

Selektorinduzierte dynamische Deracemisierung eines selektandmodifizierten tropos-BIPHEPO-Liganden: Anwendung in der organokatalysierten asymmetrischen Doppelaldolreaktion**

Frank Maier und Oliver Trapp*

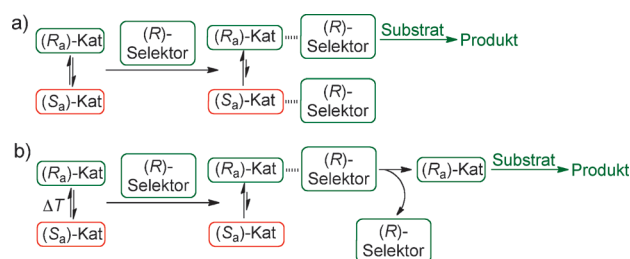
Dem MPI für Kohlenforschung anlässlich des 100-jährigen Bestehens gewidmet

Abstract: Stereolabile interkonvertierende Katalysatoren eröffnen die Möglichkeit, die Enantioselektivität in asymmetrischen Synthesen gezielt durch Bildung diastereomerer Komplexe mit chiralen Auxiliaren und Deracemisierung zu steuern. Jedoch können die stöchiometrisch eingesetzten Auxiliare die Anwendungsmöglichkeiten solcher Systeme erheblich limitieren. Wir haben einen neuartigen tropos-BIPHEPO-Liganden mit achiralen Selektanden im Rückgrat synthetisiert, der transiente diastereomere Assoziate mit Amylose-tris-3,5-dimethylphenylcarbammat als Selektor eingeht und dadurch deracemisiert. Das so erhaltene enantiomerenangereicherte BIPHEPO-Derivat wurde erfolgreich in der organokatalytischen asymmetrischen Doppelaldoladdition substituierter Methylketone an Benzaldehyd eingesetzt. Diese Strategie kombiniert eine Deracemisierung mit der hohen Stereoinduktion chiraler Biarylphosphinoxide und eröffnet neue Möglichkeiten im Bereich selbstamplifizierender asymmetrischer Synthesen.

Dynamische Stereoisomere stellen eine interessante Alternative zu klassischen stereochemisch stabilen Liganden dar.^[1] Unter diesen nehmen die fluxionalen axial-chiralen 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)biphenyle (BIPHEP) eine herausragende Stellung als Liganden für asymmetrische Katalysen ein. Im Unterschied zu den verwandten BINAP-Liganden^[2] wandeln sich die Enantiomere der *o,o'*-disubstituierten Biphenyle^[3] bereits bei Raumtemperatur durch Drehung um die σ -Bindung dynamisch ineinander um.^[4]

Mikami und Noyori et al. nutzten diese dynamische Eigenschaft und verwendeten unsubstituiertes BIPHEP als Ligand für asymmetrische Katalysen.^[5] Zur Deracemisierung der Katalysatorkomplexe setzten Mikami et al. dabei stöchiometrische Mengen an chiralen Gegenliganden (Selektoren) ein, um die tropos-BIPHEP-Liganden in den entsprechenden diastereomeren Komplexe selektiv auszurichten

(Schema 1). Koordination an Übergangsmetallzentren kann die Interkonversionsbarriere erhöhen, wodurch die BIPHEP-Liganden ein atropisomeres Verhalten zeigen.^[6,7] Nach Ausrichtung der tropos-Liganden durch chirale Auxiliarliganden



Schema 1. Asymmetrische Reaktionen unter Verwendung interkonvertierender racemischer Katalysatoren. a) Chiralitätskontrolle und Aktivierung durch den Selektor und b) Chiralitätskontrolle durch den Selektor.

bei erhöhten Temperaturen können die enantiomerenangereicherten Katalysatoren direkt eingesetzt oder die Hilfsliganden bei niedrigen Temperaturen wieder abgespalten werden.^[6] Mikami et al. und andere Gruppen konnten dieses Konzept auf zahlreiche Metallkomplexe mit tropos-BIPHEP-Liganden und auf zahlreiche asymmetrische Transformationen anwenden.^[5b,c,6b,e,f,8]

Eine weitere Strategie zur Deracemisierung stereolabiler Verbindungen mittels „Stopped-flow“-HPLC (sfHPLC) auf chiralen Stationärphasen wurden von Pirkle et al.^[9] und Lindner et al.^[10] vorgestellt. Wolf, König und Roussel erhielten durch mehrfache Abtrennung und Nachracemisierung mittels sfHPLC das (–)-2,2'-Diiodbiphenyl-Enantiomer in 90 % Ausbeute.^[11] Cannazza et al. entwickelten diesen Ansatz weiter, indem sie neben der chiralen Trennsäule eine zweite achirale Säule verwendeten, um das unerwünschte Enantiomer zurückzugewinnen.^[12]

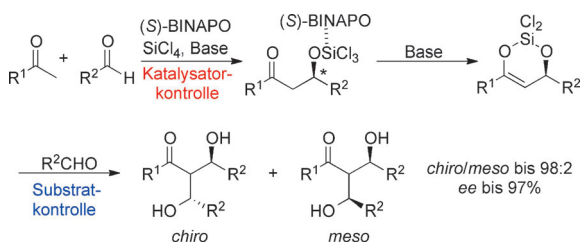
Kotani und Nakajima et al. setzten chirale Biarylphosphinoxide erfolgreich als Organokatalysatoren in enantioselektiven Aldol- und Doppelaldoladditionen^[13] und Allylierungen^[14] sowie Ringöffnungen und Epoxidierungen^[15] ein. Der aktive Katalysator wird dabei von einer hypervalenten BINAPO-SiCl₃-Spezies gebildet. Mechanistische Untersuchungen zur Doppelaldoladdition belegen die Notwendigkeit und den stereoselektiven Einfluss der eingesetzten chiralen BINAPO-Liganden für die Bildung der Silylenolether (Schema 2).^[13e]

[*] Dr. 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 Europäischen Forschungsrat (ERC) für die finanzielle Unterstützung durch ein Starting Grant (Nr. 258740, AMPCAT).

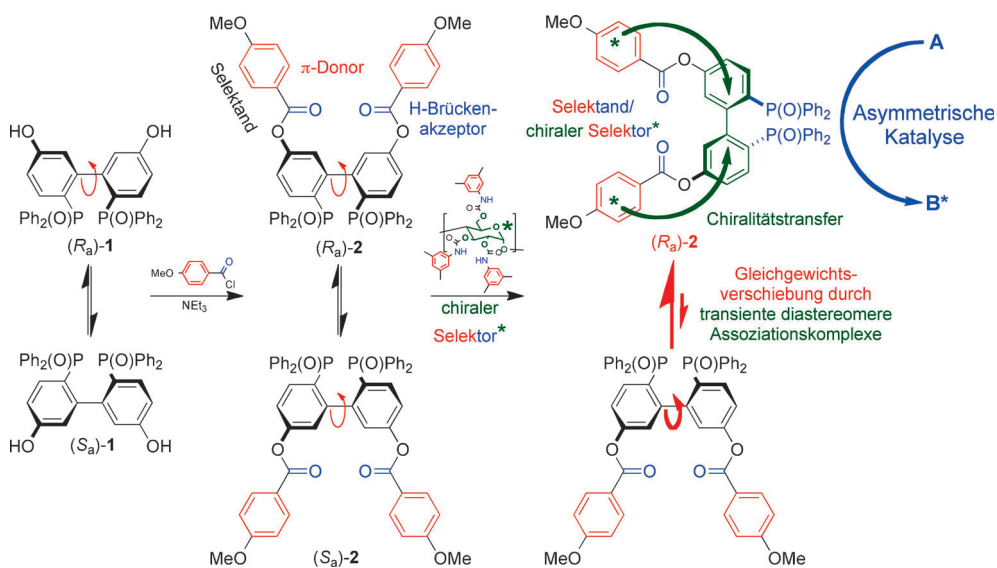


Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201402293> zu finden.



Schema 2. Enantioselective Doppelaldoladdition mit (S)-BINAPO/SiCl₄ als Organokatalysator.^[13e]

Wir berichten hier über eine neue Strategie zur katalytischen Übertragung chiraler Informationen, welche die hervorragenden stereoinduzierenden Eigenschaften der tropo-BIPHEP-Liganden mit einer Deracemisierung auf der Säule kombiniert (Schema 3). Kürzlich haben wir eingehend die



Schema 3. Modifikation des BIPHEPO-Derivats **1** mit Selektanden zur gezielten Übertragung der Chiralität eines Selektors. Durch Bildung transients diastereomerer Assoziationskomplexe verschiebt sich das Gleichgewicht zugunsten von (R_a)-**2**, der zur asymmetrischen Katalyse eingesetzt werden kann.

Stereodynamik 5,5'-disubstituierter tropo-BIPHEPO-Liganden untersucht.^[16] Diese Verbindungen zeigen ein ideales Verhalten hinsichtlich ihrer Barrieren im Bereich von etwa 87 bis 96 kJ mol⁻¹,^[16] d. h. die Enantiomerisierungsgeschwindigkeit ist ausreichend hoch für eine rasche Umwandlung bei Raumtemperatur, und die Stereoisomere können bei tieferen Temperaturen stabilisiert werden.

Ausgehend von 5,5'-Dihydroxy-2,2'-bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-biphenyl (**1**) wurde durch Umsatz mit 4-Methoxybenzoylchlorid das entsprechende 5,5'-disubstituierte tropo-BIPHEPO-Derivat 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-5,5'-bis(4-methoxybenzoyloxy)-1,1'-biphenyl (**2**) synthetisiert. Diese Molekülstruktur mit dem Benzoylselektanden im Rückgrat erzielt exzellente Wechselwirkungseigenschaften mit den chiralen Stationärphasen Chiralpak IA sowie (R,R)-Whelk-O 1 (Schema 3). Hierbei liegen Wechselwirkungen mit einem elektronenreichen π -System und einem H-Brückenakzeptor vor, wodurch die Chiralitätserkennung eines

der Atropisomere deutlich begünstigt und somit eine effiziente Deracemisierung durch Bildung transients diastereomerer Assoziationskomplexe ermöglicht wird. Zudem sollte die Interkonversionsbarriere ΔG^\ddagger im Bereich von etwa 90 bis 95 kJ mol⁻¹ liegen, sodass eine genügend hohe Interkonversionsgeschwindigkeit bei Raumtemperatur erzielt werden kann. Zunächst wurden die dynamischen Eigenschaften von **2** mittels enantioselektiver dynamischer HPLC^[17] (DHPLC) untersucht. Wie erwartet, zeichnen sich die Enantiomeren-trennungen durch außerordentlich hohe Trennselektivitäten α zwischen 1.7 und 3.9 aus, die durch die Selektandgruppen begünstigt werden. Die Elutionsprofile mit charakteristischer Plateaubildung aufgrund der gegenseitigen dynamischen Interkonversion der Enantiomere wurden mit der „Unified Equation“^[18] ausgewertet und die Enantiomerisierungsbarriere ΔG^\ddagger sowie die Aktivierungsparameter ΔH^\ddagger und ΔS^\ddagger

daraus direkt bestimmt. Repräsentative Elutionsprofile der DHPLC-Experimente von **2** sind in Abbildung 1 und die zugehörigen Eyring-Auftragung in Abbildung 2 dargestellt. Durch Auswertung der Elutionsprofile wurden die Interkonversionsbarriere von **2** auf $\Delta G^\ddagger = 91.2$ kJ mol⁻¹ und die Aktivierungsparameter auf $\Delta H^\ddagger = (72.0 \pm 0.2)$ kJ mol⁻¹ sowie $\Delta S^\ddagger = -(64 \pm 1)$ kJ mol⁻¹ K⁻¹ bestimmt. Dies entspricht einer Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten von $k = 3.16 \times 10^{-4}$ s⁻¹ bei Raumtemperatur.

Zur gezielten Deracemisierung von **2** wurden die HPLC-Trennbedingungen optimiert und das racemische Gemisch von **2** für

24 Stunden unter „Stopped-flow“-Bedingungen auf der jeweiligen Stationärphase gehalten. Durch Bildung transients diastereomerer Assoziat zwischen den BIPHEPO-Enantio-

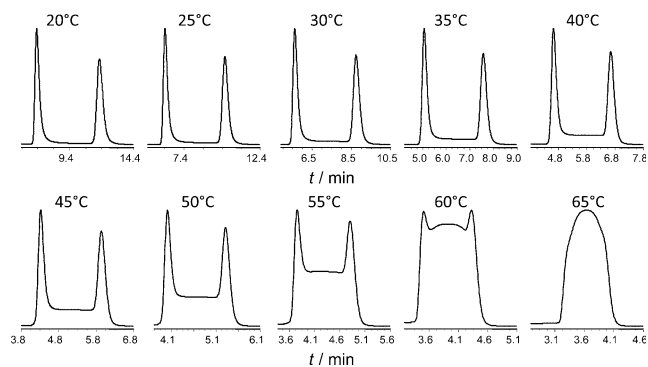


Abbildung 1. Experimentelle Interkonversionsprofile von **2**, erhalten mittels enantioselektiver DHPLC zwischen 20°C und 65°C.

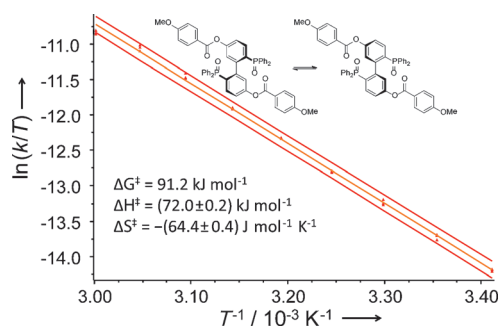


Abbildung 2. Eyring-Auftragung und Interkonversionsparameter ΔG^\ddagger , ΔH^\ddagger sowie ΔS^\ddagger für **2**.

meren und den chiralen Selektoren (Chiralpak IA und (*R,R*)-Whelk-O1) der Stationärphasen kommt es zu einer Ausrichtung der stereolabilen Liganden. Die dadurch erzielten Enantiomerenüberschüsse wurden nach Senkung der Säulentemperatur auf 10 °C und anschließender Elution mittels Diodenarraydetektion bestimmt. Außerordentlich hohe Deracemisierungen mit Enantiomerenverhältnissen von 77:23 in Gegenwart des Selektors Amylose-tris-3,5-dimethylphenylcarbammat^[19] (Chiralpak IA) und 71:29 in Gegenwart des (*R,R*)-Whelk-O1 Selektors konnten hierbei erzielt werden.

Vorteile gegenüber dem Einsatz chiraler Auxiliare sind die chromatographische Abtrennung des erwünschten deracemisierten Enantiomers und die intrinsische Wiederverwendbarkeit des immobilisierten Selektors. Der Versuchsaufbau und die entsprechenden Chromatogramme sowie Enantiomerenverhältnisse sind in Abbildung 3 dargestellt.

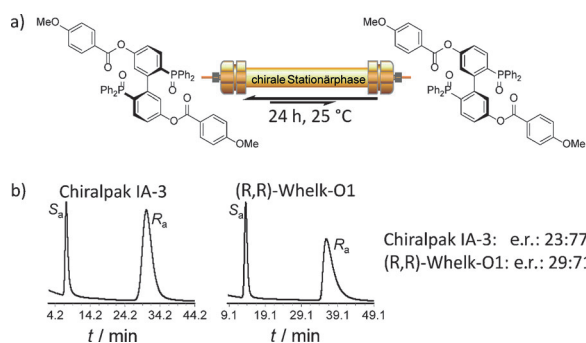


Abbildung 3. Deracemisierung von **2** mittels chiraler HPLC-Stationärphasen. a) Deracemisierung in Gegenwart der chiralen Stationärphase und b) Chromatogramme nach 24 h Verweilzeit des selektandmodifizierten BIPHEPO-Derivats **2** in Gegenwart der chiralen Stationärphasen Chiralpak IA-3 und (*R,R*)-Whelk-O 1.

Aus dem Peakflächenverhältnis der Enantiomere kann die thermodynamische Gleichgewichtskonstante K und daraus direkt die Differenz der Freien Gibbs-Energien $\Delta\Delta G^\circ$ der diastereomeren Assoziat^[20] auf der jeweiligen Stationärphase mithilfe von Gleichung (1) berechnet werden.

$$\Delta\Delta G^\circ = -RT \ln(\Delta K_{RS}) \quad (1)$$

Daraus ergeben sich folgende Werte: $\Delta\Delta G^\circ = 3.0 \text{ kJ mol}^{-1}$ in Gegenwart von Chiralpak IA-3 bzw. $\Delta\Delta G^\circ = 2.2 \text{ kJ mol}^{-1}$ in Gegenwart des (*R,R*)-Whelk-O1 Selektors.^[21]

Zur vollständigen Deracemisierung von **2** auf der Säule wurde eine neue Zwei-Säulen-„multi-stopped-flow“-HPLC-Technik (Zwei-Säulen-msfHPLC) entwickelt, welche auf einer schrittweisen Abtrennung und Nachracemisierung des langsamer eluierten Enantiomers beruht, das stärker mit der chiralen Stationärphase wechselwirkt. Dadurch gelingt es, auch das Racemat in das Enantiomer (*S*_a)-**2** zu überführen. Aufgrund der hohen Trennfaktoren von $\alpha > 3$ für **2** auf der chiralen Stationärphase Chiralpak IA-3, bei gleichzeitig geringen Peakbreiten, konnten jeweils drei Trennzyklen auf jeder HPLC-Säule durchgeführt werden. Hierzu wurde das racemische **2** bei tiefen Temperaturen (−5 °C) auf die chirale Stationärphase aufgebracht. Nachdem das schneller eluierte (*S*_a)-Enantiomer den Säulenausgang der ersten Säule passierte, wurde der Lösungsmittelfluss gestoppt und diese Säule für 60 Minuten auf 70 °C erhitzt, wodurch eine Nachracemisierung des (*R*_a)-Enantiomers stattfindet. Nach Abkühlen auf −5 °C wurde das (*S*_a)-Enantiomer erneut abgetrennt. Nach drei Trenn- und Nachracemisierungszyklen wurde die zweite Säule mit chiraler Stationärphase über ein Sechs-Wege-Ventil zugeschaltet und der Anreicherungsverfahren weitere dreimal wiederholt, bevor das (*R*_a)-Enantiomer eluiert wurde (Abbildung 4).

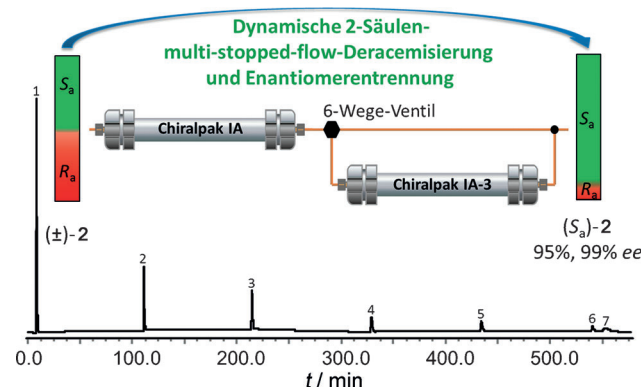


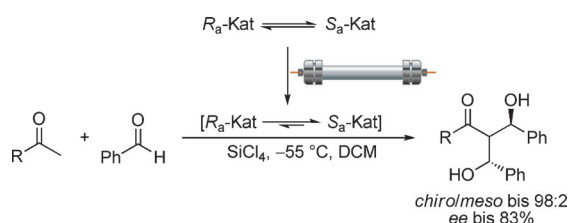
Abbildung 4. Zwei-Säulen-„multi-stopped-flow“-Experiment zur Deracemisierung des tropos-BIPHEPO-Liganden **2**.

Die Peaks 1–6 entsprechen dem schneller eluierten Enantiomer (*S*_a)-**2** und Peak 7 dem langsamer eluierten Enantiomer (*R*_a)-**2**. BIPHEPO-Derivat (*S*_a)-**2** wurde mit einer Ausbeute von 94.5% und (*R*_a)-**2** mit 5.5% bei einer Enantiomerenreinheit > 99% erhalten. Die angereicherten BIPHEPO-Enantiomere weisen bei Temperaturen von −50 °C ein atropisomeres Verhalten auf. Dadurch können gezielt chirale Informationen von HPLC-Stationärphasen auf **2** bei erhöhten Temperaturen übertragen werden, bei tiefen Temperaturen gespeichert und anschließend auf weitere chirale Systeme übertragen werden.

Als Modellreaktion für die katalytische Übertragung der gespeicherten Stereoinformationen wurde die von Kotani und Nakajima et al.^[13–15] entwickelte organokatalysierte Doppelaldoladdition substituierter Methylketone an Benz-

aldehyd untersucht (siehe Schema 2). Hierzu wurden die BIPHEPO-Enantiomere im präparativen Maßstab durch die Zwei-Säulen-msfHPLC unter Deracemisierung auf der Säule angereichert. Um eine anschließende Racemisierung des enantiomerenangereicherten **2** zu verhindern wurde das HPLC-Lösungsmittel bei -20°C im Hochvakuum entfernt, eine Stammlösung von **2** in DCM hergestellt und diese auf -55°C gekühlt. Die Enantiomerenüberschüsse der so erhaltenen Stammlösungen wurden für die Deracemisierung auf der Säule mittels HPLC auf 27 % (zugunsten des (R_a)-Enantiomers) bzw. für die Zwei-Säulen-msfHPLC auf 91 % (zugunsten des (S_a)-Enantiomers) bestimmt.

Die Doppelaldoladdition der Methylketone an Benzaldehyd wurde anschließend mit den angereicherten BIPHEPO-Enantiomeren in DCM bei -55°C durchgeführt. Zur Bildung des aktiven Katalysatorkomplexes wurden 4.0 Äquivalente Tetrachlorsilan und 10 Mol-% **2** eingesetzt (Schema 4). Das neue Konzept zur Deracemisierung chiraler tropomerer BIPHEP-Oxide und deren direkter Einsatz als Liganden in Organokatalysatoren für die Doppelaldoladdition ist in Schema 4 gezeigt.



Schema 4. Asymmetrische Doppelaldoladdition substituierter Methylketone mit Benzaldehyd, katalysiert durch dynamisch deracemisierten BIPHEPO-Ligand **2** und SiCl_4 .

Als nucleophile Reaktionskomponente wurden Cyclopropylmethylketon und 2-Thienylmethylketon verwendet. Nach Aufarbeitung der Reaktionen wurden die Enantiomerenüberschüsse direkt ohne chromatographische Reinigung mittels enantioselektiver HPLC bestimmt. Ausbeuten sowie Enantio- und Diastereoselektivitäten der Doppelaldoladdition sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die Enantioselektivitäten unter Verwendung von (S_a)-**2** liegen für das Cyclopropylmethylketon bei 83 % *ee* und für das 2-Thienylmethylketon bei 80 % *ee*. Die hohe Stereoinduktion ist mit der von BINAPO vergleichbar, da der Ligand **2** lediglich mit einem Enantiomerenüberschuss von 91 % eingesetzt wurde. Bemerkenswert ist, dass die Diastereoselektivität des (S_a)-BIPHEPO-Derivats **2** die beobachtete Selektivität des (S_a)-BINAPO-Liganden übertrifft.

Wir haben einen neuartigen tropos-BIPHEPO-Liganden mit Selektanden im Rückgrat synthetisiert, der hervorragende Trenneigenschaften auf chiralen Stationärphasen aufweist. Dadurch gelang eine Deracemisierung auf der Säule durch „Stopped-flow“-HPLC-Experimente oder mithilfe eines neu entwickelten Zwei-Säulen-„multi-stopped-flow“-HPLC-Verfahrens. Das enantiomerenangereicherte BIPHEPO-Derivat **2** wurde anschließend erfolgreich als Ligand in der organokatalytischen Doppelaldoladdition von Methylketonen an Benzaldehyd eingesetzt, wobei gute Enantio- und Diastereoselektivitäten erzielt wurden. Diese Strategie kombiniert eine katalytische Deracemisierung auf der Säule mit der hohen Stereoinduktion chiraler Biarylphosphinoxide. Dies ermöglicht die gezielte Nutzung stereochemisch labiler Verbindungen als dynamisches Speichermedium für stereochemische Informationen und deren amplifizierende Übertragung auf Zielverbindungen.

Eingegangen am 11. Februar 2014

Online veröffentlicht am 25. Juni 2014

Stichwörter: Deracemisierung · Dynamische HPLC · Ligandenentwicklung · Organokatalyse · Tropos-Biaryle

Tabelle 1: Stereoselektive Doppelaldoladdition mit BIPHEPO-Derivaten und BINAPO.

R	Ligand	Ausbeute [%]	d.r. chiro/meso	ee [%]
1	Cyclopropyl (S_a)- 2 ^[a]	89	91:9	83
	(R_a)- 2 ^[b]	93	79:21	25
	(S_a)-BINAPO ^[c]	95	88:12	90
2	2-Thienyl (S_a)- 2 ^[a]	84	98:2	80
	(S_a)-BINAPO ^[c]	84	91:9	84

[a] 91 % *ee*. [b] 27 % *ee*. [c] > 99 % *ee*.

- [1] M. T. Reetz, X. Li, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3019–3021; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2959–2962; D. Selent, W. Baumann, K.-D. Wiese, A. Börner, *Chem. Commun.* **2008**, 6203–6205.
- [2] R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108–2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022.
- [3] a) O. Trapp, G. Schoetz, V. Schurig, *Chirality* **2001**, *13*, 403–414; b) 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; c) C. Wolf, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 595–608; d) C. Wolf, *Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds – Principles and Applications*, RSC, Cambridge, **2008**; e) O. Trapp, *Electrophoresis* **2010**, *31*, 786–813.
- [4] F. Maier, O. Trapp, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3039–3043; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2985–2988.
- [5] a) T. Ohkuma, H. Doucet, T. Pham, K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1086–1087; b) 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.
- [6] a) T. Korenaga, K. Aikawa, M. Terada, S. Kawauchi, K. Mikami, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 284–288; b) K. Mikami, M. Yamanaka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3369–3400; c) K. Mikami, S. Kataoka, Y. Yusa, K. Aikawa, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3699–3701; d) K. Mikami, H. Kakuno, K. Aikawa, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7423–7426; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7257–7260; e) K. Aikawa, M. Kojima, K. Mikami, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6189–6193; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6073–6077; f) K. Aikawa, K. Mikami, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11050–11069.
- [7] a) T. Punniyamurthy, M. Mayr, A. S. Dorofeev, C. J. R. Bataille, S. Gosiewska, B. Nguyen, A. R. Cowley, J. M. Brown, *Chem. Commun.* **2008**, 5092–5094; b) M. D. Tudor, J. J. Becker, P. S. White, M. R. Gagné, *Organometallics* **2000**, *19*, 4376–4384.

- [8] a) J. J. Becker, P. S. White, M. R. Gagné, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9478–9479; b) M. Schmitkamp, D. Chen, W. Leitner, J. Klankermayer, G. Franciò, *Chem. Commun.* **2007**, 4012–4014.
- [9] W. H. Pirkle, D. S. Reno, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7189–7190.
- [10] E. Tobler, M. Lämmerhofer, G. Mancini, W. Lindner, *Chirality* **2001**, *13*, 641–647.
- [11] C. Wolf, A. König, C. Roussel, *Chirality* **1995**, *7*, 610–611.
- [12] G. Cannazza, M. M. Carrozzo, U. Battisti, D. Braghiroli, C. Parenti, *J. Chromatogr. A* **2009**, *1216*, 5655–5659.
- [13] a) S. Kotani, S. Hashimoto, M. Nakajima, *Synlett* **2006**, *7*, 1116–1118; b) M. Sugiura, N. Sato, S. Kotani, M. Nakajima, *Chem. Commun.* **2008**, 4309–4311; c) Y. Shimoda, T. Tando, S. Kotani, M. Sugiura, M. Nakajima, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1369–1370; d) M. Sugiura, N. Sato, Y. Sonoda, S. Kotani, M. Nakajima, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 478–481; e) Y. Shimoda, S. Kotani, M. Sugiura, M. Nakajima, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7992–7995; f) S. Aoki, S. Kotani, M. Sugiura, M. Nakajima, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5524–5526; g) K. Osakama, M. Sugiura, M. Nakajima, S. Kotani, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4199–4201.
- [14] M. Nakajima, S. Kotani, T. Ishizuka, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 157–159.
- [15] E. Tokuoka, S. Kotani, H. Matsunaga, T. Ishizuka, S. Hashimoto, M. Nakajima, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2391–2392.
- [16] F. Maier, O. Trapp, *Chirality* **2013**, *25*, 126–132.
- [17] a) J. Veciana, M. I. Crespo, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 85–88; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 74–76; b) F. Gasparrini, L. Lunazzi, S. Alcaro, C. Villani, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5515–5519; c) O. Trapp, V. Schurig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1424–1430; d) O. Trapp, V. Schurig, *Comput. Chem.* **2001**, *25*, 187–195; e) O. Trapp, V. Schurig, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1495–1502; f) O. Trapp, V. Schurig, *J. Chromatogr. A* **2001**, *911*, 167–175; g) I. D'Acquarica, F. Gasparrini, M. Pierini, C. Villani, G. Zappia, *J. Sep. Sci.* **2006**, *29*, 1508–1516.
- [18] a) O. Trapp, *Anal. Chem.* **2006**, *78*, 189–198; b) O. Trapp, *Chirality* **2006**, *18*, 489–497; c) O. Trapp, *Electrophoresis* **2006**, *27*, 2999–3006; d) O. Trapp, *Electrophoresis* **2007**, *28*, 691–696; e) O. Trapp, S. K. Weber, S. Bauch, W. Hofstadt, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7447–7451; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7307–7310; f) O. Trapp, S. K. Weber, S. Bauch, T. Bäcker, W. Hofstadt, B. Spliethoff, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4657–4666; g) O. Trapp, *Chem. Today* **2008**, *26*, 26–28; h) O. Trapp, *J. Chromatogr. B* **2008**, *875*, 42–47; i) O. Trapp, S. Bremer, S. K. Weber, *Anal. Bioanal. Chem.* **2009**, *395*, 1673–1679; j) J. Troendlin, J. Rehbein, M. Hiersemann, O. Trapp, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16444–16450.
- [19] Y. Okamoto, E. Yashima, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1072–1095; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1020–1043.
- [20] L. Thunberg, S. Allenmark, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1507–1511.
- [21] W. H. Pirkle, C. J. Welch, B. Lamm, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3854–3860.