

Eva Gryglewicz

Unsichtbare Signale: Kommunikation via Pheromon

Pheromone sind Moleküle, die der olfaktorischen Kommunikation innerhalb einer Spezies dienen. Wir Menschen nutzen zur Informationsübertragung hauptsächlich akustische und optische Signale. Darüber hinaus verfügen wir über Pheromone, die wir, mehr oder weniger bewusst, als Sexuallockstoffe einsetzen. Die chemische Kommunikation vermittelt nicht nur eine Botschaft mit hohem Informationsgehalt, sie hält zudem lange an. In sozialen Verbänden lebende Insekten nutzen Aggregations- und Spurpheromone mit der Absicht, sich an einem bestimmten Ort zu gruppieren oder einen Weg für die anderen zu markieren. Weitere Pheromone, die unterschieden werden, sind Sexual- und Alarmpheromone. Das kennzeichnende an einem Pheromon ist, dass es eine spezifische Reaktion beim Empfänger auslöst. Es befindet sich in dem individuellen Duftmuster eines Tieres und wird von diesem dazu benutzt, dem Gegenüber eine bestimmte Reaktion zu entlocken. Das aufnehmende Tier reagiert bei einem Releaser-Pheromon sofort mit einer Verhaltensänderung, wie z.B. dem Verfallen in eine Duldungsstarre bei einem Sexualpheromon. Handelt es sich um ein Primer-Pheromon, so reagiert das endokrine System des Empfängers. So führt das Wahrnehmen eines Primer-Pheromons zu einer Hormonausschüttung, welche Einfluss auf das Verhalten des Tieres hat. [1]

Die Wirkung der Enantiomere des Pheromons Olean

Ein bekanntes Sexualpheromon der Olivenfruchtfliege (Abb.1) ist Olean. Die Olivenfruchtfliege stellt sowohl (S)-Olean, als auch (R)-Olean her. Die beiden Moleküle verhalten sich zueinander wie Bild und Spiegelbild (Abb.2). Moleküle dieser Art, die durch Drehung nicht zur Deckung gebracht werden können, nennt man chiral. Die Analyse des Drüsensekrets der Fliege ergab, dass Olean als Enantiomerengemisch vorkommt. Doch in welcher Form kann dieses Sexualpheromon von Fliegen beider Geschlechter genutzt werden? Die Antwort ist in der Stereochemie dieses Moleküls zu finden. Weibchen der Olivenfruchtfliege werden von (S)-Olean angezogen, während (R)-Olean eine anziehende Wirkung auf Männchen zeigt. [2]

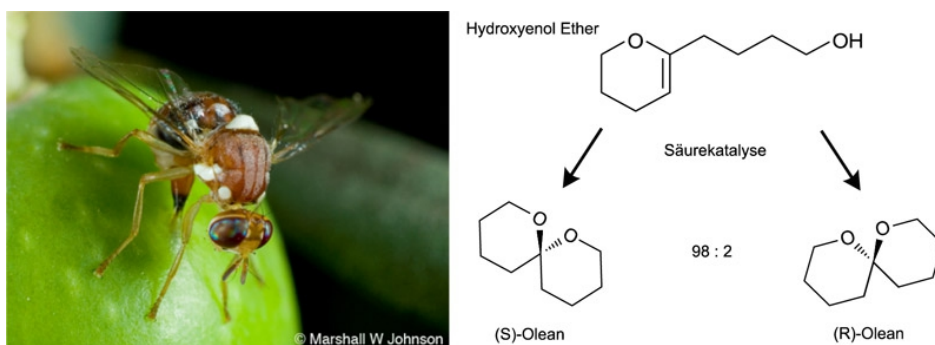


Abbildung 1 - links: Die Olivenfruchtfliege (*Dacus oleae*)

Abbildung 2:: Ausgehend von im Fachhandel erhältlichen Hydroxyenolether, kann die Spiroacetalisierung mit sehr hoher Enantioselektivität erfolgen.

Da Naturstoffe sehr häufig chiral sind, ist das Verständnis dieser Moleküle und ihrer Interaktionen ein wesentlicher Teil der biochemischen Forschung. So wird am Beispiel des Pheromons Olean deutlich, dass einfache Tricks, wie die Verwendung von Enantiomeren eines einzelnen Stoffes, ausreichen, um gegensätzliche Signale auszusenden.

Biomimetische Chemie - Bionik der Chemiker

Ein häufiges Ziel der synthetischen Chemie ist die Herstellung eines Enantiomers der betreffenden chiralen Verbindung. Dabei gibt es mehrere Möglichkeiten. Der erste Weg führt über einen kleinen Umweg zum Ziel. Zunächst muss ein Racemat hergestellt werden, um anschließend die Enantiomere voneinander zu trennen.

Eine neue Möglichkeit bietet sich, wenn man erneut einen Blick in die Natur wirft und sich die Funktionsweise eines Enzyms anschaut. Enzyme arbeiten enantioselektiv. Die Bildung eines Enzym-Substratkomplexes, der die betreffende Reaktion katalysiert, erfolgt nur, wenn das Substrat exakt zu der 3-dimensionalen Struktur des Enzyms passt. Durch spezifisch positionierte funktionelle Gruppen katalysiert das Enzym die entsprechende Reaktion und wandelt sein Substrat um [3]. Könnte man dieses Prinzip für die Synthese eines Enantiomers im Labor nutzen, so würde, rein hypothetisch, keine unerwünschte Verbindung entstehen. Ein klarer Vorteil dieser Methode wäre, ganz im Sinne der grünen Chemie, die Vermeidung von Abfall.

Olean gehört zu einer Untergruppe der Acetale, den Spiroacetalen, welche in vielen biologisch wichtigen Verbindungen vorkommen. Verbindungen mit Spiroacetal-Untereinheiten bilden aber auch wichtige Arzneigrundstoffe. So ist die Frage, wie man die Enantiomere des Olean ex situ herstellen könnte, auch die Frage nach einer Methode, mit der man den Grundstoff für künftige Arzneimittel gezielt und umweltbewusst herstellen kann.

Mit dem Wissen, dass Enzyme in der Lage sind, Spiroacetale in enantiomerenreiner Form zu bilden, ist der erste Schritt in Richtung Biomimetischer Chemie getan. Interdisziplinärer Erkenntnisgewinn funktioniert sowohl von der Chemie zur Biologie als auch umgekehrt. Unsere Kenntnisse der Chemie ermöglichen uns, biologische Systeme besser zu verstehen. Wenn wir uns von der Natur inspirieren lassen und auf diese Art neue Dinge erfinden, so nennen wir es Bionik. Ein interessantes Beispiel ist die Geschichte, wie Menschen das Fliegen erlernten. Der Mensch untersuchte fliegende Organismen wie Vögel und Insekten und erkannte, dass Flügel ein fundamentaler Aspekt sind. Als die Pioniere damals versuchten, ihre Flügelkonstruktionen zum Flattern zu bringen, erkannten sie, dass es einen anderen Weg geben musste, um die Fähigkeit zum Fliegen zu erlangen. So verhält es sich auch auf dem Feld der Biomimetischen Chemie. Die Natur ist Inspiration, jedoch kein Bauplan. [4]

Design und Synthese eines neuartigen Brønsted-Säure Katalysators

Auf der Basis dieses Konzepts wurde ein Säurekatalysator entwickelt, mit dem man in der Lage ist, das Pheromon Olean direkt und in enantiomerenreiner Form zu synthetisieren. Da als Substrat für bisherige Synthese von Spiroacetalen Hydroxyenoether Verwendung finden und Erfahrungswerte vorliegen, wurde dieser Ansatz beibehalten. Die Synthesen werden routinemäßig mit achiralen Säurekatalysatoren durchgeführt, wobei ein Enantiomergemisch des gewünschten Spiroacetals entsteht (*non-asymmetric reaction*).

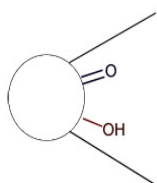
Der Versuch, die direkte enantioselektive Synthese von Spiroacetalen (*asymmetric reaction*) im Labor zu erzielen, wurde in einem ersten Durchgang mit chiralen Brønsted-Säure Katalysatoren durchgeführt. Das zunächst ernüchternde Ergebnis war ein Verhältnis der Enantiomere von 30:70. Es stellte sich nun die Frage, wie man dies optimieren könnte.

An dieser Stelle hat sich der Blick in die Natur besonders gelohnt. Man betrachtete die genaue Struktur des Säurekatalysators und verglich sie mit der Funktionsweise eines Enzyms. Die reaktive Tasche vieler Enzyme ist tief im Inneren des Moleküls lokalisiert. Auf diese Art ermöglicht ein Enzym die gewünschte Reaktion ausschließlich, wenn das Substrat exakt in diese Tasche passt. Könnte der Grund für die ungenügende Enantioselektivität demnach sein, dass die reaktive Tasche des Brønsted-Säure Katalysators nicht eng genug war? Würde mit einer sterischen Eingrenzung des Reaktionszentrums der Säure ausschließlich der gewünschte Übergangszustand durchlaufen und das (S)-Enantiomer des Olean selektiv gebildet werden (Abb.3)? Basierend auf Analysen chiraler Phosphorsäuren, insbesondere derer mit BINOL (1,1'-Binaphthalen-2,2'-diol)-Rückgrat, wurde das Design für den Katalysator entwickelt.

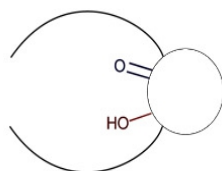
Die reaktive Seite der von BINOL abgeleiteten Phosphorsäuren setzt sich aus einer sauren sowie einer basischen Seite zusammen. Die hohe Erfolgsquote bei asymmetrischen Katalysereaktionen wird darauf zurückgeführt, dass beide Seiten einen erheblichen Beitrag zur Stabilisierung einer Zwischenstufe leisten. Die Enantioselektivität durch sterische Eingrenzung der sauren/basischen Seite zu erhöhen, erweist sich jedoch als schwierig. Zum einen driften 3,3'- Substituenten an BINOL von der aktiven Seite weg. Ein anderer Versuch, die aktive Seite durch C₁-symmetrische Anionen einzuengen, führt dazu, dass mehrere basische Seiten am aktiven Zentrum entstehen. Folglich ergeben sich mehrere Säure/Base-Paarungen, was zu einer Stabilisierung unterschiedlicher Zwischenstufen und somit zu einer geringen Enantioselektivität führt. Diese Argumente bestärkten den Gedanken, dass eine einzelne aktive Seite, welche zudem in ihrer Umgebung fixiert ist, zum Ziel führen würde.

Ein C₂-symmetrisches Imidodiphosphat Anion verfügt über zwei verschiedene basische Seiten, O und N. Aufgrund der freien Rotationsmöglichkeiten zwischen P und N können mehrere Konformationen auftreten. Das Design des angestrebten Katalysators sollte eine Reduktion der Rotationsmöglichkeiten auf eine einzelne Konformation, O,O-syn, ermöglichen. Der Einschluss des O,O-syn Konformers zwischen zwei identischen BINOL-Untereinheiten mit 3,3'- Substituenten würde, rein hypothetisch, dazu führen, dass sich die sperrigen 3,3'- Substituenten ineinander verkeilen. Die resultierende molekulare Struktur besäße die erforderte Rigidität. Desweiteren würde die Struktur eine der beiden basischen Seiten, N, sterisch blockieren, was den Ansprüchen an den angestrebten Katalysator ebenso opportun wäre (Abb. 4).

Abbildung 3



leicht zugängliches Reaktionszentrum



sterisch eingegengtes Reaktionszentrum

O,O-syn, ermöglichen. Der Einschluss des O,O-syn Konformers zwischen zwei identischen BINOL-Untereinheiten mit 3,3'- Substituenten würde, rein hypothetisch, dazu führen, dass sich die sperrigen 3,3'- Substituenten ineinander verkeilen. Die resultierende molekulare Struktur besäße die erforderte Rigidität. Desweiteren würde die Struktur eine der beiden basischen Seiten, N, sterisch blockieren, was den Ansprüchen an den angestrebten Katalysator ebenso opportun wäre (Abb. 4).

Mit der Umsetzung des Design und der Synthese des Katalysators wurde der Zugang zu einer neuen Klasse von Brønstedsäure-Katalysatoren erschlossen. Die Umsetzung der enantioselektiven Spiro-acetalisierung mit dem neuartigen Katalysator führte zu einer Ausbeute von (S)-Olean in einem Verhältnis der Enantiomere von 98: 2 und zeigte dass der Plan aufging (Abb. 2). Das (R)- Enantiomer des Pheromons konnte im Folgenden ebenso synthetisiert werden, es erforderte lediglich die Verwendung des Enantiomers des Katalysators. [4] Da sich mit dem Imidodiphosphor-Säurekatalysator auch andere asymmetrischen Reaktionen durchführen lassen, kann man die breite der Anwendungsbereiche im Moment nur erahnen. Neben (S)- und (R)-Olean wurde auf diese Art bereits eine Vielzahl anderer Spiroacetale unterschiedlicher Ringgrößen mit hoher Enantioselektivität im Labor hergestellt. Mit dem direkten Zugang zur Stoffklasse der Spiroacetalen lässt sich eine große Anzahl von Naturstoffen und biologisch aktiven Molekülen auf ökonomische Weise herstellen. [4]

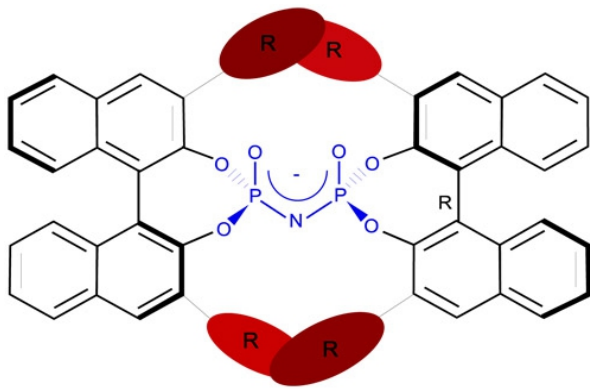



Abbildung 4: C₂-symmetrisches O,O-syn Imidodiphosphat Anion, festgesetzt durch die sperrigen 3,3'- Substituenten (rot).

Mit der gezielten Herstellung von (S)-Olean könnte man auch, rein theoretisch, Weibchen der Olivenfruchtfliege bezüglich eines potentiellen Paarungspartners täuschen. Mit der Synthese eines starken natürlichen Wirkstoffes wie einem Sexualpheromon kommen an dieser Stelle möglicherweise Ideen für weitere Anwendungsmöglichkeiten auf. Mit einem Duft, der

Olean enthält, könnte man jedoch keine menschlichen Weibchen beeindrucken. Man würde wohl lediglich Fliegenweibchen anziehen.

Take Home Message

- Pheromone sind chemische Substanzen, die der olfaktorischen Informationsübertragung innerhalb einer Spezies dienen.
- Die Enantiomere des Sexualpheromons Olean der Olivenfruchtfliege (*Dacus oleae*) haben gegensätzliche Wirkungen. So zieht (S)-Olean Weibchen an, während (R)-Olean anziehend auf Männchen wirkt.
- Im Bereich der Biomimetischen Chemie werden Erkenntnisse erlangt, indem die Natur als Inspiration dient.
- Die beiden Enantiomere des Olean können direkt synthetisiert werden, das heißt in enantiomerenreiner Form. So spart man den Schritt der Racemattrennung und produziert zudem keine unerwünschten Enantiomere.
- Der neuartige Brønstedtsäure-Katalystor stellt eine vielversprechende Methode dar, um Spiroacetale für die Verwendung im Pharmabereich herzustellen.

Kontakt:	Schlauer Fuchs
 <p>Der Artikel wurde im Rahmen des Studienprojektes HighChem des Fachbereichs Chemie der Technischen Universität Darmstadt verfasst (s. Woche 2).</p> <p>Die Autorin, Eva Gryglewicz, ist Studierende des Faches Technische Biologie (Master) an der TU Darmstadt (E-Mail: e.gryglewicz@unitybox.de).</p> <p>Wissenschaftliche Betreuung: Prof. Dr. Harald Kolmar (E-Mail: kolmar@biochemie-tud.de).</p>	<p>Unsere Schlaue-Fuchs-Frage zu diesem Beitrag lautete:</p> <p>Welches Enantiomerenverhältnis von (S)-Olean und (R)-Olean lässt sich mit der neuen Klasse von Brønstedsäure-Katalysatoren erzielen?</p>

Literatur:

[1] Wyatt, T.D., 2003. Pheromones and Animal Behavior: Communication by smell and taste. UK: Cambridge University Press.

[2] Haniotakis, G., Francke, W., Mori, K., Redlich, H. & Schurig, V. 1986. Sex- specific activity of (R)- (-)- and (S)- (+)- 1,7- dioxaspiro[5.5]undecane, the major pheromone of *Dacus oleae*. *Chemical Ecology*, **12**, 1559- 1568.

[3] Ronald Breslow, 1995. Biomimetic Chemistry and Artificial Enzymes: Catalysis by Design. *Accounts of Chemical Research*, 1995, **28**, 146-153.

[4] Ronald Breslow, 2008. Biomimetic Chemistry: Biology as an Inspiration. *The Journal of Biological Chemistry*, Vol. 284, 1337-1342.

[5] Čorić, I. & List, B. 2012. Asymmetric spiroacetalization catalysed by confined Brønsted acids. *Nature*, **483**, 315- 319.