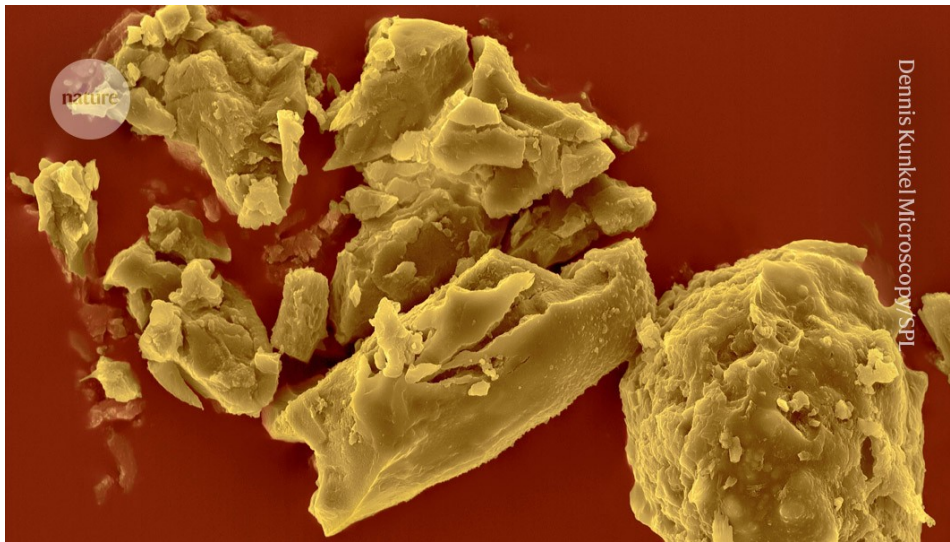


Chemiker entdecken 'unmögliche' Moleküle, die jahrhundertealte Bindungsregeln brechen

Chemiker haben erstmals instabile Moleküle, die als Antibredt-Olefinen bekannt sind, synthetisiert. Diese brechen die 100-jährige Bredtsche Regel und eröffnen neue Ansätze für die Entwicklung komplexer Medikamente.



Zum ersten Mal haben **Chemiker** eine Klasse von Molekülen geschaffen, die zuvor als zu instabil angesehen wurde, um zu existieren, und sie verwendet, um exotische Verbindungen zu erzeugen¹. Wissenschaftler sagen, dass diese berüchtigten Moleküle, bekannt als anti-Bredt-Olefinen (ABOs), einen neuen Weg zur Synthese herausfordernder Arzneikandidaten eröffnen.

Die Arbeit wird als „bahnbrechender Beitrag“ bezeichnet, sagt Craig Williams, ein Chemiker an der Universität von Queensland in Brisbane, Australien. Die Ergebnisse wurden in der Zeitschrift Science veröffentlicht.

Organische Moleküle, die **Kohlenstoff** enthalten, nehmen typischerweise spezifische Formen an, die von der Art und Weise abhängen, wie die Atome miteinander verbunden sind. Beispielsweise haben Olefine, auch als Alkene bekannt – Kohlenwasserstoffe, die oft in Reaktionen für die **Arzneimittelentwicklung** verwendet werden – eine oder mehrere Doppelbindungen zwischen zwei Kohlenstoffatomen, was zu einer Anordnung der Atome in einer Ebene führt.

Die seit 100 Jahren bekannte Bredt-Regel, die 1924 vom **Organischen Chemiker** Julius Bredt vorgeschlagen wurde, besagt, dass in kleinen Molekülen, die aus zwei Atomen bestehen, die Atome teilen, wie es bei einigen Alkene der Fall ist, Doppelbindungen zwischen zwei Kohlenstoffatomen an der Verbindungsstelle der Ringe nicht auftreten können. Dies liegt daran, dass die Bindungen das Molekül in eine komplizierte, angespannte 3D-Form zwingen würden, die es hochreaktiv und instabil macht, sagt Studienkoautor Neil Garg, ein Chemiker an der University of California, Los Angeles. „Trotzdem würden 100 Jahre später noch immer Menschen sagen, dass solche Strukturen verboten oder zu instabil sind, um sie zu erstellen“, sagt er.

Obwohl die Regel in Chemiebüchern verankert ist, hat sie Forscher nicht davon abgehalten, zu versuchen, sie zu brechen. Frühere Forschungen deuteten darauf hin, dass es möglich ist, ABOs zu schaffen, die eine Doppelbindung zwischen Kohlenstoffatomen an der Verbindungsstelle aufweisen². Versuche, sie in ihrer vollständigen Form zu synthetisieren, waren jedoch erfolglos, weil die Reaktionsbedingungen zu hart waren, sagt Garg.

In dem neuesten Versuch behandelten Garg und seine Kollegen eine Vorverbindung mit einer Fluoridquelle, um eine mildere „Eliminierungsreaktion“ einzuleiten, die Atomgruppen aus Molekülen entfernt. Dies führte zu einem Molekül, das die charakteristische ABO-Doppelbindung aufwies. Als die Forscher verschiedene Fangmittel hinzufügten – Chemikalien, die

instabile Moleküle während der Reaktion auffangen – konnten sie mehrere komplexe Verbindungen produzieren, die isoliert werden konnten. Dies deutet darauf hin, dass die Reaktionen von ABOs mit verschiedenen Fangmitteln genutzt werden können, um 3D-Moleküle zu synthetisieren, die nützlich für das Design neuer Arzneimittel sind, sagt Garg.

Im Gegensatz zu typischen Alkene sind ABOs chirale Verbindungen – Moleküle, die sich nicht perfekt mit ihrem Spiegelbild decken. Garg und seine Kollegen synthetisierten und fingen ein enantioenreiches ABO ein, was bedeutet, dass sie mehr von einem spiegelbildlichen Paar als von dem anderen erzeugten. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass ABOs als unkonventionelle Bausteine für enantioenreiche Verbindungen verwendet werden könnten, die in der Pharmazie weit verbreitet sind.

Chuang-Chuang Li, ein Chemiker an der Southern University of Science and Technology in Shenzhen, China, sagt, dass dieser Ansatz genutzt werden könnte, um innovative Synthesewege für andere herausfordernde Moleküle zu erkunden, wie das Chemotherapeutikum Paclitaxel (vermarktet als Taxol) – ein komplexes, vielringiges Molekül, das im Labor schwer herzustellen ist. „Es ist eine wertvolle und zuverlässige Methode“, sagt Li.

Garg und sein Team untersuchen weitere Reaktionen mit ABOs und erforschen, wie andere Moleküle mit scheinbar unmöglichen Strukturen synthetisiert werden können. „Wir können ein wenig kreativer denken“, sagt er.

1. McDermott, L. et al. Science 386, eadq3519 (2024).

Artikel
Google Scholar

2. Chan, T. H. & Massuda, D. J. Am. Chem. Soc 99 (1977).

Google Scholar

Referenzen herunterladen

Details

Besuchen Sie uns auf: natur.wiki