



„Schon gesehen, wer diesmal vorträgt?“

Gleich nach der Ankunft und Registrierung warfen vermutlich alle Teilnehmenden der 43. Bündenstock-Konferenz einen neugierigen Blick auf die Liste der Vortragenden. Diese bis zum Tagungsbeginn geheim gehaltene Liste der Hauptredner ist nur eine der traditionellen Regeln, die zum Reiz dieser weltweit renommierten Konferenz beitragen. So dürfen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in ihrem Leben nur einen Hauptvortrag halten, und alle ca. 100 Teilnehmer müssen während der gesamten Zeit der Tagung anwesend sein; zudem wird Wert darauf gelegt, dass unter den Teilnehmern sowohl der akademische als auch der industrielle Bereich berücksichtigt sind. Des Weiteren wird auf eine ausgewogene Mischung aus erfahrenen und jungen Wissenschaftlern geachtet, wobei letztere durch das „junior scientists program

Stereochemie in Bündenstock: chemische Biologie und organische Synthese im Blickpunkt**

Christian P. R. Hackenberger, Hermann A. Wegner und Andreas Zumbuehl

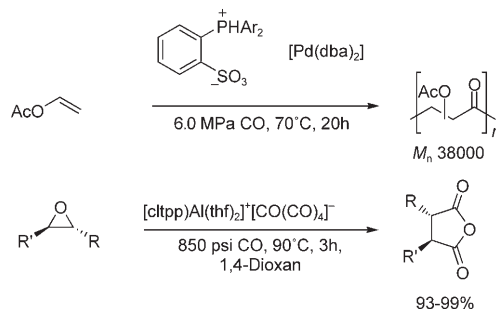
(JSP)“ unterstützt werden. Schließlich ist zu jeder Tagung ein Ehrengast geladen, in diesem Jahr Dieter Seebach (ETH Zürich).

Geleitet wurde die Konferenz von Don Hilvert (ETH Zürich); François Diederich (ETH Zürich), E. Peter Kündig (Universität Genf) und Klaus Müller (Hoffmann-La Roche) werden 2009 nach vielen Jahren kompetenter Arbeit aus dem Organisationskomitee ausscheiden, das auch diesmal wieder eine ganze Palette herausragender Wissenschaftler als Vortragende gewinnen konnte. Das ausgewogene, vielfältige wissenschaftliche Programm berücksichtigte alle Bereiche der organischen Chemie, darunter organische Synthese, Metall- und Organokatalyse, Biochemie und Polymerwissenschaften.

Polymersynthese und Materialwissenschaften

Mit Kyoko Nozaki (Universität Tokio) taucht der Name Nozaki zum zweiten Mal auf der ewigen Liste der Vortragenden auf – ohne dabei die oben genannten Tagungsregeln zu verletzen, denn 1979 war ihr Vater der Vortragende gewesen. Sie beschrieb ihre klassischen Arbeiten über die stereoselektive Olefin-CO-Copolymerisation unter Verwendung von $\text{Pd}^{\text{II}}-(R,S)\text{-Binaphos}$ als Katalysator, die über eine schrittweise Kettenverlängerung verläuft, wie Rechnungen und Experimente belegten. Mit einem anderen Pd/Phosphan-Sulfonsäure-Ligand-Katalysatorsystem gelang die erste Koordinationspolymerisation von Vinylacetaten (Schema 1, oben).^[1]

Im Anschluss berichtete Geoffrey W. Coates (Cornell University) über seine Forschungen zur stereoselektiven Poly-



Schema 1. Oben: Copolymerisation von Vinylacetat und CO durch Nozaki et al. Unten: doppelte katalytische Carbonylierung von Epoxiden unter Bildung von Succinsäureanhydrid-Derivaten durch Coates et al. Ar = *o*-MeOC₆H₄, CITPP = *meso*-Tetra (4-chlorphenyl)-porphyrinato.

merisation, wobei er einen neuen Trend zu umweltfreundlicheren Polymeren aufzeigte, der auf der Verwendung erneuerbarer Ausgangsstoffe wie CO₂ basiert. Mit Zn- wie auch mit Co-Katalysatoren ließen sich Poly(propylen)carbonate herstellen. Eine weitere faszinierende Reaktion, die Insertion von CO in Epoxide unter Bildung von Lactonen und Succinsäureanhydrid-Derivaten (Schema 1, unten), wurde im Rahmen der Untersuchung von Poly(β -hydroxybutyraten) entdeckt.^[2]

Bioorganische Chemie und chemische Biologie

Die chemische Biologie bildete einen Schwerpunkt der Konferenz. Ben G. Davis (University of Oxford) stellte neue orthogonale Strategien zur Verknüpfung von Proteinen mit hochkomplexen Glycanstrukturen vor. Durch die kombinierte Anwendung zweier unterschiedlicher Konjugationstechniken, der Cu^I-katalysierten Klickreaktion und der Disulfidbildung, konnten zwei verschiedene Glycanseitenketten über eine Triazol- bzw. Disulfid-Verknüpfung selektiv eingeführt werden. Diese Reaktion ist ein weiteres eindrucksvolles

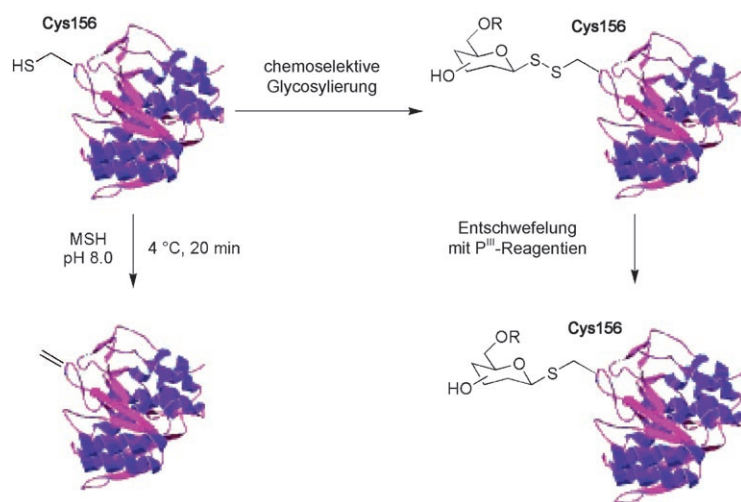
[*] Dr. C. P. R. Hackenberger
Freie Universität Berlin
Institut für Chemie und Biochemie
Takustraße 3, 14195 Berlin (Deutschland)
Fax: (+49) 838-52551
E-Mail: hackenbe@chemie.fu-berlin.de
Dr. H. A. Wegner
Institut für Organische Chemie
Universität Basel
St. Johannis-Ring 19, 4056 Basel (Schweiz)
Fax: (+41) 61 267 09 76
E-Mail: hermann.wegner@unibas.ch
Dr. A. Zumbuehl
Département de Chimie Organique
Université de Genève
30, quai E. Ansermet, 1211 Genève 4 (Schweiz)
Fax: (+41) 22 379 32 15
E-Mail: Andreas.Zumbuehl@chiorg.unige.ch

[**] 43. EUCHEM-Konferenz über Stereochemie in Bündenstock vom 12. bis 18. April 2008. Wir danken dem „Junior Scientists Participation Program“ für die großzügige finanzielle Unterstützung.

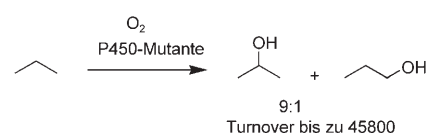
Beispiel für eine „bioorthogonale“ Reaktion.^[3] Erst vor kurzem gelang mithilfe von P^{III} -Reagentien die Umwandlung der Disulfid-verknüpften Glycoproteine in stabile Glycosylthioether.^[4] Außerdem konnten Proteine mit exponierten Cys-Resten durch Umsetzung mit *O*-Mesitylsulfonylhydroxylamin (MSH) in Dehydroalanin-haltige Proteine überführt werden. Die nachfolgende einfache chemoselektive Einführung funktioneller Gruppen, z. B. Phosphatgruppen, in das Proteingerüst ermöglichte die Nachahmung natürlich vorkommender posttranslational modifizierter Proteine (Schema 2).^[5] Orthogonalität war auch Thema des Vortrags von Kai Johnsson (EPF Lausanne), der eine Kombination von Fusionsproteinen vorstellte, die die Untersuchung von Protein-Protein-Wechselwirkungen ermöglicht. Dabei wird mithilfe von *O*⁶-Alkylguanin-DNA-Alkyltransferase die biophysikalische Sonde mit einem Protein-Marker verknüpft, ein Verfahren, das als SNAP-Tag-Technik eingeführt wurde und in der Biotechnologie weite Verbreitung gefunden hat.^[6] Nach einer orthogonalen Strategie wurde ein CLIP-Tag entwickelt, mit dessen Hilfe Wechselwirkungen zwischen p53 und Mdm2 durch die Einführung spezifischer Marker analysiert werden konnten.^[7] Lorena S. Beese (Duke University Medical Center) trug über ihre Cokristallisationstechnik vor, die Momentaufnahmen der DNA-Polymerase I in verschiedenen Zuständen liefert und durch

Untersuchung der Dynamik des Nucleotideinbaus Informationen über die natürlichen Korrekturmechanismen gibt.^[8] Dieses Verfahren wurde auch zur Untersuchung von durch Alkylierung verursachten DNA-Schäden eingesetzt.^[9] Diese Studien deckten die resultierende DNA-Topologie (und Cancerogenität) auf und veranschaulichten damit die Notwendigkeit eines zuverlässigen Korrekturmechanismus. Die Kristallisationstechnik wurde auch mit einem pH-Sprung-Experiment kombiniert; auf diese Weise konnte eine kinetische Analyse der an der DNA-Reparatur beteiligten Enzyme durchgeführt werden. Die nichtribosomale Peptidsynthese stand im Mittelpunkt des anregenden Vortrags von Mohamed A. Marahiel (Universität Marburg). Auf diese Weise können zahlreiche modifizierte Aminosäureeinheiten in zum Teil komplexe Peptide eingebaut werden. Die resultierenden Peptide können cyclische oder vernetzte Strukturen haben und Gruppen enthalten, die durch nachträgliche Modifizierung eingeführt wurden.^[10] M. A. Marahiel untersuchte die Biosynthese dieser Naturstoffklasse, indem er einzelne Domänen des vollständigen Biosynthese-Apparats zum Aufbau nichtribosomaler Peptide charakterisierte. Beispielsweise wurde die Kondensationsdomäne mit zwei aktiven Zentren, einem Donor- und einem Akzeptorzentrum, die die Bildung einer Amidbindung zwischen zwei Aminosäureeinheiten ermöglichen, beschrie-

ben. Ferner wurde das Konzept eines „nichtribosomalen Codes“ vorgestellt, mit dem Voraussagen zu Aminosäuren möglich sind, die in einem Peptidprodukt eingebaut sind. Die folgenden Vortragenden demonstrierten, wie Chemiker biologische Maschinen „umprogrammieren“ können. Homme W. Hellinga (Duke University) erläuterte beeindruckende rechnerbasierte Ansätze zur Veränderung der Proteinfunktion.^[11] Er schilderte den Einbau von Bindungsstellen in Proteinen, darunter den Einbau der künstlichen Zn^{II} -Bindungsstelle in das Enzym Thioredoxin oder in F_1 -ATPase, was zu einem ATP-getriebenen Nanomotor führte.^[12] Des Weiteren wurden Biosensoren beschrieben, die, eingeführt in Tabakpflanzen, z. B. TNT durch Farbwechsel detektieren können. Frances H. Arnold (California Institute of Technology) berichtete über die Veränderung der natürlichen Funktion einer Cytochrom-P450-Monooxygenase. Die natürliche Form dieses Enzyms ist an der subterminalen Oxidation ungesättigter Fettsäuren beteiligt. Mithilfe der gerichteten Evolution, einer Technik, die in ihrem Labor entwickelt und zu einer Standardmethode in der Biotechnologie wurde,^[13] konnte die Proteinfunktion derart verändert werden, dass Propan mit Luft zu Propanol oxidiert wurde (Schema 3).^[14] Angestrebt,



Schema 2. Chemoselektive Strategien zur Funktionalisierung von Proteinen in der Synthese von Proteinen mit Dehydroalanin-Einheit (links) und S-verknüpften Glycoproteinen (rechts).



Schema 3. Oxidation von Propan zu Propanol mit einer durch domänenbasierte gerichtete Evolution erhaltenen P450-Mutante.

wenngleich schwierig, sind nun eine Verbesserung der Turnover-Zahlen (TTN) dieses katalytischen Prozesses sowie die Erhöhung der Proteinstabilität. Weitere chemische Reaktionen, wie die selektive Entfernung von Schutzgruppen in permethylierten Kohlenhydraten, gelangen ebenfalls mit dieser Technik.

Mit seinem außergewöhnlichen Vortrag zog Roman Kaiser (Givaudan) jeden Zuhörer in seinen Bann. Er berichtete über die Düfte vom Aussterben be-

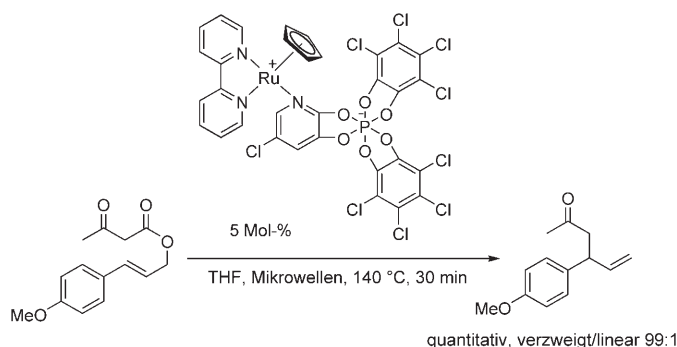
drohter Pflanzen, die er über mehr als 30 Jahre hinweg an den entlegensten Orten unseres Planeten aufgespürt hatte. Eine besondere Zugabe waren die Duftproben, die er mitgebracht hatte.^[15]

Organische Synthese und Katalyse

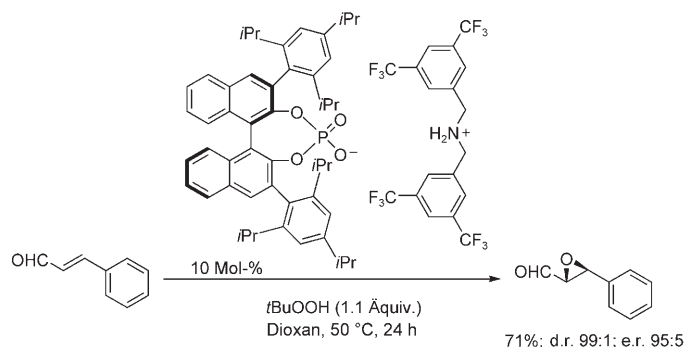
Alle oben genannten Themen wurden durch Vorträge aus der organischen Synthese „eingerahmt“: Am ersten Vortragstag informierte Jérôme Lacour (Universität Genf) über chirale Anionen und ihre Bedeutung in der Katalyse. So basierte die erste enantioselektive 1,2-Stevens-Umlagerung auf der durch das TRISPHAT-Gegenion erzeugten chiralen Umgebung. Außerdem wurden hochselektive Katalysatoren für die asymmetrische Carroll-Umlagerung von Allyl- β -ketoestern entwickelt (Schema 4).^[16] Diese Katalysatoren konnten einfach durch Säulenchromatographie an Kieselgel abgetrennt werden. Benjamin List (MPI Mülheim) ergänzte dieses Thema, indem er das Konzept der asymmetrischen Gegenion-vermittelten Katalyse (asymmetric counterion directed catalysis, ACDC) am Beispiel einer asymmetrischen

Epoxidierung erläuterte (Schema 5).^[17] In nur wenigen Jahren entwickelte die List-Gruppe asymmetrische katalytische Varianten zahlreicher klassischer Reaktionen wie der Aldol-, Mannich- oder Michael-Reaktion. Zur transannularen Aldolkondensationen publizierten sie kürzlich eine organokatalytische asymmetrische Version in Form der kürzesten asymmetrischen Synthese von (+)-Hirsuten.^[18]

Der letzte Tag der Konferenz stand ebenfalls im Zeichen der organischen Synthese. Goverdhan Mehta (Indian Institute of Science, Bangalore) stellte seine Synthese von polyprenylierten Acylphloroglucinen (PPAPs) dar. Ausgehend von einfachen Cyclohexandionen gelangte er auf einem eleganten und effizienten Weg zu zahlreichen Vertretern der PPAPs.^[19] Eine weitere Klasse neurotropher Verbindungen, die sein Interesse geweckt haben, sind die Seco-Prezizaan-Sesquiterpene. Eine dieser Verbindungen, Merrilacton A, wurde in 26 linearen Schritten synthetisiert.^[20] G. Mehta entwickelte auch eine Methode zur Synthese von Epoxychinonen und stellte so 22 verschiedene Naturstoffe in nur vier Jahren her.



Schema 4. Die Carroll-Umlagerung eines Allyl- β -ketoesters mithilfe eines feuchtigkeits-, luft- und mikrowellenstabilen Katalysators.



Schema 5. Die Epoxidierung von (*E*)-Zimtaldehyd nach der ACDC-Methode.

Justin du Bois (Stanford University) trug über die von ihm entwickelte Aminierung von C-H-Bindungen vor. Carbamate und Sulfonamide sind geeignete Substrate für diese rhodium-katalysierte Insertion. Als Produkte werden nützliche Bausteine für die Synthese von Verbindungen mit vielfältigen funktionellen Gruppen, z.B. Diamine, sowie Ausgangsstoffe für nachfolgende Reaktionen, z.B. Kreuzkuppelungen, erhalten. Der Mechanismus dieser Reaktion wurde detailliert erörtert.^[21] Du Bois gelang es, diesen Katalysator hinsichtlich Stabilität, Reaktivität und Selektivität noch enorm zu verbessern. Auch erste Resultate zu einer asymmetrischen Version dieser Insertion wurden vorgestellt.

Metallorganische Reaktionen und biochemische Screening-Verfahren

Im letzten Beitrag fasste David R. Liu (Harvard University) seine Arbeiten zusammen. Das Leitmotiv seiner Arbeiten zu chemischen Reaktionen mit DNA-Templaten – die Kombination aus chemischer Biologie und organischer Synthese – könnte das der gesamten Konferenz gewesen sein.^[22] Er stellte eine Strategie vor, nach der zwei reaktive Zentren durch Oligonucleotid-Paarung konjugierter DNA-Stränge in enge Nachbarschaft gebracht werden, was eine hohe effektive Substratkonzentration für Reaktionen zwischen diesen Zentren bewirkt. Eine der faszinierendsten Anwendungen dieser Methode ist die kombinatorische Identifizierung neuer Reaktionen zwischen den reaktiven Gruppen; sogar metallorganische Reaktionen wurden untersucht.^[23] Die Analyse natürlicher RNA-Konjugate für den Nachweis einer (Bio-)Synthese von Naturstoffen an RNA-Templaten war ein weiterer Schwerpunkt von Lius Präsentation.

Das nächste Organisationskomitee der Bürgenstock-Konferenz mit seinem Präsidenten Ben L. Feringa (Universität Groningen) wird Schwierigkeiten haben, 2009 ein Treffen zu organisieren, das in seiner Qualität der diesjährigen Konferenz gleichkommt – auch diese schwierige Aufgabe zählt zu den Traditionen der Bürgenstock-Konferenzen ...

- [1] T. Kochi, A. Nakamura, H. Ida, K. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7770–7771.
- [2] J. M. Rowley, E. B. Lobkovsky, G. W. Coates, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4948–4960.
- [3] S. I. van Kasteren, H. B. Kramer, H. H. Jensen, S. J. Campbell, J. Kirkpatrick, N. J. Oldham, D. C. Anthony, B. G. Davis, *Nature* **2007**, *446*, 1105–1109.
- [4] G. J. L. Bernardes, E. L. Grayson, S. Thompson, J. M. Chalker, J. C. Errey, F. E. Oualid, T. D. W. Claridge, B. G. Davis, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2276–2279; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2244–2247.
- [5] G. J. L. Bernardes, J. M. Chalker, J. C. Errey, B. G. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5052–5053.
- [6] A. Keppler, S. Gendreizig, T. Grone-meyer, H. Pick, H. Vogel, K. Johnsson, *Nat. Biotechnol.* **2003**, *21*, 86–89.
- [7] A. Gautier, A. Juillerat, C. Heinis, I. Reis Corrêa, Jr., M. Kindermann, F. Beaufils, K. Johnsson, *Chem. Biol.* **2008**, *15*, 128–132.
- [8] J. R. Kiefer, C. Mao, J. C. Braman, L. S. Beese, *Nature* **1998**, *391*, 304–307.
- [9] J. J. Warren, L. J. Forsberg, L. S. Beese, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 19701–19706.
- [10] a) S. A. Sieber, M. A. Marahiel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 715–738; b) F. Kopp, M. A. Marahiel, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2007**, *18*, 513–520.
- [11] L. L. Looger, M. A. Dwyer, J. J. Smith, H. W. Hellinga, *Nature* **2003**, *423*, 185–190.
- [12] a) M. S. Wisz, C. Z. Garrett, H. W. Hellinga, *Biochemistry* **1998**, *37*, 8269–8277; b) H. Liu, J. J. Schmidt, G. D. Bachand, S. S. Rizk, L. L. Looger, H. W. Hellinga, C. D. Montemagno, *Nat. Mater.* **2002**, *1*, 173–177.
- [13] E. T. Farinas, T. Bulter, F. H. Arnold, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2001**, *12*, 545–551.
- [14] R. Fasan, M. M. Chen, N. C. Crook, F. H. Arnold, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8566–8570; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8414–8415.
- [15] R. Kaiser, *Science* **2006**, *311*, 806–807.
- [16] S. Constant, S. Tortoioli, J. Mueller, D. Linder, F. Buron, J. Lacour, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9137–9140; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8979–8982.
- [17] X. Wang, B. List, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1135–1138; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1119–1122.
- [18] C. L. Chandler, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6737–6739.
- [19] Ein aktuelles Beispiel: G. Metha, M. K. Bera, S. Chatterjee, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1121–1124.
- [20] G. Metha, S. R. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2079–2082.
- [21] K. W. Fiori, J. du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 562–568.
- [22] a) X. Li, D. R. Liu, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4956–4979; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4848–4870; b) M. M. Rozenman, B. R. McNaughton, D. R. Liu, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 259–268.
- [23] N. Momiyama, M. W. Kanan, D. R. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2230–2231.

DOI: 10.1002/ange.200802643