

akzeptiert werden.^[15] Dies bedeutet aber auch, dass die Kenntnis der üblichen biokatalytischen Aktivitäten dieser Enzyme nicht vermuten lässt, dass sie alle die Aktivität gegenüber tertiären Alkoholen gemeinsam haben. Darüber hinaus konnten wir bereits zeigen, dass unser Computermodell auch die Vorhersage des Einflusses von Mutationen erlaubt, die eine erhöhte und sogar umgekehrte Stereoselektivität in der Racematspaltung der Modellacetate aufweisen.^[16]

Experimentelles

Alle experimentellen Details finden sich in den Hintergrundinformationen.

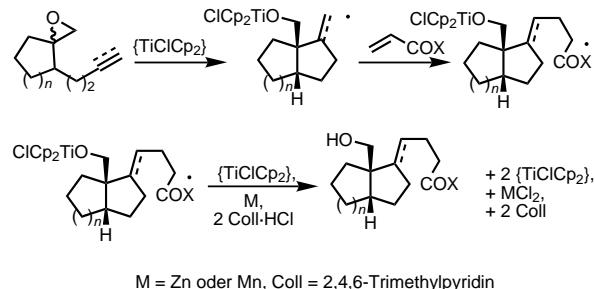
Eingegangen am 13. Januar 2002 [Z18885]

- [1] U. T. Bornscheuer, R. J. Kazlauskas, *Hydrolases in Organic Synthesis—Regio- and Stereoselective Biotransformations*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [2] A. Liese, K. Seelbach, C. Wandrey, *Industrial Biotransformations*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [3] A. J. Blacker, R. A. Holt Zeneca ltd., Int. Patent Application WO 94/24305 **1994**.
- [4] a) M. Pogorevc, U. T. Strauss, M. Hayn, K. Faber, *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 639–644; b) A. Schlacher, T. Stanzer, J. Osprian, M. Mischitz, E. Klingsbichel, K. Faber, H. Schwab, *J. Biotechnol.* **1998**, *62*, 47–54; c) D. O'Hagan, N. A. Zaidi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1111–1118; d) D. O'Hagan, N. A. Zaidi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 947–948; e) J. A. Bosley, J. Casey, A. R. Macrae, G. Mycock, US Patent Application US 5,658,769 **1997**.
- [5] D. L. Ollis, E. Cheah, M. Cygler, B. Dijkstra, F. Frolow, S. Franken, M. Harel, S. J. Remington, I. Silman, *Protein Eng.* **1992**, *5*, 197–211.
- [6] J. Pleiss, M. Fischer, M. Peiker, C. Thiele, R. D. Schmid, *J. Mol. Catal. B* **2000**, *10*, 491–508. Das GGGX-Motiv enthält mitunter ein Alanin (GGAX) anstelle eines Glycins, wie es in Tabelle 1 für BsubpNBE gezeigt ist.
- [7] E. Catoni, C. Schmidt-Dannert, S. Brocca, R. D. Schmid, *Biotechnol. Tech.* **1997**, *11*, 689–695.
- [8] S. Vorlova, J. Schmitt, R. D. Schmid, *Adv. Synth. Catal.*, eingereicht.
- [9] a) U. T. Bornscheuer, M. Pohl, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 137–143; b) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 292–320; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 284–310; c) F. H. Arnold, A. A. Volkov, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 54–59.
- [10] N. Krebsfänger, K. Schierholz, U. T. Bornscheuer, *J. Biotechnol.* **1998**, *60*, 105–111.
- [11] Y. Amaki, E. E. Tulin, S. Ueda, K. Ohmiya, T. Yamane, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1992**, *56*, 238–241.
- [12] J.-P. Vartanian, M. Henry, S. Wain-Hobson, *Nucleic Acids Res.* **1996**, *24*, 2627–2631.
- [13] a) W. P. C. Stemmer, *Nature* **1994**, *370*, 389–391; b) H. Zhao, F. H. Arnold, *Nucleic Acids Res.* **1997**, *25*, 1307–1308.
- [14] T. Stumpf, B. Wilms, J. Altenbuchner, *BIOspektrum* **2000**, *6*, 33–36.
- [15] a) R. D. Schmid, R. Verger, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1694–1720; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1608–1633; b) R. Verger, *Trends Biotechnol.* **1997**, *15*, 32–38.
- [16] E. Henke, U. T. Bornscheuer, J. Pleiss, noch unveröffentlichte Ergebnisse.

Stereoselektive Synthese von tri- und tetrasubstituierten Olefinen durch Domino-Cyclisierungs-Additions-Reaktionen mit Vinylradikalen**

Andreas Gansäuer,* Marianna Pierobon und Harald Bluhm

Für die Synthese sind solche Reaktionen attraktiv, die durch Umwandlung von einfachen Edukten mit hoher Massenübertragung unter katalytischen Bedingungen zu komplexen Molekülen führen.^[1] Eine in dieser Hinsicht vielversprechende Reaktion ist die Kombination unserer Titanocen-katalysierten Cyclisierung^[2] von geeigneten ungesättigten Epoxiden mit intermolekularen Additionen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen (Schema 1).^[3] Hieraus resultiert eine Umwandlung durch eine radikalische Dominoreaktion mit einer Cyclisierungs-Additions-Sequenz.^[4] Ein



M = Zn oder Mn, Coll = 2,4,6-Trimethylpyridin

Schema 1. Allgemeines Konzept der Titanocen-katalysierten Dominoreaktionen mit Vinylradikalen.

besonderer Aspekt der Reaktion liegt in der Möglichkeit, Vinylradikale als Zwischenstufe für die intermolekulare Synthese von Olefinen zu erzeugen. Nach unserem Kenntnisstand wurde diese letzte Umwandlung bislang nur selten zur stereoselektiven Herstellung tetrasubstituierter Alkene eingesetzt. Bisher ist lediglich die Verwendung von tributylstannylyl- und phenylselenylsubstituierten Vinylradikalen beschrieben.^[5]

Wir begannen unsere Untersuchungen mit Olefinen als Radikalacceptoren in Cyclisierungen. Einige unserer Resultate sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Synthese der Epoxide erfolgte nach Lit. [2e]

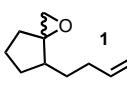
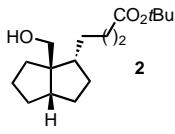
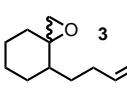
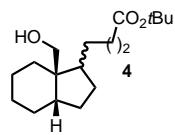
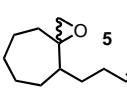
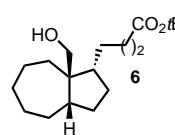
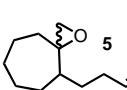
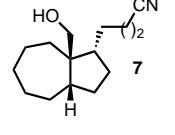
Es zeigte sich, dass nach der Dominoreaktion die gewünschten Produkte isoliert werden konnten. Größere Mengen des nicht gewünschten Produkts der intermolekularen Addition ohne Cyclisierung (13%) wurden einzig mit **3**

[*] Prof. Dr. A. Gansäuer, Dr. M. Pierobon, Dr. H. Bluhm
Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie
Universität Bonn
Gerhard-Domagk-Straße 1, 53127 Bonn (Deutschland)
Fax: (+49) 228-73-4760
E-mail: andreas.gansaeuer@uni-bonn.de

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Gerhard-Hess-Programm) für die finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Tabelle 1. Titanocen-katalysierte Dominoreaktionen mit Alkenen in THF.^[a]

Nr.	Substrat	Produkt	Ausb. [%]
1			51, ^[b] d.r. > 97:3
2			51, ^[c] d.r. = 55:45
3			68, ^[d] d.r. = 55:40:5
4			78, ^[e] d.r. = 56:39:5

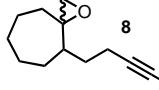
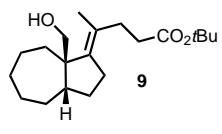
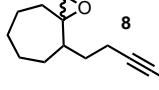
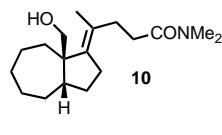
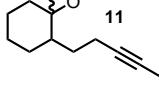
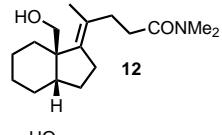
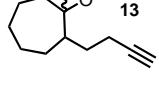
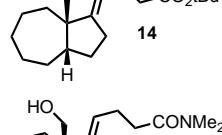
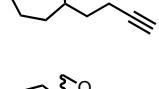
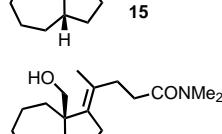
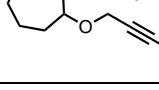
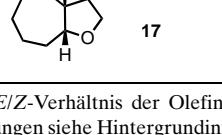
[a] Synthesevorschript und experimentelle Details siehe Lit. [6] und Hintergrundinformationen. [b] 1: d.r. > 98:2, 5 Mol-% Kat., 9 Äquiv. Acrylat. [c] 3: d.r. = 90:10, 10 Mol-% Kat., 5 Äquiv. Acrylat. [d] 5: d.r. = 56:44, 10 Mol-% Kat., 9 Äquiv. Acrylat, Mindermengendiastereomer: *cis*-Anordnung der CH₂OH und Alkylkette. [e] 5: d.r. = 56:44, 10 Mol-% Kat., 9 Äquiv. Acrylnitril, Mindermengendiastereomer: *cis*-Anordnung der CH₂OH und Alkylkette.

(Tabelle 1, Nr. 2) als Substrat gebildet. Kinetisch ist dies bemerkenswert, da die intermolekularen Additionen einfacher Radikale an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen normalerweise merklich mit einfachen 5-*exo*-Cyclisierungsreaktionen konkurrieren können.^[3,7] Die Abwesenheit dieses Produkts bei der Reaktion von 5 mit Acrylnitril, dem reaktivsten Radikalabfangreagens, ist besonders bemerkenswert (Tabelle 1, Nr. 4). Wir vermuten, dass zum einen die β -Titanoxyradikale bedingt durch ihre Konformation zur Cyclisierung neigen und zum anderen der induktive Effekt der CH₂OTiCp₂Cl-Gruppe die Additionen an die elektronenarmen α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen verlangsamt. Die Diastereoselektivitäten des zweistufigen Dominoprozesses gleichen ungefähr denen der einfachen Cyclisierungen.^[2e]

Die Chemoselektivität der Dominoreaktion sollte bei Alkinen als Radikalacceptoren besonders niedrig sein, da die Cyclisierungen von Alkinen um mehr als eine Größenordnung langsamer sind als die von entsprechenden Alkenen.^[8] Unsere Ergebnisse mit diesen Substraten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Synthesen der Epoxide erfolgten nach Lit. [2e]

Epoxid 8 ergab das gewünschte Produkt 9 in guter Ausbeute und mit hoher Diastereoselektivität (Diastereomerenverhältnis d.r. > 97:3; Tabelle 2, Nr. 1). Es wurden nahezu keine Produkte (< 3%) der intermolekularen Addition ohne Cyclisierung oder der einfachen Cyclisierung nachgewiesen. Außergewöhnlich ist, dass die „konformativen Präorganisations“ und der Elektronenmangel unserer β -Titanoxyradikale eine erfolgreiche Dominoreaktion sogar im Fall der langsameren Cyclisierung ermöglichen.

Tabelle 2. Titanocen-katalysierte Dominoreaktionen mit Alkinen in Essigsäureethylester.^[a]

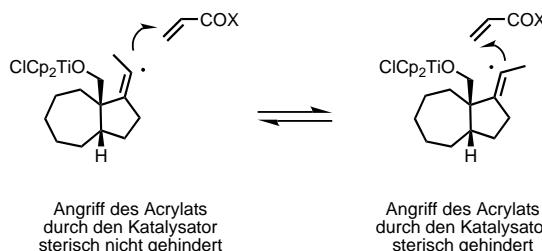
Nr.	Substrat	Produkt	Ausb. [%]
1			69, ^[b] d.r. > 97:3
2			67, ^[c] d.r. = 92:8
3			54, ^[d] d.r. = 95:5
4			58, ^[e] d.r. > 97:3
5			55, ^[f] d.r. > 97:3
6			68, ^[g] d.r. = 96:4

[a] d.r. bezieht sich auf das *E/Z*-Verhältnis der Olefine; Zuordnung der Strukturen durch NOE-Messungen siehe Hintergrundinformationen. [b] 8: d.r. = 97:3, 20 Mol-% Kat., 9 Äquiv. Acrylat. [c] 8: d.r. = 97:3, 20 Mol-% Kat., 9 Äquiv. Amid. [d] 11: d.r. = 97:3, 20 Mol-% Kat., 1,5 Äquiv. Amid. [e] 13: d.r. = 97:3, 10 Mol-% Kat., 9 Äquiv. Acrylat. [f] 13: d.r. = 97:3, 20 Mol-% Kat., 9 Äquiv. Amid. [g] 16: d.r. = 86:14, 20 Mol-% Kat., 9 Äquiv. Amid.

Ein entscheidendes Merkmal der Reaktion ist die Notwendigkeit, ein Lösungsmittel mit niedrigerer Wasserstoffatom-Donor-Fähigkeit als THF zu verwenden. THF kann hochreaktive Vinyl- und Arylradikale durch Wasserstoffatomübertragung reduzieren und so die Bildung von Produkten der einfachen Cyclisierung begünstigen.^[9] Die Leichtigkeit der Reduktion im Allgemeinen hat wahrscheinlich die Nutzung von Vinylradikalen für intermolekulare Additionen bei typischen radikalischen Kettenreaktionen in Gegenwart von Stannanen oder Silanen ausgeschlossen.

Zusätzlich zur niedrigen Wasserstoffatom-Donor-Fähigkeit muss das Ersatzlösungsmittel für THF ebenso zu einer schnellen Reduktion von [TiCl₂Cp₂] durch Zn führen, um den katalytischen Zyklus zu ermöglichen. Dabei müssen die Titanintermediate und ZnCl₂ gelöst werden. Benzol, Diethylether und *tert*-Butylacetat ermöglichen nach unseren Ergebnissen die schnelle Reduktion nicht. Von den untersuchten polaren Lösungsmitteln, in denen die Salze löslich waren und die eine schnelle Reduktion gestatteten, führte Essigsäureethylester (EtOAc) zu den besten Ausbeuten und den niedrigsten Mengen an Nebenprodukten der einfachen Cyclisierung. Acetonitril, Aceton, *N*-Methylpyrrolidon (NMP) und γ -Butyrolacton lieferten deutlich schlechtere Ergebnisse.

Somit ermöglichen unsere modifizierten Reaktionsbedingungen die Bildung von Vinylradikalen, welche intermolekular C-C-Bindungen knüpfen können. Die bisher erzielten Ergebnisse lassen schließen, dass Vinylradikale für die hoch stereoselektive Synthese von nichtfunktionalisierten tri- und tetrasubstituierten Olefinen gut geeignet sind. Tetrasubstituierte Olefine sind mit anderen Methoden oft schwierig stereoselektiv herzustellen. Eine mögliche Erklärung für die Selektivität der Umsetzung des schnell invertierenden Vinylradikals ist in Schema 2 dargestellt.



Schema 2. Mögliche Erklärung für die Diastereoselektivität der Vinylradikaladditionen.

Interessanterweise kann die Reduktion der gleichen Vinylradikale mit unterschiedlicher Selektivität verlaufen (zwischen 65:35 und 77:23). Daher sind die sterischen Interaktionen des Katalysators und des Acrylates als Radikalacceptor essentiell für eine hohe Stereoselektivität.

Einzig bei der Synthese von trisubstituierten Olefinen erhielten wir geringe Mengen (3–10 %) des Cyclisierungsprodukts. In diesen Fällen wurde das reaktivere disubstituierte Vinylradikal gebildet. Unsere Reaktion ist aber nicht beschränkt auf Acrylate als Radikalacceptoren. Acrylamide eignen sich ebenfalls. Tetrahydrofuranane, z.B. **17**, können effektiv synthetisiert werden. Die Synthese von **12** verläuft reibungslos mit passabler Ausbeute. Verbindungen dieser Art können als Modelle für die C- und D-Ringe mit weiter funktionalisierbarer Doppelbindung für modifizierte Steroide dienen. Sie sollten deshalb von allgemeinem Interesse für die Synthese wichtiger biologisch aktiver Verbindungen sein.

Wir konnten also zeigen, dass unsere radikalische Dominoreaktion auf Basis der Titanocen-katalysierten Epoxidringöffnung durch Verwendung von Vinylradikalen zur hoch stereoselektiven intermolekularen Synthese von tri- und tetrasubstituierten Olefinen verwendet werden kann.

Eingegangen am 4. Februar 2002 [Z18649]

- [1] a) B. M. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471; b) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259.
- [2] a) A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 107; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 101; b) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12849; c) A. Gansäuer, T. Lauterbach, H. Bluhm, M. Noltemeyer, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3112; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2909; d) A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2771; e) A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Synthesis* **2001**, 2500.
- [3] Umfassende Besprechung der Faktoren, die die Selektivität beeinflussen: H. Fischer, L. Radom, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1380; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1340.

- [4] Dieses Konzept wird relativ selten angewendet. Beispiele und Übersicht: a) G. Stork, P. M. Sher, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 303; b) G. Stork, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 149; c) M. Journet, M. Malacria, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3085; d) J. C. Lopez, A. M. Gomez, B. Fraser-Reid, *Chem. Commun.* **1993**, 762; e) R. N. Saicic, Z. Cekovic, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7845.

- [5] Vinylradikale wurden in Cyclisierungs-Reaktionen und in Atom-Transfer-Reaktionen eingesetzt: a) G. Stork, R. Mook, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 3720; b) M. R. Elliott, A.-L. Dhimane, M. Malacria, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3427; c) L. Fensterbank, E. Mainetti, P. Devin, M. Malacria, *Synlett* **2000**, 1342; d) A. Martinez-Grau, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8332; e) D. L. J. Clive, M. Cantin, *Chem. Commun.* **1995**, 319; f) D. L. J. Clive, W. Yang, *Chem. Commun.* **1996**, 1605; g) A. Martinez-Grau, D. P. Curran, *Tetrahedron* **1997**, 53, 5679. Beispiel für die bimolekulare Generierung von Vinylradikalen: h) J. O. Metzger, F. Bangert, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 673. Verwendung von tributylstannylyl- und phenylselenylsubstituierten Vinylradikalen in intermolekularen Additionen: i) A. Ogawa, I. Ogawa, N. Sonoda, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7682; j) K. Miura, H. Saito, D. Itoh, T. Matsuda, N. Fujisawa, D. Wang, A. Hosomi, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3348; k) K. Miura, H. Saito, N. Fujisawa, D. Wang, H. Nishikori, A. Hosomi, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4055.

- [6] Typische Synthesevorschrift: Herstellung von **7**: Collidinhydrochlorid (394 mg, 2.50 mmol), Zink (131 mg, 2.00 mmol), $[\text{TiCl}_2\text{Cp}_2]$ (25 mg, 0.10 mmol), Acrylnitril (0.60 mL, 9.00 mmol) und Epoxid **5** (180 mg, 1.00 mmol) wurden in THF (10 mL) gemischt. Die Mischung wurde für 65 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 15 h unter Rückfluss erhitzt. Das Produkt wurde durch SiO_2 -Flash-Chromatographie gereinigt (22 cm, \varnothing 2 cm, AcOEt:Cyclohexan (97:3)→(20:80), 20 mL). Es wurden drei Diastereomere des gewünschten Produkts als bläsigelbe Öle erhalten: *cis*-**7** (71 mg, 30 %) und *trans*-**7** (112 mg, 48 %, d.r. = 92:8); Gesamtausbeute: 78 %, d.r. = 56:39:5. Edukt (25 mg, 14 %) konnte auch wiedergewonnen werden. Spektren siehe Hintergrundinformationen.

- [7] a) B. Giese, G. Kretzschmar, *Chem. Ber.* **1983**, 116, 3267; b) B. Giese, G. Kretzschmar, *Chem. Ber.* **1984**, 117, 3160.
- [8] A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, *Tetrahedron* **1985**, 41, 3925.
- [9] Vinylradikale: T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 986; Arylradike: J. C. Scaiano, L. C. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 3609; S. J. Garden, D. V. Avila, A. L. J. Beckwith, V. W. Bowry, K. U. Ingold, J. Lusztyk, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 805.

Bilden Isopropyl- und *tert*-Butylkationen π -Komplexe mit Benzol?**

Dietmar Heidrich*

Die Frage nach der Bildung von π -Komplexen bei elektrophilen aromatischen Substitutionen (EAS) beschäftigt die Chemie seit langem.^[1–4] Die Klärung dieser Frage hat grundätzliche Bedeutung für die Aufstellung des Mechanismus der EAS und damit für die Interpretation kinetischer Daten. Bei der Beurteilung von Komplexbildungen spielt die Quantenchemie eine Schlüsselrolle. In dieser Zuschrift beschäftigen wir uns mit der Identifizierung von π -Komplexen, die sich aus Benzol und Carbokationen bilden sollen.

[*] Prof. Dr. D. Heidrich

Wilhelm-Ostwald-Institut für Physikalische und Theoretische Chemie
Universität Leipzig
Johannisallee 29, 04103 Leipzig (Deutschland)
Fax: (+49) 341-97-36099
E-mail: heidrich@informatik.uni-leipzig.de

[**] Herrn A. Rost (Rechenzentrum) wird für technische Unterstützung gedankt.