

Organische Chemie 2014

Neuartiges Luciferin – enantioselektive Photoreaktionen – Homogenkatalyse: Selektivitäten und Intermediate – verringerte NMR-Probenmengen – repetitive Zellwand-Polysaccharide – funktionale Nanostrukturen

◆ Den Trendbericht Organische Chemie haben 30 Autoren erstellt, deren Namen hinter den 24 Beiträgen stehen. Bernd F. Straub von der Universität Heidelberg koordinierte.

Organische Farbstoffe

◆ Dem Ziel, einen empfindlichen, selektiven und preiswerten Schnelltest auf Tuberkulose zu ent-

wickeln, ist man mit der fluorogenen Sonde CDG-3 (1) ein gutes Stück näher gekommen. Das Cephalosporinderivat weist eine hohe Spezifität gegenüber BlaC auf, einem von *Mycobacterium tuberculosis* exprimierten Enzym. Bei der Spaltung von CDG-3 (1) entsteht der stark fluoreszierende Farbstoff (2) (Abbildung 1).¹⁾

Weiter hervorzuheben ist ein einfacher Farbstest mit Kongorot (3). Er könnte dabei helfen, Präeklampsie (Schwangerschaftsintoxikation) früher zu diagnostizieren (Abbildung 2).²⁾

Große Fortschritte gab es auch bei der Visualisierung von Biomolekülen in lebenden Systemen. Das auf einem Silicium-Rhodamin basierende fluorogene Azid (4) reagiert, ohne dass dazu ein Katalysator nötig wäre, mit einem cyclooctinmodifizierten Biomolekül (5) in einer Klick-Reaktion zu dem im Nah-IR stark fluoreszierenden Triazol (6). Mit der neuen bioorthogonalen Fluoreszenzplattform ließen sich bereits Glykoproteine auf Säugetierzellen und Peptidoglykane in lebenden Bakterien nachweisen (Abbildung 3).³⁾

Ohne Farbstoffe, deren Fluoreszenz durch stimulierte Emission ausgeschaltet werden kann, wäre die Entwicklung der Stimulated-emission-depletion (STED)-Mikroskopie nicht möglich gewesen. Arbeiten über Rhodamine zeigen, dass die Entwicklung der Farbstoffe für diese Technik noch längst nicht abgeschlossen ist.^{4,5)}

Das Fridericia-Luciferin (7), für dessen Strukturaufklärung nur

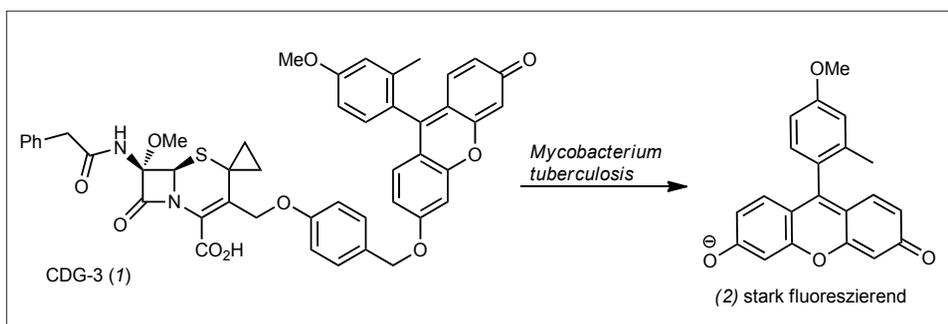


Abb. 1. CDG-3 (1) – ein vielversprechendes Cephalosporinderivat zum Nachweis von BlaC, einem Enzym aus *Mycobacterium tuberculosis*.

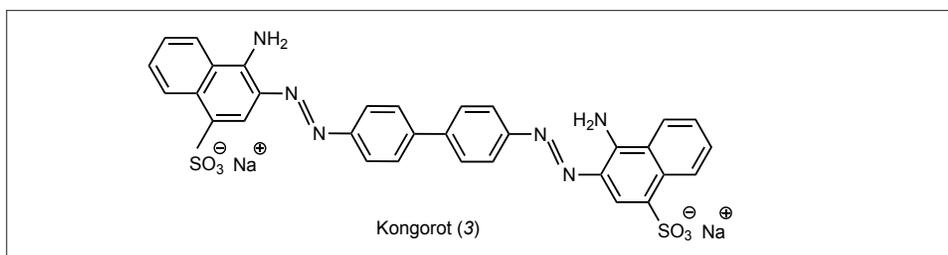


Abb. 2. Präeklampsie-Diagnostik mit Kongorot (3).

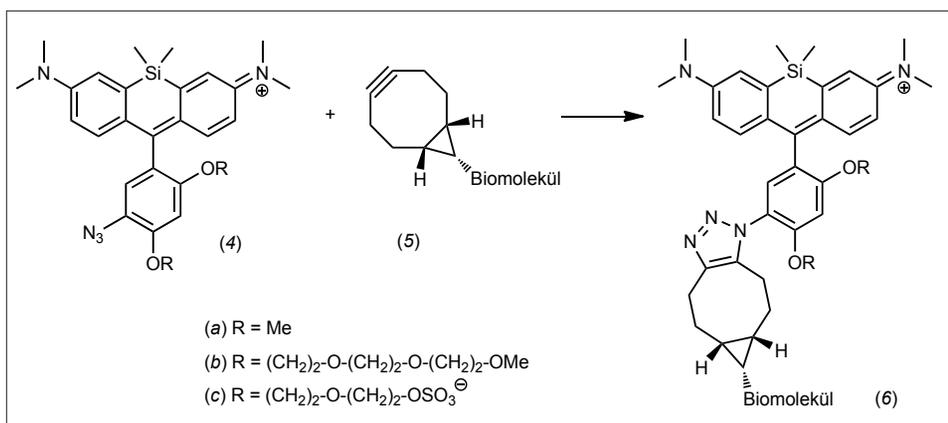


Abb. 3. Die durch kupferfreie Klick-Reaktion zwischen den Aziden (4) und den Cyclooctinen (5) gebildeten Triazole (6) fluoreszieren um bis zu 48-mal stärker als die ursprünglichen Nah-IR-Farbstoffe (4).

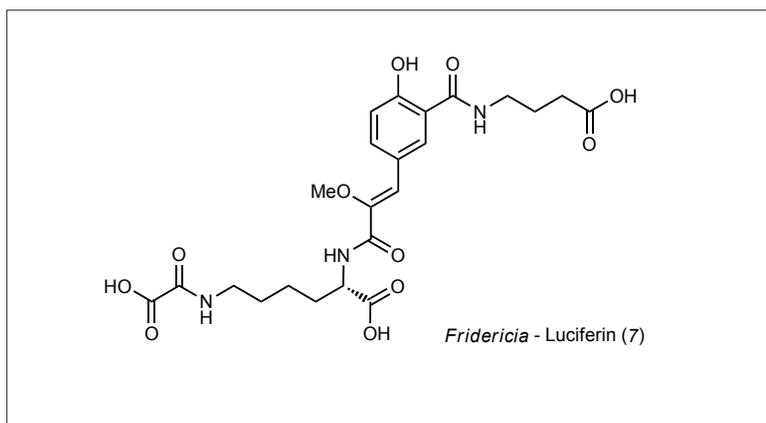


Abb. 4. Fridericia-Luciferin (7), das erste neue Luciferin seit 25 Jahren, wurde aus dem lumineszenten sibirischen Gliederwurm *Fridericia heliota* isoliert.

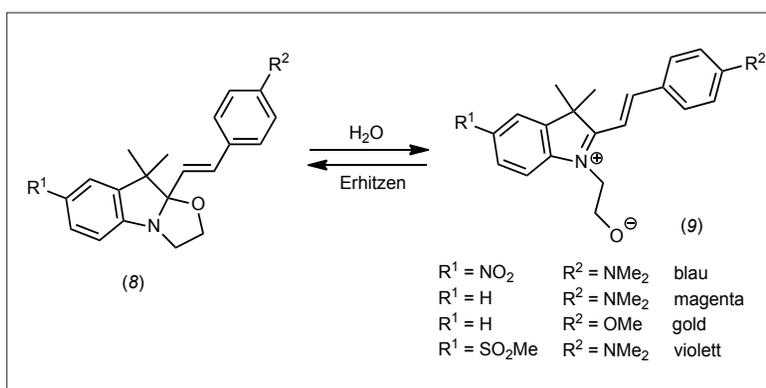


Abb. 5. Die Ringöffnung der Oxazolidine (8) mit Wasser zu den Farbstoffen (9) und deren Recyclisierung durch Erwärmen sind die Grundlage eines wiederbeschreibbaren Druckerpapiers.

5 μg Substanz zur Verfügung standen und die nur durch das Zusammenspiel von Spektroskopie und Synthese gelang, ist ein ungewöhnliches Peptid. Es ist die Schlüsselkomponente des neuen ATP-abhängigen Biolumineszenzsystems aus dem kürzlich entdeckten sibirischen Gliederwurm *Fridericia heliota*, der bei Berührung leuchtet (Abbildung 4).⁶⁾

Ein Weg, die Menge an Papiermüll zu verringern, wäre die Entwicklung wiederbeschreibbarer Druckerpapiere. Ein Ansatz beruht auf der Imprägnierung von Papier mit hydrochromen Oxazolidinen (8), die sich beim Bedrucken mit Wasser unter Ringöffnung in die Farbstoffe (9) umwandeln. „Ausradieren“ lassen sich die Farbstoffe durch Erhitzen auf 70°C (Abbildung 5).⁷⁾

Uwe Beifuss
Universität Hohenheim
ubeifuss@uni-hohenheim.de

- 1) Y. Cheng, H. Xie, P. Sule, H. Hassounah, E. A. Graviss, Y. Kong, J. D. Cirillo, J. Rao, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 9360–9364.
- 2) I. A. Buhimschi, U. A. Nayeri, G. Zhao, L. L. Shook, A. Pensalfini, E. F. Funai, I. M. Bernstein, C. G. Glabe, C. S. Buhimschi, *Sci. Transl. Med.* 2014, 6, 245r92.
- 3) P. Shieh, M. S. Siegrist, A. J. Cullen, C. R. Bertozzi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014, 111, 5456–5461.
- 4) V. N. Belov, G. Y. Mitronova, M. L. Bossi, V. P. Boyarskiy, E. Hebisch, C. Geisler, K. Kolmakov, C. A. Wurm, K. I. Willig, S. W. Hell, *Chem. Eur. J.* 2014, 20, 13162–13173.
- 5) K. Kolmakov, C. A. Wurm, D. N. H. Meineke, F. Göttfert, V. P. Boyarskiy, V. N. Belov, S. W. Hell, *Chem. Eur. J.* 2014, 20, 146–157.
- 6) V. N. Petushkov, M. A. Dubinnyi, A. S. Tsarkova, N. S. Rodionova, M. S. Baranov, V. S. Kublitski, O. Shimomura, I. V. Yampolsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 5566–5568.
- 7) L. Sheng, M. Li, S. Zhu, H. Li, G. Xi, Y.-G. Li, Y. Wang, Q. Li, S. Liang, K. Zhong, S. X.-A. Zhang, *Nat. Commun.* 2014, 5, 3044.

Flüssigkristalle

◆ Flüssigkristalle dienen in der Materialwissenschaft als reizerwidrende, mobile und orientierte Phasen. Sie sind daher unter anderem von Interesse für flexible Elektronik, optische Bauteile, Sensoren oder orientierte Elektrolyte. Die Grundbausteine, die Mesogene, können aus organischen Molekülen oder Hybridverbindungen bestehen. Im Folgenden werden Arbeiten präsentiert, in denen die Entwicklung neuer Mesogene mit außergewöhnlichen Eigenschaften im Fokus steht.

Viele Studien beschäftigten sich auch schon in den letzten Jahren mit dem spontanen Bruch der Spiegelsymmetrie von flüssigkristallinen Systemen. Tschierske et al. zeigten nun in einer brillanten Arbeit, dass die kubischen, bi- und tri-kontinuierlichen Phasen der Mesogene (10) aus mehreren Netzwerken homochiraler Konglomerate bestehen (Abbildung 6, S. 268).⁸⁾ Diese werden aus Aggregaten chiraler Konformere der nicht chiralen Verbindungen gebildet. Erstmals wurde beobachtet, dass der Symmetriebruch auch in einer Niedertemperatur-isotropen Phase bei über 200°C erhalten bleibt.⁹⁾ Dies kann nicht nur für die Sensorik geringer Spuren von chiralen Substanzen durch chirale Verstärkung genutzt werden, sondern auch zum Verständnis der präbiotischen Evolution homochiraler Systeme beitragen.⁹⁾

Chirale Strukturen von achiralen Mesogenen spielen auch bei der in den letzten Jahren intensiv untersuchten Twist-Bend-nematischen Phase eine zentrale Rolle. Imrie et al. setzten hierfür Promesogene (11) ein, welche die erforderlichen gebogenen Mesogene über Wasserstoffbrückenbindungen bilden.¹⁰⁾

Mesogene, die sich über supra-molekulare Wechselwirkungen generieren, stehen im Fokus vieler Untersuchungen. Beispielsweise haben Sierra et al. cyclische Peptide mit dendritischen Mesogenen dekoriert.¹¹⁾ Die Dendromesogene (12)

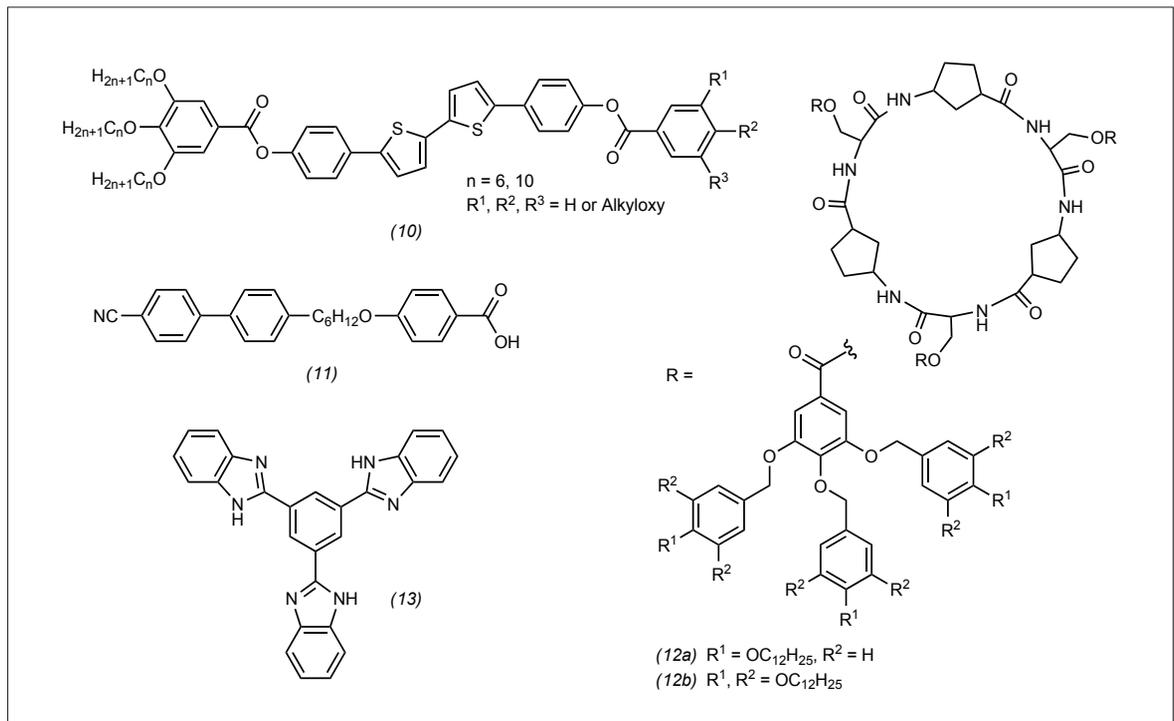


Abb. 6. Mesogene (10) bilden homochirale Konglomerate noch in der isotropen Phase. Molekül (11) formt eine twist-bend-nematische Phase. Dendromesogen (12) selbstorganisiert sich in kolumnaren Phasen mit Peptidkanälen. Der neuartige Kern (13) generiert mit Gallussäurederivaten ein Supermesogen, welches sich in Kolumnen selbstorganisiert.

organisieren sich selbst in kolumnaren Mesophasen mit ein oder zwei Peptidkanälen.

Wang et al. präsentierten einen neuen sternförmigen, stark fluoreszierenden Exoakzeptor (13),

1,3,5-Tris(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzol, der durch Aufnahme von drei Gallussäurederivaten kolumnare Mesophasen hervorbringt.¹²⁾ Dabei wird in einem Fall auch die Klick-Reaktion genutzt, um die Peripherie der Kolumnen zu variieren. Letztere Reaktion findet zunehmend ihren Einsatz, um komplexere Untereinheiten kovalent zu verknüpfen. Walba et al. präparieren so ein Hexabenzocoronen (14) mit sechs Tetrathiophenblöcken (Abbildung 7).¹³⁾ Dieses ausgehende diskotische Mesogen, zeigt eine überraschend niedrige Klärtemperatur und ist das erste Hexabenzocoronenderivat, das sich im elektrischen Feld leicht homöotrop oder planar orientieren lässt.

Baumgarten et al. synthetisierten ein Hexabenzocoronenderivat (15) mit einem peripheren *tert*-Butylnitroxidradikal, das in der Flüssigkristallphase einen positiven LC-magnetischen Effekt aufweist.¹⁴⁾ Solche Systeme sind von Interesse als Spintronikmaterialien. Die Synthese von neuartigen diskotischen Mesogenen (16) mit einem Dibenz[a,c]anthracenedicarboximidkern präsentieren Maly et al.¹⁵⁾

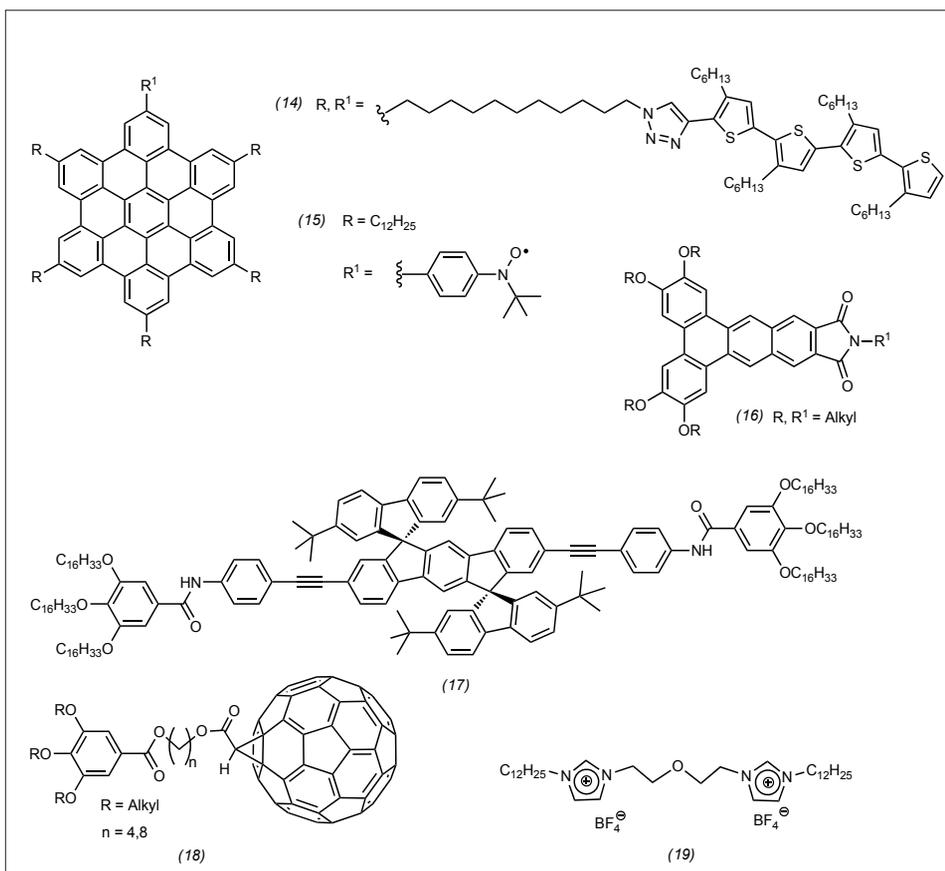


Abb. 7. Neue diskotische Mesogene (14) – (16), formtreues Dispirofluorenmesogen (17), Fullerenderivat (18) und ionisches Mesogen (19).

Immer öfter werden mit der adäquaten Zahl an peripheren Alkylketten ungewöhnliche, formtreue Chromophore zu Mesogenen umgewandelt. Camerel et al. beschreiben das stark emittierende Dispirofluorenesogen (17), das eine lamellare, von Wasserstoffbrücken stabilisierte Niedertemperaturphase und eine außergewöhnliche, rektangular-kolumnare Hochtemperaturphase zeigt.¹⁶⁾ Dieses Mesogen lässt sich in kommerziellen Flüssigkristallen lösen, um damit im elektrischen Feld polarisierte Lumineszenz zu erzeugen.

Die Anordnung von organischen und anorganischen Nanopartikeln in LC-Materialien wird weiterhin studiert. Zhu et al. präparierten ein Fulleren (18) mit einem Gallussäurerest, der über einen langen Spacer verbunden ist.¹⁷⁾ Solche Molekülsysteme organisieren sich in lamellaren Flüssigkristallen, in der sich eine außergewöhnliche Tripelschicht von Fullerenen zwischen den mobilen Alkylketten bildet.

Schließlich entstehen viele Arbeiten auf dem Gebiet der ionischen Flüssigkristalle. Die Arbeitsgruppe von Mudring stellte Bisimidazoliummesogene (19) vor, die eine seltene smektische Mesophase mit tetragonaler Ordnung innerhalb der Schicht generieren.¹⁸⁾

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

- 8) C. Dressel, F. Liu, M. Prehm, X. Zeng, G. Ungar, C. Tschierske, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 13115–13120.
9) C. Dressel, T. Reppe, M. Prehm, M. Brautzsch, C. Tschierske, *Nat. Chem.* 2014, 6, 971–977.
10) S. M. Jansze, A. Martínez-Felipe, J. M. D. Storey, A. T. M. Marcelis, C. T. Imrie, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 54, 643–646.
11) M. Amorín, A. Pérez, J. Barberá, H. Lionel Ozores, J.-L. Serrano, J. R. Granja, T. Sierra, *Chem. Commun.* 2014, 50, 688–690.
12) J.-F. Xiong, S.-H. Luo, J.-P. Huo, J.-Y. Liu, S.-X. Chen, Z.-Y. Wang, *J. Org. Chem.* 2014, 79, 8366–8373.
13) N. Hu, R. Shao, Y. Shen, D. Chen, N. A. Clark, D. M. Walba, *Adv. Mater.* 2014, 26, 2066–2071.
14) P. Ravat, T. Marszalek, W. Pisula, K. Müllen, M. Baumgarten, *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 12860–12863.

- 15) K. M. Psutka, K. J. A. Bozek, K. E. Maly, *Org. Lett.* 2014, 16, 5442–5445.
16) S. Thiery, B. Heinrich, B. Donnio, C. Poriel, F. Camerel, *J. Mater. Chem. C* 2014, 2, 4265–4275.
17) X. Zhang, C.-H. Hsu, X. Ren, Y. Gu, B. Song, H.-J. Sun, S. Yang, E. Chen, Y. Tu, X. Li, X. Yang, Y. Li, X. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 114–117.
18) M. Yang, K. Stappert, A.-V. Mudring, *J. Mater. Chem. C* 2014, 2, 458–473.

Organische Nanostrukturen

◆ Organische Nanostrukturen wurden auch im letzten Jahr mit einer Vielzahl von Funktionen kreiert.

So gelang McCaffrey et al. die Synthese und Anwendung eines formstabilen, käfigartigen organischen Moleküls zur größenselektiven Synthese von Goldnanoclustern im Inneren dieser Struktur.¹⁹⁾ Besonders stabile organische Käfige (pH 1,7–12,3) synthetisierten Wissenschaftler in Liverpool.²⁰⁾ Dabei setzten sie üblicherweise nicht besonders formstabile Aminkäfige durch Verstreben der Ecken mit Carbonylverbindungen zu stabilen, porös-kristallinen Verbindungen um. Einen anderen Weg zu stabilen porösen Strukturen beschritten die Forscher ebenfalls: Sie nutzten den Einfluss der eingebundenen Gäste auf die Bildung verschiedener Gerüststrukturen.²¹⁾

Einen durch dynamische Selbstorganisation gebildeten molekularen Würfel mit Tribenzotriquinacen-Einheiten als Ecken stellten Beuerle und Mitarbeiter vor. Diese Verbindungen sind mit einem Öffnungswinkel von 89,3° ein idealer Baustein für dreidimensionale Strukturen mit rechten Winkeln (Abbildung 8).²²⁾

Einen molekularen, vollständig aus Kohlenstoff und Wasserstoff bestehenden Gleichrichter erzeugten Manoharan und Kollegen durch die Kombination von C₆₀ mit Diamantan.²³⁾ Dabei kommt den positiv polarisierten Wasserstoffatomen des Diamantans eine wesentliche Rolle für die Funktion zu. Ein fächerförmiges Octamer aus Naphthofuran-Einheiten mit interessanten spektroskopischen Ei-

genschaften stellten Tsubaki und Mitarbeiter vor.²⁴⁾

Mit DNA-Origami erzeugte die Gruppe um Tinnefeld ein nanoskopisches „Lineal“, das als Standard in der supraauflösenden Mikroskopie eingesetzt werden kann.²⁵⁾

Schließlich berichteten Schmittl und Mitarbeiter über die Entwicklung hocheffizienter, bidirektionaler nanomechanischer Schalter, die eine selektive intermolekulare Kommunikation ermöglichen. Diese sind damit ein Beispiel für neuartige Systeme zur Abbildung von Kommunikationsprozessen und der Erzeugung von beispielsweise künstlichen Synapsen.²⁶⁾

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

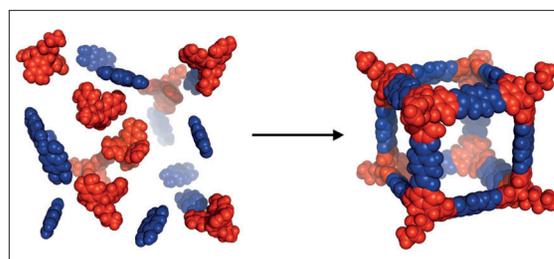


Abb. 8. Durch dynamische Selbstorganisation entsteht aus acht Tribenzotriquinacen-Einheiten und zwölf 1,4-Phenylendiborsäuren ein molekularer Würfel.²²⁾

- 19) R. McCaffrey, H. Long, Y. Jin, A. Sanders, W. Park, W. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 1782–1785.
20) M. Liu, M. A. Little, K. E. Jeffs, J. T. A. Jones, M. Schmidtman, S. Y. Chong, T. Hasell, A. I. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 7583–7586.
21) M. A. Little, S. Y. Chong, M. Schmidtman, T. Hasell, A. I. Cooper, *Chem. Commun.* 2014, 50, 9465–9468.
22) S. Klotzbach, T. Scherpf, F. Beuerle, *Chem. Commun.* 2014, 50, 12454–12457.
23) J. C. Randel, F. C. Niestemski, A. R. Botello-Mendez, W. Mar, G. Ndabashimiye, S. Melinte, J. E. P. Dahl, R. M. K. Carlson, E. D. Butova, A. A. Fokin, P. R. Schreiner, J.-C. Charlier, H. C. Manoharan, *Nat. Comm.* 2014, 5, 4877.
24) K. Nakanishi, D. Fukatsu, K. Takahashi, T. Tsuji, K. Uenaka, K. Kuramochi, T. Kawabata, K. Tsubaki, *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 7101–7109.
25) J. J. Schmied, M. Raab, C. Forthmann, E. Pibiri, B. Wünsch, T. Dammeyer, P. Tinnefeld, *Nat. Prot.* 2014, 9, 1367–1391.
26) S. Pramanik, S. De, M. Schmittl, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 4709–4713.

Organische Festkörper und Materialien

◆ Seit den Anfangszeiten der organischen Photovoltaik (OPV) werden zumeist Akzeptormaterialien auf der Basis von Fullerenen verwendet, obwohl diese Substanzklasse zahlreiche Nachteile aufweist, etwa eine äußerst geringe Absorption im sichtbaren und nahen Infrarotbereich oder die Schwierigkeit, die optischen und elektronischen Eigenschaften gezielt zu beeinflussen. Die im letzten Jahr von Nuckolls und Mitarbeitern präsentierte organische Solarzellen²⁷⁾ aus dem Perylenbisimid-Dimer (20) und den kommerziell erhältlichen Donor-Polymeren PTB7 und PBDTT-TT weisen mit 6,1% jetzt erstmals Photoströmeffizienzen auf, die fullerenbasierten Systemen ähneln (Abbildung 9). Durch eine maßgeschneiderte Op-

timierung der molekularen Strukturen von sowohl Donor- als auch Akzeptorkomponente sind eventuell deutliche Effizienzsteigerungen zu erwarten. Ob derartige Systeme aber jemals für eine kommerzielle Nutzung in Betracht kommen, ist zumindest zweifelhaft. Dies nicht zuletzt aufgrund der auch im Jahr 2014 weitergegangenen rasanten Entwicklung bei Perovskit-Solarzellen,²⁸⁾ die mittlerweile zertifizierte Photoströmeffizienzen von bis zu 20,1% erreichen.²⁹⁾

Das von der Arbeitsgruppe Lotsch synthetisierte Triazinnetzwerk (21)³⁰⁾ ist das erste Beispiel für ein kovalent verknüpftes organisches Netzwerk mit der Fähigkeit, photokatalytisch Wasserstoff zu erzeugen. Mit Platin als Reduktionskatalysator fungiert das Netzwerk als Photosensibilisator und produziert kontinuierlich Wasserstoff ohne Anzeichen einer Zersetzung.

Organische Gerüstverbindungen sind aufgrund ihres monodispersen Aufbaus und ihrer genau definierten Kavitäten vielversprechende Kandidaten für die Separierung von schwer trennbaren Stoffgemischen. Ein bemerkenswertes Beispiel dafür ist der molekulare Käfig (22).³¹⁾ In racemischer Form weist er hervorragende Selektivitäten zur Trennung von Edelgasgemischen auf, während homochirale Proben im Festkörper zur Racemattrennung von 1-Phenylethanol eingesetzt wurden (Abbildung 9).

Unabhängig voneinander gelang den Arbeitsgruppen von King und Schlüter erstmals die Synthese von zweidimensionalen Polymeren und der Nachweis von hochgeordneten Schichten mit molekularer Dicke durch röntgenographische Strukturanalyse.^{32,33)} In beiden Fällen wurden dabei zunächst die Monomerbausteine (23)³²⁾ und (24)³³⁾

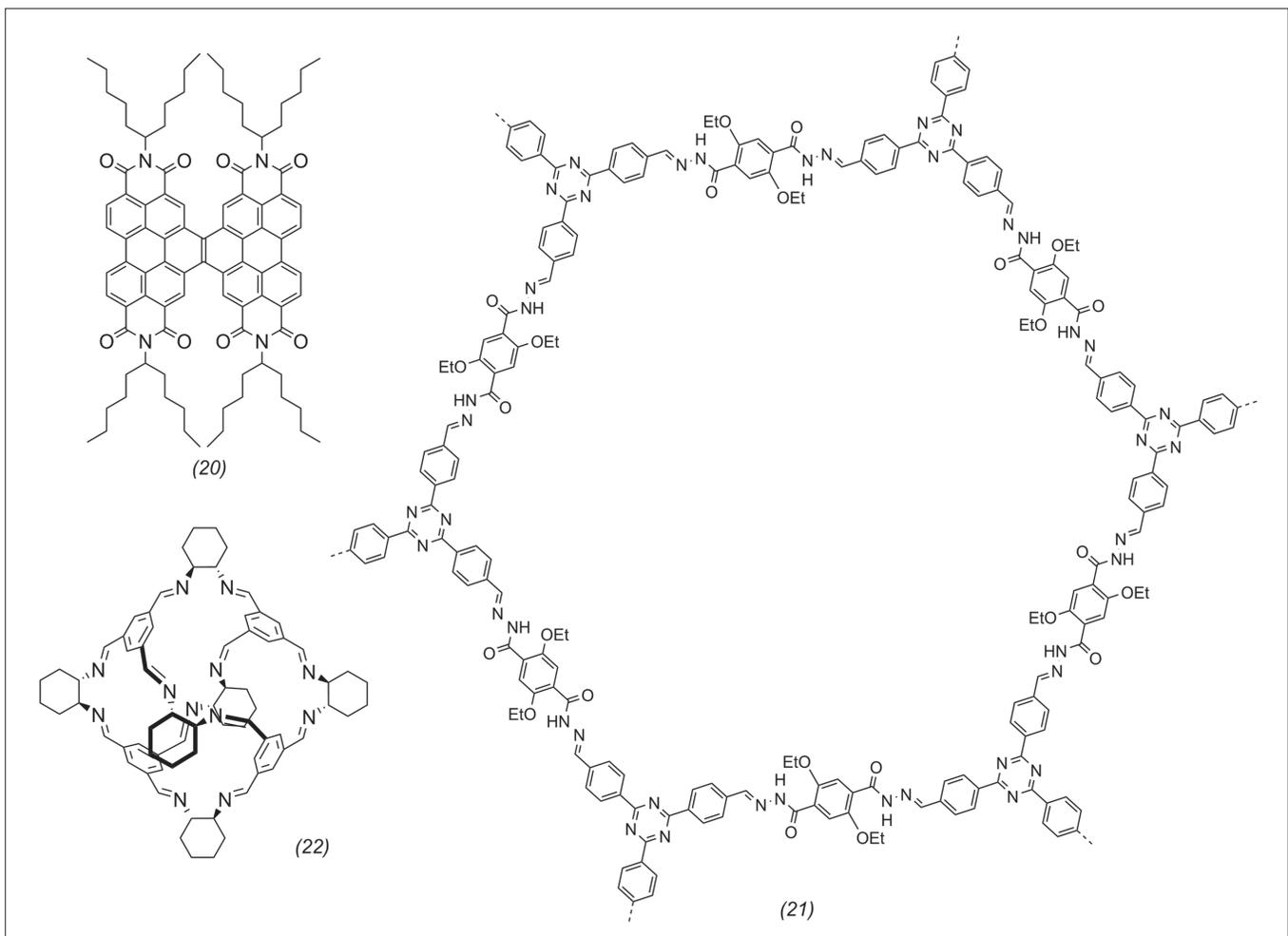


Abb. 9. Perylenbisimid-Dimer (20) für organische Solarzellen. Triazin-Netzwerk (21) für photokatalytische Wasserstoffherzeugung und chiraler molekularer Käfig (22) für Racematspaltungen.

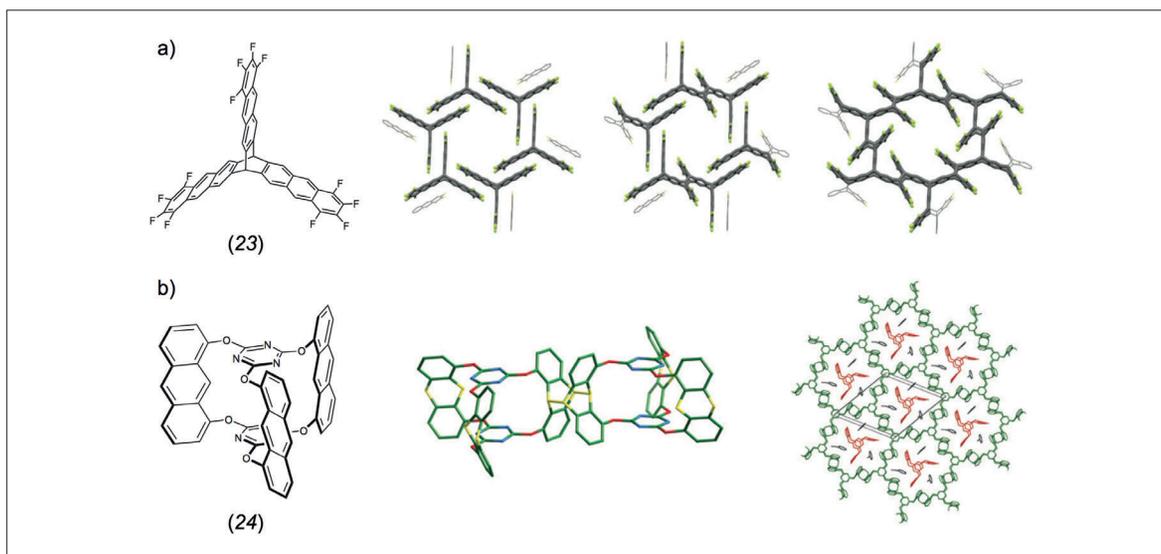


Abb. 10. Hochgeordnete zweidimensionale Polymere durch Photopolymerisation von (23) und (24) im Einkristall.

durch Kristallisation in lamellaren Schichten organisiert, die anschließend durch zweidimensionale Photopolymerisation quervernetzt wurden (Abbildung 10). Dieses elegante Konzept könnte durch gezielte Modifikationen der Monomere einen Zugang zu hochgeordneten zweidimensionalen Materialien öffnen, die Potenzial für Anwendungen beispielsweise bei Membransystemen haben.

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

Porphyrine

... wollen raus aus der Lösung und gehen 2-D. Obwohl eher materialwissenschaftlich orientiert häuften sich Berichte über 2-D-Strukturen, die darauf hindeuten, dass der Weg zu rationalen organisch-chemischen Reaktionen auf Oberflächen nicht mehr weit ist.³⁴⁾ So präparierte Auwärter's Gruppe verschiedene zwei- und dreifach fusionierte Porphyrindimere, -trimere und oligomere (26–28) durch eine

temperaturinduzierte Dehydrogenierung von Porphyrin (25) auf Ag(111)-Oberflächen (Abbildung 11).³⁵⁾ Im Unterschied zu der früher verwendeten Ullmann-Kupplung mit Bromabgangsgruppen fallen hier wesentlich weniger Nebenprodukte an. Die organische Chemie liefert inzwischen regelrechte Bauelemente, die vordefinierte Strukturen liefern. So synthetisierten Otte et al. ein Porphyrin mit Fußplatte (29), dessen drei Alkylfüße bei Bindung an Au(111)-

- 27) Y. Zhong, M. T. Trinh, R. Chen, W. Wang, P. P. Khlyabich, B. Kumar, Q. Xu, C. Y. Nam, M. Y. Sfeir, C. Black, M. L. Steigerwald, Y. L. Loo, S. Xiao, F. Ng, X. Y. Zhu, C. Nuckolls, *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 15215–15221.
- 28) M. Grützel, *Nat. Mater.* 2014, 13, 838–842.
- 29) www.nrel.gov/ncpv/images/efficiency_chart.jpg, abgerufen am 27.11.2014.
- 30) L. Stegbauer, K. Schwinghammer, B. V. Lotsch, *Chem. Sci.* 2014, 5, 2789–2793.
- 31) L. Chen, P. S. Reiss, S. Y. Chong, D. Holden, K. E. Jelfs, T. Hasell, M. A. Little, A. Kewley, M. E. Briggs, A. Stephenson, K. M. Thomas, J. A. Armstrong, J. Bell, J. Busto, R. Noel, J. Liu, D. M. Strachan, P. K. Thallapally, A. I. Cooper, *Nat. Mater.* 2014, 13, 954–960.
- 32) P. Kissel, D. J. Murray, W. J. Wulfstange, V. J. Catalano, B. T. King, *Nat. Chem.* 2014, 6, 774–778.
- 33) M. J. Kory, M. Wörle, T. Weber, P. Payamyar, S. W. van de Poll, J. Dshemuchadse, N. Trapp, A. D. Schlüter, *Nat. Chem.* 2014, 6, 779–784.

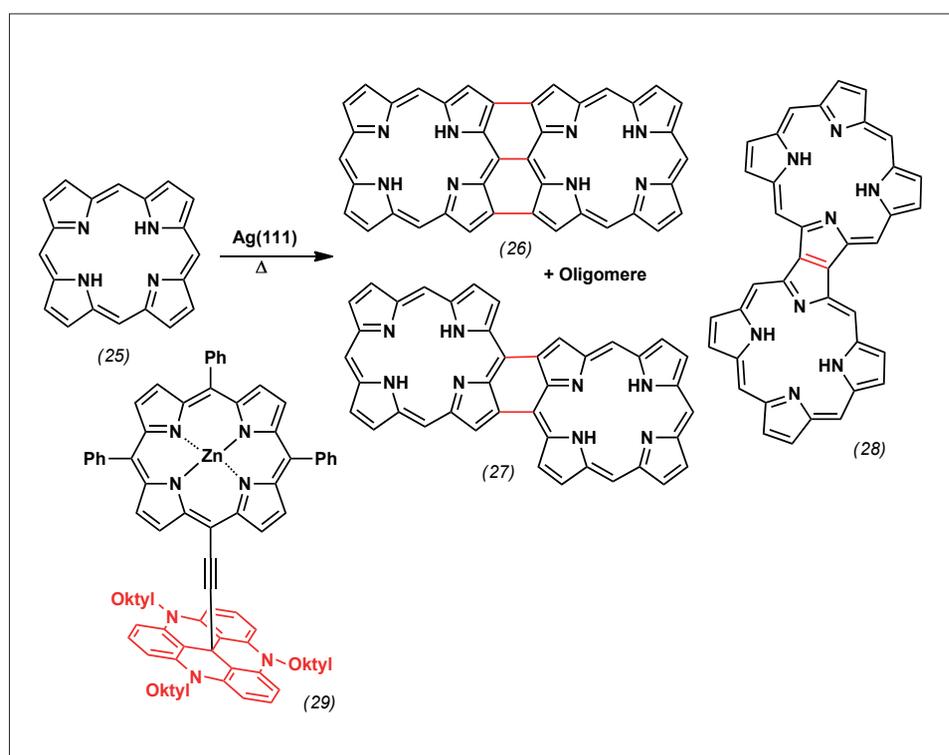


Abb. 11. Oberflächenchemie von Porphyrin.

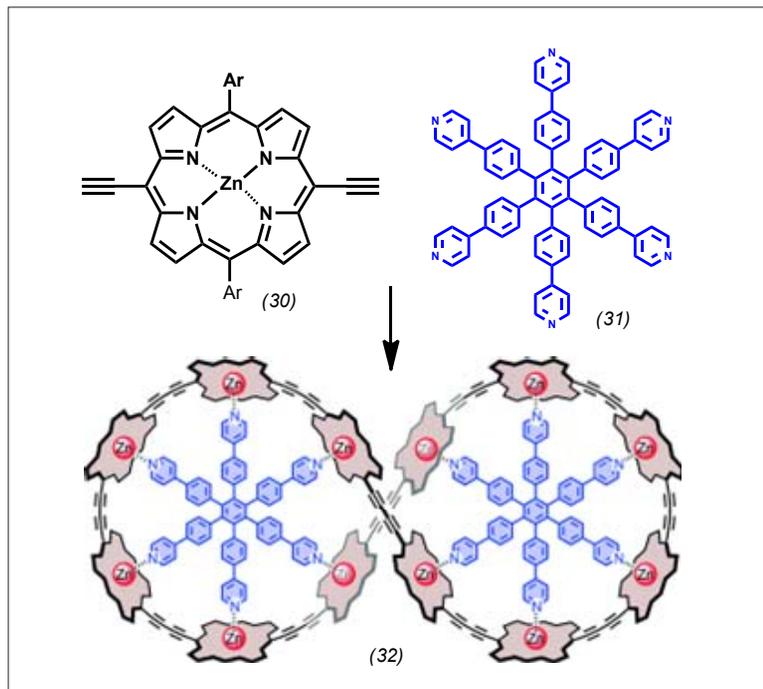


Abb. 12. Synthese eines Zwölfer-Porphyrinrings.

Oberflächen zu aufrecht stehenden Porphyrinstrukturen führt.³⁶⁾

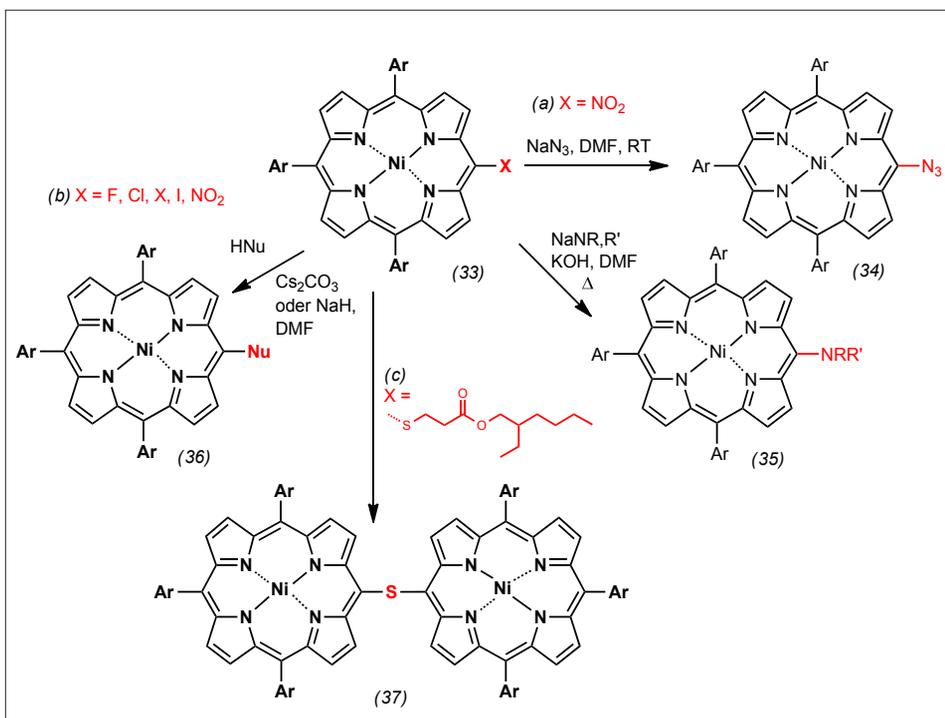
Immer größere Systeme sind allerdings auch in Lösung herstellbar. So berichteten Anderson und Thompson über eine Vernier-Templatsynthese eines Zwölfer-Porphyrinrings (32), dessen Typ-8-Struktur durch ein Hexapyridyl-templat (31) ermöglicht wird.³⁷⁾ Synthetisch sind diese Systeme

durch palladiumkatalysierte oxidative Kupplungen von 5,15-Diethynylporphyrinen (30) zugänglich (Abbildung 12). Überraschenderweise braucht man hierfür jedoch nicht unbedingt ein flaches, rigides Templatsystem. Ein Verbindung (32) entsprechendes Ringsystem konnte auf gleichem Wege unter Verwendung flexibler Cyclodextrin-templates gebildet werden.³⁸⁾

Trotzdem geht auch die klassische Synthesechemie weiter und es werden weiterhin neue Funktionalisierungsreaktionen gefunden. Im Jahr 2014 standen heteroatomsubstituierte Porphyrine im Vordergrund. So fanden Devillers et al., dass S_NAr -Reaktionen des Nitroporphyrins (33a) die C-N-gekoppelten Produkte (34) und (35) liefern (Abbildung 13).³⁹⁾ In ähnlicher Weise dienen O-, S-, und N-Nucleophile ohne Katalysator zur meso-Substitution (33–36).⁴⁰⁾ Der gleiche Mechanismus kommt in der Dimerisierung der Thioether (33c) zu den Bisporphyrinen (37) zum Tragen. Dabei fungiert die Isooctyl-3-mercaptopropionatgruppe als Abgangsgruppe und das Porphyrinthiolat als Nucleophil.⁴¹⁾

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

- 34) A. A. Ryan, A. A. Cafolla, M. O. Senge, *ECS Trans.* 2013, 45, 77–90.
35) A. Wiengarten, K. Seufert, W. Auwärter, D. Ecija, K. Diller, F. Allegretti, F. Bischoff, S. Fischer, D. A. Duncan, A. C. Papageorgiou, F. Klappenberger, R. G. Acres, T. H. Ngo, J. V. Barth, *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 9346–9354.
36) F. L. Otte, S. Lemke, C. Schütt, N. R. Krekhihn, U. Jung, O. M. Magnussen, R. Herges, *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 11248–11251.
37) D. V. Kondratuk, J. K. Sprafke, M. C. O'Sullivan, L. M. A. Perdigao, A. Saywell, M. Malfois, J. N. O'Shea, P. H. Beton, A. L. Thompson, H. L. Anderson, *Chem. Eur. J.* 2014, 20, 12826–12834.
38) P. Liu, P. Neuhaus, D. V. Kondratuk, T. S. Balaban, H. L. Anderson, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 7770–7773.
39) C. H. Devillers, S. Hebié, D. Lucas, H. Cattet, S. Clément, S. Richeter, *J. Org. Chem.* 2014, 79, 6424–6434.
40) Q. Chen, Y. Z. Zhu, Q. J. Fan, S. C. Shang, J. Y. Zheng, *Org. Lett.* 2014, 16, 1590–1593.
41) A. A. Ryan, S. Plunkett, A. Casey, T. McCabe, M. O. Senge, *Chem. Commun.* 2014, 50, 353–355.

Abb. 13. S_NAr -Reaktionen an meso-substituierten Porphyrinen.

Festphasen- und Flowsynthese

◆ Das Methodenrepertoire für die organische Synthese an fester Phase (SPOS) erweiterten Bugarin et al. mit einer Dötz-Anellierung zur Herstellung von Naphthochinonen (38) (Abbildung 14).⁴²⁾ Nielsen et al. synthetisierten an der festen Phase eine komplette Matrix von Diastereomeren der 15- bis 17-gliedrigen Makrocyclen (39), bei denen der Hoveyda-Grubbs-Katalysator der zweiten Generation die kritische Ringschlussmetathese (RCM) in sehr guten Ausbeuten vermittelte.⁴³⁾ Waldmann et al. stellten die polymerunterstützte Synthese einer stereochemisch divergenten naturstoffinspirierten Oxepanbibliothek (40) vor. Auch hier sorgte eine RCM für den Ringschluss, so dass 115 Verbindungen synthetisiert werden konnten.⁴⁴⁾

Lim et al. präsentierten eine effiziente Festphasensynthese einer Bibliothek von Phenyl-Piperazin-Triazin-basierten α -Helix-Mimetika (41).⁴⁵⁾ Das neuartige monodisperse Oligo(oxyethylen)-Polystyrolharz (42) zeigt günstige Eigenschaften bei Beladung und Quellbarkeit sowie gleichzeitig optimale Möglichkeiten zur Reaktionsanalytik mit ¹³C-Gelphasen-NMR.⁴⁶⁾

Xu et al. stellten eine neue Aufarbeitungsmethode vor, in der eine einfache Filtration Flüssig-flüssig-Extraktionen ersetzt. Dazu verwendeten sie ein mit Lösungsmitteln beladenes poröses organisches Polymer.⁴⁷⁾ In einer aufschlussreichen Arbeit zeigten Kodadek et al., wie das Problem der vielen falsch-positiven Hits beim On-bead-Screening von kombinatorischen Bibliotheken durch redundante Bibliotheken verhindert werden kann.⁴⁸⁾

In der Flowchemie wurden weitere Beispiele präsentiert, welche die Vorteile dieser Technik gegenüber Batch-Prozessen deutlich machen. So synthetisierten Jamison et al. funktionalisierte Phenole durch aerobische Oxidation von Grignard-Reagenzien⁴⁹⁾ und unsymmetrische Ketone durch Reaktion von Organolithiumverbindungen

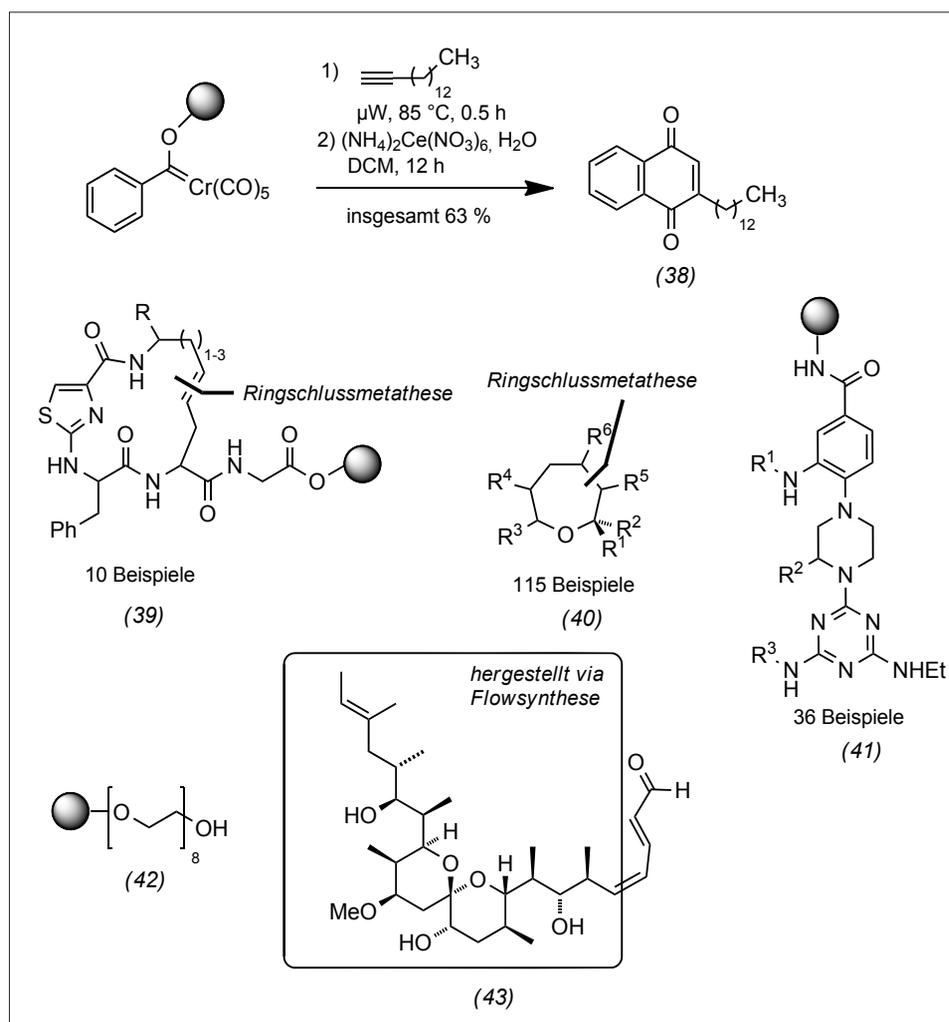


Abb. 14. Beispiele für Festphasen- und Flowsynthesen.

mit CO₂ in bisher unerreichten Ausbeuten.⁵⁰⁾ Kappe et al. präsentierten eine Methode zur Gleichgewichtsverschiebung von Rh-katalysierten Decarbonylierungen durch Gas-Stripping im Flowsystem.⁵¹⁾ Ley et al. eröffneten mit der Totalsynthese des Naturstoffes Spirodienal A (43), bei dem nahezu das gesamte Kohlenstoffgerüst fast ausschließlich mit Flowsynthese hergestellt wurde,⁵²⁾ eine neue Dimension in der Synthese komplexer Substanzen mit dieser neuartigen Methode.

Rolf Breinbauer

Technische Universität Graz
breinbauer@tugraz.at

42) A. Bugarin, L. E. Martinez, P. Cooke, T. Islam, J. C. Noveron, *Bioorg. Chem.* 2014, 56, 62–66.

43) A. E. Cohrt, T. E. Nielsen, *ACS Comb. Sci.* 2014, 16, 71–77.

44) S. Basu, H. Waldmann, *Bioorg. Med. Chem.* 2014, 22, 4430–4444.

45) H. Moon, W. S. Lee, M. Oh, H. Lee, J. H. Lee, W. Im, H.-S. Lim, *ACS Comb. Sci.* 2014, 16, 695–701.

46) D. Lumpi, C. Braunshier, E. Horkel, C. Hametner, J. Fröhlich, *ACS Comb. Sci.* 2014, 16, 367–374.

47) B. Xu, G. B. Hammond, *Org. Lett.* 2014, 16, 5238–5241.

48) T. M. Doran, Y. Gao, K. Mendes, S. Dean, S. Simanski, T. Kodadek, *ACS Comb. Sci.* 2014, 16, 259–270.

49) T. He, T. F. Jamison, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 3353–3357.

50) J. Wu, X. Yang, Z. He, X. Mao, T. A. Hatton, T. F. Jamison, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 8416–8420.

51) B. Gutmann, P. Elsner, T. Glasnov, D. M. Roberge, C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 11557–11561.

52) S. Newton, C. F. Carter, C. M. Pearson, L. de C. Alves, H. Lange, P. Thansandote, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 4915–4920.

Computational Organic Chemistry

◆ Die Auszeichnung der „Väter“ der QM/MM-Methoden mit dem Nobelpreis 2013 unterstreicht die Erfolge der Multiskalenverfahren zur Untersuchung komplexer, meist biologischer Systeme.^{53,54,55} Allerdings werden dabei in einer Simulation sehr unterschiedliche Methoden – von hochgenauen Ab-initio-Verfahren bis zu nicht-atomistischen Coarse-grained-Kraftfeldern – verwendet. Eine neue Kraftfeldmethode (QMDF), deren Parameter aus einer dispersionskorrigierten DFT-Rechnung (TPSS-D3) ermittelt werden, schlägt Grimme vor.⁵⁶ Ausgehend von einer DFT-optimierten Struktur und der Hessianmatrix, Partialladungen und kovalenten Bindungsordnungen, wird ein Kraftfeld für das Molekül in seiner Gleichgewichtskonformation erstellt. Dieses erlaubt zum Beispiel eine schnelle Konformersuche oder Moleküldynamik, die Simulation expliziter Solvatation und kondensierter Phasen. Durch das anharmonische Bindungspotenzial sind Fragmentierungsreaktionen, jedoch noch keine Rekombinationen, möglich.

Eine neue Strategie zur Untersuchung organischer Reaktionsmechanismen stellen Reiher und Mitarbeiter vor.⁵⁷ Über ein haptisches Eingabegerät werden die quantenchemisch in Echtzeit berechneten, auf ein Atom im Molekül wirkenden Kräfte in die physikalische Welt des Anwenders übertragen. Dieses Force Feedback gibt dem Anwender damit ein Gefühl für das Potenzial, in dem sich das auf dem Bildschirm bewegte Atom befindet.⁵⁸ In dieser Arbeit werden Potenzialflächen mit der semiempirischen DFTB-Methode erkundet und stabile Zwischenstufen und Übergangszustände interaktiv aufgesucht. Stehen bald auch DFT-Methoden zur Verfügung, so wird diese Technik viele mechanistische Studien vereinfachen.

Komplizierter werden Mechanismen allerdings, wenn dynamische Effekte die Produktbildung steuern: In der biosynthetischen Kaskadenreaktion des Pimar-15-en-8-ylkations (44) zum Miltiradien (45) bestimmen diese nach dem ersten Übergangszustand, wie mehrere Bifurkationen selektiv durchlaufen werden (Abbildung 15).⁵⁹ Ein anderes Beispiel ist die Di- π -Methan-Umlagerung des Dibenzobarrelens

im angeregten Triplettzustand, die schneller verläuft, als Übergangszustandstheorie oder das Rice-Ramsperger-Kassel-Marcus-Modell es vorhersagen. DFT-Trajektorien bestätigen die verkürzte Lebensdauer des biradikalischen Intermediats.⁶⁰

Mehrere Arbeiten des vergangenen Jahres belegen erneut, dass Tunneleffekte die Produkte organischer Reaktionen kontrollieren können. Darum verläuft zum Beispiel der (intermolekulare) 1,2-Shift N-heterocyclischer Carbene schneller, als es die klassische Rechnung erwarten lässt.⁶¹ Ein Beispiel der Steuerung des Reaktionsverlaufs durch Tunnelkontrolle ist die Umlagerung des Noradamantyl-Carbens (46), das bei hohen Temperaturen mit niedriger Barriere in einer 1,2-Kohlenstoffverschiebung zum Olefin (47) reagiert, die Barriere der 1,2-H-Verschiebung ist erheblich höher. Bei tiefen Temperaturen von unter 20 K gewinnt die Tunnelkontrolle: Nun sollte die schmalere Barriere der Wasserstoffverschiebung zur bevorzugten Bildung des Vinylderivats (48) führen, dies sogar, wenn die Methylgruppe komplett deuteriert ist.⁶² Das Tunneln schwerer Atome kann relevant sein, wie an der Ringöffnungsreaktion eines Cyclopropens⁶³ und am (exotischen) Beispiel der Umlagerung des hypothetischen Tetrahydryl-Tetraedrans gezeigt worden ist.⁶⁴

Bisher nicht experimentell beobachtet wurden Oxocarbeniumionen als Zwischenstufe der Glykosidspaltung. DFT-Rechnungen (M06-2X) am Glucopyranosil-Triflat (49) unter expliziter Einbeziehung von Lösungsmittelmolekülen zeigen, dass es als solvensgetrenntes Ionenpaar (49)-SSIP existieren kann, allerdings nur im endergonischen Gleichgewicht mit dem kovalent gebundenen Intermediat.⁶⁵

Christian Mück-Lichtenfeld
Universität Münster
cml@uni-muenster.de

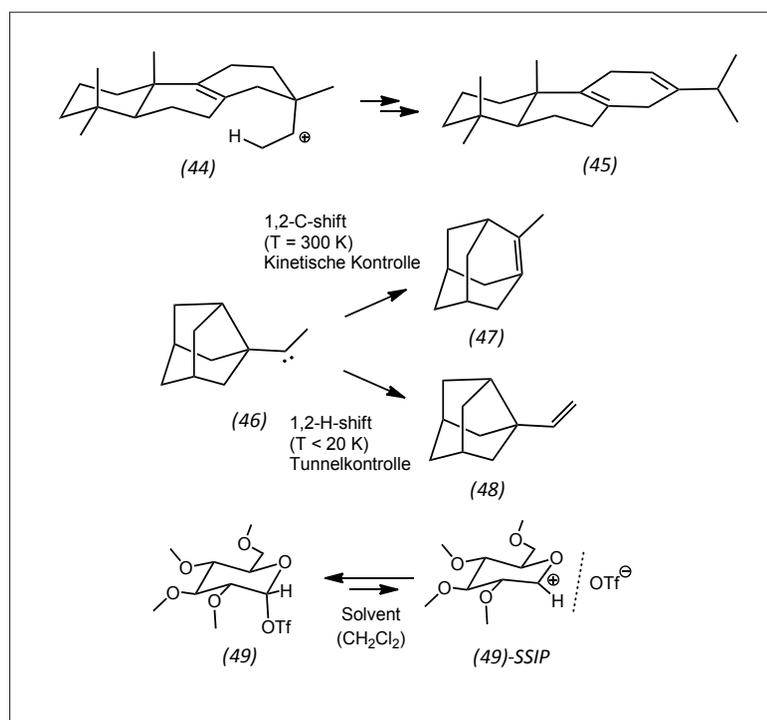


Abb. 15. Quantenchemisch berechnete Reaktionen.

- 53) M. Karplus, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 9992–10005.
- 54) M. Levitt, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 10006–10018.
- 55) A. Warshel, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 10020–10031.
- 56) S. Grimme, *J. Chem. Theory Comput.* 2014, 10, 4497–4514.
- 57) M. P. Haag, A. C. Vaucher, M. Bosson, S. Redon, M. Reiher, *ChemPhysChem* 2014, 15, 3301–3319.
- 58) Demonstrationsvideo unter: www.youtube.com/watch?v=ZfsbHp6fYV0
- 59) Y. J. Hong, D. J. Tantillo, *Nat. Chem.* 2014, 6, 104–111.
- 60) G. Jiménez-Osés, P. Liu, R. A. Matute, K. N. Houk, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 126, 8808–8811.
- 61) S. Karmakar, A. Datta, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 126, 9741–9745.
- 62) S. Kozuch, X. Zhang, D. A. Hrovat, W. Thatcher Borden, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 17274–17277.
- 63) M. Ertelt, D. A. Hrovat, W. Thatcher Borden, W. Sander, *Chem. Eur. J.* 2014, 20, 4713–4720.
- 64) S. Kozuch, *Org. Lett.* 2014, 4102–4105.
- 65) T. Hosoya, T. Takano, P. Kosma, T. Rosenau, *J. Org. Chem.* 2014, 79, 7889–7894.

Heterocyclen

◆ Nicht aus allem Kupfer werden Pfennige gemacht. Im vergangenen Jahr entstanden mit Kupfer, dem unedelsten der Münzmetalle, in ringaufbauenden Ein-Topf-Heterocyclensynthesen einige Goldstücke. So berichteten Ma und Mitarbeiter über eine neuartige Pyrazol-synthese ausgehend von Allen- oder Alkinestern, primären Aminen und Nitrilen im Sinn einer Sequenz aus Michael-Addition, 1,2-Addition und $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ -vermittelter N-N-Bindungsknüpfung (Abbildung 16).⁶⁶⁾

Mit Kohlendioxid als C_1 -Quelle erzielten Schreiner et al. durch Cu^I -katalysierte Carboxylierung von terminalen Alkinen neuartige Dreikomponentensynthesen von 3-Hydroxypyrazolen und Pyrimid-4(3H)-onen (Abbildung 17).⁶⁷⁾

Wang und Mitarbeitern gelang die Dreikomponentensynthese von 3-Aminopyrazolen und 4-Iminopyrimidinen über β -Alkynyl-N-sulfonylketenimin-Zwischenstufen, die

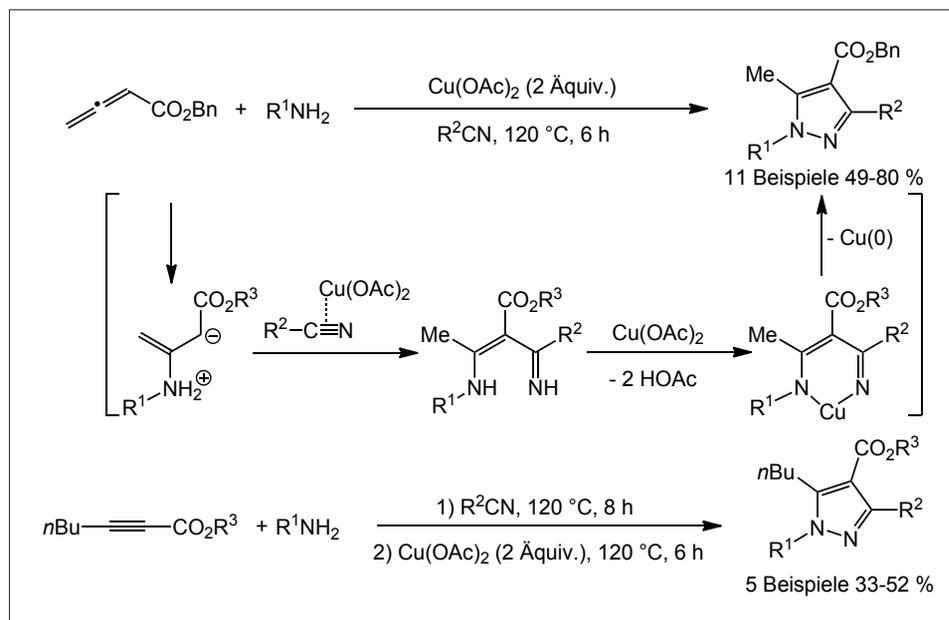


Abb. 16. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ -vermittelte Dreikomponentensynthese von tetrasubstituierten Pyrazolen.

direkt aus Arylsulfonylaziden und Diinen Cu -katalysiert generiert wurden (Abbildung 18, S. 276).⁶⁸⁾

N-Sulfonyltriazole als unmittelbare Vorläufer von Ketenimin-Intermediaten halfen auch bei einer Cu -katalysierten Dominosynthese

von regioisomeren Amino-2-iminopyridinen. Die Regioselektivität ist durch Lösungsmittel und Reaktionstemperatur steuerbar (Abbildung 19, S. 276).⁶⁹⁾

N-Sulfonyltriazolintermediate eröffneten Lee et al. in Cu -Rh-kata-

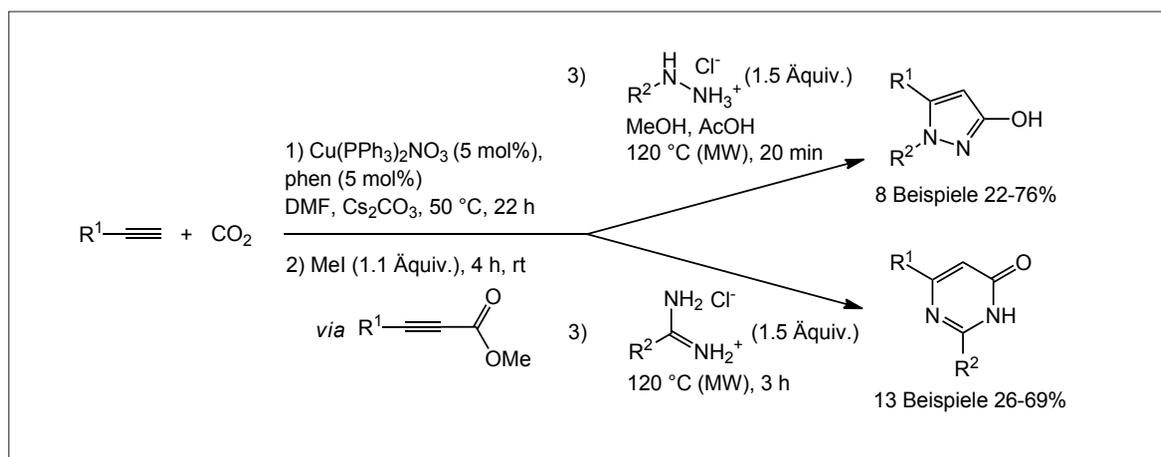


Abb. 17. Konsequente Dreikomponentensynthesen von 3-Hydroxypyrazolen und Pyrimid-4(3H)-onen über Carboxylierungs-Cyclocondensations-Sequenzen.

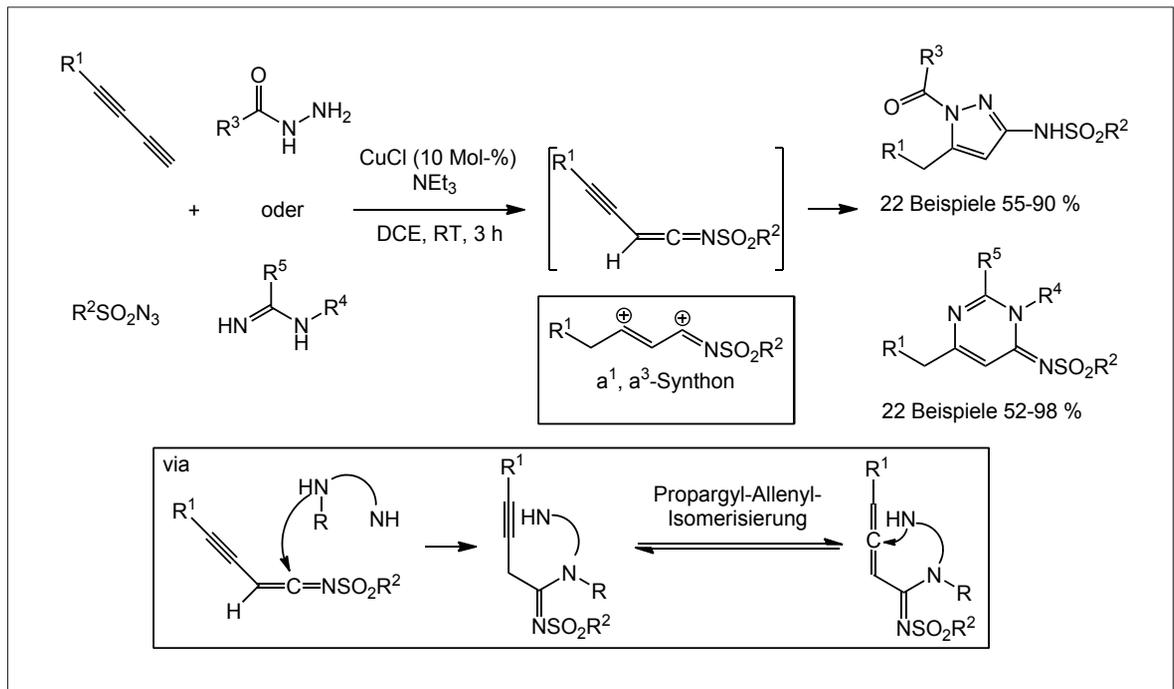


Abb. 18. Dreikomponenten-Domino-Synthese von 3-Aminopyrazolen und 4-iminopyrimidinen über in situ generierte β-Alkynyl-N-sulfonyl-ketenimine.

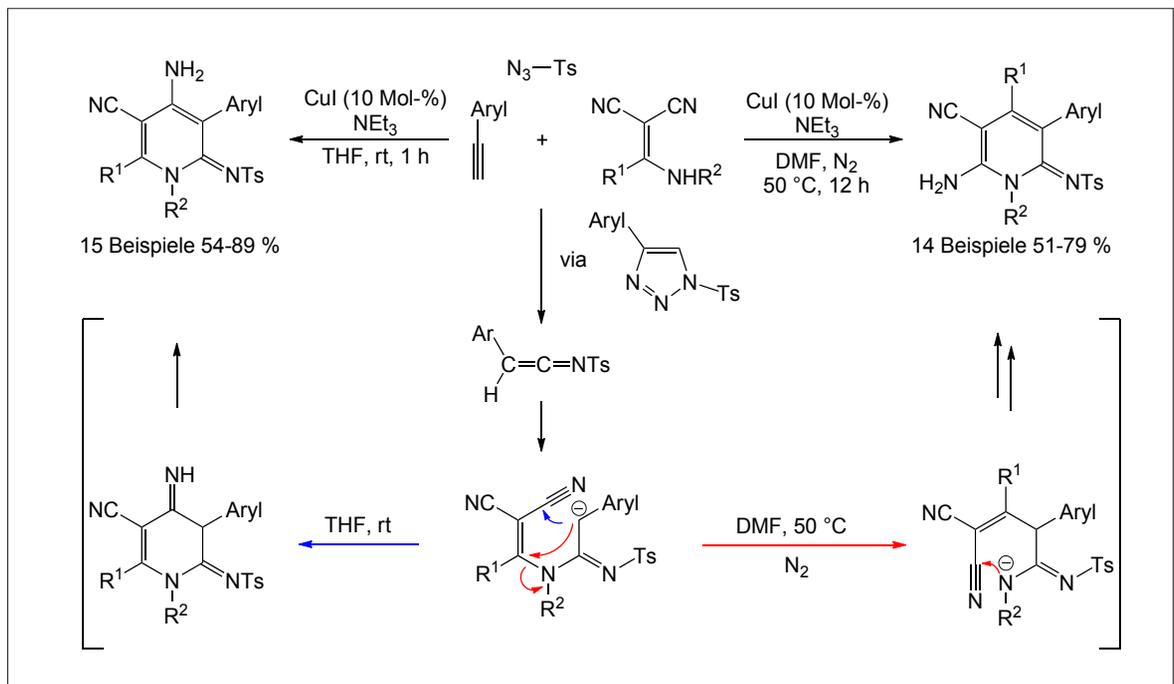


Abb. 19. Regioselektive Cu-katalysierte Dominosynthese regioisomerer Amino-2-iminopyridine.

lysierten Sequenzen über isolierbare Azomethinylide einen Zugang zu 1,4-Diazepinen als Vierkomponentenprozess (Abbildung 20).⁷⁰⁾

Mit einer Cu^I-katalysierten Castro-Alkinylierung als Schlüsselschritt stellten Gers et al. eine effiziente Synthese von stark lumineszierenden 3-Ethynylchinoxalinen im konsekutiven Vierkomponentenverfahren in strikter äquimola-

rer Stöchiometrie aller vier Komponenten vor (Abbildung 21).⁷¹⁾

Charlotte F. Gers, Thomas J. J. Müller
Universität Düsseldorf
ThomasJ.J.Mueller@uni-duesseldorf.de

66) B. Chen, C. Zhu, Y. Tang, S. Ma, Chem. Commun. 2014, 50, 7677–7679.

67) E. Schreiner, S. Braun, C. Kwasnitschka, W. Frank, T. J. J. Müller, Adv. Synth. Catal. 2014, 356, 3135–3147.

68) Y. Xing, B. Cheng, J. Wang, P. Lu, Y. Wang, Org. Lett. 2014, 16, 4814–4817.

69) F. Zhou, X. Liu, N. Zhang, Y. Liang, R. Zhang, X. Xin, D. Dong, Org. Lett. 2013, 15, 5786–5789.

70) D. J. Lee, H. S. Han, J. Shin, E. J. Yoo, J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 11606–11609.

71) C. F. Gers, J. Nordmann, C. Kumru, W. Frank, T. J. J. Müller, J. Org. Chem. 2014, 79, 3296–3310.

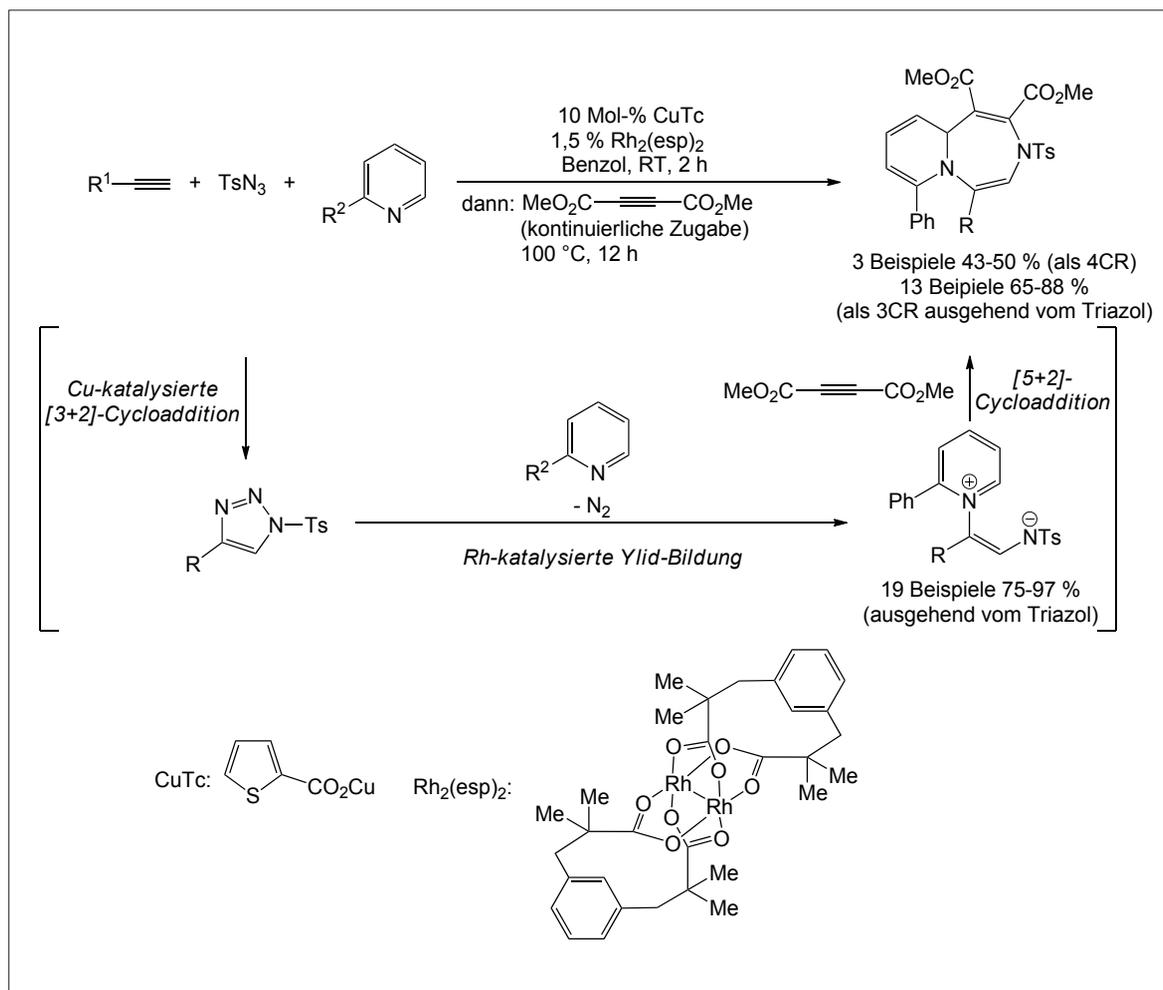


Abb. 20. Cu-Rh-katalysierte konsekutive Vierkomponentensynthese von 1,4-Diazepinen.

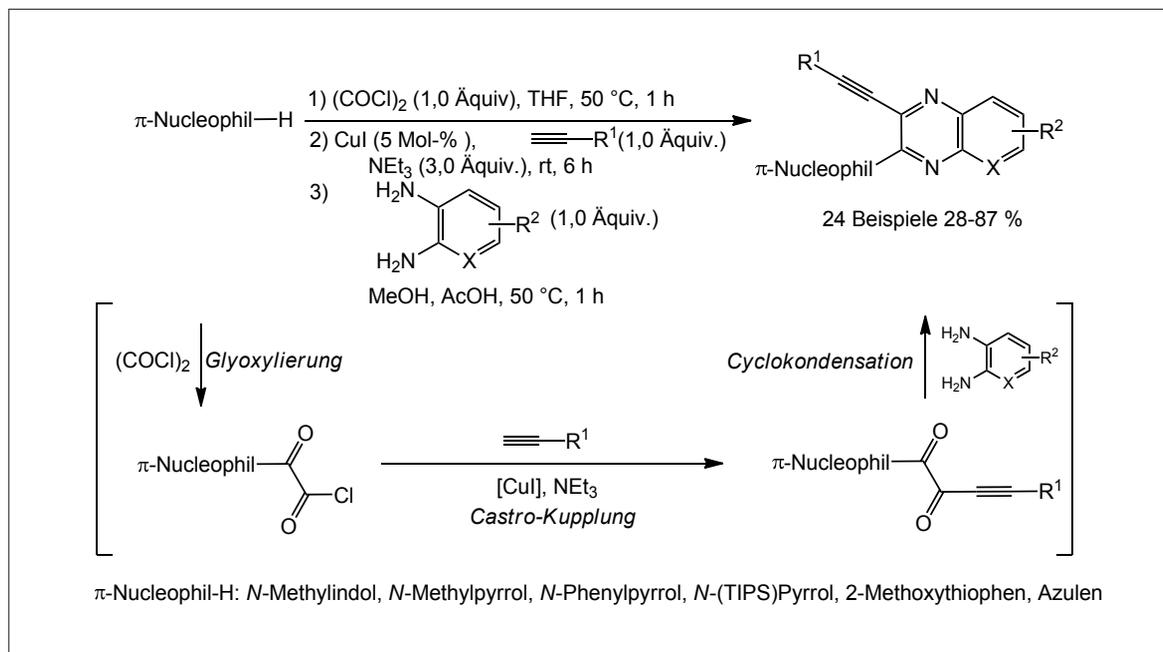


Abb. 21. Glyoxylierungs-Alkynylierungs-Cyclocondensations-Eintopfsynthese von 3-Ethynylchinoxalinen.

Naturstoffe

◆ Eine reiche Quelle biologisch aktiver Verbindungen bleibt weiterhin das Meer. Herausragende Arbeiten fassen zunehmend die Isolierung, Strukturaufklärung, Totalsynthese und Bestimmung der biologischen Aktivität in einem Werk zusammen. In Kooperation von Hochschule und Industrie isolierte man in Spanien aus dem vor Madagaskar gesammelten Meereschwamm *Ecionemia acervus* die Stellatolide, unter denen sich das Cyclodepsipeptid Stellatolid A (50)

als zytotoxisch im nanomolaren Bereich erwies (Abbildung 22).⁷²⁾

Die Strukturaufklärung erfolgte durch Totalsynthese an der Festphase. Serinichinon (51) aus dem marinen Bakterium der Gattung *Serinicoccus* ist ein Naturstoff, der auch den Materialwissenschaften entsprungen sein könnte, und dort auch bereits tatsächlich synthetisiert wurde.⁷³⁾ Es gelang, die Aufnahme der besonders gegen Melanomzellen aktiven Verbindung in das endoplasmatische Retikulum zu zeigen und das Protein Dermcidin als Target von Serinichinon zu

identifizieren, resultierend in Apoptose.

Das 20-gliedrige Polyen-Makrolactam 8-Desoxyheronamid C (52) wurde aus einem marinen Actinomyceten durch bioassaygeleitete Fraktionierung erhalten.⁷⁴⁾ Grund für dessen Wirkung gegen genetisch modifizierte Hefezellen ist der Angriff auf die Zellmembran. Durch Plasmon-Resonanz-Experimente wurden gesättigte Fettsäuren als bevorzugte Bindungspartner identifiziert.

Forazolin A (53) ist ein neuartiges antifungales Polyketid aus dem marinen Bakterium *Actinomadura sp.*, welches mit einem Metabolomics-basierten Ansatz gefunden wurde.⁷⁵⁾ Der Naturstoff zeigt antifungale In-vivo-Aktivität gegen *Candida albicans*. Zur Strukturaufklärung wurden erstmals bei einem Naturstoff uniform ¹³C-markierte Glucose und ¹⁵NH₄Cl verfüttert, was die Aufnahme von ¹³C-¹³C-gCOSY- und ¹³C-¹⁵N-HMQC-Spektren erlaubte.

Von Vorteil sind Kristalle. Der Rotalgen-Endophyt *Paeclimomyces variotii* produziert das neuartige, antifungale Alkaloid Varioxepin A (54), dessen Strukturaufklärung aufgrund des geringen Protonengehalts auf eine Röntgenstrukturanalyse angewiesen war.⁷⁶⁾ Die Isopreneinheit des „Oxa-Käfigs“ weist keine C-C-Bindung zum Gerüst auf. Das ebenfalls kristallisierte, dodekazyklische Logeracemin A (55) aus *Daphniphyllum longeracemosum* ist das erste Dimer unter den Daphniphyllum-Alkaloiden.⁷⁷⁾

Erstmals nach 25 Jahren fand man einen neuen Typ Luciferin (siehe auch den Farbstoffe-Beitrag dieser Trendberichte), und zwar im blau leuchtenden Erdwurm *Fridericia heliota* mit dem Emissionsmaximum bei 478 nm. Es standen nur 5 µg Material zur Verfügung, isoliert aus 90 g dieses Oligochaeten. Zur Strukturaufklärung waren deshalb mehrere Vorschläge zu synthetisieren.⁶⁾

Thomas Lindel

Technische Universität Braunschweig

Th.Lindel@tu-bs.de

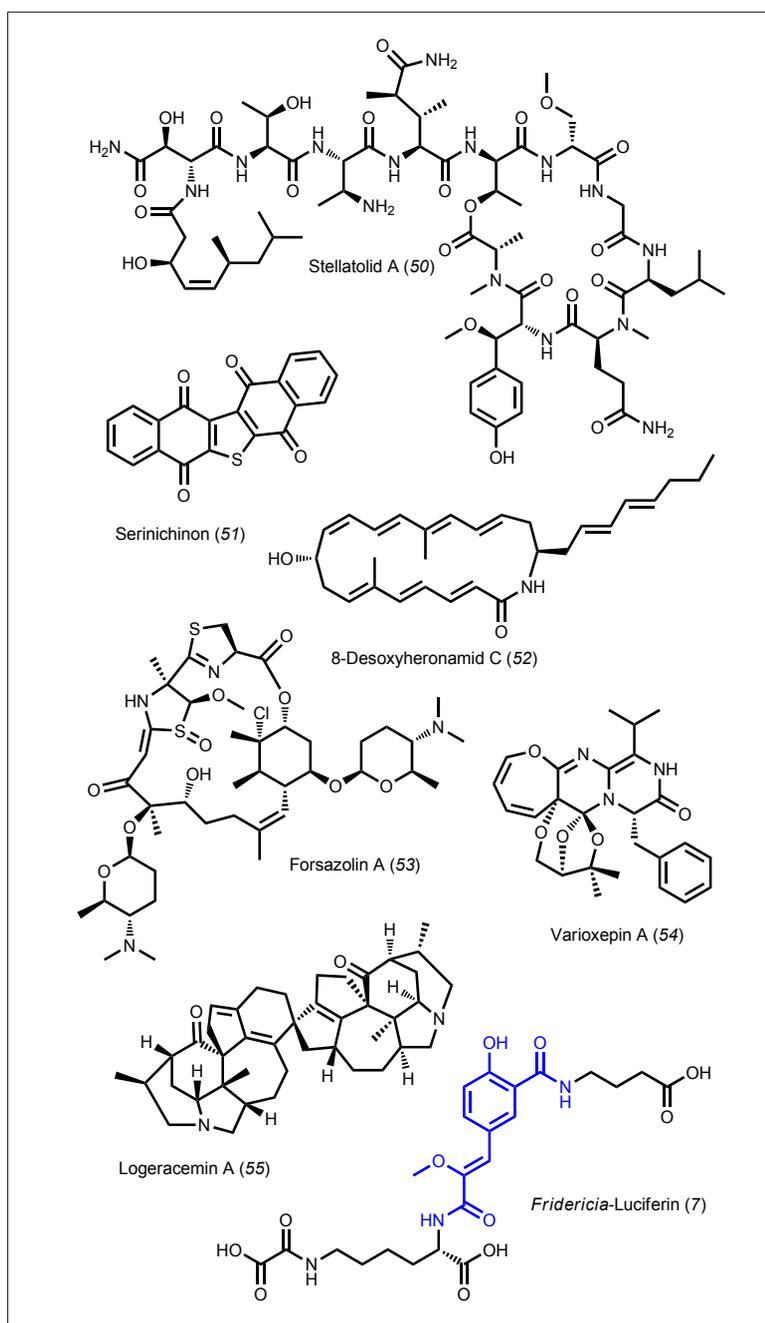


Abb. 22. Im Jahr 2014 im Fokus stehende Naturstoffe.

- 72) M. J. Martín, R. Rodríguez-Acebes, Y. García-Ramos, V. Martínez, C. Murcia, I. Digón, I. Marco, M. Pelay-Gimeno, R. Fernández, F. Reyes, A. M. Francesch, S. Munt, J. Tulla-Puche, F. Albericio, C. Cuevas, *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 6754–6762.
- 73) L. Trzoss, T. Fukuda, L. V. Costa-Lotujo, P. Jimenez, J. J. La Clair, W. Fenical, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014, 111, 14687–14692.
- 74) R. Sugiyama, S. Nishimura, N. Matsumori, Y. Tsunematsu, A. Hattori, H. Kakeya, *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 5209–5212.
- 75) T. P. Wyche, J. S. Piotrowski, Y. Hou, D. Braun, R. Deshpande, S. McIlwain, I. M. Ong, C. L. Myers, I. A. Guzei, W. M. Westler, D. R. Andes, T. S. Bugni, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 11583–11586.
- 76) P. Zhang, A. Mándi, X.-M. Li, F.-Y. Du, J.-N. Wang, X. Li, T. Kurtán, B.-G. Wang, *Org. Lett.* 2014, 16, 4834–4837.
- 77) J.-B. Xu, H. Zhang, L.-S. Gan, Y.-S. Han, M. A. Wainberg, J.-M. Yue, *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 7631–7633.

Naturstofftotal Synthese

◆ Alkaloide sind nicht nur aufgrund ihrer strukturellen Komplexität, sondern auch durch ihre oftmals herausragenden biologischen Aktivitäten reizvolle Zielmoleküle für Totalsynthesen. Die Arbeitsgruppe Weinreb beschrieb im vergangenen Jahr einen Weg zur Totalsynthese des tetracyclischen Alkaloids Myrioneurinol (56),⁷⁸⁾ das gegen Malariaerreger wirkt. Ausgehend von Valerolactam gelang die Synthese in 23 Stufen. Schlüsselschritte waren eine hochdiastereoselektive TiCl_4 -vermittelte Michael-Addition eines Amidinols mit einem Acrylsäureester zur Bildung des B-Rings (57) sowie eine Aza-Sakurai-Reaktion zum Aufbau des C-Ringes (58) (Abbildung 23 oben).

Amat und Mitarbeiter fanden einen Zugang zur Gruppe der pentacyclischen Madangamine und realisierten erstmals die Totalsynthese eines Vertreters dieser Familie in Form des (+)Madangamin D (59) (Abbildung 23 unten).⁷⁹⁾ Ausgangspunkt der auxiliarkontrollierten Synthese war die dynamische, kinetische Racematspaltung des Oxoesters (60) mit (R)-Phenylglycinol zum bicyclischen Lactam (61). Durch eine Ringschlussmetathese von (62) wurde der C-Ring aufgebaut, an den durch Epoxid-Aminolyse der A-Ring des Alkaloids geschlossen wurde. Die folgende Ringschlussmetathese und Hydrierung des erzeugten Olefins lieferte den 14-gliedrigen D-Ring. Über eine Makrolactamisierung entstand schließlich der E-Ring, und darauf folgend (+)-Madangamin D (59). →

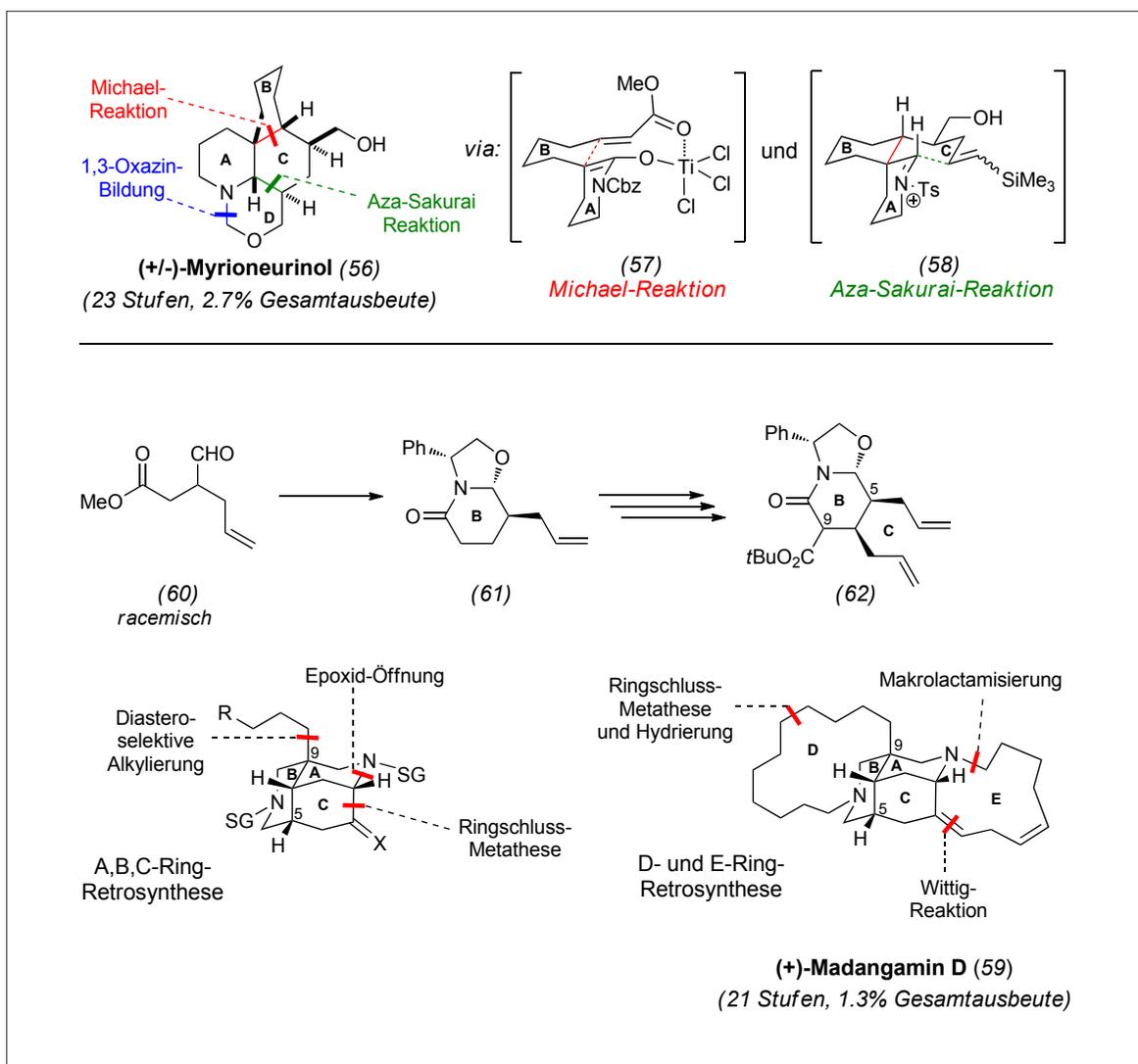


Abb. 23. Retrosynthese von (+/-)-Myrioneurinol und (+)-Madangamin D.

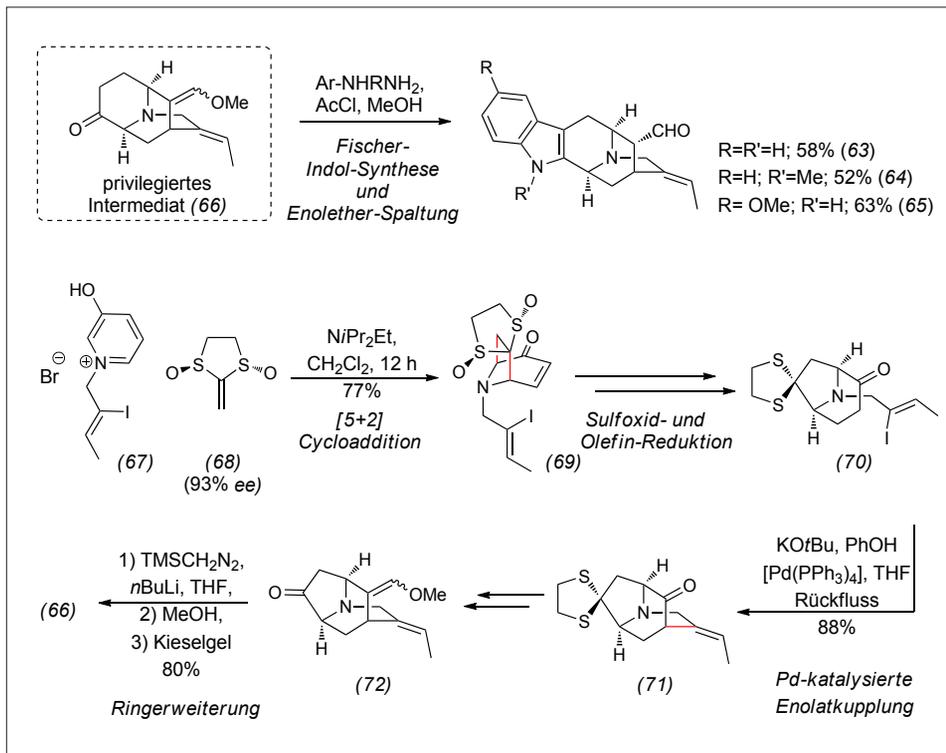


Abb. 24. Totalsynthese der Sarpagin-Alkaloide (63) bis (65) nach Gaich et al.

Eine elegante alternative Alkaloidsynthese entwickelte die Arbeitsgruppe Gaich. Sie ermöglicht einen enantioselektiven, divergenten und schutzgruppenfreien Zugang zu den pentacyclischen Sarpagin-Alkaloiden (+)-Velloosimin (63), (+)-N-Methylvellosimin (64) und

(+)-10-Methoxyvellosimin (65) in zwölf Stufen (Abbildung 24, oben).⁸⁰⁾ Zentraler Baustein ist das Intermediat (66) (zwölf Stufen, 9,4% Gesamtausbeute), aus dem in einer Fischer-Indol-Synthese die genannten Vellosimin-Derivate in einem Schritt in guten Ausbeuten zugänglich sind.

Schlüsselschritte zur Synthese von (66) sind die [5+2]-Cycloaddition zwischen Oxidopyridinium-Ion (67) und Aggarwals chiraalem Keten-Äquivalent (68)⁸¹⁾ zu Zwischenstufe (69), eine intramolekulare palladiumkatalysierte Enolatkupplung von (70) zu (71), sowie die regioselektive Ringerweiterung des Ketons (72) (Abbildung 24 unten).

Dennis Worgull, Jörg Pietruszka
Universität Düsseldorf
d.worgull@fz-juelich.de

78) A. J. Nocket, S. M. Weinreb, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 14162–14165.

79) R. Ballette, M. Pérez, S. Proto, M. Amat, J. Bosch, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 6202–6205.

80) S. Krüger, T. Gaich, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 315–317.

81) V. K. Aggarwal, J. Drabowicz, R. S. Grainger, Z. Guletkin, M. Lightowler, P. L. Spargo, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 4962–4963.

Organokatalyse

◆ Mit Domino-Reaktionen lassen sich komplexe Strukturen effizient aufbauen, indem sequenziell reaktive Intermediate erzeugt werden. Die dienaminvermittelte organokatalytische Mehrkomponentenreaktionskaskade bietet einen stereoselektiven Zugang zu Benzoxazocinen (73) (Abbildung 25).⁸²⁾ Zunächst wird das Imin (74) aus dem Salicylaldehyd (75) und dem Anilinderivat (76) vorgebildet und anschließend der Aminkatalysator (77) (20 Mol-%) mit dem Crotonaldehydderivat (78) zugegeben (Abbildung 25). Das transient gebildete Dienamin (79) addiert in einem Mannich-artigen Reaktionsschritt an das Imin (74) unter Bildung des Tetrahydropyridinderivats (80). Nach Eliminierung des Katalysators (77) und intramolekularer Oxa-Michael-Addition von (81) bildet sich das verbrückte Benzoxazocinderivat (73). Die Reaktionskaskade verläuft mit guten bis sehr guten Ausbeuten und sehr guten Enantiomerenüberschüssen.

Enantiomerenreine atropisomere 1,1'-Bisnaphthyl-derivate sind wichtige Strukturelemente für chirale Katalysatoren. Allerdings basieren die meisten Synthesestrategien auf der racemischen Herstellung und anschließender Trennung der Enantiomere. Zur enantioselektiven Darstellung von 2-Formyl-1,1'-binaphthyl-derivaten (82) diente die aminkatalysierte Aldolkondensation (Abbildung 26).⁸³⁾ Dazu wurde das Benzophenonderivat (83) durch Kondensation mit dem sekundären Amin (84) als Katalysator (5 Mol-%) zum Dienamin (85) umgesetzt. Anschließend Kondensation und Hydrolyse des Iminiumsalzes liefert das atropisomere 1,1'-Binaphthyl-derivat (82) in hohen Ausbeuten mit exzellenten Enantioselektivitäten.

Breite Anwendung fand die konjugate Umpolung von α,β -ungesättigten Aldehyden zur Synthese von Spirooxindolen (86). Dazu wurden Isatinderivate (87) mit β,β -disubstituierten Enalen (88) unter Zu-

GDCh-Kurs

Physik und Technologie der Photovoltaik (804/15)

19. - 20. November 2015, Freiburg
Leitung: Prof. Dr. Gerhard Willeke

Highlights:

- Physik und Technologie der organischen und anorganischen PV
- Die Wertschöpfungskette der Silizium-Photovoltaik
- Besuch eines industriellen Forschungslabors
- Historische Entwicklung und Perspektiven der PV

Anmeldung/Information:

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

hilfenahme nukleophiler, von Triazolium abgeleiteter Carbene (89) umgesetzt (Abbildung 27a).⁸⁴ Nach konjugater Umpolung und Bildung des Breslow-Intermediats (90) erfolgt der nukleophile Angriff des c^3 -Donors an das Isatin (91). Eine anwesende Carbonsäure steigert bemerkenswerterweise die Diastereoselektivität der Reaktion; sie wird durch die Bildung des ternären Wasserstoffbrückenaggregats zurückgeführt (Abbildung 27a). Die Reaktion funktionierte ebenfalls mit dem chiralen Triazoliumsalz (91) als Katalysator ausgehend von (92) und (93) und lieferte das Spirooxindolon (94) in sehr guten Ausbeuten, hoher Diastereoselektivität und exzellerter Enantioselektivität (Abbildung 27b).

Die enantioselective Synthese von Helicenstrukturen ist besonders herausfordernd, da die stereochemische Information über einen weitreichenden Raum vermittelt werden muss. Phosphorsäureesterderivate haben sich durch Modifikationsvielfalt und Aktivität in der Fischer-Indol-Synthese bewiesen, sodass erstmals die organokatalytische asymmetrische Synthese von Helicenen gelang. Die Kondensation des Hydrazinderivats (95) mit dem 3,4-dihydrobenzo[*c*]phenanthren-2(1*H*)-onderivat (96) erzeugt zunächst das Hydrazon-Tautomere (97). Dies kann nun für eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung analog der Fischer-Indolizidierung durch die Brønsted-Säure (98) aktiviert werden (Abbildung 28, S. 282).⁸⁵ Die Pyrensubstituenten am Phosphorsäureestergerüst bilden eine geeignete Kavität für π - π -Wechselwirkungen und gewährleisten die enantioselective Synthese der Helicene (99) (52 – 92% ee). Die Inversionsbarriere für ein Derivat ($R^1 = 3,5\text{-Me}_2$, $R^2 = \text{H}$) wurde zu 35,7 kcal·mol⁻¹ bei 188 °C bestimmt.

Über metallfreie Hydrierung durch frustrierte Lewis-Paare wurde bereits bei vielen Stoffklassen berichtet, Ketone waren jedoch bisher höchst problematisch. Grund dafür ist die (vermeintliche) irre-

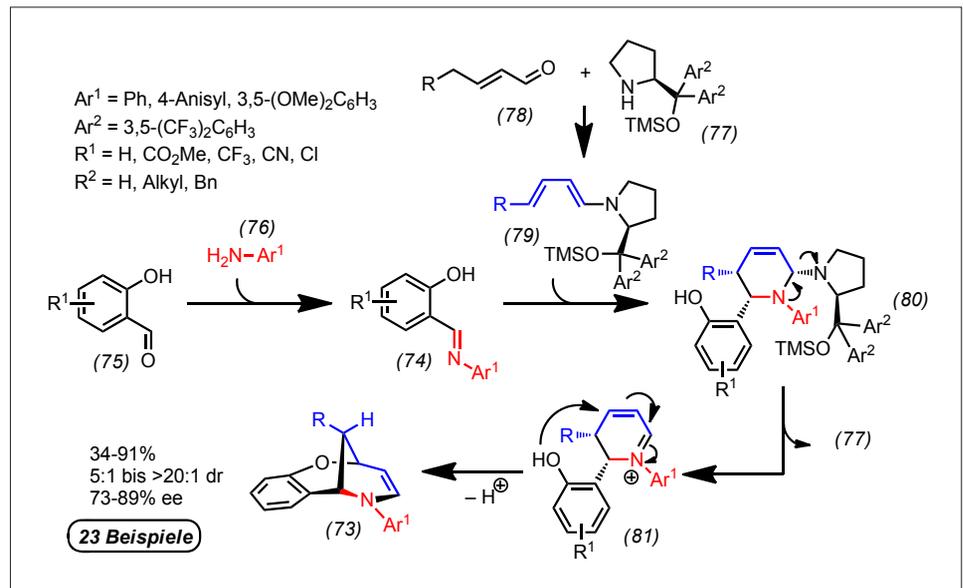


Abb. 25. Dienamin-vermittelte organokatalytische Mehrkomponenten-Reaktionskaskade.⁸³⁾

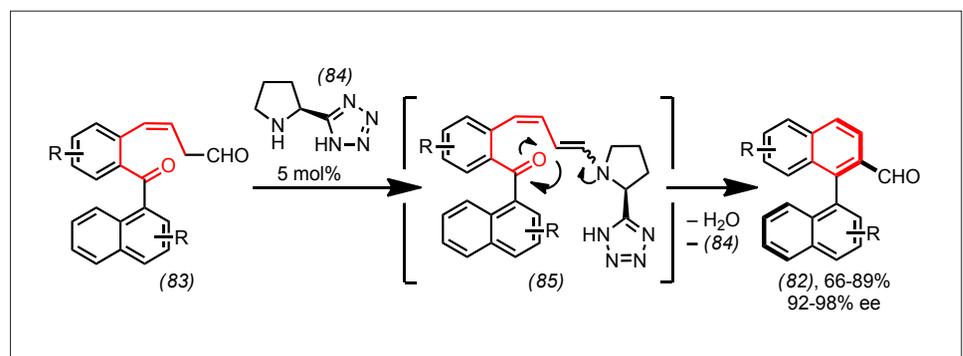


Abb. 26. Atropselective asymmetrische Aldolkondensation.⁸⁴⁾

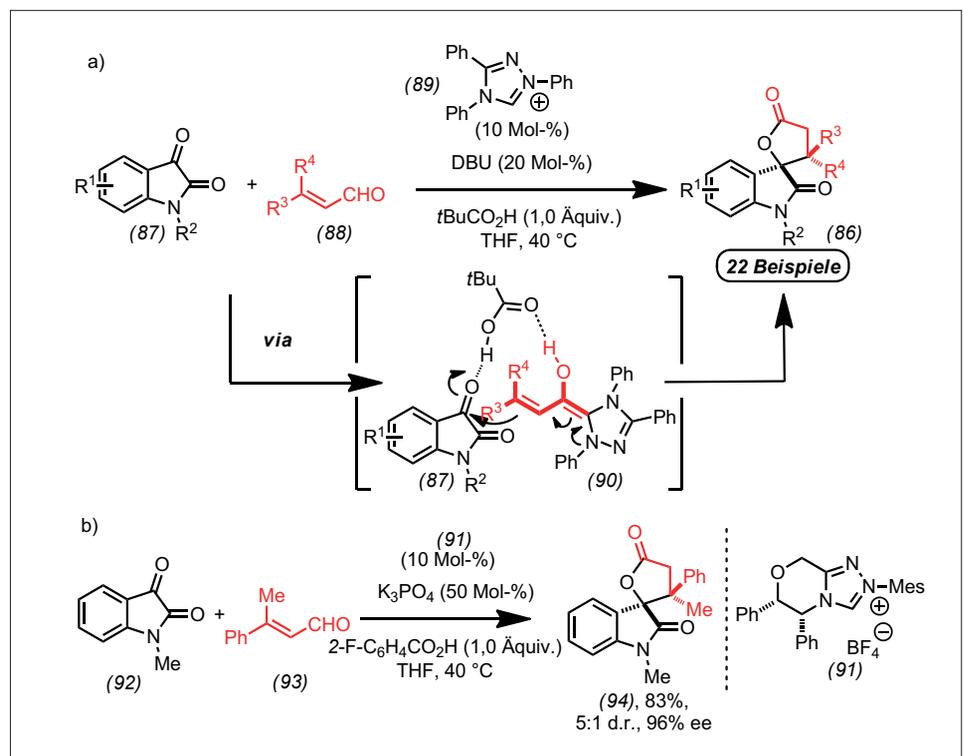
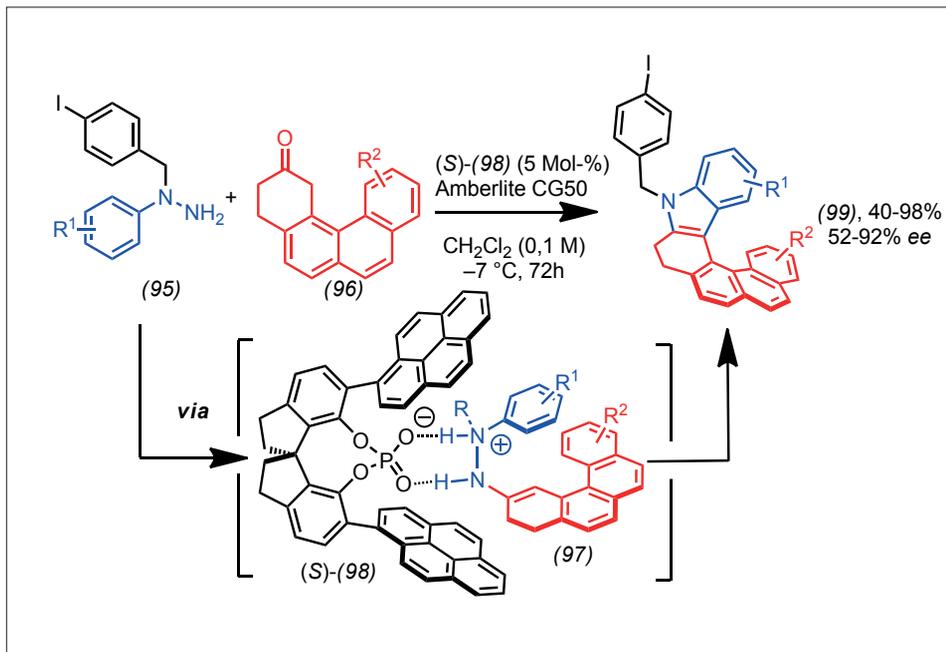
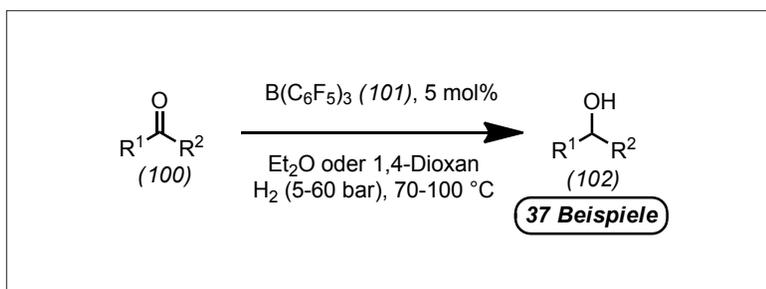


Abb. 27. a) Konjugate Umpolung mit β,β -disubstituierten Enalen; b) enantioselective Synthese von Spirooxindolon (94).⁸⁵⁾

Abb. 28. Enantioselective Helicensynthese durch [3,3]-sigmatrope Umlagerung.⁸⁶⁾Abb. 29. Frustrierte Lewis-Paar-katalysierte Hydrierung von Ketonen.^{86,87)}

versible Inhibierung der Lewis-Säure durch starke Donoren. Dieses Problem ließ sich nun mit speziellen Lewis-Basen umgehen (Abbildung 29).^{86,87)} Zwei Gruppen berichteten zeitgleich über die Hydrierung von aromatischen und aliphatischen Ketonen (100) durch eine Kombination von $B(C_6F_5)_3$ (101) und Ethern (Diethylether und 1,4-Dioxan). Die Reduktion vieler Ketone zu den sekundären Alkoholen (102) gelingt unter relativ milden Bedingungen von 5 – 60 bar und 70 – 100 °C.

Jan Paradies
Universität Paderborn
Jan.Paradies@uni-paderborn.de

- 82) L. K. Ransborg, M. Overgaard, J. Hejmanowska, S. Barfüsser, K. A. Jørgensen, *L. Albrecht Org. Lett.* 2014, 16, 4182–4185.
83) A. Link, C. Sparr, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 5458–5461.
84) J.-L. Li, B. Sahoo, C.-G. Daniliuc, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 10515–10519.
85) L. Kötzner, M. J. Webber, A. Martínez, C. De Fusco, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 5202–5205.
86) D. J. Scott, M. J. Fuchter, A. E. Ashley *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 15813–15816.
87) T. Mahdi, D. W. Stephan *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 15809–15812.

Photochemie

◆ Die Photochemie wird zunehmend chiral, und es gab im Jahr 2014 zahlreiche Arbeiten, die neue enantioselective, katalytische Photoreaktionen beschrieben. Dazu gehören unter anderem die ersten enantioselectiven intermolekularen

[2+2]-Photocycloadditionen zu Cyclobutanen des Typs (103) durch duale Metallkatalyse⁸⁸⁾ oder des Typs (104) durch Sensibilisierung.⁸⁹⁾ Zu diesem Thema zählen auch neue chirale Katalysatoren wie der Thioharnstoff (105), der die enantioselective intramolekulare

[2+2]-Photocycloaddition von Cumarinen beschleunigt,⁹⁰⁾ oder das Thioxanthon (106), das eine enantioselective [2+2]-Photocycloaddition von Chinolonen mit sichtbarem Licht ermöglicht (Abbildung 30).⁹¹⁾

Die Gruppe um König fand, dass man die Energie von zwei Photonen additiv für die Spaltung von sonst sehr stabilen Aryl-Chlor-Bindungen nutzen kann.⁹²⁾ Als Photokatalysator diente hierfür ein Perylenfarbstoff, dessen photoreduzierte Form ein zweites Photon absorbiert und so einen stark reduzierenden angeregten Zustand erreicht.

Übergangsmetallkatalysatoren wurden als Sensibilisatoren für die Abspaltung von Stickstoff aus Vinylaziden⁹³⁾ und von Kohlendioxid aus Dioxazolonen⁹⁴⁾ beschrieben,

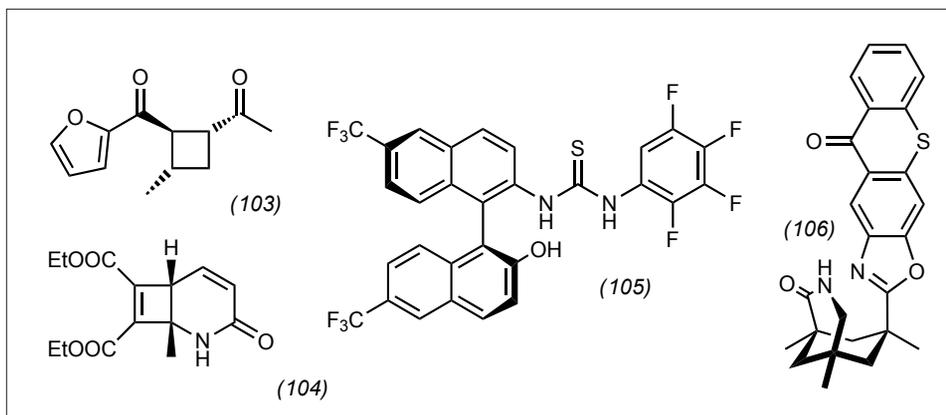


Abb. 30. Produkte und Katalysatoren enantioselectiver [2+2]-Photocycloadditionsreaktionen.

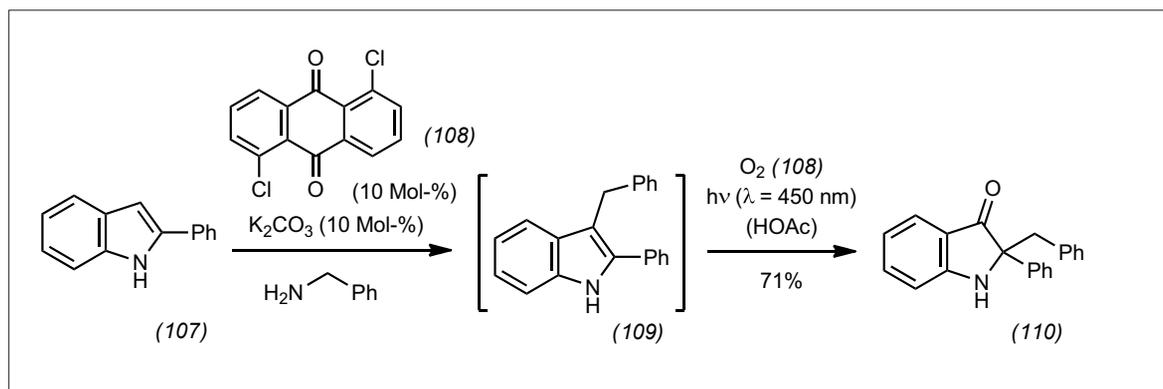
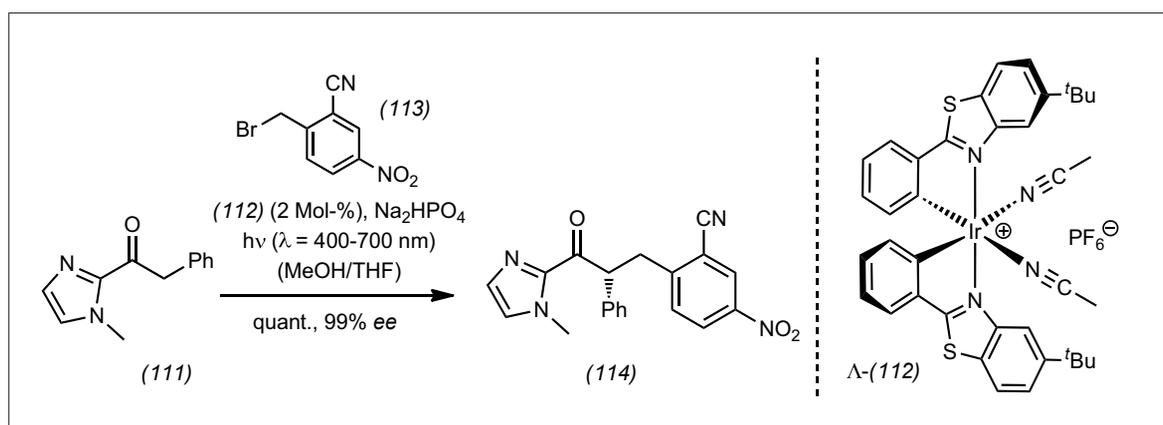


Abb. 31. Oxidative Umwandlung von Indolen in 2,2-disubstituierte Indolinone.

Abb. 32. Enantioselektive α -Alkylierung von 2-Acylimidazolen unter Iridiumkatalyse.

so dass lichtinduzierte Nitrenreaktionen möglich wurden.

Die Chemie der Heterocyclen wurde durch neue photochemische Methoden zur Herstellung von Indolen⁹⁵ und Pyrrolen⁹⁶ bereichert. Aus Sicht der Totalsynthese verdienen neuartige Fragmentierungsreaktionen von Indolalkaloiden⁹⁷ ebenso Erwähnung wie die in Abbildung 31 gezeigte Umwandlung von Indolen in 2,2-disubstituierte Indolinone, z.B. (107) \rightarrow (110).⁹⁸ Hierbei kommt dem Anthrachinon (108) doppelte Bedeutung zu, denn es katalysiert im ersten Schritt die thermische C3-Alkylierung zu (109) und im zweiten Schritt die photochemische Oxidations-Umlagerungssequenz.

Dass die Photoredoxkatalyse nicht nur im Sinn einer dualen Katalyse, also mit einem achiralen Photokatalysator und einem chiralen zweiten Katalysator, sondern auch mit einem einzigen chiralen Metallkomplex funktioniert, haben Meggers und Mitarbeiter anhand der Alkylierung von 2-Acylimid-

azolonen wie (111) demonstriert (Abbildung 32).⁹⁹ Hierzu wurde der Iridiumkomplex (112) in enantiomerenreiner Form eingesetzt und lieferte mit Benzylbromidsubstrat (113) hohe Ausbeuten und Enantioselektivitäten für die Alkylierungsprodukte des Typs (114). Der Mechanismus der Reaktion wird im folgenden Kapitel besprochen.

Thorsten Bach

Technische Universität München

Thorsten.Bach@ch.tum.de

- 88) J. Du, K. L. Skubi, D. M. Schultz, T. P. Yoon, *Science* 2014, 344, 392–396.
 89) M. M. Maturi, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 7661–7664.
 90) N. Vallavoju, S. Selvakumar, S. Jokusch, M. P. Sibi, J. Sivaguru, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 5604–5608.
 91) R. Alonso, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 4368–4371.
 92) I. Ghosh, T. Ghosh, J. I. Bardagi, B. König, *Science* 2014, 346, 725–728.
 93) E. P. Farney, T. P. Yoon, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 793–797.
 94) V. Bizet, L. Buglioni, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 5639–5642.
 95) J. Xuan, X.-D. Xia, T.-T. Zeng, Z.-J. Feng, J.-R. Chen, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 5653–5656.

- 96) J. Zoller, D. C. Fabry, M. A. Ronge, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 13264–13268.
 97) J. W. Beatty, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 10270–10273.
 98) S. Lerch, L.-N. Unkel, M. Brasholz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 6558–6562.
 99) H. Huo, X. Shen, C. Wang, L. Zhang, P. Röse, L.-A. Chen, K. Harms, M. Marsch, G. Hilt, E. Meggers, *Nature* 2014, 515, 100–103.

GDCh-Kurs
 Grundlagen der Organischen Chemie
 für Mitarbeiter aus Produktion
 und Technik (949/15)

21. - 24. April 2015, Bad Dürkheim
 Leitung: OstR Rüdiger Hocker

Highlights:
 Aliphatische Chemie
 Aromatische Chemie
 Arbeitssicherheit, Umweltschutz
 Eindrucksvolle Experimente

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

Metallkatalyse in der Synthese

◆ Aufbauend auf seinen früheren Arbeiten zu stereogenen Metallzentren entwickelte Meggers eine neue enantioselektive Katalyse, bei der ein Chiral-at-metal-Iridium-Komplex zum Einsatz kommt (siehe vorhergehendes Kapitel).⁹⁹⁾ Die Reaktion kombiniert geschickt Photoredox- mit asymmetrischer Katalyse. Im Zentrum steht ein enantiomerenreiner Iridiumkomplex Λ -(112), der eine duale Funktion in der enantioselektiven α -Benzylierung von (111) mit elektronenarmen Benzylbromiden (113) erfüllt (Abbildungen 32 und 33). Zum einen katalysiert Λ -(112) als Photoredoxkatalysator die lichtinduzierte Erzeugung von Benzylra-

dikalen aus den entsprechenden Benzylbromiden (113), zum anderen komplexiert Λ -(112) die Enolform des Substrats (111) unter Bildung des Katalyse-Schlüsselintermediats Λ -(115), das zudem über Kristallstrukturanalyse vollständig charakterisiert werden konnte. In Λ -(115) wird die prochirale Unterseite des Enolats durch die entsprechende *tert*-Butylgruppe des Liganden vollkommen abgeschirmt, wodurch der Angriff des Benzylradikals von der Oberseite her stattfinden muss. Entsprechend entstehen außergewöhnlich große Enantiomerenüberschüsse von 90 bis 99% ee.

Auf dem immer noch an Bedeutung gewinnenden Feld der Entwicklung neuer palladiumkataly-

sierter C-H-Funktionalisierungen hat Yu eine ligandenkontrollierte Arylierung von Alkylgruppen zur Synthese nichtnatürlicher Aminosäuren entwickelt.¹⁰⁰⁾ Seine Gruppe demonstrierte, dass selektive Palladium-katalysierte C-H-Arylierungen mit passenden Liganden zueinander komplementär realisierbar sind. So funktioniert mit 2-Picolin (116) als Ligand die hochselektive Pd-katalysierte Monoarylierung von entsprechenden Alaninamiden (117) mit perfluorierter Anilineinheit als dirigierender Gruppe unter Verwendung von Aryliodiden als Kupplungspartner; die gewünschten Monoarylierungsprodukte (118) entstehen in 72–92% isolierter Ausbeute (Abbildung 34). Wenn überhaupt, so werden die unerwünschten diarylierten Produkte lediglich als geringe Unterschusskomponenten erzeugt. Wechselt man für eine nachfolgende zweite Arylierung zum substituierten Chinolin (119) als Liganden, so gelingt, diesmal mit den Verbindungen (118) als Ausgangsstoffen, wiederum eine selektive Funktionalisierung mit Aryliodiden zu den Diarylalaninen (120). Diese bilden sich mit nahezu vollständiger Diastereoselektivität.

Im Einklang mit den geschilderten ligandenabhängigen Selektivitäten sind die beiden individuellen Arylierungsreaktionen auch in sequenzieller Weise als Eintopfreaktion durchführbar. Dabei werden die beiden benötigten Palladiumkatalysatoren nacheinander erzeugt und die Endprodukte (119) bilden sich in 59–68% Ausbeute bei einem Diastereomerenverhältnis von 16–20 zu 1.

Die Autoren fassen diese Reaktion als Pd^{0/II}-Katalyse auf. Im Einklang mit diesem Postulat gelang die Isolierung und Charakterisierung zweier Palladium(II)-Komplexe (121) und (122), die als Intermediate der jeweiligen Arylierungsreaktionen (117) nach (118) und (118) nach (120) verstanden werden können. Kontrolleexperimente mit (121) und (122) als Katalysatoren zeigen Ergebnisse, die

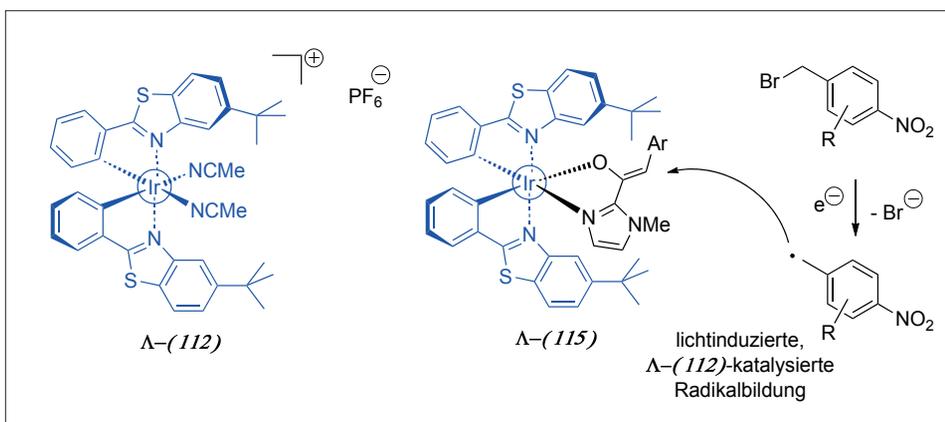


Abb. 33. Mechanismus der enantioselektiven α -Alkylierung von 2-Acylimidazolen.

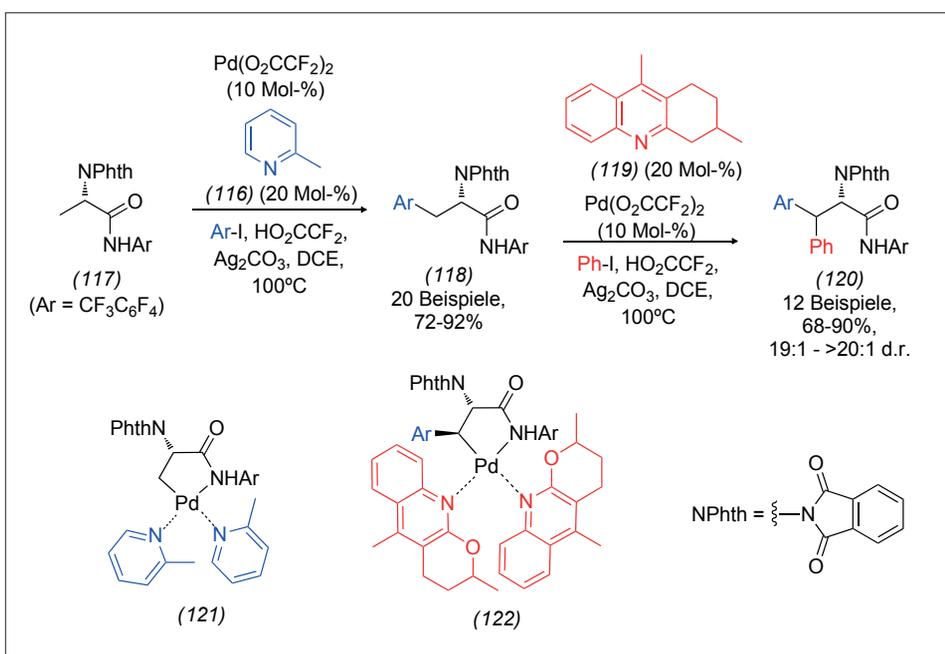


Abb. 34. Palladiumkatalysierte diastereoselektive zweifache Arylierung eines Anilinderivates.

den in situ erzeugten Katalysatoren aus $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ und (116) bzw. (119) ähneln.

Eine Variante des Liganden (119) mit einem 7-*tert*-Butylsubstituenten setzte Yu in einer sequenziellen C-H-Carbonylierung und C-H-Olefinierung in γ -Position zu Amiden mit der perfluorierten Toluidingruppe wie in (117) und (118) ein. Erneut war die Selektivität für die jeweilige Monofunktionalisierung hoch.¹⁰¹⁾ Eine komplementäre Arbeit von Baudoin wies nach, dass die Arylierung von *tert*-Butylcarbamaten in Abhängigkeit vom eingesetzten Phosphinliganden selektiv in die jeweilige α - oder β -Position gesteuert werden kann.¹⁰²⁾

Die Herausforderung, eine effiziente enantioselective Palladiumkatalyse zu einem gezielten Aufbau von quaternären Stereozentren zu entwickeln, meisterte Sigman. Mit dem Pyridinyloxazolin (123) gelingt die Erzeugung eines chiralen Palladiumkatalysators, der eine Addition von Arylboronsäuren (125) an die prochiralen Alkene (124) unter den Bedingungen einer oxidativen Heck-Reaktion realisiert (Abbildung 35).¹⁰³⁾ Der Clou der Reaktion besteht darin, dass die Autoren eine durch eine Alkylkette getrennte Hydroxylgruppe im Substrat verankern. Dies bewirkt die

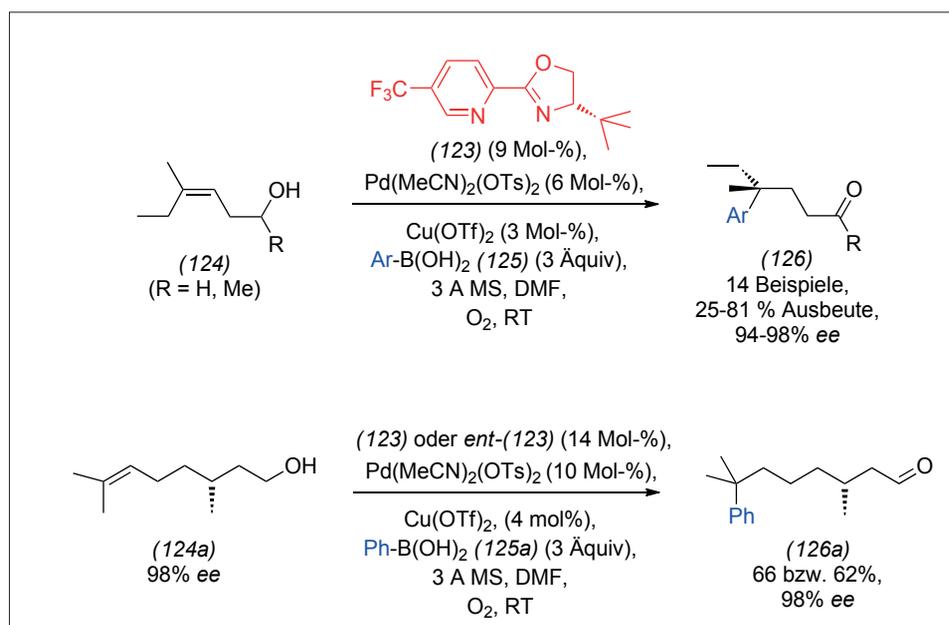


Abb. 35. Enantioselectiver Aufbau quaternärer Stereozentren.

Migration der aus der Heck-Reaktion resultierenden Doppelbindung durch sequenzielle reversible Hydropalladierungs-/ β -Hydridelimierungsschritte zur Erzeugung einer Enolstruktur, die zur irreversiblen Carbonylbildung von (126) führt. Hierbei dissoziiert der Palladiumkatalysator anscheinend zu keinem Zeitpunkt von den beteiligten Alken-Intermediaten, wie eine Reaktion mit enantiomerenreinem Alken (125a) nachweist: Eine Phenyladdition an (124a) liefert mit beiden enantiomeren Formen (123) und ent-(123) des Liganden

das Produkt (126a) in 62% bzw. 65% Ausbeute und mit enantiomerenreiner unveränderter Absolutkonfiguration.

Kilian Muñiz
ICIQ Tarragona, Spanien
Kmuniz@ICIQ.es

100) J. He, S. Li, Y. Deng, H. Fu, B. N. Laforteza, J. E. Spangler, A. Homs, J.-Q. Yu, *Science* 2014, 343, 1216.

101) S. Li, G. Chen, C.-G. Feng, W. Gong, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 5267.

102) A. Millet, D. Dailier, P. Larini, O. Baudoin, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 2678.

103) T.-S. Mei, H. H. Patel, M. S. Sigman, *Nature* 2014, 508, 340.

Metallorganik: Strukturen und Mechanismen

◆ Die Gold(I)-katalysierte Hydroaminierung von Alkinen verläuft laut Zhdanko und Maier über einen Outer-Sphere-Mechanismus,¹⁰⁴⁾ wie schon bei Palladium(II) und Iridium(III) etabliert. Das Amin-Nukleophil greift direkt am koordinierten Alkin von Kation (127) an, bildet ein Vinylgold-Intermediat (128) und isomerisiert durch Rotation um die C-Cu-Einfachbindung von Auro-Iminium-Kationen (129a) und (129b), deren Beschreibung als π -gebundenes Enamin irreführend ist (Abbildung 36). Dies

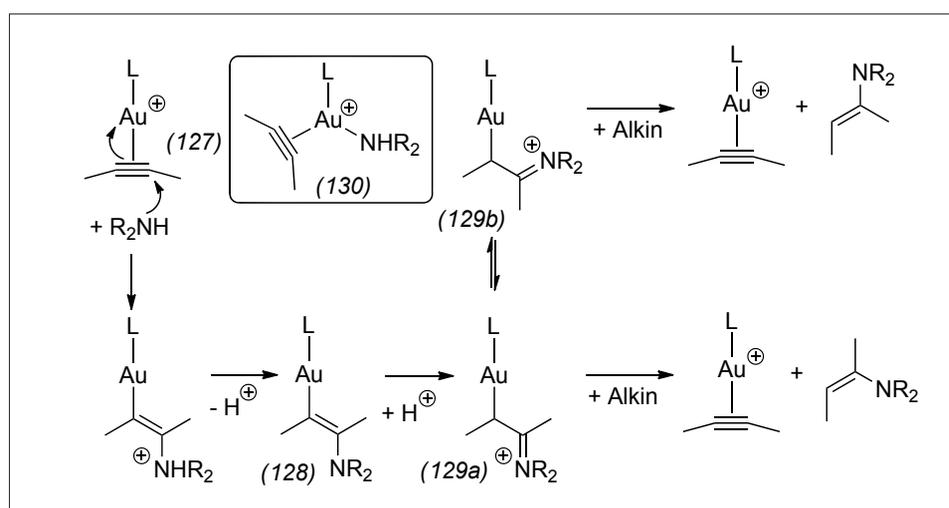


Abb. 36. Beobachteter Outer-Sphere-Mechanismus der goldkatalysierten Hydroaminierung von Alkinen.

L = Phosphan oder N-heterocyclisches Carben

erklärt die nichtstereospezifische Bildung von Enamin-Diastereomeren. Für eine zwingend notwendige Aminkoordination am Gold(I)-Atom im hypothetischen Komplex (130), wie in der Vergangenheit mehrfach für einen Inner-Sphere-Mechanismus postuliert, gibt es keine beobachtbaren Belege.

Goldcarbene sind häufig postulierte Intermediate bei der homogenkatalytischen Umsetzung von Alkinen mit kationischen Goldkomplexen. Es wurden einige strukturelle Charakterisierungen von Goldcarbenkomplexen vorgestellt, die das Verständnis ihrer elektronischen Struktur verbessern. Die Bindungslängen der Cyclopropylsubstituenten im gelben Komplex (133) weisen laut der Widenhoefer-Gruppe auf eine beträchtliche Rückbindung des kationischen Goldphosphanfragments hin, die über der mesomeren Stabilisierung eines Carbeniumions durch eine Phenylgruppe liegt (Abbildung 37).¹⁰⁵ Die Arbeitsgruppe von Fürstner bezeichnet den roten Goldcarbenkomplex (134) mit seinen zwei phenylogenen Methoxygruppen als Carbenoid mit marginaler Gold-zu-Kohlenstoff-Rückbindung, da strukturell nur ein Carbeniumcharakter des Kohlenstoffs festzustellen ist.¹⁰⁶ Der übliche Carbentransfer von einem

Chrompentacarbonylkomplex auf ein Goldkation ist auf eine elektronische Stabilisierung zum Beispiel durch Heteroatomsubstituenten angewiesen: Mit $(OC)_5Cr=CPh_2$ und $(OC)_5W=CPh_2$ als Carben-transferreagenz bilden sich heterobimetallische Verbindungen (135) und (136), die keine Goldcarbene freisetzen.¹⁰⁷ Diphenyldiazomethan Ph_2CN_2 zersetzt sich mit elektrophilen Goldkomplexen schnell zum Azin $Ph_2C=N-N=CPh_2$. Mit Dimesityldiazomethan als Carben-vorläufer-Substrat gelangen Hussong et al. die Herstellung eines elektronisch nur schwach stabilisierten Goldcarbenkations (137) mit einem sterisch stark abschirmenden N-heterocyclischen Carben als Zuschauerliganden.¹⁰⁸ Die beobachtete grüne Farbe beruht auf der bathochromen Verschiebung der Absorptionsbanden, die auf elektronische Übergänge in das energetisch niedrigliegende LUMO in Form des p-Orbitals des Carbens zurückzuführen ist. Die $Au=CMes_2$ -Bindungslänge ist etwas kürzer als die $Au-C_{NHC}$ -Bindungslänge, was auf einen signifikanten, wenn auch nicht dominierenden Doppelbindungscharakter des Goldcarbens (137) hinweist.

Batiste und Chen untersuchten massenspektroskopisch die Bildung von Methoxycarben-Komple-

xen aus 1,2-Dimethoxycyclopropan und Dimesitylimidazol-2-yliden-Münzmetallkationen durch kollisionsinduzierte Dissoziation.¹⁰⁹ Übereinstimmend mit DFT-Rechnungen fanden sie den Trend $Au > Cu > Ag$ für die Metall-Carben-Bindungsstärke.

Die kontrollierte oxidative Funktionalisierung der C-H-Bindungen von Alkanen unter milden Reaktionsbedingungen gehört zu den größten chemischen Herausforderungen. Statt Platinmetallsalzen verwendeten die Gruppen von Hashiguchi, Ess und Periana Thallium(III) und Blei(IV) in Trifluoressigsäure zur Oxidation von Methan, Ethan und Propan zu Trifluoressigsäureestern (Abbildung 38).¹¹⁰ Ausbeuten von 74% bei Methan, 75% bei Ethan und von über 95% bei Propan wurden mit Thallium(III)-trifluoacetat erreicht. Eine bessere Konversion wurde in Methansulfonsäure erzielt, eine schlechtere in Essigsäure als Lösungsmittel. Der vorgeschlagene Mechanismus beginnt mit einer langsamen, irreversiblen, nichtradikalischen, elektrophilen C-H-Aktivierung zu einem Alkylthallium(III)-Intermediat, gefolgt von einer schnellen Bildung der Ester.

Bernd F. Straub

Universität Heidelberg

straub@oci.uni-heidelberg.de

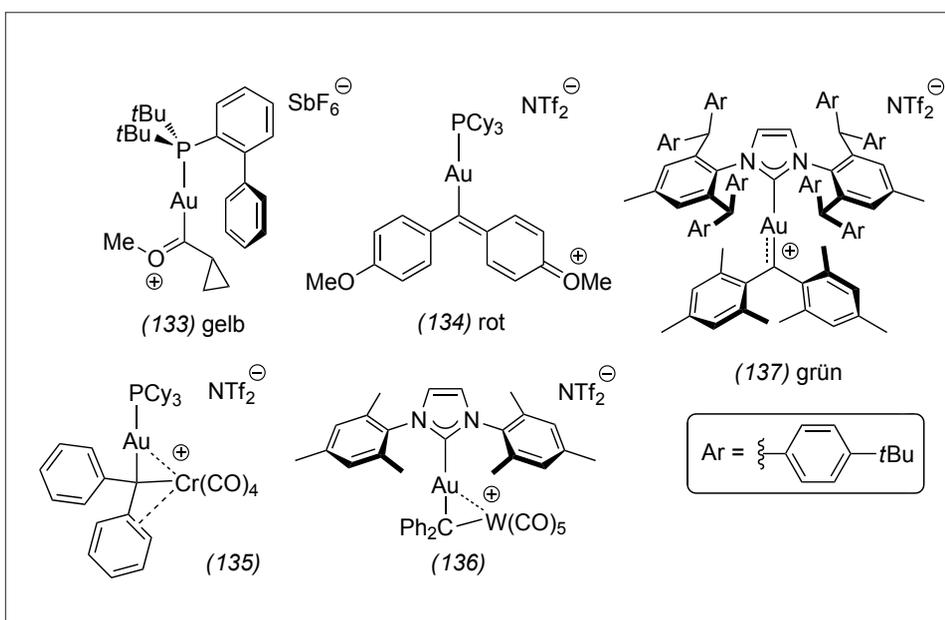


Abb. 37. Farbenfrohe Carben- und Carbenoid-Goldkomplexe.

104) A. Zhdanko, M. E. Maier, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 7760–7764.

105) R. E. M. Brooner, R. A. Widenhoefer, *Chem. Commun.* 2014, 50, 2420–2423.

106) G. Seidel, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 4807–4811.

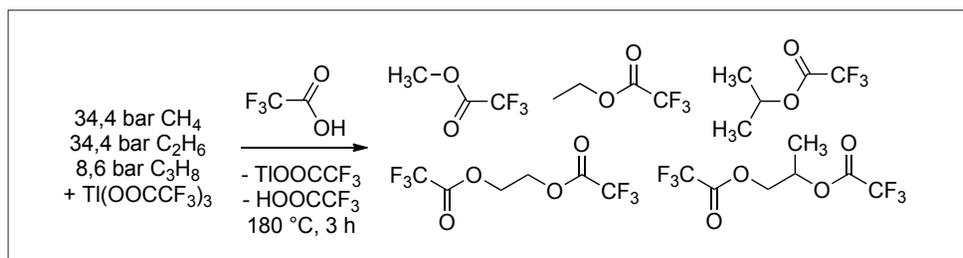
107) G. Seidel, B. Gabor, R. Goddard, B. Heggen, W. Thiel, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 879–882.

108) M. W. Hussong, F. Rominger, P. Krämer, B. F. Straub, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 9372–9375.

109) L. Batiste, P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 9296–9307.

110) B. G. Hashiguchi, M. M. Konnick, S. M. Bischof, S. J. Gustafson, D. Devarajan, N. Gunsalus, D. H. Ess, R. A. Periana, *Science* 2014, 343, 1232–1237.

Abb. 38. Hauptgruppenmetall Thallium(III) in der oxidativen Funktionalisierung von Alkanen.



Green Chemistry

◆ Die Aktivierung und Verwendung von CO₂ als leicht verfügbare und kostengünstige C1-Quelle aus Verbrennungsabgasen ist von außerordentlichem Interesse. Dieses spiegelt sich in der Zahl der Artikel, die sich mit der Verwendung von CO₂ in chemischen Prozessen befassen: Im Jahr 2014 erschienen zirka 35 % der Artikel in *Green Chemistry* unter den Schlagworten „CO₂“ oder „carbon dioxide“ (Web-of-Science-Suche Ende November 2014). Im Fokus dieses Beitrags werden deshalb einige der Ergebnisse der Aktivierung und Verwendung von CO₂ stehen.

Durch Behandlung von lignocellulosehaltiger Biomasse (Weizenstroh) mit einem Hochdruckverfahren (215 °C, 54 bar) unter Einsatz eines CO₂-Wasser-Gemisches kann die Hemicellulosefraktion zu xylosebasierten Oligo- und Monosacchariden hydrolysiert werden, wobei kein weiterer Säurekatalysator zugesetzt werden muss. Die Verwendung von CO₂ und Wasser zeichnet sich gegenüber der säurekatalysierten Hydrolyse in Abwesenheit von CO₂ durch geringeren Energieverbrauch, Vermeidung von Neutralisations- und Trennungsschritten, und höhere Saccharidselektivitäten in der Flüssigfraktion aus. Der bei der Fraktionierung anfallende Feststoff, der vor allem aus Cellulose besteht, eignet sich aufgrund seiner Porosität hervorragend für die enzymatische Hydrolyse.¹¹¹⁾

Ein interessantes Konzept für CO₂ als Anti-Lösungsmittel zur Fällung von Cellulose aus Lösungen von ionischen Flüssigkeiten,

etwa aus 1-Butyl-3-methylimidazoliumacetat ([C₄mim][OAc]), wurde präsentiert. Dieser Schritt wurde bisher mit Wasser oder kurzkettigen Alkoholen durchgeführt, durch deren Zugabe die für die Löslichkeit maßgeblichen Anion-Cellulose-Wasserstoffbrücken gebrochen werden. Ein großer Nachteil hierbei ist vor allem der hohe Energiebedarf, der für die Regenerierung der ionischen Flüssigkeit durch Destillation des Anti-Lösungsmittels anfällt. Mit CO₂ und die dadurch genau einstellbaren Parameter Temperatur und Druck lässt sich die Ausbeute und der Polymerisationsgrad (DP) der regenerierten Cellulose beeinflussen. Die präsentierten Daten legen nahe, dass bei höheren CO₂-Drücken Cellulose mit niedrigerem DP ausfällt, so dass eine fraktionierte Trennung nach DP möglich erscheint. Als Fällungsmechanismus wurde postuliert, dass CO₂ maßgeblich mit [C₄mim][OAc] zu 1-Butyl-3-methylimidazolium-2-carboxylat und Essigsäure reagiert (Abbildung 39). Die gleichzeitige Bildung von Essigsäure mindert die Wasserstoffbrückenakzeptorstärke und damit die Fähigkeit des Anions, starke löslichkeitserhöhende Interaktionen mit Cellulose einzugehen.¹¹²⁾

Basierend auf Jessops Idee der schaltbaren Lösungsmittel¹¹³⁾ wur-

de ein neues, nichtderivatisierendes, CO₂-basiertes Lösungsmittel für die Auflösung von Cellulose präsentiert.¹¹⁴⁾ Die Kombination einer starken Aminbase wie 1,1,3,3-Tetramethylguanidin mit Ethylenglycol und CO₂ resultiert in [TMG-H]₂[O₂COCH₂CH₂OCO₂], wobei DMSO die Viskosität mindert (Abbildung 40 oben, S. 288). Das Gemisch ist in der Lage, 10 Gew.-% Cellulose zu lösen. Nach der Prozessierung erfolgt die Trennung entweder durch Entfernung des CO₂ im Stickstoffstrom, über Destillation der flüchtigen Bestandteile oder durch Fällung mit einem Anti-Lösungsmittel wie Methanol.

Für die chemische Aktivierung von CO₂ wurde ein verwandtes System aus 1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-en (DBU), CO₂ und Ethanol ([DBU-H][EtOCO₂], Abbildung 40 unten) verwendet. Chinazolinderivate für beispielsweise Pharmazeutika werden durch Reaktion von 2-Aminobenzonitrilen mit CO₂ unter milden Bedingungen (40 °C, 1 bar, 15 h) mit zirka 90 % Ausbeute erhalten (Abbildung 41, S. 288). Das Reaktionssystem lässt sich analog mit CS₂ verwenden. Dabei wurde [DBU-H][EtOCO₂] überschüssig in einer dualen Rolle als Lösungsmittel und Katalysator eingesetzt; nach erneuter

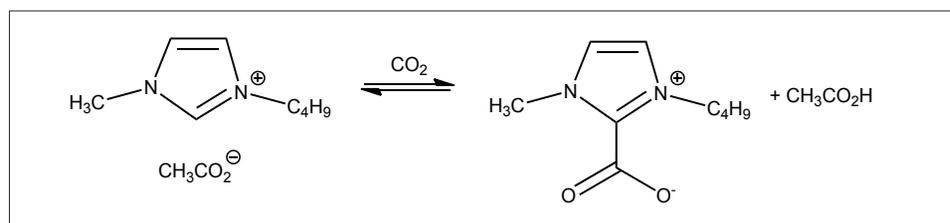


Abb. 39. Reaktion von 1-Butyl-3-methylimidazoliumacetat mit CO₂ unter Bildung von 1-Butyl-3-methylimidazolium-2-carboxylat und Essigsäure.¹¹²⁾

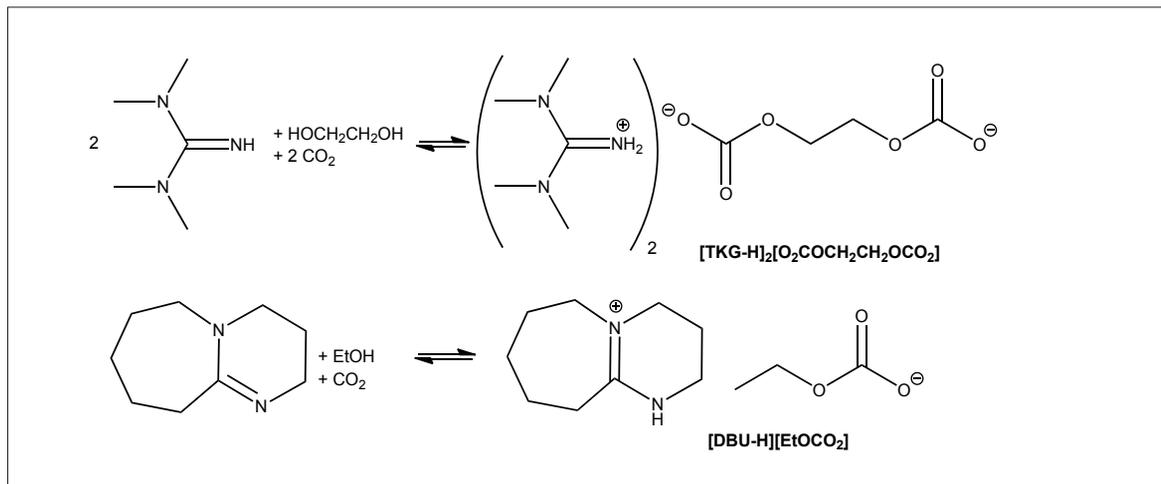


Abb. 40: Durch CO_2 -Zugabe schaltbare ionische Flüssigkeiten bestehend aus 1,1,3,3-Tetramethylguanidin, Ethylenglykol und CO_2 zur Lösung von Cellulose (oben),¹⁴⁵ bzw. 1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-en (DBU), CO_2 und Ethanol zur Aktivierung für die Chinazolinsynthese (unten).¹¹⁵

Beaufschlagung mit CO_2 war es mehrmals einsetzbar.¹¹⁵ Die gleiche Modellreaktion funktioniert auch mit acetatbasierten ionischen Flüssigkeiten als Lösungsmittel und Katalysator (90 °C, 1 bar, 10 h, zirka 90 % Ausbeute).¹¹⁶

Die rutheniumkatalysierte Koppelung der drei Komponenten primäres Amin, Aldehyd und CO_2 mit gleichzeitiger Reduktion durch Wasserstoff zu N-Methylaminen beschrieben Klankermayer und Mitarbeiter.¹¹⁷ Beispielsweise wurde in der Direktsynthese von Butenafin (Abbildung 42), einem Antimykotikum, aus 1-Naphthalenaldehyd, CO_2 und 4-*tert*-Butylbenzylamin eine Ausbeute von 60 % erzielt, wobei Wasser als einziges Nebenprodukt anfällt. Im Vergleich zur konventio-

nellen Synthese mit vier Schritten, Anfall großer Mengen anorganischer Salze durch Neutralisationen und mehreren Lösungsmittelwechseln steigert sich die Atomeffizienz auf 85 % und die Ausbeute auf 60 %.

Bei der Herstellung von zyklischen organischen Carbonaten aus CO_2 und Epoxiden gab es weitere Verbesserungen der Katalysatorsysteme hinsichtlich der notwendigen Reaktionstemperaturen und -drücke sowie der Rückführbarkeit des Katalysators. Beispielsweise setzt der metallfreie, auf Polystyrol immobilisierte Organokatalysator Pyrogallol (Abbildung 43a) bereits bei 45 °C und 10 bar CO_2 -Druck 1,2-Epoxyhexan zum korrespondierenden Carbonat um (18 h, Ausbeute 70 bis 80 %, 4 Mol-%

Kat.). Der Katalysator ist wiederholt einsetzbar.¹¹⁸

In der Cycloaddition von Propylenoxid und CO_2 zu Propylencarbonat mit einem auf einem Phenolharz immobilisierten Imidazoliumkatalysator (Abbildung 43b) wurden bei 10 bar und 110 °C quantitative Ausbeuten mit 0,5 Mol-% Katalysator innerhalb von drei Stunden erzielt.¹¹⁹

Eine Studie beschrieb den Einfluss der Struktur von ionischen Flüssigkeiten, die als Katalysatoren für die Cycloaddition von Styrol mit CO_2 dienen. Dabei wurde hervorgehoben, dass ein optimales Zusammenspiel eines Wasserstoffbrückendonors zur Aktivierung des Epoxids und der Nucleophilie des ringöffnenden Anions für hohe Ausbeute und Selektivität notwendig ist. So ist bei einem Katalysatorgehalt von 10 Mol-% $[\text{C}_4\text{mim}]\text{Br}$ bei 150 °C innerhalb von vier Stunden und 5 bar und 90 % Ausbeute der Umsatz vollständig. Auch in diesem System ist der Katalysator nach Extraktion des Produkts rückführbar.¹²⁰

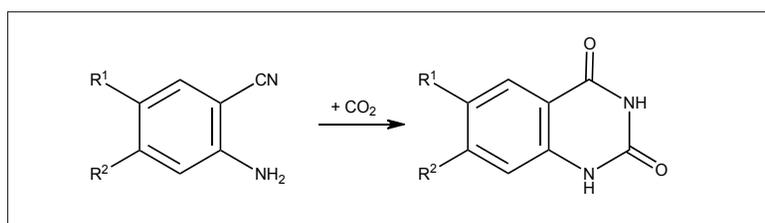


Abb. 41: Reaktion von 2-Aminonitrilen mit CO_2 zur Herstellung von Chinazolinderivaten.^{115,116}

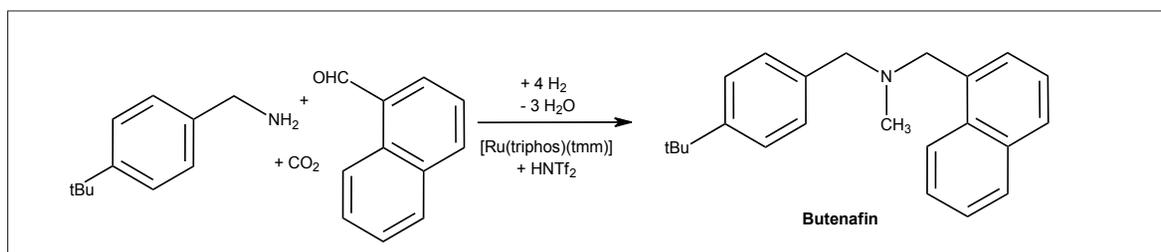


Abb. 42: Verbesserte Syntheseroute für das Antimykotikum Butenafin.¹¹⁷

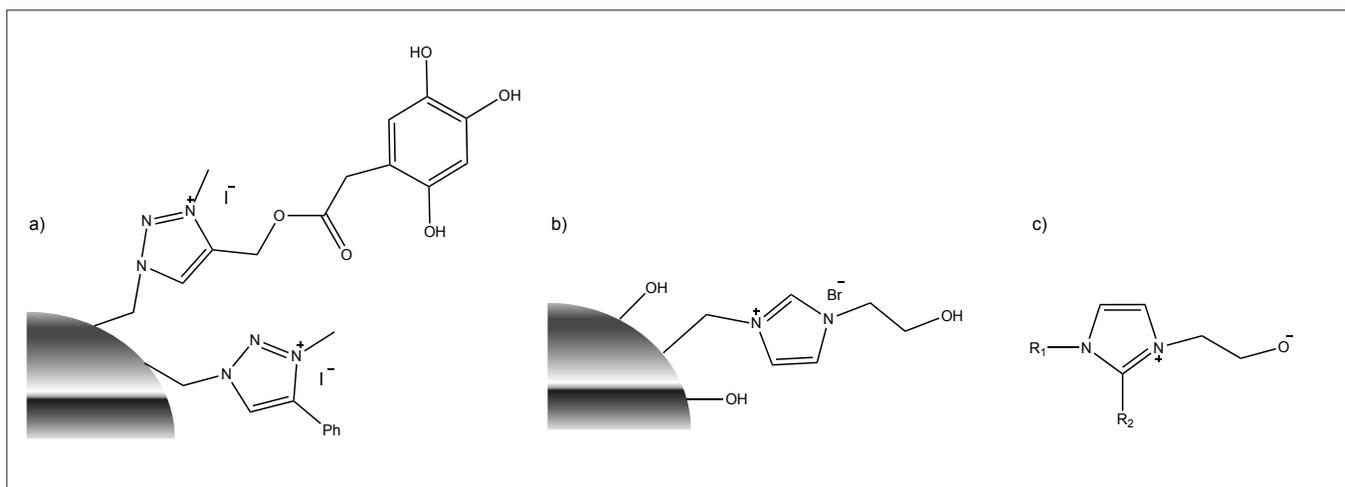


Abb. 43. a) Metallfreie, auf Polystyrol¹¹⁸⁾ immobilisierter Pyrogallol; b) auf Phenolharz immobilisiertes Imidazolium¹¹⁹⁾ und c) alkoxidfunktionalisiertes Imidazoliumbetain¹²²⁾ als Organokatalysatoren für CO₂-Additionsreaktionen.

In einem sowohl metall- als auch halogenidfreien System für die Cycloaddition von Propylenoxid mit CO₂ wurden in einem heterogenen Gemisch aus einer starken Aminbase wie DBU mit Cellulose als Wasserstoffbrückendonator synergistische Effekte gefunden. Der Umsatz und die Selektivität beliefen sich auf 93 bzw. 99% (120 °C, 20 bar, 2 h). Auch nach dreimaligem Wiedereinsatz sanken Umsatz und Selektivität nicht wesentlich. Weitere starke Aminbasen wurden getestet, es fand sich jedoch keine direkte Korrelation des pK_a-Werts der Base mit den Umsätzen. Das Protokoll ließ sich für eine Reihe weiterer Epoxide anwenden.¹²¹⁾

Alkoxidfunktionalisierte Imidazoliumbetaine (Abbildung 43c) reagieren mit CO₂ zu den korrespondierenden carbonatfunktionalisierten Betainen. Sie können als metallfreie Katalysatoren in der Kopplungsreaktion von Propargylalkoholen mit CO₂ verwendet werden. So wurden mit 2-Methylbut-3-yn-2-ol und 2 Mol-% Katalysator bei 20 bar und 60 °C innerhalb von fünf Stunden 90% Ausbeute erzielt.¹²²⁾

Fortschritte gab es auch bei der Herstellung von Polyethercarbonatpolyolen aus Propylenoxid und CO₂ mit einem zinkhexacyanocobaltbasierten Katalysator. Dabei sind Polymerisationsgrad und Funktionalität über die Wahl des initiierenden Alkohols, die Eigenschaften des Produkts (z. B. Visko-

sität) und die Architektur des Polymers über den CO₂-Gehalt steuerbar.¹²³⁾ Eine Ökobilanz zeigte die Einsparung von Treibhausgasemissionen um bis zu 20% und die Reduktion von fossilen Ressourcen um zirka 15% gegenüber dem konventionellen Polyetherpolyolprozess.¹²⁴⁾ Die resultierenden Polyethercarbonatpolyole finden in der Produktion von Polyurethanen industrielle Anwendung.¹²⁵⁾

Annegret Stark

Technische Universität Darmstadt

Annegret.Stark@outlook.de

- 111) S. P. Magalhães da Silva, A. R. C. Morais, R. Bogel-Lukasik, *Green Chem.* 2014, 16, 238–246;
 A. R. C. Morais, A. C. Mata, R. Bogel-Lukasik, *Green Chem.* 2014, 16, 4312–4322.
 112) X. Sun, Y. Chi, T. Mu, *Green Chem.* 2014, 16, 2736–2744.
 113) P. G. Jessop, D. J. Heldebrant, X. W. Li, C. A. Eckert, C. L. Liotta, *Nature* 2005, 436, 1102–1102;
 J. R. Vanderveen, J. Durelle, P. G. Jessop, *Green Chem.* 2014, 16, 1187–1197.
 114) H. Xie, X. Yu, Y. Yang, Z. K. Zhao, *Green Chem.* 2014, 16, 2422–2427.
 115) H. Zheng, X. Cao, K. Du, J. Xu, P. Zhang, *Green Chem.* 2014, 16, 3142–3148.
 116) W. Lu, J. Ma, J. Hu, J. Song, Z. Zhang, G. Yang, B. Han, *Green Chem.* 2014, 16, 221–225.
 117) K. Beydoun, G. Ghattas, K. Thenert, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 11010–11014.
 118) C. J. Whiteoak, A. H. Henseler, C. Ayats, A. W. Kleij, M. A. Pericàs, *Green Chem.* 2014, 16, 1552–1559.
 119) W. Zhang, Q. Wang, H. Wu, P. Wu, M. He, *Green Chem.* 2014, 16, 4767–4774.

- 120) A.-L. Girard, N. Simon, M. Zanatta, S. Marmitt, P. Gonçalves, J. Dupont, *Green Chem.* 2014, 16, 2815–2825.
 121) J. Sun, W. Cheng, Z. Yang, J. Wang, T. Xu, J. Xin, S. Zhang, *Green Chem.* 2014, 16, 3071–3078.
 122) Y.-B. Wang, D.-S. Sun, H. Zhou, W.-Z. Zhang, X.-B. Lu, *Green Chem.* 2014, 16, 2266–2272.
 123) J. Langanke, A. Wolf, J. Hofmann, K. Böhm, M. A. Subhani, T. E. Müller, W. Leitner, C. Gürtler, *Green Chem.* 2014, 16, 1865–1870.
 124) N. von der Assen, A. Barow, *Green Chem.* 2014, 16, 3272–3280.
 125) Pressemitteilung von Bayer Materials Science AG, 14. Mai 2014, <http://presse.bayer.de/baynews/baynews.nsf/id/9K4BKM-Bayer-MaterialScience-investiert-in-Dream-Production?Open&parent=news-overview-category-search-de&ccm=020>, letzter Zugriff am 28.11.2014.

GDCh-Kurs
Klassische und nicht-klassische Kristallisation (036/15)
17. - 19. März 2015, Konstanz
Leitung: Prof. Dr. Helmut Cölfen

Highlights:
 Klassische Kristallisation
 Nichtklassische Kristallisation
 Kristallisationskontrolle
 Kristallanalytik

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

Grund- und Feinchemikalien

◆ Eine breit anwendbare, selektive Methode zur Hydrierung von Nitrilen publizierten Beller und Mitarbeiter.¹²⁶⁾ Hydrieraktive Edelmetalle sind nicht erforderlich, ein Eisen-Pinzetten-Komplex (138) katalysiert die Reduktion. Die Reaktionsbedingungen sind mit vielen funktionellen Gruppen kompatibel – so werden Halogenaromaten bei der Umsetzung nicht dehalogeniert, auch aliphatische und (hetero)aromatische Substrate sind einsetzbar. Bemerkenswert ist, dass α,β -ungesättigte Nitrile die entsprechenden Allylamine liefern. Aus Adipodinitril entsteht in hohen Ausbeuten das für die Nylonherstel-

lung wichtige Hexamethylendiamin (Abbildung 44).

α -Arylessigsäureester (140) und α -Arylacetonitrile (142) sind gesuchte Bausteine in der Wirkstoffsynthese. Einen einfachen Zugang zu diesen Substanzklassen haben Wang und Mitarbeiter erarbeitet (Abbildung 45).¹²⁷⁾ Als Startmaterial dienen die kommerziell gut verfügbaren und einfach herzustellenden Salze von α -Aminosäureestern (139) und α -Aminonitrilen (141). Die Reaktion verläuft wahrscheinlich über Diazotierung, Bildung einer Diazoverbindung (143), Kuppelung mit der Boronsäure zum deaminierten Intermediat (144), das dann proto-deboryliert wird. Der vorgeschlagene Mechanismus wird dadurch untermauert, dass auch

die direkte Kupplung von Diazoesigestern mit Arylboronsäuren in guten Ausbeuten zu Arylessigsäureestern führt. Aufgrund der milden Reaktionsbedingungen ist die Reaktion auf eine breite Palette von unterschiedlich substituierten Substraten anwendbar. Für Wirkstoffsynthesen interessant ist, dass die Kupplung keiner Katalyse durch Edelmetalle bedarf und somit eine Kontamination der Produkte nicht zu befürchten ist.

Zu den wichtigsten homochiralen Zwischenprodukten zählen optisch aktive Amine (147). Prinzipiell sind sie auch im Produktionsmaßstab über die aus der Natur bekannte Transaminase-katalysierte Übertragung einer Aminogruppe von einem Opferamin auf ein pro-

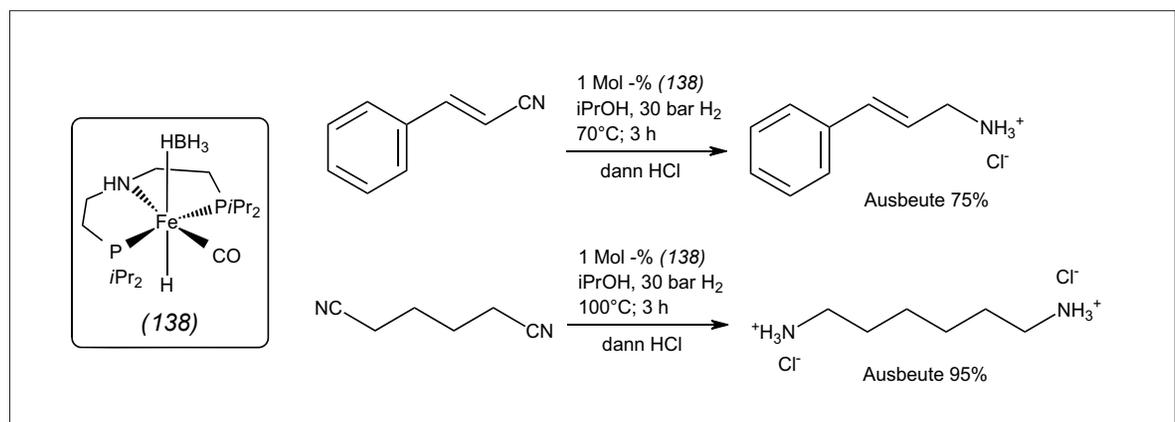


Abb. 44. Katalytische Hydrierung von ungesättigten Nitrilen sowie von Dinitrilen.

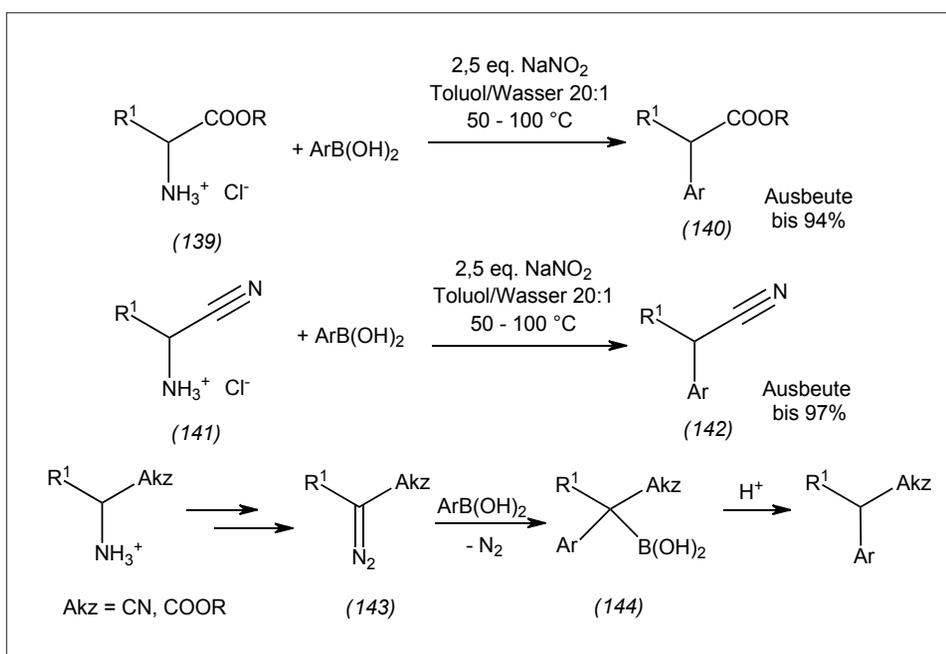


Abb. 45. Deaminierende Kupplungen von Aminosäureestern und -nitrilen mit Arylboronsäuren.

chirales Keton zugänglich. Schwachpunkt dieser in der Regel mit hohen Enantioselektivitäten verlaufenden Reaktion ist, dass es sich um eine Gleichgewichtsreaktion handelt, die nur durch Zugabe eines großen Überschusses an Opferamin oder selektives Abfangen des Koppelprodukts auf die Produktseite gezogen werden kann. In den letzten Jahren gab es schon einige Vorschläge zur Lösung dieses Problems, einen ausgesprochen eleganten Weg zeigten nun Green, Turner und O'Reilly (Abbildung 46).¹²⁸⁾ Als irreversibler Amidonor dient ortho-Xylylendiamin (146). Nach Übertragung der Aminogruppe auf das Substratketon (145) entsteht ein Aminoaldehyd (148), der in irreversibler Reaktion

zum 1H- (149) bzw. 2H-Isoindol (150) kondensiert und somit dem Gleichgewicht entzogen wird. Die Isoindole oxidieren leicht unter Bildung intensiv gefärbter Folgeprodukte. Somit ist das Auftreten einer Färbung des Reaktionsansatzes ein Indiz für den Erfolg der Amino-

gruppenübertragung. Dieser Farbumschlag kann in einem Hochdurchsatzscreening genutzt werden, um katalytisch aktive Enzyme schnell zu identifizieren.

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

- 126) C. Bornschein, S. Werkmeister, B. Wendt, H. Jiao, E. Alberico, W. Baumann, H. Junge, K. Junge, M. Beller, *Nat. Commun.* 2014, 5, 4111.
127) G. Wu, Y. Deng, C. Wu, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 10510–10514.
128) A. P. Green, N. J. Turner, E. O'Reilly, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 10714–10717.

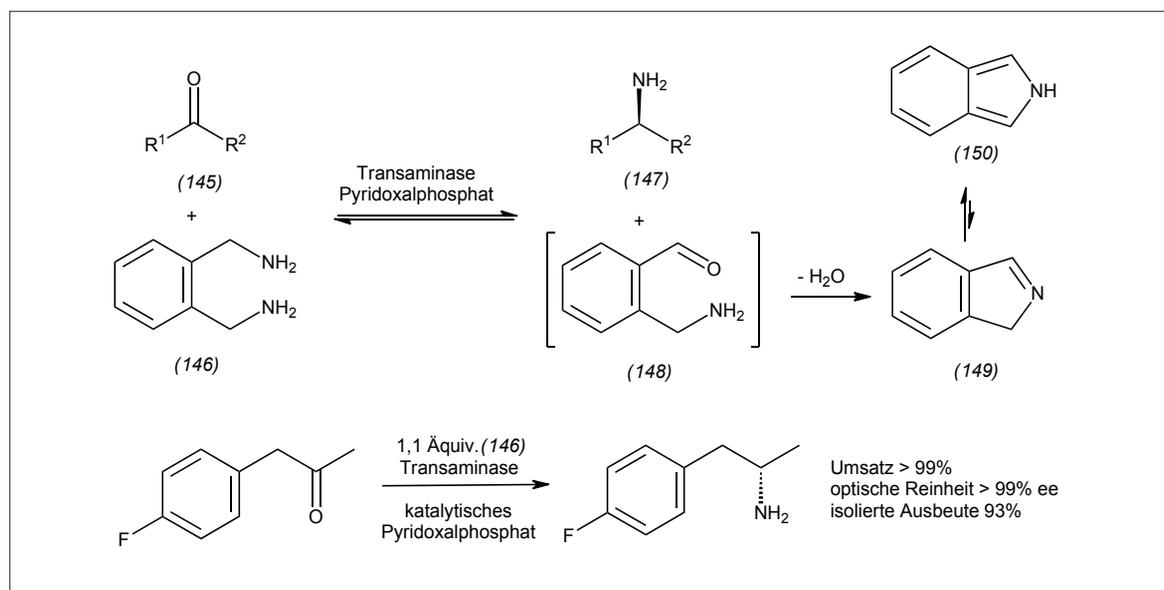


Abb. 46. Transaminierung mit *ortho*-Xylylendiamin als irreversiblen Aminoendon.

Agrochemie

◆ Der im letzten Jahr für die Verbindungsklasse der Auxine berichtete Trend [*Nachr. Chem.* 2014, 62, 264], chemische Wirkstoffe mit biotechnisch veränderten Pflanzensorten zu kombinieren, setzt sich fort. Bewährte Herbizide, die eine natürliche Selektivität in einer bestimmten Kulturpflanze haben, sollen so auch für die Anwendung in Kulturen zugänglich gemacht werden, gegenüber denen keine (ausreichende) natürliche Selektivität vorhanden ist. Ein Beispiel wäre ein für Mais geeignetes Herbizid, das aber an Sojapflanzen erhebliche Schäden verursacht. Wird eine Sojapflanze aber gegenüber solch einem Herbizid zum Beispiel durch Überexpression des Zielenzym oder durch Beschleunigung der Entgiftungsvorgänge in der Pflanze resistent gemacht, dann lässt sich der Wirkstoff auch in dieser Kultur einsetzen. Ein aktuelles

Beispiel dafür ist die von Syngenta und Bayer Cropscience angekündigte gemeinsame Entwicklung der MGI-Herbizid-Toleranz.¹²⁹⁾ MGI steht hier als Akronym für die etablierten Wirkstoffe Mesotrion (151), Glufosinat (153) und Isoxaflutol

(152) (Abbildung 47). Die von Syngenta und Bayer Cropscience entwickelte Sojasorte soll gegenüber diesen drei Herbiziden resistent sein. Dabei handelt es sich hier um eine Kombination von zwei Wirkmechanismen. Wirkstoff (153)

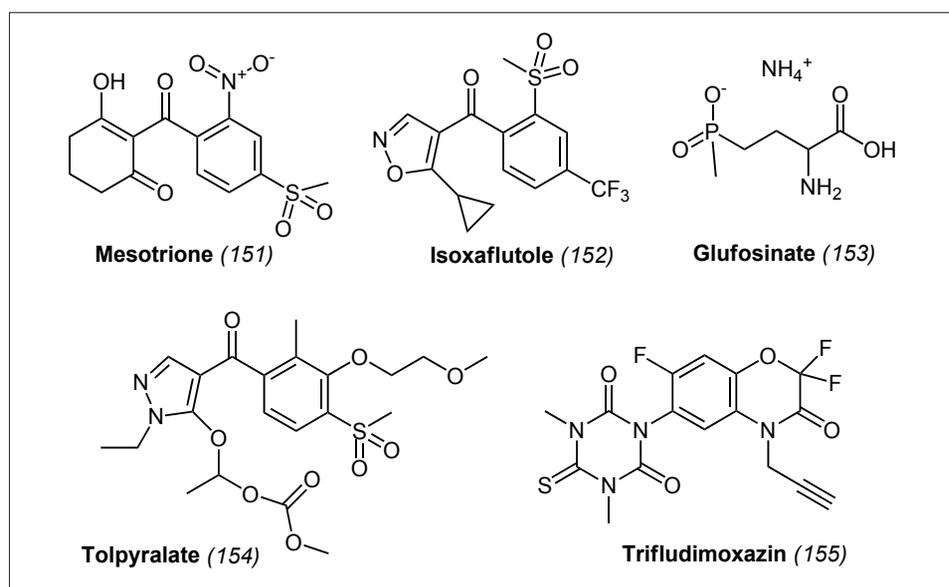


Abb. 47. Neue Entwicklungen bei Herbiziden.

ist ein Glutamin-Synthase-Hemmer und wird bereits in Liberty-Link-Pflanzen zum Beispiel in Baumwolle eingesetzt. Die Verbindungen (151) und (152) dagegen sind Inhibitoren der 4-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase (HPPD) und gehören damit einer jungen Generation von Herbiziden an.¹³⁰⁾ Bisher wurden diese Wirkstoffe aber nicht in Kombination mit künstlicher Herbizidtoleranz eingesetzt, sondern oft in Kombination mit Safenern, also mit Verbindungen, welche die vorhandene Selektivität gegenüber der Kulturpflanze noch steigern, indem sie metabolische Prozesse ankurbeln.¹³¹⁾

Dass neben diesem Trend der Kombination von vorhandenen Wirkstoffen mit biotechnisch veränderten Pflanzen weiterhin Wirkstoffe mit intrinsischer Selektivität entwickelt werden, zeigen zwei Beispiele aus der Forschung von Ishihara Sangyo Kaisha (ISK) und der BASF. So entwickelt ISK das Benzoylpyrazol Tolpyralat (154), ebenfalls ein HPPD-Hemmer, BASF hingegen das Triazinon Trifludimoxazin (155). Hier handelt es sich um einen Wirkstoff, der die Protoporphyrinogen-Oxidase (PPO) hemmt.

Das im letzten Jahr erstmals erwähnte Triflumezopyrim (156) wurde beim diesjährigen Iupac-Kongress in zwei Vorträgen vorgestellt (Abbildung 48). Das Produkt wirkt gegen Zikaden und eignet sich daher besonders gut zur Anwendung in Reis. Triflumezopyrim wirkt zwar wie Imidacloprid auf den nikotinischen Acetylcholinrezeptor, allerdings unterscheidet sich der Bindemodus, so dass es auch gegen resistente Reiszikaden einsetzbar ist.¹³²⁾ Die Optimierung der mesoionischen Strukturen von einem Nebenprodukt aus einem anderen Forschungsprojekt zu einer potenten neuen Stoffklasse ist ein gutes Beispiel für erfolgreiches Vorgehen in der Agrochemie.¹³³⁾ Die Stoffklasse hat Potenzial für weitere Entwicklungen. Dies zeigt Dicloromezotiaz (157), ein zweiter mesoionischer Entwicklungskandidat von DuPont mit anderem Wirkprofil.¹³⁴⁾

Fluhexafon (158) ist ein Entwicklungsprodukt von Sumitomo mit einem neuartigen Strukturtyp; bisher sind keine Einzelheiten zum insektiziden Wirkprofil bekannt.¹³⁵⁾

Nach den im letzten Trendbericht beschriebenen Isoxazolininen hat

Mitsui mit den Metadiamiden eine weitere Stoffklasse gefunden, die auf den GABA-Rezeptor wirkt.¹³⁶⁾ Die Diamide binden an eine neue Bindungsstelle am GABA-Rezeptor, so dass keine Kreuzresistenz zu bekannten GABA-Antagonisten besteht.¹³⁶⁾ In diesem Jahr wurde mit Broflanilide (159) das erste Produkt aus dieser Klasse bekannt.¹³⁴⁾

Bei den etablierten Stoffklassen hat Bayer mit Tetraniliprole (160) ein weiteres Anthranilamid in der Entwicklung, das sich durch einen Tetrazolsubstituenten von den bisher bekannten Strukturen unterscheidet.

Bei den fungiziden Wirkstoffen sind mehrere Verbindungen in der Entwicklungsphase. Das am weitesten fortgeschrittene Entwicklungsprodukt ist Oxathiapiprolin (Zorvec) (161) von Du Pont, dessen Markteinführung bevorsteht (Abbildung 49).¹³⁷⁾ Als neuartigen Wirkmechanismus hat Du Pont das Oxysterol-binding Protein (OSBP) identifiziert.¹³⁸⁾ Das Fungizid, das hauptsächlich gegen Oomyceten wirkt, soll gute Kontrolle von Krankheiten bei Kartoffeln, Trauben, Gemüse und anderen Spezialkulturen bieten.

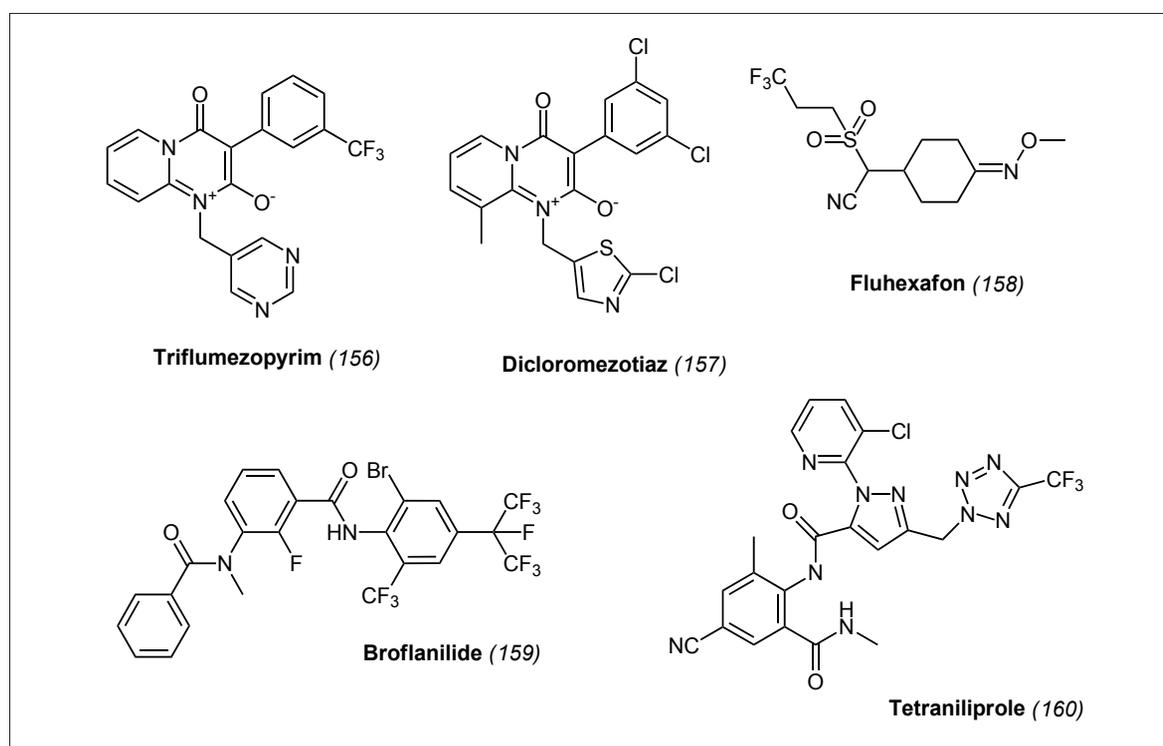


Abb. 48. Neue insektizide Wirkstoffe.

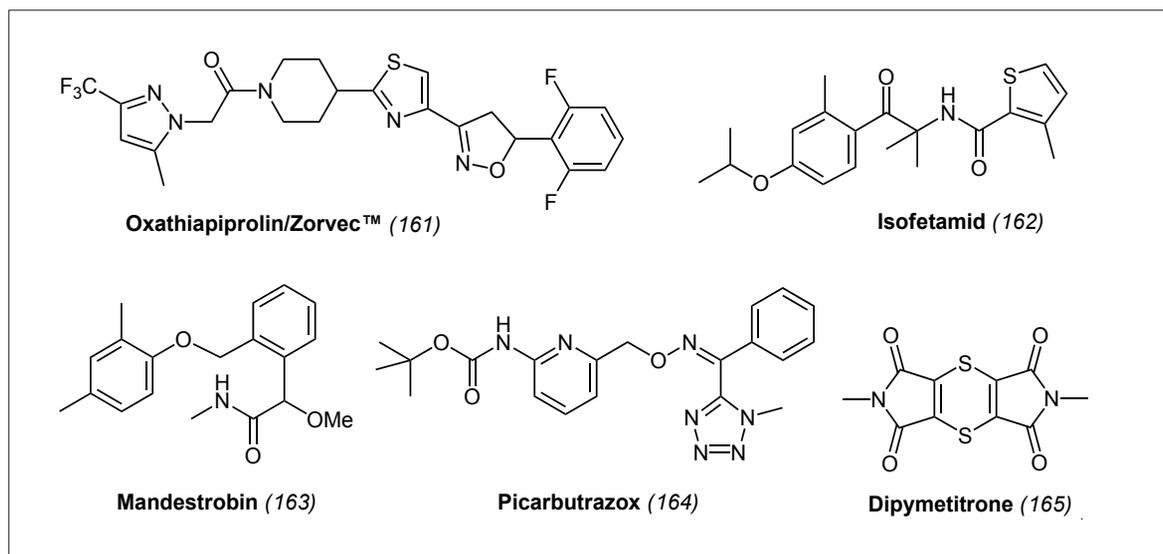


Abb. 49. Neue fungizide Wirkstoffe.

Die ersten Zulassungen in Nordamerika für Isofetamid (162), einen neuen Succinatdehydrogenase-Inhibitor von ISK, werden für 2015 erwartet.^{139,140)}

Mandestrobin wird von Sumitomo/Valent für die Anwendung in Mais, Raps, Gemüse, Trauben und Rasen entwickelt. In Nordamerika sollen erste Zulassungen im Jahr 2016 erfolgen.^{140,141)} Das Carbamfungizid Picarbutrazox von Nippon-Soda soll hauptsächlich gegen falschen Mehltau, Braunfäule und Wurzelfäule wirken.^{142,143)}

Der Wirkstoff Dipymetitrone (165), der zu den Multi-Site-Fungiziden gehört, wurde 2014 das erste Mal erwähnt.¹³⁴⁾ Dipymetitrone wird von Bayer entwickelt.

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

129) www.bayercropscience.us/products/traits, Agrow 2011, No. 614, 2.

130) Über ähnliche Arbeiten an HPPD-resistenten Sojapflanzen berichtet aktuell auch DuPont Pioneer, vgl. D. Siehl et al in Plant Physiology 2014, 166, 1162–1176.

131) H. Ahrens, G. Lange, T. Müller, C. Rosinger, L. Willms, A. van Almsick, Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 9388–9398.

132) 13th IUPAC International Congress of Pesticide Chemistry, August 2014, San Francisco, CA, United States, AGRO-836.

133) 13th IUPAC International Congress of Pesticide Chemistry, August 2014, San Francisco, CA, United States, AGRO-446.

134) www.alanwood.net/pesticides/in dex_new_frame.html

135) Agrow 2014, No. 689, 21.

136) T. Nakao, S. Banba, M. Nomura, K. Hirase, Insect Biochem. Mol. Biol. 2013, 43, 366–375.

137) Agrow 2014, No. 684, 5.

138) 13th IUPAC International Congress of Pesticide Chemistry, August 2014, San Francisco, CA, United States, AGRO-911.

139) Agrow 2012, No. 645, 9.

140) Agrow 2014, No. 692, 13.

141) Agrow 2013, No. 664, 23.

142) Agrow 2013, No. 671, 29.

143) Phillips McDougall, R&D Products 2013.

Medizinische Chemie

◆ Einen Durchbruch gab es bei den Behandlungsoptionen für chronische Hepatitis C mit Heilungsquoten nahe bei 100% durch neue Wirkstoffe und deren Kombinationen auch bei interferonfreier Therapie.¹⁴⁴⁾ Sofosbuvir (Sovaldi, Gilead und Pharmasset) (166) wird intrazellulär in ein Uridin-Analogon-Triphosphat metabolisiert und unterdrückt die virale Replikation durch Kettenabbruch beim Einbau via NS5B-Polymerase in die HCV-RNA. Einen neuen Angriffspunkt der viralen Replikation eröffnen Daclatasvir (Daklinza, Bristol-Myers-Squibb) (167) und Ledipasvir (Harvoni als Fix-Kombination mit Sofosbuvir, Gilead) (168) als Inhibitoren des Nicht-Strukturpro-

teins 5A, das sowohl bei der RNA-Replikation als auch beim Virensammenbau beteiligt ist (Abbildung 50, S. 294). Kombinationen dieser und anderer Wirkstoffe haben das Potenzial, Hepatitis C und deren Folgen zur Vergangenheit zu machen.

Zwei neue Wirkstoffe gegen multiresistente Tuberkulose wurden zugelassen.¹⁴⁵⁾ Bedaquilin (Sirturo, Janssen-Cilag) (169) blockiert die Protonenpumpe der mykobakteriellen ATP-Synthase und erschließt damit einen neuen Wirkmechanismus. Bei diesem werden sowohl sich teilende als auch ruhende Tuberkuloseerreger durch Störung des Energiehaushalts abgetötet. Delamanid (Deltyba, Otsuka Pharma) (170) greift in die mykobakterielle Zellwandsynthese ein, indem die Synthese von Methoxy- und Ketomykolsäure gehemmt wird, ohne jedoch Kreuzresistenzen mit anderen aktuellen Tuberkulosepräparaten mit gleichem Angriffspunkt aufzuweisen.

Gegen die idiopathische pulmonare Fibrose erhielten zwei Wirkstoffe gleichzeitig die Zulassung mit Prädikat „Breakthrough Therapy“ durch die FDA.¹⁴⁶⁾ Pirfenidon (Esbriet, InterMune, Roche, Shionogi) (171), das fibrotische Prozesse durch gleichzeitige Inhibition von Collagen-, TNF alpha- und TNF beta-Synthese unterdrückt, und Nintedanib (Ovof, Boehringer-

Ingelheim) (172), einem dreifachen Angiokinase-Inhibitor, der simultan auf die Tyrosinkinase-Rezeptoren VEGFR, FGFR und PDGFR zielt.

Bei Trastuzumab Emtansin (Kadcyla, Roche)¹⁴⁷ handelt es sich um das erste Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das gegen fortgeschrittenes Mammakarzinom eingesetzt wird. Es besteht aus dem hochzytotoxischen Maytansin-Derivat DM1 (173), das im durchschnittlichen Verhältnis 3,5:1 an Anti-HER2-

IgG1-Antikörper kovalent über eine Thioetherbrücke gebunden ist, was die zytotoxische Wirkung auf die Tumorzellen begrenzt, die über den HER2-Rezeptor vom Antikörper erkannt werden. Nach Internalisierung wird das Konjugat lysosomal gespalten und DM1 kann durch Tubulin-Bindung die Apoptose auslösen, bei kombinierter Wirkung des Antikörpers auf die HER2-vermittelte intrazelluläre Signalkaskade.

Zur Behandlung von Knochenmetastasen beim kastrationsresis-

ten Prostatakarzinom steht Radium-223-dichlorid (Xofigo, Bayer) für die Radiotherapie zur Verfügung.¹⁴⁸ Radium-223 baut sich in die wachsenden Knochenmetastasen statt Kalzium ein. Dort schädigt es durch Alphastrahlung beim Zerfall die DNA- der direkt umliegenden Tumorzellen, wodurch diese absterben. Weiter entferntes Gewebe wie das Knochenmark werden durch die geringe Reichweite der Alphastrahlung weniger belastet.

Roland Pfau

Boehringer-Ingelheim Biberach

Roland.Pfau@boehringer-

ingelheim.com

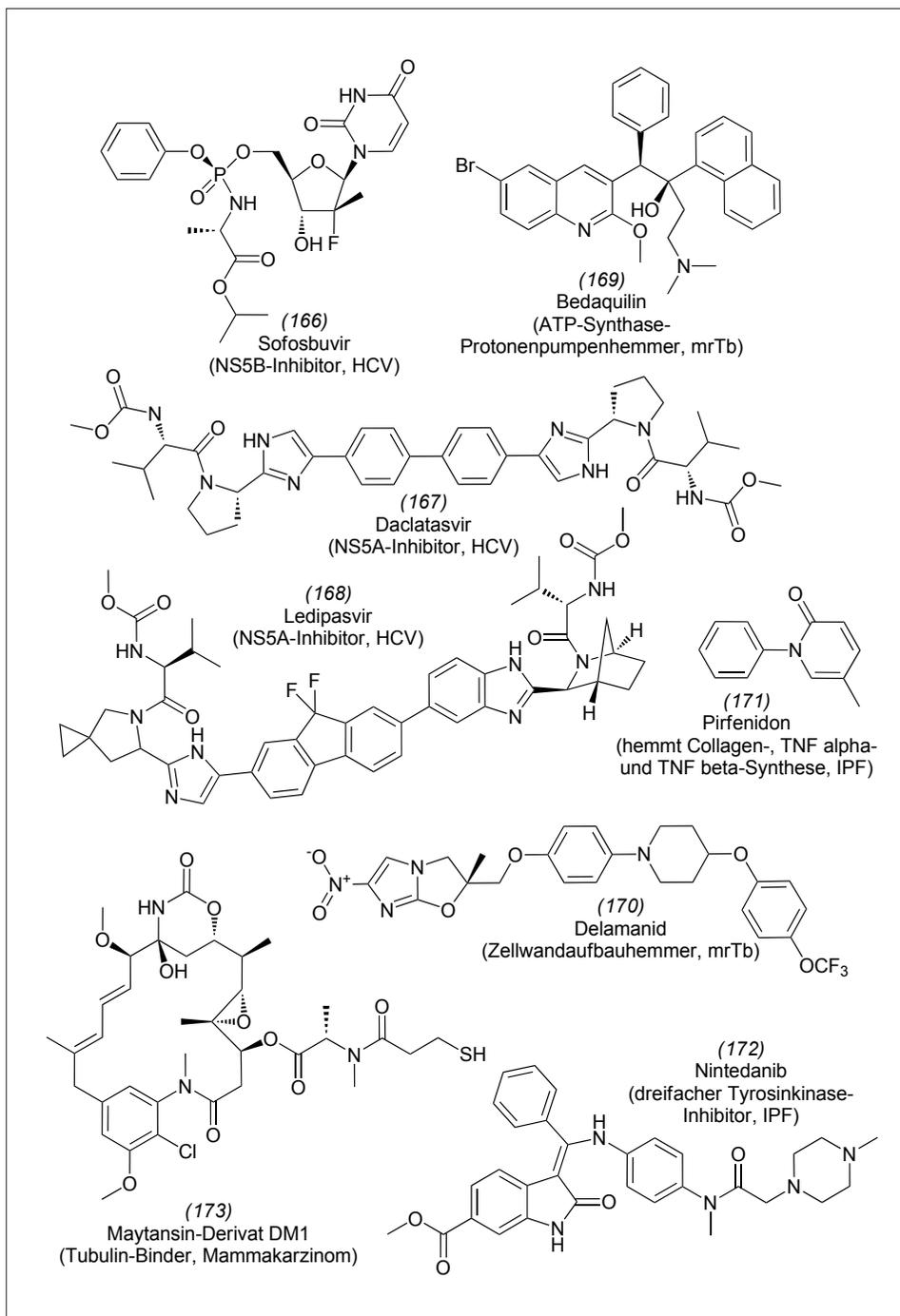


Abb. 50. Neue Pharmazeutika.

144) E. De Clercq, *Biochem. Pharmacol.* 2014, 89, 441–452.

145) Y.-S. Kwon, B.-H. Jeong, W.-J. Koh, *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014, 20, 280–286.

146) K. Kingwell, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2014, 13, 483–484.

147) J. M. Lambert, R. V. J. Chari, *J. Med. Chem.* 2014, 57, 6949–6964.

148) H. A. Wieder, M. Lassmann, M. S. Allen-Auerbach, J. Czernin, H. Ken, *World J. Radiology* 2014, 6, 480–485.

Magnetische Resonanz

◆ In der chemisch orientierten Kernspinresonanz gab es 2014 viele neue Entwicklungen, von denen hier nur wenige Highlights vorgestellt werden können. So gab es viele Verbesserungen bei der Hyperpolarisation [s. Trendbericht *Physikalische Chemie*, S. 315] sowie Modifikationen bei der homonuklearen Entkopplung, auf die hier nicht näher eingegangen wird.

Eine Erweiterung der Möglichkeiten bei der Detektion von Rezeptor-Ligand-Wechselwirkungen ist die Einbeziehung von Long-Lived States, die eine etwa zehnfach längere Wechselwirkungszeit haben und damit die Empfindlichkeit bei der Detektion von Liganden deutlich steigern.¹⁴⁹ In Wettbewerbsexperimenten liegt die Nachweisgrenze für Liganden mehrere Größenordnungen unter der Dissoziationskonstante (Abbildung 51).

Eine deutliche Reduzierung der Messzeit bei heteronuklearen Korrelationen lässt sich durch das

ASAP-HSQC erreichen, das die schnelle Repetition von Experimenten nach dem Schema des Ernst-Winkels erlaubt.¹⁵⁰⁾ So lässt sich ein vollständiges ASAP-HSQC in 28 Sekunden aufnehmen oder die Auflösung in der Kohlenstoffdimension gegenüber konventionellen Experimenten drastisch steigern (Abbildung 52).

In der hochauflösenden Festkörper-MAS-NMR-Spektroskopie gab es im letzten Jahr erfreuliche Entwicklungen für Proteinstrukturbiologen, die mit kleineren Probenmengen auskommen. Die Gruppe um Oshikata entwickelte eine Serie von Experimenten für deuterierte Proteine, bei der das Experiment nicht wie üblich mit Protonen- sondern mit Deuteriumanregung beginnt.¹⁵¹⁾ Dies wird mit einem anschließenden Kreuzpolarisationsschritt auf ^{13}C - und schlussendlich ^1H -Detektion kombiniert. Diese Experimentreihe ist besonders für solche Proteine interessant, die nicht ohne weiteres einen Denaturierungs-/Renaturierungsschritt tolerieren wie die meisten Membranproteine und bei denen die bisherigen, auf rückgetauschten ^1H -Amidprotonen beruhenden Ex-

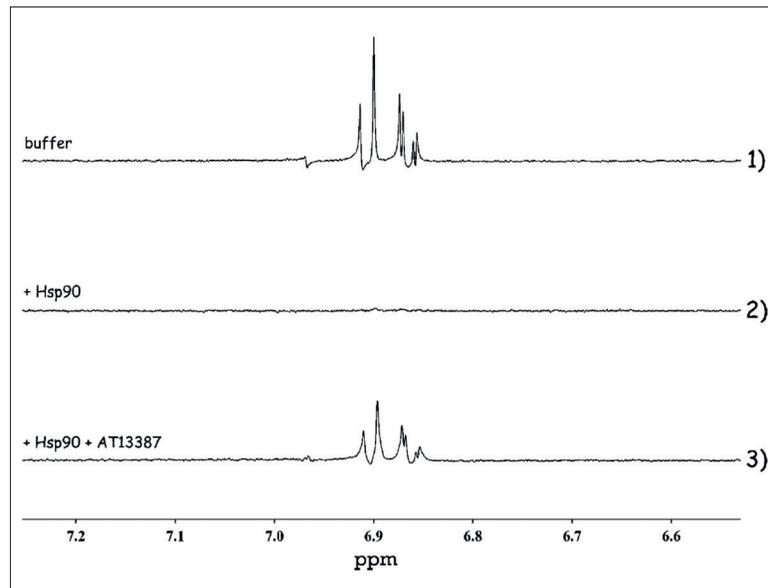


Abb. 51. Long-Lived-State Spektren eines bekannten Liganden (500 μM) für Hsp90 (10 μM) in Puffer (1) und Anwesenheit des Rezeptors (2). Mit lediglich 10 μM Zugabe des neuen Liganden AT13387 ist die Bindung eindeutig nachweisbar, da die Interaktion des bekannten Liganden mit Hsp90 gestört wird.

perimente eine zu geringe Protonenpräsenz am Stickstoff aufweisen. Durch die höhere Deuteriumdichte im Protein sinkt entweder die Probenaufnahmezeit oder die benötigte Probenmenge deutlich (Abbildung 53, S. 296).

Einen anderen Ansatz zur Verringerung der Probenmenge verfol-

gen Agarwal et al.¹⁵²⁾ Bei MAS-Frequenzen von 50 kHz und darüber wird Protonendetektion mit Deuterierung und komplettem Rücktausch (Reprotonierung, d. h. Amide und austauschbare Seitenketten sind protoniert) realisierbar. Durch einen Rotor mit lediglich 0,8 mm Durchmesser ist eine wesentlich

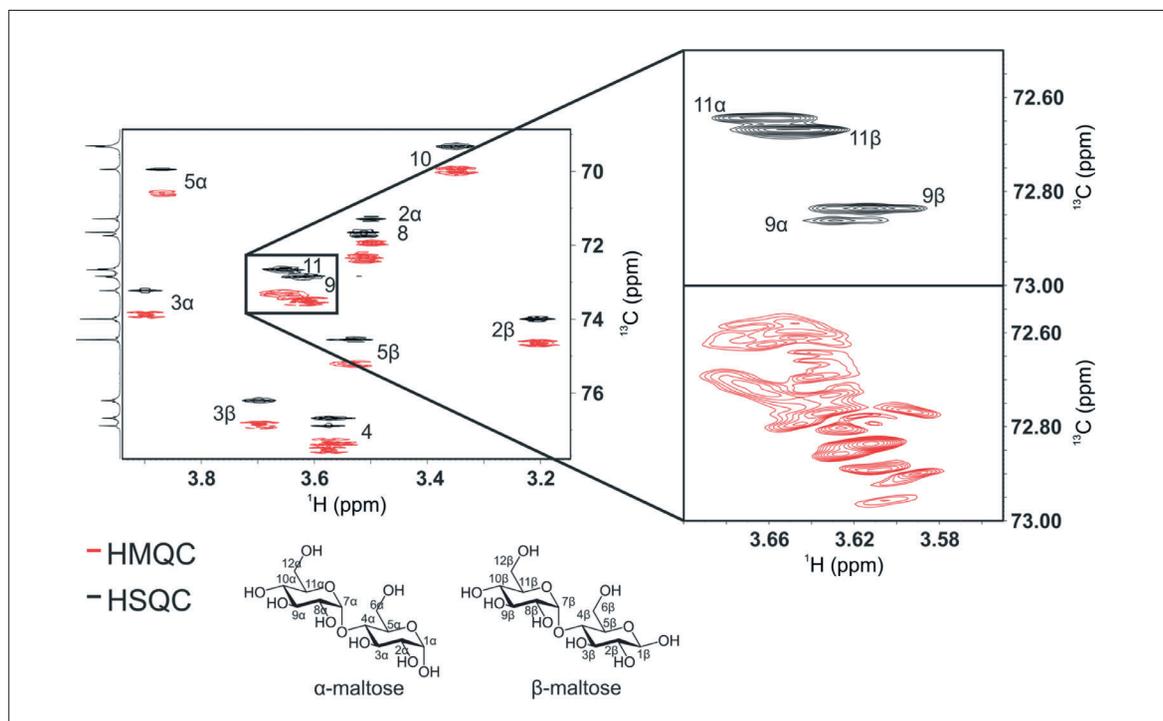


Abb. 52. Durch hohe Repetitionsraten kann mit dem ASAP-HSQC ein 2D-Spektrum mit 16384 Inkrementen mit einer digitalen Auflösung von 0,55 Hz in etwa drei Stunden aufgenommen werden. Dies erlaubt z. B. die Auflösung von Signalen der α/β -Maltose, deren Kohlenstoffresonanzen lediglich 3 Hz auseinander liegen.

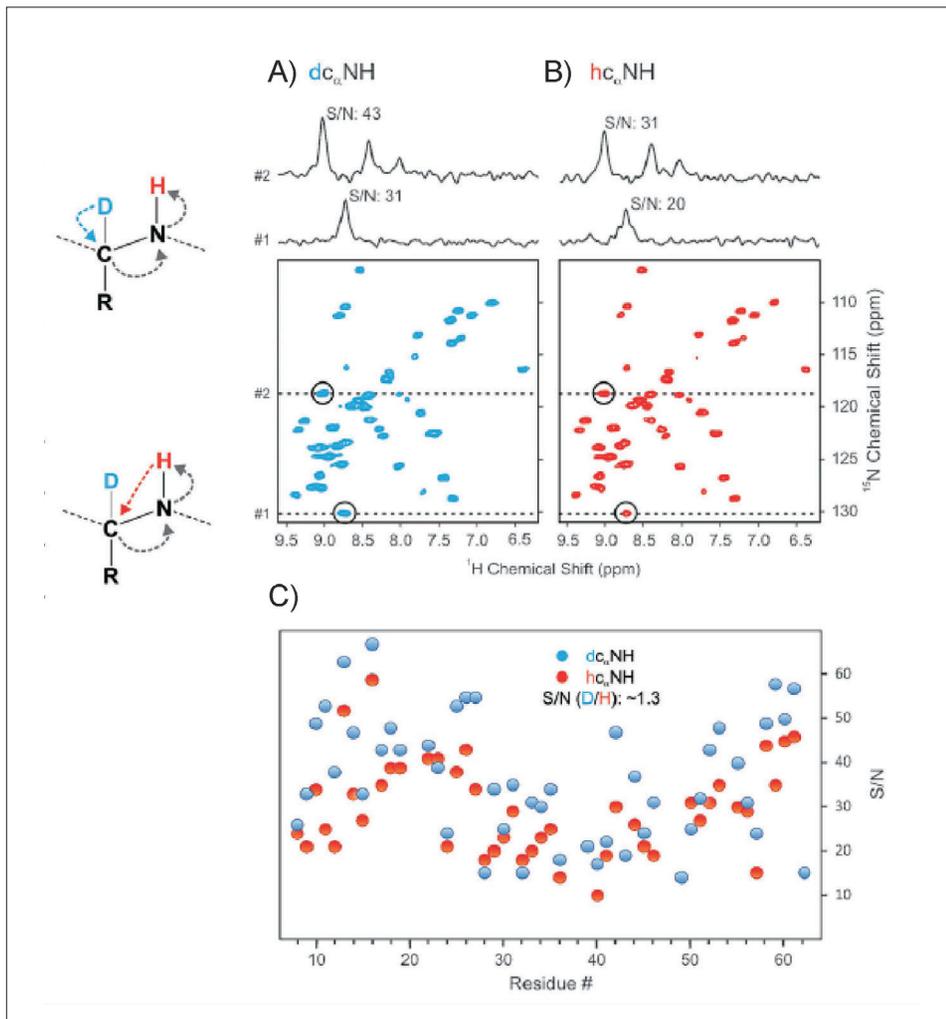


Abb. 53. A,B) Vergleich der 2D d/hc $0/^{15}\text{N}$ -Spektren einer mit 30% austauschbaren Protonen hergestellten SH_3 -Probe. C) Vergleich des Signal/Rausch-Verhältnisses für die unter A,B) dargestellten Spektren. (600 MHz, 20 kHz MAS, 275 K, 3,2 mm-Bruker-MAS-NMR-Probenkopf)

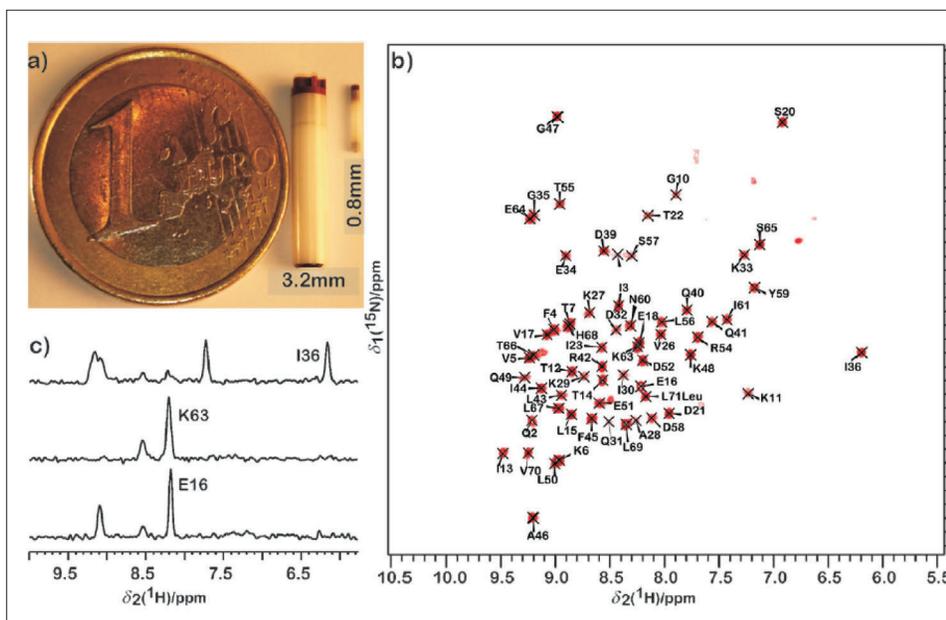


Abb. 54. a) Vergleich eines 0,8-mm-Rotors mit einem 3,2-mm-Rotor, der als Standard für Strukturuntersuchungen gelten kann. b) ^1H -detektiertes 2-D- $^1\text{H-}^{15}\text{N}$ -Spektrum von 100% reprotoniertem $U\text{-}(^2\text{H}, ^{13}\text{C}, ^{15}\text{N})$ -Ubiquitin (<0,5 mg) bei 99,2 kHz MAS, das in etwa zehn Minuten aufgenommen wurde. c) Drei repräsentative Spuren des 2-D-Spektrums veranschaulichen das SNR.

höhere Rotationsfrequenz im Vergleich zum Standard-3,2-mm-Rotor erreichbar (Abbildung 54). Die Linienbreite wird dadurch deutlich geringer, welche die Verringerung der absoluten Probenmenge gegenüber größeren Rotoren so gut wie ausgleicht. Mit einem bei 100 kHz operierenden Rotor von 0,8 mm Durchmesser gewannen die Autoren mit zwei Proben von je 500 μg genügend experimentelle Daten zur Strukturrechnung von Ubiquitin.

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

- 149) R. Buratto, D. Mammoli, E. Chiarparin, G. Williams, G. Bodenhausen, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 11376–11380.
150) D. Schulze-Sünninghausen, J. Becker, B. Luy, *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 1242–1245.
151) Ü. Akbey, A. J. Nieuwkoop, S. Wegner, A. Voreck, B. Kunert, P. Bandara, F. Engelke, N. C. Nielsen, H. Oschkinat, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 2438–2442.
152) V. Agarwal, S. Penzel, K. Szekely, R. Cadalbert, E. Testori, A. Oss, J. Past, A. Samoson, M. Ernst, A. Böckmann, B. H. Meier, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 12253–12256.

Oligonukleotide

◆ DNA-Polymerasen sind seit jeher selbstverständliche Hilfsmittel der Molekularbiologie und finden sich spätestens seit der Entdeckung der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und der Sanger-Sequenzierung (Kettenabbruchmethode) in jedem molekularbiologisch arbeitenden Labor. DNA-Polymerasen und modifizierte 2'-Desoxynucleosidtriphosphate (dNTPs) dienen zudem häufig dazu, Reportergruppen in DNA einzufügen. Letztere werden so zum Beispiel einer spektroskopischen Untersuchung zugänglich. Bisher gab es jedoch kaum kinetische Daten für die Inkorporation unterschiedlich modifizierter dNTPs durch DNA-Polymerasen. Kürzlich berichteten Hocek und Mitarbeiter über eine Methode, die eine schnelle und einfache kinetische Analyse der Inkorporation von modifizierten

dNTPs erlaubt.¹⁵³⁾ Dabei kommen Restriktionsendonukleasen mit hoher Substratspezifität zum Einsatz, die nur unmodifizierte DNA spalten. In Konkurrenzexperimenten mit modifizierten und unmodifizierten dNTPs kann so nach Restriktionsendonuklease-Behandlung auf einem PAGE-Gel modifizierte im Verhältnis zur unmodifizierten DNA quantifiziert werden. Überras-

schenderweise werden substituierte 7-Deazaadenosine, insbesondere mit voluminösen aromatischen Gruppen wie in dATP^{ABOX} (174) deutlich besser inkorporiert als unmodifiziertes dATP (Abbildung 55a). Durch eine niedrigere Michaelis-Konstante K_M beziehungsweise höhere katalytische Effizienz führte dATP^{ABOX} in 1:1-Mischung mit dATP zu einer 73-

igen Markierung der entsprechenden DNA.

In einer anderen Arbeit nutzte die gleiche Gruppe eine gewöhnliche DNA-Polymerase um 5-o-Nitrobenzyluridintriphosphat dU^{NB}TP (175) einzubauen.¹⁵⁴⁾ Anders als bei den meisten derartig transient modifizierten DNAs war das Polymeraseprodukt in der Lage funktionelle DNA-Duplices zu bil-

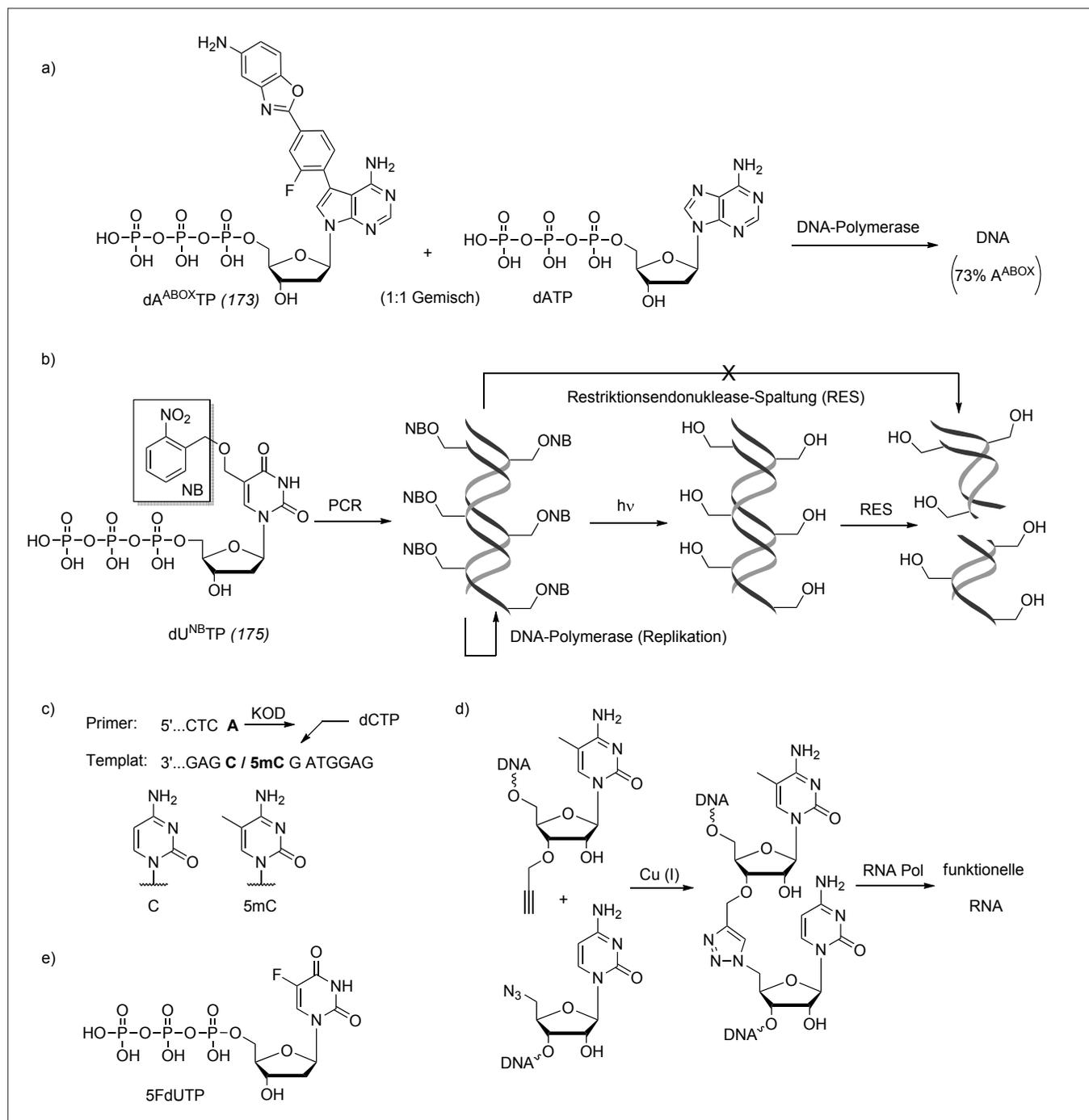


Abb. 55. a) dATP-Analoga wie das sterisch anspruchsvolle dA^{ABOX}TP (1) werden in Konkurrenzexperimenten effizienter als dATP durch DNA-Polymerasen eingebaut. b) dU^{NB}TP kann durch PCR in DNA eingebaut werden. Die DNA ist funktional, aber resistent gegen Restriktions-Endonukleasen. c) Eine Variante der DNA-Polymerase KOD erlaubt eine einfache Diskriminierung zwischen C und 5mC. d) Klick-ligierte DNA-Abschnitte werden durch RNA-Polymerasen mit hoher Sequenztreue transkribiert. e) Das zytotoxische 5FdUtp kann durch eine RNA-Polymerase in Aptamere eingebaut werden.

den: Die so gewonnene DNA konnte sowohl *in vitro* als auch in lebenden *E. coli*-Zellen, durch deren eigene Replikationsmaschinerie repliziert werden. Die markierte DNA war jedoch weitestgehend stabil gegen Restriktionsendonukleasen und wurde erst nach photo-induzierter Abspaltung der Nitrobenzylgruppen abgebaut (Abbildung 55b). Da die Photospaltung bioorthogonal ist, könnte eine transient stabilisierte DNA in diversen *In-vivo*-Anwendungen genutzt werden.

Eine modifizierte DNA-Polymerase hingegen nutzten Marx und Mitarbeiter, um 5-Methylcytosin (5mC), eine epigenetische DNA-Modifikation, zu detektieren.¹⁵⁵⁾ Hierzu wurden zunächst kommerzielle DNA-Polymerasen auf eine Diskriminierung zwischen Cytosin (C) und 5mC getestet. Mit Primern, die am 3'-Ende ein Adenosin als Fehlpaarung gegenüber dem etwaigen methylierten C aufwiesen, war eine Diskriminierung durch die DNA-Polymerase KOD zu beobachten (Abbildung 55c). Eine Analyse der Kristallstruktur von KOD im Komplex mit dem entsprechenden DNA-Strang führte nach ortsspezifischer Mutagenese

zum Austausch einer Glycinseitenkette gegen ein voluminöseres Methionin. So wurde eine KOD-Variante mit erhöhter Diskriminierung zwischen C und 5mC erhalten. Diese Polymerase konnte in einer quantitativen PCR eines genomischen DNA-Abschnitts deutlich zwischen 5mC und C unterscheiden, und dies erlaubt so eine bequeme Analyse der DNA-Methylierung in diesem Abschnitt.

Eine andere Arbeit beschäftigte sich mit DNA-Polymerase β , die eine wichtige Rolle bei der Reparatur von depurinierten Stellen in DNA spielt.¹⁵⁶⁾ Diese Polymerase ist ein potenzielles Drug Target, da sie die Wirkung von DNA-schädigenden Agenzien in einer gegen Krebs gerichteten Chemotherapie abschwächt. Dabei erfolgt die Reparatur einer DNA nach Depurinierung zunächst durch Spaltung des DNA-Strangs 5'-seitig von der reduzierenden 2-Desoxyribose Einheit (Abbildung 56a). Danach bildet ein Lysinrest der Polymerase zusammen mit der Aldose (176) eine Schiff-Base (177). Es kommt zur β -Eliminierung des 3'-seitig gelegenen DNA-Strangs unter Freisetzung eines α,β -ungesättigten Aldehyds (178). Es wurden verschiede-

ne Dioxobutan-Dinukleotidanaloga synthetisiert. Das Dinukleotidanaloga (179) ist durch Modifikationen am Phosphatrückgrat metabolisch stabilisiert. Dieses kann ein kovalentes Addukt (180) mit der Polymerase eingehen und das Enzym dadurch irreversibel inhibieren (Abbildung 56b). Der durch Hydroxylamin-Ligation eingeführte Aromat am 3'-Ende sorgt für eine erhöhte Affinität des Inhibitors zum Zielenzym. Den irreversiblen Mechanismus der Inhibition bestätigten verschiedene Experimente.

Analog zu den DNA-Polymerasen sind auch RNA-Polymerasen wichtige Werkzeuge. So nutzten Kruspe und Hahn eine modifizierte RNA-Polymerase, um ein Aptamer darzustellen, das statt UTP das Fluoroderivat 5FdUTP (181) einbaut, wenn das entsprechende Triphosphat als Substrat vorliegt (Abbildung 55e).¹⁵⁷⁾ Das Aptamer bindet an den Interleukin-6-Rezeptor (IL6R), was eine selektive Ansteuerung von IL6R-präsentierenden Zellen ermöglicht. Nach Bindung an den Rezeptor wird das Aptamer internalisiert und endolysosomal zu den Nucleosidmonophosphaten, so auch zu 5FdUMP, gespalten. Das Mononucleotid 5FdUMP ist ein

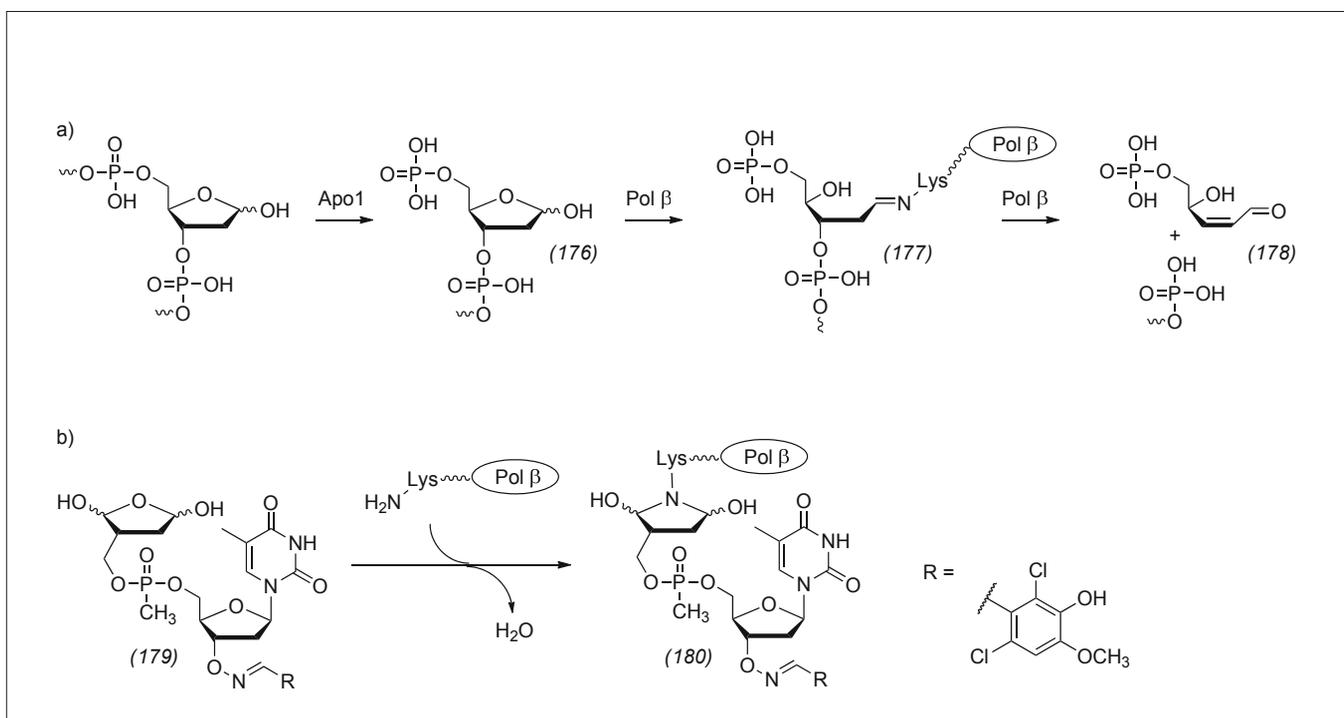


Abb. 56. a) Mechanismus der Exzisionsreparatur eines depurinierten Nucleotids. b) Das Dinucleotid (6) ist ein irreversibler Inhibitor der DNA-Polymerase β .

seit etwa 50 Jahren (in Form des Prodrugs 5FdU) genutztes Chemotherapeutikum, das die Thymidylat-Synthase hemmt. Der lysosomal escape, also die Freisetzung eines Wirkstoffs aus dem Lysosom, ist eine Einschränkung beispielsweise in der Anwendung von siRNAs. Im Falle des 5FdU können endogene Nukleosidtransporter die Nucleoside vom Lysosom ins Cytosol befördern. In der Tat war eine selektive Toxizität für IL6R positive Zellen nachweisbar. Dabei zeigt ein ebenso bindendes Aptamer ohne 5FdU keine Toxizität in IL6R-positiven Zellen.

Ohne genetische Modifikation der RNA-Polymerase kam die Gruppe von Brown aus.¹⁵⁸⁾ Die DNA-Abschnitte, die durch kupferkatalysierte 1,3-dipolare Cycloadition (Klick-Chemie) chemisch ligiert waren, wurden in lebenden Zellen durch RNA-Polymerase II oder aber in vitro durch T7-RNA-Polymerase transkribiert (Abbildung 55D). Dies ist bemerkenswert, ist doch das gebildete 1,2,3-Triazol weder geladen, noch hat diese Verknüpfung die gleiche Zahl an Bindungen und Atomen wie die natürliche Phosphodiesterbrücke.

Christoph Arenz

Humboldt-Universität Berlin

Christoph.Arenz@chemie.hu-berlin.de

153) P. Kielkowski, J. Fanfrik, M. Hocek, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 7552–7555.

154) Z. Vanikova, M. Hocek, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 6734–6737.

155) J. Aschenbrenner, M. Drum, H. Topal, M. Wieland, A. Marx, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 8154–8158.

156) D. Arian, M. Hedayati, H. Zhou, Z. Billis, K. Chen, T. L. DeWeese, M. M. Greenberg, *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 3176–3183.

157) S. Kruspe, U. Hahn, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 10541–10544.

158) C. N. Birts, A. P. Sanzone, A. H. El-Sagheer, J. P. Blaydes, T. Brown, A. Tavassoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 2362–2365.

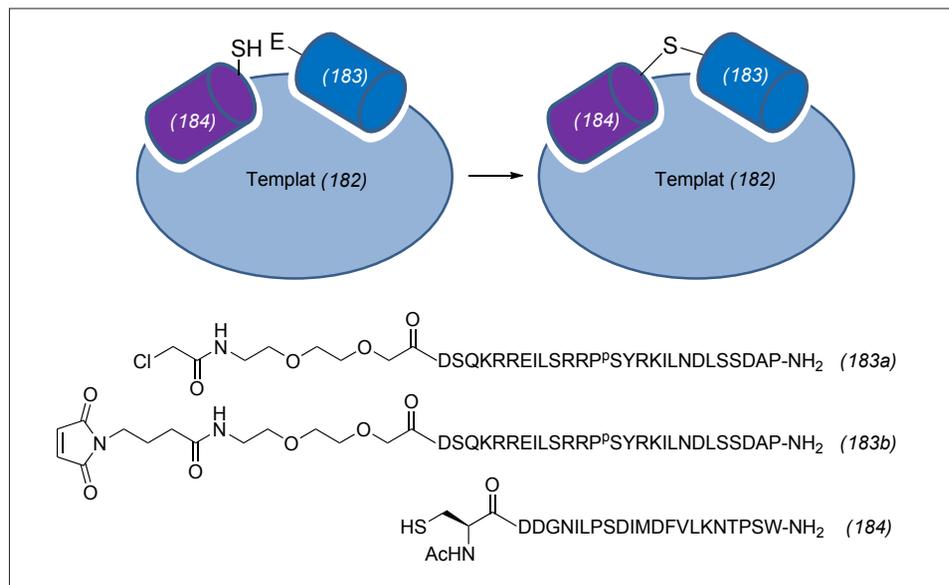


Abb. 57. Templatvermittelte Verknüpfung zweier Peptidfragmente durch Reaktion eines N-terminalen Cysteins in (184) mit einem N-terminalen Chloracetylrest (183a) oder Maleinimid (183b).

Peptide

◆ Die Vororientierung von Reaktanden an einem Templat erhöht deren effektive Konzentration und beschleunigt die Produktbildung sogar bei Konzentrationen, bei denen nicht durch das Templat vermittelte Reaktionen nur sehr langsam ablaufen. Es wurde gezeigt, dass eine durch ein Templat ((182), KIX-Domäne des Proteins CREB) gesteuerte Verknüpfung von Peptid (183) (ein anderes Epitop des Proteins CREB, das mit der KIX-Domäne interagiert) und Peptid (184) (die KIX-bindende Domäne des Proteins MLL) um mehr als drei Größenordnungen schneller ist als die Hintergrundreaktion ohne Templat (Abbildung 57). Die Verknüpfung der beiden Reaktanden erfolgt durch Angriff eines Cysteinthiols in Peptid (184) auf ein Elektrophil (Chloracetylrest oder Maleinimid) am N-Terminus des Peptids (183). Da Peptid (183) farbstoffmarkiert sein und Peptid (184) Teil eines rekombinanten Proteins sein kann, ermöglicht die templatgesteuerte Verknüpfung auch eine neue Variante der ortsspezifischen Fluoreszenzmarkierung eines Proteins.¹⁵⁹⁾

Transkriptionsfaktoren erkennen bei der Genexpression spezifische regulatorische Elemente auf

der DNA. Dabei nimmt das DNA-erkennende Epitop in der großen Furche der DNA häufig eine helicale Konformation an. Peptid (185), das vom Transkriptionsfaktor GCN4, einem Leucin-Zipper mit helicalem Coiled-coil-Motiv, abgeleitet ist, wurde über Nickel-Komplexchemie mit einem Bisbenzamidin (186) verknüpft, das in der kleinen Furche bindet (Abbildung 58). Dazu sind im helixbildenden

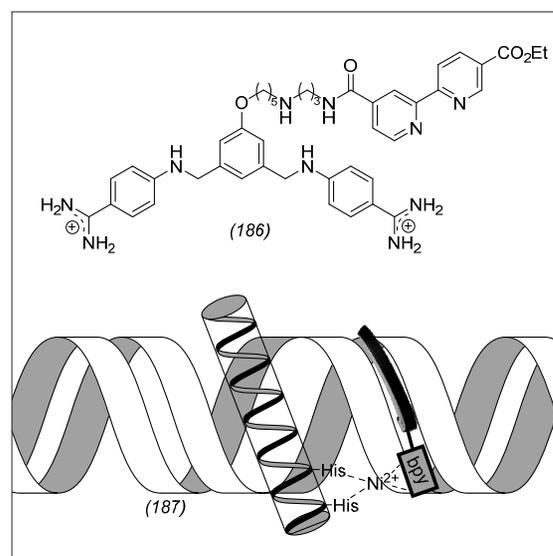


Abb. 58. Mimetikum (187) eines DNA-bindenden Proteins aus dem Peptid DPAAHKRAHNTEAARRSRARKLQR (185) mit zwei Histidinresten, das in Gegenwart von DNA eine helicale Konformation einnimmt, und dem Bipyridin-Bisbenzamidinderivat (186). Das in der großen Furche bindende Peptid (185) und das in der kleinen Furche bindende (186) sind über Komplexbildung mit Ni²⁺ reversibel verknüpft.

Peptid (185) in passendem Abstand zwei Histidinreste enthalten, während (186) über ein 2,2'-Bipyridinmotiv zur Koordination an ein Nickelion fähig ist. Die Reversibilität der Komplexbildung ergibt ein supramolekulares System (187), das zentrale Charakteristika DNA-bindender Proteine wie Bivalenz, Spezifität, Reversibilität sowie Responsivität gegenüber externen Stimuli aufweist.¹⁶⁰

Die Inhibierung pathologischer Proteinaggregation, wie sie etwa bei der Alzheimer'schen Krankheit auftritt, ist ein wichtiges Ziel bei der Entwicklung molekularer Therapeutika. Niedermolekulare Leitstrukturen spielen bei der Inhibierung von Amyloid- β (A β) bislang nur eine untergeordnete Rolle, hauptsächlich wegen ihrer mangelnden Selektivität. Das Pentapeptidfragment A β (16–20) mit der Sequenz KLVFF spielt wegen seiner Tendenz zu β -Faltblattstrukturen eine zentrale Rolle bei der Bildung

der Amyloidfibrillen. Auf der Basis von A β (16–20) mit der Sequenz KLVFF wurden das all-D-konfigurierte Peptid klvff (188), rückgratcyclisierte Peptide wie cyclo-[klvff] (189a), das retro-Cyclopeptid cyclo-[ffvlk] (189b) mit umgekehrter Sequenz (retro) sowie dessen Cyclopeptid cyclo-[FFVLK] (189c) mit umgekehrter Sequenz und invertierter Stereochemie (retro-inverso) als Aggregationsinhibitoren identifiziert (Abbildung 59). Die Rückgrat- und Seitenkettentopographie von (189c) wurde dann zum Teil auf ein nichtpeptidisches Pyridingerüst übertragen. In dem resultierenden Peptidmimetikum werden die Leu-Seitenkette durch eine N-Isopentylcarbonsäureamidgruppe und die beiden Phe-Seitenketten durch Benzyl- und Phenoxyreste nachgeahmt. Die Leitstruktur (190) wurde durch Einführung einer N-Adamantylgruppe und Verwendung des Pyrimidingerüsts zum Aggregationsinhibitor (191) verbessert.¹⁶¹

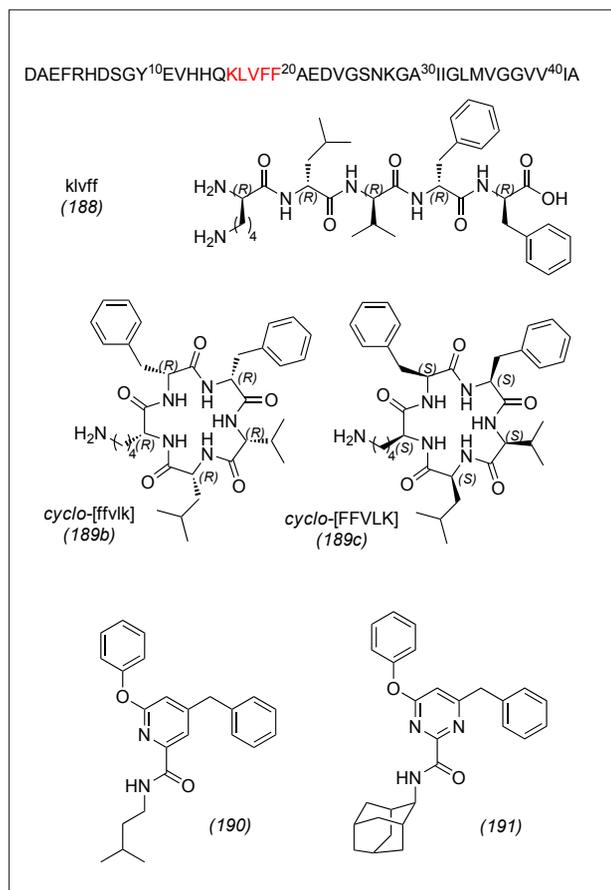


Abb. 59. Entwicklung eines nichtpeptidischen Peptidmimetikums aus einer Peptidsequenz unter Verwendung all-D-konfigurierter Peptide, retro-Peptide und retro-inverso-Peptide.

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

- 159) N. Brauckhoff, G. Hahne, J. T. H. Yeh, T. N. Grossmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 4337–4340.
- 160) M. I. Sánchez, J. Mosquera, M. E. Vásquez, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 9917–9921.
- 161) T. Arai, T. Araya, D. Sasaki, A. Taniguchi, T. Sato, Y. Sohma, M. Kanai, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 8236–8239.

Enzymreaktionen

◆ Auch im vergangenen Jahr gab es Erfolge bei der Katalyse mit Oxygenasen. Bereits 2013 beschrieb die Gruppe um Arnold eine intermolekulare enantioselektive Cyclopropanierung von Styren und Derivaten über ein Carben-Intermediat, das im aktiven Zentrum einer Cytochrom P450 Monooxygenase aus Diazoessigsäureethylester entsteht.¹⁶² Die synthetisch hochinteressante Reaktion hatte allerdings aus biokatalytischer Sicht gravierende Nachteile: Sie musste unter Luftausschluss durchgeführt wer-

den, verlief nur sehr langsam und Umsetzungen mit elektronenarmen Alkenen waren nicht möglich.

Ausgehend von der bisher verwendeten Enzymvariante P450-BMS T268A schuf dieselbe Gruppe nun durch Mutagenese eine stark optimierte Variante, die auch die Cyclopropanierung der relativ elektronenarmen Doppelbindung des N,N-Diethyl-2-phenylacrylamids mit hoher Geschwindigkeit und nahezu quantitativer Ausbeute katalysiert (Abbildung 60a).¹⁶³ Zusätzlich wurde die Stereoselektivität deutlich erhöht und die Affinität des Enzyms zu Sauerstoff so weit reduziert, dass die Umsetzung an der Luft durchführbar ist. Entscheidend für den Erfolg war dabei der Austausch des Cysteinrests, der axial an das zentrale Eisenatom bindet, gegen einen Histidinliganden (axH). Die elektronischen Bedingungen im Reaktionszentrum verbesserten sich dadurch wesentlich.

Ein weiteres Beispiel dafür, wie Cytochrom-P450 Oxygenasen in ihren katalytischen Eigenschaften grundlegend zu verändern sind, stellten Yang et al. vor.¹⁶⁴ Eine besondere Herausforderung der synthetischen Chemie ist es, Alkane selektiv an nichtterminalen Positionen zu hydroxylieren. Die Wildtypform der in dieser Studie verwendeten Oxygenase P450pyr ist hierfür kaum geeignet (Abbildung 60b). So entsteht bei Umsetzung mit Octan quantitativ der nicht gewünschte primäre Alkohol, mit Propylbenzen sind es 83%. Trotzdem gelang es den Autoren in sechs Runden iterativer Sättigungsmutagenese in Kombination mit einem eigens entwickelten High-Throughput-Screening, das sowohl Regio- als auch Stereoselektivität erfasst, Mutanten zu erzeugen, die mit nahezu vollständiger Regio- und Stereoselektivität zum jeweiligen 2-(S)-Alkohol führen. Die Aktivität der an sechs Positionen veränderten Enzyme ist dabei nur unwesentlich geringer als die des Wildtyps.

Neben den P450-Enzymen gab es auch bei den Nicht-Häm-Oxyge-

nasen Fortschritte. Während Hydroxylasen, die nichtaktivierte C_{sp^3} -H-Bindungen aktivieren, seit langem bekannt und etabliert sind, sind entsprechende Halogenasen weniger gut untersucht. Die Gruppen um Krebs und Bollinger Jr. nutzen nun eine dieser Halogenasen, SyrB2, um am Substrat direkt Nitro- oder Azogruppen einzuführen.¹⁶⁵⁾ Im Gegensatz zu den α -Ketoglutarat/ Fe^{II} -abhängigen Hydroxylasen ist bei der Oxygenase SyrB2 das zentrale Eisenion nur mit zwei statt drei Resten an das Protein koordiniert. An der vakanten Koordinationsstelle befindet sich stattdessen ein Halogenidion, das während des Katalysezyklus mit dem Substratradikal reagiert (Abbildung 61a). Mit LCMS und spektroskopischen Methoden zeigten die Autoren, dass über den gleichen Mechanismus auch Nitrit und Azid in das Substrat eingebaut werden (Abbildung 61b).

So eindrucksvoll diese erste selektive Aktivierung einer nicht-aktivierten C_{sp^3} -H-Bindung mit Stickstoff auch ist, von einer biokatalytischen Anwendung ist die neue Reaktion noch weit entfernt, da SyrB2 und homologe Enzyme nur Substrate akzeptieren, die an ein spezifisches Trägerprotein gebunden sind. Außerdem sind sie katalytisch ineffizient.

Umso erfreulicher ist es daher, dass Hilwig und Liu mit WelO5 eine weitere α -Ketoglutarat-abhängige Chlorinase entdeckt haben, die mit SyrB2 nicht verwandt ist und Alkaloidssubstrate in ungebundenem Zustand umsetzt (Abbildung 61c).¹⁶⁶⁾ Mit einer katalytischen Produktivität (TON) von etwa 75 (in vitro) ist WelO5 immerhin fünf- bis zehnmals aktiver als SyrB2. Die Entdeckung von WelO5 zeigt, dass die C_{sp^3} -Alkylgruppen-Halogenierung in der Natur mehr als einmal evolviert wurde, so dass die Hoffnung besteht, weitere, für die Biokatalyse besser geeignete Alkyl-C-H-aktivierende Halogenasen zu finden.

Stereoselektive Iminreduktasen (IRED) zu nutzen, um chirale Aminen aus prochiralen Iminvorläu-

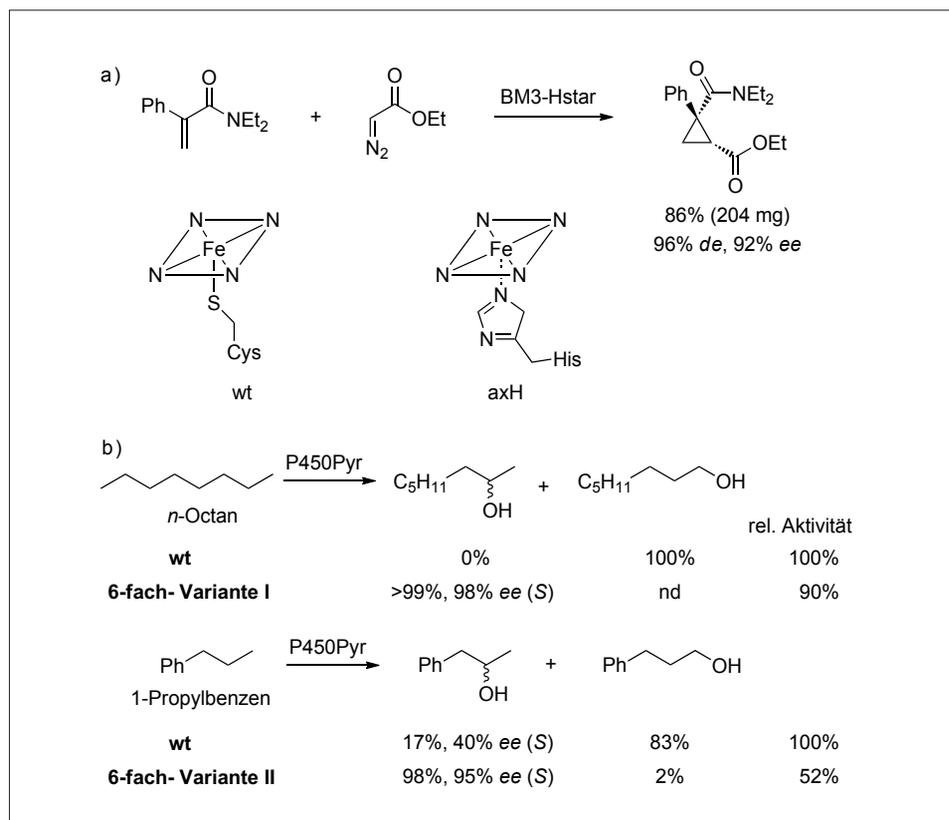


Abb. 60. a) Enantio- und diastereoselektive Cyclopropanierung mit Monoxygenase-P450-BM3-Variante „Hstar“ (= T268A-axH-L437W-V78M-L181V). b) Selektive Hydroxylierung von n-Octan und 1-Propylbenzen zu den 2-Alkoholen mit sechsfach modifizierten Varianten der Monoxygenase P450Pyr.

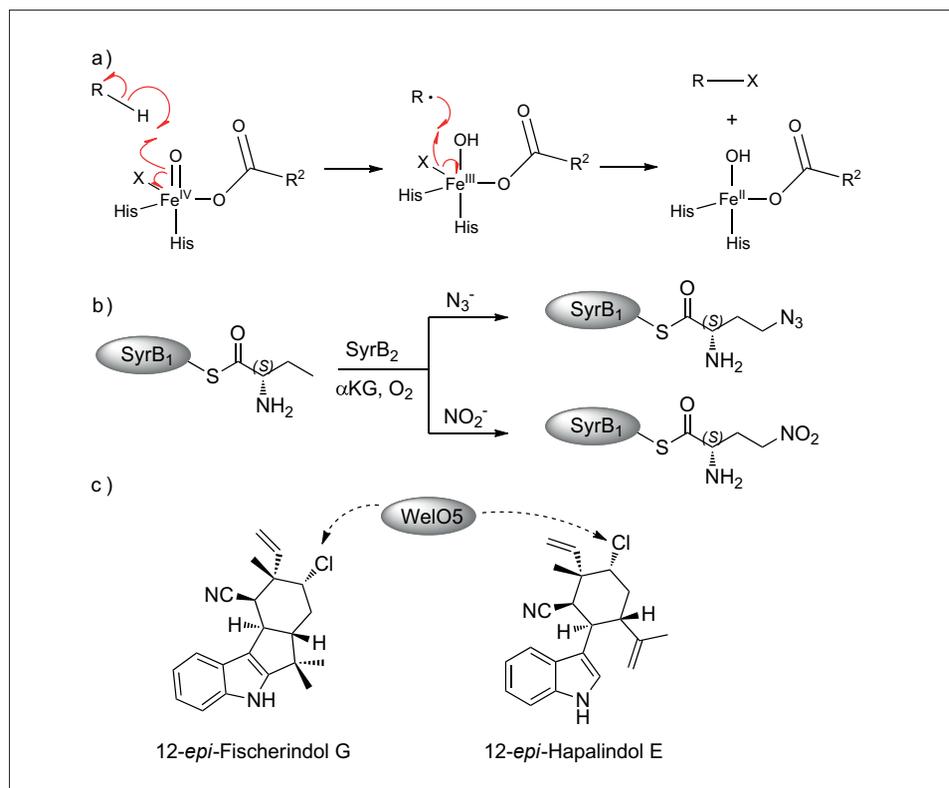


Abb. 61. a) Zentrale Schritte im Mechanismus der α -Ketoglutarat/ Fe^{II} -abhängigen Halogenasen. (R^1 : aliphatischer Kohlenstoff des Substrats, R^2 : $(CH_2)_2CO_2^-$ -Cosubstrat).

b) Azidierung und Nitrierung von Trägerprotein (SyrB1)-gebundenem L-2-Aminobutyrat mit der Halogenase SyrB2. c) Chlorierung von Fischerindol U und Hapaindol C mit der Halogenase WelO5 aus dem Welwitindolinon-Biosyntheseweg. Die Umsetzung erfolgt am freien Molekül ohne Bindung an ein Trägerprotein.

fern herzustellen, ist eine weitere, für die Biokatalyse interessante, aber noch nicht völlig ausgereifte Reaktion (Abbildung 62a). Um die Auswahl an zur Verfügung stehenden Enzymen zu erweitern, erstellten die Gruppen um Hauer, Nestl und Turner eine Datenbank für Iminreduktasen.¹⁶⁷⁾ Durch Sequenzvergleiche identifizierten sie mehr als 300 putative IREDs. Drei dieser Enzyme wurden für eine experimentelle Charakterisierung ausgewählt, welche die postulierte Reaktivität und Selektivität bestätigte. Basierend auf einer zuvor publizierten Struktur brachte dies weitere Einblicke in potenziell an der Katalyse beteiligte Aminosäurereste.

In einer von Müller und Mitarbeitern veröffentlichten Studie wurden zwei S-selektive IREDs genauer untersucht. Neben der Testung verschiedener Substrate, darunter 3,4-Dihydroisochinolin und 3,4-Dihydro- β -carbolin, wurden die Strukturen der betrachteten Enzyme aufgeklärt.¹⁶⁸⁾ Abschließend zeigen die Autoren erstmals, dass IREDs die direkte reduktive Aminierung eines Ketons katalysieren: Hierzu wurde als Edukt ein Keton in Methylammoniumpuffer vorgelegt, das resultierende Keton/Imin-

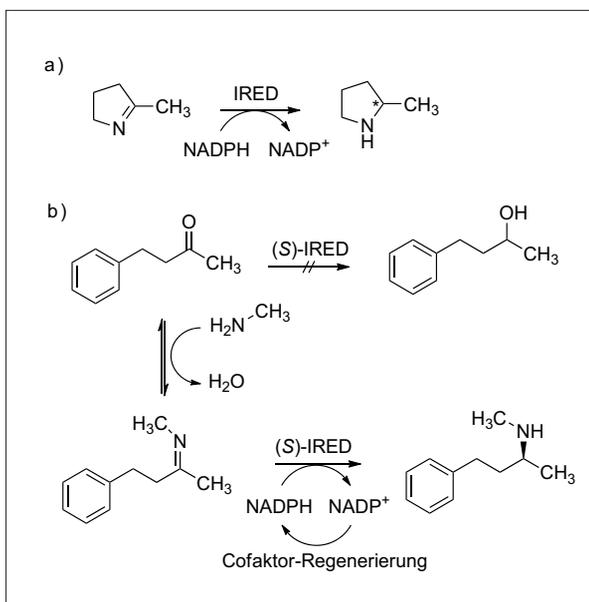


Abb. 62. a) Nutzung von Iminreduktasen (IRED) zur Herstellung chiraler Imine am Beispiel des pharmazeutisch relevanten 2-Methylpyrrolidins. b) Direkte reduktive Aminierung mit Cofaktor-Regeneration: Die IRED entzieht das Imin dem Keton/ Imin-Gleichgewicht.

Gleichgewicht wurde mit der gereinigten IRED und D-Glukose/Glukosedehydrogenase als Cofaktor-Regenerierungssystem inkubiert (Abbildung 62b).

Diese und andere zu IREDs publizierten Arbeiten bieten eine Grundlage zur mechanistischen und strukturellen Charakterisierung von IREDs, einschließlich der Möglichkeit, durch rationales Design effiziente Enzymvarianten mit maßgeschneiderten Substratspektren für die chemische Synthese zu erzeugen.

Methyltransferasen sind eine Option zur stereo- und regioselektiven C-, O- oder N-Methylierung. Aufgrund der Instabilität und der hohen Kosten des Cofaktors und Methyl donors S-Adenosylmethionin (SAM) und der Tatsache, dass viele Methyltransferasen durch das bei der Reaktion entstehende Ne-

benprodukt S-Adenosylhomocystein (SAH) inhibiert werden, steht eine technische Anwendung noch in weiter Ferne. Viele Methyltransferasen akzeptieren nicht nur den physiologischen Cofaktor SAM, sondern auch SAM-Derivate.¹⁶⁹⁾ So können neben Methylgruppen auch längere Alkyl- und Allylketten, sowie Reste mit Aromaten oder Heteroatomen auf das Zielmolekül übertragen werden; die chemische Herstellung solcher SAM-Derivate in stöchiometrischen Mengen ist aber aufwendig. Die Arbeitsgruppe um Thorson veröffentlichte nun eine detaillierte Studie zur Nutzung von Methionin-Adenosyltransferasen (MAT) für die Herstellung solcher SAM-Derivate aus Methioninderivaten.¹⁷⁰⁾ Es wurden insgesamt 44 Methioninderivate, darunter auch Selenomethioninderivate, mit fünf verschiedenen MAT unter-

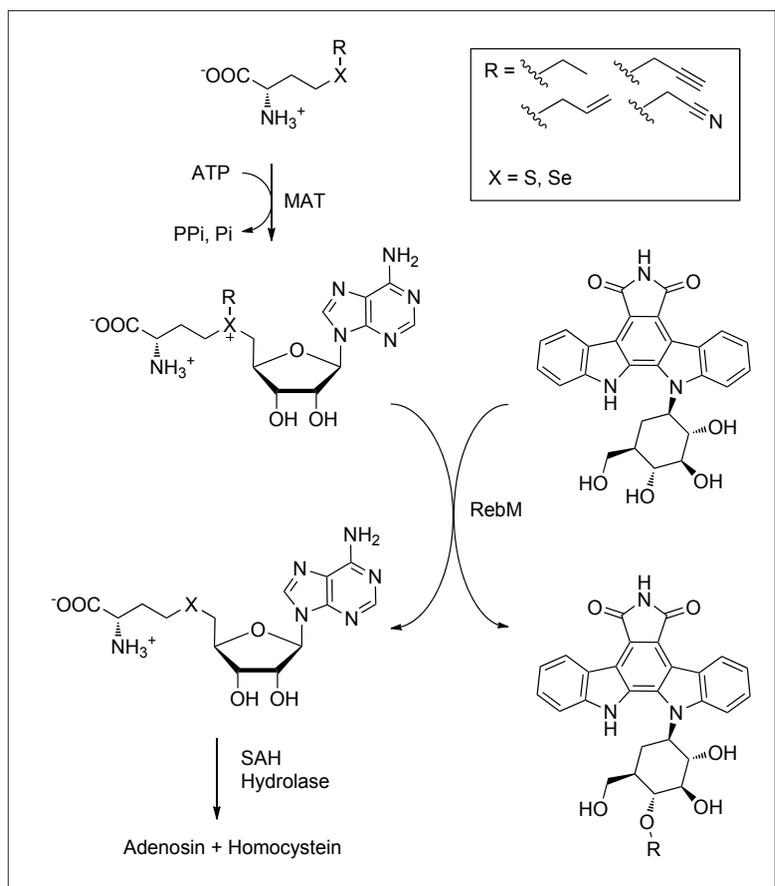


Abb. 63. Biokatalytische Alkylierung eines Rebeccamycin-Vorläufers. Die Methionin-Adenosyltransferase katalysiert die Umsetzung von verschiedenen Methioninderivaten zu den korrespondierenden SAM-Derivaten. Diese nutzt die Methylierung des RebM-Substrats. Das bei der Methylierung entstehende Nebenprodukt SAH ist ein potenzieller Inhibitor der Methylierung und wird daher weiter durch eine SAH-Hydrolase abgebaut.

sucht. Dabei stellte sich eine humane MAT (hMAT2) als die MAT mit dem breitesten Substratspektrum heraus. Darüber hinaus zeigen die Autoren die Anwendbarkeit des Systems in der durch die Methyltransferase RebM katalysierten Alkylierung eines Rebeccamycin-Vorläufers. Sie erreichten Umsätze von 10 bis 67% mit verschiedenen SAM-Derivaten. Um die durch das Nebenprodukt SAH verursachte Produktinhibierung der Methyltransferase zu umgehen, wurde zusätzlich eine SAH-Hydrolase eingesetzt, die SAH zu Adenosin und Homocystein abbaut (Abbildung 63).

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

- 162) P. S. Coelho, E. M. Brustad, A. Kannan, F. H. Arnold, *Science* 2013, 339, 307–310.
163) Z. J. Wang, H. Renata, N. E. Peck, C. C. Farwell, P. S. Coelho, F. H. Arnold, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 6810–6813.
164) Y. Yang, J. Liu, Z. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 3120–3124.
165) M. L. Matthews, W.-C. Chang, A. P. Layne, L. A. Miles, C. Krebs, J. M. Bollinger Jr, *Nat. Chem. Biol.* 2014, 10, 209–215.
166) M. L. Hillwig, X. Liu, *Nat. Chem. Biol.* 2014, 10, 921–923.

- 167) P. N. Scheller, S. Fademrecht, S. Hofelzer, J. Pleiss, F. Leipold, N. J. Turner, B. M. Nestl, B. Hauer, *ChemBioChem* 2014, 15, 2201–2204.
168) T. Huber, L. Schneider, A. Präg, S. Gerhardt, O. Einsle, M. Müller, *ChemCatChem* 2014, 6, 2248–2252.
169) H. Stecher, M. Tengg, B. J. Überbacher, P. Remler, H. Schwab, H. Griengl, M. Gruber-Khadjawi, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 9546–9548.
170) S. Singh, J. Zhang, T. D. Huber, M. Sunkara, K. Hurley, R. D. Goff, G. Wang, W. Zhang, C. Liu, J. Rohr, S. G. van Lanen, A. J. Morris, J. S. Thorson, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 3965–3969.

Enzymmechanismen und -modelle; neue Proteine und ihre Funktionen

◆ Die Ribulose-1,5-bisphosphat-carboxylase/-oxygenase (RuBisCO) ist das mengenmäßig häufigste Enzym der Erde. RuBisCO fixiert CO₂ aus der Luft und ist damit verantwortlich für den photosynthetischen Aufbau aller organischen Materie. Es ist daher erstaunlich, dass die RuBisCO trotz eines langen Evolutionsprozesses eine unerwünschte Nebenreaktion in beträchtlichen Ausmaß bewahrt hat: Statt CO₂ kann Sauerstoff enzymatisch mit Ribulose-1,5-bisphosphat reagieren, wodurch Energie ver-

schwendet wird und keine Kohlenstoffinkorporation stattfindet (Abbildung 64). Zudem ist die RuBisCO katalytisch ungewöhnlich ineffizient. Die Gruppe um Maureen Hanson berichtet nun von einer aktiveren RuBisCO-Form aus Cyanobakterien in Grünpflanzen, die ein signifikant gesteigertes Potenzial zur CO₂-Fixierung hat.¹⁷¹⁾ Der Schlüssel zu dieser cyanobakteriellen RuBisCO-Form war die gleichzeitige Koexpression mit Faltungs- und Assemblierungshelferproteinen – dieser Ansatz war bisher noch nicht versucht worden. Zwar war die wachstumssteigernde Wirkung der neuen RuBisCO-Variante nur in Gegenwart hoher CO₂-Konzentrationen präsent, dennoch besteht die Hoffnung, dass gentechnisch veränderte Nutzpflanzen in Zukunft höhere Erträge erzielen können.

Die gezielte ortsgerichtete Einbringung von genetischem Material in menschliche DNA ist eine der größten Herausforderungen und Ziele der biomedizinischen Forschung, um genetisch bedingte Krankheiten zu behandeln. Als molekulare Werkzeuge haben sich Komponenten von bakteriellen Immunsystemen herausgestellt: Das

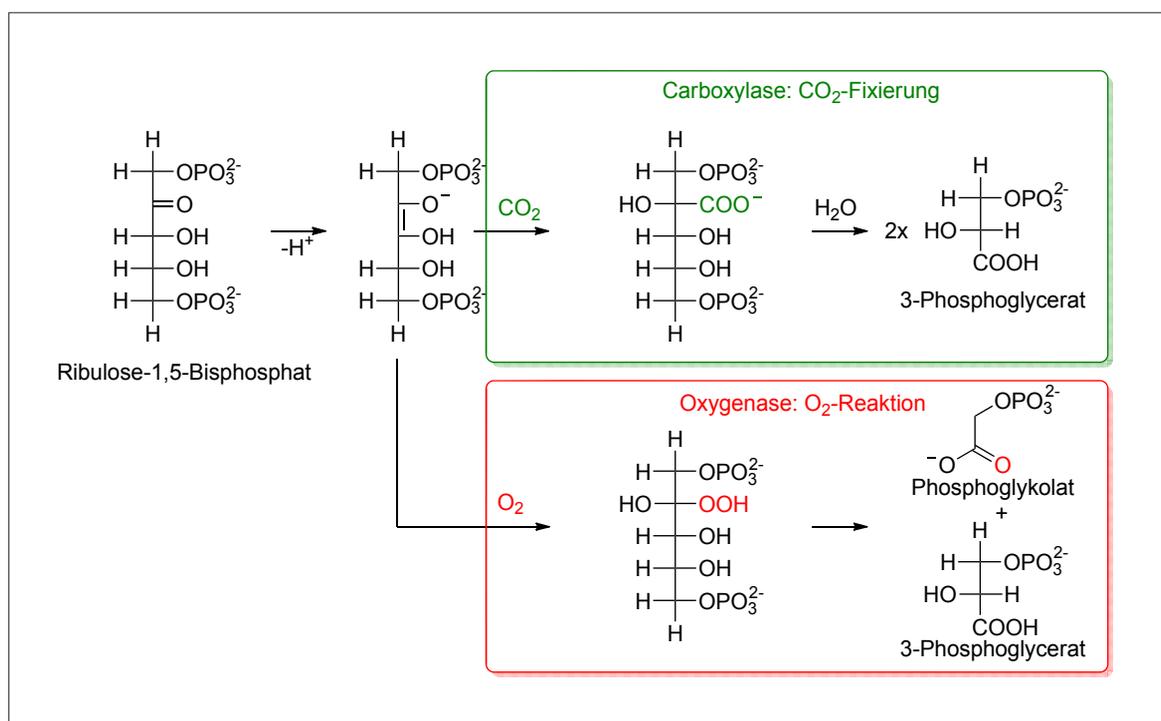


Abb. 64. Reaktion (Carboxylase: CO₂-Fixierung) und Nebenreaktion (Oxygenase: O₂-Reaktion) der RuBisCO. Eine Steigerung der Carboxylase-Reaktionsgeschwindigkeit könnte die Erträge von Nutzpflanzen verbessern.

CRISPR/Cas-System erlaubt es, genetische Manipulationen in eukaryotischen Zellen gezielt vorzunehmen. Das Verständnis des Integrationsmechanismus hat sich durch die Kenntnis der Kristallstruktur der beteiligten RNA- und Protein-komponenten durch die Arbeiten der Gruppe um Jinek deutlich verbessert.¹⁷²⁾ Die Forschungsergebnisse zeigen die Bedeutung der PAM-Sequenz für die korrekte ortsgerichtete Integration der neuen genetischen Informationen. Da die PAM-Sequenz zurzeit die möglichen Orte der genetischen Insertion limitiert, könnte die Erzeugung weiterer CRISPR/Cas-Varianten geleitet durch die präsentierte Röntgenkristallstruktur künftig die basengenaue Inkorporation gewünschter genomischer Information erlauben.^{173,174)}

Aymelt Itzen
Technische Universität München
Aymelt.Itzen@tum.de

171) M. T. Lin, A. Occhialini, P. J. Andralojc, M. A. J. Parry, M. R. Hanson, *Nature* 2014, 513, 547–550.

172) C. Anders, O. Niewoehner, A. Duerst, M. Jinek, *Nature* 2014, 513, 569–573.

173) S. H. Sternberg, S. Redding, M. Jinek, E. C. Greene, J. A. Doudna, *Nature* 2014, 507, 62–67.

174) Y. X. Zhou, S. Y. Zhu, C. Z. Cai, P. F. Yuan, C. M. Li, Y. Y. Huang, W. S. Wei, *Nature* 2014, 509, 487–491.

Kohlenhydrate

◆ Ungewöhnlich, modifiziert oder anders präsentiert – das sind die Stichworte, mit denen sich die Trends in der Kohlenhydratchemie 2014 beschreiben lassen. Die Zeiten, in denen L-Hexosen zu den nicht erhältlichen oder unerschwinglichen Bausteinen zählten, sind dank der Arbeiten von Bols und Pedersen vorbei.¹⁷⁵⁾ So wurden von allen acht L-Hexosen entsprechende Thioglycosyl-Donoren ausgehend von L-Fucose oder L-Rhamnose hergestellt. Die iridiumkatalysierte C(sp³)-H-Aktivierung mit anschließender Silylierung der Methylgruppe von 6-Desoxyzuckern wie (192) war auch in Anwesenheit der Thioacetalfunktionalität möglich (Abbildung 65). Die 6-Hydroxygruppe erhält man schließlich durch Tamao-Fleming-Oxidation.

So ließ sich der L-Mannose-Baustein (194) problemlos herstellen.

Über eine hochselektive α -Sialylierung berichtete die Arbeitsgruppe um Crich.¹⁷⁶⁾ Im entsprechenden Glycosyldonor wurde dazu die 5-Aminogruppe in einen Isothiocyanatrest umgewandelt. Diese Funktionalität hat neben der Kontrolle der Stereoselektivität den Vorteil, sich sowohl in Thioharnstoff- oder Guanidin-Einheiten überführen oder aber radikalisch vollständig entfernen zu lassen. Somit werden modifizierte Sialoside einfach zugänglich.

Stand 2013 die Synthese riesiger Glycane im Vordergrund, wurden letztes Jahr vielfach ungewöhnliche repetitive Einheiten bakterieller Zellwand-Polysaccharide synthetisiert. Die übliche Sequenz aus Glycosylierung und Entfernung der temporären Schutzgruppe führt dabei meist nicht zum Ziel. So gelang dem Arbeitskreis Seeberger die Synthese des zwitterionischen tetrasaccharidischen Motivs (199) aus *B. fragilis* (Abbildung 66).¹⁷⁷⁾ Kulkarni stellte die trisaccharidische Wiederholungseinheit in

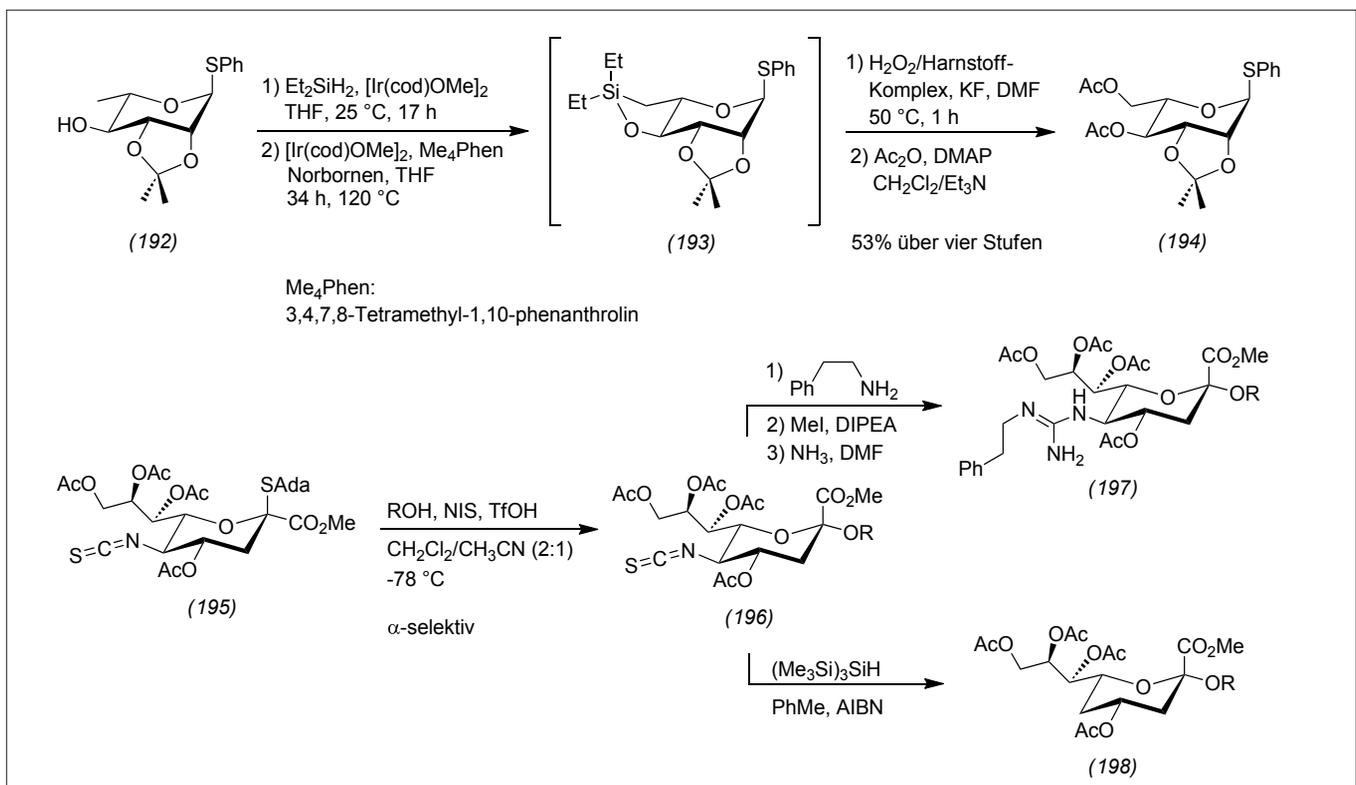


Abb. 65. (oben) C-H-Aktivierung von L-Rhamnose zur Herstellung des L-Mannopyranosyl-Donors (194); (unten) Sialyl-Donor (195) mit Isothiocyanat-Einheit zur selektiven α -Sialylierung und weitere (De-)Funktionalisierung.

(200) her, die eine ungewöhnliche Hydroxyglutarsäure als verbindendes Glied aufweist und in *B. cereus* vorkommt.¹⁷⁸⁾ Prinzipiell sollten diese Strukturen geeignet sein für die Herstellung von Impfstoffen und diagnostischen Markern.

Die Idee, dass die Art der Präsentation eines Kohlenhydrats auf einer Membran oder einer Oberfläche entscheidend zur Interaktion mit Proteinen oder gar ganzen Bakterien beiträgt, hat sich nur langsam durchgesetzt. Inwiefern die Wechselwirkungen der Kohlenhydratkopfgruppen von Glycolipiden immer auch eine Funktion des Lipidanteils darstellen, wurde mit festkörperunterstützten Membran-

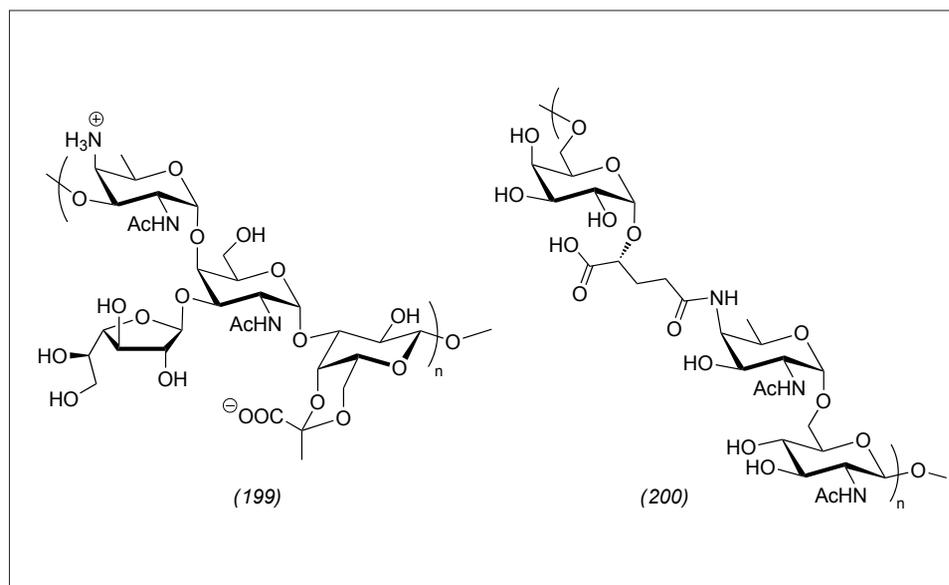


Abb. 66. Synthetisierte Wiederholungssequenzen bakterieller Polysaccharide.

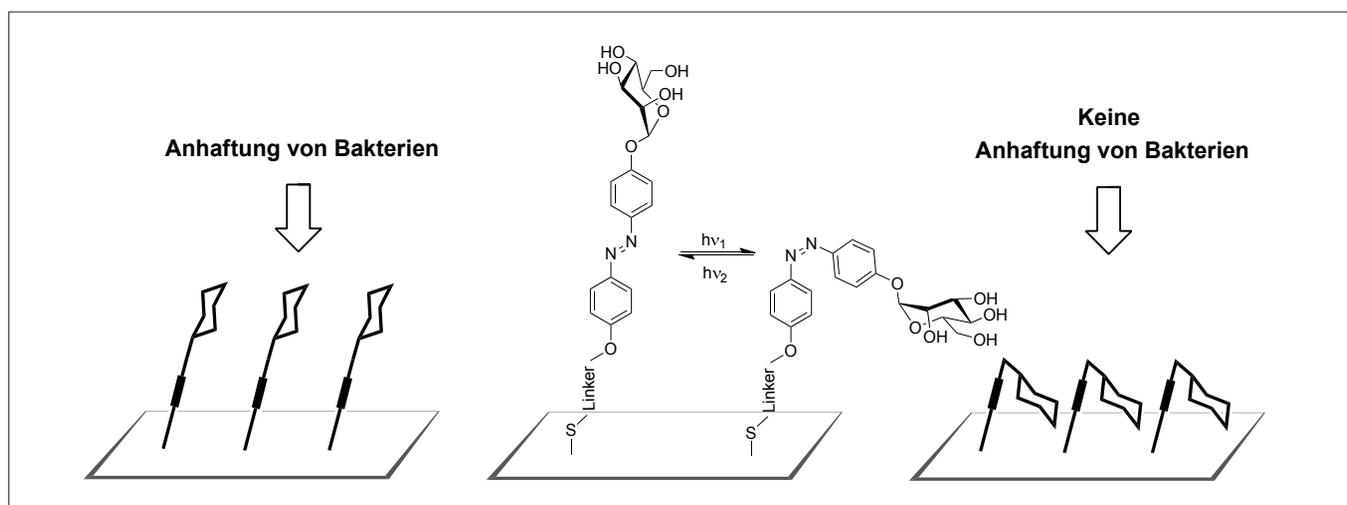


Abb. 67. Schaltbare Oberfläche – von adhäsiv auf biorepulsiv.

systemen an der Interaktion des Trisaccharids Gb-3 mit Shiga-Toxin gezeigt.¹⁷⁹⁾ Die Eigenschaft einer gesamten Oberfläche ließ sich modifizieren, indem ein α -Mannosid, das über ein *trans*-Azobenzol-Linker gebunden wurde, aus seiner exponierten Position weggedreht wird (Abbildung 67).¹⁸⁰⁾ Durch Bestrahlung und die damit verbundene *E/Z*-Isomerisierung ändert sich die Orientierung des Zuckers. Bakterien, die zuvor das α -Mannosid noch binden konnten, erkennen den Zucker nicht mehr, die Oberfläche wird biorepulsiv. Mit Licht anderer Wellenlänge lässt sich das System wieder zurückschalten.

Daniel B. Werz

Technische Universität Braunschweig
d.wertz@tu-braunschweig.de

175) T. G. Frihed, C. M. Pedersen, M. Bols, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 13889–13893.

176) A. R. Mandhapati, S. Rajender, J. Shaw, D. Crich, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 1275–1278.

177) B. Schumann, R. Pragani, C. Anish, C. L. Pereira, P. H. Seeberger, *Chem. Sci.* 2014, 5, 1992–2002.

178) A. R. Podilapu, S. S. Kulkarni, *Org. Lett.* 2014, 16, 4336–4339.

179) O. M. Schütte, A. Ries, A. Orth, L. J. Patalag, W. Römer, C. Steinem, D. B. Werz, *Chem. Sci.* 2014, 5, 3104–3114.

180) T. Weber, V. Chandrasekaran, I. Stamer, M. B. Thygesen, A. Terfort, T. K. Lindhorst, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 14583–14586.

Bernd F. Straub ist seit dem Jahr 2007 Professor für organische Chemie (erst an der FU Berlin und dann in Heidelberg). Er studierte Chemie an der Universität Heidelberg (Peter Hofmann), war Postdoktorand an der UC Berkeley (Robert G. Bergman) und habilitierte sich an der LMU München (Herbert Mayr). Seine Forschungsinteressen gelten den Mechanismen übergangsmetallkatalysierter Reaktionen, der Isolierung von reaktiven Intermediaten und quantenchemischen Modellrechnungen. Seit diesem Jahr koordiniert er die Trendberichte Organische Chemie für die *Nachrichten aus der Chemie*.
straub@oci.uni-heidelberg.de

