

Naturstoffe der chemischen Industrie



Von **Bernd Schäfer**
Spektrum Akademischer Verlag,
Heidelberg 2007.
562 S., geb.,
52.00 €.—ISBN
978-3-8274-1614-8

Naturstoffe werden heute selten mit der chemischen Industrie in Verbindung gebracht. Bernd Schäfers faszinierendes Buch über kommerziell bedeutsame Naturstoffe und deren Derivate könnte dies ändern: Nicht nur die Anfänge der großtechnischen Chemie waren vielfach von Naturprodukten bestimmt. Auch heute lässt sich eine beachtliche Zahl neu vermarkter Substanzen letztlich auf natürliche Provenienz zurückführen. Viele Naturstoffklassen mussten über Jahrzehnte bearbeitet werden, bevor ein erstes Marktprodukt entwickelt werden konnte. In vielen Fällen blieb es allerdings nicht bei einem singulären Erfolg. Ganze Wirkstofffamilien, wie die β -Lactam-Antibiotika, die Steroidhormone oder die Prostaglandine, waren der Lohn der Anstrengungen. Das Buch, das aus einer gut besuchten Vorlesung des BASF-Chemikers an der Universität Heidelberg hervorgegangen ist, zeigt, wie erfolgreich die Hochschul- und die Industrieforschung gerade auf dem Gebiet der Naturstoffe zusammenarbeiten. Heute spricht Schäfer von einer Renaissance der industriellen Naturstoffchemie. Die Zukunft wird zeigen, ob er damit Recht hat. Gewiss trägt er aber mit diesem Werk dazu bei, die Begeisterung für die chemische, biologische und wirtschaftliche Vielseitigkeit der Naturstoffchemie an die nächste Generation von (deutschsprachigen) Wissenschaftlern weiterzugeben. Naturstoffe haben nicht nur einen Wert als chemische Leitstrukturen, sondern auch als biologische Leitprinzipien. Vielen sehr erfolgreichen Marktprodukten sieht man ihre Naturstoffgeschichte nicht mehr an. Dennoch wären dipeptidische ACE-Inhibitoren wie Enalapril ohne die oligopeptidischen Schlangen-

gifte aus der Brasilianischen Lanzenotter nicht denkbar gewesen. Naturstoffe sind „Inspiration für Innovationen“.

Schäfer sortiert die Naturstoffe nicht streng nach ihrer Struktur, sondern bevorzugt nach ihrem Anwendungsgebiet. So entsteht ein interessanter Betrachtungswinkel, der sich bisweilen erheblich von demjenigen klassischer Naturstofflehrbücher unterscheidet. Die besprochenen Themen umfassen: Farbstoffe, Riech- und Aromastoffe, Aminosäuren, Pharmawirkstoffe, Hormone, Vitamine und Pflanzenschutzmittel.

Einer prägnanten Einführung folgend werden jeweils die Historie, der biologische Hintergrund und die Biosynthese einer Naturstoffklasse beleuchtet. Jedes Kapitel ist mit interessanten historischen Fakten ausgeschmückt. So erfährt man, wie Felix Hofmann Aspirin und Heroin innerhalb weniger Tage im August 1898 durch Acetylierung hergestellt hat. Man wird über die Industriekarriere von Carl Djerassi bei Synthex in Mexiko-Stadt informiert, oder man findet in einer Tabelle prominenter Opiumsüchtiger so bekannte Namen wie Heinrich Heine, Elvis Presley und Lord Byron. Nicht nur Nobelpreisaureaten und bekannte Chemie-Koryphäen werden genannt. Auch weniger prominente Wissenschaftler finden Erwähnung wie beispielsweise Russell E. Marker, der auf eigene Faust nach Mexiko gereist war, um Diosgenin aus der Jamswurzel zu isolieren. Obwohl er keine Pharmafirma für dieses Projekt begeistern konnte, stellte seine Semisynthese von Progesteron (aus Diosgenin) einen Wendepunkt in der Steroidchemie dar und führte letztlich zur Gründung von Synthex.

Hauptgegenstand des Buches ist die Gegenüberstellung von Ergebnissen der Hochschulsyntheseforschung einerseits und industriell relevanter Herstellungsverfahren andererseits. Schäfer präsentiert eine sehr gut recherchierte Zusammenstellung von Beispielen. Es wird deutlich, dass sich die Eleganz einer Synthese - Thema des ersten Kapitels - nicht so leicht an einer allgemeingültigen Definition festmachen lässt. Während exploratorische Hochschulsynthesen oft durch die elegante Anwendung modernster Synthesemethoden zur me-

tallvermittelten C-C-Verknüpfung bestechen, sieht man den Industriesynthesen klar den Zwang zur Vereinfachung an: Je kürzer und konvergenter eine Industriesynthese ist, je billiger das Ausgangsmaterial, je höher die Ausbeute und je geringer die Abfallmenge sind, je weniger chromatographiert werden muss, desto besser ist sie. Die industriellen Lernzyklen finden mit der Markteinführung eines Wirkstoffs oft ein Ende, da weitere Verbesserungen des Herstellungsverfahrens eine Neuzulassung erfordern und deshalb nur in Sonderfällen lohnen.

Häufig sind nicht Naturstoffe, sondern vereinfachte Kongenere die Zielstrukturen der Industrie. Anstatt des doppelt ungesättigten Lipstatins wird das (einfacher zu kristallisierende) gesättigte Tetrahydrolipstatin bei Hoffmann-La Roche als Medikament gegen Adipositas produziert (Xenical). Bei den Methoxyacrylaten - einer neuen Klasse von fungiziden Pflanzenschutzmitteln - ist die natürliche Leitstruktur aus dem Kiefernzapfenrübling (*Strobilurus tenacellus*) kaum noch zu erkennen. Photolabilität und strukturelle Komplexität zwangen die Forscher dazu, die Strobilurine radikal „abzuspecken“, bis fast nur noch die pharmakophore Methoxyacrylat-Gruppe übrig blieb. Das Beispiel des Kopf-an-Kopf-Rennens zwischen BASF und ICI um die Markteinführung der größten Pflanzenschutzinnovation der 90er Jahre zeigt dem Leser nicht nur gute Industriesynthesen, sondern auch, wie man bisweilen zu unnötig langen Synthesesequenzen gezwungen sein kann, um Fremdpatente nicht zu verletzen. Anders verhält es sich bei den Insektenpheromonen und Allelochemicals. Hier musste man sich strukturell sehr eng an die natürlichen Vorlagen halten, um Schädlinge zu fangen oder in ihrem Paarungsverhalten zu stören.

Schäfer zeigt, wie Hochschul- und Industriesynthesen - oft unbewusst - ineinander greifen, wie beide Seiten von einander lernen und wie - nach jahrzehntelanger Hochschulforschung - auch sehr komplexe Systeme, wie z.B. die Prostaglandine, im industriellen Kontext wirtschaftlich bearbeitet werden können. Hierbei scheut die Industrie in aussichtsreichen Fällen auch viele Stereozentren und lange Synthe-

sesequenzen nicht. Während Elias J. Corey die ersten Totalsynthesen von natürlichen Prostaglandinen bereits 1969 beschrieben hat, wird heute das (nichtnatürliche) Carbacyclin Iloprost - ausgehend vom Corey-Lacton - in einer 16-stufigen Synthese großtechnisch für die Behandlung von Lungenhochdruck gewonnen. Hierbei müssen fünf stereogene Zentren *de novo* aufgebaut werden. Das sechste Chiralitätszentrum wird aus Kostengründen nicht stereoselektiv generiert, der Wirkstoff somit als Diastereomerengemisch verabreicht.

Die Diskussion auch anspruchsvoller Synthesesequenzen ist knapp gehalten, was den Leser zum Mitdenken anregt. Farbig dargestellte Molekülfragmente helfen, dem Synthesefluss zu folgen. Die Vielzahl angeführter Namensreaktionen und die gekonnte Mixtur lange etablierter Transformationen und moderner Verfahren frischen das Synthesewissen auf. Fast alle Formelschemata sind einheitlich und sehr sorgfältig gestaltet. Eine Ausnahme sind die Enkephalin-Strukturen im Opiatkapitel.

An vielen Stellen merkt man, dass es Schäfer nicht nur darum geht, trockenes Fachwissen zu vermitteln. Er regt gesellschaftspolitische Diskussionen an und zeigt, wie die Chemie mit der modernen Gesellschaft wechselwirkt. Aus

diesem Grund finden auch Begriffe wie Green Chemistry oder Bevölkerungswachstum Erwähnung. Viele Dinge betrachtet er mit Humor. Die Boston Tea Party wird als gigantischer Versuch zur Teebereitung mit kaltem Salzwasser kolportiert. Orthogonale Schutzgruppen-technik vergleicht Schäfer mit der bekannten Wolf-Kohlkopf-Ziege-Denksporaufgabe. Der Vergleich der sieben Todsünden, dargestellt in der dekorativen Tischbemalung von Hieronymos Bosch, mit den Therapiegebieten einiger Lifestyle-Drugs ist sicherlich gewagt, zeigt aber, was den besonderen Charakter dieses Buches ausmacht.

Obwohl die Vielfalt der präsentierten chemischen und biologischen Themen bedingt, dass jedes Gebiet nur durch eine sehr knappe Stoffauswahl vertreten sein kann, ist dem Autor eine einmalige und überraschend repräsentative Zusammenstellung gelungen. Innovationen aus der Krebsmedizin wurden ausgelassen (Epothilon, Taxol). Angesichts der Themenvielfalt beeindruckt der Autor durch seine fundierten Kenntnisse und die Qualität seiner Recherchen. Jeder weiß, wie mühselig es ist, Industriesynthesen aus Konferenzberichten und unübersichtlichen Patentfamilien zu extrahieren.

In summa handelt es sich um ein thematisch breit angelegtes, exzellent

recherchiertes und mit Sorgfalt und Detailliebe verfasstes Buch, das nicht nur inhaltlich, sondern auch technisch gut gemacht ist. Die eingestreuten Histörchen und die durchgängige Farb- bzw. Bild-Illustration tragen wesentlich zum Lesevergnügen bei. Fundiertes Organikwissen ist Voraussetzung für jeden Leser. Bescheiden leitet der Autor sein Buch mit dem Hinweis ein, dass er nicht mit dem Anspruch antritt, ein Lehrbuch oder gar eine Pflichtlektüre verfasst zu haben. Das Versprechen, einen einzigartigen Einblick in den Facettenreichtum industrieller organischer Chemie zu gewähren, löst er aber in jeder Beziehung ein. Bernd Schäfer hat hier Wissen gebündelt, das nicht nur dem Studierenden von Nutzen sein wird. Es erlaubt auch dem in der chemischen Industrie Tätigen, über seinen Tellerrand zu schauen, und sensibilisiert den Hochschullehrer für die Erfordernisse, denen die Herstellungsverfahren bei kommerzieller Nutzung genügen müssen. Dem Buch ist eine weite Verbreitung zu wünschen.

Hartmut Schirok, Franz von Nussbaum
Lead Generation & Optimization
Bayer HealthCare, Wuppertal

DOI: 10.1002/ange.200785492