



## Trendbericht

# Organische Chemie

Polystyrolproben werden mit Eisen(III)chlorid und weißen LEDs zu Oligomeren und Benzoylprodukten; ein Wolframatkatalysator invertiert die Absolutkonfiguration an  $sp^3$ -Kohlenstoffzentren; gelöstes Rätsel um eine symmetrieverbotene konrotatorische 14-Elektronen-Electrocyclisierung; Polycarbonate, die sich ohne Lösungsmittel recyceln lassen: Highlights von Oktober 2021 bis 2022.

### Organokatalyse

Bei Enzymen befinden sich die katalytisch aktiven Zentren in tiefen Taschen, daher sind sie meist spezifischer und selektiver als andere Katalysatoren. List und Mitarbeiter haben die Enantioselektivität von Enzymen sogar übertroffen,

und zwar mit der Cyanosilylierung von Ketonen wie (1) mit chiralen Brønsted-Säure-Katalysatoren wie Imidodiphosphorsäureimidat (3) (Abbildung 1a).<sup>1)</sup> Umsetzung von Butanon (1), bei dem beide Substituenten der Carbonylgruppe ähnlich groß sind, mit Trimethylsilylcyaniid (2) liefert den Silylether (4) in ei-

nem Enantiomerenüberschuss (ee) von 96%. Die Autoren erklärten diese Selektivität damit, dass das katalytische aktive Zentrum von (3) durch die flankierenden Substituenten wie bei einem Enzym in einer tiefen Tasche liegt (Abbildung 1b).

In einer Multikomponentenreaktion aus einfachen, achiralen Startmaterialien synthetisierten Maulide und Team unter Lewis-Säure-Katalyse mit Boran (10) Azabicyclen mit bis zu vier Stereozentren in einem Schritt (Abbildung 1c).<sup>2)</sup> Nach Entstehung des Enamins (7) aus (5) und (6) finden zunächst eine Michael-Addition und eine intramolekulare Mannich-Reaktion mit dem Nitroalken (8) statt. Das Boran (10) induziert nun die Ringöffnung des Cyclobutans (9) zum Zwitterion (14) in einem dynamischen Gleichgewicht (Abbildung 1d). Ein inverser Hydridtransfer über (15) zu (16) mit Borhydrid (11) als Shuttle und eine abschließende Mannich-Kondensation liefern (12) als thermodynamisch stabilstes Isomer. Heterocyclen wie (12) sind über eine asymmetrische Michael-Addition auch enantiomerenangereichert zugänglich (fünf Beispiele, 95 bis 99% ee). Umwandlung einiger Azabicyclen in Alkaloidnaturstoffderivate wie (13) beweist die Schrittökonomie des neuen Dreikomponentenverfahrens.

Der Schwefel-Fluorid-Austausch (sulfur fluoride exchange, Sufex) der Sharpless-Gruppe ist eine nahezu perfekte Klickreaktion.<sup>3)</sup> Sie ermöglicht, elektrophile Säurefluori-

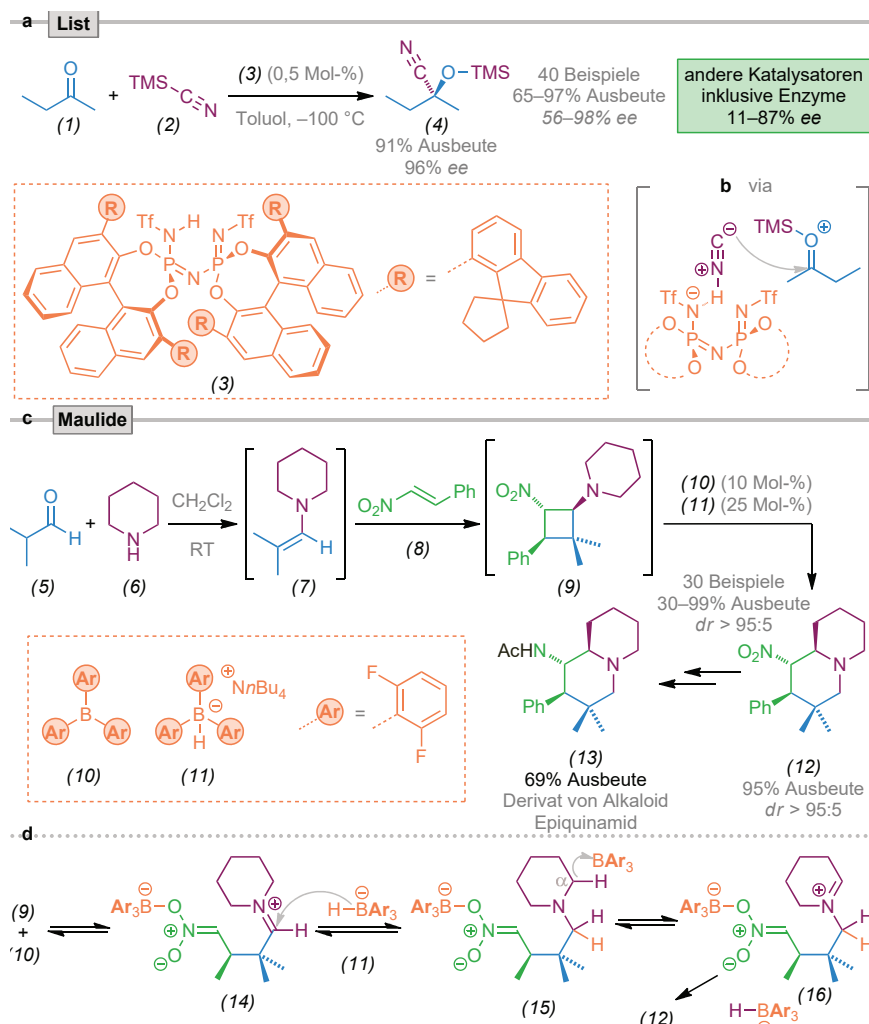


Abb. 1. a, b) Enantioselective Synthese von  $\alpha$ -Cyanosilylethern; c, d) Multi-Komponenten-Reaktion zu alkaloidartigen Bicyclen.

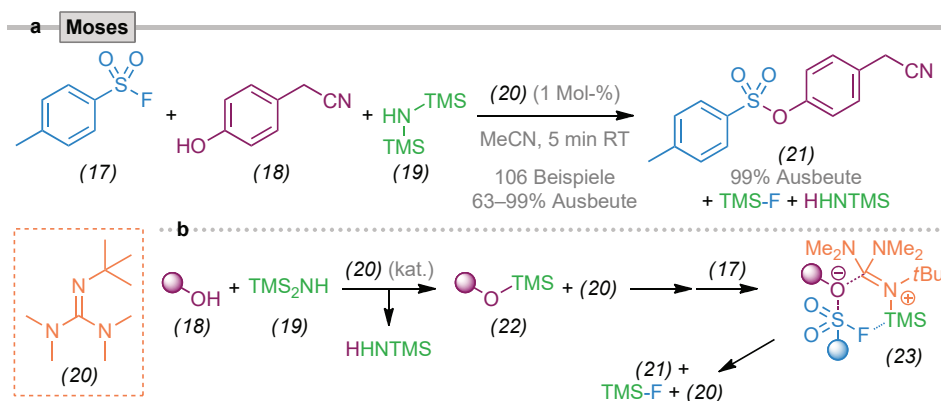


Abb. 2. Beschleunigte Sulfur-Fluoride-Exchange(Sufex)-Reaktion zur Synthese von Schwefelestern.

de des Schwefels mit O-, N- und C-Nukleophilen zu verknüpfen. Wie Moses und Mitarbeitende jüngst beschrieben, steigert eine Kombination von Bartons Base (20) und Bis(trimethylsilyl)amin (19) die Effizienz (Abbildung 2a):<sup>4</sup> Die vollständige Umsetzung vieler Substrate erfordert nur ein Molprozent der Brønsted-Base (20) und wenige Minuten Reaktionszeit. Auch schwierige aliphatische Sulfonsäurefluoride und Alkohole eignen sich für diese C-O-Bindungskonstruktion. Nach Meinung der Autoren reagiert zunächst der Alkohol (18) mit (19) zum Silylether (22) (Abbildung 2b). Deprotonierung von (18) durch Guanidin (20) soll diese O-Si-Bindungs-bildung katalysieren. Anschließend wird die Silylgruppe von (22) auf (20) als Lewis-Basen-Katalysator übertragen, wodurch erneut ein nukleophiles Alkoholat entsteht. Die silylierte Guanidinium-Zwischenstufe (23) agiert dann als Lewis-Säure in der finalen konzertierten Substitution von Fluorid in (17) durch den Alkohol (18).

Peter Huy,  
 Universität Rostock  
 Peter.huy@uni-rostock.de

- 1) H. Zhou, Y. Zhou, H. Yong Bae et al., *Nature* 2022, 605, 84–89
- 2) I. Klose, G. Di Mauro, D. Kaldre, N. Maulide, *Nat. Chem.* 2022, 14, 1306–1310
- 3) J. Dong, L. Krasnova, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 9430–9448
- 4) C. J. Smedley, J. A. Homer, T. L. Gialelis et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, 61, e202112375

## Elektrosynthese

Im Jahr 2022 überzeugte die elektroorganische Synthese mit scheinbar einfachen chemischen Transformationen wie Methylierung oder Isomerisierung von Doppelbindungen. Die Katalyse mit Übergangsmetallen der ersten Reihe sowie die selektive Herstellung von energiereichen Verbindungen sind weitere Trends.

Kleine Änderungen verursachen bei Medikamentenwirkstoffen oft große Effekte. Eingebaute Methylgruppen verbessern oft die pharmakologischen Eigenschaften (Magic-Methyl-Effect). Eine Vorschrift

kommt von der Gruppe um Lin in Zusammenarbeit mit Genentech (Abbildung 3):<sup>5</sup> Im ersten Schritt der Shono-Oxidation erfolgt eine  $\alpha$ -Aminsubstitution mit Methanol oder Trifluorethanol (TFE). Anschließend findet eine Methylierung mit Dimethylzink statt. Kleine Moleküle wie Coniin lassen sich ebenso umsetzen wie komplexere wie Celecoxib.

In einem Kooperationsprojekt berichten Baran und Mitarbeiter über die effiziente Isomerisierung terminaler Olefine zu den thermodynamisch stabileren internen Doppelbindungen. Schlüssel zum Erfolg war hier die homo-



## DREI FRAGEN AN DEN KOORDINATOR: Martin Breugst

### Was sind derzeit Ihre Hauptforschungsprojekte?

Vor allem die Anwendung ungewöhnlicher nicht-kovalenter Wechselwirkungen wie Halogenbrücken. Insbesondere molekulares Iod interessiert uns hier als einfacher Katalysator. Zudem nutzen wir Rechenmethoden, um Reaktionen zu verstehen und vorherzusagen.

### Welche Methode wurde in den letzten Jahren vermehrt genutzt, die auch Sie für Ihre Forschung brauchen?

Durch die Nobelpreise 2021 und 2022 sind Organokatalyse, Klickchemie und damit verwandte pericyclische Reaktionen wieder besonders

aktuell. Beide Bereiche sind auch für uns interessant.

### In welchem Gebiet erwarten Sie in den nächsten Jahren die größten Entwicklungen und warum?

Wichtig scheinen mir maschinelles Lernen und künstliche Intelligenz zur Identifikation neuer Strukturen oder Reaktionen. Teilweise werden diese Techniken bereits erfolgreich in der Chemie eingesetzt, aber eine Routineanwendung ist derzeit nur bedingt möglich.

Martin Breugst, Jahrgang 1980, arbeitet seit 2022 als Heisenberg-Proffessor für Theoretische Organische Chemie an der TU Chemnitz. Seit 2021 koordiniert er die Trendberichte Organische Chemie.

gene Kobaltkatalyse kombiniert mit elektroorganischer Reaktionsführung.<sup>6</sup> Die Methode eignet sich zudem zur Z-selektiven Reduktion von Alkinen zu Alkenen. Die Versuche funktionieren mit wenigen Milligramm bis zu 100-Gramm-Mengen im Flusselektrolyseur.

Vantourout und Mitarbeiter haben die mangankatalysierte C–C-Kupplungsreaktion zwischen  $\alpha$ -Carbonylverbindungen und Olefinen untersucht.<sup>7</sup> Wie sich dabei herausstellte, lässt sich stöchiometrisches Mangan(III) auch elektro-

katalytisch aus Mangan(II)-acetat herstellen. Dadurch sinkt die Einsatzmenge des Metallkatalysators von 1,5 Äquivalenten auf 15 Molprozent..

Die Gruppe um Lei berichtete von einer elektrochemischen Substitutionsreaktion, die aromatische Methoxygruppen gegen Glykol austauscht.<sup>8</sup> Neben einfachen substituierten Aniliden wurden Ketalstrukturen durch Dearomatisierung erhalten.

Die elektrochemische Dearomatisierung entwickelten Baran und seine Gruppe weiter. Der Birch-

ähnlichen Reduktion aus dem Jahr 2019 folgt eine mildere Variante, die sich vor allem dazu eignet, Heterocyclen selektiv zu reduzieren.<sup>9</sup>

Den Aufbau von Indazol-3-onen haben Waldvogel et al. entwickelt.<sup>10</sup> Diese Heterocyclen wurden durch intramolekulare N–N-Kupplung zwischen geschützter Anilin- und Amidfunktion zusammengesetzt.

Die Dehydrierung von Hydrazonen haben Lam und Mitarbeiter untersucht. Die Autoren synthetisierten damit elektrochemisch hochreaktive Diazoverbindungen und isolierten sie.<sup>11</sup>

Wissenschaftler, die neu in die elektroorganische Synthese einsteigen, vernachlässigen oft Parameter wie die Zusammensetzung von Kohlenstoffelektroden oder den Elektrodenabstand. Beil und Waldvogel haben daher eine Übersicht erstellt, die es Einsteigern erleichtern soll, reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten.<sup>12a</sup> Zusätzlich ist die Gegenreaktion auf der Anode oder Kathode eine konzeptionelle Hürde für den Erfolg, eine weitere Übersicht und Anleitung sollen diese senken.<sup>12b</sup>

Sebastian B. Beil,  
Universität Groningen  
s.b.beil@rug.nl  
Siegfried R. Waldvogel,  
Universität Mainz  
waldvogel@uni-mainz.de

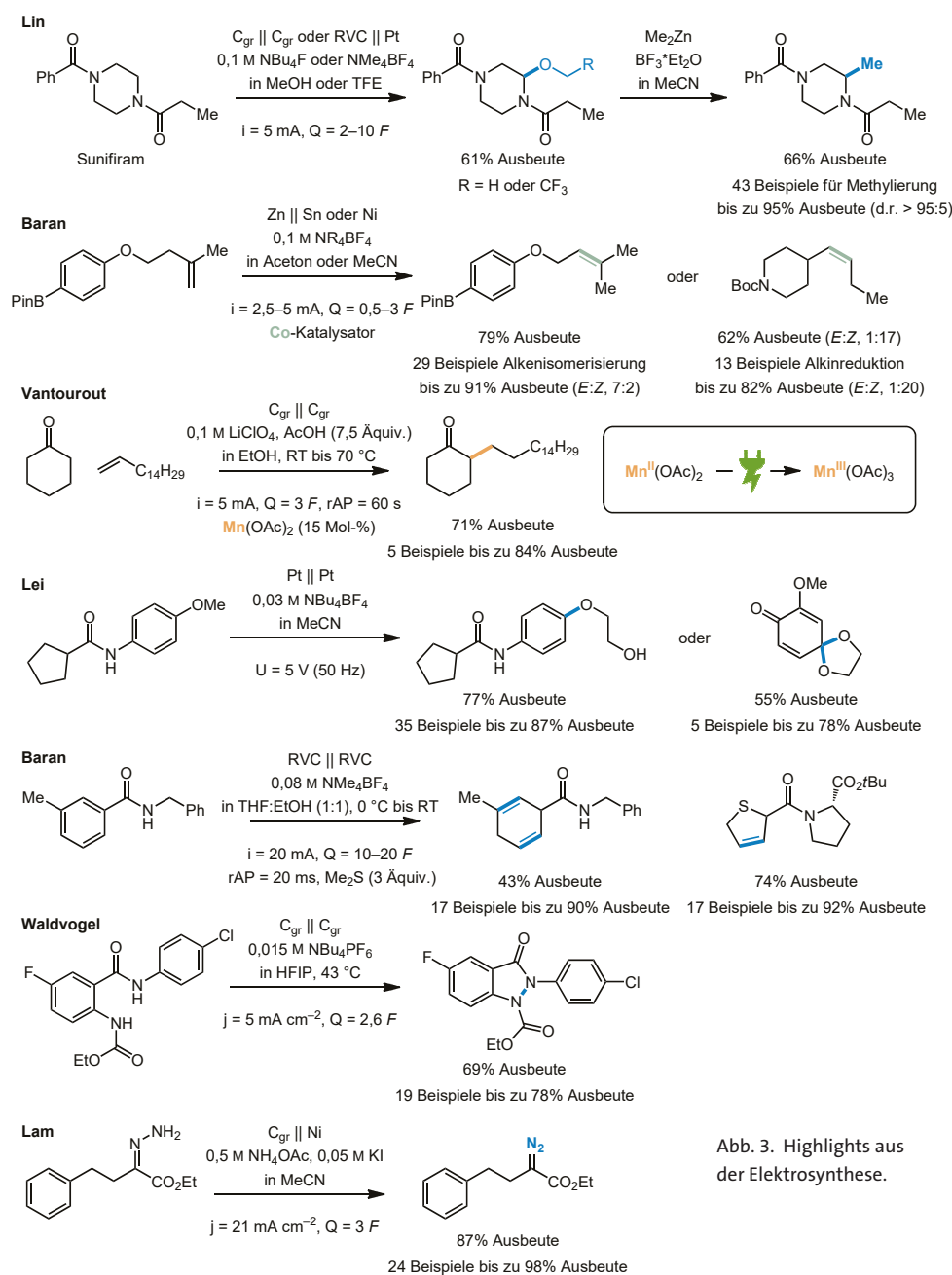


Abb. 3. Highlights aus der Elektrosynthese.

- L. F. T. Novaes, J. S. K. Ho, K. Mao et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2022, 144, 1187–1197
- S. Gnaim, A. Bauer, H.-J. Zhang et al., *Nature* 2022, 605, 687–695
- S. Charvet, M. Médebielle, J. C. Vantourout, *J. Org. Chem.* 2022, 87, 5690–5702
- D. Wang, T. Jiang, H. Wan et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, 61, e202201543
- K. Hayashi, J. Griffin, K. C. Harper, Y. Kawamata, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* 2022, 144, 5762–5768
- J. C. Bieniek, M. Grünwald, J. Winter, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, *Chem. Sci.* 2022, 13, 8180–8186
- N. Tanbouza, A. Petti, M. C. Leech et al., *Org. Lett.* 2022, 24, 4665–4669
- a) S. B. Beil, D. Pollok, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60, 14750–14759; b) M. Klein, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, 61, e202204140

## Metallorganik: Strukturen und Mechanismen

Methan ist Hauptbestandteil des Erdgases, ein Treibhausgas, chemischer Rohstoff und Energieträger. Selektive Reaktionen des einfachsten Kohlenwasserstoffs erregen damit grundsätzlich Interesse. Die Forschungsgruppe Ball koordinierte Methan an ein ungesättigtes kationisches Osmium(II)-Intermediat (25) mit einem Crossing-Gegenion (Abbildung 4).<sup>13</sup> Dafür wurde bei tiefen Temperaturen in einem schlecht koordinierenden Lösungsmittel ein CO-Ligand photochemisch von Startkomplex (24) abgespalten. Der Methanaddukt (26) ist NMR-spektroskopisch nachgewiesen. Die Halbwertszeit des Komplexes (26) beträgt bei  $-90^{\circ}\text{C}$  13 Stunden.

Aufbauend auf synthetischen Vorarbeiten der Forschungsgruppen von Morandi und Arndtsen untersuchte die Avasare-Gruppe den Mechanismus einer Shuttle-Katalyse durch Palladium-Xantphos-Komplexe mit DFT-Modellrechnungen.<sup>14</sup> Der Austausch von Iod- und Chlorcarbonyl-Substituenten an Aromaten führt zu einer Gleichgewichtsbildung. Der mononukleare Morandi-Mechanismus wurde insofern bestätigt, als dass sich der Xantphos-Chelatligand über Phosphonium-Palladium(0)-Intermediate (27) mit den Substituenten seiner Phosphoratom an der Reaktion beteiligen kann und damit kein Zuschauerligand ist (Abbildung 5).

Die oxidative Addition von Arylchloriden an Palladium(0) zu Intermediat (28) wird ebenfalls als nicht geschwindigkeitsbestimmend vorhergesagt. Es bereitete jedoch Schwierigkeiten, niedrig-energetische Pfade zu Palladium(0)-CO-Spezies wie (29) zu modellieren. Dinukleare Pfade mit dem Austausch von CO-, Chlorid- und Iodid-Liganden zwischen zwei Palladium(II)-Zentren scheinen immer noch konkurrenzfähig zu sein.

Synthetisch schwierig ist die direkte Synthese von Phenolen aus den entsprechenden Benzolderivaten. Eine Alternative ist eine nickelkatalysierte reduktive Umsetzung von Aryliodiden oder -bromiden (30) mit  $\text{N}_2\text{O}$  (Lachgas) als Sauerstoffquelle (Abbildung 6).<sup>15</sup> Mit dem tridentaten Stickstoffliganden (33) entstehen mit Zink als stöchiometrischem Reduktionsmittel die entsprechenden Phenole (32), viele funktionelle Gruppen werden toleriert. Als Schlüsselschritt der Reaktion schlagen die Autoren eine organometallische Baeyer-Villiger-Reaktion vor, die sie mit Übergangszustand (31) andeuten. Hierbei wird das Sauerstoffatom aus  $\text{N}_2\text{O}$  unter Abspaltung des Nebenprodukts  $\text{N}_2$  übertragen.

Basische aliphatische Amine kommen in vielen biologisch aktiven Verbindungen vor. Um tertiäre Amine zu erhalten, eignet sich nicht nur die reduktive Aminierung, sondern eine direkte palladiumkatalysierte oxidative allyliche Aminierung einfach zugänglicher nicht aktivierter terminaler Alkene (34) (Abbildung 7).<sup>16</sup> Da viele basische Amine Übergangsmetallkatalysieren

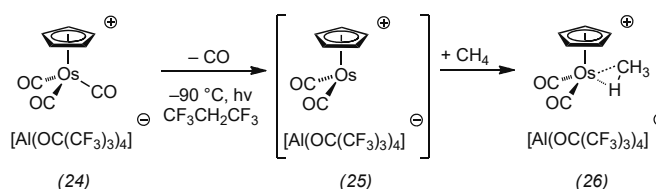


Abb. 4. Methanaddukt an kationischem Osmiumkomplex.

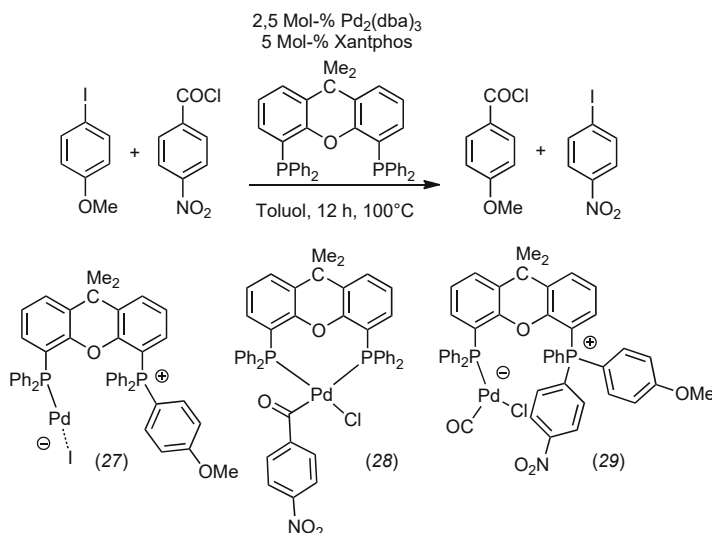


Abb. 5. Shuttle-Katalyse zum Austausch von Iod- und Chlorcarbonylsubstituenten.

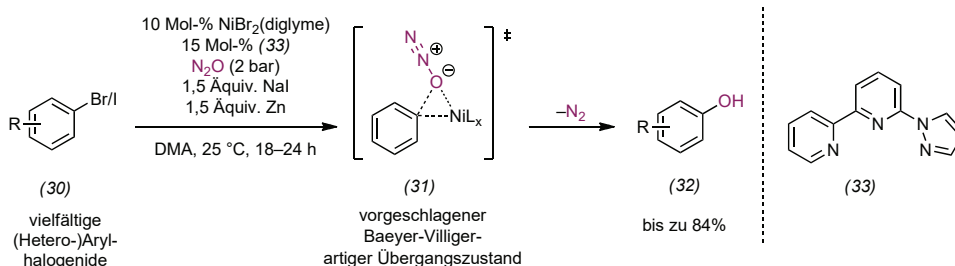


Abb. 6. Nickelkatalysierte Phenolherstellung mit  $\text{N}_2\text{O}$  als Schlüsselreagenz.

lysatoren deaktivieren, wurden die entsprechenden Bortrifluorid-Amin-Komplexe (35) als Schlüsselreagenzien vorgestellt. Sie setzen langsam Amine frei und machen so die tertiären Amine (36) mit großer Substratbreite und hoher Toleranz funktioneller Gruppen zugänglich. Als Ligand für das katalytisch aktive Palladium ist hierbei der Sulfid-Oxazolinligand (37) notwen-

dig; ein Chinon dient als terminales Oxidationsmittel.

Erst in den letzten Jahren wurde alternativ zu Ru<sup>II</sup>- und Ir<sup>II</sup>-Katalysatoren die Photoredoxkatalyse mit Kupferkomplexen untersucht. Ein einfacher Kupfer(I)-N-heterocyclischer Carbenkomplex (IPrCuX) und BINAP als zugesetzter Bisphosphinligand bilden in situ einen photoaktiven [Cu(BINAP)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>- und ei-

nen [Cu(NHC)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-Komplex (Abbildung 8).<sup>17)</sup> Im katalytischen Setting wirken dabei beide Komplexe parallel und können mit Licht eine Cyclisierung alken-substituierter (Hetero-)Aryle (38) mit Carbonsäurechloriden (39) initiieren. Dabei entstehen die entsprechenden ringgeschlossenen Produkte (40). Vermutungen der Autor:innen zufolge startet [Cu(BINAP)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> als photoreaktiver Komplex eine Radikalreaktion, während [Cu(NHC)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> die eigentliche C–C-Bindungsknüpfung vermittelt. Beide in situ erzeugten Kupfer(I)komplexe wirken also synergistisch.

Bernd F. Straub,  
Universität Heidelberg  
straub@oci.uni-heidelberg.de  
Johannes Teichert, TU Chemnitz  
johannes.teichert@chemie.tu-chemnitz.de

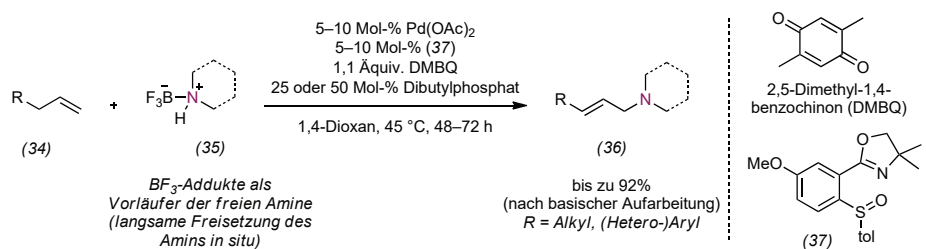


Abb. 7. Palladiumkatalysierte allylische C–H-Aminierung mit Amin-BF<sub>3</sub>-Komplexen als geschützten Aminsurrogaten.

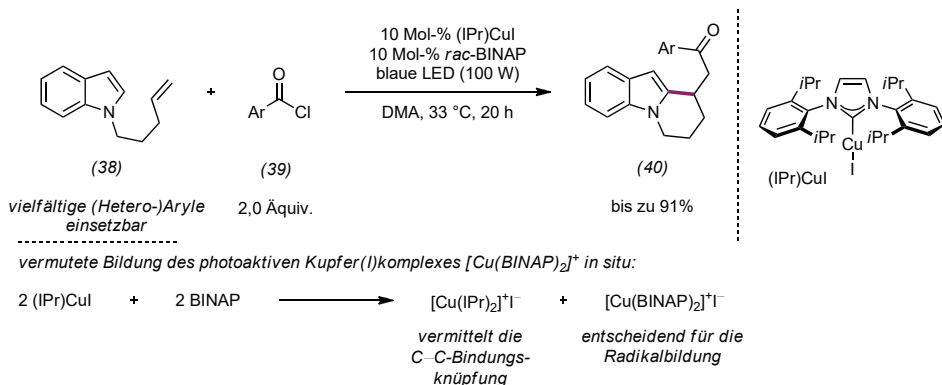


Abb. 8. In-situ-Bildung photoaktiver Kupfer(I)komplexe als Katalysatoren in Cyclisierungsreaktionen.

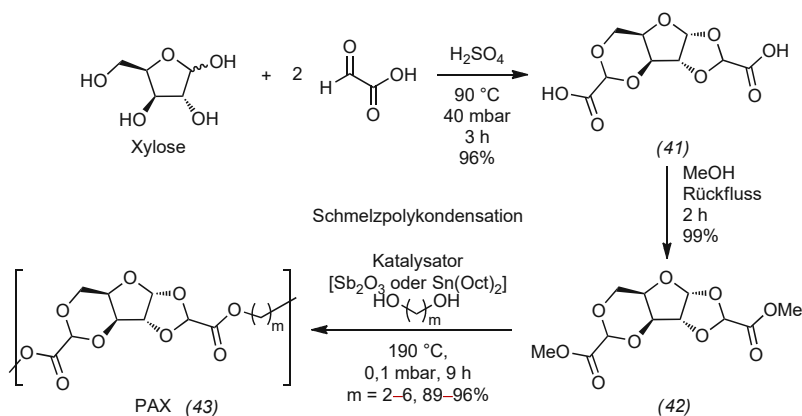


Abb. 9. Synthese des Monomers (42) aus Xylose und Polymerisation zu verschiedenen Biopolymeren PAX.<sup>18)</sup>

- J. D. Watson, L. D. Field, G. E. Ball, Nat. Chem. 2022, 14, 801
- P. Jain, N. Kumar, V. Avasthi, J. Org. Chem. 2022, 87, 12547
- F. Le Vaillant, A. Mateos Calbet, S. González-Pelayo et al., Nature 2022, 604, 677
- Z. Ali, B.G. Budaitis, D.F.A. Fontaine, A.L. Pace, J.A. Garwin, M.C. White, Science 2022, 376, 276
- A. Banerjee, S. Sarkar, J.A. Shah et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2022, 61, e202113841

## Nachhaltige Chemie

Wiederverwertbare oder natürlich abbaubare Polymere aus Biomasse erleichtern, die Wirtschaft von fossilen Ressourcen zu entkoppeln und verhindern die Akkumulation von Plastik in der Umwelt. Luterbacher et al. synthetisierten mit Glyoxylsäure die Disäure (41) in einem Eintopf-Zweischritt-Prozess direkt aus Xylose oder Lignocellulose (Abbildung 9). Nach Veresterung zum Dimethylester (42) lässt sich dieser in Gegenwart verschiedener Dirole zu Poly(alkenxylosediglyoxylat)(PAX)-Polyestern polykondensieren. Diese eignen sich für viele Verarbeitungsformen, etwa Spritzguss und 3-D-Druck, und

lassen sich sowohl in das Monomer (42) als auch in die Startmaterialien zerlegen.

Polystyrol wird zurzeit zu weniger als einem Prozent wiederverwertet. Durch Radikale im Polymerrückgrat lässt sich ein oxidativer Abbau auslösen. Oh und Stache nutzen Eisen(III)chlorid und weiße LEDs, um Chlorradikale in Aceton unter Luft-sauerstoff zu erzeugen. Unter diesen Bedingungen werden kommerzielle Polystyrolproben in Oligomere und Benzoylprodukte zersetzt (Abbildung 10). Additive, etwa zur Färbung, erschweren dies.<sup>19)</sup>

Den Einfluss von Additiven auf die Zersetzung untersuchen Epps und Korley. Die Aktivität des Modellkatalysators Pt/WO<sub>3</sub>/ZrO<sub>2</sub> zum Hydrocracken quantifizierten sie unter Einfluss gewöhnlicher Kunststoffadditive (hauptsächlich Antioxidantien). Wie sich bei der Zerlegung von High-Density-Polyethylen (HDPE) zeigte, gehen unbehandelte HDPE-Pellets mit einer Ausbeute von 20 % in extrahierbare Produkte über, während das von Additiven befreite Polymer 86 % Ausbeute lieferte.<sup>20)</sup>

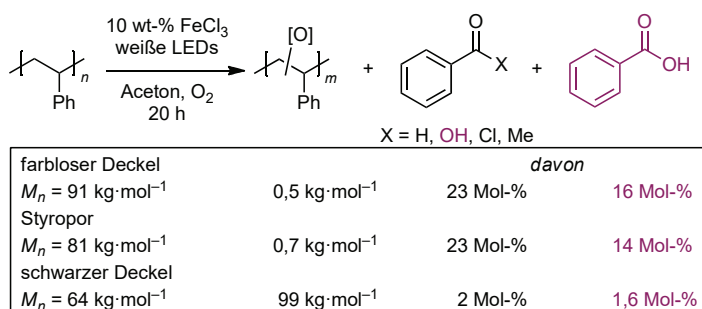


Abb. 10. Anwendung der optimierten Zerlegungsbedingungen auf kommerzielle Polystyrolproben.<sup>19)</sup>

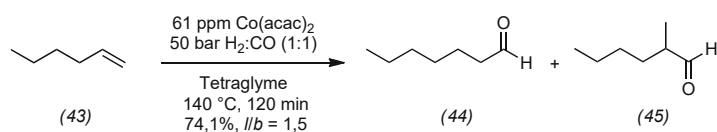


Abb. 11. Cobaltkatalysierte Hydroformylierung von Hex-1-en (43) nach Franke und Mitarbeitenden.<sup>21)</sup>

Die Hydroformylierung ist für die Industrie wichtig, um Aldehyde herzustellen. Wie Franke et al. auf Grundlage umfangreicher in-situ-spektroskopischer Untersuchungen zeigen, erlauben gut verfügbare Cobaltkatalysatoren die Hydroformylierung unter phosphorfreien Bedingungen. Die Umsetzung von Hexen (43) mit Co(acac)<sub>2</sub> bei 140 °C und 50 bar Synthesegas führte in 74 % Ausbeute zu dem linearen (44) und verzweigten Aldehyd (45) in einem Verhältnis von 2:3 (Abbildung 11).<sup>21)</sup>

Hanna Sebode,  
Leibniz-Institut für Katalyse  
hanna.sebode@catalysis.de  
Thomas Werner,  
Universität Paderborn  
th.werner@uni-paderborn.de

- 18) L. P. Manker, G. R. Dick, A. Demongeot et al., *Nat. Chem.* 2022, 14, 976–984  
19) S. Oh, E. E. Stache, *J. Am. Chem. Soc.* 2022, 144, 5745–5749  
20) Z. R. Hinton, P. A. Kots, M. Soukaseum et al., *Green Chem.* 2022, 24, 7332–7339  
21) B. Zhang, C. Kubis, R. Franke, *Science* 2022, 377, 1223–1227

## Photochemie

Über eine enantioselektive, radikalische Addition an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäurederivate berichtete die Forschungsgruppe Melchiorre. Anhydrid (46) wird dabei initial durch den Lewis-basischen Katalysator (47) aktiviert und zu Intermediat (48) umgesetzt. Bengalrosa fungiert als Photokatalysator für die Decarboxylierung von Glycinderivat (49), woraufhin im stereochemiebestimmenden Schritt die radikalische Addition stattfindet (Abbildung 12a).<sup>22)</sup> Weitere Neuerungen in der Photoredoxchemie aus Ritters Labor ermöglichen, Olefine direkt zu Morpholinen umzusetzen.<sup>23)</sup>

Wie Wendlandt und Mitarbeiter:innen zeigen, eignet sich der Wolframatkatalysator (50) dazu, die Absolutkonfiguration an  $sp^3$ -Kohlenstoffzentren zu invertieren (Abbildung 12b). Die Strategie beruht dabei auf einer H-Atom-Abstraktion am  $sp^3$ -Zentrum und der intermediären Bildung eines C-zentrierten Radikals. Disulfid (51) wirkt nach Reduktion als H-Atomdonor bei der Entstehung des Produkts (52).<sup>24)</sup>

Die Forschungsgruppen Hauer, de Vivie-Riedle und Bach haben B-Cl-Bindungen in Aldehyd-BCl<sub>3</sub>-Komplexen photochemisch induziert homolytisch gespalten. Hier ermöglicht das freigesetzte Cl-Radikal, H-Atome an Alkansubstraten zu abstrahieren.<sup>25)</sup>

Eine neue Facette der Triplett-sensibilisierten [2+2]-Photocycloaddition kommt von der Arbeitsgruppe Glorius (Abbildung 12c): Statt wie üblich zwei  $\pi$ -Bindungen zu zwei neuen  $\sigma$ -Bindungen umzusetzen ( $[2\pi+2\pi]$ ), brachten die Forscher:innen eine  $\sigma$ -Bindung des Bicyclo[1.1.0]butans (53) zur Reaktion. Mit Thioxanthon (TXT) als Triplett-Sensibilisator für Cumarin (54) entstanden so die entsprechenden Cycloadditionsprodukte (55).<sup>26)</sup>

Auch die Forschungsgruppen Toste und Yoon nutzten den Triplett-Energietransfer, um mit Iridium-Photokatalysatoren und chiralen Phosphorsäuren die enantioselekti-

ve [2+2]-Photocycloaddition mit Vinylpyridin-Substraten durchzuführen.<sup>27)</sup>

Eine Alternative zur klassischen Ozonolyse fand die Forschungsgruppe Leonori, indem sie Olefinsubstrate mit photochemisch angeregten Nitroaromaten umsetzte (Abbildung 12d). In einer schrittweise erfolgenden [3+2]-Cycloaddition entsteht dabei das Intermediat (56), das nach Cycloreversion hydrolytisch in die beiden Carbonyl-einheiten gespalten wird. Die Autoren entwickelten basierend auf mechanistischen Studien Reaktionsbedingungen, unter denen sich (-)- $\alpha$ -Cedren (57) und weitere Substrate oxidieren lassen.<sup>28)</sup> Die direkte Anregung deprotonierter N-Tosylhydrazone erlaubte es der Arbeitsgruppe König, Carbonylver-

bindungen mit Formaldehyd zu homologisieren.<sup>29)</sup>

Golo Storch,  
TU München  
golo.storch@tum.de

- 22) W. C. Hartley, F. Schiel, E. Ermini, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, 61, e202204735  
 23) Q. Cheng, Z. Bai, S. Tewari, T. Ritter, *Nat. Chem.* 2022, 14, 898–904  
 24) Y.-A. Zhang, V. Palani, A. E. Seim et al., *Science* 2022, 378, 383–390  
 25) D. P. Schwinger, M. T. Peschel, T. Rigotti et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2022, 144, 18927–18937  
 26) R. Kleinmans, T. Pinkert, S. Dutta et al., *Nature* 2022, 605, 477–482  
 27) S. J. Chapman, W. B. Swords, C. M. Le et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2022, 144, 4206–4213  
 28) A. Ruffoni, C. Hampton, M. Simonetti, D. Leonori, *Nature* 2022, 610, 81–86  
 29) H. Wang, S. Wang, V. George, G. Llorente, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, 61, e202211578

## Physikalisch-organische Chemie und Computerchemie

Im vergangenen Jahr wurde ein Rätsel der organischen Chemie gelöst: Im Jahr 1978 berichtete Prinzbach, dass das vinyloge Sesquifulvalen (58) eine symmetrieverbotene konrotatorische 14-Elektronen-Electrocyclisierung eingeht, die die Woodward-Hoffmann-Regeln verletzt (Abbildung 13). Wie Houk und Mitarbeiter nun mit Dichtefunktionaltheorie(DFT)-Rechnungen zeigten, ist die starke Polarisierung von (58) für den Reaktionsverlauf verantwortlich, der sich fast als Angriff eines Cyclopentadienylanions an ein Tropyliumion beschreiben lässt.<sup>30)</sup>

Dass die C–H-Bindungsstärke von Alkanen mit zunehmendem

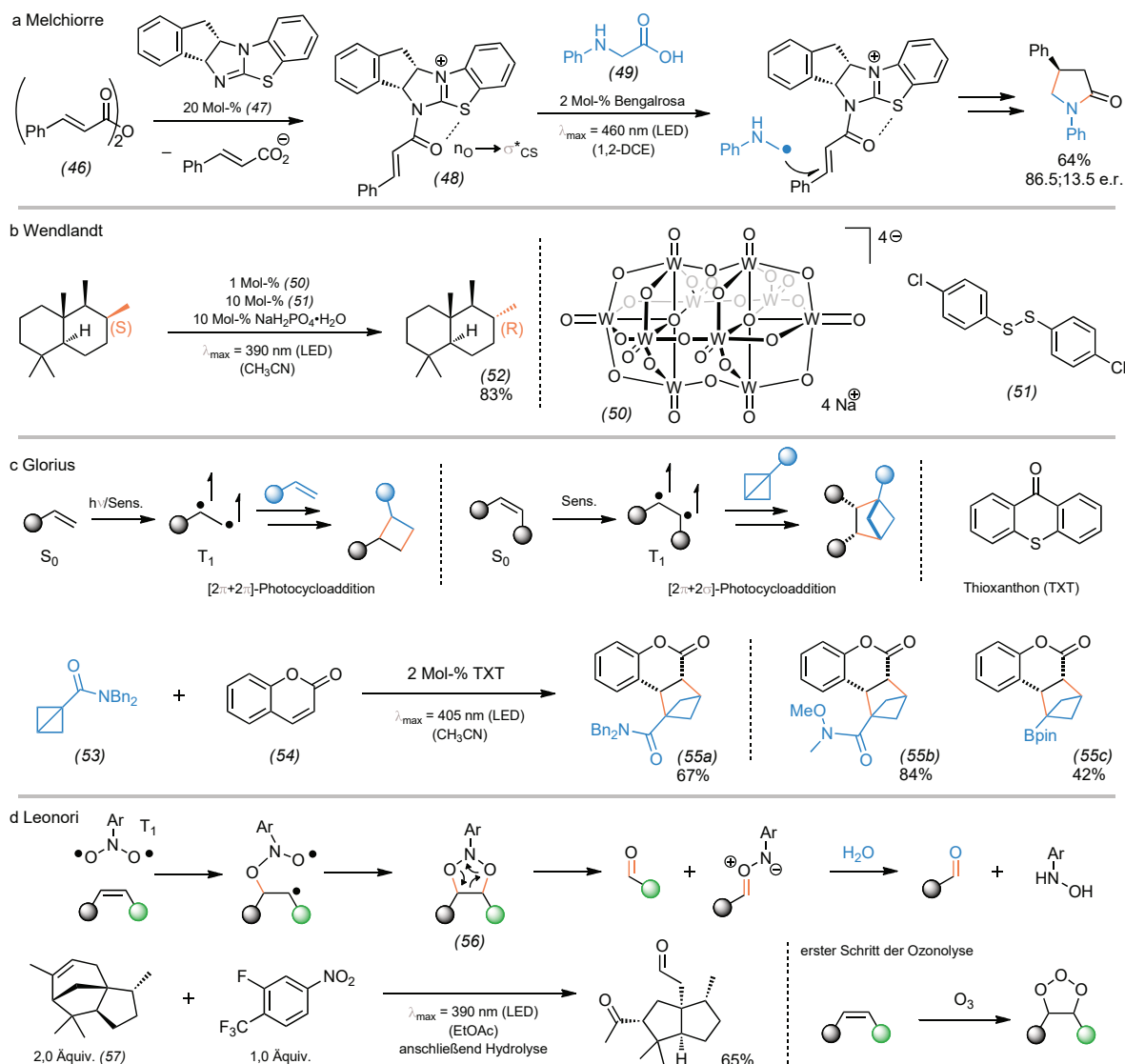


Abb. 12. Neue photochemische Methoden basierend auf a) Photoredoxkatalyse, b) H-Atom-Abstraktion, c) Triplett-Sensibilisierung und d) direkter Reagenzanregung.

Substitutionsgrad des Kohlenstoffs sinkt, erklärt die Literatur oft damit, dass Alkylsubstituenten das bei einer homolytischen Bindungsspaltung entstehende Radikal stabilisieren. DFT-Rechnungen der Gruppe von Bickelhaupt zufolge ist genau das Gegenteil der Fall: Alkylsubstituenten destabilisieren Alkylradikale.<sup>31)</sup> Das Team erklärt die mit zunehmender Substitution sinkende C–H-Bindungsstärke damit, dass die zunehmende Pauli-Repulsion zwischen den Alkylsubstituenten die tetraedrische Ausgangsverbindung noch stärker destabilisiert als das entstehende Alkylradikal.

Anhand unterschiedlich substituierter *ortho*-(Arylmethyl)pyridiniumsalze (60) diskutieren Chen und Mitarbeiter, wie dispersive

und Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen die Konformation mittelgroßer organischer Moleküle beeinflussen (Abbildung 14).<sup>32)</sup> Basierend auf spektroskopischen Untersuchungen in der Gasphase und computerchemischen Berechnungen kommen die Autoren dieser Studie zu dem Schluss: Es gibt attraktive Wechselwirkungen zwischen sterisch anspruchsvollen Alkylsubstituenten. Wie die Studie zudem zeigt, ist auch mit modernen computerchemischen Methoden schwierig vorherzusagen, wie einander entgegenstrebende nichtkovalente Wechselwirkungen auf die Konformerverteilung organischer Moleküle dieser Größe wirken.

Um die Wahl eines Liganden für eine Übergangsmetallkatalysierte

Reaktion zu erleichtern, haben Gensch et al. mit computerchemischen Methoden ein Onlinearchiv von Phosphinliganden erstellt.<sup>33)</sup> Basierend auf einer Konformeranalyse und DFT-Rechnungen generierten sie Deskriptoren für 1558 Liganden. Durch maschinelles Lernen wurden dann die Eigenschaften von 300 000 Liganden vorhergesagt und diese dem „Kraken“ genannten Archiv hinzugefügt.

König, Hausmann und Schreiner synthetisierten das 1,4-Cyclooctatetraendienthol (61). Dieses steht im thermischen Gleichgewicht mit dem 1,6-Valenzisomer (61)' (Abbildung 14).<sup>34)</sup> Strukturoptimierungen auf DFT-Niveau zufolge bilden die O–H-Gruppen in (61)' ein Trapez. Diese Anordnung entspricht der Struktur des cyclischen Wasserdimers, das einen Übergangszustand darstellt. Temperaturabhängige NMR-Messungen des Gleichgewichts zwischen (61) und (61)' in verschiedenen Lösungsmitteln erlaubten es, die Wasserstoffbrückenbindungsstärke des cyclischen Wasserdimers abzuschätzen; sie beträgt zirka 4 kcal·mol<sup>-1</sup> in apolaren Lösungsmitteln.

Urs Gellrich,  
Universität Gießen  
Urs.Gellrich@  
org.chemie.uni-giessen.de

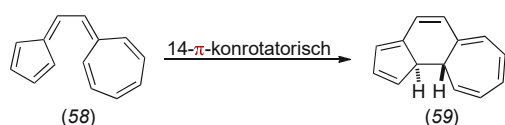


Abb. 13. Ein symmetrieverbotener konrotatorischer Ringschluss, den die Polarisierung der Ausgangsverbindung begünstigt.

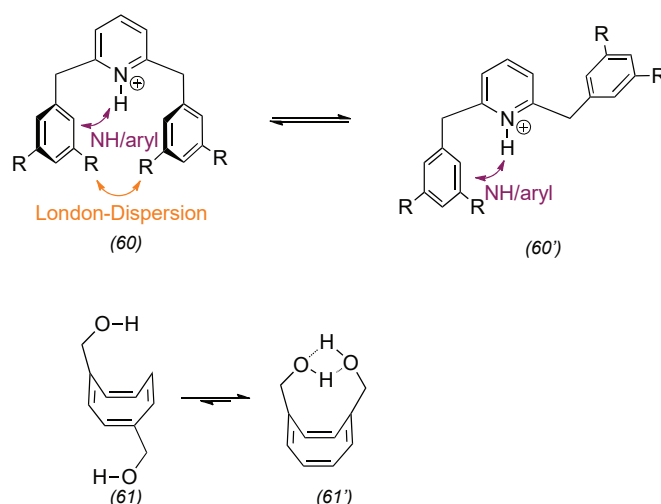


Abb. 14. Spektroskopisch untersuchte Gleichgewichte zwischen Konformeren und Isomeren, die sich in der Art nichtkovalenter Wechselwirkungen unterscheiden.

- 30) G. A. Kukier, A. Turlik, X.-S. Xue, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 2021, 143, 21694–21704
- 31) E. Blokker, W.-J. van Zeist, X. Sun et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, 61, e202207477
- 32) V. Gorbachev, A. Tsybizova, L. Miloglyadova, P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* 2022, 144, 9007–9022
- 33) T. Gensch, G. Dos Passos Gomes, P. Friedrich et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2022, 144, 1205–1217
- 34) H. F. König, H. Hausmann, P. R. Schreiner, *J. Am. Chem. Soc.* 2022, 144, 16965–16973

## Naturstoff(total)synthese

Monoterpen-Indolalkaloide sind biosynthetisch auf die Bausteine Secologanin (62) und Tryptamin (63) zurückzuführen. Strukturvarianz dieser Alkaloide tritt maßgeblich im Terpenteil auf, wobei Aspidosperma-Alkaloide ein pentacyclisches Grundgerüst in charakteristischer Verknüpfung gemein ist (Abbildung 15, oben). Die Gruppe von Movassaghi entwickelte einen plattformbasierten Ansatz (Abbildung 15, unten), mit dem sich durch zielgenaue Funktionalisierung des komplexen Intermediats (64) erstmals vier neue Moleküle herstellen lassen: die C17-oxidierten Kopsifoline A (65) und E (66) sowie die

C7-methylenverbrückten Dimere (-)-Voacandimin (67) und (-)-Voacinol (68).<sup>35,36</sup> Die Synthese beginnt mit der Verknüpfung des aus 2-Iodanilin (69) leicht zugänglichen Indolderivats (70) mit Ester (71). Dabei wird der erste Verzweigungspunkt (72) nach sechs Schritten erreicht (Abbildung 16). Das stereogene Zentrum entsteht aus einem achiralen Intermediat durch asymmetrische Ringschlussmetathese mit einem Enantiomerenüberschuss von bis zu 97%.<sup>35</sup> Aus (72) sind Alkaloide mit neun Kohlenstoffatomen im Terpengerüst wie N-Benzoylcylindrocarrin zugänglich.<sup>37,38</sup> Alkaloide mit zehn Kohlenstoffatomen im Terpengerüst werden vom nächsten Verzweigungspunkt (64) aus erreicht.

Die Iridiumkatalysierte Borylierung erfolgt regioselektiv an C17, wobei sich eine 1:1-Mischung von HBpin und B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> als das am besten geeignete Borylierungsreagenz erwiesen hat. Die Boronsäurefunktion in (73) wird anschließend zur Hydroxy- oder Methoxygruppe (74) umgewandelt, und Cyclisierung des primären Alkohols zum F-Ring unter Mitsunobu-Bedingungen liefert die Kopsifoline A und E.<sup>36</sup>

Movassaghi et al. funktionalisierten durch modifizierte Polonovski-Portier-Bedingungen (64) regioselektiv an Position 7:<sup>39</sup> Durch Oxidation an Position 9 zum N-Oxid und anschließender Dehydratisierung entsteht ein Iminium-Michael-System (75), das den Ringschluss zum

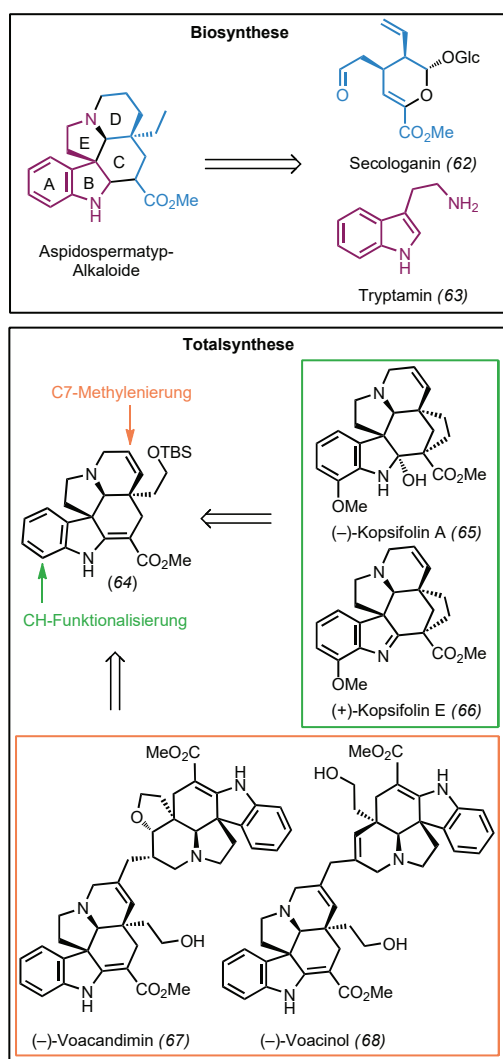


Abb. 15. Oben: Grundgerüst der Aspidosperma-Alkaloide und Retrobiosynthese. Unten: Aus dem zentralen Intermediat (64) erstmals hergestellte Alkaloide.

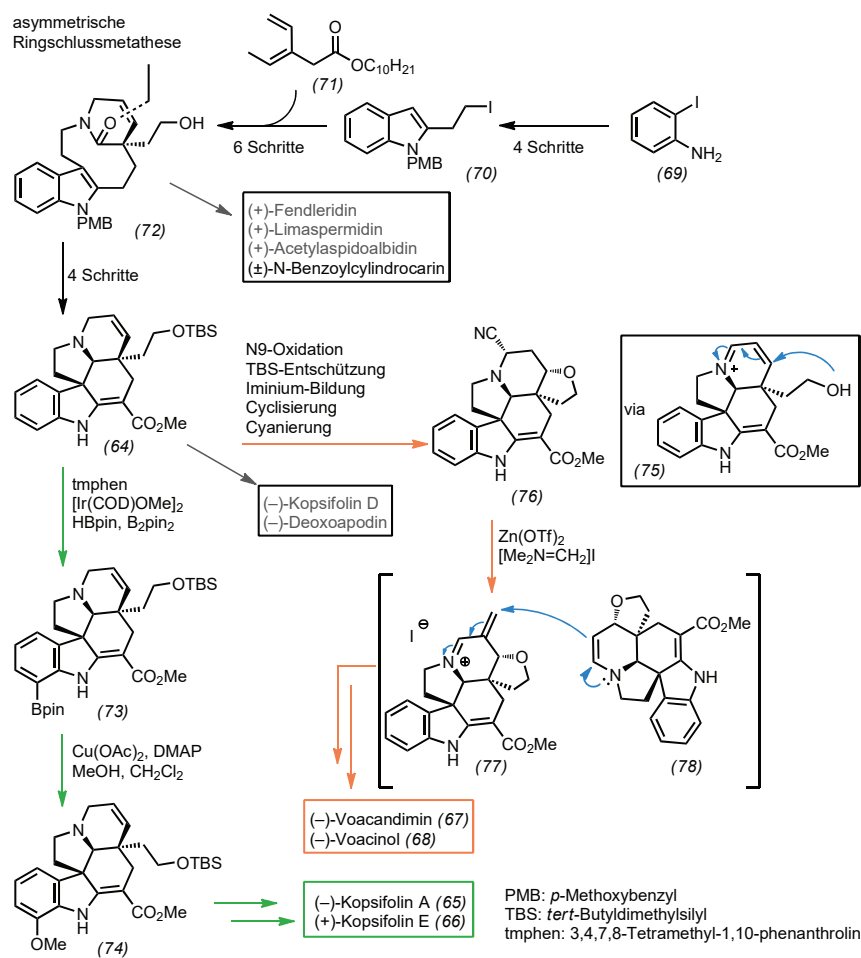


Abb. 16. Syntheschema zu Aspidosperma-Alkaloiden. Grau: Frühere Synthesen der Arbeitsgruppe.<sup>37)</sup>

Oxolan triggert. Das entstandene, instabile Enamin reagiert mit in situ gebildetem HCN zum Aminonitril (76). Nach Aktivierung des Aminonitrils durch  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  entsteht mit dem Eschenmoser-Salz das Iminiumion (77), das mit dem zweiten Monomer (78) zum Bisaminonitril kuppelt. Kontrolliert durch die jeweiligen Reaktionsbedingungen öffnen sich wahlweise ein oder beide Oxolanringe des Dimers, und reduktive Entfernung des Nitrils führt zu den Naturstoffen (67) und (68).

Sebastian Myllek,  
Jörg Pietruszka,  
Universität Düsseldorf  
s.myllek@fz-juelich.de,  
j.pietruszka@fz-juelich.de

- 35) K. M. Flynn, I. S. Myeong, T. Pinto, M. Movassaghi, *J. Am. Chem. Soc.* 2022, 144, 9126–9131  
36) I. S. Myeong, N. H. Avci, M. Movassaghi, *Org. Lett.* 2021, 23, 9118–9122  
37) K. M. Flynn, K. L. White, M. Movassaghi, *J. Org. Chem.* 2022, 87, 2975–2984  
38) K. L. White, M. Movassaghi, *J. Am. Chem. Soc.* 2016, 138, 11383–11389  
39) T. Kang, K. L. White, T. J. Mann, A. H. Hoveyda, M. Movassaghi, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 13857–13860

hen eine ungewöhnliche Kupplungsreaktion ein (Abbildung 17).<sup>43)</sup>

Aus chemischer Sicht wird dabei der elektronenarme Pyridinium-Ring von  $\beta$ -NAD selektiv an Position C4 und C5 alkyliert. Nach Vermutung der Autoren fungiert im Lauf der Reaktion der C4-Kohlenstoff des Pyridiniums als Michael-Akzeptor (Elektrophil). Nach einem nukleophilem Angriff des  $\gamma$ -Kohlenstoffs der Aminosäure in SAM entsteht demnach ein 1,4-Dihydropyridin-Aldimin-Intermediat. Nach Isomerisierung des Aldimins zum (protonierten) Ketimin greift der C5-Kohlenstoff der Enaminstruktur als Nukleophil am  $\alpha$ -Kohlenstoff der ursprünglichen Aminosäuregruppe von SAM an. In Summe führt dies zu einer [3+2]-Cycloaddition am Pyridiniumion. Die Reaktion geht somit mit einer Dearomatisierung einher. Harmange Magnani und Maimone haben kürzlich eine Totalsynthese von Altemicidin publiziert, bei der sie eine ähnliche Dearomatisierungsstrategie wählen.<sup>44)</sup>

Das neu identifizierte Enzym wurde außerdem genutzt, um auf

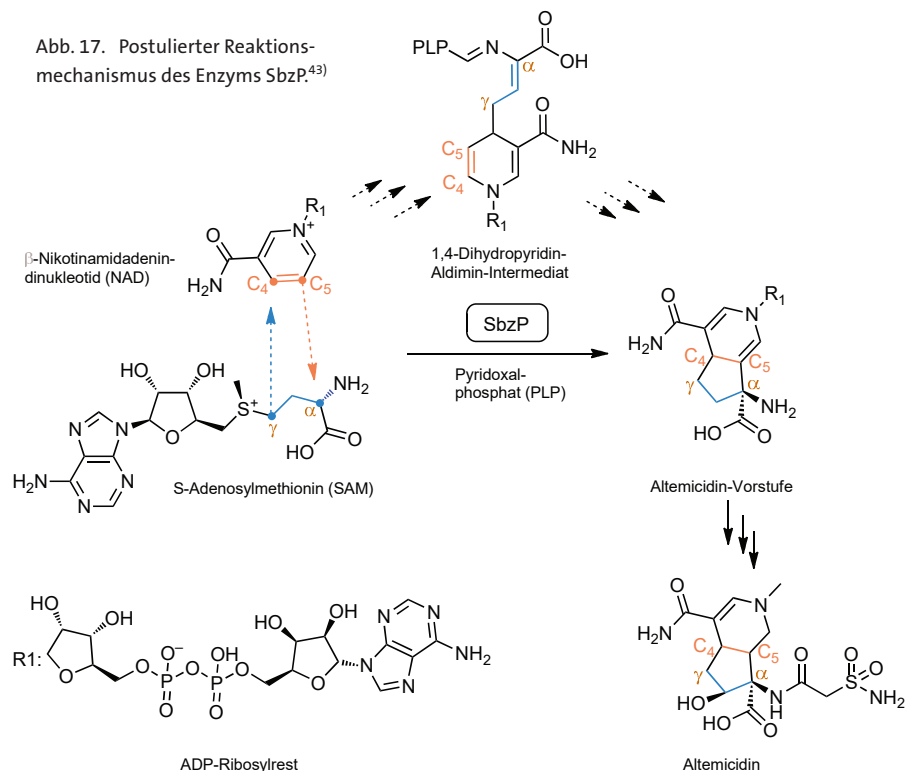
bioinformatischem Weg weitere Biosynthesecuster mit Sequenzhomologie zum SbzP-Gen in grampositiven und -negativen Bakterien zu finden. Die Autoren hoffen, mit den Erkenntnissen die Erforschung der Biosynthese  $\beta$ -NAD-abgeleiteter Naturstoffe voranzutreiben. Enzyme, die Cofaktoren als Substrate nutzen, sind oft einzigartige Biokatalysatoren, die – auch aus chemischer Sicht faszinierend – C–C-Bindungen bilden können.<sup>45)</sup>

Philipp Germer,  
Wolfgang Hüttel,  
Jennifer N. Andexer,  
Uni Freiburg  
jennifer.andexer@  
pharmazie.uni-freiburg.de

- 40) P. Germer, J. N. Andexer, M. Müller, *Synthesis* 2022, 54, 4401  
41) C. T. Walsh, B. P. Tu, Y. Tang, *Chem. Rev.* 2018, 118, 1460  
42) Z. Hu, T. Awakawa, Z. Ma, I. Abe, *Nat. Commun.* 2019, 10, 184  
43) L. Barra, T. Awakawa, K. Shirai et al., *Nature* 2021, 600, 754  
44) C. S. Harmange Magnani, T. J. Maimone, *J. Am. Chem. Soc.* 2021, 143, 7935  
45) L. Barra, T. Awakawa, I. Abe, *JACS Au* 2022, 2, 1950

## Enzymreaktionen

S-Adenosylmethionin (SAM) ist für seine Fähigkeit einen C1-Baustein zu übertragen, sowie als Quelle für 5'-Deoxyadenosinradikale bekannt,<sup>40)</sup>  $\beta$ -Nikotinamadenindinukleotid (NAD) vor allem als Oxidationsmittel in Redoxreaktionen.<sup>41)</sup> Kommt es zu Abweichungen dieser Funktionen, kann die Aufklärung eines neuen Biosynthesewegs schwierig werden. Von dem zytostatisch wirkenden Naturstoff Altemicidin war die chemische Struktur bekannt, und das zugehörige biosynthetische Gencluster haben im Jahr 2019 Hu et al. identifiziert.<sup>42)</sup> Dennoch blieb der Mechanismus der Biosynthese unklar. Wie Barra et al. nun zeigten, reagieren der Redox-Cofaktor NAD sowie der Methylgruppendonor und Radikalgeber SAM nicht wie gewohnt, sondern ge-



## Biosynthese

Strychnin (82) beschäftigt aufgrund seiner komplexen Struktur und potenten neurotoxischen Aktivität seit mehr als 200 Jahren die Naturstoffforscher. O'Connor und Mitarbeiter beschreiben nun erstmals dessen Biosynthese sowie die der strukturverwandten Substanzen Diabolin und Brucin (83).<sup>46)</sup> Ausgehend von Geissoschizin entsteht in vier enzymatischen Schritten zunächst die letzte ge-

meinsame Vorstufe, der Wieland-Gumlich-Aldehyd (79) (Abbildung 18a). Zwei BAHD-Acyltransferasen katalysieren die divergente Bildung von Diabolin (SpAT durch N-Acetylierung) versus Prestrychnin (80) (SrvAT durch N-Malonylierung). (80) cyclisiert spontan unter Abspaltung von CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O zu Isostrychnin (81) und Strychnin (82). In einer Sequenz aus zweimal Hydroxylierung und O-Methylierung am Aromaten in (82) katalysieren vier

weitere Enzyme schließlich die Bildung von Brucin (83).

Die Biosynthese aller bislang bekannten Triterpene verläuft über das zentrale Intermediat (Oxi-do-)Squalen. Abe, Dickschat, Liu und Mitarbeiter haben drei Klassen neuer, chimerer Triterpensynthasen (TrTs) mit Prenyltransferase- (PT) und Terpen cyclase-Domänen (TC) entdeckt.<sup>47)</sup> Die PT-Domänen erzeugen ausgehend von Dimethylallyl- (DMAPP) und Isopentenyl diphosphat (IPP) zunächst jeweils Hexaprenyldiphosphat (84) als zentrales Intermediat (Abbildung 18b). Dieses setzen die TC-Domänen selektiv zu enzymespezifischen makrocyclischen Triterpenen wie (85) um.

Die Biosynthese des Proteasom-inhibitors Salinosporamid A (87) wurde in den letzten Jahren beleuchtet. Moore und Mitarbeiter haben nun den letzten unbekanntesten Schlüsselschritt mit einer Modellschubstanz mit vereinfachter Struktur aufgeklärt.<sup>48)</sup> Ein an der Peptidylcarrierproteindomäne (PCP) des Enzyms SalB kovalent gebundenes, lineares Vorläufermolekül (86) wird durch die Ketosynthase (KS) SalC in einer Bicyclisierungsreaktion zum Salinosporamid-Strukturgerüst (87) umgesetzt (Abbildung 19a).

Hertweck, Groll und Mitarbeiter deckten die Biosynthese des Cyclopropan-Strukturelements auf, das für die biologische Aktivität der Malleicyprole aus *Burkholderia* sp. verantwortlich ist.<sup>49)</sup> Die NAD<sup>+</sup>-abhängige Ketolsäure-Reduktoisomerase BurG katalysiert dabei ausgehend von Gonydiol (88) zunächst die oxidative Bildung eines Mg-stabilisierten Enolats (89) (Abbildung 19b). Die so erzeugte nucleophile Reaktivität ermöglicht eine intramolekulare Cyclisierung zu Cyclopropanol (90) unter C,S-Bindungsspaltung. Abschließende Reduktion liefert den benötigten Baustein (91).

Die Grundstruktur der Naturstoffklasse der Furanolide entsteht durch zwei Enzyme aus den  $\alpha$ -Ke-

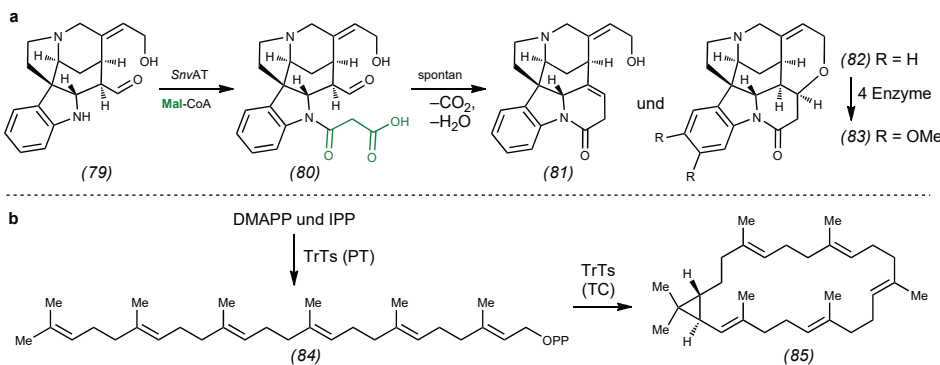


Abb. 18. a) Ausschnitt aus der Biosynthese von Diabolin, Strychnin (82) und Brucin (83); b) Triterpenbiosynthese über Hexaprenyl-Diphosphat (84) zu (85).

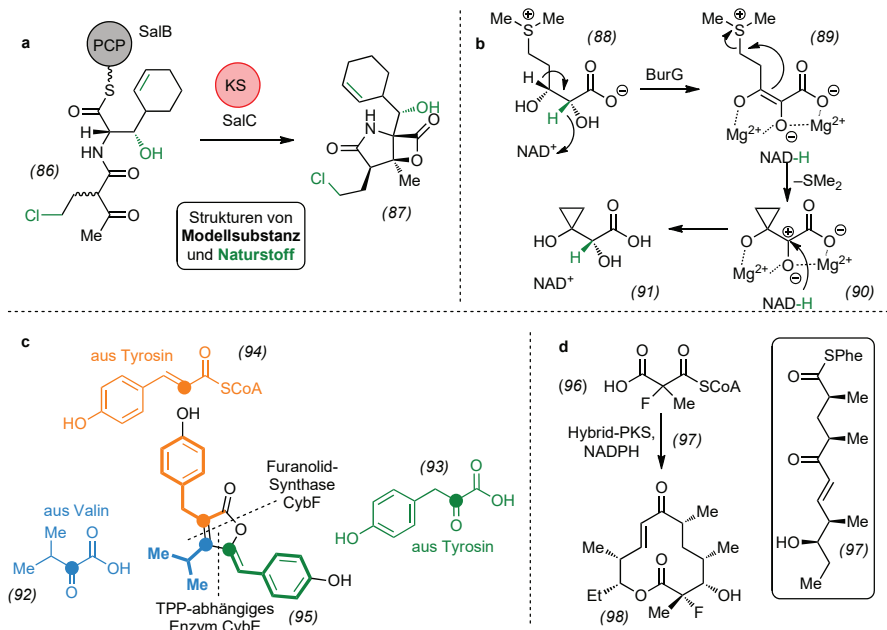


Abb. 19. a) Bicyclisierung in der Biosynthese von Salinosporamid A (87) durch die Ketosynthase SalC. b) Biosynthese der Cyclopropaneinheit in Malleicyprolen durch das Enzym BurG. c) Biosynthese der Furanolidgrundstruktur (95) durch CybE und CybF. d) Chemoenzymatische Synthese fluorierter Polyketide wie (98) unter Verwendung von Hybrid-PKS-Enzymen.

tocarbonsäuren (92) und (93) und einem Coenzym-A-aktivierten Zimtsäurederivat (94) (Abbildung 19c).<sup>50</sup> In der Biosynthese von Cyanobacterin katalysiert das TPP-abhängige Enzym CybE über eine Umpolungsreaktion zunächst die Verknüpfung der  $\alpha$ -Ketocarbonsäuren (92) und (93). Die Furanolidsynthese CybF ermöglicht durch Decarboxylierung des daraus entstehenden Intermediats zunächst eine O-Acylierung mit (94); darauf folgt eine C,C-Bindungsknüpfungsreaktion analog einer Morita-Baylis-Hillman-Reaktion mit abschließender 1,4-Hydridwanderung zur Furanolid-Grundstruktur (95).

Grininger und Kollegen synthetisierten mit chemoenzymatischen Methoden fluorierte Derivate bakterieller Polyketidsyntheseprodukte.<sup>51</sup> Indem sie hoch substratspezifische Acyltransferase-Domänen (PKS) gegen promiske Malonyl-/Acetyl-Transferasen aus Mäusefettsäuresynthasen austauschten und die resultierenden Hybrid-PKS-Systeme nutzten, ließen sich fluorierte Malonatbausteine *in vitro* einbauen. So erlaubte beispielsweise der Hybrid-PKS-katalysierte Einbau von (96) in den Thiophenol-aktivierten Baustein (97) mit anschließender Cyclisierung, Deoxymethynolidderivat (98) herzustellen (Abbildung 19d). Dies lässt sich durch weitere Biotransformationen unter anderem zu einem 2-fluorierten Methymycinderivat umsetzen.

Tobias A. M. Gulder,  
TU Dresden  
tobias.gulder@tu-dresden.de

## Naturstoffe

Auf dem Campus der Universität des Saarlandes wurde im Boden ein Myxobakterium der Familie Myxococcaceae entdeckt, dessen 16S-RNA-Analyse zusammen mit der biologischen Aktivität des Extrakts neue Naturstoffe versprach. Gefunden wurden die Thiamyxine, thiazolreiche Peptid-Polyketid-Hybride, die antiviral wirken, besonders gegen das Denguevirus DENV-R2A, aber auch gegen das humane pathogene Coronavirus hCoV-229E.<sup>52</sup> Es ließen sich 2 mg Thiamyxin B ((99), Abbildung 20) isolieren, und seine Biosynthese ließ sich im Detail klären.

Auch das Polyketid Iezosid (100) aus dem marinen Cyanobakterium *Leptochromothrix valpauliae* enthält ein Thiazol. Es erwies sich als wirksam gegen HeLa-Zellen (IC<sub>50</sub> 6,7 nM).<sup>53</sup> Die Cytotoxizität im sel-

ten erreichten, einstelligen nanomolaren Bereich basiert auf der Hemmung der Ca<sup>2+</sup>-ATPase des Sarco/endoplasmatischen Reticulums (SERCA) mit dem besten K<sub>i</sub>-Wert (7,1 nM) unter allen marinen Naturstoffen.

In-silico-Vorhersage eines Polyketid-Biosynthesecusters des halophilen marinen Bakteriums *Gynerella sunshinyi* führte zur Entdeckung der Janustatine. Diese wirken noch stärker cytotoxisch als Iezosid (IC<sub>50</sub> 0,3 nM gegen HeLa) und verursachen einen verzögerten Zelltod.<sup>54</sup> Man isolierte 0,8 mg Janustatin A (101). Die Aufklärung der relativen Konfiguration stützt sich auf DFT-Rechnungen und T-ROESY-NMR-Experimente. Totalsynthese lieferte die absolute Konfiguration.

Von cyclisierten Triterpenen nahm man bisher an, dass sie grundsätzlich aus dem Triterpen

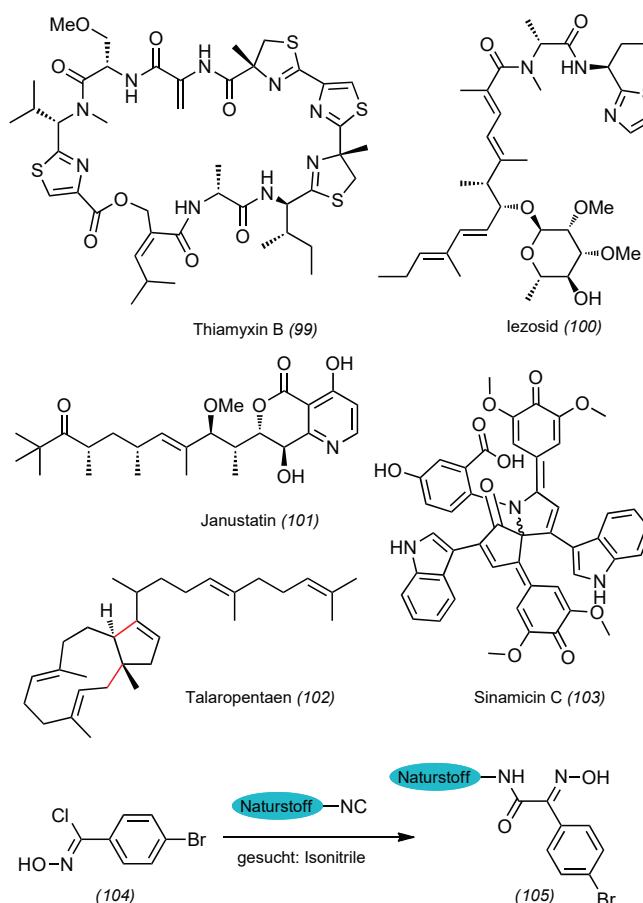


Abb. 20. Highlights aus der Naturstoffisolierung.

46) B. Hong, D. Grzech, L. Caputi et al., Nature 2022, 607, 617–622

47) H. Tao, L. Lauterbach, G. Bian et al., Nature 2022, 606, 414–419

48) K. D. Bauman, V. V. Shende, P. Y.-Y. Chen et al., Nat. Chem. Biol. 2022, 18, 538–546

49) F. Trottmann, K. Ishida, M. Ishida-Ito et al., Nat. Chem. 2022, 14, 884–890

50) P. M. D'Agostino, C. J. Seel, X. Ji, T. Gulder, T. A. M. Gulder, Nat. Chem. Biol. 2022, 18, 652–658

51) A. Rittner, M. Joppe, J. J. Schmidt et al., Nat. Chem. 2022, 14, 1000–1006

Squalen oder dessen Epoxid entstünden.<sup>55)</sup> Nun wurde aber mit der Klasse-I-Terpencyclase aus *Talaromyces verruculosus*, exprimiert in *Saccharomyces cerevisiae*, ein Enzym identifiziert, das Hexaprenylpyrophosphat zu Triterpenen cyclisiert, hier Talaropentaen (102). Hexaprenylpyrophosphat besteht aus sechs Kopf-Schwanz-verknüpften Isopreneinheiten.

Mikrokristall-Elektronenbeugung (MicroED) war der Schlüssel zur Strukturaufklärung des racemischen Sinamicins C (103), von dem weniger als 0,2 mg Material gewonnen wurden.<sup>56)</sup> Das Molekül enthält nur wenige Wasserstoffatome, was die Aufklärung durch Standard-NMR-Experimente verhinderte. Sinamicine werden vom  $\alpha$ -Proteobakterium *Phaeobacter inhibens* gebildet, wenn die Mikroalge *Emiliania huxleyi* blüht und Phenylpropanoide ausscheidet. Diese Bedingungen wurden im Labor simuliert.

Abschließend sei ein chemisches Verfahren erwähnt, das erlaubt, Naturstoffe mit Isonitril-Teilstruktur (104) chemoselektiv zu detektieren.<sup>57)</sup> Isonitril-Chloroxim-Ligation liefert nur mit Isonitrilen die  $\alpha$ -Hydroxyiminoamide (105), die sich leicht massenspektrometrisch detektieren lassen. Man demonstrierte dies an Extrakten aus dem Meeresschwamm *Axinella sp.* und dem Cyanobakterium *Fischerella ambigua*.

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

52) P. A. Haack, K. Harmrolfs, C. D. Bader et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, 61, e202212946

53) N. Kurisawa, A. Iwasaki, K. Teranuma et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2022, 122, 11019–11032

54) R. Ueoka, P. Sondermann, S. Leopold-Messer, Y. Liu et al., *Nat. Chem.* 2022, 14, 1193–1201

55) H. Tao, L. Lauterbach, G. Bian, R. Chen et al., *Nature* 2022, 606, 414–419.

56) J.-D. Park, Y. Li, K. Moon et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, 61, e202114022

57) R. J. B. Schäfer, K. Wilson, M. Biedermann et al., *Chem. Eur. J.* 2022, 28, e202203277

## Festphasen- und Flowsynthese

Für die organische Festphasenpeptidsynthese (SPPS) wurde der neue Linker Mmsb (106) vorgestellt (Abbildung 21). Dieser Safety-Catch-Linker ist säure- und basenstabil und wird erst nach Reduktion des Sulfoxids mit  $\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{PPh}_3$  durch Zufügen von Trifluoressigsäure (TFA) gespalten.<sup>58)</sup> Da die SPPS zunehmend im Kilogrammaßstab durchgeführt wird, sind die bisher genutzten Standardlösungsmittel DCM, THF oder DMF durch nicht toxische Alternativen zu ersetzen. Wie Burov zeigte, lässt sich 2-Chlorotriptyl-Polystyrolharz in einer Mischung von EtOAc/ACN (1:1) in ebenso guten Ausbeuten beladen wie in DCM.<sup>59)</sup>

Kobayashi hat einen heterogenen Sn-MCM-41 Katalysator entwickelt, mit dem  $\beta$ -Ketoester via Roskamp-Homologisierung (107) durch Flow-Synthese entstehen (Abbildung 21).<sup>60)</sup>

Auch in der Biokatalyse werden Flowsynthesen zunehmend angewendet. Pietruszka immobilisierte die 2-Deoxyribose-5-phosphataldolase (DERA) mit einem Halotag und erreichte damit die doppelte Aldoladdition, wobei chirale 3,5-Dihydroxyaldehyde entstehen.<sup>61)</sup>

Ein Vorteil der Flowsynthese ist, dass sich hochreaktive Intermediate oder instabile Produkte sicher herstellen und weiterverarbeiten lassen. Nagaki synthetisierte durch Elektrolyse in einem Flow-Mikroreaktor Carbokationen, die innerhalb von Millisekunden in folgenden Reaktionen mit Nucleophilen abgefangen werden. Das ermöglicht, Ferrier-Kationen herzustellen (108) und mit Nucleophilen zu Glykosiden umzusetzen.<sup>62)</sup>

Wegner synthetisierte nichtsymmetrische Azobenzole mit der Baeyer-Mills-Reaktion.<sup>63)</sup> Die Reaktionsschritte Diazotierung-Azidierung-Cyclisierung in einer Flowreaktion nutzte Lehmann, um 200 g eines fortgeschrittenen Derivats (109) in der Synthese eines TLR7/8-Antagonisten herzustellen. Zur Cu-katalysierten Cyclisierung diente ein Cu-Rohr-Flowreaktor.<sup>64)</sup>

Luisi erzeugte durch Flowsynthese das hochgespannte Lithium-Derivat von 1-Azabicyclo[1.1.0]butan. Er setzte es mit Halogenketonen um, die unter anderem die bisher unbekannt Oxetan-Derivate (110) liefern.<sup>65)</sup>

Dass Flowsynthese auch für automatisierte mehrstufige Synthesen taugt, zeigen die Synthese von Tetrahydroprotoberberin-Alkaloiden,<sup>66)</sup> vom  $\beta$ -Lactamase-Inhibitors Avibactam (111)<sup>67)</sup> und die enantioselective Synthese von Rolipram.<sup>68)</sup>

Eine neue Entwicklung ist die Datenspeicherung in sequenzdefinierten Polymeren, die sich mit Massenspektrometrie auslesen lassen. Kim synthetisierte automatisiert sequenzdefinierte Poly(L-Milch-co-Glykolsäure)n und speicherte sowie decodierte damit ein Bitmap-Bid (896-Bits).<sup>69)</sup>

Jamison und Jensen kombinierten computerassistierte Syntheseplanung (CASP), Bayes-Optimierung und eine automatische Roboter-Flowsynthese-Plattform, um einen neuen Syntheseweg zu Sonidegib zu erkunden und diesen auf niedrige Kosten und hohe Produktivität zu optimieren.<sup>70)</sup>

Rolf Breinbauer,  
Technische Universität Graz  
breinbauer@tugraz.at

58) K. P. Nandhini, F. Albericio, B. G. de la Torre, *J. Org. Chem.* 2022, 87, 9433–9442

59) M. Leko, P. Filippova, M. Dorosh et al., *Org. Proc. Res. Dev.* 2022, 26, 144–148

60) M. Kandasamy, H. Ishitani, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.* 2022, 364, 3389–3395

61) J. Hindges (nee Bramski), J. Döbber, M. R. Hayes et al., *ChemCatChem* 2022, 14, e2202200390

62) M. Takumi, H. Sakue, A. Nagaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, 61, e202116177

63) J. H. Griwatz A. Kunz, H. A. Wegner, Beilstein *J. Org. Chem.* 2022, 18, 781–787

64) H. Lehmann, T. Ruppen, T. Knoepfel, *Org. Proc. Res. Dev.* 2022, 26, 1308–1317

65) P. Musci, M. Colella, M. Andresini et al., *Chem. Commun.* 2022, 58, 6356–6359

66) W. Li, M. Jiang, M. Liu et al., *Chem. Eur. J.* 2022, 28, e202200700

67) Z. Yang, Y. Chen, L. Wan, X. Cen, P. Tang, F. Chen, *Chem. Commun.* 2022, 58, 10869–10872

68) B. S. Nagy, P. Llanes, M. A. Pericas, C. Oliver Kappe, S. B. Ötvös, *Org. Lett.* 2022, 24, 1066–1071

69) J. M. Lee, J. Kwon, S. J. Lee et al., *Sci. Adv.* 2022, 8, eabl8614

70) A. M. K. Nambiar, C. P. Breen, T. Hart et al., *ACS Cent. Sci.* 2022, 8, 825–836

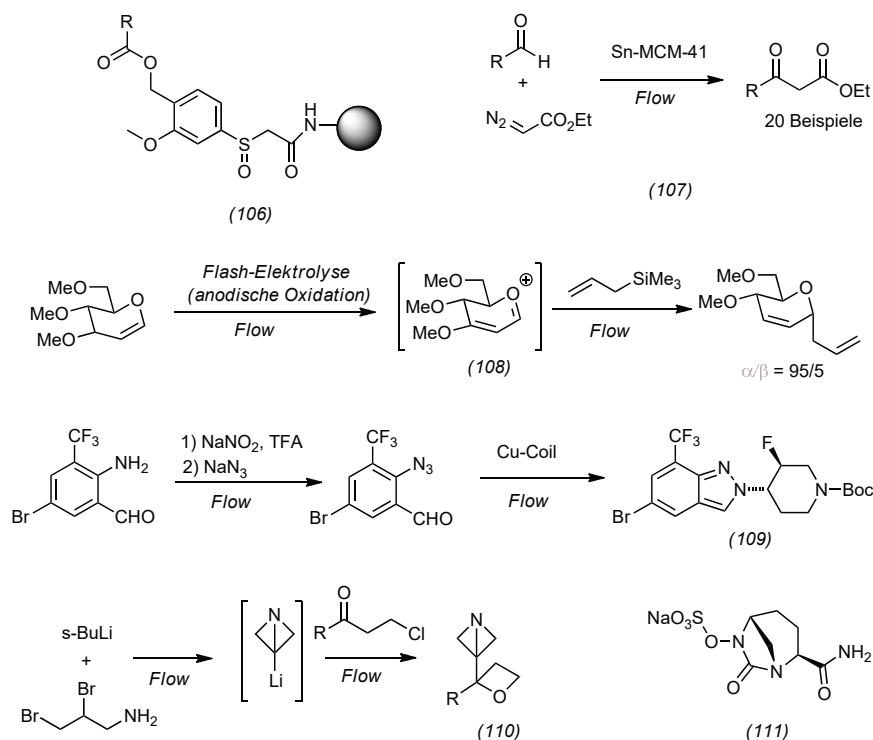


Abb. 21. Durch SPOS und Flow-Synthese hergestellte Substanzen und Wirkstoffe.

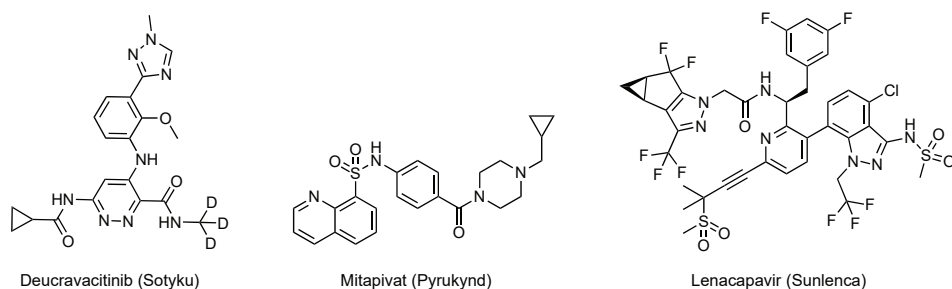


Abb. 22. Neu zugelassene Medikamente aus dem Bereich der kleinen Moleküle: Wirkstoff (Markenname).

## Medizinische Chemie

Eine neue Behandlungsoption für Patienten mit Psoriasis vulgaris (Schuppenflechte) eröffnet sich durch den Wirkstoff Deucravacitinib (Markenname Sotyku, Unternehmen Bristol-Myers Squibb). Bei diesem Wirkstoff handelt es sich um einen deuterierten allosterischen Inhibitor der Tyrosinkinase 2 (TYK2) (Abbildung 22). Der kinetische Isotopeneffekt erhöht die metabolische Stabilität und verhindert das Entstehen des primären Amids, das gegenüber anderen Kinasen weniger selektiv ist.<sup>71)</sup>

Mitapivat (Pyrukynd, Agios Pharmaceuticals) ist das erste zugelas-

sene Medikament zur Behandlung hämolytischer Anämie durch Pyruvatkinasemangel, eine Erkrankung bei Neugeborenen. Es erhöht die Pyruvatkinase-Aktivität in den roten Blutkörperchen und normalisiert den Energiehaushalt der Zellen.<sup>72)</sup>

Bei der HIV-Behandlung ist Lenacapavir (Sunlenca, Gilead Sciences) hervorzuheben. Der Wirkstoff beruht auf der Inhibition des HIV-Kapsid-Proteins, das weniger zum Mutieren neigt als andere HIV-Proteine. Dies erlaubt es, Resistenzbildungen zu unterdrücken und Patienten mit einer multiresistenten Infektion zu behandeln. Zusätzlich ermöglichen die pharmakokineti-

schon Eigenschaften des Moleküls die Formulierung als Long-Acting-Injectable (subkutane Spritze alle sechs Monate).<sup>73)</sup>

Tirzepatide (Munjaro, Eli Lilly) ist der erste zugelassene duale GIP/GLP1-Rezeptor-Agonist zur Behandlung von Typ-2-Diabetes-Mellitus. Das 30 Aminosäuren lange synthetische Peptid wird einmal wöchentlich subkutan verabreicht und ist derzeit in klinischen Studien für weitere kardiometabolische Erkrankungen.<sup>74)</sup>

Im Bereich der Antikörpertherapien ist die Zulassung einer Kombination zweier Immun-Checkpoint-Inhibitoren bestehend aus Relatlimab und Nivolumab (Opdualag, Bristol-Myers Squibb) für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom hervorzuheben. Während Relatlimab ein Protein auf Immunzellen namens LAG-3 blockiert, ist das bereits zugelassene Nivolumab ein Immuntherapeutikum, das PD-1 blockiert.<sup>75)</sup>

Mit Betibeglogene Autotemcel (Zynteglo, Bluebird Bio) wurde erstmals eine zellbasierte Gentherapie zugelassen, um Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie zu behandeln (ein Gendefekt, durch den nicht ausreichend Hämoglobin gebildet wird). Dieser lentivirale Vektor wird individuell für jeden Patienten hergestellt und bringt funktionsfähige Kopien des  $\beta$ -Globins in die Blutstammzellen ein, sodass der Patient genug  $\beta$ -Globin produziert.<sup>76)</sup>

Christian Kuttruff,

Robin Meier,

Boehringer-Ingelheim Pharma

71) A. Mullard, Nat. Rev. Drug Discovery 2022, 21, 623–625

72) C. Harrison, Nat. Biotechnol. 2022, 40, 446–448

73) J. Paik, Drugs 2022, 82, 1499–1504

74) Y. Y. Syed, Drugs 2022, 82, 1213–1220

75) J. Paik, Drugs 2022, 82, 925–931

76) www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cell-based-gene-therapy-treat-adult-and-pediatric-patients-beta-thalassemia-who

## Oligonukleotide

Die bioorthogonale Klickchemie stand im Jahr 2022 durch die Verleihung des Nobelpreises für Chemie an Carolyn Bertozzi, Barry Sharpless und Morten Meldal für grundlegende Beiträge zu ihrer Entwicklung im Fokus. Auch zur chemischen Funktionalisierung von Oligonukleotiden sind bioorthogonale Reaktionen wichtig: Kellert und Kooperationspartner präsentierten einen Zugang zu triplexbildenden Oligonukleotiden (TFOs, triplex-forming ON), die über CuAAC- und SpAAC-Klickchemie mit cis-Platin(II)-Komplexen funktionalisiert sind (Abbildung 23a).<sup>77</sup> Diese cis-Platin-TFO-Hybride binden DNA-Duplexsequenzen; Quervernetzung mit dem Platin(II)-Komplex stabilisiert die Triplexstruktur. TFOs bieten das Potenzial, in vivo Genexpression gezielt und direkt auf genomischer Ebene zu hemmen.

Micura und Mitarbeiter machen 2'-Azid-modifizierte RNA-Oligonukleotide zugänglich, und zwar aus 2'-Amino-modifizierten Oligonukleotiden über Diazotransfer.<sup>78</sup>

2'-Azid-modifizierte Oligonukleotide ließen sich aufgrund der Reaktion von Phosphor(III)-Spezies mit Aziden bisher nicht über automatisierte Festphasensynthese durch Phosphor(III)-Phosphoramiditchemie herstellen. Die Autoren entwickelten einen postsynthetischen Zugang zu 2'-Azid-modifizierter RNA, indem sie aminmodifizierte Oligonukleotide mit Fluorosulfurylazid ( $\text{FSO}_2\text{N}_3$ ) diazotierten.

Luedtke und Mitarbeiter berichteten über die Reaktivität Dien-modifizierter Duplex-DNA.<sup>79</sup> Der Einbau von 5-(1,3-Butadienyl)-2'-desoxyuridin erlaubt sowohl [4+2]-Cycloadditionen mit normalem Elektronenbedarf mit Maleimiden als auch [2+4]-Cycloadditionen mit inversem Elektronenbedarf, wobei Tetrazinderivate eingesetzt werden (Abbildung 23b).

Bei der Festphasensynthese von DNA und RNA quantifizierten Seo und Mitarbeiter die synthetischen Fehler (Basensubstitution, -einschub oder -löschung), die bei der Synthese langer DNA wie Genomen entstehen können.<sup>80</sup> Lange Genomsequenzen werden in Abschnitten über Festphasensynthese

hergestellt und anschließend enzymatisch assembliert. Basenmodifizierte Nucleoside in der Festphasensynthese reduzieren Sequenzfehler.

Micura und Kooperationspartner synthetisierten 1-Deazaguanosin ( $\text{c}^1\text{G}$ ), das entsprechende Phosphoramidit und  $\text{c}^1\text{G}$ -modifizierte RNA.<sup>81</sup>  $\text{c}^1\text{G}$  ist ein wichtiger Nucleotidbaustein, um RNA-Erkennung und Katalyse auf atomarer Ebene zu untersuchen.

Schwalbe und Heckel berichten über die chemoenzymatische Synthese eines lichtaktivierbaren tRNA-Derivats.<sup>82</sup> Die Kombination von RNA-Festphasensynthese mit enzymatischen Ligationsstrategien an Streptavidinpartikeln erlaubt, lichtsteuerbare RNA-Nucleotide in tRNA-Sequenzen einzubauen.

Pradeepkumar und Damha haben neue zuckermodifizierte Nucleosidanaloga entwickelt.<sup>83</sup> Oxepanbasierte Nucleoside wurden via Festphasensynthese in Oligonucleotide eingebaut und so chimäre DNA- und RNA-Oligonucleotide mit Oxepannucleotiden erzeugt (Abbildung 23c). Es wurde untersucht, wie diese die Struktur und die Thermostabilität doppelsträngiger DNA, RNA und RNA-DNA-Hybride beeinflussen.

Die Gruppen um Marx und Srivatsan haben fluoreszente Nucleotide aus Benzofuran, Benzothiofuran und Selenophenderivaten vorgestellt, die sich als fluoreszenzbasierte Sensoren eignen, um die DNA-Polymeraseaktivität zu untersuchen.<sup>84</sup>

Höbartner und Mitarbeiter nutzen die Interaktion zwischen Tolan (THH) und Perfluorotolan (TFF), um in Duplex-DNA ein Basenpaar durch ein THH/TFF-Heteropaar zu ersetzen.<sup>85</sup> Eine mögliche Anwendung ist der programmierte Aufbau supramolekularer DNA-Nanostrukturen.

Bei diagnostischer und therapeutischer Anwendung modifizierter (Oligo-)Nucleotide visualisieren die Gruppen um Purse und Kleiner die Dynamik zellulärer RNA, in-

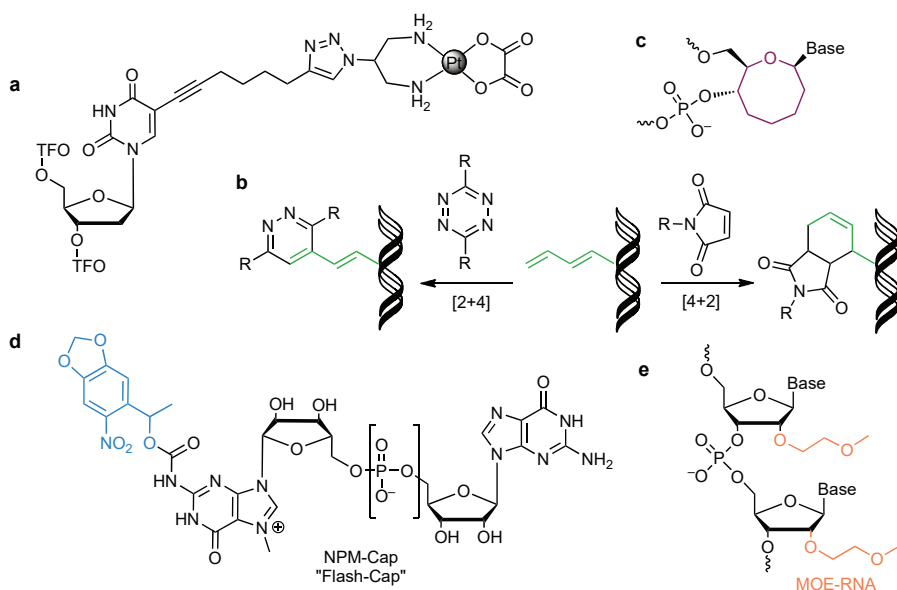


Abb. 23. a) Cis-Platin-modifizierte Triplex-bildende Oligonukleotide für die Gentherapie. b) [4+2]- und [2+4]-Cycloadditionen an Dien-modifizierten DNA Duplexen. c) Oxepan-Nucleotide. d) Mit 5'-Cap-Analoga für die mRNA-Synthese lässt sich die Translation synthetischer mRNA in Zellen optisch kontrollieren. e) 2'-Methoxyethyl-RNA.

dem sie fluoreszente bicyclische und tricyclische Cytidinaloga nutzen, die sich metabolisch in zelluläre RNA einbauen lassen.<sup>86)</sup>

Rentmeister und Mitarbeiter synthetisierten neue 5'-Cap-Analoga für die mRNA-Synthese (IVT), die photospaltbare Gruppen tragen (Abbildung 23d).<sup>87)</sup> Diese Flash-Caps ermöglichen, die Translation von IVT-mRNA in Zellen durch Licht zu kontrollieren, und eignen sich womöglich zur Weiterentwicklung von mRNA-Therapeutika.

Ein Durchbruch in der Verbesserung von RNA-Polymerasen zur Herstellung von mRNA-Therapeutika kommt von Moore und Rabideau: Sie berichten über eine T7-RNA-Polymerase-Variante, mit der sich mRNA-Transkripte nahezu frei von immunstimulierenden Nebenprodukten wie doppelsträngiger RNA herstellen lassen.<sup>88)</sup> Diese verbesserte T7-RNA-Polymerase könnte sich zur Anwendung in der Synthese von mRNA-Therapeutika eignen. In einem ähnlichen Ansatz veränderten die Arbeitsgruppen um Herdewijn und Holliger eine RNA-Polymerase derart, dass diese die effiziente enzymatische Synthese von 2'-O-Methyl-RNA (2'-OMe-RNA) und 2'-O-2'-Methoxyethyl-RNA (MOE-RNA) erlaubt (Abbildung 23E).<sup>89)</sup> Solche 2'-modifizierte RNA-Oligonucleotide werden für Diagnostik und Therapie genutzt und waren bisher nur über automatisierte Festphasensynthese zugänglich.

Zur prebiotischen Chemie berichten die Gruppen um Gerland und Richert über die enzymfreie Synthese eines komplementären RNA-Strangs mit Dinukleotid-Bausteinen.<sup>90)</sup> Ihre Arbeit gibt einen Einblick in mögliche selbstreplizierende Systeme auf der frühen Erde, die auf RNA als genetischem Material basieren.

Carell und Mitarbeiter gingen der Frage nach, wie eine RNA-basierte in eine Proteinwelt übergegangen sein könnte. Wie sie zeigen, lassen sich nichtkanonische RNA-Basen – heutzutage in tRNA

und ribosomaler RNA zu finden – in RNA mit Aminosäuren oder kurzen Peptiden dekorieren.<sup>91)</sup> Es entstehen peptidmodifizierte RNA-Moleküle, die auf die Existenz einer RNA-Peptid-Welt im Verlauf der Evolution von proteinbasierten Katalysatoren hindeuten.

Stephanie Kath-Schorr,  
Universität Köln  
skathsch@uni-koeln.de

- 77) J. Hennessy, B. Mc Gorman, Z. Molphy et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, 61, e20211045
- 78) S. Moreno, J. M. Ramos Pittol, M. Hartl, R. Micura, *Org. Biomol. Chem.* 2022, 20, 7845–785
- 79) A. Bujalska, K. Basranb, N. W. Luedtke, *RSC Chem. Biol.* 2022, 3, 698–701
- 80) Y. Masaki, Y. Onishi, K. Seio, *Sci. Rep.* 2022, 12, 12095
- 81) R. Bereiter, E. Renard, K. Breuker et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2022, 144(23), 10344–10352
- 82) A. Blümmler, H. Schwalbe, A. Heckel, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, 61, e202111613
- 83) S. Kumar Jana, S. Harikrishna, S. Sudhakar et al., *Org. Chem.* 2022, 87(5), 2367–2379
- 84) P. Ghosh, H. M. Kropp, K. Betz et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2022, 144(23), 10556–10569
- 85) H. Neitz, I. Bessi, V. Kachler, M. Michel, C. Höbartner, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, e202214456
- 86) D. Wang, A. Shalamberidze, A. E. Arguello, B. W. Purse, R. E. Kleiner, *J. Am. Chem. Soc.* 2022, 144(32), 14647–14656
- 87) N. Klöcker, F.P. Weissenboeck, M. van Dülmen et al., *Nat. Chem.* 2022, 14, 905–913
- 88) A. Dousis, K. Ravichandran, E. M. Hobert, M. J. Moore, A. E. Rabideau, *Nat. Biotechnol.* 2022, doi: 10.1038/s41587-022-01525-6
- 89) N. Freund, A. I. Taylor, S. Arangundy-Franklin et al., *Nat. Chem.* 2022, doi: 10.1038/s41587-022-01050-8
- 90) G. Leveau, D. Pfeffer, B. Altaner et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, 61, e202203067
- 91) F. Müller, L. Escobar, F. Xu et al., *Nature* 2022, 605, 279–284

## Peptide

Peptide werden häufig mit Fmoc/tBu-basierter Festphasenpeptidsynthese hergestellt. Zur Amidbindungsbildung werden neben dem Kupplungsreagenz stöchiometrische Mengen Kupplungsadditiv genutzt, für die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe viel sekundäre Aminbase (üblicherweise: Piperidin/DMF (1:4, v/v)) und das dipolare aprotische Lösungsmittel DMF. Diese Faktoren machen den gesamten Prozess wenig nachhaltig. Hier setzen die Arbeiten von Pawlas und Rasmussen an, welche die Fmoc/tBu-basierte Festphasenpeptidsynthese unter den Gesichtspunkten grüner Chemie optimieren wollen.<sup>92)</sup> Wie sie zeigen, läuft die Kupplungsreaktion mit 1,1 Äquivalenten Fmoc-Aminosäure in Gegenwart von DIC schon mit nur drei Molprozent 1-Hydroxy-1,2,3-triazol-5-carbonsäureethylester (HOCT) als Additiv, und das epimerisierungsfrei. Zudem lässt sich die Fmoc-Schutzgruppe bereits mit 15 Molprozent DBU abspalten. Und DMF lässt sich vollständig durch N-Butylpyrrolidon (NBP)/Ethylacetat (1:4, v/v) ersetzen. Mit diesem nachhaltigen Syntheseprotokoll haben die Autoren das Modellpeptid Fmoc-FEKAG-NH<sub>2</sub> mit einer HPLC-Reinheit von 95% hergestellt (Abbildung 24).

In der Fmoc/tBu-basierten Festphasenpeptidsynthese dient zur Synthese disulfidbrückenreicher Peptide üblicherweise eine Kombination der orthogonalen Thiolethylschutzgruppen Trt, AcM und Mob. Zoukimian et al. haben jetzt als Ergänzung dazu die 2-Hydroxy-4-methoxybenzyl(Hmb)-Gruppe untersucht.<sup>93)</sup> Fmoc-Cys(Hmb<sup>off</sup>)-OH (112) dient dabei dem Einbau des Cysteinpaars in die Peptidkette, das

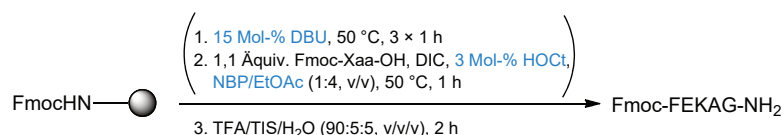


Abb. 24. Organokatalytische Festphasensynthese von Fmoc-FEKAG-NH<sub>2</sub>.

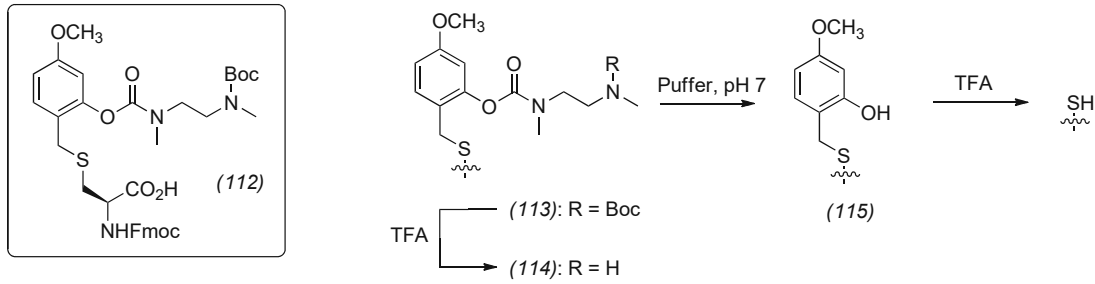
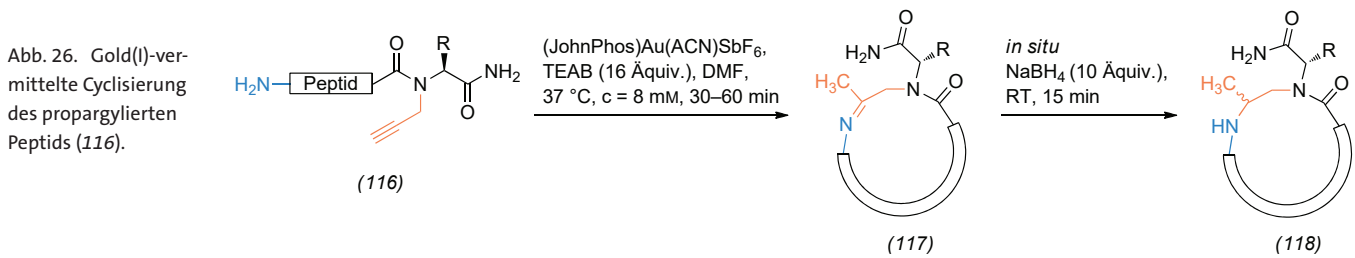
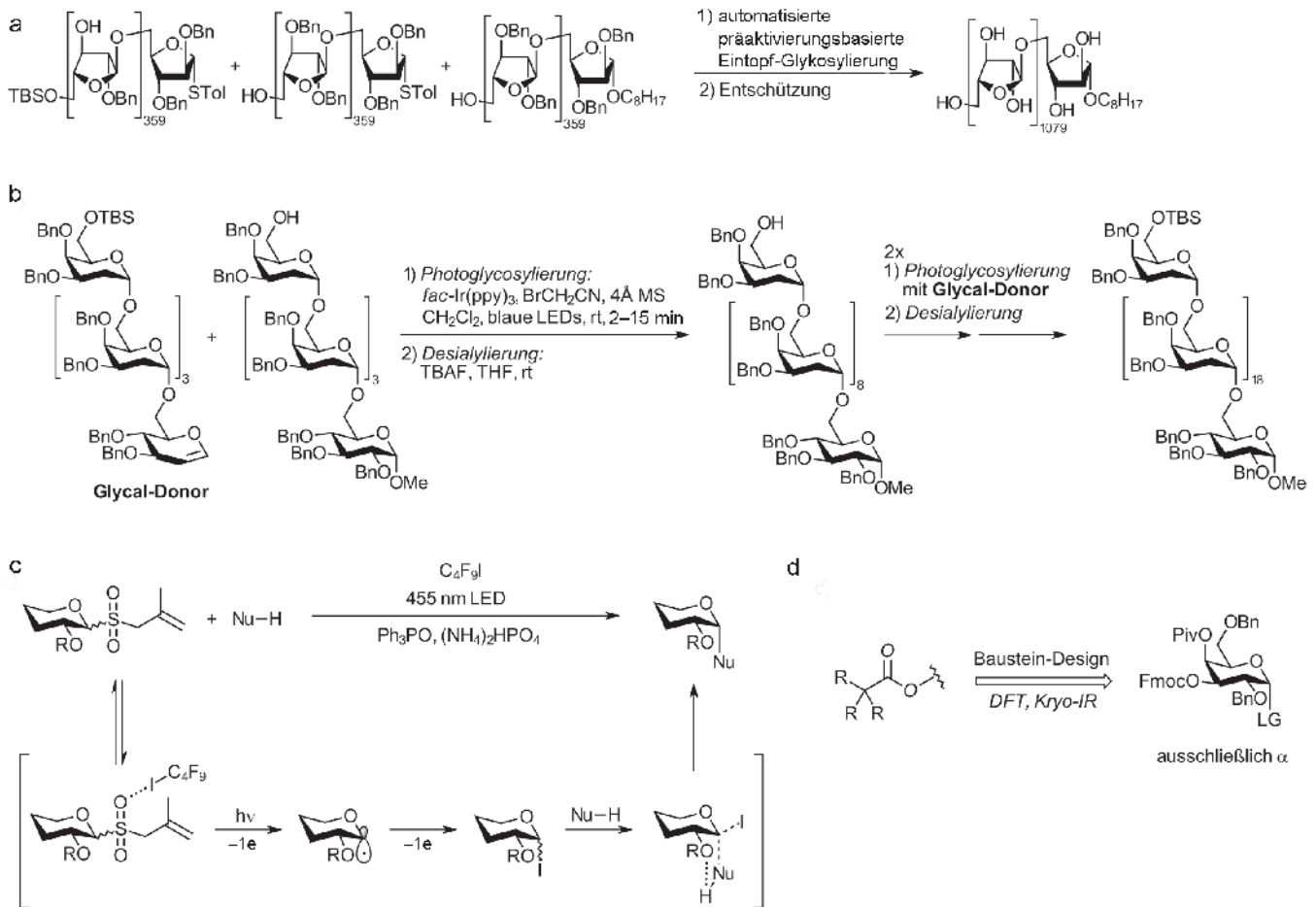
Abb. 25. Chemische Struktur von Fmoc-Cys(Hmb<sup>off</sup>)-OH (112) und Entschüttungsschema der Hmb<sup>off/on</sup>-Thiolschutzgruppe.

Abb. 26. Gold(I)-vermittelte Cyclisierung des propargylierten Peptids (116).

Abb. 27. a) Synthese eines 1080-mer-Arabinans durch automatisierte präaktivierungsbasierte Multikomponenten-Reaktionen. b) Photokatalytische Synthesesequenz zur Darstellung eines Desoxyglykosids mit 20  $\alpha$ -glycosidischen Bindungen. c) Milde und stereoselektive Glykosylierung durch lichtinduzierte radikalische Aktivierung von Sulfonsäuredonoren. d) Untersuchungen von C4-Remote-participation-groups in Galaktose und Design eines Donors für  $\alpha$ -selektive Glykosylierungen.

mit diesem Schutzgruppenregime über eine Disulfidbrücke verknüpft werden soll (Abbildung 25). Die Säurelabilität dieser Schutzgruppe lässt sich über die reversible Acylierung der 2-Hydroxyfunktion steuern. Die Schutzgruppe liegt deshalb zunächst jeweils in der Hmb<sup>off</sup>-Form (113) vor. Diese trägt eine Boc-Schutzgruppe, um die sekundäre Aminofunktion während der Peptidsynthese zu blockieren. Bei der Abspaltung des Peptids vom Harz und dessen gleichzeitiger Globalentschützung wird auch diese entfernt, wobei die eigentliche Hmb<sup>off</sup>-Form (114) entsteht, die dann unter neutralen Bedingungen in wässrigem Puffer in die säurelabile Hmb<sup>on</sup>-Form (115) übergeht. Diese lässt sich mit TFA abspalten und liefert das Cysteinpaar für den Disulfidbrückenbildungsschritt. Das Potenzial der Hmb<sup>off/on</sup>-Schutzgruppe zeigte sich bei der Synthese des Peptids Phlotoxin-I, das 34 Aminosäuren und drei Disulfidbrücken hat. Alternativ zur Trt/Acm/Mob-Strategie gelingt die Synthese von Phlotoxin-I nämlich über eine Trt/Hmb<sup>off/on</sup>/Acm- sowie Trt/Hmb<sup>off/on</sup>/Mob-Strategie.

Synthesen, die es erlauben, ungeschützte Peptide zu cyclisieren, sind wichtig für die Wirkstoffforschung. Vanjari et al. haben jetzt einen methodisch neuen Ansatz ausgearbeitet (Abbildung 26).<sup>94)</sup> Voraussetzung für die Cyclisierung: Die C-terminale Aminosäure des Peptids muss N-propargyliert sein ((116), Abbildung 26). Der Makrocyclus bildet sich dann durch eine Au<sup>I</sup>-katalysierte regioselektive Markownikoff-Addition der terminalen Amino-Funktion an die C–C-Dreifachbindung der Propargylgruppe. Das an der Verknüpfungsstelle entstandene Imin (117) wird durch Hydridreduktion, die auch stereoselektiv geführt werden kann, zu einem stabilen Amin (118). Als Demonstrationsobjekte dienten 35 Peptide unterschiedlicher Aminosäuresequenz und Länge, deren Cyclisierung innerhalb von 30 bis 60 min abgeschlossen

ist. Dabei entstehen die cyclischen Peptide (118) in Ausbeuten von 56 bis 94 %.

Norbert Schaschke,  
Hochschule Aalen  
Norbert.Schaschke@hs-aalen.de

92) J. Pawlas, J. H. Rasmussen, *Org. Lett.* 2022, 24, 1827–1832

93) C. Zoukimian, R. Bérout, D. Boturyn, *Org. Lett.* 2022, 24, 3407–3410

94) R. Vanjari, D. Panda, S. Mandal, G. B. Vamiseti, A. Brik, *J. Am. Chem. Soc.* 2022, 144, 4966–4976

## Kohlenhydrate

Im Jahr 2022 gab es wieder einen Rekord in der Synthese der bisher größten definierten Kohlenhydratstruktur. Die Arbeitsgruppe von Ye stellte ein 1080-mer-Arabinan durch mehrere Sequenzen von Eintopf-Multikomponenten-Glykosylierungen her, in deren letztem Schritt drei 360-mer verknüpft wurden (Abbildung 27a).<sup>95)</sup> Die Präzision für diese Glykosylierungsreaktionen wurde durch einen dafür konstruierten automatisierten Synthesizer erreicht: Darin werden die Glycosyldonor-Bausteine präaktiviert, um anschließend sequenziell zu Oligosacchariden zu reagieren. Die breite Einsetzbarkeit der Methode bestätigen die synthetisierten komplexen Oligosaccharide wie humane Blutgruppenantigene, Tumor-assoziierte Antigene und das gerinnungshemmende Fondaparinux-Pentasaccharid.

Verstärkt war im Jahr 2022 der Einsatz von Photochemie in der Kohlenhydratsynthese zu beobachten. So glykosylierte ebenfalls Ye Arbeitsgruppe lichtinduzierte Alkohole mit Glycalen, wobei ein durch blaue LEDs aktivierter Iridiumphotokatalysator zum Einsatz kam.<sup>96)</sup> Diese Glykosylierungsmethode ermöglicht, 2-Deoxyglykoside hochstereoselektiv herzustellen, etwa den biologisch aktiven Naturstoff Digoxin sowie ein Oligosaccharid mit 20  $\alpha$ -2-desoxyglykosidischen Bindungen, das durch iterative Additionen eines Penta-

saccharid-Donors an ein Pentasaccharid-Akzeptor aufgebaut wurde (Abbildung 27b).

Die Arbeitsgruppen um Houk und Niu entwickelten geleitet durch Computerchemie eine neue milde Glykosylierungsmethode, die ohne Metallionen, Säuren, komplexe Katalysatoren oder labile Substrate auskommt. Sie produziert unabhängig von der Konfiguration an C2 des Donors selektiv 1,2-cis-glykosidische Bindungen.<sup>97)</sup> Die Reaktion verläuft über eine lichtinduzierte Radikalkaskade, in der durch zwei Eielektronentransfers Glykosyliodide entstehen, die anschließend durch Substitutionsreaktionen in die Produkte übergehen (Abbildung 27c). Dabei dirigieren einfache C2-Alkoxygruppen die Nukleophile auf dieselbe Seite und führen zur selektiven Bildung von 1,2-cis-Glykosiden.

Eine selektive stereokontrollierte Glykosylierung minimal geschützter Monosaccharide mit bis zu drei freien Hydroxygruppen kommt von der Gruppe Jacobsen, die dazu Glykosylphosphate mit präzise designten Organokatalysatoren aktivierte.<sup>98)</sup> Wie kinetische und Computerchemie-gestützte Studien zeigen, entsteht die Regioselektivität durch stabilisierende C-H/ $\pi$ -Interaktionen.

Einen tieferen Einblick in den Mechanismus der „remote participation“ in Galaktosendonoren lieferten die Gruppen von Pagel und Seeberger: Sie erklären mit kryogener Infrarotspektroskopie sowie DFT-Rechnungen und nasschemischen Experimenten den Effekt verschiedener C4-Schutzgruppen und entwickelten darauf basierend einen effizienten Galaktosendonoren für  $\alpha$ -selektive Glykosylierungen (Abbildung 27d).<sup>99)</sup>

Die Synthese komplexer Oligosaccharidstrukturen wird auch in den nächsten Jahren eine Herausforderung bleiben. Der Arbeitsgruppe Jin stellte ein Undecasaccharidfragment des Lipopolysaccharids (LPS) von *Helicobacter pylori* her, das als Kandidat zur Entwicklung eines Glykokonjugatimpfstoffs die-

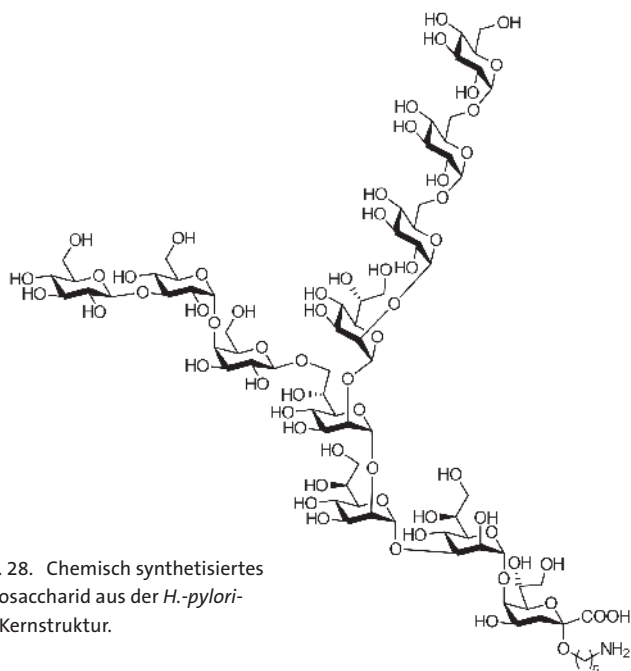


Abb. 28. Chemisch synthetisiertes Oligosaccharid aus der *H. pylori*-LPS-Kernstruktur.

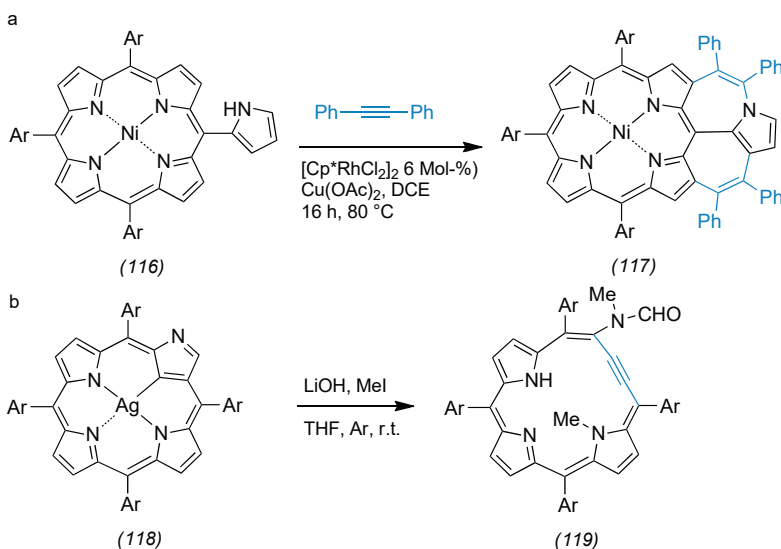


Abb. 29. a) Rhodiumkatalysierte [5+2]-Anellierung von Nickel(II)-Pyrrolylporphyrinen; b) Darstellung eines 18 $\pi$ -Porphyrinoids (**119**) mit interner Dreifachbindung.

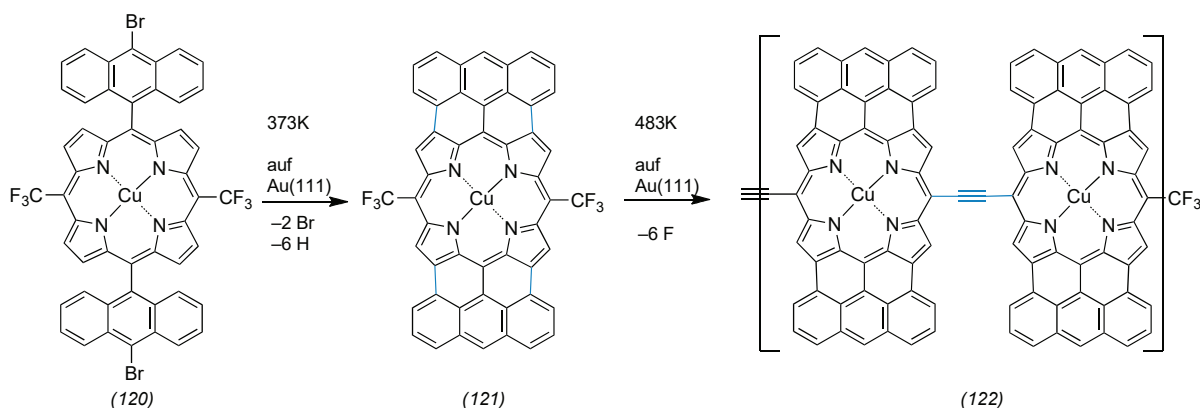


Abb. 30. Oberflächensynthese acetylenverbrückter Porphyrinoligomere (**122**).

nen soll.<sup>100</sup>) Die besonderen Herausforderungen für die Synthese resultierten aus der Präsenz fünf verschiedener Monosaccharide (inklusive drei verschiedener „high carbon sugars“), fünf 1,2-cis-Verknüpfungen und einer großen sterischen Hinderung (Abbildung 28).

Fabian Pfrengle,  
Universität für Bodenkultur Wien  
fabian.pfrengle@boku.ac.at

- 95) W. Yao D.-C. Xiong, Y. Yang et al., Nat. Synth. 2022, 1, 854–863  
96) K.-M. Liu, P.-Yu Wang, Z.-Y. Guo et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2022, 61, e202114726  
97) C. Zhang H. Zuo, G. Y. Lee et al., Nat. Chem. 2022, 14, 686–694  
98) Q. Li S. M. Levi, C. C. Wagen et al., Nature 2022, 608, 74–80  
99) K. Greis S. Lechnitz, C. Kirschbaum et al., J. Am. Soc. Chem. 2022, 144, 20258–20266  
100) X. Zou J. Hu, M. Zhao et al., J. Am. Soc. Chem. 2022, 144, 14535–14547

## Porphyrine

Modifizierungen des makrocyclischen Systems stehen weiterhin im Vordergrund der Porphyrinchemie. So lieferte die Rhodium-katalysierte [5+2]-Anellierung von Ni<sup>II</sup>(5-Pyrrol-2-yl)porphyrinen (**116**) mit Alkinen Siebenring-fusionierte Produkte (**117**) (Abbildung 29a).<sup>101</sup>) Porphyrinoide mit einer Dreifachbindung im aromatischen 18 $\pi$ -Elektronensystem (**119**) entstehen dagegen durch eine Abbaureaktion des Ag<sup>III</sup>-Porphyrins mit invertier-

tem Pyrrolring (118) (Abbildung 29b).<sup>102)</sup> Schlüsselschritt ist hierbei die Reaktion von LiOH mit der externen C–N-Doppelbindung.

Eine erste schrittweise Synthese acetylenverbrückter Porphyrin-Multiblock-Cooligomere basiert auf defluorinierender Kupplung trifluormethylsubstituierter Porphyrine auf Goldoberflächen.<sup>103)</sup> Zunächst wurde das Anthrazenporphyrin (120) auf Au(111) sublimiert. Anellierung bei 373 K fusioniert die Anthrylreste mit dem Porphyrin (121), während Anellierung bei 483 K C–C-Dreifachbindungsverknüpfte Oligomere (122) liefert (Abbildung 30). Die Oligomere behalten die terminalen CF<sub>3</sub>-Gruppen, sodass sich Heterooligomere auch schrittweise herstellen lassen.

Kronenether und Porphyrin haben Szyszk und Mitarbeiter im Crownphyrin (123) kombiniert. Es entsteht durch einfache Reaktion von Dipyrindialdehyden mit die Etherkette enthaltenden Diaminen.<sup>104)</sup> Die porphyrin- und kronenetherartigen Hälften binden neutrale und ionische Gäste (Abbildung 31). Auch BODIPY-Einheiten eignen sich zur Bindung von Gästen. So reagiert 3-Amino-5-brom-BODIPY unter Buchwald-Hartwig-Aminierungsbedingungen zu cyclischen BODIPY-Oligomeren (124). Oxidation in Gegenwart von Alkalimetallionen liefert dann die entsprechenden expandierten Azaporphyrine mit – je nach Größe – ein oder zwei von den BF<sub>2</sub>-Einheiten gebundenen Ionen.<sup>105)</sup>

*Mathias O. Senge,  
Trinity College Dublin,  
University of Dublin  
sengem@tcd.ie*

101) H. Shu, M. J. Guo, M. C. Y. Wang et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, 61, e202209594

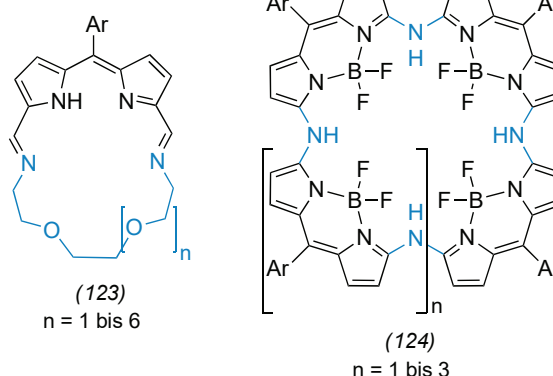
102) F. Hao, T. Zhang, D. Yu et al., *Org. Lett.* 2022, 24, 1716–1721

103) T. Kawai, A. Ishikawa, S.-i. Ishida et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, 61, e202114697

104) M. Matvijishyn, A. Białońska, B. Szyszk, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, 61, e202211671

105) Y. Rao, L. Xu, M. Zhou et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, 61, e202206899

Abb. 31. Neue Porphyrinoide im Jahr 2022: Crownphyrine (123) und expandierte Azaporphyrine (124).



### Organische Materialien und Nanostrukturen

Neutrales Triangulen ((125a), (125b)) haben zwei unabhängige Forschungsverbünde als kinetisch stabiles Diradikal hergestellt und kristallisiert. Es liegt im Grundzustand als Triplett vor, was eine seit den 50-er Jahren offene Frage bezüglich des Spinzustands die-

ses Nicht-Kekulé-Kohlenwasserstoffs klärte (Abbildung 32).<sup>106,107)</sup> Entsprechend haben Shimizu et al. ein Bis(dibenzocyclohepta)benzol (126) als Triplett-Diradikal der Klasse der Kekulé-Kohlenwasserstoffe synthetisiert.<sup>108)</sup>

Perfluorcuban (127) haben Akiyama und Mitarbeiter:innen als neutrales und als einfach reduziertes Anion hergestellt.<sup>109)</sup> Die antin-

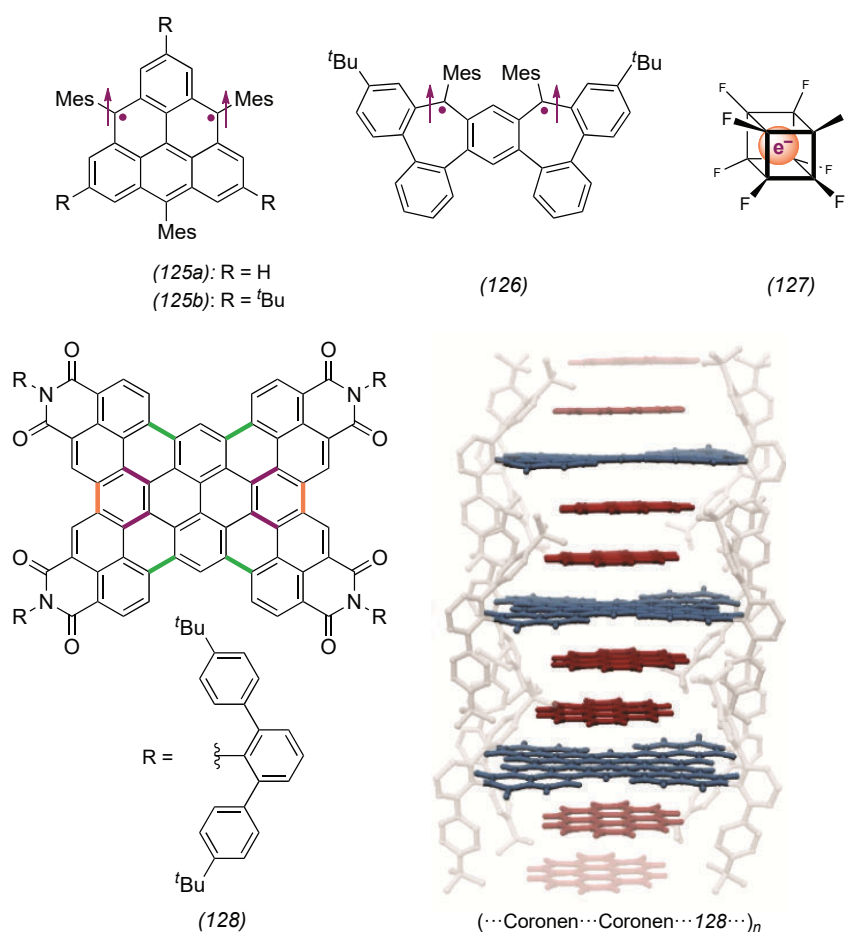


Abb. 32. Triangulen und Bis(cyclohepta)benzol jeweils als Triplett-Diradikal, Perfluorcuban als Anion und Multilagenstapelung einer polyaromatischen Nanoscheibe mit Coronen.

denden  $\sigma^*$ -Orbitale der C-F-Einfachbindung sind in das Zentrum des Cubangerüsts gerichtet, wo sich das Elektron der anionischen Spezies lokalisieren lässt.

Eine polyaromatische Scheibe (128) kommt von Würthner und Mitarbeiter:innen aus einer palladiumkatalysierten Annelierungskaskade aus 1,3,6,8-Pyrenetetrabronsäureester und 4,5-Dibromnaphthalinimid.<sup>110</sup> Die N-Arylreste der Imide zeigen orthogonal über und unter den Scheibenäquator, wodurch eine Bindungstasche erschlossen wird. In Lösung werden molekulare Gäste, wie Coronen aufgenommen, während sich im kristallinen Festkörper Stapelungen der Scheiben mit jeweils zwei interkalierten Coronen-Gästen zwischen den Lagen zeigt.

$\gamma$ -Graphin (129) gilt als Kohlenstoffallotrop, das stabiler und leitfähiger ist als Graphen (Abbildung 33). Jedoch kommt es nicht natürlich vor und ließ sich bislang nicht defektfrei herstellen. In einem dynamisch-reversiblen Alkin-Metatheseansatz synthetisierten Zhao, Zhang und Mitarbeiter:innen kristallines  $\gamma$ -Graphin aus einem Hexakis(arylethynyl)benzol und Hexakis(methylethynyl)benzol.<sup>111</sup> Die Kohlenstofflagen des zweidimensionalen Materials sind in einer gestaffelten ABC-Anordnung gestapelt und lassen sich wie bei Graphen schichtenweise abtragen. Ein molekulares Fragment des  $\gamma$ -Graphin haben Wu und Mitarbeiter:innen in Form eines Speichenrads (130) hergestellt, und zwar durch co-

baltkatalysierte Cyclotrimerisierung.<sup>112</sup>

Einen vollständig annellierten Kohlenstoffnanogürtel mit Möbius-Topologie (131) haben Segawa, Itami und Mitarbeiter in 14 Stufen synthetisiert.<sup>113</sup> Wie Moleküldynamikrechnungen und Kernspinresonanzspektren zeigen, wandert das Inversionsmotiv des Bands dynamisch durch den Gürtel. Trennen ließen sich die topologischen Enantiomere mit chiraler Hochleistungsflüssigkeitschromatographie.

Dynamisch-reversible Iminkondensation kommt üblicherweise bei der Herstellung kovalent-organischer Gerüstverbindungen zum Einsatz. Mit der Methode stellten Pavan, Banerjee und Mitarbeiter:innen eine gerüstartige Iminnanoröhre (134) her.<sup>114</sup> Die Substrate sind ein Trypticentetramin (132) und ein Terephthalaldehyd (133); sie müssen in einer 1:2-Stöchiometrie eingesetzt werden, um die Röhren zu erhalten. Mikroskopieaufnahmen belegen die Bildung von Tori und Schleifenbündeln.

Oliver Dumele,

Humboldt Universität Berlin

oliver.dumele@hu-berlin.de

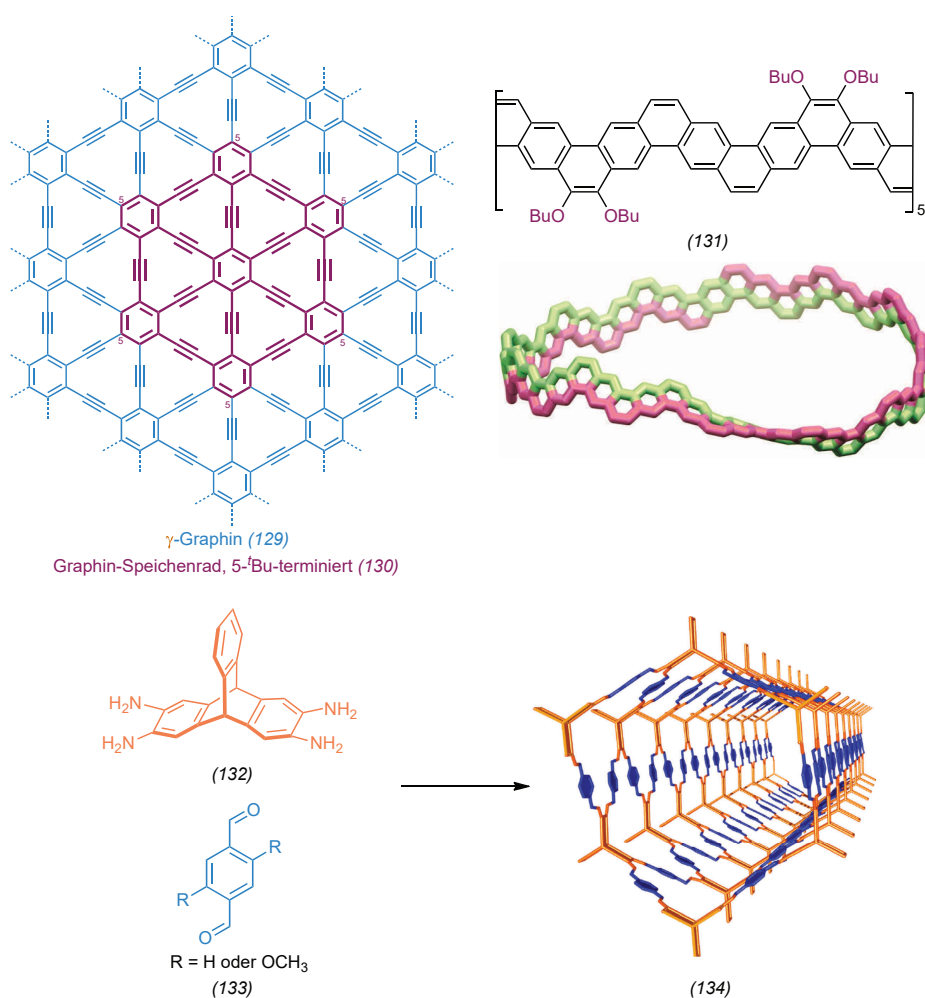


Abb. 33. Oben links:  $\gamma$ -Graphin und molekulares Graphin-Speichenrad; oben rechts: Möbius-Kohlenstoffnanogürtel; unten: gerüstartige Imin-Nanoröhre.

- 106) S. Arikawa, A. Shimizu, D. Shiomi, K. Sato, R. Shintani, *J. Am. Chem. Soc.* 2021, 143, 19599–19605
- 107) L. Valenta, M. Mayländer, P. Kappeler et al., *Chem. Commun.* 2022, 58, 3019–3022
- 108) A. Shimizu, T. Morikoshi, K. Sugisaki et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, 61, e202205729
- 109) M. Sugiyama, M. Akiyama, Y. Yonezawa et al., *Science* 2022, 377, 756–759
- 110) M. Mahl, M. A. Niyas, K. Shoyama, F. Würthner, *Nat. Chem.* 2022, 14, 457–462
- 111) Y. Hu, C. Wu, Q. Pan et al., *Nat. Synth.* 2022, 1, 449–454
- 112) B. Zhang, S. Wu, X. Hou et al., *Chem* 2022, 8, 2581–2583
- 113) Y. Segawa, T. Watanabe, K. Yamanoue et al., *Nat. Synth.* 2022, 1, 535–541
- 114) K. Koner, S. Karak, S. Kandambeth et al., *Nat. Chem.* 2022, 14, 507–514

## Flüssigkristalle

Auch im Jahr 2022 wurden die besonderen Eigenschaften der Flüssigkristalle genutzt, um funktionelle Materialien zu erzeugen (Abbildung 34).<sup>115)</sup> So hängt Borneman und Mitarbeiter:innen zufolge der Gastransport durch flüssigkristalline Membranen von der molekularen Ordnung der Membran ab. Die Autor:innen polymerisierten den methacrylatfunktionalisierten Kronenether (135a) mit dem smektischen Diacrylat-Monomer (135b) und erhielten so freistehende Polymermembranen mit einer smektischen Morphologie (smektisch C). Wie Gaspermeabilitätsstudien zeigen, beeinflusst das Verhältnis der Monomere die Durchlässigkeit für Gase (He, CO<sub>2</sub>, Ar, N<sub>2</sub>), und ein hoher Anteil (ab 30 Gewichtsprozent) des Kronenethers (135a) erhöht die selektive Permeabilität für CO<sub>2</sub>. Nach temperaturabhängigen Studien lassen die Membranen bei Temperaturen über Glasübergangstemperatur mehr Gas durch als im Glaszustand. Dies belegt die Relevanz der smektischen Anordnung für einen effektiven Gastransport durch die Membranen und zeigt das Potenzial für die Entwicklung smarter Membranen.

Ein weiterer Fokus bei flüssigkristallinen Polymeren bleibt die Forschung an photonischen Materialien. Wang und Feng präsentierten hier ein neues flüssigkristallines Elastomer mit cholesterischer Ordnung.<sup>116)</sup> Das Elastomer erhielten sie, indem sie das chirale Flüssigkristallmonomer (136a) mit dem Acrylat (136b), einem thiolbasierten Spacer (136c) und Vernetzer (136d) copolymerisierten. Das spannende an den Polymeren sind die implementierten dynamisch-kovalenten Boronsäureester (136e), die den Polymeren die Möglichkeit der Selbstheilung und ein programmierbares Formgedächtnis verleihen. Durch Temperaturänderung sowie Dehnung lässt sich die Reflexionswellenlänge der Proben reversibel manipulieren, was die Materialien interessant für Anwendungen in adaptiver Optik macht.

Bei der additiven Fertigung sind Flüssigkristalle wichtige molekulare Bausteine, um smarte 3-D-Materialien (4-D-Materialien) herzustellen.<sup>117)</sup> Im Jahr 2022 entwickelten Debije und Mitarbeiter:innen ein cholesterisches, flüssigkristallines Oligomer, das sich als 3-D-Druckmaterial eignet, da dabei die flüssigkristallinen Acrylateinheiten (137a) und (137b) polymerisieren. Durch

die Einführung des aminbasierten Monomers (137c) reagieren die photonischen Materialien reversibel auf die Gegenwart von Wasser. Dazu werden die Polymerfilme mit wässriger Salzsäurelösung aktiviert und eignen sich dann als Feuchtigkeitssensor. Im protonierten, trockenen Zustand erscheinen die Polymerfilme grün, im nassen Zustand reflektieren sie rot.

Ein Konzept, um die Dynamik von Iminbindungen in niedermolekularen Flüssigkristallen zu nutzen, haben Blanke et al. vorgestellt (Abbildung 35).<sup>118)</sup> Die Eigenschaften der iminbasierten Flüssigkristalle lassen sich mit Imin austausch und -metathese in der Schmelze manipulieren, und auch neue Eigenschaften wie Fluoreszenz sind möglich, wenn in den Iminen die Aldehydkomponente durch Salicylaldehyd-derivate (138b) ausgetauscht werden. Hierdurch ergibt sich die Möglichkeit, adaptive Materialien zu entwickeln und durch Hydrolyse der Imine die Aldehyd- und Aminbausteine zu recyceln.

Ein Joint Venture aus anionischen Molybdän-Clustern und kationischen Minidendronen haben Lehmann, Molard und Laschat vorgestellt.<sup>119)</sup> Die Hybridmaterialien kombinieren die Lumineszenz okta-

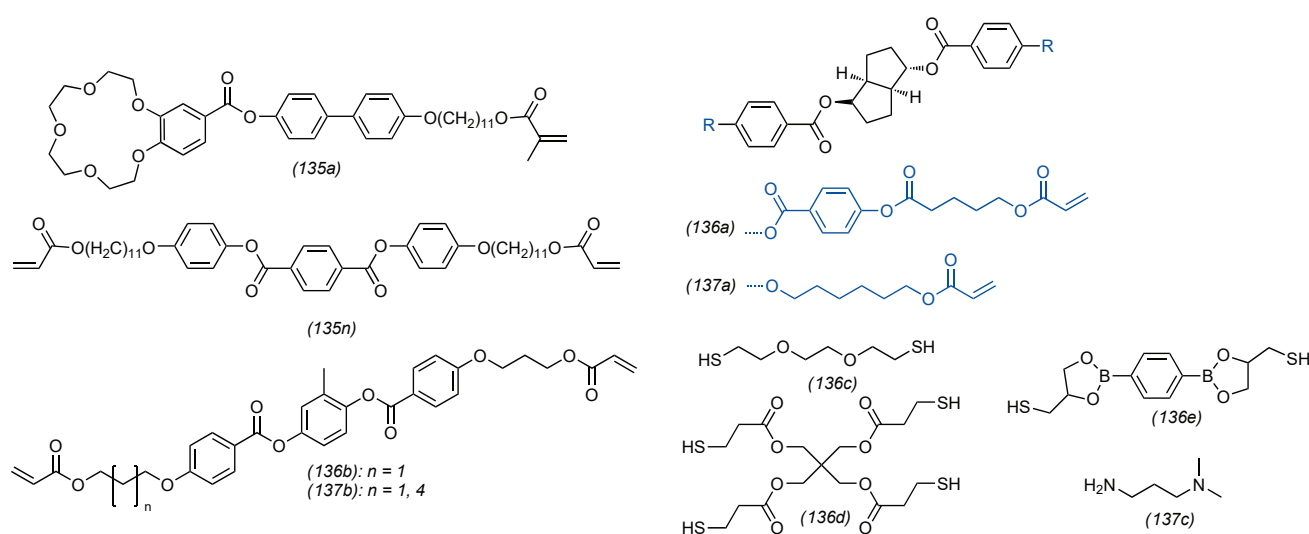


Abb. 34. Molekulare Strukturen der Acrylat-Monomere zur Herstellung flüssigkristalliner Polymermembranen (135), selbstheilender Elastomere (136) und photonischer 3-D-Druckmaterialien (137).

edrischer Molybdäncluster-Anionen (139a) mit der Flüssigkristallinität guanidiniumbasierter Minidendronen (139b). Während die Minidendrone als Chloridsalze bevorzugt kolumnare Phasen bilden, bilden sie in Anwesenheit der Clusteranionen smektische Mesophasen (SmA). In Hinblick auf die Lumineszenzeigenschaften der Hybridmaterialien ist anders als beim Cäsiumsalz des Clusters die Emissionsintensität temperaturabhängig. Zudem beeinflusst die Alkylkettenlänge am kationischen Minidendron die Emissionsauslöschung durch Sauerstoff. Bei den Hybridmaterialien mit längerer Alkylkette ist die Auslöschung der Emission verzögert, was der geringeren O<sub>2</sub>-Durchlässigkeit zugeschrieben wurde.

Lambov et al. untersuchten die paramagnetischen Eigenschaften formstabiler Sternmesogene. Dazu

wurden die Mesogene kovalent (140a) oder über Wasserstoffbrücken (140b) mit Blatter-Radikalen funktionalisiert und auf ihre magnetischen Eigenschaften untersucht.<sup>120</sup> Insbesondere die Wasserstoffbrücken-gebundenen Assemblate erscheinen aufgrund der Kombination der niedrigen Klärtemperatur und der paramagnetischen Eigenschaften des Blatter-Radikals vielversprechend, um funktionale Materialien mit regelbaren magnetischen Eigenschaften zu entwickeln.

Eine grundlegende Studie zu ferroelektrischen nematischen Phasen widmet sich dem Ursprung dieser erst kürzlich entdeckten flüssigkristallinen Phase.<sup>121</sup> Mit ihren molekular dynamischen Simulationen tragen Mandle et al. entscheidend zum Verständnis der Struktur-Eigenschaftsbeziehungen ferro-

elektrischer Nematogene (141) bei und machen einen wichtigen Schritt in Richtung Anwendung.

Michael Giese,  
Universität Duisburg-Essen  
michael.giese@uni-due.de

- 115) J. Kloos, N. Jansen, M. Houben et al., ACS Applied Polymer Materials 2022, 4(10), 7426–7436  
116) J. Ma, Y. Yang, C. Valenzuela, X. Zhang, L. Wang, W. Feng, Angew. Chem. Int. Ed. 2022, 61, e202116219  
117) J. A. H. P. Sol, L. G. Smits, A. P. H. J. Schenning, M. G. Debije, Adv. Funct. Mater. 2022, 32, 2201766  
118) M. Blanke, L. Postulka, I. Ciara et al., ACS Appl. Mater. Inter. 2022, 14(14), 16755–16763  
119) M. Ebert, I. Carrasco, N. Dumai et al., Chem. Eur. J. 2022, 28, e202103446  
120) M. Lambov, P. Maier, M. Jasinski, P. Kaszynski, M. Lehmann, J. Mater. Chem. C 2022, 10, 8728–8739  
121) R. J. Mandle, N. Sebastián, J. Martínez-Perdiguero, A. Mertelj, Nat. Commun. 2021, 12, 4962

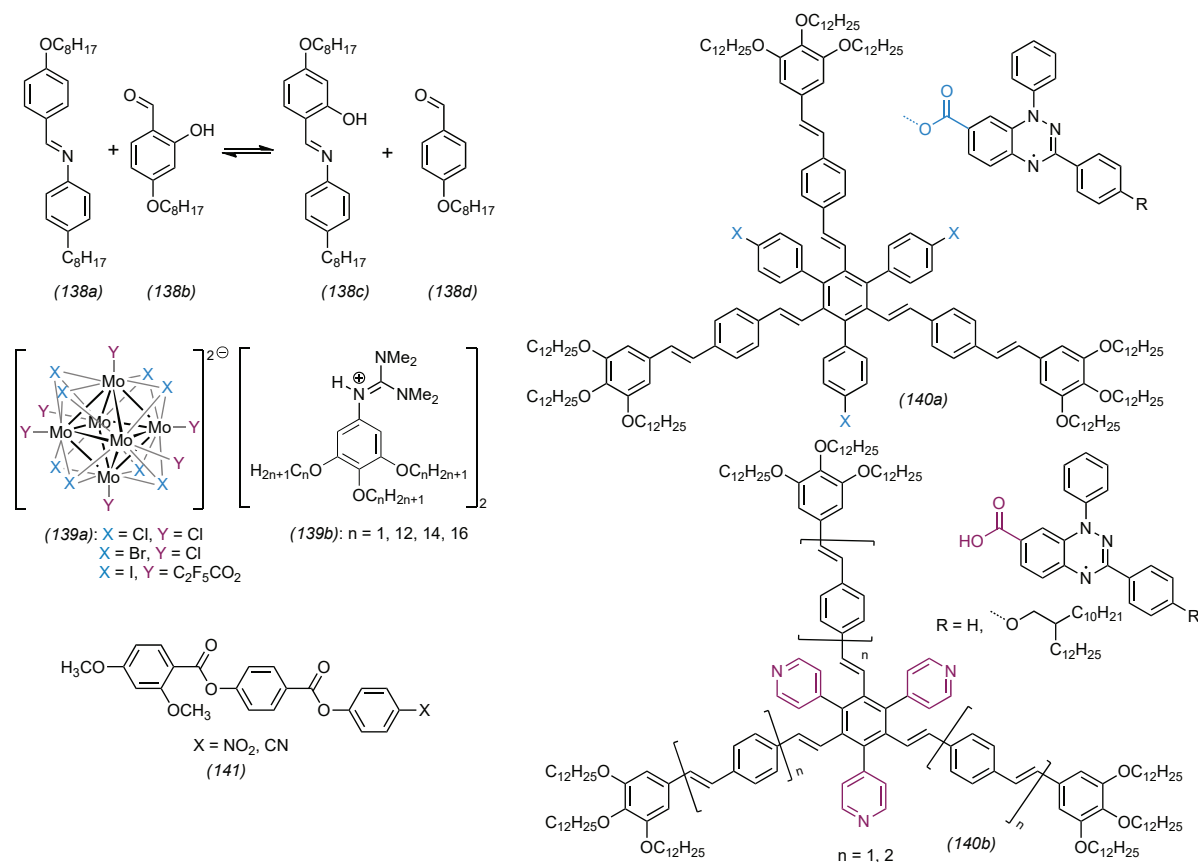


Abb. 35. Repräsentatives Beispiel für Imin austausch zur Entwicklung dynamisch-kovalenter Flüssigkristalle (138). Molekulare Strukturen der Molybdäncluster (139a) und der guanidiniumbasierten Minidendrone (139b) sowie der Sternmesogene mit kovalent und wasserstoffbrückegebundenen Blatter-Radikalen ((140a) beziehungsweise (140b)). Grundstruktur der ferroelektrischen Nematogene (141) aus der Studie von Mandle et al.

## Agrochemie

Bei den Fungiziden wurden im Jahr 2022 keine geplante Entwicklung und kein neuer ISO-Name bekannt gegeben. Dennoch zeigen die offengelegten Patentanmeldungen, dass die chemische Industrie nach wie vor intensiv an neuen Wirkstoffen forscht, um Schadpilze zu kontrollieren. Um neue Fungizide zu identifizieren, wird generell auf zwei Strategien zurückgegriffen: die Erforschung neuer Wirkmechanismen und die Optimierung bestehender Fungizidklassen, um die Anwendungsbreite zu erhöhen und/oder dem Auftreten resistenter Pilzstämme entgegenzuwirken.<sup>122)</sup>

In den vergangenen Jahren sind einige Fungizide mit neuen molekularen Targets gefunden und entwickelt worden (Abbildung 36). Beispiele sind Aminopyrifen (142a), Flufenoxadiazam (142b), und Ipflufenquin (142c). Während das Pyridinfungizid (142a) in die Glycosylphosphatidylinositol-Biosynthese (GPI) eingreift und vorwiegend gegen Grauschimmel wirkt,<sup>123)</sup> inhibiert das Oxadiazolfungizid (142b) das Enzym Histoneacetylase (HDAC) und wird zur Kontrolle von Rostpilzen entwickelt.<sup>124,125)</sup> Keins dieser beiden Zielenzyme wurde bisher von Agrochemikalien inhibiert. Das molekulare Target, das vom Chinolinfungizid (142c) gehemmt wird, wurde noch nicht veröffentlicht.<sup>126)</sup> Wie Untersuchungen zur Kreuzresistenz mit anderen Fungiziden nahelegen, handelt es sich hierbei ebenfalls um einen neuen Wirkmechanismus. (142c) wirkt besonders gegen den Reisbrandpilz und ist bereits in Japan zugelassen.

Durch die Entstehung resistenter Pilzstämme verlieren Fungizide mit der Zeit einen Teil ihrer Wirkung. Um dem entgegenzuwirken, entwickeln Forschende Fungizide mit etablierten Wirkmechanismen kontinuierlich weiter und passen sie den mutierten Schadpilzen an. Ein Beispiel für eine solche Weiter-

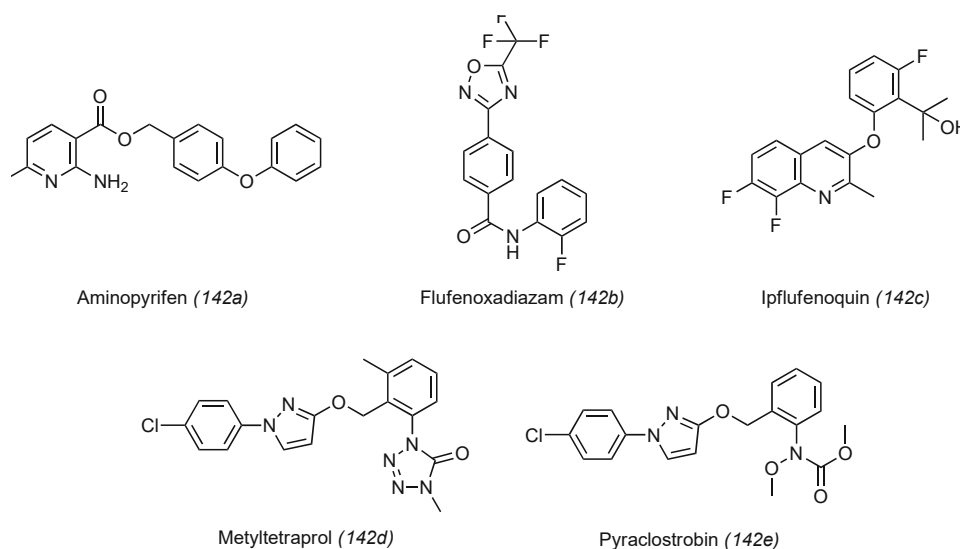


Abb. 36. Strukturen der besprochenen Fungizide.

entwicklung ist Metyltetraprol (142d): ein Strobilurin, zu dessen Substanzklasse auch Pyraclostrobin (142e) gehört. Strobilurine dienen seit Jahren etwa der Bekämpfung der Septoria-Blattdürre. Aufgrund einer Mutation im Zielenzym (bc1-Komplex der Atmungskette) verloren die meisten Strobilurine jedoch stark an Wirksamkeit gegen diesen Schadpilz. In diesem Fall wurde ein Glycin im bc1-Komplex zu einem Alanin mutiert (G143A-Mutation), wodurch in der Bindetasche weniger Platz für den Inhibitor ist. Durch geschicktes Design ließ sich die Struktur von Pyraclostrobin jedoch zu Metyltetraprol (142d) weiterentwickeln, das nicht mehr von dieser Mutation betroffen ist. (142d) wirkt somit sehr gut gegen den Verursacher der Blattdürre; es befindet sich momentan in der Entwicklung.<sup>127)</sup>

Insgesamt sechs neue insektizide Wirkstoffe wurden im Jahr 2022 bekannt gemacht. Die beiden Isoxazoline Umifoxolaner (143a) und Mivorilaner (143b) sind von den Firmen Merial und Eli Lilly entdeckt worden und werden jeweils von den Firmen Boehringer Ingelheim und Elanco entwickelt (Abbildung 37). Der entsprechende Wirkstoff liegt als (5S)-Isomer am Isoxazolinring vor und dient dazu, Zecken an Hunden zu kontrollie-

ren.<sup>128,129)</sup> Er soll durch eine orale Gabe oder als Injektion in das Fettgewebe des Tiers wandern, wo die blutsaugenden Ektoparasiten ihn mit einem Biss aufnehmen, was sie tötet.<sup>130)</sup> Wegen der Ähnlichkeit ihrer Struktur mit der des bekannten Afoxolaners dürften die beiden Isoxazoline gleichfalls allosterische Modulatoren des GABA-Rezeptors sein.

Forschende der Firma Mitsui aus Japan haben den Wirkstoff Modoflaner (143c) entdeckt.<sup>131)</sup> Er hat eine ähnliche Struktur wie der bekannte Wirkstoff Broflanilid, liegt jedoch nicht in seiner N-methylierten Pro-Form am westlichen Amid vor, sondern als wirksames freies Amid. Auch dieser Wirkstoff wirkt als allosterischer Modulator des GABA-Rezeptors und dient wie die zuvor beschriebenen Isoxazoline ebenfalls der Kontrolle von Ektoparasiten an Säugetieren nach oraler Darreichung.<sup>132)</sup>

Die chinesische Firma Zhejiang Udragon Bioscience hat zusammen mit der Universität Qingdao den Wirkstoff Tiorantraniliprol (143d) entdeckt.<sup>133–135)</sup> Die Struktur der Verbindung ähnelt der der bekannten Wirkstoffe Chlorantraniliprol und Cyclaniliprol, trägt jedoch im Bereich des südlichen Amids ein Thioamid. Tiorantraniliprol (143d) moduliert den Ryanodinrezeptor

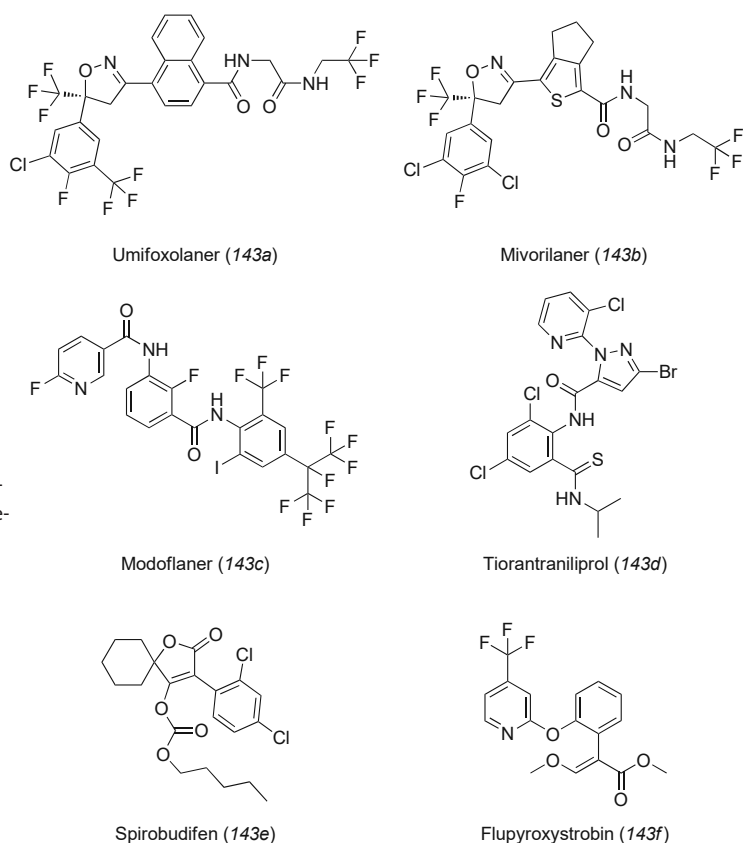


Abb. 37. Strukturen der besprochenen Insektizide.

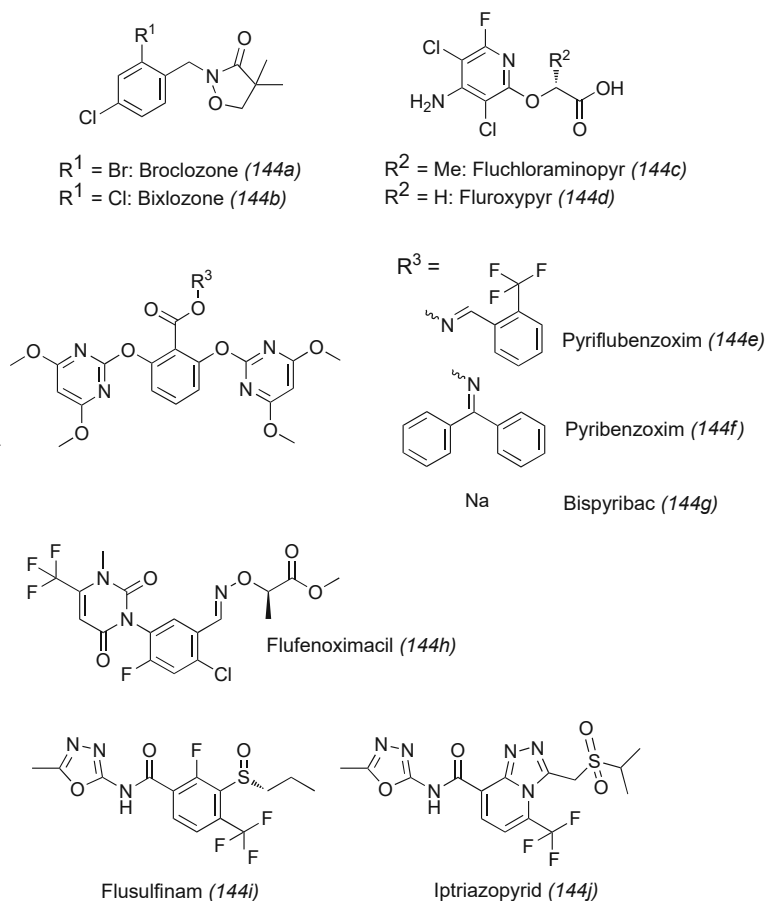


Abb. 38. Strukturen der besprochenen Herbizide.

und dient dazu, beißende Insekten in Obst- und Gemüsekulturen zu kontrollieren. Bislang wurde der Wirkstoff nur in China zum Patent angemeldet, daher dürfte die Verwendung für diesen Markt vorgesehen sein.

Die Universität Qingdao aus China hat außerdem den Wirkstoff Spirobudifen (143e) entdeckt, er wird zusammen mit der chinesischen Zhejiang Udragon Bioscience entwickelt.<sup>135,136</sup> Auch hier gibt es bislang nur chinesische Patentanmeldungen. Der Wirkstoff gehört zur Klasse der Tetransäuren und hemmt – nach Überführung der Carbonat-Pro-Form in das freie Keto-Enol – die Acetyl-CoA-Carboxylase von Insekten. Über das Spektrum ist noch wenig bekannt. Es ist jedoch denkbar, dass Spirobudifen (143e) wie der strukturverwandte Wirkstoff Spirodiclofen zur Kontrolle von Milben in Obst und Gemüse eingesetzt wird.

Das Strobilurin Flupyroxystrobin (143f) zur Kontrolle von Pilzkrankheiten, Insekten und Nematoden wurde ursprünglich im Jahr 1987 von der Firma Imperial Chemical Industries patentgeschützt.<sup>137</sup> Dass er sich zur Vektorkontrolle von Stechmücken eignet, hat jedoch erst die Firma Syngenta erkannt, die diesen aus der Fungizidforschung stammenden Wirkstoff entwickelt.<sup>138</sup> Die Strobilurine wirken im Pilz und im Insekt dadurch, dass sie die Atmungskette am bc1-Komplex hemmen. Sollte Flupyroxystrobin (143f) Marktreife erreichen, wäre es das erste Strobilurin zur Insektenkontrolle.

Bei den Herbiziden wurden gleich fünf neue ISO-Namen für Wirkstoffe der chinesischen Firma Kingagroot veröffentlicht.<sup>139</sup> Kingagroot wurde im Jahr 2009 gegründet.<sup>140</sup> Die Forschung fokussiert sich dabei weiterhin auf die Entwicklung von Verbindungen mit bekanntem Wirkmechanismus und zeichnet sich durch nur geringe Strukturabwandlung bekannter Herbizide aus.<sup>141</sup> Zum Beispiel unterscheidet sich Broclozone (144a)

von dem Marktprodukt Bixlozone (144b); FMC) nur an einer Position des Moleküls: In 2-Stellung des aromatischen Rings ist das Chloratom gegen Brom getauscht (Abbildung 38).<sup>142)</sup>

Mit Fluchloraminopyr (144c) setzt sich die Reihe enger Strukturvariationen bei Kingagroot fort. Dieses Entwicklungsprodukt hat nur eine Methylgruppe mehr als Fluroxyppyr (144d), aus Hydroxy-Essigsäure wird Hydroxy-Propionsäure. Beide Säuren sind bekannte Strukturelemente der synthetischen Auxine und kommen als Derivate in vielen Marktprodukten vor.

Ein weiteres Beispiel ist Pyriflubenzoxim (144e), eine Verbindung aus der Klasse der Acetolactatsynthase-Hemmer (ALS). (144e) unterscheidet sich kaum von Pyribenzoxim (144f). Zudem sind beide Verbindungen Pro-Formen des eigentlichen Wirkstoffs Bispyribac (144g), das heißt, die Oximester werden in der Pflanze zu Bispyribac verseift. Bispyribac, das als Natriumsalz in den Handel kommt, sowie Pyribenzoxim sind in den 1990er Jahren erstmals zugelassen worden. Bei den Wirkstoffen (144a), (144c) und (144e) bleibt daher abzuwarten, welche Vorteile die geringen Strukturvariationen gegenüber den bestehenden Marktprodukten erzielen. Damit ist auch fraglich, ob es eine Zulassung über den chinesischen oder vielmehr engeren asiatischen Markt hinaus geben wird, auch wenn Kingagroot eine breite Vermarktung ihrer Produkte propagiert.

In Form von Flufenoximacil (144h) entwickelt Kingagroot zudem einen Wirkstoff aus der Gruppe der Protoporphyrinogenoxidase-Hemmer (PPO). Die Verbindung zählt zu den Vertretern der Trifluormethyluracile wie Saflufenacil und Epyrifenacil.<sup>141,143)</sup>

Die Herbizide Flusulfimam (144i), ebenfalls Kingagroot) und Iptriaxopyrid ((144j), Nissan Chemical Corporation) dagegen sind Hydroxyphenylpyruvatdehydroge-

nase-Inhibitoren (HPPD). Aus dieser Substanzklasse kamen in den letzten Jahren ebenfalls reichlich neue Entwicklungsprodukte. Die Verbindungen unterscheiden sich von den bisher entwickelten Produkten in dem Eisen-chelatisierenden Motiv.<sup>144)</sup> Während hier bisher nur 1,3-Cylohexandione, Pyrazolone oder Diketonitrile bekannt sind, tragen (144i) und (144j) an dieser Stelle eine Aminoaxiazoleinheit. In der Patenliteratur sind solche (1,2,5-Oxadiazol-3-yl)-benzamide etwa seit dem Jahr 2012 vielfach beschrieben, über ihr Wirkungsspektrum ist bisher allerdings noch nichts bekannt. Ein Einsatz im Reis- und/oder Maisanbau ist bei HPPD-Inhibitoren wohl am wahrscheinlichsten.

Karsten Körber,

Christian Winter,

Markus Kordes, BASF

karsten.koerber@basf.com,

christian.a.winter@basf.com,

markus.kordes@basf.com

- 122) C. Lamberth, *ACS Med. Chem. Lett.* 2022, 13, 895–903.
- 123) M. Hamamoto, R. Aizawa, K. Koda, T. Fukuchi, *J. Pestic. Sci.* 2021, 46, 198–205.
- 124) C. Winter, M. Fehr, Recent Highlights in the Discovery and Optimization of Crop Protection Products 2021, 401–423, Herausgeber: P. Maienfisch, S. Mangelinckx, Elsevier, Amsterdam.
- 125) C. Winter, M. Fehr, I.R. Craig et al., *Pest Manag. Sci.* 2020, 76, 3357–3368
- 126) [pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/68289416](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/68289416).
- 127) Y. Matsuzaki, Y. Yoshimoto, S. Arimori, F. Iwahashi, Recent Highlights in the Discovery and Optimization of Crop Protection Products 2021, 425–432, Herausgeber: P. Maienfisch, S. Mangelinckx, Elsevier, Amsterdam
- 128) S. M. Cady, P. Cheifetz, I. Galeska, L. Le Hir de Fallois, WO 2016/164487
- 129) Z. An, L. Chen, S. Chen, J. M. Defauw, S. D. Holmstrom, P. Hu, C. Tang, W. H. White, W. Wu, Y. Zhang, WO 2012/155676
- 130) R. S. Readnour, K. E. Willard, J. R. Winkle, WO 2022/192631
- 131) Y. Kobayashi, H. Daïdo, H. Katsuta, M. Nomura, H. Tsukada, A. Hirabayashi, Y. Takahashi, Y. Aoki, A. Kawahara, Y. Fukazawa, US 20110201687
- 132) A. Foerster, F. Simons, L. Zhang, X. Jiang, B. Olenik, S. Dworacek, WO 2022/101502
- 133) H. Wu, L. Xu, CN 105613562

- 134) L. Xu, S. Tian, C. Liu, W. Chen, M. Wang, B. Yuan, CN 103130770.
- 135) <https://news.agropages.com/News/NewsDetail---42535.htm>
- 136) L. Xu, R. Yin, X. Feng, CN 102060818
- 137) V. A. Anthony, J. M. Clough, P. DeFraine, C. R. A. Godfrey, I. Ferguson, P. J. Crowley, M. G. Hutchings, EP242081
- 138) O. F. Hueter, N. A. Miller, P. Wege, M. Hoppe, P. Maienfisch, M. D. Turnbull, WO 2016/193267
- 139) *Compendium of Pesticide Common Names: www.bcppesticidecompendium.org/*
- 140) [www.kingagroot.com/En/html/index.html](http://www.kingagroot.com/En/html/index.html)
- 141) K. Körber, C. Winter, M. Kordes, *Nachr. Chem.* 2021, 69, 67–68
- 142) M. Kordes, C. Winter, A. Narine, *Nachr. Chem.* 2019, 67, 68–70
- 143) T. Seitz, A. Kleemann, W. von Deyn, *Nachr. Chem.* 2010, 58, 298–299
- 144) A. von Almsick, *Modern Crop Protection Compounds 2012, Vol.1, 262–276, Herausgeber: W. Krämer, U. Schirmer, P. Jeschke, M. Witschel, Wiley-VCH, Weinheim*

## Grund- und Feinchemikalien

Der European Green Deal und die Initiative Ecodesign for Sustainable Products wollen den Aufbau einer Kreislaufwirtschaft in Europa vortreiben. Die Monomere für die Polymerherstellung werden in Zukunft also nicht mehr ausschließlich aus fossilen oder biobasierten Quellen gewonnen, sondern aus Polymeren, die am Ende ihrer Nutzungsdauer angekommen sind. Allerdings sind entsprechende Techniken noch zu erarbeiten. Die Gruppen um Buchard und Williams präsentierten einen gegenüber dem reinen Mg-System verbesserten, heterodinuklearen Mg<sup>II</sup>/Co<sup>II</sup>-Depolymerisationskatalysator für CO<sub>2</sub>-basierte Polycarbonate, der gemäß dem Prinzip der mikroskopischen Reversibilität auch ein aktiverer Katalysator für die Copolymerisation von CO<sub>2</sub> und Epoxiden ist.<sup>145)</sup> Die fortlaufende Entfernung von CO<sub>2</sub> fördert die Depolymerisation und schiebt das Gleichgewicht auf die Eduktseite. So sind auch thermisch stabile Polymere recyclebar, sodass bezüglich der Produkteigenschaften keine Kompromisse eingegangen werden müssen. Mit Polycyclohe-

xencarbonat (PCHC) wurde eine TOF von bis zu  $26\,000\text{ h}^{-1}$  erreicht, was einer Belastung von 5 kg PCHC pro Gramm Katalysator pro Stunde entspricht. Obwohl PCHC bis  $240^\circ\text{C}$  thermisch stabil ist, läuft die Rückspaltung mit nur 0,01 Molprozent bei  $140^\circ\text{C}$  und mit höherer Katalysatorkonzentration bereits bei  $100^\circ\text{C}$ . Die Selektivität betrug mehr als 99%, die Bildung fünfgliedriger Carbonate wurde vollständig unterdrückt. Auch andere Polycarbonate lassen sich mit dem neuartigen Katalysatorsystem (145) recyceln (Abbildung 39). Lösungsmittel ist nicht nötig; vorgefertigte Polymerfilme auf dem festen Katalysator erzielen die besten Ergebnisse. Die Reaktion verläuft über den Abbau der Kettenenden – der Kohlensäurehalbestern am Kettenende verliert also  $\text{CO}_2$  –, und die neu entstandene, an eines der Metallzentren gebundene Alkoxidgruppe substituiert die über das zweite Metallzentrum aktivierte, benachbarte Carbonatgruppe. Dadurch wird das Epoxid freigesetzt.

Mehrere Arbeiten beleuchteten unterschiedliche Aspekte der Hydroformylierung von Alkenen – die Heterogenisierung der norma-

lerweise homogen-katalysierten Reaktion und die Steuerung des iso:n-Verhältnisses.<sup>146)</sup> Dies unterstreicht, wie wichtig die Hydroformylierung ist, um große Mengen Aldehyde und Alkohole aus Olefinen bereitzustellen. Die Heterogenisierung des Katalysatorsystems verdient besondere Beachtung, weil so die Rückgewinnung des seltenen Rhodiums aus großen Stoffströmen verzichtbar wird.

Rh auf Metalloxidträgern hydriert zwar Alkene, wird aber von CO gesättigt und deaktiviert. Wolframoxid ( $\text{WO}_x$ ) dagegen interagiert in der Metathese stark mit Alkenen. Basierend auf diesen Beobachtungen entwickelten mehrere Gruppen einen bifunktionalen Rh<sub>0,7</sub>WO<sub>x</sub>-Katalysator auf Aluminiumoxid (Abbildung 40).<sup>146a)</sup> Dabei betrug die Beladung mit Rh 0,23 bis 0,29% und mit W 0,7%. Die Beladungen mit W wurden variiert; bei unter 2% lag  $\text{WO}_x$  als isolierte und zweidimensionale Spezies vor. DFT-Rechnungen zufolge bilden sich W-Rh-Zentren, die in der Bindung und Umsetzung der Reaktanden zusammenwirken. Abbildung 40 zeigt schematisch eine der pos-

tulierten Zwischenstufen im Katalysezyklus, (146). Die mikrokinetische Modellierung stimmte gut mit den experimentellen Daten bei 1 und 10 bar in der Gasphase überein. Der Katalysator war über 70 Stunden stabil und lieferte bei 10 bar und  $100^\circ\text{C}$  eine Selektivität von 96% bei einem Umsatz von 28%. Da die Selektivität nicht umsatzabhängig war, ist damit zu rechnen, dass sich die Raumzeitausbeute von derzeit 0,1 g Propanal  $\cdot\text{cm}^{-3}\cdot\text{h}^{-1}$  noch deutlich steigern lässt.

Martin Ernst, BASF  
martin.ernst@basf.com

- 145) A. Buchard, C. K. Williams, T. M. McGuire et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2022, 144, 18444–18449  
146) a) P. Christopher, I. Ro, J. Qi et al., *Nature* 2022, 609, 287–292; b) P. Dydio, M. Sigrist, Y. Zhang et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, 61, e202116406

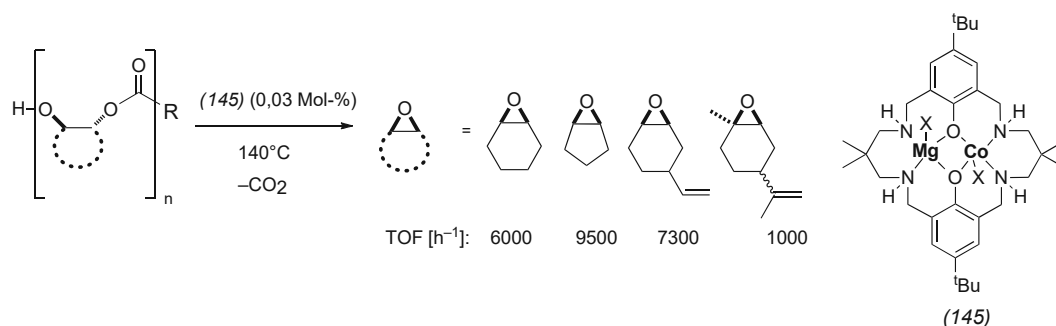


Abb. 39. Depolymerisation von Polyalkencarbonaten.

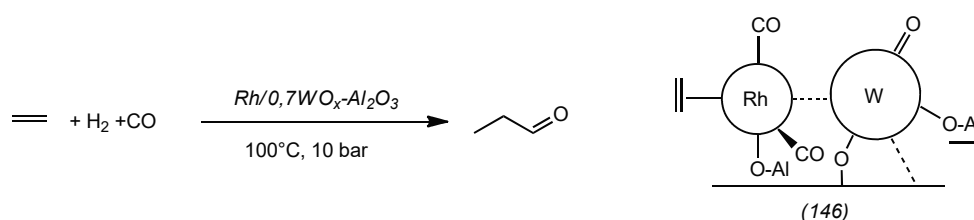


Abb. 40. Hydroformylierung von Ethen mit einem bifunktionalen Rh-W-System.