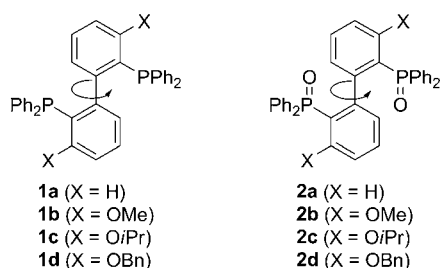


# Quantifizierung der Stationärphasen- und Lösungsmiteleinflüsse auf die Stereodynamik von biphep-Liganden durch dynamische Drei-Säulen-HPLC\*\*

Frank Maier und Oliver Trapp\*

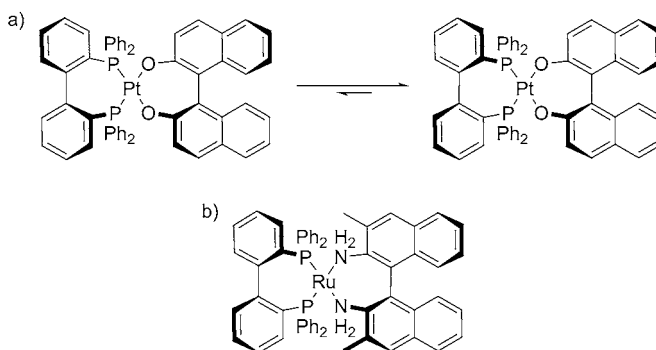
Um die Stereodynamik interkonvertierender chiraler Verbindungen kontrollieren zu können, ist es wichtig, den Einfluss von Lösungsmittel- und Stationärphaseneffekten zu verstehen. Eine geeignete Verbindungsreihe, um diese Effekte aufzuzeigen, sind fluxionale axial-chirale Biaryle, bei denen die Barriere stark durch das Substitutionsmuster beeinflusst wird.<sup>[1]</sup> Biaryle sind mit ihrer Drehbarkeit um eine  $\sigma$ -Bindung ein klassisches Beispiel für Atropisomere, und unter den vielfältigen Phosphanliganden, die für asymmetrische Synthesen zur Verfügung stehen, nimmt die Gruppe der Biaryle eine bedeutende Rolle ein.<sup>[2]</sup> *o*-Substituierte Biphenyle sind bei Raumtemperatur stereochemisch instabil („tropos“),<sup>[3]</sup> ebenso wie auch *o,o'*-disubstituierte Biphenyle, außer im Falle sperriger Substituenten.<sup>[4,5]</sup> Aus diesem Grunde lag der Schwerpunkt der Ligandensynthese bisher auf der Anwendung atropischer *o*-tetrasubstituierter Biphenyle, die über einen großen Temperaturbereich stereochemisch stabil sind.<sup>[6]</sup>

Der tropos-Ligand biphep (2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)biphenyl, **1a**; Schema 1) wurde erstmals in Keton-Hydrierkatalysatoren des Typs  $[P_2N_2Ru]$  in Verbindung mit enantiomerenreinen Diaminen verwendet.<sup>[7]</sup> Eine Untersu-



Schema 1. Strukturen der untersuchten biphep-Liganden.

chung von  $[Pt(binol)]$ -Komplexen mit Ligand **1a** durch Gagné et al. zeigte eine verminderte Racemisierungsgeschwindigkeit des Liganden im koordinierten Zustand auf. Die Diastereomere des Komplexes wurden getrennt, und das energetisch ungünstigere Diastereomer wurde bei 90–125 °C in die Gleichgewichtsmischung überführt ( $\Delta G^\ddagger = 123 \text{ kJ mol}^{-1}$  bei 382 K). Der Interkonversionsmechanismus blieb ungeklärt.<sup>[8]</sup> Mikami et al. zeigten, dass sich bei der Komplexbildung von biphep mit  $RuCl_2$  in DMF und der Reaktion mit einem chiralen Amin (Schema 2b) nur ein Diastereomer bildet.<sup>[9]</sup>



Schema 2. Frühere Beiträge aus a) Lit. [9] und b) Lit. [8].

Mikami et al. trugen weiter zur Untersuchung der enantioselektiven Katalyse mit **1a** bei, indem sie erstmals enantiomerenreines Diamin als Coligand an Pd verwendeten.<sup>[10a]</sup> Die Entfernung des Diaminliganden mit TFOH ergab den stabilen Komplex  $[(R)\text{-1a-Pd}(\text{MeCN})_2](\text{SbF}_6)_2$ , der Hetero-Diels-Alder-Reaktionen katalysierte.<sup>[9b]</sup> Die In-situ-Erzeugung des analogen Rh-Komplexes mit **1a** ermöglichte enantioselektive En-Cyclisierungen.<sup>[10c]</sup> Eine weitere innovative Anwendung ist die katalytische asymmetrische Hydroaminierung mit einem kationischen **1a**-Au-Komplex, bei dem ein enantiomerenreines Gegenion die Quelle der Chiralität ist.<sup>[11]</sup>

Die Stereointegrität von biphep-Liganden nimmt bei diesen Untersuchungen eine zentrale Rolle ein. In der Literatur existiert nur ein einziger gemessener Wert für die Interkonversion von **1a**, der durch  $^1\text{H}$ -DNMR-Spektroskopie erhalten wurde ( $\Delta G^\ddagger = 89.5 \text{ kJ mol}^{-1}$  bei 125 °C).<sup>[12]</sup> Daher wurde nach einer eindeutigen Methode zur vollständigen Charakterisierung dieser Reihe gesucht. Dementsprechend berichten wir hier über eine neue Methode zur Bestimmung von Interkonversionsbarrieren stereolabiler Verbindungen

[\*] Dipl.-Chem. F. Maier, Prof. Dr. O. Trapp  
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Organisch-Chemisches Institut  
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)  
E-Mail: trapp@oci.uni-heidelberg.de  
Homepage: <http://www.trapp.uni-hd.de>

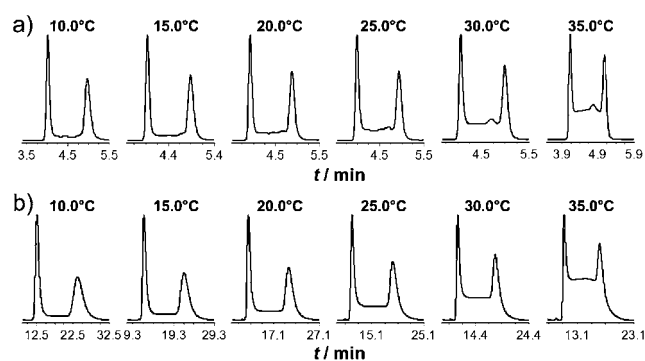
[\*\*] Wir danken dem European Research Council (ERC) für die finanzielle Unterstützung durch ein Starting Grant für O.T. (Nr. 258740, AMPCAT) sowie Dr. John M. Brown, Oxford University, für die Bereitstellung der substituierten biphep-Liganden und hilfreiche Diskussionen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201107907> zu finden.

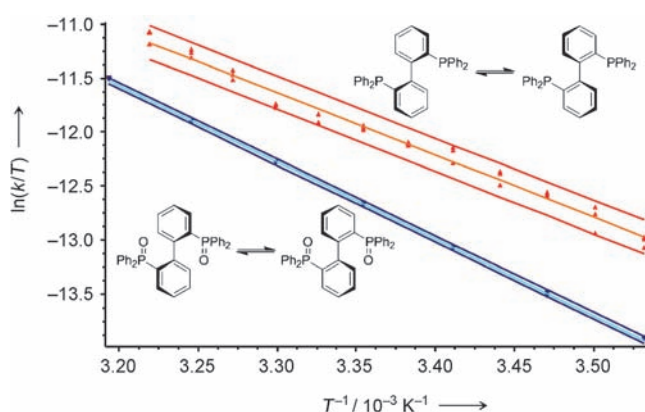
sowie die Quantifizierung von Lösungsmittel- und Stationärphaseneffekten.

Enantioselektive dynamische HPLC (DHPLC)<sup>[4,13]</sup> hat sich als vielseitige Methode für die Untersuchung der Dynamik interkonvertierender Stereoisomere etabliert.<sup>[14]</sup> Die Enantiomerisierungsbarrieren  $\Delta G^\ddagger$  und die Aktivierungsparameter  $\Delta H^\ddagger$  und  $\Delta S^\ddagger$  können durch Auswertung der Elutionsprofile mit der Unified Equation bestimmt werden (siehe Hintergrundinformationen).<sup>[15,16]</sup>

Auf der von Okamoto et al. entwickelten chiralen Stationärphase (CSP) Chiralpak AD-H<sup>[17]</sup> konnten wir ausgezeichnete Trennungen der biphep-Liganden erreichen. Diese waren durch charakteristische Plateaubildung gekennzeichnet, welche durch die schnelle Interkonversion der Liganden im Temperaturbereich zwischen 10 °C und 70 °C verursacht wurde. Repräsentative Elutionsprofile der DHPLC-Experimente der Enantiomere **1a** und **2a** sind in Abbildung 1 und die zugehörigen Eyring-Auftragungen in Abbildung 2 dargestellt.



**Abbildung 1.** Ausgewählte experimentelle Interkonversionsprofile von a) biphep (**1a**) und b) biphep=O (**2a**), erhalten durch enantioselektive DHPLC zwischen 10 °C und 35 °C.



**Abbildung 2.** Eyring-Auftragung für die biphep-Liganden **1a** und **2a**.

Experimentelle Daten der Liganden **1a–d** und **2a–d**, die aus den Elutionsprofilen bestimmt wurden, sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Aus diesen Daten geht hervor, dass die freie Gibbs-Energie  $\Delta G^\ddagger$  der unsubstituierten biphep-Liganden **1a** und **2a** niedriger ist als  $\Delta G^\ddagger$  der 3,3'-disubsti-

**Tabelle 1:** Aktivierungsparameter, bestimmt aus den enantioselektiven DHPLC-Experimenten auf einer Chiralpak-AD-H-Säule.

Nr.		$\Delta G^\ddagger_{298\text{K}}$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	$\Delta H^\ddagger$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	$\Delta S^\ddagger$ [J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ]
1	<b>1a</b>	86.8	47.9 ± 0.9	-131 ± 6
2	<b>1b</b>	95.3	33.6 ± 1.7	-207 ± 66
3	<b>1c</b>	97.0	9.3 ± 0.4	-294 ± 4
4	<b>1d</b>	97.1	29.9 ± 2.0	-226 ± 44
5	<b>2a</b>	88.6	59.1 ± 0.2	-99 ± 1
6	<b>2b</b>	97.2	68.5 ± 0.8	-96 ± 3
7	<b>2c</b>	100.4	58.3 ± 1.9	-141 ± 15
8	<b>2d</b>	99.7	56.2 ± 1.2	-146 ± 11

tuieren Derivate **1b–d** und **2b–d**; die zusätzlichen Substituenten üben einen stabilisierenden Effekt<sup>[18]</sup> aus, der die sterische Hinderung entlang der Reaktionskoordinate erhöht.

Die Messungen ergeben einen Wert für die Interkonversionsbarriere  $\Delta G^\ddagger$  für **1a**, der im Bereich des von Schlosser et al. bestimmten Wertes liegt, dort allerdings bei weit höheren Temperaturen (DNMR,  $\Delta G^\ddagger = 89.5 \text{ kJ mol}^{-1}$  bei 125 °C in 1,1,2,2-Tetrachlor[<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]ethan, Lit. [12]). Für die Enantiomerisierungsgeschwindigkeit von biphep (**1a**) und biphep=O (**2a**) bei 25 °C ergaben sich Werte von  $1.8 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  bzw.  $8.9 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ .

Ein Vergleich der untersuchten Enantiomerisierungsbarrieren der 3,3'-disubstituierten Phosphane **1b–1d** zeigt, dass die Werte für  $\Delta G^\ddagger$  für größere Alkoxygruppen nur leicht zunehmen. Die Substituenten haben jedoch einen bedeutenden Einfluss auf die Aktivierungsenthalpien  $\Delta H^\ddagger$  und Aktivierungsentropien  $\Delta S^\ddagger$ . Besonders  $\Delta H^\ddagger$  der 3,3'-disubstituierten Phosphane **1b–1d** variiert stark, von (9.3 ± 0.4) kJ mol<sup>-1</sup> für **1c** bis (33.6 ± 1.7) kJ mol<sup>-1</sup> für **1b**. Die Aktivierungsenthalpie  $\Delta H^\ddagger$  der Phosphanoxide **2b–2d** ist signifikant höher und variiert zwischen (56.2 ± 1.2) kJ mol<sup>-1</sup> für **2d** und (68.5 ± 0.8) kJ mol<sup>-1</sup> für **2b**. Die Aktivierungsentropie  $\Delta S^\ddagger$  liegt im Bereich zwischen (-96 ± 3) J mol<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup> für **2b** und (-294 ± 4) J mol<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup> für **1c**. Diese negativen Werte lassen auf eine erhöhte Ordnung des Substrats oder seiner Umgebung im Übergangszustand schließen. Weiterhin konnte ein Einfluss des Lösungsmittels auf die Interkonversionsbarriere beobachtet werden. Deshalb wurden die Aktivierungsparameter für unterschiedliche Mischungsverhältnisse von *n*-Hexan/2-Propanol bestimmt (Tabelle 2).

Insgesamt wird eine Kompensation der Aktivierungsparameter  $\Delta H^\ddagger$  und  $\Delta S^\ddagger$  beobachtet,<sup>[19]</sup> weshalb die Änderung von  $\Delta G^\ddagger$  im Vergleich zur Änderung der Aktivierungsparameter klein ist.

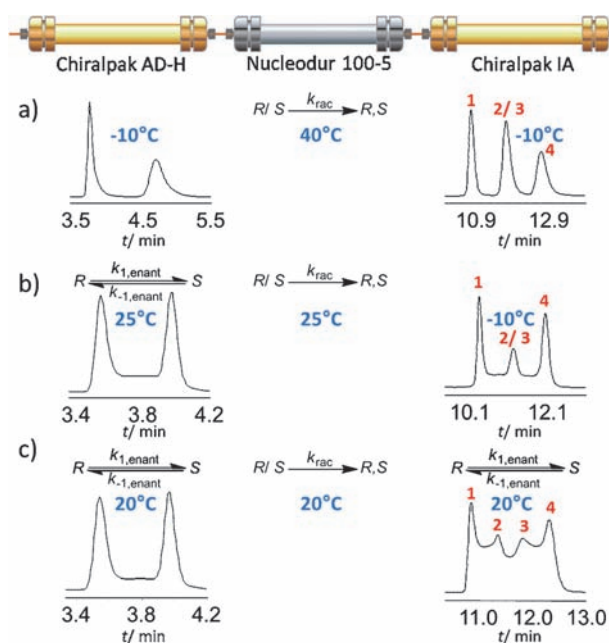
**Tabelle 2:** Einfluss des Lösungsmittels auf  $\Delta G^\ddagger$ ,  $\Delta H^\ddagger$  und  $\Delta S^\ddagger$ .

Nr.		<i>n</i> -Hexan/ 2-Propanol <sup>[a]</sup>	$\Delta G^\ddagger_{298\text{K}}$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	$\Delta H^\ddagger$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	$\Delta S^\ddagger$ [J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ]
1	<b>1a</b>	99:1	86.8	47.9 ± 0.9	-131 ± 6
2	<b>1a</b>	98:2	87.1	46.9 ± 1.0	-135 ± 8
3	<b>1a</b>	96:4	87.3	43.0 ± 0.7	-149 ± 9
4	<b>2a</b>	70:30	88.6	59.1 ± 0.2	-99 ± 1
5	<b>2a</b>	60:40	88.5	51.0 ± 0.4	-126 ± 2
6	<b>2a</b>	50:50	88.3	56.1 ± 0.5	-108 ± 2

[a] Lösungsmittelverhältnis (v/v).

**1a** wurde bei Konzentrationen von 2-Propanol zwischen 1% und 4% (v/v) und **2a** bei Konzentrationen von 2-Propanol zwischen 30% und 50% (v/v) in *n*-Hexan untersucht. Im Fall von **1a** stieg der Gesamteinfluss von  $\Delta S^\ddagger$  auf  $\Delta G^\ddagger$  mit der Konzentration von 2-Propanol an, was durch Koordinationseffekte der Lösungsmittelmoleküle erklärt werden könnte. Für **2a** wurde ein Maximum des Einflusses von  $\Delta S^\ddagger$  bei 40% (v/v) 2-Propanol beobachtet. Wegen der Kompensation der Aktivierungsparameter ändert sich  $\Delta G^\ddagger$  nur um 0.5 kJ mol<sup>-1</sup> für **1a** und 0.3 kJ mol<sup>-1</sup> für **2a**. Zusätzlich zum Einfluss der Struktur der Moleküle untermauern diese Ergebnisse die Bedeutung des Lösungsmiteleinflusses auf die Aktivierungsparameter  $\Delta H^\ddagger$  und  $\Delta S^\ddagger$  der Interkonversion.

Neben den Lösungsmiteleinflüssen werden häufig auch Stationärphaseneffekte diskutiert. Die Quantifizierung dieses Einflusses ist jedoch schwierig. Es fehlen sogar allgemein anwendbare Methoden, um solche Daten zu erfassen. Wir demonstrieren hier einen neuen Ansatz zur Untersuchung solcher Stationärphaseneffekte durch Kopplung dreier HPLC-Säulen (Abbildung 3).



**Abbildung 3.** Experimenteller Aufbau der Drei-Säulen-Anordnung für die Untersuchung von Enantiomerisierungen und Racemisierungen sowie zur Quantifizierung von Stationärphaseneffekten.

Der Analyt passiert dabei die erste Säule, in der die Enantiomere aufgetrennt werden. In der zweiten Säule, die ein achirales Füllmaterial enthält, racemisiert die Probe teilweise wieder, und das neue Enantiomerenverhältnis dieser Teilracemisierung wird schließlich mithilfe der dritten Säule genau bestimmt. Solch eine Anordnung wurde erst durch die Entwicklung hochdruckstabiler Stationärphasen möglich, die die Limitierungen des Lösungsmittelrückdrucks überwinden. Wir sind mit dieser Anordnung in der Lage, gleichzeitig dynamische und kinetische Prozesse, z. B. Enantiomerisie-

rungen und Racemisierungen, unter identischen Bedingungen, aber auf unterschiedlichen Stationärphasen zu untersuchen.

Abhängig von der Temperatur der einzelnen Säulen weisen die Elutionsprofile unterschiedliche Komplexität auf. Betrachtet man Abbildung 3a, so wird dort die erste und die dritte Säule auf niedriger Temperatur gehalten, die zweite Säule wird erwärmt. Das Elutionsprofil nach der zweiten Säule wird sich im Vergleich zum Elutionsprofil nach der ersten Säule nicht ändern, aber alle Analytmoleküle werden einer Racemisierung, abhängig von der Reaktionszeit  $\Delta t$ , der Temperatur  $T$  und der Stationärphase, unterworfen. Die dritte Säule trennt die neu entstandene Enantiomerenmischung, welche zu einem dritten Peak 2/3 (Überlagerung von Peaks 2 und 3) führt, der sich von den Peaks 1 und 4 abgrenzt. Die Geschwindigkeitskonstante der Racemisierung  $k_{rac}$  kann aus den integrierten Peakflächen und der Reaktionszeit direkt berechnet werden [siehe Hintergrundinformationen Gl. (3)]. Es ist wichtig zu beachten, dass für die Beziehung dieser zwei Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten gilt:  $k_{rac} = 2k_{enant}$ .<sup>[20]</sup>

Erhöhung der Temperatur der ersten Säule führt zu dynamischen Interkonversionsprofilen auf der ersten Säule, gefolgt von Racemisierung auf der zweiten Säule. Die Interkonversion des so entstandenen neuen Enantiomerenverhältnisses kann durch Absenken der Temperatur auf der dritten Säule „eingefroren“ werden (Abbildung 3b), was die unabhängige Bestimmung der Dynamik (Enantiomerisierung) und Kinetik (Racemisierung) in einem einzigen experimentellen Aufbau erlaubt.

Im Falle erhöhter Temperatur in allen drei Säulen (Abbildung 3c) findet ebenfalls eine Racemisierung der getrennten Enantiomere auf der zweiten Säule statt. Dies wird durch eine gleichzeitige, doppelte dynamische Interkonversion der Peaks 1 und 2 ( $1 \rightleftharpoons 2$ ), 3 und 4 ( $3 \rightleftharpoons 4$ ) (jeweils auf der dritten Säule) sowie 1 und 4 ( $1 \rightleftharpoons 4$ ) (auf der ersten und dritten Säule) begleitet. Die Enantiomere der Peaks 2 und 3 interkonvertieren nicht, da sie eine entgegengesetzte Elutionsreihenfolge haben und so getrennt werden. Dies erlaubt die Bestimmung des Gesamtplateaus und somit die gleichzeitige Messung von Enantiomerisierungs- und Racemisierungsgeschwindigkeitskonstanten.

Die Leistungsfähigkeit dieser Methode wird durch die in Tabelle 3 dargestellten Ergebnisse verdeutlicht, bei denen die Oberflächeneigenschaften der zweiten Säule variiert wurden. Friert man die dynamischen Prozesse in der ersten und dritten Säule ein (Abbildung 3c), so erhält man direkt die Racemisierungskinetik, und das bei minimalem Probenvolumen und ohne vorherige präparative Trennung.

Verglichen mit Stopped-Flow-Techniken bietet dieser neue Ansatz viele Vorteile, da Störungen des Gleichgewichts durch schnelle Heizschritte zum Start der Isomerisierung und Ungenauigkeiten bei Reaktionszeit und Temperatur durch den sofortigen Transfer der Stereoisomere auf die zweite Säule bei erhöhter Temperatur vermieden werden. Weiterhin wird die Reaktionszeit durch den Fluss genau kontrolliert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst und werden in den Hintergrundinformationen genau beschrieben.

Ein Vergleich dieser Daten mit denen aus den DHPLC-Experimenten (Tabelle 1 und 2) belegt eine hervorragende

**Tabelle 3:** Aktivierungsparameter aus dem Drei-Säulen-Experiment unter kontinuierlichem Fluss zur Untersuchung von Stationärphaseneffekten auf die Enantio-merisierungsbarrieren von **1a** (*n*-Hexan/2-Propanol 99:1, v/v) und **2a** (*n*-Hexan/2-Propanol 60:40, v/v).

	Phase der 2. Säule	$T_A^{[a]}$ [°C]	$T_B^{[b]}$ [°C]	$T_C^{[c]}$ [°C]	$\Delta G^{\ddagger}_{298K}$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	$\Delta H^{\ddagger}$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	$\Delta S^{\ddagger}$ [J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ]
<b>1a</b> <sup>[d]</sup>		10–35	10–35	–10	87.0	47.9 ± 0.6	–131 ± 5
<b>1a</b> <sup>[d]</sup>		–10	10–50	–10	86.9	47.6 ± 0.3	–132 ± 2
<b>1a</b> <sup>[e]</sup>		–10	10–50	–10	86.6	33.1 ± 0.3	–179 ± 14
<b>1a</b> <sup>[f]</sup>		–10	10–50	–10	86.9	47.8 ± 0.8	–131 ± 6
<b>1a</b> <sup>[g]</sup>		–10	10–50	–10	86.4	42.9 ± 0.6	–146 ± 6
<b>2a</b> <sup>[d]</sup>		–5	10–50	–5	88.0	49.2 ± 0.2	–130 ± 2

[a] Temperatur oder Temperaturbereich der ersten Säule (Chiralpak AD-H).

[b] Temperaturbereich der zweiten Säule. [c] Temperatur der dritten Säule (Chiralpak IA). Chiralpak IA ist eine immobilisierte Version von Chiralpak AD-H mit identischen Trenneigenschaften für die hier untersuchten Verbindungen. [d] Macherey & Nagel Nucleodur 100–5. [e] Merck LiChrospher 100 RP 18e. [f] Macherey & Nagel Nucleodur 100–5 NH<sub>2</sub> RP. [g] Macherey & Nagel Nucleodur HILIC. Alle Messungen wurden jeweils dreimal wiederholt.

Übereinstimmung mit den Messungen in Gegenwart von reinem Siliciumdioxid (Nucleodur 100–5).

Überraschenderweise ist  $\Delta S^{\ddagger}$  für das C<sub>18</sub>-modifizierte Silica negativer. Es wurde erwartet, dass für die chemisch desaktivierte Oberfläche kein Einfluss gefunden wird. Dieser Effekt kann jedoch durch die gehinderte Rotation der an den C<sub>18</sub>-Ketten angeordneten Atropisomere erklärt werden. Ähnliche Effekte wurden auch in NMR-Untersuchungen von Albert et al. gefunden.<sup>[21]</sup>

Zusammenfassend haben wir die Aktivierungsbarrieren von tropos biphep(=O)-Liganden und 3,3'-disubstituierter Derivate durch enantioselektive DHPLC mit einem neuen Drei-Säulen-Ansatz untersucht. Die Barriere der 3,3'-disubstituierten biphep(=O)-Liganden sind aufgrund der sterischen Hinderung höher als die der unsubstituierten Liganden. Für das Design und das Verständnis von Katalysatoren für asymmetrische Synthesen ist die Kenntnis von Faktoren, die die Stereodynamik von Liganden beeinflussen, von großer Wichtigkeit. Die hier gewonnenen Ergebnisse implizieren, dass der Interkonversionsprozess von tropos biphep(=O)-Liganden im Übergangszustand die Reorganisation der Solvathülle involviert. Der hier gezeigte Ansatz dient in Verbindung mit dynamischer Chromatographie als eine direkte, schnelle und vielseitige Methode zur Quantifizierung von Oberflächeneffekten, was normalerweise eine schwierige und teilweise sogar unlösbare Aufgabe ist. Die potentiellen Anwendungen der neuen Methode reichen von der Quantifizierung von Oberflächeneffekten konformationslabiler Bio-

moleküle bis hin zur Messung oberflächeninduzierter selbstverstärkender Prozesse.

Eingegangen am 9. November 2011,  
veränderte Fassung am 3. Januar 2012  
Online veröffentlicht am 9. Februar 2012

**Stichwörter:** Atropisomerie · Biaryle ·  
Dynamische HPLC · Ligandendesign ·  
Phosphanliganden

- [1] G. Bringmann, A. J. P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5518–5563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384–5427.
- [2] R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108–2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022.
- [3] a) A. Mazzanti, L. Lunazzi, M. Minzoni, J. E. Anderson, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5474–5481; b) D. Casarini, L. Lunazzi, M. Mancinelli, A. Mazzanti, C. Rosini, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7667–7676; c) R. Ruzziconi, S. Spizzichino, A. Mazzanti, L. Lunazzi, M. Schlosser, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4463–4471.
- [4] a) C. Wolf, *Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds: Principles and Applications*, RSC, Cambridge, **2008**, Kap. 3, S. 29; b) C. Wolf, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 595–608; c) C. Wolf, H. Xu, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6886–6889; d) C. Wolf, W. A. König, C. Roussel, *Chirality* **1995**, *7*, 610–611.
- [5] Einige Ausnahmen: a) C. Wolf, D. H. Hochmuth, W. A. König, C. Roussel, *Liebigs Ann.* **1996**, 357–363; b) C. Wolf, W. A. König, C. Roussel, *Liebigs Ann.* **1995**, 781–786; c) A. Patti, S. Pedotti, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 965–970; d) P. U. Biedermann, V. Schurig, I. Agranat, *Chirality* **1997**, *9*, 350–353; e) V. Schurig, S. Reich, *Chirality* **1998**, *10*, 316–320.
- [6] Übersicht zu tropos und atropos: K. Mikami, K. Aikawa, Y. Yusa, J. J. Jodry, M. Yamanaka, *Synlett* **2002**, 1561–1578.
- [7] K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, T. Ohkuma, T. Pham, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 517–519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 495–497.
- [8] M. D. Tudor, J. J. Becker, P. S. White, M. R. Gagné, *Organometallics* **2000**, *19*, 4376–4384.
- [9] K. Mikami, K. Aikawa, T. Korenaga, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 243–245.
- [10] a) K. Mikami, K. Aikawa, Y. Yusa, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 95–97; b) K. Mikami, K. Aikawa, Y. Yusa, M. Hatano, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 91–94; c) K. Mikami, S. Kataoka, Y. Yusa, K. Aikawa, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3699–3701.
- [11] K. Aikawa, M. Kojima, K. Mikami, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6189–6193; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6073–6077; K. Mikami, H. Kakuno, K. Aikawa, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7423–7426; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7257–7260.
- [12] O. Desponds, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 47–48.
- [13] a) O. Trapp, G. Schoetz, V. Schurig, *Chirality* **2001**, *13*, 403–414; b) J. Krupcik, P. Oswald, P. Majek, P. Sandra, D. W. Armstrong, *J. Chromatogr. A* **2003**, *1000*, 779–800; c) I. D'Acquarica, F. Gasparini, M. Pierini, C. Villani, G. Zappia, *J. Sep. Sci.* **2006**, *29*, 1508–1516.
- [14] a) M. Jung, V. Schurig, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 529–534; b) O. Trapp, V. Schurig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1424–1430.
- [15] a) O. Trapp, *Anal. Chem.* **2006**, *78*, 189–198; b) O. Trapp, *Chirality* **2006**, *18*, 489–497; O. Trapp, S. K. Weber, S. Bauch, W. Hofstadt, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7447–7451; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7307–7310; c) O. Trapp, S. Bremer, S. K. Weber, *Anal. Bioanal. Chem.* **2009**, *395*, 1673–1679; d) J. Tro-

- endlin, J. Rehbein, M. Hierseman, O. Trapp, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16444–16450.
- [16] O. Trapp, *J. Chromatogr. B* **2008**, *875*, 42–47.
- [17] Y. Okamoto, E. Yashima, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1072–1095; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1020–1043.
- [18] M. Rieger, F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 19–28.
- [19] J. D. Dunitz, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 709–712.
- [20] M. Reist, B. Testa, P.-A. Carrupt, M. Jung, V. Schurig, *Chirality* **1995**, *7*, 396–400.
- [21] M. Raitza, J. Wegmann, S. Bachmann, K. Albert, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3629–3632; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3486–3489.
-