

Bessere Wirkstoffe dank winziger Ringe: Neues chemisches Verfahren löst alte Probleme

Kleine Veränderungen an einem Molekül können im menschlichen Körper große Auswirkungen haben – das gilt auch für sogenannte „Aminocyclopropane“. Forschende der Universität Wien, des CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften und der Medizinischen Universität Wien haben nun eine einfache und vielseitige Methode zur Herstellung dieser winzigen, dreieckigen Strukturen entwickelt, mit der sich die Eigenschaften biologisch aktiver Moleküle und künftiger Wirkstoffkandidaten gezielt optimieren lassen. Die neue Methode, die in *Angewandte Chemie* (DOI: 10.1002/anie.8092854) veröffentlicht wurde, umgeht nicht nur mehrere Einschränkungen herkömmlicher Verfahren, sondern erleichtert auch die Nutzung dieser molekularen Dreiecke.

(Wien, 7. September 2026) Cyclopropane sind die kleinsten Ringe in der Organischen Chemie. Sie verbinden drei Kohlenstoffatome zu einem Dreieck, wodurch eine sehr kompakte chemische Struktur mit außergewöhnlich hoher Spannungsenergie entsteht. Trotz – oder gerade wegen – dieser ungewöhnlichen Geometrie kommen Cyclopropane in vielen biologisch aktiven Naturstoffen vor und spielen eine wichtige Rolle in der Medizin und Wirkstoffforschung, von Antidepressiva und Antibiotika bis hin zur antiviralen Forschung.

Verbindet man diese Kohlenstoffdreiecke mit einem Amin, einer chemischen Gruppe mit einem Stickstoffatom als Basis, nennt man die entstehenden Verbindungen Aminocyclopropane. Sie sind für die pharmazeutische Forschung besonders interessant, da sie eine andere, häufig in Wirkstoffmolekülen vorkommende Teilstruktur ersetzen können: sogenannte „ α,α -gem-Dimethylamine“ (Verbindungen, bei denen eine Kante des Aminocyclopropan-Dreiecks „geöffnet“ ist).

Solche molekularen Ersatzstrukturen, die einem vorhandenen Bestandteil eines Wirkstoffs ähneln, aber wichtige Eigenschaften wie dessen biologische Aktivität und metabolische Stabilität verändern können, werden als Bioisostere bezeichnet. Ihr Einsatz hat sich bereits in zahlreichen Fällen als vorteilhaft erwiesen.

Neue Methode umgeht bisherige Probleme

Die Herstellung von Aminocyclopropanen stellt Chemiker:innen jedoch vor einige Herausforderungen: Etablierte Verfahren erfordern mitunter hochreaktive und giftige Chemikalien, zahlreiche Syntheseschritte oder Ausgangsmaterialien, deren Herstellung selbst mit viel Aufwand verbunden ist. Zudem müssen diese Reaktionen üblicherweise unter strengem Luft- und Wasserausschluss durchgeführt werden. Die oft harschen Reaktionsbedingungen schließen zudem viele chemische Gruppen für die Synthese eines Wirkstoffes aus. Gerade in der medizinischen Chemie ist dies von großer Bedeutung, da Forschende häufig große, komplexe Moleküle verändern wollen, ohne deren übrige Struktur zu beeinträchtigen.

Die Forschungsgruppe von Nuno Maulide, Professor für Organische Synthese an der Universität Wien und Adjunct Principal Investigator am CeMM, arbeitet daher an neuen Wegen zur Herstellung von Aminocyclopropanen – und das mit großem Erfolg: In dem Fachjournal *Angewandte Chemie* haben die Forschenden nun in Kollaboration mit der Medizinischen Universität Wien eine Methode beschrieben, die unter außergewöhnlich milden Bedingungen funktioniert.

Es handelt sich dabei um eine sogenannte „Hydroaminoalkylierung“, bei der ein leicht zugängliches und unter normalen Laborbedingungen stabiles Ausgangsmaterial – ein Hemiaminal – verwendet wird. Diese Verbindung kann einfach bei Raumtemperatur in einem geeigneten Lösungsmittel aufgelöst werden, um die gewünschte Reaktion in Gang zu setzen, ohne dass man dabei Luft oder Feuchtigkeit aufwendig ausschließen muss.

Die Forschenden stellten auf diese Weise Aminocyclopropane mit ungeschützten Alkoholgruppen, Carbonylgruppen und Phthalimiden her – funktionelle Gruppen, die bei etablierten Verfahren erhebliche Schwierigkeiten bereiten. Die Methode funktionierte zudem bei einem strukturell komplexen Molekül, das dem Hormon Estron ähnelt. In einem anderen Experiment konnte die Reaktion in einem einzigen Ansatz auf mehr als ein Gramm hochskaliert werden und lieferte dabei weiterhin eine ausgezeichnete Ausbeute von 84 Prozent.

Einfach, flexibel und breit anwendbar

Die Reaktion konnte auch mit Alkinen durchgeführt werden, wodurch sich die Bandbreite der herstellbaren Moleküle zusätzlich erweitert. Und die Forschenden gingen noch einen Schritt weiter: In einer sogenannten „one-pot, three-component“-Variante der Reaktion konnten alle benötigten Komponenten der Reaktion in einem einzigen Reaktionsschritt vermengt werden, wobei kostengünstige, kommerziell erhältliche Ausgangsmaterialien zum Einsatz kamen.

Für die pharmazeutische Forschung ist eine solche Flexibilität von großer Bedeutung. Bei der Wirkstoffentwicklung werden häufig zahlreiche eng

verwandte Moleküle hergestellt und getestet. Synthesemethoden, die eine größere chemische Vielfalt tolerieren, ermöglichen Forschenden den Zugang zu Molekülstrukturen, deren Untersuchung ansonsten schwierig, zeitaufwendig und damit teuer wäre.

Als Machbarkeitsnachweis nutzten die Forschenden ihre Methode, um einen engen molekularen Verwandten von Phentermin herzustellen, einem amphetaminähnlichen Stimulans, das mit Neurotransmitter-Transportern interagiert. Bemerkenswerterweise blieb durch den Austausch des zuvor erwähnten α,α -gem-Dimethylamins – eines wichtigen Strukturelements von Phentermin – gegen ein dreieckiges Cyclopropylamin die Aktivität an zwei wichtigen Transportern erhalten, während die Dopaminfreisetzung über den Dopamintransporter unterdrückt wurde. Letzteres wird meist mit einem geringeren Abhängigkeitspotenzial in Verbindung gebracht.

Die Vermessung von chemischem Neuland

„Wir konnten nicht nur zeigen, dass sich solche molekularen Dreiecke unter milden Bedingungen schnell und einfach herstellen lassen. Unsere Arbeit zeigt auch, wie der Austausch eines einzelnen Strukturelements gegen ein Aminocyclopropan das biologische Verhalten eines Moleküls erheblich verändern kann, ohne dessen gewünschte Aktivität zu beseitigen. Damit stellt die aktuelle Studie einen wichtigen Meilenstein auf diesem Gebiet dar“, fasst Nuno Maulide, korrespondierender Autor der Studie, die Ergebnisse zusammen.

„Bei der modernen Wirkstoffentwicklung geht es häufig darum, die richtige Balance zu finden. Ein Molekül kann zwar stark mit seinem gewünschten biologischen Ziel interagieren, gleichzeitig aber auch unerwünschte Eigenschaften aufweisen.“, sagt Konstantin Günther, Co-Erstautor der Studie. „Medizinische Chemiker:innen benötigen daher Werkzeuge, mit denen sie systematisch strukturelle Veränderungen vornehmen und anschließend testen können, ob sich erwünschte Wirkungen erhalten und gleichzeitig unerwünschte Effekte reduzieren lassen.“

„Bioisostere sind ein wichtiger Bestandteil dieses Werkzeugkastens. Sie ermöglichen es Chemiker:innen, ein molekulares Strukturelement gegen ein anderes auszutauschen, das einen ähnlichen chemischen Raum einnimmt, sich ansonsten jedoch anders verhält“, erläutert Gwyndaf Oliver, ebenfalls Co-Erstautor der Studie. „Die neue Forschungsarbeit liefert sowohl eine praktische Methode zur Herstellung von Aminocyclopropanen als auch einen ersten Beleg dafür, warum es für Forschende interessant sein kann, solche Verbindungen herzustellen.“

Bilder im Anhang

Foto: Die Studienautoren Konstantin Günther, Nuno Maulide und Gwyndaf Oliver (v.l.n.r., © Daniel Kaiser)

Die Studie „Synthesis of Aminocyclopropanes by Redox-Neutral Aminoalkylation“ erschien in der Zeitschrift *Angewandte Chemie International Edition* am 04. September 2026. DOI: 10.1002/anie.8092854

Autor:innen: Gwyndaf A. Oliver, Konstantin Günther, Chiara Sebastianelli-Schoditsch, Sophie Woolford, Iina Ludwig, Harald H. Sitte, Nuno Maulide.

Förderung: Diese Studie wurde vom Europäischen Forschungsrat (ERC) und dem Österreichischen Wissenschaftsfonds (FWF) gefördert.

Das **CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften** ist eine internationale, unabhängige und interdisziplinäre Forschungseinrichtung für molekulare Medizin unter wissenschaftlicher Leitung von Maria Rescigno. Das CeMM orientiert sich an den medizinischen Erfordernissen und integriert Grundlagenforschung sowie klinische Expertise, um innovative diagnostische und therapeutische Ansätze für eine Präzisionsmedizin zu entwickeln. Die Forschungsschwerpunkte sind Krebs, Entzündungen, Stoffwechsel- und Immunstörungen, sowie seltene Erkrankungen und Altern. Das Forschungsgebäude des Institutes befindet sich am Campus der Medizinischen Universität und des Allgemeinen Krankenhauses Wien.

www.cemm.at

Wir verwenden Werkzeuge der **Künstlichen Intelligenz (KI)** zum Korrekturlesen und für Übersetzungen. Sämtliche KI-generierten Texte werden vor der Veröffentlichung von Menschen überprüft und bearbeitet.

Für Rückfragen wenden Sie sich bitte an:

Wolfgang Däuble

Media Relations Manager / Science Writer

Phone +43-1/40160-70092

wdaeuble@cemm.at

CeMM

Forschungszentrum für Molekulare Medizin
der Österreichischen Akademie der Wissenschaften

Lazarettgasse 14, AKH BT 25.3

1090 Wien

www.cemm.at