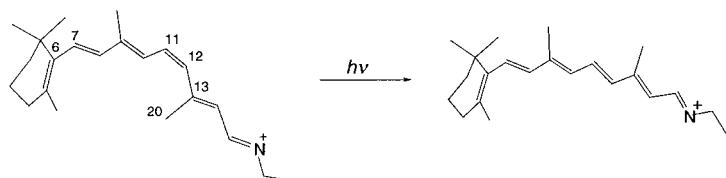


# Schnelle Photoisomerisierung eines Rhodopsinmodells – eine Ab-initio-Moleküldynamikstudie\*\*

Volker Buß,\* Oliver Weingart und Minoru Sugihara

Professor Paul von Ragué Schleyer  
zum 70. Geburtstag gewidmet

Die protonierte Schiff-Base (PSB) von 11-*cis*-Retinal ist der Chromophor von Rhodopsin, dem Photorezeptor in der Retina des Wirbeltierauges (Schema 1). Die photochemische



Schema 1. Photochemische Isomerisierung des Rhodopsinchromophors 11-*cis*-12-*s-trans*-Retinal-PSB (links) in die all-*trans*-Form (rechts). Die Strukturen sind Dichtefunktionaltheorie(DFT)-optimierte Geometrien.<sup>[13b]</sup>

Isomerisierung in die all-*trans*-Form löst eine Serie von enzymatischen Reaktionen aus, die sogenannte Sehkaskade, die schließlich zur Erregung des Sehnervs führt.<sup>[1]</sup> Zentral für das Verständnis dieses Vorgangs auf molekularer Ebene ist die Geometrie des Retinalchromophors, die sich von der 11-*cis*-12-*s-trans*-Konformation ableitet<sup>[2]</sup> und als Folge sterischer Wechselwirkungen verdrillt wurde. Hinweise hierfür kommen von der Resonanz-Raman-<sup>[3]</sup> sowie direkter von der Circular dichroismus(CD)-Spektroskopie.<sup>[4]</sup> Nach der Bindung durch das Protein weist das optisch inaktive 11-*cis*-Retinal deutliche positive CD-Banden auf, die mit den Absorptionsmaxima des Chromophors im UV/Vis-Bereich bei 500 und 340 nm korrelieren. Mit unterschiedlichen Festkörper-NMR-Methoden ist es gelungen, die Torsionswinkel des Chromophors<sup>[5]</sup> und die Abstände zwischen ausgewählten isotonenmarkierten Atompositionen zu bestimmen.<sup>[6]</sup> Daraus wurden Winkel von ca. 42° zwischen den Ebenen C7-C8-C9-C10 und C13-C14-C15 abgeleitet.

Die sterische Wechselwirkung mit dem Protein und die daraus resultierende Verformung des Chromophors werden allgemein für die extreme Kinetik und Effizienz der Photoreaktion des Rhodopsins verantwortlich gemacht, die das erste Photoprodukt nach nur 200 fs liefert.<sup>[7]</sup> Die Entfernung der Methylgruppe an C13 führt nach spektroskopischen Befunden zu einer Einebnung des Chromophors; gleichzeitig geht die Quantenausbeute erheblich zurück: von 0.65 auf 0.47 oder sogar noch weniger.<sup>[8, 9]</sup> Führt man die Methylgruppe an

anderer Stelle, in C10-Position, wieder ein, nimmt auch die sterische Wechselwirkung wieder zu. Die Quantenausbeute dieser Mutante ist allerdings immer noch umstritten.<sup>[9, 10]</sup>

Ohne detaillierte Kenntnis über die Art der Wechselwirkung in der Bindungstasche des Proteins ist es schwierig, auf theoretischem Wege zu einer Beschreibung der Chromophorkonformation zu kommen. Schon für die unkomplexierte PSB von 11-*cis*-Retinal differieren die Ergebnisse je nach der Art der verwendeten Methode: Nach qualitativ hochwertigen Ab-initio-Rechnungen (RHF,<sup>[11]</sup> CASSCF<sup>[12]</sup> und DFT<sup>[13]</sup>) ist der Chromophor planar. Moleküldynamiksimulationen nach Car-

Parrinello kommen dagegen zu einer Geometrie mit einer um 38° verdrillten C12-C13-Bindung.<sup>[14]</sup> Im Folgenden zeigen wir, dass eine dem Chromophor aufgezwungene, sehr unspezifische Spannung zu einer hochspezifischen Verdrillung im Bereich der Bindungen von C11 bis C13 führt. Sodann zeigen wir, dass es genau die Verdrillung um diese Bindungen ist, die die Voraussetzung für die schnelle Photoisomerisierung eines kleineren Modellchromophors schafft.

Wir gehen davon aus, dass der Retinalchromophor als Folge der sterischen Einpassung in die Bindungstasche des Chromophors eine konformative Veränderung erfährt. Um möglichst vorurteilsfrei zu untersuchen, welcher Art diese Veränderung sein könnte, haben wir das Molekül einer sehr unspezifischen Spannung unterworfen, und zwar durch Aufweitung aller nach außen weisenden Bindungswinkel (also C7-C8-C9, C9-C10-C11 usw.) und Verringerung aller nach innen weisenden Winkel (C6-C7-C8, C8-C9-C10 usw.) um denselben willkürlichen Betrag von 2.5°. Dadurch wird das bananenförmig gekrümmte Molekül etwas kürzer (der C6-N<sup>+</sup>-Abstand wird von 11.535 auf 10.966 Å verringert), aber es ist immer noch angenähert planar.<sup>[15]</sup> Wir haben dann eine Moleküldynamiksimulation durchgeführt,<sup>[16]</sup> bei der alle Kernkoordinaten frei optimiert wurden, mit Ausnahme des C6-N<sup>+</sup>-Abstands, der festgehalten wurde. Die Dynamik wurde verfolgt, bis alle internen Koordinaten, also Bindungslängen und -winkel, einschließlich der Diederwinkel, ihre Gleichgewichtswerte erreicht hatten. Die relaxierte Struktur, die in Abbildung 1 dargestellt ist, stellt sich nach 200 fs ein, wenn die C11-C12- und die C12-C13-Bindung gleichzeitig beginnen, sich zu drehen.<sup>[17]</sup> Mit Ausnahme des helikalen Abschnitts, der aus diesen Verdrillungen resultiert, bleibt der Chromophor nahezu planar von C7 bis C12 und (etwas weniger) von C13 bis N<sup>+</sup>. Die Geometrie weist auffällige Ähnlichkeiten mit einer Struktur auf, die Bifone et al.<sup>[18, 19]</sup> auf der Grundlage von Moleküldynamiksimulationen gefunden haben. Sie hatten den experimentell bestimmten Abstand zwischen der Methylgruppe an C13 und den Kohlenstoffatomen C10 und C11 in Rhodopsin festgehalten und erhielten eine Geometrie, die wie die hier vorgestellte bezüglich der C11-C12- und der C12-C13-Bindung stark verdrillt ist.

Die Moleküldynamikrechnungen ergaben, dass diese Geometrie, bei der sich die Winkelspannung in Form von Winkeltorsionen in dem Bereich konzentriert, in dem später auch die Photoisomerisierung stattfindet, keine hochspezifische Wechselwirkung mit der Proteintasche voraussetzt; sie ist vielmehr eine Folge der inherenten Tendenz des Chromo-

[\*] Prof. Dr. V. Buß, O. Weingart, Dr. M. Sugihara  
Institut für Physikalische und Theoretische Chemie  
Theoretische Tieftemperaturphysik  
Gerhard-Mercator-Universität  
47048 Duisburg (Deutschland)  
Fax: (+49)203-379-2772  
E-mail: theobuss@uni-duisburg.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der DFG (Graduiertenkolleg „Struktur und Dynamik heterogener Systeme“) gefördert.

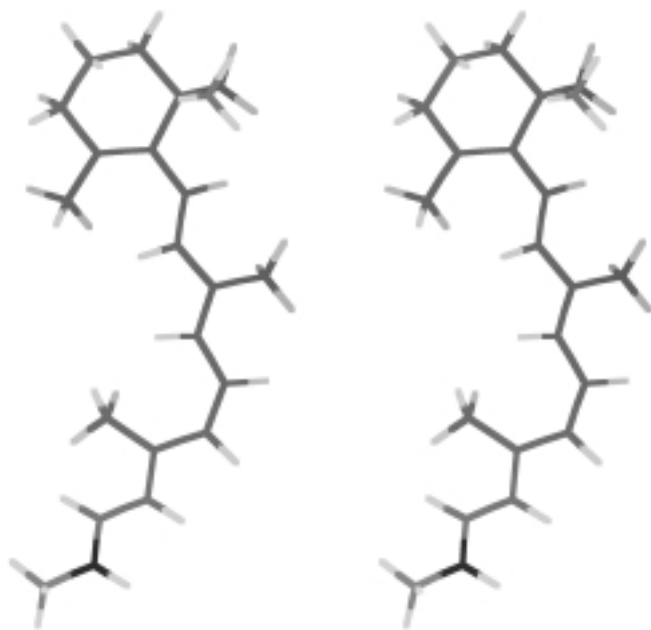


Abbildung 1. Gleichgewichtsgeometrie der 11-*cis*-Retinal-PSB nach einer Moleküldynamikrechnung mit festgehaltenem C6-N<sup>+</sup>-Abstand von 10.966 Å (Stereodarstellung).

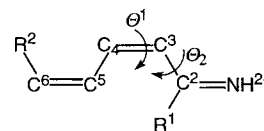
phors, sich um diese Bindungen zu verdrillen. Es sei darauf hingewiesen, dass die Geometrie, die in Abbildung 1 dargestellt ist, ohne Bedeutung für die absolute Konfiguration des Chromophors ist; in Abwesenheit chiral diskriminierender Elemente hätten die Rechnungen das Spiegelbild mit derselben Wahrscheinlichkeit liefern können. Wir haben unabhängig hiervon auf der Grundlage einer quantenmechanischen Berechnung der chiroptischen Daten das Vorzeichen des Diederwinkels der C12-C13-Bindung in Rhodopsin als positiv bestimmt, also entgegengesetzt zu dem in der Abbildung 1 gezeigten.<sup>[20]</sup> Diese Konformation ist das Ergebnis der chiralen Natur der Bindungstasche im Protein.

Die planare 11-*cis*-13-Demethylretinal-PSB, in der die Methylgruppe in der C13-Position fehlt, bleibt planar und relaxiert nicht in eine nichtplanare Konformation, wenn man sie der oben beschriebenen externen Spannung unterwirft. Dies stimmt mit dem experimentellen Ergebnis überein, wonach der Chromophor des 13-Demethylrhodopsins in der Region von C10 bis C13 schwächer verdrillt ist als der native Chromophor.<sup>[9]</sup>

Robb und Mitarbeiter haben die Dynamik der Photoisomerisierung von 11-*cis*-Retinal-PSB im elektronisch angeregten Zustand kürzlich mit hochwertiger Ab-initio-Methodik an einem Modellchromophor, der 3,5-Pentadienal-PSB, untersucht.<sup>[21]</sup> Sie fanden, dass die erste Reaktion des Franck-Condon-angeregten Moleküls auf der S<sub>1</sub>-Oberfläche durch *in-plane*-Streckschwingungen bestimmt wird, bevor die Torsion des Moleküls um die mittlere *cis*-konfigurierte Doppelbindung einsetzt und anschließend eine schnelle Deaktivierung über eine konische Durchdringung erfolgt. Diese Rechnungen liefern zum ersten Mal ein realistisches Modell, einschließlich einer Abschätzung für den Zeitbedarf, für die Photoisomerisierung von Rhodopsin. Ein Rätsel bleibt jedoch bei diesen Untersuchungen die Rolle der Methylgruppe:

Abgesehen von einem etwas steileren Abfall zu Beginn der Dynamik im Vergleich zur unsubstituierten Modellverbindung wurde nur eine geringe Beschleunigung durch einen  $\alpha$ -Methylsubstituenten festgestellt.

Wir haben den Einfluss eines Methylsubstituenten und einer Diederdrillung auf diesen Chromophor auf der Grundlage von Ab-initio-Moleküldynamikrechnungen untersucht. Bei dieser semi-klassischen Methode werden quantenmechanisch berechnete Kräfte dazu benutzt, die Newtonschen Bewegungsgleichungen im gesamten Raum der  $3N - 6$  internen Kernkoordinaten auf der Born-Oppenheimer-Oberfläche zu integrieren.<sup>[22]</sup> Über die erfolgreiche Anwendung der Methode auf elektronische Grundzustände haben wir kürzlich berichtet.<sup>[23]</sup> Unsere quantenmechanische Behandlung des angeregten Zustands ist im Wesentlichen dieselbe wie die von Robb, und so sind auch die Ergebnisse direkt vergleichbar. Die Systeme, die wir untersucht haben, sind in Schema 2 dargestellt: ① ist die unsubstituierte PSB, um 10° um die zentrale C3-C4-Bindung verdrillt, ② ist zusätzlich um



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	$\Theta_1$	$\Theta_2$
①	H	H	10°	0°
②	H	H	10°	-170°
③	CH <sub>3</sub>	H	10°	0°
④	CH <sub>3</sub>	H	10°	-170°
⑤	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	14°	-167°

Schema 2. Substitutionsmuster und Startgeometrien (Diederwinkel  $\Theta_1$  und  $\Theta_2$ ) der fünf Pentadienal-PSBs dieser Studie.

10° um die C2-C3-Bindung verdrillt, ③ und ④ sind die entsprechenden  $\alpha$ -methylsubstituierten Derivate und ⑤ ist ein Dimethylderivat mit Diederwinkeln, die aus dem zentralen Teil der relaxierten 11-*cis*-Retinal-PSB aus Abbildung 1 übernommen sind. Außer ⑤ wurden alle Systeme im Grundzustand geometrieoptimiert, wobei lediglich die gezeigten Diederwinkel konstant gehalten wurden. Nach Anregung auf die S<sub>1</sub>-Oberfläche wurden die Trajektorien berechnet, und zwar für Simulationszeiten zwischen 50 und 80 fs.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 2 dargestellt, in der die Änderung des zentralen Diederwinkels  $\Theta_1$  gegen die Simulationszeit aufgetragen ist. Alle Systeme benötigen eine gewisse Zeit, bevor die Torsionsbewegung eingeleitet wird, aber es gibt signifikante Unterschiede: Die unsubstituierte, einfach verdrillte PSB ① benötigt 62 fs, um eine (willkürliche) Verdrillung von 60° zu erreichen; diese Zeit ähnelt der von Robb am gleichen System berechneten.<sup>[21c]</sup> Die zusätzliche Verdrillung in ② beschleunigt die Verdrillungsbewegung deutlicher (60° werden nach 46 fs erreicht) als die  $\alpha$ -Methylgruppe in ③, mit der dieser Winkel erst nach 52 fs erreicht wird. Wenn die doppelt verdrillte PSB zusätzlich in

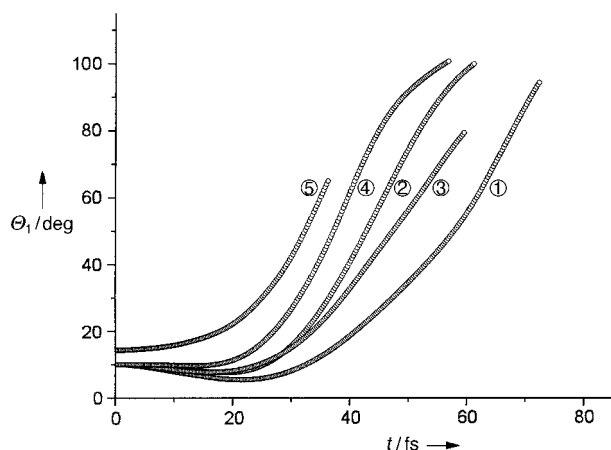


Abbildung 2. Vergleich der Dynamik der fünf in Schema 2 aufgeführten Dienal-PSBs im angeregten Zustand. Aufgetragen ist die Veränderung des zentralen Diederwinkels  $\Theta_1$  in Abhängigkeit von der Zeit.

der  $\alpha$ -Stellung methyliert ist, beobachten wir die starke Reaktionsbeschleunigung in Übereinstimmung mit dem Experiment: ④ und ⑤ benötigen nur 39 bzw. 35 fs zum Erreichen der  $60^\circ$ -Torsion. Der Vergleich der beiden letzteren macht außerdem deutlich, dass weniger der zusätzliche zweite Methylsubstituent (der für die Methylgruppe an C9 in Retinal steht), als vielmehr die stärkere anfängliche Verdrillung die Dynamik beschleunigt.

Der Grund für die schnelle Photoisomerisierung von ④ und ⑤ ist die Rotation um die C3-C4- und die C2-C3-Bindung in entgegengesetzte Richtung (Abbildung 3), die durch die Methylgruppe sehr effektiv miteinander gekoppelt

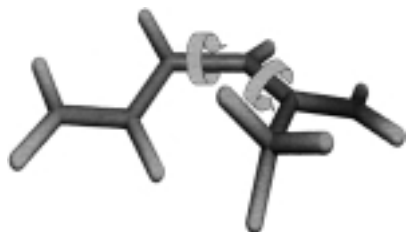


Abbildung 3. Gekoppelte Rotation um die C2-C3- und die C3-C4-Bindung der PSB ④ im elektronisch angeregten Zustand. Gezeigt ist der Zustand des Moleküls 20 fs nach Beginn der Simulation, wenn die Rotation um die beiden Bindungen, angezeigt durch die beiden Pfeile, bereits eine beträchtliche Geschwindigkeit erreicht hat.

werden: Im angeregten Zustand wird der Doppelbindungscharakter von der C3-C4-Bindung in die C2-C3- (und die C4-C5-Bindung) verschoben. Als Folge beginnt das verdrillte  $\text{CH}_3\text{-C2-N}^+$ -Fragment, sich in die Ebene der C2-C3-Bindung zurückzudrehen, wobei die Methylgruppe gegen das Wasserstoffatom an C5 stößt. Weil die C3-C4-Bindung hinsichtlich einer Torsion „aufgeweicht“ ist, führt dies schnell zu einer weiteren Verdrillung dieser Bindung. Im Prinzip wirkt die Methylgruppe wie ein Hebel, der die inhärent langsame Drehung der zentralen Bindung in Bewegung setzt, und die elektronische Anregung dient dabei als Auslöser.

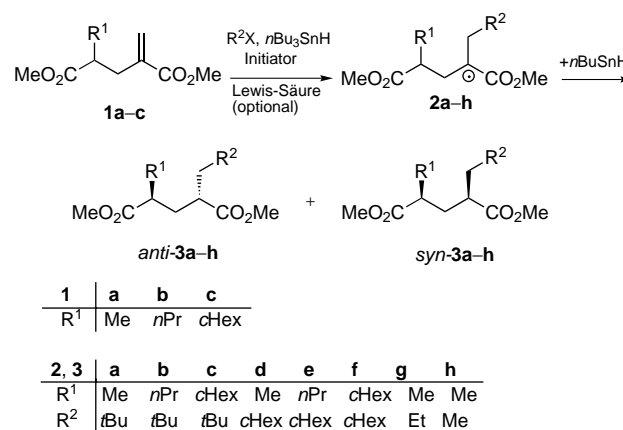
Wir haben gezeigt, dass die Photoisomerisierung einer kleinen konjugierten PSB durch Methylsubstitution signifi-

kant beschleunigt wird, vorausgesetzt, der Chromophor ist in einer spezifischen Weise verdrillt, die der wahrscheinlichen Konformation der 11-*cis*-12-*s-trans*-Retinal-PSB in Rhodopsin entspricht. Darüber hinaus haben wir gezeigt, dass diese Konformation keiner spezifischen Wechselwirkung mit dem Protein bedarf, sondern bereits durch eine sehr allgemeine äußere Einwirkung hervorgerufen wird. Ob die Verdrillung durch die Methylgruppe ausreicht, um die schnelle Isomerisierung auch größerer Rhodopsinmodelle auf der  $\text{S}_1$ -Oberfläche zu bewirken, ist Gegenstand laufender Untersuchungen.

Eingegangen am 10. Dezember 1999,  
veränderte Fassung am 6. Juni 2000 [Z 14383]

- [1] a) R. Hubbard, A. Kropf, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1958**, *44*, 130; b) T. Yoshizawa, G. Wald, *Nature* **1963**, *197*, 1279.
- [2] W. K. Chan, K. Nakanishi, T. G. Ebrey, B. Honig, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3642.
- [3] S. W. Lin, M. Groesbeck, I. van der Hoef, P. Verdegem, J. Lugtenburg, R. A. Mathies, *J. Phys. Chem.* **1998**, *102*, 2787.
- [4] Für eine Zusammenfassung siehe: B. Honig, A. Warshel, M. Karplus, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 92; siehe auch B. Honig, P. Kahn, T. G. Ebrey, *Biochemistry* **1973**, *12*, 1637.
- [5] P. J. E. Verdegem, P. H. M. Bovee-Geurts, W. J. de Grip, J. Lugtenburg, H. J. M. de Groot, *Biochemistry* **1999**, *38*, 11316.
- [6] P. J. E. Verdegem, M. Helmle, J. Lugtenburg, H. J. M. de Groot, *Biochemistry*, im Druck.
- [7] a) R. W. Schoenlein, L. A. Peteanu, R. A. Mathies, C. V. Shank, *Science* **1991**, *254*, 412; b) Q. Wang, R. W. Schoenlein, L. A. Peteanu, R. A. Mathies, C. V. Shank, *Science* **1994**, *266*, 422.
- [8] W. Gärtner, S. Ternieden, *J. Photochem. Photobiol. B* **1996**, *33*, 83.
- [9] G. G. Kochendoerfer, P. J. E. Verdegem, I. van der Hoef, J. Lugtenburg, R. A. Mathies, *Biochemistry* **1996**, *35*, 16230.
- [10] D. Koch, W. Gärtner, *Photochem. Photobiol.* **1997**, *65*, 181.
- [11] F. Terstegen, V. Buss, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1996**, *369*, 53.
- [12] M. Garavelli, F. Negri, M. Olivucci, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1023.
- [13] a) R. D. J. Froese, I. Komaromi, K. S. Byun, K. Morokuma, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *272*, 335; b) F. Terstegen, V. Buss, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1998**, *430*, 209.
- [14] A. Bifone, H. J. M. de Groot, F. Buda, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *248*, 165.
- [15] Der Chromophor ist nicht absolut planar, denn die 11-*cis*-Retinal-PSB wurde mit derselben Moleküldynamikmethode reoptimiert, die anschließend für die Relaxation der gespannten Struktur eingesetzt wurde. Die reoptimierte Struktur wies Diederwinkel auf, die um weniger als  $2^\circ$  von 0 bzw.  $180^\circ$  abwichen, mit Ausnahme der C10-C11-Bindung ( $2.0^\circ$ ) und der C15-N $^+$ -Bindung ( $3.2^\circ$ ).
- [16] Für diese Rechnungen wurde das Vienna ab initio Simulation Package (VASP) eingesetzt, ein Programm für Moleküldynamiksimulationen auf der Grundlage der Dichtefunktionaltheorie (DFT) (G. Kresse, J. Furthmüller, *Phys. Rev. B* **1996**, *54*, 11 169). Wir benutzten Vanderbilts ultraweiche Innerschalen-Pseudopotentiale und behandelten die Valenzelektronen in einem Basissatz ebener Wellen mit einer Energiegrenze von 261.072 eV. Die Rechnungen wurden in einem Periodizitätsvolumen von  $24 \times 18 \times 13 \text{ \AA}^3$  mit einer Hintergrundladung von  $-e$  in Zeitschritten von 0.5 fs durchgeführt.
- [17] Bei diesen Rechnungen handelt es sich um Grundzustandsoptimierungen; die erwähnte Zeitspanne von 200 fs hat mit der Reaktionszeit im angeregten Zustand nichts zu tun.
- [18] A. Bifone, H. J. M. de Groot, F. Buda, *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 2105.
- [19] A. Bifone, H. J. M. de Groot, F. Buda, *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 2954.
- [20] V. Buss, K. Kolster, F. Terstegen, R. Vahrenhorst, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1997; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1893. Für eine andere sichtsweise siehe Q. Tan, J. Lou, B. Borhan, E. Karnaukhova, N. Berova, K. Nakanishi, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2190; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2089.

- [21] a) M. Garavelli, P. Celani, F. Bernardi, M. A. Robb, M. Olivucci, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6891; b) M. Garavelli, F. Bernardi, M. Olivucci, T. Vreven, S. Klein, P. Celani, M. A. Robb, *Faraday Discuss.* **1998**, *110*, 51; c) T. Vreven, F. Bernardi, M. Garavelli, M. Olivucci, M. A. Robb, H. B. Schlegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12687.
- [22] a) D. A. Gibson, I. V. Ionova, E. A. Carter, *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *240*, 261; b) Z. Liu, L. E. Carter, E. A. Carter, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 4355; c) D. A. Gibson, E. A. Carter, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *271*, 266; d) A. J. R. da Silva, H.-Y. Cheng, D. A. Gibson, K. L. Sorge, Z. Liu, E. A. Carter, *Spectrochim. Acta Part A* **1997**, *53*, 1285.
- [23] a) F. Terstegen, E. A. Carter, V. Buss, *Int. J. Quantum Chem.* **1999**, *75*, 141; b) S. Falzewski, F. Terstegen, V. Buss, *Chem. Phys.* **1999**, *243*, 179.



Schema 1. Tributylzinnhydrid-vermittelte Addition der Halogenalkane R<sup>2</sup>X (X = Br, I; R<sup>2</sup> = tBu, cHex, Et, Me) an die  $\gamma$ -Alkyl- $\alpha$ -methylglutarsäuredimethylester **1** über die Radikale **2** unter Bildung von *anti*-**3** und *syn*-**3**.

## 1,3-Stereoinduktion bei Radikalreaktionen

Ahlke Hayen, Rainer Koch und Jürgen O. Metzger\*

Professor Gerhard Zimmermann  
zum 70. Geburtstag gewidmet

Die Möglichkeit der Steuerung der Stereoselektivität von Abfangreaktionen offenkettiger Radikale, die in 3-Stellung ein stereogenes Zentrum aufweisen, ist von außerordentlich großem Interesse, sowohl bei der Synthese von Naturstoffen mit stereogenen Zentren in 1,3-Stellung als auch bei der radikalischen Polymerisation von Vinylmonomeren. Allerdings verlaufen radikalische Polymerisationen im Allgemeinen weitgehend stereounselektiv,<sup>[1a]</sup> wobei sterisch sehr anspruchsvolle Methacrylate als Ausnahmen bekannt sind.<sup>[2]</sup> In den letzten Jahren wurde allerdings auch gezeigt, dass offenkettige Radikale mit hoher Stereoselektivität reagieren können,<sup>[1b, 3]</sup> wobei der Zusatz von Lewis-Säuren zur Kontrolle der Konfiguration besonders bedeutsam ist.<sup>[4]</sup> Bisher wurde ganz überwiegend die Stereokontrolle durch 1,2- und 1,4-Induktion untersucht, während die 1,3-Induktion nur an wenigen Beispielen,<sup>[5]</sup> die zudem als Modelle für die radikalische Polymerisation weniger interessant sind, untersucht ist. Porter et al. berichteten über die Allyltributylzinn vermittelte Addition von Iodalkanen an Oxazolidinonacrylamide, wobei sie 1,3-disubstituierte Produkte mit guter Stereoselektivität erhielten.<sup>[6]</sup> Bemerkenswerte Effekte beschrieben Nagano et al. bei chelatkontrollierten Reaktionen von  $\gamma$ -Alkoxy- $\alpha$ -esterradikalen.<sup>[7]</sup> Wir untersuchten nun erstmals die chelatkontrollierte 1,3-Stereoinduktion bei der Abfangreaktion der  $\gamma$ -Alkyl- $\alpha$ -esterradikale **2** (Schema 1), die auch als Modelle für die radikalische Polymerisation von Acrylestern von Interesse sind. Als Abfangreaktion wählten wir die Wasserstoffübertragung, wobei die dabei beobachteten Effekte auch auf eine Addition im Kettenwachstumsschritt übertragbar sein sollten.<sup>[1b, 8]</sup>

Die Radikale **2** wurden durch Addition eines Alkylradikals R<sup>2</sup> an die Alkene **1** erzeugt und durch Tributylzinnhydrid zu

einem Gemisch der Produkte *anti*-**3** und *syn*-**3** abgefangen. Die übliche Durchführung der Addition von tBuI an Alken **1a** lieferte das Produkt **3a** bei –78 °C nahezu vollkommen unselektiv (Tabelle 1, Nr. 1). Bei Zusatz von chelatisierenden Lewis-Säuren bei –78 °C wie LiClO<sub>4</sub> (Nr. 2), Sc(OTf)<sub>3</sub> (Nr. 3; Tf = F<sub>3</sub>CSO<sub>2</sub>) und insbesondere MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> (Nr. 4) wurde **3a** in guten Ausbeuten und sehr hohen *syn*-Selektivitäten von [*anti*-**3a**]:[*syn*-**3a**] = 2:98 erhalten. Unter Berücksichtigung von Selektivität, Umsatz, Ausbeute und Kosten wurde MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> für die weiteren Untersuchungen ausgewählt. Mit steigender Temperatur nimmt die Stereoselektivität der Abfangreaktion erwartungsgemäß ab, aber selbst bei 70 °C

Tabelle 1. Ergebnisse der radikalischen Umsetzungen von **1a–c** mit R<sup>2</sup>X: Ausbeuten und Produktverhältnisse [*anti*-**3**]:[*syn*-**3**].<sup>[a]</sup>

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Lewis-Säure (Äquiv.)	T <sup>[b]</sup> [°C]	Ausb. <sup>[c]</sup> [%]	[ <i>anti</i> - <b>3</b> ]:[ <i>syn</i> - <b>3</b> ] <sup>[d]</sup>
1	Me	tBu	–	–78	81 <sup>[e]</sup>	52:48
2	Me	tBu	LiClO <sub>4</sub> (2)	–78	93	18:82
3	Me	tBu	Sc(OTf) <sub>3</sub> (2)	–78	58	1:99
4	Me	tBu	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (2)	–78	83	2:98
5	Me	tBu	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (2)	70	44	39:61
6	nPr	tBu	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1)	–78	92	2:98
7 <sup>[f]</sup>	cHex	tBu	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1)	–78	50	3:97
8 <sup>[f]</sup>	Me	cHex	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1)	–78	64	53:47
9 <sup>[f]</sup>	Me	cHex	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (2)	70	58	65:35
10	nPr	cHex	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1)	–78	98	53:47
11	nPr	cHex	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (2)	70	95	73:27
12 <sup>[f]</sup>	cHex	cHex	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1)	–78	62	52:48
13 <sup>[f]</sup>	cHex	cHex	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (2)	70	58	81:19
14	Me	Et	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (2)	–78	100 <sup>[e]</sup>	85:15
15	Me	Et	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (2)	40	53 <sup>[e]</sup>	81:19
16 <sup>[f]</sup>	Me	Me	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (2)	–78	58 <sup>[e]</sup>	85:15
17	Me	Me	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (2)	40	50 <sup>[e]</sup>	85:15

[a] Die relative Konfiguration der freien Säure von *syn*-**3a** und *syn*-**3d** wurde durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bestimmt.<sup>[13]</sup> Die relativen Konfigurationen der übrigen Produkte **3** wurden aufgrund ihrer <sup>1</sup>H-NMR-, <sup>13</sup>C-NMR- und GC-Daten zugeordnet. [b] Bei –78 °C und 40 °C wurden die Alkyljodide verwendet, bei 70 °C die entsprechenden Bromide. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt, wenn nicht anders angegeben. [d] Das Diastereomerenverhältnis wurde aus dem Rohprodukt kapillargaschromatographisch bestimmt. [e] Ausbeute gaschromatographisch bestimmt. [f] Unvollständiger Umsatz zum Zeitpunkt der Aufarbeitung und Analyse.

[\*] Prof. Dr. J. O. Metzger, Dipl.-Chem. A. Hayen, Dr. R. Koch  
Fachbereich Chemie der Carl-von-Ossietzky-Universität Oldenburg  
Carl-von-Ossietzky-Straße 9–11, 26129 Oldenburg (Deutschland)  
Fax: (+49) 441-798-33-29  
E-mail: juergen.metzger@uni-oldenburg.de