

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Adaptive Systeme zur Erkennung und zum Transfer von chiraler Information: Ligandendesign, intramolekulare Verzahnung und supramolekulare Wechselwirkungen

Jan-Michael Menke

aus

Tübingen, Deutschland

2023

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 7 der Promotionsordnung vom 28. November 2011 von Herrn Prof. Dr. Oliver Trapp betreut.

Eidesstattliche Versicherung

Diese Dissertation wurde eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, den 06.02.2023

Jan-Michael Menke

Dissertation eingereicht am 06.02.2023

1. Gutachter: Prof. Dr. Oliver Trapp

2. Gutachter: Prof. Dr. Paul Knochel

Mündliche Prüfung am 10.03.2023

Für meine Familie.

Drei Grundsätze der Chemie:

Von Nichts kommt Nichts. – Titus Lucretius Carus

Viel hilft viel. – Sprichwort

Was hin ist, ist hin. – Johann Jakob Engel

Abstract

The construction by self-assembly of complex structures such as proteins is unthinkable without the presence of non-covalent interactions, as well as molecular recognition and chirality transfer. Knowledge of detailed mechanisms of such interactions can be attributed a key role in the development of new materials and catalysts.

In this dissertation, syntheses and characterizations of catalysts are investigated starting from stereochemically labile basic motifs and interactions of chiral diamide compounds as model compounds.

In Chapter 4.1, L-tartaric acid was used as a chiral auxiliary to align stereochemically flexible 2,2'-Biphenole connected via an anilinyne bridge in a cyclic framework. Studies showed that the substitution pattern of the anilinyne group used (*o*- or *m*-substitution) have a significant effect on the properties of the system. While the *m*-bridged precursor compounds show a high flexibility, the corresponding *o*-bridged compounds do not show any flexibility anymore, but already a considerable 90:10 alignment. The synthesized bisphosphinites are stereochemically stable, with the *m*-substituted compound showing no alignment of a rotamer but the *o*-substituted bisphosphinite presenting similar pronounced rotamer enrichment. This is supported by quantum chemical calculations. Rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation of methyl 2-acetamidoacrylate (MAA) proves that no alignment and hence enantioselectivity was obtained in the case of *m*-substituted catalyst. Selectivity of up to 75:25 (*R/S*) was obtained with the *o*-substituted catalyst.

In Chapter 4.2, stereochemically flexible ligands were synthesized in combination with diamide selectors analogous to Chirasil-Val phases. The behavior of ligands depending on the substitution pattern of the bridging phenylene was investigated. While *m*- and *o*-substituted derivatives show little or no alignment behavior of the central stereogenic axis, X-ray structural analysis, NMR spectroscopic studies and asymmetric hydrogenation of prochiral olefins demonstrated complete enrichment of a rotamer. This is due to efficient intramolecular interlocking of the two selector arms based on CH- π -stacking and hydrogen bonding, which was investigated by H/D exchange experiments. Enantioselectivities of up to 95.8:4.2 (*S*) were achieved in the asymmetric hydrogenation of prochiral olefins.

In Chapter 5.1, the SIDA effect was investigated in detail, as findings from this may have significance for the development of new supramolecular systems such as catalysts. The scope of SIDA-active compounds was extended and the importance of different interaction units such

as secondary and tertiary amides, carbamates and the influence of residues at the stereogenic center of the compounds as well as steric or electronic effects were elaborated. Furthermore, mechanistic investigations by NMR spectroscopic experiments as well as X-ray structure analysis of single crystals were performed comparatively. In further experiments it could be shown that by addition of an enantiomerically pure SIDA-active compound enantiomeric ratios of SIDA-inactive compounds like diamide compounds and thalidomide can be determined by ^1H NMR spectroscopy.

Zusammenfassung

Der Aufbau mittels Selbstorganisation von komplexen Strukturen wie z.B. Proteinen ist ohne das Vorhandensein nicht-kovalenter Wechselwirkungen ebenso undenkbar wie molekulare Erkennung und Chiralitätstransfer. Der Kenntnis über genaue Mechanismen solcher Wechselwirkungen kann eine Schlüsselrolle zugeschrieben werden bei der Entwicklung neuer Materialien und Katalysatoren.

In der vorliegenden Dissertation werden Synthesen und Charakterisierungen von Katalysatoren ausgehend von stereochemisch labilen Grundmotiven und Wechselwirkungen von chiralen Diamidverbindungen als Modellverbindungen untersucht.

In Kapitel 4.1 wurde L-Weinsäure als chirales Auxiliar zur Ausrichtung von stereochemisch flexiblem BIPOL, welches über eine Anilinylenbrücke verbunden ist, in einem zyklischen Gerüst eingebaut. Untersuchungen zeigten, dass das Substitutionsmuster der verwendeten Anilinylengruppe (*o*- oder *m*-Substitution) einen erheblichen Einfluss auf die Eigenschaften des Systems haben. Während die *m*-verbrückte Vorläuferverbindungen eine hohe Flexibilität aufweisen, zeigen die entsprechenden *o*-verbrückten Verbindungen keine Flexibilität mehr, sondern bereits eine erhebliche Rotamerenausrichtung von ca. 90:10. Die synthetisierten Bisphosphinite sind stereochemisch stabil, wobei *m*-substituiertes keine Ausrichtung eines Rotamers jedoch *o*-substituiertes Bisphosphinit eine ähnlich ausgeprägte Rotamerenanreicherung wie seiner Vorläuferverbindungen zeigt. Dies wird durch quantenchemische Berechnungen unterstützt. Die Rhodium-katalysierte asymmetrische Hydrierung von MAA (2-Acetamidoacrylsäureester) belegt, dass im Falle von *m*-substituierten Katalysator keine Ausrichtung und damit keine Enantioselektivität erhalten wurde. Mit dem *o*-substituierten Katalysator konnte eine Selektivität von bis zu 75:25 (*R/S*) erzielt werden.

In Kapitel 4.2 wurden stereochemisch flexible Liganden in Kombination mit Diamidselektoren analog zu Chirasil-Val-Phasen synthetisiert. Dabei wurde das Verhalten in Abhängigkeit des Substitutionsmusters des verbrückenden Phenylens untersucht. Während *m*- und *o*-substituierte Derivate nur geringes oder kein Ausrichtungsverhalten der zentralen stereogenen Achse zeigen, konnte mittels Röntgenstrukturanalyse, NMR spektroskopischen Untersuchungen und asymmetrische Hydrierung prochiraler Olefine eine vollständige Anreicherung eines Rotamers bewiesen werden. Grund hierfür ist eine effiziente intramolekulare Verzahnung der beiden Selektorarmer beruhend auf CH- π -Stacking und Wasserstoffbrückenbindungen, die mittels H/D-Austauschexperimenten untersucht wurden. In der asymmetrischen Hydrierung von prochiralen Olefinen konnte Enantioselektivitäten von bis zu 95.8:4.2 (*S*) erreicht werden.

In Kapitel 5.1 wurde der SIDA-Effekt eingehend untersucht, da Erkenntnisse hieraus für die Entwicklung neuer supramolekularer Systeme wie Katalysatoren von Bedeutung haben kann. Dabei wurde der Umfang SIDA-aktiver Substanzen erweitert und die Bedeutung verschiedener Interaktionseinheiten wie sekundäre und tertiäre Amide, Carbamate und der Einfluss der Reste am stereogenen Zentrum der Verbindungen genauso wie sterische bzw. elektronische Effekte herausgearbeitet werden. Darüber hinaus wurden mechanistische Untersuchungen mittels NMR spektroskopischen Experimenten als auch Röntgenstrukturanalyse von Einkristallen vergleichend durchgeführt. In weiteren Experimenten konnte gezeigt werden, dass durch Zugabe einer enantiomerenreiner SIDA-aktiven Verbindung Enantiomerenverhältnisse von SIDA-inaktiven Verbindungen wie Diamidverbindungen und Thalidomid mit ^1H -NMR Spektroskopie bestimmt werden können.

Wissenschaftliche Veröffentlichungen

Diese Dissertation wurde in Teilen bereits publiziert und auf Konferenzen in Form von Postern vorgestellt.

Publikationen

[1] J.-M. Menke, K. Scholz, O. Trapp, *Helv. Chim. Acta* **2021**, 104, e2100139.

[2] J.-M. Menke, O. Trapp, *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 16, 11165–11171.

Posterpräsentationen

[1] J.-M. Menke, G. Storch, O. Trapp, Synthesis and analysis of stereodynamic BIPOL-phosphinites, 28th International Symposium on Chirality, Heidelberg, **24.-27.07.2016**.

[2] J.-M. Menke, G. Storch, O. Trapp, Synthesis and analysis of stereodynamic BIPOL-phosphinites, 8th Münster Symposium on cooperative effects in chemistry, Münster, Deutschland, **12.05.2017**.

[3] J.-M. Menke, O. Trapp, Intramolecularly interlocked stereodynamic catalysts: a new concept to excellent enantioselectivity, 31st International Symposium on Chirality, Bordeaux, Frankreich, **14.-17.07.2019**.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 1. Einleitung | 1 |
| 2. Kenntnisstand | 2 |
| 2.1 Nicht lineare Effekte..... | 4 |
| 2.2 Stereochemisch flexible Systeme | 9 |
| 2.2.1 Anwendungen von <i>tropos</i> Katalysatoren | 10 |
| 2.2.2 Anwendungen als chiraler Sensor | 13 |
| 2.2.3 Schaltbare Katalysatorensysteme | 14 |
| 2.2.4 Supramolekulare Katalysatorensysteme | 16 |
| 2.2.5 CSP basierende Katalysatorensysteme..... | 19 |
| 2.3 Supramolekulare Systeme | 21 |
| 3. Aufgabenstellung | 23 |
| 4. Veröffentlichte Arbeiten | 25 |
| 4.1 Synthesis of Stereochemically Flexible Cyclic Biphenylbisphosphinite Ligands: Control of the Dynamics and Selectivity | 25 |
| 4.2 Controlling the Enantioselectivity in an Adaptable Ligand by Biomimetic Intramolecular Interlocking..... | 36 |
| 5. Unveröffentlichte Arbeiten..... | 44 |
| SIDA-Effekt | 44 |
| Supporting Information | 56 |
| 6. Abkürzungsverzeichnis | 85 |
| 7. Literaturverzeichnis..... | 88 |

1. Einleitung

Die Stereochemie als Teilgebiet der Chemie faszinierte Naturwissenschaftler:innen schon seit dem 19. Jahrhundert. Mitte des vorvergangenen Jahrhunderts ist es Louis Pasteur gelungen die Enantiomere der Natriumammoniumsalze der Weinsäure zu trennen und entdeckte dabei die Chiralität.^[1]

Chemiker:innen der letzten 170 Jahre beschäftigen sich seitdem mit der Stereochemie von Verbindungen, was wenig verwunderlich ist, da die Natur über eine bemerkenswerte Homochiralität verfügt. So liegen Zucker und Aminosäuren bevorzugt als ein Enantiomer vor und sind das maßgebliche Grundgerüst für Proteine sowie DNA und RNA. Diese Symmetriebrechung in der Natur lässt Raum für verschiedene Entstehungstheorien.^[2-4] Es werden u.a. die Wirkung schwacher Kräfte,^[5, 6] Reaktionen auf chiralen Silicakristallen, geeignete Reaktionsbedingungen in Verbindung mit chiral polarisiertem Licht,^[7, 8] asymmetrische Autokatalyse^[9] und spontane Symmetriebrechung^[10] diskutiert.

Wissenschaftler:innen beschäftigen sich mit Stereochemie nicht nur im Rahmen der Forschung zur Entstehung des Lebens, sondern ebenfalls in der pharmazeutischen Industrie. Hierbei ist es häufig notwendig mit geeigneten Mitteln enantiomerenreine Verbindungen als Therapeutika herzustellen, da Enantiomere in Menschen unterschiedliche physiologische Eigenschaften haben können. Diese Unterschiede können sich auf die Wirksamkeit wie im Falle von nicht steroidalen entzündungshemmenden Medikamenten auswirken.^[11, 12] Am Beispiel Ibuprofen zeigt nur das (*S*)-Enantiomer entzündungshemmende Eigenschaften.^[13] Traurige Bekanntheit erlangte in den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts das Schlaf- und Beruhigungsmedikament Thalidomid. Hierbei wirkt nur das (*R*)-Enantiomer wie gewünscht sedierend,^[14] während das (*S*)-Enantiomer fruchtschädigend ist (Abbildung 1, links). Erschwerend kommt hinzu, dass diese beiden Enantiomere im Körper ineinander überführt werden.

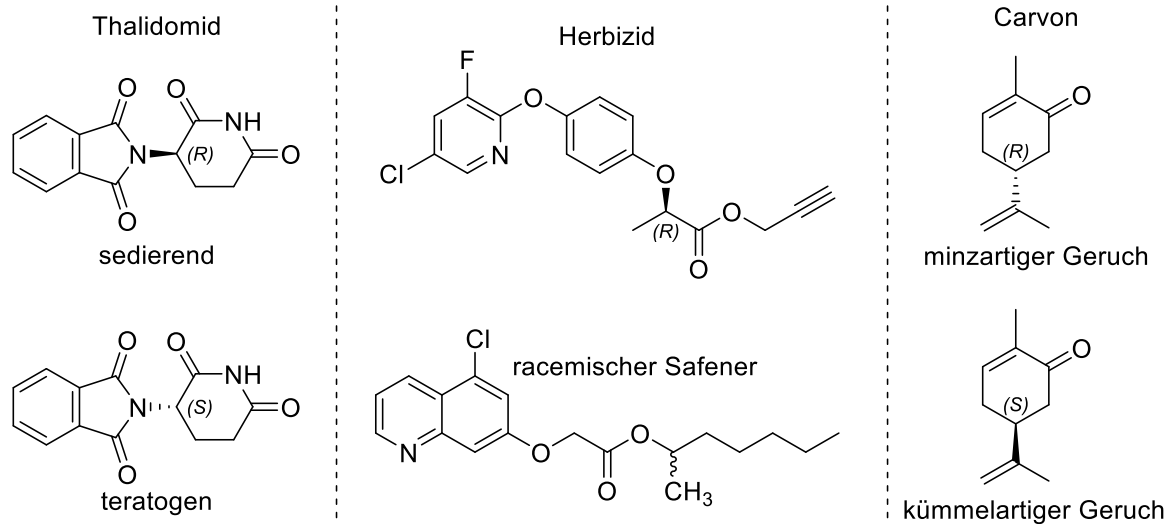


Abbildung 1: Beispiele für die unterschiedliche Wirksamkeit von Enantiomeren.

Nicht nur in der pharmazeutischen Chemie spielt die Stereochemie eine Rolle, sondern ebenfalls im Pflanzenschutz. So besitzt allein das (*R*)-Enantiomer der gezeigten Verbindung herbizide Eigenschaften (Abbildung 1, Mitte oben). Die Enantiomere des zugesetzten Safeners (Abbildung 1, Mitte unten) sind beide wirksam.^[15] In der Natur gibt es auch Verbindungen wie das Terpen Carvon, dessen Enantiomere sich im Geruch unterscheiden. Hierbei riecht das (*R*)-Enantiomer nach Minze und das (*S*)-Enantiomer nach Kümmel (Abbildung 1, rechts).^[16]

Zur Synthese enantiomerenreiner Verbindungen werden sehr häufig chirale Katalysatoren verwendet, deren Entwicklung in den letzten Jahrzehnten erfolgt ist und die in der chemischen Industrie Anwendung finden.^[17]

Nicht zuletzt wurde 2001 Williams S. Knowles^[18], Ryoji Noyori^[19] und K. Berry Sharpless^[20] der Chemienobelpreis für ihre Arbeiten an enantioselektiven Katalysatoren verliehen.

2. Kenntnisstand

Die Verwendung von enantiomerenreinen Verbindungen in der Medizin als Pharmazeutika ist von herausragender Bedeutung. Zur Synthese dieser bietet sich der direkte Aufbau aus „chiral pool“-Verbindungen wie Aminosäuren an. Ebenfalls können chirale Auxiliare wie Evans-Auxiliare oder das Enders-Reagenz, die sich ebenfalls von Aminosäuren ableiten zum Aufbau komplexerer Strukturen genutzt werden. Jedoch bieten beide Methoden nur eine begrenzte Möglichkeit vielfältige pharmazeutisch aktive Verbindungen aufzubauen. Daher werden Katalysatoren mit der Prämisse entwickelt, die entsprechende Transformationen enantioselektiv und ressourcenschonend durchführen zu können. Im Laufe der Entwicklung verschiedenster Katalysatoren hat sich herausgestellt, dass es sogenannte „privilegierte

Katalysatoren“ gibt.^[21] Zu diesen zählen C₂-symmetrische Liganden wie Salene, Bisoxazoline, $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-2,2-disubstituiertes 1,3-dioxolane-4,5-dimethanol (TADDOL) und 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP). Das Grundmotiv des BINAPs wird für eine Vielzahl von weiteren Liganden wie dem 5,5'-Bis(diphenylphosphino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol (SEGPHOS) genutzt. Die starre Achse der Naphthylgruppen ergibt hierbei den chiralen Charakter der Liganden. Nachteile dieser Verbindungen sind aber entweder die Notwendigkeit eines chiralen Katalysators zur enantioselektiven Herstellung eines Ligandenenantiomers oder die unter achiralen Herstellungsbedingungen notwendige Trennung der Enantiomere im Anschluss. Beide Verfahren sind im industriellen Maßstab mit enormen Aufwand verbunden. Ein neues Konzept bietet der Einsatz einer kombinierten Anwendung eines chiralen Auxiliars mittels chiraalem Gift oder Aktivator mit einem ebenfalls chiralen Katalysator.

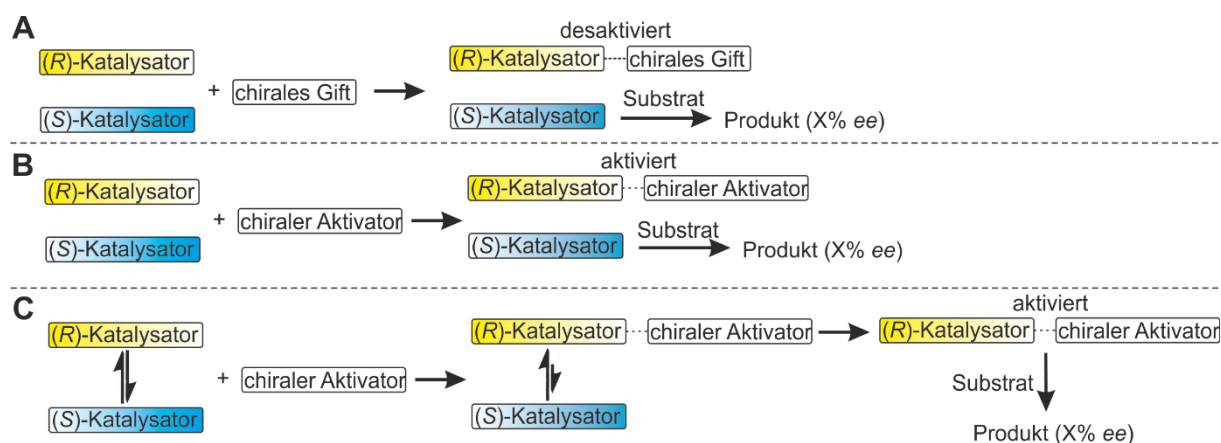


Abbildung 2: Schematische Darstellung diastereomerer Selektivität zur Generierung einer Enantioselektivität in der asymmetrischen Katalyse mittels A) Desaktivierung durch chirales Gift, B) Aktivierung durch chiralen Aktivator und C) Verwendung eines stereoflexiblen (*tropos*) Katalysator in Kombination mit einem chiralen Aktivator.

In Abbildung 2A wird die Kombination eines racemischen Katalysators und eines chiralen Giftes vorgestellt. Der Ausdruck „chiral poisoning“ wurde hierbei von Faller *et al.* etabliert.^[22] Das chirale Gift ist in der Lage diastereoselektiv an ein Katalysatorenantimere zu binden. Mögliche Blockierung von Koordinationsstellen kann z.B. die aktive Teilnahme an einem Katalyseprozess be- bzw. verhindern. Es wird der Katalysereaktion entzogen.^[23] Dieser Ansatz konnte mittels Aluminiumverbindungen,^[24] Ruthenium-,^[25] Rhodium-,^[26] Molybdän-,^[27] Titan-^[28, 29] und Iridiumkomplexen^[30] erfolgreich angewandt werden. Nachteilig ist hierbei jedoch, dass die katalysierte Reaktion weiterhin relativ langsam verläuft. Überwunden wird dieses Problem mit der Verwendung eines chiralen Aktivators anstelle eines Giftes. Dieser bindet wieder bevorzugt an ein Katalysatorenantimere und bewirkt eine Beschleunigung der gewünschten Katalyse. Ist die Beschleunigung ausreichend stark, überwiegt die Anwesenheit

des anderen Katalysatorenantiomers bei weitem (Abbildung 2 B).^[22, 31] Die Anwendung dieses Prinzips gelang bei Titan-,^[32-35] Ruthenium-^[36] und Zirconiumkomplexen^[37] und Alkylierungsreaktionen^[38]. Beide Konzepte vereinen aber den Nachteil, dass ein Katalysatorenantiomer unerwünscht und vor allem ungenutzt in der Reaktion verbleibt. Die Verwendung stereochemisch flexibler (*tropos*) Katalysatoren bietet dabei eine elegante Alternative, welches Mikami *et al.* erstmals einführte.^[39, 40] Abbildung 2 C zeigt die schematische Darstellung zweier stereoflexibler Katalysatoren, die sich schnell ineinander umwandeln können und sich zunächst wie ein Racemat verhalten. Durch wiederum bevorzugte Bindung eines chiralen Aktivators an ein Katalysatorenantiomer wird dieses nun aus dem Gleichgewicht entzogen, woraufhin neues aus dem anderen Enantiomer nachgebildet wird. Dieser Prozess wird fortgesetzt bis das Gleichgewicht teilweise oder ganz auf Seiten des bevorzugten Enantiomers liegt. Diese Katalysator-Aktivator-Verbindung kann nun in der enantioselektiven Katalyse eingesetzt werden und besitzt den Vorteil, dass kein unerwünschtes Katalysatorenantiomer vorhanden ist und die Katalyse durch Verwendung eines Aktivators schnell abläuft. Aus ökonomischer Sicht sind beide Aspekte nicht zu unterschätzen. Das Ausmaß an Flexibilität des Katalysators wird zudem nicht nur vom Liganden, sondern auch vom verwendeten Metallatom beeinflusst.^[41]

2.1 Nicht lineare Effekte

Im Zusammenhang chiraler Aktivierung spielen nicht lineare Effekte (NLE) eine wichtige Rolle.^[42] Darunter versteht man, dass sich die Enantiomerenreinheit des eingesetzten Katalysators von dem Enantiomerenverhältnis des erhaltenen Produkts nach einer Katalyse unterscheidet. Ist der Enantiomerenüberschuss des Produkts höher als der des eingesetzten Katalysators, spricht man von einem positiven nicht linearen Effekt, ist er kleiner von einem negativen nicht linearen Effekt. Eines der ersten berichteten Beispiele für einen positiven NLE war die Epoxidierung unter Sharpless-Bedingungen von Geraniol (Abbildung 3, oben). Das erhaltene Epoxid wies einen höheren Enantiomerenüberschuss auf als der verwendete Ligand Diethyltartrat (DET). Vergleichend konnte ein negativer NLE für die chirale Oxidation eines Sulfids mit (+)-DET, $\text{Ti}(i\text{Pr})_4$ und $t\text{BuOOH}$ beobachtet werden (Abbildung 3, unten).^[43] Man geht davon aus, dass der Mechanismus auf einem Ligandendimer des Typs ML_2 (M = Metall, L = Ligand) beruht.^[44] Daher gibt es drei mögliche Katalysatoren, die sich bilden können: $\text{ML}_{(R)}\text{L}_{(R)}$, $\text{ML}_{(R)}\text{L}_{(S)}$ und $\text{ML}_{(S)}\text{L}_{(S)}$. Während die Homodimere bevorzugt das entsprechende Produktenantiomer bilden, bildet das Heterodimer, welches die *meso*-Form ist, racemisches Produkt. Es konkurrieren damit chirale und achirale Katalysezyklen miteinander. Da es sich bei

dem Homo- und Heterodimer um Diastereomere handelt, ist es offensichtlich, dass die Kinetik dieser Reaktionswege unterschiedlich schnell ist. Der nicht lineare Effekt wurde ebenfalls mit mathematischen und kinetischen Modellen beschrieben.^[45, 46]

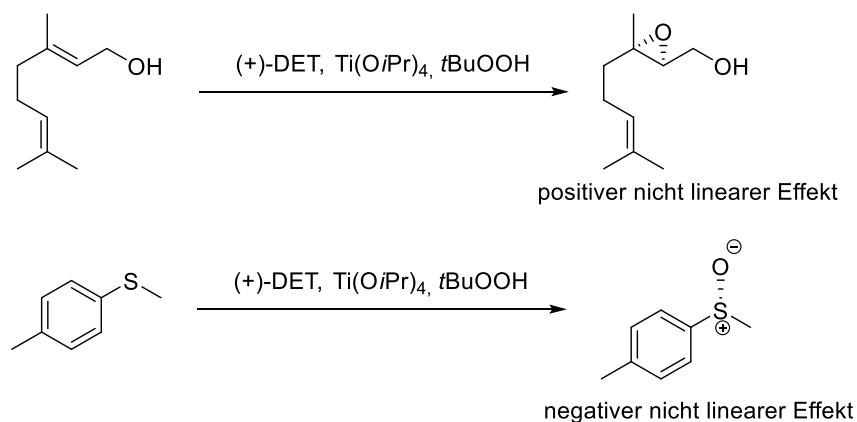


Abbildung 3: Positiver und negativer nicht lineare Effekte beobachtet von Kagan *et al.* anhand der Oxidationen unter Sharpless-Bedingungen von Geraniol (positiver NLE) und eines Sulfids (negativer NLE).^[43]

Oguni *et al.* berichtete von einem NLE bei der Alkylierung von Benzaldehyd mit Diethylzink in Anwesenheit von chiralen, tertiären β -Aminoalkoholen wie 1-Piperidino-3,3-dimethyl-2-butanol.^[47] Auch bei der Verwendung von stöchiometrischen Mengen eines Auxiliars konnte bei der Reduktion von Ketonen ein NLE beobachtet werden.^[48-50]

Ein weiteres Modell entwickelte Kagan *et al.* auf Grundlage von Noyori *et al.*,^[51-53] wobei Benzaldehyd mittels Zinkorganyle in Gegenwart von (2*S*)-(-)-*exo*-(Dimethylamino)isoborneol ((-)-DAIB) alkyliert werden.^[54] Hierbei wird davon ausgegangen, dass die katalytisch aktive Spezies als Monomer vorliegt. Diese Monomere stehen im Gleichgewicht mit den jeweiligen Dimeren, wobei Homo- und Heterodimere entstehen können. Diese Dimerspezies dienen als „Reservoir“. Durch die Bildung dieser Dimere wird das substöchiometrische Ligandenenantomer der Katalyse entzogen (Abbildung 4). Diese Reaktion wurde ebenfalls mit mathematischen und kinetischen Modellen untersucht.^[55, 56] Ein Modell indem sowohl monomere als auch dimere Strukturen eine katalysierende Rolle spielen, wurde von Bellemin-Lapommaz vorgestellt.^[57, 58]

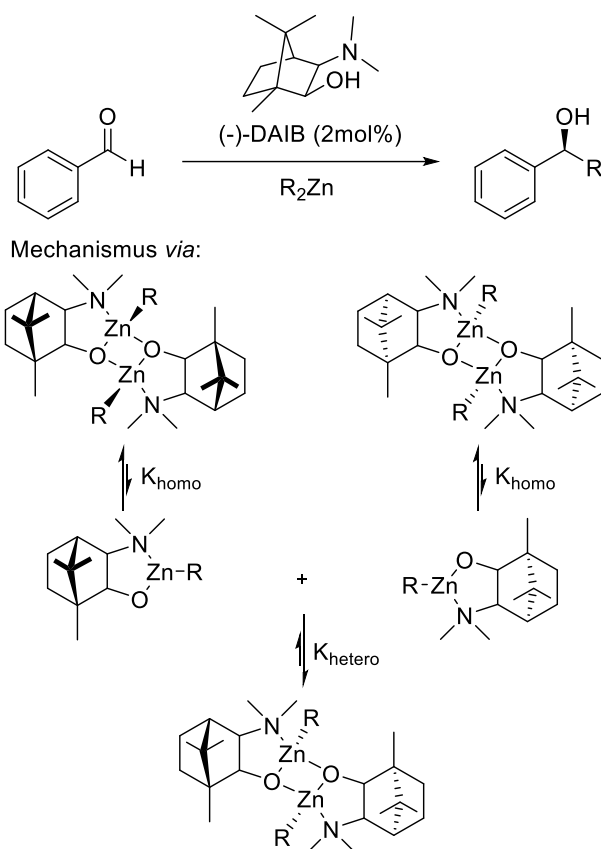


Abbildung 4: Alkylierung von Benzaldehyd in Gegenwart von DAIB.

Danda *et al.* entwickelten eine Methode zur Hydrocyanierung von 3-Phenoxybenzaldehyd, welches mittels Cyclo[(*R*)-phenylalanyl-(*R*)-histidyl] katalysiert wurde (Abbildung 5 A).^[59] Dabei stellten sie fest, dass die initiale Zugabe des Katalyseproduktes einen enormen Einfluss auf die Enantioselektivität der Katalyse hat. So konnten trotz eingesetzten Katalysators mit geringerer optischer Reinheit vergleichbar hohe Enantiomerenüberschüsse erhalten werden wie mit dem enantiomerenreinen Katalysator. Das Addukt bestehend aus Katalysator und Produkt, welches als Gel beobachtbar war, wird ursächlich für dieses Verhalten verantwortlich gemacht. In einer asymmetrischen Diels-Alder Reaktion konnten Wulff *et al.* einen positiven kooperativen Effekt zwischen Aluminiumkomplex und Produkt feststellen (Abbildung 5 B).^[60] Ein ganz ähnlich gelagerter Fall wurde von Nakai *et al.* entdeckt.^[61] Bei der Titan-katalysierten Hydrosilylierung von prochiralen Ketonen konnten Enantiomerenüberschüsse von bis zu 55% *ee* erreicht werden. Erzielt wurde dies durch zusätzliche Komplexierung des Katalyseproduktes an den (*R*)-BINOL-Ti-Komplex (Abbildung 5 C). Ebenso konnte eine asymmetrische Autokatalyse bei einer Aldolreaktion von Figadère *et al.* beobachtet werden.^[62]

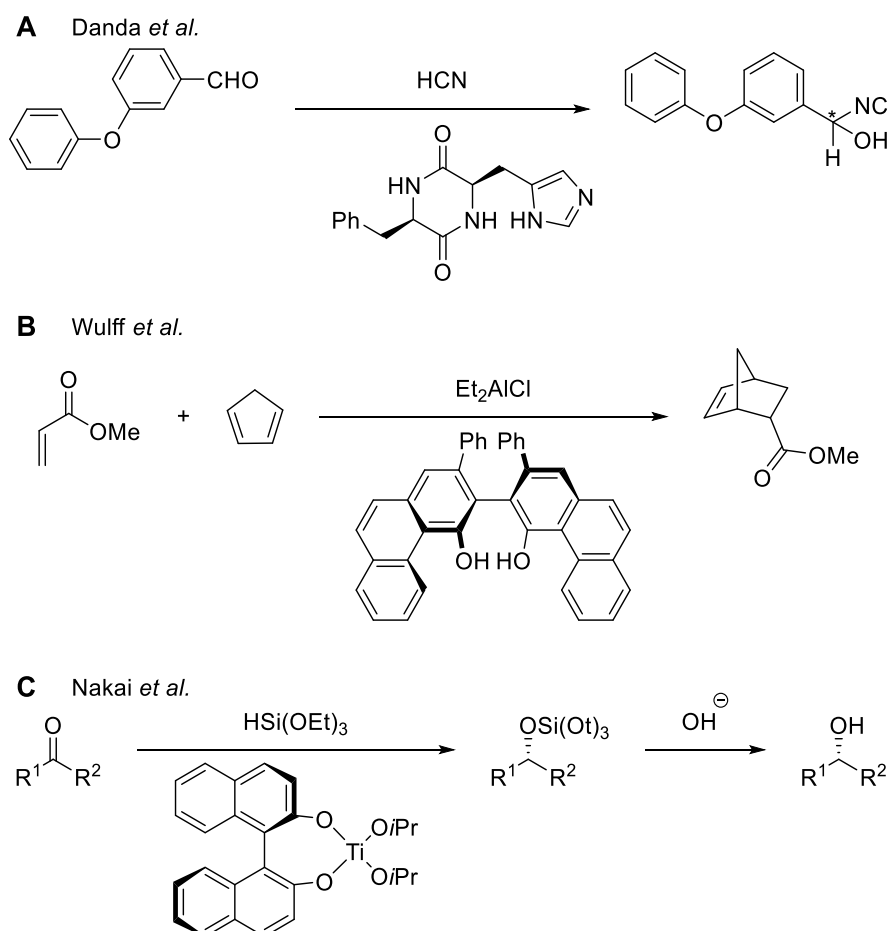


Abbildung 5. Beispiele für enantioselektive autoinduzierte Systeme. A) Bildung eines Aggregats zwischen Produkt und eingesetztem zyklischem Katalysator.^[59] B) und C) Bildung eines Metallkomplexes des Katalysators und Produkt.^[60, 61]

Ausgehend von ersten Studien^[63] konnte eine Weiterentwicklung des NLEs durch die Soai-Reaktion erhalten werden (Abbildung 6 A).^[64] Sie zeigt nicht nur einen enormen NLE, sondern ebenfalls eine asymmetrische Autokatalyse. Bei der Umsetzung von Pyrimidine-5-carbaldehyden zu den korrespondierenden alkylierten Alkoholen kann bei nacheinander folgenden Reaktionen von zunächst 5% *ee* im eingesetzten Alkohol im ersten Schritt 39% *ee*, dann 76% *ee* und im dritten Schritt ein Enantiomerenüberschuss von 83% *ee* erzielt werden. Diese Modellreaktion ist das erste funktionierende Beispiel für Franks Antagonismus-Theorie, in der die gewünschten Reaktionen unterstützt wird und unerwünschte Nebenreaktionen – hier die Gewinnung des unerwünschten Enantiomerenprodukts – unterdrückt wird.^[65] Die Soai-Reaktion wurde intensiv untersucht und diskutiert.^[9, 66-73] Es konnte der Umfang der Substrate erweitert werden.^[74-76] Außerdem wurde mittels verschiedener chiraler Initiatoren wie Cyclophane,^[77] Mandelsäuremethylester,^[78] Leucin,^[78, 79] [5]- und [6]-Helicene,^[80] Cinnabarit,^[81] Quarze^[82] und Kristalle von Natriumchlorat^[83] oder gar isotopenmarkierter kryptochiraler Verbindungen^[84-90] und zirkular polarisiertem Licht^[91, 92] Chiralität induziert.

Besonders interessant sind ebenfalls Beobachtungen zur zufälligen spontanen Symmetriebrechung, auch ohne Zugabe eines chiralen Additivs.^[93] Zahlreiche Untersuchungen wurden unternommen um die Kinetik und den Mechanismus aufzuklären.^[94-98] Man geht davon aus, dass sich wieder Homo- und Heterodimere bestehend aus zwei Produktalkoholen, die an zwei Zinkzentren koordinieren, bilden und damit das Minorenanionomer der Reaktion entzogen wird. Dies würde wie bereits in Abbildung 4 erwähnt einen NLE erklären. Jedoch ist für eine chirale Selbstverstärkung ein weiterer mechanistischer Aspekt notwendig. Trapp *et al.* konnten Belege vorstellen, die der Bildung von schon zuvor beobachteten Halbacetalen^[96] aus Aldehydedukt und chiraalem Alkoholprodukt eine entscheidende Rolle für die Übertragung der chiralen Information zuspricht (Abbildung 6 B).^[99]

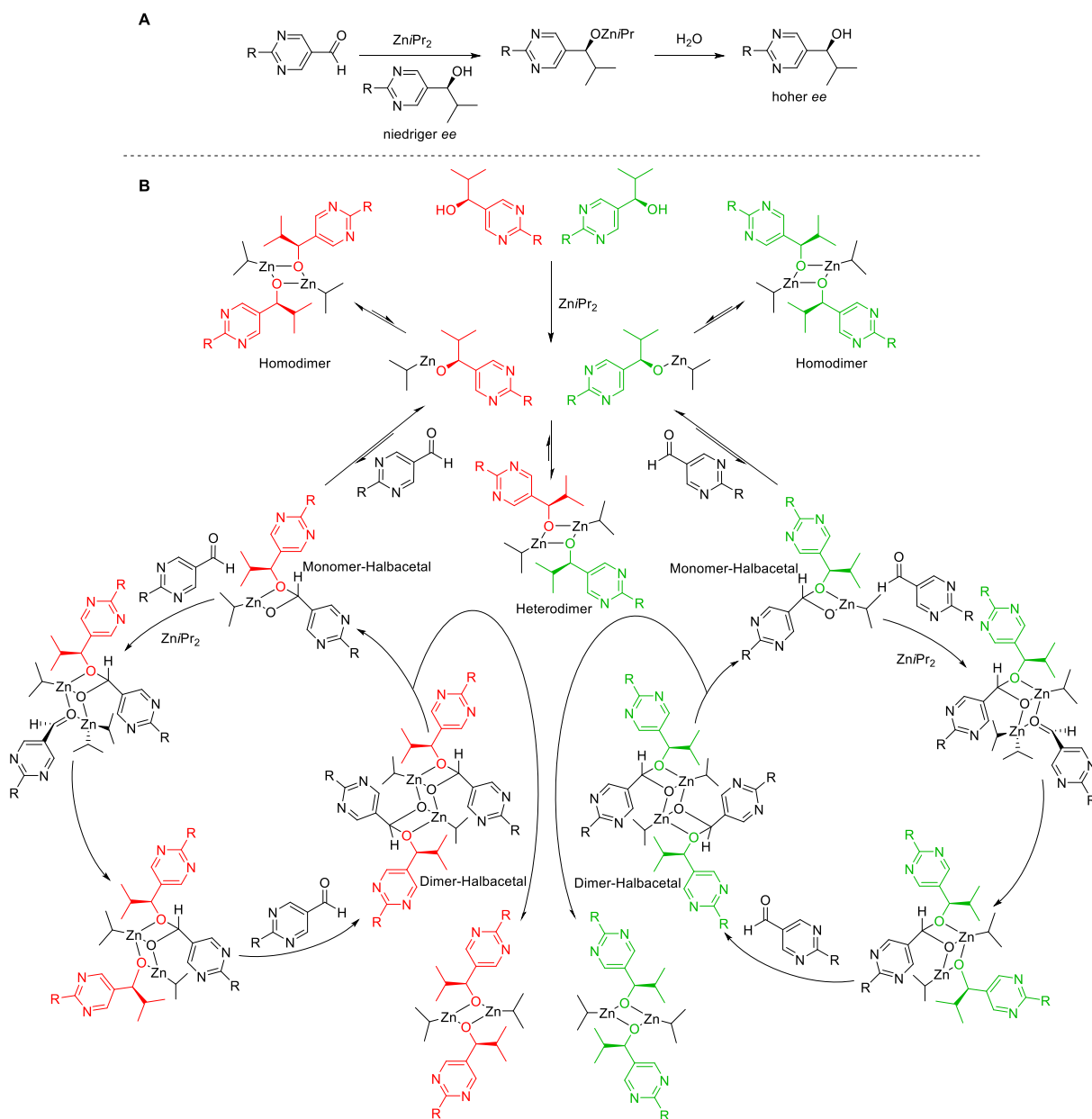


Abbildung 6: Soai-Reaktion. A) Pyrimidinalkohole mit niedrigem Enantiomerenüberschuss katalysieren die Alkylierung von Pyrimidinaldehyden mit Diethylzink zu Pyrimidinalkoholen mit hohem Enantiomerenüberschuss. B) Vorgeschlagener Mechanismus der Soai-Reaktion. Neben der Bildung von Zink-Pyrimidinalkoholdimeren spielt die Bildung von Halbacetalen zur Übertragung der Chiralität eine entscheidende Rolle (Abbildung adaptiert aus Literatur).^[99]

2.2 Stereochemisch flexible Systeme

Wie bereits erwähnt, kann die Verwendung von stereochemisch flexiblen Systemen erhebliche Vorteile haben, da eine Adaption an die vorgefundene chirale Information möglich ist. Neben Anwendungen in der Katalyse sind auch Beispiele in der chiralen Erkennung von chiralen Verbindungen bekannt.

2.2.1 Anwendungen von *tropos* Katalysatoren

Für eine erfolgreiche Anwendung stereochemisch flexibler Katalysatoren gibt es zwei wichtige Faktoren: 1.) muss der verwendete Ligand oder Katalysator stereoflexibel sein und 2.) wird ein geeignetes chirales Auxiliar für die diastereoselektive Ausrichtung des flexiblen Katalysators benötigt. Für das dynamische Verhalten des Liganden bzw. Katalysators ist die Rotationsbarriere verantwortlich. Daher kommt der Kenntnis dieser eine hohe Bedeutung zu. Zur Bestimmung von Barrieren eignen sich u.a. die temperaturvariablen Techniken der NMR-^[100, 101] und HPLC-Spektroskopie^[102], aber auch quantenchemische Rechnungen^[103-105]. Inzwischen konnten eine Reihe von Barrieren (ΔG_{298K}^\ddagger) bestimmt werden (siehe Tabelle 1)

Tabelle 1: Auswahl von Biarylverbindungen und ihrer Interkonversionsbarriere.

| Verbindungstyp | Interkonversionsbarriere (ΔG_{298K}^\ddagger) [kJ mol ⁻¹] |
|---|---|
| Bisphenyldiphenylphosphin (BIPHEP) | 86.8 ^[106] |
| Bisphenyldiphenylphosphinoxid (BIPHEPO) | 88.6 ^[106] |
| 5,5'-Dimethoxy-BIPHEPO | 90.5 ^[107] / 93.0 ^[108] |
| 3,3'-Dimethoxy-BIPHEPO | 97.2 ^[107] |
| Bisphenyldiphosphinit-Komplex | 78.8 ^[109] |
| Bisphenylphosphoramidit | 38.2 ^[110] |
| Phosphoramiditkomplexe | 37.8 ^[111] |
| „NU-BIPEHP(O)“ | 92.2 ^[112] |

Neben der Kenntnis über Rotationsbarrieren ist die chirale Induktion von herausragender Bedeutung. Mikami *et al.* haben die Beeinflussung von stereodynamischen Katalysatoren sehr intensiv untersucht.^[31, 34, 41, 113, 114] Insbesondere beschäftigten sie sich mit der diastereoselektiven Induktion durch gleichzeitige Koordination von stereochemisch flexiblen Liganden und enantiomerenreinem Auxiliar an einem Metallzentrum (Abbildung 7 A). Dabei wurden von dieser und anderen Gruppen Pd-,^[39, 115-117] Pt-,^[118] Rh-^[119-121] und Ru-Komplexe^[122] aber auch unterschiedliche chirale Auxiliare wie 2,2'-Diamino-1,1'-binaphthyl (DABN),^[123] 1,2-Diphenylethane-1,2-diamine (DPEN),^[120] TADDOL^[124] und verschiedene chirale Aminoalkohole^[125] untersucht. Diese haben gemein, dass das chirale Auxiliar während der Reaktion am Metallatom koordiniert bleibt. Damit hat es auch maßgeblichen Einfluss auf die Enantioselektivität der katalysierten Reaktion. Die Enantioselektivität kann damit nicht nur auf die erfolgreiche Ausrichtung des stereochemisch flexiblen Liganden zurückgeführt werden. Mikami *et al.* gelang es BIPEPH-Goldkomplexe^[126, 127] durch chirale Phosphate auszurichten,

die nach erfolgreicher Ausrichtung wieder abgetrennt werden konnten, ohne dass es zu einer Racemisierung des BIPHEPs kam.^[128, 129] Bei der Verwendung von [Rh(BIPHEP)(ProlOMe)][NTf₂] kam es ebenfalls zunächst zu einer Dekoordination des Prolinmethylesters.^[130] Ein weiterer Nachteil an der Koordination des chiralen Auxiliars ist, dass durch die Bindung Koordinationsstellen für ein mögliches Substrat blockiert werden. Brown *et al.* und Mikami *et al.* konnten chirale Diene für die Ausrichtung der axialen Chiralität nutzen, die in der Rhodium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung zunächst selbst hydriert werden und als Alkan dissoziieren. Anschließend ist der Komplex in der Lage enantioselektiv prochirale Olefine zu hydrieren.^[131, 132] Allerdings kann es hier im Laufe der Katalyse zu einer Racemisierung des Katalysators kommen, da die Rotationsbarriere des Katalysatorsystems zu niedrig ist um stereochemisch stabil zu sein. Darüber hinaus konnten zu den hier vorgestellten Systemen Organokatalysatoren^[133] und weitere Katalysatoren^[134] erfolgreich eingesetzt werden.

Ein weiterer Ansatz stereochemisch flexible Katalysatoren nutzbar zu machen ist die in Abbildung 7 B beschriebene Möglichkeit der kovalenten Bindung des chiralen Auxiliars an das koordinierende Atom des stereochemisch flexiblen Liganden.^[135, 136] Hartwig *et al.* konnte mit Hilfe chiraler Amine stereodynamische Phosphoramidite in der Ir-katalysierten Aminierung von allylischen Carbonsäureestern nutzen.^[137] Desoxycholsäurederivate wurden von Iuliano *et al.* als Phosphite an Biphenyle geknüpft.^[138] Diese Phosphorhaltigen Liganden wurden auf ihre chiralen und weiteren Eigenschaften untersucht^[139, 140] und ermöglichen asymmetrische Hydrierung von Olefinen,^[141] Rh-katalysierte Addition von Phenylboronsäure an Cyclohexanon^[142] und Alkylierung von allylischen Ketonen.^[138, 143] Gennari *et al.* konnte ebenfalls Phosphoramidite und Phosphite in der Rh-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von Olefinen nutzen.^[144] Generell bieten sich diese beiden Stoffklassen sehr gut an um große Ligandenbibliotheken aufbauen zu können.^[145-153]

Durch die Verwendung von chiralen Oxazolinen, die an ein Metallzentrum koordinieren und gleichzeitig kovalent an das Biphenylrückgrat gebunden sind, wurde von Ikeda *et al.*^[154, 155] eine weitere Möglichkeit etabliert diastereoselektiven Einfluss auf einen stereochemisch flexiblen Liganden zu nehmen, was von weiteren Gruppen^[156, 157] aufgegriffen wurde (Abbildung 7 C).

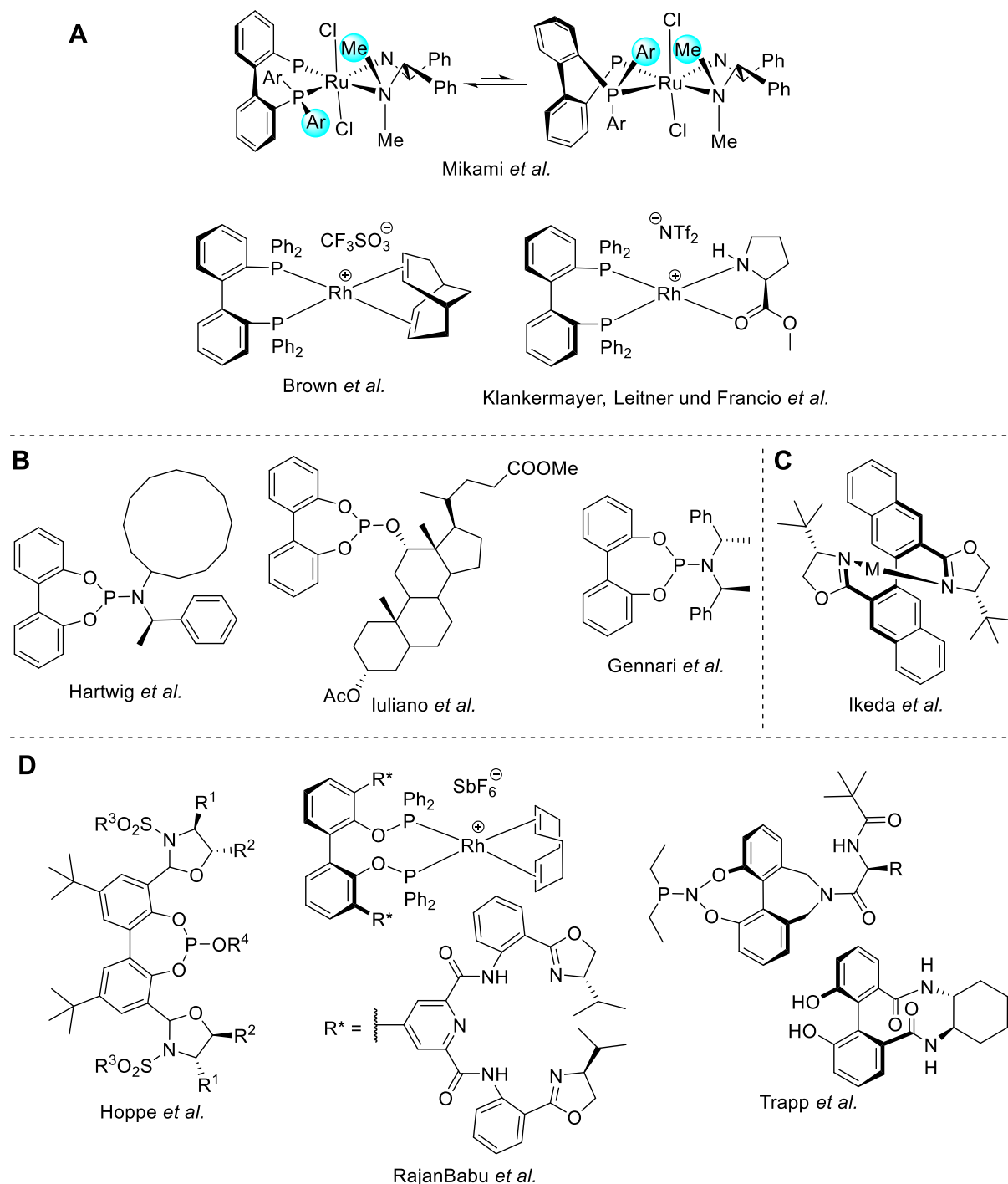


Abbildung 7: Stereochemisch flexible Liganden, die durch chirale Auxiliare diastereoselektiv ausgeleitet werden. A) Axiale Chiralität der Biphenyleinheit wird durch ein chirales Auxiliär, welches am gemeinsamen Metallatom koordiniert, beeinflusst (Zur besseren Übersicht wurden am zweiten P- und N-Atoms des BIPHEP-Ru-(Me₄DPEN)-Komplexes die Substituenten nicht gezeichnet); B) chirales Auxiliär ist am koordinierenden Atom kovalent gebunden; C) chirales Auxiliär ist sowohl kovalent am Metallzentrum als auch an der stereoflexiblen Einheit gebunden; D) chirales Auxiliär ist kovalent an dem stereoflexiblen Biphenyl entweder in 3,3'-, 5,5'- oder 6,6'-Position gebunden.

Ein in den letzten Jahren intensiv untersuchter Ansatz zur Beeinflussung stereogener Achsen ist die direkte kovalente Bindung eines chiralen Auxiliars an das Biphenylsystem (Abbildung 7 D). Hoppe *et al.* entwickelte eine Möglichkeit durch Einführung von chiralen Oxazolidinylen

an den 3,3'-Positionen des Biphenyls eine große Bandbreite an Liganden herzustellen, die für verschiedene asymmetrische Reaktionen genutzt werden konnten.^[158, 159] Beeindruckende Ergebnisse zeigte ein auf einem Dendrimer basierender Ligand von RajanBabu *et al.* in der asymmetrischen Hydrierung von Olefinen.^[160] Die Gruppe von Trapp stellten kürzlich einen „Scorpio-Liganden“ vor, der in 6,6'-Position über ein zyklisches Amin ebenso geschlossen ist, wie an der 2,2'-Position durch ein Phosphoramidit. Das Amin konnte genutzt werden um Aminosäurederivate zu kuppeln. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die vier entstehenden Diastereomere in unterschiedlichen Verhältnissen gebildet werden. Nach Trennung der Isomere konnten in der Rh-katalysierten Hydrierung Enantiomerenüberschüsse von bis zu 94 %*ee* erhalten werden.^[161] Interessant ist auch die diastereoselektive Synthese eines cyclischen Diamid-verbrückten Biphenyls. Dabei wurde racemisches 6,6'-Dicarbonsäure-2,2'-dimethoxybiphenyl in einer doppelten Amidkupplung mit (*R,R*)-1,2-Diaminocyclohexan ((*R,R*)-DACH) als dirigierende Gruppe umgesetzt, wobei selektiv nur das (*S_{ax}*)-Enantiomer zum (*S_{ax,R,R}*)-Diastereomer umgesetzt wurde, während das (*R_{ax}*)-Enantiomer nicht reagierte. Hierbei wäre es möglich durch Wahl verschiedener chiraler Diamine die Eigenschaften insbesondere der Diederwinkel zu beeinflussen. Daneben konnten auch ionische Wechselwirkungen in ionischen Flüssigkeiten erfolgreich *tropos* Liganden ausrichten.^[162] Haberhauer *et al.* führte Makrozyklen ein,^[163] die ebenfalls als „Molecular Pushing Motor“^[164] fungieren können.

2.2.2 Anwendungen als chiraler Sensor

Chiral dynamische Biphenyle wurden allerdings nicht nur verwendet um entsprechende Katalysatoren herzustellen. Es konnte zudem gezeigt werden, dass diese durch geeignete Substitution als Sensoren für die CD-Spektroskopie (CD: Circular dichroismus) nutzbar sind (Abbildung 8). Yashima *et al.* konnte mit Hilfe eines 2,2'-Biphenols mit zwei Säure- und zwei Alkylgruppen eine Wechselwirkung chiraler Mono- und Diamine beobachten.^[165] Dies wurde ebenso von Vidal-Ferran *et al.*^[166] und Welch *et al.*^[167] untersucht. Einführung von Porphyrinringen ermöglicht die Koordination von Analyten durch Wasserstoffbrückenbindungen und konnte dadurch als Reporter in der CD-Spektroskopie eingesetzt werden.^[168, 169]

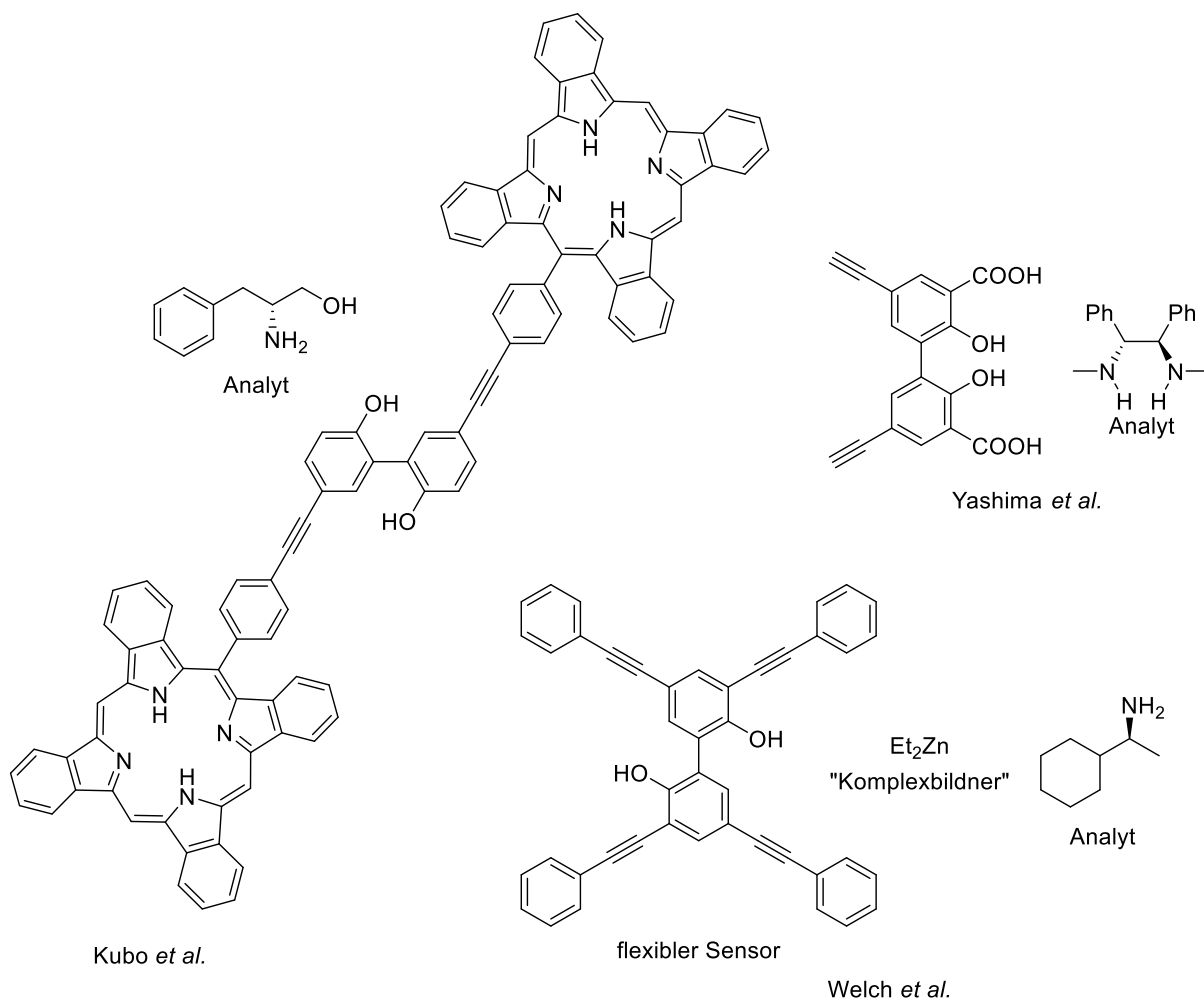


Abbildung 8: Sensoren für CD-Spektroskopie auf Basis stereoflexibler 2,2'-Biphenole.

Eine Weiterentwicklung des vorgestellten Ansatzes stellt die Einbettung solcher Sensoren in makromolekulare Systeme dar. Yashima *et al.* stellte ein Biphenol enthaltene Polymer ähnlich wie das oben erwähnte Monomer vor, welches in Kombination mit einem chiralen Analyten einen charakteristischen induzierten Circular dichroismus (ICD) produziert.^[170] Die von den Analyten induzierte Ausrichtung des Biphenols wird zusätzlich auf das helikale Polymer übertragen. Studien zeigten einen gewissen Memoryeffekt bei der Ausrichtung auch nach Entfernen des Analyt,^[171, 172] was sich in der chromatographischen Trennung von Enantiomeren nutzbar machen ließe.^[173, 174] Mit der Methode lassen sich außerdem auch schwer nachweisbare Enantiomere detektieren.^[175] Neben chromatografischen Anwendungen können diese, wie Suginome *et al.* gezeigt haben, auch für asymmetrische Katalyse genutzt werden.^[176, 177]

2.2.3 Schaltbare Katalysatorsysteme

Interessant ist nicht nur, dass sich Liganden wie oben beschrieben diastereoselektiv ausrichten, sondern auch schalten lassen (Abbildung 9). So können *atropis* Liganden wie Binaphtholphosphorsäure und andere Katalysatoren abhängig von zugesetzten Additiven

unterschiedliche Regioisomere^[178] oder Diastereomere (Abbildung 9, Shibasaki *et al.*)^[179, 180] bevorzugen. Alternativ besteht die Möglichkeit Katalysatoren wie von Fan *et al.* beschrieben zwischen on- und off-Modus zu schalten.^[181, 182] Von erheblichem Interesse ist aber auch ohne Zugabe von chemischen Zusatzstoffen wie Metallionen, die stereochemisch flexible Achse schalten zu können. In der Gruppe von Feringa gelang es einen photosensitiven Katalysator herzustellen, der es ermöglicht chirale Information von einer zentralen Chiralität über helikale Chiralität auf eine axiale Chiralität zu übertragen.^[183] Dabei lassen sich die Katalysatoren durch Einwirkung von Licht in unterschiedliche Modi transformieren und so unterschiedliche Selektivitäten in der asymmetrischen Katalyse erzeugen.^[184] Neben Licht stellt die Nutzung von verschiedenen Temperaturen ebenfalls eine nicht invasive Möglichkeit dar, Selektivitäten zu beeinflussen. Durch Einführung von (*S*)-Naproxen an das racemische 3,3'-BIPEPH^{OH} kam es zu einer Anreicherung des (*R*_{ax}*SS*)-Diastereomers im Verhältnis von (*R*_{ax}*SS*) zu (*S*_{ax}*SS*) 61:39. Für den freien Liganden wurde die Rotationsbarriere $\Delta G^\ddagger = 110.6 \text{ kJ mol}^{-1}$ bestimmt. Durch Komplexierung mit Rh^I wird das Verhältnis von 61:31 bei Raumtemperatur eingefroren. Bei einer Temperatur von 70 °C ändert sich das Verhältnis der Komplexdiastereomere enorm, sodass das zuvor Minordiastereomer (*S*_{ax}*SS*) nun mit einer Reinheit von über 99% vorliegt. Die Interkonvertierung der Diastereomere kann zu jedem Zeitpunkt abgebrochen werden, wobei das dann erhaltene Diastereomergemisch bei Raumtemperatur eingefroren ist. Das ursprünglich erhaltene Rh-Diastereomergemisch zeigt besonders bei tiefer Temperatur einen ausgeprägten nicht linearen Effekt bei der asymmetrischen Hydrierung mit einem Amplifizierungsfaktor ($f_{amp} = ee_{prod}/de_{cat}$) von $f_{amp} = 1.9$. Durch thermische Vorbehandlung des Katalysators konnten Enantiomerenverhältnisse bis zu <1:99 erhalten werden.^[185] Das Konzept der temperaturkontrollierten bidirektionalen Enantioselektivität konnte auf Ir-Katalysatoren ausgeweitet werden.^[186]

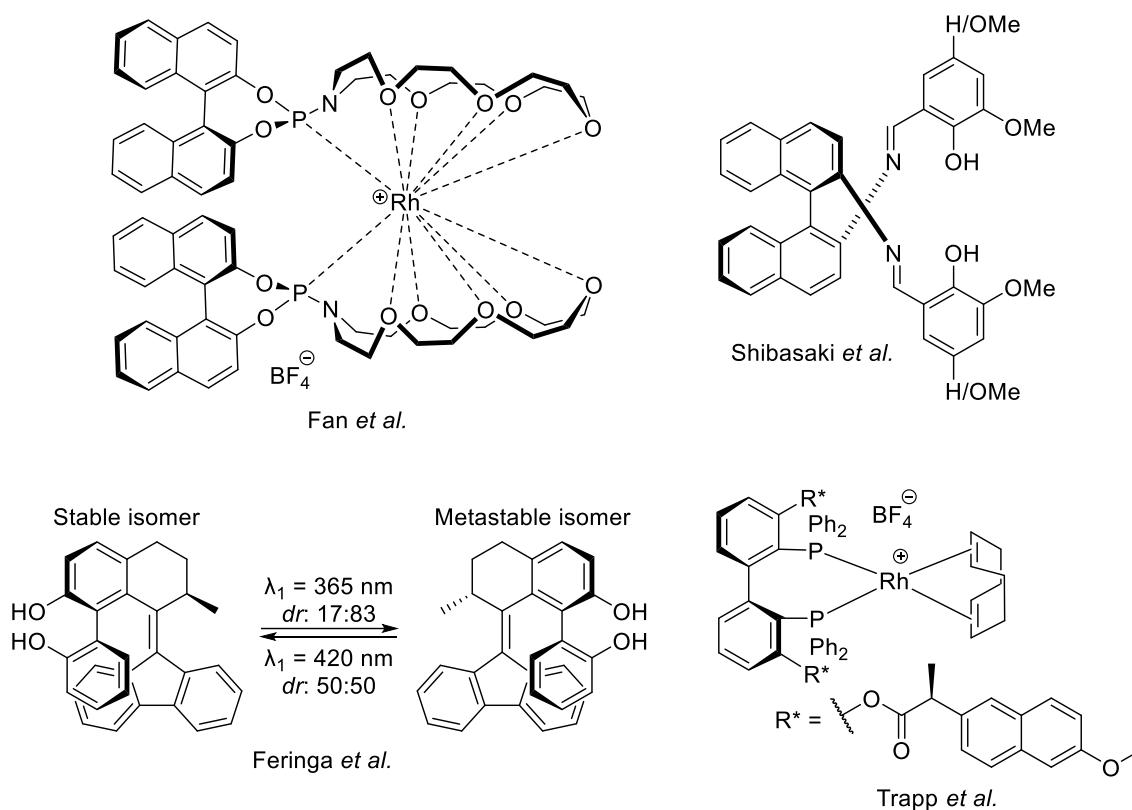


Abbildung 9: Beispiele von Katalysatoren, die sich durch äußere Einflüsse wie Metallionen, Licht und Temperatur schalten lassen.

2.2.4 Supramolekulare Katalysatoren

Von der Natur inspirierte Katalysatoren werden ebenfalls intensiv erforscht. Dazu zählt der Ansatz durch Cofaktor-Kontrolle Enantioselektivität zu induzieren. Hierfür ist es notwendig geeignete Rezeptoren für Cofaktoren aufzubauen. Van Leeuwen *et al.* zeigten, dass die Zusammensetzung aus Ti und Rh, eines ditopischen achiralen Liganden und einem chiralen Diol als Cofaktor erfolgreich Enantioselektivität induziert.^[187] Jurczak *et al.* gelang es einen Anionenrezeptor auf Basis von 7,7'-Diamido-2,2'-diindolylmethan herzustellen.^[188] Besonders bemerkenswert ist die hohe Stabilität dieser Anion-Rezeptor-Aggregation auch in polaren Lösungsmitteln wie DMSO/Wasser und reinem Methanol.^[189] Durch geeignete Modifikation ermöglichten Reek *et al.* (Abbildung 10 A, links) dieses System als Ligand nutzbar zu machen. Als Cofaktoren wurden verschiedene Aminosäure- und Profensäure basierende Anionen getestet und Enantiomerenüberschüsse von bis zu 99% *ee* in der Rh-katalysierten Hydrierung von 2-Acetamidoacrylat erhalten.^[190] Die Einführung von Phosphit-Biphenylen ermöglichte die Erweiterung des Konzeptes auf *tropos* Liganden.^[191]

Bei den bereits erwähnten makromolekularen Systemen zur Erkennung von chiralen Analyten und dem Einsatz in der asymmetrischen Katalyse handelt es sich um kovalente Bindungen zwischen den Monomeren. Durch geeignete Modifikation von 1,3,5-Tricarbonsäureamiden

(BTA) können supramolekulare Polymere entwickelt werden (Abbildung 10 A, rechts).^[192-196] Raynal *et al.* synthetisierte asymmetrische Katalysatoren auf Basis eines chiral verstärkten supramolekularen, helikalen Gerüsts.^[197, 198] Neben Rh-katalysierten Reaktionen konnte das Konzept auch erfolgreich auf Cu-katalysierte Reaktionen^[4, 199, 200] angewandt und erweitert^[201] werden. Ebenfalls konnte das „Seargent-Soldiers-Prinzip“^[202] und „Majority-Regel“^[203] genutzt werden.

Strukturen, die von Aminosäuren abgeleitet wurden, haben ebenfalls eine wichtige Bedeutung in der Supramolekularen Chemie. Inspiriert von der Natur, in der diese die Strukturgebenden Elemente in komplexen Aufbauten von Proteinen sind, bieten sie auch in künstlich aufgebauten Systemen aus folgenden Gründen einen eleganten Ansatz: Erstens stammen Aminosäuren aus dem „chiral pool“ und sind damit auf natürliche Weise enantiomerenrein verfügbar und zweitens ergeben sich aus den entsprechenden Carbonsäureamiden gute Möglichkeiten zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen, die in der supramolekularen Chemie von hoher Bedeutung sind. Aminosäurebasierende Phosphoramidite^[204] und Urea-basierte Phosphite^[205] konnten als supramolekulare bidentate Liganden für die Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung genutzt werden. Inspiriert von sogenannten PhanePhos-Liganden hat Breit *et al.* supramolekulare Analoga („SupraPhanePhos“) hergestellt, deren planare Chiralität durch zentrale Chiralität der Aminosäure nach erfolgter Selbstanordnung induziert wurde (Abbildung 10 B, links).^[206] Dieses Konzept wurde von Kirin *et al.* aufgenommen und weitergehend untersucht (Abbildung 10 B, rechts). Unter anderem wurden längere Aminosäureketten^[207] und disubstituierte Aromaten^[208] des PhanePhos-Gerüsts analysiert. Durch geeignete Linker wie in Abbildung 10 B gezeigt, konnte die Gruppe bemerkenswerte Enantioselektivitäten erzielen.^[209] Es konnten weitere auf Aminosäuren basierende Katalysatoren entwickelt werden.^[210, 211] Herradón *et al.* untersuchte 2,2'-peptidsubstituierte Biphenyle, dessen Rotamere durch einen Kristallisationsprozess zu einer dynamischen kinetischen Racematspaltung neigen.^[212-215] Axiale Chiralität bei Ferrocensubstituierten Derivaten konnte durch Peptidwechselwirkungen von verschiedenen Forschungsgruppen beeinflusst werden.^[216-218]

Ein breites Feld der Selbstzusammensetzung von Katalysatoren wurde u.a. von der Gruppe um Breit erschlossen. Auf Basis verschiedener 2-Peridone oder 2-Alkoxyppyridine konnten Rhodium-Phosphan-Katalysatoren für die asymmetrische Hydrierung genutzt werden. Dabei wurde darauf hingewiesen, dass es mehrere Modi der supramolekularen Anordnung wie polymere Komplexstrukturen, Dimere und Monomere freier Liganden und Dimerkomplexe gibt, die in einem Gleichgewicht stehen.^[219] Inspiriert von DNA-Basenpaaren wie Adenosin-

Thymin konnten eine Reihe von supramolekularen bidentaten Liganden eingesetzt werden.^[219-224] Vor allem für kombinatorische Optimierungsansätze eignen sich diese Systeme sehr gut, da in kurzer Zeit durch iterative Vorgehensweise geeignete Liganden bezüglich Reaktionsgeschwindigkeit, -selektivität und -umsatz identifiziert werden konnten (Abbildung 10 C, links).^[225] Daneben wurde ebenfalls durch Einführung von Arylpropionsäuren an 3-Hydroxypyridinderivate ein axial-chirales supramolekulares System etabliert, welches erfolgreich in der asymmetrischen Hydrierung eingesetzt werden konnte (Abbildung 10 C, rechts).^[226]

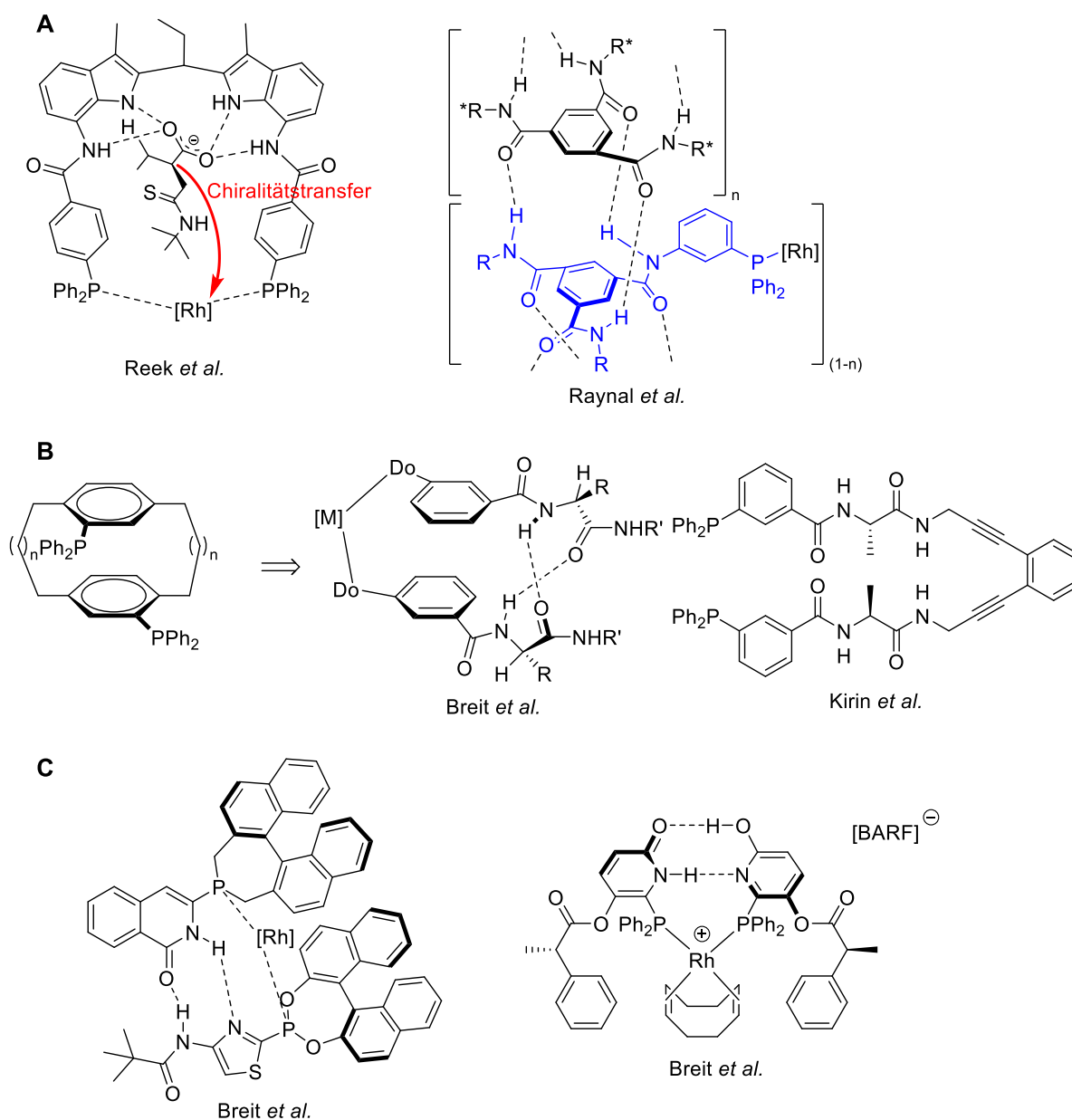


Abbildung 10: Intermolekulare Wechselwirkung von A) Anionen-Rezeptor-Aggregaten und supramolekularen helikalen BTAs, B) peptidbasierten supramolekularen PhanePhos Derivaten und C) DNA-Basenpaar-analogen Katalysaorensystemen.

2.2.5 CSP basierende Katalysatorensysteme

Für chromatographische Anwendungen für die Trennung von Enantiomeren wurden eine Reihe chirale stationärer Phasen (chiral stationary phase, CSP) entwickelt, deren Selektoren auch zum Aufbau von Katalysatoren oder zur Interaktion mit anderen chiralen stationären Phasen genutzt werden können. Diese sollen in diesem Kapitel diskutiert werden.^[227]

In 5,5'-Position modifiziertes racemisches BIPHEPO wurde auf eine chirale stationäre HPLC-Phase wie der Chiralpak IA und der (*R,R*)-Whelk-O1 aufgebracht, wobei sich transiente Diastereomerenassoziate bildeten. Unter stopped-flow-Bedingungen und sequenziellen Elution-Heizen-Abkühl-Zyklen kommt es zur teilweisen Deracemisierung und Abtrennung der Enantiomere. Dieser Prozess wird unter nahezu vollständiger Anreicherung eines BIPHEPO-Enantiomers wiederholt. Das so gewonnene Enantiomer konnte bei -50 °C gelagert und anschließend in einer doppelten asymmetrischen Aldolreaktion als Katalysator genutzt werden.^[228] Selektoren lassen sich aber nicht nur in Form von chiralen stationären Phasen nutzen, sondern können auch direkt an ein stereochemisch flexibles System geknüpft werden. Die in Abbildung 11 B verwendeten 3,5-Dichlorobenzoyl^[229] und 3,5-Di(trisfluoromethyl)benzoyl-Selektoren sowie andere elektronendefizitäre Benzoylselektoren^[230] werden als funktionelle Einheit von chiralen stationären Phasen in der HPLC genutzt. Gebunden an ein Biphenolsystem sind diese Selektoren nun in der Lage chirale Additive wie Ac-Phe-NHMe durch intermolekulare Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrückenbindungen zu fixieren und die chirale Information auf das stereochemisch flexible Biphenol zu übertragen. Das Ausmaß des Chiralitätstransfers ist temperaturabhängig. Beginnend mit 22 °C beträgt das Verhältnis der Rotamere 55:45 und steigt mit sinkender Temperatur. Bei -38 °C liegen die Rotamere in einem Verhältnis von $\sim 68:32$ vor. Der gewonnene Enantiomerenüberschuss in der asymmetrischen Hydrierung von Ac- Δ Phe-OMe bei -20 °C betrug $12\% ee$.^[109]

Die bereits zuvor genannte Soai-Reaktion stellt ein beeindruckendes System der chiralen Selbstverstärkung da, wobei das Produkt der Reaktion wieder im Katalysezyklus durch Bildung eines Halbacetals eingreift. Mit jedem nachfolgenden Katalysezyklus unter gleichzeitigem Entzug des Minorproduktenantiomers durch Bildung stabiler meso-Dimerbildung und Entzug dieser wird der beobachtete Enantiomerenüberschuss größer. Dieses Phänomen wurde bisher nur an ausgewählten Beispielen beobachtet, könnte aber für die Erklärung der homochiralen Welt eine wichtige Rolle spielen. Daher sind Systeme, die eine enantioselektive Selbstverstärkung zeigen, von großem wissenschaftlichen Interesse. In dem 2017 vorgestellten System der Gruppe um Trapp konnten Produkt-Katalysator Wechselwirkungen beobachtete

werden.^[111] Basierend auf gut untersuchte chirale Stationärphasen^[231, 232] wurde ein hochdynamisches Phosphoramid-haltiges System entwickelt, das durch eine Prolinderivat als Interaktionseinheit die Möglichkeit besitzt Wasserstoffbrücken und π - π -Wechselwirkungen auszubilden. Durch die Verwendung von enantiomerenreinem (*S*)-Prolin wird eines der gebildeten Katalyseproduktenantimere bevorzugt gebunden. Dieses kann anschließend seine chirale Information an die zentrale Achse des Liganden übertragen. Da der Informationsfluss erheblich schneller von statten geht als die Hydrierung, kann während der Reaktion die Selektivität beeinflusst werden (Abbildung 11 C).^[111]

Chirale Stationärphasen wurden so optimiert, dass eine möglichst große Erkennung und Separierung von chiralen Molekülen möglich ist.^[233] Neben einer Vielzahl anderer CSPs^[234-236] ist die Chirasil-Val^[237-240] von hoher Bedeutung, da sie unter den auf kanonischen Aminosäuren basierenden CSPs extrem hohe Wechselwirkungen zeigt und zur Trennung von chiralen Verbindungen wie Aminosäuren, Säuren, Alkoholen, Aminen und Biphenylen verwendet werden kann.^[233] Im Fall von α -Aminosäuren wird mit der L-Chirasil-Val-Phase zunächst das D-Enantiomer eluiert, da hier die attraktiven Wechselwirkungen geringer sind.^[237] Basierend auf dem Diamidselektor der Chirasil-Val-Phase konnte in der Gruppe von Trapp ein durch Wasserstoffbrückenbindung stabilisiertes supramolekular verzahntes Ligandensystem etabliert werden. Die Verknüpfung einer Diamidinteraktionseinheit in der 5,5'-Position eines Biphenylbisphosphinites (BIBIPHOS) führte zu einer Verzahnung zweier Liganden. Spektroskopische Analysen ergaben, dass das Vorhandensein zweier Signalsets in NMR-Spektren auf Bildung von „outer und inner sphere“ Bereiche der supramolekularen Anordnung hinweist. Dies konnte mittels Röntgenstrukturanalyse und NOESY Spektren bestätigt werden. Die in der asymmetrischen Hydrierung von prochiralen Olefinen eingesetzten Rhodiumkatalysatoren konnten Enantioselektivitäten von bis zu 96.0:4.0 (*R*:*S*) erreichen, was eine vollständige Anreicherung eines Rotamers beweist.^[241] Durch Variation der Phosphorklasse kann die Selektivität gestört werden. So konnte gezeigt werden, dass entsprechende Phosphine in einem Diastereomerenverhältnis von 16:84 (*S*_{ax}:*R*_{ax}) vorliegen, wobei das (*S*)-Rotamer als Monomer und das (*R*)-Enantiomer als Dimer vorliegt. Ebenfalls kann durch chirale Additive sowohl das Verhältnis verändert, als auch die Bildung von Dimeren gestört werden.^[242] Die Verwendung der entsprechenden Diole in der Titan-katalysierten Alkylierung von aromatischen Aldehyden war ebenfalls erfolgreich.^[243]

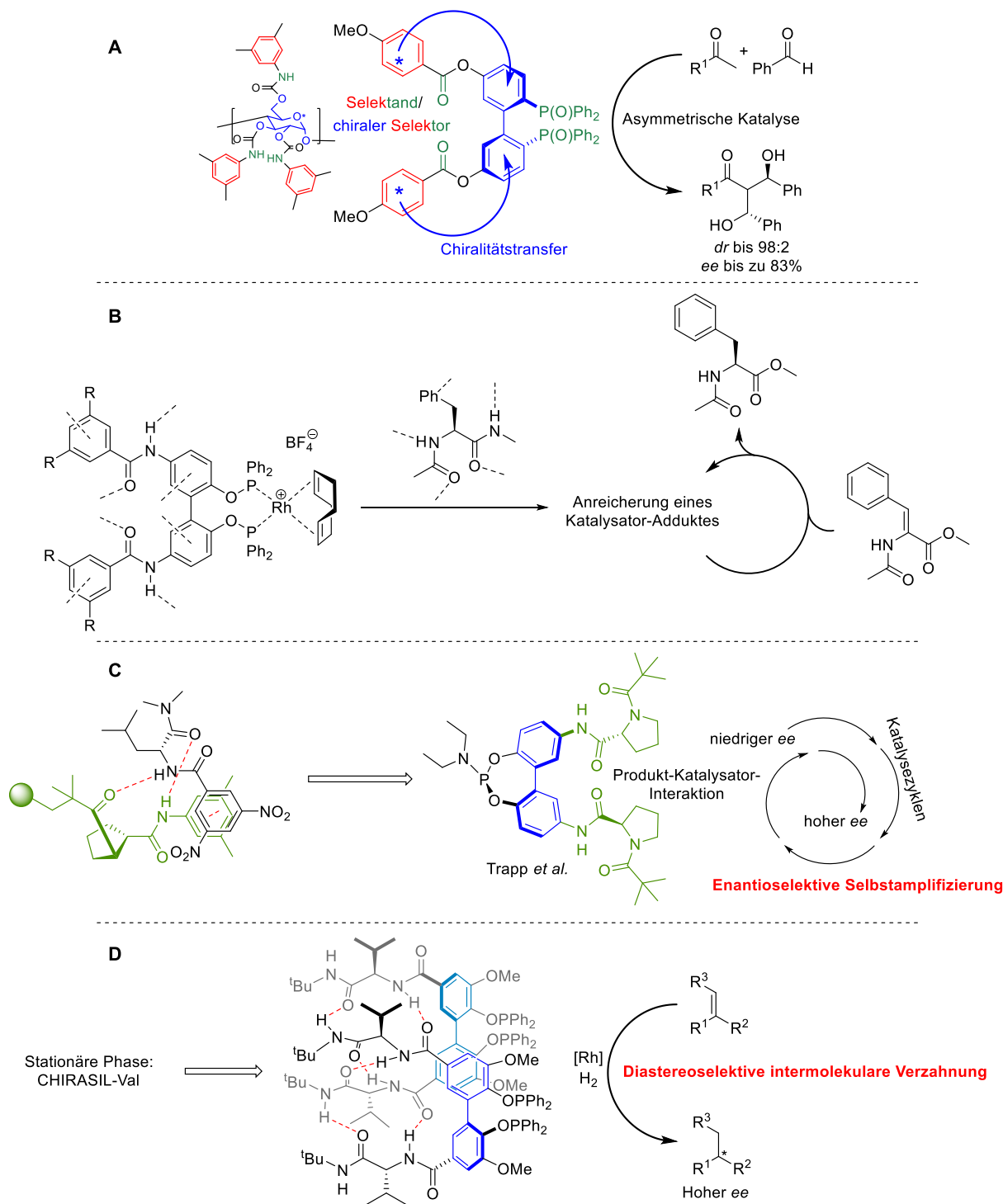


Abbildung 11: Beispiele intermolekularer Wechselwirkungen zwischen A) chiraler stationärer Phase der HPLC und achiralem Selektand, B) chiralem Produkt und achiralem Selektor, C) chiralem Produkt und chiralem Selektor, was zur enantioselektiven Selbstamplifizierung führt und D) zweier Liganden, die sich in Folge diastereoselektiv intermolekular verzahnen.

2.3 Supramolekulare Systeme

Mit der Vergabe des Chemienobelpreises von 1987 an Cram,^[244] Lehn^[245] und Pedersen^[246] wurde die Bedeutung von supramolekularer Chemie und ihrer selektiven Wechselwirkung in Wirt-Gast-Interaktionen einer breiten Öffentlichkeit bekannt. Drei Jahrzehnte später wurde

durch die erneute Vergabe des Chemienobelpreises an Sauvage, Stoddart und Feringa die Bedeutung erneut unterstrichen.

Neben den zuvor genannten supramolekularen Systemen wie auch Kronenether und Kryptanden gibt es eine Vielzahl weiterer Möglichkeiten komplexe Strukturen durch nicht-kovalente Interaktionen aufzubauen. Hierzu zählt die Entwicklung selbstheilender Materialien,^[247] molekularer Maschinen^[248, 249] und selbstverstärkender Systeme.^[250] Daneben wurden dreidimensionale Strukturen wie Catenane,^[251, 252] Knoten,^[253, 254] Rotaxane^[255-259] und weitere Systeme^[260] realisiert. Interessant sind auch Erkenntnisse zur diastereoselektiven Kommunikation.^[261-263] Im Gegensatz dazu ist der SIDA-Effekt (self-induced diastereomeric anisochronism) relativ wenig beachtet. Harger konnte diesen bei verschiedenen phosphorhaltigen Verbindungen beobachten.^[264-266] Es handelt sich dabei um die Möglichkeit Enantiomerenverhältnisse unter achiralen Bedingungen mittels NMR-Spektroskopie zu bestimmen. Dabei wird das Verhalten der Verbindungen zur transienten Di- oder Multimerisierung ausgenutzt. Am Beispiel der Dimerisierung wird dies nun erläutert: Sind in Lösung beide Enantiomere vorhanden, gibt es die Möglichkeit zur Bildung von (*R,R*)-, (*S,S*)- bzw. (*R,S*)-Dimeren. (*R,R*)-, (*S,S*)-Dimere sind enantiomer zueinander, zum (*R,S*)-Dimer jedoch diastereomer. Dies resultiert nun in unterschiedlichen chemischen Verschiebungen in der NMR-Spektroskopie und führt zu einer Bestimmbarkeit des Enantiomerenverhältnisses. Neben phosphorhaltigen Verbindungen^[267] konnte der Effekt auch bei anderen Stoffklassen wie Perylenbisimidin,^[268] Rutheniumkomplexen,^[269] Naturstoffen,^[270] Carbonsäuren,^[271] Carbonsäureamiden,^[272-275] Dioxastannolanen,^[276] 1,5-Benzothiazepinen^[277], Hydrierungsprodukten^[278] und α -Ureidophosphonates^[279] beobachtet werden. Auf ähnliche Wirkungsweise ist der ESDA-Effekt (enantioselective self-disproportion on achirale phase) zurückzuführen, der es ermöglicht nicht-racemische Enantiomeregemische mittels achiraler Chromatographie zu trennen.^[280-285]

3. Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Dissertation wurden insbesondere zwei Themenbereiche bearbeitet: (1) Entwicklung von Katalysatoren auf Basis von stereochemisch flexibler Biphenyle und chirale Induktion durch „chiral pool“-Verbindungen und (2) Untersuchungen zum SIDA-Effekts.

Die Projekte wurden dabei folgendermaßen unterteilt:

(1) Synthese und Charakterisierung von stereodynamischen Katalysatoren

Dieses Themengebiet wurde in zwei Aufgabenstellungen unterteilt, die vom Autor untersucht wurden:

(a) Synthese von stereochemisch flexiblen zyklischen L-Weinsäure-Biphenylbisphosphinitliganden und abschließende Untersuchungen zur Kontrolle von Dynamik und Selektivität

Wie bereits zuvor erwähnt (vgl. Kapitel 2) sind enantioselektive Prozesse – insbesondere katalysierte – wichtige Bausteine für pharmazeutische Wirkstoffe. Verwendete Katalysatoren basieren häufig auf einer fixierten Chiralität und benötigen daher entweder selbst eine enantioselektive Synthese oder müssen zunächst getrennt werden. Ein Ansatz bietet hierbei die Verwendung von stereochemisch flexiblen Katalysatoren auf Basis von Biphenylsystemen. In Kombination mit L-Weinsäure und einer geeigneten Brücke zwischen Biphenylsystem und stereochemisch fixierter Einheit soll ein makrozyklisches System aufgebaut werden und dabei mögliche Positionsisomere auf ihre Eigenschaften bezüglich diastereoselektiver Ausrichtung des Liganden, stereochemische Dynamik und nicht zuletzt auf ihre Enantioselektivität in der asymmetrischen Katalyse untersucht werden.

(b) Synthese von anpassungsfähigen Liganden durch biomimetische intermolekulare Verzahnung zur Kontrolle der Enantioselektivität

Im Arbeitskreis von Prof. Dr. O. Trapp konnte der Selektor der chiralen stationären GC-Phase Chirasil-Val erfolgreich in stereochemisch flexiblen Katalysatoren eingebaut werden, was zu einer intermolekularen Verzahnung zweier Ligandenmoleküle führt. Dies konnte aber bisher noch nicht auf eine intramolekulare Interaktion übertragen werden, da hier Freiheitsgrade, die in supramolekularen Anordnungen zur Verfügung stehen, durch sterische Abstoßung und geringe Flexibilität unterdrückt werden. Daher sollen Liganden mit Diamid-Interaktionseinheiten synthetisiert werden, deren Anpassungsvermögen für biomimetische

intramolekulare Wechselwirkungen und die Diastereomerenanreicherung der Liganden mittels asymmetrischer Hydrierung von prochiralen Olefinen untersucht werden.

(2) Untersuchung und Mechanismusaufklärung zum SIDA-Effekt

Supramolekulare Effekte sind für die Entwicklung neuer Materialien und Katalysatoren von nicht zu überschätzbarem Wert. Wie bereits in Kapitel 2.3 erwähnt ist der sogenannte SIDA-Effekt verhältnismäßig wenig untersucht, bietet aber die Möglichkeit ohne Zugabe teurer chiraler shift-Reagenzien in kurzer Zeit Enantiomerenverhältnisse zu bestimmen. Außerdem könnten neue Erkenntnisse zur Entwicklung neuer supramolekularer Katalysatoren oder chiraler Stationärphasen genutzt werden. In diesem Teil der Arbeit soll das Spektrum an SIDA-aktiven Substanzen erweitert werden und dabei Limitation und Einflüsse auf die Ausprägung untersucht werden. Neben mechanistischen Untersuchungen soll der SIDA-Effekt auch für die Bestimmung von Enantiomerenverhältnissen SIDA-inaktiver Verbindungen genutzt werden.

4. Veröffentlichte Arbeiten

4.1 Synthesis of Stereochemically Flexible Cyclic Biphenylbisphosphinite Ligands: Control of the Dynamics and Selectivity

Jan-Michael Menke, Katharina Scholz und Oliver Trapp

Prolog

Die Synthese eines neuen Katalysators auf Basis eines stereochemisch flexiblen Biphenylsystems konnte sowohl über eine *o*-Anilino- als auch *m*-Anilinobrücke mit L-Weinsäure zu einem makrozyklischen System verknüpft werden. Dabei konnte die zentrale stereogene Achse diastereoselektiv im Falle des ortho-Derivats (bis zu 83:17 *dr*) nicht aber für das meta-Derivat beeinflusst werden. Dies konnte mittels quantenchemischer Rechnungen und mit der asymmetrischen Hydrierung von MAA bestätigt werden, bei dem Enantiomerenverhältnisse von bis zu 86:14 erhalten wurden.

Autorenbeitrag

J.-M.M. entwarf die Synthesestrategie und Experimente. J.-M.M. und K.S. führten die Experimente durch und analysierten die Daten. O.T. führte die quantenchemischen Rechnungen durch. J.-M.M. und O.T. schrieben das Manuskript. O.T. betreute das Projekt.

Lizenz

Reprinted with permission from Jan-Michael Menke, Katharina Scholz, Oliver Trapp, *Helv. Chim. Acta* **2021**,104, e2021001. Copyright 2021 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

Supporting Information

The supporting information is available at <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hlca.202100139>

Synthesis of Stereochemically Flexible Cyclic Biphenylbisphosphinite Ligands: Control of the Dynamics and Selectivity

Jan-Michael Menke,^a Katharina Scholz,^a and Oliver Trapp*^a

^a Department of Chemistry, Ludwig Maximilian University Munich, Butenandtstr. 5–13, DE-81377 Munich, Germany, e-mail: oliver.trapp@cup.uni-muenchen.de

Dedicated to *Peter Kündig* on the occasion of his 75th birthday

© 2021 The Authors. Helvetica Chimica Acta published by Wiley-VHCA AG. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

Novel L-tartaric acid based stereodynamic biphenylbisphosphinite ligands with anilino linkers were prepared as cyclic diamide compounds. The influence of the constitutional substitution pattern of the amino group at the anilino moiety on the diastereoselective formation of the ligand was investigated. While the *meta*-anilino bridged ligands showed a highly dynamic behavior and no discrimination between (*R*_{ax}) and (*S*_{ax}) configuration, L-tartaric acid substitution on *ortho*-anilino bridged ligands leads to diastereoselective self-alignment of the central biphenol axis, which controls the stereoselectivity of the ligand and catalyst. The experimental findings were corroborated by theoretical calculations. In the rhodium-catalyzed enantioselective hydrogenation of methyl 2-acetamidoacrylate (MAA), an enantiomeric ratio of 75:25 (*R/S*) was obtained for the *ortho*-substituted ligand.

Keywords: asymmetric catalysis, biphenyl ligands, hydrogenation, rhodium, stereodynamics, tropos ligand.

Introduction

Several *atropis* ligands and catalysts^[1] are used for the synthesis of enantiomerically pure pharmaceutical products and biologically active substances such as (–)-menthol.^[2] The 1,1'-binaphthyl^[3,4] structure is an often used privileged chiral ligand core. Their synthesis, in turn, requires the use of chiral catalysts/auxiliaries^[5] or a chiral resolution/separation^[6] to obtain only one of the atropisomers. The economic advantage is that the undesired enantiomer can be racemized and recycled. In recent years, however, intensive research has been conducted on the use of *tropos* catalysts (see *Figure 1*). In this case, the axially chiral ligand system can be racemically prepared and subsequently stereoselectively aligned by the addition of a chiral auxiliary. Frequently, 2,2'-biphenylphosphine (BIPHEP) and 2,2'-biphenol (BIPOL) are used.^[10–12] There are several approaches for a success-

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/hlca.202100139>

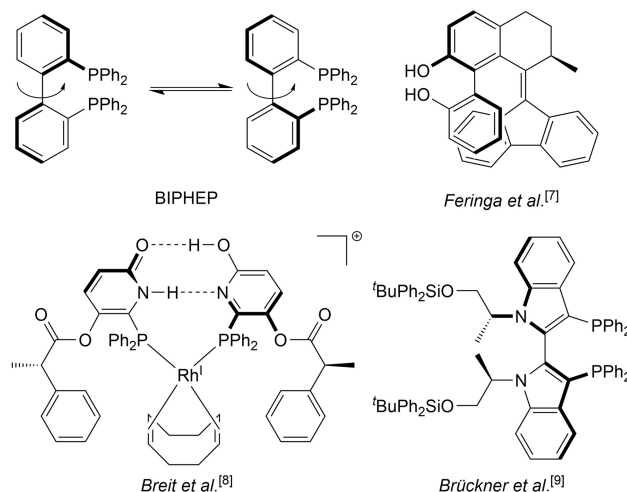


Figure 1. Examples of axially chiral ligands/catalysts.

ful chirality transfer to the axial system. *Mikami* originated a successful chirality transfer to the *tropos* axial system.^[13] One well-studied possibility is the coordination of a chiral unit to a BIPHEP metal

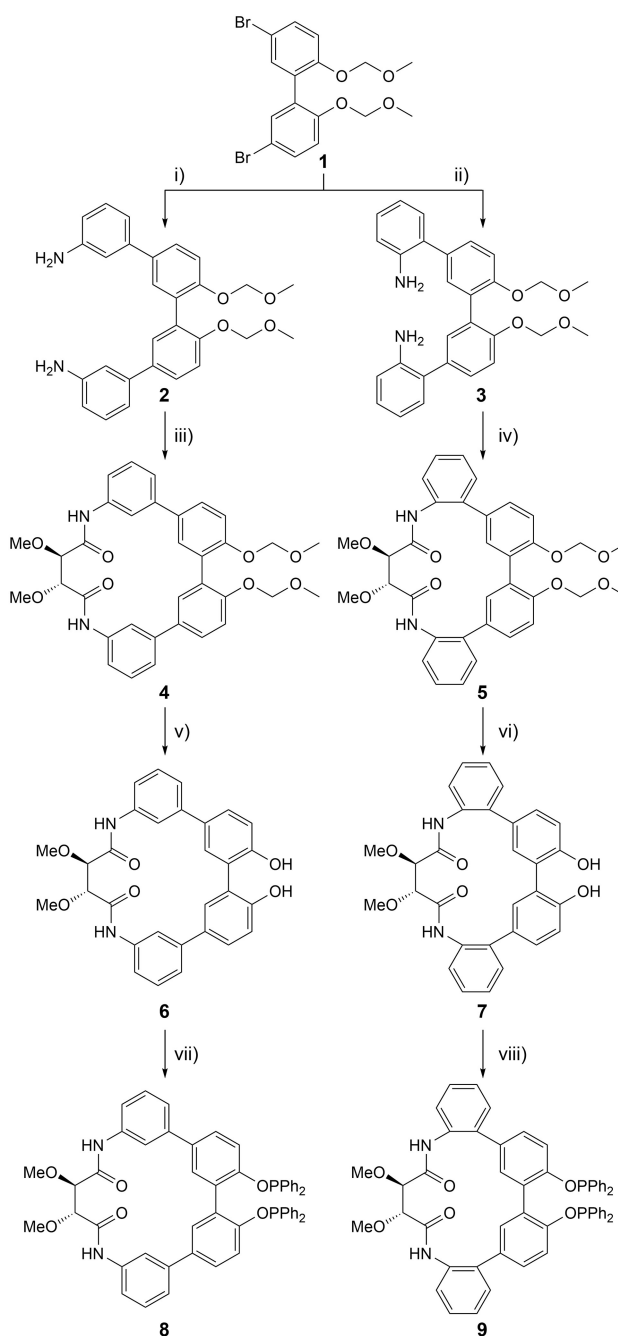
complex, e.g. by using chiral diolefins,^[14,15] diamines^[16–19] or proline.^[20]

Another possibility is the synthesis of phosphites and phosphoramidites, which in addition to the biphenol backbone are linked to another chiral substituent, e.g. cholic acid derivatives^[21–23] or chiral amines,^[24] through the P-atom.^[25] Direct derivatization of the biphenyl moiety with chiral substituents is an alternative.^[26] RajanBabu *et al.* were able to achieve excellent enantiomeric excesses in hydrogenation reactions employing a linked dendrimer.^[27]

Moreover, Feringa *et al.* showed that it is possible to harness a photoresponsive catalysts (see Figure 1).^[7,28,29] By introducing chiral units at the *ortho* positions to the central axis in the open^[9] and the *o-o'*-bridged^[30] form, the atroposelective synthesis of ligands and their application could be demonstrated by Brückner and co-workers (see Figure 1). In addition to cofactor-controlled enantioselective catalysis developed and investigated by Reek and Moberg^[31–33] and helical assembly developed by Raynal^{[34][35]}, Breit and co-workers successfully prepared supramolecular amino acid-based PhanePhos^[36] and DNA base pair-inspired dynamic ligands (see Figure 1).^[8] In recent years we achieved very good catalytic selectivities and interesting catalyst properties with flexible biphenyl ligands,^[37] i.e., temperature-controlled enantioselectivity,^[38] enantioselective self-amplification by non-covalent product-catalyst interactions^[39–43] and supramolecular interlocking.^[44–46] In continuation of these efforts, we present here the synthesis and characterization of the stereodynamic behavior of a 2,2'-biphenol-based dianilino ligand bridged by a chiral L-tartaric acid unit in the ligand backbone.

Results and Discussion

Our synthetic strategy of a 2,2'-biphenol-based ligand starts with double dibromination of 2,2'-biphenol in 5,5'-position and subsequent phenolic OH-protection, as methoxymethyl ether (MOM), to yield **1** (Scheme 1). By Suzuki cross-coupling, the *meta*-substituted dianilinyll compound **2** was obtained in moderate yields of 64% and the *ortho*-substituted dianilinyll compound **3** in good yields of 81% depending on the substitution pattern of the boronic acid derivative used. In this work, we focused on the use of L-tartaric acid as chiral directing group to affect the alignment of the chiral axis of the biphenyl unit. Tartaric acid offers the advantages of being readily available from the 'chiral pool' and its straightforward integration into the



Scheme 1. Synthesis of the L-tartaric acid-modified ligands **8** and **9**. i) 3-Aminophenylboronic acid, K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, THF/H₂O, 80 °C, 17 h, 64%. ii) 2-(Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) aniline, K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, THF/H₂O, 80 °C, 17 h, 81%. iii) Di-O-methyl-L-tartaryl chloride, ¹Pr₂NEt, CH₂Cl₂, 0 °C to r.t., 18%. iv) Di-O-methyl-L-tartaryl chloride, ¹Pr₂NEt, CH₂Cl₂, 0 °C to r.t., 65%. v) HCl, ¹PrOH/CHCl₃, r.t., 82%. vi) HCl, ¹PrOH/CHCl₃, r.t., 82%. vii) ClPPh₂, NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C to r.t., 42%. viii) ClPPh₂, NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C to r.t., 36%.

ligand backbone as a dicarboxylic acid of proper size. Enantiomerically pure tartaric acid has been used as a

suitable compound for chiral resolution^[47] and has been employed as core motif in chiral ligands and auxiliaries, *i. e.* in the Sharpless epoxidation,^[48] DIOP,^[49] and TADDOL.^[50]

In a successive double amidation between di-*O*-methyl-*L*-tartaryl chloride and the dianilino moiety, the corresponding cyclic diamides **4** and **5** were obtained. To avoid a potential polymerization, this reaction step was performed at high dilution. It is noteworthy that the yield of **4** (18%) is significantly lower than that of **5** (65%), under the same reaction conditions. After deprotection of the phenol groups, **6** and **7** were both isolated in 82% yield. The free diols subsequently served as precursors for the synthesis of the air and moisture sensitive bisphosphinites **8** (42%) and **9** (36%).

Concerning the properties of the MOM-protected cyclic diamides **4** and **5**, ¹H-NMR investigation revealed a noteworthy difference between the two substitution patterns (Figure 2,A).

Surprisingly, a splitting of the ¹H signals of the MOM methylene group into an *AB* spin system was observed for **5**, while a broad *singlet* signal was

observed for **4** and a sharp *singlet* for precursors **2** and **3**. This can be explained by the spatial proximity of the fixed stereogenic center, here the chiral axis, leading to a diastereotopic differentiation of the two protons in the case of **5**, similar to *atropos* 2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalenes.^[51] Due to the flexibility of the free anilines, a time-averaged *singlet* is obtained for the methylene protons of **2** and **3**. The behavior of **4** represents a borderline case here. The rotation of the central axis of the biphenol is restricted compared to the free dianilines **2** and **3**, but it still shows a dynamic behavior. Variable temperature NMR experiments were recorded. For **5**, no coalescence temperature was observed up to 55 C; the signal continues to show splitting into an *AB* spin system (Figure 2,B). Decreasing the temperature at compound **4** initially resulted in further broadening, with a splitting of the signal starting at -40 C (Figure 2,C). The kinetic observation associated with this showed that **5** has a higher rotational barrier around the central biphenol axis compared to **4** and thus exhibits *atropos* behavior. The following thermodynamic analysis of the ground states using DFT-based calculations at the B3LYP/ 6-31G** level of theory suggests that the energy difference of **4** for the diastereomers (*RRR*_{ax}) and (*RRS*_{ax}) is only 0.1 kcal/mol, while for **5** it is 4.1 kcal/mol for the corresponding rotamers. Thus, the obtained NMR signals seem reasonable, as racemization by rotation of the central axis is more likely to occur for **4**. Consistent with the signal broadening of the MOM methylene group at **4**, the signals in the ¹³C-NMR spectrum also show broadening. Of notable interest is the ¹³C-NMR spectrum of **5**. Sharp signals were obtained, with a second set of signals observed at approximately 10% intensity attributable to the corresponding diastereomeric rotamer.

Furthermore, the properties of the ligands were tested in the enantioselective Rhodium-catalyzed hydrogenation of methyl 2-acetamidoacrylate (MAA).

Complete conversion but no enantioselectivity was observed for ligand **8** at 25 C and 10 bar (Table 1, Entry 1). In contrast, *N*-acetyl alanine methyl ester was obtained with the rhodium catalyst of **9** under the same conditions in an enantiomeric ratio of 75:25 with complete conversion (Table 1, Entry 2). Increasing the pressure to 40 bar at 25 C resulted in only a slight improvement in the enantiomeric ratio (78:22; Table 1, Entry 3). Whereas lowering the reaction temperature to -20 C led to a remarkable improvement of the enantiomeric ratio to 85:15 at 10 bar (Table 1, Entry 4) and 86:14 at 40 bar (Table 1, Entry 5). However, only

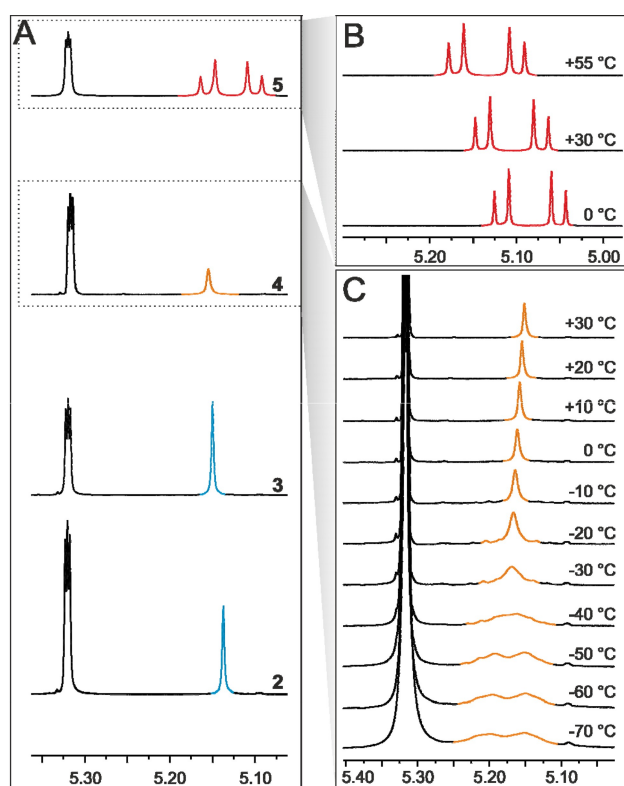


Figure 2. ¹H-NMR section of the MOM methylene groups for compounds **2–5** at room temperature in CD₂Cl₂ (A), compound **5** at different temperatures in CDCl₃ (B), compound **4** at different temperatures in CD₂Cl₂ (C).

Table 1. Results for the enantioselective hydrogenation of MAA using the L-tartaric acid-modified ligands **8** and **9**.

| Entry | Ligand | T [C] | p [bar] | er (R:S) | Conversion [%] |
|-------|----------|---------|---------|----------|----------------|
| 1 | 8 | 25 | 10 | 50:50 | 100 |
| 2 | 9 | 25 | 10 | 75:25 | 100 |
| 3 | 9 | 25 | 40 | 78:22 | 100 |
| 4 | 9 | -20 | 10 | 85:15 | 48 |
| 5 | 9 | -20 | 40 | 86:14 | 93 |

48% conversion could be obtained at 10 bar and 93% conversion at 40 bar.

This suggests that the ratio of the rotamers obtained from the ^{31}P -NMR spectrum (Figure 3) correlates with the enantiomeric ratio. A pronounced non-

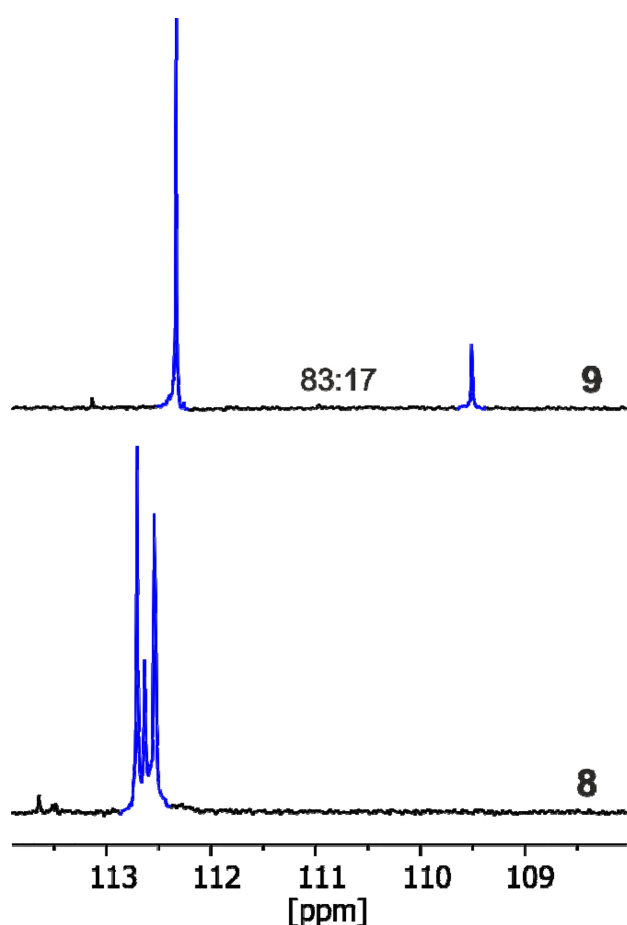


Figure 3. ^{31}P -NMR section in the phosphinite region for ligand **8** and **9**.

linear effect was not observed. Ligand **9** gave two ^{31}P signals for two rotamers in an approximate ratio of 83:17. It is important to consider that these rotamers are diastereomers, which might explain the observed differences in the ratio of the product ratio of the catalysis and the ratio of the rotamers obtained by ^{31}P -NMR spectroscopy. The ^1H -NMR of this compound also shows two baseline separated signals for the methoxy group, which is readily identifiable. A ^1H -DOSY experiment confirms a similar size of the associated compounds, suggesting diastereomers as well (Supporting Information, Figure S1). Ligand **8**, in contrast, is characterized by three very closely spaced signals, with the outer two having similarly sized signal integrals. We assign the middle signal to the configurational change with respect to the axes of the biphenol anilino. A splitting could be observed not only in the ^{31}P -NMR, but also in the ^1H -NMR (here, particular attention should be paid to the amide proton and the methoxy group) and ^{13}C -NMR. Variable temperature ^{31}P -NMR experiments show no change in signal ratio for **9** (Supporting Information, Figure S3) due to the high rotational barrier. For **8**, except for a small shift of the middle signal, no change of the ratios could be observed either (Supporting Information, Figure S2). Both ligands therefore show *atropos* behavior. Because of the coupling to the rhodium, the rhodium complex of **8** shows two broad signals in ^{31}P -NMR, which are low field shifted compared to the free ligand (Supporting Information, Figure S4). $[\text{Rh}(\text{cod})\text{BF}_4]$ shows the two expected low field shifted signals in the ^{31}P -NMR, each of which splits into a duplet due to coupling to the rhodium. However, the ratio of the integrals remains unchanged (Supporting Information, Figure S5). By DFT calculation at the B3LYP/6-31G** level of theory energy differences for **8** for (RRR_{ax}) and (RRS_{ax}) of 0.4 kcal/mol and for **9** for both epimers of 10.0 kcal/mol were obtained, which is a significant difference. This results for **8** in low discrimination of the diastereomers, while for the more sterically constrained ligand **9** a pronounced discrimination of the diastereomers is observed.

Conclusions

In this contribution, L-tartaric acid-based cyclic diamide ligands were successfully prepared. It can be shown that the insertion of tartaric acid in the ligand backbone is significantly affected by the substitution position of the anilino linker. Interestingly, the apparently more sterically constrained *o*-substituted ligand

is significantly better accessible compared to the *m*-substituted ligand. Also, spectroscopic properties and the diastereoselective preference of the rotamers are decisively affected, so that only selectivity for ligand **5** can be observed. This could be corroborated by DFT calculations and NMR spectroscopy. Consequently, the use of ligand **9** in the asymmetric Rh-catalyzed hydrogenation of MAA results in an enantiomeric excess. This emphasizes the importance of structural considerations to transmit the sense of chirality from the directing chiral unit in the backbone of the ligand to the stereochemically flexible biphenyl ligand core.

Experimental Section

General Experimental Details

All reactions involving the use of oxygen and/or moisture sensitive substances were carried out in heat dried glassware under an atmosphere of nitrogen or argon using standard *Schlenk* techniques. All chemicals were used as received from suppliers (*Sigma-Aldrich*, *ABCR*, *TCl*, *Apollo Scientific*) without further purification. Column chromatography was performed using silica gel (technical grade, pore size 60 Å, 70–230 mesh, 63–200 µm) produced by *Sigma-Aldrich Chemie GmbH*. Thin layer chromatography was performed on coated aluminum sheets (*Macherey-Nagel POLYGRAM SIL G/UV 254*). Components were visualized by fluorescence quenching during irradiation with UV light (254 nm). Anhydrous solvents were taped from solvent purification system *MB SPS-800* and used immediately. Anhydrous and stabilized THF (250 ppm butylated hydroxytoluene) was purchased from *Sigma-Aldrich Chemie GmbH*. Manual degassing of solvents, if needed, was done by performing three consecutive freeze-pump-thaw cycles. Oxygen-free solvents were then placed under an atmosphere of argon.

NMR Spectra were recorded on a *Varian NMR-System* (300, 400, and 600 MHz) and *Bruker Avance III HD* and *DRX* (300, 400, 600, and 800 MHz). NMR Shifts are given in parts per million [ppm] and are referenced to the residual proton or carbon solvent signals.^[52] Multiplicity is termed as follows: *s* (singlet), *br. s* (broad singlet), *d* (doublet), *t* (triplet), *q* (quartet), *quint* (quintet), *sept* (septet), *dd* (doublet of a doublet), *dt* (doublet of triplet) and *tt* (triplet of triplet), and *m* (multiplet). Assignment was done by means of two-dimensional experiments (¹H,¹H-COSY, ¹H,¹³C-HSQC, and ¹H,¹³C-HMBC). Mass spectra were acquired on a *Thermo Finnigan LTQ FT Ultra FT-ICR* (ESI) or *Thermo Q Finnigan*

MAT 95 (EI). For solid-state IR analysis, *Thermo Fisher Nicolet 6700* FT-IR-spectrometer was employed, and the wavenumber of reflectance was measured with signals being denoted as *s* (strong), *m* (medium), *w* (weak), and *br.* (broad).

Quantum chemical calculations were performed with *HyperChem 8* quantum chemistry program package, Gainesville, Florida. Structures were optimized with the *MM+* force field, followed by DFT calculations at the *B3LYP/6-31G*** level of theory with a SCF convergence limit of 10⁻⁵.

Compounds 5,5'-Dibromo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-biphenyl (**1**)^[53] and di-*O*-methyl-*L*-tartaryl chloride^[54] were synthesized according to literature procedures.

2⁴,3⁶-Bis(methoxymethoxy)[1¹,2¹:2³,3¹:3³,4¹-quaterphenyl]-1³,4³-diamine (2). 5,5'-Dibromo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-biphenyl (**1**; 4.00 g, 9.26 mmol, 1.00 equiv.), (3-aminophenyl)boronic acid (3.80 g, 27.8 mmol, 3.00 equiv.) and K₂CO₃ (12.8 g, 92.6 mmol, 10.0 equiv.) were dissolved in THF (90 mL) and water (90 mL). The mixture was degassed, Pd-(PPh₃)₄ (642 mg, 0.555 mmol, 6 mol-%) was added and the mixture was stirred for 17 h at 80 °C. Afterwards the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. Purification was carried out using column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/ethyl acetate 6:1, *R_f*=0.25) to obtain the light yellow product (2.72 g, 5.96 mmol, 64%). IR: 3437.76w, 3356.50w, 3211.34w, 2953.50w, 2898.16w, 2824.79w, 2602.39w, 1979.35w, 1732.59w, 1601.25s, 1506.01m, 1478.46s, 1453.00m, 1397.08m, 1308.19w, 1256.50m, 1228.13s, 1193.03m, 1140.56s, 1074.29s, 1050.35s, 978.02s, 916.99s, 888.80m, 864.87m, 819.67s, 779.32s, 696.18s, 662.52s, 654.61s. ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): 7.55 (*dd*, ³*J*=8.5, ⁴*J*=2.4, 2 H, H4); 7.51 (*d*, ⁴*J*=2.4, 2 H, H2); 7.28 (*d*, ³*J*=8.5, 1 H, H5); 7.18 (*t*, ³*J*=7.9, 2 H, H11); 6.96 (*ddd*, ³*J*=7.9, ⁴*J*=2.0, ⁴*J*=1.0, 2 H, H10/12); 6.90 (*t*, ³*J*=2.0, 2 H, H8); 6.63 (*ddd*, ³*J*=7.9, ⁴*J*=2.0, ⁴*J*=1.0, 2 H, H10/12); 5.14 (*s*, 4 H, H13); 3.77 (*s*, 4 H, NH₂); 3.37 (*s*, 6 H, H14). ¹³C-NMR (201 MHz, CD₂Cl₂): 155.0 (C6); 147.6 (C1/3/7/9); 141.9 (C1/3/7/9); 135.2 (C1/3/7/9); 130.4 (C2); 130.0 (C11); 129.7 (C1/3/7/9); 127.5 (C4); 117.2 (C10/12); 115.8 (C5); 113.9 (C10/12); 113.6 (C8); 95.7 (C13); 56.2 (C14). HR-ESI-MS (*pos.*): 457.21200 (C₂₈H₂₉N₂O₄⁺, [M+H]⁺; calc. 457.21218).

2⁴,3⁶-Bis(methoxymethoxy)[1¹,2¹:2³,3¹:3³,4¹-quaterphenyl]-1²,4²-diamine (3). 5,5'-Dibromo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-biphenyl (**1**; 4.00 g, 9.26 mmol, 1.0 equiv.) was combined with 2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline (6.08 g, 27.8 mmol, 3.0 equiv.) and K₂CO₃ (12.8 g, 92.6 mmol, 10.0 equiv.) and dissolved in THF (90 mL) and water (90 mL). The mixture was degassed, Pd(PPh₃)₄ (642 mg, 0.555 mmol, 6 mol-%) was added and the mixture was stirred for 17 h at 80 °C. Afterwards the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. Purification was carried out using column chromatography (SiO₂, dichloromethane/ethyl acetate 10:1, R_f=0.25) to obtain the light orange product (3.43 g, 7.50 mmol, 81%). IR: 3447.90w, 3356.16w, 2895.98w, 2824.29w, 2160.89w, 1978.48w, 1612.11m, 1577.61w, 1502.53m, 1479.04s, 1451.78m, 1395.25w, 1373.14w, 1296.91m, 1228.12m, 1194.51m, 1152.62m, 1139.26s, 1127.83m, 1074.25s, 1051.53m, 978.25s, 917.99s, 880.48m, 816.68m, 745.64s, 690.14m, 656.30s. ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): 7.42–7.38 (m, 4 H, H₂, H₄); 7.32–7.29 (m, 2 H, H₅); 7.14–7.08 (m, 4 H, H₉, H₁₂); 6.78 (dd, ³J=7.5, ³J=1.2, 1 H, H_{10/11}); 6.74 (dd, ³J=7.5, ³J=0.9, 2 H, H_{10/11}); 5.15 (s, 4 H, H₁₃); 3.86 (s, 4 H, NH₂); 3.38 (s, 6 H, H₁₄). ¹³C-NMR (201 MHz, CD₂Cl₂): 154.5 (C₆); 144.3 (C₈); 133.3 (C₁); 132.5 (C_{2/4}); 130.8 (C_{9/12}); 129.7 (C_{2/4}); 129.3 (C₃); 128.6 (C_{9/12}); 127.2 (C₇); 118.8 (C_{10/11}); 116.1 (C₅); 115.8 (C_{10/11}); 95.8 (C₁₃); 56.3 (C₁₄). HR-ESI-MS (pos.): 457.21212 (C₂₈H₂₈N₂O₄⁺, [M+H]⁺; calc. 457.21218).

Cyclic Di-O-methyl-L-tartaryl-based Bis-5,5'-(3-phenylamine)-2,2'-di(methoxymethoxy)biphenyl (= (19R,20R)-19,20-Dimethoxy-5,8-bis(methoxymethoxy)-17,22-diazapentacyclo-[21.3.1.1^{2,6}.1^{7,11}.1^{12,16}]triaconta-1(27),2(30),3,5,7-(29),8,10,12(28),13,15,23,25-dodecaene-18,21-dione; 4). Compound **2** (500 mg, 1.10 mmol, 1.00 equiv.) and *N,N*-diisopropylethylamine (0.572 mL, 3.29 mmol, 3.00 equiv.) were dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (73 mL) and cooled to 0 °C. Di-O-methyl-L-tartaryl chloride (283 mg, 1.31 mmol, 1.20 equiv.) was added, and the mixture was stirred at r.t. for 67 h. After diluting the mixture to 300 mL with CH₂Cl₂, the organic layer was washed with HCl solution (aq., 1 M, 100 mL), NaHCO₃ solution (sat., 100 mL) and brine (100 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. Purification was carried out using column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/ethyl acetate 3:1) to give the

product (115 mg, 0.193 mmol, 18%). IR: 3372.39w, 3282.62w, 3050.76w, 2925.51w, 2849.28w, 2358.93w, 2342.46w, 1669.24m, 1607.11m, 1590.72m, 1530.66s, 1486.37s, 1436.16m, 1423.77m, 1404.92m, 1347.60w, 1306.82w, 1252.05m, 1231.64m, 1196.47m, 1153.24m, 1141.78m, 1129.82m, 1079.61s, 1057.66m, 985.19s, 918.94m, 883.45m, 820.83m, 787.00s, 731.45s, 695.60s, 667.88m. [α]_D²⁰ = +120 (c=1, chloroform). ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): 8.57 (s, 2 H, NH); 7.98–7.72 (m, 2 H, H_{8/10}); 7.71–7.46 (m, 2 H, H_{8/10}); 7.61 (d, ³J=8.6, 2 H, H₄); 7.51 (d, ⁴J=2.4, 2 H, H₂); 7.46–7.37 (m, 4 H, H_{11,12}); 7.32 (d, ³J=8.6, 2 H, H₅); 5.16 (s, 4 H, H₁₆); 4.36 (s, 2 H, H₁₄); 3.47 (s, 6 H, H₁₅); 3.38 (s, 6 H, H₁₇). ¹³C-NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): 168.1 (C₁₃); 155.4 (C₆); 141.7 (C₉); 138.3 (C₇); 134.4 (C_{1/3}); 130.3 (C₂); 130.0 (C_{1/3}); 130.0 (C_{11/12}); 127.7 (C₄); 123.2 (C_{11/12}); 118.5 (C_{8/10}); 118.2 (C_{8/10}); 115.8 (C₅); 95.7 (C₁₆); 83.0 (C₁₄); 61.2 (C₁₅); 56.2 (C₁₇). HR-ESI-MS (pos.): 599.23869 (C₃₄H₃₅N₂O₈⁺, [M+H]⁺; calc. 599.23879).

Cyclic Di-O-methyl-L-tartaryl-based Bis-5,5'-(2-phenylamine)-2,2'-di(methoxymethoxy)biphenyl (= (21R,22R)-21,22-Dimethoxy-8,11-bis(methoxymethoxy)-21,22-dihydro-9,5:10,14-di(metheno)-dibenzo[*g,s*][1,6]diazacycloicosine-20,23(19H,24H)-dione; 5). Compound **3** (2.00 g, 4.38 mmol, 1.00 equiv.) and *N,N*-diisopropylethylamine (2.29 mL, 13.1 mmol, 3.00 equiv.) were dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (300 mL) and cooled to 0 °C. Di-O-methyl-L-tartaryl chloride (1.04 g, 4.82 mmol, 1.10 equiv.) was added and the mixture was stirred at r.t. for 67 h. After diluting the mixture to 600 mL with CH₂Cl₂, the organic layer was washed with HCl solution (aq., 1 M, 200 mL), NaHCO₃ solution (sat., 200 mL) and brine (200 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. Purification was carried out using column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/ethyl acetate 10:1) to yield the product (1.70 g, 2.84 mmol, 65%). IR: 3348.71w, 2933.98w, 2828.53w, 1689.94s, 1605.91w, 1582.53m, 1517.18s, 1496.80s, 1465.40s, 1448.22s, 1401.79m, 1355.20w, 1303.65m, 1271.95m, 1229.77m, 1194.36m, 1154.42s, 1136.44m, 1112.65m, 1076.17s, 1053.70m, 1030.38m, 987.53s, 957.22s, 937.57m, 919.88s, 909.08m, 875.49m, 854.21m, 840.14m, 815.41m, 756.95s, 730.04m, 694.93m, 675.97m, 656.48m. [α]_D²⁰ = –73.5 (c=1, chloroform). ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): 9.11 (s, 2 H, NH); 8.44 (dd, ³J=8.2, ⁴J=1.2, 2 H, H₉); 7.50 (d, ⁴J=2.2, 2 H, H₂); 7.42–7.34 (m, 8 H, H_{4,5,10,12}); 7.21 (td, ³J=7.5, ⁴J=1.2, 2 H, H₁₁); 5.15 (d, ²J=6.8, 2 H, H_{16a}); 5.10 (d, ²J=6.8, 2 H, H_{16b}); 4.21 (s, 2 H, H₁₄); 3.34 (s, 6 H, H₁₇); 3.18 (s, 6 H, H₁₅). ¹³C-NMR

(101 MHz, CD₂Cl₂): 167.0 (C13); 155.3 (C6); 134.6 (C8); 131.5 (C4/10); 131.3 (C2); 131.1 (C1/3); 131.0 (C7); 130.6 (C4/10); 129.3 (C1/3); 128.5 (C12); 124.6 (C11); 120.1 (C9); 116.3 (C5); 95.2 (C16); 84.1 (C14); 60.7 (C15); 56.2 (C17). HR-ESI-MS (pos.): 599.23889 (C₃₄H₃₅N₂O₈⁺, [M + H]⁺; calc. 599.23879).

Cyclic Di-O-methyl-L-tartaryl-based Bis-5,5'-(3-phenylamine)-2,2'-biphenol (= (19R,20R)-5,8-Dihydroxy-19,20-dimethoxy-17,22-diazapentacyclo[21.3.1.1^{2,6}.1^{7,11}.1^{12,16}]trianta-1(27),2(30),3,5,7-(29),8,10,12(28),13,15,23,25-dodecaene-18,21-dione; 6). Compound **4** (115 mg, 0.193 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in CHCl₃ (2 mL). HCl in ⁱPrOH (5.0 M, 0.386 mL, 1.93 mmol, 10.0 equiv.) was added, and the mixture was stirred at r.t. for 19 h. The mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with HCl solution (aq., 2 M, 5 mL) and brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed *in vacuo* to yield the product as light brown solid (81.1 mg, 0.159 mmol, 82%). IR: 3236.48w, 3050.68w, 2931.99w, 2833.42w, 2164.05w, 1978.62w, 1661.45s, 1606.84m, 1585.20m, 1531.06s, 1502.11s, 1485.63s, 1435.23s, 1402.50m, 1287.93m, 1224.67m, 1197.31m, 1116.32m, 1085.54s, 1029.11m, 1012.13w, 934.98w, 880.99m, 824.67s, 781.71s, 742.80s, 693.94s, 656.10s. [α]_D²⁰ = +201 (c = 0.5, methanol). ¹H-NMR (400 MHz, (D₆)DMSO): 9.75 (s, 2 H, NH); 9.43 (s, 2 H, OH); 7.91–7.77 (m, 4 H, H8/10/11/12); 7.44 (dd, ³J = 8.4, ⁴J = 2.4, 2 H, H4); 7.40 (d, ⁴J = 2.4, 2 H, H2); 7.36–7.31 (m, 4 H, H8/10/11/12); 6.98 (d, ³J = 8.4, 2 H, H5); 4.25 (s, 2 H, H14); 3.33 (s, 6 H, H15). ¹³C-NMR (101 MHz, (D₆)DMSO): 168.1 (C13); 154.8 (C6); 140.6 (C7); 138.7 (C9); 130.6 (C3); 129.6 (C2); 129.1 (C8/10/11/12); 126.6 (C1); 126.4 (C4); 121.3 (C8/10/11/12); 117.9 (C8/10/11/12); 117.7 (C8/10/11/12); 116.0 (C5); 82.6 (C14); 59.7 (C15). HR-ESI-MS (pos.): 511.1858 (C₃₀H₂₇N₂O₆⁺, [M + H]⁺; calc. 511.1864).

Cyclic Di-O-methyl-L-tartaryl-based Bis-5,5'-(2-phenylamine)-2,2'-biphenol (= (21R,22R)-8,11-Dihydroxy-21,22-dimethoxy-21,22-dihydro-9,5:10,14-di(metheno)dibenzo[g,s][1,6]diazacycloicosine-20,23(19H,24H)-dione; 7). Compound **5** (1.70 g, 2.83 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in CHCl₃ (20 mL), HCl solution in ⁱPrOH (5.0 M, 5.67 mL, 28.3 mmol, 10.0 equiv.) was added and the mixture was stirred at r.t. for 19 h. The mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with HCl solution (aq., 2 M, 20 mL) and brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed *in vacuo* to yield the product as light orange solid (1.19 g, 2.33 mmol, 82%). IR: 3243.34w, 3053.28w, 2947.59w, 2849.55w, 2586.28w, 1658.97s,

1609.77w, 1597.82w, 1581.50s, 1533.74s, 1513.13m, 1504.52m, 1467.77m, 1452.15m, 1411.97m, 1392.14m, 1338.74m, 1311.94m, 1279.44m, 1261.06s, 1232.82m, 1208.65m, 1189.67m, 1179.96m, 1158.28m, 1134.75m, 1124.53m, 1109.02m, 1089.99s, 1050.66m, 1040.95m, 1017.43m, 1000.47m, 950.92w, 903.78w, 887.47w, 877.70w, 871.88w, 852.50w, 827.50s, 821.75s, 794.24w, 768.06s, 731.79s, 711.66s, 690.42s, 677.61s. [α]_D²⁰ = –83.6 (c = 1, methanol). ¹H-NMR (400 MHz, (D₆)DMSO): 9.48 (s, 2 H, OH); 9.13 (s, 2 H, NH); 8.36 (dd, ³J = 8.5, ⁴J = 1.3, 2 H, H9); 7.39–7.33 (m, 4 H, H10,12); 7.29 (d, ⁴J = 2.3, 2 H, H2); 7.24–7.18 (m, 4 H, H4,11); 7.04 (d, ³J = 8.3, 2 H, H5); 4.20 (s, 2 H, H14); 3.10 (s, 6 H, H15). ¹³C-NMR (101 MHz, (D₆)DMSO): 166.3 (C13); 155.2 (C6); 133.6 (C8); 130.7 (C7); 130.5 (C4); 130.3 (C2); 130.1 (C10); 127.7 (C12); 126.7 (C1/3); 126.3 (C1/3); 124.2 (C11); 119.0 (C9); 116.6 (C5); 83.1 (C14); 60.0 (C15). HR-ESI-MS (pos.): 511.18608 (C₃₀H₂₇N₂O₆⁺, [M + H]⁺; calc. 511.18636).

Cyclic Di-O-methyl-L-tartaryl-based Bis-5,5'-(3-phenylamine)-2,2'-biphenol-bisphosphinite (= (19R,20R)-19,20-Dimethoxy-18,21-dioxo-17,22-diazapentacyclo[21.3.1.1^{2,6}.1^{7,11}.1^{12,16}]trianta-1-(27),2(30),3,5,7(29),8,10,12(28),13,15,23,25-dodecaene-5,8-diyl bis[diphenyl(phosphinite)]; 8). Compound **6** (71.3 mg, 140 μmol, 1.00 equiv.) was suspended in anhydrous and degassed CH₂Cl₂ (2.9 mL). After cooling to 0 °C, anhydrous and degassed triethylamine (0.078 mL, 559 μmol, 4.00 equiv.) and chlorodiphenylphosphine (0.104 mL, 559 μmol, 4.00 equiv.) were added dropwise. The mixture was stirred at r.t. for 22 h, the solvent was removed *in vacuo* and the mixture was filtered (*Schlenk* column under argon atmosphere, neutral aluminum oxide) with anhydrous and degassed tetrahydrofuran containing BHT (25 mL). The solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in anhydrous and degassed CH₂Cl₂ (0.5 mL). The product was precipitated by addition of anhydrous and degassed pentane (5 mL). The supernatant solution was removed through filter canula. The off-white solid was dried *in vacuo* (51.7 mg, 58.8 μmol, 42%). The presence of two diastereomers makes it difficult to accurately assign signals to protons and carbons. With the exception of a doubtless assignment, this will not be done in this case. The isomers are marked with A and B, respectively. IR: 3378.30w, 3262.79w, 3053.43w, 2931.41w, 2833.03w, 2363.55w, 2162.42w, 1979.01w, 1674.89m, 1607.44m, 1588.67m, 1529.10s, 1476.67s, 1433.36s, 1307.01m, 1218.41s, 1175.82s, 1124.37m, 1088.94s, 1025.84m, 998.37m, 865.02s, 811.70m, 787.35s,

737.87s, 715.63m, 689.61s, 653.21s. ¹H-NMR (800 MHz, CD₂Cl₂): 8.56 (A/B, s, 1 H, NH); 8.54 (A/B, s, 1 H, NH); 8.00 (A/B, dd, ³J=7.9, ⁴J=2.1, 1 H, H-Ar); 7.93 (dd, ³J=7.0, ⁴J=2.1, 1 H, H-Ar); 7.80 (dq, ³J=6.8, ⁴J=0.9, 1 H, H-Ar); 7.78 (dq, ³J=7.0, ⁴J=0.9, 1 H, H-Ar); 7.58 (tt, ³J=8.1, ⁴J=1.4, 4 H, H-Ar); 7.53 (⁴J=2.1, 1 H, H-Ar); 7.45 (d, ³J=7.2, 1 H, H-Ar); 7.43–7.37 (m, 1 H, H-Ar); 7.36–7.30 (m, 1 H, H-Ar); 7.27 (dd, ³J=7.7, ⁴J=1.7, 4 H, H-Ar); 7.25–7.19 (m, 2 H, H-Ar); 7.19–7.08 (m, 1 H, H-Ar); 4.38 (A/B, s, 1 H, H14); 4.34 (A/B, s, 1 H, H14); 3.47 (A/B, s, 3 H, H15); 3.46 (A/B, s, 3 H, H15). ¹³C-NMR (201 MHz, CD₂Cl₂): 168.2 (A/B, C13); 168.1 (A/B, C13); 155.5 (A/B, C6); 155.4 (A/B, C6); 141.6 (A/B, ¹J_{C-P}=16.0, C16); 141.6 (A/B, ¹J_{C-P}=16.2, C16); 138.3 (C-Ar); 138.2 (C-Ar); 135.8 (A/B, ²J_{C-P}=7.0, C17); 135.6 (A/B, ²J_{C-P}=7.1, C17); 131.9 (⁴J_{C-P}=1.0, C-Ar) 131.9 (⁴J_{C-P}=1.0, C-Ar); 131.62 (C-Ar); 131.56 (C-Ar); 131.54 (C-Ar); 131.47 (C-Ar); 130.6 (C-Ar); 130.41 (C-Ar); 130.2 (C-Ar); 130.2 (C-Ar) 130.06 (C-Ar); 129.9 (C-Ar); 129.8 (C-Ar); 128.91 (C-Ar); 128.8 (C-Ar); 128.8 (C-Ar); 128.7 (C-Ar); 128.7 (C-Ar); 128.61 (C-Ar); 127.82 (C-Ar); 119.2 (C-Ar); 119.1 (C-Ar); 118.54(C-Ar); 83.1 (A/B, C14); 82.9 (A/B, C14); 61.2 (A+B, C15). ³¹P-NMR (162 MHz, CD₂Cl₂): 112.78; 112.70; 112.61. The sample contains Ph₂(O)PPPh₂ due to decomposition in the deuterated solvent. HR-ESI-MS (pos.): 879.2731 (C₅₄H₄₅N₂O₆P₂⁺, [M+H]⁺; calc. 879.2753).

Cyclic Di-O-methyl-L-tartaryl-based Bis-5,5'-(2-phenylamine)-2,2'-biphenol-bisphosphinite (= (21R,22R)-21,22-Dimethoxy-20,23-dioxo-19,20,21,22,23,24-hexahydro-9,5:10,14-di(metheno)dibenzo[g,s][1,6]diazacycloicosine-8,11-diyl bis[diphenyl(phosphinite)]); 9). Compound **7** (300 mg, 588 μmol, 1.00 equiv.) was suspended in anhydrous and degassed CH₂Cl₂ (8 mL). After cooling to 0 °C, anhydrous and degassed triethylamine (0.328 mL, 2.35 mmol, 4.00 equiv.) and chlorodiphenylphosphine (0.436 mL, 2.35 mmol, 4.00 equiv.) were added dropwise. The mixture was stirred at r.t. for 23 h, the solvent was removed *in vacuo* and the mixture was filtered (Schlenk column under argon atmosphere, neutral aluminum oxide) with THF containing BHT (15 mL). The solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in anhydrous and degassed CH₂Cl₂ (0.5 mL). The product was precipitated by addition of anhydrous and degassed pentane (5 mL). The supernatant solution was removed through filter canula. The off-white solid was dried *in vacuo* (186 mg, 212 μmol, 36%). IR: 3356.39w, 3050.77w, 2935.75w, 2832.53w, 2164.53w, 1689.20s, 1582.80m, 1518.36s, 1490.59m, 1480.05m, 1465.31s,

1433.79s, 1402.34m, 1304.16m, 1266.36m, 1246.77m, 1219.47s, 1181.02m, 1159.16m, 1126.94m, 1109.56m, 1083.20s, 1052.34m, 1025.10m, 1011.97m, 997.80m, 944.25m, 897.66m, 870.45s, 824.42s, 793.73m, 776.02m, 738.61s, 716.57m, 691.45s, 668.38s. ¹H-NMR (600 MHz, CD₂Cl₂): 9.11 (s, 2 H, NH); 8.43 (dd, ⁴J=8.6, ³J=1.3, 2 H, H9); 7.58 (d, ⁴J=2.4, 2 H, H2); 7.41 (dd, ³J=7.7, ⁴J=3.1, 2 H, H10/11/12); 7.40–7.36 (m, 3 H, H10/11/12,19); 7.34 (dd, ³J=8.0, ⁴J=2.4, 2 H, H4); 7.27 (dd, ³J=8.0, ⁴J=1.6, 2 H, H5); 7.26–7.22 (m, 10 H, H17/H18, H10/11/12); 7.18–7.15 (m, 8 H, H17/18); 4.23 (s, 2 H, H14); 3.17 (s, 6 H, H15). ¹³C-NMR (151 MHz, CD₂Cl₂): 167.0 (C13); 155.6 (d, ²J_{C-P}=9.9, C6); 141.7 (d, ¹J_{C-P}=18.0, C16); 135.7 (dd, ³J_{C-P}=19.7, ⁴J_{C-P}=7.0, C1); 134.5 (C8); 131.6 (C2); 131.40 (C4); 131.0 (C7); 130.5 (C10/11/12); 130.2 (d, ²J_{C-P}=22.6, C17); 130.1 (C3); 129.8 (d, ³J_{C-P}=9.7, C18); 128.9 (C10/11/12); 128.6 (C19); 124.6 (C10/11/12); 120.3 (C9); 119.9 (d, ³J_{C-P}=15.5, C5); 84.2 (C14); 60.8 (C15). ³¹P-NMR (162 MHz, CD₂Cl₂): 112.4; 109.5. The NMR spectra show impurities of PPh₂P(O)Ph₂. HR-ESI-MS (pos.): 879.2729 (C₅₄H₄₅N₂O₆P₂⁺, [M+H]⁺; calc. 879.2753).

Hydrogenation Experiment

In a 1.5 mL vial with stirring bar, stock solutions of [Rh(cod)₂]BF₄ (100 μL, 15 mM, 1.5 μmol, 5 mol-%), ligand **8** or **9** (100 μL, 16.5 mM, 1.65 μmol, 5.5 mol-%) and methyl 2-acet-amidoacrylate (100 μL, 300 mM, 30 μmol, 1 equiv.) in chloroform were combined and filled up to a total volume of 500 μL with chloroform. The vials were transferred into an argon-filled stainless steel reactor and were pressurized with hydrogen gas (10 bar) to initiate the catalysis. The autoclave was opened after 5 h, the solution was passed through a short pipet filled with silica (*ca.* 3 cm) using ethyl acetate as eluent. Evaporation of the eluent gave the hydrogenation product as a yellow oil. Enantiomeric ratio was determined by chiral GC ((6-TBDMS-2,3-Ac)-β-CD, 25 m, i.d. 250 μm, film thickness 250 nm, 100 kPa helium, 150 °C, FID detection, *t*_(R)=8.8 min and *t*_(S)=10.84 min, α=1.26). Assignment of absolute configuration was accomplished by comparison of the elution order to known standards or literature values.

Acknowledgements

Generous financial support by the European Research Council (ERC) for a Starting Grant (No. 258740, AMPCAT) is acknowledged. We thank Prof. Dr. Konstantin Karaghiosoff for helpful discussions and ¹H-

DOSY measurements. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Author Contribution Statement

J.-M. M. and K. S. performed the experiments and analyzed the data. J.-M. M. and O. T. designed the experiments and wrote the manuscript.

References

- [1] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, 'Privileged Chiral Catalysts', *Science* **2003**, 299, 1691–1693.
- [2] B. Schäfer, 'Menthol: Minze versus Tagasako-Prozess', *Chem. Unserer Zeit* **2013**, 47, 174–182.
- [3] R. Noyori, 'Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture)', *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008–2022.
- [4] I. Čorić, B. List, 'Asymmetric spiroacetalization catalysed by confined Brønsted acids', *Nature* **2012**, 483, 315–319.
- [5] J. Wencel-Delord, A. Panossian, F. R. Leroux, F. Colobert, 'Recent advances and new concepts for the synthesis of axially stereoenriched biaryls', *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 3418–3430.
- [6] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, 'Synthesis of 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP), an Atropisomeric Chiral Bis(triaryl)phosphine, and Its Use in the Rhodium(I)-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of α -(Acylamino)acrylic Acids', *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932–7934.
- [7] S. F. Pizzolato, P. Štacko, J. C. M. Kistemaker, T. van Leeuwen, E. Otten, B. L. Feringa, 'Central-to-Helical-to-Axial-to-Central Transfer of Chirality with a Photoresponsive Catalyst', *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 17278–17289.
- [8] K. M. Wenz, G. Leonhardt-Lutterbeck, B. Breit, 'Inducing Axial Chirality in a Supramolecular Catalyst', *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 5100–5104.
- [9] T. Baumann, R. Brückner, 'Atropselective Dibrominations of a 1,1'-Disubstituted 2,2'-Biindolyl with Diverging Point-to-Axial Asymmetric Inductions. Deriving 2,2'-Biindolyl-3,3'-diphosphane Ligands for Asymmetric Catalysis', *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 4714–4719.
- [10] F. Maier, O. Trapp, 'Effects of the Stationary Phase and the Solvent on the Stereodynamics of biphep Ligands Quantified by Dynamic Three-Column HPLC', *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2985–2988.
- [11] F. Maier, O. Trapp, 'The Stereodynamics of 5,5'-Disubstituted BIPHEPs', *Chirality* **2013**, 25, 126–132.
- [12] G. Storch, F. Maier, P. Wessig, O. Trapp, 'Rotational Barriers of Substituted BIPHEP Ligands: A Comparative Experimental and Theoretical Study', *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 5123–5126.
- [13] K. Mikami, K. Aikawa, Y. Yusa, J. J. Jodry, M. Yamanaka, 'Tropos or Atropos? That is the Question!', *Synlett* **2002**, 1561–1578.
- [14] T. Punniyamurthy, M. Mayr, A. S. Dorofeev, C. J. R. Bataille, S. Gosiewska, B. Nguyen, A. R. Cowley, J. M. Brown, 'Enantiomerically pure bicyclo[3.3.1]nona-2,6-diene as the sole source of enantioselectivity in BIPHEP–Rh asymmetric hydrogenation', *Chem. Commun.* **2008**, 5092–5094.
- [15] K. Aikawa, Y. Takabayashi, S. Kawauchi, K. Mikami, 'Axial chirality control of tropos BIPHEP–Rh complexes by chiral dienes: synergy effect in catalytic asymmetric hydrogenation', *Chem. Commun.* **2008**, 5095–5097.
- [16] K. Aikawa, K. Mikami, 'Asymmetric catalysis based on tropos ligands', *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11050–11069.
- [17] K. Mikami, K. Aikawa, Y. Yusa, 'Asymmetric Activation of the Pd Catalyst Bearing the Tropos Biphenylphosphine (BIPHEP) Ligand with the Chiral Diaminobinaphthyl (DABN) Activator', *Org. Lett.* **2002**, 4, 95–97.
- [18] K. Mikami, K. Aikawa, Y. Yusa, M. Hatano, 'Resolution of Pd Catalyst with tropos Biphenylphosphine (BIPHEP) Ligand by DM-DABN: Asymmetric Catalysis by an Enantiopure BIPHEP–Pd Complex', *Org. Lett.* **2002**, 4, 91–94.
- [19] K. Mikami, S. Kataoka, Y. Yusa, K. Aikawa, 'Racemic but Tropos (Chirally Flexible) BIPHEP Ligands for Rh(I)-Complexes: Highly Enantioselective Ene-Type Cyclization of 1,6-Enynes', *Org. Lett.* **2004**, 6, 3699–3701.
- [20] P. Oczipka, D. Müller, W. Leitner, G. Franciò, 'Enantiodivergent asymmetric catalysis with the tropos BIPHEP ligand and a proline derivative as chiral selector', *Chem. Sci.* **2016**, 7, 678–683.
- [21] A. Iuliano, S. Facchetti, T. Funaioli, 'Tunable coordination of a tropos phosphite for fine-tuning of the Rh catalyzed asymmetric addition of phenylboronic acid to cyclohexenone', *Chem. Commun.* **2009**, 457–459.
- [22] A. Iuliano, S. Facchetti, G. Uccello-Barretta, 'Asymmetric Induction by the Cholestanic Moiety on Tropos Species: Synthesis and Stereochemical Characterization of Bile Acid-Based Biphenyl Phosphites', *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4943–4950.
- [23] A. Iuliano, D. Losi, S. Facchetti, 'Stereochemical Features Making Deoxycholic Acid Derived tropos Biphenylphosphites Efficient Chiral Ligands for Rhodium: The Asymmetric Hydrogenation of Dimethylitaconate as a Case Study', *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8472–8477.
- [24] A. Leitner, S. Shekhar, M. J. Pouy, J. F. Hartwig, 'A Simple Iridium Catalyst with a Single Resolved Stereocenter for Enantioselective Allylic Amination. Catalyst Selection from Mechanistic Analysis', *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15506–15514.
- [25] A. Iuliano, 'Asymmetric activation of tropos species in the achievement of chiral inducers for enantioselective catalysis', *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1943–1958.
- [26] S. Wünnemann, R. Fröhlich, D. Hoppe, '3,3'-Oxazolidinyl-Substituted 2,2'-Biphenyldiols: Novel Tropos Ligands with a Large Induction on the Chiral Axis', *Org. Lett.* **2006**, 8, 2455–2458.
- [27] J. Yu, T. V. RajanBabu, J. R. Parquette, 'Conformationally Driven Asymmetric Induction of a Catalytic Dendrimer', *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7845–7847.
- [28] J. Wang, B. L. Feringa, 'Dynamic Control of Chiral Space in a Catalytic Asymmetric Reaction Using a Molecular Motor', *Science* **2011**, 331, 1429–1432.

- [29] D. Zhao, T. M. Neubauer, B. L. Feringa, 'Dynamic control of chirality in phosphine ligands for enantioselective catalysis', *Nat. Commun.* **2015**, 6, 6652.
- [30] F. Bäuerle, R. Brückner, 'Atropselective Synthesis of *N,C*-Bis(diphenylphosphanes) from Bridged 2-Arylindoles Based on Effective Point-to-Axial Asymmetric Inductions after an Unusual Dilithiation', *Org. Lett.* **2019**, 21, 9970–9975.
- [31] P. Dydio, C. Rubay, T. Gadzikwa, M. Lutz, J. N. H. Reek, 'Cofactor"-Controlled Enantioselective Catalysis', *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 17176–17179.
- [32] L. Théveau, R. Bellini, P. Dydio, S. Szabo, A. van der Werf, R. Afshin Sander, J. N. H. Reek, C. Moberg, 'Cofactor-Controlled Chirality of Tropoisomeric Ligand', *Organometallics* **2016**, 35, 1956–1963.
- [33] M. Diéguez, O. Pàmies, C. Moberg, 'Self-Adaptable Tropos Catalysts', *Acc. Chem. Res.* **2021**, 54, 3252–3263.
- [34] J. M. Zimbron, X. Caumes, Y. Li, C. M. Thomas, M. Raynal, L. Bouteiller, 'Real-Time Control of the Enantioselectivity of a Supramolecular Catalyst Allows Selecting the Configuration of Consecutively Formed Stereogenic Centers', *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 14016–14019.
- [35] Y. Li, A. Hammoud, L. Bouteiller, M. Raynal, 'Emergence of Homochiral Benzene-1,3,5-tricarboxamide Helical Assemblies and Catalysts upon Addition of an Achiral Monomer', *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 5676–5688.
- [36] A. C. Laungani, B. Breit, 'Supramolecular PhanePhos-analogous ligands through hydrogen-bonding for asymmetric hydrogenation', *Chem. Commun.* **2008**, 844–846.
- [37] J. F. Scholtes, O. Trapp, 'Asymmetric Induction and Amplification in Stereodynamic Catalytic Systems by Noncovalent Interactions', *Synlett* **2021**, 32, 971–980.
- [38] G. Storch, O. Trapp, 'Temperature-Controlled Bidirectional Enantioselectivity in a Dynamic Catalyst for Asymmetric Hydrogenation', *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 3580–3586.
- [39] G. Storch, M. Siebert, F. Rominger, O. Trapp, '5,5'-Diamino-BIPHEP ligands bearing small selector units for non-covalent binding of chiral analytes in solution', *Chem. Commun.* **2015**, 51, 15665–15668.
- [40] G. Storch, O. Trapp, 'By-design enantioselective self-amplification based on non-covalent product-catalyst interactions', *Nat. Chem.* **2017**, 9, 179–187.
- [41] G. Storch, O. Trapp, 'Supramolecular chirality transfer in a stereodynamic catalysts', *Chirality* **2018**, 30, 1150–1160.
- [42] G. Storch, L. Deberle, J.-M. Menke, F. Rominger, O. Trapp, 'A stereodynamic phosphoramidite ligand derived from 3,3'-functionalized *ortho*-biphenol and its rhodium(I) complex', *Chirality* **2016**, 28, 744–748.
- [43] J. F. Scholtes, O. Trapp, 'Design and synthesis of a stereodynamic catalyst with reversal of selectivity by enantioselective self-inhibition', *Chirality* **2019**, 31, 1028–1042.
- [44] J. F. Scholtes, O. Trapp, 'Inducing Enantioselectivity in a Dynamic Catalyst by Supramolecular Interlocking', *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 6306–6310.
- [45] J. F. Scholtes, O. Trapp, 'Enantioselectivity Induced by Stereoselective Interlocking: A Novel Core Motif for Tropos Ligands', *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 11707–11714.
- [46] J. F. Scholtes, O. Trapp, 'Supramolecular Interlocked Biphenyl Ligands for Enantioselective Ti-Catalyzed Alkylation of Aromatic Aldehydes', *Organometallics* **2019**, 38, 3955–3930.
- [47] H. Takaya, K. Mashima, K. Koyano, M. Yagi, H. Kumobayashi, T. Taketomi, S. Akutagawa, R. Noyori, 'Practical Synthesis of (*R*)- or (*S*)-2,2'-Bis(diaryldiarsophino)-1,1'-binaphthyls (BINAPs)', *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 629–635.
- [48] T. Katsuki, K. B. Sharpless, 'The First Practical Method for Asymmetric Epoxidation', *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974–5976.
- [49] H. B. Kagan, T.-P. Dang, 'Asymmetric Catalytic Reduction with Transition Metal Complexes. I. Catalytic System of Rhodium(I) with (–)-2,3-O-Isopropylidene-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diaryldiarsophino)butane, a New Chiral Diphosphine', *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429–6433.
- [50] D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, 'TADDOLs, Their Derivatives, and TADDOL Analogues: Versatile Chiral Auxiliaries', *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 92–138.
- [51] C. Simonin, M. Awale, M. Brand, R. van Deursen, J. Schwartz, M. Fine, G. Kovacs, P. Häfliger, G. Gyimesi, A. Sithampari, R.-P. Charles, M. A. Hediger, J.-L. Reymond, 'Optimization of TRPV6 Calcium Channel Inhibitors Using a 3D Ligand-Based Virtual Screening Method', *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 14748–14752.
- [52] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, 'NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist', *Organometallics* **2010**, 29, 2176–2179.
- [53] S. Facchetti, D. Losi, A. Iuliano, 'Tropos deoxycholic acid-derived biphenylphosphites: synthesis, stereochemical characterization and use as chiral ligands in the copper catalyzed conjugate addition of diethylzinc to acyclic enones', *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2993–3003.
- [54] Z. Wu, Y. Huang, C. Zhang, D. Zhu, Z. Bian, M. Ding, L. Gao, Z. Yang, 'A simple and efficient way to synthesize optically active polyamides by solution polycondensation of di-*O*-methyl-L-tartaryl chloride with diamines', *J. Appl. Polym. Sci.* **2010**, 117, 3558–3567.

Received July 21, 2021

Accepted October 14, 2021

4.2 Controlling the Enantioselectivity in an Adaptable Ligand by Biomimetic Intramolecular Interlocking

Jan-Michael Menke und Oliver Trapp

Prolog

In der vorliegenden Veröffentlichung wurden neue Rhodium-Bisphosphinit-Katalysatoren zur asymmetrischen Hydrierung von prochiralen Olefinen synthetisiert. Hauptfokus lag hierbei intramolekulare nicht-kovalente Wechselwirkung von Diamidbasierten Interaktionseinheiten aufzubauen, deren chirale Information auf das stereochemisch flexible Biphenylsystem übertragen werden konnte. Ein Screening von drei Ligandenisomeren ergab für einen Liganden eine vollständige Anreicherung eines Rotamers. Ursächlich hierfür sind Wasserstoffbrückenbindung zwischen zwei Interaktionseinheiten eines Moleküls. Diese Verzahnung führt dazu, dass über Phenylenbrücken die chirale Information auf das Biphenylsystem übertragen werden kann. Stabilitätsexperimente für die Wasserstoffbrückenbindungen wurden ebenso durchgeführt wie die asymmetrische Hydrierung von MAA und MAC-Derivaten, wobei Enantioselektivitäten bis zu 95:5 (*S*) erhalten werden konnten.

Autorenbeitrag

J.-M.M. entwarf die Synthesestrategie und Experimente. J.-M.M. führte die Experimente durch und analysierte die Daten. Maya Brown synthetisierte einige Verbindungen und führte Hydrierexperimente im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durch, die von J.-M.M. betreut wurde. J.-M.M. und O.T. schrieben das Manuskript. O.T. betreute das Projekt.

Lizenz

Reprinted with permission from Jan-Michael Menke, Oliver Trapp, *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 16, 11165-11171. Copyright 2022 American Chemical Society.

Supporting Information

The supporting information is available at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.2c01441>

Controlling the Enantioselectivity in an Adaptable Ligand by Biomimetic Intramolecular Interlocking

Jan-Michael Menke and Oliver Trapp*



Cite This: *J. Org. Chem.* 2022, 87, 11165–11171



Read Online

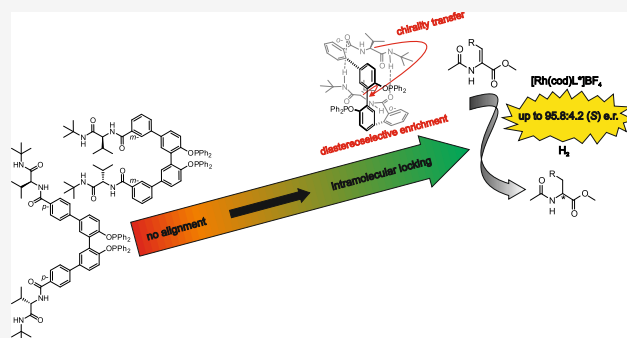
ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information

ABSTRACT: For the preparation of chiral drugs, both stereochemically stable and flexible catalysts in combination with chiral auxiliaries can be used. Here, chiral induction plays an important role in generating an enantiomerically pure catalyst. We demonstrate a successful approach to the spontaneous deracemization of *tropos* ligands for asymmetric catalysis. Three different constitutional isomers of a bisphosphinite ligand decorated with L-valine moieties (interaction units) linked to the flexible biphenyl system by a phenylene bridge for inducing a chiral switch were prepared. The substitution pattern's influence on the attached intermolecular recognition sites was systematically investigated. We can show that biomimetic intramolecular hydrogen bonding leads to a pronounced diastereoselective enrichment of one of the ligand stereoisomers. As a result, in the asymmetric Rh-catalyzed hydrogenation of prochiral olefins using these ligands, enantiomeric ratios of up to 95.8:4.2 (*S*) were obtained. Of particular note is the inversion of enantioselectivity relative to the previously reported BIBIPHOS-Rh catalyst due to the altered orientation of the biphenyl moiety from (*R*_{ax}) to (*S*_{ax}). The enantioselectivities achieved by appropriate intramolecular interlocking are remarkable for a *tropos* ligand/catalyst. The strategy presented here represents a powerful approach for the spontaneous alignment of *tropos* ligands, yielding high enantioselectivities in asymmetric catalysis.



INTRODUCTION

In nature, large and defined molecular structures are built by interactions of smaller subunits. The best-known examples are the double helix of DNA based on nucleic bases and proteins, whose basic units are amino acids that can form hydrogen bonds. Basic structures like these are used in a great variety in nature to build complex structures. The transfer of such concepts allows the extension of monodentate ligands to supramolecular bidentate catalysts.¹ DNA base-like² catalysts, as well as amino acids (Figure 1)³ and urea,⁴ were implemented as basic structural motifs of catalysts to achieve intermolecular interactions. As with naturally occurring enzymes, the principle of co-factors was introduced into homogeneous catalysis by establishing supramolecular ligand-chiral cofactor assemblies.⁵ Non-linear effects⁶ play an important role in asymmetric homogeneous catalysis, especially in autocatalytic reactions⁷ such as the Soai reaction.⁸ Such non-linear effects can be forced by supramolecular interactions between interaction sites and additives or even reaction products. Examples include the enantioselective hydrocyanation reported by Danda et al.⁹ and Shvo et al.¹⁰ as well as one of the self-amplifying hydrogenation reactions reported by our group.¹¹ With regard to the sergeants and soldiers principle, chiral amplification can also be used in the formation of defined homochiral helical polymers¹² or supramolecular helices.¹³ In particular, interactions play a

crucial role in the use of chiral dynamic ligands to achieve an alignment of one of the stereoisomers.¹⁴ Chirality transfer from central chirality to a dynamic system such as that based on the biphenyl group can occur in three main ways: (1) the chiral unit coordinates directly with the metal,¹⁵ (2) the chiral moiety is linked to the coordinating atom,¹⁶ or (3) the chiral unit is bonded to the biphenyl system.¹⁷

Likewise, attractive interactions play an important role in the separation of chiral compounds by enantioselective GC¹⁸ and HPLC. We have shown that selectors of such chiral stationary phases can be used as interaction sites attached to the ligand core of a catalyst to enrich one of the rotamers of stereochemically flexible ligands.¹⁹ Interactions can take place with the chiral selector itself or via mutual supramolecular ligand interactions. Particularly noteworthy are supramolecular interactions with a stationary HPLC phase.²⁰ Other ways to enrich one of the rotamers include exploiting temperature effects²¹ or irradiating it with light.²² Amino acid derivatives

Received: June 19, 2022

Published: August 8, 2022



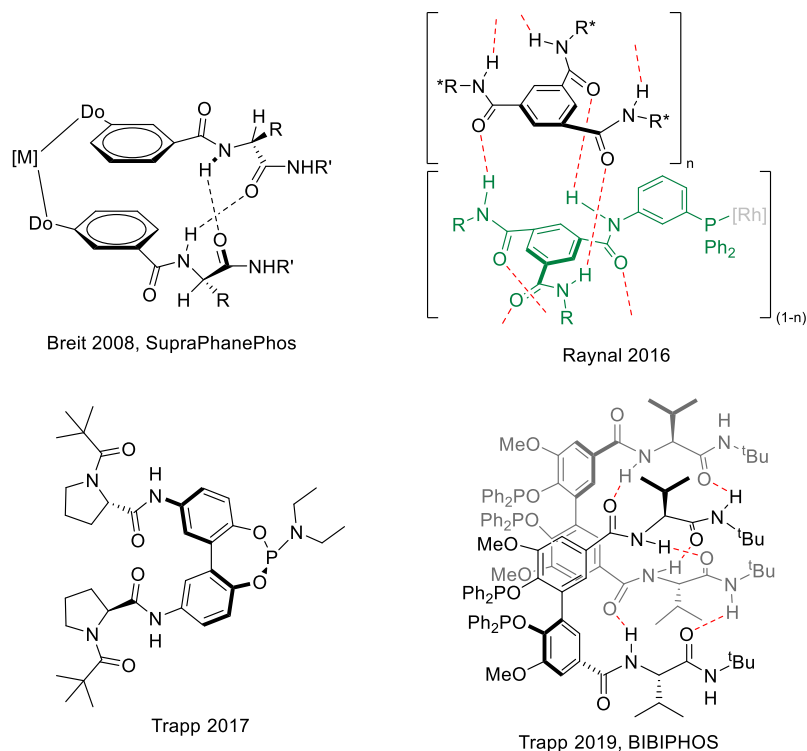


Figure 1. Examples of ligands/catalysts using hydrogen bonds for supramolecular interactions.

and amino acid-thiourea form non-covalent compounds and this principle has been used for chiral catalysts for decades.²³ Recently, we have shown that the valine diamide selector allows supramolecular dimerization of ligands with significant enantioselective enrichment of a rotamer.²⁴

RESULTS AND DISCUSSION

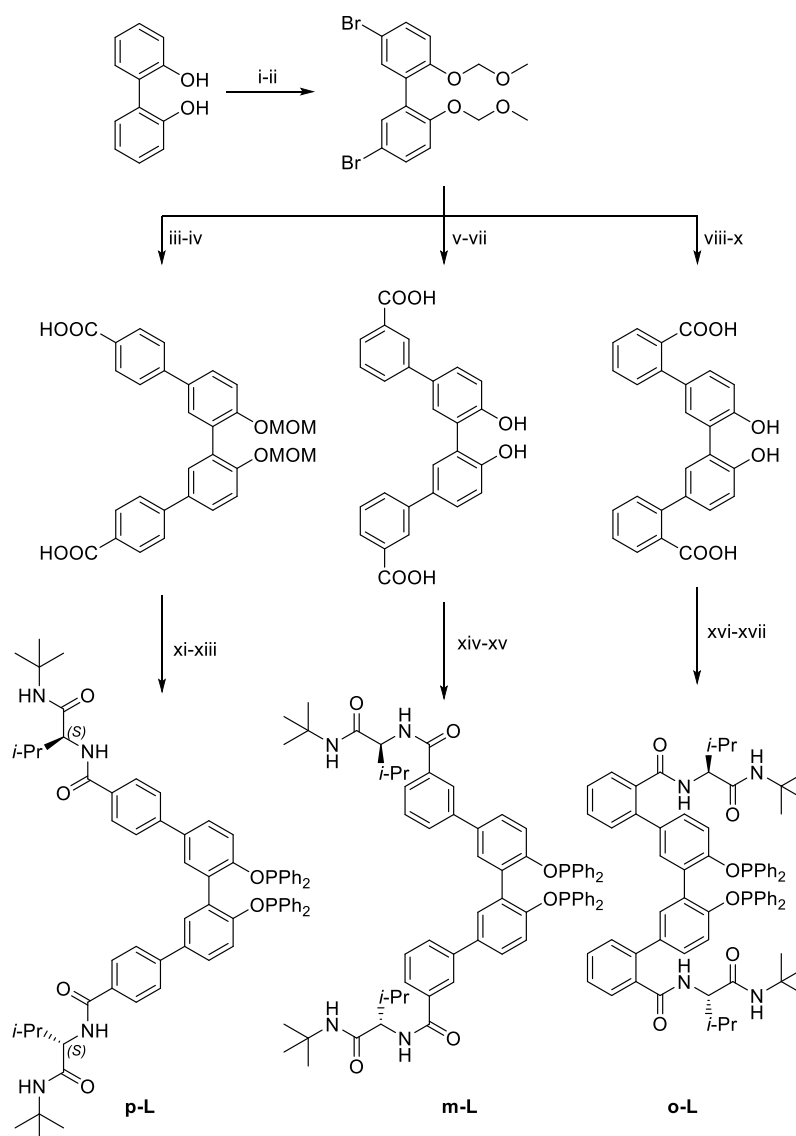
Inspired by these results on supramolecular interlocking, we explored extended ligand systems decorated with amino acid-based selectors. The aim was to achieve an intramolecular interaction between the amino acid-based selectors. We expected not only a different interaction but also a different alignment of the biphenyl core, which should lead to a change in the enantioselectivity. By a proper design, the enantioselectivity of the resulting catalyst could be directed by these interaction sites. Furthermore, we expect to decouple the chirality of the interaction sites from the chirality of the biphenyl core. The introduction of two additional phenylene groups features three additional positional isomers. Thus, the influence of geometry on the diastereoselectivity of the ligands as well as on the enantioselectivity in catalytic hydrogenation can be systematically investigated. Due to the use of identical interaction units, the influence of sterics on the arrangement of ligands and, subsequently, on their catalytic properties is similar. However, the crucial difference is given by different possibilities of attractive interaction.

As a platform for the synthesis of ligands, 5,5'-dibromo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-biphenyl (5,5'-Br₂-BIPOL-MOM) was used, which can be prepared from 2,2'-biphenol by bromination and MOM protection (Scheme 1). This structure can be further converted into para- (**p-1**) and meta- (**m-1**) substituted derivatives, respectively, via Suzuki coupling with the corresponding (methoxycarbonyl)phenylboronic acids. While under the same reaction conditions, the reaction of

5,5'-Br₂-BIPOL-MOM with 2-(methoxycarbonyl)-phenylboronic acid gave only the mono coupling product, and the conversion to **o-1** by Negishi coupling was successful. For better purification due to higher solubility, **p-2** was prepared in the presence of the protected phenols in a double amide coupling. Subsequent hydrochloric acid deprotection yielded free biphenol **p-3**, which was then converted to bisphosphinite **p-L**. The interaction units were introduced at the meta- (**m-3**) and ortho- (**o-3**) substituted isomers without the presence of protecting groups. **m-L** and **o-L** were synthesized analogous to **p-L**.

The properties of the three amino acid selector-decorated ligands were studied by ¹H, ¹³C, and, in the case of the bisphosphinites, ³¹P NMR. One signal set was observed in each case, suggesting C₂ symmetry. A mechanism based on intermolecular interlocking shown in the previous work^{24a} with this interaction unit was not observed. The ¹H NMR spectrum of the BIPOL-MOM protected derivatives shows for the MOM methylene group a remarkable splitting into an AB spin system in the case of **o-2**, indicating a fixation of the central axis of BIPOL as in BINOL-MOM. For **m-2**, a minimal splitting can be observed, while **p-2** only shows a singlet for the methylene group (Figure 2).

The analysis of ¹H NMR spectra of **o-L** shows a massive broadening of the proton signal of the terminal amide group. This can also be observed in the precursor compounds of this isomer, especially in DCM-d₂, leading to the conclusion that this proton is involved in hydrogen bonding. The C₂ symmetry of **o-3** can be determined by X-ray structure analysis of the solid. The hydrogen bonds (bond length 2.04 Å) can be observed along with CH-π stacking between the *t*-butyl group of the interaction unit and the opposite phenylene unit (distance: 3.82 Å between C of the *t*-butyl and the center of the phenylene group and 3.61 Å between C of the *t*-butyl and

Scheme 1. Synthetic Route to the Ligands **p-L**, **m-L**, and **o-L**^a

^a(i) Br₂, CHCl₃, 72%; (ii) MOMCl, NaH, THF, 91%; (iii) 4-methoxycarbonylphenylboronic acid, K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, 62%; (iv) KOH, THF/H₂O, 89%; (v) 3-methoxycarbonylphenylboronic acid, K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, 82%; (vi) HCl, *i*-PrOH/CHCl₃, 97%; (vii) KOH, THF/H₂O, 91%; (viii) methyl 2-bromobenzoate, Mg, LiCl, ZnCl₂, Pd(OAc)₂, SPhos, THF, 84%; (ix) HCl, *i*-PrOH/CHCl₃, 98%; (x) KOH, THF/H₂O, 98%; (xi) *t*-BuNH-(*S*)-Val-NH₃Cl, DIPEA, HOBT, EDCl, DMF, 68% 2; (xii) HCl, *i*-PrOH/CHCl₃, 97%; (xiii) ClPPh₂, NEt₃, DCM, 15% **p-L**; (xiv) *t*-BuNH-(*S*)-Val-NH₃Cl, DIPEA, HOBT, EDCl, DMF, 55%; (xv) ClPPh₂, NEt₃, DCM, 15% **m-L**; (xvi) *t*-BuNH-(*S*)-Val-NH₃Cl, DIPEA, HOBT, EDCl, DMF, 70%; and (xvii) ClPPh₂, NEt₃, DCM, 33% **o-L**.

the plane of the phenylene group, respectively). The antiparallel arrangement of the two interaction-phenylene units leads to a chirality transfer to the central biphenyl axis. It was also shown that this structural arrangement also occurs in solution. Thus, through-space interactions can be observed by ¹H–¹H-NOESY. The obtained cross-peaks are consistent with the distances obtained in the crystal structure (Figure 3). In addition, an enormous low field shift was observed for the terminal amid proton of **o-2** to 7.52–7.45 ppm compared to **m-2** (5.81 ppm), **p-2** (5.80 ppm), and *N*-benzoyl-(*S*)-valine-*t*-butylamide (5.72 ppm). This can be attributed to pronounced intramolecular hydrogen bonding. In contrast to this, no pronounced shift is observed in the case of the internal amid proton. It is remarkable to note that the alignment of the biphenyl unit is reversed from the *R*_{ax} configuration in

BIBIPHOS^{24a} to *S*_{ax} configuration by the extension of the ligand backbone with the phenylene units and the change in interactions from intermolecular interactions in BIBIPHOS to intramolecular interactions in **o-3**. An interaction between the *t*-butyl and the opposite phenylene group could be observed (A), which according to the crystal structure has a distance of 3.16 Å. Furthermore, the *t*-butyl group generates three additional cross-signals with the phenol proton (B, distance 3.01 Å), H² (C, distance 3.61 Å), and H³ (D, distance 2.42 Å). Other cross-peaks suggesting the same twisting are E (H³ and H⁴, distance 2.72 Å), F (H³ and H⁵, distance 4.04 Å), and G (H⁶ and H⁷, distance 2.71 Å). This ordered structure cannot be observed by ¹H–¹H-NOESY in MeOD-*d*₄ (see Supporting Information, Figure S5). It is assumed that hydrogen bonds responsible for the structure are perturbed by methanol.

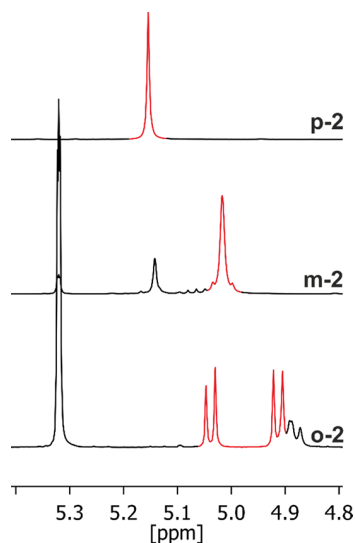


Figure 2. ^1H NMR spectrum section of the MOM methylene groups for the compounds **p-2** (in CDCl_3), **m-2** (in $\text{DCM-}d_2$), and **o-2** (in $\text{DCM-}d_2$).

Deuteration studies were performed to assess the strength of the hydrogen bonds (Figure 4). A 20 mM solution of compounds **p-2**, **m-3**, and **o-3** in pure $\text{MeOD-}d_4$ was reacted at room temperature, and the decrease in amide proton signals at the terminal amide group was examined by ^1H NMR and compared with the reference monomer *N*-benzoyl-(*S*)-valine-*t*-butylamide (40 mM, same concentration based on interaction unit). Assuming pseudo-first order, it is shown that the H-D exchange is the slowest ($k = 1.097 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$) for the monomer. The reaction progress is 2.5 times faster for diol **o-3** ($k = 2.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$), followed by diol **m-3** with $k = 3.967 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$. The exchange is about 1 order of magnitude faster for **p-3** with $k = 2.467 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$. H-D exchange rates depend on steric and electronic influences, and here specifically on the strength of the formed hydrogen bonds. Since the covalent linkage pattern of the interaction units is the same, these

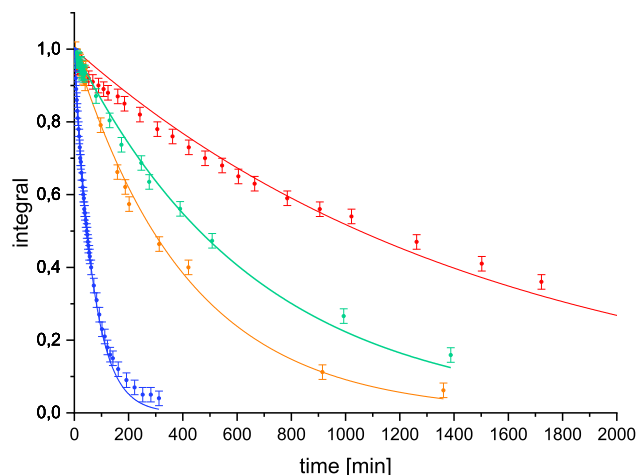


Figure 4. Reaction course of H-D exchange of **p-3** (blue), **m-3** (orange), and **o-3** (turquoise) compared with *N*-benzoyl-(*S*)-valine-*t*-butylamide (red) in $\text{MeOD-}d_4$ at room temperature. For **o-3**, the activation parameters were also determined via the Eyring plot (Supporting Information, Figure S20). Here, $\Delta H^\ddagger = 68.55 \pm 5.03 \text{ kJ/mol}$, $\Delta S^\ddagger = -111.4 \pm 23.8 \text{ J/(K mol)}$, and $\Delta G(298.15 \text{ K})^\ddagger = 101.76 \text{ kJ/mol}$ were determined.

results allow mainly qualitative conclusions about the strength of the hydrogen bonding. It is notable that **o-3** has the smallest rate constant after the monomer, which therefore presumably forms a structure with highly defined geometry. These results are surprising compared to previous work published in our group, where the H-D exchange rate of the intermolecularly linked ligands was reduced approximately by a factor of 1000 compared to the reference compound.^{24b} Nevertheless, a defined spatial structure is obtained for the *ortho*-phenylene-substituted linkages. We assume that only weak hydrogen bonding is necessary to obtain a remarkable spatial arrangement due to the given primary structure of **o-3**.

A comparative study of the rhodium(I) complexes of **p-L** ($[\text{Rh}^{\text{I}}]\text{-p-L}$), **m-L** ($[\text{Rh}^{\text{I}}]\text{-m-L}$), and **o-L** ($[\text{Rh}^{\text{I}}]\text{-o-L}$) in the asymmetric hydrogenation of methyl 2-acetamidoacrylate

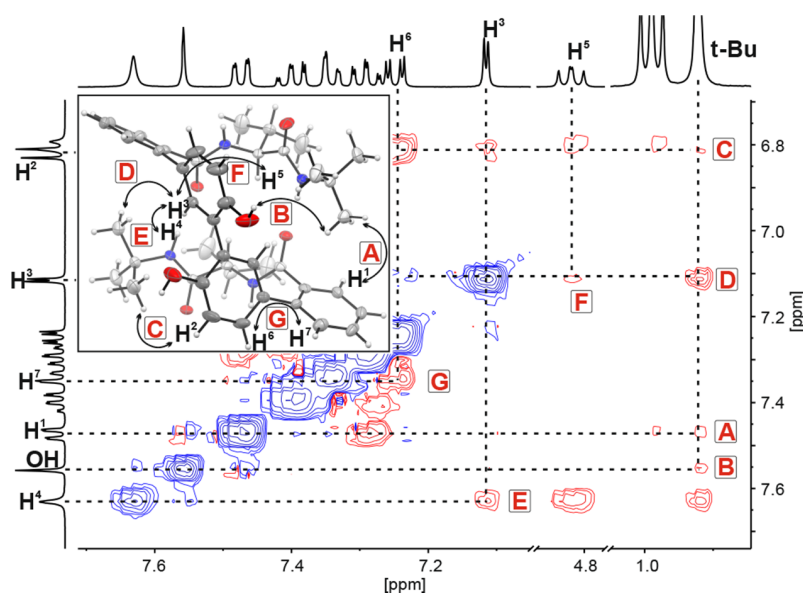
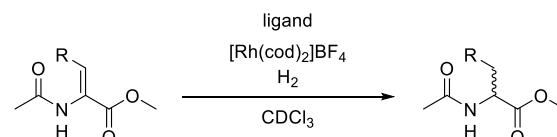


Figure 3. Crystal structure and $^1\text{H-}^1\text{H}$ NOESY spectrum of compound **o-3**. Thermal displacement ellipsoids (50% probability) are shown.

(MAA), (*Z*)-methyl- α -acetamidocinnamate (MAC), and both an electron-rich and an electron-deficient derivative tested as a prochiral olefin at an initial hydrogen pressure of 40 bar showed that all catalysts used were highly active and converted the olefins into the corresponding amino acid derivatives (Table 1). No temperature dependence with respect to

Table 1. Results for the Enantioselective Hydrogenation of Prochiral Substrates Using Ligands p-L, m-L, and o-L^a



| entry | ligand | substrate R = | T (°C) | er |
|-------|----------|---------------|--------|--------------------------|
| 1 | p-L | H | rt | 50.1:49.9 (R) |
| 2 | p-L | H | -40 | 51.2:48.8 (R) |
| 3 | m-L | H | rt | 52.1:47.9 (R) |
| 4 | m-L | H | -40 | 53.1:46.9 (R) |
| 5 | o-L | H | rt | 4.2:95.8 (S) |
| 6 | p-L | Ph | rt | 50.3:49.7 (R) |
| 7 | m-L | Ph | rt | 52.9:47.1 (R) |
| 8 | o-L | Ph | rt | 8.6:91.4 (S) |
| 9 | p-L | 4-MeO-Ph | rt | 50.3:49.7 (R) |
| 10 | m-L | 4-MeO-Ph | rt | 51.8:48.2 (R) |
| 11 | o-L | 4-MeO-Ph | rt | 14.9:85.1 (S) |
| 12 | p-L | 4-Cl-Ph | rt | 50.5:49.5 (R) |
| 13 | m-L | 4-Cl-Ph | rt | 52.7:47.3 (R) |
| 14 | o-L | 4-Cl-Ph | rt | 11.3:88.7 (S) |
| 15 | BIBIPHOS | H | rt | 96.0:4.0(R) ^b |

^aCatalysis conditions: 3 μ mol of $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ and ligand, 0.6 mL of CDCl_3 , 24 h. ^bResult published in a previous work.^{24a}

enantioselectivity was observed. In contrast to $[\text{Rh}^{\text{I}}]$ -p-L (entries 1, 2, 6, 9, and 12) and $[\text{Rh}^{\text{I}}]$ -m-L (entries 3, 4, 7, 10, and 13), for which no or marginal enantiomeric excess was observed, excellent enantiomeric ratios *er* of up to 95.8:4.2 (S) (entry 5) were obtained with ($[\text{Rh}^{\text{I}}]$ -o-L) for MAA. Very good enantiomeric ratios were also generated in the hydrogenation of MAC (entry 8, 8.6:91.4 (S)). Electron-donating groups, in particular (entry 11, 14.9:85.1 (S)), and also electron-withdrawing groups (entry 14, 11.3:88.7 (S)) lead to a slightly lower but still remarkable enantiomeric ratio. The most remarkable property is that the enantioselectivity in the hydrogenation is reversed in comparison to the BIBIPHOS-Rh catalyst (entry 15). Because the intramolecular interlocking of o-L leads to alignment in the *S*_{ax} configuration, intermolecular interlocking in BIBIPHOS favors the *R*_{ax} alignment of the biphenyl unit. The design presented here leads to a reversal in the direction of enantioselectivity without loss of the enantiomeric excess.

Additionally, ³¹P NMR spectra of the Rh(I) complexes presented here support the experimentally determined enantioselectivity. It has to be noted that upon complexation with Rh(I), the rotation barrier is drastically increased so that the rotation is completely hindered and can be considered as frozen. For both $[\text{Rh}^{\text{I}}]$ -p-L and $[\text{Rh}^{\text{I}}]$ -m-L, two sets of duplets were observed due to the non-selective formation of two diastereomers. In contrast $[\text{Rh}^{\text{I}}]$ -p-L shows only one duplet, suggesting complete enrichment of one rotamer (Supporting Information, Figure S6).

CONCLUSIONS

We have shown here for the first time that intramolecular locking, with a sterically hindered (*S*) valine-based diamide selector by substitution, can be achieved. This leads to an ordered spatial arrangement of the compound and ultimately to complete alignment of the biphenyl axis with reversal of the configuration of the biphenyl unit in comparison to the BIBIPHOS ligand, which is only able to form intermolecular interactions. Moreover, H-D exchange experiments show that strong hydrogen bonds are not required for alignment.

The ligands were subsequently used for Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of prochiral olefins. The best performance was observed with o-L, which converted 2-acetamido methyl acrylate with an *er* of 95.8:4.2 (S). In contrast, p-L and m-L showed minimally pronounced enantioselectivity. On the one hand, this can be interpreted as evidence that the presence of a chirally fixed moiety alone does not necessarily lead to a diastereomeric enrichment of a rotamer. In this case, the substitution pattern of the additional phenylene groups on the biphenyl skeleton must allow interactions. Successful biomimetic interactions then lead to the enrichment of one diastereomer in a chain reaction. On the other hand, the results show that the amino acid interaction units only play a role during the alignment process. However, they have no influence on the catalytically active site during catalysis. In summary, we can show the successful enrichment of one of the rotamers of o-L by biomimetic intramolecular interlocking. This represents a mechanism for chiral induction besides supramolecular reaction product–catalyst interactions and intermolecular interlocking.

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.2c01441>.

Synthetic procedures, ¹H NMR, ¹³C NMR, ³¹P NMR spectra, XRD data of products, H/D exchange experiments, and hydrogenation experiments (PDF)

Accession Codes

CCDC 2169547 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif, or by emailing data_request@ccdc.cam.ac.uk, or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033.

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

Oliver Trapp – Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München, 81377 München, Germany; orcid.org/0000-0002-3594-5181; Email: oliver.trapp@cup.uni-muenchen.de

Author

Jan-Michael Menke – Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München, 81377 München, Germany

Complete contact information is available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.2c01441>

Author Contributions

The article was written through contributions of all authors. All authors have given approval to the final version of the article.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

Generous financial support by the European Research Council (ERC) for a Starting Grant (no. 258740, AMPCAT) is gratefully acknowledged. We thank Dr. Peter Mayer for the X-ray structure analysis.

REFERENCES

- (1) (a) Wieland, J.; Breit, B. A combinatorial approach to the identification of self-assembled ligands for rhodium-catalysed asymmetric hydrogenation. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 832–837. (b) Weis, M.; Waloch, C.; Seiche, W.; Breit, B. Self-assembly of bidentate ligands for combinatorial homogeneous catalysis: asymmetric rhodium-catalyzed hydrogenation. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4188–4189.
- (2) (a) Wenz, K. M.; Leonhardt-Lutterbeck, G.; Breit, B. Inducing Axial Chirality in a Supramolecular Catalyst. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2018**, *57*, 5100–5104. (b) Birkholz, M. N.; Dubrovina, N. V.; Jiao, H.; Michalik, D.; Holz, J.; Paciello, R.; Breit, B.; Börner, A. Enantioselective hydrogenation with self-assembling rhodium phosphane catalysts: influence of ligand structure and solvent. *Chemistry* **2007**, *13*, 5896–5907.
- (3) (a) Laungani, A. C.; Slattery, J. M.; Krossing, I.; Breit, B. Supramolecular bidentate ligands by metal-directed in situ formation of antiparallel beta-sheet structures and application in asymmetric catalysis. *Chemistry* **2008**, *14*, 4488–4502. (b) Laungani, A.; Breit, B. Supramolecular PhanePhos-analogous ligands through hydrogen-bonding for asymmetric hydrogenation. *Chem. Commun.* **2008**, 844–846.
- (4) Sandee, A. J.; van der Burg, A. M.; Reek, J. N. UREAphos: supramolecular bidentate ligands for asymmetric hydrogenation. *Chem. Commun.* **2007**, 864–866.
- (5) (a) Dydio, P.; Rubay, C.; Gadzikwa, T.; Lutz, M.; Reek, J. N. “Cofactor”-Controlled Enantioselective Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17176–17179. (b) Dydio, P.; Zieliński, T.; Jurczak, J. Anion receptors based on 7,7'-diamido-2,2'-diindolylmethane. *Chem. Commun.* **2009**, 4560–4562. (c) van Leeuwen, P. W.; Rivillo, D.; Raynal, M.; Freixa, Z. Enantioselective supramolecular catalysis induced by remote chiral diols. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18562–18565. (d) Théveau, L.; Bellini, R.; Dydio, P.; Szabo, Z.; van der Werf, A.; Afshin Sander, R.; Reek, J. N. H.; Moberg, C. Cofactor-Controlled Chirality of Tropoisomeric Ligand. *Organometallics* **2016**, *35*, 1956–1963.
- (6) (a) Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Noyori, R. Enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes promoted by chiral amino alcohols. Mechanism and nonlinear effect. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4028–4036. (b) Yamakawa, M.; Noyori, R. An Ab Initio Molecular Orbital Study on the Amino Alcohol-Promoted Reaction of Dialkylzincs and Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6327–6335. (c) Puchot, C.; Samuel, O.; Dunach, E.; Zhao, S.; Agami, C.; Kagan, H. B. Nonlinear effects in asymmetric synthesis. Examples in asymmetric oxidations and aldolization reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353–2357. (d) Satyanarayana, T.; Abraham, S.; Kagan, H. B. Nonlinear effects in asymmetric catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 456–494.
- (7) Todd, M. H. Asymmetric autocatalysis: product recruitment for the increase in the chiral environment (PRICE). *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 211–222.
- (8) (a) Soai, K.; Shibata, T.; Morioka, H.; Choji, K. Asymmetric autocatalysis and amplification of enantiomeric excess of a chiral molecule. *Nature* **1995**, *378*, 767–768. (b) Shibata, T.; Yonekubo, S.; Soai, K. Practically Perfect Asymmetric Autocatalysis with (2-Alkynyl-5-pyrimidyl)alkanols. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 659–661. (c) Shibata, T.; Choji, K.; Hayase, T.; Aizu, Y.; Soai, K. Asymmetric autocatalytic reaction of 3-quinolylalkanol with amplification of enantiomeric excess. *Chem. Commun.* **1996**, 1235–1236. (d) Quaranta, M.; Gehring, T.; Odell, B.; Brown, J. M.; Blackmond, D. G. Unusual inverse temperature dependence on reaction rate in the asymmetric autocatalytic alkylation of pyrimidyl aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15104–15107. (e) Athavale, S. V.; Simon, A.; Houk, K. N.; Denmark, S. E. Demystifying the asymmetry-amplifying, autocatalytic behaviour of the Soai reaction through structural, mechanistic and computational studies. *Nat. Chem.* **2020**, *12*, 412–423. (f) Trapp, O.; Lamour, S.; Maier, F.; Siegle, A. F.; Zawatzky, K.; Straub, B. F. In Situ Mass Spectrometric and Kinetic Investigations of Soai's Asymmetric Autocatalysis. *Chemistry* **2020**, *26*, 15871–15880. (g) Soai, K.; Kawasaki, T. Discovery of asymmetric autocatalysis with amplification of chirality and its implication in chiral homogeneity of biomolecules. *Chirality* **2006**, *18*, 469–478. (h) Soai, K.; Kawasaki, T.; Matsumoto, A. Asymmetric autocatalysis of pyrimidyl alkanol and its application to the study on the origin of homochirality. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3643–3654. (i) Blackmond, D. G. The Origin of Biological Homochirality. *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.* **2019**, *11*, a032540.
- (9) Danda, H.; Nishikawa, H.; Otaka, K. Enantioselective auto-induction in the asymmetric hydrocyanation of 3-phenoxybenzaldehyde catalyzed by cyclo[(R)-phenylalanyl-(R)-histidyl]. *J. Org. Chem.* **2002**, *56*, 6740–6741.
- (10) Shvo, Y.; Gal, M.; Becker, Y.; Elgavi, A. Asymmetric hydrocyanation of aldehydes with cyclo-dipeptides: A new mechanistic approach. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 911–924.
- (11) Storch, G.; Trapp, O. By-design enantioselective self-amplification based on non-covalent product-catalyst interactions. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 179–187.
- (12) (a) Nagata, Y.; Nishikawa, T.; Suginome, M. Exerting control over the helical chirality in the main chain of sergeants-and-soldiers-type poly(quinoxaline-2,3-diyl)s by changing from random to block copolymerization protocols. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4070–4073. (b) Yamamoto, T.; Murakami, R.; Komatsu, S.; Suginome, M. Chirality-Amplifying, Dynamic Induction of Single-Handed Helix by Chiral Guests to Macromolecular Chiral Catalysts Bearing Boronyl Pendants as Receptor Sites. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3867–3870. (c) Ishidate, R.; Markvoort, A. J.; Maeda, K.; Yashima, E. Unexpectedly Strong Chiral Amplification of Chiral/Achiral and Chiral/Chiral Copolymers of Biphenylacetylenes and Further Enhancement/Inversion and Memory of the Macromolecular Helicity. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7605–7614.
- (13) (a) Desmarchelier, A.; Caumes, X.; Raynal, M.; Vidal-Ferran, A.; van Leeuwen, P. W.; Bouteiller, L. Correlation between the Selectivity and the Structure of an Asymmetric Catalyst Built on a Chirally Amplified Supramolecular Helical Scaffold. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4908–4916. (b) Li, Y.; Hammoud, A.; Bouteiller, L.; Raynal, M. Emergence of Homochiral Benzene-1,3,5-tricarboxamide Helical Assemblies and Catalysts upon Addition of an Achiral Monomer. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5676–5688. (c) Martinez-Aguirre, M. A.; Li, Y.; Vanthuyne, N.; Bouteiller, L.; Raynal, M. Dissecting the Role of the Sergeants in Supramolecular Helical Catalysts: From Chain Capping to Intercalation. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2021**, *60*, 4183–4191.
- (14) (a) Trapp, O.; Scholtes, J. F. Asymmetric Induction and Amplification in Stereodynamic Catalytic Systems by Noncovalent Interactions. *Synlett* **2020**, *32*, 971–980. (b) Diéguez, M.; Pàmies, O.; Moberg, C. Self-Adaptable Tropos Catalysts. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 3252–3263.
- (15) (a) Mikami, K.; Kakuno, H.; Aikawa, K. Enantiodiscrimination and enantiocontrol of neutral and cationic PtII complexes bearing the tropos biphep ligand: application to asymmetric lewis acid catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 7257–7260. (b) Aikawa, K.; Takabayashi, Y.; Kawachi, S.; Mikami, K. Axial chirality control of tropos BIPHEP-Rh complexes by chiral dienes: synergy effect in catalytic asymmetric hydrogenation. *Chem. Commun.* **2008**, 5095–

5097. (c) Aikawa, K.; Kojima, M.; Mikami, K. Axial chirality control of gold(biphph) complexes by chiral anions: application to asymmetric catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 6073–6077. (d) Aikawa, K.; Mikami, K. Asymmetric catalysis based on tropos ligands. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11050–11069. (e) Becker, J. J.; White, P. S.; Gagné, M. R. Asymmetric catalysis with the normally unresolvable, conformationally dynamic 2,2'-bis-(diphenylphosphino)-1,1'-biphenyl (biphph). *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9478–9479. (f) Punniyamurthy, T.; Mayr, M.; Dorofeev, A. S.; Bataille, C. J.; Gosiewska, S.; Nguyen, B.; Cowley, A. R.; Brown, J. M. Enantiomerically pure bicyclo[3.3.1]nona-2,6-diene as the sole source of enantioselectivity in BIPHEP-Rh asymmetric hydrogenation. *Chem. Commun.* **2008**, 5092–5094. (g) Zhang, P.; Wolf, C. Sensing of the concentration and enantiomeric excess of chiral compounds with tropos ligand derived metal complexes. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7010–7012. (h) Oczipka, P.; Müller, D.; Leitner, W.; Franciò, G. Enantiodivergent asymmetric catalysis with the tropos BIPHEP ligand and a proline derivative as chiral selector. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 678–683.

(16) (a) Buisman, G. J. H.; van der Veen, L. A.; Klootwijk, A.; de Lange, W. G. J.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Vogt, D. Chiral Cooperativity in Diastereomeric Diphosphite Ligands: Effects on the Rhodium-Catalyzed Enantioselective Hydroformylation of Styrene. *Organometallics* **1997**, *16*, 2929–2939. (b) Leitner, A.; Shekhar, S.; Pouy, M. J.; Hartwig, J. F. A simple iridium catalyst with a single resolved stereocenter for enantioselective allylic amination. Catalyst selection from mechanistic analysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15506–15514. (c) Monti, C.; Gennari, C.; Piarulli, U.; de Vries, J. G.; de Vries, A. H.; Lefort, L. Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of prochiral olefins with a dynamic library of chiral TROPOS phosphorus ligands. *Chemistry* **2005**, *11*, 6701–6717. (d) Pàmies, O.; Diéguez, M.; Claver, C. New phosphite-oxazoline ligands for efficient Pd-catalyzed substitution reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3646–3647. (e) Iuliano, A.; Losi, D.; Facchetti, S. Stereochemical features making deoxycholic acid derived tropos biphenylphosphites efficient chiral ligands for rhodium: the asymmetric hydrogenation of dimethylitaconate as a case study. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8472–8477. (f) Bellini, R.; Magre, M.; Biosca, M.; Norrby, P.-O.; Pàmies, O.; Diéguez, M.; Moberg, C. Conformational Preferences of a Tropos Biphenyl Phosphino-oxazoline—a Ligand with Wide Substrate Scope. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1701–1712.

(17) (a) Wünnemann, S.; Fröhlich, R.; Hoppe, D. 3,3'-oxazolidinyl-substituted 2,2'-biphenyldiols: novel tropos ligands with a large induction on the chiral axis. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2455–2458. (b) Schmitkamp, M.; Chen, D.; Leitner, W.; Klankermayer, J.; Franciò, G. Enantioselective catalysis with tropos ligands in chiral ionic liquids. *Chem. Commun.* **2007**, 4012–4014. (c) Yu, J.; RajanBabu, T. V.; Parquette, J. R. Conformationally driven asymmetric induction of a catalytic dendrimer. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7845–7847. (d) Menke, J.-M.; Scholz, K.; Trapp, O. Synthesis of Stereochemically Flexible Cyclic Biphenylbisphosphinite Ligands: Control of the Dynamics and Selectivity. *Helv. Chim. Acta* **2021**, *104*, No. e2100139.

(18) Betzenbichler, G.; Huber, L.; Kräh, S.; Morkos, M. K.; Siegle, A. F.; Trapp, O. Chiral stationary phases and applications in gas chromatography. *Chirality* **2022**, *34*, 732–759.

(19) Storch, G.; Siebert, M.; Rominger, F.; Trapp, O. 5,5'-Diamino-BIPHEP ligands bearing small selector units for non-covalent binding of chiral analytes in solution. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15665–15668.

(20) Maier, F.; Trapp, O. Selector-induced dynamic deracemization of a selectand-modified tropos BIPHEPO-ligand: application in the organocatalyzed asymmetric double-aldol-reaction. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 8756–8760.

(21) Storch, G.; Trapp, O. Temperature-controlled bidirectional enantioselectivity in a dynamic catalyst for asymmetric hydrogenation. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 3580–3586.

(22) (a) Zhao, D.; Neubauer, T. M.; Feringa, B. L. Dynamic control of chirality in phosphine ligands for enantioselective catalysis. *Nat.*

Commun. **2015**, *6*, 6652. (b) Pizzolato, S. F.; Štacko, P.; Kistemaker, J. C. M.; van Leeuwen, T.; Otten, E.; Feringa, B. L. Central-to-Helical-to-Axial-to-Central Transfer of Chirality with a Photoresponsive Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17278–17289.

(23) (a) Davie, E. A.; Mennen, S. M.; Xu, Y.; Miller, S. J. Asymmetric catalysis mediated by synthetic peptides. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759–5812. (b) Barrett, K. T.; Metrano, A. J.; Rablen, P. R.; Miller, S. J. Spontaneous transfer of chirality in an atropisomerically enriched two-axis system. *Nature* **2014**, *509*, 71–75. (c) Grünenfelder, C. E.; Kisunzu, J. K.; Wennemers, H. Peptide-Catalyzed Stereoselective Conjugate Addition Reactions of Aldehydes to Maleimide. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2016**, *55*, 8571–8574. (d) Schnitzer, T.; Wennemers, H. Influence of the Trans/Cis Conformer Ratio on the Stereoselectivity of Peptidic Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15356–15362. (e) Rigling, C.; Kisunzu, J. K.; Duschmalé, J.; Häussinger, D.; Wiesner, M.; Ebert, M. O.; Wennemers, H. Conformational Properties of a Peptidic Catalyst: Insights from NMR Spectroscopic Studies. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10829–10838. (f) Mayfield, A. B.; Metternich, J. B.; Trotta, A. H.; Jacobsen, E. N. Stereospecific Furanosylations Catalyzed by Bis-thiourea Hydrogen-Bond Donors. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 4061–4069. (g) Klausen, R. S.; Kennedy, C. R.; Hyde, A. M.; Jacobsen, E. N. Chiral Thioureas Promote Enantioselective Pictet-Spengler Cyclization by Stabilizing Every Intermediate and Transition State in the Carboxylic Acid-Catalyzed Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12299–12309.

(24) (a) Scholtes, J. F.; Trapp, O. Inducing Enantioselectivity in a Dynamic Catalyst by Supramolecular Interlocking. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2019**, *58*, 6306–6310. (b) Scholtes, J. F.; Trapp, O. Supramolecular Interlocked Biphenyl Ligands for Enantioselective Ti-Catalyzed Alkylation of Aromatic Aldehydes. *Organometallics* **2019**, *38*, 3955–3960.

Recommended by ACS

Enantioselective Synthesis of 3-Aryl-3-hydroxypropanoic Esters as Subunits for Chiral Liquid Crystals

Irena Dokli, Andreja Lesac, *et al.*

OCTOBER 11, 2022
THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY

READ 

Binaphthyl-Proline Hybrid Chiral Ligands: Modular Design, Synthesis, and Enantioswitching in Cu(II)-Catalyzed Enantioselective Henry Reactions

Chao Yao, Yue-Ming Li, *et al.*

SEPTEMBER 15, 2022
THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY

READ 

Impact of Host Flexibility on Selectivity in a Supramolecular Host-Catalyzed Enantioselective aza-Darzens Reaction

Stephen M. Bierschenk, F. Dean Toste, *et al.*

JUNE 14, 2022
JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY

READ 

Regulation of Chirality in Metal–Organic Frameworks (MOFs) Based on Achiral Precursors through Substituent Modification

Xiang-Jing Gao, He-Gen Zheng, *et al.*

NOVEMBER 08, 2022
INORGANIC CHEMISTRY

READ 

Get More Suggestions >

5. Unveröffentlichte Arbeiten

5.1 SIDA-Effekt

Jan-Michael Menke und Oliver Trapp

Prolog

Es wurden eine Reihe von Diamidverbindungen auf Basis der Aminosäuren Alanin, Valin, *tert*-Leucin, Phenylalanin und Prolin und Anisidinen synthetisiert. Diese wurden auf ihre Fähigkeit zur Ausbildung des SIDA-Effekts untersucht. Dabei ist die Ausprägung des Effekts abhängig von der Stärke der sich bildenden Wasserstoffbrückenbindungen, die durch *o*-substituierte Methoxygruppen gestört werden kann, die Größe des Restes am stereogenen Zentrum und der möglichen Anzahl der sich bildenden Wasserstoffbrückenbindungen. Neben NMR-Experimenten in Lösung wurde der Mechanismus auch mittels Röntgenstrukturanalyse im Kristall untersucht. Angewendet werden konnte der Effekt in der NMR-Spektroskopie als chirales Shift-Reagenz von nicht-SIDA-aktiven Substanzen.

Autorenbeitrag

J.-M.M. entwarf die Synthesestrategie und Experimente. J.-M.M. führte die Experimente durch und analysierte die Daten. J.-M.M. schrieb das Manuskript. O.T. betreute das Projekt.

Pronounced self-induced diastereomeric anisochronism in anisidine amino acid diamides: Reagents for rapid determination of enantiomeric ratios by NMR

Jan-Michael Menke,^[a] and Oliver Trapp*^[a]

^[a] J.-M. Menke, Prof. Dr. O. Trapp
Department of Chemistry
Ludwig-Maximilians-University Munich
Butenandtstr. 5-13, 81377 Munich (Germany)

Abstract: With increasing demands on materials and systems, supramolecular properties have become more important. For tailored development, a deeper understanding of mechanism and mode of action is of crucial interest. The self-induced diastereomeric anisochronism (SIDA) effect, which can be studied using small molecules, offers ideal conditions for this. By using different anisidine amino acid diamides, in addition to enormous splittings of the enantiomers in NMR, we were able to gain deeper insights into the mechanism of the SIDA effect, explore limitations and finally use them to determine enantiomeric ratios of chiral "SIDA-inactive" compounds.

Introduction

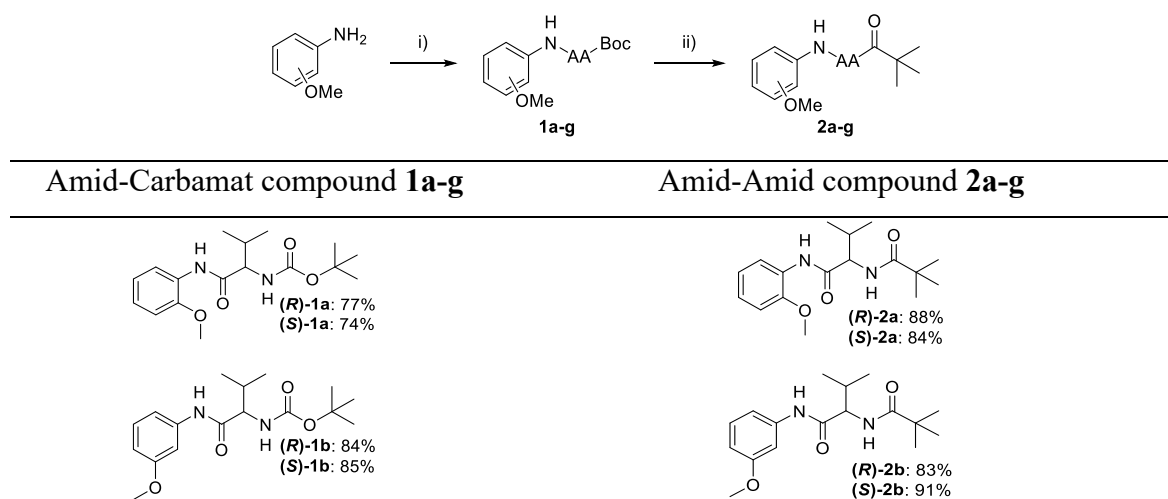
With the study of supramolecular systems, it is possible to gain a deeper understanding of chemical processes in living organisms, in Origins of Life, and the possibility of developing machines at a molecular level. Last but not least, the awarding of the Nobel Prize in Chemistry in 1987 and 2016¹ shows the enormous interest and importance of this field which includes development based on temperature or additives² and light-driven molecular machines³, self-healing materials⁴ and autoamplification⁵. Furthermore, catenanes,⁶ knots⁷ and rotaxanes⁸ can be produced with this approach. In addition to naturally occurring helical DNA and RNA, synthetically produced supramolecular helices could be studied⁹⁻¹¹ and used for catalytic purposes¹²⁻¹⁴. Diastereoselective communication¹⁵⁻¹⁷ *via* foldamer units such as selective recognition of dicarboxylic acids¹⁸ and sugars^{19, 20} could be observed. In addition to product-catalyst interaction,²¹ catalyst dimerization²²⁻²⁴ also leads to high enantioselectivity of catalyzed reactions. Another supramolecular effect is known as the ESDA (enantioselective self-disproportion on achiral phase) effect and is used in the separation of enriched enantiomeric mixtures without the use of chiral stationary phases.²⁵⁻³⁰ A related effect is the SIDA (self-

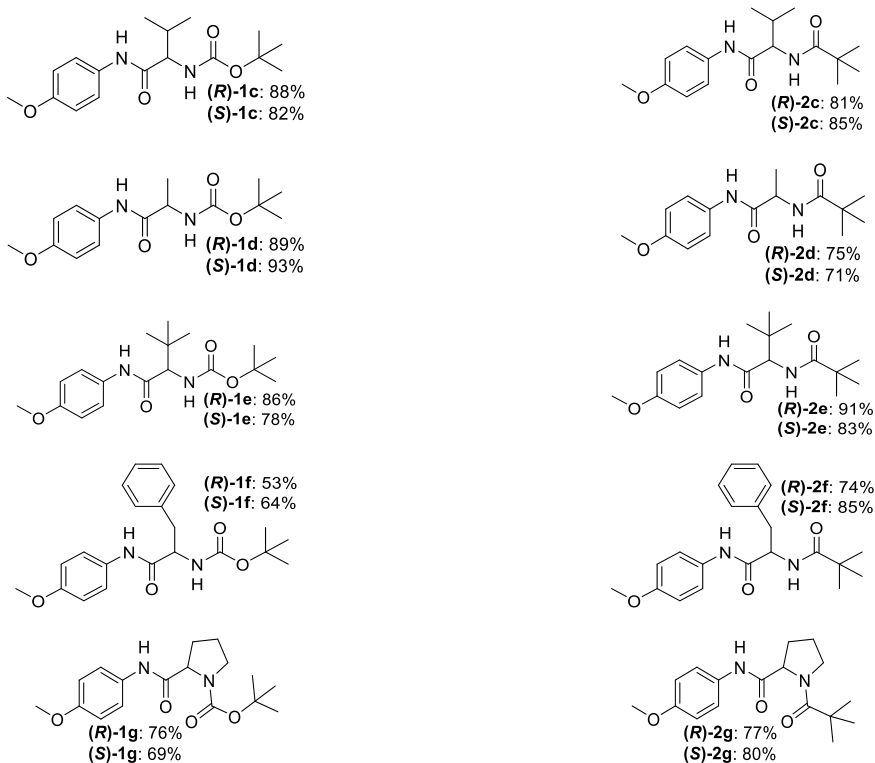
induced diastereomeric anisochronism) effect. Without the addition of further chiral reagents such as lanthanide shift reagents or chiral solvation reagents,^{31, 32} enantiomeric ratios can be observed in NMR spectroscopy. For the expression of the SIDA effect it is assumed that a formation of supramolecular transient dimer or multimer structures occurs. Here, hydrogen bonds but also π - π -stacking play an important role. Similarly, three-point interactions provide an established concept. Previously, few examples have been reported: perylene bisimides,³³ ruthenium complexes,³⁴ natural products,³⁵ carboxylic acids,³⁶ carboxamides,³⁷⁻⁴⁰ dixastannolanes,⁴¹ 1,5-benzothiazepines,⁴² phenyl alanine derivatives⁴³ and phosphorous containing compounds⁴⁴⁻⁴⁸. The SIDA effect can be used to rapidly evaluate the enantiomeric ratios of catalysis results, the determination of which are otherwise performed by HPLC or GC methods. Now, our goal was to investigate and extend the scope of compounds and analyze the limitation of the SIDA effect, with particular attention to best performance, mechanistic plausibility and applications. We would like to achieve this with the systematic investigation of anisidine-based amino acid-containing diamides, as these are of great importance in supramolecular applications, too.

Results and Discussion

The synthetic procedure starts from anisidine, which was converted *via* peptide coupling to the corresponding Boc-protected amino acid amide. Acid deprotection followed by reaction with pivaloyl chloride leads to the corresponding diamide compounds in good to very good yields (Table 1).

Table 1. Synthesis of anisidine amino acid diamids.





i) Boc-AA-OH, COMU, DIPEA, DCM, 0 °C to rt; ii) HCl, iPrOH, CHCl₃, then evaporation, then Pivaloyl chloride, NEt₃, DCM (AA = amino acid).

First of all, the influence of the methoxy group, which will also serve as a spectroscopic probe, was investigated regarding the SIDA effect. The *ortho*-anisidine does not exhibit a SIDA effect, which we attribute to steric repulsion and/or interference with hydrogen bond formation by another acceptor in the spatial proximity of an amide group. This is in contrast to the meta- and para-substituted anisidine derivatives. They show a very pronounced SIDA effect for both the proton and carbon signals. Figure 1 A demonstrates exemplarily splitting of the signals for the amide proton of anisidine. The enantiomerically pure **(R)-2b** shows only one set of signals. Addition of the opposite enantiomer gives rise to another signal set. The ratio of the two signals is identical to that of the composition of the enantiomeric ratio used. Further reduction of the enantiomer ratio leads not only to an increase in the area of the newly formed signal and a corresponding reduction of the original signal, but also to a decrease in the splitting until the signals coincide (ratios 90:10 to 50:50). If this procedure is carried out starting from the (*S*)-enantiomer, an identical result is obtained (ratios 0:100 to 50:50). For selected protons and carbon atoms, the enantiomeric excess used was plotted against the splitting behavior (Figure 1 B). S-shaped behavior was found for all signals. Small differences in enantiomeric excess near the racemate have a particular strong impact on the size of the splitting there.

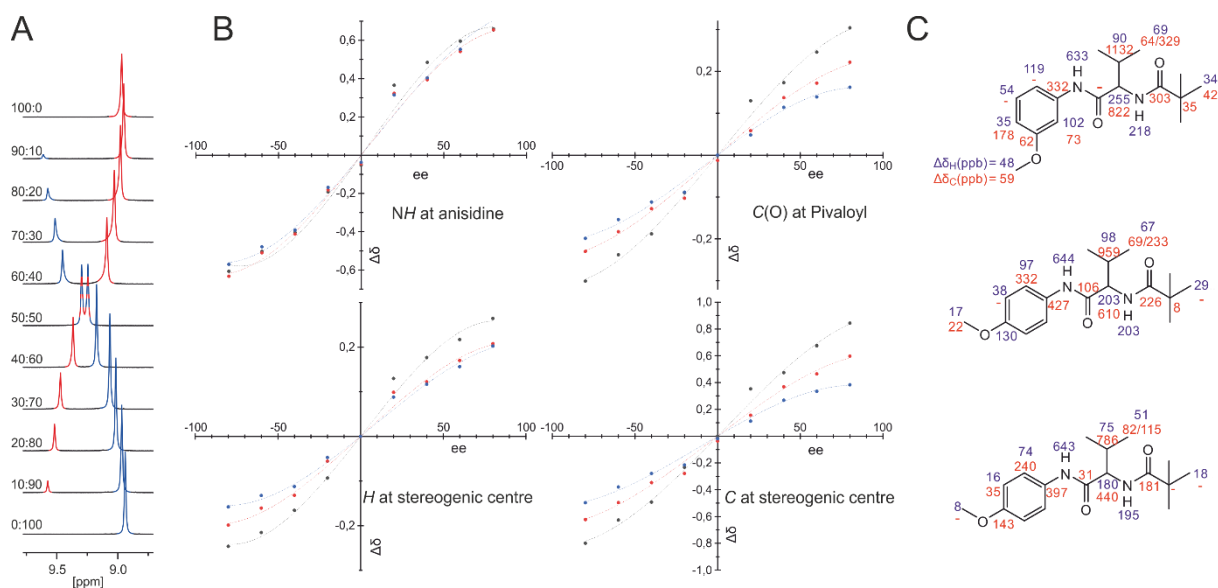


Figure 1 A. Stacked ^1H NMR spectra in the amid region of **2b** with different enantiomeric ratios in CDCl_3 at room temperature (67 mM). B. S-shaped behavior for selected signals of *m*-NH(PivVal)anisidine **2b** 67 mM (black), *p*-NH(PivVal)anisidine **2c** 67 mM (red), *p*-NH(PivVal)anisidine **2c** 33 mM (blue). C. Average splitting $\Delta\delta_{\text{H}}$ of carbon (red) and proton (blue) signals at 90:10 and 10:90 enantiomeric ratio in CDCl_3 at room temperature.

With increasing enantiomeric excess this influence decreases. Apparently, *meta*-substitution of the methoxy group at the aromatic group leads to a partly pronounced enhancement of the SIDA effect. Concentration lowering leads to a lower splitting. The averaged shift difference of the enantiomer ratios 90:10 and 10:90 is described in Figure 1 C for all atoms. It can be observed that the splitting of the signals increases in spatial proximity to the stereogenic center. The exception is the carbonyl carbon of the amino acid. Likewise, far-away atoms at the aromatic, methoxy and *tert*-butyl groups show little to no splitting. In contrast, particularly impressive values were observed for the splitting at the stereogenic center (up to 255 ppb for the proton signal and 822 ppb for the carboxylic signal), the isopropyl group (C signal up to 1132 ppb) and the amide proton at the anisidine (up to 644 ppb).

Since the effect of splitting is greatest in the stereogenic center region, it suggests that the choice of amino acid used may also have a significant importance. For this purpose, alanine, phenylalanine, *tert*-leucine and proline derivatives were tested. In combination with proline, which in contrast to the other applied amino acids was converted to a tertiary pivalic acid amide, an amide carbamate was investigated as a further functional group in the form of the Boc-protected valine (Figure 2).

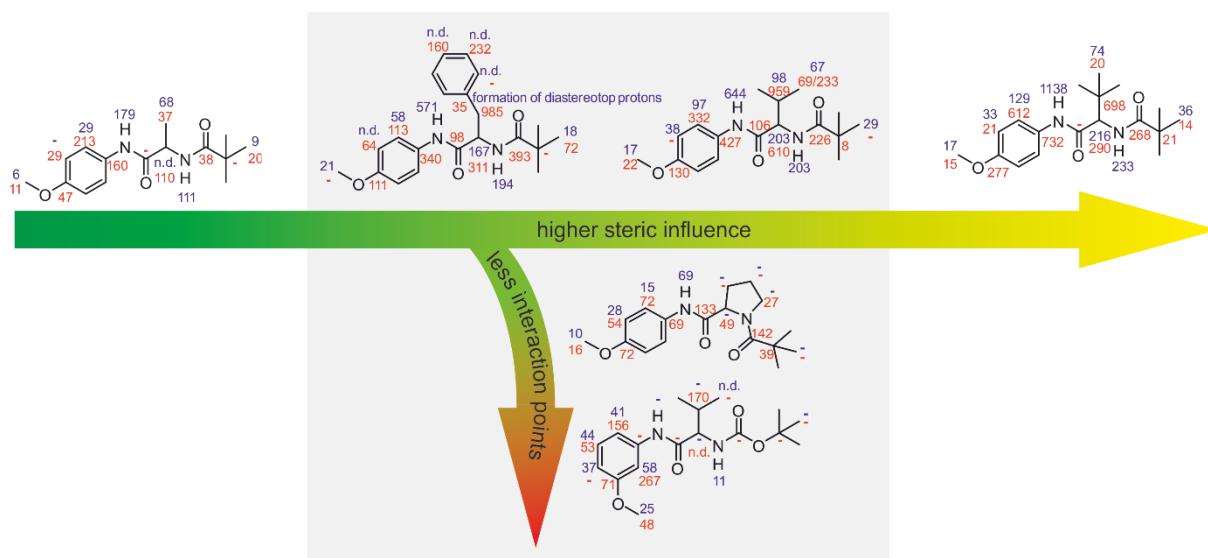


Figure 2. Splitting of signals (Proton: blue, Carbon: red) of compounds **1b**, **2c-g** at an enantiomeric ratio of 90:10. Compounds were dissolved in CDCl_3 .

The use of small residues at the stereogenic center such as a methyl group in the case of the alanine derivative **2d** leads to a significant reduction of the splitting ($\Delta\delta_{\text{H}}(\text{NH at anisidine}) = 179 \text{ ppb}$). Increasing steric demand at phenylalanine **2f** ($\Delta\delta_{\text{H}}(\text{NH at anisidine}) = 571 \text{ ppb}$) and valine **2c** ($\Delta\delta_{\text{H}}(\text{NH at anisidine}) = 644 \text{ ppb}$) increases the splitting behavior as well. With $\Delta\delta_{\text{H}}(\text{NH at anisidine}) = 1138 \text{ ppb}$, the value for *tert*-Leucine **2e** reaches the highest splitting. It was also observed that two secondary amides are required for successful recognition. Both the tertiary amide by using proline **2g** ($\Delta\delta_{\text{H}}(\text{NH at anisidine}) = 69 \text{ ppb}$) and the carbamate (**1b**) instead of an amide ($\Delta\delta_{\text{H}}(\text{NH at anisidine}) = \text{no splitting}$) lead to a significant reduction of the effect. This suggests that the three-point interaction is essential for the recognition.

Table 2. Comparison of the chemical shift of the amid-/carbamate proton (compared compounds **1b** and **2a-g**).

| Compound | Chemical shift NH at anisidine [ppm] | Chemical shift NH at amino acid [ppm] |
|-----------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 1b | 8.39 | 5.20 (Carbamate) |
| 2a | 8.10 | 6.33 |
| 2b | 8.80 | 6.47 |
| 2c | 8.75 | 6.50 |
| 2d | 9.02 | 6.57 |
| 2e | 8.82 | 6.52 |
| 2f | 8.47 | 6.54 |

The analysis of the amide protons of the enantiomerically pure compounds is enlightening, since a low field shift is associated with stronger hydrogen bonding (Table 2). Particularly noteworthy is the comparatively low chemical shift of the amide protons for compounds **1b** and **2a** with 8.39 ppm for **1b** and 8.10 ppm and 6.33 ppm for **2a**, respectively. Both show no (**2a**) or little (**1b**) SIDA effect, which is very much in agreement with the observed shifts and associated weaker hydrogen bonds. Relatively strong low field shifts are observed for compounds **2b-f** with values ranging from 8.47 to 9.02 ppm and 6.47 to 6.57 ppm, respectively. With a peak value of 9.14 ppm for the amide signal of **2g**, the lack of a second hydrogen bond is partially compensated, leading to a weak SIDA effect.

In the context of aggregate formation, crystal structures of the pure (*S*)-enantiomer and the racemic mixture of **2c** were comparatively crystallized, measured and solved. Interestingly, the molecules of the racemate arrange in antiparallel pairs in the crystal, fixed by two hydrogen bonds (2.032 Å). Pairwise arrangement is also observed for the racemic mixture of phenylalanine derivative **2f**. In contrast, crystallization of the enantiomerically pure compound results in a helical chain of monomers. The rotation per molecule is 90°, and the pitch is 3.474 Å and 17.372 Å per complete rotation, respectively. The helical structure is stabilized by two hydrogen bonds with 2.037 Å (NH-anisidine - C(O)-valine) and 2.189 Å (NH-valine - C(O)-priv) and a CH- π interaction (distance proton to aromatic plane: 2.707 Å). Spatial proximity of the *tert*-butyl group as well as the aromatic sites can also be detected by NOESY experiments (see Figure S 19 and Figure S 20). For the proline derivative **2g**, no three-point interaction of the enantiomerically pure compound could be detected in the crystal. Hence, no helical arrangement was detected. Instead, the formation of trimers is observed, which are linked to each other by only one hydrogen with 2.115 Å and 2.163 Å.

The variation of the temperature influences especially the amide protons. A decrease in temperature causes a deep field shift in the amide protons due to stronger hydrogen bonds. However, this has a different effect on the two sets of signals. The signal of the smaller population, which is primarily influenced by heterodimer formation, is less affected than that of the larger one (mainly homodimer formation).

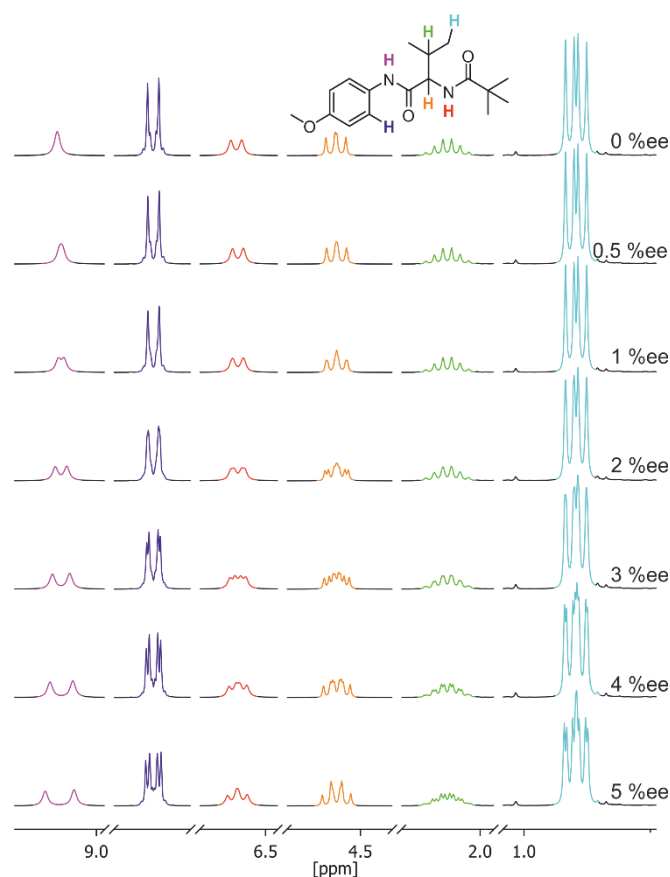


Figure 3. Section of the ^1H NMR spectrum of compound **2c** in CDCl_3 at different enantiomeric excesses. In addition to mechanistic studies, the SIDA effect was investigated in terms of its limitations. Half-concentrated solution of **2c** (33 mM) leads to slight reduction of the splitting. Despite high dilution at 1 mM of **2c**, the effect can still be observed, but significantly reduced. Nevertheless, at an enantiomeric ratio of 80:20, a splitting of 136 ppb appeared for the proton at the stereogenic center, 23 ppb for the *tert*-butyl- and 5 ppb for the methoxy group. In addition to the high dilution potential, the enormous sensitivity to the smallest enantiomer ratios is also worth mentioning (Figure 3). For **2c**, partial signal splitting was observed at 50.5:49.5 (1%ee) for the amide proton at the anisidine. Higher enantiomeric excesses lead to the splitting of further signals.

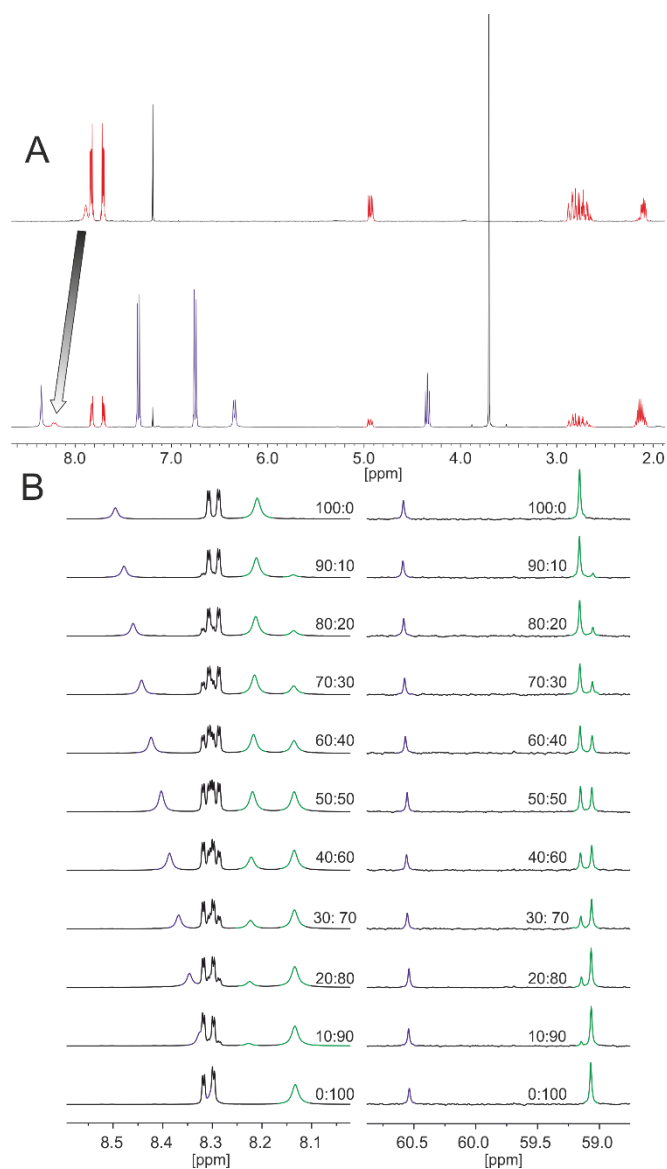


Figure 4. **2e** as chiral shift reagent. A) ^1H NMR of a mixture of **2e** (blue signals) with thalidomide (red signals). This leads to a high field shift and splitting of the thalidomide imide signal. B) Section of ^1H NMR (left) and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (right) of a mixture of **2e** (blue signal) with **2a** (green signal) at a ratio of 30:70. The addition of **2e** leads to a baseline separated cleavage of the otherwise "SIDA-inactive" **2a** and allows determination of the enantiomeric ratio of **2a**.

By forming hydrogen bonds, it should be possible to differentiate enantiomers of chiral compounds that are also capable of forming hydrogen bonds but do not themselves exhibit a SIDA effect by NMR spectroscopy. As an example, the racemic thalidomide, which gained notoriety during the Contagan scandal, was mixed with **2e** as a chiral shift reagent. This resulted in a uniform signal splitting of the imide proton in the ^1H NMR spectrum (Figure 4 A). In addition to the racemic thalidomide, different enantiomeric ratios of **2a** were also spiked with 30% of **2e** (Figure 4 B) causing a splitting of the previously SIDA-inactive **2a**. Exclusive signals in the ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ spectra can thus now be integrated and the enantiomeric ratio of **2a** determined.

Conclusion

In the present study, a diamide-based compound class was presented that exhibits an enormous SIDA effect. The limitation of the effect, especially with respect to the functional groups (carbamate and tertiary amide), was investigated and the strength of the effect was increased enormously by specific manipulation. A splitting of the signals could be increased up to 1138 ppb at a ratio of 90:10. Likewise, the effect can be detected even at extremely low enantiomeric excesses. A plausible mechanism (helical chain vs dimerization) of aggregate formation could be presented by means of crystal structures and ¹H¹H-NOESY experiments. Finally, the effect was used to determine enantiomeric ratios for "SIDA-inactive" compounds. In the future, the here gained insights may be of particular importance for the design of supramolecular-based catalysts and materials.

References

- (1) Leigh, D. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14506-14508.
- (2) Wezenberg, S. J.; Feringa, B. L., *Nat. Commun.* **2018**, *9*.
- (3) Chen, J.; Leung, F. K.-C.; Stuart, M. C. A.; Kajitani, T.; Fukushima, T.; Van Der Giessen, E.; Feringa, B. L., *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 132-138.
- (4) Deng, Y.; Zhang, Q.; Feringa, B. L.; Tian, H.; Qu, D. H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 5278-5283.
- (5) Van Dijken, D. J.; Beierle, J. M.; Stuart, M. C. A.; Szymański, W.; Browne, W. R.; Feringa, B. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5073-5077.
- (6) Gil-Ramírez, G.; Leigh, D. A.; Stephens, A. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6110-6150.
- (7) Zhong, J.; Zhang, L.; August, D. P.; Whitehead, G. F. S.; Leigh, D. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14249-14256.
- (8) Erbas-Cakmak, S.; Fielden, S. D. P.; Karaca, U.; Leigh, D. A.; McTernan, C. T.; Tetlow, D. J.; Wilson, M. R., *Science* **2017**, *358*, 340-343.
- (9) Iseki, T.; Mabesoone, M. F. J.; Koenis, M. A. J.; Lamers, B. A. G.; Weyandt, E.; De Windt, L. N. J.; Buma, W. J.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W., *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 13001-13012.
- (10) Ślęczkowski, M. L.; Mabesoone, M. F. J.; Ślęczkowski, P.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W., *Nat. Chem.* **2021**, *13*, 200-207.
- (11) Das, A.; Vantomme, G.; Markvoort, A. J.; Ten Eikelder, H. M. M.; Garcia-Iglesias, M.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7036-7044.
- (12) Aoun, P.; Hammoud, A.; Martínez-Aguirre, M. A.; Bouteiller, L.; Raynal, M., *Catalysis Science & Technology* **2022**, *12*, 834-842.
- (13) Martínez-Aguirre, M. A.; Li, Y.; Vanthuyne, N.; Bouteiller, L.; Raynal, M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2021**, *60*, 4183-4191.
- (14) Zimbron, J. M.; Caumes, X.; Li, Y.; Thomas, C. M.; Raynal, M.; Bouteiller, L., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2017**, *56*, 14016-14019.
- (15) Wechsel, R.; Žabka, M.; Ward, J. W.; Clayden, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3528-3531.

- (16) Byrne, L.; Solà, J.; Boddaert, T.; Marcelli, T.; Adams, R. W.; Morris, G. A.; Clayden, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 151-155.
- (17) Solà, J.; Fletcher, S. P.; Castellanos, A.; Clayden, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6836-6839.
- (18) Lautrette, G.; Wicher, B.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Huc, I., *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10314-10322.
- (19) Mateus, P.; Chandramouli, N.; Mackereth, C. D.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Huc, I., *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 5846-5854.
- (20) Saha, S.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Huc, I., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13542-13546.
- (21) Storch, G.; Trapp, O., *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 179-187.
- (22) Scholtes, J. F.; Trapp, O., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6306-6310.
- (23) Scholtes, J. F.; Trapp, O., *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 11707-11714.
- (24) Scholtes, J. F.; Trapp, O. *Organometallics* **2019**, *38*, 3955-3960.
- (25) Suzuki, Y.; Han, J.; Kitagawa, O.; Aceña, J. L.; Klika, K. D.; Soloshonok, V. A., *RSC Advances* **2015**, *5*, 2988-2993.
- (26) Wzorek, A.; Klika, K. D.; Drabowicz, J.; Sato, A.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A., *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4738.
- (27) Sorochinsky, A. E.; Katagiri, T.; Ono, T.; Wzorek, A.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A., *Chirality* **2013**, *25*, 365-368.
- (28) Soloshonok, V. A.; Roussel, C.; Kitagawa, O.; Sorochinsky, A. E., *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4180.
- (29) Martens, J.; Bhushan, R., *Helv. Chim. Acta* **2014**, *97*, 161-187.
- (30) Maeno, M.; Tokunaga, E.; Yamamoto, T.; Suzuki, T.; Ogino, Y.; Ito, E.; Shiro, M.; Asahi, T.; Shibata, N., *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1043-1048.
- (31) Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S., *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-2549.
- (32) Pirkle, W. H.; Sikkenga, D. L.; Pavlin, M. S., *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 384-387.
- (33) Safont-Sempere, M. M.; Osswald, P.; Stolte, M.; Grüne, M.; Renz, M.; Kaupp, M.; Radacki, K.; Braunschweig, H.; Würthner, F., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9580-9591.
- (34) Bergman, S. D.; Kol, M., *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 1647-1654.
- (35) Xu, Z.; Wang, Q.; Zhu, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6712-6724.
- (36) Horeau, A.; Guetté, J. P., *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1923-1931.
- (37) Ghosh, S. K., *The Journal of Peptide Research* **1999**, *53*, 261-274.
- (38) Kabachnik, M. I.; Mastryukova, T. A.; Fedin, E. I.; Vaisberg, M. S.; Morozov, L. L.; Petrovsky, P. V.; Shipov, A. E., *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1719-1728.
- (39) Jursic, B. S.; Goldberg, S. I., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7172-7174.
- (40) Dobashi, A.; Saito, N.; Motoyama, Y.; Hara, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 307-308.
- (41) Luchinat, C.; Roelens, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4873-4878.
- (42) Giordano, C.; Restelli, A.; Villa, M.; Annunziata, R., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2270-2272.
- (43) Storch, G.; Haas, M.; Trapp, O., *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 5414-5418.
- (44) Harger, M. J. P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1978**, 326-331.
- (45) Harger, M. J. P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1977**, 1882.
- (46) Harger, M. J. P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 555.
- (47) Ouryupin, A. B.; Kadyko, M. I.; Petrovskii, P. V.; Fedin, E. I., *Chirality* **1994**, *6*, 1-4.

(48) Dašková, V.; Padín, D.; Feringa, B.L., *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 23603-23613.

Supporting Information

General Information

Syntheses were carried out under an argon atmosphere (Ar 5.0) under exclusion of air. All glassware was flame-dried prior to use and standard Schlenk techniques were applied. THF (without stabilizer), toluene, diethylether, pentane and DCM were dried in an MB SPS-800 system and stored under argon. NMR-spectra were recorded on Varian NMR-System (300, 400 and 600 MHz) and Bruker Avance III HD and DRX (300, 400 and 800 MHz) spectrometers. Chemical shifts are reported in ppm, coupling constants *J* in Hz and peak multiplicity is defined by s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet) and m (multiplet). The solvent residual signals were used as internal standards. Structural assignments were made with additional information from gCOSY, gHSQC, and gHMBC experiments. The numbering is depicted in the respective figure shown above each procedure. Mass spectrometric measurements were performed on Thermo Finnigan LTQ FT Ultra FT-ICR (ESI). Infrared spectra were recorded on a Thermo Scientific Nicolet 6700 ATR-FT-IR spectrometer. Crystallographic data was collected on Bruker D8 Venture TXS with Mo K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). All chemicals were obtained from Sigma-Aldrich, abcr, Alfa Aesar, TCI Chemicals, Apollo Scientific, Fisher Scientific, Fluorochem or Carbosynth unless otherwise stated and used without further purification.

HPLC measurements were performed on an Agilent Technologies 1200 HPLC (Agilent Technologies, Palo Alto, California, USA), equipped with a binary solvent pump, an autosampler, membrane solvent degasser, DAD detector and a quadrupole mass spectrometer Agilent 6120, equipped with an APCI source. All operations were controlled by the Agilent ChemStation software (Agilent Technologies, Palo Alto, California, USA). The solvents used were obtained from Sigma-Aldrich (HPLC-grade quality). Gas chromatographic separations were performed on a Thermo Trace ISQ GC-MS equipped with an autosampler/ split injector (250°C), a flame-ionization detector (250°C) and a quadrupole MS (Thermo, San Jose, California, U.S.A.). Electron impact mass spectra (EI-MS, ion source temperature 200°C) were recorded at an electron energy of 70 eV.

Synthesis

General Procedure A (GP A)

In a flame dried schlenk flask under argon, the Boc-protected amino acid was dissolved in anhydrous DCM (0.1 M of anisidine). Anhydrous DIPEA and COMU were added at 0 °C. After

15 min the anisidine was added in one portion. The reaction mixture was stirred over night and allowed to warm up to room temperature. Subsequently, all volatiles were removed in under reduced pressure. The crude mixture was dissolved in EtOAc, washed with HCl (aq, 2 M, three times), saturated NaHCO₃ (three times), water (three times) and brine (three times), dried over Na₂SO₄ and all volatiles were removed under reduced pressure. The crude product was purified with one of three methods: 1.) flash chromatography (silica, DCM → DCM:MeOH(1%)), 2.) precipitated from DCM with diethyl ether or 3.) *n*-pentane.

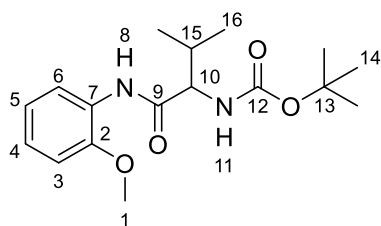
General Procedure B (GP B)

The Boc-protected amino acid derivate was dissolved in chloroform and HCl (*i*PrOH, 5 M) was added at room temperature. The reaction was stirred overnight. Subsequently, all volatiles were removed under reduced pressure using a cooling trap. Then the mixture was dissolved in anhydrous DCM. DIPEA and pivaloyl chloride were added at 0 °C and stirred overnight. The reaction mixture was diluted with DCM and washed with HCl (aq, 2 M, three times), saturated NaHCO₃ (three times), water (three times) and brine (three times), dried over Na₂SO₄ and all volatiles were removed under reduced pressure. The crude product was purified with flash chromatography (silica, DCM → DCM:MeOH(1%)).

According to GP B, **1a** (2.00 g, 6.20 mmol, 1.00 eq.), HCl (18.6 mL, 93.1 mL, 15 eq.) and after evaporation DIPEA (5.00 eq.) and pivaloyl chloride (2.50 eq.) was used. **2a** was obtained as off-white solid (1.23 g, 1.23 mmol, 12%).

Synthesis of Boc-protected amino acid anisidine

2-Methoxyphenylamino-Val-Boc (**R**)-**1a**, (**S**)-**1a**



According to GP A, 1.37 mL (12.2 mmol, 1.00 eq.) *ortho*-anisidine, 3.97 g (18.27 mmol, 1.50 eq.) Boc-Val-OH, 7.82 g (18.3 mmol, 1.50 eq.) COMU and 3.18 mL (18.3 mmol, 1.50 eq.) DIPEA was used. The crude product was precipitated from DCM with diethyl ether, filtered and dried in vacuo to obtain **1a-(R)** or **1a-(S)** as light yellow solid ((**R**): 3.03 g, 9.38 mmol, 77%; (**S**): 3.03 g, 9.01 mmol, 74%).

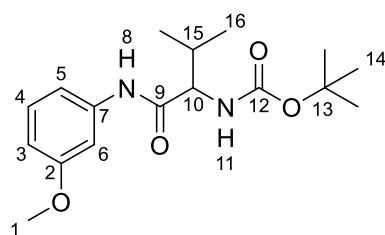
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.35 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.6$ Hz, 1H, H⁶), 8.19 (s, 1H, H⁸), 7.05 (td, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.7$ Hz, 1H, H⁴), 6.95 (td, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.4$ Hz, 1H, H⁵), 6.87 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.4$ Hz, 1H, H³), 5.16 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 1H, H¹¹), 4.09 (s, 1H, H¹⁰), 3.87 (s, 3H, H¹), 2.33 – 2.16 (m, 1H, H¹⁵), 1.46 (s, 9H, H¹⁴), 1.02 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$ Hz, 3H, H¹⁶), 0.98 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9$ Hz, 3H, H^{16'}).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 169.7 (C⁹), 155.8 (C¹²), 148.0 (C²), 127.2 (C⁷), 123.9 (C⁴), 121.0 (C⁵), 119.8 (C⁶), 109.9 (C³), 79.9 (C¹³), 60.8 (C¹⁰), 55.7 (C¹), 31.0 (C¹⁵), 28.3 (C¹⁴), 19.3 (C¹⁶), 17.7 (C^{16'}).

HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₇H₂₇N₂O₄ [M+H]⁺: 323.1971; found: 323.1967.

FTIR: $\tilde{\nu} = 668$ (s), 1017 (m), 1172 (s), 1250 (s), 1285 (s), 1462 (m), 1538 (s), 1661 (s), 1679 (s), 2361 (w), 2966 (w), 3306 (b) cm⁻¹.

3-Methoxyphenylamino-Val-Boc (**R**)-**1b**, (**S**)-**1b**



According to GP A, 1.37 mL (12.2 mmol, 1.00 eq.) *meta*-anisidine, 3.97 g (18.27 mmol, 1.50 eq.) Boc-Val-OH, 7.82 g (18.3 mmol, 1.50 eq.) COMU and 3.18 mL (18.3 mmol, 1.50 eq.) DIPEA was used. The crude product was precipitated from DCM with diethyl ether, filtered and dried *in vacuo* to obtain **1b**(**R**) or **1b**(**S**) as light yellow solid ((**R**): 3.03 g, 10.2 mmol, 84%; (**S**): 3.34 g, 10.4 mmol, 85%).

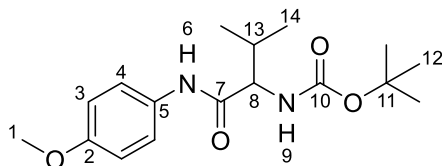
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.39 (s, 1H, H⁸), 7.26 – 7.20 (m, 1H, H⁶), 7.13 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$ Hz, 8.2, 1H, H⁴), 6.96 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.7$ Hz, 1H, H⁵), 6.61 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, 1H, H³), 5.40 – 5.19 (m, 1H, H¹¹), 4.07 (s, 1H, H¹⁰), 3.74 (s, 3H, H¹), 2.20 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, 1H, H¹⁵), 1.44 (s, 9H, H¹⁴), 1.03 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$ Hz, 3H, H¹⁶), 1.00 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$ Hz, 3H, H^{16'}).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 170.6 (C⁹), 160.1 (C²), 156.6 (C¹²), 139.0 (C⁷), 129.6 (C⁴), 112.2 (C⁵), 110.6 (C³), 105.4 (C⁶), 80.4 (C¹³), 61.2 (C¹⁰), 55.3 (C¹), 30.8 (C¹⁵), 28.5 (C¹⁴), 19.5 (C¹⁶), 18.4 (C^{16'}).

HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₇H₂₇N₂O₄ [M+H]⁺: 323.1971; found: 323.1967.

FTIR: $\tilde{\nu}$ = 686 (m), 778 (m), 1042 (s), 1230 (s), 1288 (s), 1454 (s), 1502 (s), 1680 (s), 2362 (w), 2973 (w), 3305 (b) cm^{-1} .

4-Methoxyphenylamino-Val-Boc (**R**)-**1c**, (**S**)-**1c**



According to GP A, 1.10 g (8.93 mmol, 1.00 eq.) *para*-anisidine, 2.91 g (13.4 mmol, 1.50 eq.) Boc-Val-OH, 5.74 g (13.4 mmol, 1.50 eq.) COMU and 2.33 mL (13.4 mmol, 1.50 eq.) DIPEA was used. The crude product was precipitated from DCM with diethyl ether, filtered and dried *in vacuo* to obtain **1c**-(**R**) or **1c**-(**S**) as off-white solid ((**R**): 2.53 g, 7.86 mmol, 88%; (**S**): 2.36 g, 7.32 mmol, 82%).

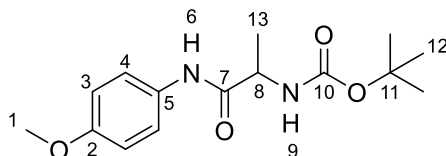
¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 7.83 (s, 1H, H⁶), 7.47 – 7.33 (m, 2H, H⁴), 6.93 – 6.74 (m, 2H, H³), 5.13 (d, ³ $J_{\text{H-H}}$ = 6.4 Hz, 1H, H⁹), 4.07 – 3.93 (m, 1H, H⁸), 3.78 (s, 3H, H¹), 2.42 – 2.10 (m, 1H, H¹³), 1.45 (s, 9H, H¹²), 1.02 (d, ³ $J_{\text{H-H}}$ = 6.8 Hz, 3H, H¹⁴), 0.98 (d, ³ $J_{\text{H-H}}$ = 6.9 Hz, 3H, H¹⁴).

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 169.9 (C⁷), 156.7 (C¹⁰), 156.3 (C²), 130.7 (C⁵), 122.0 (C⁴), 114.2 (C³), 80.4 (C¹¹), 61.0 (C⁸), 55.6 (C¹), 30.7 (C¹³), 28.5 (C¹²), 19.6 (C¹⁴), 18.1 (C¹⁴).

HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₇H₂₇N₂O₄ [M+H]⁺: 323.1971; found: 323.1967.

FTIR: $\tilde{\nu}$ = 692 (m), 824 (m), 1170 (s), 1244 (s), 1314 (m), 1664 (s), 1688 (m), 2361 (w), 2971 (w), 3336 (m) cm^{-1} .

4-Methoxyphenylamino-Ala-Boc (**R**)-**1d**, (**S**)-**1d**



According to GP A, 1.50 g (12.2 mmol, 1.00 eq.) *para*-anisidine, 3.46 g (18.3 mmol, 1.50 eq.) Boc-Ala-OH, 7.82 g (18.3 mmol, 1.50 eq.) COMU and 3.18 mL (18.3 mmol, 1.50 eq.) DIPEA was used. The crude product was precipitated from DCM with diethyl ether, filtered and dried *in vacuo* to obtain **1d**-(**R**) or **1d**-(**S**) as off-white solid ((**R**): 3.20 g, 10.8 mmol, 89%; (**S**): 3.34 g, 11.3 mmol, 93%).

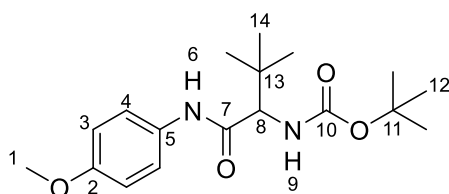
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.23 (s, 1H, H⁶), 7.47 – 7.35 (m, 2H, H⁴), 6.93 – 6.76 (m, 2H, H³), 5.06 (d, ³*J*_{H-H} = 7.2 Hz, 1H, H⁹), 4.39 – 4.16 (m, 1H, H⁸), 3.78 (s, 3H, H¹), 1.46 (s, 9H, H¹²), 1.43 (d, ³*J*_{H-H} = 7.1 Hz, 3H, H¹³).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 170.7 (C⁷), 156.6 (C¹⁰), 156.2 (C²), 131.0 (C⁵), 121.8 (C⁴), 114.3 (C³), 80.8 (C¹¹), 55.6 (C¹), 50.9 (C⁸), 28.5 (C¹²), 17.8 (C¹³).

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₅H₂₃N₂O₄ [M+H]⁺: 295.1658; found: 295.1653.

FTIR: $\tilde{\nu}$ = 820 (s), 1030 (s), 1167 (s), 1231 (s), 1318 (s), 1664 (s), 1686 (s), 3336 (m) cm⁻¹.

4-Methoxyphenylamino-*t*Leu-Boc (**R**)-**1e**, (**S**)-**1e**



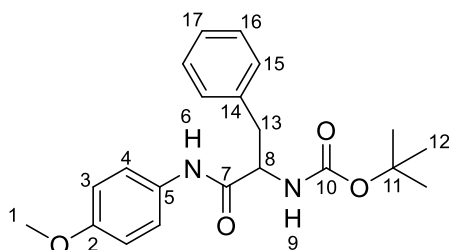
According to GP A, 1.00 g (8.12 mmol, 1.00 eq.) *para*-anisidine, 2.82 g (12.2 mmol, 1.50 eq.) Boc-*t*Leu-OH, 5.22 g (12.2 mmol, 1.50 eq.) COMU and 1.14 mL (12.2 mmol, 1.50 eq.) DIPEA was used. The crude product was purified via column chromatography to obtain **1e**-(**R**) or **1e**-(**S**) as light yellow solid ((**R**): 2.35 g, 6.98 mmol, 86%; (**S**): 2.23 g, 6.33 mmol, 78%).

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 7.89 (s, 1H, H⁶), 7.43 – 7.34 (m, 2H, H⁴), 6.88 – 6.72 (m, 2H, H³), 5.44 (d, ³*J*_{H-H} = 9.5 Hz, 1H, H⁹), 4.04 (d, ³*J*_{H-H} = 9.4 Hz, 1H, H⁸), 3.77 (s, 3H, H¹), 1.42 (s, 9H, H¹²), 1.06 (s, 9H, H¹⁴).

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 169.5 (C⁷), 156.6 (C¹⁰), 156.3 (C²), 130.6 (C⁵), 122.0 (C⁴), 114.2 (C³), 80.1 (C¹¹), 63.0 (C⁸), 55.6 (C¹), 34.9 (C¹³), 28.5 (C¹²), 26.7 (C¹⁴).

FTIR: $\tilde{\nu}$ = 821 (s), 1040 (s), 1182 (s), 1231 (s), 1398 (s), 1501 (s), 1657 (s), 2982 (w), 3324 (w) cm⁻¹.

4-Methoxyphenylamino-Phe-Boc (**R**)-**1f**, (**S**)-**1f**



According to GP A, 1.25 g (10.2 mmol, 1.00 eq.) *para*-anisidine, 4.04 g (15.2 mmol, 1.50 eq.) Boc-Phe-OH, 6.52 g (15.2 mmol, 1.50 eq.) COMU and 2.65 mL (15.2 mmol, 1.50 eq.) DIPEA was used. The crude product was purified via column chromatography to obtain **1f-(R)** or **1f-(S)** as a brown crystalline solid ((*R*): 1.99 g, 5.38 mmol, 53%; (*S*): 2.41 g, 6.50 mmol, 64%).

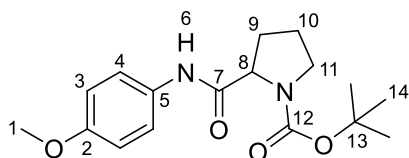
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 7.77 (s, 1H, H⁶), 7.32 – 7.17 (m, 7H, H^{4,15,16,17}), 6.90 – 6.67 (m, 2H, H³), 5.31 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz, 1H, H⁹), 4.49 (s, 1H, H⁸), 3.77 (s, 3H, H¹), 3.12 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 2H, H¹³), 1.41 (s, 9H, H¹²).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 169.7 (C⁷), 156.8 (C²), 155.9 (C¹⁰), 136.8 (C¹⁴), 130.4 (C⁵), 129.5 (C^{4/15/16}), 128.9 (C^{4/15/16}), 127.2 (C¹⁷), 122.2 (C^{4/15/16}), 114.2 (C³), 80.8 (C¹¹), 56.7 (C⁸), 55.6 (C¹), 38.8 (C¹³), 28.4 (C¹²).

HRMS (ESI): m/z calcd. for C₂₁H₂₇N₂O₄ [M+H]⁺: 371.1971; found: 371.1968.

FTIR: $\tilde{\nu} = 822$ (s), 1025 (s), 1162 (s), 1233 (m), 1301 (m), 1510 (s), 1600 (w), 1660 (m), 2973 (w), 3308 (w) cm⁻¹.

4-Methoxyphenylamino-Pro-Boc (**R**)-**1g**, (**S**)-**1g**



According to GP A, 1.25 g (10.2 mmol, 1.00 eq.) *para*-anisidine, 4.04 g (15.2 mmol, 1.50 eq.) Boc-Pro-OH 3.28 g (15.2 mmol, 1.50 eq.) COMU and 2.65 mL (15.2 mmol, 1.50 eq.) DIPEA was used. The crude product was purified via column chromatography to obtain **1g-(R)** or **1g-(S)** as a brown solid ((*R*): 2.47 g, 7.71 mmol, 76%; (*S*): 2.24 g, 7.00 mmol, 69%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 9.28 (s, 1H, H⁶), 7.42 – 7.37 (m, 2H, H⁴), 6.81 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, 2H, H³), 4.41 – 4.59 (m, 1H, H⁸), 3.76 (s, 3H, H¹), 3.39 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 36.9$ Hz, 2H, H¹¹), 2.46 (s, 1H, H⁹), 2.22 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, 1H, H^{9'}), 1.80 – 1.95 (m, 2H, H¹⁰), 1.47 (s, 9H, H¹⁴).

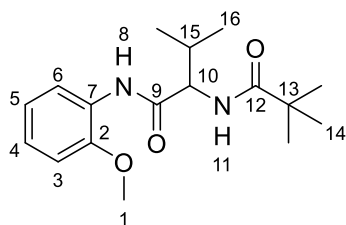
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 164.9 (C¹²), 158.8 (C⁷), 156.4 (C²), 126.1 (C⁵), 121.4 (C⁴), 114.2 (C³), 81.0 (C¹³), 63.1 (C⁸), 55.6 (C¹), 47.3 (C¹¹), 28.5 (C¹⁴), 28.4 (C¹⁰), 27.5 (C⁹).

HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₇H₂₅N₂O₄ [M+H]⁺: 321.1814; found: 321.1809.

FTIR: $\tilde{\nu}$ = 759 (s), 830 (s), 1030 (s), 1158 (s), 1244 (m), 1411 (s), 1512 (s), 1666 (s), 2973 (w), 3318 (w) cm^{-1} .

Synthesis of Pivaloyl amino acid anisidine diamide

2-Methoxyphenylamino-Val-Piv (**R**)-**2a**, (**S**)-**2a**



According to GP B, **1a** (1.00 g, 3.10 mmol, 1.00 eq.), HCl (9.31 mL, 46.5 mmol, 15.0 eq.) and after evaporation DIPEA (2.70 mL, 15.5 mmol, 5.00 eq.) and pivaloyl chloride (0.955 mL, 935 mg, 7.75 mmol, 2.50 eq.) was used. **2a** was obtained as off-white solid ((*R*): 836 mg, 2.73 mmol, 88%; (*S*): 798 mg, 2.60 mmol, 84%).

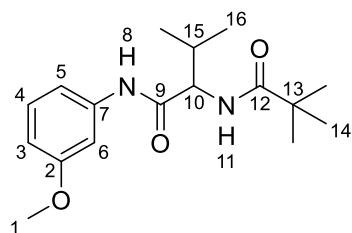
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.32 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.7$ Hz, 1H, H⁶), 8.10 (s, 1H, H⁸), 7.06 (ddd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.7$ Hz, 1H, H⁴), 6.95 (td, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.4$ Hz, 1H, H⁵), 6.88 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.4$ Hz, 1H, H³), 6.33 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz, 1H, H¹¹), 4.44 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.5$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 1H, H¹⁰), 3.87 (s, 3H, H¹), 2.31 – 2.17 (m, 1H, H¹⁵), 1.25 (s, 9H, H¹⁴), 0.99 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$ Hz, 6H, H¹⁶).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 178.6 (C¹²), 169.6 (C⁹), 148.2 (C²), 127.2 (C⁷), 124.3 (C⁴), 121.1 (C⁵), 120.0 (C⁶), 110.1 (C³), 59.1 (C¹⁰), 55.8 (C¹), 39.1 (C¹³), 31.5 (C¹⁵), 27.7 (C¹⁴), 19.4 (C¹⁶), 18.2 (C¹⁶).

HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₇H₂₇N₂O₃ [M+H]⁺: 307.2022; found: 307.2019.

FTIR: $\tilde{\nu}$ = 813 (w), 1031 (m), 1222 (s), 1253 (s), 1461 (s), 1537 (s), 1634 (s), 1666 (s), 2362 (w), 2958 (m), 3276 (b) cm^{-1} .

3-Methoxyphenylamino-Val-Piv (**R**)-**2b**, (**S**)-**2b**



According to GP B, **1b** (1.00 g, 3.10 mmol, 1.00 eq.), HCl (9.31 mL, 46.5 mmol, 15.0 eq.) and after evaporation DIPEA (2.70 mL, 15.5 mmol, 5.00 eq.) and pivaloyl chloride (0.955 mL, 935 mg, 7.75 mmol, 2.50 eq.) was used. **2b** was obtained as off-white solid ((*R*): 788 mg, 2.57 mmol, 83%; (*S*): 864 mg, 2.82 mmol, 91%).

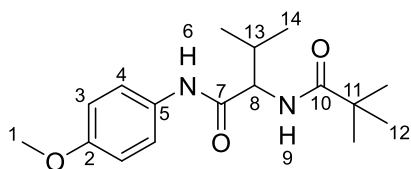
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ = 8.80 (s, 1H, H⁸), 7.28 – 7.23 (m, 1H, H⁶), 7.15 (t, ³*J*_{H-H} = 8.1 Hz, 1H, H⁴), 7.01 (ddd, ³*J*_{H-H} = 8.0 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 2.0 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 1.0 Hz, 1H, H⁵), 6.63 (ddd, ³*J*_{H-H} = 8.3 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 2.5 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 0.9 Hz, 1H, H³), 6.47 (d, ³*J*_{H-H} = 8.5 Hz, 1H, H¹¹), 4.50 – 4.42 (m, 1H, H¹⁰), 3.74 (s, 3H, H¹), 2.29 – 2.15 (m, 1H, H¹⁵), 1.24 (s, 10H, H¹⁴), 1.04 (d, ³*J*_{H-H} = 6.7 Hz, 3H, H¹⁶), 1.01 (d, ³*J*_{H-H} = 6.8 Hz, 3H, H^{16'}).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ = 179.3 (C¹²), 170.4 (C⁹), 160.2 (C²), 139.1 (C⁷), 129.7 (C⁴), 112.5 (C⁵), 110.6 (C³), 105.7 (C⁶), 59.6 (C¹⁰), 55.4 (C¹), 39.1 (C¹³), 31.0 (C¹⁵), 27.7 (C¹⁴), 19.5 (C¹⁶), 18.7 (C^{16'}).

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₇H₂₇N₂O₃ [M+H]⁺: 307.2022; found: 307.2019.

FTIR: $\tilde{\nu}$ = 686 (s), 780 (s), 1040 (m), 1157 (s), 1227 (s), 1454 (s), 1525 (s), 1615 (s), 2362 (b), 2960 (w), 3312 (b) cm⁻¹.

4-Methoxyphenylamino-Val-Piv (**R**)-**2c**, (**S**)-**2c**



According to GP B, **1c** (1.00 g, 3.10 mmol, 1.00 eq.), HCl (9.31 mL, 46.5 mmol, 15.0 eq.) and after evaporation DIPEA (2.70 mL, 15.5 mmol, 5.00 eq.) and pivaloyl chloride (0.955 mL, 935 mg, 7.75 mmol, 2.50 eq.) was used. **2c** was obtained as off-white solid ((*R*): 769 mg, 2.51 mmol, 81%; (*S*): 807 mg, 2.64 mmol, 85%).

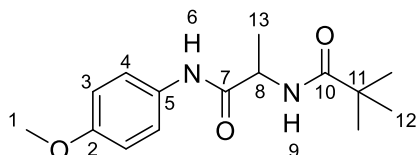
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.75 (s, 1H, H⁶), 7.45 – 7.36 (m, 2H, H⁴), 6.84 – 6.76 (m, 2H, H³), 6.50 (d, ³*J*_{H-H} = 8.6 Hz, 1H, H⁹), 4.48 (dd, ³*J*_{H-H} = 8.6 Hz, ³*J*_{H-H} = 7.7 Hz, 1H, H⁸), 3.76 (s, 3H, H¹), 2.27 – 2.14 (m, 1H, H¹³), 1.22 (s, 9H, H¹²), 1.02 (dd, ³*J*_{H-H} = 12.7 Hz, ³*J*_{H-H} = 6.7 Hz, 6H, H¹⁴).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 179.1 (C¹⁰), 170.1 (C⁷), 156.6 (C²), 131.0 (C⁵), 122.2 (C⁴), 114.1 (C³), 59.2 (C⁸), 55.6 (C¹), 39.1 (C¹¹), 31.3 (C¹³), 27.7 (C¹²), 19.5 (C¹⁴), 18.7 (C^{14'}).

HRMS (ESI): m/z calcd. for $C_{17}H_{27}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 307.2022; found: 307.2018.

FTIR: $\tilde{\nu}$ = 825 (s), 1038 (m), 1173 (m), 1242 (s), 1510 (s), 1558 (m), 1638 (s), 2962 (b), 3355 (w) cm^{-1} .

4-Methoxyphenylamino-Ala-Piv (**R**)-**2d**, (**S**)-**2d**



According to GP B, **1d** (1.00 g, 3.40 mmol, 1.00 eq.), HCl (10.2 mL, 51.0 mmol, 15.0 eq.) and after evaporation DIPEA (2.96 mL, 17.0 mmol, 5.00 eq.) and pivaloyl chloride (1.05 mL, 1.02 g, 8.49 mmol, 2.50 eq.) was used. **2d** was obtained as off-white solid ((*R*): 710 mg, 2.55 mmol, 75%; (*S*): 672 mg, 2.41 mmol, 71%).

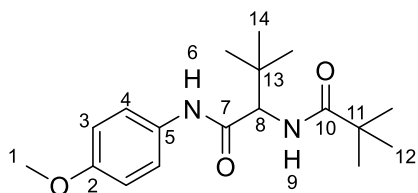
¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 9.02 (s, 1H, H⁶), 7.50 – 7.44 (m, 2H, H⁴), 6.87 – 6.81 (m, 2H, H³), 6.57 (d, ³ J_{H-H} = 7.3 Hz, 1H, H⁹), 4.80 – 4.72 (m, 1H, H⁸), 3.78 (s, 3H, H¹), 1.48 (d, ³ J_{H-H} = 7.0 Hz, 3H, H¹³), 1.23 (s, 9H, H¹²).

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 179.0 (C¹⁰), 170.7 (C⁷), 156.5 (C²), 131.3 (C⁵), 121.9 (C⁴), 114.1 (C³), 55.6 (C¹), 49.5 (C⁸), 38.9 (C¹¹), 27.6 (C¹²), 18.7 (C¹³).

HRMS (ESI): m/z calcd. for $C_{15}H_{23}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 279.1709; found: 279.1704.

FTIR: $\tilde{\nu}$ = 758 (w), 827 (s), 951 (w), 1034 (m), 1234 (s), 1297 (m), 1528 (s), 1632 (s), 2361 (w), 2967 (w), 3304 (b) cm^{-1} .

4-Methoxyphenylamino-*t*Leu-Piv (**R**)-**2e**, (**S**)-**2e**



According to GP B, **1e** (1.00 g, 2.97 mmol, 1.00 eq.), HCl (8.92 mL, 44.6 mmol, 15.0 eq.) and after evaporation DIPEA (2.59 mL, 14.9 mmol, 5.00 eq.) and pivaloyl chloride (915 μ L, 896 mg, 7.43 mmol, 2.50 eq.) was used. **2e** was obtained as off-white solid ((*R*): 866 mg, 2.70 mmol, 91%; (*S*): 790 mg, 2.47 mmol, 83%).

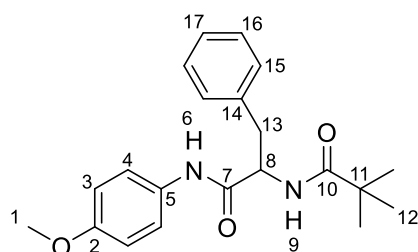
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.82 (s, 1H, H⁶), 7.43 – 7.33 (m, 2H, H⁴), 6.83 – 6.74 (m, 2H, H³), 6.52 (d, ³*J*_{H-H} = 9.3 Hz, 1H, H⁹), 4.65 (d, ³*J*_{H-H} = 9.3 Hz, 1H, H⁸), 3.75 (s, 3H, H¹), 1.22 (s, 9H, H¹²), 1.08 (s, 9H, H¹⁴).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 178.6 (C¹⁰), 169.4 (C⁷), 156.6 (C²), 130.8 (C⁵), 122.5 (C⁴), 114.0 (C³), 60.5 (C⁸), 55.6 (C¹), 39.1 (C¹¹), 35.3 (C¹³), 27.7 (C¹²), 26.8 (C¹⁴).

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₈H₂₉N₂O₃ [M+H]⁺: 321.2178; found: 321.2175.

FTIR: $\tilde{\nu}$ = 829 (s), 1041 (m), 1172 (m), 1234 (s), 1300 (m), 1505 (s), 1633 (m), 2362 (w), 2960 (w), 3286 (w) cm⁻¹.

4-Methoxyphenylamino-Phe-Piv (**R**)-**2f**, (**S**)-**2f**



According to GP B, **1f** (1.00 g, 2.70 mmol, 1.00 eq.), HCl (8.10 mL, 40.5 mmol, 15.0 eq.) and after evaporation DIPEA (2.35 mL, 13.5 mmol, 5.00 eq.) and pivaloyl chloride (831 μ L, 814 mg, 6.75 mmol, 2.50 eq.) was used. **2f** was obtained as off-white solid ((*R*): 707 mg, 2.00 mmol, 74%; (*S*): 812 mg, 2.30 mmol, 85%).

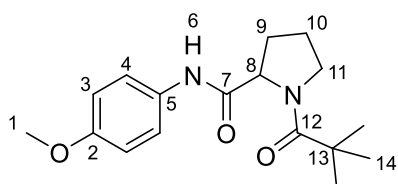
¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 8.47 (s, 1H, H⁶), 7.30 – 7.25 (m, 4H, H^{4,16}), 7.25 – 7.20 (m, 3H, H^{15,17}), 6.81 – 6.76 (m, 2H, H³), 6.54 (d, ³*J*_{H-H} = 7.6 Hz, 1H, H⁹), 4.88 (q, ³*J*_{H-H} = 7.3 Hz, 1H, H⁸), 3.76 (s, 3H, H¹), 3.16 (d, ³*J*_{H-H} = 7.2 Hz, 2H, H¹³), 1.13 (s, 9H, H¹²).

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 179.2 (C¹⁰), 169.6 (C⁷), 156.5 (C²), 136.8 (C¹⁴), 130.8 (C⁵), 129.5 (C¹⁵), 128.8 (C¹⁶), 127.1 (C¹⁷), 122.0 (C⁴), 114.1 (C³), 55.6 (C¹), 55.1 (C⁸), 38.9 (C¹¹), 38.4 (C¹³), 27.5 (C¹²).

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₁H₂₇N₂O₃ [M+H]⁺: 355.2022; found: 355.2018.

FTIR: $\tilde{\nu}$ = 825 (s), 1033 (m), 1171 (m), 1235 (s), 1302 (m), 1509 (s), 1631 (s), 2834 (w), 2959 (w), 3300 (w).

4-Methoxyphenylamino-Pro-Piv (**R**)-**2g**, (**S**)-**2g**



According to GP B, **1g** (1.00 g, 3.12 mmol, 1.00 eq.), HCl (9.36 mL, 46.8 mmol, 15.0 eq.) and after evaporation DIPEA (2.72 mL, 15.6 mmol, 5.00 eq.) and pivaloyl chloride (961 μ L, 941 mg, 7.80 mmol, 2.50 eq.) was used. **2g** was obtained as off-white solid ((*R*): 731 mg, 2.40 mmol, 77%; (*S*): 760 mg, 2.50 mmol, 80%).

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 9.14 (s, 1H, H₆), 7.42 – 7.38 (m, 2H, H⁴), 6.82 – 6.78 (m, 2H, H³), 4.81 (dd, ³*J*_{H-H} = 8.1 Hz, ³*J*_{H-H} = 3.0 Hz, 1H, H⁸), 3.76 (s, 3H, H¹), 3.75 – 3.71 (m, 1H, H¹¹), 3.70 (dd, ³*J*_{H-H} = 7.8 Hz, ³*J*_{H-H} = 4.7 Hz, 1H, H^{11'}), 2.42 – 2.38 (m, 1H, H⁹), 2.23 – 2.14 (m, 1H, H¹⁰), 1.97 (dd, ³*J*_{H-H} = 7.3 Hz, ³*J*_{H-H} = 4.7 Hz, 1H, H^{10'}), 1.89 – 1.82 (m, 1H, H^{9'}), 1.29 (s, 9H, H¹).

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) = 178.6 (C¹²), 169.8 (C⁷), 156.2 (C²), 131.7 (C⁵), 121.4 (C⁴), 114.1 (C³), 62.4 (C⁸), 55.6 (C¹), 48.5 (C¹¹), 39.5 (C¹³), 27.7 (C¹⁴), 26.2 (C⁹), 26.1 (C¹⁰).

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₇H₂₅N₂O₃ [M+H]⁺: 305.1865; found: 305.1862.

FTIR: $\tilde{\nu}$ = 826 (m), 1031 (s), 1167 (s), 1232 (s), 1409 (s), 1510 (s), 1599 (m), 1688 (s), 2969 (w), 3284 (b) cm⁻¹.

Titration experiments

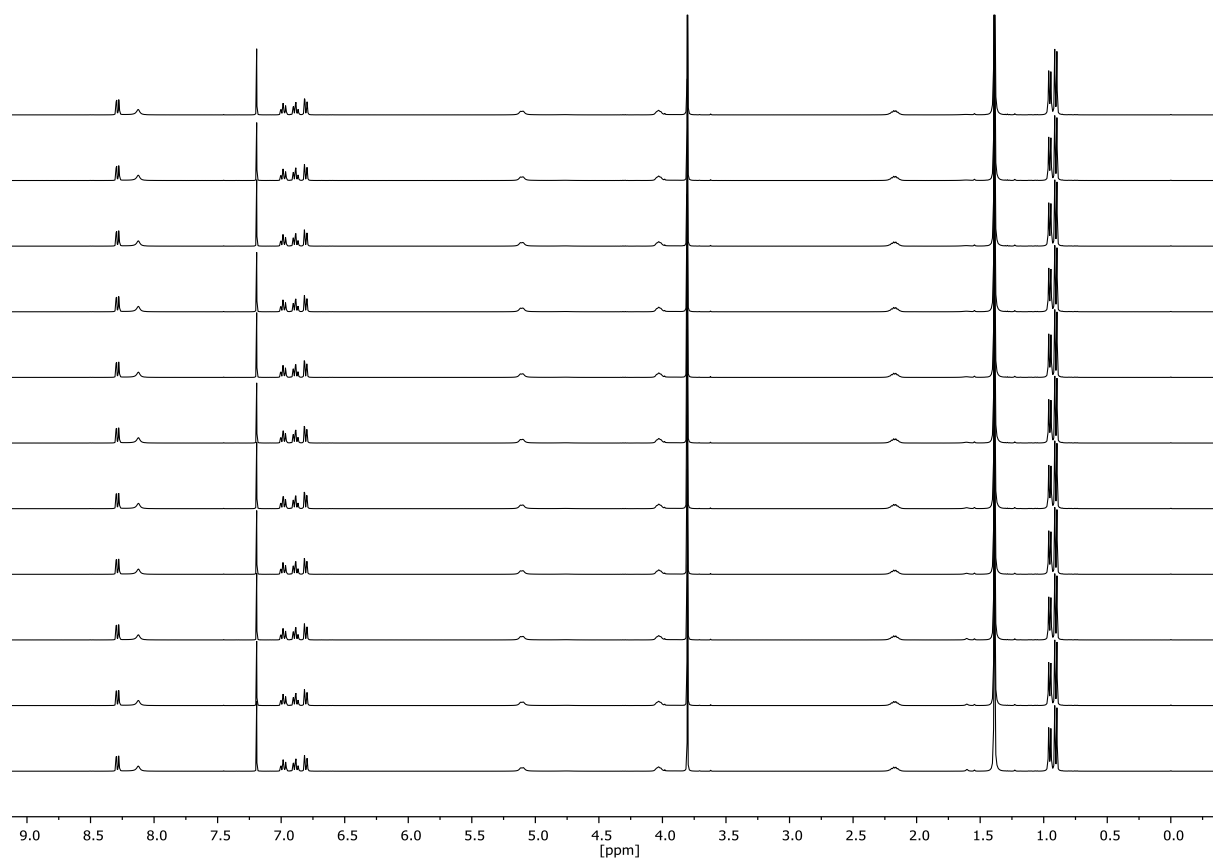


Figure S 1. ¹H NMR spectra of **1a**. Titration from 100:0 (*R:S*, top) to 0:100 (*R:S*, bottom) in 10% steps.

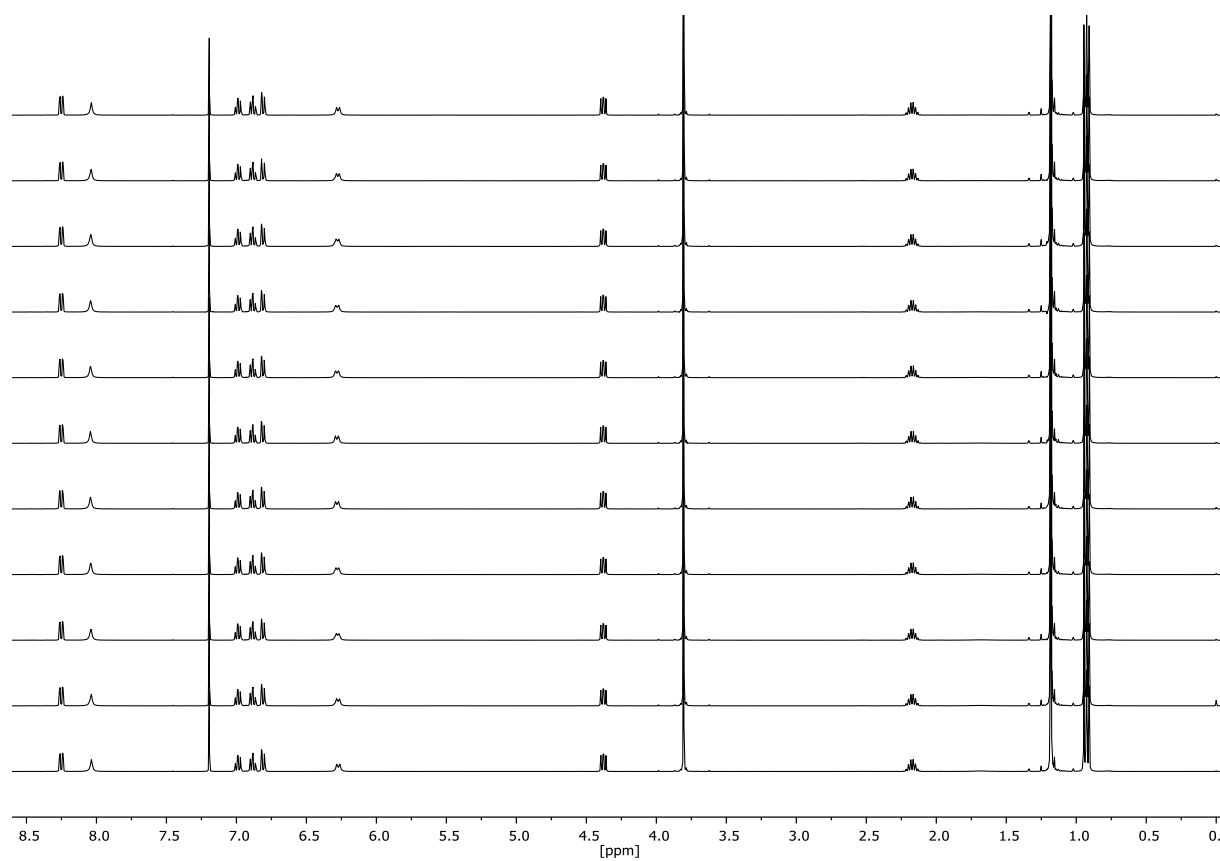


Figure S 2. ^1H NMR spectra of **2a**. Titration from 100:0 (*R:S*, top) to 0:100 (*R:S*, bottom) in 10% steps.

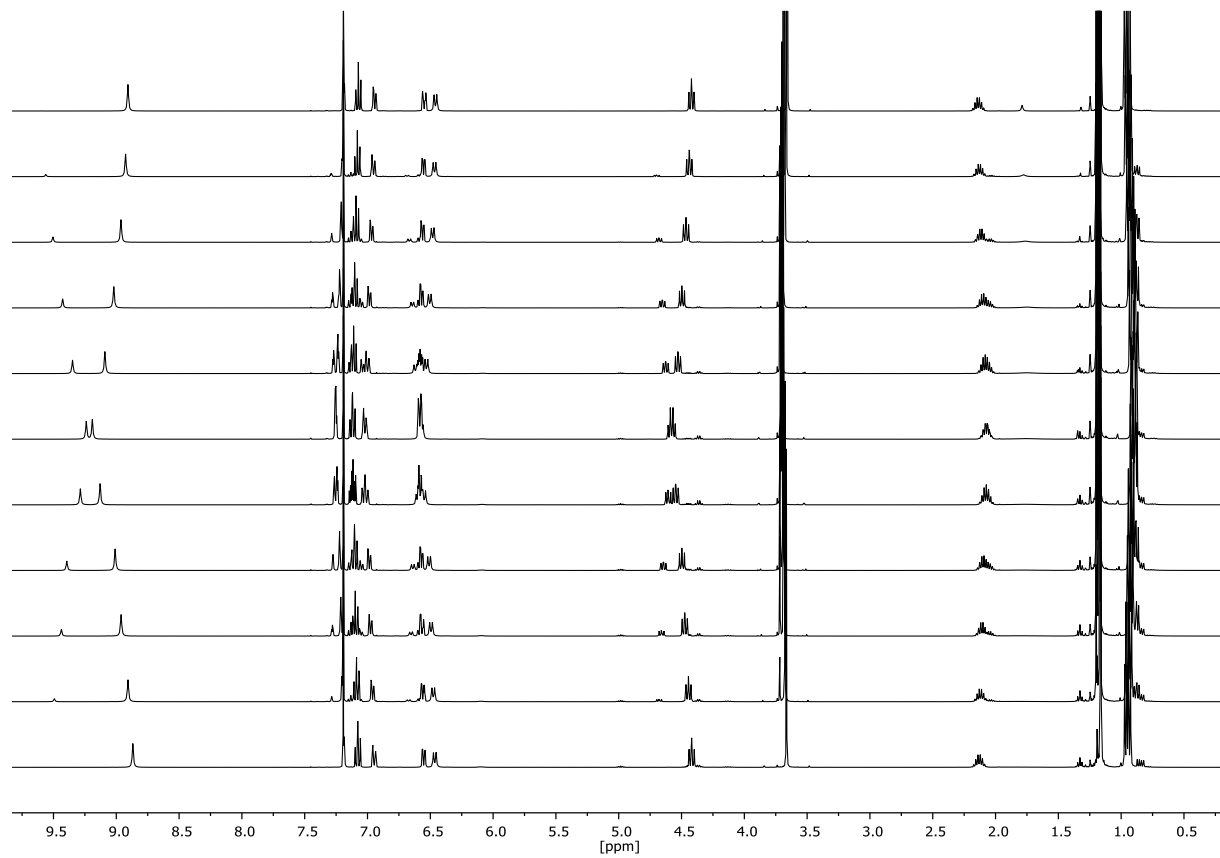


Figure S 3. ^1H NMR spectra of **2b**. Titration from 100:0 (*R:S*, top) to 0:100 (*R:S*, bottom) in 10% steps.

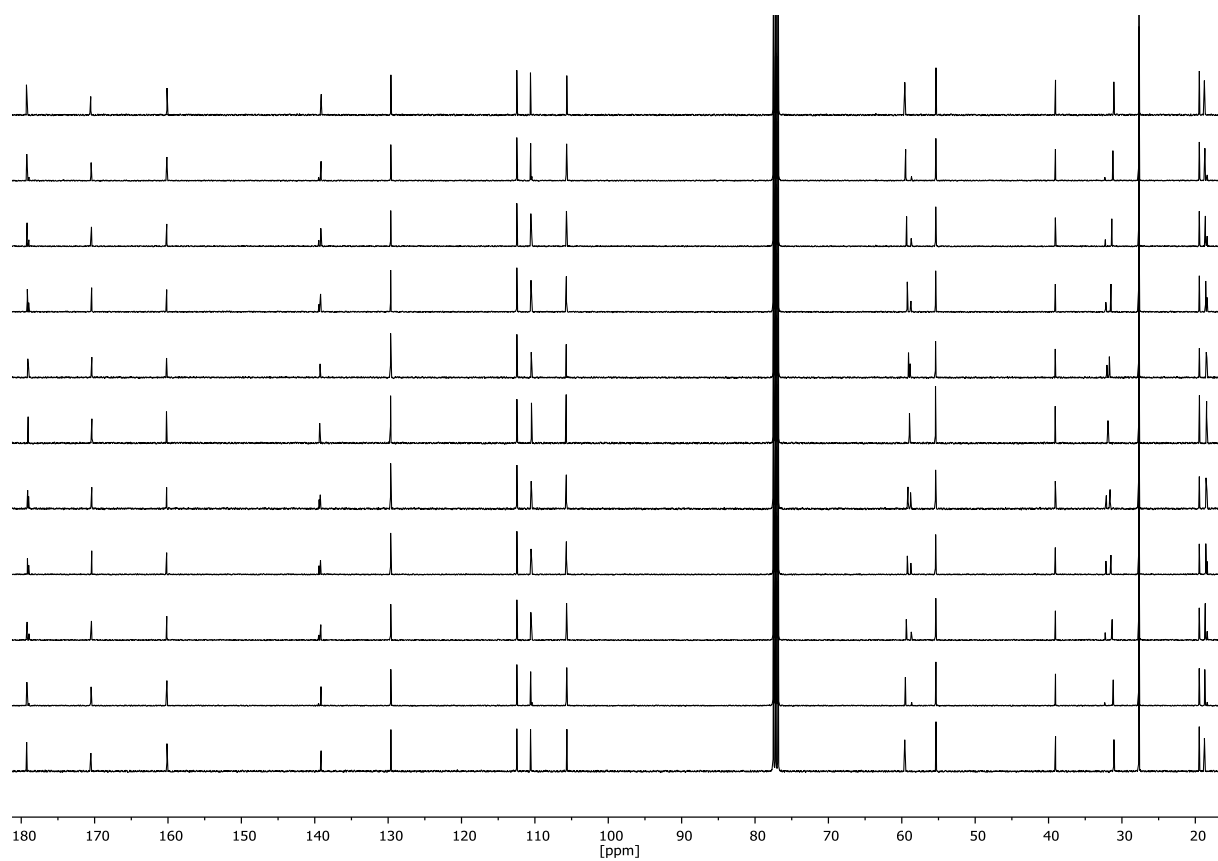


Figure S 4. ^{13}C NMR spectra of **2b**. Titration from 100:0 (*R:S*, top) to 0:100 (*R:S*, bottom) in 10% steps.

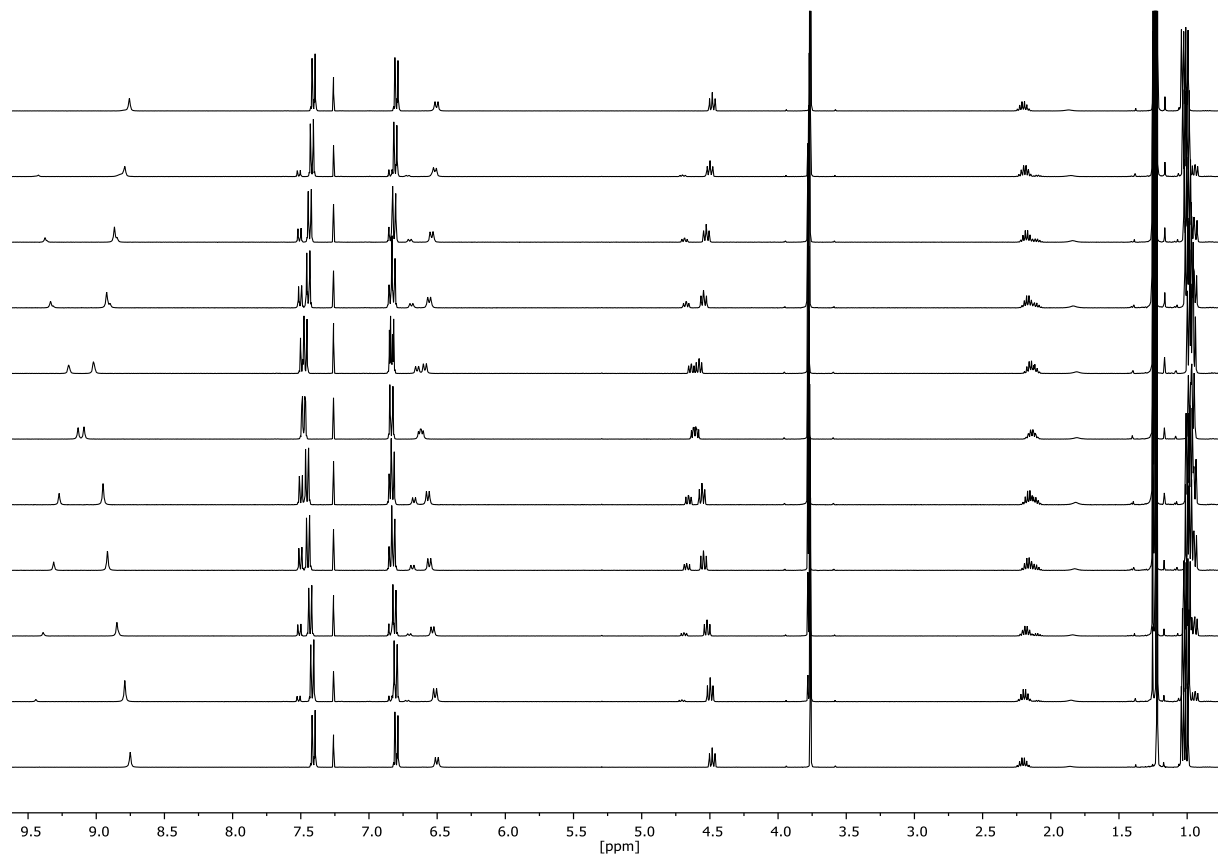


Figure S 5. ^1H NMR spectra of **2c**. Titration from 100:0 (*R:S*, top) to 0:100 (*R:S*, bottom) in 10% steps.

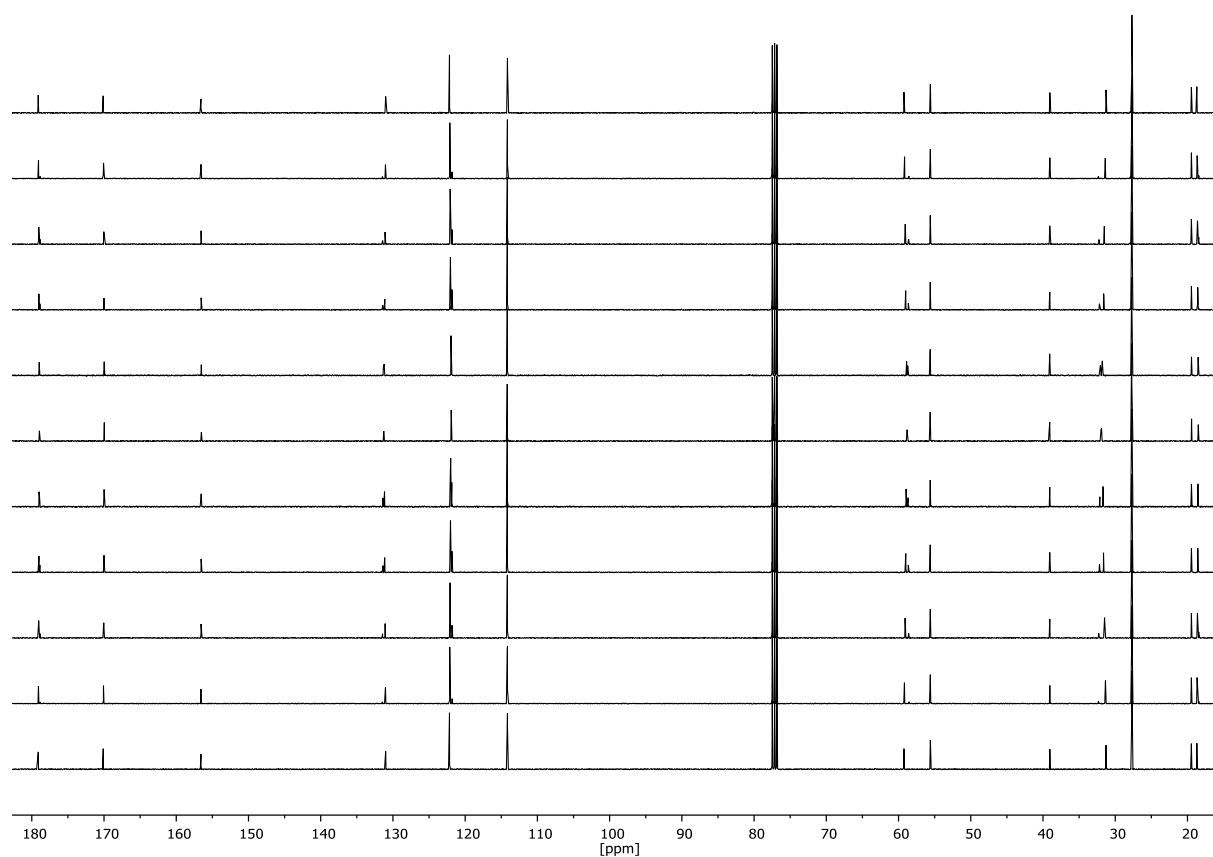


Figure S 6. ^{13}C NMR spectra of **2c**. Titration from 100:0 (*R:S*, top) to 0:100 (*R:S*, bottom) in 10% steps.

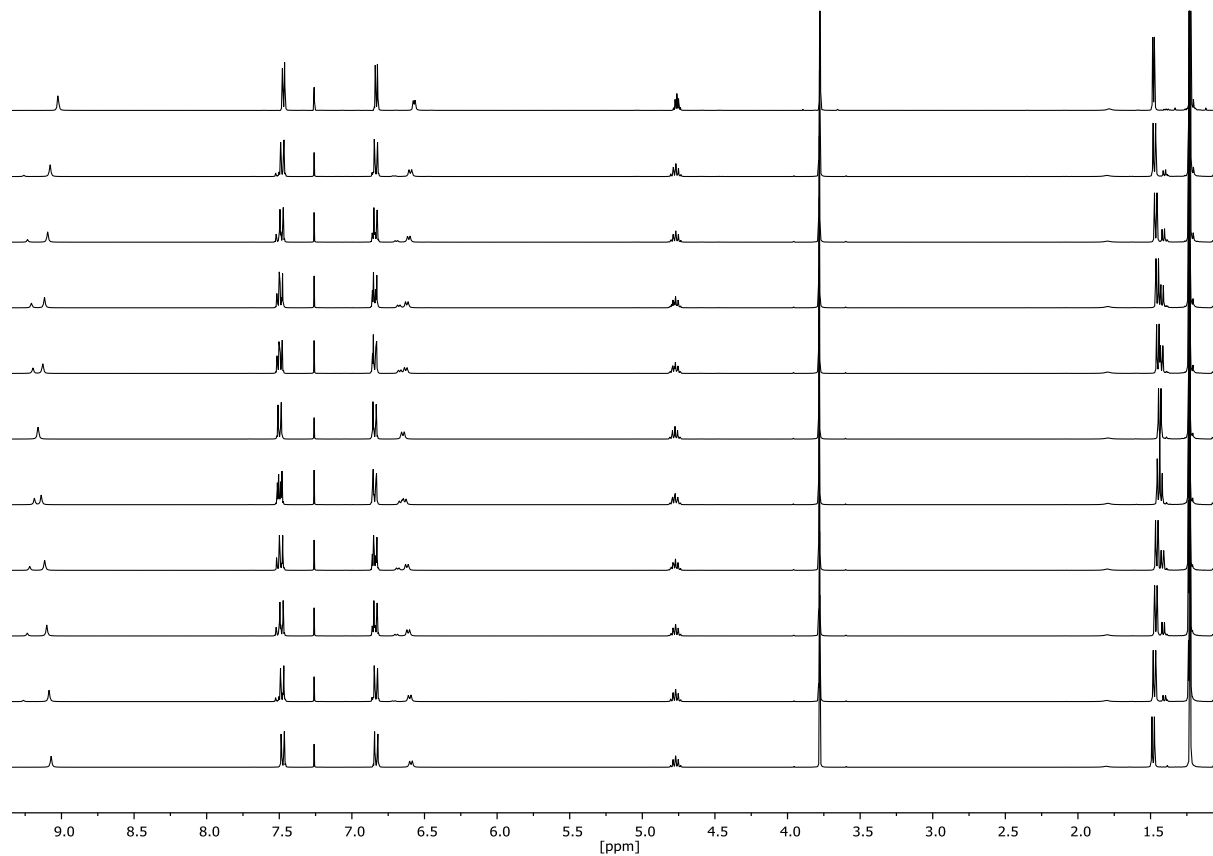


Figure S 7. ^1H NMR spectra of **2d**. Titration from 100:0 (*R:S*, top) to 0:100 (*R:S*, bottom) in 10% steps.

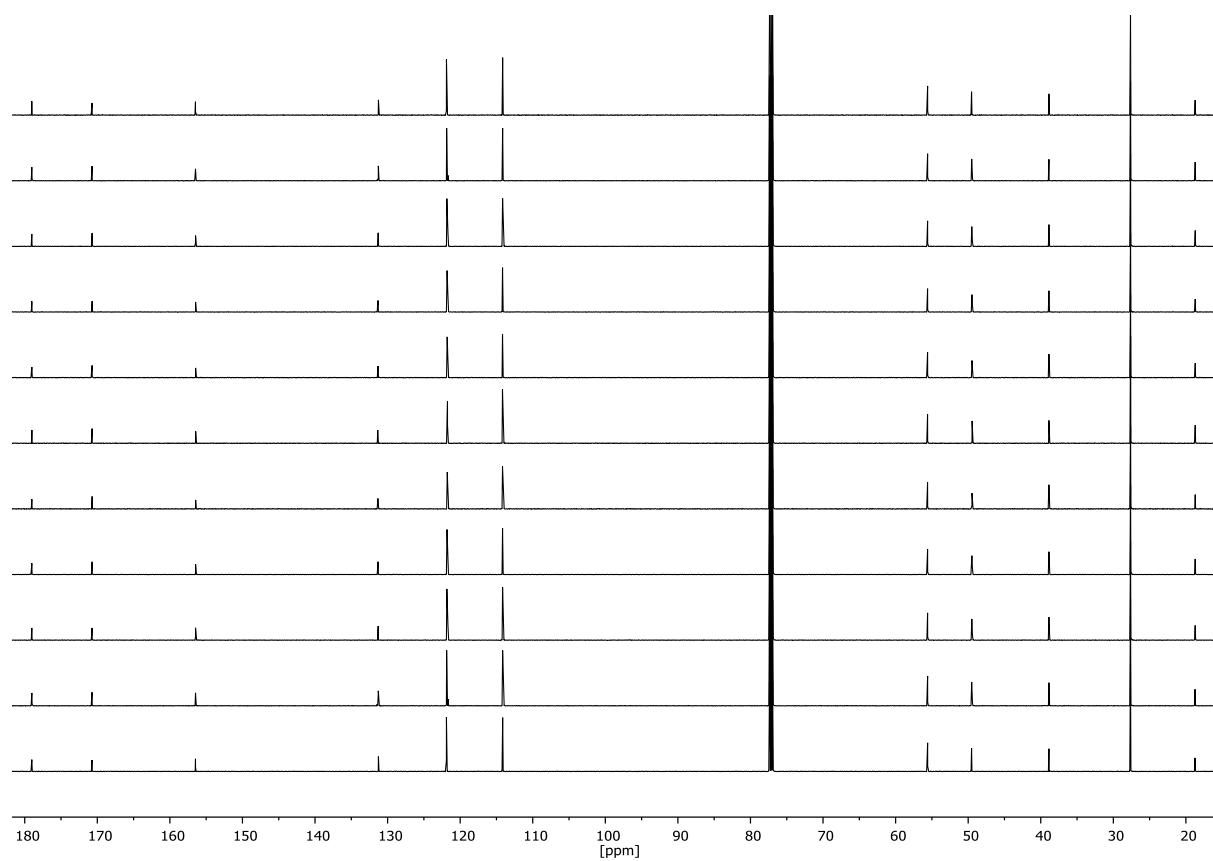


Figure S 8. ¹³C NMR spectra of **2d**. Titration from 100:0 (*R:S*, top) to 0:100 (*R:S*, bottom) in 10% steps.

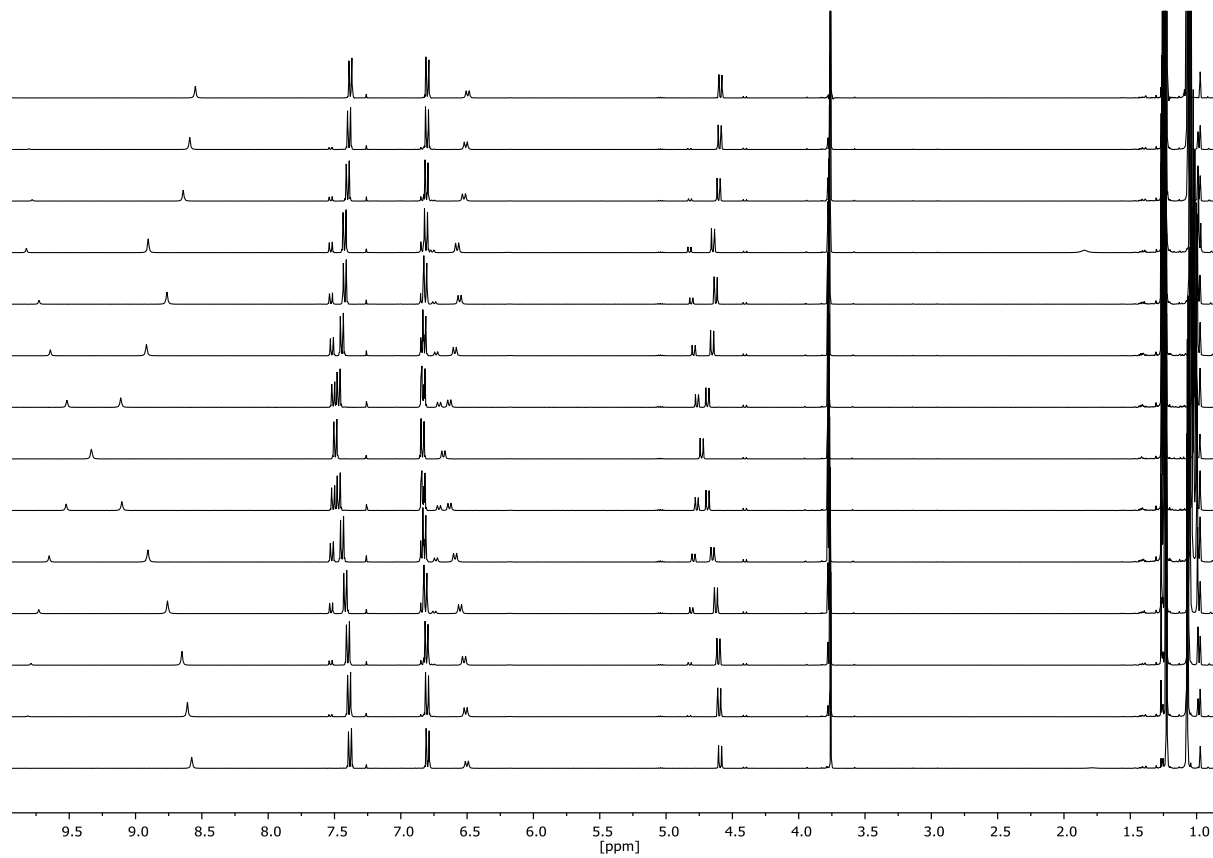


Figure S 9. ¹H NMR spectra of **2e**. Titration from 100:0 (*R:S*, top) to 0:100 (*R:S*, bottom) in 10% steps.

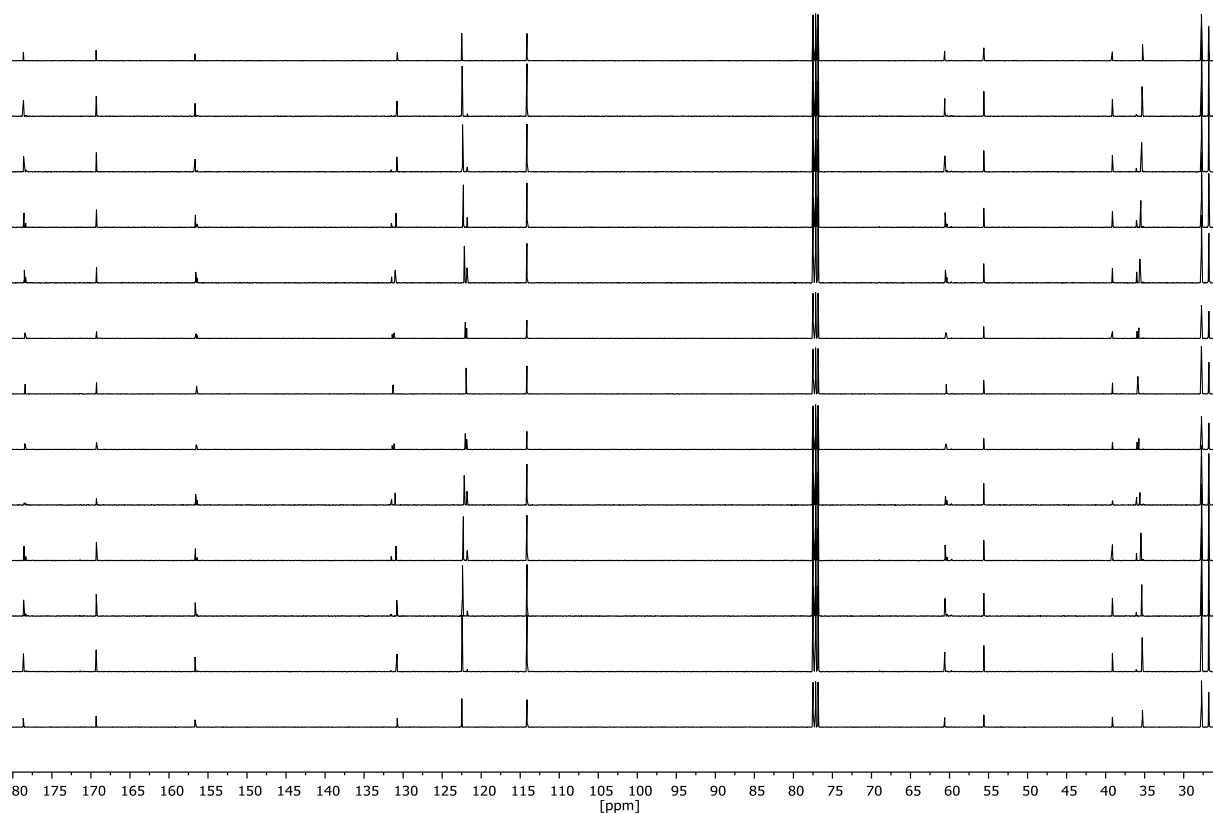


Figure S 10. ^{13}C NMR spectra of **2e**. Titration from 100:0 (*R:S*, top) to 0:100 (*R:S*, bottom) in 10% steps.

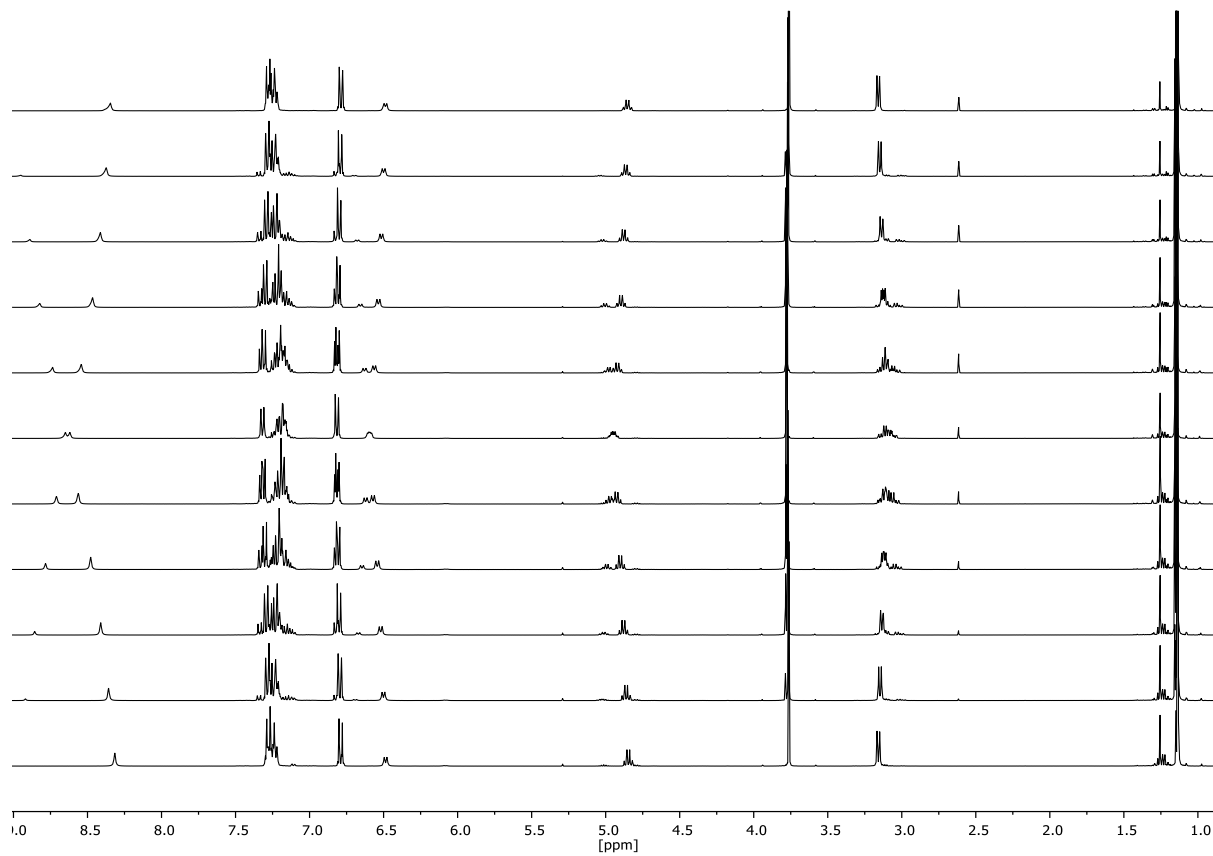


Figure S 11. ^1H NMR spectra of **2f**. Titration from 100:0 (*R:S*, top) to 0:100 (*R:S*, bottom) in 10% steps.

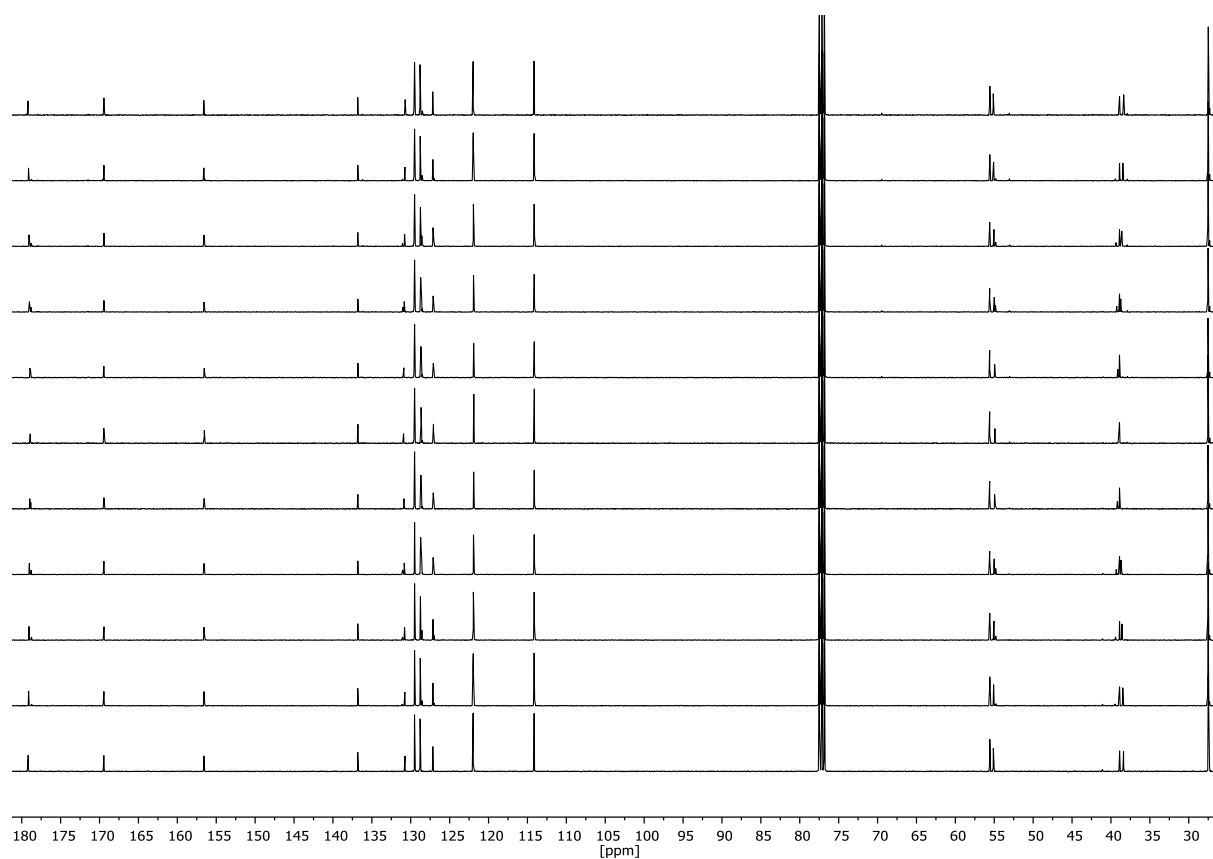


Figure S 12. ^{13}C NMR spectra of **2f**. Titration from 100:0 (*R:S*, top) to 0:100 (*R:S*, bottom) in 10% steps.

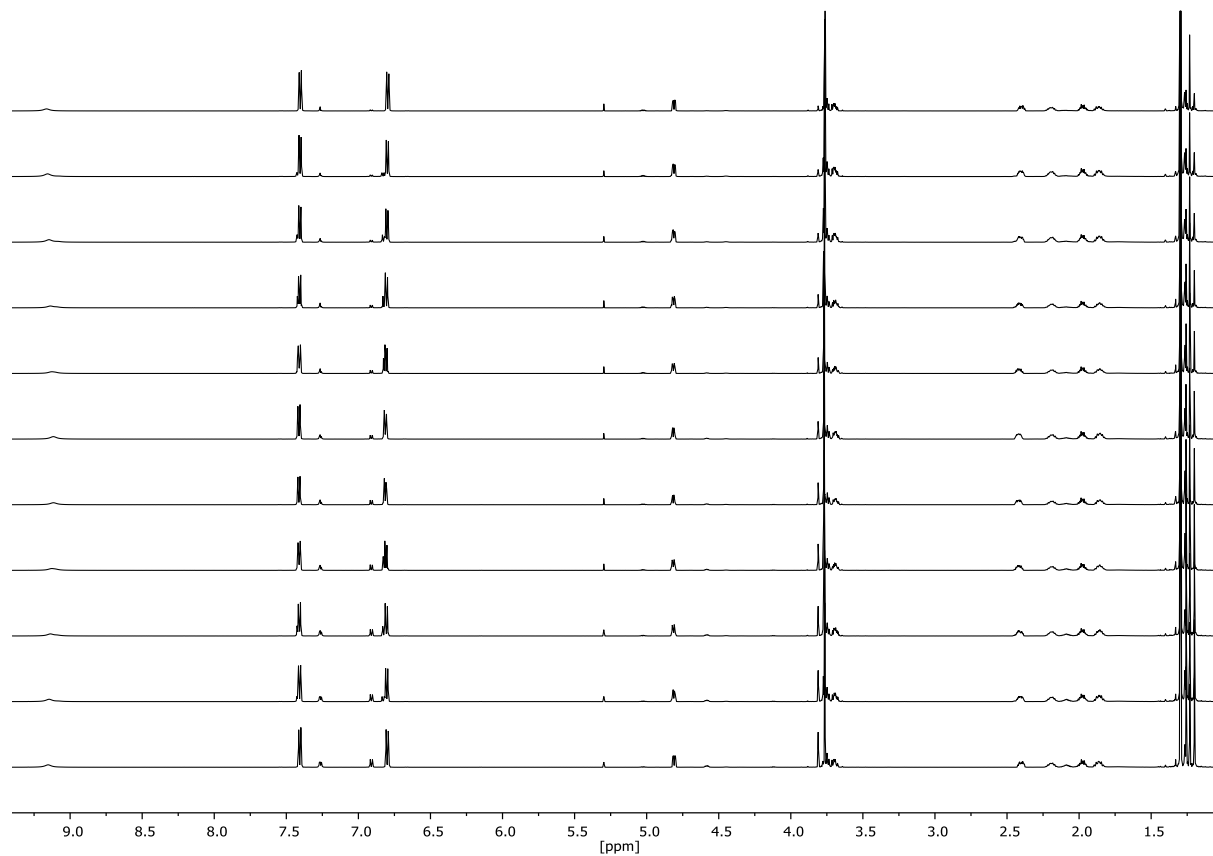


Figure S 13. ^1H NMR spectra of **2g**. Titration from 100:0 (*R:S*, top) to 0:100 (*R:S*, bottom) in 10% steps.

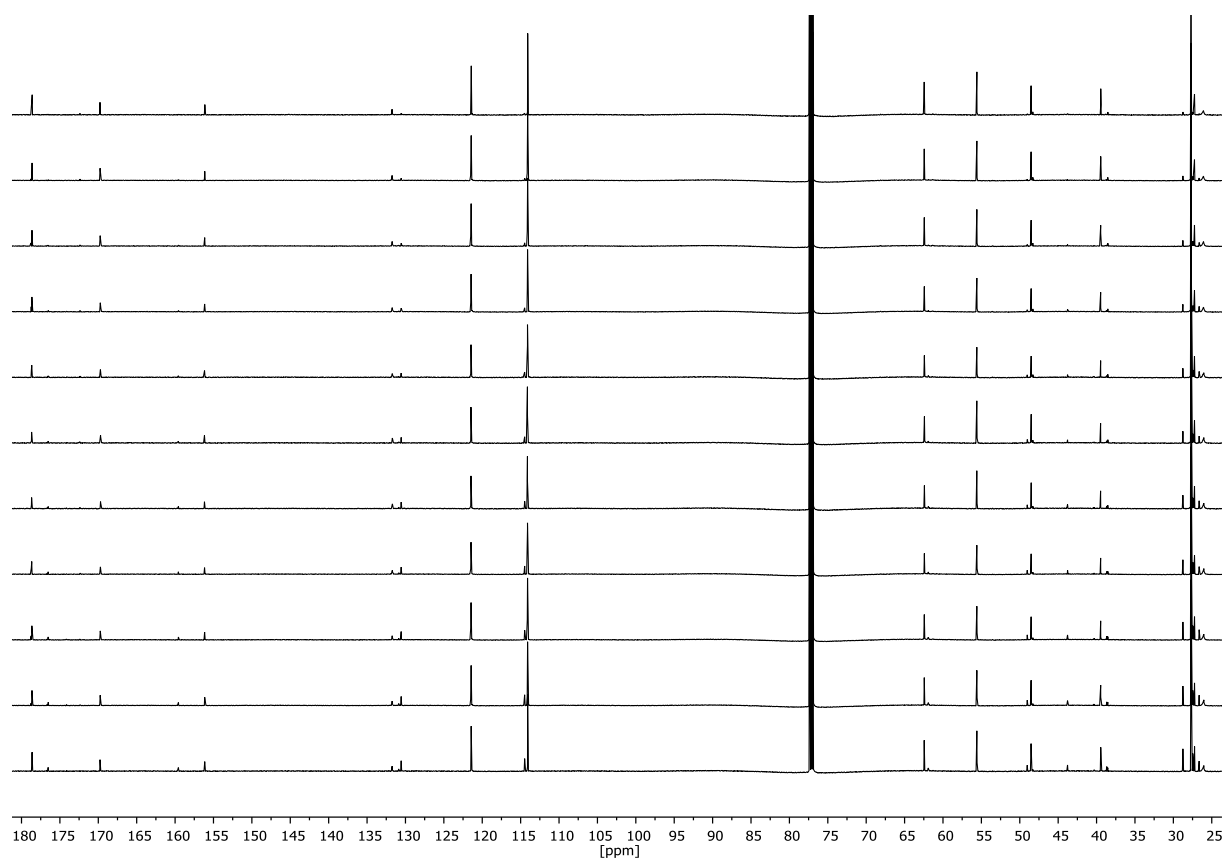


Figure S 14. ^{13}C NMR spectra of **2g**. Titration from 100:0 (*R:S*, top) to 0:100 (*R:S*, bottom) in 10% steps.

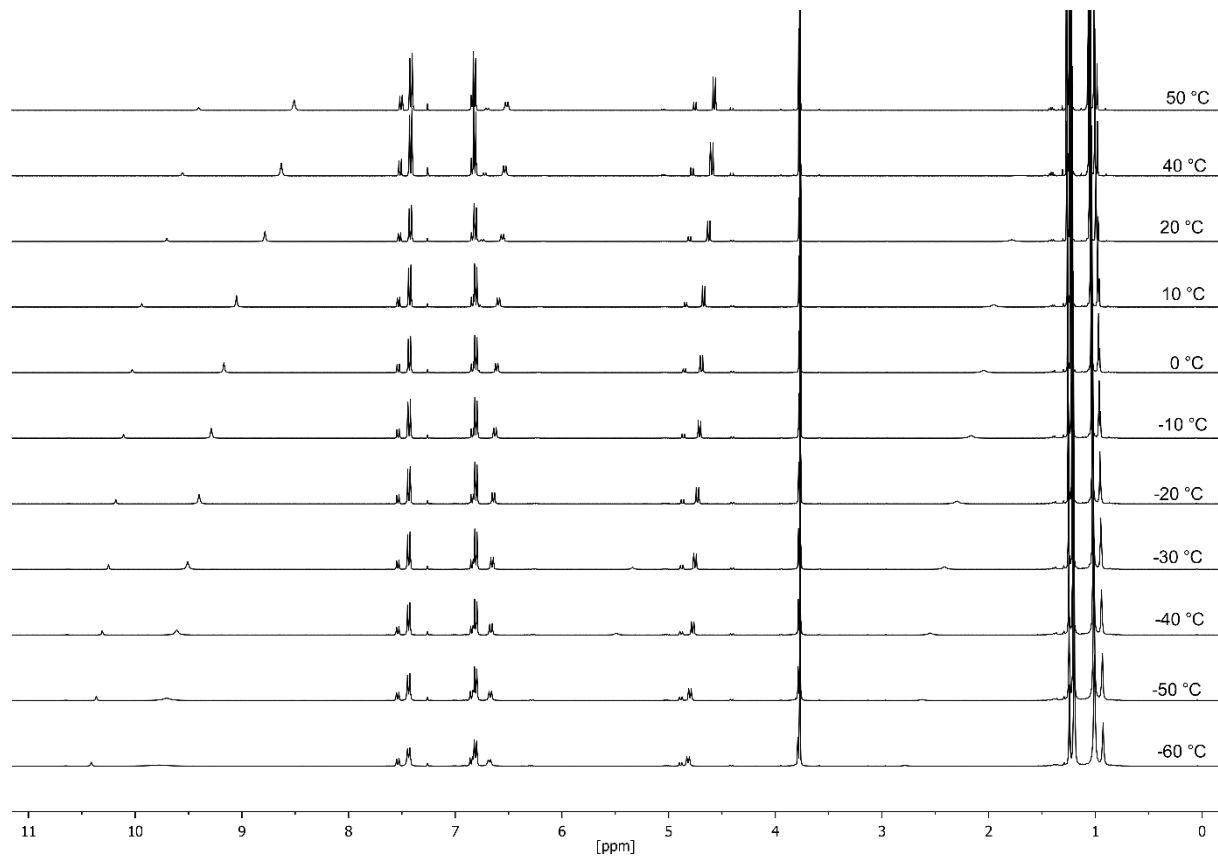


Figure S 15. ^1H NMR spectra of **2e** 80:20 (*R:S*) at different temperatures ($-60\text{ }^\circ\text{C}$ to $50\text{ }^\circ\text{C}$).

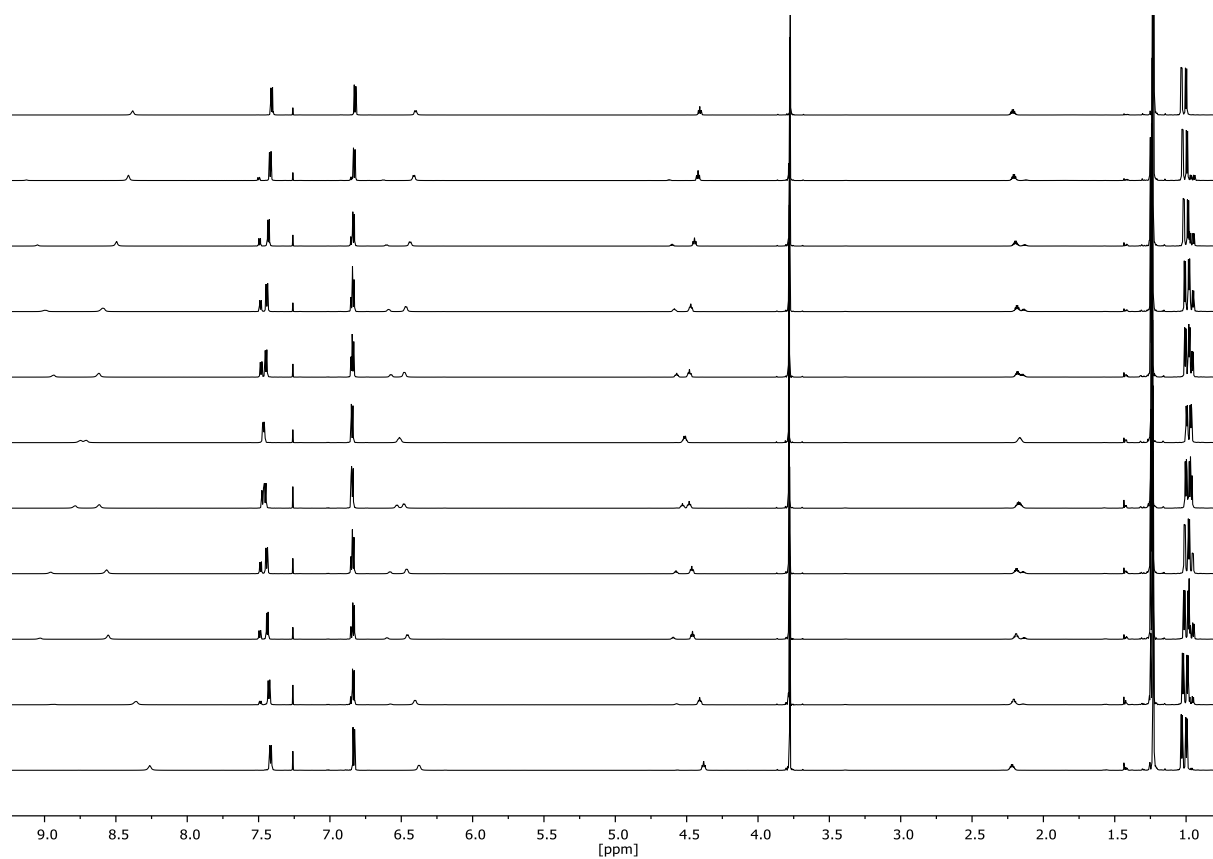


Figure S 16. ¹H NMR spectra of **2c**. Titration from 100:0 (top) to 0:100 (bottom) in 10% steps (c = 33 mM).

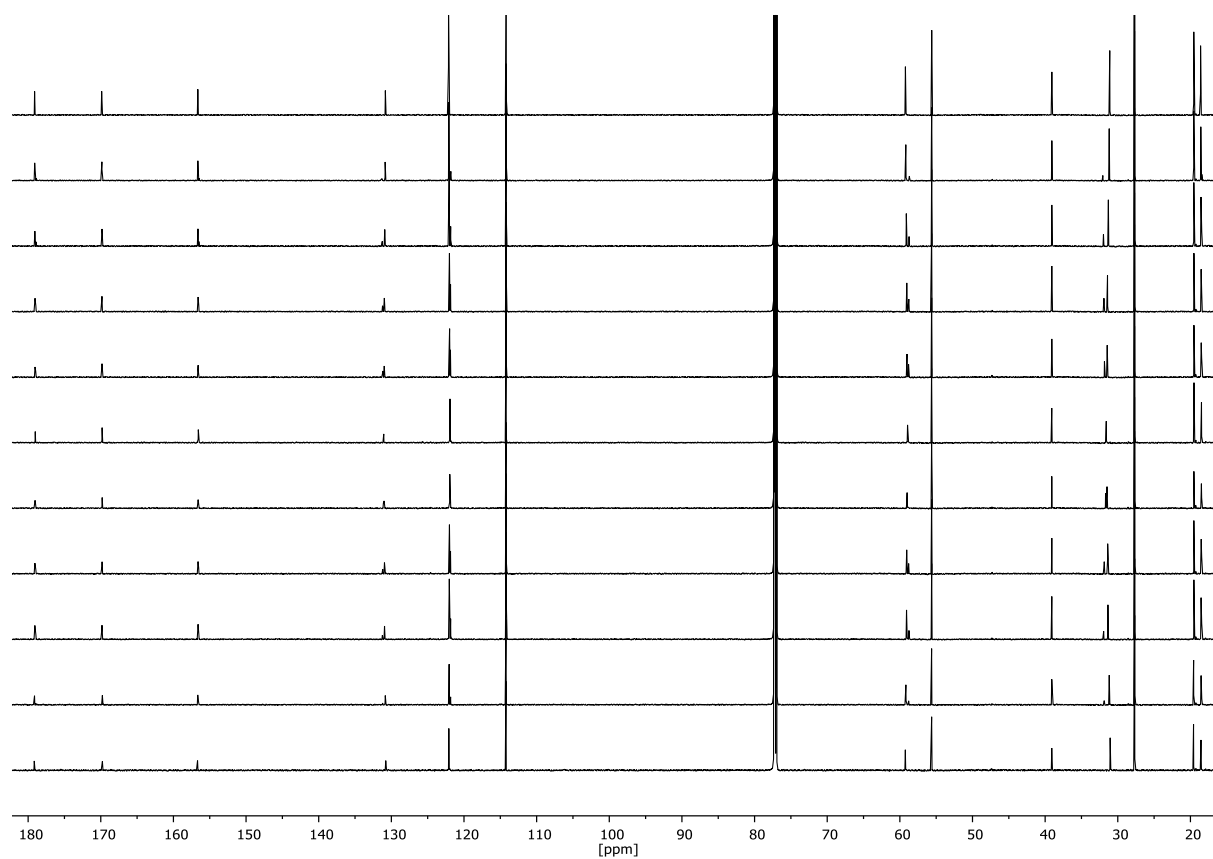


Figure S 17. ^{13}C NMR spectra of **2c**. Titration from 100:0 (top) to 0:100 (bottom) in 10% steps ($c=33$ mM).

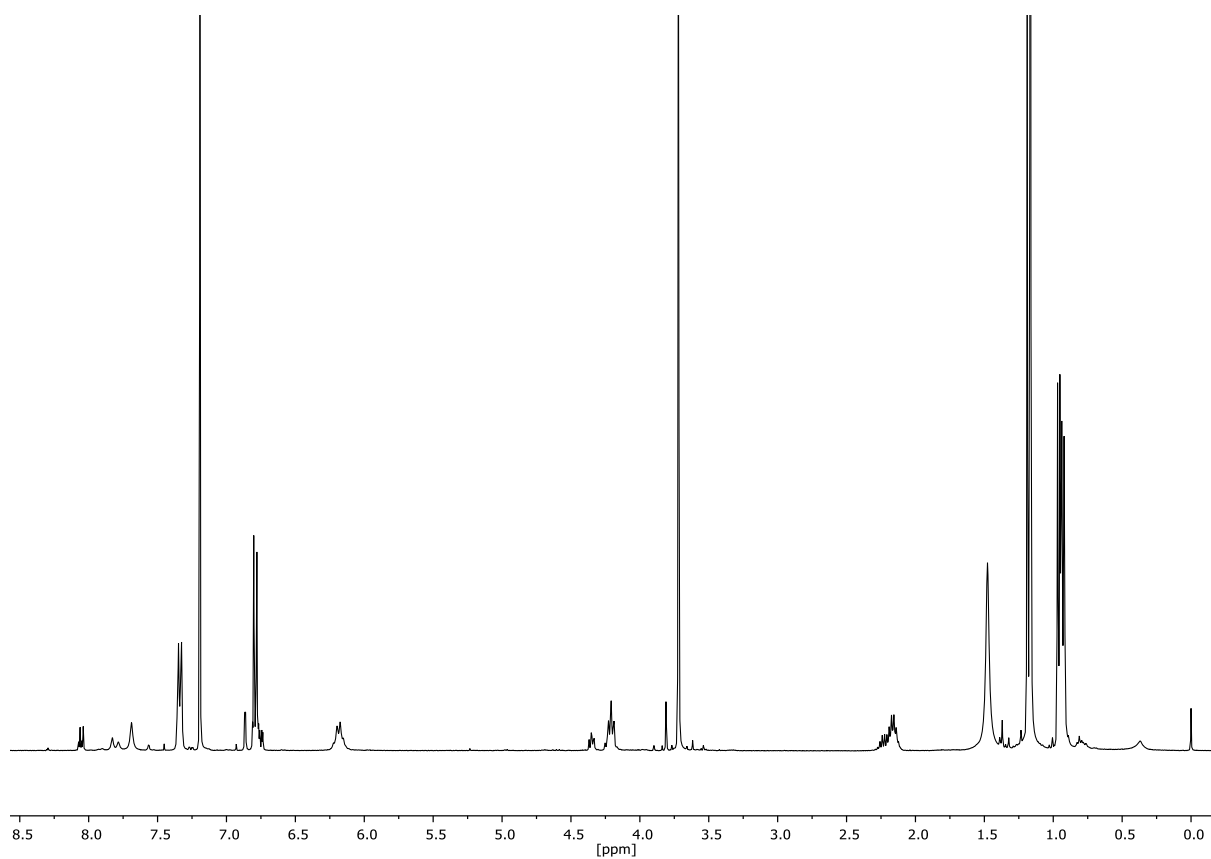


Figure S 18. ^1H NMR spectrum of **2c** in a ratio of 80:20 (R:S) and $c=1$ mM.

^1H - ^1H NOESY experiments

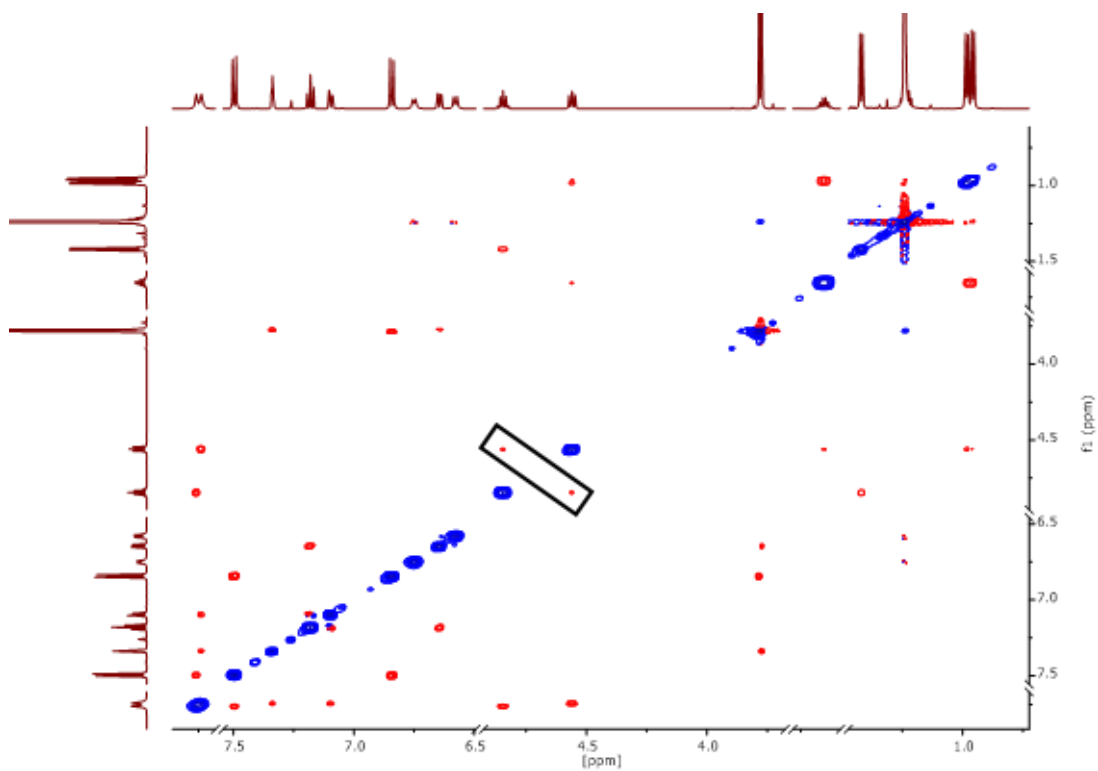


Figure S 19. ^1H - ^1H NOESY of *pseudo* homomers (**R**)-**2b** and (**R**)-**2d**.

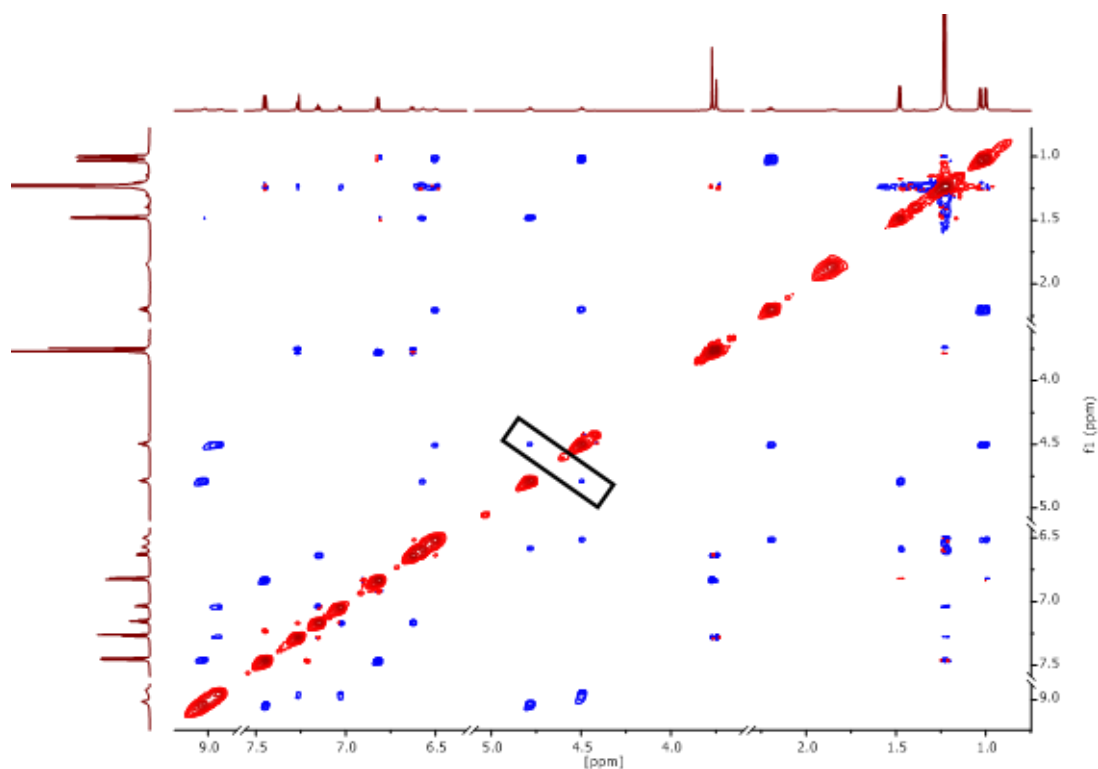
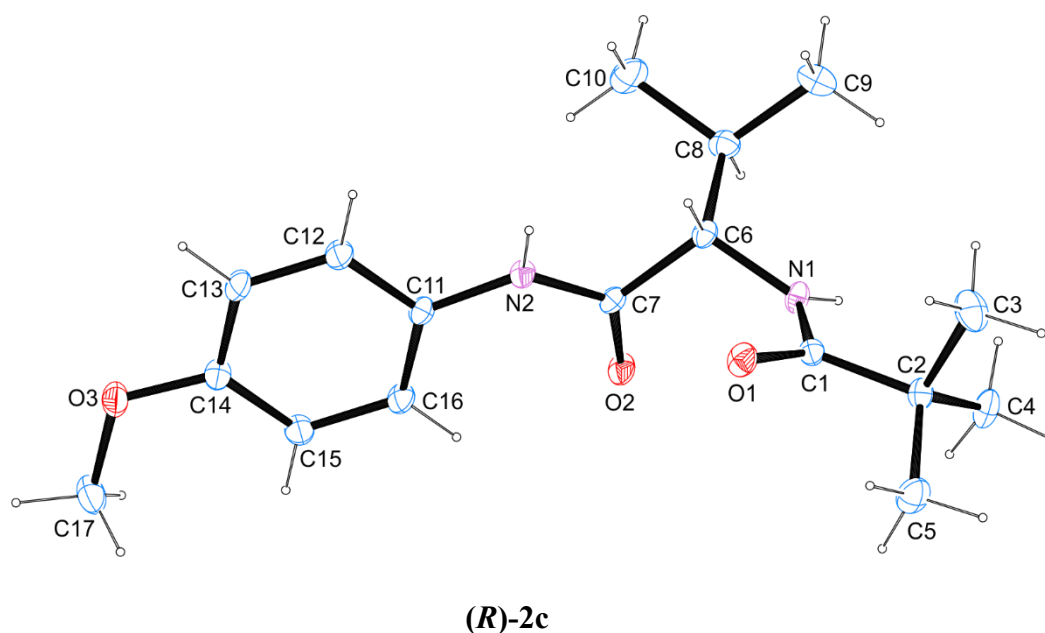


Figure S 20. ^1H - ^1H NOESY of *pseudo* enantiomers (*R*)-**2b** and (*R*)-**2d**.

X-Ray Crystallographic Data

X-Ray Crystallographic Data of (*R*)-**2c**

Crystals were grown from a saturated solution of (*R*)-**2c** in DCM overlaid by *n*-pentane in a capped 2 mL flask. After staying for two weeks, the compound precipitated as colorless crystals.

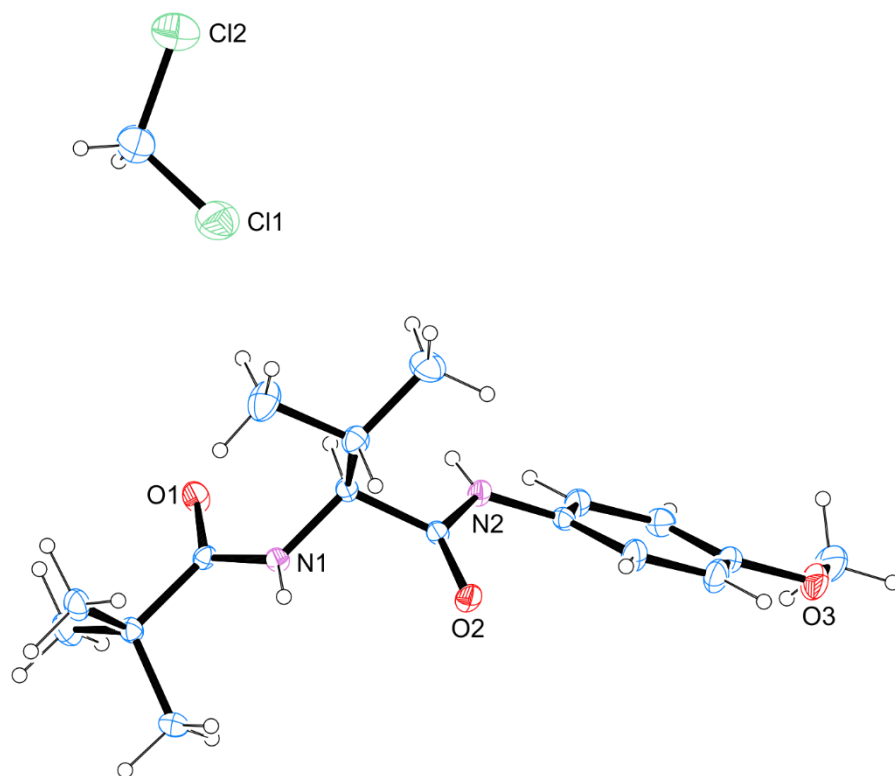


| | |
|----------------------------------|---|
| net formula | C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₃ |
| $M_r/g\ mol^{-1}$ | 306.40 |
| crystal size/mm | 0.150 × 0.090 × 0.070 |
| T/K | 173.(2) |
| radiation | MoK α |
| diffractometer | 'Bruker D8 Venture TXS' |
| crystal system | tetragonal |
| space group | 'P 43' |
| $a/\text{\AA}$ | 10.1028(4) |
| $b/\text{\AA}$ | 10.1028(4) |
| $c/\text{\AA}$ | 17.3720(8) |
| $\alpha/^\circ$ | 90 |
| $\beta/^\circ$ | 90 |
| $\gamma/^\circ$ | 90 |
| $V/\text{\AA}^3$ | 1773.10(16) |
| Z | 4 |
| calc. density/g cm ⁻³ | 1.148 |
| μ/mm^{-1} | 0.079 |
| absorption correction | Multi-Scan |
| transmission factor range | 0.88–0.99 |
| refls. measured | 31651 |
| R_{int} | 0.0486 |
| mean $\sigma(I)/I$ | 0.0287 |
| θ range | 3.083–27.097 |
| observed refls. | 3594 |
| x, y (weighting scheme) | 0.0459, 0.3012 |
| hydrogen refinement | mixed |
| Flack parameter | 0.0(5) |
| refls in refinement | 3893 |
| parameters | 213 |
| restraints | 1 |

| | |
|--|--------|
| $R(F_{\text{obs}})$ | 0.0363 |
| $R_w(F^2)$ | 0.0931 |
| S | 1.065 |
| shift/error _{max} | 0.001 |
| max electron density/e \AA^{-3} | 0.167 |
| min electron density/e \AA^{-3} | -0.143 |

X-Ray Crystallographic Data of a racemic sample of **2c**

Crystals were growth from a saturated solution of racemic **2c** in DCM overlaid by *n*-pentane in a 2 mL Flask with cap. After stayed for two weeks, the compound precipitated as colorless crystals.



(R/S)-2c

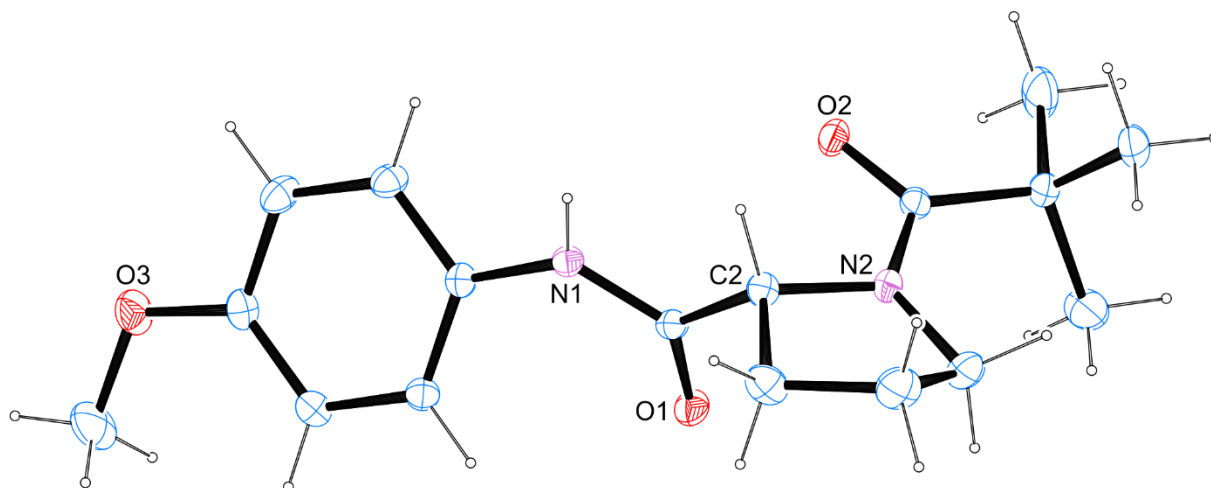
| | |
|-------------------------|---|
| net formula | $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ |
| $M_r/\text{g mol}^{-1}$ | 391.32 |
| crystal size/mm | $0.110 \times 0.060 \times 0.050$ |

| | |
|--|-------------------------|
| <i>T</i> /K | 173.(2) |
| radiation | MoK α |
| diffractometer | 'Bruker D8 Venture TXS' |
| crystal system | monoclinic |
| space group | 'P 1 21/c 1' |
| <i>a</i> /Å | 10.4781(3) |
| <i>b</i> /Å | 20.8393(6) |
| <i>c</i> /Å | 9.8112(2) |
| α /° | 90 |
| β /° | 97.8640(10) |
| γ /° | 90 |
| <i>V</i> /Å ³ | 2122.19(10) |
| <i>Z</i> | 4 |
| calc. density/g cm ⁻³ | 1.225 |
| μ /mm ⁻¹ | 0.324 |
| absorption correction | Multi-Scan |
| transmission factor range | 0.95–0.98 |
| refls. measured | 23328 |
| <i>R</i> _{int} | 0.0409 |
| mean $\sigma(I)/I$ | 0.0276 |
| θ range | 2.866–25.347 |
| observed refls. | 3087 |
| <i>x</i> , <i>y</i> (weighting scheme) | 0.0357, 2.3214 |
| hydrogen refinement | mixed |

| | |
|--|--------|
| Flack parameter | ? |
| refls in refinement | 3882 |
| parameters | 238 |
| restraints | 0 |
| $R(F_{\text{obs}})$ | 0.0531 |
| $R_w(F^2)$ | 0.1226 |
| S | 1.036 |
| shift/error _{max} | 0.001 |
| max electron density/e Å ⁻³ | 0.447 |
| min electron density/e Å ⁻³ | -0.549 |

X-Ray Crystallographic Data of **(R)-2g**

The pure oily compound solidifys in crystals after standing for some time at room temperature.



(R)-2g

| | |
|--------------------------|--|
| net formula | C ₅₁ H ₇₆ N ₆ O ₁₁ |
| $M_r/g \text{ mol}^{-1}$ | 949.17 |
| crystal size/mm | 0.120 × 0.100 × 0.070 |
| T/K | 173.(2) |

| | |
|----------------------------|-------------------------|
| radiation | MoK α |
| diffractometer | 'Bruker D8 Venture TXS' |
| crystal system | orthorhombic |
| space group | 'P 21 21 21' |
| $a/\text{\AA}$ | 13.2779(5) |
| $b/\text{\AA}$ | 16.9285(6) |
| $c/\text{\AA}$ | 22.6138(9) |
| $\alpha/^\circ$ | 90 |
| $\beta/^\circ$ | 90 |
| $\gamma/^\circ$ | 90 |
| $V/\text{\AA}^3$ | 5083.0(3) |
| Z | 4 |
| calc. density/g cm $^{-3}$ | 1.240 |
| μ/mm^{-1} | 0.087 |
| absorption correction | Multi-Scan |
| transmission factor range | 0.97–0.99 |
| refls. measured | 92183 |
| R_{int} | 0.0658 |
| mean $\sigma(I)/I$ | 0.0387 |
| θ range | 2.854–27.481 |
| observed refls. | 9863 |
| x, y (weighting scheme) | 0.0475, 1.9044 |
| hydrogen refinement | mixed |
| Flack parameter | –0.1(3) |

| | |
|--|--------|
| refls in refinement | 11628 |
| parameters | 653 |
| restraints | 6 |
| $R(F_{\text{obs}})$ | 0.0480 |
| $R_w(F^2)$ | 0.1174 |
| S | 1.046 |
| shift/error _{max} | 0.001 |
| max electron density/e \AA^{-3} | 0.414 |
| min electron density/e \AA^{-3} | -0.368 |

6. Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Voller Name |
|---------------------|--|
| AA | Amino acid, dt.: Aminosäure |
| Ac | Acetyl |
| Ala | Alanin |
| ax | axial |
| BIBIPHOS | Biphenylbisphosphinites |
| BINAP | 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl |
| BINOL | 1,1'-Bi-2-naphthol |
| BIPEPH | 2,2'-Bis(diphenylphosphino)biphenyl |
| BIPHEPO | 2,2'-Bis(diphenylphosphinoxid)biphenyl |
| BIPOL | 1,1'-Bi-2-phenol |
| Boc | <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl |
| BTA | 1,3,5-Tricarbonsäureamid |
| c | Konzentration |
| CD | Circulardichroismus |
| cod | 1,5-Cyclooctadien |
| COMU | 1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminoxy)dimethylamino-morpholino-carbenium-hexafluorophosphat |
| COSY | correlation spectroscopy, Korrelationspektroskopie |
| CSP | chirale stationäre Phase |
| d | Dublett |
| DABN | 2,2'-Diamino-1,1'-binaphthyl |
| DACH | 1,2-Diaminocyclohexan |
| DAIB | <i>exo</i> -(Dimethylamino)isoborneol |
| DCM | Dichlormethan |
| <i>de</i> | Diastereomerenüberschuss |
| DET | Diethyltartrat |
| DFT | Dichtefunktionaltheorie |
| ΔG^\ddagger | Freie Aktivierungsenergie |
| ΔH^\ddagger | Aktivierungsenthalpie |
| DIOP | <i>O</i> -Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butan |
| DIPEA | Diisopropylethylamin |

| | |
|------------------------|---|
| DMF | Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| DNA | deoxyribonucleic acid, dt.: Desoxyribonukleinsäure |
| DOSY | diffusion ordered spectroscopy, dt.: Diffusionskontrollierte Spektroskopie |
| DPEN | 1,2-Diphenylethane-1,2-diamine |
| <i>dr</i> | Diastereomerenverhältnis |
| ΔS^\ddagger | Aktivierungsentropie |
| EDCI | 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid |
| <i>ee</i> | Enantiomerenüberschuss |
| EI-MS | Elektronenstoßionisation-Massenspektrometrie |
| ESDA | enantioselective self-disproportion on achirale phase |
| Et | Ethyl |
| et al. | et alii, dt.: und andere |
| <i>f_{amp}</i> | Amplifizierungsfaktor |
| GC | Gaschromatographie |
| GP | General Procedure, dt.: allgemeine Versuchsdurchführung |
| HOBt | 1-Hydroxybenzotriazol |
| HMBC | heteronuclear multiple bond correlation |
| HPLC | high performance liquid chromatography, dt.: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie |
| HSQC | heteronuclear single quantum coherence |
| ICD | induzierten Circular dichronismus |
| <i>i</i> Pr | Isopropyl |
| <i>i</i> PrOH | Isopropanol |
| IR | Infrarot |
| K | Gleichgewichtskonstante |
| k | Geschwindigkeitskonstante |
| kJ | Kilojoule |
| L | Ligand |
| M | Metall |
| m | Multipllett |
| <i>m</i> - | meta- |
| MAA | methyl 2-acetamidoacrylate |

| | |
|--------------|--|
| MAC | (Z)-methyl- α -acetamidocinnamate |
| Me | Methyl |
| MOM | Methoxymethyl |
| NLE | nicht linearer Effekt |
| NMR | nuclear magnetic resonance, dt.: Kernspinresonanzspektroskopie |
| NOESY | Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy |
| <i>o</i> - | ortho- |
| OMe | Methoxy |
| Phe | Phenylalanin |
| Piv | Pivaloyl |
| <i>p</i> - | para- |
| ppb | Parts per billion, dt.: Teile pro Milliarde |
| Ph | Phenyl |
| ppm | Parts per million, dt. Teile pro Millionen |
| Pro | Prolin |
| q | Quartett |
| RNA | ribonucleic acid, dt.: Ribonukleinsäure |
| rt | Room temperature, dt.: Raumtemperatur |
| s | Singulett |
| SEGPPOS | 5,5'-Bis(diphenylphosphino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol |
| SIDA | self-induced diastereomeric anisochronism |
| t | Triplett |
| TADDOL | $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-2,2-disubstituiertes 1,3-dioxolane-4,5-dimethanol |
| <i>t</i> Bu | Tertiär-Butyl |
| THF | Tetrahydrofuran |
| <i>t</i> Leu | Tertiär-Leucin |
| Tf | Triflat |
| Val | Valin |

7. Literaturverzeichnis

- [1] Pasteur, L., *Annales Chimie Phys.* **1848**, *24*, 442-459.
- [2] Jorissen, A.; Cerf, C., *Orig Life Evol Biosph* **2002**, *32*, 129-142.
- [3] Kojo, S., *Symmetry* **2010**, *2*, 1022-1032.
- [4] Sallembien, Q.; Bouteiller, L.; Crassous, J.; Raynal, M., *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 3436-3476.
- [5] Salam, A., *Journal of Molecular Evolution* **1991**, *33*, 105-113.
- [6] Yamagata, Y., *J. Theor. Biol.* **1966**, *11*, 495-498.
- [7] Norden, B., *Nature* **1977**, *266*, 567-568.
- [8] Bailey, J., *Orig. Life Evol. Biosph.* **2001**, *31*, 167-183.
- [9] Soai, K.; Kawasaki, T.; Matsumoto, A., *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3643-3654.
- [10] Pincock, R. E.; Perkins, R. R.; Ma, A. S.; Wilson, K. R., *Science* **1971**, *174*, 1018-1020.
- [11] Evans, A. M., *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1992**, *42*, 237-256.
- [12] Leipold, D. D.; Kantoci, D.; Murray, E. D.; Quiggle, D. D.; Wechter, W. J., *Chirality* **2004**, *16*, 379-387.
- [13] Evans, A. M.; Nation, R. L.; Sansom, L. N.; Bochner, F.; Somogyi, A. A., *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1991**, *31*, 131-138.
- [14] Hoglund, P.; Eriksson, T.; Bjorkman, S., *J. Pharmacokinet. Biopharm.* **1998**, *26*, 363-383.
- [15] Tombo, G. M. R.; Belluš, D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1193-1215.
- [16] Leitereg, T. J.; Guadagni, D. G.; Harris, J.; Mon, T. R.; Teranishi, R., *J. Agric. Food. Chem.* **1971**, *19*, 785-787.
- [17] Jäkel, C.; Paciello, R. The Asymmetric Hydrogenation of Enones - Access to a New L-Menthol Synthesis. In *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, 2010; pp 187-205.
- [18] Knowles, W. S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1999-2007.
- [19] Noyori, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.
- [20] Sharpless, K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024-2032.
- [21] Front Matter. In *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011; pp I-XXI.
- [22] Faller, J. W.; Lavoie, A. R.; Parr, J., *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3345-3368.
- [23] Faller, J. W.; Parr, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *115*, 804-805.
- [24] Maruoka, K.; Yamamoto, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 789-790.
- [25] Faller, J. W.; Lavoie, A. R.; Grimmond, B. J., *Organometallics* **2002**, *21*, 1662-1666.
- [26] Faller, J. W.; Parr, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 804-805.
- [27] Faller, J. W.; Mazzieri, M. R.; Nguyen, J. T.; Parr, J.; Tokunaga, M., *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1463-1469.
- [28] Faller, J. W.; Sams, D. W. I.; Liu, X., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1217-1218.
- [29] Faller, J. W.; Liu, X., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3449-3452.
- [30] Sablong, R.; Osborn, J. A.; Faller, J. W., *J. Organomet. Chem.* **1997**, *527*, 65-70.
- [31] Mikami, K.; Terada, M.; Korenaga, T.; Matsumoto, Y.; Matsukawa, S., *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 391-401.
- [32] Matsukawa, S.; Mikami, K., *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 815-816.
- [33] Mikami, K.; Matsukawa, S., *Nature* **1997**, *385*, 613-615.
- [34] Mikami, K.; Terada, M.; Korenaga, T.; Matsumoto, Y.; Ueki, M.; Angelaud, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3532-3556.
- [35] Mikami, K.; Korenaga, T.; Matsumoto, Y.; Ueki, M.; Terada, M.; Matsukawa, S., *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 255-259.
- [36] Ohkuma, T.; Doucet, H.; Pham, T.; Mikami, K.; Korenaga, T.; Terada, M.; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1086-1087.

- [37] Volk, T.; Korenaga, T.; Matsukawa, S.; Terada, M.; Mikami, K., *Chirality* **1998**, *10*, 717-721.
- [38] Mikami, K.; Angelaud, R.; Ding, K.; Ishii, A.; Tanaka, A.; Sawada, N.; Kudo, K.; Senda, M., *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 730-737.
- [39] Mikami, K.; Aikawa, K.; Yusa, Y., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 95-97.
- [40] Mikami, K.; Korenaga, T.; Terada, M.; Ohkuma, T.; Pham, T.; Noyori, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 495-497.
- [41] Mikami, K.; Aikawa, K.; Yusa, Y.; Jodry, J. J.; Yamanaka, M., *Synlett* **2002**, 1561-1578.
- [42] Todd, M. H., *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 211-222.
- [43] Puchot, C.; Samuel, O.; Dunach, E.; Zhao, S.; Agami, C.; Kagan, H. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353-2357.
- [44] Finn, M. G.; Sharpless, K. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 113-126.
- [45] Blackmond, D. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12934-12939.
- [46] Blackmond, D. G., *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 402-411.
- [47] Oguni, N.; Matsuda, Y.; Kaneko, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7877-7878.
- [48] Zhao, M.; King, A. O.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2641-2644.
- [49] King, A. O.; Corley, E. G.; Anderson, R. K.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J.; Xiang, Y. B.; Belley, M.; Leblanc, Y., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3731-3735.
- [50] Shinkai, I.; King, A. O.; Larsen, R. D., *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1551-1556.
- [51] Yamakawa, M.; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327-6335.
- [52] Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028-4036.
- [53] Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071-6072.
- [54] Girard, C.; Kagan, H. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922-2959.
- [55] Kitamura, M.; Suga, S.; Oka, H.; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9800-9809.
- [56] Kitamura, M.; Suga, S.; Niwa, M.; Noyori, R.; Zhai, Z.-X.; Suga, H., *J. Phys. Chem. A* **1994**, *98*, 12776-12781.
- [57] Geiger, Y.; Achard, T.; Maise-François, A.; Bellemin-Laponnaz, S., *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 12453-12463.
- [58] Thierry, T.; Geiger, Y.; Bellemin-Laponnaz, S., *Molecules* **2022**, *27*, 3780.
- [59] Danda, H.; Nishikawa, H.; Otaka, K., *J. Org. Chem.* **2002**, *56*, 6740-6741.
- [60] Heller, D. P.; Goldberg, D. R.; Wulff, W. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10551-10552.
- [61] Imma, H.; Mori, M.; Nakai, T., *Synlett* **1996**, *1996*, 1229-1230.
- [62] Szlosek, M.; Figadère, B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1799-1801.
- [63] Soai, K.; Niwa, S.; Hori, H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 982.
- [64] Soai, K.; Shibata, T.; Morioka, H.; Choji, K., *Nature* **1995**, *378*, 767-768.
- [65] Frank, F. C., *Biochim. Biophys. Acta* **1953**, *11*, 459-463.
- [66] Soai, K.; Shibata, T.; Sato, I., *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 382-390.
- [67] Soai, K.; Sato, I., *Chirality* **2002**, *14*, 548-554.
- [68] Podlech, J.; Gehring, T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5776-5777.
- [69] Soai, K.; Kawasaki, T., *Chirality* **2006**, *18*, 469-478.
- [70] Gehring, T.; Busch, M.; Schlageter, M.; Weingand, D., *Chirality* **2010**, *22 Suppl 1*, E173-182.
- [71] Soai, K.; Kawasaki, T.; Matsumoto, A., *Chem Rec* **2014**, *14*, 70-83.
- [72] Soai, K.; Matsumoto, A.; Kawasaki, T., *Isr. J. Chem.* **2021**, *61*, 507-516.
- [73] Geiger, Y., *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 1206-1211.
- [74] Shibata, T.; Choji, K.; Hayase, T.; Aizu, Y.; Soai, K., *Chem. Commun.* **1996**, 1235-1236.
- [75] Shibata, T.; Choji, K.; Morioka, H.; Hayase, T.; Soai, K., *Chem. Commun.* **1996**, 751.

- [76] Tanji, S.; Kodaka, Y.; Ohno, A.; Shibata, T.; Sato, I.; Soai, K., *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4249-4253.
- [77] Tanji, S.; Ohno, A.; Sato, I.; Soai, K., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 287-289.
- [78] Shibata, T.; Yamamoto, J.; Matsumoto, N.; Yonekubo, S.; Osanai, S.; Soai, K., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12157-12158.
- [79] Soai, K.; Sato, I., *Enantiomer* **2001**, *6*, 189-192.
- [80] Sato, I.; Yamashima, R.; Kadowaki, K.; Yamamoto, J.; Shibata, T.; Soai, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1096-1098.
- [81] Shindo, H.; Shirota, Y.; Niki, K.; Kawasaki, T.; Suzuki, K.; Araki, Y.; Matsumoto, A.; Soai, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9135-9138.
- [82] Soai, K.; Osanai, S.; Kadowaki, K.; Yonekubo, S.; Shibata, T.; Sato, I., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11235-11236.
- [83] Sato, I.; Kadowaki, K.; Soai, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1510-1512.
- [84] Sato, I.; Omiya, D.; Saito, T.; Soai, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11739-11740.
- [85] Kawasaki, T.; Matsumura, Y.; Tsutsumi, T.; Suzuki, K.; Ito, M.; Soai, K., *Science* **2009**, *324*, 492-495.
- [86] Kawasaki, T.; Shimizu, M.; Nishiyama, D.; Ito, M.; Ozawa, H.; Soai, K., *Chem. Commun.* **2009**, 4396.
- [87] Kawasaki, T.; Okano, Y.; Suzuki, E.; Takano, S.; Oji, S.; Soai, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8131-8133.
- [88] Matsumoto, A.; Oji, S.; Takano, S.; Tada, K.; Kawasaki, T.; Soai, K., *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2928.
- [89] Matsumoto, A.; Ozaki, H.; Harada, S.; Tada, K.; Ayugase, T.; Ozawa, H.; Kawasaki, T.; Soai, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15246-15249.
- [90] Hawbaker, N. A.; Blackmond, D. G., *ACS Cent. Sci.* **2018**, *4*, 776-780.
- [91] Kawasaki, T.; Sato, M.; Ishiguro, S.; Saito, T.; Morishita, Y.; Sato, I.; Nishino, H.; Inoue, Y.; Soai, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3274-3275.
- [92] Sato, I.; Sugie, R.; Matsueda, Y.; Furumura, Y.; Soai, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4490-4492.
- [93] Soai, K.; Sato, I.; Shibata, T.; Komiyama, S.; Hayashi, M.; Matsueda, Y.; Imamura, H.; Hayase, T.; Morioka, H.; Tabira, H.; et al., *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 185-188.
- [94] Athavale, S. V.; Simon, A.; Houk, K. N.; Denmark, S. E., *Nat. Chem.* **2020**, *12*, 412-423.
- [95] Quaranta, M.; Gehring, T.; Odell, B.; Brown, J. M.; Blackmond, D. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15104-15107.
- [96] Gehring, T.; Quaranta, M.; Odell, B.; Blackmond, D. G.; Brown, J. M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9539-9542.
- [97] Blackmond, D. G., *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 4831-4847.
- [98] Athavale, S. V.; Simon, A.; Houk, K. N.; Denmark, S. E., *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 18387-18406.
- [99] Trapp, O.; Lamour, S.; Maier, F.; Siegle, A. F.; Zawatzky, K.; Straub, B. F., *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 15871-15880.
- [100] Desponds, O.; Schlosser, M., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 47-48.
- [101] Lunazzi, L.; Mancinelli, M.; Mazzanti, A.; Lepri, S.; Ruzziconi, R.; Schlosser, M., *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1847.
- [102] D'Acquarica, I.; Gasparrini, F.; Pierini, M.; Villani, C.; Zappia, G., *J. Sep. Sci.* **2006**, *29*, 1508-1516.
- [103] Mazzanti, A.; Lunazzi, L.; Ruzziconi, R.; Spizzichino, S.; Schlosser, M., *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9186-9192.

- [104] Yamanaka, M.; Mikami, K., *Organometallics* **2002**, *21*, 5847-5851.
- [105] Yamanaka, M.; Mikami, K., *Organometallics* **2005**, *24*, 4579-4587.
- [106] Maier, F.; Trapp, O., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2985-2988.
- [107] Storch, G.; Maier, F.; Wessig, P.; Trapp, O., *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 5123-5126.
- [108] Maier, F.; Trapp, O., *Chirality* **2013**, *25*, 126-132.
- [109] Storch, G.; Trapp, O., *Chirality* **2018**, *30*, 1150-1160.
- [110] Storch, G.; Deberle, L.; Menke, J.-M.; Rominger, F.; Trapp, O., *Chirality* **2016**, *28*, 744-748.
- [111] Storch, G.; Trapp, O., *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 179-187.
- [112] Storch, G.; Pallmann, S.; Rominger, F.; Trapp, O., *Beilstein J Org Chem* **2016**, *12*, 1453-1458.
- [113] Aikawa, K.; Mikami, K., *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11050-11069.
- [114] Mikami, K.; Yamanaka, M., *Chem Rev* **2003**, *103*, 3369-3400.
- [115] Mikami, K.; Yusa, Y.; Aikawa, K.; Hatano, M., *Chirality* **2003**, *15*, 105-107.
- [116] Mikami, K.; Aikawa, K.; Yamanaka, M., *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 537-540.
- [117] Aikawa, K.; Mikami, K., *Chem. Commun.* **2005**, 5799.
- [118] Becker, J. J.; White, P. S.; Gagne, M. R., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9478-9479.
- [119] Mikami, K.; Kataoka, S.; Yusa, Y.; Aikawa, K., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3699-3701.
- [120] Mikami, K.; Kataoka, S.; Aikawa, K., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5777-5780.
- [121] Mikami, K.; Kataoka, S.; Wakabayashi, K.; Aikawa, K., *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6361-6364.
- [122] Aikawa, K.; Kaito, I.; Mikami, K., *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1482-1483.
- [123] Mikami, K.; Kakuno, H.; Aikawa, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7257-7260.
- [124] Ueki, M.; Matsumoto, Y.; Jodry, J. J.; Mikami, K., *Synlett* **2001**, *2001*, 1889-1892.
- [125] Zhang, P.; Wolf, C., *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7010-7012.
- [126] Kojima, M.; Mikami, K., *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13950-13953.
- [127] Ito, S.; Nanko, M.; Shinozaki, T.; Kojima, M.; Aikawa, K.; Mikami, K., *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 823-827.
- [128] Aikawa, K.; Kojima, M.; Mikami, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6073-6077.
- [129] Mikami, K.; Kojima, M., *Synlett* **2012**, *2012*, 57-61.
- [130] Oczipka, P.; Muller, D.; Leitner, W.; Francio, G., *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 678-683.
- [131] Aikawa, K.; Takabayashi, Y.; Kawauchi, S.; Mikami, K., *Chem. Commun.* **2008**, 5095-5097.
- [132] Punniyamurthy, T.; Mayr, M.; Dorofeev, A. S.; Bataille, C. J.; Gosiewska, S.; Nguyen, B.; Cowley, A. R.; Brown, J. M., *Chem. Commun.* **2008**, 5092-5094.
- [133] Vachon, J.; Rentsch, S.; Martinez, A.; Marsol, C.; Lacour, J., *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 501-506.
- [134] Pisani, L.; Bochicchio, C.; Superchi, S.; Scafato, P., *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 5939-5945.
- [135] Iuliano, A., *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1943-1958.
- [136] Alexakis, A.; Bäckvall, J. E.; Krause, N.; Pàmies, O.; Diéguez, M., *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796-2823.
- [137] Leitner, A.; Shekhar, S.; Pouy, M. J.; Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15506-15514.
- [138] Iuliano, A.; Facchetti, S.; Uccello-Barretta, G., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4943-4950.
- [139] Facchetti, S.; Losi, D.; Iuliano, A., *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2993-3003.
- [140] Schober, K.; Zhang, H.; Gschwind, R. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12310-12317.
- [141] Iuliano, A.; Losi, D.; Facchetti, S., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8472-8477.
- [142] Iuliano, A.; Facchetti, S.; Funaioli, T., *Chem. Commun.* **2009**, 457-459.

- [143] Yu, H.; Xie, F.; Ma, Z.; Liu, Y.; Zhang, W., *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1941-1947.
- [144] Monti, C.; Gennari, C.; Piarulli, U.; de Vries, J. G.; de Vries, A. H.; Lefort, L., *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6701-6717.
- [145] Buisman, G. J. H.; van der Veen, L. A.; Klootwijk, A.; de Lange, W. G. J.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Vogt, D., *Organometallics* **1997**, *16*, 2929-2939.
- [146] Pamies, O.; Dieguez, M.; Claver, C., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3646-3647.
- [147] Wakabayashi, K.; Aikawa, K.; Kawauchi, S.; Mikami, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5012-5013.
- [148] Bellini, R.; Magre, M.; Biosca, M.; Norrby, P.-O.; Pàmies, O.; Diéguez, M.; Moberg, C., *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1701-1712.
- [149] van Leeuwen, P. W.; Kamer, P. C.; Claver, C.; Pamies, O.; Dieguez, M., *Chem Rev* **2011**, *111*, 2077-2118.
- [150] Alexakis, A.; Benhaim, C.; Rosset, S.; Humam, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5262-5263.
- [151] Alexakis, A.; Polet, D.; Rosset, S.; March, S., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5660-5667.
- [152] Monti, C.; Gennari, C.; Piarulli, U., *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1547-1558.
- [153] Hazra, M.; Kanyiva, K. S.; Shibata, T., *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 1081-1087.
- [154] Imai, Y.; Zhang, W.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I., *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3326-3333.
- [155] Zhang, W.; Xie, F.; Matsuo, S.; Imahori, Y.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I., *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 767-777.
- [156] Patti, A.; Pedotti, S., *Chirality* **2005**, *17*, 233-236.
- [157] Sakurai, S.; Matsumoto, A.; Kano, T.; Maruoka, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 19017-19022.
- [158] Wunnemann, S.; Fröhlich, R.; Hoppe, D., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2455-2458.
- [159] Chen, Y.-L.; Fröhlich, R.; Hoppe, D., *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1144-1149.
- [160] Yu, J.; RajanBabu, T. V.; Parquette, J. R., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7845-7847.
- [161] Auras, S.; Trapp, O., *Helv. Chim. Acta* **2021**, *104*.
- [162] Schmitkamp, M.; Chen, D.; Leitner, W.; Klankermayer, J.; Francio, G., *Chem. Commun.* **2007**, 4012-4014.
- [163] Haberhauer, G.; Tepper, C.; Wölper, C.; Bläser, D., *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 2325-2333.
- [164] Kallweit, C.; Haberhauer, G.; Woitschetzki, S., *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6358-6365.
- [165] Morioka, K.; Tamagawa, N.; Maeda, K.; Yashima, E., *Chem. Lett.* **2005**, *35*, 110-111.
- [166] Etxebarria, J.; Degenbeck, H.; Felten, A.-S.; Serres, S.; Nieto, N.; Vidal-Ferran, A., *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8794-8797.
- [167] Bentley, K. W.; Joyce, L. A.; Sherer, E. C.; Sheng, H.; Wolf, C.; Welch, C. J., *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1185-1191.
- [168] Ishii, Y.; Onda, Y.; Kubo, Y., *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8221-8225.
- [169] Anyika, M.; Gholami, H.; Ashtekar, K. D.; Acho, R.; Borhan, B., *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 550-553.
- [170] Maeda, K.; Morioka, K.; Yashima, E., *Macromolecules* **2007**, *40*, 1349-1352.
- [171] Maeda, K.; Tamaki, S.; Tamura, K.; Yashima, E., *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 614-624.
- [172] Ishidate, R.; Markvoort, A. J.; Maeda, K.; Yashima, E., *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7605-7614.
- [173] Ishidate, R.; Ikai, T.; Kanoh, S.; Yashima, E.; Maeda, K., *Chirality* **2017**, *29*, 120-129.
- [174] Ishidate, R.; Sato, T.; Ikai, T.; Kanoh, S.; Yashima, E.; Maeda, K., *Polymer Chemistry* **2019**, *10*, 6260-6268.

- [175] Maeda, K.; Hirose, D.; Okoshi, N.; Shimomura, K.; Wada, Y.; Ikai, T.; Kanoh, S.; Yashima, E., *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3270-3276.
- [176] Yamamoto, T.; Murakami, R.; Komatsu, S.; Suginome, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3867-3870.
- [177] Ikai, T.; Ando, M.; Ito, M.; Ishidate, R.; Suzuki, N.; Maeda, K.; Yashima, E., *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12725-12735.
- [178] Lv, J.; Zhang, L.; Zhou, Y.; Nie, Z.; Luo, S.; Cheng, J.-P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6610-6614.
- [179] Lu, G.; Yoshino, T.; Morimoto, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4382-4385.
- [180] Nojiri, A.; Kumagai, N.; Shibasaki, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3779-3784.
- [181] Ouyang, G.-H.; He, Y.-M.; Li, Y.; Xiang, J.-F.; Fan, Q.-H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4334-4337.
- [182] Tang, Y. P.; Luo, Y. E.; Xiang, J. F.; He, Y. M.; Fan, Q. H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*.
- [183] Pizzolato, S. F.; Stacko, P.; Kistemaker, J. C. M.; van Leeuwen, T.; Otten, E.; Feringa, B. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17278-17289.
- [184] Zhao, D.; Neubauer, T. M.; Feringa, B. L., *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6652.
- [185] Storch, G.; Trapp, O., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3580-3586.
- [186] Siebert, M.; Storch, G.; Rominger, F.; Trapp, O., *Synthesis* **2017**, *49*, 3485-3494.
- [187] van Leeuwen, P. W.; Rivillo, D.; Raynal, M.; Freixa, Z., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18562-18565.
- [188] Dydio, P.; Zielinski, T.; Jurczak, J., *Chem. Commun.* **2009**, 4560-4562.
- [189] Dydio, P.; Zielinski, T.; Jurczak, J., *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1076-1078.
- [190] Dydio, P.; Rubay, C.; Gadzikwa, T.; Lutz, M.; Reek, J. N., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17176-17179.
- [191] Théveau, L.; Bellini, R.; Dydio, P.; Szabo, Z.; van der Werf, A.; Afshin Sander, R.; Reek, J. N. H.; Moberg, C., *Organometallics* **2016**, *35*, 1956-1963.
- [192] Desmarchelier, A.; Raynal, M.; Brocorens, P.; Vanthuyne, N.; Bouteiller, L., *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7397-7400.
- [193] Desmarchelier, A.; Alvarenga, B. G.; Caumes, X.; Dubreucq, L.; Troufflard, C.; Tessier, M.; Vanthuyne, N.; Ide, J.; Maistriaux, T.; Beljonne, D.; Brocorens, P.; Lazzaroni, R.; Raynal M.; Bouteiller, L., *Soft Matter* **2016**, *12*, 7824-7838.
- [194] Das, A.; Vantomme, G.; Markvoort, A. J.; Ten Eikelder, H. M. M.; Garcia-Iglesias, M.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7036-7044.
- [195] Iseki, T.; Mabesoone, M. F. J.; Koenis, M. A. J.; Lamers, B. A. G.; Weyandt, E.; De Windt, L. N. J.; Buma, W. J.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W., *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 13001-13012.
- [196] Ślęczkowski, M. L.; Mabesoone, M. F. J.; Ślęczkowski, P.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W., *Nat. Chem.* **2021**, *13*, 200-207.
- [197] Desmarchelier, A.; Caumes, X.; Raynal, M.; Vidal-Ferran, A.; van Leeuwen, P. W.; Bouteiller, L., *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4908-4916.
- [198] Li, Y.; Bouteiller, L.; Raynal, M., *ChemCatChem* **2019**, *11*, 5212-5226.
- [199] Li, Y.; Caumes, X.; Raynal, M.; Bouteiller, L., *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 2162-2165.
- [200] Zimbron, J. M.; Caumes, X.; Li, Y.; Thomas, C. M.; Raynal, M.; Bouteiller, L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14016-14019.
- [201] Li, Y.; Dubreucq, L.; Alvarenga, B. G.; Raynal, M.; Bouteiller, L., *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 10650-10661.
- [202] Martinez-Aguirre, M. A.; Li, Y.; Vanthuyne, N.; Bouteiller, L.; Raynal, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 4183-4191.

- [203] Li, Y.; Hammoud, A.; Bouteiller, L.; Raynal, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5676-5688.
- [204] Breuil, P.-A. R.; Reek, J. N. H., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 6225-6230.
- [205] Sandee, A. J.; van der Burg, A. M.; Reek, J. N., *Chem. Commun.* **2007**, 864-866.
- [206] Laungani, A.; Breit, B., *Chem. Commun.* **2008**, 844-846.
- [207] Kokan, Z.; Kirin, S. I., *RSC Advances* **2012**, *2*, 5729.
- [208] Kokan, Z.; Kirin, S. I., *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 8154-8161.
- [209] Kokan, Z.; Glasovac, Z.; Majerić Elenkov, M.; Gredičak, M.; Jerić, I.; Kirin, S. I., *Organometallics* **2014**, *33*, 4005-4015.
- [210] Laungani, A. C.; Slattery, J. M.; Krossing, I.; Breit, B., *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4488-4502.
- [211] Laungani, A. C.; Keller, M.; Slattery, J. M.; Krossing, I.; Breit, B., *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10405-10422.
- [212] Mann, E.; Montero, A.; Maestro, M. A.; Herradón, B., *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3624-3638.
- [213] Montero, A.; Albericio, F.; Royo, M.; Herradón, B., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4089-4092.
- [214] Herradón, B.; Montero, A.; Mann, E.; Maestro, M. A., *CrystEngComm* **2004**, *6*, 512-521.
- [215] Montero, A.; Mann, E.; Chana, A.; Herradón, B., *Chemistry & Biodiversity* **2004**, *1*, 442-457.
- [216] Moriuchi, T.; Nomoto, A.; Yoshida, K.; Ogawa, A.; Hirao, T., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 68-75.
- [217] Van Staveren, D. R.; Weyhermüller, T.; Metzler-Nolte, N., *Dalton Trans.* **2003**, 210.
- [218] Kirin, S. I.; Kraatz, H.-B.; Metzler-Nolte, N., *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 348.
- [219] Birkholz, M. N.; Dubrovina, N. V.; Jiao, H.; Michalik, D.; Holz, J.; Paciello, R.; Breit, B.; Börner, A., *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5896-5907.
- [220] Breit, B.; Seiche, W., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1640-1643.
- [221] Weis, M.; Waloch, C.; Seiche, W.; Breit, B., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4188-4189.
- [222] Chevallier, F.; Breit, B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1599-1602.
- [223] Birkholz, M.-N.; Dubrovina, N. V.; Shuklov, I. A.; Holz, J.; Paciello, R.; Waloch, C.; Breit, B.; Börner, A., *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2055-2060.
- [224] Usui, I.; Schmidt, S.; Keller, M.; Breit, B., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1207-1210.
- [225] Wieland, J.; Breit, B., *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 832-837.
- [226] Wenz, K. M.; Leonhardt-Lutterbeck, G.; Breit, B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5100-5104.
- [227] Trapp, O.; Scholtes, J. F., *Synlett* **2020**, *32*, 971-980.
- [228] Maier, F.; Trapp, O., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8756-8760.
- [229] Okamoto, Y.; Aburatani, R.; Hatada, K., *J. Chromatogr. A* **1987**, *389*, 95-102.
- [230] Wolf, C.; Pirkle, W. H., *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3597-3603.
- [231] Pirkle, W. H.; Murray, P. G.; Wilson, S. R., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4775-4777.
- [232] Pirkle, W. H.; Murray, P. G.; Rausch, D. J.; Mckenna, S. T., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4769-4774.
- [233] Betzenbichler, G.; Huber, L.; Krah, S.; Morkos, M. K.; Siegle, A. F.; Trapp, O., *Chirality* **2022**, *34*, 732-759.
- [234] Abe, I.; Kuramoto, S.; Musha, S., *J. Chromatogr. A* **1983**, *258*, 35-42.
- [235] König, W. A.; Benecke, I.; Sievers, S., *J. Chromatogr. A* **1981**, *217*, 71-79.
- [236] König, W. A.; Benecke, I., *J. Chromatogr. A* **1981**, *209*, 91-95.
- [237] Frank, H.; Nicholson, G. J.; Bayer, E., *J. Chromatogr. Sci.* **1977**, *15*, 174-176.
- [238] Frank, H.; Nicholson, G. J.; Bayer, E., *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* **1978**, *146*, 197-206.
- [239] Frank, H.; Nicholson, G. J.; Bayer, E., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 363-365.

- [240] Feibush, B., *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 544.
- [241] Scholtes, J. F.; Trapp, O., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6306-6310.
- [242] Scholtes, J. F.; Trapp, O., *Chemistry* **2019**, *25*, 11707-11714.
- [243] Scholtes, J. F.; Trapp, O., *Organometallics* **2019**, *38*, 3955-3960.
- [244] Cram, D. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1009-1020.
- [245] Lehn, J.-M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 89-112.
- [246] Pedersen, C. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1021-1027.
- [247] Deng, Y.; Zhang, Q.; Feringa, B. L.; Tian, H.; Qu, D. H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 5278-5283.
- [248] Chen, J.; Leung, F. K.-C.; Stuart, M. C. A.; Kajitani, T.; Fukushima, T.; Van Der Giessen, E.; Feringa, B. L., *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 132-138.
- [249] Zhang, Q.; Shi, C.-Y.; Qu, D.-H.; Long, Y.-T.; Feringa, B. L.; Tian, H., *Science Advances* **2018**, *4*, eaat8192.
- [250] Van Dijken, D. J.; Beierle, J. M.; Stuart, M. C. A.; Szymański, W.; Browne, W. R.; Feringa, B. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5073-5077.
- [251] Gil-Ramírez, G.; Leigh, D. A.; Stephens, A. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6110-6150.
- [252] Wasserman, E., *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4433-4434.
- [253] Leigh, D. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14506-14508.
- [254] Zhong, J.; Zhang, L.; August, D. P.; Whitehead, G. F. S.; Leigh, D. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14249-14256.
- [255] Blanco, V.; Carlone, A.; Hänni, K. D.; Leigh, D. A.; Lewandowski, B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5166-5169.
- [256] Blanco, V.; Leigh, D. A.; Lewandowska, U.; Lewandowski, B.; Marcos, V., *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15775-15780.
- [257] Blanco, V.; Leigh, D. A.; Marcos, V.; Morales-Serna, J. A.; Nussbaumer, A. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4905-4908.
- [258] Beswick, J.; Blanco, V.; De Bo, G.; Leigh, D. A.; Lewandowska, U.; Lewandowski, B.; Mishiro, K., *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 140-143.
- [259] Erbas-Cakmak, S.; Fielden, S. D. P.; Karaca, U.; Leigh, D. A.; McTernan, C. T.; Tetlow, D. J.; Wilson, M. R., *Science* **2017**, *358*, 340-343.
- [260] Blanco, V.; Leigh, D. A.; Marcos, V., *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 5341-5370.
- [261] Solà, J.; Fletcher, S. P.; Castellanos, A.; Clayden, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6836-6839.
- [262] Byrne, L.; Solà, J.; Boddaert, T.; Marcelli, T.; Adams, R. W.; Morris, G. A.; Clayden, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 151-155.
- [263] Wechsel, R.; Žabka, M.; Ward, J. W.; Clayden, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3528-3531.
- [264] Harger, M. J. P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 555.
- [265] Harger, M. J. P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1977**, 1882.
- [266] Harger, M. J. P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1978**, 326-331.
- [267] Ouryupin, A. B.; Kadyko, M. I.; Petrovskii, P. V.; Fedin, E. I., *Chirality* **1994**, *6*, 1-4.
- [268] Safont-Sempere, M. M.; Osswald, P.; Stolte, M.; Grüne, M.; Renz, M.; Kaupp, M.; Radacki, K.; Braunschweig, H.; Würthner, F., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9580-9591.
- [269] Bergman, S. D.; Kol, M., *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 1647-1654.
- [270] Xu, Z.; Wang, Q.; Zhu, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6712-6724.
- [271] Horeau, A.; Guetté, J. P., *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1923-1931.
- [272] Ghosh, S. K., *The Journal of Peptide Research* **1999**, *53*, 261-274.
- [273] Kabachnik, M. I.; Mastryukova, T. A.; Fedin, E. I.; Vaisberg, M. S.; Morozov, L. L.; Petrovsky, P. V.; Shipov, A. E., *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1719-1728.

- [274] Jursic, B. S.; Goldberg, S. I., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7172-7174.
- [275] Dobashi, A.; Saito, N.; Motoyama, Y.; Hara, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 307-308.
- [276] Luchinat, C.; Roelens, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4873-4878.
- [277] Giordano, C.; Restelli, A.; Villa, M.; Annunziata, R., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2270-2272.
- [278] Storch, G.; Haas, M.; Trapp, O., *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 5414-5418.
- [279] Dašková, V.; Padín, D.; Feringa, B. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 23603-23613.
- [280] Wzorek, A.; Klika, K. D.; Drabowicz, J.; Sato, A.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A., *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4738.
- [281] Suzuki, Y.; Han, J.; Kitagawa, O.; Aceña, J. L.; Klika, K. D.; Soloshonok, V. A., *RSC Advances* **2015**, *5*, 2988-2993.
- [282] Soloshonok, V. A.; Roussel, C.; Kitagawa, O.; Sorochinsky, A. E., *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4180.
- [283] Sorochinsky, A. E.; Katagiri, T.; Ono, T.; Wzorek, A.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A., *Chirality* **2013**, *25*, 365-368.
- [284] Martens, J.; Bhushan, R., *Helv. Chim. Acta* **2014**, *97*, 161-187.
- [285] Maeno, M.; Tokunaga, E.; Yamamoto, T.; Suzuki, T.; Ogino, Y.; Ito, E.; Shiro, M.; Asahi, T.; Shibata, N., *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1043-1048.

Danksagung

Hier möchte ich die Gelegenheit nutzen mich bei einer Vielzahl an Personen zu bedanken, die ich in meiner Unizeit kennen lernen durfte, mich begleitet und unterstützt haben.

Ein großer Dank geht an Prof. Dr. Oliver Trapp für die Möglichkeit diese Arbeit in seinem Arbeitskreis anfertigen zu können, dafür dass er mir alle wissenschaftlichen Freiheiten gelassen hat aber trotzdem immer ein offenes Ohr für mich hatte und mich tatkräftig unterstützt hat sowie für die positive, kreative Zusammenarbeit gab.

Für die Übernahme des Zweitgutachtens möchte ich herzlich Prof. Dr. Paul Knochel danken. Den weiteren MitgliederInnen der Prüfungskommission möchte ich ebenso meinen Dank aussprechen.

Bei der NMR- und Massenabteilung sowohl in Heidelberg als auch München möchte ich mich für die Messungen meiner Proben bedanken und insbesondere der Glasbläserei, die mir mit ihrer hohen Kunstfertigkeit tolle Glasgeräte angefertigt haben.

Dem gesamten Arbeitskreis, ob Ehemalige oder Gegenwärtige, möchte ich danken: Skrollan, Kerstin, Malu, Golo, Alex, Julia, Sarah, Michi, Jana, Regina, Basti, Jan Felix, Sassi, MJ, Elina, Maren, schöner Max, Flo, Anna, Steffi, Fabi, Jenny, Hildegart, Heike, Claudia, Brigitte, Carrie, Fumito, Max B., Gloria, Marian, Simone, Laura, Sabrina, Nathalie, Lena, Christoph, Conny.

Bei meinen ForschungspraktikantInnen (Jonas, Simon, Laura, Alex, Lena, Marlo, Felix, Marius, Wenjie, Michele, Max, Philipp, Nathalie und Kathi) und BachelorstudentIn (Robin und Maya) möchte ich mich herzlich für die tolle Zusammenarbeit bedanken.

Bei meinen fleißigen Korrekturlesern Lena, Laura und Annika möchte ich mich recht herzlich bedanken. Ohne euch wäre es mir nicht möglich gewesen diese Arbeit in ihrer jetzigen Form fertigzustellen.

Während meines Studiums hatte ich das Vergnügen tolle Menschen kennenzulernen. Wir hatten Spaß, haben uns in anstrengenden Zeiten vor Prüfungen und Praktika geholfen und sind trotz teilweise großer räumlicher Distanzen sehr gute Freunde geblieben. Einen herzlichen Dank geht daher an meine StudienfreundInnen Philipp, Rebecca, Mario, Arndt, Diercks, Flo und Markus. Das war eine tolle Zeit mit euch!

Eine Reihe weiterer Menschen haben mich während meiner Promotionszeit begleitet, denen ich hier danken möchte: Golo für seine hilfreichen Tipps, Weinabende und seine Freundschaft, Jan Felix für sein immer offenes Ohr und Diskussionen, Lena für tolle Gespräche über Gott und die

Welt, Alex für seine Einschätzung zu allen möglichen analytischen Problemen, Steffi als meine langjährige Boxpartnerin haben wir viel durchgemacht, Conny, die mich im Schreibraum aufgenommen und mich im Endspurt begleitet hat, und Simone, Lena und Max für die eine oder andere schöne Fahrradfahrt.

Von ganzem Herzen danke ich Mama, Papa, Elli, Ricke, Kathi, Ole, Marie, Caro, Susi und Christian, die mich während Studium und Promotion unterstützt, Zeit verbracht haben und mit denen ich mich über Gott und die Welt unterhalten konnte.

Besonders Elli möchte ich Danken für ihr suuuuper Skripte, die mich das eine oder andere Mal hervorragend vorbereitet haben, aber auch einfach für ihren geschwisterlichen Beistand das ganze Studium über.

Meiner Familie, Annika, Jonathan und Benjamin, danke ich ganz besonders. Tapfer habt ihr es ertragen, wenn ich mir die Tage, die Abende und Nächte um die Ohren geschlagen habe. Ihr habt mir immer ein Lächeln ins Gesicht gezaubert.