

## Neue Reaktion erleichtert Medikamentensuche

**Chemiker:innen haben eine einfache Reaktionsmethode gefunden, mit der sich ein wichtiger chemischer Baustein direkt in andere Arten von Verbindungen umwandeln lässt. Das erweitert die Möglichkeiten der Chemie und erleichtert die Suche nach neuen Wirkstoffen.**

Arzneimittel wirken immer präziser. Aktuelle Beispiele sind die neuen Medikamente, welche die Vermehrung des Coronavirus an unterschiedlichen Stellen im Virus-Kreislauf sehr spezifisch eindämmen. Um Wirkstoffe zu finden, die so zielgenau im Organismus funktionieren, werden heute in der Regel möglichst umfassende Bibliotheken von chemischen Verbindungen ausgetestet. Die Vergrößerung der bestehenden Wirk- und Naturstoff-Bibliotheken ist darum eine entscheidende Voraussetzung, um in Zukunft noch wirksamere Medikamente entwickeln zu können.

Wissenschaftler:innen von Laboratorium für organische Chemie der ETH Zürich haben jetzt eine einfache und robuste Methode entwickelt, mit der sich die in der Natur sehr häufig vorkommende Indol-Gruppe gezielt in andere Strukturelemente umwandeln lässt. Die entstehenden Verbindungen haben ein ebenso grosses biologisches Wirkungspotenzial wie ihre Indol-Ausgangsstoffe. Sie sind aber in den Bibliotheken bisher noch viel seltener vorhanden. Durch das Verfahren der ETH-Chemiker werden sich die Bibliotheken deshalb mit wenig Aufwand um sehr viele zusätzliche potenzielle Wirkstoffe vergrössern lassen.

### Grundgerüst von wichtigen Naturstoffen

Die Indol-Gruppe bildet das Grundgerüst von hunderten von Naturstoffen und Medikamenten, wie etwa der in unseren Proteinen vorkommende Aminosäure Tryptophan, dem Schlafhormon Melatonin, dem als Glückshormon bekannten Hirnbotenstoff Serotonin oder dem Rheumamittel Indometacin.

Wie sehr viele andere Wirkstoffe in unserem Körper ist die Indol-Gruppe aus Atomringen aufgebaut. Acht Kohlenstoffatome und ein Stickstoffatom sind im Grundgerüst in einem aus zwei aneinandergehängten Ringen bestehenden, sogenannten aromatischen System miteinander verbunden. Einer der Ringe besteht dabei aus sechs Kohlenstoffatomen und der andere aus einem Stickstoff- und vier Kohlenstoffatomen, das heisst einem Fünfring.

Die Wissenschaftler:innen aus der Gruppe von Bill Morandi, Professor am Departement für Chemie und angewandte Biowissenschaften, haben nun einen Weg gefunden, den Fünfring gezielt mit einem zusätzlichen Stickstoffatom zu einem Sechsring zu erweitern. Eine derartige spezifische Erweiterung eines Ringgerüsts sieht auf dem Papier einfach aus. In der Laborrealität war sie bisher eine grosse Herausforderung. «Schon länger gibt es Verfahren, mit denen sich ein derartiges Ringsystem um ein Kohlenstoffatom erweitern lässt. Das gezielte Einsetzen eines biologisch viel wertvolleren Stickstoffatoms ist aber wesentlich schwieriger», erklärt Morandi.

### Alte Inspiration und neuer chemischer Trick

Die neuartige Methode hat Julia Reisenbauer, Doktorandin in Morandis Gruppe, erarbeitet. Dabei liess sie sich von einer Reaktion aus dem 19. Jahrhundert inspirieren. Mit der nach deren Erfindern

benannten Ciamician-Dennstedt-Umlagerung lassen sich einzelne Kohlenstoffatome in aromatische Ringsysteme einführen. Um den Stickstoff dazu zu bringen, sich entgegen seinen eigentlichen chemischen Eigenschaften genauso mit dem Ring zu verbinden, war aber ein Trick nötig. Eine Verbindung mit einem speziellen, sogenannt hypervalenten Iod-Atom sorgte dafür, dass sich die natürliche Reaktivität des Stickstoffs umkehrte.

Schliesslich stellte sich heraus, dass dieser Trick nicht nur in einzelnen Fällen erfolgreich ist, sondern mit fast allen getesteten Indol-Verbindungen funktioniert. «Ein grosser zusätzlicher Vorteil unserer Reaktion liegt in ihrer ausserordentlich grossen Robustheit», unterstreicht Reisenbauer. «Im Gegensatz zu vielen anderen Labormethoden funktioniert sie fast unabhängig davon, welche anderen Atomgruppen auch noch an das Indol-Gerüst gebunden sind.» Kommt dazu, dass das Stickstoffatom an zwei verschiedenen Stellen im neuen Sechsering spezifisch platziert werden kann. Die vielen bekannten Indol-Verbindungen lassen sich dadurch sogar in jeweils zwei unterschiedliche neue Abkömmlinge umwandeln.

Und das Potenzial der Methode ist vielleicht noch wesentlich grösser. Erste weitergehende Experimente lassen vermuten, dass sich mit ihr nicht nur Indol-Gruppen um einzelne Stickstoffatome erweitern lassen. Auch mit anderen Ringsystemen scheint das Verfahren zu funktionieren. «Durch das Einführen von Stickstoffatomen in unterschiedliche aromatische Ringe könnten viele zusätzliche potenzielle Wirkstoffe hergestellt werden», erklären Morandi und Reisenbauer.

Stickstoffatome gehören zu den zentralen Wirkungselementen in der Chemie des Lebens, und aromatische Ringsysteme, die mehrere Stickstoffatome enthalten, zählen zu den wichtigsten Strukturmotiven in der medizinischen Chemie überhaupt. Sie sind unter anderem dafür verantwortlich, dass die Erbsubstanz DNA unsere genetische Information exakt und zuverlässig kopieren und speichern kann. Und genau in diese Mechanismen will man beispielsweise mit Viren- und Krebsmedikamenten eingreifen.

## **Literaturhinweis**

Reisenbauer JC, Green O, Franchino A, Finkelstein P, Morandi B: Late-stage diversification of indole skeletons through nitrogen atom insertion. Science, 2. September 2022, doi: [10.1126/science.add1383](https://doi.org/10.1126/science.add1383) [call\\_made](#)