

Organische Chemie 2002

Die enantioselektive Synthese bleibt zentrales Thema in metallorganischen, metallfreien und bioorganischen Transformationen sowie in der industriellen organischen Chemie.

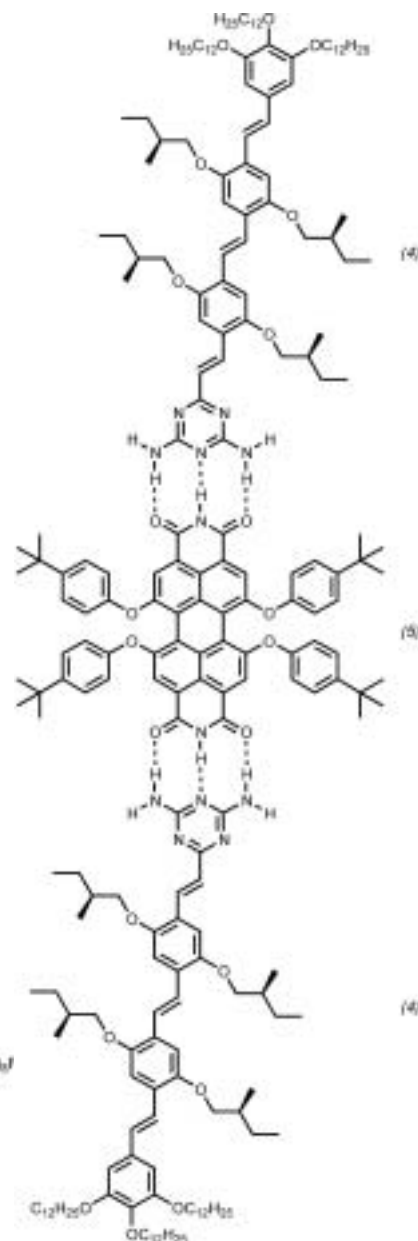
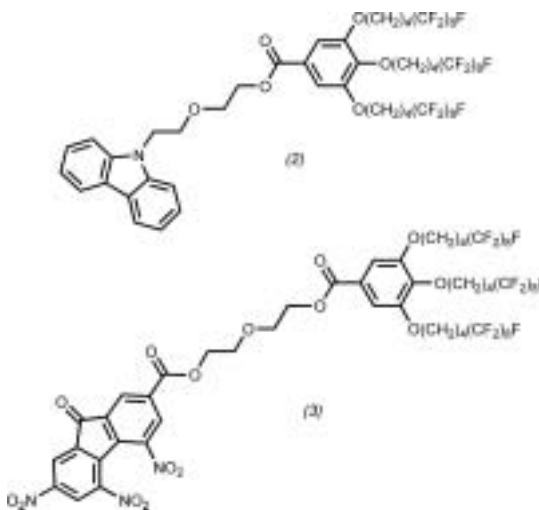
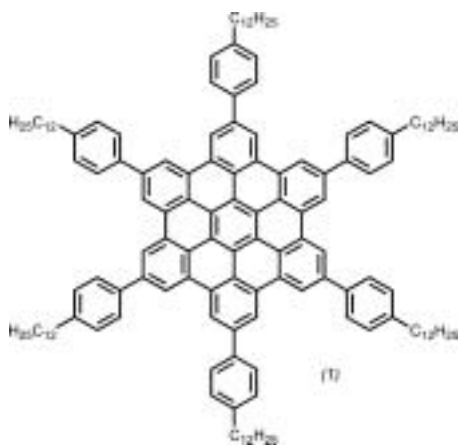
Glanzpunkte zielmolekulatorientierter Synthesechemie waren ein Zugang zu C_{60} , die Route zum Diazonamid A und die Totalsynthese von Vinblastin. Mit „Pyrrolysin“ wurde die 22. proteinogene Aminosäure entdeckt. Trotz der immer höheren Zahl an Testsubstanzen besteht in der medizinischen Chemie ein Engpass an klinisch erfolgreichen Wirkstoffen.

◆ Die Wissensexplosion auch in Organischer Chemie zwingt zunehmend zur Spezialisierung. Die jährlichen Trendberichte in den *Nachrichten* sind eine gute Gelegenheit, sich die Breite des Fachs vor Augen führen zu lassen: Von einem Team aus Spezialisten, das möglichst alle Forschungsrichtungen abdeckt. Ein solches Team konstituierte sich für die Trendberichte „Organische Chemie 2002“ und arbeitete zunächst retrospektiv.¹⁾ Für das laufende Jahr und auch die darauf folgenden Jahre wird dasselbe Team, aber personell noch verstärkt, weiter für die *Nachrichten* Highlights aus aktuellen Arbeiten auswählen und am Jahresende als Trendbericht aufbereiten. Parallel zum Literaturstudium werden aber die mit dem Prädikat „besonders wertvoll“ zu bezeichnenden Arbei-

ten in zwangloser Folge schon vorab verfügbar gemacht: Auf der Homepage der Liebig-Vereinigung für Organische Chemie unter der Rubrik „Organik-Highlights“ (www.chemie.uni-freiburg.de/orgbio/brueck/liebig/hlts.php). Der entsprechende Link findet sich hoffentlich bald auf allen deutschsprachigen Organik-Websites! Auch von der *Nachrichten*-Homepage (www.gdch.de/nch/) wird man direkt auf diese Seite gelangen können.

Diesen Trendbericht haben 19 Autoren erstellt; ihre Namen finden sich bei den jeweiligen Abschnitten. Als Koordinator fungiert(e) Reinhard Brückner, Universität Freiburg. Die „Organik-Highlights“-Rubrik der Website der Liebig-Vereinigung für Organische Chemie betreut im Jahr 2003 Stefan Müller, ebenfalls Universität Freiburg.

1) Dasselbe aus der Sicht unserer amerikanischen Kollegen: „Chemistry Highlights 2002“: S. Borman, Chem. Eng. News 2002, December 16, 35.



Organische Festkörper/ Organische Materialien

◆ Supramolekulare Konzepte greifen auch in den Materialwissenschaften. So erhielten Friend und Müllen erstmals effiziente Photodioden für die Photovoltaik aus einem selbstorganisierenden niedermolekularen Material.²⁾ Dieses basiert auf p-halbleitenden Hexabenzocoronenen wie (1) aus dem Arbeitskreis Müllen.

Für Aufsehen sorgte auch eine Arbeit von Percec und Mitarbeitern. Ihnen gelang die Organisation sowohl elektronenreicher Carbazol- (2) als auch elektronenarmer Trinitrofluorenon- π -Systeme (3) in Kolonnen. Strukturbildend sind dabei die Molekülteile mit den keilförmigen Tris(perfluoralkoxy)gallussäure-Estern.³⁾ Daraus ergeben sich weitere Möglichkeiten zur Herstellung n- und p-halbleitender supramolekularer Strukturen für die (supra-)molekulare Elektronik⁴⁾ und die Entwicklung von Photoleitern und Solarzellen.

Effizient sind Solarzellen aber nur dann, wenn auch die Absorptionseigenschaften stimmen. Diesem Faktum trägt ein weiteres selbstorganisierendes funktionellen System aus elektronenarmen Perylenbis(imiden) (4) und elektronenreichen Oligophenylvinylenen (5) Rechnung, das die Gruppen von Meijer und Würthner vorstellten.⁵⁾

Frank Würthner

Universität Würzburg

wuerthner@chemie.uni-wuerzburg.de

2) L. Schmidt-Mende, A. Fechtenkötter, K. Müllen, E. Moons, R. H. Friend, J. D. MacKenzie, *Science* 2001, 293, 1119.

3) V. Percec, M. Glodde, T. K. Bera, Y. Miura, I. Shiyonovskaya, K. D. Singer, V. S. K. Balagurusamy, P. A. Heiney, I. Schnell, A. Rapp, H.-W. Spiess, S. D. Hudson, H. Duan, *Nature* 2002, 417, 384.

4) M. Mayor, H. B. Weber, *Nachr. Chem.* 2002, 50, 1212.

5) A. P. H. J. Schenning, J. v. Herrikhuysen, P. Jonkheijm, Z. Chen, F. Würthner, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 10252.

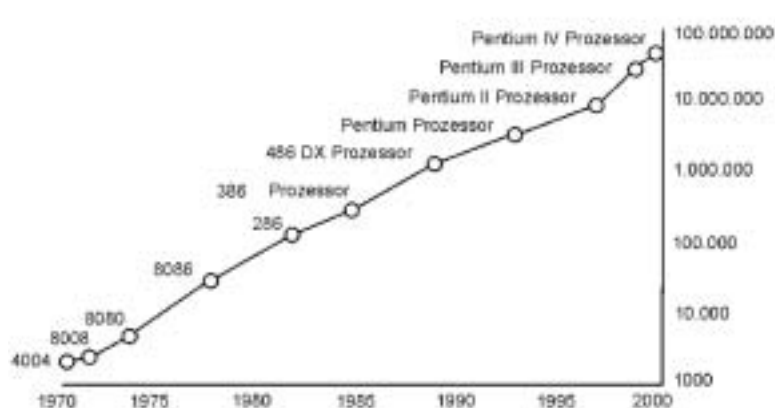


Abb. 1.

Steigerung der Integrationsdichte von Mikrochips im in den Jahren 1970–2000 nach dem „Moore'schen Gesetz“. Auf der y-Achse ist die Zahl der Transistoren aufgetragen.

Nanoarchitektur

◆ Ende der 60er Jahre des vergangenen Jahrhunderts sagte Gordon Moore, Mitbegründer und langjähriger Geschäftsführer von Intel, voraus, dass sich die Rechenleistung von Prozessoren und die Integrationsdichte von Mikrochips alle 18 Monate verdoppeln wird. Die Entwicklung in der Computerindustrie war atemberaubend und hat ihn in eindrucksvoller Weise bestätigt (Abbildung 1).

Die schlechte Nachricht ist, dass in voraussichtlich zehn Jahren ein physikalisches Limit erreicht wird. Wenn Schaltprozesse in den winzigen Transistoren nur noch von wenigen hundert Elektronen definiert werden, machen sich nicht-deterministische Effekte bemerkbar. Auch die Wärmeabfuhr wird zum Problem. Die gute Nachricht ist, dass dann die Chemie wieder ins Spiel kommt. Ausgehend von Leiterstrukturen in der Größenordnung von nur noch wenigen Nanometern ist die nächste logische Stufe der Miniaturisierung das Molekül. Von allen bekannten Systemen haben die Kohlenstoff-Nanotubes die größten Aussichten, Silicium in Zukunft als Halbleitermaterial abzulösen. In die Nanotube-Forschung werden (vor allem außerhalb Deutschlands) große Summen investiert. Ebenso wie die Integrationsdichte von Mikrochips verdoppelt sich die Zahl der Veröffentlichungen über Nanotubes seit 1996 ziemlich genau alle 18 Monate (2721 Publikationen im Jahr 2002, Stand 6. 12. 2002).

Nach Transistoren aus einer einzigen Nanotube⁶⁾ und logischen

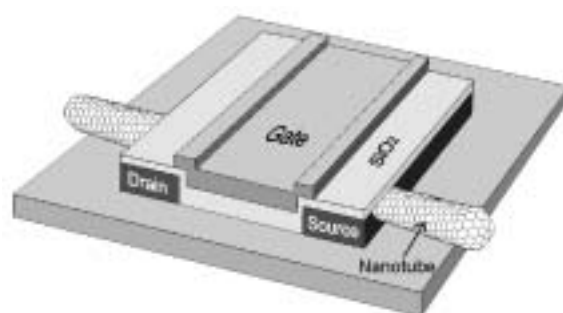
Schaltungen aus mehreren dieser Moleküle⁷⁾ ist es nun einem IBM-Team⁸⁾ gelungen, einen Feldeffekt-Transistor aus einer Nanotube zu bauen (Abbildung 2). Dieser schaltet schneller als selbst Siliciumtransistoren aus der Forschung. Einer der wesentlichen Unterschiede gegenüber den früheren Systemen ist das oben aufliegende Gate (Steuerelektrode).

Der Computer aus Kohlenstoffröhren ist damit wieder ein Stück näher gerückt. Um aus Molekülen integrierte Schaltkreise zu bauen, müssen allerdings noch einige Probleme gelöst werden. Bislang werden die Bauteile auf klassische Weise photolithographisch oder durch Einzelmolekülmanipulation angeordnet. Selbstorganisierende Strukturen könnten den Weg zu ähnlich hohen Integrationsdichten und ähnlich komplexen Schaltungen wie die der heutigen siliciumbasierten Chips weisen. Von einer konkreten Umsetzung dieses Konzepts ist man vermutlich noch einige Jahre entfernt. Voraussetzung dazu ist die Funktionalisierung der Nanotubes.⁹⁾

Einen anderen Ansatz auf dem Weg zum molekularen Computer beschreiben Stoddart und Heath et al. mit einem supramolekularen

Abb. 2.

Transistor auf Kohlenstoff-Nanotube-Basis in schematischer Darstellung.



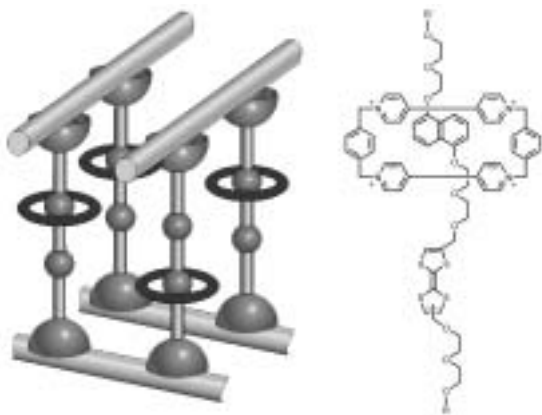


Abb. 3. „Schalten“ durch Bewegung eines Tetrapyridiniumkations in einem kontaktierten Rotaxan, schematische Darstellung.

Schalter (Abbildung 3).¹⁰⁾ Ambiphile Rotaxan-Moleküle als Monolayer zwischen zwei Elektroden können zwischen zwei Positionen hin und her geschaltet werden. Ausgelesen wird der Schaltzustand durch den positionsabhängigen Tunnelstrom. Basierend auf diesem System gelang es, ein 64-bit RAM zu bauen.

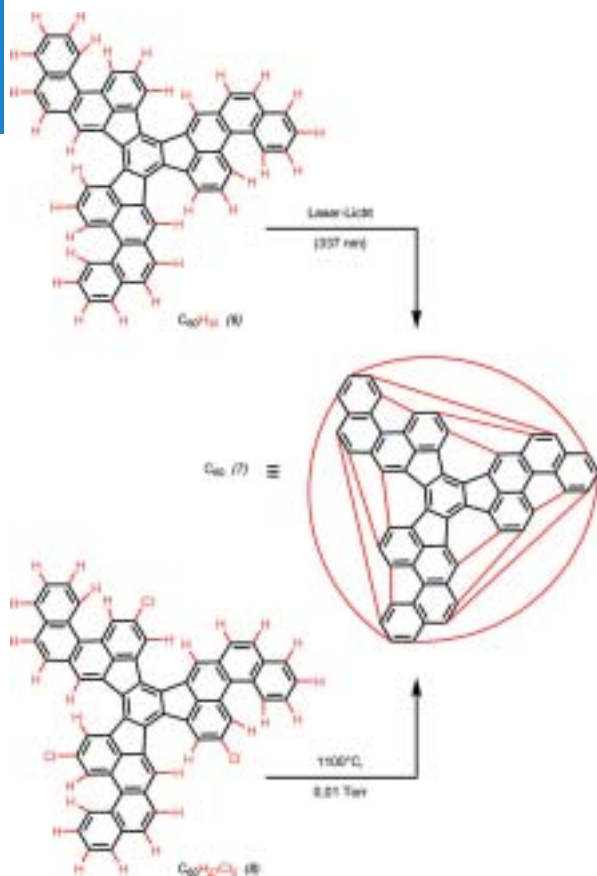


Abb. 4. Templatgesteuerte Synthese eines verzigten Oligonucleotids.

Grundsätzlich befähigt das Ausnutzen von Basenpaarung DNA dazu, Strukturelemente aus dem Nanometerbereich aufzubauen. Während man mit einsträngiger DNA durch Erkennung eines komplementären Stranges nur eindimensionale Doppelstränge oder ringförmige Systeme bilden kann, ist mit dreiarmligen DNA-Strängen der gezielte Aufbau komplizierterer dreidimensionaler Topologien möglich (z. B. Tetraeder, Würfel etc.). Auf dem Weg zur künstlichen Selbstreplikation solcher nanometergroßen Gebilde haben von Kiedrowski et al. eine templatgesteuerte Synthese von dreiarmligen Oligonucleotiden vorgeschlagen (Abbildung 4).¹¹⁾ Dazu wird ein Templat vorgelegt, welches drei Arme mit jeweils verschiedenen Sequenzen A, B, C aufweist. Gibt man dazu Einzelstränge A', B', C' mit komplementärer Sequenz und reaktiven Endgruppen, entsteht ein Komplex, bei dem die reaktiven Endgruppen in räumliche Nähe zur Mitte hin gebracht werden. Mit einem Dreifach-Linker werden dann die Endgruppen verbunden. Das Produkt lässt sich nun als Ganzes von der Vorlage lösen: Es entsteht wiederum ein dreiarmliges Gebilde, das genau die unterschiedlichen Arme A', B' und C' enthält, und das freie Templat steht für den nächsten Synthesecyclus zur Verfügung. Bei einer ungesteuerten Synthese ohne Templat wären hingegen zehn unterschiedliche Produkte (A'A'A', A'A'B', A'A'C' usw.) entstanden.

Unter Naturstoffsynthetikern ist die Meinung verbreitet, dass man jedes Molekül synthetisieren könne, welches die Natur hervorbringt, vorausgesetzt, man investiert genügend Zeit und Geld.¹²⁾ Scotts Wege zum Fulleren (7) zeigen, dass dies mögli-

cherweise auch für Nicht-Naturstoffe gilt.¹³⁾ Die Dehydrierung des Kohlenwasserstoffs (6) durch Laserbestrahlung in der Ionenquelle eines Massenspektrometers war der erste rationale Weg überhaupt zu C₆₀.^{13a)} den Standardvorstellungen von einer Laborsynthese entsprach er jedoch nur bedingt. Dennoch besteht zwischen der Verdampfung von Kohlenstoff, die Gemische von Fullerenen liefert, und der gezielten Bildung von (7) ein großer Unterschied. Dagegen gelang die Darstellung von C₆₀ aus dem Chlorkohlenwasserstoff (8) in einem (fast) konventionellen Set-up, nämlich als Flash-Vakuum-Pyrolyse.^{13b)} Dies führte zu isolierbarem Material – zwar nur in 1% Ausbeute, aber ohne andere Fullere als Nebenprodukt. Flash-Vakuum-Pyrolysen organischer Verbindungen verlaufen oft bemerkenswert selektiv und sollten durchaus zum Repertoire der rationalen chemischen Methoden gezählt werden.

Was ist der nächste Gipfel der Nichtnaturstoffsynthese? Nach Meinung vieler Materialforscher ist der „holy grail“ der Nanotechnologie die gezielte Synthese von Kohlenstoff-Nanotubes.¹⁴⁾

Rainer Herges
Universität Kiel
rherges@oc.uni-kiel.de

- 6) H. W. C. Postma, T. Teepen, Z. Yao, M. Grifoni, C. Dekker, *Science* 2001, 293, 76.
- 7) Y. Huang, X. Duan, Y. Cui, L. J. Lauhorn, K.-H. Kim, C. M. Lieber, *Science* 2001, 294, 1313.
- 8) S. J. Wind, J. Appenzeller, R. Martel, V. Derycke, Ph. Avouris, *Appl. Phys. Lett.* 2002, 80, 3817.
- 9) A. Hirsch, *Angew. Chem.* 2002, 114, 1933.
- 10) Y. Luo, C. P. Collier, J. O. Jeppesen, K. t. A. Nielsen, E. Delonno, G. Ho, J. Perkins, H.-R. Tseng, T. Yamamoto, J. F. Stoddart, J. R. Heath, *Chem. Phys. Chem* 2002, 3, 519.
- 11) L. H. Eckardt, K. Naumann, W. M. Pankau, M. Rein, M. Schweitzer, N. Windhab, G. von Kiedrowski, *Nature* 2002, 420, 286.
- 12) R. F. Service, *Science* 1999, 285, 184.
- 13) a) M. M. Boorum, Y. V. Vasil'ev, T. Drewella, L. T. Scott, *Science* 2001, 294, 828; b) L. T. Scott, M. M. Boorum, B. J. McMahon, S. Hagen, J. Mack, J. Blank, H. Wegner, A. de Meijere, *Science* 2002, 295, 1500.
- 14) R. Baughman, A. A. Zakhidov, W. A. de Heer, *Science* 2002, 297, 787.

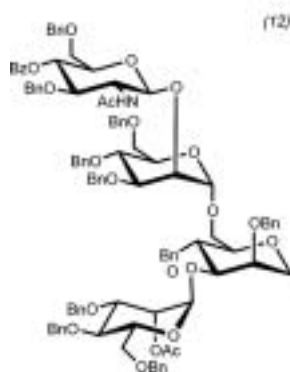
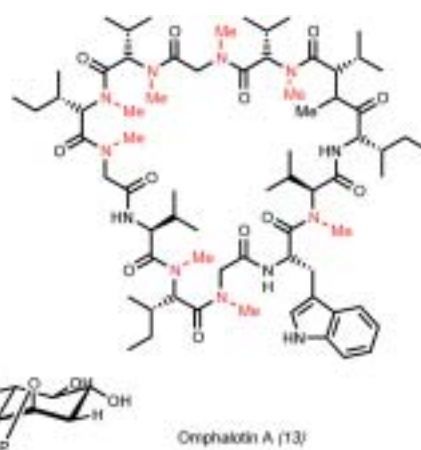
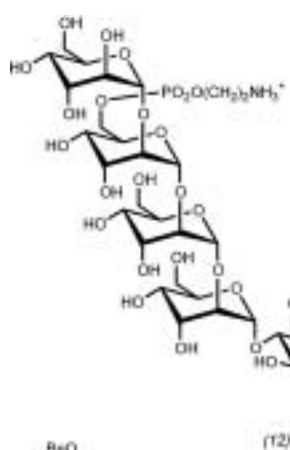
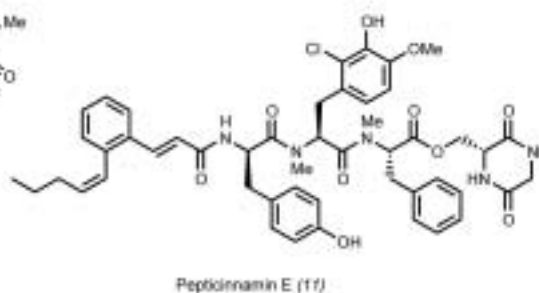
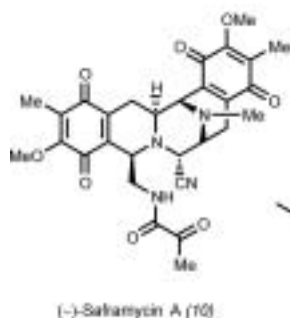
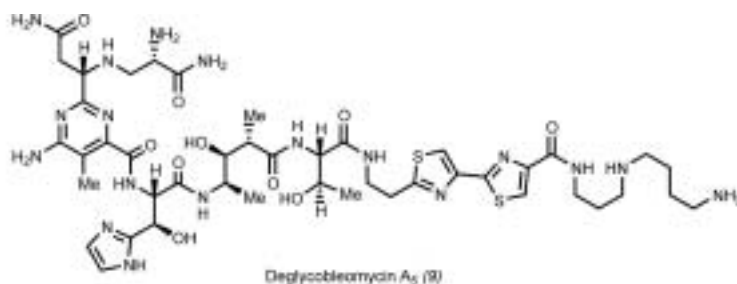
Festphasensynthese

Die Festphasensynthese organischer Moleküle, nunmehr im vierten Jahrzehnt seit ihrer Entdeckung durch Bruce Merrifield, befindet sich weiter im Aufwind. Insbesondere der Festphasensynthese komplexer, von Naturstoffstrukturen inspirierter Moleküle wurde mit der Herstellung von Substanzbibliotheken besondere Aufmerksamkeit geschenkt. So gelangen an festen Trägern Synthesen von Deglycobleomycin A₅ (9),¹⁵ Pepticinamin E (11)¹⁶ sowie (–)-Saframycin A (10)¹⁷ und verwandten Systemen.

Darüber hinaus gab es deutliche Fortschritte in der Synthese oligo- und polymerer Moleküle wie Oligosacchariden,¹⁸ Peptiden¹⁹ und Oligonucleotiden.²⁰ Bemerkenswert ist der Einzug der für die Peptidsynthese etablierten automatisierten Synthese in die Oligosaccharidsynthese, wie in der Synthese von Malaria-Vaccinen (12) mit Glycosylphosphatylinositen demonstriert.^{19a} Auch die racemisierungsfreie Kupplung *N*-alkylierter Aminosäuren z. B. zur Herstellung von Omphalotin A (13),¹⁹ die Enzym-gesteuerte Makrolactamisierung,²¹ die selektive Synthese von β -Mannosiden^{18b} oder die Synthese von komplexen *N*-Glycanhexasacchariden wie (14)^{18c} sind außergewöhnliche Entwicklungen.

Kombinatorische Bibliotheken konnten die in den 90er Jahren an sie geknüpften enthusiastischen Erwartungen nicht erfüllen. Es sind durchaus aber Erfolge zu verzeichnen,²² die kombinatorische Strategien in der Wirkstoffentwicklung etablieren werden. Dazu gehört insbesondere die Heterocyclensynthese,²³ aber auch in der Methodenentwicklung gibt es Fortschritte. Das betrifft Multi-komponenten-Reaktionen²⁴ – Paradeanwendungen in der Festphasensynthese –, neue Ankergruppen²⁵ oder den verstärkten Einsatz von metallorganischen Reaktionen, z. B. der Olefinmetathese (15) $\rightarrow$ (16).²⁶

An fester Phase ist auch supramolekulare Chemie möglich: Kürzlich gelang die erste Synthese eines Rotaxans durch „Auffädeln“ auf ein polymergebundenes Naphthalinderivat.²⁷



Stefan Bräse
Universität Bonn
braese@uni-bonn.de

15) K. L. Smith, Z.-F. Tao, S. Hashimoto, C. J. Leitheiser, X. Wu, S. M. Hecht, *Org. Lett.* 2002, 4, 1079.

16) M. Thutewohl, L. Kissau, L. B. Boriana, I.-M. Karaguni, T. Nowak, M. Bate J. Kuhlmann, O. Müller, H. Waldmann, *Angew. Chem.* 2002, 114, 3768.

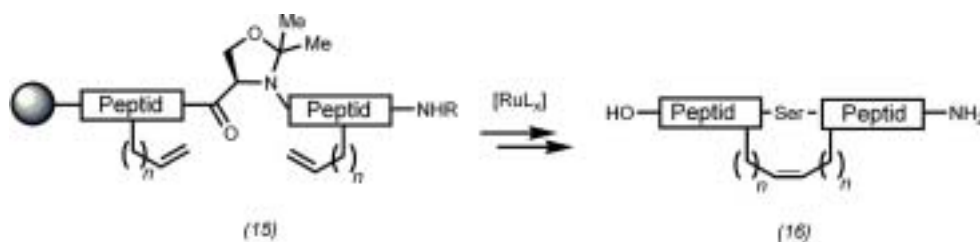
17) A. G. Myers, A. B. Lanman, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 12969.

18) a) M. C. Hewitt, D. A. Snyder, P. H. Seeberger, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 13434; b) D. Crich, M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 8867; c) X. Wu, M. Grathwohl, R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* 2002, 114, 4664.

19) B. Thern, J. Rudolph, G. Jung, *Angew. Chem.* 2002, 114, 2401.

20) M. Smietana, E. T. Kool, *Angew. Chem.* 2002, 114, 3856.

21) R. M. Kohli, C. T. Walsh, M. D. Burkart, *Nature* 2002, 418, 658.



- 22) L. Huang, A. Alice, J. A. Ellman, *J. Med. Chem.* 2002, 45, 676.
 23) a) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, T. Ulven, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, F. Sarabia, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 5718; b) M. E. P. Lormann, C. H. Walker, M. Es-Sayed, S. Bräse, *Chem. Commun.* 2002, 1296.
 24) A.-L. Kennedy, A. M. Fryer, J. A. Josey, *Org. Lett.* 2002, 4, 1167.
 25) a) M. Wagner, H. Kunz, *Angew. Chem.* 2002, 114, 315; b) C. G. Bochet, *Perkin Trans. I*, 2002, 125.
 26) N. Schmiedeberg, H. Kessler, *Org. Lett.* 2002, 4, 59.
 27) B. A. Bravo, D. Orain, M. Bradley, *Chem. Commun.* 2002, 194.

Peptide und Peptidomimetika

◆ Das Azabenzotriazol HATU gehört zu den am häufigsten verwendeten und effizientesten Kupplungsreagenzien in der Peptidsynthese. Die Annahme, HATU läge als Uroniumsalz (17a) von HOAT [(19), X = N] vor, wurde nun durch röntgenkristallographische Untersuchungen widerlegt. Danach sind HATU und die

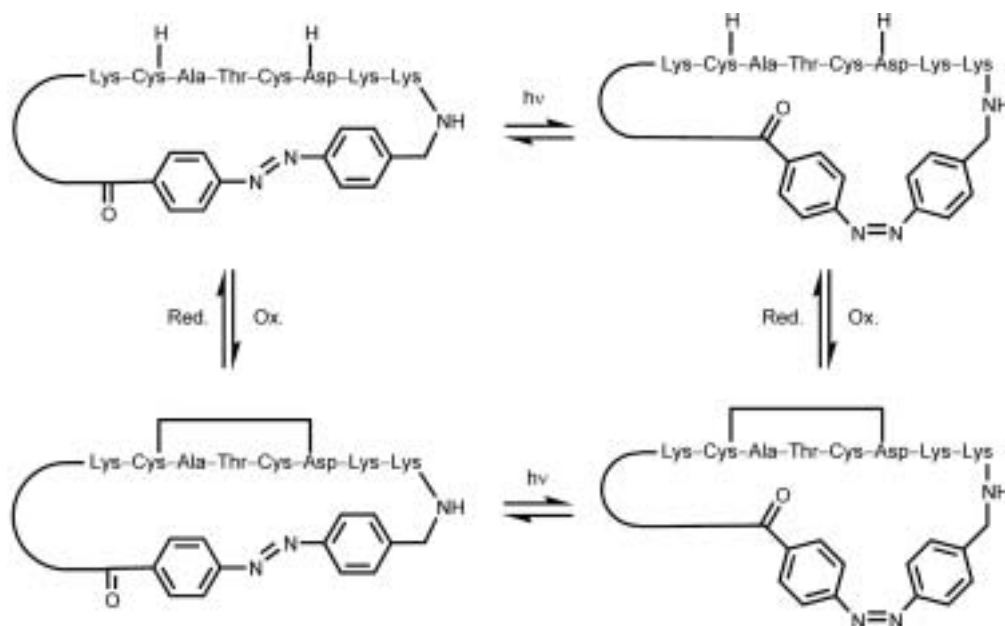
verwandten Reagenzien HBTU und TBTU de facto isomere Guanidiniumsalze (18). Carpino et al. ist es nun gelungen, durch Modifizierung der Synthesebedingungen HATU als echtes Uroniumsalz (17a) darzustellen.²⁸⁾ Die Carboxygruppen von Aminosäurederivaten lassen sich mit dem authentischen Uroniumsalz (nunmehr als O-HATU (17a) bezeichnet) schneller als mit dem üblichen N-HATU (18a) aktivieren. Kurze Voraktivierungszeiten und die strikte Vermeidung tertiärer Basen sind dabei wichtige Voraussetzungen.

Die Sulfatierung der Hydroxygruppe von Tyrosinresten in Proteinen spielt eine wichtige Rolle bei Protein-Protein-Wechselwirkungen, jedoch gibt es bislang nur wenige Informationen über ihre Bedeutung auf molekularer Ebene. Die chemische Synthese von Peptiden, die Tyrosin-O-sulfat-Einheiten enthalten, ist durch die intrinsische Säurelabilität des Schwefelsäurehalbesters erschwert. Prinzipiell gibt es zwei Strategien für die Synthese: entwe-

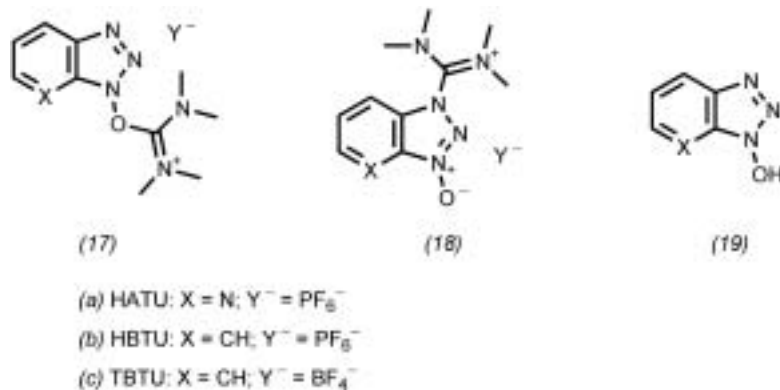
der globale Sulfatierung aller Tyrosinreste nach der Peptidsynthese oder Einsatz entsprechend geschützter Na- oder Ba-Salze des Tyrosin-O-sulfats (Building-block-Methode). Young und Kiessling untersuchten kürzlich die Festphasensynthese selektiv sulfatierter Peptide [z. B. Ac-Tyr(H)-Glu(OH)-Tyr(SO₃H)-Leu-Asp(OH)-Tyr(H)-Asp(OH)-Phe-OH] an dem sehr säurelabilen 2-Chlortriethylharz.²⁹⁾ Die Azidomethylgruppe (Azm), die orthogonal zu den übrigen Schutzgruppen abspaltbar ist (Reduktion mit SnCl₂/Thiophenol/Triethylamin), wurde zum Schutz der zu sulfatierenden Tyrosinreste verwendet.

Die Disulfidverbrückung cysteinhaltiger Proteine wird bei Eukaryonten durch Protein-disulfid-Isomerase (PDI) oder bei Prokaryonten durch Disulfidbindungsproteine (Dsb) katalysiert, die im aktiven Zentrum das Konsensus-Motiv –Cys-Xaa-Yaa-Cys– enthalten. Moroder et al. stellten cyclische Peptide vor, die diese Partialsequenz und eine photoisomerisierbare Azobenzol-Einheit im Rückgrat enthalten (Abbildung 5).³⁰⁾ Bei Bestrahlung erfolgt eine vollständig reversible *Cis-trans*-Photoisomerisierung der Azobenzolgruppe, welche sowohl in der reduzierten monocyclischen als auch in der oxidierten bicyclischen Form zu Konformationsänderungen im Peptid führt. Die Redoxpotenziale E_0' der *Cis*- und der *Trans*-Form unterscheiden sich deutlich voneinander (*cis*: –146 mV; *trans*: –200 mV). Somit sind diese Peptide photomodulierbare Modellsysteme für Disulfidbindungsproteine.

Norbert Sewald
 Universität Bielefeld
 norbert.sewald@uni-bielefeld.de



- 28) L. A. Carpino, H. Imazumi, A. El-Faham, F. J. Ferrer, C. Zhang, Y. Lee, B. M. Foxman, P. Henklein, C. Hanay, C. Mügge, H. Wenschuh, J. Klose, M. Beyermann, M. Bienert, *Angew. Chem.* 2002, 114, 458.
 29) T. Young, L. L. Kiessling, *Angew. Chem.* 2002, 114, 3599.
 30) A. Cattani-Scholz, C. Renner, C. Cabrele, R. Behrendt, D. Oesterheld, L. Moroder, *Angew. Chem.* 2002, 114, 299.



Pyrrolfarbstoffe

„Confusion, inversion, and creation“ – in diesem Minireview beschrieben Furuta und Osuka vor einigen Monaten³¹⁾ eine der faszinierendsten Entwicklungen bei makrocyclischen Pyrrolen. Während Porphyrinanaloga wie Corrole, Porphycene oder Sappyrine schon länger

bekannt sind, nimmt derzeit die Zahl neuer Systeme mit „confused“ (Pyrrolring über ein α - und ein β -Kohlenstoffatom in das Ringsystem eingebaut, (20)) oder „inverted“ Pyrrolen (Pyrrolring weist mit N-H-Gruppe nach außen, (21)) ständig zu, wobei sich die Bauprinzipien immer stärker vermischen und immer mehr Strukturen kreiert werden, die zwar noch einzelne Pyrrolringe aufweisen, sich aber in Reaktivität und Struktur stark von klassischen Porphyrinen unterscheiden.

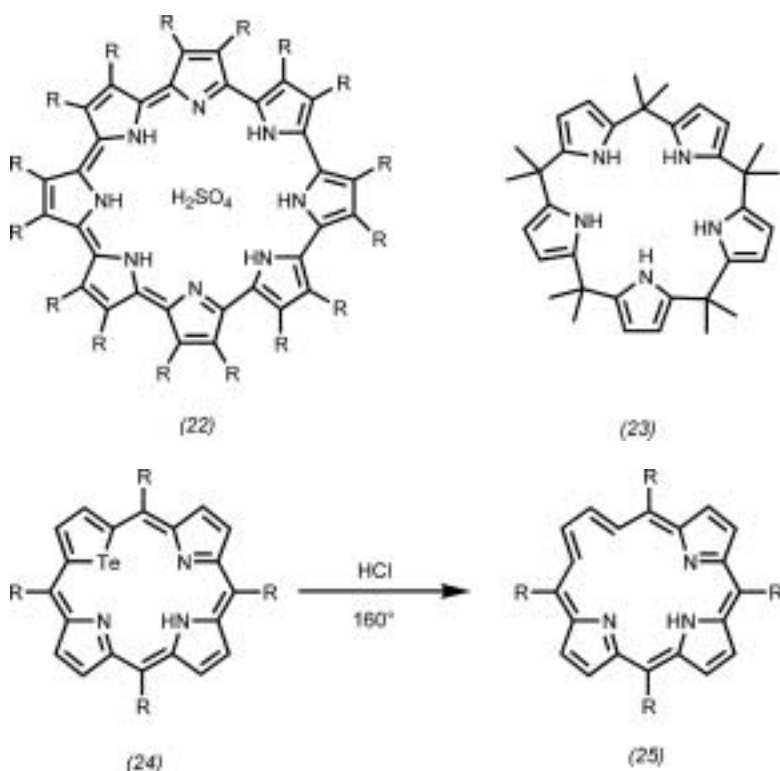
Dass dies nicht immer so sein muss, und größer nicht gleich schwieriger ist, zeigt eine neue Arbeit von Sessler et al.³²⁾ Bei seiner Suche nach neuen expandierten Porphyrinsystemen erhielt er Cyclo-

[8]pyrrole (22) einstufig und in exzellenten Ausbeuten durch FeCl₃-induzierte oxidative Kupplung von Bipyrrolen und konnte deren (fast) planare Struktur, aromatischen Charakter und Komplexierungseigenschaften nachweisen.

Auch bei nichtaromatischen cyclischen Polypyrrolen geht der Trend in Richtung größere Ringe. Solche Verbindungen sind potenzielle Anionensensoren. Typische Beispiele sind hier die Calixpyrrole, von denen mittlerweile solche mit vier, fünf, sechs und acht Pyrrolringen bekannt sind. Einen interessanten Ansatz zur Synthese der schwierig darzustellenden β -unsubstituierten Calix[5]pyrrole erarbeiteten Kohnke und Mitarbeiter.³³⁾ Sie synthetisierten zunächst ein Calix[5]furan und stellten daraus durch oxidative Öffnung der Furanringe und anschließende Reduktion der Enketonsysteme ein cyclisches Dekaketon her, das mit NH₄OAc zum Calix[5]pyrrol (23) kondensierte.

Aber auch für nun fast schon selbstverständlich erscheinende Systeme wie heteroatomsubstituierte Porphyrine werden ständig neue Reaktionen gefunden, die nun den Kreis wieder zu den aus der Annulenchemie hervorgegangenen expandierten und homologen Porphyrinen schließen. So fanden Latos-Grazynski et al., dass die thermische Behandlung eines 21-Telluraporphyrins (24) unter Säurezusatz ein heteroverbrücktes Annulen (25) liefert.³⁴⁾ Da aus der Sicht des Porphyrinchemikers dieser Verbindung ein Stickstoffatom abhanden gekommen ist, wurde es treffenderweise „Vacataporphyrin“ genannt.

Matthias O. Senge
 Universität Potsdam
 mosenge@chem.uni-potsdam.de



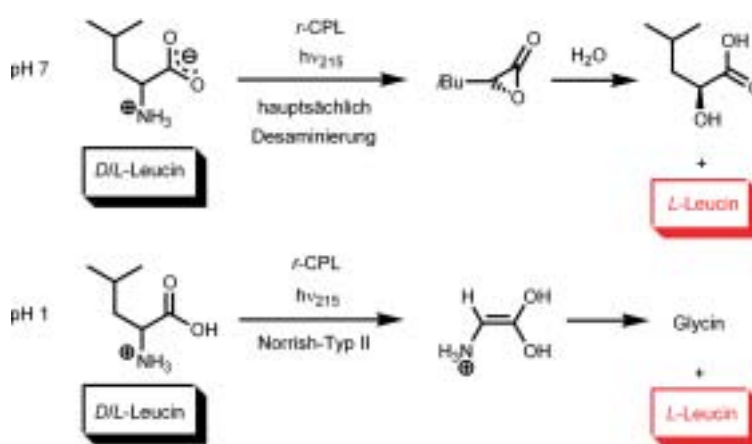
31) H. Furuta, H. Maeda, A. Osuka, Chem. Commun. 2002, 795.

32) D. Seidel, V. Lynch, J. L. Sessler, Angew. Chem. 2002, 114, 1480.

33) G. Cafeo, F. H. Kohnke, M. F. Parisi, R. P. Nascone, G. L. La Torre, D. J. Williams, Org. Lett. 2002, 4, 2695.

34) E. Pacholska, L. Latos-Grazynski, Z. Ciunik, Chem. Eur. J. 2002, 6, 5403–5406.

Abb. 6.
Abiotische Derace-
misierung von
 α -Aminosäuren.



Photochemie

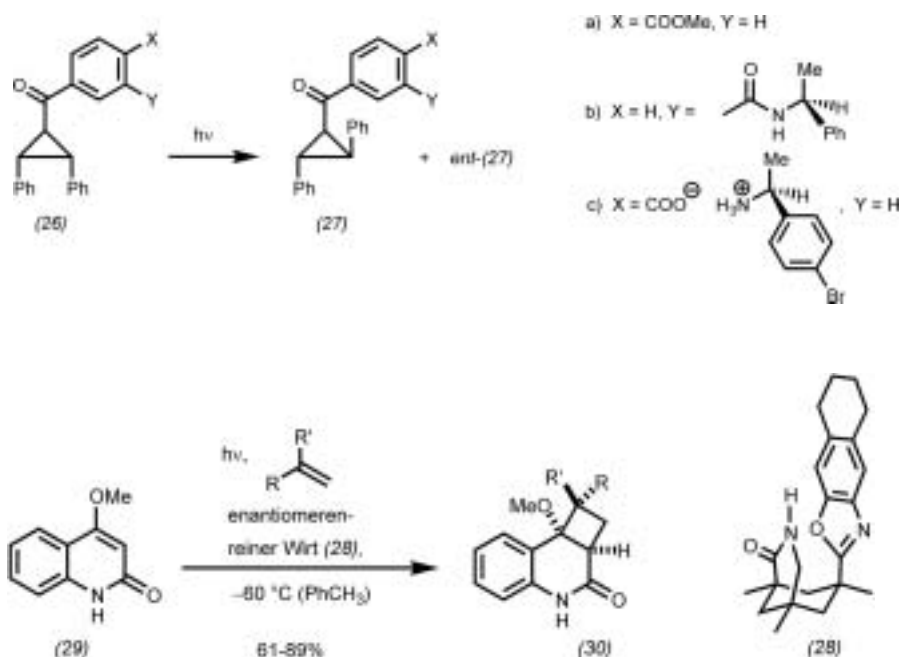
◆ Spielen organische Moleküle von Meteoriten eine Rolle für die Evolution auf der Erde? Wichtige Hinweise darauf wurden durch UV-Photolyse von Eisfilmen gewonnen, die Primärmoleküle wie CH₃OH (17%), NH₃ (17%), CO (17%) und CO₂ (17%)³⁵⁾ oder, in einem anderen Experiment, NH₃ (0,5–5%), CH₃OH (5–10%) und HCN (0,5–5%)³⁶⁾ enthalten. Solche Filme gelten als repräsentative Modelle für Partikel, aus denen sich dichte interstellare Wolken konstituieren – die Geburtsstätte von Sternen und Sonnensystemen. In den erwähnten Produktgemischen konnten 16 Aminosäuren, unter anderem Ala, Val, Pro, Ser und

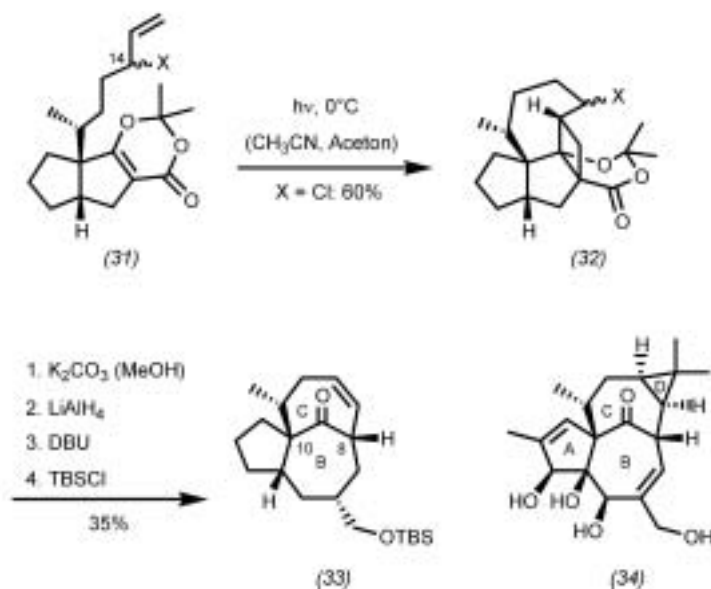
Asp, sowie Pyrrole und Furane nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Photolysen von Gasgemischen als Modellen für die frühe Erdatmosphäre, die CO₂ als hauptsächlich Kohlenstoffträger enthalten hatten. Diese hatten bestenfalls Spuren von Aminosäuren ergeben. Die Synthese von Aminosäuren in festem Eis stützt also die Hypothese, dass die essentiellen Bausteine des Lebens durch Kometen oder andere interstellare Partikel auf die Erde gelangt sind. Tatsächlich wurden z. B. im Murchison-Meteoriten Aminosäuren nachgewiesen. Sie waren zudem enantiomerenangereichert. Schon lange werden durch zirkular polarisiertes Licht (CPL) induzierte enan-

tioselektive Photoreaktionen als Quelle der Homochiralität von Biomolekülen diskutiert [siehe dazu auch *Nachr. Chem.* 2002, 50, 1338]. Inoue et al. klärten nun den Mechanismus und die pH-Abhängigkeit der Photolyse von racemischen Aminosäuren wie Alanin und Leucin durch *l*- oder *r*-CPL auf (mit Enantiomerenüberschüsse bis zu 0,2% *ee*; Abbildung 6).³⁷⁾ Dabei entstehen im Neutralen α -Hydroxysäuren (stereoselektiv!) und im Sauren Glycin.

Enantioselektive photochemische Reaktionen rücken immer mehr in den Mittelpunkt aktueller Forschung.³⁸⁾ Die Arbeitsgruppen um Ramamurthy und Scheffer versuchen, die Effektivität chiraler Induktoren durch organisierte Medien zu erhöhen – bei der *Cis-trans*-Photoisomerisierung der Cyclopropanderivate (26) beispielhaft durch Zeolith und Kristalle.³⁹⁾ Die Isomerisierung des Cyclopropan (26a) wurde durch (+)-Norephedrin (ca. 10 Äquiv.) in Gegenwart von achiralem Zeolith NaY mit 20% *ee* geführt; ohne Zeolith entstand racemisches Produkt. Oder: Das chiral modifizierte Cyclopropan (26b) wurde in Gegenwart von Zeolith NaY mit 71% *de* zum *trans*-konfigurierten Cyclopropan (26b) photoisomerisiert, ohne Zeolith dagegen ohne Stereokontrolle. Kristalle als perfekt organisierte Medien sind weniger allgemein einsetzbar, aber effizienter in der Stereodifferenzierung: Reine Kristalle des enantiomerenreinen Cyclopropan (26c), das in einer chiralen Raumgruppe kristallisiert, ergaben bei der Bestrahlung das Produkt (27c) mit 99% *ee* bei immerhin 25% Umsatz. Bei 50% Umsatz wurde das Kristallgitter gestört, und die chirale Induktion sank auf 92% *ee*.

Rational entworfene Komplexierungsreagenzien der Arbeitsgruppe um Bach markieren einen wichtigen Schritt in Richtung asymmetrischer Photoreaktionen in Lösung.⁴⁰⁾ Erstmals wurden bei einer Photoreaktion in Lösung präparativ interessante Enantiomerenüberschüsse erzielt. Beispielsweise bindet das enantiomerenreine Lactam (28), im Überschuss eingesetzt, prochirale Photo-





edukte wie das Chinolon (29) durch H-Brücken und gestattet dem letzten [2+2]-Photocycloaddition nur dort, wo der starre Tetrahydronaphthalin-Schild von (28) nicht wirkt. Auf diese Weise erhielt man die Cyclobutane (30) mit zum Teil über 90% ee. Für R = OAc und R' = H beispielsweise wurden 93% ee erzielt.

Die Synthese des lange Zeit gesuchten Zielmoleküls Ingenol (34) gelang Winkler und Mitarbeitern.⁴¹⁾ Schlüsselschritte sind dabei die intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition und eine anschließende Ringöffnung des gebildeten Cyclobutans. Bei der [2+2]-Addition lieferte Enon (31), ein 1:1-Epimerengemisch bezüglich C-14, 60% Cyclobutan (32), wenn X = Cl war, und nur 16% für X = OH. (32) geht bei Basenbehandlung einer Retro-Aldol-Reaktion ein, die das ungewöhnliche C-8/C-10-“inside-outside“-Gerüst des BC-Ringsystems aufbaut. Nach Reduktion des erhaltenen Esters mit LiAlH₄, Eliminierung und Silylierung des primären Alkohols ist mit dem Keton (33) das ABC-Ringsystem etabliert. Alles in allem erforderte diese lineare Synthese von Ingenol (34) 43 Stufen und verlief mit durchschnittlich 80% Ausbeute pro Stufe.

Thorsten Bach
Technische Universität München
Thorsten.Bach@ch.tum.de

- 35) G. M. Muñoz Caro, U. J. Meierhenrich, W. A. Schutte, B. Barbier, A. Arcones Segovia, H. Rosenbauer, W. H.-P. Thiemann, A. Brack, J. M. Greenberg, *Nature* 2002, 416, 403.
- 36) M. P. Bernstein, J. P. Dworkin, S. A. Sandford, G. W. Cooper, L. J. Allamandola, *Nature* 2002, 416, 401.
- 37) H. Nishino, A. Kasaoka, G. A. Hembury, F. Aoki, K. Miyauchi, H. Shitomi, H. Onuki, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 11618.
- 38) Übersicht: A. G. Griesbeck, U. J. Meierhenrich, *Angew. Chem.* 2002, 114, 3279.
- 39) K. C. W. Chong, J. Sivaguru, T. Shichi, Y. Yoshimi, V. Ramamurthy, J. R. Scheffer, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 2858–2859.
- 40) a) T. Bach, H. Bergmann, B. Grosch, K. Harms, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 7983; b) T. Bach, T. Aechtner, B. Neumüller, *Chem. Eur. J.* 2002, 8, 2464.
- 41) J. D. Winkler, M. B. Rouse, M. F. Greaney, S. J. Harrison, Y. T. Jeon, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 9726.

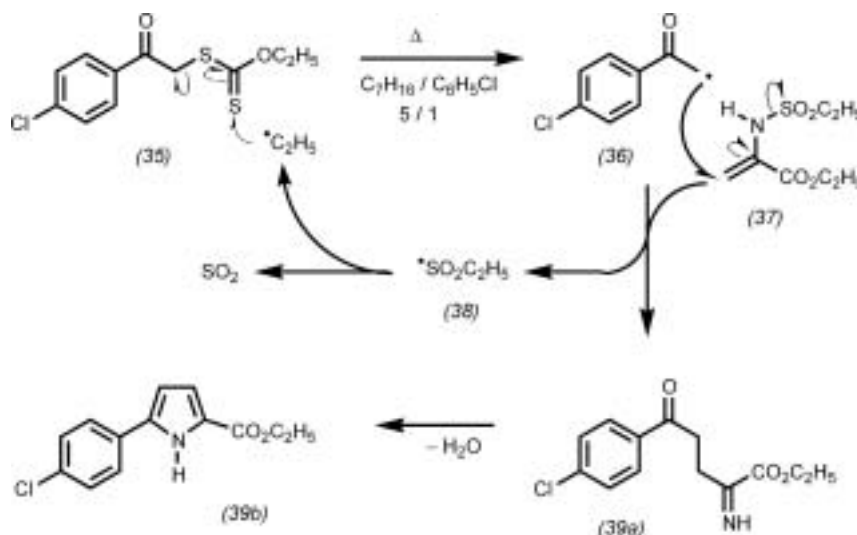
Radikalchemie

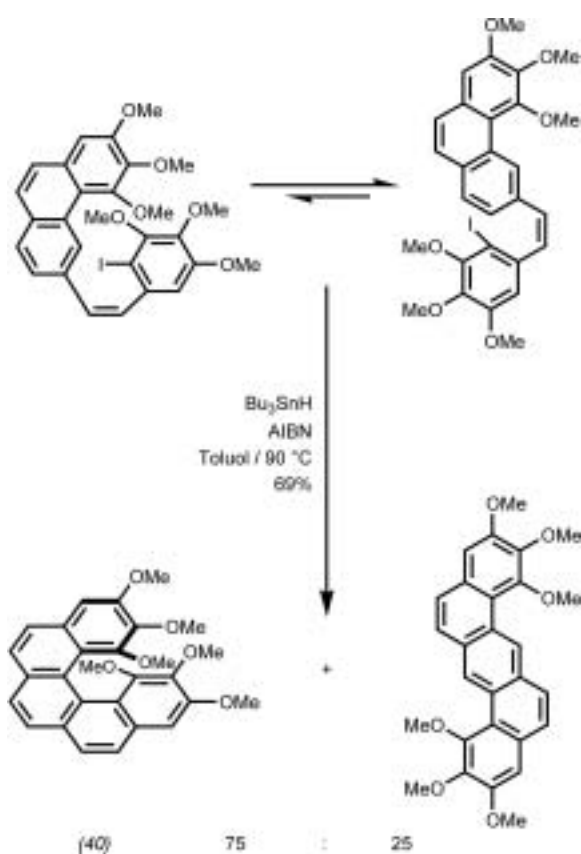
◆ Unter Lit.⁴²⁾ sind neuere Übersichtsartikel über dieses wichtige Teilgebiet der organischen Chemie aufgeführt.

Ergebnisse kinetischer Studien wiesen auf eine neue Rolle von α -Tocopherol in Lipidperoxidationen hin.⁴³⁾ Demzufolge reicht in normalen Lipoproteinpartikeln niedriger Dichte (Low-Density-Lipoprotein, LDL) die natürliche Menge von fünf bis zwölf α -Tocopherol-Molekülen pro Einheit aus, um den Großteil der physiologisch relevanten Oxy-Radikale HOO• und O₂•⁻ abzufangen, also als Antioxidans zu wirken. Die genannten Radikale werden schätzungsweise jährlich in einer Menge von etwa 10 kg pro Erwachsenenem gebildet. In Gegenwart nicht-physiologischer Oxy-Radikale hingegen wird α -Tocopherol zum Prooxidans: Es greift peroxidierbare Grundstrukturen ungesättigter Fettsäuren an (LDL-Partikel enthalten durchschnittlich 1200 C,C-Doppelbindungen – überwiegend aus Linolensäure-Derivaten).⁴⁸⁾

Der Verzicht auf toxische Zinn-Reagenzien in Kettenreaktionen („Zinn-freie“-Methoden)⁴⁴⁾ und Studien zu alternativen Reaktionsmodi bildeten Schwerpunkte bei intermolekularen Radikalreaktionen.^{42c,45)} Ohne Zinn kommt beispielsweise die Pyrrolsynthese von Zard et al. aus (Abbildung 7).⁴⁶⁾ Sie beginnt mit der Fragmentierung

Abb. 7.
Radikalroute zur
2,5-disubstituierten
Pyrrolen.



Abb. 8. Aufbau eines[5]Helicens nach Harrowven et al.⁵⁶⁾

des Xanthogenats (35) zum Phenacylradikal (36). Dieses greift in einer S_R^1 -Reaktion am (Sulfonamido)acrylat (37) an, dessen Abgangsgruppe (38) das Startradikal $\cdot C_2H_5$ regeneriert und dadurch die Reaktionskette aufrecht erhält. Das S_R -Produkt hat Struktur (39a), tautomerisiert jedoch umgehend und cyclokondensiert zum aromatischen Endprodukt (39b).

Nichtsdestoweniger sind Trialkylstannylradikale aufgrund ihrer bislang unerreichten Reaktivität und Selektivität immer noch ein Dreh- und Angelpunkt der präparativen Radikalchemie. Das galt auch für die radikalische 1,4-Addition von Isopropylidiod an einen Festphasen-gebundenen Aktivester der Acrylsäure.⁴⁷⁾ Einen vollständigen Umsatz gewährleistete sogar nur die Verwendung von fünf Äquivalenten Bu_3SnH , 5 Äquivalente Isopropylidiod und einem Äquivalent des Radikalstarter AIBN.

Ringschlüsse per Radikalcyclisierung bleiben populär und wur-

den beispielsweise zum Aufbau von (–)-Sibirin,⁴⁸⁾ Mucocin,⁴⁹⁾ Griesolinsäure B,⁵⁰⁾ Balanol,⁵¹⁾ der EFGH-Substruktur von Ciguatoxin,⁵²⁾ Spirolid B und D,⁵³⁾ Isoprostanen,⁵⁴⁾ (±)-Dihydrosesamin⁵⁵⁾ und dem [5]Helicen (40) (Abbildung 8)⁵⁶⁾ genutzt. Methodenentwickler bearbeiteten neue Cyclisierungsmodi, z. B. *endo*-Ringschlussreaktionen.⁵⁷⁾

Die Umsetzung des Nitrophosphats (41) – per Henry-Reaktion zugänglich – mit Bu_3SnH und AIBN ermöglichte bei einer neuartigen Indolizidin-Synthese gleich zwei Ringschlüsse: eine S_N -Reaktion zum Sechsringteil und eine 5-*endo-trig*-Cyclisierung zum Fünfringteil (Abbildung 9).⁵⁸⁾ Zunächst soll dabei die Radikalzwischenstufe (42) entstehen, diese den β -ständigen Diphenylphosphatrest abspalten und derart das Radikalkation (43) entstehen. Es folgen der polare und dann der radikalische Ringschluss.

Ausgehend von (R)-(+)-Limonen, Thiophenol und O_2 erhielt die Gruppe von Posner et al. in zwei Stufen den 2,3-Dioxabicyclo[3.3.1]nonanenalkohol (44) mit dem Grundgerüst der antimalariaaktiven Verbindung Qinghaosu (Abbildung 10).⁵⁹⁾ Die erste Stufe beinhaltet vier radikalische Additionen: Limonen $\rightarrow$ C-Radikal $\rightarrow$ Peroxyradikal $\rightarrow$ Endoperoxid $\rightarrow$ Peroxyradikal. Nachdem letzteres mit Thiophenol zu einem Hydroperoxid abgesättigt worden war, wurde dieses dann aufgearbeitet worden war, wurde mit PPh_3 zum Zielmolekül reduziert.

Eine Kaskadenreaktion, die mit dem Amidyl-Radikal (45) beginnt, ermöglichte eine neue Synthese von Lycopodium-Alkaloiden wie dem in Abbildung 11 gezeigten Beispiel.⁶⁰⁾

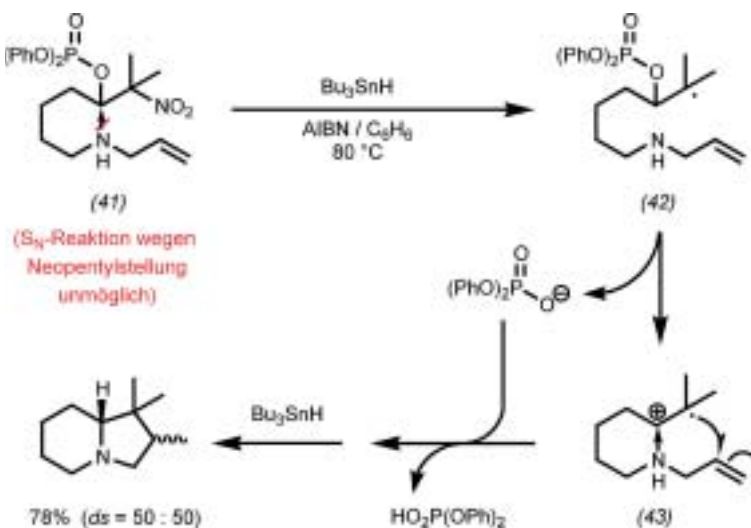
Abb. 9. Indolizidinsynthese nach Crich und Neelamkavil.⁵⁸⁾

Abb. 10. Stereoselektiver Aufbau des Gerüsts (44) von Qinghaosu

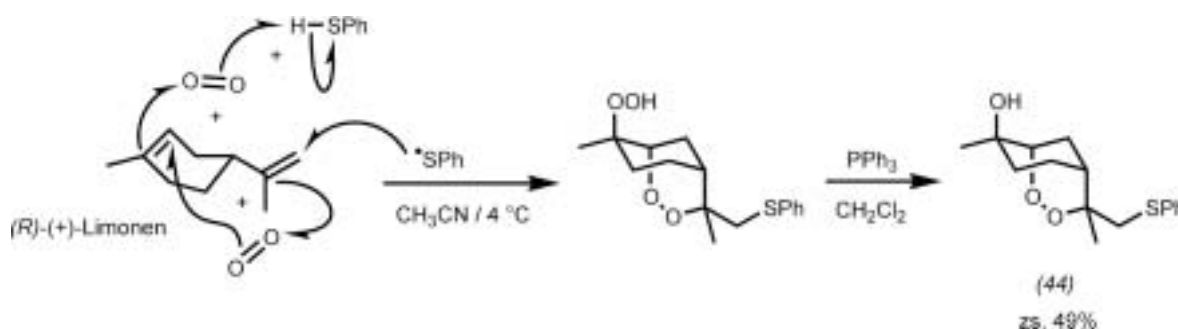
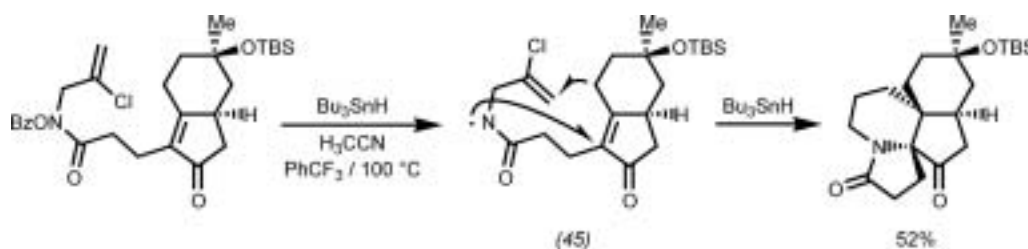


Abb. 11.
Kaskaden-
cyclisierung bei
einer Alkaloid-
Synthese.



Hierbei entsteht jeweils hoch diastereoselektiv ein erster Spirocyclus durch eine 5-*exo-trig*-Cyclisierung und ein zweiter Spirocyclus im 6-*endo-trig*- statt 5-*exo-trig*-Modus; zu dieser Selektivität trug ein geschickt plaziertes Chloratom bei.

Die Geschwindigkeitskonstante der Abspaltung eines Phenylsulfinylrests von einem β -ständigen sp^3 -hybridisierten Kohlenatom eines C-Radikals beträgt bei Raumtemperatur ungefähr 10^9 s^{-1} . Aus derselben β -Stellung wird auch ein sp^2 -gebundener Phenylsulfinylrest sehr rasch eliminiert, was eine neue Alkylsynthese ermöglichte.⁶¹⁾

Umlagerungen gehören zu den selteneren Radikalreaktionen. Dass auch sie Potenzial für die stereoselektive Synthese haben, zeigten Studer et al. mit dem syn-selektiven 1,5-Arylschift zum Amin (48) (Abbildung 12).⁶²⁾ Die Stereokontrolle soll auf der Bevorzugung äquatorialer Methylgruppen in der Sechsring-Zwischenstufe (47) beruhen.

Thomas Gottwald, Thomas Kopf,
Kristina Špehar, Jens Hartung
Universität Würzburg
hartung@chemie.uni-wuerzburg.de

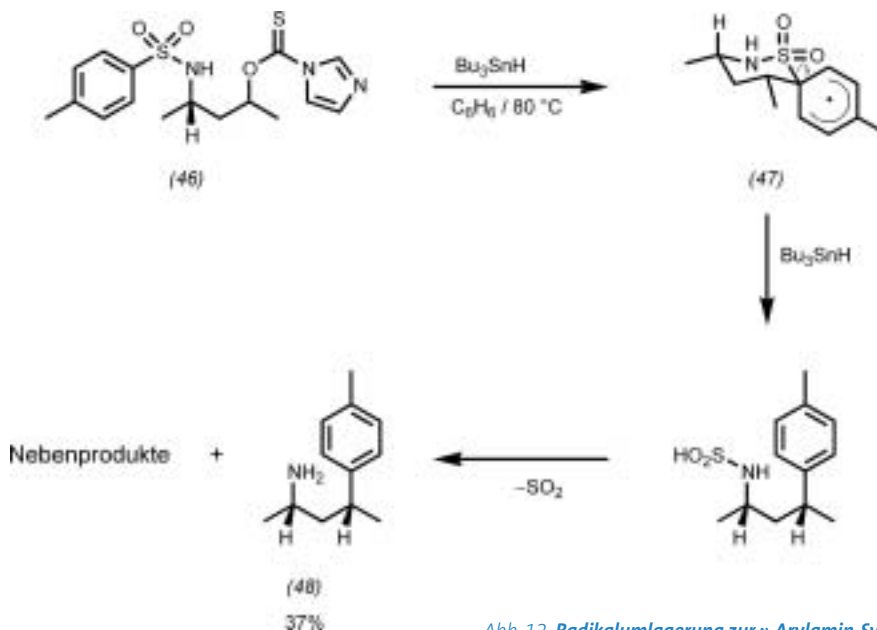


Abb. 12. Radikalumlagerung zur γ -Arylamin-Synthese.

- 42) Übersichten: a) J. Hartung, T. Gottwald, K. Špehar, *Synthesis* 2002, 1469; b) A. J. Clark, *Chem. Soc. Rev.* 2002, 31, 1; c) B. C. Gilbert, A. F. Parsons, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 2002, 367; d) A. J. McCarroll, J. C. Walton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2001, 3215; e) A. Studer, M. Bossart, *Tetrahedron* 2001, 57, 9649.
- 43) L. Bedard, M. J. Young, D. Hall, T. Paul, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 12339.
- 44) a) F. Gagosz, C. Moutrille, S. Z. Zard, *Org. Lett.* 2002, 4, 2707; b) S. Kim, C. J. Lim, *Angew. Chem.* 2002, 114, 3399.
- 45) J. Wang, C. Li, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1271.
- 46) B. Quiclet-Sire, F. Wendeborn (née Bertrand), S. Z. Zard, *Chem. Commun.* 2002, 2214.

- 47) S. Caddick, D. Hamza, S. N. Wadman, J. D. Wilden, *Org. Lett.* 2002, 4, 1775.
- 48) M. Koreeda, Y. Wang, L. Zhang, *Org. Lett.* 2002, 4, 3329.
- 49) S. Takahashi, T. Nakata, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 5739.
- 50) S. Knapp, M. R. Madduru, Z. Lu, G. J. Moriello, T. J. Emge, G. A. Doss, *Org. Lett.* 2001, 3, 3583.
- 51) B. Laursen, M.-P. Denieul, T. Skrydstrup, *Tetrahedron* 2002, 58, 2231.
- 52) M. Sasaki, T. Noguchi, K. Tachibana, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3301.
- 53) D. P. Furkert, M. A. Brimble, *Org. Lett.* 2002, 4, 3655.
- 54) T. Durand, A. Guy, J.-P. Vidal, J.-C. Rossi, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3615.
- 55) S. C. Roy, C. Guin, K. K. Rana, G. Maiti, *Tetrahedron* 2002, 58, 2435.
- 56) D. C. Harrowven, M. I. T. Nunn, D. R. Fenwick, *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 3189. Verwandte Arbeiten: Y. J. Im, K. Y. Lee, T. H. Kim, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.* 2002, 4675; D. C. Harrowven, M. I. T. Nunn, D. R. Fenwick, *Tetrahedron Lett.* 2002, 3187.
- 57) a) C. Chatgililoglu, C. Ferreri, M. Guerra, V. Timokhin, G. Froudakis, T. Gimisis, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 10765; b) S. Amrein, A. Studer, *Chem. Commun.* 2002, 1592.
- 58) D. Crich, S. Neelamkavil, *Org. Lett.* 2002, 4, 2573.

- 59) E. E. Korshin, R. Hoos, A. M. Szpilman, L. Konstantinovski, G. H. Posner, M. D. Bachi, *Tetrahedron* 2002, 58, 2449.
- 60) J. Cassayre, F. Gagosz, S. Z. Zard, *Angew. Chem.* 2002, 114, 1861.
- 61) V. Mouriès, B. Delouvrié, E. Lacôte, L. Fensterbank, M. Malacria, *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 1776.
- 62) M. Bossart, R. Fässler, J. Schoenberger, A. Studer, *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 2742.

Massenspektrometrie

◆ Das Jahr 2002 erhielt seine spezielle Bedeutung für die Massenspektrometrie durch die Verleihung des Nobelpreises an John Fenn und Koichi Tanaka für die Entwicklung „sanfter“ Ionisationsmethoden. Wenn auch die Methodiker der Massenspektrometrie bei dieser von vielen erwarteten und von manchen gar ungeduldig geforderten Würdigung leer ausgingen, belegt die Preisvergabe doch den hohen Stellenwert, den massenspektrometrische Methoden

in Chemie und Biowissenschaften mittlerweile innehaben.

Die Massenspektrometrie scheint zur Charakterisierung von Isomeren gemischen a priori denkbar ungeeignet. Trotzdem oder gerade deshalb wurden in den letzten Jahren die Bemühungen verstärkt, die der Massenspektrometrie eigenen Vorzüge wie Schnelligkeit und hohe Empfindlichkeit auch für dieses Teilgebiet der chemischen Analytik nutzbar zu machen. Für die Analyse isomerer Oli-

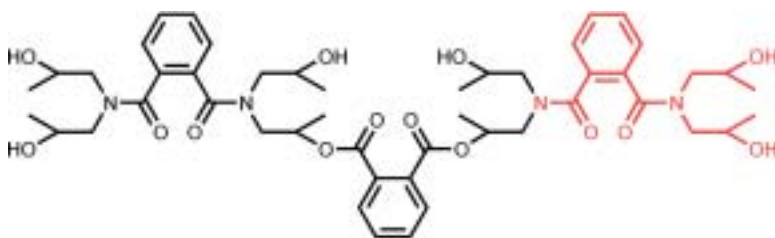
gomersequenzen von Polyesteramiden wie (49) und (50) wurde ein viel versprechender Ansatz basierend auf einer Auftrennung durch die unterschiedlichen Erscheinungsenergien der Isomere vorgestellt.⁶³⁾ Dabei wird zunächst durch Fragmentierung die Population des Mutterions abgereichert, und nach Thermalisierung die verbleibende Menge bei höherer Stoßenergie nochmals fragmentiert. Aus dem Vergleich mit einem analogen DoDIP-Experiment (Dissociation

of Depleted Ion Populations) mit stärkerer Abreicherung im ersten Schritt lassen sich Rückschlüsse über eventuell vorliegende Isomere ziehen.

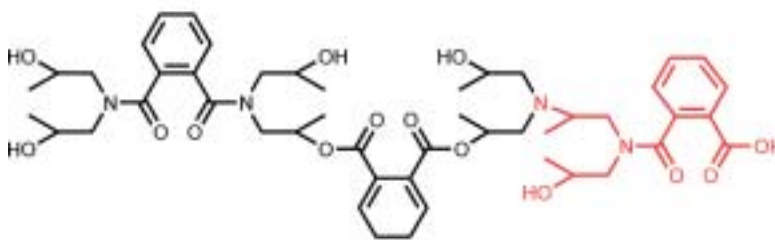
Zunehmender Beliebtheit erfreut sich die Massenspektrometrie auch bei der Bestimmung von Enantiomerenverhältnissen. Unter Ausnützung der chiralen Erkennung zwischen einem Gastmolekül, z. B. einem chiralen Kronenether, der als 1:1-Mischung von (*R,R,R,R*)-(51) und isotopenmarkiertem (*S,S,S,S*)-(52) vorliegt, und einem Aminosäureester mit unbekanntem Enantiomerenverhältnis gelingt die Bestimmung von dessen *ee*-Wert mit FAB-MS mit hoher Genauigkeit und Zuverlässigkeit.⁶⁴⁾

Immer wieder verblüffend ist der Erfindungsreichtum, mit dem massenspektrometrische Methoden bei der Aufklärung von Mechanismen einfacher Standardreaktionen eingesetzt werden, wobei vermeintliche Lehrbuchweisheiten gelegentlich in ihren Grundfesten erschüttert werden. So zeigte eine FT-ICR-Untersuchung der S_N2 -Reaktion von Cl^- mit methyl- oder *tert*-butylsubstituiertem Chloracetonitril (53), dass die sterische Hinderung hauptsächlich ein Solvationseffekt ist und demzufolge in der Gasphase nur geringfügig in Erscheinung tritt.⁶⁵⁾

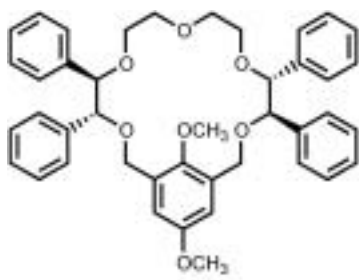
Die Keto-Enol-Tautomerisierung läuft in Lösung durch Protonenkatalyse sehr leicht ab. In der Gasphase wird sie aufgrund der hohen Aktivierungsbarriere der dort unimolekularen Reaktion meist unterdrückt. Erstmals gelang es, die Aktivierungsbarriere der Tautomerisierung von Keto- (54) zu Enolform (55) von ionisiertem Acetamid experimentell zu bestimmen. Schlüssel zum Erfolg waren Photoionisierung des Amids und anschließende strukturspezifische Reaktivitätsassays (mit Methylvinylether bzw. Methanol) unter Verwendung der Tandem-Massenspektrometrie.⁶⁶⁾ Überraschenderweise ergab sich dabei eine relativ geringe Aktivierungsbarriere von $0,74 \pm 0,06$ eV (entsprechend $17,0 \pm 1,4$ kcal·mol⁻¹).



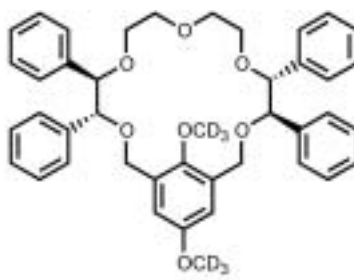
(49)



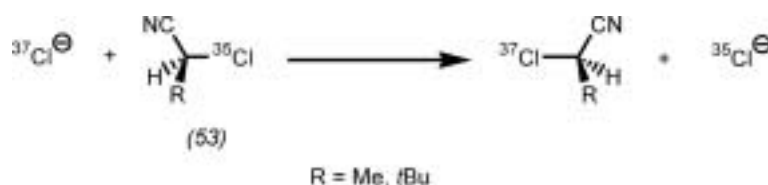
(50)



(51)



(52)



Dietmar Plattner

ETH Zürich

plattner@org.chem.ethz.ch

- 63) S. Koster, M. C. Duursma, X. Guo, R. A. T. M. van Benthem, C. G. de Koster, J. J. Boon, R. M. A. Heeren, *J. Mass Spectrom.* 2002, 37, 792.
- 64) M. Sawada, Y. Takai, H. Imamura, H. Yamada, S. Takahashi, H. Yamaoka, K. Hirose, Y. To-be, J. Tanaka, *Eur. J. Mass Spectrom.* 2001, 7, 447.
- 65) C. K. Regan, S. L. Craig, J. J. Brauman, *Science* 2002, 295, 2245–2247.
- 66) D. Schröder, J. Loos, R. Thissen, O. Dutuit, P. Mourgues, H.-E. Audier, C. Lifshitz, H. Schwarz, *Angew. Chem.* 2002, 114, 2867.

Metallorganische Synthesemethoden

◆ 2002 war Dank den Arbeiten von Knochel et al.^{67–70} ein besonders gutes Jahr für Grignard-Verbindungen. Zahlreiche für unmöglich gehaltene, neue Reagenzien konnten dargestellt und in der Synthese eingesetzt werden. Besonders wichtig dabei sind funktionalisierte Cyclopropylmagnesiumreagenzien,⁶⁷ ester- und cyanosubstituierte Grignard-Verbindungen⁶⁸ und (Nitroaryl)magnesiumhalogenide.⁶⁹ Angewendet wurden diese Reagenzien beispielsweise in der Synthese von Diarylaminen⁶⁸ und von funktionalisierten Iso- und Heterocyclen. Eine repräsentative Umsetzung ist in Abbildung 13 dargestellt.⁷⁰

Sparteine-komplexierte Grignard-Reagenzien in einer hoch enantioselektiven Desymmetrisierung von Carbonsäureanhydriden beschrieben Fu und Shintani.⁷¹ Fürstner und Piazza zeigten, dass Grignard-Verbindungen eisenkatalysiert in sehr guten Ausbeuten mit Arylelektrophilen reagieren und dadurch Aromaten mit empfindlichen Substituenten, z. B. mit Estergruppen, zugänglich machen.⁷²

Wie schon in den Jahren zuvor war die Olefinmetathese ein Brennpunkt der Methodenentwicklung. Unter anderem ging es um die Darstellung zugleich stabiler und aktiver Katalysatoren. So gelang es Blechert und Wakamatsu, die Aktivität von Rutheniumcarbenkomplexen in ringschließenden Metathesen durch Binaphthyl-⁷³ und besonders Biphenylether-Liganden⁷⁴ deutlich zu steigern. Diese Komplexe katalysie-

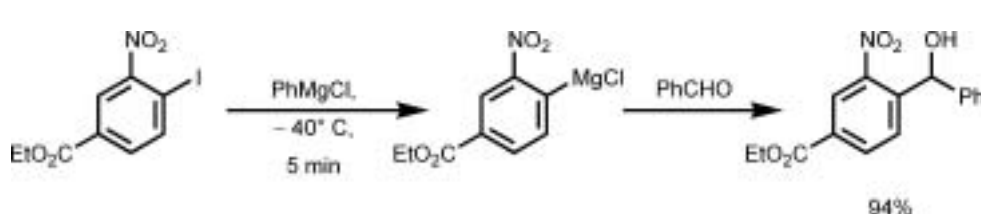


Abb. 13.
Funktionalisierte Grignard-Verbindungen per Halogen-/Magnesium-Austausch.

ren gekreuzte Olefinmetathesen ebenfalls mit exzellenter Aktivität (Abbildung 14). Für Olefinmetathesen mit Acrylnitril konnten Grubbs et al. besonders aktive Komplexe mit Pyridinliganden entwickeln.⁷⁵ Dieselbe Gruppe zeigte, dass Eintopfreaktionen, die gekreuzte Metathesereaktionen mit Allylborierungen kombinieren, möglich sind. Die erhaltenen substituierten Homoallyl-

plexen dafür exzellente Katalysatoren ergeben; zudem konnte die Reaktion an der Luft durchgeführt und der Katalysator einfach zurückgewonnen werden.⁷⁷ Darüber hinaus zeigte dieselbe Gruppe, dass die Zugabe von THF die Enantioselektivität von Molybdänkatalysatoren deutlich verbessert. Produkte wie cyclische tertiäre Ether und Spirocyclen wurden auf diese Weise

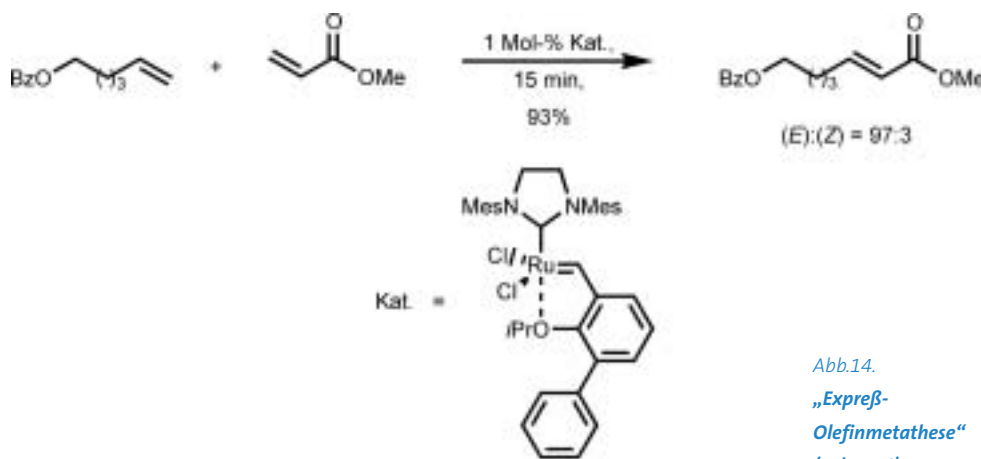


Abb. 14.
„Express-Olefinmetathese“ (gekreuzt).

alkohole sind wertvolle Intermediate für die organische Synthese.⁷⁶

Ein anderer Trend in der Olefinmetathese ist die Entwicklung enantioselektiver Reaktionen. Hoveyda et al. zeigten, dass auf dem Binaphthylsystem basierende Liganden rutheniumkatalysiert in Rutheniumkom-

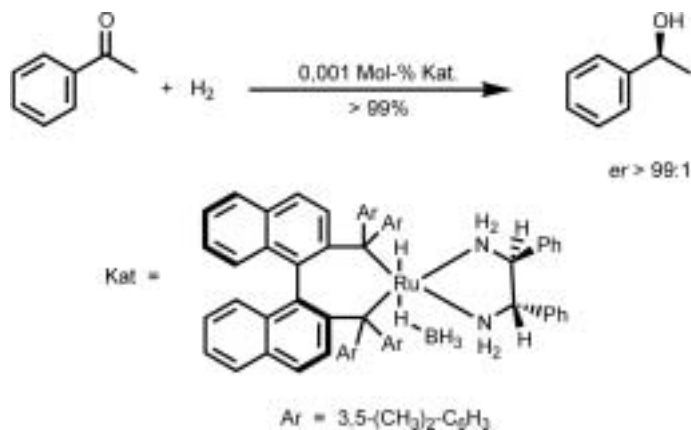
einfach dargestellt.⁷⁸ Schließlich machten Aggarwal und Daly durch Olefinmetathese auch cyclische Enoether leicht zugänglich.⁷⁹

Palladiumkatalysierte asymmetrische allylische Alkylierungen bewährten sich in den vergangenen Jahren als exzellenter Zugang zu



Abb. 15.
Asymmetrische Synthese über π -Allyl-Mo-Komplexe.

Abb. 16.
Asymmetrische
Hydrierung.



zahlreichen wichtigen Synthesebausteinen. In jüngster Zeit erwiesen sich hierfür jedoch auch Molybdänkatalysatoren als ausgesprochen nützlich. So konnten im Arbeitskreis Trost mit hoher Enantioselektivität Aminosäuren mit quartärem α -Kohlenstoff erhalten werden (Abbildung 15).⁸⁰⁾ Die Art der Substratbindung wurde in einer eleganten mechanistischen Studie untersucht, die die Entwicklung noch selektiverer Liganden ermöglichen sollte.⁸¹⁾

Einer der bisher effizientesten asymmetrischen Katalysatoren für die direkte Hydrierung unfunktionalisierter Ketone unter basenfreien Bedingungen wurde von Noyori publiziert.⁸²⁾ Ein Beispiel mit der beachtlichen TON von 100 000 ist in Abbildung 16 gezeigt.

Andreas Gansäuer
Universität Bonn
andreas.gansaeuer@uni-bonn.de

67) V. Anh, I. Marek, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem.* 2002, 114, 361.

68) I. Sapoutzis, P. Knochel, *Angew. Chem.* 2002, 114, 1680.

69) I. Sapoutzis, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 9390.

70) D. M. Lindsay, W. Dohle, A. E. Jensen, F. Kopp, P. Knochel, *Org. Lett.* 2002, 4, 1819.

71) R. Shintani, G. C. Fu, *Angew. Chem.* 2002, 114, 1099.

72) C. Piazza, A. Fürstner, *Angew. Chem.* 2002, 114, 3397.

73) H. Wakamatsu, S. Blechert, *Angew. Chem.* 2002, 114, 832.

74) H. Wakamatsu, S. Blechert, *Angew. Chem.* 2002, 114, 2509.

75) J. A. Love, J. P. Morgan, T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* 2002, 114, 4207.

76) S. D. Goldberg, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* 2002, 114, 835.

77) J. J. van Veldhuizen, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 4945.

78) X. Teng, D. R. Cefalo, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 10779.

79) V. K. Aggarwal, A. M. Daly, *Chem. Commun.* 2002, 2490.

80) B. M. Trost, K. Dogra, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 7256.

81) B. M. Trost, K. Dogra, I. Hachiya, T. Emura, D. L. Hughes, S. Krška, R. A. Reamer, M. Palucki, N. Yasuda, P. J. Reider, *Angew. Chem.* 2002, 114, 2009.

82) T. Ohkuma, M. Koizumi, K. Muniz, G. Hilt, C. Kabuto, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 6508.

Metallfreie Synthesemethoden

◆ Katalytisch asymmetrische Transformationen gelangen bisher fast ausnahmslos mit metallorganischen Komplexen als Katalysatoren. Die berühmte und für fast drei Jahrzehnte nahezu einzige Ausnahme ist die Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion, eine durch die natürliche Aminosäure (S)-Prolin katalysierte (zweite Stufe einer) Robinson-Annellierung.^{83,84)} Dieses für die intramolekulare Reaktionsführung bewährte Konzept erlebte in den vergangenen Jahren eine bemerkenswerte Renaissance.⁸⁵⁾ Die Arbeitsgruppen von List⁸⁶⁾, Barbas III⁸⁷⁾, Jørgensen⁸⁸⁾ und MacMillan⁸⁹⁾ berichten nun unabhängig voneinander von hoch enantioselektiven intermolekularen „Aminokatalysen“; sie sind überdies einfach durchführbar.⁹⁰⁾ Diese Arbeiten belegen eindrucksvoll, dass sich auch Mannich-artige Reaktionen⁸⁷⁾, α -Aminierungen von Aldehyden und Ketonen^{86c,88)}

und gekreuzte Aldoladdition⁸⁹⁾ mit hoher Diastereo- und Enantioselektivität durchführen lassen (Abbildung 17).

MacMillan und Mitarbeiter leisteten durch die Entwicklung der mittlerweile käuflichen „Organocatalysts“ (56)^{91,92)} und (57)^{93,94)} einen weiteren wesentlichen Beitrag zur „Amino“- oder, wie sie es tauften, „Organokatalyse“ (Abbildung 18). Diese Katalysatoren bilden mit Carbonylverbindungen in einem schnellen Gleichgewicht ein Immonium-Ion, dessen LUMO gegenüber der Ausgangsverbindung deutlich abgesenkt ist. Dieses Prinzip ist in direkter Analogie zur Wirkungsweise von Lewis-Säuren als Katalysator für elektrophile Reaktionen von Carbonylverbindungen zu sehen. In ersten Untersuchungen erwiesen sich zunächst (56) und später (57) bereits als äußerst leistungsstarke Katalysatoren für Diels-Alder-⁹¹⁾ und Friedel-Crafts-artige Reaktionen.⁹²⁾ MacMillan et al. haben diese Arbeiten nun durch die in Abbildung 18 gezeigten Transformationen eindrucksvoll bereichert.^{93–95)}

Asymmetrische Epoxidierungen werden zumeist durch Oxidation einer C,C-Doppelbindung, also unter Bildung zweier C,O-Einfachbindungen bewerkstelligt. Aggarwal et al. zeigten in der jüngsten Vergangenheit in einer Reihe von Publikationen, dass sich Epoxide hoch enantioselektiv auch unter Bildung einer C,C- und einer C,O-Bindung darstellen lassen: aus Aldehyden und Diazoverbindungen in Gegenwart katalytischer Mengen eines enantiomerenreinen Sulfids.⁹⁶⁾ Die Effizienz derartiger Sulfide und der daraus gebildeten Schwefelylide weiter ausnützend, gelang ihnen mit dem in stöchiometrischen Mengen zugesetzten Sulfonium-Salz (58) eine hoch enantioselektive, formale Darzens-Reaktion (Abbildung 19).⁹⁷⁾ Der Wert dieses Beitrags liegt zudem in der Bedeutung der erhaltenen Glycidester und -amide als Synthesebausteine.

Thiamin (Vitamin B₁) katalysiert unter basischen Bedingungen die enantioselektive Kondensation von

Benzaldehyd zu Benzoin. Enders et al. synthetisierten nun in Erweiterung ihrer eigenen Arbeiten das chirale Triazoliumsalz (59), das in Gegenwart einer Base ein Wanzlick-Carben bildet, welches die Benzoinkondensation aromatischer Aldehyde in hohen Enantiomerenüberschüssen katalysiert (Abbildung 20).⁹⁸⁾

Martin Oestreich
Universität Freiburg
martin.oestreich@orgmail.chemie.uni-freiburg.de

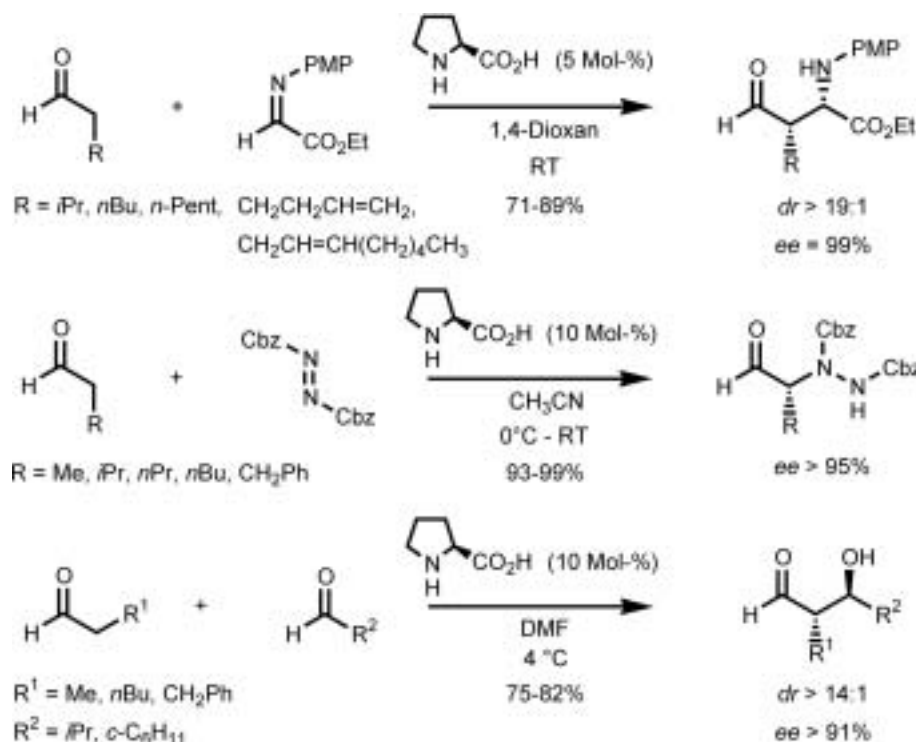


Abb. 17. „Aminokatalysen“ durch (S)-Prolin (von oben nach unten: Lit.⁸⁷⁾, Lit.^{86c,88)} bzw. Lit.⁸⁹⁾.

Cbz = Benzyloxycarbonyl, PMP = p-Methoxyphenyl.

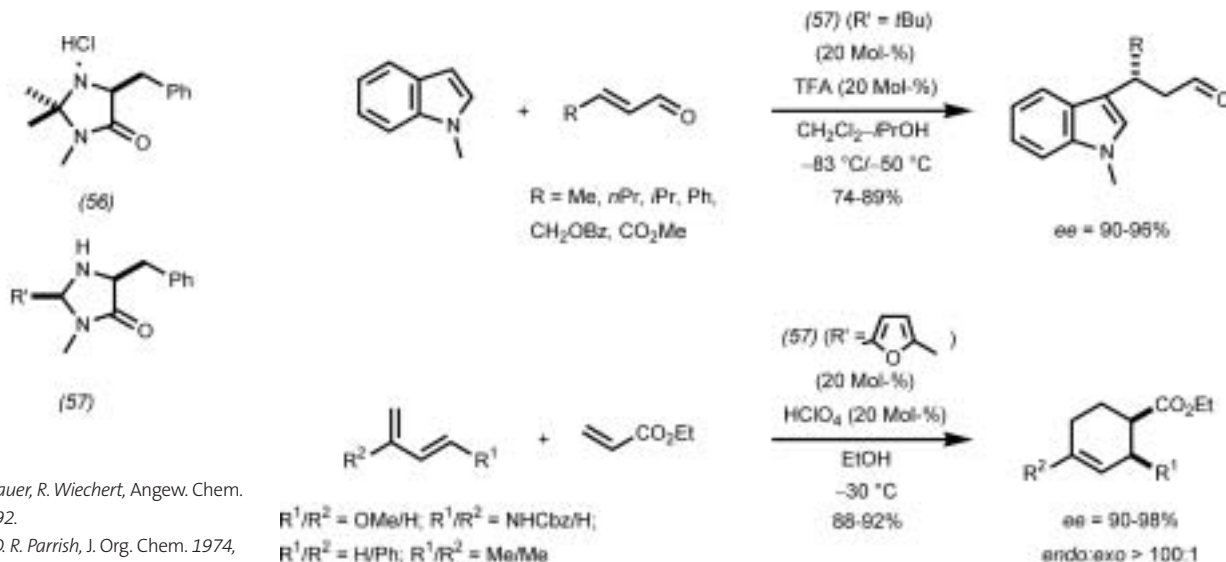


Abb. 18. „Organokatalysen“ mit MacMillans Katalysatoren (von oben nach unten: Lit.⁹³⁾ bzw. Lit.⁹⁵⁾.

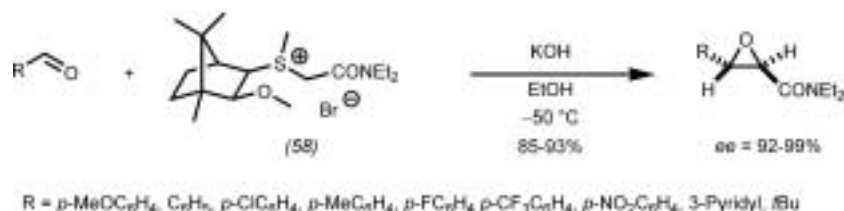
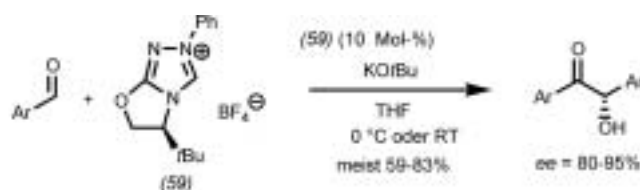


Abb. 19. Asymmetrische formale Darzens-Reaktion.

Abb. 20.
Asymmetrisch-katalytische
Benzoin-kondensation.



$Ar = p-FC_6H_4, p-ClC_6H_4, p-BrC_6H_4, m-ClC_6H_4, p-CH_3C_6H_4, m-CH_3C_6H_4, p-MeOC_6H_4, 2-Furyl, 2-Naphthyl$

83) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, Angew. Chem. 1971, 23, 492.

84) Z.G. Hajos, D. R. Parrish, J. Org. Chem. 1974, 39, 1615.

85) B. List, Tetrahedron 2002, 58, 5573.

86) a) B. List, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 9336; b) B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Sauer, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 827; c) B. List, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 5656.

87) A. Cordova, S.-i. Watanabe, F. Tanaka, W. Notz, C. F. Barbas III, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 1866.

88) a) A. Bøgevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K.A. Jørgensen, Angew. Chem. 2002, 114, 1868; b) N. Kumaragurubaran, K. Juhl, W. Zhuang, A. Bøgevig, K. A. Jørgensen, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 6254.

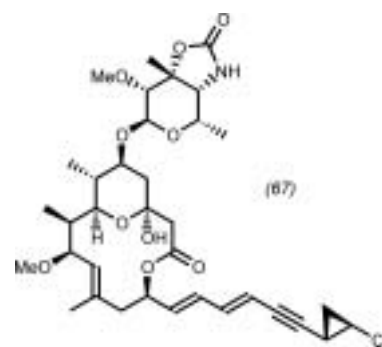
89) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 6798.

90) „Aminokatalyse“ ist die „organisch-chemische Antwort“ auf das Vorbild der Natur, bestimmte Reaktionen z. B. mittels Klasse-I-Aldolasen oder Ketosäure-Decarboxylasen über Enamin- bzw. Immoniumion-Zwischenstufen erfolgen zu lassen.

- 91) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4243;
 92) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 4370.
 93) a) J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 1172.
 94) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 7894.
 95) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 2458.
 96) V. K. Aggarwal, J. N. Harvey, J. Richardson, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 5747, zit. Lit. .
 97) V. K. Aggarwal, G. Hynd, W. Picoul, J.-L. Vasse, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 9964.
 98) D. Enders, U. Kalfass, Angew. Chem. 2002, 114, 1822, zit. Lit.

Naturstoff(total)synthese

◆ Bei den letztjährigen Naturstoffsynthesen stehen marine Antitumor-Wirkstoffe in einem Brennpunkt.⁹⁹⁾ Allein für Laulimalid (60), das die Mikrotubuli stabilisiert und hochwirksam gegen mehrfachresistente Krebszelllinien ist, wurden im Jahr 2002 vier Totalsynthesen publiziert.^{99c,e-g)} Der von Mulzer et al. Ende 2001 verwirklichte Ansatz^{99b)} legt die Messlatte allerdings hoch (Abbildung 21). Das gilt nicht zuletzt we-



gen des eleganten Einsatzes der Still-Gennari-Variante der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zwischen dem Aldehyd (61) und dem rekordverdächtig komplexen Phosphonatester (64) [→ *cis*-Acrylester (66)] und wegen der unmittelbar anschließenden, bestechend chemo- und diastereoselektiven Makrocyclisierung durch intramolekulare S_E1 -Reaktion zwischen der Allylsilan- und der Dioxan-Untereinheit [→ Homomallylether (62)].

Callipeltosid A (67) wurde erstmals zunächst von der Trost-Gruppe und wenig später von Evans et al. synthetisiert.¹⁰⁰⁾ Erst dadurch wurde die relative und absolute Konfiguration des Naturstoffs eindeutig belegt. Beide Ansätze basierten entscheidend auf Methoden aus dem jeweils eigenen Arbeitskreis, wie in den *Nachrichten* bereits referiert wurde.^{100d)}

Das Problem verlässlicher Strukturaufklärung und die Bedeutung von Totalsynthese in diesem Zusammenhang geriet bei Arbeiten zur Synthese des antineoplastisch wirkenden Diazonamids A (69) einmal wieder ins Blickfeld (Abbildung 22). Der ursprüngliche Strukturvorschlag (68) – ein Halbacetal – musste revidiert werden, nachdem Harran und Mitarbeiter Struktur (68) synthetisiert hatten.¹⁰¹⁾ Diese Gruppe schlug stattdessen Struktur (69) vor – ein *N,O*-Acetal – samt einer plausiblen Biosynthese.

Wo eine neue komplexe Struktur auftaucht, rührt sich seit vielen Jahren zuverlässig das „Synthesebataillon K. C. Nicolaou“, und so auch wieder hier (Abbildung 22,23).¹⁰²⁾ Dabei muss man sich vor Augen halten: Für die Totalsynthese der revi-

Abb. 21.
Zielmolekül
(-)-Laulimalid (60)
und Schlüssel-
schritte seiner
Synthese durch
Mulzer et al.^{99b)}.

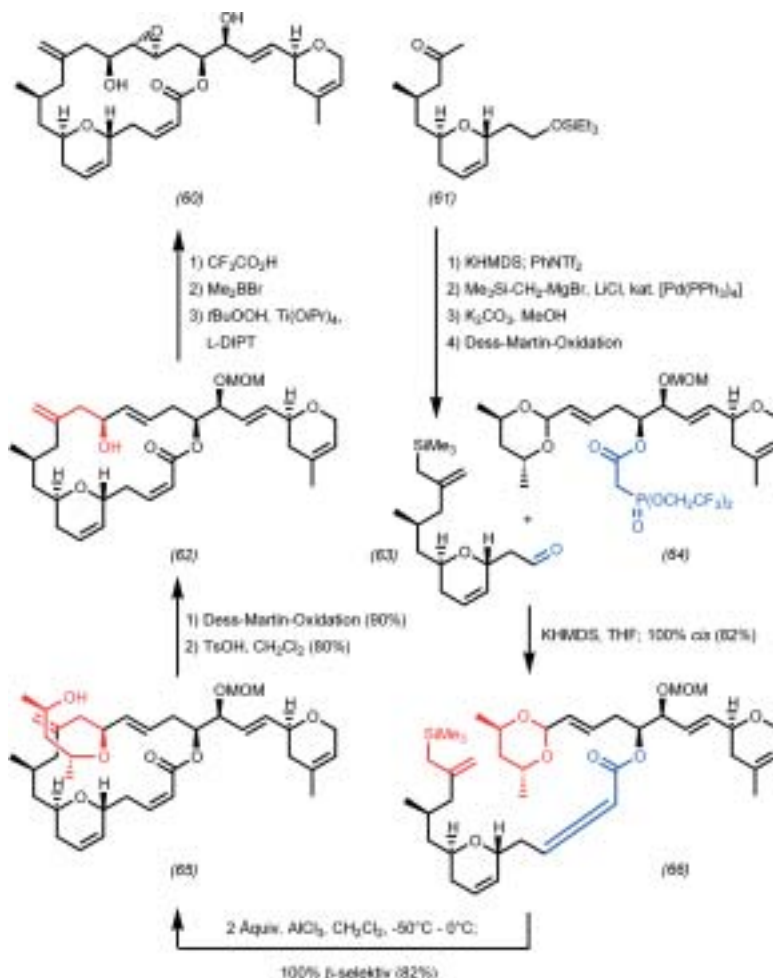
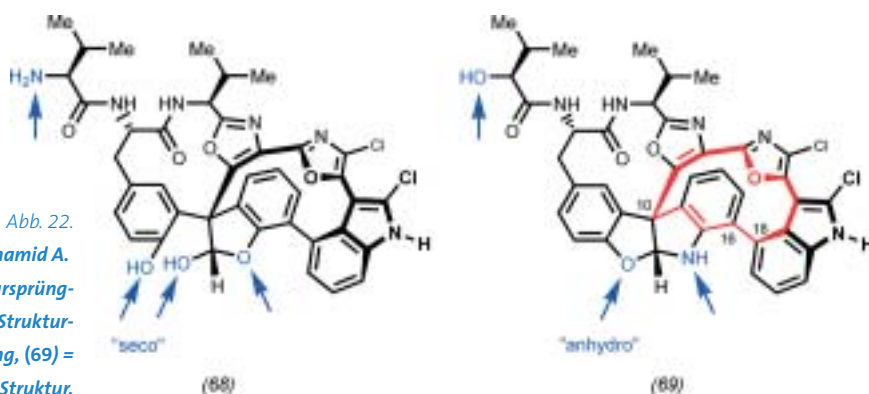


Abb. 22.
Diazonamid A.
(68) = ursprüng-
liche Struktur-
zuweisung, (69) =
revidierte Struktur.



dierten Struktur (69) entbehren maßgebliche Überlegungen/Experimente der Grundlage, die für die alte Struktur (68) gegolten hatten – unter anderem bei gleich zwei unterschiedlichen Ansätzen von Nicolaou selbst.¹⁰³⁾

Abbildung 23 zeigt zwei Schlüsseltransformationen der Synthese von nun tatsächlich Diazonamid A. Erstens entstammt das quartäre Zentrum C-10 der Friedel-Crafts-Alkylierung eines geschützten Tyrosins (73) durch das Additionsprodukt (72) des Oxazols (70) an die Keto-funktion des Isatins (71). Der dabei geübte Verzicht auf Stereokontrolle – das gesuchte Alkylierungsprodukt (74) wurde aus einem 1:1-Gemisch mit seinem Epimer (*epi*-14) nach *tert*-Butoxycarbonylierung der Aminogruppe chromatographisch abgetrennt – rechnet sich aber aufgrund der enormen Konvergenz dieser Strategie. Zweitens wurde im Hexacyclus (75) aus dem Amidsauerstoff an C-26 mit POCl₃ eine Abgangsgruppe und dadurch der Carbonylsauerstoff an C-28 zum Ringschluss zu einem Oxazol befähigt. Im nun vorliegenden Heptacyclus wurde entweder über eine Ph₃SnH/AIBN-induzierte aromatische (!) S_R-Reaktion oder über Photo-Elektronentransfer/Radikalanion/Radikalkation-Verknüpfung die Biarylachse C¹⁶-C¹⁸ erzeugt. Infolge der Starrheit des Substrats gelang dies vollständig mit der gewünschten axialen Chiralität.

In den späten 80er Jahren wurden der Naturstoff FR66979 (77) und sein Aldehyd-Analogon FR 900482 beschrieben; sie sind wie die verwandten Mitomycine (z. B. Mitomycin C (78)) Cytostatika (Abbildung 24). 2002 fand man back-to-back in der *Angewandten* die gleich drei ersten Totalsynthesen von Verbindung (77) bzw. von FR 900482.¹⁰⁴⁾ Zweimal fiel das Zielmolekül enantiomerenrein an,^{104b,c)} im dritten Fall racemisch.^{104a)} Dort wurde, wie Abbildung 25 festhält, der α -Phenylpropionaldehyd (79) in einer originellen Vierstufenfolge in die Azocin-Peripherie (80) der Azabicyclo[3.3.0]octan-Substruktur des Zielmoleküls umgewandelt.

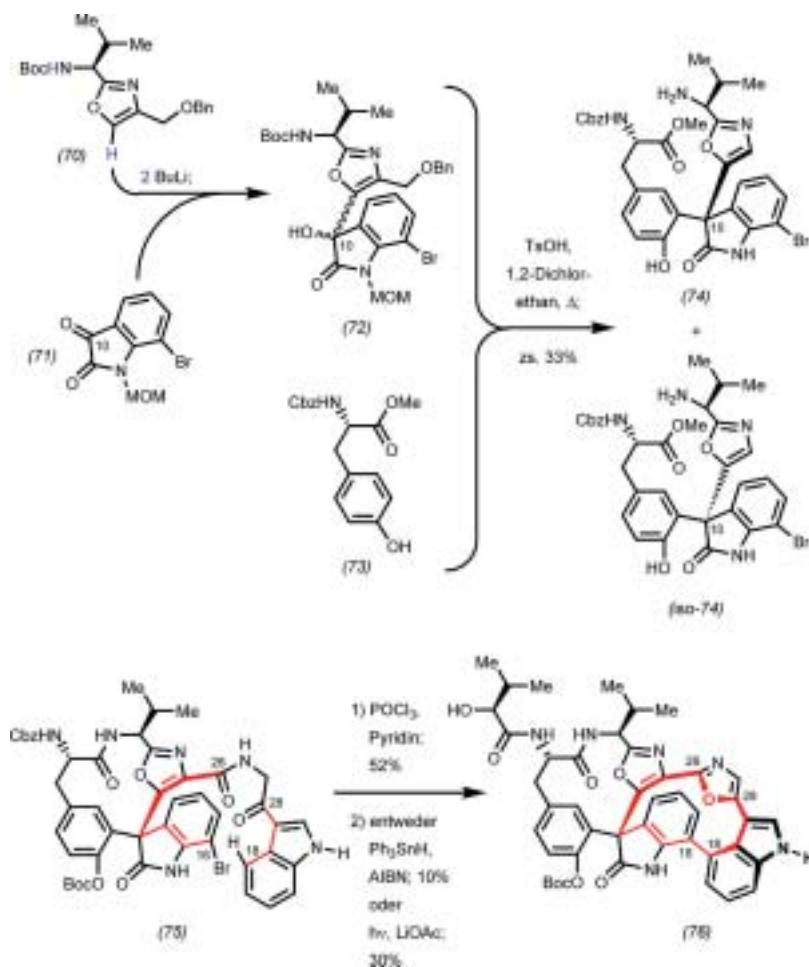


Abb. 23.
Schlüsselschritte
der Diazonamid-
A-Synthese von
Nicolaou et al.¹⁰²⁾

Aus Platzgründen können Glanzlichter aus der Alkaloid-Totalsynthese nur durch Literaturverweise herausgestellt werden (Abbildung 26): Erstens die erste Totalsynthese von Vinblastin (81),¹⁰⁵⁾ was sogar in der Höhenluft, in der sich Alkaloidchemiker vielfach tummeln, dem Erklimmen des Mount Everest gleichzusetzen ist; zweitens eine neue Totalsynthese von Strychnin (82),¹⁰⁶⁾ bei der an jedem dritten Schritt Organopalladium-Verbindungen beteiligt sind (ein weitere Beleg für deren Bedeutung in der modernen präparativen Chemie).

Reinhard Brückner
Universität Freiburg
reinhard.brueckner@organik.chemie.uni-freiburg.de
Jörg Pietruszka
Universität Stuttgart
joerg.pietruszka@po.uni-stuttgart.de

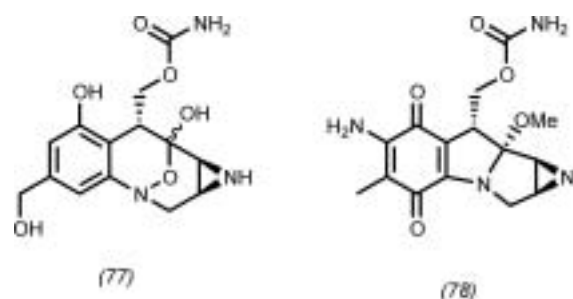


Abb. 24.
Aziridin-haltige
Antitumor-
wirkstoffe FR66979
(77) und Mitomycin
C (78).

- 99) a) Übersicht: J. Mulzer, E. Öhler, V. S. Enev, M. Hanbauer, *Adv. Synth. Catal.* 2002, 344, 573; b) V. S. Enev, H. Kaehlig, J. Mulzer, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 10764; c) P. A. Wender, S. G. Hegde, R. D. Hubbard, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 4956; d) J. Mulzer, M. Hanbauer, *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 3381; e) M. T. Crimmins, M. G. Stanton, S. P. Allwein, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 5958; f) D. R. Williams, L. Mi, R. J. Mullins, R. E. Stites, *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 4841; g) S. G. Nelson, W. S. Cheung, A. J. Kassick, M. A. Hilfinger, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 13654.
100) a) B. M. Trost, O. Dirat, J. L. Gunzner, *Angew. Chem.* 2002, 114, 869; b) B. M. Trost, J. L. Gunzner, O. Dirat, Y. H. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 10396; c) D. A. Evans, E. Hu, J. D. Burch, G. Jaeschke, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 5654; d) Übersicht: V. Wittmann, *Nachr. Chem.* 2002, 50, 841.

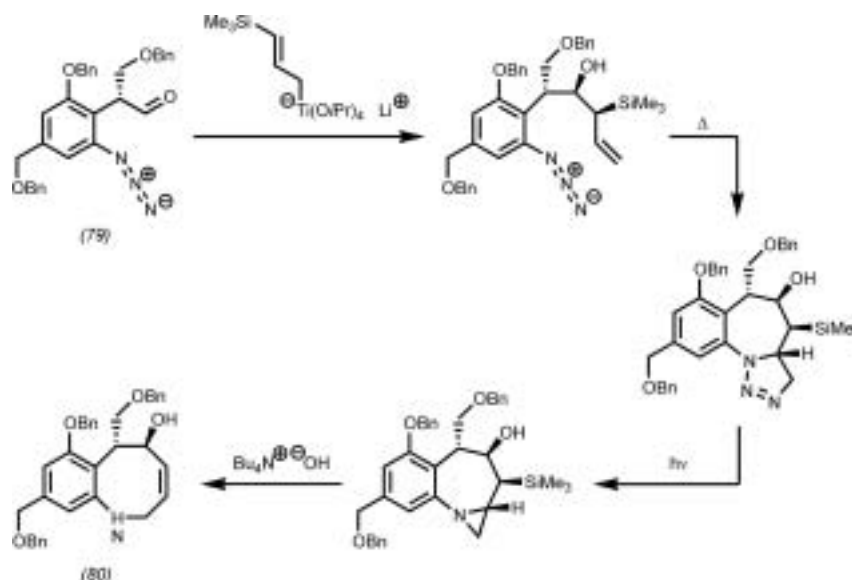
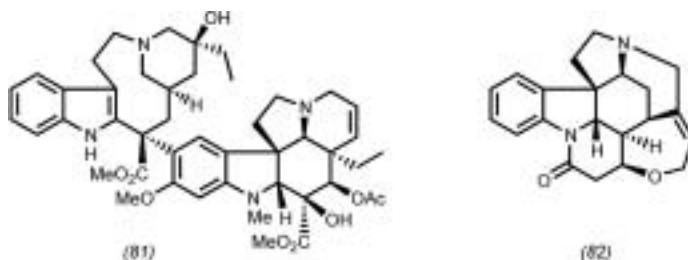


Abb. 25. Sequenz aus der FR66979-Totalsynthese nach Lit.^{104a)}. Schritt 1: Cram-selektive Allylmetall-Addition über einen Zimmerman-Traxler-Übergangszustand; Schritt 2: diastereoselektive 1,3-dipolare Cycloaddition; Schritt 3: Stickstoff-Extrusion/Ringkontraktion; Schritt 4: anionisch induzierte (Aza)Cyclopropyl-(Aza)Homoallyl-Umlagerung.

Abb. 26.
Höhepunkte der
Alkaloid-
Totalsynthese
2002: Vinblastin
(81) und Strychnin
(82).



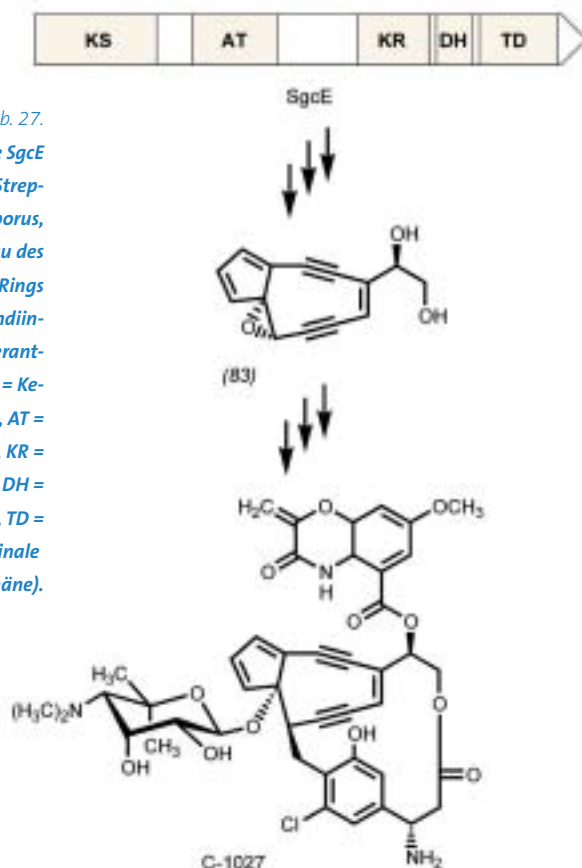
- 101)a) J. Li, S. Jeong, L. Esser, P. G. Harran, *Angew. Chem.* 2001, 113, 4901; b) J. Li, A. W. G. Burgett, L. Esser, C. Amezcua, P. G. Harran, *Angew. Chem.* 2001, 113, 4906; Übersichten: c) V. Wittmann, *Nachr. Chem.* 2002, 50, 477; d) T. Ritter, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* 2002, 114, 2601.
- 102) K. C. Nicolaou, M. Bella, D. Y.-K. Chen, X. Huang, T. Ling, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* 2002, 114, 3645; vgl. auch V. Wittmann, *Nachr. Chem.* 2002, 50, 477.
- 103)a) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, K. B. Simonsen, A. E. Koumbis, *Angew. Chem.* 2000, 112, 3615; b) K. C. Nicolaou, X. Huang, N. Giuseppe, P. B. Rao, M. Bella, M. V. Reddy, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* 2001, 113, 4841.
- 104)a) R. Ducray, M. A. Ciufolini, *Angew. Chem.* 2002, 114, 4882; b) M. Suzuki, M. Kambe, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Angew. Chem.* 2002, 114, 4880; c) T. C. Judd, R. M. Williams, *Angew. Chem.* 2002, 114, 4877.
- 105)a) S. Yokoshima, T. Ueda, S. Kobayashi, A. Sato, T. Kuboyama, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 2137; b) vgl. C. Schneider, *Angew. Chem.* 2002, 114, 4391.
- 106) M. Nakanishi, M. Mori, *Angew. Chem.* 2002, 114, 2014.

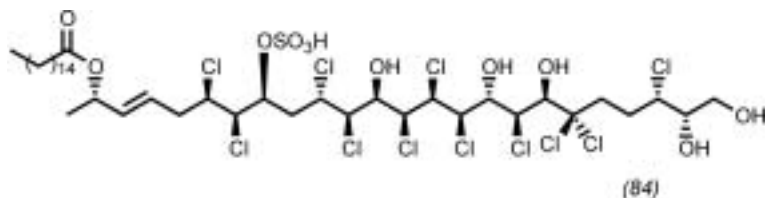
Biosynthese

◆ Bei der Aufklärung der enzymatischen Bildung von Retinol aus β -Carotin über β -Retinal kam die Gruppe von Woggon¹⁰⁷⁾ einen bedeutsamen Schritt weiter. Es sieht so aus, als würde β -Carotin durch eine Monooxygenase und nicht, wie bisher angenommen, durch eine Dioxygenase zu zwei Molekülen β -Retinal gespalten. Dies wurde auf elegante Weise gezeigt: mit gereinigtem Enzym und ausgehend vom nichtsymmetrischen α -Carotin und $^{17}\text{O}_2/\text{H}_2^{18}\text{O}$; man beobachtete den Einbau eines einzelnen ^{17}O -Atoms. Die genaue Natur des Enzyms wird noch untersucht, während man bereits UV-spektroskopisch ausschloss, dass eine P450-katalysierte Reaktion vorliegt.

Zur Biosynthese interessanter Sekundärmetabolite erschienen wichtige Beiträge zur Sequenz und Charakterisierung der Biosynthese-Gencluster der Endiin-Antitumor-Antibiotika C-1027¹⁰⁸⁾ (Abbildung 27) und Calicheamicin¹⁰⁹⁾. Diese Verbindungen enthalten einen neun- bzw. zehngliedrigen Ring mit Endiin-Motiv

Abb. 27.
Polyketidsynthese SgcE
von C-1027 aus *Streptomyces globiosporus*,
die für den Aufbau des
neungliedrigen Rings
der zentralen Endiin-
Struktur (83) verantwort-
lich ist (KS = Ke-
toacylsynthase, AT =
Acyltransferase, KR =
Ketoreduktase, DH =
Dehydratase, TD =
C-terminale
Domäne).





(83) und interessieren schon wegen des darin begründeten Wirkmechanismus. Während Details zur Genese der Endiin-Gerüste weiterhin im Dunkeln liegen, sind weitgehende Homologien der dazugehörigen Polyketidbiosynthese-Gencluster (Domänenorganisation identisch; Vorliegen einer ganz spezifischen C-terminalen Domäne) ein sehr deutlicher Hinweis darauf, dass C-1027 und Calicheamicin einem gemeinsamen Biosyntheseweg entspringen. Umgekehrt bestehen deutliche Unterschiede zu bekannten Polyketidsynthasen. Im übrigen darf man gespannt sein, wie der ungewöhnlichen Iodsubstituent in den Orellinsäureteil von Calicheamicin gelangt, d. h. darauf, wie enzymatisch iodiert wird im Vergleich zu chloriert oder bromiert.

Neben der Strukturaufklärung, beispielsweise des kuriosen polychlorierten Sulfolipid-Toxins (84) aus der Adria-Muschel *Mytilus galloprovincialis*¹¹⁰⁾ bleibt die gerichtete und ungerichtete Erzeugung neuer, struktureller Diversität mit molekularbiologischen Methoden ein bewegendes Moment der Biosyntheseforschung. So wurden Glycosyltransferase-Gene des Urdamycin-Produzenten *S. fradiae* heterolog im Mitramycin-Produzenten *S. aragillaceus* exprimiert, was als kombinatorische Biosynthese zu neuen, verschiedenartig glycosylierten Polyketidantibiotika führte.¹¹¹⁾ Bei Peptidsynthasen gelang es, neue Surfactin-Analoga herzustellen, indem ein Modul komplett herausgeschnitten wurde.¹¹²⁾ Das dadurch um eine Aminosäure verkürzte Surfactin wird überraschenderweise von der Thioesterase-Domäne cyclisiert.

In einem anderen Ansatz zur Erzeugung von struktureller Diversität wurde die Mutasynthese-Technik eingesetzt. Diese beruht auf der Zufütterung von Monomerbausteinen, z. B. Aminosäuren, zu Mutanten, die in der Lage sind, auch derartige Ver-

bindungen zu Sekundärmetaboliten zu verstoffwechseln. Unabhängig voneinander gelang dies zwei Arbeitsgruppen mit Glycopeptidantibiotika vom Vancomycin-Typ¹¹³⁾ und am Beispiel von CDA (Calcium dependent antibiotic),¹¹⁴⁾ nämlich mit fluoriertem β -Hydroxytyrosin bzw. Hydroxyphenylglycin. Obwohl abgewartet werden muss, inwieweit dieses Konzept breiter einsetzbar ist, ist es zur Erzeugung neuer struktureller Diversität etwas grundsätzlich Neues.

Die Nutzung von Fremd-DNA (environmental DNA), beispielsweise der Transfer von DNA aus Bodenproben in Cosmid-Bibliotheken von *E. coli*, ist ein Weg, um Gene nicht-kultivierbarer Bakterien zugänglich zu machen, und vielleicht auch ein Weg zu neuen Strukturen. Eines der (noch?) seltenen Beispiele für diese Vorgehensweise betraf den Gencluster zur Produktion von langkettigen Acylphenolen (die strukturell natürlich nicht gerade spektakulär sind) in *E. coli*.¹¹⁵⁾

Roderich Süßmuth
Universität Tübingen
roderich.suessmuth@
uni-tuebingen.de

107) M. G. Leuenberger, C. Engeloch-Jarret, W.-D. Woggon, *Angew. Chem.* 2002, 114, 2684.

108) W. Liu, S. D. Christenson, S. Standage, B. Shen, *Science* 2002, 297, 1170.

109) J. Ahlert, E. Shepard, N. Lomovskaya, E. Zazopoulos, A. Staffa, B. O. Bachmann, K. Huang, L. Fonstein, A. Ciszny, R. E. Whitwam, C. M. Farnet, J. S. Thorson, *Science* 2002, 297, 1173.

110) P. Cimminiello, C. Dell'Aversano, E. Fattorusso, M. Forino, S. Magno, M. Di Rosa, A. Ianaro, R. Poletti, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 13114.

111) A. Trefzer, G. Blanco, L. Remsing, E. Künzel, U. Rix, F. Lipata, A. F. Brana, C. Mendez, J. Rohr, A. Bechthold, J. A. Salas, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 6056.

112) H. D. Mootz, N. Kessler, U. Linne, K. Eppelmann, D. Schwarzer, M. A. Marahiel, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 10980.

113) S. Weist, B. Bister, O. Puk, D. Bischoff, G. Nicholson, S. Stockert, W. Wohlleben, G. Jung, R. D. Süssmuth, *Angew. Chem.* 2002, 114, 3531.

114) Z. Hojati, C. Milne, B. Harvey, L. Gordon, M. Borg, F. Flett, B. Wilkinson, P. J. Sidebottom, P. J. Rudd, A. M. Brian, M. A. Hayes, C. O. Smith, J. Micklefield, *Chem. Biol.* 2002, 8, 1175.

115) S. F. Brady, C. J. Chao, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 9968.

Enzyme in der organischen Synthese

◆ Der Einsatz von Enzymen in organischen Lösungsmitteln statt wässrigen Medien erweitert deren technische Anwendungsmöglichkeiten.¹¹⁶⁾ Ionische Flüssigkeiten und superkritische Gase sind dank ihrer besonderen physikalischen und chemischen Eigenschaften eine viel versprechende Alternative.¹¹⁷⁾ Matsuda et al. beschreiben erstmalig eine Ganzzell-katalysierte CO₂-Fixierung mit überkritischem CO₂ (scCO₂, Abbildung 28).¹¹⁸⁾

Fast parallel wurden zwei Arbeiten veröffentlicht,^{119,120)} in denen *Candida-antarctica*-Lipase B (CAL B) in einer ionischen Flüssigkeit vorliegt und scCO₂ als mobile Phase zur Produktextraktion verwendet wird. Die Substrate werden dabei durch einen scCO₂-Strom in den Reaktor eingeführt. Nach Verminderung des Drucks werden die Produkte solvensfrei erhalten. Eine Recycling der Gemische Enzym/ionische Flüssigkeit ist möglich.

Mit dem System D- und L-Aminosäureoxidase/chemisches Reduktionsmittel wurden etliche racemische Gemische cyclischer und acyclischer sowie natürlicher und unnatürlicher Aminosäuren deracemisiert.¹²¹⁾ Das Prinzip ist, dass zwei Reaktionen simultan in entgegengesetzte Richtungen arbeiten. In einem ersten, enzymatischen Schritt wird enantioselek-

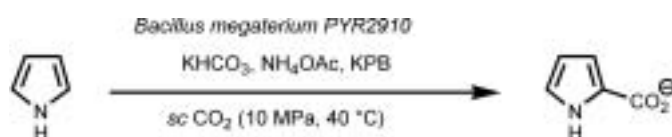


Abb. 28.
Biokatalytische
CO₂-Fixierung.

tiv ein Stereoisomer aus dem Racemat oxidiert (Abbildung 29).¹²²⁾ Das dabei entstehende prochirale Intermediat wird im zweiten, entgegengesetzten Schritt unselektiv mit chemischen Methoden reduziert. Analog konnten chirale Amine deracemisiert werden.¹²³⁾

Sulfatasen katalysieren die Hydrolyse von Alkylsulfaten unter Retention der Konfiguration, wenn die S-O-Bindung gespalten wird, oder unter Inversion der Konfiguration, wenn die C,O-Bindung gespalten wird. Faber et al. konnten aus *Rhodococcus ruber* eine Sulfatase aufrei-

nigen, welche die Spaltung der C,O-Bindung von (R)-konfigurierten sekundären Alkylhydrogensulfaten unter Inversion der Konfiguration katalysiert (Abbildung 30).¹²⁴⁾ Es resultiert eine Mischung aus nicht umgesetztem (S)-Alkylhydrogensulfat und identisch konfiguriertem (S)-Alkohol.

Seit einiger Zeit werden Ansätze verfolgt, Linker für die Festphasensynthese zu entwickeln, deren Bindung enzymatisch gespalten werden kann.¹²⁵⁾ Walsh et al. veröffentlichten ein Beispiel für die Kombination von organischer Chemie, Festphasenpeptidsynthese und enzymatischer Katalyse (Abbildung 31).¹²⁶⁾ Ein per Festphasenpeptidsynthese erzeugtes, mit einem biomimetischen Linker gebundenes, lineares Decapeptid wird in einem enzymatisch katalysierten stereoselektiven Schritt unter gleichzeitigem Ringschluss zum cyclischen Decapeptid von der festen Phase gelöst; als Nebenprodukt entsteht das lineare Decapeptid. Das eingesetzte Enzym ist die terminale Thioesterase-Domäne des Multienzymkomplexes TycC. Dieser wurde aus *Bacillus brevis* isoliert und ist an der nicht-ribosomalen Synthese des cyclischen, antibiotisch wirksamen Decapeptids Tyrocidin A beteiligt. Die Peptidsequenz wurde an Position vier mit über achtzig Aminosäuren variiert, so dass eine Anwendung auf ein breiteres Substratspektrum und der Einsatz zur Erzeugung von Peptidbibliotheken denkbar ist.

Die enzymatische Verknüpfung nicht aktivierter Aminosäuren in wässrigem Medium zu Oligopeptiden wurde in der Festphasensynthese auf Dipeptide angewandt.¹²⁷⁾

Enzyme, die aufgrund ihres breiten Substratspektrums einen Zugang zu ganzen Substanzklassen ermöglichen, gewinnen immer mehr an Bedeutung, besonders, wenn sie die Knüpfung von C,C-Bindungen katalysieren. Sprenger et al. beschrieben derartige Enzyme aus *E. coli*, mit denen die Synthese von 1-Desoxyzuckern möglich ist.¹²⁸⁾ Das Enzym 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat-Synthase (DXS) eröffnet den Zugang

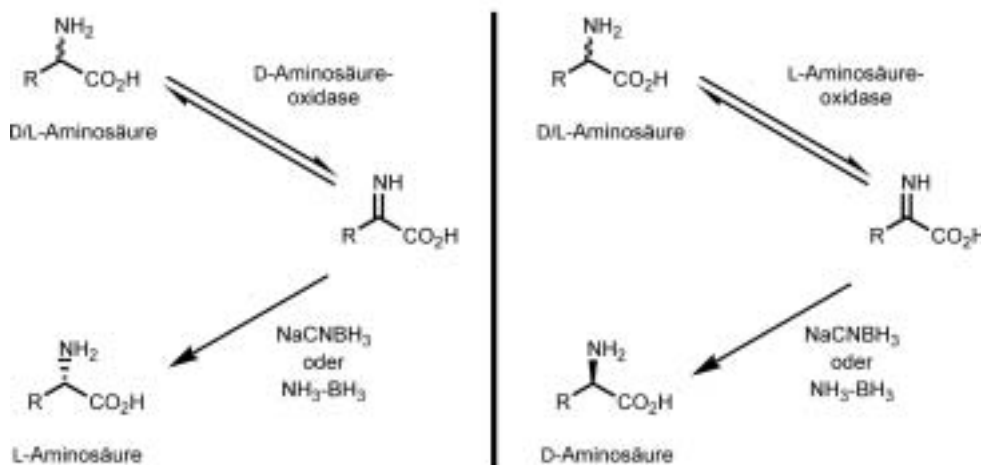


Abb. 29. Racematspaltung mit 100% theoretischer Ausbeute am gewünschten Stereoisomer.

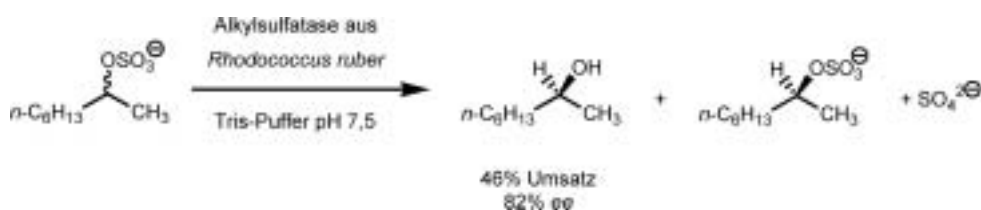


Abb. 30. Racematspaltung von Schwefelsäuremonestern: Konfigurationsumkehr im Hydrolyseschritt.

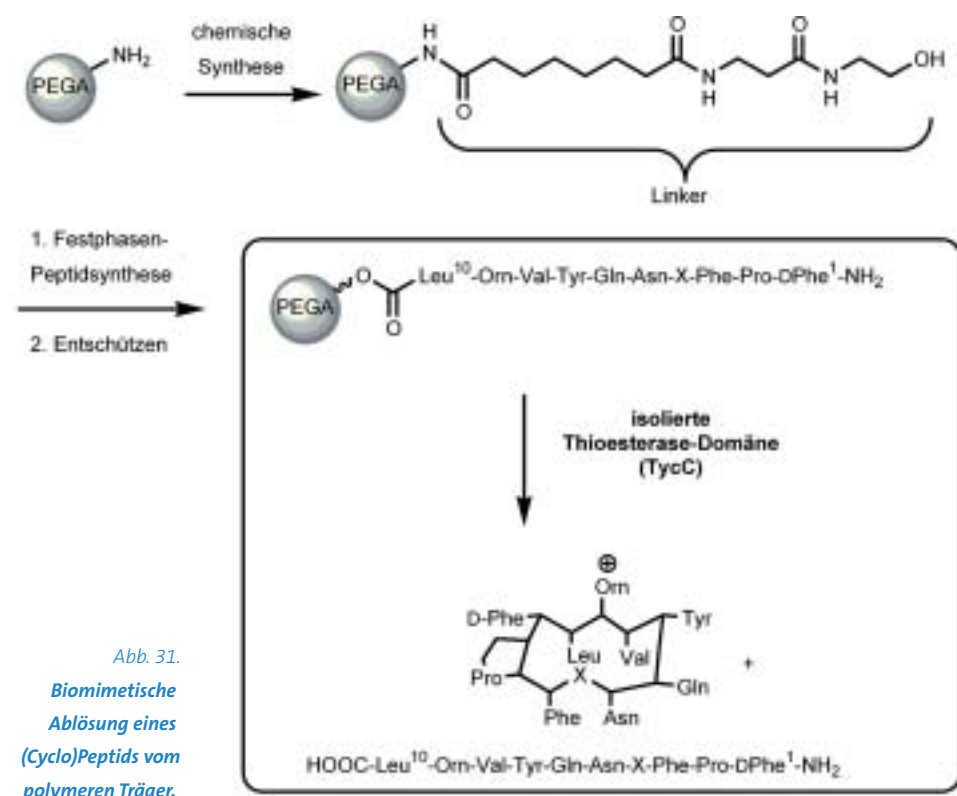


Abb. 31.
Biomimetische
Ablösung eines
(Cyclo)Peptids vom
polymeren Träger.

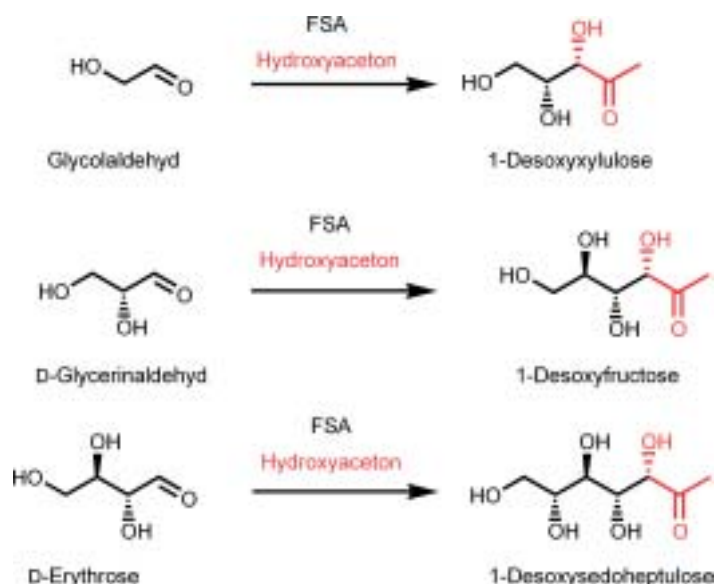


Abb. 32. Enzymatische Aldoladditionen.

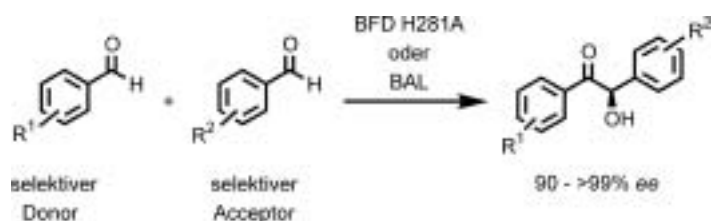


Abb. 33. Asymmetrische Benzoinkondensation – sogar gekreuzt.

zu zahlreichen Hydroxyketonen durch Umsetzung von Hydroxyaldehyden mit Pyruvat, Acetaldehyd oder 3-Hydroxy-2-butanon. Fructose-6-phosphat-Aldolase (FSA) setzt Hydroxyaldehyde mit Dihydroxyacetone oder Hydroxyacetone um, so dass die entsprechenden Aldolprodukte oder die 1-Desoxyzucker erhalten werden (Abbildung 32).

Eine asymmetrisch gekreuzte Benzoin-Kondensation wurde unter Verwendung von Biokatalysatoren etabliert, die C, C-Bindungen sowohl knüpfen als auch spalten können (Abbildung 33).¹²⁹⁾ Zahlreiche gemischte Benzoinne wurden selektiv erhalten, und zwar aus der Umsetzung von zwei unterschiedlichen Benzaldehyd-Derivaten mit dem mutierten Enzym Benzoylformiat-Decarboxylase H281A (BFD H281A) oder mit dem Wildtyp-Enzym Benzaldehyd-Lyase (BAL).

Der gezielte In-vivo-Einbau unnatürlicher Aminosäuren in Proteine¹³⁰⁾ belegt eindrucksvoll, dass die Biokatalyse in Kombination mit mo-

deren molekularbiologischen Methoden noch enormes Potenzial in sich trägt, welches – trotz der aufgezeigten Erfolge – bislang erst teilweise aufgedeckt werden konnte.

Michael Müller
Forschungszentrum Jülich
mi.mueller@fz-juelich.de

- 116) A. M. Klibanov, *Nature* 2001, 409, 241.
117) a) M. J. Earle, K. R. Seddon, *Pure Appl. Chem.* 2000, 72, 1391; b) R. Sheldon, *Chem. Commun.* 2001, 2359.
118) T. Matsuda, Y. Ohashi, T. Harada, R. Yanagihara, T. Nagasawa, K. Nakamura, *Chem. Commun.* 2001, 2194.
119) P. Lozano, T. de Diego, D. Carrié, M. Vaultier, J. L. Iborra, *Chem. Commun.* 2002, 692.
120) M. T. Reetz, W. Wiesenhöfer, G. Franciò, W. Leitner, *Chem. Commun.* 2002, 992.
121) Übersichten: a) K. Faber, *Chem. Eur. J.* 2001, 7, 5004; b) F. F. Huerta, A. B. E. Minidis, J.-E. Bäckvall, *Chem. Soc. Rev.* 2001, 30, 321.
122) a) T. M. Beard, N. J. Turner, *Chem. Commun.* 2002, 246; b) F.-R. Alexandre, D. P. Pantaleone, P. P. Taylor, I. G. Fotheringham, D. J. Ager, N. J. Turner, *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 707.
123) M. Alexeeva, A. Enright, M. J. Dawson, M. Mahmoudian, N. J. Turner, *Angew. Chem.* 2002, 114, 3309.

- 124) a) M. Pogorevc, K. Faber, *Tetrahedron: Asymmetry* 2002, 13, 1435; b) M. Pogorevc, U. T. Strauss, T. Riermeier, K. Faber, *Tetrahedron: Asymmetry* 2002, 13, 1443; c) M. Pogorevc, W. Kroutil, S. R. Wallner, K. Faber, *Angew. Chem.* 2002, 114, 4230.
125) R. Reents, D. Duraiswamy, A. Jeyaraj, H. Waldmann, *Adv. Synth. Catal.* 2001, 343, 501.
126) R. M. Kohli, C. T. Walsh, M. D. Burkart, *Nature* 2002, 418, 658.
127) R. V. Ulijn, B. Baragaña, P. J. Halling, S. L. Flitsch, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 10988.
128) M. Schürmann, M. Schürmann, G. A. Sprenger, *J. Mol. Catal. B: Enzymatic* 2002, 19–20, 247.
129) P. Dünkelfmann, D. Kolter-Jung, A. Nitsche, A. S. Demir, P. Siegert, B. Lingen, M. Baumann, M. Pohl, M. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 12084.
130) P. G. Schultz et al., *Science* 2001, 292, 498; *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 1836; *Angew. Chem.* 2002, 114, 2964; *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 9026; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002, 99, 11020; *Nature Biotechnol.* 2002, 20, 1044; *ChemBioChem.* 2002, 3, 1135.

Enzymmechanismen/ Enzymmodelle/neue Proteine und ihre Funktionen

◆ Vor über 10 Jahren wurde entdeckt, dass neben den 20 bekannten Aminosäuren Selenocystein als 21. Aminosäure während der ribosomalen Protein-Biosynthese direkt in Proteine eingebaut wird.¹³¹⁾ Im vergangenen Jahr konnte nun Pyrrolysin (85) (X = CH₃, NH₂ oder OH) als 22. co-translational in Proteine eingebaute Aminosäure nachgewiesen werden.¹³²⁾ Die Bestimmung der dreidimensionalen Struktur der Monomethylamin-Methyltransferase (MtmB) aus *Methanosarcina barkeri* durch Röntgenstrukturanalyse lieferte an einer Aminosäure-Position zusätzliche Elektronendichte, die nicht durch eine der bekannten proteinogenen Aminosäuren interpretiert werden konnte und daher der neuen Aminosäure (85) zugeordnet wurde.^{132a)} Interessanterweise wird diese neue Aminosäure durch ein Amber-Stopcodon (UAG) codiert. Dies allein ist natürlich noch kein

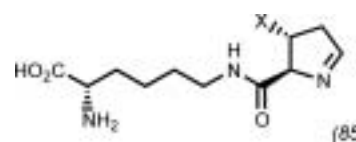
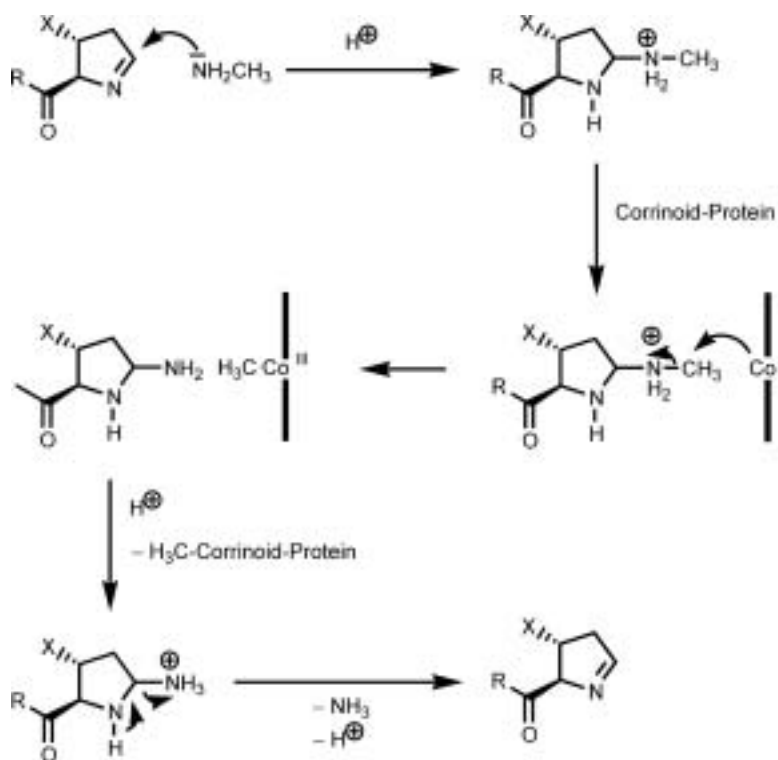


Abb. 34.
Mechanismus der
Methylgruppen-
übertragung per
Methyltransferase
MtmB.^{132a)}



Beweis, dass Pyrrolysin (85) co-translational in das Enzym eingebaut wird. Da aber zusätzlich eine ungewöhnliche Transfer-RNA mit einem CUA-Anticodon, die durch eine neue Aminoacyl-tRNA-Synthase mit Lysin beladen werden kann, in *Methanosarcina barkeri* gefunden wurde, erscheint ein ribosomaler Einbau sehr wahrscheinlich.^{132b)} In diesem Szenario wird also die neue Transfer-RNA mit Lysin beladen, das dann anschließend durch weitere Enzyme zu der neuen Aminosäure umgesetzt wird. Somit würde der Einbau von Pyrrolysin (85) analog dem Einbau von Selenocystein verlaufen.

Im Gegensatz zu allen anderen proteinogenen Aminosäuren enthält Pyrrolysin (85) ein elektrophiles Zentrum. Dieses spielt im vorgeschlagenen Mechanismus für die Übertragung der Methylgruppe von Methylamin auf ein Protein mit einer corrinoiden prosthetischen Gruppe durch die Methyltransferase MtmB eine entscheidende Rolle (Abbildung 34).^{132a)} Ein nucleophiler Angriff von Methylamin auf die Imino-Gruppe des 1,2-Pyrrolin-Rings führt zu einem Methylammonium-Intermediat, das seine Methylgruppe auf das Cobalt(I)-Zentrum des Corrinoid-Proteins überträgt. Durch abschließende Eliminierung von Ammoniak wird das 1,2-Pyrrolin dann regeneriert. Die Entdeckung einer elektrophilen proteinogenen Aminosäure ist von besonderem Interesse, da elektrophile Eigenschaften ansonsten durch die Bindung entweder von Metallionen oder von Cofaktoren in Enzyme eingebracht werden.



Reinhard Brückner

studierte Chemie an der Universität München (Rolf Huisgen), war Postdoc an der Stanford University (Paul A. Wender), habilitierte sich an der Universität Marburg (Reinhard W. Hoffmann) und ist seit 1991 Professor (bis 1992 in Würzburg, bis 1998 in Göttingen und seitdem in Freiburg). Sein Forschungsinteresse gilt der Naturstoff-Totalsynthese, der Synthese biologisch aktiver Naturstoff-Analoga und der Entwicklung neuer Syntheseverfahren. Sein Lehrbuch über Reaktionsmechanismen erschien kürzlich in zweiter Auflage.

Elmar Weinhold
RWTH Aachen

elmar.weinhold@oc.rwth-aachen.de

131) A. Böck, K. Forchhammer, J. Heider, W. Leinfelder, G. Savers, B. Veprek, F. Zinoni, *Mol. Microbiol.* 1991, 5, 515.

132) a) B. Hao, W. Gong, T. K. Ferguson, C. M. James, J. A. Krzycki, M. K. Chan, *Science* 2002, 296, 1462–1466; b) G. Srinivasan, C. M. James, J. A. Krzycki, *Science* 2002, 296, 1459.

Artifizielle Enzyme (Ribozyme, katalytische Antikörper, evolutionär veränderte Enzyme)

◆ Mehr als die Hälfte aller Proteinenzyme nutzt Coenzyme zur Katalyse. Die Tatsache, dass zahlreiche Coenzyme Nucleotide oder deren Analoga enthalten, dient seit langem als Argument zur Stützung der Hypothese von einer präbiotischen RNA-Welt. Jadhav und Yarus konnten nun zeigen, dass Ribonucleinsäuren Coenzymreaktionen katalysieren können (Abbildung 35).¹³³⁾ Ausgehend von einer synthetischen kombinatorischen RNA-Bibliothek isolierten sie zunächst durch In-vitro-Selektion RNA-Moleküle, die Coenzym A auf das 5'-Ende anderer RNAs übertragen können, um aus diesen Coenzymderivatisierten Molekülen dann solche zu isolieren, die ein aktiviertes Anhydrid mit der Thiolgruppe nucleophil angreifen. Diese Ribozyme synthetisieren die entsprechenden Acetyl-CoA- und Butyryl-CoA-Derivate mit erheblicher Geschwindigkeit.

Reader und Joyce beschrieben jüngst erstmalig ein Ribozym, welches aus nur zwei Arten von Nucleotiden besteht und damit einen binären Informationscode realisiert (Abbildung 36).¹³⁴⁾ Während die natürlich vorkommenden Ribozyme in der Regel von allen vier Nucleotiden Gebrauch machen, enthält das hier evolvierte Ribozym als Nucleobasen lediglich Uracil und 2,6-Diaminopurin. Es katalysiert die templatgestützte Ligation zweier RNA-Moleküle, die damit um den Faktor 36000 schneller abläuft als die unkatalysierte Reaktion. Die Verwendung von nur zwei verschiedenen Monomeren ist die einfachste denkbare Möglichkeit, Informationen in Makromolekülen zu codieren. Ein binär codiertes genetisches System könnte bei der Entstehung des Lebens durchaus von Vorteil gewesen sein.

Bei Proteinenzymen lassen sich inzwischen zahlreiche Eigenschaften

mit evolutionären Techniken verändern. Reetz, Jaeger und Mitarbeitern gelang es, die Enantioselektivität eines Enzyms durch In-vitro-Evolution vollständig umzukehren.¹³⁵⁾ Während die Wildtyp-Lipase eine leichte Präferenz für den S-Carbonsäureester hat, wurden durch Kombination von fehlerhafter Polymerase-Kettenreaktion (PCR) mit hoher Mutationsrate und DNA-Shuffling Mutanten mit

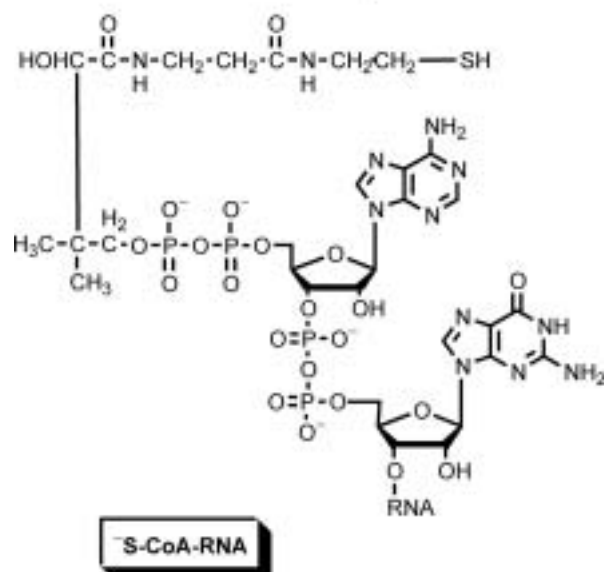
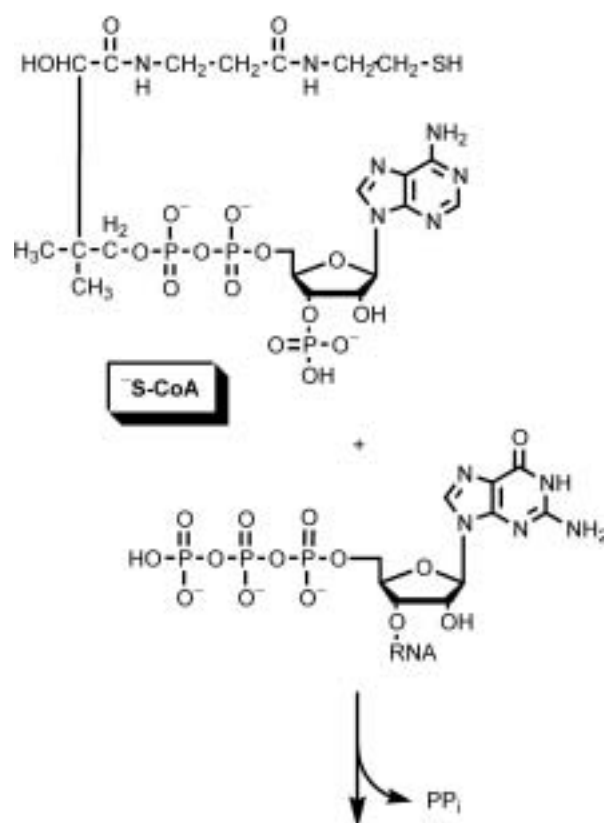
einer starken Präferenz für den R-Ester erzeugt (Abbildung 37).

Arnold und Mitarbeiter veränderten mit ähnlichen Techniken eine Fettsäure-Monooxygenase (Cytochrom P450 BM-3) in eine hochaktive Alkanhydroxylase.¹³⁶⁾ Kohlenwasserstoffe kleiner und mittlerer Kettenlänge (einschließlich gasförmigen Pentans) werden durch diese Enzyme hocheffizient, mit breiter Substratspe-

zifität und bei Raumtemperatur in Alkohole überführt. Diese Katalysatoren könnten breite Anwendung zur sauberen, selektiven Aktivierung von Kohlenwasserstoffen in der chemischen Synthese finden (Abbildung 38).

Andres Jäschke
Universität Heidelberg
jaeschke@uni-hd.de

Schritt 1



Schritt 2

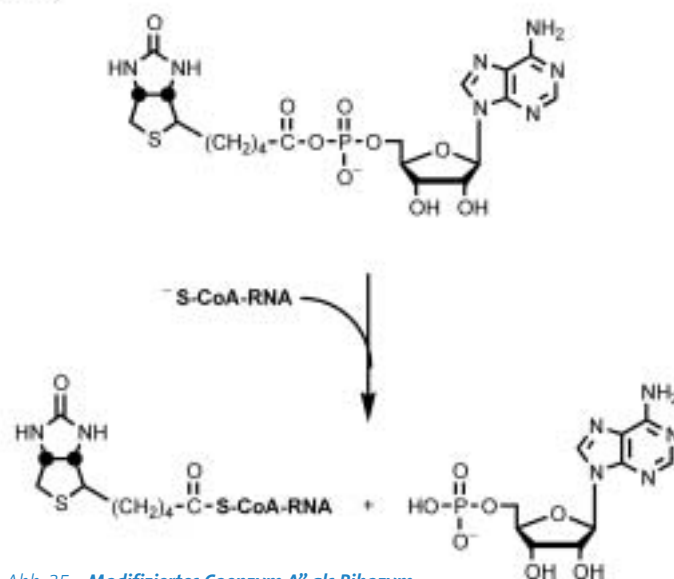


Abb. 35. „Modifiziertes Coenzym A“ als Ribozym.

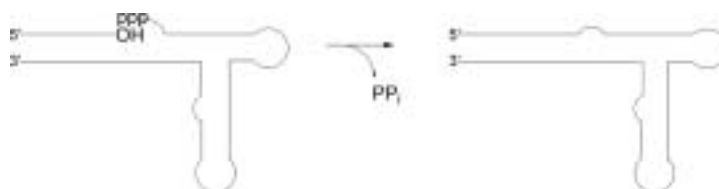


Abb. 36. Katalyse mit einem Ribozym aus nur zwei Arten Nucleobase.

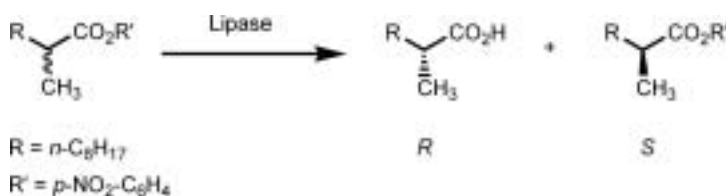


Abb. 37. „Umgepolte“ Lipase aus der In-vitro-Evolution: zuvor (S)-, jetzt (R)-spezifisch.



Abb. 38. „Umerzogenes“ Enzym aus der In-vitro-Evolution: zuvor eine Fettsäure-oxygenase, jetzt eine Alkanhydroxylase.

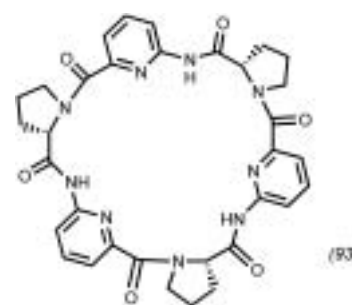
- 33) V. R. Jadhav, M. Yarus, *Biochemistry* 2002, 41, 723.
 134) J. S. Reader, G. F. Joyce, *Nature* 2002, 420, 481.
 135) D. Zha, S. Wilensek, M. Hermes, K.-E. Jaeger, M. T. Reetz, *Chem. Commun.* 2001, 2664.
 136) A. Glieder, E. T. Farinas, F. H. Arnold, *Nature Biotechnol.* 2002, 20, 1135.

Supramolekulare Chemie/ Molekulare Erkennung

◆ Die Nutzung molekularer Erkennungsphänomene zur Steuerung von Reaktivität und Selektivität ist eines der anspruchsvollen Ziele der Supramolekularen Chemie. Dynamische kombinatorische Chemie wird dabei als eine zukunftssträchtige Methode angesehen, um sehr gezielt neue Substrate oder Rezeptoren zu finden.

Kürzlich stellte die Gruppe um Sanders ein beeindruckendes Beispiel für dieses Prinzip vor (Abbildung 39).¹³⁷⁾

Oxidation eines Gemischs der Dithiole (86)–(88) führt zu einer komplexen Verbindungsbibliothek aus mehr als 45 makrocyclischen Disulfiden, die unter bestimmten Bedingungen miteinander im Gleichgewicht stehen. Wird diese Verbindungsbibliothek mit Gastmolekülen umgesetzt, so selektieren die makrocyclischen Rezeptoren in einem dynamischen Gleichgewicht die günstigsten Rezeptoren aus der Bibliothek und reichern sie an. Im beschriebenen System zeigt das *N*-Methylisochinolinium-Ion (89) eine hohe Selektivität für den Rezeptor (90), das Morphin-Derivat (91) eine hohe Selektivität für den Rezeptor (92). Dies sind



die mit beeindruckendsten Beispiele für das noch junge Prinzip der dynamischen kombinatorischen Chemie.

Während die von Sanders beschriebenen Arbeiten auf das Binden von Kationen abzielen,¹³⁷⁾ wird das selektive Erkennen von Anionen zu einem immer bedeutenderen Schwerpunkt der Untersuchungen zur molekularen Erkennung. So wurden in jüngster Zeit eine Reihe sehr effektiver Anionenrezeptoren auf Basis von Cyclopeptiden (z. B. (93)) publiziert, die mit hoher Selektivität Chlorid, Sulfat oder Iodid binden.¹³⁸⁾

Ein erstaunliches Ergebnis zur Selbstorganisation metallosupramolekularer Architekturen wurde von der Gruppe von Otera berichtet.¹³⁹⁾ Das Verreiben eines Gemischs von organischen Liganden mit geeigneten Metallkomplexvorläufern im Mörser führt in einer im Vergleich zu Lösungsstudien deutlich beschleunigten Selbstorganisation zu supramolekularen Komplexen. Welche Prinzipien einem solchen Prozess zu Grunde liegen und wie es möglich ist, dass unter diesen Bedingungen „Fehler“, die während der Komplexbildung stattfinden, korrigiert werden, ist ein mechanistischer Aspekt, der der Aufklärung bedarf.

Markus Albrecht

RWTH Aachen

markus.albrecht@oc.rwth-aachen.de

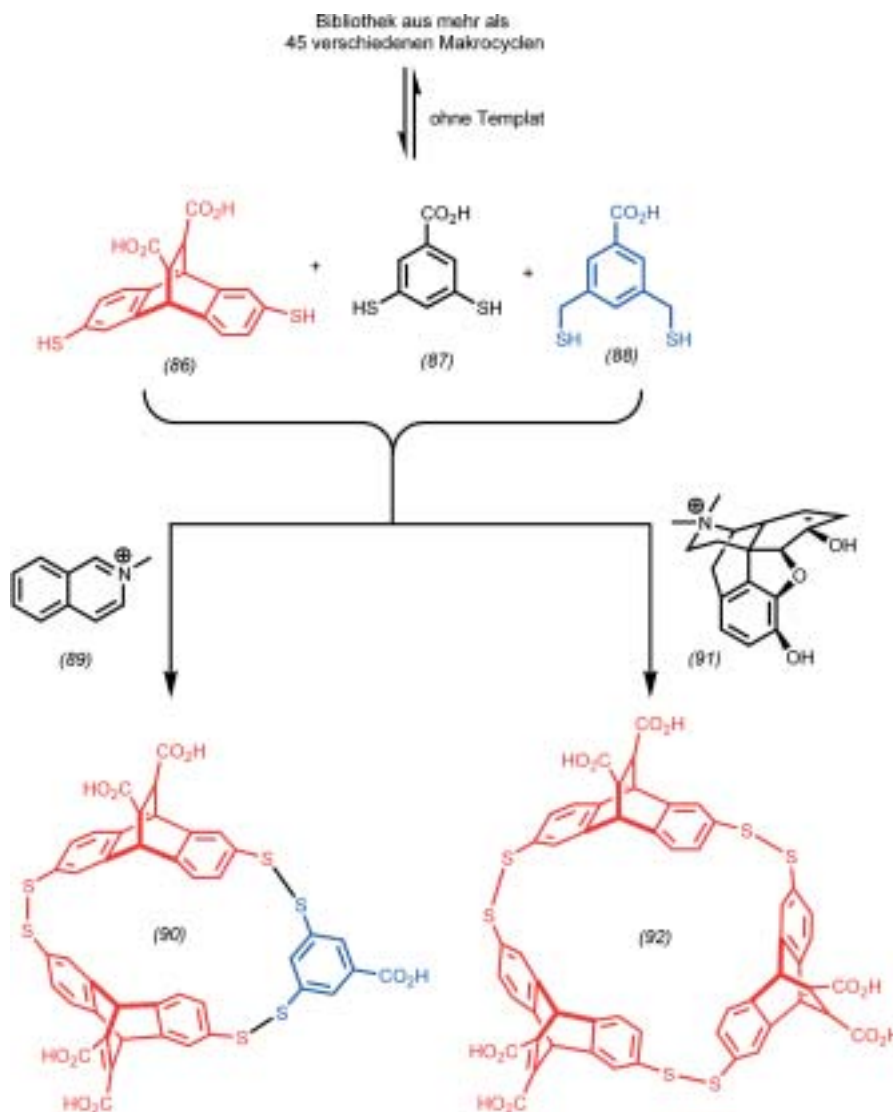


Abb. 39. Dynamische kombinatorische Chemie zum Aufbau makrocyclischer Rezeptoren; nähere Erläuterungen siehe Text.

137) S. Otto, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders, *Science* 2002, 297, 590.

138) a) D. Yang, J. Qu, W. Li, Y.-H. Zhang, Y. Ren, D.-P. Wang, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 12410; b) S. Kubik, R. Goddard, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002, 99, 5127; c) S. Kubik, R. Kirchner, D. Nolting, J. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 12752.

139) A. Orita, L. Jiang, T. Nakano, N. Ma, J. Otera, *Chem. Commun.* 2002, 1362.

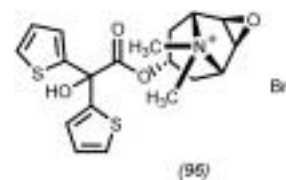
Pharmazeutika

◆ Schneller zu Wirkstoffen – das war die große Hoffnung der pharmazeutischen Industrie, erwachsen aus der Analyse des menschlichen Genoms und Proteoms. Zur Zeit scheint der Engpass aber weiterhin die Synthese geeigneter Wirkstoffe zu sein – und das trotz des immer höheren Substanzausstoß, nicht zuletzt durch die kombinatorische Chemie. So konnten – wie schon 2001 – auch 2002 nur ca. 30 neue Wirkstoffe zugelassen werden. Diese Bilanz spiegelt allerdings auch die gestiegenen Sicherheitsanforderungen und die höheren regulatorischen Hürden wieder. Im folgenden werden die in den Augen der Autoren wichtigsten Neuzulassungen vorgestellt, weitere wichtige Entwicklungen beleuchtet der Trendbericht „Medizinische Chemie“ [siehe diese *Nachrichten*, S. 312]

Die Verleihung des Medizin-Nobelpreises im Jahr 2001 für die Aufklärung wichtiger Prozesse der Zellcyclusregulation betonte die zentrale Rolle, die die Proteinfamilie der Kinasen für die Signalübertragung in Zellen spielt. Kinasen steuern durch die Phosphorylierung verschiedenster Substrate zelluläre Vorgänge wie Proliferation, Migration und Apoptose. Seit ihrer Entdeckung steht die Frage im Raum, ob durch die selektive Inhibition einzelner Kinasen eine Krankheiten nebenwirkungsfrei therapiert werden können. Mit Spannung wurde deshalb die Markteinführung der ersten beiden Verbindungen aus dieser neuen Wirkstoffklasse als Antitumor-Therapeutika erwartet: der Kinaseinhibitoren Imatinib (Glivec/Gleevec) (94) von Novartis Ende 2001 und, als Astra-Zeneca-Substanz, Gefitinib (Iressa)

(95) im letzten Jahr. Imatinib¹⁴⁰⁾ ist ein Inhibitor der Tyrosinkinase Bcr-Abl, die als Folge eines genetischen Defekts bei Patienten mit Chronisch Myeloischer Leukämie (CML) daueraktiviert ist, woraus eine unkontrollierte Vermehrung von Leukämiezellen resultiert. Die Tatsache, dass die Leitstruktur für Glivec ursprünglich aus einer Optimierung von 2-Aminopyrimidinen als Inhibitoren der Proteinkinase C stammt, zeigt, wie sich Projekte gegenseitig befruchten können. 2002 wurde Glivec auch zur Behandlung bestimmter solider Tumoren (Gastrointestinaler Stromatumoren, GIST) zugelassen. Die Wirksamkeit in dieser Indikation ist sicher nicht auf die Inhibition von Bcr-Abl, sondern wahrscheinlich auf die unerwartete zusätzliche Hemmung der Kinase Kit zurückzuführen. Für das beispielhafte „rational drug design“, das zur Synthese von Imatinib führte, wurden die beteiligten Forscher zu Recht mit Preisen überhäuft.¹⁴¹⁾

Nach Imatinib wurde letztes Jahr dann auch Gefitinib,¹⁴²⁾ ein Inhibitor des Epidermal Growth Factor Receptors (EGFR), zur Behandlung von nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) in Japan zugelassen. Die Kinase EGFR, die in bestimmten Tumorarten überexprimiert oder konstitutionell aktiviert ist und daher vermutlich für die unkontrollierte Proliferation von Krebszellen mitverantwortlich ist, ist ein von vielen Firmen bearbeitetes Target. Der Hoffnung, dass Iressa auch in Kombination mit klassischen Cytostatika das Leben von Krebspatienten verlängern könnte, stehen allerdings zwei fehlgeschlagene klinische Studien aus dem letzten Jahr entgegen. Auch traten bei japanischen Krebspatienten, die mit Iressa behandelt



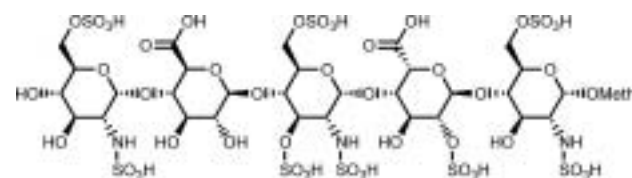
(94)

wurden, Lungenentzündungen mit Todesfolge auf.

Tiotropium (Spiriva) (96), ein neuer muscarinischer Antagonist und Bronchodilatator von Boehringer Ingelheim (Co-Promotion durch Pfizer) dürfte in den nächsten Jahren der neue Goldstandard für die Behandlung der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen (COPD) werden. Das bekannteste Krankheitsbild ist der Raucherhusten. COPD manifestiert sich in ca. 15% aller Raucher und ist in den USA immerhin die vierthäufigste Todesursache, Tendenz steigend.¹⁴³⁾

Tiotropium zeigt eine kinetische Selektivität für den M₃-Rezeptorsubtyp, und die extrem langsame Dissoziation vom Rezeptor sorgt zudem für eine langanhaltende Wirkung, so dass es genügt, pro Tag 18 µg Wirksubstanz einzunehmen.

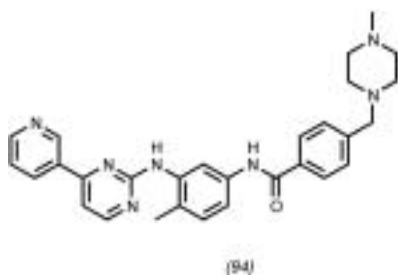
Eine Meisterleistung in der Wirkstoffentwicklung ist auch die industrielle Synthese des persulfatierten Pentasaccharids Fondaparinux



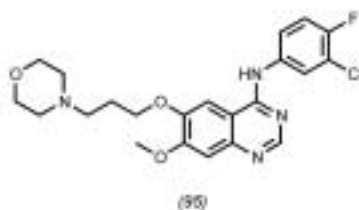
(97)

(Arixtra) (97) aus Monosaccharidbausteinen durch die Gruppen um van Boeckel und Petitou von Organon/Sanofi-Synthelabo.¹⁴⁴⁾

Arixtra ist das Methylglycosid der kleinsten noch wirksamen Oligosaccharideinheit des Antithrombotikums Heparin und wurde erstmals Mitte der Achtziger Jahre von Sinaÿ, Petitou et al. in einer über 50-stufigen Synthese hergestellt.¹⁴⁴⁾ Die Substanz selbst wurde nie zum Patent angemeldet, doch dürfte der zu leistende Entwicklungsaufwand die Konkurrenz von der Synthese eines



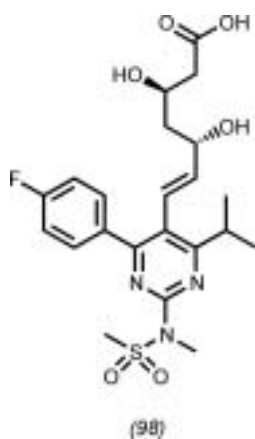
(94)



(95)

„Me-Too“-Präparates abschrecken. Die Wirkung von Arixtra beruht auf der Aktivierung des Antithrombin-III-Komplexes, der den Blutgerinnungsfaktor Xa inhibiert und dadurch indirekt auch die Synthese von Thrombin und Fibrin unterbindet. Einsatzgebiete liegen in der Prävention von venösen Thrombosen, Lungenembolien und anderen thrombotischen Erkrankungen.¹⁴⁵⁾

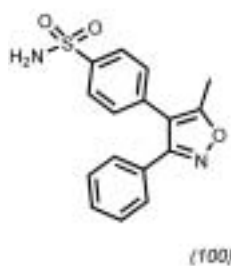
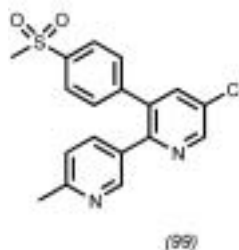
Nachdem der Lipidsenker Cerivastatin (Baycol/Lipobay) letztes Jahr auf Grund schwerer Nebenwirkungen (Rhabdomyolyse/Muskelschwäche mit Todesfolge) vom Hersteller Bayer vom Markt genommen wurde, wird die Neueinführung des ersten Superstatins, Rosuvastatin¹⁴⁶⁾ (Crestor) (98), das Astra-Zeneca von



Shionogi einlizensiert hat, von vielen Seiten mit Spannung verfolgt. Dabei handelt sich um den nunmehr in vivo effektivsten aller vermarktetten HMG-CoA(Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A)-Reduktase-Hemmer, der vor allem mit Atorvastatin (Lipitor/Sortis) von Pfizer konkurrieren wird. Schaut man sich die Umsatzzahlen des Weltmarktführers Lipitor (7 Milliarden Euro im Jahr 2001) an, wird die Tragweite einer erfolgreichen Markteinführung deutlich. Die seit den Achtziger Jahren bekannten HMG-CoA-Hemmer¹⁴⁷⁾ inhibieren die Cholesterinbiosynthese, indem sie die Bildung von Mevalonsäure aus HMG-CoA verhindern. Da die Ursache, die zum vermehrten Auftreten von Rhabdomyolyse bei Behandlung mit Cerivastatin im Vergleich zur Behandlung mit anderen auf dem Markt befindlichen Statinen geführt hat, nach wie vor nicht ab-

schließend geklärt ist, wird das Nebenwirkungsprofil von Rosuvastatin von den Behörden sicherlich genau beobachtet werden.

Bei den spezifischen Cyclooxygenase-2(COX-2)-Inhibitoren¹⁴⁸⁾ ist ein Wettkampf um die Marktdominanz entbrannt. Seit 1999 teilen sich die Firmen Merck und Pharmacia (Pfizer) dieses Marktsegment im Bereich der Nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), auf dem 2001 weltweit immerhin 6 Milliarden Euro umgesetzt wurden. Inhibitoren der Cyclooxygenase unterdrücken die Synthese von Prostaglandinen und anderen Entzündungsmediatoren und werden deshalb zur Behandlung entzündlicher Prozesse (z. B. rheumatoide Arthritis) und in der Schmerztherapie eingesetzt. Der Vorteil von Medikamenten mit einer spezifischen Hemmung der nur unter pathophysiologischen Bedingungen vorliegenden Isoform 2 der Cyclooxygenase liegt darin, dass diese geringere gastrointestinale Nebenwirkungen aufweisen. Mit den beiden Verbindungen Etoricoxib¹⁴⁹⁾ (Arcoxia) (99) und Valdecoxib¹⁵⁰⁾ (Bex-



tra) (100) haben nun im letzten Jahr die bisherigen Marktführer bereits die zweite Generation dieser Wirkstoffklasse auf den Markt gebracht. Für beide Substanzen werden verbesserte Eigenschaften wie gesteigerte Wirksamkeit oder höhere Spezifität geltend gemacht. In der Hauptsache scheint es bei den Neueinführungen aber um die Beherrschung eines Marktes zu gehen, auf den in

den nächsten Jahren etliche weitere Firmen drängen werden. Es sollte erwähnt werden, dass in einer klinischen Studie mit einem der bereits eingeführten COX-2-Hemmer ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen beobachtet wurde.

Henning Priepke, Gerhard Roth
Boehringer-Ingelheim
Henning.Priepke@
bc.boehringer-ingelheim.com
Gerald.Roth@
bc.boehringer-ingelheim.com

- 140) R. Capdeville, E. Buchdunger, J. Zimmermann, A. Matter, *Nature Rev. Drug Discovery* 2002, 1, 493; J. Zimmermann, *Nachr. Chem.* 2002, 50, 1084.
- 141) Warren Alpert Foundation Prize 2000 der Harvard Medical School; Bruce F. Chain Award 2002 der American Association of Cancer Research; Inventor of the Year Award 2002 der New York Intellectual Property Law Association Inc.; Sandmeyer Preis 2002 der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft; UCB Award for Excellence in Medicinal Chemistry 2002 der European Federation for Medicinal Chemistry.
- 142) M. Levin, N. D'Souza, J. Castaner, *Drugs Fut.* 2002, 27, 339; A. J. Barker, K. H. Gibson, W. Grundy, A. A. Godfrey, J. J. Barlow, M. P. Healy, J. R. Woodburn, S. E. Ashton, B. J. Curry, L. Scarlett, L. Henthorn, L. Richards, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11, 1911; A. E. Wakeling, S. P. Guy, J. R. Woodburn, S. E. Ashton, B. J. Curry, A. J. Barker, K. H. Gibson, *Cancer Reserch* 2002, 62, 5749.
- 143) P. Norman, A. Graul, J. Castaner, *Drugs Fut.* 2000, 25, 693.
- 144) C. A. A. van Boeckel, M. Petitou, *Angew. Chem.* 1993, 105, 1741, zit. Lit.
- 145) F. Liu, W. P. Bagley, R. C. Carroll, *Drugs* 2000, 3, 1088.
- 146) C. I. Carswell, G. L. Plöcker, B. Jarvis, *Drugs* 2002, 62, 2075; M. Watanabe, H. Koike, T. Ishiba, T. Okada, S. Seo, K. Hirai, *Bioorg. Med. Chem.* 1997, 5, 437.
- 147) D. Manns, *Pharm. unserer Zeit* 1999, 28, 147.
- 148) G. Dannhardt, L. Hahn, *Pharm. unserer Zeit* 2000, 29, 100.
- 149) L. A. Sorbera, R. M. Castaner, J. Silvestre, J. Castaner, *Drugs Fut.* 2001, 26, 346; D. Riendau, M. D. Percival, C. Brideau, S. Charleson, D. Dubé, D. Ethier, J.-P. Falgoutyret, R. W. Friesen, R. Gordon, G. Greig, J. Guay, J. Mancini, M. Ouellet, E. Wong, L. Xu, S. Boyce, D. Visco, Y. Girard, R. Prasad, R. Zamboni, I. W. Rodger, M. Gresser, A. W. Ford-Hutchinson, R. N. Young, C.-C. Chan, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 296, 558.
- 150) L. A. Sorbera, P. A. Leeson, J. Castaner, R. M. Castaner, *Drugs Fut.* 2001, 26, 133; J. T. Talley, D. L. Brown, J. S. Carter, M. J. Graneto, C. M. Koboldt, J. M. Masferrer, W. E. Perkins, R. S. Rogers, A. F. Shaffer, Y. Y. Zhang, B. S. Zweifel, K. Seibert, *J. Med. Chem.* 2000, 43, 775.

Bulk Products/Fine Chemicals/Commodities

◆ Ein neues Verfahren zur Herstellung von Propylenoxid auf der Basis von Wasserstoffperoxid und Propylen hat die BASF AG in Ludwigshafen entwickelt (Abbildung 40).¹⁵¹⁾ Vorteilhaft bei dem neuen Verfahren ist die Tatsache, dass als Koppelprodukt nur Wasser anfällt.

In einer Pilotanlage, die alle wichtigen Verfahrensstufen abbildet, wurden die für den Bau und Betrieb einer World-Scale-Anlage notwendigen Daten gesammelt und ausgewertet. Innerhalb der nächsten zwei Jahre soll über einen Standort für den Bau einer auf diesem Verfahren beruhenden Propylenoxid-Anlage entschieden werden, die über eine Kapazität von rund 250000 Jahrestonnen verfügen wird. Für das im Verfahren benötigte Wasserstoffperoxid ist eine Kooperation mit der Firma Solvay, Brüssel, vorgesehen.

Eine interessante Methode zum Aufbau von Verbindungen mit quartären Kohlenstoffatomen wurde von Mitsubishi Rayon publiziert (Abbildung 41).¹⁵²⁾ Optisch aktive Dioxolane (101) wurden in Gegenwart von Phasentransferkatalysatoren mit in situ erzeugtem Dichlorcarben umgesetzt ($\text{CHCl}_3/\text{NaOH}$, 50proz. NaOH, 80 °C). Das Carben insertiert unter Erhaltung der Stereochemie in die C-H-Bindung. Es resultierte in nahezu quantitativer Ausbeute das stereochemisch einheitliche Dichlormethyl-substituierte Dioxolan (102).

Aminosäuren und Amine können unter Verwendung von enantiomerenreinem Phenylglycinamid (103) als Hilfsreagenz über diastereoselektive Synthesen optisch aktiv synthetisiert werden (Abbildung 42).¹⁵³⁾ Kondensation des Phenylglycinamids (103) mit Aldehyden wie Pivaldehyd in Gegenwart von Kaliumcyanid führt zur Bildung des Aminonitrils (104). Aus dem Gleichgewicht fällt ein Diastereomer in hoher Reinheit aus. Hydrolyse des Nitrils mit Natronlauge führt zum Diamid (105), aus dem durch anschließende Abspaltung der Hilfsgruppe (katalytische Hydrierung) fast enantiomerenreines *tert*-Leucinamid (106) gewonnen wird.

Mit einer analogen Reaktionssequenz können auch optisch aktive Amine synthetisiert werden (Abbildung 43).¹⁵³⁾ Kondensation des Phenylglycinamids (107) mit Isobutyraldehyd und diastereoselektive Addition von Dialkylzink an das resultierende Imin (108) führen zum N-Alkyl-

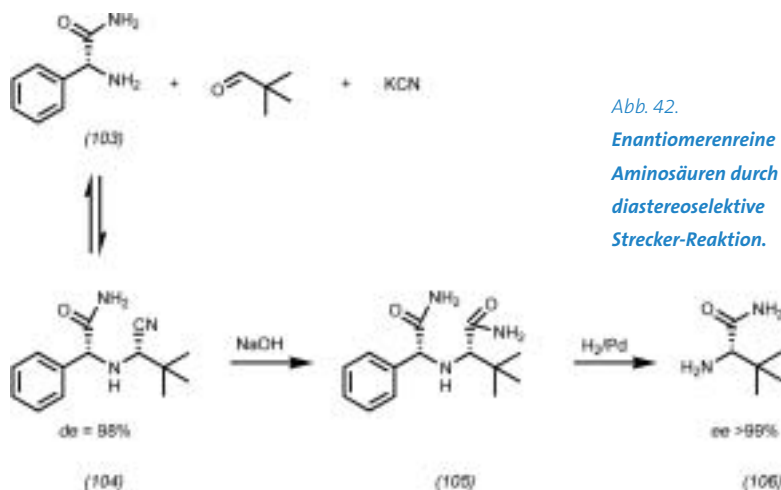


Abb. 42.

Enantiomerenreine Aminosäuren durch diastereoselektive Strecker-Reaktion.

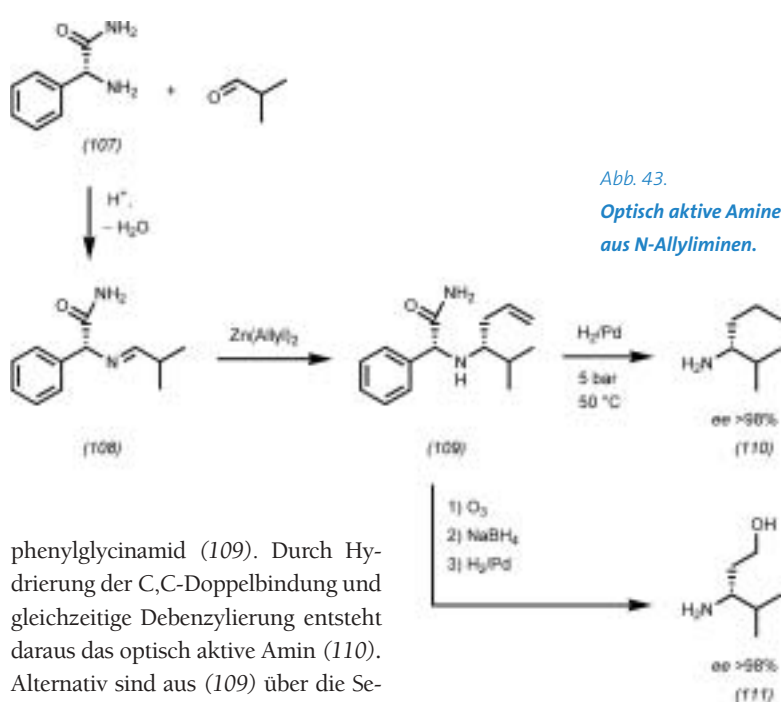


Abb. 43.

Optisch aktive Amine aus N-Allyliminen.

phenylglycinamid (109). Durch Hydrierung der C,C-Doppelbindung und gleichzeitige Debenzylierung entsteht daraus das optisch aktive Amin (110). Alternativ sind aus (109) über die Sequenz Ozonolyse/Boraratreduktion/Debenzylierung auch Aminoalkohole (111) zugänglich.

Klaus Ditrich
BASF AG, Ludwigshafen
klaus.ditrich@basf-ag.de

151) Nachr. Chem. 2002, 50, 809; Chemistry and Industry, 19. August 2002, 4.

152) Y. Masaki (Mitsubishi Rayon Co., Ltd. Japan), JP 2002/047229, 2002 [Chem. Abstr. 2002, 136, 167365]; Y. Masaki, H. Arasaki, M. Shiro, Chem. Lett. 2000, 1180.

153) W. H. J. Boesten, H. M. Moody, B. Kaptein, J. P. G. Seerden, M. Van der Sluis, B. De Lange, Q. B. Broxterman (DSM N. V., Niederlande), WO 2001 / 042173, 2001 [Chem. Abstr. 2001, 135, 33646].