



# Synthese und stereochemische Bestimmung von krypto-optisch-aktivem $^2\text{H}_6\text{-Neopentan}$

Ahmad Masarwa, Dennis Gerbig, Liron Oskar, Aharon Loewenstein, Hans Peter Reisenauer, Philippe Lesot,\* Peter R. Schreiner\* und Ilan Marek\*

Professor Duilio Arigoni gewidmet

**Abstract:** Die Bestimmung der absoluten Konfiguration chiraler Molekülen gilt als das Herzstück der asymmetrischen Synthese. Hier untersuchen wir die spektroskopischen Grenzen der chiralen Differenzierung mit NMR-Spektroskopie in chiral ausrichtenden Medien und mit Schwingungszirkulardichroismus-Spektroskopie anhand des sechsfach deuterierten chiralen Neopentans. Da dessen Chiralität nur auf kleinen Massenunterschieden beruht, erweist sich die Strukturbestimmung als besonders schwierig. Wir synthetisierten beide Enantiomere des  $^2\text{H}_6\text{-1}$  getrennt über einen kurzen Weg, der sich vielfach funktionalisierter Intermediate bedient. Die Bestimmung der Konfiguration der Vorstufen von  $^2\text{H}_6\text{-1}$  erfolgte mithilfe von NMR-Spektroskopie in chiral ausrichtenden Medien. Trotz der nur sehr geringfügig dichroitischen Beschaffenheit von **1** konnte die endgültige Konfiguration nur durch VCD-Spektroskopie bestimmt werden. Ab-initio- und Dichtefunktionalrechnungen ermöglichen die eindeutige Zuordnung beider Enantiomere.

Die Generierung neuer funktioneller Gruppen in Molekülen und die Charakterisierung ihrer Eigenschaften spielt eine wesentliche Rolle in vielen Forschungsdisziplinen, von der Medizin bis hin zu den Materialwissenschaften. Chiralität ist eine dieser bedeutenden Eigenschaften, die sich in mehreren Bereichen, wie der Chemie, Physik und Mathematik wiederfindet. Sie beschreibt ein Symmetriemerkmal: Moleküle sind chiral, falls sich deren Bild und Spiegelbild nicht zur Deckung bringen lassen. Die absolute Konfiguration von Enantiome-

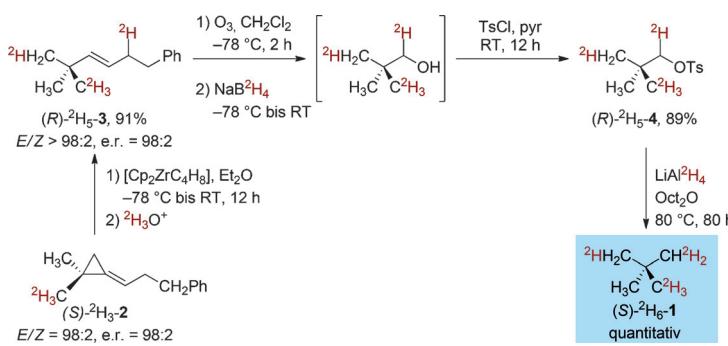
ren, die nach der Cahn-Ingold-Prelog(CIP)-Konvention entweder als „R“ (rectus) oder „S“ (sinister) definiert ist, legt die Richtung fest, in die ein Enantiomer die Ebene polarisierten Lichts zu drehen vermag. Dabei bezeichnet „+“ den Drehsinn im Uhrzeigersinn und „-“ eine Drehung entgegen des Uhrzeigersinns.<sup>[1]</sup> In manchen Fällen lässt sich der optische Drehsinn aufgrund der elektronischen Beschaffenheit nicht ermitteln.<sup>[2]</sup> Die Bestimmung der absoluten Konfiguration solcher krypto-chiralen<sup>[3]</sup> oder – besser – krypto-optisch-aktiven<sup>[4]</sup> Verbindungen stellt eine große Herausforderung dar. Ein geeigneter Prototyp eines krypto-optisch-aktiven Moleküls ist zum Beispiel chiral deuteriertes Neopentan (ohne dessen Kohlenstoff-Isotopologe)  $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2^2\text{H})(\text{CH}^2\text{H}_2)\text{-}(\text{C}^2\text{H}_3)$ , das wir als  $^2\text{H}_6\text{-1}$  definieren. Es gilt als das kleinste chirale Molekül mit einem quartären stereogenen Kohlenstoffzentrum. Die Chiralität dieses krypto-optisch-aktiven Moleküls beruht ausschließlich auf der asymmetrischen Massenverteilung der Atomkerne, da die Elektronenverteilung dejenigen von nichtdeuteriertem Neopentan entspricht.<sup>[5]</sup> Nach der gängigen Born-Oppenheimer(BO)-Näherung ist  $^2\text{H}_6\text{-1}$  damit elektronisch achiral. Somit würden BO-Berechnungen des optischen Drehsinns den Wert Null ergeben. Auch dynamische Berechnungen würden bestenfalls geringfügig kleine Werte liefern, die durch Messungen nicht zuverlässig ermittelt werden könnten.<sup>[6]</sup> Die Synthese und experimentelle Bestimmung der absoluten Konfiguration beider Enantiomere des  $^2\text{H}_6\text{-1}$  repräsentiert daher eine anspruchsvolle Herausforderung an die Wissenschaft und wurde (bisher) ausschließlich für das *R*-Enantiomer durch Abgleich von experimentell gemessenen optischen Raman-Aktivitätspektronen (ROA) mit Rechnungen basierend auf der Dichtefunktionaltheorie (DFT) erreicht.<sup>[7]</sup> In diesem Zusammenhang stellt die Schwingungszirkulardichroismus-Spektroskopie (VCD) eine komplementäre Methode dar. Die Anwendung der VCD auf beide Enantiomere von  $^2\text{H}_6\text{-1}$  wurde bisher nur auf theoretischer Ebene untersucht. Bei der Verwendung von VCD stellen sich somit folgende Fragen: Kann man die individuellen Beiträge der neun möglichen Konformere des  $^2\text{H}_6\text{-1}$ , die ein Minimum (z.B. Rotamere) auf der jeweilig zugehörigen Potentialhyperfläche darstellen, in den VCD-Spektronen erkennen? Decken sich diese Spektren mit quantenmechanischen Berechnungen für eine eindeutige Bestimmung der absoluten Konfiguration? Anhand solcher Berechnungen kann man darauf schließen, dass die individuellen Beiträge der einzelnen Rotamere die gesamten VCD-Intensitäten drastisch verringern würden. Prinzipiell sollten

[\*] Dr. A. Masarwa, L. Oskar, Prof. Dr. A. Loewenstein, Prof. Dr. I. Marek  
The Mallat Family Laboratory of Organic Chemistry  
Schulich Faculty of Chemistry and the Lise Meitner-Minerva Center  
for Computational Quantum Chemistry  
Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, 32000 (Israel)  
E-Mail: chilanm@tx.technion.ac.il  
  
Dr. D. Gerbig, Dr. H. P. Reisenauer, Prof. Dr. P. R. Schreiner  
Institut für Organische Chemie, Justus-Liebig-Universität  
Heinrich-Buff-Ring 58, 35392 Giessen (Deutschland)  
E-Mail: prs@uni-giessen.de  
  
Prof. Dr. P. Lesot  
ICMMO (RMN en Milieu Orienté), Université Paris-Sud  
CNRS UMR 8182, Bât. 410  
15 rue Georges Clemenceau, 91405 Orsay (Frankreich)  
E-Mail: philippe.lesot@u-psud.fr  
  
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter  
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.201505349> zu finden.

diese messbar sein und in einem Bereich von 700–1400 cm<sup>-1</sup> liegen.<sup>[5]</sup>

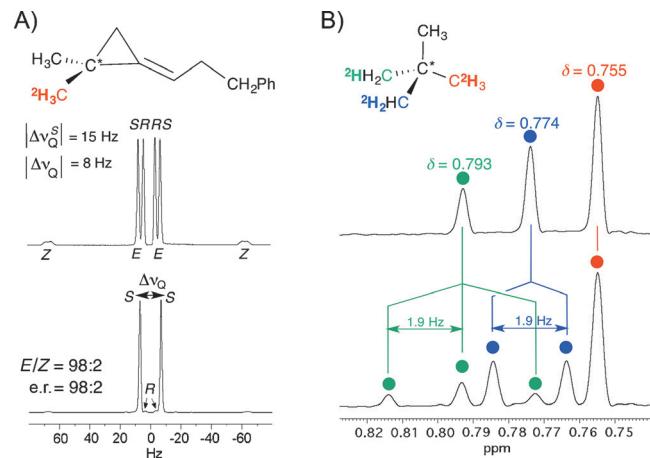
Die Bestimmung der absoluten Konfiguration von chiralen Molekülen ist in der Regel mit ROA und VCD-Techniken zuverlässiger als unter alleiniger Verwendung von CD und optischer Rotationsdispersion.<sup>[8]</sup> Daher ist es unerlässlich zu untersuchen, ob aktuelle experimentelle und theoretische Methoden so vertrauenswürdige Ergebnisse erbringen, dass sie herkömmliche Verfahren zur endgültigen stereochemischen Charakterisierung ablösen können. Die bisherigen Verfahren umfassen namentlich die Synthese von Zielstrukturen aus Naturstoffen mit bekannter Konfiguration, was sowohl langwierig als auch zeitaufwendig ist.

Eine alternative Möglichkeit zur spektroskopischen Auflösung der Signale beider Enantiomere des <sup>2</sup>H<sub>6</sub>-**1** sollten NMR-Experimente unter Verwendung von Deuterium als Kernsonde und chiralen Flüssigkristallen (CLC) als ausrichtendes NMR-Lösungsmittel liefern. Obwohl die Bestimmung der absoluten Konfiguration chiraler Moleküle mit nur einem stereogenen Zentrum nur unter Kenntnis des Saupe-Ordnungstensors möglich ist, würde die Schwingungsspektroskopie dieses Verfahren hervorragend komplementieren.<sup>[9]</sup> Bisher wurde diese noch nie an einem so anspruchsvollen Molekül wie <sup>2</sup>H<sub>6</sub>-**1** angewendet, und es ist noch nicht gelungen, Enantiomere eines so gering funktionalisierten Moleküls wie <sup>2</sup>H<sub>6</sub>-**1** spektroskopisch zu unterscheiden. Unsere Herangehensweise für die Synthese beider Enantiomere von <sup>2</sup>H<sub>6</sub>-**1** (Schema 1) war die Umformung des einfach zugänglichen  $\omega$ -En-Cyclopropan<sup>[10]</sup> sowie des Alkylidencyclopropan<sup>[11]</sup> in acyclische Fragmente durch die Kombination zweier Aktivierungsstrategien.<sup>[12]</sup> Ausgehend von gängigen Substanzen und unter Verwendung einer speziellen metallorganischen Verbindung wurden komplexe Molekülstrukturen mit einem quartären stereogenen Kohlenstoffzentrum<sup>[13]</sup> aufgebaut.<sup>[14,15]</sup> Dies erfolgte durch sukzessive Aktivierung einer allylischen C-H-Bindung mit anschließender selektiver C-C-Bindungsspaltung, gefolgt von einer selektiven Funktionalisierung mit zwei verschiedenen Elektrophilen.<sup>[10]</sup> Wir vermuteten daher, dass eine Kontrolle über die Art der Aktivierung erfolgreich dafür genutzt werden kann, (*R*)-**1** und (*S*)-**1** ausgehend von einfach zugänglichem, enantiomerenreinem Alkylidencyclopropan herzustellen (<sup>2</sup>H<sub>5</sub>-**2**; Schema 1, e.r. 98:2).<sup>[16]</sup> Die Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses von <sup>2</sup>H<sub>5</sub>-**2** erfolgte durch protonenentkoppelte Deuterium-NMR(<sup>2</sup>H-{<sup>1</sup>H})-Messungen unter Verwendung eines lyotropen Polypeptid-CLC



**Schema 1.** Synthese von (*S*)-<sup>2</sup>H<sub>6</sub>-**1**.

aus Poly- $\gamma$ -benzyl-L-glutamat (PBLG) und Chloroform als organisches Lösungsmittel.<sup>[17]</sup> Die Bestimmung der absoluten Konfiguration wurde in Analogie zu unseren vorherigen Arbeiten durchgeführt.<sup>[11]</sup> Diese NMR-Methode zur exakten Bestimmung der Enantiomerenreinheit (e.r.) beruht auf dem Unterschied von verbleibender Quadrupolkopplung (RQC) eines Enantiomerenpaares,  $|\Delta\nu_Q(R)| \neq |\Delta\nu_Q(S)|$  bei Verwendung einer Kernsonde mit dem Kernspin  $I=1$  (wie Deuterium).<sup>[17]</sup> Aufgrund der hohen Empfindlichkeit der Quadrupolwechselwirkungen bezüglich sehr kleiner Änderungen in der Reihenfolge der C-D-Vektoren ist diese Methode speziell dafür geeignet, Enantiomere chiraler Moleküle (mit isotopenangereichertem oder natürlichem Deuterium-Anteil) zu unterscheiden, einschließlich Verbindungen wie **2**, deren Chiralität aufgrund der Isotopenverteilung bestehen bleibt.<sup>[18–20]</sup> Das Vorhandensein zweier Quadrupoldoublets ( $|\Delta\nu_Q|=8$  und 15 Hz) im Spektrum von ( $\pm$ )-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>-**2**, aufgenommen in CLC, zeigt, dass eine spektroskopische Differenzierung erfolgt (Abbildung 1 A, oben); die Bestimmung



**Abbildung 1.** A) Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses von <sup>2</sup>H<sub>5</sub>-**2** durch <sup>2</sup>H-{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektroskopie (14 T/Kryosonde) im chiralen Flüssigkristall PBLG (obere Graphik: racemische Reihe; untere Graphik: enantiomerenangereicherte Versuchsreihe). B) <sup>2</sup>H-Zuordnung ( $\delta$  und  $J$ ) von <sup>2</sup>H<sub>6</sub>-**1** in Lösung (Pyridin). Man beachte das skalare Kopplungsmuster, sobald die <sup>1</sup>H-Kopplung deaktiviert ist (untere Graphik).

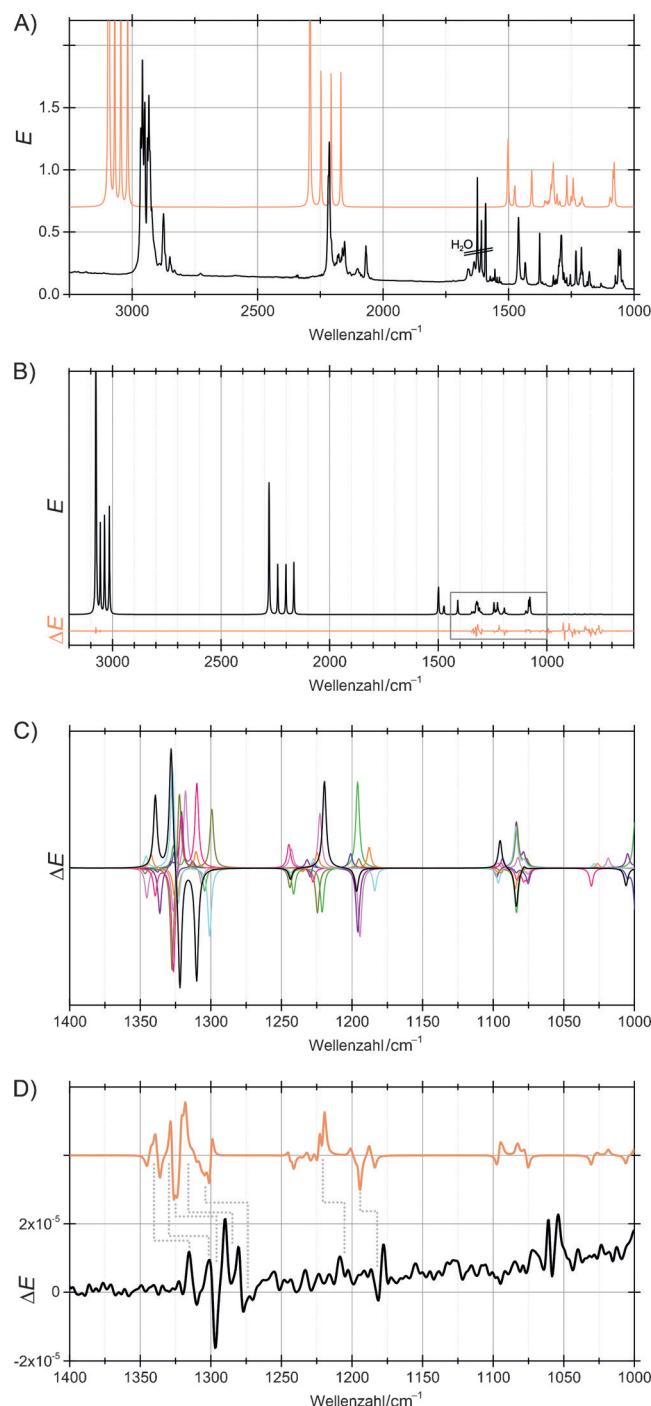
der Signalflächen durch Dekonvolution der <sup>2</sup>H-Signale in der enantiomerenangereicherten Versuchsreihe zeigt, dass das

Enantiomerenverhältnis größer als 98:2 ist (Abbildung 1 A, unten). Nach Reaktion von (*S*)-<sup>2</sup>H<sub>5</sub>-**2** mit dem Negishi-Reagens<sup>[21]</sup> ergibt die Zirconocen-vermittelte Aktivierung der allylischen C-H-Bindung, gefolgt von einer selektiven Spaltung der C-C-Bindung nach Deuterierung der doppelt metallierten Spezies mit <sup>2</sup>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, (*R*)-<sup>2</sup>H<sub>5</sub>-**3** in 91 % Ausbeute im Gramm-Maßstab. Da in diesem Prozess keine Racemisierung am quartären stereogenen Kohlenstoffzentrum erfolgt, bleibt die optische Reinheit in den nachfolgenden Schritten der Synthese erhalten (Schema 1). Oxidative Spaltung der Doppelbindung, gefolgt von einer In-situ-Reduktion mit NaBD<sub>4</sub>, ergibt das sehr flüchtige Neopentanol, das in situ mit

89 % Ausbeute in das Tosyl-geschützte (*R*)- $^2\text{H}_5\text{-4}$  überführt wird. Die abschließende Reduktion mit  $\text{LiAl}^2\text{H}_4$  in Diocetyl-ether ergibt das gasförmige (*S*)- $^2\text{H}_6\text{-1}$  in nahezu quantitativer Ausbeute. Die Synthese des anderen Enantiomers (*R*)- $^2\text{H}_6\text{-1}$  erfolgte auf ähnliche Weise ausgehend von Alkyliden-cyclopropan (*R*)- $^2\text{H}_5\text{-2}$ .<sup>[16]</sup>

Die Struktur von  $^2\text{H}_6\text{-1}$  wurde eindeutig durch  $^2\text{H}$ -NMR-Spektroskopie mit und ohne Protonenentkopplung in einem isotropen Lösungsmittel nachgewiesen (Abbildung 1B, oben und unten). Demnach ermöglichen die drei  $^2\text{H}$ -Resonanzen im  $^2\text{H}$ -{ $^1\text{H}$ }-1D-Spektrum mit relativen Intensitäten von 3:2:1 die Unterscheidung von einfach, zweifach und dreifach deuterierten Methylgruppen aufgrund deren  $^2\text{H}$ -chemischen Verschiebungen  $\delta(^2\text{H})$ . Diese Zuweisung wird gestützt durch  $^2\text{H}$ -Feinstrukturen (ein Triplet, ein Dublett und ein Singulett, bei 0.793, 0.785 und 0.755 ppm in Pyridin) auf Basis von geminalen Intramethyl- $^2\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Skalarkopplungen (*J*) bei unterdrückter  $^1\text{H}$ -Kopplung (siehe die Hintergrundinformationen). Aufgrund dieser positiven Ergebnisse für die Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses von (*S*)- $^2\text{H}_5\text{-2}$  und aufgrund vorheriger Arbeiten in Bezug auf die Unterscheidung isotopenbasierter Enantiomere erwies sich die  $^2\text{H}$ -{ $^1\text{H}$ }-NMR-Technik in PBLG-Mesophasen als sehr nützlich. Dasselbe Verfahren wurde daher auch verwendet, um die Signale der Enantiomere von (*rac*)- $^2\text{H}_6\text{-1}$  aufzutrennen, sodass aufgrund dessen die Enantiomerenreinheit für (*S*)- $^2\text{H}_6\text{-1}$  eindeutig bestimmt werden konnte. Interessanterweise zeigen kleine, jedoch spektroskopisch sichtbare Quadrupoldoublets ( $|\Delta\nu_Q| < 2 \text{ Hz}$ ) einfache und zweifache deuterierte Methylgruppen (siehe die Hintergrundinformationen), dass dieses asymmetrische Molekül (Punktgruppe  $C_1$ ) eine leichte Orientierung in der schwach ausrichtenden lyotropen chiralen Mesophase aufweist. Leider schlugen alle Versuche hinsichtlich der Unterscheidung beider Enantiomere durch RQC fehl, ungeachtet der Temperatur (in einem Bereich von 30 K) und der Polarität des Zusatzlösungsmittels ( $\text{CHCl}_3$  oder Pyridin). Damit war der Ansatz zur Strukturbestimmung<sup>[22]</sup> im Fall von PBLG nicht erfolgreich, und extrem kleine topologische Unterschiede zwischen einfach, zweifach und dreifach deuterierten Methylgruppen am stereogenen Kohlenstoffzentrum von  $^2\text{H}_6\text{-1}$  waren nicht aufzulösen. Das Fehlen sichtbarer Unterschiede zeigt in diesem speziellen Fall die Grenzen der NMR-Strukturerkennung durch diesen chiralen Flüssigkristall auf.<sup>[23]</sup> Die Ermittlung der absoluten Konfiguration von (*S*)- $^2\text{H}_6\text{-1}$  gelang nur durch Kombination von hochempfindlicher Schwingungsspektroskopie mit anspruchsvollen theoretischen Methoden.

Das experimentell ermittelte Infrarot(IR)-Spektrum von  $^2\text{H}_6\text{-1}$  stimmt mit dem theoretisch berechneten Spektrum auf dem CCSD(T)/cc-pVTZ-Niveau überein (unskaliert, Abbildung 2 A; siehe Abbildung S5 für weitere Details), das als der „Goldstandard“<sup>[24]</sup> heutiger Ab-initio-Methoden gilt. Es ist zu erwähnen, dass die neun Rotamere aufgrund der Verteilung der Nullpunkt-Schwingungsenergien (ZPVE) in etwa daselbe statistische Gewicht<sup>[5]</sup> besitzen, da deren Energieunterschiede auf diesem Niveau weniger als  $10^{-4} \text{ kcal mol}^{-1}$  betragen. Da die Rotationsbarriere von **1** gemäß IR-Messungen in kristallinem Zustand<sup>[25]</sup> oder in der Gasphase<sup>[26]</sup> nur etwa  $4.3 \text{ kcal mol}^{-1}$  beträgt, müssten alle neun Konformere



**Abbildung 2.** A) Berechnetes (CCSD(T)/cc-pVTZ; orange) und experimentell ermitteltes Matrix-IR-Spektrum (Ar, 8 K; schwarz) von (*S*)- $^2\text{H}_6\text{-1}$ . B) Spektroskopischer Bereich für VCD-Messungen von  $^2\text{H}_6\text{-1}$ . C) Aufhebung der VCD-Signale der neun (*S*)- $^2\text{H}_6\text{-1}$  Rotamere. D) Abgleich des experimentell ermittelten VCD-Spektrums (Ar, 8 K; schwarz) und der berechneten (B3LYP/aug-cc-pVTZ,  $3 \text{ cm}^{-1}$  Linienbreite; orange) VCD-Spektren von (*S*)- $^2\text{H}_6\text{-1}$  (Differenz der VCD-Spuren von (*S*)- und (*R*)- $^2\text{H}_6\text{-1}$ ).

von  $^2\text{H}_6\text{-1}$  gleichmäßig in der Gasphase bei Raumtemperatur auftreten. Die berechnete Rotationsbarriere beträgt  $3.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ , ermittelt durch CCSD(T)/cc-pVTZ//B3LYP/aug-cc-pVTZ + ZPVE. Solch eine relativ kleine Rotationsbarriere

lässt darauf schließen, dass die Methylgruppen bei 0–25°C nahezu frei rotieren.

Ungeachtet der großen und deutlich sichtbaren IR-Signale im C-H/<sup>2</sup>H-Absorptionsbereich ergab das mit B3LYP/aug-cc-pVTZ berechnete VCD-Spektrum von (S)-<sup>2</sup>H<sub>6</sub>-**1** (simuliert mit einer Linienbreite von 3 cm<sup>-1</sup>) überraschend wenige Signale (Abbildung 2B).<sup>[5]</sup> Im Bereich von 1500–3000 cm<sup>-1</sup> sind nahezu alle Signalintensitäten der neun Rotameren verschwunden, sodass bis auf ein Signal im für gewöhnlich weniger intensiven und weniger gut untersuchtem Fingerprint-Bereich kein VCD-Signal sichtbar ist. Eine weitere Herausforderung ergibt sich aus der Tatsache, dass <sup>2</sup>H<sub>6</sub>-**1** zwar ein guter Raman-Streuer, aber dafür ein schlechter IR-Absorber ist.<sup>[5]</sup> Daraus folgt, dass im Bereich von 1000–1500 cm<sup>-1</sup>, der für VCD Messung zugänglich ist, die Intensitäten sehr gering ausfallen, da die große Zahl an Signalen mit entgegengesetztem Beitrag in die aufsummierten Intensitäten einfließt (für eine farblich unterscheidbare Zuordnung zu den einzelnen Rotameren, siehe Abbildung 2C) und dadurch zu einer Verringerung der Intensität aller Banden führt. All das stellt große Anforderungen an die Reinheit der Stoffe, die Handhabung und die benötigte spektroskopische Auflösung. Wir versuchten, dieses Problem mittels Matrixisolations-Technik zu umgehen, bei der das Zielmolekül in einer festen und inerten Matrix, bestehend aus gasförmigem Wirtsmaterial, bei tiefer Temperatur und in sehr geringer Konzentration eingebettet ist. Das Fehlen intermolekularer Wechselwirkungen aufgrund des hohen Verdünnungsgrads der eingegebenen Spezies und die sehr geringen Temperaturen, üblicherweise unter 15 K, ergeben sehr definierte, scharfe Signale, die überaus dienlich für weitere spektroskopische Untersuchungen sind. Diesem Vorteil steht die sehr geringe Konzentration des Zielmoleküls in der Matrix entgegen, sodass größte Sorgfalt bei der Bestimmung der optimalen Bedingungen für die VCD-Experimente erforderlich ist.

Tatsächlich beobachteten wir geringfügig kleine Absorptionswerte in Abbildung 2D von nur 10<sup>-5</sup> Absorptions-Einheiten in unseren Experimenten, in denen beide Enantiomere von <sup>2</sup>H<sub>6</sub>-**1** in Argon bei nur 8 K vorliegen. Um die einzelnen Signale in dem Spektrum mit geringen Intensitäten des *S*-Enantiomers besser zu erkennen, subtrahierten wir die VCD-Spuren des *R*-Enantiomers, erhöhten dabei das Signal-Rausch-Verhältnis und verbesserten dadurch die Gesamtqualität; alternativ subtrahierten wir von den jeweiligen VCD-Spuren des *S*- oder *R*-Enantiomers die VCD-Spuren von (*rac*)-<sup>2</sup>H<sub>6</sub>-**1** als Grundlinie. Die hierdurch entstandenen VCD-Spektren (Abbildung S6) verhalten sich tatsächlich spiegelbildlich zueinander. Die Übereinstimmung zwischen allen experimentell und theoretisch ermittelten spektroskopischen Daten sowohl in den IR- als auch in den VCD-Spektren ist erstaunlich gut und bezeugt die absolute Konfiguration beider Enantiomere durch Vergleich mit den berechneten VCD-Spektren.

Ungeachtet der Aussage „Schwingungseffekte im Vakuum-Ultraviolet-Zirkulardichroismus können zwar ein Molekül als chiral offenbaren, aber das Vorhandensein von neun Rotameren würde eine Interpretation der Spektren sehr erschweren, da die räumliche Anordnung der Rotamer-Kerne denen des Enantiomers ähneln ...“ (übersetzt aus Lit. [7])

möchten wir hier betonen, dass die Charakterisierung eines der anspruchsvollsten chiralen Moleküle durch eine Kombination komplexer experimenteller und theoretischer Verfahren erfolgreich war. Als solches stellt die hier untersuchte Struktur mit einer grundlegend zentrosymmetrischen Elektronenverteilung und mehreren nahe beieinander liegenden Rotameren, deren optische Aktivität sich nahezu komplett auslöscht, eine hervorragendes Fallbeispiel für das gegenwärtige Arsenal an experimentellen und theoretischen Methoden zur Bestimmung von Strukturen und der absoluten Konfiguration chiraler Moleküle dar.

## Danksagung

Diese Arbeit wurden von der Deutsch-Israelischen Projektkooperation (DIP 597/19-1) zwischen I.M. und P.R.S. und der Minerva-Stiftung in München finanziert. P.L. dankt dem CNRS und der Université de Paris Sud für die wiederholte Finanzierung und C. Aroulanda für den Zugang zur Gastransferrampe.

**Stichwörter:** Chiralität · Kryptochiralität · Neopentan · NMR-Spektroskopie · Schwingungszirkulardichroismus

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13106–13109  
*Angew. Chem.* **2015**, *127*, 13298–13302

- [1] G. P. Moss, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2193.
- [2] H. Wynberg, G. L. Hekkert, J. P. M. Houbiers, H. W. Bosch, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2635–2639.
- [3] K. Mislow, P. Bickart, *Isr. J. Chem.* **1976**, *15*, 1–6.
- [4] A. de Meijere, A. F. Khlebnikov, R. R. Kostikov, S. I. Kozhushkov, P. R. Schreiner, A. Wittkopp, D. S. Yufit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3474–3477; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3682–3685.
- [5] W. Hug, J. Haesler, *Int. J. Quantum Chem.* **2005**, *104*, 695–715.
- [6] A. G. Császár, W. D. Allen, H. F. Schaefer, *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 9751–9764.
- [7] J. Haesler, I. Schindelholz, E. Riguet, C. G. Bochet, W. Hug, *Nature* **2007**, *446*, 526–529.
- [8] T. D. Crawford, *Theor. Chem. Acc.* **2005**, *115*, 227–245.
- [9] a) R. Berger, R. J. Courtieu, R. R. Gil, C. Griesinger, M. Köck, P. Lesot, B. Luy, D. Merlet, A. Navarro-Vázquez, M. Reggelin, U. M. Reinscheid, C. M. Thiele, M. Zweckstetter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8388–8391; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8512–8515; b) L. Ziani, P. Lesot, A. Meddour, J. Courtieu, *Chem. Commun.* **2007**, 4737–4739.
- [10] A. Vasseur, L. Perrin, O. Eisenstein, I. Marek, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2770–2776.
- [11] S. Simaan, A. Masarwa, E. Zohar, A. Stanger, P. Bertus, I. Marek, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8449–8464.
- [12] A. Masarwa, D. Didier, T. Zabrodsky, M. Schinkel, L. Ackermann, I. Marek, *Nature* **2014**, *505*, 199–203.
- [13] J. P. Das, I. Marek, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4593–4623.
- [14] Y. Minko, M. Pasco, L. Lercher, M. Botoshansky, I. Marek, *Nature* **2012**, *490*, 522–526.
- [15] I. Marek, Y. Minko, M. Pasco, T. Mejuch, N. Gilboa, H. Chechik, J. D. Das, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2682–2694.
- [16] S. Simaan, A. Masarwa, P. Bertus, I. Marek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3963–3965; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4067–4069.
- [17] P. Lesot, J. Courtieu, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2009**, *55*, 128–159.

- [18] P. Lesot in *Encyclopedia of Magnetic Resonance (eMagRes)*, Vol. 2 (Hrsg.: R. K. Harris, R. E. Wasylyshen), Wiley, Hoboken, **2013**, S. 315–334.
- [19] P. Lesot, C. Aroulanda, H. Zimmermann, Z. Luz, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2330–2375.
- [20] a) A. Meddour, I. Canet, A. Loewenstein, J. M. Pechine, J. Courtieu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9652–9656; b) M. Sarfati, C. Aroulanda, J. Courtieu, P. Lesot, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 737–744; c) M. Sarfati, J. Courtieu, P. Lesot, *Chem. Commun.* **2000**, 1113–1114.
- [21] E. Negishi, T. Takahashi, *Synthesis* **1998**, 1–19.
- [22] P. Lesot, O. Lafon, J. Courtieu, P. Berdagué, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3741–3746.
- [23] P. Lesot, Z. Serhan, C. Aroulanda, I. Billault, *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, S2–S11.
- [24] R. J. Bartlett, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 126–138.
- [25] J. R. Durig, S. M. Craven, J. Bragin, *J. Chem. Phys.* **1970**, *52*, 2046–2052.
- [26] S. Weiss, G. E. Leroi, *Spectrochim. Acta Part A* **1969**, *25*, 1759.

Eingegangen am 11. Juni 2015

Online veröffentlicht am 7. September 2015