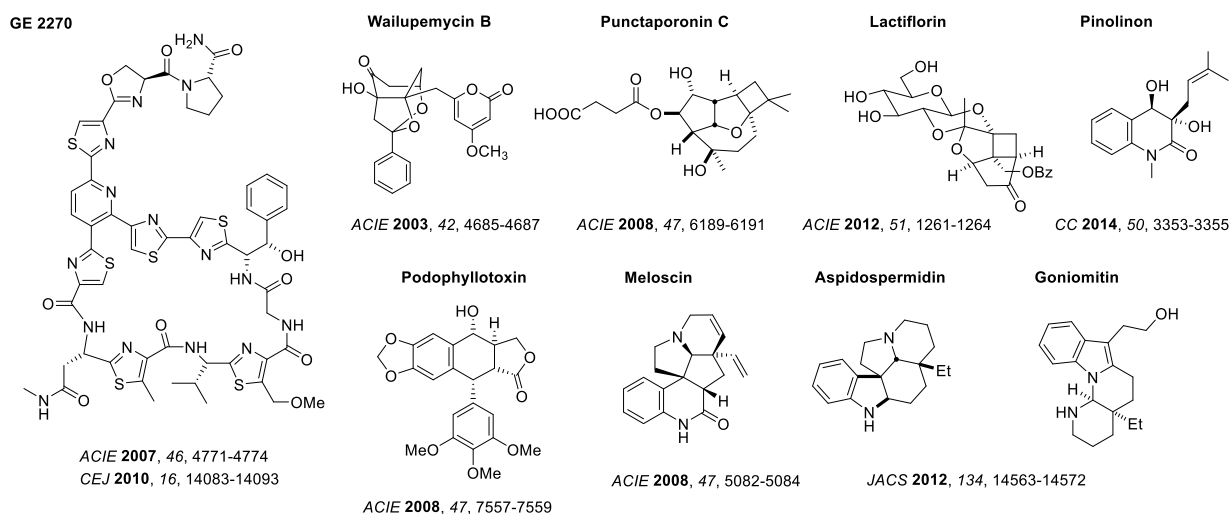


## Forschungsübersicht

Unsere Forschung ist hauptsächlich auf die Entwicklung und Anwendung neuer synthetischer Methoden innerhalb der Organischen Chemie ausgerichtet. Der Fokus liegt dabei auf katalytischen thermischen sowie photochemischen Verfahren, um neuartige Transformationen zu ermöglichen. Unsere Forschung wird durch akademische Fragestellungen getrieben und zielt nicht unmittelbar auf industrielle Anwendungen. Jedoch werden unternehmerische Möglichkeiten genutzt, wo inhaltlich sinnvoll.

### Totalsynthese

Die Auswahl von Naturstoffen als Zielverbindungen basiert hauptsächlich auf Aspekten der strukturellen Einzigartigkeit, der Anwendbarkeit neuer Methodik, sowie der biologischen Aktivität. Durch Erstsynthesen konnten wir bisher die Konstitution und Konfiguration mehrerer Naturstoffe bestätigen, unter anderem von Wailupemycin B, Punctaporonin C, Lactiflorin und Pinolinon. In unserer Gruppe entwickelte neuartige Synthesemethoden konnten erfolgreich in Totalsynthesen von Naturstoffen angewandt werden. So wurde in der Synthese von Meloscin zum ersten Mal ein enantioselektiver photochemischer Schlüsselschritt verwirklicht. Mit Hilfe eines von uns entwickelten Protokolls zur C-H-Aktivierung konnte die C2-Position des Indol-Kerns adressiert werden, um so zu den *Aspidosperma*-Alkaloiden Aspidospermidin und Goniomitin zu gelangen. Unser Interesse an diastereoselektiven Reaktionen von Carbeniumionen führte zu einer effizienten Synthese von Podophyllotoxin.

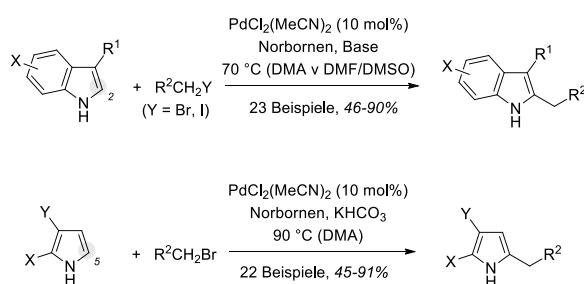


Für unsere Auswahl synthetischer Zielmoleküle gilt die biologische Aktivität einer Verbindung ebenfalls als Kriterium. Unter diesem Aspekt arbeiten wir an der Synthese von cancerostatischen und antiinfektiven Verbindungen. Exemplarisch seien die Synthesen der GE-Faktoren sowie der Amythiamicine genannt, die den bakteriellen Elongationsfaktor EF-Tu hemmen. Viele dieser Studien wurden und werden in enger Zusammenarbeit mit anderen Gruppen ausgeführt. Wir haben beispielsweise zur Aufklärung des Wirkmechanismus einiger synthetischer EF-Tu-Inhibitoren beigetragen (*ChemMedChem* **2013**, 8, 1954-1962) oder wir haben beim Entschlüsseln des Biosynthese-Wegs der Vioprolide mitgeholfen (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 8754-8759). Zu unseren Bemühungen im Bereich der Naturstoffsynthese kommen verwandte Forschungsschwerpunkte hinzu, die sich mit der Herstellung neuer Strukturgerüste für die Medizinalchemie (z.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 10169-10172) oder der Entwicklung neuer Sonden für biologische Studien beschäftigen (z.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 2718-2721). Diese Untersuchungen werden meist in Kooperation mit anderen akademischen oder industriellen Einrichtungen durchgeführt.

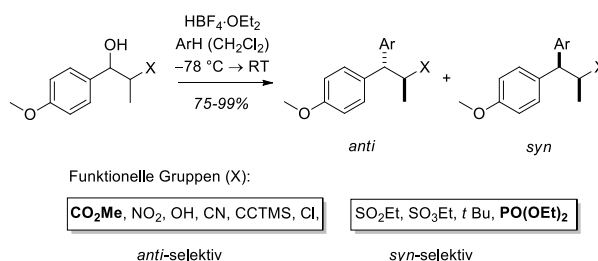
## Katalytische Verfahren

Unser Interesse im Bereich der Heterocyclensynthese führte zur Entwicklung von regioselektiven Kreuzkupplungsreaktionen, die bereits weit verbreitete Anwendungen fanden (*Tetrahedron* **2005**, *61*, 2245-2267). In den vergangenen Jahren änderte sich der Fokus hin zur einer direkten C–C-Bindungsknüpfung an Heterocyclen durch C–H-Aktivierungsreaktionen. Darunter fallen die Alkylierung von Indolen und Pyrrolen und die Arylierung von Thiophenen.

Die faciale Diastereoselektivität in intermolekularen Reaktionen von freien Carbeniumionen wurde in unserer Gruppe zum ersten Mal untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass  $\alpha$ -chirale benzyliche Kationen mit hoher Diastereoselektivität reagieren und dass der Ausgang der Reaktion vom sterischen Anspruch des jeweiligen Substituenten am stereogenen Zentrum in  $\alpha$ -Position zum Kation abhängt. Katalytische Varianten dieser Transformationen verwenden  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{AuCl}_3$  oder  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  als Katalysatoren, außerdem wurde die Methodik auf allylische und propargylische Kationen ausgeweitet.

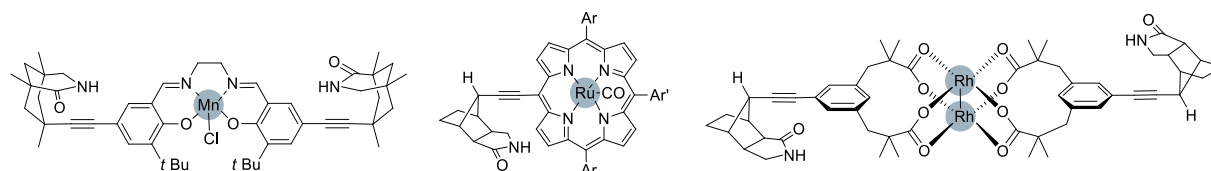


*ACIE* **2013**, *52*, 6080-6083; *JACS* **2011**, *133*, 12990-12993



*JACS* **2014**, *136*, 2851-2857; *CAJ* **2008**, *3*, 272-284; *JACS* **2006**, *128*, 9668-9675

Nach ersten Arbeiten zur Wasserstoffbrücken-vermittelten Katalyse von enantioselektiven photochemischen Reaktionen (siehe unten) hat sich unser Interesse auf diesem Gebiet auf die enantio- und regioselektive Übergangsmetallkatalyse ausgedehnt. Template mit Bindestellen zur Substratkoordination wurden entworfen, die gleichzeitig das Anbringen eines katalytisch aktiven Übergangsmetalls wie Mn, Ru oder Rh ermöglichen. Grundlagenuntersuchungen zur selektiven Epoxidierung mit einem Ru-basierten Oxidationskatalysator und Chinolon-basierten Olefinen zeigten zweifelsfrei, dass die Wasserstoffbrückenbindung sowohl für die hohe Regio- als auch für die Enantioselektivität verantwortlich ist. Die Rh-Katalyse ermöglichte eine enantioselektive Durchführung von Aminierungs- und Aziridinierungsreaktionen. Die neueste Entwicklung auf diesem Gebiet betrifft Mn-basierte Katalysatoren die eine hoch regio- und enantioselektive Oxygenierungsreaktion katalysieren (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2953-2957).



*CC* **2011**, *47*, 2137-2139

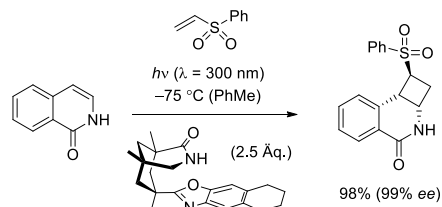
*ACIE* **2015**, *94*, 691-695; *JACS* **2010**, *132*, 15911-15913

*CEJ* **2014**, *20*, 13522-13526; *CC* **2013**, *49*, 8009-8011;

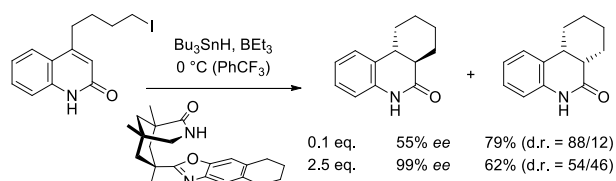
Da ein Hauptziel unserer Forschung die Entwicklung von praktikablen Synthesemethoden ist, versuchen wir stets eine direkte Relevanz nachzuweisen. Neuere Beispiele hierzu finden sich in einer einfache anwendbaren C-H Aminierung (*Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2083-2087) oder einer neuen Pyrrolsynthese (*J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6149-6156), die in der Synthese heteroaromatischer Alkaloide verwendet wurden.

### Photochemie

Basierend auf dem von der Kemp'schen Trisäure abgeleiteten 1,5,7-Trimethyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-2-on-Gerüst konnten wir ein chirales Templat für photochemische und radikalische Reaktionen entwickeln, welches seine vielseitige Anwendung in den letzten zehn Jahren erfolgreich unter Beweis gestellt hat.



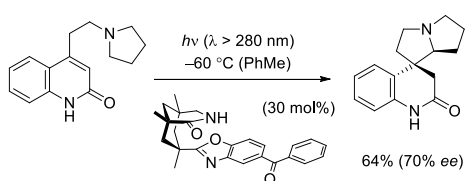
*JACS* **2013**, *135*, 14948-14951; *ACIE* **2011**, *50*, 8416-8419



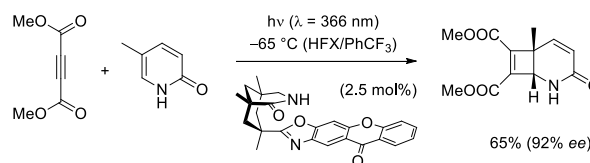
*OL* **2006**, *8*, 3145-3147; *ACIE* **2004**, *43*, 5849-5851

Interessanterweise zeigte das Templat auch katalytische Aktivität in enantioselektiven Radikalreaktionen. Im Bereich der photochemischen Anwendungen sei hier als jüngeres Beispiel der erfolgreiche Einsatz in enantioselektiven intra- und intermolekularen [2+2]-Photocycloadditionen von Isochinolonen genannt.

Nach Modifikation des Oxazol-Rückgrats konnte das Templat zu enantioselektiven Katalysatoren für Elektronen- oder Energietransfer weiterentwickelt werden. Beispielsweise diente ein Keton als Katalysator in der enantioselektiven Photoredoxycyclisierung eine Aminoethylchinolons. Xanthone und Thioxanthone können für die enantioselektive Sensibilisierung für [2+2]-Photocycloadditionen mit Katalysatorbeladungen von nur 2.5 mol% eingesetzt werden.

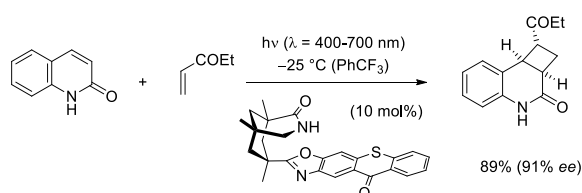


*Nature* **2005**, *436*, 1139-1140

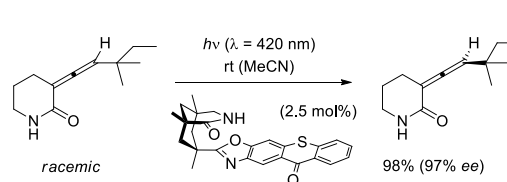


*ACIE* **2014**, *53*, 7661-7664; *JACS* **2011**, *133*, 16689-16697; *ACIE* **2009**, *48*, 6640-6642

Die neueste Entwicklung auf diesem Gebiet betrifft die Sensibilisierung durch ein Thioxanthon, die sehr effizient mit künstlichem sichtbarem Licht oder mit Sonnenlicht ausgeführt werden kann. Ein chirales, Wasserstoffbrücken-bildendes Thioxanthon gestattet eine inter- und intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition von Chinolonen sowie bemerkenswerterweise die Deracemisierung von Allenen. Die letztgenannte Reaktion vermittelt einen thermisch unmöglichen Prozess, nämlich die Bildung eines einzigen Enantiomers aus einem racemischen Gemisch und hat großes Potenzial für weitere Anwendungen. Die Wirkungsweise beruht auf einem komplexen Zusammenspiel einiger Parameter wie der Assoziation an den Katalysator, der Effektivität der Sensibilisierung und des Zerfalls des jeweiligen Intermediats.

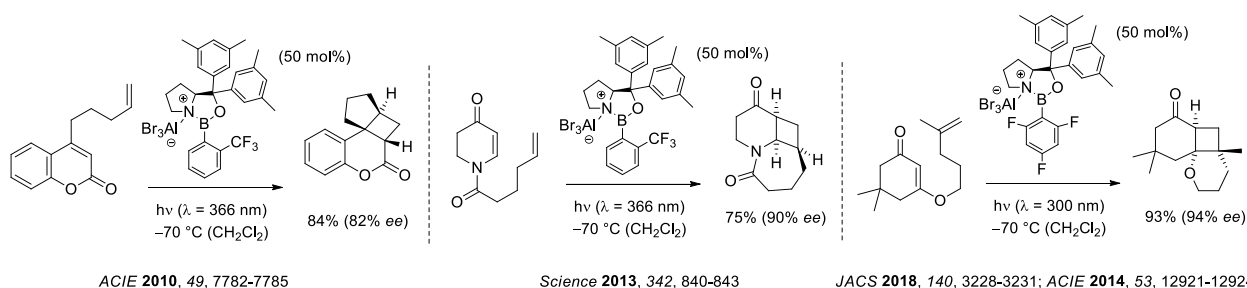


*JACS* **2016**, *138*, 7808-7811; *ACIE* **2014**, *53*, 4368-4371

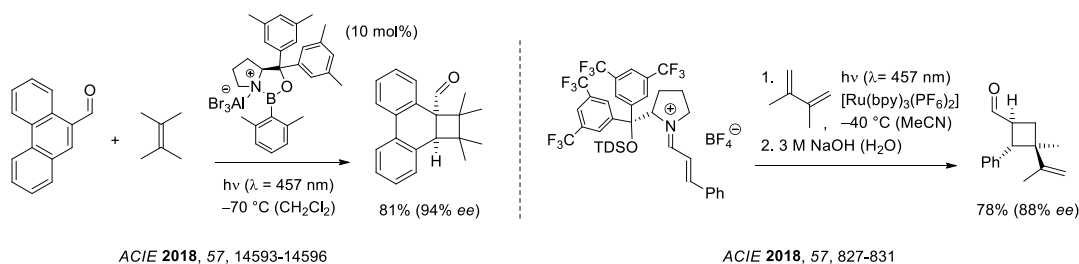


*Nature* **2018**, *564*, 240-243

Bereits im Jahr 2010 konnten wir am Beispiel der intramolekularen [2+2]-Photocycloaddition von Cumarinen zeigen, dass sich enantioselektive Photoreaktionen mit Hilfe einer Lewis-Säure-vermittelten Katalyse durchführen lassen. Im Jahr 2013 fanden wir, dass eine derartige Katalyse nicht nur auf Reaktionen von Cumarinen beschränkt ist, sondern überraschenderweise auch auf Enone als Substrate in der [2+2]-Photocycloadditionsreaktion ausgeweitet werden kann. Das Ergebnis ist dahingehend unerwartet, als dass Enone, anders als Cumarine, eine unkatalysierte [2+2]-Photocycloaddition bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 366$  nm eingehen können. Der Mechanismus im letzten Fall unterscheidet sich dabei deutlich von Cumarin-Photocycloadditionen. Die enantioselektive Lewis-Säure-Katalyse von Enon-[2+2]-Photocycloadditionen scheint relativ breit anwendbar zu sein und wurde bereits neben Dihydropyridonen auch auf 2-Cyclohexenone als Substrate angewandt.



Es konnte gezeigt werden, dass der Nachteil einer hohen Katalysatorbeladung überwunden werden kann, wenn das Substrat, das nicht an die Lewis-Säure gebunden ist, und der Lewis-Säure-Komplex keine spektrale Überlappung im langwelligen Bereich des UV-Vis-Spektrums aufweisen. Falls diese Bedingung erfüllt ist, bleibt die racemische Hintergrundreaktion aus und die Enantioselektivität bleibt auch bei einer niedrigen Katalysatorbeladung hoch. Die durch sichtbares Licht vermittelte, intermolekulare *ortho*-Photocycloaddition an Phenanthren-9-carboxaldehyd illustriert dieses Vorgehen.



Das letztgenannte Beispiel zeigt, wie ein Chromophor für eine selektive Reaktion bei großer Wellenlänge aktiviert werden kann, und Untersuchungen in diese Richtung werden weiterhin in unseren Laboren durchgeführt (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, 57, 14338-14349). Nach der Entdeckung einer Brønsted-Säure-katalysierten [2+2]-Photocycloaddition (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 4337-4341) wurde u.a. gezeigt, dass die zwischenzeitliche Bildung eines Iminiumions einen Triplett-sensibilisierten Reaktionspfad eröffnet, und dass intermolekulare [2+2]-Photocycloaddition von Iminiumionen enantioselektiv ablaufen. Auf dem Gebiet der Photochemie kombinieren wir synthetische Experimente sehr ausgiebig mit photophysikalischen Studien, die teilweise innerhalb unserer Gruppe, teilweise in Zusammenarbeit mit anderen Gruppen durchgeführt werden.