



Kombinatorische Chemie

Franziska Ohlraun, SS 17

Gliederung

1	Ziel der Kombinatorischen Synthese	1
2	Molecular Modelling.....	2
3	Synthese der Verbindungen	3
3.1	Parallel-Synthese	4
3.2	Split and Combine Methode	4
4	Test der Substanzen	5
5	Vergleich beider Synthese-Methoden.....	6

Einstieg: Viele medizinische Wirkstoffe, z. B. Exenatid, besitzen unüberschaubare Strukturen. Die Entdecker dieser Stoffe konnten ihnen nicht ansehen, dass sie einen medizinischen Nutzen haben. Einige Moleküle sind durch Zufall entstanden. Um einen neuen Wirkstoff zu entdecken, verwendet der Chemiker die Kombinatorische Synthese. Das ist ein Verfahren, das dabei hilft, planvoll nach einem medizinischen Wirkstoff zu suchen.

1 Ziel der Kombinatorischen Synthese

Exenatid ist ein Medizin-Produkt, das bei der Krankheit Diabetes helfen kann, indem es den Blutzuckerpegel senkt. Es besteht aus 18 verschiedenen proteinogenen, die zu einer Kette aus insgesamt 39 Aminosäuren kombiniert werden.

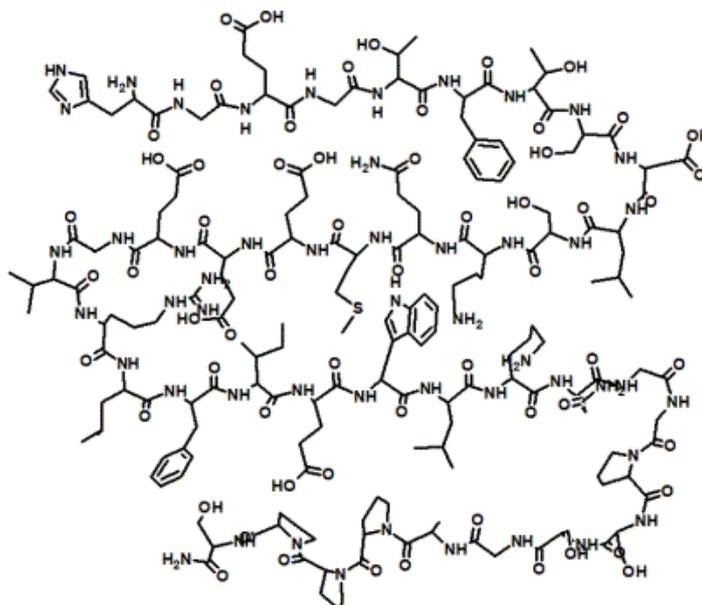


Abb. 1: Unüberschaubare Struktur des Exenatid-Moleküls

Das Peptid mit genau dieser Sequenz senkt den Blutzuckerspiegel. Das sieht man den einzelnen Aminosäuren nicht an. Der Entdecker dieses Moleküls konnte anhand der Struktur auch nicht erkennen, dass dieses große und unüberschaubare Molekül einen medizinischen Nutzen hat. Viele Chemiker und Pharmazeuten haben nur durch Zufall medizinische Wirkstoffe entdeckt. Man kann auch systematisch vorgehen: Das Verfahren dafür nennt sich Kombinatorische Synthese. Es hilft dabei, eine strategische Suche nach einem medizinischen Wirkstoff zu planen und durchzuführen. Ziel des Verfahrens ist es, sehr viele verschiedene Verbindungen mit möglichst unterschiedlichen Eigenschaften herzustellen, von denen dann eine oder im besten Fall sogar mehrere die gesuchten spezifischen Eigenschaften aufweisen.

2 Molecular Modelling

Der erste Schritt des Verfahrens nennt sich Molecular Modelling. Das bedeutet, man legt eine Leitstruktur für die entstehenden Moleküle fest.

Eine Möglichkeit ist, eine oder mehrere feste Grundstrukturen zu verwenden, an welche anschließend verschieden Reste angehängt werden. Hierfür wird oft das Molekül Benzodiazepin verwendet. Die verschiedenen, wenn möglich unähnlichen Reste, haben unterschiedliche Effekte im Stoffwechsel.

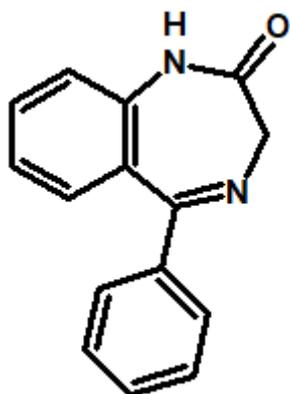


Abb. 2: Struktur von Benzodiazepin

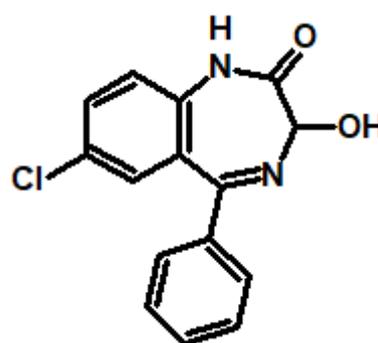


Abb. 3: Struktur von Benzodiazepin mit zwei Resten (Oxazepam)

Die andere Möglichkeit besteht darin, aus vielen verschiedenen Edukten Polymere herzustellen, zum Beispiel Peptide. Hierbei sorgen die verschiedenen Aminosäuren und ihre Anordnung für unterschiedliche Wirkungen. Im Folgenden werden nur Peptide betrachtet.

Wenn die Leitstruktur gefunden ist, stellt man sich eine Substanzbibliothek zusammen, in der sich die verschiedenen Edukte befinden. Diese Edukte sollten möglichst unterschiedlich aufgebaut sein. Verwendet man Reste, die sich nur um eine Ethyl- oder Methylgruppe unterscheiden, erhält man Produkte mit einer ähnlichen Wirkung. Man sollte daher bevorzugt Gruppen verwenden, die unterschiedlich reagieren: saure, basische, neutrale oder andere funktionelle Gruppen.

Man muss immer sein Ziel im Auge behalten: Viele Peptide müssen mit einem Enzym wechselwirken, das Wasserstoffbrücken mit seinem Substrat ausbildet. Deshalb sollte das Peptid in der Lage sein, Wasserstoffbrücken zu bilden. Dazu benötigt es saure Wasserstoffatome, zum Beispiel Hydroxy-Gruppen.

In einer Substanzbibliothek für den Bau von Peptiden befinden sich diverse Aminosäuren: nicht nur Alanin, Valin und Leucin (nur Alkylreste) sondern auch Serin (-OH) oder Cystein (-SH).

3 Synthese der Verbindungen

Als nächstes wird aus den verschiedenen Edukten eine Vielzahl an Verbindungen hergestellt. Hierbei spielt die Kombinatorik eine Rolle, die der Kombinatorischen Chemie ihren Namen gibt. Kombinatorik bedeutet, dass man die Anzahl aller möglichen Kombinationen bestimmt. Hier werden alle möglichen Kombinationen aus Edukten gebildet und diese miteinander zur Reaktion gebracht, sodass alle rechnerisch möglichen Verbindungen entstehen.

Die Synthese kann in einer festen oder in einer flüssigen Phase verlaufen. Bei der Festphasensynthese ist das Zielmolekül an ein Polymerharz gebunden. Meistens verwendet man dafür TentaGel-Harze. Diese bestehen aus Polystyrol, in die Polyoxyethylen mit Amino- und Carbonylgruppen eingelagert ist. Die funktionellen Gruppen dienen als Anknüpfungspunkte für sogenannte Linker. An diesen Linkern können dann die Edukte andocken. Dort kann dann die Synthese ablaufen. Nach der Herstellung des Moleküls werden die Linker wieder abgekoppelt und das Produkt liegt ohne Harz vor.

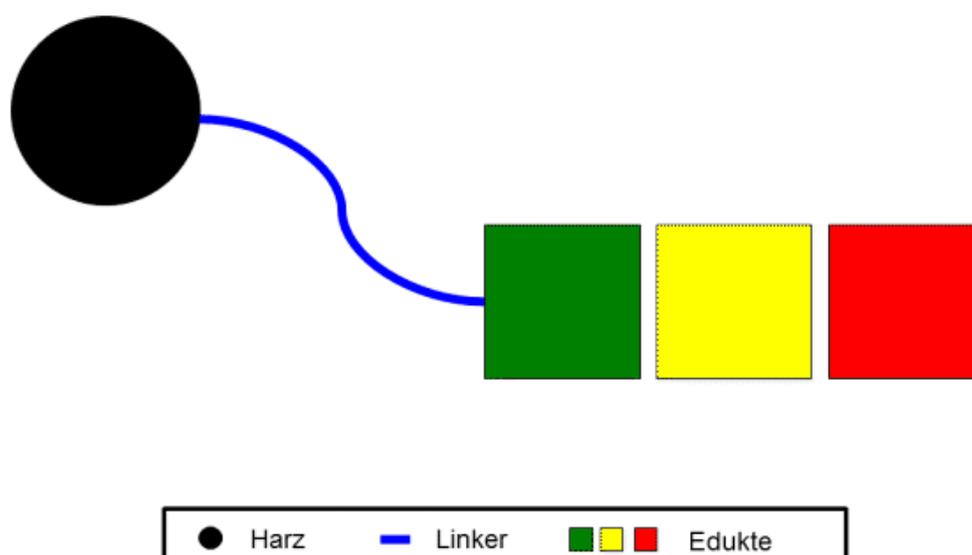


Abb. 4: Prinzip der Festphasensynthese

Diese Methode ist gut für vielstufige Synthesen mit vielen Edukten geeignet, da man nach jedem Reaktionsschritt die unverbrauchten Edukte leicht entfernen kann. Zurück bleibt das Harz mit dem Produkt.

Die genannte Methode ist vielseitiger als die Flüssigphasensynthese. Im Flüssigen ist die Reinigung sehr aufwändig und man sollte damit nur ein- bis zweistufige Synthesen durchführen.

Beim Diabeteswirkstoff Exenatid wurde eine Festphasensynthese durchgeführt, da das Molekül aus 39 Aminosäuren besteht. Die Synthese hat somit 39 Stufen.

Für die einzelnen Synthesen selbst sind noch die spezifischen Voraussetzungen zu beachten. Bei der Peptidsynthese, wie wir sie exemplarisch durchführen, sind die Schutzgruppen und ihre Abspaltung wichtig.

Beispielhaft wird im Folgenden eine zweistufige Festphasensynthese mit drei verschiedenen Edukten durchgeführt. Die Verbindungen können auf zwei verschiedenen Wegen synthetisiert werden, mittels Parallelsynthese oder dem sogenannten Split and Combine Mechanismus.

3.1 Parallel-Synthese

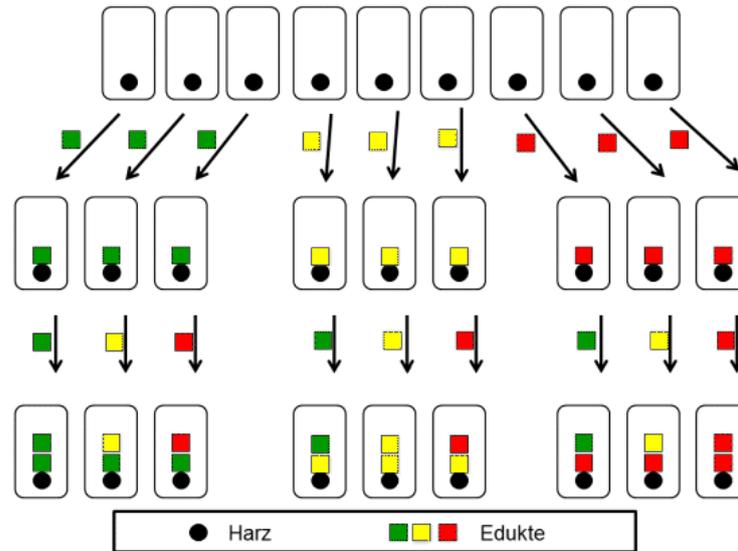


Abb. 5: Prinzip der Parallelsynthese. Der Linker wird aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgebildet

Bei der Parallelsynthese wird das Harz in neun verschiedene Gefäße gegeben. In jeweils drei dieser Gefäße wird dasselbe Edukt gegeben. Die Edukte binden mit dem Linker an das Harz. Nun wird jedes Molekül gewaschen und abgesaugt. Anschließend wird ein weiteres Edukt in jedes Gefäß hinzugegeben; es bildet sich ein Dipeptid. Danach wird wieder gewaschen und Harz und Linker abgetrennt.

Somit wurden in 18 Reaktionsschritten neun verschiedene Peptide hergestellt. Da die Schritte bis auf die Reinigung parallel ablaufen können, wird diese Synthesemethode Parallelsynthese genannt. Diese Methode ist gut für einen Syntheseroboter geeignet.

3.2 Split and Combine Methode

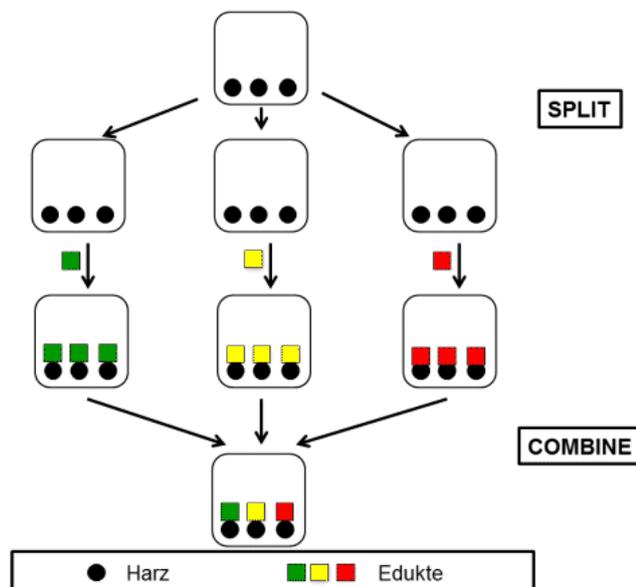


Abb. 6: Prinzip der Split and Combine Methode. Der Linker wird aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht mit abgebildet.

Die andere Möglichkeit nennt sich Split and Combine Methode. Hier wird das Harz in nur drei Gefäße aufgeteilt. In jedes dieser Gefäße wird ein Edukt gegeben, das dort mit dem

Linker an das Harz koppelt. Es wird auch wieder gewaschen und abgesaugt. Anschließend werden die drei Gefäße gemischt, sodass die drei verschiedenen Harz-Edukt-Kügelchen in einem Gefäß vorliegen.

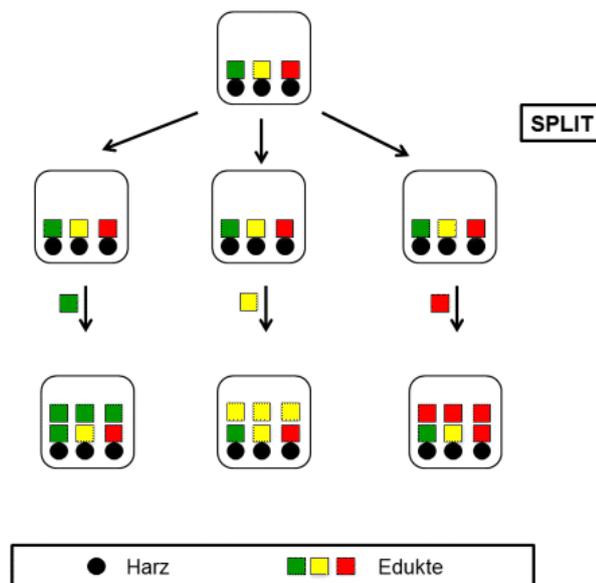


Abb. 7: Prinzip der Split-and-Combine-Methode. Der Linker wird aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgebildet.

Dieses Gemisch wird wieder auf drei Gefäße aufgeteilt. Jedes dieser Gefäße wird mit je einem Edukt zur Reaktion gebracht. In jedem Gefäß entstehen drei verschiedene Dipeptide, die gewaschen und abgesaugt werden.

Nach Abtrennen von Harz und Linker sind drei Gemische aus jeweils drei Dipeptiden entstanden. Dazu wurden nur sechs Reaktionsschritte gebraucht. Der Name dieser Methode setzt sich zusammen aus den Schritten des Aufteilens und des Zusammenmischens, was auf Englisch "Split and Combine" bedeutet.

4 Test der Substanzen

Zum Schluss müssen die vielen Verbindungen daraufhin untersucht werden, ob sie den gewünschten Effekt auf den Stoffwechsel hervorrufen. Anschließend werden die positiv getesteten Stoffe für die Weiterverarbeitung ausgewählt und eventuell noch weiter optimiert.

Bei der Parallelsynthese ist die wirkende Substanz leicht identifizierbar, da sich in jedem Gefäß genau ein Stoff befindet. Auch die Molekülsequenz dieses gesuchten Stoffes kennt man genau.

Bei der Split and Combine Methode muss der wirkende Stoff noch aus dem Gemisch herausgesucht werden. Bis jetzt kennt man nur die ungefähre Molekülsequenz dieses Stoffes, da ein Gemisch vorliegt. Außerdem kann die Wirkung der einzelnen Substanz verfälscht werden, wenn die Stoffe ihre Wirkung gegenseitig aufheben oder verstärken.

5 Vergleich beider Synthese-Methoden

Parallelsynthese	Split and Combine Methode
viele Gefäße	wenige Gefäße
viele Reaktionsschritte	wenige Reaktionsschritte
einzelne Produkte	Produktgemische
wirkende Substanz leicht identifizierbar	wirkende Substanz nur im Gemisch vorhanden
Wirkung unverfälscht	Wirkung der einzelnen Substanz kann durch Gemisch verfälscht werden.

Zusammenfassung: Die Kombinatorische Synthese ist ein Verfahren, um strukturiert eine Vielzahl von Verbindungen herzustellen. Beim Molecular Modelling sucht man sich die Leitstruktur für das entstehende Produkt und eine Bibliothek mit dazugehörigen Edukten. Aus allen möglichen Edukt-Kombinationen werden dann durch die Parallelsynthese oder die Split and Combine-Methode diverse Produkte hergestellt. Diese Produkte werden isoliert und auf ihre Wirksamkeit untersucht.

Abschluss: Mithilfe dieser Methode und der einzelnen Bausteine kann sich jeder von uns auf die Suche nach einem medizinischen Wirkstoff machen. Bis der gefundene Wirkstoff dann tatsächlich als Medikament in der Apotheke zu kaufen ist, muss noch einiges geschehen. Dieser Vorgang dauert etwa 15 Jahre:

- Tests an Tieren zu Verträglichkeit, medizinischer Wirkung und Nebenwirkungen
- Studien zu Wirkung und Nebenwirkung beim Menschen
- Optimierung der Substanz und der Synthesemethode

Quellen:

1. Frobel, K. et al.: Kombinatorische Synthese in Chemie in unserer Zeit, 6, 30. Jahrgang, 1996, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, S. 270 – 285.
2. Bader, H. et al.: Kombinatorische Synthese in ChemKon, 4, 2007, S. 176 – 184.
3. <http://www.berliner-zeitung.de/syntheseroboter-revolutionieren-mit-hilfe-der-kombinatorischen-chemie-die-pharmaforschung--arzneiwirkstoffe-koennen-rascher-geprueft-werden-vorsprung-durch-schnelles-kombinieren-15990418>, 17.07.18.
4. <http://flexikon.doccheck.com/de/Exenatid>, 17.07.18.
5. <http://www.git-labor.de/forschung/chemie-physik/automatisierung-im-syntheselabor>, 17.07.18.
6. https://en.wikipedia.org/wiki/Exenatide#/media/File:Exenatide_sequence.svg, 17.07.18.