.1 (CHCH<sub>3</sub>).

#### (S)-*N*-benzyl-(1-cyclohexylethyl)amine (**37g**)



Synthesis of the imidoyl chloride intermediate **47g** was performed according to the general procedure H (7.3.14.1), the reaction was carried out in abs. CHCl<sub>3</sub> (approx. 4 mL) and was heated to 70 °C for 0.5 h. Yield: 97% (482 mg, 1.93 mmol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.02 – 7.99 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.48 – 7.38 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 3.80 (dq, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 1H, NCH), 1.84 – 1.66 (m, 5H, CH<sub>2</sub>), 1.60 – 1.48 (m, 1H, NCHCH), 1.30 – 0.99 (m, 5H, CH<sub>2</sub>), 1.20 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 3H, NCHCH<sub>3</sub>).

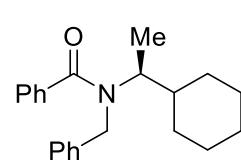


Catalysis was performed according to the general procedure I (7.3.14.2) with 2 mol% B(2,3,6-F<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (**4d**) at 70 °C for 20 h. 2,6-Lutidine (**3**) (2.7 mg, 25 µmol, 5.0 mol%) was added as an auxiliary base. The purification was done according to the purification method for HPLC samples (7.3.14.3). Yield: 94% (102.2 mg, 470.2 µmol). *ee* = 96% (measured as benzamide derivative, see below).

**MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: 218.2 [M+H]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sup>+</sup>): calc *m/z* 218.1909, found 218.1899.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.34 – 7.30 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.25 – 7.22 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 3.84 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.1 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.71 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.1 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 2.52 – 2.48 (m, 1H, NCH), 1.77 – 1.73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.73 – 1.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.68 – 1.65 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.39 – 1.34 (m, 1H, NCHCH), 1.25 – 1.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.16 – 1.12 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.04 – 0.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.03 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 3H, NCHCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 141.3 (Cq), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 126.9 (CH), 57.2 (NCHCH), 51.7 (NCH<sub>2</sub>Ph), 43.1 (NCHCH), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 16.9 (CH<sub>3</sub>).

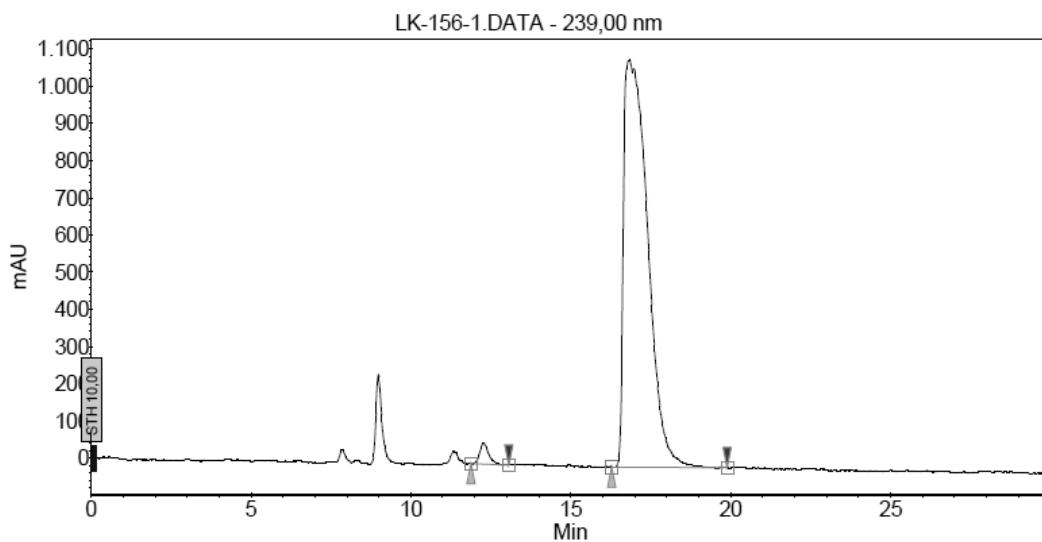
**Derivatization for the determination of enantiomeric excess:**


 (S)-N-benzyl-(1-cyclohexylethyl)amine (**37g**) (69.6 mg, 320  $\mu$ mol, 1.00 equiv.) and triethylamine (0.06 mL, 400  $\mu$ mol, 1.25 equiv.) were dissolved in DCM (0.39 mL, 0.83 M). The solution was cooled in an ice bath and benzoyl chloride (0.04 mL, 320  $\mu$ mol, 1.00 equiv.) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. After diluting with DCM, the mixture was washed with aqueous HCl (1 M). The aqueous phase was extracted twice with DCM and the combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography (silica, CH/EE: 10/1). The colorless oil was characterized by NMR spectroscopy, mass spectroscopy and HPLC. The racemic amide was prepared in the same way starting from racemic amine **37g**. *ee* = 96%.

**HPLC** (IA, 15 °C, heptane/*i*-PrOH: 80/20, flow rate: 0.7 mL/min, 239 nm):  $t_R$  = 12.1 min (*R*),  $t_R$  = 17.0 min (*S*).

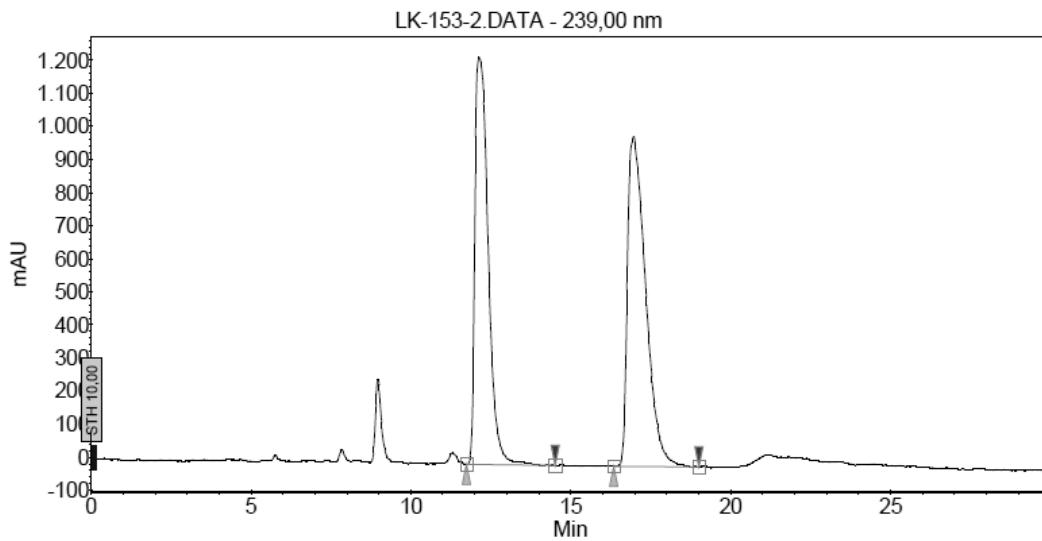
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, 303 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.44 – 7.39 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.33 – 7.30 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.24 – 7.22 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.06 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 15.2$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.22 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 15.2$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.57 (dq,  $^3J_{\text{HH}} = 9.5$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$  Hz, 1H,  $\text{NCH}$ ), 1.72 – 1.58 (m, 5H,  $\text{CH}_2$ ), 1.49 – 1.44 (m, 1H,  $\text{NCHCH}$ ), 1.14 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{NCHCH}_3$ ), 1.09 – 0.96 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 0.67 – 0.59 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, 303 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 173.3 (Cq), 139.4 (Cq), 137.6 (Cq), 129.4 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 126.9 (CH), 60.8 (NCHCH), 44.5 (NCH<sub>2</sub>Ph), 41.9 (NCHCH), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 322.2 [M+H]<sup>+</sup>; **HRMS** ( $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}^+$ ): calc *m/z* 322.2171, found 322.2153.

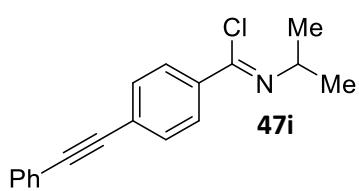
**HPLC results:****Peak results :**

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	12.28	1.86	55.9	18.0	1.860
2	UNKNOWN	16.84	98.14	1095.5	952.0	98.140
Total			100.00	1151.5	970.0	100.000

Racemic sample:

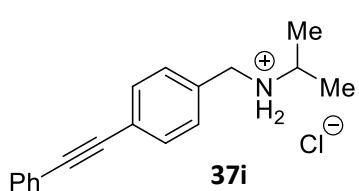
**Peak results :**

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	12.12	47.63	1233.9	597.0	47.630
2	UNKNOWN	16.97	52.37	998.0	656.4	52.370
Total			100.00	2231.9	1253.4	100.000

*N*-isopropyl-(4-(phenylethynyl)benzyl)amine hydrochloride (**37i**)

Synthesis of the imidoyl chloride intermediate **47i** was performed according to the general procedure H (7.3.14.1), the reaction was heated to 70 °C for 2 h. Yield: 92% (520 mg, 1.85 mmol).

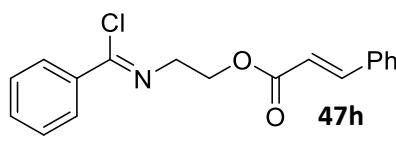
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.01 – 7.97 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.57 – 7.54 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.39 – 7.34 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 4.18 (sept, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3 Hz, 1H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.29 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3 Hz, 6H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).



Catalysis was performed according to the general procedure I (7.3.14.2) with 2 mol% B(2,3,6-F<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (**4d**) at 70 °C for 20 h. Yield: 96% (137.8 mg, 482.1 μmol).

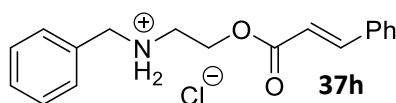
**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 250.2 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sup>+</sup>): calc *m/z* 250.1596, found 250.1577.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9.85 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.64 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.52 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.50 – 7.48 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.36 – 7.32 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 3.97 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.2 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.17 – 3.09 (m, 1H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.42 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 6H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 132.3 (CH), 131.8 (CH), 130.7 (CH), 130.2 (Cq), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 124.7 (Cq), 123.0 (Cq), 90.8 (Cq), 88.6 (Cq), 48.8 (CH), 47.4 (CH<sub>2</sub>), 19.1 (CH<sub>3</sub>).

*N*-benzyl-2-(cinnamoyloxy)ethanamine hydrochloride (**37h**)

Synthesis of the imidoyl chloride intermediate **47h** was performed according to the general procedure H (7.3.14.1), the reaction was heated to 70 °C for 5 h. Yield: 96% (606 mg, 1.93 mmol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.04 – 8.01 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.73 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 16.0 Hz, 1H, PhCH=CH), 7.54 – 7.37 (m, 8H, H<sub>Ar</sub>), 6.48 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 16.0 Hz, 1H, PhCH=CH), 4.58 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.03 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).



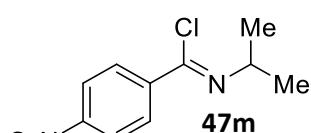
Catalysis was performed according to the general procedure I (7.3.14.2) with 2 mol% B(2,3,6-F<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (**4d**) at 70 °C for 40 h. Yield: 87% (139.0 mg, 437.4 μmol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 282.1 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>): calc *m/z* 282.1494, found 282.1490.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, 303 K, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ = 9.70 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.83 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 16.1 Hz, 1H, PhCH=CH), 7.74 – 7.71 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.63 – 7.60 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.46 – 7.41 (m, 6H, H<sub>Ar</sub>), 6.63 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 16.1 Hz, 1H, PhCH=CH), 4.46 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.4 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.22 (br, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.26 (br, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR**

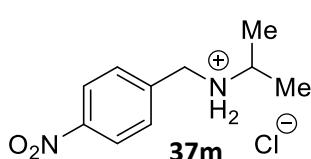
(126 MHz, 303 K,  $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$  = 165.8 (Cq), 145.2 (CH), 133.9 (Cq), 131.8 (Cq), 130.6 (CH), 130.1 (CH), 128.9 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 117.5 (CH), 59.6 (CH<sub>2</sub>), 50.1 (CH<sub>2</sub>), 45.0 (CH<sub>2</sub>).

### *N*-isopropyl-(4-nitrobenzyl)amine hydrochloride (**37m**)



Synthesis of the imidoyl chloride intermediate **47m** was performed according to the general procedure H (7.3.14.1) with 2,6-lutidine (**3**) (214 mg, 2.00 mmol, 1.00 equiv.) as an auxiliary base. The reaction was carried out in abs.  $CHCl_3$  (approx. 4 mL) at 70 °C for 2 h. Yield: 83% (377 mg, 1.66 mmol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, 298 K,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8.27 – 8.22 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 8.18 – 8.14 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 4.17 (sept,  $^3J_{HH}$  = 6.3 Hz, 1H,  $NCH(CH_3)_2$ ), 1.29 (d,  $^3J_{HH}$  = 6.3 Hz, 6H,  $NCH(CH_3)_2$ ).

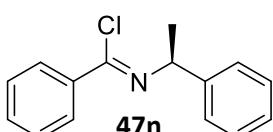


Catalysis was performed according to the general procedure I (7.3.14.2) with 10 mol%  $B(2,3,6-F_3-C_6H_2)_3$  (**4d**) at 70 °C for 40 h. Yield: 95% (109.3 mg, 473.8  $\mu$ mol).

**MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$ : 195.1 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** ( $C_{10}H_{15}N_2O_2^+$ ): calc  $m/z$  195.1134, found 195.1134.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, 303 K,  $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$  = 9.60 (br, 2H,  $NH_2$ ), 8.29 – 8.27 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.94 – 7.91 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 4.78 (br, 2H,  $NCH_2$ ), 3.31 – 3.27 (m, 1H,  $NCH(CH_3)_2$ ), 1.33 (d,  $^3J_{HH}$  = 6.5 Hz, 6H,  $NCH(CH_3)_2$ ); **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, 303 K,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 147.6 (Cq), 139.9 (Cq), 131.3 (CH), 123.4 (CH), 49.7 (CH), 46.2 (CH<sub>2</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>).

### (S)-*N*-(1-phenylethyl)benzylamine hydrochloride (**37n**)

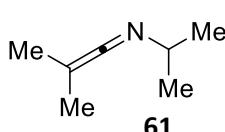


Synthesis of the imidoyl chloride intermediate **47n** was performed according to the general procedure H (7.3.14.1) with 2,6-lutidine (**3**) (214 mg, 2.00 mmol, 1.00 equiv.) as an auxiliary base. The reaction was carried out in abs.  $CHCl_3$  (approx. 4 mL) at 70 °C for 2 h. Yield: 85% (415 mg, 1.70 mmol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, 298 K,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8.09 – 8.05 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.51 – 7.26 (m, 8H,  $H_{Ar}$ ), 5.19 (q,  $^3J_{HH}$  = 6.6 Hz, 1H,  $NCH$ ), 1.58 (d,  $^3J_{HH}$  = 6.6 Hz, 3H,  $NCHCH_3$ ).

(S)-*N*-(1-phenylethyl)benzylamine hydrochloride (**37n**) could not be obtained by the general procedure I (7.3.14.2).

### *N*-isopropyl-isobutylamine hydrochloride (**37p**)



Divergent from the general procedure H (7.3.14.1), the activation was achieved by dissolving *N*-isopropylisobutyramide (**35p**) (258 mg, 2.00 mmol, 1.00 equiv.) in  $CHCl_3$  (3 mL) and adding 2,6-lutidine (**3**) (214 mg, 2.00 mmol, 1.00 equiv.) and thionyl chloride (1.19 g, 10.0 mmol, 5.00 equiv.) to the reaction mixture. After sealing the reaction

vessel, the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The volatiles were then carefully removed under vacuum and the remains were suspended in *n*-pentane (2 mL). K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> was added and the suspension was stirred for 5 minutes. The supernatant was decanted off and the washing cycle was repeated two times. The solvent was then carefully removed under vacuum, yielding a solution of dimethylketene *N*-isopropylimine (**61**) (ca. 50 wt%, determined by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy with an internal standard) as an intermediate. The remaining solvent could be identified as thionyl chloride by degradation with H<sub>2</sub>O and by detection of both chloride by AgCl-precipitation after addition of aq. AgNO<sub>3</sub> and SO<sub>2</sub> by bleaching of wet iodine-potassiumiodide-paper in the gas phase.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, 303 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 3.96 (sept, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 1H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.71 (s, 6H, N=C=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.18 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3 Hz, 6H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 141.8 (N=Cq=C), 76.8 (N=C=Cq(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 54.7 (NCH), 22.3 (NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20.1 (br, N=C=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.0 (br, N=C=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**37p** The intermediate solution (22.2 mg, 100  $\mu$ mol, 1.00 equiv.), B(2,3,6-F<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (**4d**) (2.0 mg, 5.0  $\mu$ mol, 5.0 mol%) and hexamethylbenzene (HMB, **60**) (5.4 mg, 33  $\mu$ mol, 0.33 equiv.) as an internal standard were placed in a GC-vial and dissolved in 0.6 mL abs. CHCl<sub>3</sub>. The sample was then transferred to a Millireactor and charged with hydrogen (80 bar). The Millireactor was heated with an oil bath to 70 °C for 40 h. Subsequently, the Millireactor was depressurized and the crude reaction mixture was transferred into an NMR tube and analyzed by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy. Yield: 50% (as determined by integration against the <sup>1</sup>H-NMR integral of HMB).

The crude product was suspended in Et<sub>2</sub>O using an ultrasonic bath. The suspension was subsequently centrifuged (3000 rpm for 10 min) and the supernatant solvent was pipetted off. This washing cycle was repeated two times. Finally, the white ammonia salt **37p** was dried under reduced pressure and analyzed by NMR spectroscopy and mass spectrometry.

**MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z*: 116.1 [M]<sup>+</sup>; **HRMS** (C<sub>7</sub>H<sub>18</sub>N<sup>+</sup>): calc. *m/z* 116.1439, found 116.1441.

**<sup>1</sup>H-NMR** (700 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 9.25 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.41 (br, 1H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.73 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.27 (sept, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.48 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 6H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.11 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 6H, NCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (176 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 51.5 (NCH<sub>2</sub>), 50.9 (NCH), 26.0 (NCH<sub>2</sub>CH), 21.6 (NCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.0 (NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).



## 8 Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström
acac	Acetylacetonat
Äquiv./equiv.	Äquivalent(e)
Ar	aromatisch
atm	physikalische Atmosphäre (1 atm = 1,01325 bar = 101325 Pa)
BMIM	1-Butyl-3-methylimidazolium
Bn	Benzyl
br	verbreitertes Signal
Bu	Butyl
ca.	<i>circa</i> (ungefähr)
CH	Cyclohexan
Cy	Cyclohexyl
δ	chemische Verschiebung (NMR)
d	Dublett
DCM	Dichlormethan
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ee	<i>enantiomeric excess</i> (Enantiomerenüberschuss)
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EF	elektrisches Feld (-Modell)
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl
ET	Elektronentransfer (-Modell)
<i>et al.</i>	und andere
FLP	Frustriertes Lewis-Paar
g	Gramm
ggü.	gegenüber
h	Stunde(n)
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>
Hz	Hertz
<i>i</i> Pr	Isopropyl
<i>J</i>	Kopplungskonstante (NMR)

---

kat.	katalytisch
K	Kelvin
M	molar
m	Multiplett
Me	Methyl
Mes	Mesityl, 2,4,6-Trimethylphenyl-
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
mL	Milliliter
mmol	Millimol
min	Minute(n)
µmol	Mikromol
MS	Massenspektrometrie
<i>m/z</i>	Masse-zu-Ladungs-Verhältnis
nm	Nanometer
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
Ph	Phenyl
pK <sub>s</sub>	Negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante
ppm	<i>parts per million</i>
q	Quartett
R	Rest
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RT/rt	Raumtemperatur
s	Singulett
sept	Septett
t	Triplet
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
t <sub>R</sub>	Retentionszeit
Tf	Triflyl (Trifluormethansulfonyl)
THF	Tetrahydrofuran
TLC	<i>thin layer chromatography</i>
Ts	Tosyl
Triphos	1,1,1-Tris(diphenylphosphinomethyl)ethan
UV	ultraviolet
ÜZ	Übergangszustand

## 9 Anhang

### 9.1 Kurzfassung der Dissertation

The hydrogenation of carboxamides is still a challenging field for preparative chemistry in terms of reactivity and chemoselectivity. Although progress was made towards the implementation of catalytical methods, stoichiometric reductive reagents or transition metal complexes are still necessary. Frustrated Lewis pairs (FLPs) bear the ability of the metal-free hydrogen activation, which led to the introduction of many hydrogenation protocols with FLP catalysts. This unique reactivity contains great potential for an application in the metal-free hydrogenation of carboxamides, which represents an important method for the preparation of amines in a pharmacological context.

This work introduces a novel hydrogenation protocol for secondary and tertiary carboxamides by employing FLPs as catalytic entity and molecular hydrogen as sole reductant. The reduction was made possible by electrophilic activation of the carboxamide substrates with stoichiometric amounts of oxalyl chloride or thionyl chloride. Subsequent reduction of this intermediate by the FLP in the presence of hydrogen forms the amines as hydrochloride salts. The reaction proceeds at temperatures between 50-70 °C with catalyst loadings as low as 2 mol% and 80 bar hydrogen pressure. A total amount of 51 carboxamide examples were investigated, which shows the broad versatility and the high functional group tolerance of the method.

---

Die chemoselektive Hydrierung von Carboxamiden ist aufgrund ihrer geringen Reaktivität immer noch eine große Herausforderung für die präparative Chemie. Trotz großer Fortschritte bei der Verwendung von Katalysatorsystemen sind immer noch stöchiometrische Reduktionsmittel oder Übergangsmetallbasierte Katalysatoren vonnöten. Die metallfreie Aktivierung von molekularem Wasserstoff durch frustrierte Lewis-Paare (FLPs) sorgte für einen Durchbruch in der Hydrierungsschemie und führte zu einer Reihe von metallfrei katalysierten Hydrierungen für unterschiedlichste Substratklassen. Eine metallfreie Hydrierung von Carboxamiden mit FLP-Katalysatoren wäre vor allem für die Synthese von pharmakologisch wirksamen Aminen interessant.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Entwicklung einer neuartigen metallfreien Hydrierung von tertiären und sekundären Carboxamiden mit molekularem Wasserstoff als Reduktionsmittel und einem FLP als Katalysator. Möglich wird dieser Reaktionsverlauf durch vorherige elektrophile Aktivierung der Carboxamide mit stöchiometrischen Mengen Oxalylchlorid oder Thionylchlorid. Diese aktiven Intermediate wirken anschließend als Lewis-Base neben einer Boran-basierten Lewis-Säure in einer FLP-katalysierten, heterolytischen H<sub>2</sub>-Spaltung, die zur Reduktion des Intermediates und zur Generierung des Amino-Produktes als Hydrochlorid führt. Die Reaktion findet bei moderaten Temperaturen von 50-70 °C unter 80 bar H<sub>2</sub>-Druck mit einer Katalysatorbeladung von bis zu 2 mol% statt. 51 Carboxamid-Beispiele konnten erfolgreich hydriert werden, darunter Carboxamide mit üblichen funktionellen Gruppen, was die universelle Anwendbarkeit der vorgestellten Methode unterstreicht.

## 9.2 Erklärungen

### Anerkennung der Promotionsordnung

Hiermit erkenne ich die Promotionsordnung der Fakultät für Naturwissenschaften der Universität Paderborn vom 12. November 2012 an. Erlassen von der Universität Paderborn aufgrund des § 2 Abs. 4 und des § 67 Abs. 3 des Gesetzes über die Hochschulen des Landes Nordrhein-Westfalen (Hochschulgesetz – HG) vom 31. Oktober 2006 (GV.NRW. 2006 S. 474), geändert durch Art. 1 des Gesetzes zur Änderung des Hochschulgesetzes, des Kunsthochschulgesetzes und weiterer Vorschriften vom 31. Januar 2012 (GV.NRW. 2012 S. 90). Erneut geändert am 30. Juni 2016 aufgrund des § 2 Absatz 4 und des § 67 Absatz 3 des Gesetzes über die Hochschulen des Landes Nordrhein-Westfalen (Hochschulgesetz – HG) vom 16. September 2014 (GV.NRW. S. 547) durch die Satzung zur Änderung der Promotionsordnung der Fakultät für Naturwissenschaften.

---

(Nikolai Sitte)

### Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

---

(Nikolai Sitte)

### 9.3 Wissenschaftliche Laufbahn

-entfällt-

### 9.4 Wissenschaftliche Beiträge

#### 9.4.1 Publikationen:

**N. A. Sitte**, L. Köring, M. Bursch, S. Grimme, J. Paradies, “*Frustrated Lewis Pair Catalyzed Hydrogenation of Secondary Amides: Expanding the Scope of the Metal-Free Hydrogen Activation*”, manuscript in preparation.

**N. A. Sitte**, M. Bursch, S. Grimme, J. Paradies, “*Frustrated Lewis Pair Catalyzed Hydrogenation of Amides: Halides as Active Lewis Base in the Metal-Free Hydrogen Activation*” *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 159-162.

S. Tamke, Z.-W. Qu, **N. A. Sitte**, U. Flörke, S. Grimme, J. Paradies, “*Frustrated Lewis Pair-Catalyzed Cycloisomerization of 1,5-Enynes via a 5-endo-dig Cyclization/Protodeborylation Sequence*” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4336-4339.

#### 9.4.2 Vorträge:

*"Frustfreie Hydrierung: Molekularer Wasserstoff als Reduktionsmittel für Iminium-Salze", Regionaltreffen der FCI-Stipendiaten, Münster, Germany, 18.12.2017.*

*"Katalysatoren: Motivation auf molekularer Ebene", Paderborner Wissenschaftstage, Paderborn, Germany, 27.06.2016.*

#### 9.4.3 Posterbeiträge:

**N. A. Sitte**, J. Paradies, *"Catalytic Metal-Free Reduction of functionalized Amides using Hydrogen: Frustrated Lewis Pair Mediated Hydrogenation with Halides as Active Lewis Base"*, **21<sup>st</sup> JCF Frühjahrssymposium**, Bremen, Germany, 20.03. - 23.03.2019.

**N. A. Sitte**, J. Paradies, *"Frustrated Lewis Pair Catalyzed Hydrogenation of Amides: Halides as Active Lewis Base in the Metal-Free Hydrogen Activation "*, **ORCHEM 2018**, Berlin, Germany, 10.09. - 12.09.2018.

S. Tamke, Z.-W. Qu, **N. A. Sitte**, U. Flörke, S. Grimme, J. Paradies, *"Frustrated Lewis Pair-catalyzed cycloisomerization of 1,5-enynes via 5-endo-dig cyclization/protodeborylation sequence"*, **ORCHEM 2016**, Weimar, Germany, 05.09. - 07.09.2016.

### 9.5 Danksagung

Der erste und allergrößte Dank gilt selbstverständlich meinem Doktorvater Prof. Dr. Jan Paradies. Während der Ausarbeitung dieser Dissertation konnte ich mich stets auf seinen kompetenten Rat und seine volle Unterstützung verlassen. Als Mentor und Vorbild förderte er nicht nur meine fachliche sondern auch meine persönliche Entwicklung auf ein Niveau, welches ich selbst nicht für möglich gehalten habe. Ich bin ich sehr glücklich und stolz, dass ich diese wertvolle Zeit im Arbeitskreis Paradies (AKP) absolvieren durfte.

Prof. Dr. Dirk Kuckling danke ich für die freundliche Übernahme der Zweitkorrektur dieser Arbeit.

Ich danke weiterhin allen Kooperationspartnern für ihren Einsatz und ihre Mühen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Hervorheben möchte ich hierbei den Beitrag von PD Dr. Hans Egold, der nicht nur als drittes Mitglied meiner Prüfungskommission beiwohnt, sondern auch einen enormen Anteil der in dieser Arbeit verwendeten NMR-Spektren gemessen hat. Auf seinen fachkundigen Rat und seine Unterstützung auch bei außergewöhnlichen Spektroskopieexperimenten konnte ich mich stets verlassen. Weiterhin danke ich Karin Stolte, die mich am NMR-Spektrometer ebenfalls stets zuverlässig und hilfsbereit unterstützt hat.

Für die zahlreichen Bestimmungen der Molekularmassen danke ich dem Team der Massenspektrometrie, Dr. Adam Neuba, Dr. Heinz Weber und Mariola Zukowski.

Garrit Wicker danke ich für die akribische, blitzschnelle und zuverlässig kritische Korrektur dieser Arbeit sowie für die vielen fruchtbaren Diskussionen.

Den von mir betreuten Studierenden, Laura Köring, Rundong Zhou und Shenyu Liu danke ich für ihren fleißigen Einsatz und für die gute Zusammenarbeit. Insbesondere Laura Köring hat sowohl mit ihrer Bachelorarbeit als auch mit ihrer Masterarbeit wertvolle Beiträge zu dieser Dissertation geleistet. Ihr gebührt mein besonderer Dank, ich wünsche ihr bei ihrer eigenständigen Forschung viel Erfolg und viel Freude.

Ich bedanke mich weiterhin bei Dr. Alexander F. G. Maier, der mit der Betreuung meiner Masterarbeit meinen Weg in den *AKP* geebnet und hilfreiche Anmerkungen zu dieser Dissertation gegeben hat.

Den *alten Hasen* des *AKP*, Dr. Sergej Tamke, Dr. Peter Oechsle und Dr. Sebastian Tussing, danke ich für ihre Vorbildfunktion und für den vortrefflichen und unvergesslichen Einstieg in meine Zeit als Doktorand.

Bei meinem Arbeitskreis, dem unvergleichlichen *AKP*, bestehend aus Peng Hou, Arne Stepen, Garrit Wicker und Benedikt Sieland, bedanke ich mich für die wunderbare Zeit im Labor wie auch für die wunderbare Zeit außerhalb des Labors.

Dank gilt ebenfalls meinen guten Freunden, hierbei insbesondere Mattes Bühren und Mark Menzel, durch deren Beitrag die Belastungen der Promotion stets im beherrschbaren Rahmen blieben.

Bei meiner Familie, hierbei insbesondere meinen Eltern, möchte ich mich auch bedanken. Ihre Unterstützung reicht sehr lange zurück und hat seither nichts an ihrer Intensität eingebüßt.

Zuletzt danke ich Katrin für ihren unschätzbaran Beistand, in guten wie in schlechten Zeiten.

## 10 Literatur

- [1] a) D. Stoltzenberg, *Chem. Unserer Zeit* **1999**, *33*, 359–364; b) P. J. Fischer, F. E. Kühn, *Chem. Unserer Zeit* **2019**, *53*, 112–124.
- [2] a) F. Schüth, *Chem. Unserer Zeit* **2006**, *40*, 92–103; b) M. Röper, *Chem. Unserer Zeit* **2006**, *40*, 126–135.
- [3] a) C. E. Garrett, K. Prasad, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 889–900; b) E. Nakamura, K. Sato, *Nat. Mater.* **2011**, *10*, 158–161.
- [4] J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *44*, 108–110.
- [5] D. M. Heinekey, A. Lledös, J. M. Lluch, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 175–182.
- [6] G. N. Lewis, *Chemical Catalogue Company, New York* **1923**.
- [7] J. N. Brönsted, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1923**, *42*, 718–728.
- [8] T. M. Lowry, *Chem. & Ind.* **1923**, *42*, 43–47.
- [9] W. B. Jensen, *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 1–22.
- [10] H. C. Brown, H. I. Schlesinger, S. Z. Cardon, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 325–329.
- [11] a) G. Wittig, E. Benz, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 1999–2013; b) W. Tochtermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 351–371.
- [12] G. C. Welch, R. R. San Juan, J. D. Masuda, D. W. Stephan, *Science* **2006**, *314*, 1124–1126.
- [13] G. C. Welch, L. Cabrera, P. A. Chase, E. Hollink, J. D. Masuda, P. Wei, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2007**, 3407–3414.
- [14] G. C. Welch, T. Holtrichter-Roessmann, D. W. Stephan, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 1904–1906.
- [15] G. C. Welch, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1880–1881.
- [16] a) D. W. Stephan, G. Erker, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 50–81; b) D. W. Stephan, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6400–6441; c) G. Erker, D. W. Stephan, *Frustrated Lewis Pairs I*, Springer, Berlin, Heidelberg, **2013**; d) G. Erker, D. W. Stephan, *Frustrated Lewis Pairs II*, Springer, Berlin, Heidelberg, **2013**.
- [17] a) J. Paradies, *Synlett* **2013**, *24*, 777–780; b) J. Paradies, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 283–294.
- [18] T. A. Rokob, I. Bakó, A. Stirling, A. Hamza, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4425–4437.
- [19] a) T. A. Rokob, A. Hamza, A. Stirling, T. Soós, I. Pápai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2435–2438; b) L. Rocchigiani, G. Ciancaleoni, C. Zuccaccia, A. Macchioni, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 112–115.
- [20] T. A. Rokob, A. Hamza, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10701–10710.
- [21] G. Skara, F. D. Vleeschouwer, P. Geerlings, F. D. Proft, B. Pinter, *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 16024.
- [22] S. J. Geier, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3476–3477.
- [23] a) A. Hamza, A. Stirling, T. András Rokob, I. Pápai, *Int. J. Quantum Chem.* **2009**, *109*, 2416–2425; b) I. Bakó, A. Stirling, S. Bálint, I. Pápai, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 9023–9025.
- [24] a) S. Grimme, H. Kruse, L. Goerigk, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1402–1405; b) B. Schirmer, S. Grimme, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7942–7944.
- [25] P. A. Chase, G. C. Welch, T. Jurca, D. W. Stephan, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8196–8199.
- [26] a) V. Sumerin, F. Schulz, M. Atsumi, C. Wang, M. Nieger, M. Leskelä, T. Repo, P. Pyykkö, B. Rieger, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14117–14119; b) P. Spies, S. Schwendemann, S. Lange, G. Kehr, R. Fröhlich, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7543–7546.
- [27] D. W. Stephan, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5740–5746.
- [28] P. A. Chase, T. Jurca, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2008**, 1701–1703.
- [29] T. A. Rokob, A. Hamza, A. Stirling, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2029–2036.
- [30] S. Tussing, L. Greb, S. Tamke, B. Schirmer, C. Muhle-Goll, B. Luy, J. Paradies, *Chemistry* **2015**, *21*, 8056–8059.
- [31] S. Tussing, K. Kaupmees, J. Paradies, *Chemistry* **2016**, *22*, 7422–7426.
- [32] L. Greb, P. Oña-Burgos, B. Schirmer, S. Grimme, D. W. Stephan, J. Paradies, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10311–10315.
- [33] L. Greb, S. Tussing, B. Schirmer, P. Oña-Burgos, K. Kaupmees, M. Lökov, I. Leito, S. Grimme, J. Paradies, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2788.

- [34] S. Tussing, *Frustrierte Lewispaare: von autoinduzierter Hydrierung von Iminen zur FLP-Reaktivitätsskala*. Dissertation, Shaker Verlag, Aachen, 2017.
- [35] L. Greb, C.-G. Daniliuc, K. Bergander, J. Paradies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5876–5879.
- [36] G. Eros, H. Mehdi, I. Pápai, T. A. Rokob, P. Király, G. Tárkányi, T. Soós, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6559–6563.
- [37] V. Fasano, M. J. Ingleson, *Synthesis* **2018**, 50, 1783–1795.
- [38] Markus Lindqvist, Nina Sarnela, Victor Sumerin, Konstantin Chernichenko, Markku Leskelä, Timo Repo, *Dalton Trans.* **2012**, 41, 4310–4312.
- [39] L. E. Longobardi, Connie Tang, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2014**, 43, 15723–15726.
- [40] D. J. Scott, M. J. Fuchter, A. E. Ashley, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 15813–15816.
- [41] T. Mahdi, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 15809–15812.
- [42] R. H. Morris, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 8588–8654.
- [43] L. J. Hounjet, C. Bannwarth, C. N. Garon, C. B. Caputo, S. Grimme, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7492–7495.
- [44] Á. Gyömöre, M. Bakos, T. Földes, I. Pápai, A. Domján, T. Soós, *ACS Catal.* **2015**, 5, 5366–5372.
- [45] D. J. Scott, T. R. Simmons, E. J. Lawrence, G. G. Wildgoose, M. J. Fuchter, A. E. Ashley, *ACS Catal.* **2015**, 5, 5540–5544.
- [46] M. Bakos, Á. Gyömöre, A. Domján, T. Soós, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 5217–5221.
- [47] G. Eros, K. Nagy, H. Mehdi, I. Pápai, P. Nagy, P. Király, G. Tárkányi, T. Soós, *Chemistry* **2012**, 18, 574–585.
- [48] É. Dorkó, M. Szabó, B. Kótai, I. Pápai, A. Domján, T. Soós, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 9512–9516.
- [49] Y. Hoshimoto, T. Kinoshita, S. Hazra, M. Ohashi, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 7292–7300.
- [50] A. M. Smith, R. Whyman, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 5477–5510.
- [51] J. Clayden, N. Greeves, S. G. Warren, *Organische Chemie*, 2. Aufl., Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg, 2013.
- [52] C. Hackenberger, *Chem. Unserer Zeit* **2006**, 40, 174–183.
- [53] A. Uffer, E. Schlittler, *Helv. Chim. Acta* **1948**, 31, 1397–1400.
- [54] B. Wojcik, H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 2419–2424.
- [55] H. J. Schneider, H. Adkins, S. M. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4287–4290.
- [56] M. Stein, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2231–2234.
- [57] A. A. Núñez Magro, G. R. Eastham, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **2007**, 3154–3156.
- [58] J. Coetzee, D. L. Dodds, J. Klankermayer, S. Brosinski, W. Leitner, A. M. Z. Slawin, D. J. Cole-Hamilton, *Chemistry* **2013**, 19, 11039–11050.
- [59] J. R. Cabrero-Antonino, E. Alberico, K. Junge, H. Junge, M. Beller, *Chem. Sci.* **2016**, 7, 3432–3442.
- [60] M.-L. Yuan, J.-H. Xie, Q.-L. Zhou, *ChemCatChem* **2016**, 8, 3036–3040.
- [61] R. Kuwano, M. Takahashi, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1017–1020.
- [62] a) S. Hanada, T. Ishida, Y. Motoyama, H. Nagashima, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7551–7559; b) J. T. Reeves, Z. Tan, M. A. Marsini, Z. S. Han, Y. Xu, D. C. Reeves, H. Lee, B. Z. Lu, C. H. Senanayake, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 47–52.
- [63] C. Cheng, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 11304–11307.
- [64] M. Igarashi, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1945–1947.
- [65] S. Zhou, K. Junge, D. Addis, S. Das, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9507–9510.
- [66] S. Das, D. Addis, S. Zhou, K. Junge, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1770–1771.
- [67] B. J. Simmons, M. Hoffmann, J. Hwang, M. K. Jackl, N. K. Garg, *Org. Lett.* **2017**, 19, 1910–1913.
- [68] a) G. Barbe, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 18–19; b) G. Pelletier, W. S. Bechara, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12817–12819.
- [69] P.-Q. Huang, Q.-W. Lang, Y.-R. Wang, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 4235–4243.
- [70] R. C. Chadwick, V. Kardelis, P. Lim, A. Adronov, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7728–7733.
- [71] A. Augurusa, M. Mehta, M. Perez, J. Zhu, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 12195–12198.
- [72] Y. Li, J. A. La Molina de Torre, K. Grabow, U. Bentrup, K. Junge, S. Zhou, A. Brückner, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11577–11580.

- [73] A. Chardon, T. Mohy El Dine, R. Legay, M. de Paolis, J. Rouden, J. Blanchet, *Chemistry* **2017**, *23*, 2005–2009.
- [74] a) A. J. Stepen, M. Bursch, S. Grimme, D. W. Stephan, J. Paradies, *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 15473–15476; b) A. J. Stepen, M. Bursch, S. Grimme, D. W. Stephan, J. Paradies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15253–15256.
- [75] a) U. Mayer, V. Gutmann, W. Gerger, *Monatsh. Chem.* **1975**, *106*, 1235–1257; b) V. Gutmann, *Coord. Chem. Rev.* **1976**, *18*, 225–255; c) M. A. Beckett, D. S. Brassington, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, *Inorg. Chem. Commun.* **2000**, *3*, 530–533; d) M. A. Beckett, D. S. Brassington, M. E. Light, M. B. Hursthouse, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 1768–1772; e) M. A. Beckett, G. C. Strickland, J. R. Holland, K. Sukumar Varma, *Polymer* **1996**, *37*, 4629–4631.
- [76] a) J. V. Braun, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 3210–3213; b) B. A. Phillips, G. Fodor, J. Gal, F. Letourneau, J. J. Ryan, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3309–3327.
- [77] J. Dupont, C. S. Consorti, P. A. Z. Suarez, R. F. de Souza, *Org. Synth.* **2002**, *79*, 236.
- [78] a) N. A. Sitte, M. Bursch, S. Grimme, J. Paradies, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 159–162; b) H. Zhu, Z.-W. Qu, S. Grimme, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 4609–4612.
- [79] a) A. Vilsmeier, A. Haack, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1927**, *60*, 119–122; b) O. Meth-Cohn, S. P. Stanforth in *Comprehensive organic synthesis. Selectivity, strategy, and efficiency in modern organic chemistry* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, Oxford, England, New York, **1991**, S. 777–794.
- [80] J. A. Hatnean, J. W. Thomson, P. A. Chase, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 301–303.
- [81] É. Dorkó, B. Kótai, T. Földes, Á. Gyömöre, I. Pápai, T. Soós, *J. Organomet. Chem.* **2017**, *847*, 258–262.
- [82] P. Benndorf, C. Preuß, P. W. Roesky, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1150–1155.
- [83] H. Takahashi, T. Fukami, H. Kojima, T. Yamakawa, H. Takahashi, T. Sakamoto, T. Nishimura, M. Nakamura, T. Yosizumi, K. Niijima et al., *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3473–3481.
- [84] S. Hünig, W. Rehder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 304–305.
- [85] G. R. Krow, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 435–449.
- [86] a) J. von Braun, *Angew. Chem.* **1934**, *47*, 611–615; b) H. Ulrich, *The Chemistry of Imidoyl Halides*, Springer US, New York, NY, **1968**.
- [87] A. J. Mancuso, D. S. Brownfain, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4148–4150.
- [88] a) M. Ullrich, A. J. Lough, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 52–53; b) M. Ullrich, A. J. Lough, D. W. Stephan, *Organometallics* **2010**, *29*, 3647–3654.
- [89] R. S. Mane, B. M. Bhanage, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2621–2629.
- [90] M. Zhu, K.-i. Fujita, R. Yamaguchi, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9102–9109.
- [91] X. Chen, T. Chen, Q. Li, Y. Zhou, L.-B. Han, S.-F. Yin, *Chemistry* **2014**, *20*, 12234–12238.
- [92] A. D. Mohanty, C. Bae, *J. Mater. Chem. A* **2014**, *2*, 17314–17320.
- [93] E. Racine, F. Monnier, J.-P. Vors, M. Taillefer, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2818–2821.
- [94] M. D. Ganton, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4777–4779.
- [95] S. Vokkaliga, J. Jeong, W. R. LaCourse, A. Kalivretenos, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2722–2724.
- [96] G. N. Papadopoulos, C. G. Kokotos, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7023–7028.
- [97] H. N. Al-Jallo, A. A. Hussain, H. B. Mansoor, A. A. Sameh, S. K. Al-Saidi, *J. Chem. Eng. Data* **1984**, *29*, 479–481.
- [98] I. S. Akhrem, D. V. Avetisyan, L. Afanas'eva, S. V. Vitt, P. V. Petrovskii, A. Orlinkov, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1399–1404.
- [99] S. K. Davidsen, P. D. May, J. B. Summers, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5482–5485.
- [100] T. T. Dang, Y. Zhu, J. S. Y. Ngiam, S. C. Ghosh, A. Chen, A. M. Seayad, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1406–1410.
- [101] E. Takacs, R. Skoda-Foldes, P. Acs, E. Muller, G. Kokotos, L. Kollar, *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 62–67.
- [102] D. Chang, H.-J. Feiten, K.-H. Engesser, J. B. van Beilen, B. Witholt, Z. Li, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1859–1862.
- [103] Y. Li, F. Jia, Z. Li, *Chemistry* **2013**, *19*, 82–86.
- [104] X. Jin, K. Kataoka, T. Yatabe, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7212–7217.
- [105] Y. Motoyama, K. Mitsui, T. Ishida, H. Nagashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13150–13151.
- [106] L. A. Shastri, S. L. Shastri, C. D. Bathula, M. Basanagouda, M. V. Kulkarni, *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 476–484.

- [107] W. J. Kerr, D. M. Lindsay, P. K. Owens, M. Reid, T. Tuttle, S. Campos, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 7182–7186.
- [108] P. C. Too, G. H. Chan, Y. L. Tnay, H. Hirao, S. Chiba, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3719–3723.
- [109] M. Lorion, A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon, *Synthesis* **2009**, *2009*, 1897–1903.
- [110] Z. Wang, L. Zhu, F. Yin, Z. Su, Z. Li, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4258–4263.
- [111] J. Gawronski, K. Gawronska, P. Skowronek, A. Holmén, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 234–241.
- [112] N. Ohmura, A. Nakamura, A. Hamasaki, M. Tokunaga, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 5042–5045.
- [113] A. Martínez, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, F. Rodríguez, R. Sanz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4633–4637.
- [114] M. Xia, Y. Wang, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 403–408.
- [115] A. Bartoszewicz, M. Kalek, J. Nilsson, R. Hiresova, J. Stawinski, *Synlett* **2008**, *2008*, 37–40.
- [116] C. Betschart, B. Schmidt, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1999–2021.
- [117] B. L. Tran, B. Li, M. Driess, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2555–2563.
- [118] J. Ding, L. Cao, J. Wang, W. Xue, Y. Zhu, A. Wu, *J. Chem. Res.* **2011**, *35*, 298–301.
- [119] N. Kokare, R. Nagawade, V. Rane, D. Shinde, *Synthesis* **2007**, *2007*, 766–772.
- [120] F. Fache, L. Jacquot, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3313–3314.
- [121] L. S. Baugh, J. A. Sissano, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2002**, *40*, 1633–1651.
- [122] V. Evans, M. F. Mahon, R. L. Webster, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7593–7597.
- [123] W. Przychodzeń, *Heteroat. Chem.* **2006**, *17*, 676–684.
- [124] C. G. Jørgensen, B. Frølund, J. Kehler, A. A. Jensen, *ChemMedChem* **2011**, *6*, 725–736.
- [125] R. A. Green, D. Pletcher, S. G. Leach, R. C. D. Brown, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1198–1201.
- [126] C. Cazorla, E. Métay, M. Lemaire, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8615–8621.