

- [1] B. E. Rossiter in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1985**, S. 193.
- [2] M. Bulliard, W. Shum, *Proceedings of the Chiral '95 USA Symposium*, **1995**, S. 5.
- [3] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
- [4] J. N. Armor, *Appl. Catal.* **1991**, *78*, 141.
- [5] M. G. Finn, K. B. Sharpless *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 113.
- [6] R. M. Hanson, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922.
- [7] Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.
- [8] R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 389.
- [9] A. Baiker, H. U. Blaser in *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, Vol. 5 (Hrsg.: G. Ertl, H. Knözinger, J. Weitkamp), VCH, Weinheim, **1997**, S. 2432.
- [10] G. J. Hutchings, D. F. Lee, A. R. Miniham, *Catal. Lett.* **1995**, *33*, 369.
- [11] C. Cativiela, J. M. Fraile, J. I. Garcia, J. A. Mayoral, *J. Mol. Catal.* **1996**, *112*, 259.
- [12] W. Adam, A. Corma, A. Martinez, C. M. Mitchell, T. I. Reddy, M. Renz, A. K. Smertz, *J. Mol. Catal.* **1997**, *117*, 357.
- [13] B. M. Choudary, V. L. K. Valli, A. D. Prasad, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1186.
- [14] V. Dufaud, G. P. Niccolai, J. Thivolle-Cazat, J. M. Basset, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 15.
- [15] Bei dieser bereits bekannten Oberflächenreaktion^[14] entsteht unter Freisetzung von Neopentan (ca. 1.5 Mol pro Mol des an Kieselgel fixierten Tantal) eine Mischung der beiden gut charakterisierten Verbindungen **2a** und **2b** mit jeweils unterschiedlicher Oberflächenanbindung der Metallspezies.
- [16] In Stufe 2 entstehen 2.5 Mol Neopentan pro Mol des an der Kieselgeloberfläche fixierten Tantal.
- [17] [Ta]#1: 4.92 Gew.-% Ta, C/Ta = 8.9; [Ta]#2: 5.40 Gew.-% Ta, C/Ta = 7.2; [Ta]#3: 5.63 Gew.-% Ta, C/Ta = 7.1. Für eine 1:1-Mischung aus **3a** und **3b** ist ein theoretischer Wert von C/Ta = 7 zu erwarten; dies trifft für [Ta]#2 und [Ta]#3 auch zu. Der höhere Wert im Fall von [Ta]#1 läßt sich auf die Gegenwart von SiOEt-Spezies zurückführen.
- [18] R. A. Sheldon, M. Wallau, I. W. C. E. Arends, U. Schuchardt *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 485.
- [19] L. G. Hubert-Pfalzgraf, J. Guion, J. G. Riess, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, *11*, 3855.
- [20] R. R. Schrock, J. D. Fellmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3359.

Das erste cyclodiastereomere [3]Rotaxan**

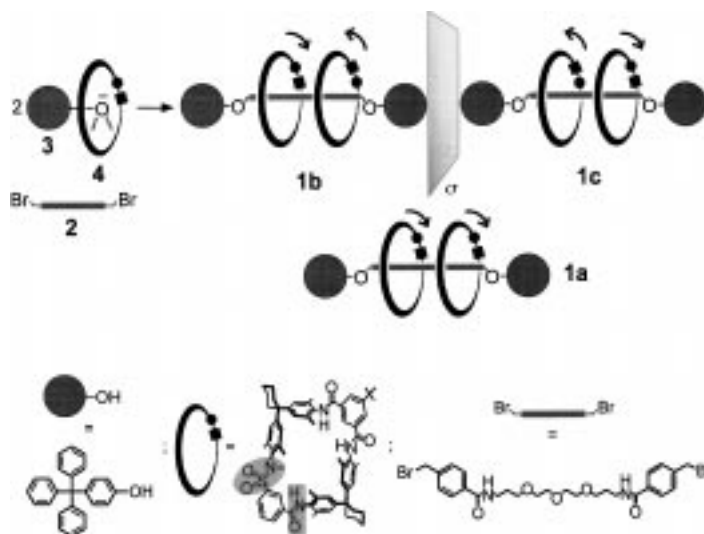
Roland Schmieder, Gosia Hübner, Christian Seel und Fritz Vögtle*

Cycloenantiomerie in mechanisch verknüpften Molekülen wurde erstmals von Frisch und Wassermann 1961 vorhergesagt.^[1] Die ersten Synthesen entsprechender Catenane und molekularer Knoten konnten fast frei Jahrzehnte später von Sauvage et al. realisiert werden.^[2, 3] Bereits 1971 schlug Schill

stereoisomere [2]Rotaxane vor,^[4] deren chirale Information auf eine gerichtete Segmentsequenz sowohl im Makrocyclus als auch in der Achse zurückzuführen ist. Achse und Reif sind dabei selbst nicht chiral, ergeben aber bei mechanischer Verknüpfung zum Rotaxan Cycloenantiomere.

In den letzten zehn Jahren wurden einige chirale [2]Rotaxane synthetisiert, deren Stereoisomerie auf zentraler Chiralität beruht.^[5, 6] 1997 hatten wir selbst die ersten cycloenantiomeren [2]Rotaxane und [1]Rotaxane sowie topologisch chirale Brezelane hergestellt, die mittels chiraler HPLC in ihre Enantiomere getrennt und chiroptisch charakterisiert wurden.^[6e] In den letzten Jahren konnten einige achirale [3]Rotaxane synthetisiert werden.^[7] Stereoisomere [3]Rotaxane hingegen sind unseres Wissens bislang nicht bekannt.

Uns ist es jetzt erstmals gelungen, ein chirales [3]Rotaxan herzustellen, das aus zwei achiralen Reifen besteht, die auf eine nicht gerichtete, achirale Achse aufgefädelt wurden und nur mechanisch an diese gebunden sind. In Analogie zur kovalent verknüpften Weinsäure erhielten wir eine cyclodiastereomere Verbindung.^[8] Unter Ausnutzung der jüngst von uns beschriebenen effizienten Trapping-Synthese (chemisches Auffädeln) von Rotaxanen mit Diether-Achsen^[9] haben wir das Dibromid **2** mit dem Stopper **3** in Gegenwart des Reifs **4** umgesetzt und dabei neben Spuren der freien Achse und des entsprechenden [2]Rotaxans (10 %) das [3]Rotaxan **1** in 29 % Gesamtausbeute erhalten (Schema 1).^[10]



Schema 1. Synthese des cyclodiastereomeren [3]Rotaxans **1**: das Enantiomerenpaar **1b**, **1c** und die *meso*-Form **1a**.

Befindet sich nur ein einziger achiraler Reif auf einer symmetrischen Achse, so resultiert lediglich ein [2]Rotaxan ohne Stereoisomerie. Rotaxane des Typs **1** mit zwei Reifen, deren gleiche Atomsequenzen im oder gegen den Uhrzeigersinn angeordnet sein können, sollten in einer *meso*-Form (**1a**) und einem Enantiomerenpaar (**1b**, **1c**) auftreten. Die Orientierung der Makrocyclen auf der Achse beruht auf der unterschiedlichen Abfolge der drei Amidgruppen und der Sulfonamidgruppe, wobei die Reifen **4** die gleiche oder unterschiedliche Orientierung aufweisen. Bei gleicher Orientierung erhält man die *meso*-Form **1a**, bei entgegengesetzter die Enantiomere **1b** und **1c**.

[*] Prof. Dr. F. Vögtle, R. Schmieder, G. M. Hübner, Dr. C. Seel
Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-53121 Bonn
Fax: (+49) 228-735662
E-mail: voegt@uni-bonn.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert (Vo145/47-2). Wir danken Björna Windisch und Frank Schwanke sowie Dr. Thomas Dünwald, Kernforschungszentrum Jülich, für Vorarbeiten und Hilfestellungen.

Die hohe Flexibilität der Molekülkonformation – im Sinne der ausgedehnten Translations- und Rotationsbewegung der Makrocyclen auf der Achse – warf die Fragen auf, ob die Stereoisomere im präparativen Maßstab voneinander getrennt werden können und ob sich die chiroptischen Eigenschaften signifikant unterscheiden. Die bisherigen Ergebnisse der von uns getrennten chiralen [2]- und [1]Rotaxane und Catenane^[6b] gaben Anlaß zur Hoffnung. Tatsächlich konnten durch HPLC mit dem chiralen Säulenmaterial Chiralpak AD die Isomere erfolgreich getrennt werden (Abbildung 1).^[11, 12] Unter Basislinientrennung wurde zunächst das (+)-Enantiomer eluiert. Daraufhin folgte das (–)-Enantiomer, das jedoch nur eine unwesentlich kürzere Retentionszeit als die *meso*-Form **1a** aufweist (Abbildung 1). Während der Separations-

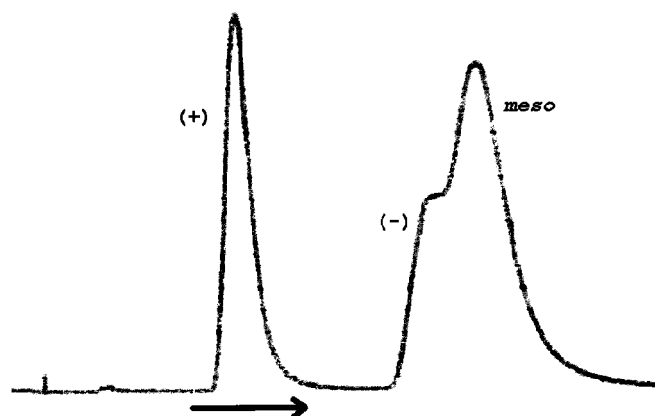


Abbildung 1. Chromatogramm der Enantiomerentrennung. Retentionszeiten: 10.5 min ((+)-Enantiomer), 21.5 min ((–)-Enantiomer), 23.5 min (*meso*-Form).^[12]

faktor $\alpha_{(-),(+)}$ der Enantiomere bei 2.57 liegt und somit eine vollständige Trennung möglich ist, beträgt $\alpha_{(-),meso}$ lediglich 1.11. Wir konnten jedoch eine hinreichende Trennung von **1a** und dem (–)-Enantiomer erreichen.

Das reine Enantiomer **1b** und das angereicherte Enantiomer **1c** (ca. 90 %) zeigen tatsächlich ausgeprägte Circular-dichroismen (Abbildung 2) sowie Drehwerte, die in Tabelle 1 aufgeführt sind.^[13] In Analogie zu Weinsäure weist die *meso*-Form **1a** keine optische Aktivität auf.

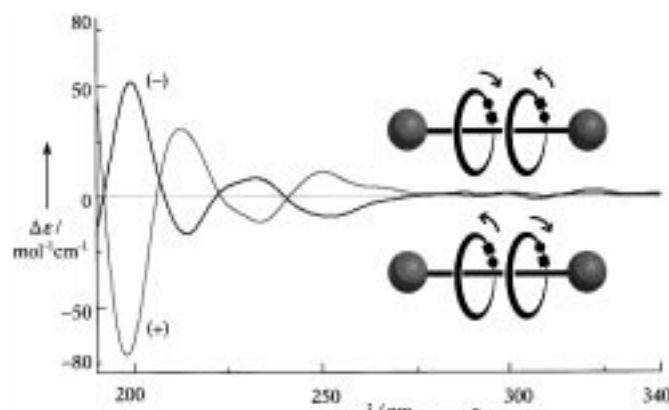


Abbildung 2. Circular-dichroismusspektren der Cycloenantiomere **1b** und **1c** in Trifluorethanol; $c[(+)\text{-}\mathbf{1}] = 1.24 \times 10^{-5} \text{ M}$; $c[(+)\text{-}\mathbf{1}] = 3.22 \times 10^{-5} \text{ M}$.

Tabelle 1. Drehwerte $[\alpha]^{26}$ (CHCl_3) der Cycloenantiomere **1b** und **1c** bei verschiedenen Wellenlängen; $c[(+)\text{-}\mathbf{1}] = 5.82 \times 10^{-4} \text{ M}$, $c[(+)\text{-}\mathbf{1}] = 5.03 \times 10^{-4} \text{ M}$.

λ [nm]	$\alpha(\mathbf{1b})$ [°] ^[a]	$\alpha(\mathbf{1c})$ [°] ^[a]
577	+ 8	– 8
546	+ 5	– 7
435	+ 10	– 11
405	+ 16	– 14
365	+ 26	– 24

[a] Der Fehler ($\pm 1^\circ$) ergibt sich aus der Genauigkeit des Polarimeters.

Das Bemerkenswerte dieses [3]Rotaxans liegt in der mechanischen Verknüpfung seiner achiralen Komponenten Achse und Reifen, die zu cyclodiastereomeren Molekülen führt. Die Stereoisomere bilden sich im statistischen Verhältnis (*meso*-**1**:(+)-**1**:(–)-**1** = 2:1:1) und lassen sich chromatographisch gut trennen. Damit sollte in naher Zukunft die Synthese und Enantiomerentrennung eines [3]Rotaxans mit zwei unterschiedlichen Reifen, einem nichtorientierten und einem orientierten, sowie höherer $[n]$ Rotaxane möglich sein, die ebenfalls Cyclostereoisomerie aufweisen.^[14] Chirale Rotaxane dürften damit auch in Zukunft ein dankbares Forschungsobjekt sein.^[15]

Eingegangen am 12. Mai 1999 [Z13412]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3528–3530

Stichwörter: Chiralität • Cycloenantiomerie • Mechanische Bindung • Rotaxane • Supramolekulare Chemie

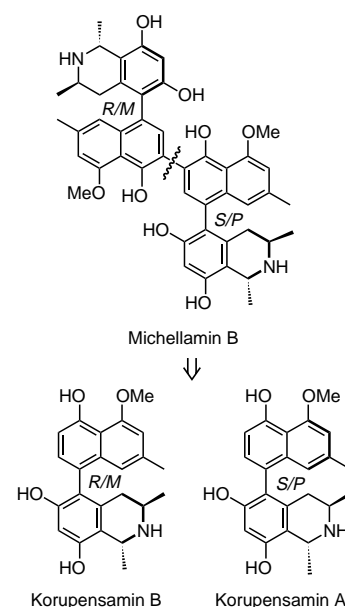
- [1] H. L. Frisch, E. Wassermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3789–3795.
- [2] a) J. P. Sauvage, C. Dietrich-Buchecker, *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots*, WILEY-VCH, Weinheim, **1999**; b) P. R. Ashton, J. A. Bravo, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 899–908; c) D. K. Mitchell, J.-P. Sauvage, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 985–987; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 930–932; d) J.-F. Nierengarten, C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 375–376; zur Racematspaltung siehe: e) Y. Kaida, Y. Okamoto, J.-C. Chambron, D. K. Mitchell, J.-P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1019–1022.
- [3] Topologisch chirale Catenane: a) K. Mislow, *Croat. Chem. Acta* **1996**, 69, 485–511; b) D. K. Mitchell, J.-C. Chambron, *J. Chem. Educ.* **1995**, 72, 1059–1064; c) J.-C. Chambron, C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Top. Curr. Chem.* **1993**, 165, 132–159; d) D. M. Walba, *Tetrahedron* **1985**, 41, 3161–3212; e) C.-T. Chen, P. Gantzel, J. S. Siegel, K. K. Baldrige, R. B. English, D. M. Ho, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2870–2873; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2657–2660; f) N. C. Seeman, H. Wang, J. Qi, X. Li, Y. Wang, H. Qui, B. Liu, Z. Shen, W. Sun, F. Liu, J. J. Molenda, S. M. Du, J. Chen, J. E. Mueller, Y. Zhang, T.-J. Fu, S. Zhang, *Biological Structure and Dynamics*, Adenine Press, New York, **1996**, S. 319.
- [4] G. Schill, *Catenanes, Rotaxanes, and Knots*, Academic Press, New York, **1971**, S. 11–15.
- [5] Chirale Pseudorotaxane: a) M. Asakawa, H. M. Janssen, E. W. Meijer, D. Pasini, J. F. Stoddart, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 983–986; b) M. Asakawa, P. R. Ashton, W. Hayes, H. M. Janssen, E. W. Meijer, S. Menzer, D. Pasini, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 920–931.
- [6] Chirale [2]Rotaxane: a) A. Archut, W. M. Müller, S. Baumann, M. Habel, F. Vögtle, *Liebigs Ann.* **1997**, 495–499; b) P. R. Ashton, S. R. L. Everitt, M. Gómez-López, N. Jayaraman, J. F. Stoddart, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5691–5694; c) T. Schmidt, R. Schmieder, W. M. Müller, B. Kiupel, F. Vögtle, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2003–2007; d) P. R. Ashton, J. A. Bravo, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 899–908; das erste cycloenantiomere [2]Rotaxan: C. Yamamoto, Y. Okamoto, T. Schmidt, R. Jäger, F. Vögtle, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10547–10548.

- [7] a) N. Solladié, J.-C. Chambron, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3684–3692; b) A. G. Kolchinski, N. W. Alcock, R. A. Rösner, D. H. Busch, *Chem. Commun.* **1998**, 1437–1438; c) S. Anderson, H. L. Anderson, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2075–2078; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1956–1959; d) P. R. Ashton, P. T. Glink, J. F. Stoddart, S. Menzer, P. A. Tasker, A. J. P. White, D. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6217–6220; e) M. Asakawa, P. R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, M. Belohradský, M. T. Gandolfi, O. Kocian, L. Prodi, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, M. Venturi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 302–310; f) P. R. Ashton, P. T. Glink, J. F. Stoddart, P. A. Tasker, A. J. P. White, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 729–736; g) D. B. Amabilino, P. R. Ashton, V. Balzani, C. L. Brown, A. Credi, J. M. J. Fréchet, J. W. Leon, F. M. Raymo, N. Spencer, J. F. Stoddart, M. Venturi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12012–12020; h) N. Solladié, J.-C. Chambron, C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 957–960; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 906–909; i) P. R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, M. Belohradský, M. T. Gandolfi, D. Philp, L. Prodi, F. M. Raymo, M. V. Reddington, N. Spencer, J. F. Stoddart, M. Venturi, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4931–4951; j) F. Vögtle, T. Dünwald, M. Händel, R. Jäger, S. Meier, G. Harder, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 640–643; k) D. B. Amabilino, P. R. Ashton, M. Belohradský, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 747–750.
- [8] Die Begriffe „Cycloenantimerie“ und „Cyclodiastereomerie“ wurde von Prelog et al. eingeführt, und die Phänomene wurden in Cyclopeptiden verwirklicht. Hierbei handelt es sich um Stereoisomerie, die bei cyclischer Anordnung mehrerer zentral-chiraler Bauelemente mit einer Orientierung des Rings auftritt: a) V. Prelog, H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2288–2294; b) H. Gerlach, J. A. Owtchinnikow, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2294–2302; c) E. L. Eliel, *Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim, **1966**; d) E. L. Eliel, S. H. Wilen (Hrsg.: H. Hopf, J. Mulzer), *Organische Stereochemie*, VCH, Weinheim, **1998**; e) M. Chorev, M. Goodman, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 266–272; f) K. Mislow, *Chimia* **1986**, *40*, 395–402.
- [9] a) G. M. Hübner, J. Gläser, C. Seel, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 395–398, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 383–386; b) C. Seel, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **2000**, im Druck; C. Reuter, W. Wienand, G. M. Hübner, C. Seel, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2692–2697.
- [10] Die Aufarbeitung erfolgte chromatographisch (SiO_2 , 40–60 μ ; Dichlormethan/*tert*-Butylmethylether, 12/1). Das Rotaxan-Isomerenmisch **1** zeigte im Massenspektrum die erwarteten Peaks bei m/z 3148.6 $[M+H]^+$ (FAB, 9-Nitroanthracen (9-NA)) und 3167.4 $[M+Na]^+$ (MALDI-TOF) (ber. für $\text{C}_{204}\text{H}_{220}\text{N}_{10}\text{O}_{17}\text{S}_2$: 3148.12). Weiterhin wurde die Verbindung sowohl ^1H - als auch ^{13}C -NMR-spektroskopisch charakterisiert. Schmp. 278 °C. Elementaranalyse [%]: ber. für $\text{C}_{204}\text{H}_{220}\text{N}_{10}\text{O}_{17}\text{S}_2 \cdot 3 \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 73.06, H 6.69, N 4.12, S 1.88; gef. C 72.98, H 6.77, N 4.13, S 2.33; das hier einbezogene Dichlormethan wurde NMR-spektroskopisch nachgewiesen.
- [11] a) E. Yashima, Y. Okamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 3289; b) Y. Okamoto, E. Yashima, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1072–1095; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1020–1043. c) Zur polarimetrischen Detektion während der Flüssigkeitschromatographie siehe: A. Mannschreck, N. Pustet, F. Brandl, *GIT Spezial* **1999**, *1*, 34–36.
- [12] Die einzelnen Fraktionen wurden massenspektrometrisch untersucht (MALDI-TOF-MS). Für alle drei Stereoisomere wurde der entsprechende Massenpeak erhalten. Bedingungen der Trennung: Säule Chiralpak AD (25 \times 0.46 cm ID, Amylosetris[3,5-(dimethylphenyl)-carbamat]), Laufmittel *n*-Hexan/Ethanol (81/19); Fließgeschwindigkeit 1.3 mL min $^{-1}$; Druck 23 bar; UV-Detektor (Millipore Waters, Lambda Max, Model 481, LC-Spektrophotometer); Probenkonzentration 10 mg mL $^{-1}$ in CHCl_3 /*n*-Hexan (1/1).
- [13] Drehwerte: JASCO-Polarimeter P-1020, Küvette 100 mm \times 3.5 mm ID(CHCl_3); Circular dichroismuspektren: JASCO-Spektropolarimeter J-720, Küvette 0.1 mm Schichtdicke (Trifluorethanol).
- [14] S. Grimme, J. Harren, A. Sobanski, F. Vögtle, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1499–1509.
- [15] a) D. A. Leigh, A. Murphy, *Chem. Ind.* **1999**, *3*, 178; b) K. Mislow, *Topics in Stereochemistry*, Vol. 22 (Hrsg.: E. Denmark), WILEY-VCH, Weinheim, **1999**.

Korupensamin A: ein Ansatz zur stereospezifischen, intermolekularen Biarylkupplung – auf dem Weg zu den Michellaminen**

Bruce H. Lipshutz* und John M. Keith

Die Michellamine bilden eine recht ungewöhnliche Gruppe hochaktiver, antiviraler Naturstoffe, von denen Michellamin B derzeit die größte Aufmerksamkeit als hochwirksames anti-HIV-1- und -2-Agens erhält.^[1] Die Fragmente dieses Alkaloids, die Korupensamine A und B, sind hinsichtlich ihrer axialen Chiralität diastereomer zueinander (Schema 1).^[2] Alle Versuche einer direkten, weitgehend



Schema 1. Rückführung von Michellamin B auf die Fragmente Korupensamin A und B.

stereokontrollierten Biarylkupplung zwischen den Naphthyl- und Tetrahydroisochinolin-Einheiten waren bislang nur von mäßigem Erfolg gekrönt,^[3] was eine Reihe von Arbeitsgruppen zur Entwicklung von raffinierten, aber indirekten Alternativen ermutigt hat.^[4] Wir beschreiben hier eine neue Lösung für dieses Problem, welche einen ausschließlichen Zugang zur Korupensamin-A-Serie durch eine Pd 0 -vermittelte intermolekulare Biaryl-Kreuzkupplung ermöglicht.

Die Strategien, nach denen unsere Route entwickelt wurde (Schema 2), basieren auf der Anwesenheit eines Hydroxy-„Henkels“ in jeder der beiden Komponenten. Von diesen wurde angenommen, daß sie eine ausreichende Flexibilität in

[*] Prof. B. H. Lipshutz, Dr. J. M. Keith
Department of Chemistry
University of California
Santa Barbara, CA 93106 (USA)
Fax: (+1) 805-893-8265
E-mail: lipshutz@chem.ucsb.edu

[**] Wir danken den National Institutes of Health (GM-40287) und der Universitywide Task Force on AIDS Research für die Unterstützung unserer Forschung sowie Prof. G. Bringmann, Universität Würzburg, für die äußerst wertvollen Diskussionen.