

Asymmetrische Synthese

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201510910
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201510910

Basenfreie katalytische asymmetrische C-C-Kupplung mit terminalen Inamiden als effizienter Zugang zu multifunktionellen Trifluormethylalkoholen

Andrea M. Cook und Christian Wolf*

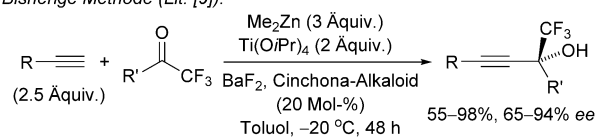
Abstract: Die asymmetrische Addition terminaler Inamide an Trifluormethylketone mit einem leicht zugänglichen chiralen Zink-Katalysator ergibt CF₃-substituierte tertiäre Propargylalkohole mit bis zu 99 % Ausbeute und 96 % ee. Der Ausschluss von organischen Zinkadditiven und Basen sowie der Nutzen der Produkte für Synthesen sind besondere Merkmale dieser Reaktion. Der Wert der β -Hydroxy- β -trifluormethylinamide ist exemplarisch mit ausgewählten Umwandlungen zu chiralen Z- und E-Enamiden, einem Amid und N,O-Ketenacetalen belegt. Die äußerst regioselektive Hydratisierung, stereoselektive Reduktionen und Hydroacyloxylierungen erfolgen mit hohen Ausbeuten und ohne Erosion des ee der verwendeten β -Hydroxyinamide.

Die Bedeutung der trifluormethylsubstituierten Propargylalkohol-Gruppe, zum Beispiel im Anti-HIV-Arzneimittel Efavirenz, hat die Entwicklung mehrerer Methoden, die dieses Motiv in racemischer Form herstellen, stimuliert.^[1] Im Unterschied zum allgemeinen Fortschritt bei asymmetrischen Alkinadditionen an Aldehyde,^[2] Ketone^[3] und Imine,^[4] verbleiben Umsetzung von Trifluormethylketonen weiterhin eine Herausforderung,^[5] die anfangs das Einsetzen von stöchiometrischen Mengen an Lithium- oder Zink-Aminalkoxiden erforderte.^[6] Shibasaki und Mitarbeiter zeigten zuerst die Möglichkeit der asymmetrischen Katalyse auf, um CF₃-substituierte Propargylalkohole mit bis zu 52 % ee zu erhalten.^[7] Ein bedeutender Schritt in diesem Forschungsgebiet wurde 2011 gemacht, als Carreira und Mitarbeiter über ein autokatalytisches Verfahren berichteten, das auf die Produktion einer Efavirenz-Vorstufe zugeschnitten ist.^[8] Zur gleichen Zeit stellten Ma und Mitarbeiter eine Methode zur Alkinaddition vor, die auf 2.5 Äquivalenten Alkin, 3 Äquivalenten Me₂Zn und 2 Äquivalenten Ti(OiPr)₄ sowie katalytischen Mengen eines Cinchona-Alkaloids und BaF₂ beruht und nichtenolisierbare Trifluormethylketone in 55–98 % Ausbeute und mit 65–94 % ee liefert.^[9]

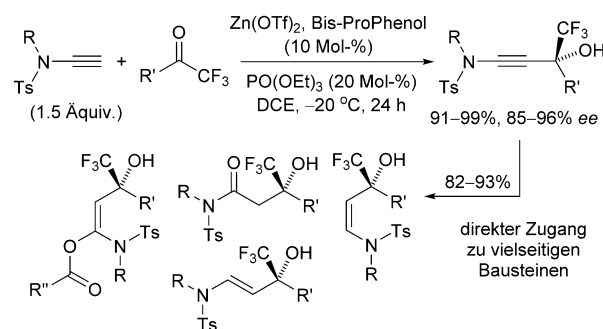
Terminale Inamide sind in der jüngeren Vergangenheit zunehmend als leicht zugängliche Ersatzverbindungen für hochreaktive und weniger praktische Inamine verwendet worden; sie wurden in einigen Cycloadditionen^[10] und in anderen Reaktionen eingesetzt.^[11] Dagegen ist der Nutzen

der terminalen Inamide in nukleophilen Additionen nur spärlich untersucht worden,^[12] und über die Reaktion mit Trifluormethylketonen ist bis heute nicht berichtet worden. Wir vermuteten, dass eine katalytische asymmetrische Methode für die Addition von terminalen Inamiden an Trifluoracetophenon und seine Derivate die verbleibenden Nachteile der Reaktion mit Alkinen, insbesondere die Verwendung eines Überschusses an pyrophorem Dimethylzink, ausräumen könnte. Die enantioselective Synthese von Inamidderivatisierten, CF₃-substituierten Propargylalkoholen würde gleichzeitig einen neuen Zugang zu einer Vielfalt an hoch funktionalisierten chiralen chemischen Bausteinen öffnen, wenn man die einzigartige Reaktivität der polarisierten N-substituierten Dreifachbindung nutzen könnte (Schema 1).^[13] Die jüngste Einführung einer praktischen zweistufigen Synthese für terminale Inamide aus Tosylamiden und Trichlorethylen durch Anderson et al. war ein exzellenter Ausgangspunkt für unsere Studie.^[14]

Bisherige Methode (Lit. [9]):



Diese Studie:



Schema 1. Die katalytische asymmetrische Inamid-Addition an Trifluormethylketone bietet einen praktischen Zugang zu chiralen Enamiden, Amid und N,O-Ketenacetalen mit CF₃-substituierten tertiären Alkoholen.

Zu Beginn dieser Untersuchung verwendeten wir *N*-Ethynyl-*N*-butylbenzolsulfonamid (**1**) und andere Inamide in verschiedenen Literaturprotokollen, die zuvor für katalytisch enantioselective Alkinadditionen an Carbonylelektrophile entwickelt worden waren. Diese Untersuchungen verliefen eher erfolglos, die asymmetrische Inamidaddition an Trifluor-

[*] A. M. Cook, Dr. C. Wolf

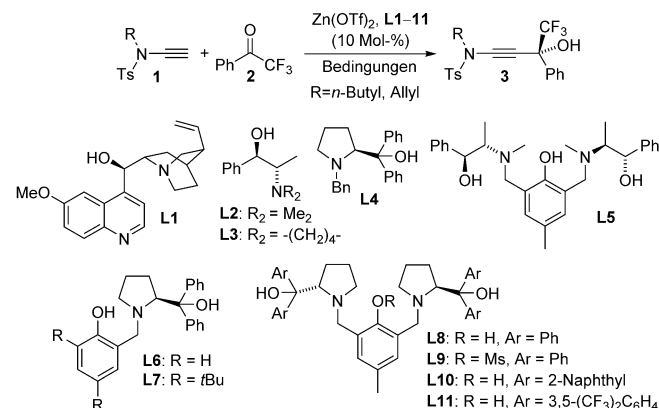
Department of Chemistry, Georgetown University
37th and O Streets, Washington, DC 20057 (USA)
E-Mail: cw27@georgetown.edu
Homepage: <http://www.thewolfgrouponline.com/>Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201510910> zu finden.

oractophenon gelang jedoch in Gegenwart katalytischer Mengen an Zinktriflat, *N*-Methylephedrin und einem Überschuss an Et₃N oder *i*Pr₂NEt. Weitere Untersuchungen zeigten dann, dass die Ausbeuten und *ee*-Werte je nach Herkunft des eingesetzten tertiären Amins stark variierten.^[15] Eine sorgfältige Reinigung des verwendeten Amins sowie Untersuchungen von potenziellen Verunreinigungen und Aminzersetzungsprodukten, die in geringen Mengen präsent sein und die Inamidaddition beeinträchtigen könnten, führten nicht zu einer Aufklärung. Wir entschieden uns daher, eine praktische katalytische Methode, die sowohl organische Zinkverbindungen als auch Aminadditive ausschließt, zu entwickeln. Ein umfangreiches Screening von Zink- und Kupferkomplexen, einer Vielfalt an chiralen Liganden in verschiedenen Lösungsmitteln und die Analyse von Effekten durch (MeO)₃PO, (EtO)₃PO, Ph₃PO, Ph₃PS, *t*Bu₃P, HMPA oder anderer Additive auf die asymmetrische Induktion und den Reaktionsumsatz ergab unterschiedliche Ergebnisse. Anfangs wurden moderate *ee*-Werte mit 10 Mol-% Zinktriflat und **L1–L4** erhalten. Erfreulicherweise erfolgt die Reaktion zwischen dem leicht zugänglichen Inamid **1** und **2** auch wenn die genannten Katalysatoren ohne Triethylamin oder Hünig-Base eingesetzt werden, und **3** wurde so mit bis zu 95 % Ausbeute bei 25 °C erhalten (Tabelle 1; Nr. 1–4).

Obwohl erfolgversprechende Ergebnisse mit Chinin erhalten wurden,^[16] wendeten wir uns Trosts Bis-ProPhenolen zu, da diese im Sinne einer Ligandenoptimierung einfacher zu modifizieren sind.^[17] Der Einsatz von **L5–7**, die entweder *N*-Methylephedrin- oder Diphenylprolinol-Einheiten am Phenolring tragen, brachte keine Verbesserung (Nr. 5–7), doch der C₂-symmetrische Ligand **L8** lieferte **3** innerhalb von 16 Stunden mit 87 % Ausbeute und 89 % *ee*. Prinzipiell gleiche Ergebnisse wurden mit dem *N*-Allyl-Analogon von **1** erhalten, was impliziert, dass diese Methode sich für verschiedene Inamide eignet (vergleiche Nr. 8 und 12). Die freie Phenolgruppe scheint von entscheidender Bedeutung für die katalytische Aktivität von **L8** zu sein, und mit **L9** wurden sehr niedrige Ausbeuten erhalten. Die Verwendung des Naphthylanalogs **L10** verbesserte die Ausbeute, allerdings auf Kosten der Enantioselectivität, während **L11** schlechte Ergebnisse lieferte (Nr. 10 und 11). Im weiteren testeten wir daher Reaktionen in verschiedenen Lösungsmitteln und bei verschiedenen Temperaturen mit 10 Mol-% Zn(OTf)₂ und **L8** (Nr. 13–20). Chlorierte Lösungsmittel stellten sich als besonders geeignet heraus und gaben durchweg hohe Ausbeuten und Enantiomerentüberschüsse. Mit Dichlorethan erhielten wir über 90 % *ee*, wenn die Reaktionstemperatur wenigstens bis auf 0 °C gesenkt wurde, allerdings erhöhte sich die Reaktionsdauer auf ungefähr 2 Tage. Um den Katalyseumsatz zu erhöhen, wurden geringe Mengen an Triethylphosphat zugegeben, sodass wir **3** in 96 % Ausbeute und 96 % *ee* bei –20 °C in 24 Stunden erhielten (Nr. 21).

Die Inamidaddition ist ligandenbeschleunigt und erfolgt nicht in Abwesenheit des Zinkkatalysators (siehe die Hintergrundinformationen).^[18] Die Anwendung unseres optimierten basenfreien Protokolls auf Phenylacetylen führte zu einer schleppenden Umwandlung zum Propargylalkohol und geringer Ausbeute. Eine ¹H-NMR-Analyse einer stöchiometrischen Mischung aus Zinktriflat, Bis-ProPhenol-Ligand und

Tabelle 1: Optimierung der Zinktriflat-katalysierten asymmetrischen Inamid-Addition an Trifluoracetophenon.



Nr.	Ligand	R	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	L1	<i>n</i> Bu	DCE, 25 °C, 20 h	75	48
2	L2	<i>n</i> Bu	DCE, 25 °C, 20 h	95	44
3	L3	<i>n</i> Bu	DCE, 25 °C, 20 h	89	33
4	L4	<i>n</i> Bu	DCE, 25 °C, 16 h	27	3
5	L5	<i>n</i> Bu	DCE, 25 °C, 20 h	15	22
6	L6	<i>n</i> Bu	DCE, 25 °C, 16 h	25	14
7	L7	<i>n</i> Bu	DCE, 25 °C, 16 h	72	45
8	L8	<i>n</i> Bu	DCE, 25 °C, 16 h	87	89
9	L9	<i>n</i> Bu	DCE, 25 °C, 20 h	15	0
10	L10	<i>n</i> Bu	DCE, 25 °C, 16 h	93	80
11	L11	<i>n</i> Bu	DCE, 25 °C, 16 h	22	9
12	L8	Allyl	DCE, 25 °C, 16 h	88	86
13	L8	<i>n</i> Bu	CH ₂ Cl ₂ , 25 °C, 20 h	95	87
14	L8	<i>n</i> Bu	CHCl ₃ , 25 °C, 20 h	95	86
15	L8	<i>n</i> Bu	Toluol, 25 °C, 16 h	70	78
16	L8	<i>n</i> Bu	THF, 25 °C, 16 h	55	66
17	L8	<i>n</i> Bu	ACN, 25 °C, 20 h	90	31
18	L8	<i>n</i> Bu	EtOH, 25 °C, 20 h	5	n.d.
19	L8	<i>n</i> Bu	DCE, 0 °C, 45 h	78	93
20	L8	<i>n</i> Bu	DCE, –10 °C, 51 h	73	91
21 ^[a]	L8	<i>n</i> Bu	DCE, –20 °C, 24 h	96	96

[a] (EtO)₃PO (20 Mol-%). DCE = 1,2-Dichlorethan.

1 in deuteriertem Chloroform zeigte die Bildung eines Zn-**L8**-Komplexes, aber kein Anzeichen der Koordination und Aktivierung des Inamids (siehe die Hintergrundinformationen). Die Reaktion schließt vermutlich eine „Side-on“- oder „End-on“-Zink-Inamid-Zwischenverbindung, die nicht in Abwesenheit des Trifluormethylketons entsteht, ein. In Übereinstimmung mit einer Studie von Cozzi et al.^[19] ist es daher möglich, dass das Substrat eine zentrale Rolle bei der Inamidaktivierung und dem eigenen Umsatz spielt. Insgesamt unterstreichen diese Sachverhalte die einzigartige Reaktivität terminaler Inamide im Vergleich zu einfachen Alkinen und das besondere Verhalten von Trifluormethylketonen. Nachdem wir eine basenfreie katalytische Methode, die pyrophore Dialkylzinkreagentien und andere stöchiometrische Additive ausschließt, für die asymmetrische Addition von leicht zugänglichen Inamiden an **2** entwickelt hatten, begannen wir mit der Untersuchung des Anwendungsbereiches. Der Einsatz einfacher Trifluoracetophenon-Analoga in unserem Verfahren ergab die β-Hydroxyinamide **5**, **7** und **9** in 96–97 % Ausbeute und mit 94–96 % *ee* (Nr. 2–4 in Tabelle 2). Ähnliche

Tabelle 2: Asymmetrische katalytische Addition von Inamiden an Trifluormethylketone.

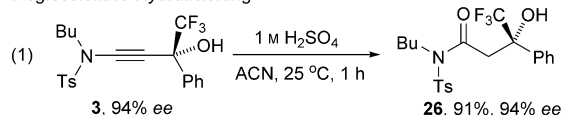
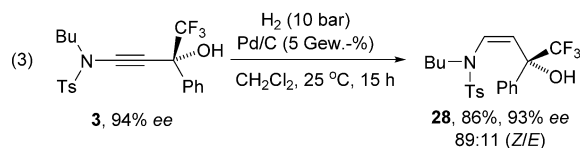
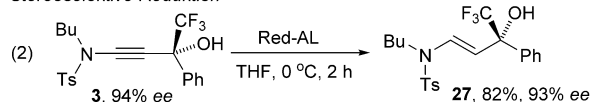
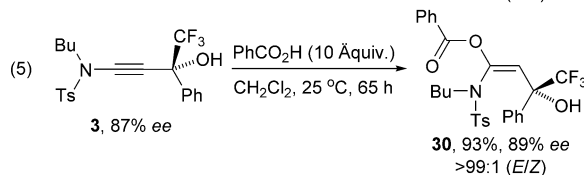
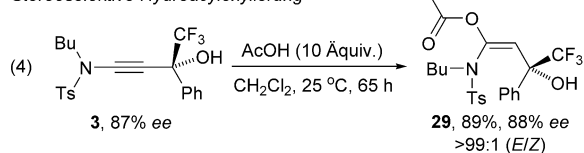
$\text{Bu-N-Ts} \equiv + \text{R-C(=O)-CF}_3 \xrightarrow[\text{DCE, 24 h, -20}^\circ\text{C}]{\text{Zn(OTf)}_2, \text{L8 (10 Mol-)}, \text{PO(OEt)}_3 \text{ (20 Mol-)}} \text{R-N-Ts} \equiv \text{C(OH)(CF}_3\text{)-R}$				
Nr.	CF ₃ -Keton	β-Hydroxyinamid	Ausbeute ^[a] [%]	ee [%]
1			96	96
2			97	95
3			97	94
4			95	96
5			97	94
6			95	93
7			97	90
8			99	92
9			91	90
10			99	89
11			99	90
12 ^[b]			91	85

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] 0°C, 50 h. Die absolute Konfiguration von **3** wurde mittels Kristallographie der partiell reduzierten bzw. hydroacyloxylierten Derivate **28** und **30** bestimmt (siehe die Hintergrundinformationen).

Ergebnisse wurden mit einer Serie an funktionalisierten Analoga erhalten (Nr. 5–12).

Der Wert der β-Hydroxyinamide für Synthesen beruht auf der hohen Dichte an funktionellen Gruppen, die in einem

relativ kleinen chiralen Baustein vereint sind. Die trifluormethylierten tertiären chiralen Alkoholgruppen stellen ein zunehmend attraktives Motiv mit potenziellen medizinischen Anwendungen dar,^[20] und die benachbarte Inamideinheit fügt eine einzigartige Vielfalt an Syntheseoptionen hinzu, die orthogonal zu der Chemie von C-substituierten Propargylalkoholen sind. Daran anknüpfend untersuchten wir selektive Umwandlungen, die einen neuen Zugang zu generell anspruchsvollen Strukturen ermöglichen. Im Unterschied zu Alkinen kann die Inamideinheit als maskierte Amidbindung betrachtet werden, und wir entschlossen uns daher, eine katalytische Methode für die regioselektive Hydratisierung zu entwickeln. Nachdem wir einige Säuren und Lösungsmittel untersucht hatten, fanden wir, dass **3** in Gegenwart verdünnter Schwefelsäure bei Raumtemperatur glatt in **26** überführt wird. Mit diesem Verfahren stellten wir das β-Hydroxysulfonamid **26** mit 91 % Ausbeute und ohne Verringerung des Enantiomerenüberschusses im Vergleich zur Ausgangsverbindung her [Gleichung (1) in Schema 2]. Als

Regioselektive Hydratisierung**Stereoselektive Reduktion****Stereoselektive Hydroacyloxylierung****Schema 2.** Selektive Umwandlung von β-Hydroxyinamiden.

nächstes wendeten wir uns der Herstellung von *N*-Tosyl-β-hydroxyenaminen zu, die Substrate für die Synthese einer Vielzahl an Verbindungen, einschließlich Aminocyclopropylcarbinole und 1,3-Aminalkohole, sind.^[21] Urabe und Mitarbeiter entwickelten ursprünglich eine diastereoselektive Methode, die mithilfe eines chiralen Sulfonamid-Auxiliars *N*-Tosyl-*E*-β-hydroxyenamine durch Ti-vermittelte Inamidaddition an Aldehyde produziert.^[22] Walsh et al. entwickelten eine asymmetrische Route zu einer Serie von *E*-Isomeren, die

auf schrittweiser Hydroborierung interner *N*-Tosylinamide, Bor-zu-Zink-Transmetallierung und katalytischer nukleophiler Addition an Aldehyde in einem Reaktionsansatz beruht.^[21a] Wir ergänzten nun diese Methoden, die *E*-Enamine mit einer sekundären Alkoholgruppe produzieren, und öffneten einen stereoselektiven Zugang zu *Z*- wie *E*-*N*-Tosyl- β -hydroxyenaminen mit einer tertiären chiralen Carbinolgruppe. Die selektive Reduktion von **3** mit Red-Al oder durch Pd-katalysierte Hydrierung ergab **27** bzw. **28** mit 82–86 % Ausbeute und 93 % *ee* [Gleichungen (2) und (3) in Schema 2].

Schließlich untersuchten wir die Möglichkeit einer milden diastereoselektiven Addition von Carbonsäuren an das Inamid **3**. Unseres Wissens sind bisher wenige achirale α -Acyloxyenamide hergestellt worden. Lam et al. synthetisierten zuerst α -Acyloxyenamide durch Palladium-katalysierte Hydroacyloxylierung von Inamiden bei 70 °C. und sie verwendeten diese N,O-Ketenacetale in Umlagerungen.^[23] Eine metallfreie Verfahren, das moderate bis hohe Ausbeuten allerdings bei noch höheren Temperaturen (100 °C) ermöglicht, wurde vor kurzem publiziert.^[24] Wir stellten fest, dass die Hydroacyloxylierung von **3** mit Essig- und Benzoessäure in Dichlormethan bei Raumtemperatur ohne Verlust der Enantiomerenreinheit gelingt. In beiden Fällen wurden die *E*-Isomere mit hoher Diastereoselektivität (*E/Z* > 99:1) produziert und wir erhielten **29** und **30** in 89 % bzw. 93 % Ausbeute [Gleichungen (4) und (5) in Schema 2].^[25]

Langsames Einengen konzentrierter Chloroform- bzw. Dichlormethan-Lösungen von **28** und **30** ergab Einkristalle, die für Röntgenstrukturanalysen zur Bestimmung der absoluten und relativen Konfigurationen geeignet waren (Abbildung 1).^[26] Diese Enamide zeigen relativ kurze C=C-Bindungen (1.319–1.325 Å) und wesentlich längere C-N-Bindungen (1.421–1.437 Å) im Vergleich zu typischen Enaminen, was die erhöhte thermische Stabilität und die leichtere Isomerisierung erklärt.

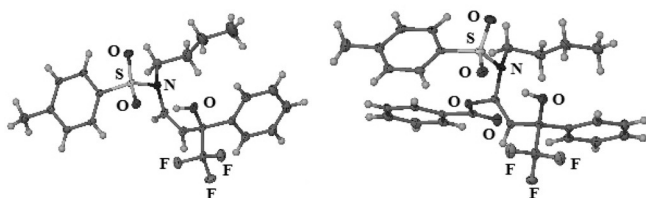


Abbildung 1. Röntgenstrukturen von (S,Z)-**28** (links) und (S,E)-**30** (rechts). Ausgewählte Bindungslängen für **28** [Å]: C=C: 1.325, N-C(sp²): 1.437; **30**: C=C: 1.319, N-C(sp²): 1.421, O-C(sp²): 1.411.

Zusammengefasst haben wir die erste katalytische enantioselektive Addition von terminalen Inamiden an Trifluormethylketone vorgestellt. Die Reaktion erfolgt in der Gegenwart katalytischer Mengen an Zn(OTf)₂, eines Bis(prolinol)phenol-Liganden und Triethylphosphat und bietet einen praktischen Zugang zu vielseitigen CF₃-substituierten tertiären Propargylalkoholen, die in hohen Ausbeuten und mit hohen Enantiomerenüberschüssen erhalten werden. Die Nützlichkeit der tertiären β -Hydroxy- β -trifluormethylinamide als Synthesebausteine wurde mit einer ausgeprägt regio- und stereoselektiven Hydrtisierung, stereoselektiven Reduktionen und

Hydroacyloxylierungen belegt, die trifluormethylierte chirale Alkohole mit benachbarten *Z*- und *E*-Enamid-, Amid- und N,O-Ketenacetal-Funktionen ergaben.

Experimentelles

3: Zinktriflat (7.4 mg, 0.02 mmol), (*R,R*)-(-)-**L8** (14.8 mg, 0.022 mmol), **1** (75.0 mg, 0.30 mmol), **2** (35 mg, 0.20 mmol) und Triethylphosphat (7.3 mg, 0.04 mmol) wurden in 1,2-Dichlorethan (0.2 mL) unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei –20 °C gerührt. Aufarbeitung mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, 1 % Et₃N in CH₂Cl₂ als mobile Phase) ergab **3** als farbloses Öl (82.0 mg, 0.19 mmol, 96 %, 96 % *ee*). ¹H-NMR (400 MHz): δ = 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.43–7.36 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.44–3.32 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.67–1.58 (m, 2H), 1.40–1.29 (m, 2H), 0.90 ppm (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹³C-NMR (100 MHz): δ = 145.0, 135.4, 134.3, 129.9, 129.4, 128.2, 127.7, 127.2, 123.4 (q, *J* = 285.6 Hz), 81.7, 73.4 (q, *J* = 32.5 Hz), 67.4, 50.9, 29.8, 21.7, 19.4, 13.5 ppm. Der *ee*-Wert wurde mittels HPLC an Phenomenex Cellulose-3 bestimmt. C,H,N-Analyse für C₂₁H₂₂F₃NO₃S (%): ber. C 59.28, H 5.21, N 3.29; gef.: C 59.02, H 5.12, N 3.29.

Danksagung

Wir danken den National Institutes of Health (GM106260) für finanzielle Unterstützung.

Stichwörter: Enamide · Homogene Katalyse · Inamide · Organische Fluorverbindungen · Synthesemethoden

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 2929–2933
Angew. Chem. **2016**, 128, 2982–2986

- [1] a) V. R. Chintareddy, K. Wadhwa, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4482; b) C. A. Correia, K. Gilmore, D. T. McQuade, P. H. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 4945; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 5028; c) L. Wang, N. Liu, B. Dai, X. Ma, L. Shi, *RSC Adv.* **2015**, 5, 10089.
- [2] a) N. K. Anand, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9687; b) X. Li, G. Lu, W. H. Kwok, A. S. C. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12636; c) G. Gao, R.-G. Xie, L. Pu, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5417; d) R. Takita, K. Yakura, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13760; e) G. Gao, Q. Wang, X.-Q. Yu, R.-G. Xie, L. Pu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 122; *Angew. Chem.* **2006**, 118, 128; f) C. Wolf, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10996.
- [3] a) P. G. Cozzi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2895; *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3001; b) G. Lu, X. Li, X. Jia, W. L. Chan, A. S. C. Chan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5057; *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5211; c) T. Ohshima, T. Kawabata, Y. Takeuchi, T. Kakinuma, T. Iwasaki, T. Yonezawa, H. Murakami, H. Nishiyama, K. Mashima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6296; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 6420.
- [4] a) C. Wie, C. J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5638; b) N. Gommermann, C. Koradin, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5763; *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5941; c) T. F. Knöpfel, P. Aschwanden, T. Ichikawa, T. Watanabe, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5971; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6097; d) J.-X. Ji, J. Wu, A. S. C. Chan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102, 11196; e) P. de Armas, D. Tejedor, F. Garcia-Tellado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1013; *Angew. Chem.* **2010**, 122, 1029.

- [5] Für exzellente Aufsätze: a) B. M. Trost, A. H. Weiss, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 963; b) J. Nie, H.-C. Guo, D. Cahard, J.-A. Ma, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 455; c) S. Li, J.-A. Ma, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 7439.
- [6] a) A. S. Thompson, E. G. Corley, M. F. Huntington, E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8937; b) L. Tan, C.-Y. Chen, R. D. Tillyer, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 711; *Angew. Chem.* **1999**, 111, 724.
- [7] R. Motoki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2997.
- [8] N. Chinkov, A. Warm, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2957; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 3014.
- [9] G.-W. Zhang, W. Meng, H. Ma, J. Nie, W.-Q. Zhang, J.-A. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3538; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 3600.
- [10] a) H. Li, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4462; b) X. Zhang, R. P. Hsung, H. Li, Y. Zhang, W. L. Johnson, R. Figueroa, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3477; c) M. F. Martínez-Esperón, D. Rodriguez, L. Castedo, C. Saá, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2213; d) B. Witulski, T. Stengel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2426; *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2521; e) B. Witulski, C. Alayrac, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3281; *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3415; f) R. B. Dateer, B. S. Shaibu, R.-S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 113; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 117.
- [11] a) R. Tanaka, A. Yuza, Y. Watai, D. Suzuki, Y. Takayama, F. Sato, M. Urabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7774; b) D. Tanaka, Y. Sato, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7730; c) M. R. Tracey, Y. Zhang, M. O. Frederick, J. A. Mulder, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2209; d) S. Couty, B. Liegault, C. Meyer, J. Cossy, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2511; e) Z. F. Al-Rashid, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2008**, 10, 661; f) M. O. Frederick, J. A. Mulder, M. R. Tracey, R. P. Hsung, J. Huang, K. C. M. Kurtz, L. Shen, C. J. Douglas, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2368.
- [12] a) M. Egi, Y. Yamaguchi, N. Fujiwara, S. Akai, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1867; b) X.-N. Wang, G. N. Winston-McPherson, M. Walton, Y. Zhang, R. P. Hsung, K. A. DeKorver, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6233; c) X.-N. Wang, R. P. Hsung, Q. Rui, S. K. Fox, M.-C. Lv, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2514; d) A. M. Cook, C. Wolf, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 3151; e) P. Zhang, A. M. Cook, Y. Liu, C. Wolf, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4167; f) A. M. Cook, C. Wolf, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2377.
- [13] Exzellente Aufsätze über Inamidchemie: a) G. Evano, A. Coste, K. Jouvin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2840; *Angew. Chem.* **2010**, 122, 2902; b) K. A. DeKorver, H. Li, A. G. Lohse, R. Hayashi, Z. Lu, Y. Zhang, R. P. Hsung, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 5064; c) X.-N. Wang, H.-S. Yeom, L.-C. Fang, S. He, Z.-X. Ma, B. L. Kedrowski, R. P. Hsung, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 560.
- [14] Erstklassige Beispiele von Synthesen terminaler Inamide: a) B. Witulski, M. Goessmann, *Chem. Commun.* **1999**, 1879; b) D. Brückner, *Tetrahedron* **2006**, 62, 3809; c) D. Rodriguez, L. Castedo, C. Saa, *Synlett* **2007**, 1963; d) T. Hamada, X. Ye, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 833; e) S. J. Mansfield, C. D. Campbell, M. W. Jones, E. A. Anderson, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 3316.
- [15] Beispiele für die asymmetrische Addition von Alkinen an Aldehyde mit $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, Aminalkoholen und Aminadditiven: a) D. E. Frantz, R. Fassler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1806; b) B. Jiang, Z. Chen, W. Xiong, *Chem. Commun.* **2002**, 1524; c) E. R. Graham, R. R. Tykwinski, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6574; mehrere Berichte über inkonsistente Ergebnisse mit diesen Methoden sind auf Variationen der $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ -Qualität zurückgeführt worden: d) J. A. Marshall, M. P. Bourbeau, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3197; e) J. E. D. Kirkham, T. D. L. Courtney, V. Lee, J. E. Baldwin, *Tetrahedron* **2005**, 61, 7219, zit. Lit.; f) M. D. B. Fenster, G. R. Dake, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 639; g) für allgemeine Aufsätze zu diesem Thema, siehe Lit. [5].
- [16] Cinchona-Alkaloid-katalysierte Alkinadditionen an Ketone: siehe Lit. [9] und L. Liu, R. Wang, Y.-F. Kang, C. Chen, Z.-Q. Xu, Y.-F. Zhou, M. Ni, H.-Q. Cai, M.-Z. Gong, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1084.
- [17] Bis-ProPhenol-katalysierte asymmetrische Alkinadditionen an Aldehyde mittels Dimethylzink: a) B. M. Trost, A. H. Weiss, A. Jacobi von Wangelin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8; b) B. M. Trost, V. S. Chan, D. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5186; c) B. M. Trost, B. A. Quintard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6704; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 6808; d) B. M. Trost, M. J. Bartlett, A. H. Weiss, A. Jacobi von Wangelin, V. S. Chan, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 16498.
- [18] Wir haben das Inamid in geringem Überschuss eingesetzt, aber prinzipiell die gleichen Ergebnisse wurden mit 1.0 Äquivalenten von **1** und 1.5 Äquivalenten von **2** erhalten. Die Reaktion verläuft schleppend ohne **L8** und ergibt **3** in nur 47% Ausbeute nach 26 h. Der Austausch von $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ durch Et_2Zn ergibt racemisches **3**.
- [19] P. G. Cozzi, J. Rudolph, C. Bolm, P.-O. Norrby, C. Tomasini, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5733.
- [20] J. Wang, M. Sanchez-Rosello, J. L. Acena, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2432.
- [21] a) P. Valenta, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14179; b) K. Gopalaiah, H. B. Kagan, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 4599.
- [22] S. Hirano, Y. Fukudome, R. Tanaka, F. Sato, H. Urabe, *Tetrahedron* **2006**, 62, 3896.
- [23] D. L. Smith, W. R. F. Goundry, H. W. Lam, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1505.
- [24] S. Xu, J. Liu, D. Hu, X. Bi, *Green Chem.* **2015**, 17, 184.
- [25] Die Hydroacyloxylierungen wurden mit Chargen von **3**, die während der Optimierungsphase hergestellt wurden und leicht geringere *ee*-Werte hatten, durchgeführt.
- [26] CCDC-1438550 [(*S,Z*)-**28**] und -1438551 [(*S,E*)-**30**] enthalten die kristallographischen Daten für diese Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre erhältlich.

Eingegangen am 24. November 2015
Online veröffentlicht am 25. Januar 2016