

Einfädeln: eine Nachahmung natürlicher toroidaler Katalysatoren**

Paul R. Carlier*

Stichwörter:

Epoxidierungen · Homogene Katalyse · Porphyrinoide · Rotaxane · Supramolekulare Chemie

Ein wichtiges Ziel der Supramolekularen Chemie ist die Synthese einfacherer Analoga von Enzymen und Rezeptoren, die die hervorragende Spezifität und Selektivität ihrer natürlichen Vorbilder nachahmen.^[1] Zu Beginn des 21. Jahrhunderts gab es einige sehr interessante Entwicklungen auf diesem Gebiet, darunter die von supramolekularen Katalysatoren, die durch hohe katalytische Wirksamkeit, allosterische (nichtkompetitive) Regulation und enzymähnliche Topologien gekennzeichnet sind. In Kenntnis der Tatsache, dass die hydrolytische Ringöffnung von Epoxiden eine Reaktion zweiter Ordnung bezüglich des [(salen)Co]-Katalysators ist (salen = *N,N'*-Bis(salicylidien)ethylendiamin-Dianion), stellten Jacobsen und Ready cyclische oligomere [(salen)Co]-Katalysatoren her.^[2,3] Diese oligomeren Katalysatoren bewirken eine drastisch höhere Reaktionsgeschwindigkeit bei der asymmetrischen Ringöffnung von Cyclohexenoxid als ein analoger monomerer Katalysator, was auf die geringere Entropieerniedrigung bei der kooperativen Wirkung zweier Metallzentren zurückzuführen ist.^[2,3] Von Mirkin et al. wurde ein verwandter dimerer [(salen)Cr]-Katalysator hergestellt, der eine allosterische Regulation der kooperativen Dimetallkatalyse ermöglicht.^[4] In

diesem Fall bestand die Innovation in der Verknüpfung der [(salen)Cr]-Einheiten mithilfe eines Sulfid/Phosphor-Rhodium-Chelats; ein Austausch der Sulfidliganden an den Rhodiumatomen beeinflusst den Abstand zwischen den katalytisch aktiven Chromatomen, wodurch die Wirksamkeit der Dimetallkatalyse moduliert wird.

Des Weiteren wurde ein allosterisch regulierter Katalysator für die Hydrolyse von Phosphatdiestern durch das Verknüpfen von drei Hexapeptiden mit einem trivalenten Gerüst realisiert.^[5] In Gegenwart von Zink(II) hydrolysiert der Katalysator selektiv 2-Hydroxypropyl-*p*-nitrophenylphosphat, ohne Zink(II) dagegen oligomere RNA. Die allosterische Regulation der Dimetallkooperativität gelingt auch photochemisch: Das *cis*-Isomer des Bis(barium)-Komplexes von Azobis(benzo[18]kron-6) zeigt bei der Hydrolyse von Trifluoracetylaniliden eine höhere katalytische Aktivität als das *trans*-Isomer; durch Bestrahlung bei 370 und 480 nm können die Isomere ineinander umgewandelt werden.^[6] Nguyen et al. betteten ein Metalloporphyrin in ein molekulares Viereck ein, um die protektive Topologie von Cytochrome P450 zu simulieren.^[7] Mit dem dabei resultierenden eingekapselten Katalysator ist die Umsatzzahl zehnmal höher als mit einem Kontroll-Katalysator, was auf die sterische Hinderung der desaktivierenden μ -Oxo-Bildung zurückgeführt wurde. Über ein Cytochrome-P450-Modell mit einer vollkommen anderen Topologie wurde vor kurzem von Rowan, Nolte und Mitarbeitern berichtet.^[8] Sie beschreiben einen toroidalen supramolekularen Epoxidierungskatalysator, der ein Polymersubstrat vollständig über einen „Einfädel“-

Mechanismus funktionalisiert (Abbildung 1).

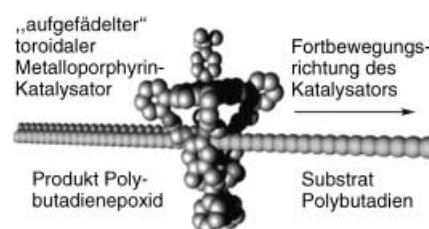


Abbildung 1. Vorgeschlagener Mechanismus für die Epoxidierung von Polybutadien mit einem toroidalen Metalloporphyrin-Katalysator (aus Lit. [8], modifiziert).

Diese Topologie der Substrat-Katalysator-Wechselwirkung ist charakteristisch für viele DNA verarbeitende Enzyme, darunter λ -Exonuclease^[9] und T4-DNA-Polymerase-Holoenzym.^[10] Rowan, Nolte und Mitarbeiter jedoch sind die ersten, die diese Katalyse-Topologie in einem rein synthetischen System verwirklichten.

Die Arbeit fußt auf mehreren wichtigen Entwicklungen der Arbeitsgruppen von Rowan und Nolte. Der toroidale Katalysator **1** (Abbildung 2), der in den Experimenten verwendet wurde, besteht aus einem Metalloporphyrin mit einer Bindungstasche. Das entsprechende Porphyrin **2** wurde zuerst von Rowan und Mitarbeitern beschrieben,^[11] die für das Design des toroidalen Katalysators wesentliche Bindungstasche wurde mithilfe eines U-förmigen Glycoluril-„Clips“ hergestellt, der ein Jahr zuvor von Nolte et al. entwickelt worden war.^[12] Rowan und Mitarbeiter wiesen nach, dass Viologen (**4**, siehe Abbildung 4) in der Bindungstasche des Porphyrin-Wirtmoleküls **2** stark gebun-

[*] Prof. Dr. P. R. Carlier
Department of Chemistry
Virginia Tech
Blacksburg, VA 24061-0212 (USA)
Fax: (+1) 425-984-8099
E-mail: pcarlier@vt.edu

[**] Ich danke Professor Rowan und Professor Nolte für die Überlassung von Originalabbildungen.

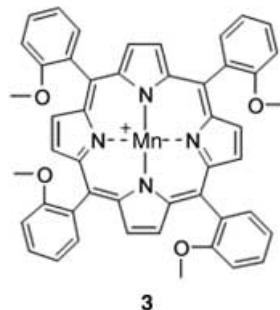
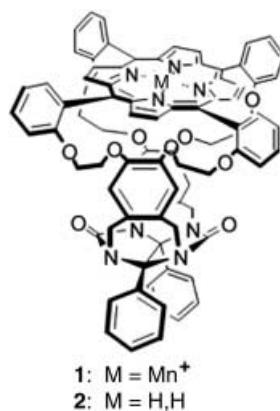


Abbildung 2. Der toroidale Metalloporphyrin-Epoxidierungskatalysator **1**, das Ausgangsponphyrin **2** und der Kontroll-Epoxidierungskatalysator **3** (aus Lit. [8], modifiziert).

den wird, und sie nutzten das Standardverfahren, das Anfügen von sperrigen Endgruppen, um das [2]Pseudorotaxan in ein permanentes [2]Rotaxan umzuwandeln.^[11] Im Jahr 2000 berichteten Rowan, Nolte et al., dass **1** als ein Cytochrom-P450-Analogon verwendet werden kann, das die Epoxidierung von Alkenen durch NaOCl katalysiert.^[13]

Da **1** eine *exo*- und eine *endo*-Seite aufweist, ist sowohl eine einfache *exo*- (bimolekulare) als auch eine *endo*-Epoxidierung ((Wirt-Gast-System) vorstellbar. Wie könnte man die Geometrie der Substrat-Katalysator-Wechselwirkung steuern? Eine letzte Innovation bereitete die hier diskutierte Arbeit vor. Es ist bekannt, dass axiale S- und N-Donorliganden die Aktivität von Eisen- und Manganporphyrin-Katalysatoren erhöhen, wahrscheinlich indem sie die Bildung des vermutlichen M^V -Oxo-Zwischenprodukts erleichtern. Da der Bindungshohlraum von **1** eine beträchtliche Affinität zu organischen Gastmolekülen aufweist, bevorzugen kleine Donorliganden wie Pyridin eine Bindung an die *endo*-Seite, wodurch die Oxogruppe

nach außen gedrängt wird und eine *exo*-Epoxidierung stattfindet (Abbildung 3). Wenn dagegen der axiale Donorligand zu groß ist, um in den Hohlraum zu passen, hat er keine andere Wahl, als an die *exo*-Seite zu binden. Bei einem großen Überschuss an 4-*tert*-Butylpyridin (tbpy) sollte daher die *endo*-Epoxidierung vorherrschen (Abbildung 3).

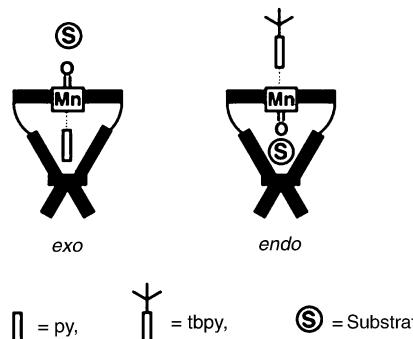


Abbildung 3. *Exo*- und *endo*-Szenarien für die Epoxidierung mithilfe von **1** (aus Lit. [8], modifiziert).

Nach diesen Vorbereitungen konnte das Schlüsselexperiment versucht werden. Ließ sich das toroidale Metalloporphyrin **1** dazu nutzen, ein polymeres Substrat mithilfe eines „Einfädel“-Pseudorotaxan-Mechanismus zu epoxidieren? Mit Polybutadien (**5**, >98% *cis*-Form) als Substrat, PhIO als stöchiometrischem Oxidationsmittel und tbpy (500 Äquiv.) als axialem Liganden wurden mit **1** und, zur Kontrolle, mit dem nichttoroidalen Metalloporphyrin **3** Epoxidierungen durchgeführt (Abbildung 2 und Abbildung 4).

Wie erwartet ist die Umsatzfrequenz (TOF) mit dem sterisch stärker gehinderten toroidalen Katalysator **1** geringfügig kleiner als mit **3**. Zwei Beobachtungen sprachen zu diesem Zeitpunkt dafür, dass die Katalyse durch **1** im Hohlraum erfolgt. 1) Bei der Umwandlung von **5** in **6** mit **1** als Katalysator geht die ursprüngliche Konfiguration weitgehend verloren (*cis:trans* = 20:80), wogegen die Epoxidierung mit **3** als Katalysator mäßig stereoselektiv verläuft (*cis:trans* = 78:22). Die bevorzugte Bildung des sterisch weniger anspruchsvollen *trans*-Epoxids ist bei einer Katalyse im räumlich begrenzten Hohlraum von **1** zu erwarten. 2) Die Zugabe von Viologen (**4**), einem Gastmolekül mit hoher Affinität zu **2**,^[11] hatte bei der Epoxidierung mithilfe von **1** einen Rückgang der TOF um 40% zur Folge, während bei der Epoxidierung in Gegenwart von **3** die TOF leicht erhöht wurde. Dieses unterschiedliche Verhalten ist konsistent mit der Vorstellung, dass **4** die Bildung des aktiven *endo*- Mn^V -Oxo-Katalysators in **1** unterbindet und/oder das Einfädeln von **5** in den Hohlraum von **1** verhindert. Da jedoch das Gastmolekül **4** den Katalysator **1** trotz seiner hohen Affinität nicht vollständig inhibiert, lässt sich ein geringer Anteil einer Epoxidierung von **5** nach einem *exo*-Mechanismus (Abbildung 5, Mechanismus (a)) trotz der hohen Konzentration des sperrigen axialen Liganden tbpy (500 Äquiv. bezogen auf **1**) nicht ausschließen.

Um die Reaktionsgeschwindigkeit der *exo*-Epoxidierung von **5** in Gegenwart von **1** abzuschätzen, wurde ein „blockiertes“ [2]Rotaxan-Analogon von **1** hergestellt. In ihm ist der Hohlraum des Katalysators permanent durch

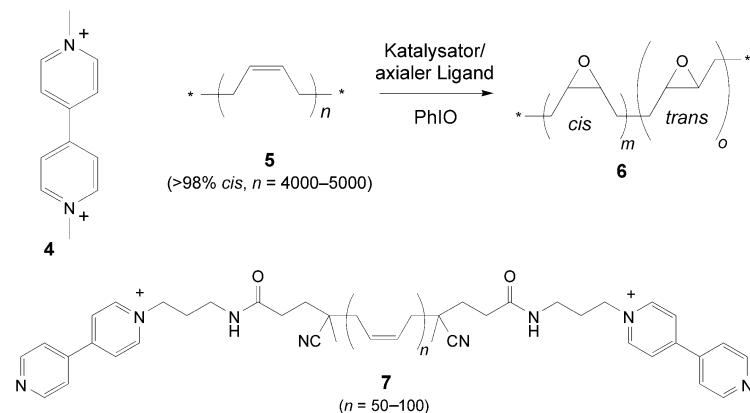


Abbildung 4. Gastmolekül **4** für den toroidalen Katalysator, Substrat **5** und **7** sowie Produkt **6**.

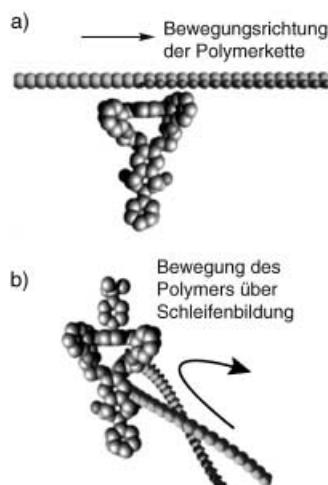


Abbildung 5. Alternativen zu einem Pseudorotaxan-Mechanismus für die Epoxidierung von **5** in Gegenwart von **1** (aus Lit. [8], modifiziert): a) *exo*-Mechanismus, b) Mechanismus über Schleifenbildung.

ein mit Endkappen versehenes Viologen-Gastmolekül blockiert, eine Epoxidierung von **5** mithilfe dieses Katalysators muss daher über einen bimolekularen *exo*-Mechanismus erfolgen. Da dieses blockierte [2]Rotaxan-Analogon nur 20% der katalytischen Aktivität von **1** aufwies, dürfte die Epoxidierung von **5** mithilfe von **1** zu 80% im Hohlraum stattfinden (Tabelle 1, Einträge 1 und 2).

Eine *endo*-Epoxidierung scheint logischerweise einen Pseudorotaxan-Mechanismus (Abbildung 1) zu erfordern. Allerdings könnte eine Alternative darin bestehen, dass sich das Polymersubstrat faltet und die Schleife in den Hohlraum gelangt (Abbildung 5, Mechanismus (b)). Diese Möglichkeit ist zwar aus sterischen Gründen unwahrscheinlich, aber um sie definitiv auszuschließen, wurde ein Polybutadien her-

Tabelle 1: Katalytische Aktivitäten ausgewählter Mangan(III)-porphyrine in CDCl_3 in Gegenwart von tbpy bei der Oxidation von Polyenen mit PhIO.

Eintrag	Katalysator	Substrat	$[\text{C}=\text{C}]$ [mM] ^[a]	$[\text{C}=\text{C}]$ / [Kat.]	TOF [h^{-1}] ^[b]
1	1	5	8	42	15
2	„blockiertes“ [2]Rotaxan-Analogon von 1	5	8	42	3
3	1	7	8	43	7
4 ^[c]	8	8	6	37	12

[a] Konzentration des Substrats multipliziert mit der mittleren Zahl an Doppelbindungen pro Substratmolekül. [b] Aus ^1H -NMR-Daten nach 30% Umwandlung berechnet. [c] In **8** sind der Katalysator und das Substrat topologisch verbunden.

gestellt, das speziell zur Pseudorotaxanbildung geeignet ist und so die Synthese eines Katalysator-Substrat-Rotaxans ermöglichte. Polymer **7** (Abbildung 4) ist ein Polybutadien aus 50–100 Monomerseinheiten, das mit zwei 4,4'-Bipyridineinheiten als Endgruppen versehen ist, die eine Affinität für den Hohlraum von **1** aufweisen. Eine Umsetzung von **7** mit zwei Äquivalenten **1** lieferte daher ein [3]Pseudorotaxan, das mit der üblichen Pyridin-Alkylierung zum Anfügen der Endkappen in das permanente [3]Rotaxan **8** umgewandelt wurde (Abbildung 6).

Bei niedrigen Konzentrationen, bei denen bimolekulare Epoxidierungswege unwahrscheinlich sind, wurde das topologisch verbundene Katalysator-Substrat-Rotaxan **8** mit PhIO versetzt. Wie erhofft wurde das Polyepoxid-Rotaxan gebildet, wodurch die Möglichkeit des Rotaxan-Mechanismus demonstriert und außerdem nahegelegt wurde, dass eine Schleifenbildung für die Epoxidierung von **5** mithilfe von **1** nicht erforderlich ist. Bei ähnlichen Reaktionsbedingungen verlief die Umwandlung von **8** in das Polyepoxid nahezu zweimal so schnell wie die Epoxidierung von **7** in Gegenwart von **1** (Tabelle 1, Einträge 3 und 4). Wie zu erwarten war,

bewirkt also die erzwungene Rotaxan-topologie von **8** einen kinetischen Vorteil gegenüber der fluktuierenden Pseudorotaxan-Wechselwirkung von **1** und **7**. Aufgrund der Beobachtung, dass unter diesen Bedingungen **7** in Gegenwart von **8** nicht epoxidiert wird, kann schließlich auch ein bimolekularer *exo*-Reaktionsmechanismus für die Umwandlung von **8** in das Polyepoxid-Rotaxan ausgeschlossen werden.

Nachdem somit der Pseudorotaxan-Mechanismus für die Epoxidierung von **5** mithilfe von **1** bewiesen ist, stellt sich eine weitere Frage: Handelt es sich bei dieser vollständigen Epoxidierung um einen sequenziellen Prozess (siehe Abbildung 1) oder liegt ihr eine zufällige Gleitbewegung (nicht gezeigt) zugrunde? Das DNA-Enzym λ -Exonuclease arbeitet streng sequenziell: Es bindet an ein freies Ende eines DNA-Doppelstrangs und bleibt an dem zurückbleibenden Einzelstrang gebunden, während es nacheinander ungefähr 3000 Nucleotide abspaltet.^[9] Um auch im hier behandelten Fall einen sequenziellen Prozess zu realisieren, wären extrem hohe Geschwindigkeiten für die Epoxidierung und die Mn^{III}-Reoxidation notwendig; wenn diese Bedingungen nicht erfüllt sind, sollte die Brown-

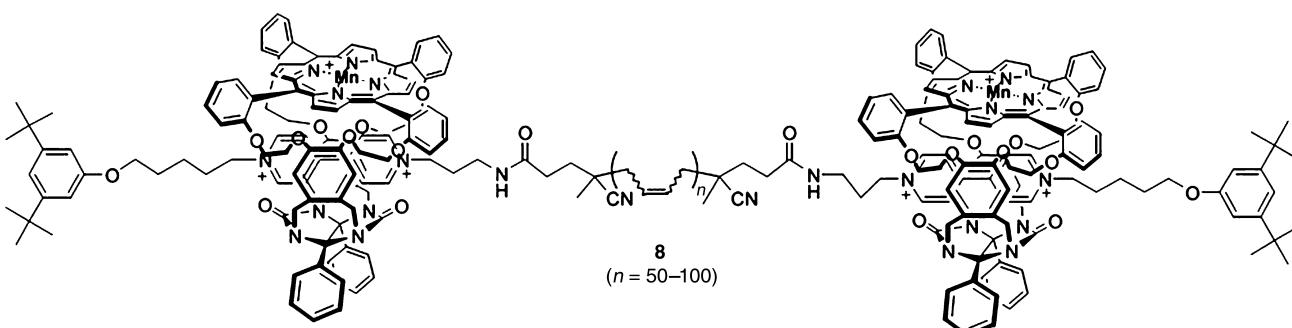


Abbildung 6. Das topologisch verbundene Katalysator-Substrat-Rotaxan **8** (aus Lit. [8], modifiziert).

sche Gleitbewegung des Toroids auf der Polymerkette zu einer zufälligen Epoxidierung führen. Allerdings könnte in einem wässrig-organischen Zweiphasensystem die Löslichkeit von **5** und **1** in organischen Solventien zusammen mit der hohen Wasserlöslichkeit des Polyepoxidprodukts **6** einen sequenziell ablaufenden Mechanismus begünstigen. Aufschlussreich ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung einer deutlich höheren TOF bei zweiphasigen Epoxidierungsreaktionen durch Rowan, Nolte und Mitarbeiter.^[8]

Könnten die Verwendung toroidaler Katalysatoren und ein sequenziell ablaufender Mechanismus die Umwandlung von funktionellen Polymeren nach der Polymerisation in neue Blockcopolymerstrukturen ermöglichen? Werden sich synthetische toroidale Katalysatoren für In-vitro- und In-vivo-Transfor-

mationen von Biopolymeren als nützlich erweisen? Die hier beschriebenen Arbeiten von Rowan und Nolte haben die Voraussetzungen für diese und andere Untersuchungen geschaffen.

-
- [1] M. C. Feiters in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 10 (Hrsg.: J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol, F. Vögtle, D. N. Reinhoudt, J.-M. Lehn), Elsevier, Elmsford, **1996**, S. 267.
 - [2] J. M. Ready, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2687.
 - [3] J. M. Ready, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1432; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1374.
 - [4] N. C. Gianneschi, P. A. Berlin, S. T. Nguyen, C. A. Mirkin, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10508.
 - [5] A. Scarso, U. Scheffer, M. Göbel, Q. B. Broxterman, B. Kaptein, F. Formaggio, C. Toniolo, P. Scrimin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 5144.
 - [6] R. Cacciapaglia, S. D. Stefano, L. Mandolini, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2224.
 - [7] M. L. Merlau, M. del Pilar Mejia, S. T. Nguyen, J. T. Hupp, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4369; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4239.
 - [8] P. Thordarson, E. J. A. Bijsterveld, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Nature* **2003**, *424*, 915.
 - [9] R. Kovall, B. W. Matthews, *Science* **1997**, *277*, 1824.
 - [10] M. A. Trakselis, S. C. Alley, E. Abel-Santos, S. J. Benkovic, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 8368.
 - [11] A. E. Rowan, P. P. M. Aarts, K. W. M. Kousaala, *Chem. Commun.* **1998**, 611.
 - [12] J. N. H. Reek, J. A. A. W. Elemans, R. J. M. Nolte, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2234.
 - [13] J. A. A. W. Elemans, E. A. J. Bijsterveld, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Chem. Commun.* **2000**, 2443.
-