

Organische Chemie 2013

Fluid-enhanced crystal engineering – zytosolische DNA-Sensoren –

Metall-Carben-Komplexe in der Biokatalyse – Photochemische Cyclisierungen

◆ Den Trendbericht Organische Chemie 2013 haben 30 Autoren erstellt, deren Namen hinter den Beiträgen stehen. Stefan Bräse vom Karlsruher Institut für Technologie (KIT) koordinierte.

Organische Festkörper und Materialien

◆ Weiterführende Entwicklungen bei den Analysetechniken führen zu einem immer tieferen Verständnis der elementaren Prozesse von Ladungsträgererzeugung und -trennung für organische Halbleiter. Gegenstand mehrerer signifikanter Arbeiten des letzten Jahres war der *p*-Halbleiter TIPS-Penta-

cen (1) (Abbildung 1). Mit transienter Absorptionsspektroskopie von (1) in Chloroform wurden mechanistische Untersuchungen zur Singulett-Exziton-Spaltung durchgeführt.¹⁾ Die quantitative Erzeugung von zwei Triplettzuständen erfolgt dabei mit Reaktionsraten nahe dem Diffusionslimit und verläuft wahrscheinlich über einen Excimer-Komplex aus einem photoangeregten und einem Molekül im Grundzustand. Wechselwirkungen zwischen elektronisch angeregten Zuständen und Schwingungsmoden im Festkörper beeinflussen elektronische und optische Eigenschaften von organischen Halbleitern.

Durch die Untersuchung von thermischer diffuser Streuung in Elektronenbeugungsbildern an dünnen Filmen von (1) waren direkt molekulare Bewegungen der Monomere im kristallinen Verbund messbar.²⁾ Dies könnte in Zukunft das Verständnis der elementaren Vorgänge beim Ladungsträgertransport verbessern.

Fluid-enhanced crystal engineering (Fluence), ein neues Konzept zur Lösungsprozessierung, lieferte durch eine gleichzeitige Kontrolle von Nukleation und Kristallwachstum Dünnschichten von (1) mit großflächig einkristallinen Domänen.³⁾ Daraus prozessierte organische Feldeffekttransistoren weisen

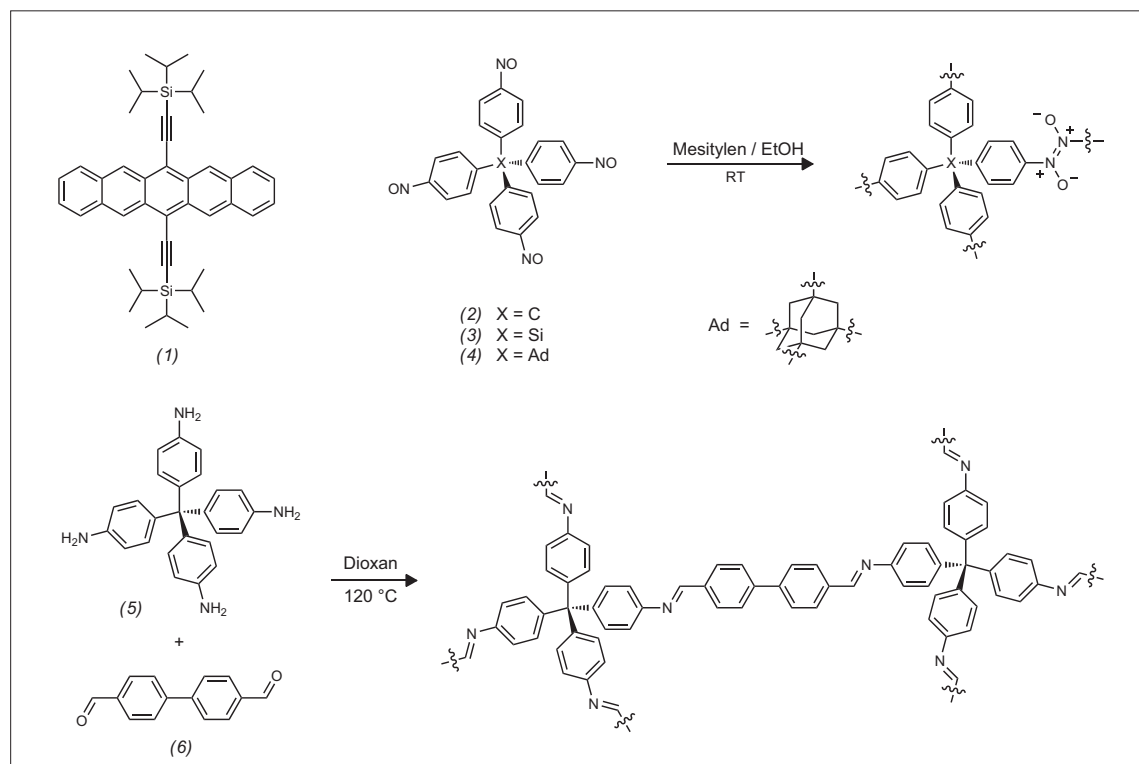


Abb. 1. Kristalline kovalente organische Netzwerke.

Lochmobilitäten von bis zu $11 \text{ cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ auf.

Erstmals gelang die direkte Strukturaufklärung von kovalent verknüpften organischen Netzwerken durch Röntgendiffraktometrie. Während Wuest und Mitarbeiter einkristalline Netzwerke durch die Polymerisation der Bausteine (2) bis (4) bei Raumtemperatur erhielten,⁴⁾ ermittelte die Arbeitsgruppe Yaghi die Einkristallstruktur eines durch solvothermale Synthese aus (5) und (6) erhaltenen Netzwerks durch 3-D-Rotationselektronenbeugung.⁵⁾

Als neue Klasse von mesoporösen Festkörpern neben MOFs und COFs etablieren sich Strukturen auf Basis von Wasserstoffbrückenbindungen. Einkristalle des Monomers (7) zeigen permanente Porosität, hohe Selektivität für die Absorption von CO_2 gegenüber H_2 und N_2 und sind bemerkenswert stabil gegenüber Wasser (Abbildung 2).⁶⁾ Auf mögliche Anwendungen in der organischen Photovoltaik weisen zeitaufgelöste Photolumineszenzmessungen an einem mit PC_{61}BM (9) gefüllten kovalenten Netzwerk (8) hin.⁷⁾ Effi-

zienter lichtinduzierter Elektronentransfer von den Donoreinheiten des Netzwerks auf die Gastmoleküle zeigt das Potenzial derartiger hochgeordneter Wirt-Gast-Systeme. Extrem hohe Selektivitäten für eine chromatographische Trennung von Mesitylen und *para*-Ethyltoluol in einem Durchflusssystem erzielten Cooper und Mitarbeiter mit kristallinen Proben des organischen Käfigs (10) als Adsorber.⁸⁾

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

- 1) B. J. Walker, A. J. Musser, D. Beljonne, R. H. Friend, *Nat. Chem.* 2013, 5, 1019–1024.
- 2) A. S. Eggeman, S. Illig, A. Troisi, H. Sirringhaus, P. A. Midgley, *Nat. Mater.* 2013, 12, 1045–1049.
- 3) Y. Diao, B. C.-K. Tee, G. Giri, J. Xu, D. H. Kim, H. A. Becerril, R. M. Stoltenberg, T. H. Lee, G. Xue, S. C. B. Mannsfeld, Z. Bao, *Nat. Mater.* 2013, 12, 665–671.
- 4) D. Beaudoin, T. Maris, J. D. Wuest, *Nat. Chem.* 2013, 5, 830–834.
- 5) Y.-B. Zhang, J. Su, H. Furukawa, Y. Yun, F. Ganidara, A. Duong, X. Zou, O. M. Yaghi, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 16336–16339.
- 6) X.-Z. Luo, X.-J. Jia, J.-H. Deng, J.-L. Zhong, H.-J. Liu, K.-J. Wang, D.-C. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 11684–11687.

- 7) M. Dogru, M. Handloser, F. Auras, T. Kunz, D. Medina, A. Hartschuh, P. Knochel, T. Bein, *Angew. Chem.* 2013, 125, 2992–2996; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 2920–2924.
- 8) T. Mitra, K. E. Jelfs, M. Schmidtman, A. Ahmed, S. Y. Chong, D. J. Adams, A. I. Cooper, *Nat. Chem.* 2013, 5, 276–281.

Porphyrine

◆ Berichte über struktur- und ringmodifizierte Porphyrinderivate nehmen geradezu explosionsartig zu. In erster Linie ist dies auf neue organometallische Reaktionen und oxidative Aromatisierungen zurückzuführen.⁹⁾ Mittlerweile ist es sogar möglich, durch Wahl der Substituenten die Regiochemie der Anulierungsreaktionen zu steuern. So führen verbrückte Diarylaminoporphyrine (11) zur Kupplung der meso-Arylreste (12), während nichtverbrückte Derivate das aminophenylverknüpfte Porphyrin (13) liefern.¹⁰⁾ Zudem dienen solche Ansätze dazu, Graphenfragmente mit Porphyrinen zu verknüpfen (14)→(15).¹¹⁾ Dies eröffnet einen synthetisch logischeren Weg zu funktionellen 2-D-Oberflächenstrukturen (Abbildung 3, S. 264).¹²⁾

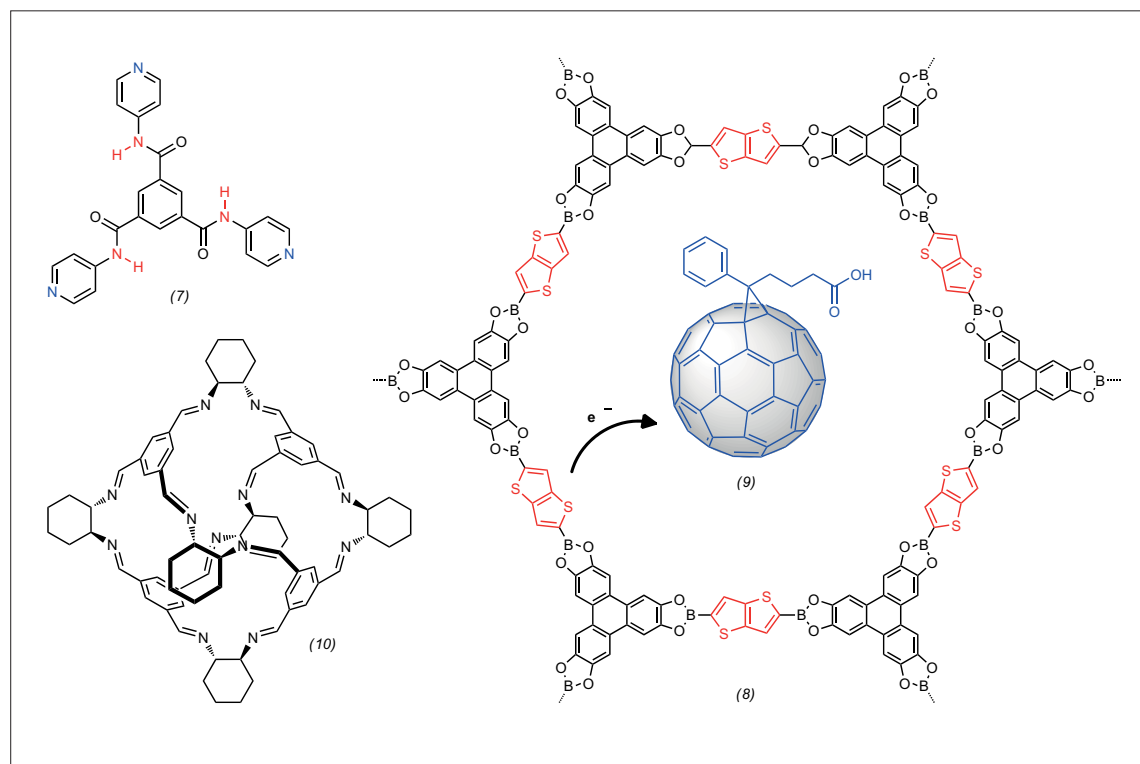


Abb. 2. Wirt-Gast-Systeme für photoinduzierten Elektronentransfer und die Trennung von Kohlenwasserstoffisomeren.

Trotz aller Fokussierung auf Materialanwendungen gibt es auch neue Arbeiten aus der Naturstoffchemie. So ist das kürzlich ent-

deckte neue Chlorophyll f (16) nun komplett strukturell charakterisiert und die Struktur als 3-Formyl-

chlorophyll a bestätigt (Abbildung 4).¹³⁾ Aus industrieller Sicht interessant ist eine effizientere Synthese von Proto- (17) und Haematoporphyrin, die im Multihundertgramm-Maßstab durchführbar ist.¹⁴⁾ Etwas mehr auf der biomedizinischen Seite liegt ein Bericht aus Kräutlers Arbeitsgruppe. Diese stellte 4-Ethylphenylcobalamin (18) über eine Radikalreaktion aus H₂O-Cobalamin und 4-Ethylphenyldiazoniumtetrafluoroborat her.¹⁵⁾ Diese Organometallverbindung weist eine thermisch stabile Co-C-Bindung auf und eignet sich dadurch als Vitamin-B₁₂-Antagonist, um Vitaminmangel in Tierversuchen zu induzieren.

Auch totalsynthetische Ansätze waren wieder für Überraschungen gut. So erhielten Lash und Mitarbeiter bei der MacDonald-Kondensation des Dialdehyds (19) mit dem Dipyrromethan (20) nicht nur das gewünschte neo-invertierte Porphyrin (21) (Abbildung 5). Vielmehr entstanden parallel Phlorine und das Dihydroporphyrin (22).¹⁶⁾ Obwohl mechanistisch leicht erklärbar – nämlich durch eine Reaktion von (19) mit dem intermediär aus (19+20) gebildeten Bilan – zeigt dies, dass dieses Gebiet weiterhin neue und ungewöhnliche Strukturen hervorbringt.

Mathias O. Senge

Trinity College Dublin, Irland

sengem@tcd.ie

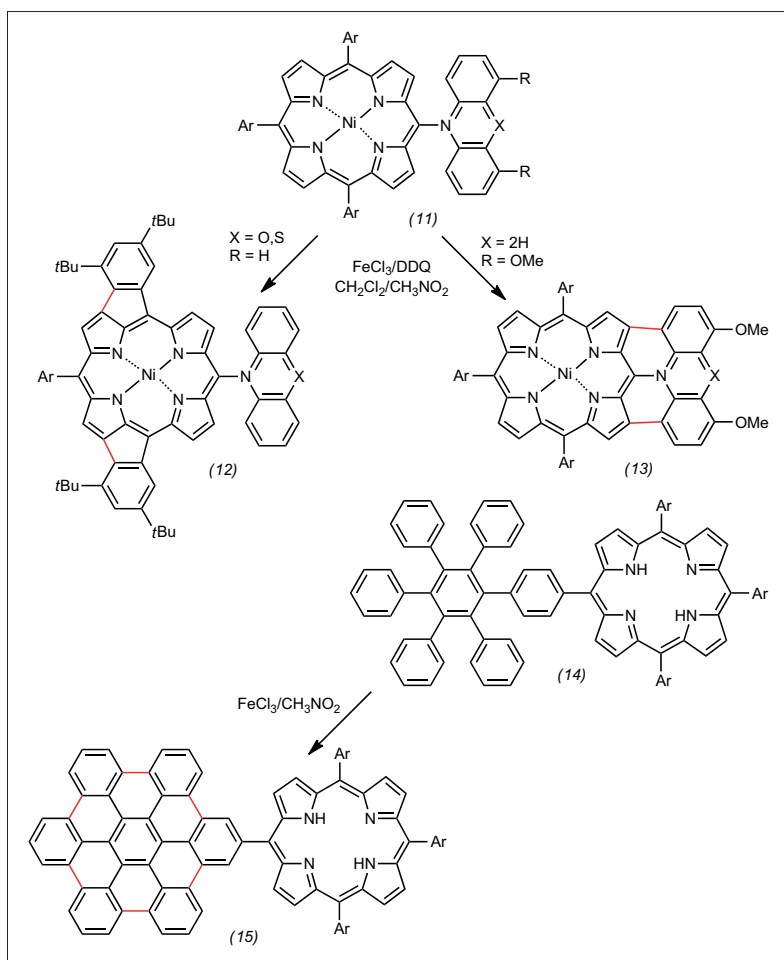


Abb. 3. Oxidative Kupplungsreaktionen.

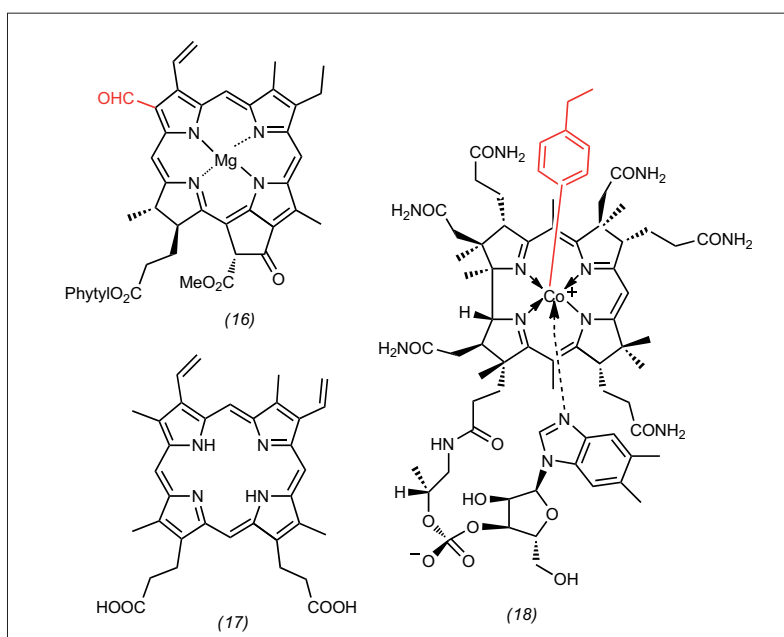


Abb. 4. Chlorophyll f (16), Protoporphyrin IX (17) und ein Vitamin B₁₂-Derivat (18).

- 9) H. Yorimitsu, A. Osuka, Asian J. Org. Chem. 2013, 2, 356–373.
- 10) N. Fukui, W. Y. Cha, S. Lee, S. Tokuij, D. Kim, H. Yorimitsu, A. Osuka, Angew. Chem. 2013, 125, 9910–9914; Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 9728–9732.
- 11) J. M. Englert, J. Malig, V. A. Zamolo, A. Hirsch, N. Jux, Chem. Commun. 2013, 49, 4827–4829.
- 12) J. Malig, N. Jux, D. M. Guld, Acc. Chem. Res. 2013, 46, 53–64.
- 13) R. D. Willows, Y. Q. Li, H. Scheer, M. Chen, Org. Lett. 2013, 15, 1588–1590.
- 14) P. Martin, M. Müller, D. Flubacher, A. Boudier, D. Spielvogel, Chimia 2013, 67, 204–206.
- 15) M. Ruetz, C. Gherasim, K. Gruber, S. Fedosov, R. Banerjee, B. Kräutler, Angew. Chem. 2013, 125, 2668–2672; Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 2606–2610.
- 16) R. S. Li, G. M. Ferrence, T. D. Lash, Chem. Commun. 2013, 49, 7537–7539.

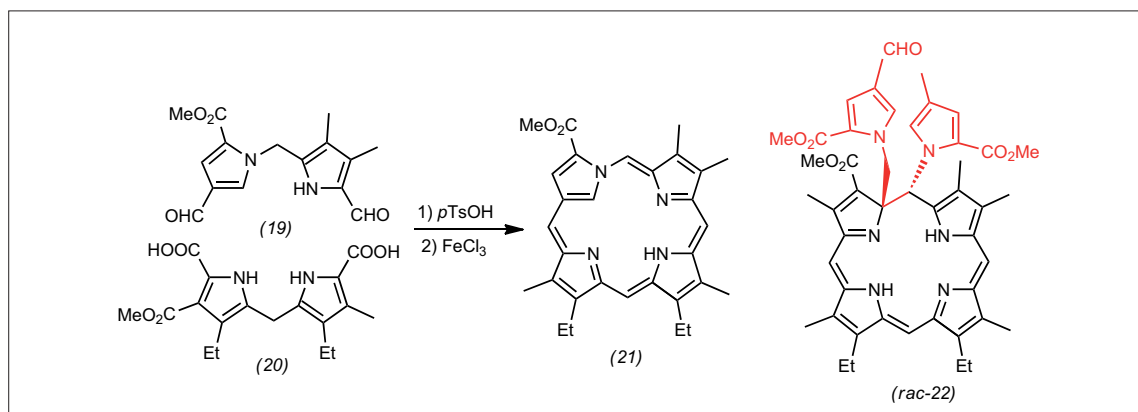


Abb. 5. Synthese eines neo-invertierten Porphyrins.

Heterocyklen

◆ Organokatalytische Sequenzen in Heterocyclensynthesen standen im vergangenen Jahr unter einem guten Stern. Dabei stachen zunächst drei sehr unterschiedliche Verfahren zur enantioselektiven Herstellung chiraler Tetrahydro-

pyridine besonders hervor. Lin und Mitarbeiter berichteten über eine elegante asymmetrische Pseudo-FünfkompONENTENSynthese aus aromatischen Aldehyden, Anilinen und β -Ketoestern, die von spirocyclischen chiralen Phosphorsäuren katalysiert wird (Abbildung 6).¹⁷⁾

Lin et al. erhielten mit einer konsekutiven dual-organokatalysierten Sequenz aus asymmetrischer Michael-Addition und asymmetrischer Aza-Henry-Reaktion ausgehend von Aldehyden, Nitroalkenen und p -Anisidin chirale Tetrahydropyridine mit bemerkenswerter Enantioselektivität (Abbildung 7, S. 266).¹⁸⁾

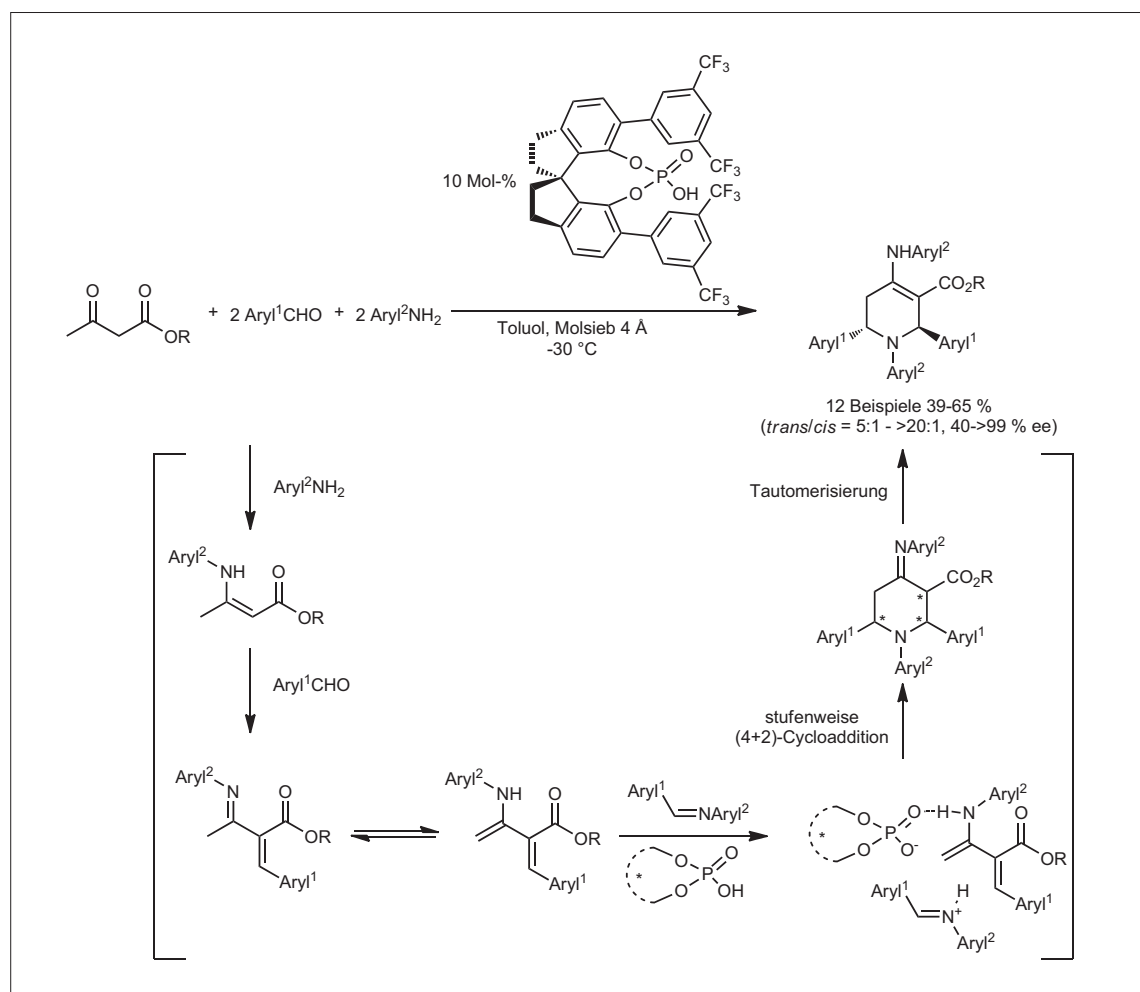


Abb. 6. Organokatalytische asymmetrische PseudofünfkompONENTENSynthese von chiralen Tetrahydropyridinen.

Ende 2012 berichtete Dixon von einer eindrucksvollen diastereo- und enantioselektiven Synthese von Tetrahydropyridinen unter Anwendung einer Nitro-Aza-Mannich-Hydroaminierungskaskade im Ein-

topfverfahren. Während der erste Schritt von einem bifunktionellen Harnstoff katalysiert wird, komplettiert ein kationischer Gold(I)-Katalysator die Cyclisierung und Isomerisierung (Abbildung 8).¹⁹⁾

Tetrahydrothiophen ist ein vorzüglichlicher Organokatalysator für eine hochgradig atomökonomische cyclisierende nukleophile Addition an elektronenarme Alkinylenone, um hochsubstituierte Furfurylderivi-

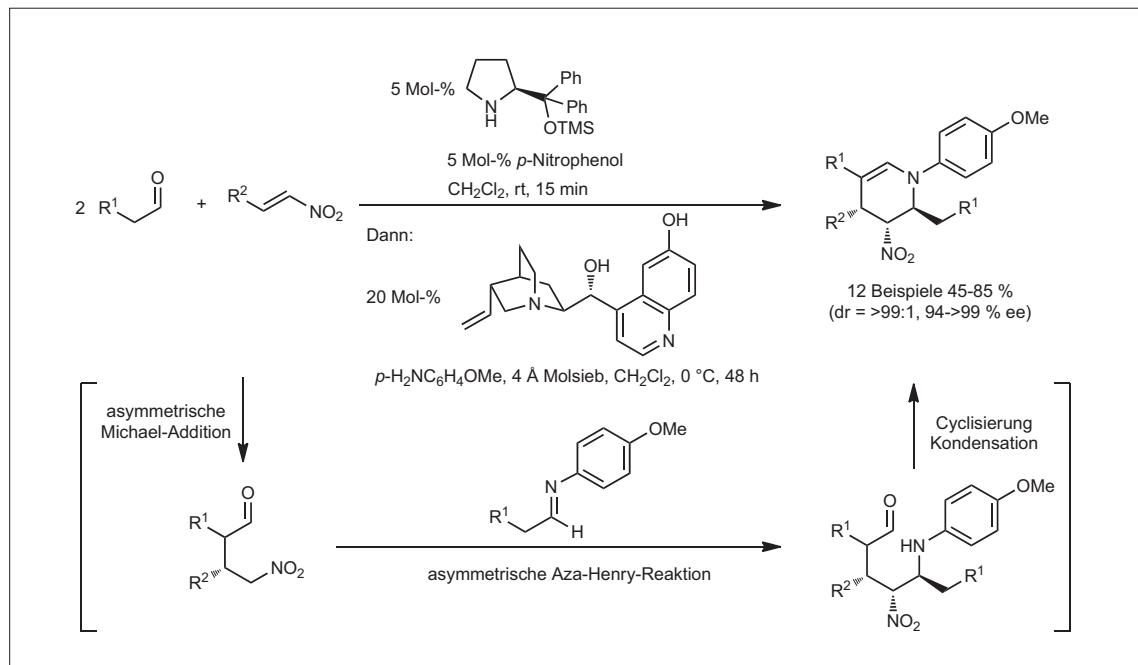


Abb. 7. Konsekutive Dual-Organokatalyse-vermittelte Synthese von enantiomerenreinen Tetrahydropyridinen.

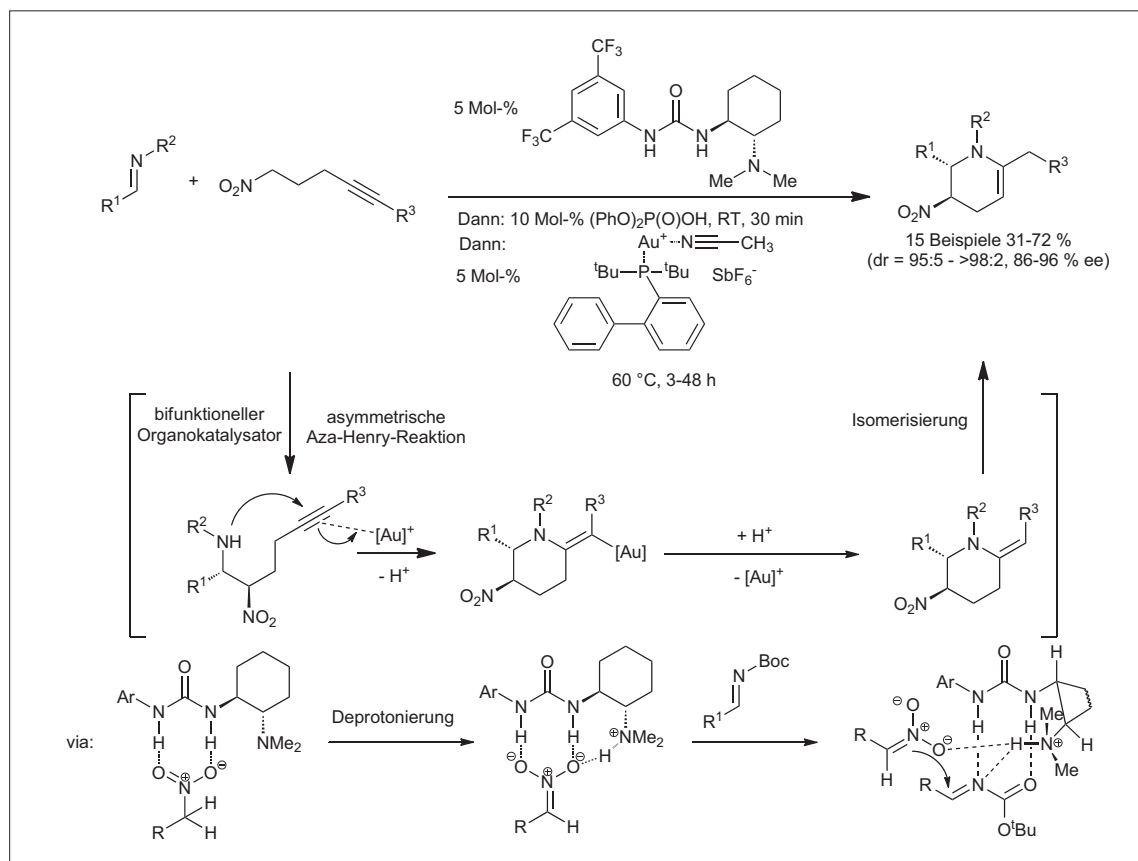


Abb. 8. Konsekutive organo- und goldkatalysierte Synthese von Tetrahydropyridinen.

vate darzustellen (Abbildung 9).²⁰⁾ Schließlich präsentierten You und Mitarbeiter eine dualkatalysierte Metathese-Oxa-Michael-Sequenz mit dem Hoveyda-Grubbs-II-Katalysator und einer axialchiralen Phosphorsäure als eleganten Zu-

gang zu chiralen 2,3-Dihydrobenzofuranen und 3,4-Dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazinen (Abbildung 10).²¹⁾

Jan Nordmann, Thomas J. J. Müller
Universität Düsseldorf
Thomas.J.J.Mueller@uni-duesseldorf.de

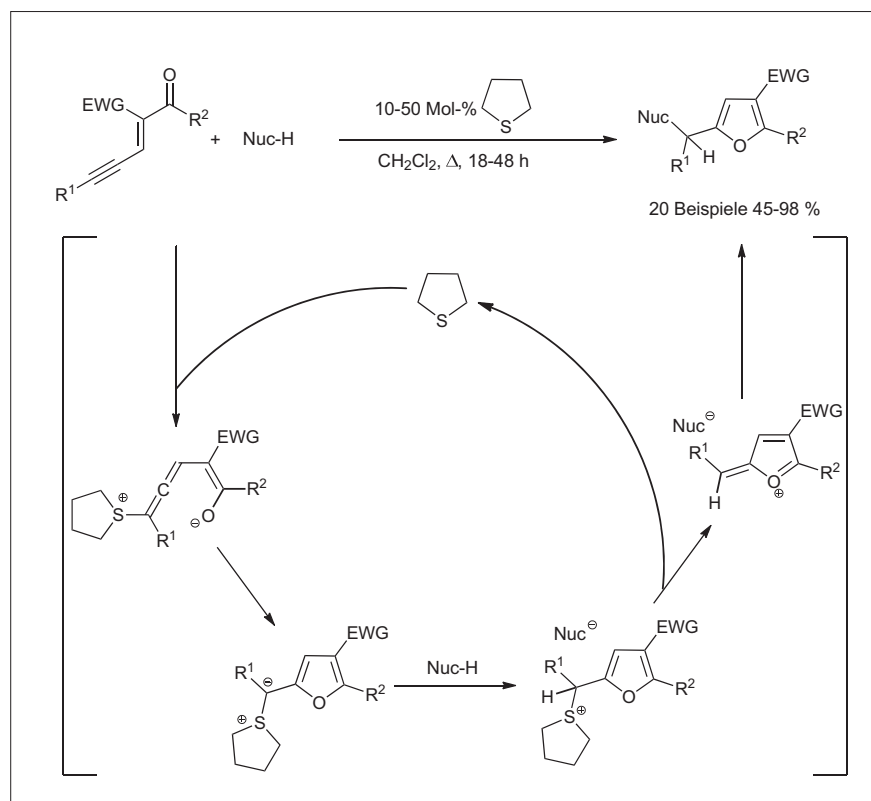


Abb. 9. Tetrahydrothiophenkatalysierte cyclisierende nucleophile Addition zu Furfurylderivaten.

- 17) X. Li, Y. Zhao, H. Qu, Z. Mao, X. Lin, *Chem. Commun.* 2013, 49, 1401–1403.
18) H. Lin, Y. Tan, W.-J. Liu, Z.-C. Zhang, X.-W. Sun, G.-Q. Lin, *Chem. Commun.* 2013, 49, 4024–4026.
19) D. M. Barber, H. J. Sanganeer, D. J. Dixon, *Org. Lett.* 2012, 14, 5290–5293.
20) J. S. Clark, A. Boyer, A. Aimon, P. Engel García, D. M. Lindsay, A. D. F. Symington, Y. Danoy, *Angew. Chem.* 2012, 124, 12294–12297; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 12128–12131.
21) J.-W. Zhang, Q. Cai, Q. Gu, X.-X. Shi, S.-L. You, *Chem. Commun.* 2013, 49, 7750–7752.

Naturstoff(total)synthese

◆ Der goldene Ringschluss: Gleich mehrere Arbeitsgruppen setzten im letzten Jahr erfolgreich goldkatalysierte kaskadenartige Cyclisierungen in der Alkaloidsynthese ein. Die Arbeitsgruppe um Tokuyama entwickelte und optimierte hierfür extra eine neuartige Ringschlussreaktion,²²⁾ um aus linearen Vorläufern über eine sequenzielle Reaktionskaskade das bicyclische 5-Indolizinon (23) aufzubauen (Abbildung 11, S. 268).²³⁾ Der Inamidbaustein (24), der bereits alle nötigen Kohlenstoffatome für den späteren Naturstoff enthält, wurde in einer neunstufigen Reak-

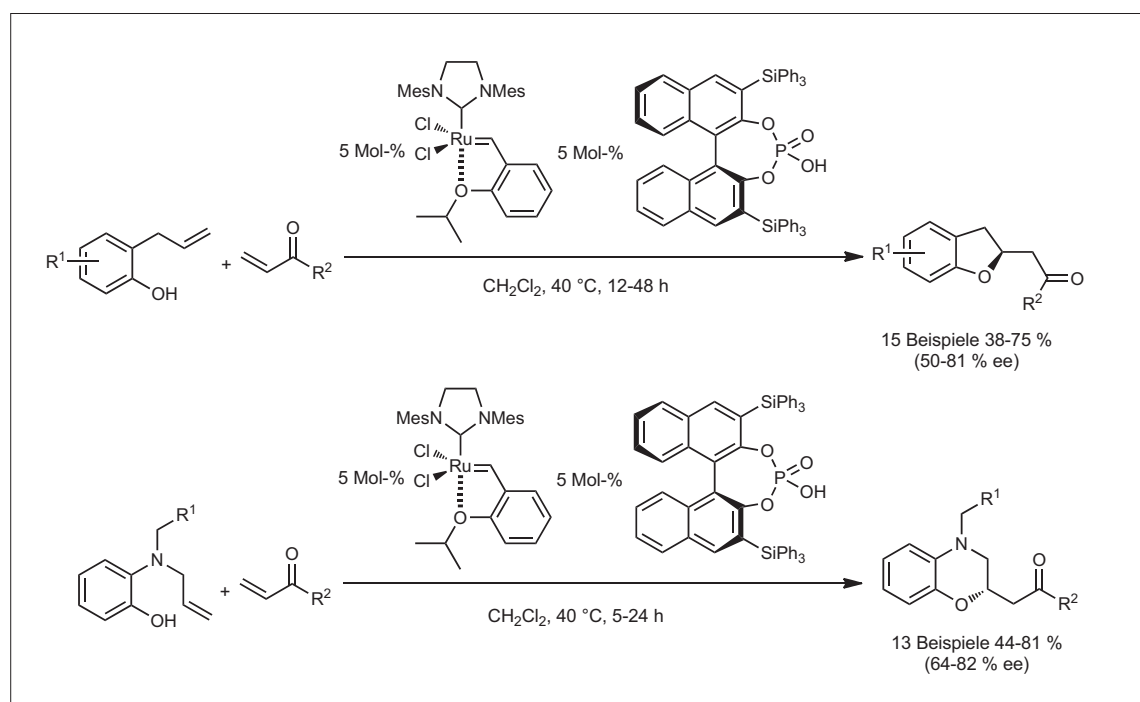


Abb. 10. Dualkatalysierte Sequenz zu enantiomerenangereicherten 2,3-Dihydrobenzofuranen und 3,4-Dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazinen.

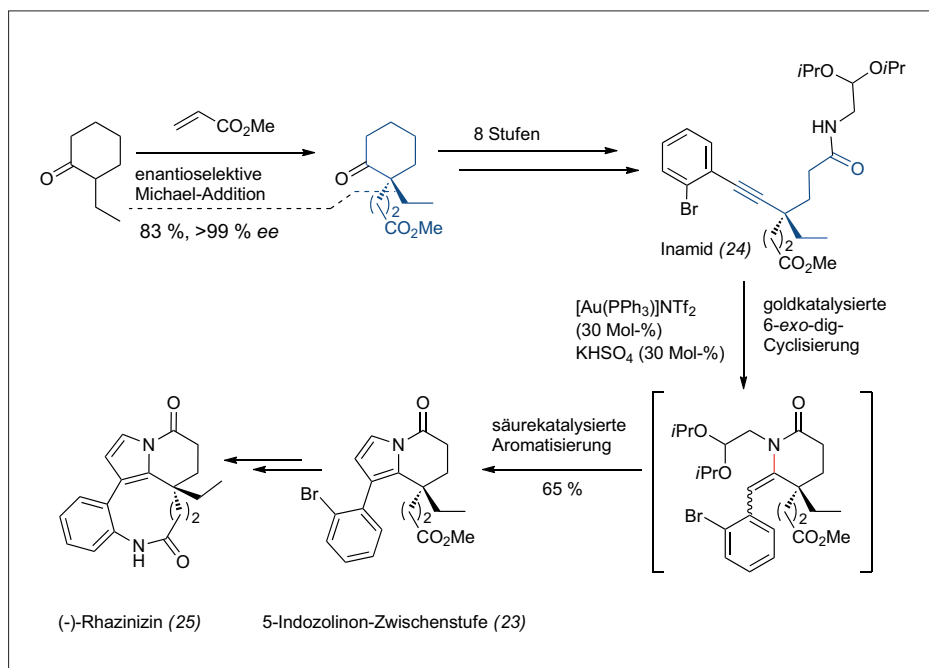


Abb. 11. Goldkatalysierte Totalsynthese von (-)-Rhazinizin (25).

tionssequenz erhalten. Hierbei installierte eine enantioselective Michael-Addition in der ersten Stufe ein quartäres stereogenes Kohlenstoffzentrum. Durch den strategischen Aufbau des Vorläufers (24) ließ sich die goldkatalysierte Cyclisierung zum Aufbau des Molekülgrundgerüsts in einer einzigen Stufe nutzen. In drei Stufen wurde dann der neungliedrige Lactamring geschlossen und so die schutzgruppenfreie, erste Totalsynthese von (-)-Rhazinizin (25) abgeschlossen.

Einen ungewöhnlichen Vertreter der Daphniphyllum-Alkaloidklasse, das Daphenyllin (26), synthetisierte die Arbeitsgruppe um Li.²⁴⁾ Das Daphenyllin (26) ist das einzige Alkaloid dieser Naturstoffklasse, das in seinem Zentrum ein sterisch kompaktes Arenmotiv besitzt (Abbildung 12). Zu Beginn stand eine elegante goldkatalysierte 6-exo-dig-Cyclisierung, die zum [3.3.1]-bicyclischen System (27) führte.²⁵⁾ Diese verbrückte Verbindung wurde in fünf weiteren Schritten zu einem

Trien (28) umgewandelt, um dieses photochemisch erst zu isomerisieren und anschließend direkt zu cyclisieren. Die oxidative Aromatisierung installierte dann die zentrale Areneinheit im Baustein (29). In neun weiteren Schritten, darunter einem radikalischen Ringschluss, vollendeten Li und Mitarbeiter die erste und zudem enantioselective Totalsynthese von Daphenyllin (26).

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

- 22) K. Sugimoto, K. Toyoshima, S. Nonaka, K. Kotaki, H. Ueda, H. Tokuyama, *Angew. Chem.* 2013, 125, 7309–7312; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 7168–7171.
23) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* 2010, 122, 5360–5369; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 5232–5241.
24) Z. Lu, Y. Li, J. Deng, A. Li, *Nat. Chem.* 2013, 5, 679–684.
25) S. T. Staben, J. J. Kennedy-Smith, D. Huang, B. K. Corkey, R. L. LaLonde, F. D. Toste, *Angew. Chem.*, 2006, 118, 6137–6140; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 5991–5994.

Medizinische Chemie

◆ Wirkstoffe, denen ein neues Wirkprinzip zugrunde liegt, erweitern und ergänzen das Spektrum der vorhandenen Wirkstoffklassen. Sie eröffnen damit effiziente, zusätzliche und/oder einfachere Behandlungsoptionen.

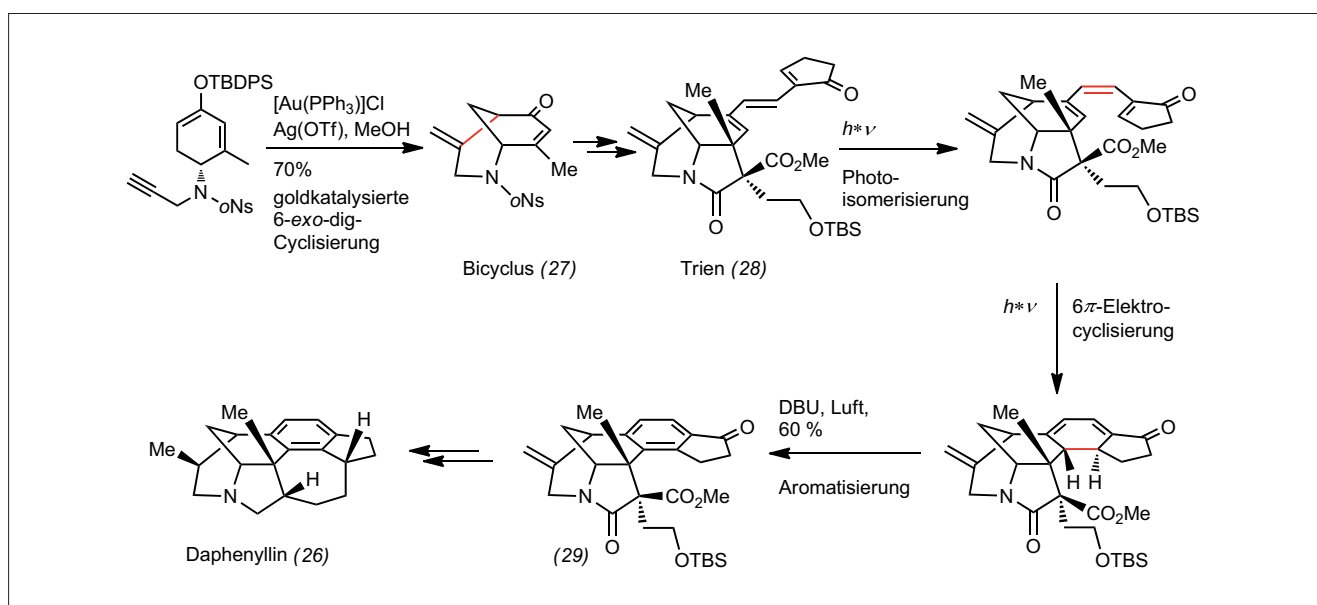


Abb. 12. Totalsynthese des hexacyclischen Naturstoffs Daphenyllin (26).

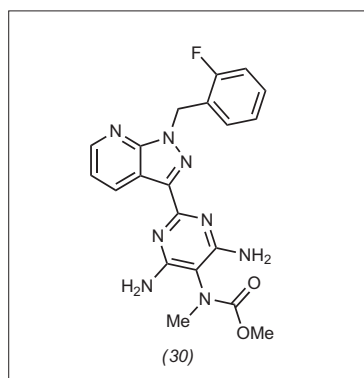


Abb. 13. Riociguat, ein sGC-Stimulator.

Mit Riociguat (Adempas; (30), Abbildung 13) von Bayer steht erstmalig ein NO-unabhängiger Stimulator der sGC (soluble Guanylate Cyclase) zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) bereit.²⁶⁾ PAH ist eine schwer wiegende Erkrankung, welche die körperliche Leistungsfähigkeit herabsetzt und meist innerhalb weniger Jahre nach Diagnose ohne Behandlung durch rechtsseitiges Herzversagen tödlich verläuft. Bisherige Therapien basierten auf Vasodilatation über Stickstoffmonoxid (NO), was aber nur bei einem Teil der Patienten anschlug. Durch Stimulation der sGC wird NO-unabhängig die Vasodilatation zuverlässiger erreicht.

Die Hedgehog-Signalkaskade spielt bei der Embryogenese eine wichtige Rolle und ist beim erwachsenen Menschen normalerweise inaktiv. Wird sie mutationsbedingt aktiviert, können sich Tumore bilden,

was insbesondere beim Basalzellkarzinom (BCC) häufig der Fall ist. Roche brachte mit Vismodegib (Erdogic; (31), Abbildung 14) erstmals einen Wirkstoff zur Zulassung, der die Signalkaskade durch Inhibition des Transmembranrezeptors Smoothened (SMO) unterbricht.²⁷⁾ Einsatz findet er bisher bei erwachsenen BCC-Patienten, für die chirurgische Entfernung oder Strahlentherapie keine Behandlungsoption sind, etwa bei Metastasenbildung oder weit fortgeschrittener Krankheit. Dem Hedgehog-Signalweg wird außerdem eine wichtige Rolle bei Krebsstammzellen zugeschrieben, die auf übliche Strahlen- und Chemotherapie häufig nicht ansprechen. Hier eröffnen sich weitere Anwendungen.

Mit Enzalutamid (University of California, Medivation und Astellas; Xtandi; (32), Abbildung 15) gibt es einen neuen selektiven Androgen-Rezeptor(AR)-Blocker, der auch den nachfolgenden Signalweg mit Translokation und Transkription effizient hemmt, ohne dabei wie frühere AR-Blocker zum partiellen Agonisten zu werden.²⁸⁾ Er ist zur Behandlung von metastasierendem kastrationsresistenten Prostatakarzinom während oder nach erfolgloser Docetaxeltherapie zugelassen.

Roland Pfau

Boehringer-Ingelheim, Biberach
roland.pfau@boehringer-ingelheim.com

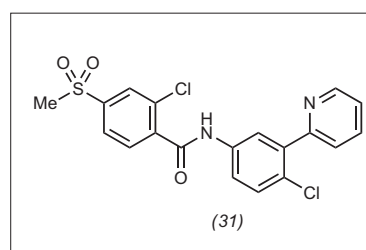


Abb. 14. Vismodegib, ein SMO-Blocker.

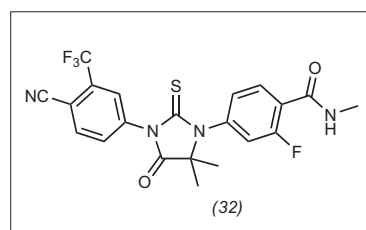


Abb. 15. Enzalutamid, ein AR-Blocker.

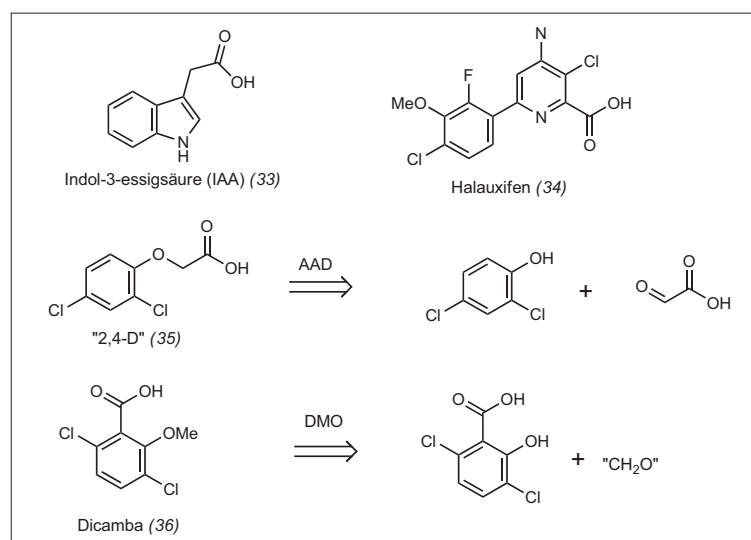


Abb. 16. Neue Entwicklungen bei Herbiziden.

- 26) M. Follmann, N. Griebenow, M. G. Hahn, I. Hartung, F.-J. Mais, J. Mittendorf, M. Schäfer, H. Schirok, J.-P. Stasch, F. Stoll, A. Straub, *Angew. Chem.* 2013, 125, 9618–9639; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 9442–9462.
27) J. Dreier, L. Felderer, M. Barysch, S. Rozati, R. Dummer, *Exp. Opin. Pharmacother.* 2013, 14, 1307–1318.
28) R. Dhir, T. Sharma, S. Singh, S. Sharma, P. Tomar, M. Malhotra, T. R. Bhardwaj, *Mini-Rev. Med. Chem.* 2013, 13, 1475–1486.

Agrochemie

◆ Eine unerwartete Renaissance erlebt in letzter Zeit die Wirkstoffklasse der Auxin-Herbizide, synthetische Derivate des Phytohormons Indol-3-essigsäure ((33), IAA, Abbildung 16). Solche Wuchsstoff-Herbizide dienen schon seit der frühen Nachkriegszeit als selektive Pflanzenschutzmittel gegen breitblättrige Unkräuter. Aufgrund ihrer pflanzenspezifischen Wirkung haben sie meist ein günstiges (ökotoxikologisches) Profil. Auxine überstimulieren Wachstums- und Entwicklungsprozesse in den dafür empfindlichen Unkräutern, die zugrunde liegenden Vorgänge sind aber vielschichtig und bisher nicht gänzlich im Detail verstanden.²⁹⁾ Oft werden die Auxine mit anderen Herbiziden kombiniert, um so das Wirkspektrum insbesondere auch gegen Gräser zu verbreitern. Diese Praxis und die komplexe Wirkweise in den Pflanzen könnten dafür

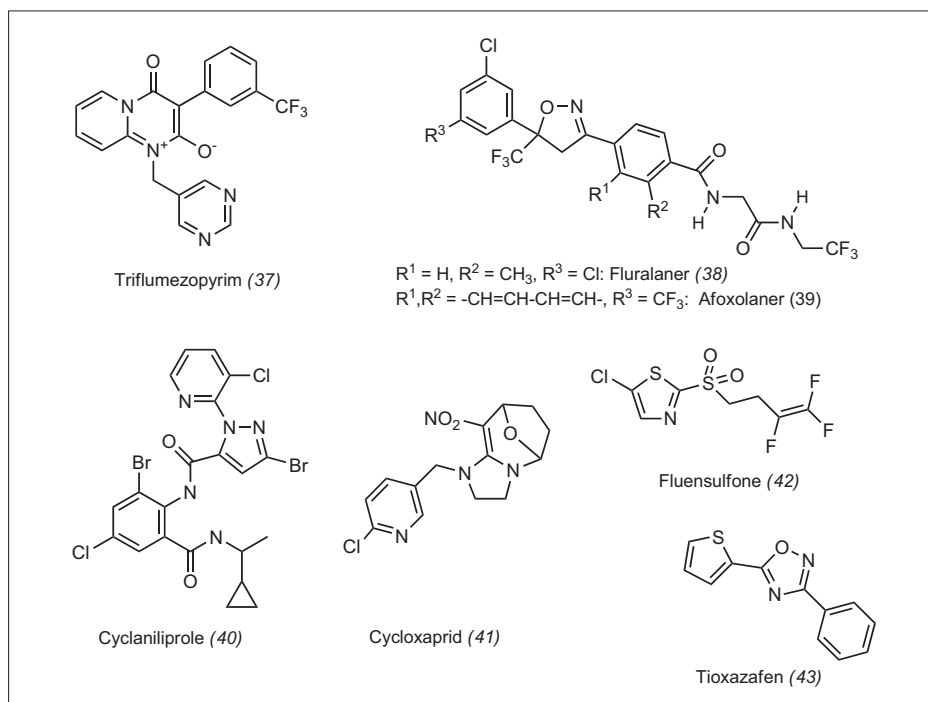


Abb. 17. Neue insektizide Wirkstoffe.

verantwortlich sein, dass es trotz der erstaunlich langen Marktpräsenz von mehr als 60 Jahren bisher keine nennenswerten Resistenzprobleme gibt.

So verwundert es nicht, dass immer wieder neue Auxin-Herbizide mit veränderten Eigenschaften und für unterschiedliche Anwendungen entwickelt werden.³⁰⁾ Ein aktuelles Beispiel ist Halauxifen (34). Dow Agro Sciences entwickelt zurzeit diese Picolinsäure (als aktives Prinzip) in Form des Methylesters für die Anwendung in Getreide.³¹⁾

Neben dieser klassischen Anwendung als selektives, chemisches Pflanzenschutzmittel im konventionellen Landbau, könnten aber zwei Veteranen aus der Klasse der Auxine eine viel größere Bedeutung erlangen: 2,4-D (35) und Dicamba (36). Durch die Einführung der Roundup-Ready-Kulturen durch Monsanto im Jahr 1996 wird das Herbizid Glyphosat außerhalb Europas intensiv in Großkulturen wie Soja, Baumwolle und Mais genutzt. Dies verändert langsam das Unkrautspektrum auf den betroffenen Arealen. Einzelne Arten werden von Glyphosat daher nicht mehr so gut erfasst und können sich ausbreiten und besser entwickeln. Für ein Resistenzmana-

gement ist daher ein zusätzliches Herbizid mit einem anderen Wirkmechanismus sinnvoll. 2,4-D und Dicamba werden zurzeit von Dow Agro Sciences bzw. Monsanto als Mischungspartner für die Anwendung mit Glyphosat benutzt.³²⁾ Der Clou besteht aber darin, neben dem Glyphosat-Resistenzgen ein weiteres Resistenzgen in die Kulturpflanzen zu integrieren. Dabei unterscheiden sich die Techniken für 2,4-D und Dicamba. In beiden Fällen handelt es sich um metabolische Resistenz, die Verträglichkeit des Wirkstoffs in der Kulturpflanze rührt also von seinem schnellem Abbau her. Bei 2,4-D verwendet Dow Agro Sciences die Enlist-Technik: Eine aus einem Bakterium in die Kulturpflanze transferierte Dioxygenase (AAD) spaltet den Arylether und inaktiviert damit 2,4-D.³³⁾ Die von Monsanto entwickelte Methode fußt ebenfalls auf einem beschleunigten Abbau des Herbizids. Hier resultiert die Toleranz aber aus einer Monooxygenase (DCM), die Dicamba zu 3,6-Dichlorsalicylsäure demethyliert.³⁴⁾ Auf diese Weise lassen sich 2,4-D und Dicamba auch in Kulturen einsetzen, die diese Auxin-Herbizide bisher nicht tolerierten – zum Beispiel Soja und Baumwolle – und so

glyphosatresistente Unkräuter bekämpfen.

Die interessanteste neue Stoffklasse auf dem Insektizidgebiet stammt von Du Pont. Beim Triflumezopyrim (37) handelt es sich um eine mesoionische Verbindung.³⁵⁾ Eine neue Klasse von insektizid wirksamen GABA-Antagonisten wurde von Nissan beschrieben.³⁶⁾ Die erste Anwendung finden diese Isoxazoline aber nicht in der Agrochemie, sondern als Mittel gegen Zecken und Flöhe bei Tieren. Bisher sind das Fluralaner (38) von Nissan³⁷⁾ und das von Du Pont gefundene Afoxolaner (39) bekannt. Merial entwickelt und vermarktet es als NexGard (Abbildung 17).³⁸⁾

Auch in etablierten Wirkstoffklassen gibt es Neuentwicklungen. So will Ishihara Sangyo Kaisha (ISK) die Zulassungsunterlagen für Cycilaniliprole (40) in Japan, den USA und Europa einreichen.³⁹⁾ Das Mittel wirkt gegen beißende und saugende Insekten. Ein neues Neonicotinoid beschrieb die East China University of Science and Technology.⁴⁰⁾ Das Cycloxaprid (41) ist ein Proinsektizid, das auch gegen resistente Reizikaden wirken soll.

Da Bodenbegasungsmittel, insbesondere Methylbromid, und klassische, auf AChE-Inhibitoren basierende, Mittel zur Nematodenbekämpfung immer stärker in der Anwendung eingeschränkt werden, steigt das Interesse an neuen Nematiziden. Einerseits wird die Anwendung von bereits zugelassenen Fungiziden und Insektiziden auf diese Indikation erweitert. Ein Beispiel dafür ist das Fluopyram von Bayer Cropscience.⁴¹⁾ Andererseits werden spezifische Nematizide entwickelt. Die nematiziden Eigenschaften von Fluoralkenylverbindungen sind schon lange bekannt.⁴²⁾ Mit dem Fluensulfone (42) von Makhteshim Agan steht nun erstmals ein Produkt aus dieser Klasse zur Registrierung an.⁴³⁾ Zu einer neuartigen Klasse von Nematiziden gehört das Tioxazafen (43) von Monsanto.⁴⁴⁾ Auf diesem Gebiet werden wohl noch weitere Neuentwicklungen folgen.

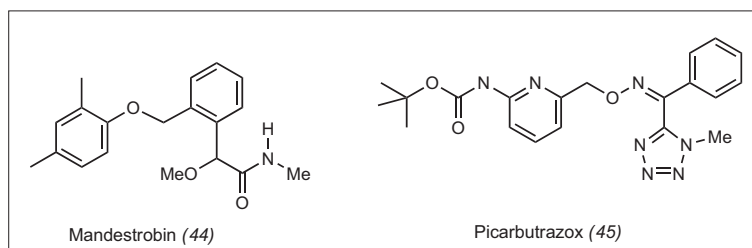


Abb. 18. Neue fungizide Wirkstoffe.

Zwei neue fungizide Wirkstoffe, die letztes Jahr erstmals erwähnt wurden, kommen von japanischen Firmen (Abbildung 18). Mandestrobin (44), ein Strobilurinderivat mit einem neuartigen Pharmakophor, ist ein Entwicklungskandidat bei Sumitomo Chemical.⁴⁵⁾ Das Carbamatfungizid Picarbutrazox (45) wird von Nippon-Soda entwickelt.⁴⁶⁾

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

Festphasensynthese

◆ Im letzten Jahr gab es bemerkenswerte Synthesen von komplexen Strukturen an der festen Phase (Abbildung 19). Waldmann et al. synthetisierten eine naturstoffinspierte Bibliothek von 4-Hydroxytetrahydropyranen (46) durch Prins-

Cyclisierung an der festen Phase. Durch phänotypisches Screening identifizierten sie die neue Substanz Tubulexin A. Diese hemmt nach einem neuartigen Mechanismus durch Binden an zwei Proteintargets die Tubulinpolymerisation.⁴⁷⁾ Seeberger et al. haben eine effiziente SPOS-Synthese von Kohlenhydratoligomeren mit einem photolabilen Linker etabliert, bei dem das finale Produkt am effizientesten in einem photochemischen Flussreaktor vom Harz abgespalten wird.⁴⁸⁾ Damit stellten sie unter anderem ein Mannosyl-30mer (47) her.⁴⁹⁾ Makrocyclische Liganden bieten durch ihren eingeschränkten Konformationsraum Vorteile bei der Bindung

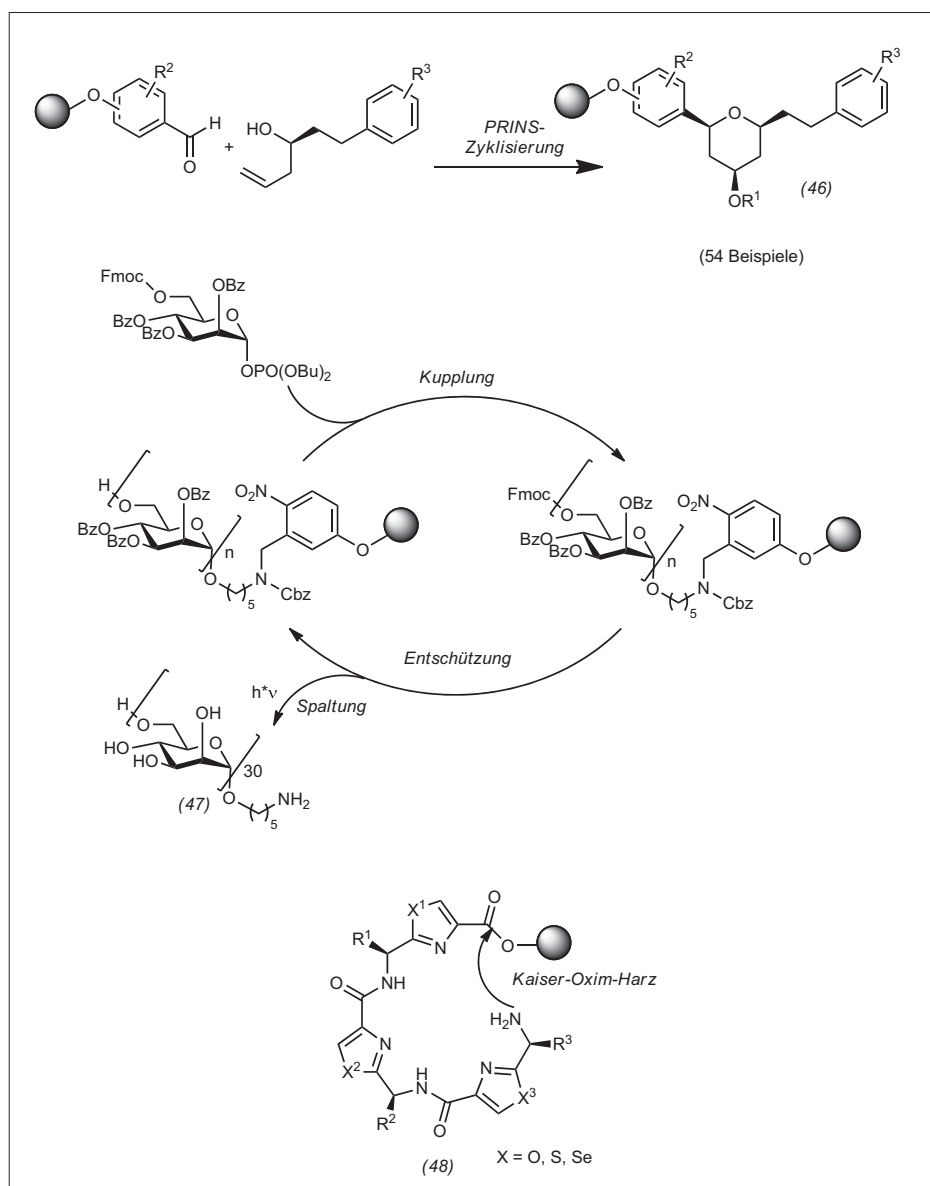


Abb. 19. Highlights in der Festphasensynthese.

- 29) K. Grossmann, H. Hansen, Biol. Unserer Zeit 2003, 33(1), 12–20
- 30) Vgl. Trendberichte 2011: Aminocyclopchlor, Trendberichte 2013: Clacyfos
- 31) AGROW 2013, Nr. 664, Seite 23
- 32) www.extension.purdue.edu/extmedia/ID/ID-453-W.pdf
- 33) T.R. Wright, G. Shan, T.A. Walsh, J.M. Lira, C. Cui, P. Song, M. Zhuang, N. Arnold, G. Lin, K. Yau, S.M. Russell, R.M. Cichillo, M.A. Peterson, D.M. Simpson, N. Zhou, J. Ponsamuel, Z. Zhang, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2010, 107, 20240–20245
- 34) M.R. Behrens, N. Mutlu, S. Chakraborty, R. Dumitru, W. Z. Jiang, B.J. LaVallee, P.L. Herman, T.E. Clemente, D.P. Weeks, Science 2007, 316, 1185–1188
- 35) AGROW 2013, Nr. 671, Seite 29
- 36) P. Garcia-Reynaga, C. Zhao, R. Sarpong, J.E. Casida, Chem. Res. Toxicol. 2013, 26, 514–516
- 37) www.ama-assn.org/resources/doc/usan/fluralaner.pdf
- 38) http://veterinarynews.dvm360.com/dvm/article/articleDetail.jsp?id=824152
- 39) AGROW 2013, Nr. 670, Seite 12
- 40) X. Shao, T.L. Swenson, J.E. Casida, J. Agric. Food Chem. 2013, 61, 7883–7888
- 41) AGROW 2013, Nr. 670, Seite 34
- 42) Y. Oka, S. Shuker, N. Tkachi, Pest Manag. Sci. 2012, 68, 268–275
- 43) AGROW 2012, Nr. 649, Seite 15
- 44) www.alanwood.net/pesticides/index_new_frame.html
- 45) AGROW 2013, No. 664, 23
- 46) AGROW 2013, No. 671, 29

an Proteintargets, was viele makrocyclische Naturstoffe nutzen. Eine experimentelle Untersuchung von einigen Hunderttausend On-resin-Peptidcyclisierungen ergab, dass Hexapeptide (oder größer) quantitativ cyclisieren, während kleinere Ringe vor allem bei Anwesenheit bestimmter Sequenzelemente schlechtere Ausbeuten ergeben.⁵⁰⁾ Die Synthese von heterocyclischen Peptidringen (48) beschrieben Zhang et al. durch cyclisierende Abspaltung von einem Kaiser-Oximharz,⁵¹⁾ für das im selben Jahr auch eine effiziente Recyclisierungsstrategie vorgestellt wurde.⁵²⁾ Der Pseudoverdünnungseffekt wurde für Pd-katalysierte Makrocyclisierungen mit immobilisierten Pd-Komplexen untersucht.⁵³⁾ Nützliche SPOS-Methoden wurden vorgestellt für azid-modifizierte feste Phasen⁵⁴⁾ und funktionalisierten Alkanthiole,⁵⁵⁾ wie sie für SAMs auf Goldoberflächen gebraucht werden.

Großes Potenzial besitzt eine neuartige Screeningtechnik, die im hohen Durchsatz die Interaktion von intakten Zellen mit One-Bead-One-Compound-Peptidbibliotheken direkt auf dem Harz untersucht.⁵⁶⁾

In der Flow-Chemie wurde über die kontinuierliche Synthese der

Wirkstoffe Olanzapin⁵⁷⁾ und Meclizertant⁵⁸⁾ berichtet, sowie eine attraktive kupferkatalysierte Trifluormethylierung von Aromaten mit Kaliumtrifluoracetat als gut zugänglicher CF₃-Quelle vorgestellt.⁵⁹⁾

Rolf Breinbauer
TU Graz

breinbauer@tugraz.at

- 47) T. Voigt, C. Gerding-Reimers, T. T. N. Tran, S. Bergmann, H. Lachance, B. Schölermann, A. Brockmeyer, P. Janning, S. Ziegler, H. Waldmann, *Angew. Chem.* 2013, 125, 428–432; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 410–414.
- 48) S. Eller, M. Collot, J. Yin, H. S. Hahn, P. H. Seeberger, *Angew. Chem.* 2013, 125, 5970–5973; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 5858–5861.
- 49) O. Calin, S. Eller, P. H. Seeberger, *Angew. Chem.* 2013, 125, 5974–5977; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 5862–5865.
- 50) A. Thakkar, T. B. Trinh, D. Pei, *ACS Comb. Sci.* 2013, 15, 120–129.
- 51) H. Tao, L. Peng, Q. Zhang, *ACS Comb. Sci.* 2013, 15, 447–451.
- 52) S. Lüttenberg, F. Sondermann, J. Scherckenbeck, *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 907–908.
- 53) E. Brehm, R. Breinbauer, *Org. Biomol. Chem.* 2013, 11, 4750–4756.
- 54) V. Castro, J. B. Blanco-Canosa, H. Rodriguez, F. Albericio, *ACS Comb. Sci.* 2013, 15, 331–334.
- 55) E. Prats-Alfonso, S. Oberhansl, A. Lagunas, E. Martinez, J. Samitier, F. Albericio, *Eur. J. Org. Chem.* 2013, 1233–1239.
- 56) C.-F. Cho, B. B. Azad, L. G. Luyt, J. D. Lewis, *ACS Comb. Sci.* 2013, 15, 393–400.
- 57) J. Hartwig, S. Ceylan, L. Kupracz, L. Coutable, A. Kirschning, *Angew. Chem.* 2013, 125, 9995–9999; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 9813–9817.
- 58) C. Battilocchio, B. J. Deadman, N. Nikbin, M. O. Kitching, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Chem. Eur. J.* 2013, 19, 7917–7930.
- 59) M. Chen, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* 2013, 125, 11842–11845; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 11628–11631.

sen, und die angeborene Immunantwort, die sich auf invariante, in der Keimbahn vorhandene Pattern-recognition-Rezeptoren (PRR) stützt. Diese Rezeptoren erkennen mikrobielle Bestandteile (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) und befinden sich an der Zelloberfläche, in intrazellulären Kompartimenten oder im Zytosol. DNA aus Viren und Bakterien wird an der Zelloberfläche durch den Toll-like-Rezeptor 9 (TLR9) erkannt und führt zur Induktion von Typ-I-Interferonen (IFN) als ersten Schritt der Immunantwort. Ferner ist schon lange bekannt, dass auch zytosolische DNA, mikrobiellen oder körpereigenen Ursprungs, die Produktion von IFN induziert, doch blieben die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen bisher unerkannt.

Sun et al. berichteten nun von der Entdeckung eines neuen zytosolischen DNA-Sensors und eines neuen sekundären Botenstoffs (second messenger) in Säugerzellen.⁶⁰⁾ Die Nukleotidylcyclase cGAMP-Synthase (cGAS) wird durch Binden an doppelsträngige DNA aktiviert und katalysiert die Umsetzung von Guanosintriphosphat (GTP) mit Adenosintriphosphat (ATP) zum cyclischen Dinukleotid cyclo-GMP-AMP, kurz cGAMP (Abbildung 20). In Analogie zu cyclischem di-GMP, das als sekundärer Botenstoff in Bakterien dient,⁶¹⁾ wird auch für cGAMP eine Verknüpfung der beiden Nukleotide über zwei 3',5'-Phosphodiesterbindungen angenommen.⁶²⁾ Gleich vier Arbeiten zeigten aber, dass dies nicht der Fall ist. Mit Kristallstrukturen der cGAS, chemischer Synthese, HPLC, NMR, Massenspektrometrie und enzymatischer Fragmentierung wurde belegt, dass Adenosin über die 3'-Position, Guanosin aber über die 2'-Position eine Phosphodiesterbindung eingeht (c[G(2',5')pA(3',5')p], 2',3'-cGAMP).^{63–66)} Kristallstrukturanalysen von cGAS und cGAS im Komplex mit DNA zeigen, dass die DNA-Bindung zur Konformationsänderung des Proteins und damit zur Bildung des aktiven Zentrums

Enzymmechanismen und -modelle; neue Proteine und ihre Funktionen

◆ Unser Überleben hängt entscheidend davon ab, ob das Immunsystem eindringende Pathogene erkennen und eliminieren kann. Dabei gibt es zwei Mechanismen: die adaptive Immunantwort, bei der spezifische Rezeptoren für Antigene durch somatische Rekombination erst gebildet werden müs-

GDCh-Kurs

Die neue EU-Kosmetikverordnung
Wichtige neue Änderungen und
Entwicklungen im Kosmetikrecht (983/14)

27. März 2014, Frankfurt am Main
Leitung: Dr. Bernhard Schuster

Highlights:

- Abgrenzung Kosmetika zu Arzneimitteln, Bioziden, Medizinprodukten
- Sicherheitsbewertung
- Neue VO (EG) Nr. 655/2013 und Leitlinie für Werbeaussagen
- Nanomaterialien; Kosmetovigilanz
- Notifizierung mit der CPNP-Datenbank

Anmeldung/Information:
Tel.: 069/7917-291
E-Mail: fb@gdch.de
www.gdch.de/fortbildung

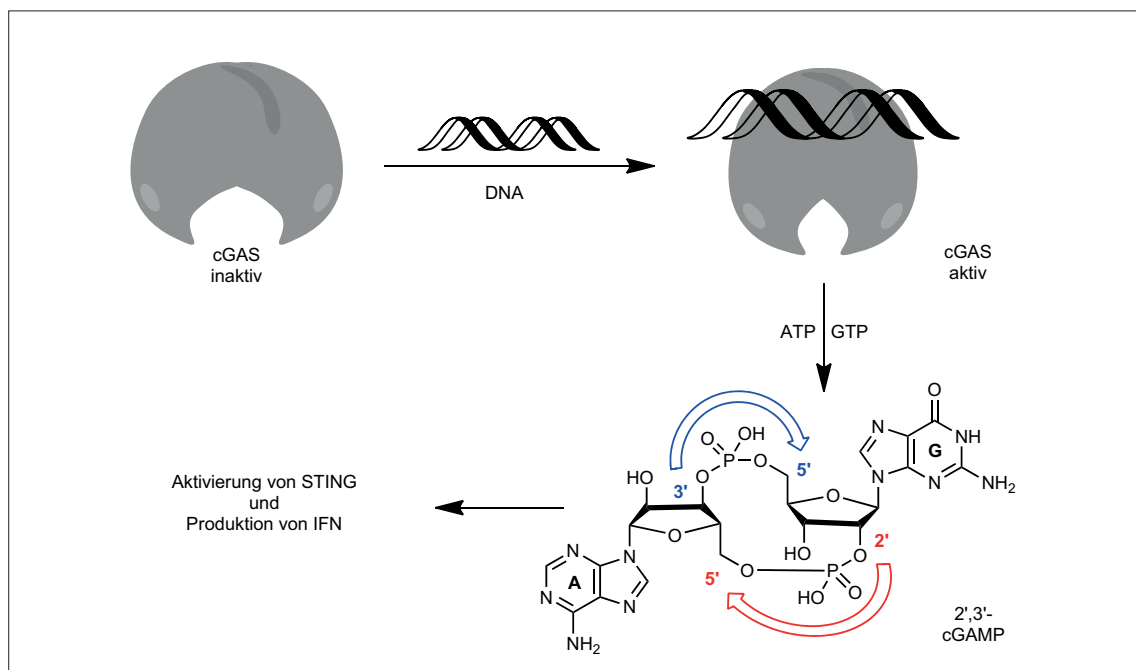


Abb. 20. Mechanismus der DNA-Erkennung im Zytosol bei der angeborenen Immunantwort. DNA bindet an die Nukleotidylcyclase cGAS und der aktive Komplex katalysiert die Bildung von 2',3'-cGAMP, das als sekundärer Botenstoff nach Bindung an STING die Produktion von IFN anregt.

führt.^{63,67} Hier greift die 2'-OH-Gruppe von GTP das α -Phosphoratom von ATP nukleophil an und es entsteht ein 2',5'-verbrücktes Dinukleotid. Da das Enzym nur einen Satz an katalytischen Resten besitzt, ist es unklar, wie sich aus diesem linearen Intermediat das cyclische Produkt mit einer zusätzlichen 3',5'-Verbrückung bildet. Interessanterweise ist das aktive Zentrum von cGAS strukturell verwandt mit dem aktiven Zentrum des RNA-Sensors Oligoadenosin-Synthase (OAS), der ebenfalls Teil des angeborenen Immunsystems ist und die Bildung von ungewöhnlich 2',5'-verbrücktem Oligoadenosin katalysiert.⁶⁸ Im weiteren Verlauf der Signaltransduktion aktiviert 2',3'-cGAMP das Effektorprotein STING (stimulator of IFN genes), was schließlich zur Produktion von IFN und anderen Zytokinen führt.^{64–66} Durch Kombination verschiedener Nukleotide mit unterschiedlichen Verknüpfungspositionen sind eine Vielzahl cyclischer Dinukleotide denkbar und es bleibt abzuwarten, welche weiteren Vertreter in der Natur gefunden werden.

Elmar Weinhold
RWTH Aachen

elmar.weinhold@oc.rwth-aachen.de

- 60) L. Sun, J. Wu, F. Du, X. Chen, Z. J. Chen, *Science* 2013, 339, 786–791.
- 61) P. Ross, H. Weinhouse, Y. Aloni, D. Michaeli, P. Weinberger-Ohana, R. Mayer, S. Braun, E. de Vroom, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, M. Benizman, *Nature* 1987, 325, 279–281.
- 62) J. Wu, L. Sun, X. Chen, F. Du, H. Shi, C. Chen, Z. J. Chen, *Science* 2013, 339, 826–830.
- 63) P. Gao, M. Ascano, Y. Wu, W. Barchet, B. L. Gaffney, T. Zillinger, A. A. Serganov, Y. Liu, R. A. Jones, G. Hartmann, T. Tuschl, D. J. Patel, *Cell* 2013, 153, 1094–1107.
- 64) E. J. Diner, D. L. Burdette, S. C. Wilson, K. M. Monroe, C. A. Kellenberger, M. Hyodo, Y. Hayakawa, M. C. Hammond, R. E. Vance, *Cell Rep.* 2013, 3, 1355–1361.
- 65) A. Ablasser, M. Goldeck, T. Cavlar, T. Deimling, G. Witte, I. Röhl, K.-P. Hopfner, J. Ludwig, V. Hornung, *Nature* 2013, 498, 380–384.
- 66) X. Zhang, H. Shi, J. Wu, X. Zhang, L. Sun, C. Chen, Z. J. Chen, *Mol. Cell* 2013, 51, 226–235.
- 67) F. Civril, T. Deimling, C. C. de Oliveira Mann, A. Ablasser, M. Moldt, G. Witte, V. Hornung, K.-P. Hopfner, *Nature* 2013, 498, 332–337.
- 68) P. J. Kranzusch, A. S.-Y. Lee, J. M. Berger, J. A. Doudna, *Cell Rep.* 2013, 3, 1362–1368.

Oligonukleotide

◆ Im vergangenen Jahr gab es einige erwähnenswerte Arbeiten zu Oligonukleotiden. Wenn es jedoch darum geht, einen Trend zu identifizieren, so fällt das Augenmerk schnell auf ein Gebiet, das gleichsam noch hinter vorgehaltener Hand als RNA-Epigenetik bezeichnet wird.⁶⁹ Es beschäftigt sich mit Modifikationen in RNA-Molekülen. Mehr als hundert derartige Modifikationen in RNA sind bereits seit längerem bekannt, vor allem für Transfer-RNAs (tRNAs) und ribosomale RNAs (rRNAs). Die Datenbank MODOMICS enthält die bekannten Modifikationen und die daran beteiligten Enzyme und Stoffwechselwege.⁷⁰ Auch für mRNAs sind Modifikationen, wie sie an der 5'-Kappe auftreten, oder einfache Methylierungen wie die an der N6-Position des Adenosins (m⁶A) schon lange bekannt.⁷¹ Diese Modifikationen vermitteln einerseits Stabilität gegenüber eigenen oder artfremden Nukleasen und beeinflussen andererseits Erkennungsprozesse; beispielsweise erhöhen sie die Ablesegenauigkeit der mRNA durch tRNAs während der Translation.

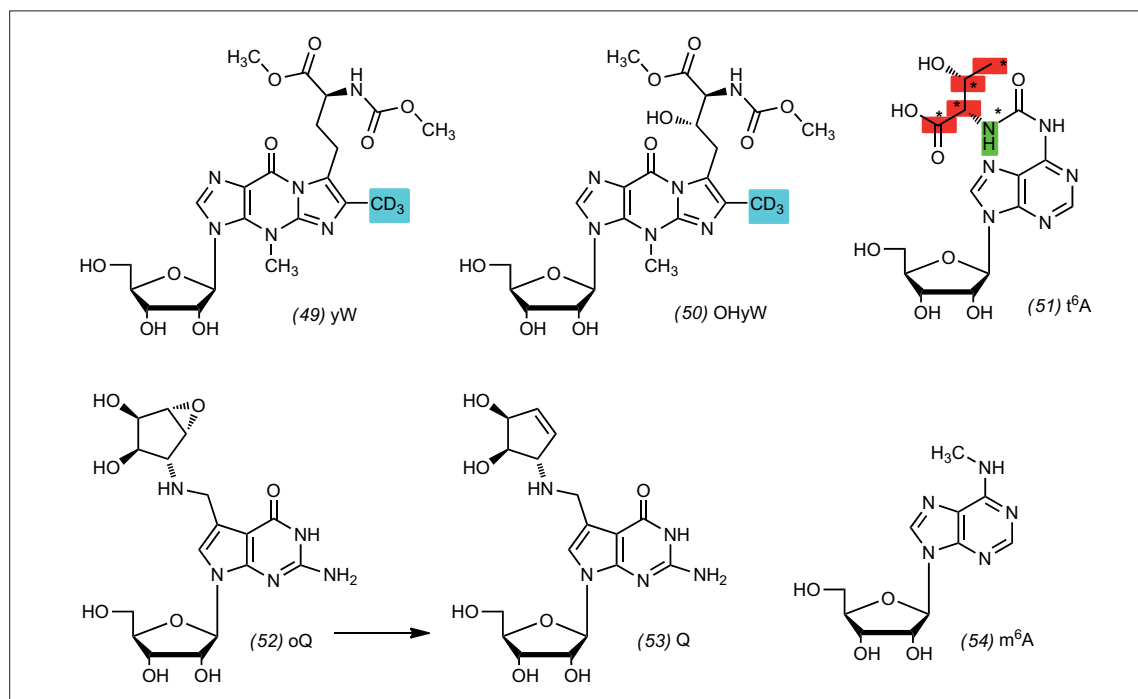


Abb. 21. Modifizierte Ribonukleoside: Wybutosin yW (49), Hydroxywybutosin (50), N6-Threonylcarbamoyladenine t⁶A (51), Epoxyqueosin oQ (52), Queosin Q (53) und N6-Methyladenine m⁶A (54). Blau unterlegt: Deuterium; rot unterlegt: ¹³C, grün unterlegt: ¹⁵N.

Neuer hingegen ist die Erkenntnis, dass diese Modifikationen dynamisch und reversibel sind. Beispielsweise wird die m⁶A-Modifikation durch ein Enzym entfernt, das zuvor in genetischen Assoziationsstudien mit Diabetes und Fettleibigkeit in Verbindung gebracht wurde.⁷²⁾ Dies deutet auf eine klar umrissene biologische Rolle derartiger Modifikationen hin. Die Frage ist nun, ob tatsächlich eine zweite Ebene der Information neben der Primärsequenz von RNA existiert, die mehr ist, als bloße Feinregulation. So könnte die in mRNAs recht häufig auftretende m⁶A-Modifikation (54) beispielsweise das Spleißen oder den Export von RNA aus dem Zellkern regulieren. Derartige Fragen lassen sich nur beantworten, wenn es gelingt, die in den Modifikationen verborgene Information zu dechiffrieren. Hier kommt die präparative Chemie zum Zug. Kürzlich stellte die Gruppe um Carell eine Reihe modifizierter Ribonukleoside in isotope markierter Form dar (etwa (51), Abbildung 21).⁷³⁾ Es wurden dann die tRNAs aus unterschiedlichen biologischen Geweben isoliert und enzymatisch gespalten. Nach Injektion einer definierten Menge der mar-

ktierten Nukleoside (spiked injection) zu der Probe gelang die massenspektrometrische Quantifizierung der modifizierten RNA-Bausteine in den tRNAs aus den aufgearbeiteten biologischen Proben.⁷³⁾

Eine Folgestudie zeigte, dass die relative Zahl, also die Zahl definierter modifizierter Bausteine pro tausend tRNA-Moleküle, bestimmter hypermodifizierter Ribonukleotide mit der In-vivo-Translationseffizienz dieser Gewebe korreliert.⁷⁴⁾ Dies beruht jedoch nicht auf Unterschieden in den Konzentrationen einzelner tRNAs, sondern es scheint tatsächlich so zu sein, dass der Grad der Modifizierung für ein und dieselbe tRNA-Spezies in Zellen mit unterschiedlich hoher Translation ebenfalls unterschiedlich hoch ist. Es wurde daher spekuliert, dass bei einer schnellen Translation auch die Anticodons der tRNAs möglichst schnell und akkurat erkannt werden müssen. Dabei könnte die Einführung bestimmter Hypermodifikationen helfen. Ein besonders starkes Indiz dafür ist die erstaunliche Tatsache, dass die tRNA-Isolate sogar in einem standardisierten In-vitro-Translationssystem mit jeweils der gleichen en-

zymatischen Ausstattung ebenfalls die gleiche Korrelation mit deutlich unterschiedlichen Translationsgeschwindigkeiten zeigten. Ansatzweise ließen sich auch Informationen über die Positionen dieser Modifikationen in den tRNAs gewinnen. In weiteren Arbeiten wurden beispielsweise die hypermodifizierten Basen Wybutosin (49) und Hydroxywybutosin (50) synthetisiert. Sie dienen einer Quantifizierung dieser Spezies in Pflanzen.⁷⁵⁾ Ebenso wurde das hypermodifizierte tRNA-Nukleosid Epoxyqueosin (52) synthetisiert und damit dessen Struktur verifiziert.⁷⁶⁾ Gleichzeitig ist nun bestätigt, dass Epoxyqueosin der biosynthetische Vorläufer des Queosins (53) ist.

Ein weitaus schwierigeres Unterfangen als das Arbeiten mit tRNAs, ist die Analyse von Modifikationen in einzelnen mRNA-Spezies, da diese eine weitaus höhere Masse aufweisen und dabei gleichzeitig in deutlich geringeren Mengen vorliegen. Um hier eine Art funktionellen Code zu identifizieren, muss es gelingen, die genaue Position beispielsweise der m⁶A-Modifikation zu bestimmen. Dies ist selbst mit modernen Hochdurchsatzsequen-

ziermethoden nicht möglich. Werden die RNAs jedoch in recht große Fragmente gespalten und die modifizierten Fragmente mithilfe von anti-m⁶A-Antikörpern abgetrennt, ist durch Sequenzierung der verbleibenden Fragmente die Modifikation mit einer Auflösung von zirka 50 Basen in mRNA lokalisierbar – und zwar genomweit.^{77,78)} Kürzlich wurde ein erster Schritt getan, die genaue Position von 6-N-Methyladenosin in mRNAs zu ermitteln (Abbildung 22).⁷⁹⁾ Dazu kamen für die zirka 50 Nukleotide umfassenden mRNA-Fragmente, die eine m⁶A-Modifikation – allerdings an unbekannter Position – aufweisen, spezifische Hybridisierungssonden zum Einsatz. Diese Sonden bestehen aus nukleaseresistenter 2'-O-Methyl-RNA, enthalten jedoch in Nachbarschaft zum potenziell modifizierten Nukleotid einige DNA-Nukleotide. Die RNase H kann nun die RNA genau gegenüber den DNA-Nukleotiden spalten. Anschließend wird die gesamte isolierte mRNA, die auch das so gebildete Spaltstück enthält, radioaktiv phosphoryliert. Mit einem zweiten sequenzspezifischen Nukleinsäuretemplat wird aber nur das neu gebildete Fragment enzymatisch an ein DNA-Fragment ligiert. Das Ganze wird dann mit einer Ribonuklease bis zu den einzelnen Nukleotiden hydrolysiert, wobei nur das potenziell modifizierte Ribonukleotid an die DNA gebunden bleibt. Dieses wird nun von den Einzelnukleotiden abgetrennt und dann erneut mit einer weiteren Nuklease zu den einzelnen Ribo- und 2'Desoxyribonukleotiden abgebaut. Eine DC-Auftrennung zeigt nur das radioaktiv markierte Nukleotid aus der untersuchten Position. Für die Stellen, an denen tatsächlich die m⁶A-Modifikation auftrat, war dies jedoch keinesfalls immer quantitativ, stattdessen trat beispielsweise 96% modifiziertes m⁶A oder alternativ bis zu 96% nichtmodifiziertes Adenin auf. Dies ist aufgrund der Reversibilität der RNA-Methylierung keineswegs verwunderlich. Mit dieser aufwendigen Methode wurden fünf poly-

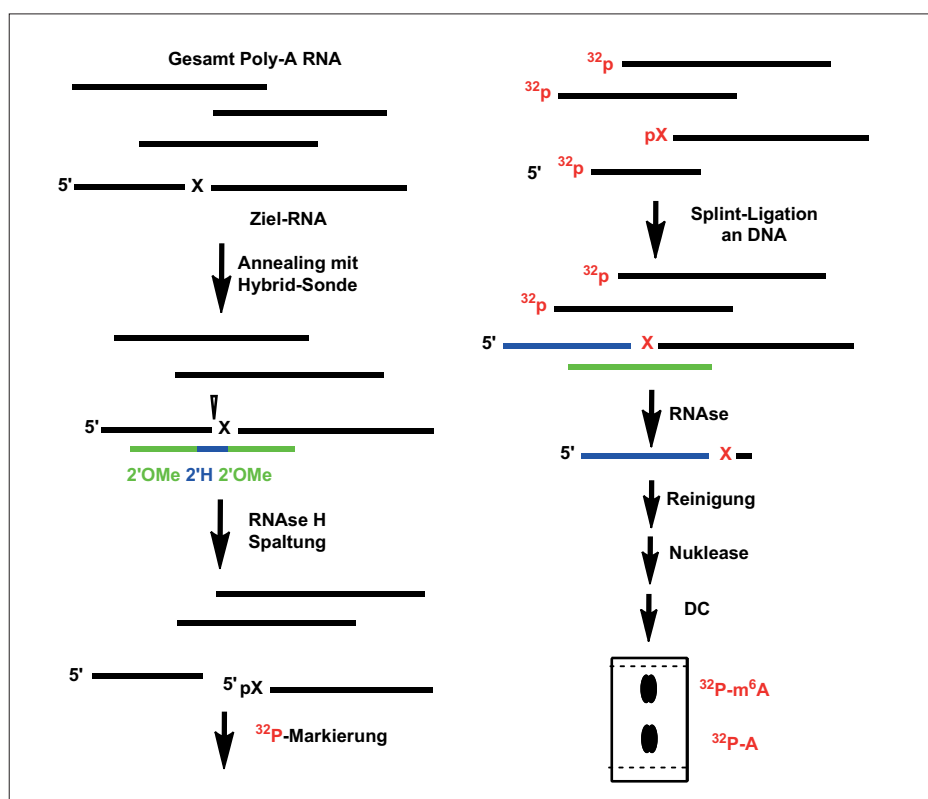


Abb. 22. Positionsbestimmung von m⁶A in mRNA: Polyadenylierte RNA wird extrahiert und mit einer spezifischen Sonde hybridisiert. Die Sonde induziert eine ortsspezifische RNase H vermittelte Spaltung an der zu untersuchten Position. Sämtliche RNA Stränge werden mit ³²P markiert. An einem DNA-Templat (Splint) wird nur die zu untersuchende RNA an ein DNA Oligonukleotid ligiert. Nach komplettem RNase-vermittelten Abbau bleibt nur das zu untersuchende Nukleotid an der DNA gebunden. Nach Abtrennung der Mononukleotide wird das verbleibende Oligonukleotid komplett abgebaut. Das zu untersuchende Nukleotid wird nach Trennung im Dünnschichtchromatogramm autoradiographisch nachgewiesen. (Rot: radioaktiv markiert)

denylierte RNAs untersucht und daraus eine Konsensus-Sequenz für das mögliche Auftreten derartiger Modifikationen abgeleitet. Letztere muss noch von unabhängiger Seite bestätigt werden. Es würde aber verwundern, wenn nicht in absehbarer Zeit eine wesentlich bequemere Methode zur genauen Lokalisierung von modifizierten Basen in mRNAs zur Verfügung stünde. Spätestens dann sollte die Entschlüsselung des putativen RNA-epigenetischen Codes deutlich schneller voranschreiten als bisher.

Christoph Arenz

HU Berlin

christoph.arenz@chemie.hu-berlin.de

69) C. He, Nat. Chem. Biol. 2010, 6, 863–865.

70) M. A. Machnicka, K. Milanowska, O. Osman Oglou, E. Purta, M. Kurkowska, A. Olchowik, W. Januszewski, S. Kalinowski, S. Dunin-Horkawicz, K. M. Rother, M. Helm, J. M. Bujnicki, H. Grosjean, Nucleic Acids Res. 2013, 41, D262–267.

71) T. Pan, Trends Biochem. Sci. 2013, 38, 204–209.

72) G. Jia, Y. Fu, X. Zhao, Q. Dai, G. Zheng, Y. Yang, C. Yi, T. Lindahl, T. Pan, Y. G. Yang, C. He, Nat. Chem. Biol. 2011, 7, 885–887.

73) T. Bruckl, D. Globisch, M. Wagner, M. Müller, T. Carell, Angew. Chem. 2009, 121, 8074–8077; Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 7932–7934.

74) C. Brandmayr, M. Wagner, T. Bruckl, D. Globisch, D. Pearson, A. C. Kneutinger, V. Reiter, A. Hienzsch, S. Koch, I. Thoma, P. Thumbs, S. Michalakakis, M. Müller, M. Biel, T. Carell, Angew. Chem. 2012, 124, 11324–11328; Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 11162–11165.

75) A. Hienzsch, C. Deiml, V. Reiter, T. Carell, Chemistry 2013, 19, 4244–4248.

76) I. Thoma, T. Carell, Eur. J. Org. Chem. 2013, 4483–4485.

77) D. Dominissini, S. Moshitch-Moshkovitz, S. Schwartz, M. Salmon-Divon, L. Ungar, S. Osenberg, K. Cesarkas, J. Jacob-Hirsch, N. Amariglio, M. Kupiec, R. Sorek, G. Rechavi, Nature 2012, 485, 201–206.

78) D. Dominissini, S. Moshitch-Moshkovitz, M. Salmon-Divon, N. Amariglio, G. Rechavi, Nat. Prot. 2013, 8, 176–189.

79) N. Liu, M. Parisien, Q. Dai, G. Zheng, C. He, T. Pan, RNA 2013, 19, 1848–1856.



Enzymreaktionen

◆ Reaktionen mit hochreaktiven Metall-Carbenkomplexen in der Biokatalyse? Das klingt unwahrscheinlich: Zwar nutzen Enzyme Metallkomplexe zur Katalyse und einige Intermediate sind auch hochreaktiv, aber bei der Carbenchemie scheinen die Möglichkeiten der Enzyme doch überschritten zu sein. Umso erstaunlicher ist, dass Arnold und Mitarbeiter nicht nur an Cytochrom-P450-Enzymen Eisen(IV)-Carbenkomplexe erzeugten, sondern damit auch Additionsreaktionen stereoselektiv durchführten.⁸⁰⁾

In der Natur katalysieren P450-Enzyme Oxidationen, insbesondere Hydroxylierungen, Epoxidierungen und Ringschlussreaktionen. Als Oxidationsmittel nutzen sie dabei molekularen Sauerstoff, der an dem Eisenporphyrinkomplex Häm aktiviert wird. Nachdem für isolierte Eisenporphyrine wie Häm (Häm *b*) bekannt war, dass sich der zugrunde liegende Mechanismus auf den Transfer von Carbenen ausweiten lässt,⁸¹⁾ untersuchten die Autoren ob dies auch auf

P450-Enzyme zutrifft.⁸⁰⁾ Als Modellreaktion etablierten sie die Umsetzung von Styren mit Ethyldiazoacetat als Carbenvorläufer. Dabei kommt es zur Addition an Styrol, wobei vier diastereomere Cyclopropane entstehen (Abbildung 23). Beim Screenen von Varianten der Oxygenase P450_{BM3} wurden zwei Enzyme gefunden, mit denen je ein Enantiomer des *cis*- und des *trans*-Additionsprodukts hochselektiv darstellbar sind. Zusätzlich zeigten die Autoren die breite Anwendbarkeit des Systems an einer Reihe von substituierten Substraten.

Im Fokus der Arbeiten von Glueck und Faber standen Phenolsäure-Decarboxylasen, die in Bicarbonatpuffer neben der (De-)Carboxylierungs- zusätzlich eine Hydratase-Aktivität zeigen.⁸²⁾ Variation von Enzymen und Substraten – verschiedene *para*-Vinylphenole – führte bei der Hydratisierung zu Umsätzen von bis zu 82%. Die Stereoselektivität ist von der Bicarbonatkonzentration abhängig, mit 0,5 M Bicarbonat liegt sie bei maximalen 62% ee. Auf Grundlage dieser Ergebnisse und von In-silico-Studien an Kristallstrukturen ver-

wandter Enzyme schlugen die Autoren einen Mechanismus über eine Chinonmethid-Zwischenstufe vor. Dabei erfolgt der nucleophile Angriff von Wasser über die Vorderseite, was auch die Enantiopräferenz der Reaktion erklärt (Abbildung 24).

Die Gruppen von Hummel und Gröger präsentierten eine Studie zur enantioselektiven Reduktion von α -methylierten *trans*-Nitroalkenen mit einer rekombinanten En-Reduktase aus *Gluconobacter oxydans*.⁸³⁾ Die dabei erhaltenen enantiomerenreinen (*R*)-Nitroalkyle sind wertvolle Bausteine für chirale Amine, die mit klassisch-chemischen Methoden nur über relativ aufwendige Verfahren zugänglich sind. Gereinigtes Enzym und optimierte Reaktionsbedingungen – reduzierte Temperatur, verkürzte Reaktionszeiten, verbesserte Durchmischung durch Ultraschall-Behandlung – erhöhten den Enantiomerenüberschuss von 78 auf 93 bis 95%. Neben der Umsetzung von unterschiedlich substituierten Edukten gelang den Autoren die Kombination der Enzymreaktion mit der Synthese des Nitroalkensubstrats. Ausgehend

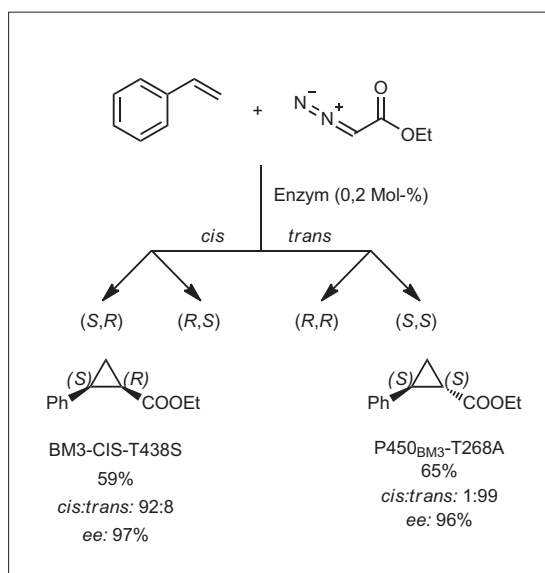


Abb. 23. Cyclopropanierung durch P450-katalysierten Carben-Transfer. Durch den Einsatz verschiedener P450_{BM3}-Varianten konnte die Enantio- und Diastereoselektivität beeinflusst werden.

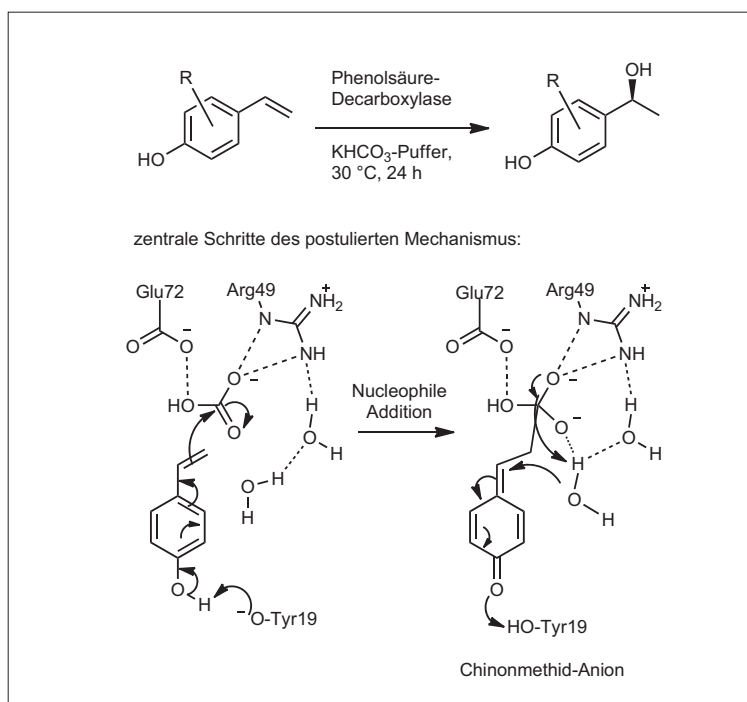


Abb. 24. Stereoselektive Hydroxylierung von *para*-Vinylphenolen mit Phenolsulfonamide-Decarboxylasen.

von Benzaldehydderivaten und Nitroethan entsteht es in situ und wird direkt mit der En-Reduktase zum Nitroalkan umgesetzt (Abbildung 25).

Enzymreaktionen mit Organometallkatalysatoren zu kombinieren, birgt häufig die Gefahr, dass sich die Katalysatoren gegenseitig inhibieren. Die Gruppen von Hollmann, Turner und Ward beschrieben in einer gemeinsamen Arbeit eine Lösung für dieses Problem.⁸⁴⁾ Der Einbau des Organometallkatalysators in ein Proteingerüst schirmt diesen von der Umgebung optimal ab. Die Autoren demonstrierten dies anhand einer artifiziellen Transfer-Hydrogenase (ATHase) aus einem biotinylierten [Cp*Ir-(Biot-p-L)Cl]-Komplex in einem Streptavidin-Gerüst. Diese setzten sie in Kombination mit verschiedenen (natürlichen) Enzymen ein. Bei Anwesenheit einer Monoaminoxidase gelang so neben der stereoselektiven Reduktion von prochiralen Iminen die Deracemisierung von Aminen. Die Verknüpfung der ATHase mit zwei Aminosäureoxidasen ermöglichte den Aufbau von L-Pipecolinsäure aus L-Lysin. Zudem regeneriert die ATHase NADH, wie das Beispiel einer monooxygenasekatalysierten Umsetzung zeigte (Abbildung 26).

Wesentlich besser etabliert, aber in ihren Möglichkeiten bei weitem noch nicht ausgeschöpft sind Synthesen durch die Kombination verschiedener Enzyme in Kaskadenreaktionen. Die Arbeitsgruppen von Rother und Pohl bauten verschiedene Diastereomere des Norephedrins selektiv auf, indem sie das thiamindiphosphatabhängige Enzym AHAS-1, das eine Carboligati-

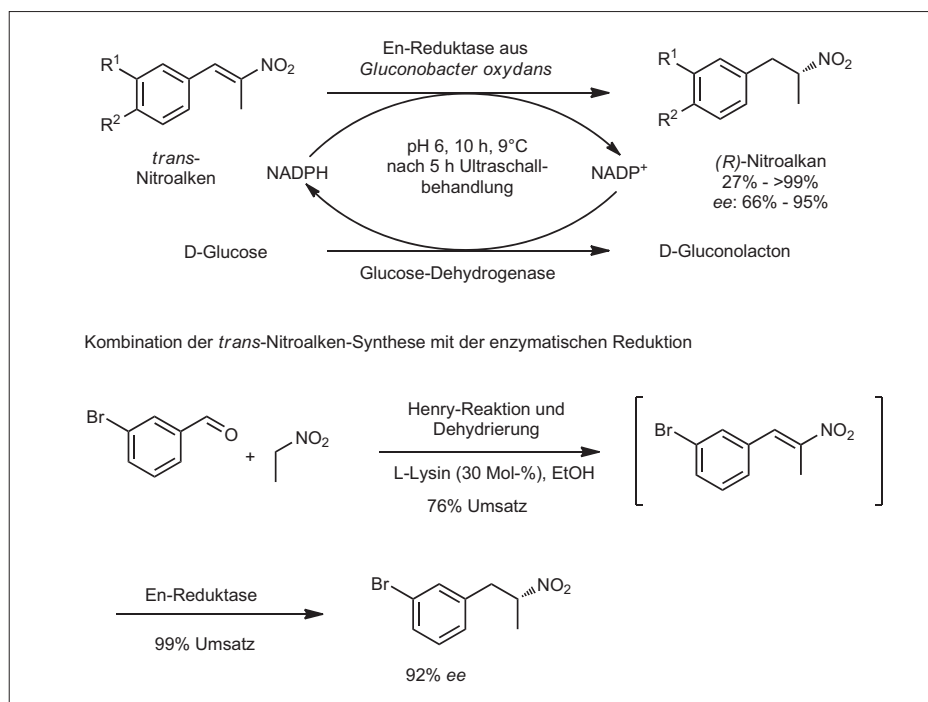


Abb. 25. Enantioselektive Reduktion von α -methylierten *trans*-Nitroalkenen, ausgehend von Benzaldehyd-Derivaten und Nitroethan.

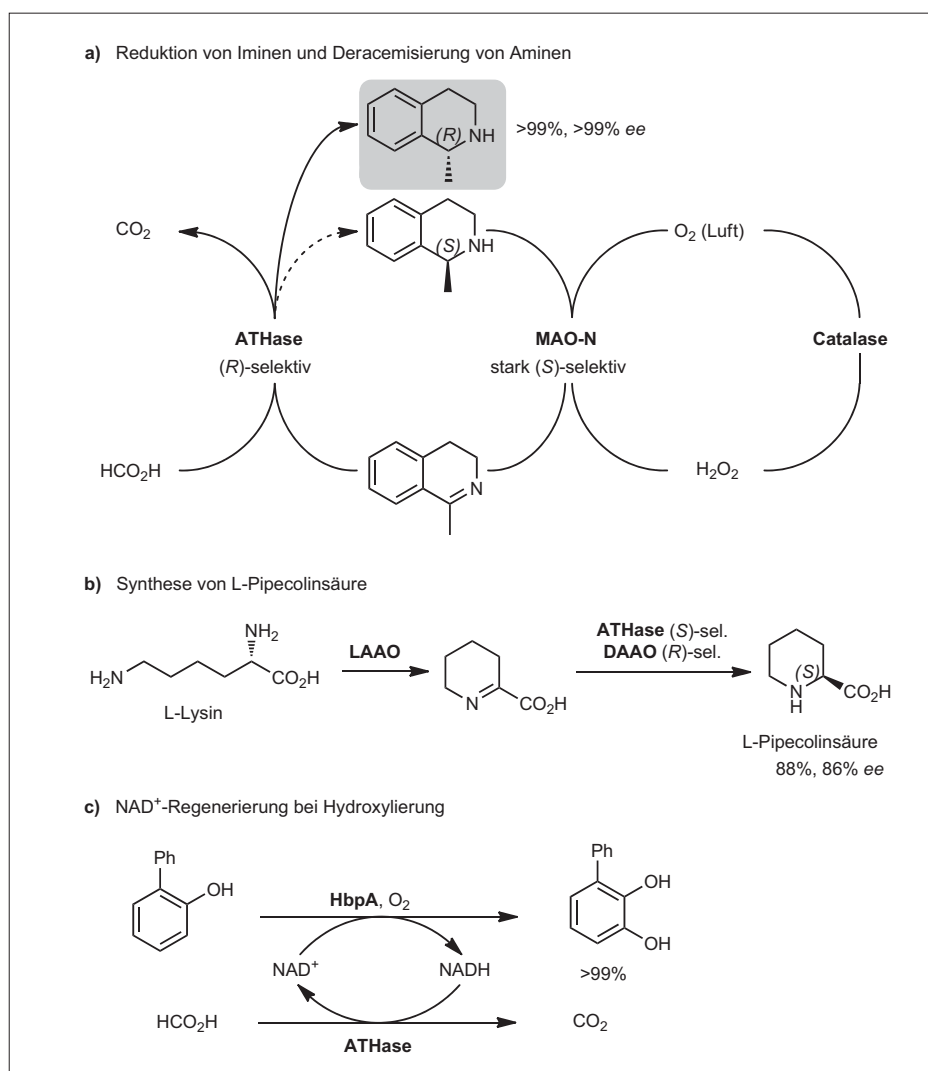


Abb. 26. Kombination einer artifiziellen Transfer-Hydrogenase (ATHase) mit natürlichen Enzymen in einer synthetischen Kaskade.

DAAO: *d*-Aminosäure-Oxidase (Schweineiere), HbpA: 2-Hydroxybiphenyl-Monooxygenase (*Pseudomonas azaleica*), LAO: *l*-Aminosäure-Oxidase (*Crotalus atrox*), MAO-N: Monoamin-Oxidase (*Aspergillus niger*, Variante).

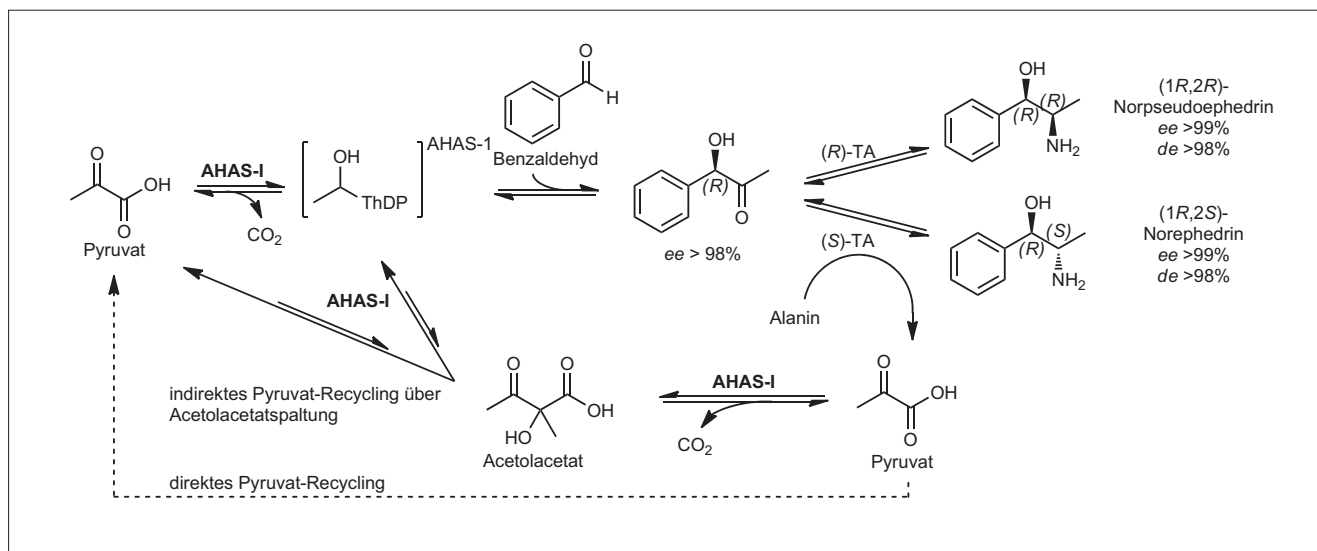


Abb. 27. Enzymatische Kaskade zum Aufbau von Diastereomeren des Norephedrins mit Pyruvat-Recycling. TA: Transaminase, ThDP: Thiamondiphosphat.

rung) diene. Daher wurden zusätzlich verschiedene Strategien zur Vermeidung von Nebenprodukten evaluiert. Die besten Ergebnisse kamen durch sequenzielle Zugabe der beiden Enzyme zur Reaktion zustande.

Jennifer Andexer, Wolfgang Hüttel
Universität Freiburg
jennifer.andexer@
pharmazie.uni-freiburg.de

Grund- und Feinchemikalien

Die Reduktion von Carbonsäureamiden wie dem ϵ -Caprolactam (55) zu den korrespondierenden Aminen (56) gelingt in der Regel nur mit komplexen Metallhydriden oder durch katalytische Hydrierung (Abbildung 28). Im ersten Fall entstehen große Mengen an Abfall, die bisher bekannten Hydrierungen erfordern drastische Bedingungen von über 200 °C und einem H_2 -Druck bis zu 990 bar, die mit vielen funktionellen Gruppen nicht kompatibel sind. Breit und Mitarbeiter zeigten, dass mit auf Graphit geträgerten bimetalischen Pd/Re-Katalysatoren die Reduktion unter moderaten Bedingungen ge-

lingt.⁸⁶⁾ Auch tertiäre Amine sind so zugänglich, unter den Reaktionsbedingungen werden Phenylringe zu Cyclohexanen hydriert.

Die Katalysatoren vom Milstein-Typ haben sich in den letzten Jahren als Alleskönner erwiesen. Anfang 2013 berichtete Milstein, dass seine Systeme auch eine in Wasser verlaufende Oxidation von primären Alkoholen (57) zu den entsprechenden Carbonsäuren (58) katalysieren (Abbildung 29).⁸⁷⁾ Mit lediglich 0,2 Mol-% des Bipyridin-Rutheniumkomplexes (59) als Katalysator entstehen die Carbonsäuren (58) in hohen Ausbeuten. Bifunktionelle Substrate wie das 4-Amino-1-butanol liefern auch cyclische Produkte. Einziges Ne-

- 80) P. S. Coelho, E. M. Brustad, A. Kannan, F. H. Arnold, *Science* 2013, 339, 307–310.
- 81) a) B. Morandi, E. M. Carreira, *Science* 2012, 335, 1471–1474; b) J. R. Wolf, C. G. Hamaker, J.-P. Djukic, T. Kodadek, L. K. Woo, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 9194–9199.
- 82) C. Wuensch, J. Gross, G. Steinkellner, K. Gruber, S. M. Glueck, K. Faber, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 2293–2297; *Angew. Chem.* 2013, 125, 2349–2353.
- 83) E. Burda, T. Reiß, T. Winkler, C. Giese, X. Kostrov, T. Huber, W. Hummel, H. Gröger, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 9323–9326; *Angew. Chem.* 2013, 125, 9493–9496.
- 84) V. Koehler, Y. M. Wilson, M. Duerrenberger, D. Ghislieri, E. Churakova, T. Quinto, L. Knoerr, D. Haeussinger, F. Hollmann, N. J. Turner, T. R. Ward, *Nat. Chem.* 2013, 5, 93–99.
- 85) T. Sehl, H. C. Hailes, J. M. Ward, R. Wardenga, E. von Lieres, H. Offermann, R. Westphal, M. Pohl, D. Rother, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 6772–6775; *Angew. Chem.* 2013, 125, 6904–6908.

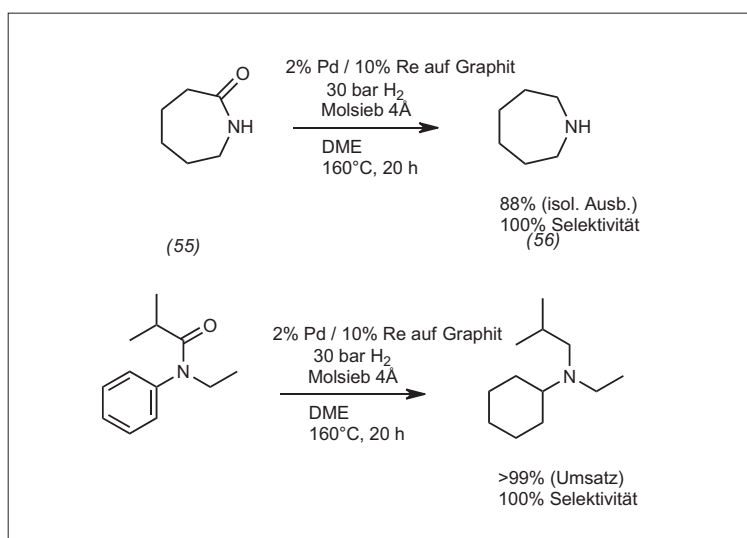


Abb. 28. Reduktion von Carbonsäureamiden durch katalytische Hydrierung.

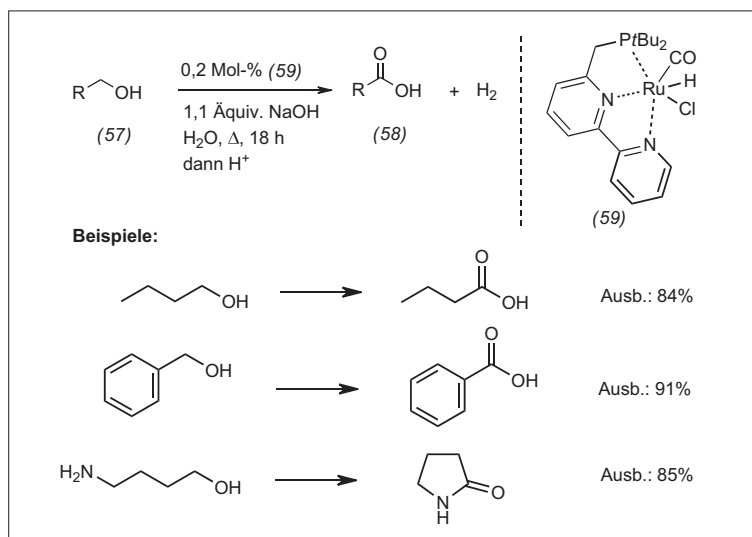


Abb. 29. Oxidation von primären Alkoholen in Wasser.

benprodukt der Reaktion ist Wasserstoff. Markierungsexperimente und die Tatsache, dass die Reaktion auch unter striktem Sauerstoffausschluss abläuft, belegen, dass der Sauerstoff aus dem Lösungsmittel (Wasser) eingebaut wird.

Chirale, nichtracemische Amine (63) sind Bausteine für Pflanzen-

schutz- und Pharmawirkstoffe. Auch im technischen Maßstab wird die aus der Natur bekannte transaminasekatalysierte Übertragung einer Aminogruppe von einem Opferamin (60) auf ein prochirales Keton (61) für den Aufbau solcher Amine (63) genutzt (Abbildung 30). Von Nachteil ist,

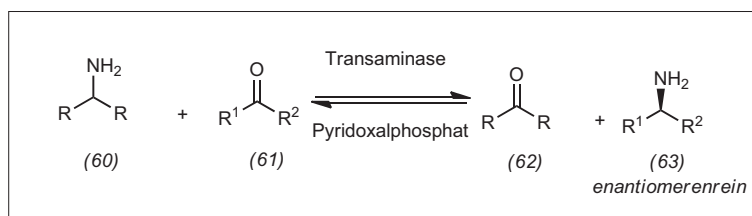


Abb. 30. Enantiomerenangereicherte Amine durch Transaminasereaktion.

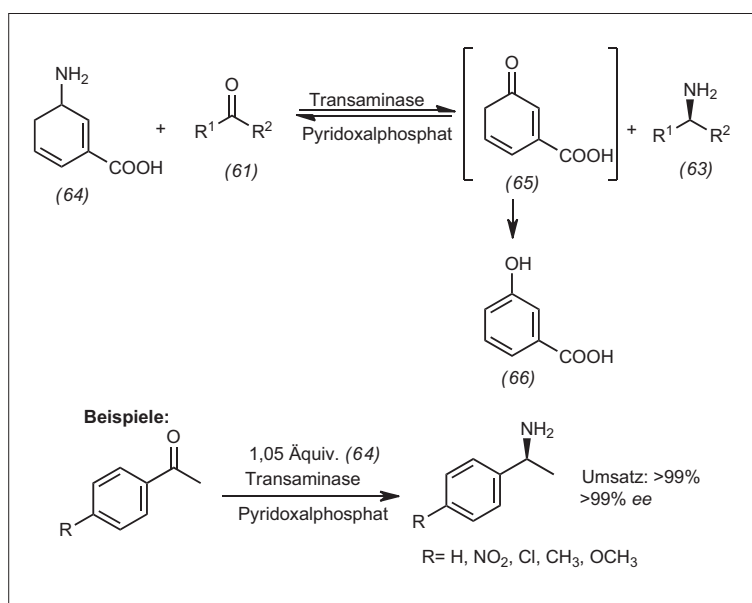


Abb. 31. Transaminierung mit „irreversiblen“ Amindonor.

dass es sich um eine Gleichgewichtsreaktion handelt, die nur durch Zugabe eines großen Überschusses des Opferamins (60) oder selektives Abfangen des Koppelprodukts (62) auf die gewünschte Seite gezogen wird. Eine elegante Lösung dieses Problems veröffentlichten Berglund und Mitarbeiter (Abbildung 31).⁸⁸ Sie nutzen ein Isomer (64) der Gabaculinsäure als Amindonor; das nach Übertragung der Aminogruppe entstehende Keton (65) tautomerisiert zum Phenol (66) und wird so dem Gleichgewicht entzogen. Bereits ein Überschuss von 5% an Donor (64) reicht aus, um alles Keton (61) ins Amin (63) zu überführen. Den Donor (64) akzeptierten alle getesteten Transaminasen. Die aus den verschiedensten Acetophenonen resultierenden 1-Phenylethylamine zeichneten sich durch hohe Enantiomerenreinheiten aus.

Klaus Dittrich, BASF
klaus.dittrich@basf.com

86) M. Stein, B. Breit, Angew. Chem. 2013, 125, 2287–2290; Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 2231–2234.

87) E. Balaraman, E. Khaskin, G. Leitun, D. Milstein, Nat. Chem. 2013, 5, 122–125.

88) B. Wang, H. Land, P. Berglund, Chem. Commun. 2013, 49, 161–163.



GDCh-Kurs
Qualitätsverbesserung und Kostenreduzierung durch statistische Versuchsmethodik
Design of Experiments (DoE) (960/14)
7. - 8. Mai 2014, Frankfurt am Main
Leitung: Dipl.-Math. Sergio Soravia

Highlights:
Prozesse optimieren
Produkte robust designen
Entwicklungszeiten verkürzen
Versuchsstrategien optimal gestalten
Systematisch experimentieren

Anmeldung/Information:
Tel.: 069/7917-364
E-Mail: fb@gdch.de
www.gdch.de/fortbildung

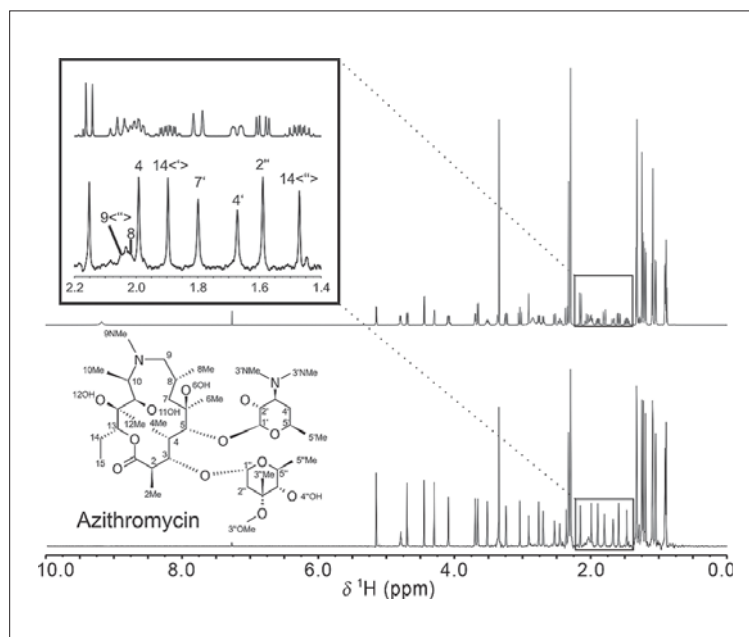


Abb. 32. Konventionelles (oben) und homonuklear entkoppeltes (unten) ^1H -1D-Spektrum von Azithromycin in CDCl_3 . Lediglich die stark gekoppelten Protonen 8 und 9 können nicht vollständig entkoppelt werden. Das entkoppelte Spektrum wurde mit 512 Scans in 20 Minuten aufgenommen.

Magnetische Resonanz

◆ Ein alter Wunsch in der hochauflösenden NMR-Spektroskopie ist die Aufnahme von breitbandig homonuklear entkoppelten Spektren mit dadurch deutlich erhöhter Auflösung. Nach mehreren technischen Weiterentwicklungen in den letzten Jahren können nun mit BIRD-Elementen und der Zangsterk-Technik solche Spektren in einem einzigen Scan aufgenommen

werden (Abbildung 32).^{89–91} Heteronukleare Korrelationen über das HSQC sind jetzt in gleicher Messzeit und verbesserter Empfindlichkeit vollständig entkoppelt aufnehmbar. Bei homonuklearen Korrelationsexperimenten wie NOESY und TOCSY erkaufte man sich die Entkopplung und die dadurch gewonnene Auflösungssteigerung durch reduzierte Signalintensität.

Einen neuen Maßstab bei der Empfindlichkeit in der Kernreso-

nanz setzten Experimente mit Stickstofffehlstellen in Diamanten (nitrogen vacancy centers, NVCs). Mit optisch detektierter Magnetresonanz lassen sich hier weniger als 100 Kernspins nachweisen (Abbildung 33), und es ist ein Rennen im Gang, wer den ersten einzelnen Kernspin detektieren wird.^{92,93}

In der Biochemie hat Harald Schwalbes Gruppe für die Aktivierung eines adeninsensitiven Riboswitches aus dem gramnegativen Bakterium *Vibrio vulnificus* einen neuen, durch drei Zustände gekennzeichneten Mechanismus gefunden.⁹⁴ Mit in Echtzeit aufgenommenen kinetischen NMR-Experimenten und ^{15}N -Austausch-Spektroskopie wiesen sie nach, dass neben dem adeningebundenen Holozustand zwei Apozustände existieren (Abbildung 34). Das Gleichgewicht zwischen diesen beiden Konformationen ist stark temperaturabhängig. Bei tieferen Temperaturen, bei denen die Affinität für Adenin hoch ist, liegt der Riboswitch vorwiegend in der strukturell vom Holozustand verschiedenen ApoB-Form vor. Bei höheren Temperaturen mit reduzierter Adeninaffinität herrscht eher die strukturell dem Holozustand stark verwandte ApoA-Form vor. Dadurch bleibt die Effizienz des Riboswitches über einen weiten Temperaturbereich nahezu konstant.

Dass hochauflösende NMR-Spektroskopie für große Moleküle schnell an ihre Grenzen stößt, lernt jeder Chemiestudent. Um die Struktur eines RNP-Enzymkomplexes von 390 kDa und Details des Wirkmechanismus NMR-spektroskopisch zu ermitteln, bedurfte es daher des vollen Repertoires aus selektiven Isotopenmarkierungen, Anfügen von paramagnetischen Tags und einer ausgeklügelten Strategie.⁹⁵ Interaktionsflächen innerhalb des Komplexes wurden mit Methyl-TROSY-Experimenten anhand von selektiv markierten Methylgruppen bestimmt. Zur Strukturrechnung wurden Distanzen genutzt, die aus paramagnetischen Relaxationsverstärkungseffekten der eingebauten Einzelelektronentags

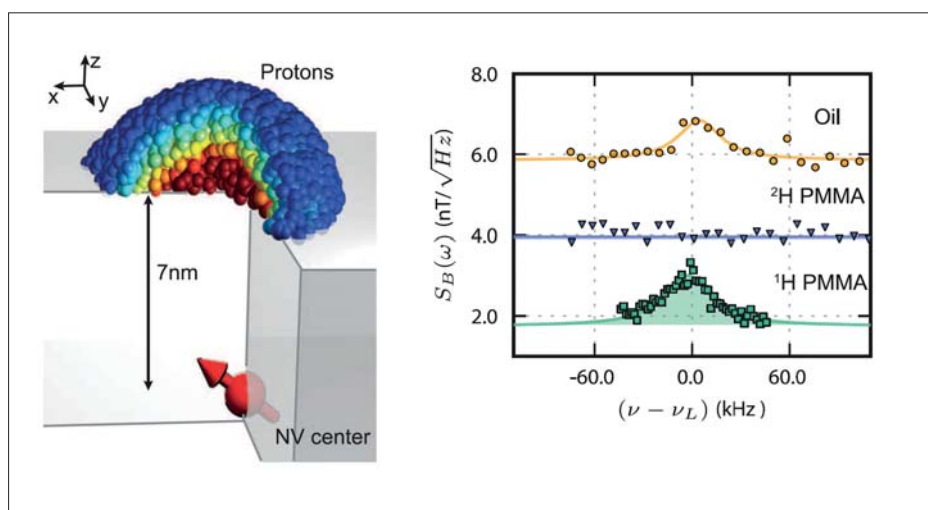


Abb. 33. Detektierte Protonen auf der Oberfläche eines Diamanten in einem Abstand von etwa 7 nm zu einem NV-Zentrum (links). Die Detektion von etwa 100 Kernspins lässt sich gut durch den Vergleich von deuteriertem und konventionellem PMMA nachweisen (rechts).

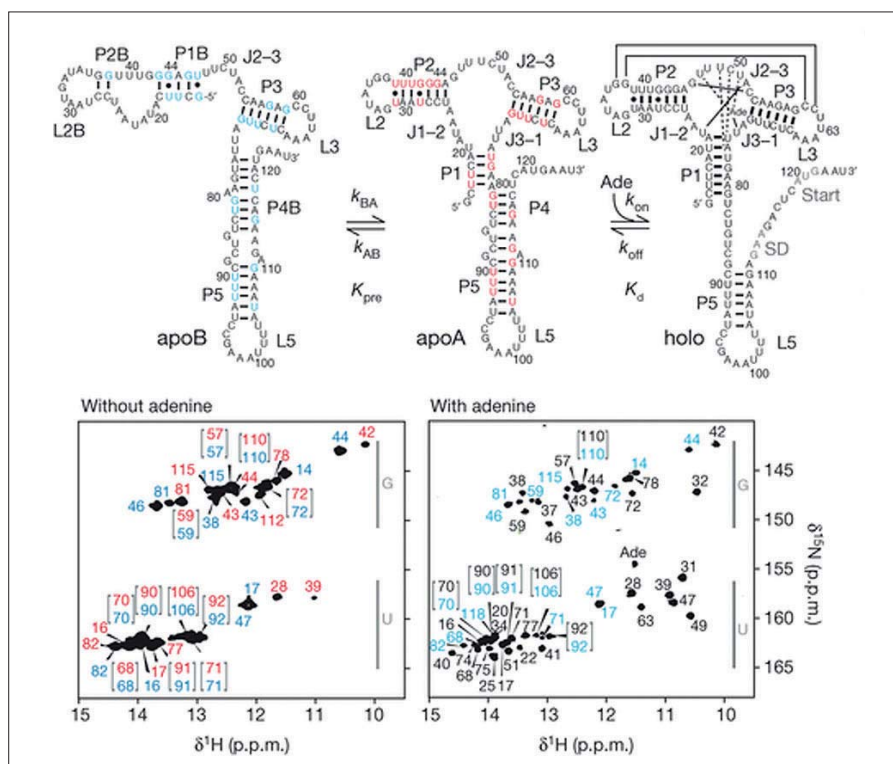


Abb. 34. Sekundärstrukturmodelle der RNA-Konformationen ApoA, ApoB und Holo. Zugeordnete Nukleotide sind rot, bzw. blau oder schwarz dargestellt (oben). ^1H - ^{15}N -HSQC-Spektren der Iminogruppenregion, an der die Basenpaarung jedes Nukleotids abgelesen werden kann. Nukleotide sind in rot für ApoA beschriftet, in blau für ApoB und in schwarz für die Holoform (unten).

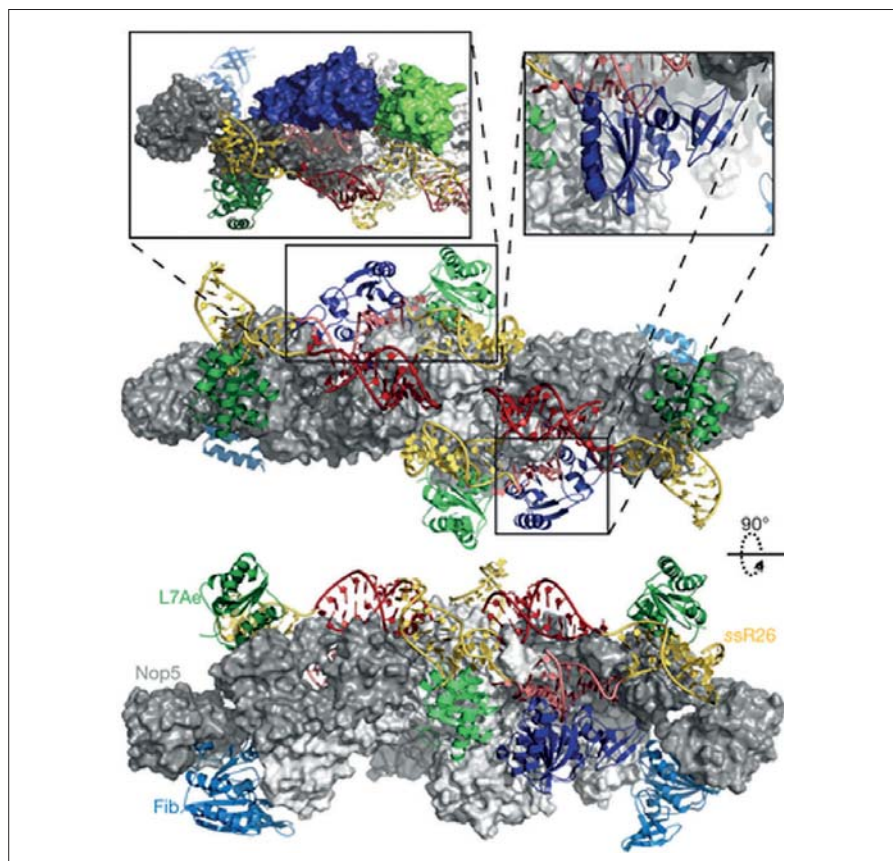


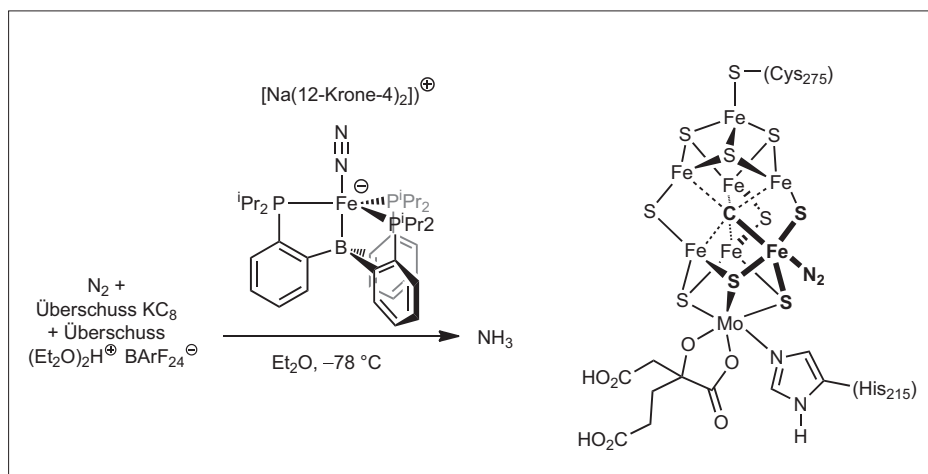
Abb. 35. Struktur des holo-box C/D sRNP-Komplexes. Farbcode: grau – Nop5, hell- bzw. dunkelblau – Fibrillarin, in hell- und dunkelgrün L7Ae, lachs- und rot – guide-RNA/substrat D Duplexe.

auf umgebende Bereiche des Komplexes gewonnen wurden. Da die Strukturen der einzelnen Komponenten bereits veröffentlicht waren, wurden sie direkt für die Strukturrechnung des Komplexes eingesetzt. Kontrastangepasste Kleinwinkelneutronenstreuung definierte schließlich die Lage der einzelnen Komponenten innerhalb des Komplexes (Abbildung 35). So klärte Teresa Carlomagno Gruppe am EMBL auch, dass die beiden Methylierungsstellen der sRNA nacheinander mit unterschiedlichen Raten methyliert werden.

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

- 89) A. Lupulescu, G.L. Olsen, L. Frydman, J. Magn. Reson. 2012, 218, 141–146.
- 90) N.H. Meyer, K. Zangger, Angew. Chem. 2013, 125, 7283–7286; Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 7143–7146.
- 91) P. Sakhaii, B. Haase, W. Bermel, R. Kerssebaum, G.E. Wagner, K. Zangger, J. Magn. Reson. 2013, 233, 92–95.
- 92) H. J. Mamin, M. Kim, M.H. Sherwood, C.T. Rettner, K. Ohno, D. D. Awschalom, D. Rugar, Science 2013, 339, 557–560.
- 93) T. Staudacher, F. Shi, S. Pezzagna, J. Meijer, J. Du, C.A. Meriles, F. Reinhard, J. Wrachtrup, Science 2013, 339, 561–563.
- 94) A. Reing, S. Nozinovic, K. Schlepckow, F. Buhr, B. Fürtig, H. Schwalbe, Nature 2013, 499, 355–359.
- 95) A. Lapinaite, B. Simon, L. Skjaerven, M. Rakwalska-Bange, F. Gabel, T. Carlomagno, Nature 2013, 502, 519–523.

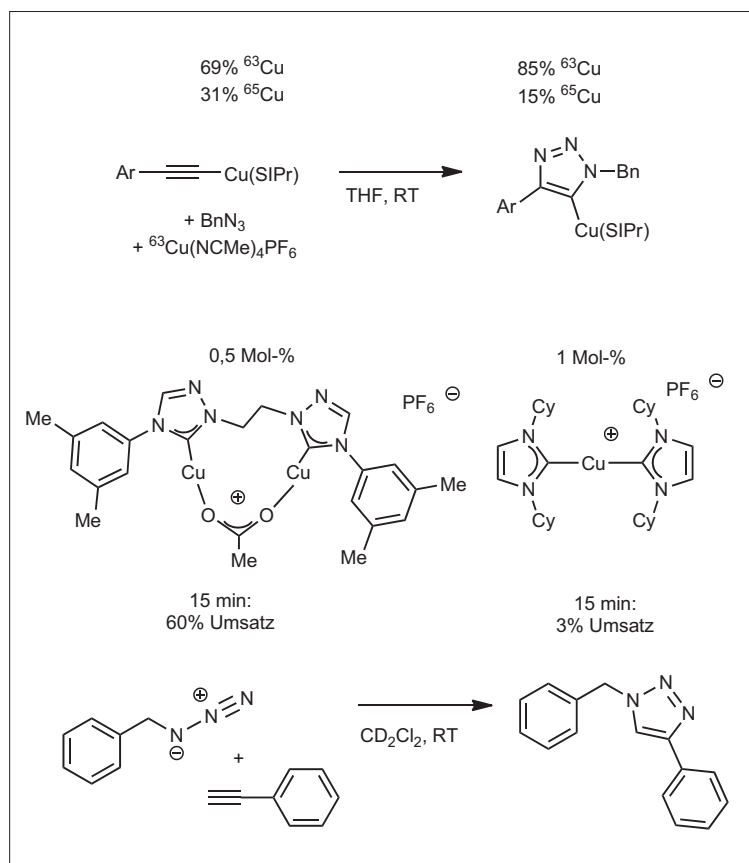


Abb. 36. N_2 -Reduktion an einem Ferraboratran (links) und Cofaktor mit hypothetischer N_2 -Koordination (rechts).⁹⁶⁾

Metallorganik: Strukturen und Mechanismen

◆ Der Eisenkomplex eines triphenylboranbasierten Triphosphanliganden katalysiert die reduktive N_2 -Spaltung zu Ammoniak schon bei -78°C (Abbildung 36 links). Ein Reaktionsmechanismus nach Chatt am einkernigen Eisenkom-

plex wird vermutet. Aufgrund des dem Bor im Periodensystem benachbarten Elements Kohlenstoff als interstitiellem Leichtatom des Cofaktors der Nitrogenase deuten sich damit vielversprechende Entwicklungen bei eisenorganischen Komplexen als Modellverbindungen der natürlichen N_2 -Assimilation an (Abbildung 36 rechts).⁹⁶⁾

Abb. 37. Cu-Isotopenaustausch-Reaktion (oben)^{97a)} und dinuklearer CuAAC-Homogenkatalysator (unten).^{97b)}

Der direkte Beleg von katalytisch notwendigen Dikupferacetylid-Intermediaten bei der kupferkatalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC-Klick-Reaktion) erbrachten reaktionskalorimetrische Untersuchungen und eine elegante $^{63}\text{Cu}/^{65}\text{Cu}$ -Isotopenlabelingstudie (Abbildung 37 oben).^{97a)} Das Kupferacetylid (SIPr)Cu-CCPh und ein davon abgeleitetes isoliertes Kupfertriazolid zeigten keinen Kupfer-austausch mit ^{63}Cu -angereichertem $\text{Cu}(\text{NCMe})_4\text{PF}_6$. Ein Isotopenaustausch trat jedoch teilweise bei der katalytischen Umsetzung auf, was dinukleare Kupferintermediate belegt.

Die Notwendigkeit von zwei Kupfer(I)-Atomen im aktiven CuAAC-Intermediat wurde durch die irreversible Koordination von zwei Kupferatomen an einem Ligandenrückgrat ausgenutzt.^{97b)} Es resultierte eine für CuAAC-Homogenkatalysatoren um über eine Größenordnung höhere Aktivität im Vergleich zu einkernigen Präkatalysatoren wie $[(\text{ICy})_2\text{Cu}]\text{PF}_6$ in CH_2Cl_2 (Abbildung 37 unten).

Viele Alkohole und Aminoalkohole sind direkt oder indirekt aus nachwachsenden Rohstoffen zugänglich. Deshalb bietet deren intermediäre dehydrogenierende Aktivierung zu Aldehyden und Ketonen Perspektiven, um petrochemische Vorstufen zu ersetzen. So katalysiert ein Iridiumkomplex basierend auf einem dreizähligen Pinzettenliganden die dehydrogenierende Kondensation von substituierten Ethanolan mit substituierten 3-Aminopropanolen zu regioselektiv funktionalisierten Pyridinen (Abbildung 38).⁹⁸⁾

Bernd F. Straub

Universität Heidelberg

straub@oci.uni-heidelberg.de

96) J. S. Anderson, J. Rittle, J. C. Peters, *Nature* 2013, 501, 84–88.

97) a) B. T. Worrell, J. A. Malik, V. V. Fokin, *Science* 2013, 340, 457–460;

b) R. Berg, J. Straub, E. Schreiner, S. Mader, F. Rominger, B. F. Straub, *Adv. Synth. Catal.* 2012, 354, 3445–3450.

98) S. Michlik, R. Kempe, *Angew. Chem.* 2013, 125, 6450–6454; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 6326–6329.

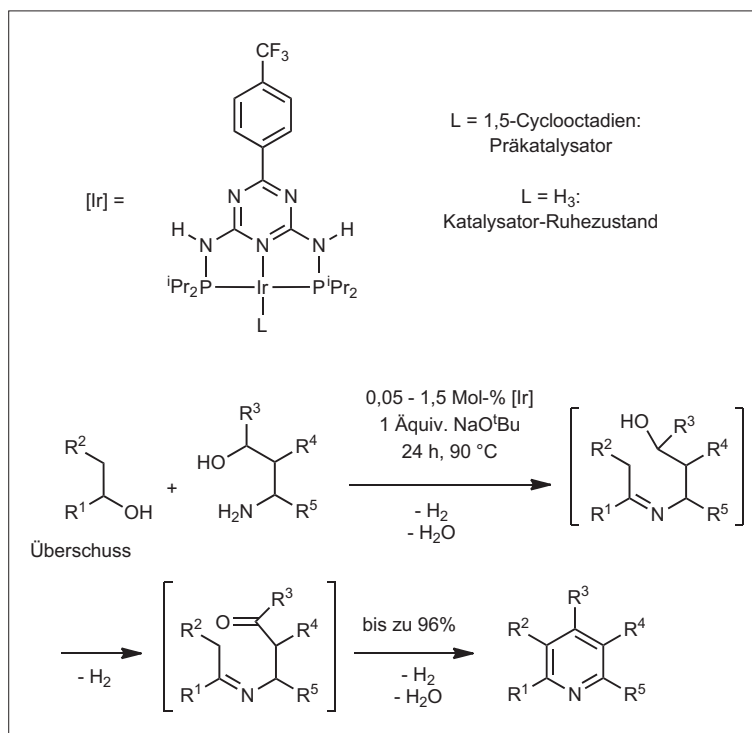


Abb. 38. [2+4]-Synthese unsymmetrisch substituierter Pyridine durch iridiumkatalysierte Dehydrierung von Alkoholen über Carbonyl-Intermediate.⁹⁸⁾

Computational Organic Chemistry

◆ Dispersionskräfte wurden in Arbeiten zur Dimerisierung von Acenen⁹⁹⁾ und bei extrem kurzen nichtbindenden Kernabständen¹⁰⁰⁾ in einem Bis-Hydrosilan detailliert analysiert (Abbildung 39). So gibt es vom Hepta- und vom Nonacendimer (67) theoretisch jeweils zwei unterscheidbare Isomere, nämlich eines, bei der die Acendimer-Flügel aufeinander zu liegen kommen (Maximierung der π - π -Wechselwirkungen), und eine zweite, bei der sie einen maximal möglichen Abstand einnehmen (Minimierung der Pauli-Repulsion). Ein Vergleich paarweise additiver (D3) bzw. dichtabhängiger (NL) Dispersionskorrigierter Dichtefunktionaltheorie (DFT)-Ansätze mit MP2-Methoden mit großen Basissätzen sowie mit der für solche Systeme „definitiven“ Methode LPNO/CEPA zeigt, dass MP2-Ansatz die π - π -Wechselwirkung erwartungsgemäß stark überschätzen. Die dispersionskorrigierten Funktionale hingegen liefern ein qualitativ korrektes Bild, in dem das π - π -Isomer des Heptacendimers kein Minimum ist und diese

geschlossene Struktur zusammen mit dem offenen Isomer erst beim Nonacen nachweisbar sein sollte.

In, in-Bis(Hydrosilan) (68) weist den kürzesten kristallographisch charakterisierten H-H-Atomabstand auf. Während dieser mangels geeigneter Kristalle zur Neutronenbeugung (noch) nicht direkt bestimmt wurde, lässt sich eine Distanz von nur etwa 1,56 Å aus dem Si-Si-Abstand bestimmen. DFT-Ansätze, die mittelreichweitige Korrelationseffekte in ihrer Parametrisierung einbeziehen bestätigen: $M06-2X/6-311+G(2d,p)$ kommt auf einen Wert von 1,560 Å.

Zur Auswahl der „richtigen“ Methode zur Beschreibung nichtkovalenter Wechselwirkung erschienen mehrere nützliche Übersichten, die sich mit DFT-Methoden für große Moleküle,¹⁰¹⁾ Halogen-Bindungen,¹⁰²⁾ Skalierungsfaktoren für die Thermochemie,¹⁰³⁾ CCSD(T) am Basissatzlimit,¹⁰⁴⁾ und der Bandenform von Absorptions- und Fluoreszenzspektren¹⁰⁵⁾ befassen.

Einen Durchbruch gab es bei der Berechnung von Massenspektren durch eine Kombination aus quantenchemischen, moleküldynami-

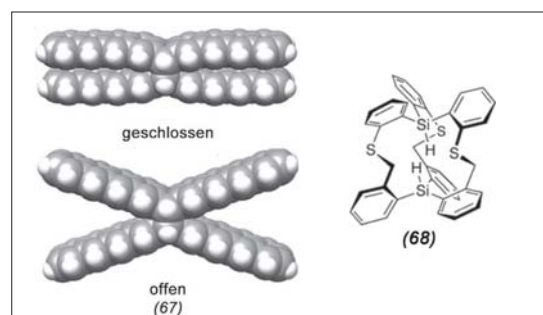


Abb. 39. Neue berechnete Strukturen.

schen und stochastischen Methoden zur Simulation der Zerfallsmuster.¹⁰⁶⁾ Gleichzeitig analysiert werden hierbei mögliche Zerfallsmechanismen heißer ionisierter Moleküle, die – didaktisch ansprechend – als Kurzfilme visualisiert wurden.¹⁰⁷⁾

Die Bergman-Reaktion eines zehngliedrigen Endiins unterliegt überraschenderweise dem Schweratomtunneln,¹⁰⁸⁾ das die Cyclisierung gegenüber der klassischen Über-die-Barriere-Reaktion bei Raumtemperatur etwa 40% schneller macht; ähnliches findet sich auch bei Allylborierungen von Aldehyden.¹⁰⁹⁾ Es ist davon auszugehen, dass sich (Schweratom)tunneln bald als physikalische Realität in chemischen Reaktionen etablieren wird.

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

- 99) S. Ehrlich, H. F. Bettinger, S. Grimme, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 10892; *Angew. Chem.* 2013, 125, 11092.
100) J. Zong, J. T. Mague, R. A. Pascal, J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 13235.
101) T. Risthaus, S. Grimme, *J. Chem. Theory Comput.* 2013, 9, 1580.
102) S. Kozuch, J. M. L. Martin, *J. Chem. Theory Comput.* 2013, 9, 1918.
103) I. M. Alecu, J. Zheng, Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* 2010, 6, 2872.
104) J. Rezac, P. Hobza, *J. Chem. Theory Comput.* 2013, 9, 2151.
105) A. Charaf-Eddin, A. Planchat, B. Mennucci, C. Adamo, D. Jacquemin, *J. Chem. Theory Comput.* 2013, 9, 2749.
106) S. Grimme, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 6306.
107) www.thch.uni-bonn.de/tc/downloads/movies/
108) E. M. Greer, C. V. Cosgriff, C. Doubleday, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 10194.
109) M. J. Vetticatt, D. A. Singleton, *Org. Lett.* 2012, 14, 2370.



Flüssigkristalle

◆ In Anwendungsgebieten, in denen Ordnung eine Rolle spielt, die durch Oberflächen, magnetische oder elektrische Felder erzeugbar ist, sind Flüssigkristalle gefragte Materialien. Die gezeigten Beispiele moderner Flüssigkristallforschung fokussieren auf einen engen Bereich, der die Synthese und Eigenschaften von im Wesentlichen organischen Mesogenen betrifft.

Das sternförmige Mesogen (69) (Abbildung 40) wurde als organisches Material für neue Einsatzbereiche untersucht.¹¹⁰⁾ Es zeigt bei der Faradayrotation eine der höchsten Verdetkonstanten für organische Verbindungen und ist somit von Interesse für optische Isolatoren, Magnetfeldsensoren oder Quantenspeicher. Ein anderer Einsatzbereich von Flüssigkristallen wurde für die Bisanthranylverbindung (70) präsentiert, die in ihrer smektischen Phase mechanochrom

fluoresziert.¹¹¹⁾ Beim Scheren der Probe ändert sich die grüne Fluoreszenz in Blaugrün; Erwärmen der Probe macht diesen Prozess reversibel. Eine neuartige Kombination eines Mesogens mit einem endohedralen Metallofulleren $Y_3N@C_{80}$ zu Verbindung (71) lieferte einen Flüssigkristall mit kolumnarer Kagomestruktur und langlebiger Fullerenfluoreszenz.¹¹²⁾ Dabei spielen die Oligophenylethynylene die Rolle von Lichtsammelantennen, die ihre Energie effizient auf den Fullerenkern übertragen.

Inkorporation von molekularen Magneten in flüssigkristalline Materialien bleibt von Interesse. Donnio et al. beschrieben Mangancluster mit einer mesogenen Ligandensphäre. Diese ermöglicht die quadratische oder hexagonale Anordnung der Cluster innerhalb der lamellaren Mesophasen. Die organische Peripherie beeinflusst die magnetischen Eigenschaften bei tiefen Temperaturen jedoch nicht. Dies macht solche Materialien für molekulare Spintronik und magnetische Informationsspeicher hoher Dichte interessant.¹¹³⁾ Komplexe, supramolekulare Strukturen zeigte auch ein neuer paramagnetischer Dysprosiumkomplex (72). Dieser ordnet sich in einer lyotropen Mesophase hierarchisch zunächst in Lamellen, Fasern und schließlich in Taktoiden an, die sich im Magnetfeld leicht orientieren lassen.¹¹⁴⁾

Diskotische Mesogene werden immer noch intensiv wegen ihres potenziellen Einsatzes in der organischen Elektronik weiterentwickelt. Zum einen wurden neue kernerweiterte Systeme (73)¹¹⁵⁾ oder (74)¹¹⁶⁾ präpariert oder alte Bekannte, wie das Perylen (75), auf ungewöhnliche Art mit flexiblen Ketten versehen (Abbildung 41).¹¹⁷⁾ Die Klick-Chemie fand zunehmend Einsatz, zum Beispiel um unterschiedliche flexible Ketten mit einem löslichen Coronenkernbaustein zu verknüpfen¹¹⁸⁾ oder um diskotische Mesogene, ohne Änderung der Mesophasenstruktur, kovalent zu vernetzen.¹¹⁹⁾

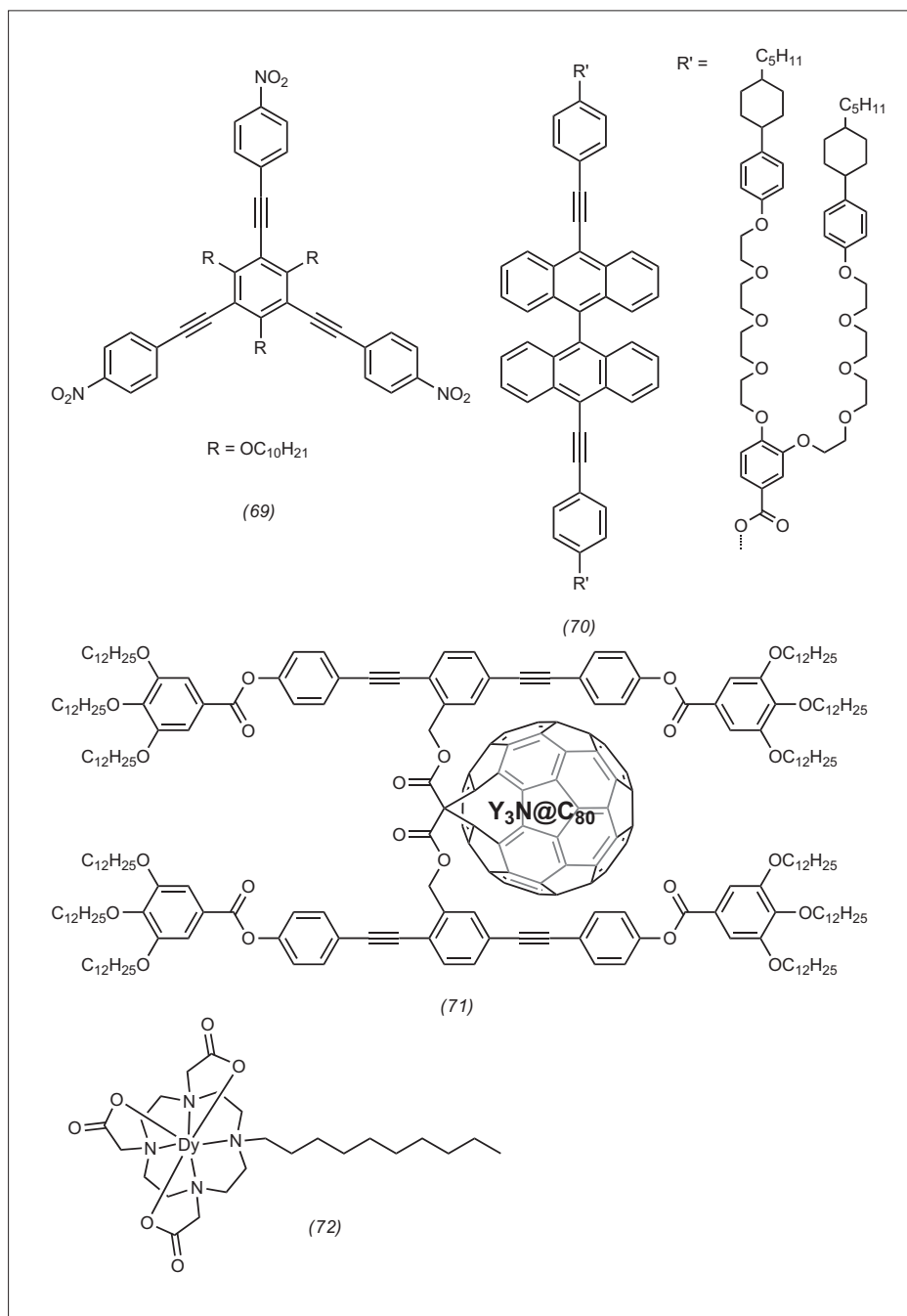


Abb. 40. Mesogene (69) – (72) mit außergewöhnlichen optischen oder magnetischen Eigenschaften.

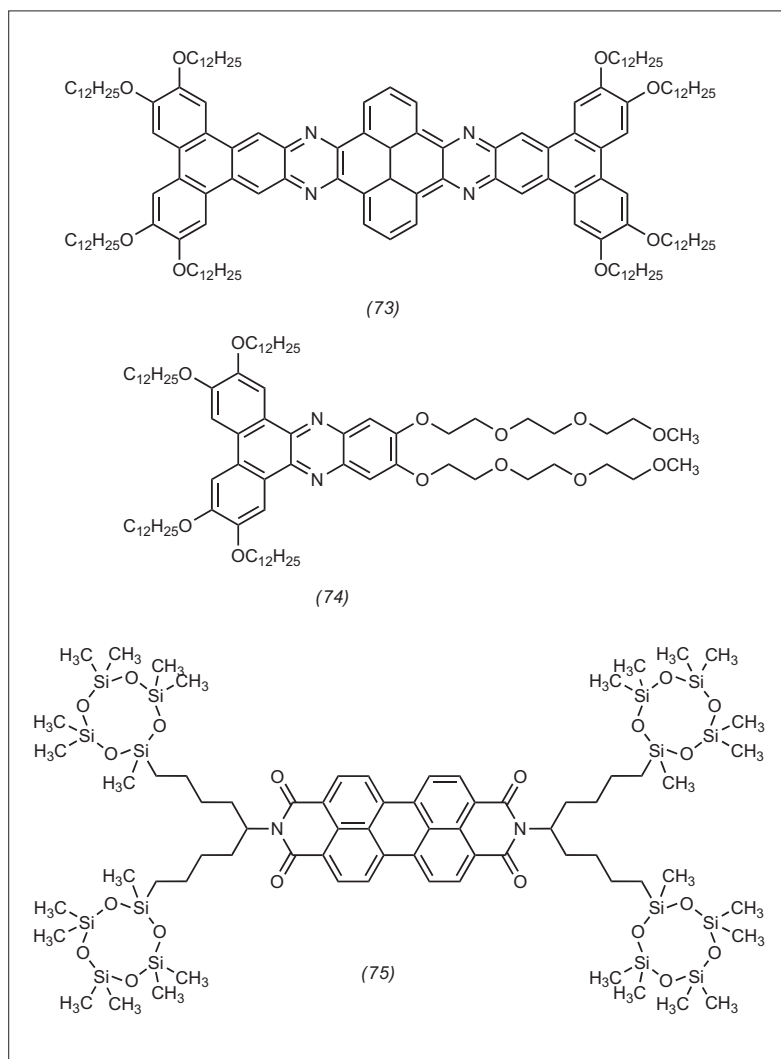


Abb. 41. Neue kernerweiterte, diskotische Mesogene (73) und (74) und ein scheibenförmiges Perylen mit ungewöhnlichen peripheren Ketten (75).

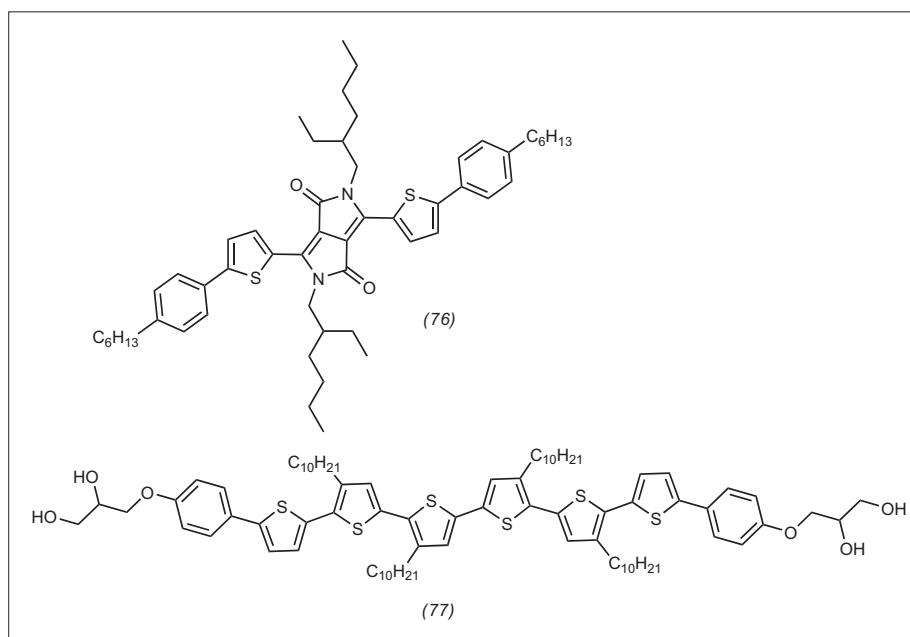


Abb. 42. Ein neues LC-Pyrrolopyrrol-derivat (76), das in PV-Zellen eingesetzt wurde und ein Bolaamphiphil (77) mit Sexithiophenkern.

Yasuda, Adachi und Mitarbeiter berichteten über das Diketopyrrolopyrrol (76) (Abbildung 42), das sie zusammen mit Fulleren (PC_{71}BM) als aktive, lösungsmittelprozessierte Schicht einer Photovoltaikzelle nutzten.¹²⁰⁾ Erst das Temperieren in der Flüssigkristallphase führte zu einer hohen Effizienz von 4,1 % (PCE) für auf diese Weise präparierte Zellen. Erstmals präsentierten Cheng, Tschierske und Mitarbeiter Bolaamphiphile mit einem für organische Elektronik attraktiven Kernbaustein.¹²¹⁾ Das Sexithiophen (77) bildet eine hexagonal kolumnare Phase, in der sich die konjugierten Bausteine, gesteuert durch Nanosegregation und Wasserstoffbrückennetzwerke, in triangularen Zylindern anordnen.

Spezifische, supramolekulare Wechselwirkungen dienen vielfältig dazu, um Mesogene zu generieren. Eine der jüngeren Entwicklungen für flüssigkristalline Materialien ist die Halogenbindung, die nun häufiger für das Mesogendesign eingesetzt wird (Abbildung 43). Beispielsweise berichteten Bruce et al. über eine starke Wechselwirkung von Stilbazolen (78) mit elementarem Iod.¹²²⁾ Die resultierenden Komplexe bilden über $\text{I}_2\text{-I}_2$ -Interaktionen stabile lamellare SmA- und SmC-Phasen.

Ionische Flüssigkristalle rücken weiter in den Fokus. Dabei werden mittlerweile häufig Aminosäuren eingesetzt,¹²³⁾ aber auch komplexe, funktionale Mischungen untersucht.¹²⁴⁾ Maeda und Mitarbeiter präsentierten einen Borkomplex des 1,3-Dipyrrolyl-1,3-propandions (79), der kolumnare Phasen mit Ladungsträgerbeweglichkeiten (FP-TRMC) bis $1,1 \text{ cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ bildet. Dieses Molekül ist aber gleichzeitig ein Anionenrezeptor für Chloridionen. Die Wirt-Gast-Verbindung (79)· Cl^- selbstorganisiert zusammen mit dem Kation (80) zu einer ionisch kolumnaren Phase.

Schließlich darf das neue syndiotaktische Carbenpolymer (81) nicht unerwähnt bleiben. Es besitzt ein Polymerrückgrat, das komplett

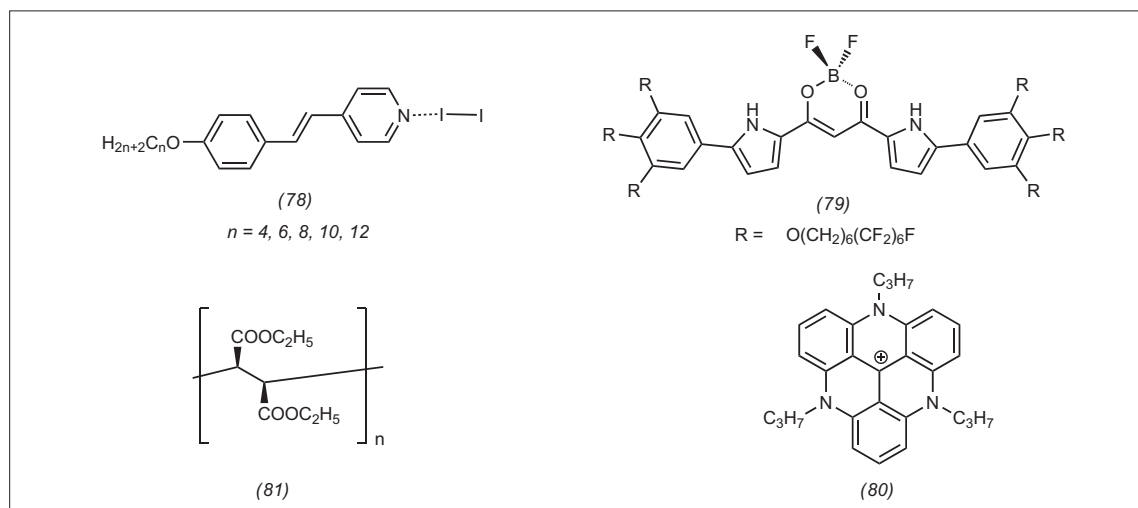


Abb. 43. Supramolekulare Mesogene basierend auf Halogenbindungen (78) und ionischen Wechselwirkungen [(79)·Cl[−] und (80)] sowie ein neuartiges syndiotaktisches flüssigkristallines Polymer (81).

aus sp³-hybridisierten Kohlenstoffen besteht, und dennoch eine nematisch flüssigkristalline Phase bildet.¹²⁵⁾ Die dazu nötige Form-anisotropie erhält dieses Makromolekül laut de Bruin und Mitarbeitern durch die Selbstorganisation zu einer Tripelhelix.

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

- 110) S. Vandendriessche, S. Van Cleuvenbergen, P. Willot, G. Hennrich, M. Srebro, V. K. Valev, G. Koeckelberghs, K. Clays, J. Autschbach, T. Verbiest, Chem. Mater. 2013, 25, 1139–1143.
- 111) S. Yamane, Y. Sagara, T. Mutai, K. Arakib, T. Kato, J. Mater. Chem. C. 2013, 1, 2648–2656.
- 112) K. Toth, J. K. Molloy, M. Matta, B. Heinrich, D. Guillon, G. Bergamini, F. Zerbetto, B. Donnio, P. Ceroni, D. Felder-Flesch, Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 12303–12307; Angew. Chem. 2013, 125, 12529–12533.
- 113) E. Terazzi, G. Rogez, J.-L. Gallani, B. Donnio, J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 2708–2722.
- 114) S. Polarz, C. Bährle, S. Landsmann, A. Klaiber, Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 1–7; Angew. Chem. 2013, 125, 1–7.
- 115) S. Chen, F. S. Raad, M. Ahmida, B. R. Kaafarani, S. H. Eichhorn, Org. Lett. 2013, 15, 558–561.
- 116) M.-C. Yeh, Y.-L. Su, M.-C. Tzeng, C. W. Ong, T. Kajitani, H. Enozawa, M. Takata, Y. Koizumi, A. Saeki, S. Seki, T. Fukushima, Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 1031–1034; Angew. Chem. 2013, 125, 1065–1068.
- 117) M. Funahashi, M. Yamaoka, K. Takenamia, A. Sonoda, J. Mater. Chem. C. 2013, 1, 7872–7878.

- 118) M. Mattarella, J. M. Haberl, J. Ruokolainen, E. M. Landau, R. Mezzengab, J. S. Siegely, Chem. Commun. 2013, 49, 7204–7206.
- 119) H. Kayal, M. M. Ahmida, S. Dufour, H. Taing, S. H. Eichhorn, J. Mater. Chem. C. 2013, 1, 7064–7072.
- 120) W. Shin, T. Yasuda, G. Watanabe, Y. S. Yang, C. Adachi, Chem. Mater. 2013, 25, 2549–2556.
- 121) W. Bu, H. Gao, X. Tan, X. Dong, X. Cheng, M. Prehm, C. Tschierske, Chem. Commun. 2013, 49, 1756–1758.
- 122) L. J. McAllister, C. Präsaing, J. P.-W. Wong, R. J. Thatcher, A. C. Whitwood, B. Donnio, P. O'Brien, P. B. Karadakova, D. W. Bruce, Chem. Commun. 2013, 49, 3946–3948.
- 123) M. Mansueto, W. Frey, S. Laschat, Chem. Eur. J. 2013, 19, 16058–16065.
- 124) Y. Terashima, T. Sakurai, Y. Bando, S. Seki, H. Maeda, Chem. Mater. 2013, 25, 2656–2662.
- 125) N. M. G. Franssen, B. Ensing, M. Hegde, T. J. Dingemans, B. Norder, S. J. Picken, G. O. R. A. van Ekenstein, E. R. H. van Eck, J. A. A. W. Elemans, M. Vis, J. N. H. Reek, B. de Bruin, Chem. Eur. J. 2013, 19, 11577–11589.

Organische Farbstoffe

◆ Auch im letzten Jahr florierte die Entwicklung von Farbstoffen für die Analytik. Vorgestellt wurde unter anderem der erste Fluoreszenzsensor (82) für den Nachweis von γ -Butyrolacton (83), das als *date rape drug* in die Schlagzeilen geraten ist. Der als *Green Date* bezeichnete Farbstoff (82) wurde aus einer Bibliothek von über 5000 Farbstoffen entwickelt (Abbildung 44).¹²⁶⁾

Hervorzuheben ist auch der selektive Nachweis von Hydrazin (85), der auf der Cyclisierungsreaktion von (84) und (85) zu dem stark fluoreszierenden Naphthalimid (86) beruht (Abbildung 45).¹²⁷⁾

Ein weiteres Highlight ist die Detektion von Methylglyoxal (88), eines in Zellen häufig vorkommenden Metaboliten, unter physiologi-

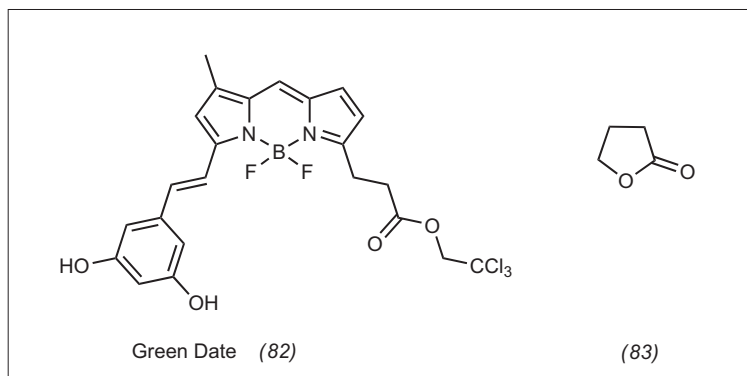


Abb. 44. *Green Date* (82) – ein vielversprechendes Bodipy-Derivat zum Nachweis von γ -Butyrolacton (83) in Getränken.

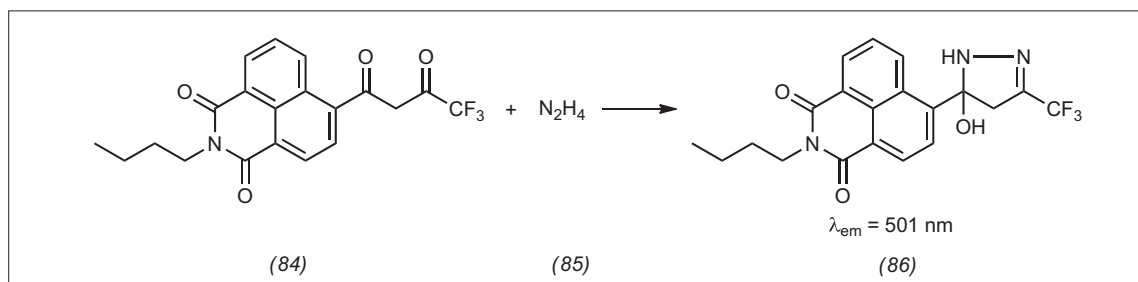


Abb. 45. Hydrazin (85) lässt sich durch Umsetzung mit dem Naphthalimid-modifizierten Trifluoroacetylacetone (84) zu dem Fluoreszenzfarbstoff (86) nachweisen.

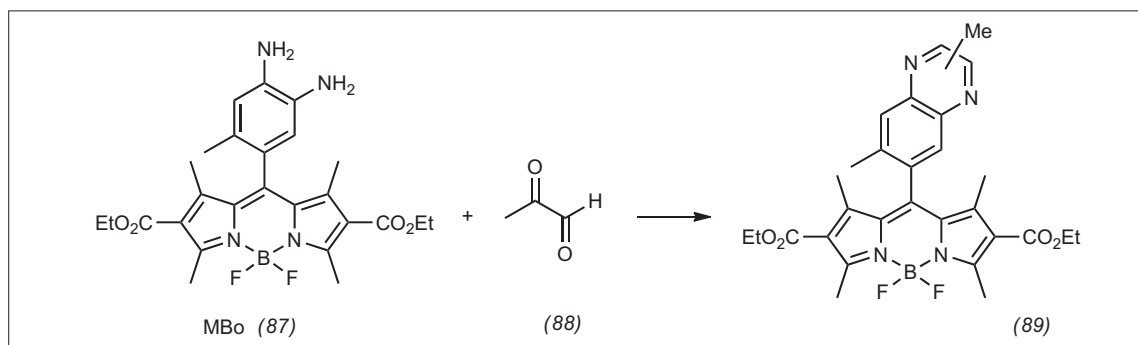


Abb. 46. Nachweis von Methylglyoxal (88) mit dem Bodipy-Derivat MBö (87) durch Bildung des Chinoxalins (89).

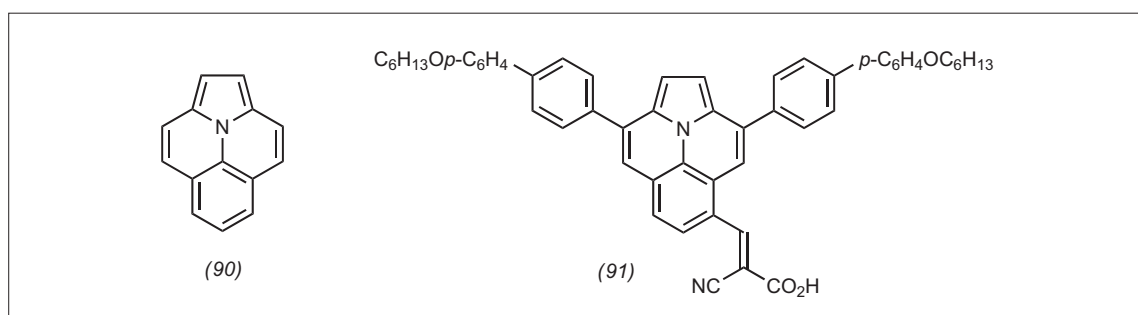


Abb. 47. Ullazin (90) und das Ullazinderivat (91).

schen Bedingungen durch Reaktion mit dem Bodipy-Derivat MBö (87) zu (89) (Abbildung 46).¹²⁸⁾

Zwar ist Ullazin (90) schon seit längerem bekannt; neu ist hingegen, dass das Ullazinderivat (91) eine Zukunft als Sensibilisator für Farbstoffsolarzellen haben könnte (Abbildung 47).¹²⁹⁾

Ein Molekül, drei Farben: Die Fluoreszenz von M-1 (92), das aus einem Pyren- und einem Rhodamin-B-Chromophor besteht, die über eine Peptidbrücke miteinander verbunden sind, lässt sich durch mechanisches Zermahlen von blau über blaugrün zu rötlich schalten (Abbildung 48).¹³⁰⁾

In mehreren Farben emittiert auch (93), ein aus zwei über ein flexibles Cyclooctatetraen mitei-

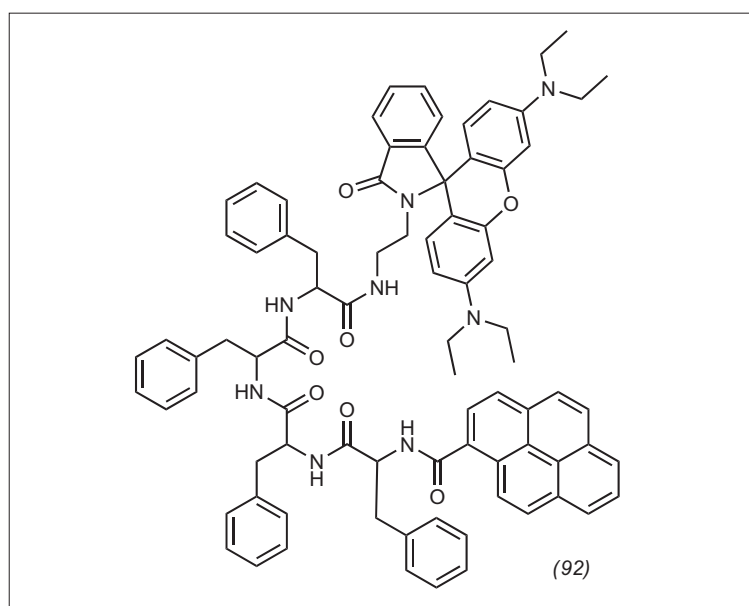


Abb. 48. Die mechanochrome Verbindung M-1 (92), deren Fluoreszenz sich durch Zermahlen einstellen lässt.

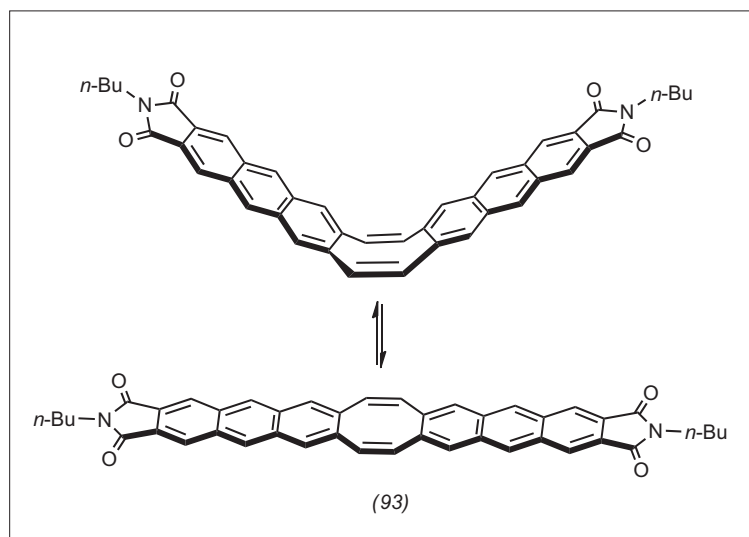


Abb. 49. Konformationsänderung von (93), das aus einer flexiblen Cyclooctatetraen-Einheit und zwei rigiden π -Systemen besteht.

inander verknüpften, rigiden und planaren Anthracenimideinheiten aufgebautes Molekül. In Abhängigkeit von seiner Umgebung emittiert die Substanz rot, grün oder blau (Abbildung 49).¹³¹⁾

Zum Abschluss ein Highlight bei funktionalen Textilien: Seide, die bei Bestrahlung grün, orange oder rot fluoresziert, entsteht mit transgenen Seidenraupen.¹³²⁾

Uwe Beifuss
Universität Hohenheim
ubeifuss@uni-hohenheim.de

- 126) D. Zhai, B. K. Agrawalla, P. S. F. Eng, S.-C. Lee, W. Xu, Y.-T. Chang, *Chem. Commun.* 2013, 49, 6170–6172.
127) M. H. Lee, B. Yoon, J. S. Kim, J. L. Sessler, *Chem. Sci.* 2013, 4, 4121–4126.
128) T. Wang, E. F. Douglass, Jr., K. J. Fitzgerald, D. A. Spiegel, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 12429–12433.
129) J. H. Delcamp, A. Yella, T. W. Holcombe, M. K. Nazeeruddin, M. Grätzel, *Angew. Chem.* 2013, 125, 394–398; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 376–380.
130) Z. Ma, M. Teng, Z. Wang, S. Yang, X. Jia, *Angew. Chem.* 2013, 125, 12494–12498; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 12268–12272.
131) C. Yuan, S. Saito, C. Camacho, S. Irle, I. Hisaki, S. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 8842–8845.
132) T. Iizuka, H. Sezutsu, K. Tatematsu, I. Kobayashi, N. Yonemura, K. Uchino, K. Nakajima, K. Kojima, C. Takabayashi, H. Machii, K. Yamada, H. Kurihara, T. Asakura, Y. Nakazawa, A. Miyawaki, S. Karasawa, H. Kobayashi, J. Yamaguchi, N. Kuwabara, T. Nakamura, K. Yoshii, T. Tamura, *Adv. Funct. Mater.* 2013, 23, 5232–5239.

Green Chemistry

◆ Biomasse als Quelle für Grundchemikalien und Treibstoffe – dieses zentrale Motiv wird sich vermutlich noch eine Weile halten. Unabhängig davon, ob das Maximum der Ölfördermenge (peak oil) kurz bevor steht oder schon überschritten ist, ist das Ende des Erdölzeitalters absehbar. Daher befassen sich zunehmend mehr Arbeitsgruppen mit der Frage, wie – insbesondere nicht benötigte – Biomasse als Quelle für Treibstoffe einsetzbar ist. Zwei Übersichtsartikel zum Thema erschienen in *Green Chemistry*.^{133,134)}

Auch andere Plattformchemikalien müssen auf längere Sicht vom Erdöl wegkommen. Neue Quellen wäre beispielsweise Lebensmittelabfälle (food supply chain waste, FSCW).¹³⁵⁾ Diese bislang weitgehend ungenutzte Rohstoffquelle könnte die globale Menge an Abfall radikal reduzieren und damit auch die große Menge an Treibhausgasen, die bei ihrer Vernichtung entstehen. Eine weitere – lange vernachlässigte – Quelle, die schier endlose Ressourcen liefern könnte, sind die Ozeane.¹³⁶⁾ Hier stehen insbesondere Algen und Schalentiere (durch das daraus zu gewinnende Chitin) im Zentrum des Interesses.

Ionische Flüssigkeiten spielen nach wie vor eine herausragende Rolle, wann immer es um die Ver-

edelung holzbasierter Rohstoffe geht. Han und Mitarbeiter zeigten in einer Übersicht, wie Glucose und Cellulose in Wasser und ionischen Flüssigkeiten chemisch umgesetzt werden;¹³⁷⁾ die Gruppe um Itoh demonstrierte, wie sich mit einer aminosäurebasierten ionischen Flüssigkeit reaktionsträge Lignocellulose von Holzbiomasse abtrennen lässt.¹³⁸⁾

Schließlich werden zukünftig auch organischen Lösungsmittel aus nachhaltigen Quellen hervorgehen. Gu und Jérôme beschrieben im ihrem Übersichtsartikel das Potenzial für neue Medien im Bereich Synthese, Katalyse, Biotransformationen und Separation.¹³⁹⁾

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

- 133) D. Carpenter, T. L. Westover, S. Czernik, W. Jablonski, *Green Chem.* 2014, 16, 384–406.
134) M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, *Green Chem.* 2014, 16, 516–547.
135) L. A. Pfaltzgraff, M. De Bruyn, E. C. Cooper, V. Budarin, J. H. Clark, *Green Chem.* 2013, 15, 307–314.
136) F. M. Kerton, Y. Liu, K. W. Omari, K. Hawboldt, *Green Chem.* 2013, 15, 860–871.
137) J. Song, H. Fan, J. Ma, B. Han, *Green Chem.* 2013, 15, 2619–2635.
138) Y. Hamada, K. Yoshida, R.-I. Asai, S. Hayase, T. Nokami, S. Izumi, T. Itoh, *Green Chem.* 2013, 15, 1863–1868.
139) Y. Gu, F. Jérôme, *Chem. Soc. Rev.* 2013, 2013, 42, 9550–9570.

Organokatalyse

◆ Die enantioselektive intramolekulare Hydroaminierung liefert einen direkten und atomökonomischen Zugang zu chiralen stickstoffhaltigen Heterocyclen. Diese Strukturelemente sind ubiquitär in biologisch aktiven Substanzen, Liganden und metallfreien Katalysatoren. Eine Alternative ist die Cope-artige Hydroaminierung, die Rückreaktion der Cope-Eliminierung.¹⁴⁰⁾ Protische Lösemittel katalysierten diese, wobei im polaren Übergangszustand stabilisierende Wasserstoffbrückenbindungen auftreten. Für diese Reaktion lassen sich ebenfalls Thioharnstoffderivate als Wasser-

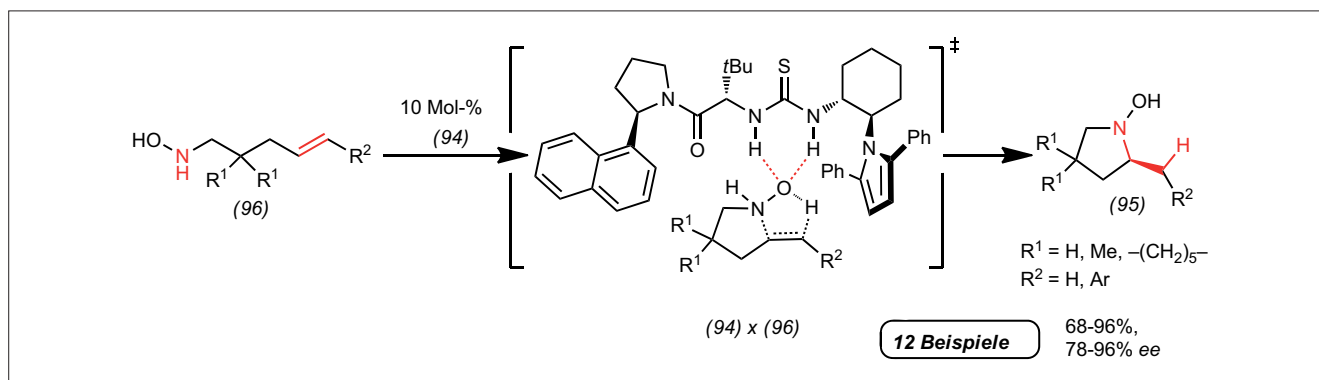


Abb. 50. Organokatalytische asymmetrische intramolekulare Hydroaminierung von Olefinen.

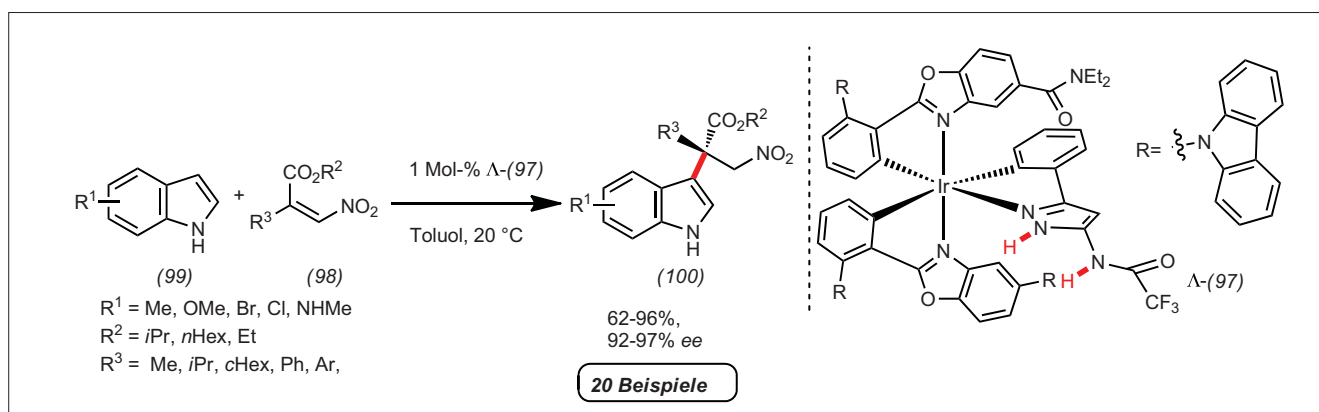


Abb. 51. Asymmetrische Friedel-Crafts-Alkylierung von Indol-Derivaten mit Nitroolefinen.

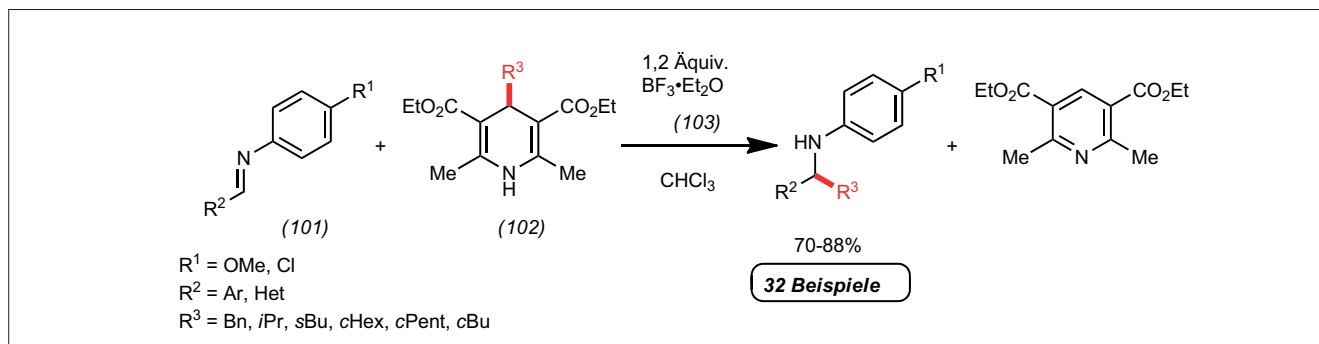


Abb. 52. Hantzsch's Ester als C-Nukleophil.

stoffbrückenbindungskatalysatoren einsetzen. Jacobsen stellte den effizienten Katalysator (94) für die intramolekulare asymmetrische Cope-artige Hydroaminierung von Hydroxylaminen vor (Abbildung 50).¹⁴¹⁾ Der Arylpyrrolrest hatte wesentlich höheren Einfluss auf die Enantioselektivität der Reaktion als der Arylpyrrolidinrest. Dies lässt auf stärkere Substrat-Katalysator-Wechselwirkungen des Pyrrolrests im Übergangszustand schließen. Die *N*-Hydroxy-pyrrolidine (95) entstehen in guten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen aus

den Oximen unter milden Reaktionsbedingungen.

Das oktaedrische Koordinationsvermögen von Iridium wurde genutzt, um einen chiralen At-Komplex zu generieren. Ein Ligand wurde zu einem Wasserstoffbrückenbindungsmotiv modifiziert, sodass ein rigider, chiraler Organokatalysator (Λ -97) entsteht (Abbildung 51).¹⁴²⁾ Dieser Komplex katalysiert die Friedel-Crafts-Alkylierung von Indol-Derivaten (99) mit Nitroolefinen (98) mit nur (für Organokatalysatoren) verhältnismäßig geringen Mengen von 1 Mol-%.

Die Produkte (100) werden in ausgezeichneten Ausbeuten von 67 bis 72% und Enantiomerenüberschüssen von 92 bis 97% ee gebildet.

Hantzsch's Ester kommen häufig in der organokatalytischen asymmetrischen Transferhydrierung zum Einsatz. Umso erstaunlicher ist es, dass diese Stoffklasse ebenfalls Alkylgruppen auf aktivierte Carbonylverbindungen transferiert (Abbildung 52).¹⁴³⁾ Die Reaktion verläuft mit *N*-Benzylidenarylaminen (101) und 4-Benzyl- oder 4-Alkyl-substituierten Hantzsch's Estern (102) in Ausbeuten von 70 bis

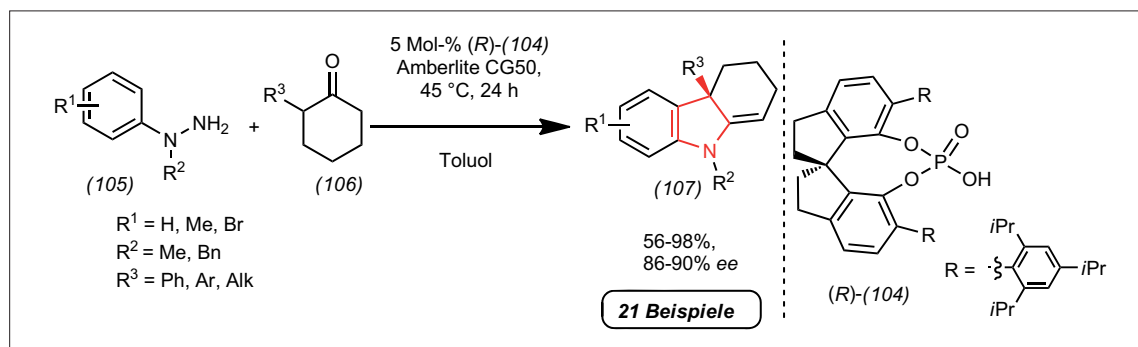


Abb. 53. Asymmetrische Fischer-Indolizidierung.

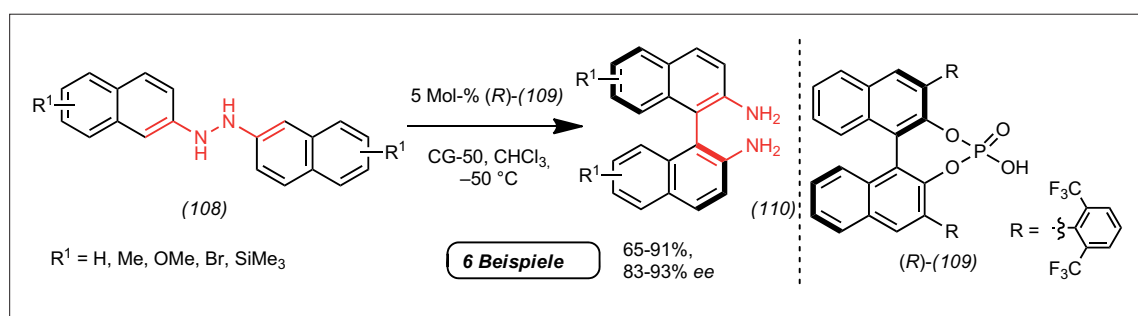


Abb. 54. Asymmetrische [3,3]-sigmatrope Umlagerung zur Synthese von 1,1'-Binaphthyl-2,2'-diaminen.

92%. Als Aktivator muss bei der Reaktion BF_3 -Etherat (103) stöchiometrisch zugesetzt werden. Ähnlich den Hantzsch-Estern sind Thiazole Wasserstoffsurrogate. Auch hier wurde der Alkyltransfer gezeigt, wobei erstaunlicherweise ebenfalls tertiäre Alkylreste (tBu) in hohen Ausbeuten übertragbar sind.

Asymmetrische Brønsted-Säure-katalysierte Reaktionen stehen im

Fokus der Organokatalyse. Die asymmetrische Fischer-Indolizidierung bietet viel Raum für die Synthese enantiomerenreiner Heterocyclen, und neue Methoden sind von großem Interesse. So katalysierte der Phosphorsäureester (104) die Reaktion des Hydrazins (105) mit dem α -substituierten Keton (106) zu den Indolderivaten (107) mit einem quartären Stereozentrum in Ausbeuten von 56 bis 98% und Enantiomerenüberschüssen von 86 bis 99% ee (Abbildung 53).¹⁴⁴⁾

Eine weitere Reaktion mit einer ähnlichen [3,3]-sigmatropen Umlagerung ausgehend von Hydrazinderivaten ist die Benzidin-Umlagerung. Werden N,N' -Dinaphthylhydrazinderivate (108) mit katalytischen Mengen (5 Mol-%) des Phosphorsäureesters (109) behandelt, so lagert (108) in das entsprechende 1,1'-Binaphthyl-2,2'-diaminderivat (110) um (Abbildung 54).¹⁴⁵⁾ Bisher waren Derivate von (110) nur synthetisch aufwendig und meist mit unzureichenden Stereoselektivitäten zu erhalten. Die neue Methode bietet so einen attraktiven und atomökonomischen Zugang. Zwar erscheinen die Reaktionszeiten von drei bis vier Tagen

etwas lang, dafür entschädigen aber die guten Ausbeuten von 65 bis 91% und die hervorragenden Stereoselektivitäten von 83 bis 93% ee.

Jan Paradies

Karlsruher Institut für Technologie
jan.paradies@kit.edu

- 140) a) A. M. Beauchemin, J. Moran, M.-E. Lebrun, C. Séguin, E. Dimitrijevic, L. Zhang, S. I. Gorelsky, *Angew. Chem.* 2008, 120, 1432–1435; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 1410–1413; b) J. Moran, S. I. Gorelsky, E. Dimitrijevic, M.-E. Lebrun, A.-C. Bédard, C. Séguin, A. M. Beauchemin, *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 17893.
- 141) A. R. Brown, C. Uyeda, C. A. Brotherton, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 6747–6749.
- 142) L. A. Chen, X. Tang, J. Xi, W. Xu, L. Gong, E. Meggers, *Angew. Chem.* 2013, 125, 14271–14275; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 14021–14025.
- 143) G. Li, R. Chen, L. Wu, Q. Fu, X. Zhang, Z. Tang, *Angew. Chem.* 2013, 125, 8590–8594; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 8432–8436.
- 144) A. Martínez, M. J. Webber, S. Müller, B. List, *Angew. Chem.* 2013, 125, 9664–9668; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 9486–9490.
- 145) a) C. Kanta De, F. Pescioli, B. List, *Angew. Chem.* 2013, 125, 9463–9465; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 9293–9295; b) G.-Q. Li, H. Gao, C. Keene, M. Devonas, D. H. Ess, L. Kürti, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 7414–7417.

GDCh-Kurs
Aktuelle Anforderungen der DAkkS
an akkreditierte Prüflaboratorien
Keine Angst vor der Reakkreditierung (683/14)
5. - 6. Mai 2014, Frankfurt am Main
Leitung: Dipl.-LMChem. Stephan Walch

Highlights:
- Aktuelle Anforderungen der DAkkS GmbH
- Flexible Akkreditierung: einfach erklärt
- Gestaltung der Urkundenanlage
- Arzneimittel, Trinkwasser,
Molekularbiologie, Mikrobiologie, Chemie

Anmeldung/Information:
Tel.: 069/7917-291
E-Mail: fb@gdch.de
www.gdch.de/fortbildung

Peptide

◆ Chemische Information räumlich zu übertragen, etwa über Nanometerdistanzen, ist eine grundlegende Eigenschaft membrangebundener biochemischer Rezeptoren. Synthetische Modellsysteme können dies nachahmen. Die Arbeitsgruppe Clayden publizierte Resultate zur räumlichen Transmission stereochemischer Information durch ligandinduzierte Schaltung der Helicität eines Peptids.¹⁴⁶⁾ α -Aminoisobuttersäure (Aib, α -Methylalanin) und andere symmetrisch substituierte C^α -dialkylsubstituierte Aminosäuren nehmen definierte 3_{10} -helicale Strukturen ein, wobei diese wegen der Spiegelsymmetrie der einzelnen Aminosäuren als rasch äquilibrierende Mischung

aus rechts- und linksgängigen Helices (*P*- und *M*-Helices) vorliegen. Wird nun das eine Ende der Helix beispielsweise mit einem Boronsäureester zur Bindung vicinaler Diöle derivatisiert (111), so überwiegt nach Bindung eines chiralen, enantiomerenreinen Diols wie (*1R,2R*)-1,2-Diphenylethan-1,2-diol (*R,R*-112) die *P*-Helicität des Peptids *R,R,P*-(113) (Drehsinn im Uhrzeigersinn).¹⁴⁶⁾ Diese über die Stereochemie der an die Boronsäure gebundenen Diöle schaltbare Helicität lässt sich mit längeren 3_{10} -Helices wie Aib₁₀ zur Informationsübertragung über die Distanz von 2 nm nutzen.

Dasselbe Prinzip hilft, asymmetrische Induktion über größere Distanzen zu erzielen.¹⁴⁷⁾ So induzieren zwei *L*- α -Methylvalinreste

am N-Terminus eines Oligomers (114) aus Aib und der verwandten cyclischen Aminosäure 1-Aminocyclohexancarbonsäure *P*-Helicität: Die chemische Reaktion verläuft am C-Terminus – 60 Bindungen vom Chiralitätselement entfernt – stereoselektiv (Abbildung 55). Das Diastereomerenverhältnis dieser unter 1,61-Induktion ablaufenden Reaktion beträgt 88:12.

Design, Herstellung und funktionelle Charakterisierung molekularer Maschinen ist wohl die größte Herausforderung in der supramolekularen Chemie. Leigh und Mitarbeiter veröffentlichten Resultate über ein supramolekulares System zur sequenzspezifischen Peptidsynthese.¹⁴⁸⁾ Dieser supramolekulare Peptidsynthesizer, ein Rotaxan, besteht aus ei-

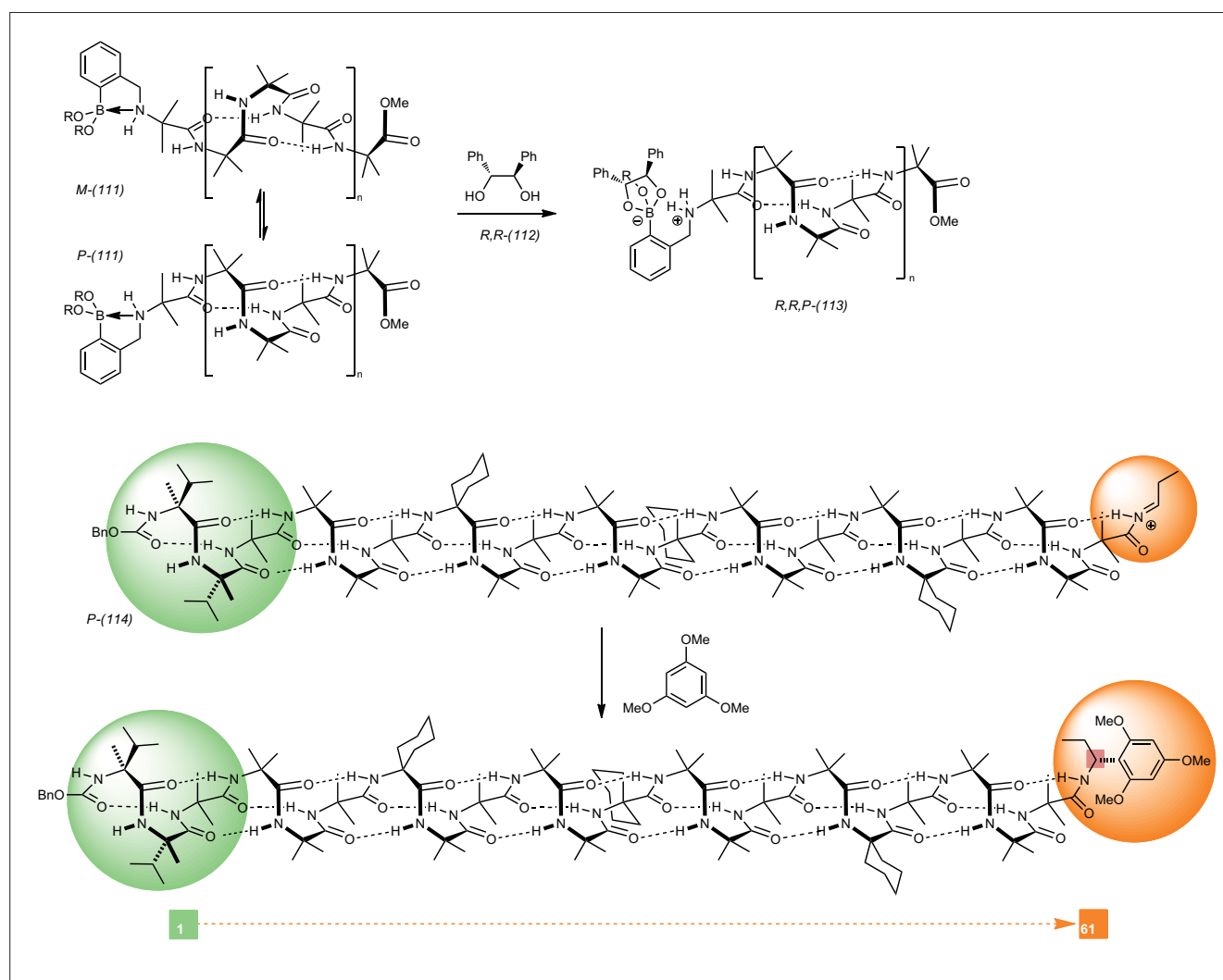


Abb. 55. Bindung des chiralen Diöls *R,R*-(112) induziert *P*-Helicität in (113). Zwei *L*- α -Methylvalinreste induzieren eine *P*-Helix in dem Aib-Peptid (114). Amidoalkylierung des elektronenreichen Aromaten mit dem Acyliminiumion *P*-(114) gelingt stereoselektiv unter 1,61-Induktion über 19 achirale Aminosäuren hinweg.

nem funktionalisierbaren Makrocyclus, der auf eine ebenfalls funktionalisierbare Achse aufgefädelt ist. Nach Auffädeln auf die Achse wird der Makrocyclus über einen sperrigen Stopper gehalten; gleichzeitig ist daran über eine Hydrazonbildung das Tripeptidhydrazid Boc-Gly-Gly-Cys(Trt)-NHNH₂ gebunden. Die Achse enthält, jeweils über die phenolische Hydroxygruppe von Tyrosinresten gebunden, die Aminosäuren Boc-Phe, Boc-Leu und Piv-Ala in definierter Reihenfolge (Abbildung 56). Trifluoressigsäure spaltet die Boc- und Trt-Schutzgruppen von (115) ab und die Peptidsynthese wird initiiert. Dabei reagieren die jeweiligen Aminosäuren in der Reihenfolge, in der sie relativ zum Makrocyclus auf der Achse funktionalisiert sind: Durch nucleophilen Angriff der Thiolgruppe auf den Phenylester der ersten Aminosäure Phe bildet sich ein Thioester, den die Aminogruppe des Glycins intramolekular angreift. Dadurch wird die erste thioesteraktivierte Aminosäure unter Bildung der Peptidbindung auf den Glycinrest übertragen. Nach diesem S-N-Acyltransfer ist das Thiol des Cysteins wieder freigesetzt und kann nach Bewegung des Makrocyclus den Phenylester

der zweiten Aminosäure (Leu) angreifen. Die Einzelschritte werden solange wiederholt, bis alle auf der Achse immobilisierten Aminosäuren gekuppelt sind (Abbildung 56). Beim ersten S-N-Acyltransfer wird ein elfgliedriges cyclisches Intermediat durchlaufen; jede neu gekuppelte Aminosäure verlängert das cyclische Intermediat um drei Skelettatome, was die Synthese für längere Peptide limitiert. Diese Peptidsynthese kommt nicht an die Effizienz von biochemischen Verfahren und klassischer Peptidsynthese heran; dennoch besticht der Ansatz konzeptionell und durch seine Sequenzspezifität.

Norbert Sewald

Universität Bielefeld

norbert.sewald@uni-bielefeld.de

146) R. A. Brown, V. Diemer, S. J. Webb, J. Clayden, Nat. Chem. 2013, 5, 853–860.

147) L. Byrne, J. Solà, T. Boddaert, T. Marcelli, R. W. Adams, G. A. Morris, J. Clayden, Angew. Chem. 2014, 126, 155–159; Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 151–155.

148) B. Lewandowski, G. De Bo, J. W. Ward, M. Papmeyer, S. Kuschel, M. J. Aldegunde, P. M. E. Gramlich, D. Heckmann, S. M. Goldup, D. M. D'Souza, A. E. Fernandes, D. A. Leigh, Science 2013, 339, 189–193.

Naturstoffe

◆ Genome mining des gramnegativen Bakteriums *Caulobacter segnis* führte zur Identifizierung des Biosynthese-Genclusters des Lasso-Peptids Cauloseggin I (116). Nach heterologer Expression wurde der Naturstoff zu 0,3 mg·L⁻¹ durch Fermentation erhalten und per NMR-Spektroskopie aufgeklärt. Verzweigungspunkt ist Glutaminsäure, deren η-Carboxylgruppe mit dem N-terminalen Glycin das achthgliedrige Macrolactam schließt.¹⁴⁹⁾ Das sulfatierte Polyketid-Nucleosid Sphaerimicin A (117) inhibiert die bakterielle Translocase I (IC₅₀ 13,5 ng·mL⁻¹), die den Lipidcyclus der Peptidoglykan-Biosynthese initiiert. Gegen grampositive Bakterien (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*) resultierten MIC-Werte im einstelligen mikromolaren Bereich. Man kam Sphaerimicin A auf die Spur, weil die Biosynthese-Gencluster verwandter Naturstoffe aufgeklärt wurden.¹⁵⁰⁾ Nur die Konfiguration ist noch vollständig zu bestimmen.

Die Mehrheit der Naturstoffe wurde auch im letzten Jahr direkt isoliert. Das hochoxygenierte Nortriterpenoid (C₂₉) Lancolid A (118) mit neuartigem Gerüst aus dem Sternanisgewächs *Schisandra*

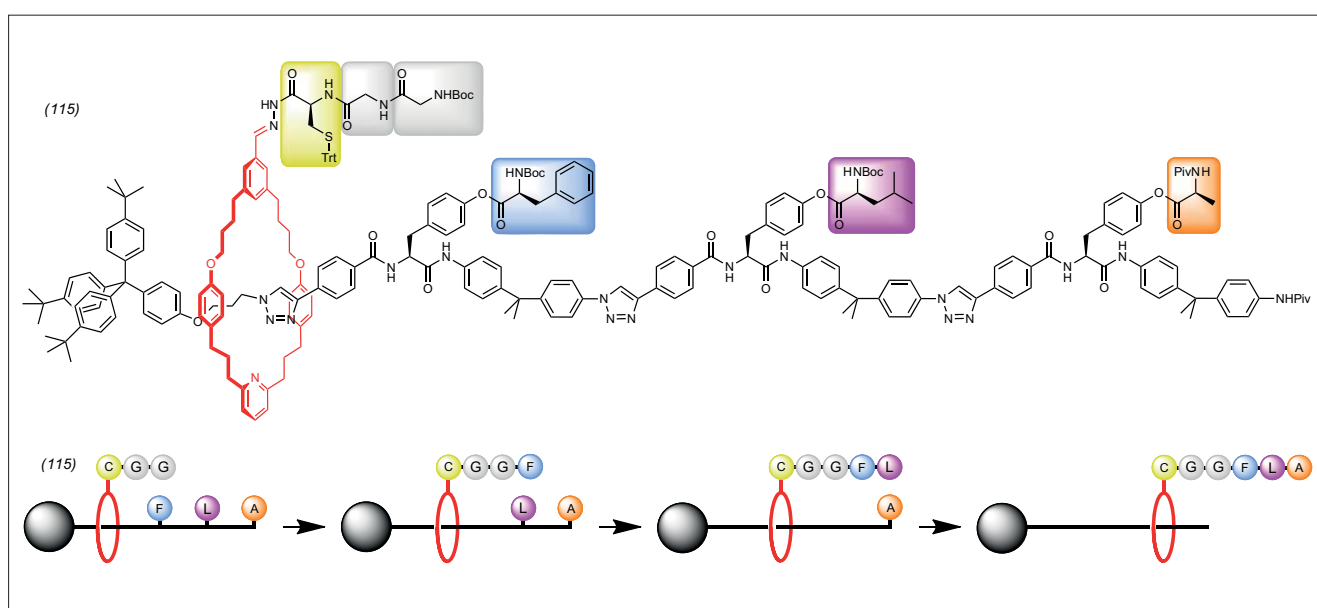


Abb. 56. Supramolekularer Peptidsynthesizer: Nach Abspaltung der Trityl- und Boc-Gruppen greift das Cysteinthiol repetitiv die phenylesteraktivierten Aminosäurederivate an. S-N-Acyltransfer bildet die Peptidbindung aus und das Thiol wird regeneriert für den nächsten Angriff.

lancifolia hemmt die Thrombozyten-Aggregation.¹⁵¹⁾ Das Myxobakterium *Sorangium cellulosum* erweist sich noch immer als ergiebige Quelle biologisch aktiver Naturstoffe. Die Konfiguration von Maltepolid A (119) wurde zunächst nach Murata über $^3J_{\text{HC}}$ -Kopplungskonstanten bestimmt, danach auch durch Röntgenstrukturanalyse von zweifach silyliertem Maltepolid F.¹⁵²⁾ Sehr gut gegen *Bacillus anthracis*, den Auslöser mitunter tödlicher Anthraxinfektionen, wirkt Anthracimycin (120) (MIC 31 ng·mL⁻¹) aus einem marinen Sediment-Streptomyceten, das dem Naturstoff Chlorotonil aus *S. cellulosum* stark ähnelt. Zweifache Chlorierung der C-H-aciden Position schwächte die biologische Aktivität, verhinderte sie aber nicht völlig.¹⁵³⁾

Mit Citreoviripyrone A (121) wurde nach längerer Zeit wieder ein Bicyclo[4.2.0]octadien gefunden. Die Biosynthese des in einem endophytischen Pilz (*Penicillium* sp.) des Madagaskar-Immergrüns *Catharanthus roseus* gefundenen Naturstoffs (121) verläuft wahrscheinlich über die Hexaen-Vorstufe, den Naturstoff Citreomontanin.¹⁵⁴⁾ Die Meeresschwämme *Suberites mammillaris*, *S. japonicus* und *Placospongia* sp. wurden als Quelle der ersten iodierten Acetylen-carbonsäuren (C₂₀) identifiziert. Der empfindliche Naturstoff (122) weist zwei Iodethen-Teilstrukturen auf und wurde zur Analyse in den Methylester übergeführt (Abbildung 57).¹⁵⁵⁾

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

- 149) J. D. Hegemann, M. Zimmermann, X. Xie, M. A. Marahiel, J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 210–222.
150) M. Funabashi, S. Baba, T. Takatsu, M. Kizuka, Y. Ohata, M. Tanaka, K. Nonaka, A. P. Spork, C. Ducho, W.-C. L. Chen, S. G. Van Lanen, Angew. Chem. 2013, 125, 11821–11825; Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 11607–11611.
151) Y.-M. Shi, X.-B. Wang, X.-N. Li, X. Luo, Z.-Y. Shen, Y.-P. Wang, W.-L. Xiao, H.-D. Sun, Org. Lett. 2013, 15, 5068–5071.

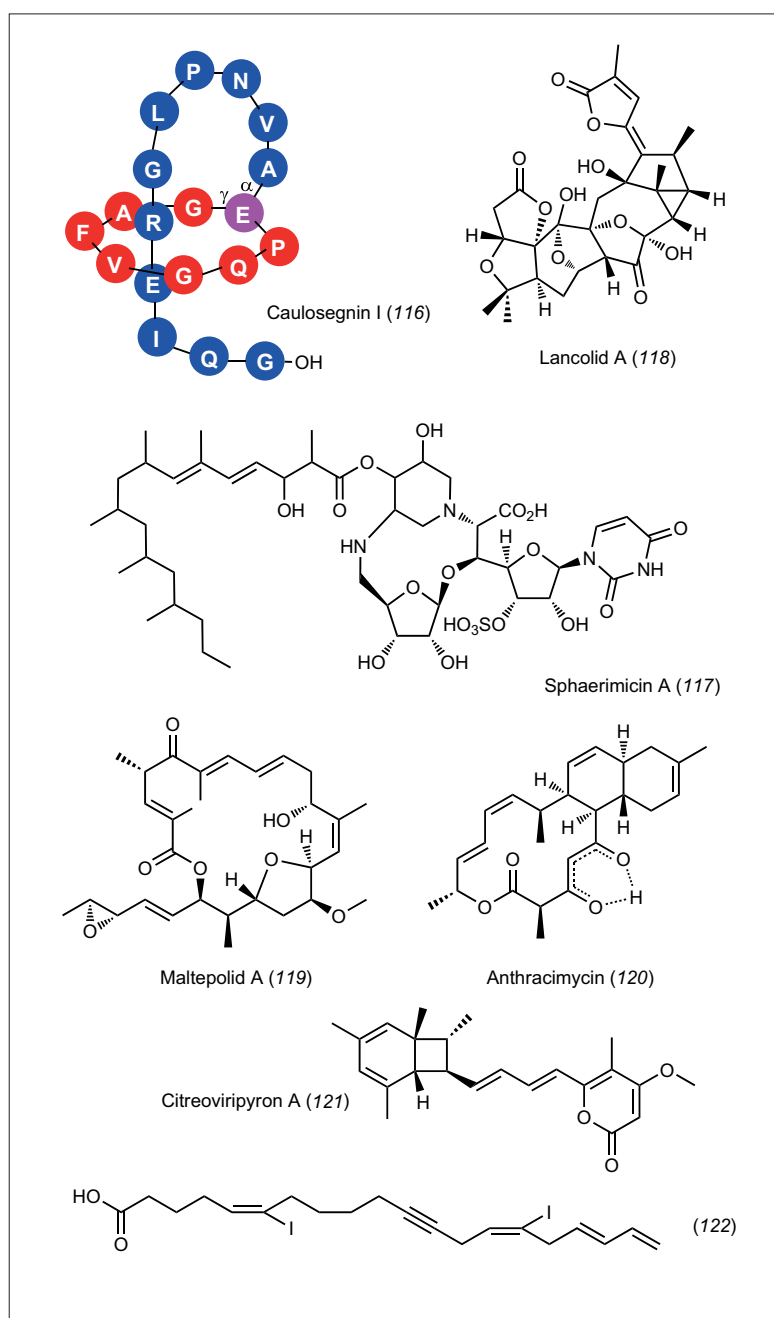


Abb. 57. Naturstoffe: Highlights 2013.

- 152) H. Irschik, P. Washausen, F. Sasse, J. Fohrer, V. Huch, R. Müller, E. V. Prusov, Angew. Chem. 2013, 125, 5513–5516; Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 5402–5405.
153) K. H. Jang, S.-J. Nam, J. B. Locke, C. A. Kauffman, D. S. Beatty, L. A. Paul, W. Fenical, Angew. Chem. 2013, 125, 7976–7978; Corrigendum: Angew. Chem. 2014, 126, 634; Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 7822–7824; Corrigendum: Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 621.
154) T. Asai, D. Luo, K. Yamashita, Y. Oshima, Org. Lett. 2013, 15, 1020–1023.
155) B. S. Hwang, K. Lee, C. Yang, E. J. Jeong, J.-R. Rho, J. Nat. Prod. 2013, 76.

Photochemie

◆ Das Feld der durch Ru- oder Ir-Komplexe katalysierten Photoreaktionen ist mittlerweile stark gewachsen. Eine in diesem Jahr erschienene, umfassende Übersicht gibt Orientierung.¹⁵⁷⁾ Auch über das Gebiet der photolabilen Schutzgruppen erschien eine kompetente Übersicht.¹⁵⁸⁾

Ihr Potenzial für den Aufbau neuartiger Strukturen bewies die Photochemie unter anderem in den Arbeiten von Kutateladze et al. und

Booker-Milburn et al. Im ersten Fall wurden photochemisch erzeugte Azaxylylene für die Herstellung von alkaloidähnlichen Strukturen genutzt.¹⁵⁹ Im zweiten Fall wurde beobachtet, dass bei der intramolekularen [2+2]-Photocycloaddition von Pyrrolen, beispielsweise von (123), neben den normalen Produkten wie (125) in erheblichem Maß auch tricyclische Aziridine wie (124) entstehen (Abbildung 58).¹⁶⁰

Seltener synthetisch genutzte photochemische Reaktionen erleben

eine kleine Renaissance. So wurde die Norrish-Typ-II-Reaktion in Zusammenhang mit einer anschließenden Aldol-Reaktion für die Ringverengung von Kohlenhydraten genutzt.¹⁶¹ Die 1,3-Acylwanderung des Ketons (126) zu Cyclobutanon (127) bildete den Schlüsselschritt in der Synthese des Naturstoffs (+)-Armilarivins (128) (Abbildung 59).¹⁶²

Unter den enantioselektiven photochemischen Reaktionen sind neuartige intermolekulare [2+2]-

Photocycloadditionen von Isochinolononen zu erwähnen.¹⁶³ Ebenso zählen dazu die durch Lewis-Säure (130) katalysierten intramolekularen [2+2]-Photocycloadditionen von 5,6-Dihydro-4-pyridonen wie (129), einem typischen Enon-Substrat (Abbildung 60).¹⁶⁴ Die Produkte, zum Beispiel (131), enthalten das Chinolizidingerüst vieler Lupinenalkaloide, so dass eine Totalsynthese von (+)-Lupinin und eine formale Synthese von (+)-Thermopsin (132) realisiert wurde.

Dass es nicht immer Ru- oder Ir-Komplexe als Katalysatoren für einen photoinduzierten Enelektrotransfer braucht, zeigen Arbeiten zum Cu-katalysierten Aufbau von Carbazolen mit sichtbarem Licht¹⁶⁵ und zur benzophenonvermittelten Pyridinylierung von aliphatischen C(sp³)-H-Bindungen.¹⁶⁶

Thorsten Bach

TU München

Thorsten.Bach@ch.tum.de

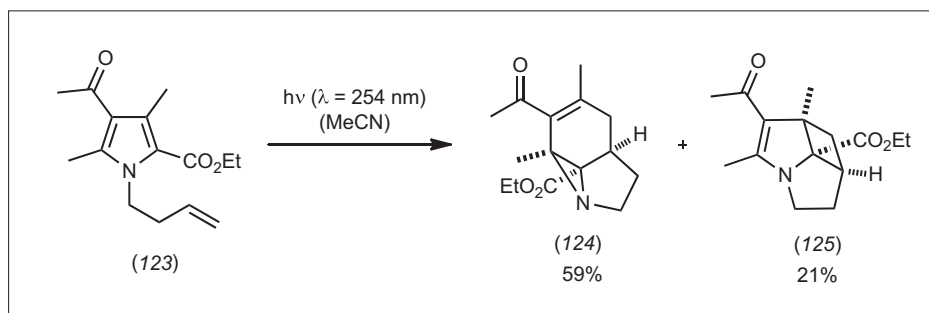


Abb. 58. Synthese von tricyclischen Aziridinen nach Booker-Milburn et al.

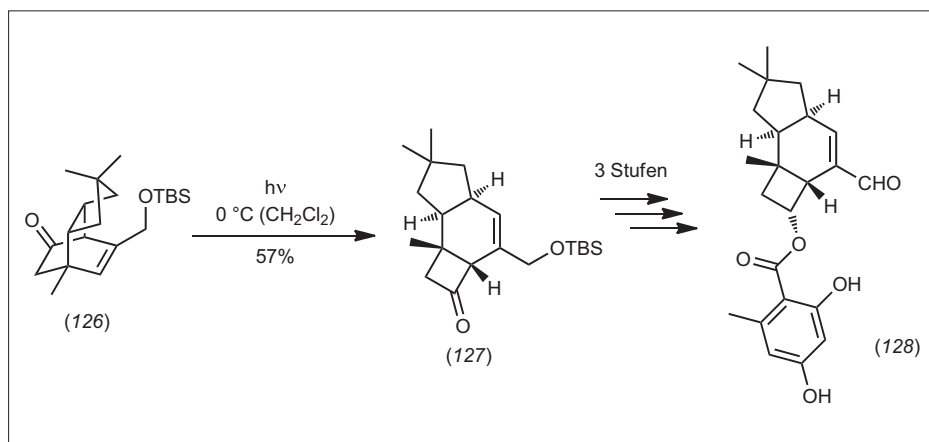


Abb. 59. 1,3-Acylwanderung als Schlüsselschritt der Synthese von (+)-Armilarivins.

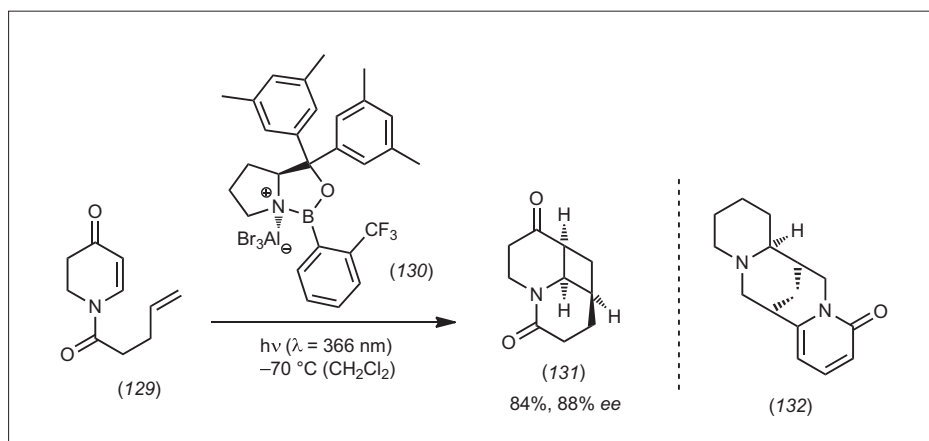


Abb. 60. Enantioselektive [2+2]-Photocycloaddition zum Aufbau von Chinolizidin-Alkaloiden.

- 157) C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* 2013, 113, 5322–5363.
 158) P. Klán, T. Solomek, C. G. Bochet, A. Blanc, R. Givens, M. Rubina, V. Popik, A. Kostikov, J. Wirz, *Chem. Rev.* 2013, 113, 119–191.
 159) N. N. Bhuvan Kumar, O. A. Mukhina, A. G. Kutateladze, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 9608–9611.
 160) K. G. Maskill, J. P. Knowles, L. D. Elliott, R. W. Alder, K. I. Booker-Milburn, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 1499–1502.
 161) D. Alvarez-Dorta, E. I. León, A. R. Kennedy, A. Martín, I. Pérez-Martín, C. Riesco-Fagundo, E. Suárez, *Chem. Eur. J.* 2013, 19, 10312–10333.
 162) B. D. Schwartz, E. Matousová, R. White, M. G. Banwell, A. C. Willis, *Org. Lett.* 2013, 15, 1934–1937.
 163) S. C. Coote, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 14948–14951.
 164) R. Brimiouille, T. Bach, *Science* 2013, 342, 840–843.
 165) A. C. Hernandez-Perez, S. K. Collins, *Angew. Chem.* 2013, 125, 12928–12932; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 12696–12700.
 166) T. Hoshikawa, M. Inoue, *Chem. Sci.* 2013, 4, 3118–3123.

Metalle in der Synthese

◆ Im vergangenen Jahr standen Verfahren zur Übergangsmetallvermittelten Trifluormethylierung wieder im Fokus. Insbesondere Kupferkomplexe wurden hier untersucht. Gooßen berichtete von einer weiteren Variante, um Trifluormethylgruppen in Aromaten einzuführen.¹⁶⁷⁾ Der Ansatz beruht auf Diazoniumvorläufern, die mit Trifluormethyl-Kupfer-Komplexen die entsprechenden Sandmeyer-Trifluormethylierungen eingehen. Mehrere Optimierungscyclen ergaben, dass ausgehend von Rupperts Reagenz TMSCF_3 (133) Kupferthiocyanat die besten Ergebnisse brachte, wenn Cäsiumcarbonat als Base und Acetonitril als Lösungsmittel fungierte. Unter derartigen Bedingungen entsteht wahrscheinlich ein Trifluormethyl-Kupfer(I)-Reagenz (134), das einen Einelektronentransfer auf das Diazoniumsalz (135) bewirkt und zum entsprechenden Kupfer(II)-Komplex (A) oxidiert wird. Das gebildete Diazoradikal (B) erzeugt durch Austritt von Distickstoff das entsprechende Arylradikal (C), das die Kupfer(II)-Spezies unter Kohlenstoff-Kohlenstoffbindungsknüpfung zurück zu Kupfer(I) reduziert (Abbildung 61).

Parallel zu diesem Ansatz verwendeten Gouverneur und Paschier Aryliodide als Ausgangsverbindungen sowie eine Kombination aus Kupferiodid, N,N,N',N' -Tetramethylethyldiamin (TMEDA) und Chlordifluoressigsäuremethylester $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ sowie Kaliumfluorid in Gegenwart von Kryptofix in DMF bei hoher Reaktionstemperatur und niedriger Reaktionszeit.¹⁶⁸⁾ Unter diesen Bedingungen bildet sich in situ aus einer Dreikomponentenkombination Fluorid-Difluorcarben-Kupfer ein aktives Trifluormethyl-Kupfer-Reagenz. Dieses trifluormethyliert effizient Iodaromaten und Iodheteroaromaten (136). Die Besonderheit der Reaktionsvariante zu trifluormethylierten Verbindungen (137) liegt darin, dass es ihre kurze

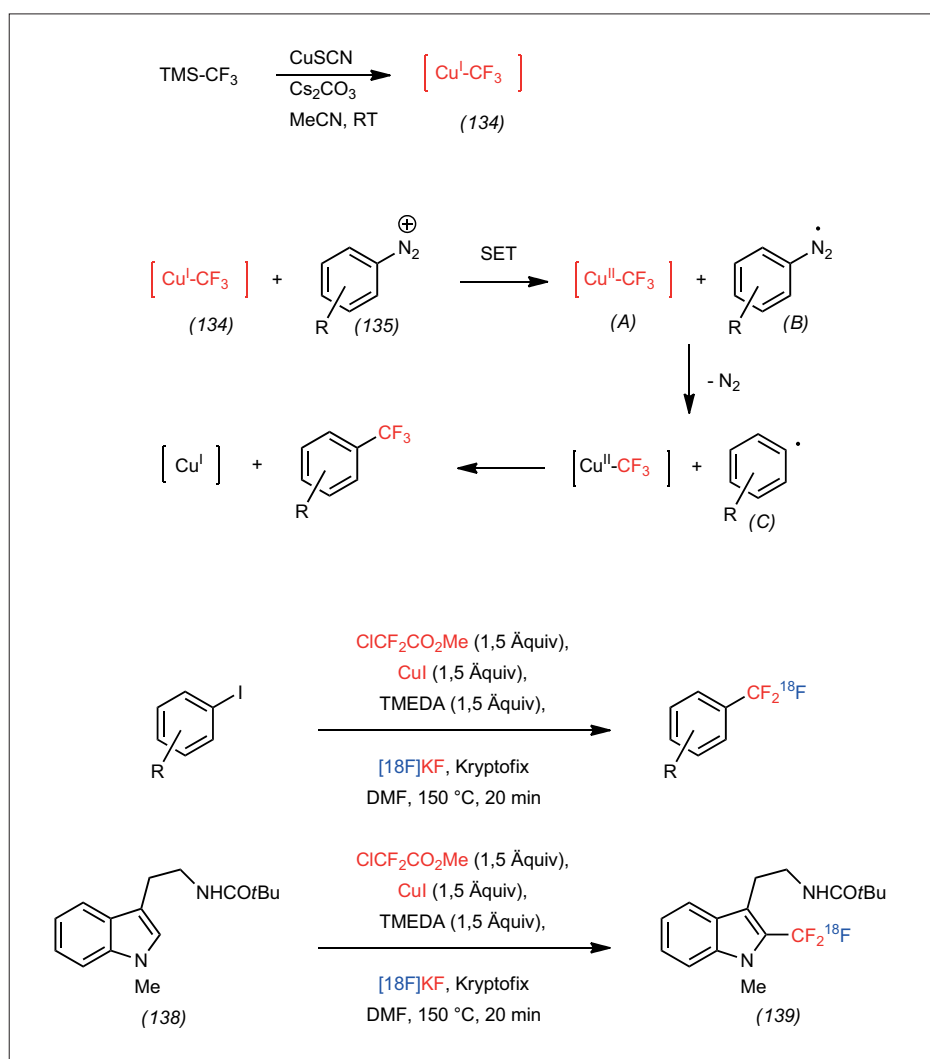


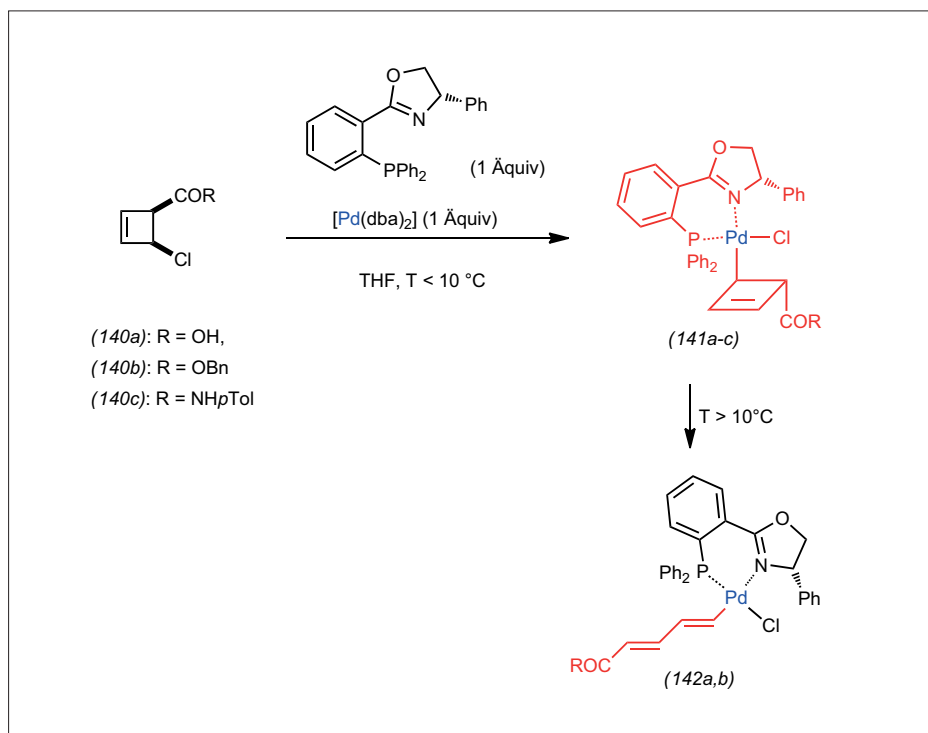
Abb. 61. Fortschritte der kupfervermittelten Trifluormethylierung von Aromaten.

Reaktionszeit und die direkte In-situ-Einführung auch erlaubt, radioisotopes ^{18}F zu nutzen. Dadurch ist eine konkurrenzlos effiziente Synthese von ^{18}F -markierten Trifluormethylderivaten möglich, die als Marker in der Positronenemissions-Tomographie von herausragender Bedeutung sind. Zusätzlich zu Aryliodiden gelang den Autoren eine neuartige direkte Trifluormethylierung am Tryptaminderivat (138) zu (139), bei der vermutlich Sauerstoff oder freies Kupfersalz als Oxidationsmittel fungieren.

Palladium- η^3 -Allylkomplexe sind eine der ältesten und bestuntersuchten Bekannten der metallorganischen Synthesechemie. Dennoch gibt es auch hier noch bedeutende Entdeckungen. So beschrieb Maulide die Isolierung von Palladium- η^1 -Allylkomplexen (141a-c),

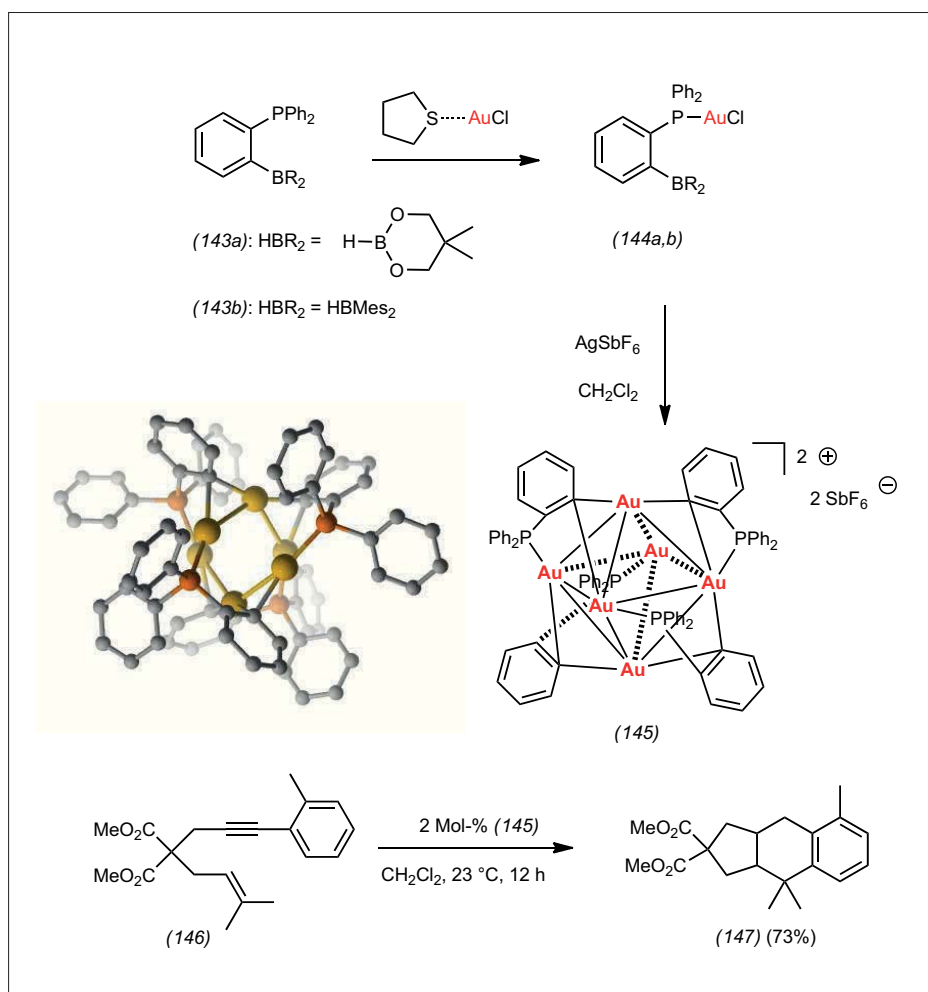
die aus der Reaktion der Cyclobutene (140a-c) mit einer Palladium(0)-Vorstufe in einer oxidativen Insertion resultieren (Abbildung 62).¹⁶⁹⁾

Bei der Reaktion von (141a) und (141c) bilden sich die entsprechenden η^1 -Allylkomplexe (142a) und (142c) mit signifikanten Diastereomerenüberschüssen von 7:1 bis 14:1. Dies lässt auf eine schnelle Stereo-Desäquilibration im Verlauf der oxidativen Insertion schließen. DFT-Rechnungen legen nahe, dass dieser Vorgang über eine η^1 - η^3 - η^1 -Isomerisierung unter temporärer Dekoordination des Stickstoffliganden aus dem chiralen Liganden verläuft. Demgegenüber liefert der Ester (141b) eine 1:1-Isomerenmischung, die keine Diastereomerenanreicherung erfährt. Der Komplex (141c) wurde

Abb. 62. η^1 -Palladiumallylkomplexe.

durch Röntgenstrukturanalyse charakterisiert. Er weist eine Wasserstoffbrücke zwischen dem Chloridliganden und der NH-Gruppe des Amids auf. Ähnliches könnte auch für den Komplex mit freier Carbonsäuregruppe der Fall sein; dies wäre damit ein wichtiger Faktor bei der isomerisierenden Diastereomerenanreicherung. Die ungewöhnliche Stabilität dieser η^1 -Palladiumallylkomplexe liegt auch daran, dass eine mögliche β -Hydrideliminierung aufgrund der hierbei benachteiligten Cyclobutadienbildung nicht zum Tragen kommt. Wie erwartet liefert die Umsetzung von (141a) mit Dimethylmalonat das entsprechende C-C-Knüpfungsprodukt mit einem Enantiomerenüberschuss von 96%. Dies steht in Übereinstimmung mit einer früheren Katalysatorreaktion, die (141a) als das entsprechende η^1 -Palladium-Intermediat dieser Reaktion charakterisiert. Aus metallorganischer Sicht ist zudem interessant, dass sich (141a,b) in NMR-Experimenten bei höherer Temperatur in die neuartigen Dienyl-Palladiumkomplexe (142a,b) umwandelt. Diese Umwandlung ist die erste elektrocyclische Ringöffnung eines Palladiumorganyls.

Auch bei Goldkomplexen wurde eine unerwartete Katalysatorvorstufe isoliert und studiert. Smirnova und Echavarren synthetisierten den neuen dikationischen Goldcluster (145).¹⁷⁰⁾ Davon ausgehend, dass Gold(I)-Komplexe mit Arylboronsäuren unter Aryltransfer zu mono- oder diaurierten Arylkomplexen reagieren, wurden die *ortho*-Borylphosphane (143a,b) mit einem Goldchloridkomplex zur Reaktion gebracht. Die Abstraktion von Chlorid aus den entsprechenden Reaktionsprodukten (144a,b) mit Silberhexafluoroanionat lieferte jedoch nicht die erwartete kationische Gold(I)-Spezies, stattdessen bildete sich der sechskernige Cluster $[\text{Au}_6\text{L}_4](\text{SbF}_6)_2$ (145) (Abbildung 63). Obwohl (145) als isolierte Verbindung recht stabil ist, lassen sich aufgrund des elektrophilen Charakters der lediglich

Abb. 63. Synthese und Katalyseeigenschaften des $[\text{Au}_6\text{L}_4]$ -Clusters (145).

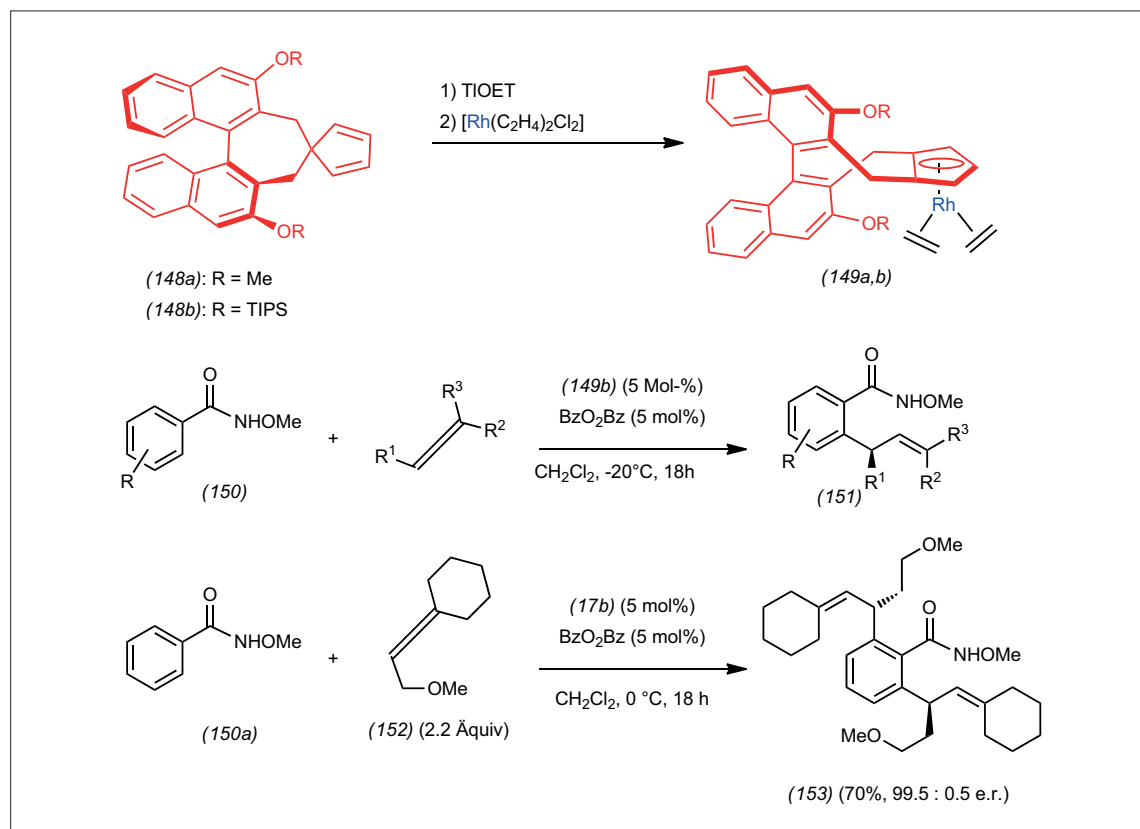


Abb. 64. Rh-katalysierte enantioselektive Allylierung von Aromaten.

über Dreizentren-Zweielektronenbindungen stabilisierten beiden Goldatome typische goldkatalysierte Reaktionen initiieren. So katalysiert Cluster (145) die gezeigte [4+2]-Cycloadditionsreaktion von (146) zu (147) innerhalb von zwölf Stunden in 73% Ausbeute. Obwohl andere Goldkatalysatoren reaktiver sind, bleibt die Aktivität des Clusters (145) doch bemerkenswert. Für Untersuchungen zur Natur von Goldnanopartikeln als Katalysatoren sowie von kolloidalen Goldkatalysatoren bietet der Cluster (145) Perspektiven.

Bei der C-H-Funktionalisierung hat Cramer im letzten Jahr seine entscheidenden Arbeiten zur enantioselektiven Reaktionsführung um eine weitere Klasse von Liganden erweitert.¹⁷¹⁾ Ausgehend von der konzeptionellen Frage nach einer effizienten stereochemischen Justierung der dem zentralen Metall unmittelbar benachbarten Umgebung gelangten die Autoren zum C_2 -symmetrischen Liganden des Typs (148). Die entsprechenden Rh^I -Komplexe (149) sind einfach

zugänglich und wurden für (149a) durch Röntgenstrukturanalyse untersucht. Nach In-situ-Oxidation zu den entsprechenden Rh^{III} -Verbindungen führten sie als Katalysatorvorläufer an den Benzamiden (150) zu den ersten enantioselektiven Allylierungen von sp^2 -Kohlenstoffen zu (151) mit bis zu 98% ee. Beim Allen (152) lieferte eine doppelte Allylierungssequenz das enantiomerenreine Produkt (153) (Abbildung 64).

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

- 167) G. Danoun, B. Bayarmagnai, M. F. Grünberg, L. J. Gossen, *Angew. Chem.* 2013, 125, 8130.
- 168) M. Huiban, M. Tredwell, S. Mizuta, Z. Wan, Z. Zhang, T. L. Collier, V. Gouverneur, J. Passchier, *Nat. Chem.* 2013, 5, 941.
- 169) D. Audisio, G. Gopakumar, L.-G. Xie, L. G. Alves, C. Wirtz, A. M. Martins, W. Thiel, C. Farés, N. Maulide, *Angew. Chem.* 2013, 125, 6434.
- 170) E. S. Smirnova, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* 2013, 125, 9193.
- 171) B. Ye, N. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 636.

Organische Nanostrukturen

◆ Zahlreiche Arbeiten im letzten Jahr beschäftigten sich mit der Herstellung und Untersuchung eindimensionaler Nanostrukturen mit kovalenter Verknüpfung der Bausteine. Auch durch nichtkovalente Wechselwirkungen gebildete Objekte wurden vorgestellt. So führte die topochemische Polymerisation von Phenylacetylen-Makrocyclen und von sternförmigen Molekülen mit Butadiin-Einheiten mit UV-Licht zu organischen Nanostäben und -drähten.^{172,173)} Eindimensionale, über H-Brücken zusammengehaltene Microbelts mit interessanten optoelektronischen Eigenschaften stellten Evans und Mitarbeiter vor.¹⁷⁴⁾

Daneben spielt der Aufbau und die Anwendung organischer Käfig- und 3D-Netzwerkstrukturen eine wichtige Rolle. Covalent organic frameworks (COFs) zeichnen sich oft durch hohe Stabilität aus. Intramolekulare Wasserstoffbrücken steigern die Stabilität und Kristallinität.¹⁷⁵⁾



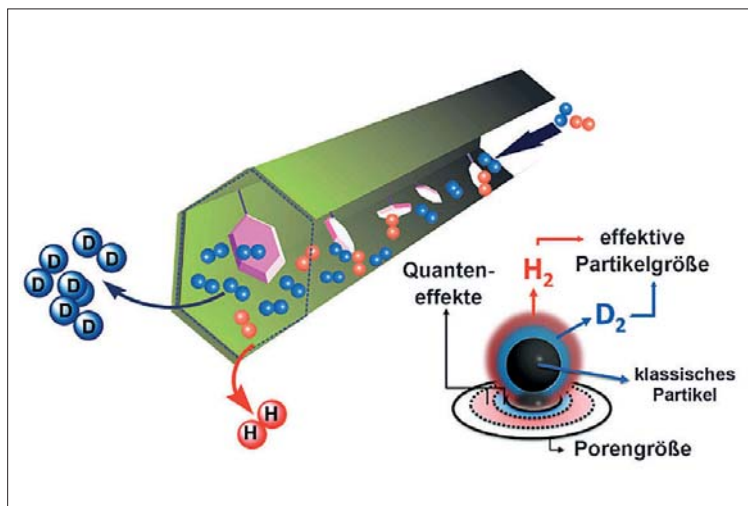


Abb. 65. Modifizierung des COF-1-Gerüsts führt zu einer optimierten Porengröße und sorgt für erhöhte Tieftemperaturflexibilität für die effiziente Isotopentrennung beim Wasserstoff.¹⁷⁶⁾

COFs eignen sich unter anderem zum Quantensieben, wenn die Porengröße etwa durch den Einbau weiterer funktionaler Einheiten optimiert wird. Wissenschaftler um Hirscher und Fischer erzielten mit einer solchen Struktur bei 22 K den höchsten bisher bekannten Trennfaktor von zehn für die Trennung von Deuterium und Wasserstoff (Abbildung 65).¹⁷⁶⁾

Auch die Einflüsse auf die Bildung organischer Objekte wurden untersucht. So fanden Xu et al.,

dass die Art und Orientierung der gebildeten Wasserstoffbrücken für die Bildung polymorpher zweidimensionaler Strukturen von 2-Hydroxy-7-alkoxy-9-fluorenonen verantwortlich ist.¹⁷⁷⁾ Die Selbst- und Umorganisation organischer Käfige durch dynamische kovalente Bindungen beschrieben Koushik et al.¹⁷⁸⁾ Den Effekt selbstkomplementärer π -Bindungen auf die Bildung kovalenter organischer Gerüststrukturen untersuchten Jiang und Mitarbeiter.¹⁷⁹⁾ Stoddart, Wasilewski und Mitarbeiter berichteten über in trianguläre Prismen eingeschlossene Naphthalindiimid-Redoxzentren, die sich Elektronen teilen. Durch die Aufnahme von Triiodid in die Kavitäten entstehen Helices mit definierter Gangrichtung.¹⁸⁰⁾

Anke Krüger

Universität Würzburg

anke.krueger@uni-wuerzburg.de

- 172) S. Rondeau-Gagné, J. R. Néabo, M. Desroche, J. Larouche, J. Brissou, J.-F. Morin, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 110–113.
- 173) J. R. Néabo, S. Rondeau-Gagné, C. Vigier-Cariere, J.-F. Morin, *Langmuir* 2013, 29, 3446–3452.
- 174) D. Yan, W. Jones, G. Fan, M. Wei, D. G. Evans, *J. Mater. Chem. C* 2013, 1, 4138–4145.
- 175) S. Kandambeth, D. B. Shinde, M. K. Panda, B. Lukose, T. Heine, R. Banerjee, *Angew. Chem.* 2013, 125, 13290–13294; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 13052–13056.

- 176) H. Oh, S. B. Kalidindi, Y. Um, S. Bureekaew, R. Schmid, R. A. Fischer, M. Hirscher, *Angew. Chem.* 2013, 125, 13461–13464; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 13219–13222.
- 177) L. Xu, X. Miao, B. Zha, W. Deng, *Chem. Asian J.* 2013, 8, 926–933.
- 178) K. Acharyya, S. Mukherjee, P. S. Mukherjee, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 554–557.
- 179) X. Chen, M. Addicoat, S. Irle, A. Nagai, D. Jiang, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 546–549.
- 180) S. T. Schneebeli, M. Frascioni, Z. Liu, Y. Wu, D. M. Gardner, N. L. Strutt, C. Cheng, R. Carmieli, M. R. Wasielewski, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* 2013, 125, 13338–13342; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 13100–13104.

Kohlenhydrate

◆ Die chemisch-synthetische Bereitstellung seltener oder unnatürlicher Kohlenhydratbausteine bleibt eine der fordernden Aufgaben an die Zuckerchemie. Seeberger und Mitarbeiter zeigten im vergangenen Jahr mit der Darstellung der L-Fucosaminderivate (158a/b) aus wohlfeilem Garner-Aldehyd, dass ein Aufbau aus Chiral-pool-Vorläufern konkurrenzfähig zur klassischen Schutzgruppenchemie am Sechsering ist.¹⁸¹⁾ Ausgehend vom optisch reinen D-Garner-Aldehyd (154) führten sie die späteren C4- bis C6-Kohlenstoffatome der Fucose durch chelatkontrollierte Addition von Propynylmagnesiumbromid unter hervorragender Diastereoselektivität ein. Nach anschließender Hydrosilylierung und Abspaltung des Silylrestes stand das benötigte E-Alken (155) in Grammengen zur Verfügung. Nach Einführen der O-Schutzgruppe am C3-Kohlenstoffatom und saurer Acetonidsplaltung bilden sich die Intermediate (156a/b), aus dem nach Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan die Aldehyde (157a/b) zugänglich sind. Nach Bishydroxylierung und Acetylierung wurden die geschützten Fucosaminderivate (158a/b) in beachtlichen Ausbeuten erhalten. Die enantiomeren Verbindungen ent- (158) sind aus dem ebenfalls kommerziell erhältlichen L-Garner-Aldehyd zugänglich. Diese Bausteine (Abbildung 66) dienten anschlie-

GDCh-Kurs
NMR-Spektrenauswertung
 Grundlagenkurs (505/14)
 24. - 27. März 2014, Frankfurt am Main
 Leitung: PD Dr. Reinhard Meusinger

Highlights:
 Spektreninterpretation
 Struktur-Spektren-Beziehungen
 100 NMR Übungen
 Verifizierung
 Konstitutionsbestimmung

Anmeldung/Information:
 Tel.: 069/7917-364
 E-Mail: fb@gdch.de
 www.gdch.de/fortbildung

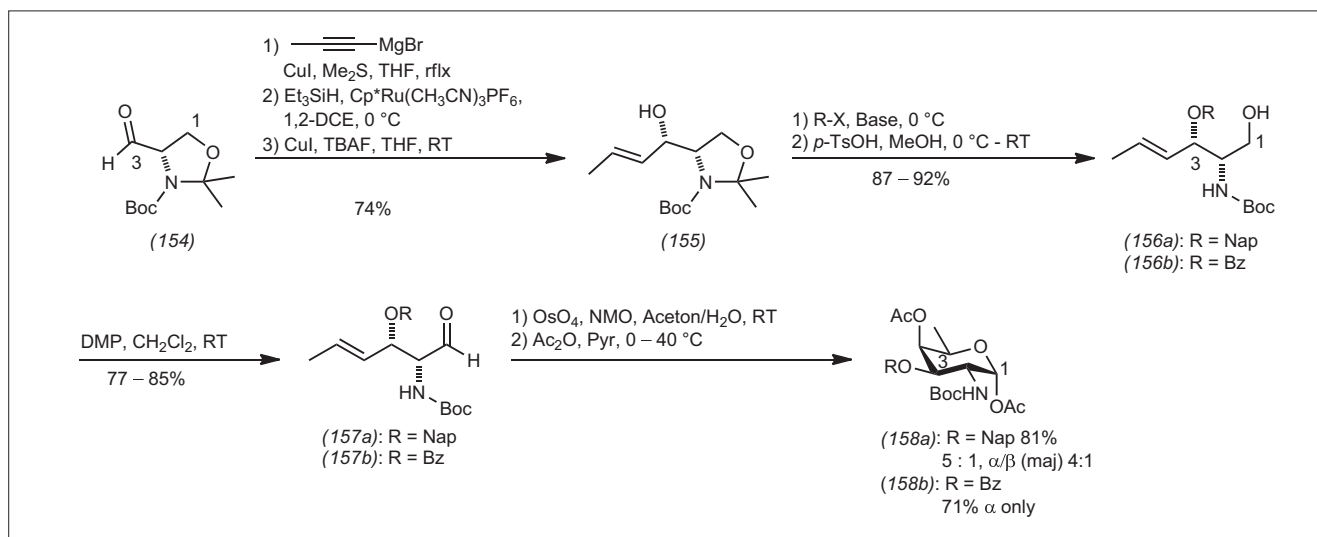


Abb. 66. Darstellung der geschützten L-Fucosebausteine (158a/b) aus D-Garner-Aldehyd (154).

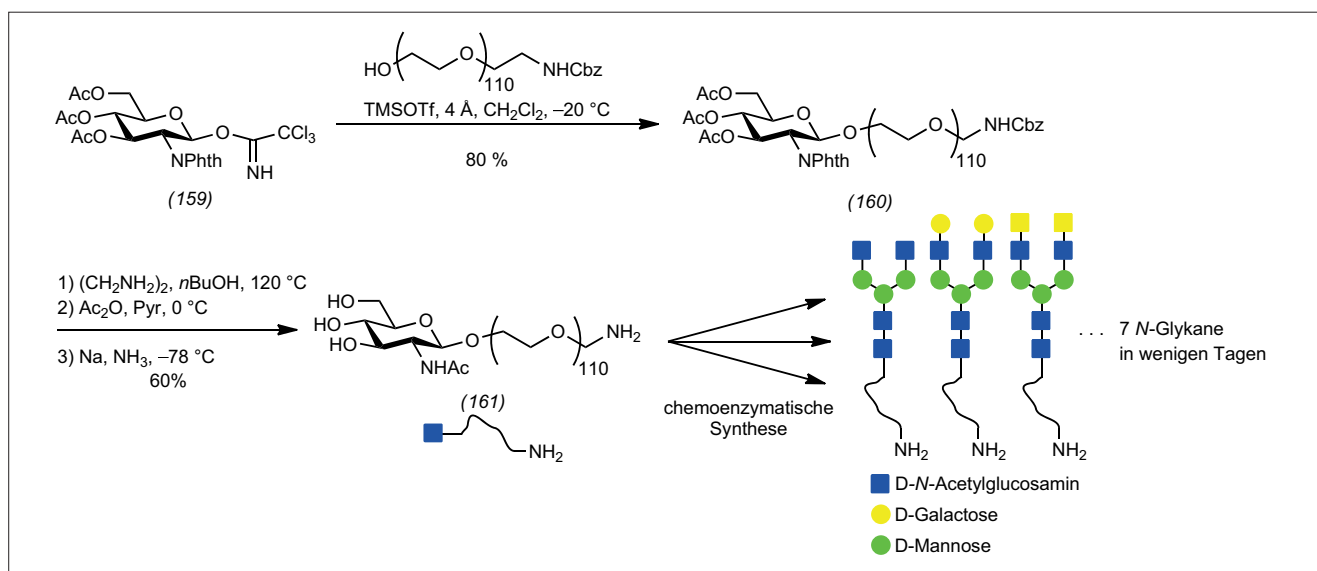


Abb. 67. Chemoenzymatische Synthese von N-Glykanstrukturen.

ßend für die Synthese von Glykanstrukturen, wie sie auf den Zelloberflächen von Bakterien vorkommen.

Einen raschen, chemoenzymatischen Zugang zu unterschiedlichen Variationen von N-Glykananaloga zur Immobilisierung auf festen Trägern veröffentlichten Reichardt und Mitarbeiter.¹⁸²⁾ Hierbei wählten sie einen Ansatz, bei dem nach der chemischen Verknüpfung der Monosaccharideinheit (159) mit dem zur Immobilisierung geeignet derivatisierten Polyethylenglykol-spacer Verbindung (160) erhalten wird. Nach anschließender Entschützung deren Kohlenhydratterminus (→ (161)) steht eine wasserlösliche Spezies zur Verfügung, die

über den Aminoterminus des Polyethylenglykospacers zur Immobilisierung auf Microarrays fähig ist. Gleichzeitig lässt sich das Kohlenhydratende durch Glykosyltransferasen zu komplexen Kohlenhydratstrukturen ausbauen. Reichardt et al. zeigten, dass sich innerhalb weniger Tage diverse Struktur motive in ausreichenden Mengen zur Produktion von Kohlenhydratmicroarrays aufbauen lassen. Solche Microarrays dienen vorwiegend der Untersuchung von Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen (Abbildung 67).

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

181) D. Leonori, P. H. Seeberger, Beilstein J. Org. Chem. 2013, 9, 332–341.

182) J. Extebaria, S. Serna, A. Beloqa, M. Martin-Lomas, N.-C. Reichardt, Chem. Eur. J. 2013, 19, 4776–4785.

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

