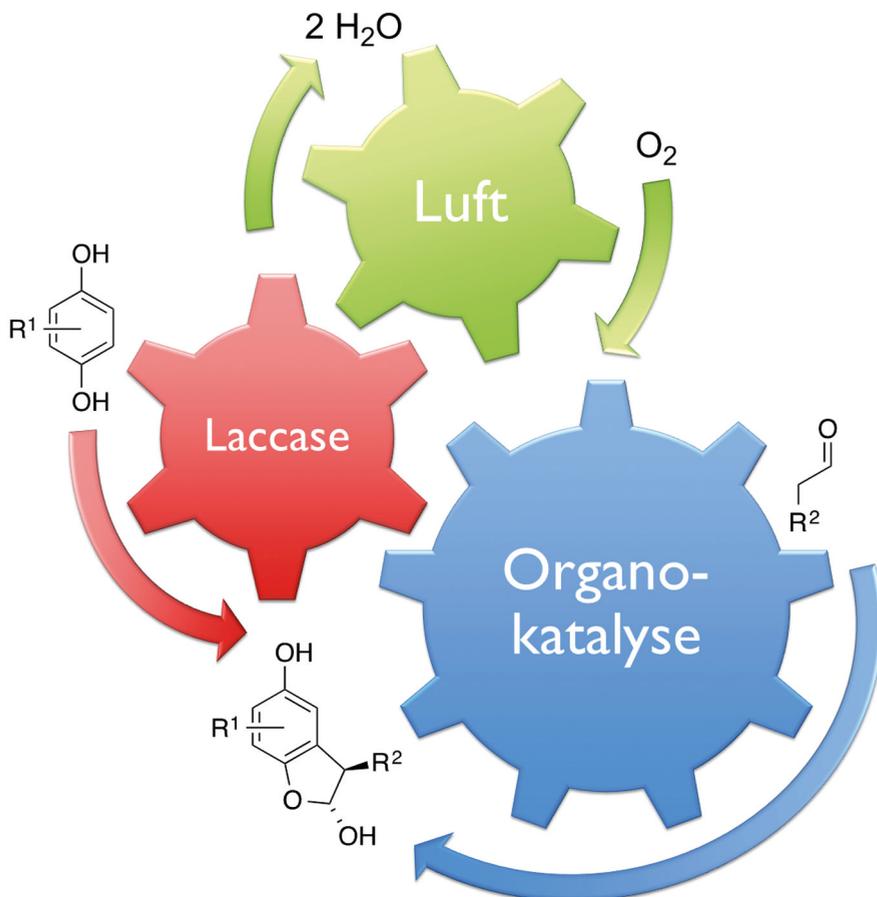


## Laccasen in der organischen Synthese

Sanel Suljić



Forschungszentrum Jülich GmbH  
Institut für Bio- und Geowissenschaften  
IBOC – Bioorganische Chemie

# Laccasen in der organischen Synthese

Sanel Suljić

Bioorganische Chemie an der Heinrich-Heine-Universität  
im Forschungszentrum Jülich

Band 23

---

ISBN 978-3-95806-136-1

# Inhaltsverzeichnis

<b>I</b>	<b>ALLGEMEINES UND ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>11</b>
1.1	ALLGEMEINES.....	11
1.2	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	11
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>14</b>
2.1	DAS SÜßE LEBEN .....	14
2.2	ORGANISCHE CHEMIE – EINFLUSS AUF UNSERE GESELLSCHAFT .....	14
2.3	ORGANISCHE CHEMIE – EIN EINBLICK.....	15
2.4	DAS STREBEN NACH ASYMMETRIE .....	16
2.5	ASYMMETRISCHE KATALYSE.....	17
2.6	BIOKATALYSE .....	20
<b>3</b>	<b>ZIELSETZUNG.....</b>	<b>25</b>
<b>4</b>	<b>KENNTNISSTAND.....</b>	<b>26</b>
4.1	VORKOMMEN UND VERWENDUNG VON LACCASEN .....	26
4.2	STRUKTUR UND KATALYTISCHER MECHANISMUS DER LACCASE .....	26
4.3	LACCASEN ALS BIOKATALYSATOREN IN DER ORGANISCHEN SYNTHESE.....	29
4.3.1	<i>Laccase-katalysierte Polymerisationen.....</i>	<i>29</i>
4.3.2	<i>Laccase-katalysierte Di- und Trimerisierungen.....</i>	<i>30</i>
4.3.3	<i>Laccase-katalysierte oxidative Abspaltung von Schutzgruppen.....</i>	<i>32</i>
4.3.4	<i>Laccase-Mediator-System-katalysierte Oxidationen.....</i>	<i>32</i>
4.3.5	<i>Laccase-katalysierte Michael-Reaktionen.....</i>	<i>34</i>
<b>5</b>	<b>EIGENE ERGEBNISSE.....</b>	<b>40</b>
5.1	SYNTHESE VON 3-ARYLIERTEN 3,4-DIHYDROCUMARINEN DURCH KOMBINATION VON LACCASE-KATALYSIRTER OXIDATION UND EINER HYDRIERUNG MIT HILFE EINES KONTINUIERLICHEN FLUSSSYSTEMS <sup>161</sup> .....	40
5.2	SYNTHESE VON 3-ARYLIERTEN 4-OXOCHROMANEN MIT HILFE EINER BAKTERIELLEN LACCASE AUS <i>STREPTOMYCES SVICEUS</i> <sup>185,II</sup> .....	58
5.3	ASYMMETRISCHE BIO- UND ORGANOKATALYSIERTE KASKADE ZUR ALPHA-ARYLIERUNG VON ALDEHYDEN <sup>211</sup> .....	72
5.4	ENANTIOSELEKTIVE LACCASE-KATALYSIERTE ARYLIERUNG GEEIGNETER NUKLEOPHILE <sup>III</sup> .....	90
5.5	TYROSINASE-KATALYSIERTE HYDROXYLIERUNG VON PHENOLEN GEFOLGT VON EINER OXIDATIVEN <i>MICHAEL</i> -ADDITION ALS DOMINOREAKTIONSSEQUENZ <sup>IV</sup> .....	98
<b>6</b>	<b>AUSBLICK .....</b>	<b>106</b>
6.1	SYNTHESE VON 3-ARYLIERTEN 4-OXOCHROMANEN MIT HILFE EINER BAKTERIELLEN LACCASE AUS <i>STREPTOMYCES SVICEUS</i> <sup>185,II</sup> .....	106
6.2	ASYMMETRISCHE BIO- UND ORGANOKATALYSIERTE KASKADE ZUR ALPHA-ARYLIERUNG VON ALDEHYDEN <sup>211</sup> .....	107
6.3	ENANTIOSELEKTIVE LACCASE-KATALYSIERTE ARYLIERUNG GEEIGNETER NUKLEOPHILE <sup>III</sup> .....	108
6.4	TYROSINASE-KATALYSIERTE HYDROXYLIERUNG VON PHENOLEN GEFOLGT VON EINER OXIDATIVEN <i>MICHAEL</i> -ADDITION ALS DOMINOREAKTIONSSEQUENZ <sup>IV</sup> .....	110
6.5	ASYMMETRISCHE BIO- UND ORGANOKATALYSIERTE KASKADE ZUR INTRAMOLEKULAREN ALPHA-ARYLIERUNG VON ALDEHYDEN <sup>V</sup> .....	111

6.6	ENANTIOSELEKTIVE ZYKLISIERUNG VON INDOLEN MIT CHINONEN <sup>VI</sup> .....	115
6.7	ENANTIOSELEKTIVE LACCASE- UND ORGANOKATALYSIERTE <i>DIELS–ALDER</i> -REAKTION <sup>VII</sup> .....	117
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>120</b>
7.1	SYNTHESE VON 3-ARYLIERTEN 3,4-DIHYDROCUMARINEN DURCH KOMBINATION VON LACCASE-KATALYSIERTER OXIDATION UND EINER HYDRIERUNG MIT HILFE EINES KONTINUIERLICHEN FLUSSSYSTEMS <sup>I61</sup> .....	120
7.2	SYNTHESE VON 3-ARYLIERTEN 4-OXOCHROMANEN MIT HILFE EINER BAKTERIELLEN LACCASE AUS <i>STREPTOMYCES SVICEUS</i> <sup>I85,II</sup> .....	124
7.3	ASYMMETRISCHE BIO- UND ORGANOKATALYSIERTE KASKADE ZUR ALPHA-ARYLIERUNG VON ALDEHYDEN <sup>211</sup> .....	129
<b>8</b>	<b>SUMMARY</b> .....	<b>132</b>
8.1	SYNTHESIS OF 3-ARYLATED-3,4-DIHYDROCUMARINS: COMBINING CONTINUOUS FLOW HYDROGENATION WITH LACCASE-CATALYSED OXIDATION <sup>I61</sup> .....	132
8.2	ENHANCED BIOCATALYTIC PERFORMANCE OF THE BACTERIAL LACCASE FROM <i>STREPTOMYCES SVICEUS</i> – APPLICATION IN THE <i>MICHAEL</i> ADDITION SEQUENCE TOWARDS 3-ARYLATED 4-OXOCHROMANES <sup>I85,II</sup> .....	136
8.3	ASYMMETRIC BIO- AND ORGANOCATALYTIC CASCADE REACTION – LACCASE AND SECONDARY AMINE-CATALYSED ALPHA-ARYLATION OF ALDEHYDES <sup>211</sup> .....	140
<b>9</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL</b> .....	<b>144</b>
9.1	MATERIALIEN UND METHODEN .....	144
9.2	EXPERIMENTE .....	148
9.2.1	<i>Generelle Synthesevorschriften</i> .....	148
9.2.2	<i>Synthesevorschriften zur Darstellung von 3-arylierten 3,4-Dihydrocumarinen</i> <sup>I61</sup> .....	151
9.2.2.1	Synthese von 6-Methyl-2-oxo-2 <i>H</i> -chromen-3-carbonsäureethylester (77).....	151
9.2.2.2	Synthese von 6-Methoxy-2-oxo-2 <i>H</i> -chromen-3-carbonsäureethylester (78).....	152
9.2.2.3	Synthese von 6-Fluor-2-oxo-2 <i>H</i> -chromen-3-carbonsäureethylester (79) .....	153
9.2.2.4	Synthese von 2-Oxochroman-3-carbonsäureethylester (74).....	154
9.2.2.5	Synthese von 6-Methyl-2-oxochroman-3-carbonsäureethylester (84) .....	155
9.2.2.6	Synthese von 6-Methoxy-2-oxochroman-3-carbonsäureethylester (85) .....	156
9.2.2.7	Synthese von 6-Fluor-2-oxochroman-3-carbonsäureethylester (86).....	157
9.2.2.8	Synthese von 3-Acetylchroman-2-on (88) .....	158
9.2.2.9	Synthese von 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-oxochroman-3-carbonsäureethylester (76) .....	159
9.2.2.10	Synthese von 3-(3,4-Dihydroxy-5-methylphenyl)-2-oxochroman-3-carbonsäureethylester (91) .....	160
9.2.2.11	Synthese von 3-(3,4-Dihydroxy-5-methoxyphenyl)-2-oxochroman-3-carbonsäureethylester (92) .....	161
9.2.2.12	Synthese von 3-(3,4-Dihydroxy-5-fluorphenyl)-2-oxochroman-3-carbonsäureethylester (93 A) und 3-(2-Fluor-3,4-dihydroxyphenyl)-2-oxochroman-3-carbonsäureethylester (93 B).....	163
9.2.2.13	Synthese von 3-(2-Methyl-4,5-dihydroxyphenyl)-2-oxochroman-3-carbonsäureethylester (96) .....	165
9.2.2.14	Synthese von 3-(2-Chlor-4,5-dihydroxyphenyl)-2-oxochroman-3-carbonsäureethylester (97) .....	166
9.2.2.15	Synthese von 3-(3,4-Dihydroxy-5-methoxyphenyl)-6-methyl-2-oxochroman-3-carbonsäureethylester (98) .....	167

9.2.2.16	Synthese von 3-(3,4-Dihydroxy-5-methoxyphenyl)-6-methoxy-2-oxochroman-3-carbonsäureethylester (99) .....	168
9.2.2.17	Synthese von 3-(3,4-Dihydroxy-5-methoxyphenyl)-6-fluor-2-oxochroman-3-carbonsäureethylester (100) .....	169
9.2.2.18	Synthese von 3-Acetyl-3-(3,4-dihydroxy-5-methoxyphenyl)-chroman-2-on (101).....	171
9.2.3	<i>Synthesevorschriften zur Darstellung von 3-arylierten 4-Oxochromanen</i> <sup>185</sup> .....	172
9.2.3.1	Synthese von 4-Oxo-4H-chromen-3-carbonsäuremethylester (108) .....	172
9.2.3.2	Synthese von 6-Methyl-4-oxo-4H-chromen-3-carbonsäuremethylester (112).....	173
9.2.3.3	Synthese von 6-Fluor-4-oxo-4H-chromen-3-carbonsäuremethylester (113).....	174
9.2.3.4	Synthese von 2-Methyl-4-oxo-4H-chromen-3-carbonsäuremethylester (114).....	175
9.2.3.5	Synthese von 4-Oxochroman-3-carbonsäuremethylester (106) .....	176
9.2.3.6	Synthese von 6-Methyl-4-oxochroman-3-carbonsäuremethylester (117) .....	177
9.2.3.7	Synthese von 6-Fluor-4-oxochroman-3-carbonsäuremethylester (118) .....	178
9.2.3.8	Synthese von 2-Methyl-4-oxochroman-3-carbonsäuremethylester (119) .....	179
9.2.3.9	Synthese von 3-(3,4-Dihydroxy-5-methylphenyl)-4-oxochroman-3-carbonsäuremethylester (107) .....	180
9.2.3.10	Synthese von 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-4-oxochroman-3-carbonsäuremethylester (120).....	181
9.2.3.11	Synthese von 3-(3,4-Dihydroxy-5-methoxyphenyl)-4-oxochroman-3-carbonsäuremethylester (121) .....	182
9.2.3.12	Synthese von 3-(2-Methyl-4,5-dihydroxyphenyl)-4-oxochroman-3-carbonsäuremethylester (122) .....	183
9.2.3.13	Synthese von 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-6-methyl-4-oxochroman-3-carbonsäuremethylester (123) .....	184
9.2.3.14	Synthese von 3-(3,4-Dihydroxy-5-methylphenyl)-6-fluor-4-oxochroman-3-carbonsäuremethylester (124) .....	185
9.2.3.15	Synthese von 3-(3,4-Dihydroxy-5-methylphenyl)-2-methyl-4-oxochroman-3-carbonsäuremethylester (125) .....	186
9.2.3.16	Synthese von 3-(3,4-Dihydroxy-5-fluorphenyl)-4-oxochroman-3-carbonsäuremethylester (127 A) und 3-(2-Fluor-3,4-dihydroxyphenyl)-4-oxochroman-3-carbonsäuremethylester (127 B).....	188
9.2.3.17	Synthese von 3-(3,4-Dihydroxy-5-bromphenyl)-4-oxochroman-3-carbonsäuremethylester (128 A) und 3-(2-Brom-3,4-dihydroxyphenyl)-4-oxochroman-3-carbonsäuremethylester (128 B).....	189
9.2.3.18	Synthese von 1-(3,4-Dihydroxy-5-methylphenyl)-2-oxozyklopentan-1-carbonsäureethylester (130).....	191
9.2.3.19	Synthese von 3-Benzyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxoindolin-1-carbonsäure-tert-butylester (132).....	192
9.2.4	<i>Synthesevorschriften zur asymmetrischen Darstellung von alpha-arylierten Aldehyden</i> <sup>211</sup> .....	193
9.2.4.1	Synthese von (2R,3R)-3-iso-Propyl-2,3-dihydrobenzofuran-2,5-diol (140) .....	193
9.2.4.2	Synthese von (2R,3R)-3-Zyklohexyl-2,3-dihydrobenzofuran-2,5-diol (142).....	195
9.2.4.3	Synthese von (2R,3R)-3-Ethyl-2,3-dihydrobenzofuran-2,5-diol (144) .....	197
9.2.4.4	Synthese von (2R,3R)-3-Propyl-2,3-dihydrobenzofuran-2,5-diol (146) .....	199
9.2.4.5	Synthese von (2R,3R)-3-Hexyl-2,3-dihydrobenzofuran-2,5-diol (148).....	201
9.2.4.6	Synthese von (2R,3R)-3-Octyl-2,3-dihydrobenzofuran-2,5-diol (150) .....	203
9.2.4.7	Synthese von (2R,3R)-3-Benzyl-2,3-dihydrobenzofuran-2,5-diol (152) .....	204

9.2.4.8	Synthese von (2R,3R)-3-((Z)-Pent-2-en-1-yl)-2,3-dihydrobenzo-furan-2,5-diol (154)	206
9.2.4.9	Synthese von (2R,3R)-3-Methyl-3-phenyl-2,3-dihydrobenzo-furan-2,5-diol (156)	208
9.2.4.10	Synthese von (2R,3R)-4,7-Dichloro-3-isopropyl-2,3-dihydro-benzofuran-2,5-diol (160)	209
9.2.4.11	Synthese von (2R,3R)-4,7-Dibrom-3-iso-propyl-2,3-dihydro-benzofuran-2,5-diol (162)	211
9.2.4.12	Synthese von (2R,3R)-3-iso-Propyl-7-methyl-2,3-dihydrobenzo-furan-2,5-diol (164 A) und (2R,3R)-3-iso-Propyl-6-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-2,5-diol (164 B)	213
9.2.5	<i>Synthesevorschrift zur enantioselektiven Laccase- und organokatalysierten Arylierung</i>	215
9.2.5.1	Synthese von (1S)-1-(2,5-Dihydroxyphenyl)-2-oxozyklopentan-1-carbonsäureethylester (174)	215
9.2.6	<i>Synthesevorschriften zur Tyrosinase-katalysierten Arylierung</i>	217
9.2.6.1	Synthese von 1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-oxozyklopentan-1-carbonsäuremethylester (207)	217
9.2.7	<i>Synthesevorschriften zur intramolekularen asymmetrischen alpha-Arylierung von Aldehyden</i>	218
9.2.7.1	Synthese von 5-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)pent-4-in-1-ol (257)	218
9.2.7.2	Synthese von 5-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)pentan-1-ol (258)	219
9.2.7.3	Synthese von 5-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)pentanal (226)	220
9.2.7.4	Synthese von 4-Nitro-1,2-phenylendiacetat (236)	221
9.2.7.5	Synthese von 4-Amino-1,2-phenylendiacetat (235)	221
9.2.8	<i>Synthesevorschrift zur enantioselektiven Zyklisierung von Indolen mit Chinonen</i>	222
9.2.8.1	Synthese von 3-(2,5-Dihydroxyphenyl)-3-methylindolin-2-on (246)	222
9.2.9	<i>Synthesevorschrift zur enantioselektiven Laccase- und organokatalysierten Diels-Alder-Reaktion</i>	223
9.2.9.1	Synthese von 3-Methyl-9,10-dioxol,4,4a,9,9a,10-hexahydroanthracen-1-ylacetat (254)	223
<b>10</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>225</b>
<b>11</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>241</b>
<b>12</b>	<b>ERKLÄRUNG</b>	<b>244</b>
<b>13</b>	<b>FORMELREGISTER</b>	<b>245</b>

In Anbetracht immer knapper werdender natürlicher Ressourcen sowie einer rapide wachsenden Weltbevölkerung, steht besonders die chemische Industrie, unter dem Gesichtspunkt der Nachhaltigkeit, der Umwelt und der Gesellschaft gegenüber in einer großen Verantwortung. Angesichts dessen stellt gerade die Biokatalyse als Schlüsseltechnologie des 21. Jahrhunderts eine vielversprechende Alternative zu bereits etablierten chemischen Methoden dar. Gerade zur Knüpfung neuer C-C-Bindungen für die Darstellung hochfunktionalisierter chiraler Schlüsselintermediate herrscht in der Chemieindustrie großer Bedarf an geeigneten Biokatalysatoren.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Eignung von Laccasen als Biokatalysatoren in der organischen Synthese evaluiert. Unter dem Aspekt einer „grünen“ Chemie wurde untersucht, inwiefern die Verwendung von Laccasen eine umweltfreundliche Alternative zu rein chemischen Verfahren bietet. Zu Beginn wurde mit Hilfe kommerziell verfügbarer Pilzlaccasen unter milden Reaktionsbedingungen und mit Luftsauerstoff als Oxidationsmittel eine neue Substanzklasse der 3-arylierten 3,4-Dihydrocoumarine in einer oxidativen *Michael*-Addition dargestellt. Dieses Verfahren konnte darüber hinaus erfolgreich mit einem hydrogenolytischen Flusssystem in einer konsekutiven Ein-Topf-Sequenz kombiniert werden. In einem weiteren Projekt konnte durch Anwendung einer alkalophilen bakteriellen Laccase eine Laccase-katalysierte *Michael*-Reaktion zum ersten Mal in einem basischen Reaktionsmilieu entwickelt werden. Unter Beibehaltung der Regio- und Diastereoselektivität, konnten hierbei die Reaktionsbedingungen im Vergleich zur Anwendung von acidophilen Pilzlaccasen signifikant verbessert werden. Schließlich konnte überdies die generelle Anwendbarkeit dieser bakteriellen Laccase anhand der Evaluierung zahlreicher Nukleophile aufgezeigt werden. Eine Induktion von Stereoselektivität und somit ein Einsatz von Laccasen zur asymmetrischen Katalyse war ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit. Hierzu konnte in Kombination mit der Organokatalyse über eine kovalente Aktivierung mit Hilfe von sekundären Aminen eine asymmetrische  $\alpha$ -Arylierung von Aldehyden in einer Reaktionskaskade entwickelt werden.