



Das alte Wissen über die Natur birgt echte Schätze: Wenn unsere Vorfahren eine Arznei brauchten, gingen sie ins Grüne. So müssen sie vor langer Zeit die heilende Wirkung der Weidenrinde entdeckt haben. Die Rinde kann Schmerz lindern, Fieber senken und Entzündungen hemmen. Von den Ärzten der Antike stammen die ersten schriftlich überlieferten Rezepturen. Der berühmte Grieche Hippokrates von Kos empfahl gebärenden Frauen, Weidenrinde gegen Wehenschmerzen zu kauen. 1828 konnte der deutsche

zige Dosis tatsächlich heilend wirken können. Hochkomplexe Substanzen dienen vielen Organismen aber nicht nur zur Abwehr oder zur Jagd, sondern finden sich auch als Farb-, Duft-, Geschmacksstoffe oder Hormone. Alois Fürstner, Direktor am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr, arbeitet mit seiner Abteilung an solchen **Naturstoffen**, von denen man sich besondere Eigenschaften verspricht. Einige davon könnten zum Beispiel eines Tages effizientere und besser verträgliche Chemotherapien gegen

## Die Natur als geniale Apotheke – warum Chemiker komplizierte Naturstoffe nachbauen

Pharmazeut Johann Andreas Buchner den Wirkstoff im Weidenrindenextrakt erstmals chemisch isolieren. Er nannte ihn Salicin – nach dem lateinischen Namen *Salix* für Weiden. Salicin wird in der Leber zu Salicylsäure umgesetzt, und diese entfaltet die medizinische Wirkung im Körper. Mit der Salicylsäure beginnt auch die Geschichte des bis heute erfolgreichsten Arzneimittels: Jedes Jahr schlucken Menschen über zehn Milliarden Aspirin®-Tabletten (**siehe Kasten S. 4 „Aspirin selbst gemacht“**). Allerdings steckt in dem Medikament, das der Chemiekonzern Bayer bereits 1899 auf den Markt brachte, der Wirkstoff **Acetylsalicylsäure** (kurz ASS). Denn Salicylsäure hat den gravierenden Nachteil, dass sie Magenbeschwerden verursachen kann. Deshalb suchten die Chemiker von Bayer nach einer Alternative. Der chemische Verwandte von Salicylsäure erwies sich dabei als gut verträglich.

In der Natur gibt es viele äußerst wirksame Stoffe: Dazu gehören die starken Pilz- und Schlangengifte, von denen einige in win-

bestimmte Krebsarten hervorbringen. Allerdings kann die Gewinnung dieser Stoffe aus der Natur sehr schwierig sein. Oft lassen sich keine ausreichenden Mengen beschaffen, um zum Beispiel die medizinische Wirkung gründlich zu erforschen. Deshalb haben sich die Mülheimer Chemiker darauf spezialisiert, solche Naturstoffmoleküle im Reagenzglas „nachzubauen“.

In Science-Fiction-Romanen gibt es längst Nanomaschinen, die jedes gewünschte Molekül Atom für Atom zusammensetzen können – und das auch noch in großen Mengen. Ob das jemals möglich sein wird, ist jedoch völlig offen, weil die Quantenwelt nicht funktioniert wie Legoland. Der klassische Weg der organischen Chemie, auf den die Mülheimer spezialisiert sind, hat sich dagegen bestens bewährt: die sogenannte **Totalsynthese**, bei der man die gewünschte chemische Substanz Schritt für Schritt im Labor herstellt. In Mülheim haben sie die Kunst perfektioniert, organische



► Forscher schätzen, dass in den Ozeanen ungefähr 500 Millionen Verbindungen existieren, von denen weniger als 100.000 bekannt sind. Hier könnte also noch manche unbekannte Arznei schlummern.



→ Moleküle mit großen Ringstrukturen zu synthetisieren. Sie werden „Makrolide“ genannt, und viele spannende Naturstoffe zählen dazu. Die Totalsynthese solcher Moleküle ist sehr anspruchsvoll. „Bei Naturstoffen dauert es durchaus fünf Jahre, manchmal sogar noch viel länger, bis alle Syntheseschritte funktionieren“, erklärt Alexander Arlt. Der Doktorand hat zusammen mit seinen beiden Kollegen Laura Hoffmeister und Konrad Lehr ein interessantes Beispiel aus der Mülheimer Forschung herausgesucht.

Wenn nach jahrelanger Arbeit die komplizierte Rezeptur der Totalsynthese feststeht, dann können die Chemiker damit die gewünschten Mengen herstellen. „Einige Wochen oder Monate kann es je nach Substanz aber immer noch dauern“, betont Laura Hoffmeister. Doch für die erste biologische Erforschung der Wirkung eines Naturstoffs reichen normalerweise einige Mikrogramm (Millionstel Gramm). In der Grundlagenforschung ist die Totalsynthese daher das beste Werkzeug. In der industriellen Großproduktion dagegen ist sie in der Regel zu mühsam. „Meist werden solche Stoffe biotechnologisch produziert“, sagt Arlt. Dazu werden Bakterien, Hefen oder andere Einzeller so „umprogrammiert“, dass sie in Fermentern in kurzer Zeit wesentlich größere Mengen der Substanz herstellen. Das Züchten gentechnisch veränderter Mikroben für ein paar Gramm Substanz wäre jedoch für die Grundlagenforscher viel zu aufwändig. Außerdem kann die chemische Struktur der komplexen Moleküle, die Biologen nach ihrer ersten Analyse veröffentlicht haben, durchaus Fehler enthalten. Solche Fehler kann gerade die Synthese aufdecken. Zusätzlich bietet die Synthese den entscheidenden Vorteil, dass die Chemiker sie gezielt abwandeln können. So können sie kleine

Teile der natürlichen Molekülstruktur durch veränderte Abschnitte ersetzen. An diesen chemischen Varianten, sogenannten **Derivaten**, kann man dann zum Beispiel testen, ob sich damit die gewünschte biologische Wirkung verstärkt. Zudem können die Wissenschaftler so den Abschnitt im Molekül aufspüren, der die beobachtete Wirkung hervorbringt.

### EIN PUZZLESPIEL MIT MOLEKÜLFRAGMENTEN

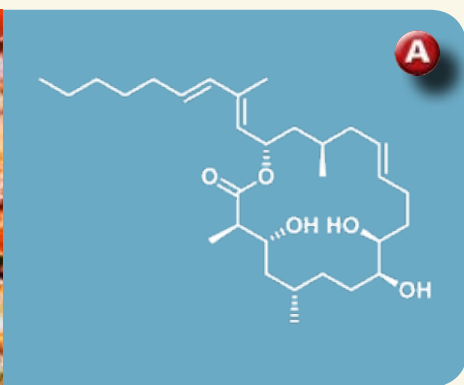
Konrad Lehr erklärt am Beispiel seiner eigenen Forschungsarbeit, wie die Mülheimer an das Knacken der chemischen Nüsse herangehen. Er arbeitet an einer Substanz, die **Tulearin C** heißt. Weil sie vor der Stadt Tulear an der Ostküste Madagaskars entdeckt wurde. Ein Schwamm namens *Fascaplysinopsis* produziert sie (**Abb. A**). Diese evolutionär uralte Tierform existiert bereits seit mehr als 600 Millionen Jahren auf der Erde. Schwämme leben bevorzugt in tropischen Gebieten auf dem Meeresboden, Korallenriffen oder Steinen. „Da sie unbeweglich sind, können sie sich nur mit Chemie gegen ihre Fraßfeinde verteidigen“, erklärt Lehr. So ist Tulearin beispielsweise für bestimmte Garnelenlarven giftig. Bei Laborversuchen mit Zellkulturen zeigte sich, dass diese Substanz auch manche Typen von Hautkrebszellen abtöten kann. Für die Entwicklung eines wirksamen Krebsmedikaments brauchen die Wissenschaftler allerdings weit mehr Tulearin als ein paar aus dem Meer eingesammelte Schwämme hergeben. Und hier kam Fürstners Team ins Spiel.

Am Anfang der Mülheimer Forschung steht eine raffinierte Herangehensweise, die der US-amerikanische Chemiker Elias James Corey perfektioniert hat. 1990 bekam er

dafür den Nobelpreis für Chemie. Dieser erste Schritt heißt „Retrosynthese“, also „Rückwärtssynthese“. Er geschieht rein theoretisch. Dabei schauen die Forscher sich das Bild der chemischen Molekülstruktur genau an. In Gedanken zerschneiden sie es möglichst geschickt in einzelne Puzzlestückchen. Dazu ist viel Erfahrung nötig. Jedes dieser Puzzleteile sollte selbst ein kleineres Molekül sein, das die Mülheimer möglichst leicht synthetisieren können. Die Schnitte müssen sie zudem so setzen, dass sie das Puzzle bei der echten, vorwärts laufenden Synthese genau an diesen Stellen zusammensetzen können.

Die chemische Struktur von Tulearin C kennen die Mülheimer bereits aus Analysen früherer Forschungsarbeiten. Sie besteht aus einem großen Ring mit einem längeren „Schwanz“ aus Kohlenstoff- und Wasserstoffatomen (**Abb. A**). Im ersten Schritt der Retrosynthese, der dem letzten Schritt der eigentlichen Synthese entspricht, bauten die Mülheimer ihre raffinierte Spezialität ein: das Schließen des Rings (**Abb. B**). Diese Methode heißt **Alkin-Metathese**. Am Schluss des ersten Retrosynthese-Schritts stehen zwei große Molekülstücke, das obere „Nordfragment“ und das untere „Südfragment“. Diese beiden Fragmente sind allerdings noch sehr groß. Deshalb werden sie im zweiten Retrosynthese-Schritt weiter zerlegt (**Abb. C**). Am Ende haben die Chemiker vier Molekülfragmente, die sie zunächst einzeln synthetisieren müssen. Danach setzen sie diese zum fertigen Naturstoffmolekül zusammen. Mit diesem Plan gehen sie ins Labor und beginnen, parallel an der Synthese der vier chemischen Puzzleteile zu arbeiten. So kommt das Team schneller voran.

Während der Syntheseschritte entstehen Zwischenprodukte, und diese müssen die Chemiker gründlich reinigen. Ein wichtige „Waschstraße“ ist die **Chromatographiesäule**: Sie kann die synthetisierte Substanz von den Verunreinigungen trennen. Im Prinzip ist sie ein senkrecht stehendes Rohr, das mit einer Art feinem Sand gefüllt ist. Wissenschaftlich korrekt heißt der Sand Kieselgel. Die Chemiker lösen das Gemisch aus der Synthese in einem organischen Lösungsmittel und lassen die Flüssigkeit durch das Kieselgel rinnen. Wie gut die Moleküle im Strom des Lösungsmittels durch den Sand kommen, hängt von zwei Eigenschaften ab. Eine ist die Größe: Je kleiner ein Molekül ist, desto schneller kommt es durch den Sand hindurch.



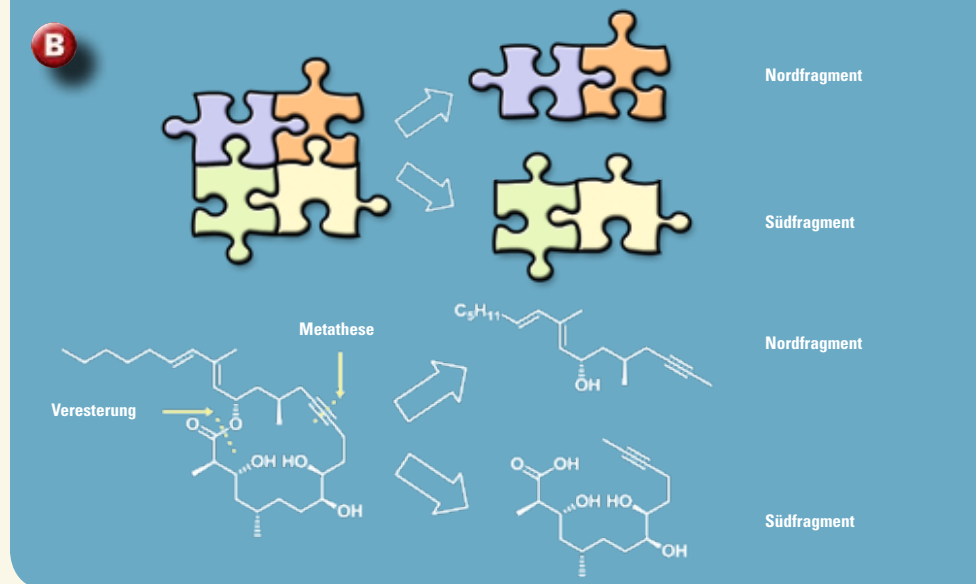
▲ Der Meeresschwamm *Fascaplysinopsis* (li.) produziert eine Abwehrsubstanz, Tulearin C. Die hier gezeigte „Skelettförmel“ (re.) macht komplexe organische Moleküle übersichtlicher, indem die vielen Kohlenstoff- und Wasserstoffatome einfach weggelassen. Nur die Bindungen zwischen ihnen, die das „Molekülskelett“ aufbauen, zeichnet man als schwarzen Linien ein. Elemente wie Sauerstoff (O), die in der organischen Chemie seltener sind, oder Gruppen wie OH werden eingezeichnet.

Die zweite Eigenschaft ist weniger anschaulich. Die sogenannte Polarität beschreibt, ob ein Molekül in einigen Abschnitten elektrisch positiv, in anderen negativ geladen ist. Wassermoleküle zum Beispiel sind polar, weshalb andere polare Moleküle sich gut in Wasser lösen. Auch der Sand in der Trennsäule ist polar, weshalb polare Moleküle an ihm haften bleiben. Sie kommen deshalb in der Säule langsamer voran. Die unpolaren Moleküle des Gemischs wandern hingegen mit dem Lösungsmittel schnell durch die Säule. Unten an der Säule kommen also zuerst die kleinsten unpolaren Moleküle an, die größten polaren Moleküle zuletzt. Dieses Molekül-Wettrennen durch die Säule läuft einige Minuten lang. Die Chemiker müssen nur zum richtigen Zeitpunkt ein sauberes Gefäß unter die Säule – den „Zieleinlauf“ – halten, dann können sie die gesuchte Substanz darin in gereinigter Form sammeln.

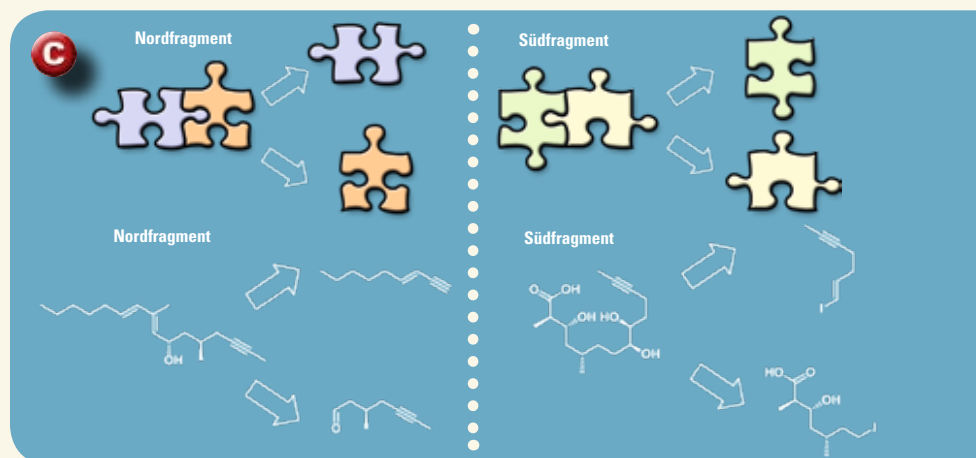
### EIN NEUER HEIRATSMITTLER FÜR MOLEKÜLE

Wenn die vier chemischen Bausteine des Tularin C schließlich fertig synthetisiert und zum Nord- und Südfragment zusammengebaut sind, kommt der Ringschluss (Abb. D). Zuerst „stecken“ die Chemiker dazu die linken Puzzleteile der beiden Fragmente zusammen. Diese chemische Reaktion heißt **Veresterung**, dabei reagiert zum Beispiel ein Alkohol mit einer Säure zu einem sogenannten Ester. Die Bindung entsteht dort, wo sich zuvor die zwei OH-Gruppen an den beiden Fragmenten befanden. Die anderen beiden noch offenen Enden auf der linken Seite haben eine besondere Eigenschaft. Ganz am Ende sitzt zwar nur je eine schlichte Methylgruppe (CH<sub>3</sub>). Doch kurz davor befindet sich jeweils zwischen zwei Kohlenstoffatomen eine chemische Dreifachbindung. Diese zwei Dreifachbindungen benutzt die **ringschließende Alkin-Metathese** sozusagen als „Stecker“. Alkine sind Kohlenwasserstoffe, in denen mindestens zwei Kohlenstoffatome untereinander eine Dreifachbindung aufbauen, sich also gleich drei „chemische Hände“ reichen.

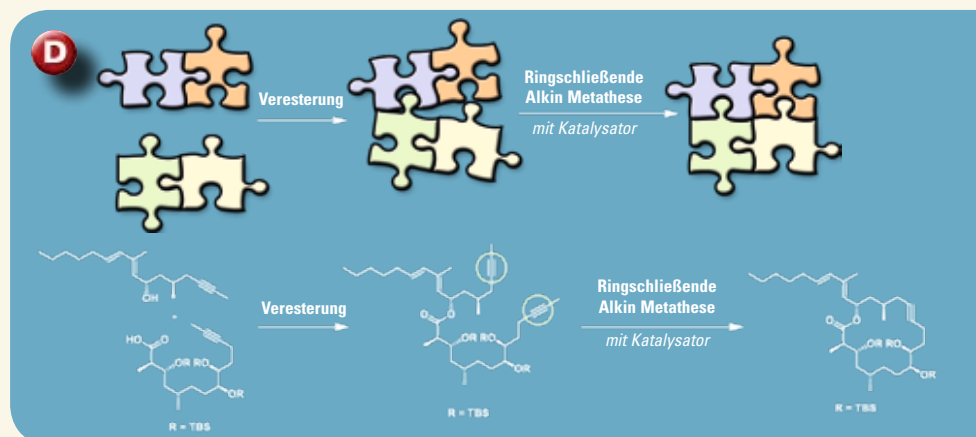
Für die Alkin-Metathese haben die Mülheimer einen speziellen **Katalysator** neu entwickelt. Wie alle Katalysatoren wirkt dieses Molekül, in dessen Zentrum ein Molybdän-Atom steckt, als „Heiratsvermittler“. Es treibt eine chemische Reaktion an, die sonst nicht stattfinden würde. Und diese Reaktion hat es in sich: Sie „knipst“ sozusagen an beiden Molekülen, die verbunden werden sollen, zuerst je ein Stück mit zwei Kohlenstoffatomen ab.



▲ Im ersten Schritt der Retrosynthese zerlegen die Chemiker das Tularin C gedanklich in ein Nord- und ein Südfragment.



▲ Der zweite Schritt der Retrosynthese zerlegt diese beiden Fragmente in nochmals je zwei Fragmente.



▲ Der wichtigste Schritt der Synthese ist das Schließen des Molekülrings von Tularin C. Zuerst verbinden die Chemiker die linke Seite des Rings durch Veresterung. Die rechten Enden mit den beiden Dreifachbindungen verbindet die Alkin-Ringschlussmetathese. Dabei kommt ihr neu entwickelter Katalysator Einsatz.

Nun haben die Kohlenstoffatome an den beiden beschnittenen Enden drei freie Bindungsarme: Mit ihnen bilden sie eine neue Dreifachbindung aus und schließen so den Ring. Tularin C besitzt jedoch an dieser chemischen

„Klebestelle“ nur eine Doppelbindung. Deshalb reduzieren die Mülheimer am Schluss die Dreifachbindung zu dieser Doppelbindung. Die fertige Substanz müssen die Chemiker nun „charakterisieren“. Sie prüfen dabei, ob das →



© Jörg Baumann

Im Unterricht kann man Acetylsalicylsäure (ASS) in einem einfachen Verfahren aus Salicylsäure synthetisieren:

1. Wasserbad in einer Kristallisationsschale mit einem Heizrührer auf 70-80 °C erhitzen. Temperatur den gesamten Versuch über mit einem Thermometer kontrollieren.
2. In einem Erlenmeyerkolben (100 ml) werden 6 g Salicylsäure abgewogen.
3. Zugabe von 10 ml Essigsäureanhydrid (Vorsicht ätzend!) unter einem Abzug, dann drei Tropfen Schwefelsäure (Vorsicht ätzend!). Die Reagenzien durch vorsichtiges Schwenken mischen.
4. Erlenmeyerkolben in das Wasserbad hängen und das Gemisch etwa 15 min lang erwärmen. Darauf achten, dass 80 °C nicht überschritten werden. Damit keine stechenden Dämpfe frei werden, den Kolben mit einem Uhrglas abdecken.
5. Die Reaktionsmischung beim Erwärmen regelmäßig mit einem Glasstab umrühren.
6. Nach 15 min den Erlenmeyerkolben zunächst 5 min zum Auskühlen auf den Tisch stellen, danach unter fließendem Wasser auf Zimmertemperatur abkühlen.

7. Unter Rühren 80 ml entmineralisiertes Wasser zum Reaktionsprodukt zugeben. Dabei sollte die entstandene ASS auskristallisieren. Tut sie dies nicht, wird die Kristallisation durch Kratzen mit dem Glasstab an der Innenwand des Kolbens gestartet.
8. Das Produkt schließlich mit einem Büchnertrichter abfiltrieren. Es befindet sich nun auf dem Filterpapier und wird dreimal gründlich mit entmineralisiertem Wasser nachgespült. Noch auf dem Filterpapier im Büchnertrichter mit Luft trocknen. Am Schluss vorsichtig in einen sauberen Erlenmeyerkolben einfüllen. Dieses Rohprodukt kann man reinigen und seine Reinheit mit Eisen(III)-Chlorid bestimmen.

**WARNUNG** Schüler sollten den Versuch nur unter Aufsicht mit ausreichender Schutzkleidung und unter dem Abzug durchführen. Auch das gereinigte Syntheseprodukt sollte man keinesfalls einnehmen. Die Synthesevorschrift in „Aspirin selbst gemacht“ basiert u. a. auf folgenden Quellen: Wuthier, U., swisseduc, www.swisseduc.ch/chemie/labor/aspirin; Good, P., Kantonsschule, www.ksh.edu/uploads/media/CP8\_Aspirinsynthese.pdf

→ synthetisierte Molekül die gesuchte Struktur hat. Damit können dann biologische Testreihen zur Wirksamkeit durchgeführt werden, etwa an Kulturen mit verschiedenen Krebszellarten. Zur Erforschung der medizinischen Wirkung ist es hilfreich, das Molekül gezielt abzuwandeln: Wirken die Derivate besser oder schlechter? Oder ist eine chemisch einfachere Variante der Molekülstruktur genauso gut? Solche Fragen helfen die Mülheimer Max-Planck-Wissenschaftler zu beantworten. Katalysatoren stehen dabei im Fokus ihrer Forschungsarbeiten. So war die Entwicklung eines geeigneten Katalysators für den wichtigsten Syntheseschritt beim Tulearin C, die Ringschluss-Metathese, entscheidend.

Im Alltag begegnen wir Katalysatoren unter anderem im Drei-Wege-Katalysator in Benzinautos. Dort wirkt eine Edelmetalloberfläche als Reaktionsbeschleuniger, um schädliche Abgase umzuwandeln. Katalysator und Reagenzien – das Abgas – sind hier getrennt, weshalb man von **heterogener Katalyse** spricht (siehe Techmax 10 „Alles ganz schön oberflächlich“). Bei der Ringschluss-Metathese dagegen befinden sich Reagenzien und Katalysator in der gleichen Lösung. Sie sind

auf molekularer Größenskala ganz gleichmäßig durchmischt, wie in Wasser gelöstes Brausepulver. Deshalb heißt dieses Verfahren **homogene Katalyse**. Im Katalysatormolekül steckt das Molybdän-Atom in einer Verbindung mit organischen Molekülen. Es zählt damit zur sogenannten Metallorganischen Chemie, die das eigentliche Forschungsgebiet von Fürstners Abteilung ist.

### HEILMITTEL AUS DER WERKSTATT DER NATUR

Noch ist das Tularin C Grundlagenforschung. Doch es wäre nicht das erste Mal, dass die Naturstoffchemie eine erfolgreiche Chemotherapie hervorbringt. Dank ihr können heute zum Beispiel Kinder, die früher an einer bestimmten Form von Blutkrebs starben, völlig geheilt werden. Die Basis dieses Leukämie-Medikaments ist eine Substanz aus einer Immergrünart aus Madagaskar. Das **Vincalukoblastin** oder kurz Vinblastin wurde in der Rosafarbenen Caranthee (*Catharantus roseus*) entdeckt. Anfang der 1950er-Jahre kamen Wissenschaftler auf die Idee, dass ein Tee aus dieser Pflanze Zuckerkranken als natürliches Medikament helfen könnte. Die Tests zeigten jedoch nicht

die erhoffte Wirkung. Dafür senkte dieser Tee die Anzahl der weißen Blutkörperchen im Blut. Und das brachte die Forscher auf die heiße Spur und führte schließlich zu einer wirksamen Chemotherapie gegen diese Form der Leukämie. Seitdem konnte sie vielen Kindern und Erwachsenen das Leben retten. Solche Erfolgsgeschichten motivieren Alois Fürstners Team.

**Schlagwörter:** Naturstoffe, Aspirin, Acetylsalicylsäure, Totalsynthese, Derivate, Tulearin C, Chromatographie, Veresterung, Katalysator, heterogene/homogene Katalyse, Ringschluss-Alkinmetathese, Vincalukoblastin

**Lesetipps:** Bernd Schäfer, Naturstoffe der chemischen Industrie, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 2006

#### Internet-Tipps:

[www.mpg.de/308960/](http://www.mpg.de/308960/);

[www.mpg.de/21342/](http://www.mpg.de/21342/);

<http://scinexx.de/dossier-340-1.html>;

[www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=20005](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=20005)

## WWW.MAXWISSEN.DE

### – der Link zur Forschung für Schüler und Lehrer

Hier finden Sie Hintergrundinformationen und didaktisches Material zu den jeweils zweimal im Jahr erscheinenden Ausgaben von BIOMAX, GEOMAX und TECHMAX. Weitere Exemplare können Sie kostenlos bestellen unter: [www.maxwissen.de/heftbestellung](http://www.maxwissen.de/heftbestellung)