

# Organische Chemie 2010

Stefan Bräse (Koordinator) et al.

Die Highlights des Jahres: Funktionswerkstoffe für Solarzellen – Funktionalisierte Graphenbausteine – Kupfer in Kreuzkupplungen – Nobelpreis für Palladium-Chemie – Palau'amin – AAT-Bausteine für die Zuckerchemie.

## Organische Festkörper und Materialien

◆ Weltweite Aktivitäten in der organischen Photovoltaik führten zu neuen p-halbleitenden Low-band-gap-Polymeren wie (1)<sup>1)</sup>, die kombiniert mit Fullenderivaten wie (2)<sup>2)</sup> das Sonnenlicht in elektrische Energie mit Effizienzen von über 7% umwandeln (Abbildung 1). Deutlich höhere Effizienzen werden nur dann erreichbar sein,

wenn mehrere Lichtabsorptionsprozesse ähnlich wie in der natürlichen Photosynthese in Serie geschaltet werden (Tandem-Zellen). Für farbstoffsensibilisierte Solarzellen stellten Bäuerle und Bach hier erstmals ein System vor, das mit einer farbstoffbeschichteten Titandioxid-Photoanode (Grätzel-Zelle) und einer neu entwickelten mit dem Farbstoff (3)<sup>3)</sup> beschichteten Nickeloxid-Photokathode die Energiekonversionseffizienz steigerte.

Für ein anderes Konzept zur Steigerung der Energieausbeute in Multischicht-Solarzellen durch Umwandlung hochenergetischer Singulett- in zwei Triplett-Anregungszustände, ist eine aktuelle Arbeit von Podzorov von Interesse. Sie weist die Diffusion von Triplett-Exzitonen über Distanzen von 2 bis 8  $\mu\text{m}$  in Rubrenkristallen (4)<sup>4)</sup> nach. Aus synthetischer Sicht verdient die Herstellung robuster Phthalocyanin-Netzwerkstrukturen (5)<sup>5)</sup> Beachtung.

Eine bemerkenswerte Entdeckung ist die Supraleitfähigkeit von Kalium-interkaliertem Picen (6)<sup>6)</sup> bei Temperaturen unter 18 K. Picen ist damit der erste polycyclische Kohlenwasserstoff, für den Supraleitfähigkeit nachgewiesen wurde, und somit Prototyp für die Suche nach weiteren Kandidaten mit vielleicht noch höheren Sprungtemperaturen. Für Fullerenen sind ähnliche metallische und supraleitende Materialien schon lange bekannt, nicht dagegen für rein molekulare Systeme wie  $(\text{MDABCO}^+) \cdot \text{TPC} \cdot \text{C}_{60}^-$  (7)<sup>7)</sup>

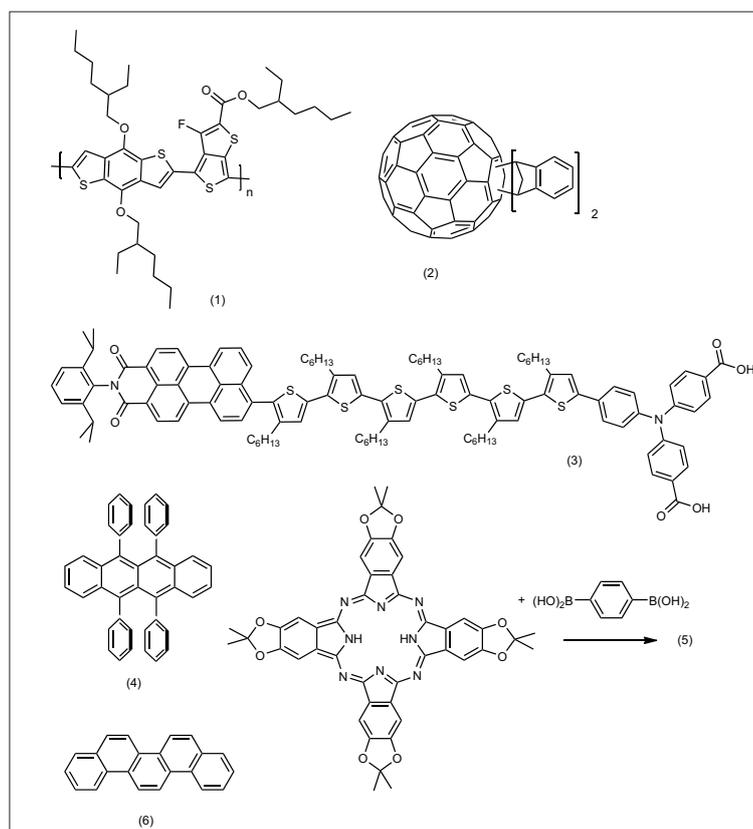


Abb. 1. Funktionsfarbstoffe für Solarzellen, poröse Netzwerke und supraleitende Materialien.

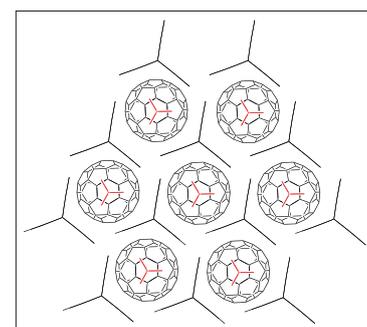


Abb. 2. Cokristall mit zweidimensionaler metallischer Leitfähigkeit.

(Abbildung 2), das als Folge der hexagonal dichten zweidimensionalen Packung der Fullerene eine 2D-metallische Leitfähigkeit aufweist.

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

- 1) Y. Liang, Z. Xu, J. Xia, S.-T. Tsai, Y. Wu, G. Li, C. Ray, L. Yu, *Adv. Mater.* 2010, 22, E135–E138.
- 2) G. Zhao, Y. He, Y. Li, *Adv. Mater.* 2010, 22, 4355–4358.
- 3) A. Nattestad, A. J. Mozer, M. K. R. Fischer, Y.-B. Cheng, A. Mishra, P. Bäuerle, U. Bach, *Nat. Mater.* 2010, 9, 31–35.
- 4) H. Najafov, B. Lee, Q. Zhou, L. C. Feldman, V. Podzorov, *Nat. Mater.* 2010, 9, 938–943.
- 5) E. L. Spitler, W. R. Dichtel, *Nat. Chem.* 2010, 2, 672–677.
- 6) R. Mitsuhashi, Y. Suzuki, Y. Yamanari, H. Mitamura, T. Kambe, N. Ikeda, H. Okamoto, A. Fujiwara, M. Yamaji, N. Kawasaki, Y. Maniwa, Y. Kubozono, *Nature* 2010, 464, 76–79.
- 7) D. V. Konarev, S. S. Khasanov, A. Otsuka, M. Maesato, G. Saito, R. N. Lyubovskaya, *Angew. Chem.* 2010, 122, 4939–4942.

## Organische Nanostrukturen

Bei organischen Nanoarchitekturen liegt ein Forschungsschwerpunkt weiterhin auf organischen Halbleiterstrukturen und Anwendungen für die Photovoltaik. Daneben wurden zahlreiche Arbeiten zu organisch funktionalisierten Graphenstrukturen veröffentlicht.

Loh et al. berichteten über Graphentemplate, die zu eindimensionalen Hybridstrukturen aus Graphen und *N,N*-Dioctyl-3,4,9,10-perylen-carboxidiimid (PDI) führten (Abbildung 3). Diese Nanodrähte zeigten eine verbesserte Leistung in photovoltaischen Aufbauten als die Einzelkomponenten.<sup>8)</sup>

Forscher um Yagai und Ajayaghosh berichteten über die rationale Selbstorganisation von komplementär funktionalisierten Phenylvinyl-oligomeren in Ringen und Drähten.<sup>9)</sup> Ebenfalls die Erzeugung selbstorganisierter nanoskopischer Objekte stellten Wissenschaftler der Universität Hyderabad vor, jedoch nicht auf der Grundlage von Wasserstoffbrückenbindungen, sondern von  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen. Die Ausgangsmoleküle mit einer stäbchenförmigen Struktur und mehreren Pyrazolringen bil-

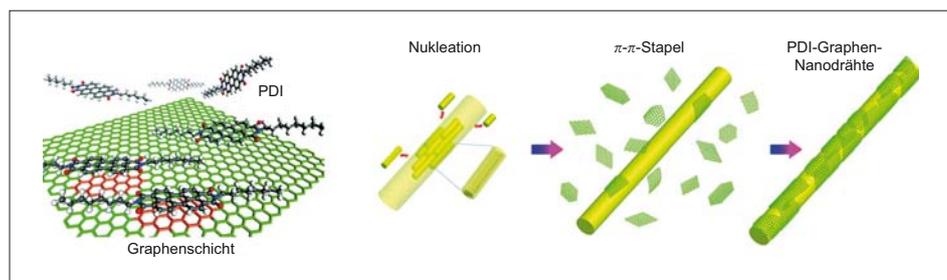


Abb. 3. Erzeugung von graphenumhüllten PDI-Nanodrähten.<sup>8)</sup> (PDI = *N,N*-Dioctyl-3,4,9,10-perylen-carboxidiimid)

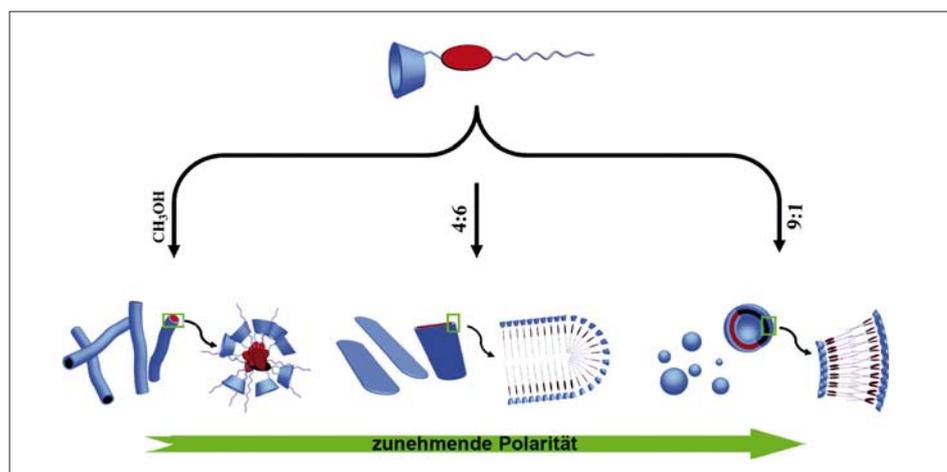


Abb. 4. Abhängigkeit der gebildeten Aggregate von Cyclodextrin-Perylenbisimid-Konjugaten von der Solvenspolarität.<sup>13)</sup>

den lumineszente Nanobänder und Nanoröhren.<sup>10)</sup>

Weitere Arbeiten umfassen u. a.:

- die Herstellung von DNA-Nanoröhren mit kontrollierbarer Länge, die durch den regelmäßigen Einbau von triangularen DNA-Leitersprossen erhalten werden,<sup>11)</sup>
- die polymerinduzierte Bildung von Mikrogürteln, die sowohl Lumineszenz- als auch Leitungseigenschaften besitzen<sup>12)</sup> sowie
- die Erzeugung von Perylenbisimid-Cyclodextrin-Konjugaten, die in Lösung solvenspolarität-abhängige Strukturen bilden und als feste Aggregaten eine ausgezeichnete Lumineszenz-Detektion von Aminen aus der Gasphase ermöglichen (Abbildung 4).<sup>13)</sup>

Anke Krüger, Universität Würzburg, anke.krueger@uni-wuerzburg.de

- 8) S. Wang, B. M. Goh, K. K. Manga, O. Bao, P. Yang, K. P. Loh, *ACS Nano* 2010, 4, 6180–6186.
- 9) S. Yagai, H. Aonuma, Y. Kikkawa, S. Kubota, T. Karatsu, A. Kitamura, S. Mahesh, A. Ajayaghosh, *Chem. Eur. J.* 2010, 16, 8652–8661.

10) N. Chandrasekhar, R. Chandrasekar, *Chem. Comm.* 2010, 46, 2915–2917.

11) P. K. Lo, F. Altvater, H. F. Sleiman, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 10212–10214.

12) M. Huang, U. Schilde, M. Kumke, M. Antonietti, H. Coelfen, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 3700–3707.

13) B.-P. Jiang, D.-S. Guo, Y. Liu, *J. Org. Chem.* 2010, 75, 7258–7264.

**GDCh-Kurs**  
 Moderne Synthesemethoden der Organischen Chemie für Fachkräfte aus Forschung und Entwicklung (052/11)  
 14. - 16. September 2011, Berlin  
 Leitung: Prof. Dr. Karola Rück-Braun

**Highlights:**  
 Kreuzkupplungen mit Palladium  
 Funktionalisierte Organometallverbindungen  
 Halogenierte organische Wirkstoffe  
 Moderne Reagenzien

**Anmeldung/Information:**  
 Gesellschaft Deutscher Chemiker e.V.  
 Fortbildung  
 Tel.: 069/7917-291, Fax: 069/7917-475  
 fb@gdch.de, www.gdch.de/fortbildung2011

## Flüssigkristalle

◆ In neuen flüssigkristallinen Materialien (LC-Materialien) sind Kerne im Größenbereich von Nanometern inkorporiert. Diastereomerenreine Fulleropyrrolidine entstehen in einer Prato-Reaktion mit enantiomerenreinen Aminosäuren.<sup>14)</sup> Die daraus synthetisierten Dendromesogene organisieren sich in chiral nematicen Phasen. Molybdäncluster als Zentren neuer Clustromesogene zeigen lokale hexagonale Ordnung in smektischen Schichten.<sup>15)</sup> Supermoleküle aus einem Porphyrin mit vier spacerverknüpften Triphenylenen (8), den doppelt diskotischen Mesogenen, zeigen lamellar-kolumnare und kolumnare Phasen (Abbildung 5).<sup>16)</sup> Aufgrund von intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Amidgruppen bilden sich Überstrukturen aus separierten Porphyrin- und Triphenylenstapeln. Solche Strukturen sind hochinteressant für elektronische Anwendungen.

Die Kombination von Tektogenen (Tektonen), die über supramolekulare Wechselwirkungen zu funktionalen, hoch organisierten, flüssigkristallinen Materialien aggregieren, steht oft im Mittelpunkt aktueller Arbeiten. So synthetisierten Kato und Mitarbeiter ionische Mesogene (9) basierend auf Oligothiophengrundkörpern (Abbildung 6).<sup>17)</sup> Die gebildete Nanostruktur aus alternierenden ionisch und elektrisch leitenden Schichten ermöglichte den Bau einer effizienten elektrochromen LC-Zelle. In Zusammenarbeit mit Stoddard et al. wurde demonstriert, dass [2]Rotaxanmesogene (10) in ihrer LC-Phase elektrochemisch schaltbar sind.<sup>18)</sup> Die Kombination von nicht fluoreszierenden Dikationen (11) mit Dicyanoargentatgegenionen brachte neue lichtemittierende LC-Materialien hervor (Abbildung 7).<sup>19)</sup> Über lyotrope, flüssigkristalline Eigenschaften einer Mischung von vier kleinen miteinander supramolekular wechselwirkenden Bausteinen (3,6-Di-(4-pyridyl)-pyridazin-4,5-dicarbon säurediethylester, Tris(4-pyridyl)-2,4,6-triazin,

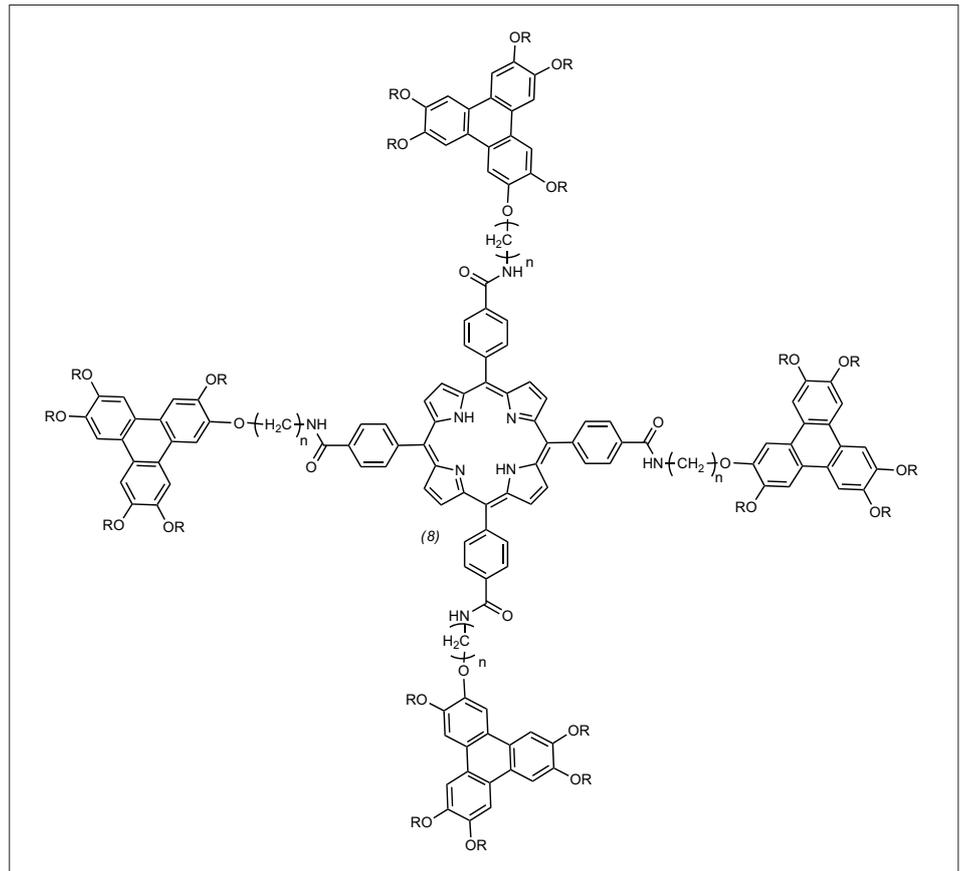


Abb. 5. Doppeldiskotische Mesogene aus Triphenylenen mit Porphyrinkern ( $n = 6, 10$ ;  $R = C_5H_{11}, C_{12}H_{25}$ ).

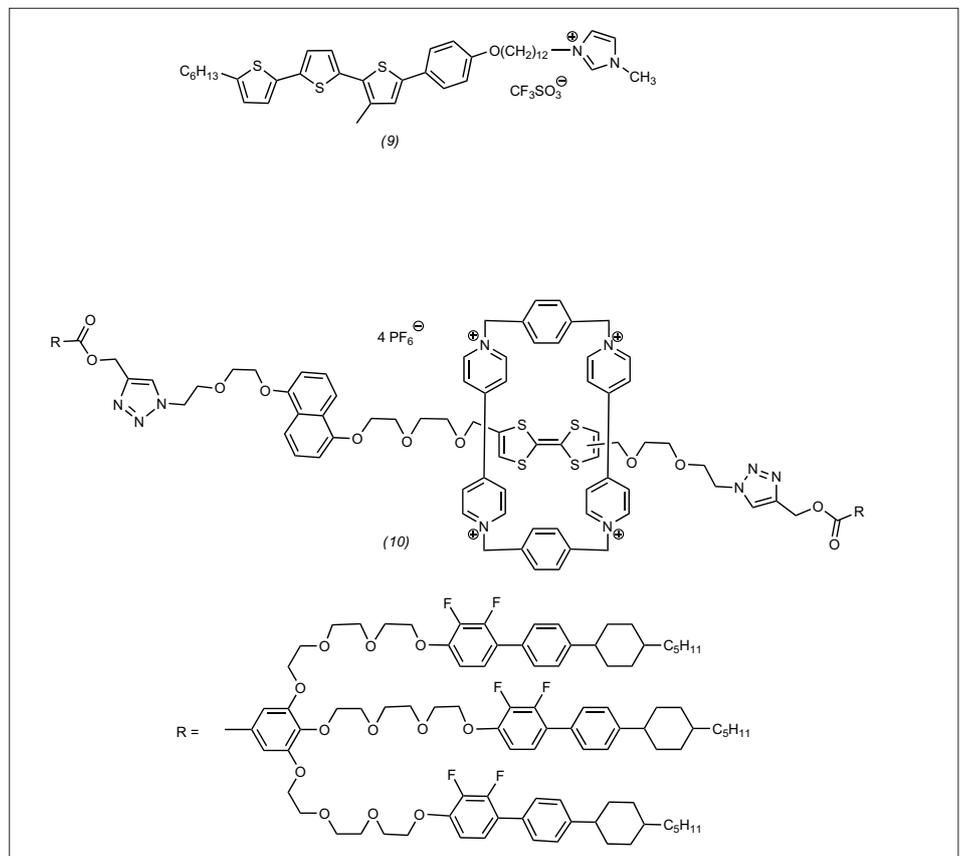


Abb. 6. Supramolekulares ionisches Mesogen (9) und [2]Rotaxanmesogen (10), die sich als Funktionsmaterialien in elektrochromen LC-Zellen nutzen lassen.

Triphenylen, (en)Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) in wässriger Lösung berichteten Fujita, Kato et al.<sup>20)</sup> Dieses Verhalten wurde auf die Selbstorganisation zu komplexen kolumnaren Segmenten zurückgeführt. Die Mischung von metallfreien Phthalocyaninmesogenen und Eisen(III)phthalocyanin ergab magnetische LC-Materialien, die bei Raumtemperatur eine ferromagnetische Hysterese zeigten.<sup>21)</sup> Letztere wurde jedoch nur bei niedrigen Eisen(III)phthalocyaninkonzentrationen festgestellt, weshalb Jin et al. annehmen, dass die kolumnar flüssigkristalline Ordnung des LC-Halbleiters eine entscheidende Rolle für die ferromagnetischen Eigenschaften spielt.

Neue funktionale Sternmesogene präsentierten Giménez et al.<sup>22)</sup> Die elektronenarmen Mesogene (12) wurden über Klick-Chemie an einem 2,4,6-Tris(trimethylsilylethynyl)-1,3,5-triazinkern aufgebaut (Abbildung 8). Unsymmetrische Sternmesogene (13) stehen im Mittelpunkt einer Arbeit zu kubischen LC-Phasen.<sup>23)</sup> Solche Mesogene, die über einen ABC-Kernbaustein effizient hergestellt wurden, bilden Mizellen durch Faltung und Selbstorganisation. Diese Mizellen sind so außerordentlich stabil, dass sie als halbisierte Nanopartikel an der Stufe einer Schicht rasterkraftmikroskopisch beobachtbar waren.

Matthias Lehmann, Universität Würzburg  
matthias.lehmann@uni-wuerzburg.de

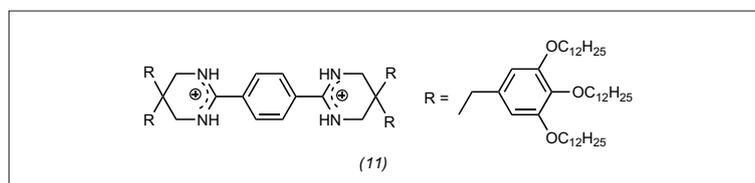


Abb. 7. Tekton (11) bildet als Dikation zusammen mit zwei Ag(CN)<sub>2</sub><sup>-</sup>-Gegenionen fluoreszierende, flüssigkristallin-kolumnare Phasen.

- 14) S. Campidelli, P. Bourgun, B. Guintchin, J. Furrer, H. Stoeckli-Evans, I. M. Saez, J. W. Goodby, R. Deschenaux, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 3574–3581.
- 15) Y. Molard, F. Dorson, V. Circo, T. Roisnel, F. Artzner, S. Cordier, Angew. Chem. 2010, 122, 3423–3427.
- 16) J. Miao, L. Zhu, Chem. Mater. 2010, 22, 197–206.
- 17) S. Yazaki, M. Funahashi, J. Kagimoto, H. Ohno, T. Kato, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 7702–7708.
- 18) T. Yasuda, K. Tanabe, T. Tsuji, K. K. Coti, I. Aprahamian, J. F. Stoddart, T. Kato, Chem. Commun. 2010, 46, 1224–1226.
- 19) P. Dechambenoit, S. Ferlay, B. Donnio, D. Guillon, M. W. Hosseini, Chem. Commun. 2011, 47, 734–736.
- 20) Y. Yamauchi, Y. Hanaoka, M. Yoshizawa, M. Akita, T. Ichikawa, M. Yoshio, T. Kato, M. Fujita, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 9555–9557.
- 21) C. H. Lee, Y.-W. Kwon, D. H. Choi, Y. H. Geerts, E.K. Koh, J.-I. Jin, Adv. Mater. 2010, 22, 4405–4409.
- 22) E. Beltrán, J. L. Serrano, T. Sierra, R. Giménez, Org. Lett. 2010, 12, 1404–1407.
- 23) C. H. M. Weber, F. Liu, X.-B. Zheng, G. Ungar, N. Mullin, J. K. Hobbs, M. Jahr, M. Lehmann, Soft Matter 2010, 6, 5227–5246.

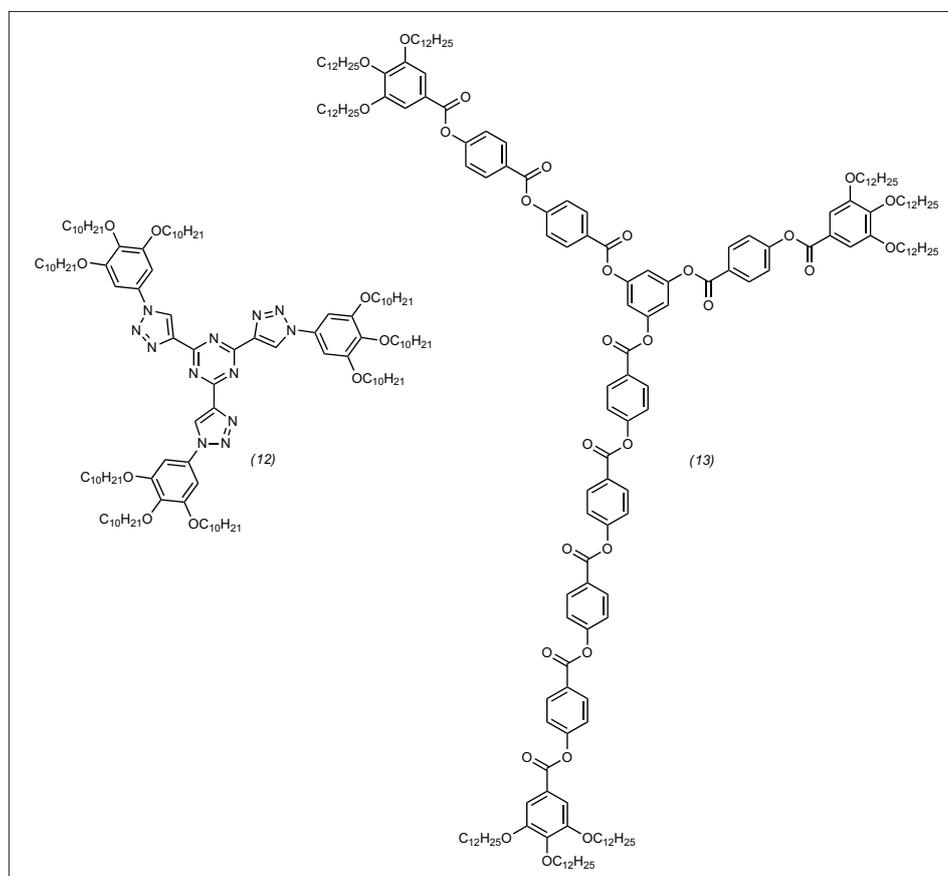


Abb. 8. Elektronenarmes Sternmesogen (12) und unsymmetrischer Benzoatstern (13), der außerordentlich stabile Mizellen bildet.

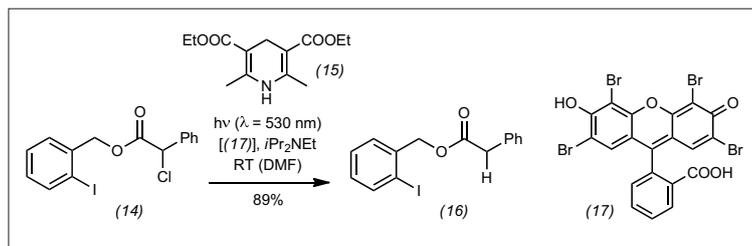


Abb. 9. Photokatalytische reduktive Dehalogenierung von Chlorid (14) mit Eosin Y (17).

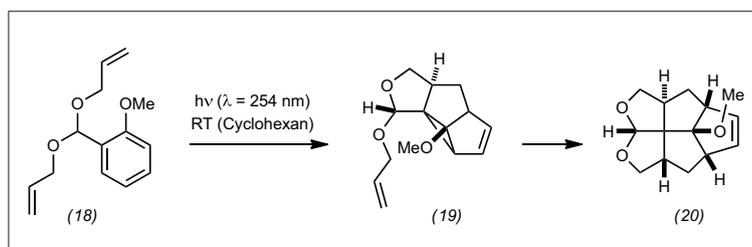


Abb. 10. Synthese von Fenestran (21) durch doppelte Photocycloaddition.

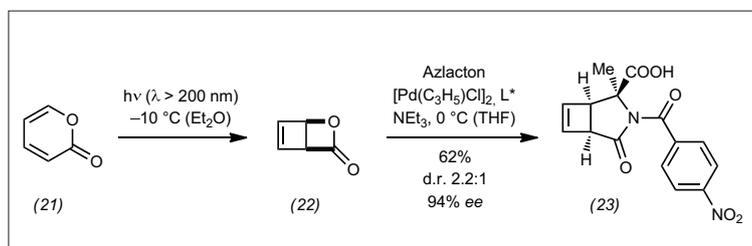


Abb. 11. Umsetzung von Pyron (21) zum Aminosäurederivat (23).

### Photochemie

◆ Sehr aktiv bleibt die Forschung zur Photokatalyse mit sichtbarem Licht.<sup>24)</sup> Neben den mittlerweile etablierten Ru-Komplexen lassen sich auch organische Farbstoffe als Katalysatoren einsetzen.<sup>25)</sup> Mit Eosin Y (17) etwa reduziert der Hantzsch-Ester (15) das Chlorid (14) nahezu quantitativ zum Produkt (16) (Abbildung 9).

In der organischen Synthese besteht die Photochemie durch ihr Potenzial zur Herstellung komplexer Gerüste. Eindrucksvoll zeigt die Umwandlung des schlichten *ortho*-Anisaldehydacetals (18) in das Fenestran (20) den Anstieg der Komplexität in Photoreaktionen. Erster Schritt der Reaktion ist eine *meta*-Photocycloaddition zum Intermediat (19), der eine [3+2]-Photocycloaddition folgt (Abbildung 10).<sup>26)</sup>

Ein zentrales Thema für alle, die Photochemie zum Zweck einer Schaltung nutzen, ist die Frage, welche Eigenschaften mit den schalt-

baren Zuständen verknüpft sind. Für die Jünger der Katalyse gibt hierzu eine neuere Übersicht Auskunft,<sup>27)</sup> für die an Chiralität Interessierten ist zu berichten, dass Azobenzole mit einer chiralen Klammer unidirektional schaltbar sind.<sup>28)</sup>

Chiralität ist auch das Stichwort für die abschließende Notiz: Neben der direkten, enantioselektiven Generierung von chiralen Molekülen durch eine neue Klasse von Katalysatoren<sup>29)</sup> wurde im letzten Jahr der bislang wenig beachtete Ansatz verfolgt, photochemisch erzeugte Verbindungen durch enantioselektive Folgeschritte zu veredeln. Das photochemisch aus 2-Pyron (21) generierte  $\beta$ -Lacton (22) bildet mit Pd-Komplexen einen  $\eta^3$ -Allylkomplex. Bei Verwendung chiraler Liganden ( $\text{L}^*$ ) greifen Nukleophile diesen Allylkomplex enantioselektiv an.<sup>30)</sup> Mit einem Azlacton entsteht so das Produkt (23) in einer Enantioselektivität von bis zu 94% ee (Abbildung 11).

Thorsten Bach, TU München,  
Thorsten.Bach@ch.tum.de

- 24) T. P. Yoon, M. A. Ischay, J. Du, Nat. Chem. 2010, 2, 527–532.  
25) M. Neumann, S. Földner, B. König, K. Zeitler, Angew. Chem., doi: 10.1002/ange.201002992.  
26) C. S. Penkett, J. A. Woolford, I. J. Day, M. P. Coles, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 4–5.  
27) R. S. Stoll, S. Hecht, Angew. Chem. 2010, 122, 5176–5200.  
28) G. Haberhauer, C. Kallweit, Angew. Chem. 2010, 122, 2468–2471.  
29) H. Guo, E. Herdtweck, T. Bach, Angew. Chem. 2010, 122, 7948–7951.  
30) F. Frébault, M. Luparia, M. T. Oliveira, R. Goddard, N. Maulide, Angew. Chem. 2010, 122, 5807–5811.

### Organische Farbstoffe

◆ Um neuartige Verbindungen handelt es sich bei den 1,2-Azaborinkationen (24), die durch ausgeprägte Festkörperfluoreszenz auffallen (Abbildung 12).<sup>31)</sup>

Ein  $\text{CO}_2$ -Sensor, der sich als Alternative zu existierenden Verfahren entpuppen könnte, beruht auf der aggregationsinduzierten Fluoreszenz von Hexaphenylsilol (25). Die Fluoreszenz entsteht durch Reaktion von  $\text{CO}_2$  mit Dipropylamin zu einer viskosen ionischen Flüssigkeit (26) (Abbildung 13).<sup>32)</sup>

Auch durch Modifikation lange bekannter Strukturen lassen sich interessante Effekte erzielen wie sowohl die Luciferinderivate (27) (Abbildung 14)<sup>33)</sup> als auch die Indigodiimine (29) belegen (Abbildung 15).<sup>34)</sup>

Mit einer Ligase gelingt es, Proteine in lebenden Zellen ortsspezifisch mit dem Cumarin (30) kovalent zu verknüpfen. Für die Fluoreszenzmarkierung von Proteinen könnte das Verfahren richtungsweisend sein (Abbildung 16).<sup>35)</sup>

Drei Highlights drehen sich um Rhodamine: Mit (31) lässt sich die Differenzierung von Muskelzellen kontrollieren,<sup>36)</sup> (32) ist der erste zum Nachweis von Stammzellen geeignete Fluoreszenzfarbstoff (Abbildung 17)<sup>37)</sup> und die Rhodamin-NN-Farbstoffe (33) sind eine neue Klasse viel versprechender maskierter Fluoreszenzfarbstoffe. Sie lassen sich einfach aufbauen, an Biomoleküle konjugieren und durch Be-

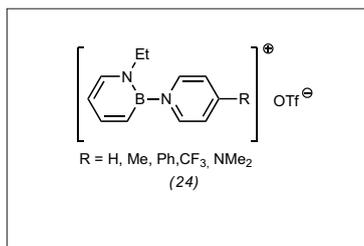


Abb. 12. Pyridinsubstituierte 1,2-Azaborin-kationen-Verbindungen mit Festkörper-fluoreszenz.

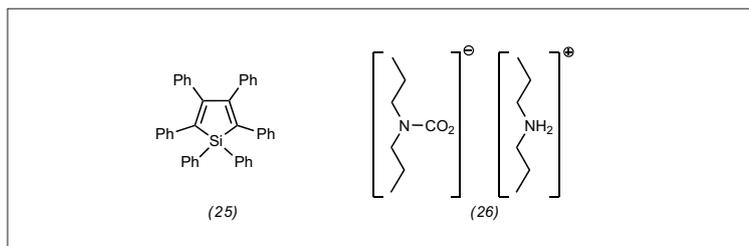


Abb. 13. Die Kombination aus 1,1,2,3,4,5-Hexaphenylsilol und einer ionischen Flüssigkeit aus Dipropylamin und CO<sub>2</sub> bildet die Basis für die quantitative Bestimmung von CO<sub>2</sub>.

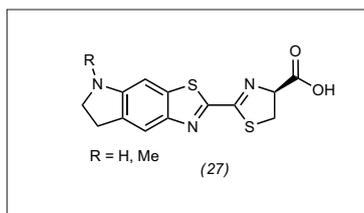


Abb. 14. Neuartige cyclische Alkylamin-luciferinderivate.

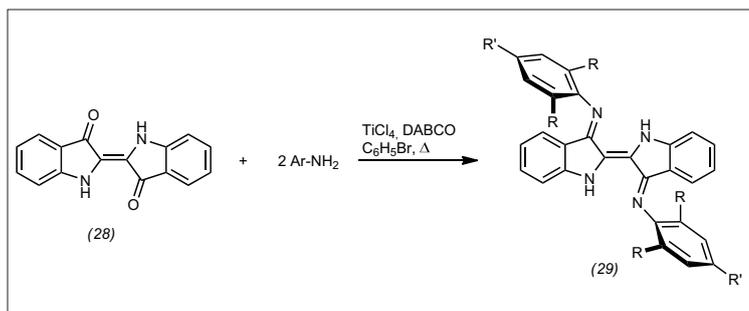


Abb. 15. Aus Indigo und Anilinen leicht zugängliche Indigo N,N'-diarylamine (Nindigo).

strahlung unter Bildung fluoreszieren-der Farbstoffe (34) demaskieren (Abbildung 18).<sup>38)</sup>

Uwe Beifuss, Universität Hohenheim  
ubeifuss@uni-hohenheim.de

- 31) A. J. V. Marwitz, J. T. Jenkins, L. N. Zakharov, S.-Y. Liu, *Angew. Chem.* 2010, 122, 7606–7609.
- 32) Y. Liu, Y. Tang, N. N. Barashkov, I. S. Irgibaeva, J. W. Y. Lam, R. Hu, D. Birimzhanova, Y. Yu, B. Z. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 13951–13953.
- 33) G. R. Reddy, W. C. Thompson, S. C. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 13586–13587.
- 34) S. R. Oakley, G. Nawn, K. M. Waldie, T. D. MacInnis, B. O. Patrick, R. G. Hicks, *Chem. Commun.* 2010, 6753–6755.
- 35) C. Uttamapinant, K. A. White, H. Baruah, S. Thompson, M. Fernández-Suárez, S. Puthenveetil, A. Y. Ting, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010, 107, 10914–10919.
- 36) Y. K. Kim, H.-H. Ha, J.-S. Lee, X. Bi, Y.-H. Ahn, S. Hajar, J.-I. Lee, Y.-T. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 576–579.
- 37) C.-N. Im, N.-Y. Kang, H.-H. Ha, X. Bi, J. J. Lee, S.-J. Park, S. Y. Lee, M. Vendrell, Y. K. Kim, J.-S. Lee, J. Li, Y.-H. Ahn, B. Feng, H.-H. Ng, S.-W. Yun, Y.-T. Chang, *Angew. Chem.* 2010, 122, 7659–7662.
- 38) V. N. Belov, C. A. Wurm, V. P. Boyarskiy, S. Jakobs, S. W. Hell, *Angew. Chem.* 2010, 122, 3598–3602.

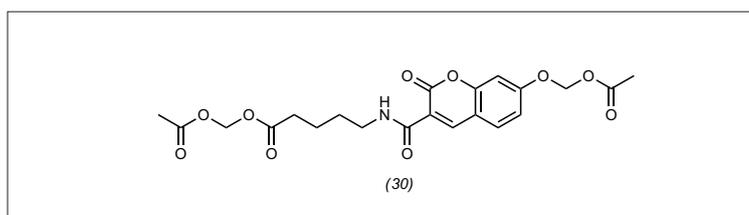


Abb. 16. Ortsspezifische Fluoreszenzmarkierung von Proteinen in lebenden Zellen durch ligasekatalysierte kovalente Verknüpfung mit einem Cumarinfarbstoff.

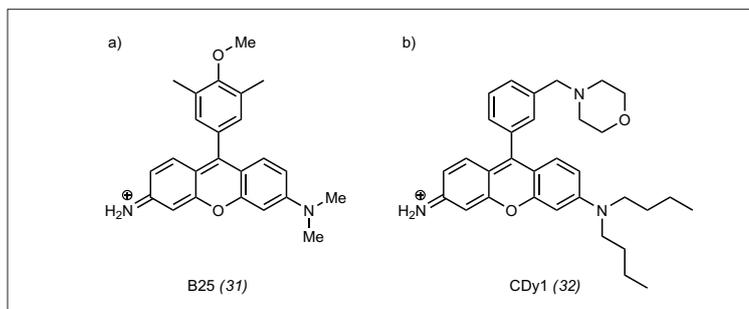


Abb. 17. a) Kontrolle der Differenzierung von Muskelzellen durch das Rhodamin B25. b) CDy1, der erste Fluoreszenzfarbstoff für den Nachweis embryonaler und induzierter pluripotenter Stammzellen.

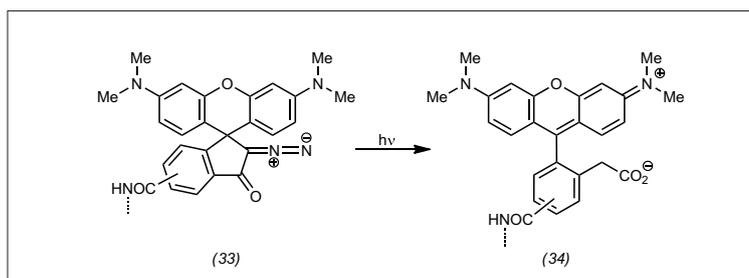


Abb. 18. Rhodamin-NN-Farbstoffe sind eine neue Klasse maskierter Fluoreszenzfarbstoffe für Anwendungen in der Mikroskopie.



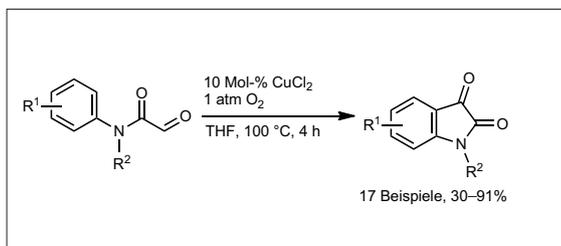


Abb. 19.  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -katalysierte intramolekulare C-H-Oxidations-Acylierungs-Sequenz zu Isatinen.

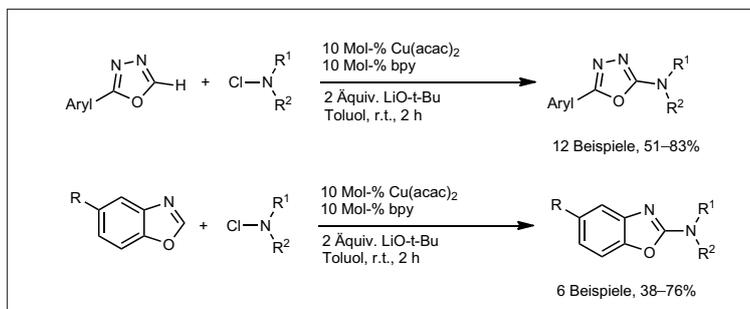


Abb. 20.  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -katalysierte Aminierung von 1,3,4-Oxadiazolen und Benzoxazolen.

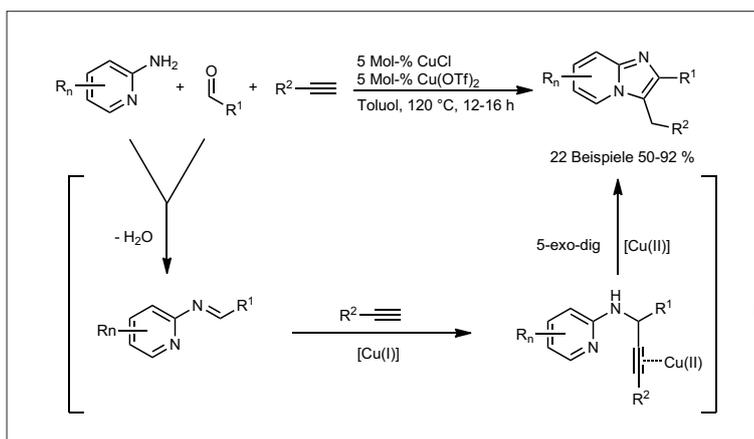


Abb. 21.  $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{II}}$ -cokatalysierte Dreikomponentensynthese von Imidazoheterocyclen.

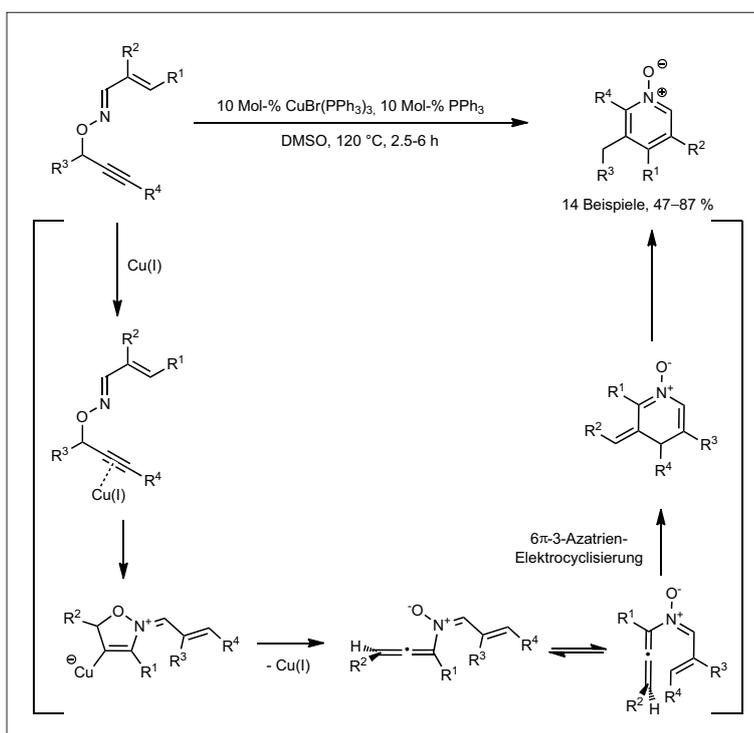


Abb. 22.  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -katalysierte Domino-Synthese von Pyridin-N-oxiden.

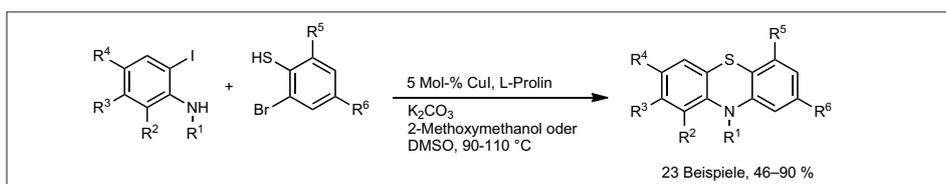


Abb. 23.  $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{L}$ -Prolin-katalysierte Synthese von Phenothiazinen.

## Heterocyclen

Die Renaissance der Kupferkatalyse hat im Jahr 2010 die Heterocyclensynthese deutlich inspiriert. Neben Kreuzkupplungen und CH-Aktivierungen zählen auch Oxidationen, selbst mit Sauerstoff, zum Repertoire dieses Münzmetalls. So führt eine neue  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -katalysierte intramolekulare C-H-Oxidations-Acylierungs-Sequenz von *N*-aryl-2-oxoacetamiden zu Isatinen (Indolin-2,3-dione). Diese sind ein bedeutendes Strukturelement in Natur-, Wirk- und Farbstoffen und außerdem vielfältige Synthesebausteine (Abbildung 19).<sup>39)</sup>

Ebenfalls unter  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Katalyse wurde ein neuer Zugang zur Aminierung von heteroaromatischen C-H-Bindungen mit Chloraminen bei Raumtemperatur realisiert. Beispiele von substituierten und anellierten 1,3,4-Oxadiazolen und Benzoxazolen illustrieren dies eindrucksvoll (Abbildung 20).<sup>40)</sup>

Durch geschickte Cokatalyse von Kupfer(I)chlorid und Kupfer(II)triflat wurde eine Dreikomponentensynthese von Imidazoheterocyclen konzipiert, deren Potenzial für die medizinische Chemie die Synthesen des Anxiolytikums Alpidem und des Schlafmittelwirkstoffs Zolpidem beispielhaft zeigen (Abbildung 21).<sup>41)</sup>

Unter den neuen  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -katalysierten Heterocyclensynthesen seien zwei Methoden hervorgehoben: *O*-Propargylsubstituierte (*E*)-konfigurierte  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Oxime lassen sich in einer  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -katalysierten Domino-[2,3]-sigmatropen Umlagerung- $6\pi$ -3-Azatrien-Electrocyclisierung zu polysubstituierten Pyridin-*N*-oxiden cycloisomerisieren (Abbildung 22).<sup>42)</sup>

Außerdem wurde die pharmazeutisch bedeutende Klasse der Phenothiazine elegant und effizient über eine  $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{L}$ -Prolin-katalysierte C-S- und C-N-Bindungsknüpfungssequenz erhalten (Abbildung 23).<sup>43)</sup>

Gnuni Karapetyan, Thomas J. J. Müller  
Universität Düsseldorf  
Thomas.J.Mueller@uni-duesseldorf.de

39) B.-X. Tang, R.-J. Song, C.-Y. Wu, Y. Liu, M.-B. Zhou, W.-T. Wei, G.-B. Deng, D.-L. Yin, J.-H. Li, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 8900–8902.

40) T. Kawano, K. Hirano, T. Satoh, M. J. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 6900–6901.

41) N. Chernyak, V. Gevorgyan, *Angew. Chem.* 2010, 122, 2803–2806.

42) I. Nakamura, D. Zhang, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 7884–7886.

43) D. Ma, Q. Geng, H. Zhang, Y. Jiang, *Angew. Chem.* 2010, 122, 1313–1316.

## Tetrapyrrole

◆ Für die Versuche, den Absorptionsbereich von Porphyrinen immer weiter in den langwelligen Bereich zu verschieben, scheint kein Ende in Sicht zu sein. Wie Andersons Gruppe zeigte, erlaubt die Substituierung von Porphyrinen mit meso-Anthracenylgruppen (35) nicht nur die Synthese von annelierten Anthracenylpor-

phyrinen, sondern auch eine direkte Dimerisierung und gleichzeitige Annelierung zum System (36) (Abbildung 24). In einer Eintopfreaktion entstanden hier sieben neue Bindungen. Das Ergebnis ist ein brettartiger Farbstoff mit ausgedehntem  $\pi$ -System und langwelliger Absorption im nahen IR-Bereich ( $\lambda_{\text{max}} = 1495 \text{ nm}$ ).<sup>44)</sup>

Diese und ähnliche Farbstoffsysteme finden immer mehr Anwen-

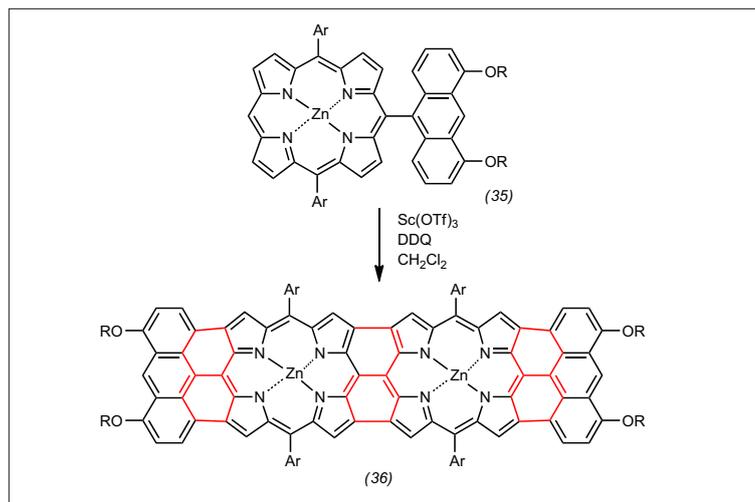


Abb. 24. Synthese eines annelierten Anthracenylporphyrindimers.

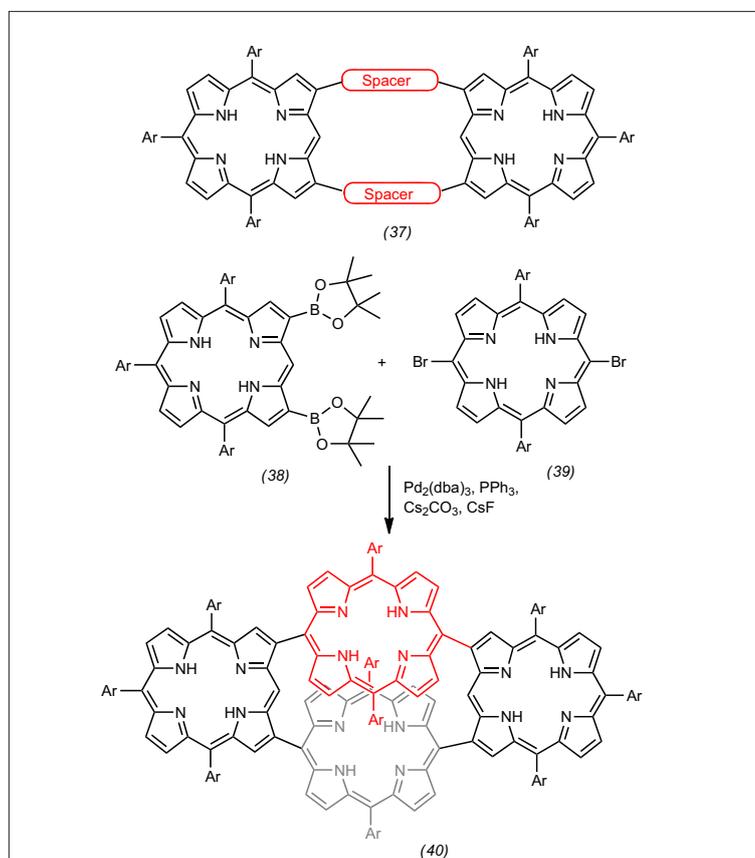


Abb. 25. Osukas Legoblock-Strategie.

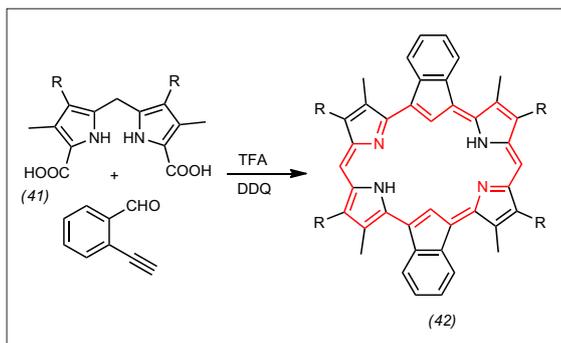


Abb. 26. Synthese eines Inden-Porphyrins.

dungen in komplexeren Synthesen für Multichromophorsysteme. Fortschritte in der Synthese unsymmetrischer Porphyrine<sup>44)</sup> machen es inzwischen möglich, komplexere Systeme im Baukastenprinzip zusammenzusetzen. Ein Beispiel hierfür sind Osukas Synthesen von  $\beta,\beta$ -porphyrinverknüpften Porphyrinen (37).<sup>46)</sup> Ausgehend von seinen  $\beta,\beta'$ -Diborylporphyrinen (38) und einfachen Dibromoporphyrinen (39) ergaben einfache Suzuki-Miyaura-Reaktionen<sup>47)</sup> beispielsweise das Porphyrin-tetramer (40). Aber auch Multiporphyrine und annellierte Porphyrinsysteme dienten als mittlere Bausteine. Osuka bezeichnete dies passenderweise als Legoblock-Strategie (Abbildung 25, S. 261).

Das Forschungsgebiet der expandierten annellierten Porphyrine entwickelt sich ebenfalls schnell weiter. Ein typisches Beispiel ist die Synthese eines Inden-expandierten Tetrapyrrols. Peterson und Bampos zeigten, dass die Reaktion des Dipyrrromethans (41) mit 2-Ethynylbenzaldehyd den Chromophor (42) liefert. Formal handelt es sich dabei um ein [22]-Dibenzocarbahexaphyrin(1.0.0.1.0.0)-System (Abbildung 26).<sup>48)</sup>

Mathias O. Senge, Trinity College Dublin, [sengem@tcd.ie](mailto:sengem@tcd.ie)

- 44) N. K. S. Davis, A. L. Thompson, H. L. Anderson, *Org. Lett.* 2010, 12, 2124–2127.  
 45) M. O. Senge, Y. M. Shaker, M. Pintea, C. Ryppa, S. S. Hatscher, A. Ryan, Y. Sergeeva, *Eur. J. Org. Chem.* 2010, 237–258.  
 46) J. X. Song, N. Aratani, P. Kim, D. Kim, H. Shinokubo, A. Osuka, *Angew. Chem.* 2010, 122, 3699–3702.  
 47) N. Aratani, A. Osuka, *Chem. Commun.* 2008, 44, 4067–4069.  
 48) G. R. Peterson, N. Bampos, *Angew. Chem.* 2010, 122, 4022–4025.

## Green Chemistry

◆ Die Zukunft der Rohstoff- und Energieversorgung ist eines der dominierenden Themen in der Green Chemistry. Der Rohstoff mit dem größten Potenzial bleibt Lignin; eine Übersicht zum Stand der Technik findet sich in *ChemSusChem*.<sup>49)</sup> Entscheidende neue Beiträge zur Synthese von chemisch wertvollen Rohstoffen aus Biomasse stellten Steen, Kang et al. vor.<sup>50)</sup> Die Autoren konzentrieren sich auf die überlegene Syntheseleistung der Natur und nutzen Kolibakterien zur Umsetzung von Pflanzenbiomasse zu Fettsäurederivaten (Biodiesel etc.).

Als nachhaltige Lösungsmittelsysteme stellten Abbott und Mitarbeiter Eutektika aus Cholinchlorid und Glycerin vor.<sup>51)</sup> Gerade Glycerin als Abfallprodukt der Biodieselherstellung bietet sich für diesen Zweck an, für viele Anwendungen ist jedoch sein Schmelzpunkt und seine Viskosität zu hoch. Eutektika mit Cholinchlorid (Abbildung 27) umgehen diese Probleme und sind zudem ungiftig.

Bei den ionischen Flüssigkeiten werden die maßgeschneiderten (task-specific ionic liquids) immer wichtiger.<sup>52)</sup> Ein Beispiel ist die Synthese von  $\beta$ -Nitrostyrolen,<sup>53)</sup> bei der eine hoch funktionalisierte ionische Flüssigkeit gleichzeitig Reaktionsmedium und Promoter der Reaktion ist (Abbildung 28). Organische Lösungsmittel und toxische Katalysatoren sind somit

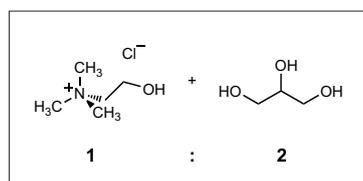
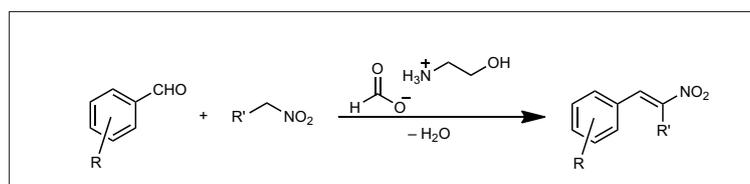


Abb. 27. Eutektikum aus Cholinchlorid und Glycerin als nachhaltiges Lösungsmittelsystem.

Abb. 28. Eine task-specific ionic liquid, die sowohl als nachhaltiges Lösungsmittel als auch als Katalysator für die Synthese von  $\beta$ -Nitrostyrolerivaten dient.

für die Reaktion unnötig. Auch als einfaches, nachhaltiges Reaktionsmedium für die moderne Synthesechemie werden ionische Flüssigkeiten zunehmend interessant. Eine Übersicht zu Multikomponentenreaktionen für die Darstellung von Heterocyclen geben Rodriguez, Constantieux und Mitarbeiter.<sup>54)</sup>

Ralf Giernoth, Universität zu Köln, [Ralf.Giernoth@uni-koeln.de](mailto:Ralf.Giernoth@uni-koeln.de)

- 49) F. García Calvo-Flores, J. A. Dobado, *ChemSusChem* 2010, 3, 1227–1235.  
 50) E. J. Steen, Y. Kang, G. Bokinsky, Z. Hu, A. Schirmer, A. McClure, S. B. del Cardayre, J. D. Keasling, *Nature* 2010, 463, 559–562.  
 51) A. P. Abbott, R. C. Harris, K. S. Ryder, C. D'Agostino, L. F. Gladden, M. D. Mantle, *Green Chem.* 2011, 13, 82–90.  
 52) R. Giernoth, *Angew. Chem.* 2010, 122, 5740–5741.  
 53) A. Alizadeh, M. M. Khodaei, A. Eshghi, *J. Org. Chem.* 2010, 75, 8295–8298.  
 54) N. Isambert, M. del Mar Sanchez Duque, J.-C. Plaquevent, Y. Génisson, J. Rodriguez, T. Constantieux, *Chem. Soc. Rev.* 2011, doi: 10.1039/c0cs00013b

## Grund- und Feinchemikalien

◆ Methylformiat, ein wichtiges organisches Grundprodukt, lässt sich durch Oxidation von Methanol an nanoporösem Gold herstellen (Abbildung 29).<sup>55)</sup> Bereits bei Raumtemperatur findet die Oxidation mit perfekter Selektivität statt, zunächst entsteht Formaldehyd, der unter den oxidativen Bedingungen mit einem zweiten Molekül Methanol zum Ester abreagiert. Wird dem Katalysator eine Mischung aus Acetaldehyd, Methanol und Sauerstoff zugeführt, entsteht analog Methylacetat.

Die verwendeten Goldkatalysatoren werden ausgehend von einer Au/Ag-Legierung hergestellt, geringe Restmengen an Silber (<2,5%) sind für die katalytische Aktivität wichtig, bei einem zu hohen Silbergehalt ent-

stehen überoxidierte Nebenprodukte. Polyethylenartige Polyester (46) mit einem geringen Sauerstoffgehalt sind ausgehend von natürlichen Fettsäuren zugänglich.<sup>56)</sup> Der aus Rapsöl gewinnbare Erucasäureethylester (43) kann Pd-katalysiert in Gegenwart von 1,2-Bis-[(di-*tert*-butylphosphino)methyl]-benzol selektiv in der  $\omega$ -Position carbonyliert werden. In Gegenwart von Ethanol entsteht der  $\alpha,\omega$ -C<sub>23</sub>-Diester (44), dessen Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in hohen Ausbeuten das C<sub>23</sub>-Diol (45) liefert. Die Polykondensation des Diols (45) mit dem Diester (44) verläuft glatt unter Bildung eines Polyesters (46). Typischerweise entsteht dieser mit Molgewichten von etwa  $2 \cdot 10^4 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ . Das Polymer ähnelt in seinem Eigenschaftsprofil wegen des hohen Anteils von Kohlenwasserstoffketten streng linearem Polyethylen (Abbildung 30).

Soll die optische Aktivität homochiraler Ester (47) bei der Reduktion zu den entsprechenden Alkoholen (48) erhalten bleiben, kommen üblicherweise stöchiometrische Mengen von Metallhydriden (NaBH<sub>4</sub>, LiAlH<sub>4</sub>) zum Einsatz. Wegen weitaus geringerer sicherheitstechnischer Bedenken und Vorteilen bei der Aufarbeitung wird im technischen Maßstab allerdings die Reduktion durch katalytische Hydrierung gegenüber den Hydrid-Varianten bevorzugt. Mitarbeitern des japanischen Unternehmens Takasago entwickelten einen Katalysator (49), der optisch aktive Ester (47) zu den Alkoholen (48) unter Erhalt der stereochemischen Information hydriert.<sup>57)</sup>  $\alpha$ - und  $\beta$ -chirale Ester werden problemlos zu den entsprechenden Alkoholen reduziert, die Enantiomerenreinheit des Startmaterials bleibt erhalten (Abbildung 31). Obwohl der Katalysator (49) ein chirales Diamin enthält, scheint die absolute Konfiguration der Stereozentren in (49) keine Rolle zu spielen, kooperative oder nichtkooperative Effekte sind nicht zu beobachten. Es empfiehlt sich, freie OH- und NH<sub>2</sub>-Gruppen zu schützen, der Verzicht auf Schutzgruppen führt zu schlechten Ausbeuten bei der Reduktion.

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

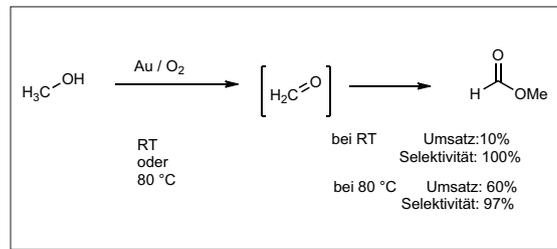


Abb. 29. Goldkatalysierte Oxidation von Methanol zu Methylformiat.

- 55) A. Wittstock, V. Zielasek, J. Biener, C. M. Friend, M. Bäumer, *Science* 2010, 327, 319–322.  
56) D. Quinzler, S. Mecking, *Angew. Chem.* 2010, 122, 4402–4404.  
57) W. Kuriyama, Y. Ino, O. Ogata, N. Saito, *Adv. Synth. Catal.* 2010, 352, 92–96.

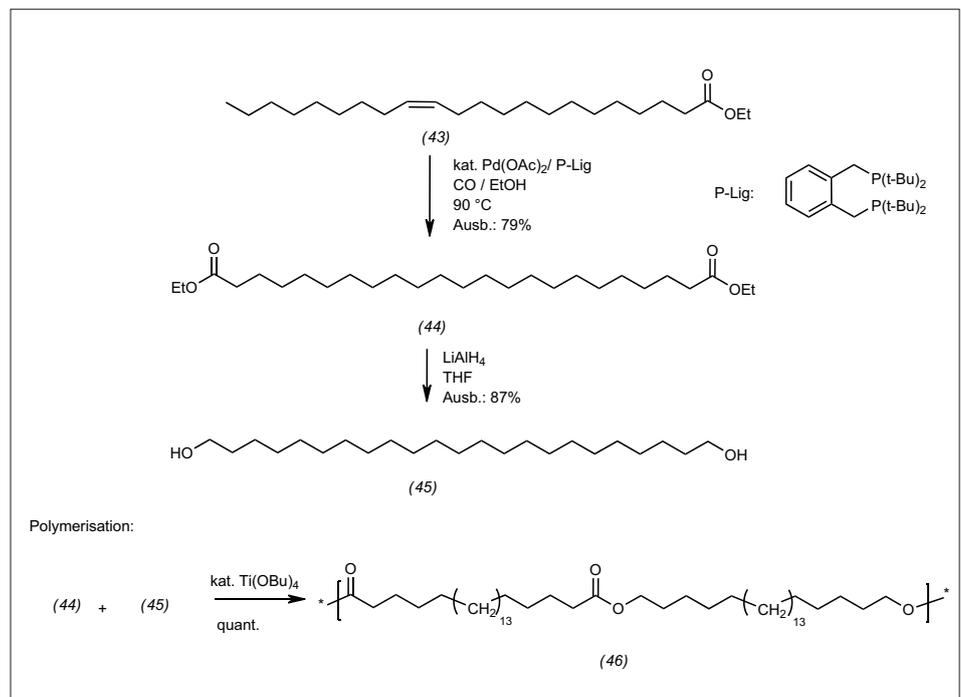


Abb. 30. Polyester auf Basis nachwachsender Rohstoffe.

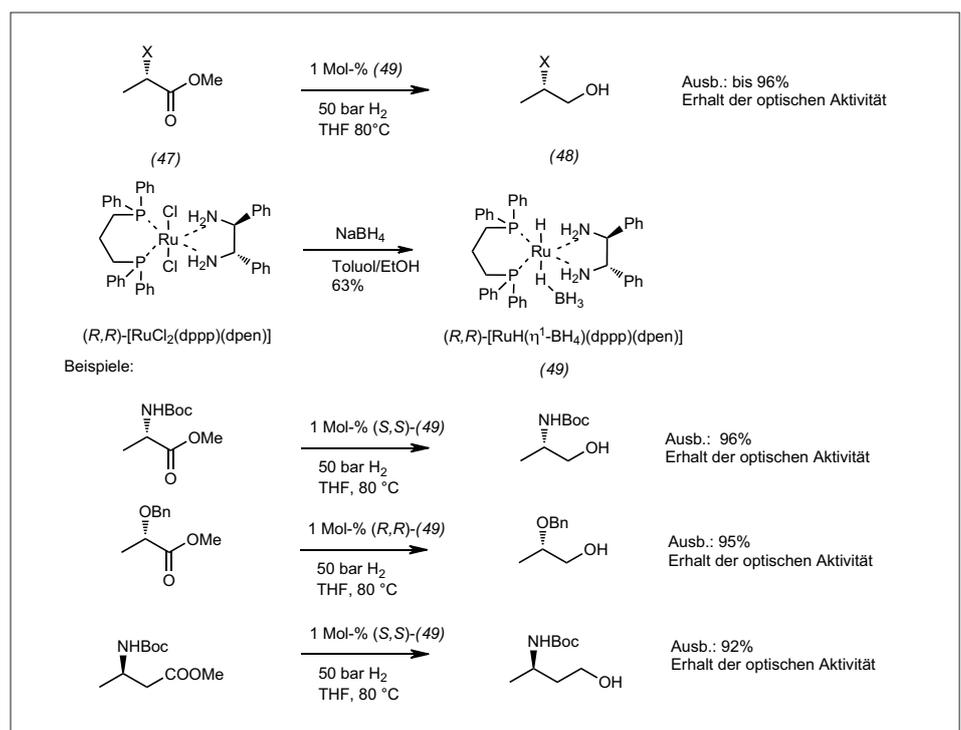


Abb. 31. Reduktion von optisch aktiven Estern durch katalytische Hydrierung.

## Metallfreie Synthesemethoden

◆ Die Halolactonisierung gehört zu den synthetisch nützlichen Reaktionen, deren katalytische asymmetrische Reaktionsführung bislang ein ungelöstes Problem war. Mehreren Arbeitsgruppen glückte nun dies nahezu zeitgleich mit verschiedenen Kombinationen an Katalysatoren und Haloniumionquellen. Möglich sind jetzt enantioselektive Chlor-<sup>58)</sup>, Brom-<sup>59)</sup> und Iodlactonisierungen<sup>60)</sup> unterschiedlicher Cyclisierungsvorläufer (Abbildung 32, (50)→(52)). Das Substitutionsmuster des tertiärenamins in Katalysator (53) ist entscheidend für die hohe Stereoinduktion.

Der Substituent am selben Stickstoffatom im verwandten Katalysator (57) (Abbildung 33) ist ebenfalls der Schlüssel zum Erfolg, doch der Wirkmechanismus ist hier völlig anders. Die fein abgestimmte kooperative Katalyse der beiden Katalysatoren (57) und (58) ermöglicht enantioselektive Povarov-Reaktionen.<sup>61)</sup> (54) und (55) reagieren beispielsweise zu (56), einer Vorstufe des Naturstoffs Martinellin. Der Kniff liegt in der Bildung einer Salzbrücke zwischen den Harnstoff- und Sulfonamidgruppen in (57) über die konjugierte Base von (58) und die protonierte Form des Imins (54).

Eine bemerkenswerte Entdeckung gab es auch in der metallfreien Wasserstoffaktivierung. Fulleren C<sub>60</sub> (60) katalysiert scheinbar metallfrei die Reduktion von Nitrobenzol (59) zu Anilin (61) unter Bestrahlung mit ultraviolettem Licht bei Raumtemperatur (Abbildung 34).<sup>62a)</sup> Neuere Erkenntnisse stellen allerdings die Aktivierung in Abwesenheit eines Übergangsmetalls in Frage.<sup>62b)</sup>

Martin Oestreich, Universität Münster,  
martin.oestreich@uni-muenster.de

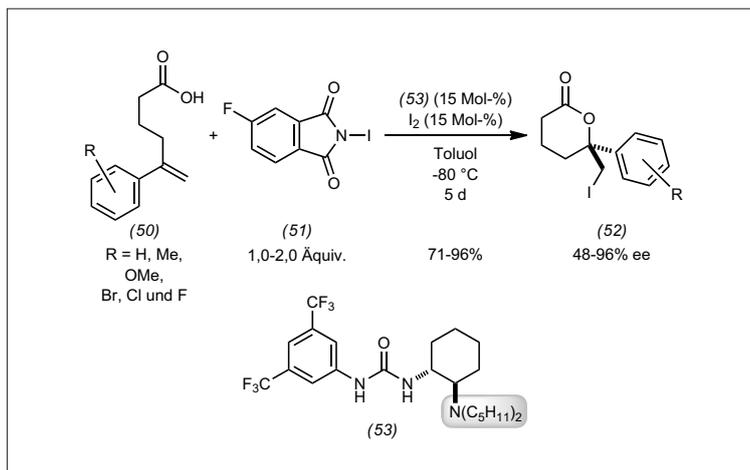


Abb. 32. Enantioselektive Iodlactonisierung nach Jacobsen.<sup>60)</sup>

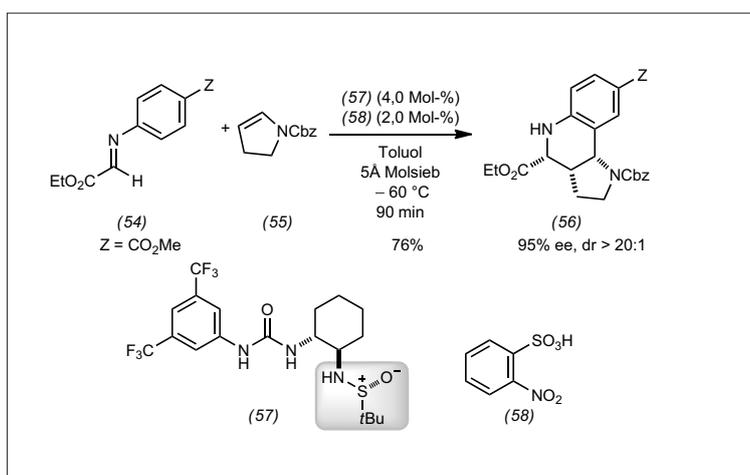


Abb. 33. Asymmetrische kooperative Katalyse in einer enantioselektiven Povarov-Reaktion nach Jacobsen.<sup>61)</sup>

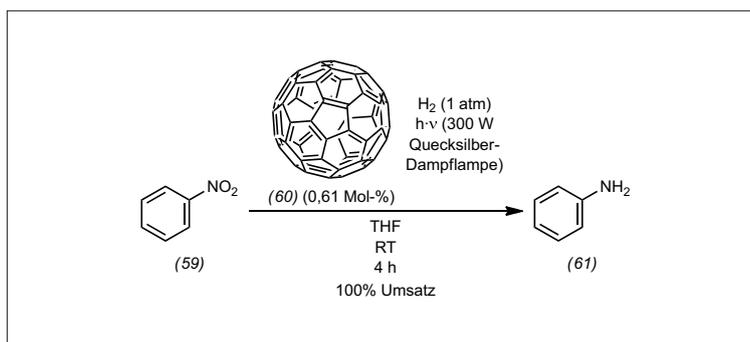


Abb. 34. Metallfreie Aktivierung von Diwasserstoff nach Xu.<sup>62a)</sup>

58) D. C. Whitehead, R. Yousefi, A. Jaganathan, B. Borhan, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 3298–3300.

59) a) W. Zhang, S. Zheng, N. Liu, J. B. Werness, I. A. Guzei, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 3664–3665; b) L. Zhou, C. K. Tan, X. Jiang, F. Chen, Y.-Y. Yeung, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 15474–15476; c) K. Murai, T. Matsushita, A. Nakamura, S. Fukushima, M. Shimura, H. Fujioka, *Angew. Chem.* 2010, 122, 9360–9363.

60) G. E. Veitch, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* 2010, 122, 7490–7493.

61) H. Xu, S. J. Zuend, M. G. Woll, Y. Tao, E. N. Jacobsen, *Science* 2010, 327, 986–990.

62) a) B. Li, Z. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 16380–16382; b) L. Pacosová, C. Kartusch, P. Kukula, J. A. van Bokhoven, *ChemCatChem* 2011, 3, 154–156.



Internationales Jahr der  
**CHEMIE**  
2011

## Metallgestützte Synthesemethoden

◆ Der Nobelpreis für Chemie wurde nach 2001 und 2005 erneut für Forschung an homogener Metallkatalyse vergeben. Heck, Negishi and Suzuki erhielten die Auszeichnung für ihre grundlegenden Arbeiten zu palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen.<sup>63)</sup>

Trotz der beeindruckend großen und täglich wachsenden Zahl an palladiumkatalysierten Kupplungsreaktionen besteht immer noch der Bedarf, bestehende Verfahren zu verbessern und bislang unrealisierte fundamentale Kreuzkupplungen zu entwickeln. Ein gutes Beispiel ist die katalysierte Kupplung von Aromaten mit der Trifluormethyl-Gruppe (Abbildung 35). Buchwald gelang die erste Palladiumkatalyse zur lange gesuchten Umwandlung von Arylchloriden in die entsprechenden Trifluortoluene.<sup>64)</sup> Diese Reaktion beruht in ihrem Schlüsselschritt, der reduktiven Eliminierung der beiden Kohlenstofffragmente aus dem Palladium(II)-Komplex, auf der Verwendung des voluminösen Monophosphinliganden Brettphos. Buchwald und Mitarbeiter isolierten die Zwischenstufe des Katalysezyklus und charakterisierten sie durch Kristallstrukturanalyse. Experimente in Dioxan belegen, dass (62) die entsprechende reduktive Eliminierung liefert.

Die mit dem Nobelpreis ausgezeichnete Negishi-Kreuzkupplung dient traditionell zur Knüpfung zweier  $sp^2$ -hybridisierter Kohlenstoffe. Knochel, Mayer, Zipse, Gschwind und Mitarbeiter beschrieben nun, dass auch  $sp^3$ -hybridisierte Zentren in derartigen Kupplungen einsetzbar sind.<sup>65)</sup> Sie realisierten diese Reaktionen zudem bei relativ niedrigen Temperaturen, was für einen effizienten Ablauf der reduktiven Eliminierung spricht. Unter den gezeigten Bedingungen werden eine Reihe von 2-, 3- und 4-disubstituierten Cyclohexylzinkhalogeniden in stereokonvergenten Kupplungen in die entsprechenden diastereomerenangereicherten arylierten Produkte

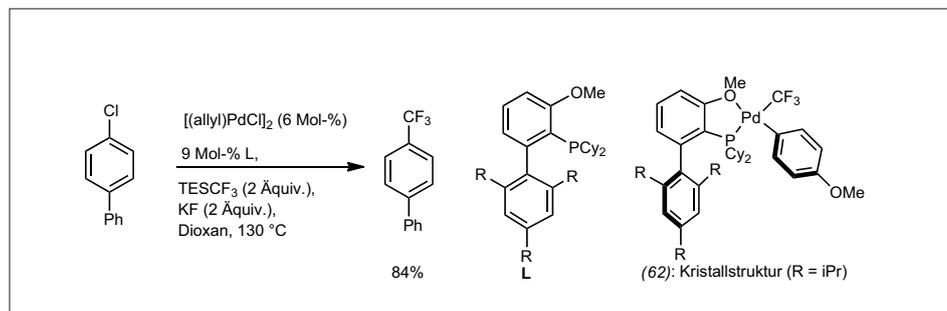


Abb. 35. Synthese von Benzotrifluoriden durch Kreuzkupplung.

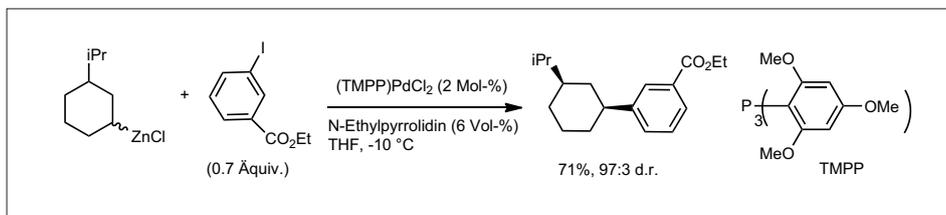


Abb. 36. Negishi-Kupplungen von Alkylzinkreagenzien.

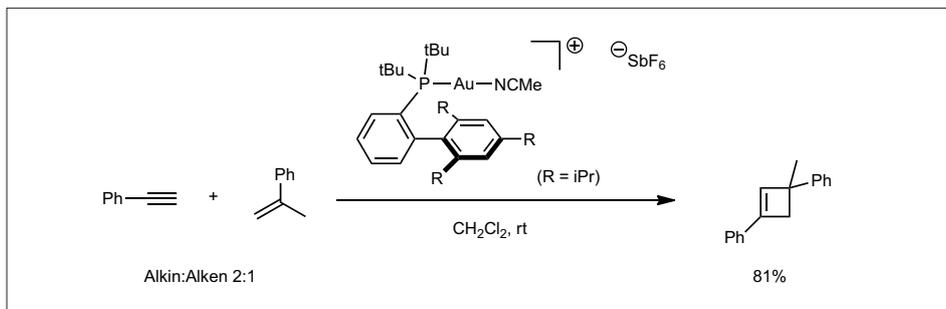


Abb. 37. Metall-katalysierte Cycloaddition.

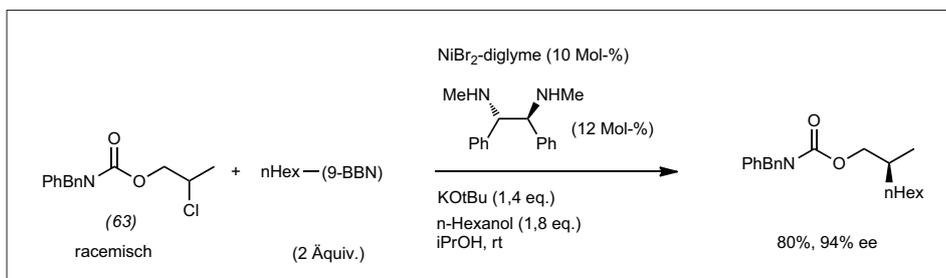


Abb. 38. Asymmetrische Suzuki-Kupplung.

überführt. In der Regel basiert die Reaktion auf sterisch überfrachten Phosphinliganden wie Tris(trimethoxyphenyl)phosphin, im Fall einiger Terpendervative gelangen die entsprechenden Kupplungen jedoch bereits in Gegenwart von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (Abbildung 36).

Neben Palladium gelangen auch mit anderen Metallkatalysatoren beeindruckende Umsetzungen. Echavarren beschrieb eine neuartige intermolekulare [2+2]-Cycloaddition zwischen Alkenen und Alkinen,<sup>66)</sup> bei der sich selektiv Cyclobutene bilden. In Gegenwart eines kationischen Goldkomplexes gelingt die direkte Verknüpfung dieser beiden ungesättigten C-C-Fragmente (Abbildung 37).

Chirale Nickel-Komplexe mit 1,2-Diaminliganden erlaubten fu eine Fortsetzung seines erfolgreichen Programms zur intermolekularen Kupplung von zwei Alkylfragmen-

ten.<sup>67)</sup> Diese Chemie trifft in der klassischen Palladiumchemie auf Schwierigkeiten, da  $\beta$ -Hydrideliminierungsprozesse nur schwer zu unterbinden sind. Die nun entwickelte neue stereokonvergente Reaktion erlaubt asymmetrische Alkyl-Alkyl-Kupplungen mit racemischen Chlorohydrinen wie (63). Sie stellt damit die erste enantioselektive Variante einer Kreuzkupplung von sekundären Alkylchloriden dar (Abbildung 38).

Kilian Muñiz, ICIQ, Tarragona, kmuniz@ICIQ.ES

63) [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2010/index.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/index.html)

64) E. J. Cho, T. D. Senecal, T. Kinzel, Y. Zhang, D. A. Watson, S. L. Buchwald, *Science* 2010, 328, 1679–1681.

65) T. Thaler, B. Haag, A. Gavryushin, K. Schober, E. Hartmann, R. M. Gschwind, H. Zipse, P. Mayer, P. Knochel, *Nat. Chem.* 2010, 2, 125–130.

66) V. López-Carillo, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 9292–9294.

67) N. A. Owston, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 11908–11909.

## Metallorganik: Strukturen und Mechanismen

Die sehr starke N<sub>2</sub>-Dreifachbindung aktivierten Chirik und Mitarbeiter bei Raumtemperatur stöchiometrisch mit einem in situ reduzierten ansa-Hafnocen.<sup>68)</sup> Ungeöhnlich ist der anschließende N-N-Bindungsbruch durch Reaktion mit überschüssigem Kohlenmonoxid zu Oxamid-Komplexen (Abbildung 39). Somit werden die zwei Verbindungen mit den stärksten chemischen Bindungen umgesetzt. Da diese Oxamid-Synthese aber teuer ist, wird sie für die Düngerherstellung wohl von hypothetischer Natur bleiben.

Die von Genet und Molander eingeführten Kaliumaryltrifluorborate KArBF<sub>3</sub> werden sehr häufig in der Suzuki-Miyaura-Kupplung verwendet, nicht zuletzt aufgrund der gegenüber Boronsäuren verringerten Ausbeuteverluste durch Homokupplung und Phenolbildung. Die Gruppe um Lloyd-Jones ermittelte in kinetischen Untersuchungen eine im Vergleich zur Kreuzkupplung langsame Hydrolyse der Trifluorborate zu den aktiven Boronaten KArB(OH)<sub>3</sub>.<sup>69)</sup> Boronsäuren fördern die Luftoxidation von Palladium(0)-Intermediaten und führen hierdurch zu Nebenprodukten (Abbildung 40 rechts). Eine geringe Boronsäurekonzentration ist somit synthetisch vorteilhaft. Darüber startet die Reduktion des Palladium(II)-präkatalysators fluoridvermittelt durch den Phosphanligand anstatt durch das Boronatsubstrat.

Die Neigung von Gold(I)-Komplexfragmenten zur Bildung aurophiler Wechselwirkungen schlägt sich nun auch in den postulierten Reaktionsmechanismen der organisch-synthetischen Goldkatalyse nieder. Die Gruppe um Fürstner erhielt durch Bor-Goldaustauschreaktionen Vinylgoldspezies, die mit kationischen Gold(I)-Spezies schnell zu geminaldiurierten Komplexen reagieren (Abbildung 41).<sup>70)</sup> Cyclopropylsubstituenten wurden weder geöffnet noch umgelagert, was eine Obergrenze des mesomeren Anteils an

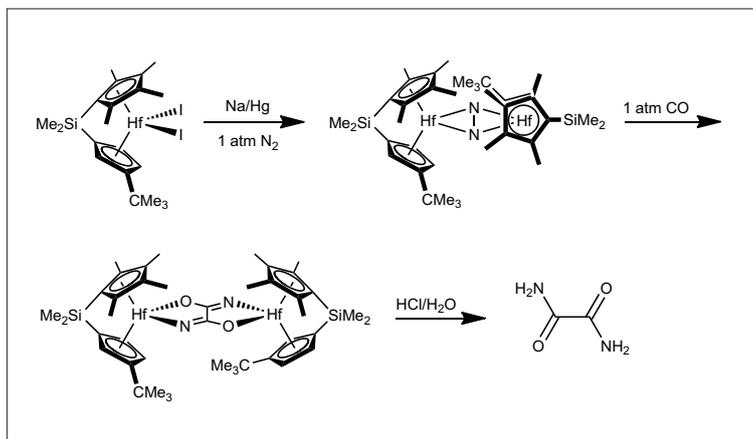


Abb. 39. Milde, aber teure Oxamidsynthese aus  $N_2$ , CO und einem ansa-Hafnocen.<sup>68)</sup>

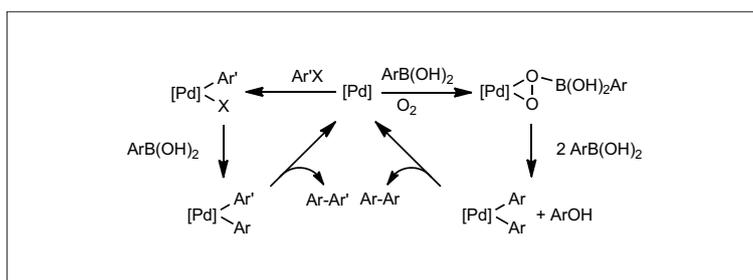


Abb. 40. Konkurrierende Suzuki-Miyaura-Kupplung (linker Zyklus) und Boronsäure-Homokupplung mit Phenolbildung (rechter Zyklus).<sup>69)</sup>

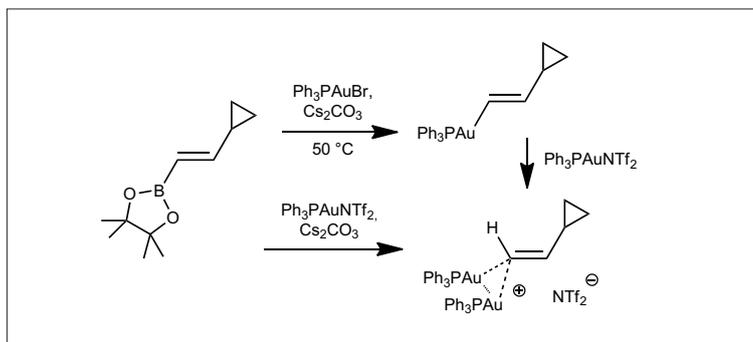


Abb. 41. gem-Diaurierung von Vinylboronateestern.<sup>70)</sup>

Carbokationencharakter erkennen lässt. Da kationische Digoldkomplexe resistent gegenüber Protodeaurierung sind, ist eine Relevanz für Katalysatorbelastungen in der Goldkatalyse wahrscheinlich.

Bernd F. Straub, Universität Heidelberg  
straub@oci.uni-heidelberg.de

68) D. J. Knobloch, E. Lobkovsky, P. J. Chirik, Nat. Chem. 2010, 2, 30–35.

69) M. Butters, J. N. Harvey, J. Jover, A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, P. M. Murray, Angew. Chem. 2010, 122, 5282–5286.

70) G. Seidel, C. W. Lehmann, A. Fürstner, Angew. Chem. 2010, 122, 8644–8648.

### Reaktionsmechanismen (ohne metallorganische Chemie)

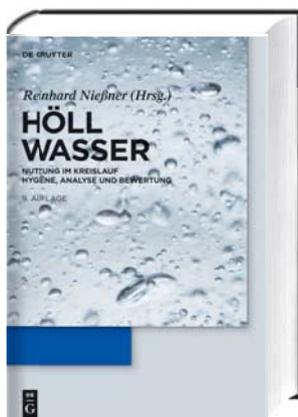
◆ Die Marcus-Analyse als Schlüssel zum Verständnis der chemischen Reaktivität erlebt eine Renaissance. Sie erlaubt eine konsistentere Interpretation der Regioselektivität ambidenter Nucleophile als dies mit den in Lehrbüchern meist bemühten HSAB- und Klopman-Salem-Konzepten möglich ist.<sup>71)</sup> Diese störungstheoretischen Ansätze können den thermodynamischen Aspekten kinetisch kontrollierter Reaktionen nicht Rechnung tragen, während sich die Wichtung kinetischer und

thermodynamischer Einflussfaktoren im Rahmen der Marcus-Theorie auf natürliche Weise ergibt. Plausible (oder berechnete) Annahmen über Lage und Form der relevanten Potenzialkurven machen Reaktivitätstendenzen in einer Reihe ambidenter Nucleophile verständlich.

Auch der H-Atomtransfer (HAT) lässt sich im Rahmen der Marcus-Theorie einheitlich und quantitativ beschreiben.<sup>72,73)</sup> So korreliert der Logarithmus der Geschwindigkeitskonstanten einer Reaktion  $A-H + B \rightarrow A + H-B$  nur solange linear mit den Reaktionsenergien und A-H-Bindungsenergien (Evans-Polanyi-Korrelation) wie die Natur der abstrahierenden Spezies B gleich bleibt und eine Serie strukturell verwandter Substrate betrachtet wird. Durch die Marcus-Analyse erfährt diese schwammige Formulierung eine Präzisierung: Unterschiedliche Reagenzien (p-Block-Radikale, Übergangsmetallkomplexe) liegen genau dann auf einer einzigen Polanyi-Linie, wenn die Geschwindigkeitskonstanten der Selbstaustauschreaktionen ( $B-H + B \rightarrow B + H-B$ ) ähnlich sind. Werden Lösungsmittelleffekte (insbesondere bei O-H-Abstraktionen) z. B. im Rahmen des Ingold-Modells berücksichtigt, stimmen gemessene und berechnete HAT-Raten für ein breites Spektrum unterschiedlicher Substrate, Reagenzien und Solvenzien exzellent überein. Bemerkenswert ist, dass sich die intrinsischen Barrieren verschiedener Reaktionen überhaupt (und mit verblüffender Genauigkeit) aus den Geschwindigkeitskonstanten der entsprechenden Selbstaustauschreaktionen ableiten lassen, obwohl diese Kreuzbeziehung, abseits von Ladungstransferreaktionen, kaum theoretisch fundiert ist.<sup>73)</sup>

Vom Vater zum Sohn: Die Polanyi-Regeln für elementare bimolekulare Reaktionen beschreiben, in welchem Maß die Verteilung der Reaktandenenergie auf Translations- und Schwingungsfreiheitsgrade dazu beiträgt, eine frühe oder späte Reaktionsbarriere zu überwinden. In Verallgemeinerung dieser Regeln zeigten Berechnungen quasiklassischer Trajektorien auf DFT-Potenzialflächen für prototypische 1,3-dipolare Cycloadditionen, dass mit

## NEU BEI DE GRUYTER



Karl Höll

## WASSER

Nutzung im Kreislauf:  
Hygiene, Analyse und  
Bewertung

Hrsg. v. Reinhard Niessner

November 2010. Überarbeitete 9. Auflage.

XXVIII, 1019 Seiten. 105 Abb. 144 Tab.

Gebunden € 129,95.

ISBN 978-3-11-022677-5

eBook € 129,95.

ISBN 978-3-11-022678-2

- Vollständig aktualisierte 9. Auflage
- Handbuch und Nachschlagewerk für Praktiker

Die überarbeitete 9. Auflage des erfolgreichen Handbuchs bietet als Standardwerk für Wasserfachleute einen breiten Überblick zu hydrogeologischen, chemischen, biologischen und mikrobiologischen Aspekten. Darüber hinaus enthält das Buch aktuelle und ausführliche Informationen zu modernen chemischen und biologischen Verfahren der Wasseranalytik, praktische Aspekte der Aufbereitung, der Desinfektion und der Verwendung von Wasser sowie der Abwasserreinigung zum Schutz der Gewässer. Sein Charakter als Handbuch und Nachschlagewerk für Praktiker bleibt dabei unverändert erhalten.

Preisänderungen vorbehalten.  
Preise inkl. MwSt. zzgl. Versandkosten.

DE  
|  
G

www.degruyter.com

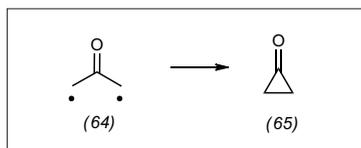


Abb. 42. Cyclisierung des Oxyallyl-Diradikals (64).

zunehmend späteren Übergangszuständen die Anregung der Biegeschwingungsmode des Dipols gegenüber der (in allen Fällen dominierenden) relativen Translation an Bedeutung gewinnt und die Aktivierungsbarriere in dieser Reihenfolge abnimmt.<sup>74,75</sup> Die bereits früher beschriebene lineare Korrelation der Aktivierungsbarrieren mit den (statischen) Verzerrungsenergien der Reaktanten im Übergangszustand dieser Reaktionen erfährt damit eine dynamische Rechtfertigung. Technisch bemerkenswert ist die gute Übereinstimmung der Energieverteilungen aus Einzeltrajektorien-Rechnungen (anfängliche Schwingungsenergie im Übergangszustand nur entlang der Reaktionskoordinate) mit den Verteilungen aus konventionellen Dynamikmittelungen. Eine elektronische Begründung dieser Korrelation assoziiert die Reaktionsbarrieren mit dem Diradikalcharakter des Dipols, der mit zunehmender Biegung ansteigt.<sup>76</sup> Unter der Annahme, dass die Addition ab einem kritischen Diradikalcharakter barrierenlos erfolgt, erklärt sich nicht nur die lineare Korrelation von Dipolverzerrungs- und Aktivierungsenergien, sondern auch deren Unabhängigkeit von der Natur des Dipolarophils.

Die Kontroverse um Grundzustandsmultiplizität und Stabilität des Oxyallyl-Diradikals (64) wurde durch Negativionen-Photoelektronen-

spektroskopie geklärt (Abbildung 42).<sup>77</sup> Demnach liegt der Singulett-Zustand um  $1,3 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$  unter dem Niveau des Triplets ( $^3B_2$ ). Nur letzterer stellt ein Minimum auf der entsprechenden Potenzialfläche dar, während die spektroskopisch zugängliche Singulett-Struktur Übergangszustandscharakter für den (weitgehend barrierelosen) disrotatorischen Ringschluss zu Cyclopropanon (65) besitzt.

Die Ionisierung von [1.1.1]-Propellan (66) in kryogenen Matrices führt nicht etwa zur Spaltung der zentralen Bindung zwischen den invertierten Brückenkopfatomem (Abbildung 43), sondern zum Aufbrechen dreier lateraler C-C-Bindungen. Dabei bildet sich das distonische Radikalkation (67).<sup>78</sup> Der Bindungsbruch in oxidiertem (66) vollzieht sich schrittweise; vibronische Kopplung des  $^2A_1'$ -Grundzustands mit dem ersten angeregten  $^2E''$ -Zustand erleichtert ihn, da sie zur Schwächung einer der lateralen Bindungen führt.

Michael Winkler, Universität Bochum,  
Michael.Winkler@rub.de

71) M. Breugst, H. Zipse, J. P. Guthrie, H. Mayr, *Angew. Chem.* 2010, 122, 5291–5295.

72) J. J. Warren, J. M. Mayer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010, 107, 5282–5287.

73) J. M. Mayer, *Acc. Chem. Res.* 2011, 44, 36–46.

74) L. Xu, C. E. Doubleday, K. N. Houk, *Angew. Chem.* 2009, 121, 2784–2786.

75) L. Xu, C. E. Doubleday, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 3029–3037.

76) B. Braida, C. Walter, B. Engels, P. C. Hiberty, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 7631–7637.

77) a) T. Ichino, S. M. Villano, A. J. Gianola, D. J. Goebbert, L. Velarde, A. Sanov, S. J. Blanksby, X. Zhou, D. A. Hrovat, W. T. Borden, W. C. Lineberger, *Angew. Chem.* 2009, 121, 8661–8663; siehe auch: b) H. F. Bettinger, *Angew. Chem.* 2010, 122, 680–682.

78) B. Müller, T. Bally, R. Pappas, F. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 14649–14660.

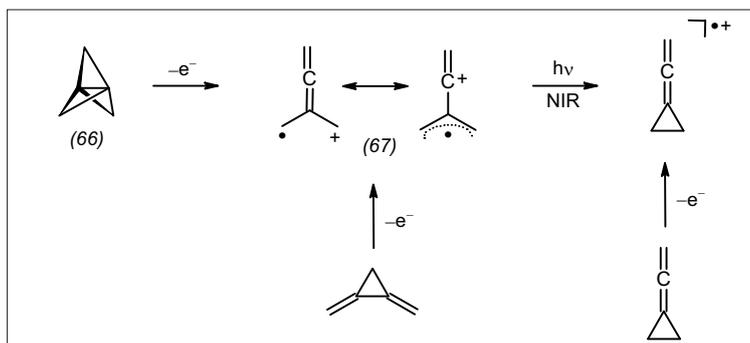


Abb. 43. Umlagerung des Radikalkations von (66) zum Dimethylallen-Radikalkation (67).

## Computational Organic Chemistry

Die Berechnung von Anionen mit herkömmlichen Dichtefunktionaltheorie(DFT)-Methoden kann zu nichtganzzahligen Ladungen, also dem Verlust von Elektronendichte führen.<sup>79)</sup> Insbesondere polare Moleküle werden durch Ladungskompensation als zu wenig polar beschrieben. Abhilfe schaffen Austauschfunktionale, deren langreichweitiges Verhalten entsprechend korrigiert wurde. Ähnlich schwer tun sich DFT-Methoden bei hochdelokalisierten Strukturen, wie anhand der Isomere des [9]Annulene-Kations (68) gezeigt wurde: aromatische Strukturen sind gegenüber nichtaromatischen bevorzugt. So zeigt sich unter Verwendung hochwertiger Ab-initio-Methoden in Verbindung mit Blitzlichtphotolysestudien, dass die günstigste Struktur von (68) am besten als leicht anti-aromatisches oder nichtaromatisches Hückel-Annulene zu betrachten ist; die Möbius-Struktur (69) ist zwar rechnerisch isoenergetisch, wurde aber experimentell nicht beobachtet (Abbildung 44).<sup>80)</sup>

Antiaromatizität spielt auch beim Stammsystem Cyclobutadien eine Rolle, denn sie führt zu einem Gleichgewicht rechteckiger Strukturen. Ein Bericht beschreibt die Beobachtung dieses Gleichgewichts für 1,3-Dimethylcyclobutadien (70) in einer Guanidiniumsulfonat-Calixaren-Matrix, die sogar die quadratisch-planare (antiaromatische) Struktur stabilisieren soll.<sup>81)</sup> Eingehende Neubetrachtungen der Kristallstrukturdaten<sup>82)</sup> und vor allem theoretische Berechnungen<sup>83)</sup> legen allerdings nahe, dass es sich hierbei nicht um (70), sondern vielmehr um die Vorstufe, dem Dewar- $\beta$ -Lacton (71) handelt. Dies wird nachvollziehbar damit begründet, dass die Bindungsabstände zwischen freiem (70) und CO<sub>2</sub> nur 1,50 und 1,61 Å betragen und der OCO-Bindungswinkel 119,9° beträgt. Dies entspricht den kovalenten Abständen und Winkeln in (71). Die Autoren der Originalarbeit beschreiben dies als einen „starken van der Waals-

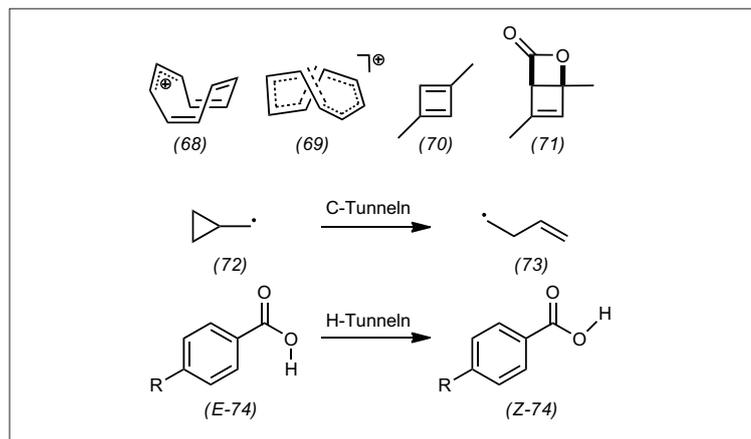


Abb. 44. Reaktive Zwischenstufen und Reaktionen in der Theoretischen Chemie.

Komplex“, der in der Kavität stabilisiert wird.<sup>84)</sup>

Ungewöhnliche Tunneleffekte beeinflussen nicht nur dieses und andere Gleichgewichte (z. B. die Ringöffnung von (72) zu (73))<sup>85)</sup>, sondern nehmen insgesamt eine wichtigere Rolle ein als bisher angenommen. So wurden erstmals mit Experiment und Theorie die Rolle von Substituenten (R in (74) = H, CH<sub>3</sub>, tBu, OH, Cl, NO<sub>2</sub>) auf das H-Tunneln einer chemischen Reaktion (der E/Z-Isomerisierung von (74)) systematisch untersucht.<sup>86)</sup>

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

79) F. J. Jensen, Chem. Theory Comput. 2010, 6, 2726–2735.

80) G. Bucher, S. Grimme, R. Huenerbein, A. A. Auer, E. Mucke, F. Köhler, J. Siegwirth, R. Herges, Angew. Chem. 2009, 121, 10156–10159.

81) Y.-M. Legrand, A. van der Lee, M. Barboiu, Science 2010, 329, 299–302.

82) D. Scheschke, Science 2010, 330, 1047-c.

83) I. V. Alabugin, B. Gold, M. Shatruk, K. Kovnir, Science 2010, 330, 1047-d.

84) Y.-M. Legrand, A. van der Lee, M. Barboiu, Science 2010, 330, 1047-e.

85) O. M. Gonzalez-James, X. Zhang, A. Datta, D. A. Hrovat, W. T. Borden, D. Singleton, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 12548–12549.

86) S. Amiri, H. P. Reisenauer, P. R. Schreiner, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 15902–15904.

## Massenspektrometrie in der organischen Chemie

Nach dem Dianion der Essigsäure vor zwei Jahren<sup>87)</sup> erzeugten Kass und Mitarbeiter 2010 auch das freie Lithiumacetylid LiC≡C<sup>-</sup> durch doppelte Decarboxylierung von Lithiumbutyndioat und bestimmten dessen Gasphasenacidität.<sup>88)</sup> Wie erwartet hydrolysiert LiC≡C<sup>-</sup> mit Wasser, doch erfolgen mit Alkoholen komplexere Reaktionen wie C-H- und C-C-Aktivierungen. Ebenfalls im Rückblick auf vorletztes Jahr ist bemerkenswert, dass die von Böhrer und Koszinowski in ESI-MS-Messungen vorhergesagten zweikernigen Alkylzinkate<sup>89)</sup> im Jahr 2010 isoliert und durch Röntgenstrukturanalyse charakterisiert werden konnten<sup>90)</sup> (Abbildung 45).

Jansen et al. beschrieben den Nachweis eines transienten Phosphindens im Flug durch ein Quadrupol-MS/MS-System, wobei die eigentlich neutrale Ausgangsverbindung durch ein als Ladungsträger dienendes Ammoniumion flugtauglich gemacht wurde.<sup>91)</sup>

Ein effektives Schema für die Bewertung von Organokatalysatoren

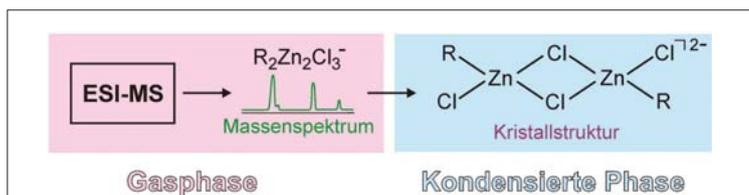


Abb. 45. Vorhersage zweikerniger Alkylzinkate mittels ESI und nachfolgende Strukturbestimmung in Substanz.

für die enantioselektive Michael-Addition von Malonaten an ungesättigte Aldehyde stellten Fleischer und Pfaltz vor. Dabei erfolgt die Unterscheidung der Enantiomere durch periphere Alkylreste.<sup>92)</sup>

Für die bei der Peptidsequenzierung wichtigen  $\alpha_n$ -Fragmente galt bisher, dass diese ohne Umlagerung des Peptidgerüsts gebildet werden. Durch eine elegante Kombination von MS/MS-Messungen, Infrarotspektren isolierter Ionen und Theorie zeigten Bythell et al., dass diese vereinfachende Annahme revidiert werden muss.<sup>93)</sup> So führt beispielsweise eine Kette komplexer, aber niederenergetischer Umlagerungen zur N-Alkylierung terminaler Aminogruppen.

Ebenfalls mit IR-Spektroskopie untersuchten Milko und Roithová die Strukturen zweikerniger Kupfer(II)-Cluster in der Naphtholkupplung und zeigten, dass die C-C-Verknüpfung selbst erst bei IR-Bestrahlung erfolgt.<sup>94)</sup> Durch Ionen-Mobilitäts-MS unterschieden Bowers und Mitarbeiter isomere Strukturen supramolekularer Aggregate. Dabei ist es wesentlich, die Mobilitäten bei 77 K zu bestimmen.<sup>95)</sup> Durch eine On-line-Kopplung eines Mikroreaktors an eine ESI-Quelle erhielten Schalley und Mitarbeiter detaillierte Einblicke in die komplexe Kinetik der Selbsterkennung bei der Bildung supramolekularer Aggregate.<sup>96)</sup>

Unter den neuen Methoden ist die Paperspray-MS hervorzuheben. Mit ihr gelingt es, Wirkstoffe in therapeutisch relevanten Konzentrationen aus komplexen Matrices wie Blut direkt von Filterpapier herab zu analysieren.<sup>97)</sup> Interessant im Hinblick auf MALDI ist die gezielte Erzeugung bestimmter Ladungszustände durch einfache Variationen der Matrices.<sup>98)</sup>

Detlef Schröder, Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Prag  
detlef.schroeder@uochb.cas.cz

87) M. M. Meyer, G. N. Khairallah, S. R. Kass, R. A. J. O'Hair, *Angew. Chem.* 2009, 121, 2978–2980.

88) M. M. Meyer, B. Chan, L. Radom, S. R. Kass, *Angew. Chem.* 2010, 49, 5287–5290.

- 89) K. Koszinowski, P. Böhler, *Organometallics* 2009, 28, 771–779.
- 90) I. S. MacIntosh, C. N. Sherren, K. N. Robertson, J. D. Masuda, C. C. Pye, J. A. C. Clyburne, *Organometallics* 2010, 29, 2063–2068.
- 91) H. Jansen, M. C. Samuels, E. P. A. Couzijn, J. C. Slootweg, A. W. Ehlers, P. Chen, K. Lammertsma, *Chem. Eur. J.* 2010, 16, 1454–1458.
- 92) I. Fleischer, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* 2010, 16, 95–99.
- 93) B. J. Bythell, P. Maitre, B. Paizs, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 14766–14779.
- 94) P. Milko, J. Roithová, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 281–288.
- 95) E. R. Brocker, S. E. Anderson, B. H. Northrop, S. J. Stang, M. T. Bowers, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 13486–13494.
- 96) W. Jiang, A. Schäfer, P. C. Mohr, C. A. Schalley, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 2309–2320.
- 97) H. Wang, J. Liu, R. G. Cooks, Z. Ouyang, *Angew. Chem.* 2010, 122, 889–892.
- 98) S. Trimpin, E. D. Inutan, T. N. Herath, C. N. McEwen, *Anal. Chem.* 2010, 82, 11–15.

## Naturstoffe

◆ Erstmals klärten Hamann et al. die Absolute Konfiguration eines Karlotoxins (75) (Abbildung 46), Karlotoxin-2 aus dem fischtoxischen Dinoflagellaten *Karlodinium veneficum*, auf.<sup>99)</sup> Eine 40-L-Kultur lieferte nach Verfütterung von  $\text{NaH}^{13}\text{C}_3$  insgesamt 1,3 mg des  $^{13}\text{C}$ -angereicherten Naturstoffs. Das reichte für INADEQUATE-NMR-Spektren und die Synthese von Mosher-Derivaten.

Den ungewöhnlichen Naturstoff Closthioamid (76) mit sechs Thioamid-Einheiten fanden Hertweck et al. im industriell eingesetzten anaeroben Bakterium *Clostridium cellulolyticum*, isoliert aus zerfallenem Graskompost.<sup>100)</sup> Das antibiotisch wirksame Closthioamid (76) entstand nur, wenn der Fermentation wässriger Bodenextrakt zugesetzt wurde.

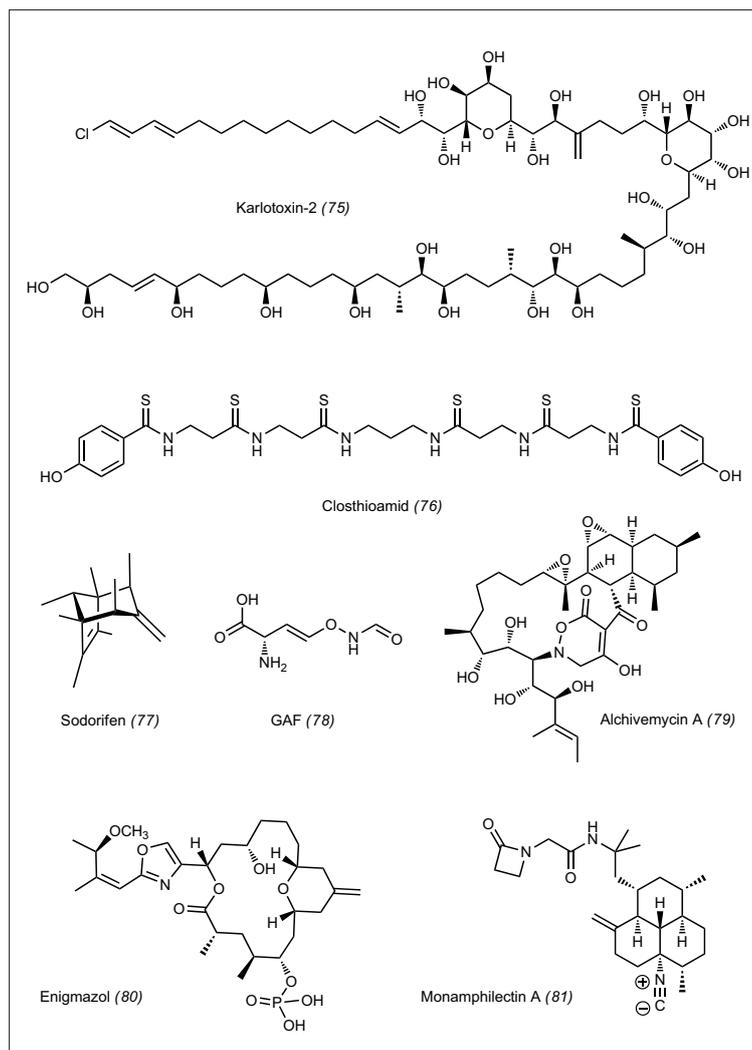


Abb. 46. Neue Naturstoffe.

85% der flüchtigen Naturstoffe aus dem mit Pflanzenwurzeln assoziierten Rhizobakterium *Serratia odorifera* bestehen aus Sodorifen (77).<sup>101)</sup> Francke et al. sicherten dessen Struktur durch eine elegante Totalsynthese. McPhail et al. berichten über ein ebenfalls der Rhizosphäre entstammendes keimungshemmendes Oxyvinylglycin aus *Pseudomonas fluorescens*.<sup>102)</sup> Der Germination-arrest Factor GAF (78) könnte als Herbizid interessant sein.

Igarashi et al. gelang die Isolierung und Strukturklärung des Polyketids Alchivemycin A (79) mit 1,2-Oxazin-Teilstruktur und potenter antimikrobieller und zytotoxischer Wirkung.<sup>103)</sup> Quelle war eine *Streptomyces*-Art, gesammelt auf dem Blatt chinesischen Knoblauchs.

Der von Gustafson et al. gefundene phosphatierte Makrolid Enigmazol (80) aus dem Meeresschwamm *Cinachyrella enigmatica* ist zytotoxisch.<sup>104)</sup> Die Bestimmung der Absolutkonfiguration erforderte den Abbau eines Teils des wertvollen Naturstoffs.

Das nur am Stickstoff substituierte  $\beta$ -Lactam Monamphilectin A (81) zeigt potente anti-Malaria-Aktivität; Avilés und Rodríguez isolierten es nach Bioassay-geleiteter Fraktionierung aus dem Schwamm *Hymeniacidon* sp.<sup>105)</sup> Insbesondere ein gegen Chloroquin resistenter Stamm von *Plasmodium falciparum* erwies sich als empfindlich (IC<sub>50</sub> 0,6  $\mu$ M).

Aus dem Gebiet der nichtribosomalen peptidischen Naturstoffen sei die Aufklärung der helikalen Lösungskonformation von Polytheonamid B aus dem Schwamm *Theonella swinhoei* genannt, eines schon länger bekannten Moleküls von der Größe des Insulins.<sup>106)</sup>

Thomas Lindel, TU Braunschweig,  
th.lindel@tu-bs.de

99) J. Peng, A. R. Place, W. Yoshida, C. Anklin, M. T. Hamann, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 3277–3279.  
100) T. Lincke, S. Behnken, K. Ishida, M. Roth, C. Hertweck, Angew. Chem. 2010, 122, 2055–2057.  
101) S. H. von Reuß, M. Kai, B. Piechulla, W. Francke, Angew. Chem. 2010, 122, 2053–2054.  
102) K. L. McPhail, D. J. Armstrong, M. D. Azevedo, G. M. Banowetz, D. I. Mills, J. Nat. Prod. 2010, 1853–1857.

103) Y. Igarashi, Y. Kim, Y. In, T. Ishida, Y. Kan, T. Fujita, T. Iwashita, H. Tabata, H. Onaka, T. Furumai, Org. Lett. 2010, 12, 3402–3405.  
104) N. Oku, K. Takeda, R. W. Fuller, J. A. Wilson, M. L. Peach, L. K. Pannell, J. B. McMahon, K. R. Gustafson, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 10278–10285.  
105) E. Avilés, A. D. Rodríguez, Org. Lett. 2010, 12, 5290–5293.  
106) T. Hamada, S. Matsunaga, M. Fujiwara, K. Fujita, H. Hirota, R. Schmucki, P. Güntert, N. Fusetani, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 12941–12945.



### Naturstoff(total)synthese

◆ Das Pyrrol-Imidazol-Alkaloid Palau'amin (87) ist aufgrund seiner biologischen Aktivität und der hervorsteckenden Strukturmerkmale ein vielbeachtetes Highlight der Naturstoffchemie.<sup>107</sup> Erstmals bewältigte die Gruppe um Baran die Totalsynthese:<sup>108</sup> Die Spiroverbindung (82) diente wie schon bei der Synthese einer Reihe von Alkaloiden mit dimerer Pyrrol-Imidazol-Einheit als Ausgangssubstanz.<sup>109</sup> Nach initialer, hochselektiver Oxidation mit Silber(II)picolat in 4-Position wurde das Bromimidazoliderivat (83) in zwei Folgestufen erhalten. Zur Einführung des Pyrrols musste auf das Surrogat (84) zurückgegriffen werden; das Intermediat (85) ließ sich durch eine Reaktionskaskade zu Makro-Palau'amin umsetzen. Die transannulare Cyclisierung des entsprechenden Amidin-Tautomers (86) zum Naturstoff schloss die Totalsynthese ab (Abbildung 47).

Der Trend hin zu biomimetischen Sequenzen in der Naturstoffsynthese ist deutlich erkennbar.<sup>110</sup> Auch die Gruppe um Trauner ließ sich bei der Totalsynthese der Coralloidolide A, B, C und E, Inhaltsstoffe der Weichkoralle *Alcyonium coralloides*, durch deren angenommene Biogenese inspirieren. Ausgehend von Bipinnatin J (88) stellten sie die vermuteten Biosynthesewege nach, wodurch die vier Coralloidolide in nur wenigen Stufen zugänglich waren (Abbildung 48).<sup>111</sup>

Max Bielitzka, Jörg Pietruszka  
Universität Düsseldorf  
j.pietruszka@fz-juelich.de

107) H. J. Jessen, K. Gademann, *Angew. Chem.* 2010, 122, 3034–3036; D. Romo, *Nat. Chem.* 2010, 2, 159–160, und dort zitierte Literatur.

108) I. B. Seiple, S. Su, I. S. Young, C. A. Lewis, J. Yamaguchi, P. S. Baran, *Angew. Chem.* 2010, 122, 1113–1116.

109) a) D. P. O'Malley, J. Yamaguchi, I. S. Young, I. B. Seiple, P. S. Baran, *Angew. Chem.* 2008, 120, 3637–3639.

b) S. Su, I. B. Seiple, I. S. Young, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 16490–16491.

110) T. Harschneck, S. F. Kirsch, *Nachr. Chem.* 2010, 58, 1131–1135 und dort zitierte Literatur.

111) T. J. Kimbrough, P. A. Roethle, P. Mayer, D. Trauner, *Angew. Chem.* 2010, 122, 2675–2678.

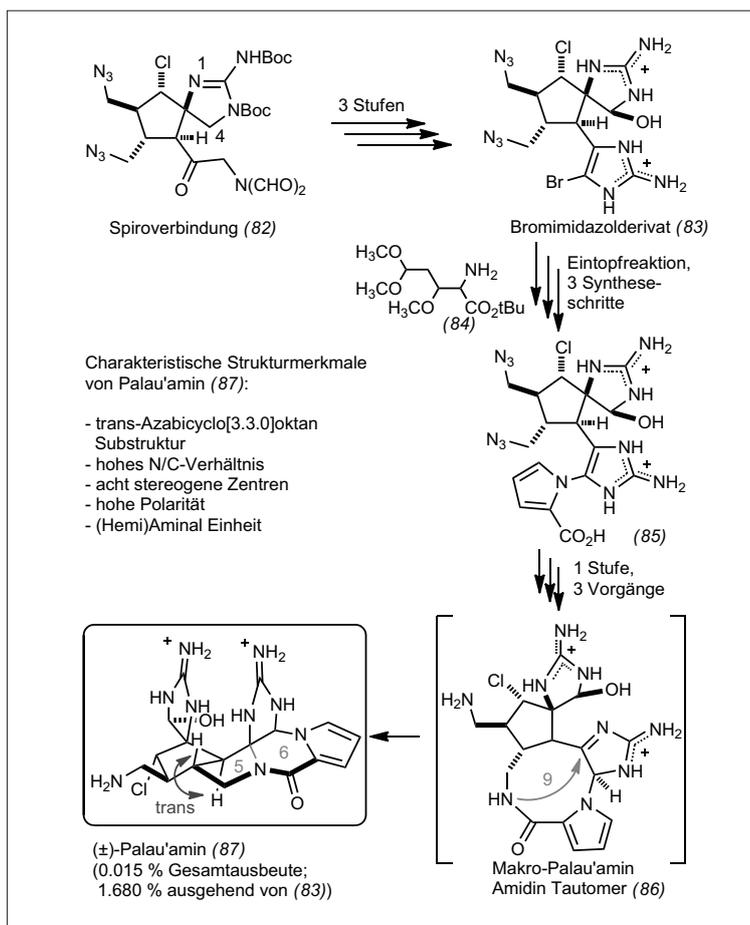


Abb. 47. Totalsynthese von Palau'amin.

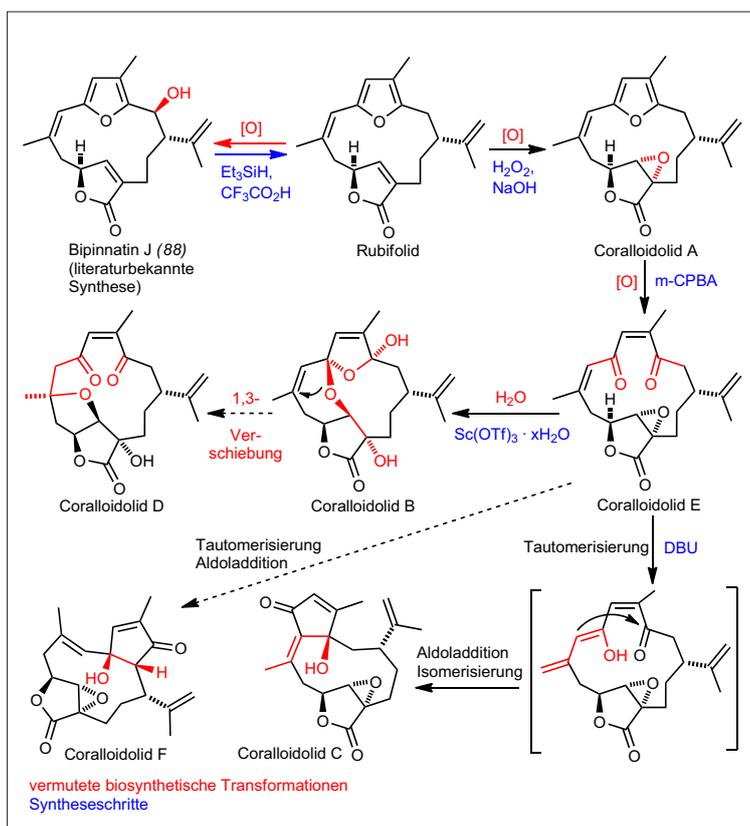


Abb. 48. Vermutete Biosynthese der Coralloidolide A, B, C und E und deren Totalsynthesen.

## Pharmazeutika

◆ Angesichts der vielen in nächster Zukunft generisch werdenden, bedeutenden Wirkstoffe war im letzten Jahr die Zahl der Neuzulassungen innovativer Medikamente sehr überschaubar. Eher sorgten einige Nichtzulassungen für großes Aufsehen, beispielsweise bei Naproxinod.

Dennoch gab es vielversprechende Ansätze, welche die Marktreife erlangten: Als ersten selektiven Phosphodiesterase-4 (PDE4)-Hemmer gelang Nycomed die Zulassung von Roflumilast<sup>112)</sup> (Daxas, (89)) für eine Lungenerkrankung (Raucherlunge, chronisch obstruktive pulmonäre Krankheit, COPD) (Abbildung 49). Sowohl der Wirkstoff selbst als auch sein Hauptmetabolit (N-Oxid) unterdrücken durch die Blockade von PDE4 die Freisetzung von Entzündungsmediatoren durch Immunzellen.

Mit Fingolimod<sup>113)</sup> (Gilenia, (90)) (Abbildung 50) entwickelten Novartis und Mitsubishi Tanabe Pharma ein neuartiges Immunsuppressivum zur Behandlung von multipler Sklerose. Das aktive Prinzip ist der phosphorylierte Metabolit Fingolimod-P, der über Blockade des Sphingosin-1-phosphatrezeptor 1 (S1P1) in der Rezirkulation von Lymphozyten aus dem Lymphsystem in die Blutbahn eingreift: S1P1 wird nach Blockade durch Fingolimod-P irrtümlich internalisiert und steht für seinen natürlichen Liganden S1P nicht mehr zur Verfügung, der sonst das Auswandern der Lymphozyten in die Blutbahn triggert.

Zur Behandlung der Schizophrenie erreichte Lurasidon<sup>114)</sup> (Latuda, (91)) (Abbildung 51) von Dai-ichippon Sumitomo als selektiver 5-HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub>-Antagonist die Marktzulassung. Erste Studienergebnisse zeigen, dass der Wirkstoff den konventionellen und atypischen Antipsychotika dadurch überlegen ist, dass er extrapyramidale Nebenwirkungen reduziert und zusätzlich gegen Angstzustände, Anspannung und Depression wirkt, die häufig mit Schizophrenie einhergehen.

Roland Pfau, Biberach,  
roland.pfau@boehringer-ingenheim.com

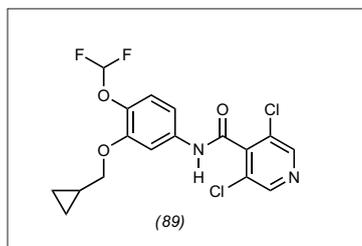


Abb. 49. Roflumilast, erster zugelassener PDE4-Hemmer.

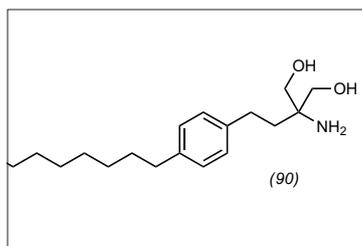


Abb. 50. Fingolimod, neues Prinzip der Immunsuppression.

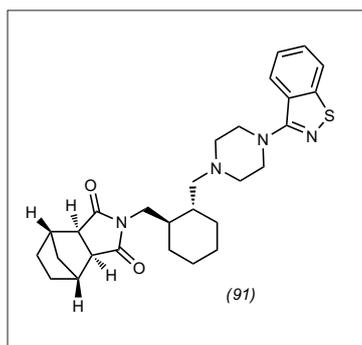


Abb. 51. Lurasidon, gegen Schizophrenie.

112) M. A. Giembycz, S. K. Field, *Drug Des. Dev. Ther.* 2010, 4, 147–158.

113) O. Aktas, P. Kuery, B. Kieseier, H.-P. Hartung, *Nat. Rev. Neurol.* 2010, 6, 373–382.

114) J. M. Meyer, A. D. Loebel, E. Schweizer, *Exp. Opin. Invest. Drugs* 2009, 18, 1715–1726.

## Highlights aus der Agrochemie

◆ Der überwiegende Teil der Neuvorstellungen des Jahres 2010 stammt aus etablierten Wirkstoffklassen. So sind herbizide Triketone eine lange bekannte Klasse von Inhibitoren der 4-Hydroxyphenyl-pyruvat-dioxygenase (4-HPPD), aus der mehrere Marktprodukte hervorgegangen sind.<sup>115)</sup> Zwei neue Vertreter dieser Klasse sind jetzt für sehr unterschiedliche Anwendungen vorgesehen: Syngenta entwickelt Bicyclopyron (92) (Abbildung 52) hauptsächlich für Mais und Zuckerrohr.<sup>116)</sup> Es erfasst viele Ungräser und breitblättrige Unkräuter und ist flexibel bezüglich der Applikationszeit.<sup>117)</sup> Die Struktur von Bicyclopyron (92) zeichnet sich durch die bicyclische Diketogruppe aus. Diese Gruppe ist für ein breites herbiziden Spektrum besonders vorteilhaft.<sup>118)</sup> Dieser Strukturteil ist durch eine verbesserte Synthesemethode in zwei Schritten leicht zugänglich.<sup>119)</sup> Die eingebauten metabolischen Schwachstellen an der Seitenkette des Pyridinrings tragen wesentlich zu der Verträglichkeit dieser Substanz in Mais bei.<sup>120)</sup>

In Reisfeldern kommt Tefuryltrion (94) zum Einsatz, das Bayer Crop Science gemeinsam mit Hokko Chemical Industries und Zen-Noh entwickelt.<sup>121)</sup> Es ist sowohl gegen einjährige als auch gegen mehrjährige Unkräuter wirksam, außerdem gegen sulfonharnstoffresistente Spezies.<sup>122)</sup> Tefuryltrion (94) wurde 2010 in Japan registriert, und wird in Mischungen mit Fentrazamid (Bodyguard) und Mefenacet (Possible) verwendet.<sup>123)</sup> →

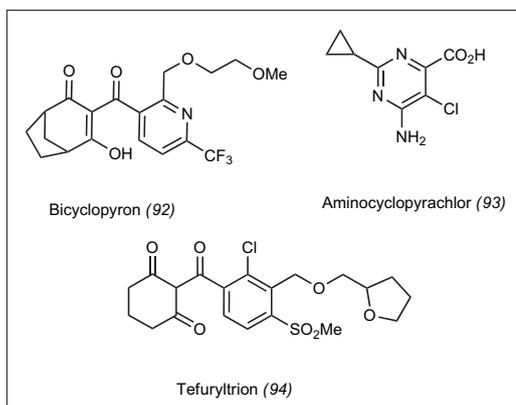


Abb. 52. Neue herbizide Wirkstoffe.

Aus der Reihe der Auxine führt Du Pont das Aminocyclopyrachlor (93) ein. Es ist der erste Wirkstoff dieser Art, der statt Benzol oder Pyridin ein Pyrimidin als Kern enthält. Diese Substanz wurde 2010 in den USA für nichtlandwirtschaftliche Anwendungen (Land Management) zugelassen.<sup>124)</sup> Aminocyclopyrachlor (93) zeichnet sich aus durch niedrige Aufwandmengen (70 bis 110 Gramm pro Hektar), ein breites Unkrautspektrum, residuale Wirkung sowie ein günstiges Umweltverhalten.<sup>125)</sup> In Mischungen mit Sulfonylharnstoffen wird die Zahl der erfassten Unkräuter noch erweitert.<sup>126)</sup> Für 2011 plant Du Pont die Markteinführung von vier Produkten, die auf Aminocyclopyrachlor basieren.

Einen neuen Wirkort für Insektizide beschrieb Syngenta.<sup>127)</sup> Ausgehend von einem Screeninghit aus einer Substanzbibliothek wurde das Spiroindolin SYN-876 (95) zur Leitstruktur gegen Lepidoptera weiterentwickelt. Die insektizide Wirkung der Spiroindoline beruht auf der Hemmung des vesikulären Acetylcholintransporters (VAcHT) (Abbildung 53).

Nihon Nohyaku erwartet die Zulassung von Pyrifluquinazon (Colt) (96) für den japanischen Markt. Das Produkt wirkt als Fraßhemmer gegen viele saugenden Insekten wie Blattläuse, Schildläuse und Weiße Fliegen.<sup>128)</sup> Ebenfalls in Japan ist im letzten Jahr ein neues Milbemycin-

derivat erstmals zugelassen worden. Das Lepimectin (97) von Mitsui Chemicals eignet sich zur Bekämpfung von beißenden Insekten in Obst- und Gemüsekulturen.<sup>129)</sup>

Mehrere chinesische Arbeitsgruppen suchen intensiv nach neuen Neonicotinoiden mit verbesserten Eigenschaften. Ecust stellte IPPA152004 (98) vor, das gegen imidaclopridresistente Reiszikaden wirkt. Das Produkt soll unter dem Namen Paichongding in China vermarktet werden.<sup>130)</sup> In den letzten Jahren verschwanden einige ältere Produkte zur Bodenbehandlung vom Markt. Dies führte zur Suche nach Alternativen, u.a. mit dem Ergebnis, dass 2010 einige neue Nematizide vorgestellt wurden. Makhteshim entwickelt beispielsweise Fluensulfon (89)<sup>131)</sup>, ein Derivat aus einer seit langem bekannten nematiziden Stoffklasse, aus der aber bislang kein Produkt auf dem Markt ist.

Die bereits seit dem Jahr 2008 verstärkten Aktivitäten bei den fungiziden Succinat-Dehydrogenase-Inhibitoren<sup>132)</sup> hielten weiter an. So wurden die Wirkstoffe Bixafen von Bayer Crop Science zugelassen und Isopyrazam von Syngenta<sup>133)</sup> in den Markt eingeführt. BASF stellte das strukturell ähnliche Fluxapyroxad (98) vor, das Getreide, Mais, Soja, Raps sowie Obst und Gemüse schützen soll.<sup>134)</sup> Von der chinesischen Firma Shenyang stammen zwei Strobilurin-Derivate (Hemmer des Komplex III bei der Atmung). Beide sind vom Enolether-Typ. Für Coumoxystrobin (101) werden vor allem Apfelkrankheiten angegeben, während Pyraoxystrobin (103) mit Aktivität gegen *Botrytis cinerea*, *Alternaria solani* und *Phytophthora infestans* eine breitere Verwendung im Obst- und Gemüse-Sektor erwarten lässt.<sup>134)</sup> Fenpyrazamin (102) von Sumitomo wirkt gegen *Botrytis cinerea* und soll für mehrere Kulturen registriert werden.<sup>135)</sup> Der Wirkmechanismus wurde noch nicht publiziert (Abbildung 54).

Wolfgang von Deyn, Trevor Newton,  
Joachim Rheinheimer, BASF  
wolfgang.deyn@basf.com  
trevor.newton@basf.com  
joachim.rheinheimer@basf.com

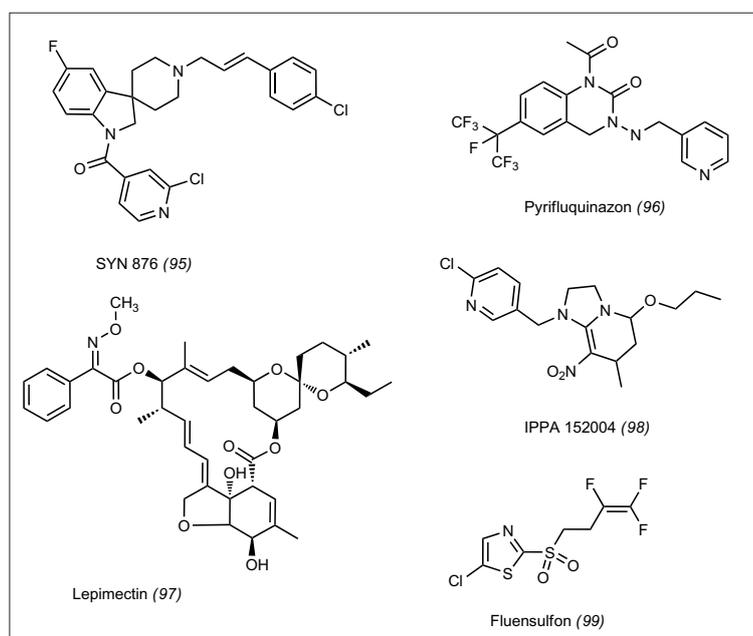


Abb. 53. Neue insektizide Wirkstoffe.

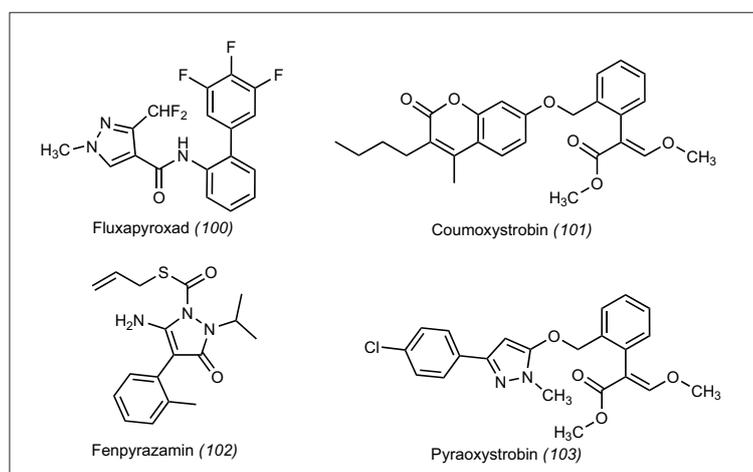


Abb. 54. Neue fungizide Wirkstoffe.

- 115) R. Beaudegnies, A. de Mesmaeker, A. Mallinger, M. Baalouch, A. Goetz, *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17, 4134–4152.
- 116) A. J. F. Edmunds, 12<sup>th</sup> *Iupac International Congress of Pesticide Chemistry, Melbourne, 2010, Vortrag Präsentation Nr. 176.*
- 117) A. Michel, I. Zelaya, G. Mitchell, A. J. F. Edmunds, 12<sup>th</sup> *Iupac International Congress of Pesticide Chemistry, Melbourne, 2010, Poster Präsentation Nr. 614.*
- 118) A. J. F. Edmunds, C. Lüthy, J. Schätzer, R. G. Hall, R. Beaudegnies, S. V. Wendeborn, A. de Mesmaeker, W. Rueegg, I. Zelaya, A. Michel, 12<sup>th</sup> *Iupac International Congress of Pesticide Chemistry, Melbourne, 2010, Poster Präsentation Nr. 616.*
- 119) A. J. F. Edmunds, R. Beaudegnies, D. Jackson, M. C. Bowden, B. Brockbank, 12<sup>th</sup> *Iupac International Congress of Pesticide Chemistry, Melbourne, 2010, Poster Präsentation Nr. 618.*
- 120) A. J. F. Edmunds, C. Lüthy, J. Schätzer, R. G. Hall, R. Beaudegnies, S. V. Wendeborn, A. De Mesmaeker, W. Rueegg, I. Zelaya, A. Michel, 12<sup>th</sup> *Iupac International Congress of Pesticide Chemistry, Melbourne, 2010, Poster Präsentation Nr. 617.*
- 121) L. Willms, A. van Almsick, 12<sup>th</sup> *Iupac International Congress of Pesticide Chemistry, Melbourne, 2010, Poster Präsentation Nr. 628.*
- 122) <http://news.agropages.com/News/NewsDetail---2245.htm>
- 123) <http://news.agropages.com/News/NewsDetail---1572.htm>
- 124) <http://www.thetownsendcorp.com/userfiles/file/MAT28%20Registration%20Announcement.pdf>
- 125) 2008 North Central Weed Science Society Proceedings, 63:203.
- 126) 2009 North Central Weed Science Society Proceedings, 64:130.
- 127) A. Sluder, R. Clover, S. Shah, M. She, L. Hirst, P. Cutler, T. Flury, C. Stanger, A. Flemming, F. Earley E. Hillesheim, L.-P. Molleyeres, *The 239<sup>th</sup> ACS meeting, San Francisco, March 21–25, 2010, AGRO 171.*
- 128) M. Uehara, T. Shimizu, M. Watanabe, K. Sakata, M. Kimura, S. Fujiola, 12<sup>th</sup> *Iupac International Congress of Pesticide Chemistry, Melbourne, 2010, Poster Präsentation Nr. 641.*
- 129) K. Sato, K. Tanaka, K. Matsuda, Y. Ozoe, 12<sup>th</sup> *Iupac International Congress of Pesticide Chemistry, Melbourne, 2010, Poster Präsentation Nr. 412.*
- 130) X. Zhao, X. Shao, Z. Zou, X. Xu, J. Agric Food Chem. 2010, 58, 2746–2754.
- 131) Y. Oka, S. Shuker, N. Tkachi, *Pest. Manag. Sci.* 2009, 65, 1082–1089.
- 132) A. van Almsick, D. Mansfield, T. Bretschneider, M. Es-Sayed, *Nachr. Chem.* 2008, 56, 284–285.
- 133) A. van Almsick, T. Bretschneider, M. Es-Sayed, H. Helmke, W. Thielert, *Nachr. Chem.* 2009, 57, 264–265.
- 134) *Agrow* 2010, 591, 25–27.
- 135) *Agrow* 2010, 597, 26.

## Festphasensynthese

Die nützlichsten methodischen Fortschritte in der organischen Festphasensynthese im letzten Jahr waren die Herstellung von Fluorarenen in hohen Ausbeuten durch eine Wallach-Reaktion von Triazenen (104) in fluorierten Lösungsmitteln (Abbildung 55),<sup>136)</sup> die On-bead-Synthese von multicyclischen  $\beta$ -Lactamen (105) durch Staudinger-Reaktion zwischen Ketenen und Iminen,<sup>137)</sup> die nickelkatalysierte Abspaltung eines Sulfonatlinkers, sodass unter Kreuzkupplungsbedingungen unsymmetrische Stilbene (106) erhalten werden,<sup>138)</sup> sowie den Einbau von bifunktionellen  $\pi$ -Systemen in Oligopeptiden durch eine elegante On-resin-Dimerisierungsstrategie.<sup>139)</sup>

Eine Arbeit berichtet über die diversitätsorientierte Synthese von 434 Derivaten auf der Basis des privilegierten Benzopyran-Naturstoff-Grundgerüsts (107).<sup>140)</sup> Die Split-Mix-Synthese erlaubt die Synthese von sehr großen Verbindungsbibliotheken, sie ist aber experimentell nicht einfach umzusetzen. Im letzten Jahr wurden dazu wichtige Lösungen vorgestellt: Meldal et al. entwickelten neue Trägermaterialien, in deren Matrix kleine gefärbte Kügelchen einpolymerisiert waren, die eine optische vektorielle Codierung einer 500 000-Bead-Bibliothek erlaubten.<sup>141)</sup> Wennemers und Merten berichteten

über Nanoliter-Platten, in denen einzelne Beads für biologische Screens untersucht werden können.<sup>142)</sup> Ein nützliches neues geträgertes Reagenz ist polymergeträgertes Pentaethylenglykol, das CsF für die nukleophile Fluorierung durch die Komplexbildung des Kations aktiviert.<sup>143)</sup> Ley et al. stellten eine Flow-basierte Synthese von Gleevec (108) vor. Dabei präsentierten sie für das bisher in der Flow-Synthese vernachlässigte Problem des Lösungsmittelwechsels, der aufgrund von Löslichkeiten und Reaktivitäten notwendig sein kann, eine halbautomatische Lösung.<sup>144)</sup>

Rolf Breinbauer, TU Graz,  
breinbauer@tugraz.at

- 136) M. Döbele, S. Vanderheiden, N. Jung, S. Bräse, *Angew. Chem.* 2010, 122, 6122–6125.
- 137) L. Mendez, E. G. Mata, *J. Comb. Chem.* 2010, 12, 810–813.
- 138) C.-H. Cho, C.-B. Kim, K. Park, *J. Comb. Chem.* 2010, 12, 45–50.
- 139) G. S. Vadehra, B. D. Wall, S. R. Diegelmann, J. D. Tovar, *Chem. Commun.* 2010, 46, 3947–3949.
- 140) S. Oh, H. J. Jang, S. K. Ko, Y. Ko, S. B. Park, *J. Comb. Chem.* 2010, 12, 548–558.
- 141) M. Meldal, S. F. Christensen, *Angew. Chem.* 2010, 122, 3551–3554.
- 142) G. Upert, C. A. Merten, H. Wennemers, *Chem. Commun.* 2010, 46, 2209–2211.
- 143) N. H. Yadav, S. H. Jang, H.-J. Jeong, S. T. Lim, M.-H. Sohn, D. Y. Chi, D. W. Kim, *Org. Lett.* 2010, 12, 3740–3743.
- 144) M. D. Hopkin, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Chem. Commun.* 2010, 46, 2450–2452.

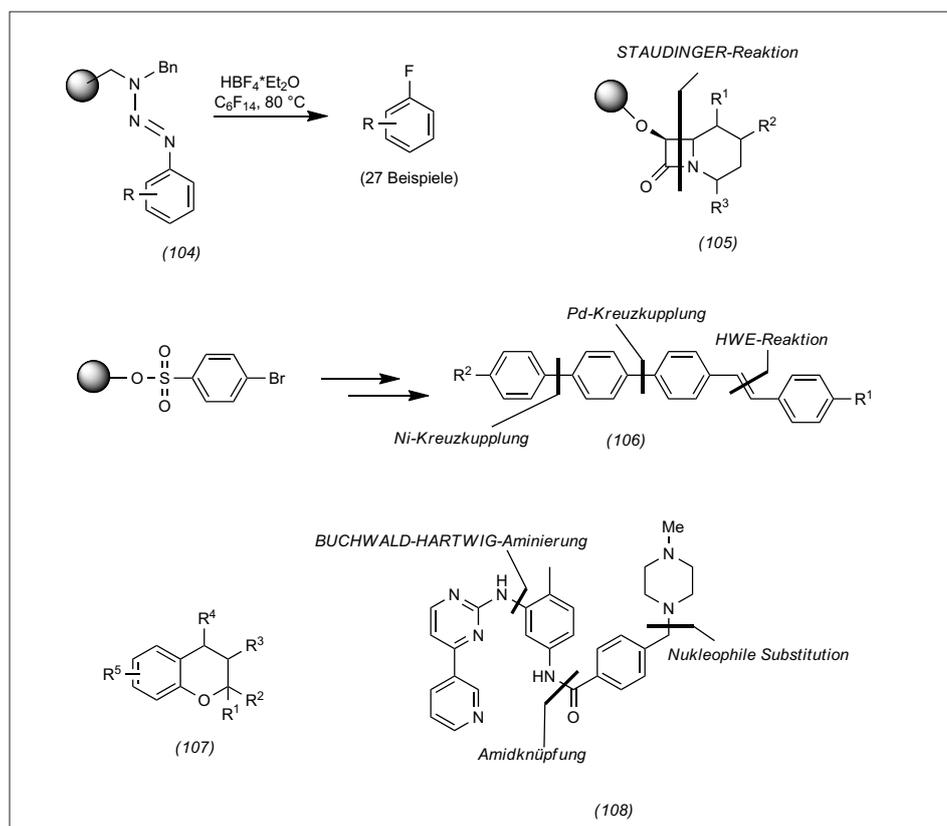


Abb. 55. Highlights in der Festphasensynthese.

## Peptide

◆ Stereoelektronische und sterische Effekte beeinflussen das Konformergleichgewicht bei Prolinresten in Peptiden und Proteinen. An Modellpeptiden des Collagens [H-(Xaa-Yaa-Gly)<sub>7</sub>-OH] wurde gezeigt, dass diese konformationellen Effekte die Stabilität der Collagen-Tripelhelix erhöhen können.<sup>145)</sup> Einer Röntgenstrukturanalyse<sup>146)</sup> zufolge bevorzugen die Reste Xaa in der Triade – bei Collagen Prolin (Pro) – die C<sup>γ</sup>-endo-Konformation (109), während die Reste Yaa in der Triade – üblicherweise trans-4-Hydroxyprolin (Hyp) – in C<sup>γ</sup>-exo-Konformation (110) vorliegen (Abbildung 56). Aufgrund des Gauche-Effektes bevorzugt cis-4-Fluorprolin (111) die C<sup>γ</sup>-endo-Konformation, während trans-4-Fluorprolin (114) in C<sup>γ</sup>-exo-Konformation vorliegt. Aus rein sterischen Gründen wird bei cis-4-Methylprolin (112) die C<sup>γ</sup>-exo-

Konformation stabilisiert, während trans-4-Methylprolin (113) die C<sup>γ</sup>-endo-Konformation bevorzugt. Modifizierung des Collagenmodells durch Einbau von (111)–(114) erhöhte für die Peptide H-(cis-FPro-cis-MePro-Gly)<sub>7</sub>-OH sowie H-(trans-MePro-trans-FPro-Gly)<sub>7</sub>-OH die Stabilität der Tripelhelix signifikant, da in beiden Fällen in der Position Xaa die C<sup>γ</sup>-endo-Konformation und in der Position Yaa die C<sup>γ</sup>-exo-Konformation energetisch günstiger ist.

Während die posttranslationale Oxidation von Prolin zu trans-Hydroxyprolin im Collagen schon lange bekannt ist, wurde mit den Labyrinthopeptinen eine Klasse von Antibiotika entdeckt, die von dem Actinomyceten *Actinomadura namibensis* DSM 6313 ribosomal synthetisiert werden und posttranslational einem bisher unbekanntem Typ von Modifizierung unterliegen.<sup>147)</sup> Lantibiotika enthalten z. B. meso-Lan-

thionin (115), das aus einem nukleophilen Angriff einer Cystein-Thiofunktion auf ein durch Dehydratisierung von Serin gebildetes Dehydroalanin (Dha) hervorgeht (Abbildung 57). Bei den Labyrinthopeptinen folgt auf diese 1,4-Addition eine weitere: Der Angriff des Intermediats an einen zweiten Dha-Rest führt unter CC-Verknüpfung zur Bildung der neu entdeckten Labionin-Einheit (116).

Neue Reaktionen, um Aminosäureseitenketten selektiv für Biokonjugationen zu adressieren, sind von großer aktueller Bedeutung. Lysin und Cystein enthalten die derzeit meistbenutzten Seitenkettenfunktionalitäten; sie lassen sich mit Aktivestern (Lys) oder mit Michael-Akzeptoren wie Maleimid (Cys) derivatisieren. Cyclische Diazodicarboxamide wie PTAD (117) weisen die nötige Balance zwischen Reaktivität einerseits und Stabilität gegen-

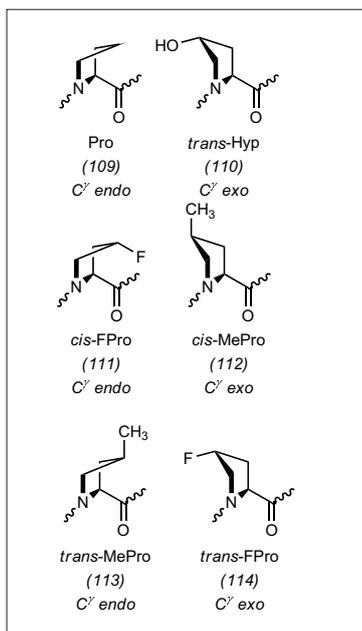


Abb. 56. Bevorzugte Konformere von Prolin (109) und trans-Hydroxyprolin (110) im Collagen, sowie der cis- und trans-Fluorproline (111, 114) und cis- und trans-Methylproline (112, 113).

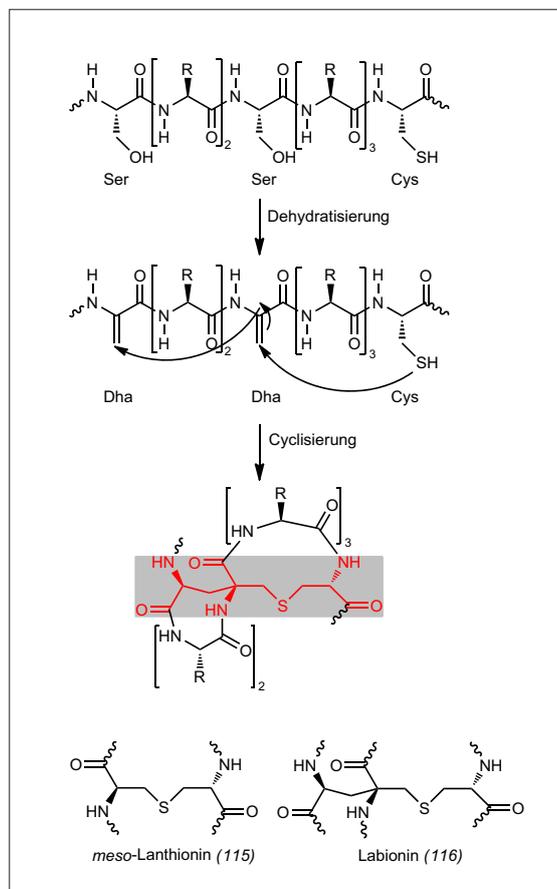


Abb. 57. Bildung einer Lanthionin-Einheit (115) durch 1,4-Addition einer Cysteinseitenkette an einen Dehydroalaninrest. Kombination dieser Cyclisierung mit einer weiteren 1,4-Addition führt zu der neu entdeckten Labionin-Einheit (116).

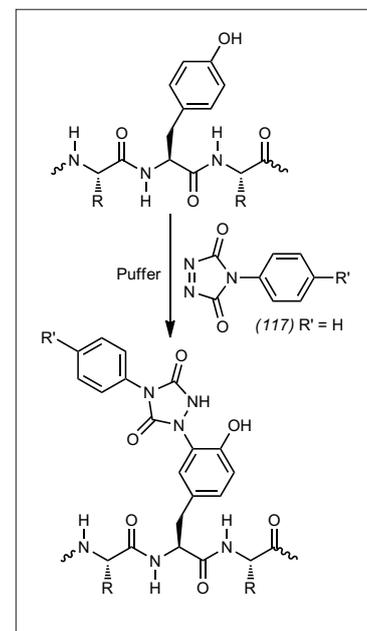


Abb. 58. Reaktion von (117) und Derivaten zur Modifizierung von Tyrosinresten.

über wässrigen Medien andererseits auf, um für die selektive Reaktion mit Tyrosinresten geeignet zu sein (Abbildung 58). Als Rest R' sind auch Linkereinheiten zum Crosslinking und für die Konjugation mit Chromophoren einsetzbar.<sup>148)</sup>

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

- 145) M. D. Shoulders, K. A. Satyshur, K. T. Forest, R. T. Raines, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2010, 107, 559–564.  
146) R. Berisio, L. Vitagliano, L. Mazzarella, A. Zagari, Protein Sci. 2002, 11, 262–270.  
147) a) K. Meindl, T. Schmiederer, K. Schneider, A. Reicke, D. Butz, S. Keller, H. Gühring, L. Vértesy, J. Wink, H. Hoffmann, M. Brönstrup, G. M. Sheldrick, R. D. Süßmuth, Angew. Chem. 2010, 122, 1169–1173; b) W. M. Müller, T. Schmiederer, P. Enslé, R. D. Süßmuth, Angew. Chem. 2010, 122, 2486–2490.  
148) H. Ban, J. Gavriluk, C. F. Barbas, III, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 1523–1525.

## Enzymmechanismen und -modelle, neue Proteine und ihre Funktionen

◆ Den genetischen Code zu erweitern, ist für die synthetische Biologie, insbesondere in der Synthese von Polymeren mit nichtnatürlichen Aminosäuren, von zentraler Bedeutung. Bei der natürlichen Proteinbiosynthese werden 61 der insgesamt 64 möglichen Triplet-Codons für die Spezifizierung der Aminosäuren verwendet. Die restlichen drei dienen als Stopp-Codons zur Terminierung der Proteinbiosynthese am Ribosom. Durch gerichtete Evolution wurden bereits orthogonale tRNA/Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Paare hergestellt und zum Einbau von nichtnatürlichen Aminosäuren durch Suppression eines Stopp-Codons in *Escherichia coli* genutzt.<sup>149)</sup> Ein templatgesteuerter Einbau verschiedener nichtnatürlicher Aminosäuren in ein Polypeptid ist aber aufgrund der Beschränktheit des genetischen Triplet-Codes nicht möglich. Die Gruppe von Jason Chin selektionierte im letzten Jahr ein orthogonales Ribosom, das Quadruplet-Codons effizient nutzen kann. Somit stehen theoretisch 256 neue Codons zum Einbau nichtnatürlicher

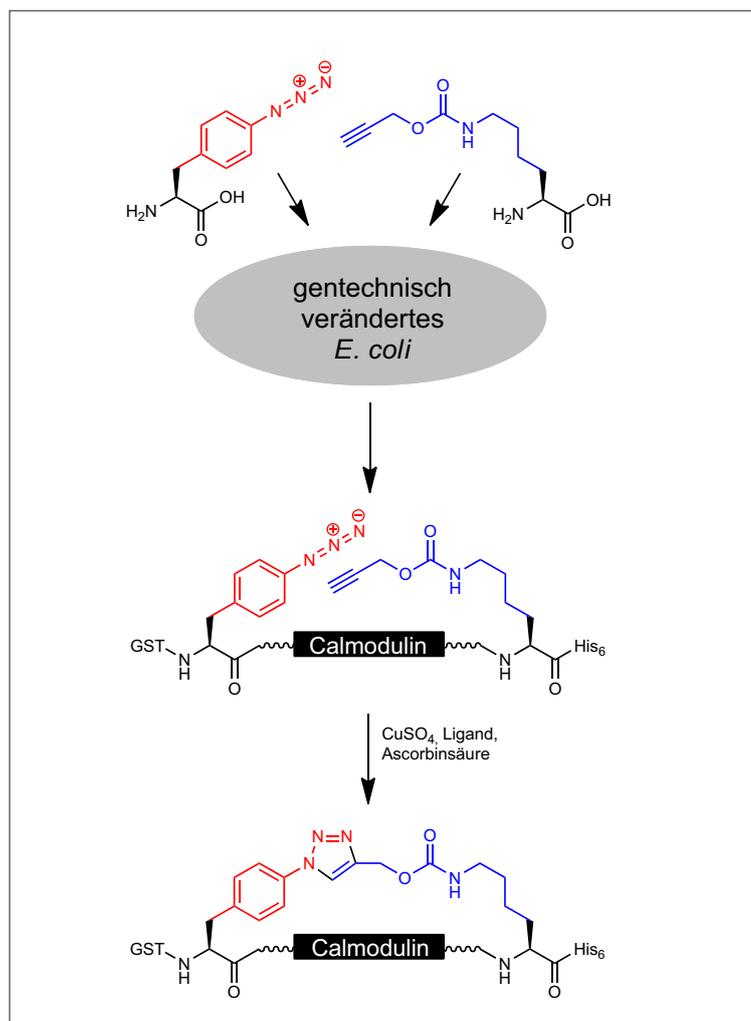


Abb. 59. Rekombinante Expression von Calmodulin mit zwei nichtnatürlichen Aminosäuren, die ein Azid oder ein terminales Alkin tragen. Die fusionierte Glutathion-S-Transferase (GST) und der Hexahistidin-Tag (His<sub>6</sub>) können zur Proteinreinigung genutzt werden. Anschließend wurde das Protein in einer Cu-katalysierten Azid-Alkin 1,3-dipolaren Cycloaddition (CuAAC) cyclisiert.

Aminosäuren zur Verfügung. Als erstes Designerprotein wurde Calmodulin mit zwei nichtnatürlichen Aminosäuren, *p*-Azidophenyl-L-alanin und 2-Propinyloxycarbonyl-L-lysin, an definierten Positionen rekombinant exprimiert und nach Aufreinigung durch kupferkatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition von Aziden und Alkinen cyclisiert (Abbildung 59).<sup>150)</sup>

Alternativ lassen sich Proteine durch Manipulation von posttranslationalen Modifikationen in lebenden Zellen markieren. Die Liponsäure-Ligase aus *E. coli* (LplA) z. B. katalysiert die ATP-abhängige Übertragung von Liponsäure auf spezifische Lysinreste. Durch Mutagenese von LplA wurde die Substratspezifität so verändert, dass fluoreszierende 7-Hydroxycoumarin-

**GDCh-Kurs**  
**Kristallographie - Grundkurs (389/11)**  
 2. - 3. Mai 2011, Frankfurt am Main  
 Leitung: Prof. Dr. Robert E. Dinnebier

**Highlights:**  
 Symmetriehere  
 Int. Tables Band A/A1  
 Diffraktometrie

**Anmeldung/Information:**  
 Gesellschaft Deutscher Chemiker e.V.  
 Fortbildung  
 Tel.: 069/7917-364, Fax: 069/7917-475  
 fb@gdch.de, www.gdch.de/fortbildung2011

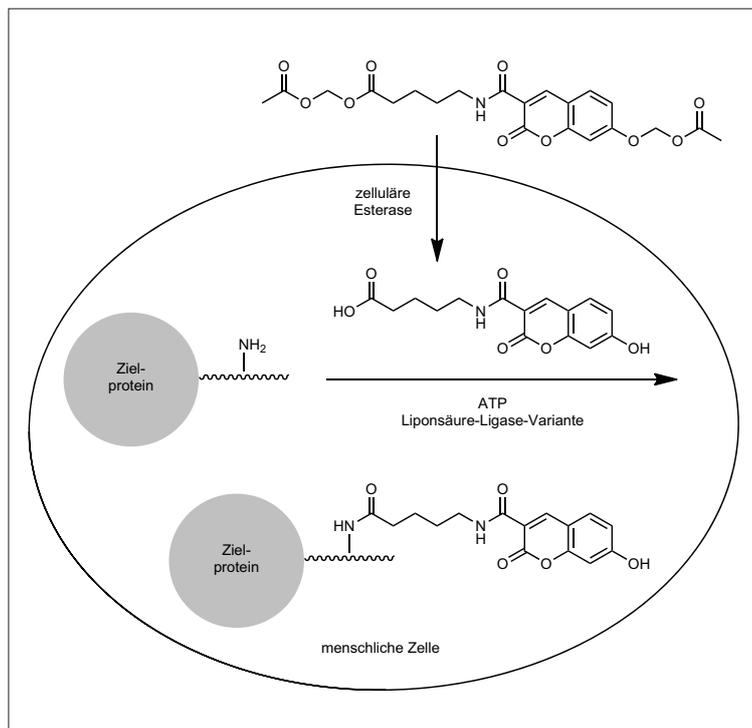


Abb. 60. Fluoreszenzmarkierung von Zielproteinen mit einem kurzen Erkennungspeptid (geschlängelte Linie) in lebenden Zellen. Ein hydrophobes 7-Hydroxycoumarin-Derivat wird von menschlichen Zellen aufgenommen, durch zelluläre Esterasen entschützt und von einer Variante der Liponsäure-Ligase mit einem Lysinrest des Erkennungspeptids gekuppelt.

Derivate gekuppelt werden können.<sup>151)</sup> Dieses System lässt sich auch in lebenden Zellen zur spezifischen Fluoreszenzmarkierung von Zielproteinen einsetzen, die mit einem kurzen Erkennungspeptid von 13 Aminosäuren fusioniert sind (Abbildung 60).

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

149) L. Wang, A. Brock, B. Herberich, P. G. Schultz, *Science* 2001, 292, 498–500.

150) H. Neumann, K. Wang, L. Davis, M. Garcia-Alai, J. W. Chin, *Nature* 2010, 464, 441–444.

151) C. Uttamapinant, K. A. White, H. Baruah, S. Thompson, M. Fernández-Suárez, S. Puthenveetil, A. Y. Ting, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010, 107, 10914–10919.

## Kohlenhydrate

Die effiziente Bereitstellung von Kohlenhydratbausteinen ist immer noch die zentrale Herausforderung bei der Synthese komplexer Saccharide. Auch im vergangenen Jahr wurden vielfältige Zugänge zu strukturell ungewöhnlichen Zuckerstrukturen veröffentlicht, auffallend war hier das Interesse an mehrfach aminosubstituierten Zuckern wie der 2-Acetamido-4-amino-2,4,6-tridesoxy-D-galactose (AAT, (119) in Abbildung 61). Diese Struktur ist Bestandteil etlicher bakterieller Glycanstrukturen. Im letzten Jahr wurden innerhalb weniger Tage zwei neue Zugänge zu funktionalisierten AAT-Bausteinen veröffentlicht.

Aus der Arbeitsgruppe um Schmidt stammt die Ex-chiral-pool-Synthese von (119) ausgehend vom wohlfeilen D-Glucosamin (122).<sup>152)</sup>

Schlüsselmerkmale dieser Synthese sind die Defunktionalisierung des primären Alkohols am C6-Kohlenstoffatom, der Ersatz der äquatorialen C4-Hydroxylgruppe durch eine axiale Aminofunktionalität und die Einführung einer zur Nachbargruppenbeteiligung befähigten Aminoschutzgruppe am C2-Kohlenstoffatom. Die abschließende Überführung in das Trichloracetimidat (118) erfolgt mit Standardmethoden.

Aus dem Arbeitskreis von Seeberger stammt eine Rückführung des

Thieme



## Die Welt ist voll von Halbwissen.

Die modernste Technik nützt nichts, wenn man sie nicht richtig bedienen kann. Besonders im sensiblen beruflichen Umfeld der Chemie ist Halbwissen fehl am Platz. Deshalb arbeiten wir seit 1947 mit Leidenschaft und Akribie daran, dass evaluierte Daten und Fakten rund um das Themenfeld Chemie zur Verfügung stehen. Immer. Und ohne Ausnahme. So wurde „Der RÖMPP“ Synonym für inzwischen über 60.000 Stichwörter und über 200.000 Querverweise, auf die man sich verlassen kann. Das sollten Sie sich am besten selbst anschauen.

Nur 100% sind 100%.  
www.roempp.com

Sonderpreis  
für GDCh-Mitglieder 139,-€  
für stud. Mitglieder 69,-€

www.gdch.de

GDCh

Thieme

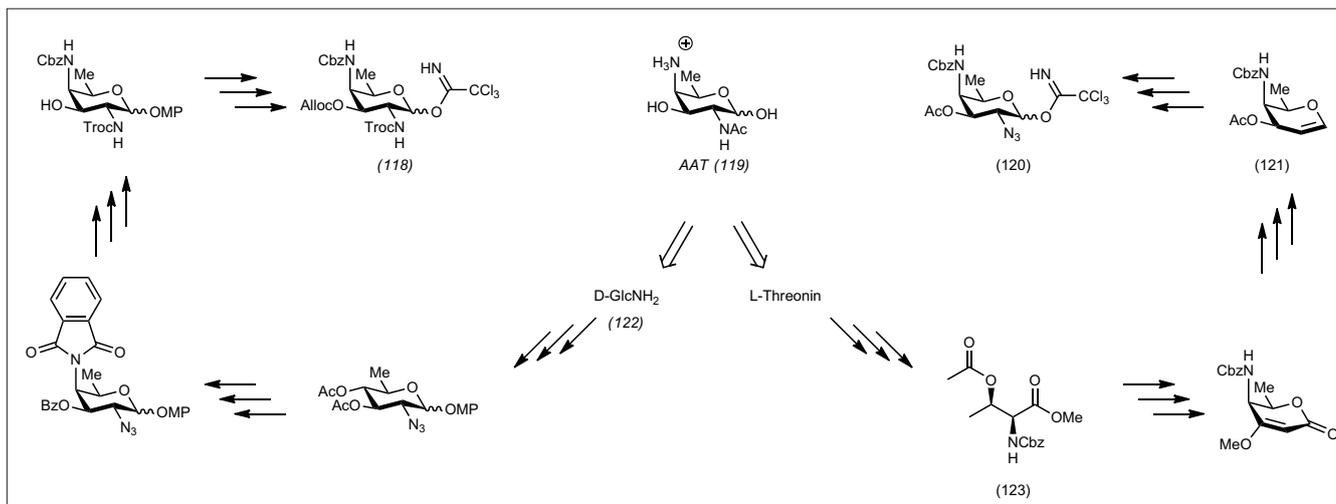


Abb. 61. Als neue AAT-Bausteine für die Synthese komplexer, bakterieller Glycanstrukturen wurden die Verbindungen (118) (ausgehend von D-Glucosamin) und (120) (ausgehend von L-Threonin) dargestellt.

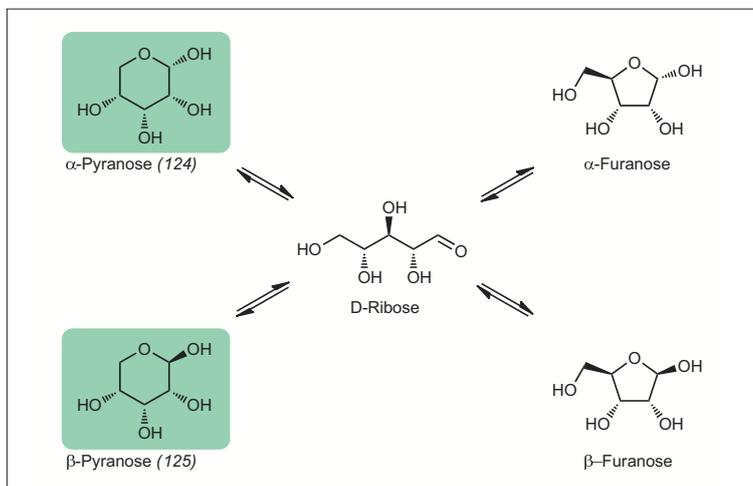


Abb. 62. In einer äquilibrierten, wässrigen Lösung von D-Ribose liegt die ringoffene Form im Gleichgewicht mit den fünf- und sechsgliedrigen Ringen vor. Einkristallstrukturanalysen zeigten, dass im Festkörper nur die hinterlegten Pyranosen auftreten.

ATT-Bausteins (120) auf L-Threonin.<sup>153</sup> Nach einem De-novo-Aufbau des Pyrangerüsts durch Dieckmann-Zyklisierung des Acetats (123), Reduktion des vinylogenen Kohlensäureesters, Umlagerung und milder, weiterer Reduktion steht das Glycol (121) zur Verfügung. Azidonitratisierung und anschließende Überführung in das Imidat stellen den Glycosyldonor (120) bereit.

Neben Synthesearbeiten wurden 2010 etliche Arbeiten zu Strukturen großer und kleiner Glycane veröffentlicht, darunter die erstmalige Beschreibung einer Einkristallstruktur von D-Ribose. Während die Strukturen der übrigen Pentosen und Hexosen seit langem gelöst waren, entzog sich die D-Ribose über 50 Jahre den Bemühun-

gen der Kristallographie. Šišak et al. zeigten, dass im Festkörper ein Gemisch der anomeren D-Ribopyranosen vorliegt ((124) und (125) in Abbildung 62); in der asymmetrischen Einheit liegen zwei D-Ribosemoleküle, die jedoch teilweise am anomeren Zentrum fehlgeordnet sind.<sup>154</sup>

Moritz Bosse Biskup  
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)  
biskup@kit.edu

152) C. M. Pedersen, I. Figueroa-Perez, B. Lindner, A. J. Ulmer, U. Zähringer, R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* 2010, 122, 2639–2644.

153) R. Pragani, P. Stallforth, P. H. Seeberger, *Org. Lett.* 2010, 12, 1624–1627.

154) D. Šišak, L. B. McCusker, G. Zandomenighi, B. H. Meier, D. Bläser, R. Boese, W. B. Schweizer, R. Gilmour, J. D. Dunitz, *Angew. Chem.* 2010, 122, 4605–4608.

## Oligosaccharide

◆ Der Benchmark-Test für eine neue Methode ist stets deren Anwendung in einer Totalsynthese. So haben Boons und Mitarbeiter ihre bereits im Jahr 2005 vorgestellte Methode zur selektiven 1,2-cis-Glycosylierung<sup>155a)</sup> in der festphasenunterstützten Synthese eines verzweigten α-Glycans erfolgreich genutzt.<sup>155b)</sup> Mit drei S-(Phenylthiomethyl)benzyl-haltigen Donoren ließ sich nach 13 Festphasen-Stufen das geschützte Pentasaccharid (127) nach Harz-Abspaltung in einer Ausbeute von 25 % isolieren. Eine analoge Synthese mit dem Galaktosyl-Donor (126) liefert das entsprechende Galaktosyl-Analogon (128) (Abbildung 63). Neben der hervorragenden Stereokontrolle am anomeren Zentrum ist hervorzuheben, dass mit einem relativ geringen Überschuss der Glycosyl-Donoren hohe Umsätze erreichbar sind. Das intermediär gebildete Sulfonium-Ion ist zwar reaktiv, aber auch stabil genug, um bis zu den Akzeptoren in den



[www.metallomics2011.org](http://www.metallomics2011.org)

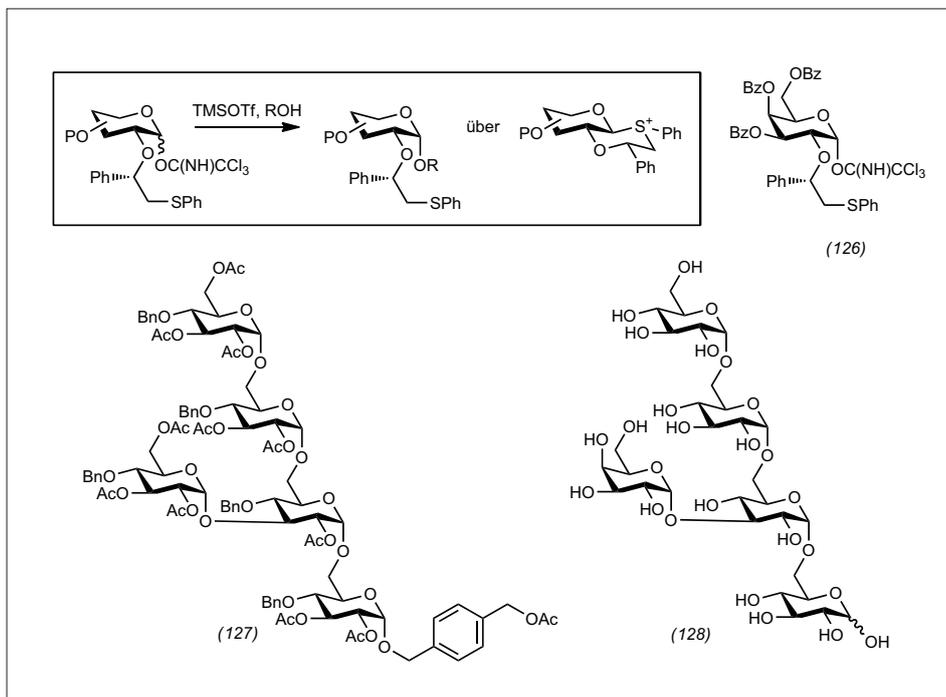


Abb. 63. Festphasengestützte Oligosaccharid-Synthese über chirale Auxiliare.<sup>155)</sup>

Poren des polymeren Trägers diffundieren zu können.

Eine durch ihre außerordentliche Komplexität bestehende Synthese stellten Schmidt et al. mit der Synthese der Lipoteichonsäure vor (Abbildung 64). Dieses Lipopolysaccharid aus *Streptococcus pneumoniae* wurde modular aus neun Bausteinen in insgesamt 88 Stufen erhalten.<sup>152)</sup> Die flexible Synthese erlaubte den endgültigen Strukturbeweis der Lipoteichonsäure und soll verwandte Lipoteichonsäuren aus anderen Stämmen zugänglich machen.

Weitere Highlights nutzen synthetische Oligosaccharide für mechanistische oder diagnostische Studien. In einem Beispiel haben Seeberger et al. über Glycan-Chips, Oberflächen-Plasmon-Resonanz und STD-NMR Kohlenhydrat-Antikörper-Wechsel-

wirkungen detailliert studiert.<sup>156)</sup> Fukase und Mitarbeiter hingegen setzen mit komplexen N-Glycanen bedeckte Dendrimere für die In-vivo-Bildgebung ein, um später mit diesem Verfahren die Diagnose von Tumoren zu ermöglichen.<sup>157)</sup>

Gerald Dräger, Universität Hannover  
 Draeger@oci.uni-hannover.de

155)a) J.-H. Kim, H. Yang, G.-J. Boons, *Angew. Chem.* 2005, 117, 969–971; b) T. J. Boltje, J.-H. Kim, J. Park, G.-J. Boons, *Nat. Chem.* 2010, 2, 552–557.

156) M. A. Oberli, M. Tamborrini, Y.-H. Tsai, D. B. Werz, T. Horlacher, A. Adibekian, D. Gauss, H. M. Möller, G. Pluschke, P. H. Seeberger, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 10239–10241.

157) K. Tanaka, E. R. O. Siwu, K. Minami, K. Hasegawa, S. Nozaki, Y. Kanayama, K. Koyama, W. C. Chen, J. C. Paulson, Y. Watanabe, K. Fukase, *Angew. Chem.* 2010, 122, 8371–8376.

## Oligonukleotide

Die Entwicklung der RNA-Interferenz (RNAi) und die Nutzung von siRNAs zur spezifischen Unterdrückung der Genregulation in menschlichen Zellen haben frühzeitig Hoffnungen auf eine therapeutische Anwendbarkeit im Menschen genährt.<sup>158)</sup> Nachdem die letzten Jahre von Rückschlägen geprägt waren, wurde nun erstmals systemische RNA-Interferenz im Menschen nachgewiesen.<sup>159)</sup> Über einen therapeutischen Effekt der in Nanopartikel verpackt verabreichten siRNAs wurde dagegen noch nicht berichtet.

Durch die rasanten Entwicklungen der RNAi hat auch die therapeutische Entwicklung der Antisense-Technologie einen erneuten Schub erfahren. Hier reduzierte das gegen Apolipoprotein B100 gerichtete und subkutan verabreichte Antisenseoligonukleotid der zweiten Generation *Mipomersen* Plasma-LDL um etwa ein Viertel, wie zwei unabhängige Phase-III-Studien nachwiesen.<sup>160)</sup> So ist es wenig verwunderlich, dass trotz einer Vielzahl existierender Modifikationen nach wie vor intensiv an Oligonukleotidanaloga mit verbesserten Eigenschaften für einen Einsatz als siRNAs oder als Antisensewirkstoffe geforscht wird. Kürzlich wurde mit den 2'-Fluor-2'-desoxyoligonukleotiden (129) (Abbildung 65) eine altbekannte Modifikation<sup>161)</sup> genauer auf eine Eignung als siRNAs *in vivo* untersucht. Aufgrund des stark negativ-induktiven Effekts des Fluors nimmt die Ribose in den entsprechenden Oligonukleotiden die begünstigte 3'-endo Konformation ein. Vorhergehende Studien hatten einerseits verbesserte Eigenschaften bezüglich Nukleasere-

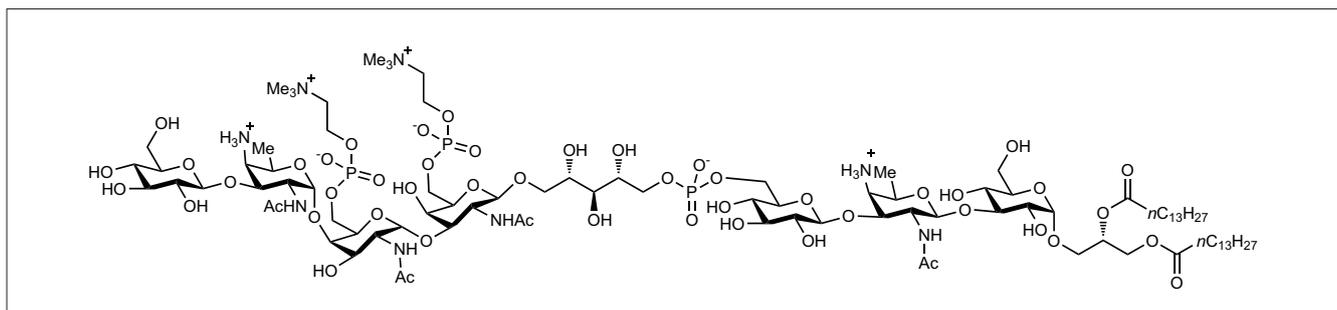


Abb. 64. Lipoteichonsäure (*Streptococcus pneumoniae*).<sup>152)</sup>

sistenz, Immunstimulation und Potenz *in vitro* gezeigt, andererseits ließen sich die herausragenden Eigenschaften nicht eindeutig in bereits veröffentlichten *In-vivo*-Studien bestätigen. Eine Studie von Forschern des Unternehmens Alnylam im Verbund mit mehreren universitären Arbeitsgruppen untersuchte die Rolle der 2'-Fluormodifikation von den biophysikalischen bis hin zu *In-vivo*-Eigenschaften in Mäusen systematisch.<sup>162)</sup> Diese Modifikation ist im Vergleich zu 2'-O-Methyl-RNA, 2'-O-Methoxyethyl-RNA und LNA die Einzige, die an beliebiger Position sowohl im sense- als auch im antisense-Strang der siRNA von der RNAi-Maschinerie akzeptiert wird, und mit der entsprechend modifizierte siRNAs einen RNAi-Effekt in Mäusen auslösen konnten. Dieser Effekt war in etwa doppelt so stark wie derjenige der entsprechenden unmodifizierten siRNA. Auch nochmals durchgeführte *In-vivo*-Tests bezüglich Nuklease-resistenz und Immunstimulation zeigten die Überlegenheit der so modifizierten siRNAs im Vergleich zu den unmodifizierten Gegenstücken. Dabei war der Schmelzpunkt der modifizierten siRNA um 15°C erhöht und eine kalorimetrische Analyse der Hybridisierung zeigte, dass kaum entropische, sondern vielmehr enthalpische Effekte dafür verantwortlich sind. Die von den Autoren geäußerte Vermutung, dass der induktive Effekt des Fluors eine erhöhte Polarität der Nukleobasen und damit stärkere Watson-Crick-Interaktion bedingt, muss durch weitere Untersuchung geklärt werden. Ein erhöhter Schmelzpunkt von modifizierten siRNAs sollte auch zu einer verbesserten Bindung zwischen dem antisense-Strang der siRNA und der zu spaltenden mRNA führen. Ist der Schmelzpunkt jedoch zu hoch, kann die siRNA im RNA-induced silencing complex (Risc) nicht mehr entwunden werden. Möglicherweise resultieren die verbesserten Eigenschaften der 2'-Fluor-modifizierten siRNAs auch aus einer schlechteren Hydratisierung der kleinen Furche des siRNA-Doppelstrangs, die in der Kristallstruktur sichtbar war. Dies erübrigt das Abstreifen der Hydrathülle

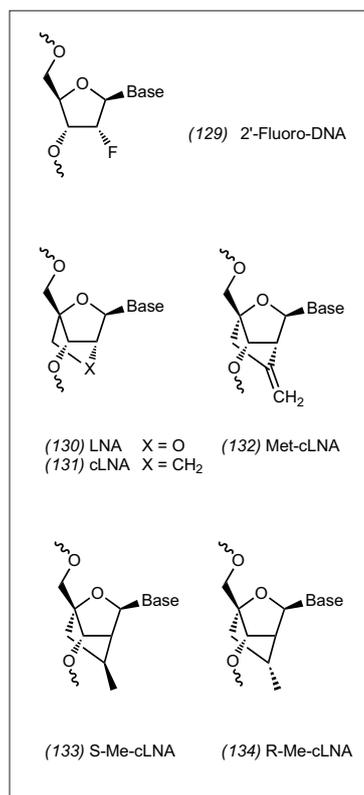


Abb. 65. Modifizierte Nucleinsäuren.

bei der Bindung an den Risc, was generell die Bindung derartig modifizierter Oligonukleotide an Proteine begünstigen könnte.

Eine weitere bekannte Modifikation ist LNA (130) (von locked nucleic acid). Bei dieser zwingt eine Verbrückung zwischen 2'-O und 4'-C die Ribofuranose in die für die Watson-Crick-Interaktion begünstigte 3'-endo-Konformation.<sup>163,164)</sup> LNA zeigt im Vergleich zu unmodifizierter DNA und RNA drastisch erhöhte Schmelzpunkte und Basenfehlpaarungsdiskriminierungen. Vor kurzem wurden eine ganze Reihe von Variationen der LNA hergestellt, um eine detailliertere Struktur-Wirkungsbeziehung aufstellen zu können. In der Tat spielen auch hier nicht allein konformative Effekte bei der Hybridisierung entsprechender Doppelstränge eine Rolle. Das Carbanalogon der LNA (cLNA (131)) weist bei weitem nicht die erhöhten Schmelzpunkte auf, wie sie von LNA bekannt sind.<sup>165)</sup> Eine abschließende Erklärung dafür steht jedoch noch aus. Besonders interessant in diesem Zusammenhang ist ein kürzlich ebenfalls von einer industriellen Gruppe (Isis Pharmaceuti-

cals) beschriebenes Derivat: die Methylen-carba-LNA (132).<sup>166,167)</sup> Entsprechend modifizierte Oligonukleotide hybridisieren genauso gut an komplementäre RNA wie entsprechende LNAs. Dies gilt jedoch nicht für die entsprechenden S- und R-Methyl-Derivate (133) und (134). Offenbar ist die Methyleninheit stark polarisiert und die Röntgenstruktur eines Duplex suggeriert eine Art C-H-O-Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem äußeren Methylenkohlenstoff und einem Ringsauerstoff aus dem komplementären RNA-Strang, die entscheidend zum erhöhten Schmelzpunkt beitragen dürfte. Derartig modifizierte antisense-Oligonukleotide waren *in vivo* genauso aktiv wie vergleichbare LNA, bei gleichzeitig verringerter Toxizität. Wie weit Oligonukleotide in Zukunft als pharmakologische Wirkstoffe Anwendung finden, ist zurzeit noch offen.

Christoph Arenz, HUBerlin  
christoph.arenz@chemie.hu-berlin.de

- 158) J. Kurreck, *Angew. Chem.* 2010, 122, 6396–6398.
- 159) M.E. Davis, J. E. Zuckerman, C. H. Choi, D. Seligson, A. Tolcher, C. A. Alabi, Y. Yen, J. D. Heidel, A. Ribas, *Nature* 2010, 464, 1067–1070.
- 160) F. J. Raal, R.D. Santos, D.J. Blom, A.D. Marais, M.J. Charng, W.C. Cromwell, R.H. Lachmann, D. Gaudet, J. L. Tan, S. Chasan-Taber, D.L. Tribble, J. D. Flaim, S.T. Crooke, *Lancet* 2010, 375, 998–1006.
- 161) W. A. Pieken, D. B. Olsen, F. Bensele, H. Aurup, F. Eckstein, *Science* 1991, 253, 314–317.
- 162) M. Manoharan, A. Akinc, R. K. Pandey, J. Qin, P. Hadwiger, M. John, K. Mills, K. Charisse, M. A. Maier, L. Nechev, E. M. Greene, P. S. Pallan, E. Rozners, K. G. Rajeev, M. Egli, *Angew. Chem.*, doi: 10.1002/ange.201006519.
- 163) S. Obika, D. Nanbu, Y. Hari, J.-I. Andoh, K.-I. Morio, T. Doi, T. Imanishi, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5401–5404.
- 164) J. Wengel, *Acc. Chem. Res.* 1999, 32, 301–310.
- 165) C. Zhou, Y. Liu, M. Andaloussi, N. Badgajar, O. Plashkevych, J. Chattopadhyaya, *J. Org. Chem.* 2009, 74, 118–134.
- 166) P. P. Seth, C. R. Allerson, A. Berdeja, A. Siwkowski, P. S. Pallan, H. Gaus, T. P. Prakash, A. T. Watt, M. Egli, E. E. Swayze, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 14942–14950.
- 167) P. P. Seth, G. Vasquez, C. A. Allerson, A. Berdeja, H. Gaus, G.A. Kinberger, T.P. Prakash, M.T. Migawa, B. Bhat, E. E. Swayze, *J. Org. Chem.* 2010, 75, 1569–1581.

### Enzyme in der Synthese

◆  $\alpha,\alpha$ -Dialkyl- $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -amino-säuren wurden durch threoninaldo-lasekatalysierte Reaktionen von aro-matischen oder aliphatischen Alde-hyden (Akzeptoren) und den als Do-noren verwendeten Aminosäuren D-Alanin, D-Serin oder D-Cystein in

Ausbeuten von bis zu 60% syntheti-siert. Die am  $\alpha$ -Kohlenstoff enantio-merenrein erhaltenen Produkte fie-len als *syn/anti*-Diastereomere-misch mit mäßigen Selektivitäten an, wobei die Wahl des Enzyms die Enantiopräferenz bestimmt (Abbil-dung 66).<sup>168</sup> Ähnliche Transfor-mationen mit Formaldehyd als Akzep-

tor führten Nozaki et al. durch.<sup>169</sup> Ebenfalls durch enzymkatalysierte Aldolreaktionen entstanden unter-schiedlich geschützte 3-Desoxy-zucker mit Kettenlängen von C6 bis C9. Das als Donor verwendete Pyru-vat wird durch Decarboxylierung von Oxalacetat in situ erzeugt. Bemerkenswert ist zum einen die Viel-falt der als Ether, Acetale, Thioaceta-le, Allyl-, Benzyl-, Silyl- und Ester-Schutzgruppen funktionalisierten Akzeptoren, zum anderen aber auch, dass es sich bei dem verwendeten Enzym um eine Macrophomatsyn-thase handelt, die als physiologische Reaktion vermutlich eine Diels-Al-der-Reaktion katalysiert (Abbil-dung 67).<sup>170</sup> Die ersten Beispiele für intermolekulare enzymatische Stet-ter-Reaktionen<sup>171</sup> belegen das syn-thetische Potenzial thiaminabhän-giger Enzyme.

Die Verwendbarkeit metallabhän-giger Enzyme wurde im letzten Jahr gleich mehrfach auf bislang aus der technischen Synthesechemie be-kannte Namensreaktionen erweitert. Eine vanadiumabhängige Nitrogena-se (Umwandlung von  $N_2$  zu  $NH_3$  analog der Haber-Bosch-Reaktion) aus *Azotobacter vinelandii* kann in ei-ner Fischer-Tropsch-analogen Reak-tion aus Kohlenmonoxid die Koh-lenwasserstoffe Ethan, Ethen und Propan reaktiv aufbauen.<sup>172</sup> Eine Wolfram-abhängige Benzoyl-CoA Reduktase aus *Geobacter metallire-ducens* katalysiert die reversible Birch-analoge Reduktion von Ben-zoyl-Coenzym A.<sup>173</sup> Diese Beispiele legen nahe, dass für die Enzymkatal-yse in Bezug auf verwendete Metalle und Synthesepotenzial beträchtliche Erweiterungen zu erwarten sind. Durch Kombination mit gerichteter Mutagenese ist dieses Potenzial auch für unnatürliche Reaktionen nutz-bar: Eine eisenabhängige Stickstoff-monooxid-Reduktase wurde durch vier Aminosäureaustausche (Einfüh-rung von vier Histidinen und einem Glutamat) aus Myoglobin rational generiert.<sup>174</sup> In ein thermostabiles Enzym aus *Thermotoga maritima* wurde eine Kupferbindestelle gezielt eingeführt. Das resultierende Metall-protein beschleunigte eine Diels-Al-

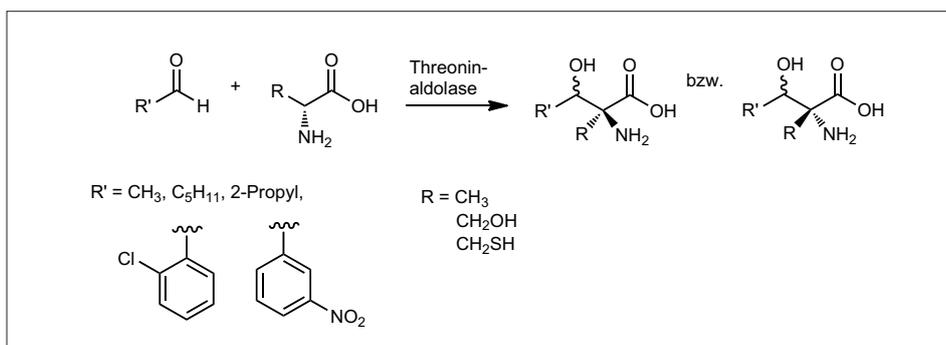


Abb. 66. Threoninaldolase-katalysierte Synthese  $\alpha$ -difunktionalisierter  $\alpha$ -Aminosäuren.

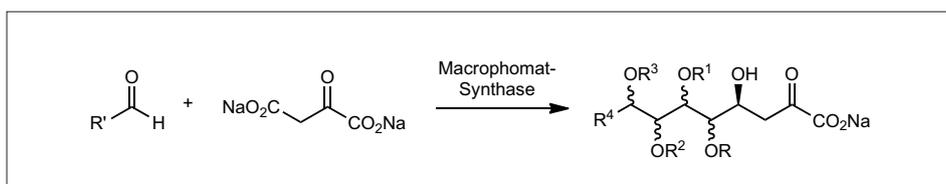


Abb. 67. Chemoenzymatische Synthese geschützter 3-Desoxyzucker durch Decarboxylierung von Oxalacetat und nachfolgender asymmetrischer Aldolreaktion.

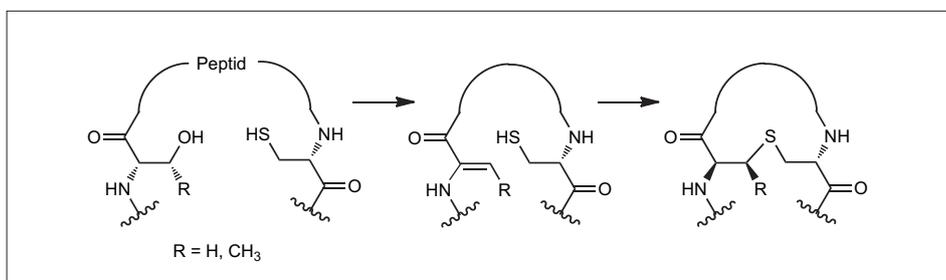


Abb. 68. Enzymatische Dehydratisierung und Cyclisierung in der Lantipeptidbiosynthese.

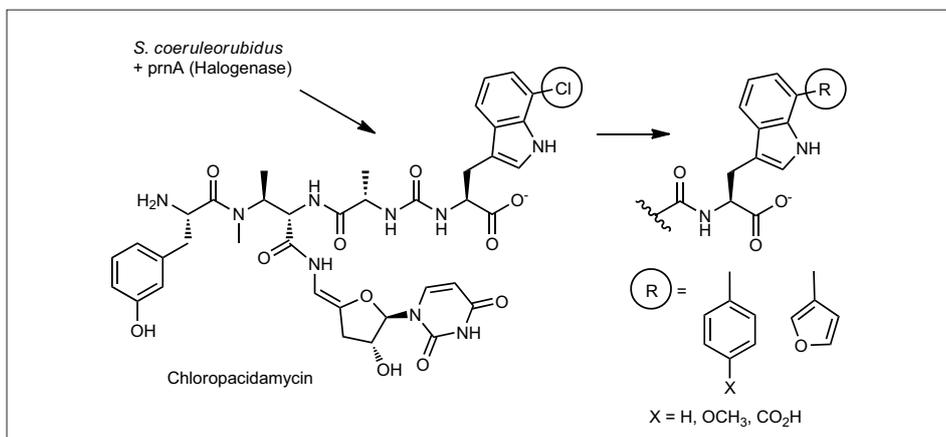


Abb. 69. Biosynthetische Gewinnung von Chloropacidamycin und nachfolgende Pd-katalysierte Biarylsynthese.

der-Reaktion mit im Vergleich zum Hintergrund veränderter Stereoselektivität.<sup>175)</sup>

Die Substratbreite der durch Enzyme katalysierten Reaktionen wurde abermals erweitert: Die ATP-abhängige Cyclase ProcM aus einem einzelligen Meeresbakterium katalysiert die intramolekulare Verknüpfung von Serin- oder Threonin-Resten mit Cysteinen ribosomaler Peptide unter Abspaltung von H<sub>2</sub>O. Dies wurde zur Synthese von 29 cyclischen Peptiden unterschiedlicher Ringgröße genutzt (Abbildung 68).<sup>176)</sup> In einem chemoenzymatischen Ansatz wurde ein Gen codierend für eine Halogenase in *Streptomyces coeruleorubidus*, Produzent des Antibiotikums Pacidamycin, rekombinant exprimiert. Das resultierende chlorierte Naturstoffderivat wurde ohne Schutzgruppen in nachfolgenden Suzuki-Miyaura Kupplungen weiter modifiziert (Abbildung 69).<sup>177)</sup>

Wolfgang Hüttel, Michael Müller  
Universität Freiburg  
michael.mueller@  
pharmazie.uni-freiburg.de

168) K. Fesko, M. Uhl, J. Steinreiber, K. Gruber, H. Griengl, *Angew. Chem.* 2010, 122, 125–128.

169) H. Nozaki, S. Kuroda, K. Watanabe, K. Yokozeki, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* 2009, 59, 237–242.

170) D. G. Gillingham, P. Stallforth, A. Adibekian, P. H. Seeberger, D. Hilvert, *Nat. Chem.* 2010, 2, 102–105.

171) C. Dresen, M. Richter, S. Lüdeke, M. Pohl, M. Müller, *Angew. Chem.* 2010, 122, 6750–6753.

172) C. C. Lee, Y. Hu, M. Ribbe, *Science* 2010, 329, 642.

173) J. W. Kung, S. Baumann, M. von Bergen, M. Müller, P.-L. Hagedoorn, W. R. Hagen, M. Boll, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 9850–9856.

174) N. Yeung, Y.-W. Lin, Y.-G. Gao, X. Zhao, B. S. Russell, L. Lei, K. D. Miner, H. Robinson, Y. Lu, *Nature* 2009, 462, 1079–1082.

175) J. Podtetenieff, A. Taglieber, E. Bill, E. J. Reijerse, M. T. Reetz, *Angew. Chem.* 2010, 122, 5277–5281.

176) B. Li, D. Sher, L. Kelly, Y. Shi, K. Huang, P. J. Knerr, I. Joewono, D. Rush, S. W. Chisholm, W. A. van der Donk, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010, 107, 10430–10435.

177) A. D. Roy, S. Grüşchow, N. Cairns, R. J. M. Goss, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 12243–12245.

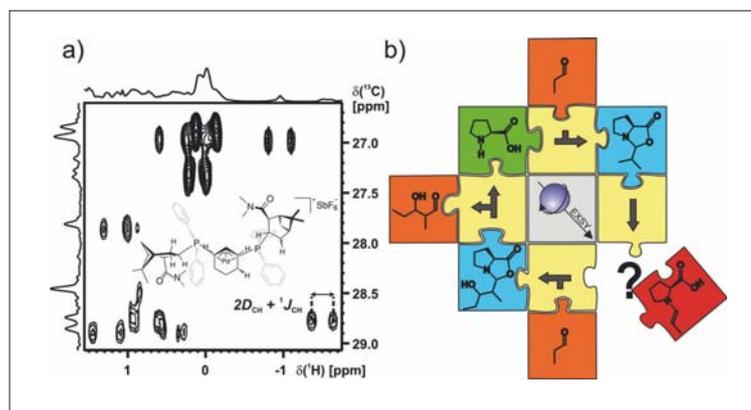


Abb. 70. a) Ausschnitt eines <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C HSQC(<sup>31</sup>P)-NMR-Spektrums eines Cyclohexenyl-Pd-Intermediats in einer flüssigkristallinen Phase und Struktur des Intermediats;<sup>178)</sup> b) in prolinkatalysierten Aldolreaktionen wurde das lang fehlende Enamin-Puzzelteil gefunden und dessen Bildung durch In-situ-NMR-Spektroskopie aufgeklärt.<sup>179)</sup>

### NMR-Spektroskopie

◆ Im letzten Jahr wurden lang gesuchte Reaktionsintermediate erstmals in Lösung detektiert und/oder strukturell aufgeklärt (Abbildung 70). In der Metallorganik wurde die Struktur des Schlüsselintermediats einer enantioselektiven Pd-katalysierten allylischen Substitution inklusive konformationeller Flexibilität bestimmt. Da dies mit konventionellen NMR-Methoden nicht möglich war, wurde das Intermediat sogar in einem anisotropen hochmolekularen Orientierungsmedium stabilisiert, und anschließend wurden residuale dipolare Kopplungen verwendet, um nicht nur die Konformation der einzähligen Liganden, sondern auch die Flexibilität des Cyclohexenylliganden zu bestimmen.<sup>178)</sup>

In der Organokatalyse gelang die erste In-situ-Detektion von Enamin-Intermediaten in prolinkatalysierten Aldolreaktionen. Die mechanistisch zwar als zentraler Baustein in Enaminkatalysen anerkannten, aber vorher nie detektierten Intermediate wurden dabei strukturell charakterisiert. Auch die Einflüsse des Lösungsmittels, des Carbonylsubstituentenmusters und von Wasser auf die Enaminkonzentration ließen sich klären. Zusätzlich zeigten EXSY-Analysen, dass die Enamine in DMSO aus den vorher als parasitär angesehenen Oxazolidinonen gebildet werden.<sup>179)</sup>

Die Studien lieferten wichtige Beiträge zum mechanistischen Verständnis zentraler katalytischer Reaktionen, die den Grundstein für passgenaue theoretische Rechnungen legen.

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

178) B. Böttcher, V. Schmidts, J. A. Raskatov, C. M. Thiele, *Angew. Chem.* 2010, 122, 210–214.

179) M. B. Schmid, K. Zeitler, R. M. Gschwind, *Angew. Chem.* 2010, 122, 5117–5123.

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



Seit dem Jahr 2005 koordiniert er die Trendberichte Organische Chemie für die *Nachrichten aus der Chemie*.