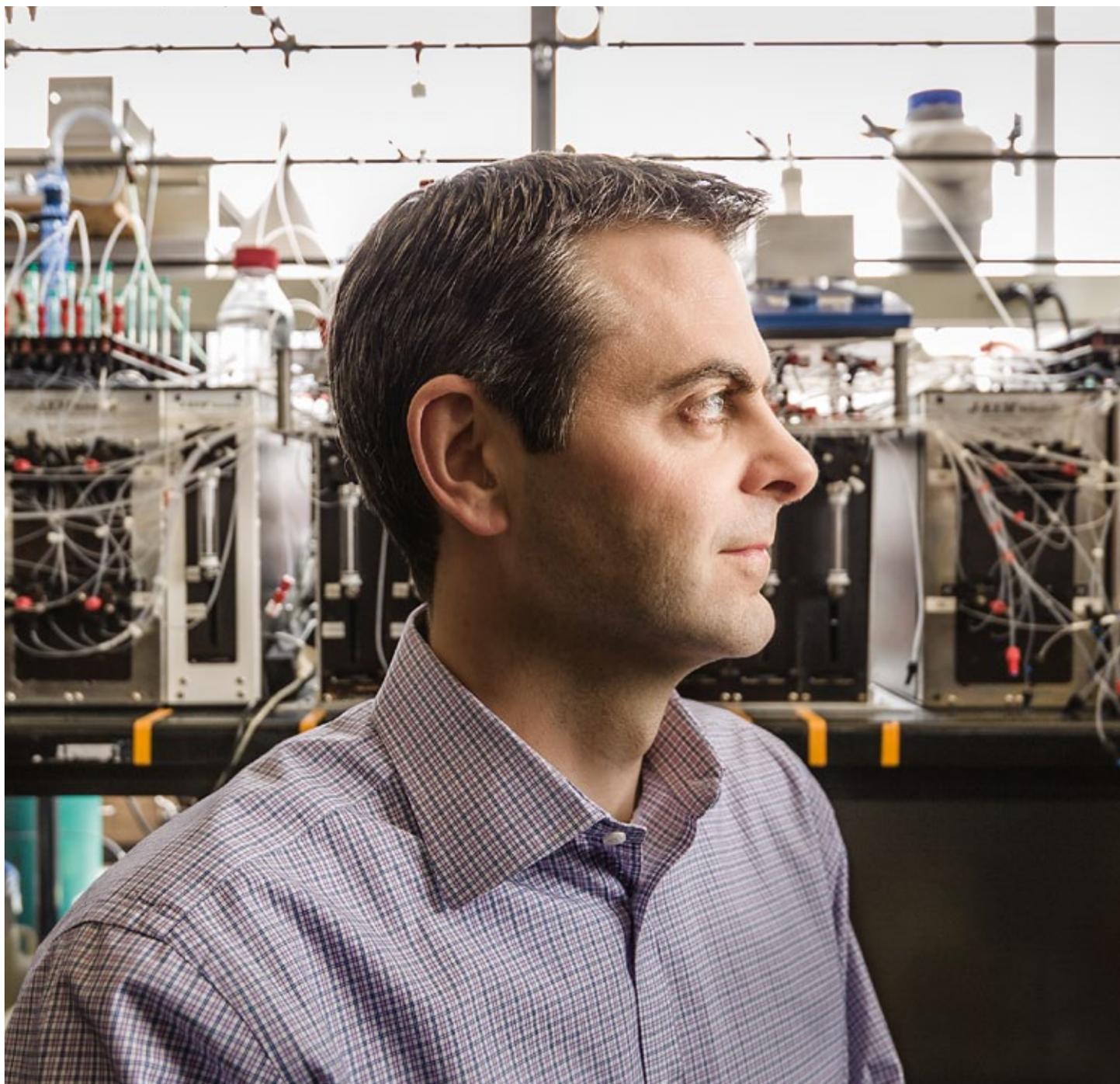


CHEMIEROBOTER

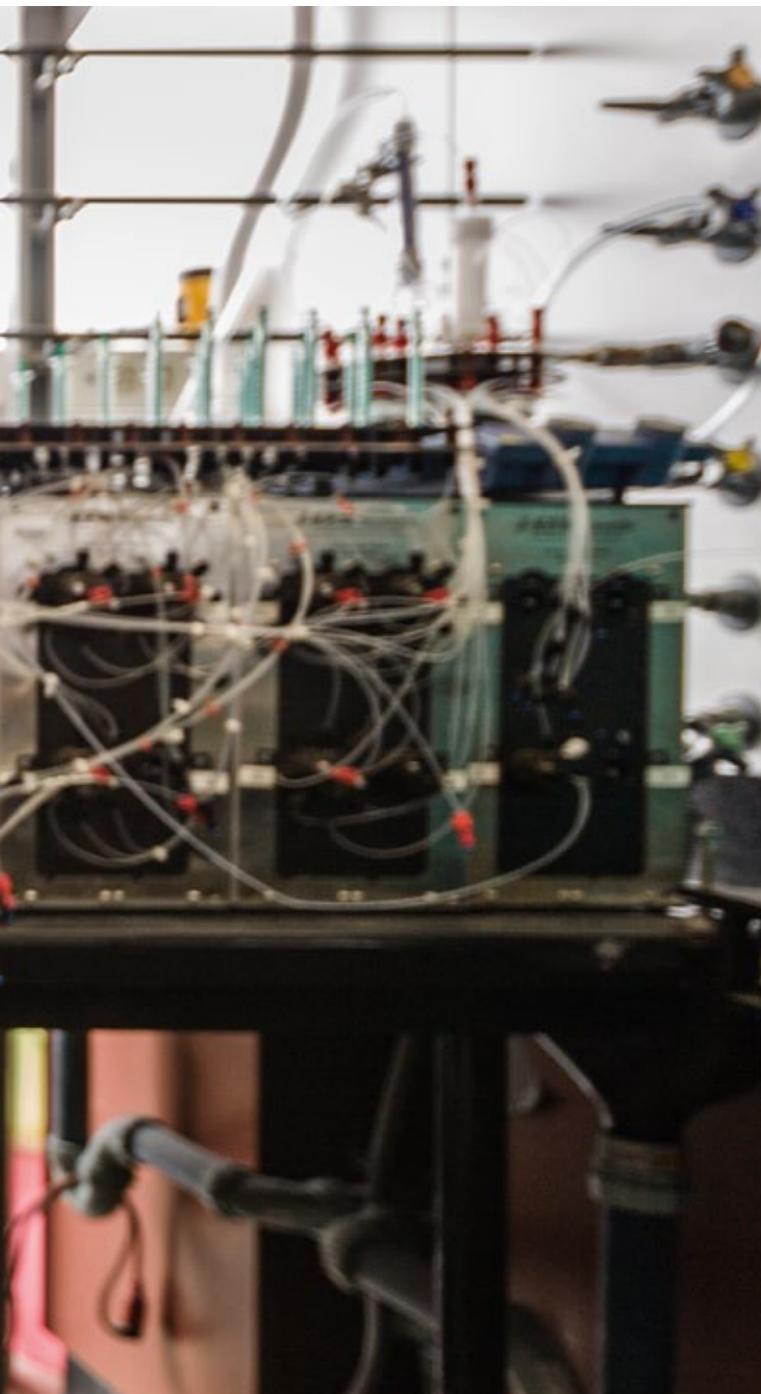
# Die Synthesemaschine

Ein Automat, der selbsttätig kleine organische Moleküle zusammenbaut, verspricht Chemiker von lästiger Routinearbeit zu entlasten. Das könnte unter anderem die Entwicklung neuer Medikamente beschleunigen.

Von Robert F. Service



CHRIS BROWN PHOTOGRAPHY, WWW.CHRISBROWNPHOTO.COM



Die organische Chemie ist eine Quälerei. Jeder Chemiestudent in höheren Semestern kann ein Lied davon singen. Da gibt es die verwirrenden Namen von Molekülen, Bindungstypen, Reaktionen und Reagenzien, die »Kochrezepte«, das Hocken im Labor und Starren auf Glaskolben bis spät in die Nacht, die Trennungen, Reinigungen und Analysen. Selbst für Experten ist die Synthese von Molekülen ein zähes, mühsames Geschäft.

»Wir meinen das ändern zu können«, verspricht Martin Burke, Chemiker an der University of Illinois in Urbana-Champaign. Und zum Beweis bietet er an, einen chemischen Laien wie mich eine komplizierte Synthese durchführen zu lassen.

Burke nimmt mich mit in Zimmer 456 des Roger Adams Laboratory. Dort steht auf einer schwarzen Laborbank eine Vorrichtung von der Größe einer üblichen Espressomaschine in Kaffeebars. Obenauf befinden sich zwei Aluminiumblocks mit neun 2,4 Zentimeter breiten Löchern für Fläschchen. Ein Gewirr von dünnen Schläuchen verbindet die verschiedenen Teile. Doch das Grundprinzip ist einfach. Es handelt sich um die chemische Version eines Autobahnkreuzes, dazu gedacht, Lösungen nach einem bestimmten Plan von Behälter zu Behälter zu leiten. Burke und seine Mitarbeiter nennen es einfach »die Maschine«.

Burkes Doktorand Michael Schmidt gibt mir das Rezept und die Ausgangsstoffe zur Herstellung von Crocacin C, einem im Jahr 2000 erstmals von drei australischen Chemikern synthetisierten Fungizid. Das Plastikfläschchen Nummer 1, das eine Prise eines weißen, kristallinen Pulvers enthält, kommt in Loch Nummer 1, Fläschchen 2 mit einem anderen weißen Pulver in das zweite Loch und so weiter. Schmidt lässt mich ein paar dünne Schläuche anschließen, um Wasser, ein organisches Lösungsmittel, Luft und Stickstoffgas zuzuführen. Dann drücke ich den Startknopf auf dem Laptop, der unter der Laborbank steht. Damit ist meine Arbeit erledigt.

**Der Chemiker Martin Burke vor dem von ihm entwickelten Syntheseautomaten für organische Verbindungen an der University of Illinois in Urbana-Champaign.**

CHRIS BROWN PHOTOGRAPHY, WWW.CHRISBROWNPHOTO.COM

Den Rest macht die Maschine. Mit sanftem Surren führt sie Dutzende von Reaktionsschritten im immer gleichen Zyklus durch: Vorbereiten, Reagierenlassen, Abtrennen, Spülen. Zwei Tage später meldet Burke per E-Mail, dass meine erste Totalsynthese abgeschlossen ist. Das Ergebnis: sechs Gramm gelblich-weißes Crocacin C.

### Befreiung von der Fron stupider Handarbeit

Die Substanz ist nur eine von vielen organischen Verbindungen, die Burkes Maschine herstellen kann: sowohl kettenartige als auch ringförmige oder wie Schalen gebogene Moleküle mit Bindungen in allen möglichen Varianten und Orientierungen. Wie die schon länger bekannten DNA-Syntheseautomaten hängt das Gerät vorgefabrizierte Bausteine aneinander. Und weil Tausende solcher Blöcke inzwischen kommerziell erhältlich sind, könnte es Milliarden unterschiedlicher organischer Verbindungen herstellen – mit denkbaren Anwendungen als Medikamente, Agrochemikalien oder Werkstoffe.

»Es ist ein faszinierendes neues Hilfsmittel«, schwärmt Cathleen Crudden, organische Chemikerin an der Queen's University im kanadischen Kingston, »und es bedeutet einen riesigen Fortschritt auf dem Gebiet der Synthese kleiner Moleküle.« Peter Seeberger vom Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Potsdam stimmt zu. »Es handelt sich um einen echten Meilenstein, und er bildet erst den Anfang«, erklärt der Forscher, der selbst Syntheseautomaten für einen anderen Verbindungstyp entwickelt hat: die Oligosaccharide genannten kurzen Zuckerketten, die als Schwänze an vielen Proteinen und Fettstoffen hängen (siehe Spektrum der Wissenschaft 8/2015, S. 28).

Die wachsende Automatisierung, glauben er und eine Reihe seiner Kollegen, biete Biologen und Vertretern vieler anderer Disziplinen einen neuartigen, einfachen Zugang zu den Substanzen, die sie brauchen. Zugleich gebe sie organischen Chemikern die Freiheit, anspruchsvollere Ziele zu verfolgen, als nur immer wieder Moleküle herzustellen, von denen sie längst wissen, wie sie gemacht werden.

»Je mehr wir dieses Hilfsmittel verbessern und allgemein zugänglich machen, desto mehr profitiert die Wissenschaft«, versichert Seeberger.

Seit ihren Anfängen in den 1820er Jahren hat sich die organische Chemie allen Automatisierungsversuchen hartnäckig widersetzt. Erst in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts gelang die Konstruktion von Synthesemaschinen für Biopolymere, in denen bestimmte Sorten von Bausteinen über dieselbe Art von chemischer Bindung kettenartig miteinander verknüpft sind. Diese Bindung fungiert dabei wie eine Eisenbahnkupplung, mit der Rangierer Waggons in beliebiger Reihenfolge aneinanderhängen können. Heute lassen sich so drei Sorten von Biopolymeren vollautomatisch

## AUF EINEN BLICK

### MECHANISCHER MOLEKÜLEBASTLER

**1 Organische Chemiker** bauen ihre Moleküle bis heute per Hand in Dutzenden von Schritten Stück für Stück zusammen. Dabei nehmen sie teils immer wieder dieselben Prozeduren vor – was auch ein Automat erledigen könnte.

**2** Solche Automaten werden inzwischen schon routinemäßig zur **Synthese von Eiweißstoffen oder Nukleinsäuren** eingesetzt. Hier dient eine Standardreaktion dazu, vorgefabrizierte Bausteine in einer vorgegebenen Reihenfolge zu verknüpfen.

**3** Forscher haben nun eine vielseitige Verknüpfungsreaktion identifiziert, mit der sich auch andere organische Moleküle aus kleineren Einheiten zusammenfügen lassen. Sie bildet den Kern eines neuartigen **Syntheseautomaten für organische Verbindungen**.

zusammenbauen: kurze DNA-Ketten (Oligonukleotide), Proteinstücke (Peptide) und Oligosaccharide.

Die Verfahren haben inzwischen erhebliche wirtschaftliche Bedeutung erlangt. Nach Schätzungen des Marktforschungsunternehmens MarketsandMarkets wird das Geschäft mit der Synthese von Oligonukleotiden bis 2019 ein Volumen von 1,7 Milliarden Dollar (1,5 Milliarden Euro) erreichen. Medikamente auf Basis synthetischer Peptide erbringen bereits mehr als 14 Milliarden Dollar (12 Milliarden Euro) jährlich. »Wenn Ähnliches mit kleinen Molekülen möglich wäre, hätte das enorme Auswirkungen«, sagt Richard Whitby, organischer Chemiker an der University of Southampton (England). Denn diese Moleküle bilden nicht nur das Rückgrat der pharmazeutischen Industrie, sondern dienen auch zur Herstellung von zahllosen anderen Produkten wie Farb- und Leuchtstoffen, Agrochemikalien und molekularen Sonden.

Was es so schwierig macht, die Synthese von kleinen Molekülen zu automatisieren, ist die schier unbegrenzte Vielfalt geometrischer Formen, in der sie daherkommen. Allein die vier Elemente Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff und Stickstoff lassen sich nach einer jüngst publizierten Berechnung zu  $10^{60}$  verschiedenen Verbindungen kombinieren – das ist mehr als die Anzahl der Atome im Universum.

Zudem ähnelte die Synthese organischer Moleküle schon immer eher dem Anfertigen von Möbelstücken als dem Aneinanderhängen von Waggons. Schreiner können vielerlei Holz verwenden und es auf die verschiedensten Arten zusammenfügen: mit Zapfen, Schwalbenschwänzen, Überlappungsfugen und so weiter. Wie Tischler müssen organische Chemiker sicherstellen, dass jede Bindung richtig orientiert ist. Wenn ein Kohlenstoffatom von einem Molekül nach außen weg statt nach innen zeigt, ist das Produkt biologisch meist genauso nutzlos wie ein Stuhl, von dem ein Bein seitlich absteht.

### »Dies bedeutet einen riesigen Fortschritt auf dem Gebiet der Synthese kleiner Moleküle«

Cathleen Crudden, Queen's University

Aus diesem Grund arbeiten organische Chemiker in der Regel mit komplizierten Vorschriften, um eine Bindung nach der anderen zu knüpfen, und bauen ein Molekül in Dutzenden bis Hunderten von Schritten Stück für Stück zusammen. Nur dieses methodische Vorgehen bietet die Gewähr dafür, dass am Ende genau das gewünschte Produkt herauskommt. »Das ist das Dogma seit 180 Jahren«, meint Burke, der nicht nur die hochgewachsene Statur, sondern auch etwas vom Durchhaltevermögen eines Marathonläufers hat. Als Doktorand an der Harvard University in Cambridge (Massachusetts) traf er im November 1998 eine 22-jährige Patientin mit Mukoviszidose. Bei dieser Erbkrankheit fehlt ein Protein, das normalerweise einen Ionenkanal durch die Zellmembran bildet, der zum Transport von Kochsalz dient. Ohne ihn ist der Schleim in der Lunge zu zähflüssig, was zu chronischem Husten und häufigen Infektionen führt. Die Patientin, eine intelligente und wissbegierige junge Frau, stellte Burke immer detailliertere Fragen zu der Krankheit, so dass er ihr den genauen genetischen Defekt erklärte. Am Ende fragte sie: »Wenn die Ärzte die Ursache so genau kennen, warum können sie nichts dagegen tun?« »Diese Unterredung veränderte mein Leben«, sagt Burke.

### Künstlicher Ersatz für einen fehlenden Ionenkanal

Wie er wusste, zielen moderne Arzneimittel darauf ab, überaktive Proteine zu hemmen, fehlende aber können sie nicht ersetzen. Allerdings war dem Forscher auch bekannt, dass kleine Wirkstoffmoleküle in manchen Fällen in der Lage sind, die ausgefallene Funktion zu übernehmen. In seinen frühen Vorlesungen über organische Chemie hatte er von einer solchen Substanz erfahren: Amphotericin B oder kurz Amph B, ein von Bakterien hergestelltes Antipilzmittel. Das Molekül lagert sich mit seinesgleichen und bestimmten Bestandteilen der Zellmembran, so genannten Sterinen, zu einem Ionenkanal zusammen. Auf diese Weise, so die damalige Vermutung, durchlöchert Amph B die Zellhülle der Pilze und lässt sie absterben. Wegen erheblicher Nebenwirkungen kommt die Substanz freilich nur bei schweren Pilzinfektionen zum Einsatz.

Nach Abschluss seiner Doktorarbeit plante Burke 2005, zunächst einmal den vermuteten Wirkmechanismus der Substanz zu beweisen und sie dann so abzuwandeln, dass sie weniger schädlich ist. Langfristig aber hatte er eine noch kühnere Vision: Er wollte die Fähigkeit des Moleküls, Kanäle zu bilden, dazu nutzen, Mukoviszidosepatienten zu helfen. Wenn seine Idee funktionierte, könnte Amph B als eine Art molekulare Prothese den Salztransport in der Lunge übernehmen – vielleicht nicht so gut wie das Original, aber gut genug, um die Symptome zu lindern.

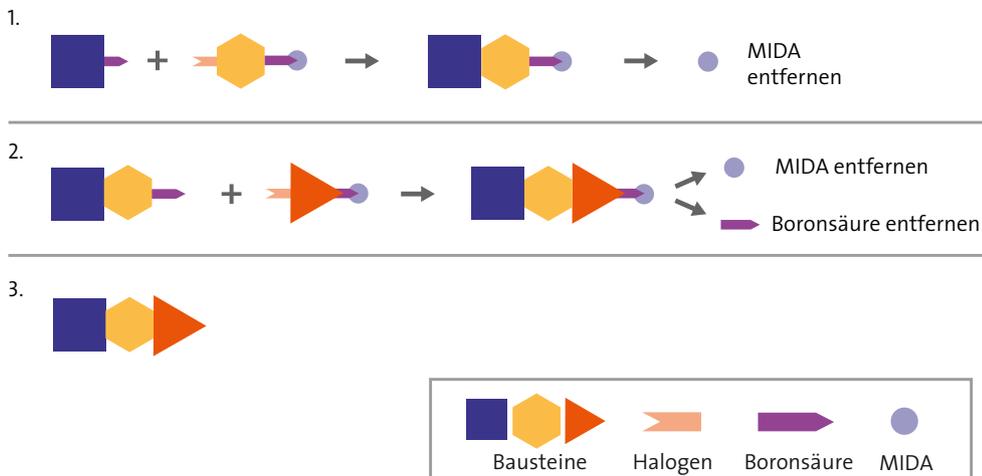
Leider stieß Burke auf eine schier unüberwindliche Hürde. »Schnell erkannten wir, dass die Sache an der Synthese zu scheitern droht«, sagt er. Amph B ist ein kompliziertes Molekül, das 47 Kohlenstoffatome enthält, und die 1987 publizierte, einzige bekannte Synthese umfasst mehr als 100 Schritte. Genug von dem Molekül – und Abwandlungen (De-

privaten) davon – herzustellen, um die Biologie der Porenbildung zu entschlüsseln, würde Jahre, wenn nicht Jahrzehnte dauern.

Neidvoll blickte der Forscher auf seinen engen Freund und Kollegen Rahul Kohli, der die biologische Aktivität großer ringförmiger Peptide untersuchte. Am Ende jeder Woche tauschten die beiden sich bei einem Bier in der Bar »The Cellar« über ihre Arbeit aus. »Es haute mich um, wie schnell seine Forschung voranging«, berichtet Burke. Der Grund war ein Syntheseeautomat, der ganze Bibliotheken von Peptiden für Kohlis Untersuchungen ausspuckte. »Selbst während wir beim Bier zusammensaßen, fabrizierte die Maschine weiter Substanzen für ihn. Ich wurde krankhaft eifersüchtig auf dieses Gerät und fragte mich, ob etwas Analoges nicht für meine Moleküle möglich wäre.«



Schläuche leiten die Ausgangsverbindungen aus Fläschchen ins Innere des Automaten. Dort werden sie schrittweise zu den gewünschten Molekülen verknüpft.



Der Automat verbindet Kohlenstoffatome, die eine Boronsäuregruppe tragen, mit solchen, an denen ein Halogenatom hängt. Eine MIDA-Gruppe wirkt dabei als Schalter, der sich um eine Boronsäuregruppe wickelt und erst abgespalten werden muss, bevor sie reagieren kann.

SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT, NACH: SCIENCE

Als Burke genauer darüber nachdachte, wurde ihm klar, dass die Aminosäurebausteine, die Kohlis Syntheseautomat zusammenfügte, strukturell durchaus komplex waren. Sie kommen in einer breiten Palette von Formen und Größen daher, einige mit bis zu zwei Ringen als Anhängseln. Dennoch fügte die Maschine sie anstandslos zusammen, indem sie stets dieselbe Verknüpfung herstellte. »Die ganze Komplexität steckt in den Bausteinen, und die kauft man in der Flasche«, überlegte Burke.

Könnte dasselbe nicht auch bei kleinen Molekülen funktionieren? Nach seiner Promotion beschloss der Jungwissenschaftler, dieser Möglichkeit nachzugehen. Er konzipierte ein entsprechendes Forschungsprogramm und ging damit auf die Suche nach einer Postdoc-Stelle. »Beim Bewerbungsgespräch in Illinois machten sie mir ein Angebot, und ich nahm es sofort an«, erzählt Burke. Seither arbeitet er dort an der Verwirklichung seiner Vision.

## »Es handelt sich um einen echten Meilenstein, und er bildet erst den Anfang«

Peter Seeberger, MPI für Kolloid- und Grenzflächenforschung

### Moleküle zusammenknipsen wie Druckknöpfe

Als Erstes galt es, die beste Reaktion zum Verknüpfen der Bausteine auszumachen. Die Wahl fiel letztlich nicht schwer. In den 1970er Jahren hatte der Chemiker Akira Suzuki von der Universität Hokkaido (Japan) eine Möglichkeit entdeckt, mit Palladium als Katalysator die Kohlenstoffatome an zwei Molekülen zu verbinden, während sich an den beiden Reaktionspartnern sonst nichts ändert. Der Trick bestand darin, an eines der Kohlenstoffatome ein Halogenatom wie Brom oder Iod anzufügen und das andere mit einem Boronsäurerest zu versehen, einem Boratom mit zwei Hydroxylgruppen (OH). Bei der Reaktion werden durch Zugabe von Natronlauge Bor-säure und Natriumchlorid abgespalten. Nach Aussage von Seeberger ist diese so genannte Suzuki-Kupplung heute eine der nützlichsten Reaktionen in der organischen Chemie und

findet breite Anwendung; ihr Entdecker erhielt denn auch 2010 den Nobelpreis.

Damit hatte Burke seinen Verknüpfungsmechanismus gefunden. Indem er Moleküle synthetisierte, die auf der einen Seite eine Boronsäuregruppe und auf der anderen ein Halogenatom trugen, konnte er sie gleichsam zusammenknipsen wie Druckknöpfe. Aber er benötigte einen weiteren Mechanismus, der dafür sorgte, dass der Katalysator nicht einfach endlos Bausteine in beliebigen Kombinationen aneinanderfügte. »Um ein Molekül Schritt für Schritt aufzubauen, brauchten wir einen Schalter«, erklärt Burke.

Im Jahr 2007 fand er ihn: ein Molekül namens MIDA (N-Methyliminodiessigsäure), das sich um das Bor wickelt und es dadurch blockiert. Nun konnte Burkes Team mit einem Baustein beginnen, der nur eine freie

Boronsäuregruppe, aber kein Halogenatom trug. Zu ihm gaben die Forscher einen zweiten Baustein, der sowohl ein Halogenatom als auch eine – allerdings eingewickelte – Boronsäuregruppe enthielt. Diese war somit blockiert und konnte nicht an der Umsetzung teilnehmen. Das stellte sicher, dass nur eine Reaktion stattfand: zwischen dem Halogenatom am zweiten Baustein und der Boronsäuregruppe am ersten. Und schwupp waren die beiden Moleküle verknüpft! Anschließend entfernten die Forscher das MIDA von dem soeben verschweißten Paar, fügten einen anderen Baustein mit Halogenatom und eingewickelter Boronsäuregruppe hinzu und wiederholten die Prozedur (siehe Schemazeichnung oben).

Das Verfahren funktionierte. Im Jahr 2012 berichtete Burkes Team in den »Proceedings of the National Academy of Sciences«, dass es ihm mit dieser Methode gelungen war, ein abgewandeltes Amph B zu synthetisieren, das keine Ionenkanäle bilden konnte, aber trotzdem Pilze abtötete. Damit war die bisherige Annahme widerlegt: Die Substanz

wirkte nicht, indem sie die Zellhülle durchlöcherte, sondern indem sie die Sterine band, die nötig waren, damit die Membranproteine korrekt arbeiten.

Schon 2008 hatten Burke und seine Mitarbeiter im »Journal of the American Chemical Society« mitgeteilt, dass sich ihr Verfahren dazu eigne, eine ganze Reihe pharmazeutisch wirksamer Verbindungen aus der Klasse der so genannten Polyene herzustellen. Wie sie später errechneten, reichen zwölf MIDA-Boronsäure-Bausteine aus, um drei Viertel der 2839 Polyene zu synthetisieren, die aus der Natur bekannt sind. Offenbar waren sie auf dem richtigen Weg.

### Probleme beim Reinigungsschritt und ihre verblüffende Lösung

Allerdings nahmen sie all das Verknüpfen immer noch per Hand vor. Den Vorgang zu automatisieren, warf neue Probleme auf. Das größte bestand darin, einen Weg zu finden, das jeweils erzeugte Molekülpaar zu reinigen, also von Nebenprodukten, ungenutzten Ausgangssubstanzen und molekularem Abfall zu trennen. Bei Synthesautomaten für DNA, Peptide und Oligosaccharide gelingt das, weil die Bausteine all dieser Biopolymere über einen einheitlichen chemischen Henkel verfügen, der sich dazu nutzen lässt, die Reaktionsprodukte jeweils an einem Feststoff – etwa Plastik Kügelchen – zu verankern. Zwischen den Syntheseschritten kann man die überschüssigen Reagenzien dann einfach auswaschen.

Für kleine Moleküle existiert dagegen kein solcher einheitlicher Henkel. Doch dann entdeckte Burkes Team 2008 per Zufall, dass die MIDA-Boronsäuren in Gegenwart eines Gemischs aus Methanol und Ether an Kieselgelteilchen haften bleiben. Bei Zugabe von Tetrahydrofuran, einem anderen Lösungsmittel, lösen sie sich dagegen ab. Das erlaubte den Forschern, ihre Moleküle nach Wunsch festzuhalten oder freizugeben. Um die Verbindungen zu reinigen, ließen sie die Lösung einfach zusammen mit einer Methanol-Ether-Mischung durch ein mit Kieselgel gefülltes Glasrohr laufen. Darin blieben die Reaktionsprodukte hängen. Nach dem Auswaschen der Verunreinigungen wurden sie dann mit Tetrahydrofuran wieder abgelöst. Dieses einfache Verfahren öffnete laut Whitby die Tür zur Automatisierung.

Burke und seine Mitarbeiter verfolgten fortan mit Hochdruck den Bau ihrer Maschine. Mehrere Jahre vergingen mit dem Entwerfen und Anpassen des Apparats. Zusammen mit Ingenieuren aus der universitätseigenen Werkstatt fertigten und kombinierten die Forscher die nötigen Teile und schrieben das Computerprogramm für das schrittweise Abarbeiten der Synthesvorschriften. Währenddessen schufen sie zusätzliche Möglichkeiten, die Bausteine in unterschiedlichen Orientierungen zusammenzufügen und statt linearer Kettenmoleküle auch steifere ringförmige Verbindungen zu erzeugen. Dadurch gelang es, ein breiteres Sortiment von Naturprodukten herzustellen.

Noch ist unklar, wie viele Moleküle Burkes Synthesemaschine letztendlich zu produzieren vermag. Mit rund 5000 Bausteinen sollte sie nach Schätzungen des Forschers rund

70 bis 75 Prozent der 260 000 bekannten kleinen organischen Naturstoffe anfertigen können. »Wenn uns das gelingt, verlagert sich der geschwindigkeitsbestimmende Schritt von der Synthese zum Verständnis der Funktion«, meint Burke. »Ich denke, die organische Chemie brennt darauf!«

Doch einige seiner Kollegen stehen der Automatisierung auch skeptisch gegenüber. »Manche fühlen sich bedroht«, räumt Seeberger ein. Zudem sind bisher nur rund 200 Bausteine mit Halogenatom und in MIDA gewickelten Boronsäuregruppen kommerziell erhältlich. Immerhin einige weitere Tausend tragen zumindest eines der beiden Anhängsel und eignen sich somit als Start- oder Schlussglied. Dennoch müssten sich auch andere Chemiker mit der Methode anfreunden und mehr komplett ausgestattete Bausteine produzieren, um das Potenzial des Verfahrens auszuschöpfen.

Burke beschäftigt sich derweil wieder mit seiner Lieblingsverbindung: Amph B. Wie er berichtet, hat sein Team mit Hilfe des Synthesautomaten bereits ein Derivat hergestellt, das Pilze abtötet, menschliche Zellen hingegen schont. Es bindet sich an das pilzspezifische Ergosterin, aber nicht an das Cholesterin von Säugetieren. Dank dieser Selektivität ist es zumindest in Zellkultur weniger schädlich als Amph B. Anfang 2015 hat Burke das entsprechende Knowhow in das von ihm gegründete Start-up-Unternehmen Revolution Medicines eingebracht, das auch seine Synthesemaschine vermarktet.

Seinen Traum einer molekularen Prothese für Mukoviszidosepatienten hat der Forscher gleichfalls noch nicht aufgegeben. Wie er berichtet, arbeitet sein Team bereits an einem Derivat von Amph B, das die fehlenden Ionenkanäle bildet. Noch lässt sich nicht sagen, wie die Sache ausgeht. Aber der neue Ansatz, die organische Chemie zu automatisieren, beginnt zweifellos Früchte zu tragen. ~

#### DER AUTOR



**Robert F. Service** ist Wissenschaftsredakteur in Portland (Oregon) und schreibt als Korrespondent für die Fachzeitschrift »Science« über Chemie und Materialforschung.

#### QUELLEN

- Gray, K.C. et al.:** Amphotericin Primarily Kills Yeast by simply Binding Ergosterol. In: Proceedings of the National Academy of Sciences USA 109, S. 2234–2239, 2012
- Lee, S.J. et al.:** Simple, Efficient, and Modular Syntheses of Polyene Natural Products via Iterative Cross-Coupling. In: Journal of the American Chemical Society 130, S. 466–468, 2008
- Woerly, E.M. et al.:** Synthesis of Most Polyene Natural Products Using just Twelve Building Blocks and One Coupling Reaction. In: Nature Chemistry 6, S. 484–491, 2014

Dieser Artikel im Internet: [www.spektrum.de/artikel/1372766](http://www.spektrum.de/artikel/1372766)

© Science  
Service, R.F.: The Synthesis Machine. Science 347, S. 1190–1193, 2015;  
Abdruck genehmigt von AAAS