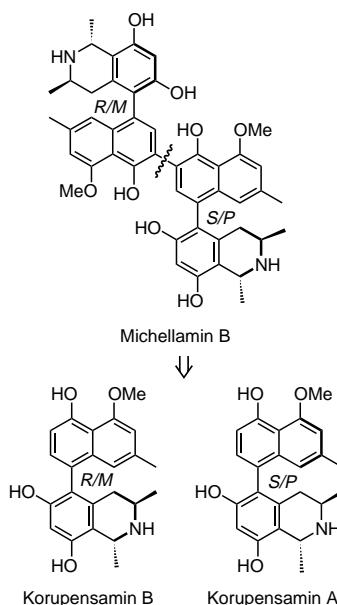


- [7] a) N. Solladié, J.-C. Chambron, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3684–3692; b) A. G. Kolchinski, N. W. Alcock, R. A. Rösner, D. H. Busch, *Chem. Commun.* **1998**, 1437–1438; c) S. Anderson, H. L. Anderson, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2075–2078; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **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. Ventu, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4931–4951; j) F. Vögtle, T. Dünnewald, 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 „Cycloenantiomerie“ 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. Chorov, 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-Isomerengemisch **1** zeigte im Massenspektrum die erwarteten Peaks bei m/z 3148.6 [$M+\text{H}$]⁺ (FAB, 9-Nitroanthracen (9-NA)) und 3167.4 [$M+\text{Na}$]⁺ (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 ¹³C-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 × 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, Kuvette 100 mm × 3.5 mm ID(CHCl_3); Circulardichroismusspektren: JASCO-Spektropolarimeter J-720, Kuvette 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 Biarylkkupplung – 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 hochwirk-sames 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



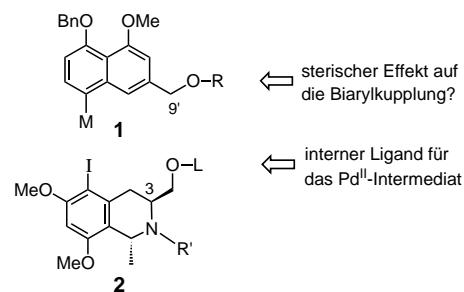
Schema 1. Rückführung von Michellamin B auf die Fragmente Korupensamin A und B.

stereokontrollierten Biarylkkupplung zwischen den Naphthalen- und Tetrahydroisoquinolin-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

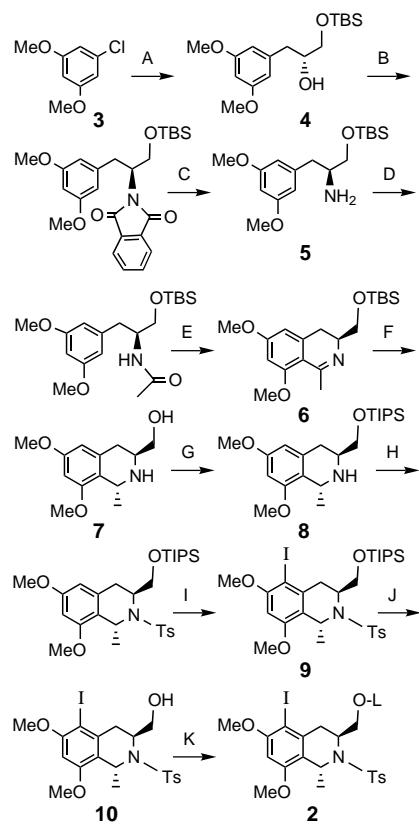
[**] Wir danken den National Institutes of Health (GM-40287) und der Universitywide Task Force on AIDS Research für die Unterstützung unserer Forschung sowie Prof. G. Bringmann, Universität Würzburg, für die äußerst wertvollen Diskussionen.



Schema 2. Mögliche Einflüsse der Substituenten an den Hydroxymethyl-„Henkeln“.

der Feinabstimmung der Selektivität der Biaryl kupplung beisteuern. Ein solcher Rest an C-9' in **1** könnte die Einführung einer möglicherweise einflußreichen sterisch anspruchsvollen Komponente erleichtern, während eine OH-Funktion an der Methylgruppe an C-3 von **2** die Möglichkeit einer intramolekularen Chelatbildung bieten würde. Dies könnte die Biarylbildung von einer Seite einer intermediär entstehenden, polycyclischen Anordnung steuern.

Unsere Route zum nichtracemischen, geschützten Hydroxymethyliodtetrahydroisoquinolin **9** begann mit dem Arylchlorid **3** (Schema 3).^[5] Eine kupferkatalysierte Öffnung des

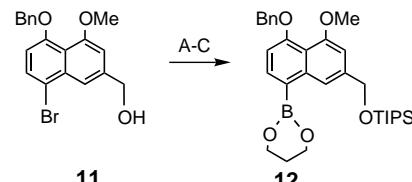


Schema 3. A) 1) Mg, BrCH₂CH₂Br, Δ, 10 h; 2) (S)-TBS-Glycidol, 10% CuBr · SM₂, -20°C, 4.5 h, 92%; B) Phthalimid, PPh₃, DEAD, THF, 0°C bis RT, 20 h, 88%; C) H₂NNH₂, EtOH, Δ, 7 h, 89%; D) Ac₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, RT, 14 h, 99%; E) POCl₃, CH₃CN, 2,4,6-Collidin, 85°C, 3 h, 97%; F) LAH, Me₃Al, THF/Hexan, -78°C bis RT, 14 h, 97% (*trans:cis* = 3:1); G) NaH, TIPS-OTf, THF, -78°C, 85%; H) TsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, RT, 93%; I) PhI(O₂CCF₃)₂, I₂, CH₂Cl₂, -10 bis 0°C, 89%; J) TBAF, THF, RT, 2 h, 99%; K) NaH, THF, CIPPh₃, 0°C bis RT, 21 h, dann BH₃ · THF, RT, 40 min, 83%, oder (2-Diphenylphosphanyl)benzoësäure, DCC, CH₂Cl₂, RT, 14 h, 99%. Ts = *p*-H₃CC₆H₄SO₂; TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid; DCC = Dicyclohexylcarbodiimid.

kommerziell erhältlichen (*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyl(TBS)-Glycidols mit dem aus **3** hergestellten Grignard-Reagens führte zum Alkohol **4**, der für eine Mitsunobu-Inversion^[6] mit Phthalimid geeignet ist; eine anschließende Hydrazinolyse führte zum nichtracemischen Amin **5**. Die folgende Acetamidbildung bereitete eine temperaturempfindliche^[7] Bischäller-Napieralski-Cyclisierung zum Imin **6** vor. Dessen vorsichtige Reduktion mit einer 1:7-Mischung aus Me₃Al (in Heptan) und Lithiumaluminiumhydrid (LAH; Feststoff)^[8] lieferte das Produkt **7**^[9] mit einem *trans:cis*-Verhältnis von 3:1 in sehr guter Ausbeute unter Verlust der TBS-Schutzgruppe. Als sterisch möglichst anspruchsvolle L-Gruppe in **2** wurde die Triisopropylsilyl(TIPS)-Einheit in **8** durch Umwandlung von **7** in das entsprechende Alkoholat und anschließende Tieftemperatur-Addition von TIPS-OTf (Tf = F₃CSO₂) eingeführt. Die N-Sulfonierung verlief ohne Probleme, und die anschließende Iodierung^[10] gelang regiospezifisch bei -10°C bis 0°C und lieferte den Kupplungspartner **9**.

Die Halonaphtholvorstufe von **1**, das Bromid **11** (siehe Schema 4), wurde mit geringfügigen Änderungen nach Bringmann hergestellt,^[3a] wobei der Hydroxymethyl-„Henkel“ eingeführt wurde, der zum Test des Einflusses einer sperrigen Methylgruppe in dieser Position benötigt wurde. Die neunstufige Sequenz führte zum erwünschten Derivat **11** in guter Gesamtausbeute (24%).

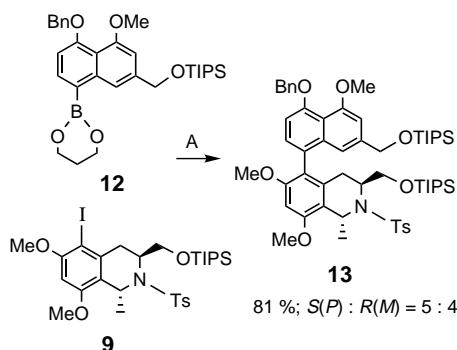
Zahlreiche Experimente zur Bestimmung der effektivsten metallorganischen Verbindung (M in **1**) für die intermolekulare Pd⁰-katalysierte Kupplung führten dazu, die Suzuki-Methode eingehender zu untersuchen – eine Schlußfolgerung, zu der auch Hoye und Chen gelangten.^[11] Es war jedoch in unserem Fall entscheidend, ein Borat (**12**; Schema 4) statt der



Schema 4. A) TIPS-OTf, Et₃N, CH₂Cl₂, RT, 24 h, 82%; B) *n*BuLi, -78°C, B(O*i*Pr)₃, RT, 14 h, dann NH₄Cl, 81%; C) HO(CH₂)₃OH, PhCH₃, RT, Molekularsieb, 18 h, 98%.

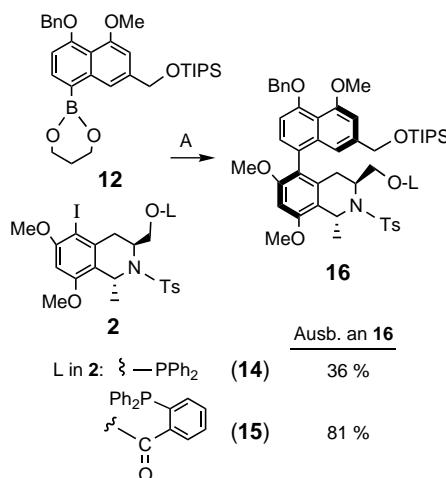
Borsäurevorstufe zu verwenden, welches wegen der Abschirmung durch den OTIPS-Rest im Molekül gegenüber Hydrolyse stabil ist. Erste Modellkupplungen mit einem einfachen 1-Naphthalinborat verliefen zwar erfolgreich, ließen sich aber *nicht* auf das „reale“ System übertragen, was für die Verwendung von 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol (BHT; 0.7 Äquiv.)^[12] im Reaktionsmedium (DMF) sprach. Unter diesen modifizierten Bedingungen fand eine effiziente Kupplung des Iodids **9** mit **12** statt (81%; Schema 5), jedoch deutete das 5:4-Verhältnis der erhaltenen *S*(*P*):*R*(*M*)-Atropisomere darauf hin, daß für eine hohe Diastereokontrolle bei der Biaryl kupplung sterische Faktoren an jeder Hydroxymethyl-Position in **1** (*R* = TIPS) und **2** (*L* = TIPS) allein nicht ausreichend sind.

Die Anbindung eines internen chelatbildenden Phosphans über die freie Hydroxygruppe in **10** war hingegen bei weitem erfolgreicher.^[13] Nach der Umwandlung von **10** in das



Schema 5. A) kat. $[Pd(PPh_3)_4]$, K_3PO_4 , BHT, DMF, 96 °C.

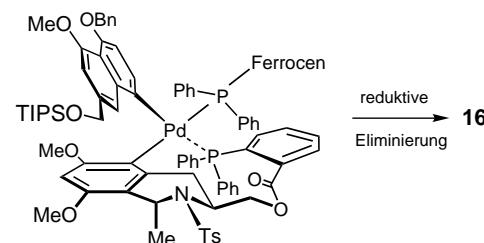
Diphenylphosphan **14** (Schema 6) lieferte dessen Pd^0 -vermittelte Kupplung mit **12** das Kreuzkupplungsprodukt zwar in nur mäßiger Ausbeute (36 %), aber es wurde nur *ein einziges* Diastereomer gebildet. Wegen der nicht sehr befriedigenden



Schema 6. A) für **12 + 14**: 10 Mol-% $[Pd(PPh_3)_4]$, K_3PO_4 , BHT, DMF, 99 °C; für **12 + 15**: 20 Mol-% $[Pd(dppf)Cl_2]$, K_3PO_4 , BHT, DMF, 117 °C.

Effizienz und der Tendenz von **16** ($L = PPh_2$) zur Autooxidation zum korrespondierenden Phosphinoxid während der Aufarbeitung, wurde statt **14** das *ortho*-Diphenylphosphanylbenzoësäureester-Derivat **15**^[14] eingesetzt. Es stellte sich heraus, daß eine Kupplung dieses Esters mit **12** effizient von $[Pd(dppf)Cl_2]$ katalysiert und dabei auch nur ein einziges Diastereomer in 71 % Ausbeute erhalten wurde ($dppf = 1,1'$ -Bis(diphenylphosphanyl)ferrocenyl). Durch Erhöhung der Katalysatormenge und der Temperatur konnte eine vollständige Umwandlung zu **16** und gleichzeitig eine Steigerung der Ausbeute des isolierten Produktes auf 81 % erreicht werden.

Die ausschließliche Bildung des *S(P)*-Atropisomers lässt sich, wie in Schema 7 dargestellt ist, erklären. Der PPh_2 -substituierte Benzoesäureesterrest ist dabei so angeordnet, daß das Phosphoratom von unten, relativ zur Ebene der Tetrahydroisoquinolineinheit, an das Palladiumzentrum gebunden ist. Sowohl der Arylring des Esters als auch die beiden Phenylgruppen am Phosphoratom tragen gemeinsam zur weiteren sterischen Blockierung der Rück- und der Unterseite bei. Da ein *dppf*-Ligand die vierte Koordinationsstelle des Metall-



Schema 7. Zum stereochemischen Verlauf der reduktiven Eliminierung.

zentrums besetzt, wird die sperrige Naphthyleneinheit dazu gezwungen, über den Arylteil des Tetrahydroisoquinolinringes herauszuragen. Eine reduktive Eliminierung aus dieser *cis*-Anordnung am Palladiumatom sollte dann zum beobachteten Isomer führen.

Die Konfiguration von **16** ($L = o-PPh_2-C_6H_4CO$) als *S(P)* wie in der Korupensamin-A-Serie als auch die des Hydrolyseproduktes **16** ($L = H$; NaOH, MeOH, RT, 85 %) konnte leicht basierend auf dem Vergleich des CD-Spektrums mit den von Bringmann beschriebenen CD-Spektralen von Korupensamin A und B zugeordnet werden.^[1c, 2] Beide Derivate **16** ($L = H$, $o-PPh_2-C_6H_4CO$) zeigen einen zunächst positiven Cotton-Effekt bei 230–240 nm, was charakteristisch für Korupensamin A ist und deutlich darauf hinweist, daß diese Daten maßgeblich auf die Biarylchiralität zurückzuführen sind.^[15]

Durch einen sorgfältig platzierten Phosphanrest als Liganden L in einem Pd^{II} -Intermediat, das durch eine Suzuki-Biaryl kupplung gebildet wurde, kann die axiale Chiralität, die durch anschließende reduktive Eliminierung eingeführt wird, vollständig kontrolliert werden. Dies führte im vorliegenden Fall zum Korupensamin-A-Grüst. Angesichts dieser Ergebnisse darf man hoffen, bald auch eine stereospezifische Route zur einen Hälfte von Michellamin B entwickeln zu können. Darüber hinaus bestehen durch Änderung des an die Hydroxymethyl-„Henkel“ geknüpften Restes (wie in **1** und **2**) Möglichkeiten zur Steuerung der Orientierung der beiden Aryleinheiten, wodurch sich die Bildung des zu Korupensamin B analogen *R(M)*-Atropisomers fördern ließe. Diese und ähnliche Anwendungen in der Synthese von Biarylalkaloiden vom Tetrahydroisoquinolintyp als auch von anderen herausfordernden natürlich vorkommenden Biarylen (z.B. Vancomycin) werden gegenwärtig untersucht.

Eigegangen am 23. März 1999 [Z 13207]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3530–3533

Stichwörter: Atropisomerie • Biaryle • Korupensamine • Michellamine • Tetrahydroisoquinoline

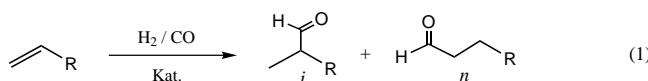
[1] a) K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. H. Cardellina II, J. B. McMahon, L. L. Pannell, G. M. Cragg, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3402–3405; b) M. R. Boyd, Y. F. Hallock, J. H. Cardellina II, K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. B. McMahon, R. W. Buckheit, G. Bringmann, M. Schaffer, G. M. Cragg, D. W. Thomas, J. G. Jato, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1740–1745; c) Y. F. Hallock, K. P. Manfredi, J. R. Dai, J. H. Cardellina II, R. J. Gulakowski, J. B. McMahon, M. Schaffer, M. Stahl, K. P. Gulden, G. Bringmann, G. Francois, M. R. Boyd, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 677–683; d) G. Bringmann, F. Pokorny in *The Alkaloids*, Vol. 46 (Hrsg.: G. A. Cordell), Academic Press, New York, **1995**, S. 127–271.

- [2] Y. F. Hallock, K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. H. Cardellina II, M. Schäffer, K. P. Gulden, G. Bringmann, A. Y. Lee, J. Clardy, G. François, M. R. Boyd, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6349–6355.
- [3] a) G. Bringmann, R. Götz, P. A. Keller, R. Walter, P. Henschel, M. Schäffer, M. Stäblein, T. R. Kelly, M. R. Boyd, *Heterocycles* **1994**, *39*, 503–508; b) P. D. Hobbs, V. Upender, J. Liu, D. J. Pollart, D. W. Thomas, M. Dawson, *Chem. Commun.* **1996**, 923–924; P. D. Hobbs, V. Upender, M. I. Dawson, *Synlett* **1997**, 965–967; c) T. R. Hoye, M. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3099–3100; T. R. Hoye, M. Chen, L. Mi, O. P. Priest, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8747–8750; d) T. R. Hoye, L. Mi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8586–8588.
- [4] a) G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler, *Synthesis* **1999**, 525–558; G. Bringmann, M. Ochse, *Synlett* **1998**, 1294–1296; G. Bringmann, R. Gotz, P. A. Keller, R. Walter, M. R. Boyd, F. Lang, A. Garcia, J. J. Walsh, I. Tellitu, V. Bhaskar, T. R. Kelly, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1090–1097; G. Bringmann, D. Vitt, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7674–7681; b) T. Watanabe, M. Uemura, *Chem. Commun.* **1998**, 871–872; c) A. V. Rama Rao, M. K. Gurjar, V. Ramana, A. K. Chheda, *Heterocycles* **1996**, *43*, 1–6. Repräsentative Beispiele für atropselektive Biaryl kupplungen: T. Hayashi, S. Niizuma, T. Kamikawa, N. Suzuki, Y. Uozumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9101–9102; A. P. Degnan, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2762–2769.
- [5] Für eine verwandte Route zu den benötigten 1,3-dimethylierten Tetrahydroisochinolinen siehe: G. Bringmann, R. Weirich, H. Reuscher, J. R. Jansen, L. Kinzinger, T. Ortmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 877–888.
- [6] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1–28; D. Hughes, *Org. React. (N.Y.)* **1992**, *42*, 335–395.
- [7] Bei 85 °C durchgeführte Reaktionen erbrachten gute Ergebnisse, eine Erwärmung auf >90 °C führte jedoch zu niedrigen Ausbeuten. Siehe auch Zitat in Lit. [5].
- [8] Solubilisiertes LAH führte zu niedrigeren Selektivitäten bezüglich des *trans*-Isomers.
- [9] T. R. Hoye, M. Chen, L. Mi, O. P. Priest, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8747–8750.
- [10] E. B. Merkushev, N. D. Simakhina, G. M. Koveshinkova, *Synthesis* **1980**, 486–487.
- [11] T. R. Hoye, M. Chen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7940–7942.
- [12] C. Couderet, V. Manzenc, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5293–5296; F. Liu, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8591–8594.
- [13] K. Bourreau, A. C. Gaumont, J. M. Dennis, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *529*, 205–213.
- [14] a) B. Breit, *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 1841–1851; B. Breit, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 535–538; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 525–527; b) B. M. Trost, C. Marschner, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 263–274; B. M. Trost, D. L. van Vranken, C. Bingel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327–9343; Beispiele für verwandte steuernde Effekte durch ein interner Phosphanrest: C. N. Farthing, P. Kocovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6661–6672; M. T. Didiuk, J. P. Morken, A. H. Hoveyda, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 1117–1130, zit. Lit.
- [15] Nach den Arbeiten von Bringmann^[1d] wird angenommen, daß strukturelle Änderungen an derartigen Tetrahydroisochinolinen die beobachteten CD-Spektren ändern können, was zu falschen Zuordnungen führt. Im Falle des Derivats **16** haben Änderungen an der C-3-Methylgruppe offensichtlich keinen Einfluß, geschweige denn, daß sie die signifikanten Verzerrungen übertrifft, die jeweils durch die axial-chiralen, nichtracemischen Biarylkerne verursacht werden.

Durch Rhodium(I)-Olefinkomplexe katalysierte Isomerisierung von Aldehyden**

Christian P. Lenges und Maurice Brookhart*

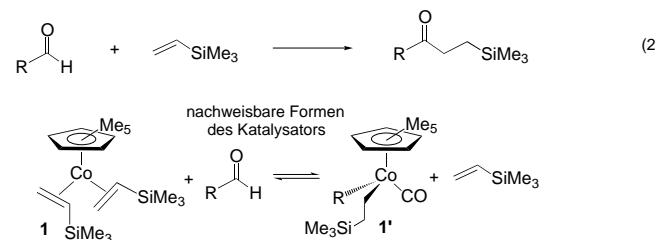
Die Hydroformylierung von Olefinen ist einer der ersten und am eingehendsten untersuchten Prozesse, die durch Übergangsmetalle katalysiert werden [Gl. (1)].^[1–8] Die oxidative Addition von H₂ an ein Übergangsmetallzentrum ist



kombiniert mit reversiblen Insertionen eines Olefins und CO unter Bildung eines Acylhydridkomplexes. Als letzter Schritt dieses katalytischen Prozesses wird allgemein die irreversible reduktive Eliminierung des Acylhydrids unter Bildung der Aldehydprodukte angesehen.^[9–11] Bei den meisten Anwendungen möchte man das lineare Produkt erhalten, obwohl die verzweigten Produkte zunehmend an Bedeutung gewinnen, was sich anhand der jüngsten Versuche zur asymmetrischen Hydroformylierung von Olefinen zeigt.^[7b, c] Ein aktuelles Bestreben auf diesem Forschungsgebiet gilt der Änderung des Verhältnisses von linearen und verzweigten Isomeren durch Variation der Struktur des Liganden und des Katalysators.

Kürzlich berichteten wir, daß Komplexe vom Typ [C₅Me₅Co(Olefin)₂] dazu verwendet werden können, intermolekulare Hydroacylierungen von sperrigen Olefinen wie Vinyltrimethylsilan durchzuführen. Die nachweisbare Form des Katalysators, die vor dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt vorliegt („resting state“), wurde als Gemisch des Co^I-Bisolefinkomplexes und des Co^{III}-Dialkylcarbonylkomplexes bestimmt, deren Mengenverhältnis von den Strukturen und Konzentrationen der Substrate abhängt [Gl. (2)].^[12, 13]

Wird *n*-Butyraldehyd als Substrat verwendet, so sind Spuren von Isobutyraldehyd kurz vor der vollständigen



[*] Prof. Dr. M. Brookhart, Dipl.-Chem. C. P. Lenges
Department of Chemistry
University of North Carolina at Chapel Hill
Chapel Hill, NC 27599-3290 (USA)
Fax: (+1) 919-962-2476
E-mail: brook@net.chem.unc.edu

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (GM 28938) gefördert. Wir danken Dr. P. S. White (Dept. of Chemistry, Univ. of North Carolina at Chapel Hill) für die Bestimmung der Kristallstruktur von **2**. C.P.L. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Kekulé-Stipendium.