

Organische Chemie 2011

Organische Solarzellen – Origami-Techniken – Photoschaltbare Organokatalysatoren – Fluorierungen – Spaltung von Ameisensäure – Klick-Chemie an RNA

◆ Den Trendbericht Organische Chemie 2011 haben 31 Autoren erstellt, deren Namen hinter den Beiträgen stehen. Stefan Bräse, Institut für Organische Chemie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT) koordinierte.

Organische Festkörper und Materialien

◆ Die Reaktorkatastrophe in Fukushima hat die Suche nach Möglichkeiten der alternativen Energiegewinnung und -speicherung weiter verstärkt, und die organische Materialforschung lieferte im letzten Jahr dazu wichtige Beiträge. So stellten Bazan und Heeger organische Solarzellen auf Basis eines p-Halbleiters (1) vor. Mit einer Effizienz von 6,7% zeigen sie einen neuen Rekordwert für lösungsprozessierte niedermolekulare Systeme (Abbildung 1).¹⁾ Für weitere Steigerungen müssen vor allem Systeme entwickelt werden, die eine spektral breitere Lichtabsorption bei gleich bleibenden Schichtdicken aufweisen. Einen eleganten Ansatz hierzu präsentierten Meerholz und Würthner: Für vakuumprozessierte ternäre Solarzellen aus den beiden Merocyaninen (2) und (3) sowie C₆₀ erhielten sie signifikant höhere Energieumwandlungseffizienzen als für die jeweiligen Zwei-Komponenten-Systeme.²⁾

Eine immer bessere Kontrolle der Kristallinität aus Lösung hergestellter dünner Filme verbessert die Leistungsfähigkeit organischer Transistoren. Quasi-einkristalline Filme wurden für (4) durch Molekulardruck-Techniken³⁾ sowie für

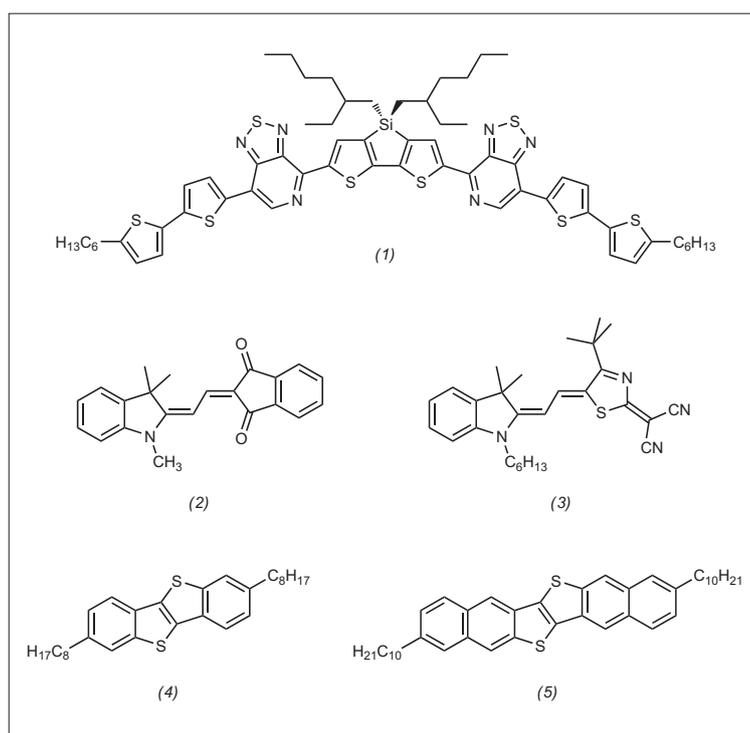


Abb. 1. Kleine Moleküle als organische Halbleiter in Solarzellen und Transistoren.

(5) durch Scher-Verfahren⁴⁾ aus Lösung erhalten. Die Filme eignen sich für Transistoren mit exzellenten Ladungsträgermobilitäten von bis zu 16 bzw. 10 cm² V⁻¹ s⁻².

Bei der Suche nach neuen Batteriematerialien machen offenschalige Moleküle wie (6) auf sich aufmerksam. Mit Entladungskapazitäten von über 300 A h kg⁻¹ übertreffen sie Li-Ionen-Batterien (Abbildung 2, S. 266).⁵⁾ Bei porösen organischen Materialien werden neben Sorptionseigenschaften zunehmend weitere Funktionen gefunden. Das Doppelschichtkondensator-Verhalten des π -konjugierten Aza-Netzwerks (7)⁶⁾ macht derartige Systeme ebenfalls für Energiespeicher-Anwendungen in-

teressant. Auch molekulare Systeme werden verstärkt untersucht, die Porosität der Käfigverbindung (8) ist dabei durch einen externen chemischen Stimulus reversibel schaltbar (Abbildung 3a).⁷⁾ Polyphosphonsäuren (9) sind auf Grund ihrer hohen Protonenleitfähigkeit potenzielle Materialien für Austauschmembranen in Brennstoffzellen.⁸⁾

Florian Beuerle, Universität Würzburg
florian.beuerle@chemie.uni-wuerzburg.de

- 1) Y. Sun, G. C. Welch, W. L. Leong, C. J. Takacs, G. C. Bazan, A. J. Heeger, *Nat. Mater.* 2012, 11, 44–48.
- 2) A. Ojala, H. Bürckstümmer, M. Stolte, R. Sens, H. Reichelt, P. Erk, J. Hwang, D. Hertel, K. Meerholz, F. Würthner, *Adv. Mater.* 2011, 23, 5398–5403.



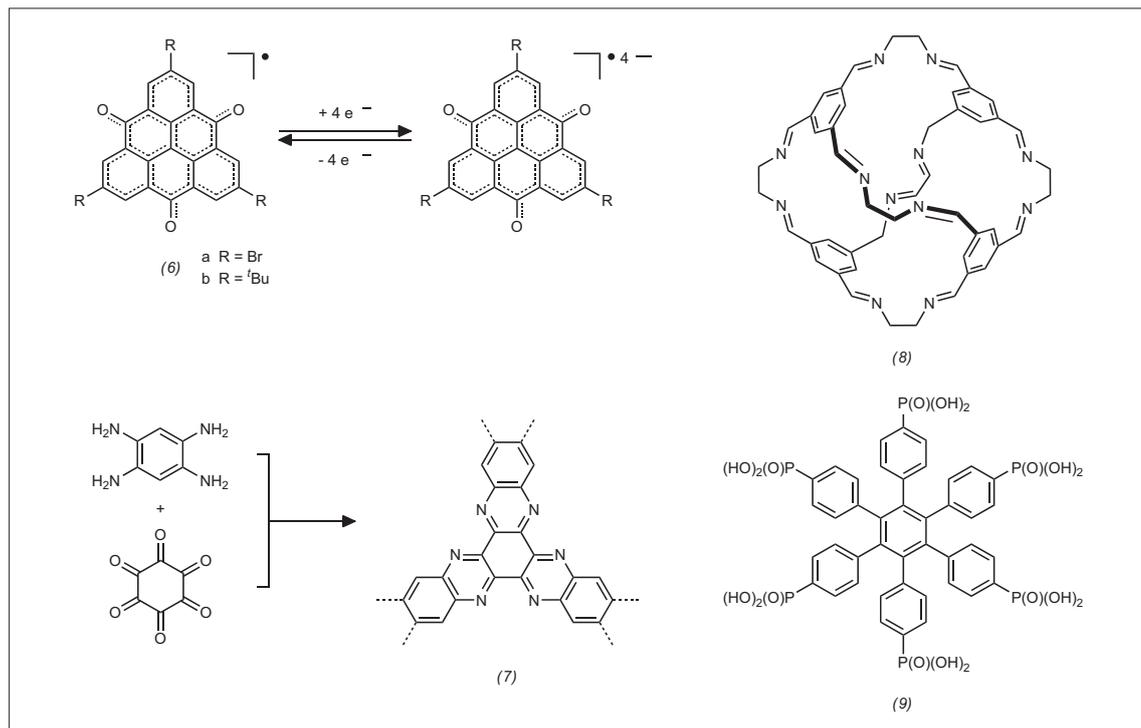


Abb. 2. Organische Materialien für Energiespeicher (6,7), schaltbare Gasspeicher (8) und Protonen-Austausch-Membranen (9).

- 3) K. Nakayama, Y. Hirose, J. Soeda, M. Yoshizumi, T. Uemura, M. Uno, W. Li, M. J. Kang, M. Yamagishi, Y. Okada, E. Miyazaki, Y. Nakazawa, A. Nakao, K. Takimiya, J. Takeya, *Adv. Mater.* 2011, 23, 1626–1629.
- 4) H. Minemawari, T. Yamada, H. Matsui, J. Tsutsumi, S. Haas, R. Chiba, R. Kumai, T. Hasegawa, *Nature* 2011, 475, 364–367.
- 5) Y. Morita, S. Nishida, T. Murata, M. Moriguchi, A. Ueda, M. Satoh, K. Arifuku, K. Sato, T. Takui, *Nat. Mater.* 2011, 10, 947–951.
- 6) Y. Kou, Y. Xu, Z. Guo, D. Jiang, *Angew. Chem.* 2011, 123, 8912–8916; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 8753–8757.
- 7) J. T. A. Jones, D. Holden, T. Mitra, T. Hasell, D. J. Adams, K. E. Jeffs, A. Trewin, D. J. Willock, G. M. Day, J. Bacsá, A. Steiner, A. I. Cooper, *Angew. Chem.* 2011, 123, 775–779; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 749–753.
- 8) L. Jiménez-García, A. Kaltbeitzel, V. Enkelmann, J. S. Gutmann, M. Klapper, K. Müllen, *Adv. Funct. Mater.* 2011, 21, 2216–2224.

Organische Nanostrukturen

◆ Schwerpunkte der Arbeiten im letzten Jahr waren Synthesen und Untersuchungen hochgeordneter Strukturen.

Forscher aus Taiwan berichteten über chirale Verstärkung bei der Selbstorganisation eindimensionaler helikaler Nanostrukturen auf der Basis von Phenylethynylthiophen.⁹⁾ Si et al. beobachteten die Bildung hochgeordneter kolumnarer Strukturen aus Derivaten des Pillar[5]arens. In ihrem Inneren enthalten die Strukturen linear angeordnete Wassermoleküle, über die Protonen transportiert werden können.¹⁰⁾

Cooper und Mitarbeiter synthetisierten eine rein organische Käfigarchitektur, deren Porosität durch chemischen Stimulus schaltbar ist (Abbildung 3a).⁷⁾ Mastalerz et al. stellten eine adamantoiden Käfigstruktur her. Sie zeigt die für eine rein organische Verbindung größte bisher beobachtete spezifische Oberfläche und hat eine Aufnahmefähigkeit von 9,4 % CO₂ (Abbildung 3b).¹¹⁾ Yen et al. steuerten die Orientierung eines Gastmoleküls in einer käfigartigen Nanostruktur durch die Zugabe von K⁺-Ionen rever-

sibel; dies entspricht einem molekularen Gyroskop-Modell.¹²⁾

Weitere Arbeiten umfassen unter anderem die Erzeugung komplexer dreidimensionaler Architekturen aus DNA-Bausteinen mit der Origami-Technik¹³⁾ und die Selbstorganisation hochsymmetrischer organischer Moleküle zu zum Teil hierarchischen Nanostrukturen auf Oberflächen.^{14,15)}

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

- 9) C.-H. Li, K.-C. Chang, C.-C. Tsou, Y. Lan, H.-C. Yang, S.-S. Sun, *J. Org. Chem.* 2011, 76, 5524–5530.
- 10) W. Si, X.-B. Hu, X.-H. Liu, R.-H. Fan, Z.-X. Chen, L.-H. Weng, J.-L. Hou, *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 2484–2487.
- 11) M. Mastalerz, M. W. Schneider, I. M. Oettel, O. Presly, *Angew. Chem.* 2011, 123, 1078–1083; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 1046–1051.
- 12) M.-L. Yen, N.-C. Chen, C.-C. Lai, Y.-H. Liu, S.-M. Peng, S.-H. Chiu, *Dalton Trans.* 2011, 40, 2163–2166.
- 13) D. Han, S. Pal, J. Nangreave, Z. Deng, Y. Liu, H. Yan, *Science* 2011, 332, 342–346.
- 14) S. Kuhn, U. Jung, S. Ulrich, R. Herges, O. Magnussen, *Chem. Commun.* 2011, 47, 8880–8882.
- 15) S. Haq, F. Hanke, M. S. Dyer, M. Persson, P. Iavicoli, D. B. Amabilino, R. Raval, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 12031–12039.

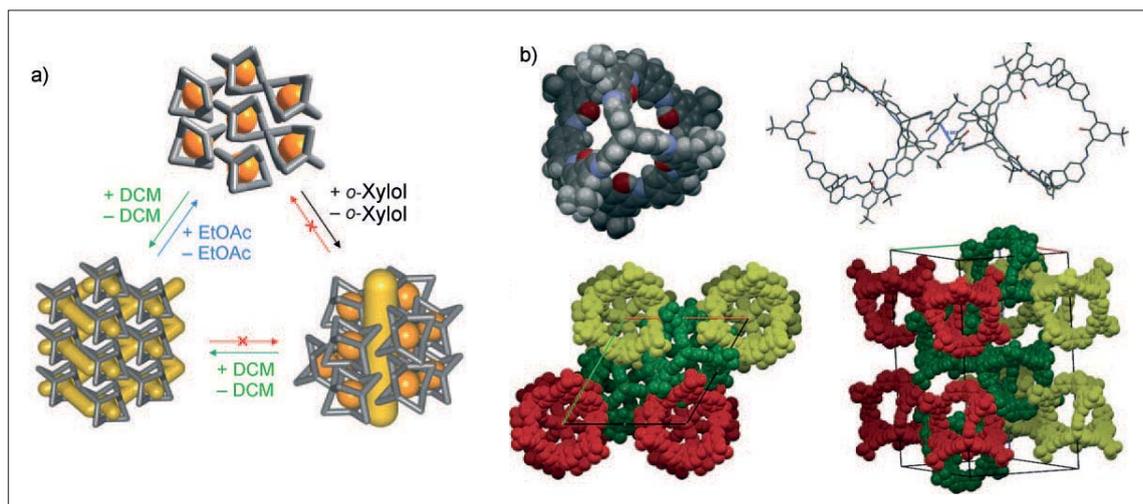


Abb. 3. a) schaltbare Käfigverbindung, die durch Einwirkung von Solvensmolekülen in unterschiedlichen Polymorphen vorliegt;¹²⁾
 b) Kristallstruktur eines adamantoiden Käfigmoleküls und seine π - π -Wechselwirkung im Kristall.⁷⁾

Flüssigkristalle

◆ Im Trend der Synthese von neuen flüssigkristallinen (LC-) Substanzen liegen zunehmend funktionale Materialien, welche die fluiden, anisotropen Merkmale mit optoelektronischen Eigenschaften verbinden. Die LC-Anwendung profitiert von grundlegenden Arbeiten über Ordnungsprinzipien von Mesogenen. Tschierske und Mitarbeiter erweiterten die Familie der Bolaamphiphile um Bolaoligophile (10) (Abbildung 4) und wiesen dort komplexe dreidimensional geordnete, aber noch flüssigkristalline, kolumnare und lamellare Phasen nach. Deren Bildung beruht auf der Nanosegregation der vier inkompatiblen Bausteine.¹⁶⁾ In der Arbeitsgruppe um Attias wurden scheibenförmige Triphenylene an mit einem Abstandhalter funktionalisierte Polythiophene geknüpft.¹⁷⁾ Die resultierende Struktur des LC-Seitenkettenpolymers (11) besteht aus Triphenylenkolumnen, welche die Polythiophenlamellen durchdringen – eine außergewöhnliche lamellar-kolumnare Phase mit 3D-Ordnung.

Die Segregation von zwei unterschiedlich konjugierten Bausteinen könnte für die plastische Elektronik interessant sein. Für solche Anwendungen ist jedoch auch die Orientierung der anisotropen Materialien von Bedeutung. Die Grup-

pe von Aida präsentierte hierfür eine neue Methode zur homöotropen Orientierung von kolumnaren Mesophasen im elektrischen Feld. Dabei helfen Amidgruppen in der Peripherie von LC-Molekülen, beispielsweise für Mesogene (12a-c).¹⁸⁾ Solche geordneten kolumnaren Phasen wer-

den für organische leuchtende Dioden oder photovoltaische Zellen benötigt. Günstig sind dafür auch hohe Ladungsträgerbeweglichkeiten; solche wurden bei einem neuen Trisindolderivat (13) mit peripheren Alkylethynylketten in einer kolumnaren LC-Phase beobachtet (Abbildung 5).¹⁹⁾ →

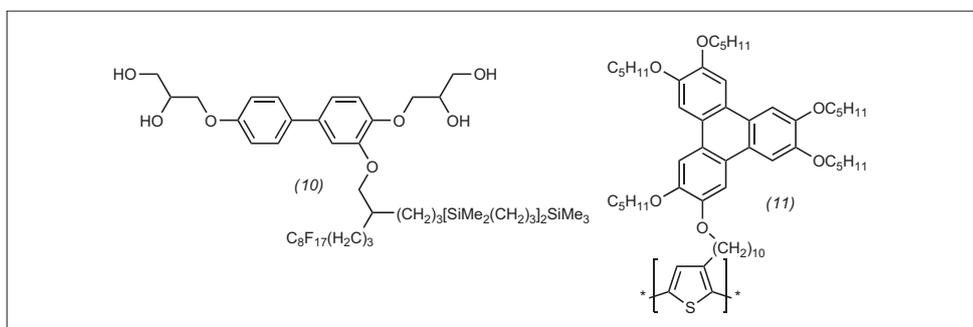


Abb. 4. Tschierskes Bolaoligophil (10) und Attias' LC-Seitenkettenpolymer (11) bilden komplexe kolumnare und lamellare LC-Strukturen mit dreidimensionaler Ordnung.

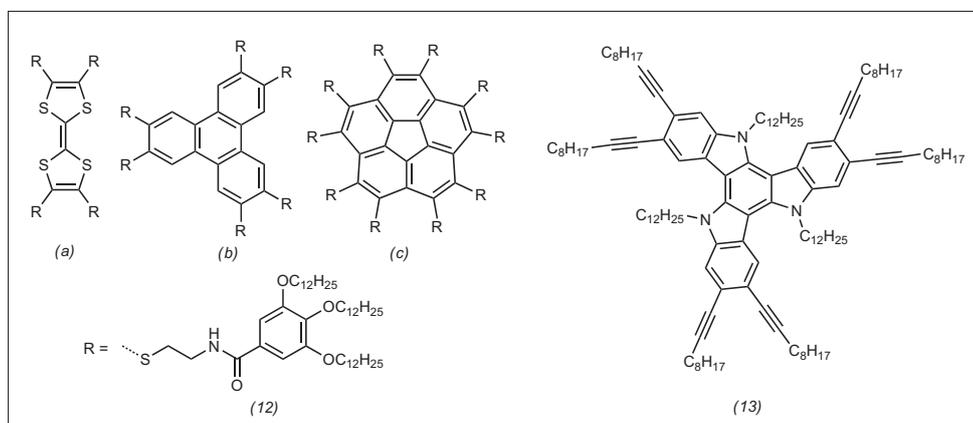


Abb. 5. Beispiele für Mesogene (12a-c), deren kolumnare Mesophasen sich im elektrischen Feld homöotrop orientieren. Diskotisches Mesogen (13) mit Alkylethynylseitenketten für hohe Ladungsträgerbeweglichkeiten in der kolumnaren LC-Phase.

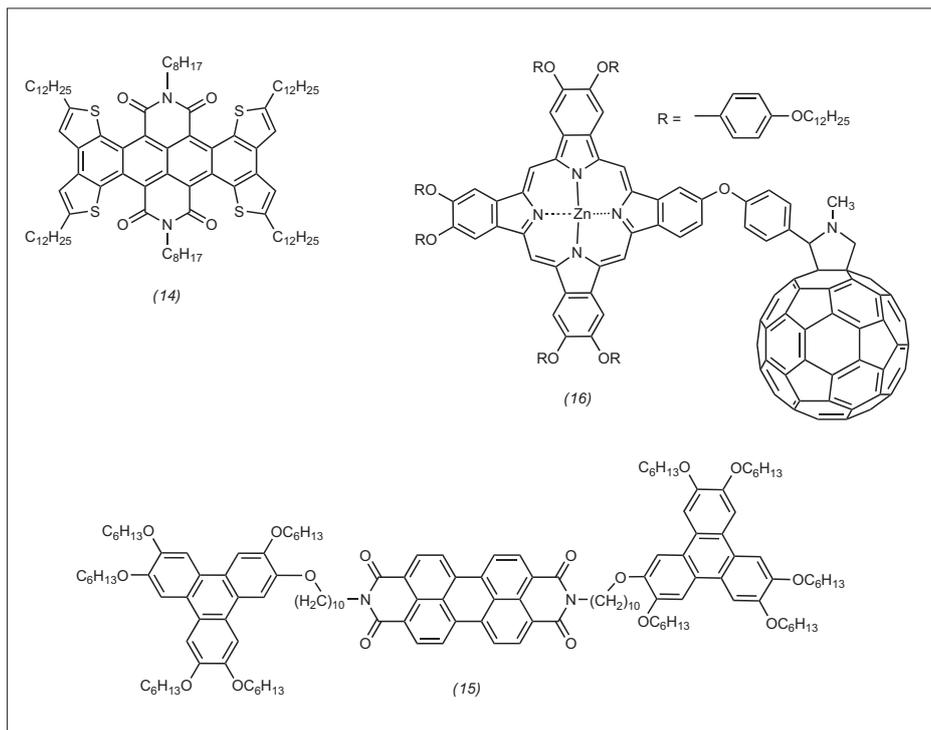


Abb. 6. Donor-Akzeptorverbindungen: das diskotische Tetracenbisimidmesogen (14) mit vier anellierten Thiophenbausteinen – ein Donor-Akzeptor-substituierter Chromophor, der eine lamellare LC-Phase bildet; die Donor-Akzeptor-Triade (15) und Diade (16) organisieren sich in kolumnaren Mesophasen. Ein hoher ambipolarer Ladungstransport wurde bei (16) mittels der Time-of-flight-Methode (TOF) bestimmt.

Für die smektische Phase eines neuen thiophenanellierten Tetra-*c*-bisimidderivats (14) mit niedriger Bandlücke wurde ein ambipolarer Ladungstransport in einem organischen Feldeffekttransistor gemessen.²⁰⁾ Im Fokus einiger Studien steht die Kombination von unterschiedlichen Akzeptor-Donor-Paaren in LC-Materialien für die organische Photovoltaik. Cambridge und Mitarbeiter kombinierten Triphenylene mit Perylenbisimid in der Triade (15), Imahori und Mitarbeiter Phthalocyanine mit Fulleren in der Diade (16).^{21,22)} Letztere selbstorganisiert in einer hochgeordneten, rektangular kolumnaren Phase mit wahrscheinlich helikal angeordneten Fullerenen. In dieser Phase war ein sehr hoher ambipolarer Ladungstransport ($\mu_{\text{h}}(\text{TOF}) = 0,26 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$; $\mu_{\text{e}}(\text{TOF}) = 0,11 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$) nachweisbar (Abbildung 6).

Eine kolumnare LC-Phase mit leeren, helikalen Nanokanälen von 0,13 nm Durchmesser bildet der formstabile LC-Makrocyclus (17).²³⁾ Festkörper-NMR-Studien zeigten eine hohe Ordnung der Mesogene entlang der Säulenstruktur. Weder Lösungsmittel, noch rückgefaltete aliphatische Ketten füllen den Hohlraum der LC-Phase.

Ein weiterer Schwerpunkt bei den flüssigkristallinen Materialien sind supramolekulare LC-Verbindungen. Kato und Mitarbeiter generierten LiBF₄-dotierte, ionische kolumnare und bikontinuierlich kubische Mesophasen und stabilisierten sie gezielt durch Photopolymerisation der Butadiengruppen von (18) in der jeweiligen Phase.²⁴⁾ Die Polymerfilme aus der bikontinuierlichen kubischen Phase zeigen die höchste Ionenleitfähigkeit, was die Materialien als leitfähige Membranen interessant macht. Über supramolekulare, ionische Wechselwirkungen werden auch Anthracencarbonsäuren an Aminoalkohole gebunden. Eine kolumnare Phase wird für das (S,S)-Derivat (19) beobachtet, nicht jedoch für das (R,S)-Diastereomer.²⁵⁾ Die Mesophase eignet sich für die photo-

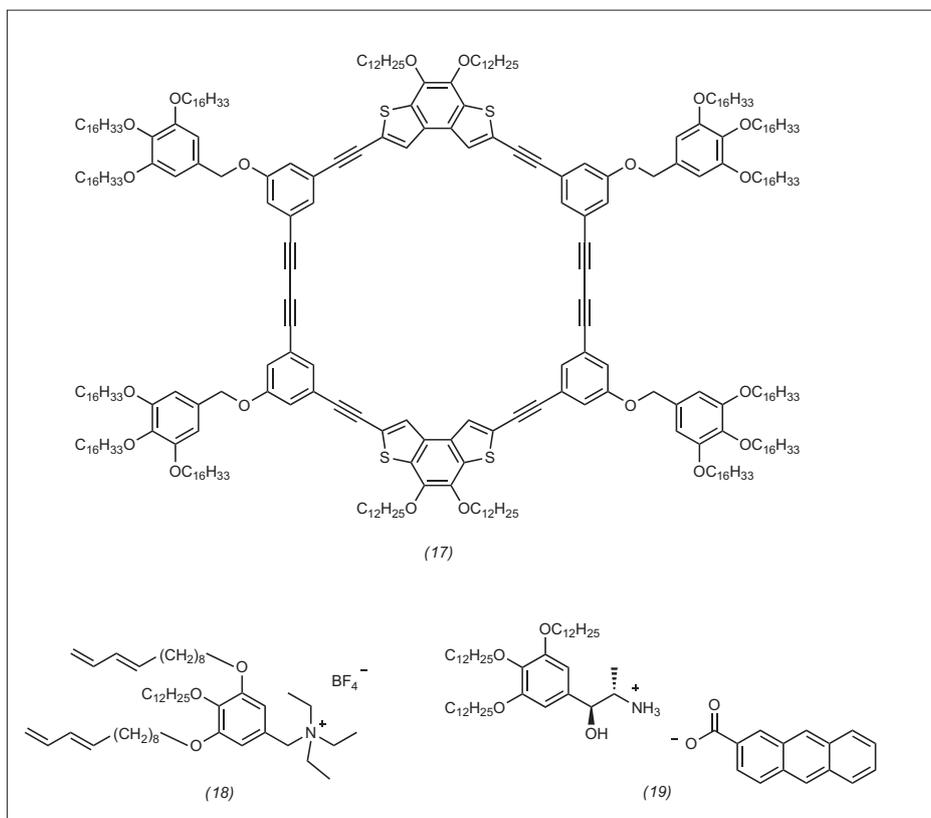


Abb. 7. Diskotischer, formstabiler LC-Makrocyclus (17), der kolumnare Mesophasen mit leeren, helikalen Nanokanälen im Zentrum der Kolumnen formt. Ionischer Flüssigkristall (18), der bikontinuierliche, kubische Phasen generiert. Im Gemisch mit Lithiumtetrafluoridoborat zeigt sich eine hohe Ionenleitfähigkeit. Der ionische, kolumnare Flüssigkristall (19) ermöglicht photochemische, diastereoselektive Reaktionen in der Mesophase.

chemische, diastereoselektive Dimerisierung der Anthracencarbonsäure, die bevorzugt *syn*-Produkte liefert (Abbildung 7).

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

- 16) F. Liu, M. Prehm, X. Zeng, G. Ungar, C. Tschierske, *Angew. Chem.* 2011, 123, 10787–10790; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 10599–10602.
- 17) I. Tahar-Djebbar, F. Nekelson, B. Heinrich, B. Donnio, D. Guillon, D. Kreher, F. Mathevet, A.-J. Attias, *Chem. Mater.* 2011, 23, 4653–4656.
- 18) D. Miyajima, F. Araoka, H. Takezoe, J. Kim, K. Kato, M. Takata, T. Aida, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 7865–7869.
- 19) E. M. García-Frutos, U. K. Pandey, R. Termine, A. Omenat, J. Barberá, J. L. Serrano, A. Golemmé, B. Gómez-Lor, *Angew. Chem.* 2011, 123, 7537–7540; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 7399–7402.
- 20) Q. Ye, J. Chang, K.-W. Huang, C. Chi, *Org. Lett.* 2011, 13, 5960–5963.
- 21) X. Kong, Z. He, Y. Zhang, L. Mu, C. Liang, B. Chen, X. Jing, A. N. Cammidge, *Org. Lett.* 2011, 13, 464–467.
- 22) H. Hayashi, W. Nishashi, T. Umeyama, Y. Matano, S. Seki, Y. Shimizu, H. Imahori, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 10736–10739.
- 23) M. Fritzsche, A. Bohle, D. Dudenko, U. Baumeister, D. Sebastiani, G. Richardt, H. W. Spiess, M. R. Hansen, S. Höger, *Angew. Chem.* 2011, 123, 3086–3089; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 3030–3033.
- 24) T. Ichikawa, M. Yoshio, A. Hamasaki, J. Kagimoto, H. Ohno, T. Kato, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 2163–2169.
- 25) Y. Ishida, A. S. Achalkumar, S.-y. Kato, Y. Kai, A. Misawa, Y. Hayashi, K. Yamada, Y. Matsuoka, M. Shiro, K. Saigo, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 17435–17446.

Photochemie

◆ Dass enantioselektive Reaktionen durch Licht schaltbar sind, zeigt das Beispiel einer organokatalytischen Thioladdition an Cyclohexenon mit dem Katalysator (20) (Abbildung 8).²⁶⁾ Die Reaktion ergab mit (*M,M*)-*cis*-(20) das (*S*)-Enantiomer als Hauptprodukt (*S/R* = 75/25), mit (*P,P*)-*cis*-(20) aber das (*R*)-Enantiomer (*S/R* = 23/77). Zwar erfolgt die 90°-Rotation um die Doppelbindung (*M,M*)-*cis*-(20) → (*P,P*)-*cis*-(20) thermisch, aber

für die 270°-Rotation (*P,P*)-*cis*-(20) → (*M,M*)-*cis*-(20), die in drei 90°-Schritten erfolgt, benötigt man zur Isomerisierung der Doppelbindung UV-Licht ($\lambda = 312 \text{ nm}$).

Dass die Photochemie aus der Synthese nicht mehr wegzudenken ist, belegt nicht nur eine neuere Übersicht,²⁷⁾ sondern eine Vielzahl neuartiger Reaktionen, die teils erhebliche strukturelle Komplexität aufbauen. Auf Grund ihrer synthetischen Breite sind die photochemisch generierten Azaxylene zu erwähnen, die durch intramolekulare H-Abstraktion aus *ortho*-Amidoarylketonen oder -benzaldehyden wie (21) entstehen (Abbildung 9).²⁸⁾ Im vorliegenden Fall geht das Intermediat (22) eine [4+2]-Cycloaddition zu Produkt (23) ein.

Eine Photo-Dehydro-Diels-Alder-Reaktion nutzten Wessig und

Matthes, um axial chirale (1,5)-Naphthalenophane herzustellen.²⁹⁾ Die Idee, 1,3-Dipole durch Elektronentransfer zu erzeugen, wurde erfolgreich mit sichtbarem Licht und einem Ru^{II}-Katalysator realisiert.³⁰⁾ So gelang etwa die Reaktion des Dihydroisochinolins (24) mit Imid (25) zum tetracyclischen Produkt (26) (Abbildung 10). Ein weiterer übergangsmetallbasierter Photokatalysator ist Tetrabutyldecawolframat, das in eleganter Weise für die carbonylierende Addition von Alkanen an elektrophile Alkene eingesetzt wurde.³¹⁾ Außerdem wurde im Verlauf einer intramolekularen [2+2]-Photocycloaddition eines Isochinolons die erste photochemische Racematspaltung mit einem chiralen Templat beschrieben.³²⁾

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

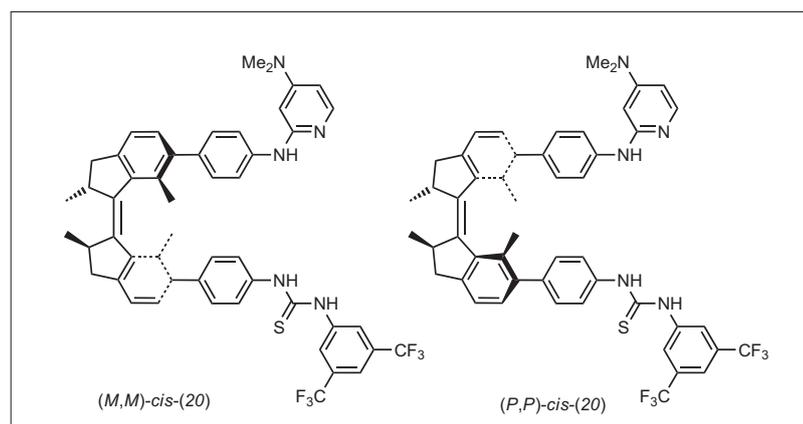


Abb. 8. Zwei enantioselektive, photoschaltbare Katalysatoren.

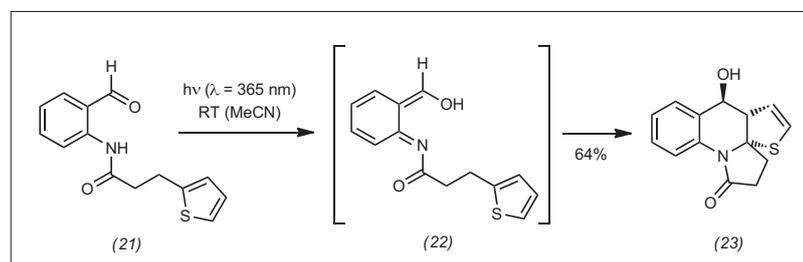


Abb. 9. Intramolekulare, photochemische Hetero-Diels-Alder-Reaktion.

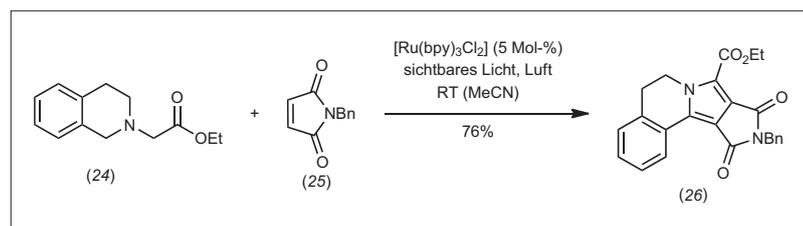


Abb. 10. Photochemische 1,3-dipolare Cycloaddition.

- 26) J. Wang, B. L. Feringa, *Science* 2011, 331, 1429–1432.
- 27) T. Bach, J. P. Hehn, *Angew. Chem.* 2011, 123, 1032–1077; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 1000–1045.
- 28) O. A. Mukhina, N.N. B. Kumar, T. M. Arisco, R. A. Valiulin, G. A. Metzler, A. G. Kutateladze, *Angew. Chem.* 2011, 123, 9595–9600; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 9423–9428.
- 29) P. Wessig, A. Matthes, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 2642–2650.
- 30) Y.-Q. Zou, L.-Q. Lu, L. Fu, N.-J. Chang, J. Rong, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Angew. Chem.* 2011, 123, 7309–7313; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 7171–7175.
- 31) I. Ryu, A. Tani, T. Fukuyama, D. Ravelli, M. Fagnoni, A. Albini, *Angew. Chem.* 2011, 123, 1909–1912; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 1869–1872.
- 32) K. A. B. Austin, E. Herdtweck, T. Bach, *Angew. Chem.* 2011, 123, 8566–8569; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 8416–8419.

Organische Farbstoffe

◆ Die In-vivo-Detektion mit Fluoreszenzfarbstoffen war auch 2011 eines der beherrschenden Themen der Farbstoffchemie. Seit Neuestem lässt sich auch H_2S , das bei der Signalübertragung eine wichtige Rolle spielt, selektiv in lebenden Zellen nachweisen.^{33,34)}

Grundlage sind die Reaktionen von (27) und (29) mit H_2S , bei denen die Fluoreszenzfarbstoffe (28) bzw. (30) entstehen (Abbildung 11). Zum Studium der Zell-Zell-Kommunikation bei *Pseudomonas aeruginosa* wurde der entsprechende Rezeptor in vivo mit einem fluoreszierenden Homoserinlacton-Analogon unter Bildung von (31) markiert (Abbildung 12).³⁵⁾ Erstmals wurde ein Fluoreszenzmarker während eines chirurgischen Eingriffs am Menschen eingesetzt, um Tumorgewebe zu erkennen.³⁶⁾ Die In-vivo-Fluoreszenzmarkierung der Tumorzellen basiert auf der Injektion von fluoreszenzmarkiertem Folat (32), das an einen Rezeptor bindet, der in Eierstocktumorzellen verstärkt exprimiert wird (Abbildung 13).

Dass auch alte Bekannte immer für Überraschungen gut sind, zeigt der Einsatz von Eosin Y (33) als

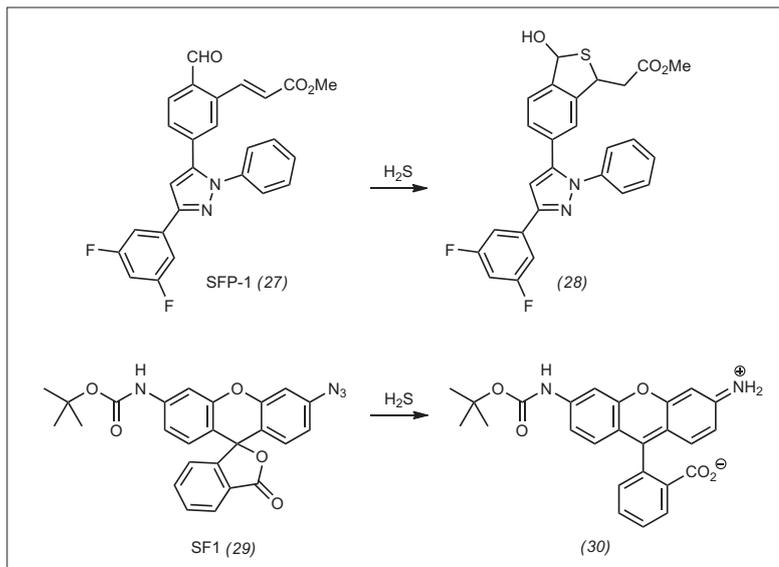


Abb. 11. Selektive Detektion von H_2S in vivo durch selektive Reaktion mit der Aldehydgruppe von SFP-1 (27) bzw. der Azidgruppe von SF1 (29) unter Bildung der Fluoreszenzfarbstoffe (28) bzw. (30).

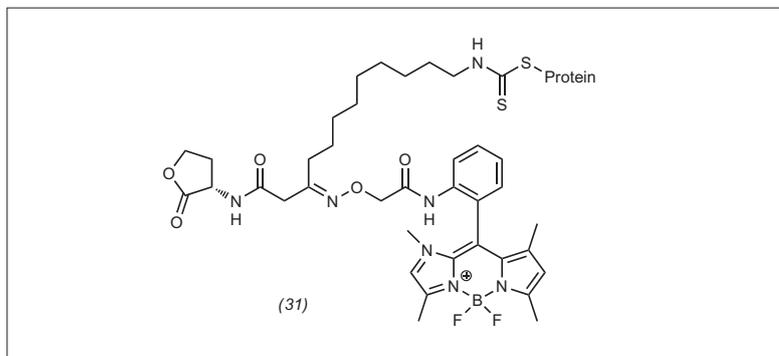


Abb. 12. Der an der Zell-Zell-Kommunikation von *Pseudomonas aeruginosa* beteiligte Quorum-sensing-Rezeptor LaSR lässt sich mit einem grünfluoreszierenden Homoserinlacton-Analogon markieren.

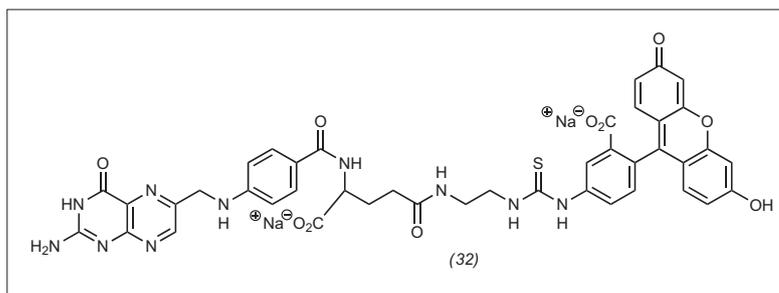


Abb. 13. Tumorspezifische In-vivo-Fluoreszenzmarkierung von Ovarialtumorzellen während eines chirurgischen Eingriffs durch Bindung von fluoreszenzmarkiertem Folat (32) an einen Folatrezeptor.

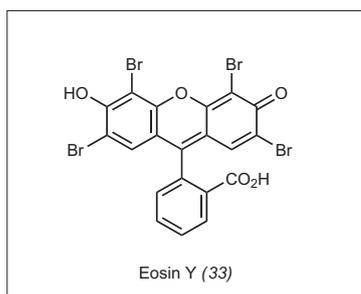


Abb. 14. Eosin Y als Photoredoxkatalysator in der asymmetrischen α -Alkylierung von Aldehyden.

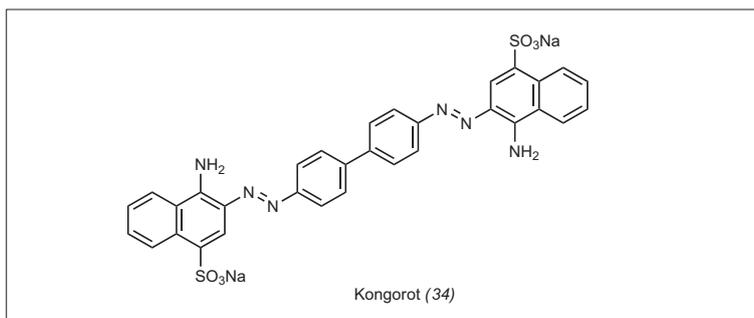


Abb. 15. Eine mit Kongorot dotierte und eine nichtdotierte Ag-Elektrode sind die Grundlage einer neuartigen elektrochemischen Zelle.

Photoredoxkatalysator für die asymmetrische α -Alkylierung von Aldehyden (Abbildung 14).³⁷⁾ In dieselbe Kategorie fällt eine elektrochemische Zelle, deren beide Elektroden aus Silber bestehen und sich nur dadurch unterscheiden, dass die eine mit Kongorot (34) dotiert ist (Abbildung 15).³⁸⁾

Zwei Highlights aus der Färberei: Zum Einen wurde ein Prozess entwickelt, mit dem sich die Synthese und die Färbung von Polymilchsäure verbinden lassen,³⁹⁾ zum Anderen wurde erstmals erfolgreich gefärbte Seide durch Zusatz von Farbstoffen zur Nahrung der Seidenraupen hergestellt.⁴⁰⁾

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

- 33) Y. Qian, J. Karpus, O. Kabil, S.-Y. Zhang, H.-L. Zhu, R. Banerjee, J. Zhao, C. He, Nat. Commun. 2011, doi: 10.1038/ncomms1506.
- 34) A. R. Lippert, E. J. New, C. J. Chang, J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 10078–10080.
- 35) J. Rayo, N. Amara, P. Krief, M. M. Meijler, J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 7469–7475.
- 36) G. M. van Dam, G. Themelis, L. M. A. Crane, N. J. Harlaar, R. G. Pleijhuis, W. Kelder, A. Sarantopoulos, J. S. de Jong, H. J. G. Arts, A. G. J. van der Zee, J. Bart, P. S. Low, V. Ntziachristos, Nat. Med. 2011, 17, 1315–1320.
- 37) M. Neumann, S. Földner, B. König, K. Zeitler, Angew. Chem. 2011, 123, 981–985; Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 951–954.
- 38) O. Sinai, D. Avnir, Chem. Mater. 2011, 23, 3289–3295.
- 39) R. O. MacRae, C. M. Pask, L. K. Burdsall, R. S. Blackburn, C. M. Rayner, P. C. McGowan, Angew. Chem. 2011, 123, 305–308; Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 291–294.
- 40) N. C. Tansil, Y. Li, C. P. Teng, S. Zhang, K. Y. Win, X. Chen, X. Y. Liu, M.-Y. Han, Adv. Mater. 2011, 23, 1463–1466.

Heterocyclen

◆ Metall- und Organokatalyse und die In-situ-Erzeugung von reaktiven Zwischenprodukten lieferten im Jahr 2011 wichtige Beiträge in der präparativen Heterocyclenchemie. So kann Palladiumkatalyse mit Silbercarbonat als Base die normalerweise weniger reaktive β -Position von Thiophenen, die bisher für direkte Funktionalisierungen nicht verfügbar war, selektiv einer CH- β -Arylierung zuführen (Abbildung 16).⁴¹⁾

Mit ihrer Kombination aus NH- und CH-Aktivierung liefert die Cu-katalysierte Dominokupplung von 1,4-Dihalo-1,3-dienen mit Azolen einen neuen Zugang zu aromatischen Azolopyridinen mit Stickstoffatomen im Brückenkopf (Abbildung 17, S. 272).⁴²⁾

(S)-Diarylprolinolsilylether sind exzellente Organokatalysatoren für enantioselektive Michael-Additionen und haben sich als Einstieg in Heterocyclensynthesen bewährt. So führt die Michael-Povarov-Sequenz effizient zu Octahydroacridinen⁴³⁾ (Abbildung 18, S. 272) und die Michael-Henry-Sakurai-Sequenz zu hochsubstituierten Tetrahydropyranen⁴⁴⁾ (Abbildung 19, S. 272).

Als dichtfunktionalisierte Polyelektrophile, die über Glyoxylie-

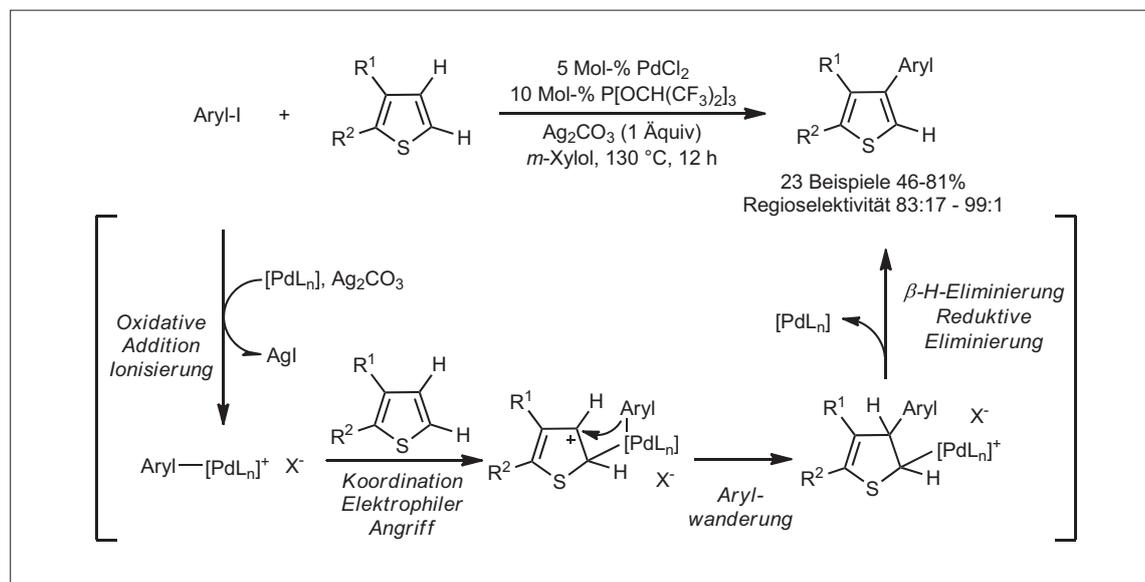


Abb. 16. β -Selektive Arylierung von Thiophenen mit Aryliodiden.

STELLENANGEBOTE

VERANSTALTUNGEN

INFORMATIONEN

RUND

UM

STUDIUM

BERUF

UND

KARRIERE

KARRIERESERVICE

STELLENMARKT

GDCh-Karriereservice
und Stellenmarkt
Varrentrappstraße 40-42
60486 Frankfurt am Main

Tel. 0 69/7917-665
Fax 0 69/7917-322

E-Mail karriere@gdch.de
stellenmarkt@gdch.de

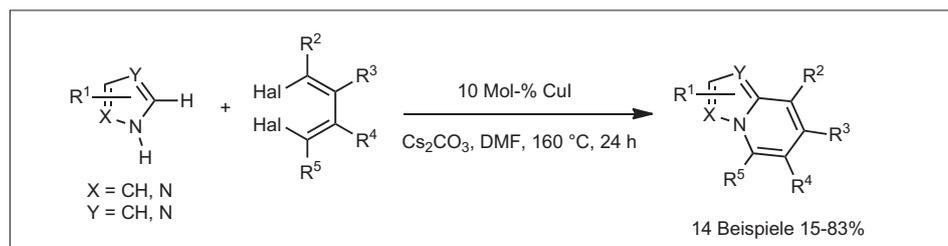


Abb. 17. Kupferkatalysierte C-H- und N-H-Bindungsaktivierung zur Synthese von Heterocyclen mit Stickstoff im Brückenkopf.

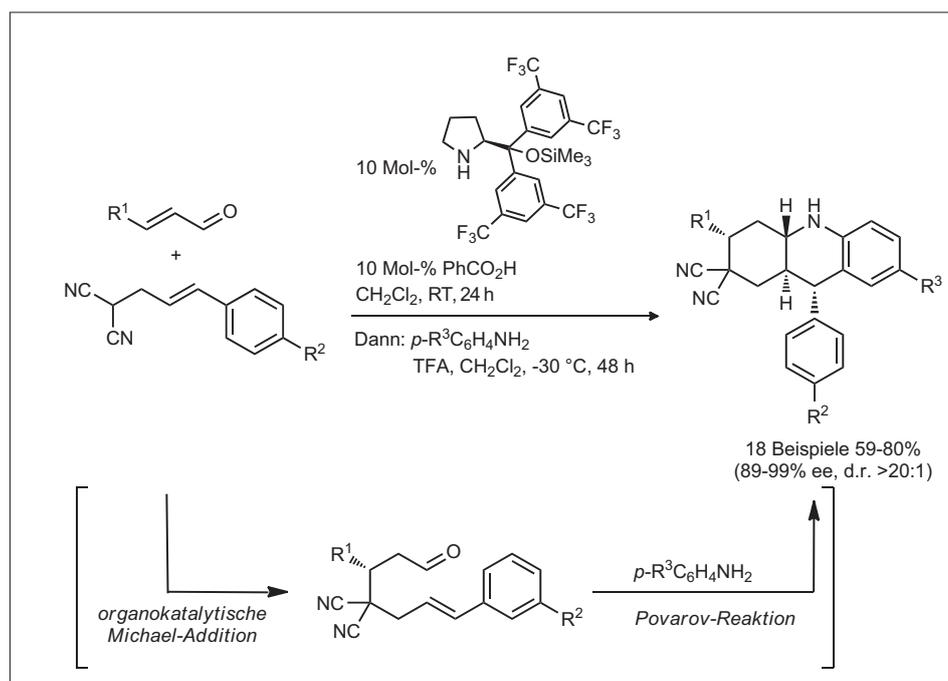


Abb. 18. Enantioselective organokatalytische Michael-Povarov-Synthese von Octahydroacridinen.

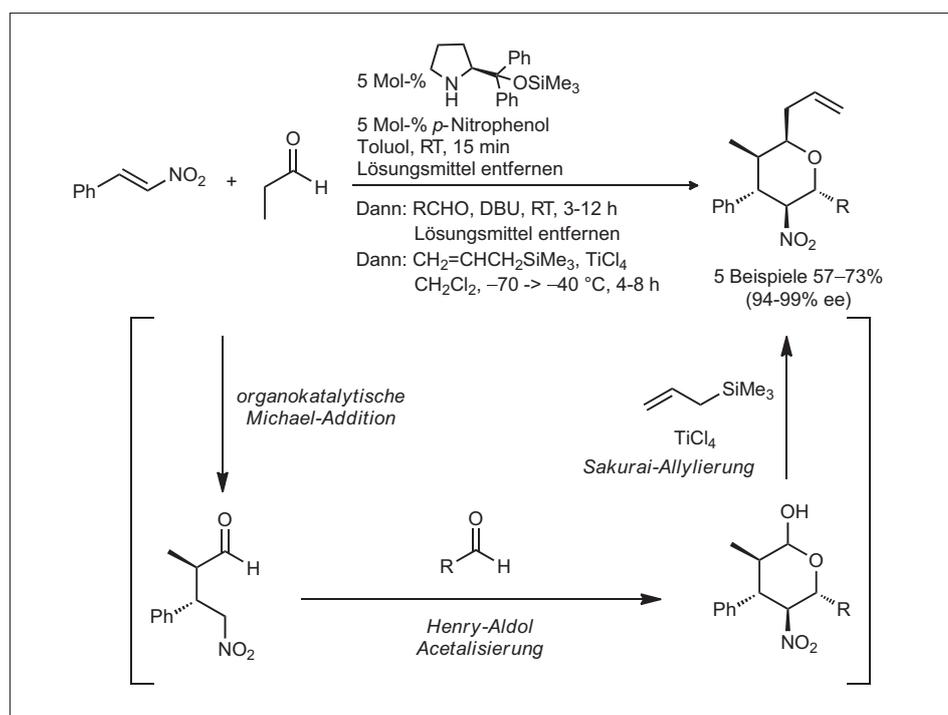


Abb. 19. Konsekutive Vierkomponenten-Michael-Addition-Henry-Aldol-Sakurai-Allylierungs-Synthese von hochsubstituierten Tetrahydropyranen.

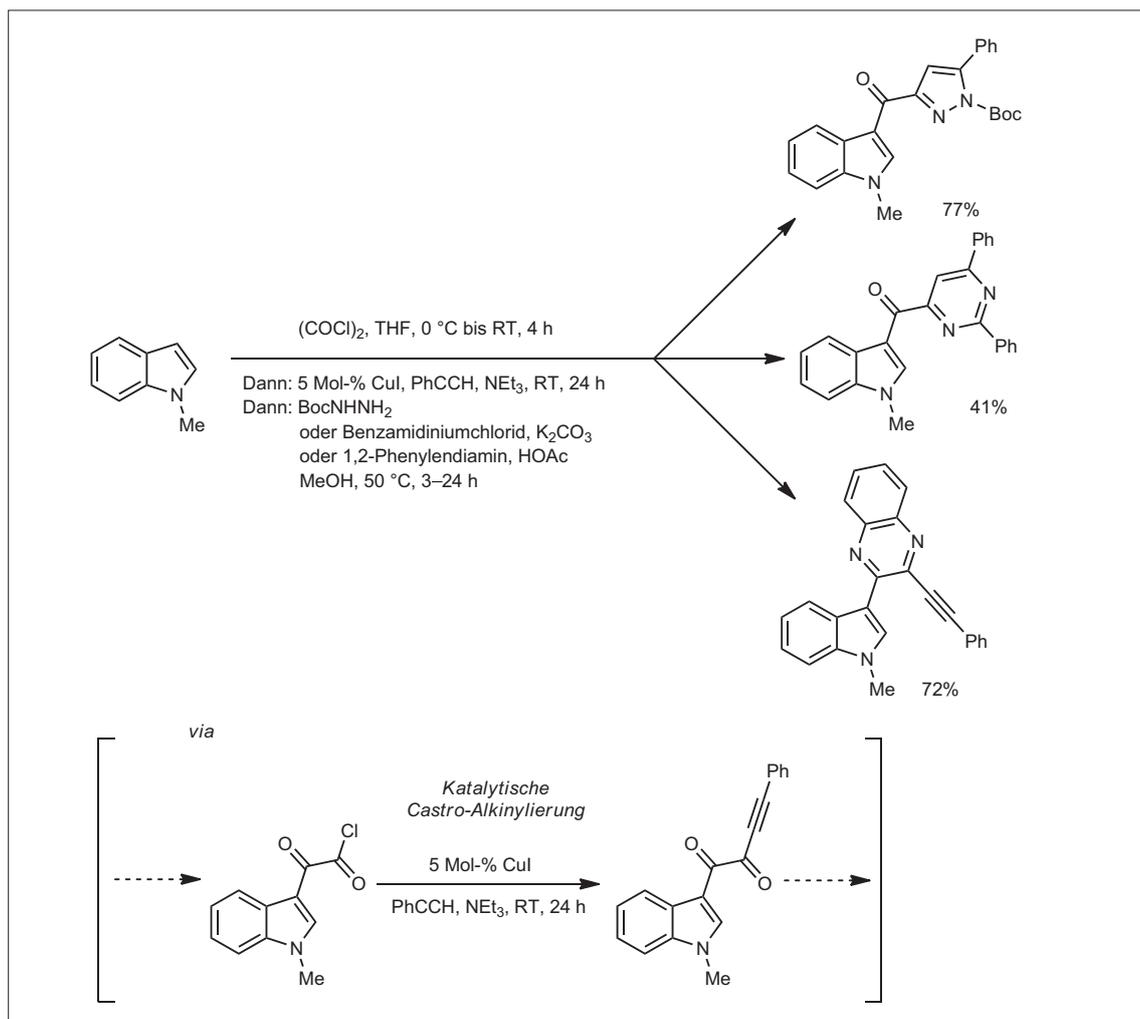


Abb. 20. Konsekutive Vierkomponenten-Glyoxylierungs-Castro-Alkinylierungs-Cyclocondensations-Synthese von indol(o)ylsubstituierten Heterocyclen.

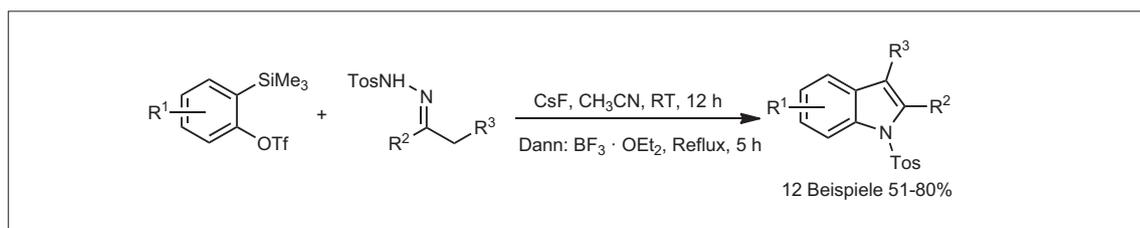


Abb. 21. Indol-Synthese über N-Arylierung von Arinen mit nachfolgender Fischer-Cyclisierung.

nung von Indolderivaten und anschließende Cu^I-katalysierte Castro-Alkinylierung leicht erzeugbar sind, reagieren Indione glatt im Vierkomponenten-Ein-Topf-Verfahren zu indol(o)ylsubstituierten Heterocyclen (Abbildung 20).⁴⁵⁾

Schließlich lässt sich die klassische Fischer-Indolsynthese sehr elegant durch die Addition von N-Tosylhydrazonen an in situ generierte Arine einleiten und im Sinn einer neuartigen Indolsynthese erweitern (Abbildung 21).⁴⁶⁾

Thomas J. J. Müller
Universität Düsseldorf
ThomasJJ.Mueller@uni-duesseldorf.de

- 41) K. Ueda, S. Yanagisawa, J. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem.* 2010, 122, 9130–9133; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 8946–8949.
- 42) Q. Liao, L. Zhang, S. Li, C. Xi, *Org. Lett.* 2011, 13, 228–231.
- 43) G. Dickmeiss, K. L. Jensen, D. Worgull, P. T. Franke, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* 2011, 123, 1618–1621.

- 44) H. Ishikawa, S. Sawano, Y. Yasui, Y. Shibata, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 3774–3779.
- 45) E. Merkul, J. Dohe, C. Gers, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Angew. Chem.* 2011, 123, 3023–3026; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 2966–2969.
- 46) D. McAusland, S. Seo, D. G. Pintori, J. Finlayson, M. F. Greaney, *Org. Lett.* 2011, 13, 3667–3669.

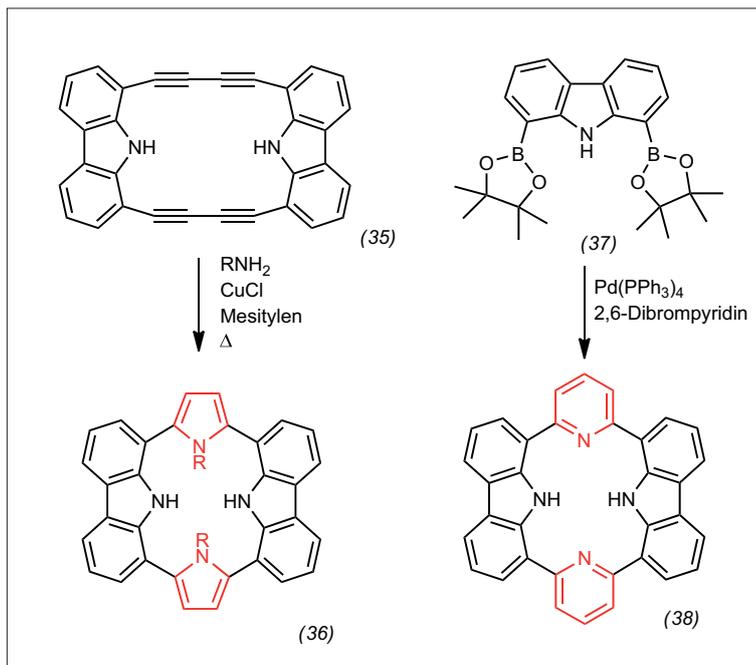


Abb. 22. Synthese von Carbazolporphyrinoiden.

Tetrapyrrole

◆ Im Jahr 2011 ging eine Ära zu Ende. Kurz nachdem er eine Übersicht seiner Arbeiten fertig gestellt hatte, starb Emanuel Vogel [s. *Nachr. Chem.* 2010, 59, 655].⁴⁷⁾ Seine bahnbrechenden Synthesen von isomeren Porphyrinoiden haben die Porphyrinforschung verändert sowie expandierte und kontrahierte Polypyrrolsysteme zugänglich gemacht. Dass sein Vermächtnis bleibt, zeigen Arbeiten von Osuka und Müllen über „Porphyrine“ mit Carbazoleinheiten (Abbildung 22). Osuka und Mitarbeiter nutzten eine Cu^I-Anellierungsreaktion der Biscarbazolverbindung (35) zum [20]Porphyrin (36), formal ein Isophlorin. Entsprechende Heteroatomverbindungen (etwa mit NR = S) sind aromatisch.⁴⁸⁾ Müllens Arbeitsgruppe verwendete eine Suzuki-Miyaura-Kupplung von (37), um das Pyridinanalog (38) und dessen entsprechenden Co^{II}-Komplex darzustellen.⁴⁹⁾

In der gleichen Tradition steht die Darstellung des expandierten, siamesischen Zwillingssporphyrins (41) (Abbildung 23).⁵⁰⁾ Brückner setzte das Pyrazolderivat (39) in einer klassischen Kondensationsre-

aktion ein und erhielt das Porphyrinogenanalog (40). Analog zu klassischen Porphyrinen lässt sich dieses zum Makrocyclus (41) mit sechs Pyrroleinheiten oxidieren. Obwohl es wie eine Verschmelzung von zwei Porphyrin-einheiten aussieht, zeigt das System keine Aromatizität. Eine Diskussion der (Anti)aromatizität und Konformation ähnlicher Verbindungen stellte Latos-Grazynski kürzlich vor.⁵¹⁾

Berichte über Porphyrine als enantioselective Katalysatoren gibt es viele. Nur wenige genügen jedoch allen Anforderungen und sind nach einem logischen Konstruktionsprinzip aufgebaut. Ein solches Beispiel stellte die Gruppe um Bach mit dem chiralen Epoxidierungskatalysator (42) vor (Abbildung 24).⁵²⁾ Die interne H-Bindungsstelle in der Seitengruppe nimmt mit Substraten eine Vorzugskonformation ein, welche die enantio- und regioselective Epoxidierung von 3-Vinylchinolonen ermöglicht (71 % Ausbeute, 95 % ee).

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

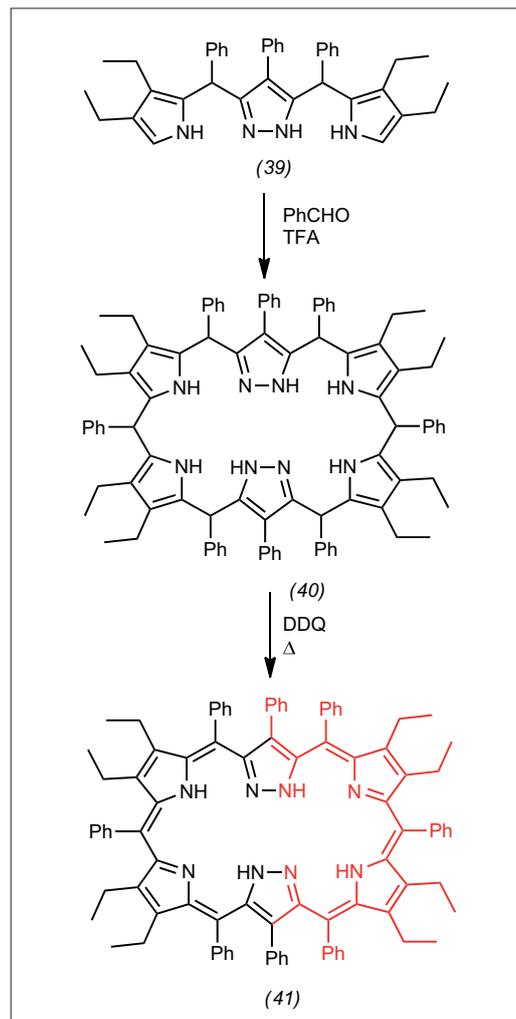


Abb. 23. Darstellung des siamesischen Zwillingssporphyrins (41).

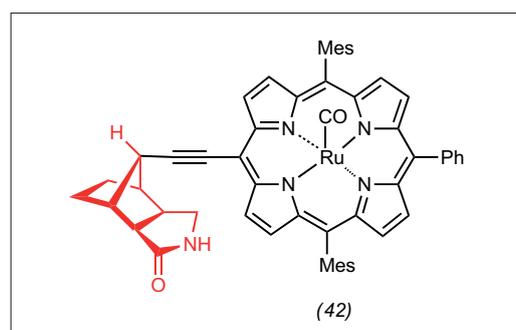


Abb. 24. Bachs Epoxidierungskatalysator.

47) E. Vogel, *Angew. Chem.* 2011, 123, 4366–4375; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 2436–2438.

48) C. Maeda, T. Yoneda, N. Aratani, M.-C. Yoon, J. M. Lim, D. Kim, N. Yoshioka, A. Osuka, *Angew. Chem.* 2011, 123, 5809–5812; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 5691–5694.

49) K. Arnold, H. Norouzi-Arasi, M. Wagner, V. Enkelmann, K. Müllen, *Chem. Commun.* 2011, 47, 970–972.

50) L. K. Frensch, K. Pröpfer, M. John, S. Demeshko, C. Brückner, F. Meyer, *Angew. Chem.* 2011, 123, 1456–1460; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 1420–1424.

51) M. Stepien, N. Sprutta, L. Latos-Grazynski, *Angew. Chem.* 2011, 123, 4376–4430; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 4288–4340.

52) P. Fackler, C. Berthold, F. Voss, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 15911–15913.

Green Chemistry

◆ Die wirtschaftlich günstigste Alternative zur CO₂-Verwertung ist seit Jahren die Umsetzung zu organischen Carbonaten. Milstein und Mitarbeiter berichteten über die erste katalytische Hydrierung von Carbonaten und Carbamaten zu Alkoholen und Aminen sowie von Formiaten zu Methanol (Abbildung 25).⁵³⁾ Die Reaktionen liefen Ru^{II}-katalysiert und lösungsmittelfrei bei milden Temperaturen ab. Sie erzeugen nahezu keinen Abfall, kommen also der idealen grünen Reaktion sehr nahe.

Die Sanford-Gruppe näherte sich dem Problem von anderer Seite; sie berichtet über die homogene Hydrierung von CO₂ zu Methanol mit einer ausgeklügelten Kaskadenkatalyse, in deren Verlauf drei unterschiedliche Katalysatoren zum Einsatz kommen.⁵⁴⁾ Diese Dream Reaction könnte prinzipiell einen nachhaltigen Zugang zu Methanol als Grundchemikalie und Energieträger der Zukunft⁵⁵⁾ bereiten.

Eine weitere Möglichkeit der CO₂-Veredelung erschließt sich über die Reaktion mit Ammoniak zu Ammoniumcarbamat, das in der Folge katalytisch in Harnstoff überführt wird.⁵⁶⁾ Der Prozess lässt sich kontinuierlich betreiben und basiert auf kostengünstigen Cu^I- und Zn^{II}-Katalysatoren. Schließlich bleibt die Suche nach weiteren nachhaltigen Rohstoffquellen für die Grundchemikalienproduktion ein wichtiges Thema. Welche Rolle Algen in diesem Zusammenhang spielen können und welche Probleme hier noch ungelöst sind, beschreiben Beach et al. in einem Übersichtsartikel.⁵⁷⁾

Ralf Giernoth, Universität zu Köln
Ralf.Giernoth@uni-koeln.de

53) E. Balaraman, C. Gunanathan, J. Zhang, L. J. W. Shimon, D. Milstein, *Nat. Chem.* 2011, 3, 609–614.

54) C. A. Huff, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 18122–18125.

55) G. A. Olah, A. Goepfert, G. K. S. Prakash, *Beyond Oil and Gas: The Methanol Economy*, Wiley-VCH, Weinheim 2006.

56) F. Barzagli, F. Mani, M. Peruzzini, *Green Chem.* 2011, 13, 1267–1274.

57) P. M. Foley, E. S. Beach, J. B. Zimmerman, *Green Chem.* 2011, 13, 1399–1405.

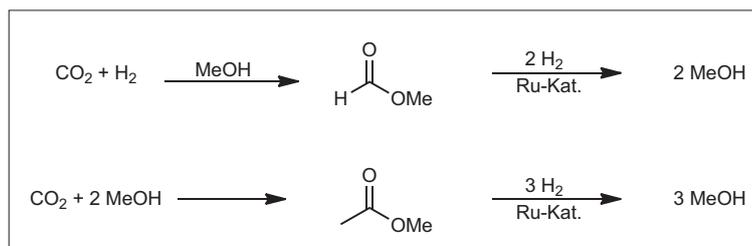


Abb. 25. Kohlendioxid als Rohstoff für die Produktion von Methanol: katalytische Hydrierung von Carbonaten.

Grund- und Feinchemikalien

◆ Eisenkatalysierte Hydrierung von Ketonen zu sekundären Alkoholen:

Die Hydrierung von Ketonen zu Alkoholen erfordert in der Regel edelmetallhaltige Katalysatoren. Auf Grund der deutlich geringeren Kosten und nicht zuletzt wegen der geringeren Toxizität ist die Suche nach effizienten eisenhaltigen Systemen wie dem Pincer-Komplex (43) Gegenstand intensiver Forschung (Abbildung 26). Die Gruppe um Milstein stellte mit (43) einen leistungsfähigen Katalysator bereit, der unter schonenden Be-

dingungen insbesondere Acetophenone in guten Ausbeuten zu den sekundären Alkoholen reduziert.⁵⁸⁾ Selbst C-Br-Bindungen werden nicht hydrogenolytisch gespalten, auch heterocyclische Systeme sind zugänglich. Lediglich Amino- und Cyanosubstituenten am Aromaten bringen den Katalysezyklus zum Erliegen, Aldehyde liefern derzeit nur schlechte Ausbeuten an primärem Alkohol.

Polyamide aus Diolen und Diaminen:

Über eine Anwendung des (Original)-Milstein-Katalysators (47) – die dehydrierende Polyami-

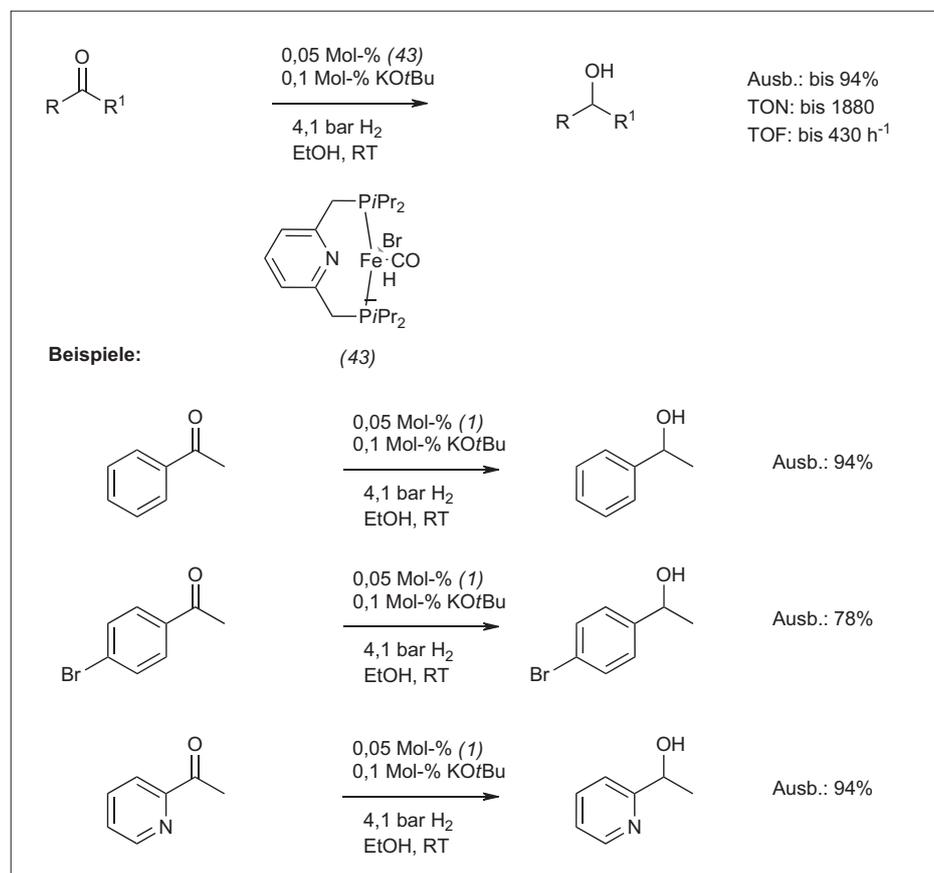


Abb. 26. Eisenkatalysierte Reduktion von Ketonen.

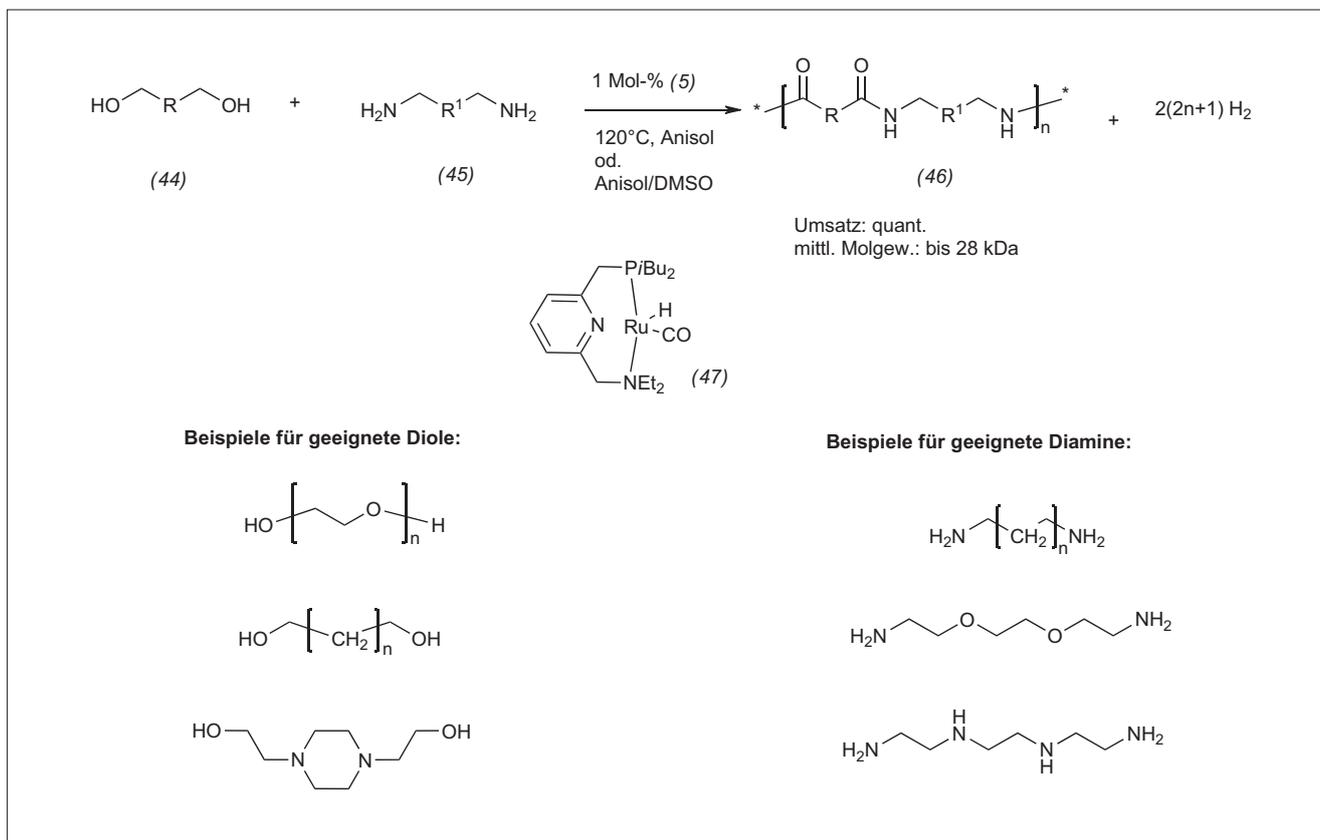


Abb. 27. Polyamide durch dehydrierende Amidierung.

dierung von Diolen (44) mit Diaminen (45) – berichteten Guan und Zeng (Abbildung 27).⁵⁹⁾ Als Kuppelprodukt fällt lediglich Wasserstoff an; da auf die üblicherweise notwendige Aktivierung der Carbonsäureeinheit verzichtet werden kann, ist die Reaktion ausgesprochen atomefizient. Bei in der Regel quantitativem Umsatz fallen die Polyamide (46) mit mittleren Molgewichten bis zu etwa 30 kDa an, die Polydispersitätsindizes liegen mit 1 bis 3 in einem zufriedenstellenden Bereich. Die Amidbildung erfolgt ausschließlich über eine primäre Aminfunktion. Daher sind beispielsweise auch Polyamine, die sekundäre Amingruppierungen in der Kette enthalten, als Substrate geeignet, und es ist eine breite Vielfalt funktionalisierter Polyamide einfach zugänglich.

Optisch aktive α -Arylcarbonsäurederivate durch Arylierung von N-Acyloxazolidinonen:

Optisch aktive α -Arylcarbonsäuren sind ein häufig anzutreffendes

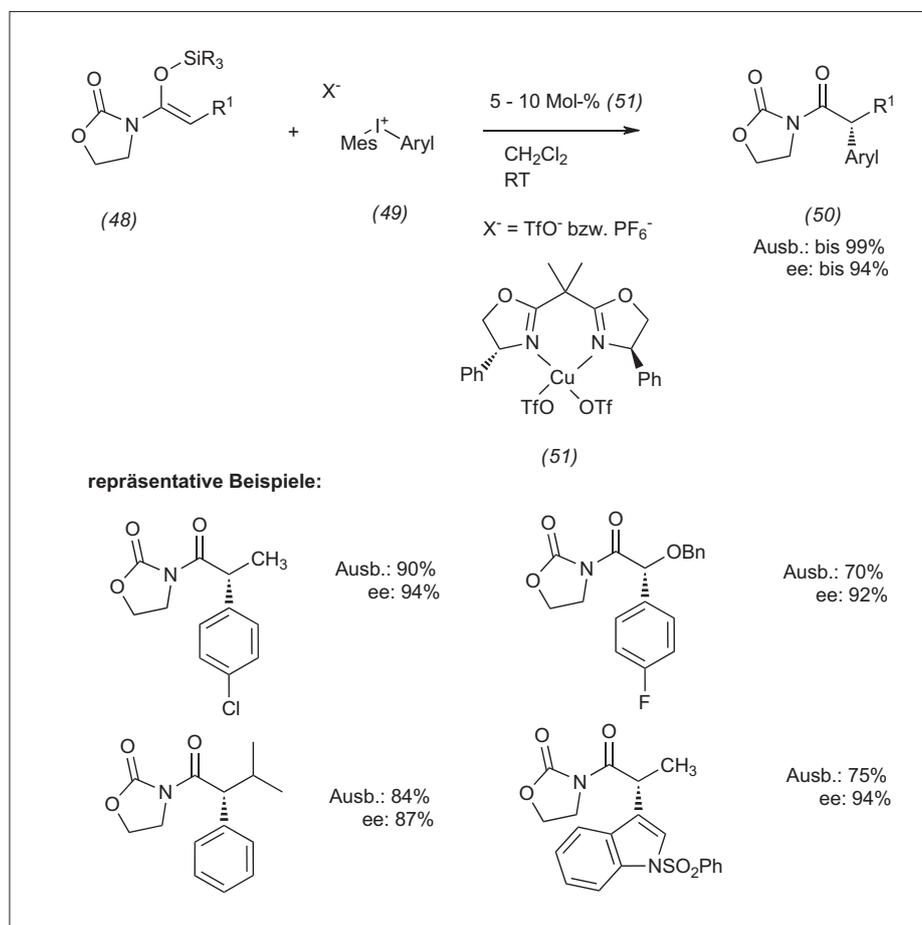


Abb. 28. Enantioselektive Arylierung von N-Acyloxazolidinonen.

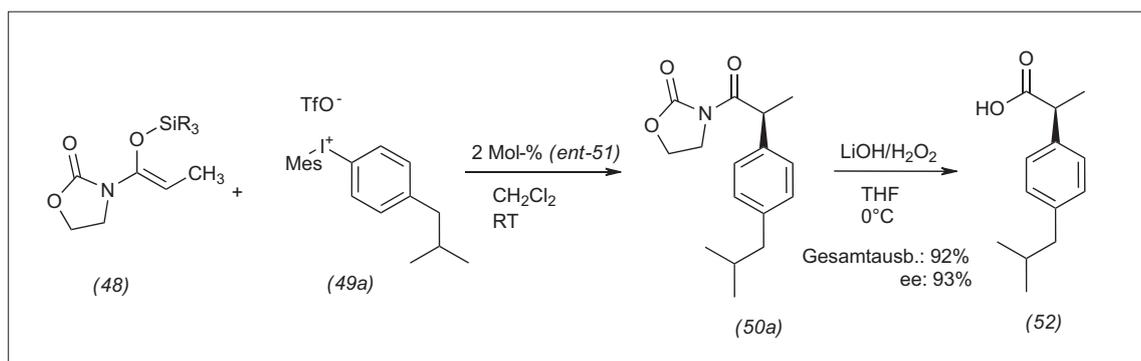


Abb. 29. Synthese von S-Ibuprofen über enantioselektive Arylierung.

fendes Strukturmotiv in Pflanzenschutz- und Pharmawirkstoffen. Gaunt⁶⁰⁾ und MacMillan⁶¹⁾ entwickelten unabhängig voneinander einen neuen Zugang zu diesen Verbindungen. Er beruht auf einer kupfervermittelten Übertragung eines Arylrestes aus einem Diaryliodoniumsalz (49) auf ein Oxazolidinonderivat (48) (Abbildung 28).

Chiralitätsüberträger ist ein optisch aktiver Cu^{II}-(Box)-Katalysator (51), die homochiralen N-Acyloxazolidinone (50) fallen in hohen Ausbeuten und Enantiomerenreinheiten an. Dass sich durch Abspaltung der Oxazolidinon-gruppierung aus (50) die optisch aktive α -Arylcarbonsäure (52) unter Erhalt der stereochemischen Information frei setzen lässt, zeigt das Beispiel einer Ibuprofensynthese im Grammaßstab (Abbildung 29).⁶⁰⁾

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

58) R. Langer, G. Leitus, Y. Ben-David, D. Milstein, *Angew. Chem.* 2011, 123, 2168 – 2172; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 2120–2124.

59) H. Zeng, Z. Guan, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 1159 – 1161.

60) A. Bigot, A. E. Williamson, M. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 13778 – 13781.

61) J. S. Harvey, S. P. Simonovich, C. R. Jamison, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 13782 – 13785.

Metallfreie Synthesemethoden

◆ Führende Gruppen kombinierten unterschiedliche organokatalytische Aktivierungsmechanismen, um hohe Dia- und Enantioselektivitäten zu erhalten.

Die Iminiumaktivierung von ungesättigten Carbonylverbindungen mit einem chiralen Amin (53) wurde für die enantioselektive Sulfa-Michael-Addition eingesetzt (Abbildung 30).⁶²⁾ Die Reaktion verläuft bei Zugabe einer Säure hoch diastereo- und enantioselektiv (Weg A). Die Diastereoselektivität hängt zudem stark von der eingesetzten Brønsted-Säure ab (Weg B). Die Umkehr der Diastereoselektivität wurde durch die Bildung eines Ionenpaares begründet, das die Konformation des Katalysators und somit die Selektivität ändert. Die Methode wurde dahingehend erweitert, dass alle Diastereomere in exzellenten Enantioselektivitäten mit nur einem

chiralen Katalysator erhalten wurden.

Die Kombination der nukleophilen Katalyse mit Wasserstoffbrückenbindungskatalyse wurde an der Acylierung von Silylketenacetalen demonstriert (Abbildung 31, S. 278).⁶³⁾ Drei Faktoren bestimmen die enantioselektive Acylierung von Silylketenacetalen (54): die effiziente Aktivierung der Acylfluoride (55) durch 4-Pyrrolidinopyridin (PPY, (56)) und einen Thioharnstoffkatalysator (57), die Komplexierung des Fluorids durch das Thioharnstoffderivat und die Kation- π -Wechselwirkung der Acylpyridiniumspezies (6) mit dem Katalysator (5). Das Verständnis dieser Aktivierungsmethoden führte zur effizienten Katalysatorentwicklung und zu enantiomerenangereicherten Produkten mit quarternärem Stereozentrum.

Die intramolekulare Hydroacylierung von Alkenen (59) mit einem

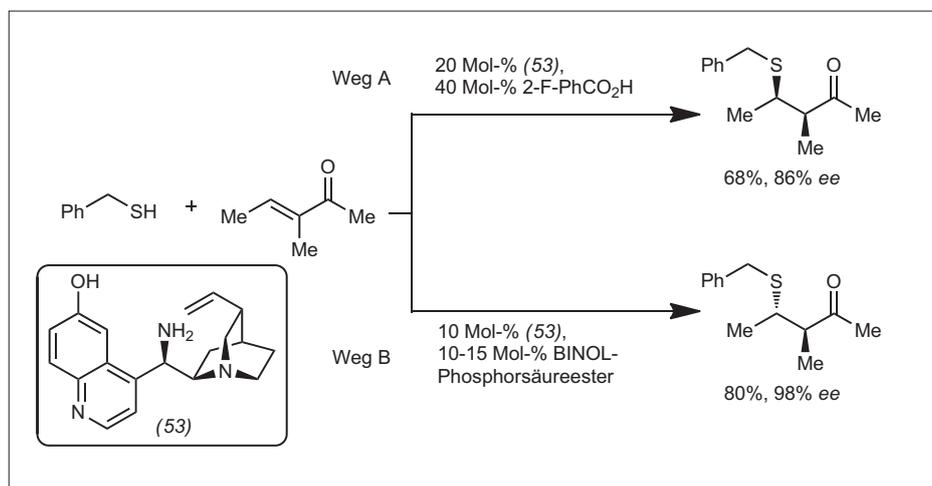


Abb. 30. Diastereo- und enantioselektive Sulfa-Michael-Addition an ungesättigte Ketone.

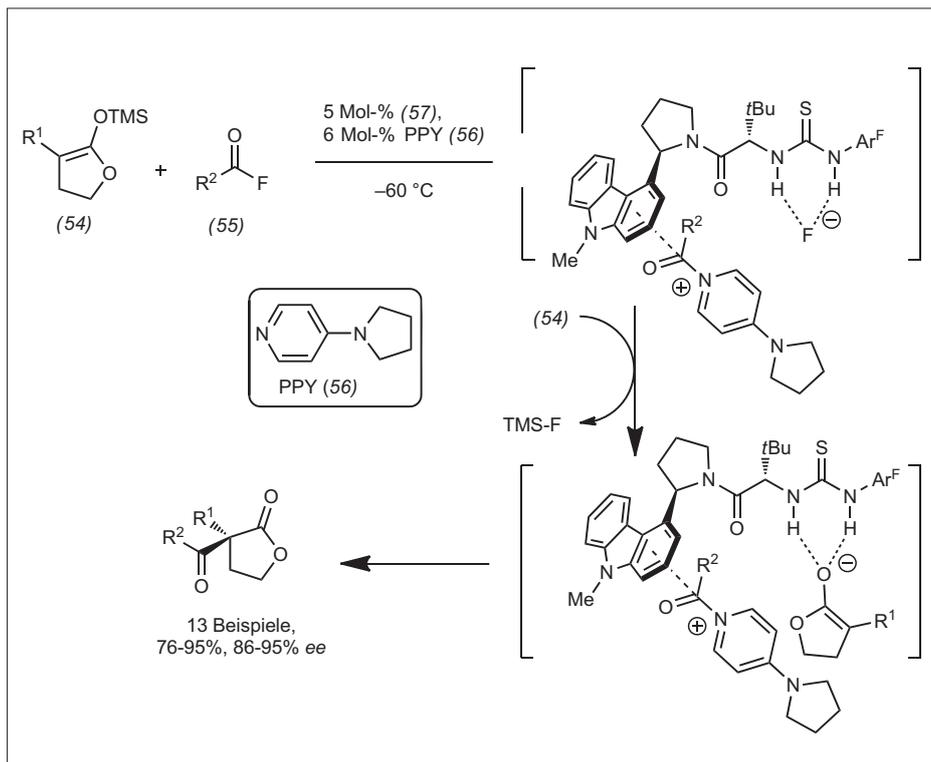


Abb. 31. Enantioselective Acylierung von Silylketenacetalen durch Acylfluoride.

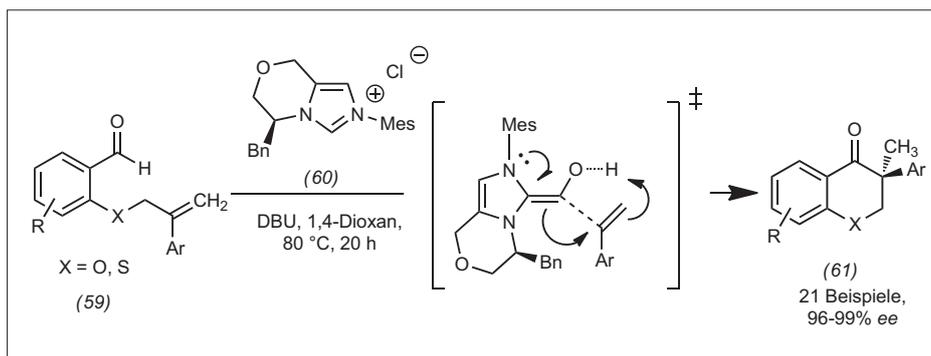


Abb. 32. Hoch asymmetrische NHC-katalysierte Hydroacylierung von unaktivierten Alkenen.

chiralen *N*-heterocyclischen Carben (60) als nukleophilen Katalysator ergibt synthetisch wertvolle Chromanengerüste (61) (Abbildung 32).⁶⁴⁾ Die chiralen Chromanone (58) mit einem quarternären Stereozentrum entstehen in guten bis sehr guten Ausbeuten und mit exzellenter Enantioselectivität. Die besonders hohe Selektivität für nahezu alle Beispiele legt einen konzertierten, hoch asynchronen Übergangszustand nahe. Die Erweiterung dieses Konzeptes auf weitere Beispiele ist in den nächsten Jahren zu erwarten.

Jan Paradies
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
jan.paradies@kit.edu

- 62) X. Tian, C. Cassani, Y. Liu, A. Moran, A. Urakawa, P. Galzerano, E. Arceo, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 17934–17941.
63) J. A. Birrell, J.-N. Derosiers, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 13872–13875.
64) I. Piel, M. Steinmetz, K. Hirano, R. Fröhlich, S. Grimme, F. Glorius, *Angew. Chem.* 2011, 123, 5087–5091; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 8412–8415.

Metallgestützte Synthesemethoden

◆ Auch im Jahr nach dem Nobelpreis zur Palladiumkatalyse haben Palladiumkomplexe eine Reihe neuer Transformationen ermöglicht. So beschrieben Hooker und Ritter einen Durchbruch bei der elektrophilen Fluorierung von Aromaten.⁶⁵⁾ Die Positronenemissionstomographie (PET) in der Diagnostik erfordert ¹⁸F-markierte organische Moleküle; wegen der geringen Halbwertszeit dieses Isotops ist es wichtig, ¹⁸F zu einem späten Zeitpunkt der Synthesesequenz einzuführen. Die neu entwickelte Route verwendet zwei Palladiumkomplexe (62) und (63). In separaten Reaktion wird zunächst mit einer Reaktionszeit von fünf Minuten der Palladium(IV)-Komplex (62) mit Kaliumfluorid zu dem fluorierten Palladium(IV)-Reagenz (64) umgesetzt. Der Palladium(II)-Komplex (63) reagiert in einer Suzuki-Reaktion mit dem gewünschten Aromatenvorläufer zu Verbindung (65). Die Kombination beider Palladiumkomplexe (64) und (65) in Aceton ergibt direkt das fluorierte Zielprodukt sowie zwei aus (64) und (65) resultierende (nicht gezeigte) Palladium(II)-Produkte (Abbildung 33).

Bei den enantioselectiven palladiumkatalysierten Reaktionen gab es ebenfalls einige bemerkenswerte Umwandlungen. So beschrieben Kündig und Mitarbeiter eine selektive intramolekulare C-H-Aktivierung an einer unfunctionalisierten Methylengruppe (Abbildung 34, oben).⁶⁶⁾ Diese noch seltene Reaktion einer enantioselectiven C-H-Funktionalisierung verwendet einen in situ erzeugten homogenen Palladiumkatalysator mit einem chiralen *N*-heterocyclischen Carben A als Liganden. Nach der oxidativen Insertion in die Aryl-Bromid-Bindung des Substrats (66) kann die erzeugte Palladium(II)-Katalysatorzwischenstufe die diastereotopen Wasserstoffe einer benachbarten Methylengruppe effizient differenzieren. Auf diesem Weg sind en-

antiomerenreine annelierte Indoline (67) einfach zugänglich.

Die Palladiumkatalyse in hohem Oxidationszustand erfreut sich wachsender Beliebtheit; unter anderem ist es jedoch noch nötig, chirale Liganden zu entwickeln. Die oktaedrische Metallkoordination derartiger Katalysatorstufen macht dies schwierig. Bislang ist einzig die von Sasai beschriebene Familie der Spirobis(isoxazolin)-Liganden (SPRIX) in der Lage, in derartigen Reaktionen Enantioselektivität zu induzieren. Ein Beispiel ist die enantioselective Cyclisierung von Allylpropiolaten (68) zu (69) mit bis zu 73 % ee (Abbildung 34, unten).⁶⁷⁾

Eine konzeptionell interessante Oxidationsreaktion beschrieb Stahl.⁶⁸⁾ Ausgehend von substituierten Cyclohexanonon (70) entstehen unter sauberen aeroben Bedingungen Phenole (71) mit definiertem Substitutionsmuster (Abbildung 35, S. 280). Die Reaktion enthält zwei Dehydrierungsschritte. Zunächst entsteht ein α -palladiertes Keton, aus dem durch β -Hydrideliminierung das α,β -ungesättigte Carbonyl (72) hervorgeht. Der entsprechende Palladiumhydridkomplex C generiert eine Palladium(0)-Verbindung, die un-

ter aeroben Bedingungen einen Palladiumperoxokomplex D ergibt. Dieser liefert in Gegenwart der erzeugten Säure Wasserstoffperoxid und regeneriert den ursprüngli-

chen Palladiumkatalysator. Wie häufig in Oxidase-Reaktionen beobachtet, ist die Wahl des Liganden entscheidend. Im vorliegenden Fall ist 2-Dimethylaminopyridin B der

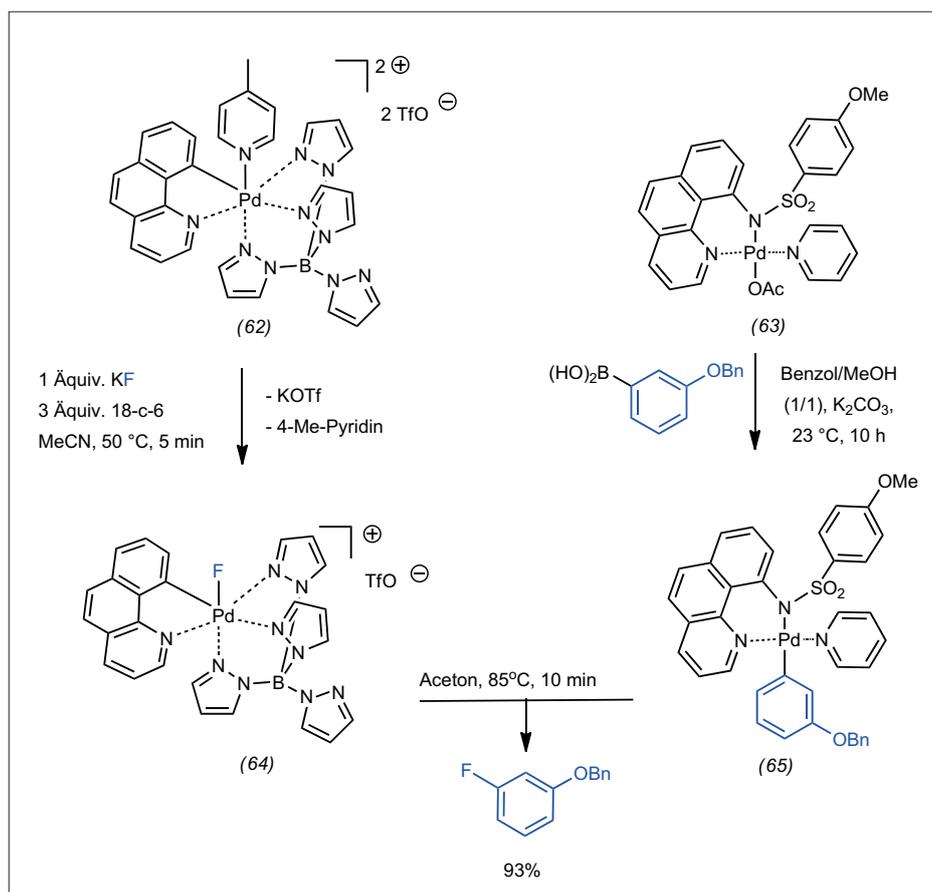


Abb. 33. Fluorierung mit Palladiumkomplexen.

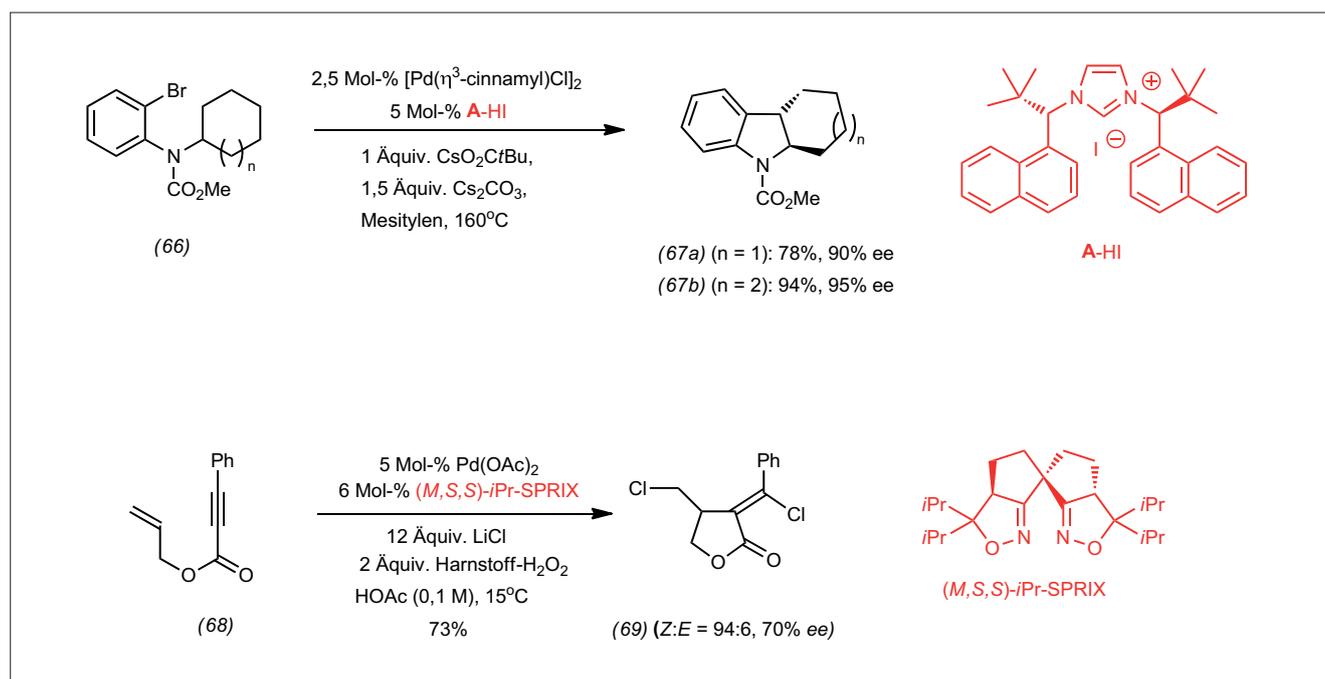


Abb. 34. Asymmetrische palladiumkatalysierte C-H-Aktivierung (oben) und Oxidationsreaktion (unten).

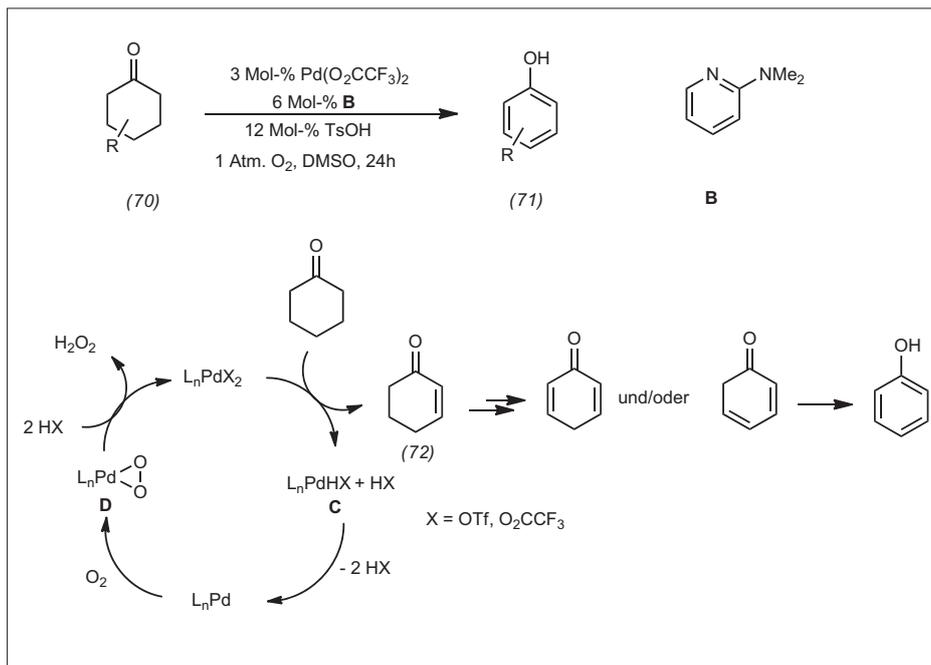


Abb. 35. Palladiumkatalysierte Phenolsynthese aus Cyclohexanonen.

optimale Ligand. Eine zweite, mechanistisch analoge Dehydrierung des entstandenen α,β -ungesättigten Ketons mit nachfolgender Tautomerisierung erzeugt schließlich das Endprodukt Phenol.

Derartige Dehydrierungen können unter modifizierten Bedingungen auch nach dem ersten Schritt auf der Stufe des α,β -ungesättigten Carbonyls gestoppt werden.⁶⁹⁾ Eine solche direkte aerobe α,β -Dehydrierung mit 4,5-Diazafluorenon als Ligand kam bereits in der Synthese eines Vorläufers eines mGluR-Antagonisten zum Einsatz.⁷⁰⁾

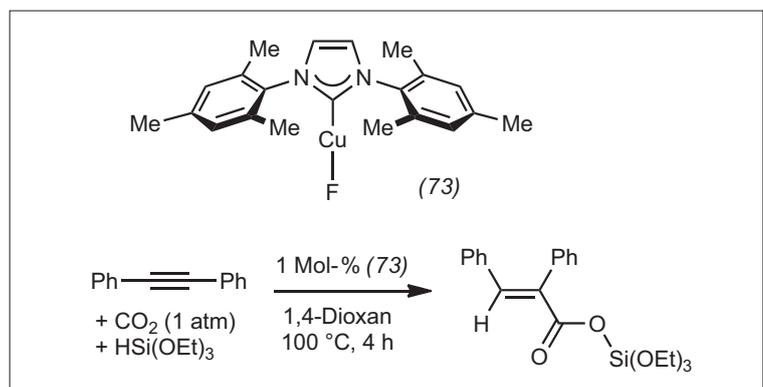
Kilian Muñiz
ICIQ, Tarragona, Spanien
kmuniz@ICIQ.ES

- 65) E. Lee, A. S. Chalet, D. C. Powers, C. N. Neumann, G. B. Boursalian, T. Furuya, D. C. Choi, J. M. Hooker, T. Ritter, *Science* 2011, 334, 639.
- 66) M. Nakanishi, D. Katayev, C. Besnard, E. P. Kündig, *Angew. Chem.* 2011, 123, 7576–7579; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 7438–7441.
- 67) K. Takenaka, S. Hashimoto, S. Takizawa, H. Sasai, *Adv. Synth. Catal.* 2011, 353, 1067.
- 68) Y. Izawa, D. Pun, S. S. Stahl, *Science* 2011, 333, 209.
- 69) T. Diao, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 14566.
- 70) T. Diao, T. J. Wadzinski, S. S. Stahl, *Chem. Sci.* 2012, doi: 10.1039/C1SC00724F.

Metallorganik: Strukturen und Mechanismen

◆ Katalysatoren für den CO_2 -Einbau in organische Substrate erregen zunehmend Aufmerksamkeit. Mit dem Kupfer(I)fluoridkomplex (73) ließ sich eine Hydrocarboxylierung realisieren (Abbildung 36).⁷¹⁾

Die Synthese von Formiaten, Alkylformiaten und Formamiden aus CO_2 oder Hydrogencarbonat-Salzen gelang durch kationische Eisen(II)-komplexe des Tris[(2-diphenylphosphino)ethyl]phosphins (PP_3).^{72a)} In der Gegenrichtung bietet die Freisetzung von H_2 aus Ameisensäure neue Perspektiven für die chemische Wasserstoffspeicherung.

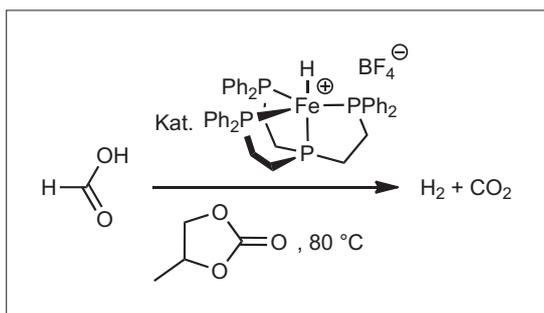
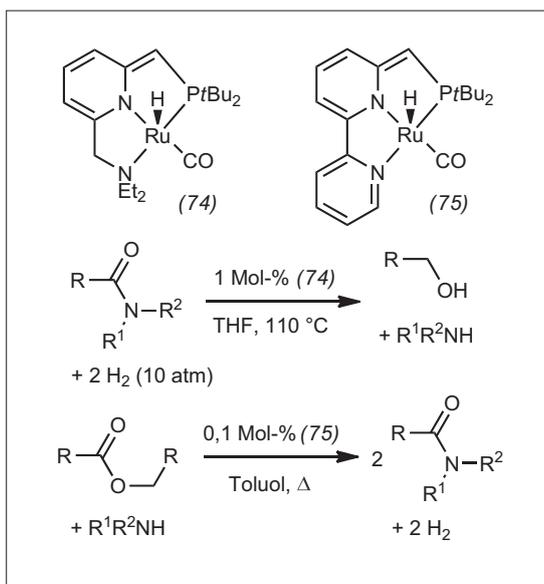
Abb. 36. Kupferkatalysierte Hydrocarboxylierung.⁷¹⁾

0,005 Mol-% $\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6(\text{BF}_4)_2$ mit dem tetradentaten PP_3 in Propylen-carbonat führt bei 80 °C zu hohen Aktivitäten und Standzeiten (TOF 9425 h^{-1} , TON > 92 000, Abbildung 37).^{72b)}

Carbonsäureamide lassen sich vermittelt durch Rutheniumkomplexe von Milsteins dearomatisierten Pincerliganden herstellen oder spalten, ohne dass die sonst typischen Salzkoppelprodukte anfallen. Amide werden mit H_2 zu einem primären Alkohol und Amin reduziert (Katalysator (74) in Abbildung 38).^{73a)} Ein Carbonsäureester kann mit Amin zu gleich zwei Amidäquivalenten dehydrogeniert werden (Katalysator (75)).^{73b)} Ein Halbaminoxyl-Intermediat spielt jeweils die zentrale Rolle in den vorgeschlagenen Katalysemechanismen.

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

- 71) a) T. Fujihara, T. Xu, K. Semba, J. Terao, Y. Tsuji, *Angew. Chem.* 2011, 123, 543–547; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 523–527;
b) Review: Y. Zhang, S. N. Riduan, *Angew. Chem.* 2011, 123, 6334–6336; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 6210–6212.
- 72) a) C. Federsel, A. Boddien, R. Jackstell, R. Jennerjahn, P. J. Dyson, R. Scopelliti, G. Laurency, M. Beller, *Angew. Chem.* 2010, 122, 9971–9974; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 9777–9780.
b) A. Boddien, D. Mellmann, F. Gärtner, R. Jackstell, H. Junge, P. J. Dyson, G. Laurency, R. Ludwig, M. Beller, *Science* 2011, 333, 1733–1736.
- 73) a) E. Balaraman, B. Gnanaprakasam, L. J. W. Shimon, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 16756–16758;
b) B. Gnanaprakasam, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 1682–1685.

Abb. 37. Ameisensäure als chemischer Wasserstoffspeicher.^{72b)}Abb. 38. Salzfremde Spaltung und Synthese von Carbonsäureamiden.⁷³⁾

Computational Organic Chemistry

Die Berechnung von NMR-Spektren zur Aufklärung chemischer Strukturen und deren relativer Stereochemie ist nunmehr so genau geworden, dass man diesen Ansatz nahezu routinemäßig (wenn auch mit beträchtlichem technischen Aufwand) einsetzen kann. Ein Beispiel ist die relative Stereochemie an C-5 im Naturstoff Nobilisin A (76), welche die Experimentatoren ursprünglich der *cis*-Konfiguration zuwiesen (Abbildung 39).⁷⁴⁾ Das NMR-Spektrum des per Totalsynthese hergestellten Enantiomers von (76) stimmte nicht mit dem des isolierten Naturstoffs überein, so dass eine der beiden Zuweisungen falsch sein musste.⁷⁵⁾ Die Berechnung der NMR-Spektren von insgesamt acht Diastereomeren (alle mit *cis*-Ringverknüpfungen) lassen nunmehr keinen Zweifel, dass die OH-Gruppe im Naturstoff *trans*-ständig ist.⁷⁶⁾ Nützlich bei der genauen Zuweisung war der DP4-Ansatz.⁷⁷⁾ Er vergleicht viele durch Kraftfeld optimierter Diastereomere und daran anschließende Ab-initio- (oder DFT-) NMR-Berechnungen (inklusive Lösemittel) miteinander und bringt sie mit den experimentellen Daten per Boltzmann-Gewichtung in Einklang. Mit dieser Methode ließen sich die Strukturen von 21 Naturstoffen (darunter Neopeltolid, Nankakurin, Biyouyanagin A, Stemonidin) neu zuweisen oder korrigieren. Für den nicht kommerziellen Einsatz gibt es auch ein nützliches Java-Applet.⁷⁸⁾

Nahezu perfekte Übereinstimmung gemessener und berechneter

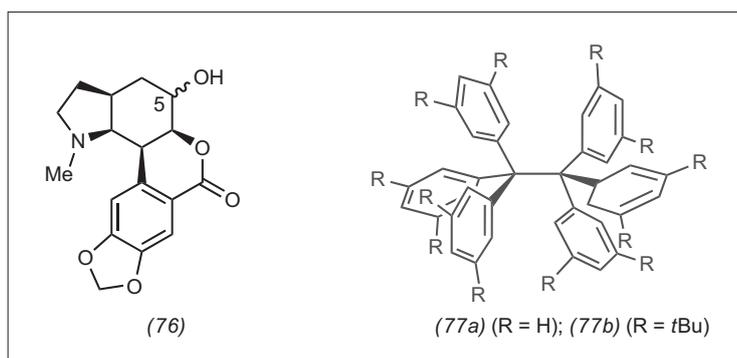


Abb. 39. Moleküle unter der Lupe der Theorie: Nobilisin und Hexaphenylethan.

¹³C-NMR-Spektren ist durch hochgenaue Methoden für die Geometrieoptimierung und NMR-Berechnung möglich. Neben hochgenauen Coupled-Cluster-Methoden und großen Basis-sätzen sind aber auch Temperatur- und Schwingungskorrekturen zu berücksichtigen, wie das Beispiel der Berechnung des ¹³C-NMR-Spektrums des 1-Adamantylkations zeigte.⁷⁹⁾

Anziehende Dispersionskräfte (London-Kräfte) wurden bei der Beschreibung sterischer Effekte in der Vergangenheit deutlich unterschätzt. Ein Beispiel ist Hexaphenylethan (77a), ein bisher nicht beobachtetes Molekül, das auf Grund sterischer Hinderung eine zu schwache (zentrale) Bindungsdissoziationsenergie aufweist (Abbildung 39). Überfrachtet man das Molekül mit all-meta-*t*Butylgruppen (77b) ist es kristallin und isolierbar. Der Grund dafür sind die enormen anziehenden Dispersionswechselwirkungen der *t*Bu-Gruppen.^{80,81)} Dies wirft ein neues Licht auf die Interpretation des Begriffs sterische Hinderung und weist gleichzeitig neue Wege beim Entwurf neuer Materialien⁸²⁾ und Katalysatoren.

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

74) A. Evidente, A. H. Abou-Donia, F. A. Darwish, M. E. Amer, F. F. Kassem, H. A. M. Hammada, A. Motta, *Phytochemistry* 1999, 51, 1151.

75) B. D. Schwartz, M. T. Jones, M. G. Banwell, I. A. Cade, *Org. Lett.* 2010, 12, 5210.

76) M. W. Lodewyk, D. J. Tantillo, *J. Nat. Prod.* 2011, 74, 1339.

77) S. G. Smith, J. M. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 12946–12949.

78) <http://www.jmg.ch.cam.ac.uk/tools/nmr/nmrParameters.html>

79) M. E. Harding, J. Gauss, P. R. Schleyer, *J. Phys. Chem.* 2011, 115, 2340–2344.

80) S. Grimme, P. R. Schreiner, *Angew. Chem.* 2011, 123, 12849–12853.

81) S. Grimme, R. Huenerbein, S. Ehrlich, *ChemPhysChem* 2011, 12, 1258.

82) P. R. Schreiner, L. V. Chernish, P. A. Gunchenko, E. Y. Tikhonchuk, H. Hausmann, M. Serafin, S. Schlecht, J. E. P. Dahl, R. M. K. Carlson, A. A. Fokin, *Nature* 2011, 477, 308–311.

Massenspektrometrie in der organischen Chemie

◆ Die Dichotomie von Benzylum- und Tropyliumkationen, ein klassisches Problem der Carbokationenchemie, gingen Maier und Mitarbeiter aus einem neuen Blickwinkel an. Sie deponierten massenselektierte $C_7H_7^+$ -Kationen aus der Gasphase in einer Tieftemperaturmatrix und charakterisierten diese dann durch UV/Vis-Spektroskopie. Bei der Landung der Ionen tritt keine Fragmentierung auf und zugleich werden Konzentrationen erreicht, die klassische Spektroskopie gestatten.⁸³⁾

Mit der erst seit 2007 kommerziellen Ionenmobilitäts-Massenspektrometrie (IM-MS) wurde der Mechanismus der Pseudo-Epimerisierung von Träger-Basen aufgeklärt.⁸⁴⁾ Ging man bisher entweder von einer Retro-Diels-Alder/Diels-Alder-Sequenz im Neutrale-Molekül oder einer Ringöffnung der protonierten Form aus, sprechen die IM-MS-Daten eindeutig für eine Protonenkatalyse.

Eine elegante Kombination von organischer Chemie und MS nutzen Kwon et al., um Doppelbindungen in langkettigen Alkenylresten zu lokalisieren. Dabei spaltete eine Kreuzmetathese mit Grubbs-Katalysatoren C=C-Bindungen regioselectiv; die Produkte lassen sich dann mit MS nachweisen.⁸⁵⁾

In mehrerer Hinsicht bemerkenswert ist eine Arbeit vom Heidelberger Katalysezentrum Carla,⁸⁶⁾ in der die metallkatalysierte Dioxygenierung von Olefinen durch $PhI(OAc)_2$ mit ESI-MS ver-

folgt wurde. Schon eine reine Protonenkatalyse reicht zur Produktbildung aus, die ansonsten postulierten hochvalenten Metallspezies wie Cu^{III} oder Pd^{IV} sind also nicht erforderlich. Dieses Beispiel zeigt aber nicht nur, wie gut sich metallkatalysierte Reaktionen durch ESI-MS verfolgen lassen,⁸⁷⁾ sondern zugleich, dass moderne Massenspektrometrie zunehmend in der klassischen Katalysatorforschung angewandt wird. Eine neue Zeitskala bei der Verfolgung von Metallkatalyse durch MS hat die Gruppe Zare erschlossen, indem sie den Katalysator als Lösung auf Papier vorlegten und den Liganden mit DESI zuführten, wobei die Kontaktzeiten im Millisekundenbereich liegen.⁸⁸⁾

Die Gruppe McIndoe⁸⁹⁾ beobachtete gleichzeitig Edukte, Intermediate und Produkte bei der kupferfreien Sonogashira-Kupplung, wofür das Edukt mit einer Hilfsladung für das MS flugtauglich gemacht wird (charge tag).⁹⁰⁾ Dabei stimmen die ESI-Daten mit komplementären Messungen hervorragend überein (Abbildung 40).

Die Gruppe Cooks miniaturisierte Massenspektrometer so weit (Abbildung 41), dass ein Handbetrieb möglich und viele Ionisierungsmethoden verfügbar sind. Zugleich ist die Massenauflösung noch akzeptabel.⁹¹⁾ Die Autoren zielen auf einen Einsatz in der Planetenerkundung ab, doch könnten solche Kleinstgeräte bei ansprechendem Preis auch für die Prozessanalytik interessant werden.

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

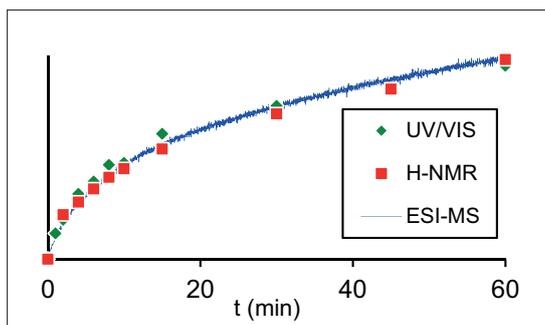


Abb. 40. Zeitverlauf der Produktkonzentration bei einer kupferfreien Sonogashira-Kupplung gemäß UV/Vis, 1H -NMR und ESI-MS.

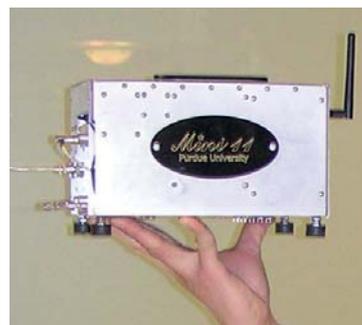


Abb. 41. Mini-11-Massenspektrometer.

- 83) A. Nagy, J. Fulara, I. Garkusha, J. P. Maier, *Angew. Chem.* 2011, 123, 3078–3081; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 3022–3025.
- 84) Á. Révész, D. Schröder, T. A. Rokob, M. Havlík, B. Dolenský, *Angew. Chem.* 2011, 123, 2449–2452; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 2401–2404.
- 85) Y. Kwon, S. Lee, D.-C. Oh, S. Kim, *Angew. Chem.* 2011, 123, 8425–8428; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 8275–8278.
- 86) Y.-B. Kang, L. H. Gade, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 3658–3667.
- 87) D. Agrawal, D. Schröder, *Organometallics* 2011, 30, 32–35.
- 88) R. H. Perry, M. Splendore, A. Chien, N. K. Davis, R. N. Zare, *Angew. Chem.* 2011, 123, 264–268; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 250–254.
- 89) K. L. Vikse, Z. Ahmadi, C. C. Manning, D. A. Harrington, J. S. McIndoe, *Angew. Chem.* 2011, 123, 8454–8456; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 8304–8306.
- 90) C. Adlhart, P. Chen, *Helv. Chim. Acta* 2000, 83, 2192–2196.
- 91) E. Sokol, R. J. Noll, R. G. Cooks, L. W. Beegle, H. I. Kim, I. Kanik, *Int. J. Mass Spectrom.* 2011, 306, 187–195.

Naturstoffe

◆ Eine Aziridin-Aminosäure könnte Auslöser der Gehirnerkrankung akute Enzephalopathie sein. Kawagishi, Kan et al. isolierten aus dem weltweit in gemäßigten Zonen verbreiteten, essbaren Pilz *Pleurocybella porrigens* (Ohrförmiger Seitling) das wenig stabile Pleurocybellaziridin (78) (Abbildung 42).⁹²⁾

Gates et al. identifizierten eine neue Duplex-DNA-interkalierende Teilstruktur bei Leinamycin (79) aus *Streptomyces*.⁹³⁾ Die Konfiguration der Makrolacton-Teilstruktur des stark zytotoxischen Naturstoffs Leiodermatolid (80) aus dem Meeresschwamm *Leiodermatium* sp. wurde durch Berechnung der NMR-chemischen Verschiebungen (DP4-Methode) ermittelt.⁹⁴⁾ Leiodermatolid hemmt die Zellteilung stark ($IC_{50} < 10$ nM), wechselwirkt jedoch nicht mit Tubulin.

Das Interesse an Roseobacter-Bakterien, die bis zu 25 % aller Küstenbakterien ausmachen, steigt. Clardy et al. berichten über die Isolierung von Roseobactacid A (81) und verwandten Naturstof-

fen aus *Phaeobacter gallaciensis*, der mit der Mikroalge *Emiliana huxleyi* assoziiert ist.⁹⁵⁾ Aus einem Endophyten der Gattung *Streptomyces* des Mangrovenbaums *Bruguiera gymnorrhiza* stammt Divergolid A (82). Dieses isolierten – neben biosynthetisch verwandten, jedoch strukturell diversen weiteren Ansamakroliden – Hertweck et al. nach einer 200-Liter-Fermentation.⁹⁶⁾

Auch 2011 wurden wieder strukturell kompakte Naturstoffe gefunden. Von diesen weist Schinarisanlacton (83) – isoliert von Ya-Shing Chen et al. aus den Früchten des Sternanisgewächses *Schisandra arisanensis* – ein oktacyclisches Ge-

rüst auf.⁹⁷⁾ Das von Xiao-Dong Luo et al. in einer Menge von 5 mg aus 8 kg Blättern des Rötengewächses *Psychotria pilifera* isolierte, aus drei Tryptamineinheiten aufgebaute Psychotripin (84) zeigt entgegen der Erwartung bisher keine biologische Aktivität.⁹⁸⁾

Moore, Dorrestein et al. stellten die Methode Natural Product Peptidogenomics (NPP) als neuen Ansatz zur Strukturvorhersage von nichtribosomalen Peptiden durch iterative Interpretation von Massenspektren und Gensequenzen vor.⁹⁹⁾

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

- 92) T. Wakimoto, T. Asakawa, S. Akahoshi, T. Suzuki, K. Nagai, H. Kawagishi, T. Kan, *Angew. Chem.* 2011, 123, 1200–1202; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 1168–1170.
- 93) M. I. Fekry, J. Szekeley, S. Dutta, L. Breydo, H. Zang, K. S. Gates, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 17641–17651.
- 94) I. Paterson, S. M. Dalby, J. C. Roberts, G. J. Naylor, E. A. Guzmán, R. Isbrucker, T. P. Pitts, P. Linley, D. Divlianska, J. K. Reed, A. E. Wright, *Angew. Chem.* 2011, 123, 3277–3281; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 3219–3223.
- 95) M. R. Seyedsayamdost, G. Carr, R. Kolter, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 18343–18349.
- 96) L. Ding, A. Maier, H.-H. Fiebig, H. Görls, W.-H. Lin, G. Peschel, C. Hertweck, *Angew. Chem.* 2011, 123, 1668–1672; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 1630–1634.
- 97) Y.-C. Lin, I.-W. Lo, S.-Y. Chen, P.-H. Lin, C.-T. Chien, S.-y. Chang, Y.-C. Shen, *Org. Lett.* 2011, 13, 446–449.
- 98) X.-N. Li, Y. Zhang, X.-H. Cai, T. Feng, Y.-P. Liu, Y. Li, J. Ren, H.-J. Zhu, X.-D. Luo, *Org. Lett.* 2011, 13, 5896–5899.
- 99) R. D. Kersten, Y.-L. Yang, Y. Xu, P. Cimermancic, S.-J. Nam, W. Fenical, M. A. Fischbach, B. S. Moore, P. C. Dorrestein, *Nat. Chem. Biol.* 2011, 7, 794–802.

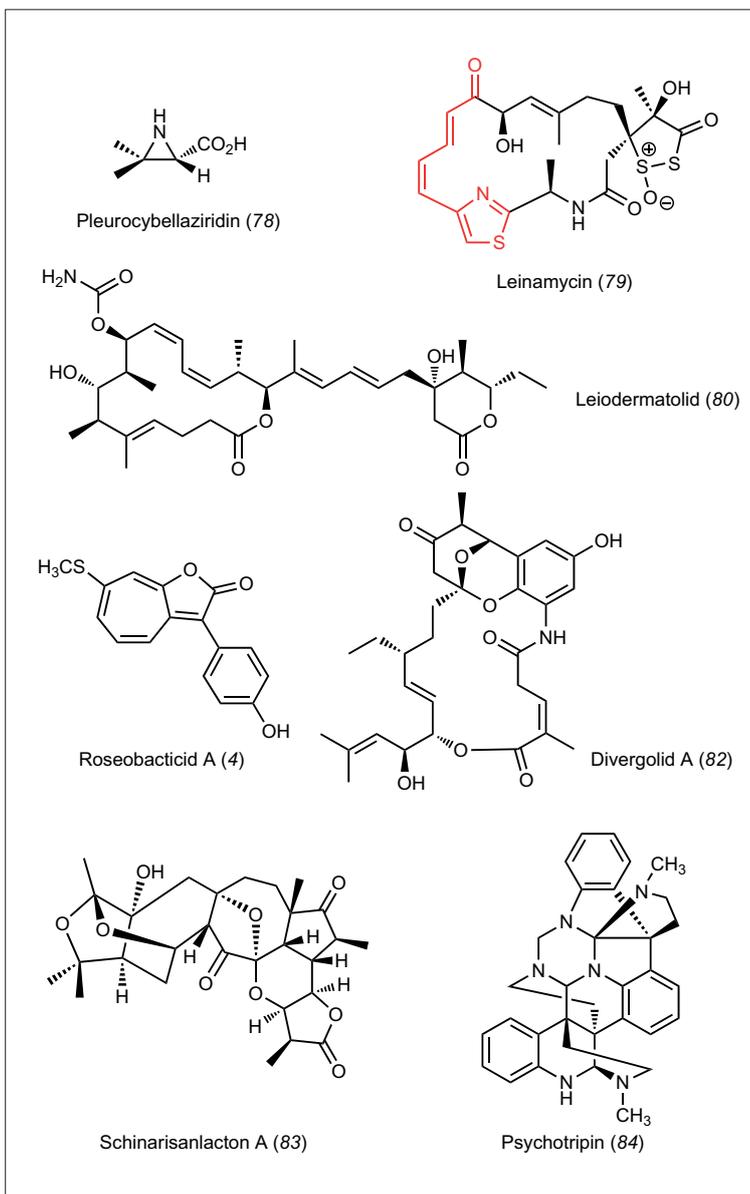


Abb. 42. Neue Naturstoffe des Jahres 2011.

GDCh-Kurs
 Pharmakokinetik, Arzneistoff-
 metabolismus, Transportproteine:
 Grundlagen und Updates
 Werkzeuge für die Forschung und Entwicklung
 von Arzneistoffen (168/12)
 12. Juni 2012, Frankfurt am Main
 Leitung: Dr. rer. nat. Dr. med. Paul Steinfeld
 Highlights:
 Pharmakokinetik
 Arzneimittelmetabolismus
 Transportsysteme
 Anmeldung/Information:
 Gesellschaft Deutscher Chemiker e.V.
 Fortbildung
 Tel.: 069/7917-364, Fax: 069/7917-475
 fb@gdch.de, www.gdch.de/fortbildung

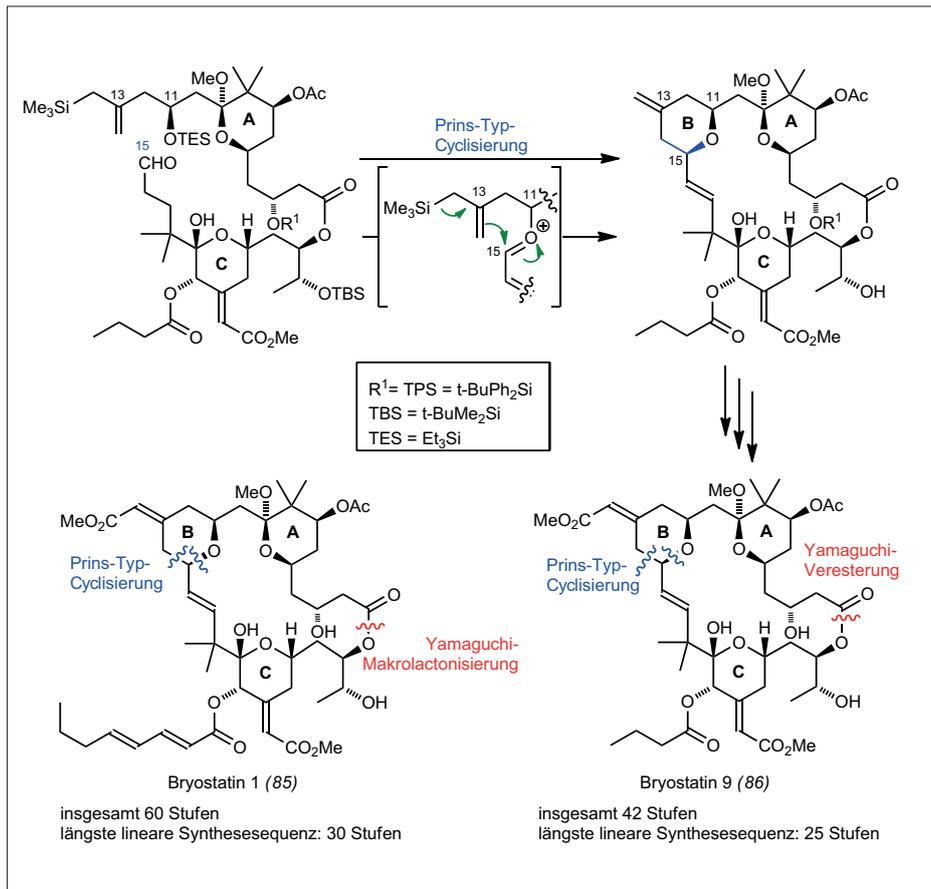


Abb. 43. Totalsynthese von Bryostatin 1 (85) und Bryostatin 9 (86).

Naturstoff(total)synthese

◆ Die Bryostatine erfuhren eine Renaissance: Hatte Bryostatin 1 (85) noch während der klinischen Phase II als Verbindung für die Krebstherapie nicht die Erwartungen erfüllt, erweckten jüngste Resultate im Zusammenhang mit der Alzheimer- und Schlaganfall-Therapie erneut das Interesse an dieser Naturstoffgruppe (Abbildung 43).¹⁰⁰⁾ Dies spiegelt sich auch in der Publikation diverser Totalsynthesen der Bryostatine: Neben den bereits bekannten Bryostatinen 7¹⁰¹⁾ und 16¹⁰²⁾ wurde erstmals über die Synthese der Bryostatine 1 (85)¹⁰³⁾ und 9 (86)¹⁰⁴⁾ berichtet. Beeindruckend war die Strategie zum Aufbau des Bryostatin 9 (86): Wender et al.¹⁰⁴⁾ synthetisierten zu einem späten Zeitpunkt den B-Ring unter gleichzeitiger Bildung des Makrolactons durch eine Prins-Typ-Cyclisierung. Keck et al.^{103a)} verfolgten bei ihrer Synthese des Bryostatin 1 (85) eine

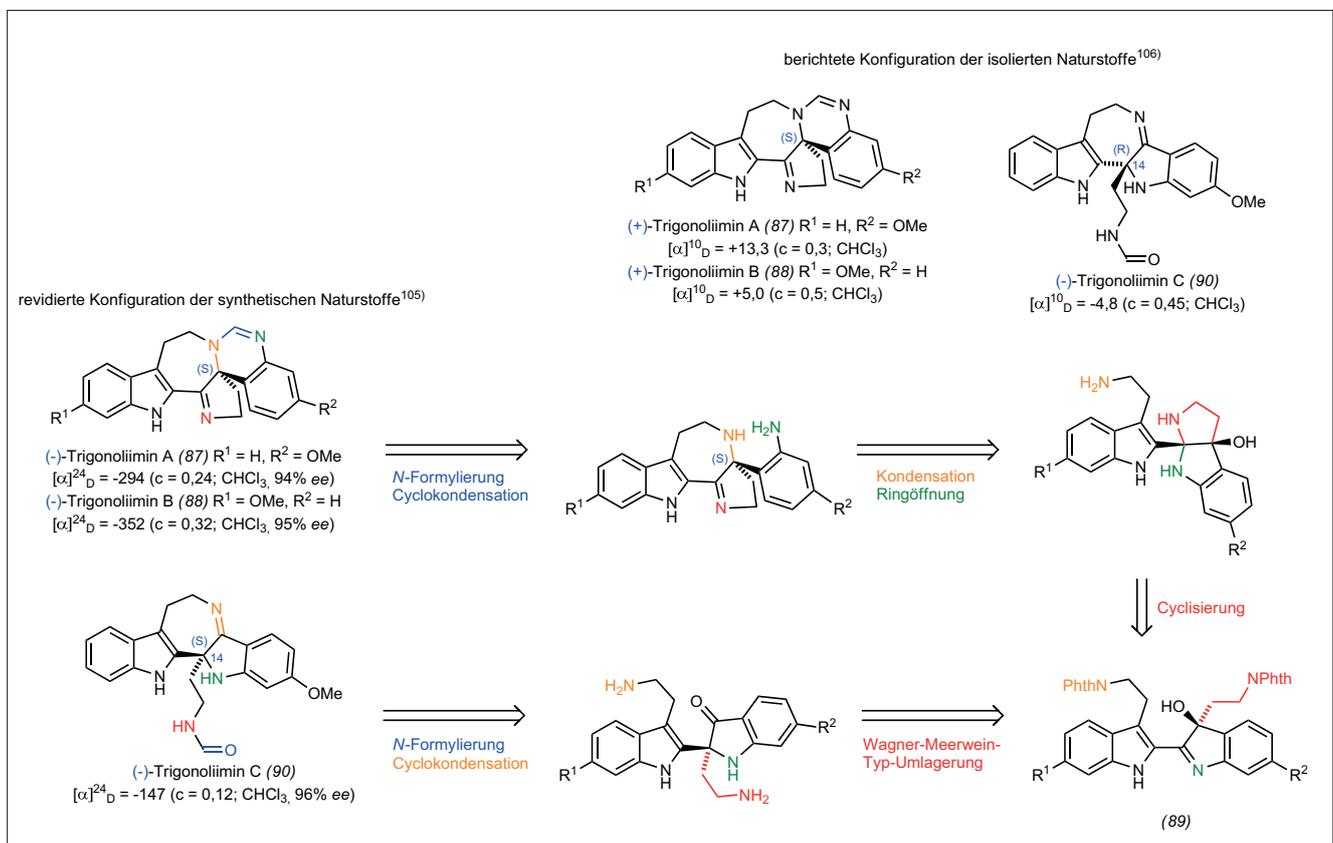


Abb. 44. Synthese der Trigonolimine.

analoge Strategie, jedoch führten sie zunächst die Prins-Cyclisierung zum Aufbau des B-Rings durch und vervollständigten anschließend das Bryostatatin-Grundgerüst durch die Yamaguchi-Makrolactonisierung.

Stellvertretend für viele Alkaloidsynthesen sei hier die Totalsynthese und Revision der Konfiguration der Trigonoliimine durch Han et al.¹⁰⁵⁾ vorgestellt. Ihnen gelang durch mehrfache Cyclisierung und gezielte N-Formylierung die Synthese der Trigonoliimine A (87) und B (88) ausgehend vom Bistryptamin-Derivat (89) (Abbildung 44). Aus dem gleichen Startmaterial (89) erhielten sie durch eine Wagner-Meerwein-Typ-Umlagerung, gefolgt von einer Cyclokondensation das Trigonoliimin C (90). Abweichungen der Drehwerte zu den isolierten Trigonoliimin¹⁰⁶⁾ veranlassten Han et al. zu einem Revisionsvorschlag des Trigonoliimins C (90); diesen stützt auch eine Kristallstrukturanalyse.

Jörg Pietruszka, Christoph Söffing
Universität Düsseldorf
j.pietruszka@fz-juelich.de

100) B. Halford, C&EN 2011, 89, 10–17.

101) Y. Lu, S. K. Woo, M. J. Krische, J. Am.

Chem. Soc. 2011, 133, 13876–13879.

102) B. M. Trost, G. Dong, J. Am. Chem. Soc.

2010, 132, 16403–16416.

103) a) G. E. Keck, Y. B. Poudel, T. J. Cummins,

A. Rudra, J. A. Covel, J. Am. Chem. Soc.

2011, 133, 744–747,

b) S. Manaviyar, K. J. Hale, Angew.

Chem. 2011, 123, 8948–8951; Angew.

Chem. Int. Ed. 2011, 50, 8786–8789.

104) P. A. Wender, A. J. Schrier, J. Am. Chem.

Soc. 2011, 133, 9228–9231.

105) S. Han, M. Movassaghi, J. Am. Chem.

Soc. 2011, 133, 10768–10771.

106) C.-J. Tan, Y.-T. Di, Y.-H. Wang, Y. Zhang,

Y.-K. Si, Q. Zhang, S. Gao, X.-J. Hu, X. Fang,

S.-F. Li, X.-J. Hao, Org. Lett. 2010, 12,

2370–2373.

Medizinische Chemie

◆ Bei weiterhin nur mäßiger Gesamtzahl von Neuzulassungen erreichten im Jahr 2011 einige Wirkstoffe mit Blockbuster-Potenzial den Markt. Zwei weitere Trends sind erkennbar: Die Bedeutung von F+E-Kooperationen in der Pharmaindustrie steigt, und die Zahl der monoklonalen Antikörper bei den Neuzulassungen nimmt zu.

Gleich zwei Wirkstoffe wurden zur Behandlung von Hepatitis C neu zugelassen: Boceprevir¹⁰⁷⁾ (Merck & Co.; Victrelis) als Hepatitis-C-Virus(HCV)-NS3-Proteasehemmer (Abbildung 45), und Telaprevir¹⁰⁸⁾ (Vertex, Abbildung 46, zusammen mit Eli Lilly, Chiron und Mitsubishi Pharma; Incivek) als gemischter HCV-NS3/4A-Proteasehemmer. Beide Wirkstoffe werden in Kombination mit der bisher üblichen Therapie (Peg-Interferon alpha und Ribavirin) eingesetzt und erhöhen den Anteil geheilter Patienten.

BMS und Pfizer erreichten mit Apixaban¹⁰⁹⁾ (Eliquis, Abbildung 47) die Zulassung für Thrombose-Prävention. Der Faktor-Xa-Hemmer greift in die Gerinnungskaskade ein und verhindert Thrombenbildung. Apixaban ist mit diesem Mechanismus der zweite zugelassene Faktor-Xa-Hemmer nach Bayers Rivaroxaban (Xarelto).

Von hoher innovativer und medizinischer Bedeutung sind außerdem zwei monoklonale Antikörper: Benlysta¹¹⁰⁾ (Belimumab) von Human Genome Sciences und GSK für die Behandlung der systemischen Autoimmunerkrankung Lupus erythematoses ist das erste Biological nach einer Reihe von Fehlschlägen, das Marktreife erzielte. Yervoy¹¹¹⁾ (Ipilimumab) von BMS inhibiert CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) auf T-Zellen. Dies stimuliert eine Immunantwort und

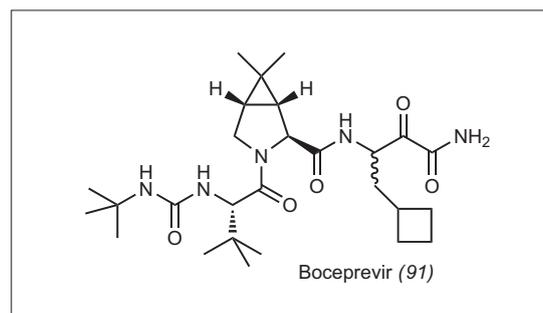


Abb. 45. Boceprevir, HCV-NS3-Proteasehemmer.

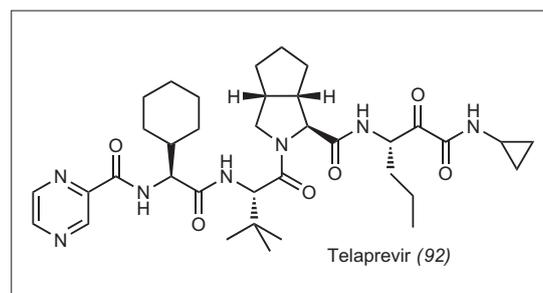


Abb. 46. Telaprevir, HCV-NS3/4A-Proteasehemmer.

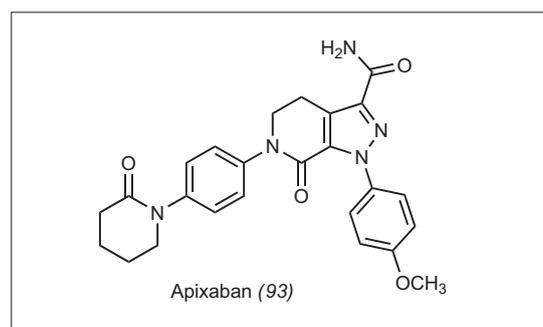


Abb. 47. Apixaban, Faktor-Xa-Inhibitor.

verstärkt die die T-Zell-vermittelte Antitumor-Immunantwort. Es ist der erste Wirkstoff, der bei metastasierendem Melanom die Überlebensrate erhöht.

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

107) K. X. Chen, F. G. Njoroge, Prog. Med. Chem. 2010, 49, 1–36.

108) L. S. Smith, M. Nelson, S. Naik, J. Woten, Ann. Pharmacother. 2011, 45, 639–648.

109) P. C. Wong, D. J. P. Pinto, D. Zhang, J. Thrombosis Thrombolysis 2011, 31, 478–492.

110) I. Sanz, U. Yasothan, P. Kirkpatrick, Nature Rev. Drug Discov. 2011, 10, 335–336.

111) Anonymous, Med. Lett. Drugs Therap. 2011, 53, 51–52.

Festphasensynthese

◆ Im letzten Jahr gab es eine Reihe methodischer Fortschritte in der organischen Synthese an der festen Phase (Solid Phase Organic Synthesis, SPOS). Nachdem die CH-Arylierung sich als wichtige Synthesemethode in Lösung etabliert hat, gelang es Lavac et al., sie auch als finalen Diversifikationsschritt bei ihrer SPOS-Synthese von Purinen (94) auf Wang-Harz anzuwenden (Abbildung 48).¹¹²⁾ Weiterhin wurde eine Domino-Kreuzmetathese-Hydrierung vorgestellt, bei welcher der homogene Hydrierkatalysator aus dem Grubbs-Katalysator durch Zugabe von Et_3SiH in situ entsteht.¹¹³⁾ Durch Spaltung

eines Dithioester-Linkers (95) gelingt es, trifluormethylierte Arene herzustellen,¹¹⁴⁾ Deuterolyse des Triazen-Linkers (96) ergibt selektiv deuterierte oder D_3CO -substituierte Aromaten.¹¹⁵⁾

Weitere Beiträge berichten über die diversitätsorientierte Synthese von 190 Derivaten einer alkaloid- und terpenoidähnlichen Bibliothek (97) mit einer Reihe von in der SPOS neuartigen Übergangsmetall-katalysierten Gerüstmodifikations-schritten¹¹⁶⁾ sowie einer kleinen Bibliothek (98) von cannabinoidähnlichen Chromenen.¹¹⁷⁾

Für die Kontrolle von Reaktionen an der festen Phase wurden neue Methoden auf der Basis von

Zeta-Potential-Messungen¹¹⁸⁾ und Direct-Analysis-in-Real-Time (DART)-Massenspektrometrie¹¹⁹⁾ vorgestellt. Konzeptionell neuartig ist die One-Bead-Two-Compound-Strategie (OB2C) bei der die synergistische Wirkung zweier kombinatorisch hergestellter Substanzen auf einem Bead in einem Zelladhäsionsassay studiert wurde.¹²⁰⁾

Eine Arbeit auf dem aktiv bearbeiteten Gebiet der Flow-Synthese beschreibt die Synthese von Diazoketonen und deren nachfolgende Umsetzung mit 1,2-Diamin-aromaten zu Chinoxalinen in einem Cu-Festbettreaktor.¹²¹⁾

Rolf Breinbauer, TU Graz
breinbauer@tugraz.at

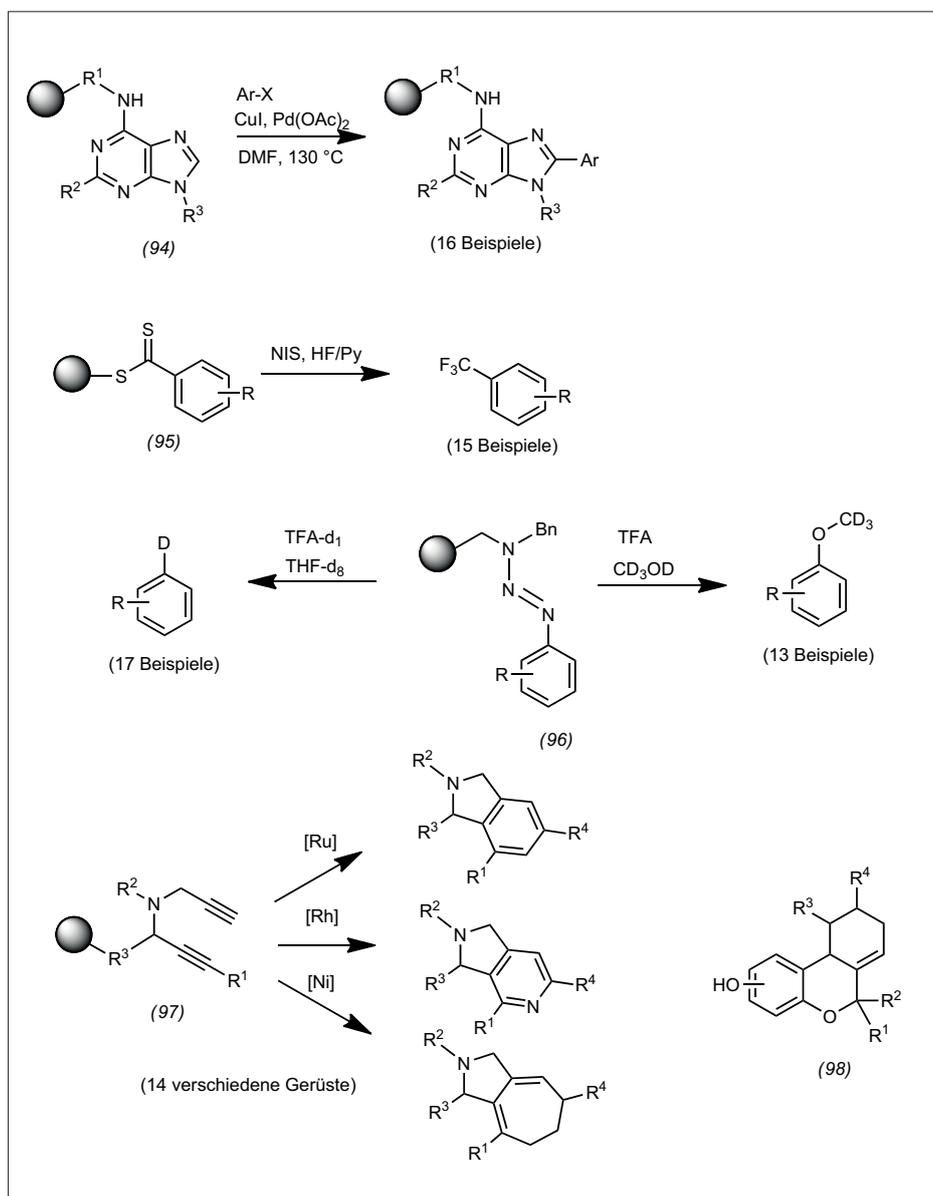


Abb. 48. Festphasensynthese.

- 112) B. Vankova, V. Krchnak, M. Soural, J. Hlavac, ACS Comb. Sci. 2011, 13, 494–500.
113) A. A. Poeylout-Palena, S. A. Testero, E. G. Mata, Chem. Commun. 2011, 47, 1565–1567.
114) M. Döbele, M. S. Wiehn, S. Bräse, Angew. Chem. 2011, 123, 11737–11739; Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 11533–11535.
115) S. Vanderheiden, B. Bulat, T. Zevaco, N. Jung, S. Bräse, Chem. Commun. 2011, 47, 9063–9065.
116) G. Moura-Letts, C. M. DiBlasi, R. A. Bauer, D. S. Tan, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011, 108, 6745–6750.
117) D. C. Kapeller, S. Bräse, ACS Comb. Sci. 2011, 13, 554–561.
118) F. Thielbeer, D. Donaldson, M. Bradley, Bioconjugate Chem. 2011, 22, 144–150.
119) L. M. Sanchez, M. E. Curtis, B. E. Bracamonte, K. L. Kurita, G. Navarro, O. D. Sparkman, R. G. Linington, Org. Lett. 2011, 13, 3770–3773.
120) P. R. Kumaresan, Y. Wang, M. Saunders, Y. Maeda, R. Liu, X. Wang, K. S. Lam, ACS Comb. Sci. 2011, 13, 259–264.
121) L. J. Martin, A. L. Marzinzik, S. V. Ley, I. R. Baxendale, Org. Lett. 2011, 13, 320–323.

Peptide

◆ H_2O_2 und andere reaktive Sauerstoffspezies (ROS) oxidieren in vivo die Thiolgruppe in der Seitenkette der Aminosäure Cystein zu einer Sulfensäure. Wenngleich diese Sulfensäurefunktionalitäten in Proteinen relativ kurzlebig sind, wird der S-Hydroxylierung eine wichtige Rolle in physiologischen und pathologi-

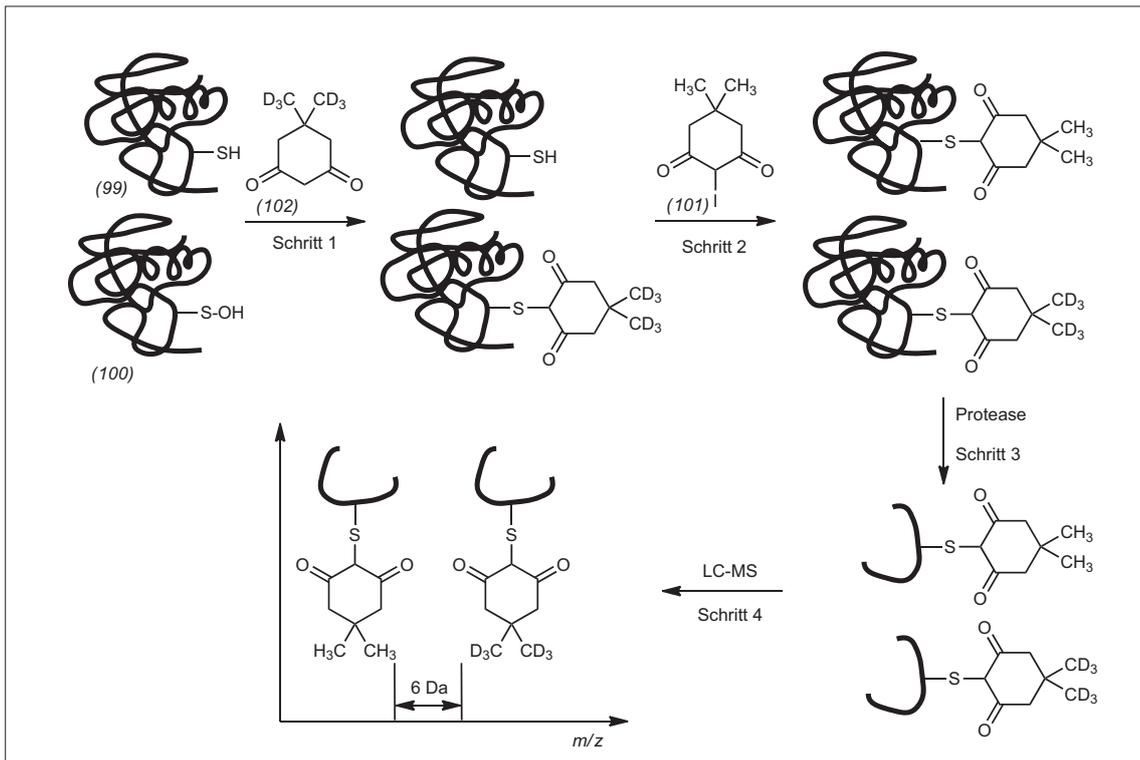


Abb. 49. Selektive Adressierung von Thiolen (99) und Sulfensäuren (100) in Proteinen mit undeuteriertem Ioddimedon (101) bzw. dem hexadeuterierten Dimedon (102). Nach Proteaseverdau werden die Fragmente über LC/MS analysiert. Peptide, die als Sulfensäuren vorlagen, werden wegen der Deuterium-Markierung von (102) bei 6 Da höheren Massen detektiert.

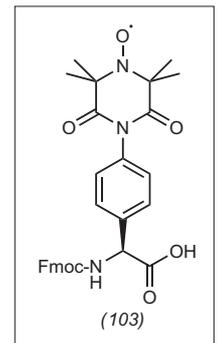


Abb. 50. Spinsonde TOPP.

schen Prozessen zugeschrieben. Die Quantifizierung der S-Hydroxylierung in vivo gelingt über eine selektive Reaktion der Cys-Thiole (99) mit Ioddimedon (101) und Cys-Sulfensäuren (100) mit Dimedon (102). Dabei werden beide Reagenzien isotope markiert verwendet, um die Konjugate bei der massenspektrometrischen Analyse unterscheiden zu können (Abbildung 49).¹²²⁾

Die EPR-Spektroskopie in Kombination mit maßgeschneiderten Nitroxid-Spinsonden erlaubt es, Abstände in Proteinen und Peptiden sowie Orientierungsparameter zu bestimmen, wobei in letzterem Fall die konformationelle Beweglichkeit eingeschränkt sein muss. Viele der zurzeit verfügbaren Spinsonden sind jedoch zu flexibel oder üben einen zu starken eigenen Effekt auf die Sekundärstruktur der Peptide und Proteine aus. Die konformationellen Eigenschaften und die Eignung der neuen Nitroxid-Spinsonde TOPP (103) wurden an dem helikalen Peptid Ac-AAAAK-TOPP-AKAAAAAKA-AK-TOPP-KAAAA-NH₂ (104) untersucht (Ab-

bildung 50). TOPP ändert die Sekundärstruktur des Peptids nicht, und die Ausrichtung der konformationell rigiden Nitroxidgruppe lässt sich gut bestimmen, da sie entlang des Vektors C^α→C^β liegt.¹²³⁾

Disulfidbrücken zwischen zwei Cysteinresten stabilisieren häufig die Sekundär- und Tertiärstruktur

von größeren Peptiden und Proteinen. Wegen der Redoxlabilität der Disulfidbrücken wurden diverse Konzepte für den isosteren Ersatz entwickelt. Die Cu^I-katalysierte 1,3-dipolare Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) wird wegen ihrer Bioorthogonalität häufig in der Peptidchemie eingesetzt. Die dabei

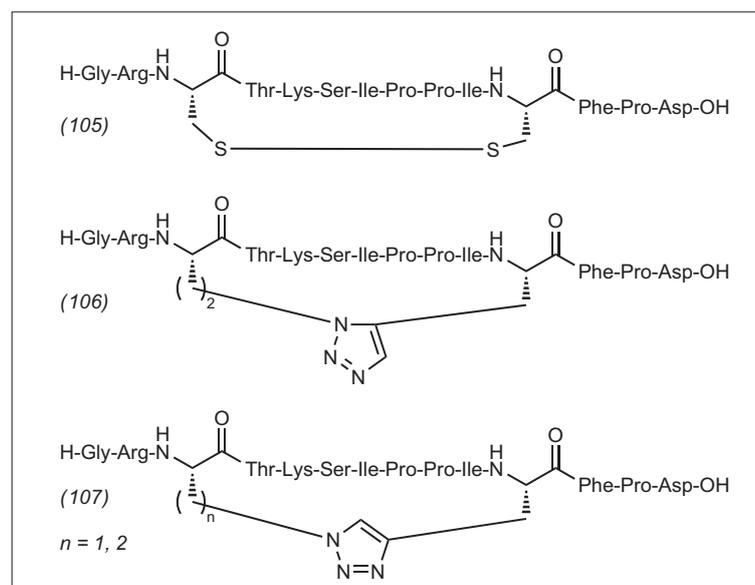


Abb. 51. Strukturen des Tetradecapeptids SFTI-1[1–14] (105) sowie der 1,5-disubstituierten (106) und 1,4-disubstituierten Triazol-verknüpften Analoga (107).

entstehenden 1,4-disubstituierten 1*H*-1,2,3-Triazole wurden bereits als Disulfidbrückenmimetika beschrieben.¹²⁴⁾ Die durch Ru^{II} katalysierte Cycloaddition (RuAAC) liefert dagegen 1,5-disubstituierte 1*H*-1,2,3-Triazole.¹²⁵⁾ Am Beispiel des Sunflower-Trypsin-Inhibitors-1 (SFTI-1), einem hoch spezifischen Inhibitor der Protease Trypsin, wurde gezeigt, dass der Ersatz einer Disulfidbrücke in dem N-terminalen Tetradecapeptid SFTI-1[1–14] durch ein 1,5-disubstituiertes 1*H*-1,2,3-Triazol keinen Einfluss auf

die biologische Aktivität hat. Dagegen zeigen Analoga, die ein 1,4-disubstituiertes 1*H*-1,2,3-Triazol enthalten, eine um mehr als fünfhundertfach geringere inhibitorische Aktivität. Dies wird darauf zurückgeführt, dass für das 1,5-Triazolderivat (106) und das Disulfid (105) der Abstand der C-Atome der Reste in Position 3 und 11 gleich ist, während er bei dem 1,4-Triazolderivat (107) signifikant vergrößert ist (Abbildung 51).¹²⁶⁾

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

- 122) Y. H. Seo, K. S. Carroll, *Angew. Chem.* 2011, 123, 1378–1381; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 1342–1345.
123) S. Stoller, G. Sicoli, T. Y. Baranova, M. Bennati, U. Diederichsen, *Angew. Chem.* 2011, 123, 9917–9920; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 9743–9746.
124) M. Roice, I. Johannsen, M. Meldal, *QSAR Comb. Sci.* 2004, 23, 662–673.
125) L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 15998–15999.
126) M. Empting, O. Avrutina, R. Meusinger, S. Fabritz, M. Reinwarth, M. Biesalski, S. Voigt, G. Buntkowsky, H. Kolmar, *Angew. Chem.* 2011, 123, 5313–5317; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 5707–5711.

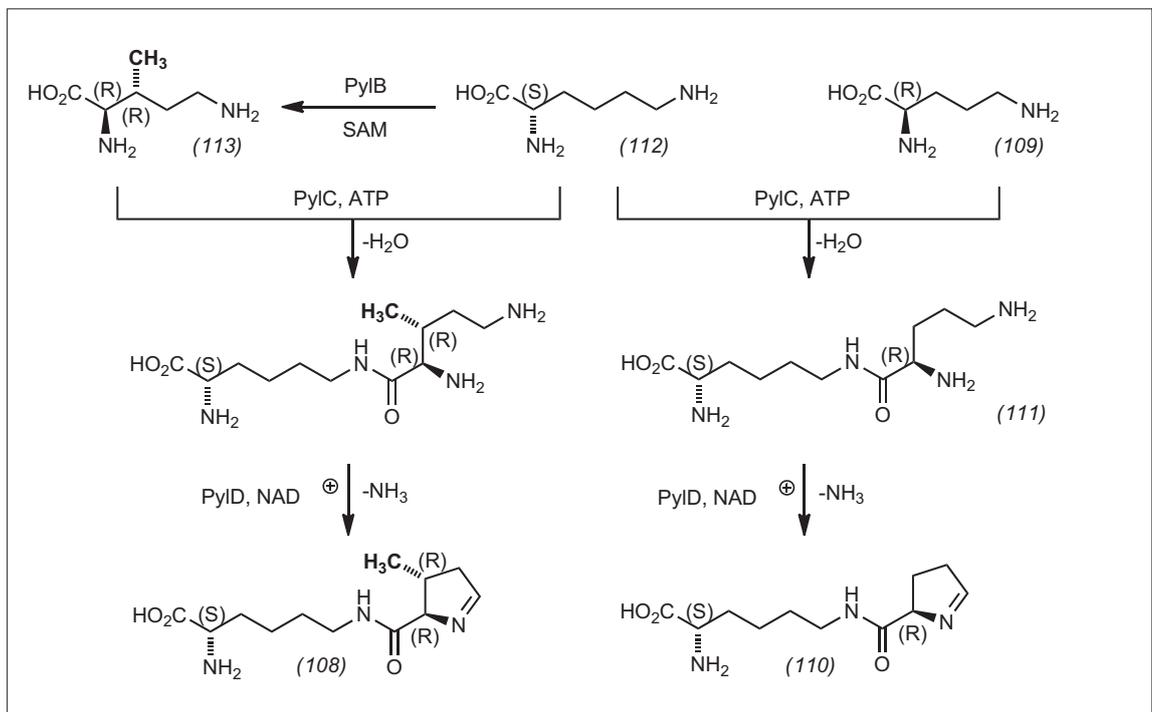


Abb. 52. Biosynthese von Pyrrolysin (108), links, und Einbau von synthetischem *D*-Ornithin (109) in das Desmethylderivat Pyrrolyncarboxyllysine (110), rechts. Pyrrolysin (108) wird aus zwei Molekülen *L*-Lysin (Lys, (112)) gebildet und *D*-Ornithin (109) ist keine Vorstufe sondern nur ein Substratanalogon.

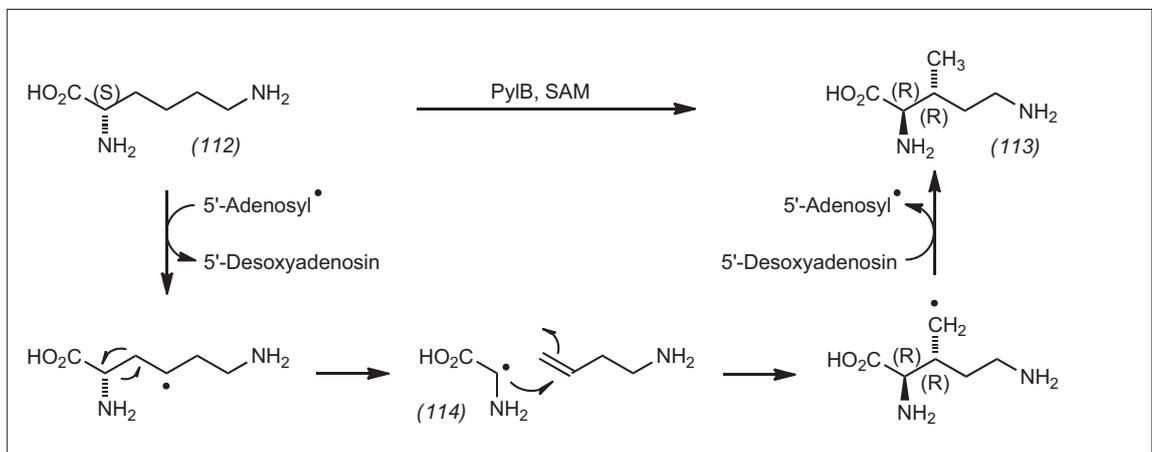


Abb. 53. Postulierter katalytischer Mechanismus des radikalischen SAM-Enzyms PyIB.

Enzymmechanismen und -modelle, neue Proteine und ihre Funktionen

◆ Das Rätsel um die Biosynthese der 22. genetisch codierten Aminosäure Pyrrolysin (Pyl, (108)) ist gelöst. Im Jahr 2002 wurde entdeckt, dass Pyl (108) neben den 20 kanonischen Aminosäuren und der 21. Aminosäure Selenocystein während der ribosomalen Proteinbiosynthese in Proteine eingebaut werden kann.^{127,128} Die Suppression eines Amber-Stoppcodons (UAG) bewirkt den Einbau von Pyl (108) in Enzyme des Methylaminstoffwechsels von Archaeobakterien. Hierfür ist ein kleiner Gencluster verantwortlich. Er codiert für eine transfer-RNA mit CUA-Anticodon (PylT), eine spezifische Aminoacyl-tRNA-Synthetase (PylS) sowie drei weitere Proteine (PylB, PylC und PylD). Das ganze System kann in *Escherichia coli* exprimiert werden und liefert mit Pyl (108) modifizierte Zielproteine. Die Gruppen von Krzycki¹²⁹ und Geierstanger¹³⁰ fanden nun, dass gentechnisch veränderte *E.-coli*-Zellen die desmethylierte Aminosäure Pyrrolyncarboxylisin (Pcl, (110)) einbauen, wenn sie mit D-Ornithin

(Orn, (109)) gefüttert werden. Dieser Einbau ist unabhängig von dem Enzym PylB. Außerdem wurde das Dipeptid D-Ornithin-L-lysin (Orn-Lys, (111)) unabhängig von PylB und PylC eingebaut und lieferte ebenfalls mit Pcl (110) modifizierte Proteine. Mit gereinigtem PylD wurde ferner eine NAD⁺-abhängige Umsetzung des Dipeptids OrnLys (111) zum Cyclisierungsprodukt Pcl (110) beobachtet.

All diese Befunde sind im Einklang mit Abbildung 52 (rechte Seite), doch stellt sich die Frage, wie die Methylgruppe in das natürliche Produkt Pyl (108) gelangt. Die erstaunliche Antwort lieferten Isotopenmarkierungsexperimente mit L-Lysin (Lys, (112)). Nach Zugabe von vollständig markiertem [¹³C₆¹⁵N₂]-Lys zu den veränderten *E.-coli*-Zellen resultierte im Zielprotein ein Massenzuwachs von 15, der belegt, dass Pyl (108) aus zwei Molekülen Lys (112) gebildet wird (Abbildung 52, linke Seite; ein εN-Atom geht verloren!).¹²⁹ Verantwortlich für die Umsetzung von Lys (112) zu (3R)-3-Methyl-D-ornithin (113) ist PylB, ein radikalisches SAM (S-Adenosyl-L-methionin)-Enzym. Ausge-

hend von der dreidimensionalen Struktur von PylB im Komplex mit einem [4Fe-4S]-Cluster, SAM und dem Reaktionsprodukt (113) wurde ein plausibler enzymatischer Fragmentierungs-Rekombinations-Mechanismus über das Glycylradikal-Intermediat (114) vorgeschlagen (Abbildung 53).¹³¹ Allgemein wird das bessere Verständnis des Pyl-Biosynthesewegs dazu beitragen, dieses System vermehrt zu nutzen, um Proteine mit unnatürlichen Aminosäuren herzustellen.

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

- 127) G. Srinivasan, C. M. James, J. A. Krzycki, *Science* 2002, 296, 1459–1462.
128) B. Hao, W. Gong, T. K. Ferguson, C. M. James, J. A. Krzycki, M. K. Chan, *Science* 2002, 296, 1462–1466.
129) M. A. Gaston, L. Zhang, K. B. Green-Church, J. A. Krzycki, *Nature* 2011, 471, 647–650.
130) S. E. Cellitti, W. Ou, H.-P. Chiu, J. Grünwald, D. H. Jones, X. Hao, Q. Fan, L. L. Quinn, K. Ng, A. T. Anfora, S. A. Lesley, T. Uno, A. Brock, B. H. Geierstanger, *Nat. Chem. Biol.* 2011, 7, 528–530.
131) F. Quitterer, A. List, W. Eisenreich, A. Bacher, M. Groll, *Angew. Chem.* 2011, 124, 1367–1370; *Angew. Chem Int. Ed.* 2012, 51, 1339–1342.

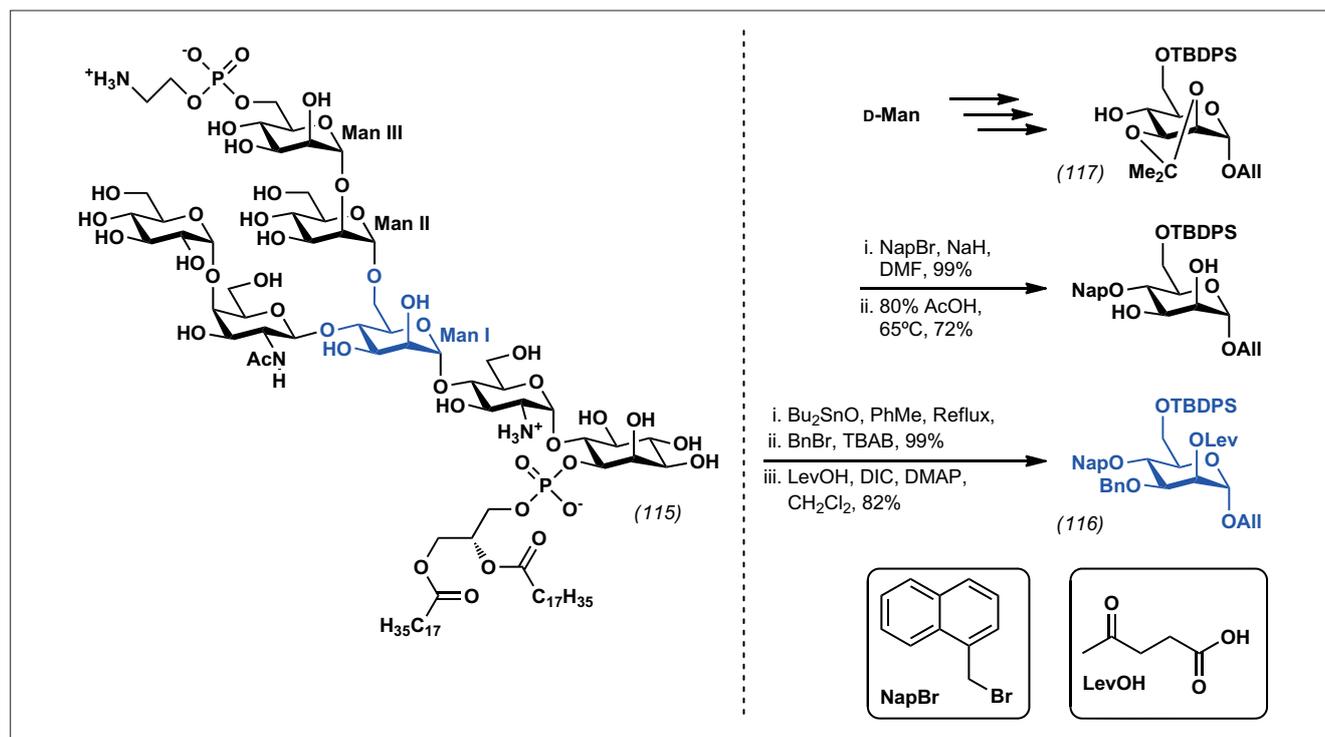


Abb. 54. Darstellung von (116), Baustein für die verzweigende Mannoseeinheit Man I des GPI-Ankers aus *Toxoplasma gondii*; links: Struktur des GPI-Ankers (115) (Man I blau hervorgehoben), rechts: Zugang zu (116) von D-Mannose ausgehend.

Kohlenhydrate

◆ Herausragender Indikator für das zunehmende Interesse, das die Kohlenhydratchemie mittlerweile erfährt, ist das *Chem.-Commun.*-Themenheft „Glycochemistry & Glycobiology“ der Royal Society of Chemistry.¹³²⁾

Bei der Bereitstellung von hochfunktionalisierten Bausteinen ist die Entwicklung eines Bausteins für die verzweigende D-Mannose (Man I) des Glycosylphosphatidylinositol(GPI)-Ankers (115) aus *Toxoplasma gondii* eine der eindrucksvollsten Arbeiten.¹³³⁾ Als Baustein für diese verzweigende Stelle diente das Mannosederivat (116) mit einem orthogonalen Schutzgruppenmuster, das einen selektiven Zugang zu seinen fünf Hydroxylgruppen gestattet. (116) wurde ausgehend von D-Mannose (Abbildung 54) über das bekannte *cis*-Acetal (117)¹³⁴⁾ hergestellt. (116) entstand aus diesem nach vier selektiven Schutzgruppenmanipulationen in hervorragenden Ausbeuten. Die folgenden konvergenten Glycosylierungen zum Pseudoheptasaccharid (nicht abgebildet), sowie die Einführung der Phosphorsäureester

und die abschließende Entschützung ergaben schließlich das Zielmolekül, den GPI-Anker (115). Solche orthogonale Bausteine wie (116) eröffnen grundsätzlich einen modularen Zugang zu weiteren, strukturell diversen Glycanen.

Zur Strukturauflärung von Kohlenhydraten mit spektroskopischen Methoden erschienen im vergangenen Jahr innerhalb kurzer Zeit zwei Arbeiten, die kovalent an Kohlenhydrat anknüpfbare Liganden für Lanthanoidionen darstellen.¹³⁵⁾ Beide Gruppen setzen die aus der entsprechenden 2,3-Aminopropionsäure erhaltlichen Ethylendiamin-tetraacetat-Derivate (118a/b) als Chelatligand für die Lanthanoidionen ein und überführen diese in die aromatischen Carbonsäuren (119a)^{135a)} und (119b).^{135b)} Zur Verknüpfung mit den Kohlenhydratresten, wurden diese mit dem aus *N,N'*-Diacetylchitobiose erhaltenen Halbaminal (120) zu den Amiden (121a/b) umgesetzt (Abbildung 55). In NMR-Titrationsexperimenten wurden (121a/b) mit unterschiedlichen Lanthanoidionen zu den entsprechenden 1:1-Komplexen umgesetzt und die erwarteten Pseudokontakt-

verschiebungen (pseudo contact shifts, PCS) in Proton-Kohlenstoffkorrelationspektren beobachtet. Diese PCS enthalten in Form von Abstandsinformationen strukturelle Informationen über den Komplex und zeigten hervorragende Korrelationen mit den für die (121a/b)-Lanthanoidkomplexe berechneten Werten. Dies weist auf eine auch in Lösung definierte, rigide Struktur der *N,N'*-Diacetylchitobiose hin. Es ist zu erwarten, dass diese Methode in den kommenden Jahren auf Strukturbestimmungen von komplexeren Glycanstrukturen ausgeweitet wird.

Moritz Bosse Biskup

Karlsruher Institut für Technologie (KIT)

biskup@kit.edu

132) www.rsc.org/chemcomm/glycochemistry

133) Y.-H. Tsai, S. Götze, N. Azzouz,

H. S. Hahm, P. H. Seeberger, D. Varon Silva,

Angew. Chem. 2011, 123,

10136–10139; Angew. Chem. Int. Ed.

2011, 50, 9961–9964.

134) P. Cmoch, Z. Pakulski, Tetrahedron:

Asymmetry 2008, 19, 1494–1503.

135) a) A. Mallagaray, A. Canales, G. Domínguez,

J. Jiménez-Barbero, J. Pérez-Castells,

Chem. Commun. 2011, 47, 7179–7181;

b) S. Yamamoto, T. Yamaguchi, M. Erdélyi,

C. Griesinger, K. Kato, Chem. Eur. J. 2011,

17, 9280–9282.

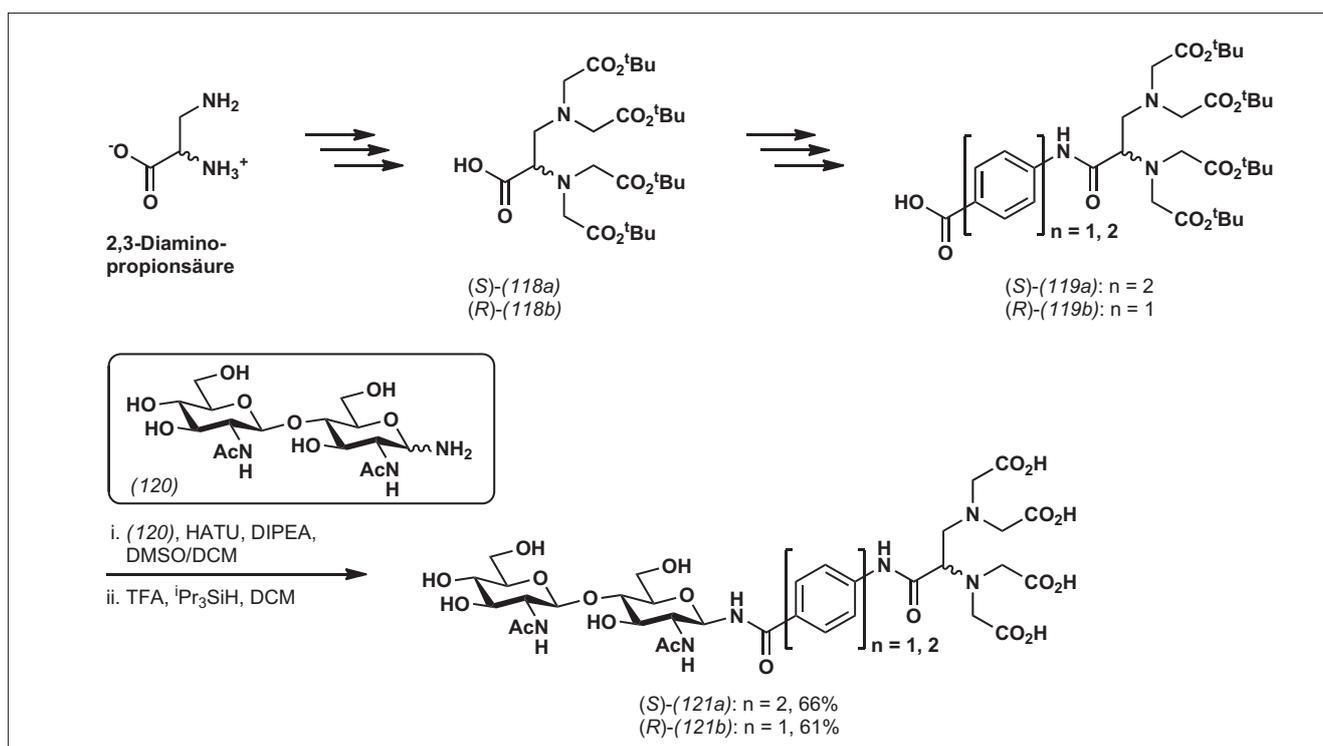


Abb. 55. Darstellung der EDTA-derivatisierten Chitobiosederivate (121a/b) ausgehend von 2,3-Aminopropionsäure.

Oligosaccharide

◆ Die Feuerprobe für eine neue Methode ist ihre Anwendung in komplexen Synthesen. So stellte Wang mit seiner im Jahr 2008 publizierten chemoenzymatischen Endohexamidase-Strategie im letzten Jahr gleich drei unterschiedliche RNase-Glycoformen dar.¹³⁶⁾ Mit dieser Methode, die den Aufbau von GlcNAc β (1-4)GlcNAcAsn-Motiven (Abbildung 56, blau) über glycosylierte Glucosaminoxazoline als Übergangszustands-Analoga erlaubt, wurde ein Dodecasaccharid hochspezifisch und in guter Ausbeute auf *N*-Acetyl-Glucosamin-RNase übertragen. Der Transfer eines Decasaccharides oder die enzymatische Abspaltung der terminalen Galaktose lieferte die anderen Glycoformen.

In nur zwölf enzymatischen Stufen stellte Liu das Heparin (123) mit einer Ausbeute von fast 35 % dar (Abbildung 57).¹³⁷⁾ Arixtra (122), ein niedermolekulares kommerziell eingesetztes Heparin, wird in einer 50-stufigen Synthese mit etwa 0,1 % Gesamtausbeute dargestellt. Die Übertragung des enzymatischen Weges auf das um zwei Zucker kürzere Arixtra scheiterte an der hohen Substratspezifität der zweiten enzymatischen Stufe. Der In-vivo-Vergleich der pharmakokinetischen Eigenschaften von (122) und (123) zeigte jedoch nur geringe Unterschiede.

Eine viel versprechende Methode für die Oligosaccharid-Synthese hat Demchenko mit dem Aktiv-latent-Prinzip verfeinert. Als Ergänzung zur Armed-disarmed-Strategie verwendete er anomere acylierte *S*-Benzimidazolyl-Gruppen (Abbildung 58, S. 292), die erst nach basischer Abspaltung des Acyl-Restes mit Silbertriflat oder Methyljodid aktiviert werden können und den schnellen Aufbau von Sacchariden ermöglichen.¹³⁸⁾

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

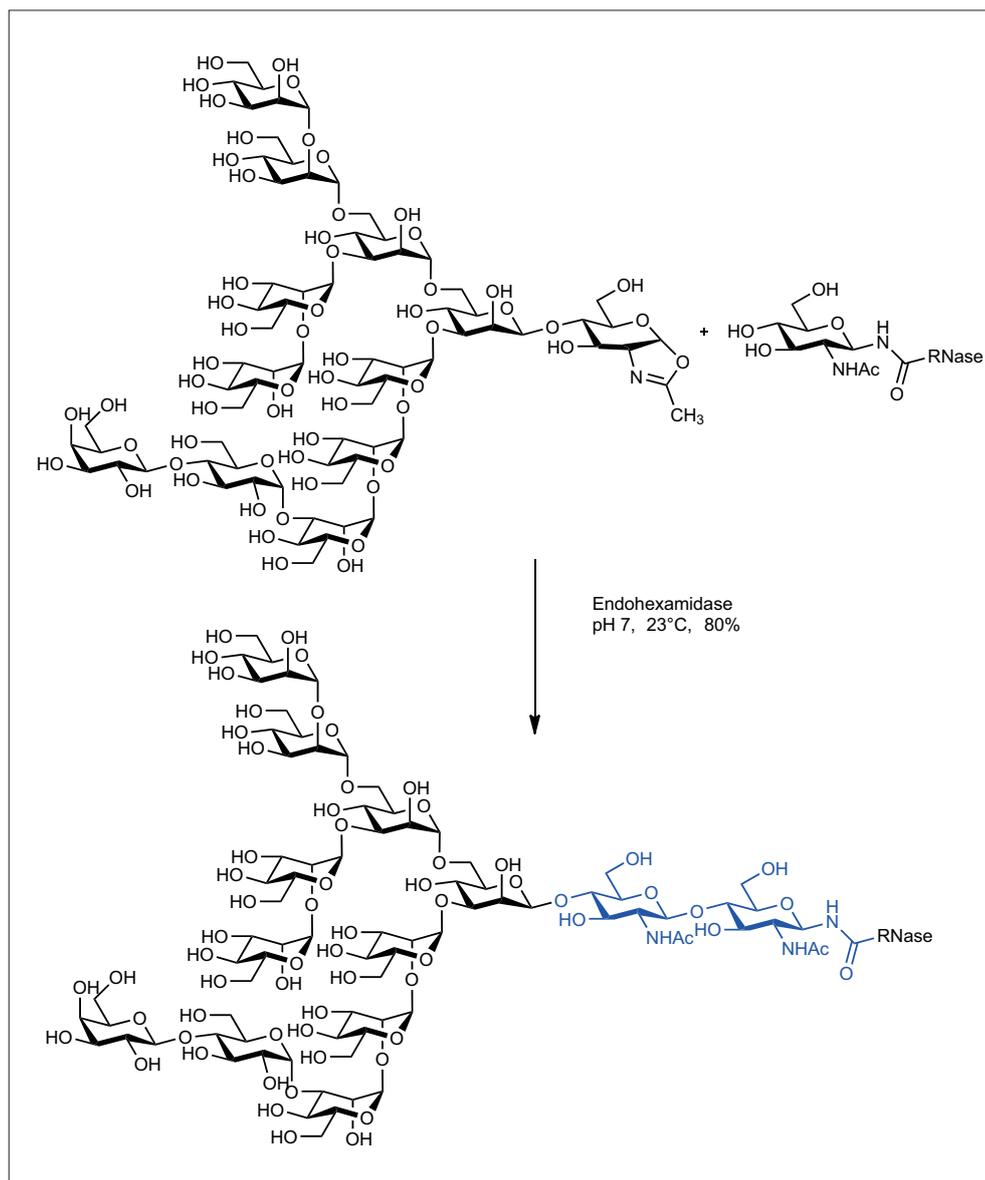


Abb. 56. Chemoenzymatische Synthese von RNase Glycoforme.¹³⁶⁾

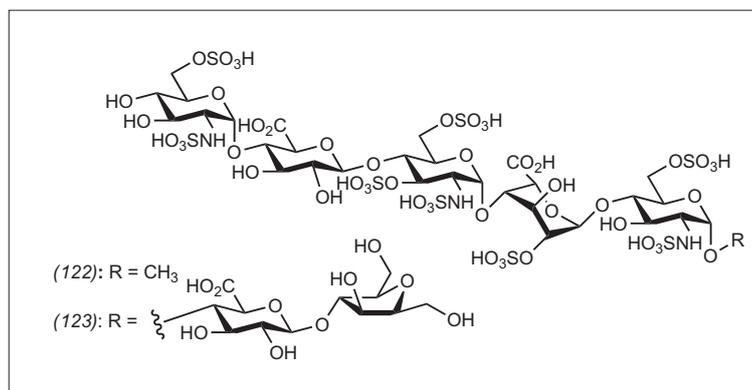


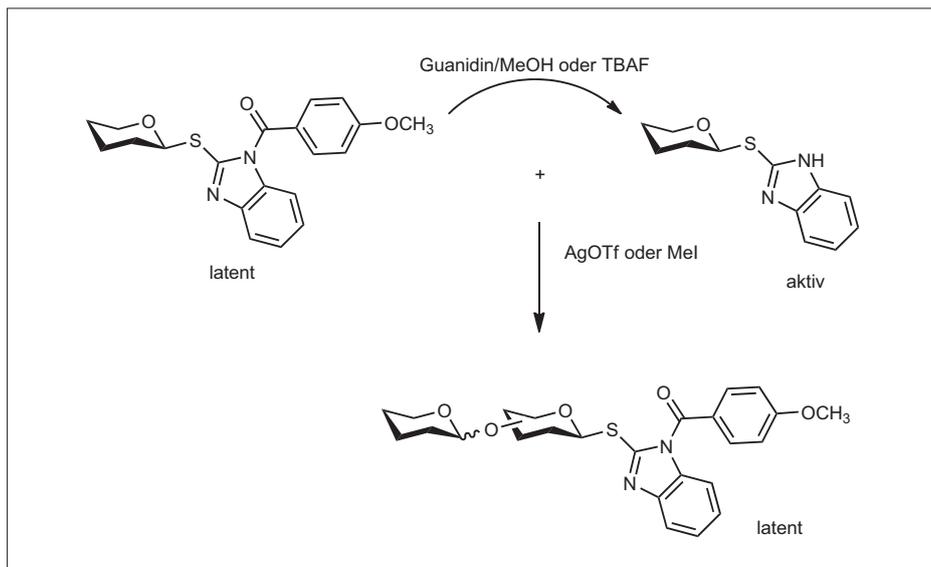
Abb. 57. Niedermolekulares Heparin ((122) = Arixtra).¹³⁷⁾

136) a) H. Ochiai, W. Huang, L.-X. Wang, J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 13790–13803;

b) M. N. Amin, W. Huang, R. M. Mizanur, L.-X. Wan, J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 14404–14417.

137) Y. Xu, S. Masuko, M. Takeddin, H. Xu, R. Liu, J. Jing, S. A. Mousa, R. J. Lindhardt, J. Liu, Science 2011, 334, 498–501.

138) S. J. Hastly, M. A. Kleine, A. V. Demchenko, Angew. Chem. 2011, 123, 4283–4287; Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 4197–4201.

Abb. 58. Das Aktiv-latent-Prinzip zur Oligosaccharid-Synthese.¹³⁸⁾

Oligonukleotide

◆ Der Siegeszug der als Klick-Reaktion bekannt gewordenen Kupfer(I)-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition zwischen Aziden und Alkinen hält an. Diese Reaktion ragt für die Modifikation hochmolekularer und hochfunktionalisierter Biopolymere insbesondere

aufgrund ihrer hervorragenden Chemo-selektivität nach wie vor heraus. Eine Gruppe von Biomolekülen, in denen diese Reaktion bisher so gut wie keine Rolle spielte, sind Ribonukleinsäuren und Oligoribonukleotide. Die Ursache hierfür liegt wohl vor allem in der intrinsischen Labilität von RNA gegenüber Cu^{I} -Ionen, die zum Bruch des

RNA-Strangs führen kann. Erst in jüngster Zeit wurde diese Lücke geschlossen und die Bedeutung der Klick-Reaktion für die Modifikation von Biopolymeren anhand einiger Anwendungen unterstrichen.

Im Gegensatz zur Festphasensynthese von DNA, bei der die Inkorporation von mehr als 100 Nucleotiden machbar ist, hält die Synthese längerer Oligoribonukleotide Probleme bereit. Hauptgrund ist die sterisch bedingte, niedrigere Kopplungseffizienz, die aus der notwendigen Schützung der 2'-Hydroxylgruppe resultiert. Dieses Problem wird meist umgangen, indem entweder längere RNA-Oligonukleotide durch In-vitro-Transkription oder durch enzymatische Ligation kleinerer Fragmente dargestellt werden. Gerade letztgenannte Methode macht oft nur relativ geringe Mengen an konjugierter RNA zu vertretbaren Kosten zugänglich.

Einen enzymfreien Weg beschritten kürzlich El-Sagheer und Brown durch die Klick-Ligation dreier Segmente zu einem 98 Nu-

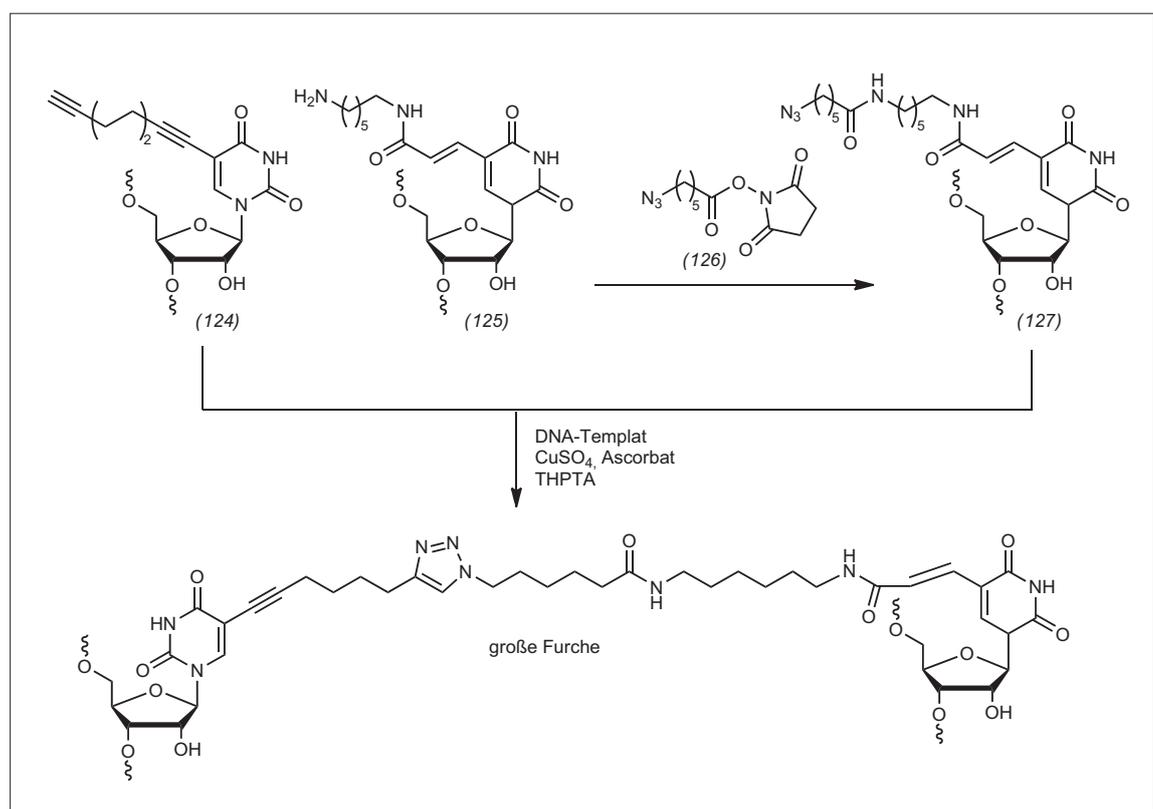


Abb. 59. Klick-Reaktionen an modifizierten Nucleotiden, Teil I.

kleotide umfassenden, funktionell aktiven Hammerhead-Ribozym.¹³⁹⁾ Die einzelnen Segmente wurden mit entsprechend funktionalisierten Uridinen (124) und (127) über die große Furche hinweg verknüpft. Da Azide nicht mit der Festphasensynthese kompatibel sind, wurde postsynthetisch ein Amin (125) mit einem entsprechend funktionalisierten N-Hydroxysuccinimidester (126) umgesetzt. Die Klick-Ligation selbst gelang in ausreichend hoher Geschwindigkeit an komplementären DNA-Templaten und unter Zugabe des wasserlöslichen Liganden THPTA (128) (Abbildung 60)¹⁴⁰⁾ in wässrigem Puffer (Abbildung 59). Die gleiche Studie beschreibt auch eine Rückgratligation zweier RNA-Stränge durch Einsatz eines 3'-Alkin-modifizierten Bausteins (129) und einer 5'-Azid-substituierten RNA (130) wiederum in Anwesenheit eines DNA-Templats (Abbildung 61). Dabei entstand ebenfalls ein enzymatisch aktives Ribozym. Interessanterweise befindet sich in diesem Beispiel die Ligationstelle direkt im aktiven Zentrum des Ri-

bozyms ohne dessen Funktion zu beeinträchtigen.

Ohne DNA-Templete und ohne geeignete Liganden verläuft die kupferinduzierte Spaltung der RNA meist schneller als die gewünschte Klick-Reaktion.¹⁴¹⁾ Eine Untersuchung zeigt jedoch, dass ein Zusatz von 20 % Acetonitril im entgasten wässrigen Puffer Cu^I-Ionen ohne weiteren Liganden ausreichend stabilisieren kann und die Klick-Reaktion begünstigt. Anders als in der oben erwähnten Studie wurden hier die Azide (131) und (132) enzymatisch in RNA-Stränge inkorporiert und mit einer Alkynyl-RNA aus der Festphasensynthese verknüpft.^{141,142)} Dabei wurden die Reaktionsbedingungen soweit optimiert, dass komplementäre DNA-Templete die Klick-Ligation nur noch geringfügig beschleunigen (1 h Reaktionszeit gegenüber 1,5 h ohne Templat) (Abbildung 62, S. 294).

Weinhold und Helm nutzten ebenfalls eine enzymatische Inkorporation der Alkine. Sie übertrugen ein Alkin auf Phe-tRNA mithilfe einer RNA-Methyltransferase (Abbil-

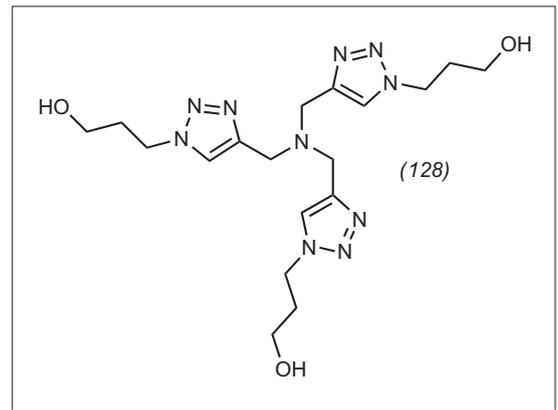


Abb 60. THPTA-Ligand.

dung 63, S. 294).¹⁴³⁾ Dabei diente ein modifiziertes S-Adenosylmethionin (133) als Cosubstrat und Alkinylierungsmittel. Eine Addition des Alexa-Fluor-594-Azids gelang auch hier in Gegenwart des wasserlöslichen THPTA-Liganden.

Die Arbeitsgruppe Helm synthetisierte kürzlich auch das Cumarinderivat (134).¹⁴⁴⁾ Das Reagens alkyliert mit hoher Selektivität Uridin in Oligoribonukleotiden. Nach dessen Einführung in RNA sind Folgereaktionen möglich: Photolyse ergibt das fluoreszierende Aminocumarin, mit Proteinen lässt sich unter Be-

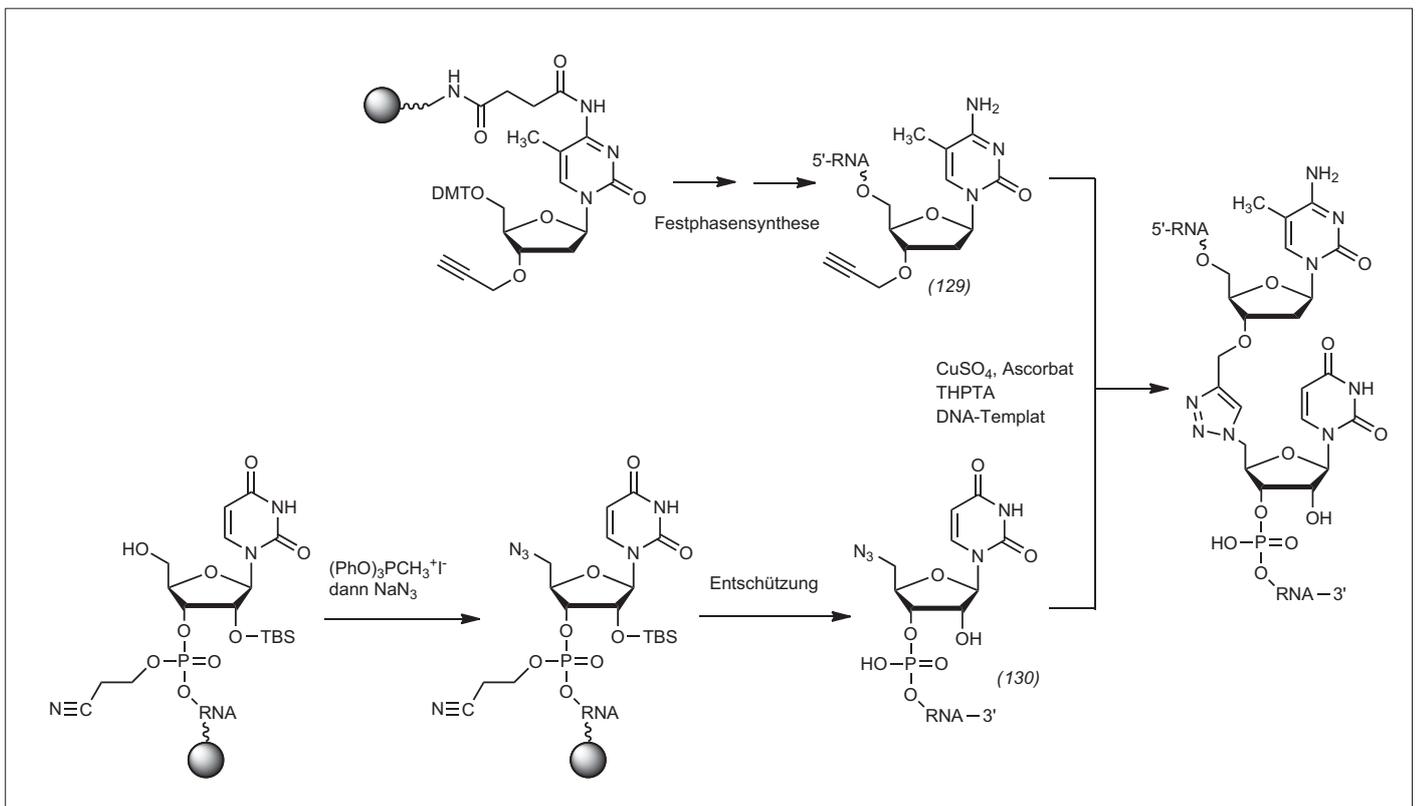


Abb. 61. Klick-Reaktionen an modifizierten Nukleotiden, Teil II.

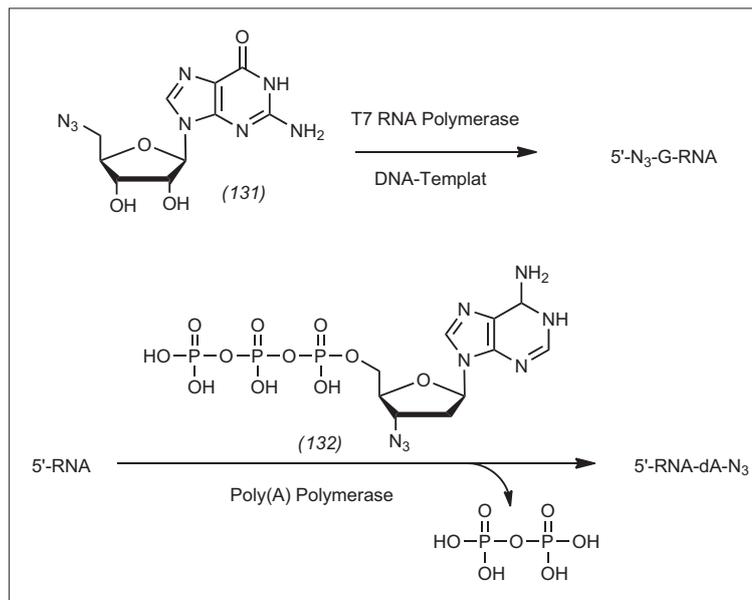


Abb. 62. Einbau von Aziden in RNA.

strahlung eine Quervernetzung erreichen. Eine Klick-Reaktion ist ebenfalls durchführbar, um beispielsweise alternative Farbstoffe zu addieren. Kurz nach der ersten erfolgreichen Klick-Reaktion an RNA steht damit bereits ein beeindruckendes Arsenal an Beispielen für unterschiedliche Anwendungen zur Verfügung.

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

- 139) A. H. El-Sagheer, T. Brown, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2010, 107, 15329–15334.
 140) V. Hong, A. K. Udit, R. A. Evans, M. G. Finn, ChemBioChem 2008, 9, 1481–1486.
 141) E. Paredes, S. R. Das, ChemBioChem 2011, 12, 125–131.
 142) E. Paredes, M. Evans, S. R. Das, Methods 2011, 54, 251–259.
 143) Y. Motorin, J. Burhenne, R. Teimer, K. Koynov, S. Willnow, E. Weinhold, M. Helm, Nucleic Acids Res. 2011, 39, 1943–1952.
 144) S. Kellner, S. Seidu-Larry, J. Burhenne, Y. Motorin, M. Helm, Nucleic Acids Res. 2011, 39, 7348–7360.

Enzymreaktionen

◆ Aldolasen sind für Anwendungen in der synthetischen Chemie bereits etabliert. Ein Nachteil ist allerdings, dass sie häufig Dihydroxyacetonphosphat als Donorsubstrat verwenden. Dihydroxyaceton ist preisgünstiger und wäre aus atomökonomischer Sicht besser geeignet. Clapes und Mitarbeiter zeigten, dass Rhamnulose-1-Phosphat-Aldolase (RhuA) aus *Escherichia coli* Dihydroxyaceton akzeptiert. Durch rationales Design veränderten sie weiterhin die Aminosäuren in der Phosphatbindungstasche des Enzyms. Die daraus hervorgegangene RhuA-N29D-Variante steigert Ausbeute und Reaktionsgeschwindigkeit bei der Umsetzung mit Dihydroxyaceton gegenüber unnatürlichen Substraten wie *N*-Cbz-geschützten Aldehyden um das Doppelte (Abbildung 64a).¹⁴⁵⁾ In einem ähnlichen Ansatz verbesserte die gleiche Gruppe das Akzeptorsubstratspektrum der *D*-Fructose-6-Phosphat-Aldolase (FSA): Die nach der Analyse der Akzeptorbindungstasche des Enzyms eingeführten Mutationen brachten eine Enzymvariante

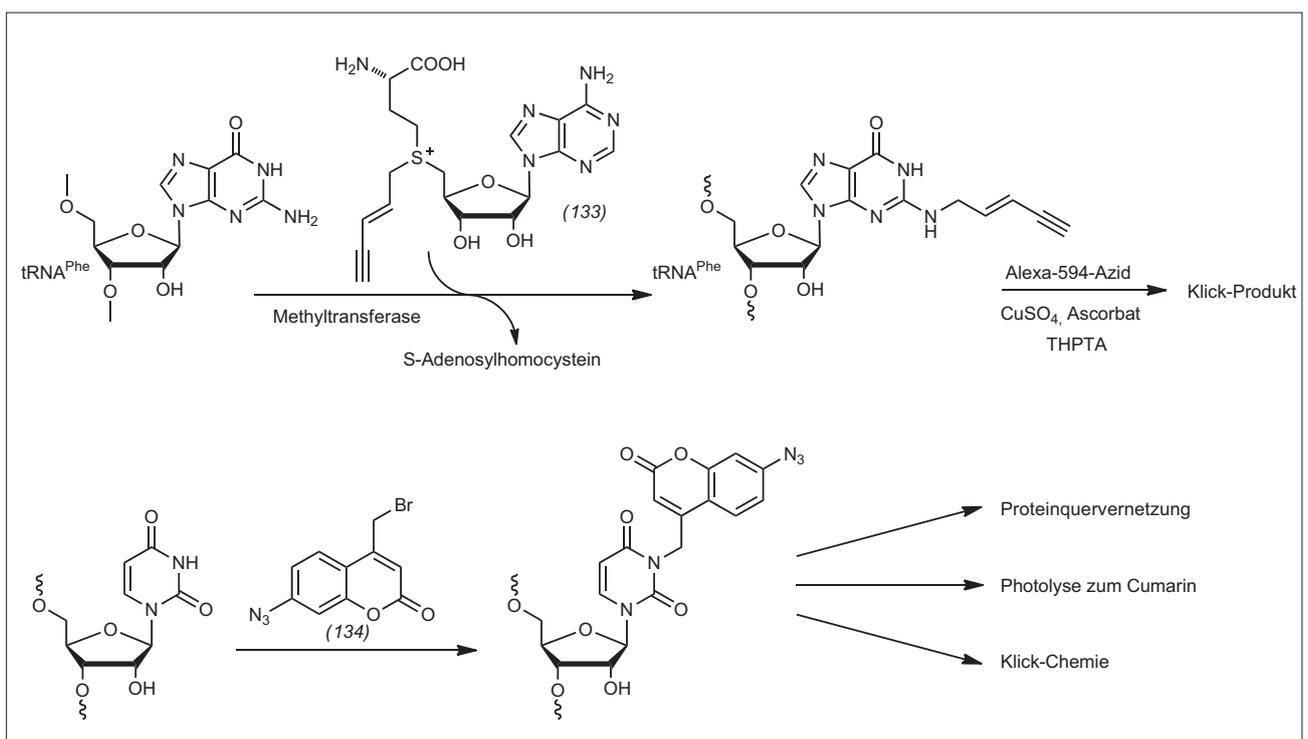


Abb. 63. Nachträgliche Modifikation von RNA durch Klick-Reaktionen.

(FSA-A129S/ A165G) hervor, die das – vom Wildtyp-Enzym nicht akzeptierte – unnatürliche Substrat *N*-Cbz-Alaninal mit hohen Umsätzen von 78 % akzeptiert. So sind Intermediate für die Synthese von Produkten wie Iminocyclitolen zugänglich (Abbildung 64a).¹⁴⁶⁾

Das Interesse an Aldolasen spiegelt sich auch in einer breit angelegten Studie der Gruppen von Sprenger und Fessner wieder. Die Autoren verglichen die Anwendungsmöglichkeiten und Substratspektren von FSA und einer Transaldolase-B-Variante (TalB-F178Y). Als Akzeptorsubstrate dienten Aldehyde mit unterschiedlichen Kettenlängen, Hydroxylierungsgraden und Verzweigungen, als Donorsubstrate Dihydroxyaceton und Desoxyderivate (Abbildung 64b). 22 der möglichen 24 Produkte wurden durch eines oder beide der Enzyme zugänglich. Dabei bevorzugt FSA die desoxygenierten Donorsubstrate, TalB-F178Y dagegen Dihydroxyaceton.¹⁴⁷⁾

Für C-C-bindungsknüpfende Enzyme, deren katalytischer Mechanismus über eine Enolatzwischenstufe verläuft, gibt es bisher nur wenige Beispiele in technischen Anwendungen. Hamed et al. berichteten über das Potenzial von Carboxymethylprolin-Synthasen (Crotonase-Superfamilie) in der stereoselektiven Synthese von *N*-Heterocyclen (Abbildung 65). Die Autoren zeigten, dass sich Diastereomeren-Verhältnis und Umsatzraten durch den Austausch verschiedener Aminosäuren im aktiven Zentrum kontrollieren lassen. So ergab sich für die Variante CarB-M108V ein Diastereomeren-Verhältnis (R:S) von 95:5 und für die Doppelmutante CarB-W79F/M108A ein (R:S) von 11:89. Die molekularen Zusammenhänge zwischen Aminosäureaustausch, der Konfiguration des Enolat-Intermediats und der Konfiguration des Endprodukts sind noch nicht komplett aufgeklärt. Auf jeden Fall zeigen diese Arbeiten, dass diese Enzymklasse ein guter Ausgangspunkt für die Optimierung durch Enzymengi-

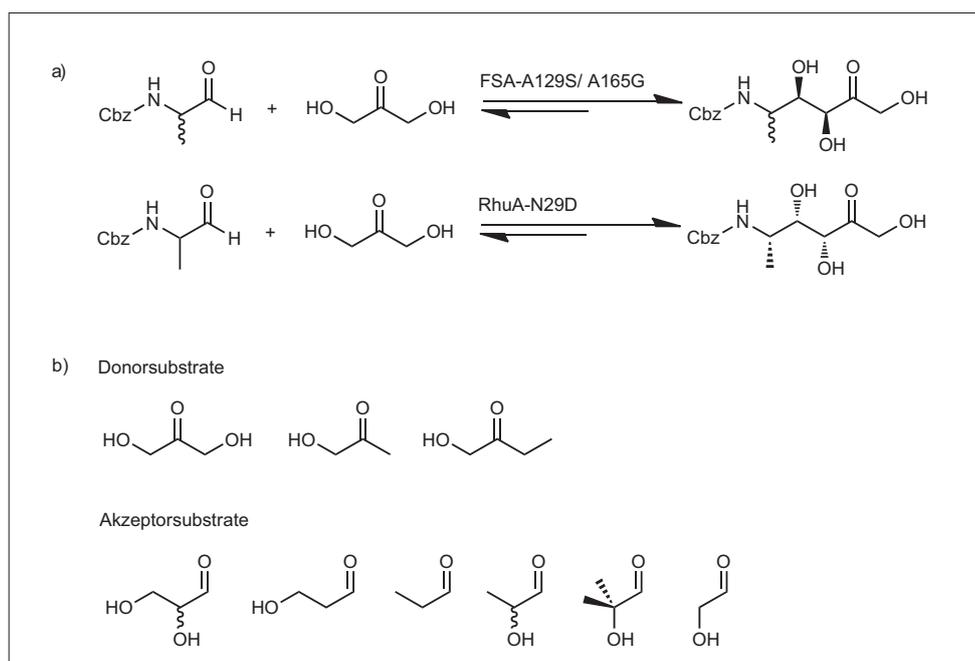


Abb. 64. Aldolase-katalysierte Reaktionen. a) Umsetzung von *N*-Cbz-geschützten Aldehyden mit FSA- und RhuA-Varianten. b) Von Fessner und Sprenger getestete Aldolasesubstrate (FSA = *D*-Fructose-6-Phosphat-Aldolase, RhuA = Rhammucose-1-Phosphat-Aldolase).

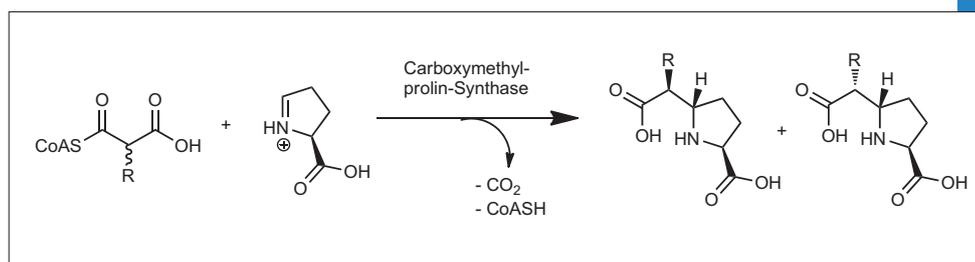


Abb. 65. Synthese von *N*-Heterocyclen. Das Diastereomeren-Verhältnis kann durch die jeweilige Carboxymethylprolin-Synthasevariante gesteuert werden.

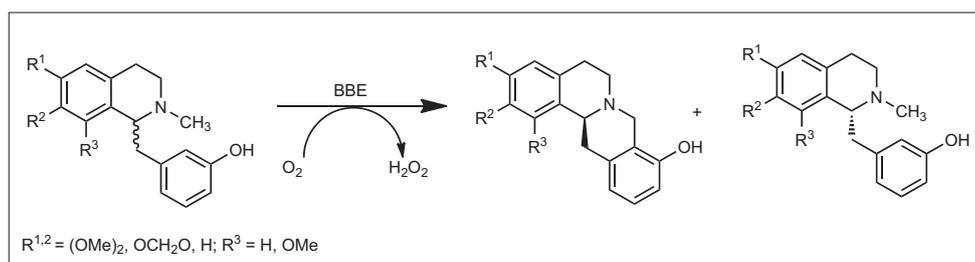


Abb. 66. Oxidative C-C-Kupplung durch das Berberin-Brücken-Enzym (BBE).

neering ist und in Zukunft durchaus einen festen Platz in der Anwendung finden könnte.¹⁴⁸⁾

Das Berberin-Brücken-Enzym (BBE) stammt aus dem Biosyntheseweg von Berberin, einem Alkaloid aus Papaveraceae, und katalysiert eine oxidative C-C-Kupplung (Abbildung 66). Schrittwieser et al. untersuchten das Substratspektrum im Hinblick auf unnatürliche Substrate und, ob sich dieses Enzym für die

präparative Anwendung eignet. Als Oxidationsmittel dient molekularer Sauerstoff, das entstehende Wasserstoffperoxid kann bei größeren Ansätzen durch Katalase aus dem System entfernt werden. BBE ist ausgeprägt selektiv für die jeweiligen *S*-konfigurierten Substrate: Nach der kinetischen Racematspaltung erhält man sowohl das *S*-Enantiomer des Produkts, als auch das verbleibende *R*-Enantiomer des Sub-

strats mit ee-Werten von über 97 % und Ausbeuten bis zu 42 % (Produkt) und 50 % (verbleibendes Substrat). Weiterhin ist das Enzym erstaunlich tolerant gegenüber vielen organischen Lösungsmitteln (sowohl wassermischbar als auch nicht wassermischbar). Die im präparativen Maßstab (500 mg) durchgeführten Reaktionen zeigen, dass BBE ein vielversprechendes Enzym für die stereoselektive Synthese von Alkaloiden ist.¹⁴⁹⁾

Nitrogenasen sind eine Enzymgruppe, deren Potenzial für die chemische Synthese bisher nur im Ansatz sichtbar ist. In der Natur reduzieren sie molekularen Stickstoff zu Ammoniak. Sowohl für die molybdän- als auch für die vanadium-abhängige Variante der Enzyme untersuchten Hu, Lee und Ribbe die Umsetzung von Kohlenstoffdioxid genauer. Die Reaktion zeigt Analogien zum Fischer-Tropsch-Prozess, allerdings benutzt das Enzym Protonen anstelle von molekularem Wasserstoff, um die Ketten zu verlängern. Die Untersuchung der Reaktion und deren Produkte ergab, dass neben den bisher beschriebenen Produkten Ethen, Ethan und Propan auch Propen,

1-Buten und *n*-Butan entstehen. Bis Nitrogenasen auch in technischen Prozessen setzbar sind – zur Kohlenstoffdioxidifizierung und zur Herstellung von Kohlenwasserstoffen – wird aber wohl noch einige Zeit ins Land gehen.¹⁵⁰⁾

Jennifer Andexer, Michael Müller,
Universität Freiburg,
jennifer.andexer@
pharmazie.uni-freiburg.de

- 145) X. Garrahou, J. Joglar, T. Parella, R. Crehuet, J. Bujons, P. Clapés, *Adv. Synth. Catal.* 2011, 353, 89–99.
146) M. Gutierrez, T. Parella, J. Joglar, J. Bujons, P. Clapés, *Chem. Commun.* 2011, 47, 5762–5764.
147) M. Rale, S. Schneider, G. A. Sprenger, A. K. Samland, W.-D. Fessner, *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 2623–2632.
148) R. B. Hamed, J. R. Gomez-Castellanos, A. Thalhammer, D. Harding, C. Ducho, T. D. W. Claridge, C. J. Schofield, *Nat. Chem.* 2011, 3, 365–371.
149) J. H. Schrittwieser, V. Resch, J. H. Sattler, W.-D. Lienhart, K. Durchschein, A. Winkler, K. Gruber, P. Macheroux, W. Kroutil, *Angew. Chem.* 2011, 123, 1100–1103; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 1068–1071.
150) Y. Hu, C. C. Lee, M. W. Ribbe, *Science* 2011, 333, 753–755.

Agrochemie

◆ Die zunehmende Resistenz gegen etablierte Insektizide,¹⁵¹⁾ Herbizide und Fungizide sorgt weiterhin für Bedarf nach neuen Produkten.

In den letzten Jahren gewinnen Herbizidlösungen für den Anbau von Reis an Bedeutung, insbesondere im japanischen Markt. Zunehmend werden auch Resistenzen von Unkräutern, vor allem gegen die im Moment zumeist eingesetzten Sulfonylharnstoffe, beobachtet.

Der Sulfonylharnstoff Propyrisulfuron (135) wurde Ende 2010 von Sumitomo zur Bekämpfung von Hühnerhirse und breitblättrigen Unkräutern in Reis registriert.¹⁵²⁾ Im Februar 2011 kam es auf den Markt.¹⁵³⁾ Der in der 2-Stellung mit Chlor substituierte bicyclische Imidazo[1,2-*b*]pyridazin-Rest von Propyrisulfuron führt zu einem breiten Wirkungsspektrum. Auch einige Unkrautarten, die gegen die meisten anderen Sulfonyl-

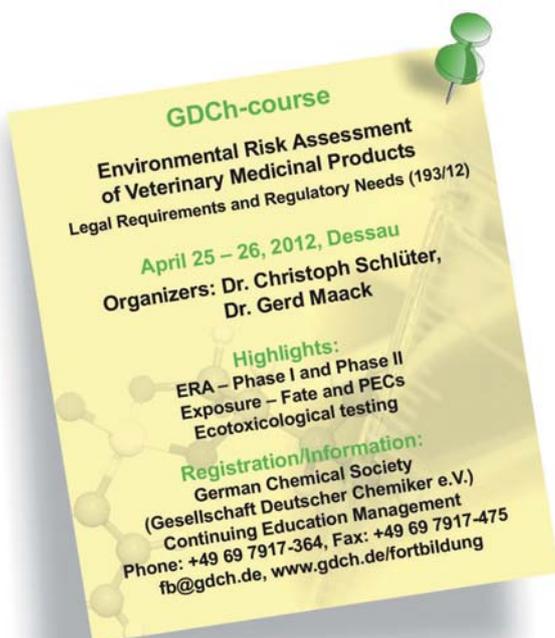
harnstoffe resistent sind, etwa *Schoenoplectus juncooides* (stachelspitzige Teichsimse), bekämpft Propyrisulfuron gut.¹⁵⁴⁾

Nach Halosulfuron und Pyrazosulfuron entwickelt Nissan jetzt einen dritten pyrazolsubstituierten Sulfonylharnstoff zur Anwendung in Reis für den japanischen und südkoreanischen Markt. Das Metazosulfuron (136) soll voraussichtlich im Jahr 2013 eingeführt werden.¹⁵⁵⁾

Weitere viel versprechende neue Reisherbizide mit identischem Wirkmechanismus (ALS-Hemmung) aber mit einer anderen Grundstruktur sind die Sulfonamide. Kumiai ließ bereits im November 2010 den ersten Vertreter dieser Art registrieren. Pyrimisulfan (137) ist ein Breitspektrum-Reisherbizid, das entweder alleine (als Bestpartner) oder in Kombination mit Bayers Fentrazamid (als Yaiba) vermarktet wird.¹⁵⁶⁾ Eine Untersuchung der Strukturbeziehungen dieser Klasse ergab, dass die Difluormethylsulfonamid-Gruppe vorteilhaft ist, um eine starke und breite Unkrautwirkung in Verbindung mit sehr guter Kulturverträglichkeit zu erzielen.¹⁵⁷⁾ Ein Nachfolgeprodukt mit leicht geänderter Struktur ist Triafamon (138), das ebenfalls hochaktiv, sehr selektiv und toxikologisch unbedenklich sein soll.¹⁵⁸⁾ Bayer entwickelt Triafamon derzeit für den Reismarkt; die Markteinführung ist für 2015 angekündigt.¹⁵⁹⁾

Als zweites Produkt vom Strukturtyp der Isoxazoline, neben Pyroxasulfon, entwickelt Kumiai jetzt den Wirkstoff Fenoxasulfon (139), der breitblättrige Unkräuter sowie Hühnerhirse im Reis kontrolliert.¹⁶⁰⁾ Die Isoxazolinderivate gehören zur Gruppe der Biosynthesehemmer von sehr langkettigen Fettsäuren.¹⁶¹⁾

GABA-Inhibitoren mit Isoxazolinstruktur (140) gehören zu den interessantesten neuen Wirkstofftypen der letzten Jahre unter den Insektiziden. Das (*S*)-Enantiomer ist dabei die aktive Komponente.¹⁶²⁾ Es wurden einige chirale



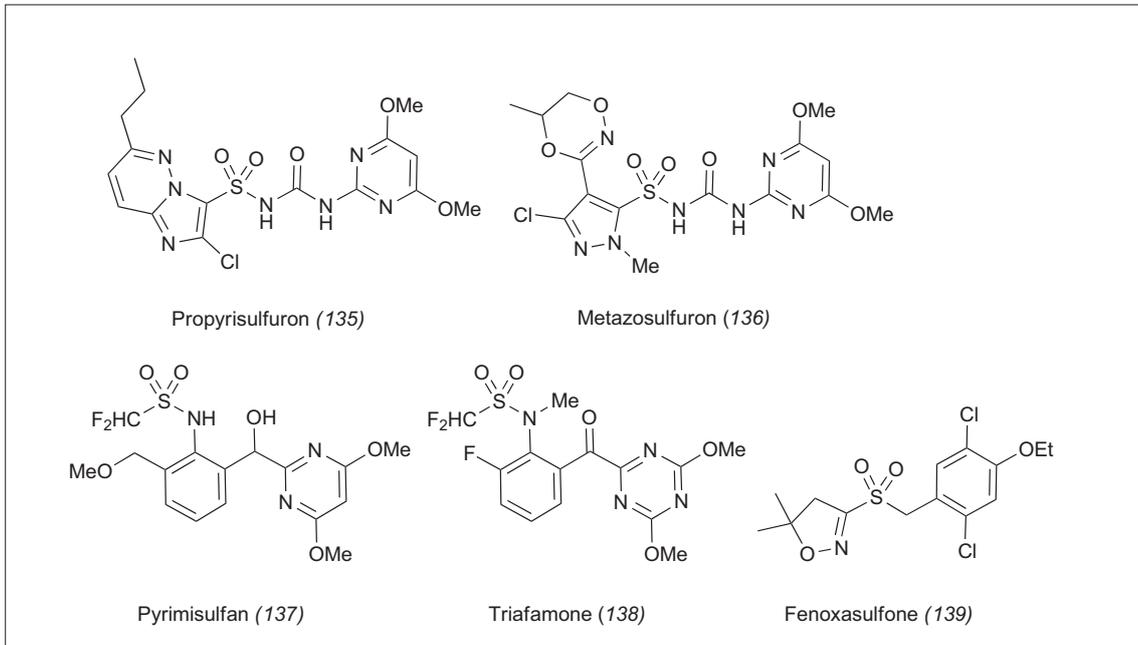


Abb. 67. Neue herbizide Wirkstoffe.

Synthesen für den Isoxazolinbaustein vorgestellt,¹⁶²⁾ wobei die technische Umsetzung schwierig bleibt.

Bayer Crop Science hat mit dem Flupyradifuron¹⁶³⁾ (BYI 02960, Sivanto) (141) ein neues Neonicotinoïd in der fortgeschrittenen Entwicklung. Es kontrolliert saugende Insekten wie Blattläuse, Zikaden oder Blattsauger in Obst-, Gemüse- sowie Flächenkulturen.¹⁶⁴⁾ Die Markteinführung ist für 2014/15 angekündigt.¹⁵⁹⁾

Ein neues insektizides Chinolin mit guter Wirkung gegen Thripse entwickelt Meiji Seika Kaisha unter dem Namen Flometoquin¹⁶³⁾ (ANM-138) (142). Die Stoffklasse geht auf eine Familie von Naturstoffen zurück, die Meiji bereits seit den 1990er Jahren bearbeitet.¹⁶⁵⁾

Mehrere Unternehmen setzten die bereits im Vorjahr beschriebenen intensiven Arbeiten bei den Succinat-Dehydrogenase-Inhibitoren fort. Nachdem im Vorjahr bereits Bixafen von Bayer und Isopyrazam von Syngenta in den Markt eingeführt wurden, folgte nun Sedaxan (143) wiederum von Syngenta.¹⁶⁶⁾ Außerdem erhielt Fluxapyroxad (144) von der BASF die Zulassung in mehreren europäischen Ländern und kam noch 2011 in den Handel.¹⁶⁷⁾ Penflufen (145)

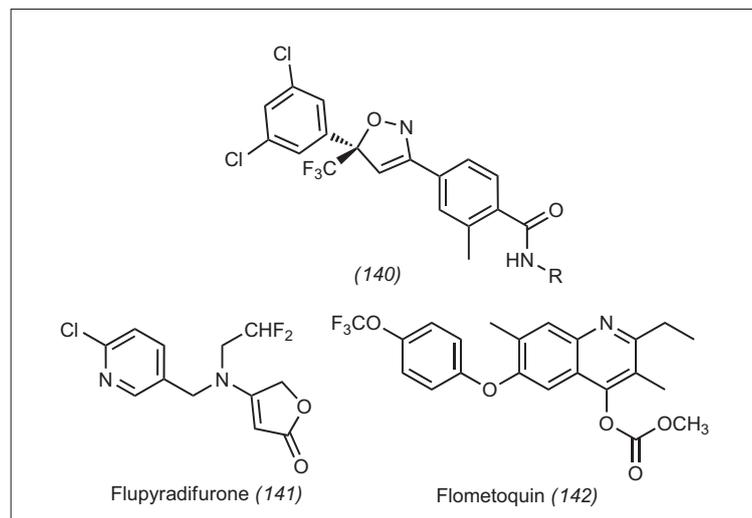


Abb. 68. Neue insektizide Wirkstoffe.

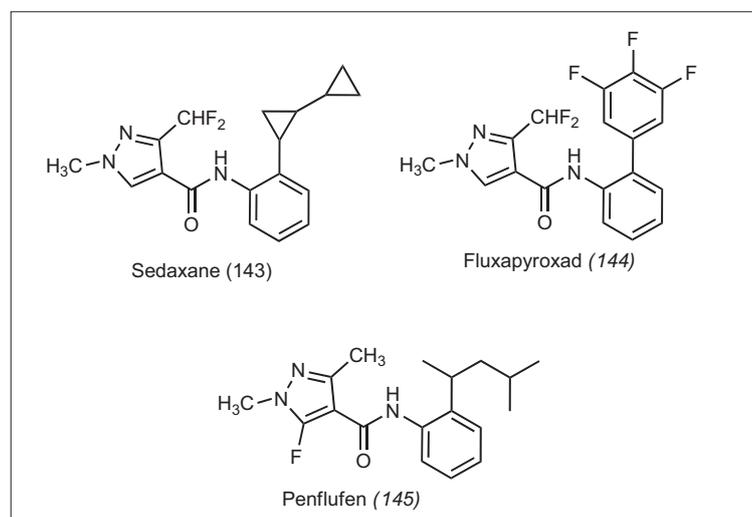


Abb. 69. Neue fungizide Wirkstoffe.

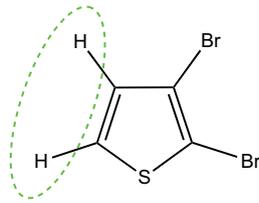
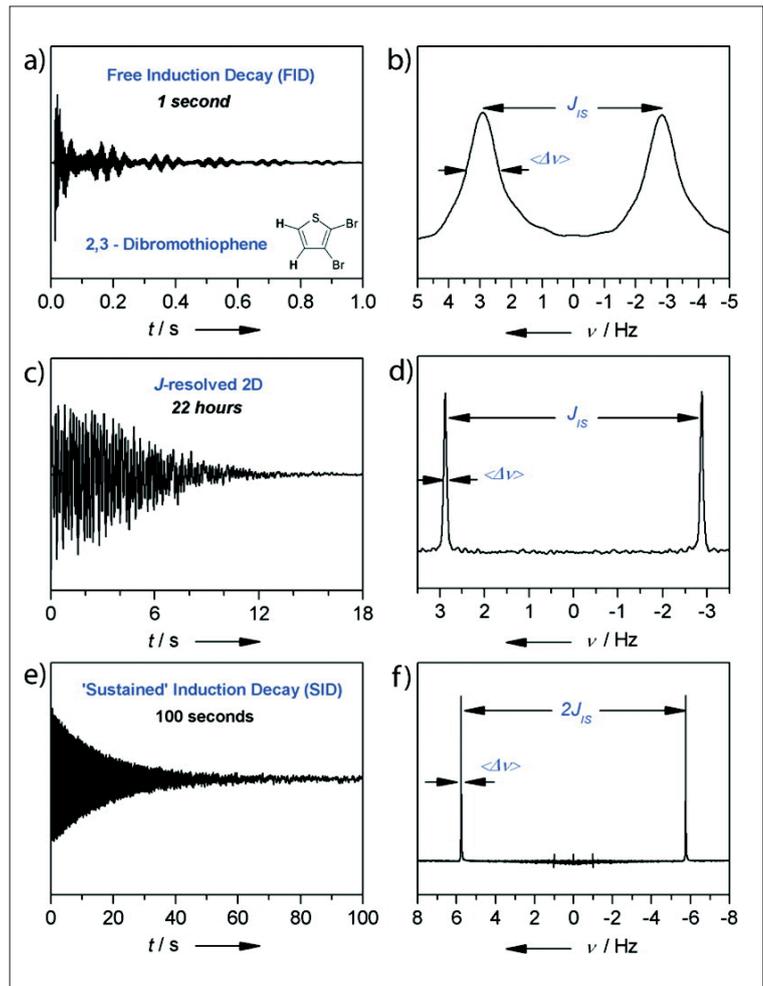


Abb. 70. FID und SID von 2,3-Dibromthiophen (oben) mit ihren jeweiligen fouriertransformierten Spektren. a) Konventioneller FID und b) Spektrum des Dubletts mit Linienbreiten von etwa 1,5 Hz und einer Aufspaltung von $J_{IS} = 5,8$ Hz. c) Realteil der Echoamplitude mit konventioneller J-aufgelöster ^1H -Spektroskopie gemessen. d) Projektion des 2D-Spektrums mit einer Linienbreite von 70 mHz und einer Aufspaltung von $J_{IS} = 5,77$ Hz. e) Dieselben Protonen gemessen als langlebige Kohärenzen: SID gemessen in einem Scan. f) Spektrum des Dubletts mit einer Linienbreite von zirka 16,4 mHz und einer Aufspaltung von $2J_{IS} = 11,5286$ Hz. (Man beachte die extrem unterschiedlichen Messzeiten in a), c) und e).)



von Bayer wurde in Großbritannien erstmals für Kartoffeln zugelassen. Die Verwendung in Getreide, Mais, Soja und weiteren Kulturen ist ebenfalls geplant.¹⁶⁸⁾

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

- 151) BMC Neuroscience 2011, 12, 51
152) AGROW 2011, Nr. 618, Seite 26.
153) Sumitomo Chemical Company, Limited; Annual Report 2011, Seite 7.
154) H. Ikeda, S. Yamato, Y. Kajiwara, T. Nishiyama, T. Tabuchi, Y. Tanaka, Weed Biology and Management 2011, 11, 167–174.
155) AGROW 2011, Nr. 619, Seite 5.
156) AGROW 2011, Nr. 611, Seite 8.
157) T. Yoshimura, Takumi, M. Nakatani, S. Asakura, R. Hanai, M. Hiraoka, S. Kuwahara, J. Pestic. Sci. 2011, 36, 212–220.
158) Q. Wu, Y. Xue, Y. Su, Shijie Nongyao 2011, 33, 22–24.
159) Sandra E. Peterson, Bayer Annual Press Conference 2011, Präsentation Seiten 9, 15.

- 160) www.docin.com/p-210186890.html
161) Y. Tanetani, T. Fujioka, J. Horita, K. Kaku, T. Shimizu, J. Pestic. Sci. 2011, 36, 357–362.
162) a) K. Matoba, H. Kawai, T. Furukawa, A. Kusuda, E. Tokunaga, S. Nakamura, M. Shiro, N. Shibata, Angew. Chem. 2011, 123; Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 5762–5766; b) H. Kawai, K. Tachi, E. Tokunaga, M. Shiro, N. Shibata, Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 7803–7806
163) AGROW 2011, Nr. 621, Seite 29
164) <http://ir4.rutgers.edu/FoodUse/FUWorkshop/2011FUWPpresentations/2011FUWBayer%20BYI-02960.pdf>
165) N. Minowa, K. Imamura, S. Shibahara, Biosci. Biotech. Biochem. 1997, 61, 1213–1215
166) H. Walter, C. Corsi, M. Oostendorp, G. Scalliet, R. Zeun The 242nd ACS meeting, Denver, August 28–September 1, 2011; AGROW 2011, 616, 25
167) J. Dietz, T. Grote, S. Strathmann, The 242nd ACS meeting, Denver, August 28–September 1, 2011; AGROW 2011, 627, 25
168) AGROW 2011, 622, 28

NMR-Spektroskopie

◆ Die Anwendung von Phasenzyklen ist aus der modernen NMR-Spektroskopie nicht mehr wegzudenken. Braun et al. erweiterten diese Technik kürzlich konzeptionell auf kooperierend wirkende Pulse.¹⁶⁹⁾ Mit ihrem neuen COOP-Konzept lassen sich deutlich sauberere Spektren durch die Subtraktion von Pulsartefakten erreichen.

Besonders langlebige Kohärenzen mit hoher Symmetrie in gekoppelten Spinsystemen wurden bereits vor einiger Zeit entdeckt^{170,171)} und seitdem in vielen Anwendungen genutzt. Bornet et al. zeigten nun, dass mit J-artigen Spektren Linienbreiten bis zu 10 mHz möglich sind. Damit lassen sich Kopplungskonstanten mit in der hochauflösenden NMR-Spektroskopie bisher nicht gekannter Genauigkeit detektieren (Abbildung 70).¹⁷²⁾

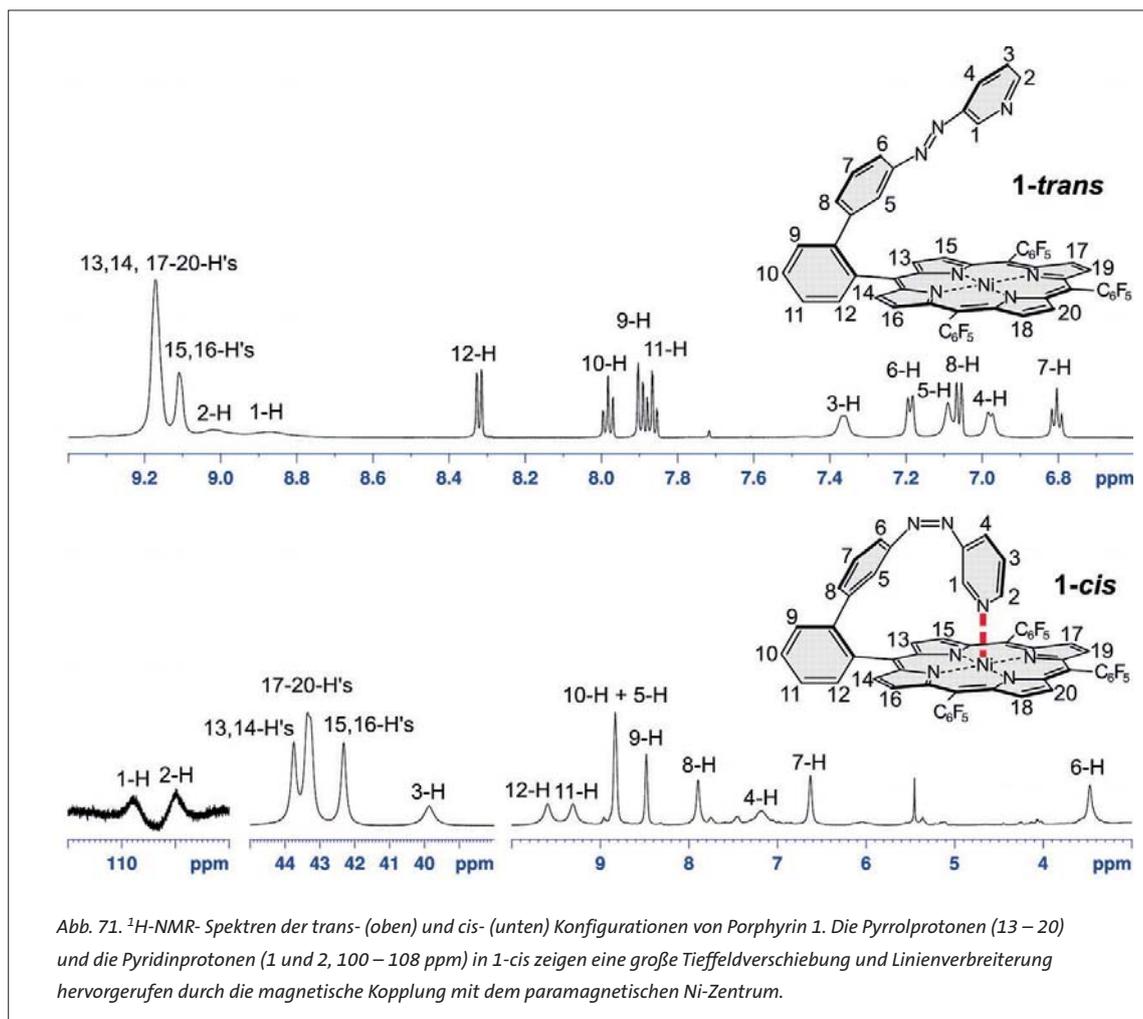


Abb. 71. ^1H -NMR-Spektren der *trans*- (oben) und *cis*- (unten) Konfigurationen von Porphyrin 1. Die Pyrrolprotonen (13–20) und die Pyridinprotonen (1 und 2, 100–108 ppm) in 1-*cis* zeigen eine große Tieffeldverschiebung und Linienverbreiterung hervorgerufen durch die magnetische Kopplung mit dem paramagnetischen Ni-Zentrum.

Auch anisotrope NMR-Parameter, die in gestreckten Gelen oder Flüssigkristallen gemessen werden, zeigen immer deutlicher ihr Potenzial bei der Strukturaufklärung organischer Moleküle. So wurde erstmals mit dipolaren Restkopplungen die Konstitution eines unbekanntes Reaktionsprodukts aufgeklärt;¹⁷³⁾ dies war vorher mit keiner anderen konventionellen analytischen Methode gelungen. Weiterhin wurden diverse Messmethoden für restliche chemische Verschiebungsanisotropien entwickelt und erstmals erfolgreich in der relativen Konfigurationsbestimmung angewandt.¹⁷⁴⁾

Das schnelle und reversible Schalten von para- zu diamagnetischen Zuständen schließlich ist ein lang gehegter Traum in der NMR-Spektroskopie, weil es prinzipiell erlaubt, die Relaxationszeiten innerhalb eines Experimentes zu

steuern. Mit dem von Venkataramani et al. vorgestellten, mit Licht verschiedener Wellenlänge schaltbaren Molekül ist genau dies erstmals möglich geworden (Abbildung 71).¹⁷⁵⁾

Claudia Muhle-Goll, Burkhard Luy
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Claudia.Muhle-Goll@kit.edu
Burkhard.Luy@kit.edu

169) M. Braun, M., S. J. Glaser, J. Magn. Reson. 2011, 207, 114–123.

170) P. Hubler, J. Bargon, S. J. Glaser, J. Chem. Phys. 2000, 113, 2056–2059.

171) M. Carravetta, O. G. Johannessen, M. H. Levitt, Phys. Rev. Lett. 2004, 92, 153003.

172) A. Bornet, S. Jannin, J. A. Konter, P. Haultle, B. van den Brandt, G. Bodenhausen, J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 15644–15649.

173) G. Kummerlöwe, B. Crone, M. Kretschmer, S. F. Kirsch, B. Luy, Angew. Chem. 2011, 123, 2693–2696; Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 2643–2645.

174) F. Hallwass, M. Schmidt, H. Sun, A. Mazur, G. Kummerlöwe, B. Luy, A. Navarro-Vázquez, C. Griesinger, U. M. Reinscheid, Angew. Chem. 2011, 123, 9659–9662; Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 9487–9490.

175) S. Venkataramani, U. Jana, M. Dommaschk, F. D. Sönnichsen, F. Tuczek, R. Herges, Science 2011, 331, 445–448.

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 den Naturstofftotal-synthesen.

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

