

Erzeugung einer Molekülbibliothek mit außergewöhnlicher Gerüstdiversität

Warren R. J. D. Galloway, Mónica Diáz-Gavilán, Albert Isidro-Llobet und David R. Spring*

Diversitätsorientierte Synthese · Kombinatorische Chemie · Metathesereaktionen · Molekülgerüste · Naturstoffe

Das Screening von Verbindlungsbibliotheken nach nützlichen Modulatoren biologischer Systeme ist eine wichtige Vorgehensweise in der chemischen Biologie. Für erwartungsfreie Experimente, z.B. bei einem phänotypischen Screening mit unbekannter biologischer Zielstruktur, eignen sich insbesondere solche Bibliotheken, die Verbindungen mit einer breiten Spanne biologischer Aktivitäten enthalten.^[1–3] Die biologische Funktion eines Moleküls hängt spezifisch von seiner Struktur ab, weshalb der Aufbau strukturell möglichst diverser Verbindlungsbibliotheken intensiv erforscht wurde. Besonders wichtig ist die Vielfalt der Molekülgerüste in der Bibliothek (Gerüstdiversität), und demzufolge sind kleine Bibliotheken mit hoher Gerüstdiversität meist nützlicher als große Bibliotheken auf der Basis einer einzelnen Gerüststruktur.^[1,3,4] Es wurden große Anstrengungen unternommen, um Methoden für die Erzeugung hoher Gerüstdiversität in chemischen Bibliotheken zu entwickeln. Eine kürzlich erschienene Studie von Nelson und Mitarbeitern^[5] stellt einen wichtigen Durchbruch auf diesem Gebiet dar. Die Autoren beschreiben eine elegante Methode für die effiziente Herstellung von naturstoffähnlichen Molekülen mit über achtzig unterschiedlichen Gerüsten mithilfe einer diversitätsorientierten Synthese (DOS).^[6,7] Eine Bibliothek mit einer solch hohen Gerüstdiversität sollte einen breiten Bereich des bioaktiven chemischen Raumes überspannen und dürfte sich als äußerst nützlich für die Identifizierung von biologisch wirksamen Molekülen erweisen.

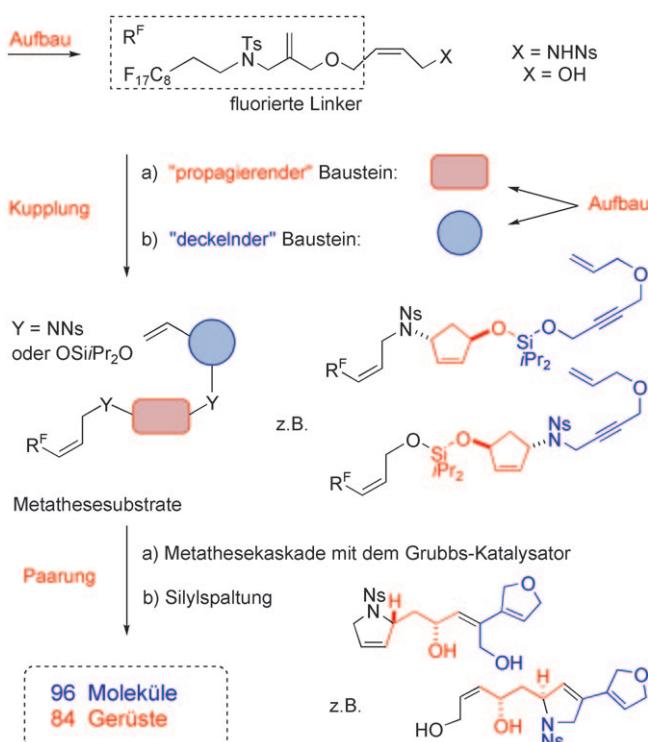
In der Forschung bedient man sich traditionell der Natur als Quelle biologisch aktiver Moleküle von enormer Struktur- und insbesondere Gerüstdiversität.^[6] Leider ist die Verwendung von Naturstoffen in Screeningexperimenten mit etlichen Problemen verbunden, so gibt es z.B. Schwierigkeiten bei der Reinigung, der Identifizierung der bioaktiven Komponente, der chemischen Modifizierung und der Synthese von

Analogen. Aufgrund dieser Hindernisse hat man sich intensiv um die Entwicklung von synthetischen Ansätzen für den De-novo-Aufbau von Molekülbibliotheken bemüht. Die Synthese von Molekülen erfordert Zeit und Geld, weshalb der Aufbau einer Bibliothek möglichst effizient gestaltet werden sollte. Um dies zu erreichen, sollten möglichst viele Molekülgerüste in möglichst einfacher Weise erzeugt werden können. Hierfür ist die diversitätsorientierte Synthese die Methode der Wahl.

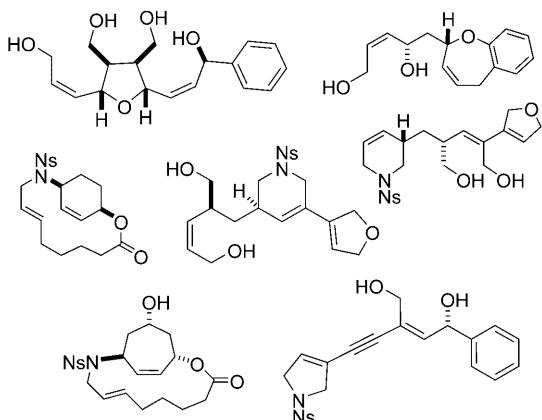
Zur Erzeugung von Gerüstdiversität durch diversitätsorientierte Synthese sind reagensbasierte Verzweigungsreaktionen^[8] oder substratbasierte Auffaltungswege^[9] genutzt worden, die oftmals auf einer Aufbau/Kupplung/Paarung (B/C/P)-Strategie beruhen.^[6d] In diese Kategorie der B/C/P-Strategien fällt auch die von Nelson und Mitarbeitern^[5] beschriebene Bibliothekssynthese. Im ersten Schritt des Verfahrens wurden Paare ungesättigter funktionalisierter Bausteine („propagierender“ und „deckelnder“ Gruppen, die in der „Aufbau“-Phase synthetisiert werden) an einen fluor-substituierten Linker geknüpft (Schema 1). Die „Kupplungs“-Phase führte dann zur Bildung einer breiten Vielfalt von Substraten, die eine dichte Anordnung unterschiedlicher Strukturelemente enthielten. Jedes Substrat war so entworfen, dass es ein Paar von terminalen Alkengruppen (eines vom Linker und das andere vom „deckelnden“ Baustein stammend) neben weiteren ungesättigten Gruppen enthielt. Die Behandlung mit einem passenden Metathesekatalysator führte dann zu intramolekularen Cyclisierungen, die diese ungesättigten funktionellen Gruppen „paarten“ und so einfache Substrate mit ähnlichen Gerüststrukturen in eine dichte Produktmatrix mit hoher Gerüstkomplexität und -diversität überführten (Schema 2).

Die Studie setzt neue Maßstäbe bezüglich der Gerüstdiversität innerhalb einer synthetischen Molekülbibliothek. Durch die Verwendung von nur sechs Reaktionstypen (Mitsunobu-Reaktion, Silaketal-Bildung, Veresterung, De-acetylierung, Metathese und Desilylierung) wurden 96 Moleküle mit 84 unterschiedlichen Molekülgerüsten erzeugt. Vorherige DOS-Ansätze brachten es auf maximal 30 Gerüststrukturen.^[8a] Von zentraler Bedeutung für das Gelingen der Studie ist die bemerkenswerte Vielseitigkeit der Ringschlussmetathese. Obwohl diese Reaktion nicht das erste Mal

[*] W. R. J. D. Galloway, Dr. M. Diáz-Gavilán, Dr. A. Isidro-Llobet, Dr. D. R. Spring
Department of Chemistry, University of Cambridge
Lensfield Road, Cambridge, CB2 1EW (Großbritannien)
Fax: (+44) 1223-336-362
E-Mail: drspring@ch.cam.ac.uk
Homepage: <http://www-spring.ch.cam.ac.uk/>



Schema 1. Prinzip der von Nelson und Mitarbeitern angewendeten Syntheseroute.^[5] Ns = Nosylat, Ts = Tosylat.



Schema 2. Beispiele von erzeugten Gerüsten.^[5]

im Zusammenhang mit einer diversitätsorientierten Synthese genutzt wurde,^[10] stellt diese Arbeit einen signifikanten Fortschritt hinsichtlich Ausmaß und Vielfalt dar. Die modulare Natur der Bibliothekssynthese ermöglichte die kombinatorische Abwandlung der Molekülgerüste. Darüber hinaus profitierten alle Stufen der Bibliothekssynthese von der eleganten Anwendung von Trennungsmethoden mit fluorierten Phasen. Besonders bemerkenswert war der geschickte Entwurf des fluorsubstituierten Linkers, der sicherstellte, dass im Metatheseprozess nur cyclisierte Produkte freigesetzt wurden, und der außerdem die schnelle Produktisolierung durch Extraktion an einer fluorierten Festphase ermöglichte.

Die gebildeten Molekülgerüste enthalten Strukturmotive, die in vielen Naturstoffen vorkommen, und können daher als

„naturstoffähnlich“ betrachtet werden. Tatsächlich zeigt ein hierarchisches Schema der Gerüstselektivität^[11] große Ähnlichkeit mit einem für Naturstoffe erhaltenen Schema, in dem drei Klassen von cyclischen Verbindungen vorherrschen: azacyclische, oxacyclische und carbacyclische (Abbildung 1).^[12] Bemerkenswerterweise ist die Mehrzahl der Ge-

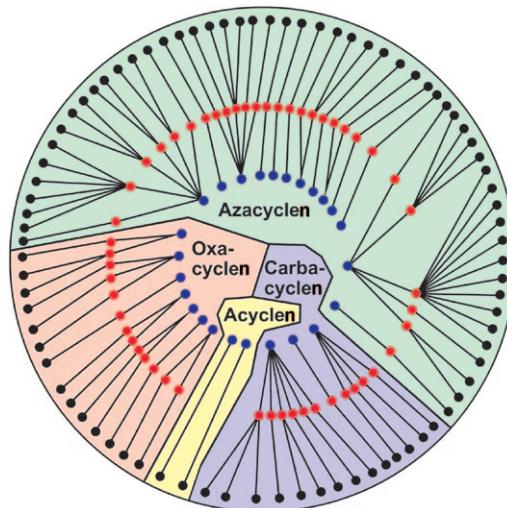


Abbildung 1. Hierarchische Klassifizierung der Molekülgerüste in der Verbindungsbibliothek,^[11] die die Beziehung zwischen den 25 Stammgerüsten (blaue Kreise), 54 Tochtergerüsten (rote Kreise) und 84 Molekülgerüsten (schwarze Kreise) verdeutlicht. Nelson und Mitarbeiter legen dar, dass auf jeder Klassifizierungsstufe der Bibliothek eine bisher unerreichte Gerüstdiversität erzielt wurde.^[5]

rüste in der Bibliothek (ca. 65 %) neuartig. Dies ist insofern bedeutsam, als der gesamte Strukturraum der organischen Chemie von einer bemerkenswert kleinen Zahl an Molekülgerüsten erzeugt wird. Zum Beispiel ergab eine jüngste Studie, dass 0.25 % der verfügbaren Molekülgerüste in 50 % der bekannten Verbindungen gefunden werden.^[13] Der hohe Grad an Gerüstdiversität innerhalb der Bibliothek sollte sicherstellen, dass die Verbindungen eine große Bandbreite an chemischen Eigenschaften abdecken, und da es sich um naturstoffähnliche Gerüste handelt, dürfte eine Tendenz hin zu biologisch aktiven Molekülen bestehen. Da einige dieser Gerüste nicht in Naturstoffen vorkommen, sollte es darüber hinaus möglich sein, in unkarierte Strukturbereiche vorzudringen, die von der Natur „vergessen“ wurden. Derartige Moleküle dürften interessante und ungewöhnliche biologische Eigenschaften haben.

Neben Gerüstdiversität zeigen die Verbindungen auch hohe funktionelle und stereochemische Diversität. In dieser Hinsicht haben die Verbindungen in der Tat eine große Ähnlichkeit mit Naturstoffen, die sich durch eine breite Vielfalt an funktionellen Gruppen und Molekülmorphologien auszeichnen. Strukturelle Komplexität ist ein weiteres wichtiges Merkmal von Molekülbibliotheken. Es wurde argumentiert, dass Moleküle, die eine komplexe Struktur aufweisen, eine größere Wahrscheinlichkeit haben, selektive und spezifische Wechselwirkungen mit biologischen Makromolekülen einzugehen.^[14]

Insgesamt bringt die Studie von Nelson und Mitarbeitern einen enormen Fortschritt für die Synthesechemie mit sich. Die beschriebene Methode ermöglicht die schnelle Erzeugung von strukturell diversen und komplexen Molekülen mit naturstoffähnlichen Gerüsten. An einigen Punkten verbleiben jedoch Herausforderungen für künftige Studien. Der vielleicht wichtigste Punkt betrifft die Gesamtzahl der Synthesestufen, die für die Erzeugung der einzelnen Gerüste nötig sind. Die Gerüstdiversität in dieser Bibliothek beruht auf der Reaktion der Metathesesubstrate. Diese Substrate müssen synthetisiert werden, was zum Gesamtaufwand beträgt. Hierbei könnte der modulare Charakter solcher substratbasierter Auffaltungssynthesen eine inhärente Einschränkung sein, da zahllose „propagierende“ und „deckelnde“ Bausteine unabhängig synthetisiert und kombiniert werden müssen – obgleich dieses Vorgehen ohne Frage die systematische Modifizierung der Produkte befördert. Das letztendliche Ziel bei der effizienten Erzeugung von Gerüstdiversität wäre daher eine verzweigende Synthese, in der jede einzelne Reaktion, die an einer einfachen Ausgangsverbindung ausgeführt wird, zu einem spezifischen Molekülgerüst führt (z.B. 100 verschiedene Gerüste aus 100 Reaktionen).

Eine weitere wichtige Frage ist, an welchem Punkt der Bibliothekssynthese strukturelle Komplexität erzeugt werden soll. In der Syntheseroute von Nelson und Mitarbeitern werden in der Metathesereaktion bereits hoch komplexe und funktionelle Substrate eingesetzt. Ist es möglich, die Erzeugung von Gerüstdiversität mit der Erzeugung von Molekülkomplexität in der Weise zu koppeln, dass die Ausgangsverbindungen nur wenige der Funktionalitäten enthalten müssen, die in den Zielerbindungen gewünscht sind? Dies ist eine überragende Herausforderung, die die Entwicklung grundlegend neuer Ansätze für den Aufbau von Molekülbibliotheken erfordert.

Abschließend soll angemerkt werden, dass der Erfolg einer jeden Molekülbibliothek letztendlich von der biologischen Relevanz der darin enthaltenen Verbindungen abhängt und nicht unbedingt von der Strukturdiversität. Nelson und Mitarbeiter beschreiben kein biologisches Screening ihrer Bibliothek, allerdings ist zu erwarten, dass die ungewöhnliche Gerüstdiversität dieser Verbindungen einen Zugang zu großen Bereichen des biologisch relevanten chemischen Strukturraumes ermöglicht. Wir sind deshalb zuversichtlich, dass die Bibliothek zahlreiche biologisch nützliche Moleküle ent-

hält und erwarten aufregende Entdeckungen, was die Identität und Aktivität dieser Moleküle betrifft.

Online veröffentlicht am 9. Januar 2009

- [1] W. H. B. Sauer, M. K. Schwarz, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, *43*, 987–1003.
- [2] S. J. Haggarty, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 296–303.
- [3] A. A. Shelat, R. K. Guy, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 442–446.
- [4] M. D. Burke, E. M. Berger, S. L. Schreiber, *Science* **2003**, *302*, 613–618.
- [5] D. Morton, S. Leach, C. Cordier, S. Warriner, A. Nelson, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 110–115; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 104–109.
- [6] Neuere Übersichten über diversitätsorientierte Synthesen:
 - a) R. J. Spandl, A. Bender, D. R. Spring, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1149–1158; b) R. J. Spandl, M. Diaz Gavilan, K. M. G. O'Connell, G. L. Thomas, D. R. Spring, *Chem. Rec.* **2008**, *8*, 129–142; c) C. Cordier, D. Morton, S. Murrison, A. Nelson, C. O'Leary-Steele, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 719–737; d) T. E. Nielsen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 52–61; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 48–56; e) D. Tan, *Nat. Chem. Biol.* **2005**, *1*, 74–84.
- [7] a) G. Schneider, K. Grabowski, *Curr. Chem. Biol.* **2007**, *1*, 115–127; b) J. Clardy, C. Walsh, *Nature* **2004**, *432*, 829–837; c) M. Puchault, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 424–432.
- [8] Neuere Beispiele: a) E. E. Wyatt, S. Fergus, W. R. J. D. Galloway, A. Bender, D. J. Fox, A. T. Plowright, A. S. Jessiman, M. Welch, D. R. Spring, *Chem. Commun.* **2006**, 3296–3298; b) G. L. Thomas, R. J. Spandl, F. G. Glansdorp, M. Welch, A. Bender, J. Cockfield, J. A. Lindsay, C. Bryant, D. F. J. Brown, O. Loiseleur, H. Rudyk, M. Ladlow, D. R. Spring, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2850–2854; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2808–2812; c) N. Kumagai, G. Muncipinto, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3717–3720; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3635–3638.
- [9] Neuere Beispiele: a) D. A. Spiegel, F. C. Schroeder, J. R. Duvall, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14766–14767; b) H. Oguri, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 47–50.
- [10] Siehe z. B. Lit. [9a] sowie: R. J. Spandl, H. Rudyk, D. R. Spring, *Chem. Commun.* **2008**, 3001–3003.
- [11] A. Schuffenhauer, P. Ertl, S. Roggo, S. Wetzel, M. A. Koch, H. Waldmann, *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, *47*, 47–58.
- [12] M. A. Koch, A. Schuffenhauer, M. Scheck, S. Wetzel, M. Casaluta, A. Odermatt, P. Ertl, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 17272–17277.
- [13] A. H. Lipkus, Q. Yuan, K. A. Lucas, S. A. Funk, W. F. Bartelt III, R. J. Schenk, A. J. Trippe, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4443–4451.
- [14] a) C. Lipinski, A. Hopkins, *Nature* **2004**, *432*, 855–861; b) A. L. Hopkins, J. S. Mason, J. P. Overington, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2006**, *16*, 127–136.