
This is an electronic reprint of the original article.
This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Liu, Yuchang; Merten, Christian; Deska, Jan

Enantiokonvergente biokatalytische Redoxisomerisierung

Published in:
Angewandte Chemie

DOI:
[10.1002/ange.201804911](https://doi.org/10.1002/ange.201804911)

Julkaistu: 09/07/2018

Document Version
Peer-reviewed accepted author manuscript, also known as Final accepted manuscript or Post-print

Please cite the original version:
Liu, Y., Merten, C., & Deska, J. (2018). Enantiokonvergente biokatalytische Redoxisomerisierung. *Angewandte Chemie*, 130(37), 12328-12333. <https://doi.org/10.1002/ange.201804911>

This material is protected by copyright and other intellectual property rights, and duplication or sale of all or part of any of the repository collections is not permitted, except that material may be duplicated by you for your research use or educational purposes in electronic or print form. You must obtain permission for any other use. Electronic or print copies may not be offered, whether for sale or otherwise to anyone who is not an authorised user.

Enantiokonvergente biokatalytische Redoxisomerisierung**

Yu-Chang Liu, Christian Merten, Jan Deska*

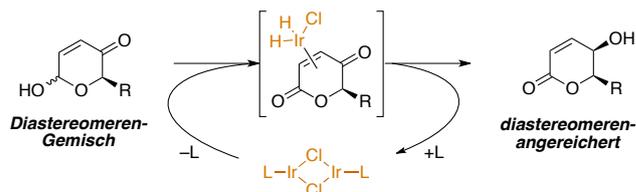
Abstract: Alkoholdehydrogenasen dienen als effektive Katalysatoren in der Herstellung optisch aktiver γ -Hydroxy- δ -lactone auf Grundlage einer enantiokonvergenten dynamischen Redoxisomerisierung von einfach zugänglichen, racemischen Achmatowicz-Pyranonen. Durch die Nachahmung der traditionell Übergangsmetall-vermittelten "Borrowing-hydrogen"-Methodik zur Überführung von Hydridspezies innerhalb heterocyclischer Gerüste erlaubt diese chemoinspirierte, jedoch vollständig biokatalysierte Interpretation das bestehende Syntheserepertoire von Enzymen effektiv zu erweitern und bietet hierdurch neue Möglichkeiten in der Konstruktion von Multienzymkaskaden sowie im Design maßgeschneiderter Zellfabriken.

Die Entwicklung formal redoxneutraler Aktivierungsmechanismen auf Basis redoxaktiver Katalysatoren zur Generierung reaktiver Intermediate aus einfachen Bausteinen stellt einen Meilenstein in der modernen Katalyse dar und trägt dabei entscheidend zu dem Design neuartiger und eleganter Synthesestrategien unter dem Aspekt von Umweltverträglichkeit und Abfallvermeidung bei.^[1] Als Paradebeispiel für diesen Ansatz ist zweifelsohne die von Williams geprägte "Borrowing hydrogen"-Methodik zu nennen, bei der die reversible, Übergangsmetall-vermittelte Dehydrierung von Alkoholen unter Bildung reaktiver Carbonylintermediate in vielfältigster Weise in C-C- und C-Heteroatom-verknüpfenden Reaktionen genutzt werden konnte.^[2] Neben bimolekularer Kupplungsreaktionen hat sich der Wasserstoff-Autotransfer auch als exzellentes Werkzeug in der Redoxisomerisierung ungesättigter Alkohole zu gesättigten Aldehyden und Ketonen etabliert,^[3] wobei insbesondere chirale Iridium-Katalysatoren durch intramolekulare Transferhydrierung einen direkten Zugang zu stereochemisch definierten, komplexen Carbonylverbindungen eröffnen.^[4] Traditionell dienen hierbei die Übergangsmetallkomplexe als zwischenzeitliche Speicher für Hydridequivalente, welche in der initialen Dehydrierung extrahiert wurden und welche in der Folge als Reduktionmittel der Intermediate der Kupplungs- oder Isomerisierungsprozesse (Iminium-Spezies, Enone, etc.) agieren. Grundsätzlich lassen sich solche Hydridspeicherkonzepte aber auch im Kontext biologischer Systeme realisieren wie in dem wegweisenden Beispiel von Hollmann et al. illustriert wurde, bei dem das Zusammenspiel von Nicotinamid-abhängigen Enzymen durch die reversible Bildung und Umsetzung von NADH als biologischem Hydridequivalent erfolgreich in der

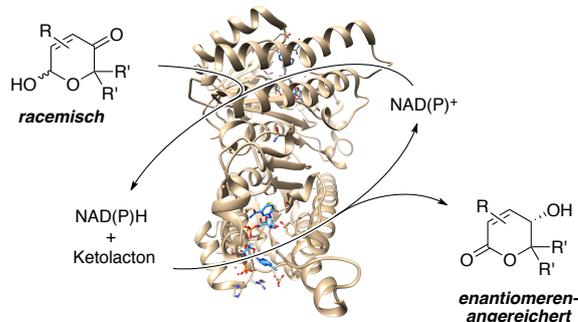
Redoxisomerisierung von Cyclohexenol zu Cyclohexanon genutzt werden konnte.^[5,6,7]

Redoxisomerisierung von Achmatowicz-Pyranonen...

a diastereoselektiv, Iridium-katalysiert (Guo & Tang, 2015)



b enantiokonvergent, Enzym-vermittelt (diese Arbeit)



- hoch enantioselektive, dynamische Isomerisierung
- einzelne Dehydrogenase mit dualer katalytischer Funktion
- enzymatische 'borrowing hydrogen'-Katalyse
- katalytisch in Nicotinamid – kein Cofaktor-Recycling benötigt

Schema 1. **a** klassisches 'borrowing hydrogen': Iridium-vermittelte Redoxisomerisierung von Achmatowicz-Pyranonen vs. **b** Nicotinamid-abhängige Dehydrogenase als bifunktionaler, enantioselektiver Isomerisierungskatalysator.

Guo und Tang präsentierten jüngst eine interessante Erweiterung auf dem Gebiet der "Borrowing hydrogen"-Katalyse, bei der Iridium-Komplexe zur Redoxisomerisierung von Achmatowicz-Pyranonen (6-Hydroxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-onen) in einer Substrat-kontrollierten diastereoselektiven Synthese hydroxylierter δ -Lactone Einsatz finden (Schema 1, oben).^[8] In Anbetracht des einfachen Zugangs zu den Edukten durch Achmatowicz-Oxidation von Furfurylalkoholen^[9,10] stellt diese dynamisch-stereokonvergente Umwandlung eine attraktive und schnelle Route zu synthetisch wertvollen Lactonen aus biogenen Grundstoffen wie Furfural dar. Inspiriert durch diese Studie – und in Anknüpfung an unsere eigenen Arbeiten zur Nutzung von Enzymen in Achmatowicz-Umlagerungen^[11] und verwandten, heterocyclischen Transformationen^[12] in synthetischen und biosynthetischen Szenarien – begannen wir mit der Untersuchung von Nicotinamid-abhängigen Alkoholdehydrogenasen als natürliche Mimetika der zuvor genannten Metallkomplexe in stereoselektiven Redoxisomerisierungen, wobei dem daraus resultierenden Biokatalyse-Werkzeug großes Potenzial sowohl als einzelnes Enzymmodul als auch als Baustein in komplexen Multienzymkaskaden zugeschrieben wurde (Schema 1, unten).

[*] Prof. Dr. Jan Deska, Dr. Yu-Chang Liu
Department of Chemistry & Materials Science, Aalto-yliopisto
Kemistintie 1, 02150 Espoo (Finnland)
Email: jan.deska@aalto.fi
Homepage: www.deskalab.com

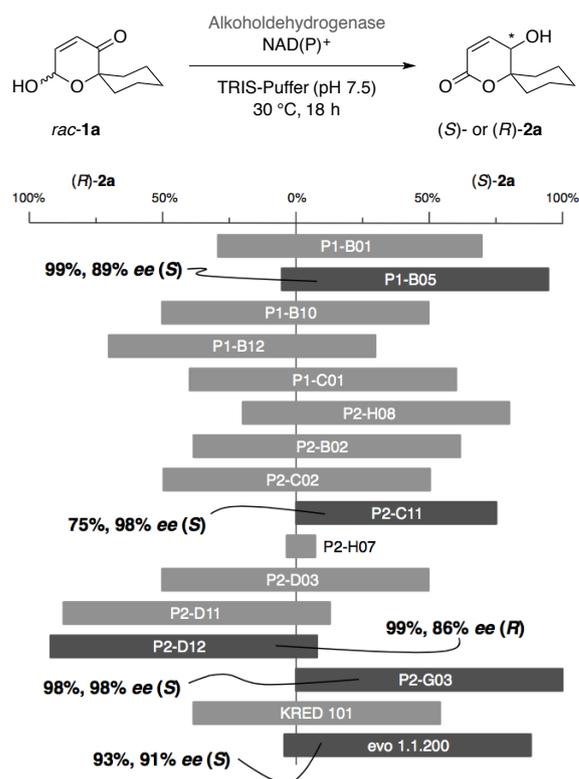
Dr. Christian Merten
Organic Chemistry II, Ruhr-Universität
Universitätsstraße 150, 44780 Bochum (Deutschland)
Email: christian.merten@ruhr-uni-bochum.de



Supporting information for this article is available on the WWW under
....

Während die Bildung transienter Hydridometal-Spezies potentiell zu Selektivitätsproblemen, durch die Konkurrenz zwischen C=C- und C=O-Reduktion^[13] oder aber durch akzeptorlose Dehydrierung,^[14] führen kann, sollte die exzellente Chemoselektivität biologischer Katalysatoren unter Ausnutzung eines Nicotinamid-abhängigen 'borrowing hydrogen'-Systems hier klare Vorteile bieten. Der redoxneutrale Charakter der Transformation würde gleichzeitig die üblichen Kofaktor-Recyclingansätze überflüssig machen. Darüber hinaus ist zu erwarten, dass durch die strikte Unumkehrbarkeit der biokatalytischen Lactol-Dehydrierung die nötige Triebkraft für eine reibungslose Umsetzung zu den gewünschten γ -Hydroxy- δ -lactonen bereitstellen dürfte. Zudem wurde erhofft, dass die Kombination aus einer raschen Mutarotation der sechsgliedrigen Lactole in dem wässrigen Biokatalysemedium und die inherente Enantioselektivität der Dehydrogenasen in Ketonreduktionen ein dynamisches Szenario eröffnen würde, in welchem selbst racemische, symmetrisch substituierte Hydroxypyranone in einer enantiokonvergenten Umwandlung ohne jegliche Ausbeuteeinschränkung zu stereochemisch definierten Produkten isomerisiert werden könnten.^[15]

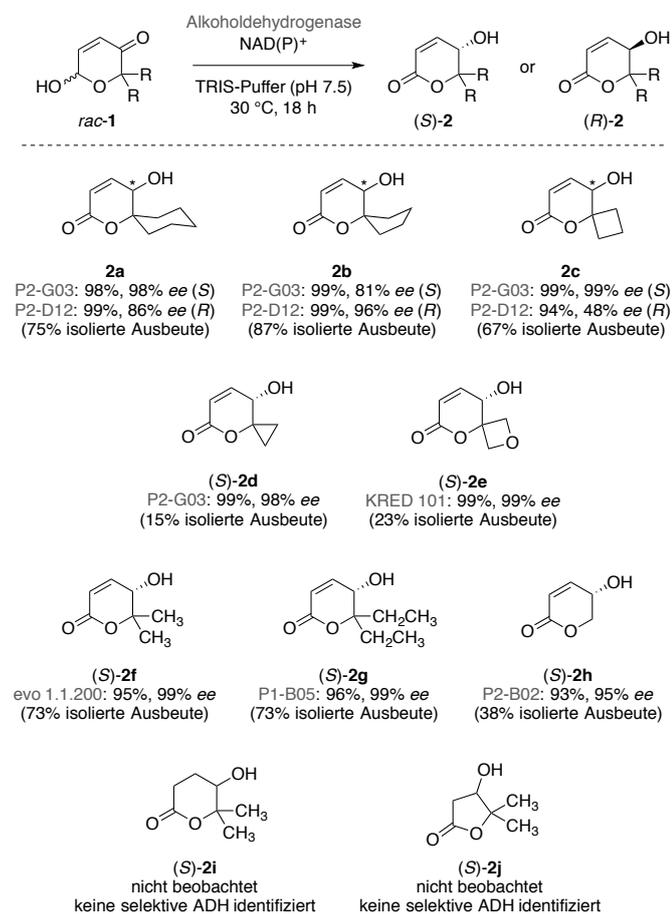
Das spirocyclische Pyranon **1a**, welches durch oxidative Ringerweiterung von 1-Furylcyclohexanol erhalten wurde, diente als Modellsubstrat in ersten Untersuchungen zur allgemeinen Umsetzbarkeit unseres Designs zur Substitution metallbasierter Katalysatoren zur intramolekularen Transferhydrierung durch Nicotinamid-abhängige Dehydrogenasen. Zu unserer Überraschung zeigten aus einer Kollektion von insgesamt 26 kommerziellen Biokatalysatoren (aus den Ketonreduktase-Screeningkits von *Codexis Inc.* und *evoCatal GmbH*) insgesamt 16 Enzyme signifikante Aktivität und produzierten das antizipierte γ -Hydroxy- δ -lacton **2a** in teils moderater, teils ausgezeichneter Ausbeute (Schema 2). Dabei sollte erwähnt werden, dass die Biokatalysatoren augenscheinlich in der Umsetzung zweier unterschiedlicher Paare funktioneller Gruppen beteiligt sind (Lactol/Lacton und Alkohol/Keton), wobei die Fähigkeit dieser Enzymsysteme, sowohl Dehydrierungen als auch Reduktionen zu katalysieren, ausgenutzt wird. Auf diese Weise konnte auf die sehr viel anspruchsvollere Suche nach passenden Enzymen für die jeweilige, spezifische Aufgabe verzichtet werden. Leider wiesen die meisten der Isomerisierungssysteme aber bestenfalls moderate Enantioselektivitäten auf. Für fünf der getesteten Biokatalysatoren wurde jedoch eine ausgezeichnete Stereoinduktion in der abschließenden Ketonreduktion beobachtet, so dass das Spirolacton **2a** in hoher optischer Reinheit anfiel. Erfreulicherweise konnten sowohl (*S*)-selektive Dehydrogenasen (*P1-B05*: 89% *ee*, *P2-D11*: 98% *ee*, *P2-G03*: 98% *ee* und *evo 1.1.200*: 91% *ee*) wie auch ein (*R*)-selektiver Biokatalysator (*P2-D12*: 86% *ee*) identifiziert werden, wobei ein solcher komplementärer Zugang zu beiden Enantiomeren sicherlich als Grundvoraussetzung für jedes synthetisch nützliche, stereoselektive Werkzeug anzusehen ist.



Schema 2. Reaktivität von Biokatalysatoren aus kommerziellen Ketonreduktase-Kits in der Redoxisomerisierung von Pyranon **1a**.

Dank der breiten Reaktivität einer Vielzahl an Dehydrogenasen in der Redoxisomerisierung von Achmatowicz-Pyranonen erwies sich die Methodik als überaus allgemein einsetzbar, auch wenn ein zweites Screening von Nöten war, um die Umwandlung der unterschiedlichen Substrate effektiv zu gestalten (Schema 3). Sowohl die (*S*)-selektive Ketonreduktase *P2-G03* wie auch die enantiokomplementäre *P2-D12* wiesen hohe Aktivität gegenüber verschiedenen spirocyclischen Lactolen auf und lieferten meist hohe isolierte Ausbeuten der Spirolactone. Interessanterweise zeigte das Oxaspiro[4.5]decen-Gerüst (**1b**) verglichen mit den homologen Oxaspiro[5.5]undecen **1a** und Oxaspiro[3.5]nonen **1c** etwas verringerte Selektivitäten in der (*S*)-Serie, während der gegenläufige Trend in der (*R*)-Serie zu beobachten war, wonach (*R*)-**2b** in exzellenter optischer Reinheit von 96% erhalten wurde. Auch der Einbau einer Oxetan-Einheit in das spirocyclische Skelett wurde gut akzeptiert und (*S*)-**2e** konnte in 93% *ee* isoliert werden. In Anbetracht der bioisosteren Verwandtschaft von Carbonylen und Oxetanen kann dieses Produkt als hydrolysestabiles Anhydrid-Mimetikum verstanden werden. Die Redoxisomerisierung acyclisch substituierter Substrate erforderte ein zweites Set von Dehydrogenasen und nach Behandlung mit katalytischen Mengen and *evo 1.1.200* oder *P1-B05* wurden die Lactone (*S*)-**2f** und (*S*)-**2g** in optisch reiner Form und je 73% Ausbeute erhalten. Beachtenswert erscheint insbesondere die erfolgreiche, stereoselektive Isomerisierung des unsubstituierten Pyranons **1h** zu (*S*)-**2h** mit 95% *ee*, was eine ausgezeichnete Diskriminierung der enantiotopen Seiten trotz minimaler sterischer Unterscheidbarkeit (sp^2 -CH vs. sp^3 -CH₂) ausdrückt. Die absoluten Konfigurationen der Produkte der Redoxisomerisierungen wurden neben dem Vergleich von

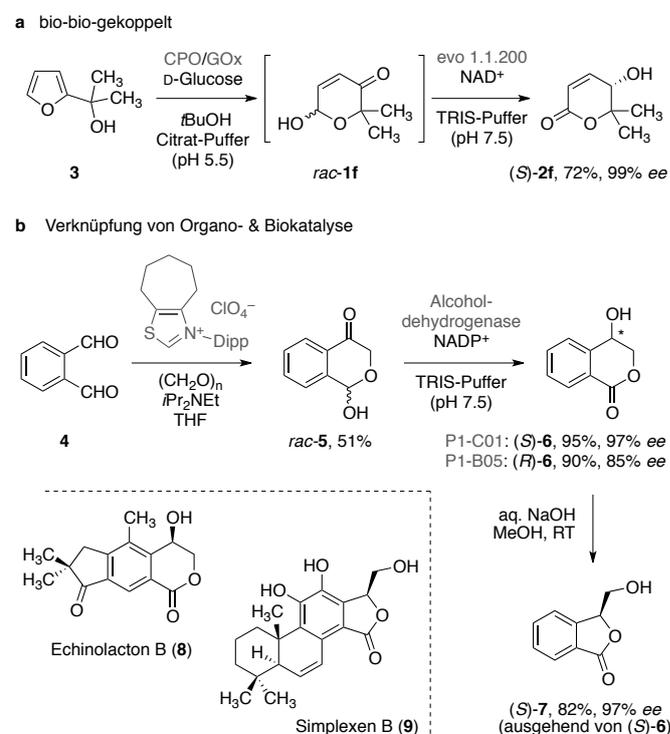
Drehwerten bereits literaturbekannter Verbindungen auch mit Hilfe der Circular dichroismus-Spektroskopie (VCD und ECD) an repräsentativen Hydroxylactonen zugeordnet (Supplementary Fig. 1–6).^[16] Zu unserer Überraschung konnten die gesättigten Analoga **1i** und **1j** nicht in einer vergleichbaren Redoxisomerisierung zu den entsprechenden Lactonen eingesetzt werden, was möglicherweise gewisse geometrische oder elektronische Grundvoraussetzungen für diese intramolekulare Transferhydrierung widerspiegelt.



Schema 3. Hydroxyenon-Isomerase-Aktivität: Substratspektrum & Limitierungen.

Die Entwicklung neuartiger, enzymbasierter und chemoinspirierter Module eröffnet großartige Möglichkeiten, biologische Werkzeuge in komplexen, multikatalytischen Kaskaden einzubinden. Ein solches Werkzeug stellt die Nutzung von Oxidase/Peroxidase-Paaren als Biokatalysatoren in Achmatowicz-Umlagerungen zur Synthese von Hydroxypyranonen dar, welche vor einigen Jahren in unserer Gruppe entworfen wurde.^[11] Erfreulicherweise verlief die oxidative Ringerweiterung von Furfurylalkohol **3** zu dem racemischen **1f** in Anwesenheit von Chlorperoxidase (CPO) und Glucose-Oxidase (GOx) tadellos und das nachgeschaltete, optimierte Hydroxyenon-Isomerase-Modul lieferte das enantiomerenreine Lacton (*S*)-**2f** in 72% Gesamtausbeute in dieser biokatalytischen Reaktionskaskade (Schema 4a). Die Auswahl an Reaktionssequenzen beschränkt sich hierbei aber keineswegs auf Kaskaden auf Basis oxidativer Furanerweiterungen. So gelang es ebenso, die enzymatische Redoxisomerisierung mit einer organokatalytischen, gekreuzten

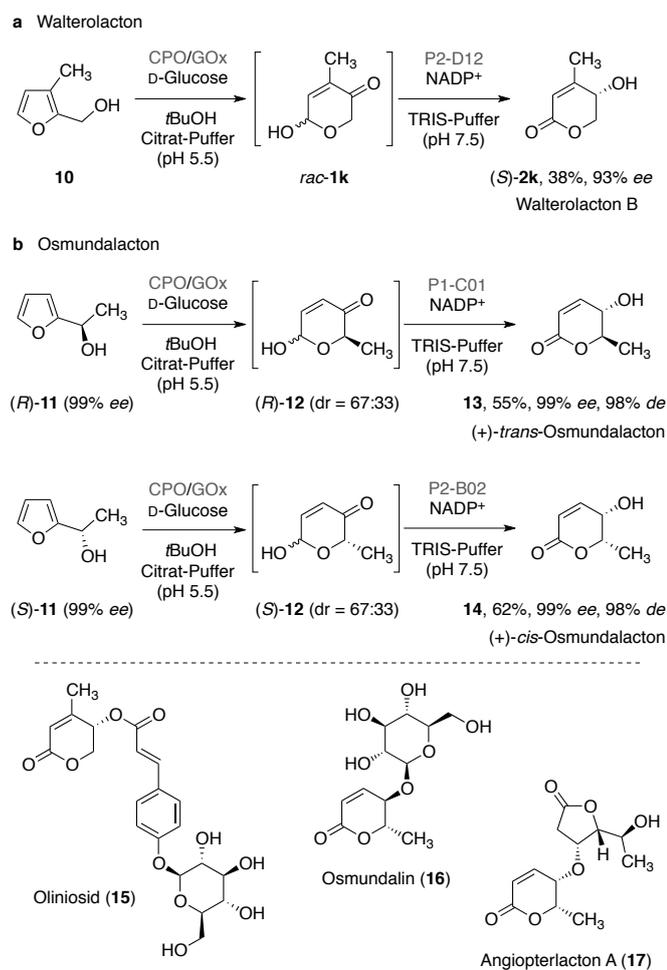
Benzoin-Reaktion zu kombinieren, bei welcher Phthal dialdehyd und Formaldehyd zu dem aromatischen Hydroxypyranon *rac*-**5** umgesetzt wurden (Schema 4b).^[17] Ein weiteres Enzymscreening auf diesem alternativen Substrat ergab wiederum eine Reihe effektiver Biokatalysatoren für die enantiokonvergente Umwandlung zu dem optisch angereicherten Lacton **6**. Auch in diesem Fall ließen sich sowohl das (*S*)- als auch das (*R*)-konfigurierte Produkt **6** in hohen Ausbeuten und guter bis exzellenter Enantiomerenreinheit durch Verwendung zweier enantiokomplementärer Dehydrogenasen erhalten. Des Weiteren konnte durch eine basenvermittelte Ringkontraktion auch das entsprechende γ -Lacton (*S*)-**7** zugänglich gemacht werden, wobei die Ringverkleinerung unter komplettem Erhalt der optischen Information vonstatten ging. Da sowohl **6** als auch **7** als Grundgerüst in einer Vielzahl komplexer Naturstoffe wie beispielsweise Echinolacton B (**8**) oder Simplexen (**9**) zu finden sind,^[18, 19] werden zukünftige Folgearbeiten insbesondere die Hydroxyenon-Isomeraseaktivität auf dieser speziellen Substratklasse ins Auge fassen.



Schema 4. Design katalytischer Kaskaden unter Verwendung des Hydroxyenon-Isomerase-Moduls. Dipp: 2,6-Diisopropylphenyl.

Insbesondere der Ansatz, Multienzymkaskaden unter Nachahmung klassischer, synthetischer Transformationen zu nutzen, erscheint höchst attraktiv, da dies ermöglichen wird, traditionelle Retrosynthese-Überlegungen innerhalb biologischer System umzusetzen.^[20] Um die unmittelbare, synthetische Relevanz der hier vorgestellten, formalen Hydroxyenon-Isomerase herauszustellen, wurde die direkte Kombination der Peroxidase-vermittelten Furan-Ringerweiterung und der Ketoreduktase-katalysierten Redoxisomerisierung in der Totalsynthese einer Reihe von δ -Valerolacton-Naturstoffen angewandt (Schema 5). Walterolacton B (**2k**), welches sowohl als Sekundärmetabolit in *Cornus walteri* wie auch als Aglycon von Oliniosid (**15**) natürlich zu finden ist,^[21, 22] konnte auf diese Weise ausgehend von 3-Methylfurfurylalkohol (**10**) in einer

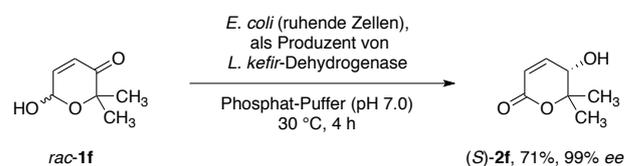
vollständig biokatalytischen Zweistufen-Sequenz in hoher optischer Reinheit erhalten werden (Schema 5a). Weiterhin ist die Verwendung der Hydroxyenon-Isomerase-Einheit nicht auf die Umwandlung symmetrisch disubstituierter Pyranone beschränkt, sondern lässt sich gleichfalls in der Synthese δ -chiraler δ -Valerolactone nutzen. Während hier das Iridium-basierte Vorbild lediglich in der direkten Darstellung *cis*-konfigurierter γ -Hydroxy- δ -lactone anwendbar ist, scheint dessen biokatalytische Interpretation ein breiteres Spektrum an Zielstrukturen abzudecken. Als Katalysator-kontrolliertes System ermöglicht die richtige Wahl von enantiomerenangereicherten Pyranonen und/oder komplementärer Kettoreduktasen die gezielte Synthese von *cis*- wie auch *trans*-konfigurierten Produkten. Sowohl *trans*- (**13**) und *cis*-Osmundalacton (**14**) konnten demnach erfolgreich adressiert werden, wobei die entsprechenden, optisch aktiven 1-Furylethanoole (**11**, durch enzymatische Reduktion von Acetylfuran erhalten)^[23] in der zuvor gezeigten Sequenz aus Ringerweiterung und Isomerisierung ohne signifikante Inkongruenz und in ausgezeichneter Enantio- und Diastereomerenreinheit die beiden epimeren Naturstoffe lieferten (Schema 5b),^[24] welche selbst eine wichtige Plattform für komplexere Zielstrukturen darstellen (siehe **16** oder **17**).^[25]



Schema 5. Anwendungsbeispiele: vollständig enzymatische Totalsynthese von Walterolacton B und den Osmundalactonen als Schlüsselbausteine auf dem Weg zu komplexen, heterocyclischen Naturstoffen.

Langfristig bietet die Entdeckung neuer, artifizieller Biokatalysemodule enorme Möglichkeiten zur Schaffung

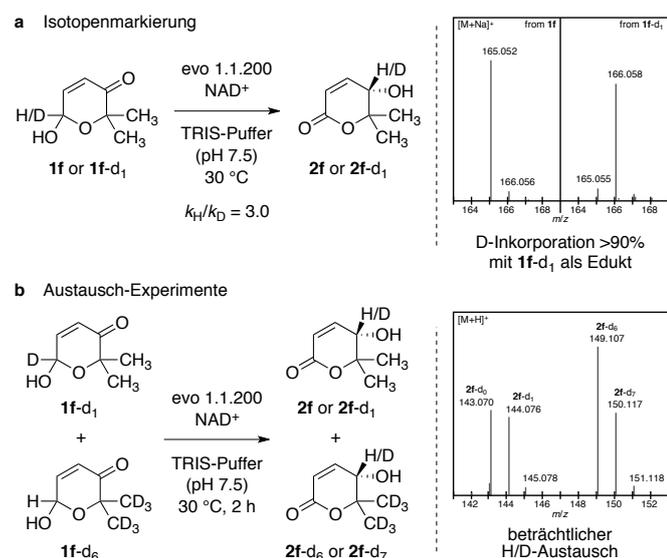
maßgeschneiderter, zellulärer Bioproduktionssysteme mit einem substantiell breiteren, synthetischen Spielraum gegenüber der naturgegebenen Werkzeuge. Um die Einbindung der nicht-natürlichen Isomerase-Funktion in einer wahrhaft biologischen Umgebung zu testen, wurde eine Reihe rekombinanter *E. coli*-Stämme als Produzenten von Kettoreduktasen in der Ganzzell-Transformation von Pyranon *rac*-**1f** evaluiert.^[26] Insbesondere Bakterien, welche die Alkoholdehydrogenase von *Lactobacillus kefir* exprimierten,^[27] zeigten hierbei guten Umsatz und perfekte Enantioselektivität in der *in vivo*-Produktion von δ -Lacton (*S*)-**2f** (Schema 6).



Schema 6. Ganzzell-Biokatalyse: *In-vivo*-Redoxisomerisierung durch einen rekombinanten, *L. kefir*-Dehydrogenase produzierenden *E. coli*-Stamm.

Während auf einer Seite die Verwendung kommerziell erhältlicher Enzympräparate den Vorteil einer leichten Zugänglichkeit und breiten Anwendbarkeit in der Synthese bietet, ist der Blackbox-Charakter dieser Systeme mit Vorsicht zu betrachten. Um die zugrundeliegenden Prozesse, die reaktiven Intermediate und fundamentalen Reaktionsschritte genauer zu hinterleuchten, wurde eine Vielzahl mechanistischer Experimente ausgeführt. Angesichts der strukturellen Verwandtschaft der Achmatowicz-Lactole und natürlicher Zucker galt es, die mögliche Rolle zuckeraktiver Proteine wie Glucose-Dehydrogenase (GDH) oder Glucose-Oxidase zu untersuchen, welche als potentielle Verunreinigungen für die beobachtete Lactol-Dehydrierung verantwortlich sein könnten. Spektrophotometrische Messungen zur Stabilität von *rac*-**1f** in Anwesenheit von GDH oder GOx konnten hingegen jegliche Beteiligung dieser Glucose-oxidierenden Enzyme an der Umsetzung des nicht-natürlichen Hemiacetal-Substrats ausschließen (Supplementary Fig. 7). Um unsere Hypothese zu untermauern, dass eine einzelne Dehydrogenase sowohl als Dehydrierkatalysator unter Freisetzung eines Ketolactons und NAD(P)H als auch in der Folge als Kettoreduktase in der Bildung des formal redoxisomerisierten Produkts fungiert (siehe auch Schema 1b), wurde die in *E. coli* produzierte *L. kefir* ADH aufgereinigt^[28] und in dieser Form als Biokatalysator eingesetzt (Supplementary Fig. 8). In Anwesenheit von NAD⁺ erwies sich die aufgereinigte *LkADH* als effektiver Mediator in der Redoxisomerisierung von **1f** und bestätigt damit die Unabhängigkeit des Prozesses von anderen proteinogenen Cokatalysatoren (Supplementary Fig. 9).^[29] Aus mechanistischer Sicht kann die Isomerisierung sowohl durch die vorgeschlagene Lactol-Oxidation als auch durch einen reduktiven Schritt zu dem entsprechenden Hydroxylactol-Intermediat initiiert werden. Die Behandlung von **1f** mit *evo 1.1.200* in Anwesenheit von GDH und Glucose oder Isopropanol zur Minimierung der Konzentration an freiem NAD⁺ durch eine stark reduktive Umgebung führte jedoch zu erheblich verminderten Umsatzraten und der Bildung verschiedener Nebenprodukte. Isotopenmarkierungsexperimente deuten darüber hinaus auf eine direkte Kupplung von Dehydrierung und Ketonreduktion über den Nicotinamid-Cofaktor, da das deuterierte **1f**-d₁ glatt und mit hoher Deuterium-Inkorporation in das Isomer (*S*)-**2f**-d₁ überführt

werden konnte (Schema 7a, Supplementary Fig. 10–12). Im Weiteren wurde in Austausch-Experimenten unter Verwendung einer equimolaren Mischung zweier **1f**-Isotopologen ein umfassender H/D-Austausch zwischen den CH₃- und CD₃-Derivaten beobachtet (Schema 7b, Supplementary Fig. 13), was auf einen Reaktionsweg hinweist, bei dem Dehydrierung und Ketonreduktion in einem Zweistufen-Prozess via Dissoziation und Reassoziierung des reduzierten Cofaktors und des entsprechenden Ketolactons, welches auch in den Reaktionsgemischen mittels GC und NMR nachgewiesen werden konnte, vonstattengehen (Supplementary Fig. 14).



Schema 7. Markierungsexperimente zur Aufklärung der Rolle freier bzw. proteingebundener Nicotinamide als intermediäre Wasserstoffspeicher.

Zusammenfassend konnten wir auf der Grundlage einer neuartigen, artifiziellen Hydroxyenon-Isomerase-Aktivität von Alkoholdehydrogenasen ein enantiokonvergentes Protokoll zur Redoxisomerisierung einfach zugänglicher Achmatowicz-Pyranone entwickeln, welches γ -Hydroxy- δ -lactone in hoher Enantio- und Diastereomerenreinheit liefert. Neben der Nutzung als eigenständiges Biokatalysewerkzeug erwies sich die formale Isomerase als interessantes Modul für den Entwurf multikatalytischer Reaktionskaskaden. Darüber hinaus lies sich diese nicht-natürliche Enzymaktivität in bakterielle Systeme integrieren, so dass die Redoxisomerisierung auch erfolgreich *in vivo* durchzuführen ist.

Danksagung

Wir danken der Suomen Akatemia (grant no 298250, JD), dem Novo Nordisk Fonden (NNF17OC0025092, YCL), der COST action CA15106 (CHAOS), dem Fonds der Chemischen Industrie (FCI; Liebig-Stipendium für CM), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) durch den Exzellenzcluster RESOLV (“Ruhr Explores SOLVation”, EXC 1069), und Carbolution Chemicals GmbH.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte

vorliegen.

Received: ((will be filled in by the editorial staff))
Published online on ((will be filled in by the editorial staff))

Keywords: Redoxisomerisierung · Biokatalyse · Heterocyclen · enantiokonvergent · asymmetrisch

- [1] A. J. A. Watson, J. M. J. Williams, *Science* **2010**, *329*, 635–636.
- [2] Aktuelle Übersichtsartikel: a) M. H. S. A. Hamid, P. A. Slatford, J. M. J. Williams, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1555–1575; b) G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1611–1641; c) G. E. Doveiner, R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681–703; d) J. M. Ketcham, I. Shin, T. P. Montgomery, M. J. Krische, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9142–9150; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 9294–9302; e) A. Corma, J. Navas, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1410–1459.
- [3] a) N. Ahlsten, H. Lundberg, B. Martín-Matute, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1628–1633; b) C. Slugovc, E. Rüba, R. Schmid, K. Kirchner, *Organometallics* **1999**, *18*, 4230–4233; c) J. García-Álvarez, J. Gimeno, F. J. Suárez, *Organometallics* **2011**, *30*, 2893–2896.
- [4] a) L. Mantilli, D. Gérard, S. Torche, C. Besnard, C. Mazet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5143–5147; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5245–5249; b) J.-Q. Li, B. Peters, P. G. Andersson, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11143–11145; c) H. Li, C. Mazet, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1232–1241.
- [5] S. Gargiulo, D. J. Opperman, U. Hanefeld, I. W. C. E. Arends, F. Hollmann, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6630–6632.
- [6] Zur Nicotinamid-entkoppelten formalen asymmetrischen Redoxisomerisierung, siehe: L. Martínez-Montero, V. Gotor, V. Gotor-Fernández, I. Lavandera, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2413–2419.
- [7] Zur Nicotinamid-gekoppelten ‘borrowing hydrogen’-Biocatalysis in Nicht-Isomerisierungsreaktionen, siehe: a) C. Wandrey, E. Fiolitakis, U. Wichmann, M.-R. Kula, *Ann. NY Acad. Sci.* **1984**, *434*, 194–205; b) V. Resch, W. M. F. Fabian, W. Kroutil, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 993–997; c) F. G. Mutti, T. Knaus, N. S. Scrutton, M. Breuer, N. J. Turner, *Science* **2015**, *349*, 1525–1529; d) L. Huang, E. Romero, A. K. Rössmann, F. Rudroff, F. Hollmann, M. W. Fraaije, S. Kara, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2142–2148.
- [8] H.-Y. Wang, K. Yang, S. R. Bennett, S.-R. Guo, W. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8756–8759; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 8880–8883.
- [9] O. Achmatowicz, P. Bukowski, B. Szechner, Z. Zwierzchowska, A. Zamojski, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1973–1996
- [10] Aktuelle Übersichtsartikel: a) J. Deska, D. Thiel, E. Gianolio, *Synthesis* **2015**, *47*, 3435–3450; b) F. van der Pijl, F. L. van Delft, F. J. P. T. Rutjes, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4811–4829; c) A. K. Ghosh, M. Brindisi, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 111564–111598.
- [11] a) D. Thiel, D. Doknić, J. Deska, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5278; b) D. Thiel, F. Blume, C. Jäger, J. Deska, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *20*, 2717–2725; c) F. Blume, P. Sprengart, J. Deska, *Synlett* **2018**, *29*, 1293–1296.
- [12] a) C. Manzuna Sapu, J.-E. Bäckvall, J. Deska, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9731–9734; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9905–9908; b) M. Hammel, J. Deska, *Synthesis* **2012**, *44*, 3789–3796; c) B. Skrobo, J. Deska, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5998–6001; d) J. Naapuri, J. D. Rolfes, J. Keil, C. Manzuna Sapu, J. Deska, *Green Chem.* **2017**, *19*, 447–452; e) B. Skrobo, N. E. Schlörer, J.-M. Neudörfl, J. Deska, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3209–3217.
- [13] a) B. M. Trost, R. J. Kulawiec, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2027–2036; b) B. Martín-Matute, K. Bogár, M. Edin, F. B. Kaynak, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5832–5842.
- [14] a) K.-i. Fujita, N. Tanino, R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 109–111; b) A. H. Ngo, M. J. Adams, L. H. Do, *Organometallics* **2014**, *33*, 6742–6745.
- [15] J. T. Mohr, J. T. Moore, B. M. Stoltz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2038–2045.
- [16] In Anbetracht der hohen strukturellen Ähnlichkeit der Produkte und dem identischen dominanten Chromophor (das α,β -ungesättigte Lacton) in allen Strukturen erscheint der Vergleich von Drehwerten in

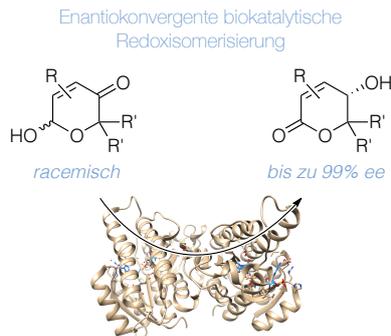
- diesem Fall legitim und ausreichend. Siehe auch: N. Berova, P. L. Polavarapu, K. Nakanishi and R. W. Woody, eds., *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy*, John Wiley & Sons, Inc., **2013**.
- [17] N. Kuhl, F. Glorius, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 573-575.
- [18] S. Suzuki, T. Murayama, Y. Shiono, *Phytochem.* **2005**, 66, 2329-2333.
- [19] Q. Favre-Godal, S. Dorsaz, E. F. Queiroz, L. Marcourt, S. N. Ebrahimi, P.-M. Allard, F. Voinesco, M. Hamburger, M. P. Gupta, K. Gindro, D. Sanglard, J.-L. Wolfender, *J. Nat. Prod.* **2015**, 78, 2994-3004.
- [20] a) N. J. Turner, E. O'Reilly, *Nat. Chem. Biol.* **2013**, 9, 285-288; b) A. P. Green, N. J. Turner, *Perspectives Sci.* **2016**, 9, 42-48.
- [21] K. H. Kim, Y. J. Shin, S. U. Choi, K. R. Lee, *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2011**, 32, 2443-2445.
- [22] E. Nyandat, E. Rwekiki, C. Galeffi, G. Palazzino, M. Nicoletti, *Phytochem.* **1993**, 33, 1493-1496.
- [23] F. Blume, Y.-C. Liu, D. Thiel, J. Deska, *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2016**, 134, 280-284.
- [24] M. S. Buchanan, T. Hashimoto, S. Takaoka, Y. Asakawa, *Phytochem.* **1995**, 40, 1251-1257.
- [25] a) K. H. Hollenbeak, M. E. Kuehne, *Tetrahedron* **1974**, 30, 2307-2316 (Osmundalin); b) Y.-M. Yu, J.-S. Yang, C.-Z. Peng, V. Caer, P.-Z. Cong, Z.-M. Zou, Y. Lu, S.-Y. Yang, Y.-C. Gu, *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 921-924 (Angiopterlactone).
- [26] Y.-C. Liu, C. Guo, Y. Liu, H.-B. Wang, Z.-L. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 2562-2568.
- [27] H. Yamamoto, M. Kudoh, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2013**, 97, 8087-8096.
- [28] A. Weckbecker, W. Hummel, *Biocatal. Biotrans.* **2006**, 24, 380-389.
- [29] Angesichts der Heterogenität einiger der hier verwendeten Dehydrogenasen (siehe auch Supplementary Fig. 8) kann eine Beteiligung von ADH-verwandten Verunreinigung an der Redoxisomerisierung im Falle nicht aufgereinigter Biokatalysatoren nicht zur Gänze ausgeschlossen werden. Da jedoch die Redoxisomerisierung selbst als Kombination der beiden nativen ADH-Funktionen – Alkoholoxidation und Ketoreduktion – erreicht wird, erscheint die Annahme zulässig, dass das Hauptprotein alleine in der Lage sein sollte, die Reaktion voranzutreiben.

Synthetische Biokatalyse

Yu-Chang Liu, Christian Merten, Jan Deska*

Page – Page

Enantiokonvergente biokatalytische Redoxisomerisierung



- hoch enantioselektive, dynamische Isomerisierung
- 'borrowing hydrogen'-Biokatalyse
- einzelne Dehydrogenase mit doppelter Rolle

Alkoholdehydrogenasen dienen als effektive Katalysatoren in der Herstellung optisch aktiver γ -Hydroxy- δ -lactone auf Grundlage einer enantiokonvergenten Redoxisomerisierung von racemischen Achmatowicz-Pyranonen. Durch die Nachahmung der traditionell Übergangsmetall-vermittelten "Borrowing-hydrogen"-Methodik erlaubt diese vollständig biokatalysierte Transformation das bestehende Syntheserepertoire von Enzymen effektiv zu erweitern und bietet hierdurch neue Möglichkeiten in der Konstruktion von Multienzymkaskaden sowie im Design maßgeschneiderter Zellfabriken.