

Die Korrelation der experimentellen IC₅₀-Werte mit den mit DrugScore und insbesondere den mit FlexX vorhergesagten Affinitäten ist keinesfalls befriedigend. Bestenfalls werden die Größenordnungen richtig wiedergegeben. Bindungsaffinitäten können heute auf ca. 1.5 lg-Einheiten vorhergesagt werden.^[29] Zu berücksichtigen ist dabei allerdings, dass experimentelle Bestimmungen häufig ebenfalls mit einem Fehler von etwa einer Größenordnung behaftet sind. Im Rahmen dieser vorgegebenen Fehlern Grenzen müssen die Verfahren zur Vorhersage der Affinität aus der Struktur optimiert werden. Ein erster entscheidender Schritt auf diesem Weg war sicher die Entwicklung einer Methode zur besseren Entdeckung einer nativ-ähnlichen Bindungsgeometrie.

Ebenso hat sich gezeigt, dass die LeadQuest-Datenbank, sowohl was die strukturelle Diversität^[8] als auch die Reinheit der Verbindungen^[30] angeht, eine ideale Ausgangsbasis für das Auffinden neuer Leitstrukturen ist.^[31]

Eingegangen am 14. Juni 2000 [Z15270]

- [1] E. S. Lander, *Science* **1996**, *274*, 536–539.
- [2] R. Lahana, *Drug Discov. Today* **1999**, *4*, 447–448.
- [3] W. P. Walters, M. T. Stahl, M. A. Murcko, *Drug Discov. Today* **1998**, *3*, 160–178.
- [4] H. J. Böhm, G. Klebe, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2750–2778; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2588–2614.
- [5] J. Sadowski, J. Gasteiger, G. Klebe, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1994**, *34*, 1000–1008.
- [6] Maybridge Database (Version August 1999), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Großbritannien), **1999**.
- [7] LeadQuest Chemical Compound Libraries, Vol. 1–3, Tripos, Inc., St. Louis, MO, **2000**.
- [8] D. E. Patterson, R. D. Cramer, A. M. Ferguson, R. D. Clark, L. E. Weinberger, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3049–3059.
- [9] S. Lindskog, *Pharmacol. Ther.* **1997**, *74*, 1–20.
- [10] S. K. Nair, J. F. Krebs, D. W. Christianson, C. A. Fierke, *Biochemistry* **1995**, *34*, 3981–3989.
- [11] G. M. Smith, R. S. Alexander, D. W. Christianson, B. M. McKeever, G. S. Ponticello, J. P. Springer, W. C. Randall, J. J. Baldwin, C. N. Habecker, *Protein Sci.* **1994**, *3*, 118–125.
- [12] P. A. Boriack-Sjodin, S. Zeitlin, H. H. Chen, L. Crenshaw, S. Gross, A. Dantanarayana, P. Delgado, J. A. May, T. Dean, D. W. Christianson, *Protein Sci.* **1998**, *7*, 2483–2489.
- [13] L. R. Scolnick, A. M. Clements, J. Liao, L. Crenshaw, M. Hellberg, J. May, T. R. Dean, D. W. Christianson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 850–851.
- [14] Zur Überlagerung wurden folgende Komplexstrukturen der humanen Carboanhydrase II mit einer Auflösung kleiner als 2.5 Å verwendet: 1am6, 1bcd, 1bn1, 1bn2, 1bn3, 1bn4, 1bnn, 1bnq, 1bnt, 1bnu, 1bny, 1bnw, 1bv3, 1cil, 1cim, 1cin, 1cnw, 1cnx, 1cny, 1cra, 1okl, 1okm, 1okn, 3ca2.
- [15] M. Hendlich, *Acta Crystallogr. Sect. D* **1998**, *45*, 1178–1182.
- [16] P. J. Goodford, *J. Med. Chem.* **1984**, *28*, 849–857.
- [17] M. L. Verdonk, J. C. Cole, R. Taylor, *J. Mol. Biol.* **1999**, *4*, 1093–1108.
- [18] H. J. Böhm, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1992**, *6*, 61–78.
- [19] H. Gohlke, M. Hendlich, G. Klebe, *J. Mol. Biol.* **2000**, *295*, 337–356.
- [20] R. E. Babine, S. L. Bender, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1359–1472.
- [21] UNITY Chemical Information Software, Version 4.1.1, Tripos, Inc., St. Louis, MO, **2000**.
- [22] S. Grüneberg, Dissertation, Universität Marburg, **2000**.
- [23] C. Lemmen, T. Lengauer, G. Klebe, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4502–4520.
- [24] X. Fradera, R. M. A. Knegtel, J. Mestres, *Proteins* **2000**, *40*, 623–636.
- [25] H. Gohlke, Dissertation, Universität Marburg **2000**.
- [26] M. Rarey, B. Kramer, T. Lengauer, G. Klebe, *J. Mol. Biol.* **1996**, *261*, 470–489.
- [27] P. R. Gerber, K. Müller, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1995**, *9*, 251–268.

[28] Die Daten für den Inhibitor unter Nr. 7 wurden bis zu einer Auflösung von 2.4 Å mit einer Vollständigkeit von 81.3% gemessen. Zur Berechnung der Elektronendichte wurden als Koordinaten für Protein und Wasser die der humanen Carboanhydrase II (2cba) verwendet. Nach der Verfeinerung^[32] bis 2.4 Å von Protein und Inhibitor lag der kristallographische *R*-Wert bei 0.1918 für 8012 Reflexe mit $F > 2\sigma$ (Standardabweichung für die Bindungslängen 0.007 Å, für die Bindungswinkel 1.637°). Die Daten für Inhibitor unter Nr. 6 wurden bis zu einer Auflösung von 2.3 Å mit einer Vollständigkeit von 95.2% gemessen. Zur Berechnung der Elektronendichte wurden als Koordinaten für Protein und Wasser ebenfalls die von der humanen Carboanhydrase II (2cba) verwendet. Nach der Verfeinerung^[32] bis 2.3 Å von Protein und Inhibitor lag der kristallographische *R*-Wert bei 0.1955 für 10124 Reflexe mit $F > 2\sigma$ (Standardabweichung für die Bindungslängen 0.008 Å, für die Bindungswinkel 1.443°).

[29] a) C. M. Murray, T. R. Auton, M. D. Eldridge, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1998**, *12*, 503–519; b) H. J. Böhm, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1998**, *12*, 309–323.

[30] In der Produktbeschreibung des Programms LeadQuest wird garantiert, dass sämtliche Verbindungen eine Reinheit >85% aufweisen (bestimmt durch analytische HPLC (HP1100-System) mit universellem Wasser/Acetonitril-Gradienten und UV-Detektion bei 254 nm).

[31] Patentrecherchen zufolge befindet sich unter den entdeckten in subnanomolaren Konzentrationen wirksamen Verbindungen ein neues, nicht durch aktuelle Patente belegtes Gerüst. Ein solches Gerüst wird allgemein als neue Leitstruktur akzeptiert.

[32] A. T. Brünger, *X-PLOR, Version 3.1*, Yale University Press, New Haven, **1992**.

Ein effizientes Cobalt(I)-Katalysatorsystem für die selektive 1,4-Hydrovinylierung von 1,3-Dienen**

Gerhard Hilt,* François-Xavier du Mesnil und Steffen Lüers

Die selektive 1,4-Hydrovinylierung von 1,3-Dienen mit Alkenen unter milden Reaktionsbedingungen für den Aufbau neuer C-C-Bindungen ist von besonderem präparativem Interesse.^[1] Beispielsweise lassen sich Ethylen und 1,3-Butadien im industriellen Maßstab (duPont-Synthese) rhodium-vermittelt zu 1,4-Hexadien codimerisieren, das dann zur Synthese ungesättigter Polymere eingesetzt wird.^[2]

Das kürzlich von uns beschriebene Katalysatorsystem [CoBr₂(dppe)]/ZnI₂/Bu₄NBH₄ (dppe = 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan) ist hervorragend geeignet, die Diels-Alder-Reaktion zwischen acyclischen 1,3-Dienen und Acetylenen zu katalysieren.^[3] Beim Versuch, substituierte Alkene als Dienophile für die Diels-Alder-Reaktion mit acyclischen 1,3-Dienen einzusetzen, konnte jedoch kein entsprechendes Diels-Alder-Produkt isoliert werden. Vielmehr wurde bei der Reaktion zwischen 2,3-Dimethyl-1,3-butadien **1** und

[*] Dr. G. Hilt, F.-X. du Mesnil, S. Lüers
Department Chemie
Ludwig-Maximilians-Universität
Butenandtstraße 5–13 (Haus F), 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-7425
E-mail: Gerhard.Hilt@cup.uni-muenchen.de

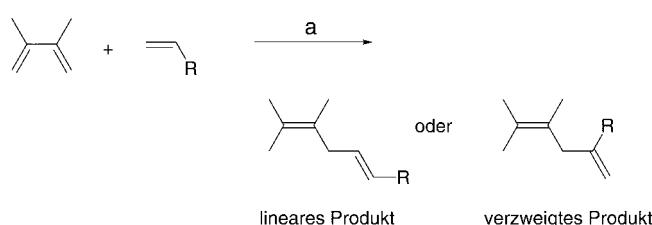
[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.

n-Butylacrylat (Tabelle 1, Nr. 1) das lineare 1,4-Hydrovinylie rungsprodukt **2** isoliert. Dieses wird durch eine 1,4-Addition des Acrylates an das Dien gebildet, wobei die *trans*-ständige β -C-H-Bindung des Acrylates unter formaler Insertion funktionalisiert wird (Schema 1).

Tabelle 1. Co^I-vermittelte Reaktion von 1,3-Dienen mit Acrylaten.

Nr.	Substrat	Produkt	Ausb. [%]
1			92
2			82
3			88 ^[a]

[a] Daneben wurde das lineare Produkt 6,10-Dimethyl-(*E*)-2,5,9-undecatriensäureethylester in 5% Ausbeute isoliert.



Schema 1. 1,4-Hydrovinylierung von 1,3-Dienen mit substituierten Alkenen. a) [CoBr₂(dppe)] (1–3 Mol-%), ZnI₂ (3–9 Mol-%), Bu₄NBH₄ (1–3 Mol-%), CH₂Cl₂, 25 °C, 16 h.

Die Reaktionen von Ethylacrylat mit **3** und **5** als Modellsysteme verlaufen in guten Ausbeuten unter sehr milden Reaktionsbedingungen (Raumtemperatur, 16 h, 1–3 Mol-% Katalysator, 100% Umsatz). Die neue C-C-Einfachbindung beim monosubstituierten 1,3-Dien wird bevorzugt an der disubstituierten Doppelbindung geknüpft (92:8 nach GC, bei 88 % Ausbeute an isoliertem **6**; Tabelle 1, Nr. 3),^[4] wobei die Regioselektivität durch Absenken der Reaktionstemperatur noch weiter verbessert werden kann (94:6, 0 °C).

Durch die milden Reaktionsbedingungen gelingt es, die 1,4-Hydrovinylierungsprodukte in guten bis exzellenten Ausbeuten zu isolieren; die Bildung der sonst üblichen Polymerisationsnebenprodukte wird unter diesen Bedingungen vermieden.^[5]

Neben den Acrylsäureestern reagieren die kettenverlängerten β , γ - und γ , δ -ungesättigten Carbonsäureester **7** und **9** ebenfalls mit 1,3-Dienen (Tabelle 2, Nr. 1 und 2). In diesen Fällen wird die neue C-C-Bindung am höher substituierten Kohlenstoffatom des Alkens geknüpft, was im Folgenden als verzweigte 1,4-Hydrovinylierung bezeichnet werden soll (siehe Schema 1). Die verzweigten 1,4-Hydrovinylierungsprodukte werden auch bei der Umsetzung der Allylether **11** und **13** erhalten (Tabelle 2, Nr. 3 und 4); sie werden mit hoher Selektivität (>98 %) gebildet und können in exzellenten

Tabelle 2. Co^I-vermittelte Hydrovinylierung von funktionalisierten Alkenen mit 2,3-Dimethyl-1,3-butadien **1**.

Nr.	Substrat	Produkt	Ausb. [%]
1			97 ^[a]
2			81 ^[a]
3			98
4			95
5			95
6			97
7			66 ^[a]
8			95

[a] Die Reaktionen wurden bei 40 °C und mit 5 Mol-% Cobalkatalysator durchgeführt.

Ausbeuten von 98 bzw. 95 % isoliert werden. Selbst einfache terminale Alkene (**15**, **17** und **19**; Tabelle 2, Nr. 5–7) gehen die verzweigte 1,4-Hydrovinylierung ein, und die Produkte werden ebenfalls mit sehr hoher Selektivität und in guten Ausbeuten erhalten. Die C-C-Verknüpfung verläuft mit diesen Substraten unter sehr milden Bedingungen, sodass für das nichtkonjugierte 1,5-Dien **17** keine Isomerisierungen festgestellt werden können. Sterisch anspruchsvollere Alkene wie **19** reagieren zwar langsamer als die unverzweigten terminalen Alkene, aber ausschließlich unter Bildung der verzweigten 1,4-Hydrovinylierungsprodukte. Wie gezeigt, lassen sich Allylphenylether, die durch eine Claisen-Umlagerung in Allylbenzolderivate überführt werden können, mit 1,3-Dienen umsetzen (Tabelle 2, Nr. 3). Allerdings lässt sich das Allylbenzolderivat **21** auch direkt in sehr guter Ausbeute von 95 % mit 1,3-Dienen umsetzen (Tabelle 2, Nr. 8).

Durch die selektive verzweigte 1,4-Hydrovinylierung von silylsubstituierten Alkenen (Vinyl- und Allylsilanen) werden silylsubstituierte 1,4-Diene zugänglich (Tabelle 3),^[6] die interessante Bausteine für weitere Transformationen sind. Die verzweigten 1,4-Hydrovinylierungsprodukte werden in sehr guten Ausbeuten erhalten, wobei mit hoher Regioselektivität die weniger substituierte Doppelbindung angegriffen wird (**26**: 83 %, 94:6). Sie lassen sich säurekatalysiert in die konjugierten silylfunktionalisierten 1,3-Diene umwandeln.

Tabelle 3. Co^I-vermittelte Hydrovinylierung von silylsubstituierten Alkenen mit 1,3-Dienen.

Nr.	Substrat	Produkt	Ausb. [%]
1			90
2			92
3			83

Beispielsweise reagiert **25** quantitativ zu (*E/Z*)-Trimethyl(2,4,5-trimethylhexa-2,4-dienyl)silan. Die Chemie solcher maskierten Kohlenstoffnukleophile ist bereits ausführlich beschrieben worden, sodass eine Reihe interessanter Umsetzungen mit diesen einfach zugänglichen höheren Allyl- und Vinylsilanen ermöglicht werden.^[7]

Die hier vorgestellten linearen und verzweigten 1,4-Hydrovinylierungen liefern unter sehr milden Bedingungen mit hoher Selektivität und in guten bis exzellenten Ausbeuten interessante funktionalisierte 1,4-Diene. Die Reaktionen mit höher substituierten funktionalisierten Alkenen und unsymmetrischen 1,3-Dienen sind zurzeit in Bearbeitung.

Experimentelles

Repräsentative Vorschrift (Herstellung von 4,5-Dimethyl-2-methylen-4-hexenoxybenzol **12**): In einem ausgeheizten 50-mL-Einhalskolben werden Bis(diphenylphosphanyl)ethancobalt(II)-bromid (40 mg, 65 µmol, 1.8 Mol-%) und wasserfreies Zinkiodid (100 mg, 313 µmol, 8.6 Mol-%) unter Stickstoff vorgelegt und in wasserfreiem Dichlormethan (2.0 mL) suspendiert. Nach der Zugabe von 2,3-Dimethyl-1,3-butadien (0.5 mL, 363 mg, 4.42 mmol) und Allylphenylether (0.5 mL, 489 mg, 3.64 mmol)

wird Tetrabutylammoniumborhydrid (18 mg, 70 µmol, 1.9 Mol-%) zugegeben, wobei ein Farbumschlag von Grün nach Braun auftritt. Man röhrt ca. 14 h bei Raumtemperatur, gibt anschließend 10 mL Pentan zu der Lösung und filtert durch wenig Kieselgel (Pentan/Diethylether, 10/1). Das Filtrat wird eingeengt und mit Pentan/Diethylether (50/1) an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält **12** als farbloses Öl (772 mg, 3.57 mmol, 98 % Ausbeute).

Eingegangen am 23. August 2000 [Z15684]

- [1] T. V. RajanBabu in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 417–427; J. Jian, T. V. RajanBabu, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2145–2151; U. Englert, R. Haerter, D. Vasen, A. Salzer, E. B. Eggeling, D. Vogt, *Organometallics* **1999**, *18*, 4390–4398; A. Wegner, W. Leitner, *Chem. Commun.* **1999**, 1583–1584; Y. Chauvin, H. Olivier in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**, S. 258–268; P. W. Jolly, G. Wilke in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**, S. 1024–1048; G. Wilke, B. Bogdanovic, P. Hardt, O. Heimbach, W. Kröner, W. Oberkirch, K. Tanaka, E. Steinrucke, D. Walter, H. Ammermann, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 157–172; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 151–165; G. Hata, D. Aoki, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3754–3758.
- [2] A. C. L. Su, *Adv. Organomet. Chem.* **1979**, *17*, 269–318; R. H. Crabtree in *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, Wiley, New York, **1988**, pp. 244–279.
- [3] G. Hilt, F.-X. du Mesnil, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6757–6761.
- [4] L. I. Zakharkin, E. A. Petrushkina, *J. Org. Chem. USSR* **1984**, *20*, 441–443; K. S. Feldman, K. C. Grega, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *381*, 251–260.
- [5] J. Berger, N. X. Dung, C. Duschek, W. Höbold, W. Pritzkow, H. Schmidt, *J. Prakt. Chem.* **1972**, *314*, 863–876.
- [6] V. Liepins, S. E. Karlstrom, J.-E. Bäckvall, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1237–1239.
- [7] A. Hosomi, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673–1675; E. W. Colvin in *Best Synthetic Methods—Silicon Reagents in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn, C. W. Rees), Academic Press, London, **1988**; A. M. Castaño, B. A. Persson, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 482–490.