

Der **Chemie-Preis 2008** wurde Herrn Magnus Rueping, Frankfurt am Main, in Würdigung seiner bedeutenden und richtungweisenden wissenschaftlichen Arbeiten auf dem Gebiet der enantioselektiven biomimetischen Hydrierung und des Einsatzes von chiralen Brønstedtsäuren in der Synthese von Hetero- und Carbocyclen sowie der direkten C-C-Bindungs- bildung unter C-H-Funktionalisierung verliehen.

## **Bioinspirierte Organokatalyse. Moderne Katalysatorforschung nach dem Vorbild der Natur**

MAGNUS RUEPING



Magnus Rueping, Professor für Organische Chemie an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Träger des Chemie-Preises 2008

Die Suche nach neuen effizienten Katalysatoren ist eines der wichtigsten Forschungsgebiete der modernen Chemie. Zur Herstellung nahezu aller Produkte und Gegenstände des täglichen Lebens stellt die Katalyse die Schlüsseltechnologie dar. Beispiele sind die gezielte Herstellung von neuen Pharmazeutika und Kosmetika, Düngemitteln und Agrochemikalien sowie Materialien und Polymerwerkstoffen. Katalytische Prozesse werden jedoch nicht nur zum maßgeschneiderten Aufbau von Produkten verwendet, sondern sind ebenso wichtig für den gezielten Abbau von Abfallstoffen und Schadstoffen, wie dies an der Verwendung des Autoabgas-Katalysators verdeutlicht werden kann.

In Zukunft wird die Entwicklung von neuartigen Katalysatoren und effizienteren Prozessen immer wichtiger werden. Insbesondere stellen die Verwendung und der Nutzen von nachwachsenden Rohstoffen sowie die Speicherung und Umwandlung von Energie eine der größten Herausforderungen für den technologischen Fortschritt dar. So ist die Katalyse nicht nur eine Schlüsseltechnologie, sondern die Zukunftstechnologie des 21. Jahrhunderts.

Der Begriff „Katalyse“ (griechisch: κατάλυσις ‚Auflösung, Abschaffung, Aufhebung‘) wurde von Johann Jakob Berzelius (1779–1848) eingeführt.

Er schreibt: „[...] die katalytische Kraft scheint darin zu bestehen, dass bestimmte Körper durch ihre bloße Gegenwart die bei dieser Temperatur sonst nur schlafenden Verwandtschaften zu erwecken vermögen.“ Während in den folgenden Jahren weitere Beschreibungen von katalytischen Prozessen und dem Phänomen der Katalyse vorgelegt wurden, wurde die moderne und akzeptierte Definition der Katalyse von Wilhelm Ostwald (1853–1932) beschrieben: „Katalyse ist die Beschleunigung eines langsam verlaufenden chemischen Vorgangs durch die Gegenwart eines fremden Stoffes“, welcher in der Reaktion nicht verbraucht wird. Für seine Arbeiten auf dem Gebiet der Katalyse erhielt Ostwald im Jahre 1909 den Nobelpreis für Chemie.

Vorgelebt wird uns die Katalyse in allen Lebewesen, denn kaum ein biologischer Prozess läuft ohne einen Katalysator ab. Die wichtigsten Vertreter der Biokatalysatoren stellen die Enzyme dar. Sie sind in Millionen von Jahren der Evolution entstanden und bestehen aus einer Aneinanderreihung von Aminosäuren, welche Struktur, Aufgabe und Aktivität bestimmen. Alle Enzyme besitzen ein Aktivitätszentrum, in dem die katalytischen Reaktionsschritte ablaufen und in dem hocheffizient und hochspezialisiert Produkte aufgebaut werden. Obwohl bereits Verfahren existieren, die Enzyme gezielt für die industrielle Synthese von Spezialchemikalien zu verwenden, gestaltet sich der Umgang mit diesen teilweise sehr empfindlichen und sehr spezialisierten biologischen Molekülen als beschwerlich. Viele Enzyme sind zudem substratspezifisch, temperaturlabil und nur in Wasser löslich, was den technischen Nutzen einschränken kann. Ein synthetisch hergestellter Katalysator hingegen, der die Umwandlung eines Stoffes A in einen Stoff B gezielt und selektiv zu katalysieren vermag, könnte gegenüber den enzymatischen Prozessen entscheidende Vorteile aufweisen. Daher entschieden wir uns, einem biomimetischen Ansatz folgend, ein Enzym durch einen synthetischen Katalysator zu ersetzen. Dieser Katalysator sollte die für die Katalyse im Aktivitätszentrum des Enzyms notwendigen funktionellen Gruppen enthalten, ein weites Substratspektrum besitzen und unter bestmöglichen Reaktionsbedingungen höchste Effizienz aufweisen. Das Enzym, das uns dazu inspirierte, eine biomimetische Reaktion zu entwickeln, ist die Glutamatdehydrogenase (GDH). Die GDH ist ein natürlich vorkommendes Enzym, welches einen wichtigen Bestandteil des Stickstoffzyklus im menschlichen Körper darstellt und zur Enzymklasse der Oxidoreduktasen gehört (Abbildung 1). Dieses Enzym katalysiert die reduktive Aminierung von  $\alpha$ -Ketoglutarat zur Aminosäure Glutamat, und zwar in Gegenwart von Ammonium und NADH. Das NADH dient dabei als Wasserstoffäquivalent. Im Zentrum des katalytischen Prozesses steht die Aktivierung des

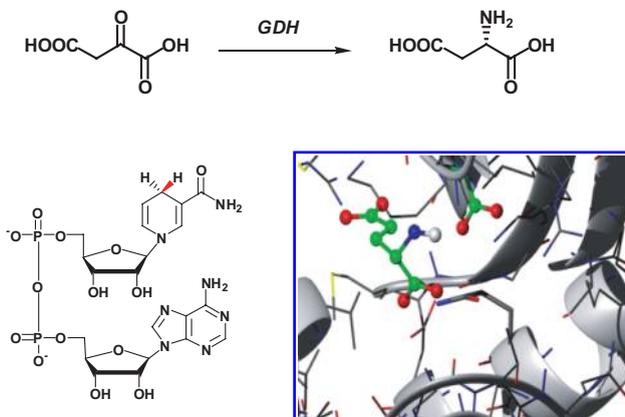


Abbildung 1: Die Glutamat Dehydrogenase (GDH) katalysiert die reduktive Aminierung von  $\alpha$ -Ketoglutarat zu Glutamat mit Hilfe des Cofaktors NADH.

Imins ( $\text{C}=\text{NR}$ ) durch einen Protonenübertrag vom Aspartat 165, welche in der Bildung eines Iminium-Ions resultiert (Abbildung 2). Der anschließende Wasserstofftransfer vom NADH ergibt die Aminosäure. Dabei wird das Imin des  $\alpha$ -Ketoglutarates so in der Enzymtasche positioniert, dass die Addition des Hydrides nur von einer Seite erfolgen und somit nur eine bestimmte Konfiguration der Aminosäure Glutamat entstehen kann, nämlich das L-Enantiomer.

Nimmt man sich die GDH zum Vorbild, so sollte es möglich sein, einen synthetischen Katalysator, eine chirale Säure zu entwerfen, die analog zum Aspartat die Aktivierung des Imins ( $\text{C} = \text{NR}$ ) katalysiert. Zur Entwicklung eines solchen Katalysators müssen jedoch einige Aspekte berücksichtigt werden. So muss die Säure die richtige Säurestärke besitzen. Ist die Säure zu schwach, so findet keine Protonierung und Aktivierung des Imins statt, und der Hydridtransfer kann nicht erfolgen. Ist die Säure jedoch zu stark, so kommt es zwar anfangs zu einem Protonenübertrag auf das Imin und zu einer Aktivierung, jedoch ist die Bindung zwischen dem Substrat und dem Katalysator so stark, dass keine Regeneration des Katalysators stattfindet. Der Katalysator wäre inhibiert, und es fände keine weitere Reaktion statt. Zudem muss die Säure derart in eine chirale Umgebung eingebettet sein, dass die Addition des Hydrids, analog zum Enzym, nur von einer Seite her erfolgen kann. Nur dann können hohe Enantioselektivitäten (L- oder S-Selektivitäten) erzielt werden.

Als ideale synthetische Katalysatoren, welche die gewünschten Eigenschaften aufweisen, erschienen uns die BINOL-Phosphorsäurediester (Ab-

## Funktion der GDH

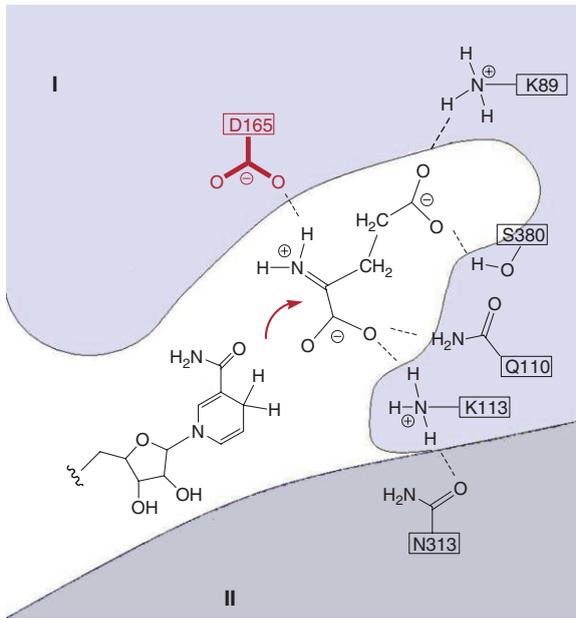


Abbildung 2: Modell der im aktiven Zentrum der Glutamat Dehydrogenase (GDH) ablaufenden Reduktion. Die Aktivierung des Imins ( $C=NR$ ) erfolgt durch einen Protonenübertrag von dem Aspartat D165. Ohne diese Aktivierung würde der Hydridtransfer vom NADH auf das Ammonium- $\alpha$ -Ketoglutarat nicht stattfinden. Der anschließende Hydridtransfer vom NADH resultiert in der Aminosäure.

bildung 3). Hierbei handelt es sich um Phosphorsäuren, die in eine axial chirale Umgebung eingebaut sind und die optimale Säurestärke aufweisen, um Imine zu aktivieren. Um ausreichend hohe Selektivitäten zu erzielen, versahen wir das BINOL-Gerüst ober- und unterhalb der Phosphorsäure mit großen aromatischen Resten, damit der Hydridtransfer nur von einer Seite her stattfindet. Als Wasserstoffäquivalent wählten wir anstelle des natürlichen NADH das strukturell sehr verwandte Hantzsch-Dihydropyridin.

Diesem bioinspirierten Ansatz folgend, gelang es uns erstmals, die Glutamat-Dehydrogenase (GDH) nachzuahmen und eine organokatalytische Reduktion von Iminen durchzuführen (Abbildung 4) [1]. Die Aktivierung des Imins erfolgt mittels des chiralen Phosphorsäurekatalysators, und der Hydridübertrag vom Dihydropyridin ergibt das enantiomerenangereicherte Amin als Produkt. Die so gewonnenen Amine sind wichtige Bestandteile von Naturstoffen oder Pharmazeutika. Der Phosphorsäurekatalysator

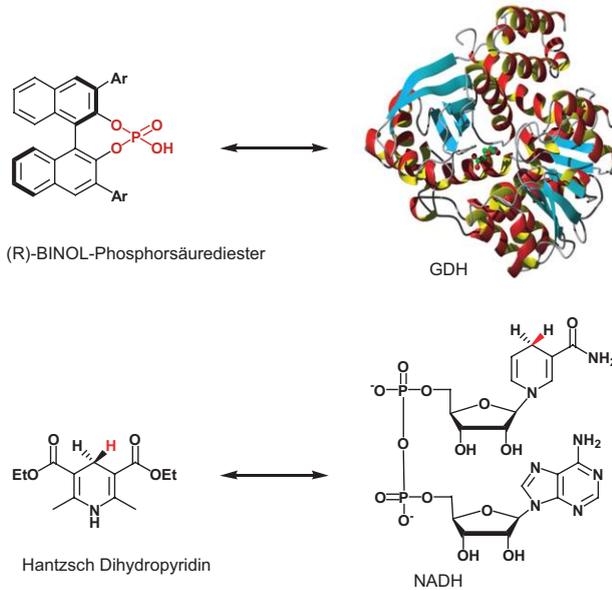


Abbildung 3: Enzymatische und Phosphorsäurediesterkatalysierte Reduktion. Das synthetisch verwendete Reduktionsäquivalent Hantzsch Dihydropyridin und der natürliche Enzym-Cofaktor, NADH.

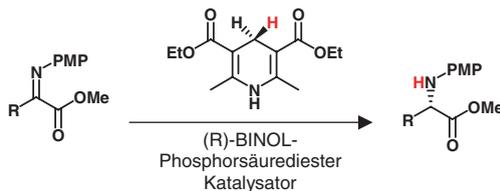


Abbildung 4: Bioinspirierte, phosphorsäurediesterkatalysierte, enantioselektive Reduktion von Iminen.

erfüllt in dieser Reaktion die gleiche Rolle wie das Aspartat der GDH. Jedoch ist der synthetische Katalysator wesentlich besser zugänglich und robuster als das Enzym. Bisher waren Hydrierungen fast ausschließlich mit hohen Wasserstoffdrücken und metallhaltigen Katalysatoren möglich. Letztere gelten aufgrund ihrer toxischen Eigenschaften für die Wirkstoffsynthese als bedenklich.

Basierend auf der Entwicklung dieses neuen Konzepts, der ersten biometrischen, säurekatalysierten Synthese von optisch aktiven Aminen, stellte

sich die Frage, inwieweit das Prinzip auf andere Systeme übertragbar ist. Daher entschlossen wir uns, Chinoline und Derivate zu untersuchen, da diese in der Chemie, der Pharmazie und in den Materialwissenschaften von großem Interesse sind. Prinzipiell sollte die säurekatalysierte Aktivierung des Heteroaromaten eine Transferhydrierung ermöglichen [2–5]. Dies wäre deshalb besonders interessant, weil es bisher nur lange Syntheserouten zu den entsprechenden Produkten gibt. Eine direkte metallfreie Hydrierung würde demnach einen großen Fortschritt für die Gewinnung der entsprechenden Tetrahydrochinoline bedeuten. Tetrahydrochinoline und Derivate besitzen ein weit verbreitetes Strukturmotiv, welches in vielen Pharmazeutika, wie zum Beispiel in Flumequine und Levofloxacin, sowie in vielen biologisch aktiven Alkaloiden wie etwa Galipinin, Cusparein und Angusturein vorkommt. Tatsächlich konnten durch Einsatz von geringen Mengen an Phosphorsäure verschiedene Tetrahydrochinoline und Derivate in guten Ausbeuten und mit hohen Selektivitäten erhalten werden, wodurch ein schneller und effizienter Zugang zu diesen wertvollen Verbindungen möglich ist [2]. Die effiziente Anwendung unserer neuen Methode ist am Beispiel der Synthese von Wirkstoffen und Naturstoffen gezeigt (Abbildung 5). Verwandt mit den Chinolinen sind die Benzoxazine ( $X = O$ ). Hier ist ein Kohlenstoff im Grundgerüst durch ein Sauerstoffmolekül ausgetauscht. Interessanterweise können sie genau wie ihre Schwefelderivate ebenfalls in guten Ausbeuten und mit hervorragenden Enantioselektivitäten synthetisiert werden. In diesem Fall konnte die Reduktion sogar mit einer Katalysatormenge von nur 0.01 Mol-% Katalysator durchgeführt werden, was einem Substrat/Katalysator-Verhältnis von 10000 : 1 entspricht. Dies ist nicht nur die niedrigste Katalysatormenge, die bis heute in einer enantioselektiven Reduktion von Heterozyklen eingesetzt werden konnte, sondern das Beispiel zeigt gleichzeitig, dass die chiralen BINOL-Phosphorsäurediester auch für industrielle Prozesse ein hohes Potential aufweisen [3].

Enantiomerenreine Aminosäuren finden breite Anwendung in der chemischen- und der pharmazeutischen Industrie. Der einfachste Zugang zu Aminosäuren ist die seit über hundert Jahren bekannte Strecker-Reaktion. Hierbei wird Blausäure (HCN) an Imine addiert. Nach Hydrolyse des so gewonnenen Aminonitrils gelangt man direkt zu der gewünschten Aminosäure. Nachdem wir hatten zeigen können, dass chirale Säuren in der Lage sind, verschiedene Imin-Derivate für eine Wasserstoffübertragung zu aktivieren, nahmen wir an, dass auch andere Nukleophile wie beispielsweise das Cyanid-Anion ( $CN^-$ ) an Imine addieren sollten. Durch eine geeignete Veränderung des Katalysators gelang es uns, Aldimine für den nukleophilen Angriff von Cyanid-Anionen zu aktivieren und die gewünschten Aminoni-

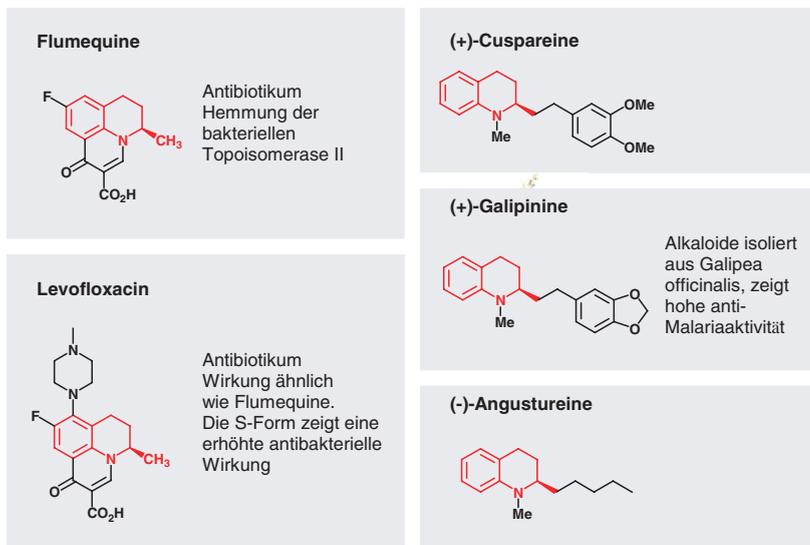


Abbildung 5: Anwendung der neuen biomimetischen Methode bei der Herstellung von Naturstoffen und Wirkstoffen.

trile und Aminosäuren in hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten zu isolieren. Somit steht nun ein äußerst einfacher und effizienter Zugang zu den verschiedensten Aminosäuren zur Verfügung [6]. Im allgemeinen sind die verwendeten chiralen Phosphorsäure nahezu ideale Katalysatoren, die stabil, leicht handhabbar, preiswert und wiederverwertbar sind, was sich sowohl in ökonomischer als auch in ökologischer Hinsicht als äußerst wertvoll erweist. Zwar gibt es inzwischen viele katalytische enantioselektive Verfahren zur Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen, jedoch verlaufen diese lange nicht so effizient, wie es uns die Natur mit den Enzymen seit Jahrmillionen vormacht. Da jedoch der Bedarf an chiralen Substraten vor allem für die Synthese neuartiger Wirkstoffe nahezu täglich wächst, müssen immer mehr neue maßgeschneiderte Katalysatoren entwickelt werden. Wie unser Beispiel der Verwendung von Phosphorsäurediestern in der metallfreien Katalyse zeigt, können bioinspirierte Ansätze geeignete Lösungen für schwierige Probleme und Fragestellungen liefern, mit denen die Syntheschemiker in der Wissenschaft und der Industrie täglich konfrontiert sind. So wird auch in Zukunft die Natur nicht nur bei der Entwicklung weiterer neuer Katalysatorsysteme, sondern auch bei dem Design und der Synthese von neuen Materialien als Vorbild dienen.

## Literatur

- [1] M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, Enantioselective Brønsted acid catalyzed transfer hydrogenation: Organocatalytic reduction of imines, *Organic Letters* 2005, 7, 3781.
- [2] M. Rueping, A. R. Antonchick, T. Theissmann, A highly enantioselective Brønsted acid catalyzed cascade reaction: Organocatalytic transfer hydrogenation of quinolines and their application in the synthesis of alkaloids, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 3683.
- [3] M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, Remarkably low catalyst loading in Brønsted acid catalyzed transfer hydrogenations: Enantioselective reduction of benzoxazines, benzothiazines, and benzoxazinones, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 6751.
- [4] M. Rueping, A. P. Antonchick, The first organocatalytic enantioselective reduction of pyridines, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 5836.
- [5] M. Rueping, A. P. Antonchick, A highly enantioselective Brønsted acid catalyzed reaction cascade, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 5836.
- [6] M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, A highly enantioselective Brønsted acid catalyst for the Strecker reaction, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 2617.