Organische Chemie 2009

Stefan Bräse (Koordinator) et al.

Organik von A wie Agrochemie bis Z wie (Solar-)Zelle: die ersten ersten Cycloadditionsreaktionen angeregter Photosubstrate, das erste Beispiel eines molekularen, schwarzen Porphyrins, ein neuer Weg zur Direktoxidation von Propen zu Propenoxid, die erste Totalsynthese des Haplophytins und vieles mehr.

Organische Festkörper und Materialien

◆ Die Umwandlung von Sonnenenergie in Elektrizität und in Kraftstoffe ist eine der größten Herausforderungen für Chemiker. Beachtliche Fortschritte erzielte im letzten Jahr die organische Photovoltaik: So konnte die seit Jahren bestehende 5%-Effizienzgrenze für die Umwandlung von Sonnenlicht in elektrische Energie auf deutlich über 6% gesteigert werden. Dies gelang durch neue, langwellig absorbierende konjugierte Polymere (low bandgap polymers) wie *(1)*[1] und *(2)*[2] (Abbildung 1). Noch beachtlicher waren die Fortschritte für lösungsprozessierte niedermolekulare Halbleitermoleküle, mit denen bis zum Jahr 2007 nur bescheidene Umwandlungseffizienzen um 1% möglich waren. Nun sind Werte von über 4% realisierbar, da neuer Substanzklassen wie *(3)*[3] erschlossen wurden. Wie in der organischen Photovoltaik hält auch bei den organischen Transistoren der Wettbewerb zwischen polymeren und niedermolekularen Halbleitermolekülen an. Für beide Substanzklassen wurden jetzt erstmals leistungsfähige luftstabile n-Halbleiter präsentiert. Polymere Naphthalinbisimide *(4)*[4] erbrachten Ladungsträgermobilitäten von bis zu 0,85 $cm^2V^{-1}s^{-1}$, kristalline Perylenbisimide *(5)*[5] von bis zu 1,2 $cm^2V^{-1}s^{-1}$ an Luft.

Noch attraktiver als die Umwandlung von Sonnenlicht in Elektrizität ist die Umwandlung in einen speicherbaren chemischen Kraftstoff. Wenn auch noch weit von einer technischen Anwendung entfernt, so faszinieren neue Konzepte wie die photokatalytische Wasserstoffproduktion in mesoporösen Carbonitriden *(6)* (Abbildung 2).[6] Neben dem Transport von Ladungsträgern erfordert diese Anwendung auch einen Massentransport im organischen Festkörper. Erwähnenswert ist der überraschend effiziente Transport von Kohlendioxid und Wasser in Clarithromycin-Kristal-

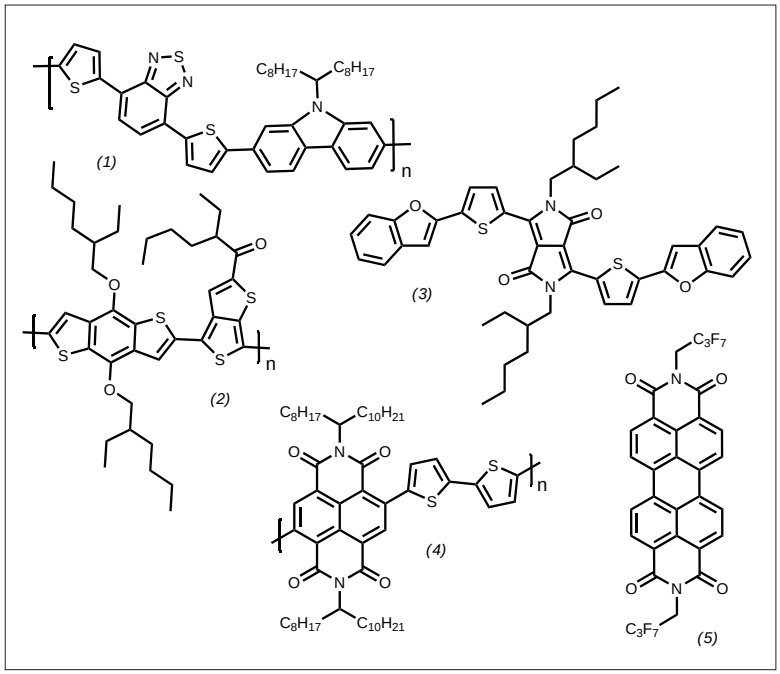


Abb. 1. Organische Halbleitermoleküle für Solarzellen und Transistoren

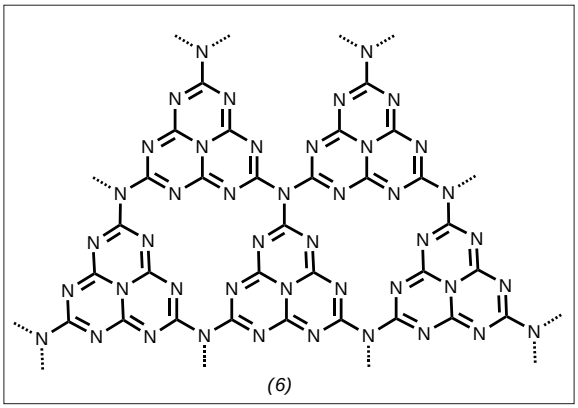


Abb. 2. Mesoporöses Carbonitrid für die photokatalytische Wasserstoffproduktion

len[7] sowie die Herstellung von mit supramolekularen Rezeptoren ausgestatteten metallorganischen Netzwerken (MOFs).[8]

Frank Würthner
Universität Würzburg
wuerthner@chemie.uni-wuerzburg.de

1) *S. H. Park, A. Roy, S. Beaupré, S. Cho, N. Coates, J. S. Moon, D. Moses, M. Leclerc, K. Lee, A. J. Heeger,* Nat. Photon. *2009*, 3, *297-302.*
2) *J. Hou, H.-Y. Chen, S. Zhang, R. I. Chen, Y. Yang, Y. Wu, G. Li,* J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *15586-15587.*
3) *B. Walker, A. B. Tamayo, X.-D. Dang, P. Zalar, J. H. Seo, A. Garcia, M. Tantiwiwat, T.-Q. Nguyen,* Adv. Funct. Mater. *2009*, 19, *3063–3069.*
4) *H. Yan, Z. Chen, Y. Zheng, C. Newman, J. R. Quinn, F. Dötz, M. Kastler, A. Facchetti,* Nature *2009*, 457, *679-686.*
5) *R. Schmidt, J. H. Oh, Y.-S. Sun, M. Deppisch, A.-M. Krause, K. Radacki, H. Braunschweig, M. Könemann, P. Erk, Z. Bao, F. Würthner,* J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *6215-6228.*
6) *X. Wang, K. Maeda, A. Thomas, K. Takanabe, G. Xin, J. M. Carlsson, K. Domen, M. Antonietti,* Nat. Mater. *2009*, 8, *76-80.*
7) *J. Tian, P. K. Thallapally, S. J. Dalgarno, J. L. Atwood,* J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *13216-13217.*
8) *Q. Li, W. Zhang, O. S. Miljanic, C.-H. Sue, Y.-L. Zhao, L. Liu, C. B. Knobler, J. F. Stoddart, O. M. Yaghi,* Science *2009*, 325, *855-859.*

Flüssigkristalle

◆ Ein kontrovers diskutiertes Thema der Flüssigkristallforschung ist die Existenz thermotroper, biaxial nematischer Mesophasen für niedermolekulare Verbindungen. V-förmige Mesogene sind die aussichtsreichsten Anwärter auf deren Realisierung. Francescangeli et al. stellten ein 1,2,4-Oxadiazolderivat (*7*) vor, das eine ferroelektrische, induziert biaxial nematische Phase bildet und postulierten Cluster mit lokaler biaxialer Ordnung als Ursache ihrer experimentellen Beobachtungen.[9] Lehmann et al. beschrieben in einer grundlegenden Arbeit über Thiazole und Thiadiazole (*8*) die Sensibilität solcher nematischer Mesophasen gegenüber dipolaren Substituenten oder Strukturen in formtreuen Nematogenen (Abbildung 3).[10]

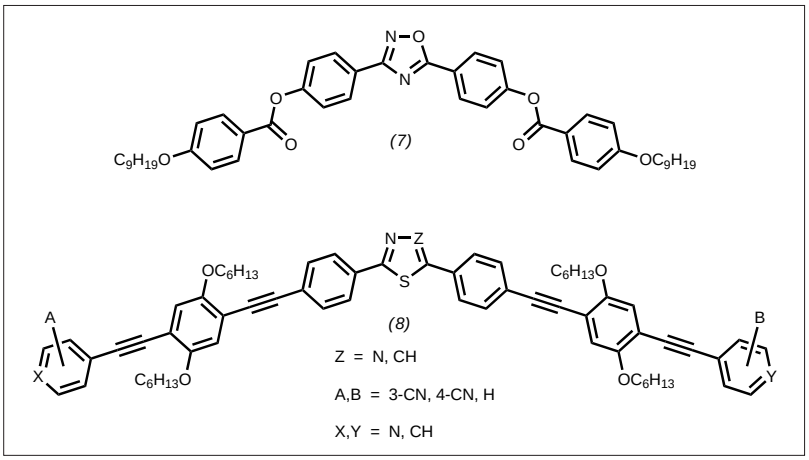


Abb. 3. V-förmige, biaxiale Nematogene.

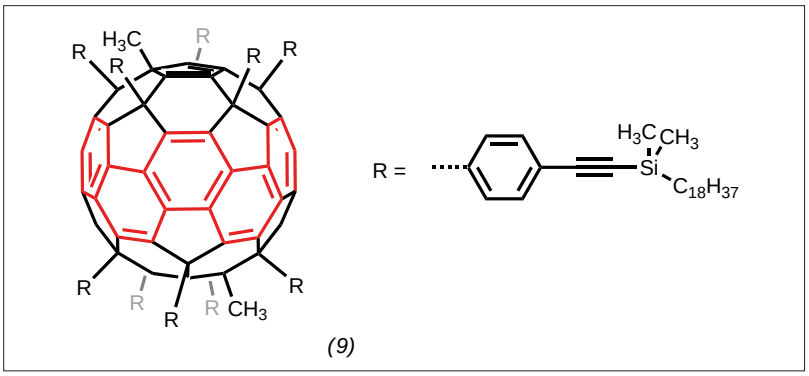


Abb. 4. Deca-substituiertes Fulleren C_{60} mit flüssigkristallinen Eigenschaften und anisotroper Photolumineszenz.

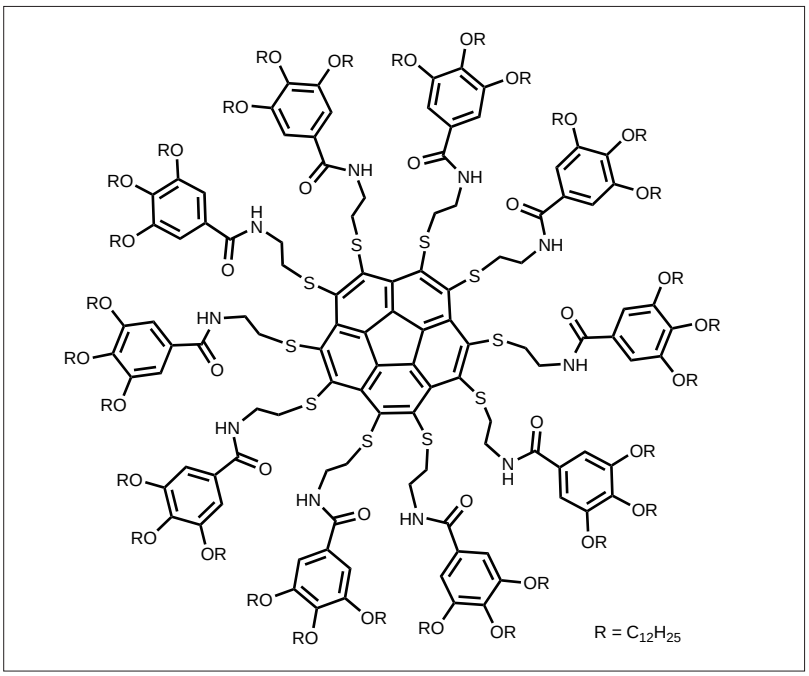


Abb. 5. Mesogen mit einem Corannulen-Zentrum.

Außerdem stehen funktionale, flüssigkristalline Materialien im Mittelpunkt des Interesses: So derivatisierten Li et al. Fulleren C_{60} mit zehn langen aliphatischen Seitenketten (*9*) und beobachteten lamellare Flüssigkristallphasen (Abbildung 4). Das verbliebene [10]Cyclophenacengerüst zeigt in der Mesophase anisotrope Photolumineszenz.[11]

Aida et al. berichteten über ein neues deca-funktionalisiertes Cor-

annulen *(10)*, dessen kolumnare Mesophase sich im elektrischen Feld homöotrop ausrichtet (Abbildung 5).[12] Eine andere Gruppe verwirklichte zum ersten Mal ein diskotisch, kolumnar flüssigkristallines Material aus Triphenylmethylradikalen *(11)* mit kurzen π-π-Abständen (Abbildung 6).[13]

Die Messung der magnetischen Suszeptibilität weist auf antiferromagnetische Wechselwirkungen zwischen benachbarten ungepaarten Spins innerhalb einer Kolumne hin.

Die Isolation von funktionalen, konjugierten Strukturen steht im Mittelpunkt bei Polyphenylenethinylenen, die von α-Cyclodextrineinheiten vollkommen umhüllt sind.[14] Terao et al. demonstrierten, dass solche neuartigen Polyrotaxane eine höhere Fluoreszenzquantenausbeute als nicht ummantelte Derivate besitzen und eine lyotrope, cholesterische Phase in Chloroform generieren.

Ionische Flüssigkristalle bilden einen weiteren Schwerpunkt neuerer Entwicklungen. Beispielsweise ordnen sich Triphenylene mit ionischen Seitenketten *(12)* in für Diskoten seltenen, bikontinuierlich kubischen Phasen (Abbildung 7).[15] In diesem ionischen Flüssigkristall spielen allerdings auch die π-π-Wechselwirkungen der scheibenförmigen Mesogene eine wichtige Rolle. Kato et al. synthetisierten ein flüssigkristallines Carbonat *(13)*, das in Mischung mit Lithiumtriflat über hierarchische Selbstorganisation einen kolumnaren 1D-Ionenleiter bildet (Abbildung 8).[16] Ein lyotroper, kubisch bikontinuierlicher Flüssigkristall, der aus einer Mischung eines polymerisierbaren Mesogens *(14)* und einer ionischen Flüssigkeit besteht, zeigt hohe Ionenleitfähigkeit, auch nach der Stabilisierung des Materials durch Polymerisation (Abbildung 9).[17] Diese Leitfähigkeit ist vergleichbar mit der eines flüssigen Elektrolyten, was solche Hybridmaterialien zu aussichtreichen Produkten für die Anwendung macht.

Mesophaseneigenschaften sind nicht nur für artifizielle, sondern auch für biologische Materialien von

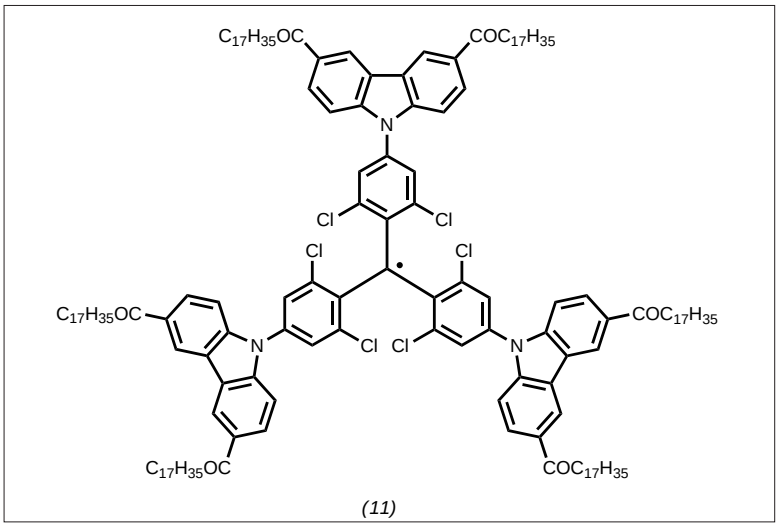


Abb. 6. Stabiles Triphenylmethylradikal als diskotisches Mesogen.

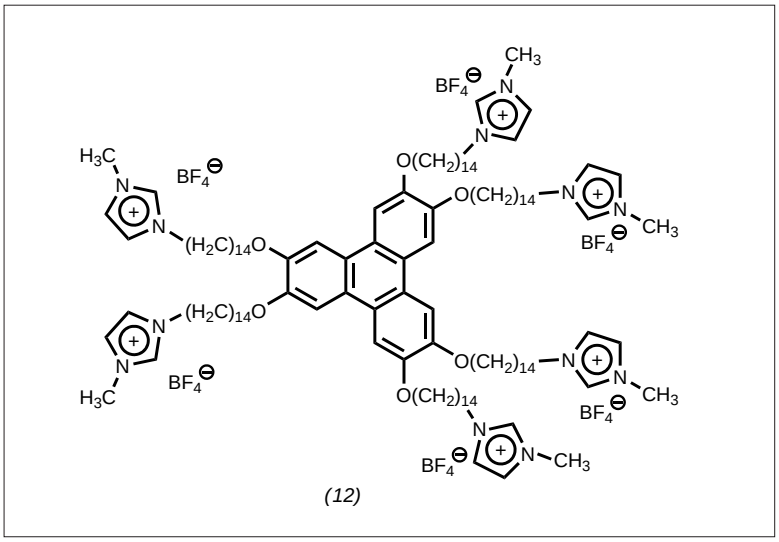


Abb. 7. Ionisches Mesogen mit Triphenylenzentrum.

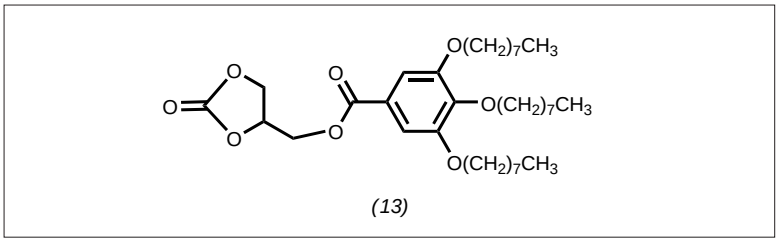


Abb. 8. Kato's flüssigkristallines Carbonat.

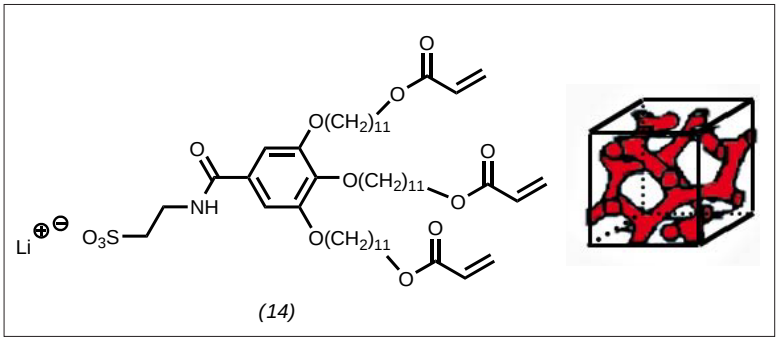


Abb. 9. Polymerisierbares Lithiumsulfonat (14) und die Struktur einer bikontinuierlichen lyotropen Mesophase, generiert in Mischung mit flüssigen Elektrolyten (Propylencarbonat/Lithiumperchlorat).

hohem Interesse. Mann et al. modifizierten die Oberfläche des Eisenspeicherproteins Ferritin mit Ammoniumgruppen und setzten diese anschließend mit einem oberflächenaktiven Sulfonat um. Das auf diese Weise mit einer unpolaren Hülle ausgestattete Ferritin bildet, in einem engen Temperaturfenster zwischen 30 bis 37 °C, eine thermotrope, lamellare Flüssigkristallphase, obwohl die Mesogene a priori kugelsymmetrisch sind.[18)]

Matthias Lehmann
Universität Chemnitz
matthias.lehmann@chemie.tu-chemnitz.de

9) *O. Francescangeli, V. Stanic, S. Torgova, A. Strigazzi, N. Scaramuzza, C. Ferrero, I. Dolbnya, T. Weiss, R. Berardi, L. Muccioli, S. Orlandi, C. Zannoni,* Adv. Funct. Mater. *2009*, 19, *2592–2600.*
10) *M. Lehmann, J. Seltmann, A. Auer, E. Prochnow, U. Benedikt,* J. Mater. Chem. *2009*, 19, *1978–1988.*
11) *C.-Z. Li, Y. Matsuo, E. Nakamura,* J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *17048–17059.*
12) *D. Miyajima, K. Tashiro, F. Araoka, H. Takezoe, J. Kim, K. Kato, M. Takata, T. Aida,* J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *44–45.*
13) *S. Castellanos, F. López-Calahorra, E. Brillas, L. Juliá, D. Velasco,* Angew. Chem. *2009*, 121, *6638–6641.*
14) *J. Terao, S. Tsuda, Y. Tanaka, K. Okoshi, T. Fujihara, Y. Tsuji, N. Kambe,* J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *16004–16005.*
15) *M. A. Alam, J. Motoyanagi, Y. Yamamoto, T. Fukushima, J. Kim, K. Kato, M. Takata, A. Saeki, S. Seki, S. Tagawa, T. Aida,* J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *17722–17723.*
16) *H. Shimura, M. Yoshio, A. Hamasaki, T. Mukai, H. Ohno, T. Kato,* Adv. Mater. *2009*, 21, *1591–1594.*
17) *R. L. Kerr, S. A. Miller, R. K. Shoemaker, B. J. Elliott, D. L. Gin,* J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *15972–15973.*
18) *A. Perriman, H. Cölfen, R. Hughes, C. Barrie, S. Mann,* Angew. Chem. *2009*, 121, *6360–6364.*

Photochemie

◆ Von methodischer Seite erwähnenswert sind die ersten Cycloadditionsreaktionen angeregter Photosubstrate – im konkreten Fall Maleimide – mit C=N-Verbindungen im Grundzustand.[19)] Exemplarisch gezeigt ist die intramolekulare Reaktion des Oxims *(15)*, das in guter Ausbeute das 1,3-Diazepin *(16)* liefert. Vermutlich erfolgt die formale [5+2]-Cycloaddition schrittweise nach α-Spaltung einer Carbonyl-N-Bindung im photoangeregten Maleimid (Abbildung 10).

Um enantiomerenreine Photoprodukte zugänglich zu machen, wurde das Konzept des Chiralitätstransfers von axial chiralen auf zentral chirale Verbindungen sowohl für [6π]-Cyclisierungen[20)] als auch für Norrish-Yang-Reaktionen[21)] aufgegriffen. Einen direkten katalytischen Zugang zu enantiomerenreinen Produkten ermöglicht der Energietransfer mit chiralen Sensibilisatoren. Die intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition des Chinolons *(17)* verläuft in Gegenwart katalytischer Mengen (5 bis 10 Mol-%) des Xanthons *(18)* mit sehr guter Enantioselektivität vorwiegend zum Produkt *(19)* (Abbildung 11).[22)]

In der Totalsynthese von Naturstoffen (s. S. ❑❑❑) finden photochemische Reaktionen gerne dann Anwendung, wenn konventionelle Methoden versagen. So fand bei der Synthese des Quebrachamins die C-C-Verknüpfung an C-3 des Indols photochemisch mit einer Chloracetamid-Cyclisierung *(20)* → *(21)* statt, nachdem herkömmliche aromatische Substitutionsreaktionen fehlgeschlagen waren (Abbildung 12).[23)]

Selbst für eine Epoxidumlagerung in der Synthese des Bisanthrachinon-Antibiotikums BE-43472B wurden photochemische Bedingungen herangezogen.[24)] Von vornherein geplant hingegen war eine Photo-Fries-Verschiebung in einem eleganten Zugang zum Kendomycin.[25)]

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

19) *K. L. Cubbage, A. J. Orr-Ewing, K. I. Booker-Milburn,* Angew. Chem. *2009*, 121, *2552–2555.*
20) *A. J.-L. Ayitou, J. Sivagaru,* J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *5036–5037.*
21) *A. J.-L. Aytiou, J. L. Jusuraj, N. Barooah, A. Ugrinov, J. Sivagaru,* J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *11314–11315.*
22) *C. Müller, A. Bauer, T. Bach,* Angew. Chem. *2009*, 121, *6767–6769.*
23) *B. Bajtos, B. L. Pagenkopf,* Eur. J. Org. Chem. *2009, 1072–1077.*
24) *K. C. Nicolaou, J. Becker, Y. H. Lim, A. Lemire, T. Neubauer, A. Montero,* J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *14812–14826.*
25) *T. Magauer, H. J. Martin, J. Mulzer,* Angew. Chem. *2009*, 121, *6148–6152.*

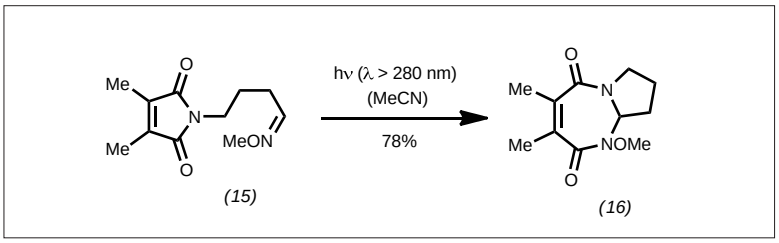


Abb. 10. Formale intramolekulare [5+2]-Photocycloaddition des Phthalimids (15).

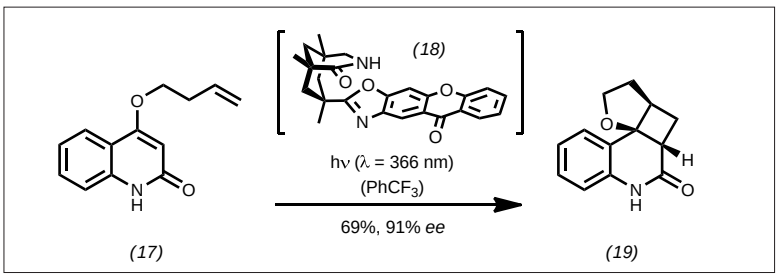


Abb. 11. Enantioselektive, sensibilisierte [2+2]-Photocycloaddition des Chinolons (17).

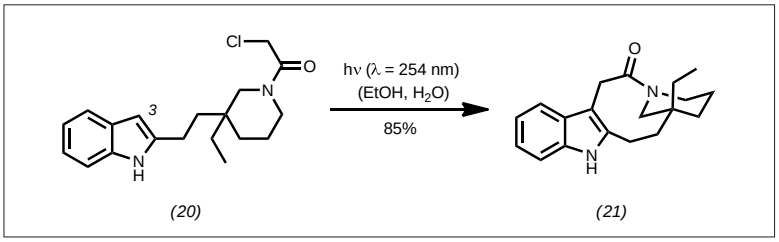


Abb. 12. Chloracetamid-Cyclisierung in der Synthese des Quebrachamins.

Heterocyclen

◆ Wie schon 2008 war auch im letzten Jahr der Aufbau des Oxindolgerüsts, das als Substruktur in zahlreichen biologisch aktiven Verbindungen vorkommt, von besonderer Bedeutung. So wurde eine auxiliargestützte Synthese von 3-Alkyl-3-aryloxindolen in ausgezeichneten Ausbeuten und guter bis sehr guter Enantioselektivität entwickelt. Sie basiert auf einer Sequenz aus nucleophiler Addition eines *N*-Phenylnitrons und anschließender Hetero-Claisen-Umlagerung (Abbildung 13).[26)]

2-(Alkynyl)arylisocyanate und Amide oder Boronsäuren eignen sich als treffliche Substrate für Pd-katalysierte stereoselektive Cyclisierungen[27)] zu 3-Alkylidenindolin-2-onen (Abbildung 14). Mit $FeCl_3$ gelingt die stöchiometrische Cyclisierung zu chlorsubstituierten 3-Arylidenindolin-2-onen, die stereokonvergent in 3-(Aminoalkyliden)oxindole transformiert werden können.[28)]

In einer konsekutiven sequenziell Pd-katalysierten Dreikomponentenreaktion wurde aus Arylbromiden, *N*-Alkylpropiolamiden und Aryliodiden auf elegante Weise 3-(Diarylmethylen)oxindolen synthetisiert. Es kommt dabei zu einer Folge aus *N*-Arylierung, Carbopalladierung und C-H-Funktionalisierung (Abbildung 15).[29)]

Die Cu-katalysierte Dreikomponenten-Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz von Ethinylanilin, Aldehyden und sekundären Aminen (Aminoalkohole oder Aminosäureester) führt unter basischen (Aminoalkohole) oder sauren (Aminosäureester) Bedingungen zu 1,2,3,4-Tetrahydro-β-carbolinen in mittleren bis guten Ausbeuten (Abbildung 16).[30)]

Eine Pseudo-Siebenkomponenten-Reaktion aus einem Trialkin, einem diformylierten Azid und (1*R*,2*R*)-1,2-Diaminocyclohexan bildet in einer Folge aus Click-Reaktionen und Iminkondensationen einen halbkugelförmigen Käfig mit C_3-Symmetrie und hoher Komple-

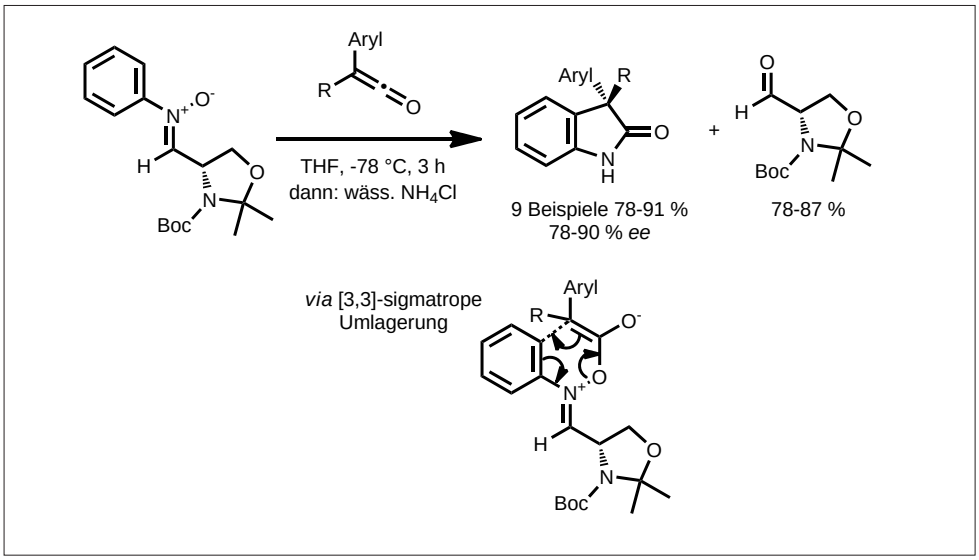


Abb. 13. 3-Alkyl-3-aryloxindole durch eine asymmetrische Hetero-Claisen-Umlagerung.

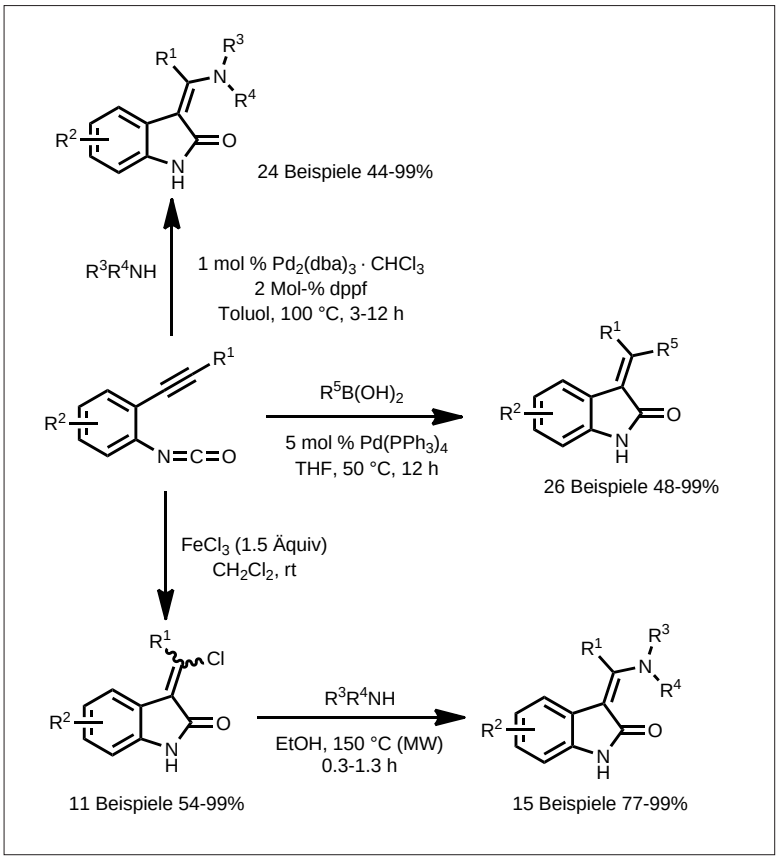


Abb. 14. Pd-katalysierte und $FeCl_3$-vermittelte Synthesen von 3-(Alkyliden)oxindolen.

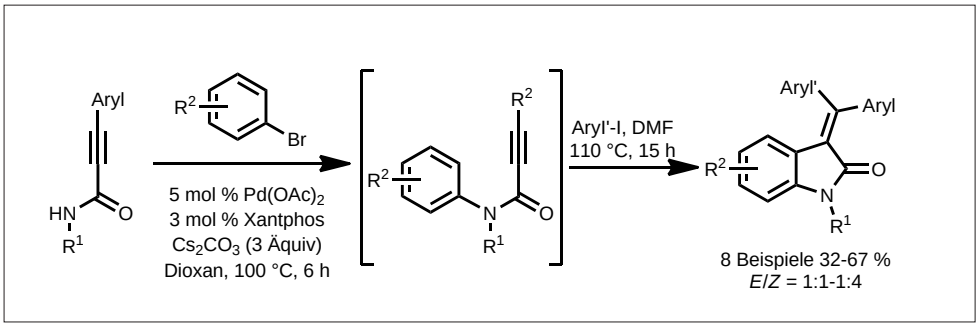


Abb. 15. Sequenziell Pd-katalysierte Dreikomponentensynthese von 3-(Diarylmethylen)oxindolen.

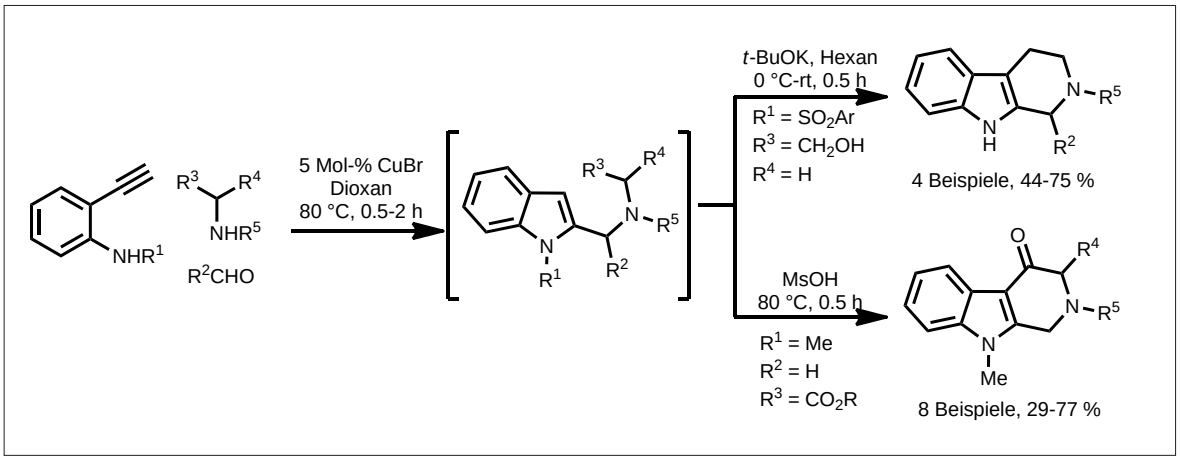


Abb. 16. Cu-katalysierte Dreikomponenten-Kupplungs-Cyclisierungs-Synthese von 1,2,3,4-Tetrahydro-β-carbolinen.

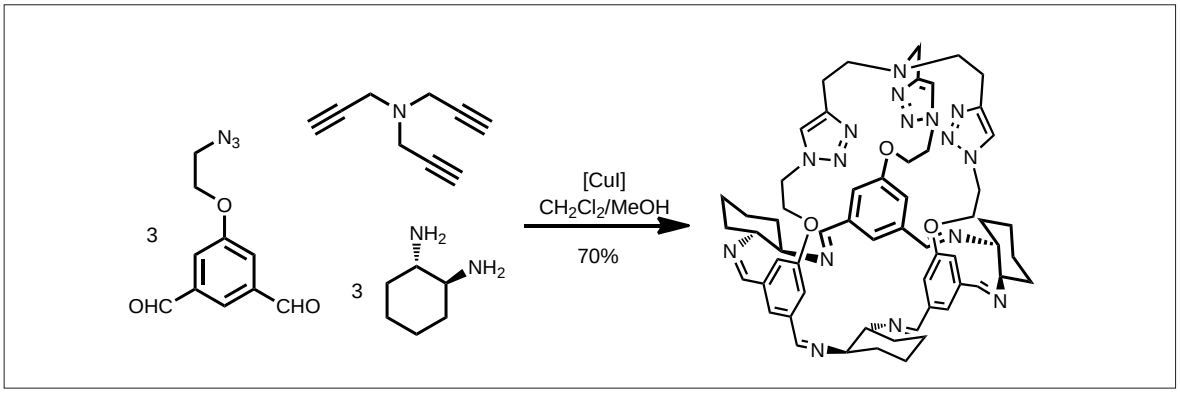


Abb. 17. Cu-katalysierte Pseudo-Siebenkomponenten-Synthese von Halbkugelkäfigen.

xierungsneigung für Ni(II)-Ionen (Abbildung 17).[31)]

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

26) *N. Duguet, A. M. Z. Slawin, A. D. Smith,* Org. Lett. *2009*, 11, *3858–3861.*
27) *a) T. Miura, T. Toyoshima, Y. Takahashi, M. Murakami,* Org. Lett. *2009*, 11, *2141–2143. b) T. Miura, T. Toyoshima, Y. Takahashi, M. Murakami,* Org. Lett. *2008*, 10, *4887–4889.*
28) *G. Cantagrel, B. de Carné-Carnavalet, C. Meyer, J. Cossy,* Org. Lett. *2009*, 11, *4262–4265.*
29) *A. Pinto, L. Neuville, J. Zhu,* Tetrahedron Lett. *2009*, 50, *3602–3605.*
30) *Y. Ohta, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno,* Org. Lett. *2009*, 11, *1979–1982.*
31) *V. Steinmetz, F. Couty, O. R. P. David,* Chem. Commun. *2009, 343–345.*

Tetrapyrrole

◆ Normalerweise versuchen Chemiker, Porphyrine als farbenreiche Chromophore zu verwenden. Hierzu wird oft das π-System entweder durch Einführung chromophorer Gruppen oder durch Erweiterung mit aromatischen Resten vergrößert, was zu einer Farbvertiefung und Rotverschiebung der Absorptionsbanden führt. Typische Beispiele hierfür sind Osukas meso-meso und meso-β-annellierte Porphyrine (22)[32)] oder Andersons Butadien-verknüpfte Porphyrinpolymere (23).[33)] Die Arbeitsgruppe um Kräutler zeigte, dass die Reaktion des β,β-Tetrasulfolenoporphyrins (24) mit Chinon durch sukzessive Einführung von einem bis zu vier Resten das Tetrachinonporphyrin (25) liefert (Abbildung 18).[34)] Dieses Porphyrin hat bemerkenswerte spektroskopische Eigenschaften: Es absorbiert Licht in allen Bereichen des sichtbaren Spektrums und ist das erste Beispiel eines molekularen, schwarzen Porphyrins mit ähnlichen Eigenschaften wie nanoskopische π-expandierte Kohlenstoffsysteme.

Wie dieses Beispiel von Cycloadditionsreaktionen zeigt, entwickelt sich das Gebiet der Porphyrinfunktionalisierung weiter. Ein eher klassisches Beispiel ist die Darstellung des ebenfalls langwellig absorbierenden Oxopyridochlorins (26) durch Reaktion von 3,5-Dibenzoylporphyrinen mit Ammoniumacetat.[35)] Andere synthetische Entwicklungen des letzten Jahres beschäftigten sich meist mit metallkatalysierten Reaktionen, z. B. Heck-, Pauson-Khand-,[36)] Stille-[37)] und Suzuki-Reaktionen[38)] und lieferten u. a. Zugänge zu unsymmetrischen, axial-chiralen meso-β-verknüpften Systemen (27) (Abbildung 19).[39)]

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

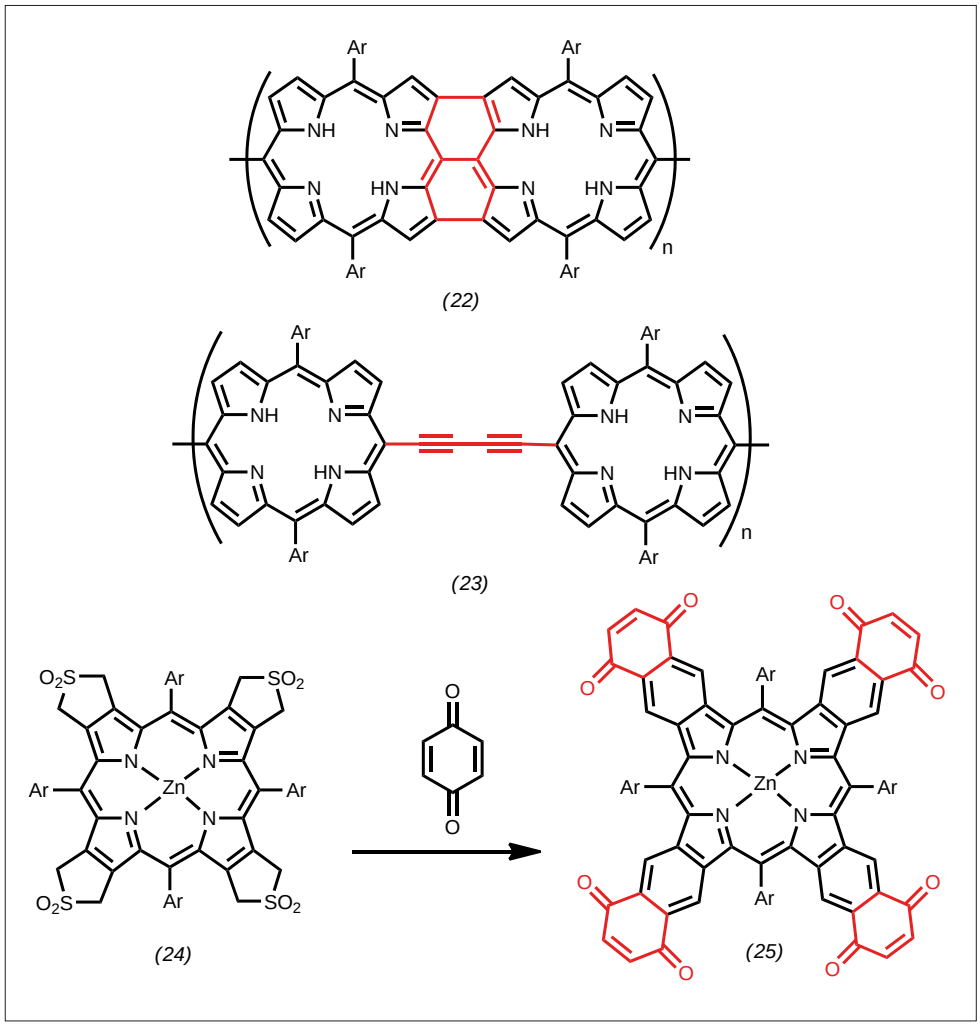


Abb. 18. Konjugierte Oligoporphyrine (22,23) und schwarze Porphyrine (25).

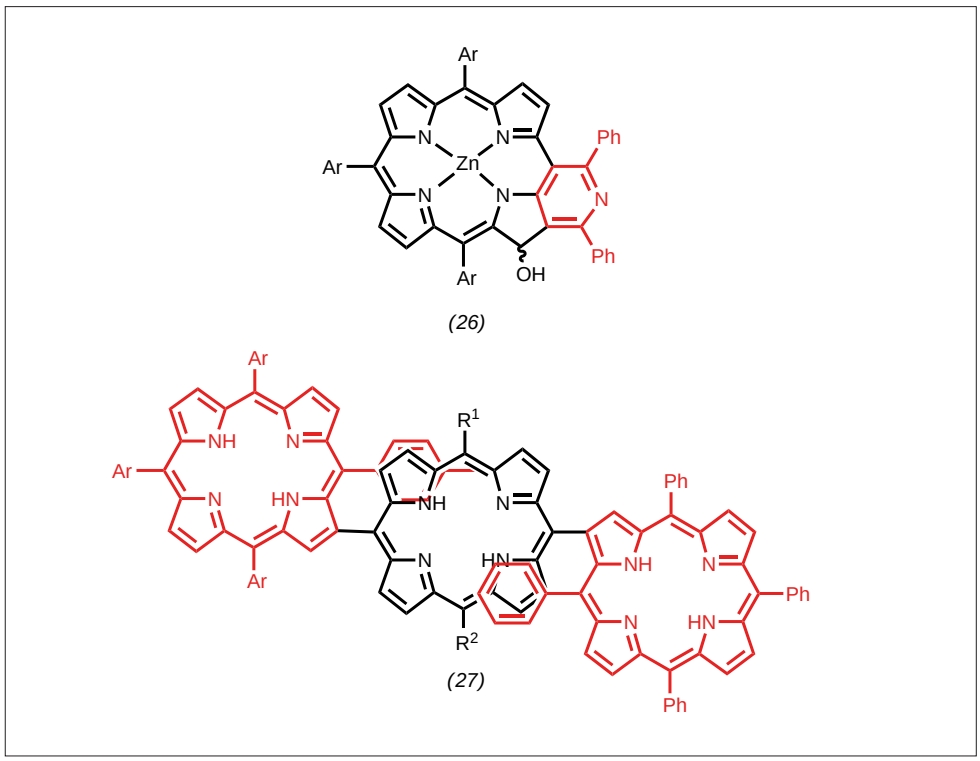


Abb. 19. meso-beta-Fusionierte Porphyrine (26) und meso-beta verknüpfte Porphyrine.

32) *H. Shinokubo, A. Osuka,* Chem. Commun. *2009, 1011-1021.*
33) *M. Pawlicki, H. A. Collins, R. G. Denning, H. L. Anderson,* Angew. Chem. *2009*, 121, *3292–3316.*
34) *S. Banala, T. Rühl, P. Sintic, B. Kräutler, K. Wurst,* Angew. Chem. *2009*, 121, *607-611.*
35) *S. Tokuji, Y. Takahashi, H. Shinmori, H. Shinokubo, A. Osuka,* Chem. Commun. *2009, 1028-1030.*
36) *S. Horn, M. O. Senge,* Eur. J. Org. Chem. *2009, 4881-4890.*
37) *N. N. Sergeeva, A. Scala, M. A. Bakar, G. O'Riordan, J. O'Brien, G. Grassi, M. O. Senge,* J. Org. Chem. *2009*, 74, *7140–7147.*
38) *S. Horn, B. Cundell, M. O. Senge,* Tetrahedron Lett. *2009*, 50, *2562-2565.*
39) *D. C. G. Götz, T. Bruhn, M. O. Senge, G. Bringmann,* J. Org. Chem. *2009*, 74, *8005-8020.*

Reaktionsmechanismen (ohne metallorganische Chemie)

◆ Das Phenylradikal (*28*) ist eine wichtige reaktive Zwischenstufe bei Verbrennungen und in der Chemie des troposphärischen Abbaus aromatischer Umweltverunreinigungen. Aufgrund seiner hohen Reaktivität beschränken sich Reaktivitätsstudien zumeist auf die Gasphase. Durch Gasphasenpyrolyse von Azobenzol (*29*) mit nachfolgendem Ausfrieren in kryogenen Matrizes wurde (*28*) neben dem unreaktiven N_2 gebildet, so dass sich die Reaktionen von (*28*) mit verschiedenen Reaktionspartnern durch thermisches Aufweichen der Matrizes untersuchen ließen:[40,41] Die Reaktion mit O_2 liefert dabei das Phenylperoxyradikal (*30*), das photochemisch glatt in das 2-Oxepinoxyradikal (*31*) umlagert, welches bei längerer Bestrahlung offenkettige Ketene vom Typ (*32*) bildet. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass das Phenoxyradikal (*33*) in dieser Chemie keine wesentliche Rolle spielt. Mit Wasser bildet (*28*) einen π-Komplex (*34*). Dieser lagert photochemisch unter Wasserstoffverschiebung in (*35*) um, so dass (*28*) als Quelle von OH-Radikalen in der Troposphäre in Betracht zu ziehen ist (Abbildung 20).

➜

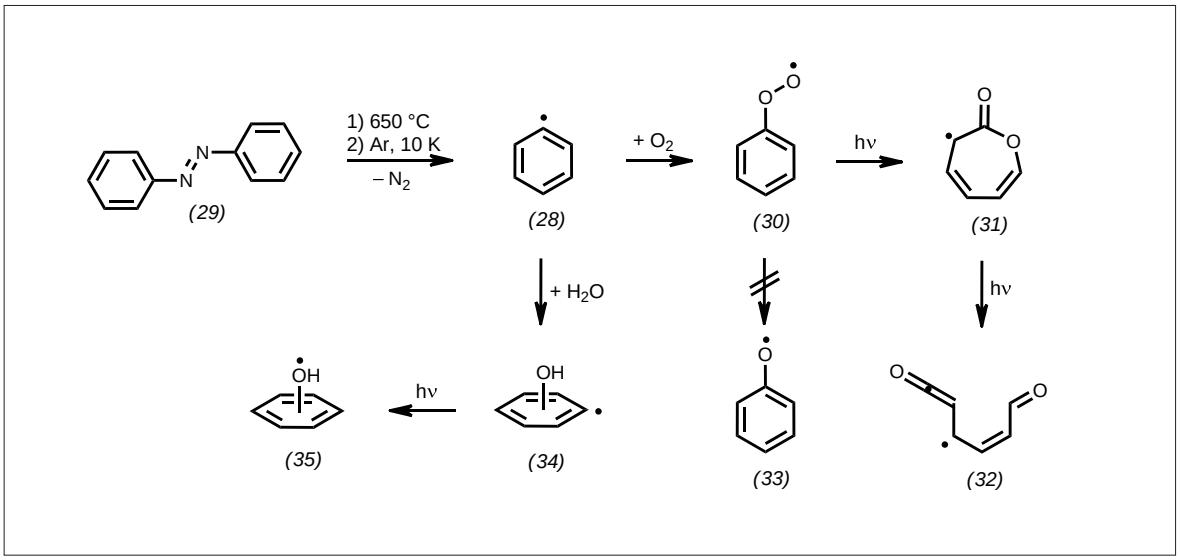


Abb. 20. Bildung und Reaktionen des Phenylradikals (28) in kryogenen Matrizes.

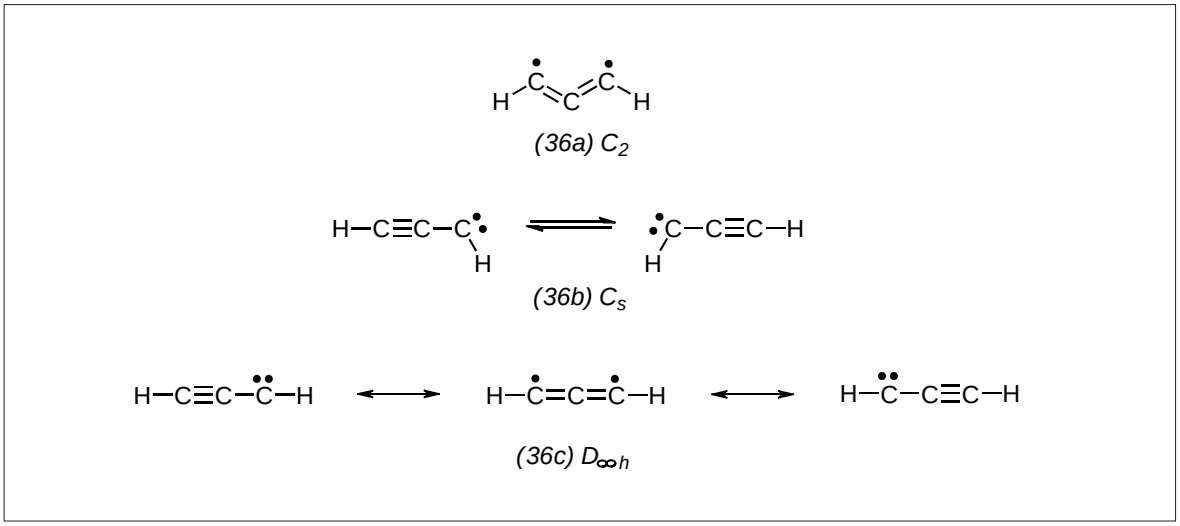


Abb. 21. Struktur von Triplet-Propinyliden (36).

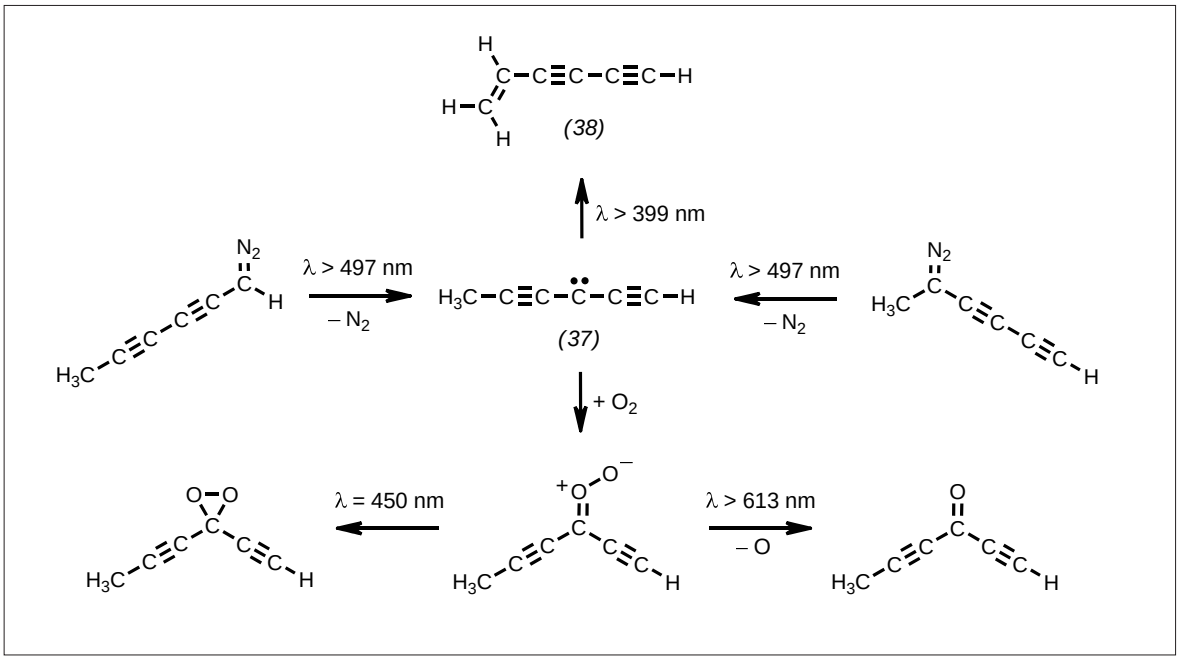


Abb. 22. Bildung und Reaktionen von Methylpentadienyliden (37) in kryogenen Matrizes.

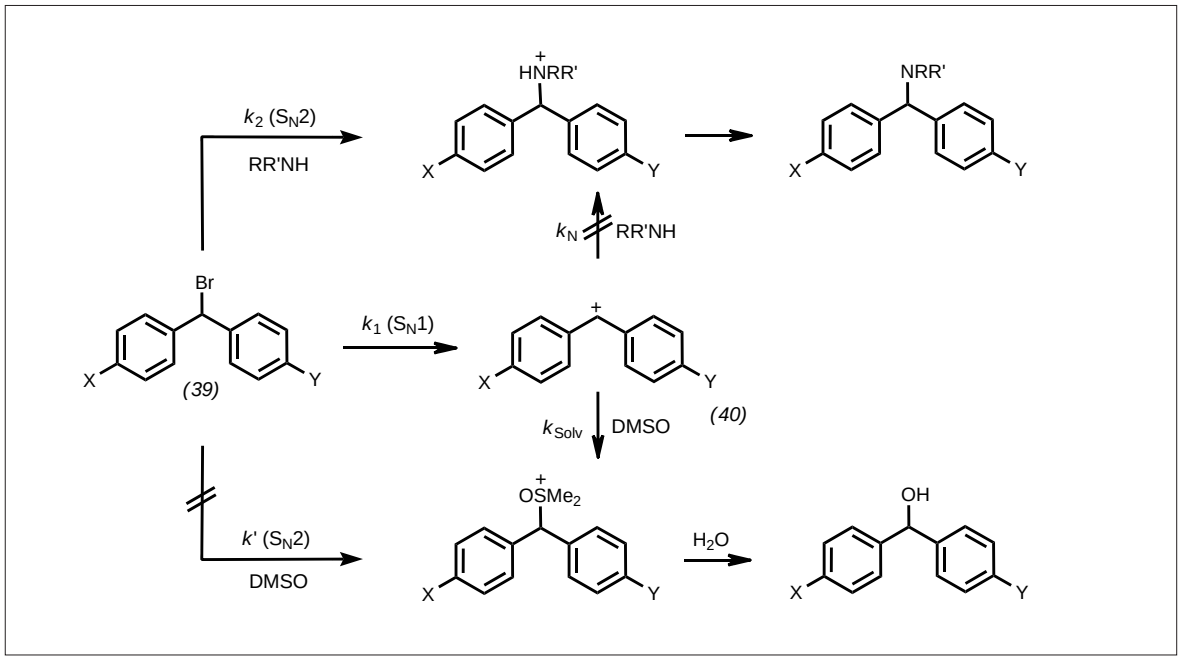


Abb. 23. Solvolyse- bzw. Aminolysemechanismen von Benzhydrylbromiden (39).

Die lange Kontroverse um die Struktur von Triplett-Propinyliden (*36*), dem einfachsten acetylenischen Carben, wurde durch ESR-Untersuchungen verschiedener Isotopomere zugunsten einer C_2-symmetrischen Geometrie (*36a*) entschieden. Ein C_S-symmetrisches Molekül (*36b*) konnte dagegen ausgeschlossen und frühere Interpretationen der ESR-Daten, die auf eine axial-symmetrische Struktur (*36c*) hindeuteten, revidiert werden (Abbildung 21).[42)]

Im Gegensatz zu (*36*) ist Triplett-Methylpentadienyliden (*37*) linear gebaut und als Dialkinylcarben anzusehen, da Reaktionen mit Sauerstoff bevorzugt an C3 stattfinden.[43)] Photochemisch lagert (*37*) unter [1,2]-*H*-Verschiebung in das Endiin (*38*) um (Abbildung 22).

Auf dem Weg zu einem konsistenten Gesamtbild des komplexen mechanistischen Verlaufs von Solvolysen wurden im vergangenen Jahr einige Meilensteine genommen:[44,45)] Mit der Aminolyse von Benzhydrylbromiden (*39*) in DMSO gibt es nun ein System, in dem die Geschwindigkeitskonstante k_1 für die Bildung der Carbokationen (*40*) ähnlich groß ist wie diejenige für die bimolekulare Substitution (k_2). Dagegen sind die konkurrierenden Reaktionswege k_N und k' von untergeordneter Bedeutung (Abbildung 23). Durch Korrelation mit bekannten Elektrophilie- und Nucleophilie-Parametern lässt sich die Lebensdauer der Kationen (*40*) und damit der Wechsel von einem S_N1- zu einem S_N2-Mechanismus in diesem System quantitativ vorhersagen.

Michael Winkler, Universität Würzburg
winkler@chemie.uni-wuerzburg.de

40) A. Mardyukov, W. Sander, Chem. Eur. J. *2009*, 15, *1462–1467.*
41) A. Mardyukov, E. Sanchez-Garcia, R. Crespo-Otero, W. Sander, Angew. Chem. *2009*, 121, *4898–4901.*
42) R. A. Seburg, E. V. Patterson, R. J. McMahon, J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *9442–9455.*
43) P. S. Thomas, N. P. Bowling, R. J. McMahon, J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *8649–8659.*
44) T. B. Phan, C. Nolte, S. Kobayashi, A. R. Ofial, H. Mayr, J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *11392–11401.*
45) H. Mayr, A. R. Ofial, Pure Appl. Chem. *2009*, 81, *667–683.*

Green Chemistry

◆ Die nachhaltige Chemie ist in den vergangenen Jahren von einem Nischenbereich zu einem alles durchdringenden Thema geworden. Im Jahr 2009 kann Green Chemistry daher nicht mehr auf alternative Lösungsmittel oder Biodieselproduktion beschränkt bleiben. Insbesondere die Homogenkatalyse schmückt sich – zu Recht – zunehmend mit dem Green-Label: Jacobi von Wangelin und Mitarbeiter trugen in einem Übersichtsartikel zusammen, was sich hier – stellvertretend für viele andere Bereiche – jüngst in der eisenkatalysierten Kreuzkupplungschemie getan hat (Abbildung 24).[46)] Dort ist es sicherlich ein ökonomisch wie ökologischer Vorteil, vom altgedienten Palladium weg zu kommen.

Interessant ist die Entwicklung, dass inhärent nicht-grüne (da toxische) Reagenzien zunehmend in Richtung Green Chemistry gescho-

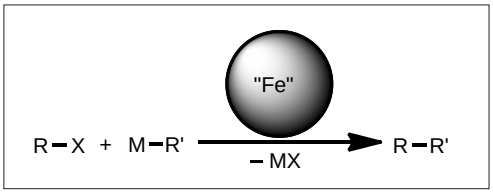


Abb. 24. Eisen-katalysierte Kreuzkupplung als nachhaltige Alternative.[46)]

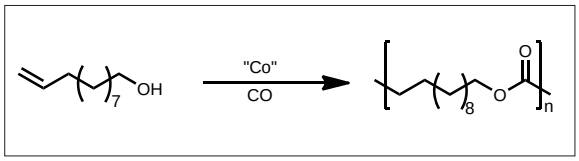


Abb. 25. Polyester-Synthese, die vollständig auf nachwachsenden Rohstoffen basiert.[50]

ben werden, und zwar unter dem Aspekt, dass von ihnen katalysierte Prozesse immer effektiver und selektiver werden. Als Beispiel sei hier die Selenkatalyse genannt.[47]

Der zweite große Boombereich im Jahr 2009 war die Energiewirtschaft der Zukunft, angeschoben durch eine Reihe neuer politischer Finanzierungsinitiativen. Wesentliche Eckpfeiler sind zum einen die Erzeugung von Wasserstoff und Grundbausteinen für die Synthesechemie aus nachwachsenden Rohstoffen[48] sowie die Speicherung von Wasserstoff als nachhaltigen Energieträger.[49]

Schließlich bewegt sich auch die Polymerchemie in Richtung Nachhaltigkeit. Mecking und Mitarbeiter stellten beispielsweise ein Verfahren vor, in dem Polyester unter Cobaltkatalyse vollständig aus nachwachsenden Rohstoffen herstellbar ist (Abbildung 25).[50]

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

46) *W. M. Czaplik, M. Mayer, J. Cvengroš, A. Jakobi von Wangelin,* ChemSusChem *2009, 2, 396–417.*
47) *D. M. Freudendahl, S. Santoro, S. A. Shahzad, C. Santi, T. Wirth,* Angew. Chem. *2009,* 121, *8559–8562.*
48) *T. P. Vispute, G.W. Huber,* Green Chem. *2009,* 11, *1433–1445.*
49) *U. Eberle, M. Felderhoff, F. Schüth,* Angew. Chem. *2009,* 121, *6732–6757.*
50) *D. Quinzler, S. Mecking,* Chem. Commun. *2009, 5400–5402.*

Grund- und Feinchemikalien

◆ Eisenkatalysierte Aryl-Alkyl-Kreuzkupplung: Eine neue, einfach durchzuführende Eintopfsynthese von Alkylarenen entwickelten von Wangelin und Mitarbeiter.[50] In Gegenwart von billigem $FeCl_3$ (5 Mol-%) als Präkatalysator und stöchiometrischen Mengen von Magnesium und *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin (TMEDA) gelingt die Kupplung von Arylhalogeniden *(41)* mit Halogenalkylverbindungen *(42)* in guten Ausbeuten (Abbildung 26). Chloride liefern in der Regel schlechtere Ausbeuten an Kupplungsprodukt *(43)* als die entsprechenden Bromide, auch halogenierte Heteroaromaten und Alkenylhalogenide sind geeignete Substrate.

Aldehydselektive Wacker-Oxidation: Während normalerweise bei der Wacker-Oxidation von terminalen Doppelbindungen Methylketone entstehen, zeigten Feringa und Mitarbeiter,[52] dass phthalimidgeschützte Allylamine *(44)* zu Aldehyden *(45)* oxidiert werden. Unter optimalen Reaktionsbedingungen sind die Ketone *(46)* nicht nachweisbar (Abbildung 27). Aus optisch aktiven Allylaminen *(54)* sind über diese neuartige Wacker-Oxidation homochirale β-Aminoalkohole und β-Aminosäuren zugänglich.

Einen neuen Weg auf der Suche nach einem der Heiligen Grale der Katalyseforschung – der Direktoxidation von Propen *(47)* zu Propenoxid

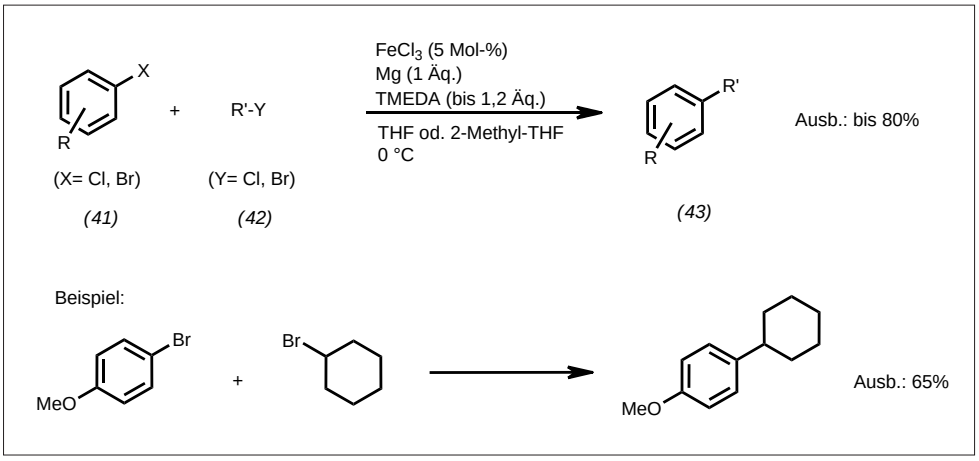


Abb. 26. $FeCl_3$-katalysierte Kreuzkupplung von Arylhalogeniden mit Halogenalkanen.

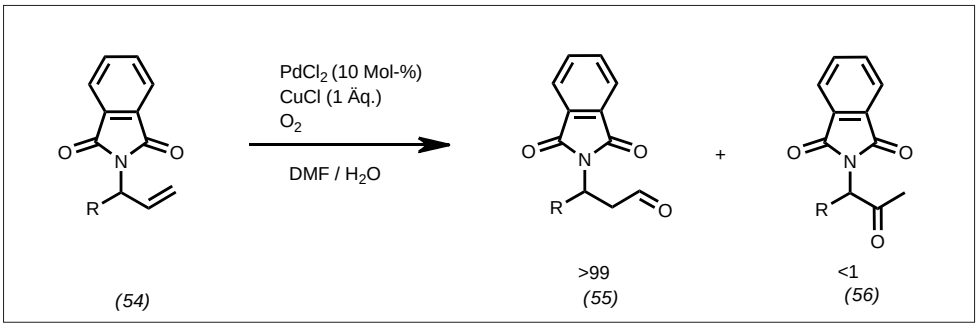


Abb. 27. Aldehydselektive Wacker-Oxidation.

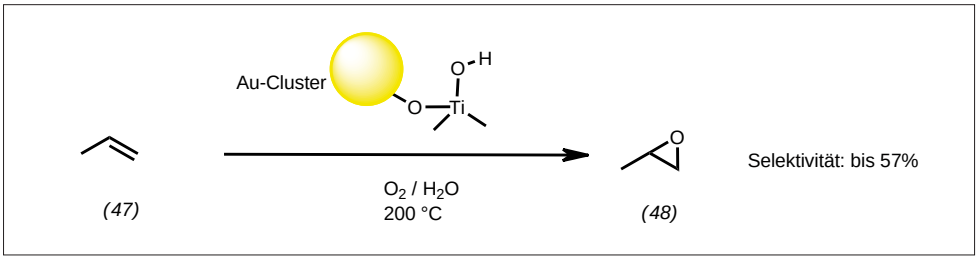


Abb. 28. Direktoxidation von Propen.

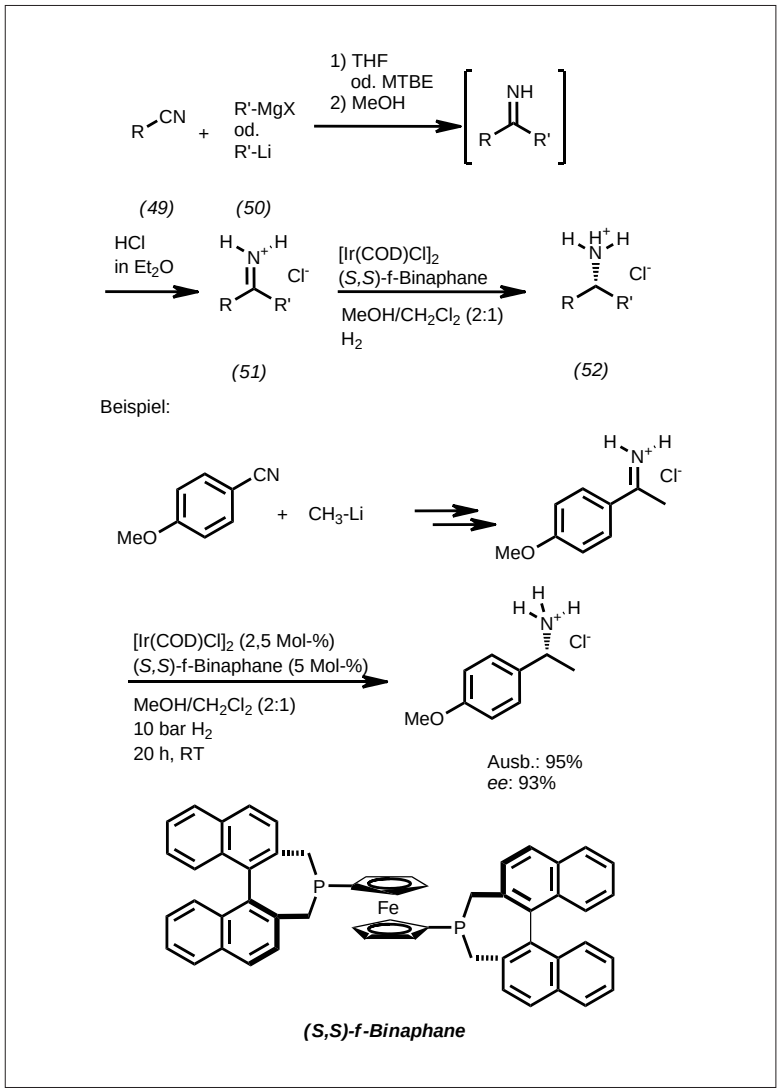


Abb. 29. Asymmetrische Hydrierung von Iminen.

(48) – schlagen Haruta und Mitarbeiter[53] ein: Goldcluster, die auf einem basisch behandelten Titanosilicaliten (TS-1) abgeschieden wurden, katalysieren die gewünschte Reaktion (Abbildung 28). Die Autoren nehmen an, dass das Gold den Sauerstoff zunächst unter Bildung eines Au-Hydroperoxids aktiviert, letzteres nach Übertragung auf das Titan eine Titanhydroperoxidspezies ausbildet, aus der dann die Epoxidierung erfolgt. Der Ansatz ist beachtenswert, wenngleich Selektivität und Umsatz noch der Optimierung bedürfen.

Optisch aktive Amine durch asymmetrische Hydrierung von Iminen: Trotz völligem Verzicht auf N-Schutzgruppen gelingt die asymmetrische Hydrierung von Ketoimin-Hydrochloriden *(51)*.[54] Diese erstaunlich stabilen Verbindungen sind durch Addition von Organometallverbindungen *(50)* an Nitrile *(49)* und nachfolgende Fällung mit trockener HCl zugänglich; Ir-katalysierte Hydrierung in Gegenwart eines chiralen Ferrocenyl-Diphosphins ((*S*,*S*)-f-Binaphane) liefert die Hydrochloride optisch aktiver Amine *(52)* in guten Ausbeuten und hohen optischen Reinheiten (Abbildung 29).

Klaus Ditrich, BASF
klaus.ditrich@basf.com

51) W. M. Czaplik, M. Mayer, A. Jakobi von Wangelin, Angew. Chem. *2009*, 121, *616 – 620.*
52) B. Weiner, A. Baeza, T. Jerphagnon, B. L. Feringa, J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *9473 – 9474.*
53) J. Huang, T. Akita, J. Faye, T. Fujitani, T. Takei, M. Haruta, Ji, Angew. Chem. *2009*, 121, *8002 – 8006.*
54) G. Hou, F. Gosselin, W. Li, J. C. McWilliams, Y. Sun, M. Weisel, P. D. O'Shea, C. Chen, I. W. Davies, X. Zhang, J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *9882 – 9883.*

GDCh
Nicht nur für Analytiker

Die
Gesellschaft Deutscher Chemiker

– bietet allen in Chemie und Lebenswissenschaften ein lebendiges Netzwerk
– unterstützt die internationale Zusammenarbeit
– sucht den intensiven und konstruktiven Dialog
– bietet Expertenwissen aus 25 Fachgruppen
– agiert unabhängig
– garantiert mit Fortbildungskursen und Tagungen den Informations- und Erfahrungsaustausch
– vermittelt neue Mitarbeiter und Arbeitsplätze
– bietet spezielle Vorteile für Firmen
– fördert die Chemie in Forschung und Lehre
– bearbeitet Fragen der beruflichen Entwicklung
– berät Fachkräfte und ermittelt einen Einkommensspiegel
– verantwortet viele wissenschaftliche Zeitschriften wie die *Nachrichten aus der Chemie* und die *Angewandte Chemie*
– ist mit einem von 62 Ortsverbänden auch in Ihrer Nähe

Gesellschaft Deutscher Chemiker
Postfach 900440
60444 Frankfurt am Main
gdch@gdch.de

www.gdch.de

Metallfreie Synthesemethoden

◆ Durch geschickte Verknüpfung zweier etablierter Katalysen, nämlich der asymmetrischen Enaminkatalyse und der Photoredoxkatalyse, erschloss MacMillan eine neue Facette der Organokatalyse: die Photoredoxorganokatalyse.[55] Das Prinzip beruht auf der Reaktion eines althergebrachten elektronenreichen Enamins (aus der Organokatalyse) mit einem elektronenarmen Alkylradikal (aus der Photoredoxkatalyse). Mit diesem Verfahren wurden erstmals enantioselektive α-Alkylierungen[55] und α-Perfluoralkylierungen[56] von Aldehyden verwirklicht ((*53*)→(*55*)) mit (*56*) als Organokatalysator, Abbildung 30a). Die Photoredoxkatalyse greift in zweifacher Weise in die Organokatalyse ein (Abbildung 30b):[55,56] Nach photochemischer Anregung des Photoredoxkatalysators mit einer handelsüblichen Glühbirne ((*57*$^+$)→(**57*$^+$)) wirkt dieser zunächst als Oxidationsmittel ((**57*$^+$)→(*57*$^+$) durch Reaktion mit einem intermediär gebildeten α-Aminoradikal) und dann als Reduktionsmittel ((*57*)→(*57*$^+$) mit dem Alkylhalogenid (*54*)).

Eine Arbeit von Zhang und Ying zur metallfreien Reduktion von Kohlendioxid zu Methanol sorgte für beträchtliches Aufsehen (Abbildung 31):[57] Als Katalysator ist lediglich das herkömmliche (carboxylierte) *N*-heterocyclische Carben (*58*) nötig, stöchiometrische Mengen eines Silans dienen als Reduktionsmittel. Der Schritt vom Silan zur erheblich attraktiveren Hydrid-Quelle Wasserstoff bleibt abzuwarten.

Martin Oestreich, Universität Münster
martin.oestreich@uni-muenster.de

55) *D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan,* Science *2008*, 322, *77–80.*
56) *D. A. Nagib, M. E. Scott, D. W. C. MacMillan,* J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *10875–10877.*
57) *S. N. Riduan, Y. Zhang, J. Y. Ying,* Angew. Chem. *2009*, 121, *3372–3375.*

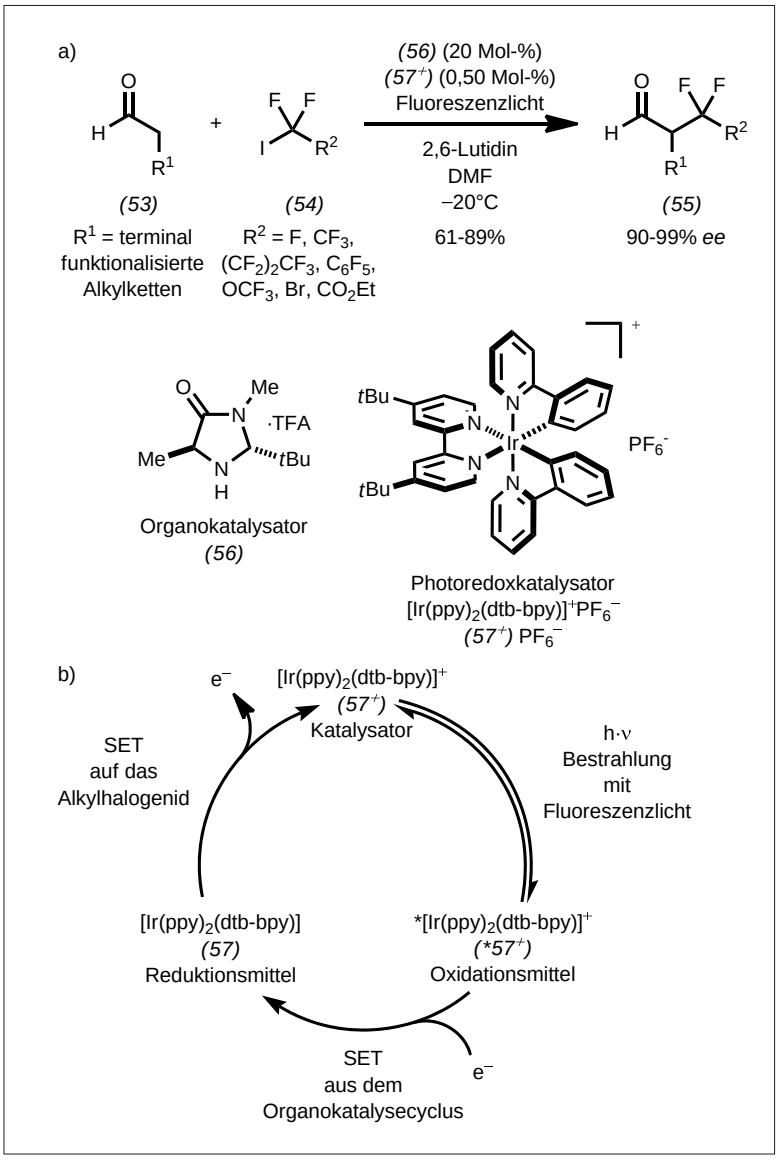


Abb. 30. Photoredoxorganokatalyse nach MacMillan:[55,56] a) α-Perfluoralkylierung von Aldehyden.[56] b) Photoredoxkatalysecyclus (SET = Einelektronenübertragung).[55,56]

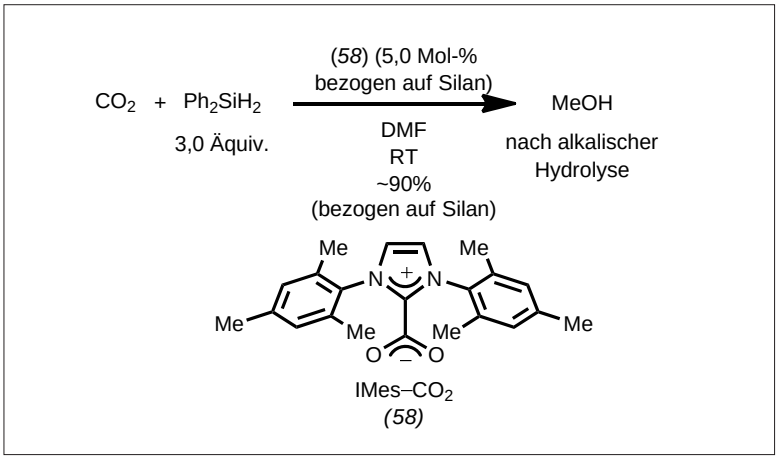


Abb. 31. Organokatalytische Reduktion von Kohlendioxid zu Methanol nach Zhang und Ying.[57]

Metallorganik: Strukturen und Mechanismen

◆ Der Wunsch nach einer allgemein anwendbaren, kontrollierten C-H-Funktionalisierungsreaktion beschäftigt Chemiker seit Jahrzehnten. Methan ist das industriell wichtigste, aber auch das schwierigste Substrat. Der Gruppe um Brookhart gelang erstmals die Charakterisierung eines σ-Methankomplexes in Lösung.[58] Hierfür protonierte sie einen Methylrhodiumkomplex bei –110 °C und detektierte ihn NMR-spektroskopisch. Die freie Aktivierungsenthalpie der Methandissoziation beträgt 60,7 ± 1,7 kJ · mol^{-1} (14,5 ± 0,4 kJ · mol^{-1}). Elektronisch nahe verwandte Platin(II)-Methankomplexe werden als Intermediate in den intensiv untersuchten Shilov-Periana-Methanoxidationen vermutet (Abbildung 32).

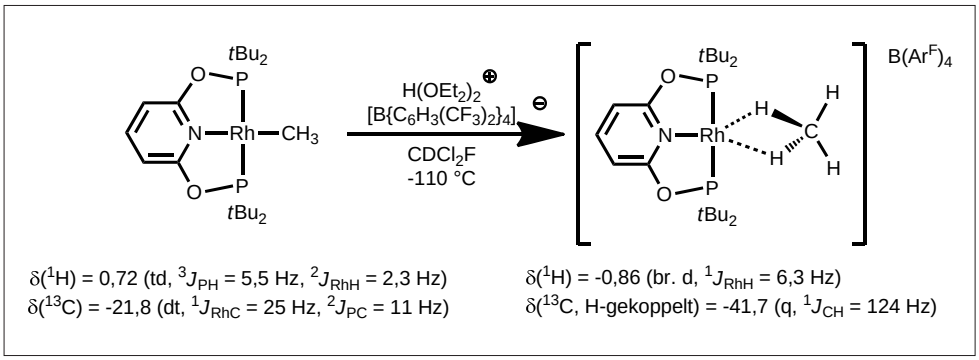


Abb. 32. Charakterisierung eines Methan-Rhodiumkomplexes

Schüth und Mitarbeiter koordinierten Platin(II)chlorid an ein triazinbasiertes Polymer (covalent triazine-based framework, CTF) und setzten mit diesem thermostabilen, recyclierbaren Katalysator in Oleum bei 215 °C innerhalb von 2,5 Stunden Methan mit SO_3 zu Methanol und SO_2 um (TON > 200) (Abbildung 33).[59]

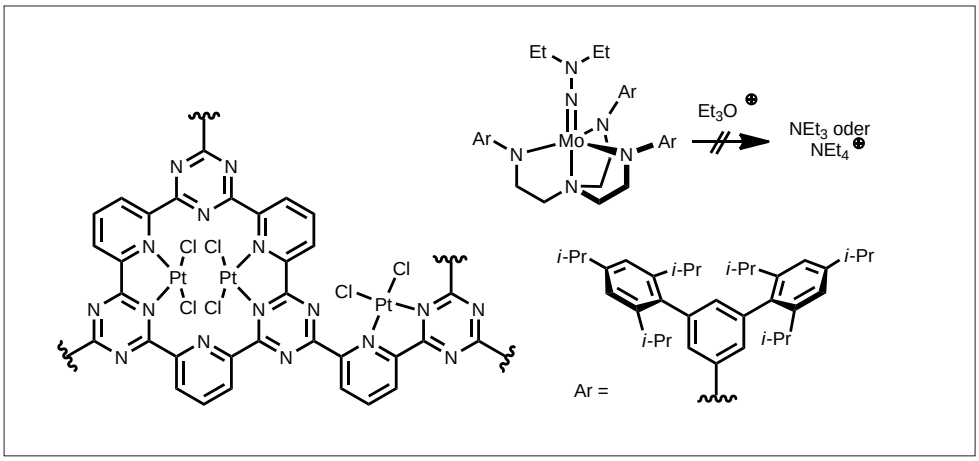


Abb. 33. Wiederverwendbarer Platinkatalysator zur Methanaktivierung (links), Herausforderung einer direkten Aminsynthese aus N_2 (rechts).

100 Jahre nach der Entwicklung des Haber-Bosch-Verfahrens zur Ammoniaksynthese aus den Elementen[60] rücken katalytische Verfahren zum direkten N_2-Einbau in organische Produkte in den Fokus: Mononukleare Molybdänkomplexe [Mo]-N_2, [Mo]-N=NEt, [Mo]≡N und [Mo]-NEt_2 werden bei Raumtemperatur durch $Cp^*_2Cr/Et_3O^+B(Ar^F)_4^-$ reduziert bzw. alkyliert.[61] Dagegen oxidierte Et_3O^+ die Intermediate [Mo]=N-NEt_2 und [Mo]=NEt, so dass die angestrebte katalytische Umsetzung von N_2 zu NEt_3 nicht zu beobachten war.

Die Arbeitsgruppe um Sanford untersuchte den Mechanismus der palladiumkatalysierten CH-Aktivierung/Phenylierung an donorsubstituierten Arenen mit Diaryliodoniumsalzen.[62] Die Reaktion folgt einem Geschwindigkeitsgesetz zweiter Ordnung bezüglich des Palladiumkomplexes (*59*), erster Ordnung bezüglich des Iodoniumsalzes (*60*) und invers dritter Ordnung bezüglich des Substrats (*62*). Zusammen mit einem intermolekularen primären kinetischen Isotopeneffekt k_H/k_D = 1 lässt dies auf einen geschwindigkeitslimitierenden Phenylkationtransfer von $[Mes\text{-}I\text{-}Ph]^+$ auf einen dinuklearen Palladium(II)komplex zum Kation (*61*) schließen, das schließlich reduktiv das Produkt (*63*) eliminiert (Abbildung 34).

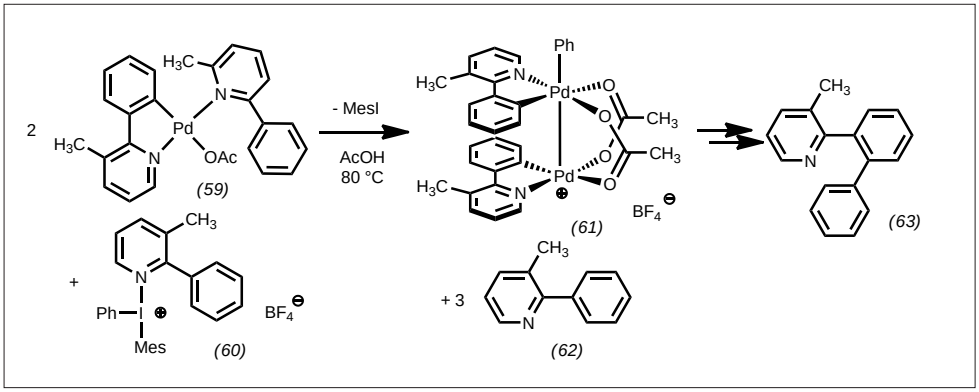


Abb. 34. Substrate und Katalysator-Ruhezustand sowie aktives Intermediat einer C-C-Kupplungsreaktion.

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

58) W. H. Bernskoetter, C. K. Schauer, K. I. Goldberg, M. Brookhart, Science *2009*, 326, *553–556.*
59) R. Palkovits, M. Antonietti, P. Kuhn, A. Thomas, F. Schüth, Angew. Chem. *2009*, 121, *7042–7045.*
60) www.ammoniaksynthese.de (Herausgeber BASF)
61) T. Kupfer, R. R. Schrock, J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *12829–12837.*
62) N. R. Deprez, M. Sanford, J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *11234–11241.*

➜

Massenspektrometrie in der organischen Chemie

◆ Zurück zu den Grundlagen der organischen Chemie ging im letzten Jahr eine Untersuchung von Na et al. zur Birch-Reduktion von Benzol in einem Niedertemperaturplasma.[63] Dabei kommt Oberflächenreaktionen eine entscheidende Rolle zu. Derartige Plasmaverfahren bieten Perspektiven für Anwendungen, die von der Abgasreinigung bis zur Synthese reichen.

Erstmals war 2009 auch das Dianion der Essigsäure in Form des lithiierten Ions $^{-}CH_2COOLi$ charakterisierbar. Bemerkenswert dabei ist, dass diese in kondensierter Phase extrem hydrolyseempfindliche Spezies mit Elektrosprayionisation (ESI) von Dilithiummalonat und nachfolgender Stoßaktivierung (Verlust von CO_2) direkt aus wässriger Lösung erzeugt wurde (Abbildung 35).[64] Mit Hexafluorbenzol erfolgt eine nukleophile aromatische Substitution unter Verlust von neutralem LiF und Bildung von transientem $C_6F_5CH_2COO^-$, das rasch zum Pentafluorbenzylanion $C_6F_5CH_2^-$ decarboxyliert.

Mit einem ähnlichen Ansatz gelang es O'Hair und Mitarbeitern auch die zweikernigen Organometallate $CH_3Cu_2^+$, CH_3CuAg^+ und $CH_3Ag_2^+$ zu erzeugen und anschließend deren C-C-Verknüpfungsreaktionen zu verfolgen.[65] Organozinkate lassen sich direkt aus wasserfreier Lösung nachweisen, wobei die Bildung von Clustern sehr ausgeprägt ist und zudem von der Gegenwart weiterer Salze (LiCl) beeinflusst wird.[66] Durch direkte ESI der Reaktionslösungen ließ sich der Mechanismus der C-C-Verknüpfung durch Organokatalyse in der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion online verfolgen und die reaktiven Zwischenstufen charakterisieren.[67] ESI-MS wird immer mehr zum Werkzeug für die Aufklärung von Reaktionsmechanismen in kondensierter Phase.[68–70]

Fortschritte gab es auch bei der quantitativen Korrelationen zwischen ESI-Massenspektren und der Situation in Lösung[71,72] sowie von DESI-MS und Festkörper.[73] Allerdings muss die allgemeine Übertragbarkeit dieser Befunde noch erprobt werden.

Die im letzten Jahr inspirierendste Arbeit bei rein organischen Systemen war die Untersuchung des Weltraumspaziergangs eines Kronenethers auf der Oberfläche eines Polyamin-Dendrimers[74] – wenn auch mit dem Schönheitsfehler eines vermeidbaren Korrigendums behaftet.[75]

Bei der Molekülanalytik wurden neue Perspektiven für hochselektive Methoden unter Verwendung von Vakuum-UV oder Protonentransfer-Massenspektrometrie gezeigt.[76,77] Dabei werden immer größere Empfindlichkeiten für organischen Spurenstoffe erreicht.

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

63) N. Na, Y. Xia, Z. Zhu, X. Zhang, R. G. Cooks, Angew. Chem. *2009*, 121, *2051–2053.*
64) M. M. Meyer, G. N. Khairallah, S. R. Kass, R. A. J. O'Hair, Angew. Chem. *2009*, 121, *2978–2980.*
65) G. N. Khairallah, T. Waters, R. A. J. O'Hair, Dalton Trans. *2009, 2832–2836.*
66) K. Koszinowski, P. Boehrer, Organometallics *2009*, 28, *771–779.*
67) G. W. Amarante, H. M. S. Milagre, B. G. Vaz, B. R. V. Ferreira, M. N. Eberlin, F. Coelho, J. Org. Chem. *2009*, 74, *3031–3037.*
68) W. Schrader, P. P. Handayani, J. Zhou, B. List, Angew. Chem. *2009*, 121, *1491–1494.*
69) J. Šrogl, J. Hyvl, A. Révész, D. Schröder, Chem. Commun. *2009, 3463–3465.*
70) R. Thota, D. Lesage, Y. Gimbert, L. Giordano, S. Humbel, A. Milet, G. Buono, J.-C. Tabet, Organometallics *2009*, 28, *2735–2743.*
71) S. H. Toma, A. D. P. Alexiou, H. E. Toma, K. Araki, M. N. Eberlin, J. Mass Spectrom. *2009*, 44, *361–367.*
72) N. G. Tsierkezos, J. Roithová, D. Schröder, M. Ončák, P. Slavíček, Inorg. Chem. *2009*, 48, *6287–6296.*
73) Y. Xie, L.-F. He, S.-C. Lin, H.-F. Su, S.-Y. Xie, R.-B. Huang, L.-S. Zheng, J. Am. Soc. Mass Spectrom. *2009*, 20, *2087--2092.*
74) H. D. F. Winkler, D. P. Weimann, A. Springer, C. A. Schalley, Angew. Chem. *2009*, 121, *7382–7386.*
75) H. D. F. Winkler, D. P. Weimann, A. Springer, C. A. Schalley, Angew. Chem. *2009*, 121, *8313.*
76) L. Hanley, R. Zimmermann, Anal. Chem. *2009*, 81, *4174–4182.*
77) R. S. Blake, P. S. Monks, A. M. Ellis, Chem. Rev. *2009*, 109, *861–896.*

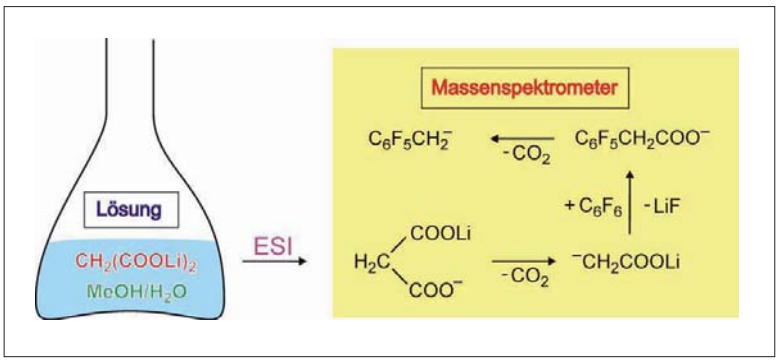


Abb. 35. Erzeugung des formalen Dianions der Essigsäure (als $^-CH_2COOLi$) durch ESI einer protischen Lösung von Lithiummalonat und C- C-Verknüpfung mit Hexafluorbenzol.

NMR-Spektroskopie

◆ Ein Durchbruch bei der Steigerung der NMR-Signalempfindlichkeit durch Hyperpolarisationstransfer von para-Wasserstoff (para-H_2). Bisher war para-H_2 nur in direkten Hydrierungen einsetzbar, deren Produkte dann im Picomolbereich mit einem einzigen Scan nachgewiesen werden konnten. Nun gelang es erstmals durch reversible Assoziation von Liganden und para-H_2 an einen Iridiumkomplex, $[Ir(H)_2(PCy_3)(Substrat)_3][BF_4]$, im Erdmagnetfeld einen Hyperpolarisationstransfer auf den Liganden zu erzielen (Abbildung 36).[78] Nachfolgende NMR-Messungen an den Substraten Pyridin und Nikotinamid zeigen bis zu 550-fache (^1H) und 823-fache (^{13}C) Signalverstärkungen, was Messzeitreduktionen bis zum Faktor 670 000 entspricht. Es ist möglich, dieses Konzept auf eine Reihe von Liganden und Metalltem-

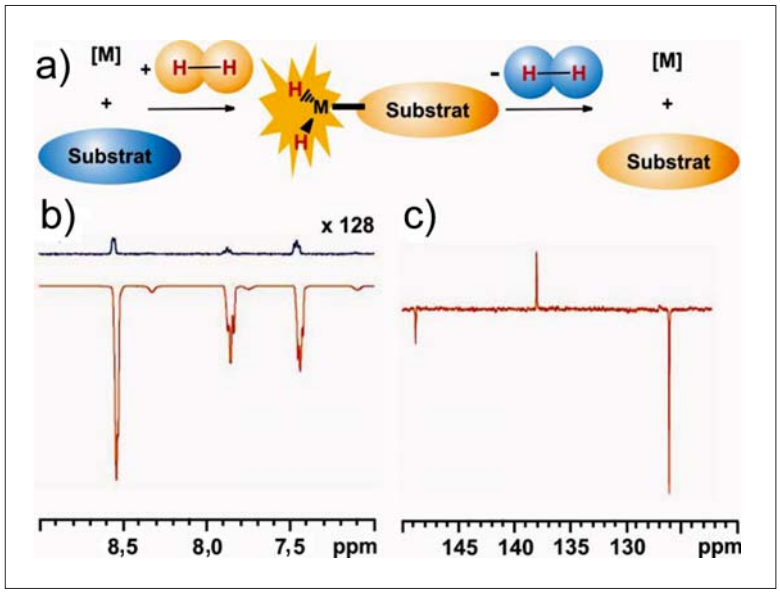


Abb. 36. a) Konzept der NMR SABRE Methode (signal amplification by reversible exchange): durch reversible Bindung von para-H_2 und Liganden an einen Übergangsmetallkomplex erfolgt im Erdmagnetfeld Hyperpolarisationstransfer auf die Liganden; b) ^{1}H-Ein-Scan-Spektren von 6 nmol Pyridin: blau Kontrollspektrum 128-fach vergrößert, rot nach Polarisationstransfer, die negativen Signale sind am einfachsten als Emission anzusehen. c) analoges ^{13}C-Spektrum.[78)]

platen auszuweiten; außerdem lässt sich der Polarisationstransfer einfach wiederholen.

Bei den NMR-Techniken zur Aufklärung von Reaktionsmechanismen ist die Echtzeit-Beobachtung von organischen Reaktionen mit Ultra-Fast-TOCSY-Spektren sehr vielversprechend.[79)] Dabei wurde eine von Frydman et al. entwickelte Technik,[80)] bei der die Information eines zweidimensionalen Spektrums in einem einzigen Scan kondensiert wird, zur Beobachtung des Reaktionsmechanismus einer Eintopf-Synthese von Pyrimidinen eingesetzt. In nur 88 Minuten wurden 525 TOCSY-Spektren aufgenommen und alle postulierten Intermediate identifiziert.

Ruth Gschwind, Universität Regensburg
ruth.gschwind@chemie.uni-regensburg.de

78) *R. W. Adams, J. A. Aguilar, K. D. Atkinson, M. J. Cowley, P. I. P. Elliott, S. B. Duckett, G. G. R. Green, I. G. Khazal, J. López-Serrano, D. C. Williamson,* Science, *2009*, 323, *1708*.
79) *A. Herrera, E. Fernández-Valle, R. Martínez-Álvarez, D. Molero, Z. D. Pardo, E. Sáez, M. Gal,* Angew. Chem. *2009*, 121, *6392*.
80) *L. Frydman, T. Scherf, A. Lupulescu,* Proc. Natl. Acad. Sci. USA *2002*, 99, *15858*.

Computational Organic Chemistry

◆ Chemische Reaktionsgleichungen mit ausgeglichenen Bindungstypen und Hybridisierungen werden häufig benutzt, um thermochemische Daten abzuschätzen, vor allem dann, wenn es sich um große (evtl. nur näherungsweise berechenbare) Moleküle handelt. Obwohl dieser Ansatz sehr gut funktioniert, waren die Gleichungstypen (isodesmisch, homodesmotisch, isogyrisch usw.) bisher schlecht definiert. Dies korrigierte eine Arbeit, die zeigte, dass sich z. B. Bindungsdissoziationsenergien routinemäßig mit einer Genauigkeit von 0,5 kcal · mol^{-1} bestimmen lassen.[81)]

Die Definition einer bindenden Wechselwirkung selbst kann schon schwierig sein, wie am Beispiel der H-H-Wechselwirkungen an einfachen Systemen (wie *(64)*) gezeigt wurde. Während die Atoms-in-molecules(AIM)-Theorie den Wasserstoffatomen in der 4- und 5-Position eine bindende Wechselwirkung zuordnet, zeigt eine theoretische und experimentelle Analyse (per Deuterierung und IR- u. Ramanspektroskopie), dass die Wechselwirkung wie erwartet abstoßend ist.[82)] Gleichwohl ist ein als hexakoordiniert bezeichnetes Kohlenstoffatom (wie in *(65)*) der gleichen fehlerhaften Analyse zuzuordnen,[83)] so dass Schemata zur Energieaufteilung grundsätzlich mit Vorsicht angewandt werden sollten (Abbildung 37).

Attraktive Dispersions- sowie Coulomb-Wechselwirkungen können *Z*-Olefine favorisieren, wie für 1-substiuierte Propene (z. B. *(66)*) gezeigt wurde;[84)] ähnliches gilt für Metall-Metall-Wechselwirkungen in Koordinationsverbindungen.[85)]

Ein bekannter, aber relativ wenig beachteter Bindungstyp scheint sich dagegen zu etablieren: die Bindung von Halogenen an Lewis-basische Zentren.[86)] Diese Wechselwirkung kommt durch ein σ-Loch entlang der Achse der C-Hal-Bindung zustande[87)] und verhält sich also anders als ähnlich schwache Wasserstoffbrücken.

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

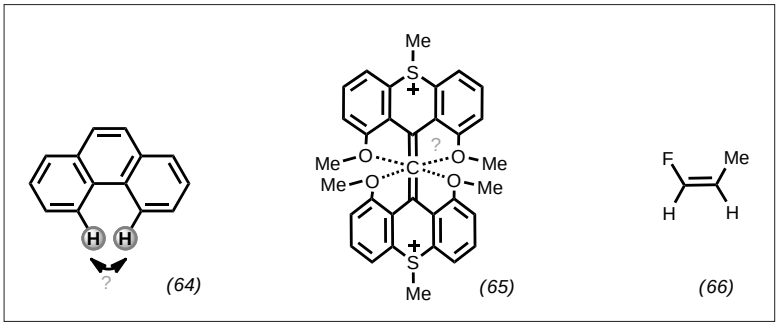


Abb. 37. Ungewöhnliche Bindungssituationen: eine vermeintliche H-H-Wechselwirkung in Phenanthren (64), sechsfach koordinierter Kohlenstoff im Allen (65) und die energetische Z-Präferenz in (66).

81) S. E. Wheeler, K. N. Houk, P. v. R. Schleyer, W. D. Allen, J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *2547–2560.*
82) S. Grimme, C. Mück-Lichtenfeld, G. Erker, G. Kehr, H. D. Wang, H. Beckers, H. Willner, Angew. Chem. *2009*, 121, *2629–2633.*
83) T. Yamaguchi, Y. Yamamoto, D. Kinoshita, K.-y. Akiba, Y. Zhang, C. A. Reed, D. Hashizume, F. Iwasaki, J. Am. Chem. Soc. *2008*, 130, *6894–6895.*
84) K. B. Wiberg, Y. G. Wang, G. A. Petersson, W. F. Bailey, J. Chem. Theory Comput. *2009*, 5, *1033–1037.*
85) T. Schwabe, S. Grimme, J. P. Djukic, J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *14156–14157.*
86) A. R. Voth, P. Khuu, K. Oishi, P. S. Ho, Nat. Chem. *2009*, 1, *74–79.*
87) T. Clark, M. Hennemann, J. S. Murray, P. Politzer, J. Mol. Mod. *2005*, 13, *291–296.*

Festphasensynthese

◆ Die wichtigsten methodischen Fortschritte bei der organischen Synthese an der festen Phase im letzten Jahr umfassen eine spurenlose Umsetzung von Phosphoranylidenen mit Aziden zu Triazol-*cis*-Peptidmimetika,[88] die On-bead-Nitrierung von Phenolen,[89] die Synthese von Pyridinen mit 6π-Azaelektrocyclisierung[90] sowie die Bildung von Chinolonen durch Witkop-Winterfeldt-Oxidation.[91]

Außerdem ragten Beispiele für die Synthese von Naturstoffbibliotheken heraus, darunter die Synthese von Argiotoxin 636 (*67*), einem selektiven iGluR-Antagonisten,[92] die Synthese von Aristogin-Naturstoffen (*68*) durch Cu-vermittelte Diaryletherbildung[93] und die Synthese von *cis*-1,2-Dehydrodecalinen (*69*) mit Cu-katalysierter allylischer S_N2'-Substitution.[94]

Nützlich könnte ein neues Färbereagenz sein, das einen rückstandsfreien, kolorimetrischen Nachweis von Thiolen und Aminen auf Beads ermöglicht.[95] Blackwell berichtete über die Macroarray-Synthese einer Bibliothek von Homoserinlactonen und ihre On-support-Untersuchung auf Quorum-Sensing-Aktivität.[96] Ein nützliches neues Reagenz für die Flow-Synthese mit geträgerten Reagenzien ist immobilisiertes Silaphenylquecksilbertriflat (*70*) zur Cycloisomerisierung von Alkinen.[97]

Sehr lesenswert ist ein Vergleich verschiedener Scavenger-Harze zur Entfernung von Übergangsmetallen aus Reaktionsmischungen (Abbildung 38).[98]

Rolf Breinbauer
Technische Universität Graz
breinbauer@tugraz.at

88) Ahsanullah, P. Schmieder, R. Kühne, J. Rademann, Angew. Chem. *2009, 121, 5143-5147.*
89) D. Koley, O. C. Colon, S. N. Savinov, Org. Lett. *2009*, 11, *4172-4175.*
90) T. Sakaguchi, T. Kobayashi, S. Hatano, H. Tsuchikawa, K. Fukase, K. Tanaka, S. Katsaumura, Chem. Asian. J. *2009*, 4, *1537-1577.*
91) M. Mentel, A. M. Schmidt, M. Gorray, P. Eilbracht, R. Breinbauer, Angew. Chem. *2009*, 121, *5955-5958.*
92) J. K. Nelson, S. O. Frolund, D. B. Tikhonov, A. S. Kristensen, K. Stromgaard, Angew. Chem. *2009*, 121, *3133-3137.*
93) N. Jung, S. Bräse, Eur. J. Org. Chem. *2009, 4494-4502.*
94) M. Yoshida, C. Hedberg, M. Kaiser, H. Waldmann, Chem. Commun. *2009, 2926-2928.*
95) S. J. Yang, X. Z. Tian, I. Shin, Org. Lett. *2009*, 11, *3438-3441.*
96) T. Praneenararat, G. D. Geske, H. E. Blackwell, Org. Lett. *2009*, 11, *4600-4603.*
97) H. Yamamoto, I. Sasaki, Y. Hirai, K. Namba, H. Imagawa, M. Nishizawa, Angew. Chem. *2009*, 121, *1270-1273.*
98) D. Barbaras, J. Brozio, I. Johannsen, T. Allmendinger, Org. Proc. Res. Dev. *2009*, 13, *1068-1079.*

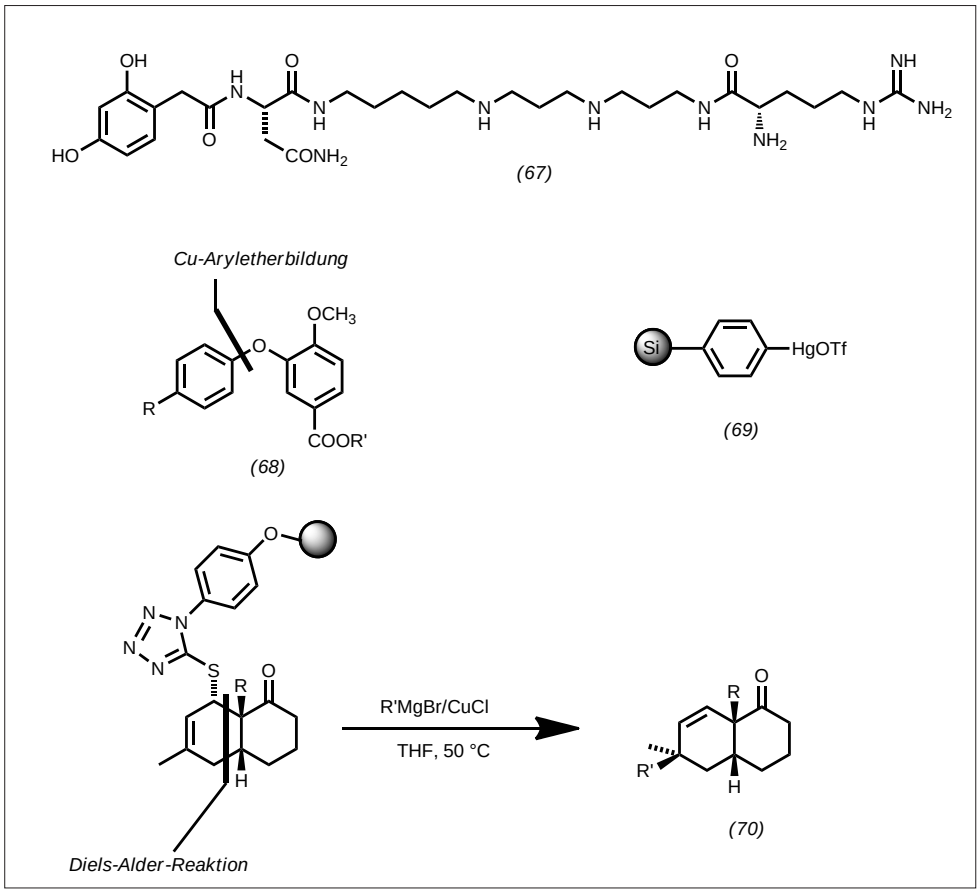


Abb. 38. Neue Zielstrukturen und Reagenzien in der Festphasensynthese.

Peptide

◆ In Mikroorganismen und Pflanzen werden immer mehr cyclische Peptide und Proteine entdeckt, die ribosomal synthetisiert und anschließend unter Bildung einer Peptidbindung zwischen C- und N-Terminus cyclisiert werden.[99,100] Sie bilden nicht zuletzt aus biosynthetischer Sicht eine interessante Klasse von Naturstoffen, da Proteasen die Cyclisierung bewirken. Im Gegensatz dazu werden viele andere cyclische Peptide nicht-ribosomal über Multienzymkomplexe synthetisiert und cyclisiert. Die proteasekatalysierte Cyclisierung durch ein isoliertes Enzym wurde erstmals für Cyanobactine, cyclische Peptide aus Cyanobakterien, gezeigt. Zwei rekombinant in *E. coli* erzeugte Proteine aus dem Cyanobactin-Gencluster, PatA und PatG, wurden als Proteasen und Cy-

clasen identifiziert. Sie erzeugen aus dem linearen Vorläufer *(71)* die Cyclisierungsvorstufe *(72)* und daraus das cyclische Peptid *(73)*.[101)]

Eines der wichtigsten Ziele der chemischen Biologie ist der Einbau genetisch nicht codierter Aminosäuren in Proteine, welche z. B. die selektive Konjugation von Proteinen mit Fluorophoren, Glycosylresten, Polyethylenglycolresten (PEG) oder ihre spezifische Immobilisierung erlauben.[102)] Die Entdeckung des Formylglycin-generierenden Enzyms (FGE), das posttranslational einen Cysteinrest innerhalb einer Konsensussequenz (z.B. -LCTPSR-) in C^{α}-Formylglycin transformiert *(74)*⟶*(75)*,[103)] markierte einen Meilenstein in der gezielten Proteinmodifizierung. Die Formylgruppe erlaubt die chemoselektive (orthogonale), ortsspezifische Adressierung mittels Hydrazin- oder Hydroxylaminderivaten unter Bildung der entsprechenden Hydrazone oder Oxime *(75)*⟶*(76a/b)*.[103)] Nachdem zunächst der Einbau dieses Aldehyd-Tags im Rahmen der Expression in Bakterien gezeigt worden war, wurde das Konzept auf die Expression in Säugerzellen erweitert.[104)]

Die Huisgen'sche [3+2]-Cycloaddition von Aziden und Alkinen erlebte in ihrer Cu^{I}-katalysierten Version nach Sharpless und Meldal aufgrund der hervorragenden Chemoselektivität eine stürmische Renaissance in der chemischen Biologie. Während die unkatalysierte Version relativ unselektiv eine Mischung aus 1,4- und 1,5-substituierten 1*H*-1,2,3-Triazolen liefert, führt Kupferkatalyse selektiv zum 1,4- und Rutheniumkatalyse zum 1,5-Isomer. Aufgrund von Resonanzstabilisierung weisen Peptidbindungen partiellen Doppelbindungscharakter auf.

Am Beispiel von cyclischen Tetrapeptiden wie Apicidin *(77)*, die als Histondeacetylaseinhibitoren biologisch aktiv sind, wurden durch Aktivitätsassays in Verbindung mit NMR-spektroskopischer Konformationsanalyse Hinweise gewonnen, dass peptidbasierte 1,4-disubstituierte 1*H*-1,2,3-Triazole *(78)* Mimetika für *trans*-konfigurierte Peptidbindungen darstellen, während 1,5-disubstituierte Derivate *(79)* *cis*-konfigurierte Peptidbindungen imitieren (Abbildung 39).[105)]

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

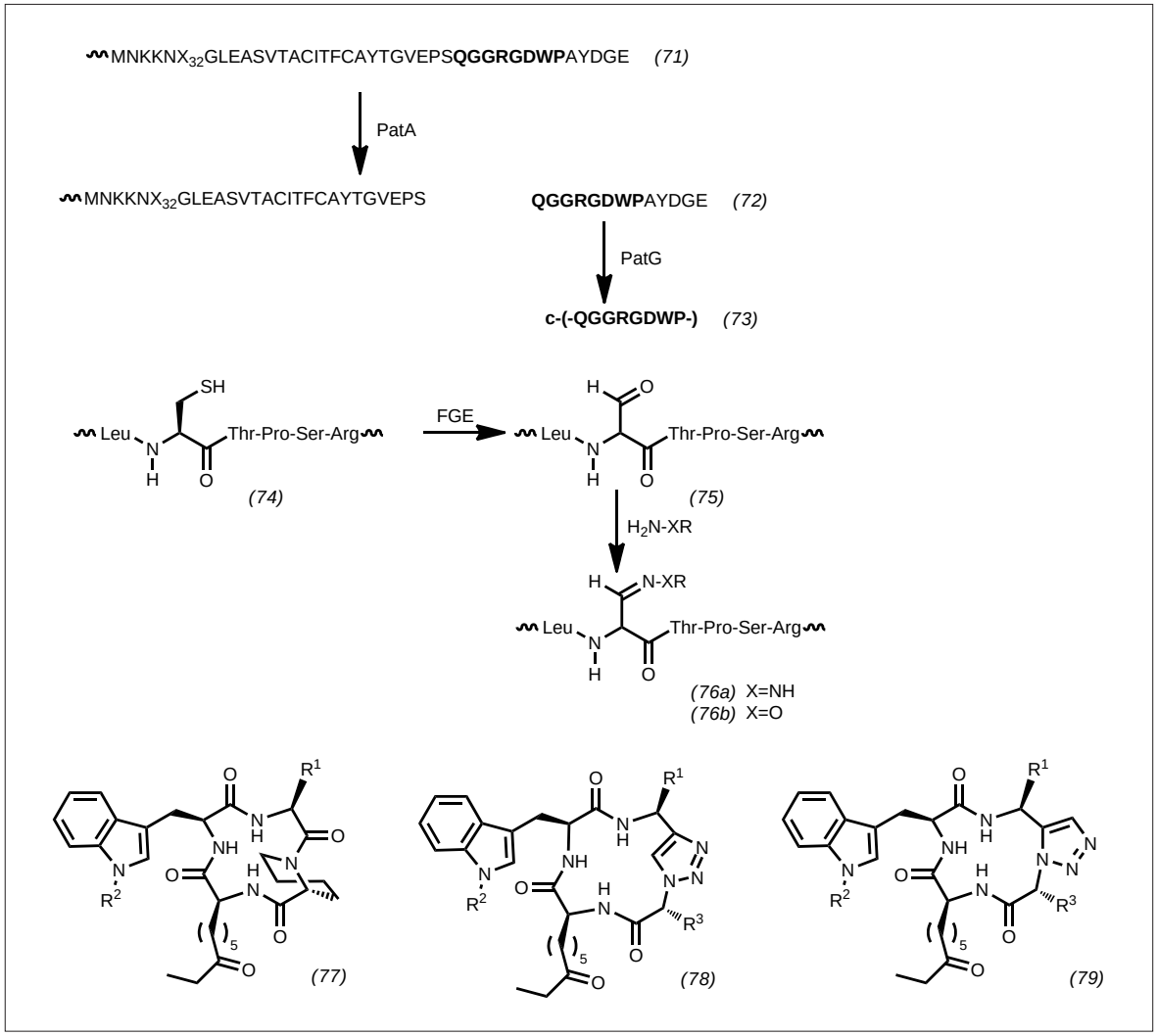


Abb. 39. Spaltung des ribosomal synthetisierten Proteins durch PatA (71⟶72), gefolgt von PatG-katalysierter Kopf-Schwanz-Cyclisierung zu (73); posttranslationale Bildung von C^{α}-Formylglycin in einem Protein (75) durch das Formylglycin-generierende Enzym sowie Konjugation als Hydrazon (76a) oder Oxim (76b); 1,4– und 1,5-disubstituierte 1H-1,2,3-Triazole als Mimetika für trans- (78) bzw. cis-konfigurierte (79) Peptidbindungen.

99) *M. Trabi, D. J. Craik,* Trends Biochem. Sci. *2002*, 27, *132–138.*
100) *I. Saska, D. J. Craik,* Trends Biochem. Sci. *2008*, 33, *363–368.*
101) *L. Lee, J. McIntosh, B. J. Hathaway, E. W. Schmidt,* J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *2122–2124.*
102) *N. Sewald, H.-D. Jakubke,* Peptides – Chemistry and Biology, Wiley-VCH, Weinheim, *2nd Edition 2009.*
103) *M.-A. Frese, T. Dierks,* ChemBioChem *2009*, 10, *425–427.*
104) *P. Wu, W. Shui, B. L. Carlson, N. Hu, D. Rabutka, J. Lee, C. R. Bertozzi,* Proc. Natl. Acad. Sci. USA *2009*, 106, *3000–3005.*
105) *W. S. Horne, C. A. Olsen, J. M. Beierle, A. Montero, M. R. Ghadiri,* Angew. Chem. *2009*, 121, *4812 – 4818.*

Naturstoff(total)synthese

◆ Ein Hauptbestandteil des Pestizids La hierba de la cucaracha ist das strukturell hoch interessante heterodimere Indolalkaloid Haplophytin *(80)*, isoliert vor über 50 Jahren aus getrockneten Blättern des mexikanischen Strauchs *Haplophyton cimicidum*.[106] Auf die erste Totalsynthese von Ueda et al.[107] folgte fast zeitgleich eine weitere von Nicolaou et al.[108] Für die als Aspidophytin *(81)* bekannte, rechtsseitige Domäne des Naturstoffs existierten bereits einige abgeschlossene Synthesen.[109] Als Schlüsselschritt zur Synthese des Kupplungspartners diente in beiden Synthesen eine elegante oxidative Umlagerung sowie eine späte oxidative Lactonisierung (Abbildung 40).

Die kompakte und dadurch hoch komplexe Struktur des Penifulvin A *(82)* macht aus diesem als Insektizid einsetzbaren Sesquiterpenoid ein Zielmolekül für die organische Synthese. Anfang 2009 veröffentlichten Gaich und Mulzer die erfolgreiche Erstsynthese. Ausgangspunkt ist die Alkylierung von *o*-Tolylessigsäure, die über das Dianion zur racemischen Carbonsäure, oder nach Myers und anschließender Reduktion des entstehenden Amids zum weitgehend enantiomerenreinen Alkohol führt. Durch eine photoinduzierte diastereoselektive Zyklisierung gefolgt von Birch-Reduktion und Ozonolyse wird der Tetrazyklus effizient aufgebaut und die Totalsynthese des Naturstoffs mit einer Ausbeute von 8% über acht Stufen (ra-

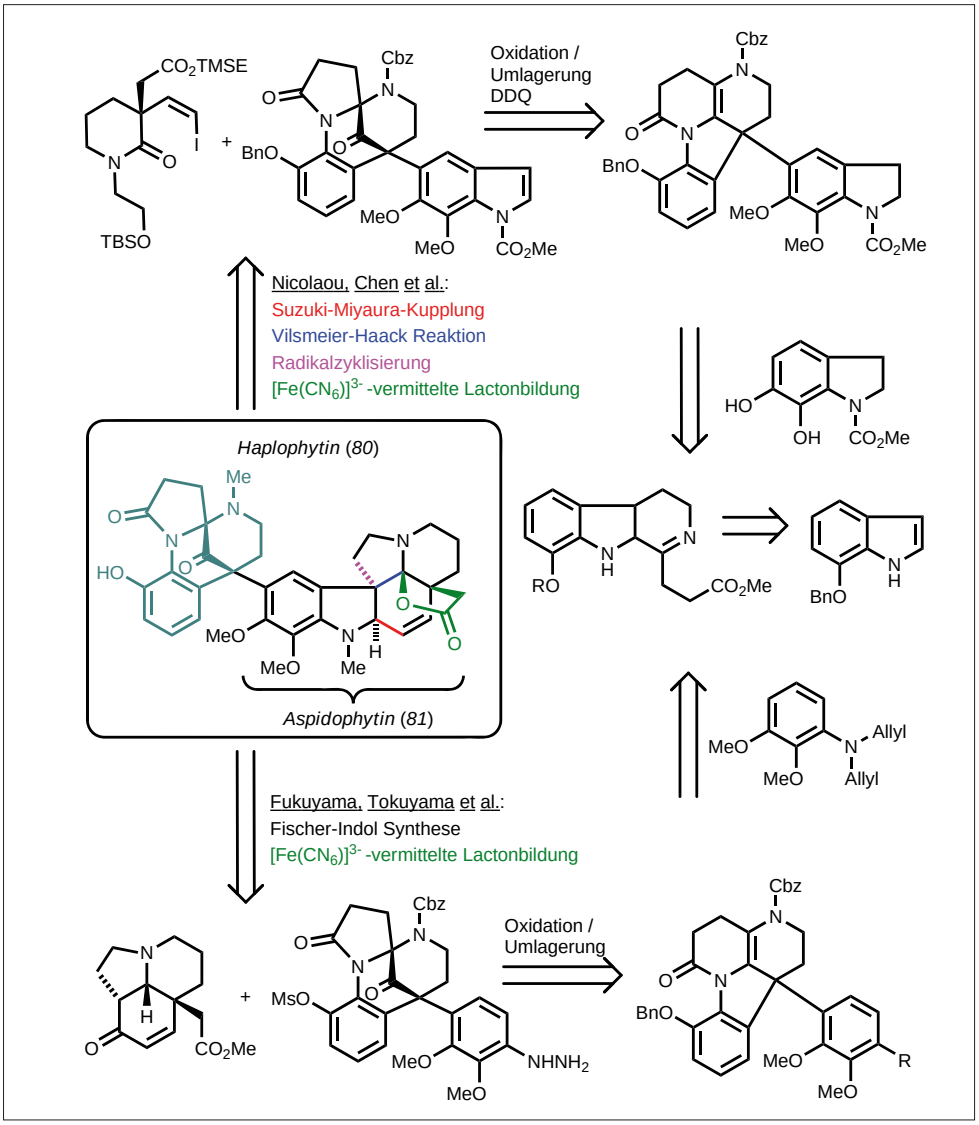


Abb. 40. Retrosynthese der Totalsynthesen von Haplophytin.

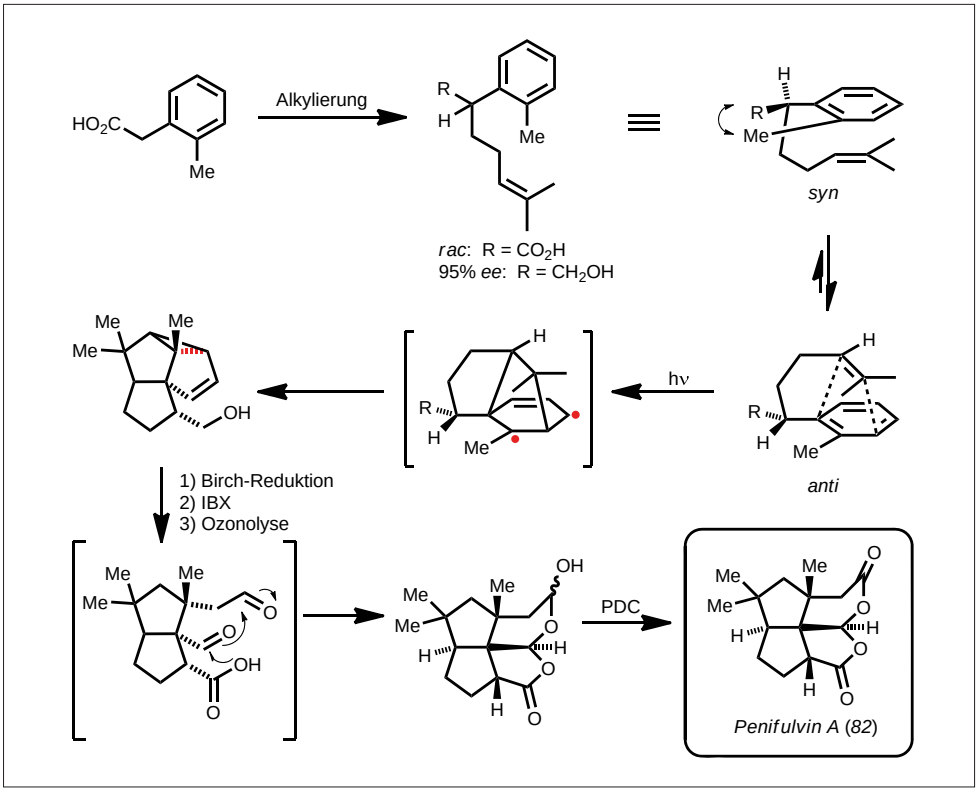


Abb. 41. Totalsynthese von Penifulvin A.

cemisch 14 % über 5 Stufen) vervollständigt (Abbildung 41).[110)]

Thomas Fischer, Jörg Pietruszka
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
j.pietruszka@fz-juelich.de

106)E. F. Rogers, H. R. Snyder, R. F. Fischer, J. Am. Chem. Soc. *1952*, 74, *1987–1989; H. R. Snyder, R. F. Fischer, J. F. Walker, H. E. Els, G. A. Nussberger,* J. Am. Chem. Soc. *1954*, 76, *2819–2825; H. R. Snyder, R. F. Fischer, J. F. Walker, H. E. Els, G. A. Nussberger,* J. Am. Chem. Soc. *1954*, 76, *4601–4605; H. R. Snyder, H. F. Strohmayer, R. A. Mooney,* J. Am. Chem. Soc. *1958*, 80, *3708–3710.*
107)H. Ueda, H. Satoh, K. Matsumoto, K. Sugimoto, T. Fukuyama, H. Tokuyama, Angew. Chem. *2009*, 121, *7736–7739.*
108)K. C. Nicolaou, S. M. Dalby, S. Li, T. Suzuki, D. Y. K. Chen, Angew. Chem. *2009*, 121, *7752–7756.*
109)E. Doris, Angew. Chem. *2009*, 121, *7616–7619.*
110)T. Gaich, J. Mulzer, J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *452–453.*

Kohlenhydrate

◆ Neben den Erfolgen bei der Darstellung komplexer Oligosaccharidstrukturen [s. S. ❑❑❑] wurden zahlreiche Arbeiten zur Synthese von Monosaccharidien biologischer Relevanz publiziert. So berichteten Tietze und Mitarbeiter über den erfolgreichen Aufbau des seltenen Desoxyaminozuckers (+)-D-Forosamin ((*85*) in Abbildung 42).[111)] Dieser De-novo-Synthese liegt als Schlüsselschritt der Aufbau des Kohlenhydratgerüsts durch eine Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion zu Grunde (→ (*83*)). Reduktion des Nitroolefins zum Tetrahydropyran (*86*) und wenige weitere Schritte ermöglichten einen Zugang zu racemischem Forosamin (*85*). Auf Stufe des racemischen Carbamats (*86*) ließen sich die Enantiomeren durch Chromatographie an chiralem Material trennen; so erhielten die Autoren (+)- und (–)-Forosamin nach sechs synthetischen Stufen mit Enantiomerenüberschüssen von 95 % und mehr.

Über einen Zugang zu 2-Desoxy-2-phosphonaten (*88*) berichtete die Gruppe von Linker.[112)] Diese wurden ausgehend von den einfach zugänglichen Glycalen (*87*) durch Addition von Phosphonylradikalen in guten Ausbeuten erhalten (Abbildung 43). Linker et al. berichteten außerdem über Folgereaktionen dieser Substanzen wie Olefinierungen (→ (*89*)). ➜

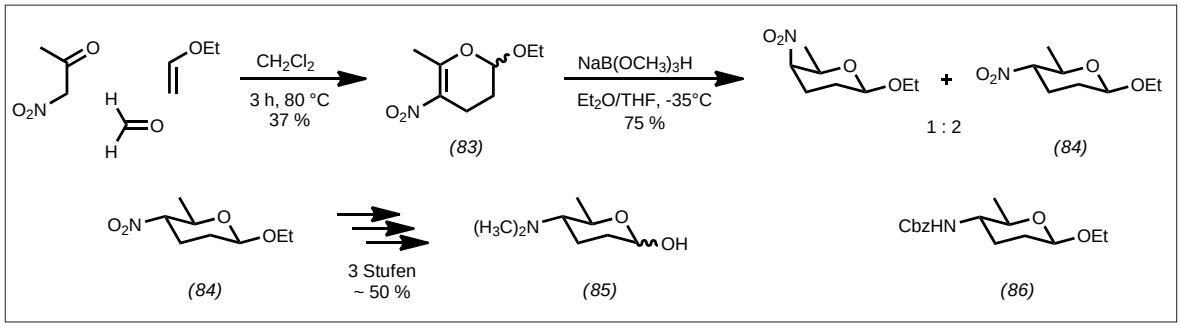


Abb. 42. Darstellung von D*-Forosamin (85) aus Nitroaceton, Formaldehyd und Ethylvinylketon.*

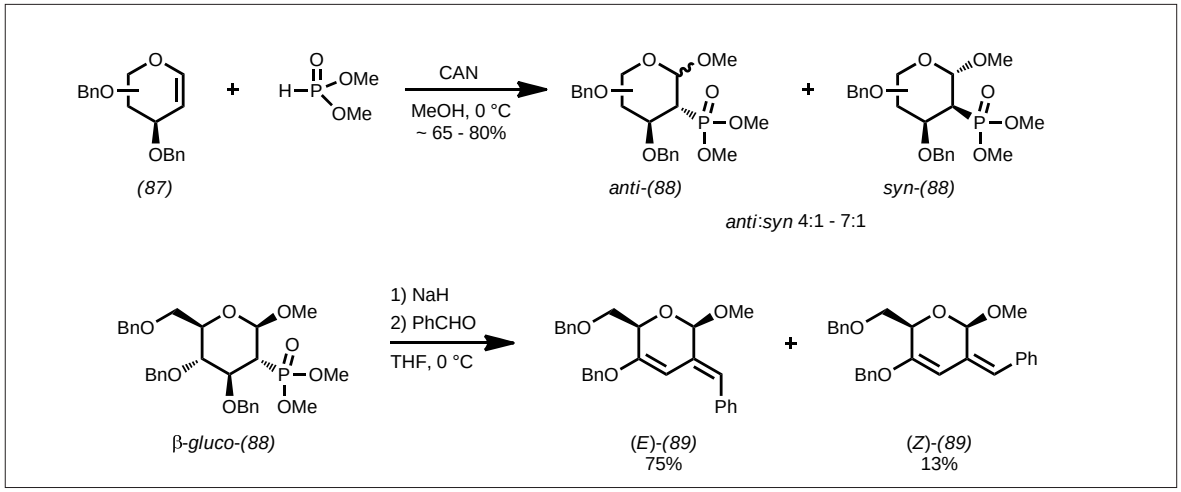


Abb. 43. 2-Desoxy-2-phosphonate (88) durch radikalische Addition von Dimethylphosphonat an Glycale (87).

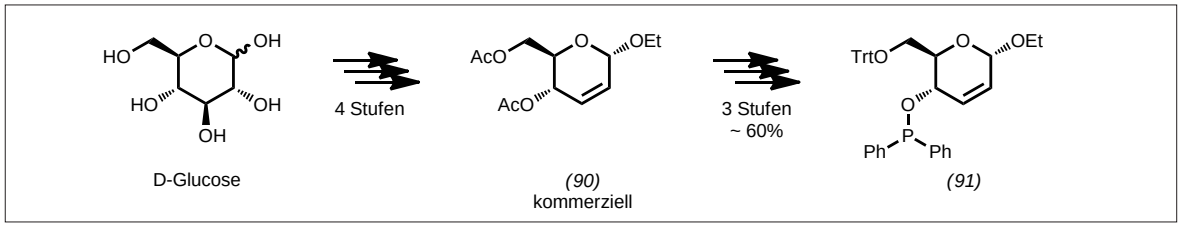


Abb. 44. Darstellung von gluco-enoPhos (91) aus D*-Glucose.*

Aus dem Arbeitskreis von Boysen wurde über den Einsatz von Kohlenhydraten als Ausgangsmaterialien zur Darstellung enantiomerenreiner Liganden für Übergangsmetallkatalysatoren berichtet.[113] So entsteht aus dem ungesättigten Pyranosederivat *(90)* in nur drei Schritten der Ligand *gluco*-enoPhos *(91)* (Abbildung 44). Dieser zeigte in ersten Testreaktionen vielversprechende Aktivitäten und gute bis sehr gute Stereoinduktionen.

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

111)L. F. Tietze, N. Böhnke, S. Dietz, Org. Lett. *2009*, 11, *2948–2950.*
112)E. Elamparuthi, T. Linker, Angew. Chem. *2009*, 121, *1885–1887.*
113)T. Minuth, M. M. K. Boysen, Org. Lett. *2009*, 11, *4212–4215.*

Oligonukleotide

◆ Die strukturelle und funktionelle Erforschung des Ribosoms, die im vergangenen Jahr mit dem Nobelpreis für Chemie geehrt wurde, ist noch lange nicht abgeschlossen. Im Gegenteil: Die erhaltenen Strukturdaten erlauben erstmals zielgerichtete biochemische Experimente, beispielsweise zur Interaktion von Antibiotika und ribosomalen Substrukturen.[114] Ein Beispiel ist die Synthese von nicht hydrolisierbaren 3'-Peptidyl-tRNA-Terminus Mimetika mit deren Hilfe man sich Aufschlüsse über die Wirkweise und die Resistenzmechanismen von Macrolid-Antibiotika wie Erythromycin erhofft.[115] Micura und Mitarbeiter etablierten eine vielseitige Strategie zur Festphasensynthese entsprechender Konjugate (z. B. *(93)*). Im Prinzip erlaubt sie auch die Darstellung ganzer 3'-N-Peptidyl-tRNAs.

Gleichzeitig wurde versucht, Werkzeuge zur strukturellen Aufklärung kleinerer DNA- und RNA-Strukturen mit NMR oder Röntgenbeugung zu entwickeln. Der Einbau von z. B. Selen und Tellur in DNA und RNA bietet eine Möglichkeit, dem Phasenproblem bei der Röntgenbeugung zu begegnen und erleichtert die Analyse von Kristallstrukturen entsprechend modifizierter Nukleotide.[116] Das kürzlich dargestellte 4-Se-Thymidintriphosphat (Se-TPP *(94)*) wird von DNA-Polymerase genauso schnell eingebaut wie das natürliche Substrat. Die Struktur entsprechend modifizierter DNA entspricht ebenfalls weitgehend der des natürlichen Oligonukleotids (Abbildung 45).[116a] 2'-Tellurmodifizierte Phosphoamidite wie *(95)* erlauben die Synthese entsprechend modifizierter Oligonukleotide, die nicht nur für Kristallstrukturen Anwendung finden,

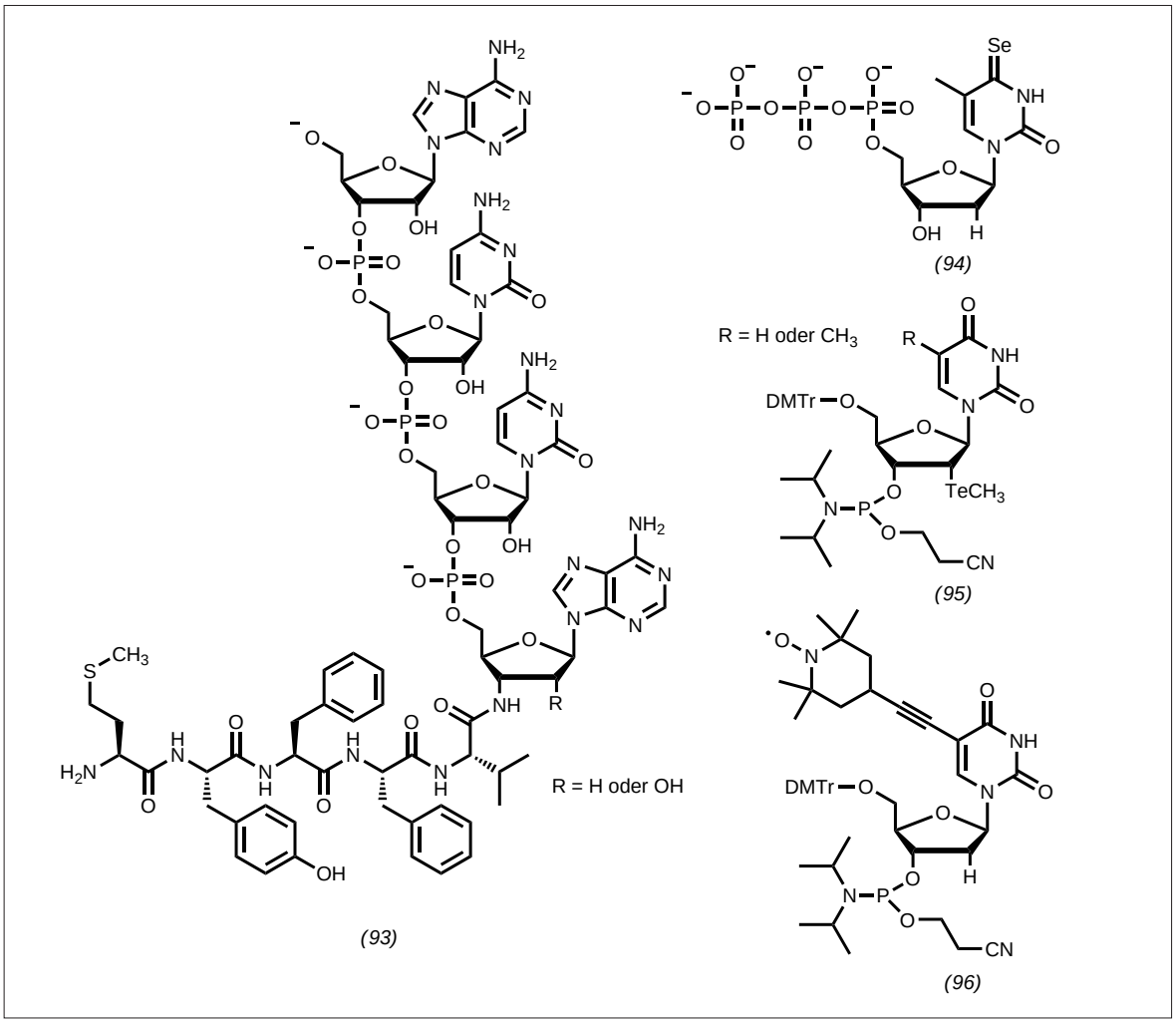


Abb. 45. Chemische Werkzeuge für funktionelle und strukturelle Untersuchungen an Nukleinsäuren und Oligonukleotiden.

sondern auch interessante Redoxeigenschaften aufweisen.[116b)]

Eine besonders interessante DNA-Struktur ist die DNA humaner Telomere, die sich durch ihre Fähigkeit auszeichnet, G-Quadruplex-Strukturen zu bilden. Die Stabilisierung derartiger Strukturen durch kleine Moleküle könnte die Telomerase-vermittelte Immortalisierung von Krebszellen unterdrücken. Hartig et al. stellten eine Methode zur Untersuchung von G-Quadruplex-Strukturen mit Puls-EPR vor. Dazu ist der Einbau von zwei nitroxidmodifizierten Nukleotidbausteinen (*96*) notwendig. Diese Methode erlaubt es, konkurrierende G-Quadruplex Strukturen auch nebeneinander nachzuweisen. Sie kann im Gegensatz zur CD-Spektroskopie auch in Gegenwart von Proteinen und anderen Oligonukleotiden durchgeführt werden.[117)]

Die Stabilisierung von Telomer-Quadruplexen durch kleine Moleküle in Gegenwart physiologischer Konzentrationen von Makromolekülen könnte in der Tat problematischer und komplexer sein, als angenommen. Tan et al zeigten, dass in Gegenwart von Glycerol oder Polyethylenglykol bekannte G-Quadruplex-Binder derartige Strukturen viel weniger stabilisieren als in bisher gängigen Puffersystemen.[118)] Die Aktivität des Wassers unter diesen Molecular-crowding-Bedingungen soll der zellulären Situation besser entsprechen und daher die Vorhersage von Ergebnissen in Zellkultur erleichtern.

Christoph Arenz
Humboldt Universität zu Berlin
christoph.arenz@chemie.hu-berlin.de

114)K. N. Nierhaus, Angew. Chem. *2009*, 121, *9389 – 9393.*
115)H. Moroder, J. Steger, D. Graber, K. Fauster, K. Trappl, V. Marquez, N. Polacek, D.N. Wilson, R. Micura, Angew. Chem. *2009*, 121, *4116-4120.*
116)a) J. Caton-Williams, Z. Huang, Angew. Chem. *2008*, 120, *1747-1749 b) J. Sheng, A.E.A. Hassan, Z. Huang,* Chem. Eur. J. *2009*, 15, *10210-10216.*
117)V. Singh, M. Azarkh, T. E. Exner, J. S. Hartig, M. Drescher, Angew. Chem. *2009*, 121, *9908–9910.*
118)Z. Chen, K. Zheng, Y. Hao, Z. Tan, J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *10430-10438.*

Enzymmechanismen und -modelle; neue Proteine und ihre Funktionen

◆ Mehr als 50 000 bekannte 3D-Proteinstrukturen, die in vitro durch Röntgenkristallographie oder mehrdimensionale NMR-Spektroskopie erhalten wurden, prägen das Verständnis über Struktur-Funktions-Beziehungen von Proteinen. Doch wie sehen Struktur und Dynamik von Proteinen innerhalb der lebenden Zelle aus? Diese Frage versuchten zwei Publikationen durch In-vivo-NMR-Spektroskopie zu beantworten:[119,120)] Isotopenmarkierte Zielproteine wurden entweder direkt durch Überexpression in *E. coli* erzeugt oder nachträglich mit einem fusionierten zellpenetrierenden Peptid in menschliche Zellen eingeschleust. Im großen und ganzen ähneln die In-vivo-Strukturen denen aus dem Reagenzglas. Größere Unterschiede zeigen sich aber in Proteinschleifen und in der Proteindynamik, wobei die Proteine in der Zelle weniger starr erscheinen.

Viele menschliche Gene werden durch DNA-Methylierung reguliert. DNA-Methyltransferasen (MTasen) katalysierten die Bildung von 5-Methylcytosin (m^5C) und führen dadurch über noch unbekannte Mechanismen zur Abschaltung von Genen. Interessanterweise können Gene durch Entfernung der Methylgruppen wieder aktiviert werden, aber über die verantwortlichen Enzyme wurde bisher eher spekuliert. Kriaucionis und Heintz[121)] entdeckten die modifizierte Base 5-Hydroxymethylcytosin (hm^5C) in menschlicher DNA und Tahiliani et al.[122)] fanden eine 2-Oxogluterat-abhängige Oxygenase (TET1), die m^5C in hm^5C innerhalb von DNA umwandelt (Abbildung 46). Die abschließende Transformation von hm^5C zu C unter Abspaltung von Formaldehyd könnte durch DNA-MTasen erfolgen. Diese sind nämlich auch in der Lage, die reversible Addition von C an Aldehyde, ähnlich einer Baylis-Hillman-Reaktion, zu katalysieren.[123)]

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

119)D. Sakakibara, A. Sasaki, T. Ikeya, J. Hamatsu, T. Hanashima et al., Nature *2009*, 458, *102–105.*
120)K. Inomata, A. Ohno, H. Tochio, S. Isogai, T. Tenno et al., Nature *2009, 458, 106–110.*
121)S. Kriaucionis, N. Heintz, Science *2009*, 324, *929–930.*
122)M. Tahiliani, K. P. Koh, Y. Shen, W. A. Pastor, H. Bandukwala et al., Science *2009*, 324, *930–935.*
123)Z. Liutkeviciute, G. Lukinavicius, V. Masevicius, D. Daujotyte, S. Klimasauskas, Nat. Chem. Biol. *2009*, 5, *400–402.*

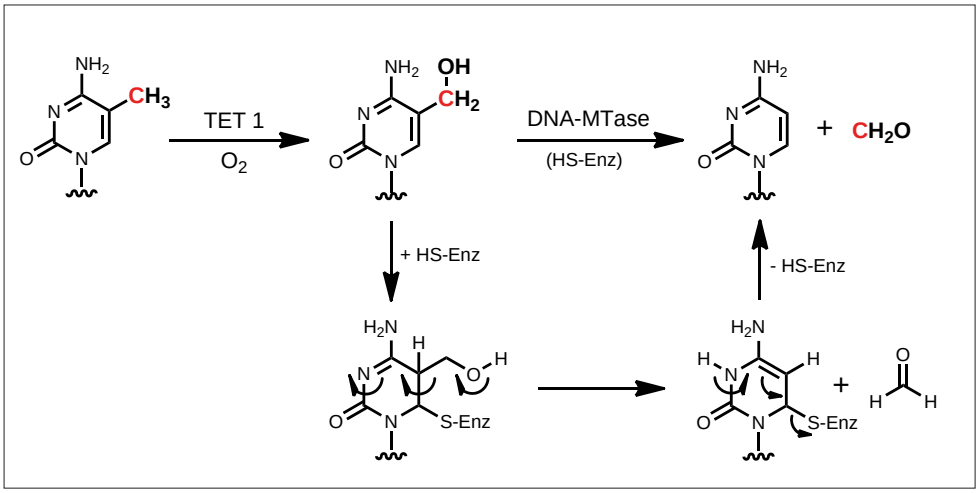


Abb. 46. Aktive DNA-Demethylierung: 5-Methylcytosin wird durch die Oxygenase TET1 zu 5-Hydroxymethylcytosin oxidiert und eine DNA-Methyltransferase-katalysierte Abspaltung von Formaldehyd könnte Cytosin liefern (mit postuliertem Mechanismus, HS-Enz = katalytischer Cysteinrest des Enzyms).[122)]

Enzymreaktionen

◆ Die Verwendung von Wildtyp-Enzymen wird immer mehr zu einer etablierten – fast schon konventionellen – Methode in der organischen Synthese. In jüngster Zeit wird die Optimierung chemoenzymatischer Transformationen entweder durch Mutagenese oder durch die Kombination mit nicht-enzymatischen Katalysatoren verstärkt genutzt.

Die Old-Yellow-Enzyme (OYE) bilden eine Gruppe von NADPH-abhängigen Flavoenzymen, die aktivierte Alkene, wie zum Beispiel α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen, stereoselektiv reduzieren können (Abbildung 47). Bei der Untersuchung eines OYEs aus *Saccharomyces pastorianus* stellten Stewart und Mitarbeiter allerdings fest, dass die Aktivität ihres Enzyms mit zunehmender Größe des Restes R stark abnimmt.[124] Da eine sterische Hinderung am wahrscheinlichsten schien, sollte das aktive Zentrum durch Mutagenese vergrößert werden. Tryptophan 116, welches dem Cyclohexenon-Substrat am nächsten steht, wurde als Kandidat ausgewählt und durch eine beliebige Aminosäure ersetzt. Allerdings fanden sich unter den Varianten keine, welche die β-substituierten Cyclohexenone schneller als das Wildtyp-Enzym umsetzten. Eine Überraschung ergaben hingegen Umsetzungen von Carvon mit Varianten, bei denen Tryptophan 116 gegen Phenylalanin (W116F) beziehugsweise Isoleucin (W116I) ersetzt war. Während mit Variante W116F Produkte mit der gleichen Konfiguration wie mit dem Wildtypenzym erhalten wurden, wurde (*S*)-Carvon von Variante W116I mit umgekehrter Diastereoselektivität reduziert. Ein analoges Ergebnis ergab auch die Umsetzung mit (*R*)-Perillaldehyd (Abbildung 48). Über Deuterierungsexperimente mit NADPD zeigten die Autoren, dass in diesen Fällen der Wasserstoff des NADPHs von der entgegengesetzten Seite am β-Kohlenstoff angreift. Dies ist nur durch eine umgekehrte Orientierung des Substrats im aktiven Zentrum erklärbar. Eine solche Umkehr der Substratorientierung war in den meisten Fällen auch in silico durch Substrat-Docking-Experimente nachvollziehbar. Allein mit der Rolle des hochkonservierten Tryptophans im aktiven Zentrum lässt sich die Stereoselektivität der OYEs aber nicht erklären. So fanden die Autoren ein homologes Enzym aus *Pichia stipidis* bei dem Tryptophan ebenfalls, wie bei der W116I Mutante, durch Isoleucin ersetzt ist,

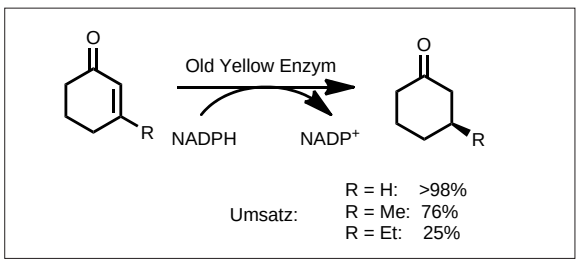


Abb. 47. Stereoselective Reduktion mit Old-Yellow-Enzym (OYE).

	Substrat	Produkt mit OYE-WT	Produkt mit OYE-W116I
1	Umsatz (4 h)	(*R*) >98%, >98% ee	(*R*) >98%, >98% ee
2	(*R*)-Carvon Umsatz (24 h)	*trans* 75%, >98% de	*trans* 84%, 57% de
3	(*S*)-Carvon Umsatz (24 h)	*cis* 59%, >98% de	***trans*** >98%, >98% de
4	(*S*)-Perillaldehyd Umsatz (26 h)	*trans* >98%, 71% de	*trans* 19%, 92% de
5	(*R*)-Perillaldehyd Umsatz (26 h)	*cis* 42%, 79% de	***trans*** 20%, 52% de

Abb. 48. Überraschende Änderung der Diastereoselektivität bei der Reduktion von (S)-Carvon und (R)-Perillaldehyd mit Old Yellow Enzym Variante W116I (OYE-W116I).

das aber trotzdem mit der gleichen Stereoselektivität reduziert, wie das Wildtyp-OYE mit Tryptophan aus *S. pastorianus*.

Allene sind wichtige organische Synthesebausteine, da ihre kumulierten Doppelbindungen nicht nur zu zahlreichen Reaktionen fähig sind, sondern auch weil sie bei entsprechendem Substituenten axiale Chiralität zeigen, die sich synthetisch nutzen lässt. Die Darstellung von Reinenantiomeren über eine Racematspaltung erwies sich bisher allerdings als schwierig. Deska und Bäckvall zeigten, dass die Trennung der Enantiomere allenischer Akohole besonders gut mit kommerziell erhältlicher Schweine-Pankreas-Lipase (PPL) gelingt, wobei das (*R*)-Enantiomer selektiv verestert wird (Abbildung 49).[125] Gute Ergebnisse wurden vor allem erzielt, wenn sich an Stelle von R^1 Phenylreste, die auch *para*- oder *meta*-substituiert sein können, oder längere Alkylreste befinden und R^2 Methyl- oder Ethyl-substituiert ist. Ausgehend vom entsprechenden (*S*)-Alkohol, der über dieses Verfahren mit 97% ee erhältlich war, war es möglich den Pilzmetaboliten (–)-Striatisporolid A in drei Stufen zu synthetisieren, und so dessen (*S*)-Konfiguration eindeutig zu beweisen.

Ebenfalls Bäckvall und Mitarbeiter beschrieben ein breit anwendbares Verfahren zur dynamischen ki-

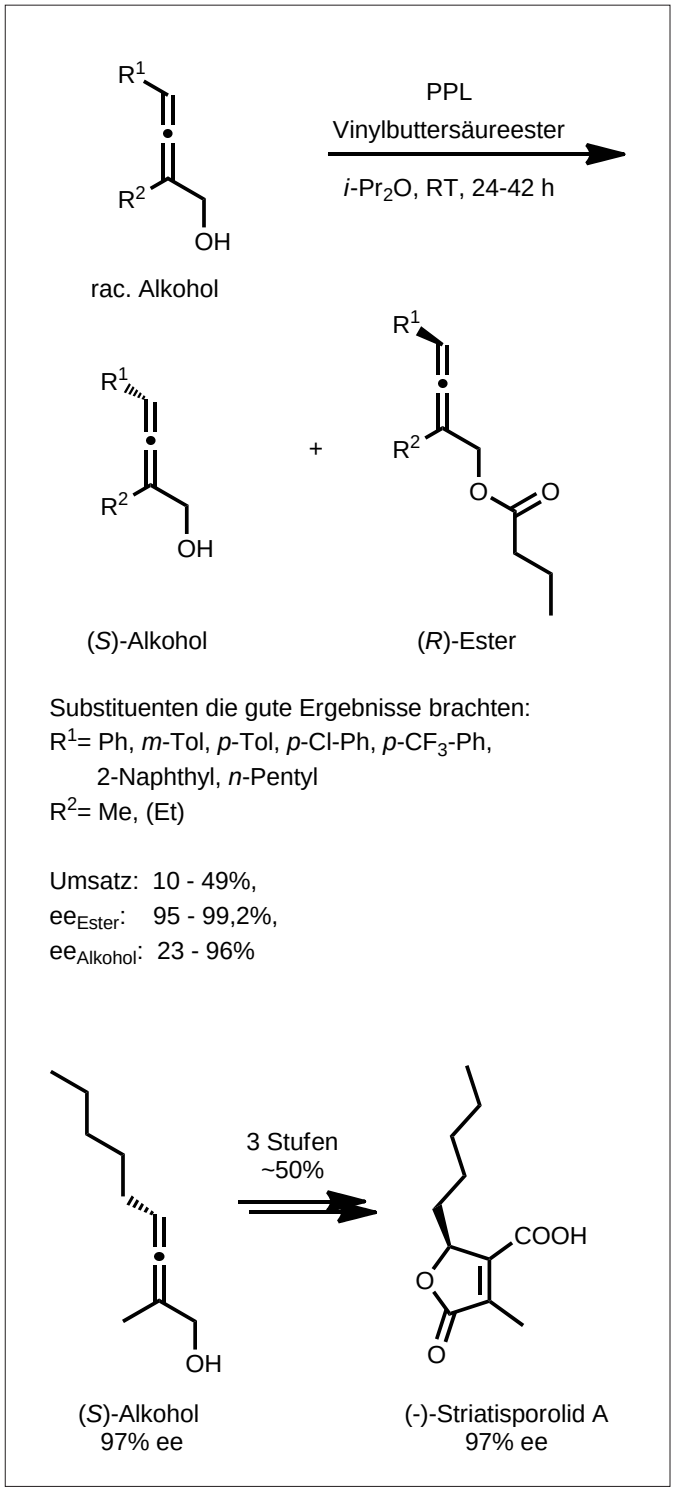


Abb. 49. Enzymkatalysierte Racematspaltung aus allenischer Akohole und deren Anwendung bei der Synthese von (–)-Striatisporolid. Schweine-Pankreas Lipase (PPL) acyliert mit hoher Spezifität nur das (R)-Enantiomer des Alkohols.

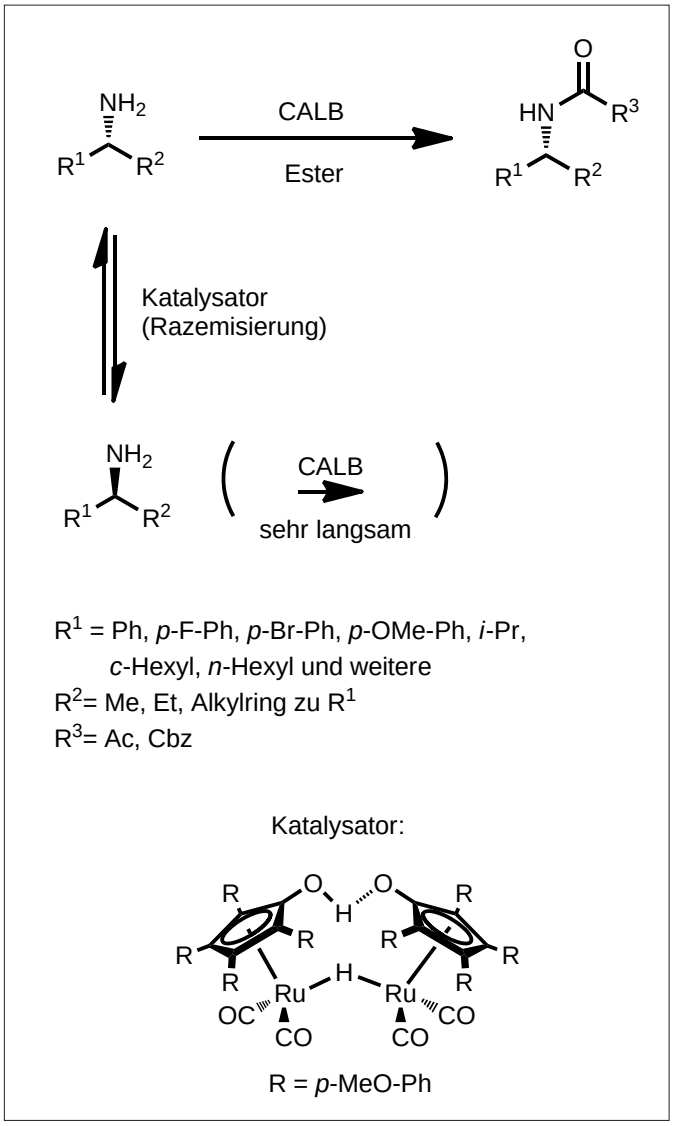


Abb. 50. Chemoenzymatisches Verfahren zur dynamischen kinetischen Racematspatung primärer Amine. (CALB = Candida antarctica Lipase B).

netischen Racematspaltung von chiralen primären Aminen, wobei die Racematspaltung biokatalytisch über eine stereospezifische Acylierung mit *Candida-antartica*-Lipase B (CALB) erfolgt, während die Racemisierung chemisch über einen Rutheniumkatalysator stattfindet (Abbildung 50).[126] Eine Reihe von benzylischen aber auch aliphatischen racemischen Aminen wurde auf diese Weise in Ausbeuten von 69 bis 91% und Enantiomerenüberschüssen von 93 bis über 99% in die *N*-Acetyl-Derivate umgewandelt. Da sich Acetylgruppen allerdings nur relativ schlecht wieder abspalten lassen, wurden auch verschiedene Kohlensäureester als Acylierungsreagenzien versucht. Tatsächlich gelang die Umsetzung mit Dibenzylkohlensäureester in ähnlich guten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen wie mit Essigester. Dabei entstanden Amine mit Benzyloxycarbonyl(Cbz)-Schutzgruppen, die sich leicht hydrogenolytisch abspalten lassen.

Ein weiteres Beispiel für die kombinierte Anwendung von chemischen und biologischen Katalysatoren ist die von Baer et al. beschriebene Synthese aller vier Diastereomere von phenylsubstituierten 1,3-Diolen nach einem einheitlichen und effizienten Verfahren (Abbildung 51).[127] Über eine asymmetrische Aldolreaktion mit einem literaturbekannten Katalysator wird zunächst Aceton an einen Benzaldehyd addiert. Dabei entsteht ein chirales β-Hydroxyketon. Dieses wird diastereoselektiv mit (*R*)- oder (*S*)-selektiven Alkoholdehydrogenasen (ADHs) zum gewünschten 1,3 Diol reduziert. Zugabe von Isopropanol im Überschuss, dass von der ADH zu Aceton oxidiert wird, regeneriert den Cofaktor ($NAD^+ \rightarrow NADH$). Die enzymatische Reduktion gelingt sowohl für das (*S*)- als auch das (*R*)-Substrat mit denselben ADHs. Dies ist nicht selbstverständlich, da Enzyme häufig zwischen den Konfigurationsisomeren der Substrate unterscheiden, wie dies zum Beispiel bei einer kinetische Racematspaltung der Fall ist. Bemerkenswert ist die hohe Stabilität der Enzyme gegenüber dem Organokatalysator. Dies erlaubte den Autoren die Synthese als Einstufenprozess mit nur einer Aufarbeitung durchzuführen. Zunächst wird die Aldoladdition lösungsmittelfrei durchgeführt, anschließend folgt die enzymatische Reduktion in Wasser.

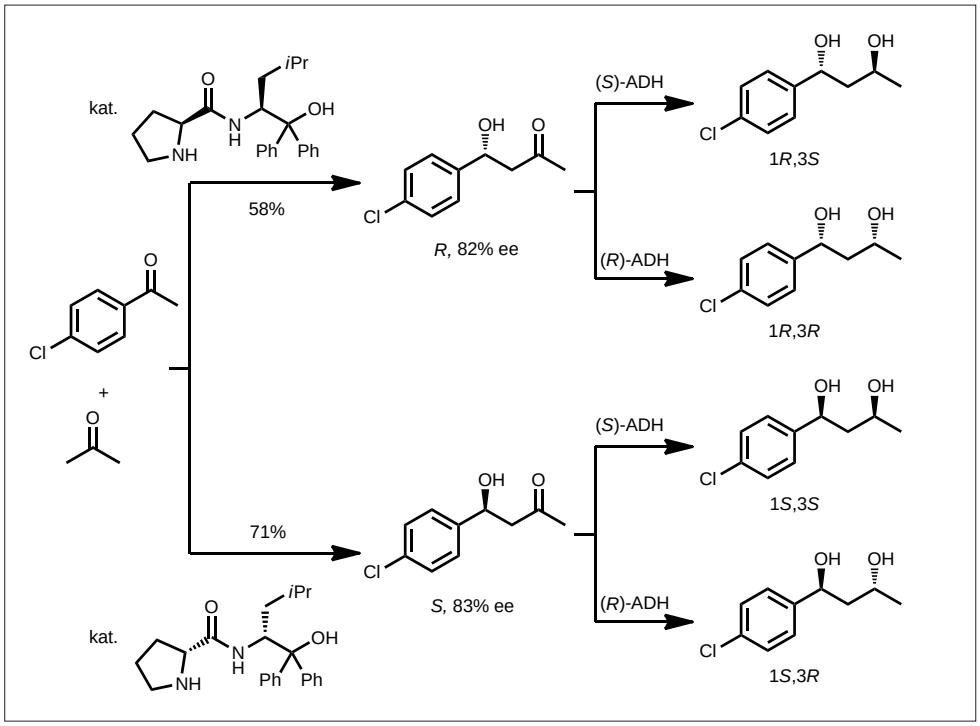


Abb. 51. Chemoenzymatische Synthese aller Diastereomere des 1-(p-Chlorphenyl)butan-1,3-diols. Die Produkte wurden bei Umsätzen >95% mit Enantiomerenüberschüssen von >99% erhalten. Der Diastereomerenüberschuss betrug etwa 11:1 für das jeweilige syn- beziehungsweise anti-Diol. Anstelle von Chlorid können auch Methyl- oder Nitro-substituierte Aromaten eingesetzt werden. (ADH = Alkoholdehydrogenase).

Wolfgang Hüttel, Michael Müller
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg,
michael.mueller@pharmazie.uni-freiburg.de

124)S. K. Padhi, D. J. Bougioukou, J. D. Stewart, J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *3271–3280.*
125)J. Deska, J.-E. Bäckvall, Org. Biomol. Chem. *2009*, 7, *3379–3381.*
126)L. K. Thalén, D. Zhao, J.-B. Sortais, J. Paetzold, C. Hoben, J.-E. Bäckvall, Chem. Eur. J. *2009*, 15, *3403–3410.*
127)K. Baer, M. Krauser, E. Burda, W. Hummel, A. Berkessel, H. Gröger, Angew. Chem. *2009*, 121, *9519–9522.*

Metallgestützte Synthesemethoden

◆ Die Synthese von Arylfluor-Verbindungen ist von erheblichem Interesse, da diese Verbindungen bedeutend für die molekulare Erkennung sind.[128] Konventionelle Syntheseversuche über Palladium(II)-Intermediate blieben jedoch bis vor kurzem ohne Erfolg.[129,130]

Die Arbeitsgruppen von Ritter[131] und Sanford[132] beschäftigten sich deshalb mit der Alternative einer Aryl-F-Bindungsbildung über eine reduktive Eliminierung aus Palladium(IV)-Komplexen. Solche Komplexe gehen in der Regel zur Stabilisierung des Metallzentrums reduktive Eliminierungen bereitwillig ein (Abbildung 52).[133] In Synthesen von Difluorpalladium(IV)-Komplexen wurde Xenondifluorid als Oxidationsmittel und gleichzeitige Quelle zur Einführung von Fluorliganden eingesetzt. Die auf diesem Wege synthetisierten Palladium(IV)-Verbindungen (*97*) und (*98*) wurden strukturell charakterisiert und sind in der Lage, auf thermischem oder oxidativem Weg eine reduktive Aryl-Fluor-Bindungsbildung zu induzieren. Für den Fall des Komplexes (*98*) liegt die Aufgabe des Oxidationsmittels darin, den FHF-Liganden zu modifizieren und damit die reduktive Eliminierung zu erleichtern.

Die Entwicklung neuer Varianten

von C-C-Kreuzkupplungen gelang durch vorgeschaltete Synthesen metallierter Arene. Knochel berichtete, dass eine Eisen(II)-Base *(99)* die direkte Ferrierung funktionalisierter Aromaten zu den entsprechenden Diaryleisen(II)-Verbindungen *(100)* bereits bei Raumtemperatur ermöglicht (Abbildung 53).[134] Diese reagieren mit Alkyl und Benzylhalogeniden glatt in C-C-Kupplungsreaktionen. In Fällen, bei denen als Metallquelle Eisenchlorid mit 98%iger Reinheit verwendet wird, sorgen Spuren von Nickel(II)chlorid für die Kreuzkupplung. Reaktionen mit hochreinem Eisendichlorid benötigen die Zugabe von 0,5 Mol-% Nickeldichlorid, wodurch die C-C-Knüpfung als reine Nickel-Katalyse charakterisiert wird.

Hashmi zeigte, dass eine Reihe von Vinyl-, Acetylenyl- und Arylgold(I)-Komplexen mit Aryl-Palladium(II)-Komplexen Transmetallierungsreaktionen eingehen (Abbildung 53).[135] Letztere Komplexe ließen sich auf herkömmlichem Weg katalytisch erzeugen. Unter Einsatz einer stabilen Vinylgold-Verbindung *(102)*, die in einer vorgeschalteten Cycloisomerisierungsreaktion entsteht, gelingen so einfache Palladium-Kreuzkupplungsreaktionen zum Aufbau komplexer Systeme wie *(103)*.

Kilian Muñiz, ICIQ, Tarragona, muniz@chimie.u-strasbg.fr

128)K. Müller, C. Faeh, F. Diedrich, Science *2007*, 317, *1881.*
129)a) V. V. Grushin, Chem. Eur. J. *2002, 8, 1006; b) V. V. Grushin,* Acc. Chem. Res. *2009, doi: 10.1021/ar9001763.*
130)Für einen ersten Durchbruch im Rahmen einer Pd(II)-Katalyse: D. A. Watson, M. Su, G. Teverovskiy, Y. Zhang, J. García-Fortanet, T. Kinzel, S. L. Buchwald, Science *2009*, 325, *1661.*
131)T. Furuya, T. Ritter, J. Am. Chem. Soc. *2008*, 130, *10060.*
132)N. D. Ball, M. S. Sanford, J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *3796.*
133)K. Muñiz, Angew. Chem. *2009*, 121, *9576–9588.*
134)S. H. Wunderlich, P. Knochel, Angew. Chem. *2009*, 121, *9897–9900.*
135)A. S. K. Hashmi, C. Lothschütz, R. Döpp, M. Rudolph, T. D. Ramamurthi, F. Rominger, Angew. Chem. *2009*, 121, *8392.*

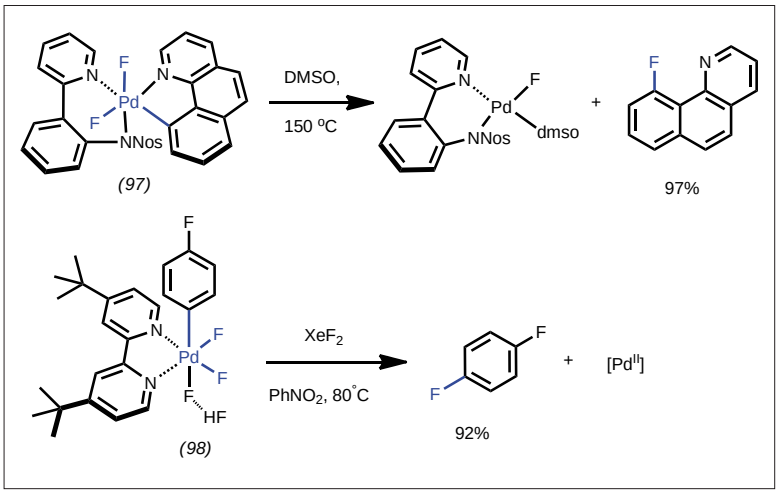


Abb. 52. Aryl-F-Bindungsbildung über reduktive Eliminierung aus Palladium(IV)-Komplexen.

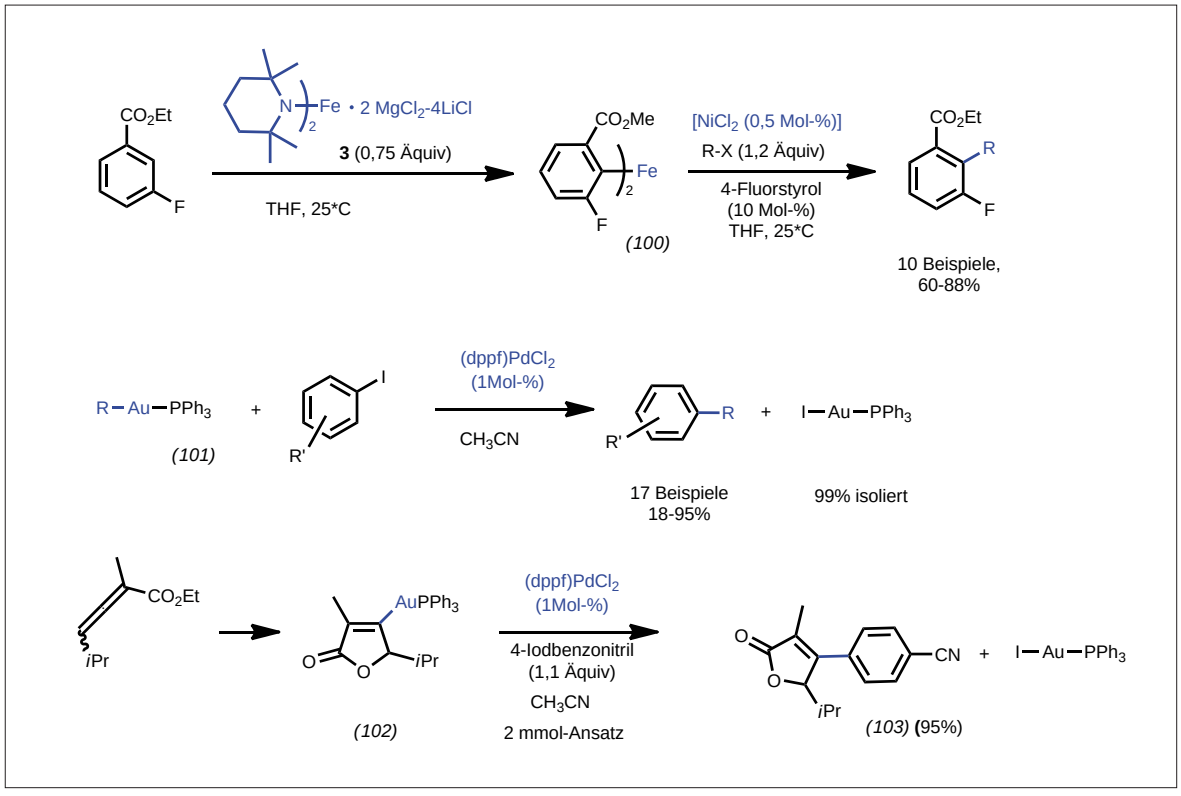


Abb. 53. Direkte Ferrierung funktionalisierter Aromaten zu den entsprechenden Diaryleisen(II)-Verbindungen (oben) sowie Transmetallierungsreaktionen von Gold(I)-Komplexen mit Aryl-Palladium(II)-Komplexen (Mitte und unten)

Oligosaccharide

◆ Höhepunkt des vergangene Jahres – in einem Highlight-Artikel von Davis[136] treffend als „a labor of love“ bezeichnet – ist die Semisynthese des Glycoprotein-Enzyms Ribonuclease C (RNase C) durch Unverzagt und Mitarbeiter.[137,138] Dieser erste synthetische Zugang zu einem aktiven glycosylierten Enzym begann mit der chemischen Synthese eines glycosylierten RNase-Fragments (Aminosäure 26 bis 39). Dieses wurde unter Bedingungen der nativen chemischen Ligation mit dem über eine Expression erhaltenen und an allen sieben Cysteinen geschützten Fragment 40–124 gekoppelt (Abbildung 54). Nach Freisetzung aller Cysteine erfolgte die zweite native chemische Ligation mit dem Thioester des über Festphasensynthese erhaltenen RNase-Fragments 1–25. Die abschließende oxidative Faltung, bei der sich interne Disulfidbindungen bilden, ergab ein Enzym, das ein identisches CD-Spektrum und immer-

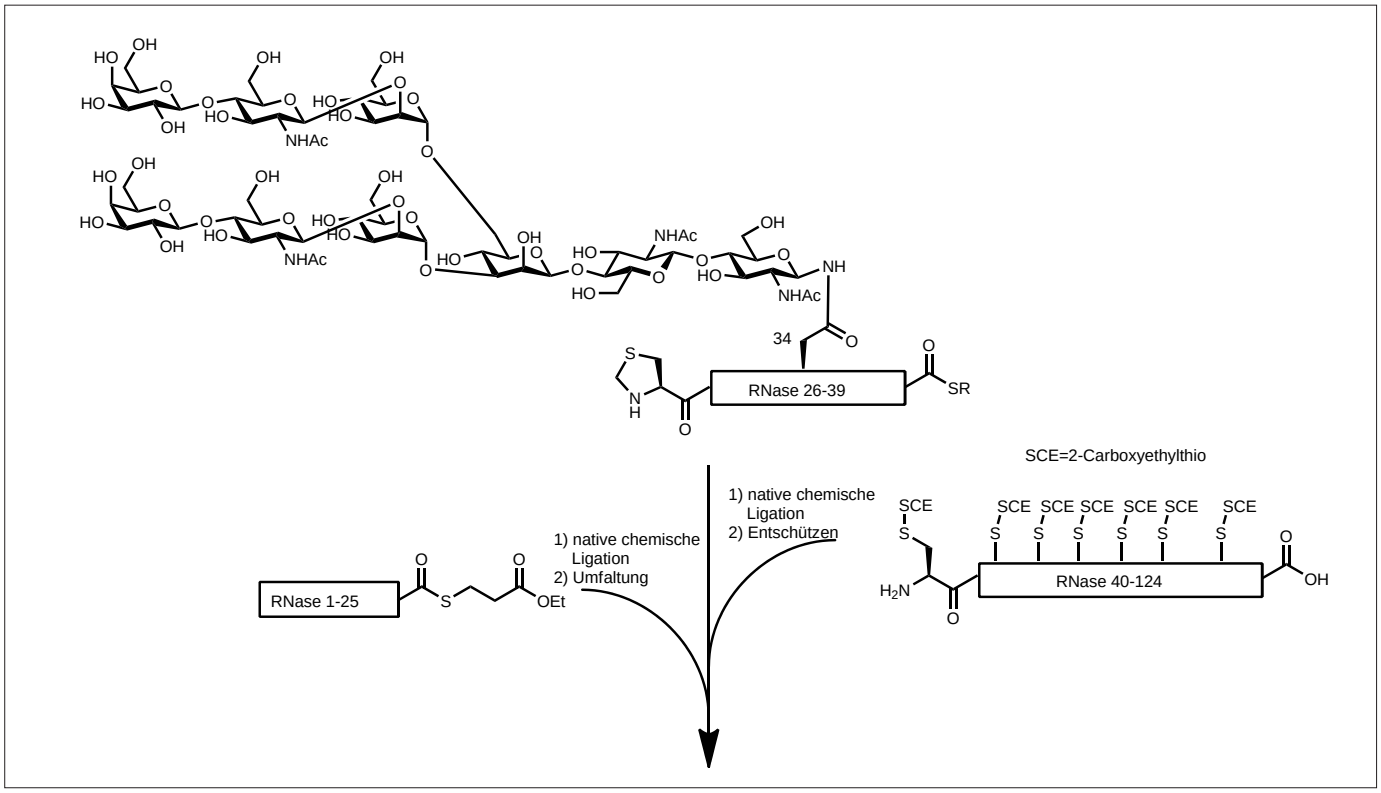


Abb. 54. Semisynthese von Ribonuclease C.[137,138]

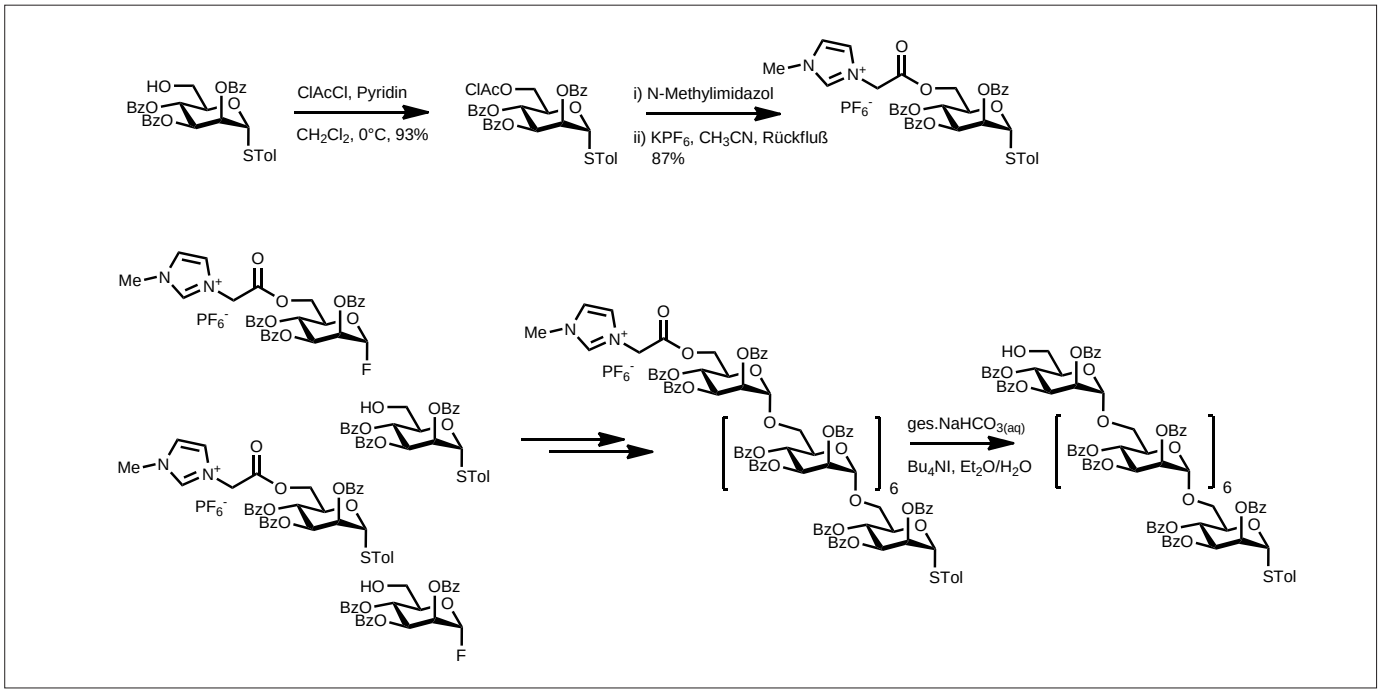


Abb. 55. Ionische Marker in der Oligosaccharid-Synthese.[139]

hin 50% der hydrolytischen Aktivität nativer RNase C zeigte.

Eine wertvolle methodische Ergänzung liefert die Arbeit von Pathak: Darin wurden Imidazolium-Kationen als Markermoleküle für die Oligasaccharidsynthese eingesetzt.[139] Diese Strategie beschrieben zuvor schon He und Chan.[140] Am Beispiel der Synthese des α(1-6)-Octamannsoyl-thioglycosids wurde bewiesen, dass sich ein Imidazoliummarker einsetzen lässt. Dieser beschränkt die Reinigung des markierten Produktes auf ein einfaches Auslaugen der getrockneten organischen Phase mit Diethylether. Das Produkt verbleibt dabei im festen Rückstand in hoher Reinheit. Der Marker selbst kann leicht im Molekül etabliert und bei Bedarf mild basisch abgespalten werden (Abbildung 55).

Gerald Dräger
Leibniz Universität Hannover
Draeger@oci.uni-hannover.de

136)B. G. Davis, Angew. Chem. *2009*, 121, *4768–4772.*
137)C. Piontek, P. Ring, O. Harjes, C. Heinlein, S. Mezzato, N. Lombana, C. Pöhner, M. Püttner, D. V. Silva, A. Martin, F. X. Schmid, C. Unverzagt, Angew. Chem. *2009*, 121, *1968–1973.*
138)C. Piontek, D.V. Silva, C. Heinlein, C. Pöhner, S. Mezzato, P. Ring, A. Martin, F.X. Schmid, C. Unverzagt, Angew. Chem. *2009*, 121, *1974–1978.*
139)C. K. Yerneni, V. Pathak, A.K. Pathak, J. Org. Chem. *2009*, 74, *6307–6310.*
140)X. He, T.H. Chan, Synthesis *2006, 1645–1651.*

Organische Nanostrukturen

◆ Neben Arbeiten zu Anwendungen im Halbleiter-und Solarbereich wurden insbesondere Arbeiten zur Erzeugung von Strukturen mit Hohlräumen, also Kapseln und Kanälen, publiziert.

So berichteten Würthner et al. über die Erzeugung von Nanokapseln aus amphiphilen Perylenbisimideinheiten (Abbildung 56). In diese Kapseln wurden pH-sensitive Bispyrenmoleküle eingeschlossen, so dass eine hochempfindliche pH-Sonde entstand.[141]

Forschern um Kuck gelang die Herstellung enantiomerenreiner organischer Nanowürfel, die aus Tri-

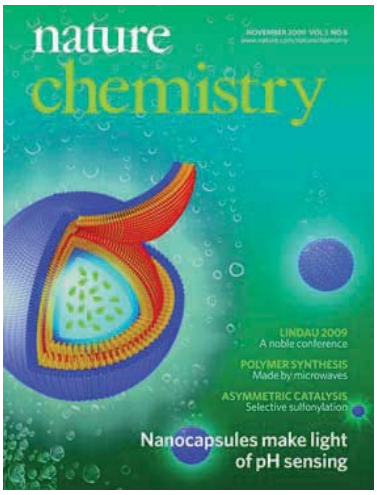


Abb. 56. pH-sensitive Nanokapseln[141] (Mit freundlicher Genehmigung von NPG)

benzotriquinacen-Einheiten aufgebaut sind.[142] Ebenfalls um die Herstellung nanoskopischer Objekte mit einem Hohlraum ging es bei einer von MacLachlan et al. publizierten Arbeit: Aus Schiff'schen Basen aufgebaute Makrocyclen können sich zur höher geordneten Strukturen zusammen lagern und zeigen hohe Bindungskonstanten für organische Kationen.[143]

Weitere Arbeiten beschrieben u. a. die Bildung von bienenwabenartigen Überstrukturen aus Nonaphenylenen (Abbildung 57),[144] die templatabhängige Ausbildung von hexa- und tetrameren Kapseln[145] sowie die Selbstorganisation von Donor-Akzeptor-Architekturen für die molekulare Elektronik.[146]

Anke Krüger
Universität Würzburg
krueger@chemie.uni-wuerzburg.de

141)X. Zhang, S. Rehm, M. Safont-Sempere, F. Würthner, Nat. Chem. *2009*, 1, *623629.*
142)J. Struebe, B. Neumann, H.-G. Stammler, D. Kuck, Chem. Eur. J. *2009*, 15, *2256–2260.*
143)J. Jiang, M. J. MacLachlan, Chem. Commun. *2009, 5695–5697.*
144)H.-J. Kim, Y.-H. Jeong, E. Lee, M. Lee, J. Am. Chem. Soc. *2009, 31, 17371–17375.*
145)S. Hiraoka, K. Harano, T. Nakamura, M. Shiro, M. Shionoya, Angew. Chem. *2009*, 121, *7140-7143.*
146)J. M. Mativetsky, M. Kastler, R. C. Savage, D. Gentilini, M.Palma, W. Pisula, K. Müllen, P. Samori, Adv. Funct. Mater. *2009*, 19, *2486–2494.*

➜

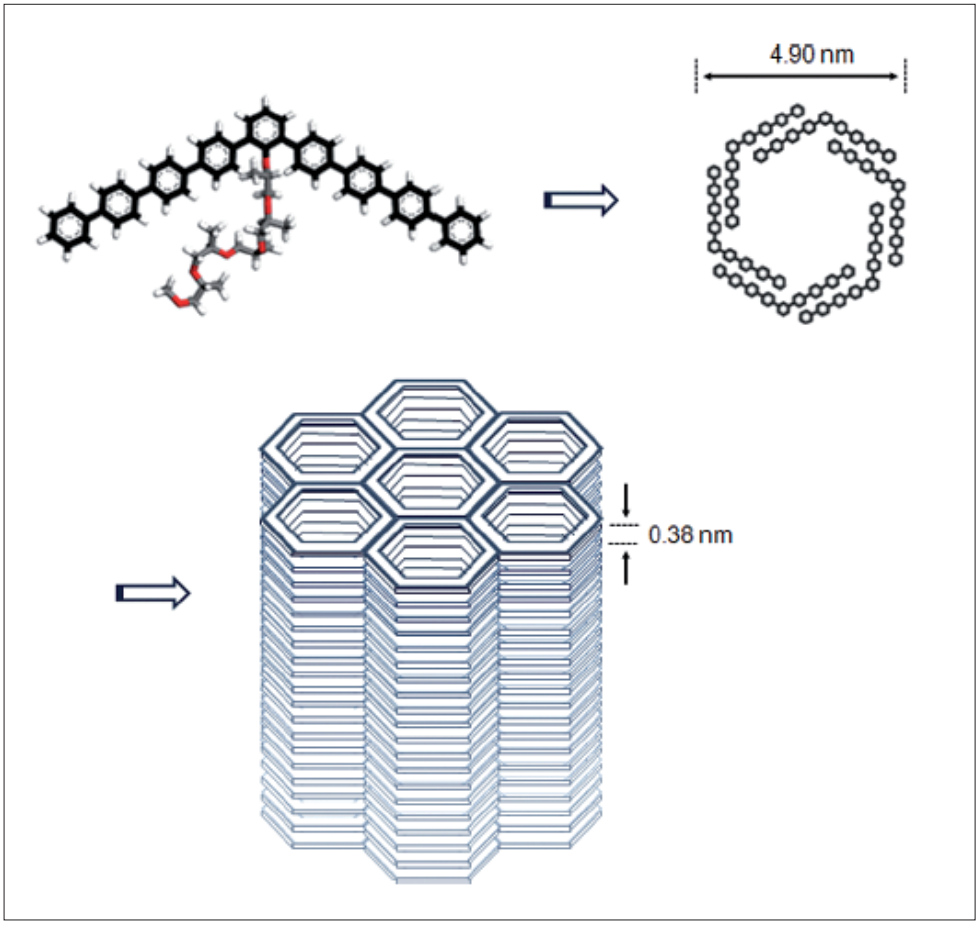


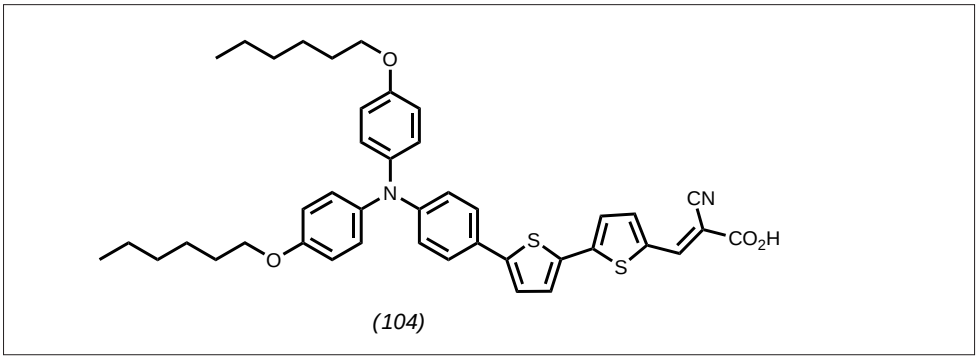
Abb. 57. Kanäle aus Nonaphenylenen.[144] (Mit freundlicher Genehmigung der ACS)

Organische Farbstoffe

◆ Als Meilenstein könnte sich eine neue farbstoffsensibilisierte Solarzelle auf Basis des rein organischen Farbstoffs *(104)* erweisen, da sie hohe Stabilität und hohe Effizienz in sich vereint (Abbildung 58).[147)]

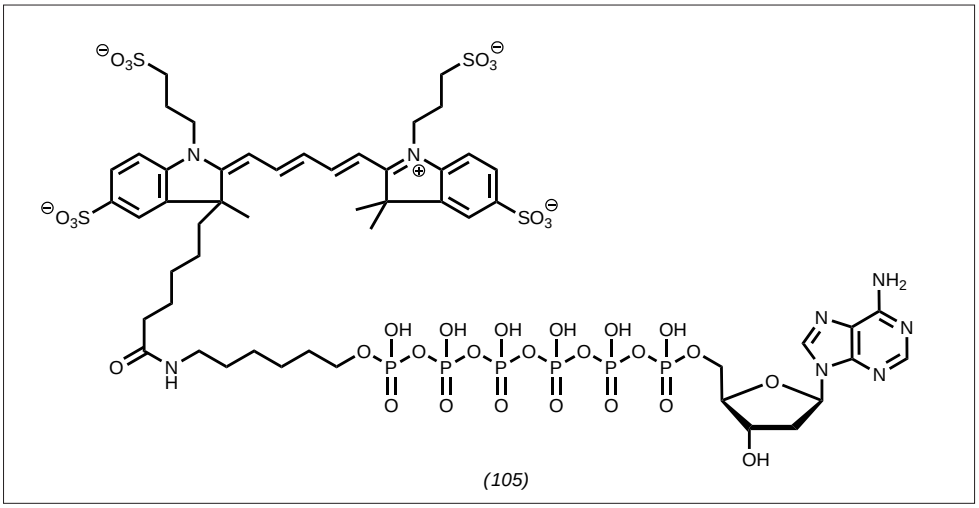
Aus der Fülle neuer Anwendungen von Fluoreszenzfarbstoffen in der Bioanalytik sei ein entscheidender Durchbruch bei der Einzelmolekülsequenzierung durch Synthese in Echtzeit erwähnt, der die Genomsequenzanalyse revolutionieren könnte: Dabei baut eine DNA-Polymerase einen DNA-Strang vollständig aus vier fluoreszenzmarkierten Nucleotiden wie *(105)* auf (Abbildung 59).[148)]

Wegweisend ist die Visualisierung biologischer Strukturen durch Oligodesoxyfluoroside (ODFs). Durch Ersatz von bis zu vier Nucleobasen durch entsprechende Fluorophore *(106–112)* lässt sich eine Palette von 23 farblich unterscheidbaren ODFs erzeugen; entscheidend ist, dass sich bei



(104)

Abb. 58. Organischer Farbstoff als Ausgangsmaterial einer neuen farbstoffsensibilisierten Solarzelle.



(105)

Abb. 59. Fluoreszenzfarbstoffen in der Bioanalytik: Dabei baut eine DNA-Polymerase einen DNA-Strang vollständig aus vier fluoreszenzmarkierten Nucleotiden wie (105) auf.

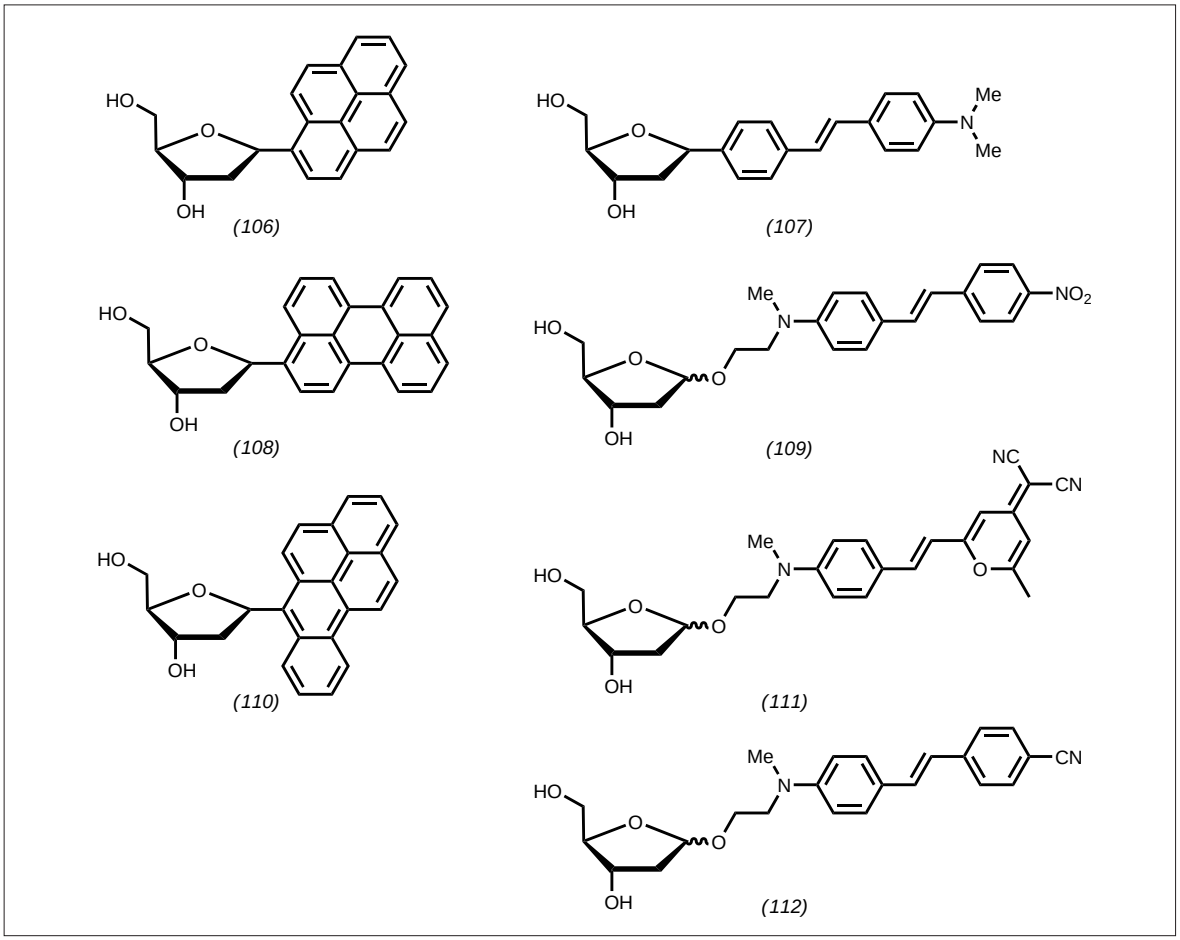


Abb. 60. Visualisierung biologischer Strukturen durch Oligodesoxyfluoroside (ODFs). Durch Ersatz von bis zu vier Nucleobasen durch Fluorophore (106–112) lässt sich eine Palette von 23 farblich unterscheidbaren ODFs erzeugen.

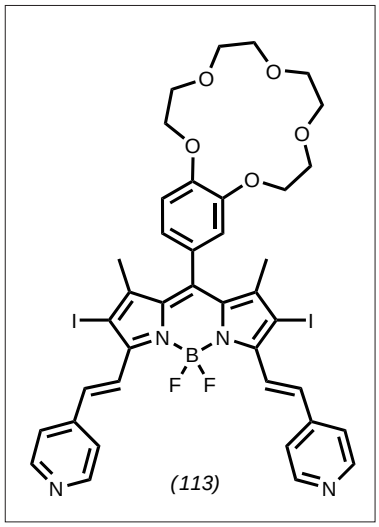


Abb. 61. „Logische Sensibilisator" (113) für die Photodynamische Tumortherapie.

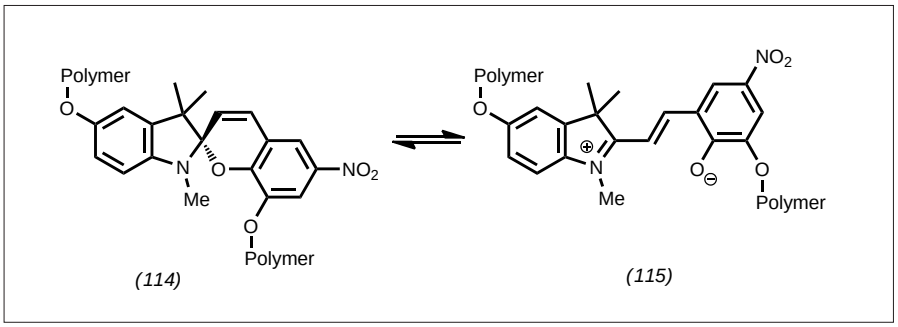


Abb. 62. Ringöffnung des mechanophoren Spiropyrans (114) zum farbigen Merocyanin (115).

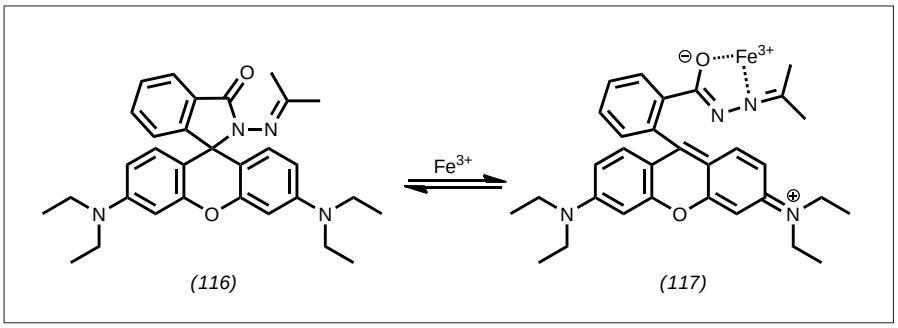


Abb. 63. Reaktion von (116) mit Fe^{3+}-Ionen zum Komplex (117). Letzterer fluoresziert bei Bestrahlung.

Bestrahlung mit UV-Licht (λ = 340–380 nm) alle ODFs simultan anregen lassen (Abbildung 60).[149)]

Ein neuer Ansatz für die Photodynamische Tumortherapie ist der „logische Sensibilisator" *(113)*. Er produziert bei Bestrahlung erst dann effizient $^1O_2$, wenn zwei weitere Bedingungen – hohe Konzentrationen an Na^+- und H^+-Ionen – erfüllt sind (Abbildung 61).[150)]

Zu den Highlights 2009 zählen auch Anwendungen bei den Materialien: So lassen sich mechanische Beanspruchungen in Polymeren durch die Ringöffnung des mechanophoren Spiropyrans *(114)* zu dem farbigen Merocyanin *(115)* detektieren (Abbildung 62).[151)] Bemerkenswert ist der frühzeitige Nachweis von Korrosion in epoxidharzversiegeltem Stahl; er beruht auf der Reaktion von *(116)* mit Fe^{3+}-Ionen zum Komplex *(117)*, der bei Bestrahlung fluoresziert (Abbildung 63).[152)]

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

147) *J.-H. Yum, D. P. Hagberg, S.-J. Moon, K. M. Karlsson, T. Marinado, L. Sun, A. Hagfeldt, M. K. Nazeeruddin, M. Grätzel,* Angew. Chem. *2009*, 121, *1604–1608.*
148) *J. Eid, A. Fehr, J. Gray, K. Luong, J. Lyle et al.,* Science *2009*, 323, *133–138.*
149) *Y. N. Teo, J. N. Wilson, E. T. Kool,* J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *3923–3933.*
150) *S. Ozlem, E. U. Akkaya,* J. Am. Chem. Soc. *2009*, 131, *48–49.*
151) *D. A. Davis, A. Hamilton, J. Yang, L. D. Cremar, D. V. Gough et al.,* Nature *2009*, 459, *68–72.*
152) *A. Augustyniak, J. Tsavalas, W. Ming,* Appl. Mater. Interfaces *2009*, 1, *2618–2623.*

Naturstoffe

◆ Die Funktionalisierung biologisch aktiver Naturstoffe mit fluoreszierenden Gruppen erleichtert die Suche nach deren Wirkorten. Ein Beispiel dafür lieferten Fenical, La Clair et al.: Sie kuppelten den neuen bakteriellen marinen Naturstoff Ammosamid B *(118)*[153)] an eine Dimethylaminocumarin-Einheit, bestimmten per Fluoreszenzmikroskopie die Verteilung des 50-fach weniger zytotoxischen Addukts *(119)* in Mäusegewebe und identifizierten Myosin als Target in der Darmkrebs-Zelllinie HCT-116 (Abbildung 64).[154)] Um die Struktur der protonenarmen Ammosamide aufzuklären war Röntgenstrukturanalyse nötig.

Eine Azafulven-Teilstruktur fanden Schupp, Hemscheidt et al. im Pigment Pseudocerosin *(120)*, das den blauen Flecken des marinen Plattwurms *Pseudocerus indicus* die Farbe verleiht.[155)] Aus vier Einheiten besteht das 84 Kohlenstoffatome umfassende Indolalkaloid Alasmontamin A *(121)* aus dem Hundsgiftgewächs *Tabernaemontana elegans*.[156)]

Die Funktion eines Naturstoffs und seine strukturelle Komplexität sind nicht korreliert. Das Polyen-Peroxid Mycangimycin *(122)* fanden Clardy et al. in einer *Streptomyces*-Art, die in Symbiose mit dem Käfer *Dendroctonus frontalis* lebt und dessen Pilzparasiten *Ophiostoma minus* hemmt.[157)] Mycangimycin *(122)* mit seiner seltenen 1,2-Dioxolan-Teilstruktur ist genauso wirksam gegen den Malariaerreger *Plasmodium falciparum* wie klinisch eingesetzte Medikamente. Als Aphrodisiakum, allerdings nur auf den weiblichen Großen Kohlweißling *Pieris brassicae*, wirkt Brassicalacton *(123)*, das Schulz et al. per Ringschluss-Metathese zur Strukturaufklärung synthetisieren.[158)] Das von Zhang et al. aufgeklärte undekazyklische Guaianolid-Trimer Ainsliatrimer A *(124)* aus der chinesischen Heilpflanze *Ainsliaea fulvioides* wirkt im mittleren nanomolaren Bereich zytotoxisch gegen mehrere Krebszellinien.[159)]

Eine Arbeit über Hemiphorboxazol A *(125)* aus dem Meeresschwamm *Phorbas* sp. macht die Empfindlichkeit der aktuellen analytischen Methoden deutlich. Bereits 16,5 Mikrogramm von *(125)* reich-

ten Dalisay und Molinski zur Strukturaufklärung.[160]

Thomas Lindel, TU Braunschweig, th.lindel@tu-bs.de
Delphine Jacquot, Solvay Arzneimittel GmbH, delphine.jacquot@solvay.com

153) *C. C. Hughes, J. B. MacMillan, S. P. Gaudêncio, P. R. Jensen, W. Fenical,* Angew. Chem. *2009*, 121, *739–741.*
154) *C. C. Hughes, J. B. MacMillan, S. P. Gaudêncio, W. Fenical, J. J. La Clair,* Angew. Chem. *2009*, 121, *742–746.*
155) *P. J. Schupp, C. Kohlert-Schupp, W. Y. Yoshida, T. K. Hemscheidt,* Org. Lett. *2009*, 11, *1111–1114.*
156) *Y. Hirasawa, S. Miyama, T. Hosoya, K. Koyama, A. Rahman, I. Kusumawati, N. C. Zaini, H. Morita,* Org. Lett. *2009*, 11, *5718–5721.*
157) *D.-C. Oh, J. J. Scott, C. R. Currie, J. Clardy,* Org. Lett. *2009*, 11, *633–636.*
158) *S. Yildizhan, J. van Loon, A. Sramkova, M. Ayasse, C. Arsene, C. ten Broeke, S. Schulz,* ChemBioChem *2009*, 10, *1666–1677.*
159) *Y. Wang, Y.-H. Shen, H.-Z. Jin, J.-J. Fu, X.-J. Hu, J.-J. Qin, J.-H. Liu, M. Chen, S.-K. Yan, W.-D. Zhang,* Org. Lett. *2008*, 10, *5517–5520.*
160) *D. S. Dalisay, T. F. Molinski,* Org. Lett. *2009*, 11, *1967–1970.*

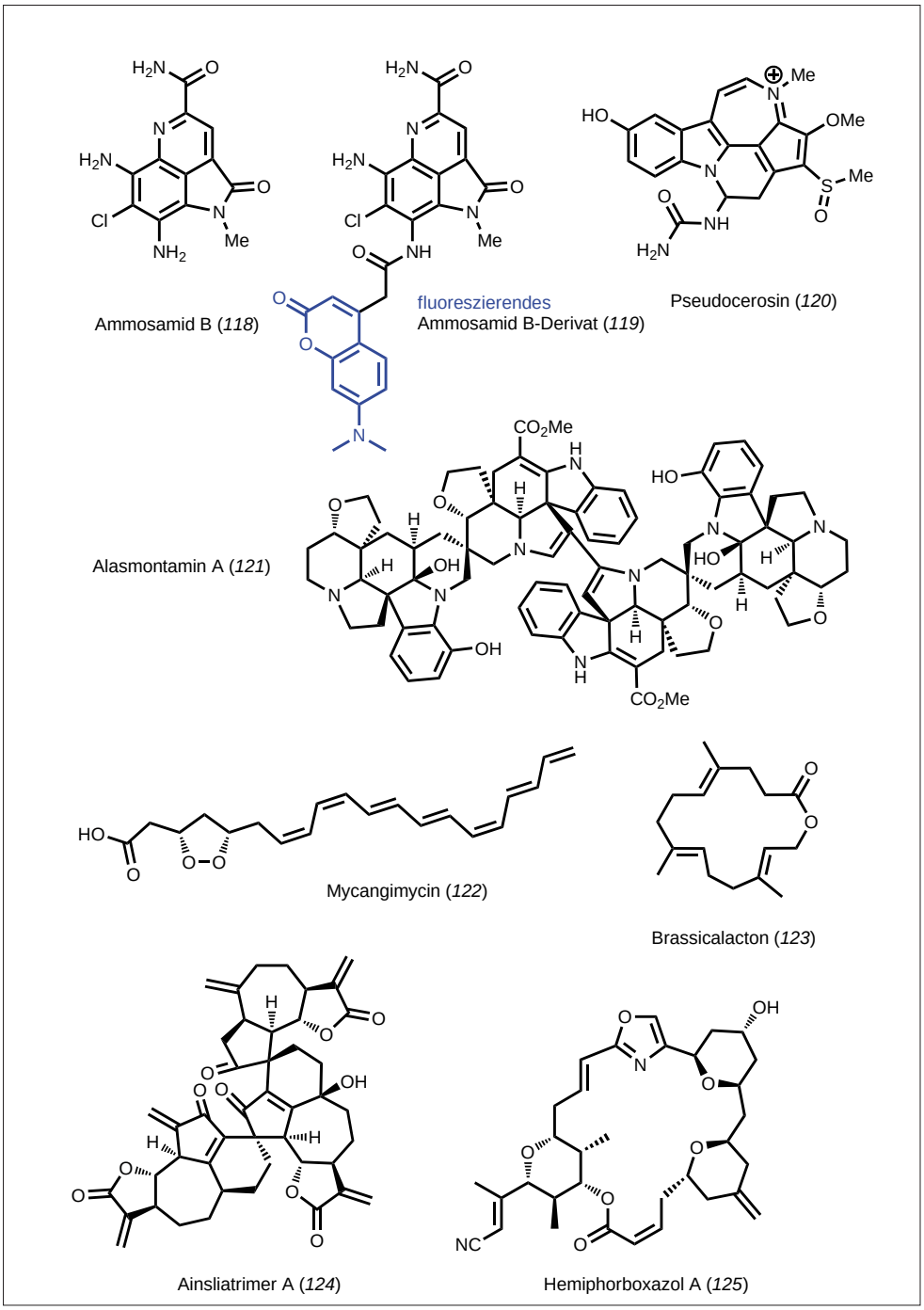


Abb. 64. Neue Naturstoffe.

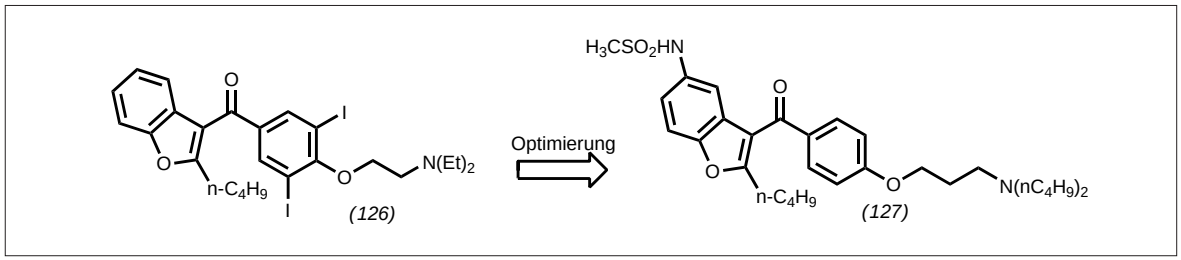


Abb. 65. Neues Antiarrhythmikum Dronedarone

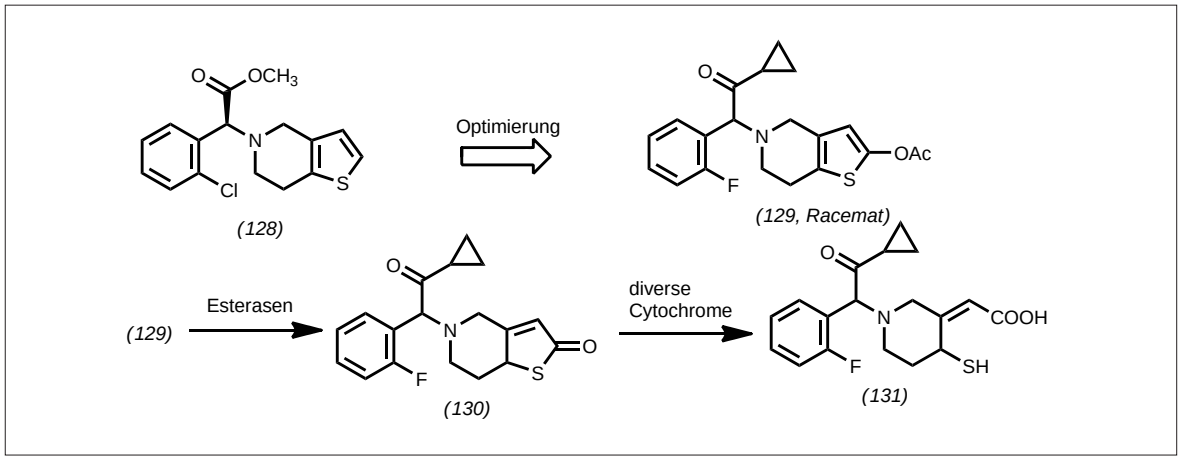


Abb. 66. Neuer Thrombozytenaggregationshemmer Prasugrel

Pharmazeutika

◆ Die Arzneimittelneuzulassungen waren im letzten Jahr eher von Optimierungen bestehender Arzneimittel geprägt, als von der Einführung neuer Wirkprinzipien.

Mit Dronedarone *(127)*[161] brachte Sanofi-Aventis eine verbesserte Behandlungsoption des Vorhofflimmerns durch Modifizierung des K^+-, Na^+- und Ca^{2+}-Kanal-Blockers Amiodarone *(126)* zur Zulassung. Durch Entfernen der beiden Iodatome und Einbau eines Sulfonamids ließen sich mit *(127)* die zum Teil schwerwiegenden Lungen- und Schilddrüsen-Nebenwirkungen von *(126)* deutlich reduzieren (Abbildung 65).

Nach einer Analyse der Schwachpunkte von Clopidogrel *(128)*, einem der derzeit umsatzstärksten Medikamente weltweit, entwickelten Forscher von Daiichi-Sankyo Prasugrel *(129)*[162] als oralen Thrombozytenaggregationsinhibitor zur Behandlung des akuten koronaren Syndroms. Einerseits verhindert der Einbau eines Ketons in *(129)* anstelle des Esters in *(128)* die metabolische Inaktivierung von Prasugrel zur korrespondierenden Carbonsäure, andererseits erleichtert die Einführung des Acetats in 2-Position des Thiophenfragments die über das Thiolacton *(130)* zum aktiven Thiol *(131)* verlaufende Bioaktivierung von *(129)* gegenüber Clopidogrel. Das Thiol *(131)* bindet schließlich irreversibel an den Blutplättchen-Rezeptor $P2Y_{12}$ und verhindert so die Thrombozytenaggregation und damit letztlich das Auftreten von Thrombosen (Abbildung 66).

Als neuen onkologischen Wirkstoff für Nierenkrebs entwickelte Glaxo Smith Kline den oralen Pan-Tyrosinkinase-Inhibitor Pazopanib *(132)*,[163] der die VEGFR-1, -2 und -3 (vascular endothelial growth factor receptor) sowie PDGFR (platelet-driven growth factor receptor) und c-kit-Tyrosinkinasen blockiert. Die VEGFR-Tyrosinkinasen spielen eine Schlüsselrolle bei der Angiogenese, und ihre Inhibition gehört zu den vielversprechendsten Konzepten der Krebstherapie. Durch die gleichzeitige Blockade mehrerer Signalwege für Kinasen wird eine höhere Effizienz durch Ausschluss von alternativen, redundanten Signalwegen angestrebt, als sie bei den selektiven VEGFR-Tyrosin-Kinaseblockern der ersten Generation wie Sunitinib erreicht wird. *(132)* bindet an der Kinase-ATP-Bindungsstelle mit Wasserstoffbrücken zum Aminopyrimidin (Abbildung 67).

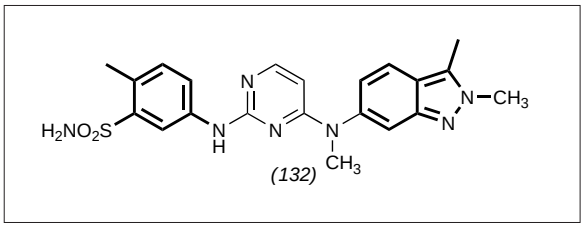


Abb. 67. Neues Krebsmedikament Pazopanib

Roland Pfau, Henning Priepke
Biberach
roland.pfau@boehringer-ingelheim.com
henning.priepke@boehringer-ingelheim.com

161) R. L. Page, B. Hamad, P. Kirkpatrick, Nat. Rev. Drug Discov. *2009*, 8, *769–770.*
162) S. Alban, Pharm. Unserer Zeit. *2009*, 38, *320–328.*
163) C. A. Castaneda, H. L. Gomez, Fut. Onc. *2009*, 5, *1335–1348.*

➜

Highlights aus der Agrochemie

◆ In der Pflanzenschutzindustrie führte die Neuregelung der EU-Pestizid-Richtlinie 91/414 zu Diskussionen. Die Konsequenzen sind teilweise noch nicht in vollem Umfang abzusehen. Insbesondere die Abkehr von der bisherigen risikobasierten Bewertung hin zur Zulassung aufgrund von toxikologischen Endpunkten ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. Für die Pflanzenschutzforschung hat das zur Folge, dass regulatorische Aspekte bei der Auswahl potentieller Entwicklungskandidaten eine immer größere Rolle spielen.

Die Isoxazoline *(133)* und *(134)* wurden als neue insektizide Wirkstoffe auf dem ACS National Meeting in Washington vorgestellt.[164,165] Sie gehören zu einer neuen Klasse von GABA-Inhibitoren, die möglicherweise eine andere Bindungsstelle als das hochwirksame Insektizid Fipronil *(135)* am gleichen Rezeptor besetzen. Die Verbindungen zeigen ein breites insektizides und akarizides Wirkspektrum und sind auch gegen Ektoparasiten einsetzbar (Abbildung 68).

DuPont brachte mit dem Cyazypyrä *(136)* ein weiteres insektizides Anthranilamid auf den Weg. Wie das Rynaxypyr, das erste Marktprodukt aus dieser Stoffklasse, wirkt die Verbindung als Agonist des Ryanodin-Rezeptors. Das Nachfolgeprodukt wirkt besser gegen saugende Insekten; das vorteilhafte toxikologische Profil des Vorgängers bleibt jedoch erhalten.[166] Mit dem Sulfoxaflor *(137)* von Dow wurde nach Jahren erstmals wieder ein neuer Typ von Neonicotinoid-Insektiziden gefunden, ein Ansatz, der bei weiteren Arbeitsgruppen auf Interesse gestoßen ist.[167]

Im Hinblick auf die zunehmenden Resistenzen gegenüber breit eingesetzten Herbiziden[168] führt BASF mit Saflufenacil (Kixorä) *(138)* ein neues Herbizid in den Markt ein.[169] Dieser Protoporphyrinogen-(IX)-oxidase(PPO)-Inhibitor wirkt gegen mehr als 80 zweikeimblättrige Unkräuter, darunter Biotypen, die gegen Glyphosat oder ALS-Inhibitoren resistent sind. Das systemische Her-

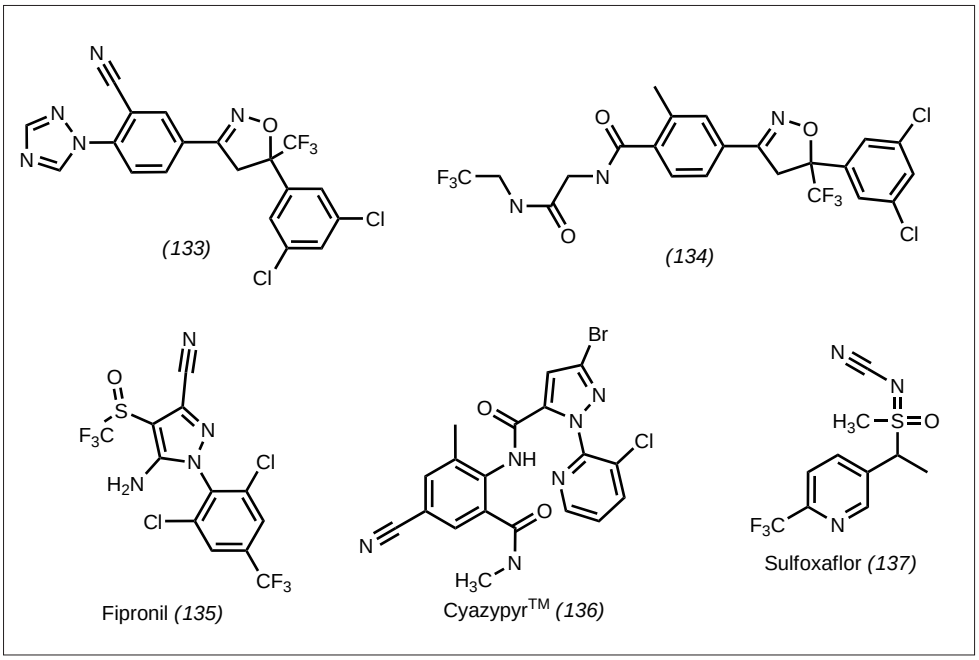


Abb. 68. Neue insektizide Wirkstoffe.

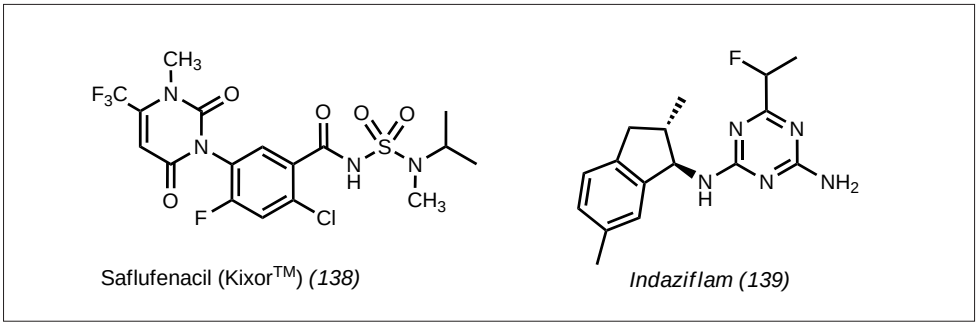


Abb. 69. Neue herbizide Wirkstoffe.

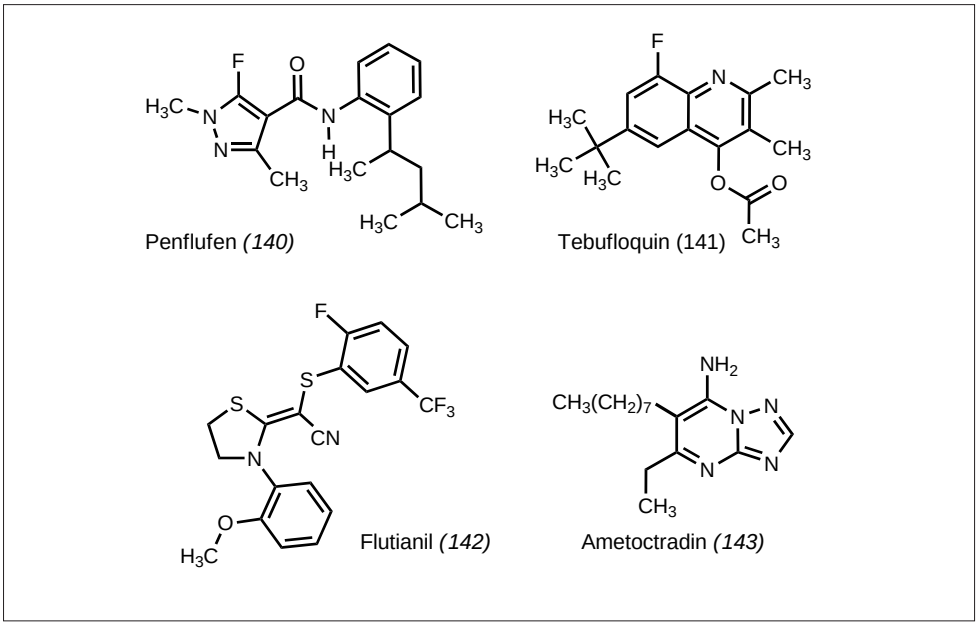


Abb. 70. Neue fungizide Wirkstoffe.

bizid[170] bekämpft unter anderem aufgelaufene Unkräuter vor der Saat, und sorgt dadurch für eine effizientere Aussaat und ermöglicht eine größere zeitliche Flexibilität beim Einsatz nachfolgender Herbizide. Darüber hinaus wirkt Saflufenacil gegen alle wichtigen zweikeimblättrigen Unkräuter im Vorauflauf von Mais unter Verzicht auf Triazin-Herbizide.

Für Anwendungen im nicht landwirtschaftlichen Bereich, insbesondere für Golf- und Sportplätze sowie für öffentliche Grünanlagen, entwickelte Bayer Crop Science das Herbizid Indaziflam *(139)*.[171] Es handelt sich um einen Inhibitor der Zellwandbiosynthese[172] mit lang anhaltender Wirkungsdauer und einem breiten Wirkspektrum gegen Ungräser und Unkräuter (Abbildung 69). Weiteres Potenzial wird auch in landwirtschaftlichen Kulturen mit Indaziflam als neuem Basis-Herbizid gesehen.

Der Einsatz von Mikroorganismen und ihrer Produkte im Pflanzenschutz und die Nutzung von Biologicals ist stark im Kommen. War bis in die achtziger Jahre das Insektizid *Bacillus thuringiensis* (Bt) praktisch der einzige wesentliche Vertreter dieser Anwendungsart, so hat sich mittlerweile ein Markt von geschätzten 300 bis 700 Millionen US-Dollar etabliert – mit jährlichen Wachstumsraten von etwa sieben bis zehn Prozent.[173]

Das Biofungizid Kodiak der Bayer Crop Science basiert auf *Bacillus subtilis* und wurde für Saatgutanwendungen entwickelt.[174] Bayer Crop Science hat zudem von Agro Green, Israel, Produkte, die Bio Nem (Wirkstoff Bacillus firmus) enthalten, erworben. Sie reduzieren die Anzahl von Nematoden – im Boden lebende Fadenwürmer, die Pflanzenwurzeln befallen können.[175] Serenade, ein Biofungizid, ebenfalls basierend auf dem *Bacillus-subtilis*-Stamm QST 713, wird gemeinsam von BASF und Agra Quest vermarktet. Serenade bewies seine Breitbandwirksamkeit im Pflanzenschutz an mehr als 50 verschiedenen Kulturpflanzen in weltweit 6000 Feldstudien. Penflufen *(140)* ist nach Bixafen [s. *Nachr. Chem.* 2009, 57, 264] ein zweiter Succinat-Dehydrogenase-Inhibitor (SDHI) der Bayer Crop Science (Abbildung 70). Das Breitspektrum-Fungizid wird vor allem für Saatgutanwendungen entwickelt; die Registrierung wird für 2012 erwartet.[176] Gegen Reiskrankheiten wird Tebufloquin *(141)* von Meiji Seika Kaisha, Japan, entwickelt. Es gehört zu der Klasse der Chinoline.[177]

Flutianil (Valent, Pinpoint) *(142)* ursprünglich von Otsuka Chemical, Japan, gefunden, aus der Klasse der Thiazolidine mit noch nicht bekanntem Wirkmechanismus wird gegen Mehltau in Obstkulturen entwickelt.[178]

Ametoctradin (Initium) *(143)* der BASF ist ein neues Fungizid gegen Peronosporamyceten mit sehr guter Selektivität und sehr gutem regulatorischem Profil zur Anwendung gegen Pflanzenkrankheiten in Obst und Gemüse.

Thomas Seitz, Axel Kleemann, Wolfgang von Deyn, BASF
thomas.seitz@basf.com
axel.kleemann@basf.com
wolfgang.deyn@basf.com

164)G. P. Lahm, , T. F. Pahutski, J. K. Long, B. K. Smith, M. Xu, C. W. Holyoke Jr., J. D. Barry, D. Cordova1, R. Smith, The 238th ACS National Meeting, Washington DC, August 16–20, 2009, *AGRO 159*

165)Yoshihisa Ozoe, Miho Asahi, Fumiyo Ozoe, Kunimitsu Nakahira, and Takeshi Mita . The 238th ACS National Meeting, Washington DC, August 16–20, 2009, *AGRO 51*

166)G. P. Lahm, D. Cordova, J. D. Barry, Bioorg. Med.Chem. *2009*, 17, *4127.*

167)H. Yu, Z. Qin, H. Dai, X. Zhang, X. Qin, T. Wang, J. Fang, J. Agric. Food Chem. *2008*, 56, *11356*

*168)International survey of herbicide resistant weeds : www.weed*Science.org/*In.asp*

169)http://agproducts.basf.us/campaigns/kixor/index.html

170)R. Liebl, H. Walter, S. J. Bowe, T. J. Holt, D. E. Westberg, The 2008 WSSA Annual Meeting, Chicago, Illinois, USA (Präsentation Nummer 120), *www.wssa.net/Meetings/WSSAAnnual/2008.htm*

171)Bayer AG – Aktionärsbrief 1. Quartal 2009, www.aktionaersbrief-q1–09.bayer.de/de/Nachrichten.aspx

172)D. F. Myers, R. Hanrahan, J. Michel, B. Monke, L. Mudge, L. Norton, C. Olsen, A. Parker, J. Smith, D. Spak, The 2009 WSSA Annual Meeting, Orlando, Florida, USA (Präsentation Nummer 386), *www.wssa.net/Meetings/WSSAAnnual/2009.htm*

173)Agrow Reports 2004: Biopesticide, Biocontrol and Semiochemicals Market; Business Communications Company 2006: The new Biopesticide Market

*174)www.bayercrop*Scienceus.com/*products_and_seeds/seed_treatments/kodiak.html*

175)www.seedquest.com/News/releases/2009/march/25651.htm

176)Source:Agriculture online2009–9–25

177)www.alanwood.net/pesticides/tebufloquin.html

178)www.fluoridealert.org/pesticides/flutianil-page.html

Stefan Bräse ist seit dem Jahr 2001 Professor für organische Chemie (erst in Bonn und seit 2003 in Karlsruhe). Er studierte Chemie an der Universität Göttingen (Armin de Meijere), war Postdoc in Uppsala (Jan Bäckvall) und La Jolla (K. C. Nicolaou) und habilitierte sich an der RWTH Aachen (Dieter Enders). Seine Forschungsinteressen gelten der Festphasensynthese, der asymmetrischen Katalyse und Naturstofftotalsynthesen.