



Design und enantioselektive Synthese von Cashmeran-Riechstoffen mithilfe der „Enol-Katalyse“**

Irene Felker, Gabriele Pupo, Philip Kraft* und Benjamin List*

Roger L. Snowden zum 65. Geburtstag gewidmet

Abstract: Durch Überlagerungsanalysen wurden neue Cashmeran-Riechstoffe entworfen, deren kurze Synthesen auf einer neuartigen Brønsted-Säure-katalysierten asymmetrischen Michael-Addition von nichtaktivierten α -substituierten Ketonen beruht. Dieser Schlüsselschritt wurde durch eine neue Art der Enol-Aktivierungskatalyse realisiert, die unterschiedliche cyclische Ketone mit α -quartären Stereozentren in guten bis sehr guten Ausbeuten und mit hohen Enantioselektivitäten zugänglich macht. Die enantiomerenreinen Zielstrukturen wurden durch anschließende McMurry-Kupplung und Suga-Ito-Oxidation hergestellt. Ein Enantiomer hat tatsächlich die typischen Geruchscharakteristika von Cashmeran.

Cashmeran (**1**)^[1] ist ein parfümatisch besonders wertvoller synthetischer Riechstoff, der einen blumig-fruchtigen Moschuscharakter perfekt mit koniferig-holzigen Aspekten vereint. Hohe Cashmeran-Gehalte von rund 25 % finden sich etwa in dem von Maurice Roucel komponierten „Dans Tes Bras“ (Frederic Malle, 2008) und in „Duro“ (Nasomatto, 2007) von Alessandro Gualtieri. Da Cashmeran auch charakterprägender Bestandteil angesagter Oudh/Adlerholz-Kompositionen ist, hat es in letzter Zeit stark an Popularität in der Parfümeurspalette hinzugewonnen. Dessen ungeachtet sind fast keine weiteren Riechstoffe mit Cashmeran-Profil bekannt.^[2] Die Enantiomere von **1** haben ähnliche Geruchs-eigenschaften und innerhalb der Standardabweichung auch

dieselben Schwellenwerte (siehe die Hintergrundinformationen). Im Folgenden werden das erfolgreiche Design und die enantioselektive Synthese einer neuen Klasse von bicyclischen Cashmeran-Riechstoffen vorgestellt, das uns zur Entwicklung einer neuartigen Brønsted-Säure-katalysierten asymmetrischen Michael-Addition inspirierte und die „Enol-Katalyse“ als neue universelle organokatalytische Aktivierungsmethode etabliert.

Vor kurzem erst wurde ein *tert*-Butyl-substituiertes 5,5-Dimethylcyclopentenylbutanon **2** entdeckt, das den typischen Cashmeran-Geruch mit ausgeprägten Moschus-Facetten in Richtung von Moxalon aufweist, im Vergleich zu Cashmeran (**1**, 0.89 ng L⁻¹ Luft, Abbildung 1) aber einen recht hohen

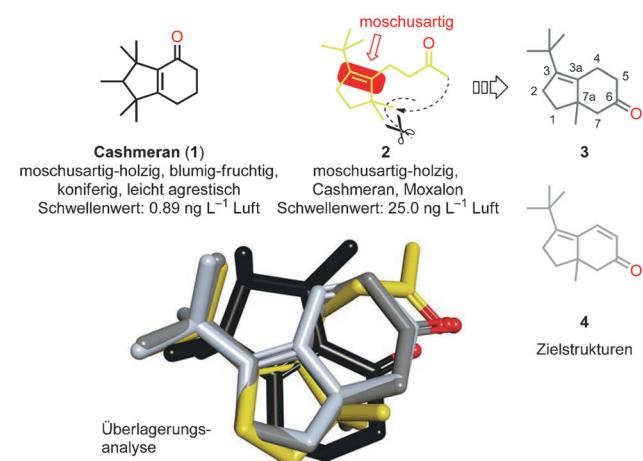


Abbildung 1. Design der neuen potenziellen Cashmeran-Riechstoffe **3** und **4** (abgestufte Grautöne) durch Überlagerungsanalyse einer kürzlich gefundenen Dimethylcyclopentenylbutanon-Leitstruktur **2** (gold) mit Cashmeran-ähnlichen Geruchseigenschaften auf Cashmeran (**1**, schwarz) mit dem MOE-Software-Paket.^[3] Der „Feature Overlap“ *F* (Wert: -102.4) charakterisiert die Konfigurationsähnlichkeit anhand des negativen Wertes der Wahrscheinlichkeitsdichte-Überlagerungsfunktion, der „grand alignment score“ (Wert: -78.6) die gesamte Überlagerungswahrscheinlichkeitsdichte.

[*] I. Felker, Dr. P. Kraft

Givaudan Schweiz AG, Fragrance Research
Überlandstrasse 138, 8600 Dübendorf (Schweiz)

E-Mail: philip.kraft@givaudan.com
Homepage: <http://www.givaudan.com>

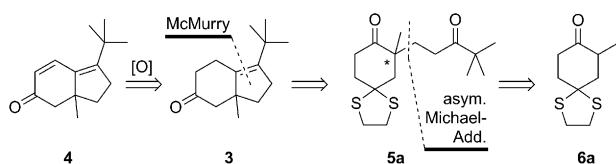
G. Pupo, Prof. Dr. B. List
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
E-Mail: list@kofo.mpg.de

[**] Wir danken Alain E. Alchenberger und Dominique Lelievre herzlich für die olfaktorischen Auswertungen, Katarina Grman für die Schwellenwert-Messungen und die e.r.-Bestimmungen, Dr. Gerhard Brunner und Dr. Veronika Zelenay für die NMR-Experimente und IR-Spektren sowie Dr. Fabian Kuhn und Dr. Susanne Kern für die Massenspektrometrie-Daten. Außerdem sind wir der Max-Planck-Gesellschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie (Stipendium an G.P.) für die großzügige Unterstützung dankbar, der GC- und HPLC-Abteilung des MPI für Kohlenforschung sowie Hendrik van Thienen und Dr. Sébastien Prevost für die Synthese von (S)-TRIP in großem Maßstab sowie Prof. Dr. Nuno Maulide und Dr. Marco Luparia für hilfreiche Diskussionen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201409591> zu finden.

non-Ringsystemen **3** und **4** führt zu einer Überlagerung,^[3] in der der *tert*-Butylrest von **2** auf einer *gem*-Dimethylgruppe von Cashmeran (**1**) zu liegen kommt, während das andere sterisch anspruchsvolle quartäre Zentrum von **2** die α -Methylen-Einheit des Cyclohexenonrings von **1** abbildet (Abbildung 1). Das quartäre Kohlenstoffatom C-7a der Zielstrukturen **3** und **4** wird dabei zu einem Stereozentrum, dessen Nachbarschaft zum Carbonyl-Osmophor einen differenzierenden Einfluss auf die Geruchseigenschaften ausüben sollte. Die Zielstrukturen **3** wie **4** überlagern beide gut mit den Leitstrukturen **1** und **2**, und wären damit Cashmeran-Riechstoffe mit quartären Stereozentren.

Wie in der Retrosynthese gezeigt (Schema 1), beruht unsere Strategie zum Aufbau von **3** und **4** auf einer regio- und enantioselektiven Michael-Addition von *tert*-Butylvinylketon



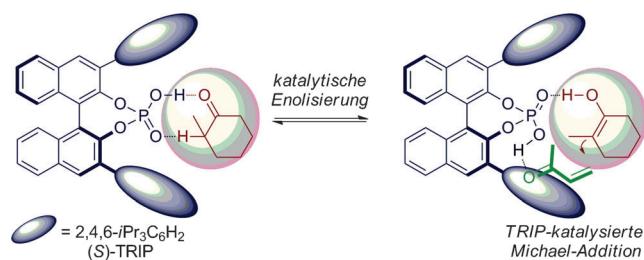
Schema 1. Retrosynthetische Zergliederung der Zielstrukturen **3** und **4**.

(**7a**) zum einfach geschützten 2-Methylcyclohexan-1,4-dion **6a**, gefolgt von einer intramolekularen McMurry-Kupplung zur Einführung der Doppelbindung. Die abgeflachte Struktur des Dienons **4**, die besser mit dem planaren Ringsystem von Cashmeran (**1**) überlagert, wäre dann durch Saegusa-Ito-Reaktion oder eine ähnliche Oxidation zugänglich.

Der herausfordernde Schlüsselschritt erfordert die selektive Umsetzung auf der sterisch stärker abgeschirmten Seite des α -substituierten Ketons **6a**. Zunächst wurde dies nach Pfau und d'Angelo versucht, die von (+)- α -Methylbenzylamin abgeleitete Imine einzusetzen.^[5] Carter und Mitarbeiter^[6] stellten kürzlich eine Thioharnstoff-Aktivierung unter Enamin-Bildung mit chiralen primären Amin-Resten zum Aufbau α -quartärer Stereozentren aus α -alkylsubstituierten Cycloalkanonen und elektronenarmen Alkenen vor, die allerdings nicht auf Vinylketone übertragbar ist. In beiden Fällen wurde Tautomerisierung zum thermodynamisch bevorzugten Enamin beobachtet. All unseren Bemühungen zum Trotz, lieferte letztere Methode nur sehr unbefriedigende Umsätze, während nach der vorangegangenen Methode zwar Produkte mit gutem e.r.-Wert (91:9) erhalten wurden, aber stöchiometrische Mengen enantiomerenreiner Amine sowie zwei zusätzliche Schritte (Imin-Bildung/-Spaltung, siehe die Hintergrundinformationen) nötig waren. Die Begrenztheit beider Methoden und das anspruchsvolle Aufeinandertreffen des O,O-Acetal-Substrats von **6a** mit dem sterisch abgeschirmten Vinylketon **7a** machten die Erarbeitung einer neuen Strategie unumgänglich.

Trotz der vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten von enantiomerenreinen Kohlenstoff-basierten α,α -disubstituierten Cyclohexanon-Baustein in der organischen Synthese ist nur eine begrenzte Auswahl katalytischer Systeme zu deren Synthese bekannt. In den meisten Fällen erfolgt diese über Allylierungen mit π -Allylpalladium-Komplexen,^[7] oder über

Michael-Reaktionen aktiverer Substrate, wie z. B. β -Ketoester oder Diketone.^[8] Die selektive Bildung von Enolaten α -verzweigter Ketone stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar und manche Allylierungsmethoden umgehen diese mit vorgebildeten Enolaten^[9] oder durch decarboxylierende allylische Alkylierung^[10] unter Pd⁰-Katalyse.^[11] Organokatalytische Ansätze zum Aufbau solcher stereogener Zentren beruhen überwiegend auf Phasentransfer^[12] oder Enamin-Katalyse und wurden fast ausschließlich auf Dicarbonylverbindungen angewendet,^[13] erst kürzlich auch bei α -verzweigten Aldehyden.^[14] Die begrenzte Anwendbarkeit auf andere Substrate, wie beispielsweise einfache α -substituierte Ketone, kann auf die fehlende Selektivität bei der Bildung des sterisch anspruchsvollen Enamins und auf das Fehlen der β -Ester-Funktion zurückgeführt werden. Daher und durch den aus der enzymatischen Enolisierung bekannten konzentrierten Säure-Base-Mechanismus inspiriert,^[15] strebten wir einen Wechsel von der Enamin- zur Enol-Katalyse an, den wir durch eine Brønsted-Säure-katalysierte Michael-Reaktion von **6a** mit **7a** realisieren wollten (Schema 2). Säurekataly-



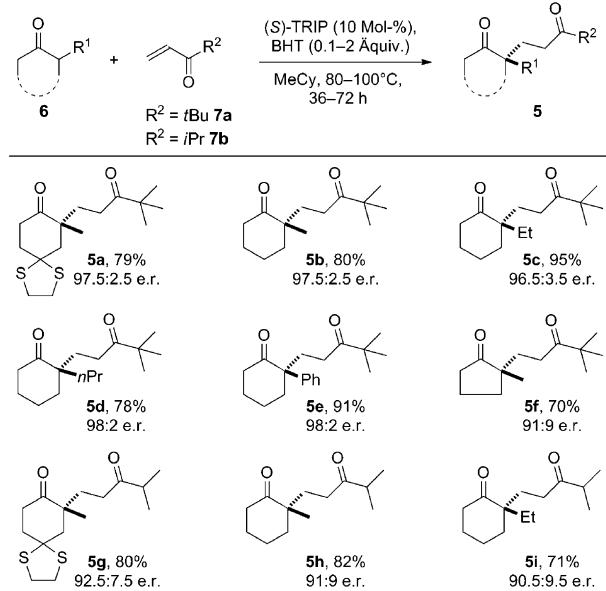
Schema 2. Design der asymmetrischen Brønsted-Säure-katalysierten Michael-Addition.

sierte Enolisierungen sind aus der Literatur^[16] bestens bekannt, weswegen wir der Ansicht waren, dass chirale Phosphorsäuren^[17] wie z. B. (*S*)-TRIP^[18] sowohl die Enolisierung des Nukleophils als auch die Aktivierung des Elektrophils mit der Brønsted-sauren P-OH- bzw. der Brønsted-basischen P=O-Einheit beschleunigen könnten. Chirale Brønsted-Säuren wurden kürzlich bei der Robinson-Anellierung von β -Ketoester-Derivaten des 1-Indanons mit Methylvinylketon verwendet.^[19] Zudem wurden einfache, unsubstituierte Ketone durch chirale Phosphorsäuren in Aldolreaktionen mit Glyoxylat aktiviert, wobei in einem Fall ein quartäres Stereozentrum aufgebaut wurde, wenngleich nur mit eingeschränkter Enantioselektivität.^[20] Eine erfolgreiche direkte Methode, die regio- und enantioselektiv vollständig kohlenstoffsubstituierte quartäre α -Stereozentren von Ketonen zugänglich macht, ist uns hingegen nicht bekannt.

Wir begannen unsere Untersuchung mit der Umsetzung von **6a** mit einem Überschuss **7a** in Gegenwart von 10 Mol-% verschiedener, chiraler von BINOL abgeleiteter Phosphorsäuren oder Disulfonimide^[21] mit unterschiedlichen Substituenten in der 3- und 3'-Position (siehe die Hintergrundinformationen). Da sich das O,O-Acetal unter den sauren Reaktionsbedingungen als instabil herausstellte, verwendeten wir das stabilere Thioacetal **6a**. Beim Erhitzen der Reaktionsgemische über 70 °C lieferten die meisten Phosphorsäuren

die gewünschten Produkte in moderaten Ausbeuten mit guten bis ausgezeichneten Enantioselektivitäten. (S)-TRIP, mit 2,4,6-*i*Pr₃C₆H₂-Substituenten in 3- und 3'-Stellung, war am besten geeignet, und interessanterweise schien die Enantioselektivität kaum von den Reaktionsbedingungen abzuhängen, was eine Reaktionsführung bei 100°C in Methylcyclohexan als Lösungsmittel ermöglichte. Einzig die radikalische Polymerisierung des Enons wurde als unerwünschte Nebenreaktion beobachtet. Durch die Verwendung von 3 Äquiv. des Elektrophils und den Zusatz von 0.1 Äquiv. BHT als Radikalfänger konnte das gewünschte Produkt **5a** aber nach 3 Tagen in 79% Ausbeute mit einem e.r.-Wert von 97.5:2.5 isoliert werden. Erfreulicherweise konnten für eine Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle von **5a** gezüchtet werden,^[22] mit deren Hilfe die absolute Konfiguration des Produktes bestimmt werden konnte (siehe die Hintergrundinformationen).

Daraufhin untersuchten wir das Substratspektrum dieser Brønsted-Säure-katalysierten asymmetrischen Michael-Addition (Schema 3). Sechsringe mit unterschiedlichen Alkyl-

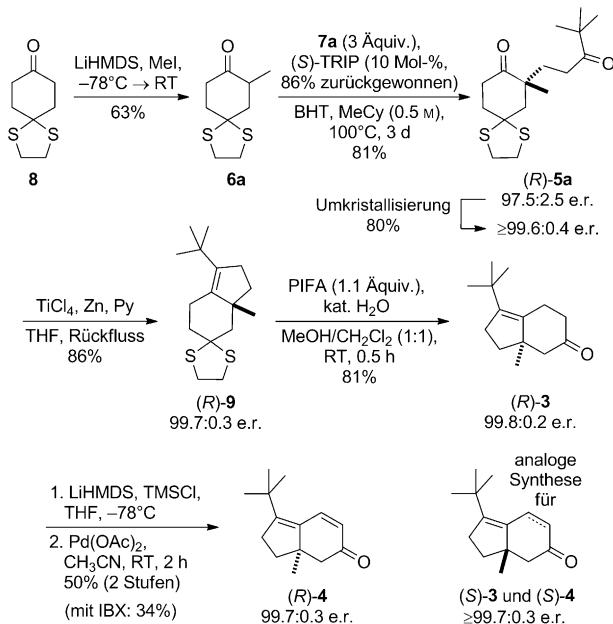


Schema 3. Substratspektrum der enantioselektiven Michael-Reaktion.

resten in α -Position ließen sich gut umsetzen. So wurden selbst bei 80°C die Produkte **5b**–**5d** nach 36 h mit guten bis ausgezeichneten Ausbeuten (78% bis 95%) und hervorragenden Enantioselektivitäten ($\geq 96.5:3.5$ e.r.) erhalten. Sogar α -Phenyl-substituierte Ketone erwiesen sich als geeignete Substrate, was an **5e** gezeigt werden konnte, das nach 36 h in einer Ausbeute von 91% und mit 98:2 e.r. isoliert wurde. Auch Fünfringsysteme können eingesetzt werden, allerdings mit leicht verminderter Enantioselektivität (**5f**, 70% Ausbeute, 91:9 e.r.). Der Austausch des Elektrophils gegen Isopropylvinylketon (**7b**) verringerte die Umsätze hingegen wegen der beschleunigten radikalischen Polymerisierung des Enons. Durch Erhöhung der Äquivalente vom Elektrophil **7b** (5 Äquiv.) und von BHT auf 2 Äquiv. wurden nach 36-stün-

digem Rühren bei 100°C die Produkte **5g**–**5i** in guten Ausbeuten (71–82%) und mit hohen Enantioselektivitäten (von 91:9 bis 92.5:7.5 e.r.) erhalten.

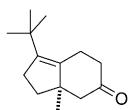
Wie in Schema 4 dargestellt, wurde diese neue Art der Enol-Aktivierung dann auf die Synthese der Zielstrukturen **3** und **4** angewendet. Die erforderliche Ausgangsverbindung **6a** wurde durch eine gewöhnliche Enolat-Alkylierung des kom-



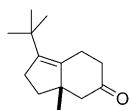
Schema 4. Synthese beider Enantiomere ($\geq 99.7:0.3$ e.r.) der Riechstoffe **3** und **4**. LiHMDS = Lithium-bis(trimethylsilyl)amid, Py = Pyridin, PIFA = Phenyliod(III)bis(trifluoracetat).

merziell erhältlichen Thioacetals **8** mit Methyliodid und LiHMDS als Base in 63% Ausbeute synthetisiert. Unter den optimierten Bedingungen der asymmetrischen Michael-Reaktion wurde darauf das Keton **6a** zum entsprechenden Addukt (*R*)-**5a** in 81% Ausbeute und mit 97.5:2.5 e.r. umgesetzt. Umkristallisierung aus Pentan lieferte ein fast perfekt enantiomerenreines Produkt ($\geq 99.6:0.4$). Daneben konnte der Katalysator in 86% Ausbeute zurückgewonnen und ohne Verlust an Aktivität und Selektivität wiederverwendet werden. Intramolekulare McMurry-Kupplung^[23] des Diketons (*R*)-**5a** nach der Methode von Lenoir^[24] mit anschließender oxidativer Entschützung der Thioketal-Guppe von (*R*)-**9**^[22] mit PIFA^[25] lieferte dann in einer Gesamtausbeute von 70% und unverändert hoher Enantioselektivität (99.8:0.2 e.r.) die erste Zielverbindung (*R*)-**3** als farblose riechende Flüssigkeit. Unter mehreren Methoden zur Einführung der α,β -Doppelbindung^[26] erwies sich die Saegusa-Ito-Oxidation^[27] als die effizienteste. Entsprechend wurde (*R*)-**3** über seinen Trimethylsilylenolether in die konjugierte Zielverbindung (*R*)-**4** (50% Ausbeute über zwei Stufen, 99.7:0.3 e.r.) überführt. In analoger Weise wurden die beiden Enantiomere (*S*)-**3** und (*S*)-**4** in hoher optischer Reinheit hergestellt, wobei (*R*)-TRIP im Schlüsselschritt verwendet wurde.

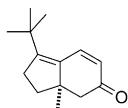
Die Geruchseigenschaften und Schwellenwerte der enantiomeren Hydroindenone **3** und **4** sind in Abbildung 2



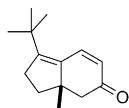
(R)-3
dunkel, holzig, agrestisch,
fruchtig in Richtung
Cashmeran, Himbeere, Iris
Schwellenwert: 5.95 ng L⁻¹ Luft



(S)-3
dunkel, holzig, agrestisch,
leicht rauchig, Vetiver,
Oudh, leicht blumig, rosig
Schwellenwert: 10.6 ng L⁻¹ Luft



(R)-4
holzig-moschusartig,
nach Cashmeran,
Methylionon
Schwellenwert: 15.1 ng L⁻¹ Luft



(S)-4
holzig, trocken, agrestisch,
konifärig, leicht fruchtig,
leicht animalisch
Schwellenwert: 37.9 ng L⁻¹ Luft

Abbildung 2. Die geruchlichen Eigenschaften der enantiomerenreinen Zielverbindungen **3** und **4**.

zusammengefasst. Während (R)-3 die fruchtigen Aspekte von Cashmeran teilt, zeigen sich beim Enantiomer (S)-3 überraschenderweise die dunklen, holzigen Facetten von **1**. Nur (R)-4 zeigt allerdings den typischen holzig-moschusartigen Geruchseindruck von Cashmeran (**1**), hat aber im Vergleich zu Cashmeran einen höheren Schwellenwert [15.1 ng L⁻¹ Luft; Cashmeran (**1**): 0.89 ng L⁻¹ Luft]. Verglichen mit der Leitstruktur **2** (25.0 ng L⁻¹ Luft) konnte die Aktivität allerdings um 40 % gesteigert werden, bei ausgeprägterem Cashmeran-Charakter. Aus diesen Ergebnissen folgt, dass die *R*-Konfiguration der Methyl-Gruppe an C-7a für den Cashmeran-Geruch von entscheidender Bedeutung ist und die im Vergleich mit (R)-3 abgeflachte Struktur von (R)-4 die Affinität zu den entsprechenden Rezeptoren erhöht. Darüber hinaus lässt sich aus den unterschiedlichen Cashmeran-Facetten der beiden Enantiomere der Hydroindenone **3** schließen, dass mindestens zwei Riechrezeptoren an der Wahrnehmung von Cashmeran-Riechstoffen beteiligt sind, vermutlich weit mehr.

Zusammenfassend wurden neuartige Cashmeran-Riechstoffe entworfen und in einer kurzen Synthesesequenz enantiomerenrein hergestellt. Der entscheidende Schritt dabei war eine neuartige Michael-Addition, die über eine katalytische Enol-Aktivierung verläuft. Beide Enantiomere der Zielverbindungen **3** und **4** wurden mit einer Gesamtausbeute von 28 % bzw. 14 % erhalten. (R)-4 erwies sich als komplementär zur Rezeptorbindungsstelle für Cashmeran-Riechstoffe und ein *R*-konfiguriertes Stereozentrum in β-Position zum Carbonyl-Osmophor sowie eine flache Molekülgometrie scheinen entscheidende Parameter zu sein. Diese ersten Einblicke in die Rezeptor-Geometrie sollten sich als nützlich zur Generierung von Olfaktophor-Modellen erweisen. Des Weiteren eröffnet die neu entwickelte Enol-Katalyse neue Perspektiven für die asymmetrische Katalyse.

Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Brønsted-Säure-katalysierten Michael-Reaktion: In einem Glasfläschchen mit Schraubdeckel wurden das entsprechende α-substituierte Keton **6** (0.2 mmol, 1 Äquiv.), 2,6-

Di-*tert*-butyl-4-methylphenol (0.02 mmol, 0.1 Äquiv.) und (S)-TRIP (0.02 mmol, 0.1 Äquiv.) in Methylcyclohexan (0.2 mL) vorgelegt. Anschließend wurde eine Lösung des jeweiligen Enons **7** (0.6 mmol, 3 Äquiv.) in Methylcyclohexan (0.2 mL) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 36–72 h bei 80–100 °C geführt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch aufgereinigt.

(R)-3 (99.8:0.2 e.r.): $[\alpha]_D^{23} = -29.8$ (*c* = 1.10, EtOH). Geruchsbeschreibung: dunkel, holziger, agrestischer Geruch mit fruchtigen Aspekten in Richtung Cashmeran und Nuancen nach Himbeere und Irisbutter, mit leicht wurzelartigen, Oudh- und Vetiver-artigen Facetten, die leicht an Epoxycedren erinnern. Der Geruchseindruck ist süßer und fettiger als derjenige des *S*-Enantiomers. Schwellenwert: 5.95 ng L⁻¹ Luft.

(S)-3 (99.7:0.3 e.r.): $[\alpha]_D^{23} = +30.0$ (*c* = 1.04, EtOH). Geruchsbeschreibung: dunkel, holziger (holzige Facette von Cashmeran), agrestischer Geruch mit schwach rauchigen Aspekten und Nuancen nach Vetiver und Oudh mit leicht blumigen Facetten (rosig in Richtung Mefrosol). Der Geruch ist verglichen mit dem des *R*-Enantiomers floraler und holziger. Schwellenwert: 10.6 ng L⁻¹ Luft.

(R)-4 (99.7:0.3 e.r.): $[\alpha]_D^{23} = +307.4$ (*c* = 1.01, EtOH). Geruchsbeschreibung: holzig-moschusartiger Geruch nach Cashmeran mit Methylionon-Facetten. Der Geruchseindruck ist weniger süß, moschusartig und fruchtig als der von Cashmeran, wobei der fruchtige Charakter eher an Himbeere als an Apfel erinnert und die holzige Note trockener wirkt, zudem sind leicht wurzelartige Facetten wahrzunehmen. Schwellenwert: 15.1 ng L⁻¹ Luft.

(S)-4 (99.8:0.2 e.r.): $[\alpha]_D^{23} = -311.6$ (*c* = 0.96, EtOH). Geruchsbeschreibung: holziger, trockener, agrestischer Geruch mit koniferigen Aspekten und leicht fruchtigen, animalisch-pudrigen Untertönen. Schwellenwert: 37.9 ng L⁻¹ Luft.

Eingegangen am 29. September 2014
Online veröffentlicht am 8. Januar 2015

Stichwörter: Brønsted-Säurekatalyse · Duftstoffe · Enol-Katalyse · Michael-Additionen · Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

- [1] a) J. B. Hall, E. T. Theimer (IFF), Ger. Offen. DE 2036936A, **1971** [*Chem. Abst.* **1971**, *75*, 109957]; b) H. Surburg, J. Panten, *Common Fragrance and Flavor Materials: Preparation, Properties and Uses*, 5. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, S. 92.
- [2] P. Kraft, V. Di Cristofaro, S. Jordi, *Chem. Biodiversity* **2014**, *11*, 1567–1596.
- [3] *Molecular Operating Environment (MOE) Release 2013.0801* – vollständig integriertes Software-Paket zur Wirkstoffsuche, Chemical Computing Group, Montreal, Quebec, Canada H3A 2R7, **2013**. Weitere Informationen unter <http://www.chemcomp.com/>.
- [4] P. Kraft, S. Jordi, N. Denizot, I. Felker, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 554–563.
- [5] a) M. Pfau, G. Revial, A. Guingant, J. d'Angelo, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 273–274; b) T. Volpe, G. Revial, M. Pfau, J. d'Angelo, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2367–2370; c) J. d'Angelo, D. Desmaële, F. Dumas, A. Guingant, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 459–505; d) M. Pfau, I. Jabin, G. Revial, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1935–1936; e) I. Jabin, G. Revial, A. Tomas, P. Lemoine, M. Pfau, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1795–1812; f) C. Cavé, D. Desmaële, J. d'Angelo, C. Riche, A. Chiaroni, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4361–4368; g) C. Camara, D. Joseph, F. Dumas, J. d'Angelo, A. Chiaroni, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1445–1448; h) D. Desmaële, S. Delarue-Cochin, C. Cavé, J. d'Angelo, G. Morgant, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2421–2424.
- [6] J. Y. Kang, R. G. Carter, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3178–3181.

- [7] a) T. Hayashi, K. Kanehira, T. Hagiwara, M. Kumada, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 113–120; b) B. M. Trost, X. Ariza, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2635–2637; *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2749–2751; c) B. M. Trost, R. Radinov, E. M. Grenzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7879–7880; d) B. M. Trost, G. M. Schroeder, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 174–184; e) X. X. Yan, C. G. Liang, Y. Zhang, W. Hong, B. X. Cao, L. X. Dai, X. L. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6544–6546; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6702–6704; f) S. L. You, X. L. Hou, L. X. Dai, B. X. Cao, J. Sun, *Chem. Commun.* **2000**, 1933–1934; g) S. L. You, X. L. Hou, L. X. Dai, X. Z. Zhu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 149–151; h) R. Kuwano, K. Uchida, Y. Ito, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2177–2179.
- [8] a) J. Christoffers, A. Mann, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1014–1027; b) J. Christoffers, A. Baro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1688–1690; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1726–1728. Eine Übersicht zum Aufbau quartärer Stereozentren: J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591–4597; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4725–4732 und zu metallkatalysierten asymmetrischen konjugierten Additionen: J. Christoffers, G. Korpel, A. Rosiak, M. Rossle, *Synthesis* **2007**, 1279–1300.
- [9] a) J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1793–1796; b) J. Tsuji, I. Minami, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140–145.
- [10] a) D. C. Behenna, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044–15045; b) J. T. Mohr, D. C. Behenna, A. M. Harned, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6924–6927; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7084–7087; c) C. M. Reeves, D. C. Behenna, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2314–2317; d) C. M. Reeves, C. Eidamshaus, J. Kim, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6718–6721; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6850–6853; e) J. Streuff, D. E. White, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 192–196.
- [11] Aktuelle Übersichten zum Thema: a) J. D. Weaver, A. Recio, A. J. Grenning, J. A. Tunige, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1846–1913; b) A. Y. Hong, B. M. Stoltz, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2745–2759.
- [12] a) T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222–4266; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4300–4345; b) S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4312–4348; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4408–4445.
- [13] a) G. Bartoli, M. Bosco, A. Carbone, A. Cavalli, M. Locatelli, A. Mazzanti, P. Ricci, L. Sambri, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4966–4970; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5088–5092; b) M. Capuzzi, D. Perdicchia, K. A. Jorgensen, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 128–135; c) M. Bella, T. Gasperi, *Synthesis* **2009**, 1583–1614.
- [14] a) B. List, I. Coric, O. O. Grygorenko, P. S. Kaib, I. Komarov, A. Lee, M. Leutzsch, S. Chandra Pan, A. V. Tymtsunik, M. van Gemmeren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 282–285; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 286–289; b) E. Arceo, I. D. Jurberg, A. Alvarez-Fernandez, P. Melchiorre, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 750–756.
- [15] a) R. M. Pollack, *Bioorg. Chem.* **2004**, *32*, 341–353; b) S. D. Fried, S. G. Boxer, *J. Phys. Chem. B* **2012**, *116*, 690–697; c) J. A. Gerlt, P. G. Gassman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5928–5934.
- [16] a) P. D. Bartlett, C. H. Stauffer, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 2580–2583; b) C. Rappe, W. H. Sachs, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3700–3703; c) G. E. Lienhard, T. C. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1146–1153; d) J. R. Keeffe, A. J. Kresge, J. Toullec, *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 1224–1227.
- [17] a) D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 395–456; b) R. J. Phipps, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 603–614; c) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929–1982; d) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999–1010.
- [18] a) S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424–7427; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7590–7593; b) G. Adair, S. Mukherjee, B. List, *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 31–39; c) M. Klussmann, L. Ratjen, S. Hoffmann, V. Wakchaure, R. Goddard, B. List, *Synlett* **2010**, 2189–2192.
- [19] a) T. Akiyama, T. Katoh, K. Mori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4226–4228; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4290–4292; b) M. Yamanaka, M. Hoshino, T. Katoh, K. Mori, T. Akiyama, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4508–4514.
- [20] G. Pousse, F. Le Cavelier, L. Humphreys, J. Rouden, J. Blanchet, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3582–3585.
- [21] Eine Übersicht zu chiralen Disulfonimidinen: M. van Gemmeren, F. Lay, B. List, *Aldrichimica Acta* **2014**, *47*, 3–13.
- [22] CCDC-1031803 [(S)-5a] und -1031804 [(R)-9] enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [23] a) J. E. McMurry, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513–1524; b) D. Lenoir, *Synthesis* **1989**, 883–897.
- [24] D. Lenoir, *Synthesis* **1977**, 553–554.
- [25] a) G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 287–290; b) V. M. T. Carneiro, H. M. C. Ferraz, T. O. Vieira, E. E. Ishikawa, L. F. Silva, Jr., *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2877–2882.
- [26] a) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245–2258; b) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1386–1389; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1444–1447; c) M. Uyanik, M. Akakura, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 251–262; d) D. Walker, J. D. Hiebert, *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 153–195; Arbeitsvorschrift: F. J. Aladro, F. M. Guerra, F. J. Moreno-Dorado, J. M. Bustamante, Z. D. Jorge, G. M. Massanet, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2171–2178; e) T. Diao, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14566–14569.
- [27] Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011–1013.