

Nr. 57/2020

Magdeburg, 12.10.2020

## MOLEKÜLE NACH MASS

Chemiker optimieren künstliche Herstellung krebshemmender Naturstoffe

Chemikern der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg ist es gelungen, mit einem hocheffektiven Verfahren den in der Natur vorkommenden Wirkstoff Disorazol nachzubauen. Das von – überall vorkommenden – sogenannten Myxobakterien produzierte Disorazol hemmt nachgewiesenermaßen erfolgreich die Teilung menschlicher und tierischer Zellen. Es ist aber in der Krebstherapie nicht einsetzbar, da es zu aktiv und unselektiv agiert, wodurch auch gesunde Zellen den Zelltod erleiden.

Die dem Chemikerteam Prof. Dieter Schinzer, Dr. Oliver Spieß und Luca Lizzadro gelungene künstliche Herstellung von Disorazol kann als Grundlage dienen, den Wirkmechanismus des Moleküls künftig so zu modulieren, dass er zielgerichtet Tumorzellen angreift und damit als Entwicklungskandidat in der Krebstherapie geprüft werden kann. Die Herausforderung bei der Modulierung besteht darin, das Molekül so zu verändern, dass es zunächst an ein bestimmtes Protein andockt, einen Antikörper, und damit zielgerichtet zum Tumor geführt werden kann. Anschließend wird der Wirkstoff freigesetzt und hemmt dann selektiv die Teilung kranker Tumorzellen. Der Zelltod, die sogenannte Apoptose, kann dann künftig nur dort ablaufen, wo er angestrebt wird.

In der Chemie bezeichnet der Begriff Synthese den Vorgang, bei dem aus einzelnen Bausteinen eine neue Verbindung bzw. aus einfach gebauten Verbindungen ein komplexer neuer Stoff entsteht. Im Gegensatz zu einer Mischung können aus einer synthetisierten Verbindung die Ausgangsstoffe nicht wiedergewonnen werden.

Den Wissenschaftlern vom Lehrstuhl für Organische Chemie gelang es, innerhalb von weniger als 24 Monaten das Disorazol-Molekül synthetisch herzustellen. „*Wir sind*

1/3

*nicht die ersten, denen das gelungen ist, schon in früheren Versuchen konnte Disorazol synthetisiert werden“, so Luca Lizzadro, der das Verfahren maßgeblich im Rahmen seiner Doktorarbeit entwickelt hat. „Aber der Prozess war immer langwierig und komplex und die Ausbeute gering. Mit unserem Verfahren wurde der Synthese-Ansatz optimiert. Das macht eine hocheffiziente Herstellung mit einer großen Gesamtausbeute möglich“, ergänzt sein Doktorvater, Prof. Dr. Dieter Schinzer.*

Der neue Syntheseansatz der Magdeburger Wissenschaftler war, durch robuste aufeinanderfolgende Reaktionen die einzelnen Molekülbausteine Schritt für Schritt aufzubauen und anschließend durch effiziente Verfahren zu einem Gesamtgerüst, einem Gesamtmolekül zu kuppeln. *„Man versucht zuerst, durch eine theoretische Analyse das Zielmolekül in einfache Bausteine zu zerlegen“,* erklärt der Chemiker Dieter Schinzer, die Vorgehensweise bei der Synthese. *„Das führt dann bis an den Punkt, an dem es um sehr simple Substanzen geht, die man oftmals sogar kaufen kann.“* Die eigentliche Herausforderung bestehe im zweiten Schritt allerdings darin, die Synthese, also den umgekehrten Weg von chemischen Reaktionen von den einzelnen Bausteinen hin zum Zielmolekül, dann wirklich im Labor durchzuführen. *„Da die Bausteine immer komplexer werden, klappt es häufig nicht mehr mit theoretischen Vorhersagen, dann wird es kompliziert, da bestimmte Umwandlungen und Reaktionen von Molekülbausteinen, die man sich ausgedacht hat und die vielleicht auch in der Literatur beschrieben sind, einfach nicht funktionieren, da andere Teile im Molekül zerstört werden. Man braucht dann einen langen Atem.“* Alternativstrategien werden dann solange entwickelt, bis man endlich versteht, was im Einzelnen passiert.

Die bislang veröffentlichten drei anderen Synthesewege konnten nur sehr geringe Mengen des Naturstoffs erzeugen, so Schinzer, und eigneten sich daher wenig für eine breit angelegte biologische Testung dieser hoch aktiven Substanz und deren synthetischer Derivate.

Die Wissenschaftler haben die Synthese von Disorazol bereits beim Europäischen Patentamt angemeldet.

**Foto:** Jana Dünnhaupt

**Bildunterschrift:** Prof. Dr. Schinzer, Luca Lizzadro und Dr. Oliver Spieß mit dem Modell des Disorazol-Moleküls

*Kontakt für die Medien: Prof. Dr. rer. nat. Dieter Schinzer, Institut für Chemie der Fakultät für Verfahrens- und Systemtechnik, Tel.: +49 0391 67-58673, E-Mail: dieter.schinzer@ovgu.de*