

Supramolekulare bio-anorganische Hybridkatalysatoren für enantioselektive Umsetzungen

Roland Krämer*

Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse · DNA · Hybridkatalysatoren · Proteine

Professor Günther Helmchen
zum 65. Geburtstag gewidmet

Die effiziente Synthese enantiomerenreiner Verbindungen ist von zentraler Bedeutung für die Herstellung von Pharmaka, Vitaminen, Agrochemikalien und Aromastoffen und daher ein wichtiges Anliegen der modernen organischen Chemie. Homogen metallkatalysierte enantioselektive Reaktionen (z.B. Hydrierungen, Epoxidierungen, Hydroformylierungen, allylische Substitutionen) haben sich als nützlich und vielseitig erwiesen, und herausragende Leistungen auf diesem Gebiet wurden im Jahre 2001 mit den Chemie-Nobelpreis gewürdigt.^[1] Trotzdem ist es nach wie vor nicht leicht, sekundäre Metallkomplex-Substrat-Wechselwirkungen maßzuschneidern und Stereoselektivitäten vorherzubestimmen. Für die Produktion von Feinchemikalien ist die enantioselektive Katalyse immer noch von untergeordneter Bedeutung.^[2]

Als Alternative bei der Synthese enantiomerenreiner Verbindungen zeichnet sich die Biokatalyse ab. Effizienz und Chemo-, Regio- und Stereoselektivität enzymatischer Reaktionen sind oft unübertroffen. Doch obwohl bestimmte Enzyme wenig substratselektiv sind und auch in organischen Lösungsmitteln funktionieren, ist andererseits das Substratspektrum im Vergleich zu synthetischen Metallkomplex-Katalysatoren in der Regel sehr eng,

und die katalytische Funktion ist oft an polare Substrate und wässrige Reaktionsmedien gebunden, sodass die Produktisolierung problematisch sein kann. Außerdem kann die Stabilität von Enzymen unter Anwendungsbedingungen sehr begrenzt sein.

Diese Probleme wurden durch „genetische“ Sequenzvariation des Proteins in Angriff genommen.^[3] Ein besonders vielversprechendes Konzept für die Optimierung von Katalysatoren auf Proteinbasis ist die „gerichtete Evolution“, welche die Erzeugung von Millionen von Mutanten mit einem effizienten Hochdurchsatz-Screening auf Enantioselektivität kombiniert.^[4] Auch die gerichtete Evolution von Biokatalysatoren auf Nucleinsäurebasis (Ribozyme, DNAzyme) hat bereits den Zugang zu einer Reihe von interessanten Umsetzungen eröffnet,^[5] wobei das Potenzial für enantioselektive Reaktionen kaum erschlossen ist.^[6,7] Trotz dieser beachtlichen Fortschritte ist die Entwicklung von Biokatalysatoren für spezifische Reaktionen durch Sequenzvariation immer noch eine schwierige Aufgabe.

In gewisser Hinsicht sind Metallkomplex-Katalysatoren und Biokatalysatoren komplementär. Um die Vorteile beider Katalysatorklassen zu verbinden, wurden daher Hybridkatalysatoren entwickelt, in denen anorganische Katalysatoren mit Biomakromolekülen kombiniert sind, die eine definierte chirale Mikroumgebung erzeugen.^[8] Bei der gezielten Verankerung katalytisch aktiver Metallkomplexe am Biomolekül haben sowohl kovalente als auch nichtkovalente Strategien zum Erfolg geführt.

Im Hinblick auf die Katalysatoroptimierung erscheint der nichtkovalente

Ansatz (Abbildung 1) aussichtsreicher, da mögliche Komplikationen im Zusammenhang mit einer chemischen

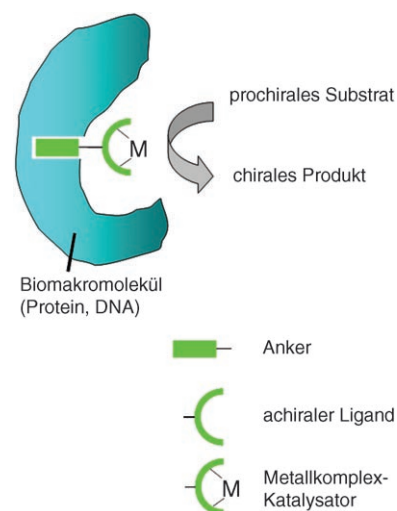


Abbildung 1. Supramolekularer Hybridkatalysator aus Metallkomplex und Biomakromolekül.

Modifikation des Biomakromoleküls vermieden werden. Natürlich ist die Bindungstasche des Wirtmoleküls zunächst in keiner Weise daran angepasst, die Enantioselektivität einer bestimmten metallkatalysierten Reaktion zu steigern. Der Erfolg des Ansatzes wird daher entscheidend von einer effizienten Optimierung der Katalysatorleistung abhängen. Schon 1978 haben Wilson und Whitesides^[9] gezeigt, wie ein achiraler Rhodium(I)-Diphosphan-Komplex durch nichtkovalentes, supramolekulares Einbetten in das Protein Avidin in einen enantioselektiven Hydrierungskatalysator (39% ee) überführt werden kann.

[*] Prof. Dr. R. Krämer
Anorganisch-Chemisches Institut
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270
69120 Heidelberg (Deutschland)
Fax: (+49) 6221-548599
E-mail:
roland.kraemer@urz.uni-heidelberg.de

Hier wird am Beispiel von zwei aktuellen Arbeiten gezeigt, wie sich die Enantioselektivität solcher bio-anorganischer Hybridkatalysatoren auf $\geq 90\%$ *ee* steigern lässt:

- Ward und Mitarbeiter^[10] haben Metallkomplex-Protein-Hybridkatalysatoren durch einen kombinierten chemogenetischen Ansatz wesentlich verbessert.
- Roelfes und Feringa^[11] konnten erstmals die chirale Information der DNA-Doppelhelix effizient in eine enantioselective metallkatalysierte Reaktion einbringen.

Durch strukturelle Variation gelang es der Gruppe von Ward, die Enantioselectivität des Rhodium-Avidin-Hybrids von Whitesides auf 96% *ee* zu steigern.^[12] Noch eindrucksvoller zeigt sich die Stärke des chemogenetischen Ansatzes in einem neuen Organoruthenium(II)-Streptavidin-Hybrid (Abbil-

Tabelle 1: Einfluss der Struktur des Rutheniumkomplex-Streptavidin-Hybrids auf die Katalysatorleistung.^{[10] [a]}

R _n	X	Streptavidin	Ums. [%]	ee [%]
H	H	Wildtyp	30	63 (S)
<i>p</i> -Me(<i>i</i> Pr)	H	Wildtyp	82	68 (R)
H	H	Pro64Gly	30	58 (S)
<i>p</i> -Me(<i>i</i> Pr)	H	Pro64Gly	90	85 (R)
<i>p</i> -Me(<i>i</i> Pr)	CH ₃	Pro64Gly	92	94 (R)

[a] Wasser, pH 6.3, 1% Katalysator, 45–55 °C.

Interessanterweise bestimmt der Arenligand (η^6 -Benzol oder η^6 -*p*-Cymol), welches Enantiomer des Produkts bevorzugt gebildet wird (Tabelle 1). Weiterhin wurden mehrere Streptavidin-Punktmutanten getestet, um das System „genetisch“ zu optimieren. Im Vergleich zum Wildtyp verringerte die Mutante Pro64Gly (in der Prolin an Position 64 im Wildtyp-Protein durch Glycin ersetzt ist) die Enantioselectivität des η^6 -Benzol-Komplexes, sie er-

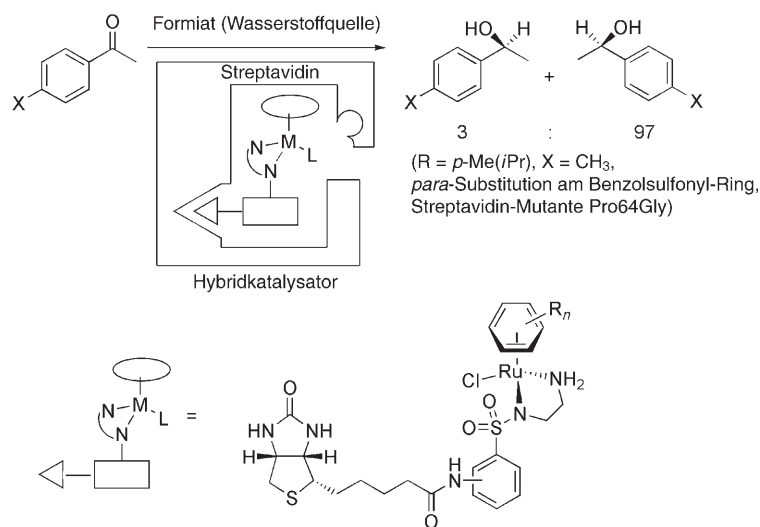


Abbildung 2. Hydrierung von Acetophenon, katalysiert durch das supramolekulare Hybrid aus einem Biotin-modifizierten Ruthenium(II)-Komplex und dem Protein Streptavidin.

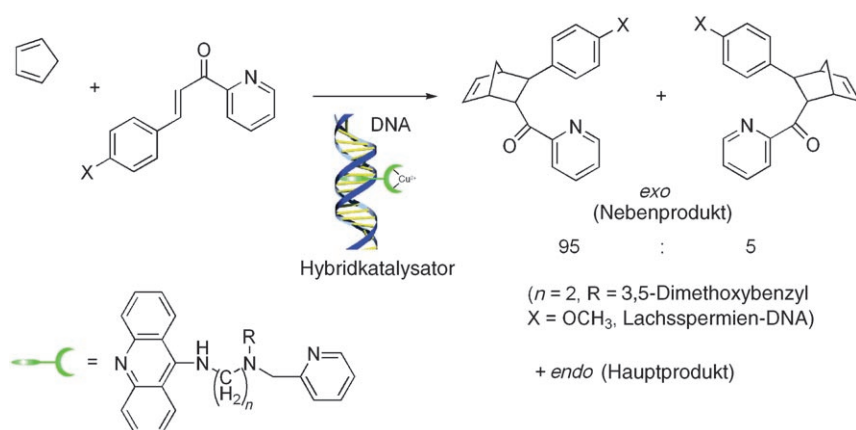
dung 2):^[10] Der η^6 -Aren-Komplex katalysiert die Reduktion von Acetophenon zu 1-Phenylethanol durch Hydridtransfer mit Formiat als Wasserstoffquelle. Ein Biotin-Konjugat dieses Komplexes (Abbildung 2) liegt als 1:1-Epimerengemisch bezüglich des chiralen Ruthenium-Zentrums vor. Ohne Streptavidin erzeugt dieser Katalysator ein racemisches Gemisch des Alkohols.

höhte aber die *R*-Selektivität des *p*-Cymol-Komplexes von 66 auf 85% *ee*, und mit dem Substrat *p*-Methylacetophenon ($X = \text{CH}_3$) wurden sogar 94% *ee* erreicht. Chemische und genetische Methoden wurden effektiv kombiniert, um die Aktivität und Enantioselectivität des Hybridkatalysators zu optimieren (Tabelle 1). Kürzlich konnte auf diese Weise auch die Substratspezifität von

Hybrid-Hydrierungskatalysatoren beeinflusst werden.^[13]

Mit einem bemerkenswert einfachen supramolekularen Ansatz haben Roelfes und Feringa das Potenzial von Hybrid-DNAzymen in der asymmetrischen Katalyse aufgezeigt.^[11] Die Verankerung eines katalytisch aktiven Kupfer(II)-Komplexes an DNA gelang durch dessen Kupplung an 9-Aminoacridin, ein kleines aromatisches Molekül, das effizient in die DNA-Doppelhelix intercaliert. Der Kupfer(II)-Komplex katalysiert eine Diels-Alder-Reaktion zwischen Cyclopentadien und einem prochiralen Dienophil, das über eine Pyridylgruppe an das Metallion bindet (Schema 1). Sowohl *endo*- als auch *exo*-Cycloadditionsprodukt entstehen jeweils als Gemisch von zwei Enantiomeren. Der Kupfer(II)-Komplex des achiralen Liganden bildet das *endo*-Addukt als Hauptprodukt, aber sowohl *endo*- als auch *exo*-Form liegen als racemische Gemische vor. In Gegenwart von Lachsspermien-DNA verankert sich der Komplex über den Acridin-Intercalator an der DNA-Doppelhelix, sodass die DNA eine chirale „zweite Koordinationssphäre“ bilden und die Enantioselectivität der Reaktion kontrollieren könnte. Die Reaktionen wurden in Wasser ausgeführt und bis zu einem Umsatz von 80% verfolgt (3 Tage bei 5 °C). Im besten Fall durchlief der Kupferkomplex 22 Katalysezyklen.

Wie schon für die Metallkomplex-Protein-Hybride beobachtet, haben Variationen der chemischen Struktur des Metallkomplexes einen drastischen Einfluss auf die Katalysatorselectivität. Zunächst ist die Länge des $(\text{CH}_2)_n$ -Spacers zwischen dem zweizähligen Chelatliganden und der Aminoacridin-Einheit entscheidend sowohl für die Enantioselectivität als auch die Enantiopräferenz (Tabelle 2). Außerdem beeinflusst der Substituent *R* am aliphatischen N-Donor des Liganden den Chiralitätstransfer. Für $n = 2$ erhöht sich die Enantioselectivität deutlich von –37% *ee* mit *R* = 1-Naphtylmethyl auf –78% *ee* mit *R* = 3,5-Dimethoxybenzyl. Der größte Enantiomerenüberschuss für die *exo*-Form (–90% *ee*) wird für $n = 2$ und *R* = 3,5-Dimethoxybenzyl mit einem Methoxy-Derivat des Dienophil-Substrats beobachtet (Schema 1, $X = \text{OCH}_3$).



Schema 1. Diels-Alder-Reaktion mit dem supramolekularen Hybridkatalysator aus einem 9-Aminoacridin-modifizierten Kupfer(II)-Komplex und Doppelstrang-DNA.

Tabelle 2: Einfluss der Struktur des Kupfer(II)-Komplex-DNA-Hybrids auf die Katalysatorleistung.^{[12][a]}

<i>n</i>	R	X	DNA	<i>endo/exo</i>	<i>ee(exo)</i> [b] [%]
3		H	Lachsspermien	98:2	18
2		H	Lachsspermien	96:4	-37
5		H	Lachsspermien	97:3	< 5
2		H	Lachsspermien	92:8	-78
2		OMe	Lachsspermien	91:9	-90
2		H	16-mer-Duplex	82:18	-80

[a] Wasser, pH 6.5, 5 °C, 3 Tage, > 80% Umsetzung. [b] Positive und negative *ee*-Werte stehen für die beiden Enantiomere.

Noch nicht untersucht wurde der Einfluss einer Sequenzvariation der Wirt-DNA. Einen ersten Hinweis auf die Modulation der Katalyseselektivität durch Änderungen der DNA-Sequenz liefert die Beobachtung, dass eine synthetische 16-mer-ds-DNA den Anteil des *exo*-Produkts bei gleichbleibender Enantioselektivität auf 18% erhöht (von 8% mit Lachsspermien-DNA). Im Unterschied zu den Proteinhybriden, in denen der Metallkatalysator an einer genau definierten Stelle lokalisiert ist, erfolgt die Intercalation von Acridin in DNA nicht sequenzspezifisch. Durch Kupplung von hoch selektiv an DNA bindenden Molekülen an den Katalysator könnte es gelingen, bestimmte Basensequenzen gezielt anzusteuern und

somit eine besser definierte Mikroumgebung zu erzeugen.

Die Enantioselektivität supramolekularer Hybridkatalysatoren aus achiralen oder racemischen Metallkomplexen und Biomakromolekülen (Proteinen, DNA), wurde durch kombinierte Strukturvariation sowohl der chemischen als auch der biologischen Komponente so optimiert, dass für bestimmte Reaktionen Enantiomerenüberschüsse über 90% erzielt wurden. Mit Spannung erwartet werden die Anwendung des Konzepts auf ein breiteres Spektrum von Reaktionen sowie die umfassendere Sequenzvariation der Biomolekülkomponente mithilfe von Methoden der „gerichteten Evolution“.

Online veröffentlicht am 22. Dezember 2005

- [1] a) W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096–2107; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998–2007; b) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108–2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022; c) K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126–2135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024–2032.
- [2] H.-U. Blaser, *Chem. Commun.* **2003**, 293–296.
- [3] D. H. Moffet, M. H. Hecht, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3191–3203.
- [4] a) M. T. Reetz, A. Zonta, K. Schimossek, K. Liebeton, K.-E. Jaeger, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2961–2963; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2830–2832; b) M. T. Reetz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5716–5722; diese Methode könnte auf die Entwicklung von Hybridkatalysatoren ausgedehnt werden: M. T. Reetz, M. Rentzsch, A. Pletsch, M. Maywald, *Chimia* **2002**, *56*, 721–723.
- [5] R. R. Breaker, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 371–390; A. Jenne, M. Famulok, *Top. Curr. Chem.* **1999**, *202*, 101–131.
- [6] B. Seelig, S. Keiper, F. Stuhlmann, A. Jäschke, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4764–4768; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4576–4579.
- [7] P. Ordukhanian, G. F. Joyce, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12499–12506.
- [8] D. Qi, C. M. Tann, D. Haring, M. D. Distefano, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3081; C. M. Thomas, T. R. Ward, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 337–346; die „gerichtete Evolution“ von Hybridkatalysatoren wurde ins Gespräch gebracht: M. T. Reetz, *Chimia* **2002**, *56*, 721–723.
- [9] M. E. Wilson, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 306–307.
- [10] C. Letondor, N. Humbert, T. R. Ward, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 4683–4687.
- [11] G. Roelfes, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3294–3296; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3230–3232.
- [12] M. Skander, N. Humbert, J. Collot, J. Gradinaru, G. Klein, A. Loosli, J. Sausser, A. Zocchi, F. Gilardoni, T. R. Ward, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14411–14418; T. R. Ward, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3798–3804; M. Skander, C. Malan, A. Ivanova, T. T. Ward, *Chem. Commun.* **2005**, *38*, 4815–4817.
- [13] G. Klein, N. Humbert, J. Gradinaru, A. Ivanova, F. Gilardoni, U. E. Rusbandi, T. R. Ward, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7942–7945; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7764–7767.