

Organische Chemie 2017

Molekularer Knoten mit topologischer Chiralität – Strukturaufklärung des Polyol-Makrolids Deplelid A – Totalsynthese von Crocagin A – Organokatalyse in supramolekularen Aggregaten – nachhaltige Oxidation an Oxymorphon – eisenkatalysierte enantioselektive C-H-Aktivierung- und Alkylierung – fluoreszierendes künstliches DNA-Basenpaar

◆ Den Trendbericht Organische Chemie haben 29 Autoren erstellt, deren Namen hinter den 22 Beiträgen stehen. Bernd F. Straub von der Universität Heidelberg koordinierte.

Organische Farbstoffe

◆ Fluoreszenz kommt in der Natur häufig vor, aber fluoreszierende Amphibien waren bislang unbekannt. Verantwortlich für die Fluoreszenz, die zufällig beim Bestrahlen der Froschart *Hypsiboas punctatus* mit UV-Licht entdeckt wurde, sind die blaugrün emittierenden Farbstoffe Hyloin-L1 (1), Hyloin-L2 (2) und Hyloin-G1 (3) (Abbildung 1).¹⁾ Welche Bedeutung – wenn überhaupt – die Fluoreszenz für die Tiere hat, ist unbekannt.

Ebenfalls ein Zufallsfund ist die Umlagerung von Diketopyrrolopyrrol-Farbstoffen (4) in Farbstoffe mit einem Thieno[2,3-f]isoindol-5,8-dion-Gerüst (5) (Abbildung 2).²⁾ Auf ähnliche Weise kommt man zu den O-Analoga, den Furo[2,3-f]isoindol-5,8-dionen.

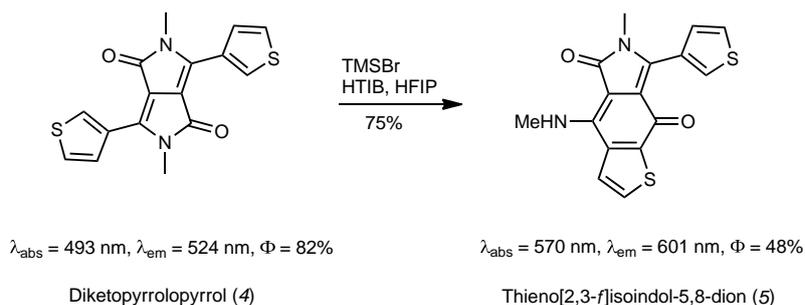
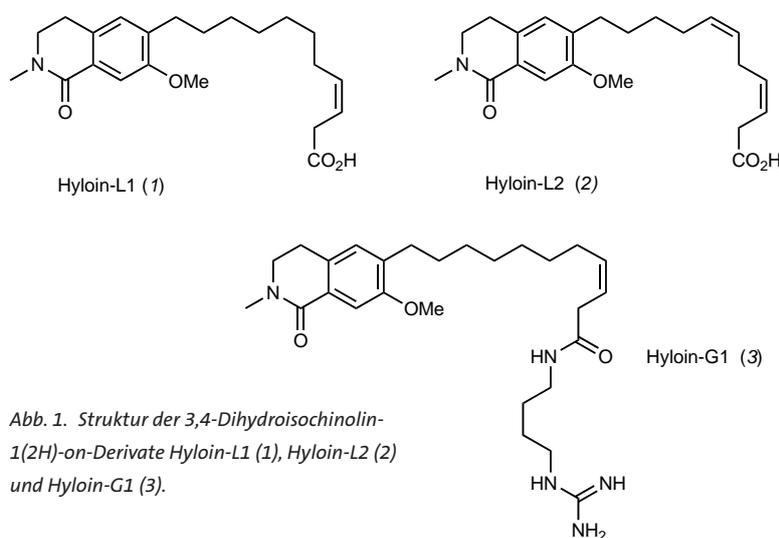
Eine für organische Materialien extrem lange Lumineszenz von über einer Stunde beobachtet man, wenn man das Benzidin TMB (6) und das Dibenzothiophen PPT (7) zusammenschmilzt und den nach Abkühlen erhaltenen Film bei Raumtemperatur mit weißem LED- oder UV-Licht bestrahlt. Da zur Herstellung weder übermäßig hohe Temperaturen noch Seltene Erden nötig sind und das neue Material zudem transparent und in organischen Lösungs-

mitteln löslich ist, eröffnen sich neue Anwendungsmöglichkeiten (Abbildung 3, S. 250).³⁾

Eine Weiterentwicklung der Mikroskopie mit stimulierter Ramanstreuung (SRS), die Electronic-pre-resonance-stimulated-Raman-scattering-(epr-SRS)-Mikroskopie, kombiniert mit Fluoreszenzmikroskopie macht es möglich, 24 mit unter-

schiedlichen Farbstoffen markierte Biomoleküle gleichzeitig sichtbar zu machen und zu unterscheiden. Neben bekannten Verbindungen enthält die Farbpalette neuartige, teilweise isotope-markierte nitril- und alkinylsubstituierte Farbstoffe (8), (9) (Abbildung 4).⁴⁾

Viele Verbraucher wünschen, dass in Lebensmitteln und Kosme-



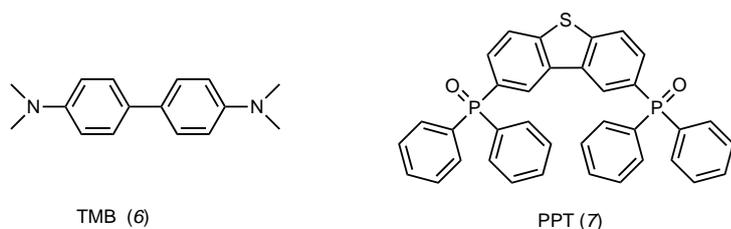


Abb. 3. Der Elektronendonator *N,N,N',N'*-Tetramethylbenzidin (TMB) (6) und der Elektronenakzeptor 2,8-Bis(diphenylphosphoryl)dibenzo[*b,d*]thiophen (PPT) (7) sind die Bestandteile eines rein organischen Materials mit sehr lang anhaltender Lumineszenz.

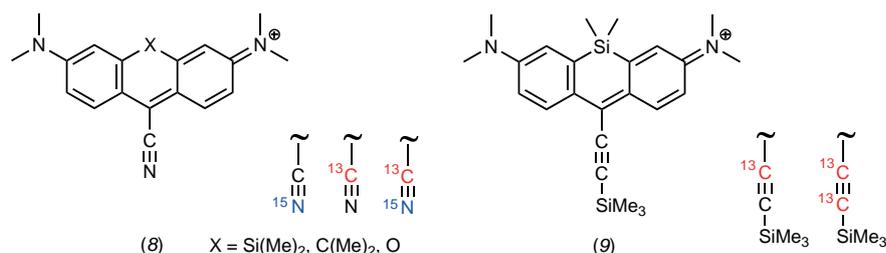


Abb. 4. Struktur ausgewählter, teilweise isotopenmarkierter Nitril- und alkynylsubstituierter Nahinfrarot-Farbstoffe (8,9) für die epr-SRS-Mikroskopie.

tika künstliche Farbstoffe durch natürliche wie Anthocyane ersetzt werden. Diesem Ziel dienen auch Metabolic-Engineering-Ansätze. Zum ersten Mal wurde jetzt Callistephin (14) aufgebaut, ein natürliches Anthocyanin. Dafür kamen vier kooperierende, genetisch modifizierte *E.-coli*-Stämme, ausgehend von *D*-Glucose (10), in Kulturen zum Einsatz (Abbildung 5).⁵⁾

Uwe Beifuss
Universität Hohenheim
ubeifuss@uni-hohenheim.de

Literatur

- 1) C. Taboada, A. E. Brunetti, F. N. Pedron, F. C. Neto, D. A. Estrin, S. E. Bari, L. B. Chemes, N. P. Lopes, M. G. Lagorio, J. Faivovich, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2017, 114, 3672–3677.
- 2) O. Vakuliuk, S. Ooi, I. Deperasińska, O. Staszewska-Krajewska, M. Banasiewicz, B. Kozankiewicz, O. Danylyuk, D. T. Gryko, Chem. Commun. 2017, 53, 11877–11880.
- 3) R. Kabe, C. Adachi, Nature 2017, 550, 384–387.
- 4) L. Wei, Z. Chen, L. Shi, R. Long, A. V. Anzalone, L. Zhang, F. Hu, R. Yuste, V. W. Cornish, W. Min, Nature 2017, 544, 465–470.

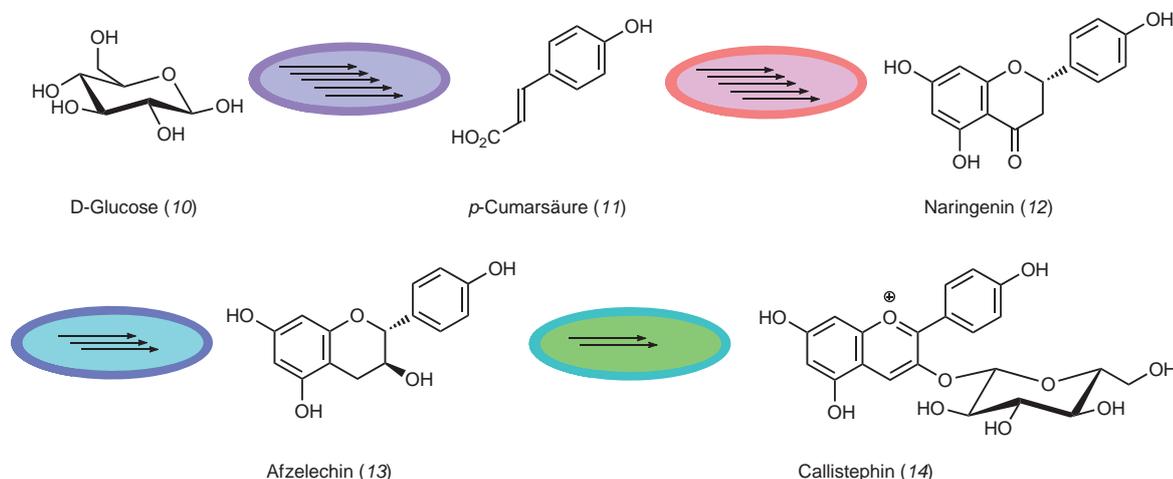


Abb. 5. Mit einem Metabolic-Engineering-Ansatz gelingt die Umwandlung von *D*-Glucose (10) in 15 Biosyntheseschritten über die bekannten Zwischenstufen *p*-Cumarsäure (11), Naringenin (12) und Afzelechin (13) in das Anthocyanin Callistephin (14).

- 5) J. A. Jones, V. R. Vernacchio, S. M. Collins, A. N. Shirke, Y. Xiu, J. A. Englaender, B. F. Cress, C. C. McCutcheon, R. J. Linhardt, R. A. Gross, M. A. G. Koffas, mBio 2017, 8, e00621–17.

Flüssigkristalle

◆ Der vierte Aggregatzustand, der Flüssigkristall (LC), ist von der Materialwissenschaft bis zur NMR-Analytik ein beliebtes Forschungsobjekt. Im Fokus stehen stimulierbare, anisotrope, funktionale Materialien. Die organische Chemie ist entscheidend bei der Entwicklung neuer LC-Moleküle (Mesogene) oder der Optimierung bekannter Materialien. So präsentierten Tamaoki und Mitarbeiter ein ungewöhnliches Cyclophan (15) (Abbildung 6), das eine stabile nematische Phase mit mechano- und thermochromen Eigenschaften zeigt.⁶⁾

Zhao, Monobe, Donnio und Mitarbeiter stellten eine einfache synthetische Erweiterung klassischer Triphenylenmesogene vor.⁷⁾ Die Suzuki- und Scholl-Reaktionen führen zu einer Bibliothek von 14 verschiedenen Dibenzo[*fg,op*]-tetracen-Derivaten mit unterschiedlichen Dipolmomenten und halbleitenden Eigenschaften ihrer kolumnaren Phasen. Yoshio, Kato und Mitarbeiter entwickelten Guanin-Oligothiophen-Konjugate (16), die sich in supramolekula-

ren, kolumnaren und kubischen LC-Phasen organisieren und für die ein ambipolarer Ladungstransport nachweisbar ist.⁸⁾ Die Zugabe von Kaliumtriflat führt über G-Quadruplexe zu unterschiedlichen kolumnaren Strukturen mit erhöhter Stabilität und geänderter Festkörperfluoreszenz. Die Gruppe von Würthner und die Arbeitsgruppe des Autors präsentierten ein neues Perylenbisimid (17), das über Wasserstoffbrücken in einer dreisträngigen Helix entlang der flüssigkristallinen Kolumnen assembliert und dabei J-Aggregate generiert.⁹⁾ Diese außergewöhnliche Struktur – mit den π -Flächen und Übergangsdipolmomenten parallel zur Kolumnenachse – eignet sich besonders für photonische Anwendungen.

Komplexe Mesogene spielen immer häufiger eine Rolle bei materialwissenschaftlichen Studien. Das

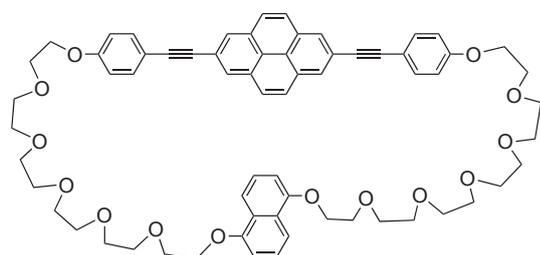
über einen aliphatischen Abstandshalter mit der Isonitrilgruppe substituierte Triphenylen (18) bildet mit Salzen von Übergangsmetallen (Cu, Ag, Au, Pd, Pt) Metallomesogene, die sich in heterokolumnaren LC-Strukturen organisieren.¹⁰⁾ Die Lochbeweglichkeiten (SCLC) erreichen bis zu $10 \text{ cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Funahashi und Mitarbeiter untersuchten ein stäbchenförmiges chirales Oligothiophen (19).¹¹⁾ Solche calamitischen Mesogene organisieren sich in ferroelektrischen SmC^* -Phasen, die einen außergewöhnlichen photovoltaischen Effekt aufweisen. Für diesen ist allein das interne elektrische Feld des Flüssigkristalls verantwortlich. Dies demonstrierten die Autoren an verschiedenen Mischungen enantiomerenreiner Verbindungen. Mit dem LC-Zustand des sattelförmigen Octatetraen-Mesogens (20) ließ sich ein ange-

regter aromatischer Zustand nachweisen.¹²⁾

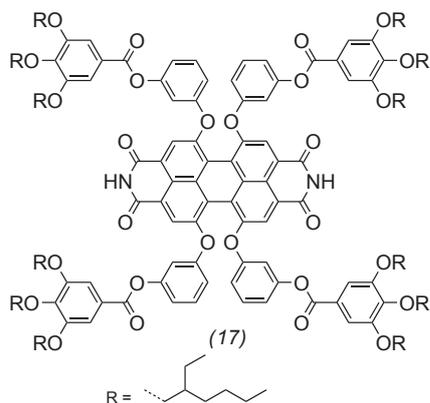
Einige Arbeiten befassten sich mit der Generierung von Hohlräumen in Flüssigkristallen. Beispielsweise stellten Omenat und Mitarbeiter ein polymerisierbares Sternsupermesogen (21) (Abbildung 7) vor. Bei diesem lässt sich der Kern aus dem polymerisierten Film auswaschen, und es entstehen große Poren.¹³⁾

Polymerisierbare Mesogene werden auch im aktuellen Forschungsgebiet der LC-Aktuatoren eingesetzt. Yang und Mitarbeiter integrierten durch Metathesepolymerisation einen NIR-aktiven Chromophoren in ein flüssigkristallines Elastomer, das ein Mehrfaches seines Eigengewichts heben kann, wenn es mit einem NIR-Laser belichtet wird.¹⁴⁾

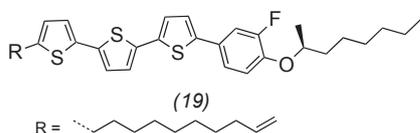
Schließlich rückten lyotrope Mesophasen als anisotrope Lösungsmittel zunehmend in den Fo-



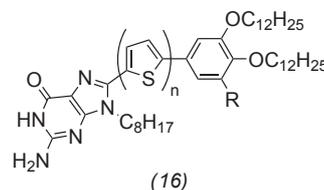
(15)



(17)

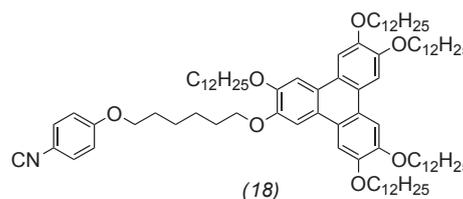


(19)

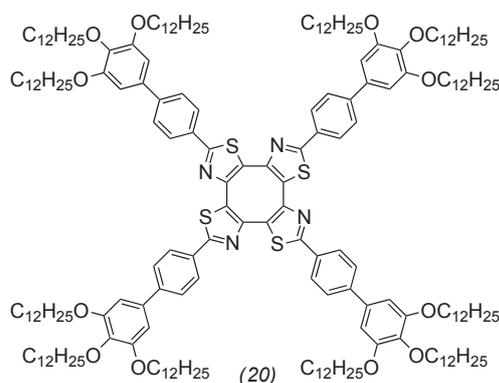


(16)

R = H, OC₁₂H₂₅
n = 1, 2, 3



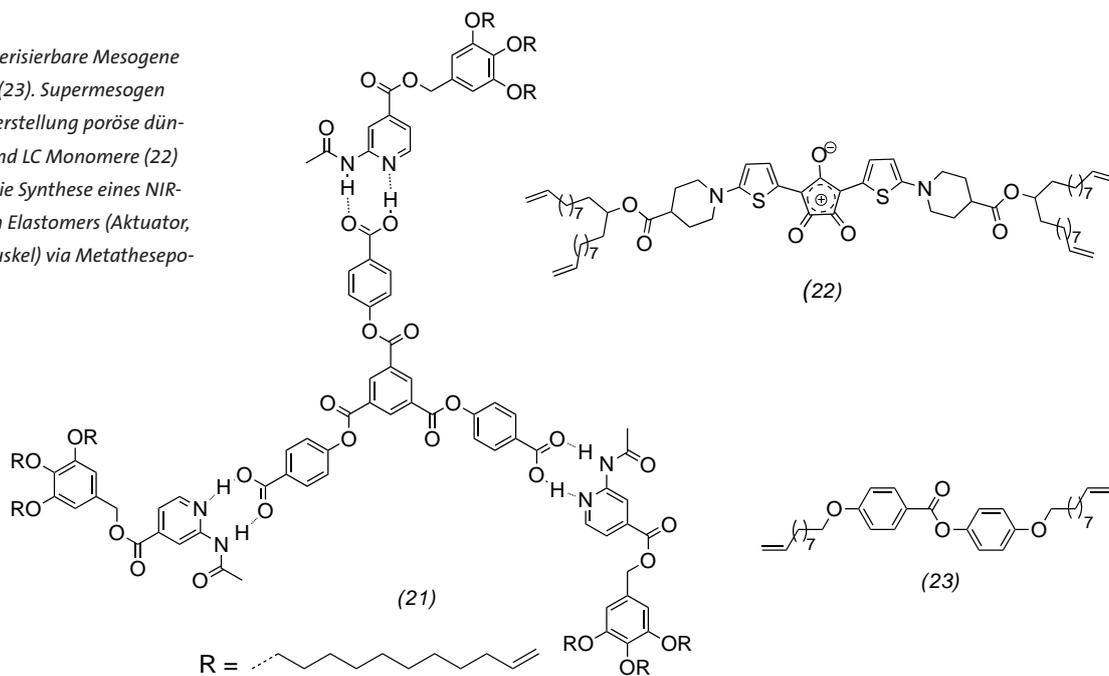
(18)



(20)

Abb. 6. Außergewöhnliche Mesogene (15) – (20).

Abb. 7. Polymerisierbare Mesogene (21), (22) und (23). Supermesogen (21), für die Herstellung poröse dünner LC Filme und LC Monomere (22) und (23), für die Synthese eines NIR-stimulierbaren Elastomers (Aktuator, künstlicher Muskel) via Metathesepolymerisation.



kus der NMR-Untersuchungen von dipolaren Restkopplungen (RDC) organischer Moleküle. Thiele und Mitarbeiter erhielten in CDCl_3 oder CCl_4 mit einem achiralen und einem chiralen Trimesinsäuretrisamid mit langen peripheren Ketten wahlweise ein chirales oder nicht chirales anisotropes Medium. Anhand der Analyse der RDC lassen sich hierin die Enantiomere (–)– und (+)– β -Pinen unterscheiden.¹⁵⁾

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

Literatur

- 6) Y. Sagara, C. Weder, N. Tamaoki, *Chem. Mater.* 2017, 29, 6145–6152.
- 7) K.-Q. Zhao, M. Jing, L.-L. An, J.-Q. Du, Y.-H. Wang, P. Hu, B.-Q. Wang, H. Monobe, B. Heinrich, B. Donnio, *J. Mater. Chem. C* 2017, 5, 669–682.
- 8) K. P. Gan, M. Yoshio, Y. Sugihara, T. Kato, *Chem. Sci.* 2017, 9, 576–585.
- 9) S. Herbst, B. Soberats, P. Leowanawat, M. Lehmann, F. Würthner, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 2162–2165.
- 10) R. Chico, E. de Domingo, C. Domínguez, B. Donnio, B. Heinrich, R. Termine, A. Golemme, S. Coca, P. Espinet, *Chem. Mater.* 2017, 29, 7587–7595.
- 11) A. Seki, Y. Funatsu, M. Funahashi, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2017, 19, 16446–16455.

- 12) M. Hada, S. Saito, S. Tanaka, R. Sato, M. Yoshimura, K. Mouri, K. Matsuo, S. Yamaguchi, M. Hara, Y. Hayashi, F. Röhricht, R. Herges, Y. Shigeta, K. Onda, R. J. D. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139, 15792–15800.
- 13) I. Gracia, P. Romero, J. L. Serrano, J. Barberá, A. Omenat, *J. Mater. Chem. C*, 2017, 5, 2033–2042.
- 14) L. Liu, M.-H. Liu, L.-L. Deng, B.-P. Lin, H. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139, 11333–11336.
- 15) M. Leyendecker, N.-C. Meyer, C. M. Thiele, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 11471–11474.

Organische Festkörper und Materialien

◆ Acene lassen sich unabhängig von ihrer Länge nur mit einem Clar- π -Elektronensextett beschreiben. Dies macht insbesondere die höheren Vertreter zu ausgezeichneten Halbleitern, allerdings mit geringen Stabilitäten. Im vergangenen Jahr wurde erstmals Heptacen (24) in fester Phase und in dünnen Filmen isoliert und charakterisiert.¹⁶⁾ Zudem wurde mit Decacen (25) das bisher längste Acen durch eine oberflächenunterstützte Reduktion auf Gold dargestellt und durch Elektronenmikroskopie untersucht.¹⁷⁾ Weiterhin wurde auch das bis dahin nicht erfasste Trian-

gulen (26), das kleinste polybenzoides Gerüst mit einem Triplettgrundzustand, nach der In-situ-Erzeugung auf verschiedenen Oberflächen nachgewiesen.¹⁸⁾ Schneider und Amsharov präsentierten ein Verfahren, das über einen HF-Reißverschlussmechanismus definierte Nanographene aus fluorierten Oligophenylenen in hohen Reinheiten und Ausbeuten erzeugt,¹⁹⁾ wie Abbildung 8 exemplarisch an der Umsetzung von (27) zu (28) zeigt.

Die Festkörperemission aus angeregten Komplexen des Donors (29) mit dem Akzeptor (30) hält bei Raumtemperatur über eine Stunde an.²⁰⁾ Dies macht Dünnschichten aus diesen Komponenten interessant für kosteneffiziente Nachleuchtssysteme auf flexiblen Substraten. Einkristalle des Naphthalindiimids (31) durchlaufen bei 400 K einen thermisch induzierten Phasenübergang, der die Kristalldimensionen deutlich ändert. Ein mit einer Metallkugel beschwerter Einkristall von (31) verrichtet nach Erhitzen thermomechanische Arbeit und hebt das bis zu 91-Fache seines Eigengewichts.²¹⁾

Durch reversible basenkatalysierte Kondensationsreaktionen

zwischen Pyrentetraaldehyd (32) und 1,4-Phenylendiacetonitril (33) entsteht das vollständig π -konjugierte kristalline 2-D-Netzwerk (34)²²⁾ mit einer diskreten Bandlücke von 1,9 eV (Abbildung 9). Eine chemisch induzierte Oxidation dieses Halbleiters erzeugt auf den Pyrenknoten lokalisierte Radikale. Dadurch erhöht sich die Leitfähigkeit um den Faktor 10^{12} , und es entsteht ein Kohlenstoffgerüst mit hoher Spindichte und einem ferromagnetischen Phasenübergang. Mit berechneten Energie-Struktur-Funktions-Karten postulierten Cooper und Mitarbeiter sowohl neue poröse Polymorphe für das bekannte Benzimidazol (35) als auch eine ultraporöse Struktur für das neue Derivat (36), die anschließend alle experimentell realisiert wurden.²³⁾ Solche computergestützten Vorhersageinstrumente könnten die Suche nach maßgeschneiderten porösen Materialien effizienter machen.

Florian Beuerle

Universität Würzburg

florian.beuerle@uni-wuerzburg.de

Literatur

- 16) R. Einholz, T. Fang, R. Berger, P. Grüninger, A. Früh, T. Chassé, R. F. Fink, H. F. Bettinger, *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139, 4435–4442.
- 17) J. Krüger, F. García, F. Eisenhut, D. Skidin, J. M. Alonso, E. Guitián, D. Pérez, G. Cuni-berti, F. Moresco, D. Peña, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 11945–11948.
- 18) N. Pavlíček, A. Mistry, Z. Majzik, N. Moll, G. Meyer, D. J. Fox, L. Gross, *Nat. Nanotechnol.* 2017, 12, 308–311.
- 19) A.-K. Steiner, K. Y. Amsharov, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 14732–14736.
- 20) R. Kabe, C. Adachi, *Nature* 2017, 550, 384–387.
- 21) M. Dharmawardana, R. P. Welch, S. Kwon, V. K. Nguyen, G. T. McCandless, M. A. Omary, J. J. Gassensmith, *Chem. Commun.* 2017, 53, 9890–9893.
- 22) E. Jin, M. Asada, Q. Xu, S. Dalapati, M. A. Addicoat, M. A. Brady, H. Xu, T. Nakamura, T. Heine, Q. Chen, D. Jiang, *Science* 2017, 357, 673–676.
- 23) A. Pulido, L. Chen, T. Kaczorowski, D. Holden, M. A. Little, S. Y. Chong, B. J. Slater, D. P. McMahon, B. Bonillo, C. J. Stackhouse, A. Stephenson, C. M. Kane, R. Clowes, T. Hasell, A. I. Cooper, G. M. Day, *Nature* 2017, 543, 657–664.

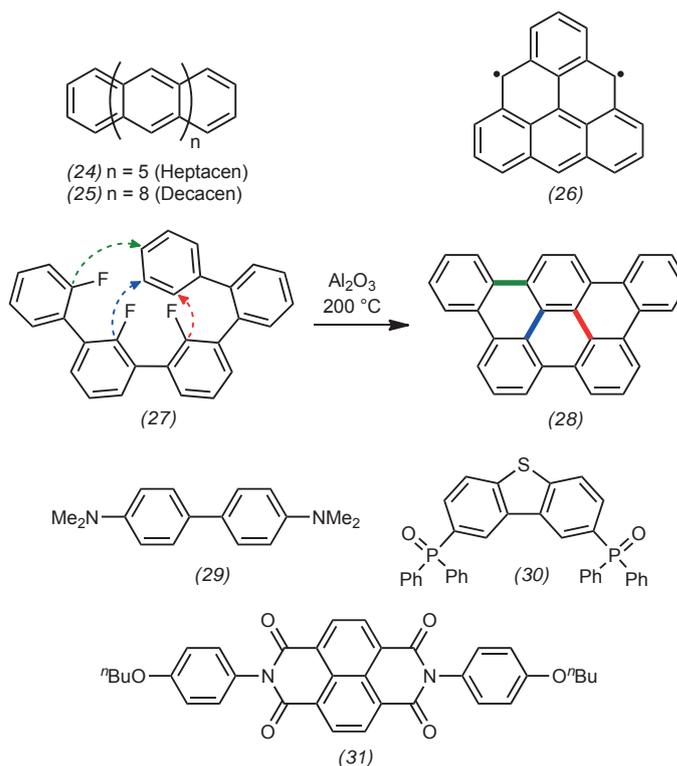


Abb. 8. Lange Acene und das kleinste Triplett-Biradikal, fluorierte Oligophenylene als Vorstufen für Nanographene und π -Systeme für langanhaltende Lumineszenz oder thermoresponsive organische Kristalle.

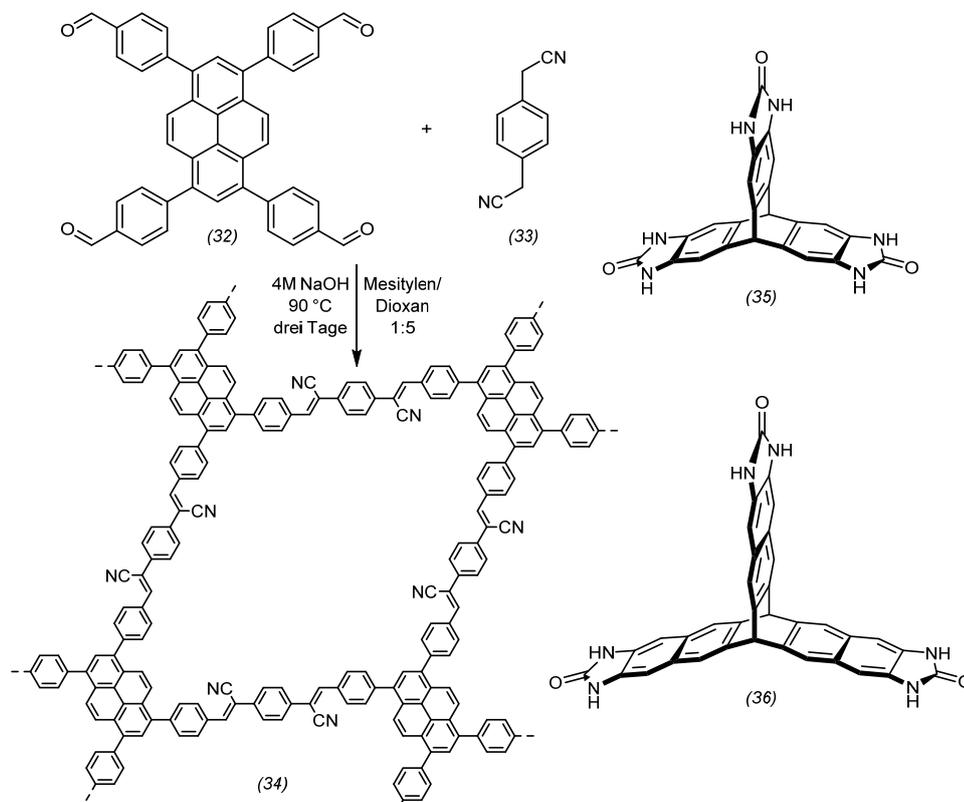


Abb. 9. Ein kovalent organisches Netzwerk mit 2-D-Konjugation und monomere Bausteine für poröse supramolekulare Strukturen.

Organische Nanostrukturen

◆ Bei den organischen Nanostrukturen standen im letzten Jahr unter anderem hochgeordnete Architekturen aus DNA und verwandten Bausteinen im Fokus. So berichteten Dietz und Kollegen über selbstorganisierte DNA-Protein-Architekturen²⁴⁾ und Ouyang und Kollegen über ein DNA-basiertes Nanoribbon, das die Metallo- β -lactamase inhibiert.²⁵⁾

Darüber hinaus erschienen etliche Arbeiten zur Bottom-up-Synthese von Graphen-Nanoribbons (GNRs). Diese finiten Ausschnitte aus der einlagigen Graphenschicht sind Bausteine für eine kohlenstoffbasierte Elektronik. Atomar präzise Heterojunctions von GNRs wurden erzeugt und ihre elektronischen Eigenschaften auf Oberflächen untersucht.²⁶⁾ Ein für die Anwendung relevanter Aspekt ist die Funktionalisierung der Nanoribbonkanten. Die eingeführten Gruppen dürfen dabei die elektronischen Eigenschaften nicht verschlechtern, sondern sollen positive Effekte bewirken, etwa die supramolekulare Anordnung der einzelnen Einheiten steuern. Keerthi und Kollegen funktionalisierten GNRs mit Anthrachinon-, Naphthalin- und Perylenimideinheiten über klassische C-C-Kupplungschemie.²⁷⁾ In einer weiteren Publikation wurde die Photoleitfähigkeit in Abhängigkeit von der Struktur der Kanten des GNR diskutiert. Mit ultraschneller Terahertz-Spektroskopie wurde der Ladungsträgertransport in drei verschiedenen GNR-Beispielen untersucht.²⁸⁾

Anderson und Mitarbeiter stellten ein Nanoobjekt mit vielen π -Elektronen vor. Die Nanokapsel (37) zeigt eine vom Oxidationszustand abhängige Aromatizität (Abbildung 10 oben): Die Verbindung mit einem Durchmesser von 2,4 nm hat antiaromatischen Charakter im Ladungszustand 4+ mit 80 π -Elektronen, und sie ist aromatisch, wenn sie auf 6+ oxidiert wird, mit dann 78 π -Elektronen.²⁹⁾ Ein weiteres Beispiel für eine

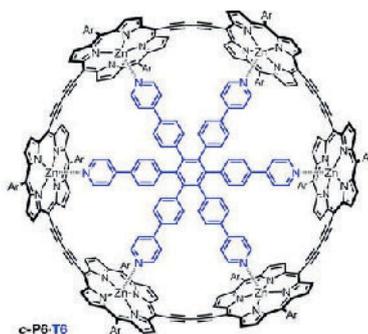
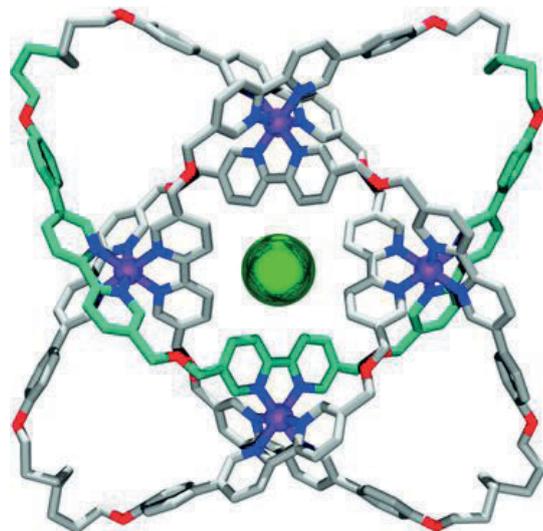


Abb. 10. Oben: eine aus sechs Porphyrin-einheiten aufgebaute Nanokapsel (37), die eine von der Oxidationsstufe abhängige Aromatizität besitzt. Rechts: Molekularer Knoten (38) mit acht Kreuzungspunkten.

Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Nature Publishing Group und AAAS.



Nanostruktur mit oxidationsstufenabhängigem Ringstrom stellten Sahoo und Kollegen vor.³⁰⁾

Der molekulare Knoten (38) hat acht Kreuzungspunkte (Abbildung 10 rechts).³¹⁾ Er besitzt eine topologische Chiralität, die zu ausgeprägten Circular dichroismus-Signalen führt. Damit ist er ein Beispiel für ein hochkomplexes dreidimensionales Objekt, das aus kleinen Bausteinen in einer gezielten, templatgestützten Synthese synthetisiert wurde. Dies ist eine Voraussetzung, um noch komplexere organische Nanostrukturen zu erzeugen.

Anke Krueger

Universität Würzburg

Anke.krueger@uni-wuerzburg.de

Literatur

- 24) F. Praetorius, H. Dietz, *Science* 2017, 355, eaam5488.
- 25) X. Ouyang, Y.-N. Chang, K.-W. Yang, W.-M. Wang, J.-J. Bai, J.-W. Wang, Y.-J. Zhang, S.-Y. Wang, B.-B. Xie, L.-L. Wang, *Chem. Commun.* 2017, 53, 8878–8881.
- 26) G. D. Nguyen, H.-Z. Tsai, A. A. Omrani, T. Marangoni, M. Wu, D. J. Rizzo, G. F. Rodgers, R. R. Cloke, R. A. Durr, Y. Sakai, F. Liou, A. S. Aikawa, J. R. Chelikowsky, S. G. Louie, F. R. Fischer, M. F. Crommie, *Nat. Nano.* 2017, 12, 1077–1082.
- 27) A. Keerthi, B. Radha, D. Rizzo, H. Lu, V. Diez Cabanes, I. C.-Y. Hou, D. Beljonne, J. Cornil, C. Casiraghi, M. Baumgarten, K. Muellen, A. Narita, *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139, 16454–16457.
- 28) I. Ivanov, Y. Hu, S. Osella, U. Beser, H. I. Wang, D. Beljonne, A. Narita, K. Muellen, D. Turchinovich, M. Bonn, *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139, 7982–7988.
- 29) M. D. Peeks, T. D. W. Claridge, H. L. Anderson, *Nature* 2017, 541, 200–203.
- 30) K. C. Sahoo, M. A. Majewski, M. Stepien, H. Rath, *J. Org. Chem.* 2017, 82, 8317–8322.
- 31) J. J. Danon, Anneke Krüger, D. A. Leigh, J.-F. Lemonnier, A. J. Stephens, I. J. Vitorica-Yrezabal, S. L. Woltering, *Science* 2017, 355, 159–162.

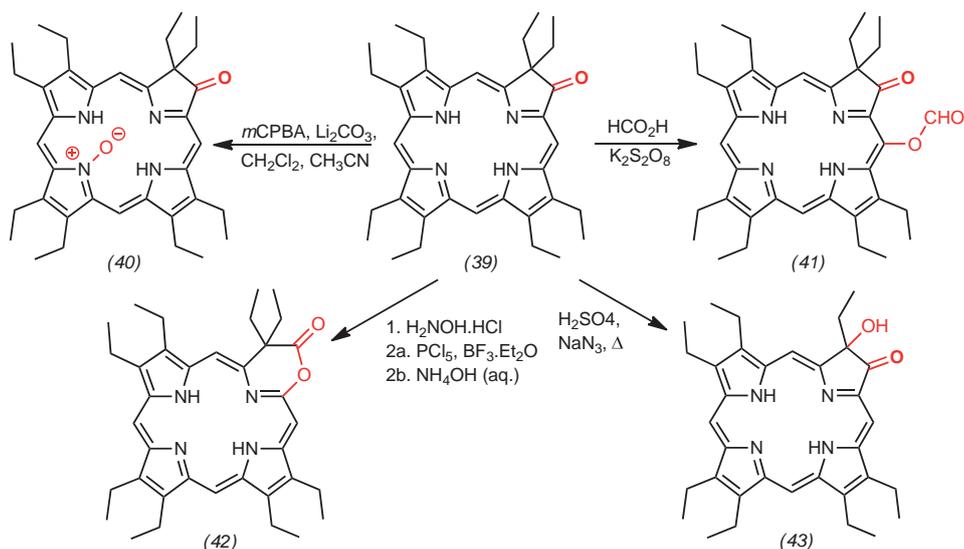


Abb. 11. Reaktionen eines Oxazolochlorins unter Baeyer-Villiger-, Beckmann- oder Schmidt-Bedingungen.

Porphyrine

◆ Auch bei den Porphyrinen zeigt sich eine Tendenz zu Arbeiten mit materialwissenschaftlichem Schwerpunkt. Aber es gibt immer noch klassische Arbeiten mit Überraschungen: Wie Brückner in systematischen Untersuchungen zur Verwendung des Oxazolochlorins (39) in klassischen Reaktionen zeigte, entstehen in allen Fällen unerwartete Reaktionsprodukte (Abbildung 11). So lieferte Bayer-Villiger-Oxidation N- (40) oder meso-Oxidationsprodukte (41) anstatt des erwarteten Laktons.³²⁾ Beckmann-Umlagerung des aus (39) gebildeten Oxims bildet dagegen statt eines N- die entsprechenden O-ex-pandierten Systeme (42).³³⁾ Die Schmidt-Reaktion wiederum lieferte meso-chlorierte Porphyrine (HCl, NaN₃) oder unter Verlust einer Ethylgruppe das α -Hydroxyketo-chlorin (43) (H₂SO₄, HN₃).³⁴⁾

Eher in Richtung moderner Materialien ging Lash, der durch eine 3+1 Kondensation des Tri-pyrans (44) mit Pyrendialdehyd (45) das Pyreniporphyrin (46) darstellte (Abbildung 12).³⁵⁾ Dies verbindet die Chemie polycyclischer aromatischer Kohlenwasserstoffe mit π -expandierten Porphyrinen. Eindrucksvoller funktioniert dies allerdings mit oberflächenunterstützten Kupplungsreaktionen. So band Auwärter Porphyrin an die Kanten von Graphen (47)³⁶⁾ und die Spanne der von Physikern auf Metalloberflächen durchgeführten fundamentalen metallorganischen Reaktionen mit Porphyrinen erweiterte sich um Heck-³⁷⁾ und Sonogashira-Reaktionen.³⁸⁾

Porphyrinchemiker wie Harry Anderson sind immer wieder für fundamentale Konzepte gut (Abbildung 13). So führte seine lineare templatgesteuerte Synthese monodisperser linearer Porphyrinoligomere (mutual Vernier templating) zum Dodekamer (48) mit $n = 6$.³⁹⁾ Ein Systemchemie-Ansatz für molekulare Porphyrindrähte begünstigte dagegen durch ein Hexapyridyltemplat (49) als Scaven-

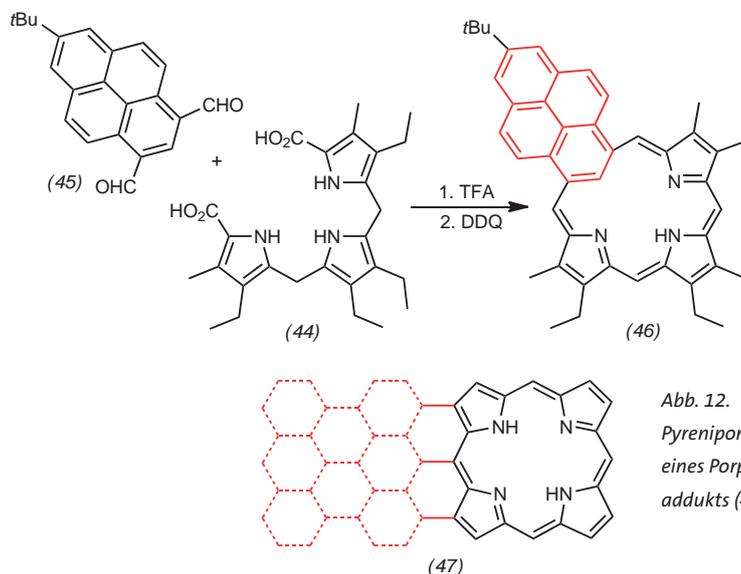


Abb. 12. Synthese des Pyreniporphyrins (46) und eines Porphyrin-Graphenaddukts (47).

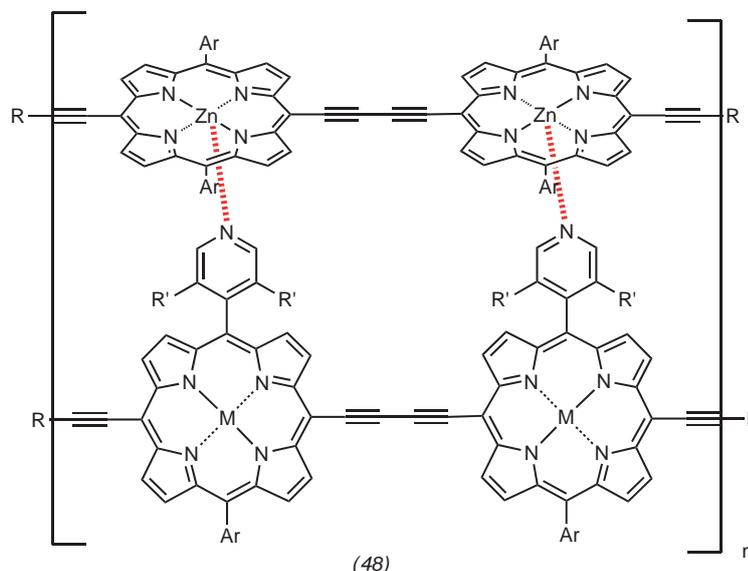
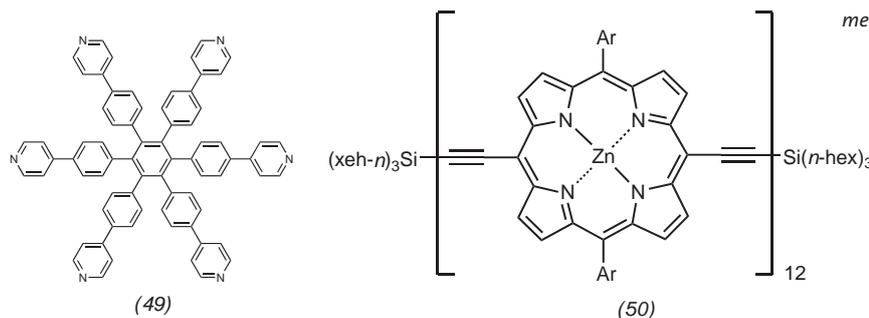


Abb. 13. Vernier- und Systemchemie-Ansätze zur Synthese von Porphyrin-Oligomeren.



ger in Glaser-Kupplungen die Entstehung des linearen Dodekamers (50).⁴⁰⁾

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

Literatur

- 32) R. Li, M. Zeller, C. Brückner, *Eur. J. Org. Chem.* 2017, 1820–1825.
33) R. Li, E. Meehan, M. Zeller, C. Brückner, *Eur. J. Org. Chem.* 2017, 1826–1834.
34) R. Li, M. Zeller, T. Bruhn, C. Brückner, *Eur. J. Org. Chem.* 2017, 1835–1842.

35) R. Gao, D. I. AbuSalim, T. D. Lash, *J. Org. Chem.* 2017, 82, 6680–6688.

36) Y. He, M. Garnica, F. Bischoff, J. Ducke, M.-L. Bocquet, M. Batzill, W. Auwärter, J. V. Barth, *Nat. Chem.* 2017, 9, 33–38.

37) K.-J. Shi, C.-H. Shu, C.-X. Wang, X.-Y. Wu, H. Tian, P.-N. Liu, *Org. Lett.* 2017, 19, 2801–2804.

38) R. Zhang, G. Lyu, D. Y. Li, P. N. Liu, N. Lin, *Chem. Commun.* 2017, 53, 1731–1734.

39) N. Kamonsutthipajjit, H. L. Anderson, *Chem. Sci.* 2017, 8, 2729–2740.

40) A. Cnossen, C. Roche, H. L. Anderson, *Chem. Commun.* 2017, 53, 10410–10413.



Festphasen- und Flowsynthese

◆ Jung und Bräse entwickelten das harzgebundene Sulfonyloximreagenz (51). Nach Funktionalisierung unter ammonolytischer Abspaltung und anschließender Oxidation lassen sich hier bequem Diazirine für Photoaffinitätsstudien einführen (Abbildung 14).⁴¹⁾ Qvortrup und Nielsen stellten zwei neue Linker zur Festphasensynthese von biologisch interessanten Hydroxamsäuren vor. Mit dem säurelabilen Linker (52) wurde eine Bibliothek von HDAC6-Inhibitoren hergestellt (Abbildung 14 oben).⁴²⁾ Von dem photolytisch spaltbaren Linker (53) spalten sich bei Bestrahlung in einem polarprotischen Lösungsmittel wie Hexafluorpropan-2-ol (HFIP) Hydroxamsäuren ab, während in einem aprotischen Lösungsmittel das aci-Nitro-Intermediat zu Carbonsäureamiden zerfällt (Abbildung 14 oben rechts).⁴³⁾ Meggers zeigte, dass die von ihm entwickelten chiralen bis-cyclometallierten Ir-Komplexe auch nach Anknüpfung an ein Polymerharz effiziente chirale Lewis-Säure-Katalysatoren sind, die mehrmals rezyklierbar sind.⁴⁴⁾ Paegel und Mitarbeiter entwickelten eine mikrofluidbasierte Scree-

ningplattform für DNA-codierte One-Bead-One-Compound(OBOC)-Bibliotheken, die für ein Ultrahighthroughput-Format tauglich ist.⁴⁵⁾ Lam screenete millionengroße OBOC-Peptidbibliotheken nach membranaktiven Peptiden, die durch Bindung von Lipidvesikeln an das Polymerbead identifizierbar sind.⁴⁶⁾ Bode entwickelte sein polymergebundenes Acylierungsreagenz PEARL (54) weiter, und zeigte, dass pseudoenantiomere Reagenzien mit unterschiedlichen Acylresten in einem Flowsystem hocheffiziente parallele Racematspaltungen (PKR) ermöglichen (Abbildung 14 unten links). Obwohl der intrinsische Selektivitätsfaktor des PEARL-Reagenz mit $s = 10$ bis 20 eher moderat ist, lassen sich durch die PKR-Prozessführung Selektivitäten mit $s = 50$ bis 100 erreichen.⁴⁷⁾

Die Flowsynthese hat sich weiterhin für die Durchführung von sicherheitstechnisch schwierigen Reaktionen bewährt, insbesondere wurden mehrere Reaktionen zur Generierung und Umsetzung von Diazoniumreagenzien beschrieben.^{48–51)} Kappe entwickelte eine Methode, Br_2 und BrCN in situ aus sicheren Vorläufermolekülen zu generieren, gefolgt von einer Um-

setzung zu Guanidinen.⁵²⁾ Noel gelang die metaselektive CH-Arylierung von Anilinen in einem dreimoduligen Flowapparat, in dem auch das Iodoniumreagenz hergestellt wurde.⁵³⁾ Aus methodischer Sicht beeindruckend ist die Synthese von Aminosäuren aus Amininen durch photoredoxkatalytische Aktivierung von CO_2 durch Jamison.⁵⁴⁾ Die Flowsynthese hat mittlerweile eine hohe Anwendungsreife erreicht, wie die vollständig im Flow durchgeführten Synthesen von Ciprofloxacin (55)⁵⁵⁾ und Prexasertib (56) beweisen (Abbildung 14 unten rechts). Letztere erfolgte sogar im Kilogrammmaßstab unter GMP-Bedingungen.⁵⁶⁾

Rolf Breinbauer

Technische Universität Graz

breinbauer@tugraz.at

Literatur

1. Protasova, B. Bulat, N. Jung, S. Bräse, *Org. Lett.* 2017, 19, 34–37.
2. C. G. Bang, J. E. Jensen, E. O. Cohrt, L. B. Olsen, S. G. Sijum, K. T. Mortensen, T. Skovgaard, J. Berthelsen, L. Yang, M. Givskov, K. Qvortrup, T. E. Nielsen, *ACS Comb. Sci.* 2017, 19, 657–669.
3. K. Qvortrup, R. G. Petersen, A. O. Dohn, K. B. Möller, T. E. Nielsen, *Org. Lett.* 2017, 19, 3263–3266.
4. V. A. Larionov, T. Cruchter, T. Mietke, E. Meggers, *Organometallics* 2017, 36, 1457–1460.

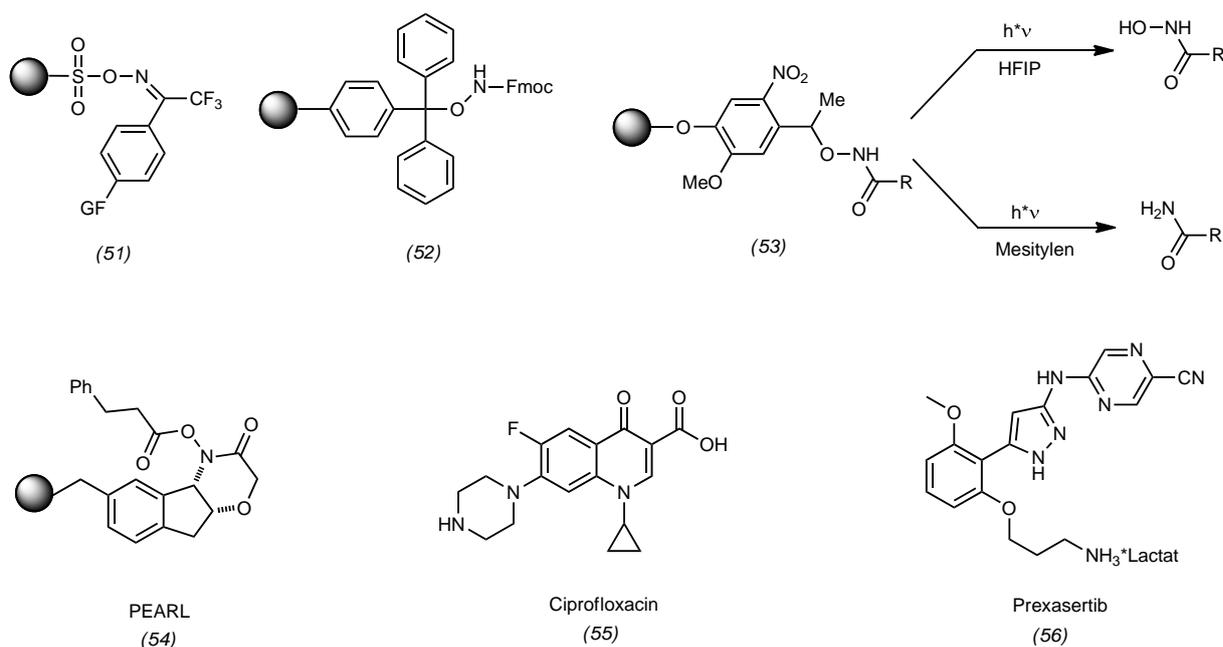


Abb. 14. Neue Reagenzien für die SPOS und durch Flowsynthese hergestellte Pharmazeutika.

- 45) A. B. MacConnell, A. K. Price, B. M. Paegel, *ACS Comb. Sci.* 2017, 19, 181–192.
- 46) R. P. Carney, Y. Thillier, Z. Kiss, A. Sahabi, J. C. H. Campos, A. Knudson, R. Liu, D. Olivos, M. Saunders, L. Tian, K. S. Lam, *ACS Comb. Sci.* 2017, 19, 299–307.
- 47) I. Kreituss, J. W. Bode, *Nat. Chem.* 2017, 9, 446–452.
- 48) J. Britton, T. F. Jamison, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 8823–8827.
- 49) E. Levesque, S. T. Laporte, A. B. Charette, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 837–841.
- 50) C. Audubert, O. J. G. Martin, H. Lebel, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 6294–6297.
- 51) G. S. Leming, A. B. Beeler, *Org. Lett.* 2017, 19, 5268–5271.
- 52) G. Glotz, R. Lebel, D. Dallinger, C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 13786–13789.
- 53) H. P. L. Gemoets, G. Laudadio, K. Verstraete, V. Hessel, T. Noel, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 7161–7165.
- 54) H. Seo, M. H. Katcher, T. F. Jamison, *Nat. Chem.* 2017, 9, 453–456.
- 55) H. Lin, C. Dai, T. F. Jamison, K. F. Jensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 8870–8873.
- 56) K. P. Cole, J. M. Smith, M. D. Johnson, C. L. Burcham, B. M. Campbell, W. D. Diseroad, M. R. Heller, J. R. Howell, N. J. Kallman, T. M. Koenig, S. A. May, R. D. Miller, D. Mitchell, D. P. Myers, S. S. Myers, J. L. Phillips, C. S. Polster, T. D. White, J. Cashman, D. Hurley, R. Moylan, P. Sheehan, R. D. Spencer, K. Desmond, P. Desmond, O. Gowran, *Science* 2017, 356, 1144–1150.

Computational Organic Chemistry

◆ Die NMR-Spektroskopie ist das führende Routineverfahren zur Strukturauflösung organischer Verbindungen. Die Vorhersage ¹³C-chemischer Verschiebungen durch Dichtefunktionaltheorie lässt sich verbessern, wenn neben systematischen Korrekturen für das verwendete Funktional auch spezifische Korrekturen für funktionelle Gruppen angewendet werden. Auf diese Weise verbessern Fandrick und Mitarbeiter die Strukturzuordnung mehrerer Wirkstoffe, die zuvor nicht eindeutig charakterisierbar waren.⁵⁷⁾ Mit einem ähnlichen Ansatz der motivspezifischen Skalierung (MOSS-DFT) verbessern Sebastiani und Mitarbeiter die Vorhersage der ¹H- und ¹³C-Verschiebungen organischer Moleküle in wässriger Lösung.⁵⁸⁾ Speziell bei halogenhaltigen Naturstoffen führen empirische Korrekturen für die feh-

lende Spin-Bahn-Kopplung zu ¹³C-Verschiebungen, mit denen eine rasche und dennoch akkurate Spektrenvorhersage möglich wird.⁵⁹⁾

Eine automatische Prozedur, um NMR-Spektren kleiner bis mittelgroßer, flexibler Moleküle in Lösung vorherzusagen, präsentieren Grimme, Neese und Mitarbeiter.⁶⁰⁾ Mit einer semiempirischen DFT-Methode werden aus einer Startstruktur die relevanten Konformere und Rotamere in einem Kombinationsverfahren aus Verfolgung der Normalmoden und Moleküldynamik ermittelt. Energien und relevante NMR-Parameter (δ , J) werden mit genaueren DFT-Methoden berechnet. Mit den ermittelten Kopplungskonstanten wird der Spin-Hamiltonian aufgestellt und fragmentweise gelöst. Erstmals wird also der schnelle Austausch, der zur Mittelung von Signalen führt – wie in Methylgruppen – ab initio behandelt. Spektren komplexer Moleküle wie Adrenosteron und Nonactin werden mit hoher Übereinstimmung simuliert, Abweichungen treten in erster Linie bei den berechneten δ -Werten auf. Dies ließe sich wiederum mit strukturbaasierten Korrekturen verbessern.

Den mit 1,566 Å bisher kürzesten intermolekularen CH...HC-Abstand finden Schreiner und Mitarbeiter im Kristall des Tri(3,5-tert-butyl-phenyl)methans (57) (Abbildung 15 oben links).⁶¹⁾ Wie im analogen C-C-verknüpften Hexaaryl-ethan, das durch die sehr lange C-C-Bindung (1,67 Å) auffällt, sind es die Dispersionswechselwirkun-

gen zwischen den substituierten Arylgruppen, die zu der starken Bindung von 37 kcal·mol⁻¹ im Dimer führen. Um die experimentelle Struktur zu reproduzieren, mussten allerdings DFT-D3-Rechnungen des Festkörpers durchgeführt werden. Die Optimierung in der Gasphase liefert einen um 0,07 Å größeren H-H-Abstand, Packungseffekte sind demnach auch beteiligt.

Das formale Dien (58) muss aufgrund seiner Reaktivität und der quantenchemischen Analyse eher als Addukt eines N-Heterocyclischen Carbens an elektronisch angeregtes Ethin aufgefasst werden (Abbildung 15 unten). Es wird unter Beobachtung typischer Carbenreaktionen an der exocyclischen C-C-Bindung gespalten. Obwohl die DFT-optimierte Struktur einem Dien entspricht, zeigt eine energetische Analyse der Orbitalwechselwirkungen (EDA-NOCV), dass die dative Bindung des Carbens an das verzerrte Alkin eine bessere Beschreibung ist. Zur Stabilisierung trägt auch die Rückbindung aus dem π - und dem (besetzten) π^* -Orbital des Alkins in das Carben bei, was die beobachteten Bindungslängen erklärt.⁶²⁾

Erstmals wurde der thermisch zugängliche Triplettzustand eines Cyclobutadiens (59) im EPR-Spektrum beobachtet (Abbildung 15 oben rechts). Die gemessene S-T-Aufspaltung von 13,9 kcal·mol⁻¹ wird durch MRDDCI2-CASSCF-Rechnungen (11,8 kcal·mol⁻¹) gut reproduziert. Obwohl die mit dem Hybridfunktional B3LYP berech-

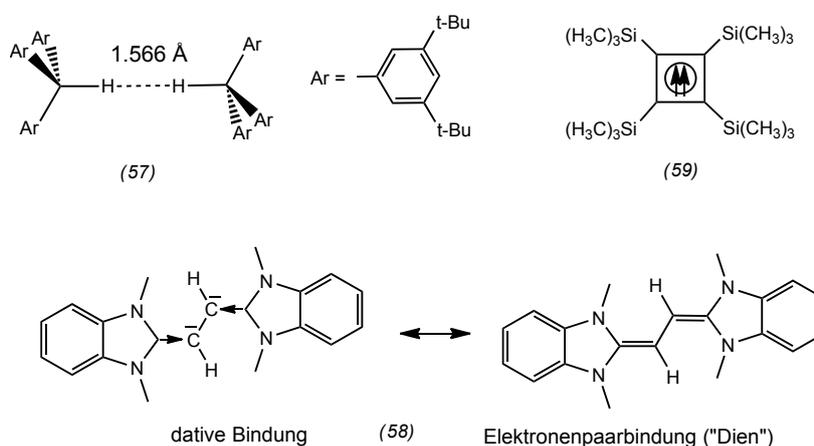


Abb. 15. Quantenchemisch berechnete organische Modellstrukturen

neten Nullfeldaufspaltungen (D) quantitativ unterschätzt werden, ist die Korrelation des aus Spin-Spin-Kopplungen berechneten D für viele Diradikale mit experimentellen Werten gut und die kalibrierte Vorhersage auch für drei korrekt.⁶³⁾

Das Wissen über bekannte chemische Reaktionen nutzen Chemiker, um Hypothesen über unbekannte Reaktionen zu erstellen, zu bewerten und daraus neue Synthesen zu erfinden und zu planen. In zwei Arbeiten präsentieren Waller und Segler computergestützte Ansätze. In einem graphentheoretischen Ansatz entsteht aus Reaktionsdatenbanken ein „Wissensgraph“ über die Reaktivitätsbeziehungen zwischen Molekülen.⁶⁴⁾ In der zweiten Arbeit ist ein neuronales Netz, das mit einem symbolischen Modell anhand bekannter Reaktionen trainiert wird, in beiden Richtungen (Retrosynthese und Reaktionsvorhersage) Expertensystemen und einfacheren Maschinelernalgorithmen überlegen.⁶⁵⁾

Christian Mück-Lichtenfeld
Universität Münster
cml@wwwu.de

Literatur

- 57) D. Xin, C. A. Sader, O. Chaudhary, P.-J. Jones, K. Wagner, C. S. Tautermann, Z. Yang, C. A. Busacca, R. A. Saraceno, K. R. Fandrick, N. C. Gonnella, K. Horspool, G. Hansen, C. H. Senanayake, *J. Org. Chem.* 2017, 82, 5135–5145.
- 58) F. Hoffmann, D.-W. Li, D. Sebastiani, R. Brüschweiler, *J. Phys. Chem. A* 2017, 121, 3071–3078.
- 59) A. G. Kutateladze, D. S. Reddy, *J. Org. Chem.* 2017, 82, 3368–3381.
- 60) S. Grimme, C. Bannwarth, S. Dohm, A. Hansen, J. Pisarek, P. Pracht, J. Seibert, F. Neese, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 14763–14769.
- 61) S. Rösel, H. Quanz, C. Logemann, J. Becker, E. Mossou, L. Cañadillas-Delgado, E. Caldeweyher, S. Grimme, P. R. Schreiner, *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139, 7428–7431.
- 62) D. C. Georgiou, L. Zhao, D. J. D. Wilson, G. Frenking, J. L. Dutton, *J. L. Chem. Eur. J.* 2017, 23, 2926–2934.
- 63) A. Kostenko, B. Tumanskii, Y. Kobayashi, M. Nakamoto, A. Sekiguchi, Y. Apeloig, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 10183–10187.
- 64) M. H. S. Segler, M. Waller, *Chem. Eur. J.* 2017, 23, 6118–6128.
- 65) M. H. S. Segler, M. Waller, *Chem. Eur. J.* 2017, 23, 5966–5971.

Naturstoffe

◆ Zur Induktion der Produktion neuer Naturstoffe wird zunehmend auf die genetische Veränderung der produzierenden Mikroorganismen gesetzt. So führte die Manipulation der COP9-Signalosom-Untereinheit zur Entdeckung der Pestaloficine, spirocyclischer Naturstoffe aus dem endphytischen Pilz *Pestalotiopsis fici*.⁶⁶⁾ Die absolute Konfiguration von Pestaloficin A (60) wurde durch Berechnung des ECD-Spektrums bestimmt (Abbildung 16). Die Struktur von Ralsolamycin (61) aus

dem bakteriellen Pflanzenpathogen *Ralstonia solanacearum* war bisher nur auf Basis von MS-MS-Spektren und bioinformatischer Analyse vorgeschlagen. Um genug Substanz zu erhalten – 200 mg aus 30 L Fermentationsbrühe –, musste die Expression der Biosynthesegene nach Einführung eines arabinoseabhängigen Promotors angeregt werden.⁶⁷⁾ Wie sich zeigte, ist die Vorhersage der Struktur eines Naturstoffs allein auf Basis genetischer Informationen mit Vorsicht zu genießen.

Auf Basis von Genanalysen lässt sich auch nach funktionellen

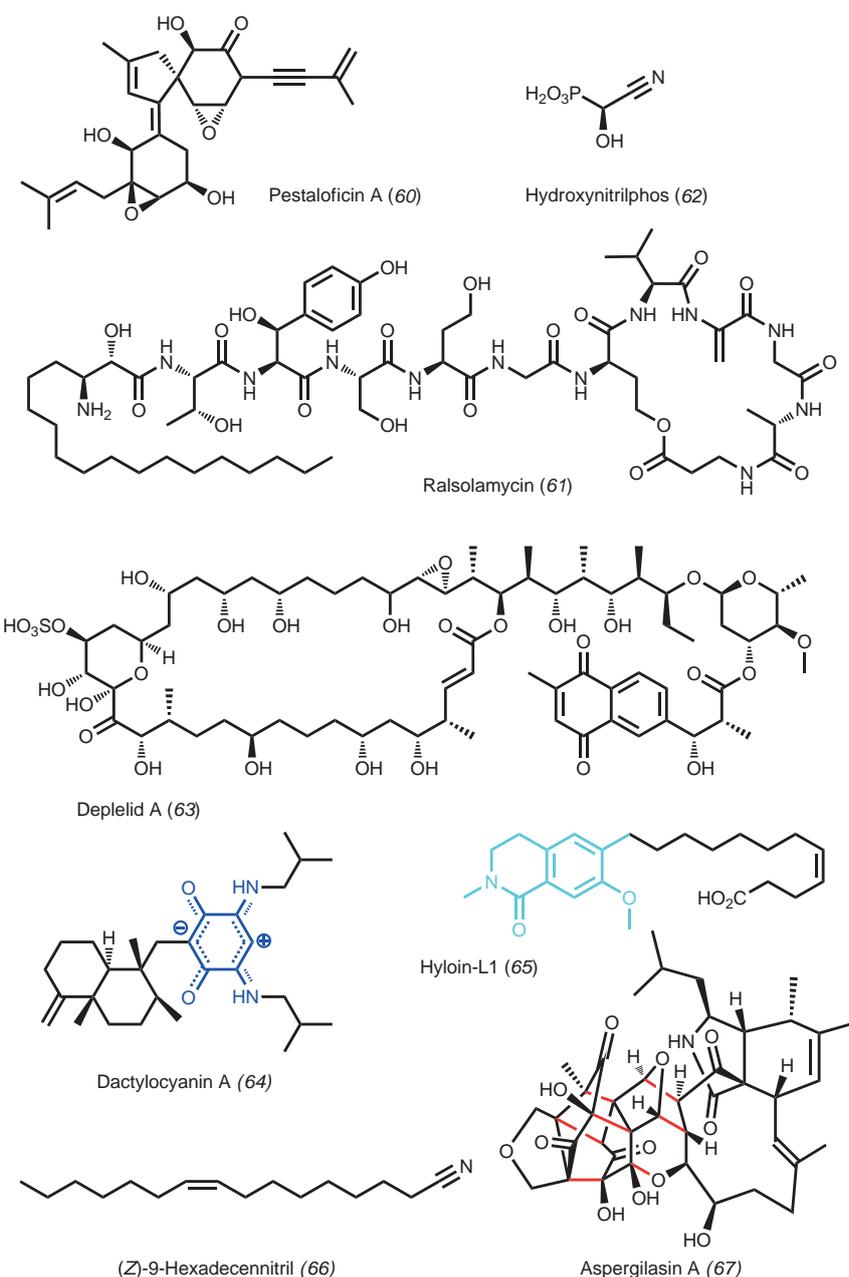


Abb. 16. Identifikation und Strukturaufklärung von Naturstoffen

Gruppen suchen, was bei Phosphorsäuren besonders lohnend erschien. (Hydroxy)nitrilaphos (62) aus *Streptomyces regensis* ist eine ungewöhnliche Phosphorsäure mit Cyanhydrin-Teilstruktur, deren absolute Konfiguration durch Synthese aufgeklärt wurde.⁶⁸⁾ Der 36-gliedrige Polyol-Makrolid Deplelid A (63) aus *Streptomyces* sp. wurde klassisch Bioassay-geleitet durch Messung von ATP-Absenkung gefunden, an der sich die Hemmung der Glycolyse erkennen lässt.⁶⁹⁾ Deplelid A zeigte Wirkung noch bei zweistelligen nanomolaren Konzentrationen, auch gegen Tumorzellen. Die Strukturauflösung des Naturstoffs mit der relativen Molmasse 1460 erwies sich als anspruchsvoll. Dactylocyanin A (64) ist ein blau fluoreszierendes Pigment aus dem Meeresschwamm *Dactylosporgia metachromia* (Neukaledonien).⁷⁰⁾ Es handelt sich um ein neuartiges „zwitterionisches Chinoid“ mit zwei elektronisch getrennten, chemisch verbundenen 6π-Systemen, das erstmals in der Natur gefunden und strukturanalytisch gesichert wurde. Auch die chemische Basis der blauen Fluoreszenz beim südamerikanischen Baumfrosch *Hypsiboas punctatus* wurde aufgeklärt.⁷¹⁾ Das Dihydroisochinolinon Hyloin-L1 (65) und verwandte Verbindungen wurden durch Clusteranalysen massenspektrometrischer Daten identifiziert, einer Technik, die zunehmend Anwendung findet.

In Bakterien der Gattungen *Pseudomonas* und *Micromonospora* wurden erstmals langkettige, flüchtige Nitrile gefunden.⁷²⁾ Die Biosynthese von (Z)-9-Hexadecensäurenitril (66) geht in *Pseudomonas veronii* von Palmitinsäure aus, die zu Octanoyl-CoA abgebaut wird, bevor die Kette auf C₁₆ verlängert wird. Abschließend seien die Aspergilasine aus dem Pilz *Aspergillus flaviceps* QCS12 hervorgehoben, die durch ihr Pentacyclododecan-Gerüst bestechen.⁷³⁾ Wenn man genau hinsieht, findet man den im Merocytochalasan Aspergilasin A (67) enthaltenen Cyclobutanring,

der im Zuge der von zwei Einheiten Epicoccin und einer Einheit Aspochalasin D ausgehenden vermuteten Biosynthese entsteht.

Thomas Lindel

Technische Universität Braunschweig
th.lindel@tu-bs.de

Literatur

66) Y. Zheng, K. Ma, H. Lyu, Y. Huang, H. Liu, L. Liu, *Y. Chem. X. Liu, H. Zou, W.-B. Yin, Org. Lett.* 2017, 19, 4700–4703.
 67) F. Baldeweg, H. Kage, S. Schieferdecker, C. Allen, D. Hoffmeister, M. Nett, *Org. Lett.* 2017, 19, 4868–4871.
 68) K. Pallitsch, B. Hapfl, C. Steiger, *Chem. Eur. J.* 2017, 23, 15655–15665.
 69) T. Takeuchi, M. Hatano, M. Umekita, C. Hayashi, S. Wada, M. Nagayoshi, R. Sawa, Y. Kubota, M. Kawada, M. Igarashi, M. Shibasaki, *Org. Lett.* 2017, 19, 4207–4210.
 70) N. Bonneau, G. Chen, D. Lachkar, A. Boufridi, J.-F. Gallard, P. Retailleau, S. Petek, C. Debitus, L. Evanno, M. A. Beniddir, E. Poupon, *Chem. Eur. J.* 2017, 23, 14454–14461.
 71) C. Taboada, A. E. Brunetti, F. N. Pedron, F. C. Neto, D. A. Estrin, S. E. Bari, L. B. Chemes, N. P. Lopes, M. G. Lagorio, J. Faivovich, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2017, 114, 3672–3677.
 72) D. M. Vidal, A.-L. von Rymon-Lipinski, S. Ravella, U. Groenhagen, J. Herrmann, N. Zaburannyi, P. H. G. Zarbin, A. R. Varadarajan, C. H. Ahrens, L. Weisskopf, R. Müller, S. Schulz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 4342–4346.
 73) G. Wei, C. Chen, Q. Tong, J. Huang, W. Wang, Z. Wu, J. Yang, J. Liu, Y. Zue, Z. Luo, J. Wang, H. Zu, Y. Zhang, *Org. Lett.* 2017, 19, 4399–4402.

Naturstoff(total)synthese

◆ Die Arbeitsgruppe von Trauner beschrieb im vergangenen Jahr ihren Ansatz zur Synthese von Crocagin A (68),⁷⁴⁾ einem Naturstoff der erst kürzlich von der Arbeitsgruppe

pe Müller aus dem Myxobakterium *Chondromyces crocatus* isoliert und dessen Biosynthese aufgeklärt wurde.⁷⁵⁾ Diese Verbindung zeichnet sich vor allem durch ihr hochfunktionalisiertes, aus drei Heterocyclen bestehendes Grundgerüst aus. Der retrosynthetische Ansatz zu dieser komplexen Verbindung ist in Abbildung 17 gezeigt.

Die Reaktion von β-Ketosäure (69) mit D-Tryptophanmethylester (70) liefert den Cyclisierungsvorläufer (71). Die Umsetzung mit Phosphorylchlorid ergibt in einer Kondensationsreaktion das heterocyclische Grundgerüst (72). Die relative Konfiguration dieser Verbindung bestimmten die Autoren durch Derivatisierung und anschließender Einkristallstrukturanalyse. Die Hydroxygruppe an C-3 einzuführen, gelang über eine Sequenz aus Selenierung und Eliminierung sowie nachfolgender Kupfer(I)-katalysierter 1,4-Addition von Bis(pinacolato)-diboran an das erzeugte Olefin. Die Oxidation der Organoborverbindung mit Natriumperborat lieferte schließlich (73).⁷⁶⁾ Eine baseninduzierte Isomerisierung invertierte die Konfiguration an C-2 zum Teil und trennte die im Verhältnis von 1:1 erhaltenen Epimere. Die Wiederholung dieser Sequenz steigerte die Ausbeute. Eine anschließende Schützung der Hydroxyfunktion lieferte (74). Zum Einführen der Aminofunktionalität an C-14 nutzten die Autoren eine Kupfer(II)-katalysierte Aminierung mit Dibenzylazodicarboxylat und erhielten das entsprechende Cbz-geschützte Hydra-

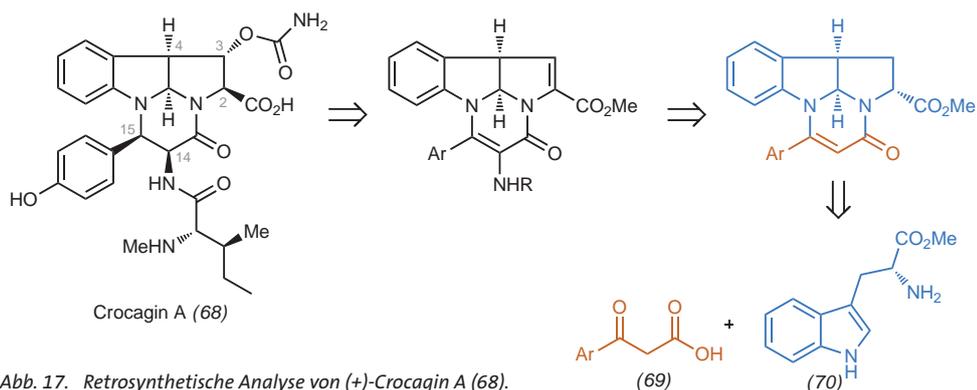


Abb. 17. Retrosynthetische Analyse von (+)-Crocagin A (68).

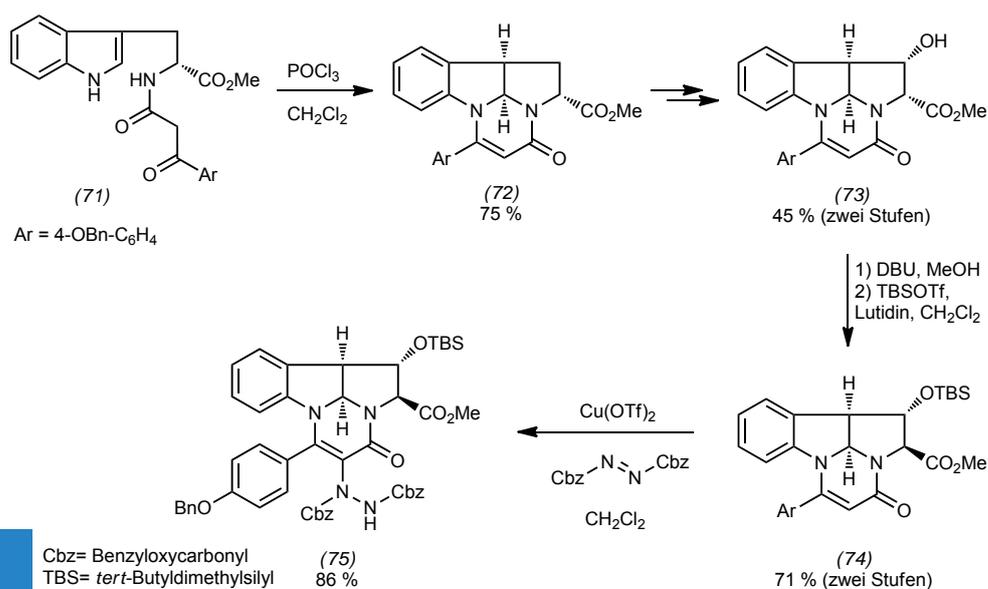


Abb. 18. Aufbau und Funktionalisierung des heterotricyclischen Grundgerüsts von Crocagin A.

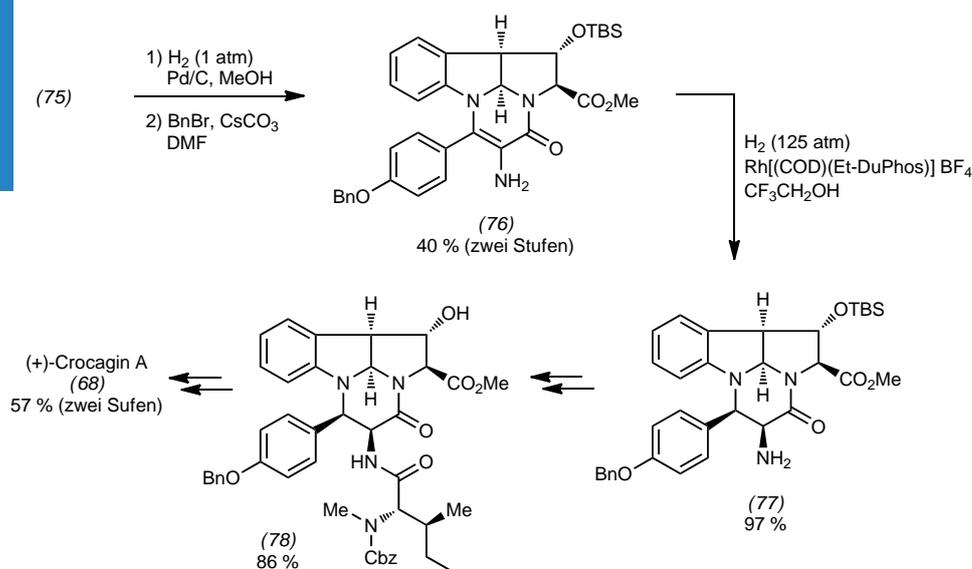


Abb. 19. Rhodiumkatalysierte Hydrierung als Schlüsselschritt.

zinderivat (75) in guten Ausbeuten (Abbildung 18).

Die Reduktion des Hydrazins (75) mit Wasserstoff und Palladiumaktivkohle lieferte das vollständig debenzilyerte primäre Amin. Eine O-Benzilyerung ergab Produkt (76) (Abbildung 19). Zur Synthese der beiden letzten Stereozentren des Heterotricyclus wählten die Autoren eine rhodiumkatalysierte Hydrierung⁷⁷⁾ der tetrasubstituierten Doppelbindung an der konvexen Molekülseite, wodurch sie die beiden Substituenten an C-14 und

C-15 in eine syn-Stellung zueinander brachten. Amidierung von (77) mit Cbz-geschütztem N-Methylisoleucin und nachfolgender fluoridvermittelter Entschützung des sekundären Alkohols lieferte Intermediat (78) in sehr guter Ausbeute. Auf dem weiteren Weg zum Zielmolekül wurde dann zuerst der Methyl ester mit Calciumchlorid und Natriumhydroxid verseift und die Hydroxyfunktion an C-3 in das im Naturstoff vorhandene Carbamat überführt. Die O-Benzyl- und Cbz-Schutzgruppe wurden unter redu-

tiven Bedingungen mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle entfernt und es entsteht Crocagin A (68). Durch die 14 Stufen umfassende Totalsynthese wurden sowohl die relative als auch die absolute Konfiguration dieser Verbindung bestimmt.

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

Literatur

- 74) F. Bihelovic, D. Stichnoth, F. Surup, R. Müller, D. Trauner, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 12848–12851.
- 75) K. Viehrig, F. Surup, C. Volz, J. Herrmann, A. Abou Fayad, S. Adam, J. Köhnke, D. Trauner, R. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 7407–7410.
- 76) K. Kubota, K. Hayama, H. Iwamoto, H. Ito, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 8809–8813.
- 77) Y. Hsiao, N. R. Rivera, T. Rosner, S. W. Kraska, E. Njolito, F. Wang, Y. Sun, J. D. Armstrong, III, E. J. J. Grabowski, R. D. Tillyer, F. Spindler, C. Malan, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 9918–9919.

Biosynthese

◆ Das Interesse an der Erforschung der Biosynthese ribosomaler Peptide stieg im vergangenen Jahr weiter. Piel und Mitarbeiter klärten die 50 posttranslationalen Modifikationen in der Biosynthese der Polytheonamide auf. Sie zeigten, dass lediglich sieben Enzyme diese strukturellen Veränderungen – darunter Epimerisierung, Methylierung und Hydroxylierung verschiedenster Aminosäurebausteine – katalysieren.⁷⁸⁾

Das Repertoire der ribosomalen Peptidbiosynthese erweiterten Arbeiten von Süßmuth und Mitarbeitern⁷⁹⁾ sowie der Gruppen von Freeman, Piel und Künzer⁸⁰⁾ um die N-Methylierung von Rückgratamiden. In der Omphalotin-Biosynthese befindet sich das Vorläufer-Peptid OphA am C-terminalen Ende der S-Adenosyl-Methionin-(SAM)-abhängigen Methyltransferase OphM. OphM methyliert autokatalytisch OphA, wird anschließend durch die Protease OphP gespalten und setzt nach Cyclisierung Omphalotin (79) frei (Abbil-

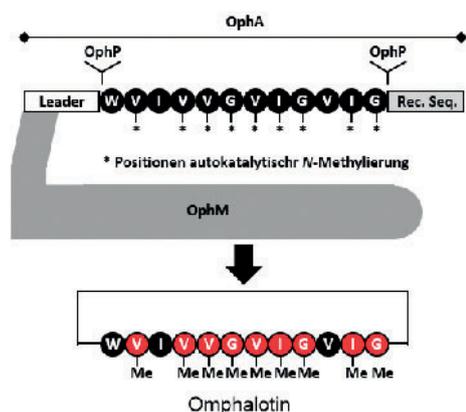


Abb. 20. Biosynthese von Omphalotin (79) ausgehend von OphMA.

derung 20). Wie weit strukturelle Änderungen in der ribosomalen Biosynthese von Peptiden reichen, zeigt die Struktur der von Müller und Mitarbeitern entdeckten Crocagine, zum Beispiel Crocagin A (68) (Abbildung 17, S. 259). Diese erinnern mehr an Alkaloide pflanzlichen Ursprungs als an bakterielle Peptide.⁷⁵⁾

Entomopathogene Bakterien der Genera *Photorhabdus* und *Xenorhabdus* produzieren viele strukturell verwandte Peptide nichtribosomalen Ursprungs, die Rhabdopeptide beziehungsweise Xenortide. Bode und Mitarbeiter zeigten nun, dass kleine, monomodulare, nichtribosomale Peptidsynthetasen (NRPS) diese Verbindungen effizient darstellen. Substratflexibilität und iterative Nutzung der NRPS-Module sowie spezifische Protein-Protein-Interaktionen zwischen diesen NRPS-Modulen ermöglichen den effizienten Aufbau komplexer Peptidbibliotheken.⁸¹⁾

Eine enzymatische Friedel-Crafts-Alkylierung beschrieben Balskus und Mitarbeiter in der Biosynthese von *Cylindrocyclophanen*.⁸²⁾ Während des biosynthetischen Aufbaus des Resorcinols (80) wird dessen Alkyl-Seitenkette durch die Halogenase CylC chloriert. Das neuartige, alkylierende Enzym CylK schließlich dimerisiert zwei Äquivalente (80) zum Produkt *Cylindrocyclophan F* (81) (Abbildung 21).

Das SAM-abhängige Enzym LepI katalysiert in der Biosynthese

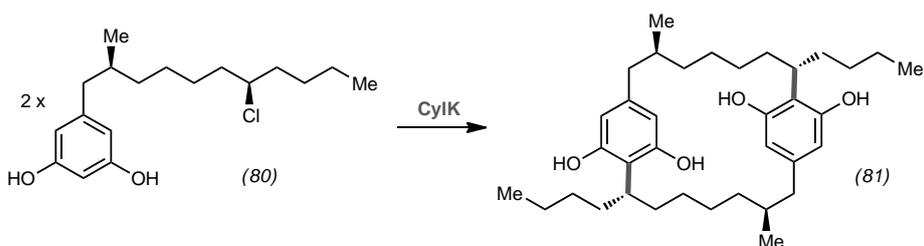


Abb. 21. Biosynthese von *Cylindrocyclophan F* (81) durch Enzym-katalysierte (CylK) Friedel-Crafts-Alkylierung ausgehend von Resorcinol (80).

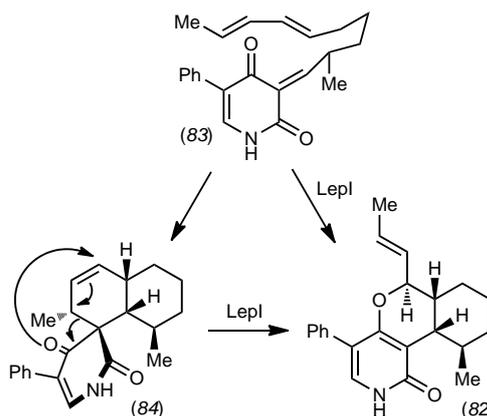


Abb. 22. LepI-katalysierte Biosynthese von Leporin C (82).

von Leporin C (82) zwei pericyclische Reaktionen.⁸³⁾ Ausgehend von (83) dirigiert LepI zunächst die Produktbildung durch eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion zu (82). Das gleichzeitig gebildete Diels-Alder-Produkt (84) wird ebenfalls LepI-vermittelt in einer Retro-Claisen-Umlagerung vollständig in Leporin C (82) überführt (Abbildung 22).

Tobias A. M. Gulder
Technische Universität München
tobias.gulder@ch.tum.de

Literatur

- 78) M. F. Freeman, M. J. Helf, A. Bhushan, B. I. Morinaka, J. Piel, *Nat. Chem.* 2017, 9, 387–395.
- 79) S. Ramm, B. Krawczyk, A. Mühlenweg, A. Poch, E. Mösker, R. D. Süßmuth, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 9994–9997.
- 80) N. S. van der Velden, N. Kälin, M. J. Helf, J. Piel, M. F. Freeman, M. Künzler, *Nat. Chem. Biol.* 2017, 13, 833–835.
- 81) X. Cai, S. Nowak, F. Wesche, I. Bischoff, M. Kaiser, R. Fürst, H. B. Bode, *Nat. Chem.* 2017, 9, 379–386.
- 82) H. Nakamura, E. E. Schultz, E. P. Balskus, *Nat. Chem. Biol.* 2017, 13, 916–921.
- 83) M. Ohashi, F. Liu, Y. Hai, M. Chen, M.-C. Tang, Z. Yang, M. Sato, K. Watanabe, K. N. Houk, Y. Tang, *Nature* 2017, 549, 502–506.

Organokatalyse

◆ Cycloadditionen eignen sich besonders für den schnellen Aufbau molekularer Komplexität. Die formale [3+2]-Cycloaddition von 3-Hydroxy-1,4-dionen (85) mit Michael-Akzeptoren (86) führt mit dem von Chinin und Chinidin abgeleiteten Thioharnstoff (87a) beziehungsweise (87b) selektiv zu Methanobenzo[7]annulenen (88) (Abbildung 23, S. 262).⁸⁴⁾ Dieses komplexe Kohlenstoffgerüst mit quartärem Stereozentrum bildet sich mit hoher Ausbeute und exzellenter Diastereo- und Enantioselektivität, obwohl fünf Konkurrenzreaktionen denkbar wären. Die hohe Selektivität der Reaktion liegt vermutlich an der dualen Aktivierung des 1,4-Dions und des α,β -ungesättigten Ketons über Wasserstoffbrückenbindungen.

Lösemittel- und Additiveffekte sind in asymmetrischen organokatalytischen Systemen besonders präsent. Additive oder Katalysatoren, die einen molekularen Reaktionsraum erzeugen, erhöhen die Reaktionsgeschwindigkeiten oder steigern die

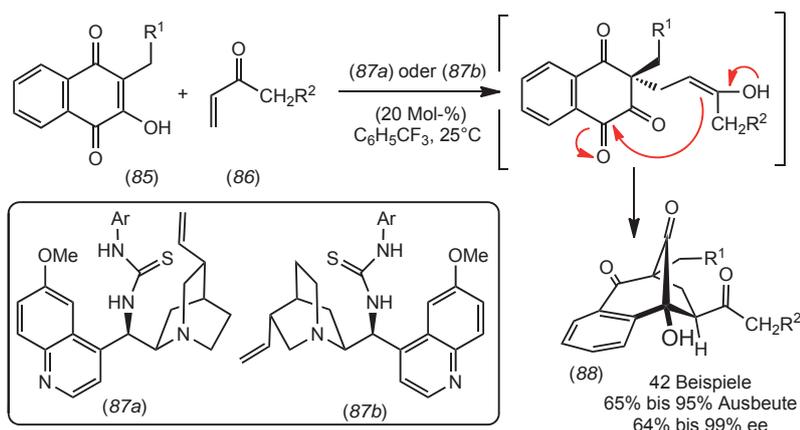


Abb. 23. Duale Aktivierung für die Synthese von Methanobenzo[7]annulenen (88).

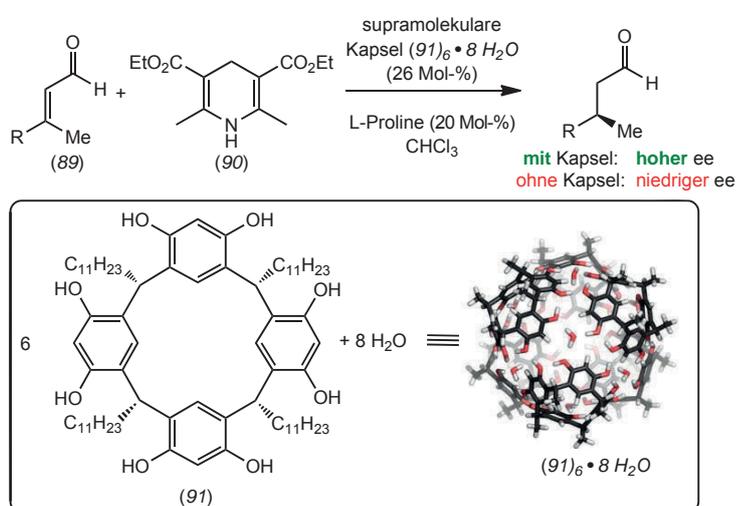


Abb. 24. Organokatalyse in supramolekularen Aggregaten zur Steigerung der Enantioselektivität.

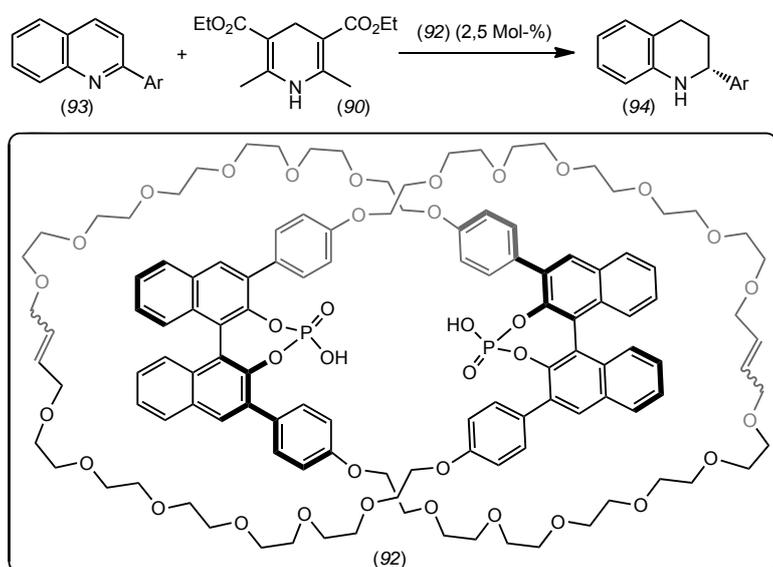


Abb. 25. Mechanisch verbundener dimerer Organokatalysator (92).

Reaktionsselektivitäten. Hierbei zeichnen sich supramolekulare Kapseln durch bisher unerreichte Substrat- oder Produktspezifitäten in organokatalytischen Reaktionen aus. So wurde die organokatalytische Transferhydrierung von α,β -ungesättigten Aldehyden (89) mit Hantzsch-Estern (90) mit und ohne Resorcinarenen (91) als Kapselbildner untersucht (Abbildung 24).⁸⁵⁾ Sechs Resorcinaren-Moleküle (91) bilden mit acht Wassermolekülen eine supramolekulare Kapsel $(91)_6 \cdot 8H_2O$, deren Kavität als Reaktionsraum dient. Die Autoren studierten den Einfluss von Substratgröße und Additiven auf die Enantioselektivität der Hydrierung. Erstaunlicherweise wurden Substrate, die unter Standardbedingungen unselektiv hydriert werden, in der supramolekularen Kapsel mit bis zu 92% höherer Enantioselektivität reduziert.

Dieser Ansatz beruht auf der Selbstorganisation von Molekülen; ein weiterer supramolekularer Ansatz dient der Reaktivitätssteigerung: Hier wurden zwei von Binol abgeleitete chirale Phosphorsäureester durch sich durchdringende Ethylenglykolringe in Catenan (92) mechanisch miteinander verbunden (Abbildung 25).⁸⁶⁾ Die Transferhydrierung von 2-substituierten Chinolinen (93) zu den entsprechenden Tetrahydrochinolinen (94) erfolgt mit Catenan (92) in exzellenter Enantioselektivität, während monomere Phosphorsäureester nur geringe asymmetrische Induktion aufweisen.

Von Binol abgeleitete Phosphorsäureamide kamen in der asymmetrischen Synthese von unsymmetrisch substituierten cis-1,2-Diaminen zum Einsatz (Abbildung 26).⁸⁷⁾ Wird ein Hydrazone (95) mit einem Imin (96) in Gegenwart der starken chiralen Brønsted-Säure (97) in einer Imino-Aza-Enamin-Reaktion umgesetzt, so entstehen cis-1,2-Diamino-Derivate. Die beiden konsekutiven Stereozentren bilden sich verlässlich mit einer Diastereoselektivität von über 19:1 und einer Enantioselektivität von über 90%. Damit sind unsymmetrische, enantiomerenreine 1,2-cis-Diamine über eine katalytisch gebildete C-C-Bindung in exzellenten Ausbeuten erhältlich.

Ein ähnliches Phosphorsäureamid-Derivat (98) diente der In-situ-Erzeugung

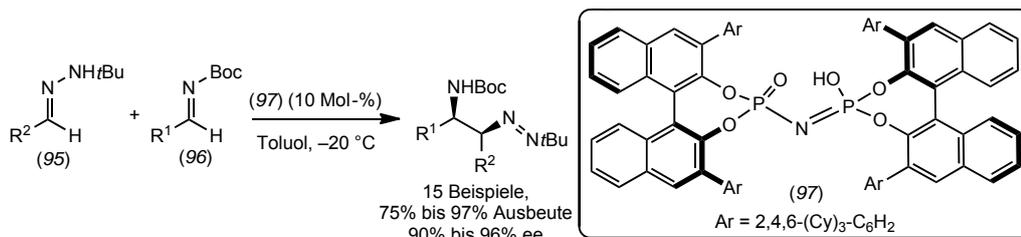


Abb. 26. Asymmetrische Synthese von vicinalen Diaminen.

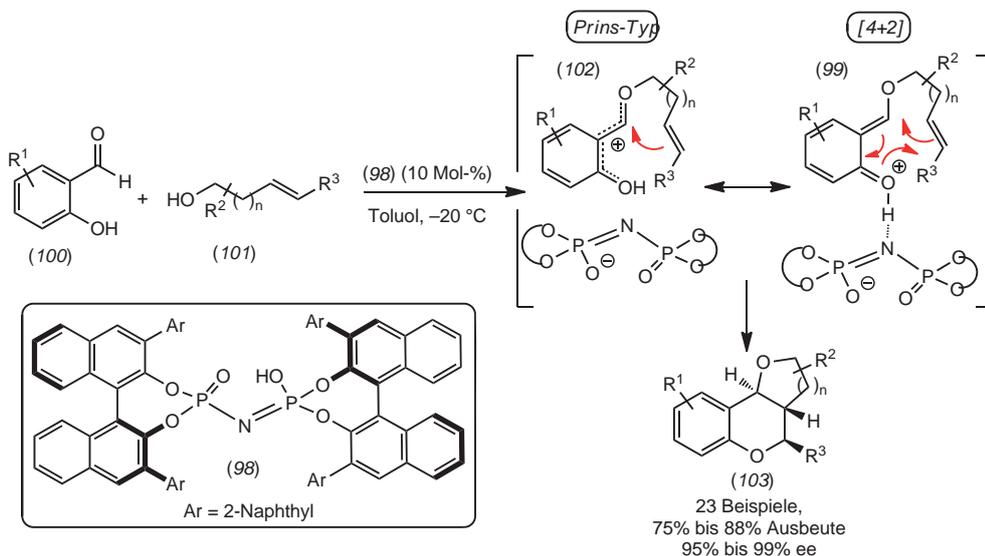


Abb. 27. Organokatalytische Synthese von chiralen Furan- und Pyranannelierten Chromanen.

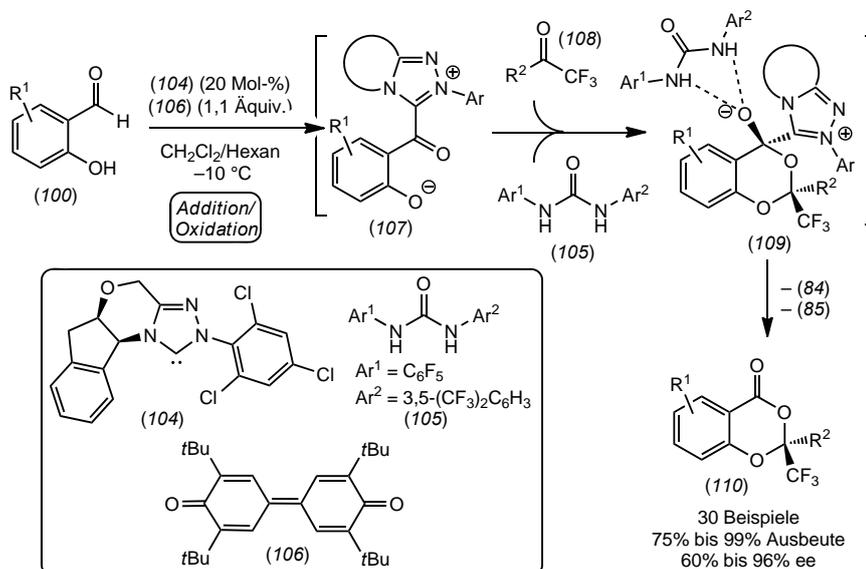


Abb. 28. Asymmetrische Synthese von chiralen Trifluormethylketalen (110).

gung von ortho-Chinonmethiden (99) und einer anschließenden asymmetrischen Cycloaddition. Diese reaktive Zwischenstufe ermöglicht die effiziente asymmetrische Synthese von tetrahydrofuran- oder pyranannelierten Chromansystemen (Abbildung 27).⁸⁸⁾ Die Reaktion verläuft vermutlich über die Kondensation des Salicylaldehyd-Derivats (100) mit dem

ungesättigten Alkohol (101). Dies führt zum Oxocarbeniumion (102) als Resonanzstruktur von (99). Ausgehend von diesen Resonanzstrukturen erfolgt entweder die [4+2]-Cycloaddition oder eine Prins-artige Cyclisierung als Ionenpaar mit dem chiralen Brønsted-säure-Katalysator. Die Chromansysteme (103) entstehen in exzellenten Ausbeuten, hohen Diaste-

reoselektivitäten und mit hoher Enantioselektivität.

Trifluormethylierte Heterocyclen sind häufig biologisch wirksam. Chirale heterocyclische Systeme mit antimykotikaler Wirkung resultierten aus der kooperativen Aktivierung von Salicylaldehyden (100) mit Carbenen (104) und Harnstoffderivaten (105) (Abbildung 28).⁸⁹⁾ In Gegenwart des Oxi-

dationsmittels (106) bildet sich das Azoliumintermediat (107), das mit dem Keton (108) zum harnstoffstabilisierten Acetal (109) reagiert. Durch Abspaltung des Carbenkatalysators wird das Ketal (110) in hohen Ausbeuten und hohen Enantiomerenüberschüssen freigesetzt.

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

Literatur

- 84) D. B. Ramachary, M. A. Pasha, G. Thirupathi, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 12930–12934.
85) T. M. Brüner, Q. Zhang, K. Tiefenbacher, *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139, 17500–17507.
86) R. Mitra, H. Zhu, S. Grimme, J. Niemeyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 11456–11459.
87) Y. Wang, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 5612–5615.
88) Y. Xie, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 4936–4940.
89) X. Chen, H. Wang, K. Doitomi, C. Y. Ooi, P. Zheng, W. Liu, H. Guo, S. Yang, B.-A. Song, H. Hirao, Y. R. Chi, *Nat. Commun.* 2017, 8, 15598.

Photochemie

◆ Bei den Photocycloadditionen stellte der Arbeitskreis Bach eine neue Brönsted-Säure-vermittelte intramolekulare [2+2]-Cyclisierung von 1,3-Dithianen (111) vor.

In Gegenwart eines Sulfonylimidkatalysators entsteht ein langwellig absorbierendes intermediäres Thioniumion (112); die Reaktion lässt sich also mit sichtbarem Licht betreiben. Die Cylobutan-Reaktionsprodukte wie Verbindung (113) lassen sich durch Desulfurierung zu aliphatischen Polycyclen weiterverarbeiten (Abbildung 29a).⁹⁰⁾ Kwon und Mitarbeiter untersuchten die [2+2]-Photocycloaddition von *ortho*-Styrylenonen (114). Wird diese unter Triplettensensibilisierung durch einen Iridium-Polypyridyl-Komplex durchgeführt, werden biradikalische Intermediate (115) durchlaufen und es bilden sich ausschließlich benzanellierte Bicyclo[3.1.1]heptanon-Produkte (116) (Abbildung 29b).⁹¹⁾

Fortschritte gab es auch bei den enantioselektiven [2+2]-Photocycloadditionen. Yoon und Mitarbeiter verwendeten chirale Scandium(III)-Lewissäuren in Kombination mit Ru(bpy)₃²⁺ als Triplettensensibilisator in der [2+2]-Cyclisierung von Chalkonen mit Styrolerivaten.⁹²⁾ Der Arbeitskreis Meggers beschrieb einen am Zentralmetall chiralen Rhodium(III)-Katalysator, der gleichzeitig als Lewissäure und als lichtabsorbierender Chromophor dient.⁹³⁾

Einige neue Methoden zur katalytischen Generierung von Iminylradikalen und deren Nutzung für Kaskadenreaktionen bereicherten im vergangenen Jahr die organische Photokatalyse. Der Arbeitskreis Nevado zeigte, dass die aus Acyloximen wie (117) durch reduktiven Photoelektronentransfer (PET) und Fragmentation genierten Iminylradikale (118) einen intramolekularen 1,5-H-Atomtransfer eingehen, gefolgt von homolytischer aromatischer Substitution und Hydrolyse. Dies führt zu *cis*-verknüpften tricyclischen Ketonen wie (119) (Abbildung 30a).⁹⁴⁾ Dass Iminylradikale sich auch oxidativ erzeugen lassen, demonstrierten Studer und Mitarbeiter durch die photokatalytische Einelektronenoxidation von α -Iminyloxysäuren (120). Enthält das Substrat zusätzlich eine Akzeptordoppelbindung im passenden Abstand, erfolgt eine 5-*exo*-Cyclisierung der Iminylradikale. Abschließendes Abfangen der cyclischen Radikalspezies mit beispielsweise Acrylaten führt zu hochsubstituierten Δ^1 -Pyrrolinen wie (121) (Abbildung 30b).⁹⁵⁾ Der Arbeitskreis um Leonori stellte kurz darauf eine eng verwandte photokatalytische Synthese von Pyrrolinen vor und setzte dabei zahlreiche Abfangreagenzien ein. Dadurch lassen sich Halogenatome, Azid- und Alkylgruppen sowie Selenoether in der Seitenkette an C-5 der Δ^1 -Pyrrolin einführen. Die große Funktionsgruppentoleranz der milden Methode zeigt eindrucksvoll die Imino-Funktionalisierung des Morphan-Abkömmlings Thevinon. Dessen Oximether (122) ließ sich mit 61% Ausbeute zum heptacyclischen Selenoether (123) umsetzen (Abbildung 30c).⁹⁶⁾

Auch bei den dehydrierenden Kreuzkupplungen gab es Fortschritte. Luo, Zhou und Mitarbeiter stellten eine hoch enantioselektive C1-Funktionalisierung von N-Aryltetrahydroisochinolin (124) mit Ketonen vor, die mit synergistischer Multikatalyse funktioniert (Abbildung 31).⁹⁷⁾ Während das Keton mit einem chiralen Dia-

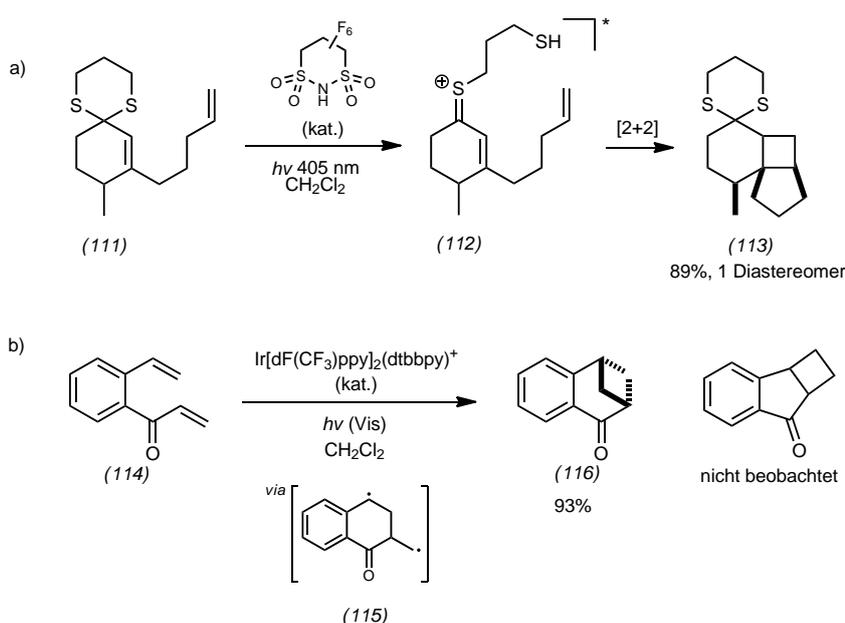


Abb. 29. Intramolekulare [2+2]-Photocycloadditionen a) von 1,3-Dithianen (107) unter Brönsted-Säure-Katalyse und b) von *ortho*-Styrylenonen unter Triplettensensibilisierung von Keton (110).

min-Organokatalysator als sein Enamin aktiviert wird, wird das Tetrahydroisochinolin durch das gekoppelte kokatalytische System aus Ru(bpy)₃²⁺ und einem Cobaloxim-Komplex unter sehr milden Bedingungen zum Iminiumion dehydriert. Dabei kommt 3-Nitrobenzoesäure als terminaler Wasserstoffakzeptor zum Einsatz. Die Reaktion führt zu den *syn*-konfigurierten Mannich-Produkten wie (125) mit zusätzlich hoher Diastereoselektivität (Abbildung 31).

Zu den weiteren Neuerungen zählt die zunehmende Nutzung von Palladiumphosphinkomplexen als Photokatalysatoren in radikalischen

Funktionalisierungen von Heterocyclen und in photoinduzierten Heck-Reaktionen.⁹⁸⁾ Weiterhin wurden neue Methoden zur reduktiven Funktionalisierung von organischen Halogeniden vorgestellt,⁹⁹⁾ darunter auch in stereoselektiven reduktiven Radikalkaskaden.¹⁰⁰⁾ Schließlich addierten Glorius und Mitarbeiter erstmals effizient und irreversibel kohlenstoffzentrierte Radikale intermolekular an Carbonylverbindungen. Sie nutzten dazu photoredoxinduzierte Lochkatalyse.¹⁰¹⁾

Malte Brasholz
Universität Rostock
malte.brasholz@uni-rostock.de

Literatur

- 90) C. Brenninger, A. Pöthig, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 4337–4341.
- 91) J. Zhao, J. L. Brosmer, Q. Tang, Z. Yang, K. N. Houk, P. L. Diaconescu, O. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139, 9807–9810.
- 92) Z. D. Miller, B. J. Lee, T. P. Yoon, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 11891–11895.
- 93) X. Huang, T. R. Quinn, K. Harms, R. D. Webster, L. Zhang, O. Wiest, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139, 9120–9123.
- 94) W. Shu, C. Nevado, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 1881–1884.
- 95) H. Jiang, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 12273–12276.
- 96) J. Davies, N. S. Sheikh, D. Leonori, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 13361–13365.
- 97) Q. Yang, L. Zhang, C. Ye, S. Luo, L.-Z. Wu, C.-H. Tung, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 3694–3698.

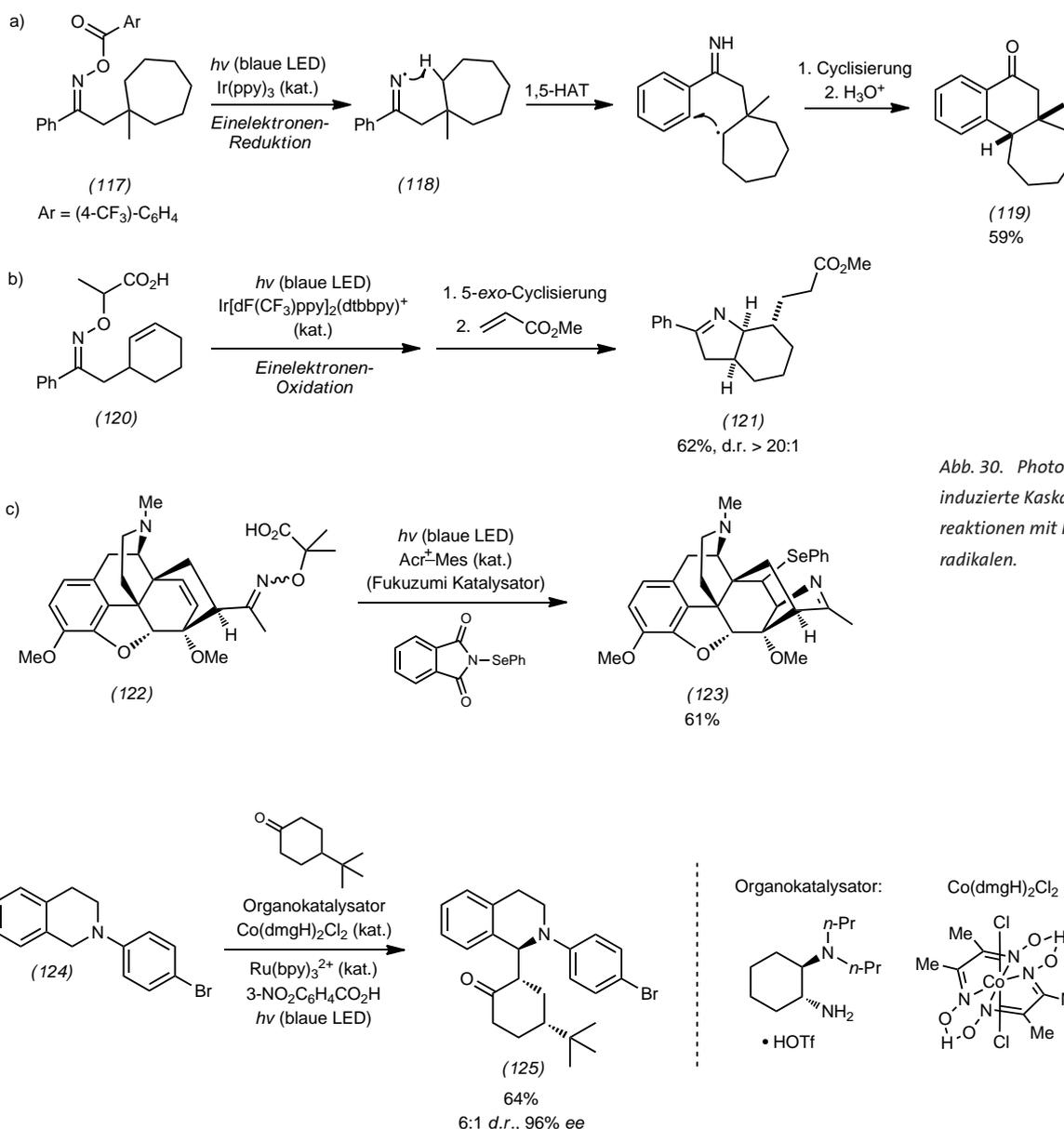


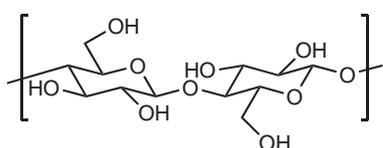
Abb. 30. Photoredox-induzierte Kaskadenreaktionen mit Iminylradikalen.

Abb. 31. Enantio- und diastereoselektive CDC-Reaktion von N-Aryltetrahydroisochinolin mit Ketonen.

- 98) a) W.-J. Zhou, G.-M. Cao, G. Shen, X.-Y. Zhu, Y.-Y. Gui, J.-H. Ye, L. Sun, L.-L. Liao, D.-G. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 15683–15687; b) D. Kurandina, M. Parasram, V. Gevorgyan, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 14212–14216.
- 99) a) C. Kerzig, M. Goetz, *Chem. Sci.* 2016, 7, 3862–3868; b) I. Ghosh, R. S. Shaikh, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 8544–8549; c) Y. Du, R. M. Pearson, C.-H. Lim, S. M. Sartor, M. D. Ryan, H. Yang, N. H. Damrauer, G. M. Miyake, *Chem. Eur. J.* 2017, 23, 10962–10968; d) M. Neumeier, D. Sampedro, M. Májek, V. A. de la Peña O'Shea, A. Jacobi von Wangelin, R. Pérez-Ruiz, *Chem. Eur. J.* 2017, 24, 105–108.
- 100) D. Alpers, M. Gallhof, J. Witt, F. Hoffmann, M. Brasholz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 1402–1406.
- 101) L. Pitzer, F. Sandfort, F. Strieth-Kalthoff, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139, 13652–13655.

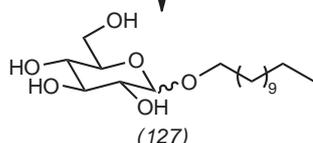
Nachhaltige Chemie

◆ Dass sich die grüne oder besser nachhaltige Chemie weiterhin reger Beliebtheit erfreut und stetig wächst, wird unter anderem deutlich durch das zehnjährige Bestehen der Fachzeitschrift *ChemSusChem*. Der Jubiläumsband erschien im Januar 2017.¹⁰²⁾ Nachhaltige Chemie beschreibt Klaus Kümmerer in einem Gastkommentar in der *Angewandten Chemie*¹⁰³⁾ als Leitbild: „Sie [die nachhaltige Chemie] ist Weg und Ziel zugleich. Sie ist keine neue Teildisziplin der Chemie, sondern ein Leitbild, das Orientierung gibt. Sie erfordert Kenntnisse der gesamten Chemie entlang des ge-



Cellulose (126)

Dodecanol, 150 °C
AQUIVION, PFSA
- mechanokatalytische
Depolymerisation
- Glycosylierung



(127)

85 % Ausbeute, 97 % Selektivität

Abb. 32. Mechanochemische Synthese von Alkylglycosiden (127)¹⁰⁷⁾

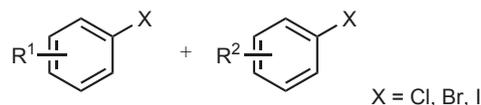
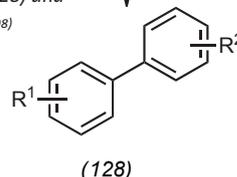


Abb. 33. Nachhaltige Synthese unsymmetrischer Biaryle (128) und Heterobiaryle¹⁰⁸⁾



(128)

bis zu 98 % Ausbeute, bis zu 99 % Selektivität

- minimale Lösungsmittelmengen
- keine R-Li Synthese vorab nötig
- keine inerten Bedingungen
- exzellente E-Faktoren

samen Lebenswegs chemischer Produkte ...”

In der organischen Synthese wird meist in verdünnten Lösungen gearbeitet. Oft lässt sich die Nachhaltigkeit einer Reaktion durch kompletten Verzicht oder zumindest durch eine Reduktion der Lösungsmittelmenge signifikant verbessern. So werden nicht nur Abfälle eingespart, sondern auch zum Teil toxische Lösungsmittel vermieden. Zu diesem Kontext gab es einige Arbeiten mit dem Thema Mechanochemie in der organischen Synthese. Diese zeigen, dass der mechanische Energieeintrag unter lösungsmittelfreien Bedingungen nicht nur die Nachhaltigkeit verbessert, sondern auch neue, ungewöhnliche Reaktionen möglich werden. Darüber hinaus steigen oft die Ausbeuten. Eine Übersicht zu den Möglichkeiten gibt ein Special Issue, publiziert im *Beilstein Journal of Organic Chemistry*.¹⁰⁴⁾ Mit nachwachsenden Rohstoffen lässt sich die Nachhaltigkeit solcher Reaktionen weiter steigern. Ein Beispiel hierfür ist die mechanochemische Polymerisation von Lactid in der Kugelmühle.¹⁰⁵⁾ Der Prozess ist nahezu lösungsmittel- und zudem metallfrei. Es entsteht Polymilchsäure mit hohen relativen Molmassen bis zu 100 kg·mol⁻¹. Hierbei werden nur kleinste Mengen an Toluol als Lösungsmittel zugegeben, um den mechanischen Abbau von Polymeren mit hohen relativen Molmassen zu verhindern. Auch mechanochemische Suzuki-Polykondensationen lieferten

lineare Polymere mit dem hohem Polymerisationsgrad von 164 in nur 30 Minuten Reaktionszeit.¹⁰⁶⁾ Besonders spannend ist die direkte mechanochemische Synthese von Alkylglycosiden (127) aus Cellulose (126) und n-Dodecanol (Abbildung 32). Diese Klasse von nicht-ionischen Tensiden wird aus Stärke und Fettalkoholen gewonnen; sie sind besonders hautverträglich und entstehen zu 100 % aus nachwachsenden Rohstoffen.¹⁰⁷⁾ Der Prozess verläuft selektiv und liefert hohe Ausbeuten.

Viele Methoden der organischen Synthese von C-C-Bindungen, vor allem Kreuzkupplungen, sind nicht sonderlich nachhaltig. Umso beeindruckender sind die Ergebnisse von Feringa und Mitarbeitern zur schnellen und effizienten Synthese von unsymmetrischen Biarylen (128) (Abbildung 33).¹⁰⁸⁾ Die Kupplung von (Hetero-)Arylhalogeniden mit Arylbromiden in Gegenwart eines Pd-Katalysators und *t*BuLi liefert bei Raumtemperatur und nichtinerten Bedingungen gute Ausbeuten. Auch direkte Kupplungen mit Substraten, die eine ortho-Lithiierung erlauben, sind möglich. Bemerkenswert sind die sehr kleinen E-Faktoren, die sich in der Synthese von Binol-Derivaten zeigen: Die neue Route benötigt einen Syntheseschritt weniger und liefert in nur zehn Minuten (statt früher 24 Stunden) die 3,5-fache Ausbeute – und dies bei einem 166-fach kleinerem E-Faktor.

Auch neue elektrochemische Methoden erlauben den effizienten Zu-

gang zu unsymmetrischen Biarylen.¹⁰⁹ Hierfür wurden C(sp²)-H-Bindungen von Azaaromaten mit Aromaten elektrochemisch in guten bis sehr guten Ausbeuten oxidativ gekuppelt. Schäfer weist auf die Möglichkeiten der elektrochemischen Biarylsynthese hin, die oft synthetisch brauchbare Ausbeuten von 30 bis 80% liefert.¹¹⁰ Bemerkenswert im Sinn der Nachhaltigkeit ist hierbei, dass die elektrochemische Biarylsynthese in einem Schritt und ohne Aktivierung der beiden zu kupplenden C(sp²)-Zentren wichtige Zwischenprodukte erzeugt.

Im Schlauch statt im Kessel: Chemische Reaktionen in kontinuierlichen Prozessen durchzuführen, hat viele Vorteile und steigert in vielen Fällen die Effizienz. Kappe und Mitarbeiter evaluierten die Vorzüge kontinuierlicher Prozesse in Hinblick auf die jeweils zwölf Prinzipien der Grünen Chemie und des Grünen Ingenieurwesens.¹¹¹ Kontinuierliche Prozessführung trägt dabei auf vielfältige Weise zu nachhaltigeren Verfahren bei, etwa indem sie die Effizienz eines Prozesses maximiert, insbesondere durch einen verbesserten Wärme- und Stofftransport. Dies verkürzt Reaktionszeiten, verbessert Produktqualitäten und führt zu sichereren Prozessen, die zudem skalierbar sind. Gilmore und Seeberger geben in ihrem „The Hitchhiker’s Guide to Flow Chemistry“ einen Überblick über Einsatzmöglichkeiten und apparative Aspekte kontinuierlicher Reaktionen.¹¹²

Für eine nachhaltige Synthesechemie müssen kleine, hochreaktive Moleküle sicher gehandhabt werden. Dann ist oft ein direkter atomökonomischer Zugang zu Zielverbindungen in Reaktionen möglich, die unter herkömmlicher Reaktionsführung nicht oder nur mit erheblichen Sicherheitsvorkehrungen durchführbar wären, etwa mit dem nachhaltigsten Oxidationsmittel – Sauerstoff.¹¹³ Kappe und Mitarbeiter berichteten hier über die Oxidation von Oxymorphon (129) mit molekularem Sauerstoff an einem heterogenen Palladiumkatalysator in einem kontinu-

ierlichen Prozess (Abbildung 34).¹¹⁴ Oxymorphon (129) ist ein Derivat natürlich vorkommender Opiate. Das durch die Oxidation erhaltene 1,3-Oxazolidin (130) geht durch Hydrolyse in das demethylierte Produkt Noroxymorphon (131) über. Diese Verbindung ist ein Schlüsselintermediat in der Synthese von Opiatantagonisten wie Naloxon (132), einem Wirkstoff, der als Antidot die Effekte von Opioiden aufhebt.

Kontinuierliche Prozesse vereinfachen auch das Upscaling herkömmlicher Transformationen und

mehrstufiger Syntheserouten. So berichteten Cole und Mitarbeiter von der Synthese von 24 kg des Krebsmedikaments Prexasertib für klinische Studien unter den Bedingungen „Gute Herstellungspraxis“. Drop und Kollegen synthetisierten das Pyrrolinderivat (134) durch Ringschlussmetathese im kontinuierlichen Prozess, um nur ein weiteres Beispiel zu nennen (Abbildung 35).¹¹⁶ Bei einer Verweilzeit von einer Minute bei 120°C wurden 10 g der Ausgangsverbindung innerhalb von 37 Minuten im nachhaltigen Lösungs-

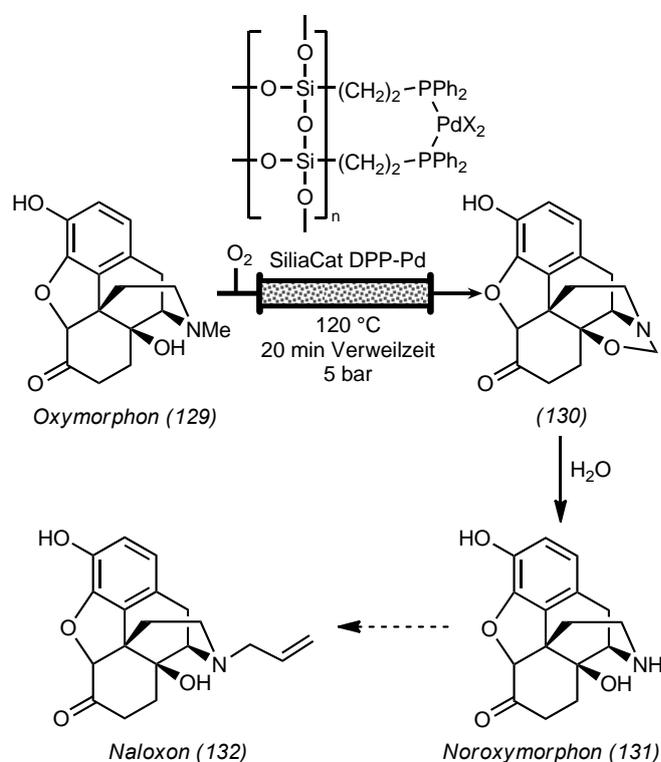


Abb. 34. Oxidation von Oxymorphon (129) mit molekularem Sauerstoff im kontinuierlichen Prozess als Schlüsselschritt zur Synthese von Noroxymorphon (131).¹¹⁴

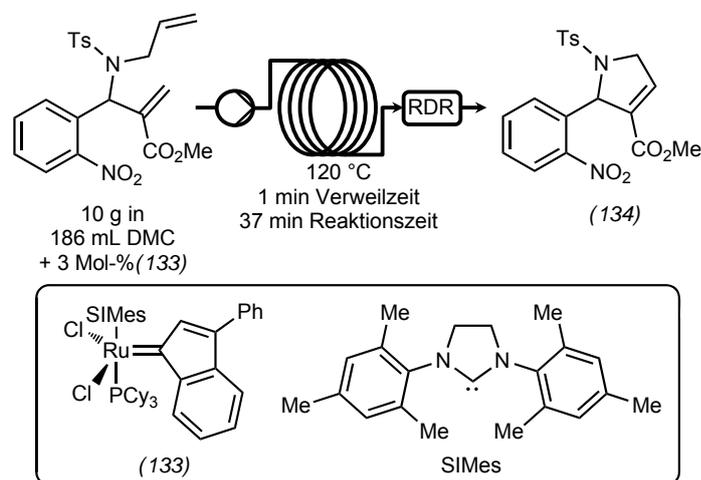


Abb. 35. Ringschlussmetathese im kontinuierlichem Prozess (RDR: Rückdruckregler).¹¹⁶

mittel Dimethylcarbonat (DMC) und mit 3 Mol-% des Metathesekatalysators (133) umgesetzt.

Die Kombination mit Trennverfahren wie der Nanofiltration steigert die Nachhaltigkeit kontinuierlicher Prozesse weiter. So untersuchten Szekely und Mitarbeiter die Michael-Addition von Nitromethan an Chalkon. Dabei zeigten sie, dass durch Implementierung einer Nanofiltrationseinheit in einen kontinuierlichen Prozess bis zu 90 % des Lösungsmittels rezyklierbar sind.¹¹⁷⁾ Dies reduziert den E-Faktor um 91 % und den CO₂-Fußabdruck um 19 %.

Michael A. R. Meier
Karlsruher Institut für Technologie
m.a.r.meier@kit.edu
Thomas Werner
Leibniz Institut für Katalyse
thomas.werner@catalysis.de

Literatur

- 102) D. J. Smith, ChemSusChem 2017, 10, 2–5; Gesamtinhalt des Jubiläumsbands unter: <http://dx.doi.org/10.1002/cssc.v10.1>.
- 103) K. Kümmerer, Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 16420–16421.
- 104) J. G. Hernández, Beilstein J. Org. Chem. 2017, 13, 2372–2373.
- 105) N. Ohn, J. Shin, S. S. Kim, J. G. Kim, ChemSusChem 2017, 10, 3529–3533.
- 106) S. Gratz, B. Wolfrum, L. Borchardt, Green Chem. 2017, 19, 2973–2979.
- 107) A. Karam, K. De Oliveira Vigier, S. Marinovic, B. Estrine, C. Oldani, F. Jérôme, ChemSusChem 2017, 10, 3604–3610.
- 108) E. B. Pinxterhuis, P. Visser, I. Esser, J.-B. Guaiterotti, B. L. Feringa, Angew. Chem. Int. Ed. 2017, doi: 10.1002/anie.201707760.
- 109) O. N. Chupakhin, A. V. Shchepochkin, V. N. Charushin, Green Chem. 2017, 19, 2931–2935.
- 110) H. J. Schäfer, Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 15502–15503.
- 111) D. Dallinger, C. O. Kappe, Curr. Opin. Green Sust. Chem. 2017, 7, 6–12.
- 112) M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger, Chem. Rev. 2017, 117, 11796–11893.
- 113) C. A. Hone, D. M. Roberge, C. O. Kappe, ChemSusChem 2017, 10, 32–41.
- 114) B. Gutmann, D. Cantillo, U. Weigl, D. P. Cox, C. O. Kappe, Eur. J. Org. Chem. 2017, 2017, 914–927.
- 115) K. P. Cole, J. M. Groh, M. D. Johnson, C. L. Burcham, B. M. Campbell, W. D. Diseroad, M. R. Heller, J. R. Howell, N. J. Kallman, T. M. Koenig, S. A. May, R. D. Miller, D. Mitchell, D. P. Myers, S. S. Myers, J. L. Phillips, C. S. Polster, T. D. White, J. Cashman, D. Hurley, R. Moylan, P. Sheehan, R. D. Spencer, K. Desmond, P. Desmond, O. Gowran, Science 2017, 356, 1144–1150.
- 116) M. Drop, X. Bantreil, K. Grychowska, G. U. Mahoro, E. Colacino, M. Pawlowski, J. Martinez, G. Subra, P. Zajdel, F. Lamaty, Green Chem. 2017, 19, 1647–1652.
- 117) T. Fodi, C. Didaskalou, J. Kupai, G. T. Balogh, P. Huszthy, G. Szekely, ChemSusChem 2017, 10, 3435–3444.

Abb. 36. Enantioselektive C-H-Aktivierung und Alkylierung durch homogene Eisenkatalyse.

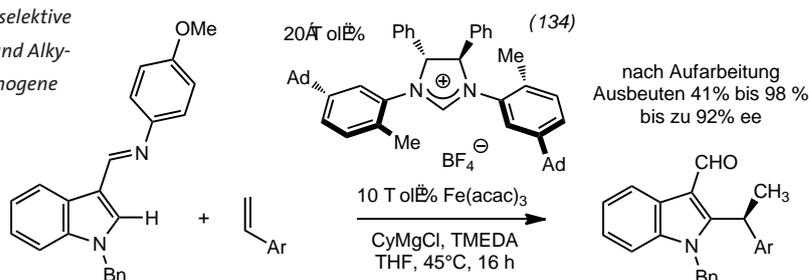
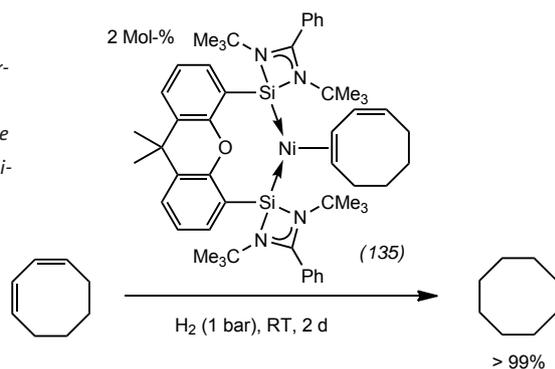


Abb. 37. Siliciumdonor- atome im Steuerligand für die nickelkatalysierte Alkenhydrierung (27 Beispiele).



Metallorganik und Übergangsmetallkatalyse

◆ Die katalytische Aktivierung von C-H-Bindungen durch Komplexe schwerer Übergangsmetalle, insbesondere der teuren Platinmetalle, ist weithin literaturbekannt. Die Forschungsgruppe um Ackermann nutzte nun das preiswerte und wenig toxische Element Eisen, um die 2-Position von N-benzylgeschützten Indolen mit einer dirigierenden Iminfunktion in 3-Position katalytisch zu C-H-aktivieren und so Alkene zu insertieren (Abbildung 36). Als Eisenreagenz dienten 10 Mol-% Fe(acac)₃ in Gegenwart von Cyclohexylmagnesiumchlorid CyMgCl und Tetramethylethyldiamin TMEDA in Tetrahydrofuran THF. Essenziell sind 20 Mol-% enantiomerenreiner N-heterocyclischer Carbenligand, der als Imidazoliumsalz (134) eingesetzt wird. Styrole mit elektronendonierenden Substituenten und Vinylferrocene eignen sich am besten als Substrat. Die Umsetzungen erfolgen bei 45 °C innerhalb von 16 Stunden. Die Reaktion verläuft erster Ordnung bezüglich der Indolkonzentration und nullter Ordnung bezüglich der Alkenkonzentration. Deuterierungsexperimente zeigen, dass der Wasserstoff der aktivierten Bindung ohne nennenswerten kinetischen Isotopeneffekt auf die terminale Alkenposition übertragen wird. Dies spricht für einen Inner-sphere-Mechanismus. Es werden NHC-Fe^I-Intermediate und ein Ligand-zu-Ligand-Wasserstofftransfer vorgeschlagen.

Fast alle Steuerliganden nutzen die Elemente Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor oder Schwefel für die Bindung zum Metall. Die Gruppe um Driess beschreibt einen vom Xanthen abgeleiteten N-heterocyclischen Silylenliganden, dessen Nickelkomplex (135) eine hohe Aktivität bei der Hydrierung von einfach und zweifach substituierten Alkenen mit elementarem Wasserstoff unter Normdruck bei Raumtemperatur zeigt (Abbildung 37). Vierfach sub-

stituierte Alkene wie 2,3-Dimethylbut-2-en werden ebenfalls, aber deutlich langsamer hydriert (11,5 % Umsatz nach 12 h). Mit Styrolsubstrat sind Standzeiten TON von 1000 und Aktivitäten TOF von 250 h^{-1} erreichbar. Quantenchemische Rechnungen legen nahe, dass im Katalysemechanismus die Silyl-atome bei der Bindung der Wasserstoffatome direkt beteiligt sind. Dies stellt einen neuen Modus der H_2 -Aktivierung dar.

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

Literatur

- 118) J. Loup, D. Zell, J. Oliveira, H. Keil, D. Stalke, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 14197–14201.
119) Y. Wang, A. Kostenko, S. Yao, M. Driess, *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139, 13499–13506.

Grund- und Feinchemikalien

◆ Eine praktikable und breit anwendbare Methode, um ausgehend von Ketonen und Alkoholen sterisch gehinderte, unsymmetrische Ether zu synthetisieren, veröffentlichten Morandi und Mitarbeiter.¹²⁰⁾ Im Gegensatz zu früheren Arbeiten kommt sie ohne isolierte Silylether aus und ermöglicht auch den Zugang zu verzweigten Ethern. Die Eintopfreaktion wird durch Chlordimethylsilan vermittelt, als Koppelprodukt entstehen lediglich Polydimethylsiloxan und Salzsäure, die nach der Reaktion durch Zugabe von NaHCO_3 neutralisiert wird. Chlordimethylsilan agiert als Reduktionsmittel und Lewis-Säure; ein zusätzlicher Katalysator wie Trifluormethansulfonsäure ist nicht nötig. Funktionelle Gruppen wie Ester, Carbamate, Imide, Alkine, Alkene und Halogene werden toleriert. Im Maßstab von 25 mmol ist die Ausbeute etwas geringer. Neben Alkoholen kuppeln Thiole, Sulfonamide und Indol unter denselben Bedingungen in guten Ausbeuten reaktiv mit Ketonen. Zudem gelingt die Kupplung komplexerer Strukturen wie Estron

(136) mit sterisch anspruchsvollen Alkoholen zu Ethern (137) (Abbildung 38).

Benzaldehyde werden unter anderem durch die radikalische Autoxidation von Methylaromaten mit Luft hergestellt. Dabei ist die Überoxidation zu Benzoesäuren schwer zu unterdrücken, weil die aromatische Formylgruppe oxidationsempfindlicher ist als die Methylgruppe. Pappo und Mitarbeiter stabilisierten aromatische Aldehydgruppen durch Wasserstoffbrücken in dem schwach sauren Lösungsmittel Hexafluorpropan-2-ol (HFIP) so, dass sie gegen die Oxidation zur Säure unter milden Bedingungen inert sind.¹²¹⁾ Während mit dem katalytischen System N-Hydroxyphthalimid, $\text{Co}(\text{OAc})_2$ und O_2 in Essigsäure nach Ishii und Mitarbeitern glatt die Benzoesäure entsteht,¹²²⁾ bleibt die Oxidation in HFIP auf der Aldehydstufe stehen (Abbildung 39). Aus DFT-Berechnungen geht hervor, dass die Bindungsdissoziationsenergie der C-H-Bindung im Benzaldehyd-HFIP-Komplex $15 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ höher ist als für freien Benzaldehyd, was die beobachtete hohe Selektivität erklärt.

Die Bildung eines Komplexes ist per ^{13}C -NMR nachweisbar, mit 1,5 Äquivalenten HFIP wird Sättigung erreicht. Aus Methylaromaten (138), die auch Halogene, Ester- und Säuregruppen, Amide, aliphatische Hydroxygruppen und Olefine enthalten können, bildet sich mit Selektivitäten bis zu 99 % bei bis zu 99 % Umsatz der entsprechende aromatische Aldehyd (139). Phenolgruppen inhibieren die radikalische Oxidation und müssen beispielsweise als Ether geschützt sein. Der Mechanismus läuft wohl analog zu der von Ishii und Mitarbeitern veröffentlichten Oxidation von Methylgruppen zu Benzoesäuren über das Radikal Phthalimido-N-oxyl (PINO). Dieses bildet sich mit Cobalt(II) und Luft aus N-Hydroxyphthalimid und ist das eigentliche Oxidationsmittel.¹²²⁾

Übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungen von Organolithiumverbindungen mit Arylbromiden (140) sind Standardreaktionen der organischen Synthese. Feringa und Mitarbeiter zeigten,¹²³⁾ dass diese Reaktion in einer sauerstoffhaltigen Atmosphäre besonders schnell ver-

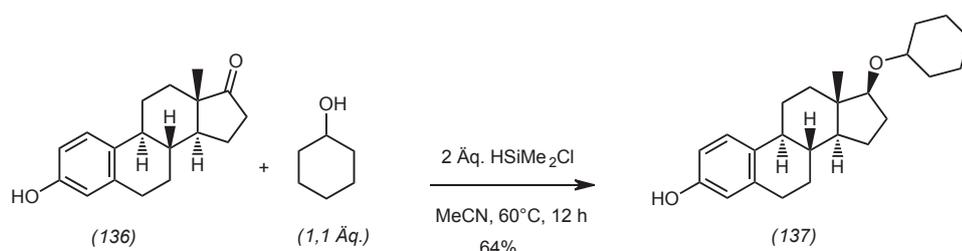


Abb. 38. Chlordimethylsilanvermittelte reduktive Veretherung von Ketonen oder Aldehyden mit Alkoholen. Auch komplexe Strukturen wie Estron (136) lassen sich zu Ethern (137) kuppeln.

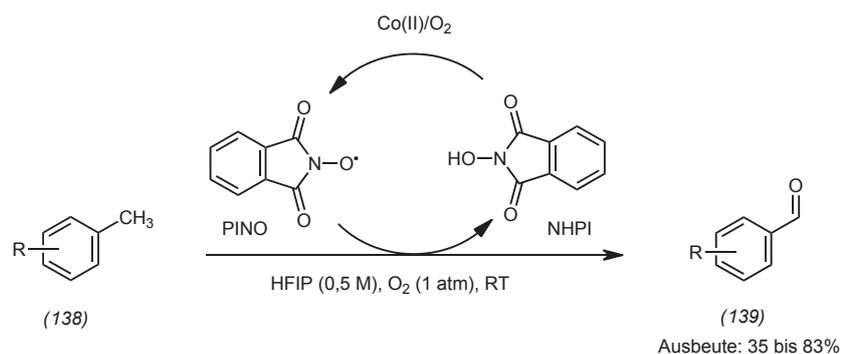


Abb. 39. Phthalimido-N-oxyl(PINO)-katalysierte Luftoxidation von Methylaromaten (138) zu Benzaldehyden (139) in Hexafluorpropan-2-ol.

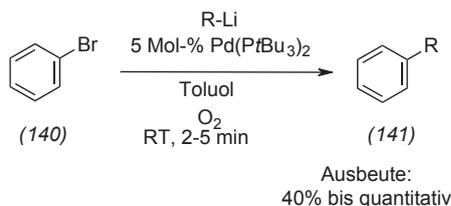


Abb. 40. Kreuzkupplung von Arylbromiden mit Organolithiumverbindungen in Gegenwart von elementarem Sauerstoff.

läuft (Abbildung 40). Die Reaktion ist innerhalb weniger Minuten abgeschlossen, die Kupplungsprodukte (141) sind in guten Ausbeuten isolierbar; heteroaromatische Bromide scheinen weniger geeignet zu sein. TEM-Aufnahmen zeigten, dass bei Zugabe der Organolithiumverbindung Pd-Nanopartikel entstehen, die offensichtlich die hohe Reaktivität des Systems bewirken.

Formamide sind wichtige Industrieprodukte; sie dienen als Lösungsmittel, Formylierungsreagenzien oder auch als Zwischenverbindungen in der Synthese von Agro- und Pharmawirkstoffen. Kommen bei ihrer Herstellung aktivierte Ameisensäurederivate zum Einsatz, fallen stöchiometrische Mengen an Nebenprodukten an. Milstein und Mitarbeiter fanden,¹²⁴⁾ dass Amine in Gegenwart des neuen Pincer-Komplexes (142) mit Methanol formyliert werden können, Nebenprodukt ist dann lediglich Wasserstoff (Abbildung 41). Die Prozesskosten sind niedrig, da kein Edelmetallkatalysator notwendig ist, Mangan reicht aus. Das Substratspektrum

ist breit, so sind im Benzolring vielseitig substituierte Benzylamine genauso einsetzbar wie Piperidin, Pyrrolidin, Morpholin und andere aliphatische Amine. Die Reaktion benötigt keinen Wasserstoffakzeptor; wird sie bei niedrigerer Temperatur zum Beispiel im offenen Kolben bei Rückflusstemperatur des Methanols durchgeführt, sind die Ausbeuten deutlich niedriger, und es entstehen bisher nicht charakterisierte Nebenprodukte.

Klaus Ditrich, Martin Ernst, BASF
klaus.ditrich@basf.com
martin.ernst@basf.com

Literatur

- 120) Y. H. Lee, B. Morandi, *Synlett* 2017, 28, 2425–2428.
121) E. Gaster, S. Kozuch, D. Pappo, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 5912–5915.
122) Y. Ishii, S. Sakaguchi, T. Iwahama, *Adv. Synth. Catal.* 2001, 343, 393–427.
123) D. Heijnen, F. Tosi, C. Vila, M. C. A. Stuart, P. H. Elsinga, W. Szymanski, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 3354–3359.
124) S. Chakraborty, U. Gellrich, Y. Diskin-Posner, G. Leitus, L. Avran, D. Milstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 4229–4233.

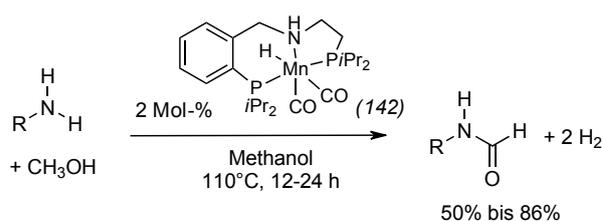
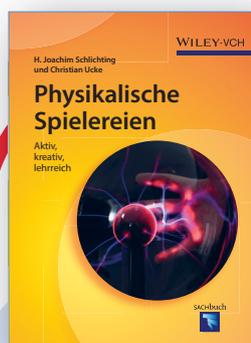


Abb. 41. Mangankatalysierte Formylierung von Aminen.

Agrochemie

◆ Inhibitoren der Succinat-Dehydrogenase (Komplex II der mitochondrialen Atmungskette) standen auch im Jahr 2017 im Fokus der Fungizidforschung vieler Agrofirmen. Nachdem Isagro (Italien) und FMC (USA) bereits im Jahr 2012 die gemeinsame Entwicklung eines Carboxamides beschlossen hatten,¹²⁵⁾ wurden im Jahr 2017 die Struktur (143) und der Name (Fluindapyr) dieses breit anwendbaren Fungizids veröffentlicht (Abbildung 42).¹²⁶⁾ Überraschenderweise unterscheidet sich (143) nur durch die Anwesenheit eines Fluoratoms von Sumitomos Inpyrfluxam (144), dessen Name und Struktur ebenfalls bekanntgegeben wurden.¹²⁷⁾ Mit Isoflucypram (145) von Bayer und Pyrapropoyne (146) von Nissan befinden sich zwei weitere Fungizide des gleichen Wirkmechanismus in der Entwicklung.^{126,128)} Isoflucypram (145) repräsentiert den ersten Vertreter dieser Substanzklasse mit einer Alkylgruppe am Carboxamid. Allen vier



H. J. SCHLICHTING, und C. UCKE

Physikalische Spielereien

Aktiv, kreativ, lehrreich

2016. 150 Seiten, ca. 250 Abbildungen, davon 250 in Farbe. Gebunden.
€ 29,90. ISBN: 978-3-527-33893-1

„Der Mensch ist nur da ganz Mensch, wo er spielt“

Dass dieses Motto von Friedrich Schiller auch und gerade im Zusammenhang mit der Physik gilt, zeigen Christian Ucke und H. Joachim Schlichting eindrucksvoll im Buch „Physikalische Spielereien“.

Wiley-VCH • Postfach 10 11 61, 69451 Weinheim, Germany
Tel. +49 (0) 62 01-60 64 00 • Fax +49 (0) 62 01-60 61 84
E-mail: service@wiley-vch.de

Visit www.wiley-vch.de

WILEY-VCH

SDH-Inhibitoren wird eine breite anti-fungale Wirkung zugeschrieben.

Neben diesen vier Carboxamiden wurde in 2017 der Name eines weiteren Fungizids veröffentlicht: Aminopyrifen (147). Dieses neuartige Pyridinfungizid gehört keiner bekannten Fungizidklasse an und wird vom japanischen Unternehmen Agro-Kanesho gegen diverse Schimmelpilze entwickelt (Abbildung 42).¹²⁷⁾

Aus der Herbizidforschung wurden im vergangenen Jahr keine neuen Entwicklungsprodukte bekannt. Unter der Rubrik Herbizide findet sich beim ISO Technical Committee on Common Names of Pesticides lediglich der Eintrag eines neues Herbizid-Safeners, Metcamifen (148), von Syngenta (Abbildung 43).¹²⁶⁾ Safener können die Selektivität eines Herbizids steigern, indem die Kulturpflanze zum Beispiel zu einem beschleunigten Metabolismus und damit einer Entgiftung angeregt wird. Das Einsatzgebiet von Metcamifen ist bisher aber unklar. Arylex (149) als erster Vertreter einer neuartigen Auxin-Herbizidgeneration wurde bereits vorgestellt.¹²⁹⁾ Forscher von Dow Agrosiences haben nun versucht, einen Vergleich zwischen der Entdeckung von (149), also einem der neuesten Wirkstoffe, und einem vor 50 Jahren entwickelten Herbizid, Trifluralin (150), herzustellen. Sie kommen dabei zu einer interessanten Schlussfolgerung.¹³⁰⁾ Die Techniken bei der Entwicklung dieser beiden Wirkstoffe haben sich stark verändert, etwa durch In-vitro-Assays, computerunterstützte Modelle. Die eigentlichen Wirkstoffe aber wurden unabhängig davon schon sehr früh im Entwicklungsprozess über konventionelle chemische Optimierung und Testung identifiziert. Das Potenzial der Verbindungen wurde jeweils durch aufmerksame Beobachtung erkannt – bei Arylex sicher unterstützt durch neue Techniken, aber nicht primär dadurch getrieben. Auch nach 50 Jahren basiert der Erfolg demzufolge im Wesentlichen auf In-vivo-Testung, wissenschaftlicher Beobachtung und hypothesenbasierter Forschung.

2017 wurden mehrere neue Insektizide mit ISO-Namen veröffentlicht (Abbildung 44).¹²⁶⁾ Benzpyrimoxan

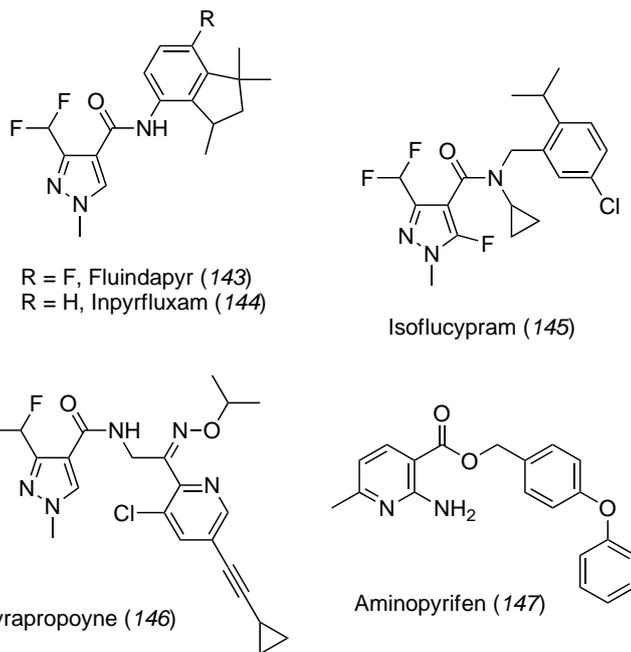


Abb. 42. Neue Fungizide (143) bis (147).

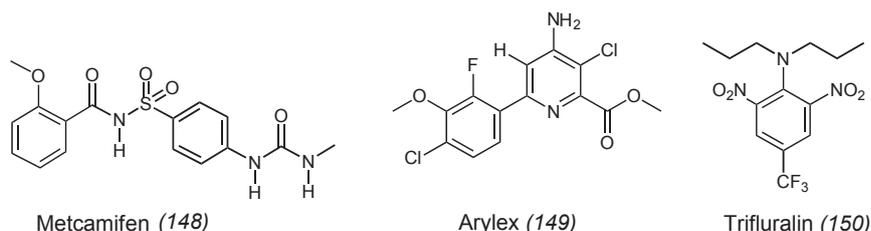


Abb. 43. Herbizide Wirkstoffe (148) bis (150).

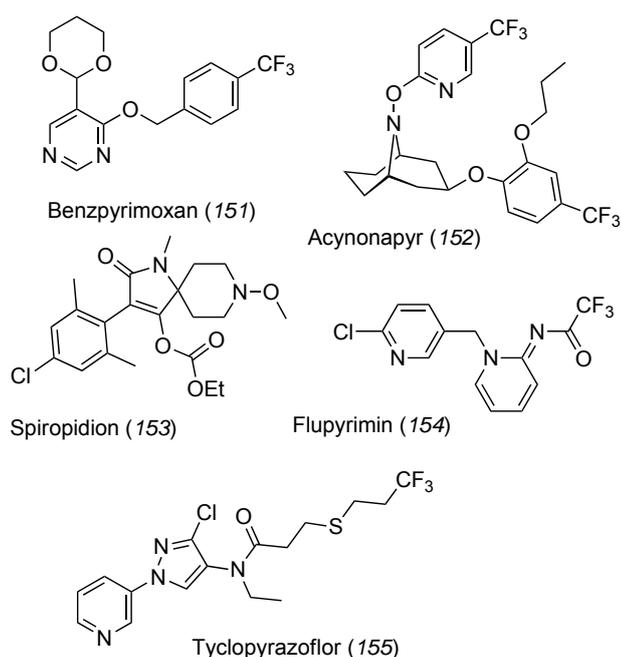


Abb. 44. Neue Insektizide (151) bis (155).

(151) wird von Nihon Nohyaku unter dem Entwicklungscode NNI-1501 für den indischen und japanischen Reismarkt entwickelt.¹³¹⁾ Nippon Soda entwickelt ein neues Akarizid, Acynonapyr (152), unter dem Code NA-89. Syngenta hat einen neuen Wirkstoff unter dem Namen Spiropidion (153) in der Entwicklung. (153) gehört zu den Teträmsäurederivaten, die als Acetyl-CoA-Carboxylase-Hemmer bekannt sind.¹³²⁾ Flupyrimin (154), ME5382, ist ein neues Insektizid der Meiji Seika Pharma und wirkt gegen Reisschädlinge wie Zikaden.¹³³⁾ Flupyrimin bindet in der orthosterischen Tasche des nikotinischen Acetylcholinrezeptors.¹³⁴⁾

Ein fünftes neues Produkt ist der von Dow Agrosiences entdeckte Wirkstoff Tyclopyrazoflor (155). Dieser Wirkstoff mit den Entwicklungscodes X12317607 und XDE-607 gehört zu einer bekannten Klasse von 3-Pyridylderivaten, die aktiv sind gegen saugende Insekten wie Blattläuse und weiße Fliegen.^{134,135)} Im Jahr 2017 wurden neue Erkenntnisse zum Wirkungsmechanismus von zwei Insektiziden publiziert:¹³⁶⁾ Zunächst wurde das genaue Proteintarget von Afidopyropen aufgeklärt. Afidopyropen moduliert TRP-Kanäle (transient receptor potential channels) der Unterfamilie Vanilloid (TRPV). Der heteromere TRPV-Rezeptor wird in den Chordotonalorganen exprimiert, das sind Sinnesorgane, die den Insekten Positionsinformationen vermitteln und somit der Orientierung dienen. Die gleiche Studie zeigte, dass Fonicamid nicht an TRPV bindet, sondern an ein anderes, noch unbekanntes Target im Chordotonalorgan. Aus diesem Grund wurde Fonicamid in die neue IRAC-Gruppe 29 umgruppiert.¹³⁷⁾

Markus Kordes, Arun Narine,
Christian Winter, BASF
Markus.Kordes@basf.com
Arun.Narine@basf.com
Christian.Winter@basf.com

Literatur

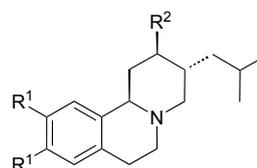
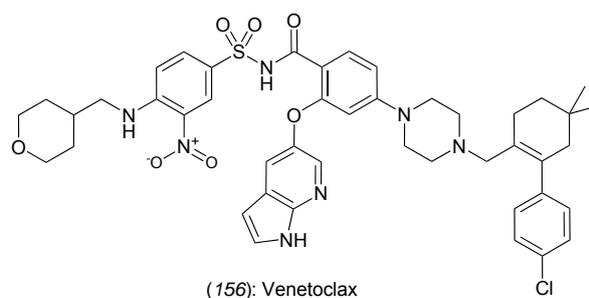
- 125) <https://agrow.agribusinessintelligence.informa.com/AG007116/Review-Company-mergers-acquisitions-and-crop-protection-deals-in-2012>
126) <https://agrow.agribusinessintelligence.informa.com/AG027571/Six-new-ai-names-from-ISO>
127) <https://agrow.agribusinessintelligence.informa.com/AG027602/Three-new-ISO-agchem-names>
128) <https://agrow.agribusinessintelligence.informa.com/AG028569/ISO-name-for-Nissan-fungicide>
129) Nachr. Chem. 2016, 64, 266–304.
130) J. B. Epp, P. R. Schmitzer, G. D. Crouse, Pest. Manag. Sci. 2017, 74, 9–16.
131) <https://www.nichino.co.jp/contents/000001452.pdf>
132) R. Nauen, J. Pest. Sci. 2005, 30, 272–274.
133) Y. Onozaki, R. Horikoshi, I. Ohno, S. Kitsuda, K. A. Durkin, T. Suzuki, C. Asahara, N. Hiroki, R. Komabashiri, R. Shimizu, S. Furutani, M. Ihara, K. Matsuda, M. Mitomi, S. Kagabu, K. Uomoto, M. Tomizawa, J. Agric. Food Chem. 2017, 65, 7865–7873.
134) A. Buysse, M. Yap, R. Hunter, J. Babcock, X. Huang, M. Parker, Pest. Manag. Sci. 2016, 73, 782–795.
135) J. Eckelbarger, M. Parker, M. Yap, A. Buysse, J. Babcock, R. Hunter, Y. Adelfinskaya, J. Samaritoni, N. Gariziaand, T. Trullinger, Pest. Manag. Sci. 2016, 73, 761–773.
136) R. Kandasamy, D. London, L. Stam, W. von Deyn, X. Zhao, V. Salgado, A. Nesterov, Insect Biochem. Mol. Biol. 2017, 84, 32–39.
137) <http://www.irac-online.org/documents/moa-structures-poster-english/>

Medizinische Chemie

◆ Der Anteil von Biologicals und Biosimilars an den Neueinführungen des letzten Jahres bewegte sich weiterhin auf hohem Niveau. Als erste, in den USA zugelassene Gentherapien bereichern Tisagenlecleucel (Kymriah; Novartis und UPenn) und Axicabtagencicloreucel (Yescarta; Gilead und Kite) gegen Formen der lymphatischen Leukämie das Spektrum der Onkologika um eine personalisierte Methode, die auf der CAR-T-Zell-Therapie (CAR = chimeric antigen receptor) beruht.

Einen neuen Wirkmechanismus, um chronische lymphatische Leukämie zu behandeln (bei Vorliegen bestimmter Mutationen) nutzt Venetoclax (Venclyxto; Abbvie und Genentech; (156) in Abbildung 45 oben), nämlich die selektive Inhibierung des Bcl-2-Proteins, dessen antiapoptotische Wirkung gebremst wird, was den programmierten Zelltod induziert.¹³⁸⁾

Zur Behandlung von Spätdyskinesien wurden zwei dem Tetrabenazin (157a) verwandte Wirkstoffe zugelassen, die selektiv den presy-



- (157a): R¹: -OMe, R²: -OH: Tetrabenazin
(157b): R¹: -OMe, R²: -OCO-(S)-(CH₂Pr)-NH₂ (S-Val): Valbenazin
(157c): R¹: -OCD₃, R²: -OH: Deu-Tetrabenazin

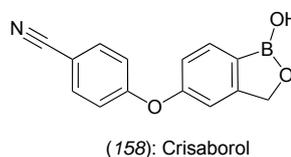


Abb. 45. Medizinische Wirkstoffe (156) bis (158).

naptischen vesikulären Monoamin-Transporter Typ 2 inhibieren: Valbenazin (Ingrezza; Neurocrine Biosciences; (157b),¹³⁹) das als Valin-Ester-Prodrug nach Hydrolyse in die aktive Form übergeht, und Deu-Tetrabenazin (Austedo; Teva und Auspex, (157c)),¹⁴⁰ das erste deuterierte Arzneimittel auf dem Markt (Abbildung 45 Mitte). Die Deuterierung der Methoxy-Gruppen führt zu einer längeren Halbwertszeit der aktiven Metaboliten, so dass zweimalige Einnahme täglich für den Patienten ausreicht, statt der dreimalig wie bisher bei Tetrabenazin. Wegen niedrigerer Peak-Plasmakonzentrationen treten darüber hinaus weniger Nebenwirkungen auf und außerdem wird anders als bei Tetrabenazin kein Effekt auf das QT-Intervall beobachtet, wodurch möglichen Herzrhythmusstörungen vorgebeugt wird.

Crisaborol (Eucrisa; Pfizer und Anacor; (158)¹⁴¹) ist der erste topische selektive Phosphodiesterase-Typ-4-Hemmer auf dem Markt (Abbildung 45 unten). Er enthält eine Boronsäuregruppe und blockiert die Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Tumor-Nekrose-Faktor α , Interferon γ und einem Set von Interleukinen, die sonst zur pathologischen Hautveränderung führen. Er wird gegen atopische Dermatitis (Ekzem) und Juckreiz eingesetzt, verursacht aber im Gegensatz zu sonst eingesetzten topischen Steroiden keine Atrophie (Papierhaut).

Als erster Vertreter der Wirkstoffklasse der Antisense-Oligonukleotide (synthetische RNA-ähnliche Moleküle mit Phosphorthioatverbundenem Backbone und 2'-Methoxyethyl-substituierten Ribose-Einheiten) gelangte Nusinersen (Spinraza; Biogen und Ionis) zur Zulassung.¹⁴² Es wird intrathekal gegen die spinale Muskeldystrophie injiziert und normalisiert die durch einen Gendefekt gestörte Expression des Survival-Motor-Neuron-Proteins.

Ein neues theragnostisches Radiopharmazeutikum gegen neuro-

endokrine Tumore mit überexprimierten Typ-2-Somatostatin-Rezeptor ist ¹⁷⁷Lu-Dotatate (Lutathera; Advanced Accelerator Applications). Es dient sowohl der Therapie als auch der diagnostischen Lokalisation von Tumoren.¹⁴³ Es besteht aus einem ¹⁷⁷Lu-dotiertem somatostatinanalogen Peptid, dessen Betastrahlung hauptsächlich das Tumorgewebe bekämpft, während die schwache Gammastrahlung für Dosimetrie und Diagnostik eingesetzt wird.

Roland Pfau
Boehringer-Ingelheim, Biberach
Roland.Pfau@boehringer-ingelheim.com

Literatur

- 138) E. D. Deeks, *Drugs* 2016, 76, 979–987.
- 139) E. S. Kim, *Drugs* 2017, 77, 1123–1129.
- 140) D. M. Paton, *Drugs Today* 2017, 53, 89–102.
- 141) D. M. Paton, *Drugs Today* 2017, 53, 239–245.
- 142) S. M. Hoy, *Drugs* 2017, 77, 473–479.
- 143) M. Cives, *J. Strosberg*, *Curr. Oncol. Rep.* 2017, 19, 9.

Magnetische Resonanz

◆ Mit dynamischer Kernpolarisation (DNP) kann die weit höhere Polarisierung von Elektronenspins auf Kernspins übertragen werden. Damit lassen sich Signale bis zu einem Faktor 100 oder mehr verstärken. Von einem an eine amorphe Silicaoberfläche gebundenen Organometallkomplex konnten wegen der DNP-Signalverstärkung ausreichend strukturelle Daten gewonnen werden, sodass sich die Struktur des gebundenen Zustands bestimmen ließ (Abbildung 46).¹⁴⁴ Der Verstärkungseffekt bei DNP beschränkt sich nicht nur auf den direkten Transfer vom Elektron auf einen benachbarten Kern, sondern Crossrelaxation kann ihn auf weitere Kerne übertragen. So lassen sich dynamische Effekte in Molekülen untersuchen. Wenn neben dem DNP-Radikal noch Gadolinium(III) vorhanden ist, verstärkt sich der Effekt (Abbildung 47).¹⁴⁵ Parallel dazu berichtete Buntkowsky in Kooperation mit

einer Gruppe der State University of New York von einem ähnlichen Effekt.¹⁴⁶

Einen Schritt in Richtung artefaktfreie homonukleare Entkopplung machte die Gruppe von Morris. Durch den Transfer der heteronuklearen Bilevel-Entkopplung¹⁴⁷ auf Zangger-Sterk-artige homonukleare Entkopplung heben sich durch die

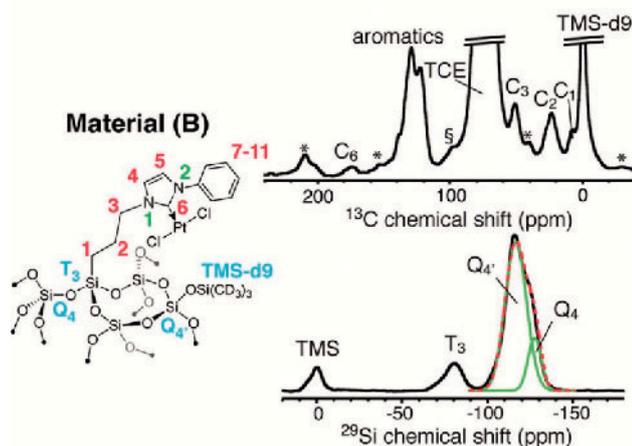


Abb. 46. Struktur und ¹³C- und ²⁹Si-CPMAS-DNP-SENS-NMR-Spektren des Organometallkomplexes.

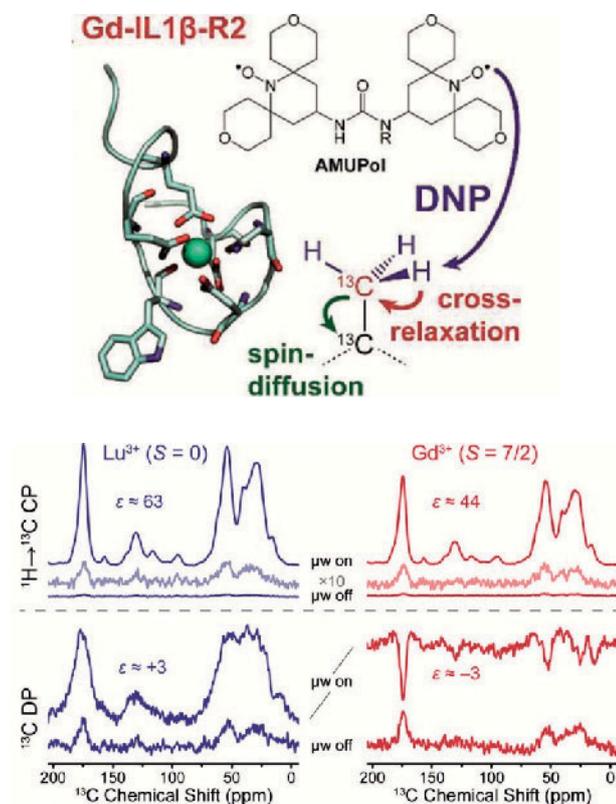


Abb. 47. ¹⁵N,¹³C-markiertes Interleukin-1β mit einem Lanthanid-Tag, der in die R-loop-Region eingefügt wurde. Nach DNP-Verstärkung der ¹H-Signale wird durch Crossrelaxation die Polarisierung der ¹³C-Kerne effektiv vergrößert.

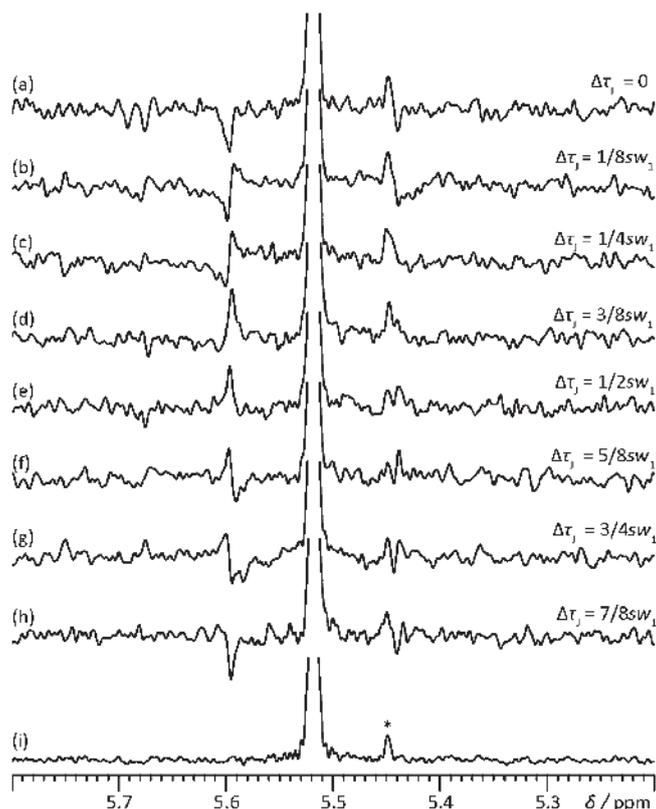


Abb. 48. Durch Akquisition (a-h) und Summation (i) von acht Experimenten mit jeweils unterschiedlichen initialen Chunk-Längen lassen sich durch Kopplungsmodulation erzeugte Artefakte in einem homonuklear entkoppelten Spektrum soweit reduzieren, dass selbst eine 2,8-prozentige Verunreinigung leicht zu erkennen ist.

Summierung mehrerer Experimente die entsprechenden Seitenbanden so weit auf, dass selbst eine 2,8-prozentige Verunreinigung detektierbar ist (Abbildung 48).¹⁴⁸⁾

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

Literatur

- 144) P. Berruyer, M. Lelli, M. P. Conley, D. L. Silverio, C. M. Widdifield, G. Siddiqi, D. Gajan, A. Lesage, C. Coperet, L. Emsley, *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139, 849–855.
145) D. Daube, V. Aladin, J. Heiliger, J. J. Wittmann, D. Barthelmes, C. Bengs, H. Schwalbe, B. Corzilius, *J. Am. Chem. Soc.* 2016, 138, 16572–16575.
146) M. M. Hoffmann, S. Bothe, T. Gutmann, F. F. Hartmann, M. Reggelin, G. Buntkowsky, *J. Phys. Chem. C* 2017, 121, 2418–2427.
147) E. Kupce, R. Freeman, G. Wider, K. Wüthrich, *J. Magn. Reson. Ser. A* 1996, 122, 81–84.
148) P. Moutzouri, Y. Chen, M. Foroozandeh, P. Kiraly, A. R. Phillips, S. R. Coomes, M. Nilsson, G.A. Morris, *Chem. Commun.* 2017, 53, 10188–10191.

Kohlenhydrate

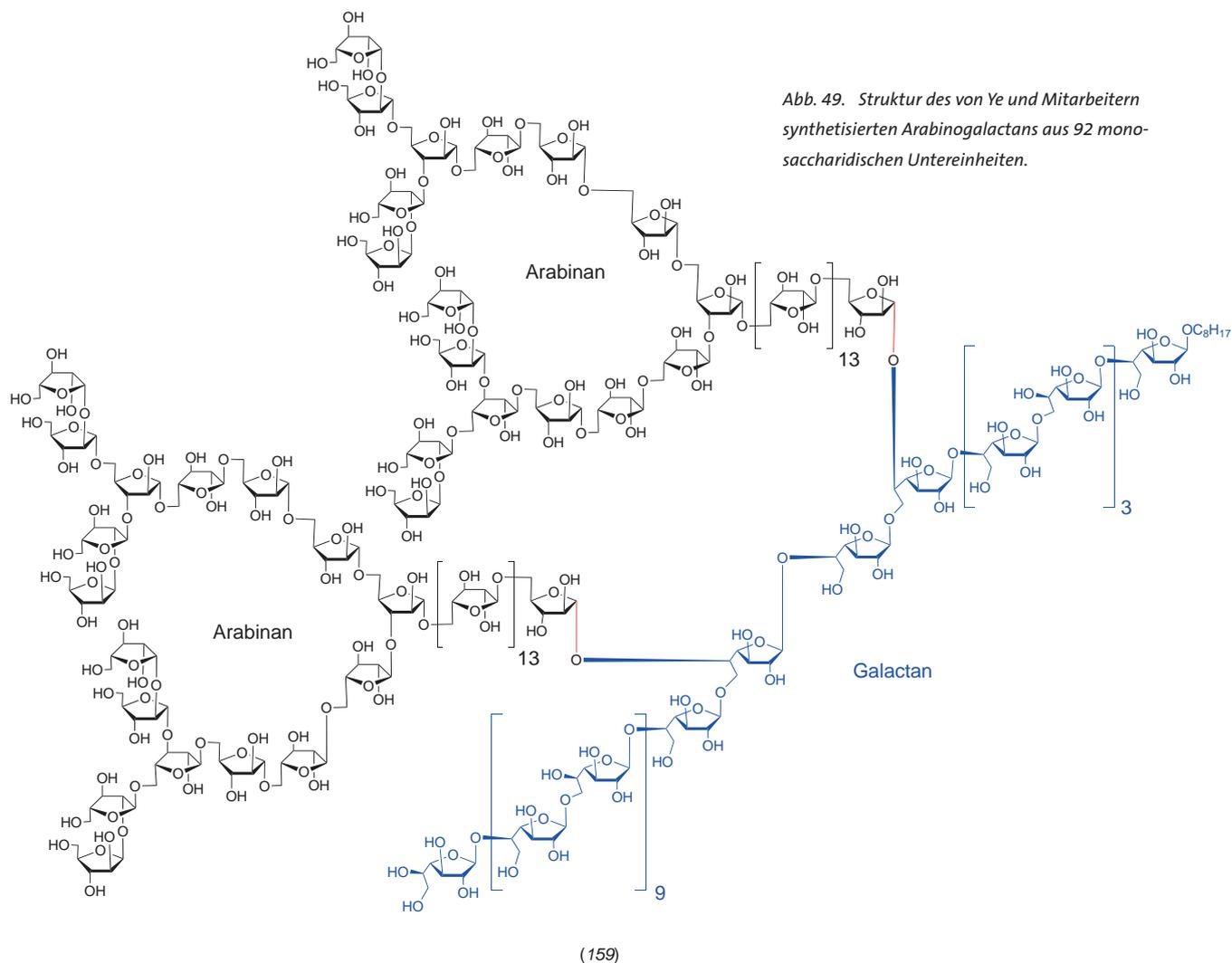
◆ Im Jahr 2017 wurde über das größte je von Menschenhand synthetisierte Oligosaccharid (159) berichtet (Abbildung 49).¹⁴⁹⁾ Es handelt sich um ein Arabinogalactan, das in der Zellwand des Tuberkulose-Erregers *Mycobacterium tuberculosis* vorkommt. Dabei benutzte die Gruppe um Ye hocheffiziente Präaktivierungs-Eintopf-Glycosylierungsstrategien, um Fragmente vom Pentamer bis zu einem 31-mer herzustellen. Eine [31+31+30]-Kupplung führte letztlich zu einem geschützten Glycan aus 92 monosaccharidischen Untereinheiten. Im letzten Schritt wurden Benzyl- und Benzoyl-Schutzgruppen mit Pd/Wasserstoff beziehungsweise im Basischen entfernt. Kleinere und strukturell etwas modifizierte mycobakterielle Arabinogalactane synthetisierten Hotha und Mitar-

beiter über goldkatalysierte Glycosylierungsreaktionen.^{150,151)}

Ungewöhnliche bakterielle Zucker bleiben ein Dauerbrenner der Kohlenhydratchemie, so auch 2017.^{152, 153)} Zeng, Wan und Mitarbeiter entwickelten eine diversitätsorientierte Synthese für 3-Aminodesoxyribofuranose wie (165). Ausgehend von Glycalen wie (160), die zunächst zu (161) oxidiert wurden, führten sie über die Reaktion mit ClSO_2NH_2 den Stickstoff in Position 3 ein (Abbildung 50). Das so entstehende hochreaktive Michael-System (162) ließ sich am anomeren Zentrum mit Sauerstoffnucleophilen angreifen. Der Angriff eines Methyl-Grignard-Reagenzes am Imin in (163) lieferte das in einigen dieser Monosaccharide benötigte quartäre Stereozentrum. Eine abschließende Umsetzung von (164) mit Lithiumaluminiumhydrid generierte den gewünschten Aminozucker (165). Andere Glycale als Startmaterialien sowie einige Änderungen im Syntheseverlauf machen weitere dieser seltenen Zucker zugänglich.¹⁵³⁾

Die Gruppe um Tang entwickelte neuartige stabile Glycosyldonoren, die sich mit Kupfer(II)triflat aktivieren lassen.¹⁵⁴⁾ Diese Glycosylierungsmethode ist orthogonal zu Gold(I)-katalysierten Strategien. Dabei chelatisiert das Kupfer(II)-Ion den Isochinolin-1-carbonsäureester des Zuckers (166). Dies schwächt die C-O-Bindung zum anomeren Kohlenstoff und erlaubt den Angriff eines Nucleophils (167). Die Stereochemie am anomeren Zentrum des Produkts (168) wird weiterhin über die Gruppe am O-2 gesteuert, wobei die üblichen Regeln zu beachten sind (Abbildung 51).

Daniel B. Werz
Technische Universität Braunschweig
d.wertz@tu-braunschweig.de



Literatur

- 149) Y. Wu, D.-C. Xiong, S.-C. Chen, Y.-S. Wang, X.-S. Ye, *Nat. Commun.* 2017, 8, 14851.
 150) M. Islam, G. P. Shinde, S. Hotha, *Chem. Sci.* 2017, 8, 2033–2038.
 151) S. A. Thadke, B. Mishra, M. Islam, S. Pasari, S. Manmode, B. V. Rao, M. Neralkar, G. P. Shinde, G. Walke, S. Hotha, *Nat. Commun.* 2017, 8, 14019.
 152) H. Liu, Y. Zhang, R. Wei, G. Andolina, X. Li, *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139, 13420–13428.
 153) J. Zeng, G. Sun, W. Yao, Y. Zhu, R. Wang, L. Cai, K. Liu, Q. Zhang, X.-W. Liu, Q. Wan, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 5227–5231.
 154) H.-Y. Wang, C. J. Simmons, S. A. Blaszczyk, P. G. Balzer, R. Luo, X. Duan, W. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 15698–15702.

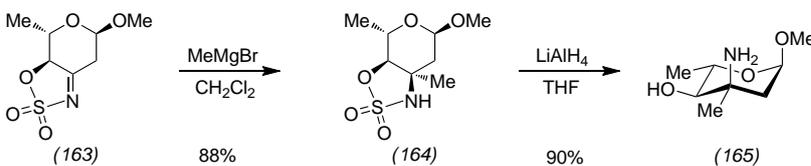
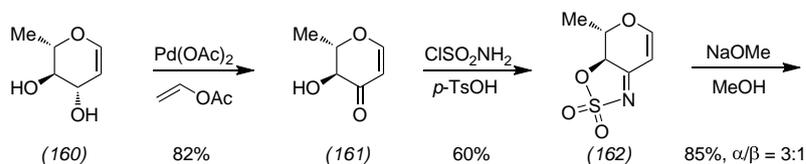


Abb. 50. Synthese einer 3-Aminodesoxyribose (165) mit quartärem Stereozentrum ausgehend von Glycal (160).

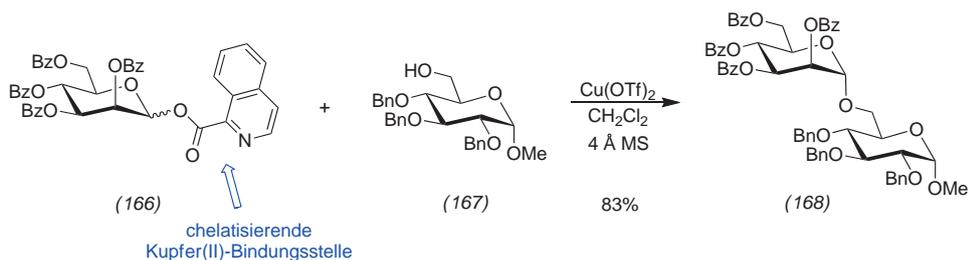


Abb. 51. Neuartiger Glycosyldonor (166) auf Isochinolin-1-carboxylat-Basis, der über Cu^{II} aktiviert wird.

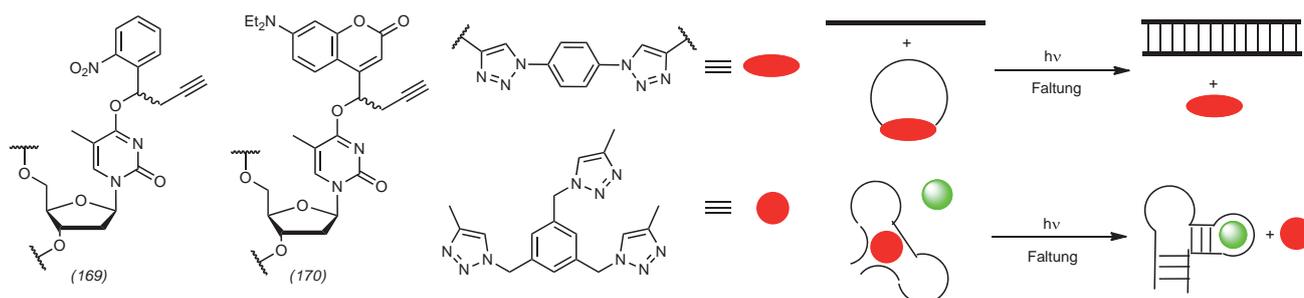


Abb. 52. Die photolabilen Bausteine (169) und (170) können durch ein Bis- oder Trisazid in eine unnatürliche, nichtfunktionelle Konformation überführt werden. Durch Bestrahlung kann eine cyclisches ODN freigesetzt werden um mit einem komplementären Strang hybridisieren oder ein in einer unfunktionellen Konformation gefangenes DNA Aptamer freigesetzt werden um seinen Liganden (grün) zu binden.

Oligonukleotide

◆ Ziel einer chemischen Modifikation und Funktionalisierung von Oligonukleotiden kann sein, sie sichtbar zu machen, Bindungspartner anzureichern oder zu analysieren oder funktionelle Oligonukleotide zu schalten. Für die Schaltbarkeit von DNA-Oligonukleotiden entwickelten die Gruppen von Heckel und Mayer ein universelles Protokoll basierend auf Klickchemie (CuAAC). Es ist einfacher und effizienter als frühere Methoden.¹⁵⁵⁾ Dazu werden bifunktionelle Thymidinbausteine (169) und (170), die neben einer photolabilen Gruppe über eine Alkyneinheit verfügen, in DNA-Oligonukleotide

über Festphasensynthese an zwei Positionen in einer Sequenz eingebaut. Anschließend werden sie mit einem Bisazid kovalent verbrückt, beziehungsweise cyclisiert (Abbildung 52). Die Schmelztemperatur bei der Hybridisierung mit komplementären Oligodesoxynukleotiden (ODNs) sinkt dadurch.

Im Fall eines DNA-Aptamers wurde der photolabile Brückenkopf an drei Positionen eingebaut und mit einem trifunktionellen Azid verbrückt. Während das so verknotete Aptamer inaktiv war, ließ sich die Aktivität mit hoher Ausbeute durch Bestrahlung wiederherstellen. Eine herkömmliche Photo-Maskierung von Nukleobasen führt weder zu derartig niedriger Untergrundaktivität, noch erfolgt die multiple Abspaltung der Maskierungsgruppen quantitativ.

Anders als im geschilderten Beispiel, das allein auf chemischer Synthese basiert, nutzen viele Gruppen chemoenzymatische Methoden, um modifizierte Oligonukleotide aufzubauen. So auch die Gruppen von Wagenknecht und Ernsting, die ein fluoreszierendes, artifizielles DNA-Basenpaar entwarfen.¹⁵⁶⁾ Wird ein Nukleotid über Festphasensynthese in ein Oligonukleotid inkorporiert, lässt sich das komplementäre Nukleotid polymerasevermittelt einbauen. Anders als in anderen Beispielen von artifiziellem Basenpaaren bildet das neue Basenpaar drei Wasserstoffbrückenbindungen, was NMR-Studien nachwies. Für die fluo-

reszierenden Eigenschaften bedarf es keiner weiteren Modifikation.

Ein ähnliches Prinzip nutzte die Gruppe von Kath-Schorr zur Synthese von ortsspezifisch funktionalisierter RNA.¹⁵⁷⁾ Die Methode basiert auf einem bekannten artifiziellem Basenpaar, das auf einer hydrophoben Interaktion basiert. Dabei wird ein DNA-Strang durch Festphasensynthese aufgebaut, der das Nukleotid dNAM (174) enthält (Abbildung 53 oben).¹⁵⁸⁾ Dieses ODN dient als Matrize für eine anschließende In-vitro-Transkription, bei der das komplementäre RNA-Nukleotid (173) eingebaut wird. Dieses trägt wiederum einen Cyclopropenrest, der für eine biorthogonale Ligationmethode dient. So sind mittelgroße und eventuell noch größere RNAs herstellbar, die ortsspezifisch mit einer Funktionalität (gezeigt anhand eines Fluorophors) versehen werden können. Die Methode ist einfach und effizient, und das artifizielle Basenpaar garantiert die vollständige Modifikation der RNA.

Ohne artifizielles Basenpaar kommt eine Methode der Gruppe Hoceck bei der Synthese modifizierter DNA aus, jedoch auf Kosten der Ortsspezifität. Dabei wird ein minimal modifiziertes 2'-Deoxyadenosin-5'-Triphosphat (dATP) in einer DNA-Polymerasereaktion eingesetzt.¹⁵⁹⁾ Während das dATP mit einem Phenylrest (177) mit einer enzymatischen Reaktion inkompatibel ist, werden Ethinyl- (175) oder Vinylreste (176) effizient in DNA-

GDCh-Kurs
Grundlagen der Organischen Chemie
 für Laboranten
 Wiederauffrischungslehrgang (048/18)

7. - 8. Juni 2018
 Leitung: Dr. Christoph Gastl

Highlights:

- Grundlegende Reaktionstypen in der Organischen Chemie
- Synthesebeispiele zur Veranschaulichung und Anwendung
- Analytische Methoden: ein Überblick

Anmeldung/Information:

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

Doppelstränge eingebaut, die dann in der kleinen Furche modifiziert sind. Nach der enzymatischen Synthese des Doppelstrangs können Ligationsreaktionen mit größeren Farbstoffen oder anderen Verbindungen durchgeführt werden (Abbildung 53 unten). Aufgrund der Spezifität für die kleine Furche könnten eingebaute Funktionalitäten als Sonden für Binder oder für Strukturänderungen dienen.

Ebenfalls vollständig enzymatisch verläuft die 2'-terminale Modifikation von kurzen RNA-Oligonukleotiden in einer von Osipenko und Kollegen entwickelten Methode. Sie nutzt die HEN1-Methyltransferase, die normalerweise doppelsträngige siRNA oder miRNA 2'-terminal markiert. Wie bei anderen Methyltransferasen lassen sich funktionalisierte Analoga des S-Adenosylmethionins (SAM) wie (178) nutzen, um funktionelle Gruppen ortsspezifisch zu übertragen (Abbildung 54). Neu ist, dass auch eigentlich einzelsträngige RNAs im Hybrid mit komplementärer DNA ebenfalls modifizierbar sind.¹⁶⁰⁾ Da das komplementäre DNA-Oligonukleotid ebenfalls markiert werden kann, ergeben sich vielfältige Modifikationsmöglichkeiten, etwa ein DNA/RNA-FRET-System, die durch die Notwendigkeit des Gegenstrangs sequenzspezifisch erfolgen.

Christoph Arenz
Humboldt Universität Berlin
arenzchr@hu-berlin.de

Literatur

- 155) P. Seyfried, L. Eiden, N. Grebenovsky, G. Mayer, A. Heckel, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 359–363.
- 156) M. Merkel, L. Dehmel, N. P. Ernsting, H. A. Wagenknecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 384–388.
- 157) F. Eggert, S. Kath-Schorr, *Chem. Commun.* 2016, 52, 7284–7287.
- 158) F. Eggert, K. Kulikov, C. Domnick, P. Leifels, S. Kath-Schorr, *Methods* 2017, 120, 17–27.
- 159) J. Matyasovsky, P. Perlikova, V. Malnuit, R. Pohl, M. Hocek, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 15856–15859.
- 160) A. Osipenko, A. Plotnikova, M. Nainyte, V. Masevicius, S. Klimasauskas, G. Vilkaitis, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 6507–651.

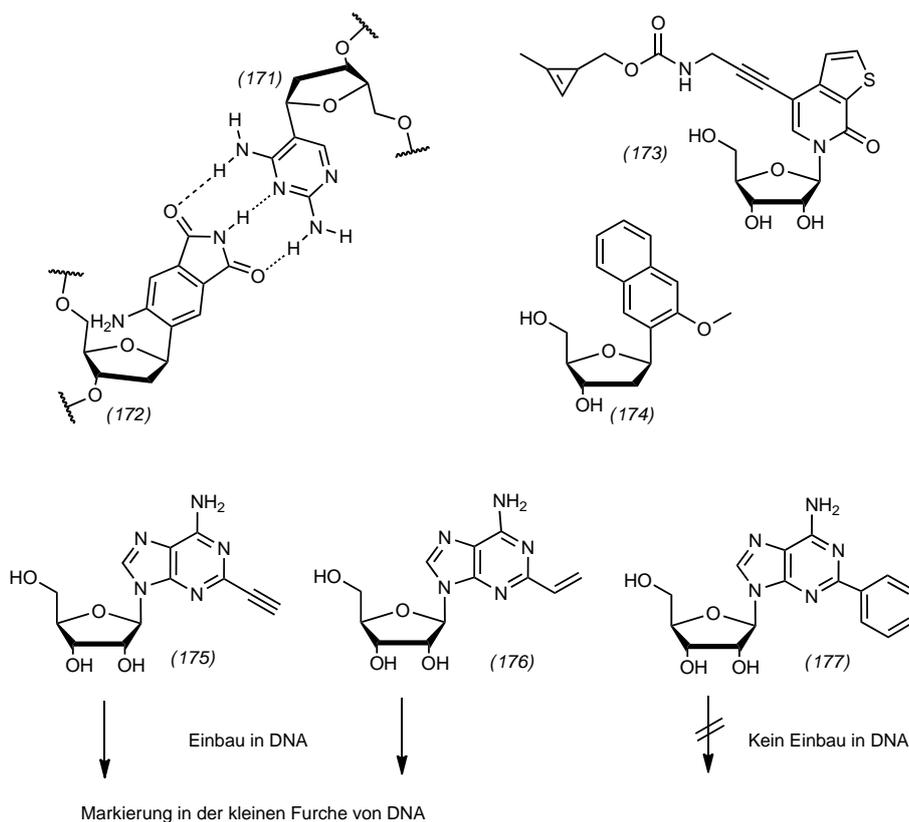


Abb. 53. Die Nucleotide (171) und (172) bilden ein fluoreszierendes künstliches DNA-Basenpaar. Die künstliche DNA-Base (174) wird durch RNA-Polymerase in das artifizielle und funktionelle Ribonucleotid (173) übersetzt, das sich posttranscriptional bioorthogonal modifizieren lässt. Während das dATP-Analogon von (177) nicht durch DNA-Polymerase eingebaut wird, werden (175) und (176) als Substrat erkannt und ermöglichen an der gebildeten DNA eine weitere Modifikation in der kleinen Furche.

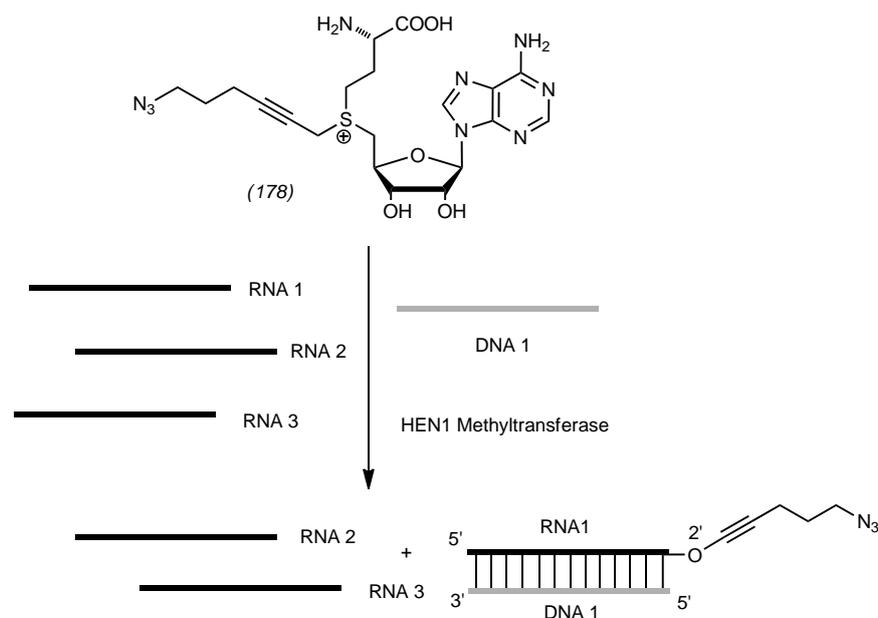


Abb. 54. Das Analogon (178) des S-Adenosylmethionin lässt sich als Substrat der Methyltransferase HEN1 nutzen, um kurze RNA-terminale 2'-OH zu modifizieren. Voraussetzung ist, dass ein komplementärer Strang (hier DNA 1) vorhanden ist. Dadurch wird Sequenzspezifität erlangt.

Enzymreaktionen

◆ Für die enzymkatalytische Synthese von chiralen Aminen sind neben Transaminasen Imin-Reduktasen (IREDs) eine Alternative. In der Natur sind die Substrate für IREDs meist cyclische Imine, die NAD(P)H-abhängig zum Amin reduziert werden. Offenkettige Imine stehen bei diesen Reaktionen meist mit dem entsprechenden Keton und Ammoniak oder einem primären Amin im Gleichgewicht.

Wie erstmals *in vitro* für eine S-selektive IRED aus *Streptomyces* sp. GF3546 gezeigt wurde, eignen sich IREDs dennoch zur eleganten reduktiven Aminierung von Ketonen im Syntheselabor, da sie spezifisch nur das Imin und nicht die Ketoform umsetzen.¹⁶¹ Seither wurden einige weitere S- und R-selektive IREDs beschrieben. Allein im letzten Jahr untersuchten mehrere Arbeitsgruppen den katalytischen Mechanismus und die molekularen Grundlagen für die Sub-

stratspezifität; einen Überblick gibt der Übersichtsartikel von Grogan und Turner.¹⁶²

Die Gruppe um Nestle zeigte, dass die hohe Iminpräferenz nicht für alle Imin-Keton-Paare gilt, sondern manche Carbonylverbindungen direkt reduziert werden: Zwei gereinigte IREDs (*R*-IRED-Sr aus *Streptosporangium roseum*, und *S*-IRED-Pe aus *Paenibacillus elgii*) lieferten moderate Umsätze von 57 beziehungsweise 24 % in 48 h mit Stereoselektivitäten von 87 beziehungsweise 86 % (jeweils für das S-Produkt).¹⁶³ Allerdings muss es sich bei den Substraten um stark aktivierte Ketone handeln. Um dem Phänomen auf den Grund zu gehen, führten die Autoren DFT-Berechnungen der Energiebarrieren des Hydridtransfers von NAD(P)H bei verschiedenen Modellsubstraten durch. Dabei ergaben sich für die Ketonsubstrate stets niedrigere Energiebarrieren als für die entsprechenden Imine. Für die jeweils protonierten Imini-

umspezies sind die Energiebarrieren jedoch deutlich niedriger als für die meisten getesteten Ketone – mit Ausnahme der aktivierten Substrate wie 2,2,2-Trifluoracetophenon. Hieraus schlussfolgerten die Autoren, dass während der Katalyse zunächst das Imin zum Iminium protoniert wird, und liefern gleichzeitig eine Erklärung für die Keto-reduktaseaktivität von IREDs (Abbildung 55).

Umgekehrt entdeckten Müller und Kollegen die unerwartete IRED-Aktivität einer altbekannten Oxidoreduktase aus dem Basisbaublocken der Biokatalyse: Während sie die Substratspektren einer Reihe von IREDs analysierten, bemerkten die Autoren, dass manche Substrate auch in Abwesenheit einer IRED zu chiralen Aminen umgesetzt wurden.¹⁶⁴ Weitere Experimente zeigten, dass die eigentlich zum Recycling des Cofaktors NADPH eingesetzte Glukose-Dehydrogenase (GDH) sich wie eine IRED verhält – je nach Substrat mit bis zu 57 % Umsatz, zum Teil mit exzellenten Stereoselektivitäten von über 99 % (*R*). Eigentlich gehört die GDH zur großen Gruppe der Short-chain-Dehydrogenasen/Reduktasen. Beispiele wie diese zeigen, dass es nicht immer zielführend ist, Enzymaktivitäten ausschließlich basierend auf Sequenzähnlichkeiten und Annotationen zu definieren, und dass sich Keto-reduktasen und IREDs ähnlicher sind, als ihre Sequenzen vermuten lassen.

Eine weitere erstaunliche Entdeckung bei der Charakterisierung einer Alkoholdehydrogenase machten Haas und Kollegen: Um Enzyme durch Affinitätschromatographie reinigen zu können, ist es üblich, das Protein bereits auf genetischer Ebene mit einer Erkennungssequenz (beispielsweise ein Tag aus mehreren Histidinen) auszustatten. Dass so ein Tag, der entweder am C- oder N-terminalen Ende angehängt wird, die Regioselektivität einer Alkoholdehydrogenase-katalysierten Reaktion verschieben kann, war bisher nicht bekannt. Die Au-

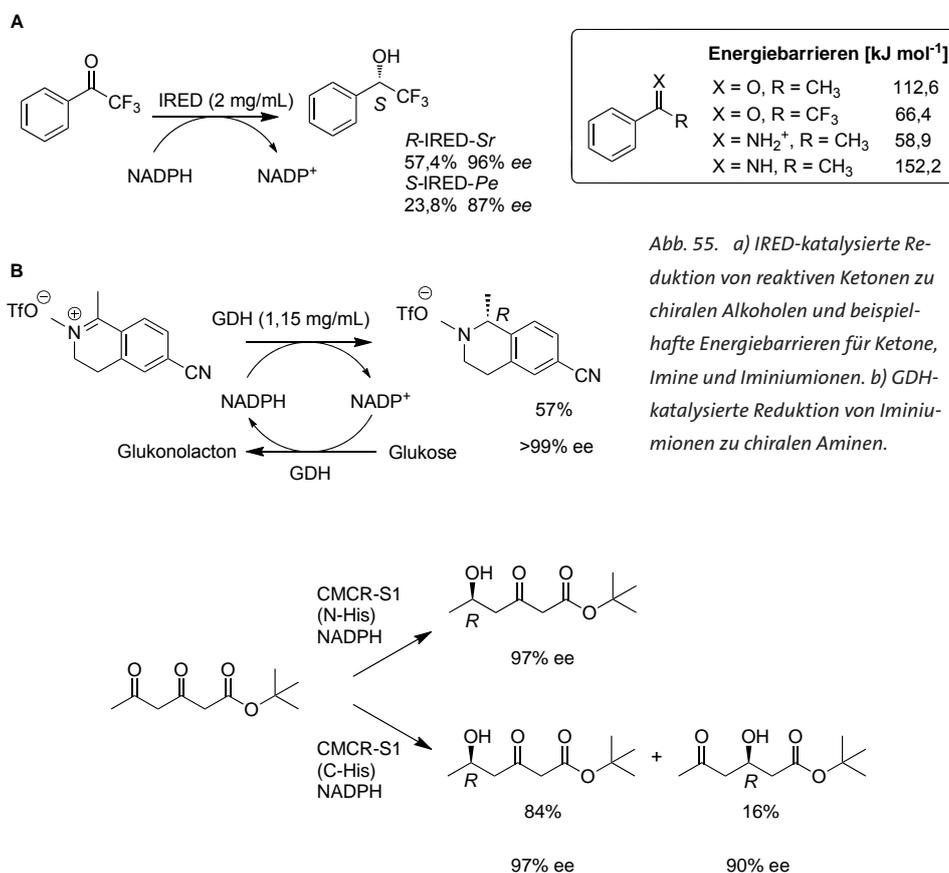
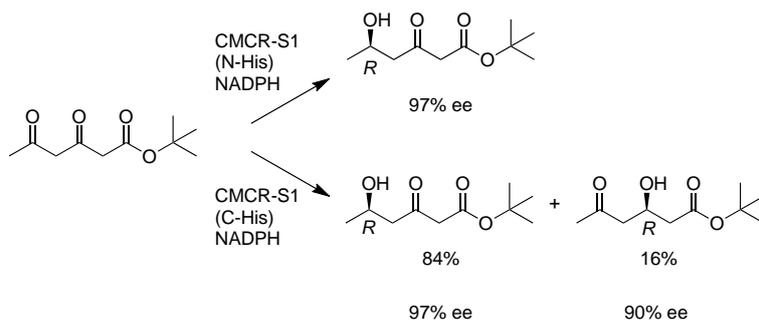


Abb. 56. Regioselektivität der Carbonylreduktase S1 aus *Candida magnoliae* mit N- oder C-terminalem His-Tag.



toren zeigen jetzt, dass die Carbo-nylreduktase S1 aus dem Hefepilz *Candida magnoliae* als Wildtyp-Enzym oder mit N-terminalem His-Tag β,δ -Diketoester hoch regio- und stereoselektiv zu einem chiralen Alkohol reduziert.¹⁶⁵ Mit C-terminalem His-Tag entsteht zusätzlich das β -Hydroxyprodukt, ebenfalls mit hoher Stereoselektivität (Abbildung 56).

Steffen Lüdeke, Jennifer N. Andexer
Universität Freiburg
jennifer.andexer@pharmazie.uni-freiburg.de

Literatur

- 161) T. Huber, L. Schneider, A. Präg, S. Gerhardt, O. Einsle, M. Müller, *ChemCatChem*. 2014, 6, 2248–2252.
162) J. Mangas-Sanchez, S. P. France, S. L. Montgomery, G. A. Aleku, H. Man, M. Sharma, J. I. Ramsden, G. Grogan, N. J. Turner, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2017, 37, 19–25.
163) M. Lenz, J. Meisner, L. Quertinmont, S. Lutz, J. Kästner, B. M. Nestl, *ChemBioChem*. 2017, 18, 253–256.
164) S. Roth, A. Präg, C. Wechsler, M. Marolt, S. Ferlaino, S. Lüdeke, N. Sandon, D. Wetzl, H. Iding, B. Wirz, M. Müller, *ChemBioChem*. 2017, 18, 1703–1706.
165) J. Haas, M. Häckh, V. Justus, M. Müller, S. Lüdeke, *Org. Biomol. Chem.* 2017, 15, 10256–10264.

nem durch Fmoc-basierte Festphasensynthese am Rinkamid-Harz aufgebauten, harzgebundenen Modellpeptid (182), dessen Sequenz sowohl eine Nitro- als auch eine Azidoaminosäure aufweist. So lässt sich (182) durch Nitriloxid-Alkin-Cycloaddition gefolgt von einer CuAAC schrittweise zum harzgebundenen Peptid (183) umsetzen. Die Reihenfolge der orthogonalen Funktionalisierungsschritte spielt dabei keine Rolle.

Der kritische Schritt bei der Synthese cyclischer Peptide ist meis-

tens die Makrocyclisierung. Grund dafür ist das Risiko der konkurrierenden Cyclodimerisierung oder Oligomerisierung sowie der Epimerisierung. Bei der Totalsynthese des cyclischen Pentapeptids Dichotomin E (184) wurde jetzt Dehydrophenylalanin als schleifeninduzierendes Strukturelement für die Präorganisation der Termini des Substrats beim Makrocyclisierungsschritt genutzt. Dieses lässt sich dann durch asymmetrische Hydrogenierung in Phenylalanin überführen, ohne eine Spur zu

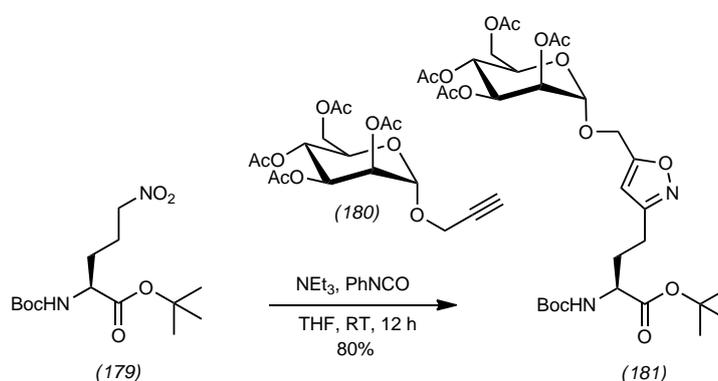


Abb. 57. Funktionalisierung der Nitroaminosäure (179) durch Nitriloxid-Alkin-Cycloaddition.

Peptide

Die Cu^I-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) ist eine milde und gleichzeitig chemoselektive Methode, um Peptide mit Effektorgruppen zu funktionalisieren. Reja und Kollegen berichteten jetzt über eine weitere 1,3-dipolare Cycloadditionsreaktion, die Peptide funktionalisiert.¹⁶⁶ Sie zeigten zunächst, dass die geschützte Nitroaminosäure (179) in Gegenwart von Phenylisocyanat und Triethylamin in situ zum entsprechenden Nitriloxid umgesetzt wird. Dieses reagiert dann mit dem Propargylmannosid (180) als Dipolarophil in einer Nitriloxid-Alkin-Cycloaddition zum Isoxazol (181) (Abbildung 57).

Die Nitriloxid-Alkin-Cycloadditionsreaktion lässt sich problemlos an der festen Phase durchführen und verläuft zudem orthogonal zur CuAAC (Abbildung 58). Dies demonstrierten die Autoren mit ei-

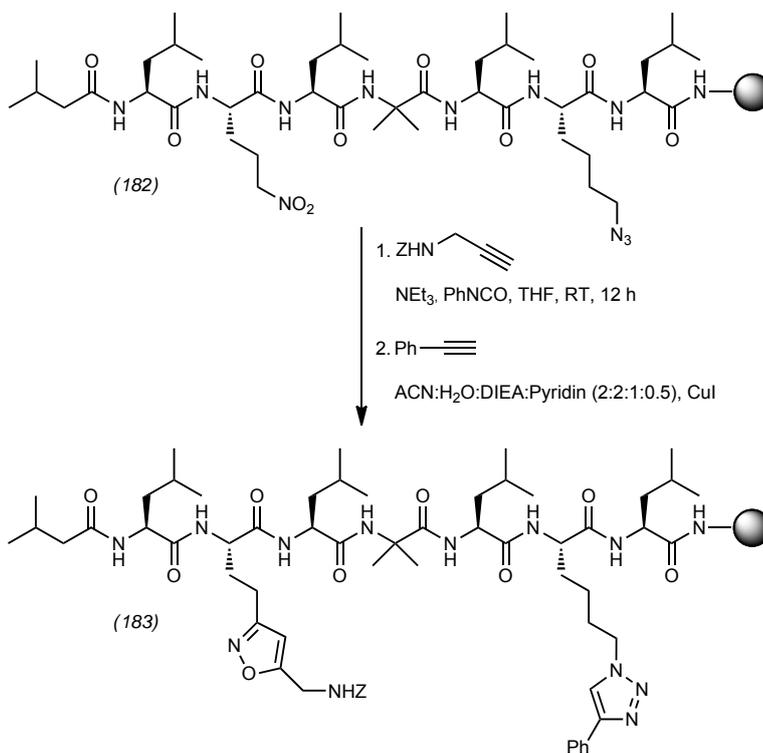


Abb. 58. Schrittweise, orthogonale Funktionalisierung des harzgebundenen Modellpeptids (182) durch Nitriloxid-Alkin-Cycloaddition und CuAAC.

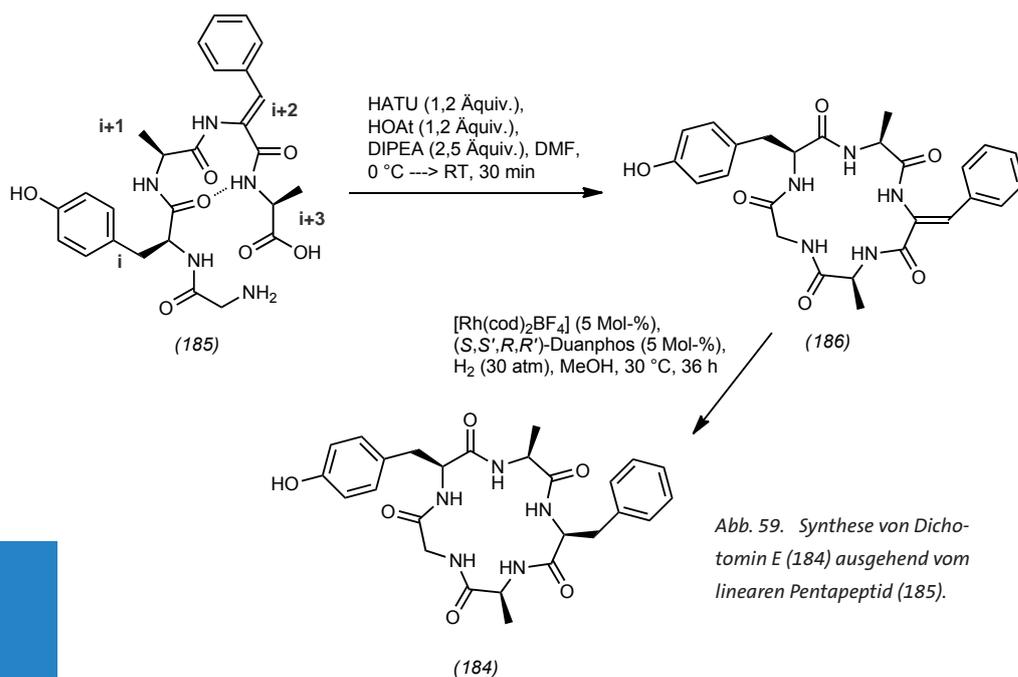


Abb. 59. Synthese von Dichotomin E (184) ausgehend vom linearen Pentapeptid (185).

hinterlassen.¹⁶⁷ Hierzu haben die Autoren im linearen Pentapeptid-Substrat (185) Dehydrophenylalanin in (i+2)-Position der Schleife platziert, um für die Kupplungsreaktion die Aminofunktion des N-terminalen Glycins optimal zur aktivierten Carboxylatfunktion des C-terminalen Alanins zu positionieren (Abbildung 59). Dieses konformationell vororganisierte Substrat lässt sich dann sogar bei einer Konzentration von 0,1 M glatt mit einer Ausbeute von 74 % ohne signifikante Cyclodimerisierung (Monomer/Cyclodimer 20:1) zum gewünschten cyclischen Peptid (186) umsetzen. Die anschließende Hydrogenierung mit Rh(cod)₂BF₄ und (S,S',R,R')-Duanphos als Ligand lieferte dann Dichotomin E (184) mit einer Ausbeute von 96 % bei über 95:5 dr. CD- und NMR-spektroskopische Untersuchungen von

(185) bestätigen dieses Makrocyclisierungskonzept.

Die Synthese ¹¹C-markierter Peptidliganden als Sondenmoleküle für die Positronenemissionstomographie (PET) ist wegen der kurzen Halbwertszeit dieses Nuklids (t_{1/2} = 20,3 min) schwierig. Zhao und Kollegen stellten am Beispiel des ungeschützten Modellpeptids (187) eine Methode vor, deren Schlüsselement ein Pd-basiertes Reagenz ist. Dieses leitet sich von 1,4-Diiodbenzol ab und markiert über zwei nacheinander ablaufende Kreuzkupplungsreaktionen das Peptid mit dem Nuklid [¹¹C]Cyanid (Abbildung 60).¹⁶⁸ Das Peptid muss dazu einen Cysteinrest als Verknüpfungspunkt aufweisen.

Die Kreuzkupplung mit dem Pd-basierten Reagenz (188) führt zunächst zur chemoselektiven S-Arylierung des Modellpeptids (187).

Das Arylierungsprodukt reagiert dann in situ sofort mit der Pd⁰-Spezies aus dem ersten Kreuzkupplungsschritt unter oxidativer Addition zum Pd-basierten Reagenz (189). In einer zweiten Kreuzkupplungsreaktion mit [¹¹C]HCN liefert dieses dann das ¹¹C-markierte Peptid (190) mit einer radiochemischen Ausbeute von 10% (spezifische Aktivität: 1,0 Ci·μmol⁻¹). Die gesamte Reaktionssequenz einschließlich der Reinigung beansprucht nur 15 Minuten und erfüllt damit die Voraussetzungen für eine Anwendung bei der In-vivo-Bildgebung.

Norbert Schaschke
Hochschule Aalen

Norbert.Schaschke@hs-aalen.de

Literatur

- 166) R. M. Reja, S. Sunny, H. N. Gopi, Org. Lett. 2017, 19, 3572–3575.
 167) D. N. Le, J. Riedel, N. Kozlyuk, R. W. Martin, V. M. Dong, Org. Lett. 2017, 19, 114–117.
 168) W. Zhao, H. G. Lee, S. L. Buchwald, J. M. Hooker, J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 7152–7155.

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 dem Jahr 2014 koordiniert er die Trendberichte Organische Chemie für die *Nachrichten aus der Chemie*.
 straub@oci.uni-heidelberg.de



Abb. 60. ¹¹CN-Markierung des Modellpeptids (187).

