

Organische Chemie 2005

24 organische Farbstoffe ändern auf einem Chip ihren Farbton in Abhängigkeit vom Analyten, ein „Nanocar“ rollt durch Berührung einer STM-Spitze, ein Geißeltierchen produziert einen 66-gliedrigen Rekord-Makrocyclus, Organokatalyse bewährt sich in der Synthese von Kohlenhydraten und spontane chemische, polymerasefreie Primerverlängerung gelingt mit gewöhnlichen Nucleosiden – kurz, die organische Chemie blüht und gedeiht.

◆ Der Jahresrückblick 2005 wurde von 30 Autoren erstellt; ihre Namen finden sich bei den jeweiligen Beiträgen. Als Koordinator fungierte Stefan Bräse, Universität Karlsruhe (TH). Die Höhepunkte des Wissenschaftsjahrs 2005 aus der Sicht unserer amerikanischen Kollegen hat Stu Borman unter „Chemistry Highlights 2005“ zusammengefasst [*Chem. Eng. News*, 2005, 83 (51), 19. Dezember, 15–20].

Organische Festkörper und Materialien

◆ Noch mehr als in den vergangenen Jahren dominierte die Suche nach leistungsfähigen und gut verarbeitbaren organischen Halbleitermaterialien die organische Festkörperforschung im Jahr 2005. Herausragende neue Materialien auf Basis von Thiazololigomeren und Dithienoacenen machen sich Mauerwerk-anordnungen der π -Systeme im

Kristall zunutze, womit hohe Ladungsträgerbeweglichkeiten in zwei Dimensionen möglich wurden.

Mit einem Rekordwert von $1,83 \text{ cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ setzt das elektronenarme Oligoarylen (1) einen neuen Maßstab für organische n-Halbleiter,¹⁾ während mit dem Acen (2) nun erstmals ein aus Lösung abscheidbarer organischer p-Halbleiter entwickelt werden konnte, dessen Ladungsträgerbeweglichkeit es mit der von amorphem Silicium aufnehmen kann.²⁾

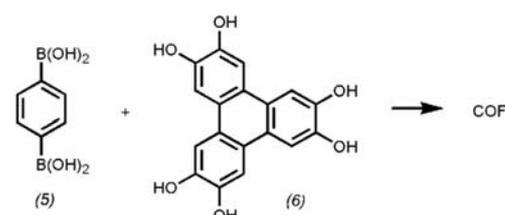
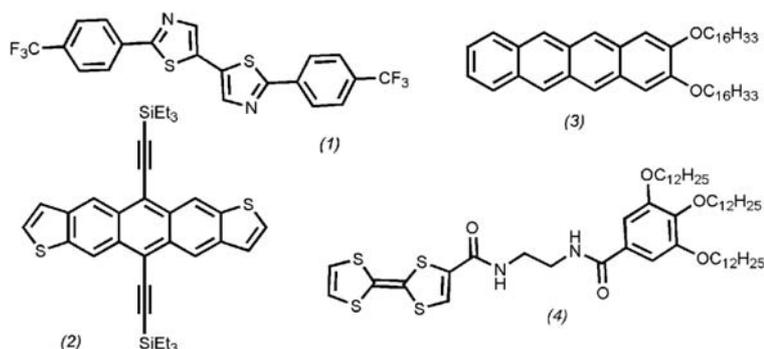
Großes Interesse fanden 2005 auch Organogele aus redoxaktiven Bausteinen, mit denen leitende und halbleitende Netzwerke zugänglich werden. So weisen die Aceneinheiten im Organogel aus (3) starke Excitonwechselwirkungen auf,³⁾ und für Tetrathiafulvalen-Gele (4) gelang die reversible Oxidation („Dotierung“) mit Iod oder der Einbau von Tetracyanochinodimethan (TCNQ).^{4,5)}

Spektakulär ist eine Arbeit von Yaghi, dem nach seinen bahnbre-

chenden Arbeiten zu MOFs (Metal Organic Frameworks) nun die erstmalige Herstellung von COFs (Covalent Organic Frameworks) gelang.⁶⁾ Hierzu wurde die Diboronsäure (5) mit Hexahydroxytriphenylen (6) kondensiert, wobei ein hochporöses Material entstand, dessen Oberfläche sogar die von klassischen Zeolithen übertrifft.

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

- 1) S. Ando, R. Murakami, J.-i. Nishida, H. Tada, Y. Inoue, S. Tokito, Y. Yamashita, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 14996–14997.
- 2) M. M. Payne, S. R. Parkin, J. E. Anthony, C.-C. Kuo, T. N. Jackson, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 4986–4987.
- 3) J. Reichwagen, H. Hopf, A. Del Guerso, C. Belin, H. Bouas-Laurent, J.-P. Desvergne, *Org. Lett.* 2005, 7, 971–974.
- 4) T. Kitahara, M. Shirakawa, S.-i. Kawano, U. Beginn, N. Fujita, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 14980–14981.
- 5) T. Akutagawa, K. Kakiuchi, T. Hasegawa, S. Noro, T. Nakamura, H. Hasegawa, S. Mashiko, J. Becher, *Angew. Chem.* 2005, 117, 7449–7453.
- 6) A. P. Côté, A. I. Benin, N. W. Ockwig, M. O’Keeffe, A. J. Matzger, O. M. Yaghi, *Science* 2005, 310, 1166–1170.

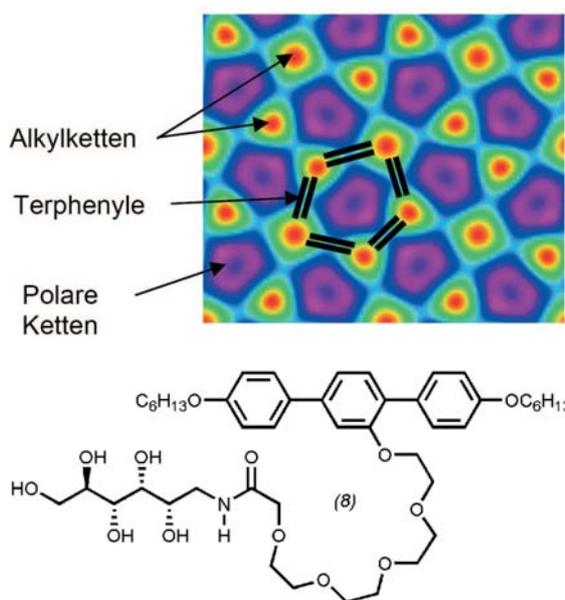


Flüssigkristalle

◆ Welche enormen Chancen die geordnete weiche Materie in Form flüssigkristalliner Phasen (LC-Phasen) für die supramolekulare Chemie und für die Realisierung neuer Funktionen bietet, zeigt eine Fülle von Arbeiten.

Amphiphile Moleküle mit chiralen Imidazolidinoneinheiten (7) gehen durch Protonierung in LC-Systeme über, aus denen durch photochemische Quervernetzung stabile nanostrukturierte LC-Organokatalysatoren erzeugt wurden. Diese katalysieren z. B. Diels-Alder Reaktionen mit hoher Enantioselektivität.⁷⁾

Abb. 1.
LC-Phase von (8)
(Elektronendichtekarte = Querschnitt durch die LC-Zylinderstruktur).⁹⁾



Auch der Erzeugung neuer komplexer Überstrukturen in LC-Systemen kam wieder besondere Bedeutung zu.

Die kubische *Im3m*-Phase liegt in Form von drei miteinander verwobenen Netzwerken vor.⁸⁾ Periodische Nanostrukturen, bestehend aus regulären Organisationen dreieckiger, quadratischer und fünfeckiger Zylinder (Abbildung 1), konnten erstmals mit dem Kohlenhydratderivat (8) verwirklicht werden.⁹⁾

In den letzten Jahren häuften sich Berichte über die spontane Bildung chiraler Überstrukturen durch Symmetriebruch in LC-Phasen achiraler „bananenförmiger“ Moleküle. Ein Ansatz zur Erklärung dieses Phänomens besteht nun darin, dass die beobachtete optische Aktivität (Abbildung 2b) auf die Anordnung dieser Moleküle in Schichten zurückzuführen ist, wobei Schichtnormale, Neigungsrichtung und polare Richtung entweder ein rechts- oder ein linkshändiges System beschreiben (Abbildung 2a). Ist der resultierende Chiralitätssinn in benachbarten Schichten gleich, so ist die LC-Phase chiral und weist optische Aktivität auf.¹⁰⁾ Dies wäre eine neue Quelle supramolekularer Chiralität und optischer Aktivität.

Carsten Tschierske
Universität Halle
carsten.tschierske@chemie.uni-halle.de

- 7) C. S. Pecinovsky, G. D. Nicodemus, D. L. Gin., *Chem. Mater.* 2005, 17, 4889-4105.
8) X. Zeng, G. Ungar, A. Imperor-Clerc, *Nature Mater.* 2005, 4, 562-567.
9) B. Chen, X. B. Zeng, U. Baumeister, G. Ungar, C. Tschierske, *Science* 2005, 307, 96-99.
10) L. E. Hough, N. A. Clark, *Phys. Rev. Lett.* 2005, 95, 107802/1-107802/4.

Nanostrukturen und Nanoarchitektur

◆ Der Trend geht von organischen Nanostrukturen mit ungewöhnlichen Topologien (molekulare Knoten, Borromäische Ringe) hin zu Systemen mit zusätzlicher Funktion.

Ein beeindruckendes Beispiel ist der „Nanocar“ von Tour et al. mit einem „Oligo(phenylenethinyl)-Fahrwerk“ und vier an den Achsen angebrachten C₆₀-Molekülen als Rädern.¹¹⁾ Diese Moleküle können auf einer Goldoberfläche mit einer STM-Spitze bewegt werden, wobei das Molekül rollt und nicht gleitet (Abbildung 3).

Einen unidirektionalen Motor, bestehend aus einem Rotor und dem auf der Goldoberfläche befestigten Stator, hat ein Team der Universität Groningen entwickelt.¹²⁾

Ein System zur Nachbildung des Lichtsammelprozesses haben Kim,

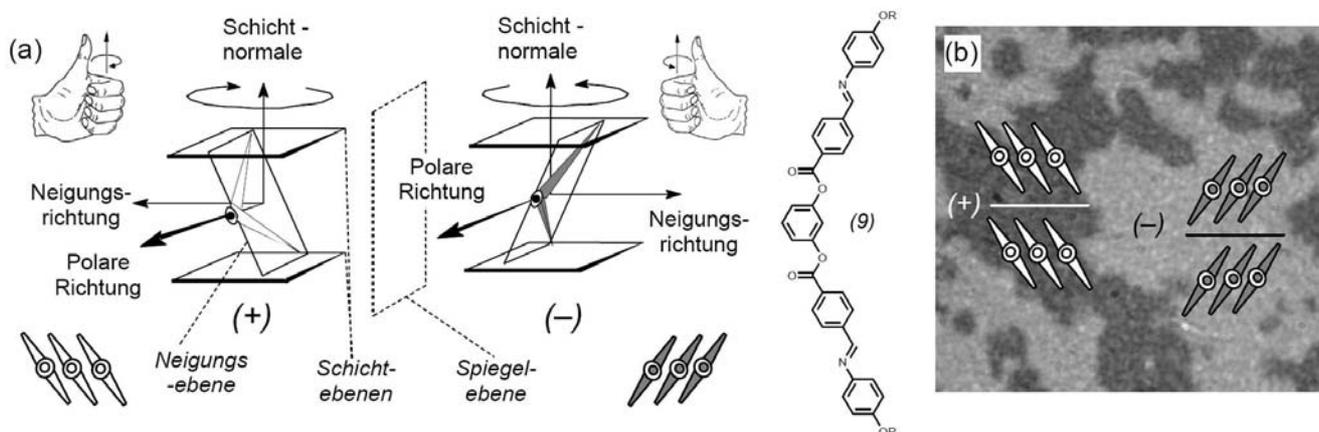
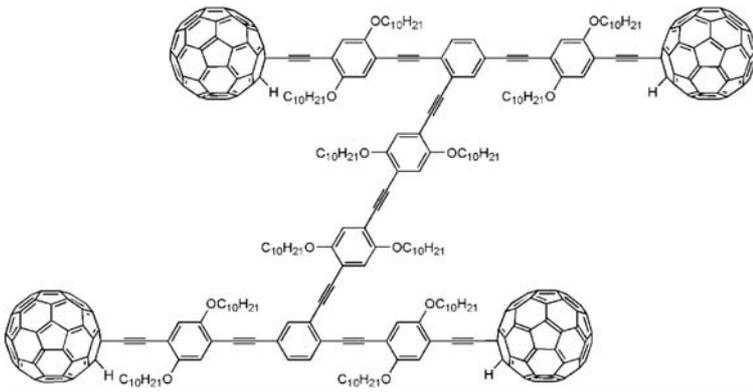


Abb. 2. a) Ursprung der Chiralität in polaren Schichten; (9) ist ein repräsentatives Beispiel für ein „Bananenmolekül“. b) Chirale Domänen einer LC-Phase bananenförmiger Moleküle zwischen nicht vollständig gekreuzten Polarisatoren. Helle und dunkle Domänen drehen die Ebene des polarisierten Lichtes in verschiedene Richtungen.



Miyasaka, Kobuke und Mitarbeiter beschrieben.¹³⁾ Es handelt sich dabei um ein cyclisches Zink(II)-Porphyrin-Array, das durch Selbstorganisation von phenylenverbrückten Porphyrineinheiten entsteht. Der Energietransfer mit diesem Modell ähnelt in manchen Eigenschaften dem der natürlichen Vorbilder.

Fortschritte gibt es auch bei der Selbstorganisation von dreidimensionalen Nano-Objekten zu vermelden: Shinkai et al. berichteten über die Komplexierung von einwandigen Kohlenstoffnanoröhren mit β -1,3-Glucanen.¹⁴⁾ Verschieden angeordnete Netzwerke, z. B. einen

Kubus aus Lanthanidionen und Rotaxanen, stellten Loeb et al. vor (Abbildung 4, unten).¹⁵⁾ Ein Clathrat aus Zink[octa(2,6-diisopropylphenoxy)phthalocyanin] mit einem ungewöhnlich großen Hohlraum von 8 nm^3 wurde ebenfalls beschrieben (Abbildung 4, oben).¹⁶⁾

Anke Krüger
Universität Kiel
akrueger@oc.uni-kiel.de

- 11) Y. Shirai, A. J. Osgood, Y. Zhao, K. F. Kelly, J. M. Tour, *Nano Lett.* 2005, 5, 2330–2334.
- 12) R. A. van Delden, M. K. J. ter Wiel, M. M. Pollard, J. Vicario, N. Koumura, B. L. Feringa, *Nature* 2005, 437, 1337–1340.
- 13) I. Hwang, M. Park, T. K. Ahn, Z. S. Yoon, D. M. Koh, D. Kim, F. Ito, Y. Ishibashi, S. R. Khan, Y. Nagasawa, H. Miyasaka, C. Ikeda, R. Takahashi, K. Ogawa, A. Satake, Y. Kobuke, *Chem. Eur. J.* 2005, 11, 3753–3761.
- 14) M. Numata, M. Asai, K. Kaneko, A. Bae, T. Hasegawa, K. Sakurai, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 5785–5884.
- 15) D. J. Hoffart, S. J. Loeb, *Angew. Chem.* 2005, 117, 923–926.
- 16) N. B. McKeown, S. Makhseed, K. J. Msayib, L.-L. Ooi, M. Helliwell, J. E. Warren, *Angew. Chem.* 2005, 117, 7718–7721.

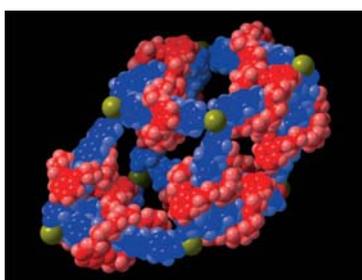
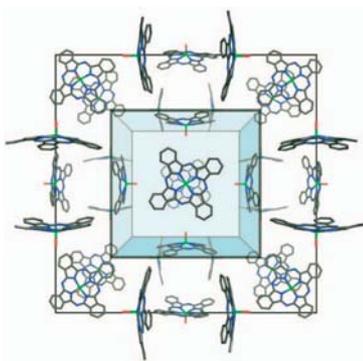


Abb. 4. Nano-„Würfel“ aus organischen Molekülen mit zentralem Hohlraum.^{15,16)} (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Wiley-VCH.)

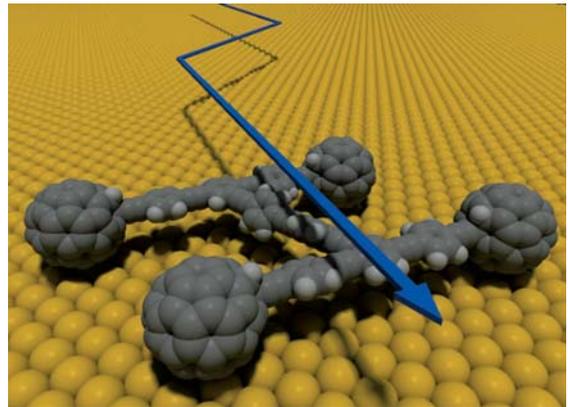


Abb. 3. Links Formel, rechts Visualisierung des „Fulleren-Nanocar“.¹¹⁾ (mit freundlicher Genehmigung von James Tour, Rice University; www.rice.edu/medi/nanocar/html).

Bulk Products/Fine Chemicals/Commodities

◆ Die direkte Erzeugung von elektrischer Energie aus Kohle gelingt in einer Brennstoffzelle. Whitesides¹⁷⁾ konnte zeigen, dass Kohle in Gegenwart von elektrochemisch regenerierbaren Fe^{3+} -Ionen im Anodenraum oxidiert wird (Einsatzstoff: subbituminöse Kohle, suspendiert in 5 M H_2SO_4 , bei 100°C). Das Redoxpaar $\text{VO}_2^+/\text{VO}^{2+}$ kommt im Kathodenraum zum Einsatz (Abbildung 5). Ein erster Prototyp der Brennstoffzelle, der sicherlich noch weit von einer technischen Realisierung entfernt ist, arbeitete 1000 h ohne nennenswerten Leistungsabfall und lieferte eine Leistungsdichte von $0,6 \text{ W}\cdot\text{L}^{-1}$ bei einer maximalen Stromdichte von $5 \text{ A}\cdot\text{L}^{-1}$.

Reetz¹⁸⁾ und Feringa¹⁹⁾ fanden, dass Mischungen von achiralen Phosphinen und chiralen einzähnigen P-Liganden wie (12) (Phosphinite bzw. Phosphoramidite) die Effizienz von Rh-Hydrierkatalysatoren

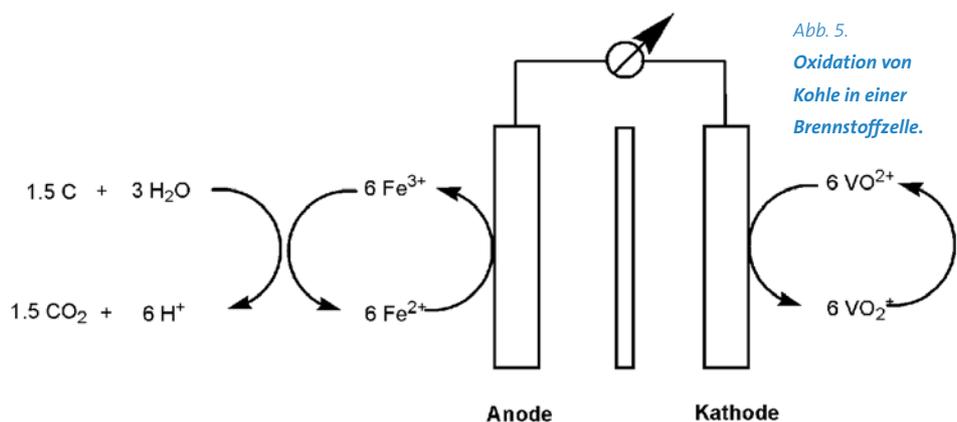


Abb. 5. Oxidation von Kohle in einer Brennstoffzelle.

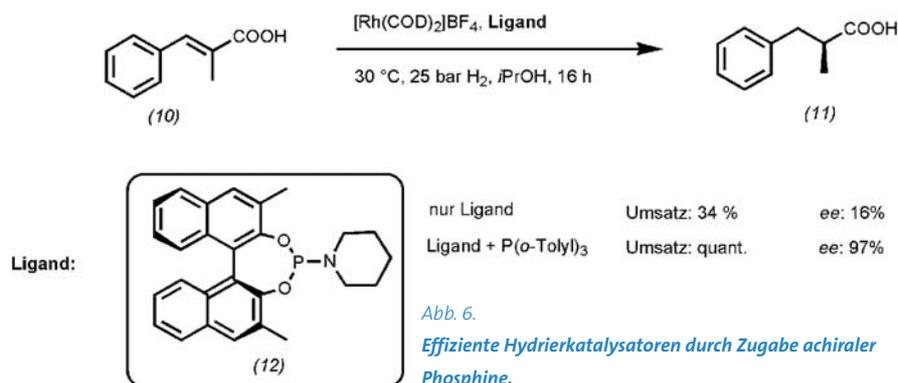
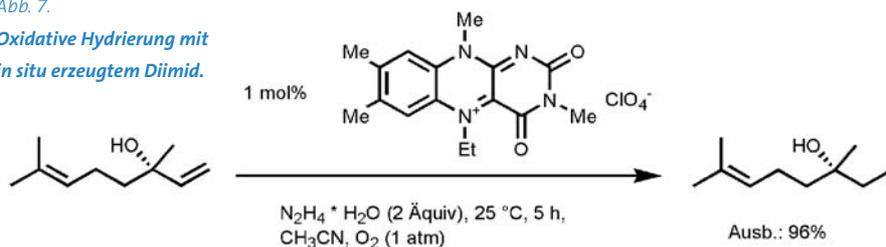


Abb. 6.
Effiziente Hydrierkatalysatoren durch Zugabe achiraler Phosphine.

Abb. 7.

Oxidative Hydrierung mit in situ erzeugtem Diimid.



beträchtlich steigern. Die asymmetrische Hydrierung der ungesättigten Carbonsäure (10) unter Standardbedingungen liefert das verzweigte Produkt (11) in schlechter Ausbeute und optischer Reinheit; Zugabe von Tris(o-tolyl)phosphin führt zu einer signifikanten Verbesserung (Abbildung 6).¹⁹⁾

Hydrierung unter oxidativen Bedingungen: Diimid, eines der mildesten Hydrierreagentien, kann in situ durch flavinkatalysierte Oxidation von Hydrazin erzeugt und zur Hydrierung von Olefinen genutzt werden (Abbildung 7).²⁰⁾ Die Reduktionen verlaufen in hohen Ausbeuten, als Nebenprodukte fallen lediglich Wasser und Stickstoff an.

Klaus Ditrich
BASF AG, Ludwigshafen
klaus.ditrich@basf.com

17) D. B. Weibel, R. Boulatov, A. Lee, R. Ferrigno, G. M. Whitesides, *Angew. Chem.* 2005, 117, 5828–5832.

18) M. T. Reetz, X. Li, *Angew. Chem.* 2005, 117, 3019–3021.

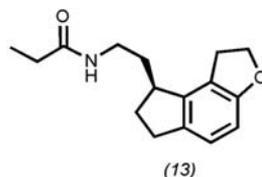
19) R. Hoen, J. A. F. Boogers, H. Bernsmann, A. J. Minnaard, A. Meetsma, T. D. Tiemersma-Wegman, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* 2005, 117, 4281–4284.

20) Y. Imada, H. Iida, T. Naota, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 14544–14545.

Pharmazeutika

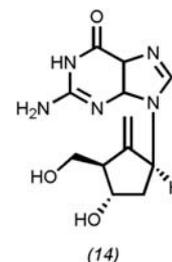
◆ Auch 2005 schafften wieder nur sehr wenige neue Wirkstoffe den Sprung auf den Arzneimittelmarkt. Immerhin wurde mit Pegaptanib (Eyeteck/Pfizer) erstmals ein Nucleotid-Aptamer zur Marktreife geführt.²¹⁾ Metabolische Stabilität erhält das Biopharmazeutikum durch Substitution der 2'-Positionen der Ribonucleotide durch Fluor- oder Methoxygruppen und Konjugation des Oligonucleotids an Polyethylenglycol. Pegaptanib wird gegen die altersbedingte Makulardegeneration eingesetzt, die zur Blindheit führen kann. Dabei unterdrückt es die krankhafte Bildung neuer Blutgefäße im Auge durch Bindung an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor.

Einen neuen Ansatz zur Behandlung von Schlafstörungen bietet Ramelteon (13) von Takeda als selektiver Melatonin-ML1/MT1-Rezeptor-Agonist.²²⁾ Ramelteon zeigt weniger Nebeneffekte als die etablierten Ben-



zodiazepine. Die ML-1A- und ML-1B-Rezeptoren im Gehirn werden in direkten Zusammenhang mit dem Schlaf-Wach-Zyklus gebracht, und eine Aktivierung führt über eine Inhibierung von Adenylatcyclase und darauffolgender reduzierter cAMP-Akkumulation zu Schlafinduktion. Die Indoleinheit des Melatonins wird durch ein Kohlenstoffgerüst ersetzt, und die essentielle Methoxygruppe durch Cyclisierung fixiert.

Eine Verbesserung der Behandlung der trotz wirksamer Impfstoffe konstanten Zahl Hepatitis B-Infizierter wird mit Entecavir ((14), Bristol-Myers Squibb) erreicht,²³⁾ das ursprünglich gegen Herpes-Simplex-Virusinfektionen entwickelt wurde. Das Cyclopentyl-Guanosin-Analogon, in dem der Furanose-Sauerstoff durch eine exocyclische Doppelbindung ersetzt ist, wird intrazellulär in das 5'-Triphosphat umgewandelt,



das die virale Polymerase inhibiert und die HBV-Replikation beim Priming, Reverstranskription und DNA-abhängiger DNA-Synthese hemmt.

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

21) L. A. Sorbera, P. A. Leeson, M. Bayes, *Drugs Future* 2002, 27, 841–845.

22) O. Uchikawa, K. Fukatsu, R. Tokunoh, M. Kawada, K. Matsumoto, Y. Imai, S. Hinuma, K. Kato, H. Nishikawa, K. Hirai, M. Miyamoto, S. Ohkawa, *J. Med. Chem.* 2002, 45, 4222–4239.

23) A. Rivkin, *Curr. Med. Res. Opin.* 2005, 21, 1845–1856.

Festphasensynthesen

◆ Die organische Festphasensynthese (SPOS) ist Werkzeug zum Aufbau von Verbindungs- und Naturstoffbibliotheken. Um zu strukturell vielfältigen und funktionell komplexen Molekülensembles zu gelangen, ist das Methodenrepertoire der SPOS beständig weiterzuentwickeln.

Einen Durchbruch hat die Gruppe von Snieckus erzielt. Ihr gelang es erstmals, festphasengebundene Arene gesteuert zu lithieren und durch Zugabe von Elektrophilen die Produkte weiter zu diversifizieren.²⁴⁾

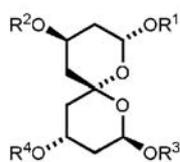
Ein Höhepunkt der Erzeugung komplexer Naturstoffbibliotheken ist die von zwei Arbeitsgruppen vorgestellte Synthese von Spiroketalen (15) mit asymmetrischen Aldolreaktionen und Allylierungen – Reaktionsklassen, die bisher für die SPOS als zu anspruchsvoll galten.^{25,26)}

Ebenso beeindruckend ist die polymerunterstützte Synthese von Analoga des Hsp90-Inhibitors Radicol (16)²⁷⁾ sowie eine Strategie zur Synthese strukturell diverser Substanzen, bei denen aus zwei jeweils an der festen Phase generierten Substanzfamilien durch konvergente Verknüpfung Hybrid-Verbindungen (17) generiert wurden.²⁸⁾

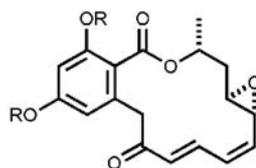
Anregende neue Konzepte gibt es auch bei der Tag-unterstützten Synthese^{29,30)} und Katalyse.³¹⁾ Die Reaktion findet dabei zwar in Lösung statt, doch können Produkte oder Katalysatoren anschließend durch kovalente oder adsorptive Wechselwirkungen auf einem festen Träger isoliert werden.

Rolf Breinbauer, Universität Leipzig
rolf-peter.breinbauer@mpi-dortmund.mpg.de

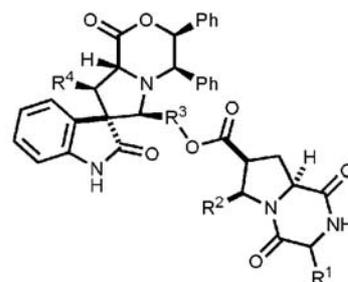
- 24) C. Milburn, R. R. Milburn, V. Snieckus, *Org. Lett.* 2005, 7, 629–631.
25) I. Paterson, D. Gottschling, D. Menche, *Chem. Commun.* 2005, 3568–3570.
26) S. Sommer, H. Waldmann, *Chem. Commun.* 2005, 5684–5686.
27) S. Barluenga, E. Moulin, P. Lopez, N. Winsinger, *Chem. Eur. J.* 2005, 11, 4935–4952.
28) C. Chen, X. Li, C. S. Neumann, M. M.-C. Lo, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* 2005, 117, 2289–2292.



(15)



(16)



(17)

- 29) A. Porzelle, W.-D. Fessner, *Angew. Chem.* 2005, 117, 4802–4806.
30) S. Kesavan, Q. Su, J. Shao, J. A. Porco Jr., J. S. Panek, *Org. Lett.* 2005, 7, 4435–4438.
31) L. V. Dinh, J. A. Gladysz, *Angew. Chem.* 2005, 117, 4164–4167.

Nucleoside, Nucleotide, Oligonucleotide

◆ Die biologische Replikation der genetischen Information benötigt die enzymatische Aktivität der DNA-Polymerasen. Die spontane chemische Primerverlängerung ist nun der Arbeitsgruppe Richert gelungen. Gewöhnliche Nucleoside werden in einem ersten Schritt aktiviert (Abbildung 8). Templatgestützt oligomerisieren sie dann mit einer hohen Genauigkeit. So können Mutationen mit

strukturelle Einfachheit. Trotzdem binden GNA im Sinne einer Watson-Crick-Basenpaarung sequenzspezifisch an den jeweiligen Partner – eine DNA-typische Eigenschaft. Über eine präbiotische Rolle der GNA wird spekuliert.³³⁾

Kools expandierte DNA (xDNA) wurde mit den größererweiterten Bausteinen dxG und dxC vervollständigt.³⁴⁾ Die aus den erweiterten Basen aufgebauten Oligonucleotide erkennen sequenzspezifisch DNA und RNA, bilden stabile Duplexe und zeigen dabei eine über das gesamte Oligonucleotid bestehende intrinsische Fluoreszenz. Auf diese Weise wird die xDNA zu einem wichtigen Werkzeug für In-vivo-Experimente.

Die für die Nanobiotechnologie interessanten unnatürlichen DNA-Eigenschaften lassen sich auch

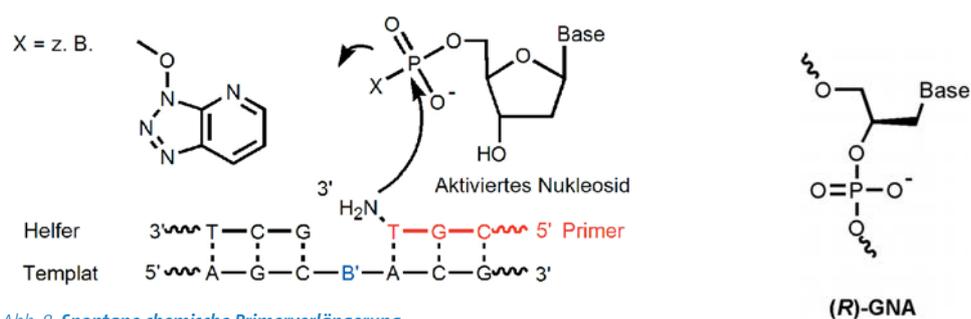
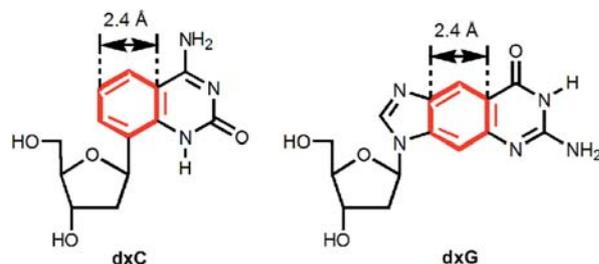


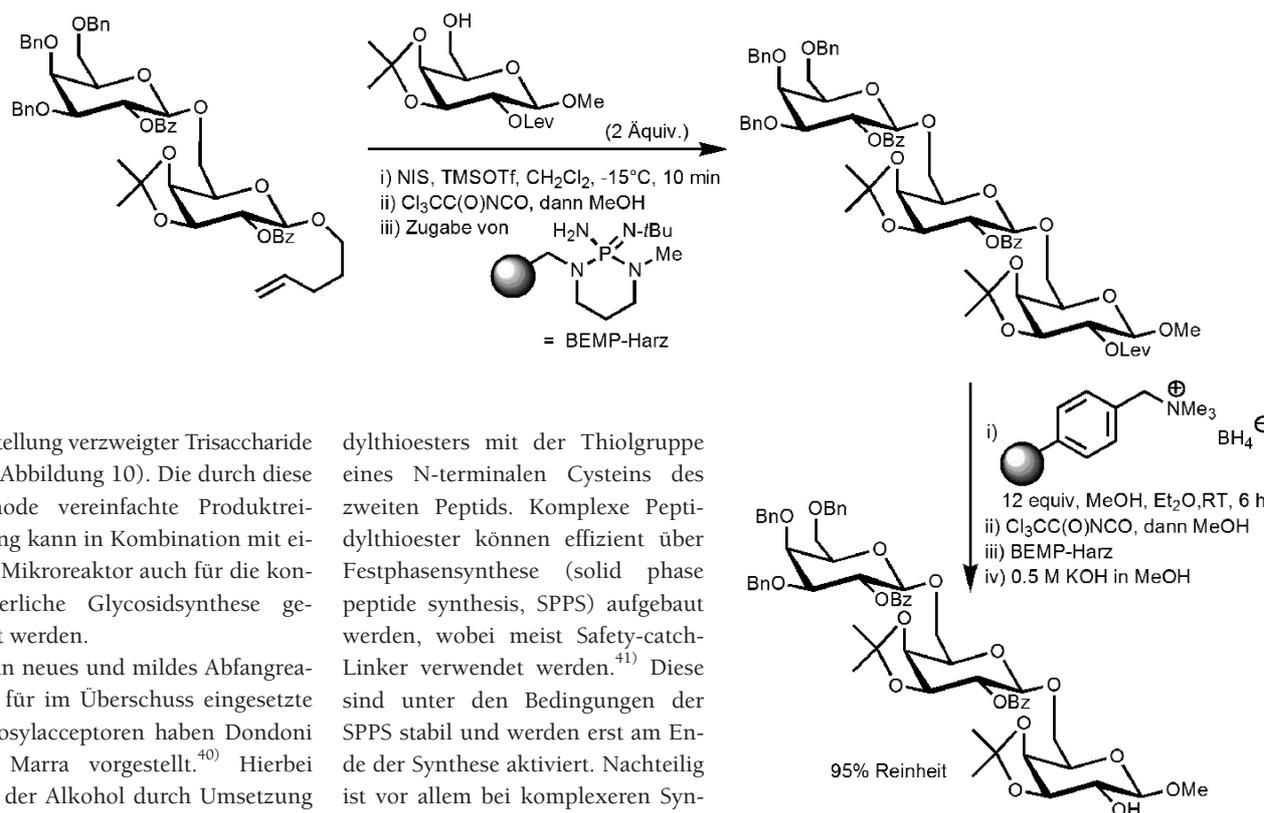
Abb. 8. Spontane chemische Primerverlängerung.

erstaunlich geringen Mengen genetischen Materials detektiert werden.³²⁾

Die Selbstassoziation der DNA wird zunehmend als supramolekulares Bauprinzip aufgefasst, nach dem weitere Molekülarchitekturen entworfen und konstruiert werden.

So bestechen die von der Arbeitsgruppe Meggers vorgestellten Glykolnucleinsäuren (GNA) durch ihre





Darstellung verzweigter Trisaccharide vor (Abbildung 10). Die durch diese Methode vereinfachte Produktreinigung kann in Kombination mit einem Mikroreaktor auch für die kontinuierliche Glycosidsynthese genutzt werden.

Ein neues und mildes Abfangreagens für im Überschuss eingesetzte Glycosylacceptoren haben Dondoni und Marra vorgestellt.⁴⁰⁾ Hierbei wird der Alkohol durch Umsetzung mit Trichloracetylisocyanat in ein Harnstoffderivat überführt, das durch BEMP-Harz aus der Reaktionslösung entfernt werden kann (Abbildung 11).

Gerald Dräger, Andreas Kirschning
Universität Hannover
gerald.draeger@oci.uni-hannover.de
andreas.kirschning@oci.uni-hannover.de

37) O. Kanie, F. Barresi, Y. Ding, J. Labbe, A. Otter, L. S. Forsberg, B. Ernst, O. Hindsgaul, *Angew. Chem.* 1995, 107, 2912–2915.

38) J. Bauer, J. Rademann, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 7296–7297.

39) K. Fukase, M. Takashina, Y. Hori, D. Tanaka, K. Tanaka, S. Kusumoto, *Synlett* 2005, 2342–2346.

40) A. Dondoni, A. Marra, A. Massi, *Angew. Chem.* 2005, 117, 1700–1704.

Peptide und Peptidomimetika

◆ Die native chemische Ligation⁴¹⁾ eignet sich auch hervorragend zur konvergenten Synthese von N-Glycanen, in denen Oligosaccharide über eine N-glycosidische Bindung an die Seitenkette eines Asparaginstores gebunden sind.⁴²⁾ Die Strategie beruht auf der chemoselektiven Reaktion eines C-terminalen Pepti-

dylthioesters mit der Thiolgruppe eines N-terminalen Cysteins des zweiten Peptids. Komplexe Peptidylthioester können effizient über Festphasensynthese (solid phase peptide synthesis, SPPS) aufgebaut werden, wobei meist Safety-catch-Linker verwendet werden.⁴¹⁾ Diese sind unter den Bedingungen der SPPS stabil und werden erst am Ende der Synthese aktiviert. Nachteilig ist vor allem bei komplexeren Synthesen, dass die massenspektrometrische Reaktionskontrolle eine zeitintensive Aktivierung/Abspaltung erfordert. Die orthogonale Kombination eines Safety-catch-Linkers auf Sulfonamidbasis mit dem acidolytisch spaltbaren Rink-Amid-Linker löst dieses Problem und ermöglicht somit die rasche Optimierung von Schlüsselreaktionen. Die Synthese des mit einem Heptasaccharid glycosylierten Ribonuclease-B-(30–68)-Fragments gelang nach diesem Verfahren.⁴²⁾

„Split intein-mediated circular ligation of peptides and proteins“, bekannt unter dem Kürzel SICLOPPS, gestattet die kombinatorische intrazelluläre Synthese homodeter Cyclopeptide *in vivo*. Split-Inteine sind ein Sonderfall der selbstspaltenden Proteine: Das N-terminale (I_N) und das C-terminale Intein (I_C) interagieren über nichtkovalente Wechselwirkungen.

Für die Synthese homodeter Cyclopeptide, d. h. über Rückgrat-Amidbindungen verknüpfter Deri-

vate, muss die vorgesehene Sequenz oder der kombinatorische Sequenzpool N-terminal durch einen Cystein- oder Serinrest und C-terminal durch einen Cysteinrest flankiert sein (Abbildung 12; Xaa = beliebige Aminosäure). Das rekombinant als Fusionsprotein hergestellte aktive Intein durchläuft eine Reihe von intramolekularen Reaktionen, an deren Ende das Cyclopeptid gebildet wird.⁴³⁾ Nucleophiler Angriff des Seitenkettenthiois des C-terminalen Cysteins führt zur Bildung eines Thioesters, der seinerseits nucleophil von der N-terminalen Cystein- oder Threoninseitenkette unter Bildung eines heterodeten Cyclopeptids angegriffen wird. Die folgende S/O → N-Acylwanderung generiert letztlich das homodete Cyclopeptid.

Die Attraktivität des Verfahrens liegt einerseits in dem Potential, intrazellulär in kombinatorischer Weise metabolisch stabilere, homodete Cyclopeptide zu synthetisieren, an-

Abb. 11. Markierung und „Scavenging“ von überschüssigen Hydroxygruppen.

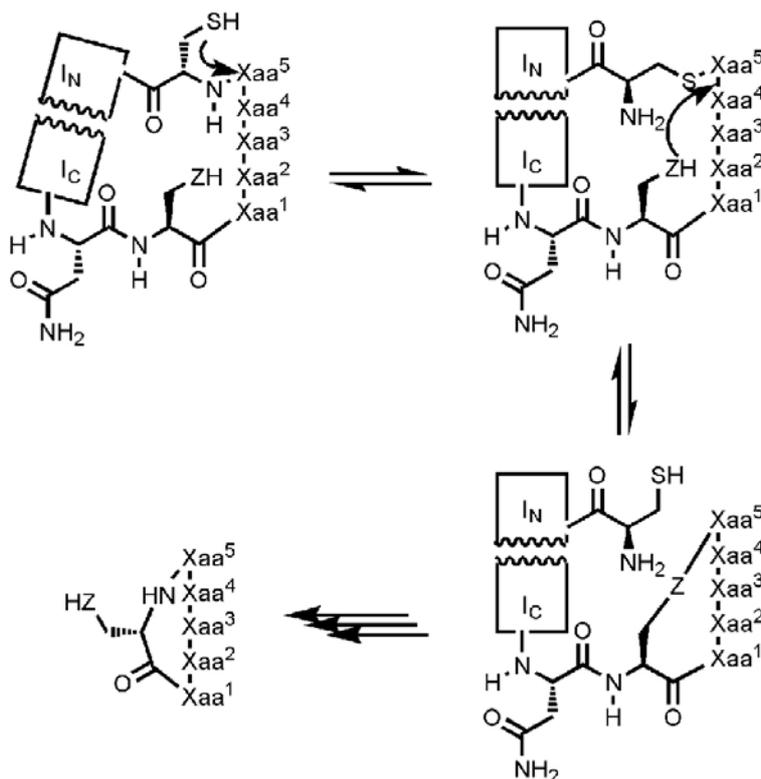


Abb. 12.
Kombinatorische
Synthese homo-
deter Cyclopeptide
in vivo.

dererseits in der Möglichkeit der Kombination mit In-vivo-Testmethoden (two-hybrid systems). So wurden de novo Inhibitoren einer homophilen Protein-Protein-Interaktion identifiziert, die in die Purin-Biosynthese eingreifen.⁴³⁾

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

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

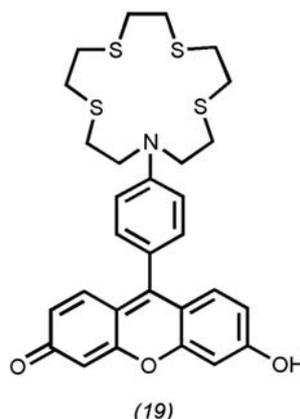
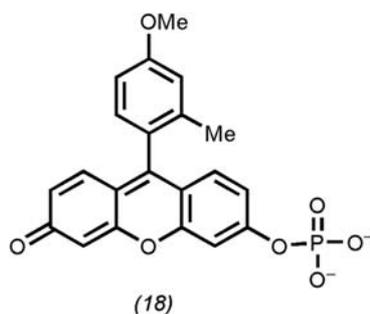
42) S. Mezzano, M. Schaffrath, C. Unverzagt, *Angew. Chem.* 2005, 117, 1677–1681.

43) A. Tavassoli, S. J. Benkovic, *Angew. Chem.* 2005, 117, 2820–2823.

Organische Farbstoffe

◆ Auch 2005 ist das Interesse an neuen Fluoreszenzfarbstoffen für die (Bio)analytik ungebrochen. Dabei spielen wieder Fluorescein- und Pyren-derivate eine herausragende Rolle. So kann etwa (18) für Westernblots eingesetzt werden,⁴⁴⁾ und (19) ist ein Hg^{2+} -Sensor.⁴⁵⁾

Mit (20) lässt sich die extrazelluläre K^+ -Konzentration verfolgen⁴⁶⁾ und mit (21) die Hybridisierung von DNA nachweisen.⁴⁷⁾ Die starke Lumineszenz und der große Stokes-Shift von (22) bleiben auch nach Biokonjugation erhalten.⁴⁸⁾



Ebenfalls durch großen Stokes-Shift, starke Fluoreszenz sowie hohe Stabilität hebt sich das cyclohexylaminsubstituierte Heptamethincyanin (23) von anderen NIR-Farbstoffen ab.⁴⁹⁾

Ein Highlight ist ein Chip mit 24 Farbstoffen, die ihren Farbton in Abhängigkeit vom Analyten ändern. Durch Bildauswertung kann man auch sehr ähnliche Amine mit hoher Empfindlichkeit voneinander unterscheiden.⁵⁰⁾ Das in eine Membran eingebettete, extrem miniaturisierte Und-Gatter (24) besteht aus H^+ - und Na^+ -selektiven Rezeptoren, die über Spacer mit Anthracen verknüpft sind. Das System fluoresziert nur, wenn beide Rezeptoren mit H^+ bzw. Na^+ wechselwirken.⁵¹⁾

Bei Bestrahlung der in den Blüten der Wunderblume *Mirabilis jalapa* enthaltenen Betacyanine und Betaxanthine entstehen durch einen Filtereffekt grün fluoreszierende Muster, mit denen die Pflanze vermutlich ihre Bestäuber anlockt. Dies wäre das erste Beispiel für Kommunikation mit Fluoreszenz bei Pflanzen.⁵²⁾

Uwe Beifuss
Universität Hohenheim
ubeifuss@uni-hohenheim.de

44) M. Kamiya, Y. Urano, N. Ebata, M. Yamamoto, J. Kosuge, T. Nagano, *Angew. Chem.* 2005, 117, 5575–5577.

45) S. Yoon, A. E. Albers, A. P. Wong, C. J. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 16030–16031.

46) S. Nagatoishi, T. Nojima, B. Juskowiak, S. Takenaka, *Angew. Chem.* 2005, 117, 5195–5198.

47) A. Okamoto, K. Tainaka, K. Nishiza, I. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 13128–13129.

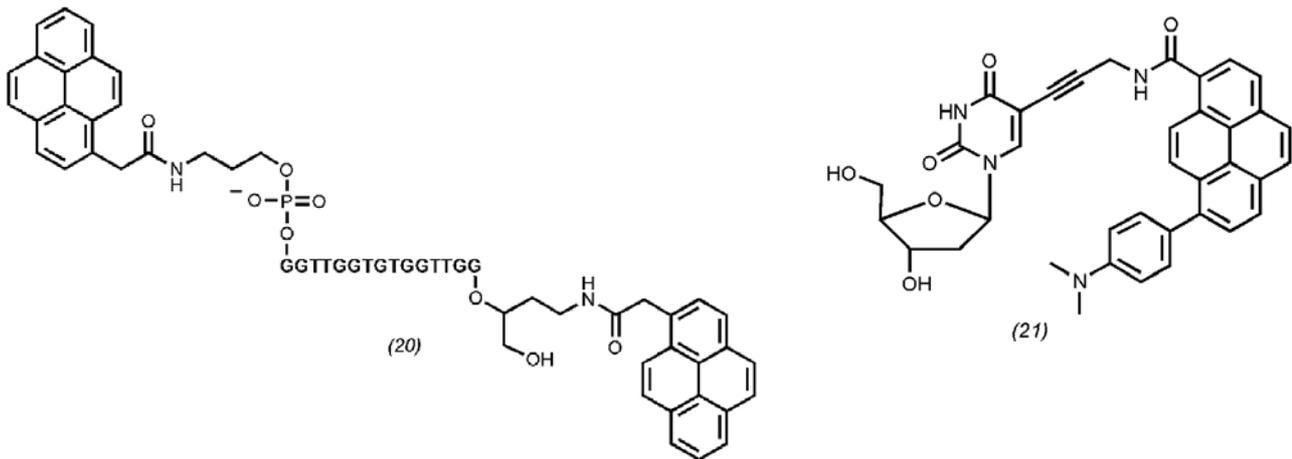
48) G. Ulrich, C. Goze, M. Guardigli, A. Roda, R. Ziessel, *Angew. Chem.* 2005, 117, 3760–3764.

49) X. Peng, F. Song, E. Lu, Y. Wang, W. Zhou, J. Fan, Y. Gao, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 4170–4171.

50) N. A. Rakow, A. Sen, M. C. Janzen, J. B. Ponder, K. S. Suslick, *Angew. Chem.* 2005, 117, 4604–4608.

51) S. Uchiyama, G. D. McClean, K. Iwai, A. P. de Silva, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 8920–8921.

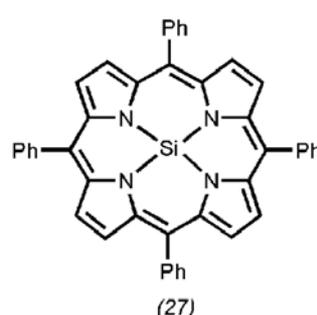
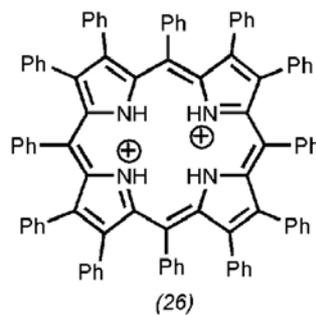
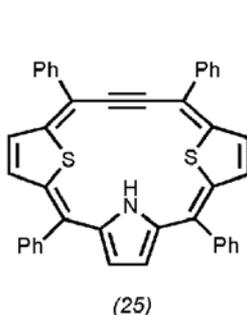
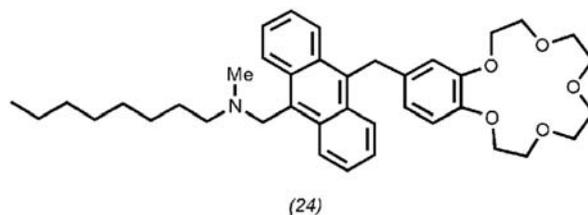
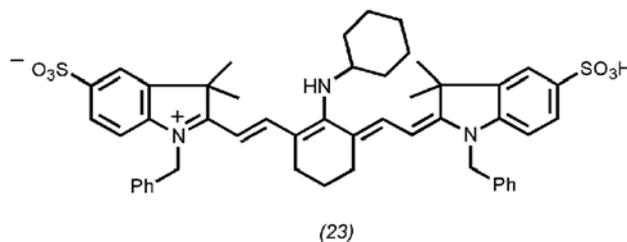
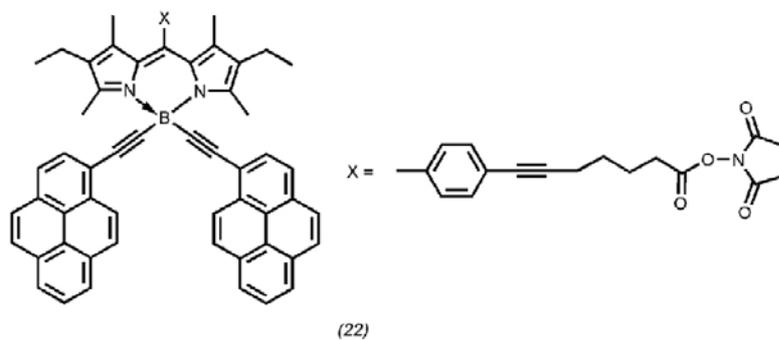
52) F. Gandia-Herrero, F. Garcia-Carmona, J. Escribano, *Nature* 2005, 437, 334.



Porphyrine und andere Pyrrolfarbstoffe

◆ „Exotisch, antiaromatisch und potenziell praktisch“ – dies charakterisiert einige Entwicklungen des Jahres. Während die Suche nach weiteren kontrahierten Porphyrinen das Dithiaethin„porphyrin“ (25) mit [18]Triphyrin(4.1.1)-Tetrapyrrolgerüst hervorbrachte,⁵³⁾ stehen am anderen Ende der Größenskala geordnete selbstaggregierte Nanostrukturen kationischer Porphyrine, z. B. von (26).⁵⁴⁾ Von fundamentaler Bedeutung ist die Darstellung des ersten antiaromatischen Porphyrins mit klassischem (1.1.1.1)-Tetrapyrrolgerüst. Zweielektronenreduktion von $\text{Si}^{\text{IV}}(\text{TPP})\text{Cl}_2$ mit Na/Hg in THF lieferte $\text{Si}(\text{TPP})(\text{THF})_2$ mit gewellter Ringkonformation und der in Formel (27) angegebenen Valenzbindungsstruktur (TPP = Tetraphenylporphyrin).⁵⁵⁾

In praktischer Hinsicht richtet sich das Augenmerk mehr und mehr auf die Darstellung komplexer, katalytisch aktiver Systeme, die mit dynamisch-kombinatorischer Chemie



hergestellt werden. Neuentwicklungen sind durch Metathesereaktionen dargestellte Porphyrinkäfige, die geordnet auf Graphitoberflächen aufgebracht wurden,⁵⁶⁾ während dynamische Disulfidchemie zur Darstellung von Bisporphyrinen mit flexiblen Hohlräumen zwischen den Ringsystemen zum Einsatz kam.⁵⁷⁾

Abb. 13.
2-Methylthio-
pyrimidin als Platt-
form für modulare
Pyrimidinsynthesen.

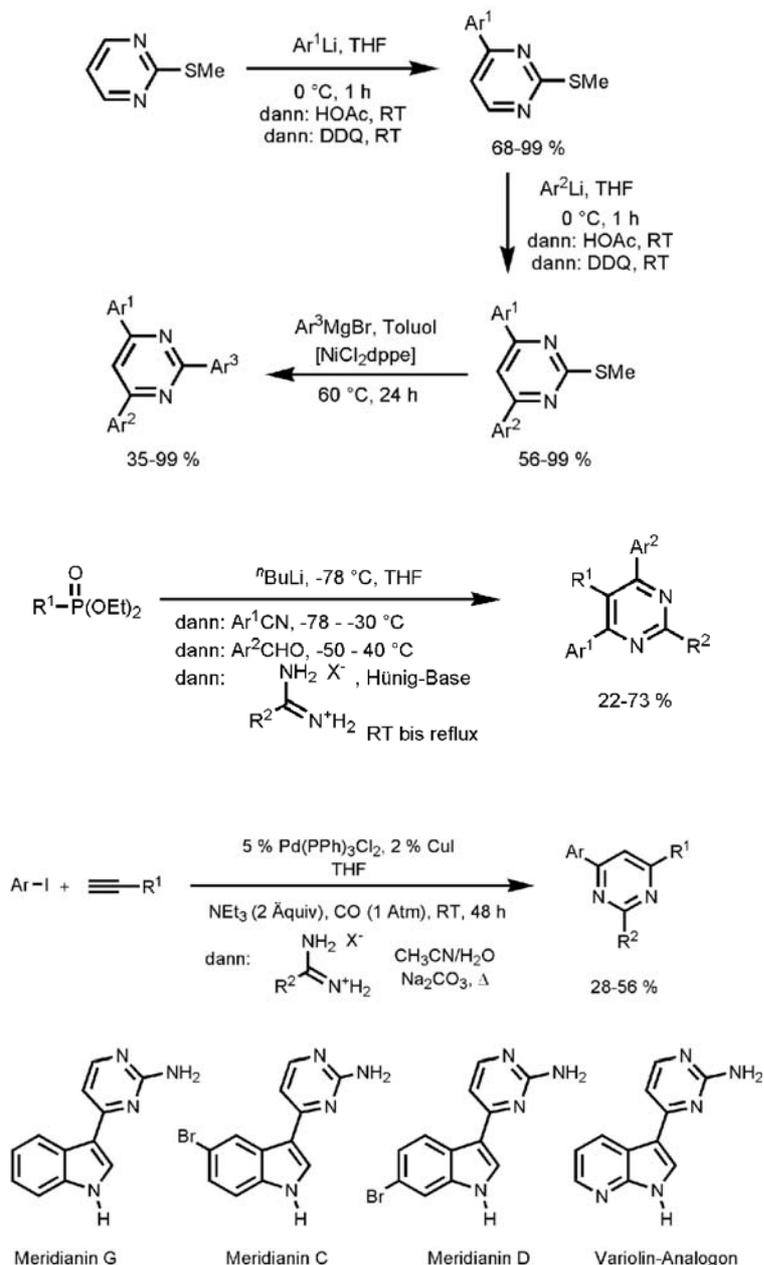
Aus der Kombination von Porphyrinen mit Cavitandgruppen ergeben sich hochselektive halboffene Käfigmoleküle, die reversibel einzelne Kohlenwasserstoffmoleküle wie Methan binden. In Kombination mit Metallen eröffnet dies die Möglichkeit zur Entwicklung von Katalysatoren für selektive Alkanoxidationen.⁵⁸⁾

Abb. 14.
Vierkomponenten-
synthese von tetra-
substituierten
Pyrimidinen.

Mathias O. Senge
Trinity College Dublin, Irland
senge@tcd.ie

- 53) A. Berlicka, L. Latos-Grazynski, T. Lis, *Angew. Chem.* 2005, 117, 5422–5425.
54) R. Harada, T. Kojima, *Chem. Commun.* 2005, 716–718.
55) J. A. Cissell, T. P. Vaid, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 12212–12213.
56) P. C. M. van Gerven, J. A. A. W. Eleman, J. W. Gerritsen, S. Speller, R. J. M. Nolte, A. E. Rowan, *Chem. Commun.* 2005, 3535–3537.
57) A. L. Kieran, S. I. Pascu, T. Jarroson, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* 2005, 1276–1278.
58) J. Nakazawa, J. Hagiwara, M. Mizuki, Y. Shimazaki, F. Tani, Y. Naruta, *Angew. Chem.* 2005, 117, 3810–3812.

Abb. 15.
Vierkomponenten-
synthese von
trisubstituierten
Pyrimidinen, modu-
larer Zugang zu
Meridianinen.



Heterocyclen

◆ Die modulare Synthese wichtiger Heterocyclenklassen ist 2005 zunehmend auf Interesse gestoßen. Am Beispiel der funktionell und pharmazeutisch bedeutsamen Pyrimidine werden diversitätsorientierte Konzepte deutlich. So eignet sich 2-Methylthiopyrimidin als Plattform für die stufenweise Synthese von unsymmetrisch substituierten 2,4,6-Triarylpyrimidinen, deren Fluoreszenz fein eingestellt werden kann (Abbildung 13).⁵⁹⁾

Tetrasubstituierte Pyrimidine sind über eine sequentielle Vierkomponentensynthese gut zugänglich, die

über eine Folge aus Nitriladdition, Horner-Emmons-Olefinierung und abschließender Amidin-Cyclocondensation verläuft (Abbildung 14).⁶⁰⁾

Außerdem erweist sich die Pd-katalysierte carbonylierende Alkinylierung als ausgezeichneter Zugang zu C_3 -Bausteinen, die im Eintopfverfahren zu trisubstituierten Pyrimidinen oder stufenweise zu marinen Naturstoffen der Klasse der Meridianine umgesetzt werden können (Abbildung 15).⁶¹⁾

Funktionelle heterocyclische π -Systeme wie Irie-Schaltermoleküle eignen sich, wie erstmals gezeigt, als lichtsichtbare Liganden zur stereo-

selektiven Cu-katalysierten Cyclopropanierung von Styrol mit Diazoessigester (Abbildung 16).⁶²⁾

Langer und Schreiner⁶³⁾ demonstrieren experimentell und theoretisch, dass 3,5,7,9-Tetraphenylhexaaza(TPH)anthracen- und -acridin als stabile, schwach antiaromatische, zwitterionische 16π -Strukturen mit niedrig liegenden Triplettzuständen angesehen werden müssen (Abbildung 17). Diese Eigenschaft macht die Verbindungen zu vielversprechenden Kandidaten für organische Magnete.

Oligothienoacene (Abbildung 18) könnten als oligomere Hybride aus Polythiophenen und Polyacenen

in molekularelektronischen Bauteilen bei gleichzeitiger Stabilität wesentlich höhere Ladungsträgermobilitäten aufweisen. Matzger et al.⁶⁴⁾ entwickelten eine allgemeinen Synthesestrategie für diese Verbindungsklasse; die strukturelle und elektronische Charakterisierung der Oligothiencene ergab große Ähnlichkeiten mit den Oligothiophenen.

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

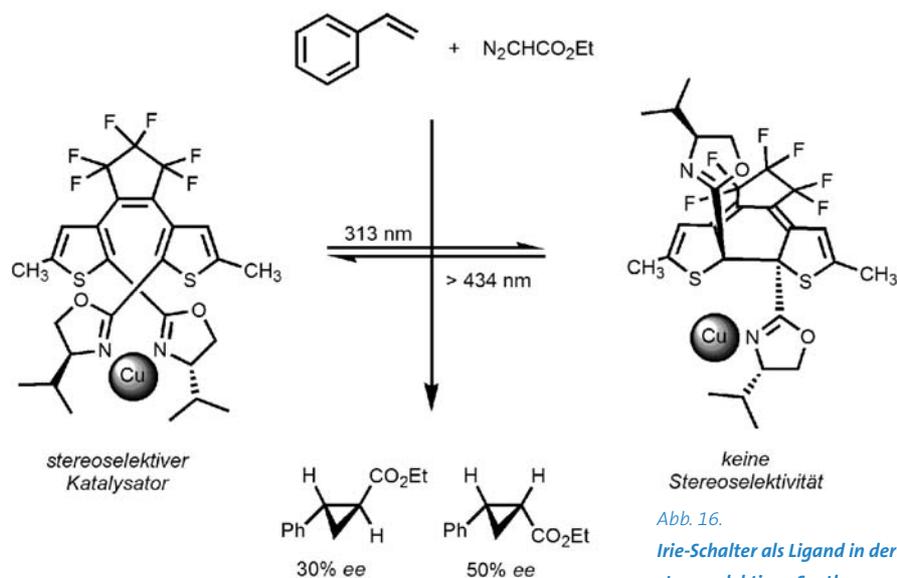


Abb. 16.
Irie-Schalter als Ligand in der stereoselektiven Synthese.

- 59) K. Itami, D. Yamazaki, J. Yoshida, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 15396–15397.
60) A. S. Kiselyov, Tetrahedron Lett. 2005, 46, 1663–1665.
61) A. S. Karpov, E. Merkul, T. Oeser, T. J. J. Müller, Angew. Chem. 2005, 117, 7112–7117.
62) D. Sud, T. B. Norsten, N. R. Branda, Angew. Chem. 2005, 117, 2055–2057.
63) P. Langer, A. Bodtke, N. N. R. Saleh, H. Görls, P. R. Schreiner, Angew. Chem. 2005, 117, 5389–5393.
64) X. Zhang, A. P. Côté, A. J. Matzger, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 10502–10503.

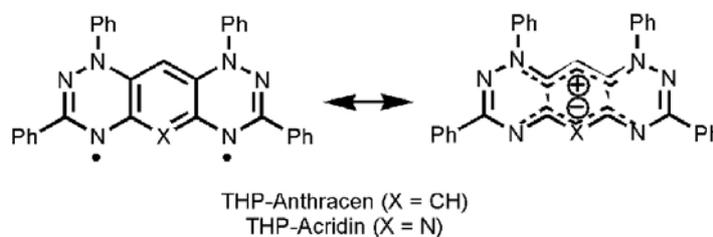


Abb. 17.
THP-Anthracen und -Acridin als stabile, schwach antiaromatische, zwitterionische 16π-Strukturen.

Computational Organic Chemistry

Die Erkenntnis, dass die Struktur des kleinsten Carboniumions, CH_5^+ , als extrem fluktuierend angesehen werden muss, setzt sich nach weiteren theoretischen (Ab-initio-Moleküldynamik) und experimentellen Arbeiten (IR-Spektrum mit freiem Elektronenlaser) durch.⁶⁵⁾ Obwohl 3c-2e-H-C-H-Bindungen auszumachen sind, ist ein statisches Bild mit den berechneten Fluktuationen unvereinbar. Vielmehr fließen die Protonen um das statische C-Atom, wie es unter www.theochem.rub.de/go/ch5p.html visualisiert ist.

Dass die Konjugationsenergie in konjugierten Polyinen nicht null sein kann, liegt zwar auf der Hand, doch sagt Gleichung (1) (G3-Niveau, in $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) zunächst etwas anderes.^{66a)} Der versteckte Fehler liegt in der Vernachlässigung der Hyperkonjugation ($\pi_{\text{C}\equiv\text{C}}\leftrightarrow\sigma_{\text{C}-\text{H}}$ -Wechselwirkung, Gleichung 2),^{66b)} die in Alkinen etwa doppelt so groß ist wie in

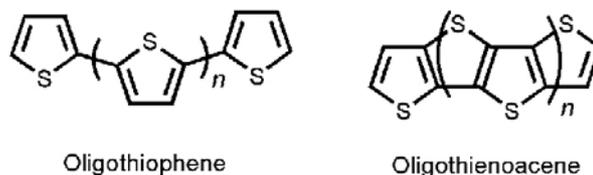


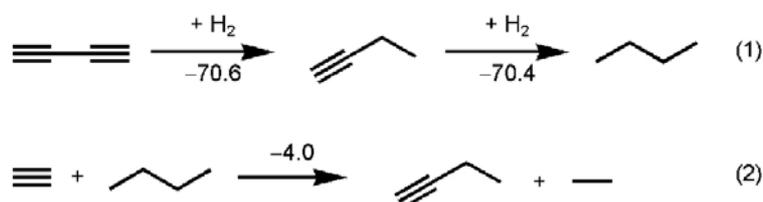
Abb. 18.
Oligothiencene als perfekt rigidisierte Oligothiophene.

Alkenen. Eine detaillierte Betrachtung der elektronischen Wellenfunktion bestätigt unser gewohntes Bild einer beträchtlichen Konjugation in Polyinen.^{66c)}

Eine ganz andere Art der Analyse befasst sich mit organischen Synthesen zwischen 1850 und 2004, deren Querbeziehungen, z. B. Produkte, Massen, Ausbeuten, durch stochastische Gleichungen beschrieben werden können, ganz so, wie man es von der Vernetzung des World Wide Web

oder von Flugplänen her kennt.⁶⁷⁾ Als Grundlage für diese Analyse dienten Millionen von Reaktionen aus der Beilstein-Datenbank, aus der sich, in graphischer Form dargestellt, Knotenpunkte für synthetisch wertvollere Schlüsselverbindungen ergeben. Ein solcher Ansatz könnte sich als wertvoll für die Planung organischer Reaktionen erweisen.

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



- 65) a) O. Asvany, P. Kumar, B. Redlich, I. Hegemann, S. Schlemmer, D. Marx, *Science* 2005, 309, 1219–1222; b) K. C. Thompson, D. L. Crittenden, M. J. T. Jordan, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 4954–4958.
- 66) a) D. W. Rogers, N. Matsunaga, F. J. McLafferty, A. A. Zavitsas, J. F. Liebman, *J. Org. Chem.* 2004, 69, 7143–7147; b) P. D. Jarowski, M. D. Wodrich, C. S. Wannere, P. von R. Schleyer, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 15036–15037; c) D. Cappel, S. Tüllmann, A. Krapp, G. Frenking, *Angew. Chem.* 2005, 117, 3683–3686.
- 67) M. Fialkowski, K. J. M. Bishop, V. A. Chubukov, C. J. Campbell, B. A. Grzybowski, *Angew. Chem.* 2005, 117, 7429–7435.

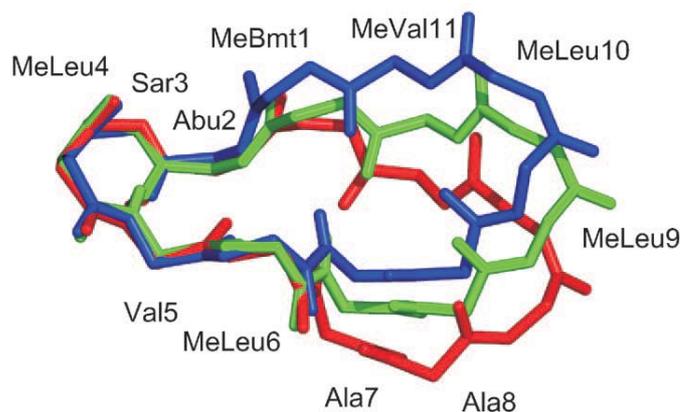


Abb. 19. Vergleich von Strukturbestimmungsmethoden am Beispiel des Peptidrückgrats von Cyclosporin A (rot: Kristallstruktur; grün: NOE-basierte NMR-Struktur; blau: mit RDCs verfeinerte NMR-Struktur). Die Strukturüberlagerung der β -Schleife Abu2-Val5 zeigt abweichende Krümmungen des Peptid-Rückgrats im Bereich Ala7-MeVal11.⁶⁹ (mit freundlicher Genehmigung von Wiley-VCH.)

NMR-Spektroskopie

◆ Im Jahr 2005 fanden die weitreichendsten Entwicklungen in der NMR-Spektroskopie organischer Moleküle bei residualen dipolaren Kopplungen (RDCs) statt. Wie bereits 2003 berichtet und in einem Highlight⁶⁸ zusammengefasst, können RDCs in Proben gemessen werden, deren Moleküle eine partielle Orientierung aufweisen. RDCs enthalten Strukturinformationen über den Abstand zweier Atome und den Winkel zwischen einem Atompaar und dem statischen Magnetfeld.

Im letzten Jahr wurden auf dem Gebiet der RDCs etliche verbesserte Medien zur partiellen Orientierung von Molekülen in organischen Lösungsmitteln entwickelt.⁶⁸ Für die Anwendung von RDCs ist jedoch vor allem interessant, dass nicht mehr Testmoleküle mit bekannten Strukturen bearbeitet werden, sondern RDCs zur Lösung realer Strukturprobleme beitragen. So führt z. B. die Einbeziehung von RDCs bei der Strukturbestimmung von Cyclosporin A zu einer verbesserten Beschreibung der Krümmung des Peptidrückgrats (Abbildung 19).⁶⁹

Die relative Konfiguration eines auf der Basis von NOE-Daten und skalaren Kopplungskonstanten strukturell unterbestimmten Fünfringlactons konnte anhand von RDCs ermittelt werden (Abbildung 20).⁷⁰

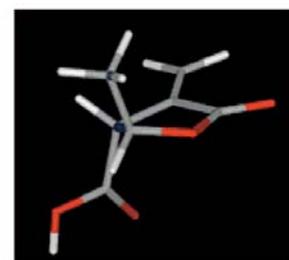
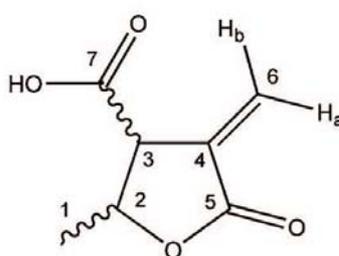


Abb. 20. Die relative Konfiguration von α -Methylen- γ -butyrolacton ist mit skalaren Kopplungen und NOE-Daten nicht eindeutig bestimmbar. Die zusätzliche Auswertung von RDCs zeigt jedoch eine trans-Konfiguration (rechts) an.⁷⁰ (mit freundlicher Genehmigung von Wiley-VCH.)

Somit gelang im Jahr 2005 bei RDCs der Schritt von einer hauptsächlich methodischen NMR-Entwicklung zur Anwendung auf Strukturprobleme.

Ruth Gschwind
Universität Regensburg
ruth.gschwind@
chemie.uni-regensburg.de

68) R. M. Gschwind, *Angew. Chem.* 2005, 117, 4744–4746.

69) J. Klages, C. Neubauer, M. Coles, H. Kessler, B. Luy, *ChemBioChem* 2005, 6, 1672–1678.

70) C. M. Thiele, A. Marx, J. Fischer, M. Biel, A. Giannis, *Angew. Chem.*, im Druck.

Metallorganische Chemie I: Strukturen, Mechanismen

◆ Passend zum Chemienobelpreis 2005 für Yves Chauvin, Richard R. Schrock und Robert H. Grubbs wurde die Existenz eines Ruthenacyclobutans der zweiten Generation NMR-spektroskopisch nachgewiesen (Abbildung 21, oben links).⁷¹

Auf der Suche nach einem Katalysator für die Alkenhydroaminierung gelang mit der oxidativen Addition einer N-H-Bindung an einen Iridium(I)-Komplex ein wichtiger Zwischenschritt (Abbildung 21, oben Mitte).⁷²

Bei der Lanthanocen-katalysierten Hydroaminierung von Dienen ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt eine intramolekulare Protonenübertragung, nicht wie bisher angenommen die [2+2]-Cycloaddi-

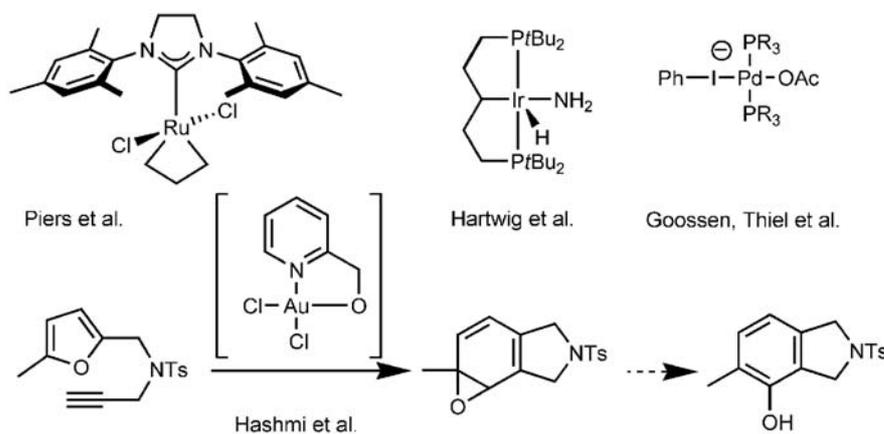


Abb. 21.

Highlights aus der Metallorganischen Chemie: ein NMR-spektroskopisch detektiertes Ruthenacyclobutan, oxidativ addierter Ammoniak an einem elektronenreichen Iridiumkomplex, ein quantenchemisch postuliertes Aryliodid-Palladium-Addukt und ein Arenoxid als Intermediat einer goldkatalysierten Phenolsynthese.

tion der La=N-Einheit mit dem C=C-Fragment.⁷³⁾

Bei palladiumkatalysierten Kupplungen verdichten sich Hinweise auf ein unerwartetes Intermediat oder Vorgleichgewicht. Ein als penta-koordiniertes Palladat(II) interpretiertes Intermediat stellt sich nach quantenchemischen Rechnungen als hypervalenter Iodkomplex heraus. Dieser ist der oxidativen Addition des Palladiums in die C-I-Bindung vorgelagert (Abbildung 21, oben rechts).⁷⁴⁾

In der goldkatalysierten Phenolsynthese aus Furan und Alkin gelang die Anreicherung eines Arenoxid-Intermediates (Abbildung 21, unten).⁷⁵⁾

Bei Brom-Magnesium-Austauschreaktionen schließen Dialkylmagnesiante Li[R₂MgCl] die Lücke zwischen RMgCl und Li[RMgCl₂] auf der gruppentoleranten Seite und Li[MgR₃] sowie LiR auf der reaktiven Seite.⁷⁶⁾

Bernd F. Straub
LMU München

Bernd.F.Straub@cup.uni-muenchen.de

71) P. E. Romero, W. E. Piers, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 5032–5033.

72) J. Zhao, A. S. Goldman, J. F. Hartwig, Science 2005, 307, 1080–1083.

73) S. Tobisch, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 11979–11988.

74) L. J. Goossen, D. Koley, H. L. Hermann, W. Thiel, Organometallics 2005, 24, 2398–2410.

75) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, J. P. Weyrauch, M. Woelfle, W. Frey, J. W. Bats, Angew. Chem. 2005, 117, 2858–2861.

76) A. Krasovskij, B. F. Straub, P. Knochel, Angew. Chem. 2006, 118, 165–169.

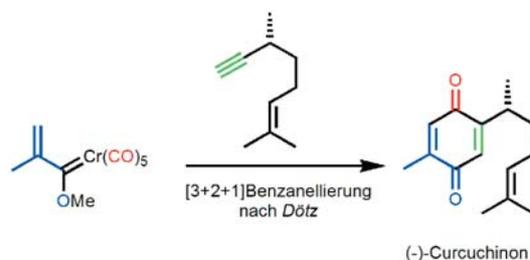
Metallorganische Chemie II: metallgestützte Synthesen

Die Erfolgsgeschichte von Fischer-Carben-Komplexen in der metallorganischen Synthese fand auch 2005 ihre Fortsetzung. So konnten Minatti und Dötz die erste enantio-selektive Totalsynthese des aus dem karibischen Seeschwamm *Pseudoptero-gorgia rigida* isolierten marinen Naturstoffs Curcuchinon über eine vollkommen regioselektive Benzannellierung verwirklichen (Abbildung 22, oben).⁷⁷⁾ Barluenga zeigte innovative Synthesewege zu bislang nicht zugänglichen chiralen Alkynyl-Carben-Komplexen (Abbildung 22, unten). Deren Umsetzung mit Aza-butadienen ergab hoch enantio-selektive Diels-Alder-Reaktionen.⁷⁸⁾

Bei isolierten Iminylrhodium-Komplexen konnte Hartwig eine mechanistisch bedeutsame β-Aryl-

eliminierung nachweisen.⁷⁹⁾ Studien an verwandten Rhodiumamiden zum Stickstofftransfer auf Alkene und Vinylarene lieferten wichtige mechanistische Hinweise, die für Weiterentwicklungen zu katalysierten Hydroaminierungen bedeutsam sein könnten.⁸⁰⁾

Knochel beschrieb einen Zugang zu enantiomerenreinen tertiären Alkoholen (Abbildung 23, oben). Schlüsselschritt ist dabei eine hoch stereospezifische Kupfer(I)-vermittelte allylische Substitution.⁸¹⁾ Die entstehenden Alkene können durch Baeyer-Villiger-Oxidation in die Zielverbindungen überführt werden. Alternativ sind durch Curtius-Umlagerung die analogen Amine zugänglich. Ogoshi und Kurosawa zeigten, dass die Komplexbildung von 2-Allyl-lacetophenon und verwandter Derivate mit Nickel(COD)₂ glatt zu einem η²:η²-Komplex führt (Abbil-



Pseudoptero-gorgia rigida

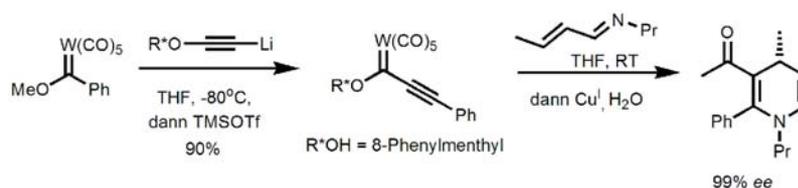


Abb. 22.

Fischer-Carben-Komplexe in der Anwendung.

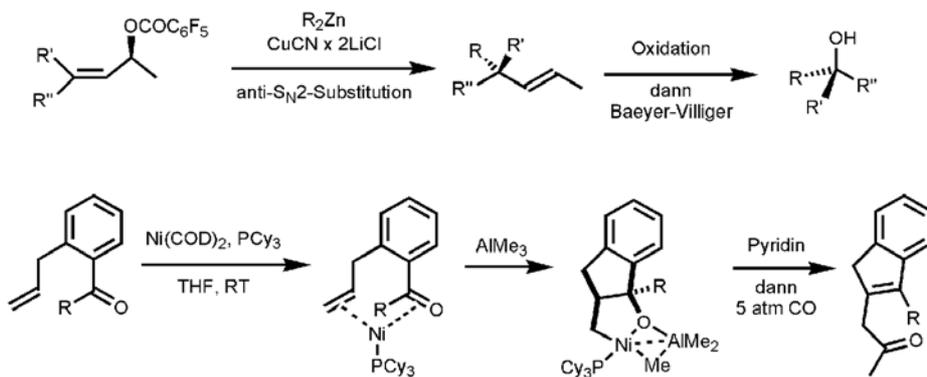


Abb. 23.
Enantiomerenreine
Alkohole und
Carbocyclen durch
Metallpromotoren.

dung 23, unten). Durch Reaktion mit Trimethylaluminium wird ein Nickelhydrobenzofuran erzeugt. Zugabe eines Donorliganden und CO-Überdruck liefert abschließend ein Indenylacetone.⁸²⁾

Kilian Muñiz
Universität Bonn
kmuñiz@uni-bonn.de

Abb. 24.
 α -Fluorierung von
Carbonylverbindungen nach
Jørgensen.^{83b)}

- 77) A. Minatti, K. H. Dötz, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 3745–3748.
78) J. Barluenga, R. B. de la Rúa, D. de Saa, A. Ballesteros, M. Tomás, *Angew. Chem.* 2005, 117, 5061–5063.
79) P. Zhao, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 11618–11619.
80) P. Zhao, C. Krug, *J. F. Hartwig, J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 12066–12073.
81) H. Leuser, S. Perrone, F. Liron, F. F. Kneisel, P. Knochel, *Angew. Chem.* 2005, 117, 4703–4707.
82) S. Ogoshi, M. Ueta, T. Arai, H. Kurosawa, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 112810–12811.

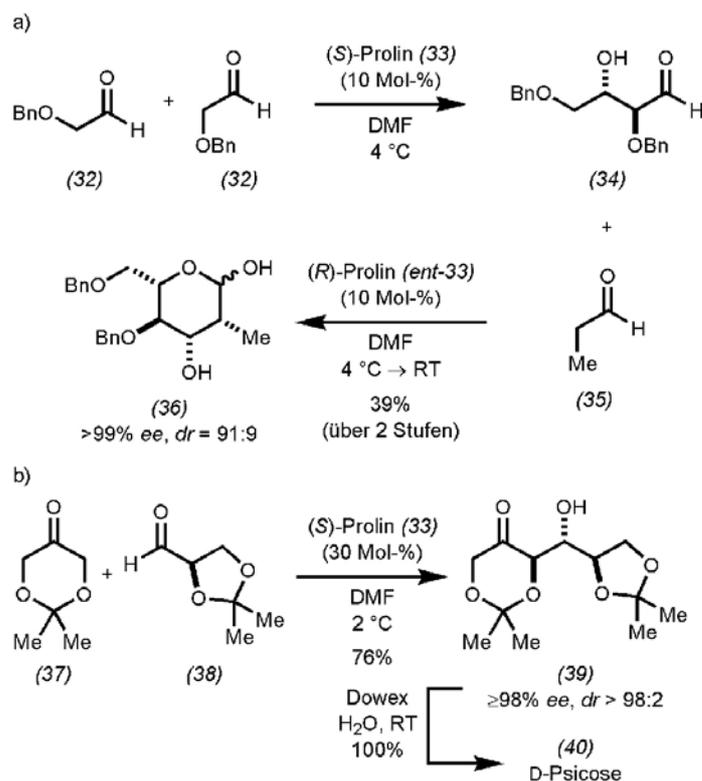
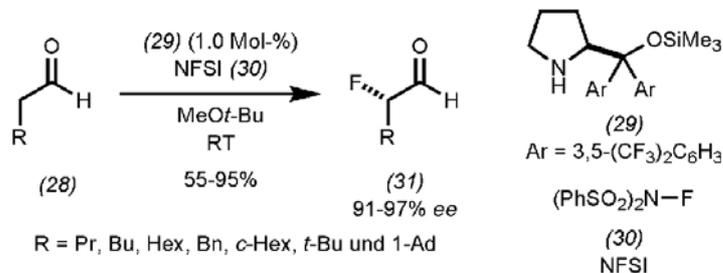
Metallfreie Synthesemethoden

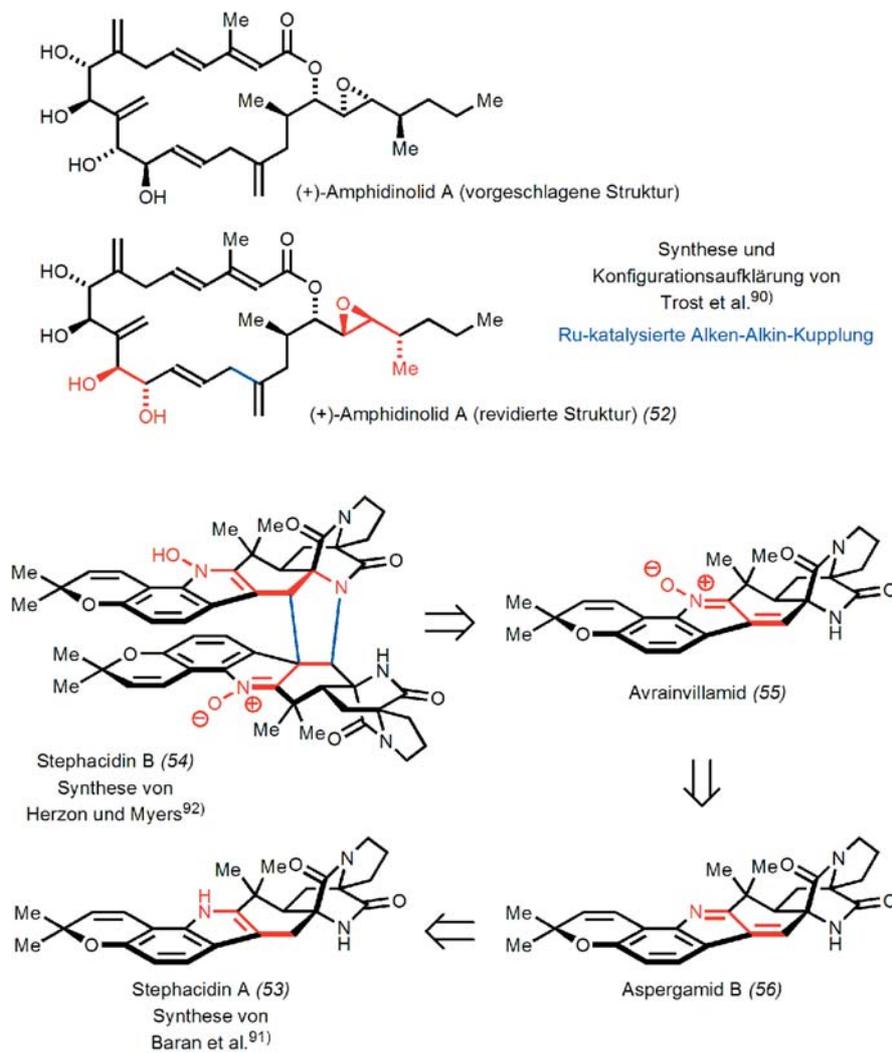
Das Spektrum organokatalytischer Methoden zur C-X- und C-C-Bindungsknüpfung wurde erneut in atemberaubendem Tempo erweitert. Im Blickpunkt stand vor allem die enantioselektive α -Fluorierung von Carbonylverbindungen, für die nahezu zeitgleich mehrere Arbeitsgruppen verwandte Verfahren ausarbeiteten.⁸³⁾ Eines davon ist stellvertretend in Abbildung 24 vorgestellt. So wurden beispielsweise α -fluorierte Aldehyde (31) in Gegenwart des Organokatalysators (29) unter Verwendung von (30) als elektrophiler Fluorquelle aus den Aldehyden (28) mit außerordentlich hoher Enantioselektivität gebildet.^{83b)}

Abb. 25.
Organokatalytische
De-novo-Synthese
von Kohlenhydraten:
a) zweistufig
nach Córdoba^{84a)}
und b) einstufig
nach Enders.^{84b)}

Ein weiterer Meilenstein wurde mit der Entwicklung vollends organokatalytischer De-novo-Synthesen von Kohlenhydraten erreicht.^{84,85)} Zunächst verwirklichte Córdoba erstmals zwei iterative Aldolreaktio-

nen, die durch (S)-Prolin (33) und seinem optischen Antipoden (*ent*-33) katalysiert werden ((32) \rightarrow (34) \rightarrow (36), Abbildung 25a).^{84a)} Bemerkenswert ist vor allem der zweite Teilschritt ((34) + (35) \rightarrow (36)), da die elektrophilen β -Hydroxyaldehyde lange als zu unreaktiv für Enamin-katalysen galten. Enders und Grondal stellten dann sogar eine einstufige organokatalytische Synthese vor.^{84b)} Mit der Natur als Vorbild verwendeten sie analog zur Biosynthese von Kohlenhydraten ein Dihydroxyacetonäquivalent als Synthesebaustein.^{84b,86)} Die gekreuzte Aldolreaktion von (37) und (38) führte zu geschütztem (39) und nach Entschützung zu D-Psicose (40) in nahezu perfekter Diastereo- und Enan-





nen der natürlichen Probe gelang der Strukturbeweis.

Trost et al. berichteten über die Synthese des cytotoxischen Makrolids (+)-Amphidinolid A (52).⁹⁰⁾ Schlüsselschritt dabei ist eine späte (letzter Syntheseschritt!) Ru-katalysierte Alken-Alkin-Kupplung. Die vorgeschlagene Struktur muss revidiert werden: Erst eines der möglichen Diastereomere stimmte in den spektroskopischen Daten mit denen des Naturstoffs überein.

Als letztes Beispiel seien die strukturell faszinierenden, hochkomplexen, cytotoxischen Alkaloide Stephacidin A+B ((53)+(54)) genannt. Da von den Naturstoffen selbst keine Drehwerte bekannt sind, konnten die Synthesen von Baran et al. (Stephacidin A (53)⁹¹⁾ sowie Herzon und Myers (Stephacidin B (54)⁹²⁾ zwar jeweils die relative Konfiguration bestätigen, nicht je-

doch die absolute. Die Tatsache, dass Stephacidin B (54) bereits in Gegenwart von Triethylamin aus Avrainvillamid (55) gebildet wird,⁹²⁾ untermauert auch die Vorschläge zur Biosynthese,⁹³⁾ als weiterer Vorläufer gilt Aspergamid B (56).

Jörg Pietruszka

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
j.pietruszka@fz-juelich.de

88) I. K. Mangion, D. W. C. MacMillan, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 3696–3697.

89) C. Herber, B. Breit, Angew. Chem. 2005, 117, 5401–5402.

90) B. M. Trost, P. E. Harrington, J. D. Chisholm, S. T. Wroblewski, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 13598–13610.

91) P. S. Baran, C. A. Guerrero, N. B. Ambhakar, B. D. Hafensteinner, Angew. Chem. 2005, 117, 612–615.

92) S. B. Herzon, A. G. Myers, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 5342–5344.

93) F. von Nussbaum, Angew. Chem. 2003, 115, 3176–3179.

Naturstoffe

◆ Den ersten Höhepunkt bildete die Strukturaufklärung der zytotoxischen Polytheonamide A und B (IC₅₀ 15 pM, P388) durch Fusetani.⁹⁴⁾ Diese bisher größten nicht-ribosomalen Peptide aus dem ergiebigen Meeresschwamm *Theonella swinhoei* bestehen aus 48 abwechselnd L- und D-konfigurierten Aminosäuren. Achtmal kommt *tert*-Leucin vor. Ebenfalls eine Meisterleistung ist die Aufklärung des Telomerase-Inhibitors Axinelloid A, eines 19-fach sulfatierten Lipopolysaccharids (M_r 4780) aus dem Schwamm *Axinella infundibula*.⁹⁵⁾

Ojika et al. steuerten 2005 den vasokonstriktiven, 66-gliedrigen Rekord-Makrocyclus Zooxanthellamid Cs (57) aus einer Kultur des marinen Dinoflagellaten *Symbiodinium* sp. bei.⁹⁶⁾

Biyouyanagin A (58) aus dem Johanniskraut *Hypericum chinense* inhibiert die Vermehrung von HI-Viren in Lymphozyten bei Konzentrationen von 0,8 µg·mL⁻¹.⁹⁷⁾

Die karibische Hornkoralle *Pseudopterogorgia kallos* ist Quelle des trispiropentacyclischen Diterpenoids Intricaren (59) mit neuartigem Intricaren-Gerüst.⁹⁸⁾ Der marine Actinomycet *Salinispora tropica* liefert Sporolid A (60) als neuartiges, hoch oxygeniertes Makrolid.⁹⁹⁾ In das *Journal Science* schaffte es 2005 die erstmalige Charakterisierung des Sexualpheromons Blattellachinon (61) der weiblichen Deutschen Schabe *Blattella germanica*. Belädt man Filterpapier mit 10 bis 100 ng des Lockstoffs, so reagieren 60 % der Männchen.¹⁰⁰⁾

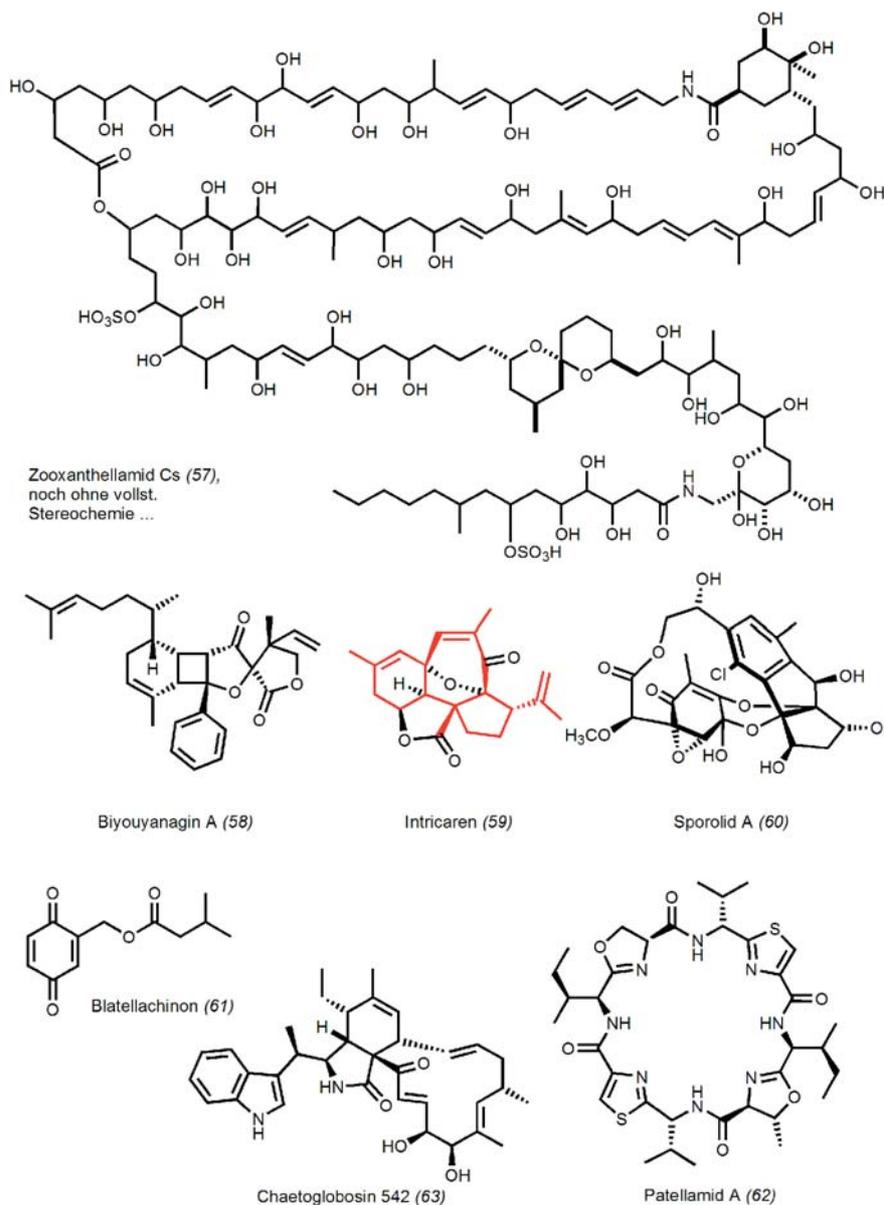
Ein Durchbruch gelang Schmidt et al.: Sie identifizierten im Genom des cyanobakteriellen Symbionten *Prochloron didemni* der Ascidie *Lissoclinum patella* die Biosynthesegene der Patellamide. Heterologe Expression des aus sieben Genen bestehenden *pat*-Genclusters in *E. coli* führte in der Tat zur Bildung von Patellamid A (62).¹⁰¹⁾

Sekundärmetabolismus lässt sich auch auf chemisch-genetische Weise beeinflussen. Erst die Fermentation

des vom Schwamm *Raphidophlus juniperina* isolierten Pilzes *Phomopsis asparagi* in Anwesenheit des Naturstoffs Jasplakinolid ($50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) induzierte die Bildung des vorher unbekanntes Chaetoglobosin 542 (63).¹⁰²

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

- 94) T. Hamada, S. Matsunaga, G. Yano, N. Fusetani, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 110–118.
- 95) K. Warabi, T. Hamada, Y. Nakao, S. Matsunaga, H. Hirota, R. W. M. van Soest, N. Fusetani, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 13262–13270.
- 96) K. Onodera, H. Nakamura, Y. Oba, Y. Ohizumi, M. Ojika, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 10406–10411.
- 97) N. Tanaka, M. Okasaka, Y. Ishimaru, Y. Takashi, M. Sato, M. Okamoto, T. Oshikawa, S. U. Ahmed, L. M. Consentino, K.-H. Lee, *Org. Lett.* 2005, 7, 2997–2999.
- 98) J. Marrero, A. D. Rodríguez, C. L. Barnes, *Org. Lett.* 2005, 7, 1877–1880.
- 99) G. O. Buchanan, P. G. Williams, R. H. Felling, C. A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, *Org. Lett.* 2005, 7, 2731–2734.
- 100) S. Nojima, C. Schal, F. X. Webster, R. G. Santangelo, W. L. Roelofs, *Science* 2005, 307, 1104–1106.
- 101) E. W. Schmidt, J. T. Nelson, D. A. Rasko, S. Sudek, J. A. Eisen, M. G. Haygood, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005, 102, 7315–7320.
- 102) O. E. Christian, J. Compton, K. R. Christian, S. L. Mooberry, F. A. Valeriote, P. Crews, *J. Nat. Prod.* 2005, 68, 1592–1597.



Biosynthese

◆ Mit dem Antibiotikum Plectasin wurde erstmals aus einem Pilz ein Defensin isoliert.¹⁰³ Ferner wurden die Biosynthesegene des nach Prozessierung 40mer-Peptids in *Aspergillus oryzae* heterolog exprimiert und dessen Konformation NMR-spektroskopisch bestimmt. Die antibiotischen Eigenschaften von Plectasin wurden an einer Vielzahl von pathogenen Mikroorganismen getestet und die Ergebnisse mit einer pharmakokinetischen Studie in Mausmodellen untermauert. Diese Arbeit zielt auf die Anwendung der ribosomal synthetisierten Defensi-

ne als mögliche Alternative zu bisher eingesetzten Antibiotika.

Mit bekannten Acyldepsipeptiden und deren Analoga ließ sich eine bakterielle Protease (ClpP) mit ähnlicher Funktion wie das Proteasom stören. Diese antibakteriellen Aktivitäten sowie die Ergebnisse von In-vivo-Mausexperimente machen diese Peptide zu vielversprechenden Kandidaten für die weitere Entwicklung als Antibiotika.¹⁰⁴

Die im vorigen Abschnitt erwähnte Biosynthese von Patellamid A (62)¹⁰⁵ im Cyanobakterium *Prochloron spp.* ist in Abbildung 27 gezeigt. Die ursprünglich vermutete nicht-ribosomale Peptidsynthese, die

ebenfalls möglich erschien, wurde nicht bestätigt. Die Herkunft von Patellamid aus dem Cyanobakterium wurde durch eine unabhängige Arbeit bestätigt.¹⁰⁶

Die Röntgenstrukturanalyse einer Tryptophan-7-halogenase (PrnA) des Pyrrolnitrin-Produzenten *Pseudomonas fluorescens* führte zu neuen Erkenntnissen über die Biosynthese von halogenierten Arenen aus natürlichen Quellen.¹⁰⁷ Nach einem flavin- und sauerstoffabhängigen Mechanismus findet die Halogenierung von Tryptophan statt. Die Autoren schlagen Hypochlorige Säure HOCl als halogenierendes Agens vor. Sie erreicht durch einen 10 Å langen Kanal

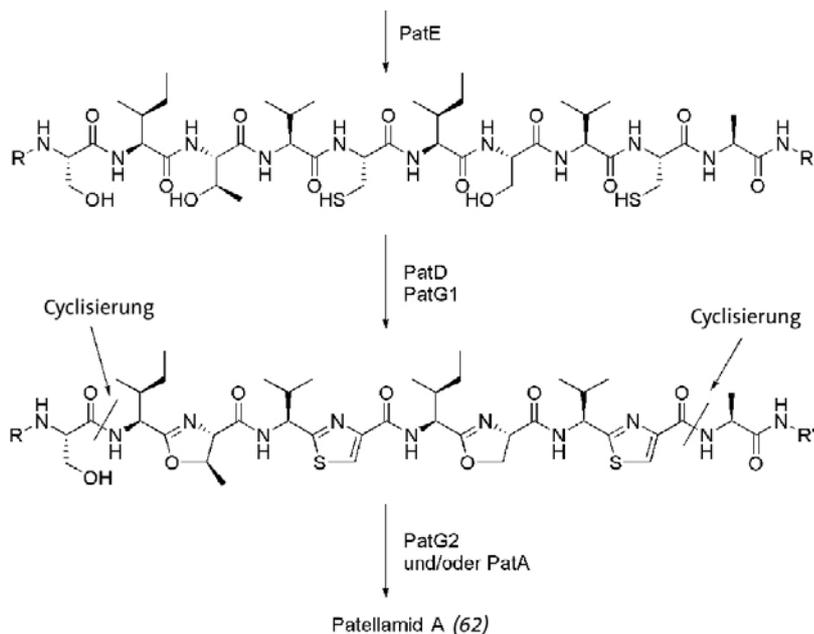


Abb. 27. im Protein das Substrat und halogeniert dort regioselektiv.
 Vorgeschlagerener Biosyntheseweg zu Patellamid A.¹⁰⁵⁾
 Roderich Süßmuth
 TU Berlin
 suessmuth@chem.tu-berlin.de

- 103) P. H. Mygind, R. L. Fischer, K. M. Schnorr, M. T. Hansen, C. P. Sonksen, S. Ludvigsen, D. Raventos, S. Buskov, B. Christensen, L. De Maria, O. Taboureau, D. Yaver, S. G. Elvig-Jorgensen, M. V. Sorensen, B. E. Christensen, S. Kjaerulff, N. Fridmodt-Moller, R. I. Lehrer, M. Zasloff, H. H. Kristensen, *Nature* 2005, 437, 975–980.
- 104) H. Brötz-Oesterhelt, D. Beyer, H. P. Kroll, R. Endermann, C. Ladel, W. Schroeder, B. Hinzen, S. Raddatz, H. Paulsen, K. Henninger, J. E. Bandow, H. G. Sahl, H. Labischinski, *Nature Medicine* 2005, 11, 1082–1087
- 105) = Lit. 101).
- 106) P. F. Long, W. C. Dunlap, C. N. Battershill, M. Jaspars, *ChemBioChem* 2005, 6, 1760–1765.
- 107) C. Dong S. Flecks, S. Unversucht, C. Haupt, K. H. van Pee, J. H. Naismith, *Science* 2005, 309, 2216–2219.



Stefan Bräse studierte Chemie an der Universität Göttingen (Armin de Meijere), war Postdoc in Uppsala (Jan Bäckvall) und La Jolla (K. C. Nicolaou), habilitierte sich an der RWTH Aachen (Dieter Enders) und ist seit 2001 Professor für organische Chemie (erst in Bonn und seit 2003 in Karlsruhe). Seine Forschungsinteressen gelten der Festphasensynthese, der asymmetrischen Katalyse und Naturstoff-Totalsynthesen.

Enzyme in der organischen Synthese

◆ Hydrolasen sind die Enzyme mit den meisten Einsatzfeldern, und immer noch werden neue Anwendungen und spannende Eigenschaften entdeckt.

Die Gruppe um Kazlauskas¹⁰⁸⁾ publizierte die Subtilisin-katalysierte Racematspaltung von N-Acylarylsulfonamiden, die auch als chirale Auxiliare in der Synthese enantiomerenreiner Amine und Aminosäuren dienen. Die Spaltung gelingt im präparativen Maßstab mit *ee*-Werten von bis zu 99% (Abbildung 28). Zur Vorhersage der Präferenz des Subtilisins für ein bestimmtes Enantiomer der Sulfonamide und sekundäre Alkohole dient nun ein Modell, das die unterschiedliche Solvatisierung der Substrate im organischen und wässrigen Milieu mit einbezieht.^{108,109)}

Die Synthese von Valrubicin – ein weniger toxisches Derivat des Krebsmittels Doxorubicin – im präparativen Maßstab gelang Cotterill und Rich¹¹⁰⁾ mit einer chemoenzymatischen Reaktionsfolge in 79% Ausbeute (Abbildung 29). Die lipasekatalysierte regioselektive Veresterung von N-Trifluor-

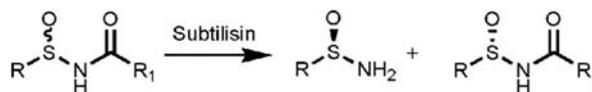


Abb. 28. Subtilisin-katalysierte Racematspaltung.

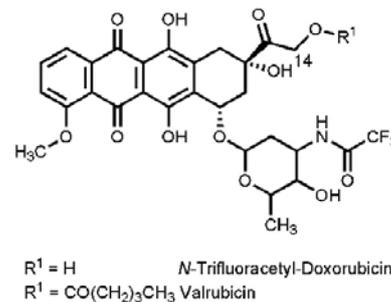


Abb. 29. Anthracyclinantibiotika mit verringerter Kardiotoxizität, durch chemoenzymatische Synthese zugänglich.

acetyl-Doxorubicin bildet dabei den Schlüsselschritt; dies erspart den Einsatz von Schutzgruppen. 60 weitere Doxorubicin-C-14-Ester wurden über diesen Weg synthetisiert. Die verwendete immobilisierte *Candida-antarctica*-Lipase bietet die Möglichkeit einer kontinuierlichen Produktion in einem Festbettreaktor-Verfahren.

Ferrer et al.¹¹¹⁾ haben in einem Metagenomansatz Esterasen mit bemerkenswerten Substratspezifitäten aus Tiefseegebieten identifiziert. Eine dieser Esterasen zeigt eine erstaunliche Eigenschaft: Sie hat drei Bindungstaschen mit unterschiedlichen biokatalytischen Aktivitäten, wie Studien mit Punktmutationen ergaben. Die Tertiär- und Quartärstruktur dieses Enzyms passt sich den äußeren Bedingungen an. Dies legt nahe, dass aus Extrembiotopen eine erhebliche Menge neuer Biodiversität zu erwarten ist.

Philippe Bisel, Michael Müller
 Universität Freiburg
 michael.mueller@pharmazie.uni-freiburg.de

- 108) C. K. Saville, V. P. Magloire, R. J. Kazlauskas, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 2104–2113.
- 109) C. K. Saville, R. J. Kazlauskas, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 12228–12229.
- 110) I. C. Cotterill, J. O. Rich, *Org. Proc. Res. Dev.* 2005, 9, 818–821.
- 111) M. Ferrer, O. V. Golyshina, T. N. Chernikova, A. N. Khachane, V. A. P. Martins dos Santos, M. M. Yakimov, K. N. Timmis, P. N. Golyshin, *Chemistry & Biology* 2005, 12, 895–904.

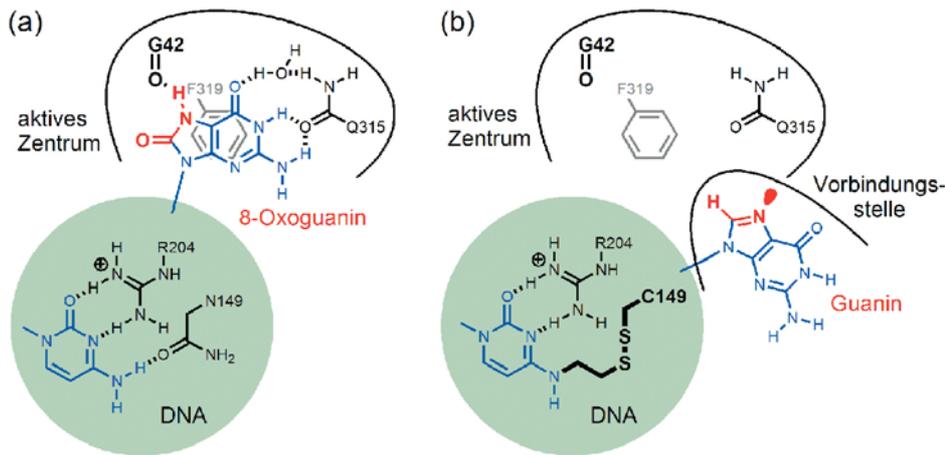


Abb. 30.

Bindung von DNA
a) mit 8-Oxoguanin
an eine inaktive
Mutante (K249Q)
von hOGG1 und
b) mit Guanin an
eine mit dem Partner-
Cytosin kovalent
verbrückten
Mutante (N149C).

Enzymmechanismen und -modelle, Proteine und ihre Funktionen

◆ „DNA base flipping“ – das „Herausklappen von Nucleobasen aus der DNA-Doppelhelix – ist essentiell für die Wirkung von DNA-Methyltransferasen und DNA-Glycosylasen. Über diesen Mechanismus erhalten die Enzyme Zugang zu ihren Zielbasen, die normalerweise in der Doppelhelix verborgen sind.¹¹²⁾ Die Enzyme sollen dabei auf der DNA entlang gleiten oder hüpfen und es stellt sich die Frage, ob sie bei der Suche nach ihren Zielpositionen base flipping benutzen. Antworten auf diese Frage gaben nun Kristallstrukturanalysen der DNA-Methyltransferase Dam aus dem Bakteriophagen T4¹¹³⁾ und der 8-Oxoguanin-DNA-Glycosylase I hOGG1¹¹⁴⁾ im Komplex mit nicht spezifischer DNA.

Dam bindet das Zieladenin der GATC-Erkennungssequenz in einer extrahelicalen Konformation, während im Komplex mit nicht spezifischer DNA kein base flipping auftritt. Ganz anders verhält sich das DNA-Reparaturenzym hOGG1 (Abbildung 30). Im spezifischen Komplex ist die geschädigte Zielbase 8-Oxoguanin im aktiven Zentrum platziert, Guanin dagegen befindet sich im nicht spezifischen Komplex in einer Verbindungsstelle. Dieses Ergebnis und eine berechnete ca. 10^5 -fache Präferenz für 8-Oxoguanin im aktiven Zentrum deuten daraufhin, dass hOGG1 kontinuierlich

ches base flipping beim Scannen der DNA einsetzt.

DNA base flipping kann aber auch durch Bindung kleiner synthetischer Moleküle an Basenfehlpaarungen bewirkt werden.¹¹⁵⁾ Zwei Naphthyridin-8-Azachinolon-Konjugate binden spezifisch an A/A-Fehlpaarungen in CAG-Wiederholungen und klappen zwei Cytosinreste aus der Helix heraus (Abbildung 31).¹¹⁶⁾

Elmar Weinhold

RWTH Aachen

elmar.weinhold@oc.rwth-aachen.de

112) X. Cheng, R. J. Roberts, *Nucleic Acids Res.* 2001, 29, 3784–3795.

113) J. R. Horton, K. Liebert, S. Hattman, A. Jeltsch, X. Cheng, *Cell* 2005, 121, 349–361.

114) A. Banerjee, W. Yang, M. Karplus, G. L. Verdine, *Nature* 2005, 434, 612–618.

115) A. David, N. Bleimling, C. Beuck, J.-M. Lehn, E. Weinhold, M.-P. Teulade-Fichou, *ChemBioChem* 2003, 4, 1326–1331.

116) K. Nakatani, S. Hagihara, Y. Goto, A. Kobori, M. Hagihara, G. Hayashi, M. Kyo, M. Nomura, M. Mishima, C. Kojima, *Nature Chem. Biol.* 2005, 1, 39–43.

Ribozyme und Desoxyribozyme

◆ RNA und DNA sind in der Lage, weit mehr chemische Reaktionen zu katalysieren als nur die Spaltung von Internucleotidbindungen. 2005 konnte erstmals die Kristallstruktur eines Ribozyms aufgeklärt werden, das die Knüpfung von C-C-Bindungen durch Diels-Alder-Reaktion zwischen Anthracen-Dienen und Maleimid-Dienophilen katalysiert.¹¹⁷⁾ Die Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung mit

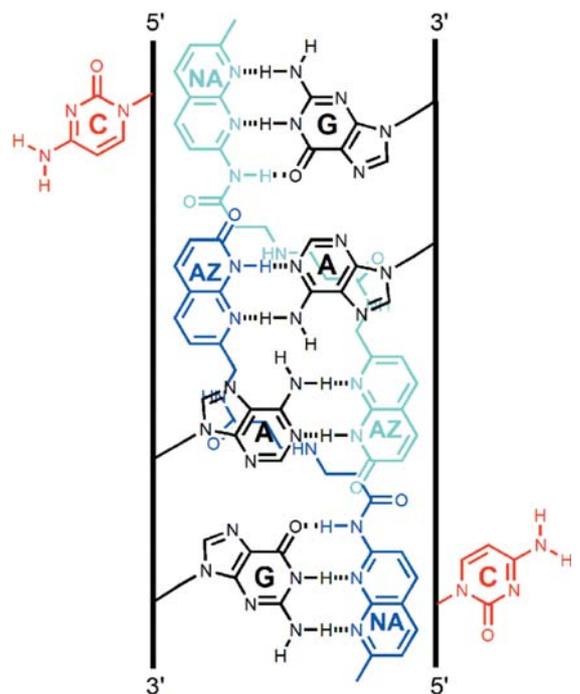


Abb. 31.

Bindung von zwei
Naphthyridin(NA)-
8-Azachinolon(AZ)-
Konjugaten an
CAG-Wiederholungen.

denen aus Mutationsanalyse, chemischer und enzymatischer Kartierung sowie Substratspezifitätsuntersuchungen.¹¹⁸⁾ Unerwartet (und untypisch für Ribozyme) wurde eine präformierte katalytische Tasche gefunden, deren Form sich bei Bindung der Substrate oder Produkte kaum ändert. Die Struktur des Ribozyms ist durch einen komplizierten, verschränkten Pseudoknoten gekennzeichnet und ähnelt dem griechischen Buchstaben λ (Abbildung 32). Die strukturelle Charakterisierung des aktiven Zentrums legt nahe, dass die nahezu perfekte Formkomplementarität der katalytischen Tasche zum Übergangszustand der

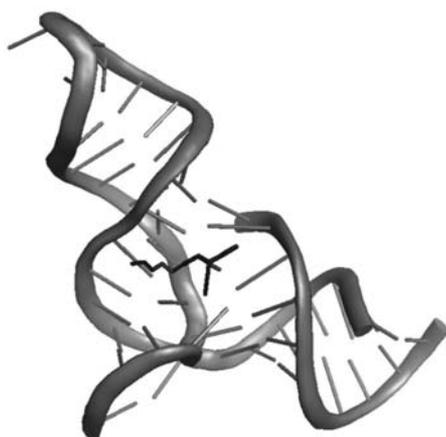
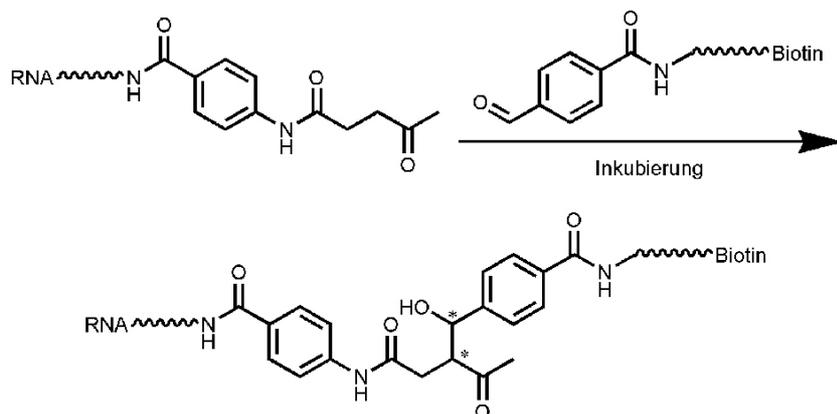


Abb. 32. λ -förmige Architektur (links) und präformierte Bindungstasche (rechts) des Diels-Alder-Ribozyms.¹¹⁷⁾ Grau: RNA; Schwarz: Diels-Alder-Produkt.

Reaktion eine wesentliche Rolle für die Katalyse der Reaktion spielt. Hydrophobe Interaktionen, Stacking sowie ein filigranes Netz von Wasserstoffbrücken sind bedeutsam für die Bildung der Struktur und die Interaktion mit den Substraten. Der Strukturvergleich mit Proteinen ähnlicher Funktion zeigt überraschenderweise eine sehr ähnliche Architektur der katalytischen Taschen und impliziert, dass RNA trotz ihres viel kleineren Arsenal an funktionellen Gruppen ähnliche katalytische Strategien und Prinzipien wie Proteine nutzen kann.

Während die biologische Bedeutung der Diels-Alder-Reaktion noch immer umstritten ist, sind Aldolreaktionen an wichtigen biochemischen Stoffwechselwegen beteiligt, und auch für eine präbiotische RNA-Welt und die Evolution des Lebens könnten Aldolreaktionen, beispielsweise zur Synthese von Zuckern, von zentraler Bedeutung sein.

Abb. 33. Ribozymkatalysierte Aldolreaktion.



Fusz et al. konnten nun aus einer kombinatorischen RNA-Bibliothek ein Ribozym identifizieren, das eine Aldolreaktion zwischen einem (RNA-gekuppelten) Keton und einem (biotinylierten) Aldehyd ca. 4000-fach beschleunigt (Abbildung 33).¹¹⁹⁾ Das Ribozym benötigt zur Katalyse Zinkionen. Dies ist eine Parallele zu Typ-II-Aldolasen – also Proteinen – und legt einen ähnlichen Mechanismus der Aktivierung nahe.

Weitere Entwicklungen sind ein katalytisches DNA-Molekül, das photochemisch einen DNA-Reparaturprozess katalysiert¹²⁰⁾ sowie Anwendungen von Ribozymen in der Entwicklung mehrstufiger Sensorkaskaden.¹²¹⁾

Andres Jäschke
Universität Heidelberg
jaeschke@uni-hd.de

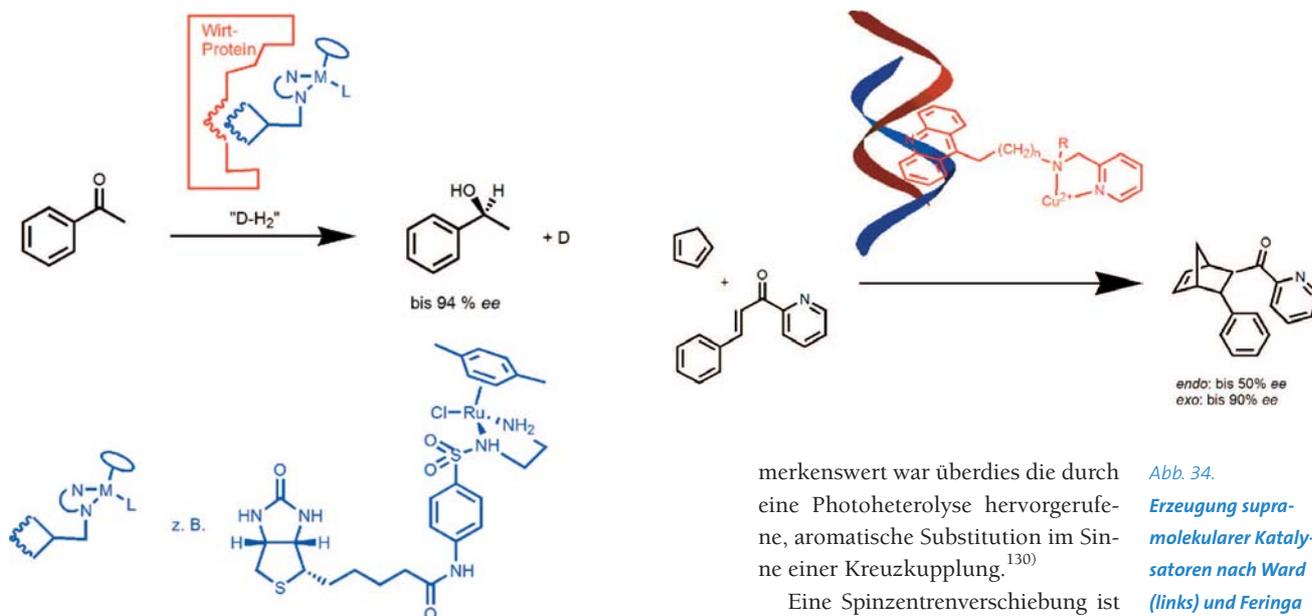
- 117) A. Serganov, S. Keiper, L. Malinina, V. Tereshko, E. Skripkin, C. Höbartner, A. Polonskaia, A. T. Phan, R. Wombacher, R. Micura, Z. Dauter, A. Jäschke, D. J. Patel, *Nature Struct. Mol. Biol.* 2005, 12, 218–224.
118) S. Keiper, D. Bebenroth, B. Seelig, E. Westhof, A. Jäschke, *Chem. Biol.* 2004, 11, 1217–1227.
119) S. Fusz, A. Eisenführ, S. G. Srivatsan, A. Heckel, M. Famulok, *Chem. Biol.* 2005, 12, 941–950.
120) D. J. Chinnapen, D. Sen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, 101, 65–69.
121) R. Penchovsky, R. R. Breaker, *Nature Biotechnol.* 2005, 11, 1424–1433.

Supramolekulare Chemie, molekulare Erkennung

◆ Enzyme und Ribozyme beeinflussen chemische Reaktionen effektiv und effizient und führen mit hohen Umsatzzahlen und hoher Selektivität zum Produkt. Kürzlich wurden nun Arbeiten publiziert, in denen sowohl einfache Enzyme als auch Oligonucleotide als Informationsträger dienen, um asymmetrische Synthesen mit supramolekularen Katalysatoren, die wie künstliche Enzyme wirken, durchzuführen.

Die Arbeitsgruppe von Ward nutzt das Avidin/Biotin- und Streptavidin/Biotin-System, um solche Katalysatoren zu erzeugen. Hierbei werden metallorganische Verbindungen an Biotin gebunden, das wiederum von Avidin oder Streptavidin erkannt und gebunden wird (Abbildung 34, links). Das erhaltene Aggregat wird als Katalysator für Wasserstofftransferreaktionen eingesetzt, und man erreicht bei der Reduktion von Acetophenon Enantioselektivitäten bis zu 94% *ee* bei 92% Umsatz.¹²²⁾

Einen verwandten supramolekularen Ansatz verfolgen Roelfes und Feringa, die jedoch nicht Proteine, sondern DNA als chirale Template verwenden (Abbildung 34, rechts). Sie bezeichnen die mit DNA erhaltenen künstlichen Katalysatoren als „DNAzyme“. Bei diesen Arbeiten wird eine Chelateinheit, die z. B. Kupfer(II)-Ionen komplexiert, an eine 9-Aminoacridin-Einheit gebunden, die in DNA-Stränge intercalieren



kann. Der supramolekulare, in die DNA intercalierte Kupfer(II)-Komplex dient als Katalysator für eine Diels-Alder Reaktion und führt in hoher *endo*-Selektivität mit bis zu 59% *ee* zum Cycloadditionsprodukt. Das *exo*-Unterschussisomer kann in bis zu 90% *ee* erhalten werden.¹²³⁾

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

Synthese von (–)-Littoralison (47) aus dem Vorläufer (49)⁸⁸⁾ (Bn = Benzyl) durch eine [2+2]-Photocycloaddition sowie die Synthese des Dictyodendrins B mit einer [6 π]-Cyclisierung als Schlüsselschritt.¹²⁷⁾

Auf dem Gebiet des photoinduzierten Elektronentransfers fielen Studien zur chiralen Erkennung¹²⁸⁾ und zu einer enantioselektiven katalytischen Photoreaktion¹²⁹⁾ auf. Be-

merkenswert war überdies die durch eine Photoheterolyse hervorgerufene, aromatische Substitution im Sinne einer Kreuzkupplung.¹³⁰⁾

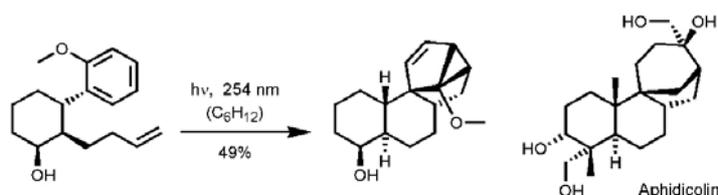
Eine Spinzentrenverschiebung ist der Schlüssel zum stereoselektiven Aufbau von Cyclopropanen des Typs (67). Dabei kommt es nach photochemischer Anregung des aromatischen Ketons (65) zu einer diastereotopos-differenzierenden H-Abstraktion, in deren Folge durch Eliminierung von *para*-Toluolsulfonsäure (HOTs) das Diradikal (66) entsteht.¹³¹⁾

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

Abb. 34.
Erzeugung supra-
molekularer Kataly-
satoren nach Ward
(links) und Feringa
(rechts).

122) a) C. Letondor, N. Humbert, T. R. Ward, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2005, 102, 4683–4687; b) T. R. Ward, Chem. Eur. J. 2005, 11, 3798–3804.

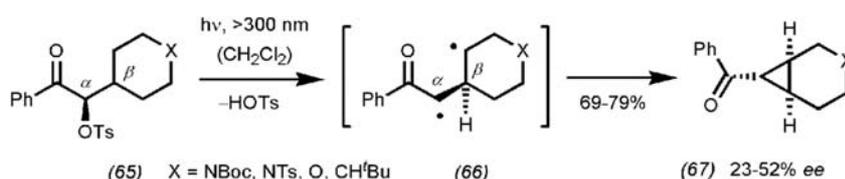
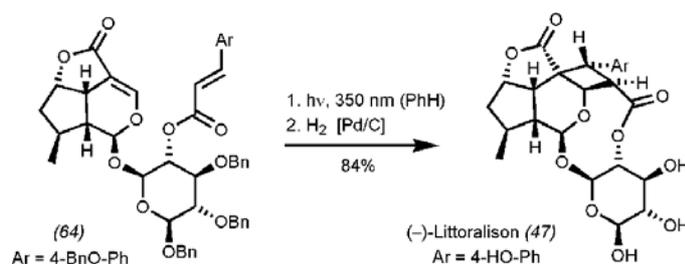
123) G. Roelfes, B. L. Feringa, Angew. Chem. 2005, 117, 3294–3296.



Photochemie

◆ Zwei Arbeiten aus dem Jahr 2005 zur asymmetrischen Autokatalyse mit circular polarisiertem Licht als Induktor¹²⁴⁾ und zum Antrieb molekularer Motoren mit Licht¹²⁵⁾ illustrieren die Bedeutung der Photochemie für fundamentale Fragen. Ein Highlight im profanerem Geschäft der organischen Synthese war der Aufbau des Ringgerüsts von Aphidicolin durch eine intramolekulare *meta*-Photocycloaddition.¹²⁶⁾

Dass Photoreaktionen selbst gegen Ende einer komplexen Naturstoffsynthese sinnvoll angewandt werden können, bewiesen u.a. die



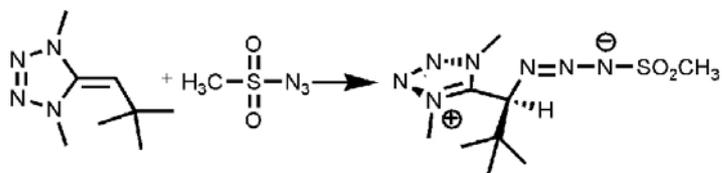
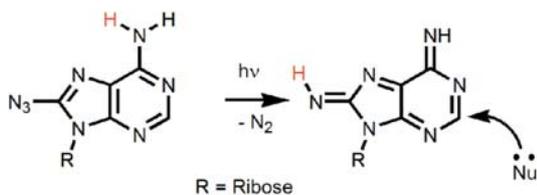


Abb. 35 (links).
Photochemisches
Verhalten von
8-Azidoadenosin.

Abb. 36 (rechts).
Zwitterionisches
Intermediat bei der
Umsetzung eines
Keten-N,N-acetals
mit einem Sulfonyl-
azid.

- 124) T. Kawasaki, M. Sato, S. Ishiguro, T. Saito, Y. Morishita, I. Sato, H. Nishino, Y. Inoue, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 3274–3275.
- 125) M. K. J. ter Wiel, R. A. van Delden, A. Meetsma, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 14208–14222.
- 126) J. W. Boyd, N. Greaves, J. Kettle, A. T. Russell, J. W. Steed, *Angew. Chem.* 2005, 117, 966–968.
- 127) A. Fürstner, M. M. Domostoj, B. Scheiper, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 11620–11621.
- 128) a) R. E. Galian, L. Pastor-Pérez, M. A. Miranda, J. Pérez-Prieto, *Chem. Eur. J.* 2005, 11, 3443–3448; b) J. Pérez-Prieto, R. E. Galian, M. C. Morant-Miñana, M. A. Miranda, *Chem. Commun.* 2005, 3180–3182.
- 129) A. Bauer, F. Westkämper, S. Grimme, T. Bach, *Nature* 2005, 436, 1139–1140.
- 130) a) M. De Carolis, S. Protti, M. Fagnoni, A. Albini, *Angew. Chem.* 2005, 117, 1258–1262; b) M. Fagnoni, A. Albini, *Acc. Chem. Res.* 2005, 38, 713–721.
- 131) P. Wessig, O. Mühling, *Angew. Chem.* 2005, 117, 6936–6940.

Reaktionsmechanismen außer metallorganischer Chemie

◆ Die nucleophile Substitution gilt als Lehrbuchbeispiel für eine gut verstandene, mechanistisch einfache organische Reaktion, und früh kommen Chemiestudenten damit in Berührung. Immer neue Befunde werfen aber die Frage auf, ob dieser Zeitpunkt gut gewählt ist, da die Reaktion sich eher durch ihre Komplexität auszeichnet. Arbeiten zu S_N1 -Reaktionen von Cyanid¹³²⁾ zeigten, dass die Chemoselektivität nicht dem Prinzip harter und weicher Säuren und Basen folgt. Grundsätzlich wird bevorzugt das stabilere Nitril gebildet. Isonitrile sind Nebenprodukte in diffusionskontrollierten Reaktionen und zeigen somit einen Mangel an Selektivität an. Ihre

bevorzugte Bildung bei Verwendung von Silber Salzen hängt mit der Komplexierung der Cyanid-Kohlenstoffatome ans Silberkation zusammen.

Von Interesse für die Lebenswissenschaften ist das photochemische Reaktionsverhalten des oft eingesetzten Photoaffinitätslabels 8-Azidoadenosin.¹³³⁾ Nicht das hochreaktive Nitrin, sondern ein über intramolekularen Wasserstofftransfer gebildetes Chinonimin reagiert an Position 2 mit den Nucleophilen im Protein (Abbildung 35). Da es ein sehr selektives, langlebiges Intermediat ist, stellt sich die Frage, ob es wirklich wie gewünscht in der aktiven Tasche des Proteins abreagiert, oder eventuell ein Stück weit diffundieren kann.

„In-silico“-Untersuchungen der Wittig-Reaktion am Beispiel stabilerer Phosphit-Ylide machten



GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

RÖMPP

LEXIKON

Online

>> www.gdch.de

*für studentische GDCh-Mitglieder

SONDER-
KONDITIONEN
FÜR GDCh-
MITGLIEDER

139.-/69.-* Euro statt 260.- Euro

deutlich, dass das gängige Vedejs-Modell, das in erster Linie sterische Einflüsse berücksichtigt, um eine Betrachtung der Vektoren der Dipolmomente der Reaktanden ergänzt werden muss.¹³⁴⁾

Die als „Click-Chemie“ bekannte 1,3-dipolare Cycloaddition von organischen Aziden an C-C-Mehrfachbindungen gilt als konzertierter Prozess. Die Reaktion kann jedoch auch über zwitterionische Intermediate ablaufen, wie die Reaktion eines Ketten-N,N-acetals mit Sulfonylaziden zeigt (Abbildung 36).¹³⁵⁾

Götz Bucher
Universität Bochum
Goetz.bucher@rub.de

132) A. Tishkov, H. Mayr, *Angew. Chem.* 2005, 117, 145–148.

133) D. Polshakov, S. Rai, R. M. Wilson, E. T. Mack, M. Vogel, J. A. Krause, G. Burdzinski, M. S. Platz, *Biochemistry* 2005, 44, 11241–11253.

134) R. Robiette, J. Richardson, V. K. Aggarwal, J. N. Harvey, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 13468–13469.

135) H. Quast, M. Ach, J. Balthasar, T. Hergenröther, D. Regnat, J. Lehmann, K. Banert, *Helv. Chim. Acta* 2005, 88, 1589–1609.

Radikalchemie

◆ Arbeiten zur stereoselektiven Synthese unter Anwendung gängiger (z. B. 5-*exo*-trig, 6-*exo*-trig) oder neu etablierter Cyclisierungen (7-*exo*-trig, 8-*endo*-trig) sowie intermolekularer Additionen von Kohlenstoffradikalen an Olefine, Nitroene, Imine bildeten die Basis zahlreicher Entwicklungen in der präparativen Radikalchemie (Abbildung 37, Gleichungen 1 bis 3).^{136–138)} Eine wesentliche Motivation vieler Studien lag in der Ausarbeitung Tributylstannan-freier Methoden zur Terminierung von Kettenreaktionen unter reduktiven Bedingungen (Abbildung 37).^{139,140)} Vor dem Hintergrund eines vertieften Verständnisses von Reaktivitäts- und Selektivitätsrichtlinien erlebten Untersuchungen von Arylradikal-Reaktionen sowie zur Addition an Aromaten eine Renaissance (Abbildung 37, Gleichungen 4, 5).^{141,142)} Zur Durchführung fundierter mechanistischer

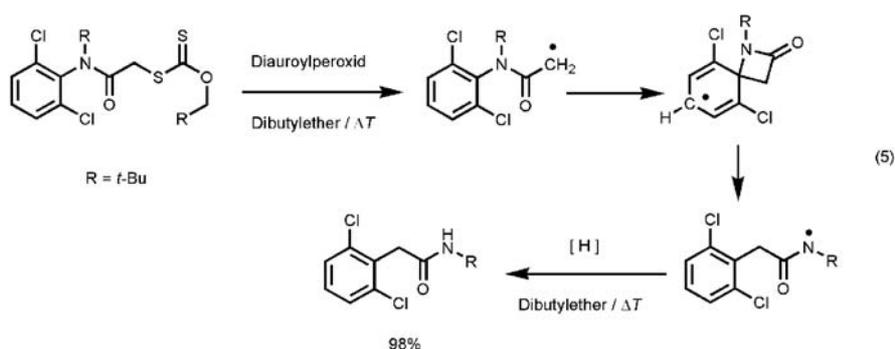
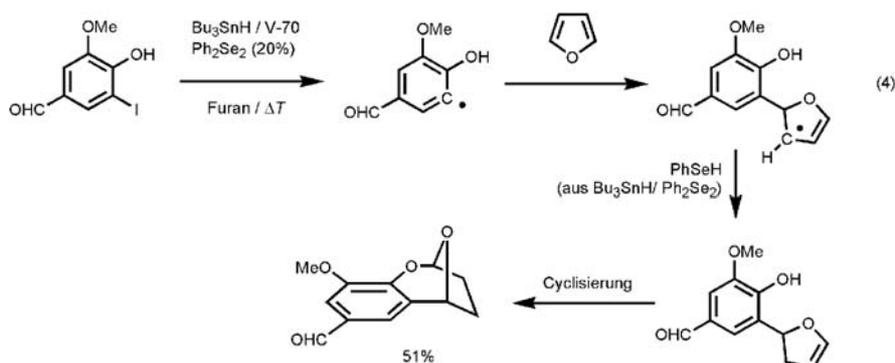
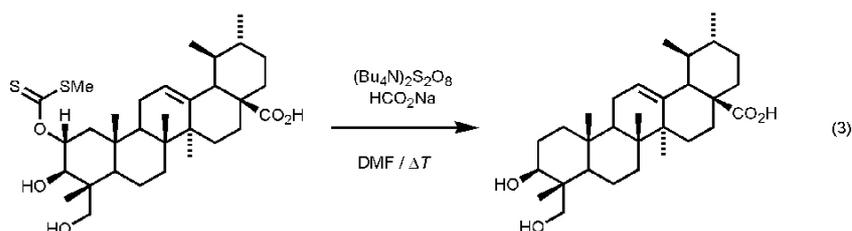
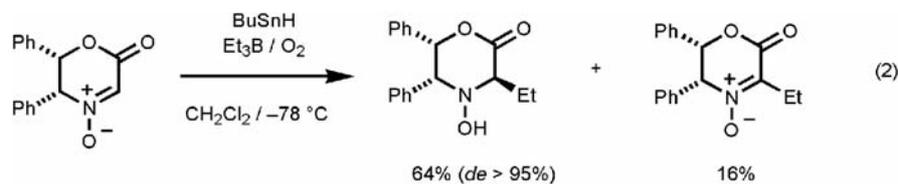
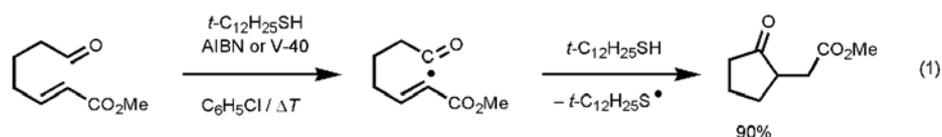


Abb. 37. Beispiele für Entwicklungen in der C-Radikalchemie. Nähere Erläuterungen im Text.

Studien zeichneten sich kombinierte experimentelle und theoretische Studien aus.^{143,144}

Die steigende Zahl von Publikationen zu den Themen Aminyl-, Alkoxy- und Hydroxyl-Radikalchemie weist auf das Potential dieser Intermediate in zahlreichen Disziplinen hin (Abbildung 38, Gleichungen 1 bis 3).^{145–147}

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

- 136) K. Yoshikai, T. Hayama, K. Nishimura, K.-i. Yamada, K. Tomioka, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 681.
- 137) M. Ueda, H. Miyabe, M. Teramachi, O. Miyata, T. Naito, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 6653.
- 138) L. Liu, Q. Chen, Y.-D. Wu, C. Li, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 1539.
- 139) H. S. Park, H. Y. Lee, Y. H. Kim, *Org. Lett.* 2005, 7, 3187.
- 140) S. Kim, S. Kim, N. Otsuka, I. Ryo, *Angew. Chem.* 2005, 117, 6339.
- 141) D. Crich, M. Patel, *Org. Lett.* 2005, 7, 3625.
- 142) E. Bacqué, M. E. Qacemi, S. Z. Zard, *Org. Lett.* 2005, 7, 3817.
- 143) J. Hartung, K. Špehar, I. Svoboda, H. Fuess, M. Arnone, B. Engels, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 869.
- 144) Y.-M. Wang, Y. Fu, L. Liu, Q. X. Guo, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 3633.
- 145) H. Matsubara, I. Ryu, C.H. Schiesser, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 3610.
- 146) C. Chatgililoglu, C. Caminal, M. Guerra, Q. Mulazzani, *Angew. Chem.* 2005, 117, 6184.
- 147) I. Nakanishi, C. Nishizawa, K. Ohkubo, K. Takeshita, K. T. Suzuki, T. Ozawa, S. M. Hecht, M. Tanno, S. Sueyoshi, N. Miyata, H. Okuda, S. Fukuzumi, N. Ikota, K. Fukuhara, *Org. Biomol. Chem.* 2005, 3, 3263.

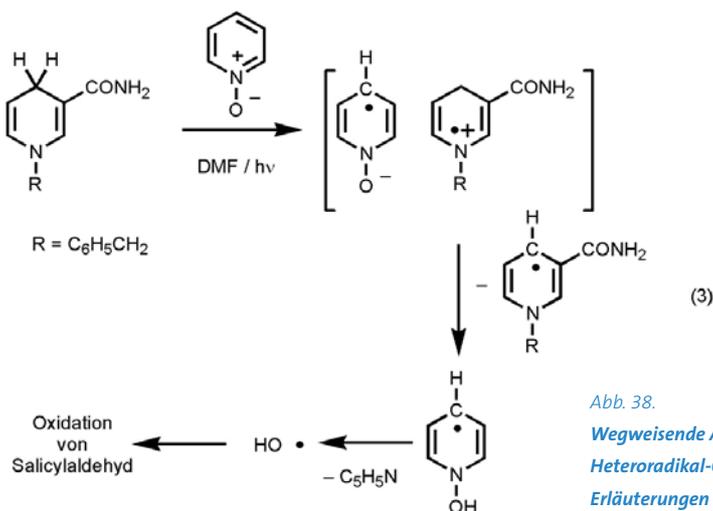
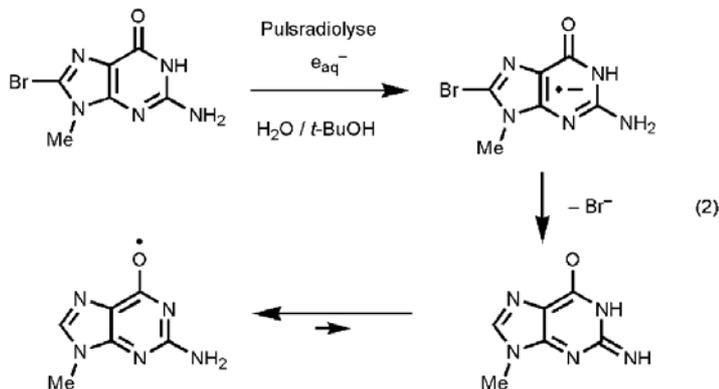
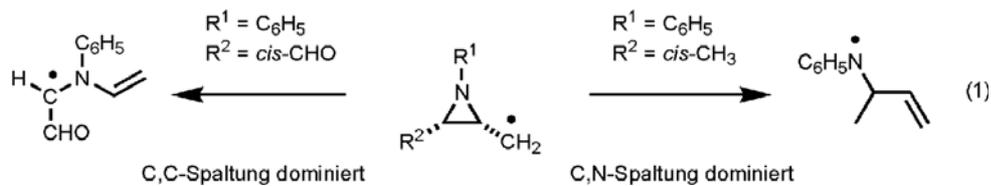


Abb. 38.
Wegweisende Arbeiten zur Heteroradikal-Chemie. Nähere Erläuterungen im Text.

Die Jahresregister der "Nachrichten aus der Chemie" finden Sie unter www.gdch.de/nch/index.htm