

SYNTHESECHEMIE STROM, MARSCH!

Die organische Chemie fremdelt oft mit elektrochemischen Methoden. Dabei können derartige Ansätze gerade dort unverhofft durchschlagende Lösungen liefern, wo die traditionelle Synthese an ihre Grenzen stößt.



James Mitchell Crow ist Wissenschaftsjournalist in Melbourne, Australien.

► spektrum.de/artikel/2057457

REANIMATION Mittels Strom hauchen Chemiker tot geglaubten Reaktionen neues Leben ein und revolutionieren die organische Synthese.



AUF EINEN BLICK NEU ENTDECKTES POTENZIAL

- 1** Schon Michael Faraday stellte mit Hilfe von Strom neue Moleküle her, indem er Essigsäure elektrolysierte. Doch bis vor rund zehn Jahren fristete die elektrische Synthese ein Schattendasein in der Chemie.
- 2** Was fehlte, war vor allem die richtige Ausrüstung. Mittlerweile gibt es standardisierte Geräte, um entsprechende Reaktionen durchzuführen.
- 3** Dank ausgeklügelter elektrochemischer Methoden haben Fachleute inzwischen Reaktionen zu Stande gebracht, die auf traditionellem Weg unmöglich waren. So entdeckten sie etwa neue Syntheserouten für komplizierte Naturstoffe.

► Einer der elegantesten und effizientesten Wege, ein komplexes organisches Molekül aufzubauen, stammt aus der Natur: die Herstellung der Terpene. Sie beginnt mit wenigen, verblüffend einfachen Ausgangsstoffen wie Isopentenylpyrophosphat und reiht sie zu einem so genannten Polyolefin-Vorläufer aneinander. Dann setzt eine Kaskadenreaktion ein, bei der Enzyme die Kohlenstoffatome des langen Moleküls an den richtigen Stellen zu Ringen verknüpfen und so ein komplexes dreidimensionales Gebilde aufbauen (siehe »Meisterhafte Modularität«).

Seit fast 100 Jahren gilt die Terpenbiosynthese als Referenz, an der synthetische organische Chemiker ihr Können messen. So auch Phil Baran vom kalifornischen Scripps Research Institute. Seine Gruppe hat jetzt einen ungewöhnlichen Versuch unternommen, um Verbindungen ähnlich ausgefeilt herzustellen wie Enzyme. Dazu benutzte sie ein Werkzeug, das die meisten Fachleute in dem Bereich meiden: elektrischen Strom.

Viele bisherige Ansätze konzentrierten sich darauf, die Polyzyklisierung zu perfektionieren – die raffinierte Ausbildung des Ringsystems aus einem gegebenen Polyolefin-Vorläufer. Dabei erhält man schlussendlich eine maßgeschneiderte Route zu einem bestimmten Molekül. Phil Barans Team hatte jedoch etwas anderes im Sinn: Es suchte nach einem Weg, bereits den Polyolefin-Vorläufer aus einfachen Bausteinen modular zusammenzusetzen. Die kleinen Moleküle müssten sich unter Abspaltung von CO₂ leicht aneinanderknüpfen lassen, so ihre Idee. Für diese Decarboxylierung, wie die Reaktion in der Fachsprache

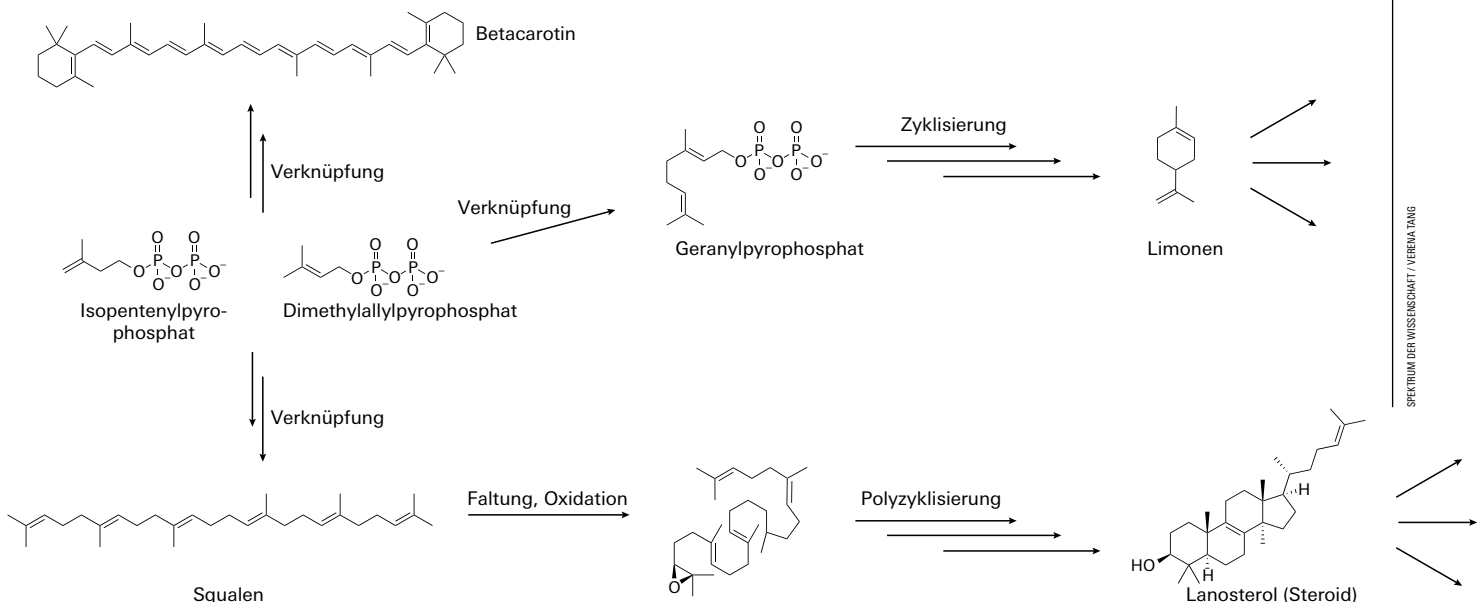
heißt, wollten sie allgemeine Bedingungen finden, so dass sich durch die Variation der Ausgangsstoffe eine Vielfalt an Terpenen erzeugen ließe. Statt einer maßgeschneiderten Route für einen speziellen Naturstoff würden sie so einen breiten Zugang zu einer ganzen Stoffklasse schaffen.

Das erwies sich als äußerst knifflig. Wie sich herausstellte, gelang der entscheidende Reaktionsschritt, die Decarboxylierung, nur durch starken chemischen Zwang: Man benötigte große Mengen starker Reagenzien, extrem niedrige Temperaturen und musste die Teile der Moleküle, die nicht reagieren sollten, durch »Schutzgruppen« chemisch verändern und hinterher diese Schutzgruppen wieder entfernen, um das gewünschte Molekül wiederherzustellen. Das Vorhaben drohte zu scheitern.

Doch dann hauchte der damalige Doktorand Steven Harwood dem Projekt mit einer elektrochemischen Herangehensweise neues Leben ein. Zwar kannte er sich auf dem Gebiet anfangs nicht wirklich aus, wie sein Doktorvater Phil Baran erzählt, doch ihm blieb keine Wahl: »Er nutzte sie nur, weil sie sein Projekt rettete«, so Baran. Letzten Endes entwickelte Harwood mit einigen Kolleginnen und Kollegen ein elektrochemisches Verfahren für den entscheidenden Schritt im Aufbau des Polyolefin-Vorläufers. Die Reaktion lieferte alles, was sich die Chemiker wünschten: eine hohe Ausbeute, milde Bedingungen sowie Unempfindlichkeit gegenüber zahlreichen chemischen Gruppen (die umzusetzenden Moleküle konnten also verschiedene chemische Gruppen gleichzeitig tragen, ohne dass diese durch die Reaktion in unerwünschter Weise verändert wurden). Mit

Meisterhafte Modularität

Aus nur zwei einfachen Ausgangsstoffen (Mitte links) synthetisiert die Natur über enzymatische Kaskadenreaktionen eine Fülle an unterschiedlichen Molekülen, darunter Steroide, Carotinoide und vieles mehr. Hier sieht man beispielhaft die Entstehung von Limonen, Betacarotin und Lanosterol.



jener Methode ließen sich nicht nur ein, sondern ganze 13 komplexe Terpene in bemerkenswert wenigen Schritten herstellen.

Das Beispiel ist nur das jüngste in einer Reihe ähnlicher Projekte, bei denen organische Reaktionen, die sonst nur schwer oder gar nicht zu bewerkstelligen sind, dank Elektrochemie effizient vonstattengehen. Barans Labor hat in den letzten acht Jahren maßgeblich die Renaissance der Elektrochemie mit betrieben. Elektroden übernehmen jetzt die Aufgabe der Reagenzien: Indem sie anderen Substanzen Elektronen zur Verfügung stellen oder sie ihnen entziehen, treiben sie die Reaktion voran. Der organische Chemiker will sich dabei nur die wirklich schwierigen chemischen Probleme vornehmen. »Jede elektrochemische Reaktion, die wir veröffentlicht haben, ist der einfachste, günstigste und direkteste Weg, die Reaktion durchzuführen«, sagt er.

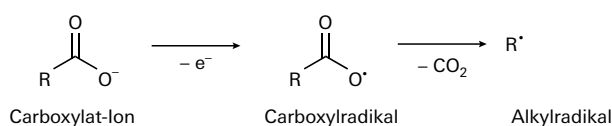
Die plötzliche Wiedergeburt der elektrochemischen organischen Synthese ist bemerkenswert. Noch vor einem Jahrzehnt befasste sich fast niemand in der akademischen Forschung mit dem Feld. »Als ich vor etwa zehn Jahren damit anfang, war es ein kleines Nischengebiet, an dem niemand ernsthaft interessiert war«, erinnert sich Kevin Lam von der Greenwich University in Großbritannien. Er hat als organischer Chemiker angefangen und arbeitet heute hauptsächlich elektrochemisch. »Auf diesem Gebiet gab es so viel zu tun, so viele unbeantwortete Fragen – aber niemand wollte sich damit befassen, es bestanden riesige Hürden«, erinnert er sich.

Erst kam Michael Faraday – dann tat sich lange Zeit nichts mehr

Elektrochemisch zu arbeiten, bedeutet für synthetische organische Chemikerinnen und Chemiker, komplett neu zu denken. Neue und ungewohnte Variablen sind zu berücksichtigen, von der Wahl des Elektrodenmaterials bis zur Art der Elektrolyse. Bislang gab es außerdem kaum Geräte, die für eine solche Art der Synthesechemie geeignet waren. Die Forschung »kostete Zeit, man musste seine eigene Ausrüstung bauen und von anderen Bereichen der Chemie lernen«, erzählt Lam. »Es brauchte eine gewisse Neugier.«

Lam war nicht der Erste, der diese Neugier verspürte. Bereits Michael Faraday (1791–1867) spaltete 1834 die Carboxylgruppe von Essigsäure elektrolytisch ab. »Die Geschichte des Fachgebiets steht ein wenig Kopf – sie begann mit Faraday, doch dann trieb die Industrie das Thema später voran«, erzählt Lam. »In den 1960er Jahren kamen die großen Namen aus der Industrie. Unternehmen wie BASF und Monsanto beschäftigen sich seit vielen Jahren mit der Elektrosynthese, machen aber kein großes Aufheben darum.«

Im großtechnischen Maßstab kommen vor allem elektrolysebasierte Verfahren zum Einsatz, mit denen man Grundstoffe wie Aluminium oder Chlor gewinnt. Doch manche Anwendungen ähneln tatsächlich eher der organischen Synthese. Mit dem Baizer-Verfahren etwa, der kathodischen Reduktion von Acrylnitril zu Adiponitril, stellt man Polyamide wie das klassische Nylon-6.6 her. Die BASF produziert aus *p*-tert-Butyltoluol auf elektrochemischem Weg *p*-tert-Butylbenzaldehyd, einen Baustein für den Duftstoff Lysmeral. Daneben gebe es weitere Produktionen, die



DECARBOXYLIERUNG Ein Carboxylat-Ion (links) gibt ein Elektron an die Anode ab und wird dadurch zum Carboxylradikal (Mitte). Anschließend spaltet sich CO₂ ab – die eigentliche Decarboxylierung –, und das entsprechende Alkylradikal (rechts) bleibt zurück.

kleiner seien und nicht groß beworben würden, erzählt Lam. Die konkreten Herstellungswege seien meist in Patenten verborgen und daher schwer zu finden.

Das jüngste akademische Interesse an der Elektrochemie konzentrierte sich meist auf die Energieforschung. Aber hier liegen die Prioritäten ganz anders, wie Shelley Minteer von der University of Utah in Salt Lake City (USA) erklärt: »Für Anwendungen wie die Reduktion von Kohlenstoffdioxid ist eine extrem hohe Effizienz entscheidend, damit jedes Elektron, das hineingeht, die gewünschte chemische Wirkung hat«, sagt sie. Bei der pharmazeutischen Elektrosynthese hingegen sei es viel wichtiger, dass die Umwandlung hochselektiv ablaufe.

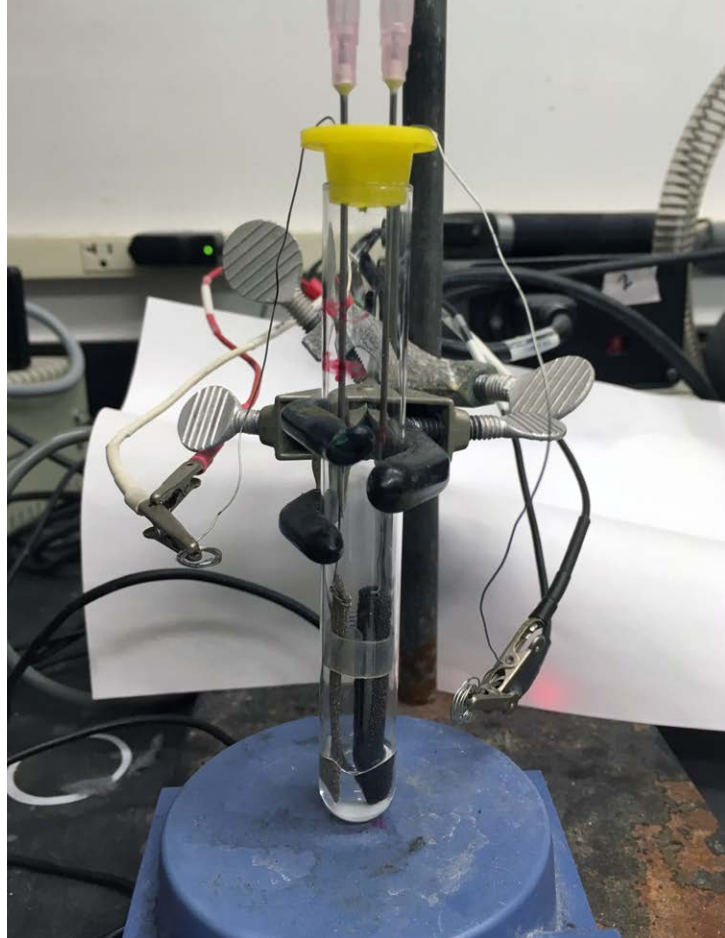
Doch seit Kurzem interessiert sich die Wissenschaft wieder vermehrt für letzteren Bereich. Um zu zeigen, dass die Elektrochemie eine äußerst praktische Methode für den Aufbau organischer Moleküle ist, hat sich Lams Labor bis zu den Ursprüngen des Fachgebiets vorgearbeitet. »Die Decarboxylierung hat bereits Faraday beschrieben«, erinnert Lam, »und wir entdecken immer noch neue Dinge, die wir damit anfangen können. Das finde ich erstaunlich.«

Die Reaktion beginnt, indem das Carboxylat ein Elektron an die Anode abgibt und dadurch zum Carboxylradikal wird (siehe »Decarboxylierung«). Im nächsten Schritt spaltet sich CO₂ ab, und das entsprechende Alkylradikal bleibt zurück. Würde man diese Radikale auf chemischem Weg erzeugen, könnte man nicht viel mit ihnen anstellen. Denn sie sind so reaktiv, dass sie sich mit allem verbinden würden, was sie antreffen, beispielsweise mit Lösungsmittelmolekülen. »Doch in der Elektrochemie ist entscheidend, was direkt neben der Elektrode passiert, an der die Reaktion abläuft. Wir können so viele Radikale erzeugen, dass sie anfangen, sich miteinander zu verbinden«, erzählt Lam. Wie er gezeigt hat, können dabei nützliche Stoffe entstehen – von Produkten, die sich durch intramolekulare Ringbildung bilden, bis zu einer Reihe so genannter Orthoester.

Diese findet Lam besonders interessant. »Vor etwa einem Jahr haben wir uns mit den ungeliebten Kindern der Chemie befasst: mit all den Verbindungen, die zwar möglicherweise sehr nützlich sind, die aber niemand verwendet, weil sie sehr schwierig herzustellen sind und es nur wenige auf dem Markt gibt«, sagt Lam, »meine Favoriten sind Orthoester – ein einziges Kohlenstoffatom trägt darin gleich drei Sauerstoffatome.« Diese Sauerstoffatome sind jeweils mit einem weiteren Molekülrest verbunden. Bislang ließ sich die eigenwillige Spezies nur in einem Verfahren mit



YU KAWAMATA, BARAN LAB, SCRIPPS RESEARCH



YU KAWAMATA, BARAN LAB, SCRIPPS RESEARCH

DIE ANFÄNGE Weil es weder Verfahren noch Ausrüstung gab, musste Phil Barans Team Zange und LötKolben in die Hand nehmen.

geringer Ausbeute und unter Verwendung von Chlorwasserstoffgas gewinnen.

»Wir haben eine extrem milde elektrochemische Methode entwickelt, um sie zu erhalten. Damit lassen sich erstmals Orthoester mit speziellen chemischen Funktionen in guter Ausbeute gewinnen, ohne dass man sie aufreinigen und trocknen muss«, unterstreicht Lam die Bedeutung seiner Erfindung. Es sei einfacher, etwas elektrochemisch zu synthetisieren als unter Einsatz ausgeklügelter Katalysatoren, die oft luft- und feuchtigkeitsempfindlich sind, argumentiert er. »Die Elektrochemie kann ein wirklich praktisches Werkzeug sein, das weniger Probleme macht als die Reaktion in einem Kolben – man mischt alles, holt sich einen Kaffee und hat das Produkt, wenn man zurückkommt«, ist Lam überzeugt.

Doch so attraktiv war die Beschäftigung mit dem Werkzeug in der synthetischen Chemie lange nicht. Wie hoch die Hürden sind, erfuhr Phil Baran, als er vor knapp zehn Jahren mit einigen seiner Labormitglieder daran arbeitete, das Naturprodukt Dixiamycin herzustellen.

Das Team hatte eine insgesamt zehnstufige Synthese eronnen, aber im letzten Schritt ging es nicht weiter. Zwei identische Moleküle sollten sich durch Oxidation miteinander verbinden. Die Fachleute probierten eine lange Liste von Oxidationsmitteln aus, um die gewünschte Reaktion einzuleiten, doch nichts davon funktionierte. »Ich musste die Studenten mehrmals regelrecht anflehen, ein Cyclovolt-

tammogramm (siehe Glossar) zu erstellen, um herauszufinden, ob wir ein chemisches Oxidationsmittel mit dem richtigen Oxidationspotenzial für diesen letzten Schritt einsetzen konnten«, erzählt Baran, »aber niemand wollte elektrochemisch arbeiten. Was immer das Gegenteil von Mainstream ist, das war damals die Elektrochemie.«

Ein letzter Ausweg

Als es keine anderen Möglichkeiten mehr gab, versuchte es das Team schließlich doch mit Cyclovoltammetrie. »Aber dann fanden sie etwas Bemerkenswertes«, erzählt Baran: »Bei der Analyse sahen sie, dass sich die Moleküle bei einem bestimmten Potenzial tatsächlich miteinander verbanden.« Bei höheren und niedrigeren Spannungen zersetzten sich dagegen die Ausgangsstoffe oder reagierten gar nicht. Also nutzten die Wissenschaftler die passenden elektrochemischen Bedingungen, um die Synthese abzuschließen. »Unter keiner der chemischen oder fotochemischen Bedingungen, die wir untersuchten, konnten wir diese Reaktion zu Stande bringen«, sagt Baran. »Das war für mich der Moment der Erleuchtung: Wir haben eine digitale Methode, mit der wir die treibende Kraft einer Reaktion und ihre Geschwindigkeit modulieren können – und trotzdem interessiert sich niemand dafür. Also beschlossen wir herauszufinden warum.«

Ein offensichtliches Hindernis war der Mangel an kommerziell verfügbaren Elektrosynthesegeräten. »Wie überwindet man die Hürde der fehlenden Ausstattung, durch die diese Wissenschaft im Grunde aus einem Haufen Leute besteht, die sich am Lagerfeuer Geschichten erzählen?«, fragt Baran. »Am Anfang hatte jeder seine eigene Methode – einige benutzten Blockbatterien, andere Handyadapter,

wieder andere besaßen 5000 Dollar teure Potentiostaten«, erinnert er sich. »Allein das in einem Unternehmen zu tun, ist schon mit Hindernissen verbunden. Und jetzt muss man auch noch einen Dokortitel in Kunsthandwerk erwerben, einen LötKolben und eine Glasbläserausrüstung kaufen und Elektroden finden? Das können Sie vergessen«, fasst der Forscher die Situation sarkastisch zusammen.

Also schloss sich die Baran-Gruppe mit dem Laborausstatter IKA zusammen. »Wir haben zwei Jahre lang wie verrückt gearbeitet, um herauszufinden, wie man ein leicht zu verwendendes, robustes Gerät bauen kann«, sagt Baran.

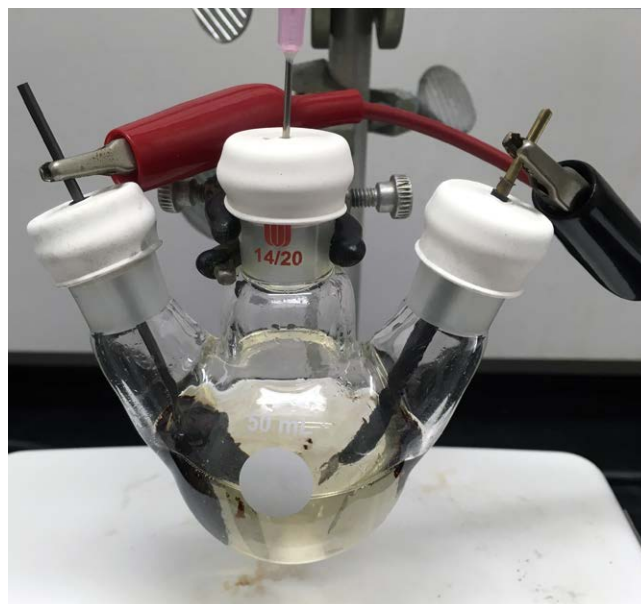
Das Ergebnis namens ElectraSyn 2.0 ist mittlerweile das Standardgerät für die elektrochemische Synthese im Labormaßstab (siehe »Rasche Entwicklung«). »Heute arbeiten wir vorrangig damit«, erzählt Lam, »denn wenn die Reaktion mit diesem Apparat nicht funktioniert, haben wir wahrscheinlich 99 Prozent der Leute verloren, die sich für unsere Forschung interessieren würden.« Daneben benutzte das Team noch andere Zellen, von größeren Anlagen bis zu einem Apparat mit Wasserkühlung. Denn »letzten Endes sollte man sich nicht von der Ausrüstung einschränken lassen, sondern allein von der Chemie«.

Die einfache Verfügbarkeit standardisierter Geräte hat es organischen Chemikern sicherlich erleichtert, die Elektrochemie auszuprobieren, erzählt Song Lin, der an der Cornell University in New York auf dem Gebiet der synthetischen organischen Elektrochemie forscht. Lange Zeit hätten sich organische Chemiker dagegen gesträubt, Technologien wie Elektrochemie und Fotochemie (durch Licht initiierte Reaktionen) einzusetzen. »Erst in jüngster Zeit gab es einen regelrechten Boom bei der Verschmelzung von Technologie und organischer Chemie«, erzählt er. Und ist überzeugt, dass die Fotochemie vielen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern den Blick dafür geöffnet hat, wie stark sie von einer neuen Technik profitieren können.

In Zusammenarbeit mit Fachleuten von Merck hat Lins Gruppe kürzlich einen elektrochemischen Reaktor mit 24 Vertiefungen im Mikromaßstab entwickelt, der Hochdurchsatzstudien zur Entdeckung und Optimierung von Reaktionen ermöglichen soll. »Ich glaube, dass mit diesen standardisierten Reaktoren mehr Forscherinnen und Forscher Elektrochemie betreiben werden und die Barriere beginnen wird zu bröckeln«, sagt er.

Wer das erste Mal mit einem elektrochemischen Reaktor arbeitet, muss zunächst viel lernen. Seit Kurzem gibt es Leitfäden, die organische Chemiker in den Aufbau und die Optimierung einer elektrochemischen Reaktion einführen. Einer davon stammt von Baran und ein weiterer von Shannon Stahl, die an der University of Wisconsin-Madison in den USA forscht. »Bei der Elektrochemie existieren ein paar mehr Variablen, was die Sache meiner Meinung nach spannender macht: Man kann die Reaktivität und Selektivität auf eine Weise modulieren, die in einem einfachen Rundkolben nicht möglich ist«, sagt Baran. Es brauche zwar ein paar Wochen, bis man die neuen Reaktionen beherrsche, aber wenn sie das einmal gelernt hätten, wollten die Studierenden nicht mehr damit aufhören.

Doch wo nützt die elektrische Synthese nun wirklich? Spannend ist, dass sie sich auf alle möglichen Probleme



JONATHAN MEINHARDT, CORNELL UNIVERSITY

RASCHE ENTWICKLUNG Die Pioniere bastelten ihre Elektrolysegeräte noch selbst zusammen. Heute gibt es standardisierte Ausrüstung zu kaufen (unten). Beide Fotos stammen aus dem Labor von Song Lin an der Cornell University in New York.



JONATHAN MEINHARDT, CORNELL UNIVERSITY

Elektrifizierte Enzyme

Obwohl die Elektrochemie erstaunlich selektive Reaktionen ermöglicht, stößt sie bei komplizierten Substraten mitunter an ihre Grenzen. Selbst innerhalb eines kleinen Potenzialfensters können eine Menge chemischer Reaktionen ablaufen. »Es ist immer eine Herausforderung, sicherzustellen, dass man keine unerwünschte Nebenreaktion durchführt«, sagt Shelley Minteer von der University of Utah in den USA.

Dabei kann die Zugabe von Enzymen helfen. In Minteers Labor lässt sich die elektrische Synthese gut mit der Biokatalyse kombinieren, also der Nutzung von Enzymen. Dank ihrem Schlüssel-Schloss-Mechanismus verwandeln diese ein Substrat hochselektiv in das gewünschte Produkt.

Läuft eine solche biokatalytische Reaktion unter elektrochemischen Bedingungen ab, kann das zwei wesentliche Nachteile überwinden, die bei Enzymen häufig auftreten. Erstens benötigt man bei der Enzymkatalyse oft teure Kofaktoren wie NADH oder NADPH in großen Mengen. Unter elektrochemischen Bedingungen lassen diese sich aber leicht direkt in der Reaktionsmischung erzeugen, so dass man sie nur sozusagen als ersten Startimpuls in katalytischen Mengen benötigt. Zweitens liegt das Reaktionsgleichgewicht oft nicht auf der Seite des Produkts, es wird also nur wenig davon gebildet, während der größere Teil der Ausgangsmoleküle nicht reagiert. Mittels Elektrochemie lässt sich jedoch eine Reaktion weit jenseits des chemischen Gleichgewichts durchführen, was höhere Ausbeuten ermöglicht.

Minteer hat Methoden entwickelt, um elektrochemische biokatalytische Reaktionen in zweiphasigen Systemen durchzuführen. Solche Bedingungen braucht es, um wasserlösliche Enzyme zur Reaktion mit unpolaren organischen Substraten zu bringen. Auf diese Weise hat ihr Team im Jahr 2019 mit Distickstoff (N_2 , wie er in der Luft vorkommt) chirale Amine hergestellt – wichtige Bausteine für biologisch aktive Substanzen, Pharmazeutika oder auch Pflanzenschutzmittel. Die Anwendung zeigt nach Ansicht der Forscherin das Potenzial der Technologie: »Wir haben ein Enzymsystem genommen, das sich eigentlich nicht für den großen Maßstab eignet, weil der Kofaktor regeneriert werden muss und das Gleichgewicht auf Seite der Ausgangsstoffe liegt«, erzählt die Wissenschaftlerin, »und mit unserem elektrochemischen System haben wir beide Probleme auf einmal gelöst.«

anwenden lässt – von komplexen Herausforderungen wie bei der Terpensynthese bis hin zu einfachen Umwandlungen, für die man bislang palladiumhaltige Katalysatoren benötigt. In Barans Augen ist das Verschwendung, wo doch die gleiche Reaktion mit einer elektrochemischen Zelle gelingt.

»Ein weiterer Lieblingsversuch von mir ist der, den wir mit rasch wechselnder Polarität durchgeführt haben«, fügt er hinzu. Statt wie gewohnt mit Gleichstrom zu arbeiten, polte das Team den Strom in seiner elektrischen Zelle in kurzen Zeitabständen um und schaffte es so, gezielt bestimmte Carbonylgruppen in einem komplexen Molekül zu reduzieren, während andere unberührt blieben. »Eine chemoselektive Reduktion allein durch Änderung der Wellenform des elektrischen Stroms zu erreichen, ist wie etwas aus einer anderen Welt«, sagt der Chemiker. Seine Begeisterung ist ihm anzumerken: Es sei schwer vorstellbar, dass jemals ein besserer Ansatz für Redoxreaktionen entwickelt werden könne. »In 100 Jahren kann ich mir keine effizientere Methode für die Redoxchemie vorstellen, als Elektronen direkt in die Lösung zu pumpen.«

Eine Reaktion statt sieben: Neue Möglichkeiten für die Herstellung von Medikamenten

In jeder seiner Arbeiten vergleicht Baran das Ergebnis der elektrochemischen Reaktion mit dem der konventionell chemisch durchgeführten. Alle Ansätze, die er veröffentlicht hat, seien »entweder der einfachste, billigste oder direkteste Weg«, eine Umwandlung zu Stande zu bringen.

Die pharmazeutische Industrie beobachtet die Entwicklung, sagt Lam. Kürzlich hat er gemeinsam mit der Firma Janssen in Belgien Nitrilgruppen (C–N-Gruppen) in Heteroaromaten eingeführt, eine Kombination, die in vielen Arzneimittelmolekülen auftaucht. Bisher brauchte es mehrere Schritte, teure Katalysatoren und gefährliche Zyanidquellen, um die Strukturen herzustellen. Außerdem ließ sich nur eine begrenzte Auswahl an Substraten umsetzen. »Wir haben mit Elektrochemie alles in einem Schritt gemacht«, sagt Lam. Nicht nur, dass sich eine große Bandbreite an Substanzen für die elektrochemische Umsetzung eignet, die Methode toleriert auch viele funktionelle Gruppen. Das bedeutet, dass weitere chemische Einheiten, die sich am Molekül befinden und die nicht reagieren sollen, in ihrer Form bestehen bleiben und sich nicht durch eine unerwünschte Nebenreaktion verändern. Deshalb eignet sich Lams Vorgehensweise gut, um Arzneimittelkandidaten erst gegen Ende des Herstellungsprozesses mit speziellen Funktionen zu versehen (Late-Stage-Funktionalisierung).

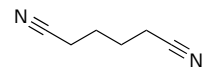
Lin hat ebenfalls mit Fachleuten aus der medizinischen Chemie zusammengearbeitet, die an der späten Funktionalisierung von Arzneimitteln tüftelten. Das Team der Firma Genentech wollte den »magischen Methyleffekt« ausnutzen – das Phänomen, dass sich die Wirkung eines Medikaments manchmal stark erhöht, wenn man an einer Stelle ein Wasserstoffatom durch eine Methylgruppe ersetzt. Dies ist aber meist nicht ohne Weiteres möglich, und so muss man die neue Komponente oft von Grund auf zusammenbauen. Das war hier der Fall: Genentech hatte herausgefunden, dass ein spezielles Molekül durch eine Methylierung stark an Wirksamkeit zulegen sollte, doch den modifizierten

Glossar

Acrylnitril



Adiponitril



Cyclovoltammogramm: eine elektrochemische Methode, um herauszufinden, bei welchem Potenzial eine Reaktion abläuft. Dazu legt man elektrische Spannung an eine Arbeitselektrode an und lässt sie erst linear ansteigen, dann wieder absteigen. Findet bei einem bestimmten Potenzial ein chemischer Prozess statt, fließt Strom.

Heteroaromat: ein Heterozyklus mit aromatischer Struktur, das heißt delokalisierten Elektronen im Ring.

Beispiel: Pyridin

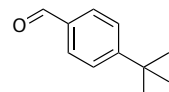


Heterozyklus: ein ringförmiges organisches Molekül, das zusätzlich zu Kohlenstoffatomen auch andere Elemente im Ring trägt, typischerweise Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel.

Beispiel: Piperidin



p-tert-Butylbenzaldehyd



SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT / VERENA JANG

Stoff erhielt man nur, indem man ihn über sieben bis neun Reaktionsschritte aus kleinen Molekülen zusammensetzte.

Um aus dem Wirkstoffmolekül die verbesserte Version zu erhalten, müsste man eine Methylgruppe an einem Kohlenstoffatom anbringen, das neben einem Stickstoffatom platziert ist. Das ist mit der »Shono-Oxidation« möglich, bei der man das Substrat in Methanol elektrolysiert. »Diese Reaktion ist seit Jahrzehnten bekannt, wurde aber bisher hauptsächlich für die Synthese kleiner, einfacher Moleküle genutzt. Sie ist nicht kompatibel mit Heterozyklen und Iminen, die in der medizinischen Chemie sehr wichtig sind«, erläutert Lin (Strukturen siehe »Glossar«). Sein Team untersuchte den Reaktionsmechanismus und stellte fest, dass die Oxidation des Lösungsmittels Methanol mit der gewünschten Reaktion konkurrierte. Indem die Fachleute die Methode veränderten und das Lösungsmittel wechselten, machten sie die Reaktion tauglich für die Late-Stage-Funktionalisierung komplexer Pharmazeutika oder Naturstoffe. »Jetzt können wir die C-H-Methylierung direkt am Arzneimittelmolekül durchführen«, freut sich Lin.

Ihr im Grunde unbegrenzter Redoxbereich ist in Lins Augen der große Vorteil der Elektrochemie. »Wir können

einige der reaktionsträgsten Moleküle aktivieren und auf der anderen Seite gezielt eine funktionelle Gruppe in einem komplexen Molekül oxidieren. Das ist das Spannende für uns«, erzählt der Forscher.

Barans Ziel im Hinblick auf die ideale Totalsynthese ist es, möglichst viele nicht strategische Schritte zu vermeiden. Jede Reaktion soll den Aufbau des Gerüsts der gewünschten Substanz einen Schritt weiterbringen. Als das Team kürzlich seine eigenen Fortschritte auf dem Weg zur synthetischen Idealität bewertete, stellte es allerdings fest, dass es bis dahin noch weit ist. Oft muss man an bestimmten Molekülteilen Schutzgruppen anbringen, damit sie im nächsten Schritt nicht reagieren; hinterher entfernt man diese und stellt die ursprüngliche Funktion wieder her.

Die Elektrochemie könnte genau solche Umwege überflüssig machen, denn die Reaktionen sind häufig mit vielerlei chemischen Gruppen kompatibel. Die Methode »basiert in vielen Fällen auf Radikalen, was sie oft deutlich selektiver macht«, sagt Baran. »Die Ein-Elektronen-Chemie kümmert sich nicht um Zwei-Elektronen-Probleme, so dass wir Schutzgruppen und funktionelle Gruppenumwandlungen vermeiden und direkt zum Produkt gelangen können.«

Der organische Chemiker betrachtet sich indes nicht als Missionar, sondern sieht die Methode als praktisches Werkzeug. »Vielleicht betreiben wir in fünf Jahren keine Elektrochemie mehr«, fügt er hinzu, »wir wollen niemandem etwas aufdrängen. Aber für unser Labor und unsere Aufgabe scheint sie gut zu funktionieren. Sie ist eine Wissenschaft, die süchtig macht.« ◀

QUELLEN

Harwood, S. et al.: Modular terpene synthesis enabled by mild electrochemical couplings. *Science* 375, 2022

Kawamata, Y. et al.: Chemoselective electrosynthesis using rapid alternating polarity. *Journal of the American Chemical Society* 143, 2021

Leech, M., Lam, K.: Electrosynthesis using carboxylic acid derivatives: new tricks for old reactions. *Accounts of Chemical Research* 53, 2020

Möhle, S. et al.: Modern electrochemical aspects for the synthesis of value-added organic products. *Angewandte Chemie International Edition* 57, 2018

Rosen, B. R. et al.: Total synthesis of Dixiamycin B by electrochemical oxidation. *Journal of the American Chemical Society* 136, 2014

© Royal Society of Chemistry
Nutzung genehmigt von der Royal Society of Chemistry aus
www.chemistryworld.com

Mehr Wissen auf
Spektrum.de

Unser Online-Dossier zum Thema
finden Sie unter
spektrum.de/t/periodensystem



NATROS / STOCK.ADOBE.COM