

Organische Chemie 2004

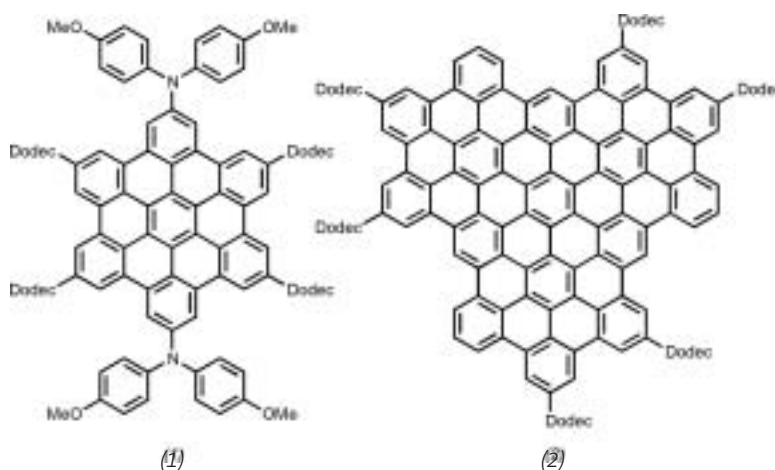
Produktiv und ideenreich wie eh und je präsentiert sich die organische Chemie: Topologien für das Lehrbuch (Möbius-Aromat, Borromäische Ringe), Zweistufensynthesen von Aldohexosen mit Organokatalyse, Br/MgCl-Austausch als Zugang zu funktionalisierten Arylgrignard-Verbindungen, die Totalsynthese des Naturstoffs Azaspirazid oder Pentalactame aus einer DNA-gesteuert synthetisierten Bibliothek funktionalisierter Tetrapeptide...

◆ Den Jahresrückblick 2004 erstellten 31 Autoren, 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 www.chemie.uni-freiburg.de/orgbio/brueck/liebig/hlts.php der Liebig-Vereinigung für Organische Chemie, die seit 2002 von Stefan Müller, ebenfalls Universität Freiburg, betreut wird. Wichtige Entwicklungen aus der Sicht unserer amerikanischen Kollegen („Chemistry Highlights 2004“): S. Borman, *Chem. Eng. News* 2004, 82 (51), 20. Dezember, 53–61.

Organische Festkörper, Materialien und Flüssigkristalle

◆ Erkenntnisse aus der Supramolekularen Chemie werden für die Materialwissenschaften immer wichtiger. Diesen Trend wird deutlich in einer Fülle von Arbeiten des vergangenen Jahres, die sich mit der Etablierung neuer Strukturen und Funktionen in organischen Festkörpern, Dünnschichten und Flüssigkristallen befassen.

Von der Effenberger-Gruppe stammen selbstorganisierte Monoschichten, mit denen sich nur 2,5 nm dicke Gate-Dielektrika herstellen lassen. Damit konnte Infineon



Technologies auf Pentacen basierende organische Transistoren erstmals im Niedrigvoltbereich schalten.¹⁾ Um das volle Potential organischer Materialien ausschöpfen zu können,

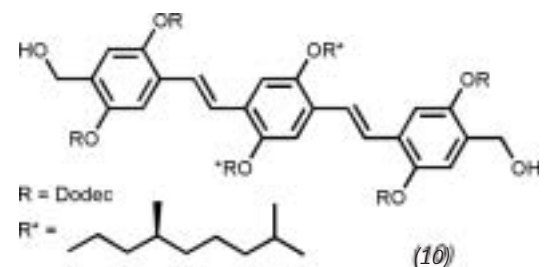
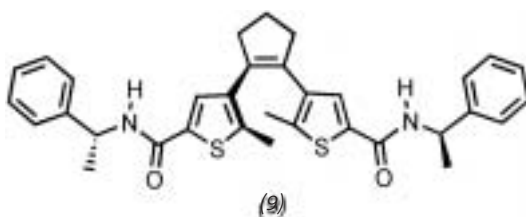
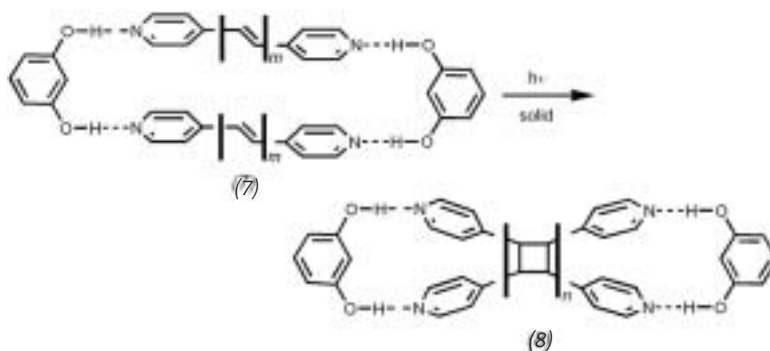
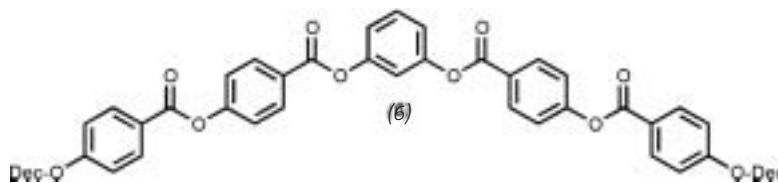
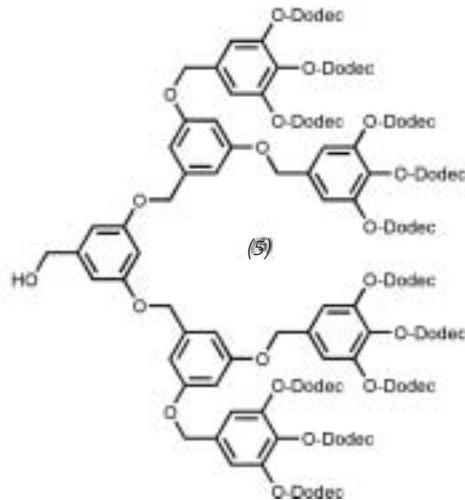
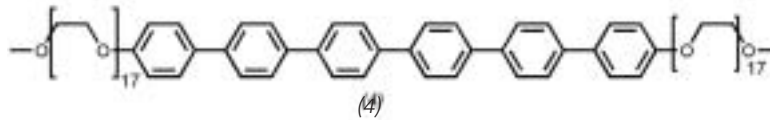
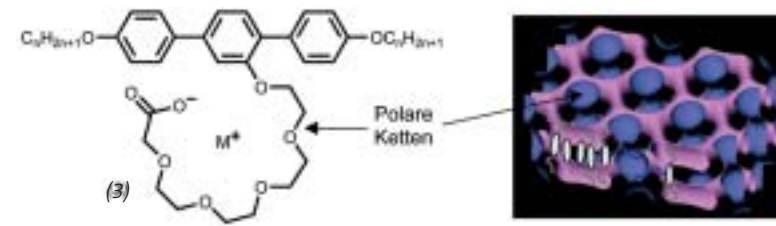
ist allerdings noch die kristalline Pentacen-Schicht durch ein aus Lösung abscheidbares Halbleitermaterial zu ersetzen. Hierfür dürften kolumnare Flüssigkristalle wie (1) und (2) von Müllen aussichtsreiche Kandidaten sein.^{2,3)} Trotz einer ausgedehnten π -Fläche ist (2) gut löslich und geht bereits bei 38 °C in eine fluide flüssigkristalline (LC) Phase über.

Tschierske et al. erhielten durch Positionierung „supramolekularer“ Strukturelemente an klassischen Mesogenen – siehe die Verbindungen (3) – neuartige flüssigkristalline Phasen (Abbildung 1), aus denen sich Anwendungsperspektiven für Flüssigkristalle ergeben könnten.⁴⁾

Eine Vielzahl neuer LC-Phasen bilden auch die Rod-coil-Moleküle (4); Lee et al. nutzten sie u. a. als supramolekulare Reaktoren.⁵⁾ Den ers-



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, 1992–98 in Göttingen und seitdem in Freiburg). Sein Forschungsinteresse gilt der Naturstoff-Totalsynthese, der Synthese von Naturstoff-Analoga und der Entwicklung neuer Syntheseverfahren. Er ist Autor eines Lehrbuchs über Reaktionsmechanismen.

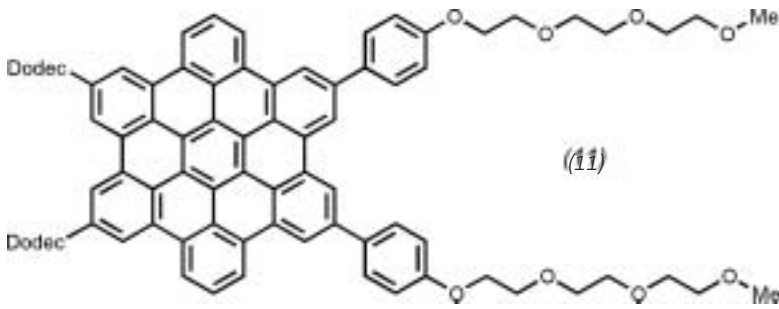
Abb. 1.
LC-Phase von (3).

ten flüssigen Quasikristall, gebildet durch Selbstorganisation des dendritischen Moleküls (5), beschrieben Ungar et al.⁶⁾

Bemerkenswert sind auch die Berichte über die spontane Bildung chiraler Überstrukturen durch Organisation von achiralen Molekülen. So bilden dendritische lineare Zn-Porphyrin-J-Aggregate optisch aktive Filme, deren Chiralitätssinn von der Rotationsrichtung beim Spin-Coating bestimmt wird.⁷⁾ Makroskopisch einheitliche chirale Überstrukturen finden sich auch in fluiden LC-Phasen nichtchiraler „Bananenmoleküle“ wie (6), wobei sich der Chiralitätssinn mit elektrischen Feldern schalten lässt.⁸⁾

Nicht weniger beeindruckend sind die Ergebnisse von MacGillivray und Mitarbeitern. Ihnen gelang die räumliche Fixierung von zwei Polyenen über terminale OH-N-Wasserstoffbrücken im Festkörper und deren anschließende photochemische Überführung in [n]-Ladderane ((8), n = 3, 5) – und dies in Grammengen und in 100% Ausbeute.⁹⁾ Derart spezifische photochemische Reaktionen sind auch in Organogelen mit chiraler Überstruktur möglich, wie van Esch und Feringa zeigten.¹⁰⁾ Hier erbrachte die Photocyclisierung von (9) in der Gelphase eine induzierte Diastereoselektivität von 96%, während die Reaktion in Lösung nicht diastereoselektiv war.

Schließlich gelang den Gruppen von Ajayaghosh¹¹⁾ sowie Fukushima und Aida¹²⁾ mit π -Stapelung und Wasserstoffbrücken die Erzeugung wohldefinierter Nanostrukturen aus (10) und (11). Die Anknüpfung polarer und unpolare Seitenketten an (11) führt zur Aggregation der π -Systeme in Form von Nanoröhren.



Diese Strukturen haben nach Oxidation Halbleitereigenschaften, die mit denen anorganischer, auf GaN basierender Nanoröhren konkurrieren können.

Frank Würthner
Universität Würzburg
wuerthner@chemie.
uni-wuerzburg.de
Carsten Tschierske
Universität Halle
carsten.tschierske@chemie.
uni-halle.de

Nanostrukturen und Nanoarchitektur

◆ Ein Objekt mit faszinierender Topologie sind die Borromäischen Ringe (Abbildung 2). Stoddart et al. gelang erstmals die Synthese eines molekularen Äquivalents – in einer Eintopfreaktion, die ein imposantes Beispiel dafür ist, wie leistungsfähig und selektiv Selbstorganisation sein kann. Die konstituierenden äquivalenten Ringe (12) entstehen durch

(reversible) Iminkondensationen in Gegenwart von Zn^{2+} -Ionen. Zur letztendlichen Verflechtung von drei derartigen Ringen zur Zielstruktur kommt es wegen des Templateffekts der Zn^{2+} -Ionen und aufgrund stabilisierender π -Stapel-Wechselwirkungen. Die Röntgenstrukturanalyse zeigt einen von zwölf O-Atomen ausgekleideten inneren Hohlraum mit 25 Å Durchmesser.¹³⁾

Architektonisch Außerordentliches präsentierte auch die Gruppe von Hirsch: Die erste strukturdefinierte Micelle, die aus Amphiphilen mit Calixaren-Kopfgruppen besteht, die zu vollkommen einheitlichen Käfigen aggregieren (Abbildung 3).¹⁴⁾ Diese Aggregate setzen sich aus sieben Untereinheiten zusammen und haben einen Durchmesser von 75 Å. Das macht sie als Transporter für unpolare Stoffe, z. B. C_{60} -Derivate, attraktiv. →

- 1) M. Halik, H. Klauk, U. Zschieschang, G. Schmid, C. Dehm, M. Schütz, S. Maisch, F. Effenberger, M. Brunnbauer, F. Stellacci, *Nature* 2004, 431, 963–966.
- 2) J. Wu, M. Baumgarten, M. G. Debije, J. M. Warman, K. Müllen, *Angew. Chem.* 2004, 116, 5445–5449.
- 3) Z. Tomovic, M. D. Watson, K. Müllen, *Angew. Chem.* 2004, 116, 773–777.
- 4) B. Chen, X. B. Zeng, U. Baumeister, S. Diele, G. Ungar, C. Tschierske, *Angew. Chem.* 2004, 116, 4721–472.
- 5) M. S. Lee, C.-J. Jang, J.-H. Ryu, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 8082–8083.
- 6) X. Zeng, G. Ungar, Y. Liu, V. Percec, A. E. Dulcey, J. K. Hobbs, *Nature* 2004, 428, 157–160.
- 7) T. Yamaguchi, T. Kimura, H. Matsuda, T. Aida, *Angew. Chem.* 2004, 116, 6510–6515.
- 8) M. W. Schröder, S. Diele, G. Pelzl, W. Weissflog, *Chem. Phys. Chem.* 2004, 5, 99–103.
- 9) X. Gao, T. Frišćic, L. R. MacGillivray, *Angew. Chem.* 2004, 116, 234–239.
- 10) J. J. D. de Jong, L. N. Lucas, R. M. Kellogg, J. H. van Esch, B. L. Feringa, *Science* 2004, 304, 278–281.
- 11) S. J. George, A. Ajayaghosh, P. Jonkheijm, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *Angew. Chem.* 2004, 116, 3504–3507.
- 12) J. P. Hill, W. Jin, A. Kosaka, T. Fukushima, H. Ichihara, T. Shimomura, K. Ito, T. Hashizume, N. Ishii, T. Aida, *Science* 2004, 304, 1481–1483.

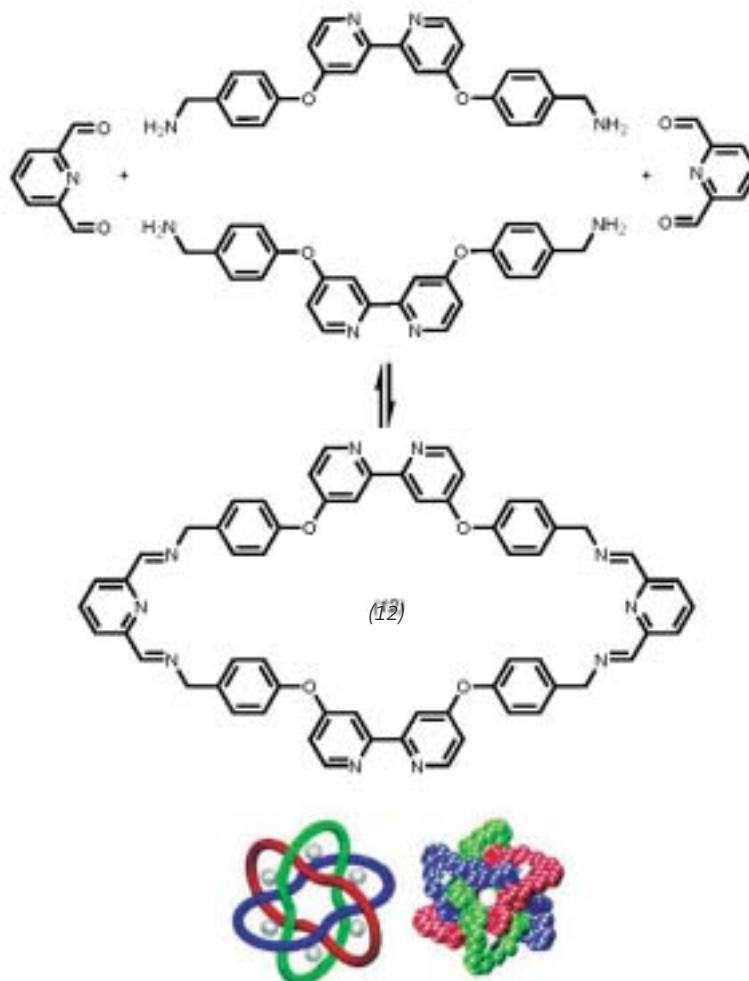
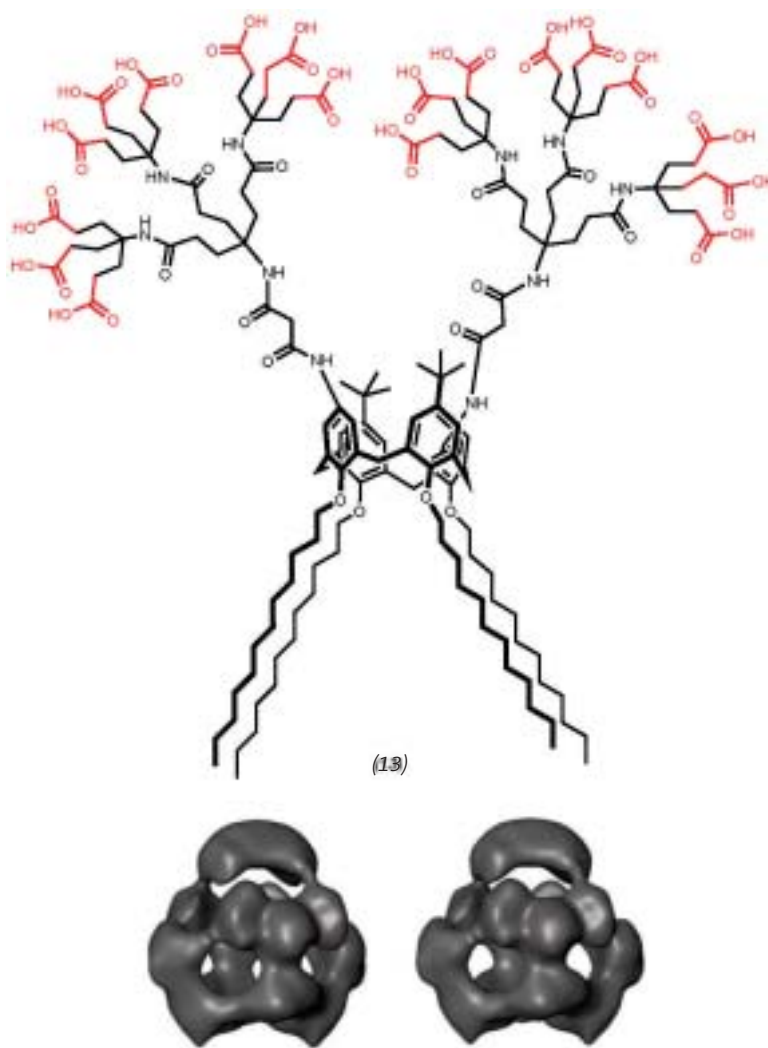


Abb. 2.
Borromäische Ringe durch nichtkovalente Wechselwirkungen.¹³⁾ (Nachdruck mit frdl. Genehmigung von Chichak et al., *Science* 2004, 304, 1308–1312; Copyright 2004 AAAS)

Abb. 3.
Strukturdefinierte
Micellen aus calix-
arenhaltigen
amphiphilen Unter-
einheiten (13).¹⁴⁾
(Nachdruck mit frdl.
Genehmigung von
Wiley-VCH)



Fortschritte waren auch bei der Selbstorganisation von DNA zu dreidimensionalen Objekten definierter Architektur zu verzeichnen. Shih und seine Gruppe berichteten über die Synthese eines 1,7-Kilobasen-DNA-Einzelstrangs, welcher sich in einem einfachen Denaturierungs-Renaturierungs-Prozess zu einem Oktaeder mit einem Hohlraum von 22 nm Durchmesser faltet.¹⁵⁾

Auch mit Kohlenstoff-Nanoröhren können dreidimensionale Architekturen errichtet werden. Ajayan et al. beschreiben die Darstellung freistehender, makroskopischer Hohlzylinder, die aus radial angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren bestehen und bis zu mehrere Zentimeter lang und breit sind.¹⁶⁾ Diese zylindrischen Membranen können als sehr widerstandsfähige

Filter für schwere Kohlenwasserstoffe oder Bakterien und Viren verwendet werden.

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

- 13) K. S. Chichak, S. J. Cantrill, A. R. Pease, S.-H. Chiu, G. W. V. Cave, J. L. Atwood, J. F. Stoddart, *Science* 2004, 304, 1308–1312; vgl. C. A. Schalley, *Angew. Chem.* 2004, 116, 4499–4501.
- 14) M. Kellermann, W. Bauer, A. Hirsch, B. Schade, K. Ludwig, C. Böttcher, *Angew. Chem.* 2004, 116, 3019–3022.
- 15) W. M. Shih, J. D. Quispe, G. F. Joyce, *Nature* 2004, 427, 618–621; vgl. N. C. Seeman, *Spektrum Wiss.* 2005 (1), 82–90.
- 16) A. Srivastava, O. N. Srivastava, S. Talapatra, R. Vajtai, P. M. Ajayan, *Nature Materials* 2004, 3, 610–614.

Bulk Products/Fine Chemicals/Commodities

◆ Glorius kann optisch aktive Piperidine durch diastereoselektive Hydrierung von Pyridinen (16) gewinnen (Abbildung 4).¹⁷⁾ Das Auxiliar (15) wird durch Verdrängung einer Abgangsgruppe z. B. in einem 2-Halogen-Pyridin (14) eingeführt. Diastereoselektive Hydrierung an einem Heterogenkatalysator liefert unter Rückgewinnung des Induktors (15) das optisch aktive Piperidin (17). R kann Alkyl, Ester, Amid oder auch Aryl sein; auch Chinoline werden mit hoher Diastereo- und Enantioselektivität hydriert.

Dem Arbeitskreis um Knochel gelang ein Durchbruch bei der Herstellung von Arylgrignard-Verbindungen (19).¹⁸⁾ Sie entstehen aus Bromaromaten (18) in einer Austauschreaktion mit Isopropylmagnesiumchlorid/LiCl (Abbildung 5). Nachfolgende Abfangreaktionen mit Elektrophilen führen in Ausbeuten von mehr als 80% zu den Kupplungsprodukten (20).

Die Bedingungen sind so schonend, dass selbst Ester-, Cyan- und *ortho*-Halogen-substituierte sowie heterocyclische Grignard-Verbindungen zugänglich sind (Abbildung 6).

Sorbit (21) wird bei ca. 230 °C an sauren Katalysatoren (Aluminiumsilikat oder feste Säuren) dehydratisiert und mit Wasserstoff an einem hydrieraktiven Metall (Pt, Pd) reduziert. Durch mehrfache Wiederholung der Reaktionssequenz entstehen schließlich Alkane (Butan, Pentan, Hexan) (Abbildung 7).¹⁹⁾ Auch der für die Hydrierung benötigte Wasserstoff kann durch metallkatalysiertes „aqueous phase reforming“ (APR) aus Sorbit gewonnen werden.²⁰⁾

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

- 17) F. Glorius, N. Spielkamp, S. Holle, R. Goddard, C. W. Lehmann, *Angew. Chem.* 2004, 114, 2910–2913.
- 18) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* 2004, 116, 3396–3399.
- 19) G. W. Huber, R. C. Cortright, J. A. Dumesic, *Angew. Chem.* 2004, 116, 1575–1577.
- 20) H. Jacobsen, *Angew. Chem.* 2004, 116, 1948–1950.

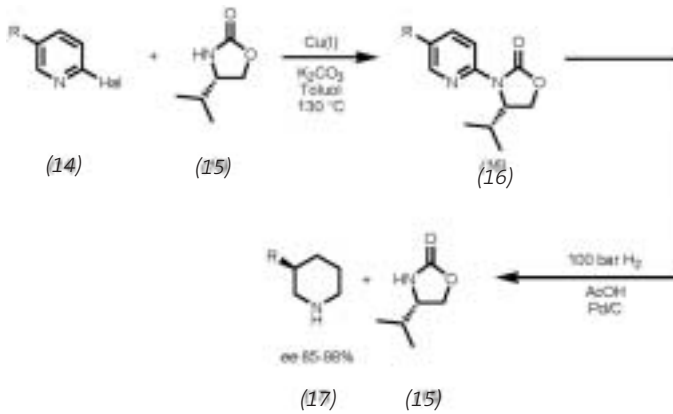


Abb. 4. Optisch aktive Piperidine aus Pyridinen.

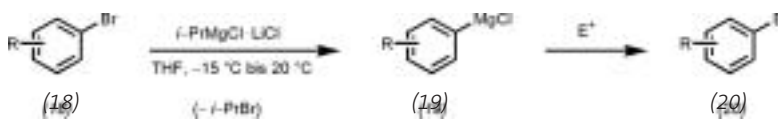


Abb. 5. Arylgrignard-Verbindungen durch Br-Mg-Austausch.

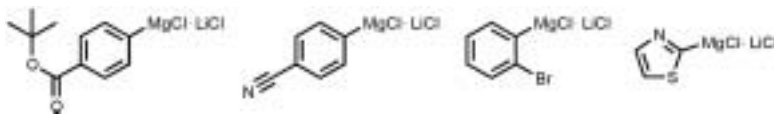


Abb. 6. Ungewöhnliche Grignard-Verbindungen, zugänglich nach dem „Knochel-Protokoll“.

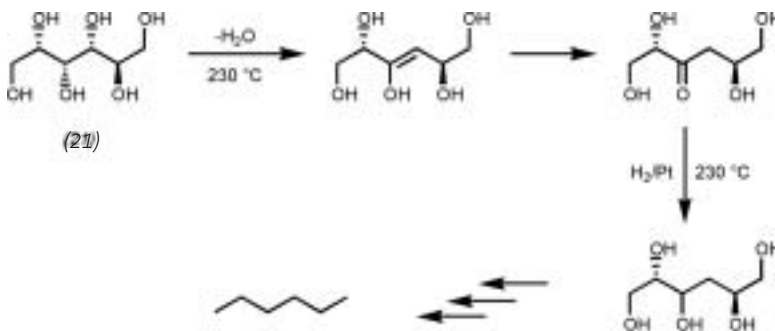


Abb. 7. Alkane aus Sorbit.

Pharmazeutika

◆ Das vergangene Jahr war überschattet von der spektakulären Rücknahme des Cox-2-Hemmers Rofecoxib ((22), Vioxx) durch Merck&Co. Dabei gerieten sowohl der Hersteller als auch die Zulassungsbehörde, die US-amerikanische Federal Drug and Food Administration, in die Kritik, da kardiovaskuläre Nebenwirkungen

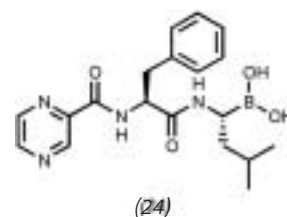
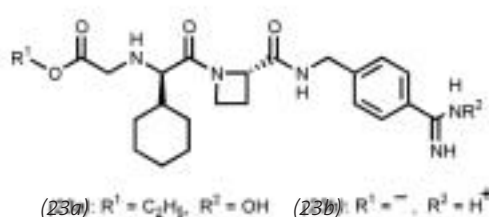
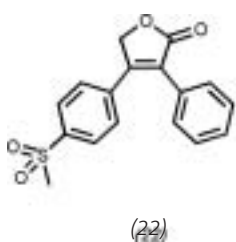
schon 2001 bekannt waren. Aus verwandtem Grund wird Pfizers analoges Schmerzmittel Celebrex seit Dezember 2004 zwar noch angeboten, aber nicht mehr beworben.

Die hohen Hürden, die bei der Arzneimittelzulassung zu überwinden sind, zeigten sich bei zwei Neuzulassungen des Jahres 2004:

Während in Europa mit AstraZenecas Ximelagatran ((23), Exanta)

erstmals seit 50 Jahren ein neues orales Medikament zur Thromboseprophylaxe nach Hüft- und Knieoperationen zugelassen wurde, wiesen die amerikanischen Behörden den Zulassungsantrag sowohl für die Kurz- als auch die Langzeitindikation aufgrund von Nebenwirkungen auf die Leber zurück. Die Wirkung tritt erst nach Spaltung des Ester-/Hydroxyamidin-Doppelprodrugs (23a) zum Säure/Amidin-Zwitterion (23b) ein, das die aktive Bindungstasche der Serinprotease Thrombin blockiert.²¹⁾

Ein neues Konzept zur Krebstherapie insbesondere bei resistenten Tumorzellen in multiplen Myelomen ist die Proteasom-Inhibition. Die hierfür bekannten Peptidaldehyde konnten von ProScript/Millennium durch Ersatz der Aldehydfunktion durch eine Borsäuregruppe zu selektiveren Wirkstoffen transformiert werden.²²⁾ Bortezomib ((24), Velcade) wurde in den USA in der Rekordzeit von zwei Monaten zugelassen, während in Europa fast ein Jahr notwendig war. Bortezomib unterdrückt Tumorzellwachstum und Angiogenese; für eine Reihe von Krebsarten treten synergetische Effekte mit cytotoxischen Wirkstoffen auf. Die leider deutlichen Nebenwirkungen dürften auf die langsame Dissoziation vom Proteasom zurückzuführen sein – es besteht Optimierungsbedarf.

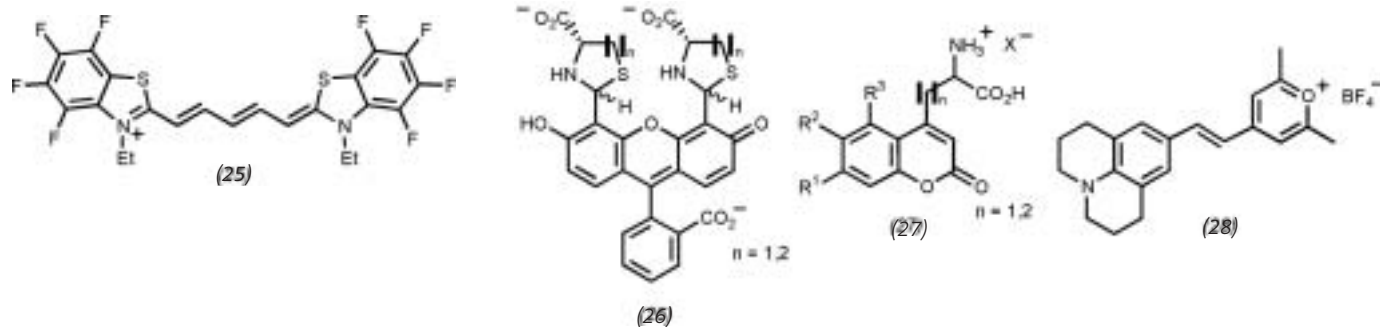


Roland Pfau, Henning Priepke
Boehringer-Ingelheim, Biberach
Roland.Pfau@bc.boehringer-
ingelheim.com
Henning.Priepke@bc.boehringer-
ingelheim.com

21) J. Adams, M. Behnke, S. Chen, A. A. Cruickshank, L. R. Dick, L. Grenier, J. M. Klunder, Y.-T. Ma, L. Plamondon, R. L. Stein, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 333–338.

22) D. Gustafsson, R. Bylund, T. Antonsson, I. Nilsson, J.-E. Nyström, U. Eriksson, U. Bredberg, A.-C. Teger-Nilsson, *Nature Rev. Drug Discovery*, 2004, 3, 649–659.





Organische Farbstoffe

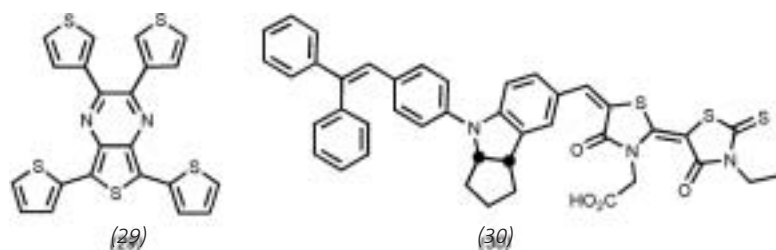
◆ Die Synthese wirklich neuer Farbstoffgerüste ist ein seltenes Ereignis. Im Vordergrund standen Abwandlung und Kombination bekannter Farbstoffe zu Verbindungen mit maßgeschneiderten Eigenschaften, z. B. wasserlösliche Perylene,²³⁾ Pyrenophane²⁴⁾ und das perfluorierte Cyanin (25)²⁵⁾.

Organische Farbstoffe empfahlen sich auch 2004 wieder für die Bioanalytik. Zu nennen sind die effiziente Detektion von Cystein und Homocystein durch Umsatz mit einem Xanthen zu (26),²⁶⁾ der Aufbau enantiomerenreiner Cumarylaminosäuren (27) – die sich in Peptide einbauen lassen²⁷⁾ – und neuartige Pyryliumfarbstoffe wie (28) zum Anfärben von Proteinen.²⁸⁾ Da sich Farbe und Fluoreszenz nach Bildung der Proteinkonjugate stark verändern, spricht man bei (28) von „Chamäleon-Markern“.

Wichtig ist auch die Oberflächenanalytik. Ein Highlight ist der hochempfindliche Nachweis mehrerer Analyte mit kovalent gebundenen Fluoreszenzfarbstoffen.²⁹⁾ Ein großer Schritt nach vorn gelang bei elektrochromen Polymeren, wo durch elektrochemische Polymerisation von (29) ein leitfähiges Polymer entsteht, dessen Neutralform grün ist. Optische Eigenschaften und hohe Stabilität machen (29) zu einer wichtigen Ergänzung der bekannten blauen und roten leitfähigen Polymeren.³⁰⁾ Aus dem Forschungsbereich „Solarzellen auf Basis organischer Farbstoffe“ waren 2004 metallfreie Indolinfarbstoffe wie (30) hervorzuheben.³¹⁾

Uwe Beifuss

Universität Hohenheim
ubeifuss@uni-hohenheim.de



- 23) J. Qu, C. Kohl, M. Pottek, K. Müllen, *Angew. Chem.* 2004, 116, 1554–1557.
 24) H. Abe, Y. Mawatari, H. Teraoka, K. Fujimoto, M. Inouye, *J. Org. Chem.* 2004, 69, 495–504.
 25) B. R. Renikuntla, H. C. Rose, J. Eldo, A. S. Waggoner, B. A. Armitage, *Org. Lett.* 2004, 6, 909–912.
 26) O. Rusin, N. N. St. Luce, R.A. Agbaria, J. O. Escobedo, S. Jiang, I. M. Warner, F. B. Dawan, K. Lian, R. M. Strongin, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 438–439.
 27) M.-P. Brun, L. Bischoff, C. Garbay, *Angew. Chem.* 2004, 116, 3514–3518.
 28) B. K. Wetzl, S. M. Yarmoluk, D. B. Craig, O. S. Wolfbeis, *Angew. Chem.* 2004, 116, 5515–5517.
 29) E. A. McArthur, T. Ye, J. P. Cross, S. Petoud, E. Borguet, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 2260–2261.
 30) G. Sonmez, C. K. F. Shen, Y. Rubin, F. Wudl, *Angew. Chem.* 2004, 116, 1524–1528.
 31) T. Horiuchi, H. Miura, K. Sumioka, S. Uchida, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 12218–12219.

Festphasensynthesen

◆ Festphasenmethoden sind durch ihre Vorteile bei der Automatisierung, der ortsaufgelösten Adressierbarkeit, der Stabilisierung hochreaktiver Intermediate³²⁾ sowie durch den Verdünnungseffekt immer häufiger Bestandteil moderner Synthesechemie. Neben der Entwicklung von Ankergruppen,³³⁾ von Strategien wie der elektroorganischen Chemie³⁴⁾ oder von Reaktionstypen sind vor allem Hybridsynthesen zu nennen.

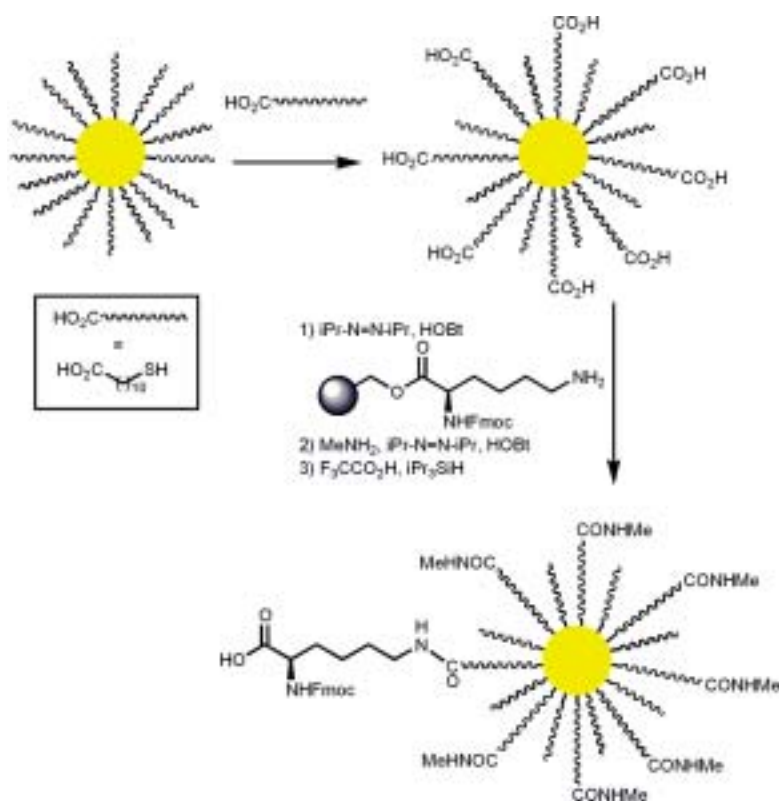
Beispielsweise wurden Gold-Nanopartikel zunächst multifunktionalisiert (Abbildung 8). Danach wurde ein einzelnes Partikel mit je einem polymergebundenen Linkermolekül verknüpft. Die große Verdünnung der Linker am Träger stellt dabei sicher, dass nur eine Verknüpfung pro Nanopartikel stattfindet. Die Abspaltung vom polymeren Träger ergab dann Nanopartikel, die nun mit dem vormaligen Linker monofunktionalisiert waren.³⁵⁾

Die ortsaufgelöste Adressierung war die Domäne der Oligonucleotide und Oligopeptide. Doch auch andere Strukturtypen sind auf diese Art zugänglich. So ermöglicht die digitale Photolithographie die räumlich adressierte Synthese von Peptoiden auf Glasträgern.³⁶⁾

Die effiziente Herstellung kleiner, also nicht-polymerer Moleküle („small molecules“) ist von zentraler Bedeutung für die moderne Wirkstoffsynthese. Kunz et al. gingen in ihrer Strategie zur Bereitstellung multifunktionaler Gerüste von Aminoglycosiden aus, die sie am festen Träger durch Verwendung orthogonaler Schutzgruppen an vier Positionen selektiv modifizieren konnten (Abbildung 9).³⁷⁾

Stefan Bräse

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

Abb. 8. Synthese von Nanopartikel-Aminosäuren-Konjugaten.³⁵⁾

32) S. J. Taylor, A. M. Taylor, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* 2004, 116, 1713–1717.

33) J. D. Revell, A. Ganesan, *Chem. Commun.* 2004, 1916–1917.

34) S. Nad, R. Breinbauer, *Angew. Chem.* 2004, 116, 2347–2349.

35) K.-M. Sung, D. W. Mosley, B. R. Peelle, S. Zhang, J. M. Jacobson, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 5064–5065.

36) S. Li, D. Bowerman, N. Marthandan, S. Klyza, K. J. Luebke, H. R. Garner, T. Kodadek, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 4088–4089.

37) U. Hüniger, J. Ohnsmann, H. Kunz, *Angew. Chem.* 2004, 116, 1125–1128.

Nucleoside, Nucleotide, Oligonucleotide

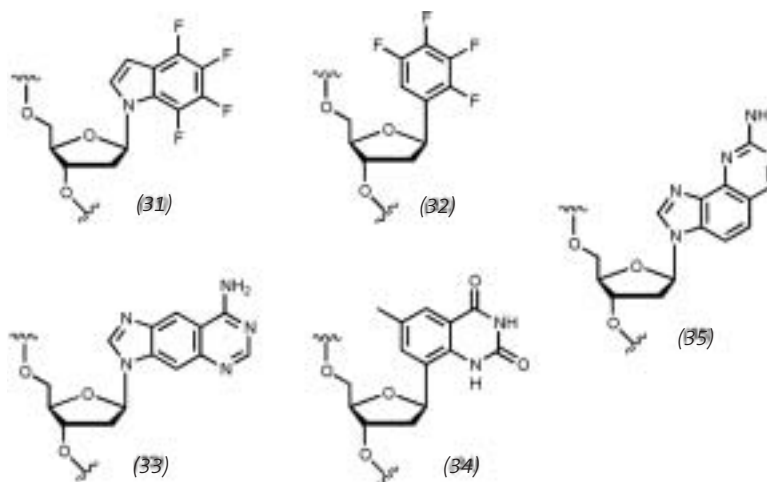
◆ DNA gewinnt neben ihrer biologischen Funktion als Informationsspeicher zunehmend Bedeutung in der Nanobiotechnologie. Dafür sorgen attraktive inhärente Eigenschaften wie Verfügbarkeit elaborierter Synthesemethoden, Möglichkeit zur enzymatischen und chemischen Modifikation, Vervielfältigbarkeit und vorhersagbare Duplexbildung.

Der Arbeitsgruppe von Famulok gelang es 2004, ein Protokoll zu entwickeln, welches die enzymatische Generierung von hochfunktionalisier-

ten DNA-Oligonucleotiden erlaubt.³⁸⁾

Die dabei entstehenden DNA-Duplexe tragen bis zu acht modifizierte Nucleobasen mit funktionellen Gruppen, die in natürlicher DNA nicht vorhanden sind. Da sich diese Oligonucleotide nicht nur enzymatisch synthetisieren, sondern auch amplifizieren lassen, werden Anwendungen in der Nanobiotechnologie sichtbar.

Kool et al. entwickelten Paarungssysteme auf DNA-Basis. Darin bleibt das Zucker-Phosphat-Rückgrat unverändert, doch werden die

Abb. 9. Multifunktionelles Aminoglycosid nach Kunz et al.³⁷⁾

Nucleobasen durch polyfluorierte oder vergrößerte Basenanaloga ersetzt. So fanden sie, dass Tetrafluorindol- (31) und Tetrafluorbenzolderivate (32) stabile Paarungen mit sich selbst bilden.³⁹⁾ Dabei korreliert die Duplexstabilisierung der Analoga sehr gut mit deren Hydrophobie.

Die gleiche Arbeitsgruppe entwickelte größenereiterte DNA-Konstrukte, die aus den Bausteinen (33) und (34) bestehen, mit Strukturen, die formal durch die Inkorporation eines Benzolrings in die natürlichen Heterocyclen gebildet werden.⁴⁰⁾ Bemerkenswert ist die höhere Duplexstabilität der größenereiterten Helices im Vergleich zu unmodifizierten Oligonucleotiden. Kürzlich beschrieben Kool et al. eine zweite Generation größenereiteter Paarungssysteme mit der neuartigen Geometrie (35).⁴¹⁾ Die hierauf basierenden artifiziiellen Oligonucleotide weisen Eigenschaften wie Fluoreszenz auf, die in natürlicher DNA nicht zu finden sind.

Andreas Marx

Universität Konstanz

andreas.marx@uni-konstanz.de

38) S. Jäger, M. Famulok, *Angew. Chem.* 2004, 116, 3399–3403.

39) J. S. Lai, E. T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 3040–3041.

40) J. Gao, H. Liu, E. T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 11826–11831.

41) H. Lu, K. He, E. T. Kool, *Angew. Chem.* 2004, 116, 5958–5960.



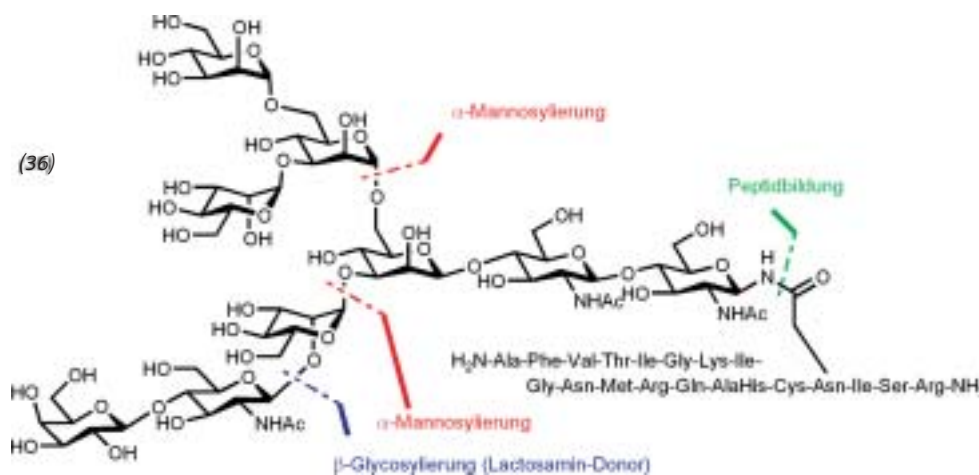


Abb. 10. **Oligosaccharide**

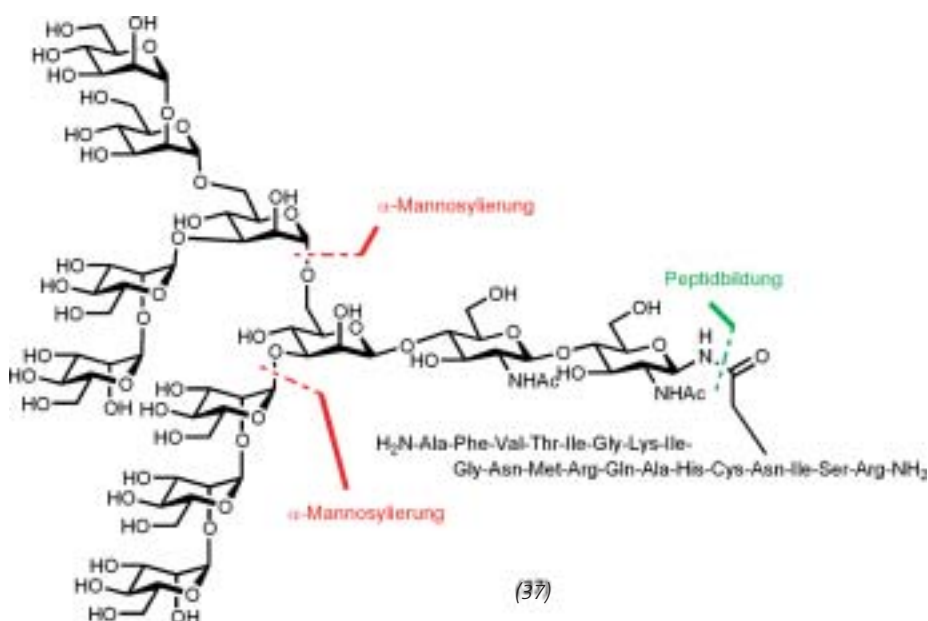
Struktur und konvergenter Synthesansatz für das Glycoprotein (36) vom Hybrid-Typ.

◆ Protein-Oligosaccharid-Interaktionen spielen eine überragende Rolle in der modernen Glycobiologie.⁴²⁾

Für pharmazeutische Zwecke wie die Entwicklung von Impfstoffen ist es wichtig, diese Interaktionen besser zu verstehen. Präparative Ansätze, die zu definierten Proben für das Studium solcher Protein-Oligosaccharid-Komplexe führen, sind daher essentiell. Wichtige Beiträge kamen dazu 2004 aus der Arbeitsgruppe von Danishefsky.⁴³⁾ Das hochglycosylierte virale Hüllprotein gp120 des HI-Virus inspirierte sie zur Entwicklung einer Impfstrategie, denn Proteine wie das in Bakterien vorkommende Cyanovirin N er-

kennen die hoch konservierte Oligosaccharidstruktur im HIV-Hüllprotein. Das Glycopeptid (36) und verwandte Verbindungen sollten laut Danishefsky zu Impfstoffen führen, welche gp 120 adressieren. Synthetisiert wurden sowohl Glycoproteine vom Hybrid-Typ (36) (Abbildung 10)^{43a)} als auch vom High-Mannose-Typ (37) (Abbildung 11)^{43b)} und darüber hinaus davon abgeleitete divalente Strukturen.^{43c)}

Eng verbunden mit den Fortschritten in der Synthese sind Forschungsaktivitäten zur Bereitstellung von Werkzeugen und Methoden für die einfache Identifizierung und leichte Bewertung von biologisch relevanten Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen. Hier ste-



hen Mikroarray-Techniken im Mittelpunkt des Interesses,⁴⁴⁾ die geringste Mengen der zu immobilisierenden Oligosaccharide benötigen und Hochdurchsatztests erlauben. Gelangen Detektionsverfahren auf der Basis von Fluoreszenz zum Einsatz, können gleichzeitig multiple Bindungsphänomene analysiert werden. Über Fluoreszenzlöschung oder -verstärkung lässt sich der Nachweis führen, dass mehrere Domänen die Bindung bewerkstelligen. Einen wichtigen Beitrag neben anderen⁴⁵⁾ lieferten Seeberger und Mitarbeiter hierzu (Abbildung 12).⁴⁶⁾ Im Zentrum ihrer Untersuchungen standen Arrays synthetischer, auf Glasoberflächen abgelegter Oligosaccharide vom High-Mannose-Typ und ihr Bindungsverhalten gegenüber Proteinen, die an gp-120-Glycoproteine binden, wie Antikörper 2G12, Scytovirin oder Cyanovirin N. Aus den Mikroarray-Bindungsstudien folgte z. B. für Scytovirin, dass es nur an die Oligomannoside (38) und (39) bindet, jedoch nicht an die Saccharide (40) bis (42). Dieser Befund ist ein starkes Indiz dafür, dass eine terminale $\alpha 1 \rightarrow 2$ -glycosidische Bindung (neben $\alpha 1 \rightarrow 6$ -glycosidischen Bindungen) in Sacchariden vom High-Mannose-Typ entscheidend für die Anbindung des Glycoproteins Scytovirin ist.

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

42) A. Varki, *Glycobiology* 1993, 3, 97–130.

43) a) M. Mandal, V. Y. Dudkin, X. Geng, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* 2004, 116, 2611–2615; b) X. Geng, V. Y. Dudkin, M. Mandal, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* 2004, 116, 2616–2619; c) V. Y. Dudkin, M. Orlova, X. Geng, M. Mandal, W. C. Olson, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 9560–9562.

44) Übersicht: K. Drickamer, M. E. Taylor, *Genome Biol.* 2002, 3, 1034.1–1034.4.

45) S. Park, M.-r. Lee, S.-J. Pyo, I. Shin, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 4812–4819.

46) E. W. Adams, D. M. Ratner, H. R. Bokesch, J. B. McMahon, B. R. O'Keefe, P. H. Seeberger, *Chem. Biol.* 2004, 11, 875–881.

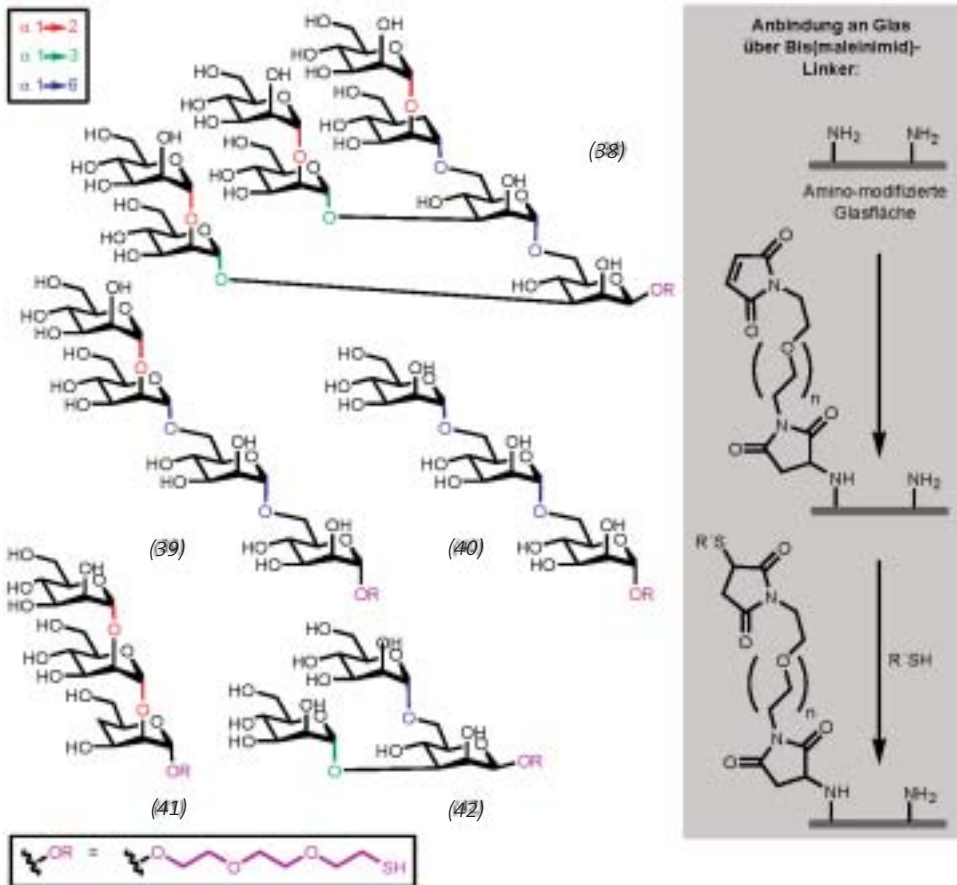


Abb. 12.
Ausgewählte, auf
einem Mikrochip
abgelegte Oligo-
mannoside
(38) bis (42) und
exemplarische
Immobilisierung.

Peptide und Peptidomimetika

◆ Die mechanische (!) Aktivierung funktioneller Gruppen gelingt, wenn ein flacher hydrophiler Polydimethylsiloxan-Stempel plasmaoxidiert und durch Eintauchen in eine Lösung mit Boc-geschützter Aminosäure beladen wird. Dieser Stempel wird dann mit einer aminofunktionalisierten Monoschicht auf einer Goldoberfläche oder mit einer aminofunktionalisierten Siliciumoberfläche in Kontakt gebracht. Dabei bildet sich ohne Kupplungsreagenz eine Peptidbindung. Nach diesem Verfahren wurden sowohl die Tripeptidsequenz Arg-Gly-Asp (RGD) als auch eine Peptidnucleinsäure synthetisiert und charakterisiert.⁴⁷⁾

Mehrere Arbeitsgruppen wenden unabhängig voneinander die intramolekulare O→N-Acylierung Serin- oder Threonin-enthaltender Peptide an, um schwierige Peptidsequenzen leichter zugänglich zu machen.^{48–50)} Ab einer bestimmten Län-

ge bilden nämlich manche Peptide bereits während der Synthese β -Faltblattstrukturen, die zur Aggregation neigen. Dieses Verhalten erschwert eine weitere Acylierung und auch Reinigung oder macht diese Schritte gar unmöglich. In solchen Fällen bietet die folgende Vorgehensweise einen Ausweg: In einer strategischen Position etwa in der Mitte des zu synthetisierenden Peptides wird anstelle der Peptidbindung eine Esterbindung über die β -Hydroxygruppe von Serin oder Threonin erzeugt. Wenn die freibleibende α -Aminogruppe des betreffenden Serin bzw. Threoninrests zu diesem Zeitpunkt semi-permanent geschützt ist, wird die β -Faltblatt-Bildung deutlich benachteiligt. Die Fortsetzung der Peptidsynthese führt dadurch zu wesentlich besseren Ergebnissen. Am Ende der Synthese wird nach der Reinigung des Peptids die semi-permanente Aminoschutzgruppe vom zentralen Serin- oder Threoninrest abgespalten und damit dort die

O→N-Acylierung ausgelöst. Auf diese Weise können schwierige Peptidsequenzen wie das Amyloid- β -Peptid A β (1–42) effizienter als bisher synthetisiert werden.

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

- 47) T. P. Sullivan, M. L. van Poll, P. Y. W. Dankers, W. T. S. Huck, *Angew. Chem.* 2004, 116, 4286–4289.
48) L. A. Carpino, E. Krause, C. D. Sferdean, M. Schumann, H. Fabian, M. Bienert, M. Beyermann, *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 7519–7523.
49) M. Mutter, A. Chandravarka, C. Coyat, J. Lopez, S. Dos Santos, B. Mandal, R. Mimna, K. Murat, L. Patiny, L. Saucède, G. Tuchscherer, *Angew. Chem.* 2004, 116, 4267–4273.
50) Y. Sohma, Y. Hayashi, M. Skwarczynski, Y. Hamada, M. Sasaki, T. Kimura, Y. Kiso, *Biopolymers* 2004, 76, 344–356.



Porphyrine und andere Pyrrolfarbstoffe

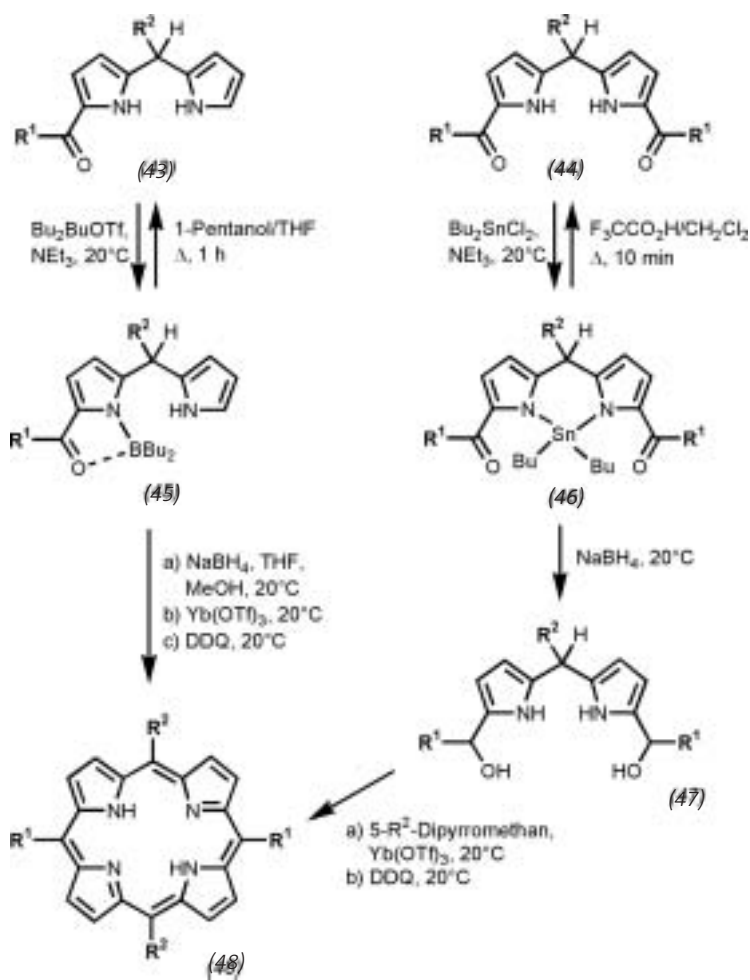
◆ Der Trend zur Entwicklung selektiverer Funktionalisierungsmethoden für Tetrapyrrole hält an.⁵¹⁾

„Large scale synthesis“ war ein Begriff, bei dem sich die Vorstellungen von Porphyrinchemikern von denen anderer Synthetiker immer unterschieden; Reaktionen im Maßstab von einigen 100 mg galten meist schon als große Ansätze. Ein limitierender Faktor war oft die notwendige chromatographische Reinigung der Zwischenprodukte bei porphyrin-typischer geringer Löslichkeit.

Die Arbeitsgruppe von Lindsey versucht seit einiger Zeit, allgemeine Verfahren zur Darstellung von unsymmetrisch substituierten Porphyrinen zu entwickeln, die im Maßstab von 20 bis 50 g durchgeführt werden können und bei denen eine chromatographische Aufarbeitung so weit wie möglich durch Umkristallisierungen ersetzt ist. Mit komplexierten Acyldipyromethan-Derivaten gelang 2004 ein Durchbruch.^{52,53)}

Acyldipyromethan-Derivate sind kritische Komponenten für [2+2]-Kondensationen, mit denen meso-substituierte Porphyrine aufgebaut werden. Ihre Reinigung im großen Maßstab ist schwierig und gelingt nur schlecht. Komplexierung von (43) mit Dialkylbortriflaten liefert stabile, gut kristallisierende und leicht spaltbare Komplexe (45), die leicht zu reinigen sind und direkt zur Darstellung von 5,15-A₂B₂-Porphyrinen (48) verwendet werden können.⁵²⁾ In ähnlicher Weise lassen sich 1,9-Diacyldipyromethan-Derivate (44) mit Bu₂SnCl₂ zu den Sn^{II}-Komplexen (46) umsetzen.⁵³⁾ Diese sind luft- und hydrolysestabil, ebenfalls leicht spalt- und chromatographierbar und eignen sich zur Darstellung von unsymmetrischen Porphyrinen. All diese Komplexe sind einfach zu synthetisieren. Damit werden aryl-substituierte Porphyrine im Multi-gramm-Maßstab zugänglich.

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



51) M. O. Senge, J. Richter, J. Porphyrins Phthalocyanines 2004, 8, 934–953.

52) S.-i. Tamaru, L. Yu, W. J. Youngblood, K. Muthukumar, M. Taniguchi, J. S. Lindsey, J. Org. Chem. 2004, 69, 765–777.

53) K. Muthukumar, M. Ptaszek, B. Noll, W. R. Scheidt, J. S. Lindsey, J. Org. Chem. 2004, 69, 5354–5364.

Heterocyclen

◆ Eintopf-Mehrkomponenten-Reaktionen zum Aufbau wichtiger Heterocyclen spielten 2004 eine zentrale Rolle. Einen maßgeblichen Beitrag leisteten dabei auch Übergangsmetall-katalysierte Teilschritte. So lassen sich regio- und diastereokontrolliert 2-Oxazolidinone durch eine Allylierungs-Isocyanat-Additions-Michael-Additions-Sequenz⁵⁴⁾ (Abbildung 13), 1,2-Dihydroisochinoline durch eine Allylierungs-Insertions-Allylierungs-Sequenz⁵⁵⁾ (Abbildung 14) und schließlich Tetrahydro-β-carboline durch eine Kupplungs-Aminierungs-[3+3]-Anellierungs-Pictet-Spengler-Sequenz⁵⁶⁾ rasch aufbauen.

Mit dem 9-Mesityl-10-methyl-acridinium-Ion erreichten Fukuzumi und Mitarbeiter zwei wesentliche Teilziele beim Aufbau künstlicher photosynthetischer Reaktionszentren: die Erhöhung der Elektronentransfer(ET)-Energie und die Verlängerung der Lebensdauer des ET-Zustands (Abbildung 15).⁵⁷⁾

Ausgehend von Bullvalen einerseits sowie von Cyclooctatetraen-Dimer andererseits konnten durch eine elegante Sequenz aus Ozonolyse, O,O-Acetalisierung und Thiolyse die polycyclischen „Thia-Schalen“ Trithia-[3]- bzw. Tetrathia-[4]-peristylan hergestellt werden (Abbildung 16).⁵⁸⁾ Die Kristallstrukturanalysen dieser Verbindungen zeigen intermolekulare CH-S- und S-S-Wechselwirkungen, die im Kristall zu eingekapselten Kolumnarstrukturen führen.

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

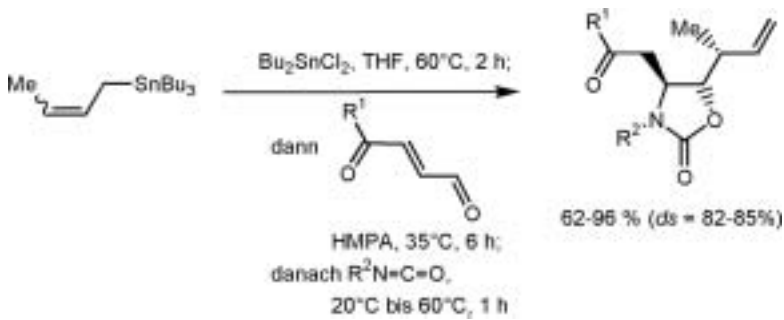


Abb. 13. Dreikomponentenreaktion zu 2-Oxazolidinonen.

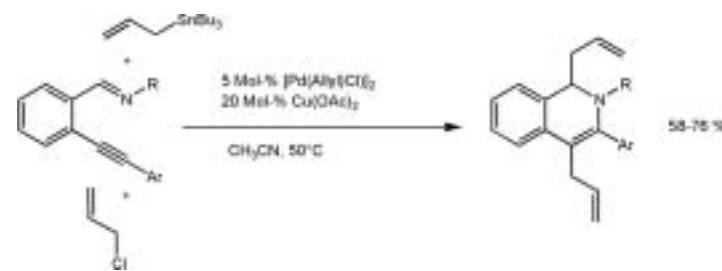


Abb. 14. Dreikomponentenreaktion zu 1,2-Dihydroisochinolin.

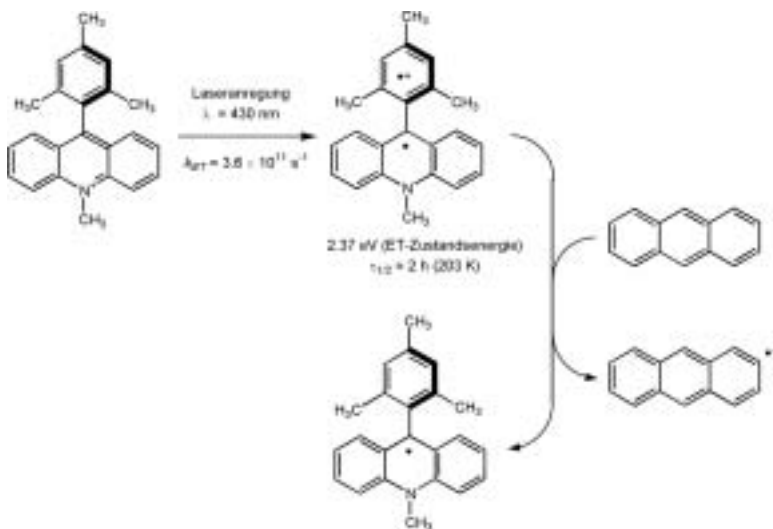


Abb. 15. Einelektronen-Transfersystem mit hoher ET-Lebensdauer und hoher ET-Zustandsenergie.



Abb. 16. Synthesen von Trithia-[3]-peristylan und Tetra-[4]-peristylan.

54) I. Shibata, H. Kato, N. Kanazawa, M. Yasuda, A. Baba, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 466–467.

55) M. Ohtaka, H. Nakamura, Y. Yamamoto, Tetrahedron Lett. 2004, 45, 7339–7341.

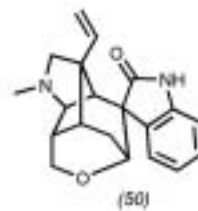
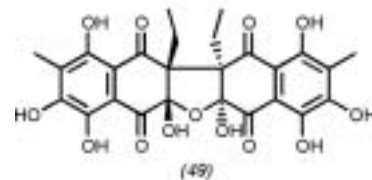
56) A. S. Karpov, T. Oeser, T. J. J. Müller, Chem. Commun. 2004, 1502–1503.

57) S. Fukuzumi, H. Kotani, K. Ohkubo, S. Ogo, N. V. Tkachenko, H. Lemmetyinen, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 1600–1601.

58) a) G. Mehta, V. Gagliardini, C. Schaefer, R. Gleiter, Org. Lett. 2004, 6, 1617–1620; b) G. Mehta, V. Gagliardini, C. Schaefer, R. Gleiter, Tetrahedron Lett. 2003, 44, 9313–9316.

Photochemie

◆ Aus der präparativen organischen Photochemie stammten 2004 die Totalsynthese des Hybocarpons (49)⁵⁹⁾ und Modellstudien zum Gelsemin(50)-Grundgerüst.⁶⁰⁾ In diesem Fall ist eine *meta*-Photocycloaddition der Schlüsselschritt, während bei (49) ein photochemisch er-

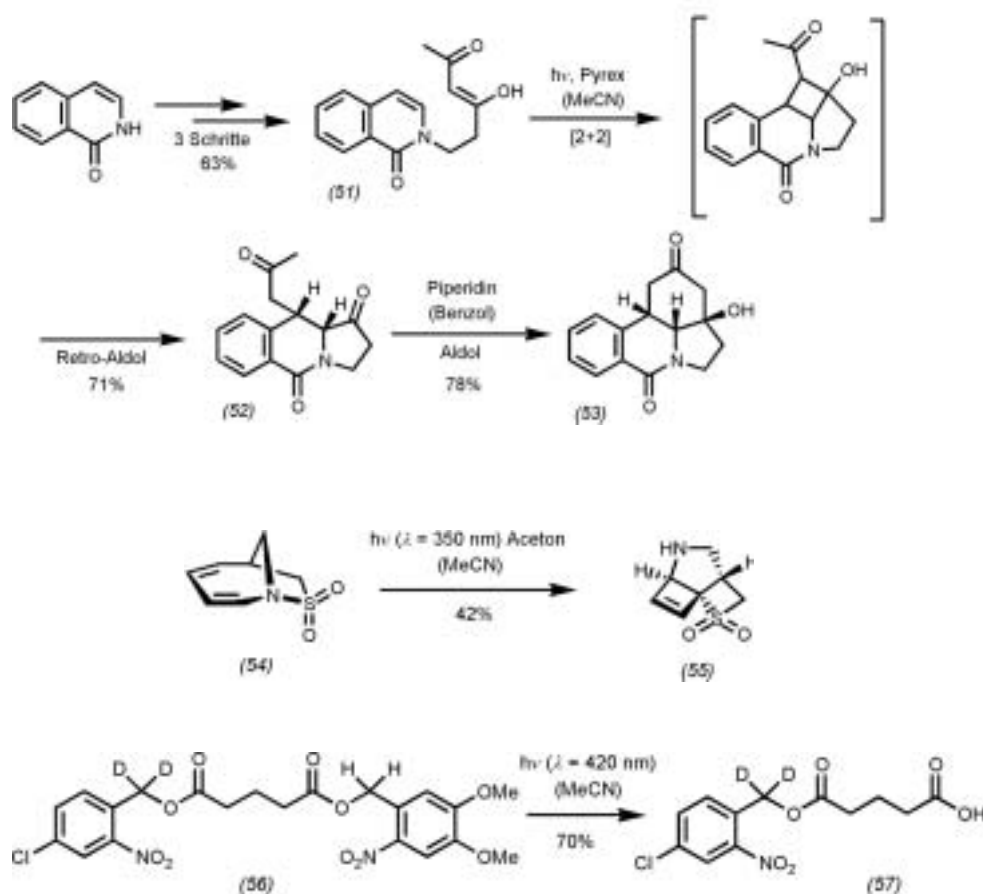


zeugtes Hydroxy-*ortho*-chinodimethan-Derivat die Hauptrolle spielt.

Der durch photoinduzierten ET initiierte Ringschluss zu Terpenoiden hat zu einer Vielzahl von Arbeiten geführt; aus dem Jahr 2004 sind besonders die Beiträge von Demuth⁶¹⁾ und Mattay⁶²⁾ zu nennen. Die De-Mayo-Reaktion war Teil eines Zugangs zum Galanthagerüst der Amaryllidaceae-Alkaloide.⁶³⁾ Die [2+2]-Photocycloaddition von Isochinolon (51) führte nach Retro-Aldol-Reaktion zu Intermediat (52), das in einer Aldolreaktion zu (53) cyclisierte.

Dass ungewöhnliche Ringgerüste am besten photochemisch aufzubauen sind, belegt die Umwandlung des Sultams (54) in den hochgespannten Spirocyclus (55).⁶⁴⁾ Die Reaktion verläuft als Zweiphotonenprozess und schließt eine Triplett-sensibilisierte Umlagerung, einen thermischen [1,5]-H-Shift sowie einen abschließenden disrotatorischen Ringschluss ein.

Die selektive Photolyse im allerdings nicht nur aufgrund des Isotopenmusters unsymmetrischen Bis(*ortho*-nitrobenzylester) (56) beruht entscheidend auf einem kinetischen



Isotopeneffekt; er war bei langweiliger Bestrahlung besonders groß.⁶⁵⁾

An der Grenze zur metallorganischen Katalyse steht eine Arbeit über die photochemisch induzierte enantioselektive [2+2+2]-Cycloaddition zu Pyridinen.⁶⁶⁾

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

59) K. C. Nicolaou, D. L. F. Gray, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 607–612.

60) C. S. Penkett, P. W. Byrne, B. J. Teobald, B. Rola, A. Ozanne, P. B. Hitchcock, *Tetrahedron* 2004, 60, 2771–2784.

61) Beispiel: V. Rosales, J. Zambrano, M. Demuth, *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 1798–1802.

62) Beispiel: J. O. Bunte, S. Rinne, J. Mattay, *Synthesis* 2004, 619–633.

63) D. E. Minter, C. D. Winslow, *J. Org. Chem.* 2004, 69, 1603–1606.

64) L. A. Paquette, W. R. S. Barton, J. C. Gallucci, *Org. Lett.* 2004, 6, 1313–1315.

65) A. Blanc, C. G. Bochet, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 7174–7175.

66) A. Gutnov, B. Heller, C. Fischer, H.-J. Drexler, A. Spannenberg, B. Sundermann, C. Sundermann, *Angew. Chem.* 2004, 116, 3883–3886.

Radikalchemie

◆ Wegweisende Arbeiten zur Reaktion von HO_2^\bullet mit H_2O -Clustern⁶⁷⁾ sowie von $\text{CF}_3\text{O}^\bullet$ mit SO_2 ⁶⁸⁾ verdeutlichen exemplarisch die Relevanz der Radikalchemie für die Atmosphärenchemie.

Parameter zur Beschreibung von Grundzustandseigenschaften, beispielsweise der Stabilisierung von Nitroxid-Radikalen,⁶⁹⁾ interessierten ebenso wie die Entwicklung neuer Methoden zur C-Radikal-erzeugung. So konnten aus Thiolen zugänglich gemachte Radikale reduziert werden – z. B. ausgehend von (58) – oder an die C-C-Doppelbindung von Vinylacetat, Butylvinylether oder 2-(Trimethylsiloxy)propen addiert werden – z. B. ausgehend von (59).⁷⁰⁾

Aus der stereoselektiven Synthese stammen eine Modellreaktion zum iterativen Aufbau von 1,3,5,...-Polyol-Teilstrukturen (60),⁷¹⁾ Beispiele für enantioselektive H-Atom-Übertragungen (\rightarrow (61))⁷²⁾ und eine enan-

tioselektive 1,4-Addition zur Totalsynthese des Sesquiterpenlactons Ricciocarpin A (\rightarrow (61)).⁷³⁾

Auch eine Radikalcyclisierung zur Pyrrolin-Anellierung an ein Pyridin-Derivat (\rightarrow (63)) verdient Erwähnung.⁷⁴⁾

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

67) S. D. Belair, H. Hernandez, J. S. Francisco, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 3024.

68) S. v. Ahsen, J. S. Francisco, *Angew. Chem.* 2004, 116, 3392–3395.

69) I. Novak, L. J. Harrison, B. Kovac, L. M. Pratt, *J. Org. Chem.* 2004, 69, 7628–7634.

70) L. Benati, R. Leardini, M. Minozzi, D. Nanni, R. Scialpi, P. Spagnolo, S. Stazzari, G. Zanardi, *Angew. Chem.* 2004, 116, 3682–3684.

71) P. Garner, Ö. Sesenoglu, *Org. Lett.* 2004, 6, 1217–1219.

72) T. Aechtner, M. Dressel, T. Bach, *Angew. Chem.* 2004, 116, 5974–5976.

73) M. P. Sibi, L. He, *Org. Lett.* 2004, 6, 1749–1752.

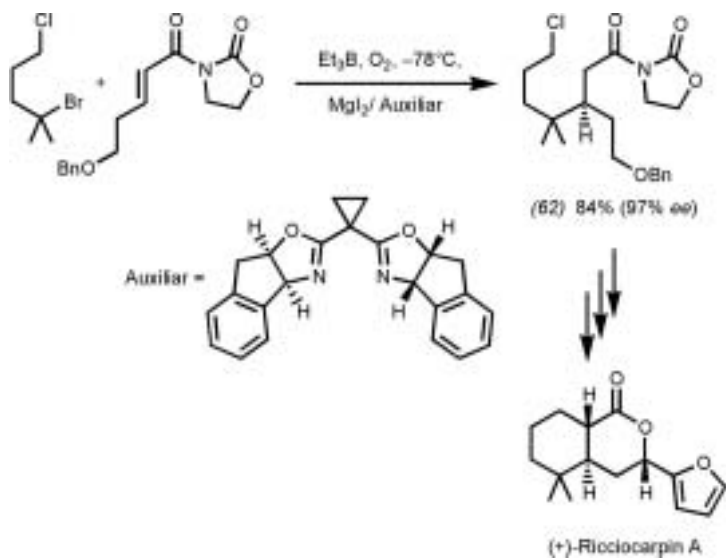
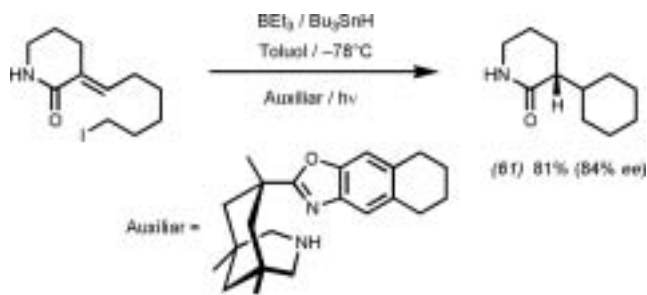
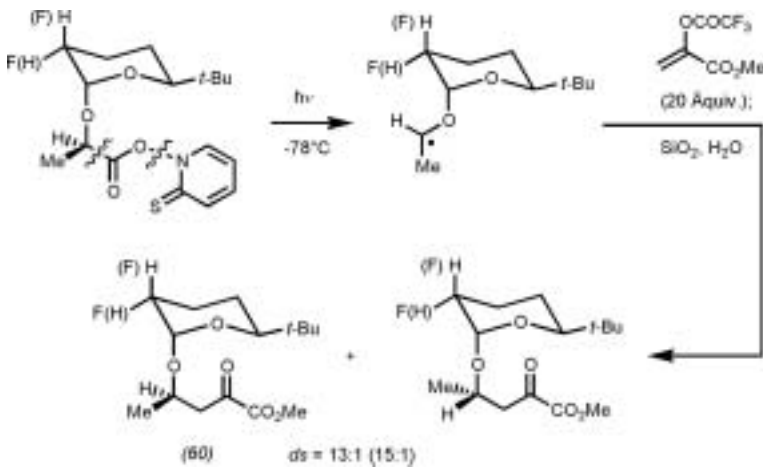
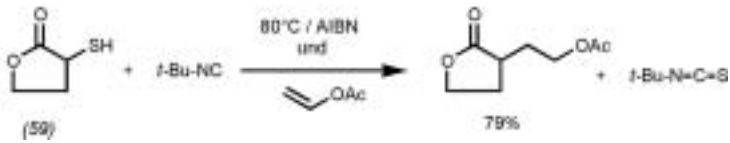
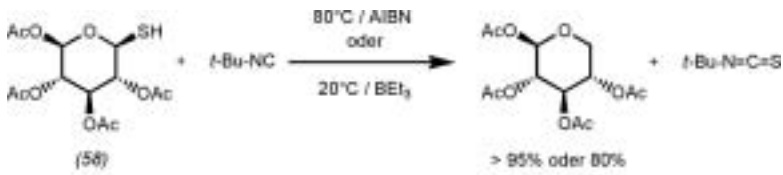
74) E. Bacqué, M. El Qacemi, S. Z. Zard, *Org. Lett.* 2004, 6, 3671–3674.

Computational Organic Chemistry

◆ Wer glaubt, dass es bei der Aromatizität nichts mehr zu entdecken gäbe, hat weit gefehlt: Die lange nur theoretisch vorhergesagte „Möbius-Aromatizität“ (Heilbronner, 1964) ist endlich experimentell bestätigt worden.⁷⁵⁾ Ausgangsbasis für einen stabilen Möbius-Aromaten mit 4n- π -Elektronentopologie ist ein Tetra-dehydroanthracen-Gerüst. Gemäß Dichtefunktionalrechnungen ist die Verbindung in der Tat moderat aro-



Abb. 17. Der erste Möbius-Aromat.



matisch; das entsprechende Hückel-Isomer ist leicht antiaromatisch (Abbildung 17).

Die noch ältere Vorhersage (Mislow, 1959), dass [18]Annulen weder planar sein noch C,C-Bindungs-längenäquivalenz aufweisen sollte, wurde endlich durch rechnerische Studien an den höheren $[4n+2]$ - π -Annulenen bestätigt.⁷⁶⁾ In vielen Lehrbüchern ist aber immer noch die D_{6h} -Struktur zu sehen. Neue Wege zur Visualisierung aromatischer Eigenschaften könnten zeigen, dass das Stammolekül Benzol eher die Ausnahme als die Regel ist.⁷⁷⁾

Die Theorie zeigte ihre Stärke bei der sehr genauen Vorhersage von sonst sehr schwer zu berechnenden (und mühsam experimentell zu bestimmenden) absoluten pK_a -Werten organischer Säuren in Dimethylsulfoxid (DMSO).⁷⁸⁾ Protonierungsgleichgewichte können auch mit ausgefeilten Hybridmethoden mit Car-Parrinello-Ansätzen untersucht werden, um so beispielsweise bevorzugte Protonierungsstellen durch den Vergleich mit experimentellen IR-Spektren in komplexen Biomolekülen zu identifizieren.⁷⁹⁾

Zwischen der Stärke von H-Brücken in RNA und DNA und der NMR-Verschiebung auf dem nächsten C-Atom gibt es keine offensichtliche Korrelation, wie Dichtefunktionalrechnungen zu NMR-Parametern, Bindungsenergien und -geometrien von Basenpaaren zeigen.⁸⁰⁾

Peter R. Schreiner
Justus-Liebig-Universität Gießen
prs@org.chemie.uni-giessen.de

75) D. Ajami, O. Oeckler, A. Simon, R. Herges, *Nature* 2003, 426, 819–821.

76) C. S. Wannere, K. W. Sattelmeyer, H. F. Schaefer, P. v. R. Schleyer, *Angew. Chem.* 2004, 116, 4296–4302.

77) G. Merino, T. Heine, G. Seifert, *Chem. Eur. J.* 2004, 10, 4367–4371.

78) Y. Fu, R.-Q. Li, R. Liu, Q.-X. Guo, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 814–822.

79) R. Rousseau, V. Kleinschmidt, U. W. Schmitt, D. Marx, *Angew. Chem.* 2004, 116, 4908–4911.

80) M. Swart, C. F. Guerra, F. M. Bickelhaupt, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 16718–16719.

NMR-Spektroskopie

◆ Trotz ihrer großen Bedeutung konnten Wasserstoffbrücken NMR-spektroskopisch lange Zeit nur indirekt detektiert werden. Der Durchbruch zur direkten Detektion gelang an Biomakromolekülen, als in ^{15}N -markierter RNA skalare Kopplungen ${}^2\text{h}_{\text{N,N}}$ (das „h“ steht für „über H-Brücke“) über Wasserstoffbrücken $\text{N}\cdots\text{HN}$ beobachtet wurden.⁸¹⁾

Bei kleinen organischen Molekü-

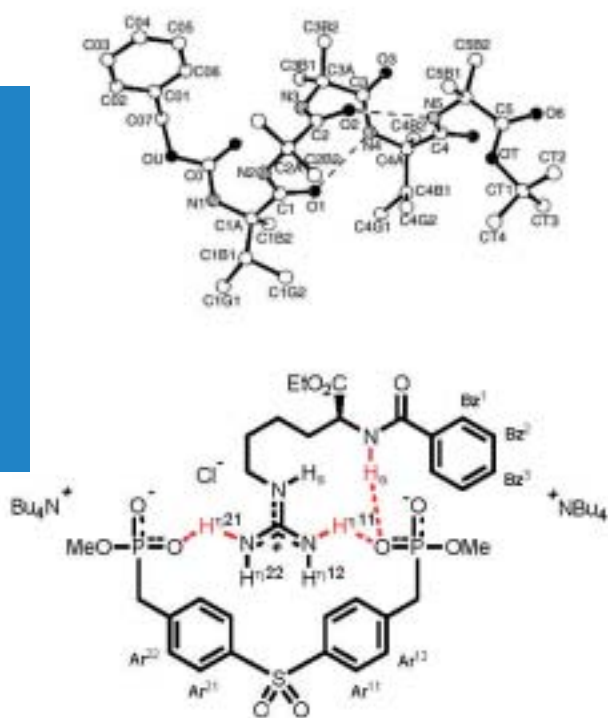


Abb. 18. NMR-detektierte H-Brücken in einer 3_{10} -Helix⁸⁴⁾ (oben; verbrückende H-Atome nicht gezeigt) und in einem Bisphosphonat-Arginin-Komplex (unten).⁸⁵⁾

len sind jedoch einige prinzipielle Hürden zu überwinden. So führt beispielsweise die geringe Zahl der H-Brücken zu so großer konformativer Flexibilität, dass ${}^{\text{h}}\text{J}$ -Kopplungen grundsätzlich entkoppelt werden. Zusätzlich treten aufgrund der sehr kleinen ${}^{\text{h}}\text{J}$ -Kopplungen minimale Signalintensitäten auf, so dass im Allgemeinen Isotopenmarkierung notwendig wird. Entsprechend verwendeten Limbach und Weisz bei ihren ${}^1\text{H}$ -NMR-Untersuchungen der H-verbrückten Strukturen (Adenosin) $_{2}$ (HOAc) $_{2}$ und (Adenosin) $_{2}$ (HOAc) ^{15}N -markiertes Adenosin.⁸²⁾ Unverzichtbar war dabei allerdings ihr seit Jahren praktizierter Kniff, derartige H-verbrückte Komplexe durch Arbeiten bei extrem tiefer Temperatur (110 bis 133 K) – und demzufolge in

Freon-haltigen Solventien (z. B. in $\text{CDF}_3/\text{CDF}_2\text{Cl}$) – kinetisch zu stabilisieren.

Ebenfalls isotopenmarkiert (^{13}C , ^{15}N), doch erstmals bei Messtemperaturen, die den Einsatz fluorfreier organischer Lösungsmittel ermöglichen, gelang die erste direkte NMR-Detektion von H-Brücken in methanolischen Lösungen konformativ versteifter Penta- und Hexapeptide (Abbildung 18, oben).⁸³⁾ In den 3_{10} -Helices wurden intramolekulare Wasserstoffbrücken $\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}$ über ${}^3\text{h}_{\text{N,C}}$ -Kopplungen nachgewiesen.

Im Jahr 2004 gelang überdies die erste direkte NMR-Detektion von H-Brücken in niedermolekularen Komplexen, bei der weder Isotopenmarkierung noch Freon im Solvens nötig war: Unsere Arbeitsgruppe wies intermolekulare H-Brücken in einem Arginin/Bisphosphonat-Komplex nach (Abbildung 18, unten).⁸⁴⁾ Dies glückte durch die Kombination der sehr hohen Bindungskonstanten des von Schrader entwickelten Rezeptors⁸⁵⁾ mit Tief- statt Tieftemperaturstabilisierung in einem $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{DMSO}$ -Gemisch und Pulssequenz-Optimierung.

Ruth Gschwind
Universität Bonn
gschwind@uni-bonn.de

- 81) A. J. Dingley, S. Grzesiek, J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 8293–8297.
82) E. M. Basílio Janke, H.-H. Limbach, K. Weisz, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 2135–2141; P. M. Tolstoy, P. Schah-Mohammedi, S. N. Smirnov, N. S. Golubev, G. S. Denisov, H.-H. Limbach, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 5621–5634.
83) M. Bellanda, M. Rainaldi, Qu. B. Broxterman, B. Kaptein, F. Formaggio, M. Crisma, S. Mammi, C. Toniolo, Angew. Chem. 2004, 116, 3214–3217.
84) R. M. Gschwind, M. Armbrüster, I. Z. Zubrzycki, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 10228–10229.
85) T. Schrader, Chem. Eur. J. 1997, 3, 1273–1282.

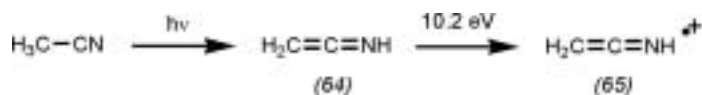
Massenspektrometrie in der organischen Chemie

◆ Obwohl das Arsenal an Verfahren, organische Moleküle zu ionisieren und somit einer Untersuchung in der Gasphase zugänglich zu machen, reichhaltig ist, fehlt es nicht an Ansätzen, die Anwendungsbreite massenspektrometrischer Methoden zu erweitern. Ein neuartiges Verfahren, das im wesentlichen eine Kombination aus Elektrospray- und Desorptions-Ionisation ist, präsentierte im vergangenen Jahr die Arbeitsgruppe um Cooks.⁸⁶⁾ Bei der Desorptions-Elektrospray-Ionisation (DESI) wird ein Elektrospray-Strahl (z. B. H_2O) auf eine Oberfläche gerichtet, wobei Ionen desorbiert werden. Die Ionisation findet dabei unter normalen Umgebungsbedingungen statt. Im Gegensatz zu konventionellen Ionisierungsverfahren sind Probenentnahme und -vorbereitung stark vereinfacht oder können sogar entfallen. Dies legt Anwendungen in der Prozessanalyse und bei Hochdurchsatzverfahren nahe.

Auch die etablierten Methoden sind immer für Überraschungen gut, wie eine Arbeit zum Einfluss des Lösungsmittels auf unter APPI-Bedingungen (atmospheric pressure photoionization) erhaltene Massenspektren zeigt.⁸⁷⁾ Acetonitril als typisches Solvens photoisomerisiert bei Bestrahlung (Kr-Lampe, 10,2 eV) zu Ketenimin (64), welches unter diesen Bedingungen seinerseits photoionisiert wird. Das entstehende Radikalkation (65) reagiert dann z. B. unter Abstraktion eines H-Atoms von einem Analyt- oder Solvensmolekül weiter.

Unter den zahlreichen Gasphasenarbeiten über die Zusammensetzung und Reaktivität von Organometallverbindungen ist vor allem für den organischen Chemiker eine Arbeit aus der Gruppe um O'Hair über Grignard-Reagenzien von Interesse.⁸⁸⁾

Auch für Biopolymere wird die Massenspektrometrie zur Beantwort-



tung mechanistischer Fragen immer wichtiger. Das machen Arbeiten zur Art der nichtkovalenten Wechselwirkungen in Protein-Kohlenhydrat-Komplexen⁸⁹⁾ und zum Wasserstoff-„Scrambling“ in solvensfreien Proteinen deutlich.⁹⁰⁾

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

86) Z. Takáts, J. M. Wiseman, B. Gologan, R. G. Cooks, *Science* 2004, 306, 471–473.

87) E. Marotta, P. Traldi, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2003, 17, 2846–2848.

88) R. A. J. O’Hair, A. K. Vrkcic, P. F. James, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 12173–12183.

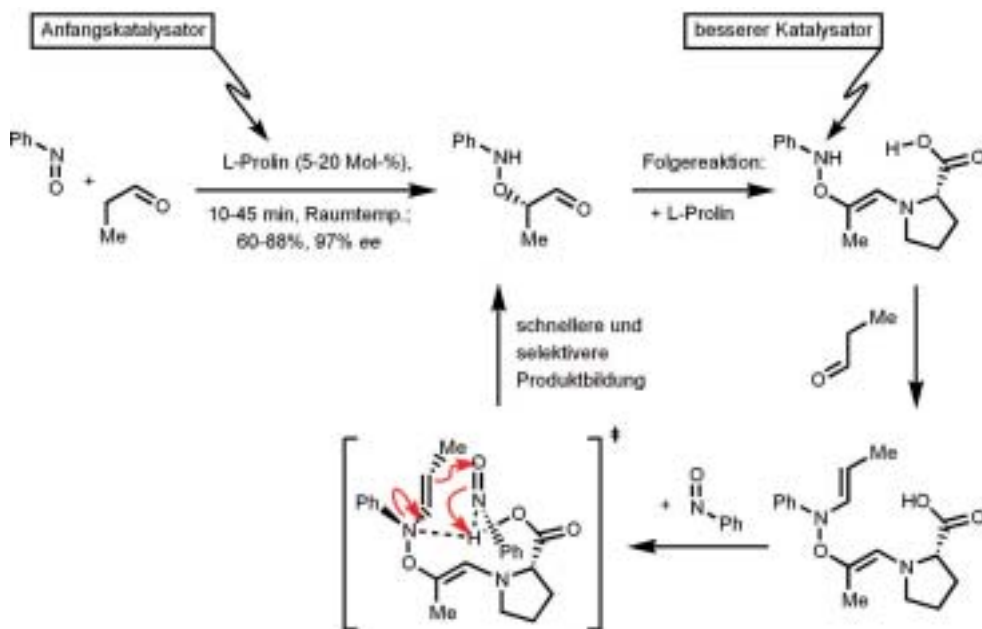
89) W. Wang, E. N. Kitova, J. S. Klassen, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 13630–13631.

90) J. K. Hoerner, H. Xiao, A. Dobo, I. A. Kaltashov, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 7709–7717.

Reaktionsmechanismen (ohne metallorganische Chemie)

◆ Ein mechanistisches Highlight 2004 war die Entdeckung von Blackmond et al., dass die prolinkatalysierte α -Aminoxylierung von Aldehyden gemäß Abbildung 19 autokatalysiert und autoinduziert abläuft (Abbildung 19).⁹¹⁾ Die Reaktionsgeschwindigkeit stieg mit dem Reaktionsverlauf; bei Verwendung von nicht enantiomerenreinem Prolin trat chirale Verstärkung auf. Erklärt wurden diese Phänomene mit der Bildung eines besonders effizienten Katalysators aus Prolin und dem gesuchten Produkt. Deswegen sekundäre NH-Gruppe ist offenbar aufgrund des benachbarten Sauerstoffatoms (α -Effekt) nucleophiler als die von Prolin. Diesem Befund kommt in Zusammenhang mit der Frage nach dem Ursprung biologischer Homochiralität eine besondere Bedeutung zu: Er betrifft nämlich den ersten Fall chiraler Verstärkung mit einer einfachen Aminosäure statt einem Metallkomplex als Katalysator.⁹²⁾

Bach et al. stellten einen der grundlegenden Reaktionsmechanismen der organischen Chemie in Frage. Sie führten Dichtefunktionalrechnungen für zahlreiche nucleophile Substitutionen am Carboxyl-Kohlen-



stoffatom durch.⁹³⁾ Berücksichtigt wurden u. a. Umsetzungen von Carbonsäurechloriden, -estern und -oxazolidonen mit anionischen Nucleophilen sowie die Wechselwirkung von Methanol mit neutralem oder protoniertem Acetylchlorid.⁹³⁾ Überraschendes Resultat: Bei der Mehrzahl der Reaktionen fand man in silico keine Zweistufenmechanismen mit Tetraeder-Zwischenstufe, sondern S_N2 -artige Einstufen-Substitutionen über einen Tetraeder-Übergangszustand (Abbildung 20).

Einen weiteren eindrucksvollen Beleg für die Bedeutung von Tunneleffekten bei der Umlagerung von Kohlenstoffgerüsten erbrachten Moss et al. durch eine Kombination von quantenchemischen Rechnungen und Tieftemperatur-Matrixspektroskopie.⁹⁴⁾ Die Umlagerung von Noradamantylchlorcarben zu 1-Chlor-

adamantan bei 8 K weist die folgenden Charakteristika von Tunneleffekten auf: Eine um den Faktor 10^{111} (!) erhöht Reaktionsgeschwindigkeit im Vergleich zur thermischen Reaktion, relativ geringe Kernverschiebungen und eine geringe Temperaturabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstante.

Mark Brönstrup
Aventis Pharma Deutschland GmbH
Mark.Broenstrup@aventis.com

91) S. P. Mathew, H. Iwamura, D. G. Blackmond, *Angew. Chem.* 2004, 116, 3379–3383.

92) F. G. Buona, H. Iwamura, D. G. Blackmond, *Angew. Chem.* 2004, 116, 2151–2155.

93) J. M. Fox, O. Dmitrenko, L. Liao, R. D. Bach, *J. Org. Chem.* 2004, 69, 7317–7328.

94) R. A. Moss, R. R. Sauer, R. S. Sheridan, J. Tian, P. S. Zuev, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 10196–10197.

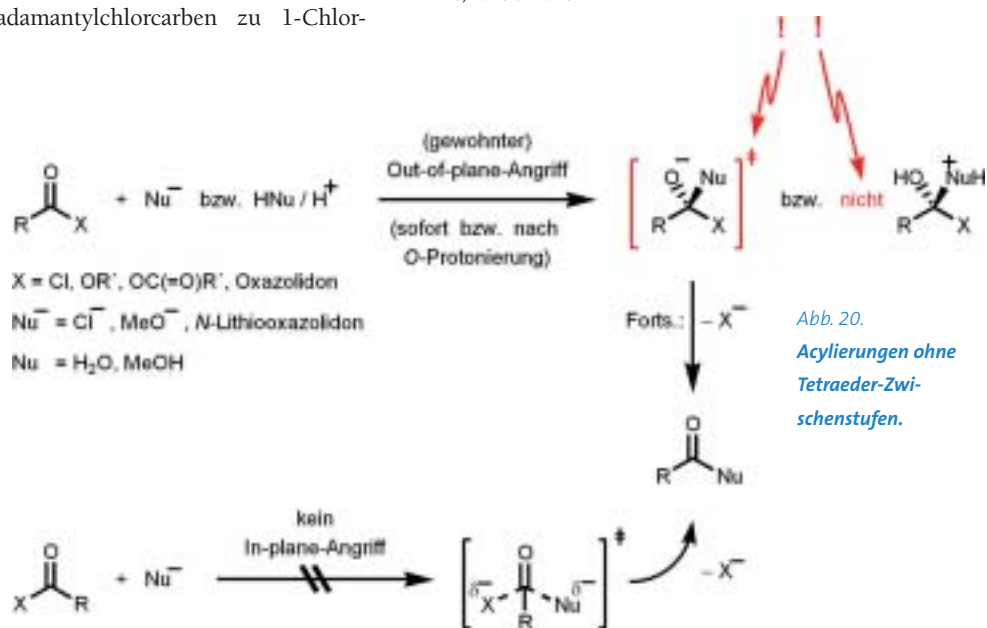
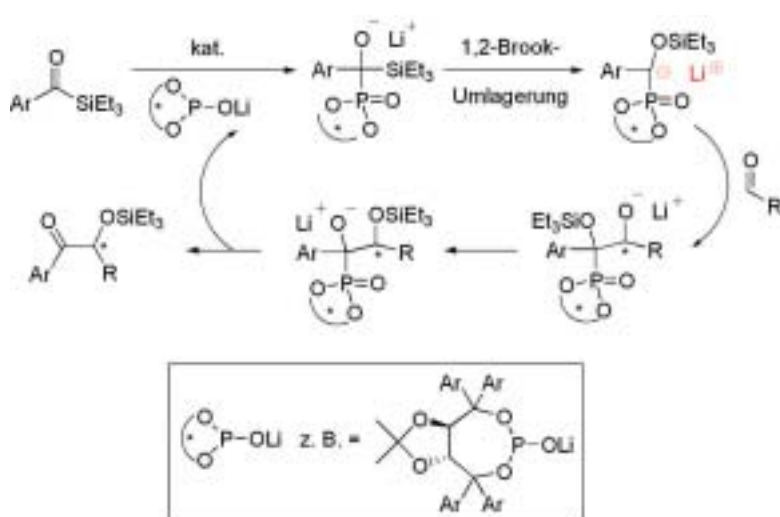


Abb. 19. Autoinduzierte, nur anfangs prolinkatalysierte enantioselektive α -Aminoxylierung von Aldehyden.

Abb. 20. Acylierungen ohne Tetraeder-Zwischenstufen.

Abb. 21

Johnsons Metallophosphite als Umpolungskatalysatoren in Benzoin-Kupplungen mit Acylsilanen. Taddol-Liganden ergaben die höchsten Umsätze und Enantioselektivitäten (Ar = ortho-FC₆H₄; 90% ee); Binol-Derivate waren unreaktiv. Ob das zwischenteilig gebildete Brook-Umlagerungsprodukt ein Kontaktionenpaar oder ein solvensgetrenntes Ionenpaar ist, bleibt offen.



Metallorganische Chemie I: Strukturen, Mechanismen

Die Umpolung von Aldehyden ist eine wertvolle Strategie in der organischen Synthese.⁹⁵⁾ Zusätzlich zu dem schon seit über 100 Jahren bekannten Cyanid-Ion (bei der Benzoin-Kupplung)⁹⁶⁾ und den auch schon seit Jahrzehnten erforschten Heterazolium-Carbenen (zur Acyloin-Bildung oder für die Stetter-Reaktion)⁹⁷⁾ etablierten Johnson et al. kürzlich Metallophosphite als Katalysatoren für Kreuzkupplungen zu Silylbenzoinen.⁹⁸⁾ Ihre Besonderheit ist, dabei Enantiokontrolle zu ermöglichen (Abbildung 21).

Nach dem vorgeschlagenen Mechanismus addiert der nucleophile Metallophosphit-Katalysator an das Acylsilan. Ähnlich wie die Substituenten, die in Form des Cyanid-Ions oder eines nucleophilen Carbens in umzupolende Aldehyde eingeführt werden, stabilisiert hier ein Phosphonatrest – unterstützt durch den α -ständigen Aromaten – die negative (Teil)ladung der nucleophilen Zwischenstufe; die letztere geht aus einer 1,2-Brook-Umlagerung hervor. Eine enantioselektive nucleophile Addition dieses Produkts an den Aldehyd und die Eliminierung des Katalysators vollenden diese Benzoin-Kreuzkupplungen mit bis zu 90% ee für Taddol-Derivate (Ar = 2-Fluorphenyl).

Die leichte Zugänglichkeit und Modifizierbarkeit von Metallophosphiten lässt weitere C-C-Kupplun-

gen mit dieser neuen Klasse von Umpolungskatalysatoren erwarten.

Bernd Goldfuß
Universität Köln
goldfuss@uni-koeln.de

95) D. Seebach, *Angew. Chem.* 1979, 91, 259–278.

96) a) F. Wöhler, *J. Liebig, Ann. Pharm.* 1832, 3, 249–282. b) A. Lapworth, *J. Chem. Soc.* 1903, 83, 995–1005.

97) D. Enders, T. Balensiefer, *Acc. Chem. Res.* 2004, 37, 534–541.

98) a) X. Linghu, J. R. Potnick, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 3070–3071. *Vorarbeiten mit Metallophosphiten:* b) K. Takeda, T. Tanaka, *Synlett* 1999, 705–708; c) R. E. Koenigkramer, H. Zimmer, *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 1017–1020.

Metallorganische Chemie II: metallgestützte Synthesen

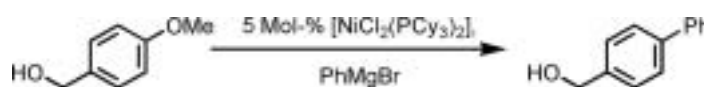
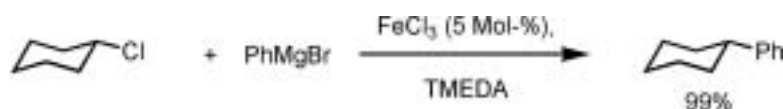
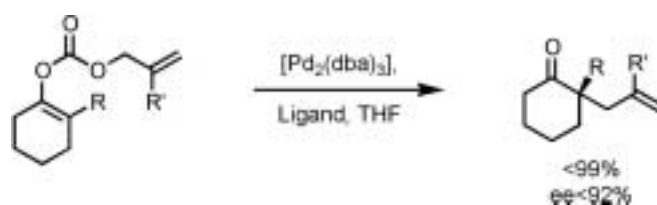
Grignard-Reagenzien bleiben aktuell, wie die Synthese funktionalisierter Arine aus 2-magnesiumierten Diarylsulfonaten zeigt.⁹⁹⁾ Hierbei erwies sich der dirigierende Einfluss des Sulfonats als entscheidend.

Kreuzkupplungen standen auch 2004 im Blickpunkt der Methodenentwicklung. In einer nickelkatalysierten Reaktion dienten erstmals Arylether allgemein als Elektrophile (Abbildung 22).¹⁰⁰⁾

Alkylhalogenide können zwei Arbeiten zufolge als Elektrophile eingesetzt werden.^{101,102)} Mit Grignard-Reagenzien als Nucleophilen kuppeln sie beim Einsatz von Eisenkatalysatoren (Abbildung 23).¹⁰¹⁾ Alkyljodide und Vinylzirconiumreagenzien kuppeln mit [Pd(acac)₂] unter ligandenfreien Bedingungen; auch Alkyltosylate können mit zufriedenstellenden Ergebnissen verwendet werden.¹⁰²⁾

Allylenolcarbonate sind die Ausgangsmaterialien bei einer neuen Variante der enantioselektiven palladiumkatalysierten Allylierung (Abbildung 24).¹⁰³⁾

Mit Tandemreaktionen aus kupferkatalysierter konjugierter Addition und intramolekularer Folgereaktion sind bicyclische Strukturen zugänglich.¹⁰⁴⁾

Abb. 22. Nickelkatalysierte Kreuzkupplung mit Arylethern.¹⁰⁰⁾Abb. 23. Eisenkatalysierte Kreuzkupplung.¹⁰¹⁾Abb. 24. Enantioselektive Allylierung.¹⁰³⁾

Ökologisch günstige Epoxidierungen mit H_2O_2 als Oxidationsmittel gelangen mit Rutheniumkomplexen, die zwei verschiedene Liganden aufweisen.¹⁰⁵⁾

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

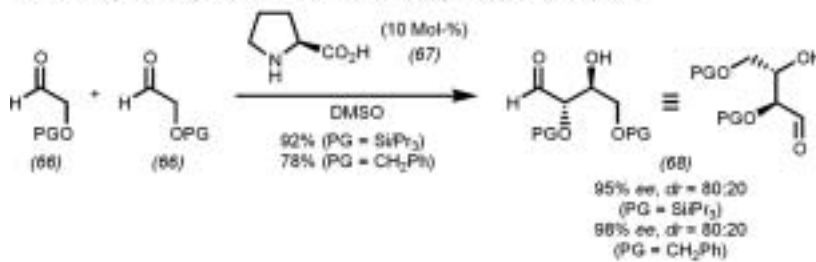
- 99) I. Sapountzis, W. Lin, M. Fischer, P. Knochel, *Angew. Chem.* 2004, 116, 4464–4466.
 100) J. W. Dankwardt, *Angew. Chem.* 2004, 116, 2482–2486.
 101) M. Nakamura, K. Matsuo, S. Itio, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 3686–3687.
 102) S. L. Wiskur, A. Korte, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 82–83.
 103) D. C. Behenna, B. M. Stolz, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 15044–15045.
 104) K. Agapiou, D. F. Cauble, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 126, 4528–4529.
 105) M. K. Tse, C. Döbler, S. Bhor, M. Klawonn, W. Mägerlein, H. Hugl, M. Beller, *Angew. Chem.* 2004, 116, 5367–5372.

Metallfreie Synthesen

Die Erfolgsgeschichte der Organokatalyse wurde im vergangenen Jahr fortgeschrieben. „Special Issues“ führender Zeitschriften waren ein Indiz für die Dynamik der Methodenentwicklung,¹⁰⁶⁾ und erstmals zeigte eine Monographie den Facettenreichtum der Organokatalyse auf.¹⁰⁷⁾

Aus einer Vielzahl von Veröffentlichungen verdient die zweistufige De-novo-Synthese von Hexosen, die MacMillan aus drei α -Oxyaldehyd-Einheiten gewann, besondere Beachtung (Abbildung 25).¹⁰⁸⁾ Durch eine organokatalytische Dimerisierung von α -Oxyaldehyden (66) in Gegenwart von (S)-Prolin (67) wurden die anti-Aldole (68) hoch enantioselektiv aufgebaut.^{108a)} Anschließend wurde auf eine „klassische“, Lewis-Säure-katalysierte gekreuzte Aldolreaktion zurückgegriffen, da die β -Oxyaldehyde (68) für die derzeit bekannten Organokatalysatoren zu unreaktiv sind. Eine Mukaiyama-Aldol-Reaktion von (68a) mit (69) und nachfolgende Cyclisierung des intermediären Oxonium-Ions führte in Abhängigkeit vom Lösungsmittel (\rightarrow (70) vs. \rightarrow (71)) und von der Lewis-Säure (\rightarrow (71) vs. \rightarrow (72)) hoch

1. Stufe: Organokatalysierte enantioselektive α -Oxyaldehyd-Aldoladdition:



2. Stufe: Diastereoselektive Tandem-Mukaiyama-Aldoladdition-Cyclisierung:

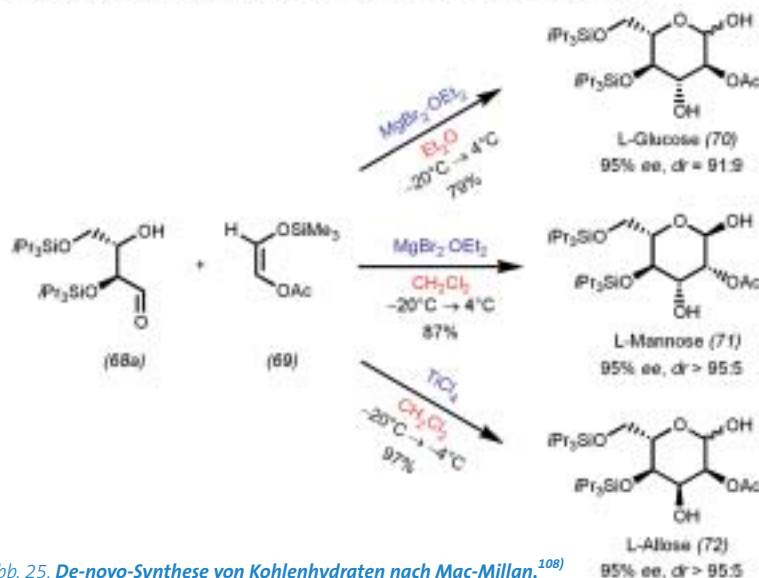


Abb. 25. De-novo-Synthese von Kohlenhydraten nach Mac-Millan.¹⁰⁸⁾

diastereoselektiv zu den Kohlenhydraten (70) bis (72).^{108b)}

Johnston berichtete über eine Aza-Henry-Reaktion, die durch Zusatz katalytischer Mengen der enantiomerenreinen Brønsted-Säure (75) enantioselektiv abläuft ((73) \rightarrow (76), Abbildung 26).¹⁰⁹⁾ Das Proton wird von seiner chiralen „Verpackung“ so gut festgehalten, dass andere Lewis-Basen es nicht entreißen können; es ist gleichsam „enantiomerenrein“.

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

- 106) a) K. N. Houk, B. List, *Acc. Chem. Res.* 2004, 37, 487–487 als Editorial in einer Themenausgabe mit Einzelbeiträgen S. 488–631; b) B. List, *Adv. Synth. Catal.* 2004, 346, 1007–1007 und C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* 2004, 346, 1008–1008 als Editorials in einer Themenausgabe mit Einzelbeiträgen S. 1009–1249.
 107) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
 108) a) A. B. Northrup, I. K. Mangion, F. Hettche, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem.* 2004, 116, 2204–2206; b) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Science* 2004, 305, 1752–1755.
 109) B. M. Nugent, R. A. Yoder, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 3418–3419.

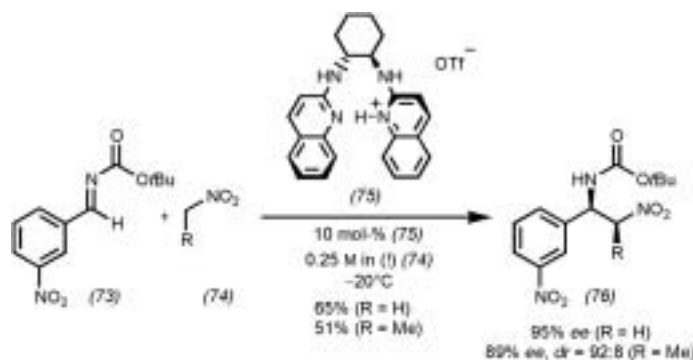


Abb. 26.
Enantioselektive Aza-Henry-Reaktion nach Johnston.¹⁰⁹⁾

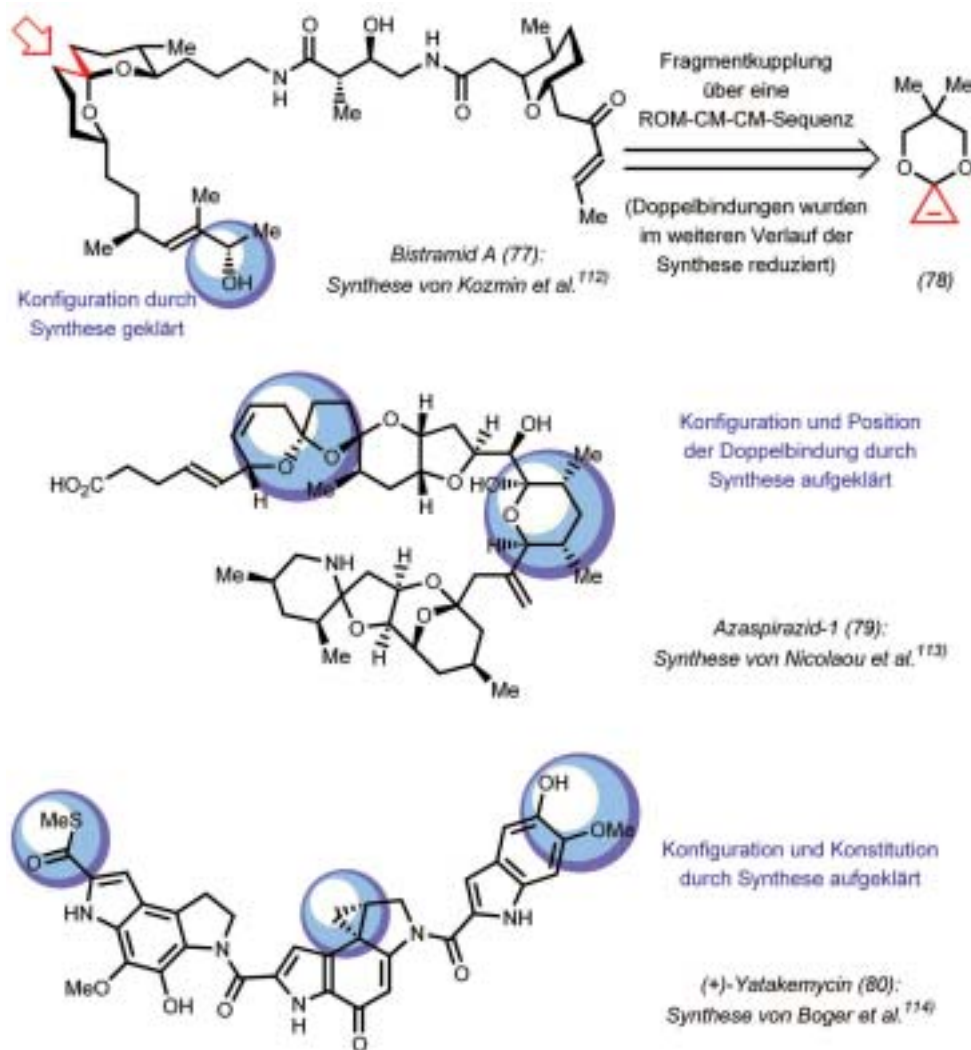


Abb. 27. Strukturaufklärung – noch immer eine Aufgabe von Naturstoffsynthese.

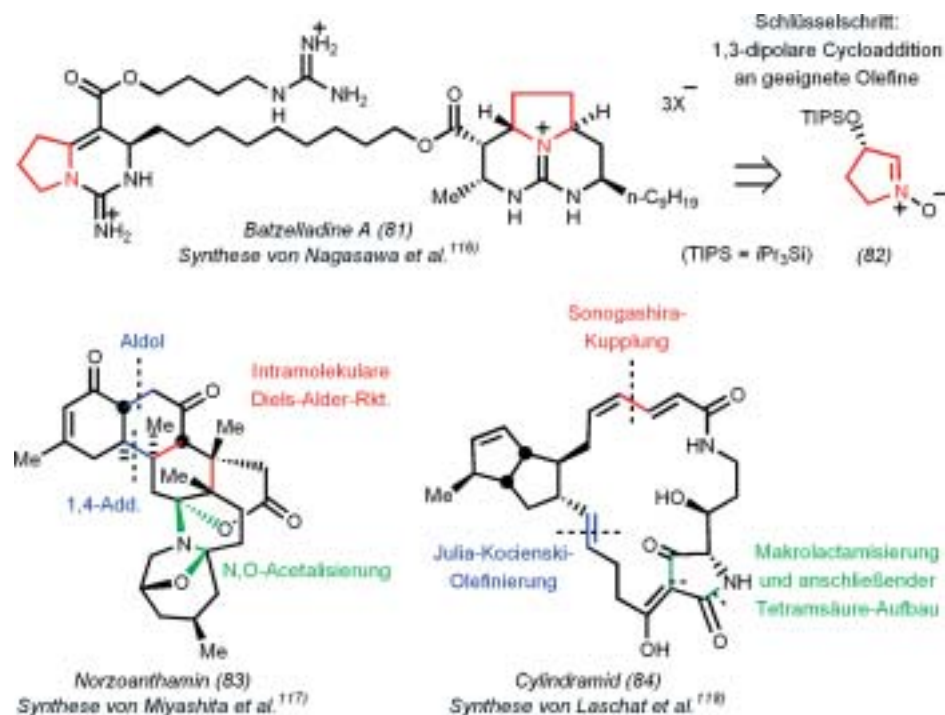


Abb. 28. Highlights aus der Naturstoffsynthese.

Naturstoff(total)synthese

◆ Neben physiologischen Eigenschaften spielen bei der Wahl der Zielmoleküle Aspekte wie deren Größe (Brevetoxin B¹¹⁰) und Struktur (Tricycloclavulon¹¹¹) eine wichtige Rolle, zudem die Anwendung neuer Synthesestrategien wie beim Aufbau von Bistramid A¹¹² (77) der C₃-Baustein (78) im Zug einer Fragmentverknüpfung.

Ein nicht zu unterschätzender weiterer Aspekt bleibt aber die Strukturaufklärung oder Strukturkorrektur komplexer Verbindungen durch (Total)Synthese. Dies zeigte sich im letzten Jahr eindrucksvoll bei Azaspiracid-1¹¹³ (79) sowie bei Yatakemycin¹¹⁴ (80) (Abbildung 27; revidierte Einheiten blau hervorgehoben).

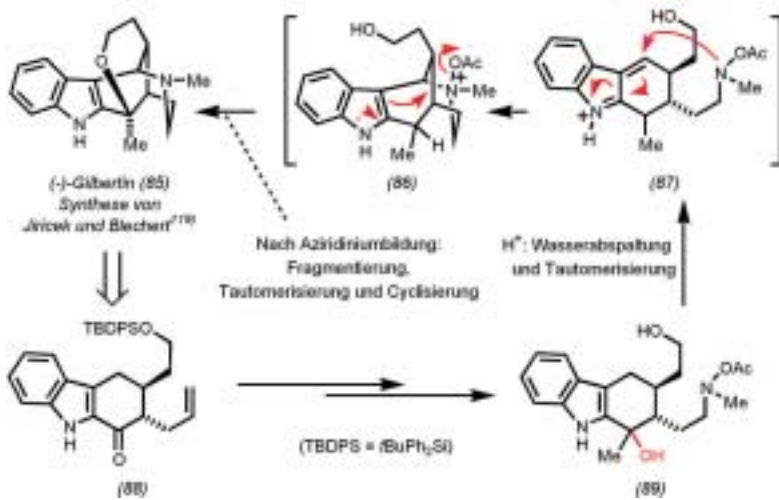
Die Inhibition der Bindung zwischen dem HIV-Glycoprotein gp120 und dem humanen CD4-Rezeptor macht Dehydrobatzelladin C¹¹⁵ oder Batzelladin A¹¹⁶ (81) zu interessanten Synthesezielen (Abbildung 28; stereochemische Information aus Nitron (82)). Dagegen steht sowohl bei Norzoanthamin¹¹⁷ (83) als auch bei Cylindramid¹¹⁸ (84) deren Cytotoxizität im Vordergrund.

Der Aufbau des pentacyclischen Gerüsts von Gilbertin (85) gelang ausgehend vom Indolocycohexanon (88) über einen eleganten kationischen Dominoprozess, der beim Indolocycohexanol (89) startete und über die Zwischenstufen (87) und (86) verlief (Abbildung 29).¹¹⁹ Überraschende Beobachtung im Zuge dieser Synthese: Die Epimerisierung vom *cis*-Indolocycohexanon zum *trans*-Isomer (88) gelang nur in der *rac*-Reihe, scheiterte aber mit enantiomerenreinem Material!

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

110)G. Matsuo, K. Kawamura, N. Hori, H. Matsukura, T. Nakata, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 14374–14376.

111)H. Ito, M. Hasegawa, Y. Takenaka, T. Kobayashi, K. Iguchi, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 4520–4521.



lang die Röntgenstrukturanalyse.¹²²⁾

Das Cyclopeptid Callynormin A (93) aus dem Schwamm *Callyspongia abnormalis* weist einen bisher nicht in Naturstoffen gefundenen, von α -Formylglycin abgeleiteten α -Amido- β -aminoacrylamid-Baustein auf.¹²³⁾

Die Hornkoralle *Pseudoptero-gorgia kallos* lieferte das Diterpenoid Bielschowskysin ((95), Cytotoxizität 10 nM, aktiv auch gegen den Malaria-Erreger) mit neuartigem 5-Ring/4-Ring/9-Ring-Kohlenstoffgerüst.¹²⁴⁾

Batrachotoxine ((96): BTX, 250-mal giftiger als Strychnin) kommen nicht nur in südamerikanischen *Phyllobates*-Fröschen, sondern auch in Vögeln aus Neuguinea vor. Man fand sie nun in ihrer Diät aus Käfern der Gattung *Choresine*,¹²⁵⁾ die wahren Giftproduzenten sollen jedoch deren Symbionten sein. Als kreative Methode der Isolierung beschrieben

Abb. 29. Dominanzprozess als Schlüsselschritt einer Alkaloidsynthese.

- 112) A. V. Statsuk, D. Liu, S. A. Kozmin, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 9546–9547.
 113) K. C. Nicolaou, T. V. Koftis, S. Vyskocil, G. Petrovic, T. Ling, Y. M. A. Yamada, W. Tang, M. O. Frederick, Angew. Chem. 2004, 116, 4418–4424.
 114) M. S. Tichenor, D. B. Kastrinsky, D. L. Boger, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 8396–8398.
 115) J. Shimokawa, K. Shirai, A. Tanatani, K. Hashimoto, K. Nagasawa, Angew. Chem. 2004, 116, 1585–1588.
 116) S. K. Collins, A. I. McDonald, L. E. Overman, Y. H. Rhee, Org. Lett. 2004, 6, 1253–1255.
 117) M. Miyashita, M. Sasaki, I. Hattori, M. Sakai, K. Tanino, Science 2004, 305, 495–499.
 118) N. Cramer, S. Laschat, A. Baro, H. Schwalbe, C. Richter, Angew. Chem. 2005, 117, im Druck.
 119) J. Jiricek, S. Blechert, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 3534–3538.

aus dem Schwamm *Suberea* sp. gehört zu den Verbindungen, über die sogar 2D-NMR-Spektren am wenigsten aussagten. Glücklicherweise ge-

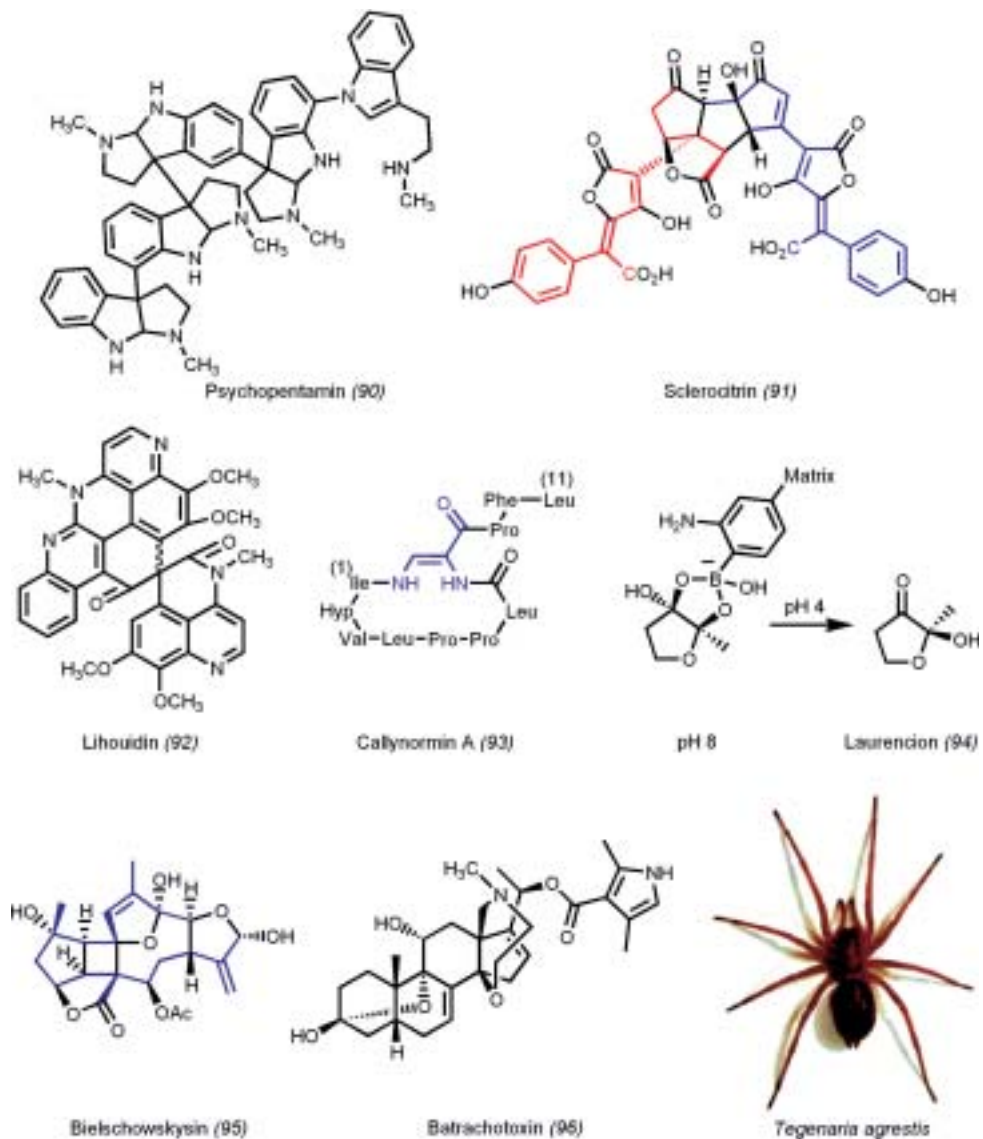


Abb. 30.

Im Jahr 2004 isolierte Naturstoffe (Auswahl).

Naturstoffe

◆ Takayama et al. berichteten über die Strukturaufklärung eines pentameren Indolalkaloids aus dem Rötengewächs *Psychotria rostrata*.¹²⁰⁾ Jetzt muss der Rauschpflanze nur noch die absolute Stereochemie von Psychopentamin (90) (Abbildung 30) entlockt werden. Große Anforderungen an die Kreativität stellte das von Winner und Steglich gefundene Pulvinsäure-Dimer Sclerocitrin (91) aus dem Kartoffelbovisten *Scleroderma citrinum*; hier ist auch die absolute Stereochemie bekannt.¹²¹⁾ Der marine Naturstoff Lihouidin (92)

Semmelhack et al. ein auf Matrix-gebundenen Boronsäureestern beruhendes „Catch-and-Release“-Verfahren und reinigten den bakteriellen Signalstoff Laurencion (94).¹²⁶⁾

Bisweilen kann man Wirkstoffe auch aus dem Gemisch aufklären, wie es Schroeder et al. im Falle sulfatierte Nucleoside im Gift der Spinne *Tegenaria agrestis* gelang.¹²⁷⁾

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

- 120) H. Takayama, I. Mori, M. Kitajima, N. Aimi, N. H. Lajis, *Org. Lett.* 2004, 6, 2945–2948.
- 121) M. Winner, A. Giménez, H. Schmidt, B. Sontag, B. Steffan, W. Steglich, *Angew. Chem.* 2004, 116, 1919–1922.
- 122) B. F. Bowden, B. J. McCool, *J. Org. Chem.* 2004, 69, 7791–7793.
- 123) N. Berer, A. Rudi, I. I. Goldberg, Y. Benayahu, Y. Kashman, *Org. Lett.* 2004, 6, 2543–2545.
- 124) J. Marrero, A. D. Rodríguez, P. Baran, R. G. Raptis, J. A. Sánchez, E. Ortega-Barria, T. L. Capson, *Org. Lett.* 2004, 6, 1661–1664.
- 125) J. P. Dumbacher, A. Wako, S. R. Derrickson, A. Samuelson, T. F. Spande, J. W. Daly, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, 101, 15857–15860.
- 126) M. F. Semmelhack, S. R. Campagna, C. Hwa, M. J. Federle, B. L. Bassler, *Org. Lett.* 2004, 6, 2635–2637.
- 127) A. E. Taggi, J. Meinwald, F. C. Schroeder, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 10364–10369.

Enzyme in der organischen Synthese

◆ Die von biologischen Systemen bekannte Diversität, z. B. in Form der vielfältigen Strukturen und biologischen Wirkungen von Naturstoffen, ist mit rein chemischen oder kombinatorischen Methoden nicht erreichbar. Es ist offensichtlich, dass auch Biokatalysatoren eine hohe Diversität in bezug auf Sequenz, Struktur, Reaktivität und Funktion aufweisen. Ein Enzym ist nicht (ausschließlich) für die Katalyse einer bestimmten Reaktion optimiert, sondern kann eine Vielzahl an Substraten umsetzen, unterschiedliche Reaktionen mit ähnlichen oder verschiedenartigen Mechanismen katalysieren oder auch regulatorische Eigenschaften und andere Funktionen haben.

Die Einbindung dieser Eigenschaften in das metabolische Netzwerk und den evolutiven Zusammenhang wurde in der „Screening- Hypothese“ von Finn und Jones anschaulich behandelt.¹²⁸⁾ Ausgehend von einer Matrix-basierten Betrachtungsweise lässt sich so erklären, wie aus einer begrenzten Zahl an Enzymen und Startsubstanzen eine enorme Vielfalt an Strukturen und biologischen Aktivitäten resultieren kann (Abbildung 31).

Ein Beispiel soll die Vielfältigkeit von Enzymen verdeutlichen: Die vermeintlich gut untersuchte alkalische Phosphatase aus *E. coli* katalysiert in einer Nebenreaktion die Umwandlung von Phosphit in Phosphat und molekularen Wasserstoff.¹²⁹⁾

Aktuelle Übersichten zur Diversität von Biokatalyse finden sich in Lit.^{130–132)}

Michael Müller
Institut für
Pharmazeutische Wissenschaften
Universität Freiburg
michael.mueller@
pharmazie.uni-freiburg.de

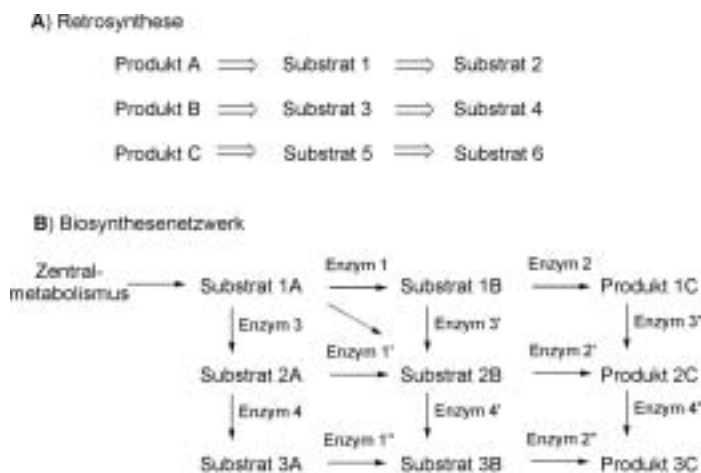
- 128) R. D. Finn, C. G. Jones, *Nat. Prod. Rep.* 2003, 20, 381–391.
- 129) K. Yang, W. W. Metcalf, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, 101, 7919–7924.
- 130) S. V. Dzyuba, A. M. Klibanov, *Tetrahedron Asymmetry* 2004, 15, 2771–2777.
- 131) U. T. Bornscheuer, R. J. Kazlauskas, *Angew. Chem.* 2004, 116, 6156–6165.
- 132) M. Müller, *Curr. Opin. Biotechnol.* 2004, 15, 591–598.

Enzymmechanismen und -modelle/ neue Proteine und ihre Funktionen

◆ Die chemische Strukturvielfalt der Natur ist beinahe unermesslich. 1,2 Millionen Sequenzen neuer Proteine lieferte das neueste DNA-Sequenzierungsprojekt von Venter und seinen Mitarbeitern.¹³⁴⁾ Sie sammelten Mikroorganismen aus der Sargasso-See und extrahierten die DNA. Nach Schrotschuss-Klonierung wurden ca. eine Milliarde Basenpaare der verschiedenen Organismen sequenziert und annotiert. Unter den neuen Proteinsequenzen waren auch 782 Sequenzen neuer Rhodopsin-verwandter Photorezeptoren. Dies bestätigt Annahmen, dass auch marine Bakterien lichtabhängige, membranständige Protonenpumpen haben und somit zu einer Chlorophyll-unabhängigen Photosynthese fähig sind.

Auch nach der Vergabe des Chemie-Nobelpreises 2003 bleibt die Strukturaufklärung von Kanalproteinen aus biologischen Membranen hochaktuell. Stroud und seinen Mitarbeitern ist es nun erstmals gelungen, die dreidimensionale Struktur eines gasleitenden Kanalproteins durch Röntgenstrukturanalyse zu bestimmen.¹³⁵⁾ Das Membranprotein AmtB aus *E. coli* ist für die metabolisch wichtige Aufnahme von Ammoniumionen zuständig. Seine Strukturen in Ab- oder Anwesenheit von Ammoniumsulfat oder Methylammoniumsulfat mit einer Auflösung von 1,35 Å erlauben einen detaillierten Einblick in

Abb. 31.
Ein linearer retrosynthetischer Ansatz (A) im Vergleich zu einem Matrix-basierten Biosynthesenetzwerk (B), vereinfachte Darstellung.¹³²⁾



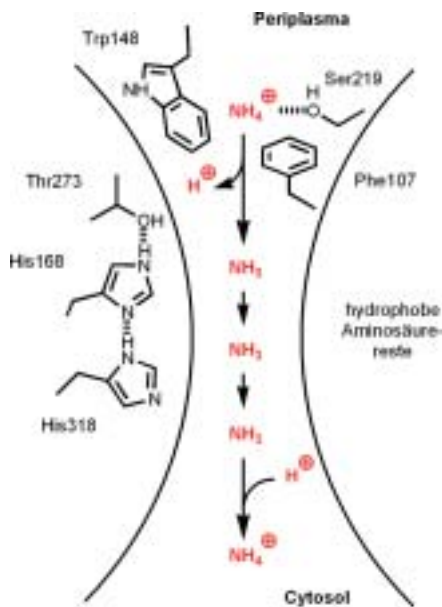


Abb. 32. Mechanismus des Transports von Ammoniak über die Zellmembran durch das Kanalprotein AmtB aus *E. coli*.

den Transportmechanismus (Abbildung 32). Ammoniumionen werden auf der periplasmatischen Seite durch Kationen- π -Wechselwirkungen mit Trp148 und Phe107 sowie durch eine Wasserstoffbrücke zu Ser219 gebunden. Innerhalb des ansonsten hydrophoben Kanals befinden sich zwei Histidin-Reste. His 168 fungiert dabei als Wasserstoffbrücken-Donor für

Thr273 und als Wasserstoffbrücken-Acceptor für His318. Somit steht in diesem Bereich kein freier Wasserstoffbrücken-Acceptor zur Verfügung. Bei der beobachteten Elektronendichte sollte es sich um nichtsolvatisierten, also gewissermaßen um „gasförmigen“ Ammoniak handeln. Auf der cytoplasmatischen Seite wird der Ammoniak wieder protoniert.

Elmar Weinhold
RWTH Aachen

elmar.weinhold@oc.rwth-aachen.de

- 134) J. C. Venter, K. Remington, J. F. Heidelberg, A. L. Halpern, D. Rusch, J. A. Eisen, D. Wu, I. Paulsen, K. E. Nelson, W. Nelson, D. E. Fouts, S. Levy, A. H. Knap, M. W. Lomas, K. Nealon, O. White, J. Peterson, J. Hoffman, R. Parsons, H. Baden-Tillson, C. Pfannkoch, Y.-H. Rogers, H. O. Smith, *Science* 2004, 304, 66–74.
- 135) S. Khademi, J. O'Connell, III, J. Remis, Y. Robles-Colmenares, L. J. W. Miercke, R. M. Stroud, *Science* 2004, 305, 1587–1594.

Biokombinatorische Chemie

◆ DNA wird durch Techniken wie PCR, Klonieren und Sequenzieren zum idealen Medium für die molekulare Speicherung von Information. Daher wurde das Erbmolekül schon vor

Jahren zur Kodierung von kombinatorischen chemischen Bibliotheken vorgeschlagen. Neri und Mitarbeiter stellten nun kombinatorische DNA-Konjugat-Bibliotheken vor (Encoded Self-Assembling Chemical Libraries). Dort bewirkt die DNA zunächst die nichtkovalente Zusammenlagerung zweier organischer Moleküle und dient nach Bindung an ein Zielprotein zur Identifizierung der bindenden Moleküle (Abbildung 33a). Aus einer Bibliothek von 137 organischen Molekülen, jeweils verknüpft mit einer charakteristischen Nucleinsäuresequenz, isolierten die Autoren mehrere Substanzen, die in Kombination mit einem bekannten Pharmakophor dessen Bindung an humanes Serum-Albumin oder Carboanhydrase um mehr als den Faktor 40 verstärkten. Dieser chelatähnliche Effekt konnte nach direkter kovalenter Verknüpfung der zwei chemischen Fragmente reproduziert werden.¹³⁶⁾

DNA-Konjugat-Bibliotheken eignen sich auch zur Entdeckung neuer chemischer Reaktionen, indem im Eintopfverfahren potentielle Reaktanden DNA-gesteuert kombiniert und die entstandenen Reaktionsprodukte anschließend über die DNA-

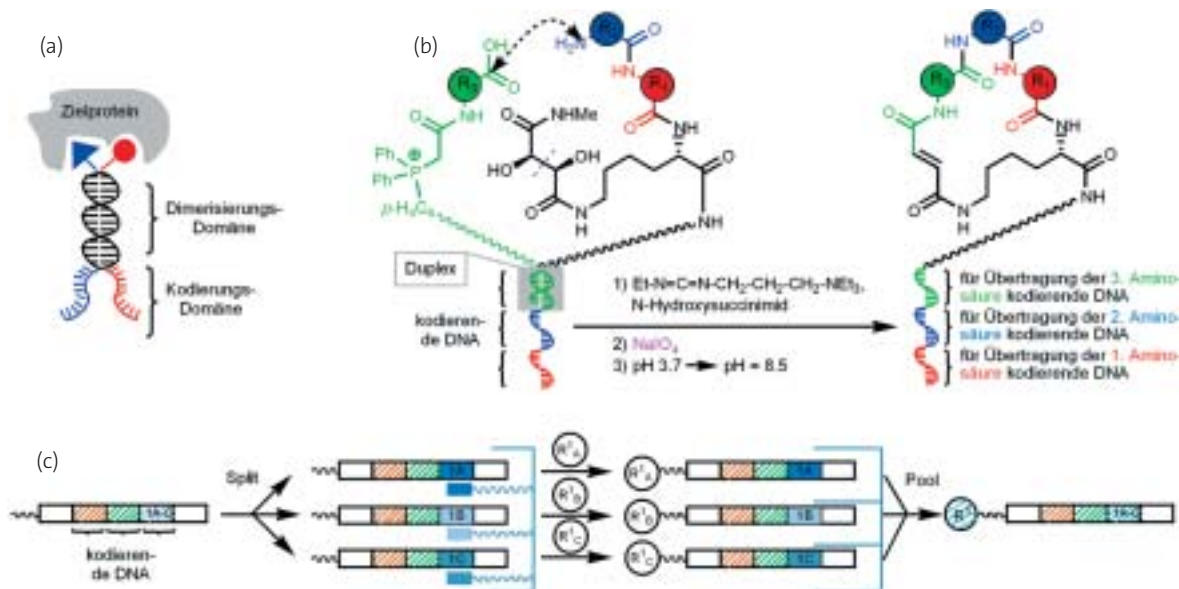


Abb. 33. DNA-vermittelte Identifizierung von Liganden. a) Organische Moleküle, die mit einer konstanten Dimerisierungs-Domäne (schwarz) und einer variablen Kodierungs-Domäne (blau/rot) verknüpft sind, werden durch DNA-Dimerisierung in räumliche Nähe gebracht, was zu einer kooperativen, stärkeren Bindung führen kann. b) Schlussschritt der Synthese Peptid-ähnlicher Makrocyclen über DNA-gesteuerte Präorganisation der Reaktanden.¹³⁹⁾ c) Hybridisierung an fester Phase führt zur Auftrennung von DNA-Subbibliotheken, die sich im ersten Sequenzbereich (blau) unterscheiden. Diese werden einzeln mit unterschiedlichen Reaktanden umgesetzt (z. B. Aminosäuren $R^1_{A,B,C,\dots}$), die durch den jeweiligen ersten Sequenzbereich kodiert sind. Die Reaktionsprodukte werden gemischt und der Dekodierungsschritt für die weiteren Sequenzbereiche (rot, grün) wiederholt.

Sequenz identifiziert werden. Kanan et al. entdeckten auf diese Weise eine neue Pd-katalysierte C,C-Verknüpfung, bei der aus einem Alkin und einem Alken ein Enon entsteht.¹³⁷⁾

Mit DNA-kodierten Reaktionen führte die Arbeitsgruppe Liu zudem bereits mehrere mehrstufige Synthesen durch – um auf diese Weise Zugang zu DNA-programmierten organischen Molekülen zu erhalten. Beispielsweise führt eine elegante Kombination aus Periodat-Oxidation und Wittig-Olefinierung zu bicyclischen N-acylierten Oxazolidinen.¹³⁸⁾ Diese Strategie gelangte anschließend bei der kombinatorischen Synthese von peptidischen Makrocyclen zum Einsatz (Abbildung 33b). Da in diesem Ansatz genetische Information in kleine Moleküle übersetzt wird, sind diese (letztlich auch) amplifizierbar und somit für In-vitro-Selektionsstudien zugänglich. Das Prinzip ist tragfähig, wie die Selektion eines bekannten Pharmakophors für das Enzym Carboanhydrase aus einer kleinen Modellbibliothek eindrucksvoll belegt.¹³⁹⁾

Ebenfalls zur „chemischen Translation“ von DNA in kleine Moleküle entwickelten Halpin, Harbury et al. ein präparatives System zur Auftrennung von DNA-Subbibliotheken, die anschließend individuell chemisch umgesetzt werden können.¹⁴⁰⁾ Dies erlaubt Split-und-Pool-Synthesen, die durch die jeweiligen DNA-Sequenzen vorgegeben werden (Abbildung 33c). Durch eine leicht modifizierte Festphasen-Peptidsynthese gelang anschließend die Derivatisierung von ungeschützter, an fester Phase adsorbierter DNA in organischen Lösungsmitteln.¹⁴¹⁾ So konnte eine Bibliothek aus 10^6 Peptiden mit zum Teil unnatürlichen Aminosäuren erzeugt werden, die jeweils an die entsprechende kodierende DNA-

Sequenz geknüpft waren (DNA display). Daraus wurde als „Proof of the Principle“ das bekannte hochaffine Peptid Leu-Enkephalin isoliert.¹⁴²⁾

Mit diesen DNA-kodierten Synthesemethoden ist es möglich, organische Reaktionsprodukte indirekt zu vielfältigen (PCR) und auf Einzelmolekülniveau zu studieren (molekulares Klonieren). Dadurch können kleine Moleküle erstmals durch evolutive Dekonvolutionsstrategien untersucht werden, die bereits für hochaffine Oligonucleotide (z. B. Selex, selection of ligands by exponential amplification), Peptide oder Proteine (z. B. phage display, Phagen-Peptidbibliotheken) sehr erfolgreich waren.

Felix Hausch, Andres Jäschke
Universität Heidelberg
jaeschke@uni-hd.de

- 136) S. Melkko, J. Scheuermann, C. E. Dumelin, D. Neri, *Nature Biotechnol.* 2004, 22, 568–574.
137) M. W. Kanan, M. M. Rozenman, K. Sakurai, T. M. Snyder, D. R. Liu, *Nature* 2004, 431, 545–549.
138) X. Li, Z. J. Gartner, B. N. Tse, D. R. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 5090–5092.
139) Z. J. Gartner, B. N. Tse, R. Grubina, J. B. Doyon, T. M. Snyder, D. R. Liu, *Science* 2004, 305, 1601–1605.
140) D. R. Halpin, P. B. Harbury, *PLoS Biol.* 2004, 2, E173.
141) D. R. Halpin, J. A. Lee, S. J. Wrenn, P. B. Harbury, *PLoS Biol.* 2004, 2, E175.
142) D. R. Halpin, P. B. Harbury, *PLoS Biol.* 2004, 2, E174.

Supramolekulare Chemie/ Molekulare Erkennung

◆ Ein beeindruckendes Beispiel zur Fixierung supramolekularer Strukturen durch Ringschlussmetathese beschrieben Böhmer et al. Molekula-

re Kapseln aus zwei Calixareneinheiten, die ungesättigte Seitengruppen tragen, können unter Einsatz des Grubbs-Katalysators miteinander verknüpft werden. Wie in (97), (98) und (99) angedeutet, entsteht ein mehrfach cateniertes System, das aus zwei ineinander verwobenen molekularen Einheiten besteht.¹⁴³⁾

Im Jahr 2004 wurden einige chemische Reaktionen beschrieben, die in supramolekularen Containern stattfinden, welche durch Metallkoordination gebildet werden. Fujita und Mitarbeitern gelang es, einen solchen Käfig photochemisch anzuregen. Dies aktiviert ein eingeschlossenes Adamantan-Molekül, das in einer anschließenden Reaktion mit Sauerstoff oxidiert wird (100).¹⁴⁴⁾

Aus einer Kooperation der Arbeitsgruppen von Raymond und Bergman stammt ein weiteres instruktives Beispiel. An einer $[Cp^*IrPMe_3]$ -Einheit, die im hydrophoben Inneren eines anionischen tetraedrischen M_4L_6 -Metallkomplexes gebunden ist, findet in Wasser eine C,H-Aktivierung von Aldehyden statt [(101), siehe auch Trendbericht „Koordinationschemie“, diese Nachrichten, S. 236].¹⁴⁵⁾

Markus Albrecht
RWTH Aachen

markus.albrecht@oc.rwth-aachen.de

- 143) a) L. Wang, M. O. Vysotsky, A. Bogdan, M. Bolte, V. Böhmer, *Science* 2004, 304, 1312–1314; b) A. Bogdan, M. O. Vysotsky, T. Ikai, Y. Okamoto, V. Böhmer, *Chem. Eur. J.* 2004, 10, 3324–3330.
144) M. Yoshizawa, S. Miyagi, M. Kawano, K. Ishiguro, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 9172–9173.
145) D. H. Leung, D. Fiedler, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* 2004, 116, 981–984.

