

Organische Chemie am Bürgenstock: Wo stehen wir?*

Gerard Roelfes



Abbildung 1. Klaus Müller, langjähriges Mitglied des Organisationskomitees.

Der Bürgenstock – diese renommierte, aber etwas geheimnisumwobene, im wahrsten Sinne des Wortes hoch angesiedelte Konferenz in den Schweizer Alpen! Viel hatte ich davon gehört: dass sie eine lange Tradition hat und strengen Regeln unterliegt, dass die Teilnehmerzahl begrenzt ist, dass man nicht weiß, wer kommen, geschweige denn vortragen wird und dass die Redner nur einmal in ihrer Laufbahn hier einen Vortrag halten. In diesem Jahr hatte ich endlich die Gelegenheit, an dieser Konferenz teilzunehmen, und ich war sehr gespannt, was mich dort erwarten würde.

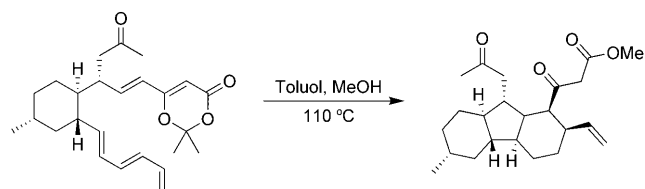
Am 17. Mai fanden sich die Teilnehmer zusammen – indes nicht hoch in den Alpen, sondern am Ufer des Vierwaldstättersees in dem schmunken Ferienort Brunnen, der auch im nächsten Jahr Austragungsort der Konferenz sein wird. Jeder schaute als allererstes im Programm nach, wer denn vortragen würde, und die Liste las sich in der Tat verheißungsvoll.

Das Treffen wurde mit einem gemeinsamen Abendessen eröffnet, im Verlauf dessen der diesjährige Vorsitzende Ben L. Feringa (Universität Groningen) die Teilnehmer und besonders den Ehrengast Dr. Klaus Müller (Abbildung 1), der bis voriges Jahr Mitglied des Organisationskomitees war, begrüßte. Danach begann die eigentliche Konferenz, und die Teilnehmer erlebten von Sonntag bis Freitag Wissenschaft auf höchstem Niveau. Die Themenbreite deckte weite Teile der organischen Chemie und verwandter Disziplinen ab, ganz entsprechend den vielfältigen Forschungsinteressen des Organisationskomitees und des Vorsitzenden. Als allgemeine Themen waren zu unterscheiden: organische Synthese und Katalyse, chemische Biologie und Chiralität. Jedoch ließen sich nicht alle der Vorträge so leicht einordnen, und manche überspannten mehr als ein Thema. Es ist unmöglich, all die faszinierende Chemie in diesem knappen Bericht auch nur annähernd wiederzugeben – einige Momentaufnahmen sollen also genügen.

Organische Synthese und Katalyse

In der Totalsynthese von Naturstoffen kommt der Stereochemie zwangsläufig eine Schlüsselrolle zu, und passend dazu gab Ian Paterson (Cambridge) den ersten Vortrag der Tagung. Als „Meister des Aldols“ angekündigt, referierte er über Fortschritte in der stereokontrollierten Synthese von Polyketiden wie Dictyostatin und über aktuelle Ansätze zur Synthese von Spirastrellolid A.^[1] Die Aldolreaktion spielte naturgemäß eine wichtige Rolle.

Das Thema Totalsynthese wurde am letzten Tag von Erik J. Sorensen (Princeton University), dem Mitautor der *Classics in Total Synthesis*,^[2a] fortgesetzt. Nach einem historischen Rückblick auf Klassiker der Totalsynthese – Robinsons Tropinon-Synthese, Woodwards Chlorophyll-Synthese und Eschenmosers Vitamin-B₁₂-Synthese – ging es über zu eigenen Arbeiten, die eindrucksvoll belegen, dass klassische organische Umsetzungen wie die Michael-Reaktion und vor allem die Diels-Alder-Reaktion noch immer sehr wichtige Methoden für die Synthese komplexer Verbindungen sind. Überzeugende Beispiele sind die Totalsynthesen von FR182871 und Abyssomycin C sowie jüngste Arbeiten zur Synthese der Hirsutellone, die eine elegante intramolekulare Tandemsequenz bestehend aus einem Keten-Abfang und einer Diels-Alder-Reaktion umfassen (Schema 1).^[2b]



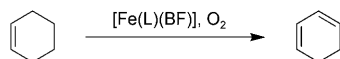
Schema 1. Die Schlüsselreaktion in der Synthese der Decahydrofluoren-Einheit der Hirsutellone: eine Tandemsequenz bestehend aus einem Keten-Abfang und einer Diels-Alder-Cyclisierung.

Katalyse war ein Schwerpunktthema der Konferenz mit gleich vier Beiträgen zu unterschiedlichen Aspekten. Lawrence Que, Jr. (University of Minnesota) zeigte, wie das Studium von Metalloenzym-Mechanismen mithilfe von synthetischen Modellkomplexen, insbesondere Nicht-Häm-Eisenkomplexen, zu neuen Katalysatoren für die stereoselektive Oxidation organischer Substrate geführt hat.^[3] Auch die Rolle von Essigsäure in durch Nicht-Häm-Eisenkomplexe katalysierten Oxidationen wurde kurz erörtert. Im zweiten Teil

[*] Dr. G. Roelfes
Stratingh Institute for Chemistry, University of Groningen, Nijenborgh 4, 9747 AG Groningen (Niederlande)
Fax: (+31) 50-3634296
J.G.Roelfes@rug.nl

[**] Ich danke dem Junior Scientist Program (JSP) für die großzügige finanzielle Unterstützung.

seines Vortrags kam Que auf Modelle von α -Ketoglutarat-abhängigen Enzymen zu sprechen. Unter Verwendung des Eisenkomplexes $[\text{Fe}(\text{L})(\text{BF})]$ (L = Hydrotris(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)borat; BF = Benzoylformiat) konnte ein $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{O}$ -Intermediat erzeugt werden, das mit einem organischen Substrat wie Cyclohexen unter Dehydrierung und Bildung von Cyclohexadien abgefangen werden konnte (Schema 2). Interessanter-



Schema 2. Dehydrierung von Cyclohexen durch $[\text{Fe}(\text{L})(\text{BF})]/\text{O}_2$.

weise hängt die Effizienz der Reaktion nicht von der Stärke der C-H-Bindung ab, sondern von der Form des Moleküls, das in eine vom Katalysator gebildete Tasche passen muss (Abbildung 2).^[4] Aus diesem Grund ist auch die Dehydrierung von Cyclohexen effizienter als die von Ethylbenzol, obwohl die C-H-Bindungen ähnlich stark sind.

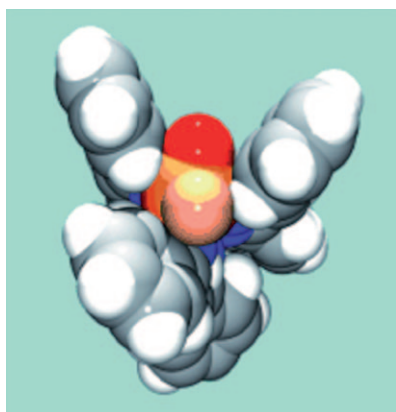


Abbildung 2. Kalottenmodell der formselektiven Tasche im mutmaßlichen $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{O}$ -Intermediat.

M. Christina White (University of Illinois, Urbana-Champaign) demonstrierte in ihrem Vortrag eindrucksvoll, wie diese Nicht-Häm-Eisenkomplexe in organischen Synthesen genutzt werden können, um tertiäre Kohlenstoffzentren erst in den letzten Reaktionsstufen zu oxidieren. Die entscheidende Entdeckung war ein Eisenkomplex mit einem Bispyrrolidin-Liganden, der in Verbindung mit Essigsäure einen ausgezeichneten Katalysator für die stereoselektive Hydroxylierung tertiärer C-Atome ergibt.^[5] Die Regioselektivität der Oxidation lässt sich über elektronische und sterische Effekte steuern. Im zweiten Teil der Vortrags lag der Schwerpunkt auf der Pd-Katalyse, insbesondere der allylischen Funktionalisierung

durch C-H-Oxidation. White stellte klar heraus, dass mit Blick auf diese neuen katalytischen Methoden die C-H-Gruppe als eine komfortable funktionelle Gruppe anzusehen ist.

Über die Katalyse mit kationischen Intermediaten berichtete F. Dean Toste (University of California, Berkeley), wobei der Schwerpunkt natürlich auf Au^{I} -Komplexen lag, einem neuen aufregenden Gebiet, in dem die Toste-Gruppe eine führende Rolle spielt. Neben Beschreibungen katalytischer Anwendungen von Au^{I} -Komplexen wurden die Ursachen der Elektrophilie und Reaktivität dieser Komplexe, die Eigenschaften goldstabilisierter Carbene und die Bedeutung relativistischer Effekte diskutiert.^[6]

Eine ganz eigentümliche Facette wurde durch Alan Rowan (Radboud University, Nijmegen) aufgezeigt, der über die Rolle von Bewegungsvorgängen in der Katalyse referierte. Im Vortrag ging es um prozessive Katalysatoren, die in der Lage sind, sämtliche Doppelbindungen in Polybutadien zu epoxidieren. Ein Schlüsselschritt bei diesem Vorgang ist das Einfädeln des Polymers in die Höhlung des Katalysators. Der Einfädelprozess wird durch eine Präassoziation zwischen dem Polymer und dem Katalysator ausgelöst, die bewirkt, dass sich das andere Ende der Polymerkette in die Katalysatorhöhle schlängeln kann. Das Ergebnis ist eine beschleunigte unidirektionale Einfädelung, die an die Translokation von Proteinen durch Membranporen erinnert.^[7] Der zweite Teil des Vortrags galt Einzelmolekülstudien zur Untersuchung enzymatischer Aktivitäten. Es wurde postuliert, dass Enzyme nur in einem kleinen Zeitraum aktiv sind und die übrige Zeit „schlafend“ verbringen – Strukturdynamik und Konformationsänderungen sind die entscheidenden Stichworte.^[8]

Chemische Biologie

Wie schon in den vergangenen Jahren war das Thema chemische Biologie auch diesmal gut vertreten. Nachdem zuvor Paterson über die *chemische* Synthese von Polyketiden berichtet hatte, schilderte nun Chaitan Khosla (Stanford), wie die Natur diese äußerst komplexen Strukturen mithilfe von Polyketidsynthasen (PKS) hervorbringt. Ein wichtiges Ziel der PKS-Forschung ist die Herstellung von Hybridsystemen, die zur Biosynthese neuartiger Polyketide verwendet werden können. Die wohl am häufigsten untersuchte PKS ist 6-Deoxyerythronolid-B-Synthase, von der Khosla ein katalytisches Minimalmodul vorstellte, das Einblick in die katalytische Effizienz und Spezifität von PKS-Modulen bietet.^[9]

Die Leistungsfähigkeit der ribosomalen Synthese wurde eindrucksvoll von Hiroaki Suga (Universität Tokio) aufgezeigt, der ein Verfahren der genetischen Umprogrammierung einsetzt, um

neuartige Peptidstrukturen zu gewinnen. Eine zentrale Rolle spielt hierbei ein so genanntes „Flexizym“, ein Ribozym, das die tRNA mit einer Vielzahl von Aminosäuren und Aminosäurederivaten beladen kann.^[10] Unter Verwendung eines zellfreien Translationssystems konnten viele ungewöhnliche Peptide und Peptoide mit nichtproteinogenen Gruppen hergestellt werden.^[11]

Dirk Trauner (LMU München) stellte in seinem Vortrag seine Forschungen zur „chemischen Neurologie“ vor. Ein wichtiger Aspekt dieser Arbeiten ist die Kontrolle der neuronalen Aktivität mithilfe molekularer Schalter. Der Glutamatrezeptor kann lichtinduziert durch Verwendung eines so genannten MAG-Schalters geöffnet oder blockiert werden. Dieser molekulare Schalter enthält eine Maleimid-Gruppe für die Konjugation mit einem Cysteinrest, eine photochemisch isomerisierbare Azobenzol-Einheit und ein Glutamatantagonist, das als Agonist fungiert. Besonders beeindruckend ist, dass die Technik auch in vivo angewendet werden kann, z. B. zur Modulation der berührungsausgelösten Zuckerschrumpfung von transgenen Zebrafischlarven.^[12]

Xiaoling Sunney Xie (Harvard University) stellte einige seiner Ergebnisse zur Einzelmolekülspektroskopie in lebenden Systemen vor. Nach einer kurzen Erklärung der Technik wurde deren Leistungsfähigkeit in Genexpressionsstudien demonstriert. Mit der Genexpression verbundene Prozesse sind schwer zu untersuchen, da gewöhnlich nur wenige Kopien zur Verfügung stehen – dies macht solche Prozesse allerdings zu einem idealen Studienobjekt für die Einzelmolekülspektroskopie. Als ein Beispiel wurde gezeigt, wie und wie schnell Transkriptionsfaktoren wie der *lac*-Repressor ihre Ziel-DNA-Sequenz finden.^[13]

Chiralität

In Anbetracht des eigentlichen Themas der Konferenz (und der Forschungsinteressen ihres diesjährigen Vorsitzenden) überraschte es nicht, dass sich ein großer Teil der Vorträge dem Thema Chiralität annahm. So referierten Joanna Aizenberg (Harvard University) ebenso wie auch Karl-Heinz Ernst (EMPA, Dübendorf, Schweiz) über Chiralität im Zusammenhang mit Oberflächen. Kristall-Engineering, die Herstellung von Nanokristallen und chirale Nanostrukturen sind die zentralen Forschungsthemen der Arbeitsgruppe um Aizenberg. Nach einer Diskussion der Biomineralisation und ihrer möglichen Steuerung durch selbstorganisierende Monoschichten beeindruckte sie das Publikum durch zahlreiche Bilder ästhetischer chiraler Strukturen. Taucht man etwa periodische Anordnungen von Nanosäulen in eine Flüssigkeit ein und lässt diese anschließend verdunsten, so bewirken Kapillarkräfte eine Verformung und

Aggregation der Säulen, und es entstehen faszinierende Konstrukte (Abbildung 3).^[14]

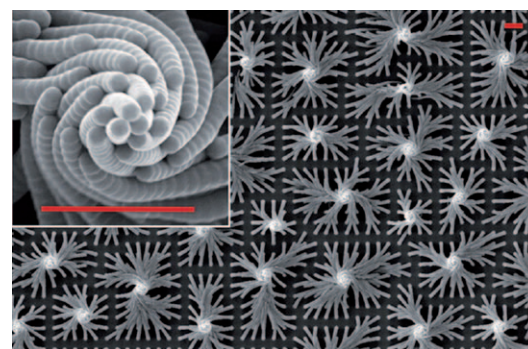


Abbildung 3. Rasterelektronenmikrogramm von durch Selbstorganisation entstandenen helicalen Nanosäulenbündeln. Wiedergabe mit Genehmigung der AAAS.

Bei K.-H. Ernst stand die Oberflächenchiralität von supramolekularen und molekularen Schichten im Mittelpunkt. Aktuelle Arbeiten betreffen die Erzeugung von Monoschichten aus Buckybowls (Corranulenen) auf Cu(111)-Oberflächen. Beim Abkühlen findet ein Phasenübergang statt, der mit einer Verlangsamung der Molekülschwingungen und, damit einhergehend, einem geringeren Platzbedarf der Moleküle erklärt wurde.^[15]

Eine besondere Vortragsreihe fand am Dienstagnachmittag zum Thema „Chiralität und der Ursprung des Lebens“ mit Vorträgen von Bernard Kaptein (DSM Research), Günter von Kiedrowsky (Universität Bonn), Meir Lahav (Weizmann-Institut) und Stephen Mann (University of Bristol) statt. Jay Siegel (Universität Zürich) bemerkte in seinem Vortrag – dem wohl kürzesten, den eine Bürgersstock-Konferenz je gesehen hat –, dass bereits dann „wenn die Forschung oder die Art wie wir Forschung [zu diesem Thema] betreiben, unsere Art und Weise verändert, über ein Problem nachzudenken, wir unsere Aufgabe erfüllt haben.“

Zwei Vorträge, die sich keiner der obigen Kategorien zuordnen ließen, stammten von Nadrian C. Seeman (New York University) und Rustem F. Ismagilov (University of Chicago). Vorge stellt als der „Weltmeister der DNA-Technologie“, erläuterte Seeman die grundlegenden Konzepte der Synthese von DNA-Konstrukten und wie sich das Gebiet von der Erzeugung von Holliday-Junctions bis hin zum Aufbau dreidimensionaler Formen wie Würfel oder gar funktionellen DNA-Vorrichtungen wie „DNA-Walkern“ entwickelte.^[16]

Rustem Ismagilov ging auf die Bedeutung und den Einfluss der räumlichen Abmessung chemischer Systeme ein. Ein wichtiges Werkzeug in diesen Forschungen ist die Mikrofluidik, denn sie erlaubt eine sehr genaue räumliche Einteilung der

Komponenten eines chemischen Systems. Viele interessante Beispiele des „Raumeffekts“ wurden vorgestellt. Zum Beispiel können künstliche mikrobielle „Gesellschaften“, die im Labor normalerweise instabil sind, stabilisiert werden, wenn die Organismen auf bestimmte Weise räumlich getrennt werden, man eine chemische Kommunikation unter ihnen aber zulässt.^[17] Ismagilov erläuterte, wie Bakterien die Blutgerinnung durch Quorum-Verhalten auslösen können. Dies führte zu der Frage, ob man nach Isolierung der Organismen ein Quorum-Sensing aufrechterhalten kann, und tatsächlich konnten Ismagilov et al. in einer eleganten Untersuchung zeigen, dass einzelne Zellen in einem beschränkten Raum hierzu in der Lage sind.^[18]

Zusätzlich zu diesen ausgezeichneten Vorträgen waren den Teilnehmern zwei lebhafteste Poster-Sessions geboten. Zu dieser Gelegenheit, wie auch während der gesamten Konferenz, bot sich viel Zeit für Diskussionen.

Obwohl die Stereochemie nach wie vor das beherrschende Thema der Konferenz ist und alle redlich versucht haben, stereochemische Aspekte in ihre Vorträge einfließen zu lassen, ist klar geworden, dass die Bürgenstock-Konferenz mehr ist als nur ein Treffen von Stereochemikern; die Tagung ist heute an den aktuellsten und neuesten Themen der organischen Chemie ausgerichtet. Die diesjährige Bürgenstock-Konferenz hat die hohen Erwartungen der Teilnehmer ganz und gar erfüllt und setzt ihre lange Tradition erfolgreich fort. Dem

Vorsitzenden Ben Feringa, der vergebens zu verheimlichen suchte, dass er während des Treffens Geburtstag hatte (Abbildung 4), und dem Organisationskomitee kann zum großen Erfolg dieser Konferenz gratuliert werden. Für mich war die Bürgenstock-Konferenz eine wundervolle Erfahrung, die ich jedem empfehlen kann, der die Grenzen der Wissenschaft ausloten will.



Abbildung 4. Konferenzpräsident Ben Feringa beim Anschneiden seiner Geburtstagstorte.

- [1] I. Paterson, R. Britton, O. Delgado, A. Meyer, K. G. Poullennec, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4729–4733; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4629–4633.
- [2] a) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**; b) S. D. Tilley, K. P. Reber, E. J. Sorensen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 701–703.
- [3] M. Costas, M. P. Mehn, M. P. Jensen, L. Que, Jr., *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 939–986.
- [4] A. Mukherjee, M. Martinho, E. L. Bominaar, E. Münck, L. Que, Jr., *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1812–1815; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1780–1783.
- [5] M. S. Chen, M. C. White, *Science* **2007**, *318*, 783–787.
- [6] D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395–403.
- [7] A. B. C. Deutman, C. Monnereau, J. A. A. W. Elemans, G. Ercolani, R. J. M. Nolte, A. E. Rowan, *Science* **2008**, *322*, 1668–1671.
- [8] H. Engelkamp, N. S. Hatzakis, J. Hofkens, F. C. De Schryver, R. J. M. Nolte, A. E. Rowan, *Chem. Commun.* **2006**, 935–940.
- [9] A. Y. Chen, D. E. Cane, C. Khosla, *Chem. Biol.* **2007**, *14*, 784–792.
- [10] H. Xiao, H. Murakami, H. Suga, A. R. Ferré-D'Amaré, *Nature* **2008**, *454*, 358–361.
- [11] T. Kawakami, H. Murakami, H. Suga, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16861–16863.
- [12] S. Szobota, P. Gorostiza, F. Del Bene, C. Wyart, D. L. Fortin, K. D. Kolstad, O. Tulyathan, M. Volgraf, R. Numano, H. L. Aaron, E. K. Scott, R. H. Kramer, J. Flannery, H. Baier, D. Trauner, E. Y. Isacoff, *Neuron* **2007**, *54*, 535–545.
- [13] J. Elf, G.-W. Lei, X. S. Xie, *Science* **2007**, *316*, 1191–1194.
- [14] B. Pokroy, S. H. Kang, L. Mahadevan, J. Aizenberg, *Science* **2009**, *323*, 237–240.
- [15] L. Merz, M. Parschau, L. Zoppi, K. K. Baldridge, J. S. Siegel, K. H. Ernst, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2000–2003; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1966–1969.
- [16] W. B. Sherman, N. C. Seeman, *Nano Lett.* **2004**, *4*, 1203–1207.
- [17] H. J. Kim, J. Q. Boedicker, J. W. Choi, R. F. Ismagilov, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 18188–18193.
- [18] J. Q. Boedicker, M. E. Vincent, R. F. Ismagilov, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6022–6025; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5908–5911.

DOI: 10.1002/ange.200903792