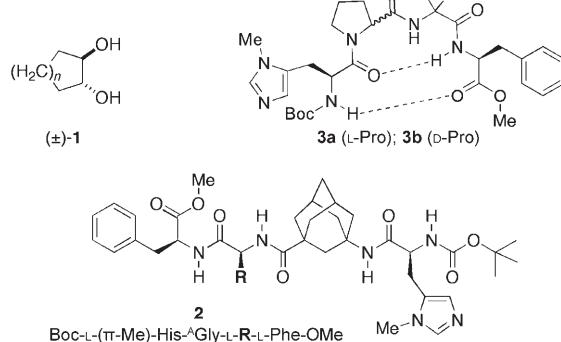


Enantioselektive kinetische Racematspaltung von *trans*-Cycloalkan-1,2-diolen**

Christian E. Müller, Lukas Wanka, Kevin Jewell und Peter R. Schreiner*

Die kinetische Racematspaltung^[1] von chiralen *trans*-Cycloalkan-1,2-diolen (**1**) ist eine anspruchsvolle Aufgabe^[2] und einer der wenigen Fälle, in denen chemische Methoden enzymatischen Varianten überlegen sind. So verläuft die kinetische Racematspaltung von *trans*-Cyclohexan-1,2-diol (**1a**, $n=2$) zum monoacylierten Produkt mit einer Reihe von *Pseudomonas*-Lipasen sehr langsam (Reaktionszeiten betragen typischerweise mehrere Tage) und mit geringer Selektivität.^[3] Die wenigen chemischen Verfahren erzielen über einen Cu^{II}-katalysierten Benzoyltransfer mit C_2 -symmetrischen Bisoxazolinliganden innerhalb von Stunden hingegen gute *ee*-Werte für das monobenzoylierte Produkt (um 80%) und gute Umsätze (37–46%; Selektivitätsfaktor $s=14–22$).^[4,5] **1a** kann dabei mit einem *ee*-Wert von bis zu 66% isoliert werden.^[4] Aus diesem Grund ist ein praktikabler chemischer Zugang zu enantiomerenreinen Diolen **1** über eine katalytische enantioselektive kinetische Racematspaltung wünschenswert.



Wir präsentieren hier einen Ansatz auf Basis eines lipophilen chiralen Tetrapeptids (**2**; Boc = *tert*-Butoxycarbonyl,

[^]Gly = γ -Aminoadamantancarbonsäure; unsere Abkürzung [^]Gly betont die Verwandtschaft zur entsprechenden α -Aminosäure Gly), das mit einer nucleophilen N - π -Methylhistidin-Einheit für den enantioselektiven Acyltransfer ausgestattet ist.^[6] Miller et al. waren sehr erfolgreich^[7,8] bei der Racematspaltung einfach geschützter Diole, Aminoalkohole^[9] und Polyole über Acyltransfer.^[8] Die bei einigen dieser Reaktionen verwendeten Tetrapeptidkatalysatoren **3** waren bei unseren Versuchen zur Racematspaltung von (\pm)-**1** jedoch nicht sehr effizient (Abbildung 1 und Hintergrundinformationen, HI). Toniolo et al. verbesserten die Effizienz von **3** durch Einführung von lipophilem α -Methylvalin.^[10]

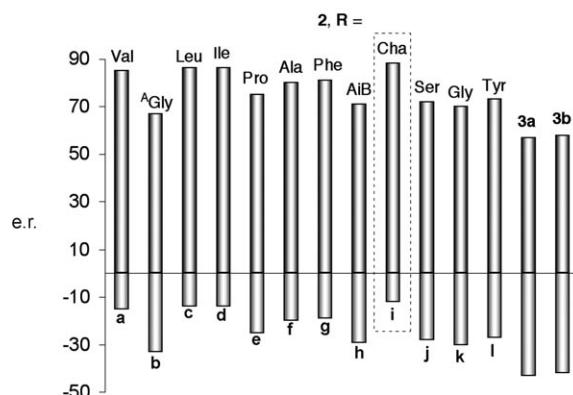
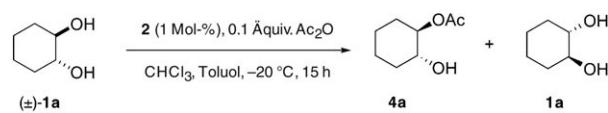


Abbildung 1. Katalysator-Screening (**2**) für die gezeigte enantioselektive Acylierungstestreaktion bei niedrigem Umsatz (< 10%) zur Bestimmung der maximalen Aktivitäten; Enantiomerenverhältnis (e.r.) angegeben für **4a**. Kasten: **2i** erwies sich als der effizienteste Katalysator.

Unsere Strategie für die Entwicklung einer praktikablen chemischen Methode zur Racematspaltung von (\pm)-**1** beruhte auf der Synthese und Verwendung von lipophilen Oligopeptiden mit wenig flexibler Struktur; die Hoffnung war, dass eine geringere Katalysatorselbstassoziation (Dimerisierung oder Faltung) niedrige Katalysatorbeladungen und die Verwendung unpolarer organischer Lösungsmittel ermöglichen sollte. Erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass wenig polare organische Lösungsmittel eine Schlüsselrolle bei der effizienten Katalysatorregeneration einnehmen, sodass bei 4-Dimethylaminopyridin(DMAP)-katalysierten Acylierungen sogar auf die Hilfsbase verzichtet werden kann,^[11] was die Aufarbeitung vereinfacht.^[9]

[*] Dipl.-Chem. C. E. Müller, Dr. L. Wanka, K. Jewell,
Prof. Dr. P. R. Schreiner
Institut für Organische Chemie
Justus-Liebig-Universität
Heinrich-Buff-Ring 58, 35392 Gießen (Deutschland)
Fax: (+49)-641-9934309
E-Mail: prs@org.chemie.uni-giessen.de
Homepage: <http://www.chemie.uni-giessen.de>

[**] Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (SPP1179) unterstützt. Wir danken Prof. Scott J. Miller (Yale University) für seine Vorschrift zur Synthese von N - π -Methylhistidin und Dr. E. Röcker für die kompetente Unterstützung bei der Analytik.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200800641> zu finden.

Dieser Ansatz folgt nicht dem bewährten Design vorhandener Oligopeptidkatalysatoren, deren katalytische Wirkung auf die Bildung von Sekundärstrukturen zurückzuführen ist (angezeigt durch die internen Wasserstoffbrücken in der Strukturformel von **3**).^[6,8] Unser Konzept mündete im Katalysatormotiv des Typs **2** basierend auf einer starren nicht-natürlichen γ -Aminoacidamantancarbonsäure^[12] und verschiedenen natürlichen und nicht-natürlichen, lipophilen Aminosäuren.

Oligopeptide **2**, die sich nur durch den Rest R unterscheiden, können mithilfe automatisierter Festphasenpeptidsynthese (SPPS) hergestellt werden (siehe HI). Auf diese Weise wurde eine Vielzahl an Katalysatoren synthetisiert und getestet. Auch die Kupplungen mit der neuartigen, Fmoc-geschützten γ -Aminoacidamantancarbonsäure erwiesen sich trotz deren sterischen Anspruchs als unproblematisch.^[12]

Die von Miller et al. eingeführten Peptidkatalysatoren **3** (der Unterschied liegt in der Verwendung von L- oder D-Prolin) wurden zum Vergleich über SPPS hergestellt.^[9] Katalysator **3b** (D-Pro)

erwies sich als hocheffizient bei der kinetischen Racematspaltung von *trans*-1,2-Acetamidocyclohexanol, das zusätzliche Wasserstoffbrücken mit dem Katalysator bilden kann,^[6] die aus NMR-Experimenten abgeleitete β -Haarnadelstruktur von **3b** gilt als das für die hohe Selektivität (*s* = 28) verantwortliche Strukturmerkmal. Dagegen stellte sich die kinetische Racematspaltung von monoacyliertem (\pm) -**4a** als schwierig heraus (*s* = 1.4).^[13] Unsere Untersuchungen mit **3a** und **3b** bestätigen diese Befunde und zeigen, dass die kinetische Racematspaltung von (\pm) -**1a** mit **3a** und **3b** ineffizient ist (Abbildung 1).

Alle auf dem gleichen Peptidrückgrat basierenden zwölf Tetrapeptide **2a**–**2l**, die sich nur durch den Rest R unterscheiden, zeigten gute Enantioselektivitäten bei der Acylierung unseres Testsubstrats (\pm) -**1a** (*n* = 2) (Abbildung 1). Lipophilere Reste R führten zu besseren Ergebnissen, wobei sich **2i** mit R = Methylencyclohexan (Cha als Aminosäurebaustein) als der effizienteste Katalysator herausstellte. Unter optimalen Bedingungen, also nur mit Toluol als unpolarem Lösungsmittel und 1–2 Mol-% Katalysatorbeladung, lässt sich die Acylierungsvorschrift auch auf andere racemische *trans*-1,2-Diole übertragen (Tabelle 1). Die Selektivitäten sind bei all diesen Reaktionen sehr gut; nur die Spaltung von *trans*-Cyclopentan-1,2-diol (**1b**) ist eine Ausnahme, die sich teilweise dadurch erklären lässt, dass zusätzlich CH_2Cl_2

Tabelle 1: Enantioselektive kinetische Racematspaltung von *trans*-Cycloalkan-1,2-diolen mit Peptidkatalysator **2i** in Toluol.

Substrat	Mol-% Kat.	T [°C]	t [h]	Umsatz [%] ^[a]	ee [%]	(+)-1	ee [%]	(-)-4	s ^[a]
(\pm) -1									
(\pm) -1a	2	–20	4	57	>99	75	>50		
(\pm) -1a (0.4 mmol) ^[b]	1	0	5	39 ^[d]	>99	78	>50		
(\pm) -1a (1 mmol) ^[c]	1	0	4	37 ^[e]	>99	78	>50		
(\pm) -1b	2	–20	9	63	85	49	8 ^[f]		
(\pm) -1c	2	–20	5	57	>99	77	>50		
(\pm) -1c (0.4 mmol) ^[b]	1	0	5	39 ^[d]	97	80	37		
(\pm) -1c (1 mmol) ^[c]	1	0	5	41 ^[e]	>99	79	>50		
(\pm) -1d	2	–20	6	55	>99	83	>50		
(\pm) -1d (0.4 mmol) ^[b]	1	0	5	40 ^[d]	>99	82	>50		
(\pm) -1d (1 mmol) ^[c]	1	0	5	44 ^[e]	>99	85	>50		

[a] Umsätze und *s*-Werte wurden nach der Methode von Kagan und Fiaud bestimmt;^[14] *s*-Werte über 50 sind nicht zuverlässig; unsere *s*-Werte verändern sich nicht mit der Katalysatorkonzentration (1–10 Mol-%), sodass die Näherung bis 50 gültig ist.^[1,15] [b] Präparatives Experiment mit einem 0.43-mmol-Ansatz.

[c] Präparatives Experiment mit einem 1.0-mmol-Ansatz. [d] Ausbeute an isoliertem **1** in präparativen Experimenten (0.43-mmol-Ansatz). [e] Ausbeute an isoliertem **1** in präparativen Experimenten (1.0-mmol-Ansatz). [f] Zugabe von Dichlormethan zur Verbesserung der Löslichkeit.

zugegeben werden muss (**1b** ist in Toluol nicht vollständig löslich). Wie erwartet, hängen die Selektivitäten sehr stark von der Polarität des verwendeten Lösungsmittels ab. Zum Vergleich haben wir die Acylierung von **1a** in CH_3CN , CH_2Cl_2 und Trifluormethylbenzol unter sonst identischen Bedingungen untersucht. Die Reaktionen verliefen allesamt viel langsamer, und die *s*-Werte waren deutlich niedriger: 2.4 (CH_3CN , 5.1 % Umsatz, 48 h), 9.6 (CH_2Cl_2 , 23.5 % Umsatz, 24 h) und 8.9 (PhCF_3 , 23.2 % Umsatz, 4 h; Details in den HI).

Wir können auf eine Hilfsbase verzichten, da im Gleichgewicht zwischen Essigsäure ($\text{p}K_s = 4.74$; aus dem zugegebenen Essigsäureanhydrid) und dem Methylimidazoliumion ($\text{p}K_s = 7.3$)^[16] immer eine ausreichende Menge an unprotoniertem Katalysator zur Verfügung steht; die $\text{p}K_s$ -Werte sollten in organischen Lösungsmitteln wegen der höheren Polarisierbarkeit von Methylimidazol noch ähnlicher sein. Damit sollten andere Anhydride, die noch schwächere Säuren liefern, höhere Selektivitäten ergeben. Tatsächlich fanden wir bei der Verwendung von Isobuttersäureanhydrid unter sonst identischen Bedingungen für die Spaltung von (\pm) -**1** marginal bessere Selektivitäten, jedoch bei viel längeren Reaktionszeiten zum Erreichen vergleichbarer Umsätze. Dies liegt am größeren sterischen Anspruch des Anhydrids, mit der Konsequenz, dass das sterisch noch anspruchsvollere Pivalinsäureanhydrid praktisch unreakтив ist.

Unter Verwendung von Katalysator **2i** bestimmten wir das enantiomerenreine Diol als (+)-**1a** und seine absolute Konfiguration nach Literaturvergleich als 1S,2S (Details in den HI).^[3] Das (−)-Enantiomer kann einfach hergestellt werden, indem man im Tetrapeptid **2** die stereogenen Zentren an der Histidineinheit sowie der R-Position invertiert. Dies ist bemerkenswert und bedeutet, dass der stereochemische Verlauf offenbar durch die Homo-Konfiguration von der R enthaltenden Aminosäure und der katalytisch aktiven His-Einheit bestimmt wird. Wir haben anschließend versucht, diese Erkenntnisse mit NMR-Polarisationstransferexperimenten zu verifizieren, und nach einer Sekundärstruktur von **2i** gesucht, jedoch ohne klare Anhaltspunkte für spezifische intramolekulare Wechselwirkungen zu finden. Folglich muss ein strukturgebendes Element auf der Stufe des komplexierten Acylumions vorliegen. Da eine Reihe von NMR-spektroskopischen Studien zu diesen Ionen scheiterte, untersuchten wir die energetisch niedrig liegenden Konformere des Katalysator-Acylumion-Addukts mithilfe des Merck-Molecular-Kraftfelds (MMFF);^[17] bei Verwendung eines unpolaren Lösungsmittels sollten die Ergebnisse qualitativ gültig sein. Unabhängig von der Startgeometrie lag bei den günstigsten Konformeren die Cyclohexylgruppe von **2i** immer in direkter Nachbarschaft zum Imidazol-Acylumion-Addukt (Abbildung 2).

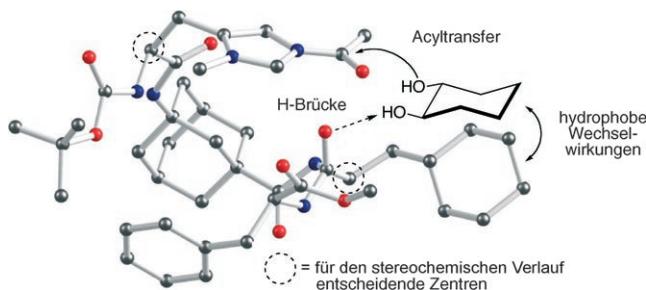


Abbildung 2. Modell für die enantioselektive Acylierung von *trans*-Cycloalkan-1,2-diole in der „Tasche“ des acylierten Katalysators. Die Wasserstoffatome des Katalysators wurden weggelassen; grau C, blau N, rot O.

Die zwei räumlich nahen C=O-Gruppen sind ideale Anbindungsstellen für die aciden OH-Protonen der Diole; die so gebildeten Wasserstoffbrücken sind anscheinend essenziell für die Unterscheidung der beiden Enantiomere. Die Tatsache, dass hydrophobe Reste R zu höheren *ee*-Werten führen, lässt sich durch die zusätzlichen hydrophoben Wechselwirkungen mit dem Substrat erklären. Das Übergangszustandsmodell betont aber auch die Funktion des ^AGly-Bausteins, der das Gerüst bildet, das die katalytisch aktive Gruppe und die für die Enantiomerenerkennung wichtigen Zentren ausrichtet und fixiert. Dieses Modell kann als Grundlage für die Katalysatorenentwicklung herangezogen werden.

Wir haben gezeigt, dass ein aus natürlichen und nicht-natürlichen Aminosäuren bestehendes Tetrapeptid dazu in der Lage ist, stereoselektiv Acylgruppen auf *trans*-Cycloalkan-1,2-diole zu übertragen. Die hier präsentierte kinetische Racematspaltung liefert außergewöhnlich hohe Selektivitä-

ten, die durch das Zusammenspiel einer unnatürlichen, für Starrheit sorgenden Käfig-γ-Aminosäure und einer für die hydrophoben Wechselwirkungen verantwortlichen lipophilen Aminosäure begründet sind. Das Fehlen einer Sekundärstruktur im freien Katalysator lässt darauf schließen, dass die den stereochemischen Verlauf bestimmenden Faktoren erst im geladenen Katalysator-Acylumion-Komplex und infolge der anschließenden Wechselwirkungen dieses Komplexes mit dem Substrat entwickelt werden.

Experimentelles

Tetramer **2i** wurde an fester Phase unter Verwendung von kommerziell erhältlichem Wang-Polystyrolharz, das mit Fmoc-geschütztem L-Phenylalanin vorbeladen war, (0.405 g, 0.74 mmol g^{−1}, 0.3 mmol) synthetisiert. Fmoc-Abspaltung erfolgte durch zweimaliges 25-minütiges Schütteln des Harzes mit einer Lösung aus 25-proz. Piperidin in DMF (v/v). Das Harz wurde dann je fünfmal mit DMF, Dichlormethan und DMF gewaschen. Die erste Kettenverlängerung erfolgte mit Fmoc-L-Cha-OH durch eine Doppelkupplungsstrategie (1 h Schütteln pro Kupplungsschritt) mit Fmoc-L-Cha-OH (0.237 g, 0.6 mmol), *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU; 0.228 g, 0.6 mmol), 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol-Monohydrat (HOBT·H₂O; 0.092 g, 0.6 mmol) und Diisopropylethylamin (DIPEA; 0.155 g, 204.1 μ L, 1.2 mmol) pro Kupplungsschritt (2:2:2:4 Äquivalente). Nach erneutem Waschen und anschließender Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe wurde die Peptidkette mit Fmoc-^AGly-OH (0.250 g, 0.6 mmol) verlängert; HBTU, HOBT und DIPEA wurden in derselben Stöchiometrie wie bei der ersten Kupplung eingesetzt. Nach erneutem Waschen und anschließender Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe wurde die Peptidkette mit Boc-L-(π -Me)-His-OH unter Verwendung einer geringfügig anderen Doppelkupplungsstrategie (2 h Schütteln pro Kupplungsschritt) mit Boc-L-(π -Me)-His-OH (0.121 g, 0.45 mmol), HBTU (0.228 g, 0.6 mmol), HOBT (0.092 g, 0.6 mmol) und DIPEA (0.155 g, 204.1 μ L, 1.2 mmol) pro Kupplungsschritt (1.5:2:2:4 Äquivalente) erweitert. Nach Waschen (je fünfmal mit DMF, Dichlormethan und Diethylether) wurde **2i** durch zweimaliges Schütteln (je zwei Tage lang) mit einer Lösung aus Methanol, Triethylamin und THF (9:1:1; v/v) vom Harz abgespalten. Das Harz wurde abfiltriert und gründlich mit THF gewaschen. Die aufgefangenen Lösungen wurden konzentriert, und der Rückstand wurde per HPLC gereinigt (Eluenten: *tert*-Butylmethylether(TBME)/CH₃OH 85:15, 6 mL min^{−1}; UV-Detektor λ = 254 nm, E_{max} = 2.56; Refraktometer; Säule: l = 250 mm, d = 8 mm, LiChrosorb Diol (7 μ m, Merck); Retentionszeit (**2i**) = 10.43 min). Das Peptid wurde mithilfe von ESI-MS, HR-ESI-MS, NMR- und IR-Spektroskopie sowie EA charakterisiert.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 [s, 1H, CH-Imidazol (His)], 7.24–7.15 [m, 3H, H_{Ar} (Phe)], 7.05–7.01 [m, 2H, H_{Ar} (Phe)], 6.79 [s, 1H, CH-Imidazol (His)], 6.44 [d, J = 7.8 Hz, 1H, NH (Phe)], 5.91 [d, J = 7.9 Hz, 1H, NH (Cha)], 5.68 [s, 1H, NH (^AGly)], 5.09 [d, J = 8.3 Hz, 1H, NH (His)], 4.78–4.70 [m, 1H, H_a (Phe)], 4.41–4.30 [m, 1H, H_a (Cha)], 4.13–4.03 [m, 1H, H_a (His)], 3.64 (s, 3H, OCH₃), 3.54 (s, 3H, NCH₃), 3.09–2.98 [m, 2H, H_β (Phe)], 2.98–2.88 [m, 2H, H_β (His)], 2.13 (m, 2H, Adamantan), 1.93–1.80 (m, 6H, Adamantan + Cha), 1.71–1.51 (m, 12H, Adamantan + Cha), 1.40–1.36 (m, 1H, Cha), 1.37 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.23–1.00 (m, 4H, Cha), 0.92–0.69 ppm (m, 2H, Cha). ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 176.3 (C=O), 171.9 (C=O), 171.6 (C=O), 169.7 (C=O), 155.4 (C=O), 138.3, 135.7, 129.2, 128.6, 128.2, 127.2, 127.2, 80.5, 54.4, 53.2, 52.3, 50.7, 42.5, 42.1, 40.3, 39.5, 38.2, 38.0, 37.8, 35.1, 34.2, 33.5, 32.7, 31.5, 29.1, 29.1, 28.3, 26.8, 26.3, 26.1, 26.1 ppm. IR (KBr): ν = 3427, 2921, 2853, 2912, 1746, 1661, 1510, 1518, 1450, 1366, 1280 1249, 1169 cm^{−1}. MS: a) ESI: m/z = 761.5 [M+H]⁺ (ber. m/z = 761.5), m/z = 783.4 [M+Na]⁺ (ber. m/z = 783.4), m/z = 1521.3 [2M+H]⁺ (ber. m/z = 1521.9), m/z = 1543.3 [2M+Na]⁺ (ber. m/z = 1543.9), b) HR-ESI: m/z = 761.45963 [M+H]⁺

(ber. m/z = 761.45963). Elementaranalyse [%] für $C_{32}H_{43}N_5O_6$: ber.: C 66.29, H 7.95, N 11.04, gef.: C 64.45, H 7.75, N 10.33.

Die Reaktionsbedingungen für die präparative kinetische Racematspaltung der cyclischen Diole werden exemplarisch durch die folgende Vorschrift beschrieben. Katalysator **2i** (3.3 mg, 0.0043 mmol, 1 Mol-%) und Diol (\pm)-**1a** (50 mg, 0.43 mmol) wurden in 80 mL absolutem Toluol gelöst. Dabei entstand eine klare Lösung, die dann auf 0°C abgekühlt wurde. Anschließend wurden 0.215 mL (2.28 mmol, 5.3 Äquiv.) Essigsäureanhydrid (abgekühlt auf 0°C) zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde 4.5 h bei 0°C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 mL Methanol abgebrochen; anschließend wurde die Reaktionsmischung über 37 g Kieselgel (suspendiert mit EtOAc) filtriert, um den Katalysator und die Essigsäure zu entfernen (das Kieselgel wurde mit EtOAc gewaschen). Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde anschließend direkt säulenchromatographisch gereinigt. Eluieren mit EtOAc lieferte 33.9 mg (0.214 mmol, 50.0%) des Monoacetats **4a** (R_f =0.47) und 19.4 mg (0.167 mmol, 38.8%) des Diols **1a** (R_f =0.20). Die Produkte wurden sofort durch chirale GC-Analyse und NMR-spektroskopisch charakterisiert.

Eingegangen am 8. Februar 2008,
veränderte Fassung am 14. April 2008
Online veröffentlicht am 10. Juli 2008

Stichwörter: Acylierungen · Alkohole ·
Kinetische Racematspaltung · Organokatalyse · Peptide

- [1] E. Vedejs, M. Jure, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4040; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974.
- [2] P. Somfai, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2849; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2731.

- [3] K. Naemura, R. Fukuda, M. Murata, M. Konishi, K. Hirose, Y. Tobe, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2385.
- [4] C. Mazet, S. Roseblade, V. Kohler, A. Pfaltz, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1879.
- [5] Y. Matsumura, T. Maki, S. Murakami, O. Onomura, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2052; A. Gissibl, M. G. Finn, O. Reiser, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2325.
- [6] E. A. C. Davie, S. M. Mennen, Y. J. Xu, S. J. Miller, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759.
- [7] E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481.
- [8] J. T. Blank, S. J. Miller, *Biopolymers* **2006**, *84*, 38.
- [9] E. R. Jarvo, G. T. Copeland, N. Papaioannou, P. J. Bonitatebus, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11638.
- [10] F. Formaggio, A. Barazza, A. Bertocco, C. Toniolo, Q. B. Broxterman, B. Kaptein, E. Brasola, P. Pengo, L. Pasquato, P. Scrimin, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3849.
- [11] A. Sakakura, K. Kawajiri, T. Ohkubo, Y. Kosugi, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14775.
- [12] L. Wanka, C. Cabrele, M. Vanejews, P. R. Schreiner, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1474.
- [13] S. J. Miller, G. T. Copeland, N. Papaioannou, T. E. Horstmann, E. M. Ruel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1629.
- [14] H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249.
- [15] J. M. Goodman, A.-K. Köhler, S. C. M. Alderton, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8715; H. F. T. Klare, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *119*, 9496; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 9335.
- [16] J. J. Klicić, R. A. Friesner, S.-Y. Liu, W. C. Guida, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 1327.
- [17] T. A. Halgren in *Encyclopedia of Computational Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: P. von R. Schleyer, N. L. Allinger, T. Clark, J. Gasteiger, P. A. Kollman, H. F. Schaefer, P. R. Schreiner), Wiley, Chichester, **1998**, S. 1033.