

Organische Chemie 2015

Siliciumrhodaminderivate weisen Formaldehyd nach – neues Nanomaterial: Graphitphasen polymeren Kohlenstoffnitrids – molekulare Drähte – homogene CoF-Dünnschichten bei Raumtemperatur – Biosyntheserekord: 1,8 MDa großes kolGen – [3,3]-sigmatrope Umlagerung führt zu quartären Stereozentren.

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

zahlreichen physiologischen und pathologischen Prozessen bildet, stellten Chang und Chan die neuen Farbstoffe (5) beziehungsweise (6) vor. Beide sind Si-Rhodaminderivate, die mit Formaldehyd durch

2-Aza-Cope-Umlagerungen zu stark fluoreszierenden Produkten reagieren (Abbildung 3).^{3,4)}

Hervorzuheben ist auch das Hydrazid MDAP-1 (7) (Abbildung 4, S. 255), mit dem sich Malonalde-

Organische Farbstoffe

◆ Warum lebende Hummer eine blauschwarze Farbe haben und sich beim Kochen rosarot färben, ist mehr als eine kulinarische Frage. Aufgrund von Modellexperimenten und Rechnungen gehen Helliwell et al. davon aus, dass die blauschwarze Farbe des Hummers darauf beruht, dass das im α -Crustacyanin, einem Astaxanthin-Proteinkomplex, gebundene Astaxanthin als Enolat (1) vorliegt. Beim Kochen denaturiert α -Crustacyanin, und die Reaktion setzt Astaxanthin (2) als neutrales α -Hydroxyketon frei (Abbildung 1).¹⁾

Der Chemie der Biolumineszenz in Pilzen sind Gitelson und Yampolsky auf die Spur gekommen. Sie entdeckten, dass das Pilz-Luciferin 3-Hydroxyhispidin (4) durch Oxidation von Hispidin (3) entsteht, einem in Pflanzen und Pilzen weitverbreiteten Sekundärmetaboliten. Die anschließende Luciferase-katalysierte Oxidation von (4) in Gegenwart von O_2 setzt sichtbares Licht frei (Abbildung 2).²⁾

Auch 2015 war die In-vivo-Detektion mit Fluoreszenzfarbstoffen eines der beherrschenden Themen der Farbstoffchemie. Zum selektiven und empfindlichen Nachweis von Formaldehyd, der sich bei

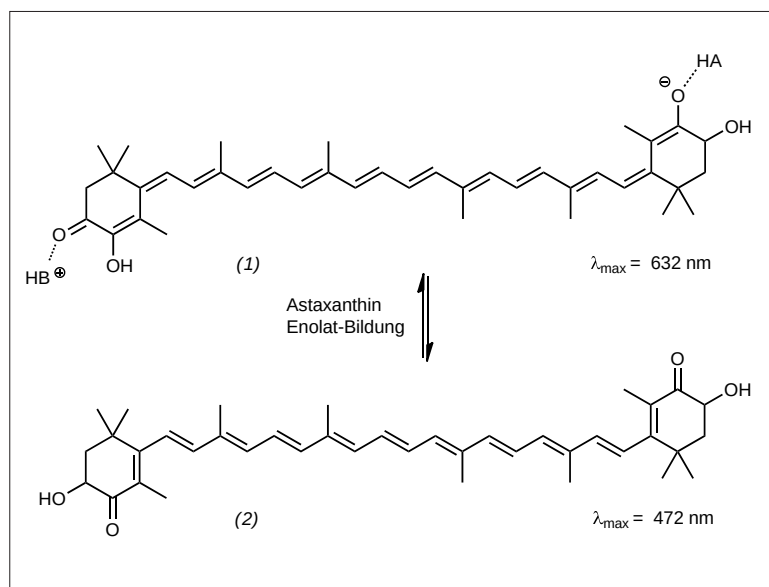


Abb. 1. Die thermische Denaturierung von α -Crustacyanin, in dem Astaxanthin gebunden in Enolatform (1) vorliegt, setzt Astaxanthin (2) als neutrales α -Hydroxyketon frei.

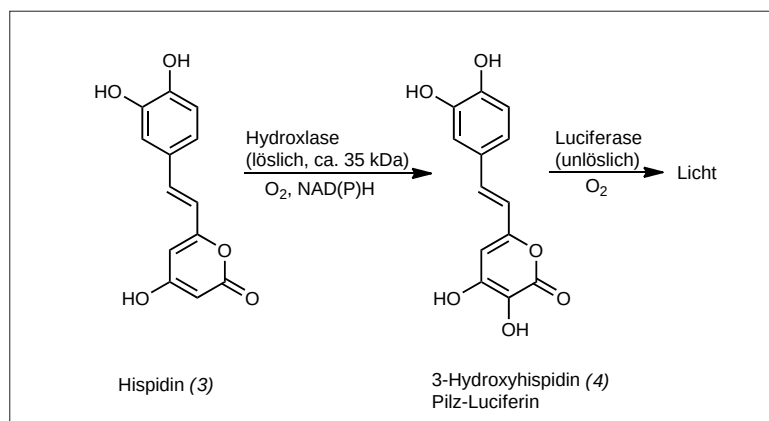


Abb. 2. Das Pilz-Luciferin 3-Hydroxyhispidin (4) entsteht durch Hydroxylierung aus Hispidin (3). (4) wird luciferasekatalysiert oxidiert und gibt dabei Licht ab.

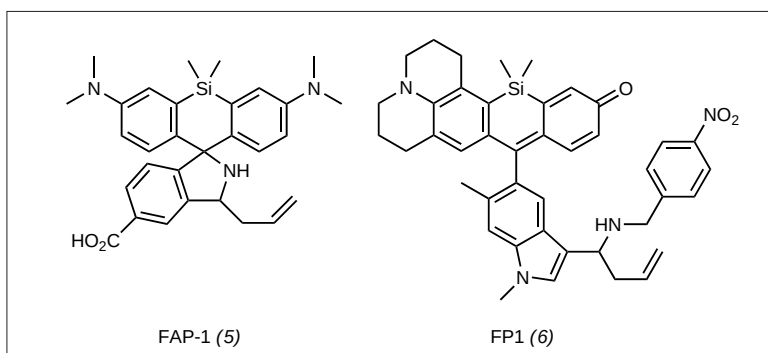


Abb. 3. Zwei neue Si-Rhodamin-Derivate zum Formaldehydnachweis in lebenden Zellen.

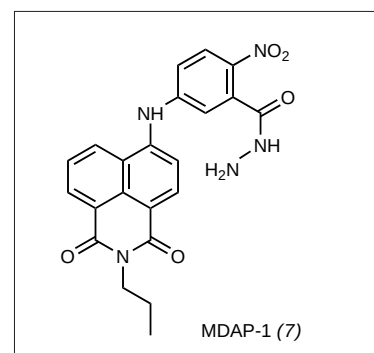


Abb. 4. MDAP-1 (7) eignet sich zur Detektion von Malonaldehyd.

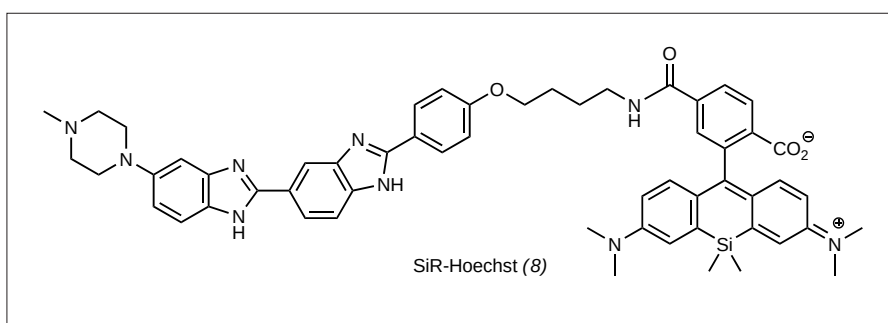


Abb. 5. SiR-Hoechst (8) für die In-vivo-Detektion von DNA und für STED-Mikroskopie.

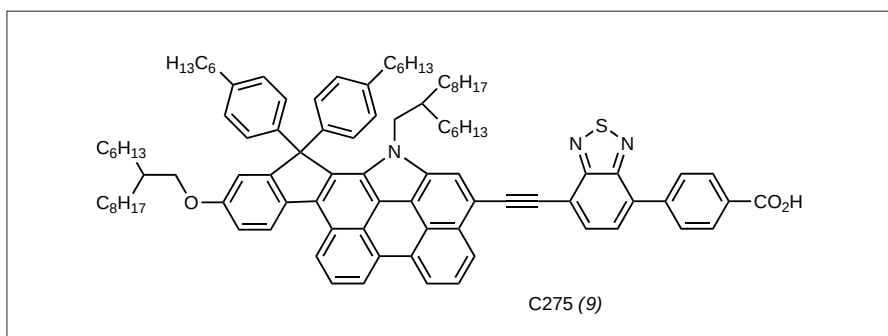


Abb. 6. C-275 (9), ein neuer leistungsfähiger metallfreier Farbstoff für Solarzellen.

hyd, ein Biomarker für oxidativen Stress, in lebenden Zellen detektiert werden lässt. Der von Wu, Liu et al. entwickelte Farbstoff reagiert auf Malonaldehyd, indem er seine Fluoreszenz um mehr als das 170-Fache verstärkt.⁵⁾

Ein weiteres Highlight ist die Entwicklung des Si-Rhodamins SiR-Hoechst (8), mit dem sich DNA in vivo durch Fluoreszenz bei $\lambda = 672$ nm nachweisen lässt. Der Farbstoff ist schwach giftig und in verschiedenen Zellen und Geweben anwendbar; er eignet sich für die STED-Mikroskopie (stimulated emission depletion) (Abbildung 5).⁶⁾

Dem Ziel, leistungsfähige, rein organische Farbstoffe für Solarzellen zu entwickeln, sind Wang et al. ein Stück näher gekommen. Ihr In-

denoperylen C275 (9) erreicht eine Energieumwandlungseffizienz von 12,5%. Das ist der beste Wert, den metallfreie organische Farbstoffe bisher erzielten (Abbildung 6).⁷⁾

Uwe Beifuss
Universität Hohenheim
ubeifuss@uni-hohenheim.de

Literatur

- 1) S. Begum, M. Cianci, B. Durbeej, O. Falklöf, A. Hädener, J. R. Helliwell, M. Helliwell, A. C. Regan, C. I. F. Watt, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2015, 17, 16723–16732.
- 2) K. V. Purtov, V. N. Petushkov, M. S. Baranov, K. S. Mineev, N. S. Rodionova, Z. M. Kaskova, A. S. Tsarkova, A. I. Petunin, V. S. Bondar, E. K. Rodicheva, S. E. Medvedeva, Y. Oba, Y. Oba, A. S. Arseniev, S. Lukyanov, J. I. Gitelson, I. V. Yampolsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 8124–8128.
- 3) T. F. Brewer, C. J. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 10886–10889.
- 4) A. Roth, H. Li, C. Anorma, J. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 10890–10893.
- 5) J. Chen, L. Zeng, T. Xia, S. Li, T. Yan, S. Wu, G. Qiu, Z. Liu, *Anal. Chem.* 2015, 87, 8052–8056.
- 6) G. Lukinavičius, C. Blaukopf, E. Pershagen, A. Schena, L. Reymond, E. Derivery, M. Gonzalez-Gaitan, E. D'Este, S. W. Hell, D. W. Gerlich, K. Johnsson, *Nat. Commun.* 2015, 6, 8497.
- 7) Z. Yao, M. Zhang, H. Wu, L. Yang, R. Li, P. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 3799–3802.

Flüssigkristalle

◆ Weiche kristalline und flüssigkristalline Strukturen lassen sich mit leistungsfähigen Methoden immer genauer beschreiben. Daher können zunehmend komplexere Mesogene entwickelt werden, von neuen klassisch organischen Strukturen über Hybride aus organischen und anorganischen Bausteinen sowie Nanopartikel bis hin zu Biomaterialien. Insbesondere auf dem letzten Gebiet sind viele Arbeitsgruppen aktiv. Herrmann, Clark und Mitarbeiter stellen für einsträngige DNA-Oligomere mit kationischen Tensiden den Temperaturbereich von smektischen LC-Phasen zwischen 20 bis 130 °C ein.⁸⁾ Eine andere Studie untersucht den reversiblen Übergang von nematischen kolloidalen LC-Phasen mit und ohne chirale Ordnung von stäbchenförmigen M13-Viren.⁹⁾ Dieser Übergang lässt sich über den durch zugefügte Goldnanostäbe induzierten Circular dichroismus verfolgen.

Goldnanostäbe sind Mittelpunkt einer Arbeit von Hegmann und Mitarbeitern.¹⁰⁾ Siloxanbrücken verknüpfen die Stäbchen mit Tri-

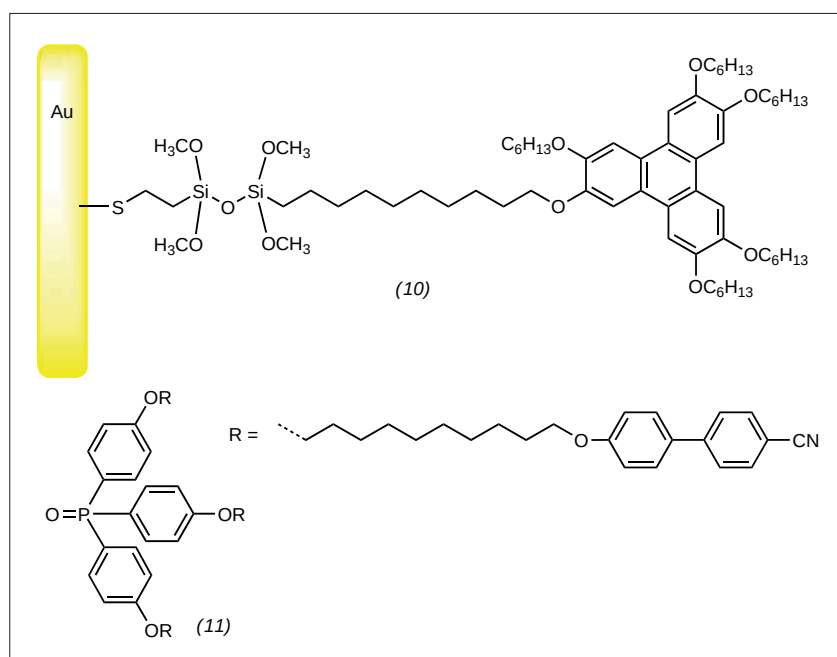


Abb. 7. Goldnanostäbe (10) dekoriert mit Triphenylenmesogenen; und Phosphinoxidligand (11) für neue Clustomesogene.

phenylenmesogenen. Die einprozentige Zugabe solch dekorieter Nanopartikel (Abbildung 7) zur kolumnaren Wirtphase der Hexaalkoxytriphenylene verringert offenbar geringfügig den π - π -Abstand und erhöht die Ladungsträgermobilität.¹⁰⁾

Über Graphitphasen polymeren Kohlenstoffnitrids, ein metallfreies Halbleitermaterial, das durch thermische Kondensation unter anderem von Harnstoff, Dicyandiamid und Melamin entsteht, berichteten Zhang und Mitarbeiter.¹¹⁾ Dieses Nanomaterial ließ sich mit Schwe-

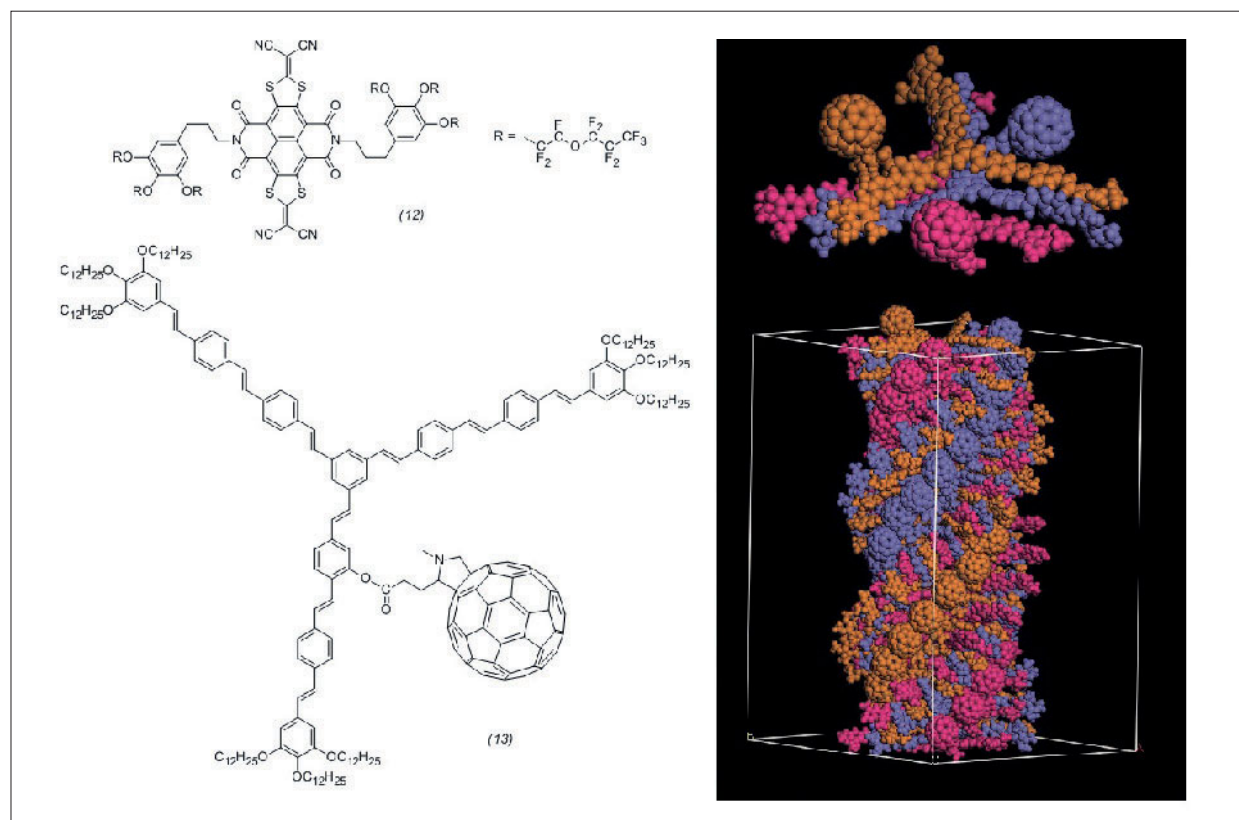


Abb. 8. n-Halbleiter (12) und sternförmiges Donor-Akzeptormesogen (13) und seine hierarchische Selbstorganisation zur tripelhelikalen Kolumne.

felsäure erstmals in eine lyotrope Flüssigkristallphase überführen. Die Autoren prognostizieren, dass sich damit neue Nanokompositmaterialien herstellen lassen.

Mesogene, die als Hybride zwischen anorganischen Zentren und organischer Peripherie konzipiert sind, stellten Cordier und Mitarbeiter vor.¹²⁾ Sie organisierten Metallcluster $M_6Cl_6^{4+}$ ($CF_3SO_3^-$)₄ ($M = Mo, W; X = Br, Cl$) durch neue Phosphin-oxidmesogene (11) in smektischen LC-Phasen. Die Cluster behielten ihre lichtemittierenden Eigenschaften in der Flüssigkristallphase.

Mehrere Untersuchungen stellen die Selbstorganisation von Mesogenen zu Überstrukturen heraus. Heiney, Percec, Ungar, Spiess und Mitarbeiter dokumentierten in einem Naphthalenbisimidderivat (12) (Abbildung 8), das fluoridierte Ketten trägt, einen Übergang zwischen einer geordneten hexagonal kolumnaren und einer hexagonalen Phase

mit zwei unterschiedlichen Kolumnentypen.¹³⁾ Diese Materialien eignen sich als n-Halbleiter.

Die Arbeitsgruppe des Autors dieses Kapitels konzipierte ein formtreues Sternmesogen (13), das aus einem Stilbengerüst besteht, das über einen Abstandhalter mit einem Fulleren verknüpft ist.¹⁴⁾ Im Trimer füllen die Fullerene die Freiräume und organisieren in einer kolumnaren Mesophase mit einer intrakolumnar tripelhelikalen Ordnung. Solche Donor-Akzeptorsysteme sind interessant für photovoltaische Anwendungen.

Ein weiteres Thema sind makrocyclische Mesogene. Müllen und Mitarbeiter synthetisierten Toranden (14) (Abbildung 9) durch eine Yamamoto-Cyclotrimerisierung. Mehrere Torandenmoleküle stapeln in hexagonal kolumnaren Phasen, komplexieren Metallkationen (Na^+ , Ag^+ , Pb^{2+}) und sind potentielle Ionenleiter.¹⁵⁾

MacLachlan und Mitarbeiter stellten makrocyclische Schiffbasen (15) her, die verschiedene Pyridiniumionen als Gastmoleküle aufnehmen und in organischen Lösungsmitteln lyotrope lamellare Mesophasen bilden.¹⁶⁾

Yamaguchi und Mitarbeiter fanden für cyclische Bis(ethenylhelicen)oligomere einen reversiblen Übergang zwischen einer lyotropen Flüssigkristallphase und einem Gel.¹⁷⁾

Ein neuartiges, planarisiertes Triphenylboranmesogen (16) synthetisierten Yoshio, Yamaguchi und Mitarbeiter. (16) organisiert in einer kolumnaren Flüssigkristallphase, hat eine Fluoreszenzquantenausbeute von 99% und zeigt bipolaren Ladungstransport.¹⁸⁾

Eine andere Arbeit thematisiert einen außergewöhnlichen kolumnar ionischen Flüssigkristall (17), der sich durch Temperaturänderung von einer ionenleitenden hexagonalen Phase in eine rechteckig kolumnare LC-Phase mit geringer Leitfähigkeit reversibel überführen lässt.¹⁹⁾

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

Literatur

- 8) K. Liu, M. Shuai, D. Chen, M. Tuchband, J. Y. Gerasimov, J. Su, Q. Liu, W. Zajackowski, W. Pisula, K. Müllen, N. A. Clark, A. Herrmann, *Chem. Eur. J.* 2015, 21, 4898–4903.
- 9) S. Liu, T. Zan, S. Chen, X. Pei, H. Li, Z. Zhang, *Langmuir* 2015, 31, 6995–7005.
- 10) X. Feng, L. Sosa-Vargas, S. Umadevi, T. Mori, Y. Shimizu, T. Hegmann, *Adv. Funct. Mater.* 2015, 25, 1180–1192.
- 11) Z. Zhou, J. Wang, J. Yu, Y. Shen, Y. Li, A. Liu, S. Liu, Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 2179–2182.
- 12) V. Circu, Y. Molard, M. Amela-Cortes, A. Bentaleb, P. Barois, V. Dorcet, S. Cordier, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 10921–10925.
- 13) Y.-C. Wu, P. Leowanawat, H.-J. Sun, B. E. Partridge, M. Peterca, R. Graf, H. W. Spiess, X. Zeng, G. Ungar, C.-S. Hsu, P. A. Heiney, V. Percec, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 807–819.
- 14) M. Lehmann, M. Hügel, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 4110–4114.
- 15) M. G. Schwab, M. Takase, A. Mavrinsky, W. Pisula, X. Feng, J. A. Gámez, W. Thiel, K. S. Mali, S. de Feyter, K. Müllen, *Chem. Eur. J.* 2015, 21, 8426–8434.

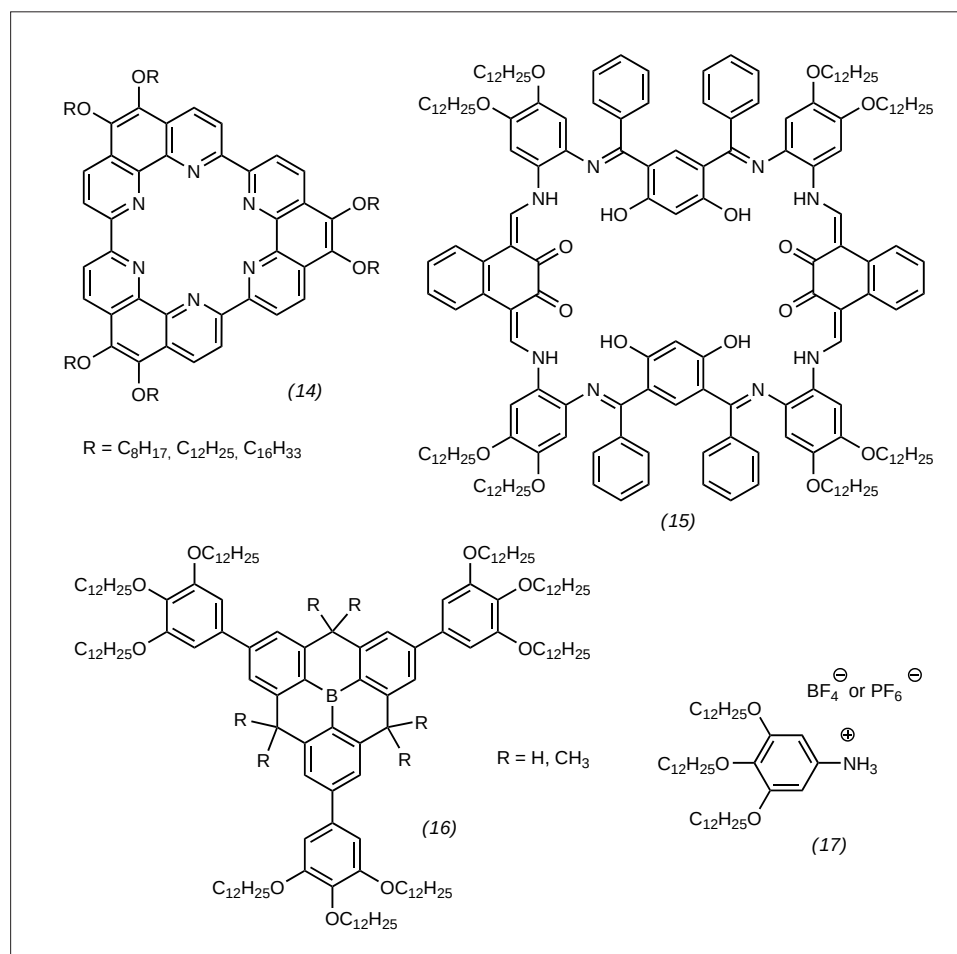


Abb. 9. Toranden (14), ein thermotropes macrocyclisches Mesogen, Schiffbasen-Makrocyclus (15), neuer borhaltiger, blau fluoreszierender Diskot (16) und schaltbares ionisches Mesogen (17).

- 16) J. Jiang, R. Y. Dong, M. J. MacLachlan, Chem. Commun. 2015, 51, 16205–16208.
 17) N. Saito, K. Kanie, M. Matsubara, A. Muramatsu, M. Yamaguchi, J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 6594–6601.
 18) T. Kushida, A. Shuto, M. Yoshio, T. Kato, S. Yamaguchi, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 6922–6925.
 19) B. Soberats, M. Yoshio, T. Ichikawa, X. Zeng, H. Ohno, G. Ungar, T. Kato, J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 13212–13215.

Organische Nanostrukturen

◆ Im Jahr 2015 standen organische Nanostrukturen im Fokus, die sich für die Sensorik eignen, Substanzen speichern oder sich elektronisch verwenden lassen.

Eine Methode, um Käfigverbindungen herzustellen, ist, sie dynamisch aus einfachen Bausteinen zu assemblieren. Dieses Konzept nutzten Qi et al., um permanent ineinander verschachtelte Käfige aus Arylenethinyleinheiten herzustellen, die sie durch dynamische Alkinmetathese einfacher Triin-Bausteine erhielten.²⁰⁾

Ebenfalls durch dynamische Synthese erzeugten Klotzbach et al. kontrolliert kubische, bipyramidale und tetraedrische Käfige aus starren, Catechol-funktionalisierten Tribenzotriquinacenen und entsprechenden Bisboronsäuren.²¹⁾

Aus definierten triangularen und quadratischen Bausteinen synthetisierten Hong et al. Porphyrinkäfige mit weiten Poren und einer Oberfläche von $1370 \text{ cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ (Abbildung 10).²²⁾

Ringförmige Aggregation von Chlornaphthalimiden nutzten Mati et al., um fluoreszente Strukturen zu

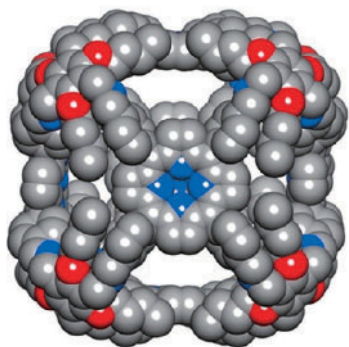


Abb. 10. Eine aus Porphyrineinheiten aufgebaute Nanobox.²²⁾

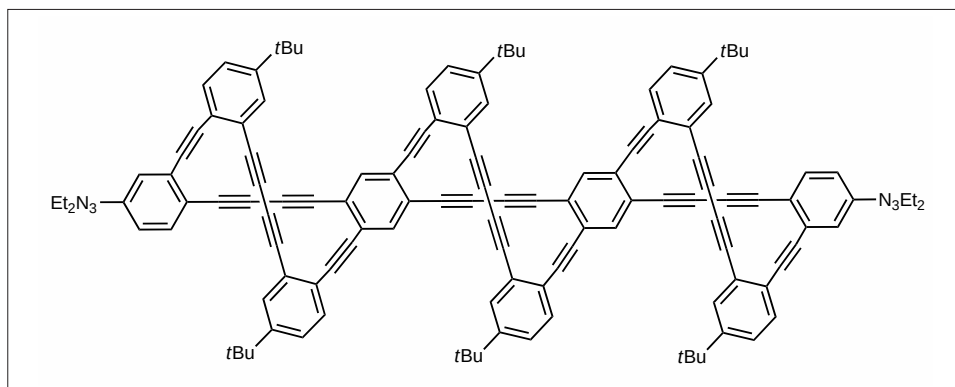


Abb. 11. Molekulare Drähte mit Dehydrobenzannuleneinheiten.²⁵⁾

bilden, die sich etwa für die selektive Erkennung von Cystein eignen.²³⁾

Zur stereoselektiven Erkennung von Dipeptiden dienen auch pseudopeptidische Käfigstrukturen, die Faggi untersuchte.²⁴⁾

Arbeiten über kohlenstoffreiche Nanostrukturen wurden ebenfalls vorgestellt. So berichteten Terao und Mitarbeiter über π -konjugierte molekulare Drähte, die unter Einbau von Dehydrobenz[20]annuleneinheiten durch intramolekulare Glaser-Kupplung entstanden (Abbildung 11).²⁵⁾

Liu et al. präsentierten molekulare Fragmente von Graphen-Nanobändern mit geringer Bandlücke, die durch intramolekulare Cyclo-dehydrierung von Oligomerbausteinen entstehen.²⁶⁾

Anke Krueger

Universität Würzburg

Anke.Krueger@uni-wuerzburg.de

Literatur

- 20) W. Qi, Y. Chao, D. Ya, J. Yinghua, Z. Wei, L. Hai, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 7550–7554.
 21) S. Klotzbach, F. Beuerle, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 10356–10360.
 22) S. Hong, M. R. Rohman, J. Jia, Y. Kim, D. Moon, Y. Kim, Y. H. Ko, E. Lee, K. Kim, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 13241–13244.
 23) S. S. Mati, S. Chall, S. C. Bhattacharya, Langmuir 2015, 31, 5025–5032.
 24) E. Faggi, C. Vicent, S. V. Luis, I. Alfonso, Org. Biomol. Chem. 2015, 13, 11721–11731.
 25) J. Terao, M. Ohsawa, H. Masai, Y. Kurashige, T. Fujihara, Y. Tsuji, J. Org. Chem. 2015, 80, 8874–8880.
 26) J. Liu, B.-W. Li, Y.-Z. Tan, A. Giannakopoulos, C. Sanchez-Sanchez, D. Beljonne, P. Ruffieux, R. Fasel, X. Feng, K. Muellen, J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 6097–6103.

Organische Festkörper und Materialien

◆ Multiple Exzitonen zu erzeugen, war auch im Jahr 2015 Gegenstand zahlreicher Arbeiten aus der organischen Elektronik. Die Spaltung einer Singulettanregung in zwei Triplettzustände (singlet fission) liefert bis zu zwei Elektronen pro absorbiertem Photon. Für die dimeren Modellsysteme (18)²⁷⁾ und (19)²⁸⁾ zeigte sich dabei erstmals intramolekulare Singulettspaltung, was nun Untersuchungen unabhängig von Packungseffekten im Festkörper ermöglicht (Abbildung 12). Eine gezielte Optimierung der relevanten Energieniveaus durch Cyanosubstituenten in (20)²⁹⁾ führte zu Singulettspaltung in dünnen Filmen im ps-Bereich. Transiente Absorptionsmikroskopie visualisierte direkt Singulett- und Triplett-Exzitonentransport in Einkristallen von Tetracen (21) mit einer zeitlichen Auflösung von 200 fs.³⁰⁾

Das Einführen sperriger Iptycen-Substituenten im Diazatetracenderivat (22)³¹⁾ oder die kontrollierte Dimerisierung von TIPS-Pentacen³²⁾ verhinderte die Aggregation dieser Chromophore im Festkörper. Dies verringert die strahlungslose Deaktivierung von angeregten Zuständen und erhöht die Effizienz solcher Materialien in OLEDs oder lichtemittierenden elektrochemischen Zellen.

Naphthalentrimere (23) dienen als aktive Komponente in wiederaufladbaren Li-Ionenbatterien.³³⁾

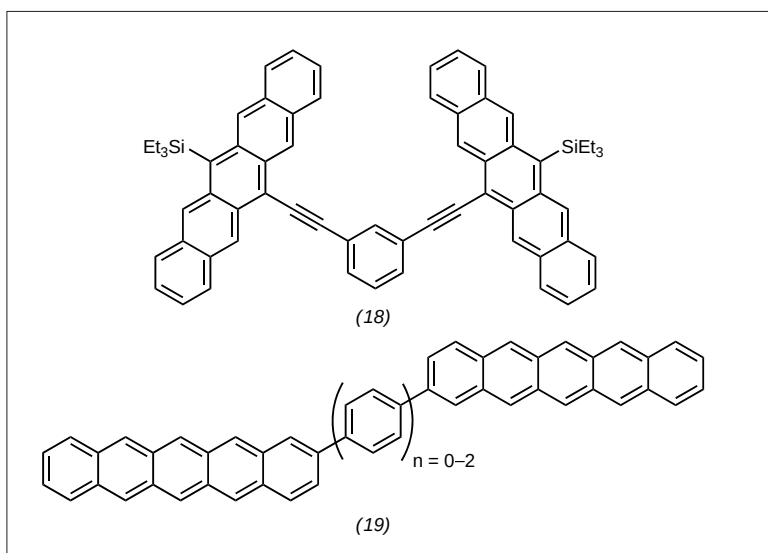


Abb. 12. Azenderivate als Modellsysteme für die Erzeugung multipler Exzitonen.

Durch die starre Struktur ordnen sich die redoxaktiven Einheiten definiert an, während die Nanoporosität Li^+ -Diffusion ermöglicht und die geringe Löslichkeit die Elektrodenstabilität erhöht.

Molekulares Design führte zur Synthese des Käfigs (24), der in 15-Krone-5 gut löslich ist, dessen Poren aber zu klein für Moleküle dieses Lösungsmittels sind (Abbildung 13).³⁴⁾ Im Vergleich zu reinem 15-Krone-5 ist die Löslichkeit von Methan in einer Lösung von (24) um das Achtfache erhöht, was

diese freifließende Flüssigkeit zum Prototypen einer neuen Klasse flüssiger poröser Materialien macht.

Während kovalent-organische Netzwerke (COFs) bisher meist als mikrokristalline Pulver synthetisiert und untersucht wurden, muss für Anwendungen die Prozessierbarkeit verbessert werden. Herausragende Beispiele hierfür waren eine elegante Methode zum kontrollierten Wachstum homogener COF-Dünnschichten bei Raumtemperatur,³⁵⁾ das Abscheiden oberflächenstrukturierter COF-Filme auf ge-

musterten Grapheneinzelschichten³⁶⁾ sowie die Strukturierung fester und flexibler Substrate mit iminbasierten COFs durch weiche Lithographie kombiniert mit Tintendruckverfahren.³⁷⁾

Florian Beuerle

Universität Würzburg

Florian.Beuerle@uni-wuerzburg.de

Literatur

- 27) J. Zirzmeier, D. Lehnher, P. B. Coto, E. T. Chernick, R. Casillas, B. S. Basel, M. Thoss, R. R. Tykwinski, D. M. Guldi, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2015, 112, 5325–5330.
- 28) S. N. Sanders, E. Kumarasamy, A. B. Pun, M. T. Trinh, B. Choi, J. Xia, E. J. Taffet, J. Z. Low, J. R. Miller, X. Roy, X. Y. Zhu, M. L. Steigerwald, M. Y. Sfeir, L. M. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 8965–8972.
- 29) E. A. Margulies, Y. L. Wu, P. Gawel, S. A. Miller, L. E. Shoer, R. D. Schaller, F. Diederich, M. R. Wasielewski, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 8679–8683.
- 30) Y. Wan, Z. Guo, T. Zhu, S. Yan, J. Johnson, L. Huang, *Nat. Chem.* 2015, 7, 785–792.
- 31) P. Biegger, S. Stolz, S. N. Intorp, Y. Zhang, J. U. Engelhart, F. Rominger, K. I. Hardcastle, U. Lemmer, X. Qian, M. Hamburger, U. H. F. Bunz, *J. Org. Chem.* 2015, 80, 582–589.
- 32) M. D. Weber, M. Adam, R. R. Tykwinski, R. D. Costa, *Adv. Funct. Mater.* 2015, 25, 5066–5074.
- 33) D. Chen, A. J. Avestro, Z. Chen, J. Sun, S. Wang, M. Xiao, Z. Erno, M. M. Algaradah, M. S. Nassar, K. Amine, Y. Meng, J. F. Stoddart, *Adv. Mater.* 2015, 27, 2907–2912.

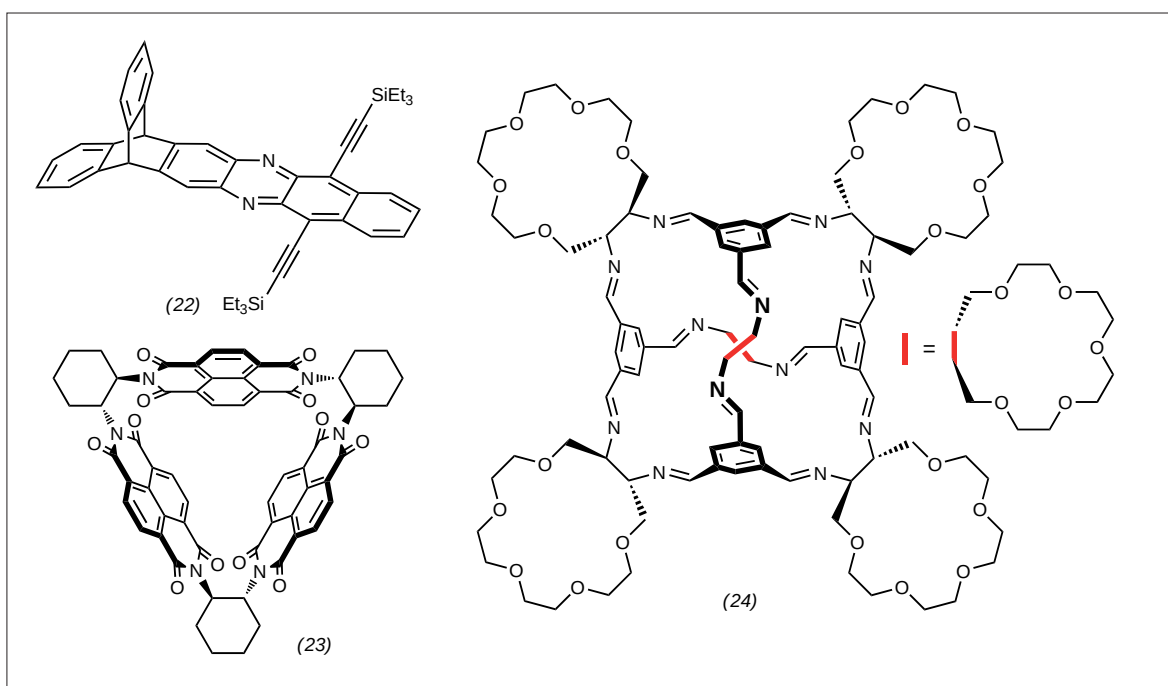


Abb. 13. Tetrazenderivat (22) für lösungsprozessierte OLEDs, Naphthalenetrimer (23) für organische Batterien und Käfig (24) für poröse Flüssigkeiten.

- 34) N. Giri, M. G. Del Pópolo, G. Melaugh, R. L. Greenaway, K. Rätzke, T. Koschine, L. Pierson, M. F. C. Gomes, A. I. Cooper, S. L. James, *Nature* 2015, 527, 216–220.
- 35) D. D. Medina, J. M. Rotter, Y. Hu, M. Dogru, V. Werner, F. Auras, J. T. Markiewicz, P. Knochel, T. Bein, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 1016–1019.
- 36) J. W. Colson, J. A. Mann, C. R. DeBlase, W. R. Dichtel, *J. Polym. Sci. Part A* 2015, 53, 378–384.
- 37) A. de la Peña Ruigómez, D. Rodríguez-San-Miguel, K. C. Stylianou, M. Cavallini, D. Gentili, F. Liscio, S. Milita, O. M. Roscioni, M. L. Ruiz-González, C. Carbonell, D. Maspoch, R. Mas-Ballesté, J. L. Segura, F. Zamora, *Chem. Eur. J.* 2015, 21, 10666–10670.

Porphyrine

◆ Invertiert, konfus, expandiert, kontrahiert, antiaromatisch... die Liste der Eigenschaften für neue Porphyrinsysteme ist lang. Oft handelt es sich bei diesen Molekülen um Hybride, in denen ein Teil des klassischen Tetrapyrrolgerüsts durch andere Bauteile ersetzt ist. Ein typisches Beispiel ist das von Latos-Gra y ski und Mitarbeitern beschriebene antiaromatische Phenanthriporphyrin (25), ein Dicarbaporphyrinoid mit einer Phenanthreneinheit.³⁸⁾ Die Flexibilität des π -Elektronensystems für verschiedene Anordnungen zeigt sich beispielsweise am nichtaromatischen Biscorrol (26), das sich leicht zum aromatischen Drei-NH-System (27) oxidieren lässt.³⁹⁾ Periphere Annelierung beeinflusst ebenfalls die Konjugation im Porphyringerüst. So existiert das Dibenzoporphycen (28) im Unterschied zu anderen Porphycenen in der tautomeren *cis*-Form mit beiden NH-Einheiten auf einer Seite, wodurch (28) eine gegenüber (29) um 100 nm rotverschobene Absorption zeigt (Abbildung 14).⁴⁰⁾

Der antiaromatische Norcorrolkomplex (30) reagiert mit Nukleophilen an den C_b-Positionen zu (31), während normale Porphyrine S_NAr-Reaktionen bevorzugt an den meso-Positionen eingehen (Abbildung 15).⁴¹⁾ Immer öfter zeigen sich in speziellen Fällen auch stabile Radikale. So beschrieb Brörings Gruppe das luftstabile 17 π -Elektro-

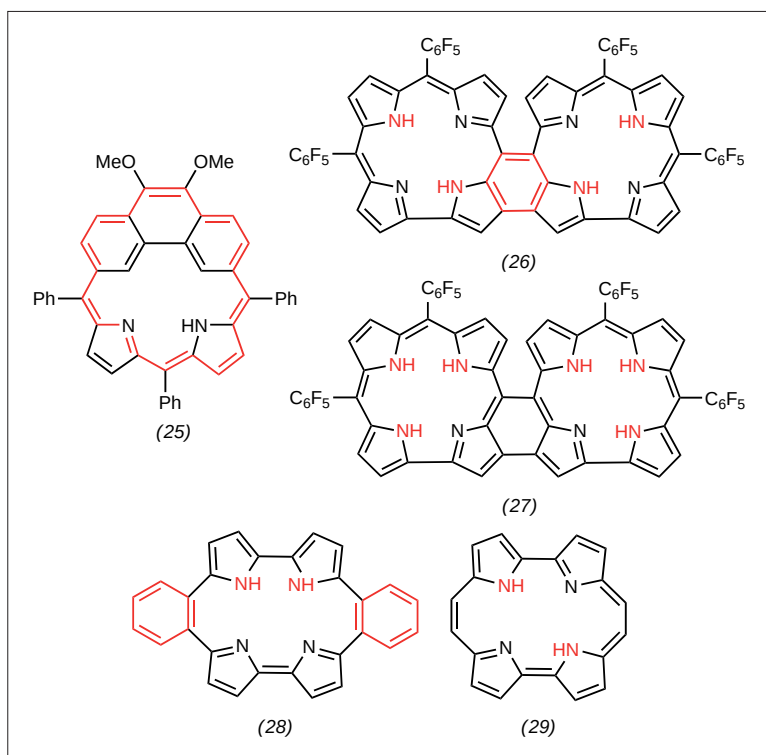


Abb. 14. Benzoporphyrine mit unterschiedlichen π -Systemen.

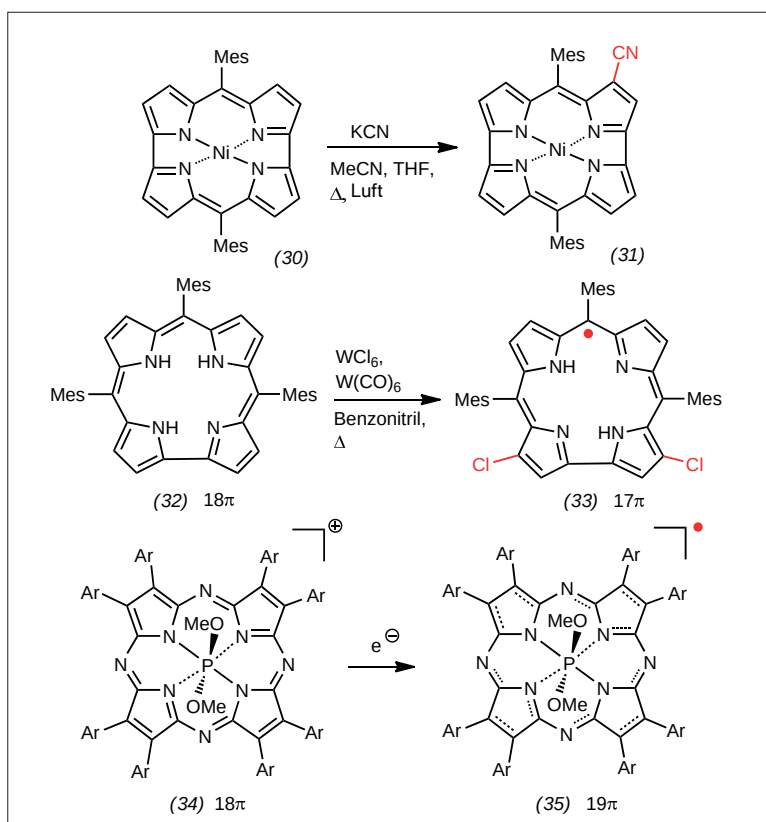


Abb. 15. Ungewöhnliche Reaktionen von Norcorrol, Corrol und Tetraazaporphyrin.

nen-Radikal (33), das bei der Reaktion des Corrols (32) mit WCl₆ und W(CO)₆ entsteht.⁴²⁾ Noch einfacher ist die Bildung des luftstabilen, neutralen Radikals (35) aus dem kationischen Phosphor(V)-

tetraazaporphyrin (34). Dies ist synthetisch durch Behandlung der freien Base von (34) mit POBr₃, Pyridin und MeOH sowie Reinigung auf Aluminiumoxid in Gegenwart von NEt₃ zugänglich.⁴³⁾ ➔

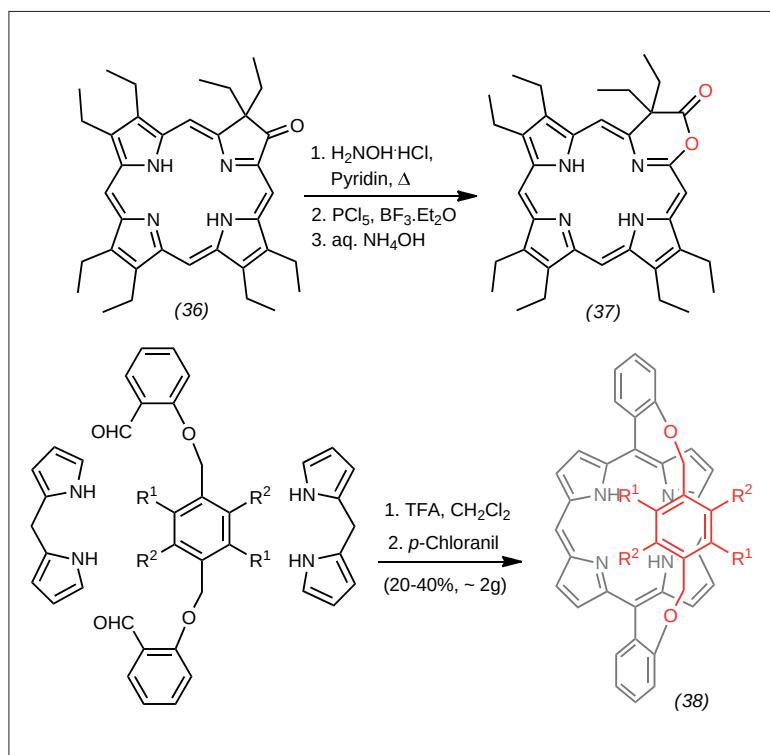


Abb. 16. Bildung eines Octaethyl-1,3-oxazinochlorins unter Beckmann-Bedingungen und Synthese überbrückter Porphyrine.

Überraschende Reaktionen gibt es auch auf dem Gebiet der klassischen Porphyrine. Das aus (36) gebildete Oxim liefert unter Beckmann-Bedingungen nicht das erwartete Lactam, sondern ein 1,3-Oxazinon (37), berichteten Brückner und Mitarbeiter.⁴⁴⁾ Wie weit die praktische Porphyrinchemie sich inzwischen entwickelt hat, zeigen die Arbeiten von Bringmann und Mitarbeitern über planar-chirale Systeme: So lassen sich den Cyclophanen verwandte achirale und chirale Porphyrine (38) mittlerweile in wenigen Schritten im Multigrammaßstab herstellen (Abbildung 16).⁴⁵⁾

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

Literatur

- 38) B. Szyszko, A. Bialoska, L. Szterenberga, L. Latos-Grajski, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 4932–4936.
39) S. Ooi, T. Tanaka, K. H. Park, S. Lee, D. Kim, A. Osuka, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 3107–3111.
40) K. Oohora, A. Ogawa, T. Fukuda, A. Onoda, J.-y. Hasegawa, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 6227–6230.

- 41) R. Nozawa, K. Yamamoto, J.-Y. Shin, S. Hiroto, H. Shinokubo, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 8454–8457.
42) P. Schweyen, K. Brandhorst, R. Wicht, B. Wolfram, M. Bröring, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 8213–8216.
43) T. Yoshida, W. Zhou, T. Furuyama, D. B. Leznoff, N. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 9258–9261.
44) E. Meehan, R. Li, M. Zeller, C. Brückner, *Org. Lett.* 2015, 17, 2210–2213.
45) A. C. Gehrold, T. Bruhn, H. Schneider, U. Radius, G. Bringmann, *Org. Lett.* 2015, 17, 210–213.

Festphasen- und Flowsynthese

◆ Für die organische Synthese an fester Phase (SPOS) stellten Hlavac et al. einen hydrazonbasierten Linker (39) vor, der sich mit Trimethylsilanolat spurlos von Aromaten abspalten lässt (Abbildung 17).⁴⁶⁾ Die Split-Pool-Synthese ermöglicht es, große Verbindungsbibliotheken herzustellen, doch es ist eine Herausforderung, einzelne Substanzen zu identifizieren. Paegel et al. präsentierten eine neue DNA-codierte Technik (DNA-encoded solid-phase synthesis, DESPS) welche die Parallelsynthese im organischen Lösungsmittel und eine enzymatische Ligation von codieren-

den dsDNA-Oligonukleotiden in wässrigem Puffer kombiniert. Wie praktikabel dieser Ansatz ist, zeigt die Synthese einer Bibliothek von 75 645 regio- und stereochemisch differenzierten Verbindungen.⁴⁷⁾

Für die Benzoinkondensation wurden rezyklierbare festphasengebundene Carben-Katalysatoren (40) vorgestellt.⁴⁸⁾

Während die SPOS in den letzten Jahren deutlich an Aufmerksamkeit verloren hat, wird die Flowsynthese zunehmend beliebter und nimmt an Praktikabilität zu. Kobayashi et al. synthetisierten asymmetrisch das Pharmazeutikum (R)-Rolipram (41), wobei sie ausschließlich geträgerte Katalysatoren im Flow-Modus nutzten.⁴⁹⁾

Seeberger et al. präsentierten die Synthese des Anti-HIV-Wirkstoffs Evavirenz (42) in einer Flow-Synthese in nur drei Stufen, wobei die *ortho*-Lithierung von 1,4-Dichlorbenzol entscheidend ist.⁵⁰⁾

Eine Reihe weiterer Arbeiten zur Herstellung von metallorganischen Reagenzien und Intermediaten in der Flowsynthese dokumentieren, wie kurze Reaktionszeiten und gute Wärmeabfuhr im Vergleich zu Batch-Reaktionen die Ausbeuten verbessern. So wurden Thiochinazolinone (43) durch Metall-Halogen austausch hergestellt⁵¹⁾ und die Durchfluss-Abfangsmetallierung von Arenen mit TMPLi in Gegenwart von Metallhalogeniden (Mg, Zn, Cu, La) beschrieben.⁵²⁾

Außerdem wurde die kupferkatalysierte Finkelstein-Reaktion von Aromaten⁵³⁾ und die [2+2]-Photocycloaddition von Zimtsäurederivaten⁵⁴⁾ durch Flowsynthese zugänglich gemacht. Die Produkte entstanden in hohen Ausbeuten.

Kappe et al. verglichen die gängigsten immobilisierten Phosphin-Pd-Katalysatoren auf ihre Effizienz, Rezyklierbarkeit und Leaching-Resistenz für Pd-Kreuzkupplungsreaktionen unter Flow-Bedingungen. SiliaCat DPP-Pd erwies sich als Katalysator mit größter Leaching-Resistenz.⁵⁵⁾

Mit einer mehrstufigen Multi-step-Flowsynthese synthetisierten

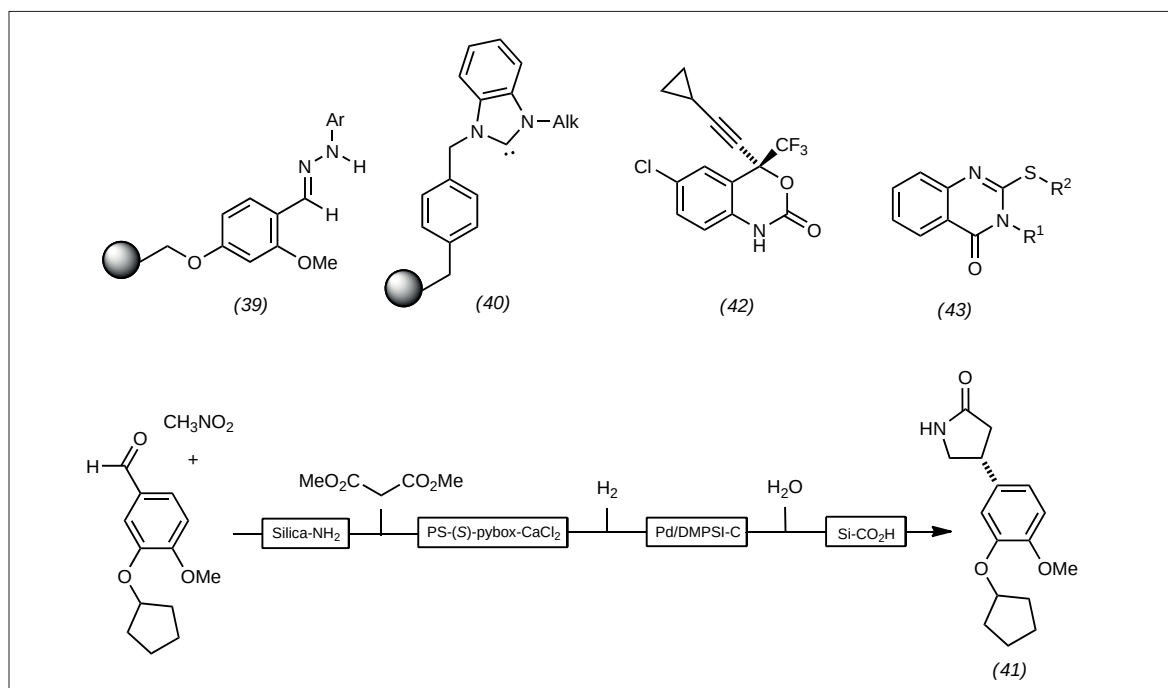


Abb. 17. Neue Reagenzien (39) und (40) für die Spots und durch Flowsynthese hergestellte Pharmazeutika (41), (42) und (43).

Jamison et al. nach dem Prinzip des iterativen exponentiellem Wachstums uniforme lineare und verzweigte Makromoleküle und belegten damit, wie nützlich die Flowsynthese auch für die Polymerchemie ist.⁵⁶⁾

Rolf Breinbauer

Technische Universität Graz
breinbauer@tugraz.at

Literatur

- 46) S. Okorochenkov, K. Burglova, I. Popa, J. Hlavac, *Org. Lett.* 2015, 17, 180–183.
- 47) A. B. MacConnell, P. J. McEnaney, V. J. Cavett, B. M. Paegel, *ACS Comb. Sci.* 2015, 17, 518–534.
- 48) L. Wang, E. Y.-X. Chen, *ACS Catal.* 2015, 5, 6907–6917.
- 49) T. Tsubogo, H. Oyama, S. Kobayashi, *Nature* 2015, 520, 329–332.
- 50) C. A. Correia, K. Gilmore, D. T. McQuade, P. H. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 4945–4948.
- 51) H. Kim, H.-J. Lee, D.-P. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 1877–1880.
- 52) M. R. Becker, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 12501–12505.
- 53) M. Chen, S. Ichikawa, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 263–66.
- 54) R. Telmesani, S. H. Park, T. Lynch-Colametta, A. B. Beeler, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 11521–11525.
- 55) R. Greco, W. Goessler, D. Cantillo, C. O. Kappe, *ACS Catal.* 2015, 5, 1303–1312.
- 56) F. A. Leibfarth, J. A. Johnson, T. F. Jamison, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2015, 112, 10617–10622.

Computational Organic Chemistry

◆ Einige prominente Beispiele zeigten im letzten Jahr, wie Theorie und Experiment bei Isolierung und Charakterisierung instabiler Moleküle zusammenspielen, etwa bei der Struktur von Kohlenensäure in der Gasphase⁵⁷⁾ und beim Nachweis des Fluorenylkations.⁵⁸⁾ Organische Moleküle mit besonderen Eigenschaften waren mehrfach Gegenstand theoretischer Arbeiten. Das Uthren (44), ein nicht planarer polyzyklischer Kohlenwasserstoff, hat einen Triplett-Grundzustand und ist möglicherweise interessant

für spintronische Anwendungen.⁵⁹⁾ Ebenfalls als Triplett liegen dreifach protonierte Triationen des Rosarinderivats (45) vor (Ar = C₆F₅, 4-*tert*-BuC₆H₄) (Abbildung 18).⁶⁰⁾

Bei offenschaligen Molekülen hat die statische Elektronenkorrelation oft großen Anteil an der Gesamtenergie. Eine räumliche Messgröße, die eine qualitative und quantitative Analyse dieser Beiträge erlaubt, stellen Grimme und Hansen vor: die nach fraktionellen Besetzungszahlen gewichtete Elektronendichte (FOD).⁶¹⁾

Ein virtuelles Urey-Miller-Experiment führten Martinez und Coau-

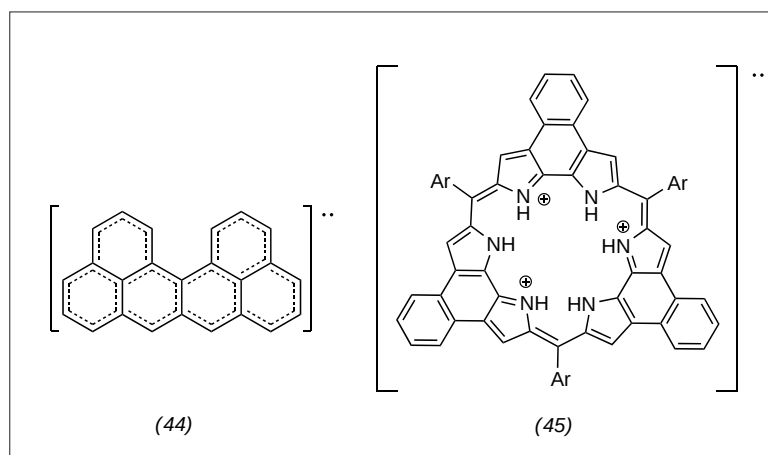


Abb. 18. Nichtplanares Uthren (44) und Rosarinderivat (45), jeweils mit vorhergesagtem Triplettgrundzustand.

toren durch. In einer GPU-beschleunigten Ab-initio-Moleküldynamik auf HF/3-21G-Niveau in einem chemischen Nanoreaktor beobachteten sie, wie sich Glycin aus einfacheren Bausteinen bildet.⁶²⁾

Auch Tunneleffekte machten wieder von sich reden: Einen Dominoeffekt, das sequenzielle Tunneln zweier H-Atome, beschreiben Schreiner et al. bei der Umwandlung der O-H-Rotamere der Oxalsäure. Dies sollte bei einer Temperatur von 3 K aufgrund hoher Barrieren klassisch nicht zu beobachten sein.⁶³⁾

Dass ein Protonentransfer in der Solvensumgebung angeregte Zustände in wässriger Lösung relaxieren lässt, zeigten Szabla et al. am Beispiel des 2-Aminooxazols.⁶⁴⁾ Nach Anregung des $\pi\sigma^*$ -Zustands und Elektronentransfer auf ein Wassermolekül überträgt sich ein Proton auf das Oxazol, das anschließend relaxiert. Im Gegensatz zum protonengekoppelten Elektronentransfer (PCET) müsste dieser Prozess als elektronengetriebener Protonentransfer (electron-driven proton transfer EDPT) bezeichnet werden.

Implizite Kontinuumsmodelle beschreiben vereinfacht Lösungsmittelleffekte. In einer Benchmark-Studie an Keto-Enolgleichgewichten schneiden das G4-Modell und das M06-Dichtefunktional gut ab, allerdings ist die Zahl der verglichenen Funktionale recht klein.⁶⁵⁾

DFT-Rechnungen an großen Biomolekülen lassen sich mit Subsystemverfahren effizient durchführen. Implizite Solvatationsmodelle wie COSMO betrachten, wie Oberflächenladungen mit der totalen Elektronendichte wechselwirken. Ein neuer Partitionierungsansatz, LocCOSMO, aktualisiert diese Ladungen nur für das jeweilige Teilsystem, was bei verringerter Rechenzeit zum gleichen Ergebnis führt wie die vollständige COSMO-Rechnung.⁶⁶⁾

Zwei herausragende Persönlichkeiten der Computational Chemistry starben im vergangenen Jahr: Paul von Ragué Schleyer und Tom Ziegler. Übersichtsartikel zur Aromatizität in Übergangszuständen⁶⁷⁾ und zur Geschichte planar hyperkoordinierter Verbindungen⁶⁸⁾ behandeln zwei der zahlreichen Fra-

gen, denen sich Schleyer in seiner langen Laufbahn widmete. Zieglers frühe Pionierarbeiten mit DFT-Rechnungen zur organometallischen Chemie bereiteten den Boden, um die Methode weiterzuentwickeln.⁶⁹⁾

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

Literatur

- 57) H. P. Reisenauer, J. P. Wagner, P. R. Schreiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 11766–11771.
- 58) P. Costa, I. Trosien, M. Fernandez-Oliva, E. Sanchez-Garcia, W. Sander, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 2656–2660.
- 59) M. Melle-Franco, *Chem. Commun.* 2015, 51, 5387–5390.
- 60) S. Fukuzumi, K. Ohkubo, M. Ishida, C. Preihs, B. Chen, W. T. Borden, D. Kim, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 9780–9783.
- 61) S. Grimme, A. Hansen, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 12308–12313.
- 62) L. Wang, A. Titov, R. McGibbon, F. Liu, V. S. Pande, T. J. Martinez, *Nat. Chem.* 2014, 6, 1044–1048.
- 63) P. R. Schreiner, J. P. Wagner, H. P. Reisenauer, D. Gerbig, D. Ley, J. Sarka, A. G. Császár, A. Vaughn, W. D. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 7828–7834.

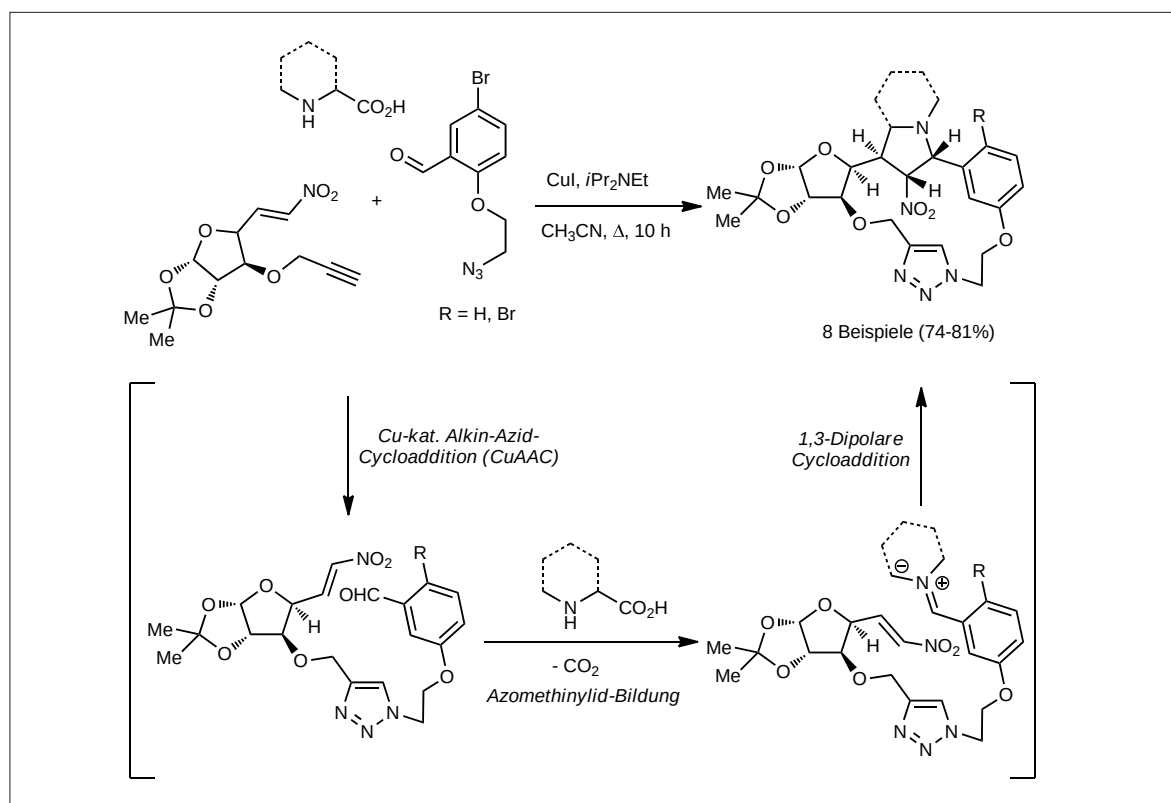


Abb. 19. Dreikomponentensynthese von Makrocyclen am Kohlenhydrattemplat über sequenzielle CuAAC als 1,3-dipolare Cycloaddition.

- 64) R. Szabla, J. Šponer, R.W. Góra, J. Phys. Chem. Lett. 2015, 6, 1467–1471.
- 65) B. W. McCann, S. McFarland, O. Acevedo, J. Phys. Chem. A 2015, 119, 8724–8733.
- 66) A. Goetz, J. Neugebauer, J. Chem. Theory Comput. 2015, 11, 5277–5290.
- 67) P.v.R. Schleyer, J. I. Wu, F. P. Cossio, I. Fernández, Chem. Soc. Rev. 2015, 43, 4909–4921.
- 68) L. Yang, E. Ganz, Z. Chen, Z. Wang, P.v.R. Schleyer, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 9468–9501.
- 69) T. Ziegler, Pure Appl. Chem. 1991, 63, 873–878.

Heterocyclen

♦ Heterocyclen über Cycloadditionen zu synthetisieren, spielte 2015 eine besondere Rolle – wenn auch diese Reaktionen nicht immer auf den ersten Blick zu erkennen sind. Triazole sind hier die Spitzenreiter, sie werden am häufigsten synthetisiert. Viele ihrer Derivate entstehen über Mehrkomponentensynthesen, basierend auf der kupferkatalysierten Alkin-Azid-Cycloaddition (CuAAC).⁷⁰⁾ Eine Dreikomponentensynthese bildet makrocyclische Heterocyclen an Kohlenhydratemplaten über eine CuAAC und eine anschließende 1,3-dipolare Azomethinylid-Cycloaddition (Abbildung 19).⁷¹⁾

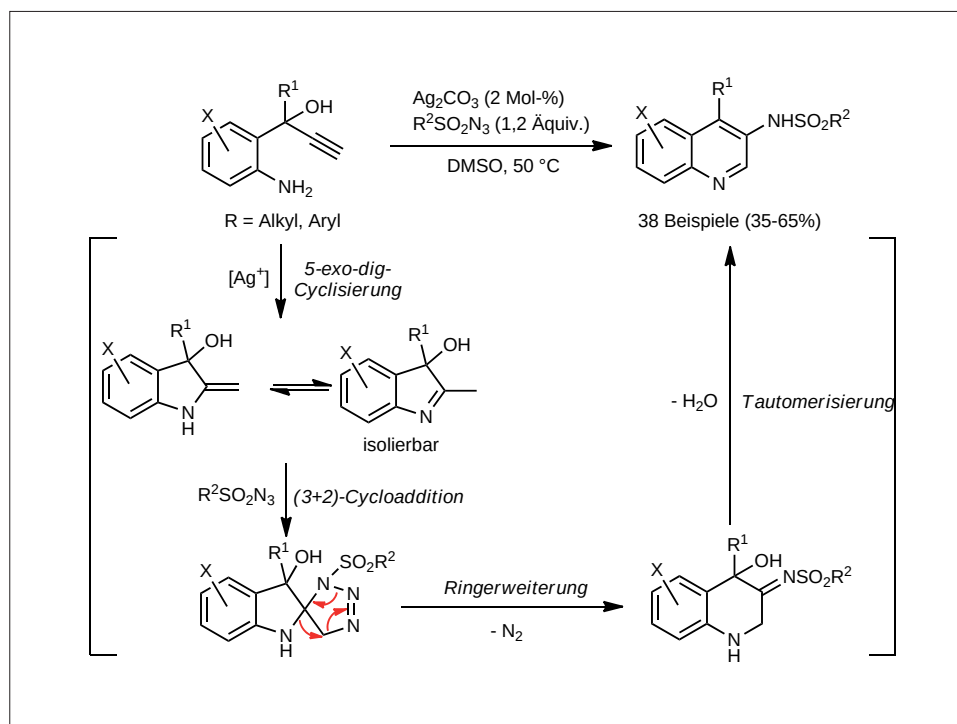


Abb. 20. 3-Sulfonylaminochinoline über eine Sequenz aus silberkatalysierter Hydroaminierung, [3+2]-Cycloaddition und Ringweiterung unter Stickstoffextrusion.

Für die medizinische Chemie sind 3-aminosubstituierte Chinoline bedeutsam. Reddy und Mitarbeiter entwickelten eine silberkatalysierte Transformation von 1-(2-Aminophenyl)-propargylalkoholen mit Tosylazid als Aminosurrogat. Diese ergibt sich aus einer Sequenz

von silberkatalysierter 5-exo-dig-Cyclisierung und nachfolgender thermischer [3+2]-Cycloaddition sowie Stickstoffextrusion unter Ringerweiterung (Abbildung 20).⁷²⁾

Wu und Mitarbeiter präsentierten eine Eisen-Kupfer-katalysierte

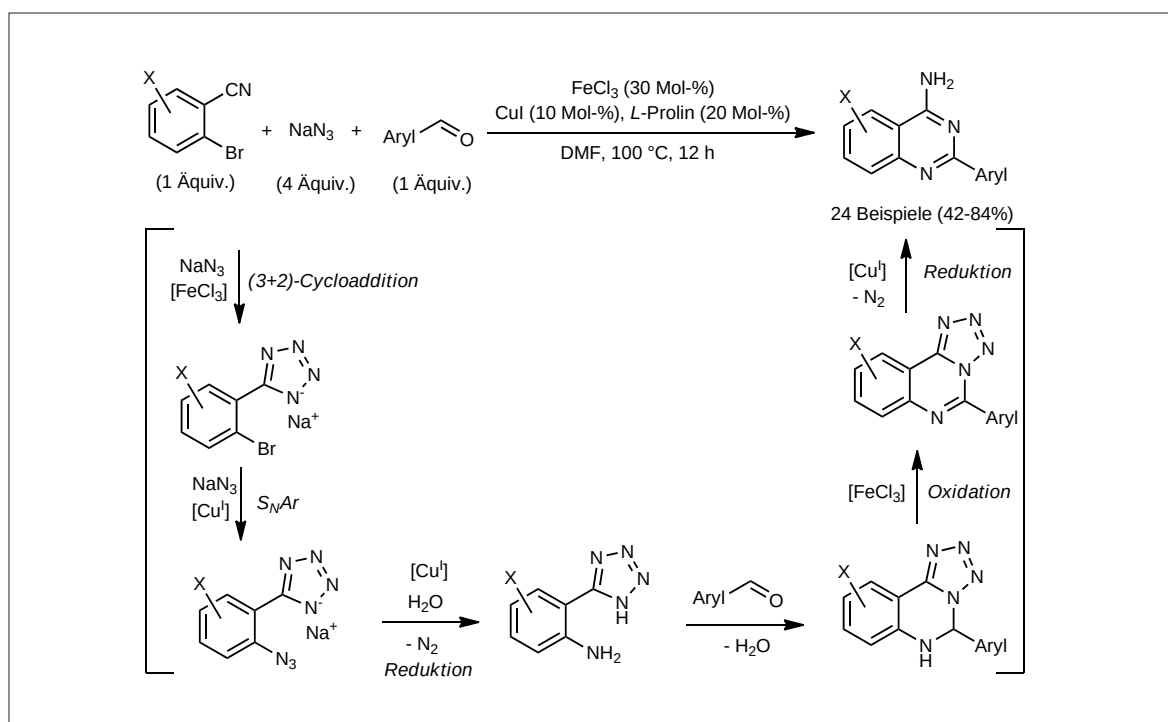


Abb. 21. Eisen-Kupfer-katalysierte Domino-Dreikomponentensynthese von 4-Amino-2-arylchinazolinen.

Domino-Dreikomponentensynthese, die pharmazeutisch relevante 4-Amino-2-arylchinazoline zugänglich macht (Abbildung 21).⁷³⁾

Kupfernitrat vermittelt nicht nur die Umwandlung einfacher Alkine und Alkene in komplexe 3-Acylisoxazolin-Zielstrukturen (Abbildung 22), sondern ist auch eine ungewöhnliche Quelle für

drei der eingebauten Heteroatome.⁷⁴⁾ Auch hier spielen 1,3-dipolare Cycloadditionen die Schlüsselrolle.

Wertz und Mitarbeiter stellten Benzodithioloimine vor, neue Syntheseäquivalente mit amphiphiler Reaktivität der beiden Schwefelzentren. Diese eignen sich ausgezeichnet, um Thianthrene über Cy-

cloadditionen zu synthetisieren (Abbildung 23).⁷⁵⁾

Sekar und Mitarbeiter überführten mit einer Aza-Nazarov-Cyclisierung Diaryl(2-pyridyl)methanole unter Brønsted-Säurekatalyse in biologisch und medizinisch-chemisch relevante Pyrido[1,2-a]indol-Derivate (Abbildung 24).⁷⁶⁾

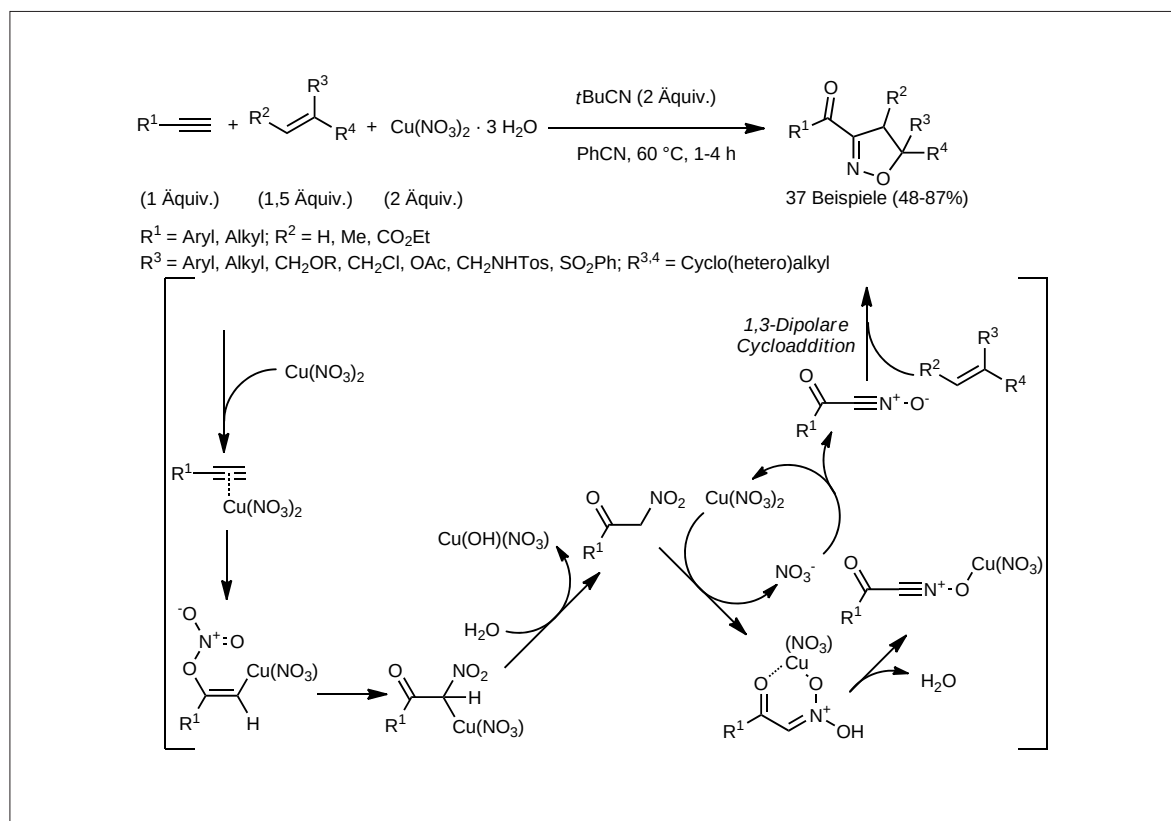


Abb. 22. Kupfernitratvermittelte Dreikomponentensynthese von 3-Acylisoxazolin.

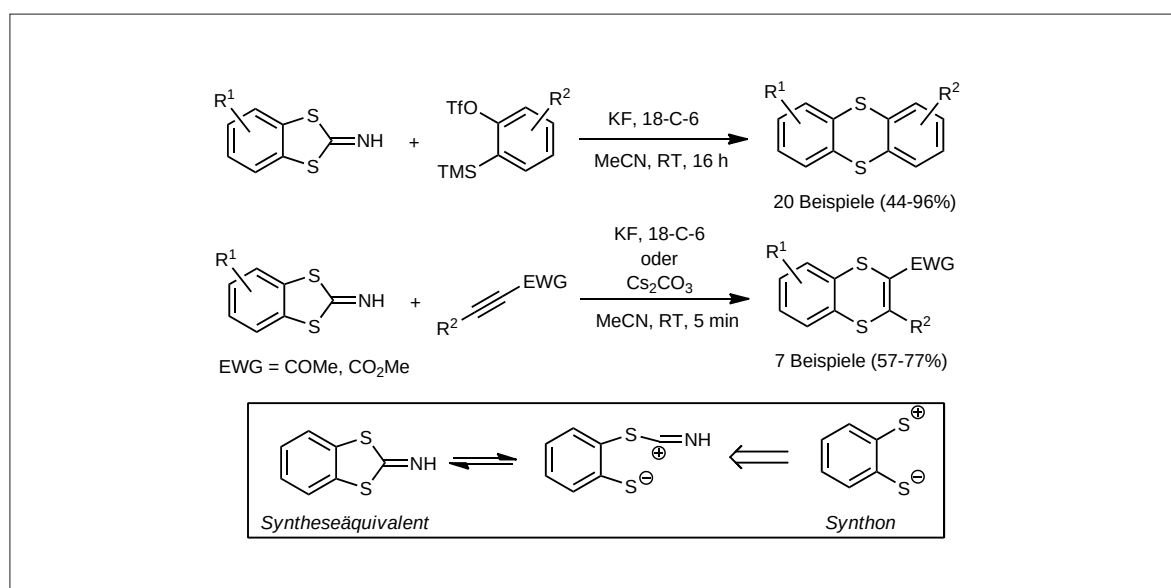


Abb. 23. Benzodithioloimine als amphiphile Syntheseäquivalente in der Synthese von Thianthrenen.

Melanie Denißen, Thomas J. J. Müller
Universität Düsseldorf
ThomasJJ.Mueller@uni-duesseldorf.de

Literatur

- 70) S. Hassan, T. J. J. Müller, *Adv. Synth. Catal.* 2015, 357, 617–666.
- 71) J. Naga Siva Rao, R. Raghunathan, *Tetrahedron Lett.* 2015, 56, 2669–2673.
- 72) Y. K. Kumar, G. R. Kumar, T. J. Reddy, B. Sridhar, M. S. Reddy, *Org. Lett.* 2015, 17, 2226–2229.
- 73) F.-C. Jia, Z.-W. Zhou, C. Xu, Q. Cai, D.-K. Li, A.-X. Wu, *Org. Lett.* 2015, 17, 4236–4239.
- 74) M. Gao, Y. Li, Y. Gan, B. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 8795–8799.
- 75) M. Pawliczek, L. K. B. Garve, D. B. Werz, *Chem. Commun.* 2015, 51, 9165–9168.
- 76) I. Karthikeyan, D. Arunprasad, G. Sekar, *Chem. Commun.* 2015, 51, 1701–1704.

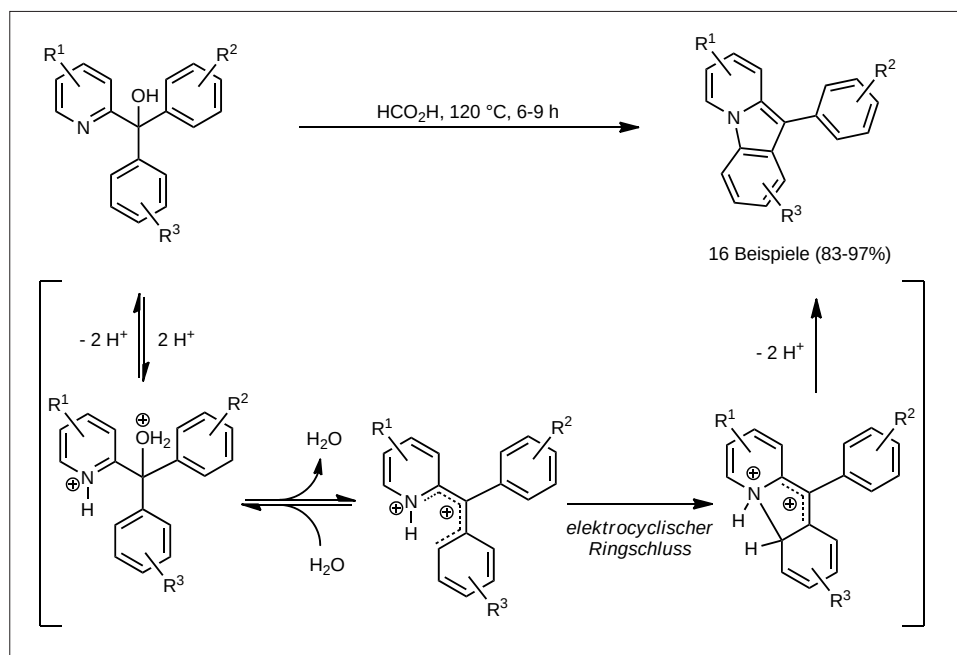


Abb. 24. Pyrido[1,2-a]indol-Derivate über Aza-Nazarov-Cyclisierung von Diaryl(2-pyridyl)methanolen.

Neugierig?



GERD GANTEFÖR
Wir drehen am Klima
– na und?

ISBN: 978-3-527-33778-1
September 2015 238 S. mit 50 Abb.
Gebunden € 24,90

Das neue Buch von Gerd Ganteför provoziert: Ohne Klimakontrolle durch den Menschen können wir den Klimawandel nicht beherrschen!

Gerd Ganteför vertritt in seinem Buch zwei starke und umstrittene Thesen. Erstens: Die Energiewende als Mittel gegen die Klimaerwärmung versagt. Zweitens: Wir brauchen einen Plan B, die aktive, zielgerichtete Klimakontrolle. Provokant, meinungsstark, einzigartig – das erste Buch, das eine aktive Klimakontrolle propagiert!



NEU



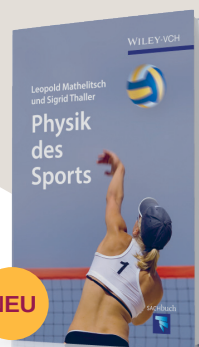
Erlebnis Wissenschaft

LEOPOLD MATHELITSCHE und SIGRID THALLER
Physik des Sports

ISBN: 978-3-527-41304-1
September 2015 168 S. mit 100 Abb.
Gebunden € 24,90

Kenntnisse aus Physik und Sport haben zwar auf den ersten Blick nicht viel gemeinsam, sind aber bei genauerer Betrachtung untrennbar. Für das Verständnis von sportlichen Bewegungen braucht man Wissen aus der Physik!

In diesem Buch werden die physikalischen Gesetzmäßigkeiten offenbart, die über Erfolg oder Misserfolg entscheiden. Folgende Sportarten werden behandelt: Fußball, Tennis, Golf, Volleyball, Baseball, Geräteturnen, Schwimmen, Tauchen, Skifahren, Skispringen, Eishockey, Kampfsport und Reiten.



NEU

Auch als E-Books unter:
www.wiley-vch.de/ebooks/

www.wiley-vch.de/sachbuch

Irrtum und Preisänderungen vorbehalten. Stand der Daten: August 2015.

Wiley-VCH • Postfach 10 11 61 • D-69451 Weinheim
Tel. +49 (0)6201-606400 • e-mail: service@wiley-vch.de

WILEY-VCH

Naturstoffe

◆ Die Cystobactamide aus dem Myxobakterium *Cystobacter* sp. wirken gegen *Escherichia coli* und *Acinetobacter baumannii*, passieren also die äußere Membran gramnegativer Bakterien.⁷⁷⁾ Als ein Target von Cystobactamid 919-2 (46) wurde bei *E. coli* die Gyrase A identifiziert (IC_{50} 0,25 g·mL⁻¹, ähnlich wie Ciprofloxacin).

Das Myxobakterium *Nannocystis* sp. ist eine Quelle von Nannocystin A (47), das in einstelligen nanomolaren Konzentrationen Apoptose von Krebszellen induziert.⁷⁸⁾ Die Konformationen in Lösung und im Kristall sind nahezu gleich. Nannocystin A bindet nicht wie vermutet an F-Actin, sondern inhibiert den Elongationsfaktor 1.

Stärker immunsuppressiv als die Marktverbindung Cyclosporin A

wirken die triterpenoiden Phainanoide (48) aus der Blütenpflanze *Phyllanthus hainanensis*, indem sie die Proliferation von T-Zellen inhibieren.⁷⁹⁾

Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* bekämpfen die Avenaciolide (49) aus dem fungalen Pathogen *Neosartorya fischeri*, da sie kovalent an MurA binden, das an der Peptidoglykan-Biosynthese beteiligt ist.⁸⁰⁾

Der Springschwanz *Ceratophylla sigillata* wehrt Insekten mit polychlorierten Octahydroisocumarinen ab, unter denen Sigillin A (50) die Hauptverbindung ist.⁸¹⁾

Die Bettwanze *Cimex lectularius* lässt sich künftig vielleicht mit einem Pheromoncocktail in die Falle locken, einem preiswerten Gemisch aus Dimethyldisulfid, Dimethyltrisulfid, (E)-2-Hexenal, (E)-2-Octenal und 2-Hexanon sowie dem nicht flüchtigen Histamin.⁸²⁾

Eine mehr als 150 Millionen Jahre alte Probe der ausgestorbenen Rotalge *Solenopora jurassica* aus der Jurazeit enthält als rosafarbene Pigmente die Borlithochrome (51). Das Fossil lieferte Mikrogrammengen dieser ungewöhnlichen Benzotetraphenspiroborate, deren Struktur und absolute Konfiguration Chemiker computerunterstützt aufklärten.⁸³⁾

Leão et al. klärten die Struktur der Bartoloside aus dem filamentösen Cyanobakterium *Nodosilinea* sp., was die Entdeckung des Biosynthesegenclusters voraussetzte.⁸⁴⁾ Das Problem bestand in der Platzierung des Chlorsubstituenten in der Seitenkette von Bartolosid B (52), die Konfiguration ist noch unklar (Abbildung 25).

Thomas Lindel

Technische Universität Braunschweig

Th.Lindel@tu-bs.de

Literatur

- 77) S. Baumann, J. Herrmann, R. Raju, H. Steinmetz, K. I. Mohr, S. Hüttel, K. Harms, M. Stadler, R. Müller, Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 14605–14609.
78) a) H. Hoffmann, H. Kogler, W. Heyse, H. Matter, M. Caspers, D. Schummer, C. Klemke-Jahn, A. Bauer, G. Penarier, L. Debussche, M. Brönstrup, Angew. Chem.

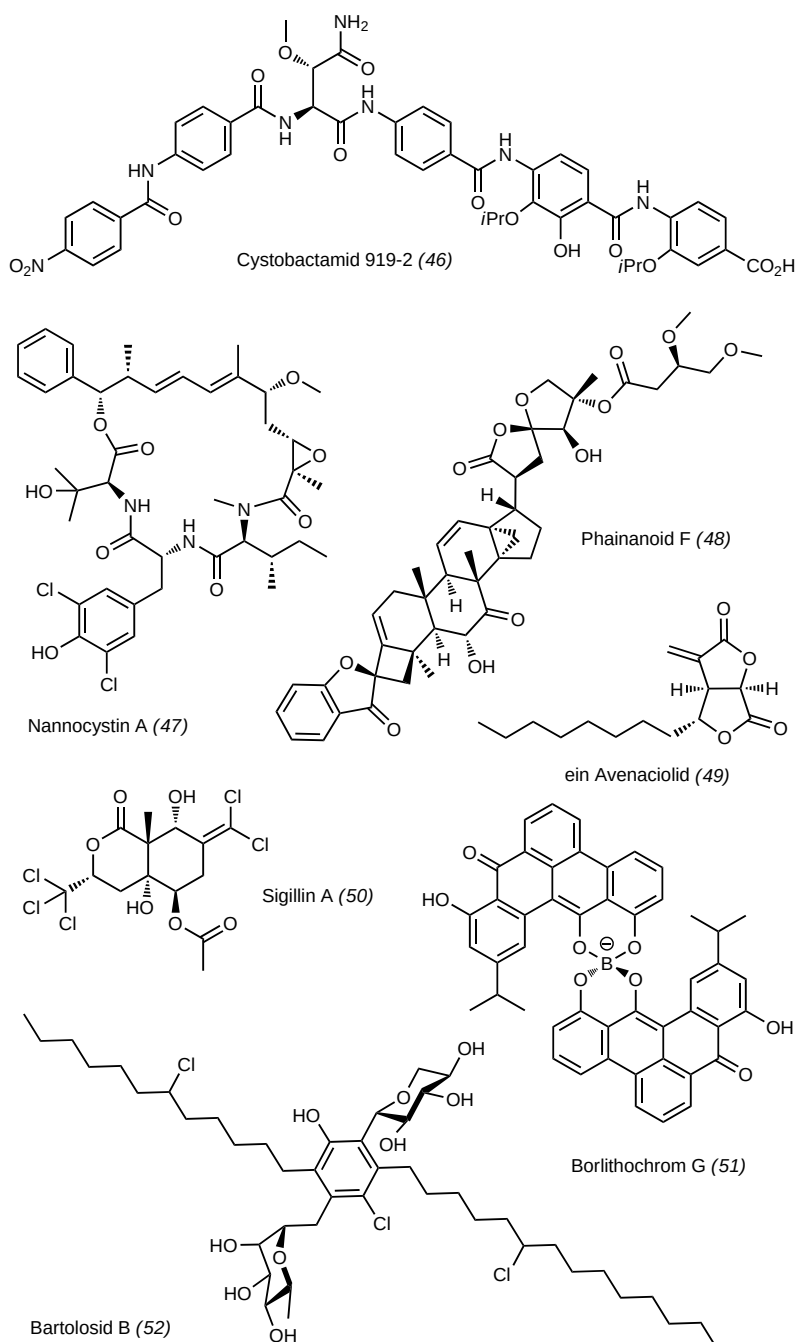


Abb. 25. Ungewöhnliche Naturstoffe, deren Strukturen aufgeklärt wurden.

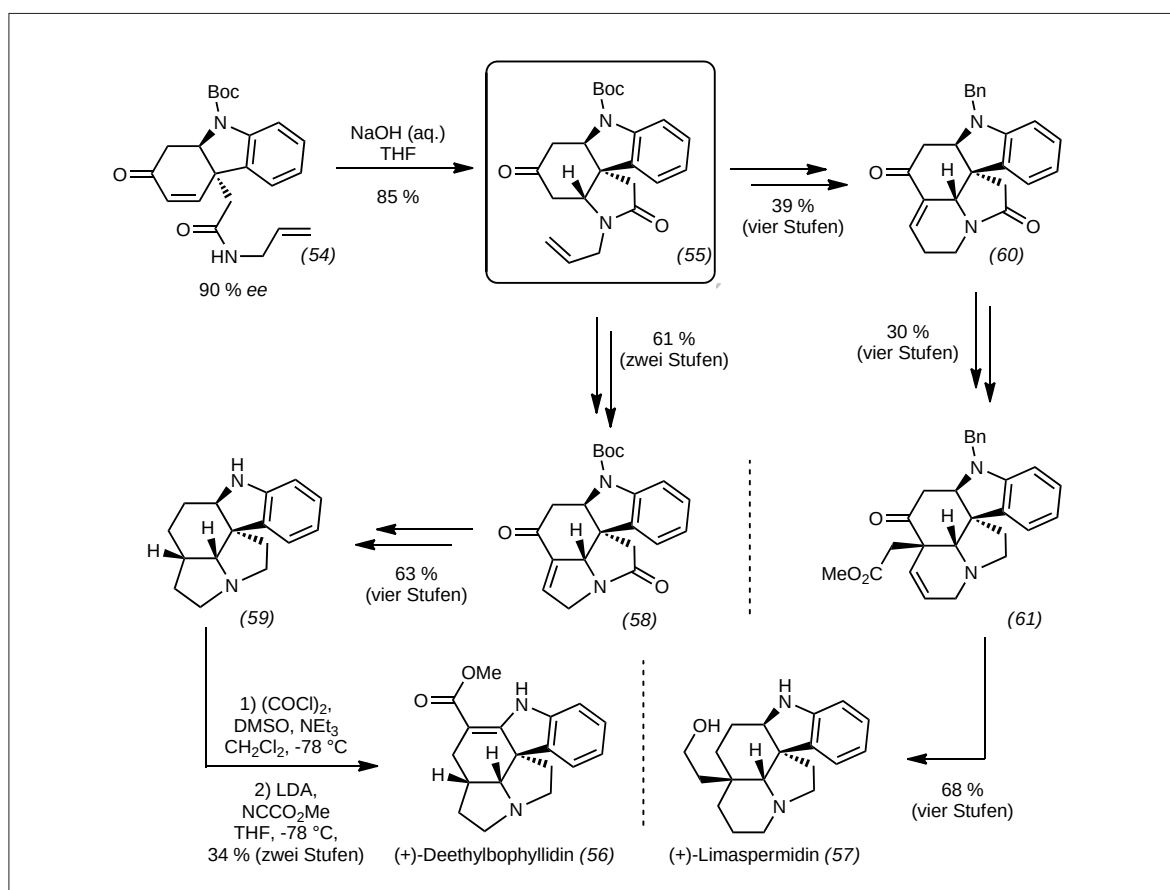


Abb. 27. Divergente Totalsynthese von (+)-Deethylbophyllidin und (+)-Limaspermidin.

drei nachfolgende Reduktionen ergaben (+)-Limaspermidin in 68% Ausbeute über vier Stufen (Abbildung 27).

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

Literatur

- 85) J. Huang, L. Zhao, Y. Liu, W. Cao, X. Wu, Org. Lett. 2013, 15, 4338–4341.
- 86) X. Wu, J. Huang, B. Guo, L. Zhao, Y. Liu, J. Chen, W. Cao, Adv. Synth. Catal. 2014, 356, 3377–3382.
- 87) S. B. Jones, B. Simmons, D. W. C. MacMillan, J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 13606–13607.
- 88) S. B. Jones, B. Simmons, A. Mastracchio, D. W. C. MacMillan, Nature 2011, 475, 183–188.
- 89) Q. Cai, C. Zheng, J.-W. Zhang, S.-L. You, Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 8665–8669.
- 90) Q. Cai, S.-L. You, Org. Lett. 2012, 14, 3040–3043.
- 91) A. Martínez, M. J. Webber, S. Müller, B. List, Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 9486–9490.
- 92) J.-Y. Du, C. Zeng, X.-J. Han, H. Qu, X.-H. Zhao, X.-T. An, C.-A. Fan, J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 4267–4273.

Biosynthese

◆ Sulfadixiamycine wie (62) sind neue Sulfonamidnaturstoffe mit antibakteriellen Eigenschaften.⁹³⁾ Eine neuartige, radikalische Dreikomponentenreaktion baut SO₂ ein, Katalysator ist das Flavoprotein XiaH.⁹³⁾

Die heterologe Rekonstitution enzymatischer Reaktionen hilft, komplexe Biosynthesewege aufzuklären. Dies zeigten Liu et al. am Beispiel des aus *Penicillium* sp. stammenden Indolditerpens Penitrem A (63), in dem sie dreizehn der siebzehn beteiligten Reaktionen in *Aspergillus oryzae* rekonstituierten.⁹⁴⁾ Zur Biosynthese gehören eine von der Prenyltransferase PtmE induzierte Prenylierung und Cyclisierung, gefolgt von oxidativer Prozessierung durch die Cytochrom-P450-Monooxygenasen PtmK und PtmU. Dabei bildet sich die einzigartige, polyzyklische, westliche Penitremmolekülhälfte in (63).

Gerade in der Terpenbiosynthese können geschickt gewählte Experimente mit stabilisotopenmarkierten Vorstufen helfen, komplexe Umlagerungsfolgen aufzuklären, wie Dickschat et al. zeigten, etwa bei der Biosynthese des Hypodoratoxids (64) (Abbildung 28).⁹⁵⁾

Einen neuen Weg zu makrocyclischen Peptiden etablierten Schramma et al. am Beispiel des ribosomalen Peptids Streptid (65) aus *Streptococcus thermophilus*.⁹⁶⁾ Das Radikal-SAM-Enzym StrB, das zwei [4Fe-4S]-Cluster enthält, aktiviert reaktiv SAM unter Ausbildung eines 5'-Desoxyadenosin-Radikals (5'-dA). Letzteres abstrahiert Wasserstoff in β -Position des Lysins. Das dabei gebildete Radikal reagiert mit der Indolseitenkette des Tryptophans, indem es eine Lysin-Tryptophanquervernetzung (rote Bindung) bildet. Deprotonierung mit gleichzeitiger Rearomatisierung und Reduktion des zweiten Fe-

S-Clusters in StrB beendet die Biosynthese von (65).

Einen neuen Mechanismus zur Biosynthese von β -Lactam-Antibiotika beschrieben Townsend und Mitarbeiter.⁹⁷⁾ In der Biosynthese von Nocaricinantibiotika katalysiert eine ungewöhnliche Kondensationsdomäne an Modul 5 (C^5) der nichtribosomalen Peptidsynthetase (NRPS) zunächst die Dehydratisierung eines Serinbausteins am Peptidyl-Carrierprotein von Modul 4 (PCP^4). C^5 initiiert dann einen nukleophilen Angriff des Stickstoffs vom nächsten Aminosäurebaustein *para*-Hydroxyphenylglycin (pHPG) am Michael-System des so gebildeten Dihydroalansins (Angriff a, rot) und eine anschließende Makrolactambildung durch erneuten Angriff dieses Stickstoffs an die Thioesterbindung von PCP^4 (Angriff b, blau). Nach Hydrolyse des dann an PCP^5 gebundenen β -Lactams und gleichzeitiger Epimerisierung des terminalen pHPG-Bausteins durch die Thioesterase (TE) ergibt sich Pro-Nocardicin (66) (Abbildung 29).

Einen Rekord der NRPS-Biosynthese stellten Bode, Arndt und Mitarbeiter auf: Sie entdeckten das gigantische, 1,8 MDa große kol-Gen, auf dem sich alle fünfzehn Module zur Biosynthese des Pentadecapeptids Kolossin A (67) befinden.⁹⁸⁾ Die heterologe Expression des Albicidin-Biosynthesegenclusters aus *Xanthomonas albilineans* ermöglichte eine weitere Entdeckung: Royer und Süssmuth klärten damit die seit Jahrzehnten unbekannte Struktur des Gyraseinhibitors Albicidin (69) und charakterisierten die biosynthetische Verknüpfung der *para*-Aminobenzoesäurebausteine über ein ungewöhnliches NRPS-System.⁹⁹⁾

Optimierte Wirkstoffe lassen sich auf der Strukturbasis der antitumoralen Bengamide wie (69) herstellen (Abbildung 30). Wenzel et al. nutzen dazu biosynthetische Analysen, Methoden der heterologen Expression, Untersuchungen zu bakterieller Selbstresistenz sowie semi- und totalsynthetische

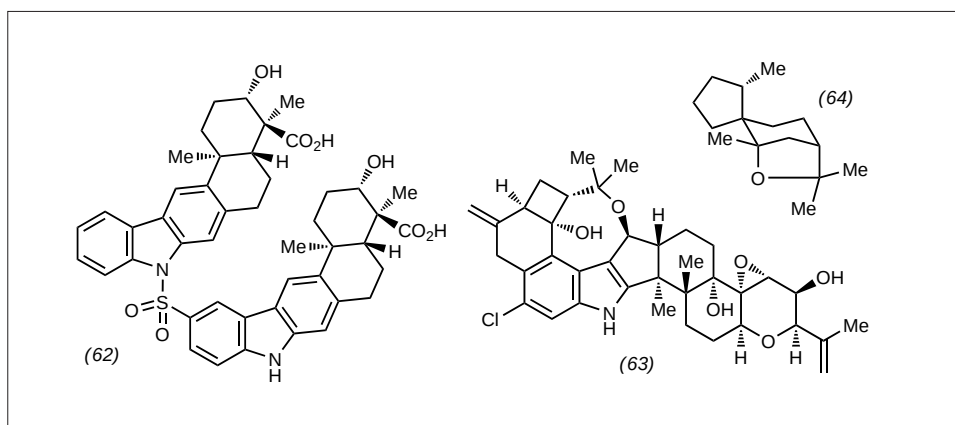


Abb. 28. Sulfadixiamycin A (62), Penitrem A (63) und Hypodora toxin (64).

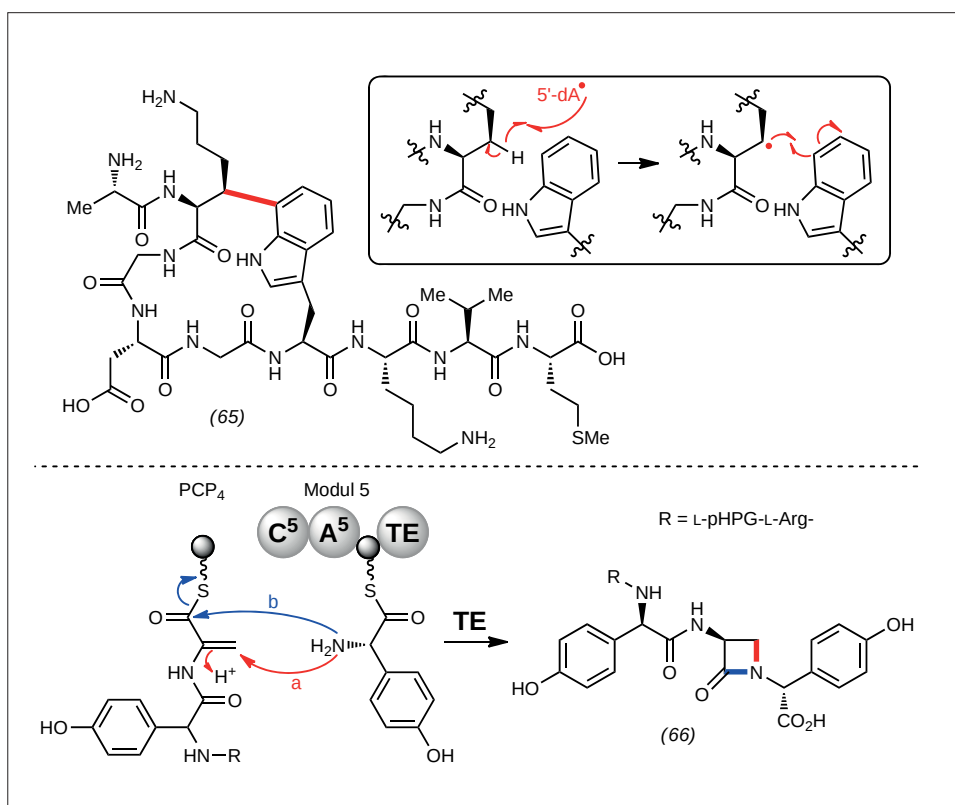


Abb. 29. Schlüsselschritte in den Biosynthesen von Streptid (65) und Pro-Nocardicin G (66).

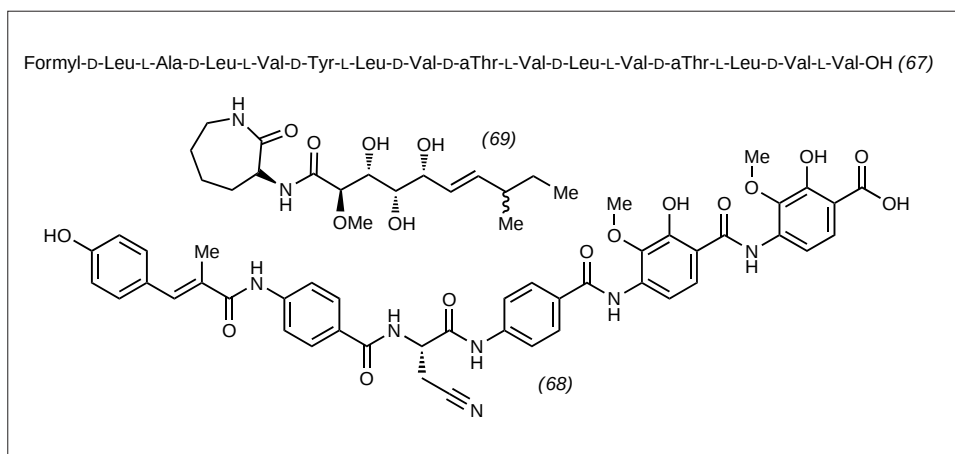


Abb. 30. Kolossin A (67), Albicidin (68) und Bengamide E' (69).

Ansätze.¹⁰⁰⁾ Die Entwicklung zeigt, wie gewinnbringend diese Kombination sein kann.

Tobias Gulder

Technische Universität München

Tobias.Gulder@ch.tum.de

Literatur

- 93) M. Baunach, L. Ding, K. Willing, C. Hertweck, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 13279–13283.
- 94) C. Liu, K. Tagami, A. Minami, T. Matsmoto, J. C. Frisvad, H. Suzuki, J. Ishikawa, K. Gomi, H. Oikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 5748–5752.
- 95) L. Barra, K. Ibrom, J. S. Dickschat, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 6637–6640.
- 96) K. R. Schramma, L. B. Bushin, M. R. Seyed-sayamdost, *Nat. Chem.* 2015, 7, 431–437.
- 97) N. M. Gaudelli, D. H. Long, C. A. Townsend, *Nature* 2015, 520, 383–387.
- 98) H. B. Bode, A. O. Brachmann, K. B. Jadhav, L. Seyfarth, C. Dauth, S. W. Fuchs, M. Kaiser, N. R. Waterfield, H. Sack, S. H. Heinemann, H.-D. Arndt, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 10352–10355.
- 99) S. Cociancich, A. Pesic, D. Petras, S. Uhlmann, J. Kretz, V. Schubert, L. Vieweg, S. Duplan, M. Marguerettaz, J. Noëll, I. Pietretti, M. Hügelland, S. Kemper, A. Mainz, P. Rott, M. Royer, R. D. Süßmuth, *Nat. Chem. Biol.* 2015, 11, 195–197.
- 100) S. C. Wenzel, H. Hoffmann, J. Zhang, L. Debussche, S. Haag-Richter, M. Kurz, F. Nardi, P. Lukat, I. Kochems, H. Tietgen, D. Schummer, J.-P. Nicolas, L. Calvet, V. Czepczor, P. Vrignaud, A. Mühlenweg, S. Pelzer, R. Müller, M. Brönstrup, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 15560–15564.

Organokatalyse

◆ Wissenschaftler verwenden (Thio-)Harnstoffderivate in der asymmetrischen Organokatalyse als Wasserstoffbrückenbindungsdonoren. Auch Verbindungen mit stark polarisierten C-H-Bindungen eignen sich als Wasserstoffbrückenbindungsdonoren, wie die supramolekulare Chemie zeigt. Tetraalkylammoniumsalze dienen üblicherweise als Phasentransferkatalysatoren, haben aber ebenfalls delokalisierte positive Ladung auf den α -Wasserstoffatomen. Diese Polarisierung nutzten Shirakawa et al. nun erstmals für die Wasserstoffbrückenbindungskatalyse. Sie untersuchten, wie das leicht zugängliche Tetraalkylammoniumsalz (70) (10 Mol-%) die Mannich-artige Reaktion von N-Acylisochinolin (71) mit Silylketenacetalen (72) katalysiert (Abbildung 31).¹⁰¹⁾ Die Reaktion verläuft vermutlich so: Die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen des Chloridatoms zu den α -Wasserstoffatomen der Ammoniumverbindung aktiviert die C-Cl-Bindung; NMR-Titrationen stützen diese These. Potenziell lassen sich diese Ammoniumsalze chiral einfach modifizieren, sodass asymmetrische Reaktionen mit dieser neuen Katalysatorklasse wahrscheinlich sind.

1,4-Diketone sind wertvolle Startmaterialien, um komplexe Moleküle und Heterozyklen zu synthetisieren. Allerdings erfordern diese Diketone Umpolungsreaktionen. Die [3,3]-sigmatrope Umlagerung von Hydrazinen liefert nach Aufarbeitung entsprechende 1,4-Diketone und eignet sich, quartäre Stereozentren aufzubauen. Die Reaktion von Arylhydrazinen (73) mit Ketonen (74) in Gegenwart der Brønsted-Säure (75) liefert 1,4-Diketone (76) in hohen Ausbeuten, hohen Diastereoselektivitäten und Enantiomerenüberschüssen bis zu 98 % (Abbildung 32).¹⁰²⁾

Ein Wasserstoffbrückenbindungsdonor kombiniert mit einer Brønsted-Säure katalysiert selektiv die asymmetrische intramolekulare Aza-Diels-Alder-Reaktion. Die Re-

aktion von Indolin (77) mit O-Allylsalicylaldehyden (78) in Gegenwart des Katalysators (79) ermöglicht enantio- und diastereoselektive Synthese polycyclischer Amine (80) (Abbildung 33).¹⁰³⁾ Interessanterweise zeigte die Reaktion einen ausgeprägten positiven nichtlinearen Effekt. Sogar bei einem geringen Enantiomerenüberschuss des Katalysators von 10 % bildet sich das Hauptdiastereomer mit 96 % Enantiomerenüberschuss. Erste Studien zeigen, dass der Katalysator stark aggregiert; eine genaue Untersuchung dieses Phänomens steht noch aus.

Die asymmetrische Hydrierung von 1,1-Diarylethen (81) erfordert Katalysatoren auf Übergangsmetallbasis. Dennoch gelang Wang et al. die hochenantioselektive Transferhydrierung von (81) mit Hantzsch-Estern (82a) oder Thiazolin (82b) und chiralen Phosphorsäureestern (83) (Abbildung 34).¹⁰⁴⁾ Die *ortho*-Hydroxyfunktionalität in den Styrolderivaten ist dabei entscheidend. Der vorgeschlagene Mechanismus beschreibt, wie das Ethenylphenol (81) zum Orthochinon isomerisiert. Die diastereoselektive Isomerisierung und Abschirmung der enantiotopen Seite durch den Phosphorsäureester (83) sorgen für den Hydridtransfer von der abgewandten Seite. Bei diesem Prozess ist die Isomerisierung durch den Katalysator geschwindigkeitsbestimmend.

Übergangsmetallkatalysatoren realisieren Kreuzkupplungsreaktionen unter C-H-Aktivierung und dienen dazu, komplexe organische Moleküle aufzubauen. Aber nur wenige dehydrierende Kreuzkupplungen durch C-H-Aktivierung nutzen Übergangsmetalle. Umso erstaunlicher ist die katalytische, metallfreie C-H-Aktivierung und Borylierung von Heteroaromaten durch ein frustriertes Lewis-Paar.¹⁰⁵⁾ Das Aminoboran (86) mit nur 2,5 Mol-% Beladung katalysiert die Reaktion von Pyrrolen, Thiophenen und Furanen (84) mit Pinacolboran (85), wobei sich ausschließlich molekularer Wasserstoff als Kupplungsneben-



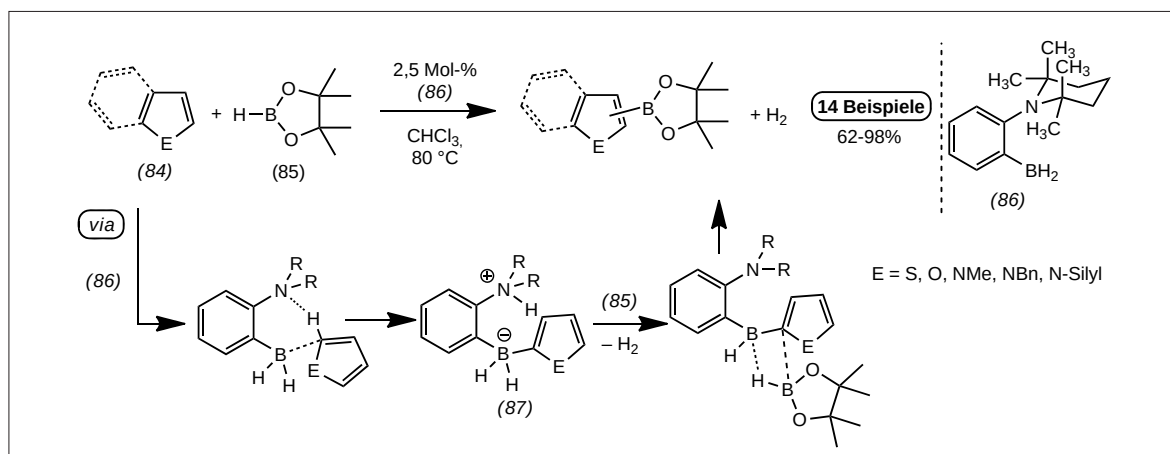
GDCh-Kurs

Lieferantenmanagement in der Pharmaindustrie
GMP-konformes Outsourcing entlang der Supply Chain (947/16)

3. - 4. Mai 2016, Frankfurt am Main
Leitung: Stefan Heinz

Highlights:
Outsourcingstrategien
Regulatorische Anforderungen
Lieferantenqualifizierung
Vertragsgestaltung
Lieferanten-Monitoring
Inspektionen und Audits

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

Abb. 35. Metallfreie Kreuzkupplung mit C-H-Aktivierung durch ein frustriertes Lewis-Paar.¹⁰⁵⁾

produkt bildet (Abbildung 35). Die C-H-Aktivierung verläuft durch die synergistische Interaktion von Boratom mit basischem Kohlenstoffatom, während das tertiäre Amin gleichzeitig deprotoniert. Das intermediär gebildete Ammoniumborat (87) spaltet Wasserstoff ab und koordiniert nun Pinacolboran (85), das es im Sinne einer σ -Bindungsmetathese auf den Heterocyclen (84) transferiert.

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

Literatur

- 101) S. Shirakawa, S. Liu, S. Kaneko, Y. Kumatabara, A. Fukuda, Y. Omagari, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 15767–15770.
102) S. Huang, L. Kötzner, C. Kanta De, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 3446–3449.
103) C. Min, C.-T. Lin, D. Seidel, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 6608–6612.
104) Z. Wang, F. Ai, W. Zhao, G. Zhu, Z. Lin, J. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 383–389.
105) M.-A. Légaré, M.-A. Courtemanche, É. Rochette, F.-G. Fontaine, *Science* 2015, 349, 513–516.

Metallkatalyse in der Synthese

◆ Die meisten Entwicklungen der metallorganischen Synthese gab es 2015 in der Nickelchemie. Sanford isolierte einen monomeren Ni^{IV} -Komplex, indem er den Ni^{II} -Vorläufer mit einem S-Trifluormethylthiopheniumderivat oxidierte. Zudem klärte Sanford die Struktur des Komplexes.¹⁰⁶⁾ Der isolierte Ni^{IV} -Komplex ermöglicht, selektiv $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-O}$ -, $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-N}$ - und $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-S}$ -Bindungen zu knüpfen. Diese Arbeit kann als Grundlage für entspre-

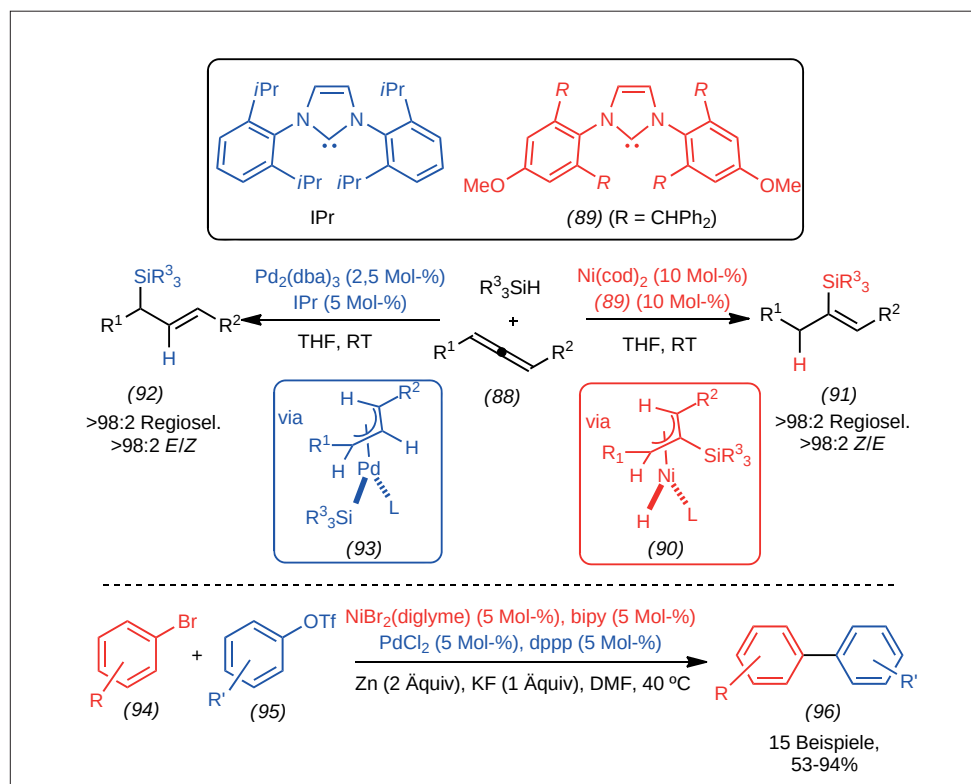


Abb. 36. Metallbasierte Regioselektivität in der Hydrosilylierung von Allenen und kooperierende Nickel- und Palladium-Katalysatoren für die Kreuzkupplung zu unsymmetrischen Biarylen.

chende Katalysen mit Nickel in hohem Oxidationszustand dienen.

Montgomery berichtete, wie sich disubstituierte Allene (88) regioselektiv hydrosilylieren lassen.¹⁰⁷⁾ Die Reaktion läuft mit einem Nickelkatalysator, der sich in situ aus Bis(η^4 -cyclooctadien)nickel(0) und dem stabilen Carben (89) bildet (Abbildung 36). Der Katalysator koordiniert an die geringer substituierte Doppelbindung des Allens, addiert das Silan oxidativ an die C2-Position des Allens und führt so zu einem η^3 -Allylnickel(II)-Hydrid (90), das regioselektiv zum Alken (91) eliminiert. Ein entsprechender Palladiumkatalysator liefert das regiodivergente Produkt (92). Dies entsteht aus einer Hydridinsertion an C2, wobei sich das η^3 -Allylpalladium(II)-Silanid (93) bildet. Es folgt eine reduktive Eliminierung.

Weix et al. kombinierten Nickel und Palladium zu einem Katalysator einer Kreuzkupplungsreaktion, wobei sie Arylbromide (94) und Aryltriflate (95) als Substrate verwendeten.¹⁰⁸⁾ Die Reaktion nutzt die zwei in situ selektiv erzeugten Katalysatoren (bipy)Ni(0) und (dppp)Pd(0). Der Nickelkatalysator sorgt für eine schnellere oxidative Insertion mit dem Arylbromid (94), während der analoge Palladiumkatalysator Aryltriflate (95) als Substrate bevorzugt. Die jeweiligen Arylmetall(II)-Intermediate gehen untereinander eine anionische Ligandenmetathese ein. Dadurch entsteht ein gemischter Diarylpalladium(II)-Komplex, der

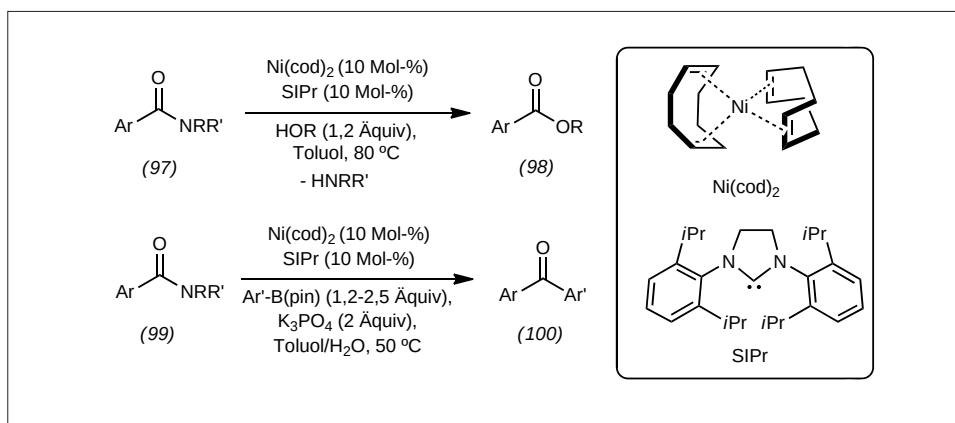


Abb. 37. Nickelkatalysierte Spaltung von Amidon führt zu Estern oder Diarylketonen.

in einer reduktiven Eliminierung die unsymmetrischen Kreuzkuppelungsprodukte (96) liefert. Zink reduziert das gleichzeitig entstehende (bipy)NiBrOTf zum ursprünglichen Nickel(0)-Katalysator. Garg setzte einen homogenen Nickelkatalysator aus Ni(cod)₂ und dem stabilen Carben SIPr ein, um Arylamide (97) mit aliphatischen Alkoholen in die entsprechenden Ester (98) umzuwandeln (Abbildung 37).¹⁰⁹⁾ Die Amidbindung

in einer reduktiven Eliminierung die unsymmetrischen Kreuzkuppelungsprodukte (96) liefert. Zink reduziert das gleichzeitig entstehende (bipy)NiBrOTf zum ursprünglichen Nickel(0)-Katalysator.

Garg setzte einen homogenen Nickelkatalysator aus Ni(cod)₂ und dem stabilen Carben SIPr ein, um Arylamide (97) mit aliphatischen Alkoholen in die entsprechenden Ester (98) umzuwandeln (Abbildung 37).¹⁰⁹⁾ Die Amidbindung

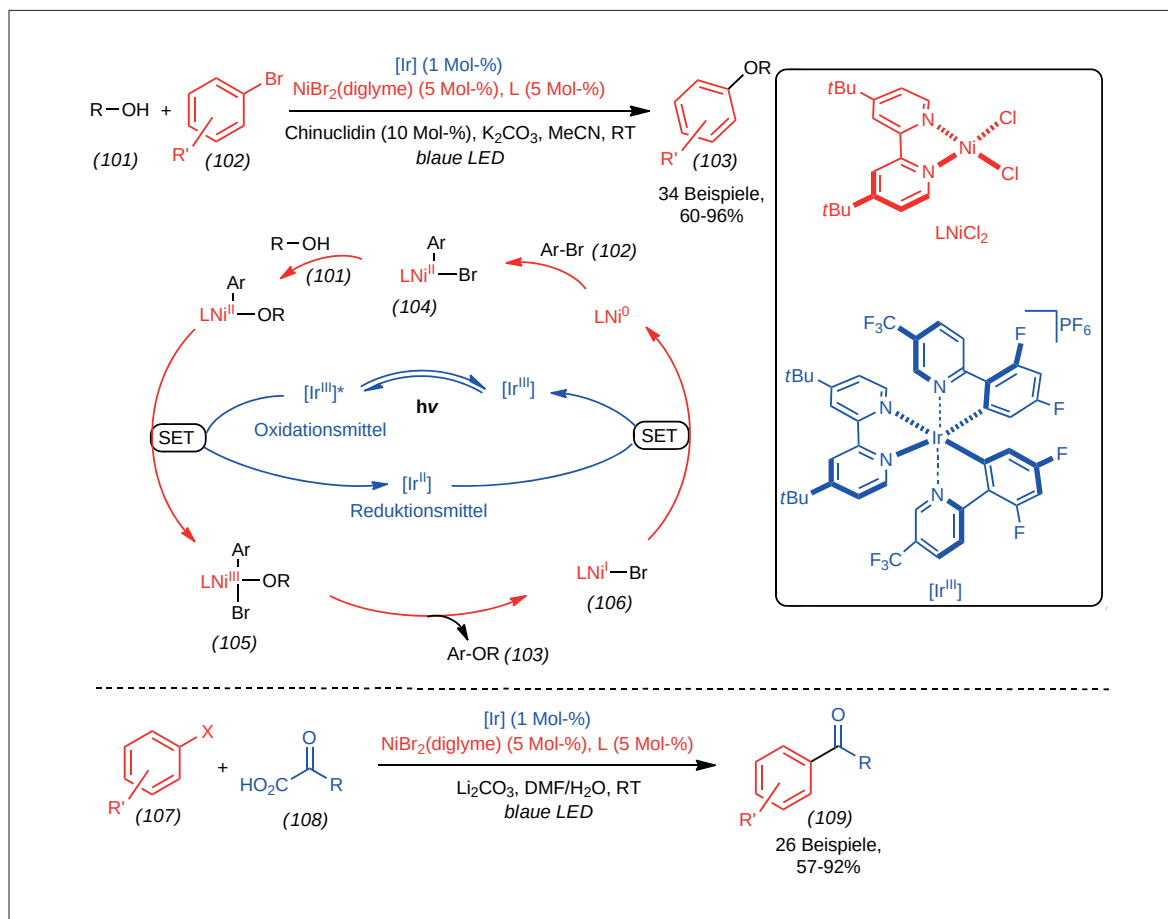


Abb. 38. Nickelkatalysierte Bildung von Arylthern und Ketonen in Kooperation mit Photoredoxkatalyse.

wird dabei durch den Nickel(0)-Katalysator unter oxidativer Insertion angegriffen. Koordination des Alkohols und Protonenshift zum Stickstoff erlauben den Austritt des freien Amins unter nachfolgender reduktiver Eliminierung des Esters (98). Diese Amidbindungsspaltung eignet sich auch, um Arylboronsäureester (99) zu kuppeln (Ar': Aryl und Heteroaryl).¹¹⁰⁾ Die Katalyse startet auch hier mit einer oxidativen Insertion in die Amidbindung. Es folgen die Transmetallierung mit dem Pinakolester der Borensäure und eine reduktive Eliminierung, wobei sich das Diarylketon (100) bildet. Beide Reaktionen lassen sich als eine Reaktionssequenz aus Veresterung und CC-Kupplung oder andersherum ausführen, wie sich für p-Phthaloylamide zeigte.

Ein homogener Nickelkatalysator mit sterisch erweitertem Bipy-Liganden ermöglicht eine Aryl-ethersynthese ausgehend von Arylbromiden (102) und aliphatischen primären sowie sekundären Alkoholen (101) (Abbildung 38).¹¹¹⁾ Zunächst addiert das Arylbromid (102) oxidativ an Nickel(0). Der entstehende Arylnickel(II)-Komplex (104) wandelt sich mit dem Alkohol (101) in ein Arylnickel(II)-Alkoxid um. Eine direkte reduktive Eliminierung erfolgt auf dieser Stufe nicht. Mit einem Iridiumphotoredoxkatalysator in Gegenwart blauer LEDs oxidiert (105) unter Einelektronentransfer zum Nickel(III)-Intermediat (105), das die gewünschte C_{sp2}-O-Kupplung zu den Produkten (103) einleitet. Der Iridium(II)-Redoxkatalysator reduziert das entstandene Nickel(I)-Intermediat (106) zu Nickel(0). Dadurch schließt sich der Katalysezyklus des Photoredoxkatalysators. Der Gesamtverlauf verdeutlicht das Potenzial eines Zusammenspiels von Photoredox- und konventioneller Homogenkatalyse mit Metallen, bei dem im vorliegenden Fall vier unterschiedliche Oxidationsstufen des Nickels durchlaufen werden.

In einem weiteren Ansatz mit den gleichen Katalysatoren beschrieb MacMillan die kombinierte Anwendung des 2,2'-Bipyridin-Nickel-Katalysators unter Photoredoxkatalyse, um α -Ketocarbonsäuren (108) decarboxylierend mit Aryliodiden (107) zu kuppeln.¹¹²⁾ Hier sorgt der Photoredoxkatalysator für die lichtinduzierte Decarboxylierung des Substrats. Es reagiert zu einem Carbonylradikal, das an die Arylnickel(II)-Zwischenstufe addiert. Aus diesem Nickel(III)-Intermediat entsteht durch reduktive Eliminierung das Keton (109), und das resultierende Nickel(I)-Intermediat schließt den Katalysezyklus durch Einelektronentransfer-Reduktion zu Nickel(0), wobei gleichzeitig die Photoredoxkatalyse unter Reoxidation des Iridiums abgeschlossen wird.

Ein ähnliches Konzept verwenden Noble et al. für die decarboxylierende Kreuzkupplung zwischen Carbonsäurederivaten mit α -ständigem Heteroatom und Vinylhalogeniden.¹¹³⁾ Mit einem komplementären Ansatz aus Nickel- und Photoredoxkatalyse bildete Jamison 2,3-disubstituierte Indoline ausgehend von 2-Iodanilinen und Alkenen.¹¹⁴⁾

Weitere wichtige Beiträge sind die Entwicklung einer mechanistisch interessanten nickeltakatalysierten Cyclopropanierung¹¹⁵⁾ von Alkenen, die Tetramethylammoniumtriflat als Methylenquelle nutzt und unter basischen Bedingungen verläuft; außerdem die nickeltakatalysierte Anilinsynthese aus Ammoniak und Arylbromiden, die hochselektiv zugunsten der Monoarylierungsprodukte verläuft.¹¹⁶⁾ Alle diese Arbeiten lassen eine verstärkte Anwendung von Nickelkatalysatoren auch in der Synthese komplexerer Moleküle erwarten. Wichtige Beiträge aus diesem Gebiet fasste Jamison zusammen.¹¹⁷⁾

Kilian Muñiz

Institute for Chemical Research of
Catalonia (ICIQ) Tarragona, Spanien
Kmuniz@ICIQ.es

Literatur

- 106) N. M. Camasso, M. S. Sanford, *Science* 2015, 347, 1218–1220.
- 107) Z. D. Miller, R. Dorel, J. Montgomery, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 9088–9091.
- 108) L. K. G. Ackermann, M. M. Lovell, D. J. Weiz, *Nature* 2015, 524, 454–457.
- 109) L. Hie, N. F. F. Nathel, T. K. Shah, E. L. Baker, X. Hong, Y.-F. Yang, P. Liu, K. N. Houk, N. K. Garg, *Nature* 2015, 524, 79–83.
- 110) N. A. Weires, E. L. Baker, N. K. Garg, *Nature Chem.* 2016, 8, 75–79.
- 111) J. A. Terrett, J. D. Cuthbertson, V. W. Shurtleff, D. W. C. MacMillan, *Nature* 2015, 524, 330–334.
- 112) L. Chu, J. M. Lipshultz, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 7929–7933.
- 113) A. Noble, S. J. McCarver, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 624–627.
- 114) S. Z. Tasker, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 9531–9534.
- 115) S. A. Künzi, J. M. Sarria Toro, T. den Hartog, P. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 10670–10674.
- 116) A. Borzenko, N. L. Rotta-Loria, P. M. MacQueen, C. M. Lavoie, R. McDonald, M. Stradiotto, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 3773–3777.
- 117) E. A. Standley, S. Z. Tasker, K. I. Jensen, T. F. Jamison, *Acc. Chem. Res.* 2015, 48, 1503–1514.

Photochemie

◆ In der Photochemie dominierte, gemessen an der Zahl der Publikationen, die Photoredoxkatalyse. Die Rubrik „Metallkatalyse in der Synthese“ ging bereits auf einige Photoredoxarbeiten ein. An dieser Stelle seien die In-situ-Generierung des Oxidationsmittels bei C-H-Funktionalisierungen von Rueping und Mitarbeitern,¹¹⁸⁾ die Alkylierung von Heterocyclen mit Alkoholen von Jin und MacMillan¹¹⁹⁾ und die metallfreie Carboonylierung von Aromaten von Majek und Jacobi von Wangelin¹²⁰⁾ erwähnt.

Nicewicz und Mitarbeiter aminierten mit dem Acridiniumsalz (110) oxidativ verschiedene Aromaten, etwa (111) zu (112).¹²¹⁾ Dabei diente 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (TEMPO) als Cokatalysator, der durch Sauerstoff regeneriert wird (Abbildung 39). Ebenfalls photochemisch lassen sich rutheniumkatalysiert heterocyclische

Aromaten mit Benzoylaziden aminieren, wie die Gruppe um König zeigte.¹²²⁾

Dass einige Photoredoxkatalysen als Radikalketten verlaufen, belegt eine Arbeit von Yoon und Mitarbeitern: zweistellige Quantenausbeuten sind mit den häufig formulierten geschlossenen Katalysezyklen nicht vereinbar.¹²³⁾

Die Gruppe von Gilmour wandelte Zimtsäurederivate wie (113) selektiv von der (E)-Form in die (Z)-Form um.¹²⁴⁾ Dabei diente Riboflavin als Sensibilisator, dessen Triplettenergie zwischen denen beider Diastereomere liegt. Das verhindert die Rückreaktion vom (Z)-in das (E)-Isomer (Abbildung 40).

Photochemische Reaktionen eignen sich nicht nur für enantioselektive Katalyse,¹²⁵⁾ sie ergeben auch Vorläufer für enantioselektive Prozesse. So verwendeten Murakami und Mitarbeiter die Norrish-Yang-Cyclisierung, um vinylsubstituierte β -Lactame herzustellen. Diese isomerisieren rhodiumkatalysiert mit hoher Enantioselektivität zu den entsprechenden Dihydropyridonen.¹²⁶⁾

Für die Naturstoffsynthese sind Photoreaktionen nach wie vor zentral. So war bei Hiemstra und Mitarbeitern die intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition *rac*-(114) zu *rac*-(115) der Schlüsselschritt zu ($\pm$)-Aquatolid (Abbildung 41).¹²⁷⁾

Zu Beginn der Totalsynthese von ($\pm$)-Hippolachnin wählten Carreira und Mitarbeiter die [2+2]-Photocycloaddition eines Enons mit einem Alkin, um einen Cyclobutenring aufzubauen, der für die weitere Synthese zentral ist.¹²⁸⁾

Hochgespannte Cyclobutene in einem tricyclischen Skelett erhielten Booker-Milburn und Mitarbeiter durch [2+2]-Photocycloaddition von bicyclischen Anhydriden und Propargylalkohol.¹²⁹⁾ Konrotatorische, thermische Öffnung dieser Produkte generierte (E)-konfigurierte Ringe.

Thorsten Bach

Technische Universität München
Thorsten.Bach@ch.tum.de

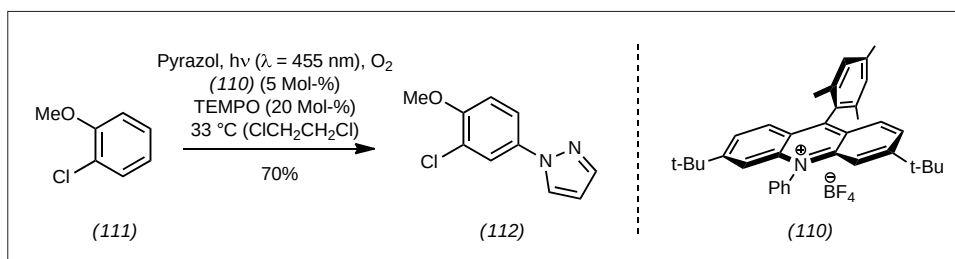


Abb. 39. Aromaten-Aminierung unter Katalyse durch das Acridiniumsalz (110).

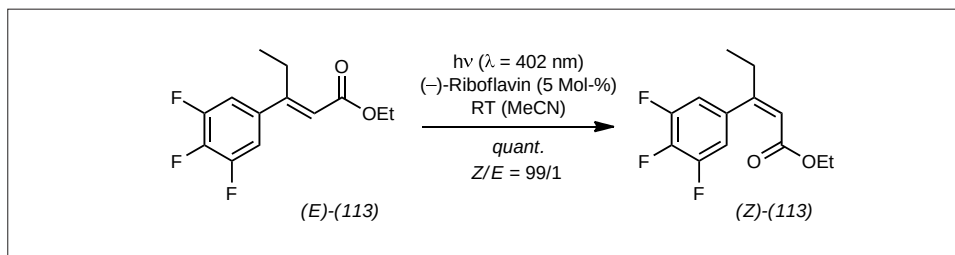


Abb. 40. Diastereoselektive E-Z-Isomerisierung von Zimtsäurederivaten.

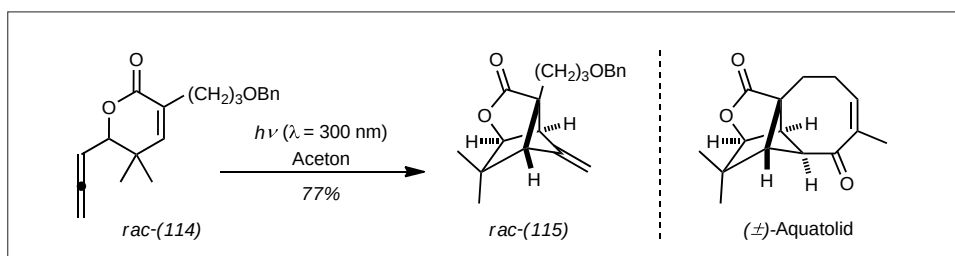


Abb. 41. [2+2]-Photocycloaddition des Lactons *rac*-(114) als Schlüsselreaktion zur Synthese von ($\pm$)-Aquatolid.

Literatur

- 118) D. C. Fabry, M. A. Ronge, J. Zoller, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 2801–2805.
- 119) J. Jin, D. W. C. MacMillan, *Nature* 2015, 525, 87–90.
- 120) M. Majek, A. Jacobi von Wangelin, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 2270–2274.
- 121) N. A. Romero, K. A. Margrey, N. E. Tay, D. A. Nicewicz, *Science* 2015, 349, 1326–1330.
- 122) E. Brachet, T. Ghosh, I. Gosh, B. König, *Chem. Sci.* 2015, 6, 987–992.
- 123) M. A. Cismesia, T. P. Yoon, *Chem. Sci.* 2015, 6, 5426–5434.
- 124) J. B. Metternich, R. Gilmour, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 11254–11257.
- 125) Übersichtsartikel: R. Brimiouille, D. Lenhart, M. M. Maturi, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 3872–3890.
- 126) N. Ishida, D. Ne as, Y. Masuda, M. Murakami, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 7418–7421.
- 127) J. M. Saya, K. Vos, R. A. Kleinnijenhuis, J. H. van Maarseveen, S. Ingemann, H. Hiemstra, *Org. Lett.* 2015, 17, 3892–3894.
- 128) S. A. Ruider, T. Sandmeier, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 2378–2382.
- 129) M. J. Ralph, D. C. Harrowven, S. Gaulier, S. Ng, K. I. Booker-Milburn, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 1527–1531.

GDCh-Kurs

Synthesemethoden der
Anorganischen Chemie
Theorie und Anwendung (038/16)

4. - 7. Oktober 2016, Kiel
Leitung: Prof. Dr. Norbert Stock

Highlights:

- Auffrischung der MS- und GC/MS-Grundlagen
- Arbeiten mit der Pyrolyse-GC/MS und der 2D-Pyrolyse-GC/MS
- Auswertung von Pyrogrammen
- Identifizierung von Kunststoffen
- Tipps zum Troubleshooting

Anmeldung/Information:

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

Metallorganik: Strukturen und Mechanismen

◆ Die Forschungsgruppe des im August 2015 verstorbenen Peter Hofmann entdeckte eine ungewöhnliche Chemoselektivität bei der Umsetzung des thermolabilen Platin(II)-Hydridkomplexes (116) mit Epoxiden.¹³⁰ Das reaktive Platin(0)-Intermediat (117) mit einzähnig gebundenem Bis(di-*tert*-butylphosphino)methan-Liganden inseriert laut DFT-Rechnungen ohne elektronische Barriere in die C-C-Bindung des Oxirans und bildet als kinetisches Produkt die symmetrische Platina-Spiroverbindung (118) (Abbildung 42).

Bei Goldkomplexen werden zunehmend typische metallorganische Reaktionsmuster wie migratorische Insertionen, oxidative Additionen und reduktive Eliminierungen sowie Transmetallierungen erforscht.¹³¹

So umfasst die goldkatalysierte Synthese von Indenen aus *ortho*-Dialkynylbenzol-Derivaten und Wasser die Decarbonylierung eines sonst selten beobachteten Acylgold-Intermediates, wobei von Bucher et al. freiwerdendes isotope markiertes Kohlenmonoxid durch GC/MS nachgewiesen wurde.¹³² Die Spaltung einer C-C-Bindung von Biphenylen durch [IPrAu]SbF₆ ergibt eine Gold(III)-Verbindung (119) mit einer sterisch definierten Bindungstasche. Gold(III) weist hier als harte Lewis-Säure eine mittlere Reaktivität auf (Abbildung 43).¹³³

Die kooperierenden Arbeitsgruppen Miquieu, Amgoune und Bourissou entdeckten erstaunliche Reaktionen von Gold(I)-Komplexsalzen. Zwei chelatisierende Phosphane an einem Dicarbadecaboran-Gerüst aktivieren die 5d-Valenzschale des Goldes stärker als die sonst üblichen Monophosphan-Liganden. Dies zeigt sich in der Bindungsaktivierung von Benzocyclobutenon zum kinetischen Produkt (120) und zum thermodynamischen Produkt (121)¹³⁴ sowie der stärkeren Rückbindung zum Carbenliganden im Komplex (122) (Abbildung 44).¹³⁵

Dirhodium(II)-tetracarboxylate sind hochaktive Katalysatoren für Umsetzungen von Diazoalkanen, wobei die intermediären Carbenkomplexe in C-H-Bindungen inserieren oder Alkene cyclopropanieren. Die Arbeitsgruppe von Fürstner charakterisierte anhand einer Röntgenstrukturanalyse einen Bis-

(4-methoxyphenyl)carben-Dirhodiumkomplex, der das Carbenfragment auf Phosphangold-Kationen übertragen kann.¹³⁶ Die Arbeitsgruppe des Kapitelautors charakterisierte strukturell und spektroskopisch einen Silber(I)-Carbenkomplex.¹³⁷ Die Silberbindung zum Dimesitylcarben-Liganden erwies

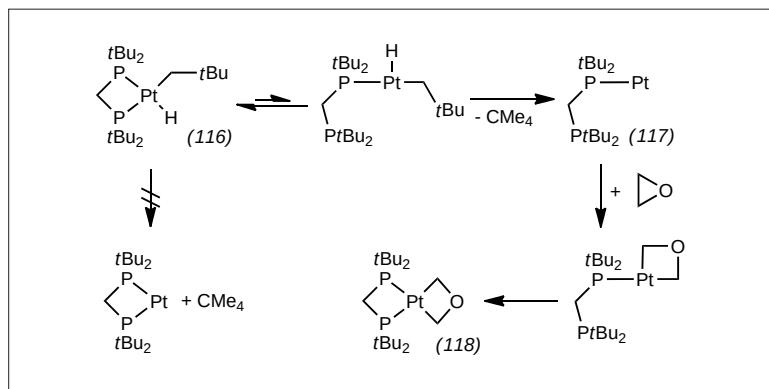


Abb. 42. Mechanismus der CC-Aktivierung von Oxiran mit einem Platin(0)-Diphosphan-komplex.

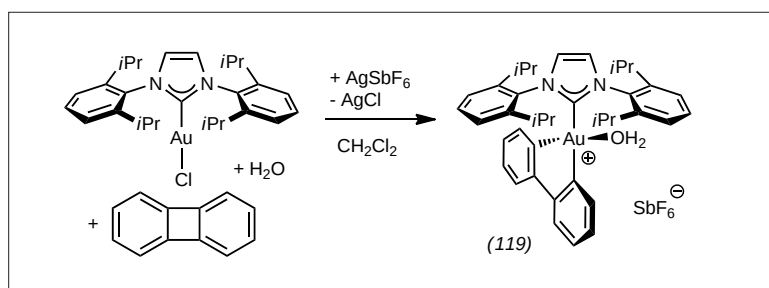


Abb. 43. CC-Aktivierung durch kationisches Gold(I).

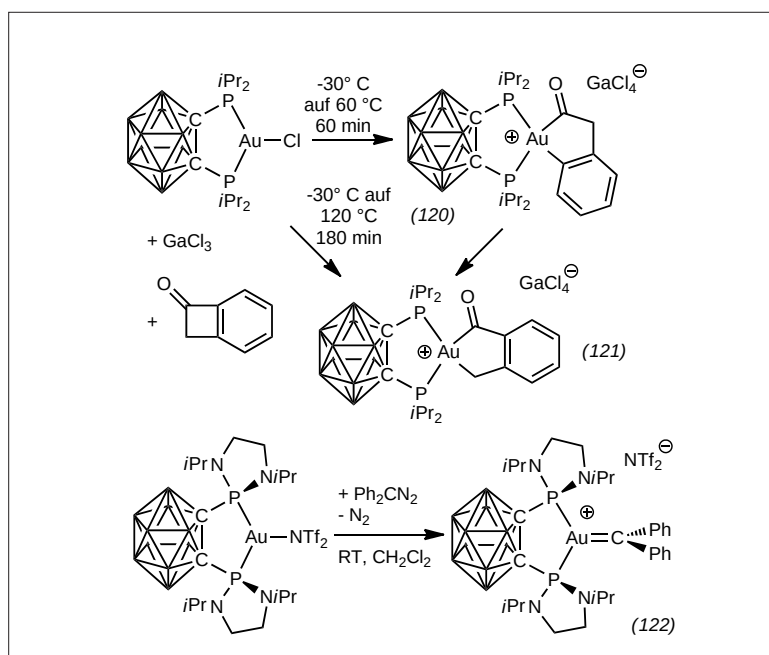


Abb. 44. Goldorganische Chemie am Dicarbadecaboranrückgrat mit ungewöhnlichen 16 Valenzelektronen am Zentralmetall.

sich länger als die Bindung zum N-heterocyclischen Carben, und verhält sich damit umgekehrt wie im Fall des isostrukturellen Goldkomplexes. Dies wird als durch relativistische Effekte bedingte erhöhte Rückbindungsfähigkeit des Goldatoms im Vergleich zum Silber interpretiert.

Kohlenstoff-Halogenbindungen von Iod- und Bromaromaten lassen sich nicht nur durch fast immer labile und luftempfindliche Palladium(0)-Komplexe katalytisch aktivieren, sondern auch durch thermo- und luftstabile dinukleare Palladium(I)-Komplexe. Die Forschungsgruppe Schoenebeck führte damit Trifluormethylthio-¹³⁸⁾ und Trifluormethylselenosubstituenten mit guten bis exzellenten Ausbeuten ein.¹³⁹⁾ Dabei erhielten sie nach Säulenchromatographie jeweils 50 bis 68 Prozent des eingesetzten Katalysators zurück. Der Mechanismus verläuft DFT-Rechnungen zufolge über ein zweifach verbrücktes Dipalladium(I)-Dichalcogenolat (123) und ein Dipalladium(II)-Intermediat (124) (Abbildung 45).

Die Forschung an Katalysatoren mit auf der Erde häufig vorkommenden Metallen erlebt eine Renaissance. Interessante Komplexe von 3d-Übergangsmetallen sind in dieser Hinsicht jedoch schwierig zu kontrollieren, da sie zu Elektronen-Oxidationen und Spinzustands-Änderungen neigen, häufig mit Luftsauerstoff reagie-

ren und leicht Liganden austauschen.¹⁴⁰⁾

Die Arbeitsgruppe Teichert berichtet über einen homogenkatalytischen Ersatz des bekannten Lindlar-Katalysators für die selektive Hydrierung von internen Alkinen zu Z-Alkenen in aprotischem Lösungsmittel.¹⁴¹⁾ In situ bindet Kupfer(I) an die chelatisierende Imidazolin-2-yliden-Ligandenvorstufe mit N-2-Hydroxyethyl-Seitenkette zu einem Kupfer(I)-alkoxid (125), welches heterolytisch molekularen Wasserstoff zum Kupferhydrid (126) umsetzt und diastereoselektiv in guten Ausbeuten auf das Alkin-substrat transferiert (Abbildung 46).

Die Nukleophilie von Carbanionen hängt stark vom Metallkation ab. Die Reaktivitäten einer Reihe von Indenylverbindungen wurde kinetisch bestimmt und Halbkonzentrationszeiten auf stöchiometrische Reaktionen mit dem gleichen schwachen Elektrophil (Elektrophilie-Parameter –20) extrapoliert.¹⁴²⁾ Während die Indenylsalze der Alkalimetalle Kalium, Natrium und Lithium innerhalb von Millisekunden abreagieren, benötigen Zinkhalogenid-Derivate Sekunden bis Minuten. Die Umsetzung von 1-Indenyltrimethylstannan würde extrapoliert Jahrtausende dauern und die Halbkonzentration der analogen Trimethylsilyl-Verbindung zehn Billionen Jahre.

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

Literatur

- 130) P. N. Plessow, J. J. Carbó, A. Schäfer, P. Hofmann, *Organometallics* 2015, 34, 3764–3773.
- 131) Übersichtsartikel: M. Joost, A. Amgoune, D. Bourissou, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 15022–15045.
- 132) C.-Y. Wu, T. Horibe, C. B. Jacobsen, F. D. Toste, *Nature* 2015, 517, 449–454.
- 133) J. Bucher, T. Stößer, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 1666–1670.
- 134) M. Joost, L. Estévez, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 5236–5240.
- 135) M. Joost, L. Estévez, S. Mallet-Ladeira, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 14512–14516.
- 136) C. Werlé, R. Goddard, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 15452–15456.
- 137) M. W. Hussong, W. T. Hoffmeister, F. Rominger, B. F. Straub, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 10331–10335.
- 138) G. Yin, I. Kalvet, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 6809–6813.
- 139) M. Aufiero, T. Sperger, A. S.-K. Tsang, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 10322–10326.
- 140) Editorial: P. Chirik, R. Morris, *Acc. Chem. Res.* 2015, 48, 2495.
- 141) F. Pape, N. O. Thiel, J. F. Teichert, *Chem. Eur. J.* 2015, 21, 15934–15938; siehe auch b) K. Semba, R. Kameyama, Y. Nakao, *Synlett* 2015, 26, 318–322.
- 142) F. Corral-Bautista, L. Klier, P. Knochel, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 12497–12500.

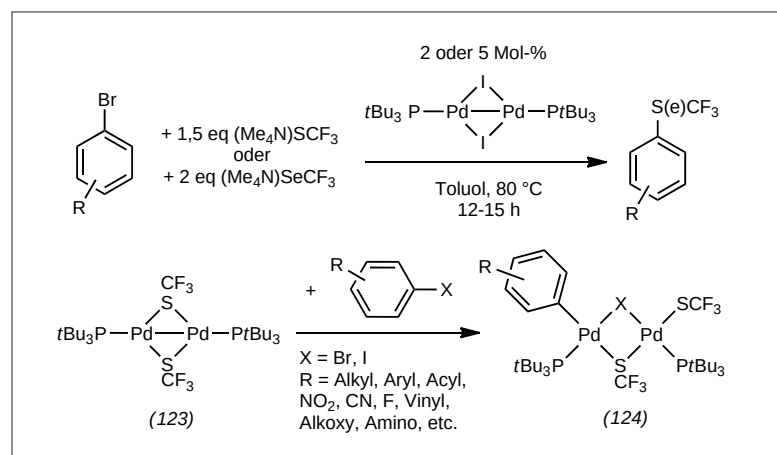


Abb. 45. Robustes Dipalladium(I) statt empfindliches Palladium(0) im Homogenkatalysator zur Synthese von aromatischen Trifluormethylthio- und -selenoethern.

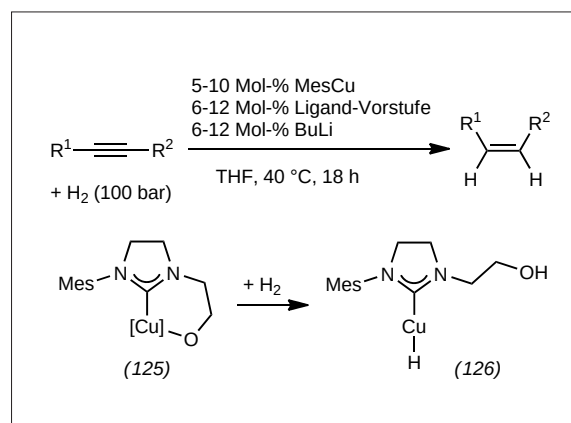


Abb. 46. Chelatisierende NHC-Alkoxid-Steuerliganden ermöglichen kupfer(I)-katalysierte Hydrierung interner Alkine zu Z-Alkenen; sowie postulierter Pfad der Diwasserstoffaktivierung.

Grund- und Feinchemikalien

◆ In der Pharmaindustrie sind optisch aktive 1,2-Diole wie (127) gefragte Zwischenprodukte, um homochirale Wirkstoffe aufzubauen. Ein elegantes Verfahren stellten List und Mitarbeiter vor.¹⁴³⁾ Schlüs-

selschritt ist dabei die selektive Acetalbildung mit Aldehyden wie Isovaleraldehyd (128) (Abbildung 47), die eine enantiomerenreine Imidodiphosphorsäure (129) katalysiert.

Die Acetale (130) und die nicht reagierenden Enantiomere der Dio-

le ((S)-127) lassen sich durch Chromatographie leicht voneinander trennen. Die Ausbeuten beider Produkte betragen 40 bis 50 Prozent, die Enantiomerenüberschüsse liegen bei 90 bis 99 Prozent. Ein besonders effizienter Acetalbildner ist Isovaleraldehyd (128). So entsteht aus dem racemischen Propan-2,3-diol-derivat (127) mit R¹ = Me und R² = Ph das nahezu reine Enantiomer ((S)-127).

Sarpong und Mitarbeiter stellten N-Methoxy-N-methyl-1H-pyrrol-carboxamid (131) vor, ein formales Syntheseäquivalent für ein Carboxyldikation.¹⁴⁴⁾ Sequenzielle Umsetzung mit zwei unterschiedlichen metallorganischen Verbindungen führt im Eintopfverfahren zunächst zum Weinrebamid (132). Addiert ein zweites Reagenz, bilden sich unsymmetrische Ketone (133) (Abbildung 48). Die Ausbeuten der Reaktionssequenz liegen zwischen 60 und 95 Prozent, die verwendeten Organolithiumverbindungen sind variabel. So liefern lithiierte Alkine Alkynylketone wie (134), metallierte Alkylphosphonsäureester ergeben β-Ketophosphonate wie (135), und aus Esterenolaten entstehen β-Ketoester wie (136). Auch heterocyclische Derivate sind zugänglich. Organolithiumverbindungen liefern in der Regel höhere Ausbeuten als die entsprechenden Grignard-Reagenzien (Abbildung 49).

Der Aufbau substituierter Olefine (139) durch CC-Kupplung metallorganischer Reagenzien (138) mit Enolderivaten erforderte bisher aktivierte Enolester wie Enoltriflate oder -tosylate. Auch die im technischen Maßstab leicht zugänglichen Enolacetate (137) eignen sich für Kupplungsreaktionen dieses Typs, wie Jacobi von Wangelin und Mitarbeiter zeigten (Abbildung 50).¹⁴⁵⁾ Als Katalysator dienen 2 Mol-% Eisen(II)-chlorid. Spezielle Ligandensysteme sind nicht erforderlich, lediglich zwei Äquivalente N-Methylpyrrolidon werden benötigt. Mit Blick auf technische Anwendung sind besonders die moderaten Reaktionsbedingungen interes-

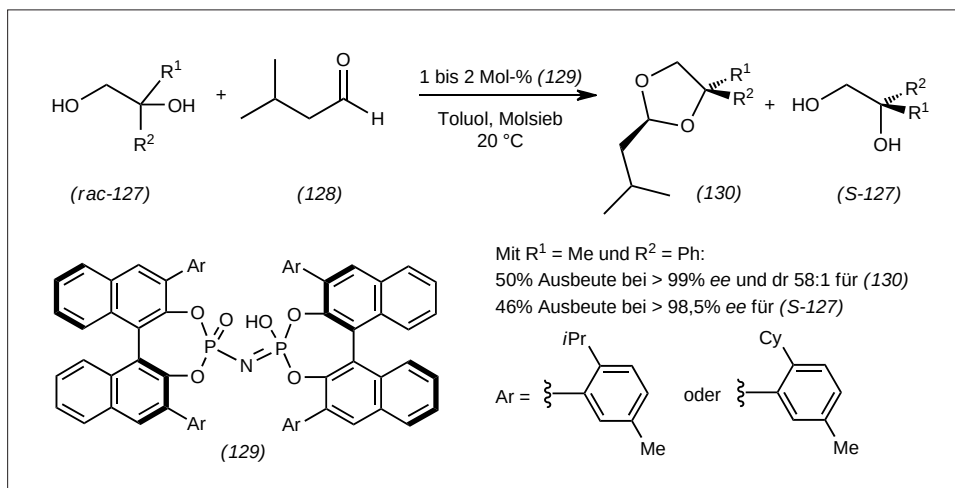


Abb. 47. Racematspaltung chiraler 1,2-Diole durch selektive Acetalbildung.

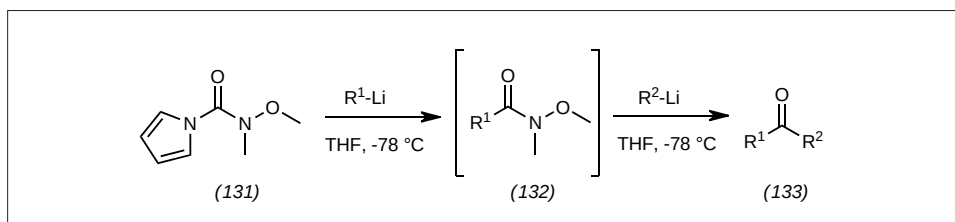


Abb. 48. Eintopfsynthese unsymmetrischer Ketone aus Organometallverbindungen.

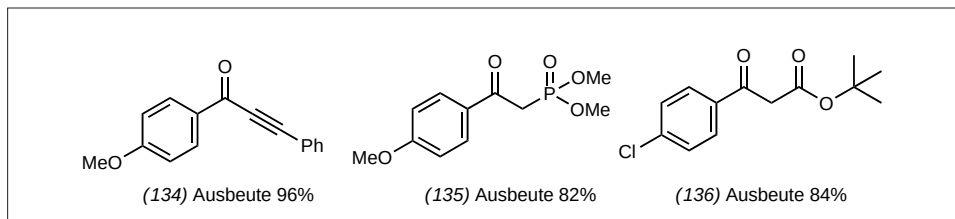


Abb. 49. Typische Produkte aus der Umsetzung von (131) mit Organometallverbindungen.

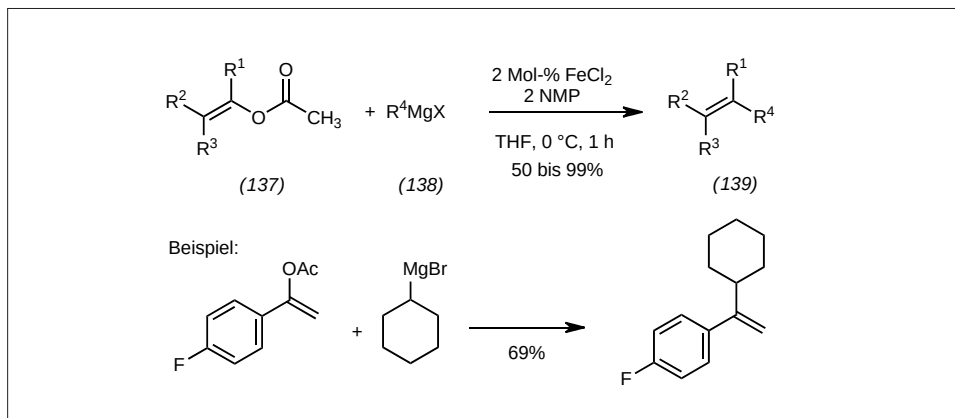


Abb. 50. Eisenvermittelte Kupplung von Enolacetaten mit Grignardverbindungen.

sant: Die Reaktion läuft in THF bei 0°C. Die Ausbeuten sinken mit steigendem Substitutionsgrad im Enolacetat; die besten Ausbeuten liefern Vinylacetat und monosubstituierte Enolacetate. Die Substituenten R¹ bis R³ können funktionelle Gruppen wie Ester, Halogen oder Ether enthalten, der Erfolg der Kupplungsreaktion wird dadurch nicht beeinträchtigt.

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

Literatur

- 143) J. H. Kim, I. Coric, C. Palumbo, B. List, J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 1778–1781.
144) S. T. Heller, J. N. Newton, T. Fu, R. Sarpong, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 9839–9843.
145) D. Gärtner, A. L. Stein, S. Gruppe, J. Arp, A. Jacobi von Wangelin, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 10545–10549.

Agrochemie

◆ Halogene sind in agrochemischen Wirkstoffen weit verbreitet.¹⁴⁶⁾ Dies liegt sicher daran, dass durch Substitution mit Halogenatomen neben sterischen vor allem große elektronische Veränderungen im Wirkmolekül erzielt werden können. Fluor scheint hierbei unter den Halogenen eine besondere Rolle einzunehmen.¹⁴⁷⁾ Ein faszinierendes Beispiel für einen solchen Fluoreffekt zeigt ein neues Reisherbizid von Dow Agroscience. Rinskor (140) wirkt wie sein Pendant Arylex (141), also die entsprechende Verbindung ohne Fluorsubstituent am Pyridinring, als Pro-Herbizid. Der eigentliche Hemmstoff ist in beiden Fällen nämlich die entsprechende Carbonsäure (142), welche in planta freigesetzt wird und auf diese Weise eine gute Phloemgängigkeit des Wirkstoffs bewirkt. Beide Verbindungen gehören zur Klasse der Auxin-Herbizide, die eine Überstimulierung von Wachstums- und Entwicklungsprozessen in der Pflanze auslösen.¹⁴⁸⁾ Obwohl sich Rinskor (140) und Arylex (141) also nur durch ein vorhandenes bzw. fehlendes Fluoratom am Pyridinring

unterscheiden, besitzen sie nicht nur unterschiedliche Eigenschaften bezüglich des Wirkspektrums, sondern insbesondere auch bezüglich ihrer Toleranz (Selektivität) gegenüber verschiedenen Kulturpflanzen. So wurde Arylex für den selektiven Einsatz in Getreide in den Markt eingeführt, während Rinskor zurzeit für die Anwendung in Reis entwickelt wird. Was in diesem Fall die genaue Ursache für das unterschiedliche Selektivitätsverhalten ist, ist bisher spekulativ. Möglicherweise bewirkt der Austausch von H gegen F unterschiedliche Affinitäten an den relevanten Rezeptoren der verschiedenen Pflanzen. Wahrscheinlicher dürfte aber eine Differenzierung bei Aufnahme und Transport sowie insbesondere der Detoxifizierung sein. Eine erste Publikation über die Entdeckung und Synthese dieser beiden Wirkstoffe ist kürzlich erschienen.¹⁴⁹⁾ Über den Wirkstoff Tolpyralat (143) wurde im letzten Jahr bereits kurz berichtet. Tolpyralat ist ein Vertreter aus der Wirkstoffklasse der Hydroxyphe-nylpyruvat-Dioxygenase-Inhibitoren (HPPD), der zurzeit von der Firma Ishihara Sangyo Kaisha (ISK) entwickelt wird.¹⁵⁰⁾ Auf der Tagung der Weed Science Society of America im Februar 2015 wur-

den hierzu nähere Informationen bekannt gegeben: (143) ist für den Einsatz als Nachauflaufherbizid im Maisanbau konzipiert. Hier soll es sehr breite Wirkung gegenüber den für den Maisanbau problematischen Unkräutern und Ungräsern besitzen, dabei gleichzeitig aber gegenüber der Kulturpflanze hoch selektiv sein – und dies bei verschiedenen Maissorten wie Futter-, Zucker- (= Speise-) oder Popcorn-Mais. Das Chinoxalinon Fenquino-trion (144), KIH-3653, gehört ebenfalls zur Klasse der HPPD-Inhibitoren. Es wird zurzeit von Kumiai für die Anwendung im Vor- und frühen Nachauflauf in Reis entwickelt.¹⁵¹⁾ Es scheint bevorzugt gegen Riedgräser und vor allem gegen breitblättrige Unkräuter zu wirken (Abbildung 51).

Bei den Fungiziden zeigte sich auch im Jahr 2015, dass eine Inhibition der Succinatdehydrogenase (SDH) der Wirkmechanismus dieses Jahrzehnts ist. So erhielt Syngenta nach seiner Markteinführung von Benzovindiflupyr (145), Handelsname: Solatenol, in Südamerika nicht nur die Zulassung zur Anwendung des Wirkstoffs in Kanada und den USA,^{152,153)} sondern kündigte gleichzeitig die Entwicklung eines weiteren Fungizids mit demselben

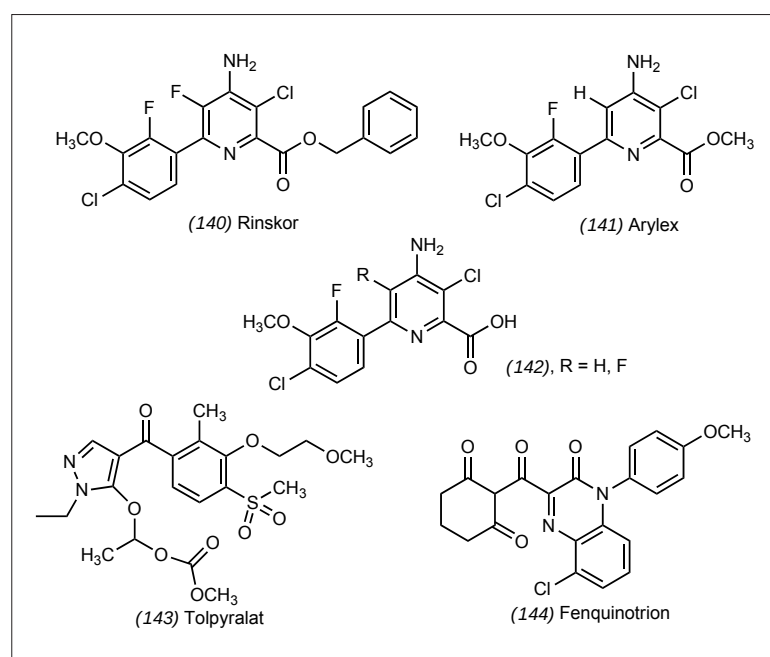


Abb. 51. Herbizide (140) bis (144).

Wirkmechanismus an: Pydiflumetofen (146), Handelsname: Adepidyn.¹⁵⁴⁾ Die Markteinführung von (146) ist bereits für diese Jahr geplant und wäre somit das vierte Fungizid mit dem gleichen Wirkmechanismus, das Syngenta in diesem Jahrzehnt auf den Markt bringt. Isofetamid (147) ist ein weiterer Inhibitor der Succinatdehydrogenase, der von Ishihara Sangyo Kaisha (ISK) entwickelt wurde und der im letzten Jahr seine Zulassung für den nordamerikanischen Markt erhielt.¹⁵⁵⁾ Im Vergleich zu Benzovindiflupyr, das in Südamerika vorwiegend gegen Sojabohnenrost eingesetzt wird und in Nordamerika unter anderem für die Anwendung im Getreide, Gemüse, Rasen und Zierpflanzen zugelassen ist, liegt das Einsatzgebiet von Isofetamid jedoch in der Bekämpfung von phytopathogenen Pilzen auf Mandeln, Salat, Beerenfrüchten und Raps.¹⁵⁶⁾ Weiterhin kündigte Nihon Nohyaku an, ebenfalls ein SDH-Fungizid zu entwickeln: Pyraziflumid (148).¹⁵⁷⁾

Oxathiapiprolin (149), Handelsname Zorvec, von Dupont wurde dieses Jahr auf den amerikanischen Markt gebracht. Dieses Isoxazolinfungizid weist einen neuartigen Wirkmechanismus auf – es inhibiert das Oxysterolbindende Protein – und ist somit von keinerlei Kreuzresistenzen betroffen. Oxathiapiprolin ist ein spezifisches Fungizid, das nur gegen Oomyceen (Ei-Pilze) wirkt und diese auf Kartoffeln, Trauben und Gemüse bekämpft.¹⁵⁸⁾

Weiterhin kündigte Dow die Entwicklung eines Fungizids mit dem Handelsnamen Inatreq an, dessen Struktur jedoch noch nicht veröffentlicht wurde.¹⁵⁸⁾ Bekannt ist schon, dass es sich hierbei um eine Verbindung handelt, die strukturell von einem Naturstoff abgeleitet ist und ihr Haupteinsatzgebiet gegen Pilzkrankheiten im Getreide haben wird. Der Wirkstoff mit einer geplanten Markteinführung 2018 soll hierbei einen neuen Wirkmechanismus aufweisen, so dass die Aktivität nicht von

den bereits vorhandenen Kreuzresistenzen im Getreide beeinflusst wird. Außerdem erhielt Dow dieses Jahr die Zulassung für die An-

wendung von Meptyldinocap (150) zur Bekämpfung von Pilzkrankungen der Weinrebe in Europa.¹⁵⁶⁾

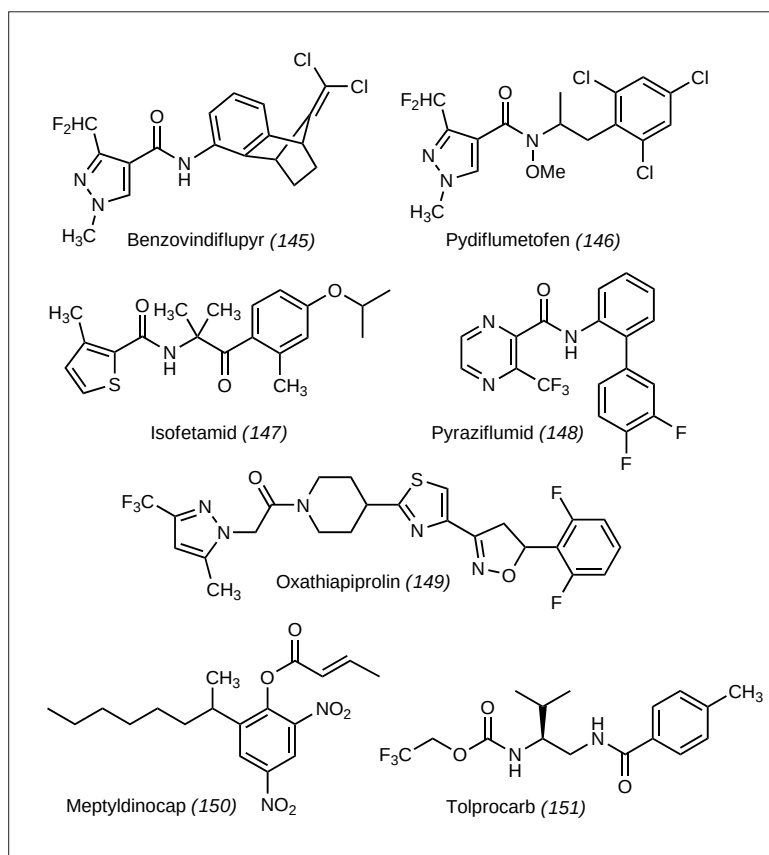


Abb. 52. Fungizide (145) bis (151).

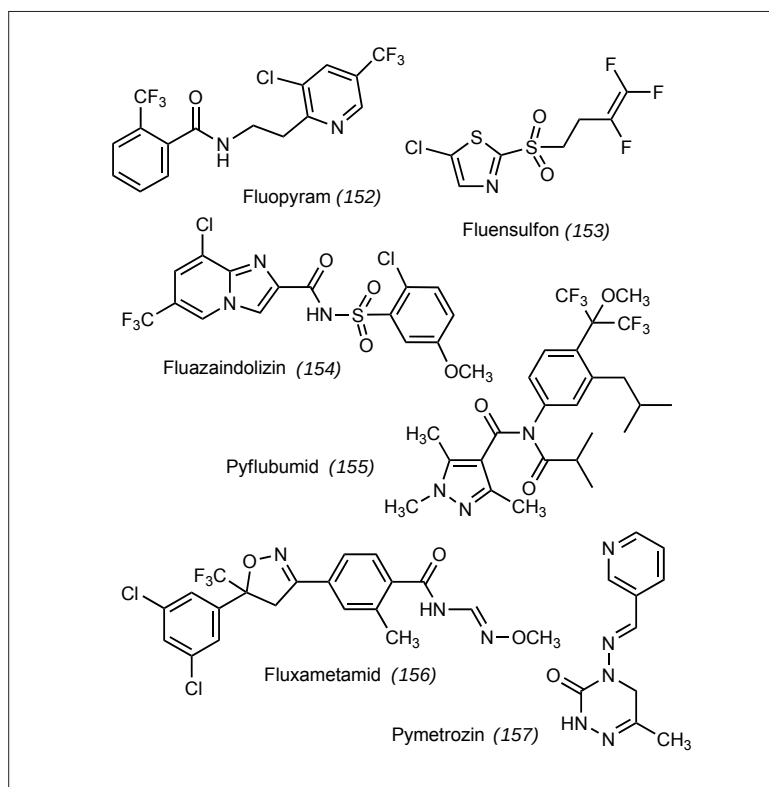


Abb. 53. Nematizide (152), (153) und (154), Akarizid (155) sowie Insektizide (156) und (157).

Ein weiteres Fungizid, das kurz vor der Markteinführung steht, ist Tolprocarb (151) von Mitsui, das die Polyketidsynthese der Melanin-Biosynthese hemmen soll.¹⁵⁹⁾ Tolprocarb soll gegen den Erreger von Reisbrand zunächst auf den japanischen Markt gebracht werden (Abbildung 52).

Der Trend zu umweltverträglichen Mitteln zur Nematodenbekämpfung setzte sich auch 2015 fort. Der SDH-Inhibitor Fluopyram (152) von Bayer Cropscience wurde in Nordamerika zur Kontrolle von Nematoden in Baumwolle und Erdnüssen in Mischung mit Imidacloprid zugelassen.¹⁵⁶⁾ Während Fluopyram auch als Fungizid eingesetzt wird, ist Fluensulfon (153) von Adama ein spezifisches Nematizid. Es erhielt 2015 eine Zulassung für die Anwendung in Gemüsekulturen in Israel und Australien.¹⁵⁶⁾ Heterocyclische Sulfonamide wurden von Dupont als ein neuer Typ von Nematiziden mit neuartigem Wirkmechanismus beschrieben.¹⁶⁰⁾ Fluazaindolin (154), DPX-Q8U80, ist ein Entwicklungskandidat aus dieser Klasse.¹⁵⁶⁾ Spinnmilben entwickeln bedingt durch ihren kurzen Lebenszyklus und ihre hohe Fortpflanzungsrate schnell Resistenzen gegen Akarizide.¹⁶²⁾ Pyflubumid (155) ist ein neues Mittel zur Spinnmilbenbekämpfung, das im Jahr 2015 die Zulassung in Japan zur Anwendung in Trauben, Gemüse und anderen Spezialkulturen erhielt.¹⁵⁶⁾ Es wurde gezeigt, dass Pyflubumid, obwohl es ebenfalls auf den Komplex II der mitochondrialen Atmungskette wirkt wie einige akarizide Marktprodukte, einen anderen Bindemodus besitzt und sich somit gut für das Resistenzmanagement eignet.¹⁶³⁾

Metadiamide und Isoxazoline sind neue Klassen von GABA-Antagonisten ohne Kreuzresistenz zu etablierten Insektiziden. Eine Reihe von Arbeiten beschäftigten sich 2015 mit der weiteren Charakterisierung der Bindungsstelle dieser Verbindungen.¹⁶⁴⁾ Nachdem in den letzten Jahren bereits Isoxazoline

für die Anwendung in der Tiermedizin auf den Markt kamen, wurde 2015 mit dem Fluxametamid (156) das erste für den Pflanzenschutz bestimmte Entwicklungsprodukt aus dieser Stoffklasse bekannt.¹⁶¹⁾ Mit der Aufklärung des Wirkmechanismus von Pymetrozin (157) gelang erstmals der Nachweis, dass TRP-Kanäle (TRP: transient receptor potential) molekulare Targets für Insektizide sind (Abbildung 53).¹⁶⁵⁾

Wolfgang von Deyn, Markus Kordes,
Christian Winter
BASF, Ludwigshafen
wolfgang.deyn@basf.com
markus.kordes@basf.com
christian.a.winter@basf.com

Literatur und Quellen

- 146) P. Jeschke, *Pest Manag. Sci.* 2010, 66, 10–27.
- 147) P. Jeschke, *Chem. Bio. Chem.* 2004, 5, 570–589.
- 148) Erklärung zur Auxin-Wirkung vgl. *Nachr. Chem.* 2014, 62, 264–301.
- 149) J. B. Epp, A. L. Alexander, T. W. Balko, A. M. Buyse, W. K. Brewster, K. Bryan, J. F. Daeuble, S. C. Fields, R. E. Gast, R. A. Green, N. M. Irvine, W. C. Lo, C. T. Lowe, J. M. Renga, J. S. Richburg, J. M. Ruiz, N. M. Satchivi, P. R. Schmitzer, T. L. Siddall, J. D. Webster, M. R. Weimer, G. T. Whiteker, C. N. Yerkes, *Bioorg. Med. Chem.* 2015, 24, 362–371.
- 150) *Nachr. Chem.* 2015, 63, 266–305.
- 151) 248th ACS National Meeting & Exposition, San Francisco, CA, United States, August 10–14, 2014.
- 152) www.agrow-agrow.com/agrow/agrow/approvals-launches/us-approval-for-dupont-s-zorvec-490230.htm
- 153) www.agrow-agrow.com/agrow/agrow/approvals-launches/us-canadian-approvals-for-syngenta-s-solatenol-490045.htm
- 154) www.agrow-agrow.com/agrow/agrow/companies-business/syngenta-claims-rd-dominance-492150.htm
- 155) www.agrow-agrow.com/agrow/agrow/companies-business/agrow-awards-2015-curtain-raiser-490523.htm
- 156) www.agrow-agrow.com/agrow/agrow/approvals-launches/article495742.ece#
- 157) www.agrow-agrow.com/agrow/agrow/approvals-launches/six-new-ai-names-from-iso-463110.htm
- 158) www.agrow-agrow.com/agrow/agrow/approvals-launches/dow-names-new-fungicide-inatreq-1.htm
- 159) T. Hamada, M. Asanagi, T. Satozawa, N. Araki, S. Banba, N. Higashimura, T. Akase, K. Hirase, *J. Pestic. Sci.* 2014, 39, 152–158.

- 160) G. P. Lahm, J. Desaegeer, B. K. Smith, T. F. Pahutski, T. Meloro, D. Cordova, E. Benner, M. Rivera, *The 250th ACS National Meeting, Boston, August 16–20, 2015*, AGRO 251.
- 161) <http://news.agropages.com/News/NewsDetail---14978.htm>
- 162) T. van Leeuwen, L. Tirry, A. Yamamoto, R. Nauen, W. Dermauw, *Pestic. Biochem. Physiol.* 2015, 121, 12–21.
- 163) M. Nakano, N. Yasokawa, A. Suwa, S. Fujioka, T. Furuya, K. Sakata, *J. Pestic. Sci.* 2015, 40, 19–24.
- 164) J. E. Casida, K. A. Durkin, *Pestic. Biochem. Physiol.* 2015, 121, 22–30.
- 165) A. Nesterov, C. Spalthoff, R. Kandasamy, R. Katana, N. B. Rankl, M. Andrés, P. Jähde, J. A. Dorsch, L. F. Stam, F.-J. Braun, B. Warren, V. L. Salgado, M. C. Göpfert, *Neuron* 2015, 86, 665–671.

Medizinische Chemie

◆ Unter den Neueinführungen des letzten Jahres sind vielversprechende Biologicals: Evolocumab (Markenname Repatha, Amgen), ein Antikörper für die Pro-Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9, senkt Blutfett; Pembrolizumab (Keytruda, MSD) und Nivolumab (Opdivo, BMS), beides Antikörper für den Programmed-Death-1-Rezeptor bekämpfen fortgeschrittene Melanome als Erstmedikation.

Bei den chemischen Wirkstoffen erschlossen sich neue Wirkprinzipien für onkologische Anwendungen: Olaparib (Lynparza, Astra-Zeneca) (158)¹⁶⁶⁾ ist der erste zugelassene PARP-Inhibitor (Poly-ADP-Ribose-Polymerase). PARP repariert DNA-Einzelstrangbrüche, die sonst bei der nächsten Zellteilung zu Doppelstrangbrüchen führen. Funktionsfähige BRCA-Gene (Breast-Cancer-Gene), eine Art Tumorsuppressorgene, gleichen dies aus; sind diese mutiert, führt das aber zum Zelltod. Eine Kombination mit Therapieformen, die Einzelstrangbrüche provozieren, sollte den Effekt auf einen Tumor verstärken. Olaparib wirkt gegen fortgeschrittenen Eierstockkrebs mit vorliegender BRCA1/2-Mutation, Untersuchungen zum Einsatz bei anderen Krebsarten laufen noch. Weitere Vertreter der PARP-Inhibitoren mit

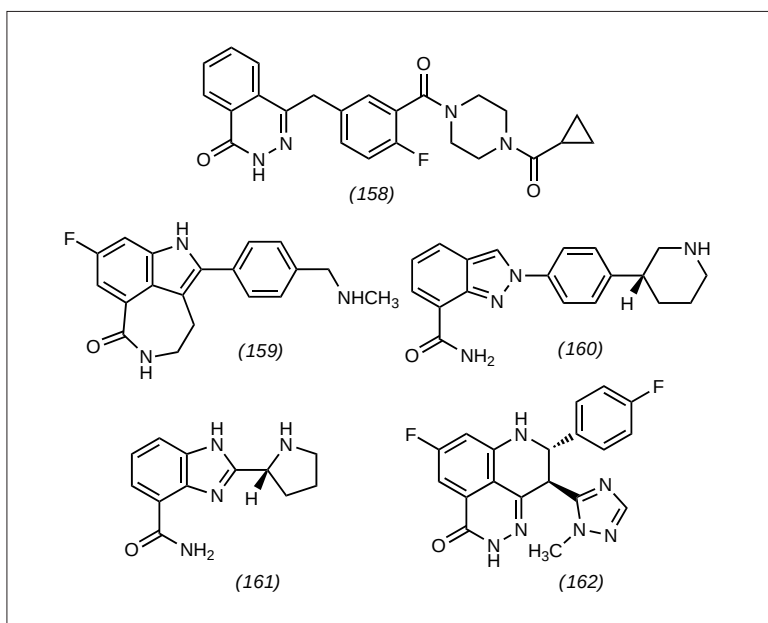


Abb. 54. Olaparib (158) und weitere PARP-Inhibitoren.

unterschiedlichen Profilen befinden sich in späten klinischen Phasen: Rucaparib, Clovis (159); Niraparib, Tesaro (160); Veliparib, Abbvie (161) und Talazoparib, Biomarin (162) (Abbildung 54).

Als erster Wirkstoff seiner Art inhibiert Palbociclib (Ibrance, Pfizer) (163)¹⁶⁷ selektiv die cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4, CDK6) und greift so direkt in den Zellzyklus ein. CDK4 und 6 spielen bei Zellwachstum und Zellteilung Schlüsselrollen,

indem sie die Phosphorylierung des Retinoblastomproteins regulieren. Wird diese blockiert, unterbricht der Zellzyklus, was das Tumorstadium bremst. In Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol ist Palbociclib als Ersttherapie fortgeschrittener Brustkrebsarten bei postmenopausalen Frauen zugelassen; Forscher untersuchen seine Wirkung bei anderen Krebsarten. Weitere Wirkstoffe mit demselben Prinzip sind in fortgeschrittener klinischer Prüfung: Ribociclib von Novartis (164) und Abemaciclib von Eli Lilly (165) (Abbildung 55).

Naloxegol (Movenot, AstraZeneca) (166)¹⁶⁸ ist der erste oral verfügbare, peripher wirkende μ -Opioid-Rezeptor-Antagonist (PAMORA) gegen opioidinduzierte Verstopfung. Durch eine PEG-Kette an der Naloxonstruktur ist es

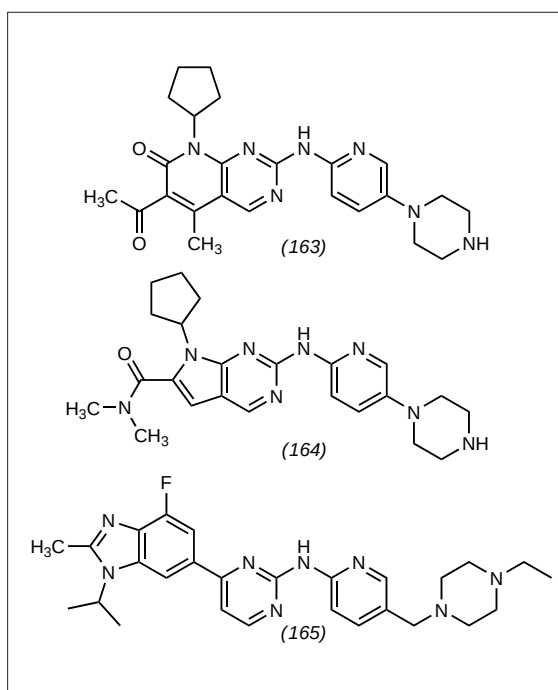


Abb. 55. Palbociclib (163) und weitere CDK4/6-Inhibitoren.

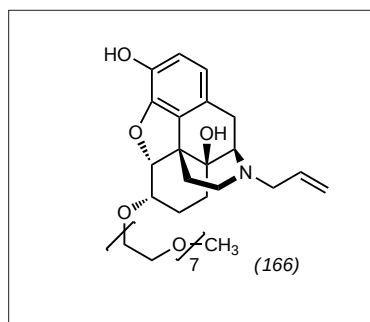


Abb. 56. Naloxegol (166).

schlecht verfügbar für das zentrale Nervensystem, sofern die Blut-Hirnschranke funktioniert. Dadurch bleibt die zentrale Opioidwirkung erhalten, ihre unerwünschte Wirkung im Magen-Darmtrakt ist aber vermindert (Abbildung 56).

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

Literatur

- 166) G. O'Sullivan Coyne, A. Chen, S. Cummar, *Curr. Opin. Oncol.* 2015, 27, 475–481.
167) S. Dhillon, *Drugs* 2015, 75, 543–551.
168) K. P. Garnock-Jones, *Drugs* 2015, 75, 419–425.

Magnetische Resonanz

◆ 2015 zeigte sich das große Potenzial der NMR-Spektroskopie bei der Aufklärung von Mechanismen der Photokatalyse: Eine weiterentwickelte effiziente und NMR-kompatible Belichtungsapparatur¹⁶⁹ ermöglicht, Zwischenprodukte der flavinkatalysierten Photooxidation in unterschiedlichen Lösungsmitteln zu untersuchen.¹⁷⁰ Deutliche Unterschiede beim Reaktionsablauf in CD_3CN im Vergleich zu $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ (1:1) ergeben sich aus der Stabilisierung einer radikalischen Zwischenstufe (Abbildung 57). Die Ergebnisse lassen erwarten, dass die NMR-Spektroskopie bei der Untersuchung lichtgesteuerter Reaktionen zukünftig wichtiger wird.

Bei der Magnetresonanztomographie verbesserten Forscher Kontrastmittel. Neben klassischen, kleinen paramagnetischen Relaxationsverstärkern wie einfachen Gd-Komplexen sind heute große paramagnetische Nanopartikel im Einsatz. Die Kontrastierung ist in beiden Fällen sehr unterschiedlich. Für viele Anwendungen wären stark paramagnetische Verbindungen mittlerer Größe wünschenswert. Hier haben die derzeit stärksten molekularen Magnete, $\text{Fe}_{10}\text{Ln}_{10}$ -Cluster mit ver-

schiedenen eingebauten Lanthaniden, ihre Stärke. Sie erreichen einen Spin bis zu 120/2. Die molekularen Magnete waren erfolgreich bei Biofilmen in der Abwasserreinigung (Abbildung 58). Die großen r_2 -Relaxivitäten bei ^1H -Resonanzfrequenzen bis zu 1500 MHz bieten neue Möglichkeiten, zu kontrastieren.¹⁷¹⁾

Dass NMR-Spektroskopie sich auch zur Strukturbestimmung unsichtbarer Konformationen eignet, zeigen Arbeiten von Sekhar et al. und Libich et al.: CEST (chemical exchange saturation transfer) und DEST (dark state exchange saturation transfer) kombiniert mit ^{15}N -Relaxationsmethoden sind die Techniken, mit denen die zwei Teams die Struktur von Proteinen untersuchten, die an Chaperone binden, also an Proteine, die bei der Faltung assistieren. In beiden Studien war der Anteil des chaperon-gebundenen Proteins im niedrigen Prozentbereich. Außerdem hatten die Chaperone einen für Protein-NMR-Spektroskopie ungünstigen Größenbereich: 70 kDa im Fall von DnaK¹⁷²⁾ und 800 kDa im Fall von GroEL¹⁷³⁾. Daher sollte der gebundene Proteinanteil in beiden Fällen nahezu unsichtbar sein für die konventionellen Techniken, die eine gewisse Konzentration und einigermaßen schmale Linien des zu untersuchenden Moleküls erfordern. Allerdings ließen sich die gebundenen Zustände über den Umweg des freien Proteinanteils, der mit diesen im Austausch stand, mit diesen speziellen Techniken detektieren. Das an DnaK gebundene Protein hatte bereits beträchtliche Anteile an Sekundärstruktur, obwohl es als Ganzes eher ungefaltet war. Dies war unabhängig davon, ob DnaK in der ATP-gebundenen offenen Form vorlag oder in der durch Hydrolyse zu ADP aktivierten geschlossenen. Daher scheinen die großen, durch ATP-Verbrauch induzierten, Strukturänderungen von DnaK die Konformation des Substrats nicht direkt zu beeinflussen (Abbildung 59).

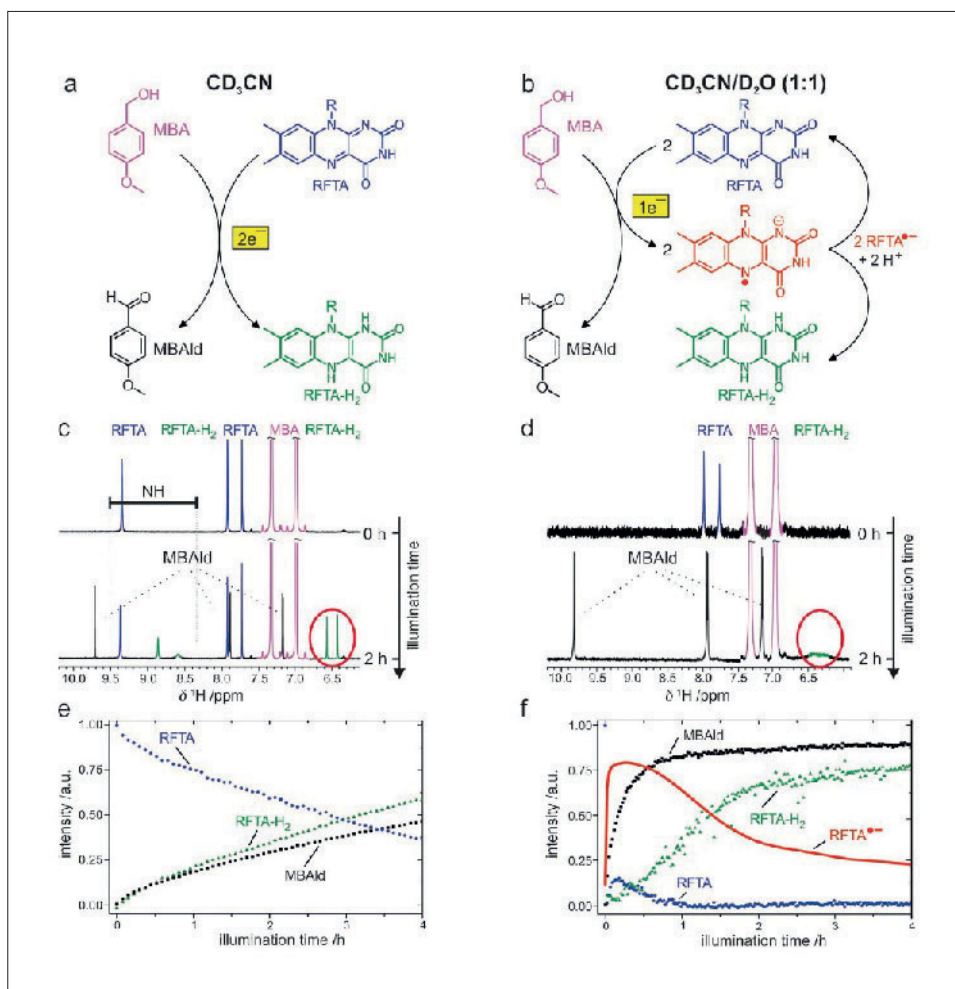


Abb. 57. Spezifische LED-Illumination im NMR-Spektrometer gibt Hinweise auf die unterschiedlichen Verläufe einer flavinkatalysierten Photooxidation in CD_3CN und $\text{CD}_3\text{CN}:\text{D}_2\text{O}$ (1:1). Zwischenprodukte ließen sich eindeutig charakterisieren.¹⁷⁰⁾

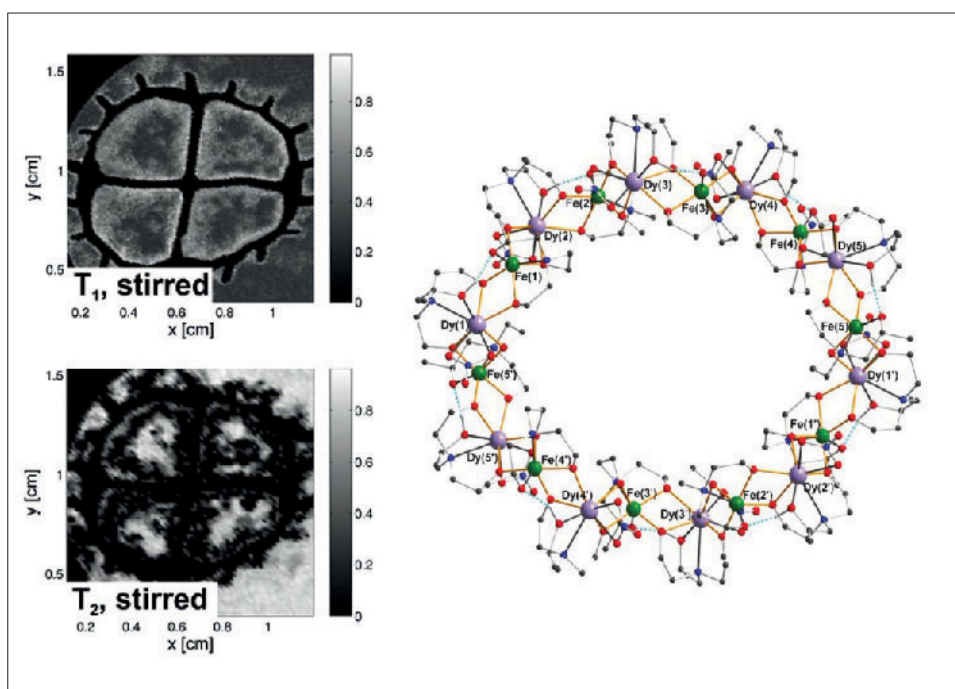


Abb. 58. $\text{Fe}_{10}\text{Ln}_{10}$ -Komplexe (rechts) ergeben interessante Kontrastierungen etwa bei Biofilmen auf Plastikträgern.¹⁷¹⁾

Clores Gruppe untersuchte die Konformation einer an das Chaperonin GroEL gebundenen SH3-Domäne.¹⁷³⁾ ApoGroEL beschleunigt die Umwandlung zwischen nativem gefalteten Zustand und einem Faltungsintermediat um das Fünfhundertfache. Auf Basis eines beobachteten Deuteriumisotopeneffekts postulierten die Forscher, dass die Wechselwirkung zwischen

GroEL und dem Intermediat vor allem durch hydrophobe Reste entsteht (Abbildung 60).

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

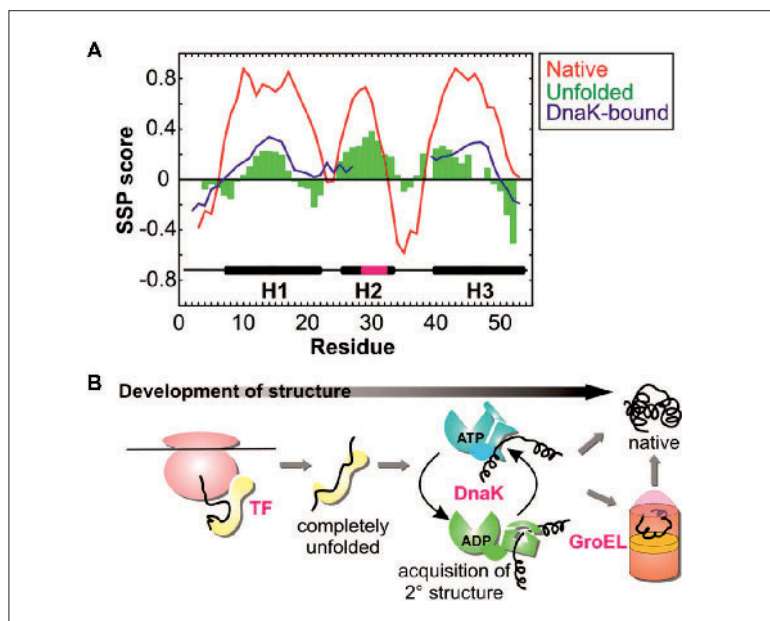


Abb. 59. A) Die Bindung an DnaK beeinflusst keine Sekundärstrukturpräferenzen (SSP) außerhalb der eigentlichen Bindungsregion. SSP-Werte für den ungefalteten Zustand. B) Modell einer chaperonvermittelten De-novo-Proteinfaltung, basierend auf den ermittelten Daten.

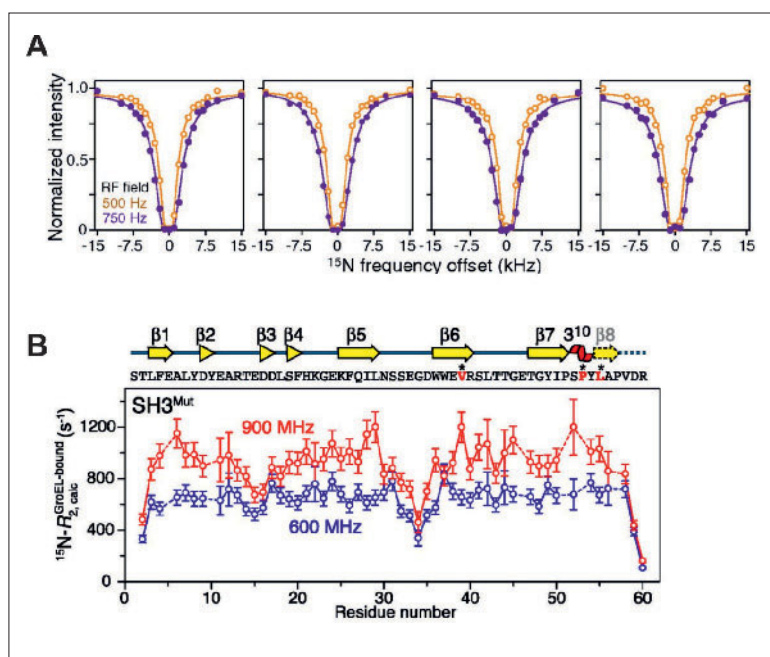


Abb. 60. A) Experimentelle (Kreise) und berechnete (best-fit; Linien) ¹⁵N-DEST-Profile für SH3Mut in Gegenwart von GroEL. B) Transverse (R_2) Relaxationsraten der intermediären (I-G) Zustände von an GroEL gebundenem SH3Mut.

Literatur

- 169) C. Feldmeier, H. Bartling, E. Riedle, R. M. Gschwind, J. Magn. Reson. 2013, 232, 39–44.
- 170) C. Feldmeier, H. Bartling, K. Magerl, R. M. Gschwind, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 1347–1351.
- 171) G. Guthausen, J. R. Machado, B. Luy, A. Baniodeh, A. K. Powell, S. Krämer, F. Ranzinger, M. P. Herrling, S. Lackner, H. Horn, Dalton Trans. 2015, 44, 5032–5040.
- 172) A. Sekhar, R. Rosenzweig, G. Bouvignies, L. E. Kay, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2015, 112, 10395–10400.
- 173) D. S. Libich, V. Tugarinov, G. M. Clore, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2015, 112, 8817–8823.

Kohlenhydrate

◆ Ungewöhnliche Monosaccharide herzustellen, stand auch 2015 im Fokus. Insbesondere Bakterien produzieren eine Vielfalt verschiedener Zucker, die weit über Pentosen und Hexosen hinaus gehen. So synthetisierte die Gruppe um Yu Bradyrhizose (169), ein bicyclisches, inositolverknüpftes Monosaccharid, das sie in einer 26-stufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 9 Prozent erhielten. Sie starteten mit Triacetylglucal (167) und Acrylsäureester;¹⁷⁴⁾ die Schlüsselreaktionen sind eine palladiumkatalysierte CC-Verknüpfung zum Zwischenprodukt (168) und eine Ferrier-II-Umlagerung zum Inositolaufbau, der eine Sharpless-Bishydroxylierung folgt (Abbildung 61 oben). Das α-(1→7)-verknüpfte Polysaccharid der Bradyrhizose soll entscheidend sein bei der Stickstofffixierung der *Bradyrhizobium*-Arten.

Ein anderes ungewöhnliches Monosaccharid, die Legionaminsäure (173), findet sich in vielen Humanpathogenen. Seebergers Gruppe baute (173) ausgehend von der Aminosäure D-Threonin (170) mit 6 Prozent Ausbeute auf (Abbildung 61 unten).¹⁷⁵⁾ Zentral waren dabei eine Petasis-Borono-Mannich-Reaktion, um Oxazolidin (171) aufzubauen, und eine induzierte Allylierung, nachdem die Doppelbindung in (172) gespalten wurde (Abbildung 61).

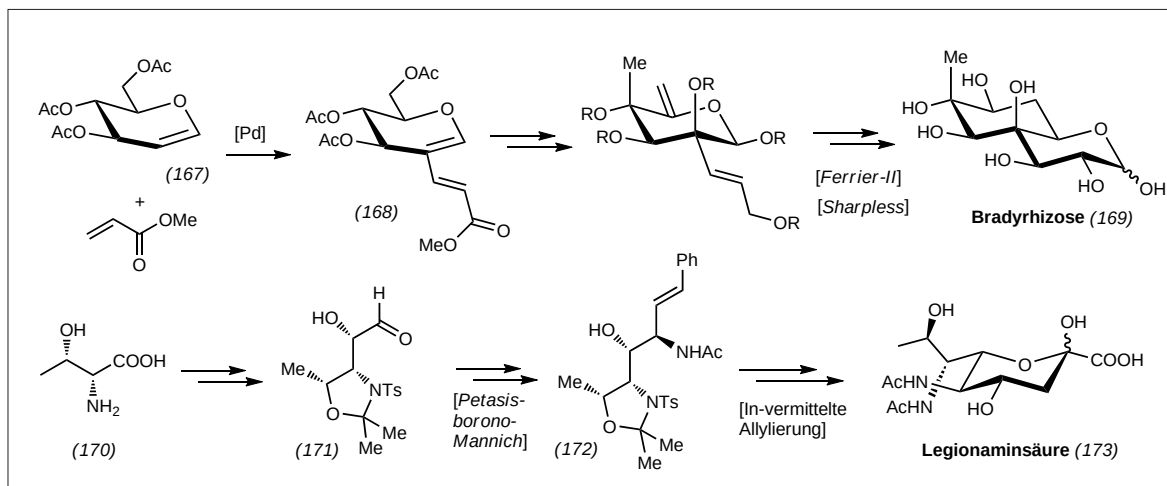


Abb. 61. Wesentliche Intermediate zur Herstellung von oben: Bradyrhizose (169) ausgehend von Triacetylglucose (167); unten: Legionaminsäure (173) ausgehend von D-Threonin (170).

Eine glycosidische Bindung stereoselektiv aufzubauen, ist ein Schlüsselproblem der Glycochemie. So gab es 2015 zahlreiche methodische Arbeiten dazu. Nakagawa et al. nutzten zu Boronsäuren transformierte Glycosylakzeptoren vom Typ (175) und epoxidierte Glycale (174) für regio- und stereoselektive Glycosylierungen, die verknüpfte Produkte wie (177) ergeben (Abbildung 62).¹⁷⁶⁾ Die bei Raumtemperatur verlaufende Reaktion in Acetonitril braucht keinen Katalysator. Auf Glucose basierende Akzeptoren führen zu einer $\alpha(1\rightarrow4)$ -glycosidischen Bindung, wogegen die galacto-Konfiguration $\alpha(1\rightarrow6)$ -glycosidische Bindungen ergibt. Ursache für die α -Selektivität wie auch

für die unterschiedliche Bindungsselektivität sind die Übergangszustände; der *para*-Methoxyphenylrest in Übergangszustand (176) sollte dabei möglichst wenig sterische Hinderung erfahren.

Lewis-saure Metallkatalysatoren wie Gold(III)-chlorid haben hohe Affinität zu Glycosylakzeptoren, aber nur schwache Affinität zur Abgangsgruppe der Glycosyldonoren. Die Gruppe Schmidt verwendete solche Katalysatoren, um in einer S_N2 -artigen Reaktion Trichloracetimide umzusetzen.¹⁷⁷⁾ Aufgrund eines hochorganisierten Übergangszustands wurden hervorragende Stereoselektivitäten erhalten. Dass nicht nur die Aktivierung von Akzeptoren Glycosylierungen in erheblichem Maße be-

einflusst, sondern auch konformationell flexible Akzeptoren Glycosylierungsausbeuten drastisch steigern können, wurde anhand der Herstellung von oligosaccharidischen Alginatstrukturen mit Guronsäure und Mannuronsäure als Bausteinen gezeigt.¹⁷⁸⁾

Von großem analytischen Interesse zur Aufklärung und Identifizierung von Kohlenhydratstrukturen war eine Arbeit, die sich mit der Kombination aus Messung der Ionenmobilität und Massenspektrometrie von Kohlenhydraten beschäftigt.¹⁷⁹⁾ Dabei zeigten sich abhängig von der Form der Moleküle unterschiedliche Ionenmobilitäten, wobei die zugrundeliegenden Monosaccharid-Untereinheiten, deren Konnektivität, aber auch die ano-

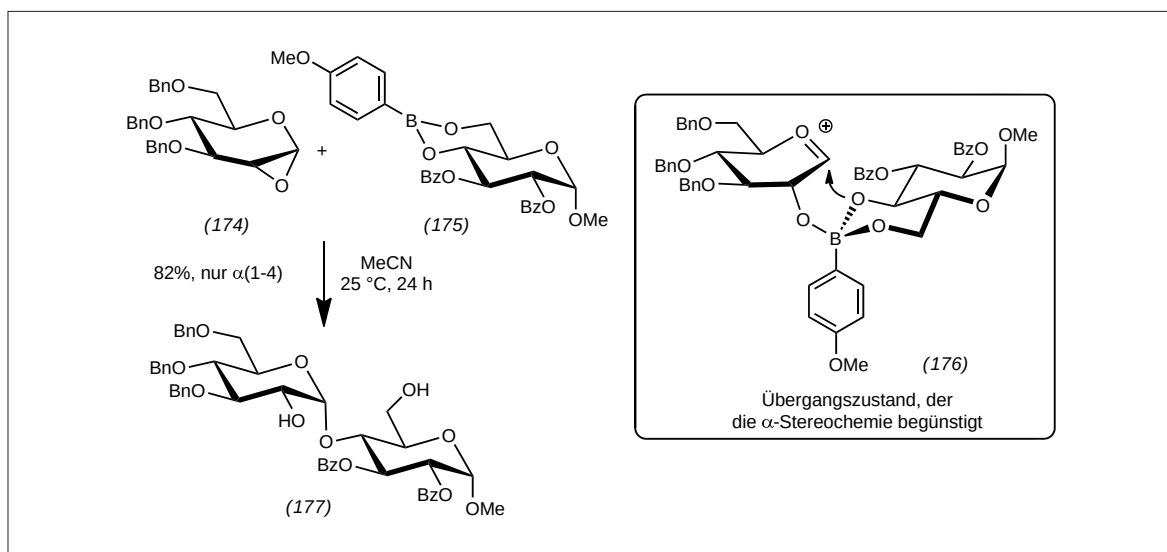


Abb. 62. α -1,2-*cis*-stereoselektive Glycosylierung mit von Boronsäuren abgeleiteten Glycosylakzeptoren (175).

mere Konfiguration eine Rolle spielten. Die Methode lässt sich nach Abgleich mit einer Datenbank sowohl für die Strukturanalyse als auch für die Qualitätskontrolle einsetzen.

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

Literatur

- 174) W. Lei, A. Silipo, A. Molinaro, B. Yu, *Chem. Commun.* 2015, 51, 6964–6967.
175) S. Matthies, P. Stallforth, P. H. Seeberger, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 2848–2851.
176) A. Nakagawa, M. Tanaka, S. Hanamura, D. Takahashi, K. Toshima, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 10935–10939.
177) P. Peng, R. R. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 12653–12659.
178) Q. Zhang, E. R. van Rijssel, M. T. C. Walvoort, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marrel, J. D. C. Codée, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 7670–7673.
179) J. Hofmann, H. S. Hahm, P. H. Seeberger, K. Pagel, *Nature* 2015, 526, 241–244.

Oligonukleotide

◆ Nukleinsäure-G-Quadruplexe (G4s) sind nichtkanonische DNA- und RNA-Strukturen, bei denen vier Guaninreste (G-Quartett) über Hoogsteen-Basenpaarung miteinander interagieren.¹⁸⁰⁾ Dabei stabilisieren die Sauerstoffatome an der 6-Position des Guanosins durch ihre freien Elektronenpaare Kationen, darunter Na⁺ und vor allem K⁺, oder auch bestimmte organische Moleküle (Abbildung 63A). Stabilisierende Kationen oder andere organische Stabilisatoren sind Voraussetzung, damit sich derartige Strukturen innerhalb G-reicher Sequenzen überhaupt bilden. G-Quadruplexe entstehen, wenn sich mehrere G-Quartetts stapeln. Diese sind wiederum durch kurze Schleifen oder andere Sekundärstrukturelemente verbunden, neben intramolekularen sind auch intermolekulare G4s bekannt (Abbildung 63B). Eine NMR-basierte Studie untersucht die durch Kaliumionen induzierte Faltung von G4-Strukturen, die offenbar über mehrere erstaunlich langlebige In-

termediate erfolgt.¹⁸¹⁾ Eine weitere aktuelle Arbeit, die neben NMR- auch CD-Spektroskopie und UV-Schmelzkurven einbezieht, zeigte, dass die Faltung von G4-Strukturen stark gerichtet abläuft.¹⁸²⁾ DNA-Sequenzen, die G4s bilden, destabilisieren durch Inversion der Sequenz in die 3'→5'-Richtung. Diese Ergebnisse sollten die Vorhersage von G4-Strukturen erleichtern.

G4s sind in vitro bereits seit etwa vier Jahrzehnten bekannt. Sie können deutlich stabiler sein als doppelsträngige DNA; ob G4s auch in vivo wichtig sind, war bisher umstritten. Sequenzdaten zeigen, dass sich DNA-Abschnitte, die potenziell G4s bilden, gehäuft in Promotorregionen von Genen, an Replikationsursprüngen und vor allem an Chromosomenenden, den Telomeren, befinden. Bei etwa 50 Prozent aller Gene finden sich ein oder mehrere potenzielle G4-fähige Abschnitte, wobei sich hierbei im Vergleich mit konstitutiv exprimierten Genen die regulatorischen häufen.

In den vergangenen Jahren erschienen mehrere grundlegende Arbeiten, welche die Relevanz von RNA- und DNA-Quadruplexen zeigen. So identifizierte die Gruppe von Balasubramanian durch Pha-

gendisplay einen Antikörper, der unabhängig von Sequenz, Subtyp und Art der Nukleinsäure (RNA oder DNA) spezifisch G4s bindet.¹⁸³⁾ Mit diesem Antikörper ließ sich der Zellkern von lebenden Zellen anfärben. Bisherige sequenzbasierte Betrachtungen postulierten, dass insbesondere Telomere eine hohe Dichte von G4s aufweisen sollten. Anfärben isolierter Chromosomen markierte in der Tat die Enden der Chromosomen besonders stark, was eine auffällig starke Telomerfärbung zu bestätigen scheint. Derselbe Antikörper visualisierte auch RNA-G4s im Zytosol lebender Zellen.¹⁸⁴⁾

Computerbasierte Methoden sagten bisher ungefähr 370 000 G-Quadruplexe vorher. Die kürzlich entwickelte G-Seq-Methode identifizierte nun insgesamt über 700 000 G-Quadruplexe im Genom humaner Krebszellen. Die Methode behindert oder beendet die DNA-Polymerase-Reaktion an stabilisierten G4s während der Sequenzierung mit modernen Methoden der zweiten Generation (second generation sequencing).¹⁸⁵⁾ Chambers et al. sequenzierten das gesamte Genom der Zellen mehrfach, wobei Standardalgorithmen eine Fehlerquote von unter 2 Prozent ergaben. In Gegenwart von Kaliumionen

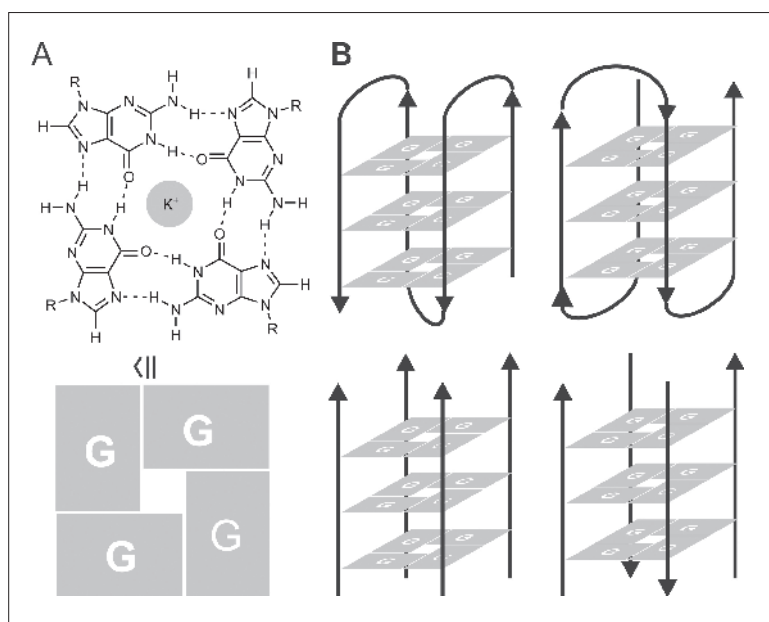


Abb. 63. A: Stabilisierung eines G-Quartetts durch Hoogsteen-Basenpaarung. B: Verschiedene Architekturen von G-Quadruplexen.

oder dem G4-Stabilisator Pyrimidostatin stieg diese Fehlerrate. Die Forscher versetzten die genomischen Proben vor der Sequenzierung mit verschiedenen Positiv- und Negativkontrollen für bekannte DNA-G4s und für andere nichtkanonische Sekundärstrukturen. Für die bekannten G4s war die Fehlerquote unter nichtstabilisierenden Bedingungen kleiner als 2 Prozent, mit den G4-Stabilisatoren lagen die Faktoren unmittelbar vor den G-Quadruplexen bei 34 Prozent und höher. Dieser Effekt zeigte sich für alle G4-Positivkontrollen, jedoch für keine der Negativkontrollen und gilt daher als G4-spezifisch.

Mit einem ähnlichen Prinzip (Abbildung 64), jedoch mit reverser Transkriptase, identifizierten Kwok et al. G4s innerhalb individueller RNAs.¹⁸⁶⁾ Dabei nutzten sie farbstoffmarkierte spezifische Primer für eine reverse Transkription, etwa aus zellulärer Gesamt-RNA. G4-Stabilisatoren wie Kaliumionen oder Pyrimidostatin verkürzten die resultierenden cDNAs (Abbildung 64A) im Vergleich zu denen, die ohne diese Stabilisatoren gewon-

nen wurden (Abbildung 64B). Die Anwesenheit von G4s wies eine Gelelektrophorese durch unterschiedlich mobile cDNA-Paare nach.

Den Abbruch polymerasekatalysierter Reaktionen nutzte auch die Gruppe von Tan, um intermolekulare G4s in hybrider RNA-DNA zu belegen. Sie treten offenbar während der Transkription von DNA in RNA auf. Dabei brach die Transkription an vorhergesagten Sequenzen ab und jeweils nur unter Bedingungen, welche die G4-Bildung in vitro induzieren.¹⁸⁷⁾ In diesen Experimenten beteiligten sich nur Nukleotide des DNA-Strangs an der G4-Bildung, der nicht als Templat für die RNA-Polymerase diente, zeigten Untersuchungen maßgeschneiderter Oligonukleotide.¹⁸⁸⁾ Detaillierte Untersuchungen implizieren, dass die RNA-Polymerase selbst G4s stabilisiert, sobald sich geeignete Sequenzen auf dem templatkomplementären DNA-Strang befinden, der von der Polymerase genügend weit entfernt ist. Dies passt zur gegenwärtigen Ansicht, dass Proteine wie Chaperone oder Helikasen G4-Strukturen bil-

den oder auflösen und dadurch die Translation von Onkogenen beeinflussen.¹⁸⁹⁾

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

Literatur

- 180) D. Rhodes, H. J. Lipps, Nucl. Acids Res. 2015, 43, 8627–8637.
- 181) I. Bessi, H. R. Jonker, C. Richter, H. Schwalbe, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 8444–8448.
- 182) M. Marusic, J. Plavec, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 11716–11719.
- 183) G. Biffi, D. Tannahill, J. McCafferty, S. Balasubramanian, Nat. Chem. 2013, 5, 182–186.
- 184) G. Biffi, M. Di Antonio, D. Tannahill, S. Balasubramanian, Nat. Chem. 2014, 6, 75–80.
- 185) V. S. Chambers, G. Marsico, J. M. Boutell, M. Di Antonio, G. P. Smith, S. Balasubramanian, Nat. Biotech. 2015, 33, 877–881.
- 186) C. K. Kwok, S. Balasubramanian, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 6751–6754.
- 187) R. Y. Wu, K. W. Zheng, J. Y. Zhang, Y. H. Hao, Z. Tan, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 2447–2451.
- 188) J. Q. Liu, S. Xiao, Y. H. Hao, Z. Tan, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 8992–8996.
- 189) A. L. Wolfe, K. Singh, Y. Zhong, P. Drewe, V. K. Rajasekhar, V. R. Sanghvi, K. J. Mavrikis, M. Jiang, J. E. Roderick, J. Van der Meulen, J. H. Schatz, C. M. Rodrigo, C. Zhao, P. Rondou, E. de Stanchina, J. Teruya-Feldstein, M. A. Kelliher, F. Speleman, J. A. Porco, Jr., J. Pelletier, G. Ratsch, H. G. Wendel, Nature 2014, 513, 65–70.

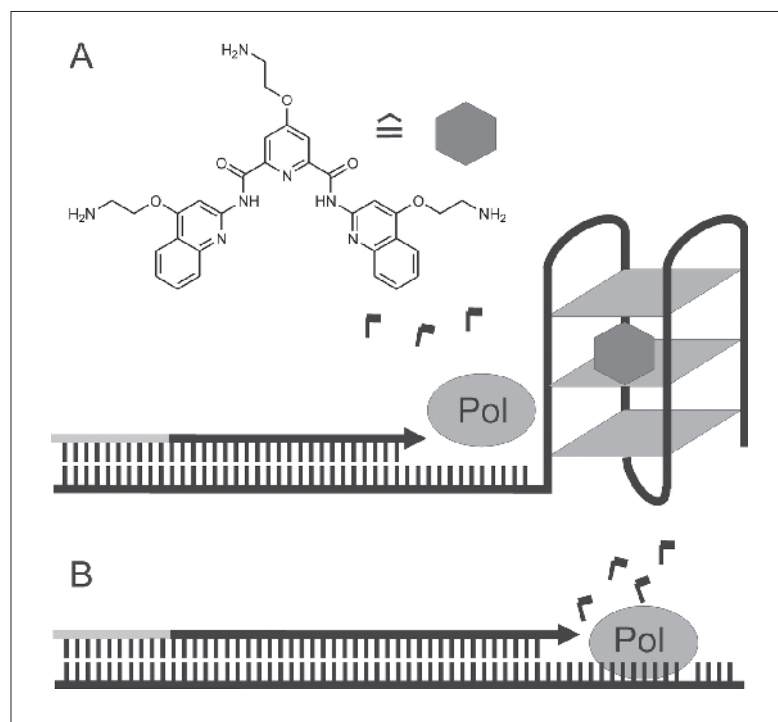


Abb. 64. Prinzip des polymerase stalling. A: Durch Pyrimidostatin oder andere G4-Stabilisatoren bilden sich G-Quadruplexe, wodurch die polymerasekatalysierte Reaktion gestört wird und stoppt. B: Ohne G4-Stabilisator liest die Polymerase den DNA- oder RNA-Abschnitt ab.

Enzymreaktionen

◆ Unter den diversen Familien der Halogenasen rückten in den letzten Jahren besonders α -Ketoglutarat/ Fe^{2+} - und flavinabhängige Enzyme in den Fokus. Sie halogenieren ihre Substrate mit hoher Selektivität und zum Teil auch an nichtaktivierten Positionen. Besonders flavinabhängige Enzyme machten große Fortschritte auf dem Weg zur technischen Anwendbarkeit.

Im Fokus der Arbeit von Frese und Sewald steht die geringe Aktivität und Stabilität flavinabhängiger Tryptophanhalogenasen in präparativen Ansätzen.¹⁹⁰⁾ Dazu immobilisierten sie die Trp-7-Halogenase RebH aus *Lechevalieria aerocoloni-*

genes zusammen mit den Enzymen, die dem Cofaktorregenerationssystem dienen, und bildeten cross-linked enzyme aggregates (CLEAS). Mit den resultierenden Combi-CLEAS (Halogenase, Flavin-Reduktase und Alkohol-Dehydrogenase) setzten die Autoren L-Tryptophan zu L-7-Bromtryptophan um. Dabei reagierte ein Gramm Substrat in acht Tagen vollständig ab. Die hohe Regioselektivität des Enzyms erleichterte es, das Produkt zu isolieren. Weitere Vorteile des Verfahrens sind seine Skalierbarkeit und das deutlich stabilere Enzym. Die Methode eignet sich auch für D-Tryptophan und 5-Hydroxy-L-Tryptophan (Abbildung 65A).

Micklefield und Kollegen optimierten¹⁹¹⁾ die Trp-7-Halogenase PrnA aus *Pseudomonas fluorescens* BL915 zum Umsatz von Anthranilsäure

säure. Ziel war, dieses nichtphysiologische Substrat im aktiven Zentrum optimal zu stabilisieren, wobei die zu halogenierende Position ideal zum aktiven Lysinrest ausgerichtet sein musste. Durch Mutagenese wurde die Aktivität des Enzyms auf das 16-fache gesteigert. Micklefield et al. identifizierten außerdem Varianten mit verbesserter und komplementärer Regioselektivität: Die Variante E450K ist 8-fach aktiver als der Wildtyp und dabei selektiver für das *ortho*-Produkt. Die Varianten E450K/F454K und E450K/F454R sind schwach selektiv für das *para*-Produkt und ebenfalls aktiver als der Wildtyp (Abbildung 65B).

Protonierung mit einer Brønsted-Säure leitet viele Reaktionen ein. In der Enzymkatalyse lassen sich funktionelle Einheiten aller-

dings nur schwer umsetzen, wenn sie durch eine starke Säure aktiviert werden müssen. Die Säurereste in Proteinen sind normalerweise nicht azide genug. Eine Ausnahme bilden Terpencyclasen, die über einen aktivierten Carbonsäurerest auch C-C-Doppelbindungen protonieren. Hammer et al. untersuchten eine Squalen-Hopen-Cyclase auf ihr synthetisches Potenzial,¹⁹²⁾ wozu sie eine Bibliothek aus 34 Varianten mit Mutationen an 16 Positionen rund um das aktive Zentrum anlegten. Das Substratscreening zeigte, dass der Wildtyp hauptsächlich das native Substrat Squalen akzeptiert, während einige der Varianten auch Monoterpene wie Geraniol, 6,7-Epoxygeraniol und Citronellal selektiv und mit guter Aktivität umsetzen. Die Varianten F365C und G600F produzierten mit Geraniol jeweils selektiv unterschiedliche Produkte. Selektiv verlief auch die Cyclisierung von Citronellal. Die Variante I261A wandelt ausschließlich das (S)-Enantiomer in (–)-iso-Isopulegol um, das nur zu sieben Prozent entsteht, wenn die Reaktion in nichtchiraler Umgebung stattfindet (Abbildung 66). Aktivierungen mit einer starken Brønsted-Säure sind also auch in der Enzymkatalyse möglich, und auch hier lassen sich erfolgreich Methoden des Enzymengineerings anwenden.

Serin-Hydroxymethyltransferasen (SHMT) sind Pyridoxal-5'-phosphat(PLP)-abhängige Enzyme, die eigentlich aus dem C1-Metabolismus bekannt sind. Sie katalysieren die tetrahydrofolat(THF)-abhängige Retro-Aldolspaltung von Serin. Dabei entstehen 5,10-Methylen-THF und Glycin. Außerdem eignen sich diese Enzyme zur Aldoladdition mit Glycin als Donor und verschiedenen Aldehyden als Akzeptoren. Mit chiralen Aminosäuren ergäbe diese Reaktion Verbindungen mit quartären Stereozentren. Clapés und Kollegen untersuchten zunächst, welche Substrate die SHMT aus *Streptococcus thermophilus* für diese Reaktion akzeptiert. Dabei setzten sie verschiedene Aminosäuren (Glycin, D-Alanin und

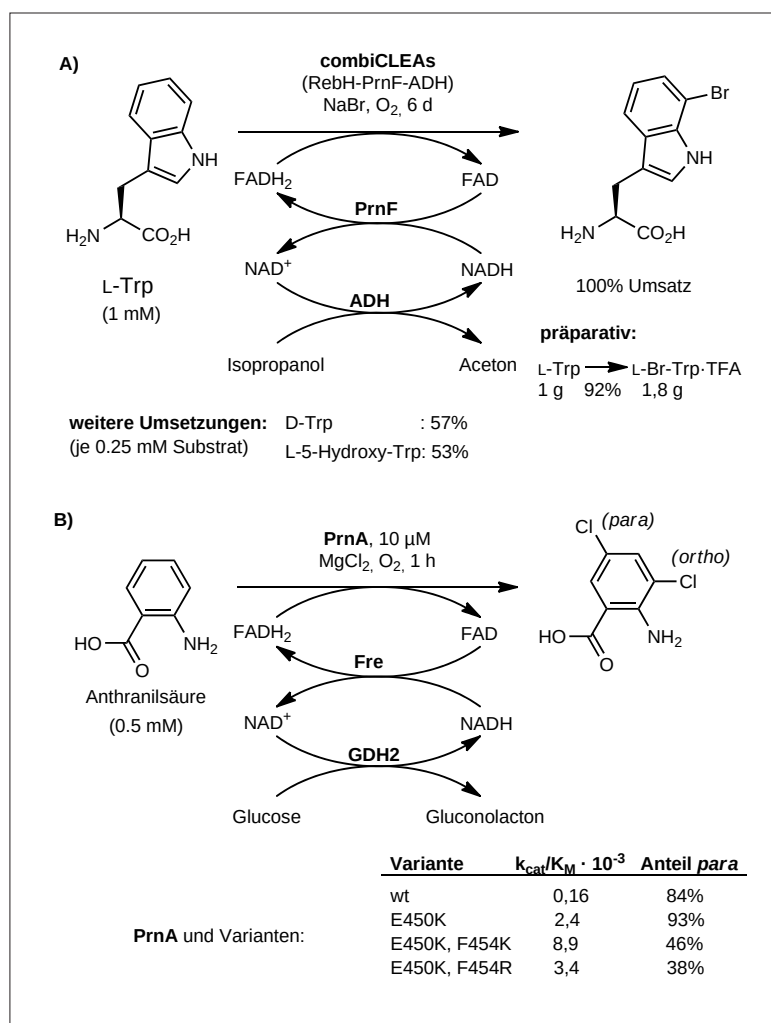


Abb. 65. Flavinabhängige Trp-7-Halogenasen. A) Native Reaktion und Verwendung von Combi-CLEAS zur präparativen Synthese von L-Brom-Tryptophan und Derivaten. B) Umsetzung von Anthranilsäure mit PrnA-Varianten.

D-Serin) und eine große Auswahl Akzeptoraldehyde ein.¹⁹³⁾ Überraschenderweise akzeptierte schon das Wildtypenzym neben Glycin auch Alanin. Basierend auf dem Sequenzvergleich mit der α -Methylserin-Hydroxymethyltransferase aus *Paracoccus* sp. AJ114402, deren physiologische Reaktion mit Alanin

abläuft, identifizierten die Autoren verschiedene Aminosäurereste, die möglicherweise die Donorselektivität verantworten. Die daraufhin generierten Varianten testeten die Forscher erneut in der Aldoladdition. Während das Wildtypenzym am besten Glycin umsetzte, eignete sich die Variante Y55T am besten

für Reaktionen mit Serin als Donor; sowohl die Variante als auch der Wildtyp setzten Alanin um. In den meisten Fällen entstand das anti-Produkt, oft mit sehr guten Diastereoselektivitäten (Abbildung 67).

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

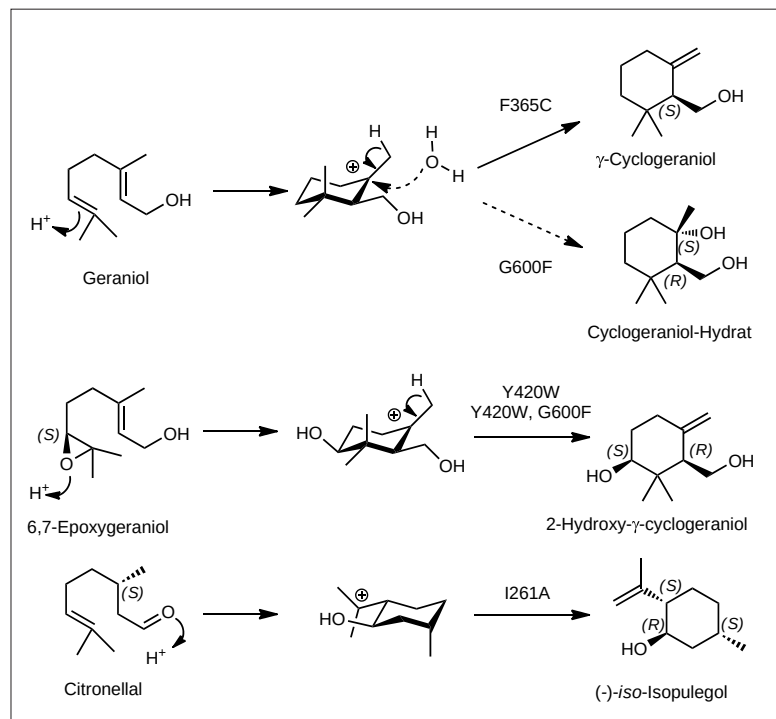


Abb. 66. Cyclisierung verschiedener Terpene mit modifizierten Squalen-Hopene-Cyclasen.

$\text{O}=\text{C}-\text{R}^2 + \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{CO}_2\text{H} \xrightarrow{\text{SHMT}} \text{R}^2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{CO}_2\text{H} + \text{R}^2-\text{CH}(\text{H})-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{CO}_2\text{H}$					
Akzeptor	Donor		anti-Produkt	syn-Produkt	
R¹	R²	Enzym-variante	Umsatz	isolierte Ausbeute	Diastereomeren-Verhältnis (anti:syn)
H		Wildtyp	59%	48%	33:67
H		Wildtyp	86%	65%	87:13
CH ₃	s.o.	Wildtyp	94%	31%	8:92
CH ₃		Y55T	61%	36%	> 95:5
CH ₂ OH		Y55T	44%	21%	> 95:5

Abb. 67. Serin-Hydroxymethyltransferasen als Biokatalysatoren zur Aldoladdition und ausgewählte Beispiele aus dem Substratscreening.

Literatur

- 190) M. Frese, N. Sewald, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 298–301.
- 191) S. A. Shepherd, C. Karthikeyan, J. Latham, A.-W. Struck, M. L. Thompson, B. R. K. Menon, M. Q. Styles, C. Levy, D. Leys, J. Micklefield, *Chem. Sci.* 2015, 6, 3454–3460.
- 192) S. C. Hammer, A. Marjanovic, J. M. Dominicus, B. M. Nestl, B. Hauer, *Nat. Chem. Biol.* 2015, 11, 121–126.
- 193) K. Hernandez, I. Zelen, G. Petrillo, I. Usón, C. M. Wandtke, J. Bujons, J. Joglar, T. Parella, P. Clapés, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 3013–3017.

Enzymmechanismen und -modelle

◆ 2015 spielten vermehrt Enzyme eine Rolle, die kurze Peptidsequenzen an rekombinanten Proteinen modifizieren.^{194,195)} Die Arbeitsgruppen von Leonhardt und Hackenberger banden kovalent *ortho*-substituierte Derivate der Aminosäure Tyrosin enzymkatalytisch an eine polysaure C-terminale 14mer Peptidsequenz von rekombinanten Proteinen (178), und zwar durch das Enzym Tubulintyrosinligase (TTL) (Abbildung 68, S. 292).¹⁹⁵⁾ Die aldehyd- oder azidderivatisierten Tyrosine (179) markieren mit Hydraziden, Aminoxygruppen oder gespannten Alkinen sowie Phosphinen chemo-selektiv Biomoleküle (180).

Die Labore von Itzen und Hedberg etablierten eine reversible Modifikationsstrategie, die auf derivatisierten Cytidindiphosphatcholinnukleotiden (CDP-Cholin) basiert. Dabei bindet die bakterielle Phosphocholinderivate ortsspezifisch an C- und N-Termini rekombinanter Proteine.¹⁹⁴⁾ Spaltung der Phosphoanhydridbindung von CDP-Cholin

transferiert die Phosphocholingroupe auf die Seitenkette eines Serinrests, was die thermodynamische Triebkraft der Reaktion erhöht. Eine bakterielle Phosphocholinhydrolase, Lem3, induziert die hydrolytische Abspaltung der derivatisierten Phosphocholingroupe, wobei das unmodifizierte Zielprotein regeneriert.

Forscher etablierten weitere chemoselektive Reagenzien, um Proteine zu modifizieren.^{196,197} Die Grup-

pe um Buchwald entwickelte ein organometallisches Palladium(II)-Reagenz zur Biokonjugation von SH-Gruppen in Cysteinen (181) (Abbildung 69).¹⁹⁶ Der optimierte Palladium(II)-Komplex (182) überträgt chemoselektiv substituierte Aryle auf Cysteinseitenketten, indem er einen stabilen Thioester (183) bildet. Die Reaktion verläuft unter milden Reaktionsbedingungen und über einen weiten pH-Bereich.

Die Gruppe um Francis modifizierte ortsspezifisch Protein-N-Termini (185) durch 2-Pyridincarboxyaldehyde (PCA) (184) (Abbildung 70).¹⁹⁷ Substituierte PCA-Derivate formten ein stabiles, N-terminales Imidazolidinon (186) am Protein; primäre Aminfunktionen von Lysinen dagegen zeigten keine Nebenreaktion mit PCA. PCA-Derivate erweitern somit das Repertoire der ortsspezifischen Modifikation von Proteinen in vitro.

Aymelt Itzen

Technische Universität München

Aymelt.Itzen@tum.de

Literatur

- 194) K. Heller, P. Ochtrup, M. F. Albers, F. B. Zauner, A. Itzen, C. Hedberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 10327–10330.
195) D. Schumacher, J. Helma, F. A. Mann, G. Pichler, F. Natale, E. Krause, M. C. Cardoso, C. P. Hackenberger, H. Leonhardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 13787–13791.
196) E. V. Vinogradova, C. Zhang, A. M. Spokoy, B. L. Pentelute, S. L. Buchwald, *Nature* 2015, 526, 687–691.
197) J. I. MacDonald, H. K. Munch, T. Moore, M. B. Francis, *Nat. Chem. Biol.* 2015, 11, 326–331.

Peptide

◆ Um die Freiheitsgrade in der Konformation linearer Peptide einzuschränken und damit deren biologische Eigenschaften zu modulieren, nutzen Chemiker häufig die Makrocyclisierung. Die SH-Funktionen der Seitenketten paarweise auftretender Cysteinreste haben dabei große Bedeutung, da sie leicht mit elektrophil reagierenden, bifunktionellen Reagenzien zu Makrocyclen reagieren. Brown et al. untersuchten in diesem Zusammenhang 3,6-Dichlor-1,2,4,5-tetrazin (187) (Abbildung 71).¹⁹⁸ Sie synthetisierten mit diesem Reagenz im Modellpeptid (188) unter Phasentransferbedingungen eine tetrazinbasierte Brücke, die gegenüber anderen makrocyclisierenden Strukturelementen Vorteile hat: Das Tetrazinmotiv aus dem Makrocyclen (189) lässt sich leicht in einer zweistufigen Reaktion entfernen, wobei sich das lineare Peptid (188) bildet.

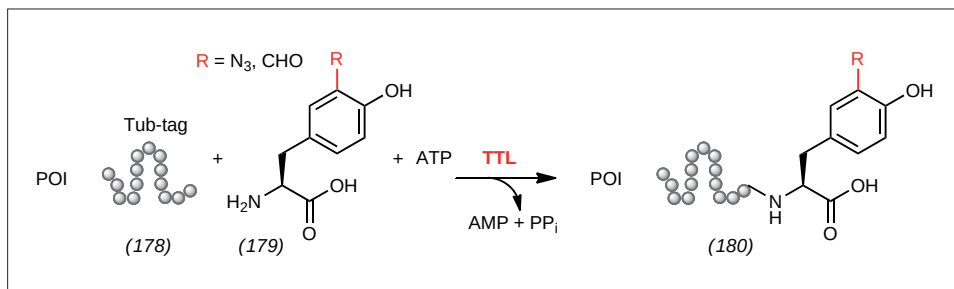


Abb. 68. Ligation von Tyrosin-ortho-Derivaten an einer Tub-tag-Sequenz durch TTL.

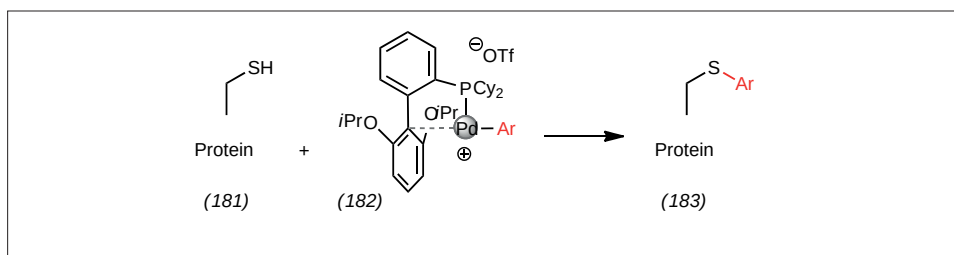


Abb. 69. Chemoselektive Proteinmodifikation an Cysteinen mit Arylgruppen durch Pd(II)-Komplexe.

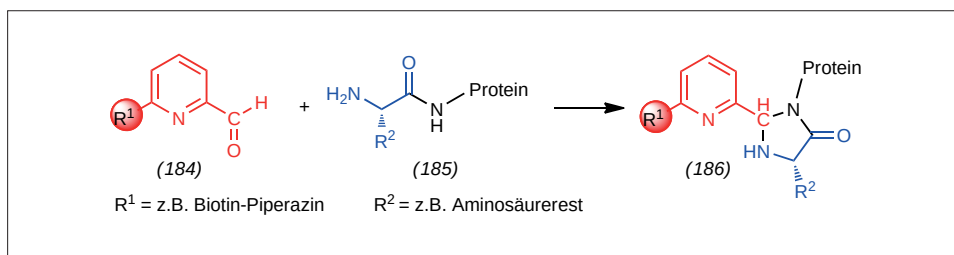


Abb. 70. N-terminale Reaktion von Proteinen mit 2-Pyridincarboxyaldehyd.

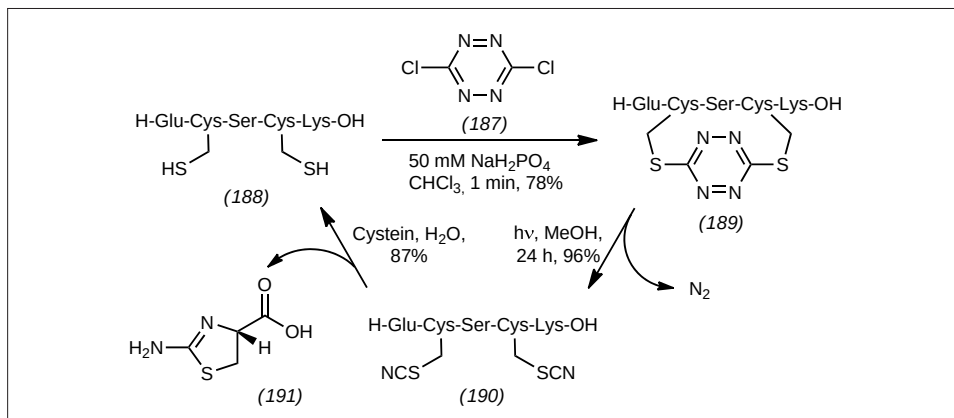


Abb. 71. Einführung und Entfernung der tetrazinbasierten Brücke in Peptid (188).

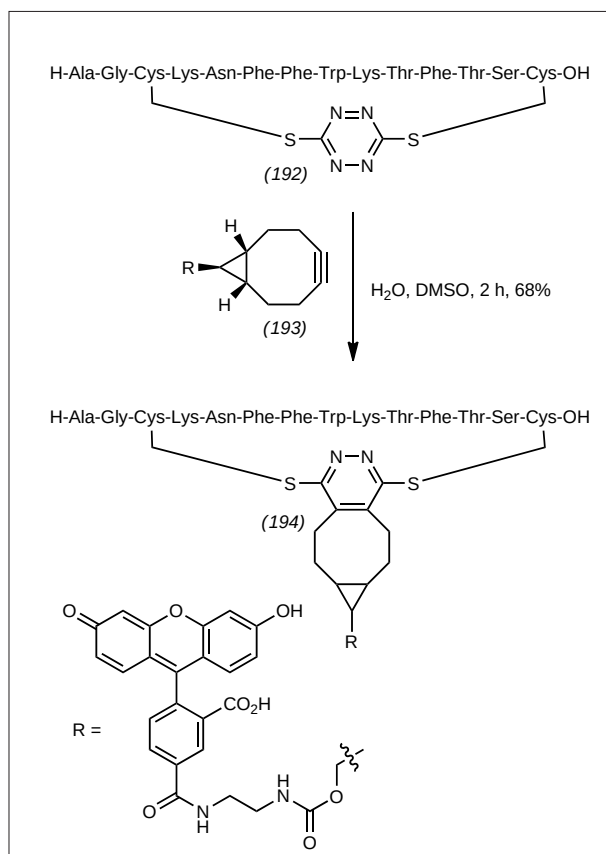


Abb. 72. Funktionalisierung der Tetrazinbrücke des Peptids (192) durch Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf.

Bestrahlen von (189) führt zunächst unter N_2 -Abspaltung zum Dithiocyanat (190), das mit Cystein neben (191) wieder das lineare Peptid (188) liefert. Die Tragfähigkeit dieses Konzepts bewiesen acht weitere Peptide, wobei die Positionen der Cysteinreste in der Peptidkette zwischen i, i+3 und i+28 variierten. Ein weiterer Vorteil ist, dass das Tetrazinmotiv sich eignet, um Reportergruppen über eine Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf anzubinden. Hierzu setzten die Autoren das makrocyclisierte Peptid (192) mit dem Cyclooctin (193) um, wobei das farbstoffmarkierte Peptid (194) als Diastereomerenmischung entsteht (Abbildung 72).

Das Biopolymer Kollagen, das beim Bindegewebeaufbau zentral ist, eignet sich als Edukt neuer Materialien. Es liegt als durch H-Brücken stabilisierte rechtsgängige Tripelhelix vor, die aus drei Polypeptidketten aufgebaut ist, die ihrerseits jeweils eine helikale Polyprolin-II-Konformation annehmen. Kollagenmodellpeptide zeigten, dass der

Austausch des Glycinrests im zentralen Triplet (Modellpeptide (195) und (196)) durch Azaglycin (Modellpeptide (197) und (198)) die Tripelhelix stabilisiert.¹⁹⁹⁾ Der Vergleich der Schmelztemperaturen (Heizrate: 36°C pro Stunde) der Kollagenreferenzpeptide mit den azaglycinenthaltenden Analoga ((195): $T_m = 41^\circ\text{C}$ vs. (197): $T_m = 51^\circ\text{C}$ und (196): $T_m = 44^\circ\text{C}$ vs. (198): $T_m = 55^\circ\text{C}$) belegt dies. Basierend auf Modelingdaten deuten die Autoren den Effekt als Ergebnis zweier zusätzlicher H-Brücken (199), die das NH-Strukturelement, das ins Peptidrückgrat eingebracht wurde, zu benachbarten Ketten innerhalb der Tripelhelix ausbildet (Abbildung 73).

Die native chemische Ligation entwickelte sich in den letzten Jahren zu einer wertvollen Methode, um Proteine zu synthetisieren. Um Peptidfragmente nutzen zu können, die über kein N-terminales Cystein

verfügen, eignen sich auxiliumvermittelte Verfahren. Diese erwiesen sich bisher bei sterisch anspruchsvollen Ligationsstellen aber als wenig effizient. Die Gruppe von Seitz untersuchte die flexible 2-Mercapto-2-phenethylgruppe, die keine α -Verzweigung hat, und zeigte, dass dieses Auxiliar auch schwierige Ligationen mit sehr guten Reaktionskinetiken erstmals zulässt.²⁰⁰⁾ Die Autoren synthetisierten mit ihrer Methode das antimikrobiell wirkende Peptid Opisthoporin-2 (OP2, (200)), wobei sie die Ligationsstelle zwischen den Resten Ser-17 und Glu-18 wählten (Abbildung 74). Um dieses Auxiliar einzuführen, setzten Loibl et al. den freien N-Terminus des harzgebundenen Peptidfragments OP2-[18–44] (201) mit dem S-geschützten Aldehyd (202) um und aminierten es reduktiv. Nach Abspalten vom Harz verknüpften sie das gereinigte auxiliumfunktionalisierte Peptidfragment

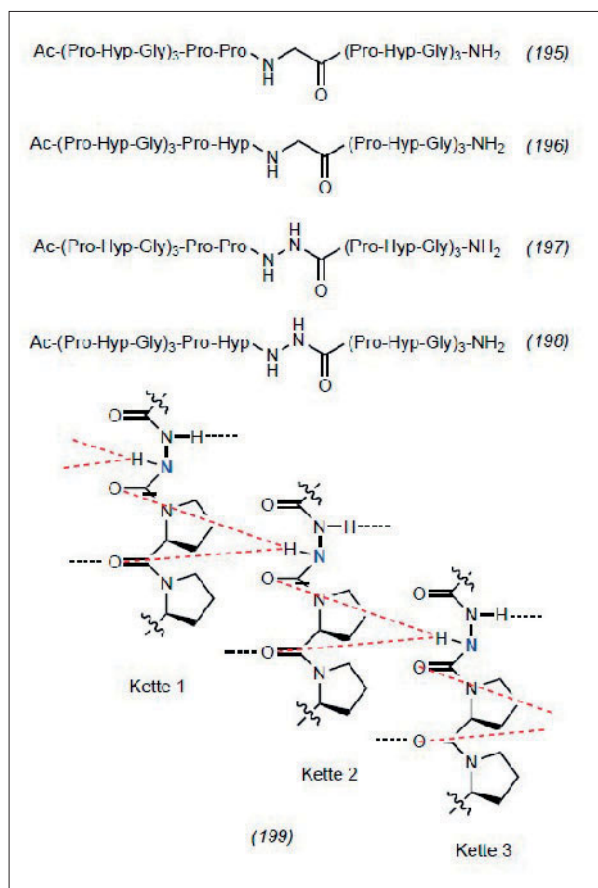


Abb. 73. Oben: Untersuchte Kollagenreferenzpeptide (195) und (196) sowie azaglycinenthaltende Analoga (197) und (198). Unten: Schematisches H-Brückenbindungsmuster zwischen den drei Ketten der Tripelhelix (blau: N-Atom des Azaglycins). Rot: zusätzliche H-Brücken durch Austausch von CH_2 gegen NH.

OP2-[18–44] (203) mit dem thioesterfunktionalisierten Peptidfragment OP2-[1–17] (204) zum Ligationsprodukt (205). Das Auxiliar entfernen unter mild basischen Bedingungen in einer Fragmentierungsreaktion, die durch eine radikalische Entschwefelung initiiert wird. Dabei wird OP2 (200) freigesetzt.

Norbert Schaschke

Hochschule Aalen

Norbert.Schaschke@hs-aalen.de

Literatur

198) S. P. Brown, A. B. Smith, III, J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 4034–4037.

199) Y. Zhang, R. M. Malamakal, D. M. Chenoweth, J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 12422–12425.

200) S. F. Loibl, Z. Harpaz, O. Seitz, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 15055–15059.

Bernd F. Straub ist seit dem Jahr 2007 Professor für organische Chemie (erst an der FU Berlin und dann in Heidelberg). Er studierte Chemie an der Universität



Heidelberg (Peter Hofmann), war Postdoktorand an der UC Berkeley (Robert G. Bergman) und habilitierte sich an der LMU München (Herbert Mayr). Seine Forschungsinteressen gelten den Mechanismen übergangsmetallkatalysierter Reaktionen, der Isolierung von reaktiven Intermediaten und quantenchemischen Modellrechnungen. Seit letztem Jahr koordiniert er die Trendberichte Organische Chemie für die *Nachrichten aus der Chemie*.
straub@oci.uni-heidelberg.de

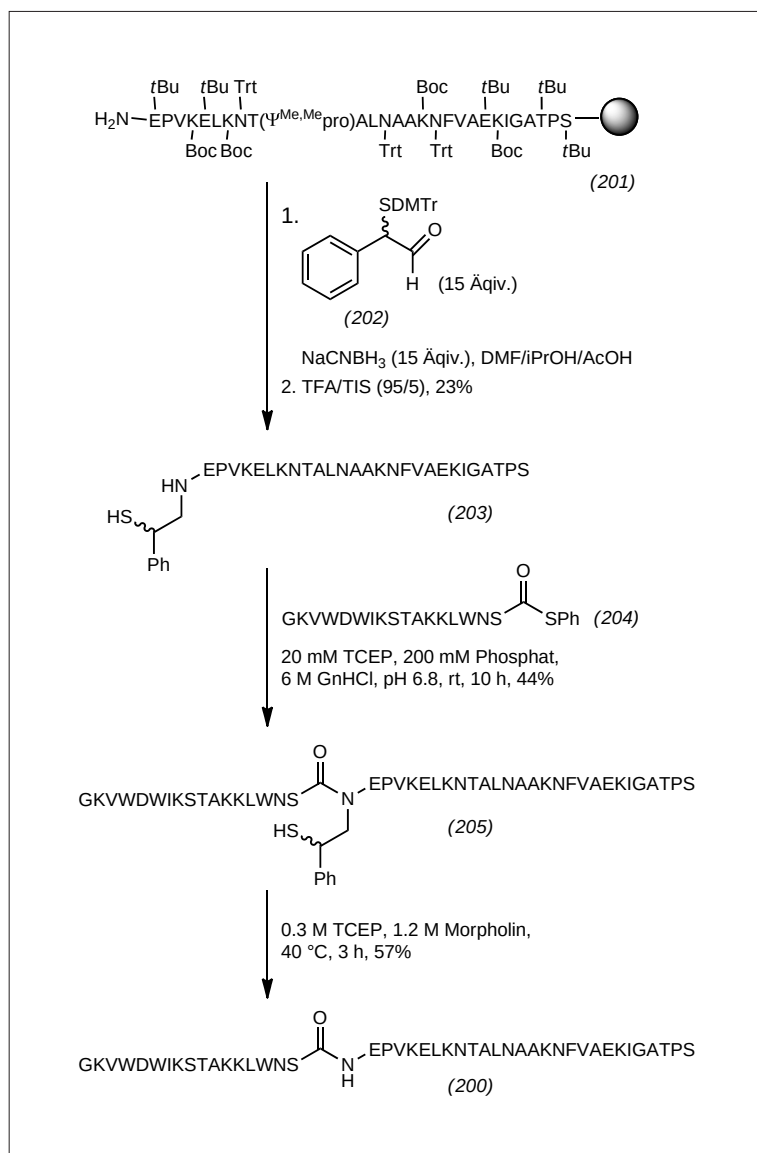


Abb. 74. Einführung und Nutzung des 2-Mercapto-2-phenethylbasierten Auxiliars bei der Synthese des antimikrobiellen Peptids Opisthoporin-2 (200) durch native chemische Ligation.

Keine halben Sachen.

Die Welt ist voll von Halbwissen. Besonders im sensiblen Umfeld der Chemie ist dies jedoch fehl am Platz. Deshalb arbeiten wir seit 1947 mit Leidenschaft und Liebe zum Detail daran, dass evaluierte Daten und Fakten rund um das Themenfeld Chemie zur Verfügung stehen. Immer. Und ohne Ausnahme. So wurde „Der RÖMPP“ Synonym für inzwischen über 65 000 Stichwörter und über 240 000 Querverweise, auf die man sich verlassen kann. Das sollten Sie sich am besten selbst anschauen.

Sonderpreis

für GDCh-Mitglieder 139,- €

für stud. Mitglieder 69,- € www.gdch.de

GDCh

Nur 100% sind 100%.
www.roempp.com



Thieme

