

Tabelle 3. Aerobe Oxidation von Adamantan mit amorphen Metallen/Legierungen bei 28 °C.

Nanometall/Legierung	Umsatz [%]	1-ol:2-ol:2-on
Fe	56	16:1:3
Co	57	11:1:0.5
Fe <sub>20</sub> Ni <sub>80</sub>	52	17:2:1

von Adamantan für unser System 10 und 0.25 für das Giftl-System. Interessanterweise werden bei unserer Reaktion keine anderen Oxidationsprodukte beobachtet (d.h. 100 % Selektivität).

Zwar haben wir beim gegenwärtigen Stand noch keinen Beweis für einen eindeutigen Mechanismus, doch kann die Reaktion unter Annahme des folgenden Reaktionsweges verstanden werden, der ähnlich zu dem von Murahashi et al. vorgeschlagenen ist:<sup>[6]</sup> Die Reaktion von Isobutyraldehyd mit molekularem Sauerstoff<sup>[14]</sup> in Gegenwart von amorphem Metall/amorpher Legierung und Essigsäure könnte Perisobuttersäure ergeben,<sup>[15]</sup> die anschließend mit dem Metall/der Legierung zu einer Metalloxo-Spezies und Isobuttersäure reagieren würde<sup>[16, 17]</sup>. Abspaltung eines Wasserstoffatoms von Cyclohexan durch die Metalloxo-Spezies und anschließender Hydroxyliganden-Transfer zum resultierenden Radikal würde die Alkohole liefern. Unter denselben Bedingungen können Alkohole in Ketone überführt werden. Die hier beschriebene Reaktion zeigt, daß nanostrukturierte amorphe Metalle/Legierungen hervorragende Katalysatoren für die aerobe Oxidation von Cycloalkanen unter milden Bedingungen sind.

Eingegangen am 27. Mai 1999 [Z13471]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3521–3523

**Stichwörter:** Alkane • C-H-Aktivierung • Heterogene Katalyse • Nanostrukturen • Oxidationen

- [1] a) C. L. Hill, *Activation and Functionalization of Alkanes*, Wiley, New York, **1989**; b) P. R. Ortiz de Montellano, *Cytochrome P-450: Structure, Mechanism and Biochemistry*, Plenum, New York, **1986**.
- [2] a) D. H. R. Barton, *Tetrahedron* **1990**, 46, 3743; b) J. P. Collman, H. Tanaka, R. T. Hembre, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3689; c) D. H. R. Barton, M. C. Salgueiro, J. MacKinnon, *Tetrahedron* **1997**, 53, 7417; d) F. J. Luna, S. E. Ukawa, M. Wallau, *J. Mol. Catal. A* **1997**, 117, 405.
- [3] a) I. Tabushi, A. Yazaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7371; b) D. H. R. Barton, J. Boivin, M. Gastiger, J. Morzycki, R. S. Hay-Motherwell, W. B. Motherwell, N. Ozbalik, K. M. Schwartzentruber, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1986**, 947; c) D. H. R. Barton, *Aldrichimica Acta* **1990**, 23, 23; d) C. Sheu, A. Sohkowiak, S. Jeon, D. T. Sawyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 879; e) A. Maldotti, C. Bartocci, G. Varani, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 1126; f) G. B. Shilpin, M. M. Bochkova, G. V. Nizova, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 1465; g) U. Schuchardt, W. A. Carvalho, E. V. Spinace, *Synlett* **1993**, 713; h) I. Yamanaka, K. Otsuka, *J. Mol. Catal. A* **1993**, 83, L15.
- [4] K. V. Ingold, *Aldrichimica Acta* **1989**, 22, 69.
- [5] S. Ciburowski in *Studies in Surface Science and Catalysis, Dioxygen Activation and Homogeneous Catalytic Oxidation*, Vol. 66 (Hrsg.: L. I. Simandi), Elsevier, Amsterdam, **1991**.
- [6] S. I. Murahashi, Y. Oda, T. Naota, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7913.
- [7] K. S. Suslick, S. B. Choe, A. A. Cichowul, M. W. Grinstaff, *Nature* **1991**, 353, 414.
- [8] a) K. S. Suslick, T. Hyeon, M. Fang, *Chem. Mater.* **1996**, 8, 2172; b) K. S. Suslick, T. Hyeon, M. Fang, A. A. Cichowul in *Molecularly*

*Designed Nanostructured Materials* (Hrsg.: K. E. Gonslaves), MRS, Pittsburgh, **1994**.

- [9] X. Cao, Y. Koltypin, R. Prozorov, G. Kataby, A. Gedanken, *J. Mater. Res.* **1997**, 12, 402.
- [10] K. V. P. M. Shafi, A. Gedanken, R. Goldfarb, I. Felner, Y. Koltypin, *J. Appl. Phys.* **1997**, 81, 6901.
- [11] Y. Koltypin, X. Cao, G. Kataby, A. Gedanken, *J. Non-Cryst. Solids* **1996**, 201, 159.
- [12] Die Selektivität wird wie in Lit. [16] als der Prozentsatz aller gewünschten Produkte bezogen auf die gesamte Menge aller Produkte definiert.
- [13] a) D. H. R. Barton, M. J. Gastinger, W. B. Motherwell, R. S. Hay-Motherwell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 4; b) D. H. R. Barton, M. J. Gastinger, R. S. Hay-Motherwell, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1979.
- [14] B. Phillips, F. C. Frostick, P. S. Starcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5982.
- [15] Unter den Reaktionsbedingungen wird Cycloocten mit 92 % Ausbeute in sein Epoxid überführt.
- [16] a) H. Sugimoto, H. C. Tung, D. T. Sawyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2465; b) R. A. Leising, B. A. Brennan, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3988.
- [17] a) S. I. Murahashi, T. Saito, T. Naota, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5991; b) S. I. Murahashi, T. Naota, K. Yonemura, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8256.

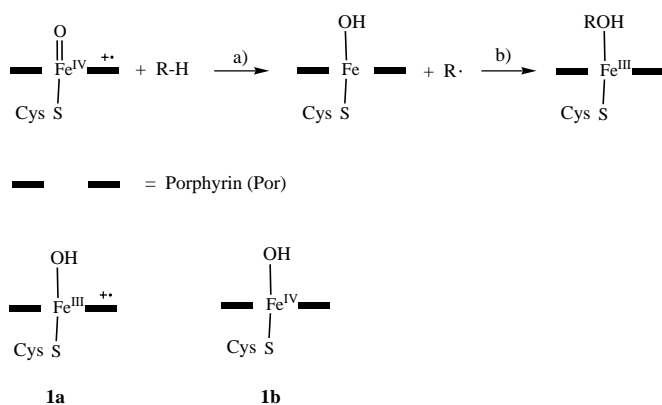
## Über den „Neuanbindungs“-Mechanismus der Alkanhydroxylierung durch Cytochrom P450: elektronische Struktur der Zwischenstufe und Charakter des Elektronentransfers bei der Neuanbindung\*\*

Michael Filatov, Nathan Harris und Sason Shaik\*

Die Alkanhydroxylierung ist ein Schlüsselprozeß, über den das Hämenzym Cytochrom P450 Xenobiotika im Stoffwechsel umsetzt.<sup>[1]</sup> Der als Neuanbindungs („Rebound“-) Mechanismus bezeichnete, allgemein akzeptierte Mechanismus (Schema 1)<sup>[2]</sup> verläuft zunächst über eine Wasserstoffabspaltung vom Alkan (RH) durch den aktiven Ferryl-Oxen-Komplex (Por<sup>+</sup>Fe<sup>IV</sup>=O), wobei ein Radikal R<sup>•</sup> und ein Hydroxoeisen-Komplex als Zwischenprodukte gebildet werden (Stufe a). Anschließend wird das Radikal erneut und zwar an die Hydroxygruppe gebunden („Neuanbindung“), wobei der Eisen(III)-Alkohol-Komplex gebildet wird (Stufe b). Dieser Mechanismus ist derzeit heftig umstritten, da jüngste mechanistische Untersuchungen,<sup>[3]</sup> bei denen ultra-

[\*] Prof. S. Shaik, Dr. M. Filatov, Dr. N. Harris  
Department of Organic Chemistry and  
The Lise Meitner-Minerva Center for Computational Quantum Chemistry  
Hebrew University, 91904 Jerusalem (Israel)  
Fax: (+972) 2-6585345  
E-mail: sason@yfaat.ch.huji.ac.il

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Volkswagen-Stiftung und der Israeli Science Foundation (ISF) unterstützt. S.S. dankt der Humboldt Foundation für ein Senior Research Award.



Schema 1. Schematische Darstellung des Neuanbindungs-Mechanismus sowie der beiden elektromeren Formen **1a** und **1b** der Hydroxoeisen-Zwischenstufe.

schnelle Radikaluren zum Sondieren des Vorhandenseins eines freien Radikals eingesetzt wurden, einen konzertierten Oxen-Insertionsmechanismus nahelegen. Doch wird in nicht wenigen Untersuchungen auch über Ergebnisse berichtet, die mit dem Neuanbindungs-Mechanismus konsistent sind.<sup>[2, 4]</sup> Somit ist der Mechanismus einer sehr wichtigen Reaktion in lebenden Systemen weiterhin nicht vollständig gelöst.

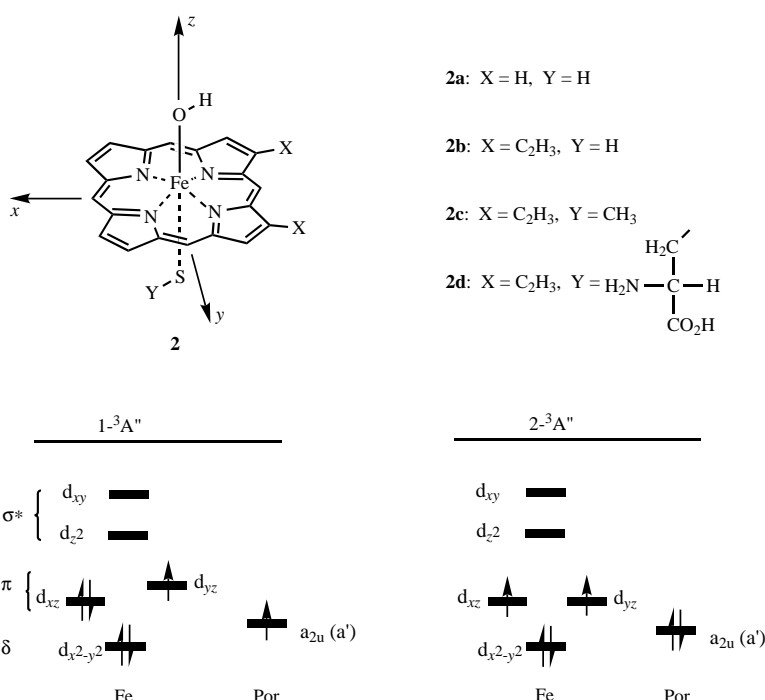
Die mechanistischen Untersuchungen konzentrierten sich traditionell größtenteils darauf, ob die Radikal-Zwischenstufe existiert oder nicht, während sich nur wenige Untersuchungen mit der Art des Hydroxoeisen-Komplexes **1** (Schema 1) befaßten.<sup>[5]</sup> Die Elektronenstruktur dieser Zwischenstufe sollte jedoch genau untersucht werden, da sie für die Reaktivität bei der Neuanbindung und damit für eine mögliche Lösung des mechanistischen Dilemmas wichtig ist. Der Ferryl-Hydroxo-Komplex kann in zwei elektromeren<sup>[6]</sup> Formen auftreten. In der einen (**1a**, Schema 1) bildet Eisen ein Fe<sup>III</sup>-Zentrum eines Porphyrinradikalkations, während der andere (**1b**) höherwertiges Fe<sup>IV</sup>, gebunden an ein neutrales Porphyrin, enthält.<sup>[5, 7]</sup> Der Spinzustand *S* des Komplexes kann 1, 2 oder 3 betragen.<sup>[7c]</sup>

Außerdem können wegen der alternativen Besetzungsmöglichkeiten des d-Orbitalblocks und der Porphyrinorbitale (vom *a<sub>1u</sub>*- und *a<sub>2u</sub>*-Typ<sup>[8]</sup>) einige nahe beieinander liegende Zustände mit unterschiedlichen Zustandssymmetrien existieren. In der vorliegenden Arbeit werden Dichtefunktionaltheorie(DFT)-Rechnungen und Modelrechnungen zum Einfluß des Lösungsmittels eingesetzt, um diese komplexe Zustandssituation für den Hydroxoeisen-Komplex zu lösen. Die Bedeutung der Ergebnisse für den Neuanbindungs-Mechanismus wird diskutiert.

Alle Rechnungen wurden unter Einsatz des JAGUAR-3.5-Programmpakets durchgeführt.<sup>[9]</sup> Erste Rechnungen ergaben, daß auf dem reinen Dichtefunktionaltheorieniveau BP86<sup>[10a]</sup> sowie auf dem Hybridfunktional(HF)-DFT-Niveau B3LYP<sup>[10b]</sup> die gleiche Stabilitätsreihenfolge für die beiden Elektromere erhalten wird. Die weitere Untersuchung wurde daher auf

dem B3LYP-Niveau durchgeführt. Basierend auf früheren Erfahrungen mit dem Oxoeisenporphyrin<sup>[8]</sup> läßt sich bereits mit mäßigen Basissätzen eine verlässliche Spinzustandsreihenfolge von metallorganischen Spezies erhalten. Doch ist eine Optimierung der Geometrie erforderlich, da unterschiedliche Spinsituationen sehr unterschiedliche Abstände zwischen dem Eisenzentrum und den axialen Liganden zur Folge haben können. Für Eisen verwendeten wir das effektive Los-Alamos-Kernpotential gekoppelt mit dem Doppel-Zeta-LACVP-Basissatz<sup>[11]</sup> und für die übrigen Atome den 6-31G-Basissatz. Dieser wurde gegen eine Rechnung getestet, bei der der flexiblere LACV3P-Basissatz<sup>[11]</sup> für Eisen und die 6-311G(d)-Basissätze für C, N und H verwendet wurden und die die gleiche Zustandsreihenfolge für **2a** ergab (Schema 2).

Schema 2 zeigt die Spezies, die als Modell für den Hydroxoeisen-Komplex verwendet wurden. Diese reichen vom ein-



Schema 2. Modellkomplexe der Hydroxoeisen-Zwischenstufe und Orbitaldiagramme der elektromeren Formen 1-<sup>3</sup>A'' und 2-<sup>3</sup>A'' (siehe Tabelle 1).

fachsten Modell (**2a**) bis zu realistischeren, bei denen sich Vinylsubstituenten an den  $\beta$ -Pyrrolpositionen (wie im nativen Protoporphyrin IX) befinden und ein axialer Cysteinatoligand (**2d**) vorliegt. Eine vollständige Optimierung der Geometrie von **2a** ergab im Vergleich zu einer auf *C<sub>s</sub>*-Symmetrie eingeschränkten Optimierung vernachlässigbare energetische Effekte, so daß diese wann irgend möglich angewendet wurde, da sie eine klare Zuordnung der Zustände gestattet.

Wir berechneten für alle Modellsysteme die beiden Elektromere 1-<sup>3</sup>A'' und 2-<sup>3</sup>A'', wobei ersteres ein Fe<sup>III</sup>-Zentrum (*d<sup>5</sup>*-Konfiguration) mit einem Porphyrinradikalkation und das zweite ein Fe<sup>IV</sup>-Zentrum (*d<sup>4</sup>*-Konfiguration) mit einem neutralen Porphyrin enthält. Die d-Orbitalaufspaltung ist für eine Sechsfachkoordination mit drei Orbitalen unterhalb von zweien typisch. Das niedrigste Orbital in der Dreiergruppe ist das  $\delta$ -Orbital (*d<sub>x^2-y^2</sub>*) und die beiden höheren sind  $\pi$ -

Orbitale ( $d_{xz}$  und  $d_{yz}$ ), während die Zweiergruppe aus den  $\sigma$ -antibindenden  $d_{z^2}$ - und  $d_{xy}$ -Orbitalen besteht.<sup>[12]</sup> In Schema 2 ist das in  $1^{-3}A''$  einfach besetzte Porphyrinorbital mit seiner im freien Porphyrin vorliegenden Symmetrie ( $a_{2u}$ ) sowie mit der tatsächlichen  $C_s$ -Symmetrie ( $a'$ ) angegeben. Ein  $1^{-3}A'$ -Zustand kann aus  $1^{-3}A''$  erzeugt werden, indem die Besetzungen der  $d_{xz}$ - und  $d_{yz}$ -Orbitale vertauscht werden. Außerdem wurden High-spin-Zustände ( $S=2, 3$ ), die zu  $1^{-3}A''$  und  $2^{-3}A''$  analog sind, durch Anregung aus den  $\pi$ - und  $\delta$ -d-Orbitalen in die  $d_{z^2}$ - und  $d_{xy}$ -Orbitale erzeugt. Die High-spin-Zustände lagen relativ zum niedrigsten Triplettzustand bei höherer Energie ( ${}^7A'$  um  $4.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ ,  ${}^5A''$  um  $7.9 \text{ kcal mol}^{-1}$  und  ${}^5A'$  um  $19 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Eine Alternative zu  $1^{-3}A''$  ist der Triplettzustand, bei dem das einfach besetzte Porphyrinorbital<sup>[8]</sup> vom  $a_{1u}$ -Typ ( $a''$ ) ist. Dieser Zustand liegt, wie berechnet wurde,  $16.3 \text{ kcal mol}^{-1}$  höher als  $1^{-3}A''$ . Da alle diese Zustände deutlich höher als die in Schema 2 gezeigten liegen, werden sie hier nicht weiter diskutiert.

Tabelle 1 zeigt die relativen Energien und die wesentlichen Strukturparameter für die drei Triplettzustände der Ferryl-Hydroxo-Komplexe. Es ist zu sehen, daß die beiden Elektromere  $1^{-3}A''$  und  $2^{-3}A''$  innerhalb von  $\pm 1 \text{ kcal mol}^{-1}$  die gleiche Energie aufweisen, wobei in Abhängigkeit von den Substituenten eines jeweils schwach bevorzugt ist. Diese Befunde stimmen allgemein mit einer neuen theoretischen Analyse überein.<sup>[13]</sup> Der geringe Substituenteneinfluß auf die relative Energie der beiden Zustände geht einher mit der Größe der  $a'(a_{2u})$ -Porphyrinorbitalkoeffizienten, die an den  $\alpha$ - und  $\beta$ -Pyrrolpositionen klein sind. Demgegenüber weist der  $1^{-3}A'$ -Zustand (mit der Besetzung  $d_{xz}^1 d_{yz}^2$ ) eine deutlich höhere Energie auf als sie aufgrund einer Vier-Elektronen-Pauli-Abstoßung zwischen den freien Schwefel- und/oder Sauerstoff-Elektronenpaaren und dem gefüllten Eisen- $d_{yz}$ -Orbital erwartet würde. Die axialen Bindungen Fe-O und Fe-S sind im  $1^{-3}A''$ -Zustand von  $\text{Por}^+\text{Fe}^{\text{III}}\text{OH}$  länger als im  $2^{-3}A''$ -Zustand von  $\text{PorFe}^{\text{IV}}\text{OH}$  – ein Trend, der wiederum aufgrund der höheren Pauli-Abstoßung zwischen den freien Elektronenpaaren und den  $d_{yz}/d_{xz}$ -Elektronen im ersten Zustand erwartet wurde.

Ein Mischen der beiden  ${}^3A''$ -Zustände ist symmetriee erlaubt. Da jedoch das  $a_{2u}(a')$ -Porphyrinorbital und das  $d_{yz}(a'')$ -Orbital räumlich getrennt und von unterschiedlicher Symmetrie sind, ist das Mischen der Zustände vermutlich recht gering. Die beiden Zustände sind daher eher als reine statt als Resonanzstrukturen anzusehen. Um die Barriere zwischen den beiden Zuständen, die sich um einen Einelektronentransfer vom Eisen zum Porphyrin unterscheiden, zu unter-

suchen, berechneten wir den vertikalen energetischen Abstand der beiden Zustände. Die vertikale Energielücke zwischen  $1^{-3}A''$  und  $2^{-3}A''$  mit der Geometrie des ersten beträgt  $1.21 \text{ kcal mol}^{-1}$  für **2a**,  $1.10 \text{ kcal mol}^{-1}$  für **2b** und  $3.48 \text{ kcal mol}^{-1}$  für **2c**. Bei diesen geringen vertikalen Energielücken sollten die beiden Elektromere mit einer sehr geringen Umwandlungsbarriere fließend ineinander übergehen können.

Da das berechnete Dipolmoment des  $1^{-3}A''(\text{Por}^+\text{Fe}^{\text{III}}\text{OH})$ -Elektromers ( $1.31 \text{ D}$ ) größer als das des  $2^{-3}A''(\text{PorFe}^{\text{IV}}\text{OH})$ -Elektromers ( $1.17 \text{ D}$ ) ist und da die Situation als Radikalkation in ersterem Zustand diesem auch eine hohe Polarisierbarkeit verleiht, ändert sich sicherlich die Reihenfolge der Zustände im elektrischen Feld der Proteinumgebung.<sup>[14]</sup> Um eine Umgebung mit einem Dielektrikum nachzuahmen, verwendeten wir das SCRF-Solvatationsmodell (mit Wasser als Lösungsmittel). Dieses ist zwar ein grobes Modell, zeigt aber dennoch wahrscheinlich den zu erwartenden Trend der Reihenfolge der Zustände, wenn die Zustände aus der Situation eines isolierten Moleküls in eine Umgebung mit einer endlichen Dielektrizitätskonstanten gebracht werden. Aus dem letzten Eintrag in Tabelle 1 ist ersichtlich, daß die dielektrische Umgebung das  $1^{-3}A''(\text{Por}^+\text{Fe}^{\text{III}}\text{OH})$ -Elektromer gegenüber dem  $2^{-3}A''$ -Elektromer stabilisiert und es zum Grundzustand des Ferryl-Hydroxo-Komplexes macht. Dieses Ergebnis stimmt mit den experimentellen Daten von Groves et al.<sup>[5]</sup> überein, die bewiesen, daß die elektrochemische Oxidation von  $\text{PorFe}^{\text{III}}\text{OH}$ -Derivaten porphyrinzentriert ist und zu  $\text{Por}^+\text{Fe}^{\text{III}}\text{OH}$  führt. In einer kondensierten Phase sind auch deutliche Barrieren für die Umwandlung der beiden Elektromere ineinander zu erwarten. Analoge Elektromere ( $\text{Por}^+\text{Fe}^{\text{III}}\text{OCH}_2\text{CHPh}$  vs.  $\text{PorFe}^{\text{IV}}\text{OCH}_2\text{CHPh}$ ) wurden vor kurzem bei der Epoxidierung von Styrol durch Modell-Eisenporphyrinkomplexe diskutiert.<sup>[15]</sup>

Auf der Elektronenstruktur des Hydroxoferryl-Komplexes basiert die Reaktivität bei der Neuanbindung (Schema 1). In Schema 2 ist dargestellt, daß die Hydroxoeisen-Zwischenstufe zunächst ein Loch im  $a_{2u}$ -Orbital des Porphyrins aufweist. Im Produktalkohol,  $\text{PorFe}^{\text{III}}\text{O}(\text{H})\text{R}$ , erhält das Porphyrin ein Elektron, und das  $a_{2u}$ -Orbital wird doppelt besetzt.<sup>[8]</sup> Dieses Elektron geht dem Alkylradikal verloren, das bei der Bildung der R-O-Bindung einen positiven Oxidationszustand erreicht.<sup>[16]</sup> Die Radikalkopplung wird daher von einer Elektronenverschiebung begleitet, wobei die angreifende Alkylgruppe unter gleichzeitigem Verlust eines Elektrons eine R-O-Bindung bildet. Das Elektron wird verschoben und füllt dabei das Loch im Orbital des Porphyrins (in  $1^{-3}A''$ ) auf. Bei

Tabelle 1. Bindungslängen [ $\text{\AA}$ ] und relative Energien  $E_{\text{rel}}$  [ $\text{kcal mol}^{-1}$ ] der niedrigsten Zustände des Hydroxoeisen-Komplexes (siehe Schema 2).

Komplex	Zustand $1^{-3}A''$ ( $1^{-3}A'$ ), $\text{Por}^+\text{Fe}^{\text{III}}\text{OH}^{[a]}$				Zustand $2^{-3}A''$ , $\text{PorFe}^{\text{IV}}\text{OH}^{[a]}$			
	Fe-O	Fe-S	Fe-N <sup>[b]</sup>	$E_{\text{rel}}$	Fe-O	Fe-S	Fe-N <sup>[b]</sup>	$E_{\text{rel}}$
<b>2a</b>	1.829 (1.869)	2.458 (2.529)	2.017 (2.012)	0.00 (+8.67)	1.816	2.361	2.012	−0.34
<b>2b</b>	1.828 (1.870)	2.460 (2.526)	2.018 (2.013)	0.00 (+9.03)	1.817	2.362	2.013	−0.77
<b>2c</b>	1.817 (−)	2.540 (−)	2.015 (−)	0.00 (−)	1.824	2.353	2.014	+0.11
<b>2d</b>	1.810 (−)	2.530 (−)	2.015 (−)	0.00 (−)	1.808	2.336	2.009	+2.30
<b>2a<sup>[c]</sup></b>	1.829	2.458	2.017	0.00	1.816	2.361	2.012	+13.9

[a] Ohne die  $C_s$ -Einschränkungen bilden die S-H- und O-H-Bindungen in der  $2^{-3}A''$ -Struktur einen Diederwinkel von  $90^\circ$ . Die Energie verringert sich hierbei um  $1.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Die Energie der  $1^{-3}A''$ -Struktur verringert sich hierbei um  $0.54 \text{ kcal mol}^{-1}$ . [b] Mittelwert. [c] Mit dem SCRF-Solvatationsmodell berechnet. Die Bindungslängen sind dieselben wie bei **2a**, die relativen Energien sind jedoch unterschiedlich.

der Neuanbindung kann der Zwischenstufenkomplex entweder zu einem Dublettgrundzustand oder einem höherliegenden Quartettzustand des Eisen(III)-Alkohol-Produkts reagieren (Schema 1)<sup>[8, 17]</sup> Die Barriere kann auf einer dieser Spinoberflächen oder auf beiden auftreten; dies muß in einer getrennten Untersuchung geklärt werden.<sup>[17]</sup> Unabhängig davon sollte die Barriere der Neuanbindung unter anderem vom Oxidationspotential der Alkylgruppe abhängen und zunehmen, wenn es sich bei dieser um einen schlechteren Elektronendonator handelt. Dieser Trend kann eine Erklärung für Befunde liefern, nach denen die Gerüstumordnung im produzierten Alkohol bei der Hydroxylierung von 1-Alkyl-2-arylcyclopropanderivaten, die Vorstufen von Radikaluhren sind, abnimmt, wenn die vermutete Radikalzwischenstufe ein besserer Elektronendonator wird.<sup>[3]</sup>

Eine theoretische Untersuchung des gesamten Neuanbindungsprozesses im elektrischen Feld des Proteins<sup>[18]</sup> ist für eine vollständigere Klärung des Neuanbindungs-Mechanismus erforderlich. Dennoch liefert die vorliegende Untersuchung, bei allen offensichtlichen Einschränkungen, eine direkte Charakterisierung der Elektronenstruktur des vermuteten Zwischenprodukts bei den Mechanismen sowie des Elektronentransfers im Verlauf der Neuanbindung und ist somit eine solide Basis zur experimentellen Untersuchung des Neuanbindungsschrittes. Substituierte Eisenporphyrinderivate,<sup>[19]</sup> verschiedene axiale Liganden<sup>[15]</sup> sowie Medien und unterschiedliche Radikalsonden sind für derartige Untersuchungen wichtige Werkzeuge.

Eingegangen am 11. Juni 1999 [Z13547]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3510–3512

**Stichwörter:** Alkanhydroxylierungen • C-H-Aktivierung • Cytochrom P450 • Dichtefunktionalrechnungen • Enzymkatalyse

- [1] a) M. Sono, M. P. Roach, E. D. Coulter, J. H. Dawson, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2841; b) W.-D. Woggon, *Top. Curr. Chem.* **1996**, 184, 40.
- [2] J. T. Groves, *J. Chem. Educ.* **1985**, 62, 928.
- [3] P. H. Toy, M. Newcomb, P. F. Hollenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7719.
- [4] a) J. T. Groves, Y.-Z. Hang in *Cytochrome P450: Structure, Mechanisms and Biochemistry* (Hrsg.: P. R. Ortiz de Montellano), 2. Aufl., Plenum, New York, **1995**, Kap. 1; b) J. I. Manchester, J. P. Dinnocenzo, L. A. Higgins, J. P. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5069. c) Neueren Ergebnisse (Y. Goto, Y. Watanabe, S. Fukuzumi, J. P. Jones, J. P. Dinnocenzo, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10762) zufolge werden bestimmte Dimethylanilinderivate über einen Elektronentransfermechanismus oxidiert. Dies ist jedoch für Substrate, bei denen eine Benzyl-C-H-Hydroxylierung erfolgt,<sup>[4b]</sup> nicht relevant. Bei diesen Substraten wird durch die Tatsache, daß die Isotopeneffekte bei der P450-Oxidation gleich denen der Wasserstoffabspaltung durch *t*BuO<sup>•</sup> sind, belegt, daß die Übergangszustände bei der P450-Hydroxylierung den Übergangszuständen einer Wasserstoffabspaltungsreaktion ähneln.
- [5] J. T. Groves, Z. Gross, M. K. Stern, *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 5065.
- [6] Elektromere sind elektronische Isomere, die die gleiche Atomverknüpfung aufweisen, sich jedoch bezüglich der Elektronenbesetzung unterscheiden. Zur Diskussion dieses Ausdrucks und seiner Geschichte siehe: H. Zuilhoff, J. P. Dinnocenzo, A. C. Reddy, S. Shaik, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 15774.
- [7] a) A. Wolberg, J. Manassen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2982; b) R. H. Felton, G. S. Owen, D. Dolphin, J. Fajer, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 6332; c) P. Gans, G. Buisson, E. Duee, J.-C. Marchon, B. S. Erler, W. F. Scholz, C. A. Reed, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1223.

- [8] M. Filatov, N. Harris, S. Shaik, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 399.
- [9] JAGUAR 3.5, Schrodinger, Inc., Portland, OR, **1998**.
- [10] a) A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098; J. P. Perdew, *Phys. Rev. B* **1986**, 33, 8822; b) P. J. Stevens, F. J. Devlin, C. F. Chabowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623.
- [11] LACVP: J. P. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **1985**, 82, 299. LACVP3P ist eine Dreifach-Zeta-Kontraktion von LACVP, die in Lit. [9] getestet wurde.
- [12] Bei einem häufig verwendeten d-Blockdiagramm gehen die *x*- und *y*-Achsen durch die Stickstoffatome des Porphyrinrings. In diesem Diagramm werden die Bezeichnungen der  $d_{x^2-y^2}$ - und  $d_{xy}$ -Orbitale bezüglich ihrer Reihenfolge in Schema 2 angeordnet. In jedem Koordinatensystem ist jedoch das niedrigste Orbital ein  $\delta$ -Orbital, auf das zwei  $\pi$ -Orbitale folgen. Die höher liegenden Orbitale sind  $\sigma^*$ -Orbitale, eines ( $d_{z^2}$ ) längs der *z*-Achse und das andere (entweder  $d_{xy}$  oder  $d_{x^2-y^2}$  in Abhängigkeit vom Koordinatensystem) in der Porphyrinebene.
- [13] D. H. Jones, A. S. Hinman, T. Ziegler, *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 2092.
- [14] D. Harris, G. H. Loew, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8775.
- [15] Z. Gross, S. Nimri, C. M. Barzilay, *J. Bioinorg. Chem.* **1997**, 2, 492.
- [16] Das Elektron, das das Loch im Orbital des Porphyrins füllt, muß von der R-O-Verknüpfung geliefert werden, da das Sauerstoffatom in 1-<sup>3</sup>A' mit einer Bindung an das Eisen und einer weiteren Bindung an Wasserstoff bereits abgesättigt ist. Nach dem Oxidationszustands-Formalismus stammt dieses Elektron von der Alkylgruppe.
- [17] N. Harris, S. Cohen, M. Filatov, F. Ogliaro, S. Shaik, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [18] H. Aissaoui, R. Bachmann, A. Schweiger, W.-D. Woggon, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3191; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2998.
- [19] D. Dolphin, T. G. Traylor, L. Y. Xie, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 251.

## Enantioselektive Einkristall-zu-Einkristall-Photodimerisierung von Cumarin und Thiocumarin in Einschlußkomplexen mit chiralen Wirtverbindungen

Koichi Tanaka, Fumio Toda,\* Eiko Mochizuki, Nobuyoshi Yasui, Yasushi Kai, Ikuko Miyahara und Ken Hirotsu

Professor Masazumi Nakagawa zum 83. Geburtstag gewidmet

Einige Einkristall-zu-Einkristall-Photoreaktionen sind bereits beschrieben worden,<sup>[1–5]</sup> allerdings sind nur wenige davon enantioselektive Reaktionen, und bei diesen handelt es sich ausnahmslos um intramolekulare Photocyclisierungen.<sup>[3–5]</sup> So wurde z.B. berichtet, daß die enantioselektive Photocyclisierung von *N,N*-Dibenzyl-1-cyclohexencarbothioamid zu einem optisch aktiven  $\beta$ -Thiolactam in einem Einkristall-zu-Einkristall-Prozeß verläuft.<sup>[4]</sup> Wir fanden nun, daß die enantioselektive Einkristall-zu-Einkristall-Photodimerisierung von Cumarin **1a** und Thiocumarin **1b** effizient in Einschlußkom-

- [\*] Prof. F. Toda, Dr. K. Tanaka  
 Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering  
 Ehime University, Matsuyama, Ehime 790-8577 (Japan)  
 Fax: (+81) 899-927-9923  
 E-mail: tanaka@en3.ehime-u.ac.jp  
 Dr. E. Mochizuki, Dr. N. Yasui, Prof. Y. Kai  
 Department of Materials Chemistry, Osaka University  
 Yamadaoka 2-1, Suita, Osaka 565-0871 (Japan)  
 Dr. I. Miyahara, Prof. K. Hirotsu  
 Department of Chemistry, Faculty of Science, Osaka City University  
 Sugimoto-cho, Sumiyoshi-ku, Osaka 558-8585 (Japan)