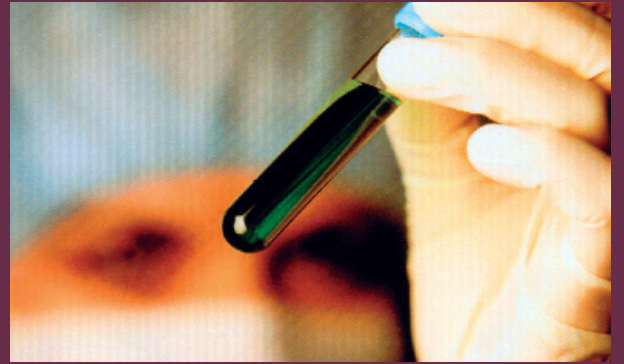
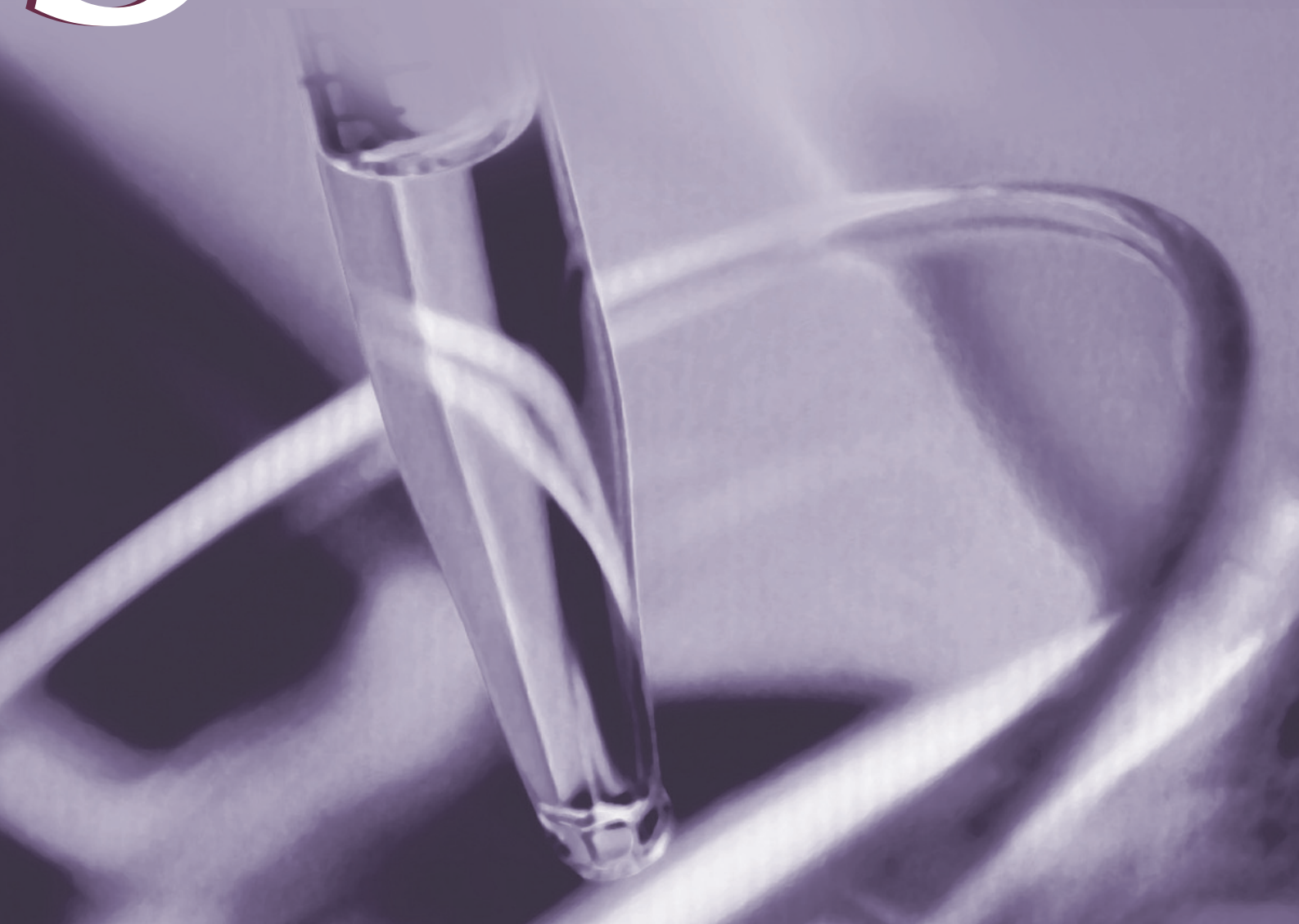


EINE CHEMISCHE
SCHNITZELJAGD



SORBICILLACTON A



Eine besonders ergiebige Quelle von Naturstoffen sind Meeresschwämme: Reich an Nährstoffen wären sie eigentlich ein „gefundenes Fressen“ für Fische, denn sie können - obwohl sie Tiere sind! - nicht weglaufen, sie haben keine Stachel oder Panzer, aber sie haben chemische Waffen: Wirkstoffe, zum Beispiel starke Gifte, die sie gegen ihre natürlichen Feinde einsetzen. Und wenn ein solches Gift dazu noch selektiv, zum Beispiel nur gegen menschliche Tumorzellen wirkt, aber nicht gegen normale Körperzellen, dann wäre dies ein aussichtsreicher Kandidat für ein neues Antikrebs-Medikament. Aber wie kann man solche Moleküle aufspüren, wie diesen Schatz an Wirkstoffen heben, diese „Apotheke am Meeresgrund“ nutzbar machen? Schließlich sind die häufigeren Schwammarten meist schon längst untersucht, und die anderen sind selten oder gar gefährdet, und meistens kann man sie nicht durch Anzucht vermehren. Da ist es wichtig zu wissen, dass es oft gar nicht die Schwämme selbst sind, die die Wirkstoffe „produzieren“, sondern die in ihnen lebenden Mikroorganismen – Bakterien, einzellige Algen und Schimmelpilze. Wenn man diese „Bewohner“ vereinzelt, auf Nährmedien vermehrt und dann auf ihre Inhaltsstoffe hin untersucht, hat man gute Chancen, an ganz neue Wirkstoff-Produzenten zu gelangen. Doch auch dann noch stellt sich das Problem: Wie komme ich an die neuen Wirkstoffe heran? Folgen Sie uns bei einer „Schnitzeljagd“, bei der Entdeckung eines neuen Wirkstoffs, Sorbicillacton A, kurz „Sorbi“.

Ein Schimmelpilz-Geflecht, wie auf einem vergammelten Butterbrot, aber braungelb, fast golden und auf einer Nährlösung schwimmend (Abb. 2). Nicht ein gewöhnlicher Schimmelpilz, wie man ihn überall findet, sondern zuvor isoliert aus einem Mittelmeerschwamm gesammelt vor Elba und daraus von vielen anderen Mikroorganismen abgetrennt, vereinzelt und dann vermehrt. Ist dieser Schimmelpilz mit dem Namen *Penicillium chrysogenum* möglicherweise Produzent ganz neuer Wirkstoffe?

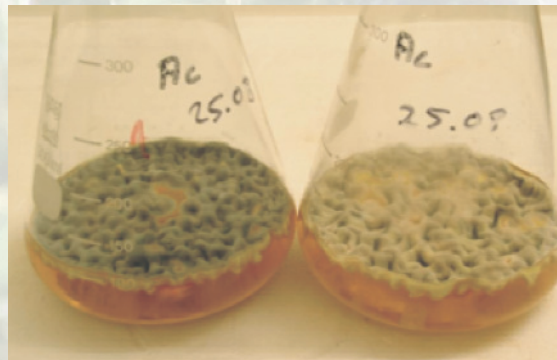


Abb. 2: *P. chrysogenum*. Anzucht in einer Nährlösung.

Anders als beim Tee oder Kaffee will man aber nicht das ganze Substanzgemisch des Extraktes haben, sondern die einzelnen, reinen Wirkstoffe, vor allem diejenigen, die besondere biologische Aktivität zeigen oder strukturell besonders neuartig sind. Aber wie bekommt man die heraus?

Hierzu muss man sich zunächst einen Überblick über das Bouquet der Substanzen im Extrakt verschaffen, zum Beispiel mit Hilfe der sog. Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC). Dazu wird das Substanzgemisch (hier der getrocknete Extrakt) in wenig Lösungsmittel gelöst und dann durch eine chromatographische Säule gepresst. Das ist ein zylinderförmiges Metallrohr, gefüllt mit einem speziellen Material. Nach dem Auftragen der Substanz auf den Kopf dieser Säule schiebt man mit Hilfe einer Pumpe immer neues Lö-

Am Anfang steht der Extrakt

Dazu muss man zunächst einmal einen Extrakt anfertigen (Abb. 1). Zuerst wird der Schimmelpilz von der Nährlösung abgesiebt, schonend getrocknet, mit einer Mühle zerkleinert und dann extrahiert, so ähnlich wie wir das jeden Morgen tun, wenn wir uns einen Kaffee oder einen Tee aufbrühen. Auch da lösen wir Wirk- und Aromastoffe aus dem fein gemahlene biologischen Material heraus. Im Fall des Schimmelpilzes extrahieren wir jedoch nicht nur mit Wasser, sondern mit verschiedenen organischen Lösungsmitteln.

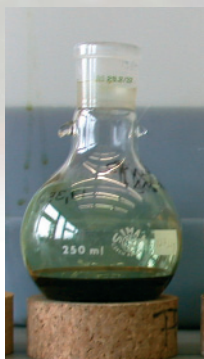


Abb. 1: Extrakt aus *P. chrysogenum*



Schwämme sind Quellen einer Vielfalt von hoch aktiven Naturstoffen.

HPLC (High Performance Liquid Chromatography)

Eine Weiterentwicklung der Säulen-Chromatographie. Sie arbeitet unter einem Druck von etwa 100–200 bar an besonders feinkörnigen Adsorbentien und weist eine hohe Trennleistung auf. Der Zeitpunkt, an dem eine Substanz die Säule verlassen hat, wird als Retentionszeit bezeichnet und kann zusammen mit spektroskopischen Informationen zur Identifizierung von Substanzen genutzt werden. Weiterentwicklungen der HPLC-Instrumentierungen und Chromatographiematerialien haben dazu geführt, dass die Auftrennung von Naturstoff-Extrakten heutzutage in wenigen Minuten möglich ist und die dafür notwendige Substanzmenge reduziert werden konnte. In Verbindung mit einem Probengeber (Autosampler) ist ein hoher Probandurchsatz bei einem geringen Verbrauch von Probenmaterial möglich. Der Probandurchsatz kann noch weiter gesteigert werden, indem mehrere Chromatographiesäulen - versorgt von einer Pumpe - parallel geschaltet werden (parallele HPLC).

HPLC-Anlage



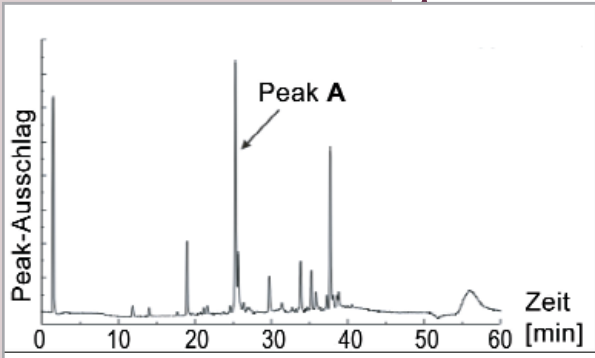


Abb. 3: Chromatogramm

lungsmittel nach und drückt somit die Substanzen durch die Säule hindurch. Aber nicht alle Substanzen laufen dabei gleich schnell. Entsprechend ihrer Struktur und damit aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften haften sie dabei unterschiedlich fest und lange an dem Füllmaterial und gelangen dadurch zu unterschiedlichen Zeiten zum Ausgang der Säule.

Dort werden sie mit Hilfe eines Detektors als Ausschlag (Peak) registriert. Je mehr Peaks, desto mehr Komponenten sind in dem Gemisch, und je größer der Peak, desto mehr ist von der betreffenden Komponente im Substanzgemisch enthalten (siehe Abb. 3).

ABER WELCHE PEAKS SIND NUN INTERESSANT UND WELCHE SIND EINFACH NUR SUBSTANZEN, DIE MAN SCHON LÄNGST KENNT?

Klassisch beantwortet man diese Frage, indem man die gleiche HPLC-Methodik nun auch „präparativ“ anwendet, also mit größeren Mengen durchführt, und dann jeden Peak einzeln auffängt, das Lösungsmittel verdampft und so reine Substanzen in größeren Mengen erhält, deren Strukturen man aufklärt. Das ist jedoch viel zu zeitaufwändig, wenn man bedenkt, dass möglicherweise viele der Substanzen bereits vorher in anderen Organismen (z.B. in anderen Schimmelpilzen) gefunden worden sind und somit diese Mühe gar nicht rechtfertigen. Wichtig wäre es, schon frühzeitig zu wissen, ob die jeweilige Substanz bereits bekannt, und wie ihre Struktur ist - möglichst schon ehe man sie in reiner Form gewonnen hat.

KÖNNTE MAN DIES SCHON DIREKT AN HAND DER PEAKS IM CHROMATOGRAMM ERKENNEN?

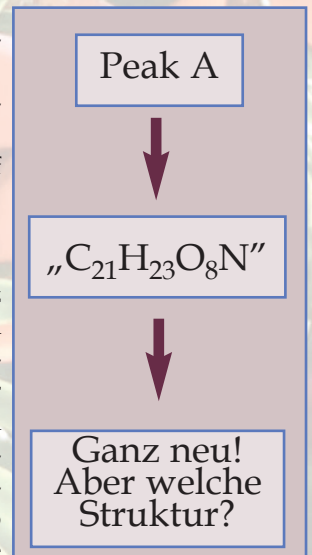
Ja, man kann! Am einfachsten ist es natürlich, wenn man schon Vergleichssubstanzen hat, die - unter gleichen Standardbedingungen - die gleiche Zeit benötigen, um die HPLC-Säule zu durchlaufen (Retentionszeit). Viel effizienter ist es, die HPLC direkt mit spektroskopischen Methoden zu koppeln, d.h. den Peak, wenn er aus der Säule herauskommt, direkt zu analysieren. Das kann man bereits mit winzig kleinen Mengen tun, wie auch im Fall unserer neuen Substanz geschehen.

Ein leistungsfähiges Verfahren dafür ist die HPLC-MS-Kopplung, eine direkte Analyse von HPLC-Peaks mit Hilfe der sog. *Massenspektrometrie* (MS). Hier kann man von allen Molekülen, die die Säule verlassen, das Gewicht (Molekülmasse) messen. Dieses ist zwar unvorstellbar klein, aber doch sehr genau messbar. Und da die verschiedenen Atomsorten im Molekül - z.B. Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff und Stickstoff - unterschiedlich viel wiegen, kann man über das Gesamtgewicht eines Moleküls schon eine erste Aussage über die atomare Zusammensetzung machen. Diese und viele andere Informationen sind für über 200.000 bekannte Naturstoffe in Datenbanken hinterlegt. Im Fall des Sorbicillactons A lieferte diese Methodik sehr schnell die Information, dass hinter drei der sechs größten Peaks unseres Pilzextrakts bereits bekannte Substanzen steckten, darunter zum Beispiel das Roquefortin C, das man schon aus dem Pilz des Roquefort-Käses kennt.

Interessanter war dagegen eine Substanz (Abb. 3: Peak A) bei einer Durchlaufzeit von ca. 25 Minuten, der sehr schnell die Summenformel $C_{21}H_{23}O_8N$ zugeordnet werden konnte

(d.h. pro Molekül:
21 Atome Kohlenstoff,
23 Atome Wasserstoff,
8 Atome Sauerstoff
und
1 Atom Stickstoff).

Diese Substanz hatte offensichtlich noch niemand jemals in der Natur entdeckt, es lagen keine entsprechenden Datenbank-Einträge vor - also eine ganz neue Substanz!



ABER AUCH NEUARTIG? ODER AM ENDE DOCH NUR WIEDER EINE GERINGFÜGIG VERÄNDERTE, IN IHREN GRUNDZÜGEN ABER BEREITS BEKANNTE STRUKTUR?

Mit welcher Methode könnte man das frühzeitig herausbekommen, ohne von vorneherein die Substanz aufwändig in reiner Form und in ausreichenden Mengen isolieren zu müssen?

Massenspektrometrie

Messverfahren zur Bestimmung der Massen von Atomen und Molekülen, bei dem die entsprechenden Ionen in elektrischen oder Magnetfeldern abgelenkt werden.



Anzucht des Produzentenpilzes in Schüttelkulturen

Das Puzzle beginnt: erste Hinweise auf die chemische Struktur

Besonders geeignet hierfür ist die **NMR-Spektroskopie**, die die kernmagnetische Resonanz (**NMR**) untersucht. Hier „sieht“ man die einzelnen Kohlenstoff- und Wasserstoffatome, und vor allem kann man deren chemische Umgebung ausleuchten, sieht also, welches Atom welchem Atom benachbart ist. Daraus lässt sich im Idealfall das ganze Molekül stückweise wie bei einem Puzzle zusammensetzen. Im vorliegenden Fall zum Beispiel konnte man sehr klar erkennen, dass die fragliche Substanz hinter Peak A aus drei Teilstrukturen bestand (Abb. 4):

A1 bestand aus einem sechsgliedrigen Ring (genauer einem Sechseck) aus Kohlenstoffatomen mit einer Doppelbindung im Ring, drei Sauerstoff-Gruppen, zwei Methyl-Gruppen und einer verzweigten Kette;
A2 bestand aus einer Kette mit sechs Kohlenstoffatomen, Doppelbindungen und einer sogenannten Ketogruppe (sog. Sorbyl-Rest);
A3 bestand aus einem Fragment mit vier Kohlenstoff-Atomen, ganz ähnlich der bekannten Fumarsäure, die häufiger von Schimmelpilzen produziert wird und auch als Fruchtsäure in Obst vorkommt.

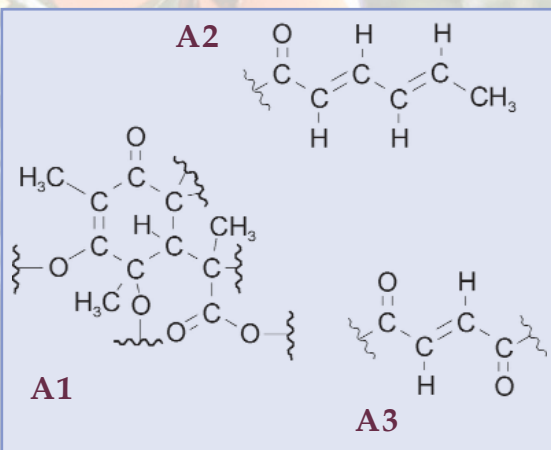


Abb. 4: Teilstrukturen der neuen Substanz hinter Peak A

WIE ABER HÄNGEN DIESE FRAGMENTE ZUSAMMEN?

Weitergehende NMR-Untersuchungen, darunter die so genannte HMBC-Methode, die in der Lage ist, auch etwas weiter entfernte Nachbarschaften der Atome zu erkunden, gaben Auskunft darüber, an welchen Stellen der 6-Ring-Struktur (A1) die beiden Seiten-

strukturen (A2 und A3) verbunden waren, und führten so zu der Gesamtstruktur A4 bzw. in einer etwas übersichtlicheren Schreibweise zu A4' (Abb. 5), wobei nun jede Ecke des Sechsecks, jede Zacke in der Zickzack-Kette, ein C-Atom bedeutet.

ABER WAR DIES NUN DENN DIE STRUKTUR DES NATURSTOFFS?

Wohl noch nicht ganz, denn nun kam nochmal die Massenspektrometrie zum Zuge, die besagte, dass die tatsächliche Struktur des neuen Naturstoffs um 18 Masseneinheiten leichter sein musste als die postulierte Struktur A4. 18 ist genau die Masse eines Moleküls Wasser. Also musste der tatsächliche Naturstoff um ein H₂O-Molekül ärmer sein, indem dort stattdessen ein zusätzlicher 5-Ring mit einem eingebauten Sauerstoff (O), ein sogenannter Lacton-Ring, vorlag (Abb. 5, A5).

Eine offensichtlich ganz neue Struktur, die damit auch einen neuen Namen verdiente. Aufgrund des Vorliegens einer Sorbyl-Seitenkette, der Ähnlichkeit mit dem Naturstoff Sorbicillin (ebenfalls aus Pilzen gewonnen) und des Vorhandenseins eines Lacton-Rings nannte man die Substanz hinter Peak A nun Sorbicillacton A. Aber ist die Struktur A5 nun wirklich bereits vollständig?

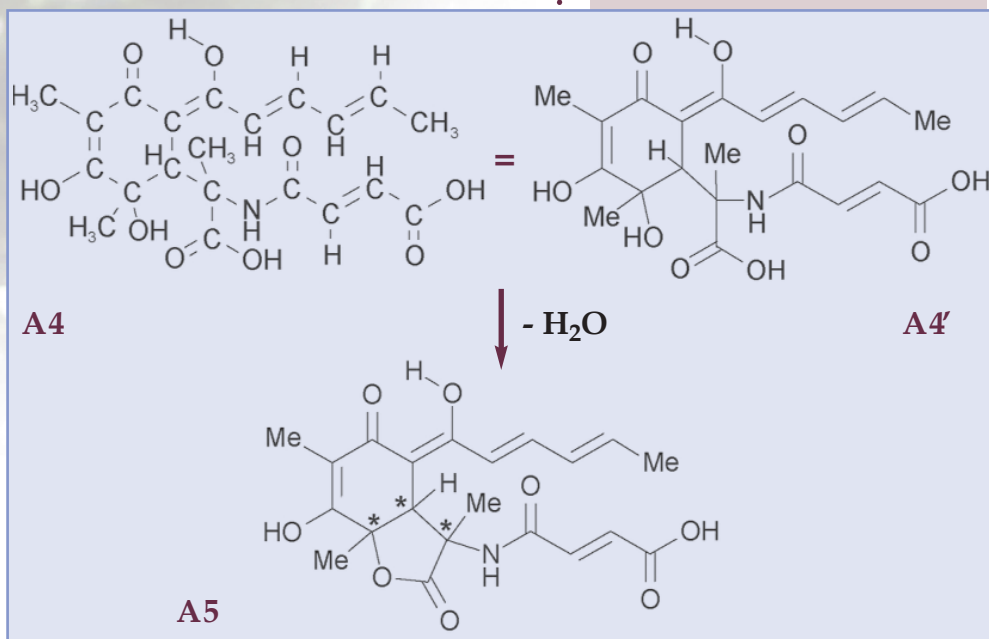


600 MHz-NMR zur Messung der Substanz-Spektren

NMR
 engl.= Nuclear Magnetic Resonance

NMR-Spektroskopie
 Wichtigste Methode zur Strukturauflösung von organischen Molekülen. Sie nutzt die magnetischen Eigenschaften von bestimmten Atomkernen (siehe auch Glossar, S. 107).

Abb. 5: Darstellung der berechneten noch flachen Struktur des neuen Wirkstoffs Sorbicillacton A





hinten: der Rohextrakt aus dem Pilz, vorne: verschiedene Reinheitsstufen, die während des Reinigungsprozesses aus dem Rohextrakt entstehen.

Chirale Substanz

Substanz, bei der es zwei in ihrer räumlichen Struktur unterschiedliche Varianten (Bild und Spiegelbild) gibt, welche nicht identisch sind.

Wohl kaum, denn das Molekül kann gar nicht so flach sein wie in der Abbildung 5 dargestellt. Insbesondere die drei mit einem * gekennzeichneten Kohlenstoffatome haben ihre vier Bindungspartner in vier Raumrichtungen

angeordnet, die denen eines Tetraeders entsprechen. Daraus ergibt sich die Frage: in welche Richtungen zeigen die beiden jeweils am 6-5-Ringsystem hängenden Methylgruppen (Me) und der Wasserstoff (H)? Nach oben oder nach unten? Oder in der Sprache des Chemikers formuliert:

WELCHES IST NUN DIE STEREOSTRUKTUR VON SORBICILLACTON A?

Auch hierauf gibt die NMR-Spektroskopie eine erste Antwort: man kann nämlich gleich im Anschluß, also immer noch ohne die Substanz in Reinform isoliert zu haben, erkennen, dass die drei bezeichneten Atome bzw. Atom-Gruppen eine räumliche Wechselwirkung zeigen, d.h. miteinander kommunizie-

ren (Abb. 6 durch zweiseitige Pfeile dargestellt), was sich nur dadurch erklären lässt, dass diese auf derselben Seite des Ringsystems stehen. Aber stehen sie nun alle drei jeweils oberhalb (A6) oder unterhalb (Spiegel-A6) der Papierebene?

Bild oder Spiegelbild - wie ist die Struktur genau?

Ist das denn wichtig? Beide Realisierungsmöglichkeiten, „alle drei oben“ oder „alle drei unten“, würden sich wie Bild und Spiegelbild zueinander verhalten, beide hätten völlig gleiche Abmessungen, völlig gleiche Winkel und Abstände zwischen den Atomen. Also ein akademischer „Streit um des Kaisers Bart“? Keineswegs, denn „Bild oder Spiegelbild“ macht bei Wirkstoffen oft einen riesengroßen Unterschied. Man denke nur an das schreckliche Beispiel des Contergans (nur eine Form zeigt die fruchtschädigenden Eigenschaften) oder an viel harmlosere Beispiele von Wirkstoffen wie Carvon, bei denen die eine Variante nach Kümmel riecht, das Spiegelbild (Enantiomer) hingegen nach Minze. Aber woher weiß man bei unserem Pilz-Produkt, ob „Bild oder Spiegelbild“? Hierbei hilft die sogenannte Circular dichroismus-Spektroskopie (CD-Spektroskopie). Sie misst die Wechselwirkung einer *chiralen Substanz* mit polarisiertem Licht. Diesem gegenüber verhalten sich nämlich Bild und Spiegelbild völlig verschieden (so wie sich die linke Hand völlig verschieden gegenüber einem linken und einem rechten Handschuh verhält). Bild und Spiegelbild bei Molekülen liefern spiegelbildliche CD-Spektren. Wie kann ich nun diese Spektren interpretieren, oder besser:

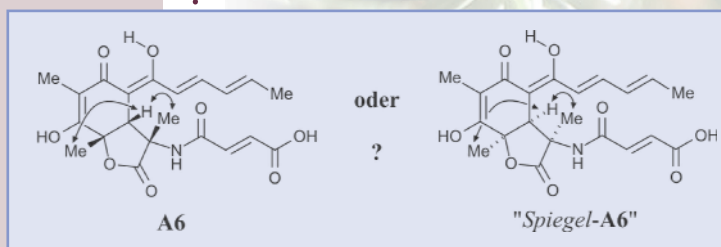


Abb. 6: Darstellung der chiralen Formen von Sorbicillacton A

PERSPEKTIVEN - ODER: GEHT'S EIN BISSCHEN SCHNELLER?

Gäbe es eine Zeitmaschine, so dass einem Naturstoff-Chemiker der sechziger Jahre und einem Naturstoff-Chemiker der heutigen Zeit im Rahmen eines Wettbewerbs dieselbe Substanz zur Strukturaufklärung vorgelegt werden könnte, so wäre dies ein unfairer Vergleich. Der Chemiker der sechziger Jahre hätte nicht den Hauch einer Chance dieses Problem schneller zu lösen als sein Kollege aus der Gegenwart. Dies liegt ganz und gar nicht daran, dass er ein schlechterer Wissenschaftler gewesen wäre, sondern daran, dass die oben erwähnten modernen analytischen und spektroskopischen Methoden noch gar nicht existierten oder erst in den Kinderschuhen steckten. Die Strukturaufklärung nahm damals das Vielfache der heute dafür notwendigen Zeit in Anspruch. Daraus lässt sich die Frage ableiten, wie lange die Strukturaufklärung eines Naturstoffes in vierzig Jahren dauern wird. Wird dies in Sekunden, vielleicht voll automatisiert von einem Computer durchführbar sein? Ist der Naturstoff-Analytiker der Zukunft womöglich nur noch ein Datenverwalter?

„WHO IS WHO“?

Dabei helfen Methoden der theoretischen Chemie. Man kann nämlich mit Hilfe komplizierter Rechenverfahren genau vorhersagen, wie bei einer gegebenen Struktur (oder dem entsprechenden Spiegelbild) das CD-Spektrum aussehen müsste, und vergleicht dann diese gerechneten Spektren mit dem experimentell Gemessenen. So lässt sich die 3D-Struktur genau zuordnen. Im vorliegenden Fall fand man auf diese Weise heraus, ohne bisher die Substanz isoliert zu haben, dass die drei genannten Gruppen (Me, H, Me) alle auf der Oberseite des Moleküls sitzen. Somit zeigt A6 die genaue Struktur des Naturstoff Sorbicillacton A. (Abb. 7)

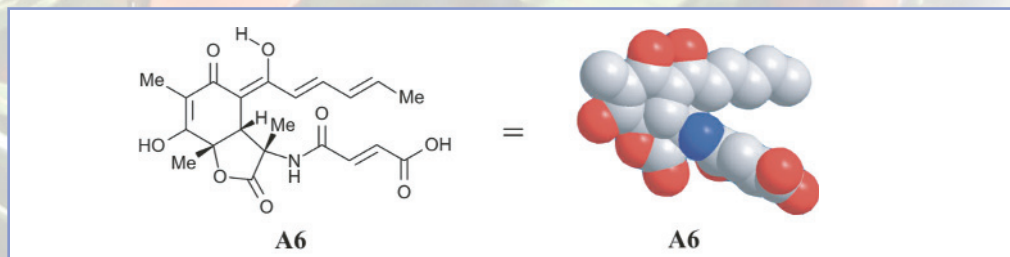
UND WIE KANN ES WEITER GEHEN?
IST DAMIT DIE GESCHICHTE ZU ENDE?

Keineswegs! Denn spätestens jetzt ist klar: das „Sorbi“ ist eine aufregende neue Substanz, sogar der erste Vertreter einer neuen Substanz-Klasse, und den möchte man dann natürlich wirklich gerne auch in Reinform isolieren.

EINE NEUARTIGE STRUKTUR – ABER HAT SIE
AUCH DAS ZEUG FÜR EIN NEUES MEDIKAMENT
ODER EIN PFLANZENSCHUTZMITTEL?

Um das herauszufinden brauchte man die Substanz schon „konkret auf der Hand“, und so wurde sie zunächst in kleinem Maßstab (ca. 5 mg) isoliert und getestet.

Abb. 7:
Darstellung der tatsächlichen Struktur von Sorbicillacton A



Der FCPC-Rotor ermöglicht die flüssig-chromatographische Vorreinigung großer Mengen Rohextraktes.



Dies ist ganz sicher nur eine Fiktion. Gewiss wird die Güte und Menge der spektroskopischen Daten zunehmen. Die analytischen Geräte werden zukünftig immer schneller und sensitiver sein und qualitativ hochwertigere Daten liefern. Sollte es gelingen, umfangreiche spektroskopische Datenbanken zu generieren und diese den Naturstoff-Forschern aus Industrie und Forschung zur Verfügung zu stellen, so werden Datenbanksuchen einen immer höheren Stellenwert einnehmen. Per Mausclick werden Substanzen in Sekundenschnelle identifiziert sein. Dies bedeutet also, dass die Schnellerkennung von bereits bekannten Substanzen und die Ermittlung ihrer Strukturen eine Routine darstellen wird.

PERSPEKTIVEN - ODER: GEHT'S EIN BISSCHEN SCHNELLER?

Aber wie verhält es sich mit neuen, bislang unbekannt Substanzen, von denen keine Referenzdaten existieren? Wird auch deren Strukturaufklärung ein Routinefall? Die Weiterentwicklung von Software zur Auswertung spektroskopischer Daten könnte dies doch ermöglichen? Sicherlich werden zukünftig auch derartige wichtige Werkzeuge zur Datenverarbeitung entwickelt, die dem Chemiker viel Arbeit abnehmen können. Der Chemiker wird aber niemals ersetzt werden können, da die Strukturaufklärung komplexer Substanzen immer wieder Überraschungen parat hält, auf die eine Software nicht vorbereitet werden kann. Ferner wird für die Strukturaufklärung viel naturstoffchemisches Verständnis benötigt, denn es lassen sich *in silico* (= per Computer) viele theoretische Strukturen erstellen, die aber aus chemisch-biologischer Sicht keinen Sinn machen.

Zur Effizienzsteigerung bei der Strukturaufklärung wird die Weiterentwicklung von gekoppelten Techniken maßgeblich beitragen. Der Erhalt aller notwendigen spektroskopischen In-

Naturstoff-Analytik

Eine zentrale Aufgabe der Naturstoff-Chemie ist die Untersuchung der Zusammensetzung von Extrakten sowie, im Falle neuer Naturstoffe, die Aufklärung ihrer dreidimensionalen Struktur. Prinzipiell kann hierfür das gesamte Arsenal analytischer Verfahren der Organischen Chemie eingesetzt werden. Allerdings zeichnen sich Naturstoff-Extrakte oftmals durch eine hohe Komplexität aus, die eine gute Analytik in ihrer Gesamtheit erfassen können muss und die den Einsatz verschiedener leistungsfähiger chromatographischer und spektroskopischer Methoden erforderlich macht. Eine große Herausforderung besteht darin, aus den bis zu mehreren hundert Komponenten enthaltenen Proben neue Substanzen - möglichst mit biologischer Aktivität - schnell und effizient zu identifizieren und zu isolieren, ohne reihenweise bereits bekannte Substanzen zu reisolieren (Dereplikation). Daher setzt man - anstelle einer zeitaufwändigen Isolierung von reinen Komponenten - zunehmend auf die Strukturaufklärung direkt aus Extrakten heraus, durch Kombination von chromatographischen und online gekoppelten Analysemethoden (UV, MS, NMR, CD).



Ca. 10g der reinen Substanz Sorbicillacton A

Dabei ergab sich eine sehr gute Aktivität sowohl gegen Leukämiezellen, als auch gegen den AIDS-Erreger HIV, während sie zugleich fast nicht giftig gegen gesunde Körperzellen war. Also ein wirklich viel versprechender neuer Wirkstoff mit einer ganz beispiellosen Struktur und aussichtsreichen Antitumor-Aktivitäten.

WIE ABER KOMMT MAN AN RICHTIG VIEL SUBSTANZ HERAN?

Wie es die Natur macht, wie also die Zellen des Pilzes das „Sorbi“ synthetisieren, weiß man auch schon in groben Zügen. Jedenfalls kennt man die Grundchemikalien, die der Pilz verwendet: 6 Moleküle des Naturstoffs

Essigsäure, 2 Moleküle der Aminosäure Methionin, 1 Molekül der Aminosäure Alanin und 1 Molekül Fumarsäure. In dem Pilz werden diese „simplen“ Bausteine durch mehrere Enzyme in dem Mikroorganismus miteinander zu der viel komplexeren Struktur des Sorbicillactons A verknüpft.

Für die Produktion im Labor wurden nun zunächst die Wachstumsbedingungen des Schwampilzes optimiert. Dazu untersuchte man, bei welcher Nährlösung, bei welcher Kultivierungsdauer etc. der Pilz möglichst viel Sorbicillacton A produziert. Und unter den so optimierten Bedingungen begann man nun, den Pilz in großem Maßstab zu kultivieren, kontinuierlich zu ernten, das Pilzgeflecht (Mycel) zu trocknen, zu pulverisieren, zu extrahieren und danach wieder an einer chromatographischen Säule, jetzt aber in großem Maßstab (sechs Meter lang) aufzutrennen, um so für weitergehende präklinische Untersuchungen schon einmal 50g bis 100g bereit zu stellen. Diese Untersuchungen stehen noch aus, aber man darf gespannt sein, wie es weitergehen wird mit Sorbicillacton A.

.....
Gerhard Bringmann und Dirk Wunderlich

formationen, also eines kompletten Datensatzes, mit einer einzigen HPLC-Trennung ist eine nicht allzu fern liegende Vision – ein „Total Organic Analysis Device“.

Zunehmend wird man sich auch des Methodenarsenals der anderen Fachgebiete, so zum Beispiel der Proteomics bedienen. Speziell dafür entwickelte Analyseverfahren lassen sich auf niedermolekulare Naturstoffe übertragen, um auch Kleinstmengen von Substanzen untersuchen zu können.

Ein interessanter Aspekt ist die Weiterentwicklung mikroskopischer Methoden, wie etwa der Atomic Force Microscopy. Beim Erreichen atomarer Auflösung ließen sich Moleküle - aufgetragen auf einer Oberfläche - direkt abbilden, man erhielte praktisch das Foto einer Substanz.

Weiterführende Literatur

Bringmann G, Lang G, Gulder T, Tsuruta H, Mühlbacher J, Maksimenka K, Steffens S, Schaumann K, Stohr R, Wiese J, Imhoff J, Perovic-Ottstadt S, Boreiko O, Müller WEG: The first sorbicillinoid alkaloids, the antileukemic sorbicillactones A and B, from a sponge-derived *Penicillium chrysogenum* strain (2005), *Tetrahedron* **61**(30), 7252-7265

Bringmann G, Lang G, Mühlbacher J, Schaumann K, Steffens S, Rytik PG, Hentschel U, Morschhäuser J, Müller WEG: Sorbicillactone A: a structurally unprecedented bioactive novel-type alkaloid from a sponge-derived fungus. In: *Sponges (Porifers)* (2003), Müller WEG (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin, pp. 231-253

Bringmann G, Lang G: Novel marine natural products. Part 3. Full absolute stereostructures of natural products directly from crude extracts: the HPLC-MS/MS-NMR-CD „triad“. In: *Sponges (Porifers)* (2003), Müller WEG (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin, pp. 89-116

Internetlinks

Homepage Prof. Bringmann:
www-organik.chemie.uni-wuerzburg.de/ak_bring/index.html

Kompetenz-Zentrum BIOTECmarin
www.biotecmarin.de

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)
www.bmbf.de/press/1157.php

Bruker Homepage
www.bdal.de



LC-CD zur Aufnahme von CD-Spektren von Verbindungen. Wird in Kombination mit computerchemischen Methoden zur Aufklärung der Absolutkonfiguration von chiralen Molekülen verwendet.