

sich eine braune Lösung, die zwei Tage gerührt wurde. Die flüchtigen Komponenten wurden entfernt, und zu der verbleibenden roten Lösung wurde  $\text{Et}_2\text{O}$  (80 mL) gegeben. Ein weißer Feststoff wurde abfiltriert, die flüchtigen Bestandteile wurden entfernt, und Pentan (40 mL) wurde zugegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet (Ausbeute: 68.6%). Elementaranalyse (%): ber. für **11** ( $\text{C}_{55}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_4\text{W}$ ; Kristalle aus  $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeCN}$ ): C 65.8, H 6.3, N 2.79; gef.: C 65.9, H 6.67, N 2.62;  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{Benzol}$ , 400 MHz, 298 K):  $\delta = 7.53$  (m, 2H; ArH), 7.35 (m, 2H; ArH), 7.18 (s, 8H; ArH), 6.64 (m, 1H; ArH), 4.83 (d,  $J = 12.2$  Hz, 4H; *endo*-CH<sub>2</sub>), 3.40 (s, 6H; NMe<sub>2</sub>), 3.33 (d,  $J = 12.2$  Hz, 4H; *exo*-CH<sub>2</sub>), 1.20 (s, 36H; *tBu*), 0.07 (m, 3H; MeCN).

Eingegangen am 22. März 1999 [Z13197]  
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2388–2391

**Stichwörter:** Alkylidene · Calixarene · Carbene · P-Liganden · Wolfram

- [1] K. H. Dötz, H. Fischer, P. Hofmann, F. R. Kreissl, U. Schubert, K. Weiss, *Transition Metal Carbene Complexes*, VCH, Weinheim, **1983**.
- [2] a) J. Feldman, R. R. Schrock, *Progr. Inorg. Chem.* **1991**, *39*, 1; b) R. R. Schrock, *Alkylidene Complexes of the Earlier Transition Metals in Reactions of Coordinated Ligands* (Hrsg.: P. S. Braterman), Plenum, New York, **1986**, Kap. 3; c) R. R. Schrock, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 158–65; d) R. H. Grubbs, S. J. Miller, G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446.
- [3] a) *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 12 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1995**, Kap. 5.3; b) *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 12 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1995**, Kap. 5.4; c) *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 12 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1995**, Kap. 5.5.
- [4] a) L. Giannini, E. Solari, A. Zanotti-Gerosa, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 3051–3053; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2825–2827, zit. Lit.; b) L. Giannini, E. Solari, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 823–824, zit. Lit.; c) L. Giannini, E. Solari, S. Dovesi, C. Floriani, N. Re, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2784–2796; d) L. Giannini, G. Guillemot, E. Solari, C. Floriani, N. Re, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2797–2807.
- [5] a) H. Fischer, P. Hofmann, F. R. Kreissl, R. R. Schrock, U. Schubert, K. Weiss, *Carbyne Complexes*, VCH, Weinheim, **1988**, Kap. 4; b) H. Fischer, P. Hofmann, F. R. Kreissl, R. R. Schrock, U. Schubert, K. Weiss, *Carbyne Complexes*, VCH, Weinheim, **1988**, Kap. 5; c) G. R. Clark, K. Marsden, W. R. Roper, L. J. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6570–6571.
- [6] a) F. R. Kreissl, J. Ostermeier, C. Ogric, *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 289–292; b) T. Lehotkay, K. Wurst, P. Jaitner, F. R. Kreissl, *J. Organometal. Chem.* **1996**, *523*, 105–110; c) S. Schmidt, J. Sundermeyer, F. Möller, *J. Organometal. Chem.* **1994**, *475*, 157–166.
- [7] a) L. Weber, G. Dembeck, H.-G. Stamm, B. Neumann, M. Schmidtmann, A. Müller, *Organometallics* **1998**, *17*, 5254–5269, zit. Lit.; b) H. P. Kim, S. Kim, R. A. Jacobson, R. J. Angelici, *Organometallics* **1984**, *3*, 1124–1126; c) R. A. Doyle, R. J. Angelici, *Organometallics* **1989**, *8*, 2207–2214; d) G. M. Jamison, P. S. White, J. L. Templeton, *Organometallics* **1991**, *10*, 1954–1959.
- [8] a) F. R. Kreissl, W. Uedelhoven, K. Eberl, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 908; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 859; b) F. R. Kreissl, K. Eberl, W. Uedelhoven, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 908–911; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 860; c) K. Eberl, W. Uedelhoven, H. H. Karsch, F. R. Kreissl, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 3377–3380.
- [9] a) Kristallstrukturanalyse von **4**:  $\text{C}_{59}\text{H}_{62}\text{O}_4\text{W}$ ,  $M_r = 1018.94$ , monoklin, Raumgruppe  $P2_1/c$ ,  $a = 13.0869(9)$ ,  $b = 19.9462(8)$ ,  $c = 19.1677(14)$  Å,  $\beta = 104.303(6)$ °,  $V = 4848.3(5)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.396$  g cm<sup>-3</sup>,  $F(000) = 2088$ , Mo<sub>Kα</sub>-Strahlung ( $\lambda = 0.71073$  Å),  $\mu(\text{Mo}_\text{K}\alpha) = 2.429$  mm<sup>-1</sup>; Kristallabmessungen  $0.34 \times 0.25 \times 0.18$ . Die Brechungsdaten wurden auf einem KUMA-CCD bei 143 K gesammelt. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und mit voller Matrix unter Anwendung der Methode der kleinsten Quadrate gegen  $F^2$  verfeinert (alle Nichtwasserstoffatome anisotrop). Für 6669 beobachtete Reflexe [ $I > 2\sigma(I)$ ] und 577 Parameter beträgt der konventionell berechnete *R*-Wert 0.0526 ( $wR2 = 0.1276$  für 9094 unabhängige Reflexe).<sup>[9c]</sup>
- b) Kristallstrukturanalyse von **9**:  $\text{C}_{120}\text{H}_{134}\text{Cl}_2\text{Cu}_2\text{O}_8\text{P}_2\text{W}_2 \cdot 2\text{C}_7\text{H}_8$ ,  $M_r = 2588.22$ , monoklin, Raumgruppe  $P2_1/c$ ,  $a = 24.459(4)$ ,  $b = 20.052(2)$ ,  $c = 13.013(2)$  Å,  $\beta = 102.23(2)$ °,  $V = 6237.5(15)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.378$  g cm<sup>-3</sup>,  $F(000) = 2648$ , Mo<sub>Kα</sub>-Strahlung ( $\lambda = 0.71073$  Å),  $\mu(\text{Mo}_\text{K}\alpha) = 2.299$  mm<sup>-1</sup>; Kristallabmessungen  $0.42 \times 0.36 \times 0.31$ . Die Brechungsdaten wurden auf einem mar345-Image-Plate-Detektor bei 143 K gesammelt. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und mit voller Matrix unter Anwendung der Methode der kleinsten Quadrate gegen  $F^2$  verfeinert (alle Nichtwasserstoffatome anisotrop). Für 9735 beobachtete Reflexe [ $I > 2\sigma(I)$ ], 689 Parameter und 99 Restraints beträgt der konventionelle *R*-Wert 0.0505 ( $wR2 = 0.1531$  für 11634 unabhängige Reflexe).<sup>[9c]</sup> c) Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-119248 (**4**) und CCDC-119249 (**9**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [10] a) W. Strohmeier, K. Gerlach, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 398–406; b) B. Schwederski, W. Kaim, B. Olbrich-Deussner, T. Roth, *J. Organometal. Chem.* **1992**, *440*, 145–152.
- [11] M. Pasquali, C. Floriani, A. Gaetani-Manfredotti, *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 3382–3388.
- [12] T. Desmond, F. J. Lalor, G. Ferguson, M. Parvez, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 457–459.

## Photoregulation der Bildung und Dissoziation eines DNA-Duplexes durch *cis-trans*-Isomerisierung einer Azobenzoleinheit\*\*

Hiroyuki Asanuma, Takanori Ito, Takayuki Yoshida, Xingguo Liang und Makoto Komiyama\*

In letzter Zeit richtete sich großes Interesse auf chemische Modifikationen von Oligonukleotiden,<sup>[1]</sup> und verschiedene Arten der Funktionalisierung wurden erfolgreich durchgeführt. Bisher wurde aber noch nicht über die Herstellung eines modifizierten Oligonukleotids berichtet, das die Fähigkeit zur Duplexbildung als Antwort auf einen äußeren Einfluss reversibel ändern kann. Wenn man DNA-Doppelstränge örtlich und zeitlich vorherbestimmt in zwei Einzelstränge (und umgekehrt) überführen könnte, dann würde sich

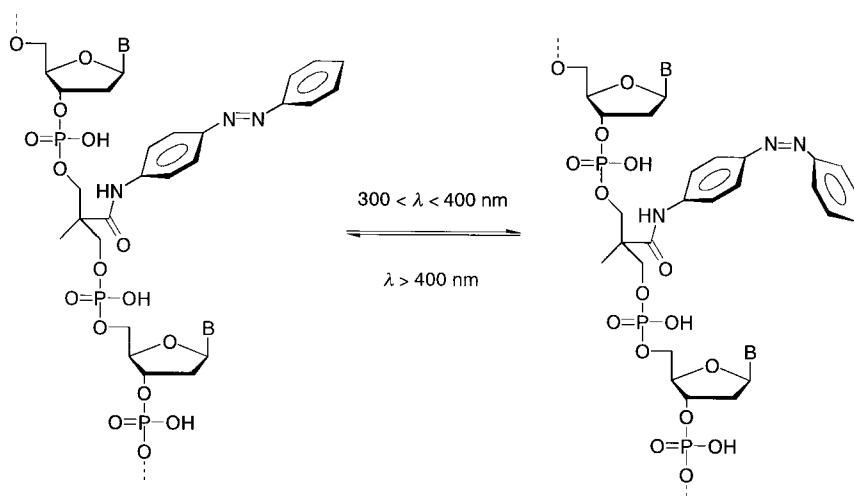
[\*] Prof. Dr. M. Komiyama, Dr. H. Asanuma, T. Ito, T. Yoshida, X. Liang  
Department of Chemistry and Biotechnology  
Graduate School of Engineering  
The University of Tokyo  
Hongo, Tokyo 113-8656 (Japan)  
Fax: (+81) 3-5841-7314  
E-mail: mkomiyama@chembio.t.u-tokyo.ac.jp

[\*\*] Diese Arbeit wurde gefördert von der Japan Society for the Promotion of Science („Research for the Future“ Program, JSPS-RFTF97I00301) sowie durch ein „Grant-in-Aid for Scientific Research“ vom japanischen Ministerium für Bildung, Wissenschaft und Kultur.

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

eine Reihe vielversprechender Anwendungen – sowohl *in vivo* als auch *in vitro* – eröffnen.<sup>[2]</sup> Wir berichten hier über die erste Photoregulation der Fähigkeit zur Duplexbildung eines Oligonukleotids, das eine Azobenzolgruppe in einer Seitenkette trägt. Die Schmelztemperatur  $T_m$  des Duplexes ändert sich deutlich, wenn die Azobenzoleinheit in der Seitenkette eine *cis-trans*-Isomerisierung erfährt. Durch einfache Bestrahlung – entweder mit sichtbarem oder mit UV-Licht – lässt sich die Bildung des DNA-Duplexes und dessen Dissoziation erfolgreich modulieren.

Das modifizierte Oligonukleotid 5'-AAAXAAAAA-3' **1** (X = Rest, der eine Azobenzolgruppe in der Seitenkette trägt; siehe Schema 1) wurde wie bereits beschrieben synthetisiert.<sup>[3, 4]</sup> Bedingt durch die Chiralität des zentralen C-Atoms der Gruppe X liegen zwei Diastereomere vor, **1a** und **1b**. Sie wurden durch Umkehrphasen-HPLC vollständig getrennt.<sup>[5]</sup> Abbildung 1a zeigt die typischen Schmelzkurven des Duplexes, der sich aus



Schema 1. Isomerisierung der Azobenzoleinheit in der Seitenkette des Restes X durch Bestrahlung des Oligonukleotids **1**.

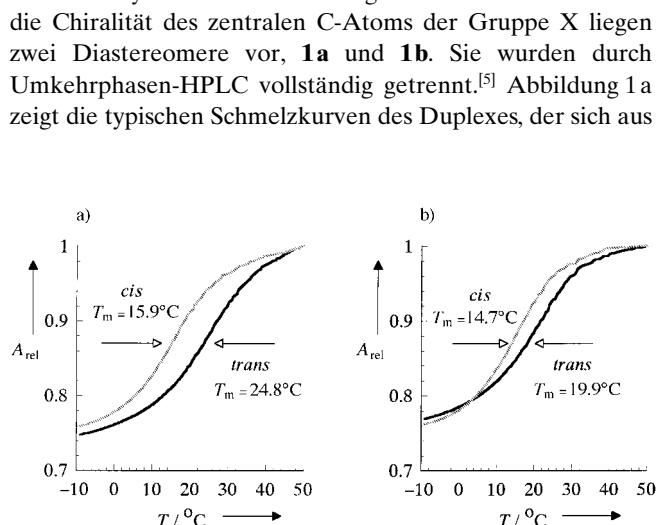


Abbildung 1. Schmelzkurven der Duplexe der Diastereomere **1a** (a) und **1b** (b) mit **2**. Bei Wiederholungsversuchen waren die  $T_m$ -Werte identisch (innerhalb  $\pm 0.5\text{ K}$ ) mit den hier angegebenen Werten. Der Duplex des natürlichen Oligonukleotids 5'-AAAAAAA-3' mit **2** hat einen  $T_m$ -Wert von  $23.7^\circ\text{C}$ .

**1a** und dem komplementären Gegenstück 5'-TTTTTTTT-3' **2** bei pH 7.1 in Phosphatpuffer ( $10\text{ mmol L}^{-1}$ ) bildet. Die aus diesen Kurven ermittelten  $T_m$ -Werte sind ebenfalls angegeben. Die Konzentration jedes Oligonukleotids beträgt  $50\text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$ , und die Ionenstärke wird mit NaCl konstant bei  $1\text{ mol L}^{-1}$  gehalten. Vor der Bestrahlung nimmt der Azobenzolrest in **1a** überwiegend (zu etwa 90 %) die *trans*-Form ein, wie durch HPLC und UV-Absorptionsspektroskopie bestätigt wird.<sup>[6]</sup> Unter diesen Bedingungen beträgt  $T_m$  des Duplexes aus **1a** und **2**  $24.8^\circ\text{C}$ . Dieser Wert liegt ziemlich nahe bei dem des Duplexes aus dem entsprechenden natürlichen Oligonukleotid 5'-AAAAAAA-3' und **2** ( $23.7^\circ\text{C}$ ).

Wurde **1a** mit UV-Licht ( $300 < \lambda < 400\text{ nm}$ ) bestrahl, isomerisierte sein Azobenzolrest rasch von der *trans*- in die *cis*-Form (Schema 1). Der  $T_m$ -Wert des Duplexes mit **2** verringerte sich signifikant auf  $15.9^\circ\text{C}$  (Abbildung 1a).<sup>[7]</sup> Die durch die *trans* → *cis*-Isomerisierung des Azobenzols der

Seitenkette verursachte Abnahme von  $T_m$  beträgt  $8.9\text{ K}$ . Wurde die Mischung anschließend mit sichtbarem Licht ( $\lambda > 400\text{ nm}$ ) bestrahlt, isomerisierte das *cis*-Azobenzol erwartungsgemäß zurück in die *trans*-Form. Die Schmelzkurve der entstandenen Lösung war nahezu deckungsgleich mit der Kurve, die vor der ersten Bestrahlung aufgezeichnet wurde. Die Fähigkeit zur Duplexbildung wurde also durch die Photobestrahlung zufriedenstellend moduliert. In ähnlicher Weise verringerte sich die Schmelztemperatur des Duplexes aus dem Diastereomer **1b** und **2** um  $5.2\text{ K}$  (von  $19.9$  auf  $14.7^\circ\text{C}$ ), nachdem durch Bestrahlung mit UV-Licht die Azobenzolgruppe von der *trans*- zur *cis*-Form isomerisiert hatte (Abbildung 1b).<sup>[8]</sup>

Mit diesen Photoisomerisierungen kann die Bildung von DNA-Duplexen und deren Dissoziation in Einzelstränge einfach durch Bestrahlung mit Licht geeigneter Wellenlänge (UV-Licht oder sichtbares Licht) gesteuert werden. So bildet **1a** mit **2** bei  $20^\circ\text{C}$  vor der Bestrahlung vorwiegend einen Duplex ( $T_m$  des *trans*-Isomers:  $24.8^\circ\text{C}$ ). Nach der Bestrahlung mit UV-Licht dagegen ist der Duplex weitgehend in zwei Einzelstrang-Oligonukleotide dissoziiert ( $T_m$  des *cis*-Isomers:  $15.9^\circ\text{C}$ ). Der Duplex bildet sich erneut nach Bestrahlung mit sichtbarem Licht. Eine Änderung der Temperatur, der Ionenstärke oder anderer Faktoren ist nicht notwendig. Im Einklang damit änderte sich die Absorption bei  $\lambda = 260\text{ nm}$  reversibel (gemäß der Hypochromie) abhängig von der Art des Lichtes, das für die Bestrahlung bei  $20^\circ\text{C}$  verwendet wurde (siehe Hintergrundinformationen). Die nach Bestrahlung festgestellte Änderung von  $T_m$  hängt vermutlich mit Änderungen sowohl der Polarität als auch der Struktur der Azobenzoleinheit zusammen. *trans*-Azobenzol ist unpolär und planar, so daß es sich bevorzugt mit den benachbarten DNA-Basen stapelt;<sup>[9]</sup> dadurch wird der Duplex stabilisiert. Demgegenüber ist das *cis*-Azobenzol polar und nicht planar,<sup>[10]</sup> was die Stabilität des Duplexes verringert.

Die Fähigkeit von Oligonukleotiden zur Duplexbildung ist also durch die Einführung eines Azobenzolrestes in den Seitenketten photoregulierbar. Die Anwendung der vorliegenden Ergebnisse auf die Photoregulation von biologischen Reaktionen wird derzeit untersucht.

## Experimentelles

Die  $T_m$ -Werte wurden durch Aufzeichnung der Absorption bei  $\lambda = 260$  nm mit einem JASCO-V-530-Spektrophotometer gemessen, das mit einer programmierbaren Temperatursteuerungseinheit ausgestattet war. Die Geschwindigkeit der Temperaturänderung betrug  $1\text{ K min}^{-1}$ . Die Photoisomerisierung der Azobenzolgruppe von **1a** und **1b** wurde durch 30minütige Bestrahlung mit einer 150-W-Xenonlampe durch einen geeigneten Filter erreicht. Infrarotlicht wurde durch einen Wasserfilter abgetrennt.

Eingegangen am 8. Februar,

veränderte Fassung am 4. Mai 1999 [Z13010]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2393–2395

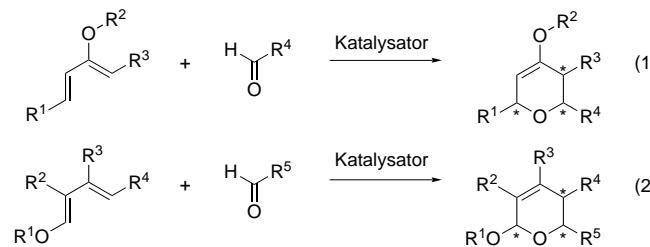
**Stichwörter:** Azoverbindungen · DNA-Strukturen · Isomerisierungen · Nucleotide · Photochemie

- [1] a) A. Kume, M. Fujii, M. Sekine, T. Hata, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2139–2143; b) C. J. Murphy, M. R. Arkin, Y. Jenkins, N. D. Ghatlia, S. H. Bossmann, N. J. Turro, J. K. Barton, *Science* **1993**, *262*, 1025–1029; c) K. Yamana, R. Aota, H. Nakano, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8427–8430; d) C. Giovannangeli, L. Perrouault, C. Escudé, N. Thuong, C. Hélène, *Biochemistry* **1996**, *35*, 10539–10548; e) S. A. Boutorine, D. Brault, M. Takasugi, O. Delgado, C. Hélène, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9469–9476; f) R. L. Letsinger, T. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 811–812; g) E. T. Kool, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1473–1487; h) M. S. Shchepinov, I. A. Udalova, A. J. Bridgman, E. M. Southern, *Nucleic Acids Res.* **1997**, *25*, 4447–4454; i) L. Deng, O. D. Schärer, G. L. Verdine, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7856–7866; j) T. E. Lehmann, W. A. Greenberg, D. A. Liberles, C. K. Wada, P. B. Dervan, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2002–2022; k) P. Zhang, W. T. Johnson, D. Klewer, N. Paul, G. Hoops, V. J. Davisson, D. E. Bergstrom, *Nucleic Acids Res.* **1998**, *26*, 2208–2215; l) K. Berlin, R. K. Jain, M. D. Simon, C. Richert, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1527–1535; m) D. J. Earnshaw, M. J. Gait, *Biopolymers* **1998**, *48*, 39–55; n) G. D. Glick, *Biopolymers* **1998**, *48*, 83–96, zit. Lit.
- [2] Eine Steuerung der DNA-Replikation und -Transkription könnte möglich sein, da bei beiden Prozessen erst der DNA-Duplex in Einzelstränge getrennt wird, bevor chemische Reaktionen erfolgen.
- [3] H. Asanuma, T. Ito, M. Komiyama, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9015–9018.
- [4] Die Einführung von Azobenzol in die Hauptkette von Oligonucleotiden wurde bereits beschrieben: K. Yamana, A. Yoshikawa, N. Nakao, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 637–640; K. Yamana, A. Yoshikawa, R. Noda, H. Nakao, *Nucleosides Nucleotides* **1998**, *17*, 233–242.
- [5] LiChrospher-100-RP-18(e)-Säule von Merck; linearer Acetonitril/ $\text{H}_2\text{O}$ -Gradient von 5/95 bis 50/50 in 25 min.
- [6] Das durch HPLC isolierte, reine *trans*-Isomer wurde durch Tageslicht teilweise (zu etwa 10%) in das *cis*-Isomer überführt.
- [7] Bei der Bestimmung des  $T_m$ -Wertes des *cis*-Isomers wurde in der Mitte der Messung mit UV-Licht bestrahlt, um den Effekt der thermischen Isomerisierung zur *trans*-Form zu minimieren. Durch diese Behandlung wurde während der gesamten Messung der Anteil des *cis*-Isomers nahezu konstant bei 70% gehalten, wie durch HPLC und UV/Vis-Spektroskopie bestätigt wurde.
- [8] Beim Duplex aus 5'-GGGXGGGG-3' und 5'-CCCCCCCC-3' führte die *trans* → *cis*-Isomerisierung der eingebauten Azobenzoleinheit zu einer Abnahme der Schmelztemperatur von 32.2 auf 23.0°C ([Oligonucleotid]<sub>0</sub> = 10  $\mu\text{mol L}^{-1}$  bei pH 7.1 ohne NaCl). Hier wurde das modifizierte Oligonucleotid als Mischung der beiden Diastereomere eingesetzt, da diese nicht durch HPLC getrennt werden konnten.
- [9] Das Argument wird durch die Tatsache gestützt, daß die *trans*-Azobenzoleinheit von **1a** nach Bildung des **1a-2**-Duplexes eine bathochrome Verschiebung aufweist. In wäßrigen Lösungen liegt das Absorptionsmaximum von Azobenzol bei 353 nm. Wird **2** (bei einer Temperatur unterhalb der Schmelztemperatur  $T_m$  des Duplexes) zu den Lösungen gegeben, verschiebt sich jedoch die Absorptionsbande zu höherer Wellenlänge (z. B. liegt das Absorptionsmaximum unter den im Text genannten Bedingungen bei 359 nm). Erwartungsgemäß wird das Absorptionsspektrum durch **2** kaum beeinflußt, wenn die Temperatur oberhalb von  $T_m$  liegt.
- [10] J. M. Robertson, *J. Chem. Soc.* **1939**, 232–236.

## Hochenantio- und -diastereoselektive Hetero-Diels-Alder-Reaktionen, katalysiert durch neue chirale Chrom(III)-Komplexe\*\*

Alexander G. Dossetter, Timothy F. Jamison und Eric N. Jacobsen\*

Die formale Hetero-Diels-Alder(HDA)-Reaktion zwischen Dienen und Carbonylverbindungen<sup>[1]</sup> ist ein wichtiges Ziel der asymmetrischen Katalyse. Bisherige Erfolge umfassen z. B. die Reaktion von elektronenreichen Dienen, wie 1-Methoxy-3-(trimethylsilyloxy)butadien (Danishefsky-Dien), oder elektronenarmen Dienophilen wie Glyoxylaten.<sup>[2–4]</sup> Bis jetzt gibt es aber noch keine effiziente Methode für die asymmetrische HDA-Reaktion von schwach nucleophilen Dienen, die weniger als zwei O-Substituenten tragen, mit nichtaktivierten Carbonylverbindungen [Gl. (1) und (2)]. Diese neue Klasse von asymmetrischen HDA-Reaktionen



würde aus einfachen Ausgangsprodukten einen direkten Zugang zu enantiomerenangereicherten Dihydropyranen eröffnen. Bei der Cyclisierung werden in einem Schritt bis zu drei Stereozentren aufgebaut, durch weitere Funktionalisierung der Doppelbindung werden Tetrahydropyranen mit fünf definierten stereogenen Zentren erhalten. Hier berichten wir über hocheffiziente Katalysatoren für diesen Typ von HDA-Reaktionen.<sup>[5]</sup>

Cr<sup>III</sup>-Komplexe vom Typ **1a** und **1b** mit dreizähnigen Schiff-Base-Liganden katalysierten die HDA-Reaktion von (2Z,4E)-Triethylsilyloxy-2,4-hexadien **4b** und den Aldehyden **5a** und **5b**; nach Desilylierung wurden die Tetrahydropyranone **6a** und **6b** erhalten (Schema 1). In beiden Fällen wurde eine nahezu perfekte Selektivität für das *endo*-Cyclisierungsprodukt (all-*cis*-Konfiguration) beobachtet, das mit 80 bzw. 57% ee erhalten wurde (Tabelle 1, Nr. 1 und 2).<sup>[6]</sup> Die Chrom(III)-Komplexe **2a** und **2b**, die die sterisch anspruchsvollere 1-Ethyl-1-methylpropylgruppe enthalten, führten

[\*] Prof. E. N. Jacobsen, A. G. Dossetter, T. F. Jamison  
Department of Chemistry and Chemical Biology  
Harvard University  
Cambridge, MA 02138 (USA)  
Fax: (+1) 617-496-1880  
E-mail: jacobsen@chemistry.harvard.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (GM-59316) sowie von Glaxo-Wellcome und vom Cancer Research Fund der Damon Runyon-Walter Winchell Foundation (Postdoktorandenstipendien für A.G.D. bzw. für T.F.J. (DRG-1431)) gefördert. Wir danken W. Zhang und Z. Li für die Herstellung von einigen Katalysatoren und Katalysatorvorstufen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder vom Autor anzufordern.