

Organische Chemie 2012

Graphene – Nanostrukturen aus DNA-Bausteinen – Tuberkulose-Diagnostik – Pyrrolysin – Fluorierungen – Strukturbilogie mit NMR – Haupt-Effekt

◆ Den Trendbericht Organische Chemie 2012 haben 29 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 Jagd nach immer höherer Effizienz in der organischen Photovoltaik ging auch im letzten Jahr weiter. Hier liefern Bulk-heterojunction-Solarzellen mit (1) als Donor- und PC₇₁BM als Akzeptorkomponente mit durchschnittlich 7,1 % den aktuellen Höchstwert (Abbildung 1).¹⁾ Für weitere Steigerungen wird es nötig sein, neben der Suche nach neuen Materialien andere Phänomene zu nutzen, beispielsweise die Singulett-Spaltung in zwei Triplett-Zustände, um so zwei Ladungsträgerpaare aus einem Photon zu generieren. Untersuchungen an Tetracen-C₆₀-Grenzflächen zeigen,²⁾ dass der Anteil des Zwei-Elektronen-Transfers in diesem System bis zu 40 % beträgt.

Unterschiedliche Konzepte wurden verfolgt, um graphenartige Materialien darzustellen. Während Li und Antonietti eine elegante Methode zur Synthese von Graphenflocken im Größenbereich von 10 bis 100 μm aus billiger und verfügbarer Glucose vorstellten,³⁾ erhielten Müllen und Mitarbeiter strukturell definierte Graphennanobänder⁴⁾ durch Yamamoto-Polymerisation und anschließende Cyclodehydrogenierung des Monomers (2). Die Nanostrukturen zeigen

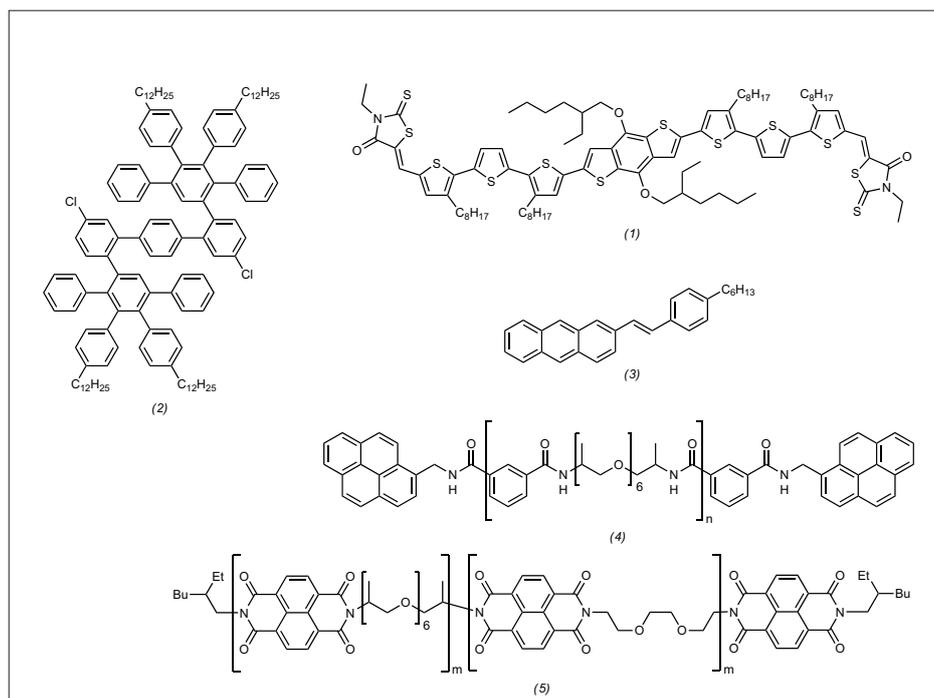


Abb. 1. Neue organische Strukturen für Solarzellen und OLEDs.

langwellige Absorption bis ins nahe Infrarot und kleine optische Bandlücken bis zu 1,12 eV.

Ein weiterer Trend ist, sich normalerweise gegenseitig ausschließende Eigenschaften in einem Material zu optimieren. So zeigt das Anthracen-Derivat (3) sowohl eine starke Emission im Festkörper (Quantenausbeute 70 %) als auch eine hohe Ladungsträgermobilität (bis zu 1,5 cm²·V⁻¹·s⁻² in dünnen Filmen), was Potenzial für Anwendungen als OLEDs bietet.⁵⁾ Nanokompositmaterialien aus den Polymerkomponenten (4) und (5) sowie Cellulose-Nanokristallen⁶⁾ zeigen gute thermische Selbstheilungsfähigkeit bei gleichzeitiger hoher mechanischer Festigkeit. Für Donor-Akzeptor-Systeme wur-

den Konzepte für eine bessere Steuerung ihrer räumlichen Anordnung im Festkörper präsentiert. Das Einbinden solcher Bausteine in ein kovalent-verknüpftes organisches Netzwerk (6) führt zu getrennter D-D- und A-A-Stapelung.⁷⁾ Die erhaltenen Netzwerke weisen effizienten Ladungstransport und Photoleitfähigkeit auf. Cokristallisation des Akzeptors (7) mit dem Donor (8) hingegen führt durch die besondere Kombination von p-p-Wechselwirkungen und Wasserstoffbrücken zu gemischten Stapeln und Ferroelektrizität bei Raumtemperatur.⁸⁾ Extrinsisch poröse Molekülkristalle mit einer außergewöhnlich großen spezifischen Langmuir-Oberfläche von 3020 m²·g⁻¹ entstehen durch Ein-

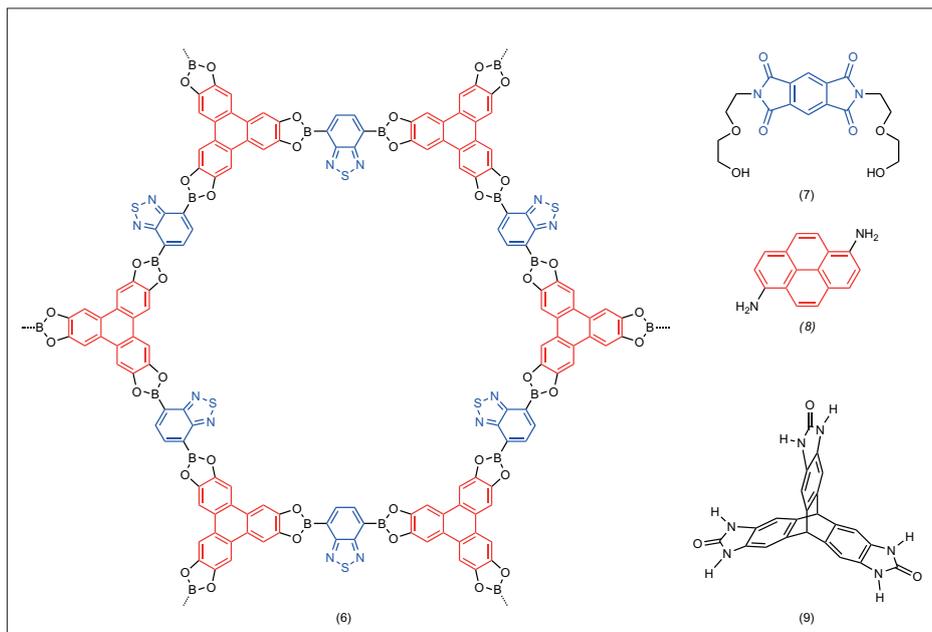


Abb. 2. Neue Netzwerke.

diffundieren von Aceton in eine gesättigte DMSO-Lösung von (9) (Abbildung 2).⁹⁾

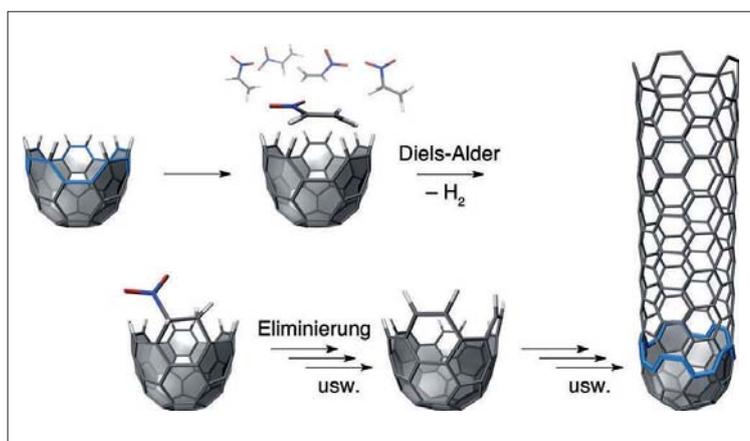
Florian Beuerle
Universität Würzburg
florian.beuerle@uni-wuerzburg.de

- 1) J. Zhou, X. Wan, Y. Liu, Y. Zuo, Z. Li, G. He, G. Long, W. Ni, C. Li, X. Su, Y. Chen, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 16345–16351.
- 2) W.-L. Chan, J. R. Tritsch, X.-Y. Zhu, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 18295–18302.
- 3) X.-H. Li, S. Kurasch, U. Kaiser, M. Antonietti, Angew. Chem. 2012, 124, 9827–9830; Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 9689–9692.
- 4) M. G. Schwab, A. Narita, Y. Hernandez, T. Balandina, K. S. Mali, S. De Feyter, X. Feng, K. Müllen, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 18169–18172.
- 5) A. Dadvand, A. G. Moiseev, K. Sawabe, W.-H. Sun, B. Djukic, I. Chung, T. Takenobu, F. Rosei, D. F. Perepichka, Angew. Chem. 2012, 124, 3903–3907; Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 3837–3841.
- 6) J. Fox, J. J. Wie, B. W. Greenland, S. Burattini, W. Hayes, H. M. Colquhoun, M. E. Mackay, S. J. Rowan, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 5362–5368.
- 7) X. Feng, L. Chen, Y. Honsho, O. Saengsawang, L. Liu, L. Wang, A. Saeki, S. Irle, S. Seki, Y. Dong, D. Jiang, Adv. Mater. 2012, 24, 3026–3031.
- 8) A. S. Tayi, A. K. Shveyd, A. C.-H. Sue, J. M. Szarka, B. S. Rolczynski, D. Cao, T. J. Kennedy, A. A. Sarjeant, C. L. Stern, W. F. Paxton, W. Wu, S. K. Dey, A. C. Fahrenbach, J. R. Guest, H. Mohseni, L. X. Chen, K. L. Wang, J. F. Stoddart, S. I. Stupp, Nature 2012, 488, 485–489.
- 9) M. Mastalerz, I. M. Opper, Angew. Chem. 2012, 124, 5345–5348; Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 5252–5255.

Organische Nanostrukturen

◆ Ein Schwerpunkt der Arbeiten im letzten Jahr waren Synthese und Untersuchung von Strukturen, die Ausschnitte aus dem (defekthaltigen) Graphengitter darstellen.

Scott und Mitarbeiter berichteten über die Synthese der Kappe eines [5,5]-Nanorohrs aus definierten organischen Vorläufern in einer nur dreistufigen Sequenz (Abbildung 3).¹⁰⁾ Diese kann beispielsweise durch Cycloadditionsreaktionen zu einem Nanorohr wachsen. Mehrere Synthesen großer aromatischer Verbindungen mit ungewöhnlichen Eigenschaften wurden

Abb. 3. Synthese einer Kappe des [5,5]-Nanorohrs und vorgeschlagene Verlängerungsmethode durch Diels-Alder-Reaktion.¹³⁾

vorgestellt. Durch Aryl-Aryl-Kupplung gelingt es beispielsweise, gekrümmte Arene ausgehend von Fluoraromaten zu gewinnen.¹¹⁾ Auch die Scholl-Reaktion wurde zur Synthese stark gekrümmter kondensierter Systeme ausgehend von Tribenzotriquinacenen verwendet.¹²⁾

Sanders und Mitarbeitern gelang die stereoselektive Synthese eines Dreifachknotens.¹⁴⁾ Jester et al. berichteten über die hierarchische Selbstorganisation polycyclischer aromatischer Sternmoleküle in Form von hexagonalen Strukturen mit einer Gitterkonstante von 15,5 nm.¹⁵⁾

Weitere Arbeiten umfassten die Erzeugung und Untersuchung chiraler plasmonischer Nanostrukturen aus DNA-Bausteinen,¹⁶⁾ und die kontrollierte Schaltung redoxaktiver, bistabiler Catenane durch die Kombination von Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen mit Radikal-Radikal-Interaktionen.¹⁷⁾

Anke Krueger
Universität Würzburg
anke.krueger@uni-wuerzburg.de

- 10) L. T. Scott, E. A. Jackson, Q. Zhang, B. D. Steinberg, M. Bancu, B. Li, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 107–109.
- 11) K. Y. Amsharov, M. A. Kabdulov, M. Jansen, Angew. Chem. 2012, 124, 4672–4675; Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 4594–4597.
- 12) E. U. Mughal, D. Kuck, Chem. Commun. 2012, 48, 8880–8882.
- 13) S. Schrettl, H. Frauenrath, Angew. Chem. 2012, 124, 6673–6675; Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 6569–6571.

- 14) N. Ponnuswamy, F. B. L. Cougnon, J. M. Clough, G. D. Pantos, J. K. M. Sanders, *Science* 2012, 338, 783–785.
- 15) S.-S. Jester, E. Sigmund, L. M. Röck, S. Höger, *Angew. Chem.* 2012, 124, 8683–8687; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 8555–8559.
- 16) A. Kuzyk, R. Schreiber, Z. Fan, G. Pardatscher, E.-M. Roller, A. Hoegeler, F. C. Simmel, A. O. Govorov, T. Liedl, *Nature* 2012, 483, 311–314.
- 17) Z. Zhu, A. C. Fahrenbach, H. Li, J. C. Barnes, Z. Liu, S. M. Dyar, H. Zhang, J. Lei, R. Carmieli, A. A. Sarjeant, C. L. Stern, M. P. Wasielewski, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 11709–11720.

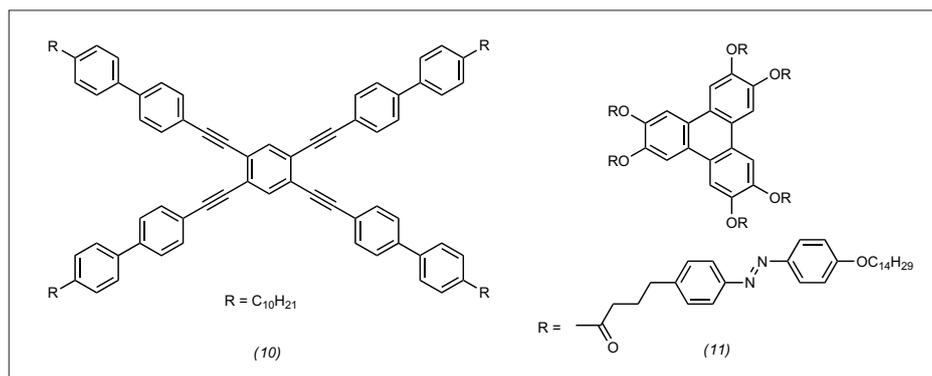


Abb. 4. Nematogen (10) mit theoretisch idealem biaxialen Seitenverhältnis und das komplexe Mesogen (11), dessen Form von einer Scheibe zu einem Stäbchen photochemisch und thermisch schaltbar ist.

Flüssigkristalle

◆ Flüssigkristalline (LC) Eigenschaften zeigen niedermolekulare Verbindungen, Makromoleküle und Kolloide über alle Längenskalen von synthetischen bis hin zu biologischen Materialien wie Zuckeramphiphilen, Oligopeptiden, Proteinen, DNA und Viren. Mit sich ständig verbessernden analytischen Methoden werden daher immer komplexere Mesogene und Mesophasen untersucht. Dieser Beitrag berücksichtigt allerdings nur niedermolekulare Systeme. Zurzeit beschäftigen sich einige Arbeitsgruppen mit der Erforschung von Mesophasen, die LC-Displays beschleunigen. Dazu gehören die biaxial nematische Phase, die beispielsweise durch ein X-förmiges Mesogen (10) mit optimalen Seitenverhältnissen verwirklicht wurde (Abbildung 4)¹⁸⁾ und die Blaue Phase, die durch Beimischung von biaxialen Molekülen stabilisiert wurde.¹⁹⁾

Neben der Jagd nach ungewöhnlichen Phasen, werden zunehmend komplexere Mesogene untersucht. Ein Beispiel hierfür ist Verbindung (11), die ein Triphenylen mit sechs Azobenzol-Mesogenen über Spacer verbindet (Abbildung 4).²⁰⁾ Dieses kann Scheiben- oder Stäbchenform annehmen, die sich thermisch bzw. photochemisch ineinander umwandeln. Dabei ändern sich auch die entsprechenden Mesophasen von kolumnar zu smektisch.

Ein intensiv bearbeitetes Teilgebiet beschäftigt sich mit Mesogenen und der Optimierung ihrer optoelektronischen Eigenschaften für

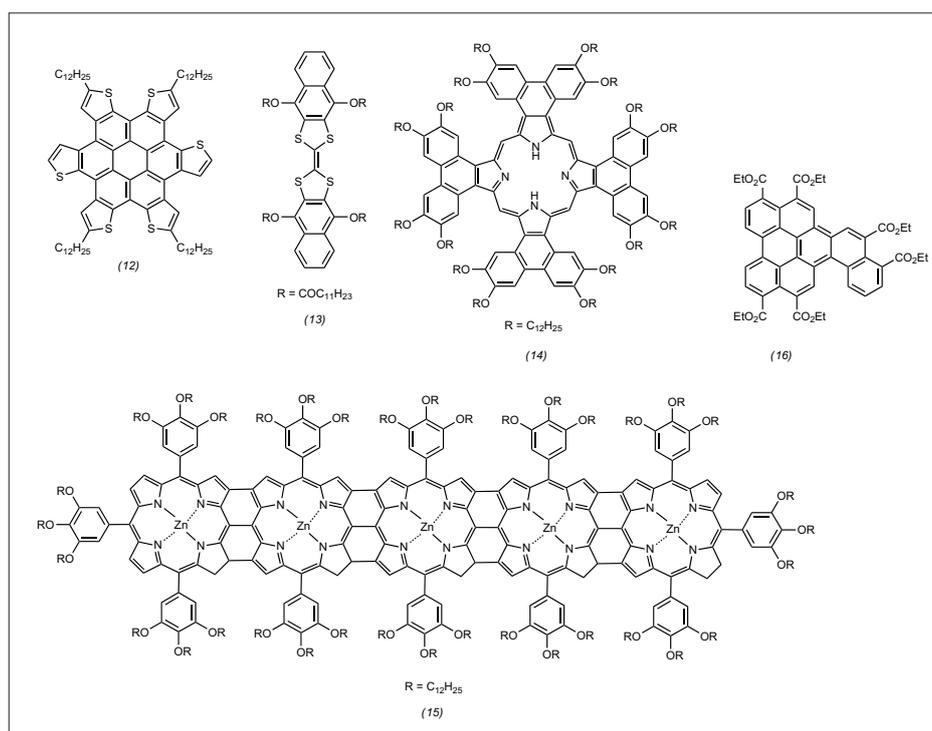


Abb. 5. Beispiele von Mesogenen (12–16) für die organische Elektronik. Die sanidische Verbindung (13) aggregiert in der seltenen lamellar kolumnaren Phase. Bock's Mesogen (16) mit einer nicht planaren scheibenförmigen Molekülstruktur bildet stabile kolumnare Mesophasen bei Raumtemperatur.

Anwendungen in der organischen Elektronik. Dazu gehören insbesondere ausgedehnte π -Systeme wie die neuen Hexathienocoronene (12),²¹⁾ das Naphtho-anellierte Tetrathiafulvalen (13),²²⁾ das Tetraphenylantroporphyrin (14)²³⁾ und das Metalloporphyrin-pentamer (15) (Abbildung 5).²⁴⁾ Das außergewöhnliche sanidische (brettförmige) Mesogen (13) zeigt eine eher seltene lamellar kolumnare Ordnung in der Mesophase (Col_L) mit relativ hoher Ladungsträgerbeweglichkeit. Bock et al. demonstrierten, dass geschicktes Moleküldesign,

unter Nutzung von Atropisomerie mit niedriger Aktivierungsbarriere, die Zahl der aliphatischen Ketten für das Generieren von kolumnaren Mesophasen reduzieren kann.²⁵⁾ Damit wird es möglich, dünne, orientierte Filme aus Mesogen (16) auch durch Gasphasenabscheidung auf Oberflächen aufzubringen. Gerts et al. zeigten für Phthalocyanin-Mesogene, dass sich die Struktur an Grenzflächen von der Volumenphase unterscheidet.²⁶⁾ Solche Kenntnisse sind bedeutend für die Anwendung der Materialien in der organischen Elektronik. Xu und

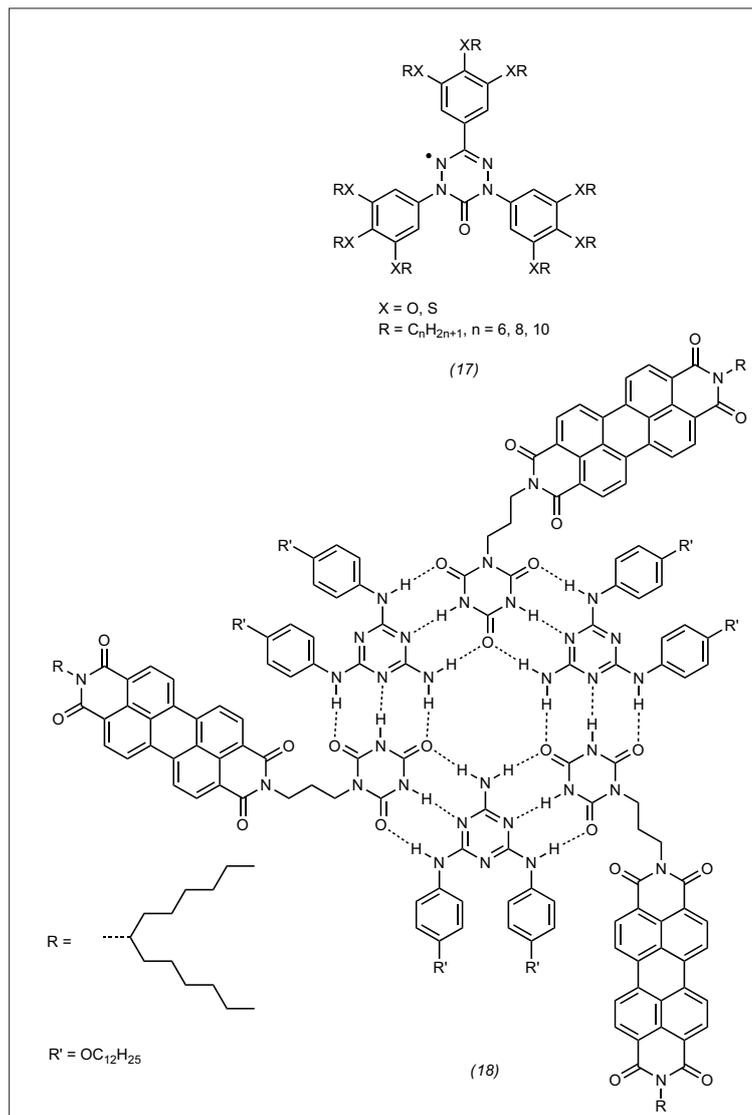


Abb. 6. Kaszynski's 6-Oxoverdazyl-Stern (17) ist ein stabiles radikalische Mesogen. Das supramolekulare Mesogen mit Perylenbisimid-Chromophoren (18) aggregiert in einer lyotropen, kolumnaren Mesophase in organischen Lösungsmitteln.

Gao erzeugten Graphenoxid mit einer engen Größenverteilung, das als wässrige Dispersionen einen kolloiden Flüssigkristall bildet, dessen Modell einer chiralen TGB-Phase ähnelt.²⁷⁾ Durch Verspinnen dieses LC-Materials und anschließender Reduktion entstehen neuartige Graphenfasern.

Zu den nicht konventionellen Flüssigkristallverbindungen zählen Sternmesogene, die mit funktionellen Armen und Kernbausteinen vielfältig weiterentwickelt wurden – darunter auch das stabile Radikal 6-Oxoverdazyl (17), das neben interessanten optoelektronischen auch thermochrome Eigenschaften besitzt (Abbildung 6).²⁸⁾ Yagai et al.

untersuchten schließlich supramolekulare Mesogene aus perylenbisimidsubstituierter Isocyanursäure und Melaminuntereinheiten (18).²⁹⁾ Solche Mesogene aggregieren in organischen Lösungsmitteln als wasserstoffbrückenstabilisierte Rosette in einer lyotropen, kolumnaren Mesophase. Beim Temperieren von lösungsmittelfreien, dünnen Filmen mit kolumnarer hexagonaler Struktur findet eine Transformation in eine lamellare kristalline Phase statt, die aus Wasserstoffbrückenbändern mit verbesserten elektronischen Eigenschaften besteht.

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

- 18) H.-H. Chen, H.-A. Lin, Y.-H. Lai, S.-Y. Lin, C.-H. Chiang, H.-F. Hsu, T.-L. Shih, J.-J. Lee, C.-C. Lai, T.-S. Kuo, *Chem. Eur. J.* 2012, 18, 9543 – 9551.
- 19) L. Wang, W. He, X. Xiao, Q. Yang, B. Li, P. Yang, H. Yang, *J. Mater. Chem.* 2012, 22, 2383–2386.
- 20) D. Tanaka, H. Ishiguro, Y. Shimizu, K. Uchida, *J. Mater. Chem.* 2012, 22, 25065–25071.
- 21) L. Chen, S. R. Puniredd, Y.-Z. Tan, M. Baumgarten, U. Zschieschang, V. Enkelmann, W. Pisula, X. Feng, H. Klauk, K. Müllen, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 17869–17872.
- 22) D.-Y. Kim, L. Wang, Y. Cao, X. Yu, S. Z. D. Cheng, S.-W. Kuo, D.-H. Song, S. H. Lee, M.-H. Lee, K.-U. Jeong, *J. Mater. Chem.* 2012, 22, 16382–16389.
- 23) D. Mysliwicz, B. Donnio, P. J. Chmielewski, B. Heinrich, M. Stepień, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 4822–4833.
- 24) S. Tanaka, T. Sakurai, Y. Honsho, A. Saeki, S. Seki, K. Kato, M. Takata, A. Osuka, T. Aida, *Chem. Eur. J.* 2012, 18, 10554 – 10561.
- 25) J. Kelber, M.-F. Achard, F. Durola, H. Bock, *Angew. Chem.* 2012, 124, 5290–5293; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 5200–5203.
- 26) G. Gbabode, N. Dumont, F. Quist, G. Schweicher, A. Moser, P. Viville, R. Lazzaroni, Y. H. Geerts, *Adv. Mater.* 2012, 24, 658–662.
- 27) Z. Xu, C. Gao, *Nat. Commun.* 2011, 2, 571 (1–9).
- 28) A. Jankowiak, D. Pocięcha, H. Monobe, J. Szczytko, P. Kaszyński, *Chem. Commun.* 2012, 48, 7064–7066.
- 29) S. Yagai, M. Usui, T. Seki, H. Murayama, Y. Kikkawa, S. Uemura, T. Karatsu, A. Kitamura, A. Asano, S. Seki, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 7983–7994.

Photochemie

◆ Nachdem in den vergangenen Jahren zahlreiche Studien zeigten, dass Ru- oder Ir-Komplexe nach Anregung durch sichtbares Licht als Katalysatoren für Enelektronenübertragungs(SET)-Reaktionen dienen, offenbaren diese Komplexe neuerdings auch ihr Potenzial als Triplett-Sensibilisatoren. Yoon et al. beschrieben die intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition von Styrolen, beispielsweise (19), in Gegenwart des Ir-Katalysators (21).³⁰⁾ Dabei entsteht diastereoselektiv das Produkt (20), ein Cannabinoide-Vorläufer (Abbildung 7).

Zu den neueren Beobachtungen in der [2+2]-Photocycloaddition

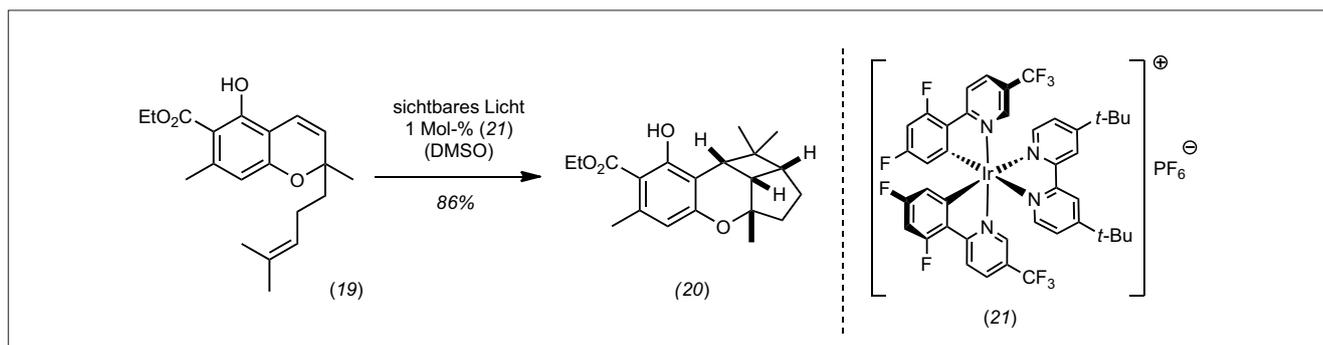


Abb. 7. Photochemische Cyclisierung von Chromen (19).

gehört, dass molekularer Sauerstoff als Redoxkatalysator in der Reaktion von Cumarinen fungiert, z. B. bei der Bildung von (22).³¹⁾ Neu sind außerdem die photochemisch zugänglichen Cyclobutane (23), die nach C-H-Aktivierung an den markierten Positionen hervorragende Vorläufer für natürlich vorkommende Cyclobutanamide sind.³²⁾ Und selbst hoch fluorinierte Olefine gehen eine saubere intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition ein, z. B. zum Produkt (24) (Abbildung 8).³³⁾

Neben den Metallsalzen spielen für den photoinduzierten SET zunehmend Heterogenkatalysatoren³⁴⁾ und Organokatalysatoren eine Rolle. So diente das Acridiniumsalz (27) (Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl) dazu, ein Radikalkation aus dem Alkenol (25) zu erzeugen, so dass unter Umkehrung der üblichen Regioselektivität das anti-Markovnikov-Produkt (26) gebildet wurde (Abbildung 9).³⁵⁾

In der Aromatenphotochemie verdienen die Berichte über eine photoinduzierte Ullmann-Kupplung³⁶⁾ sowie über die photochemische Hydroxylierung von Arylboronsäuren³⁷⁾ besondere Beachtung.

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

- 30) Z. Lu, T. P. Yoon, *Angew. Chem.* 2012, 124, 10475–10478; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 10329–10332.
31) D. P. Kranz, A. G. Griesbeck, R. Alle, R. Perez-Ruiz, J. M. Neudörfl, K. Meerholz, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.* 2012, 124, 6102–6106; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 6000–6004.

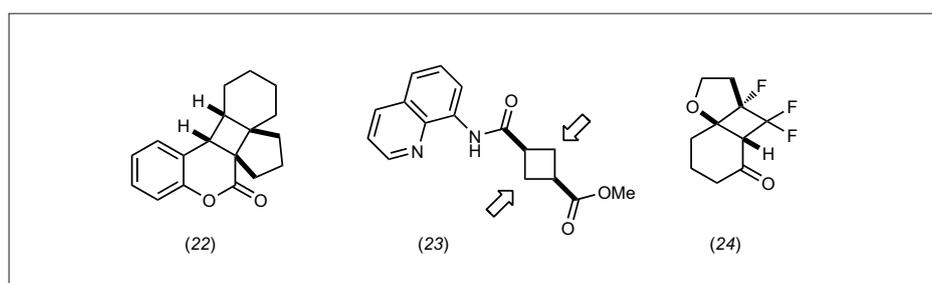


Abb. 8. Produkte von [2+2]-Photocycloadditionen.

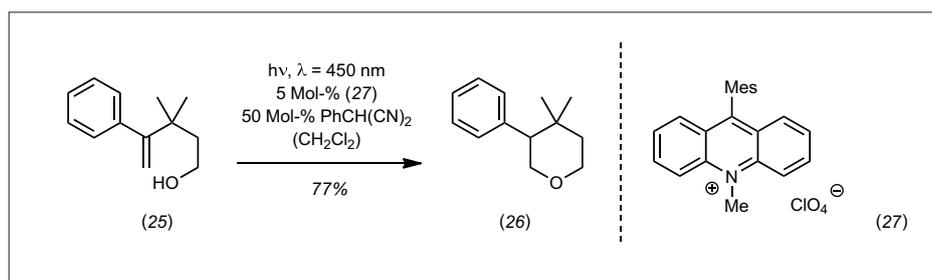


Abb. 9. Anti-Markovnikov-Produkt durch eine Photoreaktion.

- 32) W. R. Gutekunst, R. Gianatassio, P. S. Baran, *Angew. Chem.* 2012, 124, 7625–7628; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 7507–7510.
33) D. A. Fort, T. J. Woltering, M. Nettekoven, H. Knust, T. Bach, *Angew. Chem.* 2012, 124, 10316–10319; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 10169–10172.
34) M. Cherevatskaya, M. Neumann, S. Földner, C. Harlander, S. Kümmel, S. Dankesreiter, A. Pfitzner, K. Zeitler, B. König, *Angew. Chem.* 2012, 124, 4138–4142; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 4062–4066.
35) D. S. Hamilton, D. A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 18577–18580.
36) S. E. Creutz, K. J. Lotito, G. C. Fu, J. C. Peters, *Science* 2012, 338, 647–651.
37) Y.-Q. Zou, J.-R. Chen, X.-P. Liu, L.-Q. Lu, R. L. Davis, K. A. Jørgensen, W.-J. Xiao, *Angew. Chem.* 2012, 124, 808–812; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 784–788.

GDCh-Kurs
Controlling
Kursmodul zum Geprüften Wirtschaftschemiker (GDCh)[®] (884/13)
19. – 20. März 2013, Frankfurt am Main
Leitung: Dr. Uwe Kehrel

Highlights:
Ziele, Aufgaben und Instrumente des Controlling
Kalkulation von Kosten und Preisen
Kostenkontrolle und Kostenmanagement
Bewertung von Investitionen unter Unsicherheit
Strategische Controlling-Instrumente
Wertorientierte Unternehmenssteuerung

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

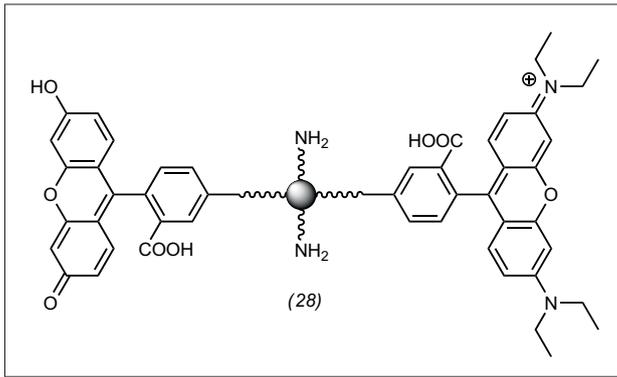


Abb. 10. Mit zwei Fluoreszenzfarbstoffen markierte Kohlenstoffnanopunkte (28) als ratiometrische pH-Sensoren zur Bestimmung des pH-Werts in Zellen.

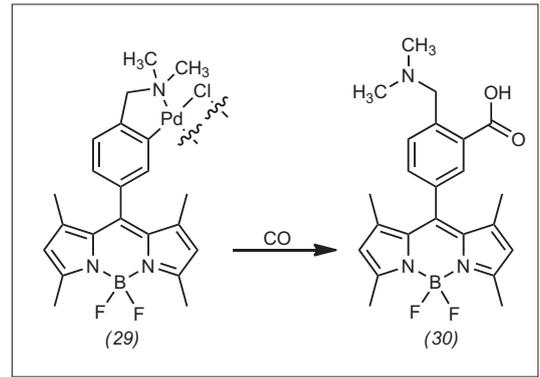


Abb. 11. Selektive Detektion von CO in vivo durch selektive Carbonylierung des dimeren Palladacyclus COP-1 (29) unter Bildung des Fluoreszenzfarbstoffs (30).

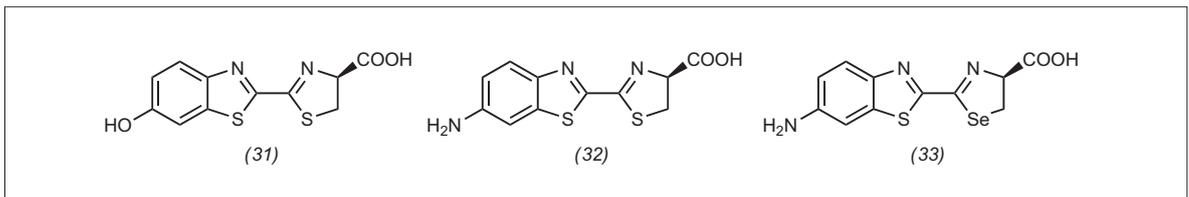


Abb. 12. Aminosele-D-Luciferin (33), dessen Emissionsmaximum mit $\lambda = 600 \text{ nm}$ im Vergleich zu D-Luciferin (31) und Amino-D-Luciferin (32) deutlich rotverschoben ist.

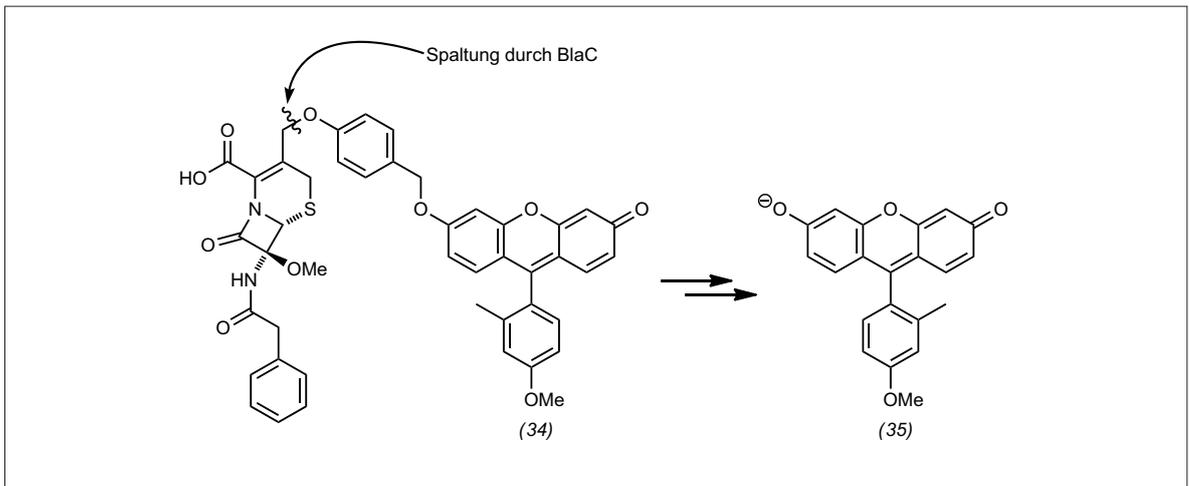


Abb. 13. Grundlage eines Nachweises des Tuberkulose-Erregers ist die Spaltung von (34) durch das Tuberkulose-Enzym BlaC, bei welcher der Fluoreszenzfarbstoff (35) gebildet wird.

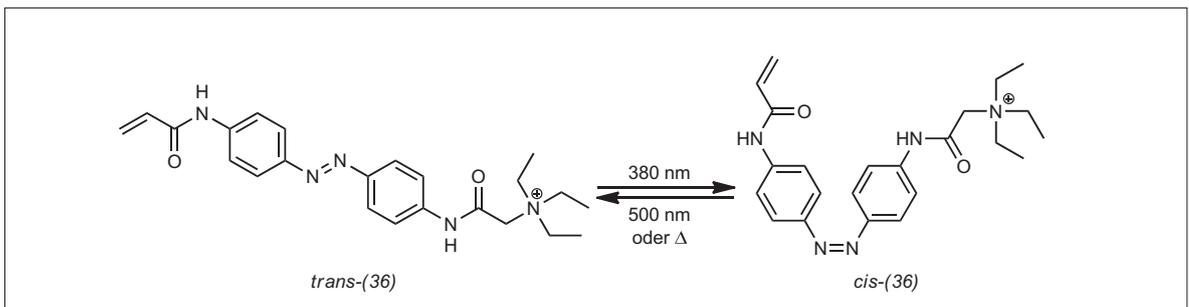


Abb. 14. Photoschaltbares amphiphiles Azobenzol AAQ (36), das die Lichtempfindlichkeit der Retina im Mausmodell wiederherstellt.

Organische Farbstoffe

◆ Besonders aktiv bleibt die Forschung zur Bioanalytik mit Fluoreszenzfarbstoffen. Zu den Highlights zählen der mit zwei verschiedenen Farbstoffen funktionalisierte Carbon Nanodot (28) zur intrazellulären pH-Wert-Messung (Abbildung 10)³⁸⁾ sowie (29), das in Gegenwart von CO den Fluoreszenzfarbstoff (30) bildet (Abbildung 11).³⁹⁾

Erwähnt sei auch das für Biolumineszenz-Bildgebungsstudien interessante Selenanalogon (33) des Amino-D-Luciferins (32), das von der Glühwürmchen-Luciferase als Substrat akzeptiert wird und das bei $\lambda = 600$ nm emittiert (Abbildung 12).⁴⁰⁾

Als ein großer Schritt nach vorn für die Tuberkulosediagnose könnten sich (34) erweisen. BlaC, ein Enzym aus *Mycobacterium tuberculosis*, spaltet (34) und setzt dabei den grün fluoreszierenden Farbstoff (35) frei (Abbildung 13).⁴¹⁾

Möglicherweise wegweisend für eine Therapie verschiedener Formen der Erblindung könnte das photoschaltbare amphiphile Azobenzol AAQ (36) sein: Mit dem Molekül, das bei Bestrahlung von der *trans*- in die *cis*-Form isomerisiert, kann man die Lichtempfindlichkeit der Retina bestimmter blinder Mäuse wiederherstellen (Abbildung 14).⁴²⁾

Auch im letzten Jahr spielte der Nachweis von Nervengasen eine wichtige Rolle. Mit einem aus 16 Farbstoffen aufgebauten kolorimetrischen Array lassen sich Organophosphorverbindungen, darunter

Sarin, Soman und Tabun, auf einfache Weise voneinander unterscheiden.⁴³⁾ Mit einer neuen TOF-SIMS-basierten Technik gelingt es, den chemischen Fingerabdruck saurer Farbstoffe von Nylonfasern zu nehmen. Anwendungen dieser weitgehend zerstörungsfrei arbeitenden Methode in der Forensik liegen auf der Hand.⁴⁴⁾

Schließlich ein Highlight aus den Materialwissenschaften: Zur Visualisierung des Magnetfelds ferromagnetischer Nanostrukturen eignet sich (37), dessen Fluoreszenzintensität von der Magnetfeldstärke abhängt (Abbildung 15).⁴⁵⁾

Uwe Beifuss

Universität Hohenheim

ubeifuss@uni-hohenheim.de

38) W. Shi, X. Li, H. Ma, *Angew. Chem.* 2012, 124, 6538–6541; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 6432–6435.

39) B. W. Michel, A. R. Lippert, C. J. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 15668–15671.

40) N. R. Conley, A. Dragulescu-Andrasi, J. Rao, W. E. Moerner, *Angew. Chem.* 2012, 124, 3406–3409; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 3350–3353.

41) H. Xie, J. Mire, Y. Kong, M. Chang, H. A. Hassounah, C. N. Thornton, J. C. Sacchetti, J. D. Cirillo, J. Rao, *Nat. Chem.* 2012, 4, 802–809.

42) A. Polosukhina, J. Litt, I. Tochitsky, J. Nemargut, Y. Sychev, I. De Kouchkovsky, T. Huang, K. Borges, D. Trauner, R. N. Van Gelder, R. H. Kramer, *Neuron* 2012, 75, 271–282.

43) K. Chulvi, P. Gaviña, A. M. Costero, S. Gil, M. Parra, R. Gotor, S. Royo, R. Martínez-Mañez, F. Sancenón, J.-L. Vivancos, *Chem. Commun.* 2012, 48, 10105–10107.

44) C. Zhou, M. Li, R. Garcia, A. Crawford, K. Beck, D. Hinks, D. P. Griffis, *Anal. Chem.* 2012, 84, 10085–10090.

45) H. Lee, N. Yang, A. E. Cohen, *Nano Lett.* 2012, 11, 5367–5372.

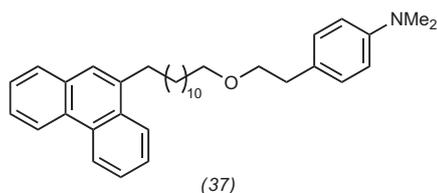
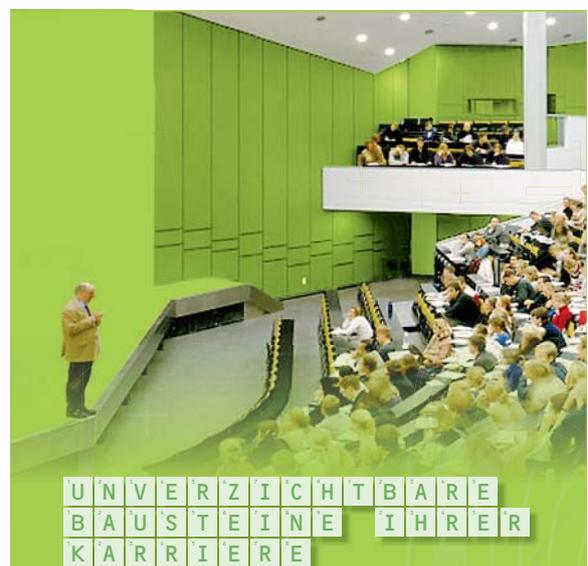


Abb. 15. Mit dem Sensor (37) aus Phenanthren und *N,N*-Dimethylanilin, die über einen Spacer miteinander verbunden sind, lässt sich die Magnetfeldstärke um Nanopartikel herum untersuchen.



Workshops Information

Strategie Forschung Karriereservice

Kolloquien Netzwerke

Konzepte Perspektiven Wissen

Jobbörse Impulse Beratung

International Tagungen

Wissen Karriereservice Kolloquien

Beratung Fortbildung

Kurse Workshops Inform

Forschung Karriereservice

Beratung Kurse Konzepte W

Fortbildung Netzwerk Tagungen Kolloquien

Diskussion Jobbörse

GDCh

Gesellschaft
Deutscher Chemiker e.V.
Postfach 90 04 40
60444 Frankfurt am Main

Telefon: 069 7917-0
Fax: 069 7917-232
E-mail: gdch@gdch.de

www.gdch.de

Heterocyclen

◆ Im Jahr 2012 kam neuen Aufbaureaktionen und Transformationen des Indols eine besondere Bedeutung zu. Die Kombination aus der Ugi-Vierkomponenten-Kondensation und einer goldkatalysierten Cycloisomerisierung baut komplexe Molekülgerüste wie pyrrolidinonanellierte Spiroindoline und Indoloazocine auf kürzestem Weg auf (Abbildung 16).^{46,47} Auf konzeptionell gleiche Weise gelang

goldkatalysiert die Synthese von Pyrrolopyridinonen und platinkatalysiert der Aufbau von Pyrroloazepinonen.⁴⁸ Außerdem wurde eine neuartige Indolsynthese unter sequenzieller C-N- und C-C-Bindungsknüpfung als Pd-katalysierte Dreikomponentenreaktion konzipiert (Abbildung 17).⁴⁹

Cho und Mitarbeiter realisierten eine Dominosequenz aus intramolekularer Fischer-Indol-Synthese und der Claisen-artigen [3,3]-sigmatropen Umlagerung

des Indolophan-Intermediats als Zugang zu tricyclischen Benzo[*cd*]indolen. Sie positionierten dazu eine *para*-ständige allylische Seitenkette mit terminaler Acetalfunktion an einem Arylhydrazin (Abbildung 18).⁵⁰

Unter den elektronisch aktiven Systemen wurden 4*H*-Dithieno[2,3-*b*:3',2'-*e*][1,4]thiazine, eine neue Klasse heterocyclischer Donoren, über DFT-Rechnungen als elektronenreichere, reversibel oxidierbare Strukturverwandte der Pheno-

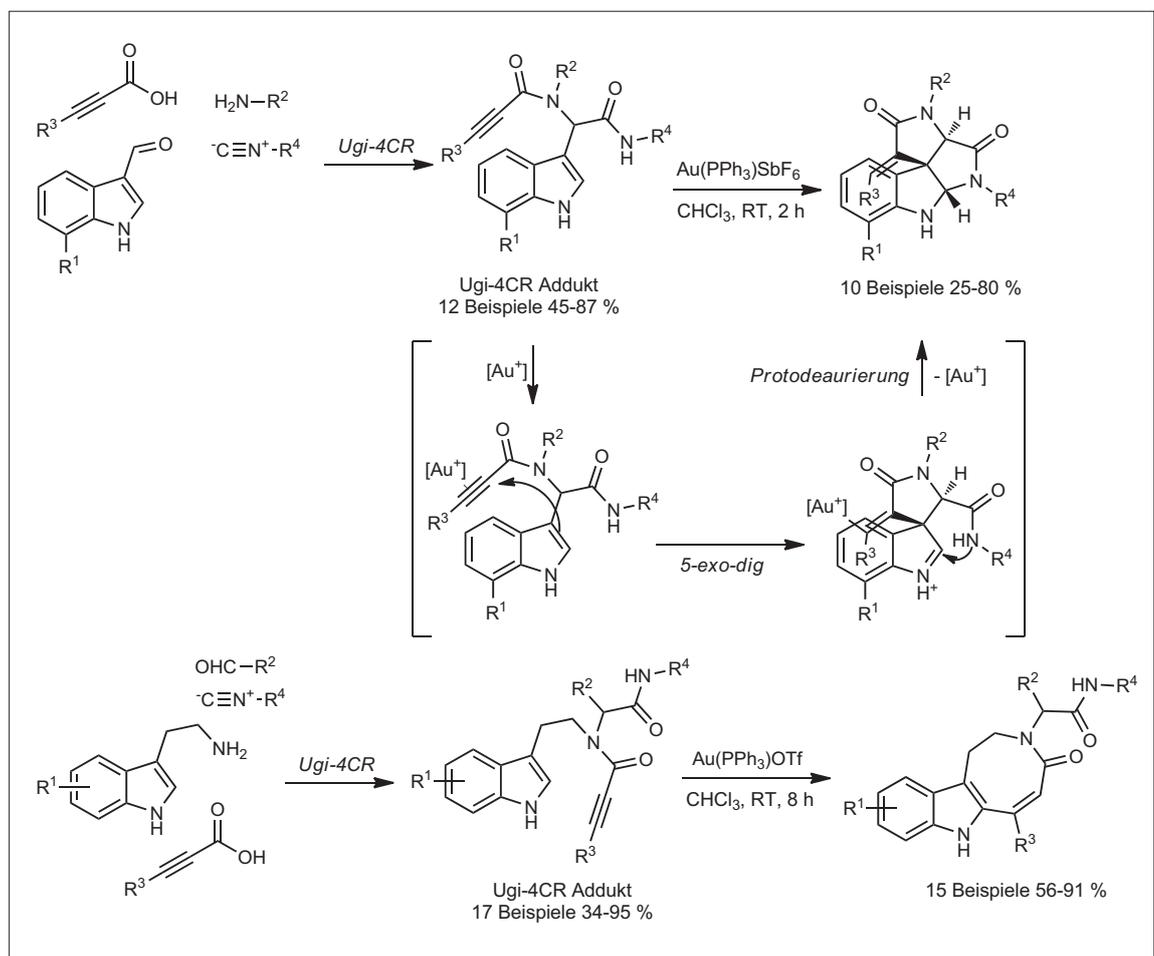


Abb. 16. Zweistufige Synthesen von pyrrolidinonanellierten Spiroindolinen und Indoloazocinen über die Ugi-Vierkomponenten-Reaktion und nachfolgende goldkatalysierte Dominocycloisomerisierungen.

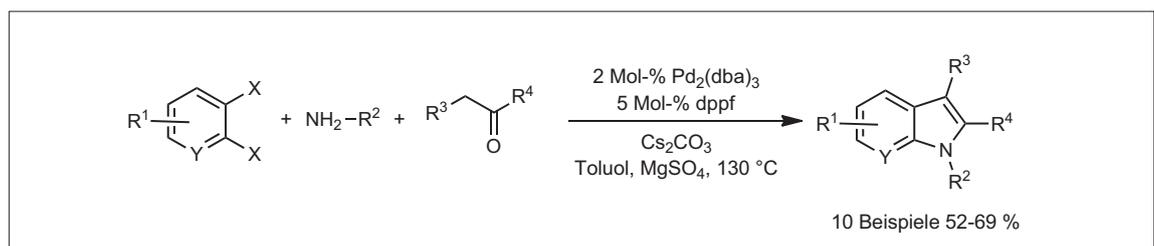


Abb. 17. Pd-katalysierte Dreikomponenten-Indolsynthese.

thiazine identifiziert. Über eine inter- und intramolekulare palladiumkatalysierte Aminierung waren sie modular und in guten Ausbeuten herstellbar (Abbildung 19).⁵¹⁾

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

46) S. G. Modha, A. Kumar, D. D. Vachhani, J. Jacobs, S. K. Sharma, V. S. Parmar, L. Van Meervelt, E. V. Van der Eycken, *Angew. Chem.* 2012, 124, 9710-9713. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 9572-9575.

47) S. G. Modha, D. D. Vachhani, J. Jacobs, L. Van Meervelt, E. V. Van der Eycken, *Chem. Commun.* 2012, 48, 6550-6552.

48) S. G. Modha, A. Kumar, D. D. Vachhani, S. K. Sharma, V. S. Parmar, E. V. Van der Eycken, *Chem. Commun.* 2012, 48, 10916-10918.

49) J. M. Knapp, J. S. Zhu, D. J. Tantillo, M. J. Kurth, *Angew. Chem.* 2012, 124, 10740-10743; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 10588-10591.

50) I.-K. Park, J. Park, C.-G. Cho, *Angew. Chem.* 2012, 124, 2546-2549; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 2496-2499.

51) C. Dostert, C. Wanstrath, W. Frank, T. J. J. Müller, *Chem. Commun.* 2012, 48, 7271-7273.

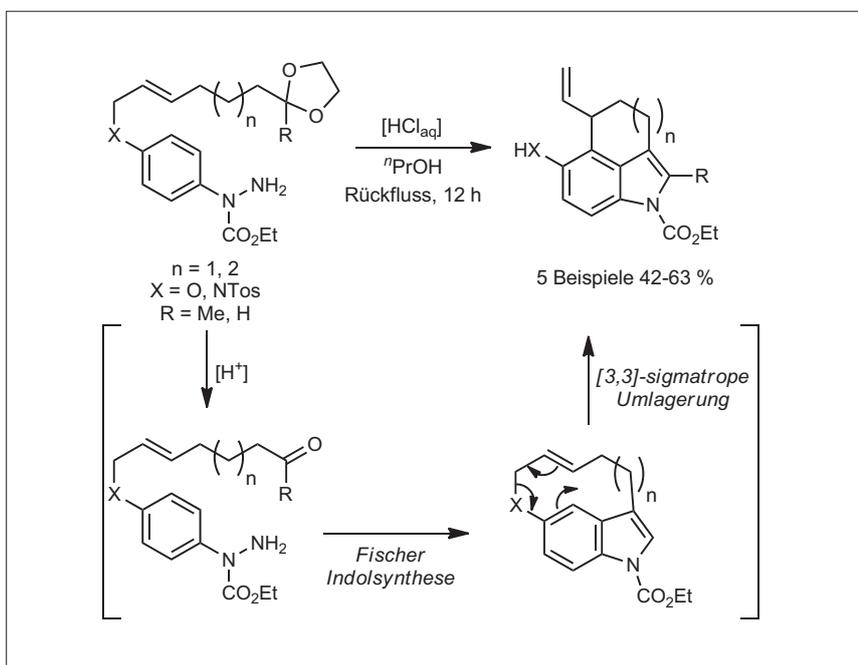


Abb. 18. Domino-Fischer-Indolsynthese-Claisen-Umlagerung zu tricyclischen Benzo[cd]indolen.

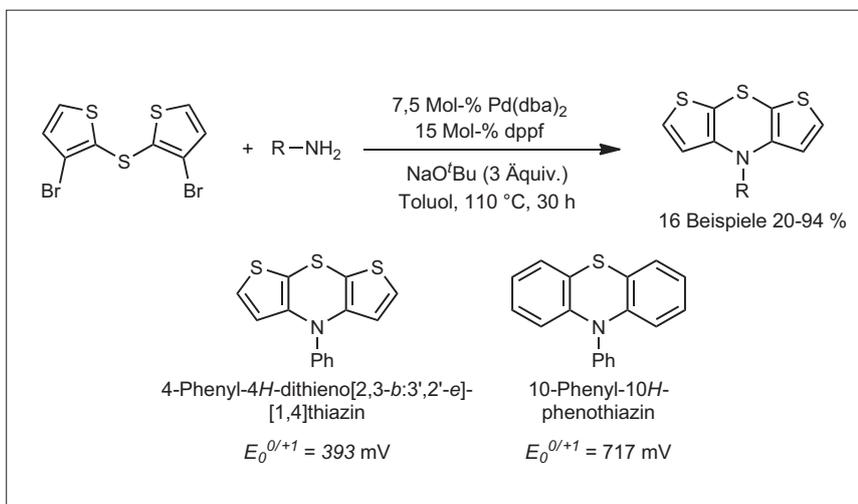


Abb. 19. Eintopfsynthese von 4H-Dithieno[2,3-b:3',2'-e][1,4]thiazinen, einer neuen Klasse reversibel oxidierbarer Donorsysteme.

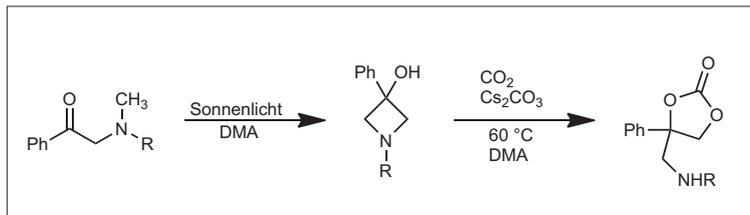
Green Chemistry

◆ Nachdem 2011 als „das Jahr der CO₂-Veredelung“ gefeiert wurde, ist dieser Trend 2012 zurückgegangen. Vermutlich ist mittlerweile klar geworden, dass sich das Problem des Klimawandels durch CO₂-Funktionalisierung nicht lösen lassen wird.⁵²⁾ Zwei herausragende Arbeiten sind dennoch zu erwähnen: Murakami und Mitarbeiter stellten eine Methode vor, CO₂ mit Sonnenlicht in α -Aminoketone einzubauen (Abbildung 20, S. 274).⁵³⁾ Leitner und Klankermeyer berichteten zudem über die erste direkte Hydrierung von CO₂ zu Methanol, für die nur ein einziger homogener Ruthenium-Phosphin-Komplex als Katalysator benötigt wird – eine Dream Reaction wird wahr.⁵⁴⁾

Leitthema des Jahres 2012 war die Umsetzung von Biomasse in Grund- und Feinchemikalien. So wurde beispielsweise über die Entwicklung eines ligninbasierten thermoplastischen Polymers berichtet.⁵⁵⁾ Zudem wurde Biomasse mit neuartigen Lösungsmitteln umgesetzt, die wiederum aus Lignin hergestellt wurden.⁵⁶⁾

Abu-Omar et al. stellten neue Möglichkeiten vor, Glycerin zu Biodiesel-Beimischungen umzusetzen.⁵⁷⁾ Auf diese Weise wäre es möglich, einen großen Teil des bei der Biodieselproduktion anfallenden, aber nicht benötigten Glycerins sinnvoll zu nutzen.

Auch ionische Flüssigkeiten – über die Nachhaltigkeit dieser Lösungsmittelklasse wird nach wie vor gestritten – spielen eine immer größer werdende Rolle bei der Verwertung von Biomasse. Teixeira stellte eine effiziente Möglichkeit vor, Algen als Rohstoff für die Produktion von Grundchemikalien einzusetzen.⁵⁸⁾ Einfache imidazoliumbasierte ionische Flüssigkeiten machen es möglich, die Zellwände von Algen energieeffizient abzubauen und diese damit als Biorohstoff zu nutzen. Die entscheidenden Reaktionsmechanismen gleichen hier denen, die auch bei der Auflösung von Cellulose in ionischen Flüssigkeiten eine Rolle spielen. →

Abb. 20. Einbau von CO₂ in α -Aminoketone durch Sonnenlicht (DMA = *N,N*-Dimethylacetamid).

Schließlich spielt Isosorbid, das aus Glucose und damit letztlich aus Cellulose zugänglich ist, als Plattformchemikalie eine zunehmend große Rolle. Palkovits und Rose berichten über die Chancen, die sich beispielsweise für nachhaltige Lösungsmittel, Treibstoffe oder Waschmittel auftun.⁵⁹⁾

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

- 52) M. Peters, B. Köhler, W. Kuckshinrichs, W. Leitner, P. Markewitz, T. E. Müller, *ChemSusChem* 2011, 4, 1216–1240.
53) N. Ishida, Y. Shimamoto, M. Murakami, *Angew. Chem.* 2012, 124,

- 11920–11922; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 11750–11752.
54) S. Wesselbaum, T. vom Stein, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem.* 2012, 124, 7617–7620; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 7499–7502.
55) T. Saito, R. H. Brown, M. A. Hunt, D. L. Pickel, J. M. Pickel, J. M. Messman, F. S. Baker, M. Keller, A. K. Naskar, *Green Chem.* 2012, 14, 3295–3303.
56) P. Azadi, R. Carrasquillo, Y. J. Pagán-Torres, E. Gurbuz, R. Farnood, J. Dumesic, *Green Chem.* 2012, 14, 1573–1576.
57) B. L. Wegenhart, S. Liu, M. Thom, D. Stanley, M. M. Abu-Omar, *ACS Catal.* 2012, 2, 2524–2530.
58) R. E. Teixeira, *Green Chem.* 2012, 14, 419–427.
59) M. Rose, R. Palkovits, *ChemSusChem* 2011, 5, 167–176.

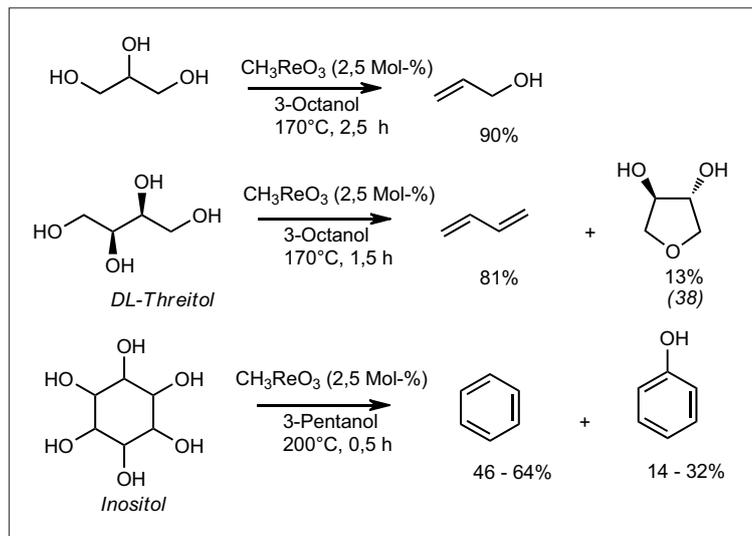


Abb. 21. Methyltrioxorheniumkatalysierte Deoxygenierung von Polyolen.

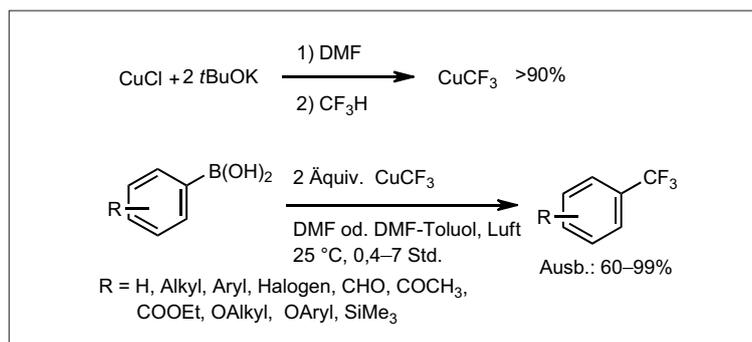


Abb. 22. Synthese von Trifluormethylaromaten aus aromatischen Boronsäuren.

Grund- und Feinchemikalien

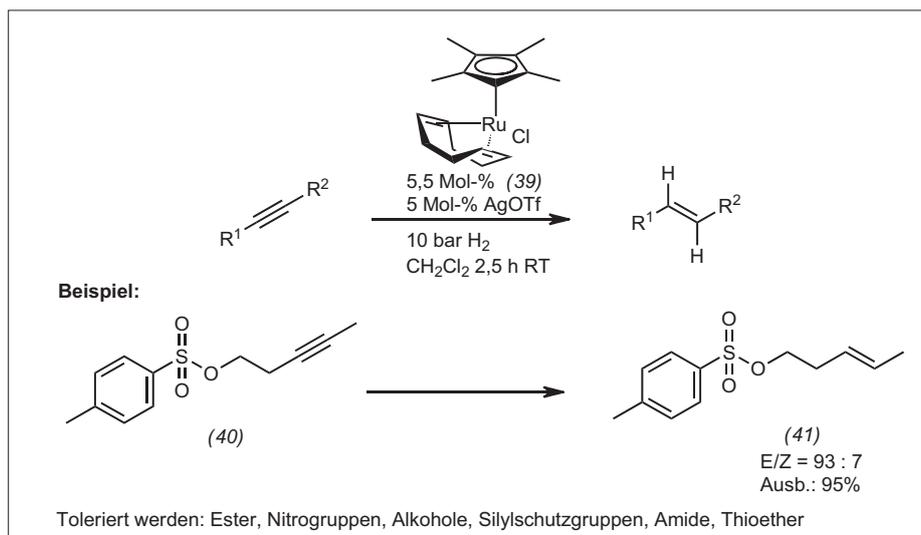
◆ Olefine durch Deoxygenierung von Polyhydroxyverbindungen:

In Zeiten knapper werdender fossiler Rohstoffe wird zunehmend die Synthese von Basischemikalien ausgehend von nachwachsenden Rohstoffen diskutiert. Für die Lösung eines der Basisprobleme – die Deoxygenierung der meist hoch oxidierten Naturstoffe – schlagen Shiramizu und Toste den Einsatz von Methyltrioxorhenium vor.⁶⁰⁾ Cis-Diole werden dabei zu Olefinen umgesetzt, als Lösungs- und Reduktionsmittel dienen langkettige sekundäre Alkohole (Abbildung 21).

Glycerin kann in glatter Reaktion in Allylalkohol überführt werden, DL-Threitol liefert Butadien und das racemische Dihydroxyfuran (38). Aromatische Basischemikalien wie Benzol und Phenol sind ausgehend von Inositol zugänglich. Im letzteren Fall werden schlechte Ausbeuten erzielt, wenn im Ausgangsmaterial nur zwei Hydroxylgruppen cis zueinander stehen (wie bei *myo*-Inositol).

Synthese von trifluormethylsubstituierten Aromaten aus aromatischen Boronsäuren:

Das in Pflanzenschutz- und Pharmawirkstoffen häufig anzutreffende Strukturmotiv der aromatischen Trifluormethylgruppe wird in der Regel in einem frühen Syntheseschritt über Trichlorierung eines Methylaromaten, gefolgt von einem Halogenaustausch mit HF aufgebaut. Grushin und Mitarbeiter zeigten,⁶¹⁾ dass diese Verbindungen auch über eine Umsetzung von aromatischen Boronsäuren mit letztlich aus billigem Fluorform gut zugänglichem CuCF₃⁶²⁾ synthetisierbar sind (Abbildung 22). Auch heteroaromatische CF₃-Verbindungen sind zugänglich; dank der ausgesprochen milden Reaktionsbedingungen wird nahezu jeder Substituent am Aromaten toleriert. Das Fluorierungsagensatz verglichen mit dem sonst gebräuchlichen Ruppert's Reagenz (CF₃SiMe₃) billig, auf die Zugabe von Silbersalzen, Molsieben oder Ligandensystemen wie Phenanthrolinen kann verzichtet werden.

Abb. 23. *Trans*-selektive Hydrierung von Alkinen.

Trans-selektive Hydrierung von Alkinen:

Um ein zweifach substituiertes Alkin in das *E*-Olefin zu überführen, kommen üblicherweise Metallreduktionen vom Birch-Typ oder trans-Hydrosilylierung gefolgt von Protodesilylierung zur Anwendung. Die Realisierung der bisher nur für wenige Beispiele beschriebenen *trans*-selektiven Addition von Wasserstoff an Alkine gelang Fürstner und Mitarbeitern (Abbildung 23).⁶³⁾

Mit dem Rutheniumkatalysator (39) und katalytischen Mengen Silbertriflat kann Wasserstoff auf Alkine wie das Tosylat (40) übertragen werden; Alkene wie (41) entstehen dabei in sehr guten Ausbeuten mit hoher *E*-Selektivität. Dank der ausgesprochen milden Reaktionsbedingungen ist diese *trans*-Hydrierung mit vielen funktionellen Gruppen kompatibel.

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

- 60) M. Shiramizu, F. D. Toste, *Angew. Chem.* 2012, 124, 8206 – 8210; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 8082 – 8086.
- 61) P. Novák, A. Lishchynskyi, V. V. Grushin, *Angew. Chem.* 2012, 124, 7887 – 7890; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 7767 – 7770.
- 62) A. Zanardi, M. A. Novikov, E. Martin, J. Benet-Buchholz, V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 20901.
- 63) K. Radkowski, B. Sundararaju, A. Fürstner, *Angew. Chem.* 2013, 125, 373 – 378; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 355 – 360.

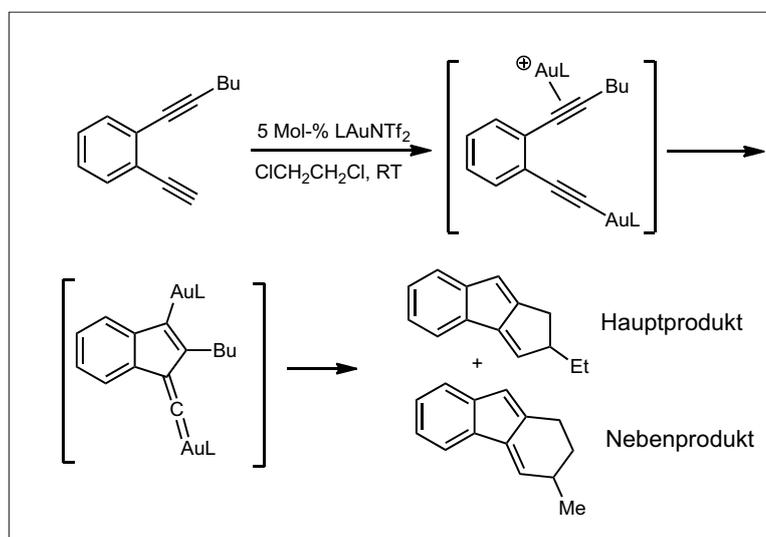
Metallorganik: Strukturen und Mechanismen

◆ Die Aktivität von Cp**Ru*-Komplexen und die Ausbeute von *E*-Alkenen bei der Semihydrierung interner Alkine profitieren von schlecht koordinierenden Anionen und dem nichtnukleophilen Lösungsmittel CH₂Cl₂,^{63,64a)} was kationische Katalysator-Intermediate plausibel erscheinen lässt. Aus älteren NMR-Messungen mit *para*-Wasserstoff-induzierter Polarisation ist bekannt, dass beide Wasserstoffe im *E*-Alkenprodukt aus demselben H₂-Substratmolekül stammen.^{64b)} Im Präkatalysator Cp**Ru*(COD)Cl wurde nach der Chloridabspaltung mit Silbersalz in Abwesenheit von

Substrat eine C-C-Aktivierung des Cycloocta-1,5-dien-Opferliganden beobachtet.⁶³⁾

Gold agiert in zwei Rollen bei der Umsetzung von *ortho*-Ethinylphenylenalkinen: Ein Gold(I)-Fragment bindet im σ -Modus an das deprotonierte terminale Alkin, wobei der entstehende Acetylid-Ligand nukleophiler wird (Abbildung 24). Das zweite Gold(I)-Kation verwandelt im π -Modus das benachbarte interne Alkin in ein Elektrophil. Die durch diese duale Aktivierung erleichterte C-C-Bindungsbildung führt zu einem hochreaktiven Gold-Vinylidenkomplex, der glatt in C-H-Bindungen einschleibt – sowohl intra-^{65a,b)} als auch intermolekular.^{65c)}

Die Reduktion von sekundären Carbonsäureamiden zu Iminen ist mit der Kombination von zwei Äquivalenten des Reduktionsmittels Diethylsilan mit 0,5 Mol-% des Präkatalysators [Ir(COE)₂Cl]₂ realisierbar.^{66a)} Mit vier Äquivalenten Et₂SiH₂ entsteht ein sekundäres Amin. Die Reduktion verläuft bei Raumtemperatur oder 80 °C in Benzol oder Dichlormethan, wobei sich als Katalysatorruhezustand (42) ein zweifach silylenüberbrückter dinuklearer Iridiumhydrid-Komplex mit Metall-Metall-Wechselwirkung bildet (Ir-Ir-Abstand 290 pm bei Di-*tert*-butylsilansubstrat). Ein mononu-

Abb. 24. Goldkatalysierte Dualaktivierung von Diinen (L = Brettphos oder IPr).⁶⁵⁾

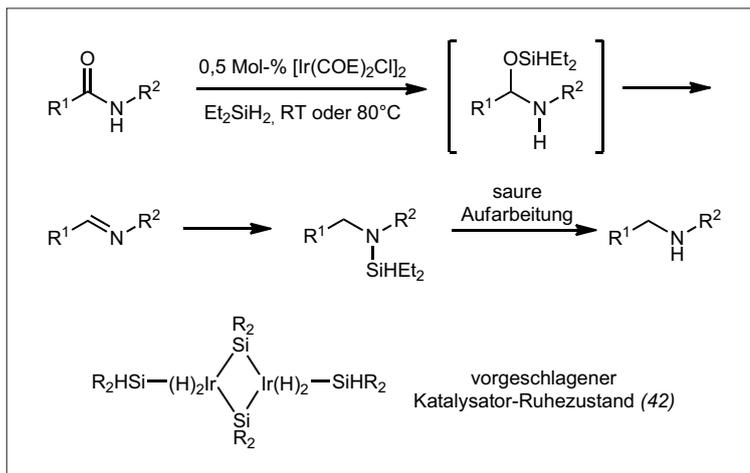


Abb. 25. Iridiumkatalysierte Carbonsäureamid-Reduktion mit Dialkylsilanen (COE = Cycloocten).⁶⁶⁾

klearer Iridiumsilylenkomplex wird als hochreaktives Intermediat für einen beobachteten Alkylgruppenaustausch im Falle von Diethylsilansubstrat postuliert (Katalysator-Ruhezustand in Abbildung 25).^{66b)}

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

- 64) a) I. N. Michaelides, D. J. Dixon, *Angew. Chem.* 2013, 125, 836–838;
b) D. Schleyer, H. G. Niessen, J. Bargon, *New. J. Chem.* 2001, 25, 423–426.
65) a) L. Ye, Y. Wang, D. H. Aue, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 31–34;
b) A. S. K. Hashmi, I. Braun, P. Nösel, J. Schädlich, M. Wieteck, M. Rudolph, F. Rominger, *Angew. Chem.* 2012, 124, 4456–4460; c) A. S. K. Hashmi, I. Braun, P. Nösel, J. Schädlich, M. Wieteck, M. Rudolph, F. Rominger, *Angew. Chem.* 2012, 124, 10785–10789;
d) Review: A. Gómez-Suárez, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* 2012, 124, 6334–6336.
66) a) C. Cheng, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 11304–11307;
b) S. Park, B. G. Kim, I. Göttker-Schnetmann, M. Brookhart, *ACS Catal.* 2012, 2, 307–316.

Computational Organic Chemistry

◆ Aktuelle Beiträge zur attraktiven Dispersion machen klar,^{67–73)} dass diese altbekannte, aber quantitativ noch sehr unzureichend verstandene Wechselwirkung zunehmend intensiver untersucht und ihr ein wachsender Stellenwert zugeschrieben wird. Viele damit im Zusammenhang stehenden einfachen Fragen sind derzeit unbeantwortet. Ein Beispiel ist die Frage nach dem längsten *n*-Alkan, das noch eine gestreckte (*all-trans*) Struktur als energetisch günstigstes Konformer aufweist. Die Antwort gibt eine Kombination von Experiment (durch Gasphasen-Ramanspektroskopie bei sehr niedrigen Temperaturen) und Theorie (mit dichtangepassten, lokalen Korrelationsmethoden wie DF-LCCSD mit großen Basissätzen): Konformere mit wenigstens einer Faltung (Haarnadelstruktur) ab C₁₇H₃₆ sind energetisch günstiger als die gestreckte Form (Abbildung 26, links).⁷⁴⁾

Eine QM/MM-Studie zeigt, dass Dispersion auch in Biomolekülen eine entscheidende Rolle spielt. So bewirkt die Hinzunahme einer DFT-Dispersionskorrektur⁷⁵⁾ zu dem beliebten B3LYP-Funktional eine Erniedrigung der Aktivierungsbarriere von 5 kcal·mol⁻¹ in der H-Abstraktion von Campher mit Cytochrom P450.⁷⁶⁾

Dass dynamische Effekte im Bereich von Übergangszuständen Produktverhältnisse entscheidend beeinflussen können, ja sogar notwendig für deren Erklärung sind, machen Arbeiten zu nukleophilen Substitutionsreaktionen⁷⁷⁾ und Diels-Alder-Reaktionen klar.⁷⁸⁾ So kann das Produktverhältnis in der MacMillan'schen Iminium-Diels-Alder-Reaktion nur durch das Auftreten eines zweiten, variationellen Übergangszustands erklärt werden, der weit weg vom konventionellen elektronischen Übergangszustand liegt. Während die konventionelle Sichtweise auf diese Reaktion einen konzertierten Verlauf zeigt,⁷⁹⁾ führen etwa die Hälfte der quasiklassischen Trajektorien vom Übergangszustand aus zu einer nur teilweise gebildeten C-C-Bindung und dann zurück zu den Edukten. Das gleiche passiert auf Trajektorien zum Minderenantiomer, jedoch mit nahezu zwei Drittel aller Pfade. Dies bedeutet, dass dynamische Effekte hier signifikant zum Enantiomerenüberschuss beitragen. Bei 25 °C gibt es demnach zwei variationelle Übergangszustände (43) und (44) (Abbildung 26, rechts), wobei (44) einen versteckten geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt. Innerhalb dieses statisti-

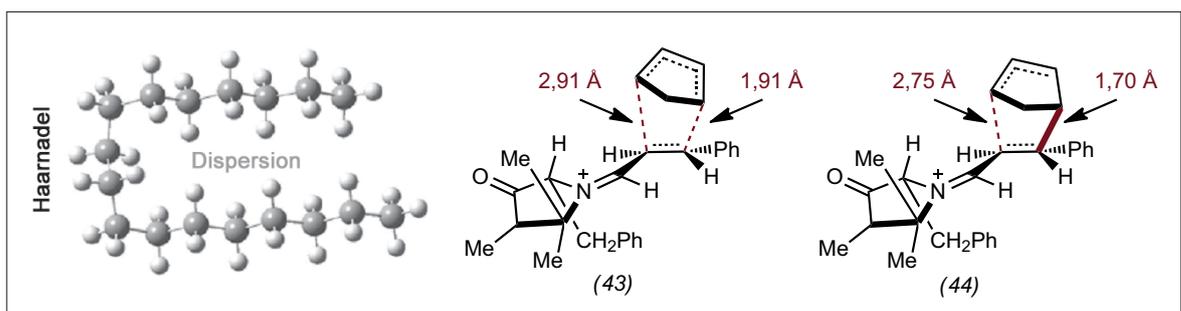


Abb. 26. Konformer mit Haarnadelstruktur sowie Übergangszustände in der Organokatalyse.

schen Modells zeigt diese Cycloaddition also schrittweise Übergangszustände, die weit weg sind vom konventionellen Übergangszustand für die konzertierte Reaktion.

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

- 67) S. N. Steinmann, C. Corminboeuf, *J. Chem. Theory Comput.* 2011, 7, 3567.
68) F. Malberg, A. S. Pensado, B. Kirchner, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2012, 14, 12079.
69) K. Schwing, H. Fricke, K. Bartl, J. Polkowska, T. Schrader, M. Gerhards, *ChemPhysChem* 2012, 13, 1576.
70) H. Arp, J. Baumgartner, C. Marschner, P. Zark, T. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 6409.
71) C. Lima, M. A. A. Rocha, L. R. Gomes, J. N. Low, A. M. S. Silva, L. Santos, *Chem. Eur. J.* 2012, 18, 8934.
72) O. A. Vydrov, T. Van Voorhis, *J. Chem. Theory Comput.* 2012, 8, 1929.
73) S. Grimme, *Chem. Eur. J.* 2012, 18, 9955.
74) N. O. B. Lüttswager, T. N. Wassermann, R. A. Mata, M. A. Suhm, *Angew. Chem.* 2013, 125, 482; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 463.
75) S. Grimme, *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2011, 1, 211.
76) R. Lonsdale, J. N. Harvey, A. J. Mulholland, *J. Chem. Theory Comput.* 2012, 8, 4637.
77) X. S. Bogle, D. A. Singleton, *Org. Lett.* 2012, 14, 2528.
78) O. M. Gonzalez-James, E. E. Kwan, D. A. Singleton, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 1914.
79) R. Gordillo, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 3543.

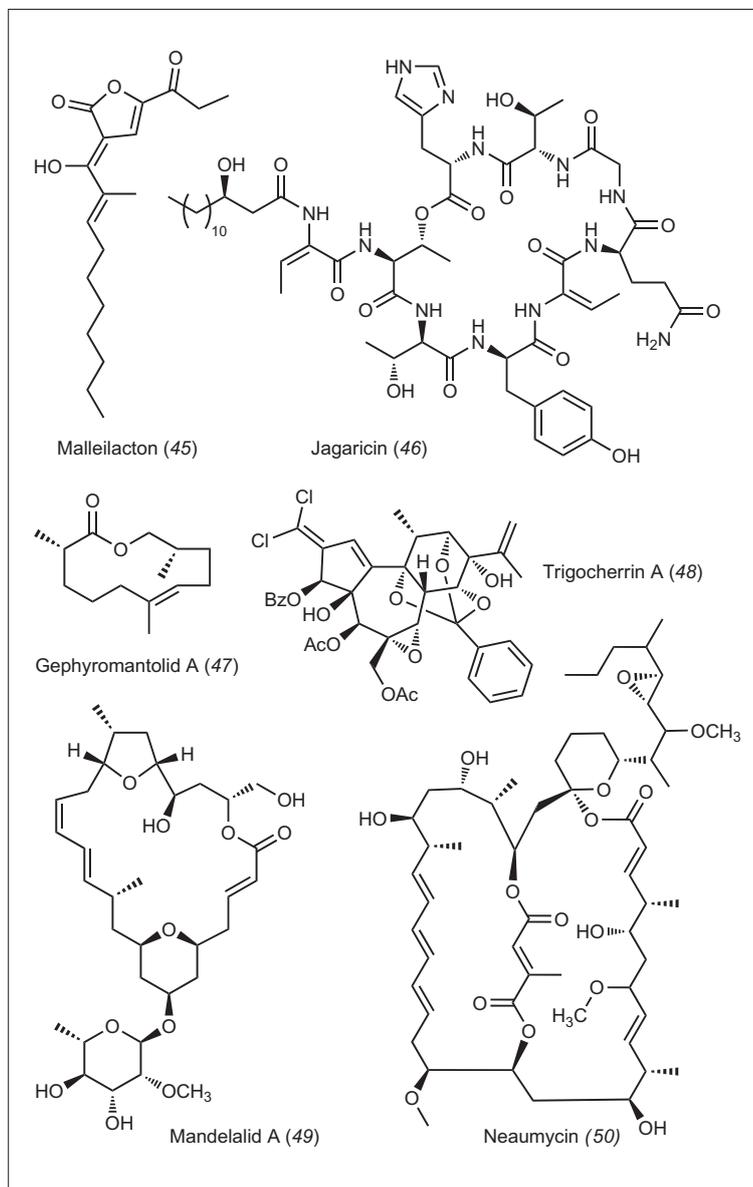


Abb. 27. Neue Naturstoffe im Jahr 2012.

Naturstoffe

◆ Die Analyse stiller Genome wird zur etablierten Technik. Malleilacton (45) ist ein polyketidischer Virulenzfaktor aus dem kryptischen Sekundärmetabolom des humanen Pathogens *Burkholderia pseudomallei* (Abbildung 27).⁸⁰⁾ Entdeckt wurde der Siderophor (45) nach Ruptur des MAL-Genclusters und damit einhergehendem Verschwinden der Virulenz. Die Kombination von bildgebender Massenspektrometrie und Genomanalyse führte zur Entdeckung des cyclischen Lipopeptids Jagaricin (46) aus dem pilzpathogenen, Gram-negativen Bakterium *Janthinobacterium agaricidamnosum*.⁸¹⁾ Die Biosynthese des antifungalen Jagaricins (46) ist normalerweise stummgeschaltet. Bei Befall des Pilzes *Agaricus bisporus* wurde (46) per MALDI-MS jedoch direkt im verletzten Gewebe nachgewiesen.

Erstmals wurden flüchtige Pheromone in Amphibien identifiziert, und zwar in mehreren Mantelliden-Fröschen aus Madagaskar.⁸²⁾ So enthielt der Extrakt der Femoraldrüsen an der Unterseite der Hinterschenkel männlicher Exemplare der Art *Gephyromantis boulengeri* den neuen Naturstoff Gephyromantolid A (47) als Hauptkomponente, der zur Aufklärung der absoluten Konfiguration synthetisiert wurde. Das antivirale Trigocherrin A (48) aus der Rinde des in Neukaledonien vorkommenden Baums *Trigonostemon cherrieri* weist eine α,β -ständige Dichlorvinyleinheit auf, die erstmals bei Diterpenoiden aus Landorganismen gefunden wurde.⁸³⁾ Der marine Naturstoff Mandelalid A (49) stammt aus einer neuen Art der Seescheide *Lissoclinum*, gesammelt vor Südafrika.⁸⁴⁾ Die Cytotoxizität der einschließlich absoluter Konfiguration vollständig aufgeklärten Mandelalide liegt im zweistelligen nanomolaren Bereich. Das Polyethertoxin Brevisulcenal-F (M_r 2043, Struktur nicht abgebildet) stammt aus dem Extrakt des Dinoflagellaten *Karenia brevisulcata*, der im Jahr 1998 vor Neuseeland seine Algenblüte erlebte.⁸⁵⁾ Aus einer 1450-Liter-Kultur wurden 3,1 mg des Naturstoffs erhalten, sowie 1,3 mg der ¹³C-angereicherten Variante, jeweils geleitet durch Cytotoxizität (IC_{50} 2,7 ng·ml⁻¹ gegen die Krebszelle P388). Ein 30-gliedriges Makrolid mit ei-

ner Mesaconat-Diesterbrücke wurde aus *Streptomyces* sp. isoliert, gefunden im Boden der inneren Mongolei.⁸⁶⁾ Die relative Konfiguration des architektonisch neuartigen Neaumycins (50) war bisher nur abschnittsweise zuzuordnen. Hier muss wahrscheinlich synthetisiert werden.

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

- 80) J. B. Biggins, M. A. Ternei, S. F. Brady, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 13192–13195.
81) K. Graupner, K. Scherlach, T. Bretschneider, G. Lackner, M. Roth, H. Gross, C. Hertweck, Angew. Chem. 2012, 124, 13350–13354; Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 13173–13177.
82) D. Poth, K. C. Wollenberg, M. Vences, S. Schulz, Angew. Chem. 2012, 124, 2229–2232; Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 2187–2190.
83) P.-M. Allard, M.-T. Martin, M.-E. Tran Huu Dau, P. Leyssen, F. Gueritte, M. Litaudon, Org. Lett. 2012, 14, 342–345.
84) J. Sikorska, A. M. Hau, C. Anklin, S. Parker-Nance, M. T. Davies-Coleman, J. E. Ishmael, K. L. McPhail, J. Org. Chem. 2012, 77, 6066–6075.
85) Y. Hamamoto, K. Tachibana, P. T. Holland, F. Shi, V. Beuzenberg, Y. Itoh, M. Satake, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 4963–4968.
86) S.-X. Huang, X.-J. Wang, Y. Yan, J.-D. Wang, J. Zhang, C.-X. Liu, W.-S. Xiang, B. Shen, Org. Lett. 2012, 14, 1254–1257.

Naturstoff(total)synthese

◆ Wo die klassische Ringschlussmetathese (RCM) an ihre Grenzen stößt, liefert die Ringschluss-Alkinmetathese (RCAM), kombiniert mit der selektiven Reduktion zum *E*- oder *Z*-Olefin, die Lösung. Die Arbeitsgruppe um Fürstner nutzte die RCAM bei der Totalsynthese von Leiodermatolide (51), wobei sie bei der Makrocyclisierung ein *Z,Z*-Dien aufbaute (Abbildung 28).⁸⁷⁾ Neben der Stereokontrolle spielt auch die Orthogonalität zu der RCM eine entscheidende Rolle bei der Wahl dieser Methode. Zum Aufbau von *E*-konfigurierten Olefinen, beispielsweise in der Synthese Tulearin C (52),⁸⁸⁾ kombinierte die Arbeitsgruppe die RCAM mit der Ru-katalysierten *trans*-Hydrosilylierung und einer anschließenden Desilylierung des Alkens.

Die Arbeitsgruppe um Carreira synthetisierte erstmals einen hexacyclischen Vertreter der Klasse der Daphniphyllum-Alkaloide, das (+)-Daphmanidin E (53) (Abbildung 29).⁸⁹⁾ Hierzu wurde, vom bicyclischen Baustein (54) ausgehend, unter anderem über zwei nacheinander geschaltete Claisen-Umlagerungen das Schlüsselinter-

mediat (55) synthetisiert. Die nun angestrebte Heck-Cyclisierung bedurfte eines speziellen Verfahrens: Über eine Cobaloxim(A)-katalysierte Radikalcyclisierung zu (56) wurde die Synthese von (+)-Daphmanidin E (53) ermöglicht.

Schlüsselschritt der ersten enantioselektiven Synthese eines Vertreters der Presilphiperfolanole, des 9β-Presilphiperfolan-1α-ol (57),⁹⁰⁾ durch die Arbeitsgruppe von Stoltz war eine enantioselektive, Pd-katalysierte, decarboxylierende Alkylierung.⁹¹⁾ Eine ebenfalls von dieser Gruppe entwickelte Ringkontraktion lieferte die Zwischenstufe (58).⁹²⁾ Nach weiteren Stufen konnte die Gruppe selektiv den vermeintlichen Naturstoff (59) sowie die 9-*epi*-Verbindung (57) synthetisieren. Nach Analyse sämtlicher spektroskopischer Daten musste die Struktur des Naturstoffes korrigiert werden: Tatsächlich ist das 9-Epimer (57) der eigentliche Naturstoff.

Dietrich Böse, Jörg Pietruszka
Universität Düsseldorf
j.pietruszka@fz-juelich.de

- 87) J. Willwacher, N. Kausch-Busies, A. Fürstner, Angew. Chem. 2012, 124, 12207–12212; Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 12041–12046.

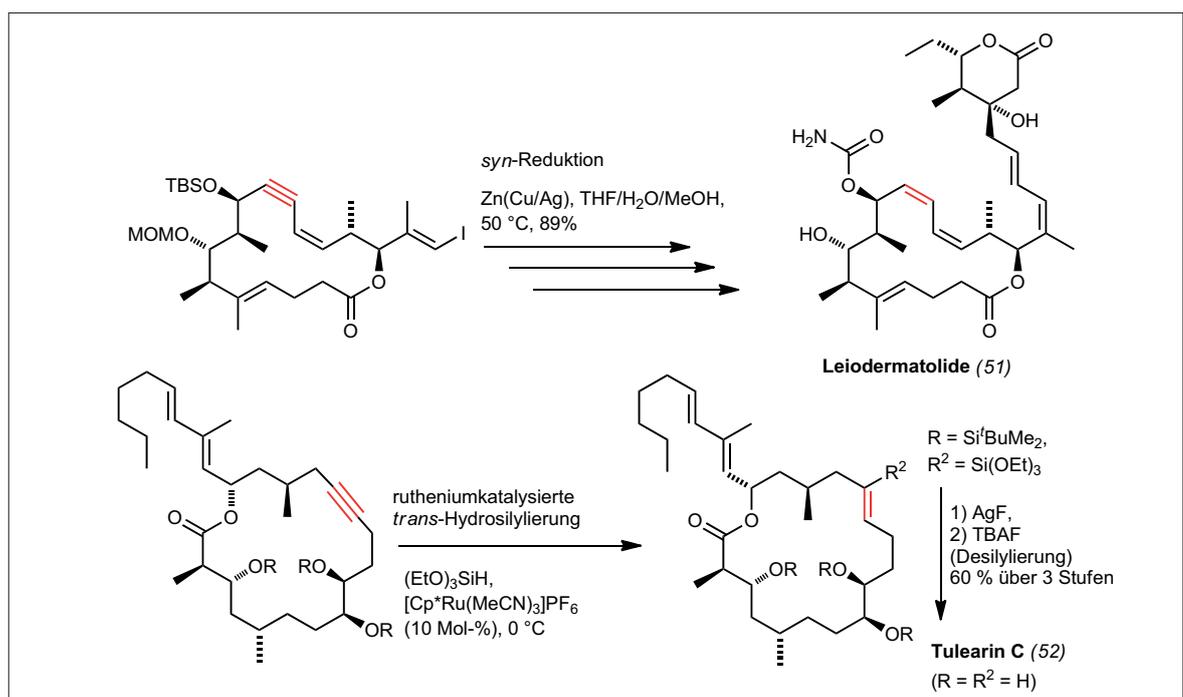


Abb. 28. Ringschluss-Alkinmetathese (RCAM) in der Naturstoffsynthese.

- 88) K. Lehr, R. Mariz, L. Leseurre, B. Gabor, A. Fürstner, *Angew. Chem.* 2011, 123, 11575–11579; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 11373–11377.
- 89) M. E. Weiss, E. E. M. Carreira, *Angew. Chem.* 2011, 123, 11703–11707; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 50, 11125
- 90) A. Y. Hong, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* 2012, 124, 9812–9816; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 9674–9878.
- 91) J. T. Mohr, D. C. Behenna, A. M. Harned, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* 2005, 117, 7084–7087. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 6924–6927
- 92) A. Y. Hong, M. R. Krout, T. Jensen, N. B. Bennett, A. M. Harned, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* 2011, 123, 2808–2812; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 2756.

Medizinische Chemie

◆ Unter den Neuzulassungen 2012 waren Wirkstoffe für einige selteneren Krankheiten, die nun erstmals ursächlich zu therapieren sind, teils im Rahmen der personalisierten Medizin.

Mit Ivacaftor⁹³⁾ (Vertex; Kalydeco; (60)) (Abbildung 30) kann die Stoffwechselerkrankung Mukoviszidose (zystische Fibrose, CF) bei Trägern der Klasse-III-CF-Mutation G551D im CFTR-Protein (CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)

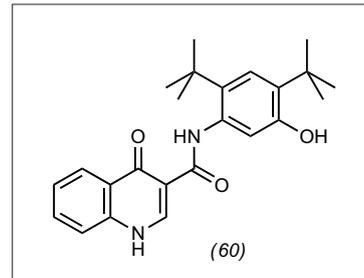


Abb. 30. Ivacaftor (60), ein CFTR-Potentiator.

erstmalig ursächlich therapiert werden. Eine solche Mutation bewirkt eine Fehlfunktion von schleimbildenden Drüsen. Ivacaftor wirkt als Potentiator und erhöht den Ionenfluss durch aktivierte CFTR-Kanäle.

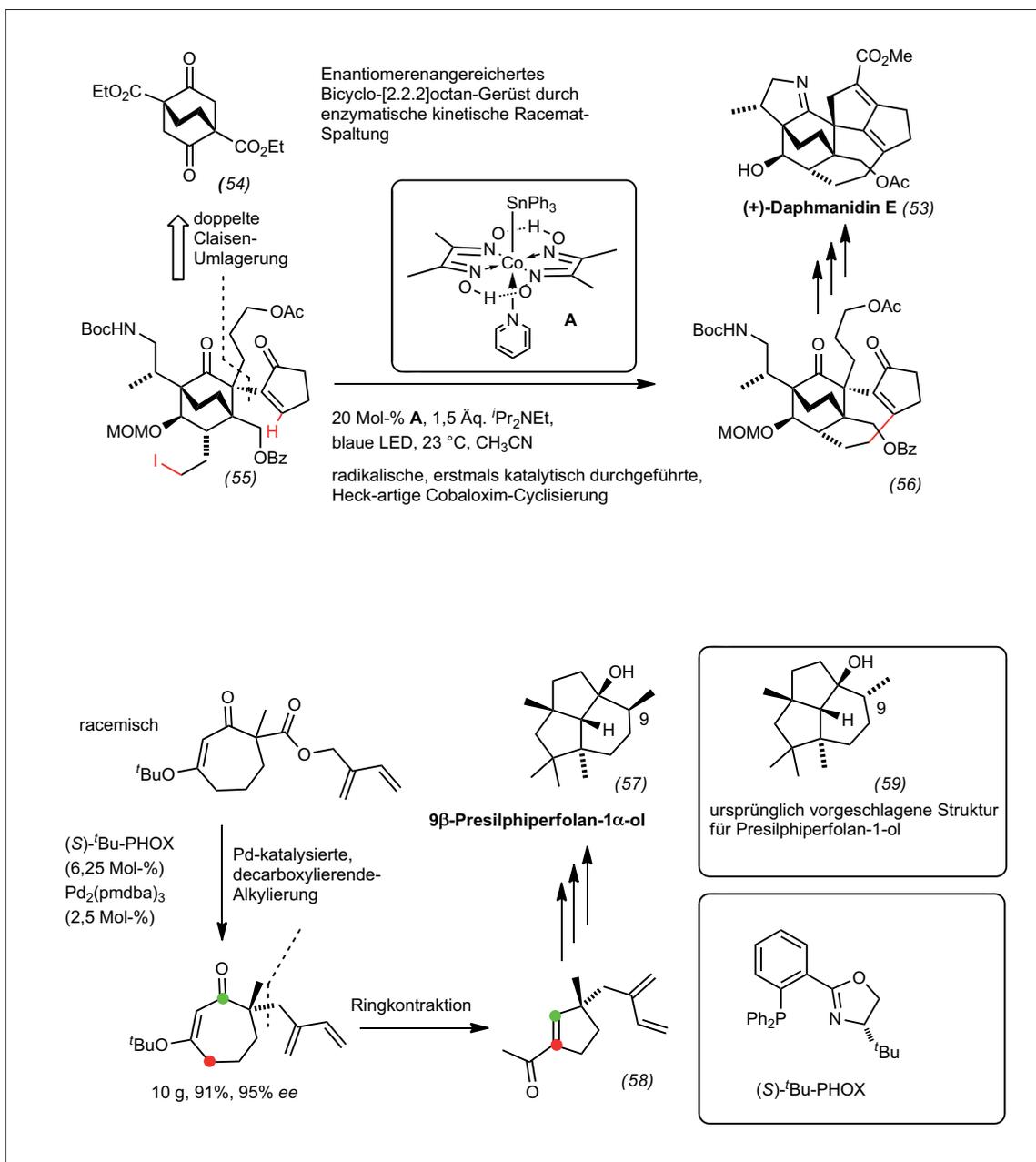


Abb. 29. Totalsynthese von (+)-Daphmanidin E (53) und 9 β -Presilphiperfolan-1 α -ol (57).

le. So bilden sich weniger zähflüssige Sekrete, was die Krankheitssymptome reduziert. Das Medikament kommt nach Genotypisierung des Patienten bei entsprechender Mutation zum Einsatz.

Novartis erreichte mit Pasireotid⁹⁴ (Signifor; (61)) erstmals die Zulassung einer medikamentösen Therapie für Morbus Cushing (Abbildung 31). Das Somatostatin-Analogon bindet an vier Somatostatin-Rezeptoren, darunter besonders an sst5. Dies führt zu einer besonderen Selektivität für das Adenom in der Hypophyse, das Morbus Cushing verursacht und über ein passendes Somatostatin-Rezeptor Expressionsprofil verfügt. Über die Produktion des Peptidhormons ACTH (adrenocorticotropes Hormon) durch das Adenom kommt es zu einem dauernden Hypercortisolismus, der zu den Symptomen von Morbus Cushing führt. Die Anbindung von Pasireotid hemmt diese ACTH-Sekretion.

Zur Behandlung der Leukämieform Myelofibrose ist mit Ruxoliti-

nib⁹⁵ (Incyte und Novartis; Jakavi; (62)) (Abbildung 32) ebenfalls erstmals ein medikamentöser Therapieansatz verfügbar. Der duale JAK1/2-Hemmer (Januskinase) wirkt regulierend auf die bei Myelofibrose typischerweise überaktivierten Kinasen ein, die über JAK1 zu erhöhter Bildung proinflammatorischer Zytokine und über JAK2 zu verstärkter Proliferation führen. Als Folge verschwindet bei der Myelofibrose das blutbildende Knochenmarkgewebe zugunsten von Bindegewebe, was zu Anämie und bei weiterem Fortschreiten zu Thrombopenie führt.

Roland Pfau

Boehringer-Ingelheim, Biberach

roland.pfau

@boehringer-ingelheim.com

93) P. M. Barrett, A. Alagely, E. J. Topol, *Hum. Mol. Gen.* 2012, 21(R1), R66–R71.

94) K. J. Moloney, J. U. Mercado, W. H. Ludlam, M. R. Mayberg, *Exp. Rev. Endocrin. Metab.* 2012, 7, 491–502.

95) K. Vaddi, N. J. Sarlis, V. Gupta, *Exp. Opin. Pharmacother.* 2012, 13, 2397–2407.

se regioselektiv verläuft, während in Lösung nur Mischungen erhalten werden.⁹⁹ Für die Biotinylierung des Siderophors Desferrioxamin B wurde eine Festphasenstrategie durch Immobilisierung an einer Ni-Affinitätsmatrix gewählt.¹⁰⁰

Eine Bibliothek von Tetrahydrochinolinen (67) wurde durch eine enantioselektive Povarov-Cyclisierung mit einem chiralen Organokatalysator hergestellt.¹⁰¹ Die kinetische Racematspaltung von Stickstoffheterocyclen gelingt mit dem polymeregebundenen und gut recycelbaren Acylierungsreagenz (68).¹⁰² Sehr nützlich erscheint das Harz (69), das nach Beladung mit Cu^I effizient die Azid-Alkin-Klick-Reaktion katalysiert. Sowohl in Wasser als auch in organischen Lösungsmitteln ermöglicht es diese oft genutzte Reaktion ohne Produktverunreinigung mit Metall.¹⁰³

Eine interessante Arbeit auf dem aktiv bearbeiteten Gebiet der Flow-Synthese ist die kontinuierliche Synthese des Malariawirkstoffs Artemisin durch Seeberger et al.¹⁰⁴

Rolf Breinbauer

TU Graz

breinbauer@tugraz.at

Festphasensynthese

◆ Im letzten Jahr gab es eine Reihe von nützlichen methodischen Fortschritten in der organischen Synthese an der festen Phase (Abbildung 33). Snapper et al. stellen den Cyclobutadieneisen-Komplex (63) vor, mit dem an der festen Phase Bicyclo[2.2.0]hexen-Derivate hergestellt wurden.⁹⁶ Indol-Bibliotheken (64) wurden mit Au-katalysierter Heteroannulierung⁹⁷ sowie durch Bartoli-Reaktion mit Vinyl-Grignard-Reagentien⁹⁸ synthetisiert. Eine besondere Leistung ist die Festphasensynthese einer Bibliothek von Phosphatidylinositolphosphaten (PIP) in allen sieben bekannten Phosphorylierungsmustern durch Köhn et al. Das orthogonal geschützte zentrale Intermediat (65) wurde in mehreren Stufen an der festen Phase modifiziert und in hochfunktionalisiertes PIP (66) transformiert. Besonders bemerkenswert ist, dass eine reduktive Acetalspaltung an der festen Pha-

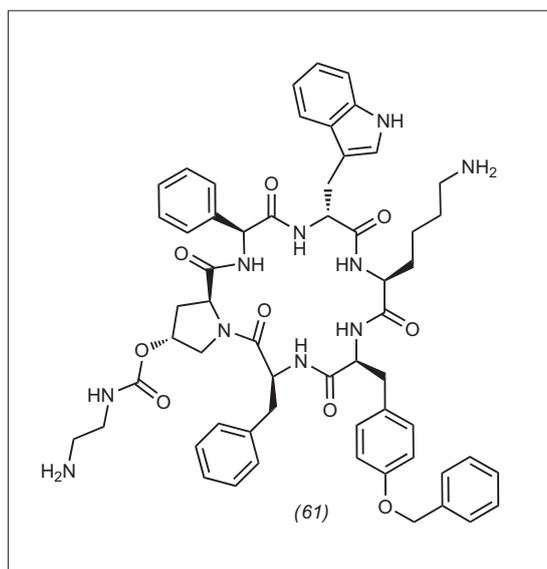


Abb. 31. Pasireotid (61), ein Somatostatin-Rezeptor-Blocker.

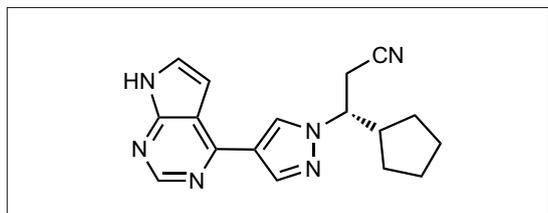


Abb. 32. Ruxolitinib (62), ein JAK1/2-Hemmer.

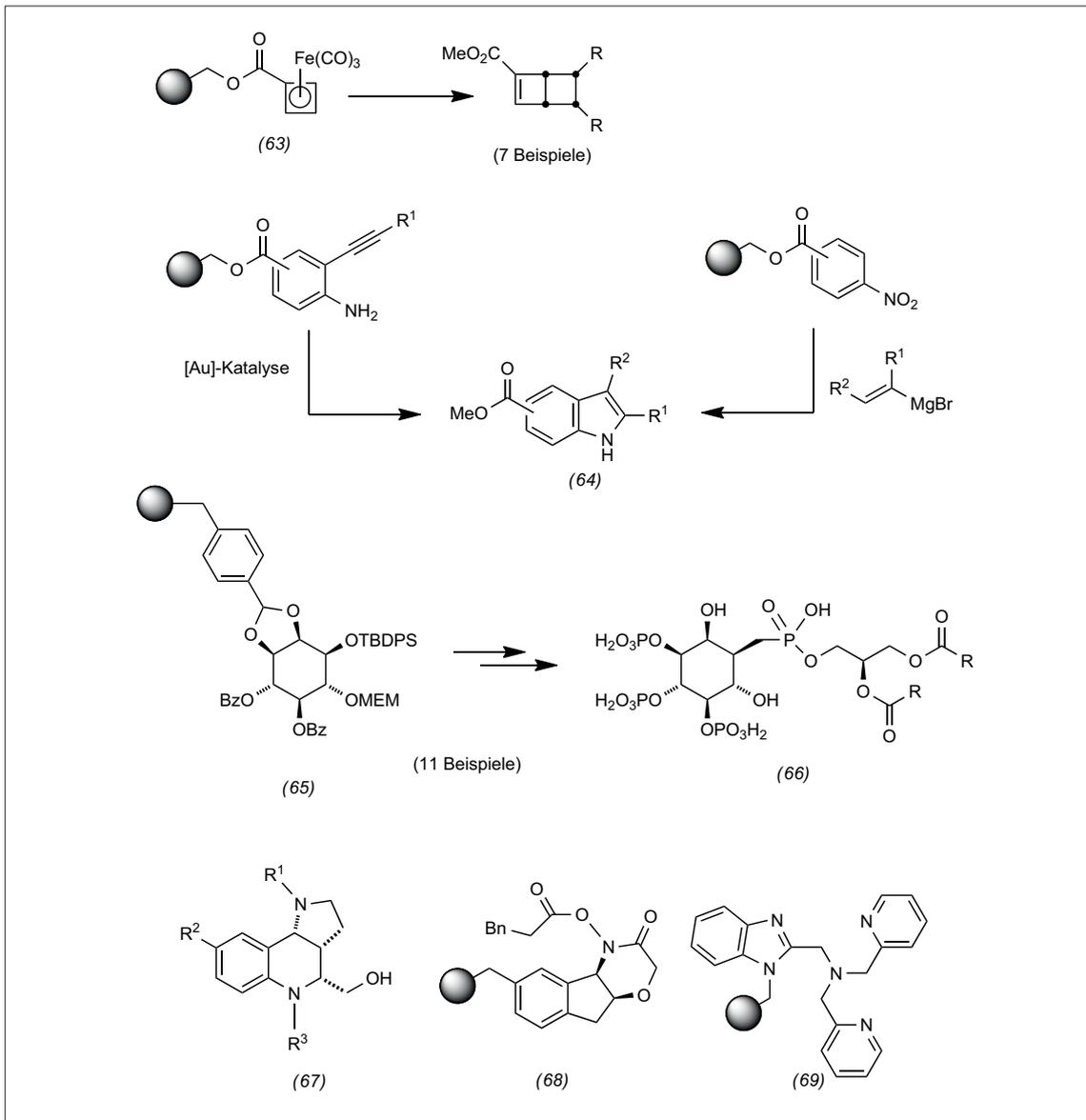


Abb. 33. Festphasensynthese.

Thieme



Die Welt ist voll von Halbwissen.

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

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

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

www.gdch.de

GDCh

Thieme

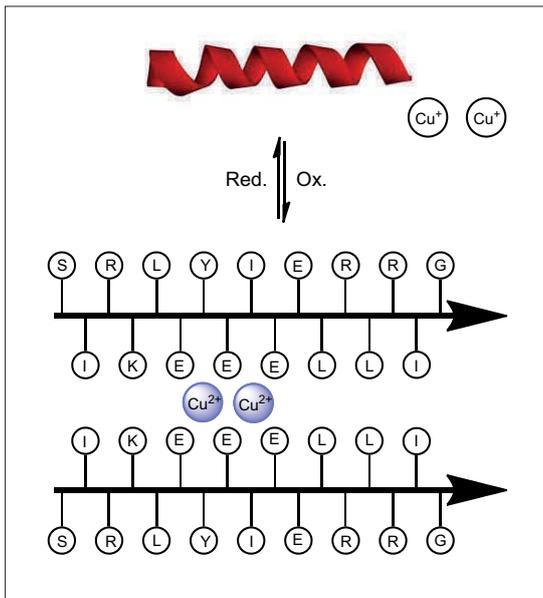


Abb. 34. Das Peptid Ac-SIRKLEYEIEELRLRIG-NH₂ liegt in Gegenwart von Cu²⁺-Ionen in Form von β -Faltblatt-Aggregaten vor. Reduktion von Cu²⁺ zu Cu⁺ führt zu einem Konformationswechsel unter Bildung einer α -Helix.

Peptide

◆ Schaltbare Peptide, die nach einem externen Stimulus ihre Konformation reversibel ändern, können als Modelle für Untersuchungen zu struktureller Dynamik von Proteinen dienen. Dabei interessiert insbesondere der Übergang einer α -Helix in ein β -Faltblatt wegen der Implikation dieses Konformationsübergangs in neurodegenerativen Erkrankungen wie Creutzfeldt-Jakob oder Alzheimer. Arora und Canary beschreiben das Peptid Ac-SIRKLEYEIEELRLRIG-NH₂, das durch eine Redoxreaktion reversibel zwischen einer α -Helix und einem β -Faltblatt schaltbar ist.¹⁰⁵ Das Design basiert darauf, dass Cu^{II}, nicht aber Cu^I eine hohe Affinität zu Carbonsäuren aufweist, beispielsweise in der Seiten-

kette der Glutaminsäure (E). Ohne Kupferionen oder mit Cu^I ist das Peptid α -helical. Zugabe von Cu^{II} oder Oxidation von Cu^I überführt es in eine β -Faltblattstruktur, die dynamischer Lichtstreuung zufolge hochaggregiert ist. Reduktion zu Cu^I setzt das Peptid vollständig aus dem β -Faltblatt-Aggregat frei (Abbildung 34).

Die Synthese von Glycopeptiden und sogar Glycoproteinen entwickelte sich in den vergangenen Jahren stürmisch. Nach der Synthese von glycosylierter Ribonuclease C berichteten Unverzagt und Mitarbeiter über die Synthese eines N-glycosylierten Fragments von Erythropoietin (EPO).¹⁰⁶ Sie nutzten dabei eine konvergente Glycosylierungsstrategie unter Verwendung der Lansbury-Aspartylisierung. Bei dieser Methode ist problema-

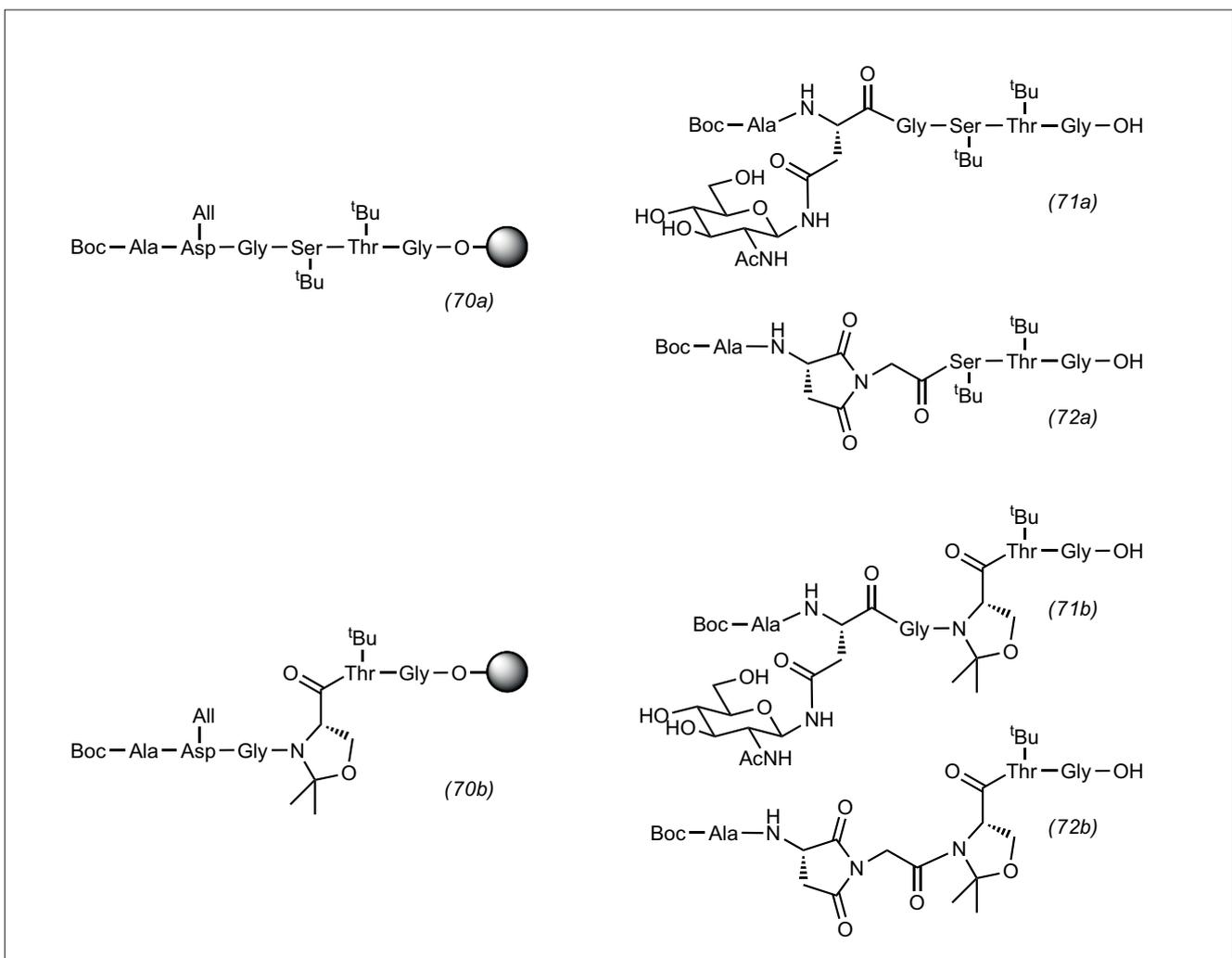


Abb. 35. Bei der Festphasensynthese von (70a) und der Lansbury-Aspartylisierung entsteht neben dem Zielpeptid (71a) das unerwünschte Aspartimid (72a) als Hauptprodukt, während nach Einbau eines benachbarten Serinrestes unter N,O-Ketalschutz das Glycopeptid (71b) zu über 80 Prozent gebildet wird.

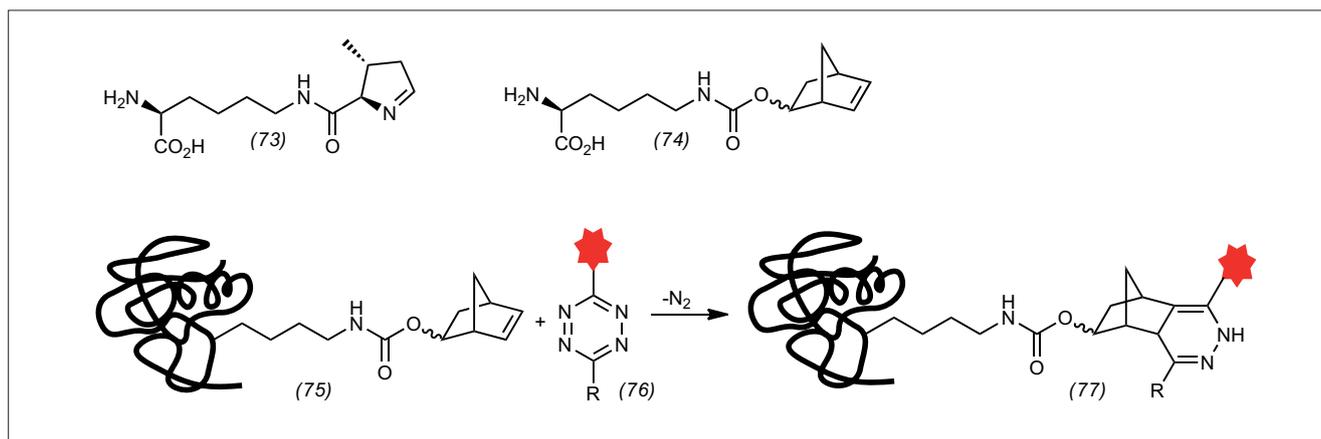


Abb. 36. Ribosomaler Einbau einer norbornensubstituierten Aminosäure (74) über das Codon der seltenen 22. genetisch codierten Aminosäure Pyrrolysin (73) ermöglicht mit einer Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf (75),(76) die gezielte Markierung von Proteinen (77).

tisch, dass die Aspartimidbildung (72a) als Konkurrenzreaktion oft zu geringen Ausbeuten an glycosyliertem Produkt führt. Durch N,O-Ketalschutz eines benachbarten Serin- oder Threoninbausteins ist ein Pseudoprolin in der Sequenz (70b) vorhanden, das sowohl bei der Peptidsynthese als auch bei der Aspartylierung die Aspartimidbildung (72b) weitgehend verhindert (Abbildung 35).

Bioorthogonale Reaktionen mit schneller Kinetik sind ein unverzichtbares Werkzeug in der chemischen Biologie. Dabei nimmt die ortsselektive Derivatisierung von Proteinen eine Schlüsselstellung ein. Neben der nativen chemischen Ligation und einer Reihe weiterer Strategien zur Synthese oder Modifizierung von Proteinen unter Einbau nicht genetisch codierter Aminosäuren hat die Schultz'sche Methode zur Erweiterung des genetischen Codes¹⁰⁷ durch Pyrrolysyl-tRNA neue Impulse erhalten. Pyrrolysin wurde vor etwa zehn Jahren als 22. genetisch codierte Aminosäure in Archaeobakterien entdeckt.¹⁰⁸ Die Beladung der Pyrrolysyl-tRNA mit anderen nicht codierten Aminosäuren erlaubt es, sie in der ribosomalen Synthese zu verwenden. Diese Methode nutzten Chin, Deiters und Mitarbeiter¹⁰⁹ sowie Lemke, Schultz und Mitarbeiter¹¹⁰ unabhängig voneinander, um an Stelle von Pyrrolysin beispielsweise Norbornenyloxycar-

bonyl-Lysin ortsspezifisch in Proteine einzubauen. Die Norborneneinheit reagiert selektiv mit biokompatiblen, fluorophorkonjugierten Tetrazinderivaten (76) in einer Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf. Dabei ist die Reaktion mehrere Größenordnungen schneller als etablierte bioorthogonale Reaktionen und erlaubt die Markierung von Proteinen mit Fluorophoren in vitro und in lebenden Zellen (Abbildung 36).

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

- 105) X. Wang, I. Bergenfeld, P. S. Arora, J. W. Canary, *Angew. Chem.* 2012, 124, 12265–12276; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 12099–12101.
- 106) V. Ullmann, M. Rädisch, I. Boos, J. Freund, C. Pöhner, S. Schwarzinger, C. Unverzagt, *Angew. Chem.* 2012, 124, 11734–11738; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 11566–11570.
- 107) L. Wang, P. G. Schultz, *Angew. Chem.* 2005, 117, 34–68; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 34.
- 108) G. Srinivasan, C. M. James, J. A. Krzycki, *Science* 2002, 296, 1459–1462.
- 109) K. Lang, L. Davis, J. Torres-Kolbus, C. Chou, A. Deiters, J. W. Chin, *Nat. Chem.* 2012, 4, 298–304.
- 110) T. Plass, S. Milles, C. Koehler, J. Szymański, R. Mueller, M. Wießler, C. Schultz, E. A. Lemke, *Angew. Chem.* 2012, 124, 4242–4246; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 4166–4170.

Enzymmechanismen und -modelle, neue Proteine und ihre Funktionen

◆ Durch Röntgenstrukturanalyse die dreidimensionale Struktur von Proteinen zu bestimmen, hat das Verständnis deren Funktionsweise entscheidend verbessert. Seit der ersten Kristallstruktur von Myoglobin¹¹¹ wurden mittlerweile mehr als 70 000 Proteinstrukturen bestimmt und in der Proteindatenbank (PDB) hinterlegt. Mittlerweile lassen sich auch membranständige Proteine kristallisieren und ihre Struktur aufklären. Zwei pharmakologisch interessante Beispiele sind der μ - und κ -Opioidrezeptor.^{112,113} Sie gehören zur großen Klasse der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, für deren Untersuchung der Nobelpreis für Chemie 2012 vergeben wurde. Die beiden Rezeptoren sind unter anderem für Analgesie (Schmerzausschaltung) und Sedierung aber auch für Euphorie verantwortlich. Beide kristallisieren als parallele Dimere, und eine Dimerisierung oder Oligomerisierung könnte auch biologisch relevant sein. Interessant an beiden Strukturen ist aber, dass sie im Komplex mit Antagonisten erhalten wurden und somit Informationen über die Ligandenbindung mit atomarer Auflösung liefern. Diese strukturellen Details der Rezeptor-Ligand-Wechselwirkung bilden eine Grundlage für neue selektive Analgetika und andere Arzneistoffe. →

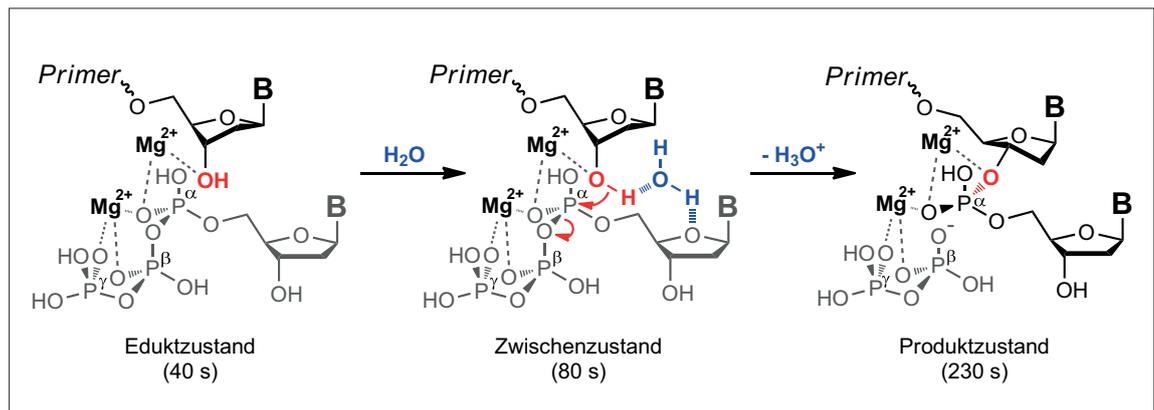


Abb. 37. Momentaufnahmen des Nucleotidyl-Transfers durch die humane DNA-Polymerase η nach verschiedenen Zeiten. Das Enzym katalysiert den nukleophilen Angriff der 3'-Hydroxygruppe (rot) des Primers auf den α -Phosphor des einzubauenden Nucleosidtriphosphats (grau). B = Nucleobase.

Die statischen Bilder der Röntgenstrukturanalyse dienen aber auch dazu, enzymatische Reaktionen zu verfolgen. Dies wurde eindrucksvoll für den Nucleotidyl-Transfer einer DNA-Polymerase gezeigt.¹¹⁴⁾ Die menschliche DNA-Polymerase η wurde im Komplex mit einem DNA-Substrat und 2'-Desoxyadenosintriphosphat, aber ohne für die Katalyse essenzielle Magnesiumionen kristallisiert. Anschließend wurden die Kristalle in Puffer mit Magnesiumionen getaucht, nach verschiedenen Zeiten in flüssigem Stickstoff schockgefroren und strukturell analysiert (Abbildung 37). Diese Schnappschüsse zeigen Details der Enzymkatalyse. Im Zwischenzustand nach

80 s findet sich ein zusätzliches Wassermolekül im aktiven Zentrum. Dieses Wassermolekül ist bestens positioniert, um das Proton von der angreifenden 3'-Hydroxygruppe des Primers unter Beteiligung vom Ribosauerstoff des einzubauenden Nucleosidtriphosphats aufzunehmen (substratunterstützte Katalyse). Nach 230 s ist dieses Wassermolekül im Produktzustand nicht mehr zu finden. Wahrscheinlich wird es durch Änderung der Zuckerkonformation von C2'-endo nach C3'-endo während des nukleophilen Angriffs verdrängt. Außerdem wurde ein drittes Magnesiumion im Produktzustand gefunden (in Abbildung 37 zur besseren Übersichtlichkeit nicht dargestellt). Es stabilisiert die beiden Reaktionsprodukte durch Binden des abgehenden Sauerstoffs und des zweiten Sauerstoffs am α -Phosphor.

Elmar Weinhold

RWTH Aachen University

elmar.weinhold@oc.rwth-aachen.de

- 111) J. C. Kendrew, C. Bodo, H. M. Dintzis, R. G. Parrish, H. Wyckoff, D. C. Phillips, *Nature* 1958, 181, 662–666.
- 112) A. Manglik, A. C. Kruse, T. S. Kobilka, F. S. Thian, J. M. Mathiesen, R. K. Sunahara, L. Pardo, W. I. Weis, B. K. Kobilka, S. Granier, *Nature* 2012, 485, 321–326.
- 113) H. Wu, D. Wacker, M. Mileni, V. Katritch, G. W. Han, E. Vardy, W. Liu, A. A. Thompson, X.-P. Huang, F. I. Carroll, S. W. Mascarella, R. B. Westkaemper, P. D. Mosier, B. L. Roth, V. Cherezov, R. C. Stevens, *Nature* 2012, 485, 327–332.
- 114) T. Nakamura, Y. Zhao, Y. Yamagata, Y. Hua, W. Yang, *Nature* 2012, 487, 196–201.

Oligonucleotide

◆ Die Mechanismen, die der Integrität, Reparatur, Replikation, Rekombination, Mutation und Expression der DNA zugrunde liegen, faszinieren seit jeher. Es stellen sich jedoch zahlreiche Fragen: Wie konnte sich DNA unter präbiotischen Bedingungen entwickeln? Wären auch andere Moleküle als DNA prinzipiell in der Lage, den Anforderungen als Träger der Erbinformation in gleicher oder besserer Weise gerecht zu werden? Das aufkommende Feld der synthetischen Biologie, mit dem Ziel, künstliches Leben zu schaffen, verleiht derartigen Fragen einen zusätzlichen Impuls. Dies manifestierte sich im vergangenen Jahr in bahnbrechenden Arbeiten.

Durch die gerichtete Evolution von Polymerasen waren Enzymvarianten isolierbar, die längere (~70 Einheiten) artifizielle DNA-Analoga (xenobiotic nucleic acid, XNA) mit jeweils mindestens 95%iger Genauigkeit in die entsprechende DNA umschreiben oder DNA-Abschnitte in XNAs übersetzen.¹¹⁵⁾ In Kombination mit herkömmlicher PCR können somit all diese XNA-Moleküle über den Umweg der DNA amplifiziert werden. Dies wurde für insgesamt sechs verschiedene DNA-Analoga (78)–(83) gezeigt, bei denen jeweils die Nucleobasen erhalten blieben, jedoch die D-Ribose-Einheit durch andere Ringsysteme ersetzt wurde (Abbildung 38). In zwei Fällen (CeNA und HNA) ge-

GDCh-Kurs
 Moderne HPLC-MS/MS-Methoden in der
 Lebensmittel- und Futtermittelanalytik (674/13)
 19. März 2013, Münster
 Leitung: Prof. Dr. Hans-Ulrich Humpf

Highlights:
 Instrumentelle Analytik
 HPLC-MS/MS
 Multimethoden

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

lang sogar die direkte Replikation dieser DNA-Analoga, jedoch mit niedrigerer Effizienz und Genauigkeit als die jeweilige Kopie von oder zu DNA. Interessant ist, dass bei HNA auch hoch affine und nuklease-resistente Aptamere gegen die TAR-RNA entstanden. Dies beweist, dass diese DNA-Analoga nicht nur in der Lage sind, dreidimensionale Strukturen auszubilden, sondern dass diese Strukturen auch einem (gerichteten) Evolutionsprozess unterworfen werden können. Diese Eigenschaft wurde in einer unabhängigen Studie auch für TNA gezeigt. Diese tetrosebasierten Moleküle könnten daher tatsächlich als einfachere Vorläufer von RNA existiert haben.¹¹⁶⁾ Die nächsten Arbeiten werden darauf abzielen, XNAs mit katalytischen oder gar selbst-replizierenden Eigenschaften zu identifizieren¹¹⁷⁾ – so wie dies kürzlich für L-RNA (basierend auf L-Ribose) gezeigt wurde.¹¹⁸⁾ Parallel werden ähnliche Ansätze vorangetrieben, bei denen statt des Ribose-rings die Nucleobasen ersetzt sind und somit das genetische Alphabet um ein drittes Basenpaar erweitert ist. Ein Beispiel sind die artifizialen Nucleoside d5SICS (84) und dNaM (85), die ebenfalls von DNA-Polymerasen verwertet und in DNA eingebaut werden. Der Einbau der komplementären Base erfolgt mit bis zu 99,99%iger Genauigkeit und nähert sich damit derjenigen für die natürliche DNA-Polymerisation.^{119,120)} Obwohl es keine Wasser-

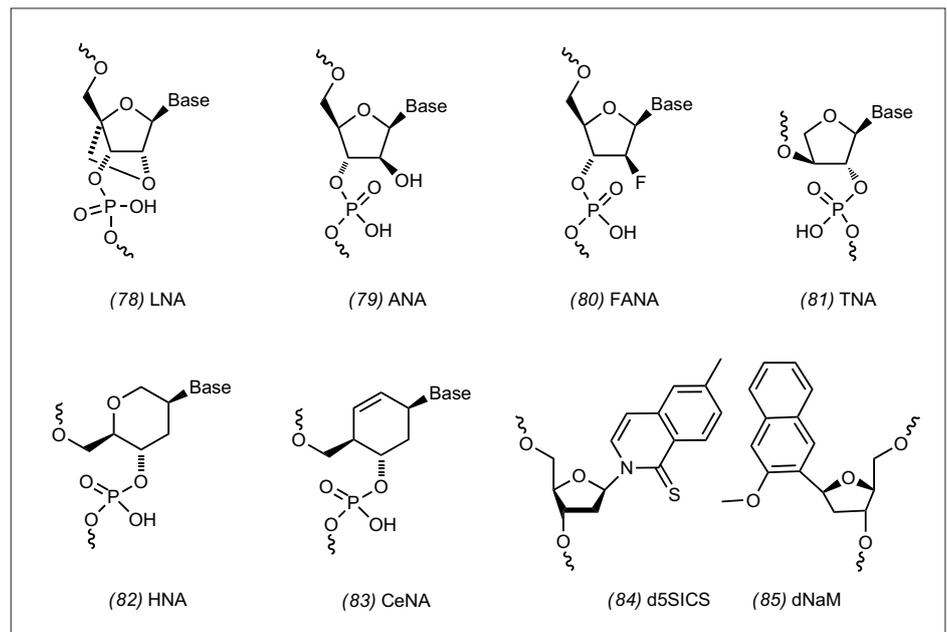


Abb. 38. Optimierte und neue Strukturelemente in der Nucleinsäurechemie.

stoffbrückenbindungen ausbildet, zeigt eine Röntgenstrukturanalyse, wie dieses artifizielle Basenpaar im aktiven Zentrum der DNA-Polymerase in eine Watson-Crick-analoge Struktur gebracht wird.¹²¹⁾ Dass artifizielle DNA auch Grundlage echten Lebens sein kann, wurde kürzlich ebenfalls gezeigt. Züchtungsexperimente an einem *E.-coli*-Stamm lieferten Bakterien, in deren Genom die Nucleobase Thymin fast vollständig durch das artifizielle und normalerweise toxische 5-Chloruracil ersetzt wurde.¹²²⁾

Aus einer anderen – rein chemischen – Richtung nähert sich die Disziplin der templatgesteuerten

DNA-Synthese der Frage, ob eine Replikation von DNA auch ohne Enzyme oder Ribozyme stattfinden kann. Kürzlich wurde eine neuartige Methode zur Phosphoramidat-DNA-Synthese vorgestellt, die ebenso wie die bewährten Methoden auf der Inkorporation von aktivierten und geschützten Nucleotiden an fester Phase beruht.¹²³⁾ Neu ist jedoch, dass die komplette Synthese an einem Primer in Gegenwart eines Templats unter für Nucleinsäuren nicht denaturierenden Bedingungen sowohl in 5'-Richtung (Variante 1, Abbildung 39) als auch in 3'-Richtung (Variante 2) mit hoher Ausbeute möglich ist. Dies ist zunächst

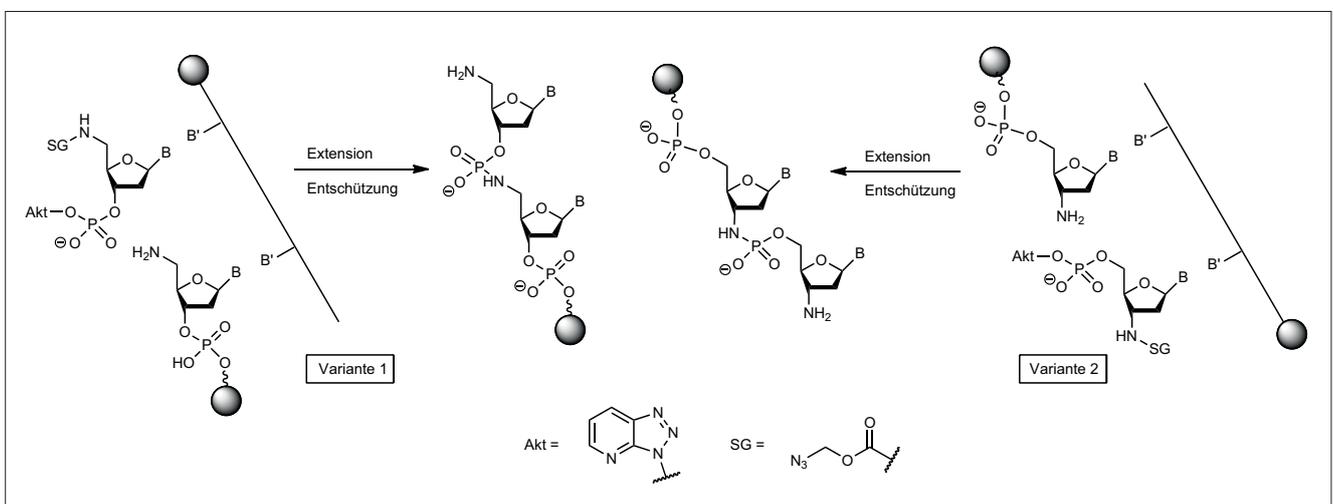


Abb. 39. Templatgesteuerte DNA-Synthese.

für potenzielle diagnostische und materialwissenschaftliche Anwendungen interessant. Am Ende einer derartigen Forschung könnten jedoch auch Monomere stehen, welche die spontane Replikation eines bereits existierenden DNA-Strangs bewerkstelligen würden.

Christoph Arenz
HU Berlin

christoph.arenz@chemie.hu-berlin.de

- 115) V. B. Pinheiro, A. I. Taylor, C. Cozens, M. Abramov, M. Renders, S. Zhang, J. C. Chaput, J. Wengel, S. Y. Peak-Chew, S. H. McLaughlin, P. Herdewijn, P. Holliger, *Science* 2012, 336, 341–344.
- 116) H. Yu, S. Zhang, J. C. Chaput, *Nat. Chem.* 2012, 4, 183–187.
- 117) G. F. Joyce, *Science* 2012, 336, 307–308.
- 118) C. Olea, Jr., D. P. Horning, G. F. Joyce, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 8050–8053.
- 119) T. Lavergne, D. A. Malyshev, F. E. Romesberg, *Chem. Eur. J.* 2012, 18, 1231–1239.
- 120) D. A. Malyshev, K. Dhama, H. T. Quach, T. Lavergne, P. Ordoukhanian, A. Torkamani, F. E. Romesberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012, 109, 12005–12010.
- 121) K. Betz, D. A. Malyshev, T. Lavergne, W. Welte, K. Diederichs, T. J. Dwyer, P. Ordoukhanian, F. E. Romesberg, A. Marx, *Nat. Chem. Biol.* 2012, 8, 612–614.
- 122) P. Marliere, J. Patrouix, V. Doring, P. Herdewijn, S. Tricot, S. Cruveiller, M. Bouzon, R. Mutzel, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 7109–7114.
- 123) A. Kaiser, S. Spies, T. Lommel, C. Richert, *Angew. Chem.* 2012, 124, 8424–8428; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 8299–8303.

Enzymreaktionen

◆ Das toxische industrielle Abfallprodukt 1,2,3-Trichlorpropan (86) galt lange als anthropogene Substanz, die nur schwer biologisch abbaubar ist. Die Haloalkan-Dehalogenase aus *Rhodococcus rhodochrous* (DhaA) setzt es zu 2,3-Dichlorpropan-1-ol (87) um (Abbildung 40). Die hieraus basenkatalysiert erhältlichen Epichlorhydrine (88) sind Bausteine in der Synthese von Wirkstoffen wie L-Carnitin oder Atorvastatin. Die beste bisher beschriebene Enzymvariante (DhaA31, fünf Aminosäureaustausche)¹²⁴⁾ resultiert allerdings nur in einem (R)-Enantiomerenüberschuss von 13 %.¹²⁵⁾

Mit Strategien aus der gerichteten Evolution erzeugten Janssen und Mitarbeiter ausgehend von dieser Variante sowohl verbesserte R- als auch hoch S-selektive Haloalkan-Dehalogenase-Varianten. Da zum Screening der Bibliotheken auf GC mit chiralem Trägermaterial zurückgegriffen werden musste und keine Hochdurchsatzmethode verfügbar war, wurden die Mutationsstrategien basierend auf vorhandenen Strukturmodellen und theoretischen Betrachtungen ausgewählt. Nach fünf Runden sind nun (R)-(87) und (S)-(87) mit Enantiomerenüberschüssen von 90 (R) bzw. 97 % (S) zugänglich (Abbildung 40). Die k_{cat} -Werte der Enzymvarianten für (86) verdoppeln sich im Vergleich zum Wildtypenzym.¹²⁵⁾

Die Evaluierung von Decarboxylasen zur CO₂-Fixierung steht im Mittelpunkt einer Studie von Faber und Mitarbeitern. Benzoat-Decarboxylasen wurden bisher hauptsächlich in der Decarboxylierungsrichtung charakterisiert, sie katalysieren aber auch die Carboxylierung von aromatischen Systemen. Im Gegensatz dazu wurde für Hydroxybenzoat-Decarboxylasen bisher ausschließlich die Decarboxylierung der Seitenketten von Zimtsäurederivaten beschrieben. Die letztgenannten Enzyme wurden von den Autoren erstmals auch in der Syntheserichtung beschrieben. In einer breit angelegten Studie mit verschiedenen natürlichen und unnatürlichen Substraten (Phenole, Dihydroxybenzole und Styrenderivate) wurden drei verschiedene Benzoat-Decarboxylasen und zwei Hydroxybenzoat-Decarboxylasen in Form ganzer, lyophilisierter *E. coli*-Zellen auf ihre Fähigkeit zur Carboxylierung in carbonathaltigem Puffer getestet. Die Benzoat-Decarboxylasen carboxylieren dabei regioselektiv am aromatischen Ring (in *ortho*-Position zur Phenolgruppe), während die Hydroxybenzoat-Decarboxylasen dazu komplementär die Seitenkette (resultierend in *E*-Zimtsäure-Deriva-

ten) carboxylieren; ist in letzterem Fall keine Seitenkette vorhanden, findet keine Reaktion statt (Abbildung 41).¹²⁶⁾

Eine unerwartete Aktivität der NADPH-abhängigen Tetrahydroxynaphthalen-Reduktase (T₄HNR) gegenüber 2-Hydroxynaphthochinonen wurde während der Untersuchung dieser Enzyme in der Reduktion des Naphtholderivats (89) entdeckt. Letztere Verbindung wurde wie postuliert zum antioxidativ wirkenden Naturstoff GTRI-02 (90) reduziert, allerdings wurde zusätzlich das korrespondierende Ketodiol (91) im Reaktionsansatz gefunden (Abbildung 42). Weitere Versuche zeigten, dass das Ausgangsprodukt nichtenzymatisch zum 2-Hydroxynaphthochinon (92) oxidiert und anschließend T₄HNR-katalysiert zum Ketodiol (91) reduziert wird (Abbildung 42). Diese Reaktion wurde an anderen Beispielen verifiziert und dient neben ihrer Bedeutung als Zugang zu den von Hydroxynaphthochinon abgeleiteten *cis*-Ketodiolen auch als Startpunkt für die Aufklärung weiterer Biosynthesewege.¹²⁷⁾

Weiter wurde für die Biosynthese von Monodictyphenon in *Aspergillus nidulans* gezeigt, dass ein T₄HNR-verwandtes Enzym (MdpC) ausschließlich Tautomere des entsprechenden Hydrochinons (und nicht das vorher postulierte Chinon selbst) reduziert.¹²⁸⁾

Die Strictosidin-Synthase STR1 aus *Rauwolfia* sp. wird bereits als Pictet-Sprenglerase in der chemoenzymatischen Synthese natürlicher und artifizierender Alkaloide eingesetzt. Bisher wurden Alkaloide mit einem Tryptolin- oder Azatryptolin-Grundgerüst beschrieben ((93), Abbildung 43a).¹²⁹⁾ Stöckigt und Mitarbeiter zeigten nun, dass STR1 anstelle der bisher untersuchten Tryptaminderivate (94) auch 1*H*-Indol-1-ethanaminderivate (95) akzeptiert, was nach der Umsetzung mit Secologanin (96) den Zugang zu neuen Alkaloiden mit einem Piperazinol[1,2-*a*]indolgerüst (97) ermöglicht (Abbildung 43b). Wie beim natürlichen Sub-

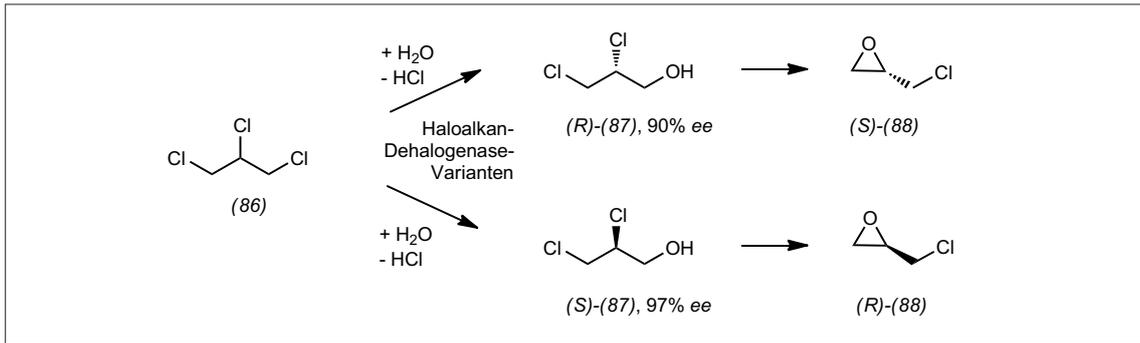


Abb. 40. Enantioselektive Umsetzung von 1,2,3-Trichloropropan (86) durch Haloalkan-Dehalogenase-Varianten.

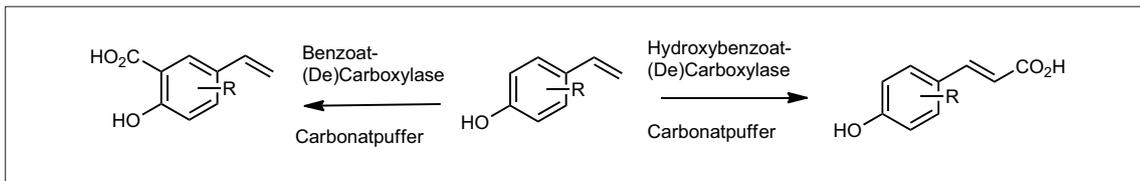


Abb. 41. Regioselektive Carboxylierungen durch Benzoat-Decarboxylase oder Hydroxybenzoat-Decarboxylase.

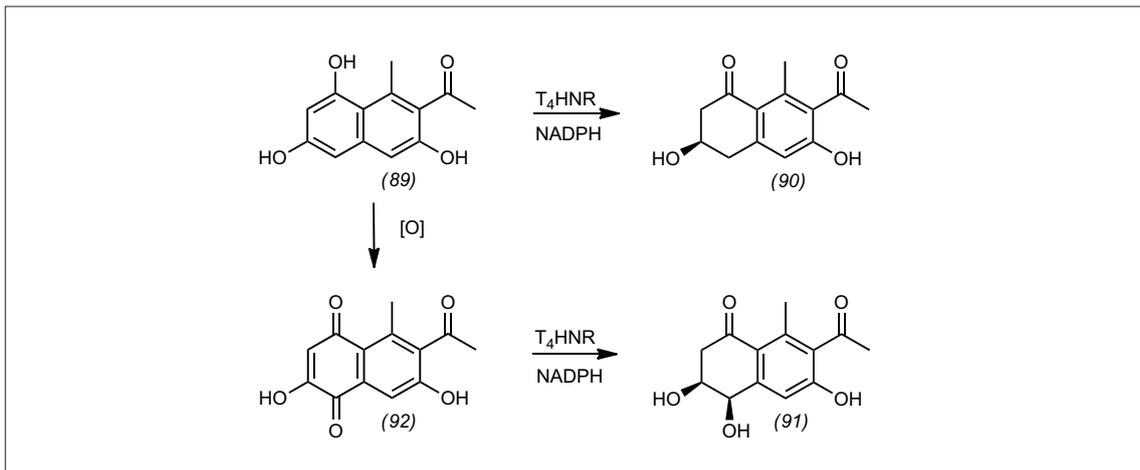
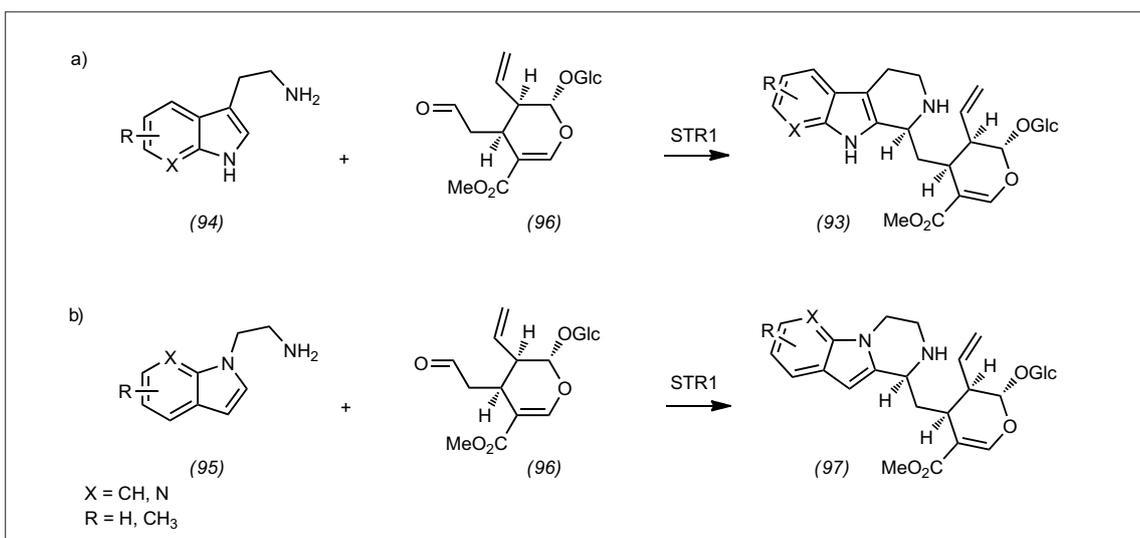
Abb. 42. T_4HNR -katalysierte Synthese von GTRI-02 (90), nichtenzymatische Oxidation des Edukts zum 2-Hydroxynaphthochinon (92) und dessen Umsetzung durch T_4HNR zum cis-Ketodiol (91).

Abb. 43. Strictosidin-Synthase aus Rauwolfia sp. zur Synthese von Alkaloiden mit a) (Aza)Tryptolin-Gerüst (93) oder b) Piperazino[1,2-a]indol-Gerüst (97).

strat Tryptamin läuft die Reaktion stereoselektiv ab und führt ausschließlich zum (3S)-Enantiomer. Im Vergleich zum natürlichen Substrat wird allerdings nur etwa ein Viertel der Ausgangsaktivität erreicht. Mögliche Gründe hierfür werden anhand eines Strukturmodells diskutiert.¹³⁰⁾

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

- 124) M. Pavlova, M. Klvana, Z. Prokop, R. Chaloupkova, P. Banas, M. Otyepka, R. C. Wade, M. Tsuda, Y. Nagata, J. Damborsky, Nat. Chem. Biol. 2009, 5, 727–733.
- 125) J. G. E. van Leeuwen, H. J. Wijma, R. J. Floor, J.-M. van der Laan, D. B. Janssen, ChemBioChem 2012, 13, 137–148.
- 126) C. Wuensch, S. M. Glueck, J. Gross, D. Koszelewski, M. Schober, K. Faber, Org. Lett. 2012, 14, 1974–1977.
- 127) S. M. Husain, M. A. Schätzle, C. Röhr, S. Lüdeke, M. Müller, Org. Lett. 2012, 14, 3600–3603.
- 128) M. A. Schätzle, S. M. Husain, S. Ferlino, M. Müller, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 14742–14745.
- 129) J. Stöckigt, A. P. Antonchick, F. Wu, H. Waldmann, Angew. Chem. 2011, 123, 8692–8719; Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 8538–8564.
- 130) F. Wu, H. Zhu, L. Sun, C. Rajendran, M. Wang, X. Ren, S. Panjikar, A. Cherkasov, H. Zou, J. Stöckigt, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 1498–1500.

Agrochemie

◆ Die Förderung der Agrofor- schung durch die chinesische Re- gierung schlägt sich in einer stei- genden Zahl von Publikationen chinesischer Arbeitsgruppen sowie einer steigenden Zahl von Ent- wicklungsprodukten nieder. So stammen von den zehn im Oktober durch die ISO neu anerkannten Common Names für Pflanzen- schutzwirkstoffe acht von chinesi- schen Firmen.¹³¹⁾

Mehrere herbizide Wirkstoffe befinden sich in der Entwicklungs- phase. Einige dieser Verbindungen dürften sogar kurz vor ihrer Markt- einföhrung stehen. Das im Jahr 2008 erstmals erwähnte Ipfencarb- azone (99) ist ein Entwicklungs- produkt des japanischen Unterneh- mens Hokko Chemical Industry. Das Triazololanilid aus der Klasse der Biosynthesehemmer der lang- kettigen Fettsäuren (Klassifizie- rung nach HRAC: K3)¹³²⁾ ist wie Fentrazamide für den Einsatz in Reiskulturen bestimmt. Ipfencarb- azone ist daher besonders wirk- sam gegen *Echinochloa crus-galli* und wirkt auch gut gegen einjähri- ge Gräser wie *Cyperus difformis* und *Scirpus juncoides* sowie einige breitblättrige Pflanzen. Die Auf- wandmengen liegen zwischen 125 und 250 Gramm pro Hektar.¹³³⁾

Flucetosulfuron (98) (Fluxo, Abbildung 44) ist ein Herbizid aus

der immer noch intensiv bearbei- teten Klasse der Sulfonylharnstof- fe.¹³⁴⁾ Hierbei handelt es sich um eine gemeinsame Entwicklung von LG Life Sciences und dem Korea Research Institute of Chemical Technology. Besondere Stärke die- ses Produkts scheint die für diese Stoffklasse ungewöhnlich gute Wirkung auf *Echinochloa crus-galli* zu sein. Eine Anwendung zur Be- kämpfung von Unkräutern in Wei- zen, Gerste und insbesondere in Reis ist angekündigt.¹³⁵⁾ Die erste Einföhrung von Flucetosulfuron erfolgte vor kurzem allerdings be- reits durch SDS Biotech in den ja- panischen Markt und zwar für die Anwendung in Rasen.¹³⁶⁾

Ebenfalls zu den Sulfonylharn- stoffen – und damit den ALS-Hem- mern – zählt Iofensulfuron (100), (BCS-AA 10579). Dieses Analogon von Chlorsulfuron eignet sich so- wohl für den Vor- als auch für den Nachauflauf und wird von Bayer CropScience als Natriumsalz ent- wickelt. Ein breiter Einsatz von Iofensulfuron zur Bekämpfung von Gräsern – insbesondere *Agrostis spp.* – in Getreide, Reis, Mais oder Soja ist wahrscheinlich.¹³⁷⁾

Das gesteigerte Engagement Chinas im Pflanzenschutz zeigt sich auch bei den Herbiziden. Kürzlich wurde mit Clacyfos (101) ein mögliches herbizides Entwick- lungsprodukt bekannt.¹³⁸⁾ Die enge strukturelle Verwandtschaft zum Auxin-Herbizid 2,4-D – einem der ältesten Herbizide überhaupt – lässt vermuten, dass es sich hier um eine entsprechende Pro-Form handelt. Ob das Phosphonat eine neue Qualität der Eigenschaften im Vergleich zum 2,4-D liefert, wer- den zukünftige Veröffentlichungen zeigen.

Pyflubumide (102) (Abbildung 45) ist ein Pyrazol-Akarizid, das Nihon Nohyaku unter der Codebe- zeichnung NNI-0711 entwik- kelt.¹³⁹⁾ Es ist nach Cyenopyrafen und Cyflumetofen ein weiteres Produkt, das auf den Komplex II der mitochondrialen Atmungskette wirkt, mit ähnlichem biologischen Spektrum. Von einem Naturstoff ist

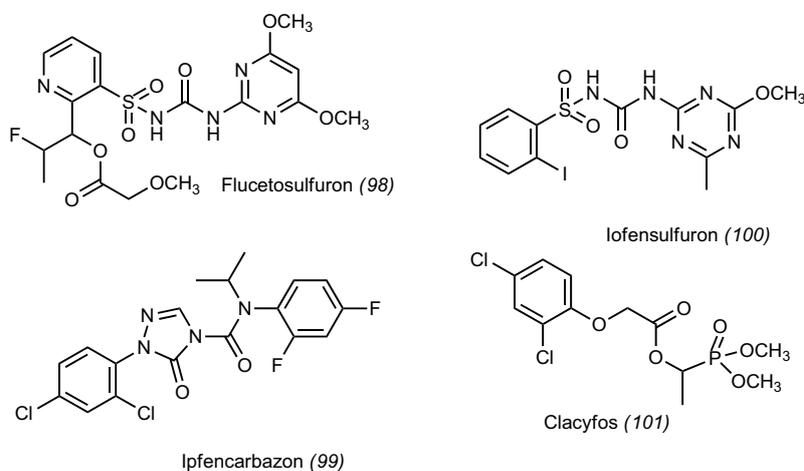


Abb. 44. Neue herbizide Wirkstoffe.

das Afidopyropen (103) abgeleitet, ein neues Insektizid, das Meiji Seika entwickelt.¹³⁸⁾ Es eignet sich zur Kontrolle von Blattläusen, weißen Fliegen und einigen Zikaden in Obst- und Gemüse sowie in Feldkulturen.¹³⁹⁾

Bei der Entwicklung neuer Fungizide setzen mehrere Unternehmen wie schon in den vergangenen Jahren auf neue Succinatdehydrogenase-Inhibitoren. So arbeitet Ishihara Sangyo Kaisha (ISK) derzeit an dem Fungizid Isofetamid¹³⁸⁾ (IKF-5411) (106), das ein breites Spektrum von Krankheitserregern, unter anderem *Botrytis cinerea* und *Sclerotinia*-Arten bekämpfen soll (Abbildung 46).¹⁴⁰⁾ Ein weiterer Wirkstoff mit gleichem Wirkmechanismus ist das Pyrazolcarboxamid Benzovindiflupyr (104) von Syngenta.¹⁴¹⁾ Mitsui Chemicals hat mit Tolprocarb (107) eine neue Verbindung in der Entwicklung,¹³⁸⁾ die strukturell der Gruppe der Valinamidcarbamate ähnelt. Valinamidcarbamate greifen in die Phospholipidbiosynthese von Oomyceten ein. Tolprocarb soll aber vor allem aktiv gegen *Pyricularia oryzae* sein.

Eine neue Substanzklasse stellt Du Pont vor: Das Isoxazolylthiazol-Derivat Oxathiapiprolin¹³¹⁾ (105) ist ein Fungizid, das hauptsächlich gegen Oomyceten wirken soll. Der Wirkmechanismus ist noch nicht bekannt.

Wolfgang von Deyn, Markus Kordes,
Christine Wiebe
BASF, Ludwigshafen
wolfgang.deyn@basf.com
markus.kordes@basf.com
christine.wiebe@basf.com

131) AGROW 2012, 646, 34

132) www.hracglobal.com

133) Y. Watanabe in: Modern Crop Protection Compounds, 2nd Edition, 2012, Herbicides, 316–325

134) W. von Deyn, T. Newton, J. Reinheimer, Nachr. Chem. 2012, 60, 296–298

135) www.lgls.com/chemistry/rd/fts.jsp

136) AGROW 2010, 594, 3

137) AGROW 2012, 621, 31

138) AGROW 2012, 640, 20

139) AGROW 2010, 593, 3

140) AGROW 2012, 645, 9

141) AGROW 2012, 647, 19

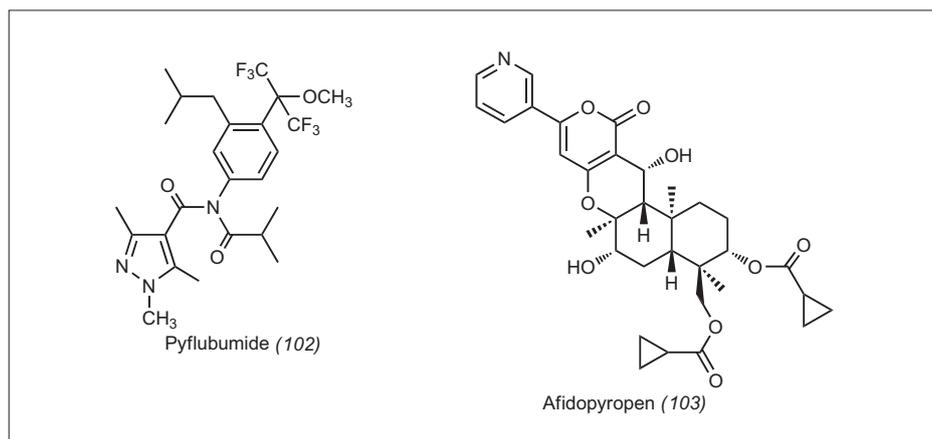


Abb. 45. Neue insektizide Wirkstoffe.

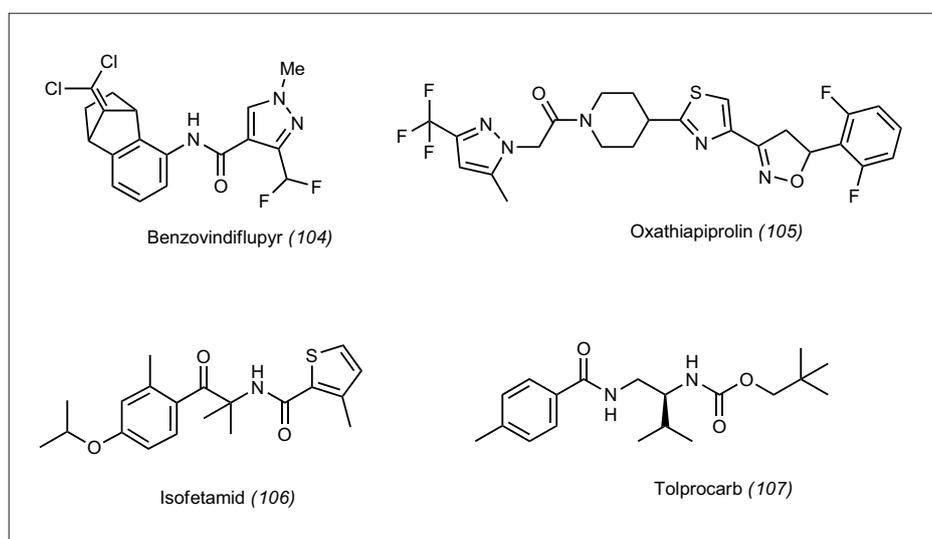


Abb. 46. Neue fungizide Wirkstoffe.

Metalle in der Synthese

◆ Das vergangene Jahr brachte eine Reihe von Arbeiten zu ungewöhnlich stabilen metallorganischen Reagenzien für die organische Synthese. So präsentierte Knochel bei Aryl-Zink-Reagenzien eine verbesserte Vorschrift zur Synthese von luftstabilen aromatischen und heterozyklischen Zinkreagenzien wie (109a) (Abbildung 47, S. 290).¹⁴²⁾ Im Gegensatz zu einer früheren Route über eine Transmetallierung von Grignard-Verbindungen beruht die neue Variante auf einer Eintopfsynthese, ausgehend von einer direkten Magnesierung (108a), gefolgt von der direkten Umsetzung mit Zinkpivalat. Das so erhaltene gemischte Aryl-Zinkpivalat (109a) ist recht stabil und zeigt noch nach vier

Stunden an Luft 90% verbleibende Reaktivität. Es stellt somit ein exzellentes Reagenz für nachfolgende Reaktionen dar und wurde für eine Reihe von Derivaten (109) in Negishi-Kreuzkupplungen getestet. Dabei wurden Aromaten und Heteroaromaten als Zinkreagenzien (109) synthetisiert und mit einer Reihe unterschiedlicher Aryl- und Heteroarylhalogenide (110) in guten Ausbeuten und unter milden Bedingungen zu den Bisarylen (111) gekuppelt.

Das gegenwärtig stark bearbeitete Feld der Trifluormethylierungsreaktionen sah einen Beitrag von Baran, der ein stabiles Zinkreagenz (113) zur Difluormethylierung vorstellte.¹⁴³⁾ Es entsteht durch Umsetzung von elementarem Zink mit Difluormethylsulfonylchlorid

(112) und ist luftstabil, leicht handhabbar und im Großansatz herstellbar (Abbildung 48). Es stellt somit einen ausgezeichneten Vorläufer für das Difluormethylradikal dar und ist in einer Reihe von Reaktionen einsetzbar. So liefert Coffein das entsprechende Derivat (114) mit 73 % im Grammmaßstab. Eine Reihe weiterer Heterocyclen lässt sich ebenfalls effizient umsetzen, wie die Beispiele (115)–(117) zeigen. Darüber hinaus lassen sich Thiole und Enone difluormethylieren; erste Ergebnis-

se legen nahe, dass die Lösemittelwahl die Regioselektivität von aromatischen Funktionalisierungen beeinflusst.

Grushin schilderte Trifluoromethylierungsreaktionen mit einem stabilen Kupferreagenz (118) (Abbildung 49). Es entsteht durch direkte Kuprierung von Fluoroform, einem preiswerten Abfallprodukt der Teflonproduktion, in einem Eintopfprozess ausgehend von Kupfer(I)chlorid. So erhaltenes Kupfer(I)trifluormethan (118) kommt ohne weiteren Liganden

und ohne Additive aus und erlaubt selektive radikalfreie Trifluoromethylierungen.

CuCF_3 kann als stöchiometrisches Reagenz zur direkten Synthese von trifluormethylierten Arenen durch direkte Trifluormethylierung von Aryliodiden oder durch Umsetzung von Arylboronsäuren mit (118) dienen (Abbildung 50). Das selbe CuCF_3 -Reagenz (118) überführt α -halogenierte Ketone (119) in die entsprechenden Trifluormethylierungsprodukte (120).¹⁴⁴⁾ Wie am Beispiel von α -halogenierten Acetophenonen gezeigt, toleriert die Reaktion viele funktionelle Gruppen, verwendet kommerzielle Substrate und ist leicht durchzuführen.

Die exakten Reaktionsmechanismen dieser kupfervermittelten Trifluoromethylierungen sind noch unbekannt. Generell sind Mechanismusuntersuchungen zur Bindungsknüpfung mit Kupferreagenzien derzeit verstärkt Gegenstand mechanistischer Untersuchungen. Eine Arbeit von Hartwig untersuchte den Mechanismus von Kupfer(I)-Enolat-Komplexen in α -Arylierungsreaktionen von Aryliodiden.¹⁴⁵⁾ Ausgehend von isolierten Komplexen wurde eine aktive Spezies (121) postuliert, für die Rechnungen zeigen, dass die O-gebundene Form energetisch niedriger als die C-gebundene liegt. Für den entscheidenden Schritt zum Kupplungsprodukt (122) wurde die Beteiligung eines Kupfer(III)-Katalysatorzustands durch entsprechende Rechnungen bestätigt. Eine weitere Arbeit von Fu und Peters wies erstmals die Beteiligung eines Einelektronentransfers an der Ullmann'schen C-N-Kupplung nach.¹⁴⁶⁾ In einer photochemischen Umsetzung des Kupfer(I)-Carbazols (123) mit Iodbenzol wird bei Bestrahlung mit einer 13-Watt-Leuchtstofflampe das N-Phenylcarbazol (124) mit 77 % Ausbeute gebildet. Mit einer 100-Watt-Quecksilberlampe gelingt sogar die Kupplung mit Phenylbromid zu (124) mit 76 % Ausbeute. Auf Basis einer Reihe von Kontrolleexperimenten gelangten die Autoren zu

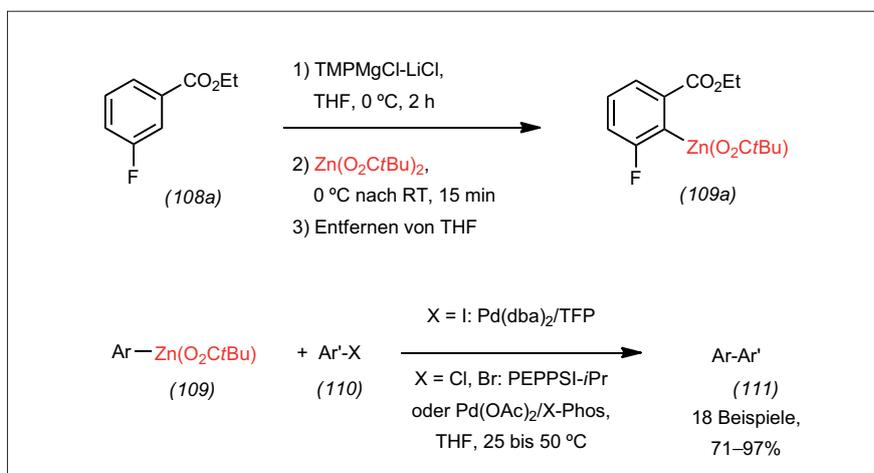


Abb. 47. Funktionelle Zinkreagenzien in Kreuzkupplungen.

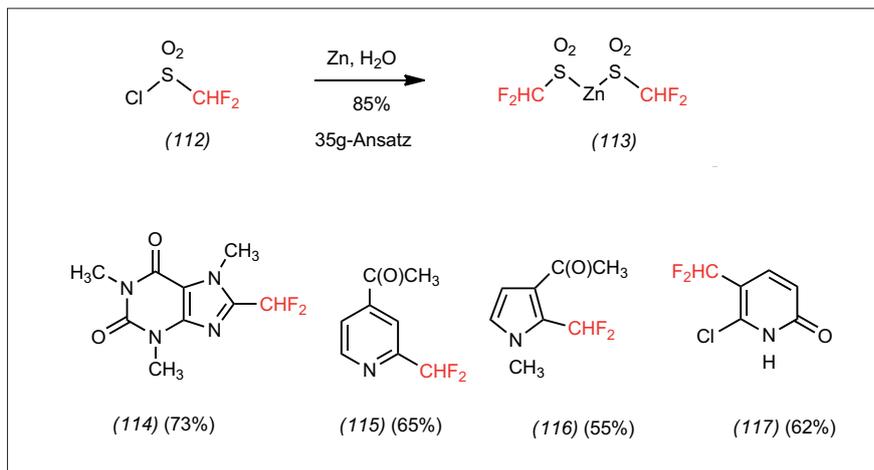


Abb. 48. Difluormethylierungen mit dem Reagenz (113).

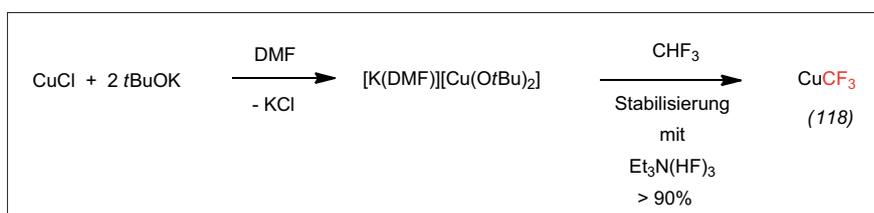


Abb. 49. Bildung des Kupferreagenz (118).

dem Schluss, dass die Umsetzung nach Photoanregung über ein Radikalkation (125) des Kupfercarbazolids verläuft, das mit einem aus dem Phenylodidradikalanion (126) hervorgehenden Phenylradikal (127) kuppelt. Diese Untersuchung legt nahe, dass neue Ullmann-Varianten und verwandte Kupfer-Kupplungsreaktionen unter Photoinduktion entwickelt werden können (Abbildung 51).

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

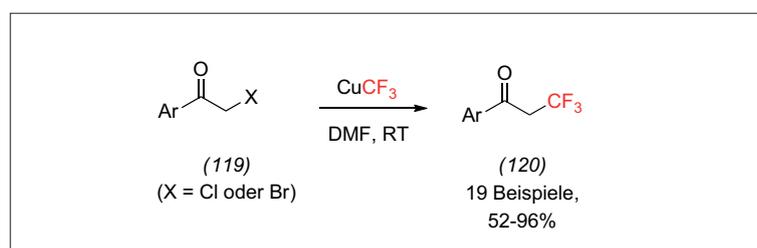


Abb. 50. Trifluormethylierung von α -Haloketonen.

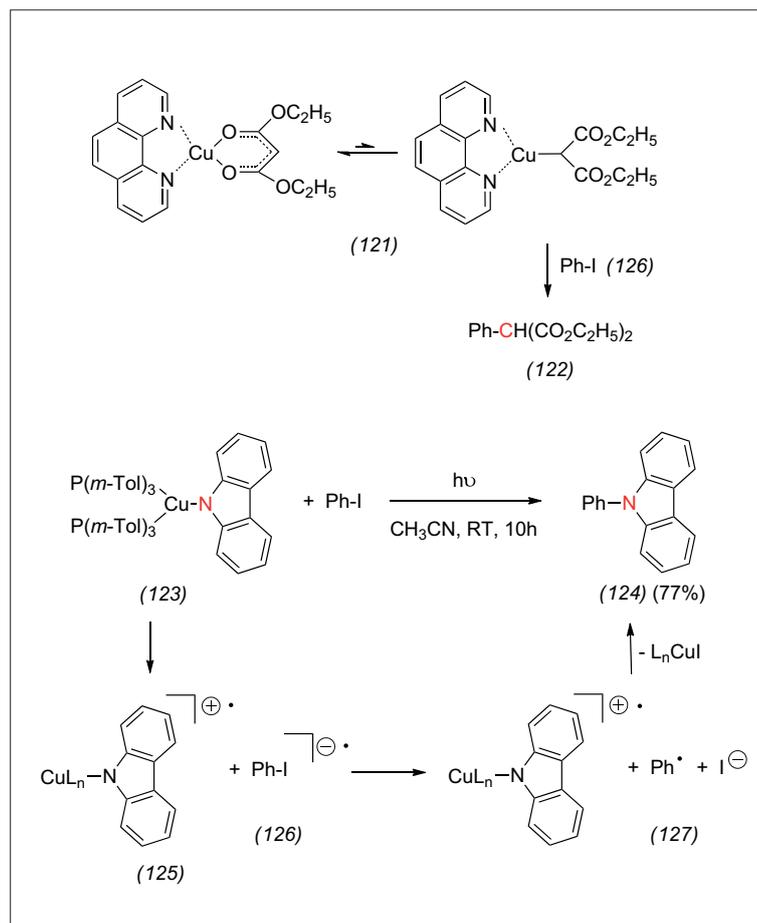


Abb. 51. Kupfervermittelte Reaktionen. Enolat-Arylierung und photochemische, metallvermittelte C-N-Bildung.

Massenspektrometrie in der organischen Chemie

◆ An dieser Stelle sollte der Beitrag von Detlef Schröder stehen, der viel zu jung im August 2012 verstorben ist. Detlef Schröder hat sich als Experte in der Massenspektrometrie weltweit einen Namen gemacht und in den besten Journalen publiziert. Er hat regelmäßig diesen Abschnitt in den Trendberichten bearbeitet. Wir zitieren hier deshalb einige seiner Arbeiten aus dem Jahr 2012 im Sinn eines Rückblicks.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹⁾

Wir trauern mit seiner Familie und seinen Freunden.

Stefan Bräse und die Redaktion der
Nachrichten aus der Chemie

147) D. Schröder, *Acc. Chem. Res.*

2012, 45, 1521–1532

148) C. J. Shaffer, D. Schröder, C. Guetz,

A. Lützen, *Angew. Chem.* 2012, 124,

8221–8224; *Angew. Chem. Int. Ed.*

2012, 51, 8097–8100.

149) D. Schröder, M. Budesinsky, J. Roithova,

J. Am. Chem. Soc. 2012, 134,

15897–15905.

Porphyrine

◆ Größer, ausgedehnter oder kleiner; der Trend weg vom klassischen Porphyrin mit vier Pyrroleinheiten setzt sich fort.^{150,151)} So kombinierte Osuka Hexaphyrin mit Anthraceneinheiten, was nach oxidativer Kupplung ein anneliertes, flaches und ausgedehntes System (128) mit einem Absorptionsmaximum bei 1467 nm ergab.¹⁵²⁾ Cyclische Pyrrolverbindungen mit annelierten Ringssystemen erlauben es auch, den aromatischen Charakter leicht zu variieren. So zeigte die Arbeitsgruppe Müllen, dass der farblose Pyrrolcarbazolmakrocyclus (129) durch Oxidation mit MnO₂ leicht in das Porphyrin (130) mit einem Absorptionsmaximum bei 1076 nm übergeht (Abbildung 52, S. 292).¹⁵³⁾

Immer mehr neue Reaktionen werden zur Darstellung von Porphyrinen mit annelierten Ringen eingesetzt. So erlaubt die Scholl-Reaktion die nachträgliche Fusionierung von β -Pyrrolsubstituenten

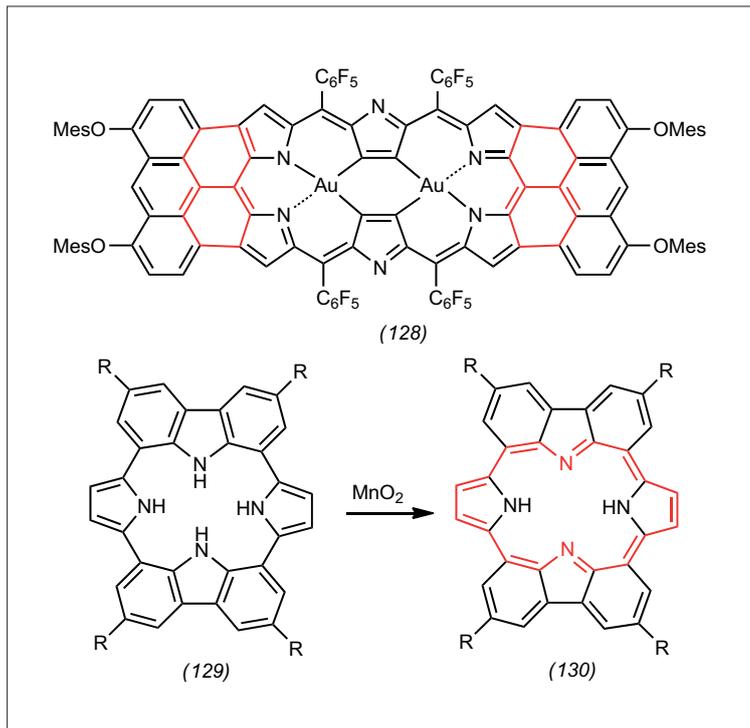
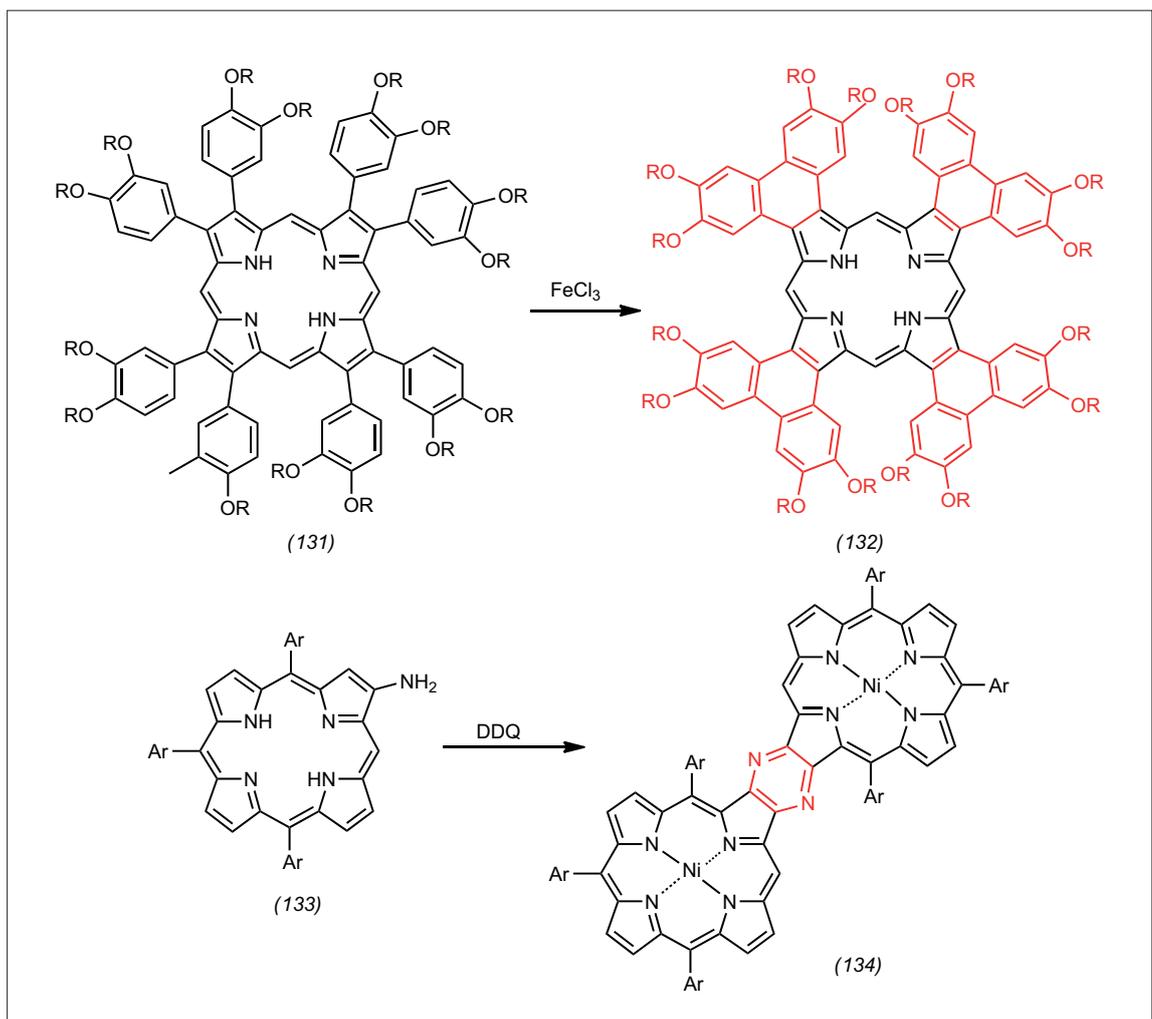


Abb. 52. Langwellig absorbierende Porphyrinoide.

in (131) zum Tetraphenanthrenporphyrin (132) (Abbildung 53).¹⁵⁴⁾ In ähnlicher Weise liefert die einfache oxidative Annelierung von β -Aminoporphyrin (133) mit DDQ das pyrazinverbrückte, ausgedehnte Bisporphyrin (134).¹⁵⁵⁾ Diese Reaktion lässt sich sogar auf die sterisch gehinderten leicht zugänglichen Tetraarylporphyrine anwenden.

Bei Subporphyrinen richtet sich das Augenmerk verstärkt auf die Darstellung von Verbindungen, die weitere synthetische Umwandlungen erlauben und sich so für praktische Anwendungen eignen. Diese ringkontrahierten Porphyrine mit einem 14π -Elektronensystem und schalenförmiger Struktur lassen sich nun in ihren elektronischen Eigenschaften verändern. Hierzu wurden Systeme (135) mit reakti-

Abb. 53. Beispiele für β -Annelierungsreaktionen in Porphyrinen.

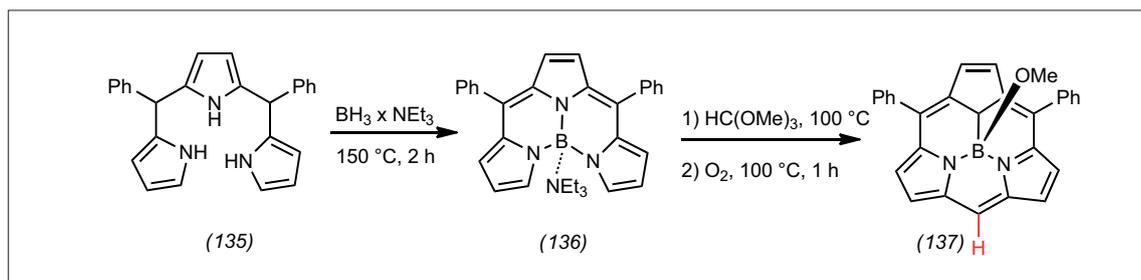


Abb. 54. Synthese eines Subporphyrins mit freier meso-Position.

ven meso-Positionen in einer einfachen thermischen Reaktion aus Tripyrran (137) dargestellt, die dann mit Standardmethoden weiter funktionalisiert wurden (Abbildung 54).¹⁵⁶⁾

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

150) M. Toganoh, H. Furuta, Chem. Commun. 2012, 48, 937–954.

151) J. P. Lewtak, D. T. Gryko, Chem. Commun. 2012, 48, 10069–10086.

152) K. Naoda, H. Mori, N. Aratani, B. S. Lee, D. Kim, A. Osuka, Angew. Chem. 2012, 124, 9994–9997; Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 9856–9859.

153) L. Arnold, M. Baumgarten, K. Müllen, Chem. Commun. 2012, 48, 9640–9642.

154) D. Mysliwiec, B. Donnio, P. J. Chielewski, B. Heinrich, M. Stepien, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 4822–4833.

155) M. Akita, S. Hiroto, H. Shinokubo, Angew. Chem. 2012, 124, 2948, 2951; Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 2894–2897.

156) M. Kitano, S. Hayashi, T. Tanaka, H. Yoritani, N. Aratani, A. Osuka, Angew. Chem. 2012, 124, 5691–5695; Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 5593–5597.

Metallfreie Synthesemethoden

◆ Metallfreie Synthesemethoden sind in der organischen Chemie mittlerweile etabliert. Ständig kommen neue metallfreie Synthesestrategien für Umsetzungen hinzu, die bisher der Übergangsmetallkatalyse vorbehalten waren. Mechanistische Untersuchungen schärfen das Verständnis der bestehenden Methoden.

Die Aktivierung von Aldehyden durch N-heterocyclische Carbene (138) dient seit langem in der Organokatalyse als Umpolungsreaktion.^{157,158)} Das intermediär gebildete Aminoenol (139), das Breslow-Intermediat (Abbildung 55),¹⁵⁹⁾ spielt eine entscheidende Rolle, da hier der umgepolte, also nukleophile Carbonsylkohlenstoff erzeugt wird. Wegen seiner Bedeutung ist es umso erstaunlicher, dass dieses Intermediat bisher noch nicht eindeutig generiert werden konnte. Erst kürzlich er-

zeugte die Gruppe um Berkessel mit gesättigten N-heterocyclischen Carbenen selektiv eine Reihe von derartigen Intermediaten und charakterisierte sie.¹⁶⁰⁾ Die Aminoenole (140)–(144) sind in Lösung unter striktem Sauerstoffausschluss lagerstabil und lassen sich gezielt mit weiteren Aldehyden zu Benzoinkondensationsprodukten umsetzen (Abbildung 55).

Die metallfreie Wasserstoffaktivierung durch frustrierte Lewis-Paare (FLPs) bietet eine effiziente Methode, um polarisierte Doppelbindungen wie Imine, Enamine und Silylenolether zu hydrieren.^{161,162)} Die Hydrierung von Olefinen (145) blieb zunächst ungelöst. Mit wenig elektronenreichen Lewis-Basen wie den Phosphinen (146)–(148) oder den Anilinderivaten (149) und (150) sowie mit der Lewis-Säure Tris(pentafluorphenyl)boran (151) in Gegenwart von Wasserstoff hydrierten Paradies et al. Olefine ohne Metallkata-

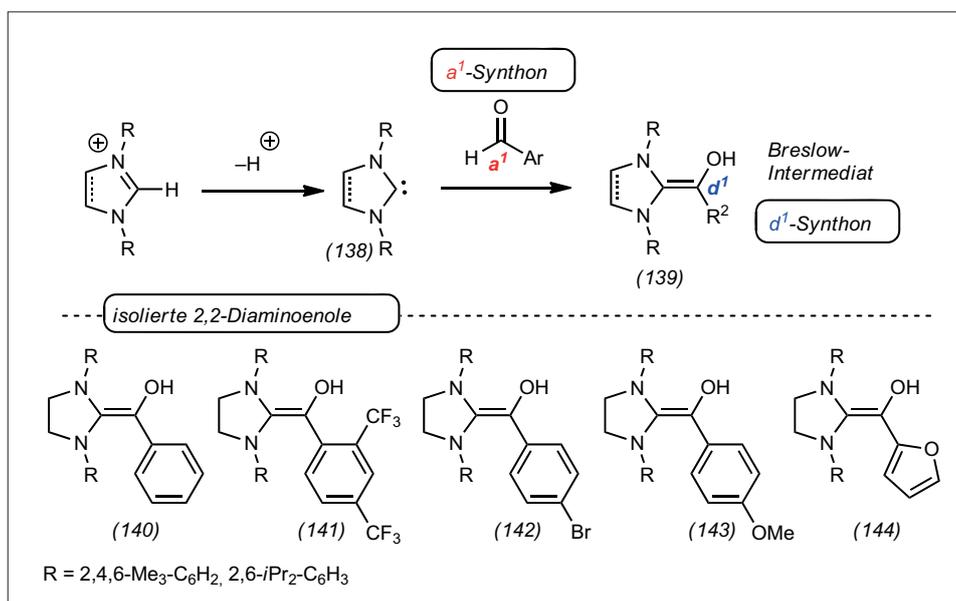
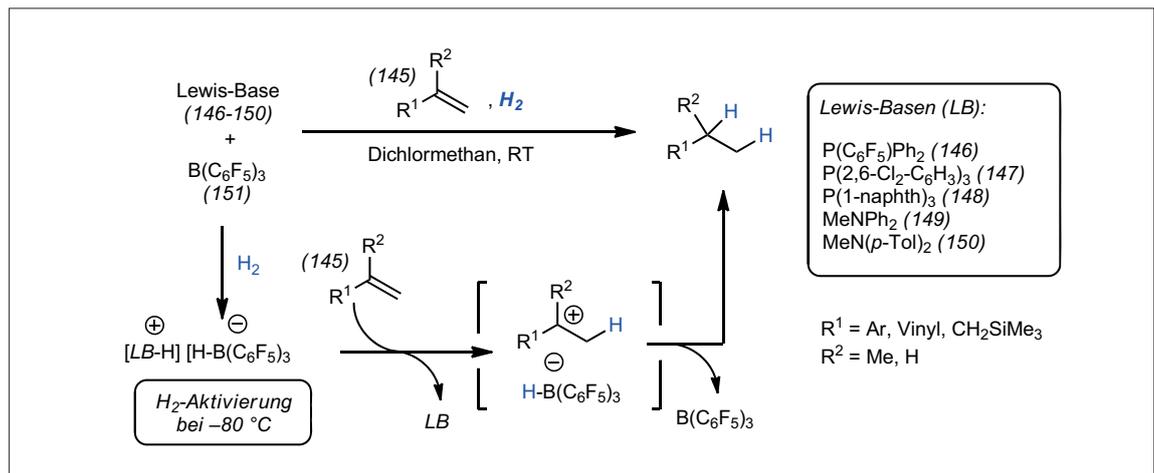
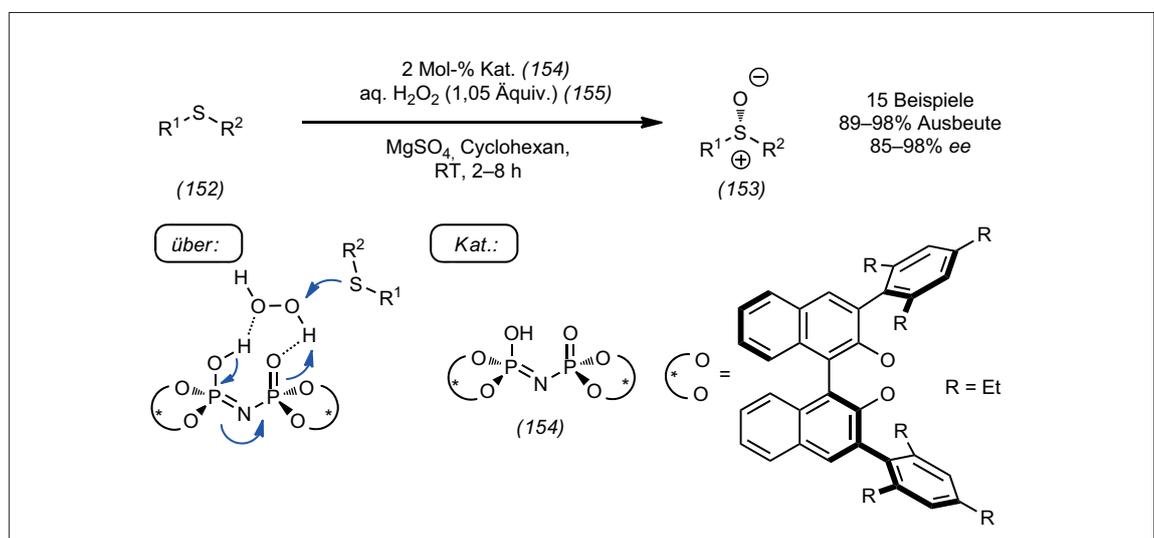


Abb. 55. Isolierte 2,2-Diaminoenole (Breslow-Intermediate).¹⁶⁰⁾

Abb. 56. FLP-katalysierte Hydrierung von Olefinen (LB = Lewis Base).¹⁶³Abb. 57. Asymmetrische Oxidation von Sulfiden.¹⁶⁶

lysator (Abbildung 56).¹⁶³ Derartige Hydrierungen waren bisher ausschließlich durch Übergangsmetallbasierte Katalysatoren möglich. Die Reaktivität des Systems wird auf die hohe Reversibilität der Wasserstoffaktivierung – selbst bei -80 °C – zurückgeführt. Ein Protonierungsschritt leitet die Hydrierung des Olefins ein, danach folgt ein Hydridtransfer.

Die asymmetrische Oxidation von Sulfiden (152) zu Sulfoxiden (153) lässt sich mit Übergangsmetallbasierten Katalysatoren erreichen. Dabei sind gute Enantioselektivitäten möglich.^{164,165} Jedoch ist die Überoxidation zu den entsprechenden Sulfonen problematisch und tritt als häufige Nebenreaktion auf. List et al. verwendeten einen Imidodiphosphorsäureester

(154) und Wasserstoffperoxid (155) als terminales Oxidationsmittel, um die hoch enantioselektive und chemoselektive Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden zu ermöglichen (Abbildung 57).¹⁶⁶ Bemerkenswert ist die hohe Stereoselektivität für die Oxidation von aliphatischen Sulfiden, die für gängige metallvermittelte Oxidationen problematisch sind.

Jan Paradies

Karlsruher Institut für Technologie

(KIT)

jan.paradies@kit.edu

157) A. Grossmann, D. Enders, *Angew. Chem.* 2012, 124, 320–332; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 314–325.

158) X. Bugaut, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* 2012, 41, 3511–3522.

159) R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 3719–3726.

160) A. Berkessel, S. Elfert, V. R. Yatham, J.-M. Neudörfl, N. E. Schlörer, J. H. Teles, *Angew. Chem.* 2012, 124, 12537–12541; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 12370–12374.

161) G. C. Welch, R. R. S. Juan, J. D. Masuda, D. W. Stephan, *Science* 2006, 314, 1124–1126.

162) D. W. Stephan, G. Erker, *Angew. Chem.* 2010, 122, 50–81; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 46–76.

163) L. Greb, P. Oña-Burgos, B. Schirmer, S. Grimme, D. W. Stephan, J. Paradies, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 10164–10168; *Angew. Chem.* 2012, 124, 10311–10315.

164) F. DiFuria, G. Modena, R. Seraglia, *Synthesis* 1984, 325.

165) P. Pitchen, E. DunPach, M. N. Deshmukh, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 8188.

166) S. Liao, I. Čorić, Q. Wang, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 10765–10768.

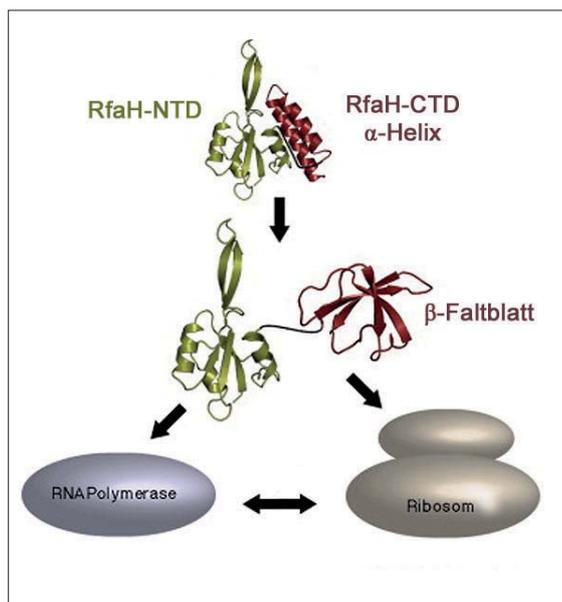


Abb. 58. Die C-terminale Domäne von RfaH (rot) ändert ihre Konformation vollständig von α -helikal nach β -Faltblatt bei Kontakt mit der Ziel-DNA.¹⁶⁷⁾

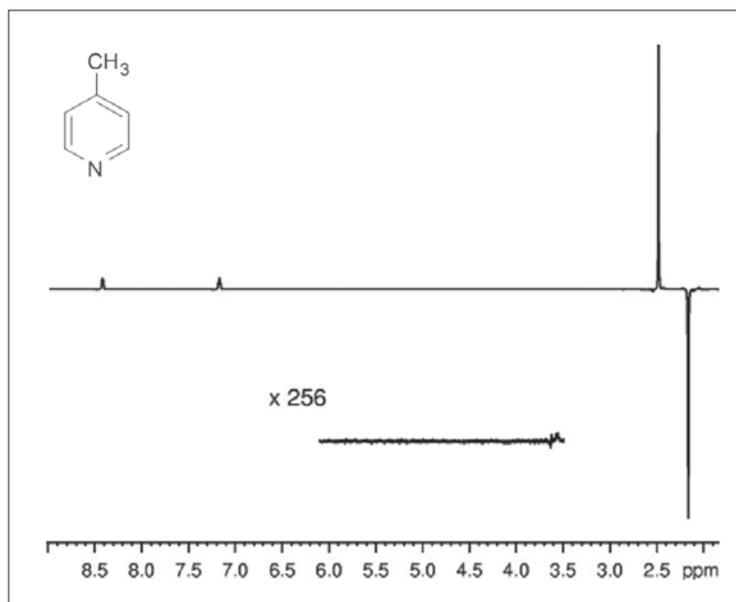


Abb. 59. ^1H -NMR-Spektrum von hyperpolarisiertem 4-Methyl- ^{13}C -Pyridin. Die Verstärkung der Methylgruppe beträgt zirka 100:1. Die zwei Signale des Pyridinrings als Vergleich kommen zwischen 7,1 und 8,4 ppm.¹⁶⁹⁾

Magnetische Resonanz

◆ Wie extrem eine dreidimensionale Struktur von der Umgebung abhängen und dabei jeweils unterschiedliche Funktionen ausüben kann, demonstrieren Burmann et al. für die C-terminale Domäne des Proteins RfaH.¹⁶⁷⁾ Durch Kontakt mit der Ziel-DNA-Sequenz konvertiert die vollständig α -helikale Domäne zu einer reinen β -Faltblattstruktur (Abbildung 58).

Das größte Problem der NMR-Spektroskopie ist und bleibt die im Vergleich zu anderen Spektroskopiearten geringe Empfindlichkeit. Es gibt daher Bestrebungen, durch Hyperpolarisationsarten das Signal zu verstärken. Dabei werden auch bereits in Vergessenheit geratene Methoden wiederentdeckt: Bereits im Jahr 1972 fand Haupt eine immense Signalverstärkung in der Methylgruppe des 4-Methylpyridin bei der Erwärmung von 6 auf 30 Kelvin.¹⁶⁸⁾ Den Haupt-Effekt, der wahrscheinlich auf das rotatorische Tunneln der Methylprotonen bei Temperaturen unter 20 K zurückzuführen ist, stellten nun Icker, Fricke und Berger durch die Untersuchung verschiedener verwandter Substanzen auf ein breiteres Fundament.^{169,170)} In mehreren Substan-

zen lässt sich dabei eine bis zu hundertfache Verstärkung der Methylsignale in Lösung und der anschließende Transfer auf umliegende Protonen erreichen (Abbildung 59).

In der ESR-Spektroskopie gab es im Jahr 2012 einen technischen Durchbruch durch die Einführung eines Arbitrary Waveform Generators (AWG), der zum ersten Mal die Breitbandanregung in der Elektronenspinresonanz effektiv umsetzt. Dazu werden Breitbandpulse durch die Optimale Kontrolltheorie von Quantensystemen auf die spezifischen geometrischen Gegebenheiten der entsprechenden Resonatoren abgestimmt; erste Mehrpulseexperimente waren bereits erfolgreich.¹⁷¹⁾

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

167) B. M. Burmann, S. H. Knauer, A. Sevostyanova, K. Schweimer, R. A. Moonney, R. Landick, I. Artsimovitch, P. Rösch, *Cell* 2012, 150, 291–303.

168) J. Haupt, *Phys. Lett. A* 1972, 38, 389–390.

169) M. Icker, S. Berger, *J. Magn. Reson.* 2012, 219, 1–3.

170) M. Icker, P. Fricke, S. Berger, *J. Magn. Reson.* 2012, 223, 148–150.

171) P. E. Spindler, Y. Zhang, B. Endeward, N. Gershenzon, T. E. Skinner, S. J. Glaser, T. F. Prisner, *J. Magn. Reson.* 2012, 219, 49–58.

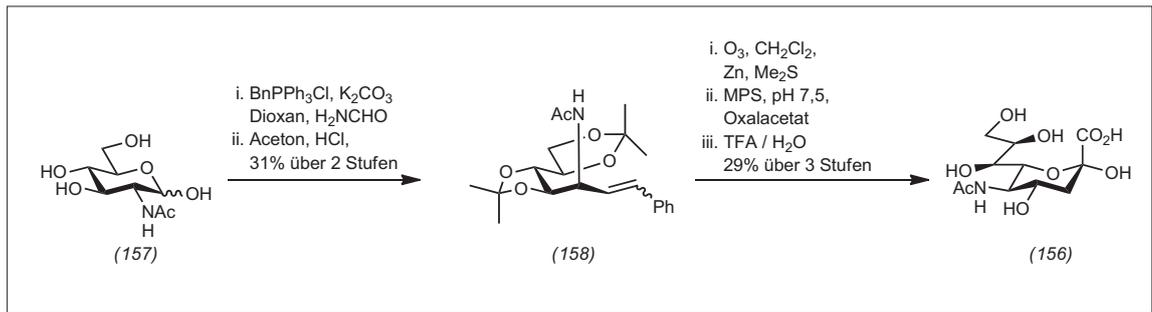


Abb. 60. Chemoenzymatischer Zugang zu N-Acetylneuraminsäure (156) über das teilgeschützte N-Acetylglucosaminderivat (158).

Kohlenhydrate

◆ Der steigende Bedarf an einheitlichen, komplexen Kohlenhydratverbindungen¹⁷²⁾ führte im vergangenen Jahr zu innovativen Zugängen sowohl zu Monosaccharidbausteinen als auch zu großen Glycojugaten.

Aus den Gruppen von Hilvert und Seeberger wurde über einen optimierten Zugang zur N-Acetylneuraminsäure (156) ausgehend vom wohlfeil erhältlichen N-Acetyl-D-glucosamin (157) berichtet.¹⁷³⁾ Anstelle der üblichen chemoenzy-

matischen C3-Verlängerung am freien N-Acetyl-D-mannosamin wurde hier das teilgeschützte *manno*-konfigurierte Derivat (158) durch das Enzym Macrophomatsynthase (MPS) um drei Kohlenstoffatome verlängert (Abbildung 60). Das hierzu erforderliche D-Mannosederivat (158) wurde in zwei einfachen synthetischen Schritten aus (157) dargestellt. Aus dem so leicht verfügbaren C9-Körper (nicht abgebildet) setzt saure Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppen leicht die freie N-Acetylneuraminsäure (156) frei.

Bei der Darstellung und Reinigung längerer, mehrfach geladener Oligosaccharide berichteten sowohl der Arbeitskreis von Codée und van der Marel in Leiden¹⁷⁴⁾ als auch die taiwanische Gruppe um Wong¹⁷⁵⁾ über neue Ansätze zu hochstereoselektiven Glycosylierungsmethoden.

Dem Leidener Arbeitskreis gelang mit dem in Grammengen darstellbaren D-Mannuronsäure-donor (159) die synthetisch herausfordernde 1,2-*cis*-Glycosylierung zu β -Mannosiden (Abbildung 61). Die hierbei etablierten Glyco-

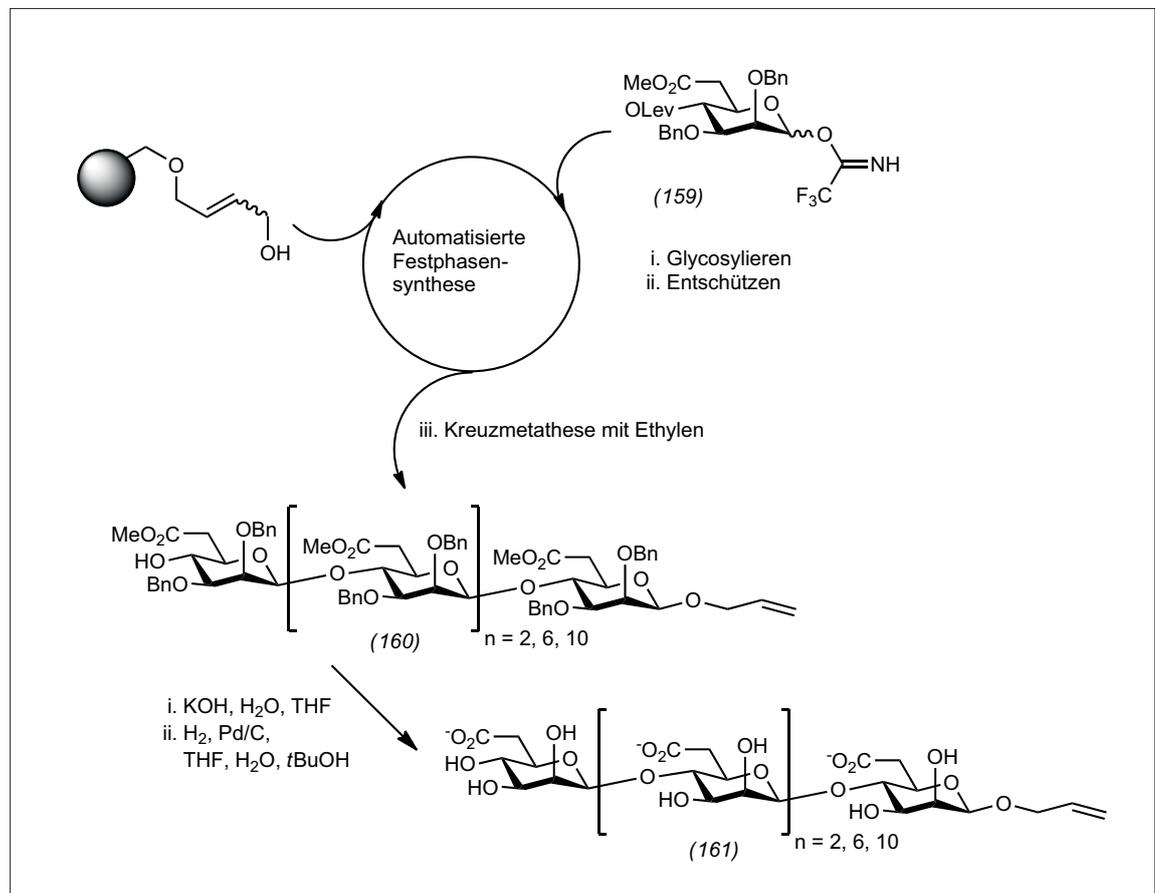


Abb. 61. Robuste und stereoselektive 1,2-*cis*-Glycosylierung zu β -D-Mannuronaten (161).

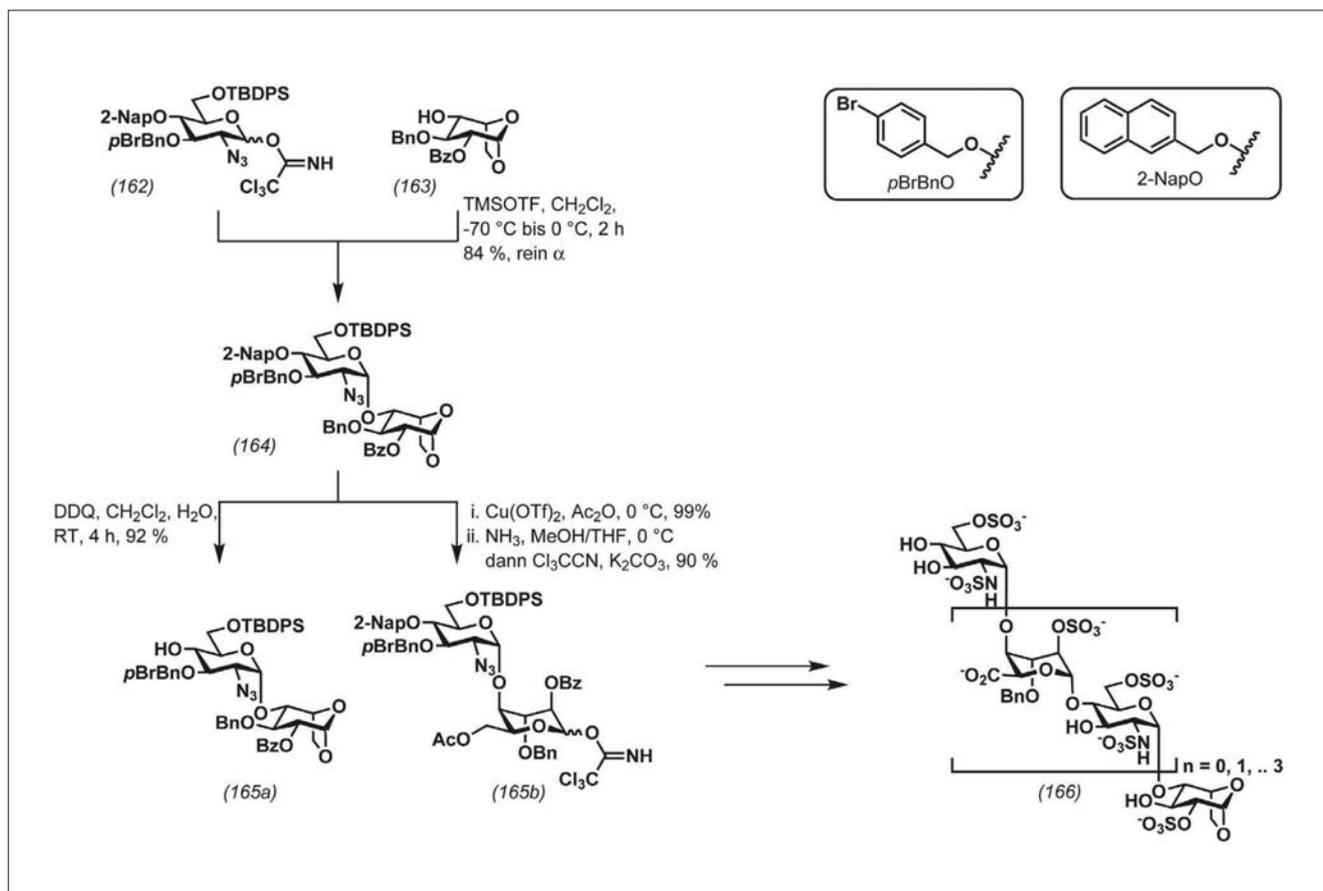


Abb. 62. Bausteine zum stereoselektiven Aufbau der Heparinanaloga (166).

silyierungs- und Entschützungsprotokolle erwiesen sich als robust genug, um β -D-Mannuronsäurealginat bis hin zum Zwölfersaccharid (161) in einer automatisierten Festphasensynthese darzustellen. Die taiwanesische Gruppe berichtete ebenfalls von einer 1,2-cis-selektiven Glycosylierung (Abbildung 62), hier jedoch zu α -D-Glucosaminylderivaten. Als Donor diente das 2-Azido-2-desoxyderivat (162). Das maskierte Amin vermeidet hierbei die unerwünschte β -Glycosylierung, da keine Nachbargruppenbeteiligung möglich ist. (162) reagiert unter Standardbedingungen in hervorragender Ausbeute und α -Stereoselektivität mit dem bekannten L-Iduronsäurebaustein (163) zum Disaccharid (164). Wahlweise Elaboration am reduzierenden oder am nichtreduzierenden Ende führt zu den komplementären Bausteinen (165a/b), die bis hin zum Octasaccharid (166), einem Heparinanaloga, verkettet

wurden. Die so dargestellten Verbindungen dienen dann weiteren Untersuchungen ihrer strukturellen (161) oder pharmakologischen (166) Eigenschaften.

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

- 172) National Research Council of the National Academies, Transforming Glycoscience: A Roadmap for the Future, The National Academies Press, Washington D.C., 2012.
- 173) P. Stallforth, S. Matthies, A. Adibekian, D. C. Gillingham, D. Hilvert, P. H. Seeberger, Chem. Commun. 2012, 48, 11987–11989.
- 174) M. T. C. Walvoort, H. van den Elst, O. J. Plante, L. Kröck, P. H. Seeberger, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, J. D. C. Codée, Angew. Chem. 2012, 124, 4469–4472, Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 4393–4396.
- 175) M. M. L. Zuleta, S.-Y. Lin, Y.-T. Lin, C.-J. Huang, C.-C. Wang, C.-C. Ku, Z. Shi, C.-L. Chyan, D. Irene, L.-H. Lim, T.-I. Tsai, Y.-P. Hu, S. D. Arco, C.-H. Wong, S.-C. Hung, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 8988–8995.

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*.