



Asymmetrische Synthese im Spiegel von Chemie und Biologie**

Bernd Plietker*

Am 10. und 11. Oktober 2005 hat der Aachener Sonderforschungsbereich „Asymmetrische Synthese mit chemischen und biologischen Systemen“ mit dem neunten SFB-Symposium und einem exzellenten Vortragsprogramm nach zehnjähriger Förderungsdauer einen furiosen Abschluss gefunden. Nahezu 700 Teilnehmer aus 20 Nationen hatten Gelegenheit, unterschiedlichste Vorträge aus dem Gebiet der organischen und bioorganischen Chemie zu verfolgen.

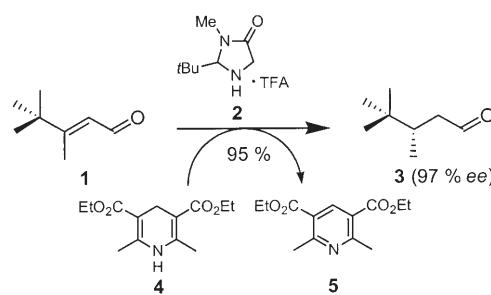
Das wissenschaftliche Programm begann nach kurzer Begrüßung durch den Sprecher des Sonderforschungsbereiches, Dieter Enders (RWTH Aachen), mit einem Vortrag von Dieter Seebach (ETH Zürich) über Peptidchemie. Er schlug einen Bogen ausgehend von seinen Untersuchungen zur asymmetrischen Synthese hin zur Struktur von β - und γ -Peptiden. Die mit einem Augenzwinkern gestellte Frage im Vortragstitel „Peptide Chemistry – a Synthetic Organic Chemist Gone Astray?“ beantwortete er auf vielfältige Weise. So berichtete er über den stereoselektiven Aufbau nichtnatürlicher β -Aminosäuren und zog vor allem durch die detaillierten Untersuchungen zur Struktur unterschiedlich substituierter β -Peptide die Zuhörer in den Bann.^[1] In Abhängigkeit vom Substitutionsmuster wurden gezielt neuartige helicale

Strukturen synthetisiert, die hydrolysestabil und nur wenig biologisch aktiv sind, sich jedoch durch eine lange Verweilzeit in Eukaryontenzellen auszeichnen. Seebach betonte, dass es ausschließlich zu einer Anreicherung in diesem Zelltypus kommt. Die lange Verweilzeit deutet auf eine irreversible Bindung dieser neuartigen β -Peptide an die Zell-DNA hin.

Dem folgte ein Vortrag von Hisashi Yamamoto (University of Chicago, USA) über die Möglichkeiten, die sich für die asymmetrische Synthese durch die Lewis- und Brönsted-Säure-Katalyse ergeben. Dabei lag der Schwerpunkt auf der Beschreibung kooperativer Effekte beider Säurearten (Brönsted-Säure-assistierte Lewis-Säure-Aktivierung, Lewis-Säure-assistierte Brönsted-Säure-Aktivierung, Brönsted-Säure-assistierte Brönsted-Säure-Aktivierung und Lewis-Säure-assistierte Lewis-Säure-Aktivierung). Yamamoto zeigte an zahlreichen Beispielen, dass die Säure-Aktivierung des Säure-Katalysators eine Grundvoraussetzung ist, will man ein hohes Maß an asymmetrischer Induktion erzielen. Mit der Organokatalyse beschäftigte sich auch der Vortrag von David MacMillan (California Institute of Technology, USA). Er gab einen chronologischen Überblick, ausgehend von seinen Arbeiten zur aminkatalysierten Diels-Alder-Reaktion hin zu aktuellen Reaktionen unter Verwendung von Aminkatalysatoren. Hervorzuheben sind die von List und MacMillan nahezu zeitgleich entwickelten or-

ganokatalytischen enantioselektiven Reduktionen α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen wie **1** in Gegenwart des Hantzsch-Esters **4** als Hydriddonor (Schema 1).^[2] Des Weiteren wurden neue Möglichkeiten zur Wasserstoffübertragung durch eine organokatalytische reduktive Aminierung in Gegenwart chiraler Phosphorsäurediester vorgestellt.

Manfred Reetz (Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr), zeigte aktuelle Entwicklungen zur effizienten gerichteten Evolution von Enzymen auf und untermauerte damit die Bedeutung dieser Methode für die asymmetrische Katalyse. Die gezielte Strukturänderung von Wildtypenzymen und neuartige Hochdurchsatz-Screeningmethoden ermöglichen es heute, in sehr kurzer Zeit eine Vielzahl neuer Mutationen eines Wildtypenzyms zu generieren und zu evaluieren. Zur Verkürzung der Entwicklungsphasen nutzte die Arbeitsgruppe von Reetz den CAST-Prozess (Combinatorial Active-site Saturation Test). Grundlage für die gezielte Mutagenese in einem CAST-Prozess ist dabei die Lokalisierung der aktiven Tasche auf der Basis von dreidimensionalen Modellen, die anschließende Identifizierung räumlich naher Aminosäurereste, die in die aktive Tasche weisen, und schließlich die Randomisierung zweier bzw. dreier Aminosäurereste (Abbildung 1).^[3] Diese Technik kann als praktikabler Kompromiss zwischen der Single-Site-Mutagenese und der Multi-Site-Muta-



Schema 1. Asymmetrische Reduktion α,β -ungesättigter Aldehyde.

[*] Priv.-Doz. Dr. B. Plietker
Organische Chemie II, FB Chemie
Universität Dortmund
Otto-Hahn-Straße 6
D-44221 Dortmund (Deutschland)
E-mail: bernd.plietker@uni-dortmund.de

[**] 9th International SFB-Symposium
„Asymmetric Synthesis with Chemical and
Biological Methods“ in Aachen vom 10.
bis 11. Oktober 2005.

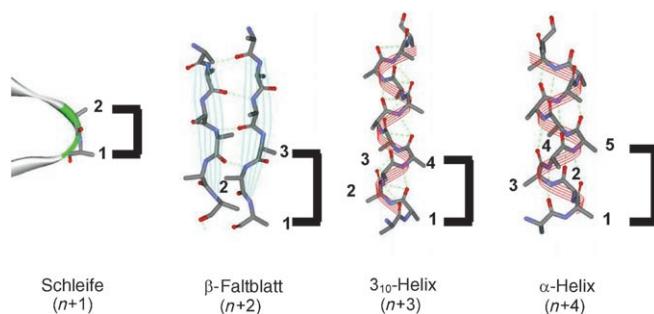


Abbildung 1. Design von Enzyrbibliotheken durch CASTing.

genese gelten und garantiert eine handhabbare Strukturdiversität bei gleichzeitig überschaubarer Menge an neuen Mutationen.

Dem schloss sich ein Vortrag von Chi Huey Wong (The Scripps Research Institute, USA) zum Thema Protein-Glycosylierungen an. Wong verwies zunächst auf die wichtige Rolle von Kohlenhydraten in molekularen Erkennungsprozessen von Proteinen und diskutierte anschließend die Synthese von Protein-Kohlenhydrat-Konjugaten. Zahlreiche Beispiele belegten die Möglichkeit, durch gezielte Variation des Zuckerrestes biologische Funktionen und Signalkaskaden zu beeinflussen. Es können jedoch nicht nur molekulare Erkennungsprozesse beeinflusst werden, auch die biologische Aktivität von kohlenhydrathaltigen Naturstoffen lässt sich durch die Variation des Zuckerrestes deutlich verändern. Als prominentes Beispiel sei hier das Vancomycin erwähnt, bei dem durch Einbau einer Aminogruppe in den Kohlenhydratrest eine hohe cytotoxische Aktivität gegen die Vancomycin-resistenten Bakterienstämme *Enterococci* beobachtet wird.^[4]

Günther Helmchen (Universität Heidelberg) und Barry Trost (Stanford University, USA) präsentierten im Anschluss Themen aus dem Gebiet der Allylmetall-Chemie. Detaillierte Untersuchungen zum Mechanismus der Pd-

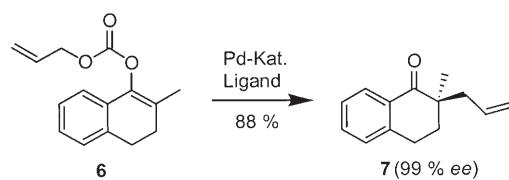
und Ir-katalysierten allylischen Alkylierung vermittelten den Zuhörern ein Bild der Komplexität dieser Reaktion. Die im Arbeitskreis Helmchen entwickelte Ir-katalysierte, hoch regioselektive allylische Alkylierung und Aminierung in Gegenwart chiraler Phosphoramidit-Liganden belegt eindrucksvoll die Bedeutung mechanistischer Untersuchungen.^[5] Trost betonte, anders als sein Vorräder, nicht so sehr die Rolle des Allylfragmentes, sondern die Funktion des Nucleophils. Er stellte unterschiedliche Möglichkeiten zum Aufbau eines Stereozentrums am Nucleophil mithilfe der Pd-katalysierten allylischen Alkylierung vor. Als Höhepunkt kann hier die hochselektive α -Allylierung Allyloxycarbonyl-substituierter Enolether wie **6** angesehen werden (Schema 2), bei der das Allylfragment des Carbonates als Elektrophil fungiert. Mechanistische Untersuchungen deuten jedoch in diesem Fall auf einen alternativen π -Allylpalladium-Mechanismus hin, bei dem das Nucleophil vom Palladiumzentrum in einer reduktiven Eliminierung übertragen wird.^[6]

Steven Ley (University of Cambridge, Großbritannien) berichtete über festphasengebundene Reagentien und ihre Anwendung bei der Entwicklung von „Synthesemaschinen“. Durch rein mechanische Reinigung ließen sich viele Prozesse automatisieren, und durch geschicktes Schalten dieser einzelnen

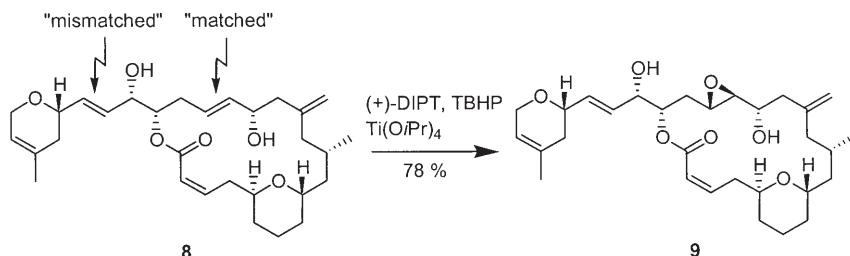
Module konnte tatsächlich eine Maschine aufgebaut werden. Ley präsentierte die dazu notwendigen Techniken, wie Reaktorsysteme, Reagenzien und Reaktionen, und erläuterte sie anhand von Beispielen. Ein Höhepunkt des Vortrags war die vollautomatisierte Synthese von Epothilon in einer hohen Ausbeute (55 % über alle Stufen!), bei der auf Reinigungsschritte wie Kristallisation und Chromatographie verzichtet werden konnte.^[7]

Masakatsu Shibasaki (University of Tokyo, Japan) stellte neue katalytische asymmetrische Reaktionen zum Aufbau quartärer Stereozentren vor. Dabei gelang ihm mithilfe chiraler Al- oder Gd-Katalysatoren in Gegenwart identischer, auf Kohlenhydraten basierender Liganden in der asymmetrischen Cyanosilylierung von Ketonen die Synthese der Enantiomere mit guten bis exzellenten Enantioselektivitäten.^[8] Auf diese Weise konnten biologisch aktive Verbindungen effizient aufgebaut werden. Die Synthese komplexer Wirkstoffe war auch das Thema des abschließenden Vortrages von Johann Mulzer (Universität Wien). Er bekräftigte den Anspruch der Naturstoffsynthese, als Messlatte zur Evaluierung des Nutzens neuer Synthesemethoden zu dienen. Besonders elegant war in diesem Zusammenhang die regioselektive Epoxidierung der Laulimalid-Vorstufe **8** mithilfe der asymmetrischen Sharpless-Epoxidierung. Durch die Stereodifferenzierung gelang der Aufbau der labilen Oxiran-Einheit im Naturstoff **9** mit eindrucksvoller Stereo- und Regioselektivität in Gegenwart einer alternativen Allylalkohol-Einheit (Schema 3).^[9]

Das neunte SFB-Symposium in Aachen gab einen Einblick in die derzeitigen Möglichkeiten der asymmetrischen Synthese. So geben maßgeschneiderte Metallkomplexe, kleine organische Moleküle und hochentwickelte Enzyme selektiven Zugang zu chiralen Bausteinen mit nahezu perfekter Enantiomerenreinheit. Die Anwendung dieser Methoden in der Synthese komplexer Moleküle bleibt dabei die Messlatte zur Bewertung ihres präparativen Nutzens. Auf dem Symposium wurde klar, dass sich die asymmetrische Synthese der Zukunft sicherlich durch eine perfekte Stereokontrolle, einfache Ka-



Schema 2. Pd-katalysierte Allylierung von Allylenolcarbonaten.



Schema 3. Stereodifferenzierung in der asymmetrischen Epoxidierung als regioselektivitätsbestimmendes Element. DIPT = Diisopropyltartrat, TBHP = *tert*-Butylhydroperoxid.

talysatoren und gute Handhabbarkeit auch bei der Aufarbeitung auszeichnen wird. Kurzum: Sie ist durch das Wort „nachhaltig“ charakterisiert. Dieses SFB-Symposium hatte nicht nur Modellcharakter hinsichtlich der Qualität der Vorträge, sondern auch hinsichtlich der für Studenten finanzierten Tagungsgebühr. In diesem Sinne hat Aachen neue Maßstäbe gesetzt, und es

ist in vielerlei Hinsicht berechtigt, diese Tagung als „Finale furioso“ zu bezeichnen. Da capo ...

- [1] X. Daura, K. Gademann, H. Schäfer, B. Jaun, D. Seebach, W. F. van Gunsteren, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2393.
 [2] a) S. G. Ouellet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32; b) J. W. Yang, M. T. Hechavarria

Fonseca, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 110; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 108.

- [3] M. T. Reetz, M. Bocola, J. D. Carballeira, D. Zha, A. Vogel, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4264; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4192.
 [4] R. Süssmuth, *ChemBioChem* **2002**, *3*, 295.
 [5] G. Lipowsky, N. Miller, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4695; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4595.
 [6] B. M. Trost, J. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2846.
 [7] R. I. Storer, T. Takemoto, P. S. Jackson, D. S. Brown, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2355.
 [8] a) Y. Hamashima, M. Kanai, M. Shibusaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7412; b) K. Yabu, S. Masumoto, S. Yamasaki, Y. Hamashima, M. Kanai, W. Du, D. P. Curran, M. Shibusaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9908.
 [9] A. Ahmed, E. K. Hoegnauer, V. S. Enev, M. Hanbauer, H. Kaehlig, E. Öhler, J. Mulzer, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3026.

DOI: 10.1002/ange.200503995

