

Titanosilicate: neue Entwicklungen in der Synthese und bei der Anwendung als Oxidationskatalysatoren**

Ramaswamy Murugavel und Herbert W. Roesky*

Professor Karl-Heinz Büchel zum 65. Geburtstag gewidmet

Katalytische Oxidationen spielen eine wichtige Rolle bei der industriellen Produktion von Fein- und Massenchemikalien. Die Flüssigphasen-Epoxidation von Olefinen in Gegenwart von Hydroperoxiden als Oxidantien wird durch Titan-haltige Katalysatoren unterstützt. So ist zum Beispiel die katalytische Umsetzung von Propylen zu Propylenoxid über Ti/SiO_2 in Gegenwart von Alkylhydroperoxiden eine industriell bedeutsame Epoxidation, bei der weltweit jährlich mehr als eine Million Tonnen Propylenoxid hergestellt werden.

Die älteren industriellen Oxidationen von Kohlenwasserstoffen beruhten auf der Verwendung verschiedener homogener Katalysatoren (wie Mo- und W-Komplexen) und auf Metallionen, die auf Siliciumdioxid-Oberflächen als Träger vorliegen (Ti/SiO_2).^[1] Die Hydrophilie der Siliciumdioxid-Träger aber schränkt die Verwendbarkeit von einfachen und billigen Oxidationsmitteln wie wäßrigem Wasserstoffperoxid als Sauerstoffquelle in diesen Reaktionen ein. Deshalb werden viele dieser katalytischen Umsetzungen mit hochkonzentriertem Wasserstoffperoxid (was diese Prozesse gefährlich macht!) oder mit teureren organischen Hydroperoxiden durchgeführt. Phasen-transfer-Katalysatoren sind hier nicht sehr nützlich, da kurzketige Alkene meist Epoxide ergeben, die wasserlöslich sind. Andere Nachteile solcher Systeme sind die wegen Nebenreaktionen geringen Ausbeuten der gewünschten Produkte und die umweltschädlichen Nebenprodukte. Im Gegensatz dazu fällt bei der Nutzung von H_2O_2 als Oxidans als Nebenprodukt Wasser an.

Effiziente Katalysatoren für viele selektive Oxidationen sind auf Zeolithen basierende Metalloxide. In den letzten Jahren wurde insbesondere eine Reihe von Titan-haltigen zeolithartigen Verbindungen (isomorphe Substitution des Si durch Ti^{4+} -Ionen im Gerüst) als interessante Katalysatoren erkannt. Die vielen bis jetzt beschriebenen Titan-dotierten Silicate lassen sich aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeiten zu synthetischen aluminosilikatischen Zeolithen in mehrere Gruppen einteilen.

Die Entdeckung des Titan-dotierten Molekularsiebs Silicalit (TS-1) durch eine Arbeitsgruppe der Enichem in Italien im Jahre

1983^[2] begründete die aktive Erforschung der Titanosilicate. TS-1 weist die Struktur des Molekularsiebs ZSM-5 auf (Topologie MFI). Es ist ein Katalysator für selektive Oxidationen mit Wasserstoffperoxid. Im Laufe der Zeit wurde gezeigt, daß dieses kristalline mikroporöse Titanosilicat die Oxidation ungesättigter Kohlenwasserstoffe mit wäßrigem Wasserstoffperoxid (wie die Epoxidierung von Alkenen), die Oxidation von Alkoholen zu Ketonen, die Hydroxylierung aromatischer Kohlenwasserstoffe und die Umwandlung von Aminen in Oxime katalysiert.^[3] Die Entdeckung des TS-1 ist vor allem deshalb interessant, weil Wasser die Wirkung herkömmlicher, auf Titan basierender Katalysatoren nachteilig beeinflußt, weshalb organische Peroxide als Sauerstoffquellen benutzt werden müssen. Diese aber führen zu toxischen Nebenprodukten. Die hydrophobe Natur des Silicalits begünstigt die Diffusion unpolarer Substrate zum aktiven Zentrum. Man nimmt an, daß die hydrophoben Mikroporen des Katalysators mit Durchmessern von 6 Å den Zutritt von Wasser in die inneren Hohlräume verhindern und so die aktiven Zentren vor Desaktivierung schützen. Die Titanatome sind im TS-1 tetraedrisch an vier Sauerstoffatome des Gerüstes koordiniert, und die Hydroperoxide sollen im ersten Schritt der katalytischen Umsetzung in der Koordinationssphäre des Titans angelagert werden.^[1]

TS-1 kann auf drei Arten synthetisiert werden. Während die erste Methode Silicium- und Titanalkoxide als Si- und Ti-Quellen nutzt, enthält die zweite einen zusätzlichen Schritt, in dem aus wäßrigem Wasserstoffperoxid und einer weiteren wäßrigen Lösung, die hydrolysiertes Titanalkoxid enthält, Peroxotitanate gebildet werden. Die dritte Prozedur nutzt gemeinsam gefälltes amorphes TiO_2 - SiO_2 in einer wäßrigen Lösung von Tetrapropylammoniumbromid. Die Synthese wird in Abwesenheit von Alkalimetallionen unter Stickstoff durchgeführt. Geachtet werden muß darauf, daß nicht TiO_2 als getrennte Phase ausfällt. Dieses wirkt sonst häufig als Katalysatorgift in den nachfolgenden Oxidationen.

Auch wenn die Entdeckung des TS-1 als Meilenstein der heterogenen Katalyse angesehen werden darf, so begrenzt doch die kleine Porenweite des zeolithartigen Gerüstes seine Nutzung auch schon bei kleinen Molekülen wie einfachen Alkenen. Auch größere und konformativ starre Substrate können die katalytisch aktiven Plätze nicht erreichen. Deshalb wurde stets nach neuen Materialien mit größeren Porenweiten gesucht.

[*] Prof. Dr. H. W. Roesky, Dr. R. Murugavel
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Tammannstraße 4, D-37077 Göttingen
Telefax: Int. + 551/39 33 73

[**] Wir danken der Hoechst AG und dem BMBF für ihre Unterstützung. Herrn Professor Peter Behrens danken wir für wertvolle Anregungen.

Der von Ratnasamy et al. dargestellte Titan-Silicalit 2 (TS-2) mit einer ähnlichen Titansilicatzusammensetzung zeigt auch ein ähnliches katalytisches Verhalten.^[4] Die Porenweite des TS-2 ist ähnlich groß wie die des TS-1. TS-2 hat die Struktur des Molekularsiebs ZSM-11 mit der MEL-Topologie. Die Darstellungsmethoden für den TS-2 ähneln jenen des TS-1. Wird ein SiO_2 - TiO_2 -Copräzipitat benutzt, so wird als strukturdirezierendes Agens Tetrabutylammoniumhydroxid eingesetzt (anstelle des bei der TS-1-Synthese verwendeten Tetrapropylammoniumhydroxids). Bei der Herstellung eines weiteren Titanosilicats, des Ti-ZSM-48 mit der ZSM-48-Topologie, dient 1,8-Octandiamin als strukturdirezierendes Agens.^[5]

Eine andere interessante Entwicklung im Bereich der Titanosilicate ist die Synthese des Titan-dotierten Zeoliths β (Ti- β).^[6] Dies ist ein Zeolith mit hohem Siliciumanteil und einem geringen bis verschwindenden Aluminiumgehalt. Er hat ein dreidimensionales Poresystem, das Zwölfsringfenster enthält. Die Porenweite beträgt etwa $7 \times 7 \text{ \AA}$. Im Gegensatz zum TS-1 und zum TS-2 zeigt der Ti- β in aprotischen Lösungsmitteln wie Acetonitril eine hohe Reaktivität. Das Gerüst des Ti- β -Zeoliths ist hydrophil, und aufgrund der großen Porenweite ist dieses Material für verzweigte und cyclische Alkene geeignet. Mit organischen Hydroperoxiden als Oxidantien wird auch eine erhöhte Selektivität und eine verbesserte katalytische Aktivität beobachtet. Normalerweise hat der Ti- β ein Si/Al-Verhältnis, das größer ist als einige hundert. Beim Aluminium-haltigen Ti-Al- β -Zeolith^[7] reagieren die Brönsted-Säurezentren (Al-Zentren, die die Ringöffnung der Epoxide katalysieren) mit den Epoxiden, und es werden Nebenprodukte wie Diole, Aldehyde und Ketone gebildet. Durch die Verwendung basischer Lösungsmittel werden diese Nebenreaktionen zurückgedrängt, da die aciden Zentren vergiftet werden.

Ti- β wird durch Wärmebehandlung einer Mischung von TiO_2 , SiO_2 , Tetraethylammoniumhydroxid und Wasserstoffperoxid hergestellt. Diese Verbindungen haben einen sehr geringen Aluminiumgehalt (< 0.01%). Aluminium-haltiger Ti- β (Ti-Al- β) wird aus einer Mischung von Tetraethylorthotitanat, Tetraethylammoniumbromid und Siliciumdioxid dargestellt, der wäßrige Aluminiumnitrat als Aluminiumquelle zugesetzt wird.

Der Bedarf nach Katalysatoren mit größeren Porenweiten und verschiedenen koordinativen Umgebungen der katalytisch aktiven Titanzentren führte vor kurzem zur Entdeckung des ETS-10 (Engelhard Corporation Titanosilicate) und des ETS-4 durch Kuznicki.^[8] Im ETS-10 sind oktaedrisch koordinierte Ti^{4+} -Ionen mit tetraedrisch koordinierten Si^{4+} -Ionen über O^{2-} -Ionen eckenverknüpft. Die negative Ladung dieser Gerüststrukturen wird durch Na^+ / K^+ -Gegenionen ausgeglichen. ETS-10 ist ein großporiges, hydrophiles Molekularsieb. Sein Poresystem enthält Zwölfsringe in einer stark fehlgeordneten Struktur. Die TiO_6 -Oktaeder befinden sich nicht auf der Oberfläche der großen Kanäle.^[8d] ETS-10 findet auch als großporiges Molekularsieb für Adsorptions- und Ionenaustausch-Prozesse Verwendung. Im Gegensatz dazu ist ETS-4 ein kleinporiges Molekularsieb. Seine Struktur entspricht der des Minerals Zorit.

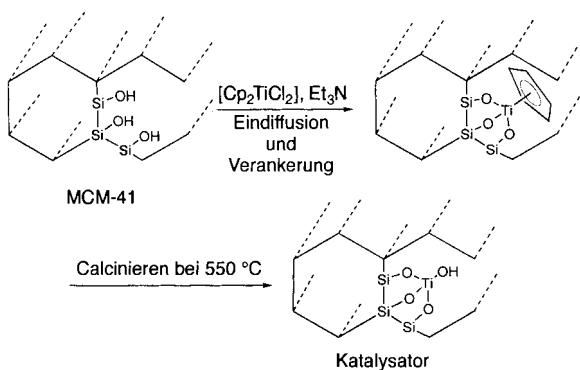
Die Synthese des ETS-10^[8a-c] wurde zunächst mit Natriumsilicat, Natriumhydroxid, Kaliumfluorid, TiCl_3 , NaCl und einem ETS-4-Impfkristall durchgeführt. Die Verwendung von

TiCl_3 führt aber zum Auftreten einer ETS-4-Verunreinigung. Der Einsatz einer billigeren Titanquelle wie TiCl_4 durch Sivasanker et al. führte zu ETS-4-freiem, thermisch stabilem ETS-10.^[9a] Kürzlich wurde von Liu und Thomas über eine neue Methode berichtet, die eine TiO_2 -Anatas-Rutil-Mischung (P25, Degussa, 76–24 %) verwendet.^[9b] Hier wird TiO_2 in Wasser dispergiert, wozu dann NaOH , KF und kolloidales Siliciumdioxid gegeben werden. Dieser Ansatz wird gut durchmischt, wärmebehandelt und liefert schließlich ETS-10. ETS-4 wird auf ähnliche Weise hergestellt, wobei KF an Stelle von NaF verwendet wird.

Einer der jüngsten Beiträge zur Herstellung mesoporöser Titanosilicate basiert auf der Synthese mesoporöser silicatischer Materialien vom M41S-Typ durch Beck und Mitarbeiter.^[10] Den ersten Synthesevorschriften dieser Autoren folgend, wurde kürzlich über mehrere Titan-substituierte M41S-Materialien berichtet. Auf der Basis der Geometrie der Porenanordnungen werden sie in drei Klassen eingeteilt, Ti-HMS (hexagonal geordnetes mesoporöses Siliciumdioxid), MCM-41 (hexagonal) und MCM-48 (kubisch).^[11] Die Porenweite dieser Materialien variiert von 16 bis 100 \AA . Wegen ihrer Mesoporosität und des einfachen Zugangs zu den katalytisch aktiven Zentren hat diese Verbindungsklasse Vorteile bei selektiven Oxidationen von großen Alkenen. Solche Katalysatoren haben bereits gute katalytische Aktivität bei der selektiven Oxidation großer Moleküle wie Norbornen mit sperrigen Oxidantien wie *tert*-Butylhydroperoxid gezeigt. Solche Reaktionen waren mit den TS-1-Katalysatoren der ersten Generation wegen der kleinen Porenweiten nicht möglich.

Die auf M41S-Materialien basierenden Katalysatoren werden durch Umsetzung gemischter Präzipitate mit organischen Verbindungen hergestellt. Ti-HMS wird über die Säurehydrolyse von Tetraisopropylorthotitanat und Tetraethylorthosilicat mit Dodecylamin als Templat und anschließende Wärmebehandlung dargestellt. Ti-MCM-41 wird mit einer ähnlichen Prozedur unter Verwendung eines quaternären Ammoniumbromids als strukturdirezierendes Agens synthetisiert.

In allen zuvor diskutierten Synthesen werden entweder Titanalkoxide mit Siliciumverbindungen zur Reaktion gebracht oder TiO_2 wird mit Siliciumdioxid gemischt. So wird direkt die Titanhaltige zeolithartige Verbindung erzeugt. Thomas et al. berichteten kürzlich über eine neue Methode, Ti-Zentren in zeolithartige Gerüste einzubringen.^[12] Die Autoren zeigten, daß die geräumigen Kanäle des MCM-41 groß genug sind, um Titan-haltige organometallische Verbindungen in die Poren einzubringen. Sie stellen ihr Material her, indem sie eine Chloroformlösung von $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ in die Mesoporen eindiffundieren lassen und dann die Si-OH-Gruppen der silicatischen Wände mit Et_3N aktivieren, um so Si-O-Ti-Bindungen zu knüpfen (Schema 1). Der Katalysator wird schließlich erhalten, indem die Cyclopentadienylgruppen durch Calcinieren bei 550°C entfernt werden. Spektroskopische Untersuchungen zeigten, daß die Titanatome vor dem Calcinieren an drei Sauerstoffatome, die an Siliciumatome gebunden sind, und an eine Cyclopentadienylgruppe koordiniert sind. Nach dem Calcinieren wird der Platz des Cp-Liganden durch eine OH-Gruppe eingenommen. Die mit diesem Katalysator ausgeführte Epoxidierung von Cyclohexen weist einen Umsatz von 50 % mit einer Epoxid-Selektivität von 95 % auf. Auch wenn der Katalysator während der Reak-



Schema 1. Von Thomas et al. benutzte Strategie zum Einbringen von Titanzentren in MCM-41-Materialien.

tion nach kurzer Zeit deaktiviert wird, kann das Material doch durch Calcinieren bei 550 °C ohne strukturelle Störungen und ohne Verlust der katalytischen Aktivität regeneriert werden.

Im weiteren Verlauf ihrer Suche nach neuen Titanosilicaten haben Thomas et al. gemeinsam mit einer chinesischen Arbeitsgruppe vor kurzem ein neuartiges, eine Schichtstruktur aufweisendes Titanosilicat der Formel $\text{Na}_4\text{Ti}_2\text{Si}_8\text{O}_{22} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ synthetisiert.^[13] Diese Verbindung, die nach den Gruppen, die sie entdeckt haben, als JDF-L1 bezeichnet wird (Jilin Davy Faraday-Layered Solid Number 1), enthält fünfzehn koordinierte Titanatome in einer einzigartigen, nicht-zentrosymmetrischen trigonalen Schichtstruktur. Dies ist das erste synthetische zeolithartige Material, das fünfzehn koordiniertes Titan enthält. Die mit Hilfe der Röntgenabsorptionsspektroskopie und der Pulver-Röntgenbeugung bestimmte Struktur zeigt, daß jede Titanosilicatschicht der Verbindung aus kleinen käfigartigen Einheiten aufgebaut ist, die aus jeweils acht tetraedrischen SiO_4^- - und einer quadratisch-pyramidalen TiO_5^- -Einheit bestehen. Zwei dieser Schichten sind durch eine Schicht von Wassermolekülen getrennt, die zwischen zwei Schichten von Na^+ -Ionen platziert sind. Der Abstand zwischen den Schichten von 10.7 Å kann durch den Austausch der Na^+ -Ionen gegen Amine wie monoprotoniertes Nonylamin auf das Dreifache erhöht werden (bis zu 29.7 Å).

JDF-L1 wird aus einer Mischung von Tetrabutylorthotitanat, wäßrigem Ammoniak, wäßrigem Wasserstoffperoxid, Tetrabutylammoniumbromid und Siliciumdioxid hergestellt. Diese Mischung wird mehrere Stunden gerührt und dann zehn Tage unter Druck erhitzt. Nach dem Filtrieren, dem Waschen mit destilliertem Wasser und dem Trocknen erhält man ein mikrokristallines Pulver, das als „JDF-L1 im „as prepared“-Zustand“ bezeichnet wird. In diesem Zustand zeigt JDF-L1 keine Aktivität bei der Katalyse der Alken-Epoxidierung. Nach der Behandlung mit verdünnter Salzsäure und wäßrigem Wasserstoffperoxid aber setzt das so entstandene Material Phenol und 1-Naphthol zu den entsprechenden Chinonen um. Als Oxidans wird dabei Wasserstoffperoxid und als Lösungsmittel Aceton eingesetzt. JDF-L1 ist nicht nur wegen seiner Struktur ein einzigartiges Material, seine Entdeckung eröffnet auch neue Wege bei der Synthese stabiler Schichtstrukturen mit einer Vielzahl verschiedener Metall/Nichtmetall-Kombinationen, die potentielle Anwendungen in der Katalyse und den Materialwissenschaften haben.

Bedenkt man die enorme Bedeutung von porösen Titanosilicaten bei wichtigen industriellen Oxidationen, so ist es erstaunlich, daß bis heute der Mechanismus dieser Reaktionen nicht vollständig verstanden ist, obwohl gerade im Falle des TS-1 nahezu alle festkörperanalytischen Methoden auf diese Problematik angewendet wurden. Eine Ursache hierfür ist sicherlich die Tatsache, daß die aktiven Ti-Zentren in sehr hoher Verdünnung vorliegen.

Unabhängig von dem Bestreben, neue Titanosilicate für die heterogene Katalyse zu präparieren, gab es daher auch Anstrengungen, lösliche Verbindungen als Modelle herzustellen, um die komplexe Strukturchemie der heterogenen Katalysatoren und die Natur ihrer katalytisch aktiven Zentren besser zu verstehen. Einer dieser Ansätze nutzt Organosilantriole und Titan-haltige, metallorganische Vorläuferverbindungen als Baueinheiten. Mit dieser Strategie war es möglich, eine Reihe molekularer Titanosilicate mit Käfigstrukturen herzustellen, die Titan-Zentren der Oxidationsstufe IV in tetraedrischer (TiO_4^-), trigonal-bipyramidaler (TiO_5^-) und oktaedrischer Koordination (TiO_6^-) enthalten.^[14] Diese Moleküle können als einphasige Titanosilicate mit einem hohen Titangehalt angesehen werden. Kürzlich erschien auch eine Arbeit über die Kristallstruktur eines Titan-reichen, unter Hydrothermalbedingungen hergestellten Titanosilicats: $\text{Cs}_3\text{HTi}_4\text{O}_4(\text{SiO}_4)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.^[15] Die Struktur dieser Verbindung ähnelt der des Minerals Pharmacosiderit.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Synthese neuer Titanosilicate, sei es im festen Zustand für die heterogene Katalyse oder als molekulare Modellverbindungen, und ihre Anwendung als Oxidationskatalysatoren in den letzten Jahren für viel Aufsehen gesorgt hat. Allein im Jahre 1996 erschienen mehr als 200 Originalarbeiten über verschiedene Aspekte der Titanosilicatchemie. Der Traum eines jeden Forschers, der auf diesem Gebiet arbeitet, ist es, eines Tages Katalysatoren herzustellen, die viele Kohlenwasserstoffe mit einfachsten Oxidationsmitteln wie Luft oder Sauerstoff oxidieren können.

Abschließend sei darauf hingewiesen, daß Yoshida et al. kürzlich ein weiterer Fortschritt bei der Suche nach geeigneten Katalysatoren für die Olefinepoxidierung gelang.^[16] Sie zeigten, daß die Photooxidation von Propylen zu Propylenoxid mit molekularem Sauerstoff über Siliciumdioxid und mit Magnesiumoxid beladenem Siliciumdioxid (1% MgO) mit guter Aktivität und Selektivität verläuft. Solche Entwicklungen zeigen deutlich an, daß die Zeit nicht mehr fern ist, in der die zuvor erwähnten ultimativen Katalysatoren realisiert werden.

Stichworte: Katalyse · Oxidationen · Silicium · Titan · Zeolithe

- [1] a) R. Landau, G. A. Sullivan, D. Brown, *CHEMTECH* **1979**, 602; b) R. A. Sheldon in *Aspects of Homogeneous Catalysis*, Vol. 4 (Hrsg.: R. Ugo), Reidel, Dordrecht, 1981.
- [2] a) M. Taramasso, G. Perego, B. Notari (Enichem), US Pat. **1983**, 4410501, *Chem. Abstr.* **1981**, 95, 206272k; b) B. Notari, *Catal. Today* **1993**, 18, 163; c) *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1987**, 37, 413.
- [3] a) Organische Reaktionen, die von TS-1 katalysiert werden: T. Selvam, A. V. Ramaswamy, *Chem. Commun.* **1996**, 1215, zit. Lit.; b) D. R. C. Huybrechts, L. D. Bruycker, P. A. Jacobs, *Nature* **1990**, 345, 240.
- [4] a) J. S. Reddy, R. Kumar, P. Ratnasamy, *Appl. Catal.* **1990**, 58, L1; b) J. S. Reddy, R. Kumar, *J. Catal.* **1991**, 130, 440.
- [5] D. P. Serrano, H.-X. Li, M. E. Davis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 745.

- [6] M. A. Cambor, M. Constantini, A. Corma, L. Gilbert, P. Esteve, A. Martinez, S. Valencia, *Chem. Commun.* **1996**, 1339.
- [7] a) T. Sato, J. Dakka, R. A. Sheldon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1887; b) M. Cambor, A. Corma, J. Perez-Pariente, *ibid.* **1992**, 589.
- [8] a) S. M. Kuznicki (Engelhard Corporation), US Pat. 4938939, **1990**, *Chem. Abstr.* **1990**, *113*, 175033s; b) S. M. Kuznicki (Engelhard Corporation), US Pat. 4853202, **1989**, *Chem. Abstr.* **1989**, *111*, 216705s; c) V. Valtchev, S. Mintonova, *Zeolites*, **1994**, *14*, 697; d) M. W. Anderson, O. Terasaki, T. Ohsuna, A. Philippou, S. P. MacKay, A. Ferreira, J. Rocha, S. Lidin, *Nature* **1994**, *367*, 347; e) G. Sankar, R. G. Bell, J. M. Thomas, M. W. Anderson, P. A. Wright, J. Rocha, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 449.
- [9] a) T. K. Das, A. J. Chandwadkar, S. Sivasanker, *Chem. Commun.* **1996**, 1105; b) X. Liu, J. K. Thomas, *ibid.* **1996**, 1435.
- [10] C. T. Kresge, M. E. Leonowicz, W. J. Roth, J. C. Vartuli, J. S. Beck, *Nature* **1992**, *359*, 710.
- [11] a) P. T. Tanev, M. Chibwe, T. J. Pinnavaia, *Nature* **1994**, *368*, 321; b) W. Zhang, J. Wang, P. T. Tanev, T. J. Pinnavaia, *Chem. Commun.* **1996**, 979; c) W. Zhang, M. Fröba, J. Wang, P. T. Tanev, J. Wong, T. J. Pinnavaia, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9164; d) S. Inagaki, Y. Fukushima, K. Kuroda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 680; e) K. A. Koyano, T. Tatsumi, *Chem. Commun.* **1996**, 145.
- [12] a) T. Maschmeyer, F. Rey, G. Sankar, J. M. Thomas, *Nature* **1995**, *378*, 159; b) J. Haggis, *Chem. Eng. News* **1995**, *73* (46), 6.
- [13] a) M. A. Roberts, G. Sankar, J. M. Thomas, R. H. Jones, H. Du, J. Chen, W. Pang, R. Xu, *Nature* **1996**, *381*, 401; b) M. Freemantle, *Chem. Eng. News* **1996**, *74* (31), 47.
- [14] A. Voigt, R. Murugavel, M. L. Montero, H. Wessel, F.-Q. Liu, H. W. Roesky, I. Uson, T. Albers, E. Parisini, *Angew. Chem.*, eingereicht.
- [15] W. T. A. Harrison, T. E. Gier, G. D. Stucky, *Zeolites* **1995**, *15*, 408.
- [16] H. Yoshida, T. Tanaka, M. Yamamoto, T. Funabiki, S. Yoshida, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 2125.

Wie in vitro selektierte RNA-Aptamere funktionieren – die räumlichen Strukturen von Substrat-RNA-Aptamer-Komplexen**

Martin Egli*

Der Entwicklung neuer Medikamente geht heutzutage oft die Aufklärung der räumlichen Struktur eines Rezeptors, auf den man einwirken möchte, voraus. Handelt es sich dabei um ein Protein, ist die Kenntnis der räumlichen Gestalt der Bindungstasche und der Anordnung der mit dem Substrat wechselwirkenden Gruppen eine wertvolle Grundlage für zahlreiche methodische Ansätze zur Ermittlung des besten Inhibitors, darunter rechnergestützte Verfahren, organische Synthesen und die kombinatorische Chemie. Dieses von der Struktur des Rezeptors ausgehende Design trug wesentlich zur Entwicklung der HIV-Protease-Inhibitoren bei, die große Fortschritte bei der Behandlung von AIDS erwarten lassen. Wenn auch diese Vorgehensweise noch weit davon entfernt ist, zur Routine zu werden, so ist doch der umgekehrte Weg, d. h. die Herstellung eines maßgeschneiderten Rezeptors für ein chemisch und strukturell gut charakterisiertes Molekül, eine noch größere Herausforderung. Vor allem die große Zahl kleiner Energiebeiträge von Wasserstoffbrückenbindungen und hydrophoben Wechselwirkungen in wäßrigem Milieu richtig zu berücksichtigen ist sehr schwierig. Das Aufkommen der In-vitro-Selektion, das durch Hilfsmittel wie die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und die reverse Transkription beschleunigt wurde, ermöglichte schließlich die Isolierung von aus Ribonucleinsäuren bestehenden Rezeptoren mit bestimmten erwünschten Fähigkeiten, die von der spezifischen Erkennung eines vorgegebenen Substrats bis zur Katalyse einer speziellen chemischen Reaktion reichen.^[1–3]

[*] Prof. M. Egli

Department of Molecular Pharmacology & Biological Chemistry
Northwestern University Medical School
303 East Chicago Avenue, Chicago, IL 60611-3008 (USA)
Telefax: Int. + 312/503-0796
E-mail: m-egli@nwu.edu

[**] Ich danke Dr. Michael Famulok und Prof. Dinshaw Patel für die Übersendung der Koordinaten der Aptamer-Komplexe von Arginin und Citrullin bzw. von ATP.

Ausgehend von Zufallsgemischen aus 10^{10} bis 10^{15} Molekülen wurden RNA- und DNA-Spezies erhalten, die einfache Farbstoffmoleküle, wichtige biologische Cofaktoren, Aminosäuren oder Antibiotika erkennen.^[4] Die Liste der selektierten Nucleinsäuremoleküle mit katalytischer Aktivität umfaßt unter anderem RNA mit Polynucleotidkinase-Aktivität,^[5] ein selbst-alkylierendes Ribozym,^[6] RNA- und DNA-Moleküle mit Ligase-Aktivität^[7–9] und sowohl RNA- als auch DNA-Moleküle, die eine durch Metallionen vermittelte autolytische Spaltung eingehen.^[10–12] Die RNA-Aptamere – selektierte und optimierte RNA-Spezies, die mit Dissoziationskonstanten im mM- bis nM-Bereich kleine organische Moleküle an sich zu binden vermögen – sind ziemlich kompakt gebaut und etwa 40 Nucleotid- lang. Ihre aus den Nucleotidsequenzen abgeleiteten Sekundärstrukturen weisen einige gemeinsame Merkmale auf, unter denen vor allem asymmetrische innere Schleifen zu erwähnen sind (siehe Abb. 1). Chemische Untersuchungsmethoden eignen sich zwar sehr gut zur Bestimmung der für die Substrat-erkennung essentiellen Bereiche einer substratbindenden RNA, nicht jedoch für eine detaillierte Aufklärung der Faltung der Kette und der räumlichen Gestalt der Bindungstasche. Einen plastischen Eindruck von den Möglichkeiten der RNA-Substrat-Bindung haben jetzt vier NMR-Untersuchungen entsprechender Komplexe in Lösung vermittelt. Drei davon wurden an Bindungspartnern wichtiger biologischer Cofaktoren – Adenosintriphosphat (ATP; Abb. 1a; zwei unabhängige Arbeiten^[13, 14]) und Flavin-Mononucleotid (FMN)^[15] – vorgenommen, die zuvor in den Arbeitsgruppen von Jack Szostak^[16] bzw. Michael Famulok^[17] selektiert worden waren. Die vierte galt RNA-Aptameren für die Aminosäuren Citrullin und Arginin^[18] und stammt von der gleichen Arbeitsgruppe, der auch die Selektion der Aptamere gelungen war^[19] (Abb. 1b).

Die Lösungs-NMR-spektroskopischen Daten des Komplexes zwischen dem ATP-Aptamer und Adenosinmonophosphat