

Anlage zur Bewerbung: Über meine persönliche wissenschaftliche Arbeit

Inhaltsübersicht:

I. Wie ich zur Chemie fand

II. Die Opioidforschung - mein Steckenpferd

II.1 Über die Quellen meines Interesses

II.2 Meine Arbeiten in der Morphinanreihe

II.3 Meine Arbeiten in der Fentanylreihe

III. Kleinere oder geplante Projekte

IV. Schlußwort und Ausblick

Vorbemerkungen:

- Ich habe versucht in diesem Text, der ohnehin ziemlich umfangreich ist, pharmakologische Details auf ein absolutes Minimum zu reduzieren, da ich ohne Ihre Tätigkeit im Einzelnen zu kennen, davon ausgehe, dass Sie hiermit hinlänglich vertraut sind, gewiss besser als ich.
- Auch experimentelle Details habe ich möglichst in Anlagen oder Literaturverweise verbannt, ich stelle aber auf Wunsch gerne noch weitere Materialien bereit.
- Fußnoten und Literaturverweise befinden sich am Ende des Dokumentes.
- Ich bitte die mangelhafte Qualität der Formelbilder zu entschuldigen; ChemDraw kann ich mir leider nicht leisten

I. Wie ich zur Chemie fand

Da es sehr schwierig ist, über seine Person und Beweggründe in 150 Worten etwas aussagekräftiges zu schreiben, habe ich mir erlaubt, in dieser Anlage noch etwas über meine wissenschaftliche Neigung und Arbeit zu schreiben.

Ich habe schon als Kind davon geträumt einmal "Erfinder" zu werden, auch wenn ich mir darunter eher jemanden wie Daniel Düsentrub vorgestellt habe. Zwischenzeitlich habe ich mich auch sehr für Programmierung interessiert und mich damit intensiv befasst, heutzutage sicher kein Nachteil. Meine erste Begegnung mit der Chemie in der Schule war dank eines eher langweiligen Lehrers (er ist, glaube ich, inzwischen bei der Stadt Sicherheitsbeauftragter geworden - unsere Salzsäure war z.B. ungefähr so sauer wie Cola...). Nachhaltig begeistert hat mich dann erst mein späterer Lehrer Herr Dr. W. (damals am Heinrich-Heine-Gymnasium) und ich war bald sein bester Schüler. Zu meinem 16. Geburtstag bekam ich mein erstes Lehrbuch über organische Chemie und es sollten dann rasch mehr werden. Bald wurde dann auch der Wunsch stärker und stärker auch experimentieren zu können. Weil ich sonst keinen Chemiker kannte, habe ich meine Bekannten und Verwandten geplagt, bis mir schließlich eine alte Waschküche zur Verfügung gestellt wurde, die ich mir noch heute mit einer Waschmaschine (die ich als Schreibtisch und Ablage nun verwende) teilen muss. Da Strom und Wasser vorhanden waren und auch die Feuergefahr gering war, schätzte ich mich übergelukkig diesen Raum zu erhalten. Anfangs begnügte ich mich, da meine erste Ausrüstung sehr dürftig war und es zudem an allen giftigen und den meisten benötigten ätzenden Stoffen mangelte, im wesentlichen mit einfachen anorganischen Experimenten. Meine vorrangige Begeisterung für das Organische setzte sich aber dann bald

durch und nachdem ich die nötigen Schliffgeräte und Chemikalien angeschafft hatte begann ich mit meinen ersten organischen Synthesen.



Abb. 1 – Ansicht meines Labors heute: Vorne links besagte Waschmaschine; hinten der Abzug, den mein Vater mit mir gebaut hat; es findet darin gerade ein Friedel-Crafts-Acylierung statt (Synthese von p-Acetylphenyl)



Abb. 2 – Ein Freund von mir bastelt an unserem Vakuumcontroller Marke Eigenbau – er funktioniert sogar rudimentär, auch wenn das Projekt aus Zeitmangel momentan ruht (da es ungünstig ist, sich selbst zu fotografieren, habe ich kein halbwegs aktuelles Foto von mir im Labor; aber so photogen bin ich dann auch nicht...)



Abb. 3 - mein selbstsynthetisiertes α -Phenylacetoacetonitril gewaschen, getrocknet und ordentlich verpackt; soll einmal zur Entwicklung offenkettiger Methylphenidat-Analoga dienen (s. Kapitel III)



Abb. 4 – ein kleiner Ausschnitt aus meiner Glasgerätesammlung

Anfangs mangelte es mir nicht nur an experimentellem Geschick (ich war und bin notgedrungen ein Autodidakt und wie man z.B. einen Scheidetrichter richtig benutzt habe ich so nur durch "Trial and Error" herausfinden können), sondern vor allem auch an Geduld. Um letztere zu erlernen ist die organische Synthese gewiss eine geradezu optimale Übung. Ich habe so zahllose Präparate hergestellt, mit der Zeit auch mehrstufige Synthesen und habe peu a peu begonnen eigene Vorschriften - gewiss auf Basis der Literatur, aber alles andere wäre ja eher Alchemie - auszuarbeiten (z.B. eine, wie ich finde, sehr gelungene für Mandelsäureethylester). Diesen und andere Versuche, neben allerlei anderem für (Hobby-)chemiker interessantem, habe ich auf meiner Website www.korbis-labor.de veröffentlicht. Sie ist leider z.Z. wegen eines Providerwechsels down, aber Sie wird hoffentlich übernächste Woche oder so wieder am laufen sein. Ohnehin möchte ich dort aus Angst vor Ideenklau oder Missbrauch meiner Arbeit zum Schaden dritter meine (im Verhältnis meine ich) bedeutendsten Werke nicht publizieren (sie haben als erster quasi die Ehre von meinen Arbeiten zu lesen). Bei Google müsste man wohl aber noch zumindest Verweise auf die Seite finden.

II. Die Opioidforschung - mein Steckenpferd

II.1 Über die Quellen meines Interesses

Es sei erst einmal vorangestellt, dass mich die Untersuchung und Behandlung psycho- und neuropathologischer Phänomene schon lange bedeutend mehr interessiert, als die des menschlichen Körpers im allgemeinen. Diese Betrachtung ergibt sich vor allem aus der

Beobachtung, dass die Menschen zwar immer länger leben und immer mehr körperliche Beschwerden behandelbar werden, aber die Menschen immer unglücklicher werden, gleichsam seelisch und moralisch verfallen. Zwar kann ich der Haltung vieler Ärzte und Patienten (insbesondere solcher die schon süchtig sind), wonach Pillchen, Pülverchen und Spritzen eine generell empfehlenswerte Lösung für die Unbilden des menschlichen Lebens und für kaum erträgliche Empfindungen und Affekte seien, durchaus nicht zustimmen, aber ich bin eben doch auch Chemiker mit Leib und Seele.

Mein ganz spezielles Fachgebiet sollte ich aber dann erst beim Lesen von E. Breitmaiers "Alkaloide" [1] finden. Zwar finde ich die Naturstoffchemie überhaupt sehr interessant, aber meine große Aufmerksamkeit erweckte besonders das Kapitel "8. Wirkstoffe mit Alkaloid-Leitstrukturen" bzw. "8.1 Halbsynthetische Opioide" und "8.2. Synthetische Opioide". Es faszinierte mich, dass man sowohl durch Abwandlung der natürlichen Opiumalkaloide als auch durch Synthetika verschiedenster Struktur zu neuen nützlichen Mitteln kommen konnte, mit teils ganz veränderten Verwendungsmöglichkeiten und teils auch erstaunlich leicht herzustellen. Es fesselte mich irgendwie, dass die verschiedensten Strukturen wirksam sind und sie doch alle eine gemeinsame Gesetzmäßigkeit verbindet. Mein größtes Interesse weckte in Breitmaiers Zusammenstellung das Levorphanol, weil es das polycyclische Grundgerüst des Morphins in synthetisch (gut) zugänglicher und medizinisch geeigneter Form beinhaltet. Weiterhin auch das Fentanyl, weil es eine geradezu fantastische Wirkungskraft mit einfacher Darstellbarkeit vereint. In beiden Arzneistoffreihen sollte ich dann schließlich auch praktisch tätig werden. Anfangs mangelte es noch an Ausrüstung und Erfahrung, aber nachdem meine Interesse für die Opioide und Opiate durch rein literarische Werke wie Thomas de Quinceys "Confessions of an English Opium Eater" [2] und Hans Falladas "Sachlicher Bericht vom Glücke ein Morphinist zu sein" [3] (insbesondere das letztere Werk kann ich Ihnen sehr ans Herz legen, es ist wahnsinnig bewegend und echt; im Vergleich dazu kann man die "Kinder vom Bahnhof Zoo" in die Tonne treten) noch weiter intensiviert wurde, fasste ich mir ein Herz und nahm mein erstes pharmazeutisch-chemisches Projekt in Angriff.

Da es an wirksamen Opioiden heute weniger denn je mangelt, beschloss ich zu erst einmal mich des Problems des Opioidmissbrauches anzunehmen. Neben vielen anderen, ist die Tatsache, dass orale Opioidpräparate häufig zum parenteralen Missbrauch gelangen, sehr bedenkenswert, u.A. weil es zu Überdosierungen kommen kann oder die pharmazeutischen Hilfsstoffe, die bei oraler Einnahme völlig akzeptabel sind, sich bei Injektion als sehr schädlich erweisen können. Ein klassischer Versuch diesem Problem zu begegnen wurde mit der Einführung von Valoron N unternommen, welches ja bekanntlich einen oral nicht wirksamen Opiatantagonisten enthält, so das bei parenteraler Einnahme die Wirkung des Tilidins antagonisiert wird, nicht aber bei oraler Einnahme.

II.2 Meine Arbeiten in der Morphinanreihe

Ein quasi entgegengesetztes Konzept, dass ich in der Literatur nicht beschrieben gesehen habe, in jedem Fall aber für mich persönlich doch erfunden habe, besteht darin, den μ -Agonisten erst bei oraler Zufuhr wirksam werden zu lassen. Ein solches Konzept eines lediglich oral wirksamen Prodrug findet sich auch, wenn auch gewiss vollkommen unbeabsichtigt, im wohl ältesten aller Sulfonamide, dem von Domagk erfundenen Prontosil, welches durch bakteriell induzierte reduktive Spaltung der N-N-Doppelbindung in das eigentlich wirksame Sulfanilamid und das unwirksame, aber wohl giftige 1,2,4-Triaminobenzol zerfällt. Zweckmäßiger erschien mir natürlich eine Azoverbindung, welche in zwei wirksame Teile zerfällt, wobei offensichtlich eine symmetrisch konstituierte Verbindung in Frage kommt. Es musste demnach nur noch ein Opioid mit einer H₂N-Gruppe gefunden werden, welches sich (zumindest formal) oxidativ zum Azoverbindung

dimerisieren liesse. In der Praxis erscheint natürlich eine reduktive Dimerisierung einer Nitroverbindung zweckmäßiger. Ein Arzneimittel welches die Voraussetzungen erfüllt und sogar im Merck-Index steht, ist das Anileridin (ich glaube in Amerika sogar mal auf dem Markt gewesen, in jedem Fall wohl medizinisch akzeptabel). Als ich aber eine SARs-Tabelle über die Morphinanreihe las und dabei feststellte, dass das "p-Aminophenomorphin" - besser 3-Hydroxy-17-(2-(4-aminophenyl)-ethyl)-morphinan - die Wirkungskraft der Stammverbindung sogar überschreitet, entschied ich mich hierfür. Um mir ein Bild über die Synthese zu verschaffen, las ich in der Unibibliothek alles verfügbare über Morphinane und Benzomorphone (auch ein Derivat aus dieser Serie dürfte sich als zweckmäßig erweisen, da zumindest das unsubstituierte N-Phenethylderivat sehr wirksam ist).

Erst einmal möchte ich Rudolf Grewes klassische Synthese [4] voranstellen, welche für meine Zwecke aber völlig inakzeptabel erschien:

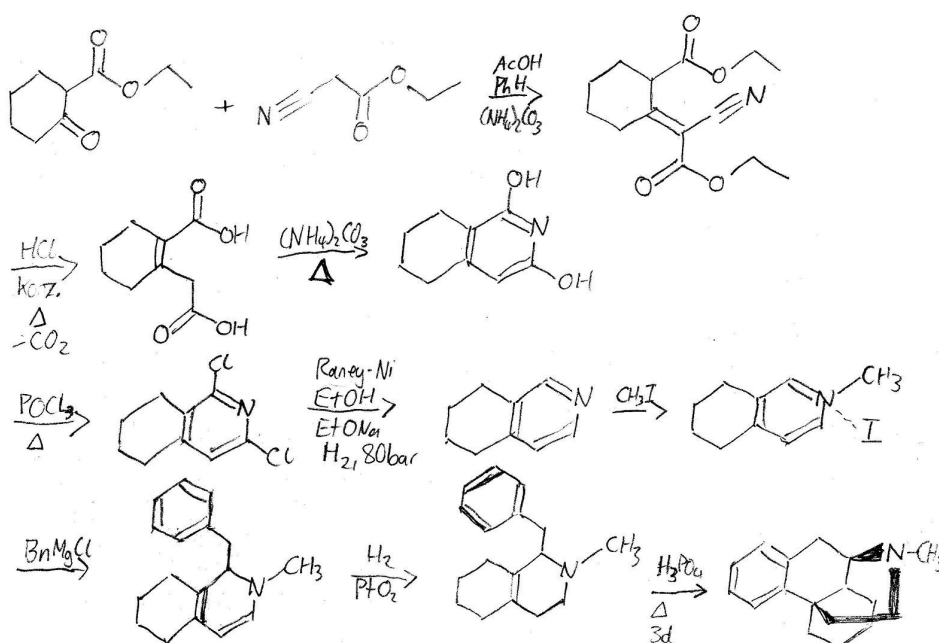


Abb. 5 - Rudolf Grewes ursprüngliche Morphinansynthese

Moderne Synthesen bedienen sich zwar auch stets der sogenannten "Grewe-Cyclisierung" [5] um das Morphinangerüst zu errichten, jedoch ist das zur Synthese des Benzylisochinolingerüsts benötigte Bz-Tetrahydroisochinolin allzu unzugänglich (in der Benzomorphanreihe, wo üblicherweise 3,4-Dimethylpyridin, ein kommerziell recht günstig erhältlicher Stoff, Verwendung findet ist Grewe's Synthese dagegen sehr zweckmäßig). Es wird daher aus zwei "Phenethylfragmenten", von denen eines den Stickstoff für die 2-Stellung des Isochinolins liefert, die Benzylisochinolinstufe erreicht.

Es kristallisierte sich schnell heraus, dass ich als Schlüsseledukt zum Aufbau des Isochinolinteiles des Morphinangerüsts Cyclohexenylethylamin [6] benötigen wurde. Da auf Grund des geradezu absurden Preises (bei Merck für 25 mL deutlich über 100 Euro) eine kommerzielle Quelle ausschied, musste ich es wohl oder übel selbst machen. Da die gängigste Darstellung aus Cyclohexenylaceto-nitril sich einer Druckhydrierung mit exotischem Katalysator bedient, blieb mir nur noch die Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion. Abgesehen von der Problematik und den Kosten es zu beschaffen, fürchtete ich auch die Gefahr eines Brandes, zumal ohne Schutzgas. Die

Reaktion verlief aber mehrmals recht befriedigend, nur musste eine Destillation zur Reinigung möglichst vermieden werden, da in dem mir zur Verfügung stehenden Wasserstrahlvakuum mäßige Zersetzung auftritt. Es standen mir daher nur sehr begrenzte Mengen zur Verfügung. Das als Edukt benötigte Cyclohexenylacetonitril ist ebenfalls viel zu teuer zu erwerben, glücklicherweise gelang aber hier die Synthese nach Organic Syntheses [7] recht glatt, auch bei multi-molaren Ansätzen, wobei ich zwei Verbesserungen implementieren konnte. Erstens: Toluol statt Benzol als Schlepper, besser für die Gesundheit. Zweitens: Weil Cyclohexanon überbleibt bei der Umsetzung mit Cyanessigsäure, muss bei der Rektifizierung des Produkts der Vorlauf verworfen werden (oder redestilliert). Um diesen Verlust möglichst einzugrenzen, habe ich das Destillat laufend mit DNP auf Keton geprüft bis keine orange Färbung mehr eintritt und dann die Produktfraktion aufgefangen. Von diesem Punkt an blieben dann im wesentlichen zwei Wege zur Benzyl-isochinolinstufe, nämlich die klassischen Isochinolinsynthesen nach Bischler-Napiralski [6] und Pictet-Spengler [8]:

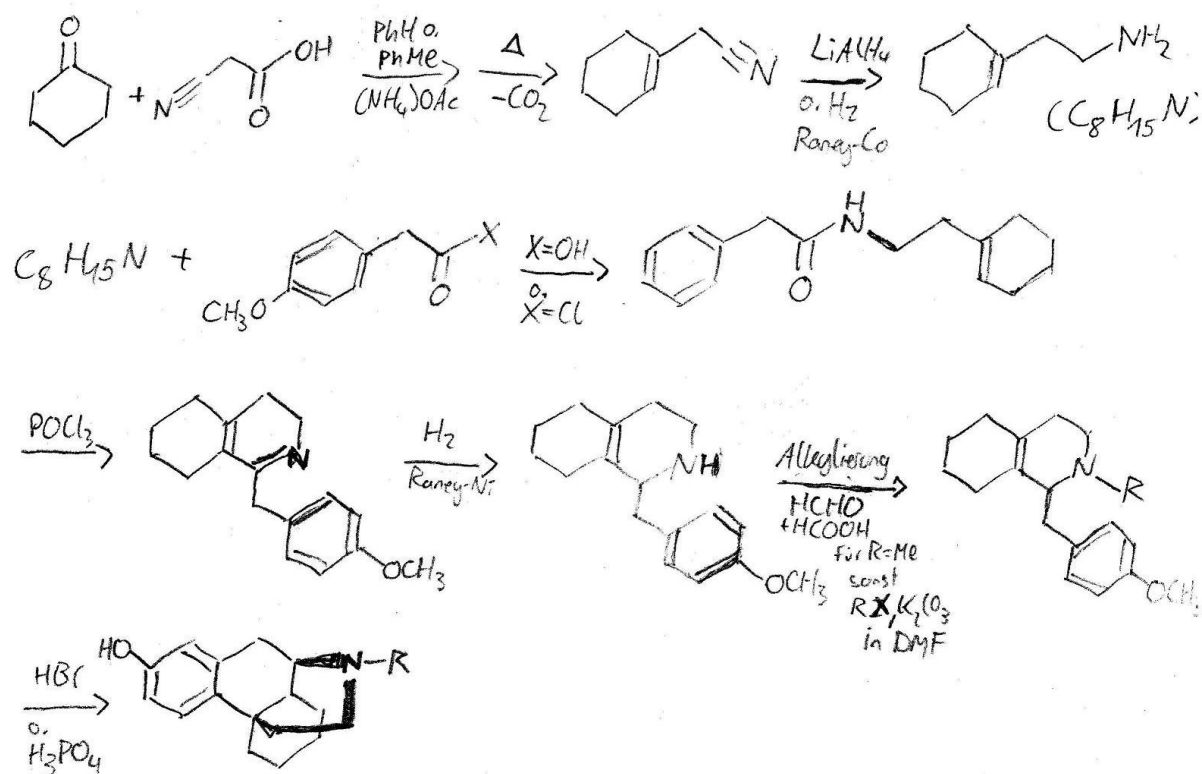


Abb. 6 - Morphinansynthese nach Bischler-Napiralski

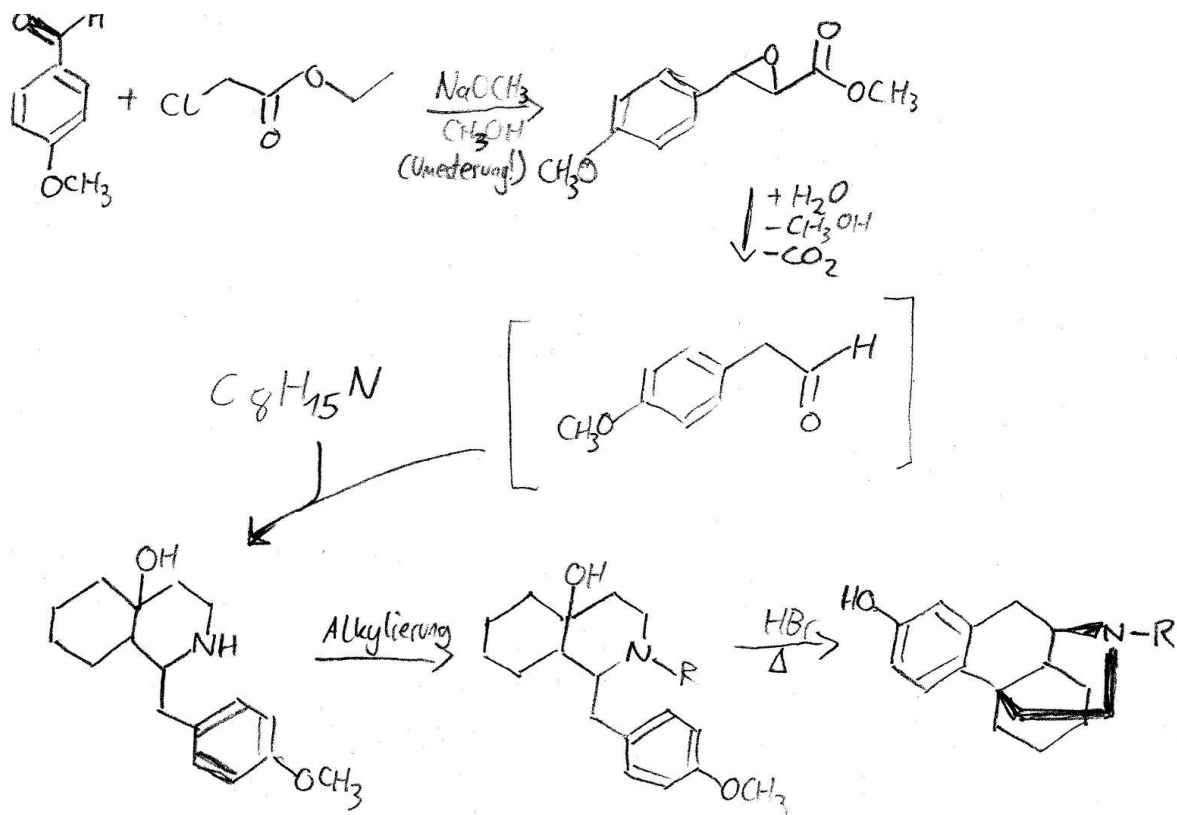


Abb. 7 - Morphinansynthese nach Pictet-Spengler

Letzterer erschien mir zweckmäßiger, da der erste Weg noch mehr an dem unzureichenden Vakuum, welches mir lediglich zur Verfügung steht, leidet und außerdem eine katalytische Hydrierung beinhaltet, was mir auch nicht geheuer war. Den nun benötigten p-Methoxyphenyl-epoxypropionsäureester musste ich aus Anisaldehyd selbst herstellen. Leider besaß ich weder Chloressigsäure noch deren Ester. Ein Versuch Essigsäure zu chlorieren schlug auf Grund der ungeschickt angestellten Chlorgenerierung fehl und erfüllte das ganze Labor mit einer giftigen Atmosphäre. Also dachte ich mir, warum nicht mit dem entsprechenden Bromester [9] probieren. Also bromierte ich Essigsäure mit Brom (selbst aus Wasserstoffperoxid, Kaliumbromid und Schwefelsäure hergestellt), wobei ich fand, dass man die Reaktion mit Thionylchlorid gut katalysieren kann. Die so erhaltene Bromessigsäure wurde alsdann verestert, wobei ich die exzellente Verwendbarkeit des Produkts als Tränengas kennenlernen durfte. Der Ester wurde dann mit Anisaldehyd umgesetzt, aber leider kam nichts dabei raus, vermutlich weil das Brom als bessere Abgangsgruppe (im Vergleich zu Chlor) mit der anwesenden Base (s.o.) sich umsetzte. Nachdem ich also meine Atemwege genug malträtiert hatte, erwarb ich den Chloressigsäureethylester käuflich. Das hiermit erhaltene Epoxid konnte wieder mangels Vakuum nicht destilliert werden. Das etwas ölhaltige Rohprodukt wurde dann mit dem rohen Amin umgesetzt, was erstaunlicherweise auch funktionierte (wobei die Ausbeute selbst laut Literatur leider 30 % nicht wesentlich überschreiten kann).

Das so erhaltene kristalline 1-(p-Methoxybenzyl)-10-hydroxy-decahydroisochinolin sollte dann wie folgt weiter umgesetzt werden [10]:

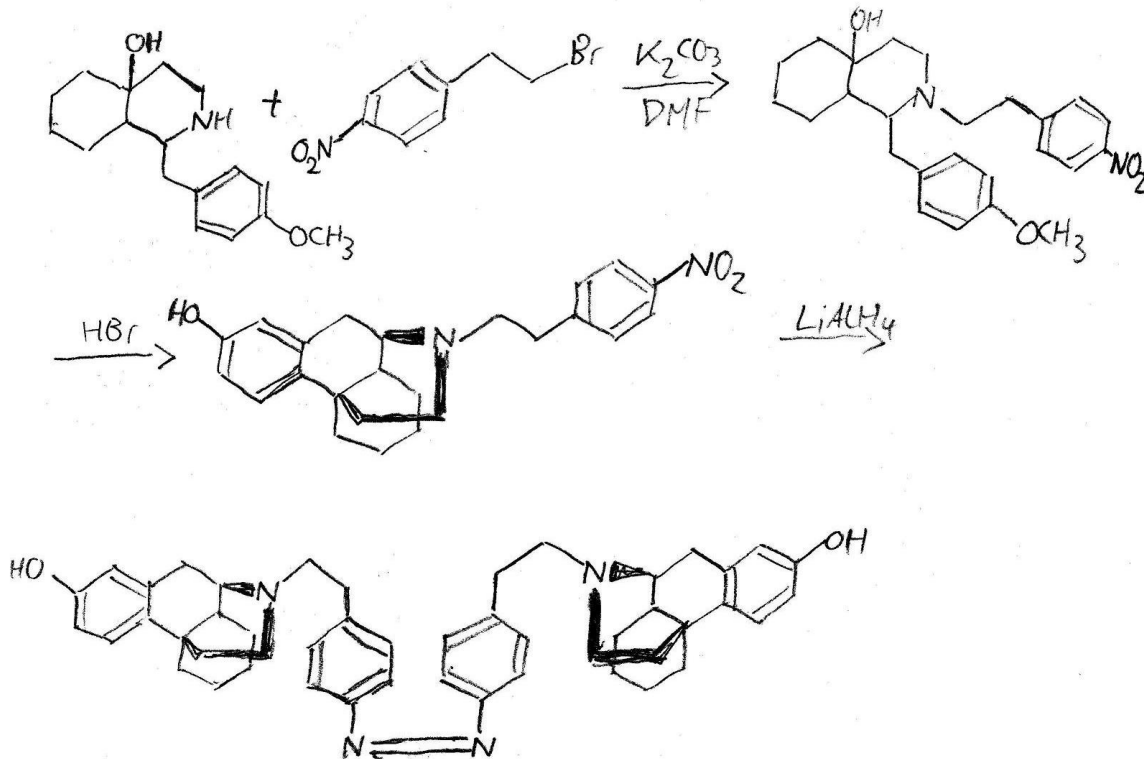


Abb. 8 - Synthese des „Azodiphenomorphans“, Prodrug für p-Aminophenomorphan [11]

Leider ergaben Vorversuche zur Alkylierung mit 2-Phenylethylbromid (aus dem Alkohol mit Bromid/ Schwefelsäure) und Kaliumcarbonat in DMF nur ein öliges Produkt, welches nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Wieder einmal wäre eine Destillation im Fein- oder eher Hochvakuum nötig gewesen. Auch versuche zur Methylierung mit Formaldehyd und Ameisensäure ergaben nur wenig befriedigende Resultate. Da mich stets genügend Ideen beschäftigen, beschloss ich das Projekt ruhen zu lassen. Momentan liegt es, trotz besserer Vakuumpumpe, auf Eis, da die Herstellung von Cyclohexenylethylamin im Labor zu beschwerlich ist.

II.3 Meine Arbeiten in der Fentanylreihe

Da mir ohnehin nur wenige Zutaten fehlten, beschloss ich mich nun dem Fentanyl zuzuwenden, da mir hier ein Erfolg wahrscheinlicher schien. An eigene Entwicklungen dachte ich erst einmal nicht, da ich nach den überstandenen Frustrationen endlich mein eigenes Opioid in Händen halten wollte. Die praktische Durchführung ... [zensiert].

III. Kleinere oder geplante Projekte

Um die Vielfältigkeit meiner Interessen zu illustrieren möchte ich noch ein weiteres Projekt aus der Psychopharmakologie darstellen. Zu den bekanntesten Stimulantien gehören wohl die Amphetamine und Methylphenidat. Da deren Wirkung in vielen medizinisch orientierten Werken allzu schlampig dargestellt wird, dachte ich lange Zeit, dass beide einen vergleichbaren Wirkmechanismus besitzen, zumal man ja Methylphenidat als Amphetaminderivat auffassen kann. [zensiert]. ...

Ich hätte noch zahllose andere Ideen zu präsentieren, unter anderem ein Konzept, um hochwirksame Opioide und Opiatantagonisten partialsynthetisch aus Alkaloiden einer bislang nicht pharmazeutisch genutzten Mohnart zu gewinnen, aber wenn Sie sich soweit durch dieses Papier durchgearbeitet haben sollten, wäre ich eh schon sehr dankbar.

IV. Schlußwort und Ausblick

Abschließend sei gesagt, dass ich ganz ehrlich meine Erfindungen selbst und ohne eine mehr als finanzielle Unterstützung entwickelt habe. Jedoch kann ich natürlich nicht garantieren, dass diese schon etwas naheliegenden Ideen noch nicht von jemand anders aufgegriffen wurden. Auch über die Wirksamkeit meiner Produkte vermag ich leider nichts auszusagen. Besonders würde mich natürlich das Oxafentanyl interessieren, auf das ich große Stücke halte. Ich habe sogar schon oft mit dem Gedanken eines eigenen Tierversuches gespielt, aber dies habe ich wohl als Vegetarier und aus mangelnden tiermedizinischen Kenntnissen nicht übers Herz bringen.

Ich hoffe also sehr, dass ich eines Studienplatzes für würdig erachtet werden werde, damit ich mit meiner Arbeit nicht nur den Menschen nicht schaden, sondern mich soweit entwickeln kann, dass ich dem Fortschritt und Wohlergehen der Menschheit dienen kann und gleichzeitig mir ein würdiges Auskommen verschaffen kann.

Korbinian Keller

P.S. Falls Sie noch Fragen zu oder einfach Interesse an meinen Projekten haben sollten, kann ich Ihnen gerne noch weitere Literatur, experimentelle Details oder Proben meiner Entwicklungen zur Verfügung stellen

Fußnoten und Literaturverweise

- [1] E. Breitmaier, "Alkaloide", B. G. Teubner, Stuttgart, 1997
- [2] Thomas de Quincey, "Confessions of an English Opium Eater", zahllose Editionen; auch kostenlos online zu finden: <http://www.gutenberg.org/etext/2040>
- [3] kürzlich im Aufbau-Verlag, Berlin, neu erschienen, neben anderen lesenswerten Erzählungen: Hans Fallada, "Sachlicher Bericht vom Glücke ein Morphinist zu sein", Aufbau-Verlag, Berlin, 200
- [4] Rudolf Grewe, Ber. 81 (1948), p. 279 ff.
- [5] vgl. hierzu auch den Ringschluss nach M. T. Bogert:
D. Perlmann, D. Davidson, M. T. Bogert, J. Org. Chem. 1 (1936), p. 288
- [6] O. Schnider und J. Hellerbach, Helv. Chim. Acta. XXXIII (1950), p. 1437 ff.;
Eine weitere, noch nicht probierte Alternative besteht in einer Art Birch-Reduktion mit Lithiumin Ethylamin (Propylamin oder Isopropylamin wären, da bei Normalbedingungen flüssig, als zweckmäßiger zu prüfen), wobei aus Phenylacetonitril neben etwas Cyclohexylethylamin das gewünschte Cyclohexenylethylamin in immerhin 50 % Ausbeute erhalten wird:
R. A. Benkeser, C. Arnold Jr., R. F. Lambert und O. H. Thomas, J. Am. Chem. Soc. 77 (1955), p. 6042 ff.
- [7] A. C. Cope, A. A. D'Addieco, D. E. Whyte, and S. A. Glickman, Org. Syn. Coll. Vol. 4, p. 234
- [8] Hans Henecka, Ann. *, p. 110 ff. (bzgl. Nummer und Jahr der Ausgabe bin ich mir leider nicht ganz sicher, eingegangen ist der Artikel Ende Juni 1953, daher vermutlich erschienen 1954)
- [9] S. Natelson and S. Gottfried, Org. Syn. Coll. Vol. 3, p. 381
- [10] A. Grüssner, J. Hellerbach und O. Schnider, Helv. Chim. Acta XL (1957), p. 1232 ff.
- [11] um ein stereochemisch einheitliches Produkt zu erhalten, genauer eines, das bei der reduktiven Spaltung Levoaminophenomorphan ergibt, müsste das Produkt, möglicherweise schon auf der Benzylisochinolinstufe, einer Racematspaltung unterworfen werden; vgl. hierzu:
O. Schnider und A. Grüssner, Helv. Chim. Acta XXXIV (1951), p. 2211 ff.;
ferner:
J. Hellerbach, A. Grüssner und O. Schnider, Helv. Chim. Acta XXXIX (1956), p. 429 ff.
- [12] "Siegfried", <http://www.erowid.org/archive/rhodium/chemistry/fentanyl.html>
- [13] B. Elpern, W. Wetterau, Ph. Carabateas und L. Grumbach, J. Amer. Chem. Soc. 80 (1958), p. 4916 ff.
- [14] L. P. Reiff, P. B. Sollman, United States Patent 5106983
- [15] Autorenkollektiv, "Organikum", 15. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1976, p. 586 f.
- [16] P. L. Julian, J. J. Oliver, R. H. Kimball, A. B. Pike and G. D. Jefferson, Org. Syn. Coll. Vol. 2, p. 487