

Hybridkatalysatoren auf DNA-Basis für die asymmetrische organische Synthese

Soyoung Park und Hiroshi Sugiyama*

Asymmetrische Synthesen · DNA ·
Hybridkatalysatoren · Lewis-Säure-Katalyse

Stereoselektive Hybridsysteme auf der Grundlage von Metallkatalysatoren und einem chiralen Biomakromolekül stellen hinsichtlich der Synthese enantiomerenreiner Verbindungen ein aussichtsreiches Forschungsfeld dar. Obschon für diesen Zweck verschiedene Methoden zur Verfügung stehen, stützen sich die meisten auf den Einsatz von Enzymen, anderen Proteinen oder RNA. Die Anwendung DNA-haltiger Hybridkatalysatoren in der enantioselektiven Synthese trat erst vor wenigen Jahren hinzu. Solche Hybridkatalysatoren sind durch Selbstorganisation von DNA und einem Metallkomplex mit einem spezifischen Liganden mithilfe von supramolekularen oder kovalenten Verankerungsstrategien hergestellt worden und haben bei Lewis-Säure-katalysierten Diels-Alder-, Michael- oder Friedel-Crafts-Reaktionen hohe Stereoselektivitäten und Geschwindigkeitserhöhungen ergeben. Dabei kam im Allgemeinen käufliche DNA aus Lachssperma zum Einsatz. Hier fassen wir aktuelle Fortschritte auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse mit Hybridkatalysatoren auf DNA-Basis zusammen.

1. Einführung

Die Entwicklung effizienter asymmetrisch-katalytischer Reaktionen ist ein Hauptziel der modernen organischen Chemie und von großer Bedeutung für die Naturstoffsynthese und die Produktion von Pharmazeutika und Agrochemikalien. Obgleich metallkatalysierte enantioselektive Umsetzungen ausgiebig untersucht worden sind und sich als vielseitige Methoden erwiesen haben, geht die Suche nach effizienteren Verfahren weiter. Aus ökonomischer wie aus ökologischer Sicht bieten sich den Forschern hier weiterhin Herausforderungen.^[1] Viele Metallvorstufen, die eine hohe katalytische Leistung zeigen, leiten sich von teuren und sel-

tenen Metallen und synthetischen chiralen Liganden ab, deren Entwicklung und Herstellung ungleich aufwendiger ist als der Einsatz chiraler Biomoleküle aus natürlichen Quellen. Darüber hinaus sind viele dieser Metallkomplexe empfindlich gegenüber Luft und/oder Feuchtigkeit. Diese Eigenschaften können sich bei technischen Anwendungen enantioselektiver Katalysatoren als Hindernisse erweisen.

Ebenso stehen sie dem Einsatz des billigen und „grünen“ Lösungsmittels Wasser entgegen.

Stereoselektive Hybridkatalysatoren, die das katalytische Leistungsvermögen eines Metallkomplexes mit der Chiralität eines Biomakromoleküls verbinden, haben als alternative Hilfsmittel für die Synthese enantiomerenreiner Verbindungen die Aufmerksamkeit auf sich gezogen.^[2] In Anbetracht des breiten Spektrums von Umsetzungen, die durch metallkatalysierte Reaktionen möglich werden, und der immensen Vielfalt natürlicher und künstlicher Biomoleküle, sollte diese Kombination eine sehr aussichtsreiche Strategie sein. Es erscheint daher vernünftig, die DNA-Doppelhelix als chirale Umgebung einzusetzen, in der Reaktionen ablaufen können. Die meisten stereoselektiven Hybridkatalysatoren stützen sich jedoch bislang auf chirale Proteinstrukturen.^[3] Tatsächlich sind erst jüngst bedeutende Erfolge auf dem Gebiet der DNA-Hybridkatalyse erzielt worden.

Seit die räumliche Struktur der DNA-Doppelhelix vor mehr als 50 Jahren durch Watson und Crick aufgeklärt worden ist,^[4] ist die Doppelhelixstruktur mit durch Wasserstoffbrücken verbundenen komplementären Basenpaaren als au-

[*] S. Park, H. Sugiyama
Abteilung für Chemie, Naturwissenschaftliches Graduiertenkolleg
Universität Kyoto, Sakyo, Kyoto 606-8502 (Japan)
Fax: (+81) 75-753-3670
E-Mail: hs@kuchem.kyoto-u.ac.jp
H. Sugiyama
Institut für integrierte Zell-Werkstoffwissenschaft (iCeMS)
Universität Kyoto (Japan)

Berordentlich wirkungsvolles molekulares Medium für die Speicherung und Weitergabe der Erbinformation ins Rampenlicht gerückt. Das Interesse an der Doppelhelixstruktur von DNA-Molekülen reicht heute über die Biologie hinaus in verschiedene Gebiete der Naturwissenschaften bis hin zur DNA-Nanotechnologie.^[5] Vom Standpunkt des Synthesechemikers aus betrachtet ist DNA ein beachtenswertes Material. Die Vorstellung, dass die chirale Umgebung eines DNA-Moleküls Einfluss auf den stereochemischen Verlauf einer Reaktion nehmen könnte, wurde 1960 entwickelt, nachdem beobachtet worden war, dass eine stereoselektive [2+2]-Photodimerisierung von Thymin in DNA effizient zum *cis-syn*-Dimer führte.^[6] Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Chiralität der DNA eine entscheidende Rolle bei der enantioselektiven „Erkennung“ chiraler Phenanthrolin-Metallkomplexe^[7] und *P*-Helicene spielt.^[8] Bei einer Reihe DNA-alkylierender Reagentien wie Benz[*a*]pyrendiol-epoxid,^[9] Duocarmycin^[10] und Pyrrol-Imidazol-Polyamiden^[11] bildet eines der Enantiomere selektiv eine kovalente Bindung mit der DNA.

Katalysatoren auf DNA-Basis haben jedoch bei Anwendungen in der Synthese keine so große Aufmerksamkeit auf sich gezogen wie katalytisch aktive RNAs (Ribozyme), die erfolgreich in vielfältigen Reaktionen eingesetzt worden sind, so auch in der enantioselektiven Katalyse.^[12] DNA wurde gemeinhin als katalytisch weniger wirksam erachtet als RNA, weil ihr die zur Bildung von Wasserstoffbrücken befähigenden 2'-Hydroxygruppen an den Glykosylresten der Nucleotide fehlen.^[13] Ungeachtet früher Bedenken hinsichtlich der Eignung von DNA als Katalysator, belegen der Chiralitäts-transfer von der DNA bei Reaktionen mit stöchiometrischen DNA-Matrizen und die Entwicklung von Metallodesoxyribozymen das Potenzial der DNA in der asymmetrischen Katalyse.^[14]

DNA ist aus den folgenden Gründen eine vielversprechende Chiralitätsquelle in der asymmetrischen Katalyse: DNA ist chemisch stabiler als RNA und Proteine und durch hocheffiziente Syntheseverfahren und molekularbiologische Techniken zu niedrigeren Kosten mit unterschiedlichen Sequenzen und Längen leicht verfügbar. Während man in Lebewesen in der Hauptsache B-DNA findet, kann ein DNA-Molekül daneben in mehreren anderen Konformationen vorliegen, so etwa als A- oder Z-DNA (Abbildung 1). Die

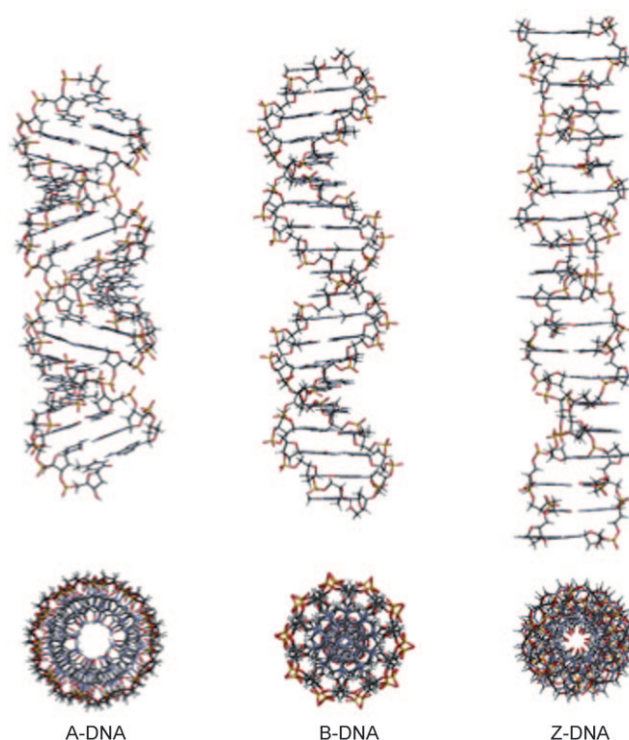


Abbildung 1. Drei polymorphe Molekülformen der DNA.

hoch spezifischen Wechselwirkungen durch Wasserstoffbrücken der Basenpaare A-T und G-C ermöglichen die Konstruktion verschiedener künstlicher Strukturen auf der Grundlage eines einfachen Vierbuchstabenalphabets (Schema 1). DNA ist ein billiges Biopolymer: 1 kg Roh-DNA ist für 70–140 € erhältlich, 1 g aufgereinigte Lachssperma-DNA für ca. 55 €. ^[15] Darüber hinaus ist DNA aufgrund ihrer hohen Wasserlöslichkeit ein geeigneter Ausgangspunkt für die Entwicklung wasserträglicher Katalysatoren. Die asymmetrische Katalyse in Wasser ist eines der wichtigsten Forschungsthemen auf dem Gebiet der „grünen Chemie“. ^[16]

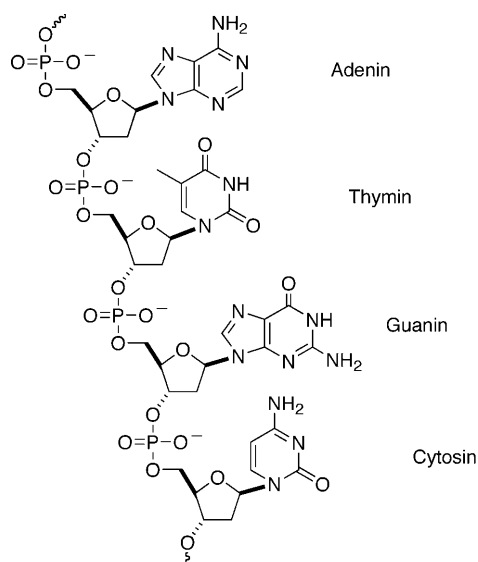
Im weiteren konzentrieren wir uns auf die Chiralität von DNA-Molekülen und beschreiben repräsentative Beispiele asymmetrischer Synthesen mit DNA-Hybridkatalysatoren.



Soyoung Park wurde 1979 in Seoul (Korea) geboren. Sie erhielt 2005 ihren Abschluss als Master of Science im Fach Chemie vom KAIST (Korea Advanced Institute of Science and Technology; Abschlussarbeit unter Anleitung von Professor Sukbok Chang). 2009 schloss sie ihre Doktorarbeit unter Anleitung der Professoren Ryo Shintani und Tamio Hayashi an der Universität Kyoto (Japan) ab. Gegenwärtig ist sie dort in der Gruppe von Professor Hiroshi Sugiyama tätig. Ihre Forschungsinteressen liegen im Bereich der Entwicklung neuer katalytischer Reaktionen, besonders für die asymmetrische Synthese.



Hiroshi Sugiyama promovierte 1984 bei Teruo Matuura an der Universität Kyoto. Nach Arbeiten als Postdoktorand an der Universität Virginia (USA) in der Gruppe von Sidney M. Hecht kehrte er 1986 als Assistenzprofessor an die Universität Kyoto zurück. 1993 erfolgte die Beförderung zum assoziierten Professor. Er wechselte 1996 an das Institut für Biowerkstoffe und Bioverfahrenstechnik der Medizinischen und Zahnmedizinischen Hochschule Tokio. Seit 2003 ist er Professor für chemische Biologie an der Universität Kyoto. Zu seinen Auszeichnungen zählen der Nippon-IBM-Preis und der Preis der Japanischen Chemischen Gesellschaft für kreative Arbeiten.



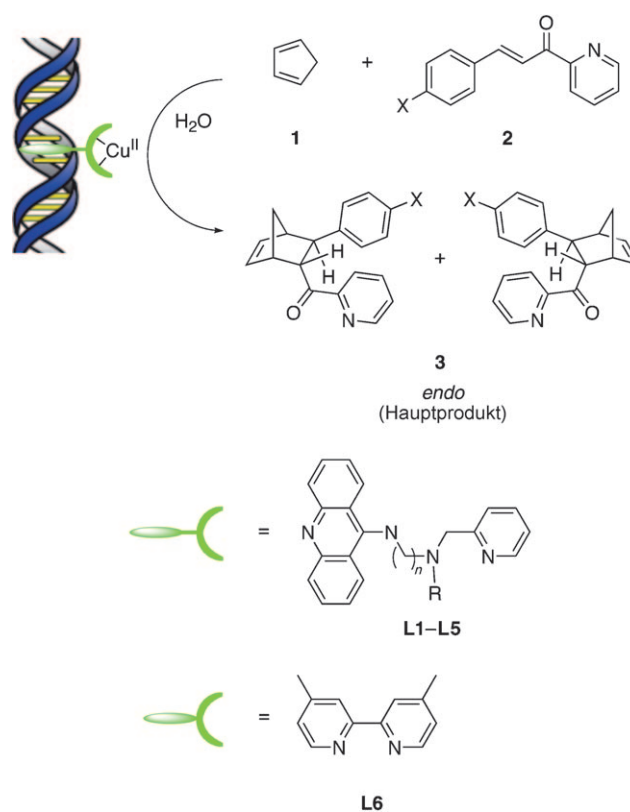
Schema 1. Ausschnitt aus einer DNA-Struktur mit den vier Nucleobasen am Phosphat-Zucker-Gerüst des Moleküls.

2. Katalytisch-asymmetrische Synthesen mit Hybridkatalysatoren auf DNA-Basis

Über die Anwendung von Hybridkatalysatoren auf DNA-Basis in der asymmetrischen Katalyse wurde erstmals im Zusammenhang mit einer Kupfer(II)-katalysierten Diels-Alder-Reaktion durch Feringa und Roelfes im Jahr 2005 berichtet.^[17] Sie stellten das Konzept einer asymmetrischen Katalyse auf der Grundlage von DNA vor, die auf einem supramolekularen Zusammenschluss beruht. Dabei wurde ein Kupferkomplex mit einem nichtchiralen Liganden an die DNA gebunden. Seitdem ist die Hybridkatalyse auf DNA-Basis auf verschiedene wichtige asymmetrische Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungen angewendet worden.

2.1. Diels-Alder-Reaktionen

Das Potenzial der Hybridkatalysatoren auf DNA-Basis für die asymmetrische Katalyse wurde erstmals bei einer Diels-Alder-Reaktion mit einem supramolekularen Ansatz kombiniert.^[17] Feringa und Roelfes wählten dazu eine Kupfer(II)-katalysierte Diels-Alder-Reaktion^[18] von Cyclopentadien mit einem Azachalkon in Wasser als Modellreaktion (Schema 2). Das Cu^{II}-Zentrum wirkt dabei als Lewis-Säure und aktiviert das Dienophil durch Koordination an das Sauerstoffatom des Ketons und das Stickstoffatom des Pyridylrests. In situ bildet sich zwischen Cu^{II} und einem Liganden ein aktiver Komplex, der aus drei funktionalen Komponenten besteht: einer DNA-bindenden Domäne wie 9-Aminoacridin, einer Abstandshaltereinheit und einer metallbindenden Gruppe. In Gegenwart von Lachssperma- oder Kalbsthymus-DNA wird der Kupferkomplex durch die interkalierende Acridineinheit in der DNA-Doppelhelix verankert. Die Reaktionen verliefen in Wasser glatt und mit über 80% Ausbeute. Das Produkt **3** wurde als Gemisch des *endo*- (Haupt-



Schema 2. Durch ein supramolekulares Hybrid eines Kupfer(II)-Ligand-Komplexes mit DNA katalysierte Diels-Alder-Reaktion.

produkt) und des *exo*-Isomers (Nebenprodukt) erhalten; beide mit beträchtlicher Enantioselektivität. Ohne DNA-Beteiligung erhielt man die Produkte in racemischer Form. Die beobachtete Enantioselektivität der Reaktion geht somit auf die zugesetzte DNA zurück. Die Enantioselektivität der Diels-Alder-Reaktion erwies sich als abhängig vom Substituenten R des Liganden sowie von der Länge des Abstandshalters *n*. Für R = 1-Naphthylmethyl ergab sich ein *endo/exo*-Verhältnis von 98:2, und das *endo*-Isomer wurde mit 49% *ee* erhalten (Tabelle 1, Nr. 2). Dagegen bildet sich das *endo*-Isomer mit 37% *ee* in entgegengesetzter Enantioselektivität, wenn R ein 3,5-Dimethoxybenzylrest ist (Tabelle 1, Nr. 6). Darüber hinaus lässt sich die absolute Konfiguration des Produkts durch Variation des Abstandshalters in einfacher Weise verändern (Tabelle 1, Nr. 1 und 2). Diese stereochemischen Verläufe könnten auf π -Stapelwechselwirkungen zwischen dem Liganden und dem Substrat zurückzuführen sein und implizieren, dass jedes Enantiomer durch Auswahl des geeigneten Liganden selektiv zugänglich ist, obgleich die Chiralität der DNA unverändert ist. Eine Verlängerung des Abstandshalters (*n* = 5) führte dazu, dass der *ee*-Wert des Produkts drastisch sank (Tabelle 1, Nr. 3). Unabhängig von der DNA-Quelle (Lachssperma oder Kalbsthymus) ergeben sich vergleichbare Enantioselektivitäten. Ein *ee*-Wert von 53% für das *endo*-Isomer wird beobachtet, wenn für den Abstandshalter *n* = 2 beträgt, der Substituent R eine 3,5-Dimethoxybenzyl- und X eine Methoxygruppe ist (Tabelle 1, Nr. 5).

Tabelle 1: Effekt der Strukturvariation des Kupfer(II)-Ligand-DNA-Hybridkatalysators.^[a,b]

	Ligand	X	n	R	DNA	endo/exo	ee [%] (endo)	ee [%] (exo)
1	L1	H	2		st-DNA	98:2	48 (+)	37 (+)
2	L2	H	3		st-DNA	98:2	49 (-)	18 (-)
3	L3	H	5		st-DNA	97:3	< 5 (-)	< 5 (-)
4	L4	H	2		ct-DNA	92:8	35 (+)	82 (+)
5	L4	OMe	2		st-DNA	91:9	53 (+)	90 (+)
6	L5	H	3		st-DNA	98:2	37 (+)	7 (+)
7	L6	–	–	–	st-DNA	> 99:1		> 99 (+)

[a] Als Quelle der Cu^{II}-Ionen diente Cu(NO₃)₂. Reaktionsbedingungen: Cu^{II}/Ligand/DNA (1:1.3:3), 3-(*N*-Morpholino)propansulfonsäure(MOPS)-Puffer (pH 6.5), 5 °C, 3 Tage, > 80% Umsatz. [b] Positive und negative *ee*-Werte bezeichnen die beiden Enantiomere.

Man erwartet, dass die DNA eine chirale Umgebung schafft, welche die Enantioselektivität der Reaktion steuert. Der Mechanismus lässt sich durch einen Chiralitätstransfer in zwei Schritten erklären:^[19] Zuerst verleiht die DNA dem Katalysator eine chirale Konformation. Diese von der DNA herrührende Chiralität induziert dann die Enantioselektivität der katalysierten Reaktion. Obgleich **L1–L5** des Systems auf Acridinbasis achiral sind, ist der entsprechende Cu^{II}-Komplex chiral. Die Überführung eines achiralen oder eines *meso*-Liganden-Metall-Komplexes in einen chiralen durch Kombination mit einem enantiomerenreinen Liganden als exogene Chiralitätsquelle ist in der asymmetrischen Katalyse ein bekanntes Vorgehen.^[20] Mit **L1–L5** verlief die Reaktion in Gegenwart von DNA nur wenig langsamer als die Vergleichsreaktion ohne DNA. Aufgrund des Abstandshalters im Liganden sollten die Reaktionen in ausreichender Entfernung von der Furche des DNA-Moleküls ablaufen, sodass die Geschwindigkeit nicht merklich beeinflusst wird.^[21] Interessanterweise verbessert sich die Selektivität der DNA-gestützten Diels-Alder-Reaktionen, wenn der Abstandshalter zwischen der Kupferbindungsstelle und dem Interkalator entfernt wird. Wenn das nahezu ebene, symmetrische 4,4'-Dimethyl-2,2'-bipyridin (dmbpy, **L6**) als Ligand eingesetzt wird, ergeben sich eine vollständige Regioselektivität (bis 99% *endo*) und eine hohe Enantioselektivität (bis 99% *ee*; Tabelle 1, Nr. 7).^[22] Im Fall des einfachen Liganden dmbpy sind die metallbindende Domäne und der DNA-Anker in den Molekülteil integriert; die Notwendigkeit für einen Abstandshalter entfällt. Anders als im Fall von **L1–L5** geht hier während der Katalyse die Chiralität direkt von der DNA auf die Reaktionsteilnehmer über, weil das Cu^{II}-Zentrum sehr nahe bei der DNA liegt (möglicherweise sogar in der Furche des DNA-Moleküls) und **L6** symmetrisch und starr ist.^[19]

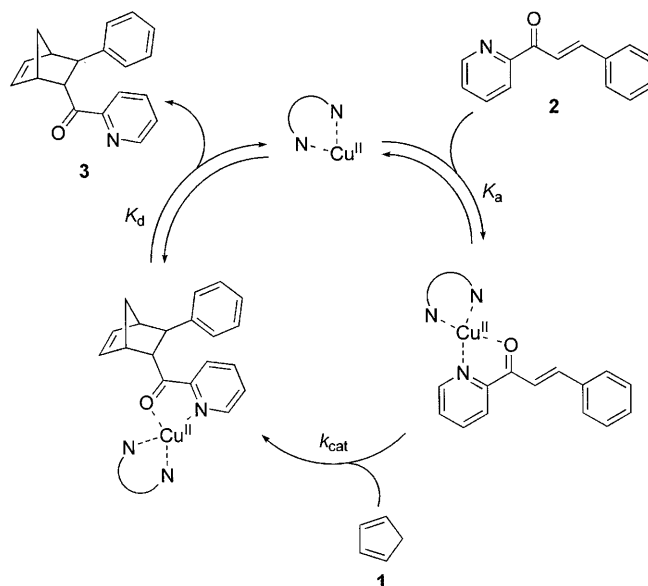
Die Enantioselektivität der Reaktion unter direkter Chiralitätsübertragung muss in großem Maß auf einer Wechselwirkung der DNA mit dem Cu^{II}-Komplex beruhen. Für den Doppelstrang des Cu^{II}-**L6**/DNA-Komplexes wurde eine gegenüber der nichtmodifizierten DNA leicht verminderte Schmelztemperatur gemessen.^[23] Diese Beobachtung legt den Schluss nahe, dass Cu^{II}-**L6** nur schwach an die DNA bindet statt in diese zu interkalieren, weil das Vorliegen interkalierender Moleküle mit starker Wechselwirkung in vielen Fällen zu einer Erhöhung der Schmelztemperatur führt.

Überraschenderweise bewirkte der Cu^{II}-**L6**/DNA-Katalysator eine 58-fache Geschwindigkeitserhöhung gegenüber der Reaktion ohne DNA-Zusatz.^[23] Um die Ursache für diese beschleunigende Wirkung der DNA zu ergründen, wurden kinetische Messungen durchgeführt und thermodynamische Parameter ermittelt. Wie Tabelle 2 zu entnehmen ist, änderte sich der *K_a*-Wert durch die Anwesenheit der DNA nicht wesentlich, der Wert von *k_{cat}* stieg aber um

Tabelle 2: Kinetische und thermodynamische Parameter sowie isobare Aktivierungsparameter bei 298 K für die Diels-Alder-Reaktion von **1** mit **2** (Schema 3).^[a]

	Cu ^{II} - L6	Cu ^{II} - L6 /st-DNA ^[b]
<i>K_a</i> [M ⁻¹]	(4.0±0.8) × 10 ²	(5.0±1.4) × 10 ²
<i>k_{cat}</i> [M ⁻¹ s ⁻¹]	(4.5±1.2) × 10 ⁻²	3.8 ± 0.8
<i>k₍₋₎</i> [M ⁻¹ s ⁻¹]	(2.2±0.6) × 10 ⁻²	(5.8±1.2) × 10 ⁻²
<i>k₍₊₎</i> [M ⁻¹ s ⁻¹]	(2.2±0.6) × 10 ⁻²	3.8 ± 0.8
Δ <i>G</i> [‡] [kcal mol ⁻¹]	21 ± 1	18 ± 1
Δ <i>H</i> [‡] [kcal mol ⁻¹]	10 ± 1	3.1 ± 0.5
TΔ <i>S</i> [‡] [kcal mol ⁻¹]	-11 ± 1	-15 ± 1

[a] [Cu^{II}-**L6**] = 0.10–0.25 mM, 25 °C, MOPS-Puffer (pH 6.5), [1] = 6.0 × 10⁻³ mM, [2] = 0.5–2.0 mM (für die isobaren Aktivierungsparameter: [Cu^{II}-**L6**] = 0.1 mM). [b] Verhältnis: 1 Cu^{II}-**L6**-Komplex pro 6 Basenpaare der DNA.

**Schema 3.** Hypothetischer Katalysezyklus der Kupfer(II)-katalysierten Diels-Alder-Reaktion von **1** mit **2**.

zwei Zehnerpotenzen (Schema 3). Diese Befunde deuten darauf hin, dass die Geschwindigkeitserhöhung auf die Beschleunigung der irreversiblen Diels-Alder-Reaktion zu-

rückzuführen ist, und nicht auf die Affinität des Dienophils **2** für den Cu^{II}-**L6**/DNA-Komplex. Darüber hinaus rührt diese Beschleunigung (k_{cat}) aus einer Erhöhung der Bildungsgeschwindigkeit des Hauptenantomers und einer Senkung der Enthalpiebarriere der Katalyse her. Auf der Grundlage dieser Befunde kamen Feringa, Roelfes et al. zu dem Schluss, dass die DNA eine geeignete Mikroumgebung wie eine katalytische Tasche bereitstellt, die den aktivierten Komplex stabilisiert und dadurch eine Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit sowie einen hoch enantioselektiven Verlauf bedingt. Dieser Effekt könnte sich aus einer chemischen oder gestaltlichen Komplementarität der DNA-Furche ergeben, die den zum Hauptenantomer führenden Übergangszustand stabilisiert. Eine solche Übergangszustandsstabilisierung ist für antikörperkatalysierte Diels-Alder-Reaktionen als Mechanismus vorgeschlagen worden.^[24] Die Sequenz genomischer DNA (ein Gemisch hochmolekularer Biopolymere) wie der von Lachssperma oder Kalbsthymus kann als zufällig angenommen werden. Der Cu^{II}-**L6**-Komplex kann daher theoretisch verschiedene chirale Mikroumgebungen vorfinden, die durch unterschiedliche Basenpaarsequenzen der genomischen DNA bereitgestellt werden. An diesem Punkt drängen sich Fragen auf: Ist es möglich, die Enantioselektivität nach Maßgabe bestimmter DNA-Sequenzen zu steuern? Beeinflusst die DNA-Sequenz einen Hybridkatalysator mit DNA-Anteil, und wenn ja, in welcher Weise?

Der Einfluss der Sequenz eines DNA-Moleküls auf die Katalyse wurde mithilfe synthetischer Oligonucleotide mit spezifizierten Sequenzen untersucht.^[21,23] Mit unterschiedlichen synthetischen Doppelstrangmolekülen fand man auffällige Veränderungen der Enantioselektivität. Darüber hinaus hing die Wirksamkeit einer bestimmten DNA-Sequenz von der Natur des im Hybridkatalysator vorhandenen Liganden ab. Im Fall des Cu^{II}-**L4**-Komplexes führte eine AT-reiche Sequenz zu einer sehr niedrigen Enantioselektivität (Tabelle 3, Nr. 1), wohingegen mit Poly[d(GC)] 62% *ee* gemessen werden konnte (Tabelle 3, Nr. 2) – das ist ein höherer Wert als im Fall von Lachssperma-DNA (37% *ee*).^[17] Interessanterweise ließ sich die Enantioselektivität durch Modifizierung der Reihenfolge der Nucleobasen G und C maßgeblich beeinflussen (Tabelle 3, Nr. 3 und 4). GC-reiche Sequenzen könnten hernach eine geeignete chirale Umgebung für die von dem Cu^{II}-**L4**-Komplex katalysierten Reaktionen darstellen. Die Zutraglichkeit solcher Sequenzen lässt sich

Tabelle 3: Abhängigkeit der Enantioselektivität von der DNA-Sequenz bei der Cu^{II}-**L4**-katalysierten Diels-Alder-Reaktion von **1** mit **2**.^[a]

	DNA	<i>ee</i> [%]
Doppelstrang-DNA		
1	poly(dA-dT) (dA-dT)	6 (+)
2	poly(dG-dC) (dG-dC)	62 (+)
3	d(GCGCGCGCGCGC) ₂	35 (+)
4	d(CGCGCGCGCGCG) ₂	60 (+)
5	d(CGCGGGCCCGCG) ₂	25 (+)
6	d(TCAGGGCCCTGA) ₂	10 (+)
Einzelstrang-DNA		
7	d(GACTGACTACTCAGTC)	34 (+)

[a] Reaktionsbedingungen: **1**] = 16 mM, **2**] = 1 mM, [Cu**L4**(NO₃)₂] = 0.3 mM, MOPS-Puffer (pH 6.5), 5 °C, 3 Tage.

durch die Affinität von Acridin für GC-reiche DNA-Abschnitte erklären.^[25]

Im Fall des Cu^{II}-**L6**-Komplexes führten AT-reiche Sequenzen zu einer niedrigen Enantioselektivität, ähnlich der, die mit dem Cu^{II}-**L4**-Komplex gefunden wird. Hohe Enantioselektivitäten wurden gemessen, wenn in der eingesetzten DNA Folgen von G-Basen vorhanden waren (Tabelle 4,

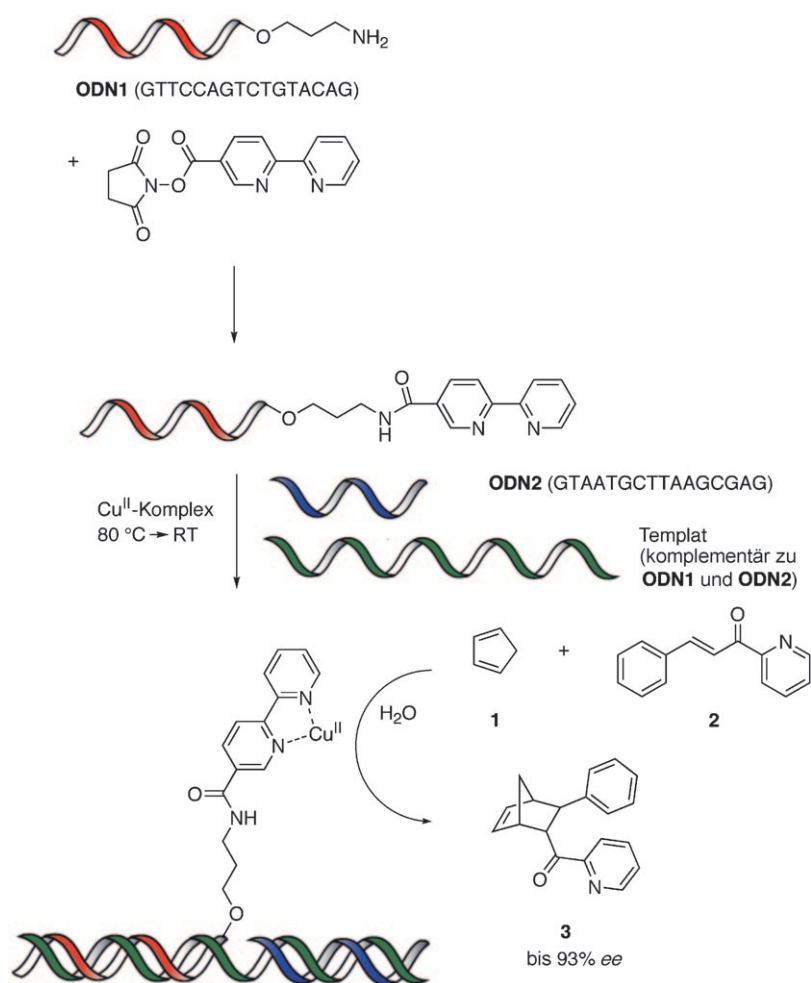
Tabelle 4: Abhängigkeit der Enantioselektivität von der DNA-Sequenz bei der Cu^{II}-**L6**-katalysierten Diels-Alder-Reaktion von **1** mit **2**.^[a]

	DNA	<i>ee</i> [%]
Doppelstrang-DNA		
1	poly(dA-dT) (dA-dT)	15 (–)
2	poly(dG-dC) (dG-dC)	78 (+)
3	d(GCGCGCGCGCGC) ₂	95 (+)
4	d(TCGGGATCCCGA) ₂	98.4 (+)
5	d(TCGGGTACCCGA) ₂	98.6 (+)
6	d(TCAGGGCCCTGA) ₂	99.4 (+)
Einzelstrang-DNA		
7	d(GGG)	< 5 (+)
8	d(TCAGGGCCACT)	81 (+)

[a] Reaktionsbedingungen: **1**] = 8 mM, **2**] = 1 mM, [Cu**L6**(NO₃)₂] = 0.3 mM, MOPS-Puffer (pH 6.5), 5 °C, 60 h.

Nr. 4–6). Mit d(TCAGGGCCCTGA)₂ erhält man das Produkt mit 99.4% *ee* (Tabelle 4, Nr. 6). Dafür hatte man in Gegenwart des Cu^{II}-**L4**-Komplexes eine niedrige Enantioselektivität gemessen (Tabelle 3, Nr. 6). Obgleich man mit der längeren der getesteten Sequenzen, d(TCAGGGCCACT), 81% *ee* erhielt, verlief die Reaktion mit Einzelstrang-DNA (ssDNA) deutlich langsamer als bei Einsatz von Doppelstrang-DNA (dsDNA). Doppelstrang-DNA ist daher sowohl für die Enantioselektivität wie für die Reaktionsbeschleunigung vonnöten. Insbesondere für den Cu^{II}-**L6**-Komplex gilt, dass diejenigen DNA-Sequenzen, die die höchste Enantioselektivität bedingen, auch die stärkste Geschwindigkeitserhöhung zur Folge hatten: d(TCAGGGCCCTGA)₂ ergab eine Verdoppelung der Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber Lachssperma-DNA, was einer 100-fachen Erhöhung im Vergleich zur Reaktion ohne DNA-Zusatz entspricht. Die Korrelation der Reaktionsgeschwindigkeit mit der DNA-Sequenz verweist auf einen wichtigen Punkt: Unter allen katalytisch aktiven Stellen der an den Kupferkomplex gebundenen DNA dominieren diejenigen die Reaktion, die die höchste Enantioselektivität bedingen, weil sie die Reaktivität am stärksten erhöhen.

Sancho Oltra und Roelfes stellten eine modulare Strategie für die Durchmusterung spezifischer DNA-Sequenzen vor, bei der DNA-Hybridkatalysatoren mit einem kovalent angeknüpften Metallkomplex untersucht werden, und sie demonstrierten die Wirksamkeit des Verfahrens bei asymmetrischen Diels-Alder-Reaktionen (Schema 4).^[26] Dieser Ansatz bedient sich eines funktionalisierten Oligonucleotids **ODN1** mit einem Liganden, eines nichtfunktionalisierten Oligonucleotids **ODN2**, sowie eines als Matrizenstrang dienenden Oligonucleotids, dessen Sequenz komplementär zu derjenigen von **ODN1** und **ODN2** ist. Durch Hybridisierung der komplementären Basenfolgen wird der Cu^{II}-Komplex zwischen **ODN1** und **ODN2** positioniert. Bei dieser kova-



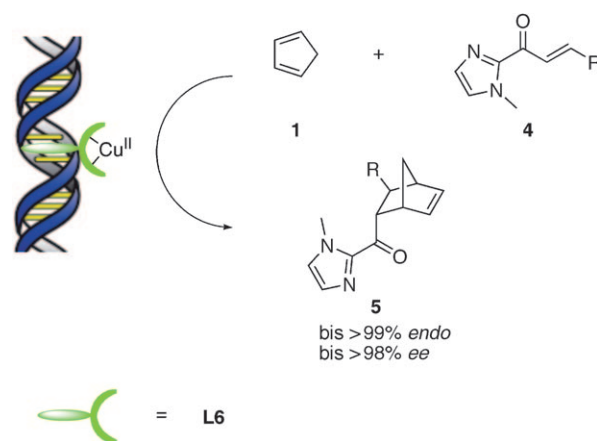
Schema 4. Zusammenlagerung des DNA-Hybridkatalysators durch eine kovalente Verankerungsstrategie und ein allgemeines Reaktionsschema.

lenten Verankerungsstrategie sind durch Austausch von **ODN2** und dem Matrizenoligonucleotid zahlreiche Variationen in der zweiten Koordinationssphäre des Metallzentrums möglich. Im Vergleich zur Verwendung genomischer DNA ist diese Vorgehensweise zeit- und kostenintensiver. Die kovalente Verankerung hat aber den großen Vorteil einer präzisen Positionierung des Metallkomplexes an der DNA, sodass sie auf der Grundlage der vorliegenden DNA-Basensequenz die Erschaffung einer fein abgestimmten zweiten Sphäre ermöglicht. Im Hinblick auf das Substratspektrum ergab sich, dass der 2-Acylpyridyl-Rest im Dienophil notwendig ist, und dass dieser den Cu^{II} -Komplex zu chelatisieren vermögen muss. Dies gilt sowohl für die Aktivität wie für die Enantioselectivität. Dieses Merkmal der Reaktion hat bezüglich praktischer Anwendungen in der Synthese Bedenken verursacht, da der Pyridylrest nicht leicht abgespalten oder umgewandelt werden kann. Der Pyridylrest könnte jedoch durch ein leicht entfernbare α,β -ungesättigtes 2-Acylimidazol-Auxiliar ersetzt werden. Substrate mit dieser funktionellen Einheit haben sich bei einer Reihe von Lewis-Säure-katalysierten Reaktionen als nützlich erwiesen.^[27] Dieses alternative Dienophil band im wässrigen Medium als zweizähniger Ligand an die Cu^{II} -Ionen und ergab schließlich das Diels-

Alder-Addukt mit hoher Enantioselectivität (bis 98 % *ee*; Schema 5). Zieht man die Koordinationsumgebung des Cu^{II} -Ions und die beobachtete hohe Enantioselectivität der Bildung von **5** in Betracht, so scheint die DNA den Zugang zur *Re*-Seite des koordinierten α,β -ungesättigten 2-Acylimidazols effektiv zu blockieren. Eine enantioselective Diels-Alder-Reaktion mit dem Dien **1** könnte daher aufgrund der durch den DNA-Hybridkatalysator erschaffenen chiralen Mikroumgebung auf der *Si*-Seite des Dienophils **4** stattfinden (Schema 6).

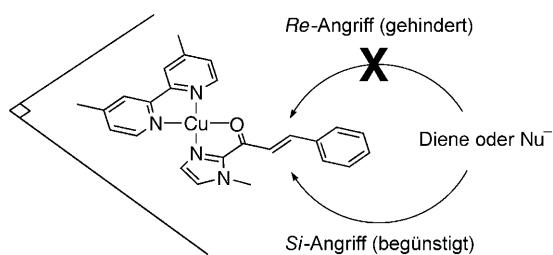
2.2. Michael-Reaktion

Um eine stark enantioselective Michael-Reaktion in Wasser zu fördern, wurde ein Hybridkatalysator auf DNA-Basis eingesetzt (Schema 7); dabei erhielt man das Michael-Addukt in einigen Fällen mit über 99 % *ee*.^[28] Bis dahin belief sich der höchste *ee*-Wert für eine Michael-Reaktion in Wasser, unter Katalyse durch einen Palladium-Binap-Komplex, auf 86 % *ee*.^[29] Der DNA-Hybridkatalysator lagerte sich aus genomischer Lachsperma-DNA und einem Kupferkomplex mit **L6** selbsttätig zusammen. Dieser Katalysator förderte auch hoch enantioselective Diels-Alder-Reaktionen (Abschnitt 2.1, Schema 2 und 5). Die Michael-Addukte bildeten sich mit bis zu 99 % *ee*, wenn Dimethylmalonat als Nucleophil und ein α,β -ungesättigtes 2-Acylimidazol-Derivat als Michael-Akzeptor

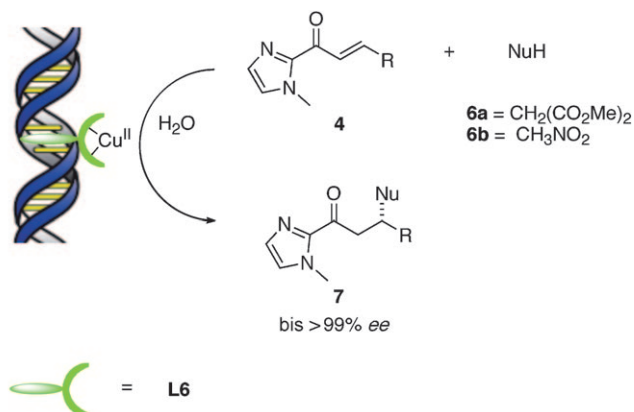


Schema 5. Durch ein supramolekulares Hybrid aus Cu^{II} -**L6** und DNA katalysierte Diels-Alder-Reaktion eines α,β -ungesättigten 2-Acylimidazols.

eingesetzt wurden. Nitromethan erwies sich in dieser Reaktion ebenfalls als gutes Nucleophil; die Produkte bildeten sich mit bis zu 94 % *ee*.



Schema 6. Seitenselektiver nucleophiler Angriff in der DNA-gestützten katalytisch-asymmetrischen Diels-Alder- und Michael-Reaktion α,β -ungesättigter 2-Acylimidazole.



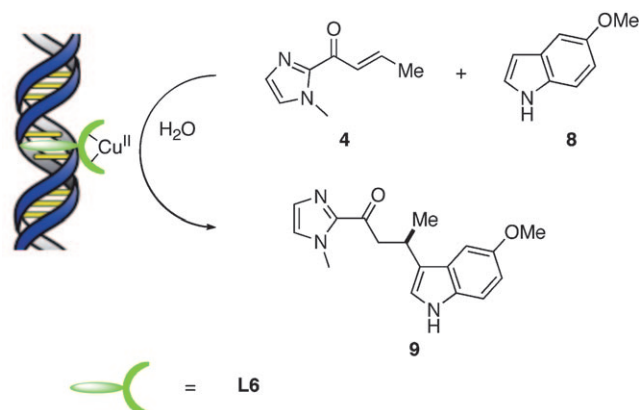
Schema 7. Durch Komplexe aus Cu^{II} -Ionen und **L6** an DNA katalysierte asymmetrische Michael-Addition.

Analog zum stereochemischen Verlauf der Diels-Alder-Reaktion,^[22b] lässt sich die hohe Stereoselektivität als Folge eines nucleophilen Angriffs auf der *Si*-Seite des Michael-Akzeptors aufgrund der durch den DNA-Hybridkatalysator erzeugten chiralen Umgebung deuten (Schema 6). Da der Cu^{II} -**L6**/DNA-Komplex während der Extraktion der Produkte in der wässrigen Phase verbleibt, kann der DNA-Hybridkatalysator zurückgewonnen werden. Im Fall der DNA-vermittelten Michael-Reaktion wurde die abgeschöpfte Katalysatorlösung in einer weiteren Reaktion im 1-mmol-Maßstab ohne signifikanten Verlust an Enantioselektivität oder Ausbeute erneut eingesetzt. Diese Ergebnisse zeigen das Potenzial der Hybridkatalysatoren auf DNA-Basis für praktische Anwendungen in der Synthese auf.

2.3. Friedel-Crafts-Alkylierungen

Ein Hybridkatalysator auf DNA-Basis hat auch Anwendung in der Friedel-Crafts-Alkylierung gefunden, die eine der wichtigsten Lewis-Säure-vermittelten Reaktionen darstellt. Mit Wasser als Lösungsmittel wurde bislang keine weitere asymmetrisch-katalytische Friedel-Crafts-Alkylierung von Olefinen beschrieben.^[30] Der Hybridkatalysator auf DNA-Basis bildete sich selbstständig durch Verbindung eines Cu^{II} -Komplexes mit genomischer DNA oder Oligonucleotiden. Eine enantioselektive DNA-vermittelte Friedel-Crafts-Alkylierung von 5-Methoxyindol (**8**) in Wasser gelang durch den Einsatz α,β -ungesättigter 2-Acylimidazol-Derivate als

Elektrophile (Schema 8). Die Sequenz der eingesetzten DNA erwies sich bei der Optimierung dieser Reaktion als wichtige Variable (Tabelle 5). Es wurde eine Reihe synthetischer DNA-Einzelstränge und -Doppelstränge untersucht; dabei



Schema 8. Von einem Hybridkatalysator auf DNA-Basis katalysierte enantioselektive Friedel-Crafts-Reaktion.

Tabelle 5: Effekt der Sequenz der DNA auf die Cu^{II} -dmbpy-DNA-katalysierte Friedel-Crafts-Reaktion.^[a]

	DNA	ee [%]
Doppelstrang-DNA		
1	st-DNA	83 (+)
2	d(TCAGGGCCCTGA) ₂	93 (+)
3	d(GACTGACTAGTCAGTC) ₂	55 (+)
4	d(ATATATATATAT) ₂	35 (+)
Einzelstrang-DNA		
5	d(AGTCCCGTGA)	12 (+)

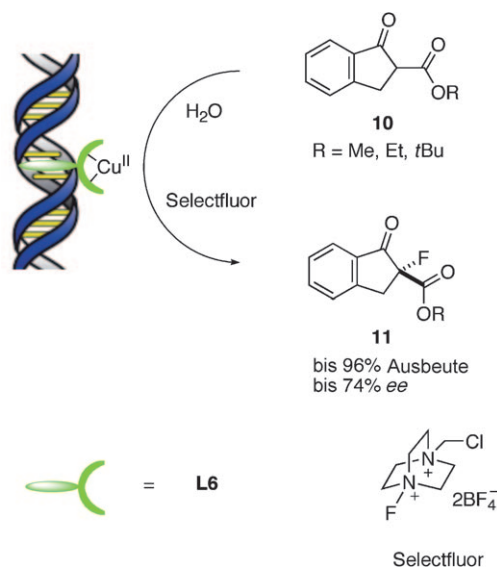
[a] Reaktionsbedingungen: [**4**] = 1 mM, [**8**] = 5 mM, [Cu^{II} -**L6**] = 0.3 mM, MOPS-Puffer (pH 6.5), 5 °C, 10 h.

ergab sich ein ähnliches Schema wie im Fall der Diels-Alder-Reaktion. Die besten Ergebnisse erhielt man mit Cu-dmbpy in Verbindung mit dem selbstkomplementären Oligonucleotid d(TCAGGGCCCTGA)₂ (93 % ee; Tabelle 5, Nr. 2). Diese Basensequenz ergab auch in der Diels-Alder-Reaktion die besten Resultate (Tabelle 4, Nr. 6).^[23] Die Enantioselektivität nahm beim Einsatz von AT-reichen Doppelsträngen und Einzelstrang-DNA merklich ab (Tabelle 5, Nr. 4 und 5). Bei dieser Reaktion war in Gegenwart von DNA nicht allein eine 30-fache Geschwindigkeitserhöhung messbar; auch die Wiederverwendbarkeit des Hybridkatalysators auf DNA-Basis wurde nachgewiesen. Im Fall der Reaktion zwischen **4** und **8** (Tabelle 5, Nr. 1) wurde die Katalysatorlösung nach dem Ende der Reaktion durch Extraktion zurückgewonnen und zweimal wiederverwendet. Im Hinblick auf die Ausbeute und die Enantioselektivität konnte kein Aktivitätsverlust beobachtet werden (zweiter und dritter Durchlauf: 70 bzw. 75 % Ausbeute, 82 bzw. 81 % ee).

2.4. Fluorierung

Über die intensiver untersuchten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungen hinaus ist auch die Bildung von Koh-

lenstoff-Heteroatom-Bindungen mit Hybridkatalysatoren auf DNA-Basis nachgewiesen worden. Shibata, Toru und Mitarbeiter haben die erste asymmetrische C-F-Verknüpfung mithilfe von DNA entwickelt (Schema 9).^[31] Dabei wurde eine



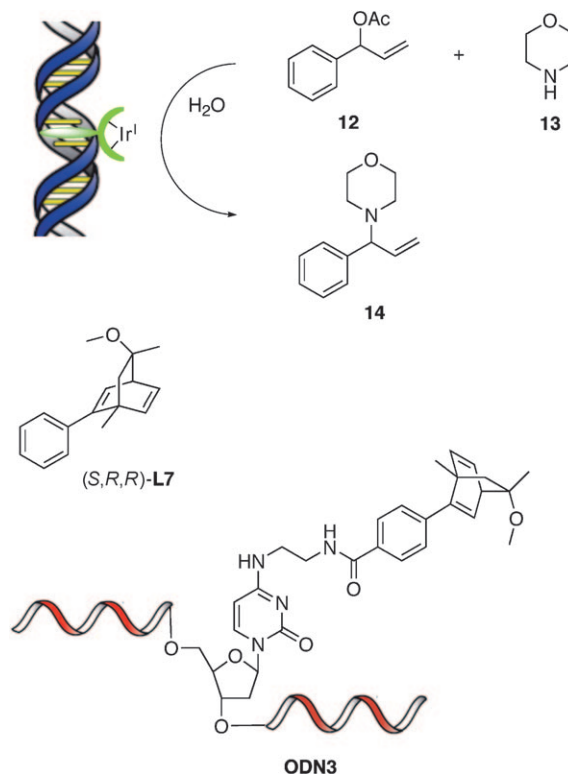
Schema 9. Cu^{II}-dmbpy-DNA-vermittelte enantioselective C-F-Verknüpfung.

chemische Fluorierungsprozedur mit dem von Roelfes und Feringa für die asymmetrische Diels-Alder-Reaktion etablierten DNA-Hybridsystem kombiniert. Die Fluorierung von Indanon-β-ketoestern mit dem Cu^{II}-dmbpy-DNA-Katalysator wurde in einer wässrigen Pufferlösung mit „Selectfluor“ als Fluorübertragungsreagens durchgeführt. Der Effekt der Ligandenstruktur auf die Enantioselectivität deckt sich mit den vorherigen Befunden bei der asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion. In Gegenwart von dmbpy erhielt man fluorierte Produkte mit guter DNA-induzierter Enantioselectivität (bis 74 % *ee*).

2.5. Allylische Aminierung mit einem Iridium(I)-Dien-DNA-Hybridkatalysator

Die zuvor besprochenen katalytischen Prozesse mit DNA-Hybridkatalysatoren beschränken sich auf Lewis-Säure-katalysierte Reaktionen mit Cu^{II}-Ionen. Zwei weitere Beispiele für DNA-gestützte asymmetrische Katalysen mit Kupferkomplexen wurden beschrieben; die erreichten Enantioselectivitäten waren in diesen Fällen jedoch niedrig.^[32] Der Einsatz DNA-konjugierter Übergangsmetallkomplexe mit anderen Metallen als Kupfer in der Katalyse ist ein noch junges Feld.^[33] Jäschke und Mitarbeiter konnten zeigen, dass der Einsatz von DNA-Hybridkatalysatoren sich auf Bereiche der Organometallchemie jenseits der Lewis-Säure-Katalyse erweitern lässt.^[33b] Bei einer allylischen Substitution mithilfe eines Iridium(I)-Dien-Komplexes in wässrigem Medium kam ein DNA-gestütztes System zum Einsatz. Dazu wurden Bicyclo[2.2.2]octadien-Liganden,^[34] die in der Iridi-

um(I)-katalysierten allylischen Substitution eine gute Aktivität zeigen, ausgewählt und für die Verwendung als Verankerungsliganden in einem DNA-Hybridkatalysator modifiziert (Schema 10). Der DNA-Dien-Hybridligand wurde im



Schema 10. Allylische Aminierung mithilfe eines Iridium(I)-Dien-DNA-Hybridkatalysators.

Rahmen der Iridium-katalysierten allylischen Substitution von 1-Phenylallylacetat (**12**) mit Morpholin (**13**) in einem wässrigen Reaktionsmedium untersucht (Schema 10). In Gegenwart des DNA-gestützten Diens **ODN3** (gewonnen aus **ODN4**) wurde eine etwas höhere Aktivität beobachtet als mit dem Iridium(I)-Komplex des freien Diens. Diese Ergebnisse zeigen, dass die in den Nucleotiden der DNA ubiquitären Stickstoffheterocyclen bei der Koordination des Iridiumzentrums nicht mit dem Dien konkurrieren und die metallorganische Katalyse nicht obstruieren. Die Stereoselectivität des Hybridkatalysators auf DNA-Basis wurde durch die Racematspaltung von 1-Phenylallylacetat nachgewiesen (**12**; Tabelle 6). Komplementäre DNA- und RNA-Molekülstränge wurden selektiert, um durch Hybridisierung die chirale Mikroumgebung der Iridium-Dien-DNA-Komplexe zu modulieren, und es wurden 0.5 Äquivalente Morpholin eingesetzt, um die *ee*-Werte für 1-Phenylallylacetat (**12**) und das Reaktionsprodukt nach 50 % Umsetzung von **12** bestimmen zu können. Die beobachtete Enantioselectivität hing von der Helixstruktur des Liganden ab (Einzelstrang: keine Helix; DNA/DNA-Duplex: Helix vom B-Typ; DNA/RNA-Duplex: Helix vom A-Typ). Obgleich die *ee*-Werte auch hier niedrig waren, weisen diese Resultate klar auf eine Chiralitätsübertragung von der DNA auf den Iridium-Komplex hin.

Tabelle 6: Hybridkatalysatoren in der Racematspaltung von 1-Phenylallylacetat (**12**).^[a]

	Ligand ^[b]	komplementärer Molekülstrang	Ausbeute [%] ^[c]	12 ee [%]	14 ee [%]
1	L7	–	48	23	28
2	ODN3	–	49	16	23
3	ODN3	cDNA3	45	≤ 5	9
4	ODN3	cRNA3	48	–19	–27

[a] Reaktionsbedingungen: [**12**] = 50 mM, [**13**] = 25 mM, [$\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}$]₂ = 50 μM , [Ligand] = 100 μM , Wasser/Dioxan (7:3), RT, 40 h. [b] **ODN3**: GCAGTGAAGCTGAGCTCC. [c] Die (auf **12** bezogene) Ausbeute wurde mithilfe von GC bestimmt.

3. Zusammenfassung

Wir haben im vorliegenden Kurzaufsatz die Entwicklung von Hybridkatalysatoren auf DNA-Basis und die Fortschritte auf diesem Gebiet hinsichtlich der Anwendung in der asymmetrischen Katalyse erörtert. Hybridkatalysatoren auf DNA-Basis bilden sich selbsttätig aus DNA und einem Metallkomplex mit einem spezifisch wirkenden Liganden durch supramolekulare oder kovalente Verankerung und finden Anwendung in asymmetrischen Kohlenstoff-Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Heteroatom-Verknüpfungsreaktionen. Die Verwendung von DNA in Lewis-Säure-katalysierten Reaktionen wie Diels-Alder-Reaktionen, Michael-Additionen und Friedel-Crafts-Reaktionen führte zu hohen Stereoselektivitäten und zu einer Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit.

Obgleich dieses Forschungsgebiet noch in den Kinderschuhen steckt, bedeutet die erfolgreiche Nutzung der Chiralität von DNA-Helices in der asymmetrischen Katalyse einen wichtigen Durchbruch. Hybridkatalysatoren auf DNA-Basis sollten sich bei der Entwicklung von Verfahren der „grünen Chemie“ im Hochschul- wie im Industrielabor als nützlich erweisen, da DNA-gestützte katalytische Systeme in wässriger Phase einsetzbar sind. Wie am Beispiel der allylischen Aminierung mithilfe eines Iridium(I)-Dien-DNA-Hybridkatalysators demonstriert, ist die Möglichkeit für die Einbeziehung verschiedenartiger Metallkomplexe in der DNA-Hybridkatalyse gegeben.

Es ist zu erwarten, dass die Optimierung neuer Hybridkatalysatoren auf DNA-Basis parallel zu den Fortschritten von molekularbiologischen Techniken voranschreiten wird. Man sieht sich aber auch Herausforderungen gegenüber: Zum einen kann die Wasserlöslichkeit der DNA eine Einschränkung sein, da viele organische Reagentien nicht wasserlöslich und manche in Wasser instabil sind. Ist das System der Hybridkatalyse mit DNA in organischen Medien einsetzbar? Tanaka und Okahata berichteten über eine einfache Synthese eines DNA-Lipid-Komplexes, der in organischen Lösungsmitteln wie Benzol, Ethanol und Chloroform löslich ist.^[35] Derartige Komplexe können ein Schritt hin zu einer ausgedehnteren Anwendung von DNA-Hybridkatalysatoren sein.

Wir hoffen, dass dieser Kurzaufsatz Forscher auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse beflügeln wird. Wir gehen davon aus, dass die DNA-Hybridkatalyse die eta-

blierten Ansätze der asymmetrischen Katalyse ergänzen und die Synthese enantiomerenreiner Produkte erleichtern wird.

Eingegangen am 25. September 2009,
veränderte Fassung am 5. Dezember 2009
Online veröffentlicht am 7. Mai 2010

Übersetzt von Dr. Thomas Lazar, Paderborn

- [1] H.-U. Blaser, *Chem. Commun.* **2003**, 293–296.
- [2] Übersichten: a) B. G. Davis, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2003**, *14*, 379–386; b) C. M. Thomas, T. R. Ward, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 337–346; c) R. Krämer, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 872–874; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 858–860; d) Y. Lu, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5714–5728; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5588–5601; e) C. Letondor, T. R. Ward, *ChemBioChem* **2006**, *7*, 1845–1852; f) M. D. Mihovilovic, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2007**, *82*, 1067–1071.
- [3] Repräsentative Beispiele: a) M. E. Wilson, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 306–307; b) R. R. Davies, M. D. Distefano, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11643–11652; c) M. Ohashi, T. Koshiyama, T. Ueno, M. Yanase, H. Fujii, Y. Watanabe, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1035–1038; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1005–1008; d) J. R. Carey, S. K. Ma, T. D. Pfister, D. K. Garner, H. K. Kim, J. A. Abramite, Z. Wang, Z. Guo, Y. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10812–10813; e) M. Skander, N. Humbert, J. Collot, J. Gradinaru, G. Klein, A. Loosli, J. Sauser, A. Zocchi, F. Gilardoni, T. R. Ward, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14411–14418; f) A. Mahammed, Z. Gross, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2883–2887; g) T. R. Ward, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3798–3804; h) C. Letondor, N. Humbert, T. R. Ward, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 4683–4687; i) M. Skander, C. Malan, A. Ivanova, T. T. Ward, *Chem. Commun.* **2005**, 4815–4817; j) M. T. Reetz, N. Jiao, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2476–2479; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2416–2419.
- [4] J. D. Watson, F. H. Crick, *Nature* **1953**, *171*, 737–738.
- [5] a) N. C. Seeman, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3408–3428; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3220–3238; b) J. J. Storhoff, C. A. Mirkin, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1849–1862; c) C. M. Niemeyer, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4254–4287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4128–4158; d) A. Ono, *Macromol. Chem. Phys.* **2006**, *207*, 1629–1632; e) M. Endo, H. Sugiyama, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 2420–2443.
- [6] a) S. Y. Wang, *Nature* **1960**, *190*, 690–694; b) S. Y. Wang, *Nature* **1963**, *200*, 879–880.
- [7] a) J. K. Barton, *Science* **1986**, *233*, 727–734; b) K. E. Erkkila, D. T. Odom, J. K. Barton, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2777–2795.
- [8] Y. Xu, Y. X. Zhang, H. Sugiyama, T. Umano, H. Osuga, K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6566–6567.
- [9] a) H. B. Gamper, A. S.-C. Tung, K. Straub, J. C. Bartholomew, M. Calvin, *Science* **1977**, *197*, 671–673; b) K. A. Dittrich, T. R. Krugh, *Chem. Res. Toxicol.* **1991**, *4*, 270–276.
- [10] a) D. L. Boger, D. S. Johnson, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1542–1580; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1438–1474; b) H. Sugiyama, T. Fujiwara, A. Ura, T. Tashiro, K. Yamamoto, S. Kawanishi, I. Saito, *Chem. Res. Toxicol.* **1994**, *7*, 673–683.
- [11] T. Bando, A. Narita, K. Asada, H. Ayame, H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8948–8955.
- [12] a) B. Seelig, S. Keiper, F. Stuhlmann, A. Jäschke, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4764–4768; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4576–4579; b) F. Stuhlmann, A. Jäschke, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3238–3244; c) J. A. Doudna, T. R. Cech, *Nature* **2002**, *418*, 222–228; d) T. M. Tarasow, E. Kellogg, B. L. Holley, D. Niewlandt, S. L. Tarasow, B. E. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11843–11851.
- [13] S. K. Silverman, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2701.

- [14] a) D. R. Liu, X. Li, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4956–4979; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4848–4870; b) T. N. Grossmann, A. Strohhach, O. Seitz, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 2185–2192.
- [15] <http://sigmaaldrich.com/catalog>.
- [16] a) U. M. Lindström, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751–2772; b) C.-J. Li, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095–3166; c) J. Paradowska, M. Stodulski, J. Mlynarski, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4352–4362; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4288–4297.
- [17] G. Roelfes, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3294–3296; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3230–3232.
- [18] S. Otto, F. Bertoncin, J. B. F. N. Engberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7702–7707.
- [19] G. Roelfes, *Mol. BioSyst.* **2007**, *3*, 126–135.
- [20] P. J. Walsh, A. E. Lurain, J. Balsells, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3297–3344.
- [21] F. Rosati, A. J. Boersma, J. E. Klijn, A. Meetsma, B. L. Feringa, G. Roelfes, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9596–9605.
- [22] a) G. Roelfes, A. J. Boersma, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2006**, 635–637; b) A. J. Boersma, B. L. Feringa, G. Roelfes, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3647–3650.
- [23] A. J. Boersma, J. E. Klijn, B. L. Feringa, G. Roelfes, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11783–11790.
- [24] a) J. Xu, Q. Deng, J. Chen, K. N. Houk, J. Bartek, D. Hilvert, I. A. Wilson, *Science* **1999**, *286*, 2345–2348; b) J. Chen, Q. Deng, K. N. Houk, D. Hilvert, *ChemBioChem* **2000**, *1*, 255–261.
- [25] a) F. Bailly, C. Bailly, M. J. Waring, J. P. Hénichart, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1992**, *184*, 930–937; b) C. Liu, Z. Jiang, Y. Zhang, Z. Wang, X. Zhang, F. Feng, S. Wang, *Langmuir* **2007**, *23*, 9140–9142.
- [26] N. Sancho Oltra, G. Roelfes, *Chem. Commun.* **2008**, 6039–6041.
- [27] a) D. A. Evans, K. R. Fandrick, H.-J. Song, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8942–8943; b) M. C. Myers, A. R. Bharadwaj, B. C. Milgram, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14675–14680; c) D. A. Evans, K. R. Fandrick, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2249–2252; d) D. A. Evans, H.-J. Song, K. R. Fandrick, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3351–3354.
- [28] D. Coquière, B. L. Feringa, G. Roelfes, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9468–9471; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9308–9311.
- [29] a) S. Kobayashi, K. Kakumoto, Y. Mori, K. Manabe, *Isr. J. Chem.* **2001**, *41*, 247–249; b) Y. Hamashima, D. Hotta, N. Umebayashi, Y. Tsuchiya, T. Suzuki, M. Sodeoka, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1576–1586.
- [30] A. J. Boersma, B. L. Feringa, G. Roelfes, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3396–3398; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3346–3348.
- [31] N. Shibata, H. Yasui, S. Nakamura, T. Toru, *Synlett* **2007**, 1153–1157.
- [32] a) U. Jakobsen, K. Rohr, S. Vogel, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2007**, *26*, 1419–1422; b) E. W. Dijk, B. L. Feringa, G. Roelfes, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2374–2377.
- [33] a) L. Ropartz, N. J. Meeuwenoord, G. A. van der Marel, P. W. N. M. van Leeuwen, A. M. Z. Slawin, P. C. J. Kamer, *Chem. Commun.* **2007**, 1556–1558; b) P. Fournier, R. Fiammengio, A. Jäschke, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4490–4493; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4426–4429.
- [34] C. Fischer, C. Defieber, T. Suzuki, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1628–1629.
- [35] K. Tanaka, Y. Okahata, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11679–11683.