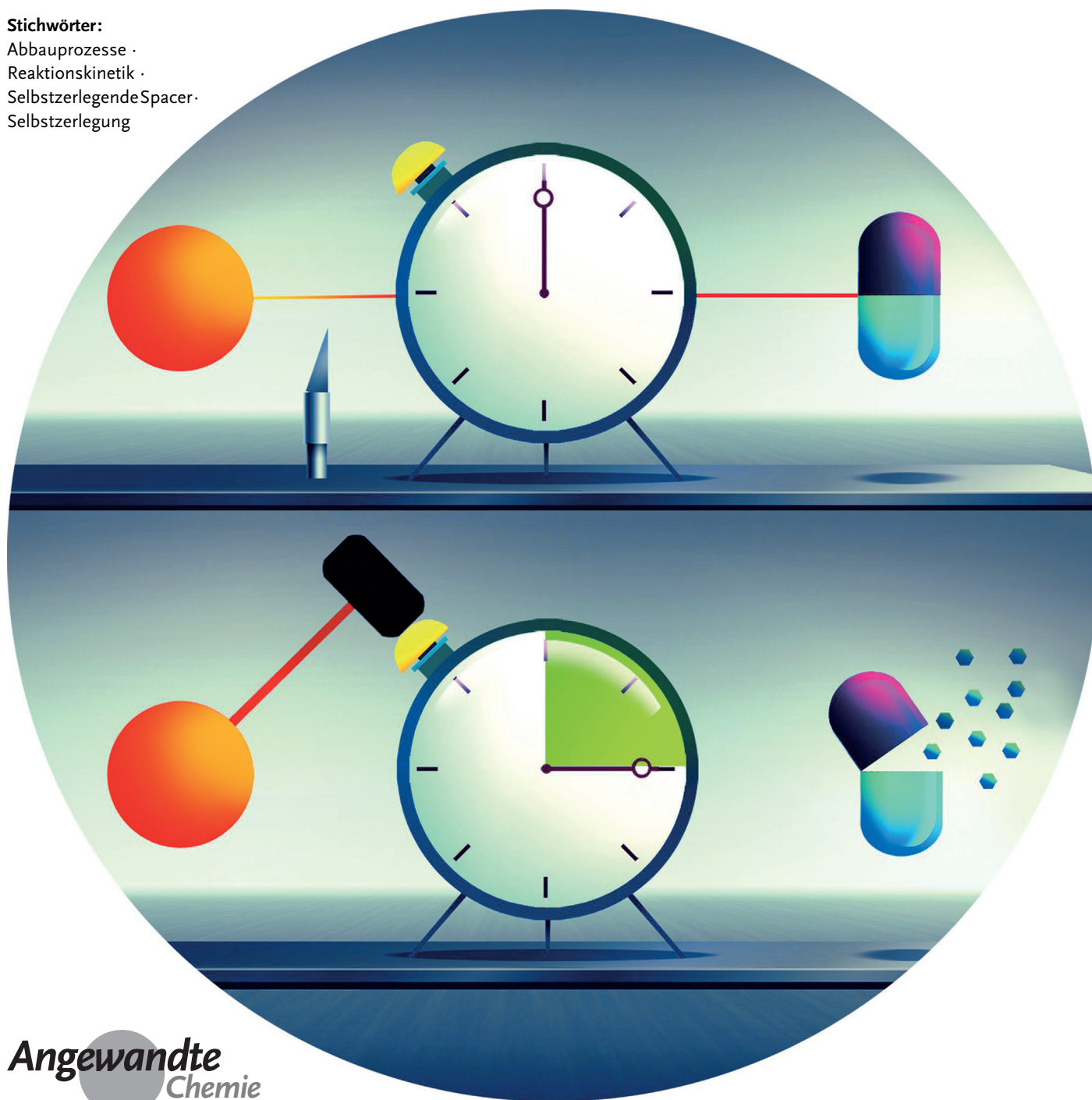


Selbsterlegende Spacer: kinetische Aspekte, Struktureigenschafts-Beziehungen und Anwendungen

Ahmed Alouane, Raphaël Labruère, Thomas Le Saux, Frédéric Schmidt* und Ludovic Jullien*

Stichwörter:

Abbauprozesse ·
Reaktionskinetik ·
Selbsterlegende Spacer ·
Selbsterlegung



Selbstzerlegende Spacer sind kovalente Anordnungen, deren maßgeschneiderter Aufbau die Spaltung von zwei chemischen Bindungen korreliert, nachdem die geschützte Einheit in einer Vorstufe aktiviert wurde: Durch induzierte Abspaltung der Schutzgruppe wird eine Sequenz aus Abbaureaktionen eingeleitet, die zeitlich aufeinander folgend kleinere Moleküle freisetzt. Ursprünglich zur Lösung von Schwierigkeiten bei der Wirkstoff-Freisetzung eingeführt, sind selbstzerlegende Spacer in der medizinischen und analytischen Chemie wie auch in den Materialwissenschaften von großem Interesse. Bei den meisten Anwendungen reguliert die Abbaukinetik des aktivierten selbstzerlegenden Spacers die funktionellen Eigenschaften. In diesem Aufsatz wird aus zwei Perspektiven auf die kinetischen Aspekte der Selbstzerlegung eingegangen. Zunächst bietet er für Anwender Informationen zur Anpassung eines bestimmten selbstzerlegenden Strukturmotivs an eine spezielle Anforderung. Des Weiteren soll der Aufsatz in der Entwicklung dazu beitragen, Kinetikversuche zu planen und die vielfältigen Möglichkeiten von selbstzerlegenden Spacern in breitem Umfang zu nutzen.

1. Einleitung

Die räumlich-zeitliche Regulierung der Freisetzung von Verbindungen ist ein wichtiges Anliegen in der Chemie. Beispielsweise kann es in biomedizinischen Anwendungen nützlich sein, die biologische Aktivität einer wirksamen Verbindung zu blockieren, bevor diese ihren Wirkort erreicht. Diese Strategie erlaubt es, Einschränkungen der freien niedermolekularen Verbindungen wie geringe Wasserlöslichkeit, fehlende Spezifität für den Wirkort oder suboptimale Pharmakokinetik zu überwinden. In der organischen Chemie verbreitete Schutzgruppen können für die Entwicklung solcher Prodrugs nützlich sein: Durch Schützen wird die biologische Aktivität abgeschwächt oder aufgehoben, wohingegen die maskierte Verbindung unter bestimmten biologischen Bedingungen gespalten wird.^[1–8] Dementsprechend werden verschiedene Methoden zur direkten Freisetzung wirksamer Verbindungen aus ihren geschützten Vorstufen genutzt. Allerdings können die Aktivierung der Vorstufe schwierig und die Freisetzung der gewünschten Verbindung ineffizient sein, wenn die Schutzgruppe oder die aktive Verbindung sterisch anspruchsvoll ist.^[9] Diese Einschränkungen lassen sich durch eine wirksame und zunehmend verbreitete Vorgehensweise überwinden, bei der die Aktivierung der Vorstufe und die Freisetzung der Verbindung entkoppelt werden, indem zwischen der Schutzgruppe und der aktiven Verbindung ein selbstzerlegender Spacer eingebaut wird.^[10]

Selbstzerlegende Spacer sind kovalente maßgeschneiderte Einheiten, die die Spaltung zweier chemischer Bindungen in einer inaktiven Vorstufe korrelieren; diese besteht normalerweise aus einer Schutzgruppe, einem zentralen Spacer und der interessierenden Verbindung. Durch einen passenden Impuls wird die Schutzgruppe entfernt, was eine Kaskade aus Abbaureaktionen auslöst, die schließlich zur Freisetzung der wirksamen Verbindung führen (Abbildung 1).

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	7601
2. Selbstzerlegungsprozesse	7603
3. Kinetische Analyse der Selbstzerlegung	7604
4. Struktur-Eigenschafts-Beziehungen	7608
5. Kinetik in Aktion	7613
6. Schlussfolgerungen	7616

Seit ihrer Einführung 1981^[11–17] haben selbstzerlegende Spacer Verwendung in Prodrugs,^[4,18–32] in Sensoren für Chemikalien und Enzyme^[33–41] und in der Wirkstoff-Freisetzung gefunden.^[26–28,30–32,42–46] Darüber hinaus werden selbstzerlegende Spacer zunehmend in der Materialwissenschaft genutzt,^[47–51] wo ihre spezielle Eigenschaft – der kinetisch programmierbare Selbstzerfall – einzigartige Möglichkeiten für die Handhabung nachhaltiger Materialien bietet.

Für die meisten Anwendungen ist die kinetische Information über den Zerfall des aktivierten selbstzerlegenden Spacers entscheidend (z. B. zur Regulierung der Kinetik der

[*] Dr. A. Alouane, Dr. T. Le Saux, Prof. Dr. L. Jullien
Ecole Normale Supérieure – PSL Research University
Department of Chemistry
24, rue Lhomond, 75005 Paris (Frankreich)
E-Mail: Ludovic.Jullien@ens.fr

Dr. A. Alouane, Dr. T. Le Saux, Prof. Dr. L. Jullien
Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, PASTEUR
75005 Paris (Frankreich)

Dr. A. Alouane, Dr. T. Le Saux, Prof. Dr. L. Jullien
CNRS, UMR 8640 PASTEUR, 75005 Paris (Frankreich)

Dr. A. Alouane, Dr. F. Schmidt
Institut Curie, Centre de Recherche
26, rue d'Ulm, 75248 Paris (Frankreich)
E-Mail: Frederic.Schmidt@curie.fr

Dr. A. Alouane, Dr. F. Schmidt
CNRS, UMR 3666, 75248 Paris (Frankreich)

Dr. A. Alouane, Dr. F. Schmidt
INSERM, U 1143, 75248 Paris (Frankreich)

Dr. R. Labruère
Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay
UMR CNRS 8182, Université Paris Sud, 91405 Orsay Cedex (Frankreich)



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201500088> zu finden.

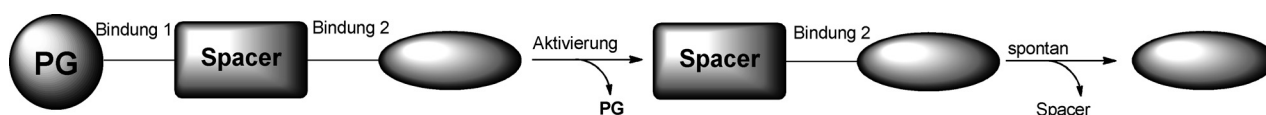


Abbildung 1. Schematische Darstellung eines selbstzerlegenden Spacers. Die Spaltung der Bindung 1, die eine Schutzgruppe (PG) mit dem Spacer verknüpft, führt spontan zur Spaltung der Bindung 2, der Verknüpfung des Spacers mit der gewünschten Verbindung (hier als Ellipse gezeigt). Demnach wird die ursprüngliche Vorstufe durch ein primäres Aktivierungsereignis in drei Einheiten zerlegt.

Wirkstoff-Freisetzung nach enzymatischer Aktivierung oder zur Steuerung der räumlichen Korrelation zwischen der Enzymposition und dem Markierungsort; siehe unten). Daher wird in diesem Aufsatz über Arbeiten zu kinetischen Aspekten der Selbstzerlegung berichtet. Zunächst liefert er für Anwender wichtige Informationen, die bei der Wahl eines bestimmten selbstzerfallenden Strukturmotivs für eine spezifische Anforderung helfen. Darüber hinaus bietet er erhebliche Vorteile in der Entwicklung, wo Richtlinien für Kinetikversuche konzipiert werden und die einzigartigen kinetischen Eigenschaften von selbstzerlegenden Spacern von Nutzen sind.

Der Aufsatz ist folgendermaßen aufgebaut: Zuerst werden die beiden wichtigsten derzeit verwendeten Selbstzerlegungsprozesse vorgestellt, deren entscheidender Schritt entweder eine Eliminierung durch Elektronendelokalisierung oder eine Cyclisierung ist. Danach werden eingehend die wichtigsten Faktoren besprochen, die bei einer Analyse von Mechanismus und Kinetik der Selbstzerlegungsprozesse zu berücksichtigen sind. Im dritten und vierten Abschnitt wird besprochen, welche Bedeutung die Struktur der Vorstufe für die Kinetik ihres Selbstzerfalls hat. In diesen Abschnitten wird auch auf die Rolle von Kontrollparametern wie Lösungsmittel, pH-Wert und Temperatur eingegangen. Die abschließenden kinetischen Betrachtungen gelten der maßge-



Ahmed Alouane interessiert sich für die Entwicklung von chemischen Methoden für biologisch-medizinische Anwendungen. Während seiner Doktorarbeit untersuchte er eine Reihe aromatischer selbstzerlegender Spacer mit dem Ziel, Struktur-Eigenschaft-Beziehungen hinsichtlich der Kinetik des Selbstzerlegungsschritts zu nutzen.



Frédéric Schmidt ist Senior Scientist (Directeur de Recherche) am CNRS und Gruppenleiter in Chemie am Institut Curie (Paris). Seinen Forschungsinteressen umfassen vor allem gerichtete Strategien für Antitumormittel sowie deren Chemie, selbstzerlegende Spacer, Biokonjugation (Proteinkupplungsmethoden), die chemische Biologie von Zellmembranen und Kinase-Inhibitoren.



Raphaël Labruère ist Dozent für bioorganische Chemie an der Université Paris Sud. Seit zehn Jahren hat er Erfahrungen in der Entwicklung niedermolekularer Therapeutika und selbstzerlegender Spacer-Anordnungen als neuen Werkzeugen in der quantitativen Biologie gesammelt. Sein derzeitiges Forschungsinteresse gilt der Entwicklung von funktionalen biologischen Effektoren mit selbstzerlegendem Spacer.



Ludovic Jullien ist Professor für Chemie an der Université Pierre et Marie Curie (Paris) und Mitglied der Arbeitsgruppe für biophysikalische Chemie an der Ecole Normale Supérieure (Paris). Er hat verschiedene Methoden für quantitative dynamische Beschreibungen in der Biologie entwickelt, wobei Licht zum Stören und Ablesen den Schwerpunkt bildet.



Thomas Le Saux ist Dozent für analytische Chemie an der Université Pierre et Marie Curie (Paris) und Mitglied der Arbeitsgruppe für biophysikalische Chemie an der Ecole Normale Supérieure (Paris). Seine Forschungsinteressen gelten der Entwicklung von Werkzeugen und Methoden auf der Basis von Reaktivität, die hoch selektive Analysen für verschiedene chemische Aspekte ermöglichen.

schniederten Herstellung eines selbstzerlegenden Spacers für eine gewünschte molekulare Aufgabe.

2. Selbstzerlegungsprozesse

Die Struktur eines Spacers steuert seine Selbstzerlegung. Hierfür sind zwei Selbstzerlegungsprozesse allgemein akzeptiert. Im ersten erfolgt die Freisetzung der gewünschten Verbindung durch eine Elektronenkaskade, die zur Bildung eines Chinon- oder Azachinonmethids als Zwischenstufe führt. Im zweiten Prozess verläuft der Abbau des Spacers über eine Cyclisierung, bei der beispielsweise Imidazolidinone, Oxazolidinone oder 1,3-Oxathiolan-2-one gebildet werden. Bei beiden Prozessen entstehen durch Aktivierung der Vorstufe nukleophile funktionelle Gruppen wie Hydroxy-, Amino- oder Thiogruppen in Konjugation oder in der Nähe zu einer Abgangsgruppe, deren Reaktion den Selbstzerlegungsprozess unter Freisetzung der gewünschten Verbindung spontan aktiviert.

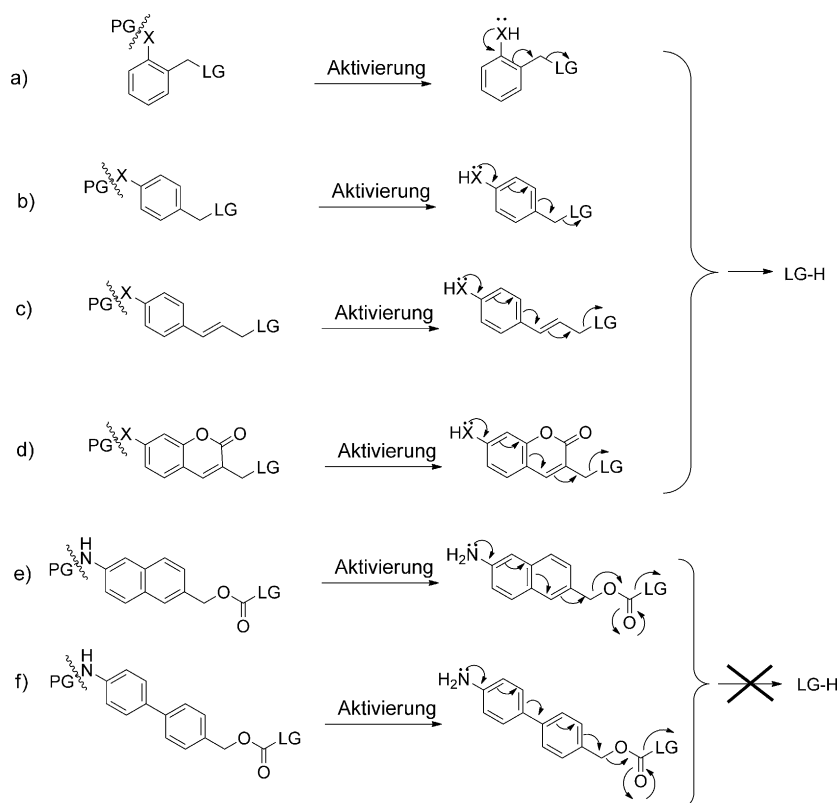


Abbildung 2. Selbstzerlegende Spacer, deren Abbau auf einer Elektronenkaskade (*ortho*- oder *para*-Delokalisierung) beruht. PG = Schutzgruppe; X = O, NH oder S; LG = Abgangsgruppe, die zur gewünschten Verbindung gehört. a) 1,4-Eliminierung;^[52–54,71] b) 1,6-Eliminierung;^[52,54,55,71] c, d) 1,8-Eliminierung.^[44,56,57] Bemerkenswerterweise laufen die 1,8-Eliminierung mit einem Naphthalinring (e) und die 1,10-Eliminierung mit einem Biphenyl (f) nicht ab, auch nicht mit einer starken Donorgruppe wie der Aminogruppe.^[58]

2.1. Selbstzerlegung durch 1,4-, 1,6- oder 1,8-Eliminierung

Selbstzerfallende Spacer, deren Abbau auf einer Elektronenkaskade beruht, enthalten eine aromatische Struktur mit einer Hydroxy-,^[52–54] Amino-^[55,56] oder Thiolgruppe.^[19] Solange diese funktionellen Gruppen geschützt (oder maskiert) sind, reicht ihre Nukleophilie nicht aus, um eine Elektronendelokalisierung in der nicht aktivierten Vorstufe auszulösen. Ihre intrinsische Nukleophilie wird hingegen deutlich, wenn ein externer Reiz die Aktivierung der Vorstufe vermittelt, sodass die Selbstzerlegung initiiert und die gewünschte Verbindung nach einem oder mehreren Schritten freigesetzt wird (Abbildung 2). Gesteuert von seiner positiven Entropie und der Bildung stabiler Produkte (z. B. CO₂, wenn der Spacer Carbonate oder Carbamate enthält) läuft der Selbstabbau durch Elektronendelokalisierung spontan und irreversibel ab.

Die meisten bisher beschriebenen selbstzerlegenden Spacer dieser Reihe beruhen auf 1,4- (Abbildung 2a) oder 1,6-Eliminierungen (Abbildung 2b). 1,8-Eliminierungen sind bei *para*-Amino- (oder *para*-Hydroxy)cinnamyl- (Abbildung 2c) oder bei Cumarinylalkohol-Spacern (Abbildung 2d) möglich.^[44,56,57] Vermutete selbstabbauende Spacer, die auf Kombinationen aus benachbarten (z. B. Naphthalin für die 1,8-Eliminierung; Abbildung 2e) oder aufeinander folgenden aromatischen Ringen (wie in Biphenylen für die 1,10-Eliminierung; Abbildung 2f) basieren, führen hingegen nicht zur Abspaltung der Abgangsgruppe. Dieser Befund wurde vorläufig damit erklärt, dass die Energiebarriere für das Aufheben der Aromatizität zu hoch ist und die Absto-

ßung der *ortho*-Wasserstoffatome im Biphenyl die Planarität der Struktur und damit eine gute Elektronendelokalisierung verhindert.^[58]

2.2. Selbstzerlegung durch Cyclisierung

Selbstzerlegende Spacer, deren Abbau über eine Cyclisierung verläuft, enthalten Linker auf der Basis von Alkylketten (Abbildung 3a,b)^[15,59–63] oder von *ortho*-mono- oder disubstituierten aromatischen Spacern (Abbildung 3c–e).^[62,64–70] Nach der Aktivierung verläuft ihr Abbau über den nukleophilen Angriff auf eine Carbonylgruppe (Abbildung 3a–d) oder ein elektrophiles aliphatisches Kohlenstoffatom (Abbildung 3e).^[68] Die zugehörige Cyclisierung erfolgt unmittelbar nach der Aktivierung oder im Anschluss an einen vorherigen Eliminierungsschritt (Abbildung 3b).^[59] Die Selbstzerlegung wird wie die Elektronendelokalisierung durch die positive Reaktionsentropie und die Bildung thermodynamisch stabiler Produkte (fünf- und sechsgliedrige Ringe) gesteuert.

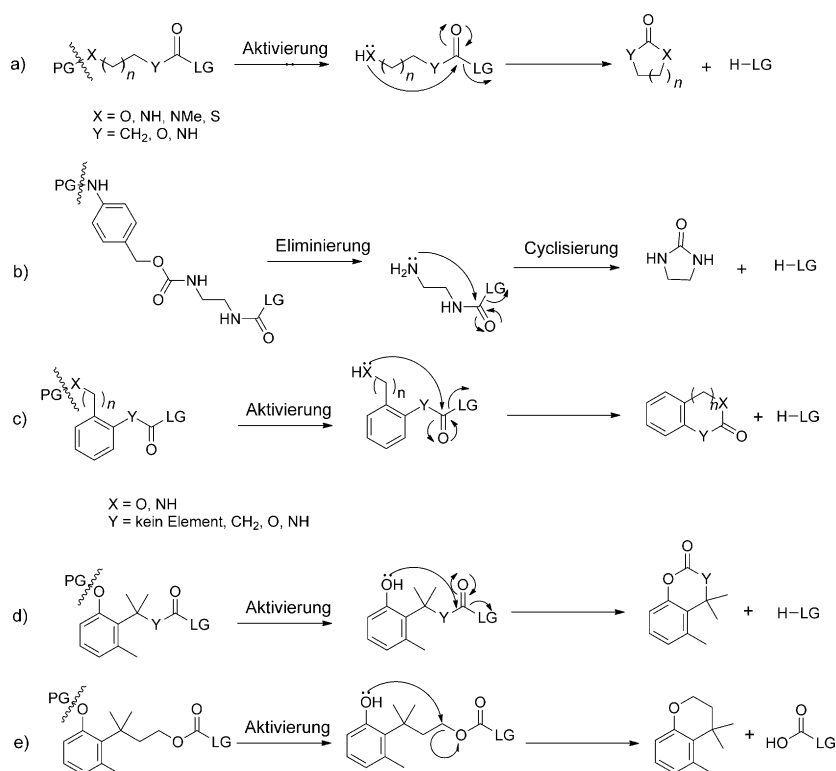


Abbildung 3. a–e) Selbstzerlegende Spacer, deren Abbau auf einer 1,5- oder 1,6-Cyclisierung beruht. PG = Schutzgruppe; LG = Abgangsgruppe, zur gewünschten Verbindung gehörend.

3. Kinetische Analyse der Selbstzerlegung

Zur Analyse des Selbstzerlegungsmechanismus und der zugehörigen Geschwindigkeitskonstanten müssen eine auslösende Reaktion gewählt und die Bildung der gewünschten Verbindung (und gegebenenfalls der Zwischenstufen) überwacht werden.

3.1. Selbstzerlegung: ein mehrstufiger Prozess

Die meisten Versuche zur Analyse der Abbaukinetik eines aktivierten selbstzerlegenden Spacers beruhen darauf, nach Aktivierung der Vorstufe die zeitliche Entwicklung der Konzentration an dem gewünschten Produkt zu messen. In Bezug auf die Spezies, die die gewünschte Verbindung enthält, ist der Gesamtmechanismus eine Reihe irreversibler monomolekularer Reaktionen (Abbildung 4).^[52–54] Wenn diese unterschiedliche Geschwindigkeitskonstanten haben, entwickeln sich die Konzentrationen der Vorstufe, der Zwischenstufen und der freigesetzten Verbindung mehrfach exponentiell mit so vielen Relaxationszeiten τ_i wie Geschwindigkeitskonstanten k_i (mit $\tau_i = 1/k_i$).^[72] Da die zeitliche Auflösung des Kinetikversuchs aber die Zahl der Relaxationszeiten (und damit der Geschwindigkeitskonstanten) reguliert, lassen sie sich effektiv aus den Observablen auswählen. Tatsächlich „verschwindet“ jede Reaktion, die rascher abläuft als die zeitliche Auflösung, aus der zeitlichen Reaktion des Systems.^[53,73]

Für die Analyse der Selbstzerlegung ist die zeitliche Auflösung demnach eine entscheidende Größe.^[74,75] Sie hängt von zwei Hauptfaktoren ab. Der erste ist die zeitliche Steuerung der Anfangszeit des kinetischen Experiments. Muss beispielsweise zur Aktivierung der Vorstufe ein Küvetteninhalt gemischt werden (was normalerweise 1 s Rühren erfordert), sind für den Abbaumechanismus nur Geschwindigkeitskonstanten kleiner als 1 s^{-1} zugänglich. Dagegen lassen sich durch Einschalten von Licht, das den Abbau eines photoaktivierbaren selbstzerlegenden Spacers auslöst, Geschwindigkeitskonstanten bis 10^4 s^{-1} messen. Der zweite Hauptfaktor bei der Regulierung der zeitlichen Auflösung ist die Erfassungsfrequenz während des Kinetikversuchs: Man kann auf keine Geschwindigkeitskonstante zurückgreifen, die größer ist als die Erfassungsfrequenz. Zur vollständigen Beschreibung eines Abbauprozesses ist es daher günstiger, in situ eine empfindliche Messgröße zu erfassen, da der Kinetikversuch dann bei hoher Erfassungsfrequenz durchgeführt werden kann. Die Beobachtung des Selbstabbaus kann bei Geschwindigkeitskonstanten unterhalb des Minutenbereichs durch HPLC-Analyse erfolgen, hohe Geschwindigkeitskonstanten bis 10^3 s^{-1} sind

dagegen durch In-situ-Messung der Emission eines Fluoreszenz-Reporters leicht zugänglich.

Beispielsweise verläuft der letzte Schritt (Protonenaustausch) des in Abbildung 4a gezeigten Gesamtmechanismus so schnell (normalerweise im Bereich von Submikrosekunden), dass er durch keine bekannten Kinetikversuche nachzuweisen ist. Die dynamische Reaktion des selbstzerlegenden Spacers wurde nur verlässlich als ein Zweistufenprozess modelliert, wobei die beiden Geschwindigkeitskonstanten (k_1 und k_2) für die Abspaltung der Schutzgruppe (Aktivierung) bzw. die Freisetzung der Abgangsgruppe (Selbstzerlegung) beibehalten wurden.^[53] Ein weiterer, mit einer Geschwindigkeitskonstante k_3 assoziierter Schritt wäre bei der Modellierung der Selbstzerlegung zu berücksichtigen, wenn diese über eine Decarboxylierung von Carbonaten oder Carbamaten^[53] oder über die Eliminierung aus einer tetraedrischen Zwischenstufe verläuft (Abbildung 4b,c). Bemerkenswerterweise erfolgt der Decarboxylierungsschritt bis hinunter zum Millisekundenbereich unter milden basischen Bedingungen mit Carbonaten bei Raumtemperatur und mit Carbamaten bei physiologischer Temperatur.^[53,54] Danach ist die Geschwindigkeitskonstante groß genug, sodass das Drei-Schritt-Modell dynamisch auf ein Modell mit zwei Schritten reduziert werden kann.

Zu beachten ist unsere zuvor getroffene Annahme, wonach in den Kinetikversuchen nur die Spezies beobachtet werden konnte, die die gewünschte Verbindung enthält. Allerdings können während der Selbstzerlegung andere Reaktionen stattfinden. So wird im Verlauf des Spacer-Abbaus

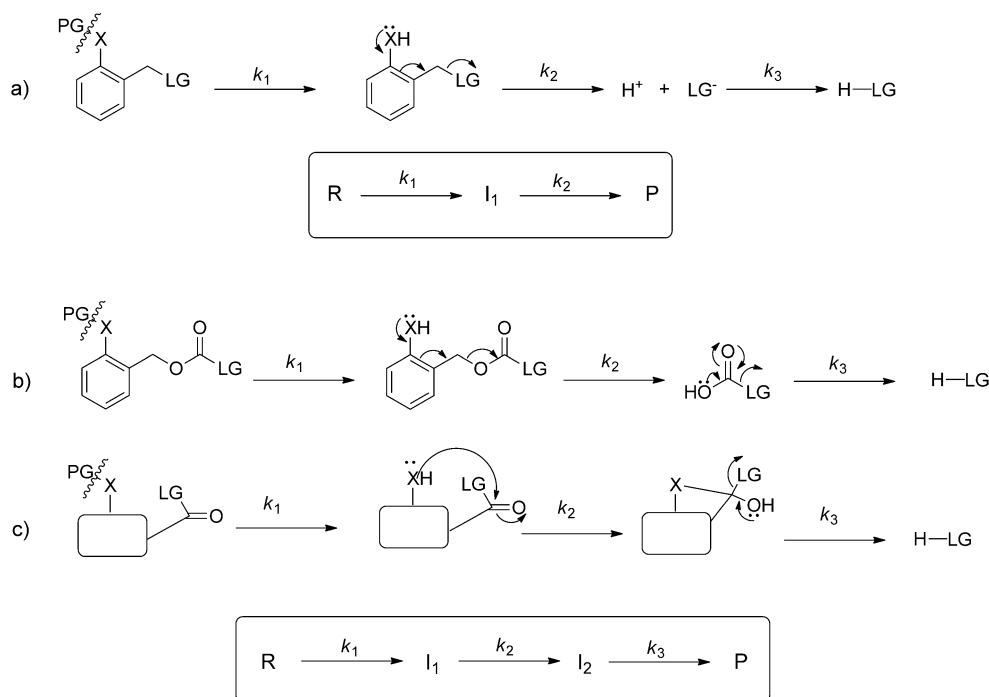


Abbildung 4. Vom vollständigen Mechanismus zum dynamischen Modell der Selbstzerlegung. a) Rückführung eines dreistufigen Mechanismus auf ein zweistufiges dynamisches Modell mit dem Schwerpunkt auf den Spezies, die die freigesetzte Verbindung enthalten (die Vorstufe **R**, eine Zwischenstufe **I₁** und die frei werdende Verbindung **P**). Der letzte Schritt im Mechanismus (Protonenaustausch) ist im Zeitmaßstab des Kinetikversuchs schnell, daher genügen zwei Geschwindigkeitskonstanten, k_1 und k_2 , zur Erklärung der gemessenen zeitlichen Entwicklung der Konzentrationen von **R**, **I₁** und **P**. b, c) Verkürzter dreistufiger Mechanismus der Selbstzerlegung, bei dem die Umwandlung der Vorstufe **R** in die gewünschte Verbindung **P** nun zwei Intermediate **I₁** und **I₂** und drei Geschwindigkeitskonstanten k_1 , k_2 und k_3 umfasst. Bei (b) kann der letzte Schritt (Decarboxylierung) schnell im Zeitmaßstab des Kinetikversuchs sein, sodass sich eine Verkürzung auf ein zweistufiges Modell wie in (a) ergibt. PG = Schutzgruppe; X = O, NH; Y = O, NH; LG = Abgangsgruppe.

durch Elektronendelokalisierung als Nebenprodukt ein reaktives intermediäres Chinon- (bei selbstzerlegenden Phenolen) oder Azachinonmethid (bei selbstzerlegenden Anilinen) frei, das durch Nukleophile oder protische polare Lösungsmittel rasch (in der Größenordnung von Millisekunden) angegriffen wird.^[76]

3.2. Auslöseaktion zur Aktivierung der Selbstzerlegung

Der erste Schritt im Selbstabbauprozess beinhaltet einen Auslöser, der zum Entfernen einer Schutzgruppe führt und die nukleophile funktionelle Gruppe freisetzt, die anschließend den Spacer-Abbau initiiert. Derzeit werden für in vitro wie auch in vivo durchgeführte Kinetikversuche mehr als 20 Auslöser/Schutzgruppen-Kombinationen genutzt, die auf verschiedene Bedingungen (z.B. Aktivierungsgeschwindigkeit, Auswertgröße, aber auch Löslichkeit und Stabilität der Vorstufe) ansprechen. Sie werden im Folgenden nach der Art des Auslösers besprochen: ein chemisches Reagens, ein Enzym oder Licht (Tabellen 1–3).

3.2.1. Aktivierung durch chemische Reagentien

Die durch Elektronenaustausch, nukleophilen Angriff oder Protonenaustausch vermittelte chemische Aktivierung lässt sich leicht einbauen und spalten und war daher die erste Methode, die zur Auslösung der Selbstzerlegung entwickelt wurde.

Aktivierungsreaktionen auf der Basis eines Elektronenaustauschs wurden meist mit Übergangsmetallreagentien oder Thiolen (Reduktionen) oder mit H_2O_2 (Oxidation) durchgeführt. So entsteht aus der Nitrogruppe unter milden Bedingungen mit Zink/Essigsäure ein Amin, das die Selbstzerlegung initiiert (Nr. 1, Tabelle 1).^[56,77–79] Bemerkenswert ist, dass diese Art der Aktivierung auch durch Enzyme ausgelöst werden kann (siehe unten). Allyloxy- und Allylaminogruppen wurden durch metallhaltige Reduktionsmittel wie $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]/\text{NaBH}_4$, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]/$

$[(\text{Bu})_3\text{SnH}]$ oder $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]/\text{KBH}_4$ aktiviert (Nr. 2, Tabelle 1).^[80–86] Speziell aus der Allyloxygruppe wurde ein Halbacetal freigesetzt, das anschließend zum Dialdehyd zerfiel.^[83] Disulfidbrücken bieten biologisch wichtige Vorstufen für den Selbstabbau, der nach der Aktivierung durch Thiole^[87] wie Dithiothreitol^[32,88] initiiert wird (Nr. 3 und 4, Tabelle 1). Phenylboronate wurden durch Wasserstoffperoxid aktiviert (Nr. 5, Tabelle 1).^[49,89–93] Dieses Aktivierungssystem wurde vor allem für Prodrugs von Matrixmetalloproteinase-Inhibitoren genutzt.^[94]

Bei der zweiten Gruppe von chemischen Aktivatoren wird die Selbstzerlegung durch einen nukleophilen Angriff initiiert. Beispielsweise wurden silylierte Ether durch das Fluorid-Anion aktiviert (Nr. 6, Tabelle 1).^[52,83,95] Die Hydrolyse empfindlicher Ester mit Wasser (Nr. 7, Tabelle 1)^[59] ermöglichte die langsame Aktivierung unter physiologischen Bedingungen.

Aktivierungsreaktionen auf der Basis eines Protonenaustauschs betreffen vorwiegend Boc-^[57,59,60,96–100] und Fmoc-Carbamatschutzgruppen^[98] von Aminen. Nach der Aktivierung erfolgt eine Decarboxylierung, bevor die gewünschte Verbindung freigesetzt wird (Nr. 8–10, Tabelle 1).

Tabelle 1: Kinetische Analyse der Selbstzerlegung nach chemischer Aktivierung.^[a]

	Schutzgruppe	Auslöser	Reporter-Molekül	Analyse- methode	Lit.
1		Zn/AcOH Zn/AcOH Radiolytische Reduktion	Paclitaxel Tryptamin Hydroxylamine	N H H	[56] [77] [78, 79]
2		[Pd(PPh ₃) ₄]/NaBH ₄ ; [PdCl ₂ (PPh ₃) ₂]/KBH ₄ [Pd(PPh ₃) ₄] [Pd(PPh ₃) ₄]/NaBH ₄ [Pd(PPh ₃) ₄]/[(Bu) ₃ SnH]	<i>p</i> -Nitrophenol <i>o</i> -Phthalaldehyd 2,4-Dimethylphenol Substituierte Phenole	U G, N N U	[80, 82] [83] [84] [85, 86]
3		Dithiothreitol	Epothilon Paclitaxel, Daunomycin	H H	[88] [32]
4		Thiole	BODIPY	U, F	[87]
5		H ₂ O ₂	Alkohole Arene 4-Nitroanilin fluoresz. Anilin Fluorescein, Fluoreszenz-Reporter 5-Amino-2-nitrobenzoesäure 7-Hydroxycumarin Hydroxylamine, Enole	N U U H F U F U	[89] [90] [91] [49] [92] [93] [93] [94]
6		Fluorid	7-Hydroxycumarin <i>o</i> -Phthalaldehyd 4-Nitroanilin	F G U	[52] [83] [95]
7		H ₂ O	4-Hydroxybenzylalkohol Nilrot	N F	[59] [59]
8		TFA	Aminomethylpyren 4-Hydroxybenzylalkohol 6-Aminochinolin Aminomethylpyren, 4-Nitroanilin Polymer Phenol	F, H N F H G U	[57] [59] [96] [97] [98] [60]
9		Piperidin Morpholin	4-Nitroanilin, 1-Naphthylamin 4-Nitroanilin	H U	[99] [100]
10		Piperidin	Azachinonmethid	G	[98]

[a] Die Spalten 1–5 geben die jeweilige Nummer, die Schutzgruppe mit dem Spaltungsort, den chemischen Auslöser, das freigesetzte Substrat und die Methode für die kinetische Analyse der Substratfreisetzung an: N = NMR, H = HPLC, U = UV/Vis, G = GPC, F = Fluoreszenz.

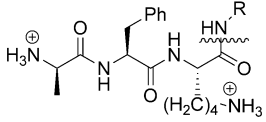
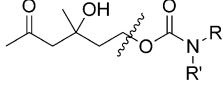
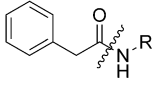
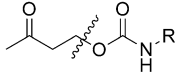
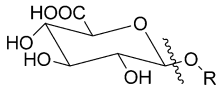
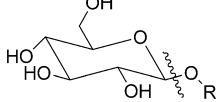
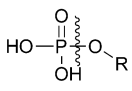
3.2.2. Enzymatische Aktivierung

Nach der Entwicklung verschiedener Methoden für eine Auslösung *in vivo*, z.B. enzymatische Aktivierungen, fanden selbstzerlegende Spacer zunehmend Verwendung in Pro-

drugs. Für kinetische Versuche sind enzymatische Aktivierungen im Allgemeinen recht langsam.

Die durch Plasmin induzierte Spaltung eines Tripeptids ermöglichte die Freisetzung von Wirkstoffen mit einem 1,6-Eliminierungs-Spacer (Nr. 1, Tabelle 2).^[58] Die enzymatische

Tabelle 2: Kinetische Analyse der Selbstzerlegung nach enzymatischer Aktivierung.^[a]

	Schutzgruppe	Auslöser	Reporter-Molekül	Analyse- methode	Lit.
1		Plasmin	Doxorubicin, Paclitaxel	H	[58]
2		Katalytischer Antikörper 38C2 (Ab38C2)	Doxorubicin, Camptothecin Etoposid 4-Nitrophenol Ab38C2	C H U F	[42, 101, 103] [102] [45] [100]
3		Penicillin-G- Amidase (PGA)	7-Hydroxycumarin Melfalan 4-Nitrophenol Doxorubicin 6-Aminochinolin 4-Nitroanilin 5-Amino-2-nitrobenzoesäure 1-Naphthylamin Tryptophan Cy5 Fluoreszenz-Reporter Camptothecin PGA	F F, H U H U, F H H H H F F H F	[34, 38] [44, 105] [45, 106] [45] [96, 106] [55, 99] [55, 108] [99] [105] [92] [38, 104, 107] [107] [100]
4		BSA	4-Nitroanilin Fluoreszierendes Amin	H F	[109] [109]
5		β -Glucuronidase	4-Hydroxy-3-nitrobenzylalkohol 2SBPO Doxorubicin	U F H	[33] [40] [43]
6		β -Galactosidase	Glucose SulfoQCy7 Doxorubicin Monomethylauristatin E	B F H U, H	[110] [110] [111] [112]
7		Alkalische Phosphatase	Benzothiazolyiminocumarin	F, H	[113]

[a] Die Spalten 1–5 geben die jeweilige Nummer, die Schutzgruppe mit dem Spaltungsort, den enzymatischen Auslöser, das freigesetzte Substrat und die Methode für die kinetische Analyse der Substratfreisetzung an: N = NMR, H = HPLC, U = UV/Vis, G = GPC, F = Fluoreszenz, C = Inhibierung des Zellwachstums, B = Bakterienwachstumstest.

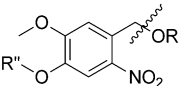
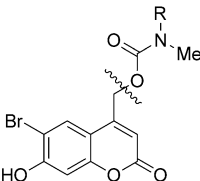
Aktivierung erwies sich als hoch empfindlich gegenüber einer sterischen Hinderung: Die Halbwertszeit bei der enzymatischen Aktivierung durch Plasmin sank von 42 auf 4 min, wenn die Aktivierung mit einer Cyclisierung von *N,N'*-Ethylendi-amin kombiniert wurde. Mit der von dem Antikörper 38C2 vermittelten Aktivierung über eine Retro-Aldol-/Retro-Michael-Reaktion wurden Wirkstoffe oder 4-Nitrophenol freigesetzt (Nr. 2, Tabelle 2).^[42, 45, 100–103] Durch Verwendung von Penicillin-G-Amidase (PGA) und Rinderserumalbumin (BSA) wurde eine Phenylacetamideinheit (Nr. 3, Tabelle 2)^[34, 38, 44, 45, 55, 92, 96, 99, 100, 104–108] bzw. ein Carbamat^[109] (Nr. 4, Tabelle 2) gespalten und so verschiedene Substrate freigesetzt. Mit β -Glucuronidase (β -GUS)^[33, 40, 43] (Nr. 5, Tabelle 2)

und β -Galactosidase^[110–112] (Nr. 6, Tabelle 2) gelang die spezifische Freisetzung bioaktiver Substrate in Tumoren und Bakterien.^[110] Schließlich wurde auch ein fluorogener Sensor für alkalische Phosphatase (ALP) mit selbstzerlegendem Spacer für die quantitative Analyse der ALP-Aktivität realisiert (Nr. 7, Tabelle 2).^[113]

3.2.3. Lichtgesteuerte Aktivierung

Die Spaltung der letzten in diesem Aufsatz vorgestellten Schutzgruppen erfolgt durch Licht.^[114] Für die kinetische Analyse ist dabei von Vorteil, dass zur Anregung ihrer Spaltung kein Mischungsschritt erforderlich ist (siehe oben).

Tabelle 3: Kinetische Analyse der Selbstzerlegung nach Photoaktivierung.^[a]

	Schutzgruppe	Auslöser	Reporter-Molekül	Analyse-methode	Lit.
1		UV-Licht	<p><i>p</i>-Nitrophenol</p> <p>Cumarin</p> <p>DDAO</p> <p>Nilrot</p> <p>Dendrimer-Abbau</p> <p>Aminomethylpyren</p> <p>Polymer-Abbau</p>	<p>U, N</p> <p>F</p> <p>F</p> <p>F</p> <p>U, G, N</p> <p>H</p> <p>G, N</p>	<p>[115]</p> <p>[53, 54, 73]</p> <p>[53, 54, 73]</p> <p>[118]</p> <p>[116]</p> <p>[97]</p> <p>[63, 117]</p>
2		NIR-Licht	Polymer-Abbau	<p>G, N</p> <p>H-M</p>	<p>[63, 119]</p> <p>[119]</p>

[a] Die Spalten 1–5 geben die jeweilige Nummer, die Schutzgruppe mit dem Spaltungsort, den Photoauslöser, das freigesetzte Substrat und die Analyse-methode zum Nachweis der Substratfreisetzung an: N = NMR, H = HPLC, U = UV-Vis, G = GPC, F = Fluoreszenz.

Die photolabile *o*-Nitrobenzylgruppe wird durch UV-Bestrahlung aktiviert,^[53,54,63,73,97,115–118] die in weniger als 1 ms zur Spaltung führt, wenn gute Abgangsgruppen freigesetzt werden (Nr. 1, Tabelle 3).^[53,54,73] Dieser Zeitrahmen ergibt eine hervorragende zeitliche Auflösung, insbesondere bei der Analyse von Selbstabbauprozessen^[53,54,73] mit Verwendung von Fluoreszenz-Reportern. Die Spaltung der photoempfindlichen Bromcumaringruppe (Nr. 2, Tabelle 3) erfolgte interessanterweise durch Bestrahlen mit Wellenlängen im nahen Infrarot(NIR)-Bereich,^[63,119] wodurch der Abbau von langen Polymeren und Nanosphären mit selbstzerlegenden Spacern ausgelöst wurde.

4. Struktur-Eigenschafts-Beziehungen

Ein Ergebnis der kinetischen Analyse, deren Grundlagen weiter oben besprochen wurden, ist die Bedeutung der Vorstufenstruktur für die Kinetik ihres Selbstabbaus. Sie wird in diesem Abschnitt für Spacer besprochen, deren Selbstzerlegung auf einer Eliminierung durch Elektronenkaskade oder auf einer Cyclisierung beruht. Zudem wird auf die Rolle von Kontrollparametern wie Lösungsmittel, pH-Wert und Temperatur eingegangen.

Das Zahlenmaterial der Tabellen 1S–7S (siehe Hintergrundinformationen) enthält Geschwindigkeitskonstanten und Halbwertszeiten für die Verbindungen **1–110** (Abbildungen 5–11). Dabei ist zu beachten, dass die meisten untersuchten Publikationen nur scheinbare Geschwindigkeitskonstanten *k* und Abbau-Halbwertszeiten *t*_{1/2} angeben und keinen vollständigen Satz von Geschwindigkeitskonstanten (und Relaxationszeiten) einschließlich der, die spezifisch zum Selbstzerlegungsschritt gehört (siehe oben). Unter Berücksichtigung des Umstands, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt beim Abbau der Vorstufe die Aktivierung und nicht die Selbstzerlegung sein kann, sollte ein Vergleich von Daten, die mit verschiedenen Aktivierungsarten erhalten

wurden, sorgfältig durchgeführt werden. Die kinetische Analyse homogener Datensätze, die mit der gleichen Aktivierungsart und unter den gleichen experimentellen Bedingungen erhalten wurden, ist demnach verlässlicher.

4.1. Selbstzerlegung auf der Basis von Eliminierungen durch Elektronenkaskaden

Die Eliminierung aufgrund einer Elektronendelokalisierung beinhaltet die Bildung eines intermediären Chinon- oder Azachinonmethids und resultiert in einem Verlust von Elektronendichte an der Benzylposition, der mit der Freisetzung einer Abgangsgruppe einhergeht (siehe Abbildung 2).

Die Resonanzenergie des aromatischen Rings sowie Substituenten am Aren oder an der Benzylposition modifizieren daher die Abbaugeschwindigkeit. Außerdem ist zu erwarten, dass auch äußere Parameter wie Lösungsmittel, pH-Wert und Temperatur eine Rolle spielen.

4.1.1. Substituenten am aromatischen Kern

Eine Zunahme der Elektronendichte am aromatischen Ring sollte 1) die Desaromatisierung erleichtern und 2) die Spaltung der Bindung zwischen der Abgangsgruppe und dem aromatischen Kern unterstützen, indem die vorübergehend auftretende positive Ladung stabilisiert wird, die während der Eliminierung zur Chinonmethid-Zwischenstufe an der Benzylposition entsteht.^[78,91,120] Tatsächlich sollten Elektronendonorguppen (z. B. OMe) die Energie des HOMO des aromatischen Rings erhöhen und die HOMO-LUMO-Wechselwirkung zwischen dem bindenden π -Molekülorbital des Rings und dem nichtbindenden σ^* -C-LG-Orbital entsprechend verstärken. Diese Wechselwirkung sollte zur Stärkung der benzyli-schen C-C- σ -Bindung (die kürzer wird) und zur Schwächung der C-LG- σ -Bindung führen und so die Abspaltung der Abgangsgruppe erleichtern. Tatsächlich erhöht sich die Geschwindigkeit des Selbstabbaus signifikant, wenn Elektronendonorguppen (z. B. OMe und NHMe; Verbindungen **4**, **7–9**, **12–14**, **18**, **21**, **22**, **26**, **29**, **30** in Abbildung 5) mit oder ohne Konjugation zur Benzylposition eingeführt werden (siehe Tabelle 1S).^[53,78,85,91,120]

Dagegen induzieren elektronenziehende Substituenten eine Abnahme der Elektronendichte am aromatischen Ring, was die positive Partialladung an der Benzylposition im Übergangszustand des Spacer-Abbaus destabilisiert, sodass die kinetische Stabilität des aktivierten Spacers zunimmt. Tatsächlich haben selbstzerlegende Spacer mit aromatischen Ringen, die stark elektronenziehende funktionelle Gruppen wie NO₂ (Verbindungen **3**, **6**, **11**) oder CO₂Me (Verbindungen **10**, **27**) als Substituenten enthalten, größere Halbwertszeiten

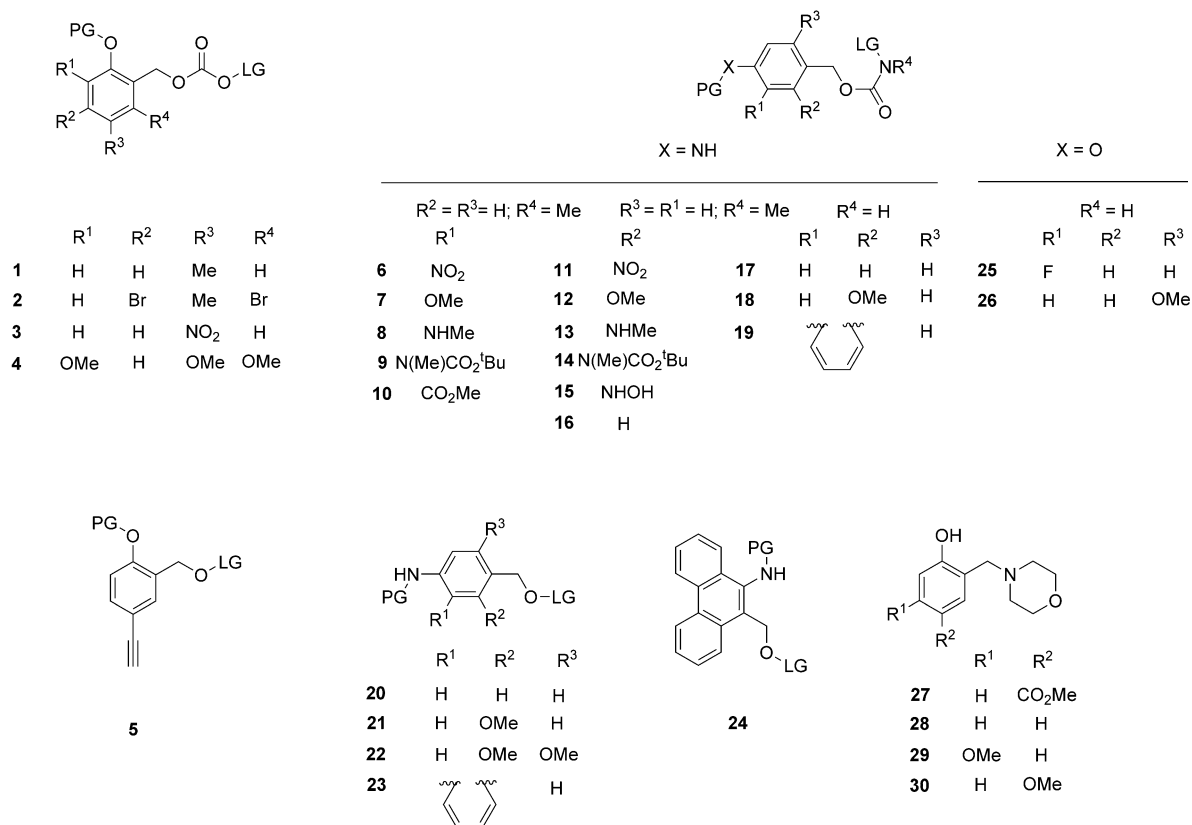


Abbildung 5. Substrate, an denen die Wirkung von Substituenten am aromatischen Ring auf die Geschwindigkeit der Zerlegung durch Elektronendelokalisierung untersucht wurde. PG = Schutzgruppe; LG-O, LG-N = Abgangsgruppen.

für den Selbstabbau als ihre unsubstituierten Analoga (siehe Tabelle 1S).^[53,78,120]

Wie aufgrund der Ähnlichkeit ihrer elektronischen Eigenschaften im gleichen Ionisierungszustand zu erwarten ist, verlaufen Selbstzerlegungsprozesse über ein Phenol oder ein Anilin mit ähnlichen Geschwindigkeiten (Verbindungen **18** und **26**; siehe Tabelle 1S).

Auch wenn die hier beschriebenen Trends gut belegt zu sein scheinen, ist anzumerken, dass für den gleichen selbstzerlegenden Spacer (Verbindung **17**) zwei verschiedene Halbwertszeiten für den Selbstabbau angegeben wurden: Bei der Aktivierung durch Nitroreduktion wurde $t_{1/2} = 600$ s gemessen,^[78] dagegen ergab die Aktivierung durch Deprotonierung $t_{1/2} = 17$ s (siehe Tabelle 1S).^[121] Diese Diskrepanzen könnten darauf zurückzuführen sein, dass sich die Versuchsbedingungen oder die geschwindigkeitsbestimmenden Schritte im Aktivierungs-Abbau-Prozess unterscheiden.

4.1.2. Aromatischer Kern

Zunächst ist von Bedeutung, dass die Art des aromatischen Kerns den Abstand zwischen der Aktivierungsposition und der Abgangsgruppe reguliert – unabhängig von einem elektronischen Effekt. Als solcher kann er bei enzymatischer Aktivierung dazu beitragen, die sterische Hinderung zu verringern.^[58,122] Die Bedeutung des aromatischen Kerns wurde in Bezug auf die Resonanzenergie und elektronische Effekte weiter bewertet.

Die Kinetik der Selbstzerlegung wurde zuerst am Benzolring anhand etwaiger Unterschiede untersucht, die Eliminierungen zwischen der Benzylposition und dem nukleophilen Atom entweder in *ortho*- (1,4-Eliminierung) oder in *para*-Stellung (1,6-Eliminierung) betreffen (Abbildung 2a,b). Tatsächlich wurden für beide Eliminierungen fast identische Abbauezeiten nachgewiesen (Verbindungen **1** und **37**; siehe Tabellen 1S bzw. 2S).^[52,54,55,71] Allerdings wurde bei einem Spacer mit zweifacher Auslösung die Abgangsgruppe in der *para*-Position (1,6-Eliminierung) schneller abgespalten als die *ortho*-Gruppe (1,4-Eliminierung).^[55,77] Außerdem verlief bei einem Spacer mit doppelter Auslösung die Abspaltung der *para*-Gruppe (1,6-Eliminierung) ebenfalls schneller als die 1,6-Eliminierung über die vinyloge *ortho*-Benzylposition.^[99]

In weiteren Untersuchungen wurden die Abbaugeschwindigkeiten selbstzerlegenden Spacer verglichen, die neben dem aromatischen Benzolring auch dessen heteroaromatische Analoga enthielten. Der aromatische Ring verliert bei der Abspaltung der Abgangsgruppe durch Selbstzerlegung Aromatizität, daher sollte ein Verringern seiner Resonanzenergie die Abspaltung beschleunigen. Diese Tendenz wurde in der Reihe der aromatischen Kohlenwasserstoffe tatsächlich nachgewiesen: Der Phenanthren-Spacer **24** wird 5-mal schneller abgebaut als der Naphthalin-Spacer **20** (Tabelle 1S).^[86,91] Da Pyridin und Pyrimidin eine geringere Resonanzenergie (142 bzw. 132 kJ mol⁻¹) haben als Benzol (ca. 150 kJ mol⁻¹),^[123] sollten sie für Spacer mit raschem

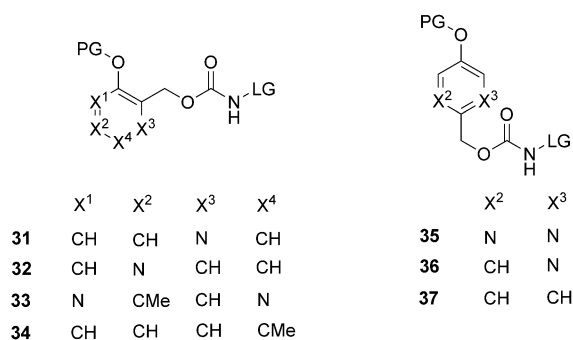


Abbildung 6. Phenylringe und Heteroaromaten (Pyridin und Pyrimidin) in selbstzerlegenden Spacern. Die Verbindungen auf der linken und rechten Seite führen zu *ortho*- (1,4-Eliminierung) bzw. *para*-Abspaltung (1,6-Eliminierung) der Abgangsgruppe. PG = Schutzgruppe; LG-N = Abgangsgruppe.

Selbstabbau geeigneter sein. Das konnte bei einem Spacer mit Pyridinkern (Verbindung **31**; Abbildung 6) nachgewiesen werden.^[108] Seine Selbstzerlegung war nach der enzymatischen Aktivierung nach 30 min beendet, der Zerfall des entsprechenden Benzolderivats dauerte hingegen mehr als 4 h.^[108] Demgegenüber belegen andere Ergebnisse (siehe Tabelle 2S), die auf der photochemischen Aktivierung und einer detaillierten kinetischen Analyse beruhen, dass der Pyridinring die Abbaugeschwindigkeit verglichen mit dem Benzolkern verringert (siehe **34** und **37** im Vergleich zu anderen) und dass die Stellung seines Stickstoffatoms von Bedeutung ist (siehe Verbindungen **31** und **32**). Des Weiteren wurde sogar nachgewiesen, dass die Einführung von zwei Stickstoffatomen in den aromatischen Kern (Pyrimidine; **33** und **35**) eine Freisetzung der Abgangsgruppe unter sauren Bedingungen verhindert. Demzufolge scheint die Abbaukinetik des heterocyclischen selbstzerlegenden Spacers weniger von der Abnahme der Resonanzenergie gesteuert zu werden als von der Elektronendichte am benzylicen Kohlenstoffatom mit der Abgangsgruppe, die durch das Vorliegen von Stickstoffatomen mit elektronenziehenden Eigenschaften gesenkt wird.

4.1.3. Verknüpfung Kern-Abgangsgruppe und Substituenten an der Benzylposition

Die Halbwertszeit für den Zerfall von selbstzerlegenden Spacern wird auch durch die Verknüpfung zwischen dem aromatischen Kern und der Abgangsgruppe beeinflusst (siehe Tabelle 3S). So hatten Spacer mit einer ethergebundenen Abgangsgruppe (Verbindungen **38** und **42**; Abbildung 7) um mehrere Größenordnungen ($>10^3$ -mal)^[52] höhere Halbwertszeiten als analoge Spacer, deren Abgangsgruppe über ein Carbonat (**39** und **40**) oder Carbamat (Verbindung **41**) gebunden war.^[52,53] Allerdings ist das Carboxylat eine wesentlich bessere Abgangsgruppe als das Alkoholat. Die Decarboxylierung der Carbaminsäure kann sogar zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt im gesamten Abbauprozess werden: Für die Decarboxylierung bei 293 K wurden

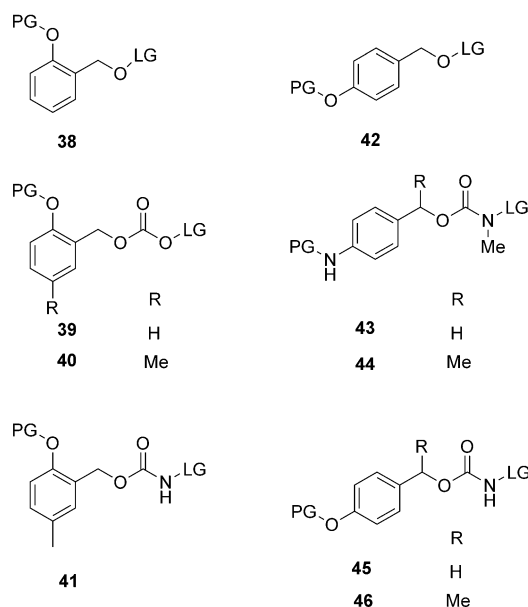


Abbildung 7. Substrate, mit denen die Wirkung der Verknüpfung zwischen Kern und Abgangsgruppe und der Substituenten an der Benzylposition auf die Geschwindigkeit der Eliminierung durch Elektronendelokalisierung untersucht wurde. PG = Schutzgruppe; LG-O, LG-N = Abgangsgruppen.

Halbwertszeiten von etwa 5 min angegeben.^[53,124] Mit Reporter-Gruppen, die über eine Amin- oder Thiolbindung direkt an die Benzylposition gebunden sind, erfolgt hingegen – außer unter recht drastischen Bedingungen oder bei bestimmten aromatischen Substitutionen (Verbindungen **27–30**) – fast keine Freisetzung.^[79,90,120]

Wie aufgrund der Stabilisierung der positiven Partialladung an der Benzylposition im Übergangszustand zu erwarten ist, wurde die Eliminierung der Chinonmethid-Zwischenstufe auch durch Einführung einer Methylgruppe am Benzylsubstituenten signifikant beschleunigt (vgl. **44** und **46** mit **43** und **45**).^[78,89] Auf ähnliche Weise steigert ein Phenylsubstituent die Abbaugeschwindigkeit.^[125]

4.1.4. Abgangsgruppen

Der letzte Schritt der Selbstzerlegung wird von der Nukleofugazität gesteuert: Sie nimmt normalerweise zu, wenn die Protonenaustauschkonstante (pK_a) der konjugierten Säure der Abgangsgruppe sinkt.^[126] Diese Tendenz wurde bei der Untersuchung der Abbaukinetik einer Reihe selbstzerlegender Spacer beobachtet, die verschiedene Alkoholate, darunter auch Phenole mit verschiedenen Substituenten, abspalten (Abbildung 8 und Tabelle 4S).^[19,85] Die Halbwertszeit für den Spacer-Abbau nahm exponentiell mit dem pK_a -Wert der freien Alkohole zu (Verbindungen **47–50** und **51–53**). Allerdings erklärt dieser Zusammenhang allein nicht alle beschriebenen Eigenschaften. Einer neueren vergleichenden Untersuchung mit den Abgangsgruppen DDAO und 7-Hydroxytrifluormethylcumarin (mit pK_a ca. 5 bzw. 7.5; Verbindungen **66** und **67**)^[53] zufolge wurde das Cumarin rascher abgespalten als DDAO. Dieser Befund führte zu der An-

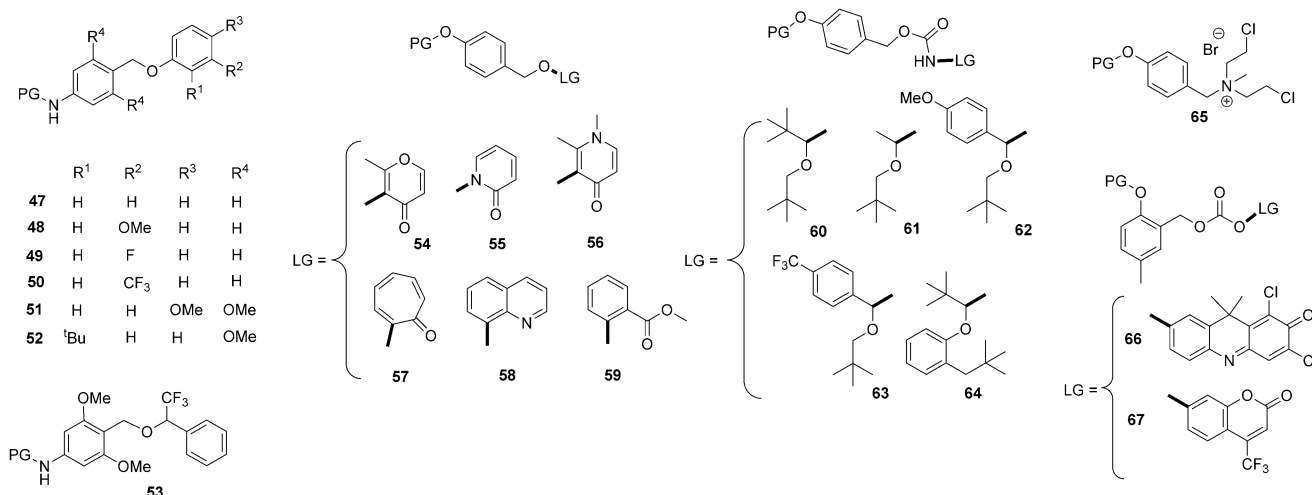


Abbildung 8. Substrate zur Untersuchung des Effekts der Abgangsgruppe auf die Geschwindigkeit der Eliminierung durch Elektronendelokalisierung. PG = Schutzgruppe; LG = Abgangsgruppe.

nahme, dass sich auch konformative Effekte auf die Abbaukinetik auswirken und ein Carbonat-Linker den Einfluss der Nukleofugazität der Abgangsgruppe abschwächen könnte.^[79]

Weiterhin wurde die Bedeutung der Abgangsgruppe anhand einer Reihe untersucht, bei der das aktivierende Phenol durch Oxidation von Arylboronsäureestern als Vorstufen gebildet wurde (Verbindungen **54–65**).^[89,90,127,128] Elektronenziehende Gruppen am aromatischen Ring oder an der Benzylposition erhöhten die Geschwindigkeit der Arylboronsäureester-Oxidation,^[129] verringerten aber die Geschwindigkeit der Chinonmethidbildung. Daher wurden für die Selbstzerlegung der Verbindungen **54–59** ähnliche Geschwindigkeitskonstanten erhalten.^[90,94] Auch für den Selbstabbau der Verbindungen **60–64** mit ähnlicher Carbamatbindung wurden im Wesentlichen ähnliche Halbwertszeiten nachgewiesen.^[89]

4.1.5. Steuerungsparameter

Das Lösungsmittel ändert voraussichtlich die Abbaugeschwindigkeit des aktivierten Spacers. So sollte eine höhere Polarität die im Übergangszustand des Selbstzerlegungsschritts entstehenden Partialladungen stabilisieren. Tatsächlich steigt die Abbaugeschwindigkeit einer Reihe von Spacern, deren Selbstzerlegung unter Bildung einer Chinonmethidspezies verläuft, proportional mit der Polarität des Lösungsmittels (z.B. dem H₂O-Anteil in einem H₂O/MeCN-Gemisch).^[85]

Selbstzerlegende Spacer mit Phenolkern sind ein eindrucksvolles Beispiel dafür, dass auch der pH-Wert die Abbaugeschwindigkeit reguliert, indem er den Ionisierungszustand des nach Abspaltung der Schutzgruppe frei werdenden nukleophilen Atoms beeinflusst. So beschleunigt sich die Abbaugeschwindigkeit um den Faktor 100 (Verbindungen **2** und **3** mit pK_a-Werten für das jeweilige Phenol von 9.5 bzw. 8.1) bei einer Ionisierung des Phenols im pH-Bereich 4–10.^[53] Der pH-Effekt war bei Pyrimidin-Spacern sogar noch ausgeprägter (siehe Verbindungen **33** und **35**), da der Abbau der

aktivierten Vorstufe durch Erhöhen des pH-Werts von 4 auf 9.5 in Gang gebracht werden konnte.

Schließlich wirkte sich auch die Temperatur auf die Geschwindigkeit der Selbstzerlegung aus: Eine Temperaturerhöhung von 293 K auf 318 K steigerte die Abbaugeschwindigkeit um das Zehnfache.^[53]

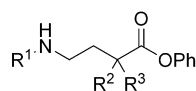
4.2. Selbstzerlegung durch Cyclisierung

Die Methode des Selbstabbaus unter Cyclisierung wurde bei Prodrugs,^[4,18–25,130–134] Sensoren^[34–36,38,41] und Systemen zur Wirkstoff-Freisetzung angewendet.^[26–28,30,32,88] Der Abbau selbstzerlegender Spacer unter intramolekularer 5-*exo*-trig- oder 6-*exo*-trig-Cyclisierung liefert cyclische Ester, Harnstoffe, Carbamate oder Thiocarbonate (Abbildung 3a–c).^[59,63] In den meisten Fällen verläuft die Cyclisierung langsamer als die Eliminierung über eine Elektronenkaskade. In Kombination mit der 1,6-Eliminierung (Abbildung 3b) ist die Cyclisierung häufig der geschwindigkeitsbestimmende Schritt.^[63,105] Diese Kombination ist jedoch nützlich, denn sie kann die enzymatische Aktivierung erleichtern, indem die sterische Hinderung verringert wird, oder chemisch stabile Vorstufen liefern (z.B. einen Alkohol in ein Carbamat einbinden).

Im Unterschied zu den zuvor besprochenen Selbstzerlegungsprozessen wird die Kinetik des Abbaus durch Cyclisierung hauptsächlich durch konformative Einflüsse gesteuert (Thorpe-Ingold-Effekt^[63,105] und/oder Effekt des „reaktiven Rotamers“).^[135] Allerdings bewirken Elektrophilie und Nukleophilie der an der Cyclisierung beteiligten Positionen ebenfalls signifikante Änderungen der Halbwertszeit für die Selbstzerlegung durch Cyclisierung.

4.2.1. Substituenten am Spacer

Zur Untersuchung des Thorpe-Ingold-Effekts^[63,105] und/oder des Effekts des „reaktiven Rotamers“^[135] auf die Kinetik



	R ¹	R ²	R ³
68	H	H	H
69	Me	H	H
70	Me	Me	H
71	Me	Me	Me
72	Me	All	All
73	H	H	OH
74	Me	Bn	H
75	Me	All	H
76	Me	Bn	Bn
77	Me	H	OH
78	Me		

Abbildung 9. Substrate, mit denen die Wirkung der Substituenten an der α -Position der linearen Spacer auf die Geschwindigkeit der Eliminierung durch Cyclisierung untersucht wurde.

der Cyclisierung wurden in die α -Position der Estergruppe von linearen Alkyl-Spacern Substituenten eingeführt, deren Größe und elektronische Eigenschaften variierten (Abbildung 9). Die Halbwertszeiten der Cyclisierung bei pH 7.4 und 37 °C lagen im Bereich von 2–39 s (Tabelle 5S).^[60]

Die Einführung einer Methylgruppe an die Aminogruppe des Spacers (Verbindung 69) beschleunigte die Cyclisierung um den Faktor 4. Wie der Thorpe-Ingold-^[42,58] und der Effekt

des „reaktiven Rotamers“^[101] erwarten lassen, führten auch Mono- (Verbindungen 70, 74, 75) und Disubstitutionen (71 und 72) in der α -Position des Esters zu ähnlichen Beschleunigungen der Cyclisierung. Für diese Ergebnisse spricht auch der „Trimethyl-Sperreffekt“.^[67] Der Einbau von zwei Benzylsubstituenten (Verbindung 76) in die gleiche Position verringerte die Cyclisierungsgeschwindigkeit jedoch um den Faktor 4 verglichen mit anderen Substituenten. Die Halbwertszeit des aktivierten Spacers ist hingegen wesentlich kürzer, wenn beide α -Positionen Teil eines Cyclopentylrings sind (Verbindung 78). Mit der Einführung von Hydroxygruppen (Verbindungen 73 und 77) wurde die Cyclisierung schließlich effizienter beschleunigt als mit allen anderen Substituenten.

Den Einfluss der Substituenten lässt auch die in Abbildung 10 gezeigte Reihe erkennen.^[136] Nach biologischer Reduktion der Nitrogruppe cyclisieren die erhaltenen 2-Aminoarylamide spontan unter nukleophilem Angriff des gebildeten Anilins auf die Amid-Carbonylgruppe mit der Abgangsgruppe und setzen ihr Substrat frei. Bei pH 2.4 variierten die Cyclisierungsgeschwindigkeiten um den Faktor > 50 000 (Tabelle 6S), was die Bedeutung der Substituenten am Spacer (Verbindungen 91, 92 und 97), an der Benzylposition (79–84), aber auch an der Aminoabgangsgruppe (81 und 82) erkennen lässt.

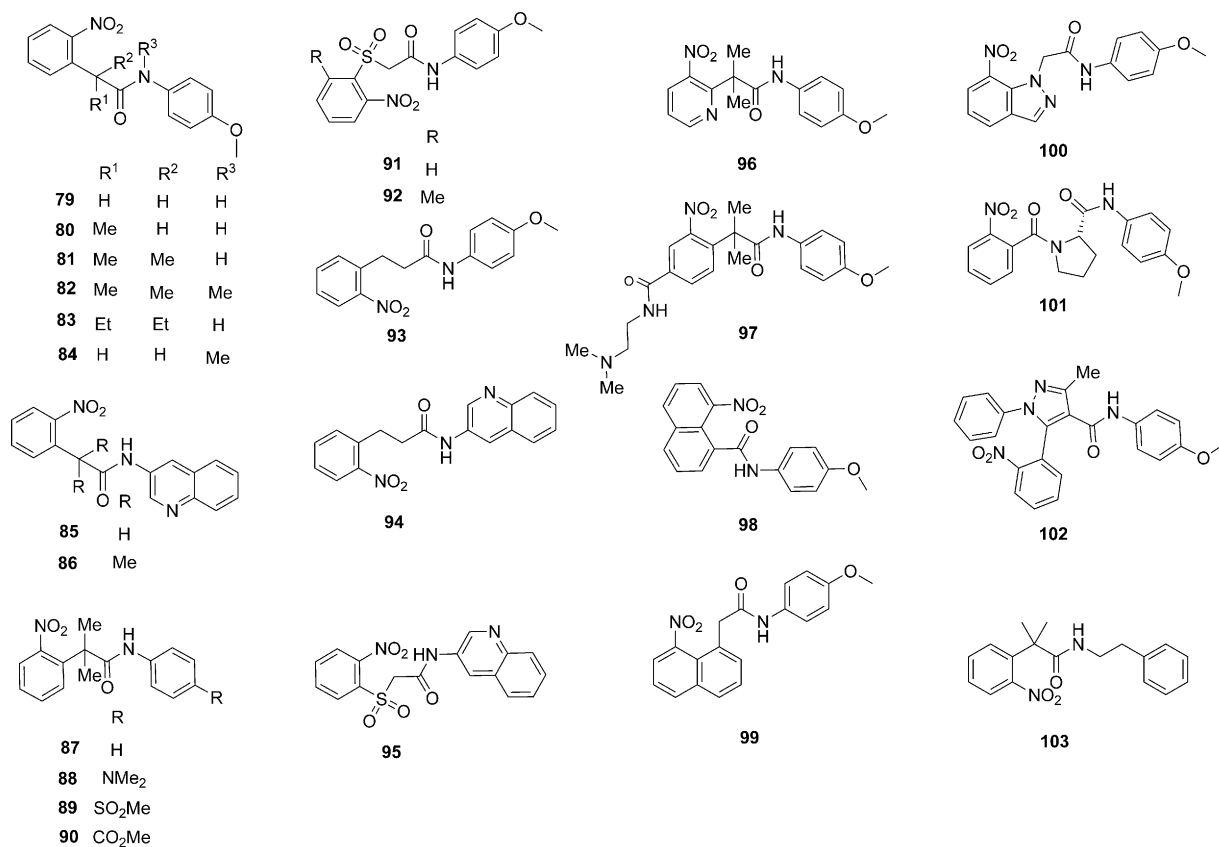


Abbildung 10. Substrate zur Untersuchung des Effekts der Substituenten am Spacer auf die Geschwindigkeit der Eliminierung durch Cyclisierung.^[136]

4.2.2. Elektrophilie und Nukleophilie der an der Cyclisierung beteiligten Positionen

Zur Änderung der Geschwindigkeit der Cyclisierungsreaktion ist die Feinabstimmung von Elektrophilie und Nukleophilie der beteiligten Positionen relevant. So verringerte sich die Halbwertszeit für die Cyclisierung des Spacers durch Austausch eines elektrophilen Carbamats gegen ein Carbonat um das 500-fache. Der Austausch des nukleophilen Amins gegen ein Thiol führte zu einer weiteren Zunahme der Selbstabbaugeschwindigkeit.^[137]

Wie bei den zuvor beschriebenen Spacern, deren Selbstzerlegung auf einer Eliminierung beruht, korreliert der pK_a -Wert der Abgangsgruppe mit der Geschwindigkeitskonstanten des Spacer-Abbaus. Diese Korrelation wurde an einer Reihe von Thioamiden nachgewiesen (Abbildung 11 und

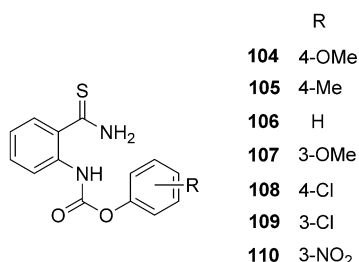


Abbildung 11. Substrate, an denen der Einfluss der Abgangsgruppe auf die Geschwindigkeit der Eliminierung durch Cyclisierung untersucht wurde.

Tabelle 7S).^[138] Elektronendonorsubstituenten wie OMe und Me in *para*-Stellung (Verbindungen **104** und **105**) erhöhen den pK_a -Wert des abgehenden Phenols und senken die Cyclisierungsgeschwindigkeit um mehrere Größenordnungen im Vergleich zu abgehenden Phenolen mit stark elektronenziehenden Gruppen wie NO₂ (Verbindung **110**).

4.2.3. Steuerungsparameter

Der pH-Wert hat erhebliche Auswirkungen auf die Geschwindigkeit der Selbstzerlegung durch Cyclisierung, wenn nach der Aktivierung des Spacers eine pH-empfindliche Gruppe frei wird. So ist bei Spacern mit 4-Aminobuttersäure die Selbstabbaugeschwindigkeit für die Verbindung **78** bei pH 7.4 am größten, sie sinkt aber, wenn der pH-Wert auf 4 fällt.

5. Kinetik in Aktion

Nach den vielen zuvor beschriebenen interessanten Eigenschaften wird in diesem Abschnitt nun auf die kinetischen Möglichkeiten eingegangen, die selbstzerlegende Spacer bei der Freisetzung eines Produkts nach der Aktivierung bieten. Das einfachste kinetische Schema (im Folgenden als **RP** bezeichnet) – die einstufige Freisetzung des Produkts **P** nach Aktivierung der Vorstufe **R** (Abbildung 12a) – dient als Referenzreaktion. Die zeitlichen Entwicklungen der Konzen-

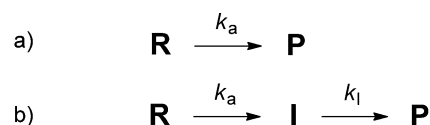


Abbildung 12. Die kinetischen Modelle **RP** (a) und **RIP** (b).

trationen von Vorstufe und Produkt werden zunächst an einem homogenen System betrachtet. Anschließend gehen wir auf die lokalisierte Aktivierung ein; sie ist wichtig für Prodrug-Anwendungen, die eine Freisetzung des Wirkstoffs in der Nähe aktivierender Marker (z. B. Enzyme) anstreben. Schließlich besprechen wir die Untersuchung selbstzerlegender Spacer, die nach der Aktivierung mehrere Produkte freisetzen.

5.1. Zeitliche Steuerung der Produktfreisetzung

Der Zerfall eines selbstzerlegenden Spacers kann zwar mehrere Schritte umfassen, die folgende Diskussion beruht aber auf der Annahme eines einfachen dynamischen Modells (im Folgenden als **RIP** bezeichnet), das über zwei irreversible monomolekulare Schritte verläuft: die Aktivierung der Vorstufe **R** zu einer Zwischenverbindung **I** und der nachfolgende geschwindigkeitsbestimmende Schritt, der das Produkt **P** freisetzt (Abbildung 12b).^[53,73]

Abbildung 13 zeigt die simulierte zeitliche Entwicklung der Konzentrationen der nicht aktivierten Vorstufe **R**, des aktivierten selbstzerlegenden Spacers **I** und des gewünschten Produkts **P** unter der Voraussetzung, dass die Aktivierung in einem geschlossenen homogenen System abläuft und die Geschwindigkeitskonstanten für den Aktivierungs- (k_a) und den Freisetzungsschritt (k_i) verschiedene Werte haben. Zum Vergleich sind in Abbildung 13 auch die entsprechenden zeitlichen Entwicklungen für die nicht aktivierte Vorstufe **R** und das Produkt **P** gezeigt, wenn die Produktfreisetzung unmittelbar nach der Aktivierung von **R** erfolgt.

Bezüglich der direkten Produktfreisetzung nach der Aktivierung von **R** verdeutlicht Abbildung 13 die entscheidenden Möglichkeiten, die selbstzerlegende Spacer für die Produktfreisetzung bieten. Die zeitliche Entwicklung der nicht aktivierten Vorstufe ist bei beiden untersuchten dynamischen Modellen gleich, aber die Freisetzung des Produkts erfolgt bei Verwendung eines selbstzerlegenden Spacers mit einer Verzögerung τ_a . Ein Nachweis dieser Verzögerung erfordert jedoch vor allem, dass die Freisetzung des Produkts langsamer verläuft als die Aktivierung der Vorstufe ($k_i < k_a$) (im umgekehrten Fall, bei $k_i > k_a$, unterscheiden sich die beiden dynamischen Modelle **RIP** und **RP** nicht), was sich mit einem passend gewählten selbstzerlegenden Strukturmotiv erreichen lässt. Außerdem ist anzumerken, dass die Konzentration der Zwischenstufe **I** nur bei $k_i < k_a$ (anderenfalls verschwindet ihre Konzentration) zwischen den Zeiten τ_a und $\tau_i = 1/k_i$ von Bedeutung ist. Dies ist besonders wichtig für die Entwicklung effizienter selbstzerlegender Vorstufen, die kurzlebige intermediäre Chinonmethide für Abfangreaktionen bei der DNA-Alkylierung bilden (Abbildung 14).^[139–142] Bei dieser Metho-

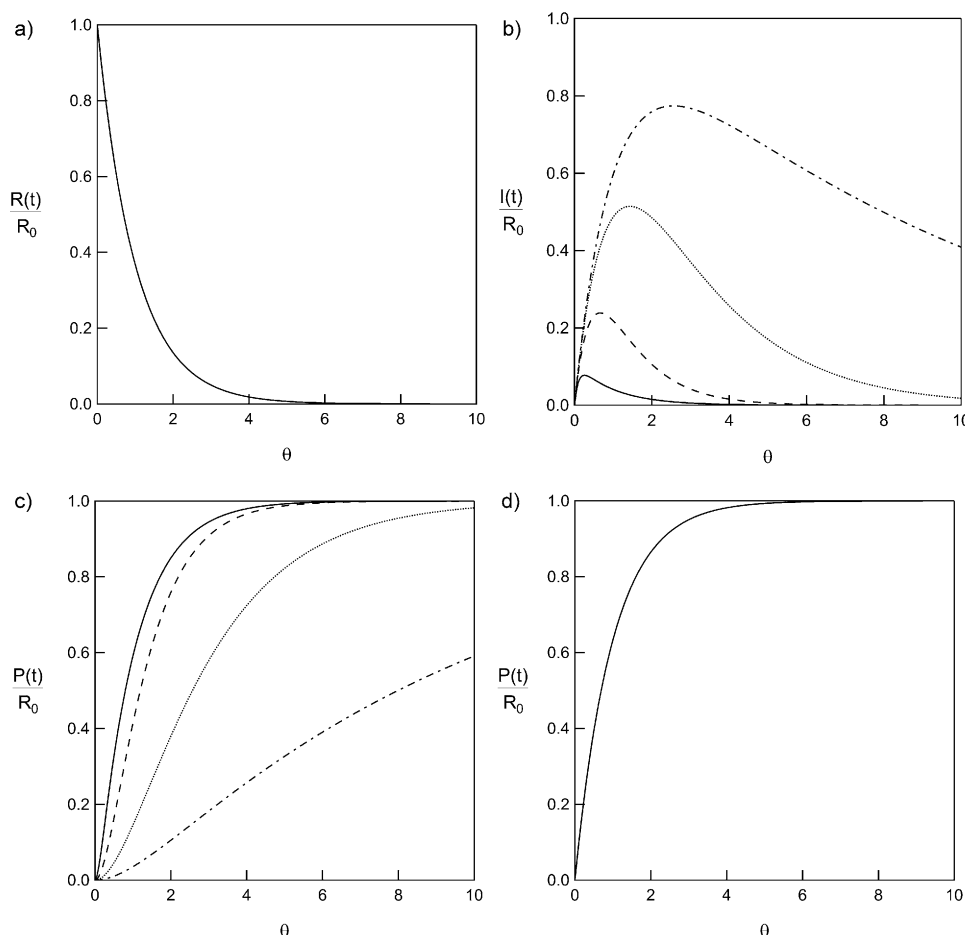


Abbildung 13. Zeitliche Entwicklung der Konzentrationen der nicht aktivierten Vorstufe **R** (a), des aktivierten selbstzerlegenden Spacers **I** (b) und des gewünschten Produkts **P** (c, d) (normiert auf die Anfangskonzentration R_0 der nicht aktivierten Vorstufe) für die dynamischen Modelle in den Abbildungen 12 b: a–c) $R(t)/R_0 = \exp(-k_s t)$, $I(t)/R_0 = [k_a/(k_1 - k_s)] [\exp(-k_s t) - \exp(-k_1 t)]$, $P(t)/R_0 = 1 - \{[k_1 \exp(-k_s t) - k_s \exp(-k_1 t)] / (k_1 - k_s)\}$ und 12 a: a, d) $R(t)/R_0 = \exp(-k_s t)$, $P(t)/R_0 = 1 - \exp(-k_s t)$. $\theta = t/\tau_a$ ($\tau_a = 1/k_s$) ist die Zeitvariable in den Graphiken. Für das dynamische **RIP**-Modell wurde die zeitliche Entwicklung für folgende Werte des Verhältnisses k_1/k_s dargestellt: 0.1 (strichpunktierte Linie), 0.46 (punktuelle Linie), 2.15 (gestrichelte Linie), 10 (durchgezogene Linie). Zur Herleitung der kinetischen Gleichungen siehe Lit. [53, 73].

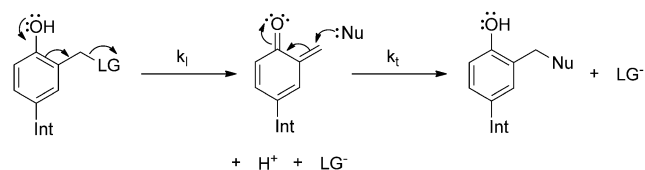


Abbildung 14. Selbstzerlegung zur Bildung von Abgangspezies für die DNA-Alkylierung. Die jeweiligen Werte der Geschwindigkeitskonstanten für die Selbstzerlegung (k_i) und für die nukleophile Abfangreaktion durch die Chinomethid-Zwischenstufe (k_t) ermöglichen es, die maximale Konzentration der abfangenden Spezies sowie das kinetische Fenster, in dem sie existiert, einzustellen. LG = Abgangsgruppe; Int = eingeschobene Einheit; Nu = zur DNA gehörendes Nukleophil.

de wurden die alkylierenden Eigenschaften optimiert, indem die Substituenten des Benzolkerns im Spacer verändert wurden.^[142]

5.2. Räumliche Kontrolle über die Produktfreisetzung

Bei einem nicht mehr geschlossenen System hat die Molekülbewegung Einfluss auf die Konzentrationsprofile. Die lokalisierte Aktivierung (z.B. durch Enzyme) wurde vor allem im Zusammenhang mit Prodrug-Anwendungen untersucht, die eine wichtige Inspiration für die Entwicklung selbstzerlegender Systeme waren. Nacheinander werden zwei verschiedene Situationen betrachtet: 1) Aktivierung in einem offenen System wie bei Prodrug-Strategien, z.B. der Antikörpergerichteten Enzym-Prodrug-Therapie ADEPT,^[143] bei der nach Aktivierung der Vorstufe an Zelloberflächen die lokale Internalisierung des freigesetzten Wirkstoffs erfolgt; 2) intrazelluläre Prodrug-Aktivierung und Wirkstoff-Freisetzung, die bei therapeutischen Ansätzen wie der Gengerichteten Enzym-Prodrug-Therapie GDEPT von Bedeutung ist.^[144]

Der Herleitung in der Literatur^[145] zufolge wird vorausgesetzt, dass die Aktivierung des selbstzerlegenden Spacers in einem kugelförmigen Bereich mit dem Radius r in einem unbegrenzten Medium erfolgt, das ein Re-

servoir der frei diffundierenden nicht aktivierten Vorstufe **R** mit der Konzentration R_0 enthält. Zur Vereinfachung wird angenommen, dass alle Spezies **R**, **I** und **P** den gleichen Diffusionskoeffizienten D haben. Dann bestimmt normalerweise die Diffusionszeit $\tau_d = r^2/D$ die Zeit bis zum Eintritt in das Kugelvolumen durch Diffusion.^[145] Erfolgt die Freisetzung des Produkts unmittelbar nach der Aktivierung der Vorstufe (**RP**-Modell), ist die Gleichgewichtskonzentration von **P** am höchsten innerhalb des Aktivierungssphäre (außerhalb nimmt sie umgekehrt zum Abstand von ihrem Zentrum ab): Bei $\tau_a < \tau_d$ ist sie gleich R_0 , bei $\tau_a > \tau_d$ beträgt sie $(\tau_d/\tau_a)R_0$.^[145] Mit $r = 100 \mu\text{m}$ (der Durchmesser weniger Zellen) und $D = 10^{-10} \text{m}^2 \text{s}^{-1}$ (typisch für eine medizinisch interessante Verbindung) ergibt sich für τ_d eine Größenordnung von 100 s. Demzufolge sollte die Aktivierung schneller als in 100 s ablaufen, um das gewünschte Produkt **P** bei der Nominalkonzentration R_0 lokal freizusetzen. Wird ein selbstzerlegender Spacer verwendet (**RIP**-Modell), müssen nun die beiden

Bedingungen $\tau_a < \tau_d$ und $\tau_1 < \tau_d$ erfüllt sein, um das gleiche Ergebnis zu erzielen.^[145] Die gemeinsame Lokalisation der Produktfreisetzung mit der Vorstufenaktivierung bei der Konzentration der nicht aktivierten Vorstufe (ein viel gefragtes Ziel in der Prodrug-Entwicklung) ist demnach offenbar kinetisch eingeschränkt: Man sollte die schnellsten Aktivierungs- und Selbstzerlegungsreaktionen wählen.

Im Folgenden wird angenommen, dass die Aktivierung des selbstzerlegenden Spacers in einem kleinen, von einer permeablen Hülle umgebenen Volumen (ein grobes Zellmodell) stattfindet, sodass die Konzentration der nicht aktivierten Vorstufe **R** im Inneren durch Kontakt mit dem unbegrenzten äußeren Reservoir konstant bei R_0 bleibt.^[145] Anstelle der Diffusionszeit hat nun eine Permeationszeit τ_p Einfluss auf die Konzentrationsprofile. Damit die Gleichgewichtskonzentration von **P** gleich R_0 ist, müssen $\tau_a < \tau_p$ (**RP**-Modell) sowie $\tau_a < \tau_d$ und $\tau_1 < \tau_d$ (**RIP**-Modell) sein. Auch hier sind schnelle Aktivierungs- und Selbstzerlegungsreaktionen günstig, damit die gemeinsame Lokalisation von Produktfreisetzung und Vorstufenaktivierung bei der Konzentration der nicht aktivierten Vorstufe erreicht wird.

Die vorstehenden Überlegungen spielen eine besondere Rolle bei der Analyse der Reaktionen von Prodrugs, die in einer Nitroreduktase-GDEPT-Methode durch Reduktion von 4-Nitrobenzylcarbamaten Alkylierungsmittel freisetzen.^[146,147] Die schnelleren Prodrugs mit Elektronendonorsubstituenten am Nitrobenzylkern garantierten in vitro im Vergleich zu gesunden Zellen eine bessere Selektivität für Krebszellen, die Nitroreduktase exprimieren.^[147] Hiermit lässt sich auch erklären, dass die erhöhte Abbaugeschwindigkeit eines Profluorophorsensors mit selbstzerlegendem Spacer die Leistungsfähigkeit des Enzymnachweises zur Erkennung und zellulären Bildgebung menschlicher Krebsenzyme verbesserte.^[148]

5.3. Freisetzung mehrerer Produkte

Schließlich wird das Beispiel einer inaktiven Vorstufe betrachtet, die nach ihrer Aktivierung mehrere Produkte freisetzt. In diesem Aufsatz ist die Situation auf die Freisetzung von zwei Produkten, **P**₁ und **P**₂, beschränkt.^[53,73] Für die fol-

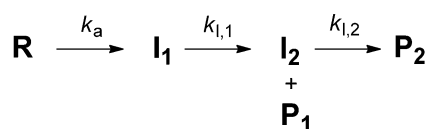


Abbildung 15. Das kinetische Modell $\text{RI}_1\text{I}_2\text{P}_1\text{P}_2$.

genden theoretischen Simulationen haben wir dementsprechend ein dynamisches Modell angenommen (Abbildung 15), das die sukzessive Bildung zweier Zwischenstufen **I**₁ und **I**₂ aus der nicht aktivierten Vorstufe **R** beinhaltet. Das erste Produkt **P**₁ entsteht zusammen mit dem Intermediat **I**₁, während das zweite Produkt **P**₂ durch Reaktion des Intermediats **I**₂ resultiert.

Abbildung 16a–d veranschaulicht die simulierte zeitliche Entwicklung der Konzentrationen an den Produkten **P**₁ und **P**₂, wobei die Aktivierung in einem geschlossenen homogenen System mit unterschiedlichen Werten für die Geschwindigkeitskonstanten der Aktivierungs- (k_a) und Freisetzungsschritte ($k_{1,1}$ und $k_{1,2}$) erfolgt. Die Freisetzung des Produkts **P**₁

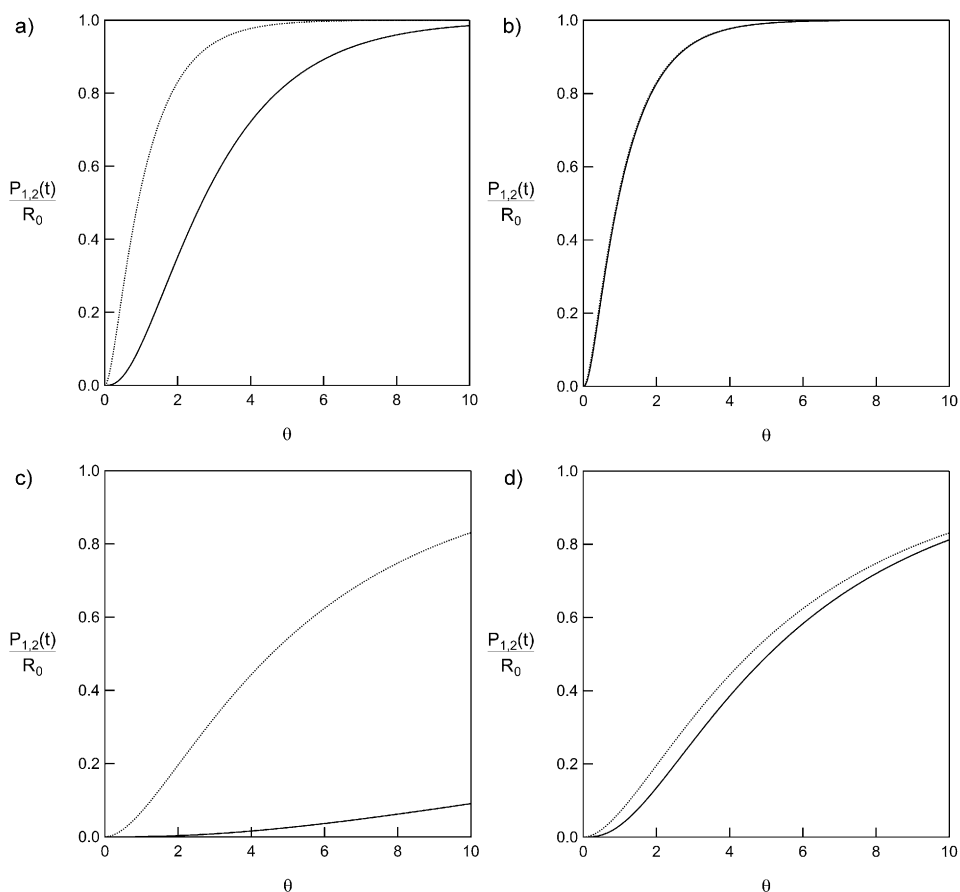


Abbildung 16. Zeitliche Entwicklung der Konzentrationen der Produkte **P**₁ (punktierter Linie) und **P**₂ (durchgezogene Linie) (normiert auf die Anfangskonzentration R_0 der nicht aktivierten Vorstufe) für das in Abbildung 15 gezeigte dynamische Modell: $P_1(t)/R_0 = [k_a/(k_{1,1}-k_a)][(\exp(-k_a t) - \exp(-k_{1,1} t))]$; $P_2(t)/R_0 = 1 - \{k_{1,1}k_{1,2}\exp(-k_a t)/[(k_{1,1}-k_a)(k_{1,2}-k_a)] + k_a k_{1,2}\exp(-k_{1,1} t)/[(k_a-k_{1,1})(k_{1,2}-k_{1,1})] + k_a k_{1,1}\exp(-k_{1,2} t)/[(k_a-k_{1,2})(k_{1,1}-k_{1,2})]\}$. Die zeitliche Entwicklung ist als Funktion von $\theta = t/\tau_a$ für unterschiedliche Werte von $(k_{1,1}/k_a, k_{1,2}/k_a)$ dargestellt: a) (5,0.1); b) (5,10); c) (0.2,0.1); d) (0.2,10). Zur Herleitung der kinetischen Gleichungen siehe Lit. [53, 73].

weist ähnliche Merkmale auf wie die in Abbildung 12 gezeigte Freisetzung von **P**: So wird **P**₁ nach einer Verzögerung τ_a freigesetzt, wenn $k_{1,1} < k_a$ ist. Die anschließende Freisetzung von **P**₂ findet entweder mit Verzögerung (für $\tau_{1,1} = 1/k_{1,1} < \tau_{1,2} = 1/k_{1,2}$) oder ohne diese (für $\tau_{1,1} = 1/k_{1,1} > \tau_{1,2} = 1/k_{1,2}$) statt.

Die vorstehenden Überlegungen hatten Bedeutung für die Planung von verzweigten selbstzerlegenden Spacern mit zwei Abgangsgruppen, wobei die beiden Produkte ohne signifikante Verzögerung freigesetzt werden.^[73,149,150] So wurde ein zweifach verzweigter selbstzerlegender Spacer zum Aufbau einer Caging-Plattform mit Fluoreszenz-Reporter genutzt, die sich als effizient und vielseitig für eine Reihe biologischer Anwendungen erwiesen hat.^[73] Bei diesem System war entscheidend, den selbstzerlegenden Spacer so zu konstruieren, dass die Verzögerung zwischen den Freisetzungen von Substrat und Fluoreszenz-Reporter so gering wie möglich ist (Abbildung 17).

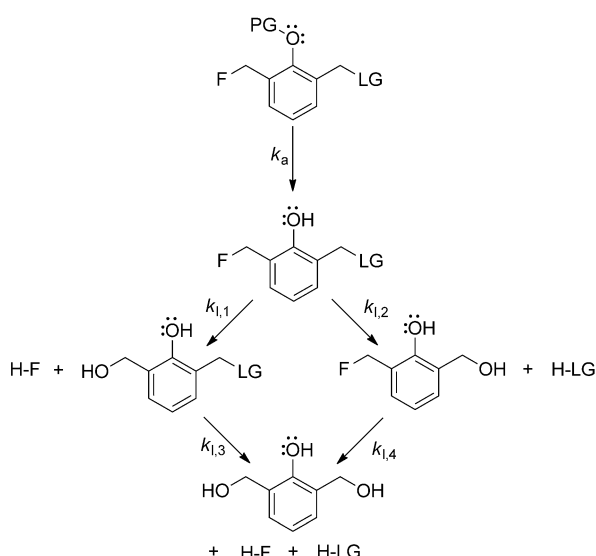


Abbildung 17. Photolabile Schutzgruppe mit Fluoreszenz-Reporter basierend auf einem selbstzerlegenden Spacer. Die verschiedenen Geschwindigkeitskonstanten $k_{i,j}$ ($i = 1-4$) wurden so abgestimmt, dass sie die Verzögerung zwischen den Freisetzungen des Substrats und seines Reporters verringern. PG = Photolabile Schutzgruppe; LG = zum Substrat gehörende Abgangsgruppe; F = Fluoreszenz-Reporter.

6. Schlussfolgerungen

Dieser Aufsatz hat gezeigt, dass selbstzerlegende Spacer schon über ein breites Spektrum kinetischer Eigenschaften verfügen. Insbesondere lassen sich aus der Literatur meistens spezielle Reaktionen und molekulare Strukturen bestimmen, mit denen eine gewünschte Wirkung verbunden mit der Freisetzung oder dem Abbau einer Verbindung erreicht werden kann. Über das verfügbare Repertoire an selbstzerlegenden Spacern hinaus besteht jedoch kein Zweifel, dass das breitere Gebiet der kinetisch programmierten selbstzerlegenden Molekülstrukturen erst am Beginn einer vielversprechenden Entwicklung steht. Dieser Perspektive gelten zwei abschließende Anmerkungen.

Zum einen haben Abbaureaktionen im Verlauf der chemischen Geschichte bei Chemikern weit weniger Interesse gefunden als Synthesen. Im Hinblick auf eine nachhaltige Entwicklung ist zu erwarten, dass die programmierbare Selbstzerstörung von Verbindungen oder Materialien ein wichtiger Aspekt in der Chemie wird. Die Natur weist den Weg zu intelligenten Abbaustrategien. Es besteht jedoch kein Zweifel, dass der Ideenreichtum von Chemikern das Repertoire von Abbaureaktionen nach molekularer Aktivierung noch erweitern wird.

Zum anderen ist der kinetische Bedarf an selbstzerlegenden Spacern bisher moderat geblieben. Die meisten Anwendungen beschränken sich derzeit darauf, eine Verzögerung bei der Freisetzung einer Verbindung einzuführen oder die Aktivierung der Vorstufe und die Freisetzung der Verbindung räumlich-zeitlich zu korrelieren. Zur Umsetzung dieser Ziele wurde auf einfache kinetische Schemata mit irreversiblen monomolekularen Schritten und molekularer Diffusion zurückgegriffen. In Wirklichkeit bietet die chemische Kinetik wesentlich mehr Möglichkeiten. Ausgerüstet mit nichtlinearen Schritten könnten passend geschneiderte, komplexe Selbstzerlegungsmechanismen sowohl zeitlich als auch räumlich zu verbesserten wie auch zu völlig neuen Kontrollmöglichkeiten über die Freisetzung von Verbindungen oder den Materialabbau führen. Auch hierbei werden Chemiker ihre Wissenschaft und ihren Einfallsreichtum zur Überwindung unerforschter Grenzen einsetzen.

Diese Arbeit wurde von der Französischen Forschungsagentur ANR (Kituse, France BioImaging, Morphoscope2) gefördert.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 7492–7509
Angew. Chem. **2015**, 127, 7600–7619

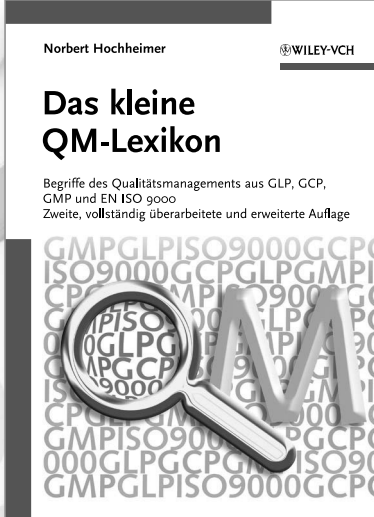
- [1] W. A. Denny, *Future Oncol.* **2010**, 6, 419–428.
- [2] N. Schellmann, P. M. Deckert, D. Bachran, H. Fuchs, C. Bachran, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, 10, 887–904.
- [3] J. S. Sohn, J. I. Jin, M. Hess, B. W. Jo, *Polym. Chem.* **2010**, 1, 778–792.
- [4] F. Kratz, I. A. Müller, C. Ryppa, A. Warnecke, *ChemMedChem* **2008**, 3, 20–53.
- [5] N. J. Harper, *J. Med. Pharm. Chem.* **1959**, 1, 467–500.
- [6] A. K. Sinhababu, D. R. Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 241–273.
- [7] V. J. Stella, K. J. Himmelstein, *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 1275–1282.
- [8] J. Rautio, H. Kumpulainen, T. Heimbach, R. Oliyai, D. Oh, T. Jarvinen, J. Savolainen, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2008**, 7, 255–270.
- [9] P. K. Chakravarty, P. L. Carl, M. J. Weber, J. A. Katzenellenbogen, *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 638–644.
- [10] F. M. de Groot, A. C. de Bart, J. H. Verheijen, H. W. Scheeren, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 5277–5283.
- [11] P. L. Carl, P. K. Chakravarty, J. A. Katzenellenbogen, *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 479–480.
- [12] C. A. Blencowe, A. T. Russell, F. Greco, W. Hayes, D. W. Thornthwaite, *Polym. Chem.* **2011**, 2, 773–790.
- [13] A. D. Wong, M. A. DeWit, E. R. Gillies, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2012**, 64, 1031–1045.
- [14] G. I. Peterson, M. B. Larsen, A. J. Boydston, *Macromolecules* **2012**, 45, 7317–7328.
- [15] D. Shan, M. G. Nicolaou, R. T. Borchardt, B. Wang, *J. Pharm. Sci.* **1997**, 86, 765–767.

- [16] R. E. Wang, F. Costanza, Y. Niu, H. Wu, Y. Hu, W. Hang, Y. Sun, J. Cai, *J. Controlled Release* **2012**, *159*, 154–163.
- [17] S. Gnaïm, D. Shabat, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2970–2984.
- [18] W. S. Saari, J. E. Schwering, P. A. Lyle, S. J. Smith, E. L. Engelhardt, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 97–101.
- [19] P. D. Senter, W. E. Pearce, R. S. Greenfield, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2975–2978.
- [20] H. J. Schuster, B. Krewer, J. M. von Hof, K. Schmuck, I. Schuberth, F. Alves, L. F. Tietze, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1833–1842.
- [21] K. A. Ajaj, F. Kratz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 995–1000.
- [22] Y. L. Leu, C. S. Chen, Y. J. Wu, J. W. Chern, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1740–1746.
- [23] C. Antczak, J. S. Jaggi, C. V. LeFave, M. J. Curcio, M. R. McDevitt, D. A. Scheinberg, *Bioconjugate Chem.* **2006**, *17*, 1551–1560.
- [24] A. El Alaoui, N. Saha, F. Schmidt, C. Monneret, J. C. Florent, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5012–5019.
- [25] B. E. Toki, C. G. Cervený, A. F. Wahl, P. D. Senter, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1866–1872.
- [26] S. Chen, X. Zhao, J. Chen, L. Kuznetsova, S. S. Wong, I. Ojima, *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 979–987.
- [27] P. J. Burke, P. D. Senter, D. W. Meyer, J. B. Miyamoto, M. Anderson, B. E. Toki, G. Manikumar, M. C. Wani, D. J. Kroll, S. C. Jeffrey, *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 1242–1250.
- [28] S. K. Kumar, S. A. Williams, J. T. Isaacs, S. R. Denmeade, S. R. Khan, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4973–4984.
- [29] R. Madec-Lougerst, J.-C. Florent, C. Monneret, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1369–1376.
- [30] F. Schmidt, J. C. Florent, C. Monneret, R. Straub, J. Czech, M. Gerken, K. Bosslet, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1071–1076.
- [31] A. B. Mauger, P. J. Burke, H. H. Somani, F. Friedlos, R. J. Knox, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3452–3458.
- [32] A. Satyam, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3196–3199.
- [33] I. F. Antunes, H. J. Haisma, P. H. Elsinga, R. A. Dierckx, E. F. de Vries, *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 911–920.
- [34] Y. Meyer, J. A. Richard, B. Delest, P. Noack, P. Y. Renard, A. Romieu, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1777–1780.
- [35] L. Louise-Leriche, E. Paunescu, G. Saint-Andre, R. Baati, A. Romieu, A. Wagner, P. Y. Renard, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3510–3523.
- [36] Y. Meyer, J. A. Richard, M. Massonneau, P. Y. Renard, A. Romieu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1517–1520.
- [37] B. Zhu, X. Zhang, H. Jia, Y. Li, H. Liu, W. Tan, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1650–1654.
- [38] J. A. Richard, Y. Meyer, V. Jolivel, M. Massonneau, R. Dumeunier, D. Vaudry, H. Vaudry, P. Y. Renard, A. Romieu, *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 1707–1718.
- [39] J. A. Richard, L. Jean, A. Romieu, M. Massonneau, P. Noack-Fraissignes, P. Y. Renard, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4853–4855.
- [40] N.-H. Ho, R. Weissleder, C.-H. Tung, *ChemBioChem* **2007**, *8*, 560–566.
- [41] X. B. Zhang, M. Waibel, J. Hasserodt, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 792–795.
- [42] M. Shamis, H. N. Lode, D. Shabat, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1726–1731.
- [43] M. Grinda, J. Clarhaut, B. Renoux, I. Tranoy-Opalinski, S. Papot, *MedChemComm* **2012**, *3*, 68–70.
- [44] R. Weinstein, E. Segal, R. Satchi-Fainaro, D. Shabat, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 553–555.
- [45] R. J. Amir, M. Popkov, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, D. Shabat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4378–4381; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4452–4455.
- [46] A. Gopin, S. Ebner, B. Attali, D. Shabat, *Bioconjugate Chem.* **2006**, *17*, 1432–1440.
- [47] E. Sella, D. Shabat, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9934–9936.
- [48] M. Avital-Shmilovici, D. Shabat, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3643–3647.
- [49] E. Sella, D. Shabat, *Chem. Commun.* **2008**, 5701–5703.
- [50] S. T. Phillips, A. M. DiLauro, *ACS Macro Lett.* **2014**, *3*, 298–304.
- [51] S. T. Phillips, J. S. Robbins, A. M. DiLauro, M. G. Olah, *J. Appl. Polym. Sci.* **2014**, *131*, 40992.
- [52] H. Y. Lee, X. Jiang, D. Lee, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2065–2068.
- [53] A. Alouane, R. Labruere, T. Le Saux, I. Aujard, S. Dubruille, F. Schmidt, L. Jullien, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11717–11724.
- [54] A. Alouane, R. Labruere, K. J. Silvestre, T. Le Saux, F. Schmidt, L. Jullien, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 1334–1340.
- [55] R. Erez, D. Shabat, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2669–2672.
- [56] F. M. de Groot, C. Albrecht, R. Koekkoek, P. H. Beusker, H. W. Scheeren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4490–4494; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4628–4632.
- [57] M. Shamis, D. Shabat, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4523–4528.
- [58] F. M. de Groot, W. J. Loos, R. Koekkoek, L. W. van Berkom, G. F. Busscher, A. E. Seelen, C. Albrecht, P. de Bruijn, H. W. Scheeren, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8815–8830.
- [59] M. A. Dewit, E. R. Gillies, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18327–18334.
- [60] M. A. DeWit, E. R. Gillies, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1846–1854.
- [61] M. A. Dewit, A. Beaton, E. R. Gillies, *J. Polym. Sci. Part A* **2010**, *48*, 3977–3985.
- [62] R. B. Greenwald, Y. H. Choe, C. D. Conover, K. Shum, D. Wu, M. Royzen, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 475–487.
- [63] C. de Gracia Lux, C. L. McFearn, S. Joshi-Barr, J. Sankaranarayanan, N. Fomina, A. Almutairi, *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 922–926.
- [64] B. F. Cain, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2029–2031.
- [65] U. Grether, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1629–1632; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1688–1691.
- [66] U. Grether, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 959–971.
- [67] A. Zheng, D. Shan, B. Wang, *J. Org. Chem.* **1998**, *64*, 156–161.
- [68] A. Zheng, D. Shan, X. Shi, B. Wang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7459–7466.
- [69] M. N. Levine, R. T. Raines, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2412–2420.
- [70] S. Miltien, L. A. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9158–9165.
- [71] R. M. Kevitch, C. S. Shanahan, D. V. McGrath, *New J. Chem.* **2012**, *36*, 492–505.
- [72] M. Eigen, L. de Mayer, *Relaxation Methods in Techniques of Organic Chemistry, Vol. VIII, 2nd ed.*, Interscience, New York, London, **1963**, S. 895–1054.
- [73] R. Labruere, A. Alouane, T. Le Saux, I. Aujard, P. Pelupessy, A. Gautier, S. Dubruille, F. Schmidt, L. Jullien, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9344–9347; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9478–9481.
- [74] M. J. Pilling, P. W. Seakins, *Reaction Kinetics, 2nd ed.*, Oxford Science, Oxford, **1996**.
- [75] J. I. Steinfeld, J. S. Francisco, W. L. Hase, *Chemical Kinetics and Dynamics, 2nd ed.*, Prentice Hall, New York, **1998**.
- [76] S. Arumugam, V. V. Popik, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7338–7346.
- [77] A. Warnecke, F. Kratz, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1546–1552.
- [78] M. P. Hay, B. M. Sykes, W. A. Denny, C. J. O'Connor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 2759–2770.
- [79] B. M. Sykes, M. P. Hay, D. Bohinc-Herceg, N. A. Helsby, C. J. O'Connor, W. A. Denny, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1601–1608.
- [80] M. L. Szalai, R. M. Kevitch, D. V. McGrath, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15688–15689.
- [81] S. Li, M. L. Szalai, R. M. Kevitch, D. V. McGrath, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10516–10517.
- [82] A. Ortiz, C. S. Shanahan, D. T. Sisk, S. C. Perera, P. Rao, D. V. McGrath, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6154–6162.

- [83] W. Seo, S. T. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9234–9235.
- [84] N. W. Polaske, M. L. Szalai, C. S. Shanahan, D. V. McGrath, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4944–4947.
- [85] K. M. Schmid, L. Jensen, S. T. Phillips, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4363–4374.
- [86] K. M. Schmid, S. T. Phillips, *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, *26*, 608–610.
- [87] S. Bhuniya, M. H. Lee, H. M. Jeon, J. H. Han, J. H. Lee, N. Park, S. Maiti, C. Kang, J. S. Kim, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7141–7143.
- [88] I. R. Vlahov, G. D. Vite, P. J. Kleindl, Y. Wang, H. K. Santapuram, F. You, S. J. Howard, S. H. Kim, F. F. Lee, C. P. Leamon, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4578–4581.
- [89] R. A. Mosey, P. E. Floreancig, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7980–7985.
- [90] J. L. M. Jourden, K. B. Daniel, S. M. Cohen, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7968–7970.
- [91] J. S. Robbins, K. M. Schmid, S. T. Phillips, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3159–3169.
- [92] O. Redy, E. Kisin-Finfer, E. Sella, D. Shabat, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 710–715.
- [93] E. Sella, A. Lubelski, J. Klafter, D. Shabat, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3945–3952.
- [94] J. L. M. Jourden, S. M. Cohen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6795–6797; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6947–6949.
- [95] R. Perry-Feigenbaum, E. Sella, D. Shabat, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12123–12128.
- [96] R. J. Amir, E. Danieli, D. Shabat, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 812–821.
- [97] R. J. Amir, N. Pessah, M. Shamis, D. Shabat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4494–4499; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4632–4637.
- [98] A. P. Esser-Kahn, N. R. Sottos, S. R. White, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10266–10268.
- [99] R. Weinstein, A. Sagi, N. Karton, D. Shabat, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6857–6861.
- [100] R. Weinstein, P. S. Baran, D. Shabat, *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 1783–1791.
- [101] K. Haba, M. Popkov, M. Shamis, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, D. Shabat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 716–720; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 726–730.
- [102] D. Shabat, H. N. Lode, U. Pertl, R. A. Reisfeld, C. Rader, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 7528–7533.
- [103] D. Shabat, C. Rader, B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 6925–6930.
- [104] J. Sloniec, U. Resch-Genger, A. Hennig, *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 14336–14344.
- [105] A. Sagi, E. Segal, R. Satchi-Fainaro, D. Shabat, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3720–3727.
- [106] E. Danieli, D. Shabat, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7318–7324.
- [107] O. Redy, D. Shabat, *J. Controlled Release* **2012**, *164*, 276–282.
- [108] R. Perry-Feigenbaum, P. S. Baran, D. Shabat, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4825–4828.
- [109] A. Sagi, R. Weinstein, N. Karton, D. Shabat, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5434–5435.
- [110] N. Karton-Lifshin, U. Vogel, E. Sella, P. H. Seeberger, D. Shabat, B. Lepenies, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2903–2910.
- [111] M. Grinda, T. Legigan, J. Clarhaut, E. Peraudeau, I. Tranoy-Opalinski, B. Renoux, M. Thomas, F. Guilhot, S. Papot, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7129–7133.
- [112] T. Legigan, J. Clarhaut, I. Tranoy-Opalinski, A. Monvoisin, B. Renoux, M. Thomas, A. Le Pape, S. Lerondel, S. Papot, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11606–11610; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11774–11778.
- [113] J. Park, Y. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2332–2335.
- [114] P. Klán, T. Šolomek, C. G. Bochet, A. Blanc, R. Givens, M. Rubina, V. Popik, A. Kostikov, J. Wirz, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 119–191.
- [115] M. L. Szalai, D. V. McGrath, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7261–7266.
- [116] R. M. Kevitch, D. V. McGrath, *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1332–1336.
- [117] N. Fomina, C. L. McFearn, M. Sermsakdi, J. M. Morachis, A. Almutairi, *Macromolecules* **2011**, *44*, 8590–8597.
- [118] N. Fomina, C. McFearn, M. Sermsakdi, O. Edigin, A. Almutairi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9540–9542.
- [119] N. Fomina, C. L. McFearn, A. Almutairi, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9138–9140.
- [120] E. E. Weinert, R. Dondi, S. Colloredo-Melz, K. N. Frankenfield, C. H. Mitchell, M. Freccero, S. E. Rokita, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11940–11947.
- [121] I. A. Müller, F. Kratz, M. Jung, A. Warnecke, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4371–4374.
- [122] E. W. Damen, T. J. Nevalainen, T. J. van den Bergh, F. M. de Groot, H. W. Scheeren, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 71–77.
- [123] A. R. Katritzky, A. F. Pozharskii, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2. Aufl., Pergamon, **2000**.
- [124] S. L. Johnson, D. L. Morrison, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1323–1334.
- [125] M. G. Olah, J. S. Robbins, M. S. Baker, S. T. Phillips, *Macromolecules* **2013**, *46*, 5924–5928.
- [126] M. B. Smith, J. March, *March's advanced organic chemistry. Reactions, mechanisms, and structure*, 6th ed., Wiley, New York, **2007**.
- [127] Y. Kuang, K. Balakrishnan, V. Gandhi, X. Peng, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19278–19281.
- [128] W. Chen, Y. Han, X. Peng, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7410–7418.
- [129] S. Cao, R. Christiansen, X. Peng, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9050–9058.
- [130] I. Tranoy-Opalinski, A. Fernandes, M. Thomas, J. P. Gesson, S. Papot, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2008**, *8*, 618–637.
- [131] R. B. Greenwald, C. D. Conover, Y. H. Choe, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **2000**, *17*, 101–161.
- [132] B. Liu, L. Hu, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3889–3899.
- [133] C. Santos, M. L. Mateus, A. P. dos Santos, R. Moreira, E. de Oliveira, P. Gomes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1595–1598.
- [134] L. Hu, B. Liu, D. R. Hacking, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 797–800.
- [135] T. C. Bruice, U. K. Pandit, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5858–5865.
- [136] G. J. Atwell, B. M. Sykes, C. J. O'Connor, W. A. Denny, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 371–380.
- [137] E. K. Y. Chen, R. A. McBride, E. R. Gillies, *Macromolecules* **2012**, *45*, 7364–7374.
- [138] J. Hanusek, M. Sedláč, P. Jansa, V. Štěrbá, *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, 61–67.
- [139] C. Percivalle, A. La Rosa, D. Verga, F. Doria, M. Mella, M. Palumbo, M. Di Antonio, M. Freccero, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3096–3106.
- [140] M. Nadai, F. Doria, M. Di Antonio, G. Sattin, L. Germani, C. Percivalle, M. Palumbo, S. N. Richter, M. Freccero, *Biochimie* **2011**, *93*, 1328–1340.
- [141] H. Wang, M. S. Wahi, S. E. Rokita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1291–1293; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1311–1313.
- [142] F. Fakhari, S. E. Rokita, *Nat. Commun.* **2014**, *5*.
- [143] K. D. Bagshawe, *Expert Rev. Anti-Cancer Ther.* **2006**, *6*, 1421–1431.
- [144] O. Greco, G. U. Dachs, *J. Cell. Physiol.* **2001**, *187*, 22–36.
- [145] N. I. Kiskin, D. Ogden, *Eur. Biophys. J.* **2002**, *30*, 571–587.
- [146] M. P. Hay, G. J. Atwell, W. R. Wilson, S. M. Pullen, W. A. Denny, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2456–2466.

- [147] M. P. Hay, W. R. Wilson, W. A. Denny, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4043–4055.
- [148] S. U. Hettiarachchi, B. Prasai, R. L. McCarley, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7575–7578.
- [149] S. Cao, Y. Wang, X. Peng, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3850–3854.
- [150] S. Cao, Y. Wang, X. Peng, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 501–508.

Eingegangen am 5. Januar 2015
Online veröffentlicht am 5. Juni 2015
Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld



Norbert Hochheimer
Das kleine QM-Lexikon
Begriffe des Qualitätsmanagements aus GLP, GCP, GMP und EN ISO 9000
Zweite, vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage

ISBN: 978-3-527-33076-8
2011 342 S. Broschur
€ 69,-

Durchblick im Qualitätsmanagement

NORBERT HOCHHEIMER

Das kleine QM-Lexikon

Begriffe des Qualitätsmanagements aus GLP, GCP, GMP und EN ISO 9000

2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage

Das Qualitätsmanagement mit seinen verschiedenen Ausprägungen wie GLP, GCP, GMP oder ISO 9000ff ist heute aus Industrie und Labor nicht mehr wegzudenken. Jeder, der in der Praxis damit zu tun hat, muß sich mit der genauen Bedeutung der QM-Fachbegriffe auseinandersetzen. Obendrein wird er mit zahlreichen Abkürzungen konfrontiert. Das kompakte Lexikon hilft hier jedem weiter, der sich schnell und präzise

informieren möchte. Der Autor, der selbst über praktische QM-Erfahrung in der Industrie verfügt, hat die 1500 wichtigsten Begriffe und Abkürzungen erklärt und erläutert.

Zur Voraufgabe:
„Alles in allem ein sehr empfehlenswertes Nachschlagewerk, das sich alsbald einen bevorzugten Platz - eine Armlänge vom Schreibtisch entfernt - erobern sollte.“
Materials and Corrosion

Wiley-VCH • Postfach 10 11 61 • D-69451 Weinheim
Tel. +49 (0) 62 01-60 64 00 • Fax +49 (0) 62 01-60 61 84 • E-mail: service@wiley-vch.de
Besuchen Sie uns unter www.wiley-vch.de
Irrtum und Preisänderungen vorbehalten. Stand der Daten: Januar 2012

WILEY-VCH