

Entdeckung neuer Katalysatoren für die Alkenepoxidierung durch metallbindende kombinatorische Bibliotheken**

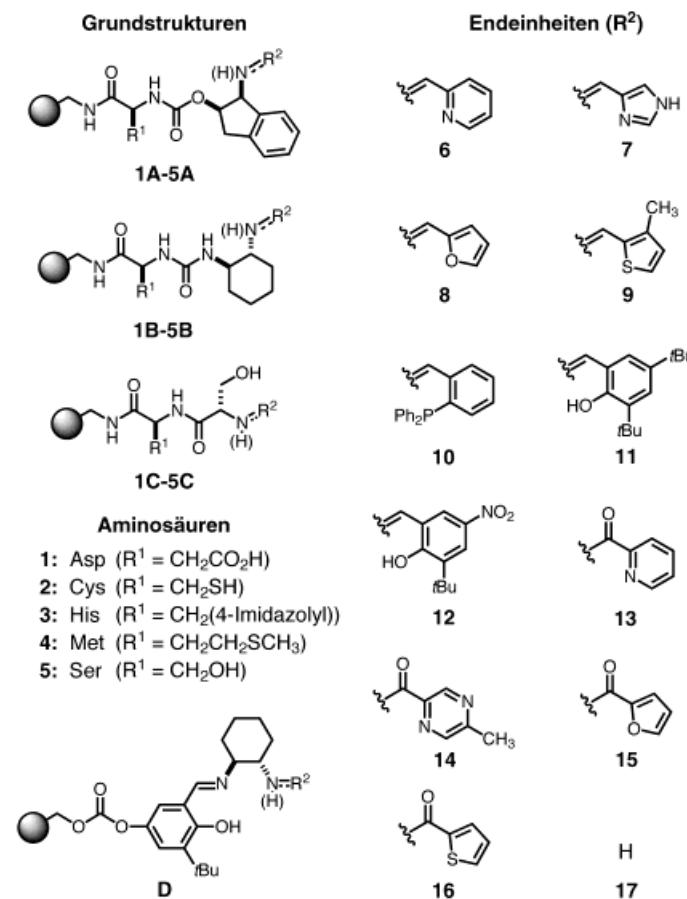
Matthew B. Francis und Eric N. Jacobsen*

Der Bedarf an praktikablen Zugängen zu chiralen Zwischenprodukten hatte intensive Forschungsbemühungen auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse zur Folge, die zur Entwicklung von zahlreichen, hohenantioselektiven Reaktionen führten. Die überwiegende Mehrheit der bisher entdeckten effektiven Katalysatoren sind Metallkomplexe mit spezifischen Liganden, die den Ausgang der Reaktion steuern, indem sie die sterischen und elektronischen Eigenschaften des Metallzentrums kontrollieren. Während beim Verständnis der Ursachen dieser Wechselwirkungen Fortschritte erzielt worden sind, bleibt die Identifizierung des feinabgestimmten Verhältnisses zwischen dem Metallion und seiner Koordinationsumgebung schwierig und ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Auffindung neuer Reaktionen.

In der Entwicklung neuer Katalysatorsysteme für die asymmetrische Synthese können zwei Phasen unterschieden werden. Bei der anfänglichen Leitstruktursuche konzentrieren sich die Bemühungen darauf, eine große Vielfalt an Metallkomplexen einem Screening zu unterwerfen, mit dem Ziel ein neues Katalysatorsystem für die gewünschte Reaktion zu finden. Dieser Phase schließt sich typischerweise eine Optimierungsphase an, in der ein hohenantioselektives und reaktives System durch systematische Variation der Ligandenbausteine und der Reaktionsbedingungen gesucht wird. Für diese Optimierungsphase hat sich die kombinatorische Chemie als eine sehr wertvolle Methode erwiesen: Nützliche chirale Katalysatoren wurden durch Synthese und Analyse von parallelen Bibliotheken von Strukturanaloga auf der Basis eines zuvor identifizierten Strukturmotivs erhalten.^[1] Trotz der Nützlichkeit der kombinatorischen Chemie für die effiziente Untersuchung von Systemen mit vielen voneinander abhängigen Variablen wurde eine solche Strategie für die Suche nach einer Leitstruktur bisher nicht angewendet. Wir berichteten kürzlich über die Anwendung von metallbindenden kombinatorischen Bibliotheken zur Identifizierung von Koordinationskomplexen.^[2] Im folgenden beschreiben wir die erfolgreiche Anwendung dieser Strategie zum Auffinden einer neuen Katalysatorleitstruktur für eine Reaktion von

präparativem Interesse, die asymmetrische Olefinepoxidierung mit Wasserstoffperoxid.

Wegen der extremen Empfindlichkeit von Oxidationssystemen gegenüber der Koordinationsumgebung am Metallzentrum,^[3] sollte ein ideales Bibliotheksdesign für die Suche nach Epoxidierungskatalysatoren – und nach selektiven Katalysatoren im allgemeinen – die größtmögliche Vielfalt an Metallionen gebunden an Liganden mit unterschiedlichsten Koordinationsgeometrien umfassen. Unser ursprünglicher Ansatz für ein solches Bibliotheksdesign ist in Schema 1



Schema 1. Zusammensetzung einer Ligandenbibliothek für Übergangsmetalle. 16 Grundstrukturen wurden an einem Polystyrolträger (0.6 mmol g^{-1} Beladung, 100–200 mesh Korngröße), der durch schattierte Kugeln dargestellt ist, synthetisiert. 12 Endeinheiten wurden daran befestigt. Daraus entstehen 192 mögliche Ligandenstrukturen.

[*] Prof. E. N. Jacobsen, M. B. Francis
Department of Chemistry and Chemical Biology und
Institute of Chemistry and Cellular Biology
Harvard University
Cambridge, MA 02138 (USA)
Fax: (+1) 617–496–1880
E-mail: jacobsen@chemistry.harvard.edu

[**] Diese Arbeit wurde vom Harvard University Institute of Chemistry and Cellular Biology, Versicor, und von ArQule gefördert. M.B.F. dankt der National Science Foundation für ein Doktorandenstipendium.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

dargestellt. Das allgemeine Strukturmotiv besteht aus der Verknüpfung von potentiell metallbindenden Molekülfragmenten mit chiralen Verknüpfungselementen und sollte eine Bindungstasche für Metallionengäste bilden. So wurden fünf Aminosäuren mit verschiedenen Donorseitenketten an ein Aminomethylpolystyrolharz (100–200 mesh Korngröße, 0.6 mmol g^{-1} Beladung) mit Standardpeptidkupplungstechniken angeknüpft.^[4] An diese Bausteine wurden drei Verbindungselemente geknüpft. Derivate von 1-Amino-2-indanol (**1A–5A**) und *trans*-1,2-Diaminocyclohexan (**1B–5B**) wurden als konformativ eingeschränkte Molekülgerüste gewählt, und die Aminosäure Serin wurde als weniger starre Bindungsstelle eingebaut (**1C–5C**). Um auch Strukturen zu erfassen,

die bekannten Epoxidierungskatalysatoren ähnlich sind, wurde das Salicylamin **D** durch Kupplung von 6-*tert*-Butyl-4-hydroxysalicylaldehyd an 4-Benzylbenzylalkohol-substituiertes Polystyrol (Wang-Harz) und anschließende Kondensation mit einem Äquivalent 1,2-Diaminocyclohexan hergestellt. An die 16 resultierenden Grundstrukturen wurden die 12 Endgruppen **6–17** angeknüpft, die so gewählt wurden, daß durch Imin- und Amidbildung eine Reihe von Heterocyclen, Phosphanen und Salicyliminen hergestellt werden konnte. Die resultierende Bibliothek aus 192 potentiellen Liganden wurde dann zur Vorbereitung auf die Metallioneninsertion vereinigt.

Für die Metallinsertion wurde ein Satz von 30 Metallionenquellen gewählt, die sich in der Art des Metallions, dessen Oxidationszustandes und des Gegenions unterscheiden. Die vereinigte Ligandenbibliothek wurde mit einer 0.02 M Lösung^[5] von jedem Metallion in THF oder THF/MeOH eine Stunde umgesetzt. Durch Filtration und gründliches Spülen des Polymerharzes wurden die erwünschten Komplexe erhalten. Nach Vereinigung der gesamten Katalysatorbibliothek konnte anhand der Farben der Metallkomplexe sowie durch Verwendung von qualitativen anorganischen Färbereaganten^[2] abgeschätzt werden, daß etwa 80 % der 5760 möglichen Metall-Ligand-Komplexe entstanden waren (Abbildung 1). In keinem Fall wurde die Bindung eines Metallions an den nichtfunktionalisierten polymeren Träger beobachtet.

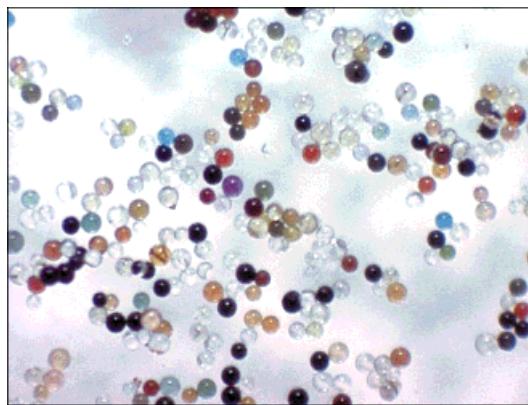


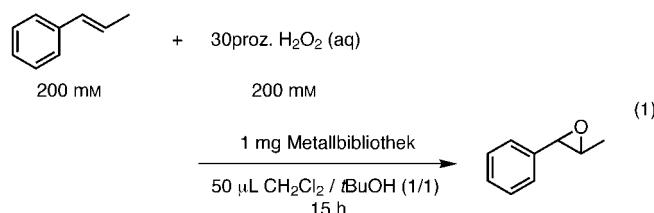
Abbildung 1. Teile der in Schema 1 dargestellten Ligandenbibliothek wurden mit jeder der in Abbildung 2 aufgeführten Metallionenquellen separat umgesetzt. Die Mikroskopaufnahme zeigt farbige Harzkörper aus der Gesamtheit von 5760 möglichen Metallkomplexen nach der Umsetzung am Harz. Jedes Harzkorn weist einen Durchmesser von 90 µm auf.

Die Identifikation von Katalysatoren aus großen Bibliotheken ist ein herausforderndes Unterfangen. Neben den Aspekten Geschwindigkeit und Umsatzzahlen^[6] ist die Unterscheidung von unproduktiven oder unselektiven Reaktionspfaden von entscheidender Bedeutung. In unserem Fall haben wir zur direkten Analyse der Katalysereaktionen Chromatographietechniken mit hohem Durchsatz verwendet. Bei parallelen Bibliotheken erlaubt dies eine vollständige und eindeutige Beurteilung jedes synthetisierten Katalysators; darüber hinaus kann dieser Ansatz auf jede beliebige Reaktion angewendet werden. Während die Untersuchung von Katalysatorgemischen mit dieser Technik kaum verlässliche

Informationen über die Enantioselektivität liefern wird, kann sie aber sehr wohl dafür verwendet werden, Gruppen von Katalysatoren, die das erwünschte Produkt geben, von jenen zu unterscheiden, die dies nicht tun. Dementsprechend können Katalysatorbibliotheken, die für paralleles Screening zu groß sind, effizient auf eine handhabbare Zahl von Katalysatorkandidaten eingeschränkt werden.

Unsere Strategie zur Identifizierung von Epoxidierungskatalysatoren bestand aus drei Stufen. Zunächst wurde die gesamte vereinigte Katalysatorbibliothek hinsichtlich günstiger Reaktionsbedingungen für die Epoxidierung des Modellsubstrats *trans*- β -Methylstyrol (TBMS) untersucht; dabei wurde wäßriges H₂O₂ als brauchbares Oxidationsmittel identifiziert.^[7] Sein niedriger Preis, das Fehlen von schädlichen Abfallprodukten und die einfache Handhabbarkeit zeichnen Wasserstoffperoxid als besonders praktisches Oxidationsmittel aus; nichtsdestotrotz haben seine Disproportionierung und homolytische Bindungsspaltung einen Einsatz in den meisten Epoxidierungssystemen eingeschränkt.^[8] Als optimales Lösungsmittelgemisch erwies sich eine 1:1-Mischung aus CH₂Cl₂ und *tert*-Butylalkohol, das sowohl redoxchemisch inert ist, als auch in der Lage ist, beträchtliche Mengen an wäßrigem H₂O₂ zu lösen und gleichzeitig noch immer das Polystyrolharz zu quellen.

Der zweite Schritt des Screeningprozesses umfaßte die Bestimmung der aktiven Metallbibliotheken für die Epoxidierung von TBMS mit wäßrigem H₂O₂. Zu diesem Zweck wurden Katalysatorsubbibliotheken hergestellt, die eine Mischung aus allen 192 Liganden und jeweils einer einzelnen Metallquelle umfaßten. Proben jeder Katalysatorgruppe^[9] wurden mit 50 µL einer TBMS/H₂O₂-Lösung (jeweils 0.2 M) in CH₂Cl₂/iBuOH (1/1) 15 h umgesetzt [Gl. (1)]. Die an-



schließende GC-Analyse der Reaktionslösungen ergab, daß einige der Metallbibliotheken Epoxidierungsaktivität aufwiesen, darunter erwiesen sich die Bibliotheken, die aus VOSO₄ und FeCl₂ hergestellt worden waren, als besonders effektiv (Abbildung 2).^[10] Eine Untersuchung der reinen (nichtgebundenen) Metallionenquellen bestätigte, daß VOSO₄ auch in Abwesenheit der Ligandenbibliothek in der Epoxidierung aktiv war. Die Aktivität der Eisenbibliothek war hingegen stark an die Anwesenheit von Liganden geknüpft. Es konnte auch beobachtet werden, daß auch die Art der Eisenquelle wichtig war: Komplexe, die aus FeCl₂ hergestellt worden waren, wiesen im Vergleich zu FeCl₃-Bibliotheken ungefähr die doppelte Aktivität in der Epoxidierung auf und waren viel aktiver als jene Bibliotheken, die aus Fe(acac)₃ oder Fe(OAc)₂ (nicht gezeigt) hergestellt worden waren.

Nachdem festgestellt worden war, daß FeCl₂-Bibliotheken Katalysatoren für die ligandenbeschleunigte Epoxidierung

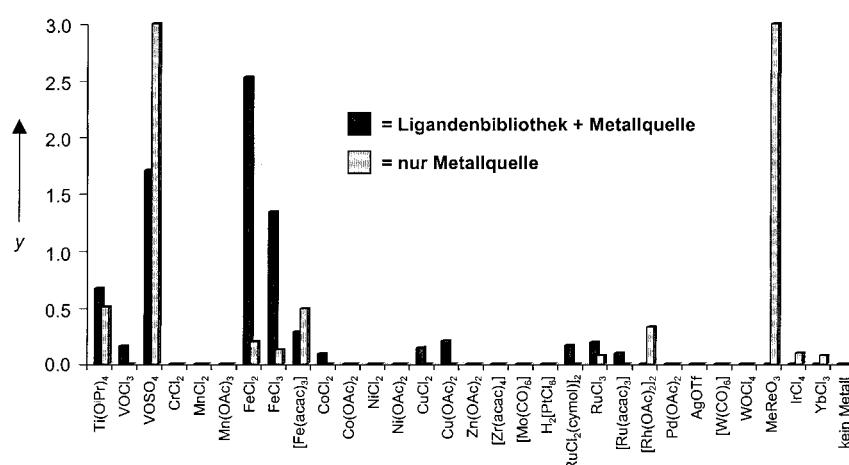


Abbildung 2. Epoxidierungsaktivität in Abhängigkeit der Metallionenquelle unter den in Gleichung 1 angegebenen Bedingungen. Die y-Achse gibt das Verhältnis von detektiertem Epoxidierungsprodukt zu einem internen Standard wieder (relative Ausbeute). Dunkle Balken: Aktivität eines jeden Metallions in Gegenwart der vereinten Ligandenbibliothek; helle Balken: Aktivität der Metallionenquellen in Abwesenheit der Liganden.

sind, wurde in der dritten Stufe des Screeningprozesses die Identifizierung der für die katalytische Aktivität notwendigen Ligandenbestandteile angestrebt. Die Ligandenbibliotheken wurden in 12 Chargen bereit, jede enthielt eine Mischung aus den 16 Grundstrukturen und einer der verschiedenen Endgruppen. Die entsprechenden FeCl₂-Komplexe wurden auf die Epoxidierung von TBMS unter den oben genannten Reaktionsbedingungen hin untersucht. Die dabei erhaltenen Ergebnisse (Abbildung 3) zeigen deutlich den großen Einfluß

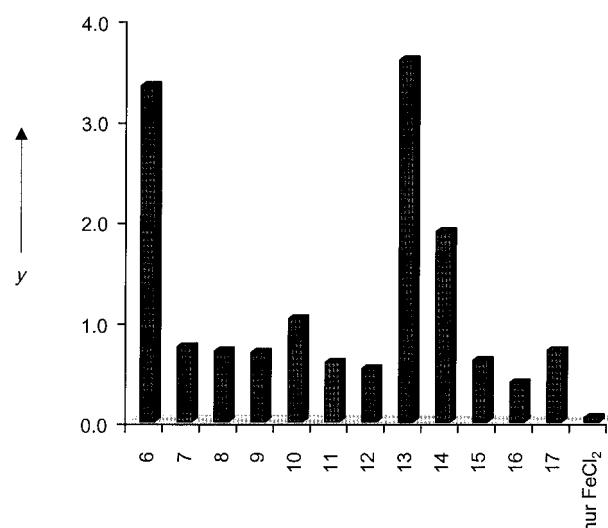


Abbildung 3. Epoxidierungsaktivität für Endeinheit-Teilbibliotheken mit FeCl₂ als Metallionenquelle. y = Ausbeute an Epoxid bezogen auf einen internen Standard. Es wurden Mischungen aus den 16 Ligandengrundstrukturen mit der jeweils angegebenen Endeinheit untersucht.

der Endgruppen auf die Epoxidierungsaktivität, wobei die pyridinhaltigen Endgruppen **6** und **13** die aktivsten Katalysatorbibliotheken lieferten. Die Piperazingruppe **14** förderte die Epoxidierung in einem geringeren Ausmaß, während alle anderen Endgruppen nur in sehr geringem Ausmaß zur Epoxidbildung führten.

Der nächste logische Schritt in der Dekonvolution der Katalysatorbibliothek ist die Identifizierung der Strukturen der aktiven Katalysatoren durch Untersuchung der 16 Verbindungen mit den aktivsten Endgruppen. Bei Vernachlässigung der weniger aktiven Endgruppenbibliotheken könnten allerdings einzelne aktive Katalysatoren innerhalb dieser inaktiven Strukturen übersehen werden. Wir untersuchten daher jede der 192 Ligandenstrukturen,^[11] um die Gültigkeit dieser Strategie zu überprüfen. Nach Metallkomplexbildung mit FeCl₂ wurde jedes Bibliotheksmitglied in paralleler Weise auf die Epoxidierung von TBMS mit 30proz. H₂O₂ hin untersucht; in Abbildung 4 sind die erzielten Epoxidausbeuten dargestellt. Auf den ersten Blick lassen sich drei Ligandenstrukturen (**5C-6**, **5C-13** und **2C-13**) erkennen, die

deutlich aktiveren Katalysatoren liefern als alle anderen in der Bibliothek.

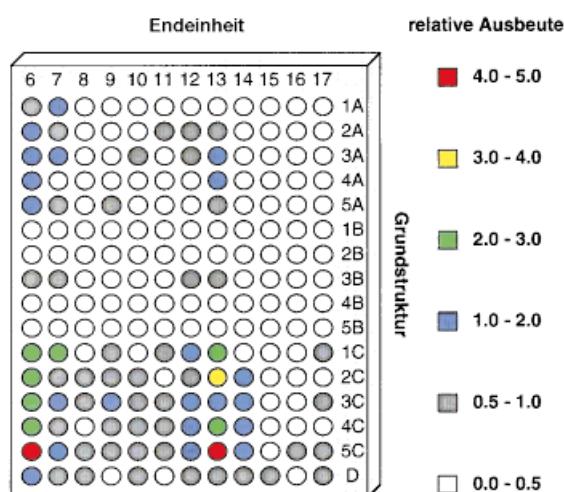
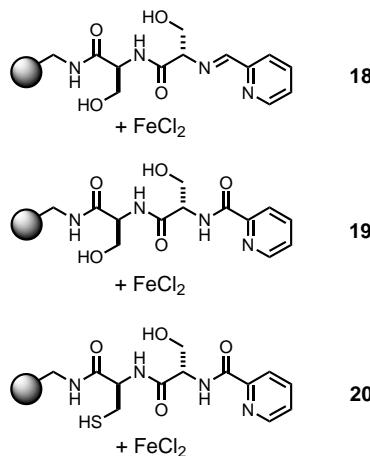


Abbildung 4. Epoxidierungsaktivität einer Parallelbibliothek von Eisenkomplexen. Relative Produktausbeuten sind durch einen Farbcodestraße (rechts), wobei mit den aktivsten Kombinationen (rot) 59% Umsatz erzielt wurde. In allen Fällen wurde kein *cis*-Epoxid beobachtet. Die Bezeichnung der Liganden entspricht der in Schema 1 angegebenen.

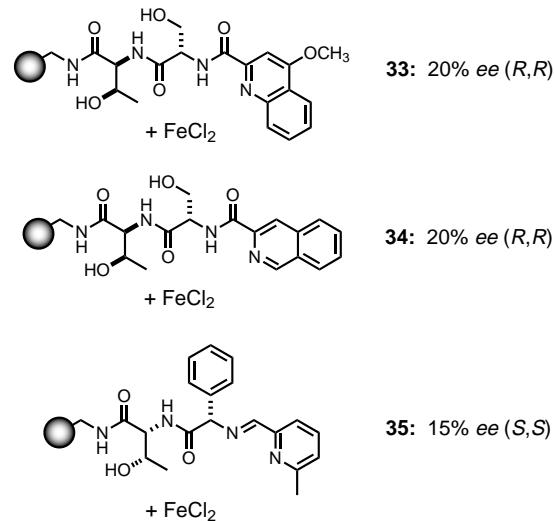
Ein Vergleich der entsprechenden Strukturen (**18–20**) deutete auf einige Ähnlichkeiten hin. Erstens enthalten alle Strukturen wie erwartet die pyridinhaltigen Endgruppen **6** und **13**, was bedeutet, daß zumindest in diesem Fall durch Anwendung einer einfachen Dekonvolutionsstrategie der aktivste Katalysator nicht übersehen worden wäre. Zweitens führt der Einbau von Serin als Verbindungsgruppe (C) zu hoher katalytischer Aktivität, während analoge Strukturen mit den Verbindungsgruppen **A** und **B** viel weniger aktiv sind. Drittens hat die an das Trägermaterial gebundene Aminosäure einen signifikanten Einfluß auf die katalytische Aktivität, dabei führten die serinhaltenden Strukturen **18** und **19** und das cysteinenthaltende **20** zu doppelt so hohen Produktaus-



beuten wie die aus anderen Aminosäuren hergestellten Analoga. Die Strukturen aller drei Liganden wurde durch separate Synthese und Elektrospray-MS-Analyse bestätigt.^[12]

Obwohl diese Komplexe strukturell neuartige Epoxidierungskatalysatoren sind, wäre ihr Wert als Leitstruktur noch bedeutender, wenn sie die Epoxidierungsprodukte mit meßbaren Enantioselektivitäten liefern würden. In der Tat gaben die Katalysatoren **18** und **19** bei der Epoxidierung von TBMS das Produkt mit 4 bzw. 7 % ee; um eine bessere chirale Ligandenleitstruktur zu erhalten, sind allerdings höhere Enantioselektivitäten wünschenswert. Zu diesem Zweck haben wir die in Schema 2 gezeigte parallele Bibliothek^[10] in der Epoxi-

dierung von TBMS untersucht, was zur Identifizierung der Strukturen **33–35** als mäßig enantioselektive Katalysatoren führte.^[13] Unter Anwendung von optimierten Reaktionsbedingungen konnten mit 1.5 Äquivalenten 30proz. H₂O₂ und

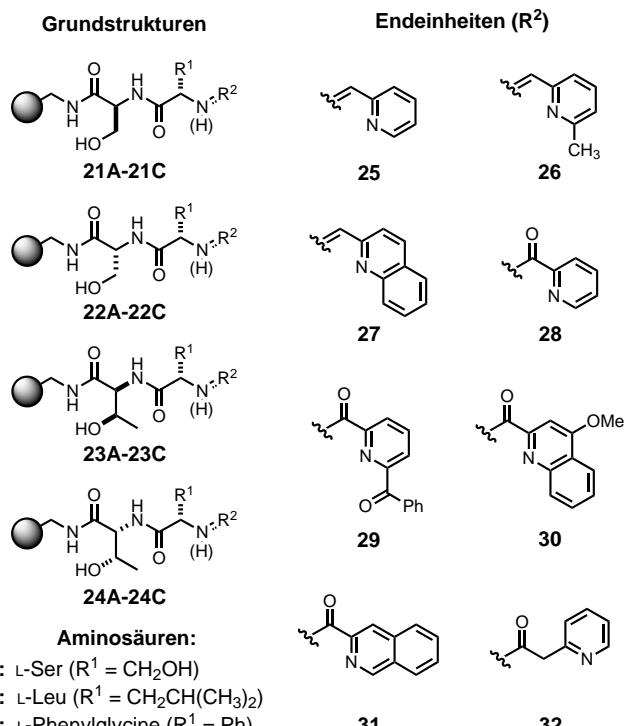


5 Mol-% **34** ein TBMS-Umsatz von 78 % erzielt werden (mit dem Epoxid als einzigem Reaktionsprodukt).^[12, 14]

Diese Experimente bestätigen, daß man durch Anwendung der kombinatorischen Chemie in der Lage ist, Katalysatoren aufzufinden, die keine Strukturähnlichkeit mit bisher bekannten Systemen aufweisen. Durch das effiziente Screening einer Bibliothek aus 5760 Ligand-Metall-Komplexen wurden drei neuartige, hocheffiziente Katalysatoren für die Epoxidierung von TBMS mit wäßrigem H₂O₂ entdeckt. Eine erste parallel hergestellte optimierte Bibliothek hat mäßig enantioselektive Epoxidierungsvarianten hervorgebracht, die zur Entwicklung weiterer Bibliotheken anregen, um Katalysatoren mit präparativ brauchbaren Enantioselektivitäten zu erhalten. Die identifizierten Strukturen weisen eine synergistische Abhängigkeit vom Metallion, vom Gegenion und von allen Ligandkomponenten auf und wären in einem herkömmlichen Ansatz schwer zu finden gewesen. Darüber hinaus sollte die in diesen Studien verwendete Screeningmethode für die Entdeckung von Katalysatoren für fast jede Reaktion eingesetzt werden können.

Eingegangen am 12. Oktober 1998 [Z 12524]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 937–941

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse • Epoxidierung • Festphasensynthesen • Kombinatorische Chemie



Schema 2. Zusammensetzung einer auf identifizierten Epoxidierungskatalysatoren basierenden parallelen Bibliothek. 12 Grundstrukturen wurden synthetisiert, anschließend wurden 8 Endeinheiten angeknüpft und FeCl₂ eingebaut. Die Bibliothek aus 96 Verbindungen wurde an einem Polystyrolträger (0.6 mmol g⁻¹ Beladung, 100–200 mesh Korngröße), der durch schattierte Kugeln dargestellt ist, synthetisiert.

- [1] a) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901–4902; b) A. M. Porte, J. Reibenspies, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9180–9187; c) S. R. Gilbertson, X. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6475–6478; d) B. M. Cole, K. D. Shimizu, C. A. Krueger, J. P. A. Harrity, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1776–1779; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1668–1671; e) K. D. Shimizu, B. M. Cole, C. A. Krueger, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1781–1785; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1703–1707.

- [2] M. B. Francis, N. S. Finney, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8983–8984.

- [3] Für Beispiele siehe E. N. Jacobsen in *Comprehensive Organometallic Chemistry II, Vol. 12* (Hrsg.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel, L. S. Hegedus), Pergamon, New York, 1995, S. 1097, zit. Lit.
- [4] Experimentelle Einzelheiten zur Synthese der Bibliothek sind in den Hintergrundinformationen zu finden.
- [5] Für jede hergestellte Metallbibliothek wurde das Lösungsvolumen so gewählt, daß zumindest zwei Äquivalente der Metallionenquelle für die Komplexbildung zur Verfügung standen.
- [6] Ein jüngster Fortschritt im Screening von Katalysatorbibliotheken ist der Einsatz von thermographischen Methoden zur Abbildung der Wärmetönung, die durch exotherme Reaktionen an den reaktiven Zentren freigesetzt wird; dadurch wird es möglich, polymergebundene Katalysatoren von Gruppen inaktiver Strukturen zu unterscheiden. S. J. Taylor, J. P. Morken, *Science* **1998**, *280*, 267–270; siehe auch M. T. Reetz, M. H. Becker, K. M. Kühling, A. Holzwarth, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2792–2795; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2647–2650.
- [7] Da die Aktivität der Metallbibliothek sowohl von der Effizienz als auch von der Zahl der enthaltenen Katalysatoren herrührren könnte, wurden alle Oxidationsmittel, die eine nachweisbare Epoxidierungsaktivität aufwiesen, dem hier beschriebenen Dekonvolutionsprozeß unterzogen. Neben H_2O_2 (aq) erwies sich auch wasserfreies *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) als effektiv, obwohl ein vollkommen anderer Satz an aktiven Metallen erhalten wurde (worüber an anderer Stelle berichtet werden wird). Keine Epoxidierungsaktivität wurde für Oxidantien wie O_2 , $NaIO_4$, 4-Phenylpyridin-N-oxid (4-PPNO) und *N*-Methylmorpholin-N-oxid (NMO) festgestellt.
- [8] Nichtsdestotrotz wurde über einige Beispiele berichtet: a) C. Bolm, D. Kadereit, M. Valacchi, *Synlett*, **1997**, *6*, 687–688; b) D. E. De Vos, B. F. Sels, M. Reynaers, Y. V. Subba Rao, P. A. Jacobs, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3221–3224; c) W. A. Herrmann, R. W. Fischer, D. W. Marz, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1706–1708; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1638–1641; d) A. M. Al-Ajlouni, J. H. Espenson, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9243–9250; e) J. Rudolph, K. Reddy, J. P. Chiang, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6189–6190; f) K. Sato, M. Aoki, M. Ogawa, T. Hashimoto, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8310–8311; g) T. G. Traylor, S. Tsuchiya, Y. S. Byun, C. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2775–2781; h) P. Pietikainen, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4319–4326; i) T. Schwenkreis, A. Berkessel, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *30*, 4785–4788.
- [9] 1 mg einer Bibliotheksprobe (entspricht zehn kompletten Liganden-sätzen) wurden untersucht.
- [10] Viele andere Metall-Ligand-Bibliotheken geben eine Vielfalt von Nichteoxidprodukten oder katalysierten die unproduktive Disproportionierung von H_2O_2 zu O_2 und Wasser.
- [11] Die einfache Synthese von parallelen Ligandbibliotheken wurde mit einem IRORI-gesteuerten Synthesesystem durchgeführt.
- [12] Siehe Hintergrundinformationen.
- [13] Wie erwartet weisen fast alle 96 $FeCl_2$ -Komplexe gute Epoxidierungsaktivität auf, was bestätigt, daß **18** und **19** Katalysatorleitstrukturen sind. Liganden, die mit der Endgruppe **32** hergestellt worden waren, sind generell weniger reaktiv, was darauf schließen lässt, daß die richtige Anordnung des Pyridinrings zur Peptidkette von entscheidender Bedeutung ist.
- [14] Da die Immobilisierung dieser Katalysatoren an einen polymeren Träger die Aktivität beeinflussen dürfte, werden gegenwärtig lösliche Varianten untersucht, worüber an anderer Stelle berichtet werden wird.

Weitreichender Elektronentransfer durch DNA-Filme*

Shana O. Kelley, Nicole M. Jackson, Michael G. Hill* und Jacqueline K. Barton*

Seit der Entdeckung der DNA-Doppelhelix wird über die Effizienz des Ladungstransports durch die DNA diskutiert.^[1–2] Der photoinduzierte Elektronentransfer zwischen Reaktionspartnern, die an die DNA gebunden sind, oder zwischen Basen, die im π -Stapel der DNA enthalten sind, hat zu kontroversen Ansichten darüber geführt, ob die DNA als Medium für einen weitreichenden Ladungstransport dienen kann.^[3–5] Bei Spezies mit einer perfekten π -Stapelung der Basenpaare innerhalb der Helix ist übereinstimmend ein bemerkenswert schneller Elektronentransfer über große Entfernungen möglich.^[3] Die Integrität des Basenstapels scheint eine notwendige Voraussetzung für einen effizienten Elektronentransfer zu sein, denn Störungen des π -Stapels durch Fehlpaarungen oder ungepaarte Basen verringern die Geschwindigkeit des DNA-vermittelten Ladungstransportes erheblich.^[3, 6]

Um die Kinetik des Elektronentransfers durch selbstorganisierte Monoschichten auf festen Oberflächen zu untersuchen, wurden etliche elektrochemische Experimente durchgeführt.^[7] Systeme mit redoxaktiven Endgruppen, die durch aliphatische Alkanthiole oder angeknüpfte Linker in variablen Abständen fixiert sind, haben zu wichtigen Erkenntnissen darüber geführt, ob bestimmte Medien die elektronische Kopplung über weite Entfernungen unterstützen. Wir haben diese Methoden angewendet, um redoxaktive Intercalatoren zu studieren, die an definierten Stellen einzelner DNA-Helices gebunden sind. Die DNA war dabei als Monoschicht auf Gold angeordnet. Ziel der Untersuchungen war es, den DNA-vermittelten Elektronentransfer mit Reaktionspartnern, die sich im Grundzustand befinden, zu untersuchen.

Zuvor hatten wir Methoden entwickelt, um DNA-Duplexe, die am 5'-Ende mit einer thiolhaltigen Verbindung derivatisiert worden sind, auf einer Goldoberfläche anzuordnen.^[8, 9] Elektrochemische Versuche, Experimente mit radioaktiven Markierungen und Kraftmikroskopie (AFM)-Untersuchungen ergaben, daß die Duplexe dicht gepackte Monoschichten auf Gold bilden und dabei in einer aufrechten Position

[*] Prof. Dr. M. G. Hill, N. M. Jackson
Department of Chemistry
Occidental College
Los Angeles, CA 90041 (USA)
Fax: (+1) 323-341-4912
E-mail: mgh@oxy.edu

Prof. Dr. J. K. Barton, Dr. S. O. Kelley
Beckman Institute and
Division of Chemistry and Chemical Engineering
California Institute of Technology
Pasadena, CA 91125 (USA)
Fax: (+1) 626-577-4976
E-mail: jkbarton@cco.caltech.edu

[**] Wir danken der Camille and Henry Dreyfus Foundation (Faculty Start-up Grant für M.G.H.), der Research Cooperation (M.G.H.) und den NIH (GM49216 für J.K.B., Doktorandenstipendium für S.O.K.). Ferner danken wir Dr. M. J. Allen für die Hilfe bei den AFM-Messungen und Prof. F. C. Anson für hilfreiche Diskussionen.