

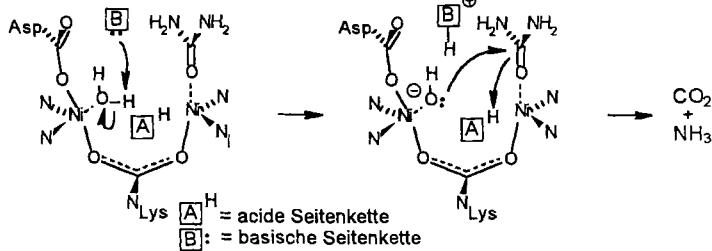
## Asymmetrische Zweizentren-Katalyse – von der Natur lernen

Henning Steinhagen und Günter Helmchen\*

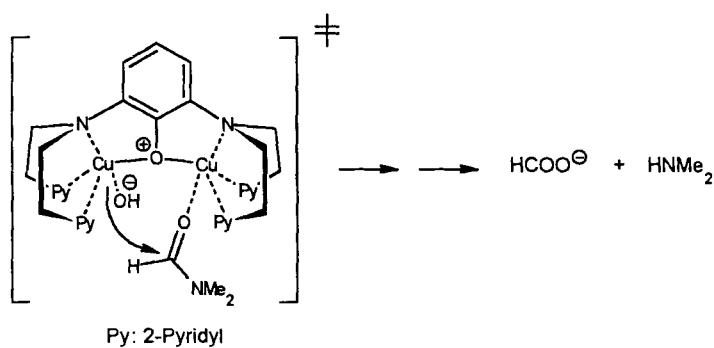
Viele Katalysatorsysteme bestehen aus einem Reaktionszentrum in einer geeigneten Ligandenumgebung. Während der Katalyse wird ein Reaktant an dieses Zentrum gebunden, ausgerichtet und gegebenenfalls aktiviert, so daß ein weiterer Reaktionspartner selektiv angreifen kann und das Produkt gebildet wird. Häufig sind auch Systeme, bei denen mehrere Reaktanten an ein Reaktionszentrum, in der Regel ein Übergangsmetallion, gebunden werden und durch diese Positionierung schnell und selektiv miteinander reagieren. Wir möchten auf ein neues, sehr effektives, aber bisher wenig untersuchtes Katalyseprinzip aufmerksam machen, die Zweizentren-Katalyse<sup>[1]</sup>. Hier werden die Reaktanten an zwei Zentren gebunden und ausgerichtet, was oft sehr hohe Selektivität und Reaktivität zur Folge hat. Dieses Prinzip soll anhand aktueller Entwicklungen und Erfolge, aber auch vor dem Hintergrund einiger länger bekannten Ergebnisse erläutert werden. Die Zweizentren-Katalyse läßt sich am Beispiel der Urease, eines Enzyms zur Hydrolyse von Harnstoff, verdeutlichen. 1995 gelang Jabri et al. eine Kristallstrukturanalyse der Urease aus *Klebsiella aerogenes* mit einer Auflösung von 2.2 Å<sup>[2]</sup>, die von Lippard als Grundlage eines Modells zum Mechanismus dieser Reaktion herangezogen wurde<sup>[3]</sup> (Schema 1). Die beiden an der Katalyse beteiligten Nickelionen werden durch ein N-carboxyliertes Lysin verbrückt und in Nachbarschaft gebracht (Entfernung Ni/Ni = 3.5 Å). Eintretender Harnstoff wird durch eines der Lewis-aciden Nickelzentren an der Carbonylgruppe fixiert und so ausgerichtet, daß sehr effektiv ein Hydroxidion vom zweiten Nickelzentrum an das Carbonyl-C-Atom addiert werden kann. Die Deprotonierung

des am Nickel koordinierten H<sub>2</sub>O-Moleküls erfolgt durch eine benachbarte basische Histidin-Seitenkette. Die so gebildete Carbaminsäure dissoziiert ab und zerfällt in CO<sub>2</sub> sowie das vom Bakterium benötigte NH<sub>3</sub>. Durch das effektive Zusammenspiel der beiden Nickelzentren kann die Geschwindigkeit der Hydrolyse von Harnstoff durch OH<sup>-</sup> um den Faktor 10<sup>14</sup> gesteigert werden! Ein analoges Prinzip wird von der Kohlenmonoxid-Dehydrogenase (CODH), einem Carbonylierungsenzym, genutzt. Ragsdale et al. konnten in der CODH aus *Clostridium thermoaceticum* sowohl eine Methyl-Nickel- als auch eine Eisen-Kohlenmonoxid-Einheit durch Resonanz-Raman-Spektroskopie nachweisen<sup>[4]</sup>. Die Bildung der Metall-Acetyl-Einheit findet vermutlich durch Einschub des CO in die Ni-CH<sub>3</sub>-Bindung statt.

Ein biomimetisches Modellsystem zur Amidhydrolyse auf der Basis zweier Cu<sup>2+</sup>-Zentren wurde 1993 von Karlin beschrieben<sup>[5]</sup>. Hier wird das Amid, im Beispiel Dimethylformamid, durch eines der Kupferzentren an der Carbonylgruppe fixiert und aktiviert, und ein Hydroxidion wird vom zweiten Kupferzentrum übertragen (Schema 2). Die Hydrolyse von Dimethylformamid läuft innerhalb weniger Sekunden ab und ist um ein Vielfaches schneller als die unkatalysierte Reaktion, die bei Raumtemperatur nicht eintritt.



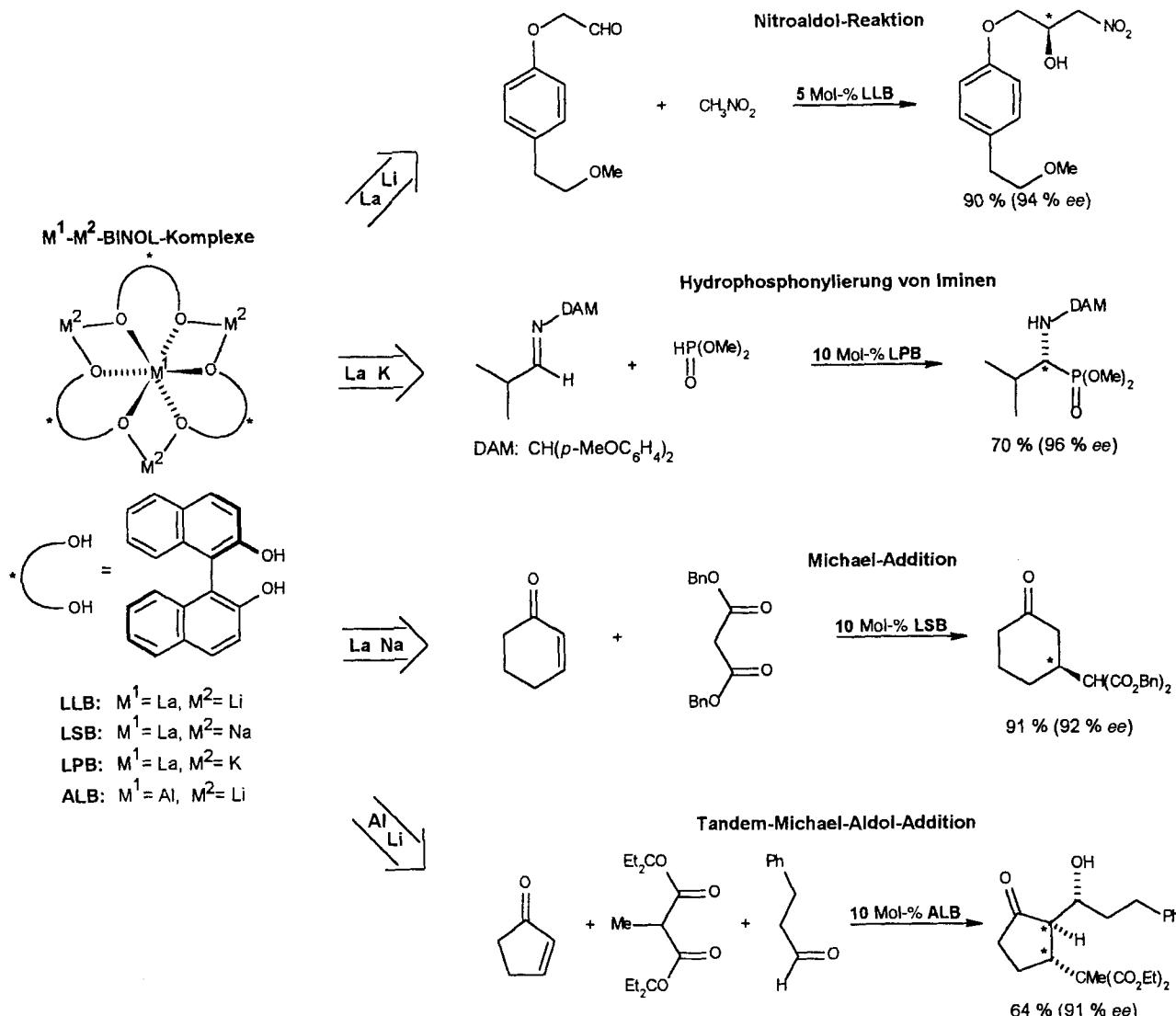
Schema 1. Zweizentren-Mechanismus der Hydrolyse von Harnstoff durch die Urease aus *Klebsiella aerogenes* nach Lippard [3]; an Nickel koordinierte Stickstoffatome stammen von His; Ladungen sind in allen Schemata nur zum Teil angegeben.



Schema 2. Biomimetisches System zur Amidhydrolyse nach Karlin et al. [5].

In der asymmetrischen Katalyse sind in den letzten Jahren ebenfalls einige Beispiele beschrieben worden, die auf dem Zusammenspiel zweier Zentren beruhen. Besonders eindrucksvolle Arbeiten wurden von Shibasaki und Mitarbeitern publiziert<sup>[6-9]</sup>. Die neuen Katalysatorsysteme (Schema 3) sind aus einem Zentralmetallion (z.B. La<sup>3+</sup>, Al<sup>3+</sup>), drei Alkalimetallionen (z.B. Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>) und drei Molekülen des deprotonierten chiralen Phenols 1,1'-(R)- oder 1,1'-(S)-Binaphthol [(R)-

\* Prof. Dr. G. Helmchen, Dipl.-Chem. H. Steinhagen  
Organisch-chemisches Institut der Universität  
Im Neuenheimer Feld 270, D-69120 Heidelberg  
Telefax: Int. + 6221/54-4205  
E-mail: en4@ix.urz.uni-heidelberg.de



Schema 3. Reaktionen mit M<sup>1</sup>-M<sup>2</sup>-Binol-Komplexen als Katalysatoren nach Shibasaki et al. [6–9].

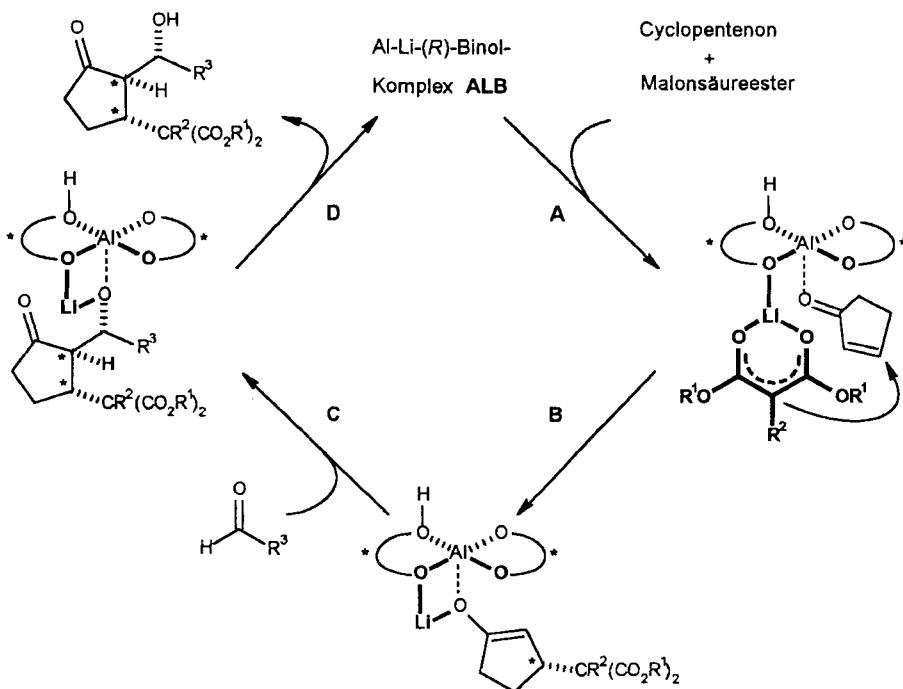
bzw. (*S*)-Binol] aufgebaut. Sie weisen sowohl basische (am Sauerstoffatom von M<sup>2</sup>-O) als auch Lewis-saure Eigenschaften (an M<sup>1</sup> und M<sup>2</sup>) auf und ermöglichen so multifunktionelle Katalysen. Die Komplexe lassen sich einfach herstellen, sind luft- und feuchtigkeitsstabil und haben laut Shibasaki keine toxischen Eigenschaften. Binol lässt sich leicht und vollständig zurückgewinnen<sup>[6b]</sup>. Diese heterodinuclearen M<sup>1</sup>-M<sup>2</sup>-Binol-Komplexe bilden eine neue Klasse vielseitig einsetzbarer asymmetrischer Katalysatoren. Durch geeignete Wahl der beiden Metallzentren können unterschiedliche Reaktionen katalysiert werden (Schema 3).

Die Untersuchungen der Arbeitsgruppe Shibasaki begannen mit der asymmetrischen Nitroaldol-Reaktion<sup>[6a]</sup>. Man erzielte mit dem La-Li-(*R*)-Binol-Komplex **LLB** als Katalysator bis zu 94 % ee bei 90 % Ausbeute<sup>[6c]</sup> (Schema 3). Mit einem 6,6'-Bis(trialkylsilylethynyl)-substituierten (*R*)-Binol konnte kürzlich für die Umsetzung von Aldehyden mit 2-Nitroethanol sogar bis zu 97 % ee bei einer Ausbeute von 97 % erreicht werden<sup>[6h]</sup>. Anwendung fand die Nitroaldol-Reaktion nach Shibasaki in der Synthese der β-Blocker (*S*)-Metoprolol<sup>[6d]</sup>, (*S*)-Pindolol<sup>[6g]</sup> und (*S*)-Propanolol<sup>[6e]</sup> sowie in der von Phenylnorstatin,

einem Baustein in der Synthese des HIV-Protease-Inhibitors KNI-272<sup>[6f]</sup>.

Eine weitere durch Metall-Binol-Komplexe katalysierbare Reaktion ist die asymmetrische Hydrophosphonylierung von Iminen<sup>[8a]</sup> und Aldehyden<sup>[8b]</sup>. Diese Reaktion ist von großem Interesse, da die Produkte, α-Amino- und α-Hydroxy-phosphonsäuren, als Enzyminhibitoren Verwendung finden können<sup>[10]</sup>. Mit dem La-K-(*R*)-Binol-Komplex **LPB** wurde bei Ausbeuten von maximal 70 % bis zu 96 % ee erhalten<sup>[8a]</sup> (Schema 3).

1994 konnte die Shibasaki-Gruppe die bis heute höchsten Enantioselektivitäten (bis zu 95 % ee bei quantitativer Ausbeute) in der katalytischen asymmetrischen Michael-Addition erreichen<sup>[7]</sup>. Sowohl der La-Na-(*R*)-Binol-Komplex **LSB** als auch der alkalimetallfreie La-(*S*)-Binol-Komplex **LB** sind effektive Katalysatoren (Schema 3). Der aktuellste und eindrucksvollste Beitrag ist eine Tandem-Michael-Aldol-Addition an Cyclopentenone (Schemata 3, 4)<sup>[9]</sup>. Durch Variation der Metalle von M<sup>1</sup>-M<sup>2</sup>-Binol-Komplexen gelang es, Bedingungen zu finden, unter denen diese komplexe Mehrstufenreaktion mit hoher Selektivität (91 % ee) und recht guter Ausbeute (64 %) abläuft. Diese



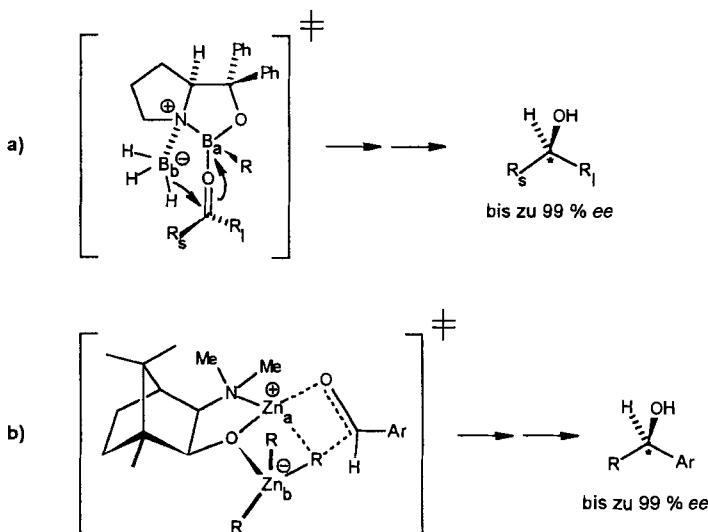
Schema 4. Postulierter Katalysecyclus für die Tandem-Michael-Aldol-Addition nach Shibasaki et al. [9].

Reaktion ist eine katalytische Variante einer in den achtziger Jahren von Noyori et al. zur Synthese von Prostaglandinen entwickelten Dreikomponentenkupplung<sup>[11]</sup>.

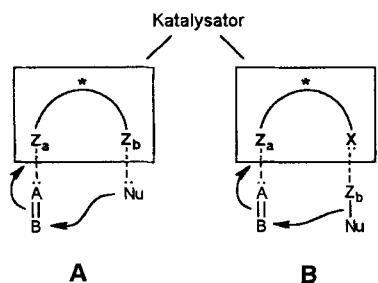
Der in Schema 4 veranschaulichte Mechanismus nach Shibasaki<sup>[9]</sup> zeigt deutlich die unterschiedliche Funktion der beiden Metallzentren des Al-Li-(R)-Binol-Komplexes **ALB** in der Katalyse. Das zu übertragende Nucleophil Malonat wird vermutlich in situ am Katalysator deprotoniert und über eine Li-Brücke am Komplex ausgerichtet (A). Über ein Lewis-acides  $\text{Al}^{3+}$ -Zentrum wird zusätzlich Cyclopentenon am Komplex fixiert und ebenfalls ausgerichtet. Im nächsten Schritt findet eine enantioseitendifferenzierende Übertragung des Nucleophils auf das Substrat statt (B). Das gebildete Enolat bleibt am Katalysator gebunden, so daß die anschließende Aldolreaktion (C) ebenfalls mit hoher Selektivität und Ausbeute ablaufen kann. Es folgt die Abdissoziation des Produktes mit erneutem Eintritt von **ALB** in den Katalysecyclus (D). Dieses System kann als Chemzym (= chemisches Enzym) bezeichnet werden<sup>[12]</sup>. Die von der Shibasaki-Gruppe entwickelten Katalysen sind nur eine von mehreren Möglichkeiten der Zweizentren-Katalyse, wie bei folgender Klassifizierung deutlich wird (Schema 5): Zu einer Klasse der Zweizentren-Katalysatoren (A) gehören die beschrie-

benen Systeme, bei denen zwei Lewis-acide Zentren ( $Z_a$  und  $Z_b$ ), z.B. Metallionen, im Katalysator enthalten sind und nach jedem Katalysecyclus wieder zur Verfügung stehen<sup>[13]</sup>. Eine zweite Klasse **B** bilden Systeme, bei denen der Katalysator ein Lewis-acides  $Z_a$  und ein Lewis-basisches Zentrum  $X$  bereitstellt. Ein zweites Lewis-acides Zentrum  $Z_b$  wird durch einen Reaktionspartner eingebracht und ist Teil des primären Reaktionsprodukts (Beispiele: Schema 6).

1987 stellten Corey, Bakshi und Shiba-  
ta (aufbauend auf Arbeiten von Itsuno)  
ein sehr effektives System zur Reduktion prochiraler Ketone vor<sup>[12]</sup>. Mit Oxazaborolidinen als Katalysatoren lassen sich bis zu 99 % ee erzielen. Das endocyclische, Lewis-acide Bor-Zentrum  $B_a$  bindet die Carbonylverbindung. Das Zentrum  $B_b$  wird durch das stöchiometrisch eingesetzte Reduktionsmittel Bo-  
ran bereitgestellt und verbleibt im Reduktionsprodukt. Im Sinne der Zweizentren-Katalyse ist  $B_a$  das Zentrum  $Z_a$ , das zweite Zentrum ist das Lewis-basische Stickstoffatom, an das Boran ( $Z_b$ ) bindet (Schema 6). Im Zusammenhang mit diesem Katalysesystem wurden die Begriffe molekularer Roboter und Chemzym geprägt.



Schema 6. Beispiele für die Zweizentren-Katalyse des Typs B: a) enantioselektive Reduktion prochiraler Ketone nach Corey et al. [12]; b) enantioselektive Addition von  $R_2\text{Zn}$  an Aldehyde nach Noyori et al. [15].

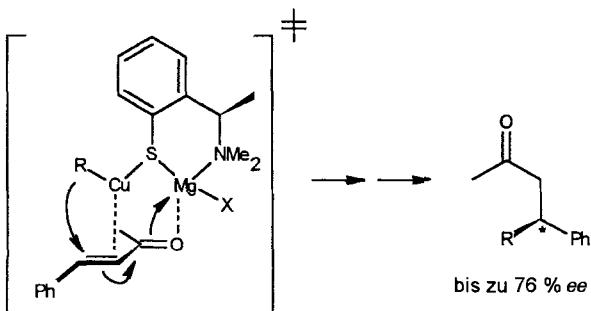


Schema 5. Klassen der Zweizentren-Katalyse; A = B, Nu: Reaktanten;  $Z_a$ ,  $Z_b$ : Lewis-acide Zentren; X: Lewis-basisches Zentrum.

Aufbauend auf Arbeiten von Oguni et al.<sup>[14]</sup> gelang es Noyori und Mitarbeitern, für die Addition von organischen Zinkverbindungen an prochirale Aldehyde mit chiralen Aminoalkoholen als Liganden bis zu 99 % ee zu erhalten<sup>[15]</sup>. Nur ein Metallion ( $\text{Zn}_a$ ) verbleibt im Katalysecyclus, das zweite wird durch das stöchiometrisch zugegebene  $\text{R}_2\text{Zn}$  eingebracht und nach jedem Cyclus ersetzt. Die beiden für diese Zweizentren-Katalyse

wesentlichen Zentren sind also  $Zn_a$  und das endocyclische Sauerstoffatom.

Diese Klassifizierung ist als Vorschlag zu verstehen, denn bei der geringen Anzahl an Beispielen ist eine endgültige Klassifizierung sicherlich verfrüht. Dies sei an einem Beispiel aus der Kupferkatalysierten 1,4-Addition von Grignard-Reagentien an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen verdeutlicht<sup>[16]</sup> (Schema 7).



Schema 7. Enantioselektive 1,4-Addition von  $RMgX$  an Enone nach van Koten et al. [16a].

Das Enon bindet sowohl über das  $Cu^+$ -Zentrum an der Doppelbindung als auch über das Carbonyl-Sauerstoffatom am  $Mg^{2+}$ -Zentrum. Das Nucleophil wird vom  $Cu^+$ -Zentrum übertragen. Wenn man die Bindung und Aktivierung des Enons am  $Mg^{2+}$ -Zentrum als essentiell für die Katalyse einstuft, handelt es sich um eine Zweizentren-Katalyse im obigen Sinne. Stellt man sich dagegen auf den Standpunkt, das  $Mg^{2+}$ -Zentrum trägt nur zur räumlichen Ausrichtung, nicht zur Aktivierung bei, wird man die Reaktion nicht als Zweizentren-Katalyse einstufen, denn beide Reaktionspartner werden im wesentlichen am  $Cu^+$ -Zentrum gebunden. Dieses Beispiel verdeutlicht die Grenzen und den formalen Charakter der Klassifizierung, da sich die tatsächlichen Bindungsverhältnisse während der Reaktion oft nur grob abschätzen lassen. Hier sei auch auf Arbeiten von Jacobsen und Kagan verwiesen, in denen Hydrierkatalysatoren beschrieben wurden, die neben einem  $Rh^+$ -Zentrum ein weiteres Lewis-acides Zentrum zur zusätzlichen Ausrichtung eines Reaktanten enthalten<sup>[17]</sup>. Bei diesen Fällen handelt es sich aber nicht um eine Zweizentren-Katalyse.

Die vorgestellten Katalysesysteme und Mechanismen belegen die Nützlichkeit der Zweizentren-Katalyse. Viele, wenn nicht alle Beispiele wurden eher empirisch gefunden als rational entworfen. Für die Entwicklung neuer Katalysatorsysteme wird es nützlich sein, dieses Prinzip besser zu verstehen und in das Kata-

lysator-Design einzubeziehen. Die vorgestellte Klassifizierung wird sich in Zukunft wahrscheinlich durch weitere Klassen erweitern und verfeinern lassen.

**Stichworte:** Asymmetrische Synthesen · Chemzyme · Katalyse · Synthesemethoden · Zweizentren-Katalyse

- [1] In der Literatur werden im Zusammenhang mit der Zweizentren-Katalyse auch Begriffe wie Bimetallische Katalyse, Dinucleare Katalysatoren, Heterobimettallische Komplexe und Chemzyme verwendet.
- [2] E. Jabri, M. B. Carr, R. P. Hausinger, P. A. Karplus, *Science* **1995**, *268*, 998–1004.
- [3] S. J. Lippard, *Science* **1995**, *268*, 996–997; weitere Beispiele siehe N. Sträter, W. N. Lipscomb, T. Klabunde, B. Krebs, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2158–2190; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2024–2055.
- [4] M. Kumar, D. Qiu, T. G. Spiro, S. W. Ragsdale, *Science* **1995**, *270*, 628–630.
- [5] a) D. Karlin, *Science* **1993**, *261*, 701–708; b) N. N. Murthy, M. Mahroof-Tahir, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10404–10405; c) M. W. Göbel, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1201–1203; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1141.
- [6] a) H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418–4420; b) H. Sasai, T. Suzuki, N. Ito, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 851–854; c) H. Sasai, N. Ito, T. Suzuki, M. Shibasaki, *ibid.* **1993**, *34*, 855–858; d) H. Sasai, T. Suzuki, N. Ito, S. Arai, M. Shibasaki, *ibid.* **1993**, *34*, 2657–2660; e) H. Sasai, T. Suzuki, N. Ito, K. Tanaka, T. Date, K. Okamura, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10372–10373; f) H. Sasai, W.-S. Kim, T. Suzuki, M. Shibasaki, M. Mitsuda, J. Hasegawa, T. Ohashi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6123–6126; g) H. Sasai, Y. M. A. Yamada, T. Suzuki, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12313–12318; h) H. Sasai, T. Tokunaga, S. Watanabe, T. Suzuki, N. Ito, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7388–7389; T. Arai, Y. M. A. Yamada, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1368.
- [7] a) H. Sasai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1571–1572; b) H. Sasai, T. Arai, Y. Satow, K. N. Houk, M. Shibasaki, *ibid.* **1995**, *117*, 6194–6198.
- [8] a) H. Sasai, S. Arai, Y. Tahara, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6656–6657; b) T. Arai, M. Bougauchi, H. Sasai, M. Shibasaki, *ibid.* **1996**, *61*, 2926–2927.
- [9] A. Takayoshi, H. Sasai, K.-I. Aoe, K. Okamura, T. Date, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 103–105; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 104.
- [10] Übersichtsartikel: P. Kafarski, B. Lejczak, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *63*, 193–215.
- [11] a) R. Noyori, M. Suzuki, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 854–882; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 847; b) M. Suzuki, A. Yanagisawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3348–3349; c) *ibid.* **1988**, *110*, 4718–4726.
- [12] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553; b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh, *ibid.* **1987**, *109*, 7925–7926.
- [13] Streng genommen gehören auch Systeme, bei denen das Wasserstoff- oder das Heteroatom einer OH- oder NH<sub>2</sub>-Gruppe ein partizipierendes Zentrum ist, in diese Kategorie; Beispiele für solche Katalysen mit sekundären Ligand-Substrat-Wechselwirkungen siehe M. Sawamura, Y. Ito, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 857–871.
- [14] N. Oguni, T. Omi, Y. Yamamoto, A. Nakamura, *Chem. Lett.* **1983**, 841–842.
- [15] a) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 34–55; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49; b) M. Kitamura, S. Suga, M. Niwa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4832–4842.
- [16] a) G. van Koten, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *7*, 1455–1462; b) Q.-L. Zhou, A. Pfaltz, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4467–4478; c) Übersichtsartikel: B. E. Rossiter, N. M. Swingle, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771–806.
- [17] a) A. Börner, J. Ward, K. Kortus, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2219–2228; b) L. B. Fields, E. N. Jacobsen, *ibid.* **1993**, *4*, 2229–2240.