

aber für Anorganiker, die sich aller Elemente des Periodensystems bedienen, scheinen ungleich mehr Möglichkeiten offenzustehen, und man darf gespannt sein, was dies für Ergebnisse zeitigen wird.

- [1] J. Plešek, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 269, zit. Lit.  
 [2] a) V. I. Bregadze, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 209; b) B. Stibr, *ibid.* **1992**, 92, 225; c) R. N. Grimes, *Carboranes*, Academic Press, New York, **1970**.  
 [3] a) X. Yang, C. B. Knobler, M. F. Hawthorne, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1507; b) X. Yang, S. E. Johnson, S. I. Khan, M. F. Hawthorne, *ibid.* **1992**, 104, 886 bzw. **1992**, 31, 893; c) X. Yang, C. B. Knobler, M. F. Hawthorne, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 380; d) Z. Zheng, X. Yang, C. B. Knobler, M. F. Hawthorne, *ibid.* **1993**, 115, 5320; e) X. Yang, C. B. Knobler, M. F. Hawthorne, *ibid.* **1993**, 115, 4904; f) X. Yang, Z. Zheng, C. B. Knobler, M. F. Hawthorne, *ibid.* **1993**, 115, 193.

- [4] Eine Zusammenfassung bisheriger Arbeiten über die Komplexbildung von Anionen durch Lewis-saure Wirte mit mehreren Koordinationsstellen wird in Lit. [3f] gegeben.  
 [5] a) D. J. Cram, *Science* **1983**, 219, 1177; b) F. Vögtle, E. Weber, *Host-Guest Complex Chemistry/Macrocycles*, (Hrsg.: F. Vögtle, E. Weber), Springer, Berlin, **1985**; c) L. F. Lindoy, *The Chemistry of Macrocyclic Ligands*, Cambridge University Press, Cambridge, **1989**.  
 [6] W. Clegg, W. R. Gill, J. A. H. MacBride, K. Wade, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1402; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, Nr. 9.  
 [7] I. T. Chizhevsky, S. E. Johnson, C. B. Knobler, F. A. Gomez, M. F. Hawthorne, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6981.  
 [8] a) X. Yang, W. Jiang, C. B. Knobler, M. F. Hawthorne, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9719; b) J. Müller, K. Base, T. F. Magnera, J. Michl, *ibid.* **1992**, 114, 9721.  
 [9] a) R. N. Grimes, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 251; b) W. Siebert, *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 947; c) X. Meng, M. Sabat, R. N. Grimes, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6143.

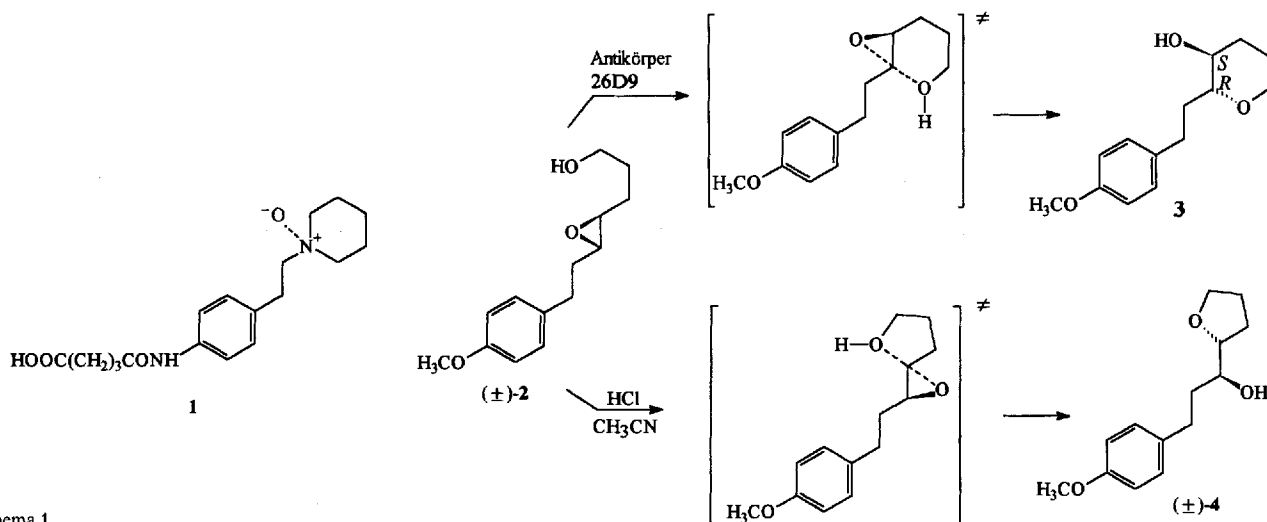
## Neue Akzente in der Chemie katalytisch aktiver Antikörper

Von Christian Leumann\*

Seit der erstmaligen Dokumentation antikörperkatalysierter chemischer Reaktionen im Jahre 1986<sup>[1,2]</sup> hat sich dieses im Grenzbereich zwischen Chemie und Biologie angesiedelte Forschungsgebiet rasch etabliert und bereits zu einer Fülle von Resultaten geführt. Innerhalb der ersten fünf Jahre sind bereits für ca. 40 Reaktionen gezielt katalytische Antikörper induziert worden<sup>[3]</sup>. Außer Carbonat-, Ester- und Amidhydrolysereaktionen sowie entsprechender Rückreaktionen enthält der Katalog der durch Antikörper katalysierbaren Reaktionen inzwischen auch Claisen-Umlagerungen, lichtinduzierte Cycloadditions- und reversionsreaktionen, Redoxprozesse,  $\beta$ -Eliminierungen, *cis-trans*-Isomerisierungen, Metallchelierungsreaktionen sowie Diels-Alder-Reaktionen. Die Kunst in der Erzeugung solcher Katalysatoren liegt in der Konzeption des Haptens, welches in Struktur und elektronischen Eigenschaften ein möglichst nahes, chemisch stabiles Abbild des Übergangszustandes der betrachteten

Reaktion zu sein hat. Die im Konjugat mit Trägerproteinen dem Immunsystem angebotenen Haptene führen dann zur Bildung von Antikörpern, welche präferentiell den Übergangszustand der Zielreaktion binden und damit als Katalysatoren fungieren, die in punkto Substratselektivität und katalytischer Effizienz mit natürlichen Enzymen durchaus konkurrieren können. Die bisher gesammelten Erfahrungen sind bereits in mehreren Übersichtsartikeln zusammengefaßt<sup>[3-5]</sup>. Die aktuelle Forschung auf diesem Gebiet präsentiert sich sehr breitgefächert und schließt auch anwendungsorientierte Probleme mit ein. Mehrere Entwicklungsrichtungen sollen im folgenden anhand von Beispielen aus der neueren Literatur aufgezeigt werden<sup>[11]</sup>.

Mit Antikörpern kann beispielsweise der stereochemische Verlauf einer intramolekularen Substitutionsreaktion gesteuert werden (Schema 1)<sup>[6]</sup>. Ein Antikörper, welcher gegen das Hapten **1** erzeugt wurde, katalysiert die intramolekulare

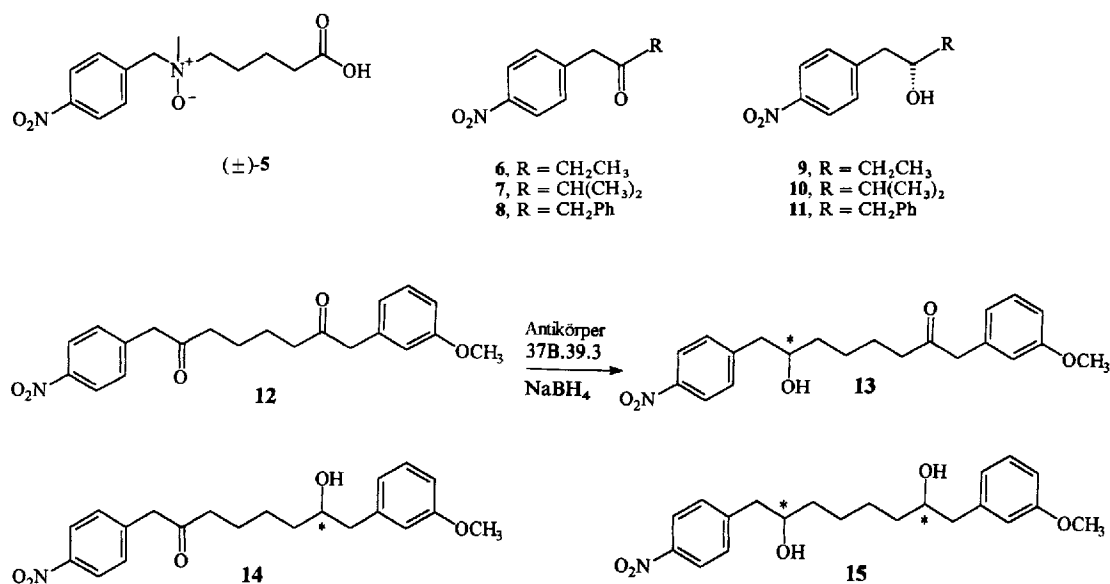


Schema 1.

[\*] Prof. Dr. C. Leumann  
 Institut für Organische Chemie der Universität  
 Freiestrasse 3, CH-3012 Bern (Schweiz)  
 Telefax: Int. + 31/658 057

Substitutionsreaktion des Hydroxyepoxids **2** und liefert ausschließlich das Tetrahydropyranderivat **3**, während unter Säurekatalyse in Abwesenheit des Antikörpers ausschließ-

lich das Tetrahydrofuranderivat **4** entsteht. Überdies ist der Antikörper substratspezifisch und setzt nur ein Enantiomer von **2** um, was bedingt daß **3** enantiomerenrein anfällt. Verantwortlich für den beobachteten stereochemischen Verlauf der antikörperkatalysierten Reaktion ist die Struktur des Haptens **1**, die dem auf dem Wege zum Tetrahydropyranderivat **3** liegenden Übergangszustand gleicht. Beachtlich ist dieser Ansatz deshalb, weil hier eine Reaktion nicht nur beschleunigt, sondern außerdem gezielt in eine Richtung gelenkt wird, die *nicht* der inhärenten Reaktivität des freien Substrates entspricht. Während die Bildung des Tetrahydrofuranderivates **4** in der säurekatalysierten Reaktion vor dem Hintergrund der strukturellen Voraussetzungen für den Übergangszustand einer  $S_N2$ -Reaktion sehr wohl verstanden wird, scheint diesbezüglich die Bildung von **3** in der antikörperkatalysierten Reaktion einem mechanistischen Paradoxon gleichzukommen. Entschärfend wirkt hier die Tatsache, daß das Substitutionszentrum Teil eines Dreiringes ist und somit strukturell einen Spezialfall darstellt.



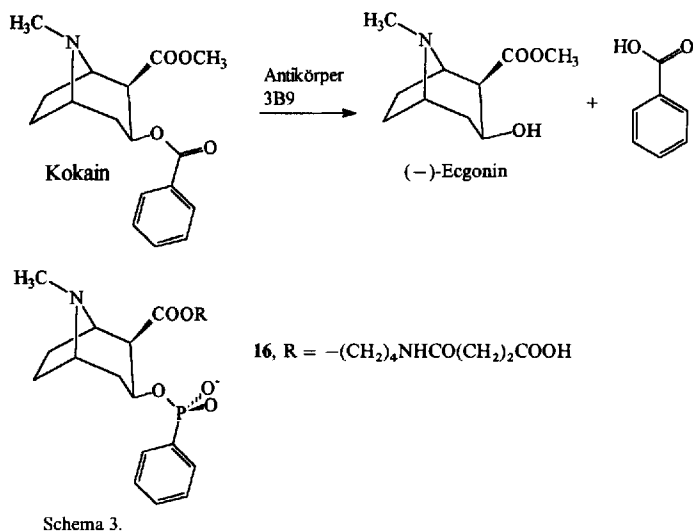
Schema 2.

Ein weiteres Beispiel für eine bisher nicht erreichbare Regioselektivität bietet die antikörperkatalysierte Reduktion eines Diketons (Schema 2)<sup>[7]</sup>. Der gegen das Hapten **5** gerichtete Antikörper 37B.39.3 – man beachte erneut den Einsatz eines *N*-Oxids als Mimeticum des Übergangszustandes – 1 katalysiert nicht nur die enantioselective Reduktion der *para*-Nitrobenzylketone **6–8** durch NaBH<sub>4</sub> zu den entsprechenden Alkoholen **9–11** (86–96% *ee*, (*S*)-Konfiguration in **9**), sondern steuert zusätzlich die Reduktion des Diketons **12** derart, daß von den drei möglichen Reaktionsprodukten **13–15** selektiv **13** in 95% Ausbeute (57% Umsatz) mit 96% *ee* erzeugt wird. Während die dem Nitrobenzylrest benachbarte Ketogruppe in der antikörperkatalysierten Reduktion von **12** ca. 75mal schneller reagiert als die dem Methoxybenzylrest benachbarte, erfolgt in Abwesenheit des Antikörpers praktisch keine kinetische Bevorzugung einer der beiden reagierenden Gruppierungen. Bemerkenswert ist hier auch die Toleranz des Antikörpers bezüglich der Reste R in den Ketonen **6–8**, die in krassm Gegensatz zur starken Diskriminierung zwischen Methoxybenzyl- und Nitrobenzylrest steht – ein weiterer Hinweis auf die relative Insensibi-

lität eines Antikörpers bezüglich Substratstrukturvariationen in der Nähe der Konjugationsstelle des Hapten-Protein-Konjugats.

Während in der Anfangsphase vornehmlich die Erweiterung des Repertoires der durch Antikörper katalysierbaren Reaktionen sowie mechanistische Aspekte im Vordergrund der Forschungen standen, gibt es nun auch anwendungsorientierte Arbeiten, in welchen einem katalytisch aktiven Antikörper eine zentrale Aufgabe zugeordnet wird. Dazu gehört die Entwicklung eines Antikörpers, der die Hydrolyse von Kokain zu (–)-Ecgonin katalysiert (Schema 3)<sup>[8]</sup>. Die Motivation für ein solches Unterfangen liegt im Versuch, dem Drogenproblem mit einem neuen therapeutischen Konzept zu begegnen. Verschiedene Faktoren, wie Spitzenkonzentration, positive Konzentrationsgradienten sowie Änderungen in der Basiskonzentration von Kokain im Blutserum stehen im Zusammenhang mit der subjektiven Steigerung des Verlangens nach der Droge. Dem daraus erwachsenden Wunsch nach einem Therapeutikum, das Kokain im Blutserum ab-

baut bevor ein Transport ins Zentralnervensystem stattfindet, könnte mit einem Antikörper, der die Hydrolyse zum inaktiven Ecgonin katalysiert, begegnet werden. Die Pro-



Schema 3.

duktion der Antikörper gegen das Phosphonat **16** kann dabei bereits als Anwendung eines bestehenden Verfahrens zur Entwicklung von Antikörpern mit Esteraseeigenschaften angesehen werden. In der Tat zeigt ein solcher Antikörper eine Enzymkinetik die der von Butyrylcholinesterase, dem Enzym, das hauptsächlich für den Abbau von Kokain im Serum verantwortlich ist, ähnelt. Obwohl die katalytische Aktivität eines solchen Antikörpers noch bessere Werte erreichen muß, bereichert dieses, auch auf andere Applikationen anwendbare Konzept die Arzneimittelforschung ganz erheblich.

Auch auf der Seite der Antikörperherstellung sind in letzter Zeit wesentliche Fortschritte erzielt worden. Eine schwerwiegende Problematik existiert hier insbesondere im zeit- und materialintensiven Immunisierungsprozeß, ganz abgesehen vom bisher unabdingbaren Einsatz von Versuchstieren zur Induktion und Produktion von Antikörpern. Mit den Mitteln und Werkzeugen der Molekularbiologie sind nun jedoch Grundlagen geschaffen worden, die die in-vitro-Erzeugung ganzer Antikörperbibliotheken sowie ein Screening und eine Selektion bezüglich frei definierter Haptene ermöglichen. Ein Schritt in diese Richtung bildet die „Umorientierung“ eines Anti-Tetanustoxoid-Antikörpers in einen Fluorescein-bindenden Antikörper<sup>[9]</sup>. Dies wird erreicht, indem der Genabschnitt, der für eine der hypervariablen Regionen der schweren Kette des ursprünglichen Antikörpers codiert, durch ein synthetisch hergestelltes Gemisch von Oligodesoxynucleotiden gleicher Länge ersetzt wird und die Vielzahl der daraus resultierenden Antikörper an der Oberfläche von Phagen präsentiert werden. Nach Selektion der Phagen bezüglich deren Bindungseigenschaften

an Fluorescein sowie nach Amplifikations- und Isolierungsschritten läßt sich die molekulare Natur individueller undefinierter Antikörper bestimmen. Einige solcher Antikörper zeigen vergleichbare Affinität zu Fluorescein wie jene die durch direkte Immunisierung von Mäusen mit Fluoresceinderivaten erhalten wurden.

Nicht zuletzt von der immer noch wünschenswerten Verbesserung der katalytischen Eigenschaften sowie von Entwicklungen, die den Immunisierungsprozeß und somit den Einsatz von Versuchstieren überflüssig machen könnten<sup>[10]</sup>, dürfte abhängen, ob katalytisch aktive Antikörper dereinst eine breite Anwendung als Arzneimittel oder Diagnostika finden werden. Erste erfolgversprechende Schritte in diese Richtung sind vollbracht.

- [1] S. J. Pollack, J. W. Jacobs, P. G. Schultz, *Science* **1986**, 234, 1570–1573.
- [2] A. Tramontano, K. D. Janda, R. A. Lerner, *Science* **1986**, 234, 1566–1570.
- [3] R. A. Lerner, S. J. Benkovic, P. G. Schultz, *Science* **1991**, 252, 659–667.
- [4] P. G. Schultz, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1336–1348; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1283.
- [5] P. G. Schultz, *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 287–294; *ibid.* **1993**, 26, im Druck.
- [6] K. D. Janda, C. G. Shevlin, R. A. Lerner, *Science* **1993**, 259, 490–493.
- [7] L. C. Hsieh, S. Yonkovich, L. Kochersperger, P. G. Schultz, *Science* **1993**, 260, 337–339.
- [8] D. W. Landry, K. Zhao, G. X.-Q. Yang, M. Glickman, T. M. Georgiadis, *Science* **1993**, 259, 1899–1901.
- [9] C. F. Barbas III, J. D. Bain, D. M. Hoekstra, R. A. Lerner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, 89, 4457–4461.
- [10] R. A. Lerner, A. S. Kang, J. D. Bain, D. R. Burton, C. F. Barbas III, *Science* **1992**, 258, 1313–1314.
- [11] Nach Fertigstellung dieses Beitrags erschienene Arbeiten: S. C. Sinha, E. Keinan, J.-L. Reymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4893–4894; W. S. Wade, J. A. Ashley, G. K. Jahangiri, G. McElhaney, K. D. Janda, R. A. Lerner, *ibid.* **1993**, 115, 4906–4907; H. Miyashita, Y. Karaki, M. Kikuchi, I. Fujii, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 5337–5340.