



Chemistry Unprotected**

Matthias Köck* und Thomas Lindel*

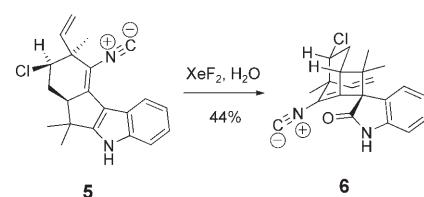
Naturstoffsynthese

Die ideale Totalsynthese eines Naturstoffs verliefe ausgehend von kommerziell erhältlichen Reaktanten quantitativ in einem Schritt; dieser Traum treibt die Naturstoffsynthese als Wissenschaft an. Die im Rahmen der Bürgenstock-Konferenz vorgestellten Synthesen weisen den Weg zu Reaktionssequenzen ohne Schutzgruppen. Um mehr Naturstoffe als bisher zu Hilfsmitteln der chemischen Biologie zu machen, werden allerdings Gramm- und nicht Milligramm-Mengen benötigt.

Barry B. Snider (Brandeis University, Waltham, MA, USA) stellte seine Totalsynthesen der Naturstoffe Symbioimin, Platensimycin, Thallusin, (+)-Sch642305, Jenamidin A (Strukturrevision), NP25302, Descurainin, Cartorimmin und „berkelic acid“ vor. Das Terpen-Alkaloid Thallusin aus dem epiphytischen marinen Bakterium *Cytophaga* YM2-23 weckte bei seiner Entdeckung großes Interesse, da es in der Lage ist, die Zelldifferenzierung der Grünalge *Monostroma oxyspermum* in Konzentrationen von weniger als 1 fmL^{-1} zu inhibieren. Unglücklicherweise erwies sich die synthetisierte Verbindung als biologisch inaktives *ent*-Thallusin.^[2] Eine vermutlich biomimetische [5+2]-Cycloaddition des Bisacetoxypyranons **1** an das Methylenbutyrolacton **2** ebnete den Weg zur formalen Totalsynthese der Polygalolide A und B, nahezu racemisch vorliegender phenolischer Lactone mit ungewöhnlichem Gerüst. Das Intermediat **4** war in nur zwei Schritten zugänglich (19% Ausbeute), wenn man von der von Fructose abgeleiteten Verbindung **1** ausging (Schema 1).^[3]

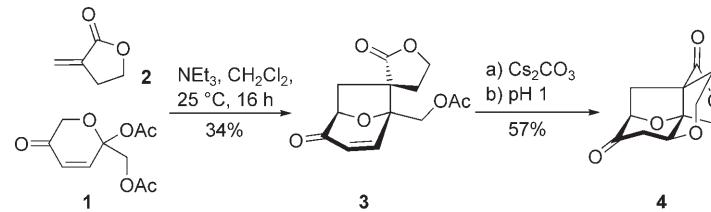
„The catalytic cycle of discovery in total synthesis“ wurde durch Phil S. Baran

(The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA) hervorgehoben, der sich auf die biomimetische Synthese von strukturell komplexen Indolalkaloiden konzentrierte: Chartellin C, Welwitindolinon A (und dazu verwandte Verbindungen: Hapalindole, Fischer-Indole, Ambiguine), Stephacidin B und Haouamin A. Welwitindolinon A (**6**, ursprünglich aus der blaugrünen Alge *Hapalosiphon welwitschii* isoliert) wurde im Gramm-Maßstab und ohne Verwendung von Schutzgruppen ausgehend von Carvonoxid enantioselektiv synthetisiert (Schema 2).^[4] Baran wies



Schema 2. Biomimetische Umwandlung von (-)-Fischer-Indol I (5) zu (+)-Welwitindolinon A (6).

auf die Zeit hin, innerhalb derer seine Totalsynthesen ausgeführt werden können (z.B. zehn Tage für **6**). Dies sollte die chemische Industrie ermutigen, Naturstoffe häufiger als Template zu verwenden. Baran schlug vor, dass Totalsynthesen immer in Hinblick auf die Syntheseschritte verglichen mit der Oxidationsstufe (Abbildung 1) und der Komplexität analysiert werden sollten. Pierre Vogel (EPFL, Lausanne, Schweiz) zeigte die Vielseitigkeit von SO_2 in der organischen Synthese, besonders bei Hetero-Diels-Alder- und En-Reaktionen, die er z.B. für die formale Totalsynthese des Naturstoffs Apoptolidin A einsetzte.^[5] Interessant



Schema 1. Biomimetische [5+2]-Cycloaddition zu den Polygaloliden A und B.

[*] Priv.-Doz. Dr. M. Köck
Alfred-Wegener-Institut
Am Handelshafen 12
27570 Bremerhaven (Deutschland)
Fax: (+49) 471-4831-1425
E-Mail: mkoeck@awi.de

Prof. Dr. T. Lindel
Technische Universität Braunschweig
Institut für Organische Chemie
Hagenring 30
38106 Braunschweig (Deutschland)
Fax: (+49) 531-391-7744
E-Mail: th.lindel@tu-bs.de

[**] 42. EUChem-Konferenz über Stereochemie in Bürgenstock (Schweiz) vom 14. bis 20. April 2007

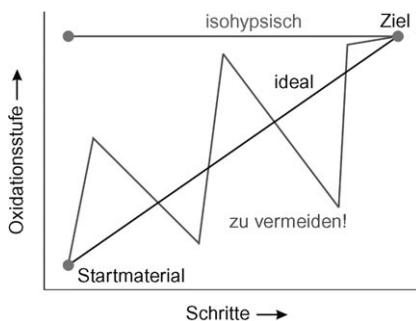
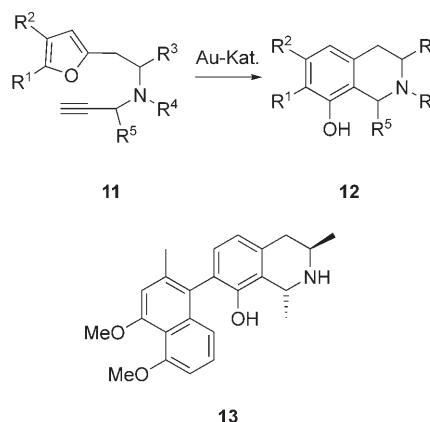


Abbildung 1. Die Änderung der Oxidationsstufe als Funktion der Syntheseschritte in einer Totalsynthese (Phil S. Baran).

war auch, dass Methallyl-, Prenyl- und Methylprenylether in Gegenwart von unsubstituierten Allyletherinheiten durch Erhitzen mit Diphenyldisulfon oder festem Polysulfon (**10**) gespalten werden können (Schema 3), wobei zunächst ein Sulfonylradiikal an das Alken addiert wird. Die geringe Ionisierungsenergie alkylsubstituierter gegenüber unsubstituierten Allylethern scheint für die Differenzierung verantwortlich zu sein.^[6] Reagens **10** wird durch Copolymerisation von SO_2 mit Methylidencyclopentan gebildet. Vogel präsentierte weiterhin Totalsynthesen von Bacopinpyron A/B, Rifamycin und (–)-Dolabrigerol.

Stephen K. Hashmi (Universität Heidelberg) nimmt am momentanen „Goldrausch“ teil.^[7] Weltweit arbeiten zur Zeit rund 70 Forschungsgruppen an homogen Gold-katalysierten Reaktionen. Sehr nützlich ist die Gold-katalysierte Phenol-Synthese ausgehend von Furan und Acetylen (Schema 4). Hashmis Genauigkeit bei der Aufklärung von Reaktionsmechanismen in der Gold-

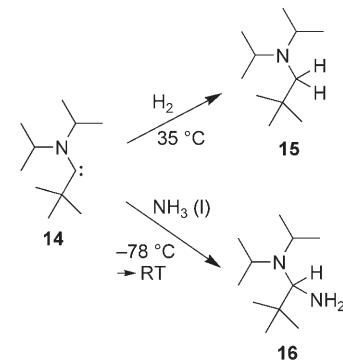


Schema 4. Gold-katalysierte Phenol-Synthese von Dioncophyllin A (**13**), einem 8-Hydroxy-tetrahydroisoquinolinalkaloid.

Chemie ist bemerkenswert. Weiterhin wurden die Totalsynthesen von drei Naturstoffen (Jungianol, Ajudazol A und Dioncophyllin A) präsentiert. Jungianol wurde in sechs Schritten ohne die Verwendung von Schutzgruppen synthetisiert. Die Synthese von Teilstrukturen des Isochinolinalkaloids Dioncophyllin A (**13**) ist ein Beispiel für Hashmis Gold-katalysierte Phenol-Synthese (Schema 4).

Guy Bertrand (University of California, Riverside, CA, USA) präsentierte neueste Resultate zur Aktivierung von Diwasserstoff und Ammoniak durch Singulett-(Alkyl)(amino)carbene. Eine solche Reaktion war bereits bekannt für Übergangsmetalle, die als Elektrophile wirken. Im Gegensatz dazu verhalten sich (Alkyl)(amino)carbene als Nucleophile unter Bildung von Hydrid-artigem Wasserstoff.^[8] Besonders schwierig ist die Aktivierung von Ammoniak mit

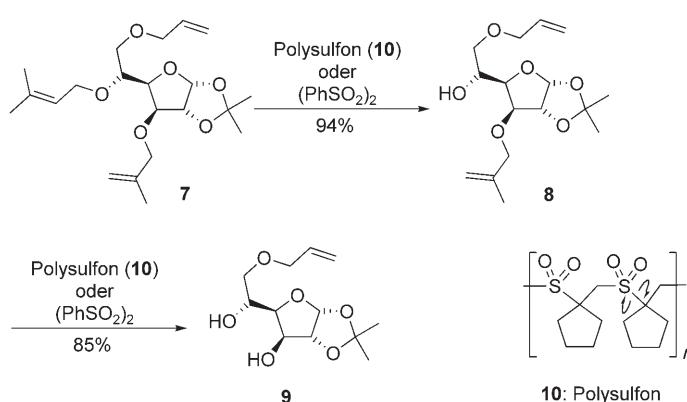
Übergangsmetallen, da sich in Konkurrenz Lewis-Säure/Base-Addukte bilden. Während die weit verbreiteten Diaminocarbene nicht unter Insertion mit $\text{H}-\text{H}$ oder $\text{H}_2\text{N}-\text{H}$ reagieren, konnte Bertrand das Monoaminocarbene $i\text{Pr}_2\text{NCtBu}$ (**14**) umsetzen (Schema 5). Es ist ein faszinierendes Konzept, Singulettcarbe-



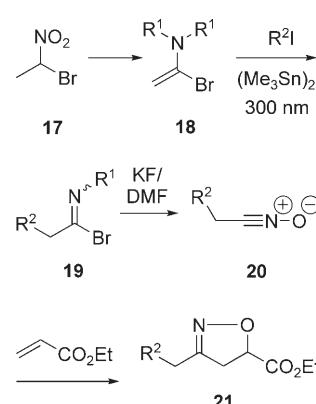
Schema 5. Insertion des Monoaminocarbens **14** in $\text{H}-\text{H}$ und $\text{H}_2\text{N}-\text{H}$.

ne in Analogie zu Metallzentren einzusetzen.

Sunggak Kim (Korea Advanced Institute of Science and Technology, Daejeon, Südkorea) verglich radikalische mit ionischen Ansätzen für verschiedene Reaktionen (z. B. Alkylierung von Carbonylverbindungen und organischen Nitroverbindungen, γ -Alkylierung von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen und Carbonylierung von Alkylolithium). Ein Beispiel für die radikalische Alkylierung organischer Nitroverbin-



Schema 3. Chemoselektive Spaltung der alkylsubstituierten Allylether **7** und **8** unter neutralen Bedingungen.



Schema 6. Radikalische Alkylierung einer organischen Nitroverbindung, gefolgt von einer 1,3-dipolaren Cycloaddition ($\text{R}^1 = \text{OTBS}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl).

dungen ist in Schema 6 gezeigt.^[9] Der Alkylierung von **17** folgt eine 1,3-dipolare Cycloaddition, wodurch das 1,2-Oxazolin **21** erhalten wird. Kim präsentierte auch eine Zinn-freie Variante dieser Reaktion. Mehrere über Radikal-Zwischenstufen verlaufende Synthesen von Sesquiterpenen (z.B. Zizaen, Hirsuten) wurden diskutiert.

Nachdem William B. Motherwell (University College London, Großbritannien) über neuere Resultate zur Amido-cyclopropanierung von Alkenen mit Organozink-Carbenoiden^[10] berichtet hatte, wandte er sich der Frage nach nichtkovalenten Wechselwirkungen zwischen Arenen und funktionellen Gruppen zu. Als „molekulares Instrument“ wählte Motherwell 9,10-Propen-verbückte Dihydroanthracene, deren Konformation von den Substituenten im Zentrum der Brücke abhängt.

Materialchemie

Eiji Yashima (Nagoya University, Nagoya, Japan) führte in seinen interessanten Beitrag über helicale Oligomere und Polymere mit einem Überblick über helicale Strukturen in der Natur ein. Mit dem Vorbild der DNA-Doppelhelix erforscht Yashima helicale Strukturen ohne Metallionen. Amidiniumcarboxylat-Salzbrücken wirken dabei als supramolekulare Verknüpfungen zwischen den Strängen. Die Komplexität der synthetischen Helices lässt sich zu Tripelhelices, Quadrupelhelices oder chiralen Zylindern erhöhen.^[11] Die Bildung von enantiomer angereicherten oder reinen Helices kann durch chirale Basen induziert werden. Wenn die chirale gegen eine achirale Base ausgetauscht wird, kann die induzierte helicale Struktur erhalten bleiben. Dieser Gedächtniseffekt ist bisher nicht verstanden. Unklar ist auch, warum sich der Sinn der Helix beim Übergang von einem Lösungsmittel zu einem anderen, z.B. von Toluol zu Chloroform, ändert. Der Vortrag von Gero Decher (Universität Louis Pasteur, Straßburg, Frankreich) über Multischichtfilme geht auf die Bürgenstock-Konferenz von 1991 zurück.^[12] Ein später von Decher verfasster Übersichtsartikel in *Science* wurde mittlerweile mehr als 2000-mal zitiert.^[13] Decher sprach darüber, auf welche Weise molekulare Selbstorgani-

sation in Zukunft zu neuen Materialien in Form dünner Filme führen könnte. Insbesondere mehrstufige Selbstorganisationsprozesse, z.B. die schichtweise Abscheidung, bei der Polyanionen und Polykationen abwechselnd auf festen Oberflächen adsorbiert werden (engl. layer-by-layer deposition, LbL), haben das Potenzial für die Herstellung komplexer Hybridmaterialien. Die LbL-Beschichtungsmethode hat sich heute zu einer Schwellentechnologie für die Präparation von Hybridfilmen mit einer Genauigkeit im Nanobereich entwickelt. Funktionalisierte Oberflächen oder sogar ganze Dünnpfilmbaugruppen können sehr einfach durch Eintauchen oder Besprühen mit wässrigen Lösungen erhalten werden, woran auch die Industrie großes Interesse gezeigt hat. In Form beschichteter Vliestücher verlangsamen sie das Reifen von Früchten und Gemüse. Kontaktlinsen mit LbL-Beschichtung sind ebenfalls bereits auf dem Markt erhältlich. Neuerdings lassen sich sogar lebende Zellen in Multischichtfilme einbetten.

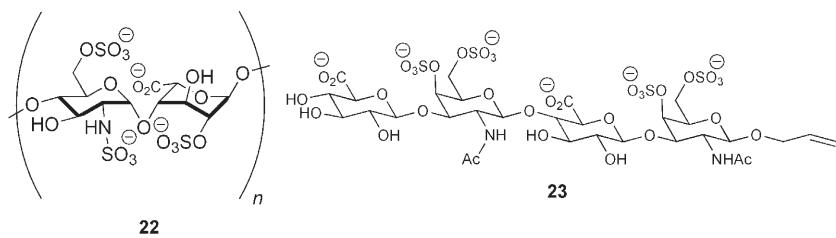
Chemische Biologie

Wenig ist bekannt über die chemische Basis biologischer Adhäsionsphänomene. Deborah E. Leckband (University of Illinois, Urbana, IL, USA) erforscht auf atomarer Ebene z.B. die Wechselwirkung zwischen dem auf der Oberfläche von T-Lymphozyten exprimierten Transmembran-Protein CD2 und dem Antigen CD58, das eine Lymphozyten-assozierte Funktion aufweist. Hierfür ist es nötig, den Effekt von Ladungsverändernden Punktmutationen auf die Bindung im Gleichgewicht, die Kinetik und die Adhäsionsstärke der CD2-CD58-Wechselwirkung zu verstehen.^[14] Die Bestimmung von Kraft-Abstands-Profilen wurde mit His₆-funktionalisier-

ten Proteinen auf immobilisierten Lipidmembranen durchgeführt.

Linda C. Hsieh-Wilson (California Institute of Technology, Pasadena, CA, USA) gab eine Übersicht über die Fortschritte ihrer Gruppe auf dem Gebiet der chemischen Neurobiologie. Ihre Schlüsselhypothese ist, dass das Sulfatierungsmuster von Glycosaminoglycanen molekulare Erkennung und Aktivität codiert.^[15] Es wurden Tetrasaccharide synthetisiert, die als Untereinheiten von Chondroitinsulfat(CS)-Glycosaminoglycanen von biologischer Bedeutung sind (Schema 7). Hierbei zeigte sich, dass das spezifische Sulfatierungsmotiv tatsächlich als molekulares Erkennungselement für Wachstumsfaktoren und moduliertes Nervenwachstum fungiert, was auf die Existenz eines „Sulfatierungscodes“ hindeutet.

Benjamin F. Cravatt (The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA) gab einen Überblick über seine Arbeiten auf dem Gebiet der Proteomik^[16] und Metabolomik. Die Aktivitäts-basierte Protein-Profilierung (ABPP) wurde von Cravatt mitentwickelt.^[17] Er beschrieb die Entdeckung von mehreren neuen Krebstargets durch ABPP. Die Rolle der Proteomik in der Target- und Wirkstoff-Forschung wird von der Balance zwischen Breite und Tiefe abhängen. Bei der ABPP-MudPIT (mehrdimensionale Protein-Identifizierungs-technik) werden Sonden-markierte Proteine durch Bindung an Avidin-konjugierte Träger angereichert. Die Identifizierung findet durch Trypsin-Verdau auf dem Träger, mehrdimensionale Flüssigchromatographie und MSⁿ-Analyse statt. ABPP-MudPIT weist gegenüber Gel-basierten Verfahren eine überlegene Auflösung und Empfindlichkeit auf, wodurch die Identifizierung niedrig konzentrierter biochemischer



Schema 7. Das Glycosaminoglycan Heparin (**22**) und das tetrasulfatierte Tetrasaccharid CS-E (**23**).

Zielstrukturen in Proteomen erleichtert wird.^[18] Für die Analyse des Metaboloms, das nur mittelbar mit dem Genom verknüpft ist, hat Cravatt das Discovery Metabolite Profiling (DMP) ausgearbeitet. Dieser Ansatz ist eine LC/MS-basierte analytische Methode, um die gesamte metabolische Wirkung auf die Enzymaktivierung in vivo auszuwerten.

Der Nematode *Caenorhabditis elegans* bevorzugt Sauerstoff-Konzentrationen zwischen 5 und 12 %. Michael A. Marletta (University of California, Berkeley, CA, USA) und Kooperationspartner entdeckten, dass dies an spezialisierten Sauerstoff-detektierenden Zellen im Nervensystem liegt, die eine lösliche Guanylat-Cyclase (GCY-35) exprimieren. GCY-35 weist die Domäne H-NOX (Heme-Nitric Oxide binding domain) auf, die sowohl NO als auch O₂ binden kann. Weitere Untersuchungen zeigten, dass H-NOX Fe^{II}-NO-Komplexe bildet, die bei niedriger Temperatur vorrangig sechsfach, bei höherer fünffach koordiniert sind. Durch Mutagenese konnte gezeigt werden, dass H-NOX zur Sauerstoffbindung die Gegenwart eines Tyrosin-Rests benötigt. Dessen Austausch durch Phenylalanin (Y140F) führt im Falle der kristallisierten H-NOX-Domäne des Thermophilen *Thermoanaerobacter tengcongensis* dazu, dass das Enzym nur noch NO bindet und damit zum NO-Sensor weiterentwickelt werden könnte.^[19] Enzymmechanismen waren ein wichtiges Thema auf der diesjährigen Bürgenstock-Konferenz. Perry A. Frey (University of Madison, Madison, WI, USA) und Kooperationspartner kristallisierten zwei mechanistisch verschiedene bakterielle Lysin-Aminomutasen (LAMs), die bei analogen Substraten ähnliche Reaktionen

katalysieren. Während 2,3-LAM ein Adenosylmethionin-abhängiges Eisen-Schwefel-Enzym ist,^[20] verwendet 5,6-LAM Adenosylcobalamin (Coenzym B₁₂).^[21] Das Gebiet „chemische Biologie“ wurde klar von Vortragenden aus den USA dominiert.

Das erfahrene Organisationskomitee (in diesem Jahr François Diederich, E. Peter Kündig, Klaus Müller, Philippe Renaud, Jay Siegel) steht für eine inspirierende Konferenz auch im Jahr 2008, die unter der Präsidentschaft von Don Hilvert (ETH Zürich) abgehalten werden wird. 2009 wird Ben L. Feringa (Universität Groningen, Niederlande) der Präsident sein. Wer die Gelegenheit hat, zur Bürgenstock-Konferenz zu kommen, sollte sie nicht verpassen.

- [1] In seinen Schlussbemerkungen stellte Klaus Müller fest, dass Rolf Huisgen sich als bisher aktivster Ehrengast an den Diskussionen der Bürgenstock-Konferenz beteiligte, trotz seiner mittlerweile 19 Jahre als Emeritus.
- [2] X. Gao, Y. Matsuo, B. B. Snider, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2123–2126.
- [3] a) B. B. Snider, X. Wu, S. Nakamura, S. Hashimoto, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 873–874; b) S. Nakamura, Y. Sugano, F. Kikuchi, S. Hashimoto, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6682–6685; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6532–6535.
- [4] P. S. Baran, T. J. Maimone, J. M. Richter, *Nature* **2007**, *446*, 404–408.
- [5] L. C. Bouchez, P. Vogel, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4609–4620.
- [6] D. Marković, A. Varela-Álvarez, J. A. Sordo, P. Vogel, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7782–7795.
- [7] A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8064–8105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936.
- [8] G. D. Frey, V. Lavallo, B. Donnadieu, W. W. Schoeller, G. Bertrand, *Science* **2007**, *316*, 439–441.
- [9] J. Y. Lee, Y.-T. Hing, S. Kim, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6328–6332; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6182–6186.
- [10] W. B. Motherwell, G. Bégin, D. E. Claddingboel, L. Jerome, T. D. Sheppard, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6462–6476.
- [11] S. Sakurai, K. Okoshi, J. Kumaki, E. Yashima, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1267–1270; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1245–1248.
- [12] G. Decher, J.-D. Hong, J. MacLennan, J. Reibel, J. Schmitt, U. Sohling, „*Ultrathin Multilayer Films by Self-Assembly Techniques*“, Posterpräsentation bei der 26. ESF/Euchem-Konferenz über Stereochemie, Bürgenstock, 28. April bis 4. Mai **1991**.
- [13] G. Decher, *Science* **1997**, *277*, 1232–1237.
- [14] M. V. Bayas, A. Kearney, A. Avramovic, P. A. van der Merwe, D. E. Leckband, *J. Biol. Chem.* **2006**, *282*, 5589–5596.
- [15] a) C. I. Gama, S. E. Tully, N. Sotogaku, P. M. Clark, M. Rawat, N. Vaidehi, W. A. Goddard III, A. Nishi, L. C. Hsieh-Wilson, *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 467–473; b) E. L. Shipp, L. C. Hsieh-Wilson, *Chem. Biol.* **2007**, *14*, 195–208.
- [16] C. Drahla, B. F. Cravatt, E. J. Sorensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5936–5958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5788–5809.
- [17] ABPP ist eine funktionale Proteomik-Technik, bei der maßgeschneiderte chemische Sonden mit mechanistisch verwandten Enzymklassen reagieren. Ein Vorteil der ABPP ist, dass die Enzymaktivität direkt verfolgt werden kann.
- [18] C. M. Salisbury, B. F. Cravatt, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 1171–1176.
- [19] E. M. Boon, M. A. Marletta, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10022–10023.
- [20] B. W. Lepore, F. J. Ruzicka, P. A. Frey, D. Ringe, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 13819–13824.
- [21] F. Berkovitch, E. Behshad, K.-H. Tang, E. A. Enns, P. A. Frey, C. L. Drennan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 15870–15875.

DOI: 10.1002/ange.200702455