

these,^[1,2] mit der Diole aus prochiralen Olefinen mit hoher Ausbeute und Enantioselektivität erhalten werden können. Die Bedeutung dieses Reaktionstyps verdeutlicht die Verleihung des Chemienobelpreises 2001 an Sharpless für die Entwicklung enantioselektiver Oxidationen.^[3] In der ersten Stufe der Dihydroxylierung wird durch [3+2]-Addition von OsO₄ an die C=C-Bindung ein fünfgliedriger Metallacyclus gebildet (ein Osma-2,5-dioxolan).^[4] Über Anwendungen in der Sauerstofftransferkatalyse hinaus spielt Osmiumtetroxid in der biochemischen Analytik eine Rolle. Während C=N- und C=O-Bindungen gegen OsO₄ inert sind,^[1] kommen die C=C-Bindungen der Nucleobasen (Abbildung 1), die eine andere Konformation als die kompakten Watson-Crick-Basenpaare

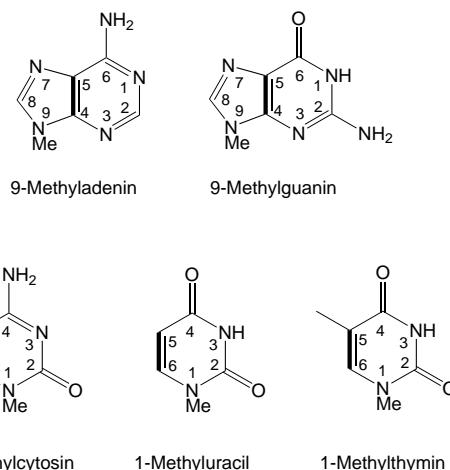


Abbildung 1. Die C=C-Bindungen der fünf Nucleobasen in RNA und DNA sind gegen Osmiumtetroxid potenziell reaktiv.

Elektrophile/nucleophile Chamäleons

Reaktivität von Osmiumtetroxid gegen Stickstoffheterocyclen: Bedeutung für die chemische Erkennung von DNA-Fehlpaarung**

Dirk V. Deubel*

Die *cis*-Dihydroxylierung von C=C-Bindungen mit Osmiumtetroxid ist eine wichtige Reaktion in der chemischen Syn-

aufweisen, als Angriffsstellen für Osmiumtetroxid infrage. Dies ist für die Detektion ungepaarter und fehlgepaarter Nucleobasen und für die selektive DNA-Spaltung relevant.^[5] Frühe experimentelle Arbeiten weisen zwar auf eine kinetische Begünstigung der Osmylierung von Thymidinmonophosphat (TMP) gegenüber der von Cytidinmonophosphat (CMP) hin, jedoch ist die Reaktivität von OsO₄ gegen Nucleobasen und andere Stickstoffheterocyclen bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Ziele der vorliegenden Dichtefunktionalstudie^[6] sind: a) die Entwicklung eines allgemeinen Schemas zur Vorhersage und zum Verständnis der Reaktivität von OsO₄ gegen C=C-Bindungen unterschiedlicher Substrate (einschließlich seltener Tautomere der Nucleobasen) und b) die Untersuchung der geometrischen und elektronischen Struktur der Übergangszustände (TS) dieser Reaktionen.

Bei der [3+2]-Addition von OsO₄ an eine C=C-Bindung wird die $\pi(\text{C}=\text{C})$ -Bindung gelöst – oft unter Verlust von π -Konjugationsenergie oder Aromatizität durch sp²-sp³-Rehybridisierung an den beiden Kohlenstoffatomen. Eine formal einfachere Reaktion mit ähnlicher Thermochemie ist die Hydrierung der Doppelbindung. Daher begannen die Untersuchungen mit einem Screening ausgewählter C=C-Bindungen durch Berechnung der Energie der Reaktion $\text{RR}'\text{C}=\text{CR}''\text{R}''' + \text{H}_2 \rightarrow \text{RR}'\text{HC}-\text{CHR}''\text{R}'''$. Auf diese Weise sind die Studien nicht auf die Untersuchung von Nucleobasen

[*] Dr. D. V. Deubel
Swiss Center for Scientific Computing, CSCS
ETH Zürich
6928 Manno (Schweiz)
E-mail: deubel@cscs.ch
und
Academia Sinica
Taipei, Taiwan (Republik China)

[**] Quantenchemische Untersuchungen von Metallen in der Biologie und Medizin, 2. Mitteilung. Der Autor dankt Prof. Michele Parrinello für seine Unterstützung sowie dem Fonds der Chemischen Industrie und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung für ein Liebig-Stipendium. – 1. Mitteilung: D. V. Deubel, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5834.

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

beschränkt. Ein eigens konzipierter „Stammbaum“ von Modells substraten (Abbildung 2), der in erster Linie dazu dient, Prinzipien zu verdeutlichen, und keine Zahlen zu präsentieren, zeigt den logischen Aufbau von 1-Methylpyrimidinen und 9-Methylpurinen ausgehend von Ethylen.

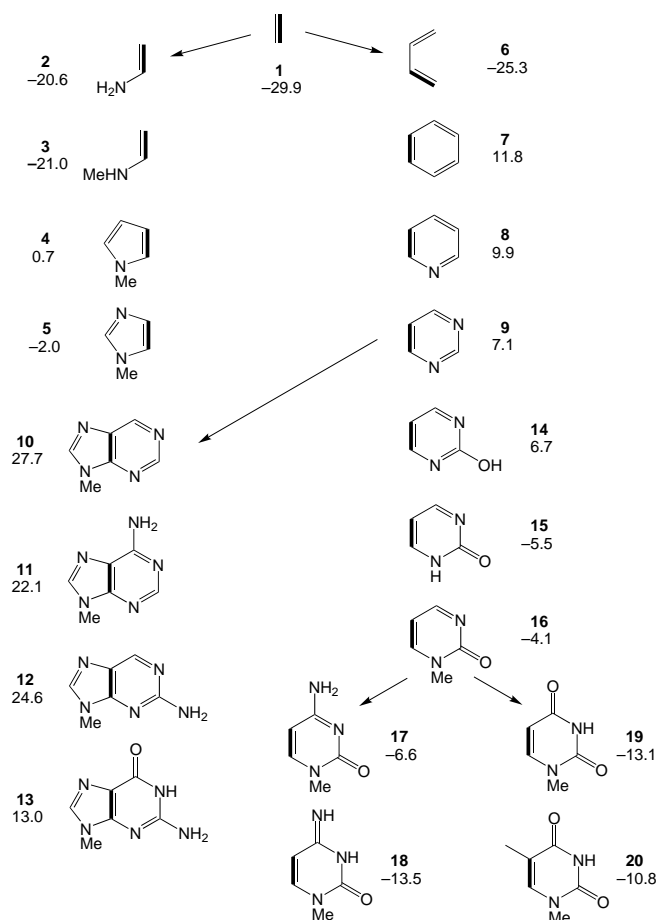


Abbildung 2. „Stammbaum“ von Modells substraten und berechnete Hydrierungsenergien (in kcal mol⁻¹).

Die theoretisch vorhergesagten Hydrierungsenergien sind in Abbildung 2 wiedergegeben. Die Hydrierung von Ethylen ($C_2H_4 + H_2 \rightarrow C_2H_6$) verläuft mit $-30 \text{ kcal mol}^{-1}$ exotherm, wohingegen die Hydrierung der anderen Substrate eine geringere thermodynamische Triebkraft hat. Die berechneten Reaktionsenergien verdeutlichen die Bedeutung von π -Konjugation im Substrat, Verlust von Aromatizität durch Cyclisierung und Anellierung, exocyclischer Substitution, endocyclischem isoelektronischen Ersatz und Tautomerie. (Eine detaillierte Diskussion findet sich in den Hintergrundinformationen.) Gemäß der Ergebnisse in Abbildung 2 ist die Hydrierung der Pyrimidin derivative an C5=C6 durch Iminol-Aminon-Tautomerie begünstigt. Aufgrund dieser Überlegungen wurde die Osmylierung der Substrate **16–20** genauer untersucht. Eine nähere Untersuchung der Purinderivate **10–13** wurde dagegen verworfen, weil während der Reaktion an der C4=C5-Bindung das anellierte aromatische System unter großem Energieaufwand zusammenbricht (Abbildung 2).

In Abbildung 3 sind die berechneten Reaktionsenergien der [3+2]-Addition von OsO_4 an die C=C-Bindung von **1** und **16–20** angegeben (kursive Werte). Die Rechnungen ergeben, dass die Osmylierung von Ethylen mit $-16 \text{ kcal mol}^{-1}$ exotherm verläuft, und damit um 14 kcal mol^{-1} weniger exotherm ist als die Hydrierung von Ethylen. Die Addition von OsO_4 an **17–20** ist nahezu thermoneutral (Abbildung 3); dies ist in Übereinstimmung mit dem experimentellen Ergebnis, demzufolge das Produkt der Reaktion von OsO_4 mit TMP instabil ist.^[5a] Die Produkte der [3+2]-Addition werden durch Pyridinliganden stabilisiert: Während die Koordination zweier Pyridinliganden an den fünfgliedrigen Metallacyclus im Falle von Ethylen mit $-28 \text{ kcal mol}^{-1}$ exotherm ist, wird OsO_4 nur durch einen Pyridinliganden mit -7 kcal mol^{-1} stabilisiert. Ein Vergleich der berechneten Reaktionsenergien in Abbildung 3 zeigt einen sehr ähnlichen Trend in der Thermodynamik der Hydrierung und Osmylierung und bestätigt somit unser Konzept eines computerchemischen Screenings.

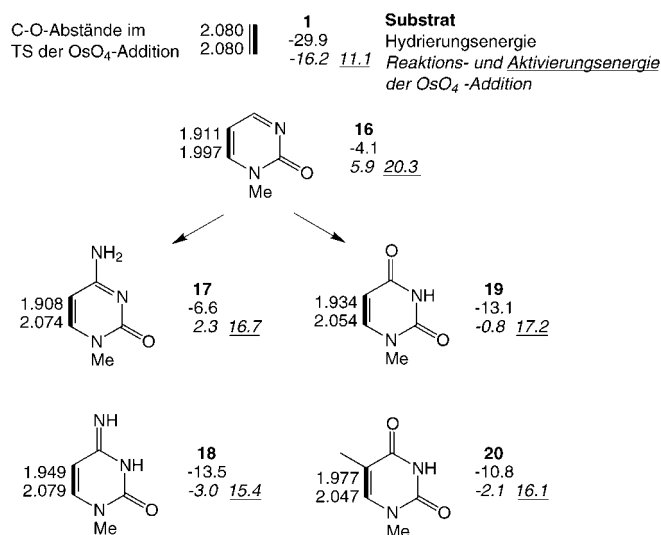


Abbildung 3. Berechnete Reaktionsenergien, Aktivierungsenergien (in kcal mol⁻¹) und C-O-Abstände (in Å) der Übergangszustände der Osmylierung.

Die berechneten Aktivierungsenergien der OsO_4 -Addition an ausgewählte Pyrimidinbasen sind ebenfalls in Abbildung 3 dargestellt (kursiv und unterstrichen). Die Rechnungen sagen bei Aktivierungsbarrieren von etwa 16 kcal mol^{-1} sehr ähnliche Reaktivitäten von OsO_4 gegen **17–20** voraus. Dieses interessante Ergebnis zeigt, dass jeder der untersuchten Pyrimidinreste mit Osmiumtetroxid reagieren kann, wobei Thymin reaktiver sein sollte als die anderen kanonischen Pyrimidintautomere. Experimentelle Studien zur Reaktion von OsO_4 mit Nucleotiden belegen, dass die Osmylierung von TMP gegenüber der von UMP und CMP um eine Größenordnung bevorzugt ist.^[5a] Diese Übereinstimmung von Experiment und Theorie ist angesichts des vereinfachten computerchemischen Ansatzes bemerkenswert, zumal sich geringe Unterschiede in den Aktivierungsenergien von einigen kcal mol⁻¹ gewöhnlich in stark unter-

schiedlichen Geschwindigkeitskonstanten niederschlagen. Als ein besonders wichtiges Ergebnis hat das seltene N4-Iminotautomer **18** von Cytosin die niedrigste Aktivierungsbarriere der untersuchten Substrate **16–20** (Abbildung 3). **18** ist um nur 1.4 kcal mol⁻¹ instabiler als das kanonische Tautomer (**17**) (1.1 kcal mol⁻¹ auf MP2/6-31G(d,p)-Niveau).^[7a] Seltene Tautomere der Nucleobasen spielen möglicherweise eine Rolle bei Punktmutationen. Es wird davon ausgegangen, dass das N4-Iminotautomer von Cytosin bestimmte Sekundärstrukturelemente der DNA stabilisieren kann.^[7]

Abbildung 4 zeigt die berechnete Übergangsstruktur bei der Addition von Osmiumtetroxid an die C5=C6-Bindung von 1-Methylthymine (**20**). Die C-O-Abstände in den Über-

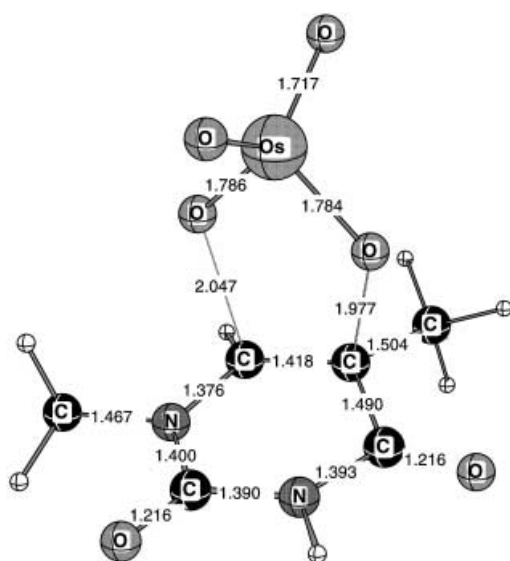


Abbildung 4. Berechnete Übergangsstruktur für die [3+2]-Addition von OsO₄ an die C5=C6-Bindung von 1-Methylthymine (**20**); Bindungslängen in Å.

gangszuständen für **1** und **16–20** sind in Abbildung 3 dargestellt. Die Übergangsstruktur bei der Addition von OsO₄ an Ethylen ist symmetrisch, wohingegen die Übergangsstrukturen für die Pyrimidine bei wesentlich kleineren C5-O- als C6-O-Abständen asymmetrisch sind. Über asymmetrische [3+2]-Übergangsstrukturen verwandter Reaktionen, z.B. in der Cycloextrusion von Styrolen aus 3-Phenyl-rhena-2,5-dioxolanen, wurde kürzlich berichtet.^[8]

Zur Aufklärung der geometrischen und elektronischen Struktur der Übergangszustände wurde die von Frenking und Dapprich entwickelte Charge Decomposition Analysis (CDA) eingesetzt.^[9] Die Methode wurde bereits im Detail beschrieben.^[6] Ein wichtiger Aspekt der untersuchten Reaktion ist die Frage, ob der Sauerstofftransfer durch einen elektrophilen oder nucleophilen Angriff von OsO₄ an der C=C-Bindung eingeleitet wird. Der elektronische Charakter des Sauerstofftransfers^[10] und ein möglicher Zusammenhang mit der Reaktivität wurde kontrovers diskutiert.^[5a] Die Ergebnisse der CDA sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Analyse zeigt, dass die Übergangszustände durch Donor-

Tabelle 1: CDA der Übergangszustände bei der [3+2]-Addition von OsO₄ an Ethylen und die Pyrimidine **16–20**.^[a]

Substrat	<i>d</i>	<i>b</i>	<i>r</i>	Δ	<i>d/b</i>
1	0.192	0.153	-0.361	0.000	1.25
16	0.194	0.224	-0.492	0.007	0.87
17	0.197	0.208	-0.460	0.007	0.95
18	0.191	0.201	-0.440	0.005	0.95
19	0.196	0.207	-0.456	0.005	0.95
20	0.202	0.210	-0.447	0.005	0.96

[a] Rechnungen auf B3LYP/II-Niveau; *d*: Donation Substrat→OsO₄, *b*: Rückdonation Substrat←OsO₄, *r*: repulsive Polarisation Substrat↔OsO₄, Δ : Restterm.

Acceptor-Wechselwirkungen zwischen Substrat (Donor) und Osmiumtetroxid (Acceptor) beschrieben werden können. Das Verhältnis *d/b* von Donation *d* (von besetzten Orbitalen des Substrats in leere Orbitale von OsO₄) und Rückdonation *b* (von besetzten Orbitalen von OsO₄ in leere Orbitale des Substrats) ist der Schlüsselparameter in der folgenden Diskussion.

Gemäß CDA der Übergangszustände beträgt das *d/b*-Verhältnis bei der OsO₄-Addition an Ethylen 1.25, entsprechend einem *elektrophilen* Angriff von OsO₄ am Olefin.^[11] Aus der Analyse geht hervor, dass OsO₄ als „Chamäleon-Oxidans“ wirkt, das seinen elektronischen Charakter je nach Substrat wechselt. Ein *d/b*-Verhältnis von 0.87 für die Osmylierung von 1-Methyl-4-desaminocytosin (**16**) bedeutet einen *nucleophilen* Angriff am Substrat. Für die vier anderen Pyrimidine wird ein *d/b*-Verhältnis von etwa 1 vorausgesagt, was auf eine gleichmäßige Beteiligung von Donation und Rückdonation im Übergangszustand hinweist. Aus einem Vergleich der CDA-Ergebnisse (Tabelle 1) mit den Aktivierungsenergien (Abbildung 3) geht unmittelbar hervor, dass eine höhere Elektrophilie eine höhere Reaktivität widerspiegelt.

Um die asynchrone Bildung der beiden C-O-Bindungen in der [3+2]-Addition von OsO₄ aufzuklären, wurde der Übergangszustand bei der Reaktion mit 1-Methylthymine (**20**) im Detail untersucht. Die berechneten Übergangszustände für die anderen Pyrimidine **16–19** zeigen eine ähnlich ausgeprägte Asymmetrie (Abbildung 3). Abbildung 5 zeigt die Grenzorbitale von 1-Methylthymine.^[12] Der Koeffizient des HOMO-p_z-Orbitals an C5 ist größer als der an C6 (Abbildung 5), weshalb die Bildung der C5-O-Bindung gegenüber der Bildung der C6-O-Bindung bevorzugt ist. Umgekehrt ist der LUMO-p_z-Koeffizient an C6 größer als der an C5, was für eine bevorzugte Bildung der C6-O-Bindung spricht. Weil die Beiträge von Donation und Rückdonation ungefähr gleich sind (*d/b* = 0.96), wurde der Ladungstransfer im TS in die Orbitalbeiträge zerlegt. Die Analyse zeigt, dass eine Reihe unterschiedlicher Orbitalwechselwirkungen zur Rückdonation (*b*) beiträgt, wohingegen die Donation (*d*; 0.202 e) hauptsächlich durch die Wechselwirkung des HOMO von 1-Methylthymine mit dem LUMO von OsO₄ charakterisiert ist (0.159 e).^[13] Dieses Ergebnis lässt den Schluss zu, dass der größere p_z-Koeffizient an C5 stereoelektronisch durch das Oxidans erkannt wird. Mithilfe von CDA gelang somit die Aufklärung der Asymmetrie der Übergangszustände in

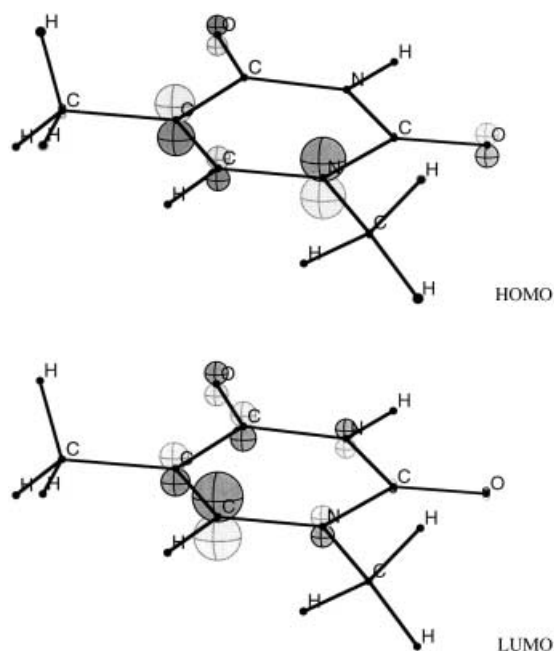


Abbildung 5. Grenzorbitale von 1-Methylthymine (20).

Reaktionen von C=C-Bindungen, die mit benachbarten funktionellen Gruppen elektronisch kommunizieren.

Wachsende Computerressourcen und aktuelle Methodenentwicklungen bilden den künftigen Rahmen von Studien zur Reaktion von Osmiumtetroxid mit Biomolekülen in unterschiedlichen Mikroumgebungen. Ebenfalls geplant sind Untersuchungen zum Einfluss von Hilfsliganden am Metall und zur Reaktivität anderer Metalloxide wie Permanganat.

Eingegangen am 31. Oktober 2002 [Z50462]

Stichwörter: Dichtefunktionalrechnungen · Heterocyclische Verbindungen · Hydroxylierungen · Nucleinsäuren · Osmiumtetroxid

- [1] Übersichten: a) M. Schröder, *Chem. Rev.* **1980**, 80, 187; b) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483; c) M. Beller, K. B. Sharpless in *Applied Homogeneous Catalysis* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**, S. 1009; d) H. C. Kolb, K. B. Sharpless in *Transition Metals*

for Organic Synthesis, Vol. 2 (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 219.

- [2] Aktuelle Beispiele: a) C. Döbler, G. M. Mehlretter, U. Sundermeier, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10289; b) S. Y. Jonsson, K. Färnegårdh, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1365; c) A. Severeys, D. E. De Vos, L. Fiermans, F. Verpoort, P. J. Grobet, P. A. Jacobs, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 606; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 586; d) B. M. Choudary, N. S. Chowdari, K. Jyothi, M. L. Kantam, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5341; e) M. A. Andersson, R. Epple, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 490; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 472; f) C=C-Spaltung: B. R. Travis, R. S. Narayan, B. Borhan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3824.
- [3] K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024.
- [4] a) Beispiel: U. Pidun, C. Boehme, G. Frenking, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 3008; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2817; b) Übersicht: D. V. Deubel, G. Frenking, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, zur Veröffentlichung angenommen.
- [5] a) L. G. Marzilli, *Prog. Inorg. Chem.* **1977**, 23, 255; b) B. Lippert, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 200, 487.
- [6] a) D. V. Deubel, G. Frenking, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2021; b) D. V. Deubel, J. Sundermeyer, G. Frenking, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10101; c) D. V. Deubel, S. Schlecht, G. Frenking, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10085 (diese Studien sowie die Hintergrundinformationen enthalten methodische Details). Strukturen wurden auf dem B3LYP/II-Niveau berechnet, Energien auf dem B3LYP/III + -Niveau.
- [7] a) J. Florián, J. Leszczynski, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3010; b) P. Hobza, J. Sponer, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3247; c) N. Spackova, I. Berger, J. Sponer, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5519.
- [8] K. P. Gable, F. A. Zhuravlev, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3970.
- [9] S. Dapprich, G. Frenking, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 9352.
- [10] a) W. Adam, W. Haas, B. B. Lohray, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6202; b) H. E. B. Lempers, A. R. I. Garcia, R. A. Sheldon, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1408; c) G. Boche, J. C. W. Lohrenz, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 697; d) D. V. Deubel, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3790.
- [11] Gemäß CDA ist OsO₄(NH₃) weniger elektrophil: Das *d/b*-Verhältnis beträgt 1.08 im TS der [3+2]-Addition an Ethylen (*d* = 0.172, *b* = 0.158, *r* = -0.377, *Δ* = 0.000).
- [12] Grenzorbitale von Metalloxiden sind in Lit. [6a] dargestellt.
- [13] Rangfolge der Orbitalwechselwirkungen, die gemäß CDA zum Ladungstransfer im TS für **20** beitragen: 1. HOMO(**20**) → LUMO(OsO₄) (0.159 e), 2. HOMO(OsO₄) → LUMO(**20**) (0.060 e), 3. HOMO-4(OsO₄) → LUMO(**20**) (0.036 e), 4. HOMO-4(**20**) → LUMO(OsO₄) (0.026 e), 5. HOMO-8(OsO₄) → LUMO(**20**) (0.024 e), 6. HOMO-14(**20**) → LUMO(OsO₄) (0.009 e).