



Enno Töpken (Autor)

**Festphasensynthese von Pyrrolidinen und
Piperidinen durch Multikomponenten-
Dominoreaktionen für die kombinatorische Chemie**

Enno Töpken

**Festphasensynthese
von Pyrrolidinen und Piperidinen
durch Multikomponenten-Dominoreaktionen
für die kombinatorische Chemie**



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/3546>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

Allgemeiner Teil

1 Einleitung

Die Entdeckung und Entwicklung neuer Medikamente macht es möglich, viele Krankheiten zu heilen, die früher häufig tödlich verliefen. Insbesondere bei bakteriellen Infektionen hat es immense Fortschritte in der Behandlung gegeben. Als durch das Chemotherapeutikum Prontosil und das etwa gleichzeitig entdeckte Antibiotikum Penicillin erstmals wirkungsvolle Waffen gegen ein breites Spektrum von bakteriellen Krankheitserregern zur Verfügung standen, war die Euphorie groß, zumal es als Folge des zweiten Weltkriegs überproportional viele Patienten gab, denen mit diesen neuen Mitteln geholfen werden konnte. Leider zeigte sich schnell, daß die Wirkung durch Resistenzen der Erreger nachließ. Die Entwicklung von Medikamenten ging jedoch weiter und machte gefürchtete Krankheiten, wie etwa die Tuberkulose, heilbar, so daß mittlerweile in den Industrieländern mit guter medizinischer Versorgung die meisten Infektionskrankheiten ihren Schrecken verloren haben.

Trotz dieser gewaltigen Fortschritte bei der Behandlung von Infektionskrankheiten gibt es aber immer noch Krankheiten, bei denen die medikamentöse Behandlung versagt. Es bilden sich neue, resistente Erreger, bei denen alle bekannten Antibiotika wirkungslos sind; gegen virale Erkrankungen wie Aids oder die Influenza gibt es entweder keine oder wenig zuverlässig wirkende Mittel, und die Chemotherapie von Krebs ist trotz enormer Bemühungen nur bei wenigen Tumorarten erfolgreich. Die Suche nach neuen pharmakologischen Wirkstoffen ist daher noch immer von höchster Wichtigkeit, und Pharmakonzerne investieren große Summen in der Hoffnung, neue Medikamente zu finden.

Das Verständnis molekularbiologischer und biochemischer Grundlagen hat dazu geführt, daß man in vielen Fällen bereits Rezeptoren kennt, deren Aktivierung oder Inhibierung Krankheiten heilen kann. Es gelingt jedoch noch nicht in zufriedenstellendem Maße, durch Berechnungen Moleküle zu entwerfen, die auf die gewünschte Weise nach dem Schlüssel-Schloß-Prinzip mit dem Rezeptor interagieren, selbst wenn dessen Struktur bekannt ist. Computerrechnungen geben zwar Hinweise auf erfolgversprechende Strukturen, doch man ist noch immer auf die Testung unzähliger Substanzen angewiesen, um neue Leitstrukturen für Wirkstoffe zu finden oder bekannte zu optimieren. In den vergangenen Jahren sind molekularbiologische Testsysteme entwickelt worden, die es erlauben, Tausende von Substanzen an einem Tag zu prüfen. Durch diese Hochdurchsatztestungen (high

throughput screening) ist die schnelle Verfügbarkeit von Testsubstanzen zum Flaschenhals in der Wirkstoffsuche geworden. Die Isolation neuer Naturstoffe ist ein langsamer Weg, und auch die herkömmliche Synthese neuer Verbindungen erfordert viel Zeit und Geld. Zur Überwindung dieses Flaschenhalses wurde das Konzept der kombinatorischen Chemie entwickelt, deren Ziel es ist, gleichzeitig viele Verbindungen herzustellen,¹ während die herkömmliche Synthese auf die selektive und effiziente Darstellung von einzelnen Verbindungen ausgerichtet ist. Durch das Zusammenspiel von Hochdurchsatzsynthese (high throughput synthesis) und Hochdurchsatztestung sollte es möglich sein, die langwierige Suche nach Wirkstoffen deutlich zu verkürzen. Die erste Euphorie über den Paradigmenwechsel des kombinatorischen Ansatzes in der Synthese hat sich mittlerweile gelegt; dennoch ist die kombinatorische Chemie ein unverzichtbarer Bestandteil der Suche nach pharmakologischen Wirkstoffen, aber auch nach neuen Materialien² und Katalysatoren³ geworden.

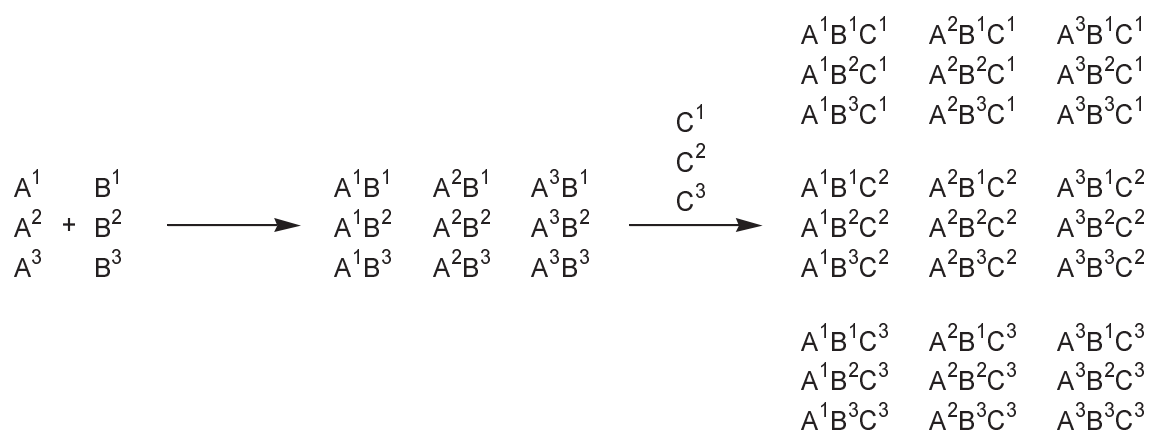
2 Kombinatorische Chemie

2.1 Konzept der kombinatorischen Chemie

Das Ziel der kombinatorischen Chemie ist die einfache und schnelle Darstellung einer großen Zahl von Verbindungen. Die herkömmliche Synthese ist dagegen auf die selektive Darstellung einer einzelnen Verbindung gerichtet. Dazu werden zum Beispiel in einer zweistufigen Synthesesequenz zunächst A und B miteinander verknüpft und das gebildete Produkt AB mit einem weiteren Reagenz C in die Zielverbindung ABC überführt.



In einer kombinatorischen Synthese werden dagegen jeweils mehrere unterschiedliche Komponenten miteinander umgesetzt, wie im dargestellten Beispiel drei Substrate A mit drei Reagenzien B zu neun Produkten AB, die mit drei Reagenzien C bereits 27 Produkte ABC ergeben.



Die Zahl der möglichen Produkte wächst dabei linear mit der Zahl der Substrate (A^1 - A^n) oder Reagenzien (B^1 - B^n) und exponentiell mit der Zahl der Komponenten (A-X). Dadurch läßt sich schnell eine große Zahl von Produkten erhalten. Die Gesamtheit der Produkte wird als Bibliothek bezeichnet. Prinzipiell gibt es zwei Wege der kombinatorischen Chemie: die Synthese von Mischungen, etwa durch den Einsatz von Reagenzmischungen statt einzelner Reagenzien, und die Parallelsynthese von Einzelverbindungen (s. S. 11). Die Synthese von Mischungen ist

einfacher und schneller, dafür ist ihre Testung problematisch, zum Beispiel durch Verstärkung oder Schwächung von Wirkungen der Einzelsubstanzen. Zudem bereitet es große Schwierigkeiten herauszufinden, welche der vielen Substanzen einer Mischung für einen „Treffer“ in einem Test verantwortlich ist. Diese Nachteile vermeidet die Parallelsynthese, die aber wegen des größeren präparativen Aufwands nur durch Automatisierung der Synthese schnell viele Verbindungen liefern kann.

2.2 Diversität

Eine Bibliothek von Verbindungen wird erst durch die Unterschiede zwischen den einzelnen Verbindungen interessant; sind diese sich zu ähnlich, so ist zum Beispiel die Wahrscheinlichkeit, eine neue Leitstruktur zu finden, minimal. Diversität ist ein Maß für die Unterschiede zwischen einzelnen Substanzen; sie macht jedoch nur auf einen Zielort bezogen Sinn, da es um Unterschiede in der Wechselwirkung zwischen Substanz und Zielort geht.⁴ Gegenüber unterschiedlichen Rezeptoren kann dieselbe Bibliothek eine sehr große Diversität aufweisen, wenn sich die strukturellen Unterschiede der Substanzen in der Nähe zu einer Bindungsstelle zeigen, oder eine sehr geringe Diversität, wenn dies nicht der Fall ist. Darüber hinaus ist für die Suche nach neuen Leitstrukturen eine größere Diversität erforderlich als für die Optimierung bereits bekannter Leitstrukturen. Vor der Synthese von Bibliotheken muß daher das Ziel bekannt sein, sonst ist der Nutzen gering. In der ersten Euphorie der kombinatorischen Chemie wurde vor allem auf Quantität gesetzt, mittlerweile ist man bemüht, die Trefferquote in Bibliotheken durch bessere Planung zu erhöhen. So ist es wichtig, die „Wirkstoffähnlichkeit“ der erwarteten Produkte abzuschätzen. Für die Entwicklung oral verfügbarer Arzneimittel ist etwa die „rule of five“ zu berücksichtigen,⁵ und um die Wirkstoffähnlichkeit nicht allein intuitiv beurteilen zu müssen, stehen neue Methoden zur Verfügung. So wurde bei der BASF AG ein neuronales Netzwerk für die Bewertung von Wirkstoffähnlichkeit entwickelt, das mit 10 000 Strukturen bekannter Wirkstoffe sowie nicht wirksamer Verbindungen trainiert wurde und danach in der Lage war, mit großer Zuverlässigkeit zwischen Substanzen aus Arzneimitteldatenbanken und Chemikaliendatenbanken zu unterscheiden.⁶

2.3 Festphasensynthese

Herkömmliche Synthesen in Lösung verlangen meistens eine Reinigung des Rohprodukts nach den einzelnen Reaktionsschritten, um Nebenprodukte oder überschüssige Reagenzien zu entfernen. Die Automatisierung der Reinigung ist zum

Teil möglich, zum Beispiel durch automatische Säulenchromatographie oder Festphasenextraktion, aber in der Regel sehr schwierig und zeitaufwendig. Bei der Festphasensynthese (Synonyme: Synthese an fester Phase, Synthese am polymeren Träger) kann auf solche Reinigungsverfahren meist verzichtet werden.

Die Festphasensynthese wurde von R. B. Merrifield für die Synthese von Peptiden entwickelt.⁷ Der Durchbruch gelang R. B. Merrifield 1969 mit der automatisierten Festphasensynthese von Ribonuclease A, für die er 124 Aminosäuren in 369 Einzelreaktionen in einer Gesamtausbeute von 17 % (d. h. 99.5 % pro Stufe) miteinander verknüpfte.⁸

In der Festphasensynthese wird das Substrat über einen „Linker“, der als Bindeglied dient, mit dem unlöslichen Polymer verknüpft, wobei die Beladungsdichte meist im Bereich von 0.2-1.5 mmol/g Harz liegt. Nach der Reaktion kann das Harz durch Abfiltrieren und Waschen auf einfache Weise von überschüssigen Reagenzien und löslichen Nebenprodukten gereinigt werden. Am Ende der Reaktionssequenz wird die Zielverbindung abgespalten und durch Filtration vom Harz getrennt. Damit man sauberes Produkt erhält, ist es wichtig, daß die Reaktionen möglichst quantitativ ablaufen. Deshalb werden Reagenzien häufig im Überschuß eingesetzt, um den Umsatz zu vervollständigen.

