

Thematische Variationen zur Stereochemie: Bürgenstock – die 45ste!**

Daniel B. Werz*

Wer kauft heute noch die Katze im Sack?

Das könnte man sich fragen, wenn man sich die seit etwa 45 Jahren unveränderten Regeln dieser weltweit renommierten EUCHEM-Konferenz über Stereochemie ansieht. Sowohl Vortragende als auch Vortragstitel bleiben bis zu Beginn der Veranstaltung ein streng gehütetes Geheimnis. Nur eines ist ziemlich sicher: Keine Wissenschaftlerin und kein Wissenschaftler trägt zweimal im Leben auf dieser Tagung vor. Aber gerade solche Regeln sind es, die es spannend machen, dorthin zu fahren, die zum Reiz der Bürgenstock-Konferenz beitragen und die jedes Jahr wieder die hohe wissenschaftliche Qualität dieser Tagung sichern. Auch der heutigen Unsitte, mehrtägige Konferenzen nur noch zum Zwecke des eigenen Vortrags oder für einen Tag zu besuchen, schieben die Konferenzregeln einen Riegel vor: Die etwa 120 Teilnehmer, eine bunte Mischung aus Jung und Alt, Hochschule und Industrie, waren gebeten, während der gesamten Tagung anwesend zu sein.

Der Präsident E. Peter Kündig (Universität Genf) und sein Organisationskomitee, bestehend aus Don Hilvert, Jérôme Lacour, Reto Naef, Philippe Renaud, Jay S. Siegel und Helma Wennemers, hatte ein Programm aus 14 Vorträgen und zwei Postersessions zusammengestellt, die das Grundthema der Konferenz in unterschiedlichster Weise interpretierten. Die Konferenz begann mit einem gemeinsamen Abendessen, bei dem der Präsident die Teilnehmer und besonders den Ehrengast, Hisashi Yamamoto (University of Chicago), herzlich begrüßte.

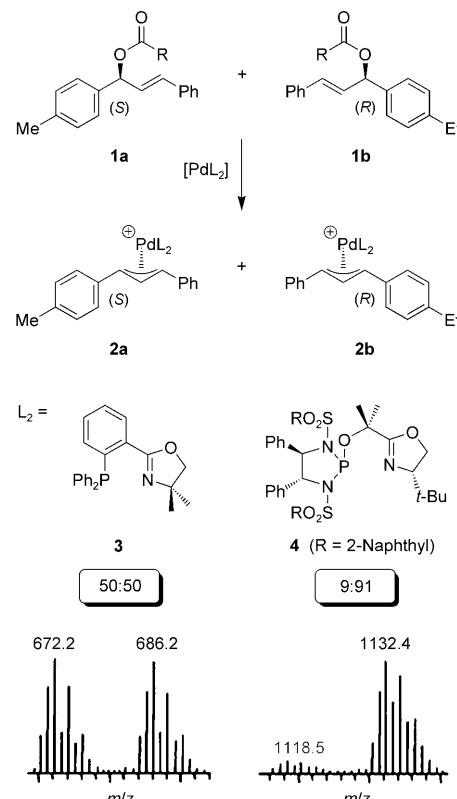
Den Reigen der wissenschaftlichen Vorträge eröffnete am ersten Abend Andreas Pfaltz (Universität Basel) mit Studien zur asymmetrischen Katalyse, wobei er sich einerseits mit einem Screening von Katalysatormischungen beschäftigte, andererseits hochselektive Hydrierungsreaktionen unfunktionalisierter Olefine mit kationischen Iridium-Komplexen beschrieb.^[1] Besonders der erste Teil des Vortrags zog die Zuhörer in seinen Bann

[*] Dr. D. B. Werz

Georg-August-Universität Göttingen
Institut für Organische und Biomolekulare Chemie
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
Fax: (+49) 551-399476
E-Mail: dwerz@gwdg.de

[**] 45. EUCHEM-Konferenz über Stereochemie in Brunnen vom 2. bis 7. Mai 2010. Ich danke dem Junior Scientist Program (JSP) für die großzügige finanzielle Unterstützung.

und wurde heftig diskutiert, da sich für das Katalysator-Screening mithilfe der ESI-MS ungeahnte Möglichkeiten auftun. Pfaltz nutzt dafür quasienantiomere Substrate (z.B. **1a/1b**), deren katalytische Intermediate **2a/2b** sich massenspektrometrisch leicht unterscheiden lassen, um so die intrinsische Enantioselektivität chiraler Katalysatoren zu bestimmen (Schema 1).^[2]

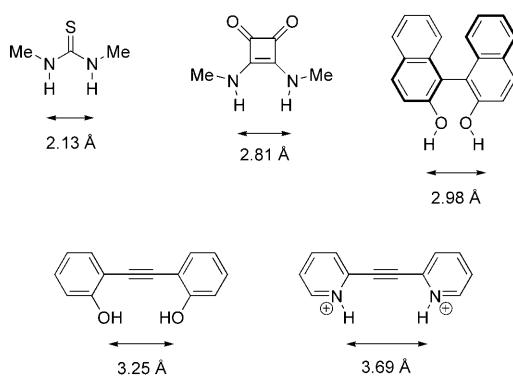


Schema 1. Bestimmung intrinsischer Enantioselektivitäten chiraler Katalysatoren mit ESI-MS-Screening.

Wasserstoffbrücken als *cantus firmus*

Im ersten Morgenvortrag demonstrierte Dan Yang (Hongkong University) den Einsatz von Aminoxy-Säuren zum Aufbau neuer peptidomimetischer Foldamere. Eine entscheidende Rolle spielen dabei die konformative Rigidität der N-O-Bindung und die exzellente Stabilität gegen Proteasen. Ungewöhnliche Wasserstoffbrückenmotive, die unter anderem zu Hybriden zwischen α -Helix und β -Faltblatt führen, machen erstaunliche Molekulararchitekturen wie künstliche selbstorganisierte Ionenkanäle möglich.^[3] Direkt im Anschluss sprach

Wilfried A. van der Donk (University of Illinois) über seine Genom-unterstützten Untersuchungen zur Biosynthese von Naturstoffen. Am Beispiel der Lantibiotika, einer Klasse polycyclischer, stark posttranslational modifizierter Peptide mit antimikrobieller Aktivität, wurde die Rolle von Leitpeptiden und natürlicher kombinatorischer Biosynthese diskutiert.^[4] Wie schon im Morgenvortrag bildeten auch im Abendvortrag von Viresh H. Rawal (University of Chicago) Wasserstoffbrücken das dominierende Motiv. Dabei versuchte Rawal das Auditorium davon zu überzeugen, dass solche Wechselwirkungen energetisch zwar schwach sein mögen, für die asymmetrische Katalyse aber zu einem entscheidenden Instrument geworden sind. Bei einer Vielzahl von Reaktionen wie den Mukaiyama-Aldol-, Hetero-Diels-Alder- oder Friedel-Crafts-Reaktionen gelang es ihm, mithilfe bestimmter Wasserstoffbrückenmotive für erstaunliche Reaktivitäten und Selektivitäten zu sorgen.^[5] Dabei spielen sowohl von Taddol und Thioharnstoff abgeleitete Organokatalysatoren als auch Quadratsäureamide und eher ungewöhnliche Motive, mit denen leicht der Abstand zwischen den Wasserstoffatomen variiert werden kann, eine Rolle (Schema 2). In der Diskussion kam dann schließlich noch die Idee auf, neben protonierten Pyridin-Derivaten auch protoniertes Binap einzusetzen.



Schema 2. Auswahl an Organokatalysatoren zur Bildung von Wasserstoffbrücken mit dem jeweiligen Abstand zwischen den entsprechenden Wasserstoffatomen.

Physikalisch-organische Chemie

Physikalisch-organische Chemie bildete ein Schwerpunktthema dieser Konferenz. Eric V. Anslyn (University of Texas, Austin) ging der Frage nach, was Sensoren eigentlich sind. Dabei beleuchtete er eine große Zahl differenzierlicher Detektionsmethoden, die beispielsweise auf einer Änderung der Fluoreszenz oder des Circular-dichroismus beruhen. Besonders fasziniert war das Publikum von seinen Untersuchungen zu Terpenen in Parfümen und Tanninen in verschiedenen Rotweinen. Anstatt sich dem äußerst schwierigen und

zeitaufwändigen Unterfangen zu stellen, spezifische Rezeptoren synthetisch zu kreieren, nutzt Anslyn zur Terpen-Analyse Proteine wie Rinderserumalbumin (BSA) und einen Fluoreszenzindikator, der daran bindet. Das unterschiedliche Bindungsverhalten der Terpene an BSA ermöglicht zusammen mit einer entsprechenden Analyse der Fluoreszenzantworten eine eindeutige Zuordnung verschiedener Terpene, selbst in komplexen Mischungen.^[6]

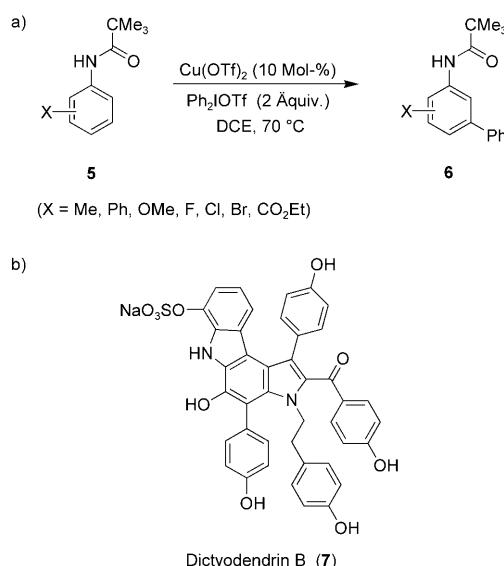
Im anschließenden Vortrag beleuchtete Herbert Mayr (LMU München) grundsätzliche Fragen polarer organischer Reaktivität. Bereits seit den 1980er Jahren befasst sich Mayr mit der halbquantitativen Vorhersage von Geschwindigkeitskonstanten polarer organischer Reaktionen. Sein umfassendes Modell nutzt ausschließlich zwei Parameter, einen Nucleophilie- und einen Elektrophilie-Parameter.^[7] Der Vortragende demonstrierte, dass auf diese Weise auch nicht erfolgende Reaktionen sowie sehr schnell ablaufende, diffusionskontrollierte Reaktionen durch eine Kombination der beiden Parameter erklärt werden können. Abweichungen von der entsprechenden Korrelation können auf einen alternativen Reaktionsmechanismus hinweisen.

Dass Fluorierungsmethoden nicht nur seit neuester Zeit hoch im Kurs stehen, sondern schon seit Jahrzehnten entwickelt werden, zeigte G. K. Surya Prakash (Loker Hydrocarbon Research Institute) in seinem Vortrag „Fluor, ein kleines Atom mit einem großen Ego“. Ausgehend von physikalisch-organischen Fragestellungen zu nichtklassischen Carbokationen wurde eine ganze Reihe neuer Fluoralkylierungsmethoden entwickelt.^[8] Auch hier kam der physikalisch-organische Part nicht zu kurz, indem Strukturbesonderheiten eines α -Fluorcarbanions besprochen wurden.^[9]

Organische Synthese und Katalyse

Neuen katalytischen Strategien zur chemischen Synthese wandte sich Matthew Gaunt (University of Cambridge) in seinem Vortrag zu. Inspiriert von der elektronischen Ähnlichkeit zwischen Palladium(II) und Kupfer(III) entwickelte der Vortragende eine Reihe beeindruckender Cu-vermittelten C-H-Aktivierungen wie selektive Arylierungen von Indolen^[10] sowie eine *meta*-selektive Arylierung von Aniliden **5** mit Ar_2IOTf als Arylierungsreagens (Schema 3a).^[11] Diese und verwandte metallkatalysierte C-H-Aktivierungen fanden auch Anwendung auf dem Weg zur Totalsynthese von Dictyodendrin B (**7**), einem persubstituierten Indolderivat (Schema 3b).

Innovative Reaktionen zur Bildung von C-C-Bindungen standen auch im Zentrum des Vortrages von Tamejiro Hiyama (Kyoto University). Anfangs sich noch mit der Pd-katalysierten Hiyama-Kupp-



Schema 3. a) *meta*-selektive C-H-Aktivierung von Aniliden (DCE = 1,2-Dichlorethan, OTf^- = Trifluormethansulfonat); b) persubstituiertes Indolderivat Dictyodendrin B.

lung beschäftigend, vollzog der Redner bald den Schwenk zu Nickel als katalysierendem Metall, wo neueste Resultate wie Carbocyanierungen^[12] von Alkenen und Alkinen sowie C-H-Aktivierungen von Pyridinen vorgestellt wurden.^[13]

Der Frage, wie Mycobakterien die Synthese eines Kohlenhydrat-Polymers bewerkstelligen, ging im Abendvortrag dieses eher syntheseorientierten Tages Laura L. Kiessling (University of Wisconsin) nach. Zwei Fragestellungen standen dabei im Fokus: Einerseits befasste sich Kiessling damit, wie Galactopyranose zu der für Mycobakterien essenziellen Galactofuranose isomerisiert wird. Bei diesem Prozess spielt ein dem aktiven Zentrum benachbartes Flavin in der entsprechenden UDP-Galactopyranose-Mutase eine zentrale Rolle.^[14] Andererseits wurde die Frage diskutiert, wie die Länge der Kohlenhydrat-Polymere biochemisch kontrolliert wird.^[15] Hier sorgte die postulierte Zunahme konformativer Entropie der Polymerkette als Grund für die Dissoziation und damit die Beendigung der Polymerisation für rege Diskussion.

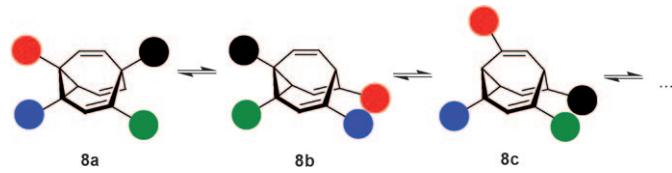
Von Stereoelektronik über Strukturbioologie zurück zur Synthese

Der vorletzte Tag stand im Zeichen biochemischer Fragestellungen. Dass für biochemisches Verständnis auch stereoelektronisches Verständnis notwendig ist, wurde von Ronald T. Raines (University of Wisconsin) eindrucksvoll demonstriert.

Gauche-Effekte in Hydroxyprolin und $n \rightarrow \pi^*$ -Wechselwirkungen zwischen freien Elektronenpaaren des Sauerstoffs mit Amidfunktionalitäten ermöglichen eine hohe Präorganisation von Collagen-Einzelsträngen.^[16] Beim Einbau von isosteren Gruppen in Peptide ist daher große Vorsicht geboten; die Sekundärstrukturen können sich schnell ändern.

In einem stark strukturbiologisch orientierten Vortrag ging Raymond C. Stevens (Scripps Research Institute) auf Struktur und Funktion der Rezeptoren der GPCR-Superfamilie ein. Diese Rezeptoren kommen in multiplen konformativen Zuständen vor. Was biologisch von Vorteil ist, erweist sich als große Herausforderung bei der Untersuchung solcher Rezeptoren; dennoch gelangen Stevens eindrucksvolle Studien zur Strukturaufklärung.^[17] Wie wichtig diese Arbeiten sind, wurde jedem im Auditorium spätestens dann deutlich, als bekannt wurde, dass etwa die Hälfte der momentanen Therapeutika mit GPCR-Proteinen wechselwirken.

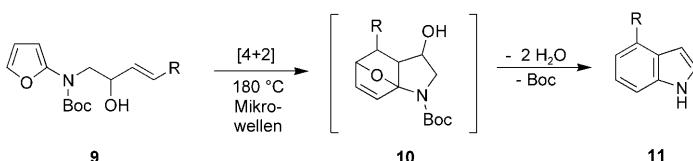
Am letzten Tag beschäftigte sich Jeffrey W. Bode (ETH Zürich) mit der Stereochemie organischer Moleküle, die ihre Gestalt verändern können. Diese Thematik – wenngleich bislang weniger im molekularen Bereich – hat Menschen seit der Antike fasziniert und vielfach Eingang in die Mythologie gefunden, wie der Vortragende zu Beginn ausführte. Mehrfachsubstitutionen an Bullvalenen **8**, die Cope-Umlagerungen eingehen, eröffnen den Zugang zu Molekülen mit sich verändernder Gestalt (Schema 4).^[18] Vier verschiedene Substituenten



Schema 4. Dynamische kombinatorische Bibliothek von Bullvalenen, die ihre Gestalt verändern.

ermöglichen bereits etwa 800 verschiedene Isomere, wogegen acht Substituenten schon über 1.2 Millionen Verbindungen generieren. Diskutiert wurde daher dann auch das Potenzial dieses Grundgerüsts in der Pharmaforschung.

Der abschließende Vortrag war Peter Wipf (University of Pittsburgh) vorbehalten, der einerseits über Highlights seiner Totalsynthesen vortrug. Um Indol-Einheiten wie **11** aufzubauen, nutzte er eine hochelegante intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit Furan (Schema 5).^[19] Andererseits ließ er die Zuhörer träumen, indem er Peptide vorstellte, die an das stabile Nitroxid-Radikal TEMPO konjugiert sind und eine hohe Affinität zur Mito-



Schema 5. Diels-Alder-Zugang zu 4-substituierten Indolen. Boc = *tert*-Butoxy-carbonyl.

chondrienmembran aufweisen^[20] – zumindest im Mausmodell können diese Substanzen den Altersprozess stark aufhalten.

Stereochemie - das hat diese Konferenz (wieder einmal) eindrucksvoll gezeigt - ist die Basis für die gesamte organische und bioorganische Chemie. Was einst in größter Schlichtheit mit dem Tetraedermodell des Kohlenstoffatoms begann – und das Logo der Konferenz zeigt dieses immer noch –, ist erwachsen geworden, komplizierter und unübersichtlicher. Das aber macht gerade die Faszination aus, nicht nur die Faszination der Chemie im Allgemeinen, sondern gerade auch die Besonderheit dieser Konferenz. Ich bin überzeugt, dass auch der Präsident des Jahres 2011, Jeremy K. Sanders (University of Cambridge), zusammen mit seinem Organisationsteam das grundlegendste Thema der organischen Chemie – die Stereochemie – wieder von Neuem in ganz einzigartiger Weise interpretieren wird. Die hohe Qualität ist schon jetzt garantiert!

- [1] S. J. Roseblade, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1402–1411.
- [2] a) C. Markert, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2552–2554; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2498–2500; b) C. A. Müller, C. Markert, A. M. Teichert, A. Pfaltz, *Chem. Commun.* **2009**, *13*, 1607–1618.
- [3] a) F. Chen, K.-S. Song, Y.-D. Wu, D. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 743–755; b) X. Li, B. Shen, X.-Q. Yao, D. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13676–13680.
- [4] a) M. R. Levengood, P. J. Knerr, T. J. Oman, W. A. van der Donk, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12024–12025; b) T. J. Oman, W. A. van der Donk, *Nat. Chem. Biol.* **2010**, *6*, 9–18.
- [5] a) A. K. Unni, N. Takenaka, H. Yamamoto, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1336–1337; b) J. P. Malerich, K. Hagihara, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416–14417; c) Y. Qian, G. Ma, A. Lv, H.-L. Zhu, J. Zhao, V. H. Rawal, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3004–3006.
- [6] a) E. V. Anslyn, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 687–699; b) M. M. Adams, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17068–17069.
- [7] a) R. Lucius, R. Loos, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2002**, *14*, 97–102; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 91–95; b) H. Mayr, B. Kempf, A. R. Olf, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66–77.
- [8] G. K. S. Prakash, J. Hu, T. Mathew, G. A. Olah, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5374–5377; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5216–5219.
- [9] G. K. S. Prakash, F. Wang, N. Shao, T. Mathew, G. Rasul, R. Haiges, T. Stewart, G. A. Olah, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5462–5466; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5358–5362.
- [10] R. J. Phipps, N. P. Grimster, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172–8174.
- [11] R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *Science* **2009**, *323*, 1593–1597.
- [12] Y. Nakao, S. Ebata, A. Yada, T. Hiyama, M. Ikawa, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12874–12875.
- [13] Y. Nakao, K. S. Kanyiva, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2448–2449.
- [14] T. D. Gruber, M. J. Borrok, W. M. Westler, K. T. Forest, L. L. Kiessling, *J. Mol. Biol.* **2009**, *391*, 327–340.
- [15] J. F. May, R. A. Spain, C. Brotschi, L. L. Kiessling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 11851–11856.
- [16] M. D. Shoulders, K. A. Satyshur, K. T. Forest, R. T. Raines, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 559–564.
- [17] V. Cherezov, D. M. Rosenbaum, M. A. Hanson, S. G. F. Rasmussen, F. S. Thian, T. S. Kobilka, H.-J. Choi, P. Kuhn, W. I. Weis, B. K. Kobilka, R. C. Stevens, *Science* **2007**, *318*, 1258–1265.
- [18] A. R. Lippert, J. Kaeobamrung, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14738–14739.
- [19] P. Petronijevic, C. Timmons, A. Cuzzupe, P. Wipf, *Chem. Commun.* **2009**, 104–106.
- [20] A. T. Hoye, J. E. Davoren, P. Wipf, M. P. Fink, V. E. Kagan, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 87–96.

DOI: 10.1002/ange.201003203