

1. Vorwort

Verfolgt man die Entwicklungen in der pharmazeutischen Chemie während letzten Jahre, so unterliegt die Art der Suche nach Wirkstoffen einem deutlichen Wandel.

Aus verschiedenen Gründen ist es notwendig, neue Wege in der Wirkstoffsuche zu beschreiben. Seit langer Zeit steigt die Mobilität der Weltbevölkerung, so daß viele vorher exotische Krankheiten (Ebola, AIDS) in Regionen vordringen, in denen sie vorher nicht vorhanden und nur einzelnen Wissenschaftlern bekannt waren. Gleichzeitig werden alte, scheinbar besiegte Krankheiten durch resistente Erreger wieder zu ernstzunehmenden Gefahren, die nur durch neue Medikamente bekämpft werden können. Zudem existieren trotz aller Erfolge der letzten Jahrzehnte noch immer sehr viele Krankheiten, die bestenfalls gelindert, jedoch nicht kuriert werden können.

Die konventionelle Vorgehensweise bei der Wirkstoffsuche besteht in der Synthese einzelner Substanzen und dem nachfolgenden Testen an Zellen, Organen oder Tieren. Das ist sehr zeit- und kostenaufwendig und deshalb nicht mehr das Mittel der Wahl.

Um diese Probleme zu lösen, wurden Methoden entwickelt, die es ermöglichen, in kürzerer Zeit mehr Substanzen zu synthetisieren und ihre Wirksamkeiten zu analysieren. Am meisten verbreitet sind kombinatorische bzw. parallele Synthesen in Kombination mit dem *high-throughput-screening*. Doch diese neuere Vorgehensweise ändert nichts am grundlegenden Prinzip der Wirkstoffsuche, dem Testen von möglichst vielen Substanzen, um schließlich zu der einen Verbindung zu gelangen, die als Medikament alle Anforderungen erfüllt.

Diese Art der Wirkstoffsuche hat diverse intrinsische Nachteile, denn alle Substanzen müssen synthetisiert werden, obwohl der weitaus größte Teil keine Aktivität zeigt oder toxisch und somit wertlos ist. Hohe Kosten und lange Entwicklungszeiten sind die Folge.

Eine Alternative zu den konventionellen Verfahren stellt das *de novo*-Design dar^[1]. Mit diesem Begriff ist ein Verfahren gemeint, das aufgrund theoretischer Betrachtungen bzw. Überlegungen die Struktur eines Wirkstoff konstruiert.

Die Grundlage für ein solches Vorgehen liefert das Schlüssel-Schloß-Prinzip, das erstmals 1894 von FISCHER formuliert wurde^[2].

Diejenigen funktionellen Gruppen des Wirkstoffes und des Rezeptors, auf denen die Bindung basiert, stehen sich diesem Prinzip zufolge komplementär gegenüber und passen wie ein Schlüssel (Wirkstoff) und ein Schloß (Rezeptor) zueinander^[3].

Sind die Bindungsstellen im Rezeptor bekannt, so muß dafür gesorgt werden, daß die dazu komplementären Gruppen räumlich richtig angeordnet sind. Das bedeutet, daß der Wirkstoff in der Konformation vorliegen muß, in der diese Anordnung erreicht wird. Eine Methode zur Gewährleistung der Anordnung der funktionellen Gruppen besteht in der Verwendung rigider Molekülstrukturen. In der Natur finden sich zahlreiche Beispiele für biologisch aktive Substanzen, die auf rigiden Strukturen basieren, wie die große Gruppe der Steroide, unter ihnen das dargestellte Sexualhormon Testosteron.

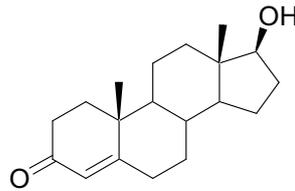


Abb. 1-1: Das Sexualhormon Testosteron

Im Gegensatz zu diesem Beispiel existieren jedoch viele natürliche Wirkstoffe, die nicht auf starren Strukturen aufbauen, sondern zahlreiche frei drehbare Bindungen enthalten.

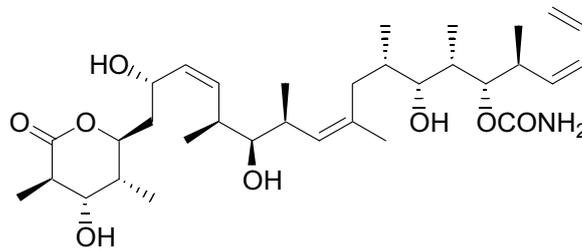


Abb. 1-2: Discodermolid

Große und flexible Wirkstoffe wie das Discodermolid^[4] werfen die Frage auf, inwieweit ein solches Molekül in der Lage ist, die Aufgabe des Schlüssels im Schlüssel-Schloß-Prinzip zu übernehmen. Geht man davon aus, daß für jede flexible Bindung drei energiearme, gestaffelte Konformationen existieren, so resultieren beim Discodermolid mehr als 15 Millionen denkbare Molekül-Konformere. Eine gleichmäßige Population aller denkbaren Konformere würde es dem Discodermolid aber unmöglich machen, seine Funktion als Schlüssel mit einer bestimmten benötigten Konformation zu erfüllen, da nur ein Bruchteil der Discodermolid-Moleküle in der einen passenden Konformation vorliegen würde.

Zudem ergäbe sich ein weiteres Problem: Eine Bindung an einen Rezeptor und damit Festlegung auf eine der vielen Konformationen würde zu einem massiven Verlust an Freiheitsgra-

den führen, was gemäß der Definition der Gibb'schen Freien Enthalpie die Stärke der Bindung vermindert.

Hier nutzt die Natur bestimmte Prinzipien, die dazu führen, daß nicht alle Konformere energetisch gleich sind, sondern daß es zwischen ihnen beträchtliche, energetische Unterschiede gibt. Die Folge dieser Unterschiede ist eine deutliche Bevorzugung gewisser Konformationen, wodurch selbst ein konformativ flexibles Molekül mit vielen, frei drehbaren Bindungen im Idealfall nur wenige Konformationen nennenswert populiert^[5, 6].

Um die Konformation einer Kohlenstoffkette zu beschreiben, wird der Diederwinkel der beiden Atome betrachtet, die von beiden Enden einer Bindung aus die Kette fortführen. Diederwinkel von $+60^\circ$ bezeichnet man als g^+ (*gauche*⁺), solche von -60° entsprechend als g^- (*gauche*⁻). Die anti-periplanare Anordnung der Atome wird mit t (*trans*) oder ap (*anti-periplanar*) beschrieben.

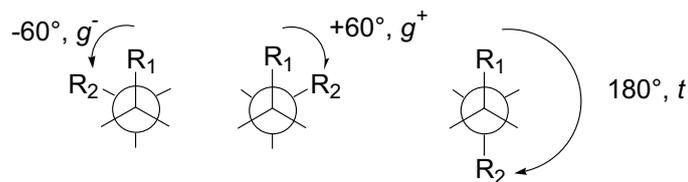


Abb. 1-3: Definition der Diederwinkel

Die beiden Anordnungen *gauche* und *trans* unterscheiden sich bezüglich ihrer Energie.

Betrachtet man das Energiediagramm für die Drehung um die mittlere Bindung im n-Butan, so ergibt sich folgendes Schema:

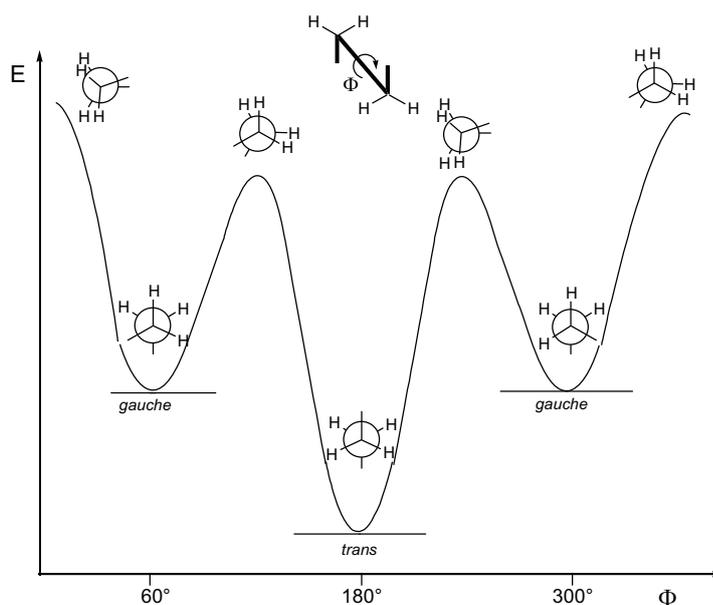


Abb. 1-4: Energiediagramm einer Drehung um eine σ -Bindung

Die Energiedifferenz zwischen der *trans*-Anordnung *t* und einer der beiden *gauche*-Anordnungen *g* beträgt 2-3 kJ/mol^[7, 8], was zu einer leichten Bevorzugung der *trans*-Anordnung von Kohlenstoffketten führt.

Der geringe Energieunterschied ist jedoch nicht ausreichend, um ein Molekül mit mehreren, konformativ flexiblen Bindungen auf eine einzelne Konformation festzulegen.

Befindet sich eine Verbindung in einer Konformation, in der sie einer *gauche*-Wechselwirkung unterliegt, so kann die Verbindung die daraus resultierende Energie durch Aufweitung der Bindungswinkel minimieren^[8].

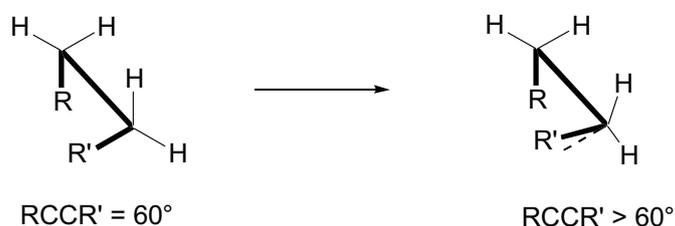


Abb. 1-5: Aufweitung der Diederwinkel bei einer gauche-Wechselwirkung

Unterliegt ein Substituent mehreren *gauche*-Wechselwirkungen, so addieren sich die daraus resultierenden Energien. MENZEL^[9] hat darüber hinaus Hinweise gefunden, daß in bestimmten Systemen mit *iso*-Pentanstruktur die Energie noch höher liegt, wenn das Molekül eine Aufweitung der Bindungswinkel nicht so leicht toleriert.

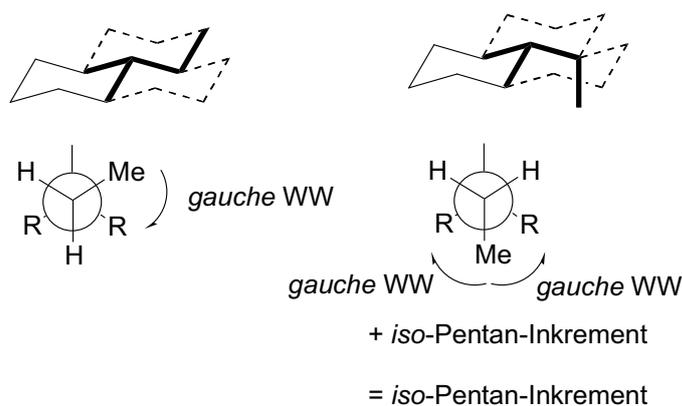


Abb. 1-6: *iso*-Pentan-Wechselwirkung¹

¹ Die hier verwendete Definition für die *iso*-Pentan-Wechselwirkung weicht von der ab, die MENZEL eingeführt hat.