

Die verlorene Organokatalyse: moderne Chemie, klassische Chemie und ein unbemerkter Biosynthesemechanismus

Carlos F. Barbas III*

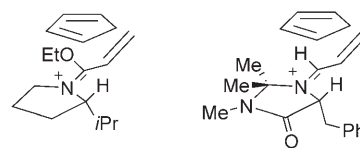
Aldolasen · Asymmetrische Synthesen · Biosynthese · Katalytische Antikörper · Organokatalyse

In Gedenken an Frank H. Westheimer (1912–2007)

Seit dem Jahr 2000 ist das Gebiet der katalytischen asymmetrischen Synthese mit niedermolekularen metallfreien organischen Verbindungen – heute kurz als Organokatalyse bezeichnet – geradezu explodiert.^[1] Eine große Zahl von leistungsfähigen asymmetrischen Kuppelungsreaktionen und erstaunlichen Reaktionskaskaden wurde beschrieben, die die enantioselektive Synthese von Molekülen mit beispielloser Einfachheit ermöglichen. Ein beträchtlicher Teil dieser Arbeiten betrifft Katalysen unter Beteiligung von Enaminen oder Iminiumionen. In Anbetracht der Tatsache, dass dieser Katalysertyp historisch tief verwurzelt ist, stellt sich die Frage, weshalb Jahrzehnte vergangen sind, bevor die grundlegenden Konzepte, die in den bahnbrechenden Arbeiten von Hajos und Parrish verborgen waren, aufgedeckt und genutzt werden konnten. Ich glaube, die Antwort ist komplex und kaum vollständig zu ergründen, und wahrscheinlich spielen nicht nur chemische, sondern auch kulturelle Aspekte eine Rolle. Ich glaube, dass diese Chemie nicht nur faszinierende und effiziente Synthesen von chiralen Molekülen bietet, sondern auch dazu dienen könnte, den Ursprung der Homochiralität in einer präbiotischen Welt zu erklären und darüber hinaus einen unbemerkt

gebliebenen Biosynthesemechanismus darstellen könnte, der den zellulären Metabolismus heutiger Organismen unterstützt.

Betrachten wir die Berichte aus dem Jahr 2000, die den Aufstieg der Enamin- und Iminiumion-basierten Organokatalyse einleiteten, und ihre Vorläufer in der Literatur. Unsere Studien zur Aldol- und Robinson-Anellierung^[2] hatten ihre Vorboten in der Hajos-Wiechert-Reaktion^[3] (1971), während der Iminiumion-basierten Diels-Alder-Reaktion nach MacMillan et al.^[4] die Diels-Alder-Reaktion von Iminiumionen nach Baume und Viehe (1976) sowie die asymmetrische Diels-Alder-Reaktion eines chiralen Alkoxyiminiumsalzes nach Jung et al. (1989) vorausging.^[5] Der Durchbruch beim Ansatz von MacMillan et al. bestand in der Umwandlung von Jungs stabilem Alkoxyiminiumsalz in eine labile Iminiumverbindung, die für katalytische Reaktionen geeignet war. Von Bedeutung ist, dass die Berichte von Jung und MacMillan in Bezug auf den angenommenen Übergangszustand der Reaktion übereinstimmen, was wohl daran liegt, dass die Diels-Alder-Reaktion bereits ausführlich untersucht worden war (Schema 1). Mit der gelungenen Erzeugung eines labilen Iminiumions war es nun möglich, die Reaktion weiter zu verallgemeinern und die Grundlage für eine Iminiumion-basierte Organokatalyse zu schaffen. Hingegen blieb der allgemeine Mechanismus der Hajos-Wiechert-Reaktion, einschließlich eines sinnvollen und tragfähigen Vorschlags für den Übergangszustand, über Jahrzehnte verborgen, und das trotz der Tatsache, dass die Reaktion seit ihrer Erfindung dreißig Jahre zuvor



Jung et al., 1989

MacMillan et al., 2000

Schema 1. Vorgeschlagene Übergangszustände der Iminiumion-basierten Diels-Alder-Reaktionen nach Jung et al. und MacMillan et al.^[4,5b]

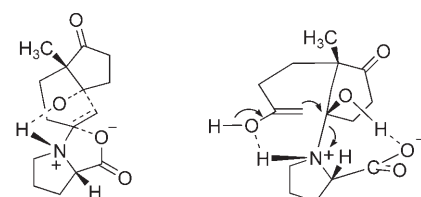
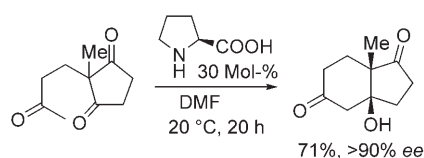
im industriellen Maßstab ausgeführt wurde (Schema 2).^[3,6]

Warum blieb die Hajos-Wiechert-Reaktion über Jahrzehnte im Verborgenen?

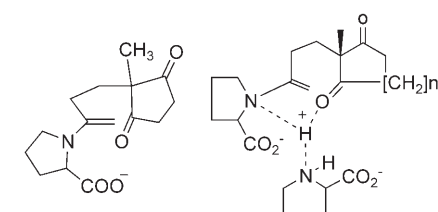
Wir kommen der Lösung dieses Rätsels näher, indem wir auf die Literatur zur Iminiumion- und Enamin-Katalyse zurückblicken. Obwohl Studien zur Natur von Iminen und Enaminen zweifellos früher gefunden werden können, waren es die Arbeiten von Pedersen und Westheimer zur aminkatalysierten Decarboxylierung von β -Ketosäuren (Iminiumkatalyse, 1934) sowie Westheimers Studien zur Retroaldolreaktion von Diacetonaldol (Iminiumion-/Enamin-Katalyse, 1940), die diese Systeme erstmals in einen modernen katalytischen Kontext gestellt haben.^[7] Die Iminiumion- und die Enamin-Katalyse werden in diesen Arbeiten klar und eindeutig dargestellt. Diese Studien bereiteten die Grundlage für die Aufklärung des Wirkmechanismus der Acetoacetat-Decarboxylase (Iminiumion-Katalyse) durch Westheimer^[8] und der

[*] Prof. Dr. C. F. Barbas III

The Skaggs Institute for Chemical Biology and the Departments of Chemistry and Molecular Biology, The Scripps Research Institute, 10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Fax: (+1) 858-784-2583
E-Mail: carlos@scripps.edu
Homepage: <http://www.scripps.edu/mb/barbas/>



Hajos und Parrish, 1974


Jung 1976
und Brown et al., 1978

Agami et al., 1985

Schema 2. Oben: Hajos-Wiechert-Reaktion.
Unten: vorgeschlagene Übergangszustände
und Intermediate dieser Reaktion.^[3,6]

Enzymfamilie der Aldolasen (Iminium-/Enamin-Katalyse) durch andere.^[9] Von Bedeutung ist, dass viele der mechanistischen Feinheiten der Iminium-/Enamin-basierten Enzyme bereits Lehrbuchwissen gewesen sind, als Jenks 1969 seine bedeutende Monographie *Catalysis in Chemistry and Enzymology*^[10] veröffentlichte. Der prototypische Iminiumion-/Enamin-Mechanismus war außerdem schon auf andere Systeme wie 2-Keto-3-desoxy-L-arabinat-Dehydrase übertragen worden.^[11] 1974 wurde dann die vollständige Aminosäuresequenz der Kaninchenmuskelaldolase bestimmt, und man konnte die für den Katalysemechanismus entscheidenden Aminosäurereste identifizieren.^[9b] Entscheidende Schritte des Aldolasemechanismus sind die Aktivierung des α -Protons des Ketons durch Iminbildung und die nachfolgende Erzeugung eines enzymgebundenen Enamins, das als naszierendes Kohlenstoffnucleophil fungiert. Das Aldehydelektrophil wird dann durch allgemeine Säurekatalyse aktiviert und reagiert mit dem enzymgebundenen Enamin. Tatsächlich hat sich dieser Mechanismus

(Figure 1A), den Rutter 1964 vorgeschlagen hatte^[9a] und der experimentell untermauert ist, über die Jahre weitgehend bewährt. Wenn man über die komplexe Kaninchenmuskelaldolase mit einem Molekulargewicht von 160 000 g mol⁻¹ so viel herausfinden konnte, warum blieb dann die katalytische Wirkungsweise des Prolins (115 g mol⁻¹) so lange im Dunkeln? Warum hat die prolinkatalysierte Reaktion so viele Forscher verblüfft, wo doch die mechanistischen Grundlagen der komplexen und effizienten Aldolasen schon in den 60er Jahren verstanden waren?

Die Antwort auf diese Fragen ist zum Teil sicher darin suchen, dass die Konzepte der organische Chemie und der Biochemie lange gegeneinander

abgeschottet waren, und oft hat dieser „kulturelle Isolationismus“ den Informationsfluss zwischen Wissenschaftlern beider Disziplinen gehemmt. Während Biochemiker auf die Arbeiten von Westheimer, Rutter, Jenks und anderen zugriffen, um sich mit den Prinzipien der Imin- und Enaminchemie vertraut zu machen, wurden in der klassischen organischen Chemie gewöhnlich die bahnbrechenden Studien von Robinson und Stork über die Verwendung von Enaminen zur Bildung von C-C-Bindungen zur Grundlage genommen.^[12] Selten sind die Fälle, in denen man sich gegenseitig zitierte.^[13] Zwar haben beide Disziplinen in dem neuen Gebiet der chemischen Biologie (auch bioorganische Chemie genannt) zusammengefunden, gleichzeitig droht durch das

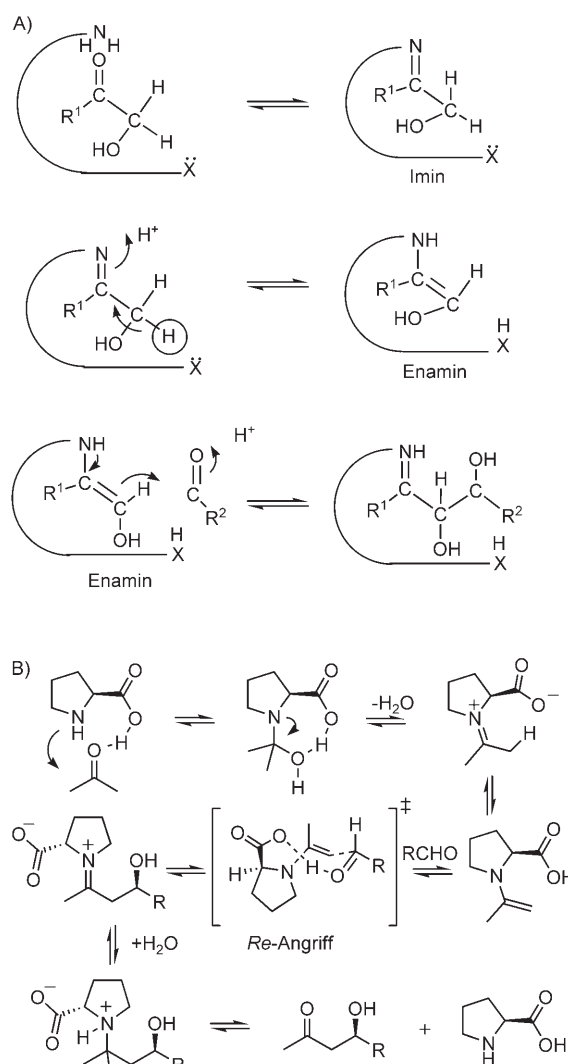


Abbildung 1. A) Wirkmechanismus der Aldolaseenzyme, wie ihn Rutter 1964 vorgeschlagen hatte. B) Prolinkatalysierte Aldolreaktion.

Entstehen dieses Zweiges aber auch ein Wiederaufleben abgeschotteter Denkweisen in den chemischen Wissenschaften.

Vielleicht konnte man sich in Betracht der erstaunlichen Effizienz der Enzyme gar nicht vorstellen, dass die chemischen Prinzipien, die ihren komplexen Wirkungsweisen zugrunde liegen, auch für eine einfache Aminosäure gelten sollten – ganz entgegen da Vincis Ausspruch „Einfachheit ist das Resultat der Reife“, eine Vorstellung, die ihren Niederschlag in einem als „Ockhams Rasiermesser“ bezeichneten Prinzip in der Wissenschaft findet, das besagt, dass von mehreren Theorien, die den gleichen Sachverhalt erklären, die einfachste zu bevorzugen ist.^[14] Tatsächlich waren die strukturelle Komplexität, die einer Wirkungsweise der Aldolaseenzyme zu unterstellen war, und die nur spärliche Kommunikation zwischen Biochemikern und organischen Chemikern die größten Hürden für den Entwurf eines tragfähigen Mechanismus der asymmetrischen Katalyse durch Prolin. Dass es uns letztlich doch gelang, einen solchen Übergangszustand für die prolinkatalysierte Aldolreaktion zu formulieren (Abbildung 1 B), war nur möglich, weil wir die chemische und biochemische Literatur zusammenführten und weil wir lernten, die Aldolaseenzyme der Natur durch katalytische Antikörper nachzubilden. Unsere Studien haben uns eine Sichtweise verschafft, wie wir sie durch Erforschung der Enzyme oder der organischen Chemie allein nie erlangt hätten. Aufbauend auf den Studien von Westheimer und unserem Befund, dass die Reaktionskoordinaten der enzymatischen Aldolreaktion und der kovalenten Inhibierung der Enzymwirkung durch 1,3-Diketone charakteristische Ähnlichkeiten aufweisen, gelang es uns, den Mechanismus der Klasse-I-Aldolasen mit katalytischen Antikörpern nachzubilden.^[15] Diese Antikörper folgten nicht nur den Mechanismen der natürlichen, „gereiften“ Aldolasen, sondern warfen auch ein neues Licht auf diese Chemie.

Wir haben nicht nur aufgezeigt, dass antikörperbasierte Enamine mit einer breiten Vielfalt von Elektrophilen umgesetzt und auf diese Weise für Kuppelungsreaktionen aktiviert werden können, sondern auch, dass diese Antikör-

per die Decarboxylierung von β -Ketosäuren katalysieren und dabei die von Westheimer untersuchte Acetoacetat-Decarboxylase nachahmen.^[15b] Des Weiteren haben wir die Iminiumkatalyse für Retro-Michael-Reaktionen genutzt, die Anwendungen in Wirkstofftransportstudien und krebstherapeutischen Ansätzen fanden.^[15c,f] 1997 beschrieben wir die Verwendung unserer Aldolase-Antikörper als Katalysatoren der Hajos-Wiechert-Reaktion^[15g] und untersuchten dann ihre Eignung für die katalytischen Michael-Reaktionen, die zur Synthese der in den Hajos-Wiechert-Reaktionen eingesetzten Triketon-Substrate genutzt wurden. Tatsächlich katalysierten die Aldolase-Antikörper beide Schritte der Robinson-Anellierung, wie wir es anhand mechanistischer Überlegungen vorhergesagt hatten. Die Experimente führten uns zu dem Schluss, dass Prolin die Aldolaseenzyme enger nachahmt als wir ursprünglich angenommen hatten.^[16]

Eine letzte Bestätigung dieser Hypothese erbrachten Experimente mit UV-empfindlichen Substraten der Retroaldolreaktion auf der Basis von 4-Dimethylaminocinnamaldehyd, die wir für kinetische Studien entwickelt hatten und die die Entdeckung neuer Katalysatoren der Aldolreaktion ermöglichen sollten.^[17] Da die Aldolreaktion reversibel ist, kann man entweder die Aldol- oder die Retroaldolreaktion untersuchen. Wir fanden, dass Prolin die aktivste der getesteten Aminosäuren war, was unmittelbar zu dem Schluss führte, dass Prolin den Mechanismus der natürlichen Aldolase-Antikörper nachahmt – und dies ohne die strukturellen Einschränkungen eines Proteinkatalysators. Daher postulierten wir Prolin als einen „Katalysator mit gut zugänglichem aktivem Zentrum“, der eine größere Bandbreite von Substraten umsetzen sollte als Proteinkatalysatoren, bei denen das aktive Zentrum normalerweise sterisch stark abgeschirmt ist.^[18] Wir schlugen einen einfachen Mechanismus für prolinkatalysierte Reaktionen vor, der sich an den Aldolaseenzym-/Antikörper-Mechanismus anlehnte und der sich von den bis dahin formulierten Mechanismen unterschied: Wir postulierten, dass die Carboxylatgruppe des Prolins für eine allgemeine Säure-Base-Katalyse genutzt wird und

dass am Übergangszustand ein einzelnes Prolinmolekül beteiligt ist. Unser Mechanismus knüpfte direkt an den Mechanismus von Rutter an (der auf Westheimers Arbeiten beruhte) und schloss einen modifizierten Zimmerman-Traxler-Übergangszustand mit ein, der als Arbeitsmodell für unsere Aldolaseantikörper gedient hatte. Gestützt wurde dieser Mechanismus dadurch, dass wir die nichtlinearen Effekte, die Agami und Mitarbeiter in ihren Prolinstudien auf den falschen Mechanismus gebracht hatten, nicht beobachteten.^[19] Tatsächlich untermauerten spätere Studien die Gültigkeit unseres „Ein-Prolin-Modells“ bei sowohl intra- als auch intermolekularen Reaktionen.^[20] Nachdem wir gefunden hatten, dass Prolin intermolekulare Aldolreaktionen mit der gleichen Substratbreite katalysieren kann wie es für Aldolaseantikörper festgestellt wurde, vervollständigten wir nun unsere „Aldolase-Prolin-Analogie“, indem wir aufzeigten, dass Prolin ebenso wie die Aldolaseantikörper sowohl die Michael-Reaktion der Iminiumionen als auch die Aldolreaktion der Enamine katalysieren konnte.^[2b,15g] Obwohl also die prolinkatalysierte Hajos-Wiechert-Reaktion seit ihrer Entdeckung im industriellen Maßstab eingesetzt worden war, hatte man angesichts der Unmenge an widersprüchlichen Mechanismen übersehen, dass Prolin den vorausgehenden Michael-Schritt katalysieren konnte.

Zweifellos wird der Mechanismus, den wir im Jahr 2000 vorgeschlagen haben und der auf unseren Aldolaseantikörperstudien und letztendlich auf den Arbeiten Westheimers beruht, in Zukunft noch weiter verfeinert werden. Ein entscheidender Test für jeden Mechanismusvorschlag sind die Fortschritte in der Chemie, die der betreffende Vorschlag ermöglicht. Was nun den enzymatischen Iminiumion-/Enamin-Mechanismus betrifft, konnte dieser außerordentlich erfolgreich für praktische Anwendungen in der Organokatalyse genutzt werden. Unser Übergangszustandsmodell hat zu enormen Entwicklungen bei Mannich- und Michael-Reaktionen, Aminierungen,^[1b,d] α -Aminooxylierungen^[1b,d] und einer Vielzahl anderer Reaktionen^[1b,d] geführt, wobei vor allem die Kopplung von Iminiumion- und Enamin-Katalyse, deren Wirksam-

keit wir erstmals mit unseren Aldolase-antikörpern^[15g] und später mit Prolin^[2b] aufgezeigt haben, für entscheidende Fortschritte beim Entwurf asymmetrischer Reaktionskaskaden in der Organokatalyse gesorgt hat (Schema 3).^[1,21] Ein weiterer Test für die Gültigkeit eines Mechanismusvorschlags ist die Frage, inwieweit ein spezifischer Katalysator als Vorlage für die Entwicklung neuer Katalysatoren dient. Hier ermöglichte der Prolinmechanismus den Entwurf von neuartigen Katalysatoren für die Synthese von *anti*-Mannich- und *syn*-Aldolprodukten, die mit Prolin nicht erhältlich sind, sowie von Katalysatoren, die in Wasser eingesetzt werden können.^[22]

Es ist nicht Ziel dieses Essays, einen vollständigen Überblick über die Studien zu geben, die unseren ursprünglich beschriebenen Mechanismus der prolinkatalysierten Aldolreaktion stützen und verfeinern. Es sei daher lediglich auf einige theoretische und kinetische Arbeiten verwiesen, die unser Verständnis dieser und verwandter Reaktionen deutlich vertieft haben.^[23]

Die Organokatalyse ist eine urtümliche Strategie in der asymmetrischen Synthese

Menschen haben die Anwendung der asymmetrischen Organokatalyse erst in jüngster Zeit entdeckt, und Enzyme haben sich diese Konzepte schon sehr viel früher nutzbar gemacht. Es ist aber vorstellbar, dass Aminosäuren eine entscheidende Rolle als präbiotische

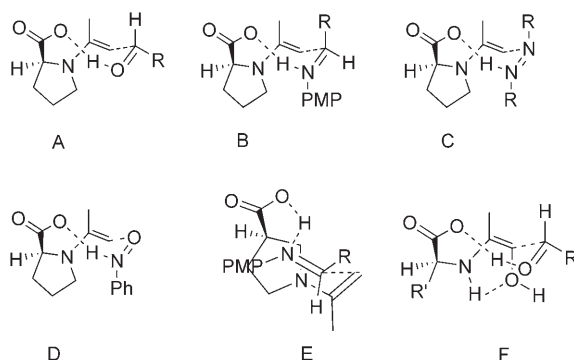
„Urkatalysatoren“ gespielt haben. Im Jahr 2002, nachdem unsere Experimente gezeigt hatten, dass Moleküle wie Kohlenwasserstoffe, Polyketide und ungewöhnliche Aminosäuren durch organokatalytische asymmetrische Aldol-, Mannich-, Diels-Alder- und andere Reaktionen synthetisiert werden können, schlug ich vor, dass die Organokatalyse der Schlüssel zur asymmetrischen präbiotischen Synthese der Bausteine des Lebens sein könnte.^[1c,24] Obwohl diese Hypothese einen Fingerzeig auf den Ursprung der Homochiralität durch asymmetrische Synthese gibt und in der Folge viel Aufmerksamkeit erfahren hat,^[25] verblieb die Frage, welche Mechanismen die gleichmäßige Verteilung enantiomerer Moleküle so verändern konnten, dass eine Homochiralität resultierte, wie wir sie heute in der biologischen Welt sehen. Wir wissen, dass Meteoriten nur leicht enantiomerenangereicherte Aminosäuren tragen.^[26] Wie konnten dann die ersten homochiralen Katalysatoren entstehen, die zur asymmetrischen Organokatalyse in einer präbiotischen Welt befähigt gewesen wären? Die Lösung zu diesem Problem könnte in Arbeiten von Blackmond, Hayashi und Breslow zu finden sein, die in ergänzenden Studien nachweisen konnten, wie selbst geringfügig enantiomerenangereicherte Mischungen von Aminosäuren nahezu enantiomerenreine Formen von Aminosäuren ergeben können, die dann ihre Chiralität durch asymmetrische Organokatalyse weitervererben könnten.^[27] Tatsächlich könnte dieser einfache thermodynamische Mechanismus in Verbindung mit asymme-

trischen organokatalytischen Reaktionen den entscheidenden Anstoß zur Entstehung der Homochiralität gegeben haben.

Ist die urtümliche asymmetrische Organokatalyse ein erhalten gebliebener Biosynthesemechanismus?

Ich glaube, dass zukünftige Forschungen zeigen werden, dass Organokatalysatoren oder „Aminozyme“ (chirale Amine oder Aminosäuren, die an einer Biosynthese beteiligt sind) Bestandteile eines bislang unbemerkten Biosyntheseapparats sind, der in Zellen heute lebender Organismen agiert. Angesichts der faszinierenden chemischen Umwandlungen, die mithilfe der Organokatalyse und insbesondere der Aminosäurekatalyse möglich sind, scheint es sehr angebracht, zelluläre Metabolismen und Biosynthesen nochmals unter neuem Licht zu betrachten. Wir sind darin geübt, für jeden einzelnen Schritt der Synthese eines Naturstoffs *in vivo* nach einem „Protein“-Enzym zu suchen. Ich bringe zum Vorschlag, dass es sich bei vielen der schwerer zu fassenden metabolischen Enzyme vermutlich um Organokatalysatoren und in vielen Fällen um einfache Aminosäuren handelt. In Anbetracht der Tatsache, dass Aminosäuren intrazelluläre Konzentrationen von über 1 M erreichen können, ist es leicht vorstellbar, dass Aminozyme und andere, komplexere Arten von Organokatalysatoren an der Synthese vielfältiger Naturstoffe *in vivo* beteiligt sind.

Daraus ergibt sich, dass durch natürliche Organokatalysatoren beschleunigte Aldol-, Michael- und Mannich-Reaktionen (sowie auch Kaskaden solcher Reaktionen) in lebenden Zellen nun in Betracht zu ziehen sind. Untersucht man früher postulierte Biogenesewege aus diesem neuen Blickwinkel, so lässt sich leicht ersehen, wo Aminozyme in die Biosynthese eingreifen könnten. Ein anschauliches Beispiel kann in Heathcocks Vorschlag für die Biosynthese der *Daphniphyllum*-Alkaloide gefunden werden.^[28] Hier könnte ein Aminozym an einer Enamin-basierenden asymmetrischen Michael-Reaktion beteiligt sein, die über das Heathcock-



Schema 3. Verallgemeinerung des Prolin-Aldol-Übergangszustands für andere Reaktionen und Katalysatoren, darunter A) Aldolreaktionen, B) Mannich-Reaktionen, C) Aminierungen, D) α -Aminoxylierungen, sowie abgeleitete Modelle für die Synthese von *anti*-Mannich- (E) und *syn*-Aldolprodukten (F). PMP = *para*-Methoxyphenyl.

Intermediat II verläuft (Schema 4A). Ein anderes Beispiel einer besonders schwer zu fassenden Klasse von In-vivo-Reaktionen, die durch Aminoszyme katalysiert sein könnten, sind Diels-Alder-Reaktionen. Es gab zahlreiche Mutmaßungen über Protein-Enzyme, die als Katalysatoren der Diels-Alder-Reaktion an der Bildung von hunderten von Naturstoffen, einschließlich Polyketiden, Terpenoiden, Phenylpropanoiden und Alkaloiden, beteiligt sein könnten.^[29a-c] Einige dieser „Enzyme“ könnten überhaupt keine Proteine sein. Es ist abzusehen, dass die Liste von Biosyntheserouten, die die Beteiligung einer Diels-Alder-Reaktion einschließen, beträchtlich wachsen wird, wenn man einfach nur neue organokatalytische Diels-Alder-Reaktionen in Betracht zieht, wie etwa die Iminiumion-basierte Jung-MacMillan-Diels-Alder-Reaktion^[4,5b] und unsere eigene Enamin-basierte Diels-Alder-Reaktion.^[24b,e,f] Ein möglicher Kandidat für eine biogene Reaktion dieser Art ist die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion, die für die Biosynthese des Naturstoffs FR182877 mit möglicher tumortherapeutischer Wirkung vorgeschlagen wurde (Schema 4B).^[29d,e] Man kann erwarten, dass eine Aminoszymkatalyse diesen Biosyntheseschritt sowie die nachfolgende Knoevenagel-Cyclisierung beschleunigt. Tatsächlich sind organokatalytische Tandemreaktionen, die einen Knoevenagel-Schritt enthalten, heute gut be-

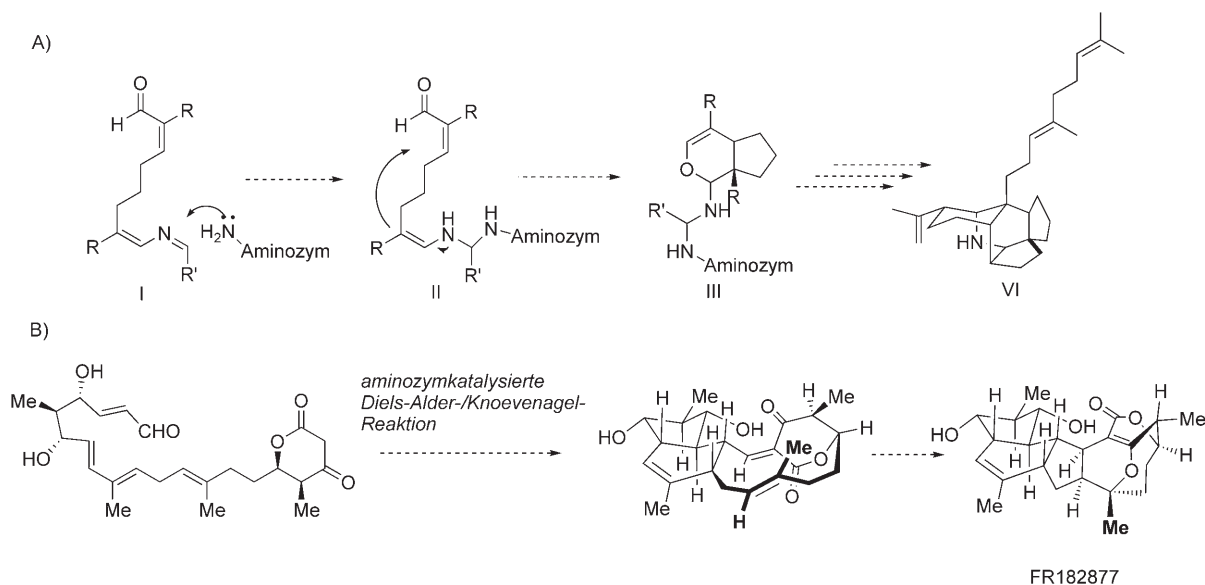
kannt.^[21,24e-g] Man kann sich also gut vorstellen, dass Aminosäuren und andere Aminoszyme eine wichtige Rolle in der Biosynthese von Molekülen in heute lebenden Organismen spielen.

Die Organokatalyse hat im Verlauf der letzten sieben Jahren eindrucksvolle Fortschritte gemacht. Auch wenn niemand mit Gewissheit sagen kann, weshalb die Hajos-Wiechert-Reaktion über fast 30 Jahre hinweg ein Rätsel geblieben ist, so ist es nun doch klar, dass der katalytische asymmetrische Zusammenbau von komplexen Produkten aus einfachen Ausgangsverbindungen nicht länger den Proteinenzymen der Natur vorbehalten ist – und es vielleicht niemals war. Indem sie neue und hoch effiziente Zugänge zu komplexen chiralen Molekülen bereitstellte, hat die Organokatalyse bedeutende Hinweise auf den Ursprung der Homochiralität geliefert, und ich möchte vorschlagen, dass die Organokatalyse ein auf seine Entdeckung wartender Biosynthesemechanismus ist, der in heute lebenden Organismen agiert.

Ich danke meinen vielen Coautoren, die zu den hier beschriebenen Entwicklungen beigetragen haben, insbesondere Richard A. Lerner, Tommy Bui, Benjamin List, Nobuyuki Mase, Wolfgang Notz, D. B. Ramachary und Fujie Tanaka.

Online veröffentlicht am 17. Oktober 2007

- [1] a) Es ist nicht Absicht dieses Essays, einen aktuellen Überblick über das Feld zu geben. Vielmehr sollen die historischen Zusammenhänge, die zur Entwicklung der Enamin-/Iminiumion-basierten Organokatalyse geführt haben, sowie die mögliche Bedeutung der Organokatalyse über die organische Chemie hinaus dargestellt werden. Es sei darauf hingewiesen, dass die Wurzeln der Organokatalyse bis in die Anfänge der organischen Chemie reichen (J. von Liebig, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, 113, 246) und dass die Bedeutung der asymmetrischen Katalyse mit rein organischen Molekülen schon früher erkannt worden ist: R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**; b) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138; c) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 580 und weitere Beiträge in diesem Sonderheft zur Organokatalyse; d) *Enantioselective Organocatalysis, Reactions and Experimental Procedures* (Hrsg.: P. I. Dalko), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [2] a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395; b) T. Bui, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6951.
- [3] a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, German Patent DE 2102623, **1971**; b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 492–493; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496–497; c) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
- [4] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.



Schema 4. Mögliche Rollen von Aminoszymen in der Biosynthese A) der *Daphniphyllum*-Alkaloide und B) des potenziellen Tumorthapeutikums FR182877.

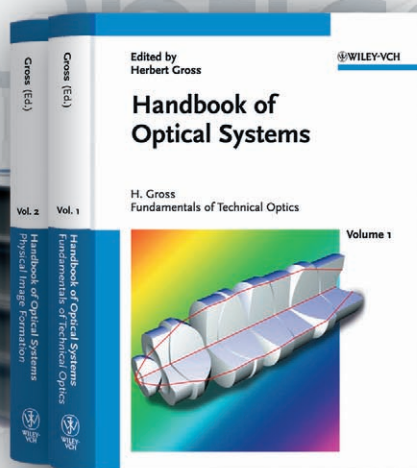
- [5] a) J. S. Baum, H. G. Viehe, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 183; b) M. E. Jung, W. D. Vaccaro, K. R. Buszek, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1893.
- [6] a) M. E. Jung, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 3; b) K. L. Brown, L. Damm, J. D. Dunitz, A. Eschenmoser, R. Hobi, C. Kratky, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3108; c) C. Agami, F. Meynier, C. Puchot, J. Guilhem, C. Pascard, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1031; d) C. Agami, J. Levisalles, C. Puchot, *J. Chem. Soc. Chem. Commun* **1985**, 441; e) C. Agami, C. Puchot, *J. Mol. Catal.* **1986**, *38*, 341; f) C. Agami, C. Puchot, H. Sevestre, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1501; g) C. Puchot, O. Samuel, E. Dunach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353; h) D. Seebach, A. K. Beck, M. D. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, W. Prikozovich, B. Linder, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 425.
- [7] a) K. J. Pedersen, *J. Phys. Chem.* **1934**, *38*, 559; b) F. H. Westheimer, *N. Y. Acad. Sci.* **1940**, *39*, 401; c) F. H. Westheimer, W. A. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 3283.
- [8] a) G. A. Hamilton, F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6332; b) F. H. Westheimer, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3, zit. Lit.
- [9] a) W. J. Rutter, *Fed. Proc.* **1964**, *23*, 1248; b) C. Y. Lai, N. Nakai, D. Chang, *Science* **1974**, *183*, 1204, zit. Lit.
- [10] W. P. Jenks, *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, Dover, New York, **1969**.
- [11] D. Portsmouth, A. C. Stoolmiller, R. H. Abeles, *J. Biol. Chem.* **1967**, *242*, 2751.
- [12] a) R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1916**, *109*, 1038; b) G. Stork, R. Terrell, J. Szmuskovicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2029.
- [13] Selbst der Sprachgebrauch ist in beiden Disziplinen verschieden. In der Biochemie werden Imine gewöhnlich als Schiff-Basen bezeichnet, ein Name, der sich bis heute hält.
- [14] http://thinkexist.com/quotes/leonardo_da_vinci/.
- [15] a) J. Wagner, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *Science* **1995**, *270*, 1797; b) R. Bjornstedt, G. Zhong, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11720; c) C. F. Barbas III, A. Heine, G. Zhong, T. Hoffmann, S. Gramatikova, R. Bjornstedt, B. List, J. Anderson, E. A. Stura, I. A. Wilson, R. A. Lerner, *Science* **1997**, *278*, 2085; d) T. Hoffmann, G. Zhong, B. List, D. Shabat, J. Anderson, S. Gramatikova, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2768; e) D. Shabat, C. Rader, B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 6925; f) D. Shabat, H. N. Lode, U. Pertl, R. A. Reisfeld, C. Rader, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 7528; g) G. Zhong, T. Hoffmann, R. A. Lerner, S. Danishefsky, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8131; h) B. List, D. Shabat, G. Zhong, J. M. Turner, A. Li, T. Bui, J. Anderson, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7283; i) F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Immunol. Methods* **2002**, *269*, 67; j) C. Rader, S. C. Sinha, M. Popkov, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 5396; k) M. Popkov, C. Rader, B. Gonzales, S. C. Sinha, C. F. Barbas III, *Int. J. Cancer* **2006**, *119*, 1194; l) „Reactive Immunization: A Unique Approach to Aldolase Antibodies“: F. Tanaka, C. F. Barbas III in *Catalytic Antibodies* (Hrsg.: E. Keinan), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 304–335; m) „Antibody-Catalyzed Aldol Reactions“: F. Tanaka, C. F. Barbas III in *Modern Aldol Reactions, Vol. 1* (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 273–310.
- [16] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 59.
- [17] G. Zhong, D. Shabat, B. List, J. Anderson, S. C. Sinha, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2609–2612; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2481–2484.
- [18] Noch vor ihrer Anwendung in der Organokatalyse wurden Ende der 90er Jahre Mannich-, Diels-Alder- und andere Michael-Reaktionen für mögliche Katalysen mit Aldolase-Antikörpern untersucht. Wir vermuteten, dass das aktive Zentrum der Aldolase-Antikörper sterisch zu stark abgeschirmt ist, um diese Reaktionen katalysieren zu können.
- [19] K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260.
- [20] a) L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16; b) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475; c) B. List, L. Hoang, H. J. Martin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5839; d) F. R. Clemente, K. N. Houk, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5890; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5766.
- [21] D. Enders, C. Grondal, M. R. Huttel, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570.
- [22] a) S. Mitsumori, H. Zhang, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1040; b) H. Zhang, M. Mifsud, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9630; c) N. Mase, Y. Nakai, H. Ohara, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734; d) S. S. V. Ramasastry, H. Zhang, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 288; e) S. S. V. Ramasastry, H. Zhang, K. Albertshofer, N. Utsumi, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5668; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5572; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5572.
- [23] a) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911; b) K. N. Rankin, J. W. Gauld, R. J. Boyd, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 5155; c) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1249; d) P. H. Cheong, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13912; e) C. Allemann, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H. Y. Cheong, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558; f) P. H. Cheong, H. Zhang, R. Thayumanavan, F. Tanaka, K. N. Houk, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 811.
- [24] a) N. S. Chowdari, D. B. Ramachary, A. Cordova, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9591; b) R. Thayumanavan, B. Dhevalapally, K. Sakthivel, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3817; c) A. Cordova, W. Notz, C. F. Barbas III, *Chem. Commun.* **2002**, 3024; d) A. Cordova, W. Notz, G. Zhong, J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1842; e) D. B. Ramachary, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *Synlett* **2003**, 1910; f) D. B. Ramachary, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4365; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4233; g) D. B. Ramachary, C. F. Barbas III, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5323.
- [25] a) S. Pizzarello, A. L. Weber, *Science* **2004**, *303*, 1151; b) J. Kofoed, J. L. Reymond, T. Darbre, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1850; c) A. Córdova, M. Engqvist, I. Ibrahim, J. Casas, H. Sundén, *Chem. Commun.* **2005**, 2047; d) A. Córdova, W. Zou, P. Dziedzic, I. Ibrahim, E. Reyes, Y. Xu, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5383; e) es ist ein verbreitetes Missverständnis, dass präbiotische Chemie durchweg „wässrig“ sein muss. Die Entdeckung von Kohlenwasserstoffseen auf entfernten Monden und Planeten stützt die Auffassung, dass in der präbiotischen Chemie mannigfaltige Reaktionsmedien berücksichtigt werden müssen; siehe: R. A. Kerr, *Science* **2006**, *313*, 598.
- [26] S. Pizzarello, *Chem. Biodiversity* **2007**, *4*, 680.
- [27] a) M. Klussmann, H. Iwamura, S. P. Mathew, D. H. Wells, U. Pandya, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Nature* **2006**, *441*, 621; b) Y. Hayashi, M. Matsuzawa, J. Yamaguchi, S. Yonehara, Y. Matsumoto, M. Shoji, D. Hashizume, H. Koshino, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4709; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4593; c) R. Breslow, M. S. Levine, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 12979;

- d) D. G. Blackmond, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3290.
 [28] C. H. Heathcock, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 675–691; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 665–681.
 [29] a) E. M. Stocking, R. M. Williams, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3186; *Angew.*

Chem. Int. Ed. **2003**, *42*, 3078; b) H. Oikawa, T. Tokiwano, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 321; c) C. R. W. Guimaraes, M. Udier-Blagovic, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3577; d) C. D. Vanderwal, D. A. Vosburg, S. Weiler, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**,

125, 5393; e) D. A. Evans, J. T. Starr *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1865; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1787; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1787.

Shedding New Light on Optical Science



6 Volume Set

ISBN-10: 3-527-40382-5
 ISBN-13: 978-3-527-40382-0

- ▶ gives a unique overview for both newcomers and professionals in academia and industry
- ▶ balances comprehensive introduction with latest research results in a uniform style
- ▶ features over 3,000 color illustrations that facilitate access to complex problems
- ▶ written by experts at the world's leading manufacturer of optical systems

Price of each volume if purchased as part of the set:

€ 248.- / £ 175.- / US\$ 317.50

Each volume will be invoiced and despatched upon publication.

Single volume price:

Approx € 298.- / £ 210.- / US\$ 375.-

Set price:

€ 1488.- / £ 1035.- / US\$ 1860.-

Publication dates:

Volumes 1 and 2: 2005
 Volume 3: December 2006
 Volume 4: September 2007
 Volume 5: January 2008
 Volume 6: October 2008

WILEY-VCH

WILEY
 1807-2007
 KNOWLEDGE FOR GENERATIONS

Wiley • Tel.: +49 (0) 6201 - 606 400 • Fax: +49 (0) 6201 - 606 184
 e-Mail: service@wiley-vch.de • www.wiley-vch.de