

Enzyme in der organischen Synthese – ausgewählte Beispiele

Jürgen Weippert

Institut für Organische Chemie – Seminar zum Fortgeschrittenenpraktikum



Inhalt des Vortrags

1. Klärung der Grundbegriffe
2. Nutzung von Enzymen bei selektiven Synthesen
 - Enantiomerentrennung
 - Regioselektive enzymatische Reaktionen
 - Enantioselektive enzymatische Reaktionen (insb. C-C)
3. Enzyme vs. Herkömmliche Katalysemethoden
4. Interessante Zusatzinformationen
5. Zusammenfassung
6. Literatur

1. Klärung der Grundbegriffe

- Enzym: katalytisch aktives Biomolekül, meist Protein, seltener nukleotidartige Sequenzen
- Wirkungsweise: Stabilisierung des Übergangszustandes
- Cofaktor: kleineres Molekül, entscheidend für katalytische Aktivität
- Apoenzym: Enzym ohne Cofaktor
- Holoenzym: Enzym mit Cofaktor
- prostethische Gruppe: fest ans Enzym gebundenes Coenzym

1. Klärung der Grundbegriffe

Wichtiger Cofaktor:

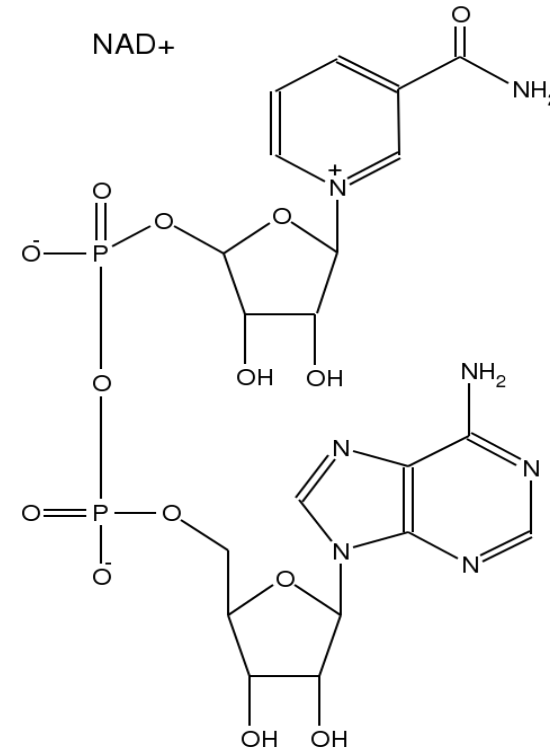
NADH/NAD⁺

v.a. bei Redoxreaktionen

NADPH: zus. Phosphat

Regeneration:

z.B. mit Isopropanol/Aceton



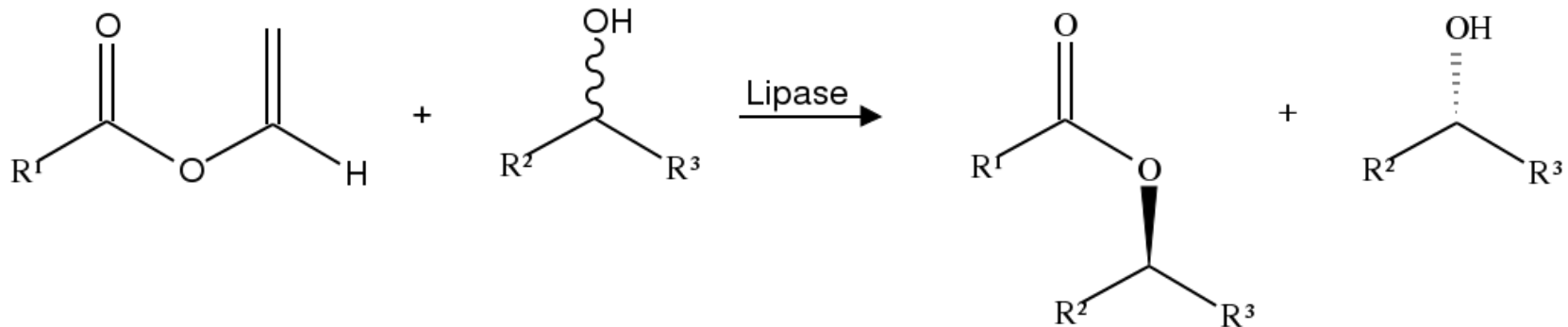
1. Klärung der Grundbegriffe

- aktives Zentrum: Ort der Substratbindung und Reaktion
- katalytische Gruppen: funktionelle Gruppen der Aminosäuren im aktiven Zentrum
- "Schlüssel-Schloss-Prinzip"
- Enzymaktivität durch Michaelis-Konstante K_M charakterisiert (siehe PCI)
- Inhibitor: hemmt Enzymwirkung oder bringt sie komplett zum Erliegen

2. Enantiomerentrennung

Klass. Synthesen: oft Ausbeuteverluste durch nicht quantitative Abreaktion der Enantiomere bei Trennverfahren

Lösung: Enzyme setzen Enantiomere selektiv und vor allem quantitativ um, so dass eine größere Ausbeute ermöglicht wird.

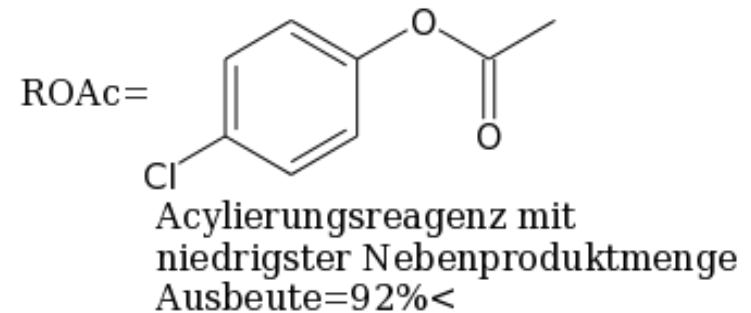
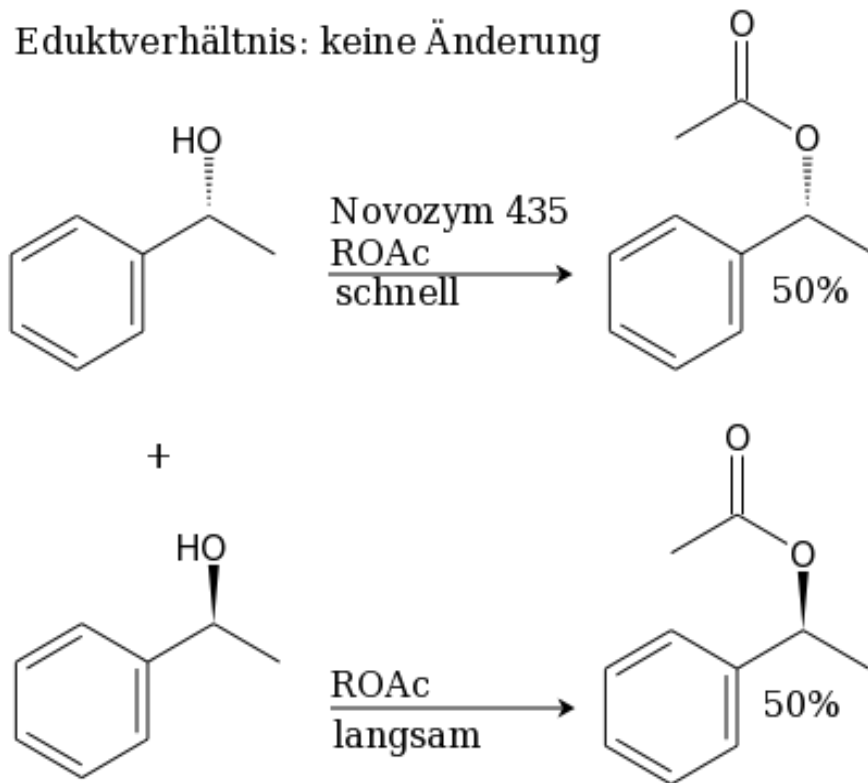


2. Enantiomerentrennung-KR

KR: Kinetic resolution (Racematspaltung)

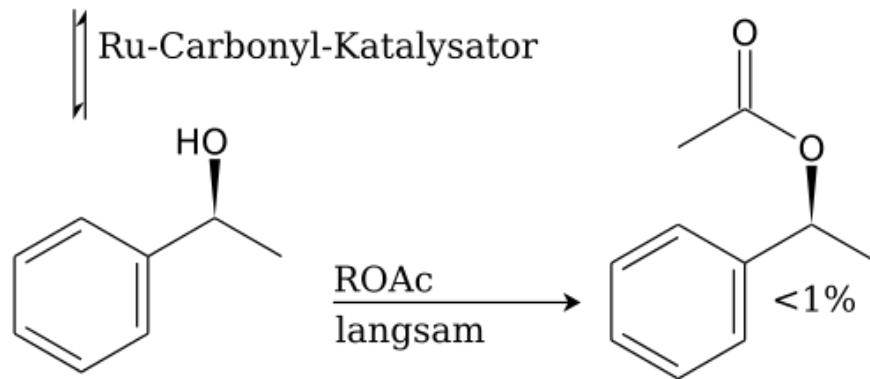
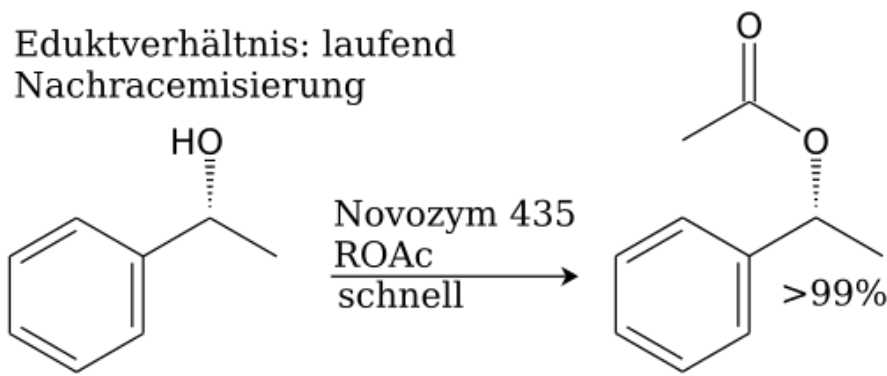
Problem: Ausbeutehalbierung + Produktgemisch

Eduktverhältnis: keine Änderung



2.Enantiomerentrennung-DKR

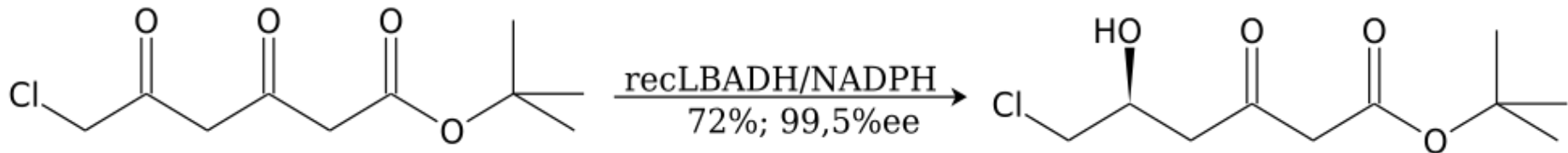
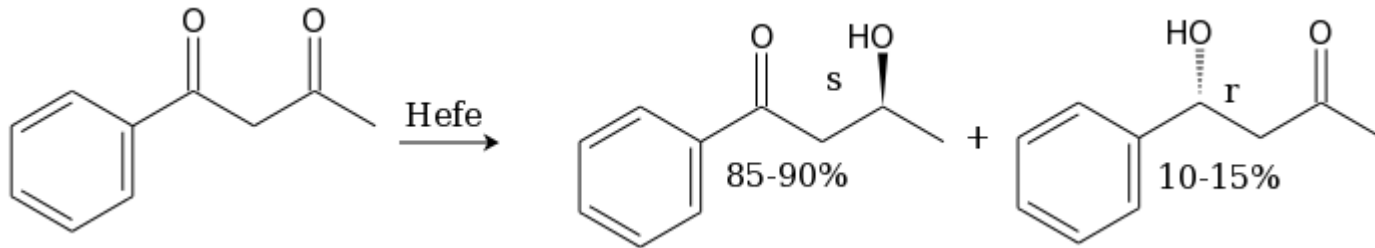
Lösung: DKR (Dynamic kinetic resolution / dynamische Racematspaltung)



Durch Racemisierung und Geschwindigkeitsdifferenz fast nur Bildung des R-Produkts

2.Regioselektivität: Reduktionen

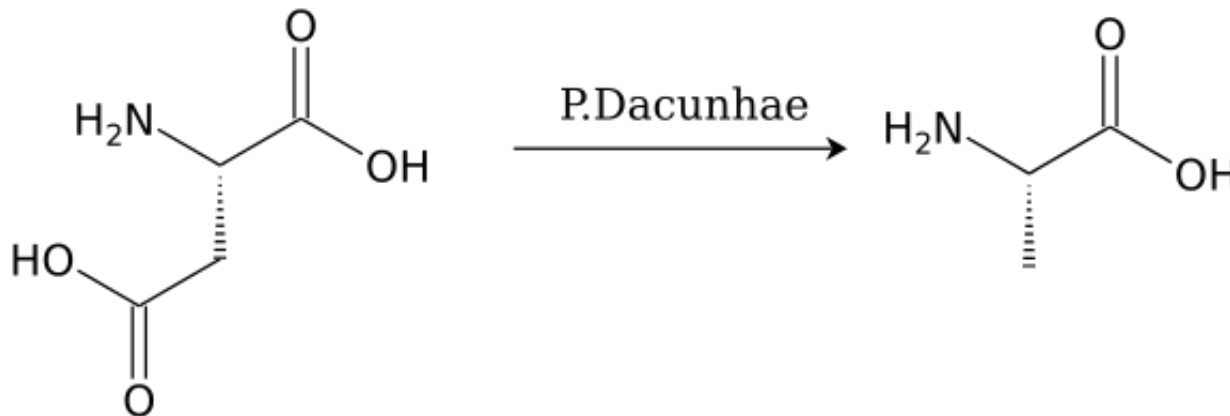
Hier oft Cofaktoren wie NADPH



2.Regioselektivität: Decarboxylierung

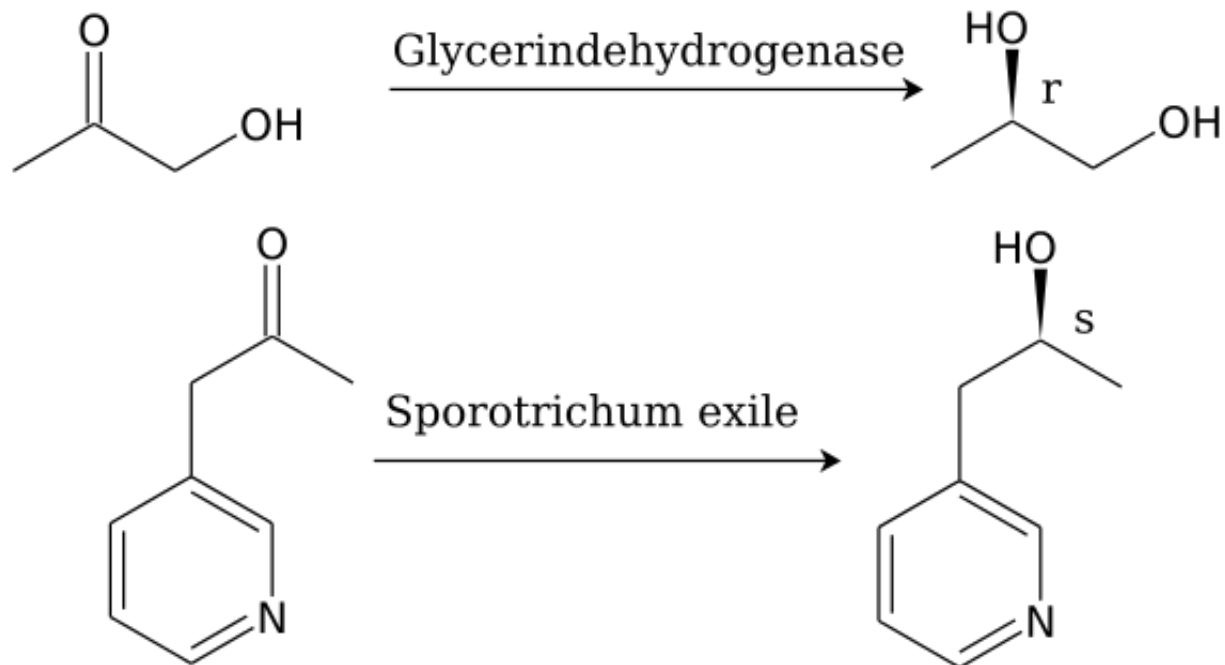
Hier: Decarboxylierung von Asparaginsäure zu Alanin

Sonst: Decarboxylierung nur unter sehr harschen Bedingungen, die auch andere Carboxylfunktion entfernen können



2. Enantioselektivität: Reduktionen

Nicht nur Regio- sondern auch Enantioselektivität bei Reduktionen von Ketonen

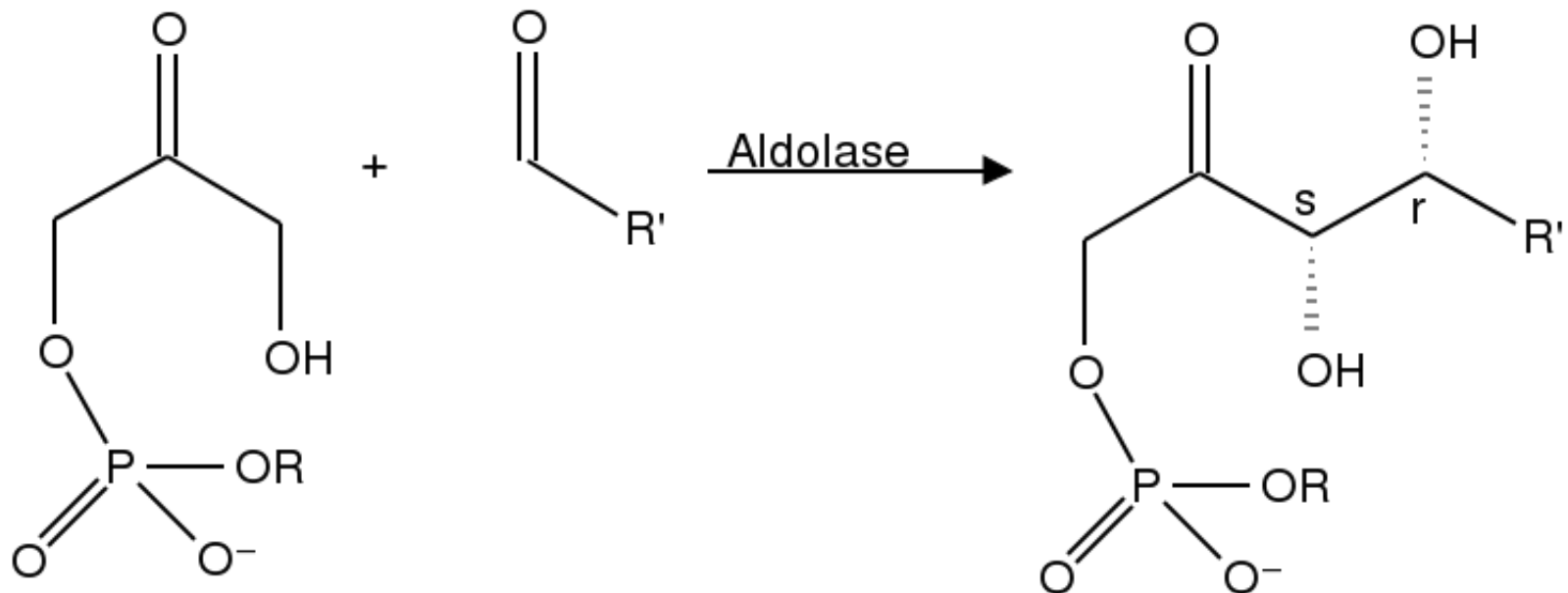


2. Enantioselektivität: C-C-Knüpfungen

- Asymmetrische Synthese mit C-C-Knüpfungsschritten
essentiell in moderner Synthese
- 1,3-difunktionelle Verbindungen: enzymatische Aldol-
Reaktions-bzw. -Kondensations-Analoga
- 1,2-difunktionelle Verbindungen: Analoga zu Benzoin-
Reaktion und Acyloin-Kondensation (hier gezeigt)

2. Enantioselektivität: 1,3-difunktional

Herkömmliche Synthese ergäbe Gemisch von 3 Konstitutionsisomeren zzgl. Stereoisomeren, hier fast nur:

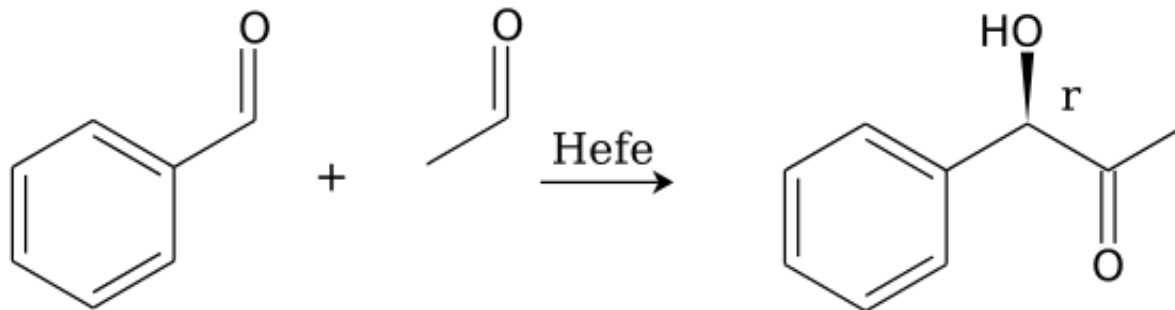


2. Enantioselektivität: 1,2-difunktionell

Synthese von 1,2-difunktionellen Verbindungen auf herkömmlichem Wege schwierig

Erleichterung durch Enzyme

Hier: Acyloin-Kondensationen



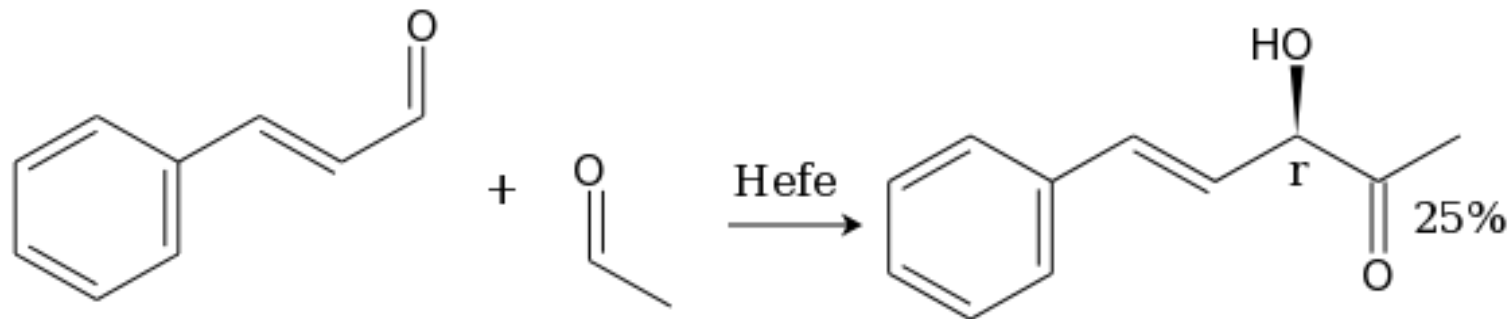
2. Enantioselektivität: 1,2-difunktionell

Synthese von 1,2-difunktionellen Verbindungen auf herkömmlichem Wege schwierig

Erleichterung durch Enzyme

Hier: Acyloin-Kondensationen

Dieses Beispiel: trotz Enzym kleine Ausbeute

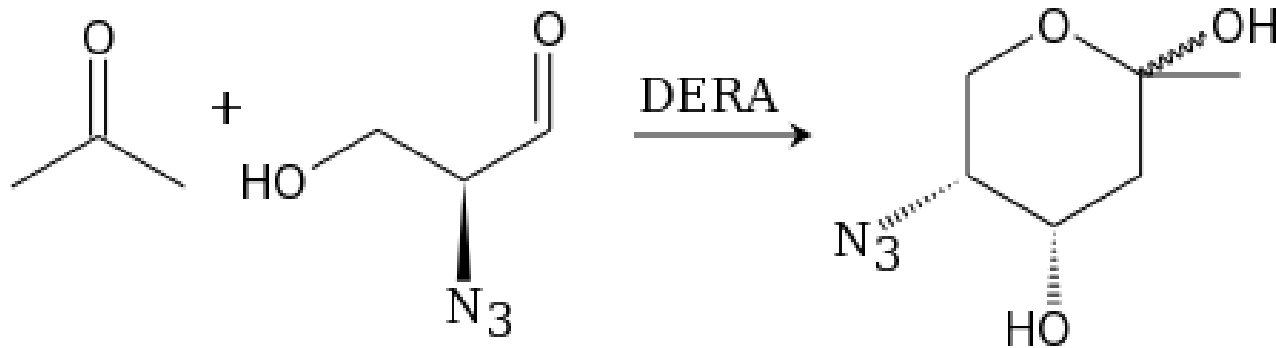


2. Enantioselektivität: Aldol-Reaktion + Ringschluss

DERA: Deoxyribose-5-phosphataldolase

Sehr vielseitiges Enzym, viele ähnliche Reaktionen

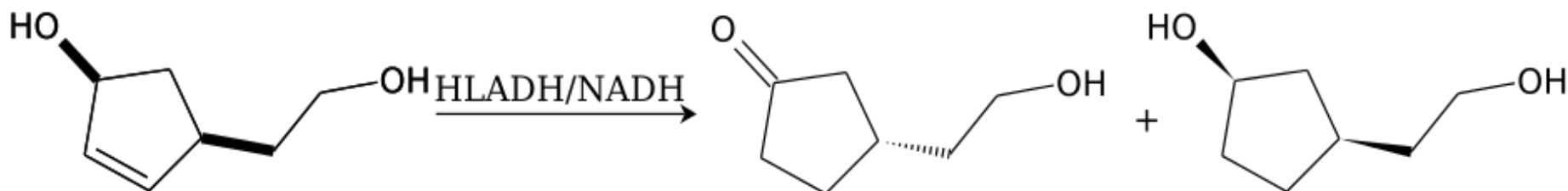
Bem.: eine racemische OH-Gruppe im Produkt



2. Selektivität: Kombination

Bei beiden Enantiomeren Sättigung, nur bei einem Oxidation an einer Hydroxylgruppe

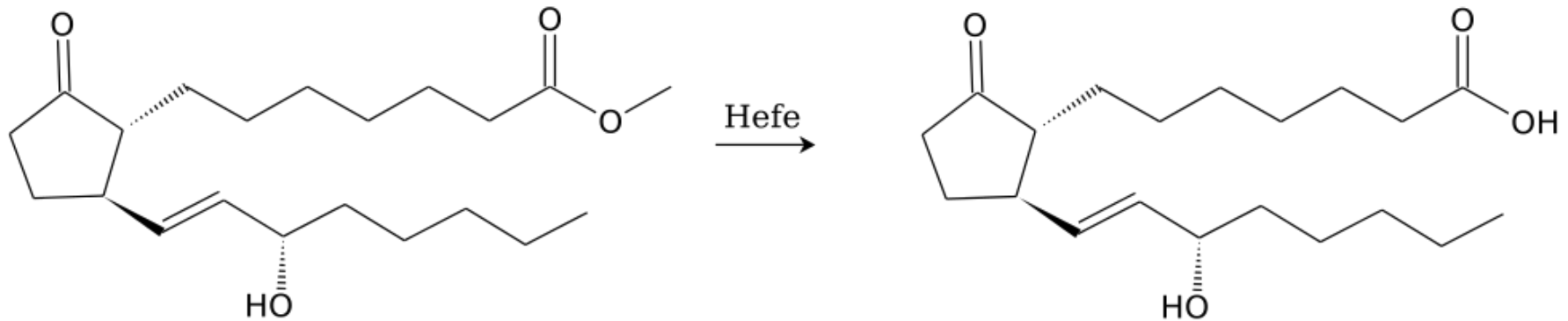
HLADH: Alkoholdehydrogenase aus der Pferdeleber (Horse liver)



3. Enzyme vs. Herkömmliche Katalysmethoden

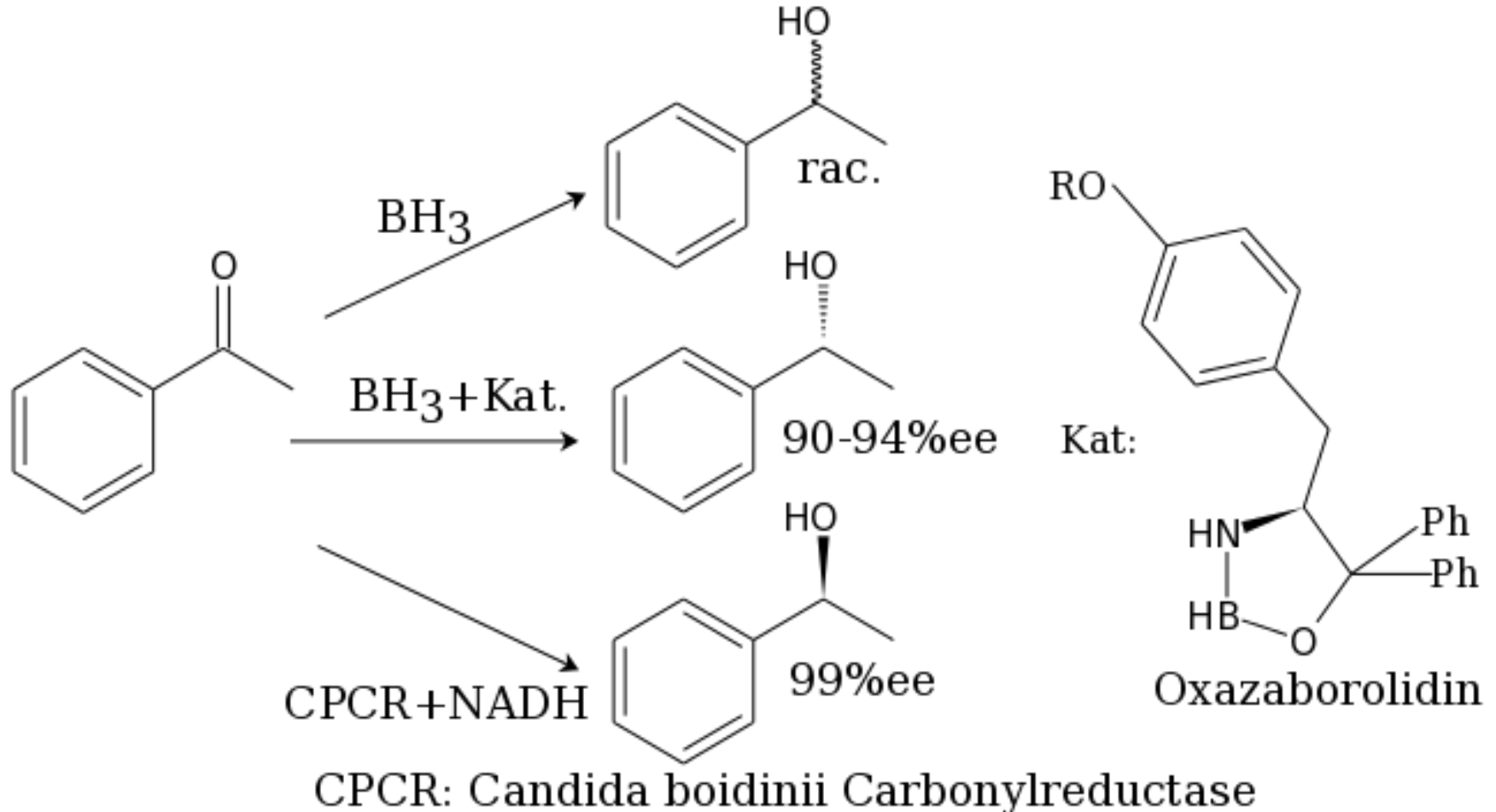
Durch enzymatische Katalyse Vermeidung harscher Reaktionsbedingungen oder unerwünschter Nebenreaktionen

Bsp.1: Esterspaltung ohne Säure oder Lauge, d.h. keine Bildung reaktiver Enole oder Enolate



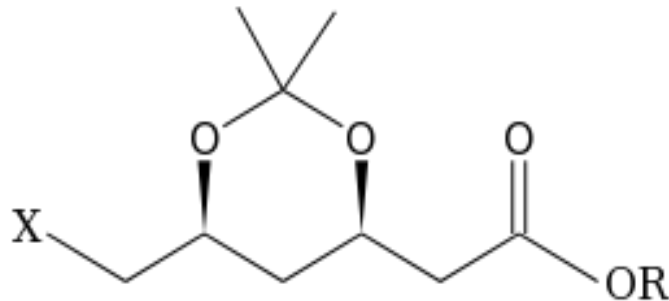
3. Enzyme vs. Herkömmliche Katalysagemethoden

Bsp.2: Hier Reinheitsdifferenz, aber v.a. Enzym langsamer!

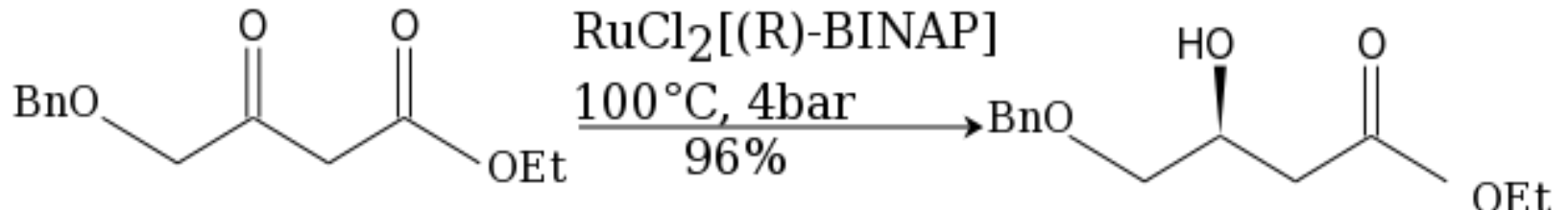
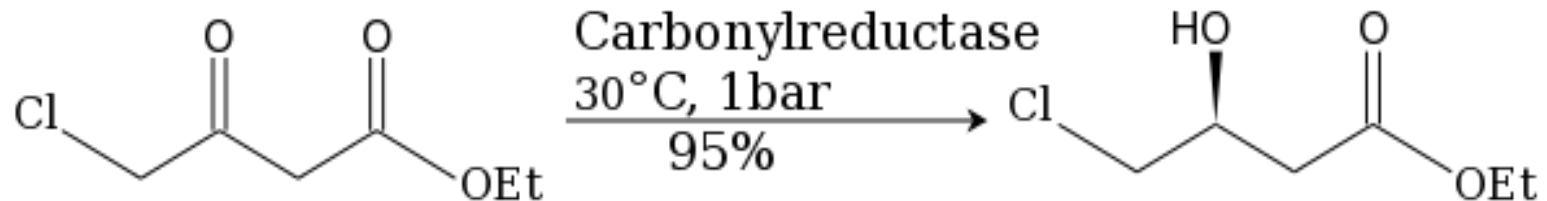


3. Enzyme vs. Herkömmliche Katalysagemethoden

Bsp.3: Statin, ein Cholesterininhibitor



Bedeutender Zwischenschritt: Selektive Reduktion



Ausbeute vergleichbar, Enzym arbeitet unter deutlich weniger energieaufwendigen Bedingungen

3. Enzyme vs. Herkömmliche Katalysemethoden

Außerdem:

- Denaturierungsrisiko
- Vielfalt von Reaktionen

4. Interessante Zusatzinformationen

- bei enzymatischen Protonen- und Hydridtransferreaktionen
signifikante Bedeutung des Tunneleffekts
- in Wasser sehr häufig wesentlich höhere Reaktivität als in
organischen Lösemitteln, Gründe:
 - Org. LM können akt. Zentrum blockieren
 - Enzyme wechseln Konformation in anderem LM
 - Substrat zu stark solvatisiert
 - u.a.

5. Zusammenfassung

- Enzyme vielseitig verwendbare Biokatalysatoren
- erlauben Vermeidung harscher Bedingungen
- erlauben energiesparende Methoden (z.T. langsam)
- selbst empfindliche Moleküle
- Viele Variationsmöglichkeiten
- ermöglichen große Produktreinheiten durch
 - Enantioselektivität
 - Regioselektivität
 - Diastereoselektivität

6.Literatur

- A) Stryer: *Biochemie*, 6.Aufl, Spektrum/Elsevier, München, **2007***
- B) J.B. Jones, *Tetrahedron Report*, **1986**, *13*, 3351-3403*
- C) K.Koeller, C.H. Wong, *Nature* **2001**, *409*, S.232-240 *
- D) M.Christmann, S.Bräse: *Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2007**
- E) B.Persson, A.Larsson, M. Le Ray, J. Bäckvall, *J.Am.Chem.Soc.* **1999**, *121*, 1645-1650
- F) Jeromin, Bertau: *Bioorganikum*, 1.Aufl, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**
- G) Wolberg et al., *Angew.Chem.*, **2000**, *112*, 4476-4478
- H) S.Rissom et al., *Tetr. Asymm.*, **1999**, *10*, 923-928
- I) Q.Cui, M.Elstner, M.Karplus, *J.Phys.Chem.B*, **2002**, *106*, 2721-2740
- J) A.Klibanov, *Trends in Biotechnology*, **1997**, *15*, 97-101
- K) Yasohara et al., *Tetr.Asymm.*, **2001**, *12*, 1713-1718