

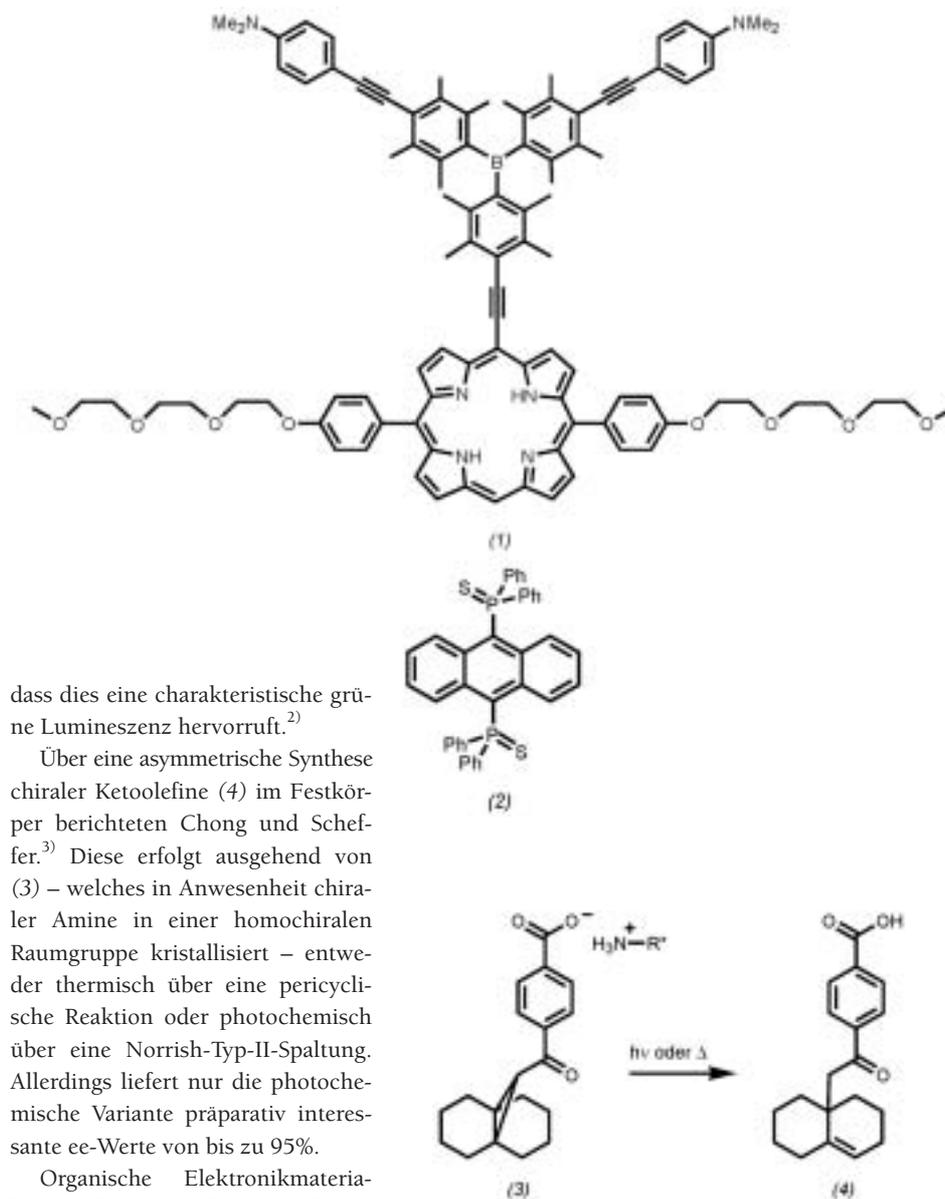
Organische Chemie 2003

Katalyse, Peptidchemie und Nanostrukturen bargen einige der Perlen aus organisch-chemischer Forschung: Kombinatorische Ligandenoptimierung, H-Verbrückung einzähliger zu zweizähligen Liganden, Diels-Alderase- Aktivitäten im molekularen Detail, ein 36-er Peptid zur Behandlung von Aids, totalsynthetisch in 106 Stufen hergestellt, ein 21-er Peptid mit Lasso-Struktur, Kohlenstoffnanoröhren als elektromechanische Lager.

◆ Der Jahresrückblick 2003 wurde von 26 Autoren erstellt, deren Namen sich bei den jeweiligen Beiträgen finden. Als Koordinator fungierte Reinhard Brückner, Universität Freiburg, ebenso wie in bezug auf die Vorab- oder ausführlichere Veröffentlichung der „Organik-Highlights“ auf der website <http://www.chemie.uni-freiburg.de/orgbio/brueckner/liebig/hlts.php> der Liebig-Vereinigung für Organische Chemie, die seit 2002 von Stefan Müller, ebenfalls Universität Freiburg, betreut wird. Die wichtigsten Entwicklungen aus der Sicht unserer amerikanischen Kollegen: „Chemistry Highlights 2003“: S. Borman, *Chem. Eng. News* 2003, December 22, 39 – 50.

Organische Festkörper/ Organische Materialien

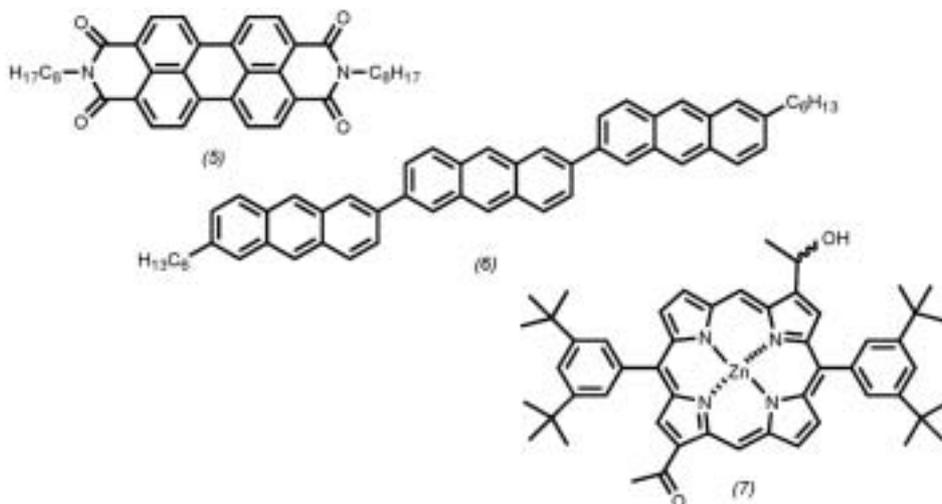
◆ Zahlreiche Arbeiten haben sich auch in diesem Jahr mit Fluoreszenzsensoren beschäftigt. Während die meisten dieser Sensoren, z. B. der Fluorid-Sensor (1), rationalen Konzepten der Supramolekularen Chemie entstammen¹⁾ und in Lösung eingesetzt werden, führt der Zufall – die Untersuchung unerwarteter Leuchteffekte – zu einfacheren und sehr viel substratspezifischeren Festkörper-Fluoreszenzsensoren. Ihmels und Stalke fanden, dass die Kavitäten in kristallinem (2) mit hoher Selektivität Toluol aufnehmen und



dass dies eine charakteristische grüne Lumineszenz hervorruft.²⁾

Über eine asymmetrische Synthese chiraler Ketoolefine (4) im Festkörper berichteten Chong und Scheffer.³⁾ Diese erfolgt ausgehend von (3) – welches in Anwesenheit chiraler Amine in einer homochiralen Raumgruppe kristallisiert – entweder thermisch über eine pericyclische Reaktion oder photochemisch über eine Norrish-Typ-II-Spaltung. Allerdings liefert nur die photochemische Variante präparativ interessante ee-Werte von bis zu 95%.

Organische Elektronikmaterialien werden immer besser und viel-



fältiger. Das Perylenbisimid (5) hat die bislang höchste n-Ladungsträgermobilität für einen organischen Halbleiter,⁴⁾ und oligomere Anthracene (6) sind eine aussichtsreiche Substanzklasse mit hohen p-Ladungsträgermobilitäten.⁵⁾ Interessant erscheint auch der biomimetische Ansatz von Balaban und Mitarbeitern zur Herstellung funktioneller Farbstoffaggregate aus dem Porphyrin (7), welche Photosensibilisatoren für TiO₂-Solarzellen darstellen.⁶⁾

Frank Würthner
Universität Würzburg
wuertchner@chemie.uni-wuerzburg.de

- 1) Y. Kubo, M. Yamamoto, M. Ikeda, M. Takeuchi, S. Shinkai, S. Yamaguchi, K. Tamao, *Angew. Chem.* 2003, 115, 2082–2086.
- 2) Z. Fei, N. Kocher, C. J. Mohrschladt, H. Ihmels, D. Stalke, *Angew. Chem.* 2003, 115, 807–811.
- 3) K. Chong, J. R. Scheffer, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 4040–4041.
- 4) P. R. Malenfant, C. Dimitrakopoulos, J. D. Gelorme, L. L. Kosbar, T. Graham, A. Curioni, W. Andreoni, *Appl. Phys. Lett.* 2002, 80, 2517–2519.
- 5) K. Ito, T. Suzuki, Y. Sakamoto, D. Kubota, Y. Inoue, F. Sato, S. Tokito, *Angew. Chem.* 2003, 115, 1191–1194.
- 6) T. S. Balaban, A. D. Bhise, M. Fischer, M. Linke-Schaetzl, C. Roussel, N. Vanthuyne, *Angew. Chem.* 2003, 115, 2190–2194.

Nanostrukturen und Nanoarchitektur

◆ Eine wichtige Rolle bei der Konstruktion von Nanoarchitekturen spielten auch dieses Jahr wieder die Kohlenstoffnanoröhren. Zettl und Mitarbeitern ist es gelungen, einen Motor mit einer Achse aus einer mehrwandigen Kohlenstoffnanoröhre (MWNT) auf einem Chip aufzubringen und durch ein elektrisches Wechselfeld in gerichtete Rotation zu versetzen (Abbildung 1).⁷⁾

Auch die Erkennung von Nanotubes macht Fortschritte. Endständig peptidfunktionalisierte einwandige Nanoröhren (SWNTs) werden von DNA-Fragmenten mit „sticky ends“ in Lösung erkannt – ein Schritt in Richtung einer Hybridtechnologie aus Bio- und Kohlenstoffmaterialien.⁸⁾

Zur Sortierung der meist sehr he-

terogenen SWNT-Proben stellten Krupke und Hennrich et al. ein elektrophoretisches Verfahren vor, mit dem sich metallische und halbleitende SWNTs separieren lassen.⁹⁾ Eine solche Differenzierung gelingt auch chemisch, durch selektive Funktionalisierung der metallischen Nanoröhren mit Diazoniumsalzen.¹⁰⁾

Eine einfache Festphasensynthese von MWNTs stammt von Vollhardt et al.¹¹⁾ Die gewünschten Nanoröhren bilden sich beim Erhitzen der metallorganischen Vorstufe (8) und können in hoher Ausbeute isoliert werden.

Eine wichtiges Anwendungsgebiet organischer Nanostrukturen ist die Herstellung von Farbdisplays. Chemiker der Universitäten Köln und München haben in Zusammenarbeit mit der Covion Organic Semiconductors GmbH elektrolumineszente Polymere aus einer Lösung als Film abgeschieden und durch photoresistanaloge Technologie auf der Oberfläche strukturiert. Der Ansatz erscheint praxistauglich und ausbaufähig; ein dreifarbiges Prototyp-Display liegt vor.¹²⁾

Anke Krüger, Rainer Herges
Universität Kiel
akruenger@oc.uni-kiel.de
rherges@oc.uni-kiel.de

- 7) A. M. Fennimore, T. D. Yuzvinsky, W.-Q. Han, M. S. Fuhrer, J. Cumings, A. Zettl, *Nature* 2003, 424, 408–410.
- 8) K. A. Williams, P. T. M. Veenhuizen, B. G. de la Torre, R. Eritja, C. Dekker, *Nature* 2002, 420, 761–761.
- 9) R. Krupke, F. Hennrich, H. von Löhneysen, M. M. Kappes, *Science* 2003, 301, 344–347.

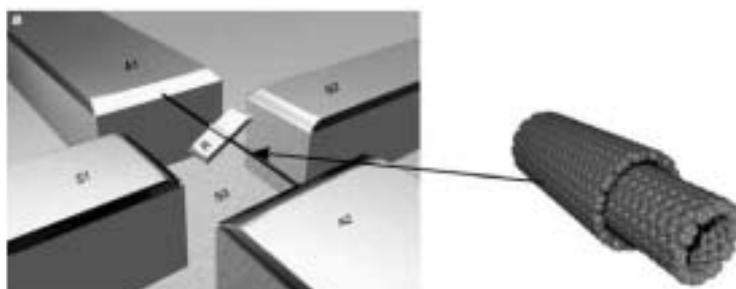
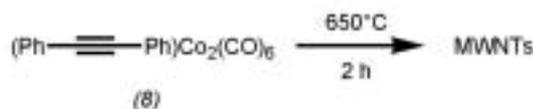


Abb. 1. Mehrwandige Kohlenstoffnanoröhre als Motorenachse.

Zum Einsatz von Kohlenstoffnanoröhren in der Mikroelektronik siehe auch T. Hertel, *Nachr. Chem.* 2003, 52, 137–140.

- 10) M. S. Strano, C. A. Dyke, M. L. Usrey, P. W. Barone, M. J. Allen, H. Shan, C. Kittrell, R. H. Hauge, J. M. Tour, R. E. Smalley, *Science* 2003, 301, 1519–1522.
- 11) V. S. Iyer, K. P. C. Vollhardt, R. Wilhelm, *Angew. Chem.* 2003, 115, 4515–4519.
- 12) C. D. Müller, A. Falcou, N. Reckefuss, M. Rojahn, V. Wiederhirm, P. Rudati, H. Frohne, O. Nuyken, H. Becker, K. Meerholz, *Nature* 2003, 421, 829–832.

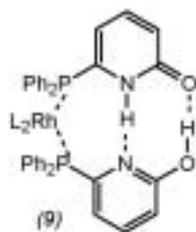
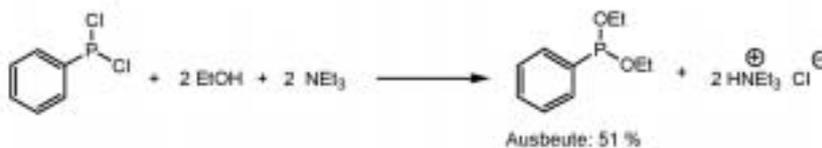
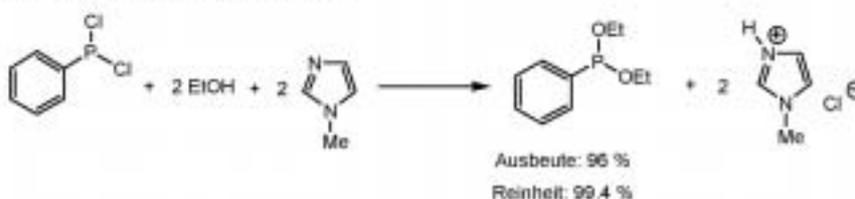


Abb. 3. Hydroformylierungskatalysatoren auf Basis von H-Brücken.

Säureabtrennung als Salz



Säureabtrennung als ionische Flüssigkeit



Bulk Products / Fine Chemicals / Commodities

◆ 1,3-Propandiol, die Diolkomponente in einem Terephthalsäure-Polyester („Sorona“) der Firma DuPont, kann aus nachwachsenden Rohstoffen¹³⁾ (nicht gezeigt) oder auf der Basis fossiler Brennstoffe (Ethylenoxid, Synthesegas) hergestellt werden (Abbildung 2).

Neuere Arbeiten der Shell zeigen, dass bei der Ethylenoxidvariante anstelle von Edelmetallkatalysatoren auch einfacherere Systeme auf der Basis von Co- und Fe-Verbindungen die gesuchte Transformation katalysieren können.¹⁴⁾ So ist bereits die Mischung von $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ und $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ in Gegenwart von *N,N*-Dimethyldodecylamin als Promotor katalytisch aktiv (Abbildung 2).

Aus der Arbeitsgruppe von Breit, Freiburg, stammt ein kreativer Ansatz zur Auffindung von Liganden für Hydroformylierungskatalysatoren.¹⁵⁾ Breit nutzt Wasserstoffbrücken als „klammerndes“ Element in der Synthese rigider Ligandensysteme für aktive Metalle, z. B. im Rh-Komplex (9) (Abbildung 3). In ersten Arbeiten stellten die neuen Katalysatoren ihre Leistungsfähigkeit in Hydroformylierungen unter Beweis.¹⁵⁾

Die besonderen Eigenschaften von ionischen Flüssigkeiten nutzt die BASF AG und hat ihr darauf ba-

sierendes Verfahren zum Patent angemeldet.¹⁶⁾ Bei Reaktionen, in denen Säuren frei werden, setzt man Amine ein, die ein ionisch-flüssiges Ammoniumsalz bilden. Das Salz kann bei ca. 70°C flüssig ausgetragen werden. Vergleichsbeispiele zeigten, dass die beschriebene Variante gegenüber der „traditionellen Fahrweise“ höhere Ausbeuten und Selektivitäten liefert (Abbildung 4).

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

13) <http://www.aas.org/meetings>;
<http://www.eurekalert.org> (Suchbegriff: „sorona“).

14) K. D. Allen, T. G. James, J. F. Knifton, J. B. Powell, L. H. Slaugh, P. R. Wieder (Shell Internationale Research Maatschappij B. V., Niederlande), WO 2002/094437, 2002 [Chem. Abstr. 2003, 138, 5839].

15) B. Breit, W. Selche, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 6608–6609.

16) M. Volland, V. Seitz, M. Maase, M. Flores, R. Papp, K. Massonne, V. Stegmann, K. Halbritter, R. Noe, M. Bartsch, W. Siegel, M. Becker, O. Huttenloch (BASF AG), WO 2003/062251, 200 [Chem. Abstr. 2003, 139, 149757].

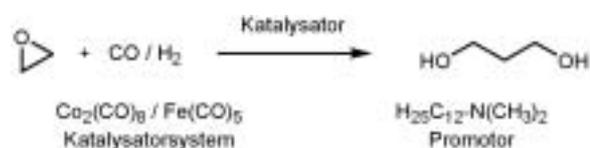


Abb. 2. Katalysatorsystem der Shell zur Synthese von 1,3-Propandiol aus Ethylenoxid und Synthesegas.

Pharmazeutika

◆ Dieser Rückblick konzentriert sich auf die in den Augen der Autoren wichtigsten Neuzulassungen des letzten Jahres. Im Jahr 2003 – wie auch 2001/2002 – wurde nur eine geringe Zahl von NCEs (= new chemical entities) in Umlauf gegeben; allerdings dürfte damit die Talsohle erreicht sein.

In enger Kooperation von Hochschule und Industrie wurde an der Duke University Enfuvirtid (Fuzeon), ein Peptid aus 36 Aminosäuren zur Behandlung von HIV-1 Infektionen, vom C-Terminus von HIV-1-Typ gp41 abgeleitet und zusammen mit Roche/Trimeris entwickelt und auf den Markt gebracht.¹⁷⁾ Die Synthese ist mit 106 Schritten extrem aufwendig, was angesichts der hohen therapeutischen Bedeutung mehr als gerechtfertigt erscheint. Nach subkutaner Gabe verhindert Enfuvirtid

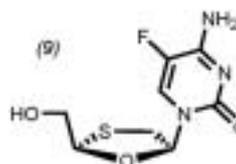
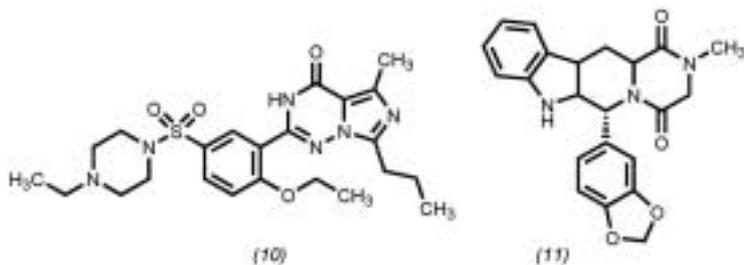


Abb. 4. Vergleich von Säureabtrennung als Salz oder als ionische Flüssigkeit.



die Fusion des Virus mit den Immunzellen und eröffnet erstmals ein extrazelluläres Behandlungsprinzip für AIDS.

Die intrazelluläre reverse Transkription ist das klassische Target für antiretrovirale Wirkstoffe. Diesem Prinzip folgt Emtricitabin (Emtriva, Vermarktung: Gilead) (9), ein neues Nucleosid-Analogon, das auf Arbeiten an der Emory University zurückgeht.¹⁸⁾ Seine gute Verträglichkeit macht es zum idealen Kandidaten in der Kombinationstherapie für AIDS-Patienten. Zudem wird der Einsatz in Hepatitis-B-infizierten Patienten geprüft.

Nach der vielbeachteten Einführung von Pfi-zers Viagra vor fünf Jahren wurden 2003 zwei weitere PDE-5-Inhibitoren gegen Potenzstörungen zugelassen. Strukturell eng mit Viagra verwandt, zeigt Bayers Vardenafil (Levitra, CoMarketing mit Glaxo) (10) allerdings ein verbessertes Selektivitätsprofil für die relevante PDE-5-Isoform und könnte daher weniger Nebenwirkungen aufweisen.¹⁹⁾ Icos vermarktet zusammen mit Eli Lilly Tadalafil (Cialis) (11), einen ebenfalls sehr selektiven PDE-5-Inhibitor, der sich zudem durch lange Wirkdauer auszeichnet.²⁰⁾

Henning Priepeke, Roland Pfau
Boehringer-Ingelheim, Biberach
Henning.Priepeke@bc.boehringer-ingelheim.com, Roland.Pfau@bc.boehringer-ingelheim.com

- 17) C. T. Wild, D. C. Shugars, T. K. Greenwell, C. B. McDanal, T. J. Matthews, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91, 9770–9774.
18) L. S. Jeong, R. F. Schinazi, J. W. Beach, H. O. Kim, S. Nampalli, K. Shanmuganathan, A. J. Alves, A. McMillan, C. K. Chu, R. Mathis, J. Med. Chem. 1993, 36(2), 181–195.
19) L. A. Sorbera, L. Martin, X. Rabasseda, J. Castaner, Drugs Fut. 2001, 26, 141–144.
20) L. A. Sorbera, L. Martin, P. A. Leeson, J. Castaner, Drugs Fut. 2001, 26, 15–19.

Festphasensynthesen

◆ Zwei Zielrichtungen prägen die Festphasensynthese: die Methodenentwicklung und die Anwendung dieser wichtigen und etablierten Technik auch in der Synthese komplexer Systeme.

In der Methodenentwicklung gilt der Forschungseifer besonders immer komplexeren Reaktionen am Träger. Dazu gehören vornehmlich Heterocyclensynthesen wie die Synthese chiraler Piperidine,²¹⁾ Indol-synthesen nach Fischer²²⁾ oder Bar-

toli²³⁾ oder über Palladium-katalysierte Reaktionen.²⁴⁾

Strukturell diverse Substanzbibliotheken bauen Schreiber et al. nun so auf.²⁵⁾ Eine Kollektion unterschiedlicher substituierter Furane wird mit einer einzigen Reagenzkombination in so verschiedenartige Systeme wie offenkettige Verbindungen, Mono- oder Bicyclen umgelagert (Abbildung 5).

Bibliotheken von Naturstoffen, von Naturstoff-Derivaten²⁶⁾ oder von Naturstoff-Analoga gilt besonderes Interesse, stellt doch gerade die Natur hochselektive Wirkstoffe bereit. Kiessling et al. gingen in ihrer Festphasensynthese für C-Lektin-spezifische, glycomimetische Liganden von Chinasäure aus, die sie am festen Träger modifizierten. Aus einer 192 Substanzen starken Bibliothek konnten zehn Verbindungen identifiziert werden, die eine ähnlich große Affinität wie α -Methylmannosid zeigten (Abbildung 6).²⁷⁾

Cyclische, natürlich vorkommende komplexe Peptide wie Scytalidamid A²⁸⁾ sind ebenfalls Zielstrukturen von Festphasensynthesen geworden. Im Fall von Scytalidamid A ist die Synthese sogar so rasch durchgeführt worden, dass sie zeitgleich mit der Struktur publiziert wurde.²⁸⁾

Stefan Bräse
Universität Karlsruhe (TH)
braese@ioc.uka.de

21) G. Zech, H. Kunz, Angew. Chem. 2003, 115, 811–815.

22) C. Rosenbaum, C. Katzka, A. Marzini, H. Waldmann, Chem. Commun. 2003, 1822–1823.

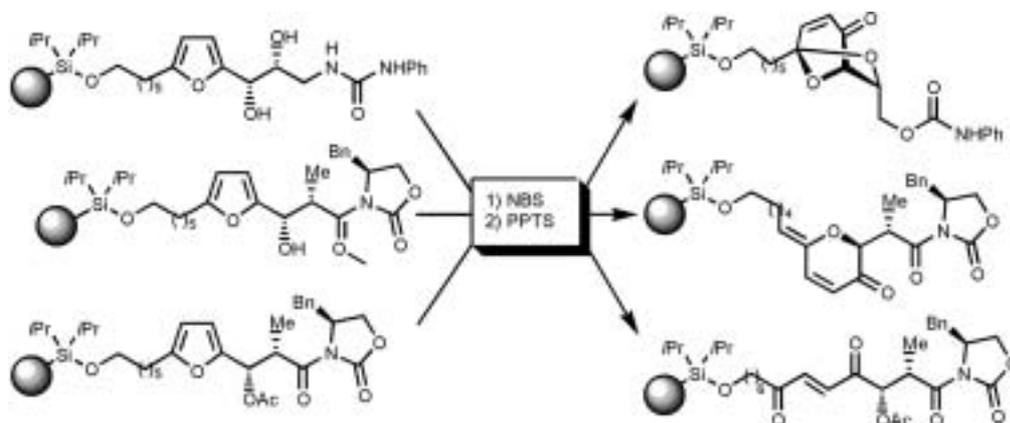


Abb. 5.
Synthese von Substanzbibliotheken nach Schreiber et al.²⁵⁾

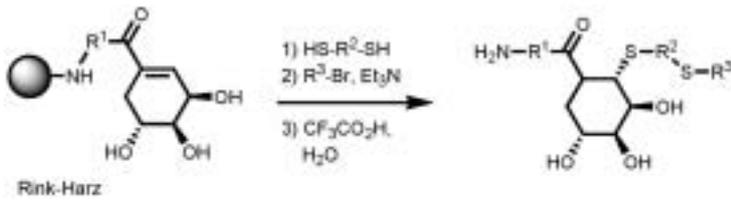


Abb. 6. Festphasensynthese von glycomimetischen Liganden.²⁷⁾

23) K. Knepper, S. Bräse, *Org. Lett.* 2003, 5, 2829–2832.

24) K. Yamazaki, Y. Nakamura, Y. Kondo, *J. Org. Chem.* 2003, 68, 6011–6019.

25) M. D. Burke, E. M. Martin, S. L. Schreiber, *Science* 2003, 302, 613–618.

26) P. Cironi, I. Manzanares, F. Albericio, M. Alvarez, *Org. Lett.* 2003, 5, 2959–2962.

27) M. C. Schuster, D. A. Mann, T. J. Buchholz, K. M. Johnson, W. D. Thomas, L. L. Kiessling, *Org. Lett.* 2003, 5, 1407–1410.

28) W. Gu, R. B. Silverman, *J. Org. Chem.* 2003, 68, 8774–8779, zit. Lit.

den jedoch zunehmend Eingang in die Kohlenhydratchemie, wie jetzt Inazu und Mitarbeiter zeigten (Abbildung 7).³¹⁾ Das ausgedehnte hochfluorierte „Etikett“ (18) hält selbst so große Strukturen wie Oligosaccharide in fluorierten Lösungsmitteln. Mit seiner Hilfe gelang die Synthese des Trisaccharids (17) mit erfreulich geringem Reinigungsaufwand auf der letzten Stufe.

Ein völlig andersartiges Konzept zur rationelleren Planung und

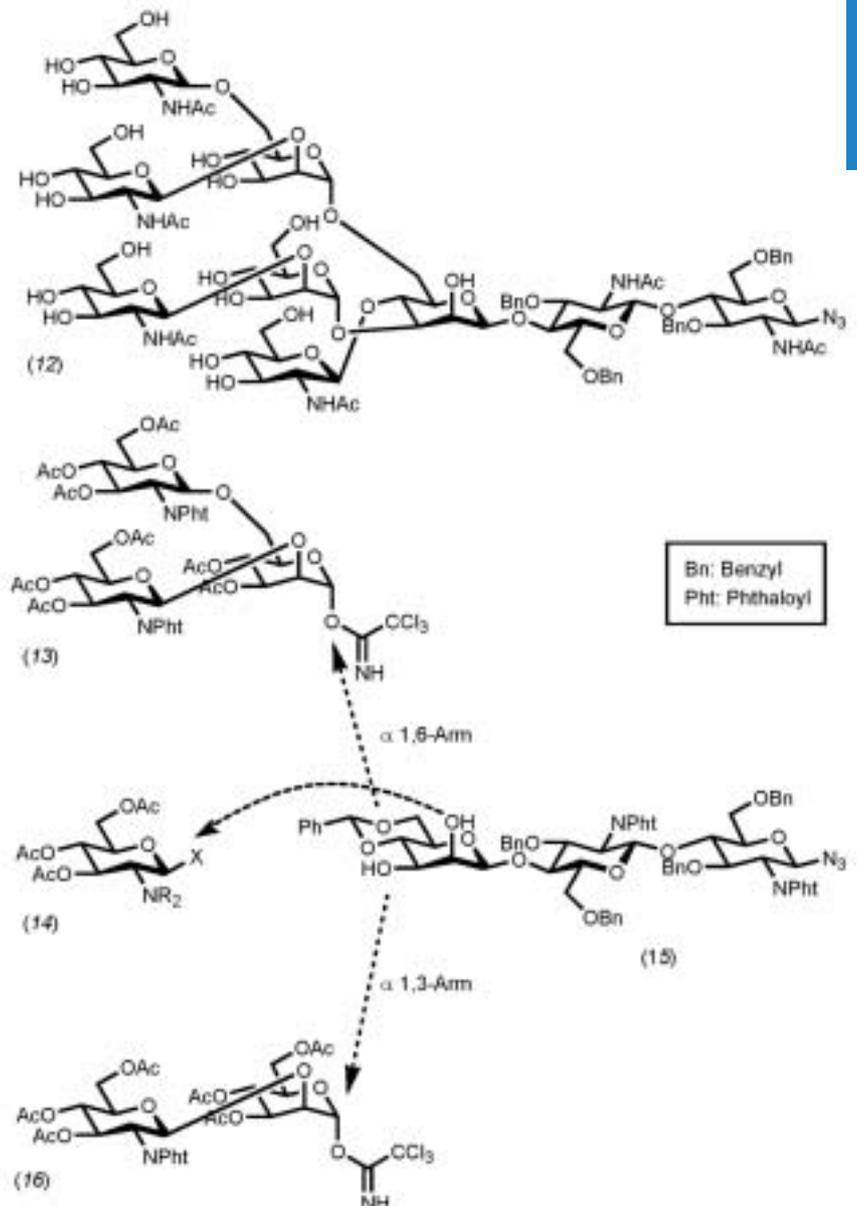
Durchführung von Oligosaccharid-synthesen geht auf Wong und Mitarbeiter zurück.³²⁾ Diese Gruppe entwickelte eine programmierbare Ein-Topf-Oligosaccharidsynthese zur Diversifizierung von Zuckerdomänen des Glycopeptid-Antibiotikums Vancomycin, wobei die durch Glycosyldonorgruppen und Schutzgruppen einstellbaren Reaktivitäten der Glycosylacceptoren und -donoren ausgenutzt werden. Diese Arbeit ist im Kontext eines gesteigerten und breiteren Interesses für die Bedeutung von Glycanstrukturen in Glykokonjugaten wie dem Vancomycin zu sehen.^{33,34)}

Andreas Kirschning
Universität Hannover
andreas.kirschning@
oci.uni-hannover.de →

Oligosaccharide

◆ Oligosaccharide auf Zelloberflächen spielen eine überragende Rolle bei Zell-Zell-Interaktionen, Zelladhäsion und immunogener Zellerkennung.²⁹⁾ Die Synthese dieser Strukturen bleibt eine Herausforderung. Die Arbeitsgruppe von Unverzagt³⁰⁾ widmete sich der modularen Synthese von multiantennären N-Glycanen des „Bisecting“-Typs (12), die wichtige Bestandteile der eukaryotischen Zelloberfläche sind. Wegen der β -1,4-GlcNAc-Verknüpfung und eines überfrachtet beladenen, zentralen β -Mannosids fordern diese Glycane weiterhin die präparativ arbeitenden Kohlenhydratchemiker besonders heraus. Als wohl gewählte Bausteine dienten die Saccharide (13)–(16). Die Arbeit offenbarte die optimale Beladungsreihenfolge am zentralen Mannosid, die Erfolg verspricht.

Allerdings ist es dringend geboten, die Oligosaccharidsynthese in der gesamten Führung effizienter zu gestalten. Die Festphasensynthese von Oligosacchariden hat in diesem Kontext bisher nicht zu einer allgemein anwendbaren Vereinfachung geführt, so wie sie für die Peptid- und Nucleinsäuresynthese Gültigkeit hat. Moderne, für die Synthese in Lösung entwickelte „enabling techniques“ fin-



- 29) A. Varki, *Glycobiology* 1993, 3, 97–130.
 30) H. Weiss, C. Unverzagt, *Angew. Chem.* 2003, 115, 4389–4392.
 31) T. Miura, K. Goto, D. Hosaka, T. Inazu, *Angew. Chem.* 2003, 115, 2093–2097.
 32) T. K. Ritter, K.-Kong, T. Mong, H. Liu, T. Nakatani, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* 2003, 115, 4805–4808.
 33) H. C. Losey, J. Jiang, J. B. Biggins, M. Oberthür, X.-Y. Ye, S. D. Dong, D. Kahne, J. S. Thorson, C. T. Walsh, *Chem. Biol.* 2002, 9, 1305–1314.
 34) D. Hoffmeister, G. Dräger, K. Ichinose, J. Rohr, A. Bechthold, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 4678–4679.

Peptide und Peptidomimetika

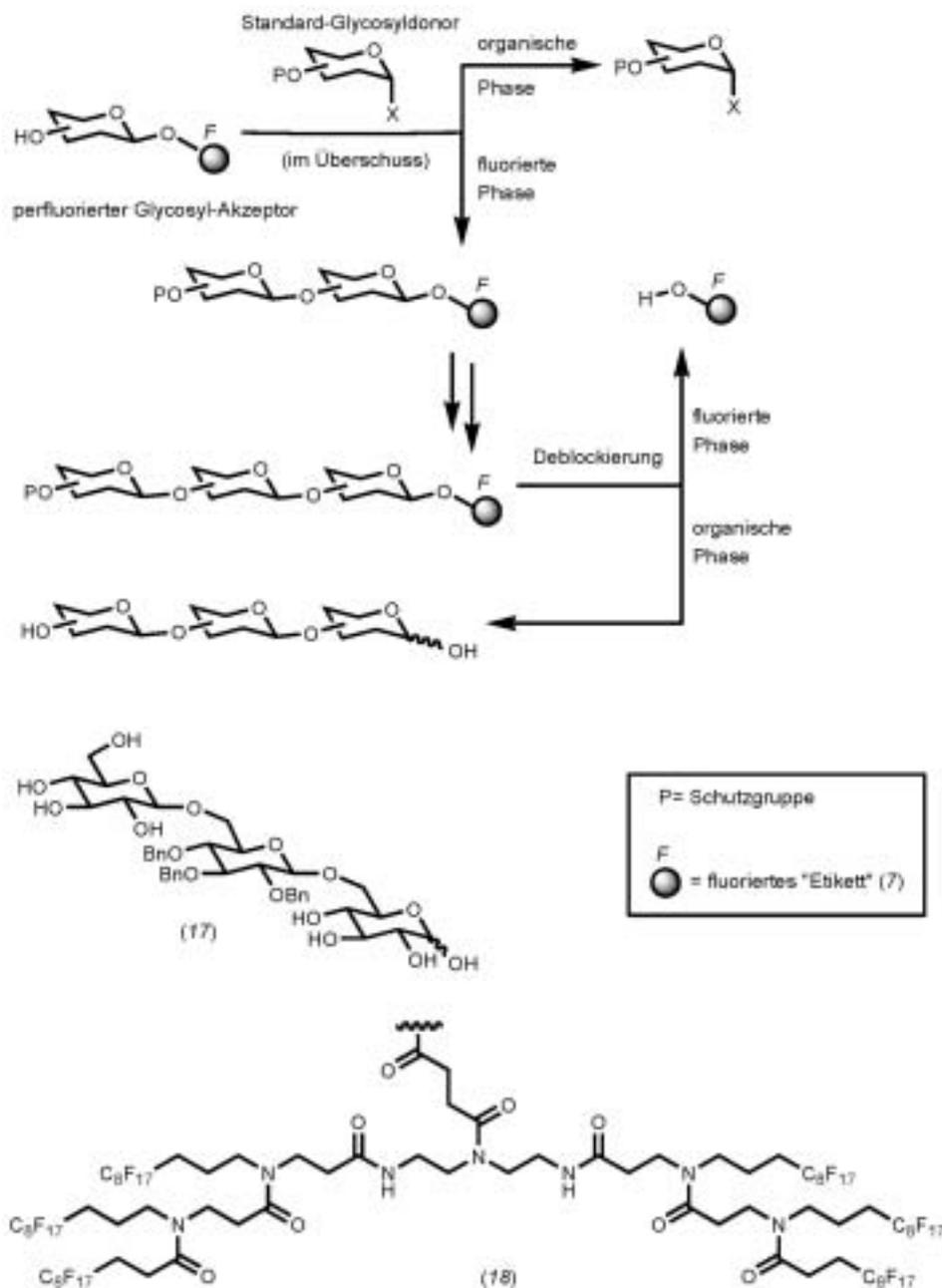
◆ Die Orthogonalität von Schutzgruppen ist nicht nur in der Peptidsynthese essentiell,³⁵⁾ und die Entwicklung neuer Schutzgruppen, die unabhängig von weiteren im Molekül vorhandenen Schutzgruppen oder Linkern chemoselektiv abgespalten werden können, ist nach wie vor von aktuellem Interesse. Die Wellenlängen-abhängige Labilität (chromatische Orthogonalität) pho-

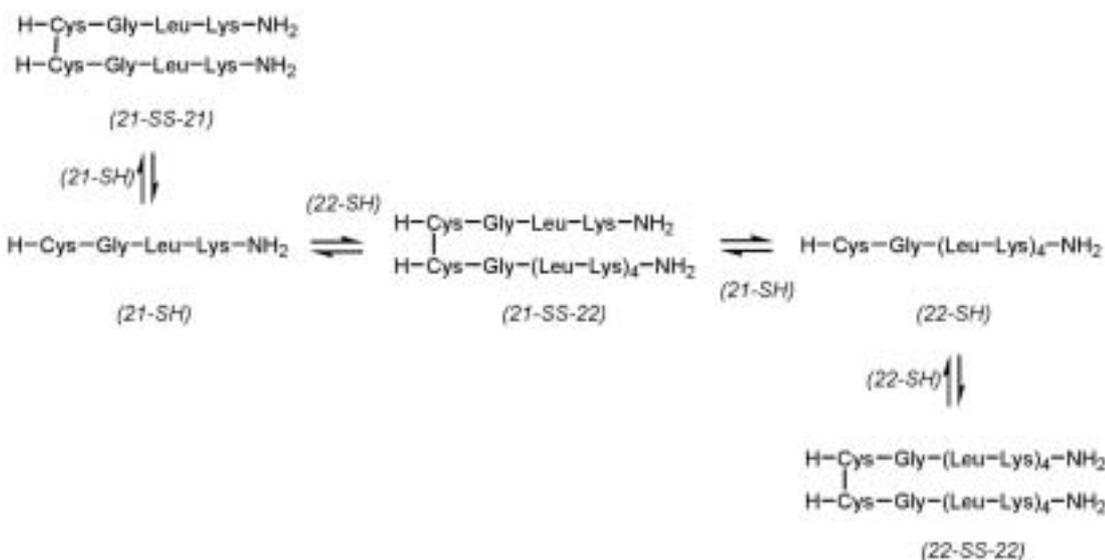
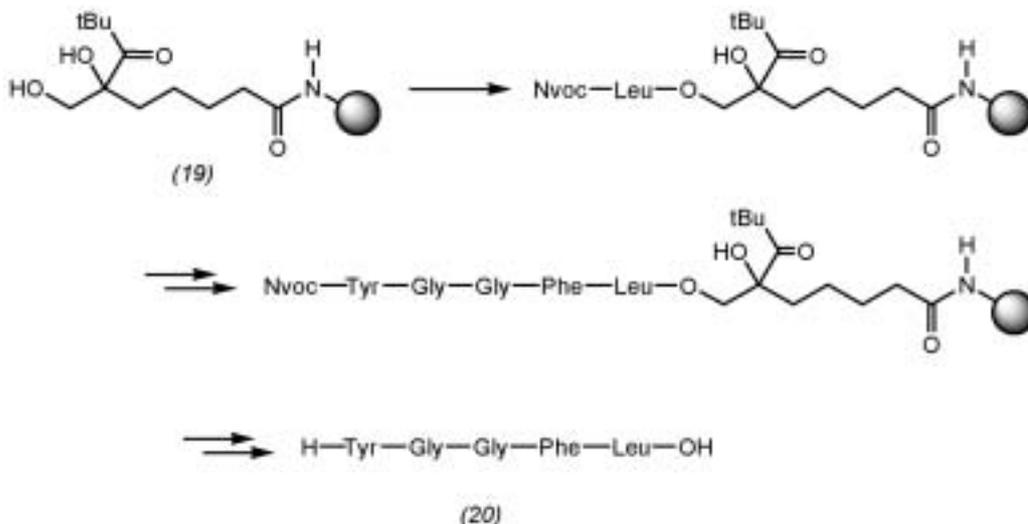
tochemisch abspaltbarer Schutzgruppen und/oder Linker erlaubt die simultane Verwendung photolabiler Linker und photolabiler temporärer Schutzgruppen und ihre sequenzielle Photolyse. Die Umsetzung dieses Konzepts zeigt die Kombination von Nvoc {für [(Nitroveratryl)methyl]oxycarbonyl, also (4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzyloxy)carbonyl} ($h\nu_1 = 360$ nm) als temporärer Schutzgruppe mit dem photosensitiven *tert*-Butylketon-Linker (19) ($h\nu_2 = 305$ nm) im Zuge einer Synthese des Pentapeptids (20).³⁶⁾

Orthogonalität ist ebenfalls gefragt, wenn Peptide oder andere Wirkstoffe immobilisiert werden sollen. Die Staudinger-Ligation ist ein wirkungsvolles Werkzeug, um Peptide chemisch an Oberflächen (z. B. Glasoberflächen) zu binden: Nach der Synthese an einem Safety-catch-Harz werden die Peptide C-terminal modifiziert und gleichzeitig abgespalten. Dabei wird eine Azidogruppe eingeführt, die mit einem auf einer Glasoberfläche immobilisiertem Phosphin reagiert.³⁷⁾

Die dynamische kovalente Chemie ist ein wichtiges Prinzip auch in biologischen Systemen und dient der Optimierung und Fehlerkorrektur. β -Faltblatt-Modellpeptide bilden nur unter reversiblen, dynamischen Bedingungen bevorzugt ein thermodynamisch stabiles zwei-strängiges β -Faltblatt-Homodimer, das über eine Disulfidbrücke verknüpft ist. Die Peptid-Einzelstränge unterschiedlicher Länge (21-SH), ein Tetrapeptid, und (22-SH), ein Decapeptid, bestehen aus alternierenden Leucin- und Lysinresten, die ein amphiphiles β -Faltblatt stabilisieren. N-Terminale Cys-Reste benötigen, Gly-Reste steuern konformative Flexibilität bei. Während unter irreversiblen Bedingungen eine statistische Mischung aus (21-SS-21), (21-SS-22) und (22-SS-22) entsteht, wird unter reversiblen Bedingungen (Glutathion-Redoxsystem) das Homodimer (22-SS-22) bevorzugt. Dies führen die Autoren auf nicht-kovalente Präorganisation aufgrund von molekularer Erkennung der beiden Peptidketten (22-SH) zurück.³⁸⁾

Abb. 7. Oligosaccharidsynthese in fluorierter Phase.





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

Porphyrine und andere Pyrrolfarbstoffe

◆ „Sensors, photonics, organic materials, receptors, shape-selective catalysis“ – Schlagworte wie diese beschreiben den verstärkten Trend zur anwendungsorientierten Porphyrinforschung. Hier konzentriert sich das Interesse auf die Verwendung isomerer, kontrahierter und expandierter Porphyrine^{39a)} und Cyclo[x]-pyrrole,^{39b)} deren Zahl exponentiell zunimmt. Klassische Reaktionen bei unkonventionellen Polypyrrolsystemen führen dabei immer wieder zu überraschenden Beobachtungen. So wird bei der Metallierung des C₃₈-Dioxocyclooctapyrrols (23) das neuartige C₃₇-Spirodiporphyrin (24) erhalten.^{40a)} Eine ähnlich komplexe

Reaktion ist die Umwandlung von meso-Tetraarylporphyrin unter Friedel-Crafts-Bedingungen zum Spirodimer (25).^{40b)}

Trotz aller Fortschritte bei komplexen Cyclopyrrolen existieren immer noch weiße Flecken auf der Landkarte der einfachen Porphyrine. So wurden die Stammverbindungen (30) und (31) erst jetzt durch Kondensationsreaktionen mit Dipyrromethan (26) bzw. mit Tripyrran (29) oder alternativ und selektiver durch Substitution von in situ aus (27) durch Desalkylierung generiertem Porphin (28) zugänglich.⁴¹⁾

Obwohl die säurekatalysierte Kondensation von Dipyrromethanen problembehaftet ist, entwickelt sich ihr Anwendungsspektrum weiter. Ihre Azidolyse kann durch Katio-

35) N. Sewald, H.-D. Jakubke, *Peptides: Chemistry and Biology*, Wiley-VCH, Weinheim, 2002.

36) M. Kessler, R. Glatthaar, B. Giese, C. G. Bochet, *Org. Lett.* 2003, 5, 1179–1181.

37) M. Köhn, R. Wacker, C. Peters, H. Schröder, L. Soulère, R. Breinbauer, C. M. Niemeyer, H. Waldmann, *Angew. Chem.* 2003, 115, 6010–6014.

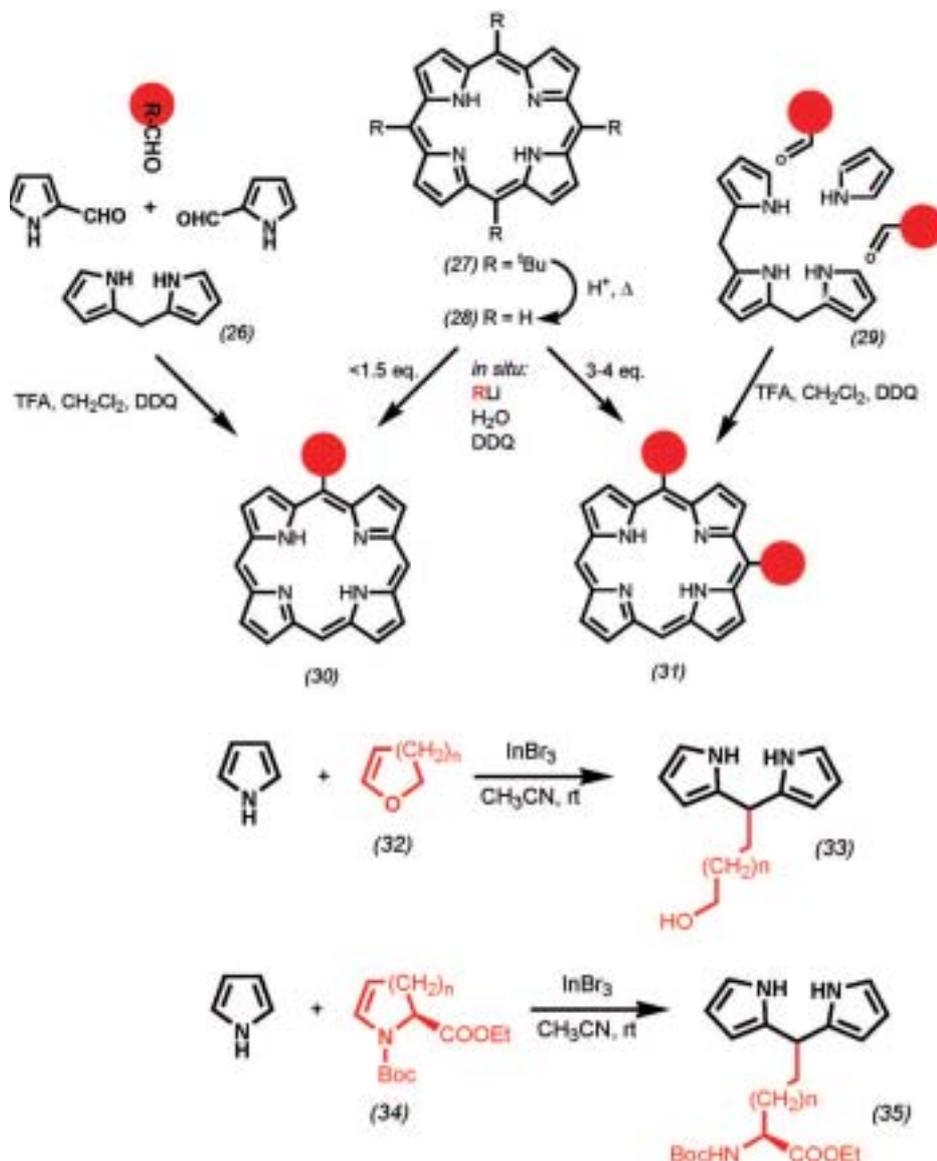
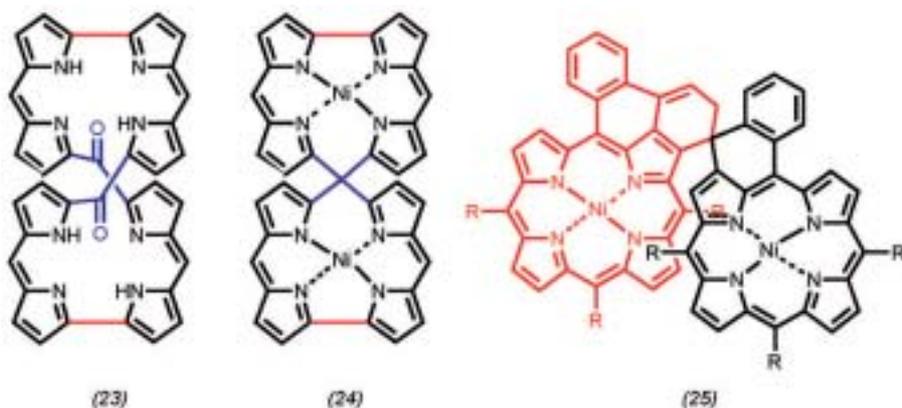
38) Y. Krishnan-Ghosh, S. Balasubramanian, *Angew. Chem.* 2003, 115, 2221–2223.

enaustauscherharze unterdrückt werden,^{42a)} und insbesondere für Corrole^{42b)} und expandierte Porphyrine^{42c)} sind sie wichtige Ausgangsstoffe. Besonders attraktiv ist eine Dipyrromethansynthese, die auf der Reaktion von Pyrrol mit cyclischen

Enolethern (32) oder Encarbamaten (34) beruht.⁴³⁾ In Gegenwart von InBr_3 bilden sich Derivate mit Alkohol- (33) bzw. Aminosäurefunktion (35) in der Seitenkette: ein leichter Zugang zu Porphyrinen mit funktionalisierten Alkylresten.

Mathias O. Senge
Universität Potsdam

mosenge@chem.uni-potsdam.de



- 39) a) T. K. Chandrashekar, S. Venkatraman, *Acc. Chem. Res.* 2003, 36, 676–691. b) J. L. Sessler, S. Camiolo, P. A. Gale, *Coord. Chem. Rev.* 2003, 240, 17–55.
- 40) a) E. Vogel, M. Michels, L. Zander, J. Lex, N. S. Tuzun, K. N. Houk, *Angew. Chem.* 2003, 115, 2964–2969. b) C. Jeandon, R. Ruppert, S. Richeter, H. J. Callot, *Org. Lett.* 2003, 5, 1487–1489.
- 41) S. Hatscher, M. O. Senge, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 157–160.
- 42) a) R. Naik, P. Joshi, S. P. Kaiwar, R. K. Deshpande, *Tetrahedron* 2003, 59, 2207–2213. b) R. A. Decreau, J. P. Collman, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 3323–3327. c) R. Taniguchi, S. Shimizu, M. Suzuki, J.-Y. Shin, H. Furuta, A. Osuka, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 2505–2507.
- 43) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, P. S. P. Reddy, K. S. Reddy, P. N. Reddy, *Synlett* 2003, 417–419.

Heterocyclen

◆ Konzeptionell neuartige Synthesestrategien auch für klassische Heterocyclen und die Entwicklung neuer funktioneller heterocyclischer π -Elektronensysteme nahmen im Jahr 2003 eine zentrale Rolle ein.

Eindrucksvoll ist die von Trost et al.⁴⁴⁾ entwickelte Ein-Topf-Sequenz aus Ru-katalysierter En-In-Addition und Pd-katalysierter asymmetrischer allylischer Alkylierung zum enantio- und diastereoselektiven Aufbau von fünf- und sechsgliedrigen N- und O-Heterocyclen (Abbildung 8).

Durch geschickte Kombination einer Ti-katalysierten Hydroaminierung von Alkinen mit einer intramolekularen Pd-katalysierten N-Arylierung der intermediär gebildeten Imine konzipierten Doye et al.⁴⁵⁾ eine elegante, flexible Synthese von Indolen im Ein-Topf-Verfahren (Abbildung 9).

Die Gruppe von Romano Orru⁴⁶⁾ stellte eine sequentielle Vierkomponentensynthese von N^3 -substituierten 1,4-Dihydropyrimidinen vor, die über eine Sequenz aus Nitriladdition, Horner-Emmons-Olefinierung und abschließender Aza-Diels-Alder-Reaktion verläuft (Abbildung 10).

Auch bei heterocyclischen funktionellen π -Elektronensystemen gab es 2003 Interessantes zu vermeiden.

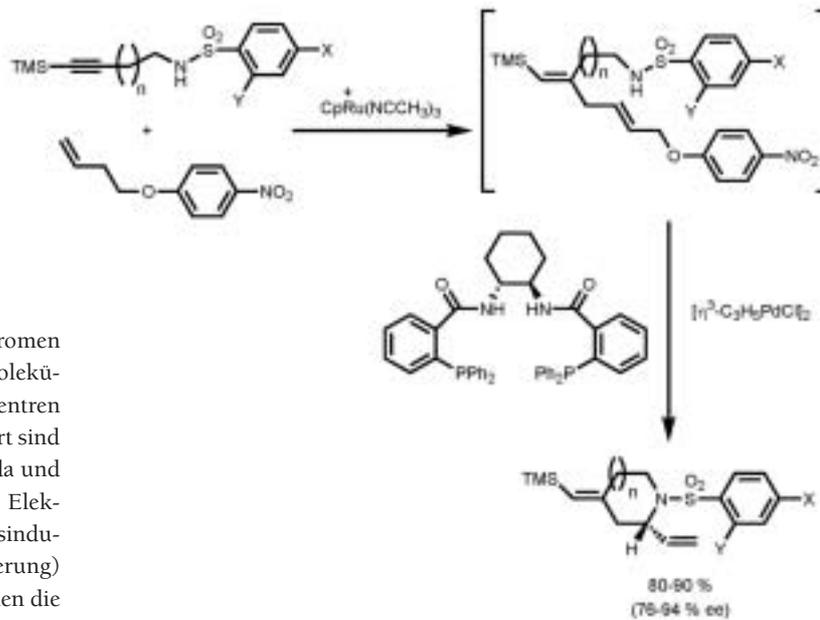


Abb. 8.
Sequenz aus Ru-katalysierter En-En-Addition und Pd-katalysierter asymmetrischer allylischer Alkylierung.

Neben der üblichen photochromen Schaltung bei Irie-Schalter-Molekülen,⁴⁷⁾ deren reaktive C-Zentren thienyl- oder phenylsubstituiert sind (Abbildung 11), stießen Branda und Peters⁴⁸⁾ unerwartet auf eine Elektrochromie (also spannungsinduzierte reversible Farbveränderung) ihres Isomerenpaars: sie konnten die Ringöffnung durch elektrochemische oder chemische Oxidation katalysieren.

Bryce et al.⁴⁹⁾ synthetisierten und untersuchten eine stabile Tetrathiafulvalen(TTF)-Tetracyanquinodimethan(TCNQ)-Diade (Abbildung 12), die eine kleine HOMO-LUMO-Lücke aufweist und somit einen einfachen thermisch angeregten Elektronentransfer ermöglicht.

Thomas J. J. Müller
Universität Heidelberg
Thomas_JJ.Mueller@urz.uni-heidelberg.de

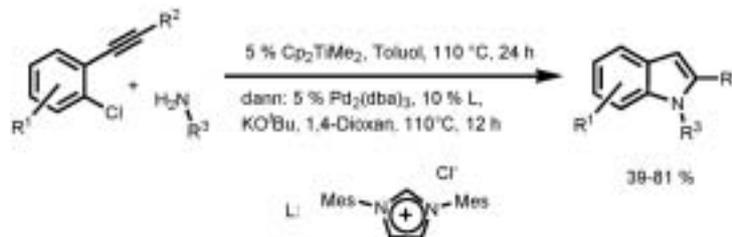


Abb. 9.
Eine katalytische Indolsynthese im Ein-Topf-Verfahren.

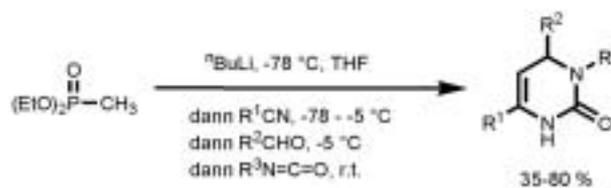


Abb. 10.
Vierkomponentensynthese von N²-substituierten Dihydropyrimidinen.

- 44) B. M. Trost, M. R. Machacek, Angew. Chem. 2002, 114, 4887–4891.
45) H. Siebeneicher, I. Bytschkov, S. Doye, Angew. Chem. 2003, 115, 3151–3153.
46) D. J. Vugts, H. Jansen, R. F. Schmitz, F. J. J. de Kanter, R. V. A. Orru, Chem. Commun. 2003, 2594–2595.
47) Übersicht: M. Irie, Chem. Rev. 2000, 100, 1685–1716.
48) A. Peters, N. R. Branda, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 3404–3405.
49) D. F. Perepichka, M. R. Bryce, C. Pearson, M. C. Petty, E. J. L. McInnes, J. P. Zhao, Angew. Chem. 2003, 115, 4784–4787.

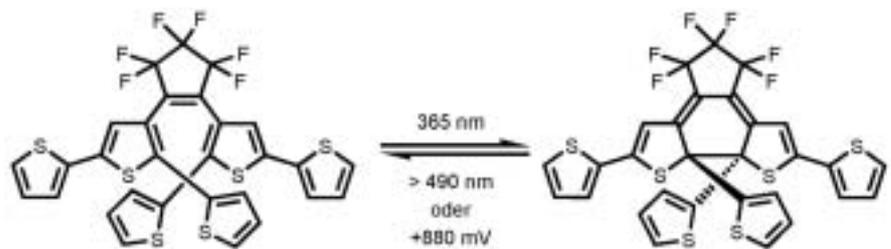


Abb. 11.
Elektrochromie in photochromen Dithienylcyclopenten.

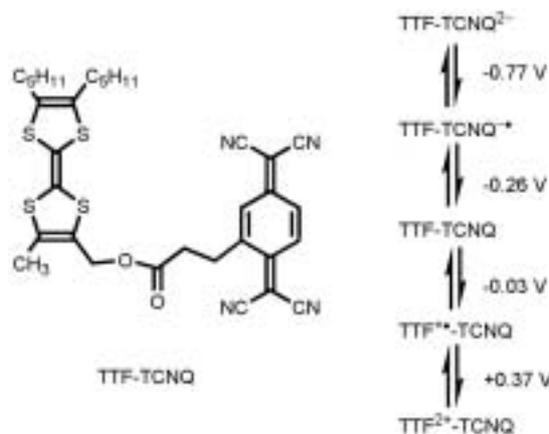


Abb. 12.
Eine TTF-TCNQ-Diade mit extrem kleiner HOMO-LUMO-Lücke.

Photochemie

◆ Photochemische Schlüsselschritte sind ideal geeignet, komplexe Strukturen in Naturstoffen oder Naturstoffgerüsten aufzubauen. Dazu gab es auch im Jahr 2003 wieder sehr schöne Beispiele. Booker-Milburn et al. generierten durch eine formale intramolekulare [5+2]-Photocycloaddition des Succinimids (37) mit hoher Stereoselektivität die Ringe A und B des tetracyclischen Ringsystems (38) von Neotuberostemonin.⁵⁰ Das Succinimid wurde in sechs Stufen und 28% Ausbeute aus dem Diol (36) synthetisiert.

Die [2+2]-Photocycloaddition ist aus der organischen Photochemie nicht wegzudenken. Es gab 2003 u. a. die Entdeckung der Tetronate als neuer Klasse sehr flexibler Substrate,⁵¹ eine Anwendung in der Synthese des zentralen Cyclobutanonfragments von Solanoeclepin A⁵² sowie eine Nutzung der Norbornadien-Quadricyclan-Reaktion zur Schaltung von Ionentransportern.⁵³ In der Patermö-Büchi-Chemie unterstrichen

Griesbeck et al. durch ²H-magnetische Isotopeneffekte⁵⁴ die Bedeutung der Elektronenspins für die Selektivität von Triplett-Photoreaktionen.⁵⁵ Ein Aufbau von Pyrrolizidinalkaloiden basiert auf der Oxadi- π -methan-Umlagerung von Chinulidinen, z. B. (39).⁵⁶ Das tricyclische Produkt (40) lässt sich leicht öffnen, was zu bicyclischen Zielverbindungen, z. B. (41), führt.

Die zunehmende Bedeutung von H-Brücken für eine Selektivitätskontrolle in photochemischen Reaktionen wird deutlich durch neuere Arbeiten zur Lenkung der Stereoselektivität⁵⁷ und der Regioselektivität.⁵⁸

Zum Abschluß sei noch die ungewöhnliche Kombination einer metallorganischen Reaktion mit einer photochemisch induzierten Umlagerung erwähnt. Durch nucleophile Addition an den Phenylring aus lithiierten N-Benzylbenzamidin entstanden Enolate (42) lagern photochemisch je nach Substitutionsmuster im Sinne einer [1,3]-Verschiebung zu einem Norcaradien (43) oder in einer Kombination aus [1,3]-Verschie-

bung und Norcaradien-Ringöffnung zu einem Cycloheptatrien (44) um.⁵⁹

Thorsten Bach

Technische Universität München

Thorsten.Bach@ch.tum.de

50) K. I. Booker-Milburn, P. Hirst, J. P. H. Charmant, L. H. J. Taylor, *Angew. Chem.* 2003, 115, 1680–1682.

51) M. Kemmler, T. Bach, *Angew. Chem.* 2003, 115, 4973–4975.

52) B. T. B. Hue, J. Dijkink, S. Kuiper, K. K. Larson, F. S. Guziec, Jr., K. Goubitz, J. Fraanje, H. Schenk, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Org. Biomol. Chem.* 2003, 1 (Advance Article).

53) T. Winkler, I. Dix, P. G. Jones, R. Herges, *Angew. Chem.* 2003, 115, 3665–3668.

54) A. G. Griesbeck, S. Bondock, P. Cygon, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 9016–9017.

55) Übersicht: A. G. Griesbeck, *Synlett* 2003, 451–472.

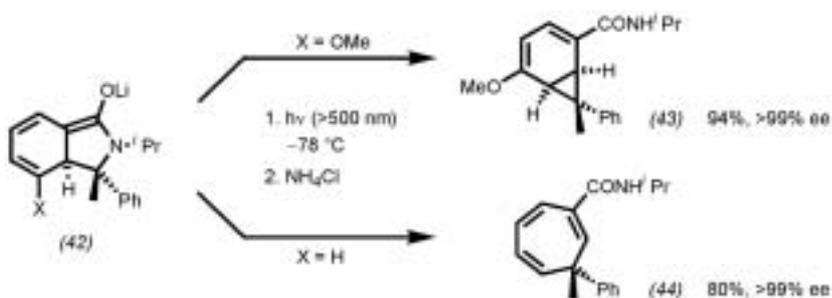
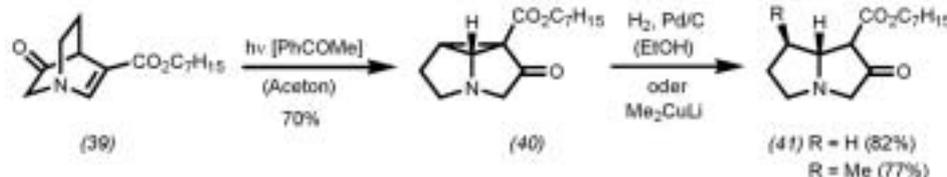
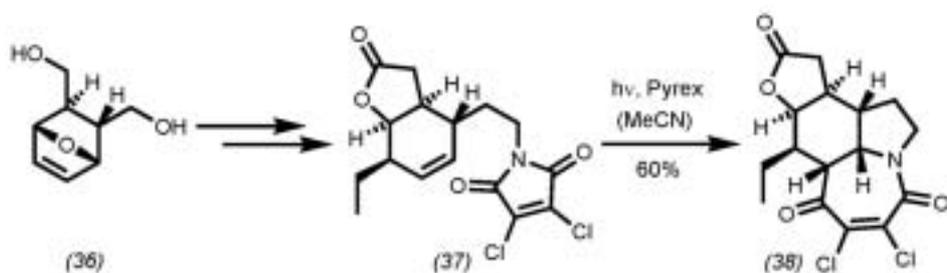
56) C. K. McClure, A. J. Kiessling, J. S. Link, *Org. Lett.* 2003, 5, 3811–3813.

57) Beispiele: a) D. F. Cauble, V. Lynch, M. J. Krusche, *J. Org. Chem.* 2003, 68, 15–21.

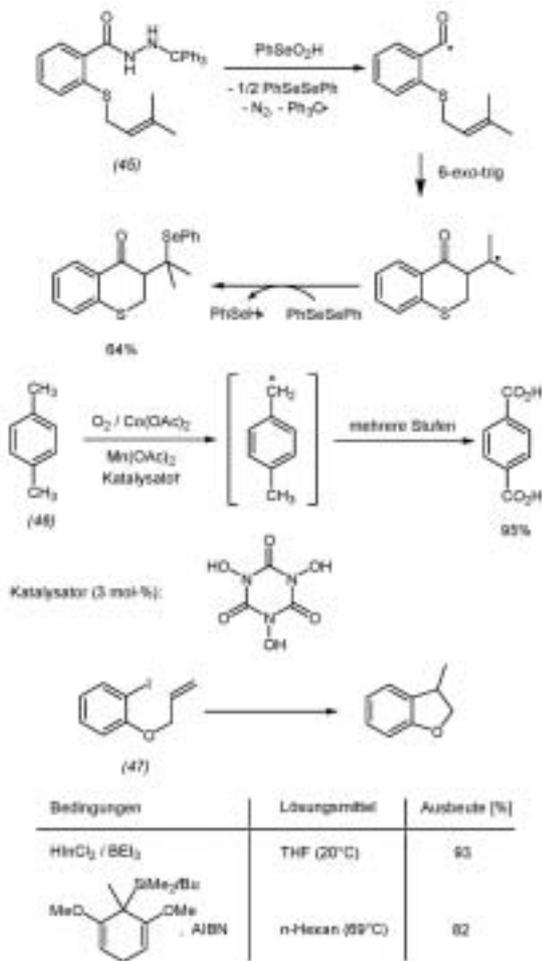
b) B. Grosch, N. O. Orlebar, E. Herdtweck, W. Massa, T. Bach, *Angew. Chem.* 2003, 115, 3822–3824.

58) Beispiele: a) N. D. McClenaghan, C. Absalon, D. M. Bassani, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 13004–13005. b) W. G. Skene, E. Couzigné, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* 2003, 9, 5560–5566.

59) J. Clayden, F. E. Knowles, C. J. Menet, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 9278–9279.

Radikalchemie⁶⁰

◆ Im vergangenen Jahr erhielt die Kohlenstoffradikal-Chemie wichtige Impulse aus der Entwicklung neuer Radikalvorläufer, Mediatoren und Synthesemethoden (Abbildung 13). So eröffnet die Oxidation von N-Triphenylmethylhydraziden, z. B. (45), mit phenylseleniger Säure einen Zugang zu Acyl-Radikalen.⁶¹ Wirkungsvolle katalytische Methoden zur Radikalerzeugung wurden für aerobe Oxidationen methylsubstituierter Aromaten, z. B. (46), entdeckt.⁶² Silylierte 1,4-Cyclohexadiene,⁶³ HgCl₂, HInCl₂⁶⁴ und Diethylphosphinoxid⁶⁵ bewährten sich als Zinn-freie Mediatoren für radikalische Reduktionen, z. B. im Zuge von Cyclisierungen der Aryliodide (47) bzw. (48). Oxidative Ringöffnungen von Cyclopropylsilylethern wie (50) eröffneten einen einfachen Zugang zu



tricyclischen Ethern via radikalvermittelter Kaskadenreaktionen.⁶⁶⁾

Heteroradikal-Reaktionen lassen sich für Synthesen heterocyclischer Zielmoleküle wie *epiallo*-Muscarin⁶⁷⁾ oder (51)⁶⁸⁾ (siehe Seite 278, Abbildung 14b) nutzen. Zusätzlich gelang die Entwicklung einer Methode zur diastereoselektiven Ethinylierung sekundärer Iodhydrine wie (52) (Abbildung 14a).⁶⁹⁾ In der stereoselektiven Synthese kamen planar- sowie axialchirale Chromaren-Komplexe wie (53)⁷⁰⁾ und optisch aktive Mediatoren wie (54)⁷¹⁾ zum Einsatz.

Heinrich Heydt und Jens Hartung
Technische Universität Kaiserslautern
hartung@chemie.uni-kl.de

- 60) Übersichten: T. R. Rheault, M. P. Sibi, *Synthesis* 2003, 803–819. K. C. Majumdar, P. K. Basu, *Heterocycles* 2002, 57, 2413–2439.
61) S. Bath, N. M. Laso, H. Lopez-Ruiz, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* 2003, 204–205.
62) Y. Ishi, S. Sakaguchi, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* 2003, 61, 1056–1063.

- 63) A. Studer, S. Amrein, F. Schleth, T. Schulte, J. C. Walton, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 5726–5733.
64) K. Tamaki, S. Mikami, H. Yorimitsu, H. Shinokubo, K. Oshima, *Tetrahedron* 2003, 59, 6627–6635.
65) T. A. Khan, R. Tripoli, J. J. Crawford, C. G. Martin, J. A. Murphy, *Org. Lett.* 2003, 5, 2971–2974.
66) K. I. Booker-Milburn, J. L. Jones, G. E. M. Sibley, R. Cox, J. Meadows, *Org. Lett.* 2003, 5, 1107–1109.

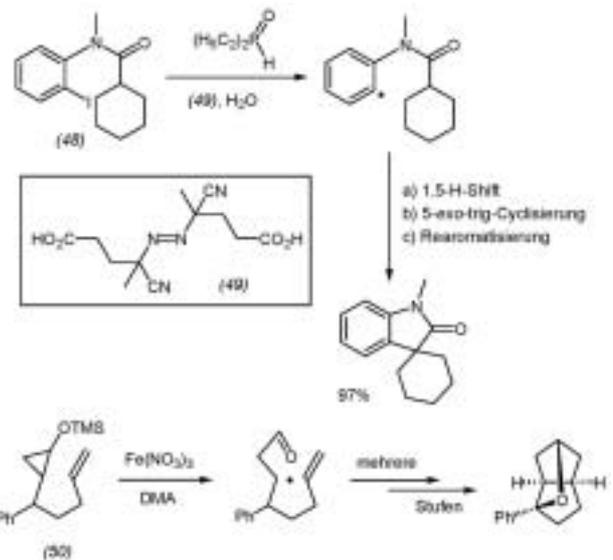


Abb. 13. Neue Methoden und neue Mediatoren zur Generierung von Kohlenstoff-Radikalen in der Synthese.

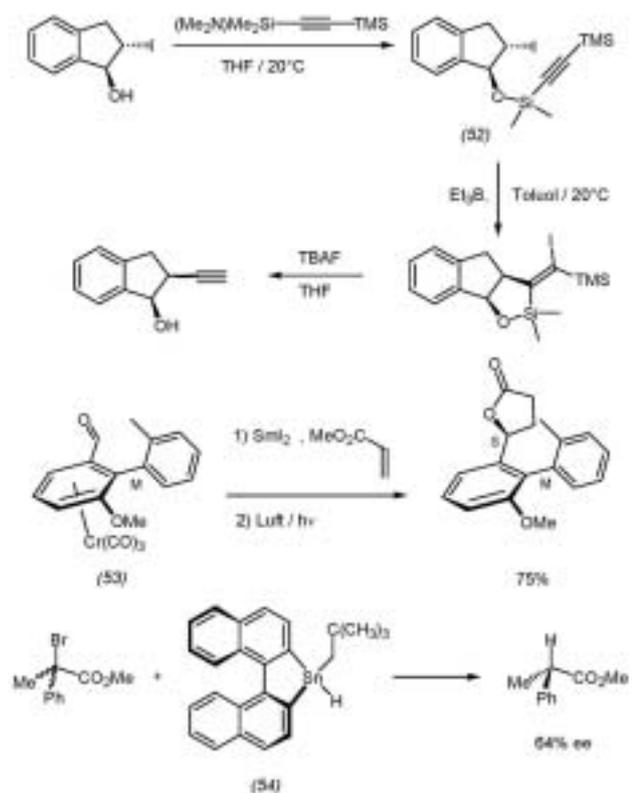
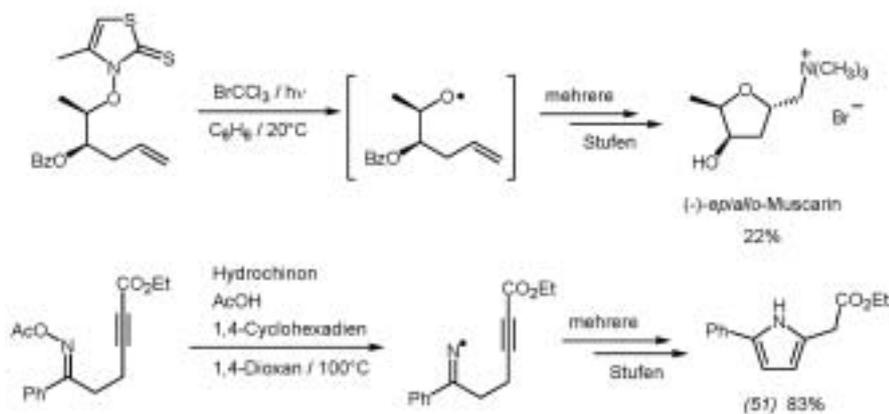


Abb. 14. a) Neuentwicklungen in der Synthese mit Heteroradikalen.^{69–71)}

- 67) J. Hartung, R. Kneuer, *Tetrahedron: Asymmetry* 2003, 14, 3019–3031.
68) M. Yoshida, M. Kitamura, K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2003, 76, 2003–2008.
69) M. Sueda, S. Ichikawa, A. Matsuda, S. Shuto, *J. Org. Chem.* 2003, 68, 3465–3475.
70) Y. Tanaka, t. Sakamoto, K. Kamikawa, M. Uemura, *Synlett* 2003, 519–521.
71) M. Blumenstein, M. Lemmler, A. Hayen, J. O. Metzger, *Tetrahedron Asymmetry* 2003, 14, 3069–3077.

Abb 14. b) Neuentwicklungen in der Synthese mit Hetero-radikalen.^{67, 68)}

Computational Organic Chemistry

◆ Die theoretischen Untersuchungen in der Organischen Chemie waren im Jahr 2003 von einer hitzigen Diskussion über den Ursprung der Rotationsbarrieren in einfachen Systemen geprägt – mit dem Paradebeispiel der Rotationsbarriere des Ethans. Das Argument der Bindungselektronen-Repulsion (Pauli-Abstoßung), das einen so prominenten Platz in den meisten Lehrbüchern einnimmt, darf stark angezweifelt werden. Eine in ihrer Wichtigkeit sehr wahrscheinlich höher einzuschätzende Wechselwirkung, die Hyperkonjugation ($\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma_{C-H}^*$, Abbildung 15), wird meistens vernachlässigt, und um deren Bedeutung ging letztlich die wissenschaftliche Auseinandersetzung. Die Wichtigkeit dieser Ergebnisse ist nicht zu unterschätzen, denn diese Wechselwirkungen bestimmen nicht nur die konformativen Präferenzen in Alkanen,⁷²⁾ Aminosäuren und Peptiden,⁷³⁾ sondern auch in gesättigten Heterocyclen (über den analogen anomeren Ef-

fekt)⁷⁴⁾ und reaktiven Intermediaten wie Peroxy-Radikalen.⁷⁵⁾ Die genaue Kenntnis dieser Wechselwirkung und deren gezielte Beeinflussung sind auch essentiell für das Verständnis von Diastereoselektivitäten in Übergangszuständen.

Auslöser der schon 2001 angefangenen Diskussion war eine Veröffentlichung von Goodman und Pophristic, in der bestätigt wurde, dass die Hyperkonjugation in Ethan die dominante Wechselwirkung ist. Deren Bestätigung des hyperkonjugativen Konzepts mit Weinholds Natural Bond Orbital Analysis (NBO-Analyse) blieb nicht kritiklos, denn das repulsive Modell ist einfacher zu erklären. So argumentieren Bickelhaupt und Baerends (BB),⁷⁶⁾ dass das NBO-Modell die Hyperkonjugation „künstlich“ bevorzugt und bei anderer theoretischer Handhabung das umgekehrte Bild entstünde. Allerdings sind diese Argumente leicht angreifbar, da intramolekulare Charge-transfer-Phänomene und kooperative Resonanzphänomene durch die Analyse von BB nicht richtig beschrieben

werden. Hinzu kommt, dass die Nichtorthogonalität dieser Methode zu großen Unsicherheiten in der physikalischen Interpretation führt.⁷⁷⁾

Peter R. Schreiner

Justus-Liebig-Universität Gießen

prs@org.chemie.uni-giessen.de

72) V. Pophristic, L. Goodman, *Nature* 2001, 411, 565–568.

73) W. Z. Wang, X. M. Pu, W. X. Zheng, N. B. Wong, A. M. Tian, *Chem. Phys. Lett.* 2003, 370, 147–153.

74) S. O. N. Lill, G. Rauhut, E. Anders, *Chem. Eur. J.* 2003, 9, 3143–3153.

75) D. A. Pratt, N. A. Porter, *Org. Lett.* 2003, 5, 387–390.

76) F. M. Bickelhaupt, E. J. Baerends, *Angew. Chem.* 2003, 115, 4315–4320.

77) F. Weinhold, *Angew. Chem.* 2003, 115, 4320–4326.

NMR-Spektroskopie

◆ Die Innovationskraft der NMR-Spektroskopie ist auch nach über 50 Jahren ungebrochen. Dies zeigte sich in den letzten Jahren besonders an der Entwicklung neuer Parameter für die Strukturklärung, die kreuzkorrelierte Relaxation und residuale dipolare Kopplungen an Biomakromolekülen. Das Jahr 2003 zeichnete sich durch Arbeiten aus, residuale dipolare Kopplungen auch für kleine Moleküle in organischen Lösungsmitteln zugänglich zu machen. Residuale dipolare Kopplungen erscheinen in den Spektren als Änderung der Linienaufspaltung (Abbildung 16) und enthalten wichtige Strukturinformationen über den Abstand zweier Atome und den Winkel zwischen einem Atompaar und dem statischen Magnetfeld. Voraussetzung für ihre Detektion ist eine partielle Orientierung der Moleküle. Während in wässriger Lösung etliche Standardmethoden etabliert sind, wurde für organische Lösungsmittel bisher nur der Flüssigkristall Poly-benzyl-L-glutamat (PBLG) in $CDCl_3$ zur Orientierung eingesetzt.^{78,79)} Ein Durchbruch gelang hier Luy und Kessler mit der Verwendung von quervernetztem Polystyrol.⁸⁰⁾ Ein zylindrischer Polystyrolstab wird mit $CHCl_3$ in einem

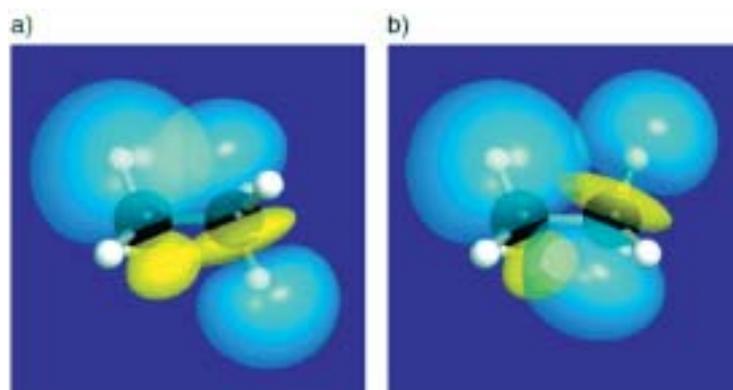


Abb. 15.
Die für die Stereochemie wichtigste $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma_{C-H}^*$ Hyperkonjugation im gestaffelten (a) und eklipsierten (b) Ethan (b).

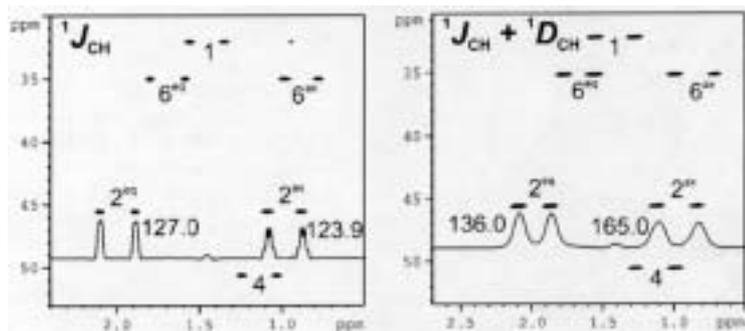


Abb. 16. Änderung der Linienaufspaltung durch isotrope (links) oder anisotrope Bedingungen (rechts) in einem HSQC-Experiment.⁸²⁾

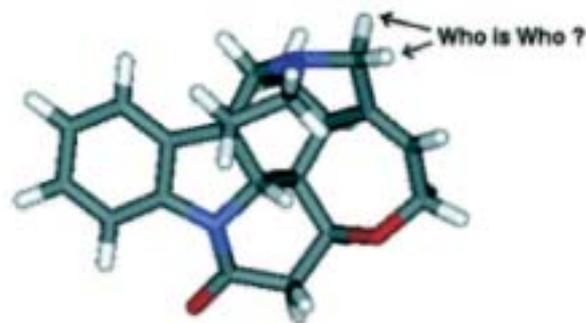


Abb. 18. Zuordnung diastereotoper Protonen am Beispiel von Strychnin.⁷⁹⁾

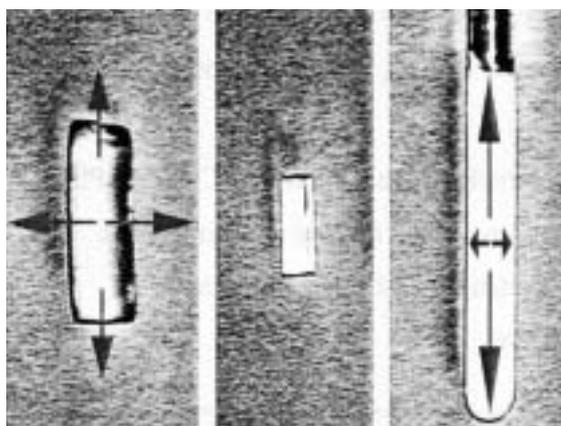


Abb. 17. Partielle Orientierung durch anisotrop gequollenes Polystyrolgel.⁸⁰⁾

NMR-Röhrchen zum Quellen gebracht, die Ausdehnung erfolgt anisotrop durch die Randbedingung des Röhrchens, und der Anisotropiegrad kann zusätzlich durch den Vernetzungsgrad gesteuert werden (Abbildung 17). Als aktuellen Anwendungsbereich zur Strukturaufklärung stellten drei unabhängige Gruppen die Bestimmung relativer Konfigurationen in organischen Molekülen vor.^{79,81,82)} Dabei konnten diastereotopie Protonen in Strychnin, Menthol und Cholsäure nur anhand ihrer dipolaren Kopplungen zugeordnet werden (Abbildung 18). Fazit: Residuale dipolare Kopplungen können als Instrument zur Bestimmung von relativen Konfigurationen verwendet werden, falls die klassischen Parameter (NOE-Daten und skalare Kopplungen) keine eindeutigen Aussagen zulassen.⁷⁸⁾

Ruth Gschwind
Universität Bonn
gschwind@uni-bonn.de

78) C. Aroulanda, V. Boucard, F. Guibé, J. Courtieu, D. Merlet, *Chem. Eur. J.* 2003, 9, 4536–4539; zu PBLG siehe zitierte Arbeiten von Courtieu.

79) C. M. Thiele, S. Berger, *Org. Lett.* 2003, 5, 705–708.

80) B. Luy, K. Kobzar, H. Kessler, *Angew. Chem.* 2004, 116, Heft 9, im Druck.

81) A. Mangoni, V. Esposito, A. Randazzo, *Chem. Commun.* 2003, 154–155.

82) L. Verdier, P. Sakhaii, M. Zweckstetter, C. Griesinger, *J. Magn. Reson.* 2003, 163, 353–359.

Massenspektrometrie

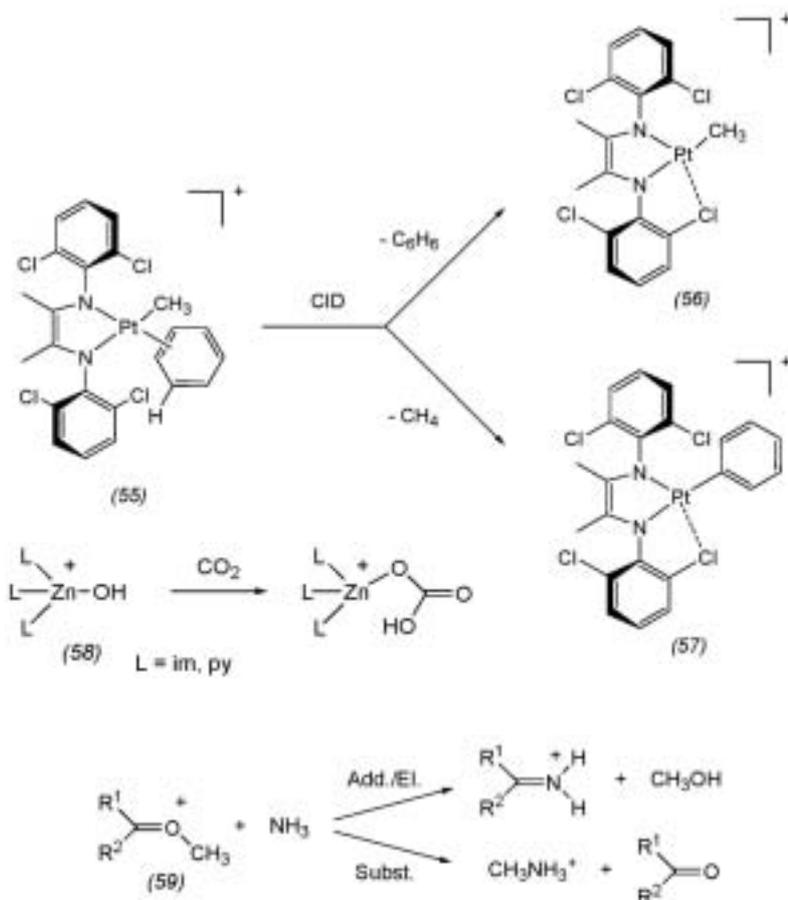
◆ Maßgeschneiderte Analytik ist immer dann gefragt, wenn chemische Fragen mit bedeutendem ökonomischem Hintergrund auftreten. Für die im Rohöl vorhandenen Naphthensäuren besteht ein hoher Nachweisbedarf, da sie Hauptversauerer der Korrosion in Raffinerieanlagen sind. Die Arbeitsgruppe um Derrick hat für diese Analyse einen speziellen Ansatz gewählt, der die Hochauflösung der FT-ICR-Metho-

de mit den Vorteilen der Nanospray-Technik verbindet und somit die Komplexität der Rohölspektren und das Kontaminationsrisiko für das Analysegerät drastisch reduziert.⁸³⁾

Die Elektrospray-Technik erfreut sich wachsender Beliebtheit bei Anwendungen, in denen die Gasphasenreaktivität von Übergangsmetallkomplexen im Zentrum des Interesses steht. So konnten Gerdes und Chen anhand von CID (Collision-Induced Dissociation)-Experimenten an einem in der Gasphase synthetisierten Platin-Arenkomplex (55) zeigen, dass Lösungsmittel keinen Einfluss auf den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der C–H-Aktivierung von Benzol durch (56) via (55) → (57) haben.⁸⁴⁾

Ein origineller Beitrag zur Beantwortung der Frage, wie weit Enzyme strukturell vereinfacht werden können, ohne ihre charakteristische katalytische Reaktivität einzubüßen, hatte die Carboanhydrase im Visier. Bei der Untersuchung der Gasphasenreaktivität von Zinkhydroxidkationen mit ein bis drei N-Liganden (Imidazol, Pyridin) (58) gegenüber CO₂⁸⁵⁾ erwies sich der Komplex [(im)₂ZnOH]⁺ als der reaktivste, im Gegensatz zum Enzym, in welchem das Metallzentrum vierfach koordiniert ist.

Immer wieder fasziniert das Potential moderner massenspektrometrischer Methoden, vermeintlich einfache Reaktionen gleichsam unter dem Vergrößerungsglas zu betrachten. Die Arbeitsgruppe von Uggerud klärte mit FT-ICR-Untersuchungen die Reaktivität von Carboxonium-



Ionen ($R^1R^2COCH_3^+$) (59) gegenüber NH_3 auf.⁸⁶⁾ Wie zu erwarten, treten wegen der Elektrophilie beider oxygenierter C-Atome dieser Ionen nebeneinander Addition/Eliminierung sowie nucleophile Substitution auf. Variation des Alkylsubstituenten R^2 ergab, dass sich die Geschwindigkeiten beider Reaktionsweisen mit zunehmender Größe des Restes ($R^2 = H, CH_3, C_2H_5, i-C_3H_7, n-C_3H_7$) reduzieren, die Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeiten aber allein durch die unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften der jeweiligen Substituenten bedingt ist.

Dietmar A. Plattner
Universität Freiburg
dplatt@orgmail.chemie.uni-freiburg.de

83) M. P. Barrow, L. A. McDonnell, X. D. Feng, J. Walker, P. J. Derrick, *Anal. Chem.* 2003, 75, 860–866.

84) G. Gerdes, P. Chen, *Organometallics* 2003, 22, 2217–2225.

85) D. Schröder, H. Schwarz, S. Schenk, E. Anders, *Angew. Chem.* 2003, 115, 5241–5244.

86) L. Bache-Andreassen, E. Uggerud, *Org. Biomol. Chem.* 2003, 1, 705–713.

Reaktionsmechanismen ohne Beteiligung von Metallen

◆ Ursprünge von Enantioselektivitäten waren auch 2003 Gegenstand intensiver Untersuchungen. Die Selektivitäten in (*S*)-Prolin-katalysierten Aldol-Reaktionen,⁸⁷⁾ Paradebeispiele enantioselektiver Organokatalysen,⁸⁸⁾ analysierten Houk et al. quantenchemisch.⁸⁹⁾ Ein Enamin, gebildet aus der Aminogruppe des

(*S*)-Prolins und dem Keton, addiert an einen Aldehyd, wobei die Carboxylfunktion des Prolins durch Protonierung des Carbonyl-Acceptors die Bildung des entstehenden Alkohols unterstützt. Berechnungen zeigen, dass *anti*-Enamin-Übergangszustände stabiler als *syn*-Enamin-Anordnungen sind. In der *anti*-Orientierung können zusätzliche stabilisierende $\alpha-CH \cdots O$ -Wechselwirkungen auftreten (Abbildung 19).⁹⁰⁾ Vorhersagen dieser quantenchemischen Übergangszustandsmodelle für Aldol-Additionen lieferten exzellente Übereinstimmungen mit den Experimenten von List et al.^{89b)}

Ungelklärt war bislang die Ursache der entgegengesetzten Stereoselektivitäten in Aldoladditionen im Vergleich zu Aminoalkylierungen. Houk et al. zeigten, dass die Bevorzugung einer *E*-Imin-Anordnung und in der Folge einer axialen statt äquatorialen Orientierung der Methylgruppen im Übergangszustand der Mannich-Reaktion die Ursache für die geänderte Konfiguration ist (Abbildung 20).⁹¹⁾

Bernd Goldfuß
Universität zu Köln
Goldfuss@Uni-Koeln.de

87) a) U. Eder, G. Sauer, R. Wichert, *Angew. Chem.* 1971, 83, 492–493. b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* 1973, 38, 3239–3243. c) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* 1974, 39, 1615–1621.

88) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* 2001, 113, 3840–3864.

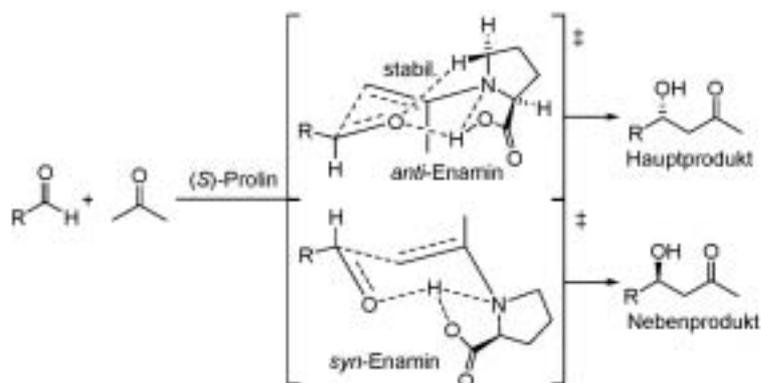


Abb. 19. Quantenchemische Studie einer (*S*)-Prolin-katalysierten Aldol-Addition. Das Enamin reagiert bevorzugt über eine *anti*-Konformation.

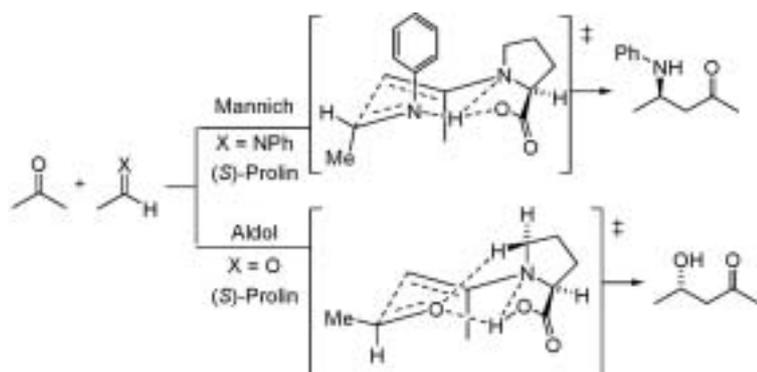


Abb. 20. Enantioselektive (S)-Prolin-katalysierte Mannich-Reaktion und Aldol-Addition von Aceton an N-Phenylacetimin bzw. an Acetaldehyd.

minderung der Konzentration reaktiver, aber unselektiver Komponenten erklärt. Eine statistische QSAR-Methode zur Korrelation von Diethylzink-Additionen an Aldehyde stellten Kozlowski et al. vor.⁹⁴⁾ Das Modell soll die Vorhersage von Enantioselektivitäten bei minimalem Rechenaufwand (PM3) mit hoher Zuverlässigkeit ermöglichen.

Bernd Goldfuß
Universität zu Köln
Goldfuss@Uni-Koeln.de

- 89) a) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 2475–2479. b) L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 16–17.
90) C. E. Cannizzaro, K. N. Houk, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 7163–7169.
91) S. Bahmanyar, K. N. Houk, Org. Lett. 2003, 5, 1249–1251.

Metallorganische Reaktionsmechanismen

◆ Enantioselektive Dialkylzink-Additionen an Aldehyde wurden 2003 wieder ausgiebig untersucht. Norrby et al. entwickelten ein Kraftfeld, das die Analyse von mehreren tausend Konformationen der Übergangstrukturen für Diethylzink-Additionen an aromatische und aliphatische Aldehyde, katalysiert durch β -Aminoalkohole, ermöglicht.⁹²⁾ Die Q2MM-Studie ergab, dass in allen Fällen die Bildung der bevorzugten Enantiomere auf *anti-trans*- μ -O-Übergangstrukturen zurückzuführen ist. Der organische Rest des Aldehyds steht *trans*, um die sterische Hinderung mit dem Liganden und den passiven Ethylgruppen zu minimieren. Niedrigere Enantioselektivitäten aliphatischer Aldehyde werden durch den geringeren sterischen Anspruch der organischen Reste und die daraus resultierende Konkurrenz von *syn-trans*- μ -O- (gezeigt) oder *anti-cis*- μ -O-Übergangstrukturen erklärt (Abbildung 21).

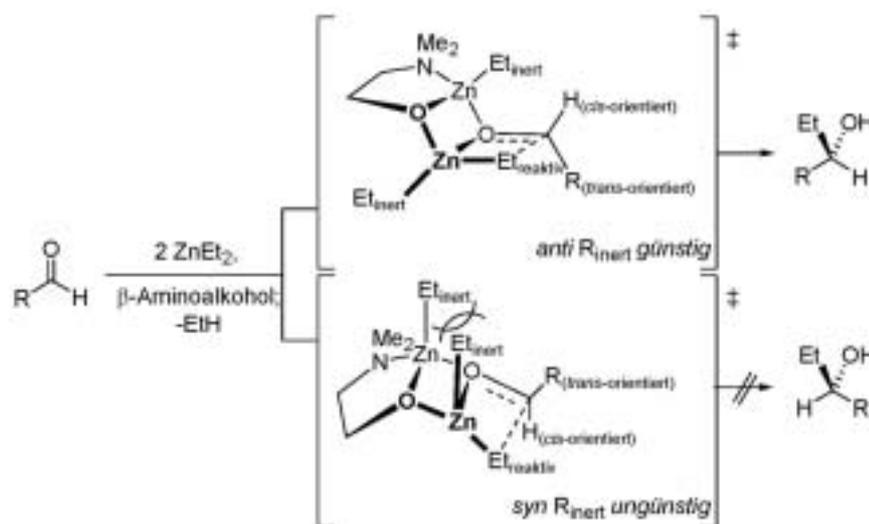


Abb. 21. In bevorzugten μ -O-Übergangstrukturen sind passive (inerte) Et-Zn-Gruppen *anti* und der organische Rest des Aldehyds *trans* angeordnet.

Diphenylzink ist reaktiver als Diethylzink, führt aber normalerweise zu niedrigeren Enantioselektivitäten. In Mischungen von ZnEt_2 und ZnPh_2 tritt ausschließlich Ph-Transfer auf; die Reaktion ist etwas langsamer als für reines ZnPh_2 , zeigt aber deutlich höhere Enantioselektivitäten. Norrby und Bolm zeigten durch Berechnungen von μ -O-Strukturen, dass der Austausch eines passiven Ethylrests durch Phenyl die Aktivierungsenergie um bis zu $10 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ absenkt, da durch den elektronegativeren Phenylrest die Lewis-Acidität der Zinkionen gesteigert wird.⁹³⁾ Die erhöhte Enantioselektivität von $\text{ZnEt}_2/\text{ZnPh}_2$ -Mischungen wird durch eine Ver-

- 92) T. Rasmussen, P.-O. Norrby, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 5130–5138.
93) J. Rudolph, T. Rasmussen, C. Bolm, P.-O. Norrby, Angew. Chem. 2003, 115, 3110–3113.
94) M. C. Kozlowski, S. L. Dixon, M. Panda, G. Lauri, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 6614–6615.

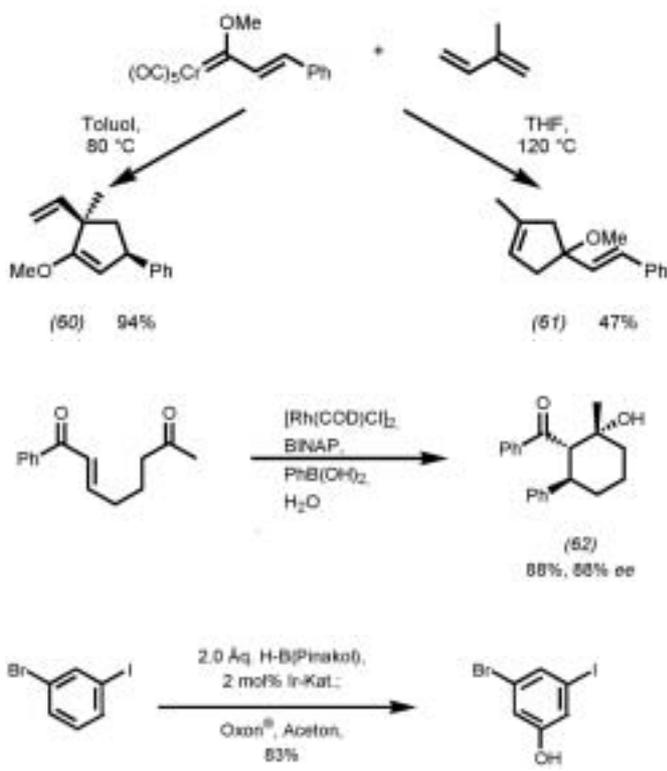


Abb. 22.
a) Phenole aus Aromaten über C-H-Insertion und Oxidation.

Metallgestützte Synthesemethoden

Stöchiometrische Verfahren

Die schon im letzten Jahr intensiv untersuchten funktionalisierten Grignard-Reagenzien wurden von Knochel durch die Einführung amins substituierter Verbindungen aus Iodanilinen durch Iod-Magnesium-Austausch nochmals in ihrer Anwendungsbreite erweitert.⁹⁵⁾

Von großem synthetischen Wert erwiesen sich auch 2003 die Fischer-Carbenkomplexe. α,β -ungesättigte Chromcarbene liefern mit Dienen entweder die [4+1]- oder die [3+2]-Addukte (60) bzw. (61).⁹⁶⁾

Intramolekulare Aldoladditionen gelingen durch rhodiumkatalysierte 1,4-Additionen mit nachfolgender Cyclisierung des Enolats.⁹⁷⁾ Mit BINAP wurden dabei ee-Werte von bis zu 88% erhalten, so z. B. im Fall des Cyclohexanols (62).

Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen

Stille-Kupplungen mit funktionalisierten Alkylbromiden, sogar bei Raumtemperatur, ermöglichte ein Katalysatorsystem mit *tert*-Butylphosphanen.⁹⁸⁾ Allenole als Enolatäquivalente in vanadiumkatalysierten Reaktionen führten zu *anti*-selektiven Mannich-Reaktionen.⁹⁹⁾

Oxidationen

Für das Problem der Darstellung von Phenolen aus Aromaten wurde eine Lösung basierend auf CH-Insertionen gefunden.¹⁰⁰⁾ Nach Ir-katalysierter Borylierung mit Pinakolboran folgte eine Oxidation mit Oxon zum Phenol (Abbildung 22a).

Triphenylphosphanoxid ist nicht nur unerwünschtes Nebenprodukt der Wittig-Reaktionen, sondern ggf. sogar von Nutzen, wie eine elegante

Tandem-Olefinierung-Epoxidierung-Sequenz zeigt. Triphenylphosphanoxid ist für eine effiziente Epoxidierung essentiell. Die erhaltenen Epoxide sind Äquivalente α,β -ungesättigter Ester.¹⁰¹⁾

Reduktionen

Die Kombination einzähniger Liganden führte bei Hydrierungen zu höheren Enantioselektivitäten als entsprechende Umsetzungen mit reinen einzähnigen Liganden (Abbildung 22b).¹⁰²⁾

Andreas Gansäuer
Universität Bonn

andreas.gansaeuer@uni-bonn.de

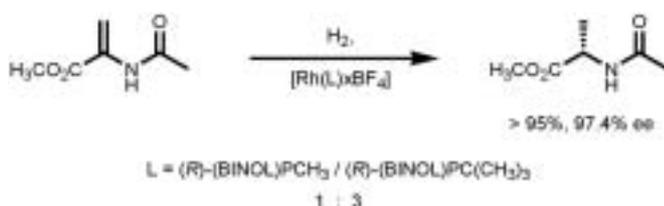
- 95) G. Varchi, C. Kofink, D. M. Lindsay, A. Ricci, P. Knochel, Chem. Commun. 2003, 396–397.
- 96) J. Barluenga, S. López, J. Flórez, Angew. Chem. 2003, 115, 241–243.
- 97) D. F. Cauble, J. D. Gipson, M. J. Krische, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 1110–1112.
- 98) H. Tang, K. Menzel, G. C. Fu, Angew. Chem. 2003, 115, 5233–5236.
- 99) B. M. Trost, C. Jonasson, Angew. Chem. 2003, 115, 2109–2112.
- 100) R. E. Maleczka Jr., F. Shi, D. Holmes, M. R. Smith III, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 7792–7793.
- 101) T. Kinoshita, S. Okada, S.-R. Park, S. Matsunaga, M. Shibasaki, Angew. Chem. 2003, 115, 4828–4832.
- 102) M. T. Reetz, T. Sell, A. Meiswinkel, G. Mehler, Angew. Chem. 2003, 115, 814–817.

Metallfreie Synthesemethoden

◆ Die rasante Entwicklung der asymmetrischen Organokatalyse durch Amine hat erwartungsgemäß auch das vergangene Jahr geprägt. Die Arbeitsgruppen um MacMillan¹⁰³⁾, Jørgensen¹⁰⁴⁾ und andere¹⁰⁵⁾ haben diese Chemie mit den zuvor beschriebenen Katalysatoren um eine Vielzahl synthetisch nützlicher Reaktionen erweitern können.

Eine bahnbrechende Arbeit von Rawal hat eine weitere Facette der Organokatalyse ins Blickfeld gerückt.¹⁰⁶⁾ Umsetzungen wie eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion in Gegenwart eines chiralen, nicht racemischen Diols ohne Zusatz einer Lewis-Säure lassen sich durch so schwache Wech-

Abb. 22.
b) Kombinatorische Ligandenoptimierung durch Mischen einzähniger Phosphonite.



selwirkungen wie Wasserstoffbrückenbindungen asymmetrisch führen.

Das Aufsehen, das die Organokatalyse erregt hat, hat die Kreativität weiterer Forschungsgruppen herausgefordert. Malkov und Kocovský¹⁰⁷⁾ und Kobayashi¹⁰⁸⁾ haben „neutrale koordinierende Organokatalysatoren“ (65) und (68) geschaffen, die erstmals zunächst das Nucleophil und erst später das Elektrophil chiral modifizieren. So vermag das chirale N-Monooxid (65) die asymmetrische Addition von Allyltrichlorsilan (64) an aromatische Aldehyde (63) in hohen Enantiomerenverhältnissen zu katalysieren (Abbildung 23).^{107b)} Die Autoren haben mit der hexakoordinierten Siliciumspezies (67) einen plausiblen Übergangszustand für derartige Katalysen vorgeschlagen.^{107b)}

Ein ähnlicher Mechanismus wird der von Kobayashi ausgearbeiteten hoch diastereospezifischen und enantioselektiven Allyladdition an N-Acylhydrazone (70) zugrunde liegen (Abbildung 24), wobei noch überstöchiometrische Mengen des chiralen Sulfoxids (68) vonnöten sind.¹⁰⁸⁾

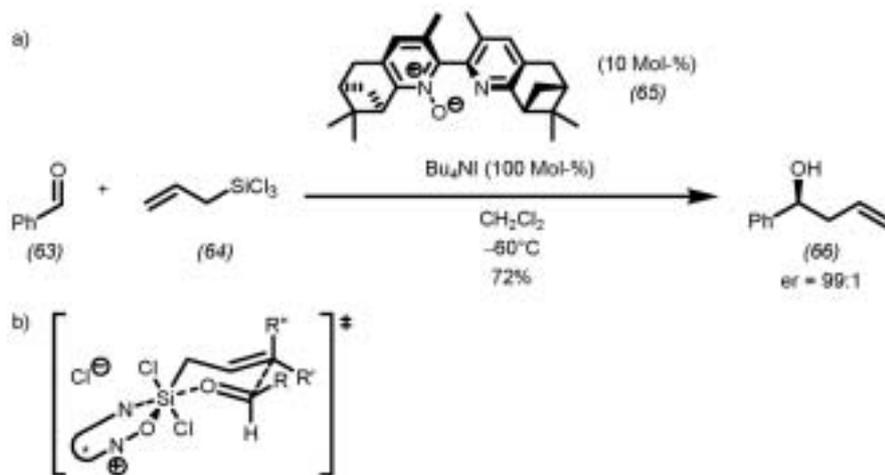


Abb. 23. a) Katalytische asymmetrische Allyladdition nach Malkov und Kocovský.¹⁰⁷⁾ b) Hexakoordinierte Siliciumspezies im Übergangszustand.¹⁰⁷⁾

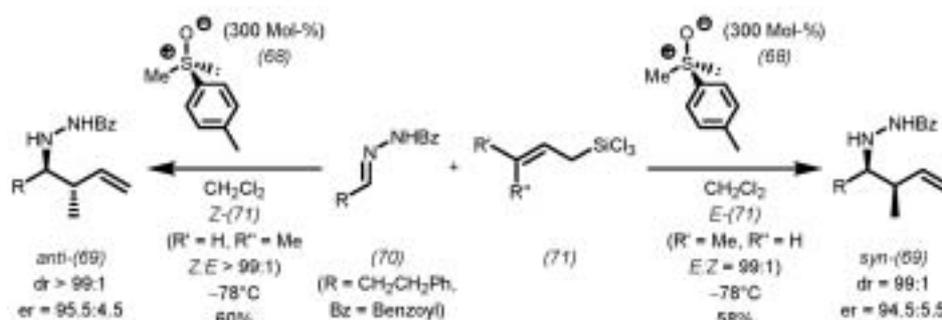


Abb. 24. Asymmetrische Allyladdition nach Kobayashi.¹⁰⁸⁾

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

103)a) S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 1192–1194; b) S. P. Brown, M. P. Brochu, C. J. Sinz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 10808–10809; c) M. Harmata, S. K. Gosh, X. Hong, S. Wacharasindhu, P. Kirchohoefer, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 2058–2059.

104)a) N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* 2003, 115, 685–689; b) K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* 2003, 115, 1536–1539; c) N. Halland, T. Hansen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* 2003, 115, 5105–5107.

105)a) Y. Hayashi, W. Tsuboi, I. Ashimine, T. Urushima, M. Shoji, K. Sakai, *Angew. Chem.* 2003, 115, 3805–3808; b) C. Armando, *Synlett* 2003, 1651–1654; c) N. Mase, F. Tanaka, C. F. Barbas, *Org. Lett.* 2003, 5, 4369–4372.

106)a) J. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Nature* 2003, 424, 146–146; b) M. Oestreich, *Nachr. Chem.* 2004, 52, 35–38.

107)a) A. V. Malkov, L. Dufková, L. Farrugia, P. Kocovský, *Angew. Chem.* 2003, 115, 3802–3804; b) A. V. Malkov, M. Bell, M. Orsini, D. Pernazza, A. Massa, P. Herrmann, P. Meghani, P. Kocovský, *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9659–9668.

108)S. Kobayashi, C. Ogawa, H. Konishi, M. Sugiura, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 6610–6611.

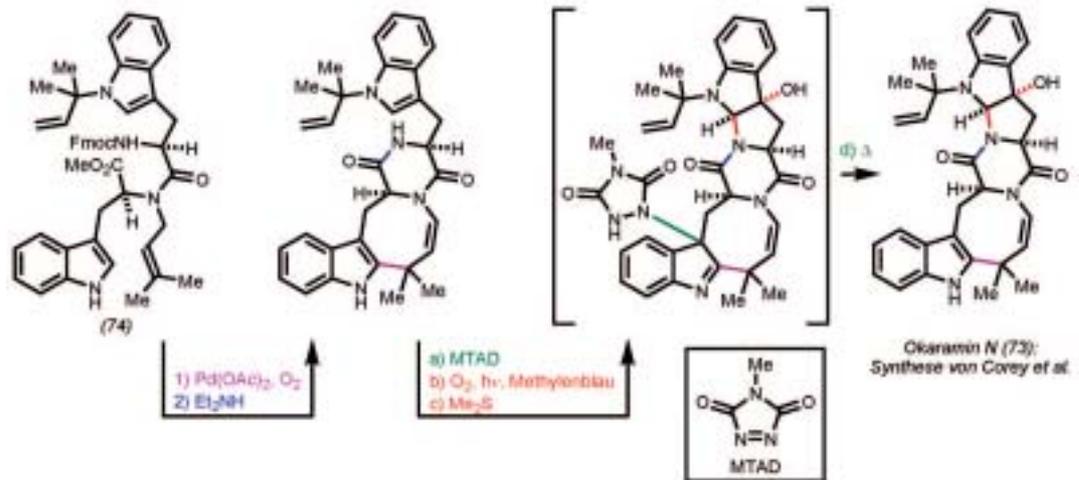
Naturstoff(total)synthese

◆ Aus der Fülle der faszinierenden Totalsynthesen einige wenige hervorzuheben fällt schwer. Ein Trend hat sich fortgesetzt: Weiterhin stehen die physiologischen Eigenschaften (vor allem Cytotoxizität) der Zielverbindungen im Vordergrund. Dabei wird stärker als bislang auf die Effizienz einer Synthese geachtet, damit am Ende genügend aktive Substanz für weitere Untersuchungen bereitsteht. Ein eindrucksvolles Beispiel hierfür ist die Synthese des Antitumor-Wirkstoffes Althoyrtin C

(72), von dem Heathcock et al. 250 mg erhielten.¹⁰⁹⁾ Auch wenn Corey et al. die Synthese von Okaramin N (73) nicht in diesem Maßstab durchgeführten, so beeindruckt sie doch durch die Kürze der Sequenz ausgehend von Dipeptid (74).¹¹⁰⁾

Auffallend ist auch der gehäufte elegante Einsatz von Schlüsselreaktionen wie die (transanulare oder intramolekulare) Diels-Alder-Reaktion (Abbildung 25)^{111–114)} und die Meta-





these (Abbildung 26: Ringschluss-Metathese: RCM; Ringschluss-Alkin-Metathese: RCAM; Kreuzmetathese: CM).^{115–120)}

Jörg Pietruszka
Universität Stuttgart
joerg.pietruszka@po.uni-stuttgart.de

- 109) a) J. L. Hubbs, C. H. Heathcock, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12836–12843; b) C. H. Heathcock, M. McLaughlin, J. Medina, J. L. Hubbs, G. A. Wallace, R. Scott, M. M. Claffey, C. J. Hayes, G. R. Ott, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12844–12849.
- 110) P. S. Baran, C. A. Guerrero, E. J. Corey, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 5628–5629.
- 111) D. A. Evans, J. T. Starr, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 13531–13544.
- 112) T. J. Heckrodt, J. Mulzer, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 4680–4681.
- 113) N. Waizumi, A. R. Stankovic, V. H. Rawal, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 13022–13023.
- 114) A. I. Kim, S. D. Rychnowsky, Angew. Chem. 2003, 115, 1305–1308.
- 115) T. Nagata, M. Nakagawa, A. Nishida, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 7484–7485.
- 116) C. Aissa, R. Riveiros, J. Ragot, A. Fürstner, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 15512–15520.
- 117) C. Gaul, J. T. Njardarson, S. J. Danishefsky, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 6042–6043.
- 118) A. Fürstner, D. De Souza, L. Parra-Rapado, J. T. Jensen, Angew. Chem. 2003, 115, 5516–5518.
- 119) P. A. Evans, J. Cui, S. J. Gharpure, A. Polosukhin, H.-R. Zhang, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 14702–14703.
- 120) S. Nakamura, Y. Hirata, T. Kurosaki, M. Anada, O. Kataoka, S. Kitagaki, S. Hashimoto, Angew. Chem. 2003, 115, 5509–5513.

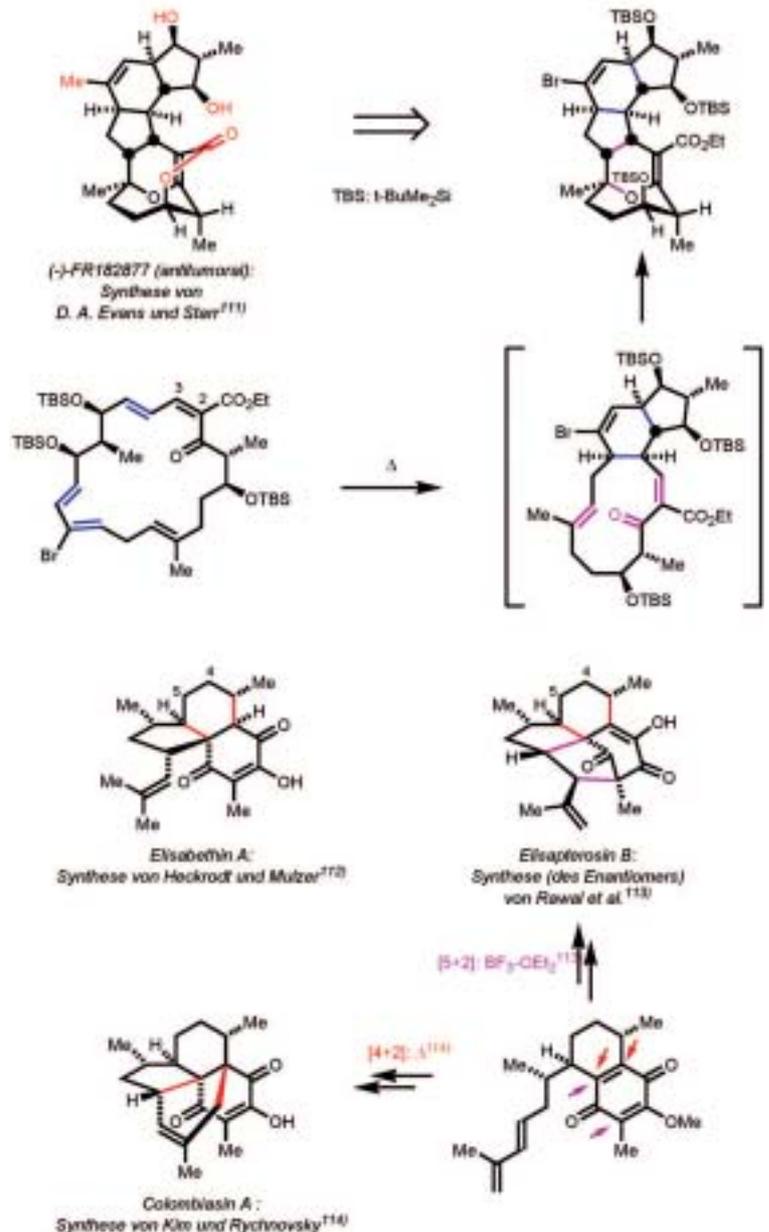


Abb. 25.
Totalsynthesen
mit Diels-Alder-
Reaktionen als
Schlüsselschritt.

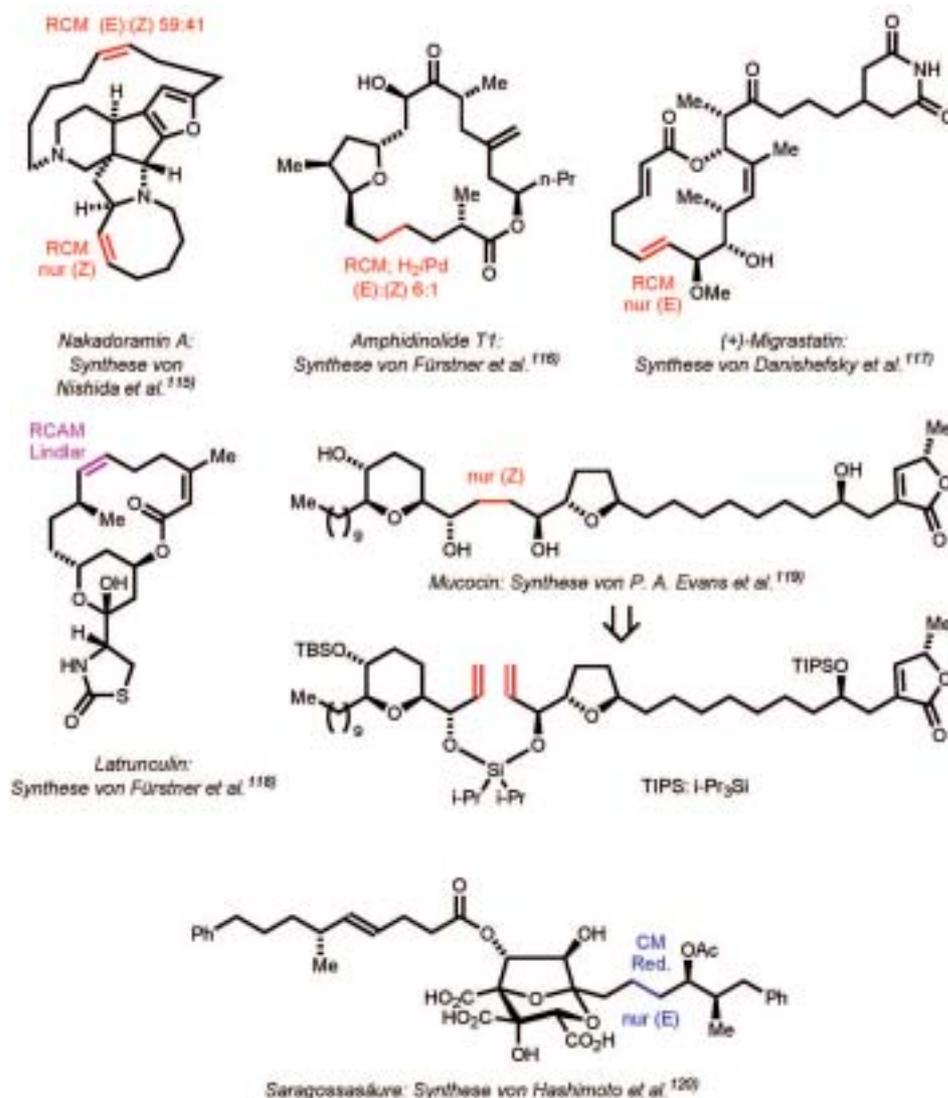


Abb. 26.
Totalsynthesen mit
Metathesen als
Schlüsselschritt.

Naturstoffe

◆ Was ist interessant an Naturstoffen? Man verweist auf ihre gegenüber beliebigen Verbindungen deutlich größere Relevanz für die Entwicklung von Wirkstoffen, aber auch Materialien.¹²¹ Den Chemiker können allein die ungewöhnlichen Strukturen begeistern, z. B. die des Pyrrol-Imidazol-Alkaloids Massadin A (75) aus dem Meeresschwamm *Stylissa aff. massa*.¹²²

Aus Kulturen des ersten obligat marinen Actinomyceten *Salinospora* isolierten Feling, Fenical et al. das cytotoxische Salinosporamid (76), welches das 20S-Proteasom effektiv inhibiert (IC₅₀ 1,3 nM).¹²³ Bei der Aufklärung des ersten trimeren 3-Alkylpyridinium-Alkaloids Viscosamin (77) aus dem Meeresschwamm

Haliclona viscosa durch Köck et al. war die Massenspektrometrie die größte Hilfe.¹²⁴

Zur Suche nach neuen Naturstoffen wird gelegentlich ein gentechnischer Ansatz gewählt. Heterologe Expression einer DNA-Bibliothek von *Pantoea agglomerans* führte Clardy et al. zur Isolierung des neuartigen Antibiotikums Pantocin A (78), welches die Histidin-Biosynthese inhibiert.¹²⁵ Überraschenderweise aromatisiert (78) nicht zum Pyrrol.

Epicocconon (79) aus dem Pilz *Epicoccum nigrum* könnte eine Lücke im Arsenal der Fluorophore für die Zellbiologie schließen.¹²⁶

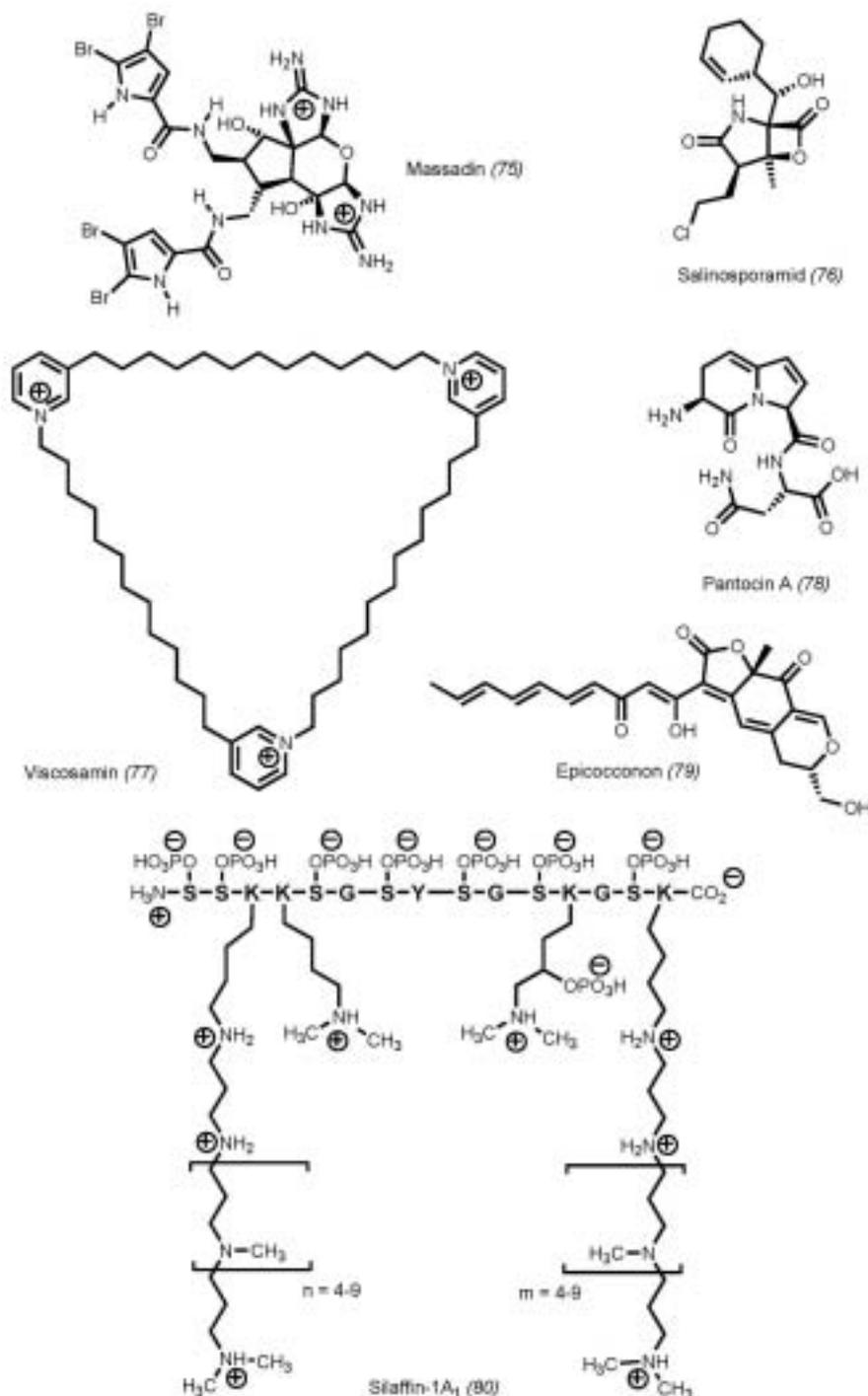
Eine herausragende Entdeckung war die Beteiligung der Silaffine, z. B. Silaffin 1A₁ (80), am Aufbau der Silicat-Hülle bei Kieselalgen. Sumper et

al. konnten diese Beobachtung in Modellreaktionen auf die Kontrolle der Größe von Kieselgel-Nanosphären durch Polyamine übertragen.¹²⁷

Vielleicht wäre auch die Suche nach Naturstoffen als Katalysatoren interessant. Die wenigen, z. B. bei den Sharpless-Reaktionen verwendeten Naturstoff-Derivate in der Katalyse, wurden wohl nur entdeckt, weil die Verbindungen selbst leicht und in ausreichender Menge verfügbar waren. Eins ist also nötig: Die Basis der Naturstoffchemie muß in der Organischen Chemie fest verankert sein. Dies ist sie immer weniger – eigentlich gute Voraussetzungen für neue Arbeitsgruppen mit adäquater Ausstattung.

Thomas Lindel
Universität München
thlch@cup.uni-muenchen.de →

- 121) D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* 2003, 66, 1022–1037.
- 122) S. Nichimura, S. Matsunaga, M. Shibazaki, K. Suzuki, K. Furihata, R. W. M. van Soest, N. Fusetani, *Org. Lett.* 2003, 5, 2255–2257.
- 123) R. H. Feling, G. O. Buchanan, T. J. Mincer, C. A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, *Angew. Chem.* 2003, 115, 369–371.
- 124) C. Volk, M. Köck, *Org. Lett.* 2003, 5, 3567–3569.
- 125) M. Jin, L. Liu, S. A. I. Wright, S. V. Beer, J. Clardy, *Angew. Chem.* 2003, 115, 3004–3007.
- 126) P. J. L. Bell, P. Karuso, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 9304–9305.
- 127) a) M. Sumper, S. Lorenz, E. Brunner, *Angew. Chem.* 2003, 115, 5350–5353. b) N. Kröger, S. Lorenz, E. Brunner, M. Sumper, *Science* 2002, 298, 584–586.



Biosynthese

◆ Dieses Jahr wurde eine zunehmende Anzahl von Biosynthese-Genclustern publiziert, z. B. von Arthrofactin,¹²⁸⁾ dem Glycopeptidantibiotikum A40926¹²⁹⁾ und dem β -Lactam-Carbapenem Thienamycin¹³⁰⁾. Bedeutsam waren ferner der Beitrag zum molekularen Verständnis des Dockings von Polyketidsynthetasen anhand von Interaktionsdomänen aus dem Erythromycin-Biosyntheseweg mit Protein-NMR-Untersuchungen¹³¹⁾ und ein Beitrag zum Zeitpunkt von oxidativen Biosyntheseschritten auf dem Weg zum Polyetherionophor-Antibiotikum Monensin A.¹³²⁾

Drei Arbeitsgruppen revidierten die Struktur von Microcin J25,¹³³⁾ einem plasmidkodierten Microcin von *E. coli*. Es handelt sich nicht wie bisher angenommen um ein Kopf-Schwanz-verknüpftes Cyclopeptid, sondern um eine schlingenartige Struktur (Abbildung 27). Hierbei ist ein N-terminales Gly¹ mit der Seitenkette von Glu⁸ des 25mer-Peptids zu einem Ring verknüpft, durch den der C-Terminus hineingewunden ist. Die wie eine Manschette wirkenden aromatischen Aminosäuren Phe¹⁹ und Tyr²⁰ verhindern ein Entwinden der fixierten Konformation. Für die Biosynthese wird neben dem Strukturgen McjA vor allem ein ATP-abhängiges Asparaginsynthetase-ähnliches Enzym (McjC) vermutet. McjB, das keine Ähnlichkeiten zu bekannten Proteinen zeigt, unterstützt wahrscheinlich die Reifung von McjA.

Ein weiteres Highlight dieses Jahres war die Auffindung eines Resistenzmechanismus gegenüber dem Endiin-Antibiotikum Calicheamicin.¹³⁴⁾ Dessen Wirkmechanismus beruht auf einer 1,4-Diradikalspezies, die nach Cycloaromatisierung aus dem Endiin entsteht und eine doppelte Wasserstoffabstraktion der doppelsträngigen DNA einleitet, die unter aeroben Bedingungen zum Strangbruch führt (Abbildung 28). Das Resistenzprotein CalC wirkt als Radikalfänger durch Wasserstoffabstraktion an Gly¹¹³, und das entstehende Radikal an C _{α} von Glycin kann

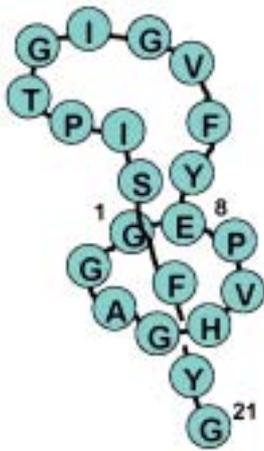


Abb. 27. Die Lasso-Struktur von Microcin J25, bei der Phe¹⁹ und Tyr²⁰ durch den engen Ring fixiert sind, in schematischer Darstellung.

sich über zwei Wege unter Fragmentierung in zwei Peptide stabilisieren.

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

- 128) N. Roongsawang, K.-i. Hase, M. Haruki, T. Imanaka, M. Morikawa, S. Kanaya, *Chem. Biol.* 2003, 10, 869–880.
- 129) M. Sosio, S. Stinchi, F. Beltrametti, A. Lazzarini, S. Donadio, *Chem. Biol.* 2003, 10, 541–549.
- 130) L. E. Nuñez, C. Mendez, A. F. Braña, G. Blanco, J. A. Salas, *Chem. Biol.* 2003, 10, 301–311.
- 131) R. W. Broadhurst, D. Nietlispach, M. P. Wheatcroft, P. F. Leadley, K. J. Weissman, *Chem. Biol.* 2003, 10, 723–731.
- 132) Z. A. Hughes-Thomas, C. B. W. Stark, I. U. Böhm, J. Staunton, P. F. Leadley, *Angew. Chem.* 2003, 115, 4613–4616.
- 133) a) M. J. Bayro, J. Mukhopadhyay, G. V. T. Swapna, J. Y. Huang, L.-C. Ma, E. Sineva, P. E. Dawson, G. T. Montelione, R. H. Ebricht, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 12382–12383. b) K. J. Rosengren, R. J. Clark, N. L. Daly, U. Göransson, A. Jones, D. J. Craik, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 12464–12474. c) K.-A. Wilson, M. Kalkum, J. Ottesen, J. Yuzenkova, B. T. Chait, R. Landick, T. Muir, K. Severinov, S. A. Darst, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 12475–12483.
- 134) J. B. Biggins, K. C. Onwueme, J. S. Thorson, *Science* 2003, 301, 1537–1541.

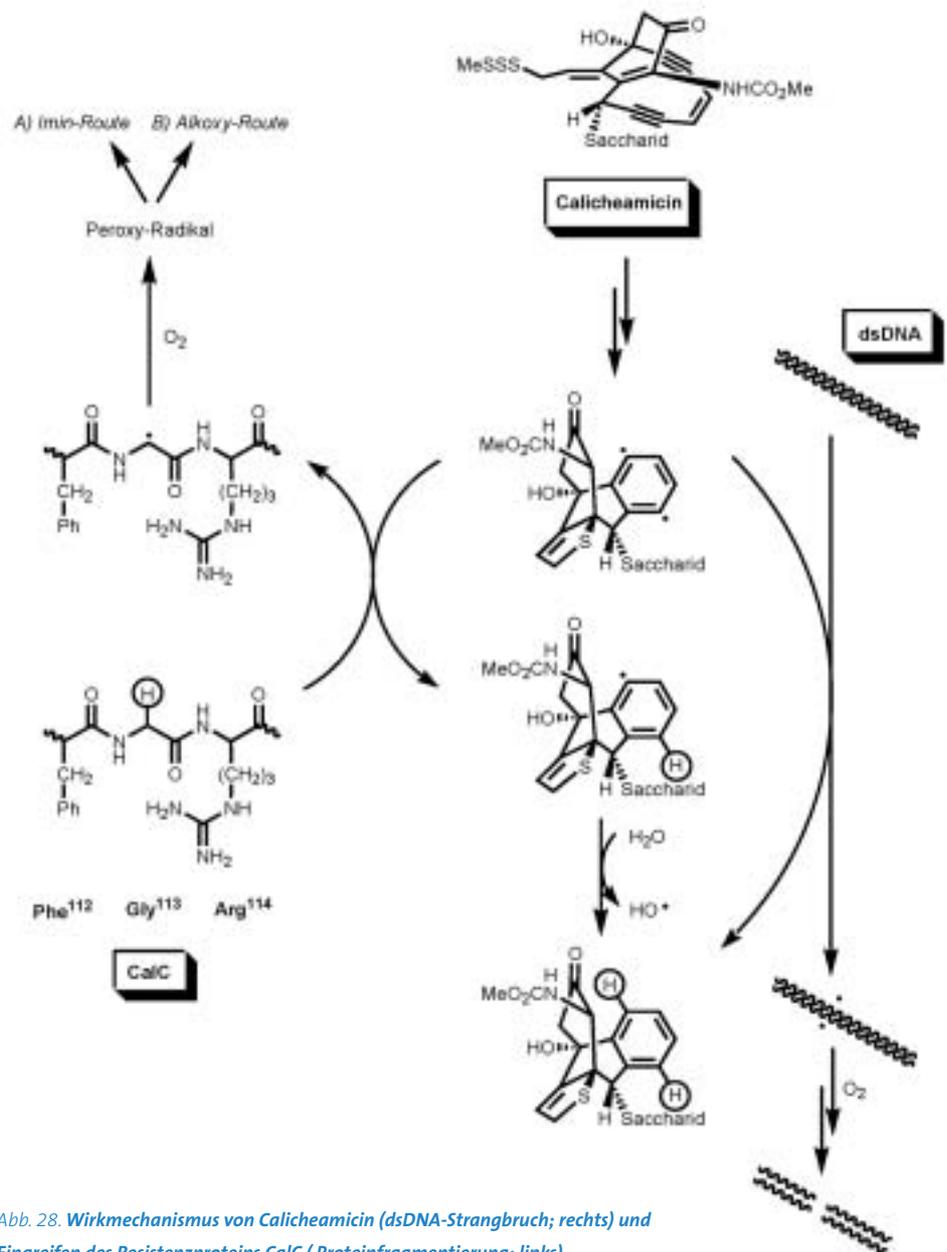


Abb. 28. Wirkmechanismus von Calicheamicin (dsDNA-Strangbruch; rechts) und Eingreifen des Resistenzproteins CalC (Proteinfragmentierung; links).

Enzyme in der Synthese

◆ Ein Vorteil Enzym-katalysierter Transformationen kommt insbesondere bei der Verknüpfung mehrerer Syntheseschritte deutlich zum Tragen: Die Aktivität vieler unterschiedlicher Enzyme kann unter ähnlichen Bedingungen – wässriges Milieu bei pH 7 – generiert und genutzt werden. Dies ermöglicht die Durchführung komplexer mehrstufiger Transformationen in einem „Ein-Topf-Verfahren“, entweder als Ganzzellbiotransformation oder aber mit isolierten Enzymen. Dumas et

al. beschrieben die Synthese von Hydrocortison ausgehend von Glucose oder Ethanol mit *Saccharomyces cerevisiae*, in der ein pflanzliches Enzym und acht Enzyme aus Säugetieren verwendet werden.¹³⁵⁾ Das Enzym D7-Sterolreduktase aus *Arabidopsis thaliana* dient dazu, die Biosynthese des Hefe-Hauptsteroids Ergosterol umzuleiten hin zu Campesterol und Brassicasterol. Durch die Verwendung auch membran-ständiger(!) Enzyme werden diese Substanzen über die Intermediate Progesteron, 17-Hydroxyprogesteron und 11-Deoxycortisol zu Hydrocor-

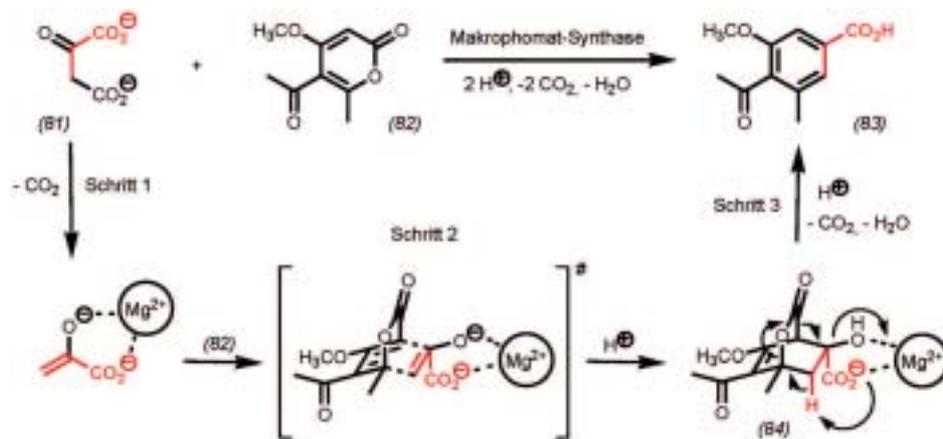
Bei der Biosynthese einer Vielzahl komplexer Naturstoffe wurde die Beteiligung einer Diels-Alder-Reaktion postuliert. Allerdings gelang es erst vor kurzem, zwei natürliche Diels-Alderassen zu isolieren.¹³⁹⁾ Im vergangenen Jahr konnte nun die dreidimensionale Struktur der Makrophomat-Synthase (eines dieser beiden Enzyme) im Komplex mit seinem Dienophil bestimmt werden, und Einpassen des Diens in das aktive Zentrum führte zu detaillierten Einblicken in den Katalysemechanismus.¹⁴⁰⁾ Die Makrophomat-Synthase katalysiert die Umsetzung von Oxalacetat (81) mit dem 5-acylierten 2-Pyron (82) zu Makrophomsäure (83) (Abbildung 31). Im ersten Schritt wird (81) nach Komplexierung an ein enzymgebundenes Magnesiumion decarboxyliert. Im zweiten Schritt folgt die sehr wahrscheinliche Cycloaddition zwischen dem gebildeten Enolat und dem heterocyclischen Dien (82). Dies ist eine Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf, die durch Wasserstoffbrücken von Aminosäureresten zu den beiden Carbonsäurestoffatomen des Diens unterstützt wird (nicht dargestellt). Im dritten Schritt wird dann das bicyclische Zwischenprodukt (84) durch Eliminierung von H₂O und CO₂ zum aromatischen Produkt (83) umgesetzt. Ähnlich wie beim zuvor erwähnten katalytischen Antikörper dürfte dieser abschließende Schritt eine Produktinhibition vermeiden.

Elmar Weinhold
TH Aachen
elmar.weinhold@oc.rwth-aachen.de

138) D. Hilvert, K. W. Hill, K. D. Nared, M.-T. M. Auditor, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 9261–9262.

139) a) K. Auclair, A. Sutherland, J. Kennedy, D. J. Witter, J. P. Van den Heever, C. R. Hutchinson, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 11519–11520; b) K. Watanabe, T. Mie, A. Ichihara, H. Oikawa, M. Honma, *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 38393–38401.

140) T. Ose, K. Watanabe, T. Mie, M. Honma, H. Watanabe, M. Yao, A. Ichihara, H. Oikawa, I. Tanaka, *Nature* 2003, 422, 185–189.



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

◆ Während die Knüpfung oder Spaltung kovalenter Bindungen durch Ribozyme seit längerem bekannt sind, beschreiben Suga und Mitarbeiter nun die erste Katalyse einer Redoxreaktion durch RNA, die Oxidation von (kovalent an die RNA gekoppeltem) Benzylalkohol zu Benzaldehyd (Abbildung 32).¹⁴¹⁾ Die RNA-Aktivität ist abhängig von Zn²⁺-Ionen und Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (NAD⁺) und ähnelt damit in bemerkenswerter Weise der des Proteinenzym Alkoholdehydrogenase (ADH). Durch Kopplung mit dem Flavin-Adenin-Dinucleotid-Redoxpaar (FAD/FADH₂) gelang den Autoren auch die Regenerierung des Coenzym. Die Nutzung redoxaktiver Nucleotid-Coenzyme unterstützt die Hypothese eines auf RNA basierenden Stoffwechsels in der Vorzeit.

Auch die natürlichen Ribozyme sind für Überraschungen gut. Khvorova et al. zeigten, dass den in typischen Experimenten verwendeten Varianten des Hammerhead-Ribozym essentielle tertiäre Interaktionen fehlen (Abbildung 33).¹⁴²⁾ Die Wiederherstellung dieser Interaktionen zwischen zwei Haarnadelschleifen nach dem Vorbild der in der Natur vorkommenden Ribozyme steigert die katalytische Aktivität erheblich und erlaubt – im Gegensatz zu den bisher verwendeten Konstrukten – die katalytische RNA-Spaltung

unter physiologischen Bedingungen. Diese Ergebnisse könnten der Nutzung von nucleolytischen Ribozymen zu therapeutischen Zwecken neue Impulse geben.

Zwei elegante Arbeiten aus den Arbeitsgruppen von Plückthun und Griffiths erlauben es, direkt nach enzymatischem Turnover zu selektieren.^{143,144)} Erstere nutzten für die Evolution einer Phosphatase mit Phage-Display einen immobilisierten Arylphosphorsäureester, dessen Spaltprodukt sofort elektrophil an das Enzym addiert und es somit an die Festphase koppelt. Letztere benutzten Wasser-in-Öl-Emulsionen zur Schaffung von Kompartimenten, in denen Genotyp (DNA) und Phänotyp (codiertes Protein) gemeinsam enthalten sind, und evolvieren schnelle Phosphotriesterasen.

Andres Jäschke
Universität Heidelberg
jaeschke@uni-hd.de

Abb. 31.
Mechanismus der Katalyse durch die Makrophomat-Synthase.

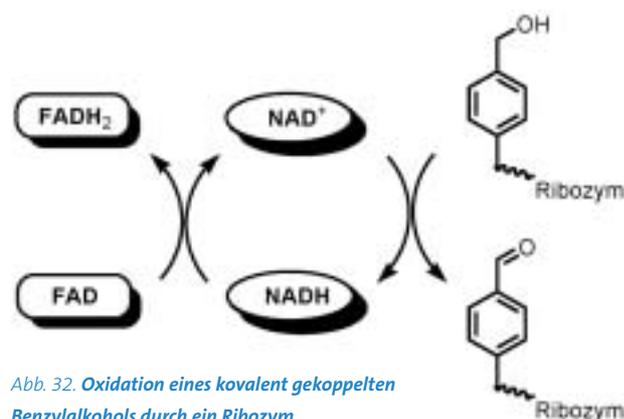
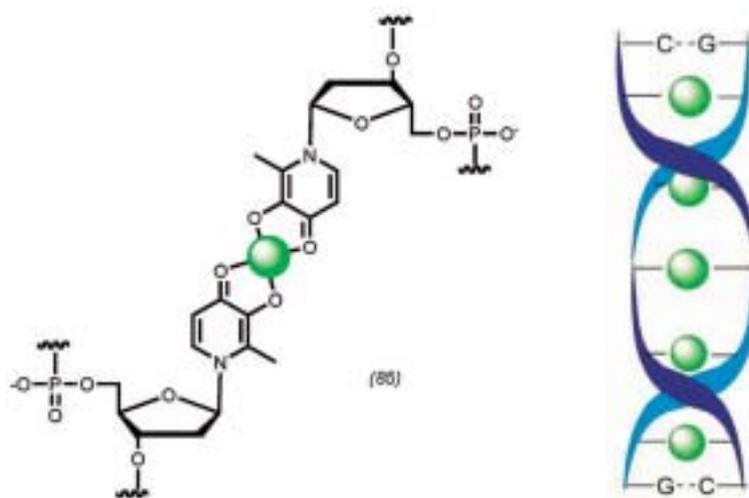
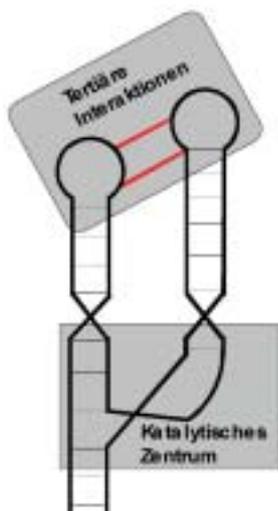


Abb. 32. Oxidation eines kovalent gekoppelten Benzylalkohols durch ein Ribozym.

Abb. 33.
Strukturmodell
eines Hammer-
head-Ribozyms mit
tertiären Inter-
aktionen.



- 141) S. Tsukiji, S. B. Pattnaik, H. Suga, *Nat. Struct. Biol.* 2003, 10, 713–717.
 142) A. Khvorova, A. Lescoute, E. Westhof, S. D. Jayasena, *Nat. Struct. Biol.* 2003, 10, 708–712.
 143) S. Cesaro-Tadic, D. Lagos, A. Honegger, J. H. Rickard, L. J. Partridge, G. M. Blackburn, A. Plückthun, *Nature Biotechnol.* 2003, 21, 679–685.
 144) A. D. Griffiths, D. S. Tawfik, *EMBO J.* 2003, 22, 24–35.

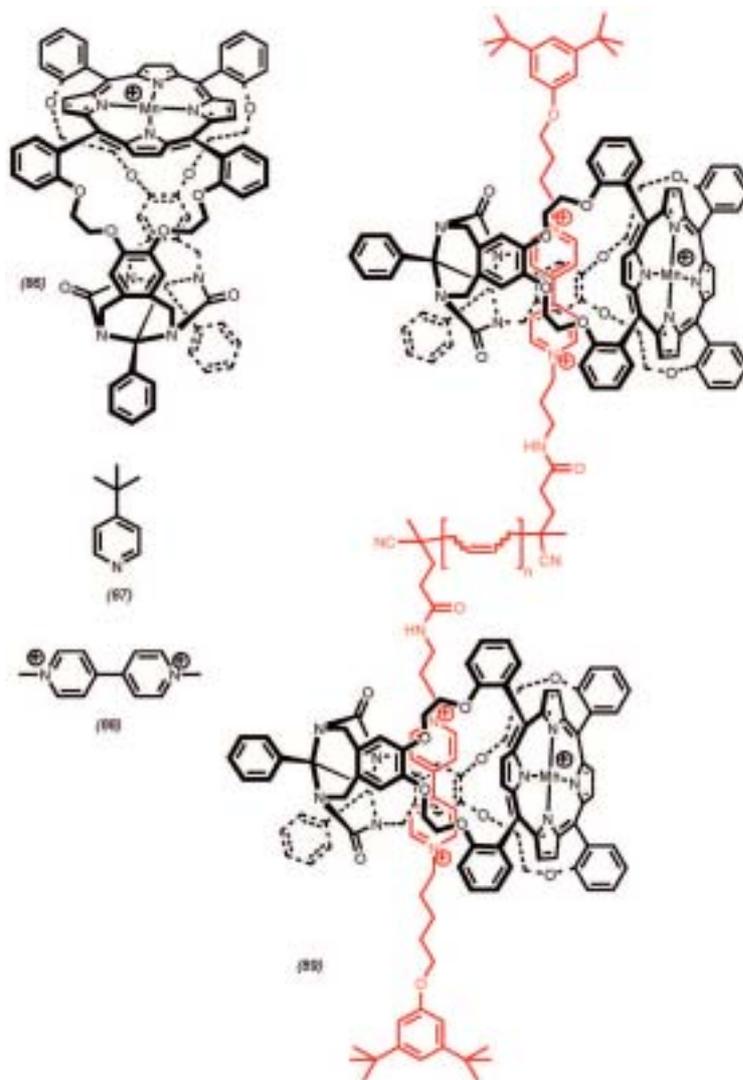
tronenarmen Gästen wie dem Viologen (88) ist. Die Gruppe um Rowan und Nolte hat dies genutzt, um Rotaxane des Typs (89) darzustellen, in denen das Porphyrinderivat (86) auf eine ungesättigte, Viologen-hal-

tige Polymerkette aufgefädelt ist. In Gegenwart von PhIO als Oxidationsmittel katalysiert der Ring (86) im Inneren seines Hohlraums die Epoxidierung der olefinischen Doppelbindungen der polymeren Achse,

Supramolekulare Chemie/ Molekulare Erkennung

◆ Aus der Vielzahl neuer Erkenntnissen in der Supramolekularen Chemie seien einige repräsentative Beispiele erwähnt. Der Gruppe um Shionoya ist es gelungen, Hydroxypyridinone als Nucleobasen in Oligonucleotidstränge einzubauen. Die Hydroxypyridinone sind dabei selbstkomplementäre Basen, die nicht via Wasserstoffbrücken, sondern durch Kupfer(II)-Koordination als (85) paaren. Dimerisierung eines G-H-H-H-H-H-C-Oligonucleotidstrangs (G = Guanin, H = Hydroxypyridinon) führt in Gegenwart von Kupfer(II)-Ionen zu einem Doppelstrang, in dessen Innerem fünf Metallionen in einem Abstand von $3,7 \pm 0,1 \text{ \AA}$ in einer linearen Anordnung fixiert sind. Die Metallionen zeigen eine ferromagnetische Kopplung.¹⁴⁵⁾

Das überkappte Mangan-Porphyrin (86) bindet das sperrige 4-tert-Butylpyridin (87) von der Außenseite, so dass im Inneren des Hohlraums noch Platz zum Einschluß von elek-



wobei der Katalysator von einer Doppelbindung zur nächsten gleitet. Die Arbeitsweise dieser „molekularen Maschine“ wird von den Autoren u. a. mit der der DNA-Polymerase III verglichen.¹⁴⁶⁾

Ein Catenan, in dem einer der Ringe eine unidirektionale Bewegung ausführt, wurde von der Gruppe um Leigh beschrieben.¹⁴⁷⁾

Markus Albrecht
RWTH Aachen
markus.albrecht@oc.rwth-aachen.de

145) K. Tanaka, A. Tengeiji, T. Kato, N. Toyama, M. Shionoya, *Science* 2003, 293, 1212–1213.

146) P. Thordarson, E. J. A. Bilsterveld, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Nature* 2003, 424, 915–918.

147) D. A. Leigh, J. K. Y. Wong, F. Dehez, F. Zerbetto, *Nature* 2003, 424, 174–179.

Organische Farbstoffe

◆ Nach wie vor sind leistungsfähige organischen Photosensibilisatoren für Solarzellen gesucht. Mit Polyenen wie (90) gelang es Arakawa et al., TiO₂-Solarzellen zu konstruieren, die solare in elektrische Energie effizienter als alle anderen organischen Farbstoffe umwandeln.¹⁴⁸⁾

Fluoreszenzfarbstoffe haben auch im vergangenen Jahr als Sensormaterialien für Furore gesorgt. So zeigten Swager et al., dass sich die fluorid-induzierte Lactonisierung von (91), die unter Bildung des Cumarins (92) verläuft, zum Nachweis von Fluorid-Ionen nutzen lässt.¹⁴⁹⁾ Aus demselben Labor kommt ein Sensor, dessen Fluoreszenz sich in Gegenwart von Organophosphaten ändert – Anwendungen für die Detektion von Nervengasen wie Tabun, Sarin oder Soman liegen auf der Hand.¹⁵⁰⁾

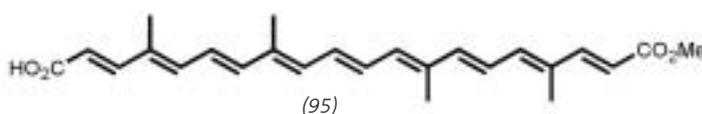
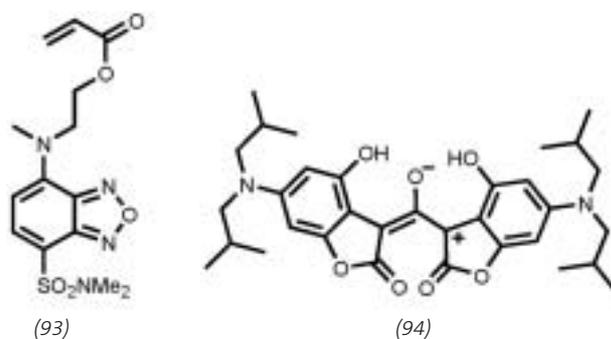
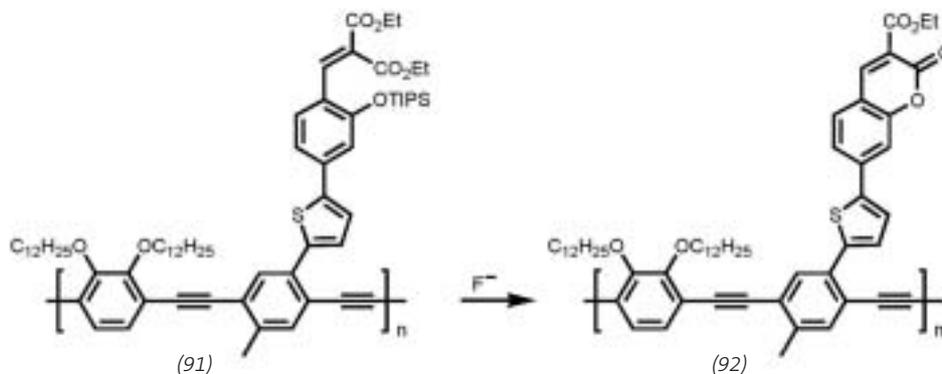
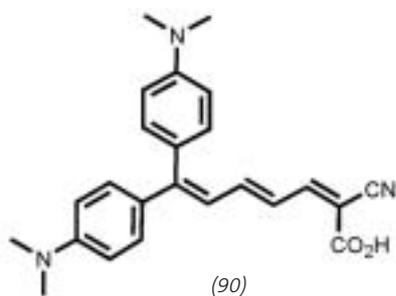
Ein Highlight ist auch ein Temperatursensor, der auf der Fluoreszenz eines Copolymers aus weniger als 1 % des Benzofurazans (93) und einem Poly(*N*-isopropylacrylamid) beruht.¹⁵¹⁾

Mit (94), einem NIR-Farbstoff erstaunlich einfacher Struktur, gelang es Tian et al., bis zu einer Absorption von 1100 nm vorzustoßen. Verantwortlich dafür scheint dessen zentrale mesoionische Struktureinheit zu sein.¹⁵²⁾

Neues gibt es auch über natürliche Farbstoffe zu berichten. Bixin (95) ist ein wertvolles natürliches Carotinoid für die Lebensmittel- und Kosmetikindustrie. Camara et al. fanden heraus, wie Bixin in *Bixa orellana* aus Lycopon aufgebaut wird und legten damit die Grundlage für die Produktion dieses Farbstoffs in anderen Organismen, wie etwa Tomaten.¹⁵³⁾

Uwe Beifuss
Universität Hohenheim
ubeifuss@uni-hohenheim.de

148) K. Hara, M. Kurashige, S. Ito, A. Shinpo, S. Suga, K. Sayama, H. Arakawa, *Chem. Commun.* 2003, 252–253.



149) T.-H. Kim, T. M. Swager, *Angew. Chem.*

2003, 115, 4951–4954.

150) S.-W. Zhang, T. M. Swager, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 3420–3421.

151) S. Uchiyama, Y. Matsumura, A. P. de Silva, K. Iwai, *Anal. Chem.* 2003, 75, 5926–5935.

152) M. Tian, S. Tatsuuura, M. Furuki, Y. Sato, I. Iwasa, L. S. Pu, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 348–349, s. auch H. Langhals, *Angew. Chem.* 2003, 115, 4422–4424.

153) F. Bouvier, O. Dogbo, B. Camara, *Science* 2003, 300, 2089–2091.



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 für Organische Chemie (erst in Würzburg, 1992–1998 in Göttingen und seitdem in Freiburg). Sein Forschungsinteresse gilt der Naturstoff-Totalsynthese, der Synthese biologisch aktiver Naturstoff-Analoga und der Entwicklung neuer Syntheseverfahren. Er ist Autor eines Lehrbuchs über Reaktionsmechanismen.