



Artificial Enzymes



Herausgegeben
von **Ronald Breslow**.
Wiley-VCH, Wein-
heim 2005. 181 S.,
geb., 75.00 €. —
ISBN 3-527-31165-3

Vorliegendes Buch enthält eine eindrucksvolle Sammlung von Übersichtsartikeln zu niedermolekularen Mimetika natürlicher Enzyme. Im ersten von insgesamt sieben Kapiteln beschreibt der Herausgeber zunächst die Bindung von Substraten an Cyclodextrine und Katalysemechanismen von Enzymreaktionen. Den Schwerpunkt bilden Breslows eigene Arbeiten über Mimetika protolytischer Enzyme, speziell Chymotrypsin und Metalloenzyme. Vorge stellt werden zudem synthetische Ribonucleasen, Mimetika des Cytochroms P450 und zahlreiche organische Reaktionen an kleinen Substraten, darunter Halogenierungen oder Nitreninsertionen.

In Kapitel 2 diskutiert Breslow, zusammen mit L. Liu, Modelle von Vitamin B₆, in denen das Pyridoxamingerüst durch Hilfsgruppen und Bindungszentren substituiert ist, die selektive Reaktionen ermöglichen. Breslows Untersuchungen zur Verwendung von Cyclodextrinen zur molekularen Erkennung und zur Anbringung funktioneller Gruppen an den Hydroxyfunktionen des Cyclodextrinrings verdeutlichen ausgezeichnet die Bedeutung der Bindung und optimalen Ausrichtung in der Katalyse. In diesen Arbeiten wurde eine

sehr begrenzte Zahl an Substraten eingesetzt, in erster Linie solche mit einer *tert*-Butylphenylalanin-Gruppe, die mit sehr hoher Affinität in den Hohlraum des Cyclodextrins binden. Somit ist der Katalysemechanismus der in diesem Kapitel beschriebenen Systeme zwar gut verstanden, es ist aber nicht ganz klar, wie sich der Ansatz auf die Entwicklung von Katalysatoren für andere Substrate übertragen lässt. Bei Substraten, die exakt in den Cyclodextrinhohlraum passen und mit den äußeren funktionellen Gruppen optimal wechselwirken, lassen sich beeindruckende Stoffumsätze erzielen. Beispielsweise konnte die Hydrolysegeschwindigkeit eines Nitrophenylphosphats um den Faktor 10⁸ gesteigert werden.

Beide Kapitel präsentieren eine Fülle von enantioselektiven und regioselektiven Reaktionen. Es wird gezeigt, dass die Ausrichtung des Moleküls am Cyclodextringerüst für die Katalyse sehr wichtig ist. So bindet z.B. *m*-Nitrobenzaldehyd sehr leicht an β -Cyclodextrin, geht aber keine Aldolase-Reaktion ein, wenn das β -Cyclodextrin mit Amino- und Imidazolgruppen derivatisiert wurde. Hingegen bindet *tert*-Butylphenylaldehyd ebenfalls sehr leicht an β -Cyclodextrin und präsentiert die Aldehydgruppe zudem in der richtigen Position, sodass die Reaktion mit Aceton unter Bildung des Aldolprodukts wirksam katalysiert wird. Solche funktionalisierten Cyclodextrine haben sich in der selektiven Chlorierung aromatischer Verbindungen wie Anisol bewährt. Anisol reagiert dabei ausschließlich zu *p*-Chloranisol, während *p*-Cresol und *p*-Methylanisol nahezu selektiv in *ortho*-Stellung zum O-Atom chloriert werden.

Es folgt eine Übersicht über Hilfsgruppen, die in Steroide eingeführt werden, um Reaktionen wie Photoeliminierungen und Halogenierungen an spezifischen Stellen des Steroidskeletts ablaufen zu lassen. Auch wenn es sich hierbei nicht um enzymkatalysierte Reaktionen handelt, ist diese Übersicht sehr informativ. Wird z.B. die Hilfsgruppe $-\text{COC}_6\text{H}_4\text{ICl}_2$ mit der Hydroxygruppe am C3 verknüpft, wird C9 selektiv chloriert. Zahlreiche Abstandhalter wurden verwendet, um Halogenierungen an unterschiedliche Stellen des Steroidskeletts zu dirigieren. Im letzten Abschnitt des ersten Kapitels

wird über Cyclodextrin-substituierte Porphyrine berichtet, die zur Anbindung von Steroiden mit bis zu drei *tert*-Butylphenylpropylester-Substituenten verwendet werden. Über die Position der Substituenten lassen sich die durch die Porphyrin-kooordinierten Metallionen katalysierten Hydroxylierungen regioselektiv steuern. Diese Studien verdeutlichen eindrucksvoll, wie wichtig eine optimale gegenseitige Ausrichtung von Substrat und katalytischem Zentrum ist.

In Kapitel 2 werden zahlreiche mit Hilfsgruppen substituierte Pyridoxamine und Pyridoxale präsentiert. Die Hilfsgruppen haben die Aufgabe, Substrate so auszurichten, dass eine stereoselektive Katalyse erfolgen kann. Interessant sind die Beschreibungen der Synthesen von Aminosäurederivaten unter Verwendung von β -Cyclodextrin als Andockstelle für Indol. Letzteres kann anschließend mit Brenztraubensäure am Pyridoxalrest unter Bildung von Tryptophan reagieren. Ebenfalls vorgestellt werden Aldolase-Reaktionen, in denen durch Umsetzung einer Schiff-Base mit einem Aldehyd neue Aminosäurederivate synthetisiert werden. Diese Addition verläuft stereoselektiv, indem eine über eine Thioetherbrücke an die Pyridoxaleinheit gebundene Hilfsgruppe mit Aminfunktionen den Aldehyd in die optimale Position dirigiert. Die Reaktionen dieser Systeme verlaufen mit Enantiomerenüberschüssen von 13 bis 60%. Besonders faszinierend sind die Ausführungen zu Poly(ethylenimin), die Pyridoxamingruppen und langkettige Fettsäuren enthalten. Diese Polymere, die in Kapitel 3 ausführlicher beschrieben werden, können Transaminierungen um den Faktor 6000 beschleunigen. Es wurde festgestellt, dass ihre katalytische Aktivität umso höher ist, je weniger das Poly(ethylenimin)-Skelett substituiert ist. Das mit lipophilen Gruppen substituierte Poly(ethylenimin) fungiert in diesen Reaktionen als Andockstelle, wobei eine zufällige Ausrichtung des Substrats zur Pyridoxamingruppe erfolgt.

I. Klotz und J. Suh erweitern dieses Konzept in Kapitel 3 hin zur Herstellung polymerer Katalysatoren durch Einführung katalytisch aktiver Gruppen in Polymere. Unter anderem beschrei-

ben sie die Synthese von Polymerkatalysatoren für die Hydrolyse von Proteinen durch Templatpolymerisation, wobei die funktionellen Gruppen während des Polymerisationsprozesses an ein Metallion koordiniert werden. Die funktionellen Gruppen und das katalytisch aktive Metallzentrum werden dadurch in der Polymermatrix ausgerichtet, sodass die Hydrolyse eines Proteins erleichtert wird. Diese katalytischen Prozesse sind hinsichtlich Geschwindigkeit und Stoffumsatz zwar nicht mit den Reaktionen natürlicher Proteasen zu vergleichen, halten aber einem Vergleich mit den Reaktionen mit katalytischen Antikörpern stand, die in Kapitel 4 behandelt werden. Da ein statistisches Polymer gebildet wird, können Substrate auf vielfältige Weise gebunden und aktive Gruppen verschieden arrangiert werden. Man darf deshalb nicht erwarten, dass die Reaktionen mit diesen polymeren Katalysatoren enantio- oder regioselektiv verlaufen.

In Kapitel 4 berichtet D. Hilvert über Anwendungen katalytischer Antikörper in organischen Reaktionen. Katalytische Antikörper wurden auf zweierlei Weise erhalten: durch Immunisierung mit Affinität zu einem Übergangszustandsanalogon oder durch reaktive Immunisierung, bei der polare und geladene Reste im Immunisierungsagens so angeordnet werden, dass das korrekt ausgerichtete katalytische System des Antikörpers entsteht. Die erste Methode hat sich besonders zur Herstellung katalytischer Antikörper für Diels-Alder-Reaktionen sowie bei unpolaren konzertierten Reaktionen bewährt. Neben aktiven Antikörpern, die Diels-Alder-Reaktionen effizient katalysieren, wird auch ein Antikörper für die allgemeine Säure-Base-Katalyse vorgestellt. Dieser kann beispielsweise die Oxim-Nitril-Umlagerung katalysieren. In der kovalenten Katalyse wird das Substrat umgesetzt, während es an eine funktionelle Gruppe des Antikörpers gebunden ist. Diese Form der Katalyse wird am Beispiel von Aldol- und Retroaldolreaktionen veranschaulicht. Ferner weist Hilvert darauf hin, dass

Synthesen regioisomerer Verbindungen durch die Katalyse mit Antikörpern unerwartete, aber oft nützliche Veränderungen erfahren können. So liefert z.B. die nichtkatalysierte Reaktion das Produkt mit *endo*-Konfiguration, während bei der antikörperkatalysierten Variante wegen des hohen Organisationsgrades im aktiven Zentrum des Antikörpers das Produkt mit *exo*-Konfiguration entsteht.

In Kapitel 5 beschäftigen sich B. Duckworth und M. Distefano mit modifizierten Proteinen, die eine selektive Enzymaktivität aufweisen. Zahlreiche funktionelle Proteine werden beschrieben, speziell synthetische Enzyme für die DNA-Spaltung und Proteinmimetika auf Pyridoxaminbasis. Das Hauptproblem bei der Verwendung dieser Proteine scheint die geringe Ordnung der katalytischen Gruppen im aktiven Zentrum zu sein, was zu einer verminderten Selektivität führt. Den Autoren zufolge müssen für die Herstellung effizienter proteinbasierter Katalysatoren zuerst die Syntheseverfahren verfeinert werden.

J. Chin und H.-J. Kim erläutern in Kapitel 6, wie hydrolytische Metalloenzyme durch ein- oder zweizählige Liganden für Metallionen initiiert werden können. Die Lewis-Säure-unterstützte Aktivierung von Wasser für Hydrolysen wird am Beispiel vieler Metallionen beschrieben. Auch auf die Bedeutung einer Kombination von Lewis-Säure-Funktion und Nucleophil-Aktivierung für den Hydrolyseprozess wird eingegangen. Weiterhin wird an Verbindungen mit mehr als einer funktionellen Gruppe, etwa Phosphorsäurediestern, gezeigt, dass eine doppelte Lewis-Säure-Aktivierung die Hydrolysegeschwindigkeit signifikant erhöht. Dieser Effekt der doppelten Aktivierung ist stärker ausgeprägt als der Effekt, der bei der Addition zweier einzelner Lewis-Säure-Aktivierungen zu beobachten ist. Abschließend werden zahlreiche synthetische Phosphodiesterasen vorgestellt, die zur Spaltung von Phosphorsäurediesterguppen in Biomolekülen verwendet werden können.

Im letzten Kapitel behandeln Y. Yamamoto und M. Komiyama synthetische Restriktionsenzyme, die als Werkzeuge in der Molekularbiologie und Biotechnologie dienen können. Genau genommen sind die synthetischen Enzyme nicht das eigentliche Thema, vielmehr liegt der Schwerpunkt auf Hilfsmolekülen, die den Zugang zum Grundgerüst der DNA erleichtern. Besonders interessant sind Experimente, die die Wechselwirkungen zwischen doppelsträngiger DNA und einer Peptidnucleinsäure (PNA) nutzen, um die DNA so vorzubereiten, dass sie an zwei Stellen mit einem Cer-edta-Komplex geschnitten werden kann. Der Doppelstrang wird relativ gleichmäßig gespalten, und unter Verwendung zweier PNA-Fragmente kann eine Ligationsstelle an der Bruchstelle erzeugt werden.

Artificial Enzymes vermittelt dem Leser umfassende Kenntnisse über die molekulare Erkennung und die katalytische Aktivität von Enzymmimetika. Dabei ist zu erkennen, dass die meisten beschriebenen Katalysatoren nur für bestimmte Substrate geeignet sind; beispielsweise enthält das optimale Substrat für β -Cyclodextrinkatalysatoren eine 4-*tert*-Butylphenylgruppe. Ein allgemein anwendbarer Katalysator, der die Umsetzung unterschiedlicher Substrattypen vermittelt, ist mit den dokumentierten Methoden nicht zugänglich. Das Buch ist eine gelungene Ergänzung der Literatur über synthetische Enzyme – einige neueste Entwicklungen, insbesondere auf dem Gebiet der kombinatorischen Chemie, werden allerdings nicht berücksichtigt. Gerade diese Forschungen können meines Erachtens viel zum Verständnis über die Wechselwirkung von Katalysatoren mit Substraten beitragen und die Basis für die Herstellung effizienter synthetischer Enzyme bilden.

Morten Meldal
Carlsberg Laboratory
Valby (Dänemark)

DOI: 10.1002/ange.200585330