



HeidelCat

Newsletter des SFB 623
der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Molekulare Katalysatoren:
Struktur und Funktionsdesign



We go beyond the surface

Ausgabe 5, August 2004

Editorial

Neben den üblichen Werkstattgesprächen, Gastvorträgen und Einladungen von Gastwissenschaftlern (s. Homepage www.sfb623.de), gab es im SFB vor allem zwei herausragende Veranstaltungen, die im Laufe des Sommersemesters stattfanden: am 7./8. Juni unseren gemeinsamen Workshop „**Templates treffen Katalyse**“ mit dem Bonner SFB 624, den die dortigen Kollegen in Bonn organisiert hatten, und am 2. Juli das SFB-Symposium „**Modern Metallocene Chemistry and Catalysis**“ mit den Referenten J. E. Bercaw (California Institute of Technology), G. Erker (Uni Münster), W. Kaminsky (Uni Hamburg) und H. H. Brintzinger (Uni Konstanz), das im Zusammenhang mit der Verleihung der Ehrendoktorwürde der Naturwissenschaftlich-Mathematischen Gesamtfakultät an Hans Herbert Brintzinger, einen führenden Pionier der Polymerisationskatalyse mit Metallocenen, stand. Ein kurzer Bericht über die erstgenannte Veranstaltung für diejenigen, die nicht selbst teilnehmen konnten, sachkundig verfasst von Doris Kunz (OCI), findet sich nachstehend; ein Bericht über das Metallocen-Symposium folgt im nächsten **HeidelCat**.

Vom 12. bis 14. Oktober organisiert unser SFB im Schwarzwald (Tagungszentrum Waldhotel Zolternblick, Freudenstadt-Lauterbad) einen großen gemeinsamen SFB-Workshop „**Advances in Molecular Catalysis**“ (Vorträge u. Poster) zusammen mit drei anderen Sonderforschungsbereichen, in denen katalyserelevante Aspekte eine Rolle spielen. Dies sind SFB 624 (*“Templates - From the Design of Chemical Templates towards Reaction Control”*, Bonn), SFB 436 (*“Metal-Mediated Reactions Modelled after Nature”*, Jena) und SFB 583 (*“Redox-Active Metal Complexes: Control of Reactivity via Molecular Architecture”*, Erlangen-Nürnberg). Als externe Gastvortragende konnten wir **Steve Buchwald** vom MIT und **Matthias Beller**, IfOK Rostock, gewinnen. Entsprechende Flyer mit der Vorankündigung des Programms und der Vortragenden sind den SFB-Mitgliedern bereits zugegangen.

Am 7./8. Juli 2005 werden unser SFB und die BASF Aktiengesellschaft als Sponsor zum dritten Mal das „**Heidelberg Forum of Molecular Catalysis**“ (HFMC 2005) veranstalten, bei dem auch wieder der „**BASF Catalysis Award**“ verliehen wird. Vorgespräche mit dem Forschungsvorstand der BASF sind bereits im Gange.

Am 18./19. März 2005 wird in Heidelberg ein gemeinsam von der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina und unserem Sonderforschungsbereich ausgerichtetes "Leopoldina-Meeting" zur Thematik: „**Dendrimere: Plattformen chemischer Funktionalität**“ stattfinden, für das unsererseits Lutz Gade verantwortlich zeichnet, bei dem auf Anfrage ein erster Flyer zu erhalten ist. Programmdetails werden einem 2. Zirkular zu entnehmen sein.

Am 30. Juni 2005 läuft die erste, dreijährige Förderperiode unseres Sonderforschungsbereiches aus. Der Termin für die **Fortsetzungsbegutachtung durch die DFG** für die nächste, diesmal 4-jährige Förderphase steht bereits fest: Am **5. und 6. April 2005** werden die Vertreter der DFG und das Gutachtergremium in Heidelberg sein. Bezüglich aller relevanten Termine und Veranstaltungen im Rahmen der Vorbereitung des Fortsetzungsantrags und der vor – Ort - Begutachtung sei auf die SFB-Mitgliederversammlungen, deren Protokolle und die entsprechenden Informationen seitens Sprecher und Geschäftsstelle verwiesen. Gespräche über die im Neuantrag aufzunehmenden Projekte sowie Verhandlungen mit dem Rektorat bzw. Ministerium über die notwendige Verstärkung der Grundausrüstung des SFB werden im September beginnen.

Da es mir gelungen ist, von der BASF eine entsprechende Finanzierungszusage zu erhalten, wird ein professionelles Designerbüro für unseren SFB eine **SFB-Broschüre** erstellen, die für die Öffentlichkeitsarbeit neben der Präsentation im Web sehr nützlich sein wird. Sie wird neben der Beschreibung des SFB und seiner Ziele als Ganzes die einzelnen, am SFB beteiligten Arbeitsgruppen vorstellen. Die Sammlung der Beiträge, die von allen Teilprojektleitern bereits angefordert wurden und die Koordination hat dankenswerterweise Herr Helmchen übernommen.

Zu Ihrer Information enthält dieser Newsletter eine aktuelle Übersicht zu den bereits feststehenden SFB-Terminen von September – Dezember 2004. Die Referenten noch offener Termine werden zu gegebener Zeit, sobald die erbetenen Zusagen vorliegen, bekannt gegeben.

Dem Arbeitskreis Müller (OCI) verdanken wir die angefügte Kurzmitteilung über ein schönes Beispiel einer sequentiellen Multikomponentenreaktion.

Prof. Dr. P. Hofmann
Sprecher des SFB 623
Herausgeber **HeidelCat**

Kein Zufall – "Templates treffen Katalyse"

Als die beiden Sonderforschungsbereiche "Template" (SFB 624) und "Molekulare Katalysatoren" (SFB 623) im Jahre 2002 gleichzeitig von der Deutschen Forschungsgemeinschaft eingerichtet wurden, war bereits klar, dass es interessante Berührungspunkte dieser beiden Bereiche geben wird, und so wurde bereits frühzeitig die Idee eines gemeinsamen Workshops formuliert.

Der SFB 624 realisierte diese Pläne und lud den Heidelberger SFB 623 vom 7. - 8. Juni nach Bonn ins Gustav-Stresemann-Institut ein.

Bereits im Voraus hatten Heike Sand und Christina Reuter aus Bonn sowie Claudia Meier und Kerstin Windisch aus Heidelberg, alles in die richtigen Wege geleitet, und so konnte **Karl Heinz Dötz** als Sprecher des Bonner SFB die 33 Teilnehmer aus Heidelberg sowie weitere Gäste um 10 Uhr begrüßen. Die 14 Vorträge der SFB-Mitglieder wurden von zwei Key-Note Lectures eingerahmt, beginnend mit **Daryle H. Busch**, Kansas, USA, der die Zuhörer auf eine Reise von Templaten zur Katalyse mitnahm. Anhand seines umfangreichen Lebenswerkes zeigte er, wie Metallionen die eigentlichen "Movers" und "Shakers" des Nanokosmos sein können.

Edgar Niecke, Bonn, nutzte templatgesteuerte Donor/Akzeptor-Wechselwirkungen, um gezielt phosphorhaltige Makrozyklen aufzubauen und **Michael Dolg**, Köln, präsentierte theoretisch und experimentell haptotrope Wanderungen von $\text{Cr}(\text{CO})_3$ am Naphthalen-Fragment im Hinblick auf den Einsatz als molekulare Schalter. Am Nachmittag lenkte **Peter Hofmann**, Sprecher des Heidelberger SFB, die Thematik in katalytische Bahnen und demonstrierte, dass 65 Jahre nach Entdeckung der Hydroformylierung rationales Liganden-Design zur Steuerung der Selektivität möglich ist. Das Feld der Oxazolin-Liganden, deren Metallkomplexe sich als vielversprechende Katalysatoren erwiesen, wurde von **Lutz H. Gade**, Heidelberg, durch ein modulares Aufbauprinzip um neue chirale

Systeme bereichert. **Eckhard Dinjus**, Karlsruhe, stellte neue heterogene Aluminium-Alkoxid-Katalysatoren vor, die nach optimierter Prozessentwicklung Epoxide und CO_2 zu Polycarbonaten polymerisieren können. Den biologischen Templat-Aspekt beleuchtete **Michael Famulok**, Bonn, mit der Generierung hochfunktionalisierter DNA-Stränge, die durch enzymatische Einwirkung auch vervielfältigt werden können. **Joachim Bargon**, Bonn, schloss die Vortragsreihe des ersten Tages mit dem Bau und der Anwendung gravimetrischer Sensoren ab, in denen der Templat-Gedanke als Wirt-Gast-Beziehung verwirklicht wurde.

Das Abendprogramm wurde durch die zahlreichen Posterbeiträge mit heißen Diskussionen gestaltet. Dank der bereitgestellten kühlen Getränke bestand jedoch zu keinem Zeitpunkt die Gefahr der Überhitzung der Teilnehmer.

Am nächsten Morgen zeigte **Günter Helmchen**, Heidelberg, am Beispiel der übergangsmetallkatalysierten allylischen Substitution, dass mit großem Geschick und viel Ausdauer die Selektivitätsprinzipien von Katalysatoren erkannt werden können. **Janet Blümel**, Heidelberg, nutzt zur Reaktionsaufklärung die Festkörper-NMR-Spektroskopie und demonstrierte an heterogenen Rhodium- und Nickel-Katalysatoren die hohe Aussagekraft dieser Methode.

Moritz Sokolowski, Bonn, führte die Zuhörer wieder zu Templaten und erklärte, wie große Aromaten an definierten Silberoberflächen adsorbiert werden. Die gezielte Herstellung regelmäßiger zweidimensionaler Strukturen auf Einkristalloberflächen gelang **Klaus Wandelt**, ebenfalls Bonn. Solche Strukturen könnten als katalytisch aktive Template für selektive Oligomerisierungsreaktionen dienen. "Zwei Fliegen mit einer Klappe schlagen" – war das Motto von **Christoph Schalley**, Bonn, welches er bei der templatgesteuerten Rotaxansynthese mit Hilfe molekularer Shuttle-Systeme angewandt hat.

Die fruchtbare Kooperation zwischen Bioanorganischer und Physikalischer Chemie im Bereich der Katalyse präsentierte **Dirk-Peter Herten**, Heidelberg, der mit Hilfe der optischen Einzelmolekülspektroskopie DNA/PNA-Template immobilisieren und charakterisieren kann. **Andres Jäschke**, Heidelberg, wählte dagegen einen kombinatorischen Ansatz und machte auf diese Weise künstliche RNAs als Katalysatoren für Diels-Alder-Reaktionen ausfindig.

Im Schlussvortrag erläuterte **Jeremy K. M. Sanders**, Cambridge, UK, wie mit Hilfe der dynamisch-kombinatorischen Chemie auf Templat-Basis neue Katalysatoren generiert werden können. Dabei können die zu katalysierenden Substrate zunächst auch als Templat für den dynamisch generierten Katalysator dienen.

Der Workshop in Bonn hat gezeigt, wie wichtig Erfahrungsaustausch nicht nur innerhalb eines Sonderforschungsbereichs, sondern auch zwischen SFBs ist, da die jeweiligen Forschungsbereiche nicht nur in ihrer Tiefe, sondern auch in ihrer gesamten Breite vorgestellt werden. Eine Chance, die sich vom 12.-14. Oktober in Lauterbad, Schwarzwald, wieder ergeben wird, wenn unser SFB einen gemeinsamen Workshop von vier Sonderforschungsbereichen veranstaltet. Dann wird die Katalyse (SFB 623, Heidelberg) wieder Template (SFB 624, Bonn) treffen und wird mit redoxaktiven Systemen (SFB 583, Erlangen), sowie mit metallvermittelten Reaktionen nach dem Vorbild der Natur (SFB 436, Jena) sicherlich eine ebenso interessante Zeit wie in Bonn erleben.

Doris Kunz

Termine September – Dezember 2004

10. September: Vortrag von Prof. Ed Solomon, Department of Chemistry, Stanford University, USA
11 Uhr c.t., Kleiner Hörsaal, INF 252
“Structure/Function Correlations Over Non-Heme Iron Enzymes”

21. – 27. September: Gastprofessur Prof. Dr. Jiali Gao, University of Minnesota, USA
 Die Vorträge werden voraussichtlich im Seminarraum des IWR, INF 368, stattfinden – die genauen Themen und Termine werden noch bekannt gegeben.

01. Oktober: Vortrag Prof. Kyoko Nozaki, Department of Chemistry and Biotechnology, Graduate School of Engineering, The University of Tokyo; *Thema wird noch bekannt gegeben.*
11 Uhr c.t., Hörsaal der Geologie (Museum), INF 235

08. Oktober: 17. Werkstattgespräch:
11 Uhr c.t., Kleiner Hörsaal, INF 252
Teilprojekt C5: AK Prof. J. Smith/Dr. Fischer

12. – 14. Oktober: Joint SFB Workshop in Lauterbad
SFB 624 Bonn, SFB 583 Erlangen, SFB 623 Heidelberg, SFB 436 Jena
“Advances in Molecular Catalysis“

Invited Lecturers:
Prof. Matthias Beller
 Leibniz-Institut für Organische Katalyse, Universität Rostock
Prof. Stephen L. Buchwald
 Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, USA

22. Oktober: Vortrag: Prof. Hans-Ulrich Reißig, Institut für Organische Chemie, Freie Universität Berlin
11 Uhr c.t., Kleiner Hörsaal, INF 252
„Neue Samariumdiodid-induzierte Cyclisierungsreaktionen – Stereoselektive Synthesen von Carboyclen und Heterocyclen“

29. Oktober: Vortrag Prof. Alois Fürstner Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim a. d. Ruhr
11 Uhr c.t., Kleiner Hörsaal, INF 252
„C-C Bindungsbildungen mit definierten und strukturell unbekanntem Katalysatoren“

05. November: Vortrag Prof. Donald Hilvert, Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zürich
Thema wird noch bekannt gegeben.
11 Uhr c.t., Kleiner Hörsaal, INF 252

12. November: Vortrag Prof. William Tolman, Department of Chemistry & Center for Metals in Biocatalysis, University of Minnesota, USA
11 Uhr c.t., Kleiner Hörsaal, INF 252
“Using Synthetic Chemistry to Understand Dioxygen Activation by Copper Sites in Proteins”

15. – 19. November: Gastprofessur: Dr. Philip Mountford, Department of Chemistry, University of Oxford, Chemistry Research Laboratory, UK
Vorträge am: 16., 18. und 19. November
Jeweils 11 Uhr c.t., Kleiner Hörsaal
Themen werden noch bekannt gegeben.

3. Dezember: Vortrag Prof. Helgard Raubenheimer, Department of Chemistry and Polymer Science, University of Stellenbosch, South Africa
11 Uhr c.t., Kleiner Hörsaal
Thema wird noch bekannt gegeben.

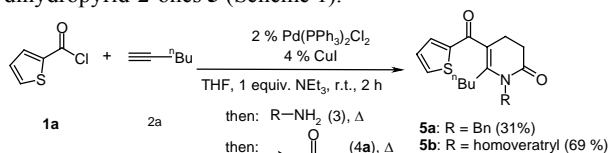
A coupling-amination-aza-annulation-Pictet-Spengler sequence (CAAPS) as a four-component access to tetrahydro- β -carbolines[†]

Alexei S. Karpov and Thomas J. J. Müller*

Organisch-Chemisches Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Multicomponent and sequential one-pot processes address very fundamental principles of synthetic efficiency and reaction design¹ and they are steadily gaining a considerable and increasing academic, economic and ecological interest. Therefore, we are designing novel multicomponent syntheses by alkyne activation² initiated by transition metal catalyzed CC-bond forming processes³ like the Sonogashira coupling.⁴ Just recently, we could show that the Sonogashira coupling of acid chlorides and alkynes generating alkynones, that now open a new modes of consecutive reactions, gives rise to the formation of enamines and pyrimidines in sequential three-component transformations.^{5,6} The electronically amphoteric enaminone can be addressed in Michael additions, in its enamine reactivity, or even in their combination.

Hence, after performing the coupling addition (CA) reaction with thionyl chloride (**1a**), 1-hexyne (**2a**), and benzyl amine (**3a**) or homoveratryl amine (**3b**), acryloyl chloride (**4a**) was added and after gentle heating the intermediate enaminones were smoothly converted into 5-acyl dihydropyrid-2-ones **5** (Scheme 1).



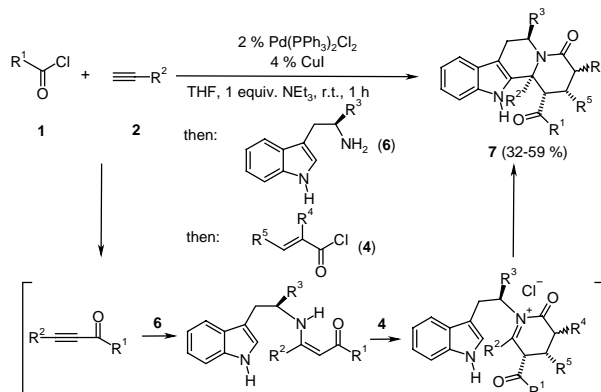
Scheme 1

One-pot four-component coupling-amination-aza-annulation (CAA) sequence.

However, upon applying tryptamine (**6a**) or (*S*)-(-)-tryptophan methyl ester (**6b**) as primary amines in the CAA sequence the lactams **5** were not the final reaction products, but as a result of a subsequent Pictet-Spengler reaction,⁷ only the indolo[2,3-*a*]quinolizin-4-ones **7** were isolated in moderate to good yields as colorless crystals (Scheme 2, Table 1).

Thus, a *N*-acyliminium cyclization⁸ terminates the CAA reaction by a Pictet-Spengler cyclization in the sense of a four-component coupling-aza-annulation-Pictet-Spengler sequence (CAAPS) and generates a maximum of structural complexity and diversity in a one-pot fashion.

Tetrahydro- β -carbolines not only constitute subunits in numerous alkaloids but they are also templates for drug discovery and have been used as scaffolds for combinatorial libraries. They display a pronounced antitumor and antiviral activity and some of them have been shown to efficiently inhibit monoamine oxidase A and bind with nanomolar affinity to serotonin receptors in the central nervous system.



Scheme 2 One-pot four-component coupling-aza-annulation-Pictet-Spengler sequence (CAAPS).

In conclusion, the four-component CAAPS sequence where five bonds are formed in a one-pot reaction proceeds with the reasonable yields to furnish a broad variety of tetrahydro- β -carbolines **7**.

Notes and references

[†] A. S. Karpov, T. Oeser, T. J. J. Müller, *Chem. Commun.* 2004, accepted for publication.

- For recent reviews, see e.g.: I. Ugi, A. Dömling, B. Werner, *B. J. Heterocycl. Chem.* 2000, **37**, 647; L. Weber, K. Illgen, M. Almstetter, *Synlett* 1999, 366.
- See e.g.: A. S. Karpov, F. Rominger, T. J. J. Müller, *J. Org. Chem.* 2003, **68**, 1503; T. J. J. Müller, J. P. Robert, E. Schmäzlin, C. Bräuchle, K. Meerholz, *Org. Lett.* 2000, **2**, 2419; T. J. J. Müller, M. Ansorge, D. Aktah, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, **39**, 1253.
- For recent reviews on transition metal assisted sequential transformations, see e.g. G. Balme, E. Bossharth, N. Monteiro, *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 4101; G. Battistuzzi, S. Cacchi, G. Fabrizi, *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 2671.
- For a recent review, see e.g.: K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* 2002, **653**, 46.
- A. S. Karpov, T. J. J. Müller, *Org. Lett.* 2003, **5**, 3451.
- A. S. Karpov, T. J. J. Müller, *Synthesis* 2003, 2815.
- For a recent review, see e.g.: E. D. Cox, J. M. Cook, *Chem. Rev.* 1995, **95**, 1797.
- For a recent review on cyclization of *N*-acyliminium ions, see e.g.: B. E. Maryanoff, H.-C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi, C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.* 2004, **104**, 1431.

Table 1 Coupling-amination-aza-annulation-Pictet-Spengler (CAAPS) sequence to indolo[2,3-*a*]quinolizin-4-ones **7**.

Entry	Acid chloride 1	Alkyne 2	Tryptamine 6	α,β -Unsaturated chloride 4	acid Tetrahydro- β -carboline 7 (yield)
1 ^a	R ¹ = 2-thienyl (1a)	R ² = ⁿ Bu (2a)	R ³ = H (6a)	R ⁴ = R ⁵ = H (4a)	7a (R ¹ = 2-thienyl, R ² = ⁿ Bu, R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H, 52 %)
2 ^a	R ¹ = <i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ (1b)	2a	6a	4^o	7b (R ¹ = <i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ , R ² = ⁿ Bu, R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H, 43 %)
3 ^a	R ¹ = <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ (1c)	2a	6a	4^o	7c (R ¹ = <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ , R ² = ⁿ Bu, R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H, 59 %)
4 ^a	1a	R ² = Ph (2b)	6a	4a	7d (R ¹ = 2-thienyl, R ² = Ph, R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H, 41 %)
5 ^a	1a	2a	6a	R ⁴ = H, R ⁵ = CH ₃ (4b)	7e (R ¹ = 2-thienyl, R ² = ⁿ Bu, R ³ = R ⁴ = H, R ⁵ = CH ₃ , 50 %)
6 ^a	1a	2a	6a	R ⁴ = CH ₃ , R ⁵ = H (4c)	7f (R ¹ = 2-thienyl, R ² = ⁿ Bu, R ³ = R ⁵ = H, R ⁴ = CH ₃ , 54 %, <i>syn-syn/syn-anti</i> = 4.5:1) ^b
7 ^a	1a	R ² = TMS (2c)	6a^c	4a	7g (R ¹ = 2-thienyl, R ² = R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H, 32 %)
8 ^d	1a	2a	R ³ = CO ₂ CH ₃ (6b^c)	4a	7h (R ¹ = 2-thienyl, R ² = ⁿ Bu, R ³ = CO ₂ Me, R ⁴ = R ⁵ = H, 45 %)

^a In THF. ^b The mixture of diastereomers was separated by column chromatography. ^c After the coupling step 1.00 mmol of an aqueous TBAF solution was added prior to the addition of **6a**. ^d In toluene. ^e Additionally, together with 2.00 mmol of **6b** (as a hydrochloride), 0.28 mL (2.00 mmol) of triethylamine were added.