

# Neuartige Syntheseplanung dank C-H-Funktionalisierung – im Team effizienter

Huw M. L. Davies\* und Daniel Morton\*



Daniel Morton  
geschäftsführender Direktor,  
Center for Selective  
C–H Functionalization



Huw M. L. Davies  
Asa Griggs Candler  
Professor und Direktor,  
Center for Selective  
C–H Functionalization

Auf vielen Gebieten der akademischen Forschung ist Zusammenarbeit etwas ziemlich Natürliches. Eine Disziplin allerdings, auf die dieses Muster nicht unbedingt zutrifft, ist die organische Synthese. Das soll nicht bedeuten, dass Organiker nicht zusammenarbeiten, aber die präparative organische Chemie wird vorrangig so gesehen, dass Fortschritte in ihr die Forschung auf vielen anderen Gebieten unterstützen, und präparativ arbeitende Organiker sind häufig an interdisziplinären Projekten beteiligt. Doch es ist schwierig, präparativ arbeitende Organiker zu finden, die in ihrer eigenen Disziplin auf dem Weg zu einem Ziel zusammenarbeiten. Dafür gibt es viele mögliche Erklärungen, doch die vielleicht überzeugendste ist, dass die Organik anders als viele andere Bereiche, wenn sie am effektivsten ist, einfach zugänglich ist. Sie braucht keine hochkomplexen Geräte oder Ausstattungen, die nur für wenige verfügbar sind. Eine phantastische neue Synthesemethode ist im Idealfall äußerst einfach und geht von leicht zugänglichen Materialien aus. Was ein Forschungsprogramm in der organischen Synthese also wirklich kennzeichnet, sind die ihm zugrundeliegenden Ideen. Darum ist es riskant, die eigenen aufregendsten Forschungsideen und Einsichten mit anderen Organikern zu teilen, denn ein Organiker müsste sich im Prinzip nicht sonderlich anstrengen, um einen offenen Ideenaus-

tausch mit anderen zu missbrauchen. Darum müssen präparativ arbeitende Organiker erst großes Vertrauen aufbauen, bevor sie innerhalb ihrer Disziplin effektiv zusammenarbeiten können.

Großes Interesse besteht im Zentrum der modernen organischen Synthese an der C-H-Funktionalisierung. Die Entwicklung von Verfahren, um C-H-Bindungen selektiv und vorhersagbar zu modifizieren, würde die Logik der organischen Synthese grundlegend ändern; C-H-Bindungen würden zu den beliebtesten Reaktionspartnern, und die „funktionellen Gruppen“ würden zu einem reinen Strukturschmuck degradiert. Natürlich lässt sich ein solches Szenario nur nach Überwindung vieler Schwierigkeiten erreichen. Gewiss haben uns Reaktionen freier Radikale gelehrt, dass die selektive Funktionalisierung der am wenigsten stabilen C-H-Bindung möglich ist, doch die Fähigkeit, die Produktselektivität bei Verbindungen, die funktionelle Gruppen und mehrere ungleichartige C-H-Bindungen enthalten, gezielt einzustellen ist die Hauptherausforderung auf diesem Gebiet.

In den letzten Jahren gab es eine Reihe signifikanter Fortschritte bei der C-H-Funktionalisierung. Neue Reagentien und mehrere Übergangsmetallkatalysatoren, die von der Metallorganiker-Gemeinde beige-steuert wurden, haben die Möglichkeit aufgezeigt, wirklich selektive C-H-Funktionalisierungen zu erreichen. Viele der frühen Untersuchungen konzentrierten sich auf einfache organische Substrate. Doch für eine Weiterentwicklung des Gebiets war es

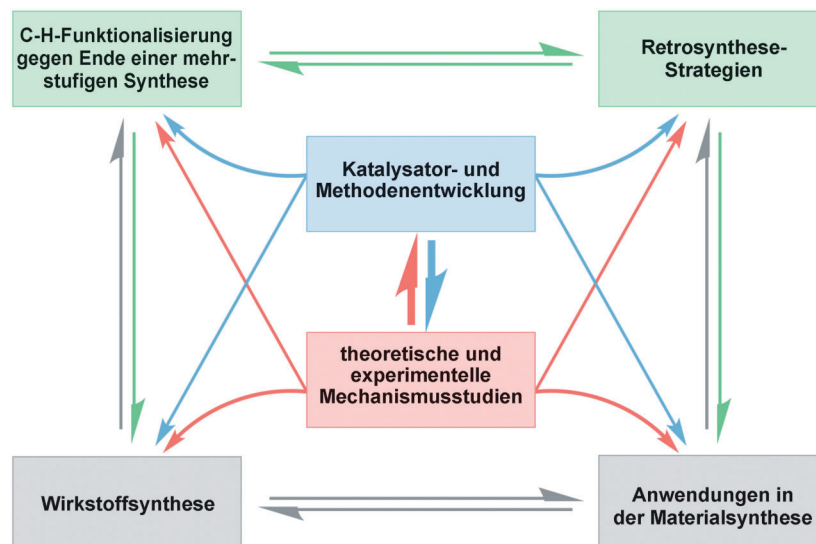
unabdingbar, sich der Herausforderung komplexerer Molekülgerüste zu stellen. Um diesen Sprung zu machen und die Reaktion von einem Novum in einen praktischen Syntheseprozess zu überführen, müssen zunächst die Grundlagen des Reaktionsmechanismus vollständig verstanden werden. Dazu sind aufwendige theoretische, mechanistische und experimentelle Analysen unumgänglich, da diese Organometallsysteme oft komplex sind und durch sehr feine Faktoren gesteuert werden. Neue Katalysatoren, Reagentien und ein besseres Reaktions-Engineering sind die Voraussetzung dafür, dass die Methodik robust, kostengünstig und nachhaltig ist. Für C-H-Funktionalisierungen müssen Vorhersageregeln entwickelt werden, mit denen die C-H-Bindungen in einem komplexen Molekülsystem definiert werden können, die am wahrscheinlichsten reagieren; diese Erkenntnisse müssen bei der Syntheseplanung (Retrosynthese) berücksichtigt werden. Idealerweise sollten diese akademischen Erkundungen partnerschaftlich mit der Industrie passieren, um sicherzustellen, dass die sich entwickelnden Verfahren schnell auf Synthesefragen der „wirklichen Welt“ angewendet werden (siehe schematische Übersicht auf der nächsten Seite).

Die Aufgaben, vor denen man steht, will man einen ganz neuen Denkansatz zum Aufbau organischer Verbindungen entwickeln, sind exponentiell größer als die bei der Entwicklung einer einzigen neuen Reaktion und überfordern sicherlich jeden Einzelforscher. Um die C-H-Funktionalisierung zu einem Hauptthema der Synthesechemie zu

[\*] Prof. H. M. L. Davies, Dr. D. Morton  
Department of Chemistry, Emory University  
1515 Dickey Drive, Atlanta, GA 30322 (USA)  
E-Mail: hmdavie@emory.edu  
daniel.morton@emory.edu

machen, ist ein vielseitiger Ansatz erforderlich. Aus diesem Grund reagierten wir 2009 auf das Ansuchen der National Science Foundation, ein Phase-I-Zentrum für chemische Innovation zu schaffen. Das Gründungsteam des Center for Selective C–H Functionalization (CCHF; siehe <http://www.nsf-cchf.com/>) bestand aus einem Computerchemiker (Jamal Musaev) und fünf Synthesechemikern nicht nur mit Erfahrung im Entwerfen neuer Katalysatoren und in Synthesemethoden zur C–H-Funktionalisierung, sondern auch mit einem Verständnis für die Logik der Synthese komplexer Moleküle (Simon Blakey, Huw Davies, Justin Du Bois, Christina White und Jin-Quan Yu). Bis zu diesem Zeitpunkt hatten wir noch nie miteinander gearbeitet, und obwohl unsere Forschungsprogramme komplementär waren, hätten uns viele als potenzielle Konkurrenten und nicht als Teamarbeiter angesehen. Unser erstes Treffen war sehr aufregend: An einem Tag stellten wir uns gegenseitig unsere aktuellen Forschungsprogramme vor, und an einem zweiten versuchten wir herauszufinden, welche unserer üblichen wissenschaftlichen Berührungsängste wir ablegen mussten, um eine gemeinsame Basis zu finden, die letztlich die Grundlage für unser Zentrum wurde.

Die Finanzierung der Phase I galt für drei Jahre und wurde als Pilotprojekt betrachtet, um die Gruppe auf die Bewerbung für ein viel größeres Phase-II-Zentrum vorzubereiten. Für uns war die Phase I entscheidend, denn wir mussten erst Vertrauen aufbauen und herausfinden, ob das Konzept, die eigene Forschung im Rahmen eines Teams zu verfolgen, Vorteile hat. Während dieser Zeit mussten wir auch das Team über den zentralen Kern der Methodenentwickler hinaus erweitern. Dieses Wachstum wurde sorgfältig geplant, wobei wir uns auf Leute konzentrierten, die nicht nur ausgezeichnete Wissenschaftler waren, sondern von denen wir auch annahmen, dass sie die Teamdynamik begrüßen würden, die wir gerade entwickelten. In Tabelle 1 sind die Wissenschaftler zusammengefasst, die dem Zentrum angehören, sowie ihre jeweiligen Fachgebiete und Arbeitsstätten genannt. Das Team konnte früh über



Larry Hamann eine sehr enge Partnerschaft mit Novartis Institutes for Bio-Medical Research aufbauen, wodurch die Ergebnisse schnell im Hinblick auf ihren Nutzen in der Wirkstoffsynthese geprüft werden konnten. Während der ersten Förderphase begann dieses Team zusammenzuarbeiten und die Kontakte herzustellen, die als Berechtigung für ein Phase-II-Zentrum notwendig waren; dieses wurde 2012 genehmigt.

Nun, wie schaffen es 23 Forschungsgruppen, die sich auf 15 Universitäten verteilen und von denen viele als direkte Konkurrenten angesehen werden kön-

nen, im Team zusammenzuarbeiten? Effektive, offene und stimulierende Kommunikation ist essenziell. Jede Woche werden in einer Videokonferenz technisch-wissenschaftliche und logistische Themen besprochen. Als wir die Phase II genehmigt bekommen hatten, organisierten wir ein zentrumweites Symposium an der Emory University, um aus den Ideen, die wir auf Papier hatten, im direkten persönlichen Gespräch echte Kooperationen zu machen. Das war ein entscheidendes Treffen, denn jeder in der Gruppe musste Vertrauen fassen, um seine Konkurrenzvorbehalte auszuschalten, damit ein

**Tabelle 1:** Dem Zentrum angehörende Wissenschaftler mit ihren Fachgebieten und Arbeitsstätten.

Mitglied	Fachgebiet	Arbeitsstätte
John Berry	Anorganik	University of Wisconsin
Donna Blackmond	Kinetik	Scripps Research Institute, La Jolla
Simon Blakey	Methodenentwicklung	Emory University
Andy Borovik	Anorganik	University of California, Irvine
Huw Davies	Methodenentwicklung	Emory University
Justin Du Bois	Methodenentwicklung	Stanford University
Stefan France	Methodenentwicklung	Georgia Institute of Technology
Ken Houk	Theorie	University of California, Los Angeles
Chris Jones	Chemieingenieurwesen	Georgia Institute of Technology
Jared Lewis	Bioanorganik	University of Chicago
Christine Luscombe	Materialwissenschaften	University of Washington
Cora MacBeth	Anorganik	Emory University
Seth Marder	Materialwissenschaften	Georgia Institute of Technology
John Montgomery	Methodenentwicklung	University of Michigan
Mo Movassaghi	Totalsynthese	Massachusetts Institute of Technology
Jamal Musaev	Theorie	Emory University
Richmond Sarpong	Methodenentwicklung	University of California, Berkeley
David Sherman	Bioanorganik	University of Michigan
Matt Sigman	Physikoorganik	University of Utah
Eric Sorensen	Totalsynthese	Princeton University
Brian Stoltz	Totalsynthese	California Institute of Technology
Jin-Quan Yu	Methodenentwicklung	Scripps Research Institute, La Jolla
Richard Zare	Mechanismusaufklärung	Stanford University

Ideenaustausch möglich wurde. Das ist ein für Organiker so seltenes Verhalten, dass wir einen halben Tag über unsere Erwartungen und das optimale Engagement diskutierten (erst Zusammenarbeitsmöglichkeiten ausfindig machen, Konkurrenz mit dem Zentrum und innerhalb des Zentrums vermeiden, nicht nur Zuhörer sein etc.). Das Treffen schuf die ideale Umgebung für offenen wissenschaftlichen Austausch mit Experten auf dem eigenen Gebiet, ohne Konkurrenz fürchten zu müssen – etwas, das man nicht leicht findet. Wir haben das Zentrum in sechs Themenbereiche aufgeteilt, und jede Woche diskutieren wir technische Details zu einem ausgewählten Thema. Auch wenn üblicherweise nur etwa sechs Gruppen direkt mit einem bestimmten Thema verbunden sind, nehmen an diesen Treffen etwa zwanzig Gruppen teil, weil wir die kontinuierliche Erkundung neuer Möglichkeiten der Zusammenarbeit fördern wollen. Der Enthusiasmus von Professoren und Studenten war und ist sehr groß, weil jeder den Eindruck hat, das eigene Forschungsprogramm würde durch die Teamatmosphäre deutlich bereichert. Das ist eine der zentralen Stärken des Netzwerks des Zentrums: Laufende Forschungsprojekte werden einer großen und breiten Zuhörerschaft aus Kollegen und Studenten vorgestellt, und die dabei ausgelösten Diskussionen und Rückmeldungen sind sehr nützlich.

Eine gute Organisation und großes Engagement sind bei einem räumlich so weit verstreuten Kollektiv für ein effektives Arbeiten ebenfalls unabdingbar. Die Mitglieder haben ein außergewöhnliches Maß an Bekenntnis zu unserem Netzwerk gezeigt, nicht nur einfach in Form ihres wissenschaftlichen Engagements, sondern auch durch ihre

Beteiligung an den integrierenden Aktivitäten des Zentrums. Hier half ein an der Emory University angesiedeltes Managementteam aus einem wissenschaftlichen (Huw Davies), einem geschäftsführenden (Daniel Morton) und einem Direktor für Bildung, Kommunikation und Diversität (Monya Ruffin). Ein Aufsichtskomitee sowie ein wissenschaftliches und ein studentisches Ratgebergremium helfen beim Steuern der Zentrumsaktivitäten.

Wie beeinflusst dieser Ansatz die Forschung? Seit seiner Gründung hat das Zentrum mehr als 70 Arbeiten veröffentlicht, wobei bei mehr als der Hälfte mehrere Arbeitsgruppenleiter Coautoren sind. Die Kombination von computergestützter mit experimenteller Forschung hat uns nicht nur ein besseres Verständnis der Chemie verschafft, sondern auch den Startschuss dafür gegeben, Vorhersagesysteme zur Steuerung unserer Arbeit zu entwickeln. Besonders deutlich zeigen das die erste Charakterisierung eines Dirhodiumcarbenoids, die Analyse, das Verständnis und die Vorhersage der Ortsselektivität bei der C-H-Aminierung sowie das Modellieren und die Vorhersage von Templaten für eine entfernte C-H-Aktivierung. Die Zusammenarbeit von Methodik- und Totalsynthese-Gruppen hat zur rationelleren Synthese komplexer Zielverbindungen und zum Design robusterer C-H-Funktionalisierungsmethoden für den Gerüstaufbau und späte C-H-Funktionalisierungen geführt. Das Zentrum bekam auch einige der Herausforderungen der „wirklichen Welt“, die an es herangetragen wurden, in den Griff: Es synthetisierte neuartige polymere Bausteine für den Elektronentransport, die mit bisher bekannten Methoden nicht zugänglich sind, und

entwickelte Techniken, um den Substratbereich auf pharmazeutisch besser anwendbare Systeme zu erweitern.

Wie beeinflusst dieser Ansatz die Forscher? Eine Forschergemeinschaft zu pflegen hat für die Professoren und die Studenten Vorteile weit über das hinaus gebracht, was wir uns vorgestellt hatten. Der offene und freie Austausch von Ideen und Rückmeldungen schafft eine Forschungsumgebung und eine Erfahrung, wie sie in Einzelgruppen nicht möglich sind. Wir hoffen, dass damit unsere Mitglieder auch künftig bessere Vermittler und Teammitglieder sein werden.

Zusammenarbeit endet nicht an der Haustür. Das Zentrum arbeitet auch mit Nichtmitgliedern zusammen, wobei an den – noch aktiven oder abgeschlossenen – Projekten mehr als zehn weitere Forschungsgruppen aus den USA beteiligt waren. Derzeit bauen wir Verbindungen zu Partnern in Asien und Europa auf. Außerdem entwickeln wir einen neuen Mechanismus, der die Beteiligung von Industriepartnern erleichtern soll. Wir haben von einer äußerst fruchtbaren Partnerschaft mit Novartis profitiert, die uns dazu gebracht hat, unsere Art über Chemie nachzudenken zu hinterfragen; parallel dazu, dass wir diese Beziehung ausbauen, suchen wir nach Wegen, um mit anderen Zweigen der chemischen Industrie zu Kooperationen zu kommen. Das letztliche Ziel unserer wissenschaftlichen Arbeiten und Schulungsaktivitäten ist es nicht nur, die C-H-Funktionalisierung zu einem Hauptthema der Chemikergemeinde zu machen, sondern auch, Chemiker auszubilden, die die Vorteile eines Netzwerks von zusammenarbeitenden Forschern nutzen können.