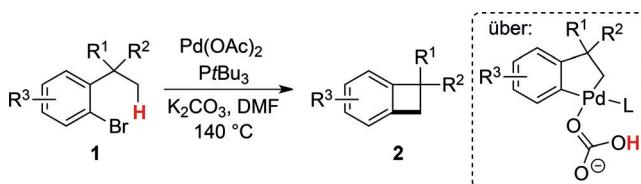


Strukturen, Reaktionen und Mechanismen: Stereoochemie im weitesten Sinn auf der 51. Bürgenstock-Konferenz

Ivana Fleischer*

Der Präsident der diesjährigen Konferenz, Paul Knochel (LMU München), hatte ein äußerst attraktives Programm zusammengestellt. Es begann mit einem Vortrag von Oliver Trapp (Heidelberg), der das von ihm entwickelte Konzept stereodynamischer Katalysatoren auf der Basis chiral flexibler Liganden mit Biphenylrückgrat erläuterte, das erfolgreich in der Rh-katalysierten asymmetrischen Hydrierung eingesetzt wurde. Die Modifikation des Liganden mit einem entfernten Auxiliar machte temperaturabhängige bidirektionale Katalysatoren zugänglich. Auch bewies der Sprecher zu unserer großen Erleichterung, dass die Zuordnung der absoluten Konfiguration von D-Glyceraldehyd durch Emil Fischer 1890 korrekt war. Bei der Coulomb-Explosions-Bildgebung bleibt die räumliche Anordnung der Atome in einem chiralen Molekül in der Gasphase erhalten und kann detektiert werden, so dass eine Struktur zweifelsfrei belegt wird.^[1]

Der Montagmorgen war der homogen-katalysierten C-H-Aktivierung gewidmet. Dieses Feld hat sich in den letzten 20 Jahren schnell entwickelt und war durch zwei ausgewiesene Experten vertreten. Zuerst berichtete Olivier Baudoin (Basel) über die Erfolge bei der Funktionalisierung von nichtaktivierten C_{sp³}-H-Bindungen mithilfe von Pd⁰-Komplexen und ihre Anwendung in der Synthese von Bicyclen wie Benzocyclobutenen (Schema 1), Indanen oder Hexahydroindolen. Er interessiert sich aber nicht nur für die Entwicklung von Methoden, sondern auch für deren Anwendung in



Schema 1. Durch Pd-katalysierte Aktivierung von C_{sp³}-H-Bindungen zu Benzocyclobutenen 2.^[2a]

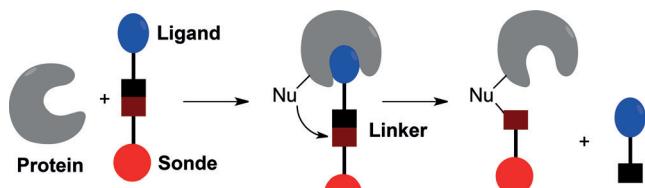
[*] Dr. I. Fleischer

Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg
Universitätsstraße 31, 93040 Regensburg (Deutschland)
E-Mail: ivana.fleischer@chemie.uni-regensburg.de

Die Identifikationsnummer (ORCID) eines Autors ist unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201605274> zu finden.

der Synthese komplexer Naturstoffe wie Aeruginosinen und für mechanistische Untersuchungen.^[2] Einen anderen Ansatz, um schwierige C-H-Bindungen zu aktivieren, stellte Lutz Ackermann (Göttingen) vor. Er beschrieb die Erfolge seiner Gruppe bei der Ru-katalysierten C-H-Funktionalisierung, z.B. die jüngste Entwicklung von Einkomponenten-Ruthenium(II)-Komplexen mit sekundären Phosphinoxiden als hochaktiven und vielseitigen Katalysatoren. Anschließend behandelte er die Verwendung billigerer Metalle und fasste die Fortschritte beim Einsatz von Cobalt-, Nickel-, Kupfer-, Eisen- und Mangankomplexen als Katalysatoren zusammen. Dies unterstrich die Nützlichkeit der C-H-Aktivierung als Synthesewerkzeug.^[3]

Am Nachmittag verlagerte sich der wissenschaftliche Fokus auf die Chemie der Proteine. Itaru Hamachi (Kyoto) erklärte seine Arbeiten zur selektiven chemischen Markierung von Proteinen in lebenden Zellen. Sein Ziel ist, spurlose, affinitätsbasierte Methoden zur Modifizierung nativer Proteine zu entwickeln, die deren Funktion nicht stören. Er beschrieb die ligandengesteuerte Markierung mit einem Reagens, in dem der Ligand und die Sonde durch einen spaltbaren/reaktiven Linker verbunden sind (Schema 2). Der Ligand wird durch



Schema 2. Ligandengesteuerte chemische Proteinmarkierung.^[4]

Reaktion des Linkers mit einem nucleophilen Aminosäure-rest an der Oberfläche freigesetzt. Die Nützlichkeit der Methode wurde auch an endogenen Proteinen mehrfach unter Beweis gestellt.^[4] Die erste Poster-Sitzung begann mit ausgewählten Kurzvorträgen von Jovica D. Badjic, Christopher J. Cordier, Ali Coskun, Bill Morandi und Yu Zhao. Im Abendvortrag von Stephen Kent (Chicago) ging es um die chemische Proteintotalsynthese und ihre Verwendung. Er und seine Mitarbeiter arbeiten über Proteine, die nur das

achirale Glycin und D-Aminosäuren enthalten. Solche D-Proteine können nur dank der nativen chemischen Ligation erhalten werden, bei deren Entwicklung Kent und seine Kollegen Pionierarbeit geleistet haben. Diese Makromoleküle sind potenzielle Humantherapeutika, da sie von Proteasen nicht abgebaut werden, nichtimmunogen sind und ihre Eigenschaften gezielt eingestellt werden können. Darüber hinaus betonte er die Vorteile der Kristallographie von racemischen und quasiracemischen Proteinen, z.B. die einfachere Kristallisation und Strukturbestimmung.^[5]

Der nächste Tag brachte einen faszinierenden Vortrag von Giuseppe Resnati (Politecnico, Mailand) über Halogenbrücken. Halogenfluorkohlenwasserstoffe sind ideale Lewis-Säuren, die an Elektronendonatoratome wie N- und O-Atome oder Halogenidionen binden und selbstorganisierte Hybridmaterialien bilden. Resnati konzentrierte sich auf Funktionen und Anwendungen wie die Bildung von ein-, zwei- und dreidimensionalen Netzwerken, die Bindung von Anionen und deren aktiven Transmembrantransport sowie die Bildung von supramolekularen Gelen und Flüssigkristallen. Kürzlich gelang ihnen die Erzeugung von Materialien mit einzigartigen Eigenschaften, indem sie ionische Flüssigkeiten in halogenverbrückte ionische Flüssigkristalle überführten.^[6] Der nächste Vortragende, Valery Fokin (University of Southern California), führte uns seinen Ehrgeiz vor, Prozesse in der Natur mithilfe chemischer Reaktionen zu erforschen und komplexe Katalysatorsysteme zu studieren. Das zeigte er am Beispiel der Cu¹-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition, die breit zur Verknüpfung von nahezu beliebigen Bausteinen eingesetzt wird. Er präsentierte komplexe mechanistische Studien einschließlich spektroskopischer Untersuchungen, In-situ-Reaktionskalorimetrie und Cu-Isotop-Kreuzungsstudien, die ein Reaktionsmodell mit zwei beteiligten Kupferatomen und einer schrittweisen Bindungsbildung stützen. Als Folge dieser Befunde wurden elektronenreiche Halogen- und Metalloacetylide als Reaktionspartner in Cu-katalysierten Cycloadditionen verwendet.^[7]

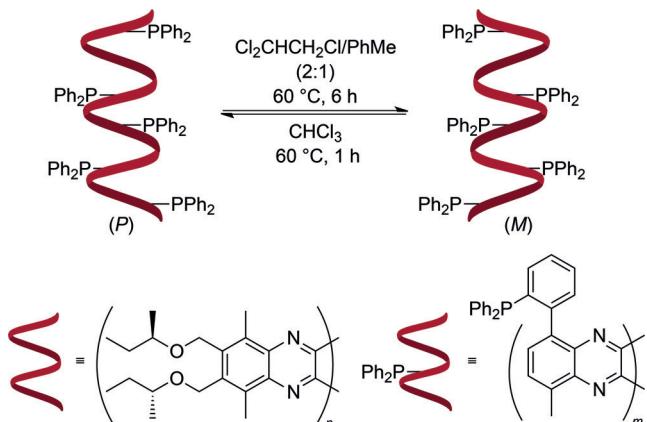
Am Dienstagnachmittag begeisterte Janine Cossy (ESPCI, Paris) mit ihrer Kreativität bei der Synthese von unterschiedlich großen Heterocyclen, für die sie eine Vielzahl an Methoden nutzt, einschließlich der Fe-katalysierten diastereoselektiven Cycloisierung von Allylalkoholen, der Co-katalysierten Kupplung von Grignard-Reagenten mit Alkylhalogeniden und der Au-katalysierten Cycloisomerisierung von Cyclopropen-enen. Außerdem beschrieb sie eine bemerkenswerte allgemeine Methode zur Synthese funktionalisierter [n]Paracyclophane über Diels-Alder-Reaktionen von tricyclischen 1,3-Dienen mit aktivierten Alkinen und anschließende Retro-Diels-Alder-Reaktionen der in situ gebildeten 1,4-Diene.^[8] Nach einer Poster-Sitzung, die durch Kurzvorträge von Suzanne Blum, Ivana Fleischer, Michal Juríček, Kathrin Lang und Uday Maitra eingeleitet wurde, und dem Abendessen führte uns Jonas Peters (Caltech) in die Welt der komplexen anorganischen Chemie und synthetischer Nitrogenasen ein. Seine Untersuchungen an definierten Eisenkomplexen, die die Reduktion von N₂ zu NH₃ mit Protonen und Elektronen katalysieren, helfen die Rolle von Eisen im

natürlichen FeMo-Nitrogenase-Cofaktor zu verstehen. Peters und seine Mitarbeiter entwickelten einen Tris(phosphan)-boran-basierten Eisenkomplex, der eine vielversprechende katalytische Aktivität aufwies, für die die flexible Bor-Eisen-Interaktion eine wichtige Rolle zu spielen scheint. Das vorgeschlagene mechanistische Modell wird durch gründliche stöchiometrische und spektroskopische Untersuchungen gestützt.^[9]

Der Mittwoch verwöhnte uns mit zwei eindrucksvollen Morgenpräsentationen. Annette Beck-Sickinger (Leipzig) hielt einen faszinierenden Vortrag über ihre Untersuchungen zur Ligandenbindung und zum Transport der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR) – wichtiger Membranproteine, die Signalmoleküle erfassen. Das Verständnis der Interaktion zwischen GPCRs und den Liganden ist für die Entwicklung von Therapeutika von großer Bedeutung. So wurde ein neues Verfahren zur Identifizierung von Brustkrebstumoren entwickelt, das auf Y1-Rezeptorliganden basiert, die sich vom Neuropeptid Y ableiten. In-vivo-Studien ergaben die selektive Aufnahme eines ^{99m}Tc-markierten Liganden in die Tumorzellen.^[10] Das Ziel von Judith Klinman (Berkeley) ist, die physikalischen Grundlagen der Enzymkatalyse zu verstehen, und sie konnte uns davon überzeugen, dass sie nahe daran ist, das Thema in den Griff zu bekommen. Sie zeigte, dass die enzymatische Spaltung von C-H-Bindungen auf quantenmechanischem Tunneln basiert, bei dem ein H-Atom die Energiebarriere durchdringt, was zu hohen kinetischen Isotopeneffekten führt. Experimentelle Befunde stützen die Beteiligung der Proteindynamik an diesem Prozess. Kinetische, Struktur- und theoretische Studien mit Sojabohnen-Lipoxygenase und ihrer Mutante belegen die Abhängigkeit der katalytischen Leistung von der Proteinflexibilität, die die für das Tunneln erforderlichen kurzen Donor-Akzeptor-Abstände sicherstellt.^[11] Am ersten freien Nachmittag stellten einige von uns fest, dass es viel besser ist, die Schweizer Berge zu besteigen, als sie zu durchtunneln.

Das Thema am Donnerstag waren synthetische Materialien für unterschiedliche Zwecke: Nanotechnologie, Katalyse und Medizin. Hiroyuki Isobe (Tokio) drückte seine Liebe zu molekularen Einheiten aus und sprach über eindrucksvolle kohlenstoffhaltige molekulare Lager. Ausgehend von einem funktionalisierten [4]Phenacen wurde dessen cyclisches Tetramer durch schrittweise Makrocyclisierungen hergestellt. Diese Verbindung ist ein Modell für drei Varianten an einwändigen Kohlenstoffnanoröhren (helical, Zickzack und Sessel) in isomeren Formen. Alle Isomere, einschließlich der Enantiomere, wurden identifiziert und isoliert. Anschließend wurde das Tetramer genutzt, um durch spontane supramolekulare Assoziation mit einem Fullerene als Angel ein stabiles molekulares Lager zu bilden. Das Konzept wurde auf Anthrancenylen-basierte Makrocyclen erweitert, die C₆₀ und C₇₀ mit extrem hoher Affinität einschließen.^[12] Als nächster hielt Michinore Suginome (Kyoto) einen interessanten Vortrag über dynamische Katalysatoren mit schaltbarer Chiralität. Die Idee ist, helicale chirale Makromoleküle als Katalysatorrückgrat zu verwenden, das eine dynamische Helixinversion eingeht. Die axiale Chiralität wird durch chirale

Endgruppen oder Seitenketten induziert. Eine der präsentierten Errungenschaften ist der einzigartige Phosphanligand PQXphos, in dem eine Polychinoxalinhelix mit chiralen Seitenketten und Diarylphosphanyl-Einheiten bestückt ist (Schema 3). Die Drehrichtung der Helix lässt sich bei diesem



Schema 3. PQXphos: Strukturaufbau und lösungsmittelinduzierte Änderung der Chiralität.^[13a]

System durch Lösungsmittelwechsel ändern, was in der bidirektionalen asymmetrischen Pd-katalysierten Hydrosilylierung eingesetzt wurde. Beide Produkt-Enantiomere wurden dabei getrennt voneinander mit hoher Selektivität erhalten.^[13]

Im letzten anregenden Abendvortrag fasste Stuart Schreiber (Broad Institute des Massachusetts Institute of Technology und der Harvard University) seine Forschungsaktivitäten zum Einsatz niedermolekularer Verbindungen in der Therapie-Entwicklung zusammen, und er stellte seine Vision für die künftige Entwicklung der chemischen Biologie vor – mit dem Ziel, die Zeitspanne zwischen der Synthese einer Substanzbibliothek und den Ergebnissen biologischer Tests zu verkürzen. Ein Aspekt ist die Suche nach Methoden zur Synthese modularer Molekülsammlungen, wie der Aufbau-Kupplungs-Paarungs-Ansatz. Darüber hinaus beschrieb Schreiber die multiplexe hochdimensionale biologische Profilierung von niedermolekularen Verbindungen durch die simultane Analyse mehrerer Zellfunktionen.^[14]

Diese interaktive und interdisziplinäre Konferenz brachte wieder eine Vielfalt an Themen, etablierte und jüngere Wissenschaftler, Hochschulen und Industrie zusammen. Die Idee von André Dreiding, dem Gründer der Konferenz, lebt weiter!

Danksagung

Ich danke dem Organisationskomitee und den Sponsoren des JSP-Programms (Junior Scientists Participation).

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8486–8488
Angew. Chem. **2016**, *128*, 8626–8628

- [1] a) P. Herwig, K. Zawatzky, M. Grieser, O. Heber, B. Jordon-Thaden, C. Krantz, O. Novotný, R. Repnow, V. Schurig, D. Schwalm, Z. Vager, A. Wolf, O. Trapp, H. Kreckel, *Science* **2013**, *342*, 1084–1086; b) G. Storch, O. Trapp, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3580–3586; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 3650–3656.
- [2] a) M. Chaumontet, R. Piccardi, N. Audic, J. Hitce, J.-L. Peglion, E. Clot, O. Baudoin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15157–15166; b) D. Dailler, G. Danoun, O. Baudoin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4919–4922; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5001–5004.
- [3] a) W. Liu, S. C. Richter, Y. Zhang, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, DOI: 10.1002/anie.201601560; *Angew. Chem.* **2016**, DOI: 10.1002/ange.201601560; b) D. Zell, S. Warratz, D. Gelman, S. J. Garden, L. Ackermann, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1248–1252.
- [4] a) S. Tsukiji, M. Miyagawa, Y. Takaoka, T. Tamura, I. Hamachi, *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 341–343; b) T. Tamura, S. Tsukiji, I. Hamachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2216–2226.
- [5] a) K. Mandal, M. Uppalapati, D. Ault-Riché, J. Kenney, J. Lowitz, S. S. Sidhu, S. B. H. Kent, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, *109*, 14779–14784; b) S. B. H. Kent, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11988–11996; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12208–12217.
- [6] a) L. Meazza, J. A. Foster, K. Fucke, P. Metrangolo, G. Resnati, J. W. Steed, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 42–47; b) G. Cavallo, G. Terraneo, A. Monfredini, M. Saccone, A. Priimagi, T. Pilati, G. Resnati, P. Metrangolo, D. W. Bruce, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6300–6304; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 6408–6412.
- [7] a) B. T. Worrell, J. A. Malik, V. V. Fokin, *Science* **2013**, *340*, 457–460; b) B. T. Worrell, S. P. Ellery, V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13037–13041; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13275–13279.
- [8] a) F. Miege, C. Meyer, J. Cossy, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4144–4147; b) J.-P. Krieger, G. Ricci, D. Lesuisse, C. Meyer, J. Cossy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8705–8708; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8849–8852.
- [9] a) J. S. Anderson, J. Rittle, J. C. Peters, *Nature* **2013**, *501*, 84–87; b) T. J. Del Castillo, N. B. Thompson, J. C. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5341–5350.
- [10] a) I. U. Khan, D. Zwanziger, I. Böhme, M. Javed, H. Naseer, S. W. Hyder, A. G. Beck-Sickinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1155–1158; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1174–1177; b) A. Kaiser, P. Müller, T. Zellmann, H. A. Scheidt, L. Thomas, M. Bosse, R. Meier, J. Meiler, D. Huster, A. G. Beck-Sickinger, P. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7446–7449; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 7554–7558.
- [11] a) J. P. Klinman, A. Kohen, *Annu. Rev. Biochem.* **2013**, *82*, 471–496; b) S. Hu, S. C. Sharma, A. D. Scouras, A. V. Soudackov, C. A. M. Carr, S. Hammes-Schiffer, T. Alber, J. P. Klinman, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8157–8160.
- [12] a) H. Isobe, S. Hitosugi, T. Yamasaki, R. Iizuka, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1293–1297; b) T. Matsuno, S. Sato, R. Iizuka, H. Isobe, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 909–916.
- [13] a) T. Yamamoto, T. Yamada, Y. Nagata, M. Sugino, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7899–7901; b) T. Yamamoto, Y. Akai, M. Sugino, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12785–12788; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 12999–13002.
- [14] a) S. L. Schreiber, *Nature* **2009**, *457*, 153–154; b) B. K. Wagner, S. L. Schreiber, *Cell Chem. Biol.* **2016**, *23*, 3–9.

Eingegangen am 30. Mai 2016
 Online veröffentlicht am 23. Juni 2016